

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-508391

(P2019-508391A)

(43) 公表日 平成31年3月28日 (2019.3.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 519/00 (2006.01)	C07D 519/00 311	4C072
A61K 31/551 (2006.01)	C07D 519/00 CSP	4C076
A61P 35/00 (2006.01)	A61K 31/551 ZNA	4C086
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/00	4H045
A61P 37/06 (2006.01)	A61P 35/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 126 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-538812 (P2018-538812)
 (86) (22) 出願日 平成29年1月26日 (2017.1.26)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年8月15日 (2018.8.15)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2017/051600
 (87) 国際公開番号 W02017/129652
 (87) 国際公開日 平成29年8月3日 (2017.8.3)
 (31) 優先権主張番号 1601431.8
 (32) 優先日 平成28年1月26日 (2016.1.26)
 (33) 優先権主張国 英国 (GB)

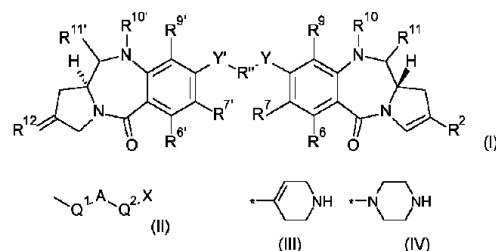
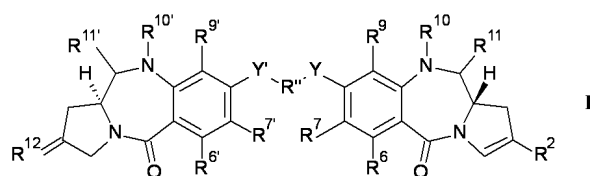
(71) 出願人 508098350
 メドイミュン・リミテッド
 Medimmune Limited
 英国シービー21・6ジーエイチ、ケンブリッジ、グランタ・パーク、ミルスタイン・ビルディング
 Milstein Building, Granta Park, Cambridge CB21 6GH, England
 (74) 代理人 110000523
 アクシス国際特許業務法人

最終頁に続く

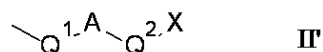
(54) 【発明の名称】 ピロロベンゾジアゼピン類

(57) 【要約】

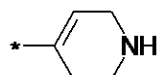
式 I による化合物:



式中:

R²は、式 I I' :

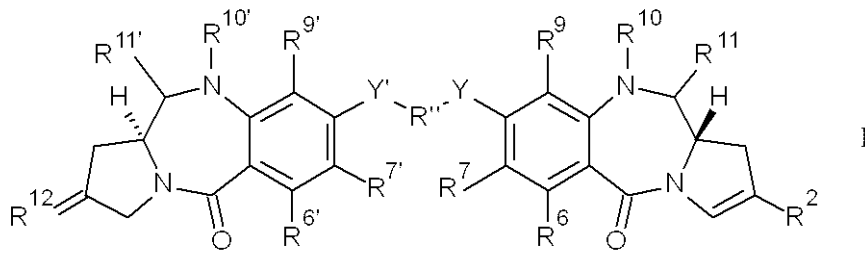
のものであり、ここで、Aは、C₅₋₇アリール基であり、
 Xは: OH、SH、CO₂H、COH、N=C=O、
 NHNH₂、CONHNH₂、



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

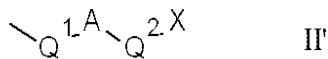
式 I :



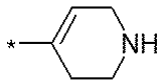
10

による化合物であって、

式中：

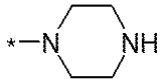
 R^2 は、式 I I' :

のものであり、ここで、Aは、 C_{5-7} アリール基であり、Xは： OH 、 SH 、 CO_2H 、 COH 、 $N=C=O$ 、 $NHNH_2$ 、 $CONHNH_2$ 、



20

、



、及び

NHR^N ；からなる群より選択され、ここで R^N は、H及び C_{1-4} アルキルから選択され、また：

(i) Q^1 が、単結合であり、 Q^2 が、単結合及び $-Z-(CH_2)_n-$ から選択され、ここでZは、単結合、O、S及びNHから選択され、nは1～3ある；又は

30

(i i) Q^1 が、 $-CH=CH-$ であり、 Q^2 が、単結合である；のいずれかであり
 R^{12} は： CH_2 、 CHR^{D1} 及び $CR^{D1}R^{D2}$ からなる群より選択され、ここで R^{D1} 及び R^{D2} は、R、 CO_2R 、 COR 、 CHO 、 CO_2H 、及びハロから独立して選択され；
 R^6 及び R^9 は： H 、R、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 NRR' 、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロからなる群より独立して選択され；

R^7 は： H 、R、 OH 、 OR 、 SH 、 SR 、 NH_2 、 NHR 、 $NHRR'$ 、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロからなる群より選択され；

ここでR及び R' は、任意に置換された C_{1-12} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル及び C_{5-20} アリール基から独立して選択され；

(a) R^{10} が、Hであり、 R^{11} が、 OH 、 OR^A であり、ここで、 R^A は、 C_{1-4} アルキルである；

40

(b) R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素-炭素二重結合を形成している；又は

(c) R^{10} が、Hであり、 R^{11} が、 SO_zM であり、ここでzは、2若しくは3であり、Mは、一価の医薬的に許容され得るカチオンである；

のいずれかであり

R'' は、 C_{3-12} アルキレン基であり、その鎖は、1つ若しくは複数のヘテロ原子、及び／又は芳香族環によって任意に割り込まれていてよく；

Y及び Y' は、O、S、及びNHからなる群より独立して選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ は、それぞれ、 R^6 、 R^7 及び R^9 と同じ基から選択され、 $R^{10'}$ 及び

50

$R^{11'}$ は、 R^{10} 及び R^{11} と同じであり、 R^{11} 及び $R^{11'}$ が SO_zM であるとき、 M は、二価の医薬的に許容され得るカチオンを表してよい；
前記化合物。

【請求項 2】

Y 及び Y' が O である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R'' が、非置換の C_{3-7} アルキレンである、請求項 1 又は請求項 2 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 4】

R'' が、非置換の C_3 又は C_5 アルキレンである、請求項 4 に記載の化合物。

10

【請求項 5】

R^6 及び R^9 が H である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R^7 が、 C_{1-4} アルキルオキシ及びベンジルオキシから選択される、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^7 が、メトキシである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R^2 が、フェニルである、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

20

X が、 NHR^N である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R^N が、 H である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

Q^1 及び Q^2 は、両方が単結合である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Q^1 が、 $-CH=CH-$ であり、 Q^2 が、単結合である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R^{12} が、 $=CH_2$ である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

30

【請求項 14】

R^{12} が、 $=CH-R^{D1}$ である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^{D1} が、選択された C_{1-3} アルキルである、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{10} 及び R^{11} は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素－炭素二重結合を形成している、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

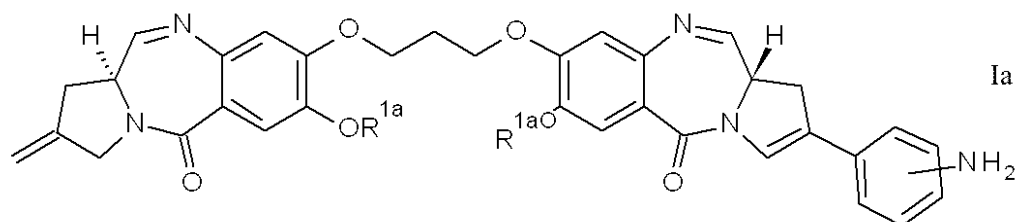
【請求項 17】

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 及び Y' は、それぞれ R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び Y と同じである、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

40

【請求項 18】

式 Ia：



のものであり、ここで R^{1a} は、 Me 及び Ph から選択され、前記アミノ基は、前記フェニ

50

ル基のメタ位又はパラ位のいずれかにある、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 19】

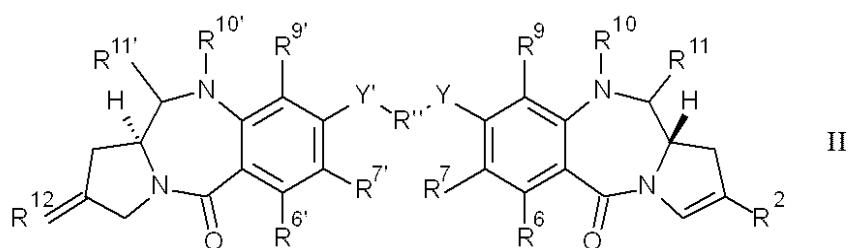
増殖性疾患を処置するための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 20】

増殖性疾患の処置において使用するための、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 21】

式 I I :



10

の化合物であって、

式中、 R^2 、 R^{12} 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 Y 、 R'' 、 Y' 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 及び $R^{9'}$ が、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に定義されている通りであり、また：

20

(a) R^{10} が、カルバメート窒素保護基であり、 R^{11} が、 $O-Prot^0$ であり、ここで、 $Prot^0$ は、酸素保護基である；又は

(b) R^{10} が、ヘミアミナル窒素保護基であり、 R^{11} が、オキシ基である；

のいずれかである、前記化合物。

【請求項 22】

R^{10} が、 $Teoc$ 、 $Fmoc$ 及び $Troc$ から選択されるカルバメート窒素保護基である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 23】

R^{11} が、 $O-Prot^0$ であり、 $Prot^0$ が、 TBS 又は THP のいずれかである、請求項 21 又は請求項 22 に記載の化合物。

30

【請求項 24】

R^{10} が、 MOM 、 BOM 及び SEM から選択されるヘミアミナル窒素保護基である、請求項 21 に記載の化合物。

【請求項 25】

式 I I I :

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

のコンジュゲートであって、式中、 L は、リガンド単位であり、 LU は、リンカー単位であり、 D は、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の PBD 二量体である薬物単位であり、ここで LU は、 R^2 の X 置換基を介して D に接続されており、 p は、1 ～ 20 の整数である、前記コンジュゲート。

40

【請求項 26】

前記リンカー単位 (LU) が、式 I I I a 又は I I I b :

$-A^1_a-L^1_s-L^2_y-$ (I I I a)

式中：

$-A^1-$ は、ストレッチャー単位であり、

a は、1 又は 2 であり、

L^1- は、特異性単位であり、

s は、0 ～ 12 の範囲の整数であり、

$-L^2-$ は、スペーサー単位であり、

y は、0、1 又は 2 であり、

50

p は、1 ～ 20 である；又は

$$\begin{array}{c} L^1_s \\ | \\ L - (A^1_a - L^2_y - D)_p \end{array} \quad (\text{IIIb})$$

式中：

－ A¹－ は、ストレッチャー単位（L²）に連結しているストレッチャー単位であり、

a は、1 又は 2 であり、

L¹－ は、ストレッチャー単位（L²）に連結している特異性単位であり、

10

s は、1 ～ 12 の範囲の整数であり、

－ L²－ は、スペーサー単位であり、

y は、1 又は 2 であり、

p は、1 ～ 20 である；

を有する、請求項 25 に記載のコンジュゲート。

【請求項 27】

前記コンジュゲートが、式（III a-1）：

$$L - (A^1 - L^1 - D)_p \quad (\text{III a-1})$$

のものである、請求項 26 に記載のコンジュゲート。

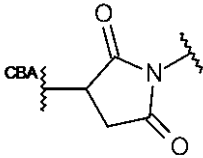
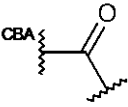
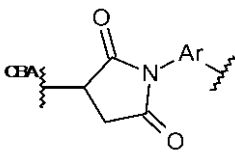
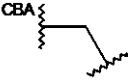
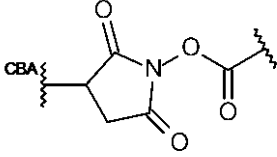
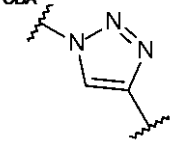
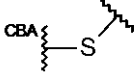
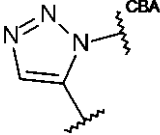
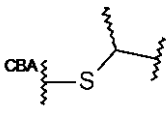
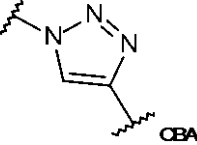
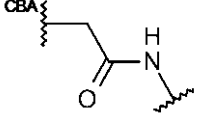
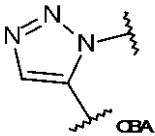
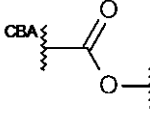
【請求項 28】

20

A¹ が、式：

$$- L^A - A^2 -$$

のものであり、式中、L^Aは：

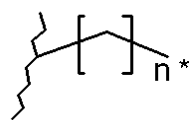
(L ^{A1-1})		(L ^{A6})	
(L ^{A1-2})		(L ^{A7})	
(L ^{A2})		(L ^{A8-1})	
(L ^{A3-1})		(L ^{A8-2})	
(L ^{A3-2})		(L ^{A9-1})	
(L ^{A4})		(L ^{A9-2})	
(L ^{A5})			

10

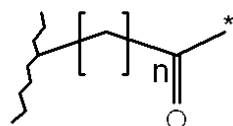
20

30

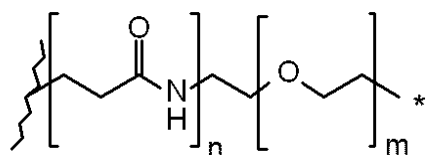
から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーレン基を表し、A²は：



ここで、nは、0～6である；

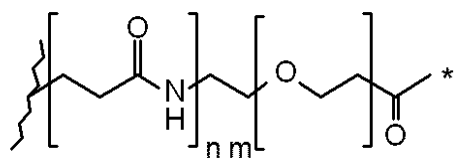


ここで、nは、0～6である；



ここで、nは、0又は1であり、mは、0～30である；

40

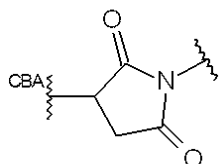


ここで、 n は、0又は1であり、 m は、0～30である；
から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 L^A への結合点を示す、請求項26又は請求項27のいずれかに記載のコンジュゲート。

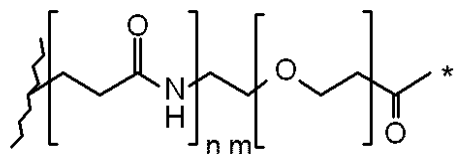
【請求項29】

L^A が (L^{A1-1}) :

10



であり、 A^2 が



20

であり、ここで、 n は、1であり、 m は、0～8である、請求項28に記載のコンジュゲート。

【請求項30】

m が8である、請求項29に記載のコンジュゲート。

【請求項31】

L^1 が、アミノ酸配列を含む、請求項26～29のいずれかに記載のコンジュゲート。

【請求項32】

L^1 が、ジペプチドである、請求項31に記載のコンジュゲート。

【請求項33】

30

L^1 が：バリンーアラニン、バリンーシトルリン及びフェニルアラニンーリシンからなる群より選択される、請求項32に記載のコンジュゲート。

【請求項34】

増殖性疾患を処置するための医薬品の製造における、請求項25～33のいずれか一項に記載のコンジュゲートの使用。

【請求項35】

増殖性疾患の処置において使用するための、請求項25～33のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項36】

式IV:

40

DLU-D (IV)

の薬物リンカーであって、式中、DLUは、薬物リンカー単位であり、

Dは、請求項1～18のいずれか一項に記載のPBD二量体である薬物単位であり、ここでDLUは、 R^2 のX置換基を介してDに接続されている；

前記薬物リンカー。

【請求項37】

DLUが、式:

$G^1-L^1-L^2-*$

のものであり、

ここで、アスタリスクは、Dへの結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成す

50

るストレッチャー単位であり、 L^1 は、特異性単位であり、 L^2 は、共有結合又は自己犠牲基のいずれかであるスペーサー単位である、請求項 36 に記載の薬物リンカー。

【請求項 38】

D L U が、式：

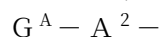


のものであり、

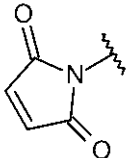
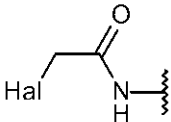
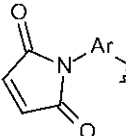
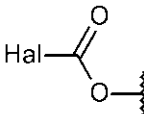
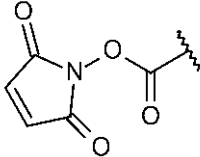
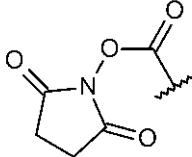
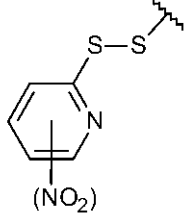
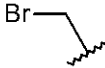
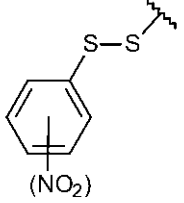
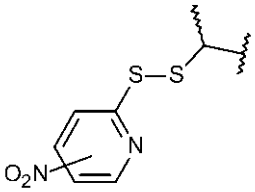
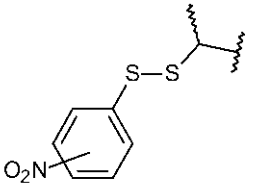
ここで、アスタリスクは、D への結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成する修飾されたストレッチャー単位であり、 L^1 は、特異性単位である、請求項 36 に記載の薬物リンカー。

【請求項 39】

G^1 が、式：



のものであり、 G^A は：

(G ^{A1-1})		(G ^{A4})	 Hal=I、Br、Cl
(G ^{A1-2})		(G ^{A5})	
(G ^{A2})		(G ^{A6})	
(G ^{A3-1})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A7})	
(G ^{A3-2})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A8})	
(G ^{A3-3})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A9})	
(G ^{A3-4})	 NO ₂ 基は、任意である		

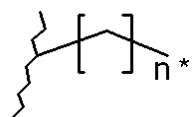
10

20

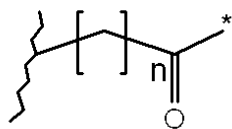
30

40

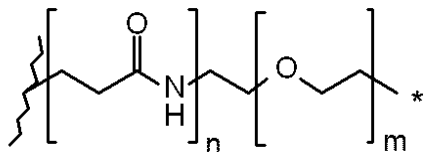
から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーレン基を表し、A²は：



ここで、nは、0～6である；

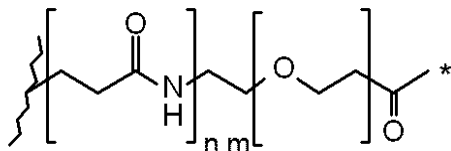


ここで、 n は、 $0 \sim 6$ である；



10

ここで、 n は、 0 又は 1 であり、 m は、 $0 \sim 30$ である；



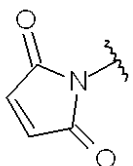
ここで、 n は、 0 又は 1 であり、 m は、 $0 \sim 30$ である；

から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 G^A への結合点を示す、請求項 37 又は請求項 38 のいずれかに記載の薬物リンカー。

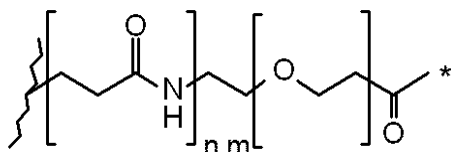
20

【請求項 40】

G^A が (G^{A1-1}) ；



であり、 A^2 が



30

であり、ここで、 n は、 1 であり、 m は、 $0 \sim 8$ である、請求項 39 に記載の薬物リンカー。

【請求項 41】

m が 8 である、請求項 40 に記載の薬物リンカー。

【請求項 42】

L^1 が、アミノ酸配列を含む、請求項 37 ～ 41 のいずれかに記載の薬物リンカー。

【請求項 43】

L^1 が、ジペプチドである、請求項 42 に記載の薬物リンカー。

40

【請求項 44】

L^1 が：バリンーアラニン、バリンーシトルリン及びフェニルアラニンーリシンからなる群より選択される、請求項 43 に記載の薬物リンカー。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ピロロベンゾジアゼピン類 (PBD)、特に、ピロロベンゾジアゼピン二量体であって、一方の単量体単位において C2 位に C2-C3 二重結合及びアリール基、ならびに他方の単量体単位において C2 位にエキソ二重結合を有する上記ピロロベンゾジア

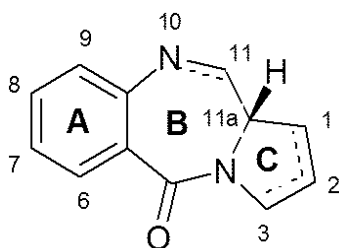
50

ゼピン二量体に関する。

【背景技術】

【0002】

いくつかのピロロベンゾジアゼピン（PBD）類は、DNAの特定の配列を認識し、これに結合する能力を有し、好ましい配列は、PuG Puである。最初のPBD抗腫瘍抗生物質である、アントラマイシンは、1965（Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5793-5795（1965）；Leimgruber, et al., J. Am. Chem. Soc., 87, 5791-5793（1965））において発見された。それ以来、多数の天然に存在するPBD類が報告されており、様々な類似体への10を超える合成経路が開発されている（Thurston, et al., Chem. Rev. 1994, 433-465（1994））。ファミリーメンバーには、アッペイマイシン（Hochlowski, et al., J. Antibiotics, 40, 145-148（1987））、チカマイシン（Konishi, et al., J. Antibiotics, 37, 200-206（1984））、DC-81（日本特許第58-180487号；Thurston, et al., Chem. Brit., 26, 767-772（1990）；Bose, et al., Tetrahedron, 48, 751-758（1992））、マゼトラマイシン（Kumimoto, et al., J. Antibiotics, 33, 665-667（1980））、ネオトラマイシンA及びB（Takeuchi, et al., J. Antibiotics, 29, 93-96（1976））、ポロトラマイシン（Tsunakawa, et al., J. Antibiotics, 41, 1366-1373（1988））、プロトラカルシン（Shimizu, et al., J. Antibiotics, 29, 2492-2503（1982）；Langley and Thurston, J. Org. Chem., 52, 91-97（1987））、シバノマイシン（DC-102）（Hara, et al., J. Antibiotics, 41, 702-704（1988）；Itoh, et al., J. Antibiotics, 41, 1281-1284（1988））、シビロマイシン（Leber, et al., J. Am. Chem. Soc., 110, 2992-2993（1988））及びトママイシン（Arima, et al., J. Antibiotics, 25, 437-444（1972））が含まれる。PBDは一般構造：



のものである。

【0003】

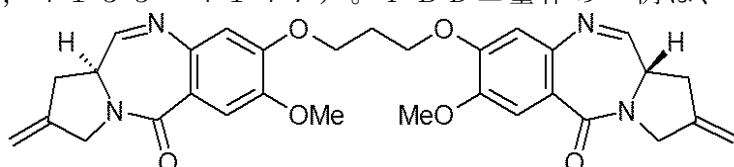
PBDは、その芳香A環及びピロロC環の両方で、置換基の個数、種類、及び位置が異なるとともに、C環の飽和度も異なる。B環では、N10-C11の位置が、イミン（N=C）、カルビノールアミン（NH-CH（OH））、又はカルビノールアミンメチルエーテル（NH-CH（OMe））のいずれかになっており、ここがDNAアルキル化の原因となる求電子中心である。既知の天然産物は全て、キラルC11a位に（S）-立体配置を有し、C環からA環に向かって見たときに、右巻きになっている。このことが、PBDに、B型DNAの副溝とのイソらせん性（isohelicity）に適切な三次元形状を与え、結合部位でのぴったりとした一致をもたらす（Kohn, In Antibiotics III. Springer-Verlag, New York, pp. 3-11（1975）；Hurley and Needham-Vandevanter, Acc. Chem. Res., 19, 230-237（1986））。副溝内に付加体を

形成するその能力により、DNAプロセシングに干渉することができ、それゆえ、抗腫瘍薬として使用することが可能になる。

【0004】

この分子の生物活性は、2つのPBD単位をこれらのC8/C'ーヒドロキシル官能基と一緒に可撓性アルキレンリンカーを介して結合させることによって増強され得ることが以前に開示されている(Bose, D. S., et al., J. Am. Chem. Soc., 114, 4939-4941 (1992); Thurston, D. E., et al., J. Org. Chem., 61, 8141-8147 (1996))。PBD二量体は、配列選択性DNA損傷、例えば、生物活性の主な原因となると考えられている、回帰性の5'-Pu-GATC-Py-3'鎖間架橋を形成すると考えられている(Smellie, M., et al., Biochemistry, 42, 8232-8239 (2003); Martin, C., et al., Biochemistry, 44, 4135-4147)。PBD二量体の一例は、SG2000(SJG-136)：

10

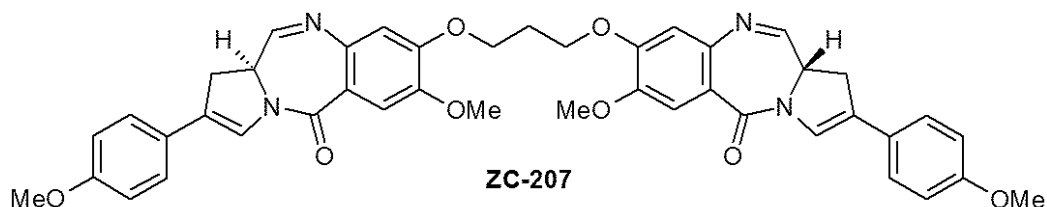


である(Gregson, S., et al., J. Med. Chem., 44, 737-748 (2001); Alley, M. C., et al., Cancer Research, 64, 6700-6706 (2004); Hartley, J. A., et al., Cancer Research, 64, 6693-6699 (2004))。

20

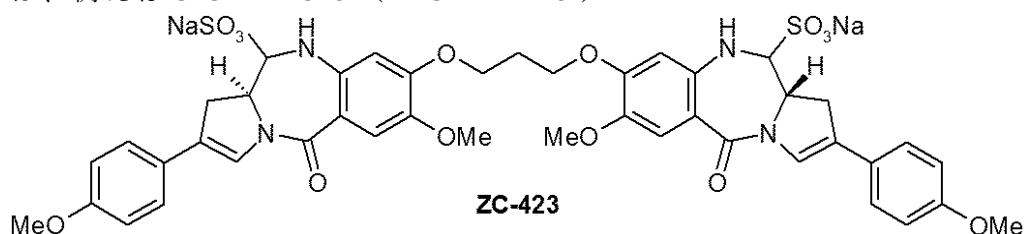
【0005】

C2アリール置換基を有する二量体PBD化合物、例えば、SG2202(ZC-207)は、WO2005/085251：



30

及びWO2006/111759に開示されており、かかるPBD化合物の亜硫酸水素塩は、例えばSG2285(ZC-423)：



40

である。

【0006】

これらの化合物は、非常に有用な細胞毒性剤として示されている(Howard, P. W., et al., Bioorg. Med. Chem. (2009), doi:10.1016/j.bmc.2009.09.012)。

【0007】

これらの非常に強力な化合物がDNAの架橋において作用する方法に起因して、これらの分子は、対称に作製されてきた。このことは、二量体連結を同時に既に形成しているPBD部分を構成することによって、又は既に構成されているPBD部分を二量体連結基と

50

反応させることによってのいずれかによる、直接の合成を提供する。

【0008】

WO2010/043880及びWO2011/130613は、上記と同様の二量体PBD類であって、細胞結合剤、例えば抗体に対するリンカーに結合され得るC2アリール基の1つにおける基に起因して対称でない、当該二量体PBD類を開示している。

【0009】

WO2011/130616は、同様のPBD二量体コンジュゲートであって、細胞結合剤ではなく非芳香族C2置換基に連結しているPBD単量体が、C2及びC3の間の二重結合を有する、上記PBD二量体コンジュゲートを開示している。

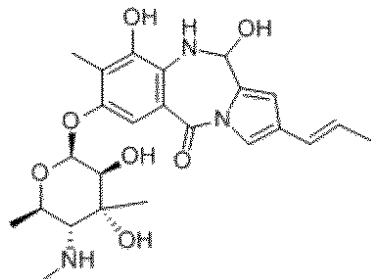
【0010】

WO2013/053873は、PBD二量体コンジュゲートであって、細胞結合剤に連結しているPBD単量体が、C2及びC3の間の二重結合を有し、また、プロペニル基を介して連結されており、細胞結合剤に連結されていないPBD単量体が、C2及びC3の間の二重結合及び芳香族又は非芳香族C2置換基を有している、上記PBD二量体コンジュゲートを開示している。

【発明の概要】

【0011】

細胞結合剤に連結されていないPBD単量体において、C環は、酸化によって完全に芳香族となる（「芳香族化」）傾向がある場合がある。このプロセスは自発的である場合があり、又は芳香族化が合成の間に起こる場合がある。例えば、シビロマイシン：



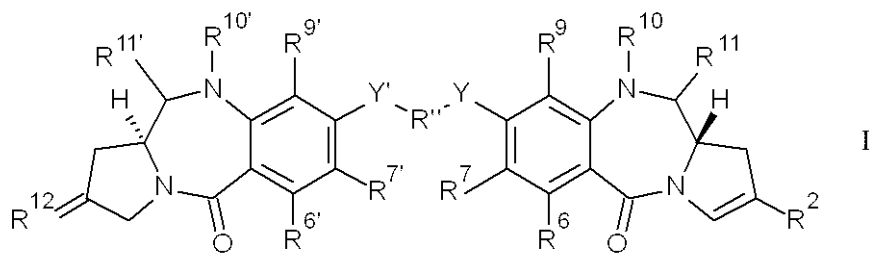
は、芳香族化することが知られており、これにより、PBDの不活性をもたらす。芳香族化は、NMRを使用して（付加芳香族水素の存在を決定することにより）検出され得る。

【0012】

この問題を克服するために、本発明者らは、細胞結合剤に連結されていないC環がエキソ二重結合を有することによって、C2における sp^2 中心を保持する、PBD二量体を合成した。

【0013】

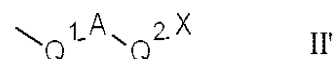
本発明は、式I：



を有する化合物であって、

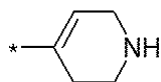
式中：

R^2 は、式II'：

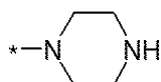


のものであり、ここで、Aは、 C_{5-7} アリール基であり、Xは：OH、SH、 CO_2H 、C

OH、 $\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 NHNH_2 、 CONHNH_2 、



、



、及び NHR^{N} ；からなる群より選択され、ここで R^{N} は、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、また：

(i) Q^1 が、単結合であり、 Q^2 が、単結合及び $-\text{Z}-(\text{CH}_2)_n-$ から選択され、ここで Z は、単結合、O、S 及び NH から選択され、n は 1 ~ 3 である；又は

(i i) Q^1 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 Q^2 が、単結合である；のいずれかであり R^{12} は、 $=\text{CH}_2$ 、 $=\text{CHR}^{\text{D}1}$ 及び $=\text{CR}^{\text{D}1}\text{R}^{\text{D}2}$ から選択され、ここで $\text{R}^{\text{D}1}$ 及び $\text{R}^{\text{D}2}$ は、R、 CO_2R 、COR、CHO、 CO_2H 、及びハロから独立して選択され；

R^6 及び R^9 は、H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 NRR' 、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロから独立して選択され；

R^7 は、H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、 NHR' 、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロから独立して選択され；

ここで R 及び R' は、任意に置換された C_{1-12} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル及び C_{5-20} アリール基から独立して選択され；

(a) R^{10} が、H であり、 R^{11} が、OH、 OR^{A} であり、ここで R^{A} は、 C_{1-4} アルキルである；

(b) R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素-炭素二重結合を形成している；又は

(c) R^{10} が、H であり、 R^{11} が、 SO_zM であり、ここで z は、2 若しくは 3 であり、M は、一価の医薬的に許容され得るカチオンである；

のいずれかであり

R'' は、 C_{3-12} アルキレン基であり、その鎖は、1 つ若しくは複数のヘテロ原子、例えば、O、S、 $\text{NR}^{\text{N}2}$ （ここで $\text{R}^{\text{N}2}$ は、H 若しくは C_{1-4} アルキルである）、及び／又は芳香族環、例えば、ベンゼン若しくはピリジンによって任意に割り込まれていてよく；

Y 及び Y' は、O、S、又は NH から選択され；

$\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^{9'}$ は、それぞれ、 R^6 、 R^7 及び R^9 と同じ基から選択され、 $\text{R}^{10'}$ 及び $\text{R}^{11'}$ は、 R^{10} 及び R^{11} と同じであり、 R^{11} 及び $\text{R}^{11'}$ が SO_zM であるとき、M は、二価の医薬的に許容され得るカチオンを表してよい；

上記化合物を含む。

【0014】

本発明の第二の態様は、増殖性疾患を処置するための医薬品の製造における本発明の第一の態様の化合物の使用を提供する。第二の態様はまた、増殖性疾患の処置において使用するための本発明の第一の態様の化合物も提供する。

【0015】

当業者は、候補コンジュゲートが任意の特定の細胞型に対する増殖性状態を処置するかどうかを容易に決定することができる。例えば、特定の化合物によって付与される活性を評価するのに好都合に使用され得るアッセイが、以下の実施例に記載されている。

【0016】

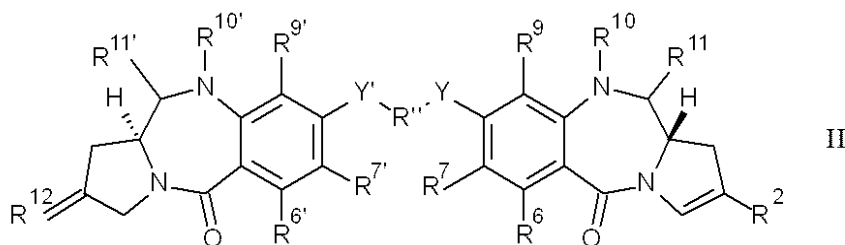
本発明の第三の態様は、式 I I：

10

20

30

40

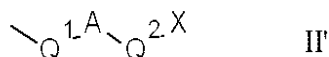


II

の化合物であって、

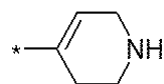
式中：

R^2 は、式 I I'：

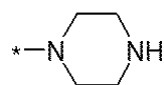


II'

のものであり、ここで、Aは、 C_{5-7} アリール基であり、Xは： OH 、 SH 、 CO_2H 、 COH 、 $N=C=O$ 、 $NHNH_2$ 、 $CONHNH_2$ 、



、



、 NHR^N ；を含む群より選択され、ここで R^N は、H及び C_{1-4} アルキルを含む群より選択され、また：

(i) Q^1 が、単結合であり、 Q^2 が、単結合及び $-Z-(CH_2)_n-$ から選択され、ここでZは、単結合、O、S及びNHから選択され、nは1～3である；又は

(ii) Q^1 が、 $-CH=CH-$ であり、 Q^2 が、単結合である；のいずれかであり
 R^{12} は、 $=CH_2$ 、 $=CHR^{D1}$ 及び $=CR^{D1}R^{D2}$ から選択され、ここで R^{D1} 及び R^{D2} は、 R 、 CO_2R 、 COR 、 CHO 、 CO_2H 、及びハロから独立して選択され；

R^6 及び R^9 は、H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロから独立して選択され；

ここでR及びR'は、任意に置換された C_{1-12} アルキル、 C_{3-20} ヘテロシクリル及び C_{5-20} アリール基から独立して選択され；

R^7 は、H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NHRR'、ニトロ、 Me_3Sn 及びハロから独立して選択され；

(a) R^{10} が、カルバメート窒素保護基であり、 R^{11} が、 $O-Prot^0$ であり、ここで、 $Prot^0$ は、酸素保護基である；又は

(b) R^{10} が、ヘミアミナール窒素保護基であり、 R^{11} が、オキソ基である；

のいずれかであり

R'' は、 C_{3-12} アルキレン基であり、その鎖は、1つ若しくは複数のヘテロ原子、例えば、O、S、 NR^{N2} （ここで R^{N2} は、H若しくは C_{1-4} アルキルである）、及び／又は芳香族環、例えば、ベンゼン若しくはピリジンによって任意に割り込まれていてよく；

Y及びY'は、O、S、又はNHから選択され；

$R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ は、それぞれ、 R^6 、 R^7 及び R^9 と同じ基から選択され、 $R^{10'}$ 及び $R^{11'}$ は、 R^{10} 及び R^{11} と同じである；

上記化合物を含む。

【0017】

本発明の第四の態様は、イミン結合の脱保護によって式IIの化合物から式Iの化合物を作製する方法を含む。

【0018】

10

20

30

40

50

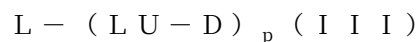
本発明の第五の態様は、本発明の第一又は第三の態様の化合物を作製する方法であって、以下に記載の方法ステップの少なくとも1つを含む、上記方法を提供する。

【0019】

第六の態様では、本発明は、標的薬剤に連結しているPBD類の二量体を含むコンジュゲートであって、PBDが、式I（上記）の二量体である、上記コンジュゲートに関する。

【0020】

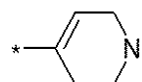
いくつかの実施形態では、コンジュゲートは、以下の式IIII：



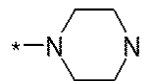
を有し、式中、Lは、リガンド単位（すなわち、標的薬剤）であり、LUは、リンカー単位であり、Dは、式IによるPBD二量体を含む薬物単位であり、ここでLUは、 R^2 のX置換基を介してDに接続されている。下付き文字pは、1～20の整数である。したがって、コンジュゲートは、リンカー単位によって少なくとも1つの薬物単位に共有結合的に連結しているリガンド単位を含む。リガンド単位は、以下により完全に記載されており、標的部分に結合する標的薬剤である。リガンド単位は、例えば、細胞成分（細胞結合剤）に、又は対象となる他の標的分子に特異的に結合し得る。したがって、本発明はまた、例えば、様々な癌及び自己免疫疾患の処置のための方法も提供する。これらの方法は、リガンド単位が標的分子に特異的に結合する標的薬剤である、上記コンジュゲートの使用を包含する。リガンド単位は、例えば、タンパク質、ポリペプチド若しくはペプチド、例えば、抗体、抗体の抗原結合断片、又は他の結合剤、例えば、Fc融合タンパク質であり得る。

【0021】

PBD二量体Dは、Xが：O、S、C(=O)、C=、NH(C=O)、NHNH、CONHNH、



、

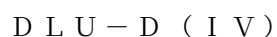


、

NR^N を含む群より独立して選択され、ここで R^N は、H及び C_{1-4} アルキルを含む群より独立して選択されることを除いて、式Iのものである。

【0022】

本発明の第七の態様では、式IV：



を有する薬物リンカーであって、式中、DLUは、薬物リンカー単位であり、Dは、式IによるPBD二量体を含む薬物単位であり、ここでDLUは、 R^2 のX置換基を介してDに接続されている；
上記薬物リンカーを提供する。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、腫瘍に対する本発明のコンジュゲートの効果を示す。

【0024】

定義

医薬的に許容され得るカチオン

医薬的に許容され得る一価及び二価のカチオンの例は、参照により本明細書に組み込まれる、Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977)において論じられている。

10

20

30

40

50

【0025】

医薬的に許容され得るカチオンは、無機又は有機であってよい。

【0026】

医薬的に許容され得る一価無機カチオンの例として、アルカリ金属イオン、例えば、 Na^+ 及び K^+ が挙げられるが、これらに限定されない。医薬的に許容され得る二価の無機カチオンの例として、アルカリ土類カチオン、例えば、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} が挙げられるが、これらに限定されない。医薬的に許容され得る有機カチオンの例として、アンモニウムイオン（すなわち NH_4^+ ）及び置換アンモニウムイオン（例えば、 NH_3R^+ 、 NH_2R_2^+ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+ ）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、ならびにアミノ酸、例えば、リシン及びアルギニンから誘導されるものである。一般的な4級アンモニウムイオンの例は、 $\text{N}(\text{CH}_3)_4^+$ である。

10

【0027】

置換基

「任意に置換された」という句は、本明細書で用いるとき、非置換であってよいか又は置換されていてよい親基に関する。

【0028】

別途指定しない限り、「置換された」という用語は、本明細書で用いるとき、1つ又は複数の置換基を保有する親基に関する。「置換基」という用語は、本明細書において従来の意味で使用され、親基に共有結合的に結合しているか、又は適切な場合には親基に縮合されている化学的部分を指す。多種多様な置換基が周知であり、それらの形成及び様々な親基への導入のための方法も周知である。

20

【0029】

置換基の例を以下により詳細に説明する。

【0030】

C_{1-12} アルキル：「 C_{1-12} アルキル」という用語は、本明細書で用いるとき、脂肪族又は脂環式であってよく、飽和又は不飽和（例えば、部分的な飽和、完全な飽和）であってよい、1～12個の炭素原子を有する炭化水素化合物の炭素原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分に関する。ゆえに、「アルキル」という用語は、下で論じるサブクラスのアルケニル、アルキニル、シクロアルキル等を含む。

30

【0031】

飽和アルキル基の例としては、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、プロピル（ C_3 ）、ブチル（ C_4 ）、ペンチル（ C_5 ）、ヘキシル（ C_6 ）、及びヘプチル（ C_7 ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

飽和直鎖アルキル基の例としては、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、 n -プロピル（ C_3 ）、 n -ブチル（ C_4 ）、 n -ペンチル（アミル）（ C_5 ）、 n -ヘキシル（ C_6 ）、及び n -ヘプチル（ C_7 ）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0033】

飽和分枝アルキル基の例としては、イソプロピル（ C_3 ）、イソブチル（ C_4 ）、 sec -ブチル（ C_4 ）、 $tert$ -ブチル（ C_4 ）、イソペンチル（ C_5 ）、及びネオペンチル（ C_5 ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0034】

C_{2-12} アルケニル：「 C_{2-12} アルケニル」という用語は、本明細書で用いるとき、1つ又は複数の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に関する。

【0035】

不飽和アルケニル基の例としては、エテニル（ビニル、 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ）、1-プロペニル（ $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_3$ ）、2-プロペニル（アリル、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$ ）、イソ

50

プロペニル（1-メチルビニル、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ ）、ブテニル（ C_4 ）、ペンテニル（ C_5 ）、及びヘキセニル（ C_6 ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0036】

C_{2-12} アルキニル：「 C_{2-12} アルキニル」という用語は、本明細書で用いるとき、1つ又は複数の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に関する。

【0037】

不飽和アルキニル基の例としては、エチニル（ $-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）及び2-プロピニル（プロパルギル、 $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$ ）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0038】

C_{3-12} シクロアルキル：「 C_{3-12} シクロアルキル」という用語は、本明細書で用いるとき、シクリル基でもあるアルキル基；つまり、環式炭化水素（炭素環）化合物の脂環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分に関し、この部分は、3～7個の環原子を含めて、3～7個の炭素原子を有する。

【0039】

シクロアルキル基の例としては、
飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロパン（ C_3 ）、シクロブタン（ C_4 ）、シクロペンタン（ C_5 ）、シクロヘキサン（ C_6 ）、シクロヘプタン（ C_7 ）、メチルシクロプロパン（ C_4 ）、ジメチルシクロプロパン（ C_5 ）、メチルシクロブタン（ C_5 ）、ジメチルシクロブタン（ C_6 ）、メチルシクロペンタン（ C_6 ）、ジメチルシクロペンタン（ C_7 ）及びメチルシクロヘキサン（ C_7 ）；

不飽和単環式炭化水素化合物：

シクロプロペン（ C_3 ）、シクロブテン（ C_4 ）、シクロペンテン（ C_5 ）、シクロヘキセン（ C_6 ）、メチルシクロプロペン（ C_4 ）、ジメチルシクロプロペン（ C_5 ）、メチルシクロブテン（ C_5 ）、ジメチルシクロブテン（ C_6 ）、メチルシクロペンテン（ C_6 ）、ジメチルシクロペンテン（ C_7 ）、及びメチルシクロヘキセン（ C_7 ）；

ならびに飽和多環式炭化水素化合物：

ノルカラン（ C_7 ）、ノルピナン（ C_7 ）、ノルボルナン（ C_7 ）

から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0040】

C_{3-20} ヘテロシクリル：「 C_{3-20} ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で用いるとき、複素環式化合物の環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分に関し、この部分は3～20個の環原子を有し、そのうち1～10個が環ヘテロ原子である。好ましくは、各環は、3～7個の環原子を有し、そのうち1～4個が環ヘテロ原子である。

【0041】

この文脈において、接頭辞（例えば、 C_{3-20} 、 C_{3-7} 、 C_{5-6} 等）は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、又は環原子の数の範囲を示す。例えば、「 C_{5-6} ヘテロシクリル」という用語は、本発明で用いるとき、5個又は6個の環原子を有するヘテロシクリル基に関する。

【0042】

単環式ヘテロシクリル基の例としては、

N_1 ：アジリジン（ C_3 ）、アゼチジン（ C_4 ）、ピロリジン（テトラヒドロピロール）（ C_5 ）、ピロリン（例えば、3-ピロリン、2, 5-ジヒドロピロール）（ C_5 ）、2H-ピロール又は3H-ピロール（イソピロール、イソアゾール）（ C_5 ）、ピペリジン（ C_6 ）、ジヒドロピリジン（ C_6 ）、テトラヒドロピリジン（ C_6 ）、アゼピン（ C_7 ）；

O_1 ：オキシラン（ C_3 ）、オキセタン（ C_4 ）、オキソラン（テトラヒドロフラン）（ C_5 ）、オキソール（ジヒドロフラン）（ C_5 ）、オキサン（テトラヒドロピラン）（ C_6 ）、ジヒドロピラン（ C_6 ）、ピラン（ C_6 ）、オキセピン（ C_7 ）；

S_1 ：チイラン（ C_3 ）、チエタン（ C_4 ）、チオラン（テトラヒドロチオフェン）（ C_5 ）

、チアン（テトラヒドロチオピラン）（ C_6 ）、チエパン（ C_7 ）；
 O_2 ：ジオキソラン（ C_5 ）、ジオキサン（ C_6 ）、及びジオキセパン（ C_7 ）；
 O_3 ：トリオキサン（ C_6 ）；
 N_2 ：イミダゾリジン（ C_5 ）、ピラゾリジン（ジアゾリジン）（ C_5 ）、イミダゾリン（ C_5 ）、ピラゾリン（ジヒドロピラゾール）（ C_5 ）、ピペラジン（ C_6 ）；
 N_1O_1 ：テトラヒドロオキサゾール（ C_5 ）、ジヒドロオキサゾール（ C_5 ）、テトラヒドロイソオキサゾール（ C_5 ）、ジヒドロイソオキサゾール（ C_5 ）、モルホリン（ C_6 ）、テトラヒドロオキサジン（ C_6 ）、ジヒドロオキサジン（ C_6 ）、オキサジン（ C_6 ）；
 N_1S_1 ：チアゾリン（ C_5 ）、チアゾリジン（ C_5 ）、チオモルホリン（ C_6 ）；
 N_2O_1 ：オキサジアジン（ C_6 ）；
 O_1S_1 ：オキサチオール（ C_5 ）、及びオキサチアン（チオキサン）（ C_6 ）；ならびに
 $N_1O_1S_1$ ：オキサチアジン（ C_6 ）から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0043】

置換単環式ヘテロシクリル基の例としては、環状形態の糖類、例えば、フラノース（ C_5 ）、例えば、アラビノフラノース、リキソフラノース、リボフラノース、及びキシロフラノースならびにピラノース（ C_6 ）、例えば、アロピラノース、アルトロピラノース、グルコピラノース、マンノピラノース、グロピラノース、イドピラノース、ガラクトピラノース、及びタロピラノースから誘導されるものが挙げられる。

【0044】

20

C_{5-20} アリール：「 C_{5-20} アリール」という用語は、本明細書で用いるとき、芳香族化合物の芳香族環原子から水素原子を除去することによって得られる一価部分に関し、この部分は3～20個の環原子を有する。好ましくは、各環は、5～7個の環原子を有する。

【0045】

この文脈において、接頭辞（例えば、 C_{3-20} 、 C_{5-7} 、 C_{5-6} 等）は、炭素原子又はヘテロ原子にかかわらず、環原子の数、又は環原子の数の範囲を示す。例えば、「 C_{5-6} アリール」という用語は、本明細書で用いるとき、5個又は6個の環原子を有するアリール基に関する。

【0046】

環原子は、「カルボアリール基」におけるように、全て炭素原子であってよい。

30

【0047】

カルボアリール基の例としては、ベンゼン（すなわちフェニル）（ C_6 ）、ナフタレン（ C_{10} ）、アズレン（ C_{10} ）、アントラセン（ C_{14} ）、フェナントレン（ C_{14} ）、ナフタセン（ C_{18} ）、及びピレン（ C_{16} ）から誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0048】

縮合環を含み、その少なくとも1つが芳香族環であるアリール基の例としては、インダン（例えば、2,3-ジヒドロ-1H-インデン）（ C_9 ）、インデン（ C_9 ）、イソインデン（ C_9 ）、テトラリン（1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン（ C_{10} ）、アセナフテン（ C_{12} ）、フルオレン（ C_{13} ）、フェナレン（ C_{13} ）、アセフェナントレン（ C_{15} ）、及びアセアントレン（ C_{16} ）から誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0049】

あるいは、環原子には、「ヘテロアリール基」におけるように、1つ又は複数のヘテロ原子が含まれてよい。単環式ヘテロアリール基の例としては、

N_1 ：ピロール（アゾール）（ C_5 ）、ピリジン（アジン）（ C_6 ）；
 O_1 ：フラン（オキソール）（ C_5 ）；
 S_1 ：チオフエン（チオール）（ C_5 ）；
 N_1O_1 ：オキサゾール（ C_5 ）、イソオキサゾール（ C_5 ）、イソキサジン（ C_6 ）；
 N_2O_1 ：オキサジアゾール（フラザン）（ C_5 ）；

50

N_3O_1 : オキサトリアゾール (C_5) ;

N_1S_1 : チアゾール (C_5)、イソチアゾール (C_5) ;

N_2 : イミダゾール (1, 3-ジアゾール) (C_5)、ピラゾール (1, 2-ジアゾール) (C_5)、ピリダジン (1, 2-ジアジン) (C_6)、ピリミジン (1, 3-ジアジン) (C_6) (例えば、シトシン、チミン、ウラシル)、ピラジン (1, 4-ジアジン) (C_6) ;

N_3 : トリアゾール (C_5)、トリアジン (C_6) ;、及び

N_4 : テトラゾール (C_5)

から誘導される基が挙げられるが、これらに限定されない。。

【0050】

縮合環を含むヘテロアリールの例としては：

ベンゾフラン (O_1)、イソベンゾフラン (O_1)、インドール (N_1)、イソインドール (N_1)、インドリジン (N_1)、インドリン (N_1)、イソインドリン (N_1)、プリン (N_4) (例えば、アデニン、グアニン)、ベンゾイミダゾール (N_2)、インダゾール (N_2)、ベンゾオキサゾール (N_1O_1)、ベンゾイソオキサゾール (N_1O_1)、ベンゾジオキサソール (O_2)、ベンゾフラザン (N_2O_1)、ベンゾトリアゾール (N_3)、ベンゾチオフラン (S_1)、ベンゾチアゾール (N_1S_1)、ベンゾチアジアゾール (N_2S) から誘導される C_9 (2個の縮合環を有する) ;

クロメン (O_1)、イソクロメン (O_1)、クロマン (O_1)、イソクロマン (O_1)、ベンゾジオキササン (O_2)、キノリン (N_1)、イソキノリン (N_1)、キノリジン (N_1)、ベンゾオキサジン (N_1O_1)、ベンゾジアジン (N_2)、ピリドピリジン (N_2)、キノキサリン (N_2)、キナゾリン (N_2)、シンノリン (N_2)、フタラジン (N_2)、ナフチリジン (N_2)、プテリジン (N_4) から誘導される C_{10} (2個の縮合環を有する) ;

ベンゾジアゼピン (N_2) から誘導される C_{11} (2個の縮合環を有する) ;

カルバゾール (N_1)、ジベンゾフラン (O_1)、ジベンゾチオフェン (S_1)、カルボリン (N_2)、ペリミジン (N_2)、ピリドインドール (N_2) から誘導される C_{13} (3個の縮合環を有する) ;、及び

アクリジン (N_1)、キサントレン (O_1)、チオキサントレン (S_1)、オキサントレン (O_2)、フェノキサチン (O_1S_1)、フェナジン (N_2)、フェノキサジン (N_1O_1)、フェノチアジン (N_1S_1)、チアントレン (S_2)、フェナントリジン (N_1)、フェナントロリン (N_2)、フェナジン (N_2) から誘導される C_{14} (3個の縮合環を有する) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

上記の基は、単独であるか又は別の置換基の一部であるかにかかわらず、それら自体及び以下に列挙した追加の置換基から選択される1つ又は複数の基でそれら自体が任意に置換されていてよい。

【0052】

ハロ：-F、-Cl、-Br、及び-I。

【0053】

ヒドロキシ：-OH。

【0054】

エーテル：-OR、式中、Rはエーテル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基(下で論じる、 C_{1-7} アルコキシ基とも称される)、 C_{3-20} ヘテロシクリル基(C_{3-20} ヘテロシクリルオキシ基とも称される)又は C_{5-20} アリール基(C_{5-20} アリールオキシ基とも称される)であり、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。

【0055】

アルコキシ：-OR、式中、Rはアルキル基、例えば、 C_{1-7} アルキル基である。 C_{1-7} アルコキシ基の例としては、-OMe (メトキシ)、-OEt (エトキシ)、-O(nPr) (n-プロポキシ)、-O(iPr) (イソプロポキシ)、-O(nBu) (n-ブトキシ)、-O(sBu) (sec-ブトキシ)、-O(iBu) (イソブトキシ)、及

10

20

30

40

50

び-O (t Bu) (tert-ブトキシ) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

アセタール：-CH (OR¹) (OR²)、式中、R¹及びR²は、独立してアセタール置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基若しくはC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基であるか、又は「環式」アセタール基の場合、R¹及びR²は、それらが結合している2個の酸素原子、及びそれらが結合している炭素原子と一緒にあって、4～8個の環原子を有する複素環を形成する。アセタール基の例としては、-CH (OMe)₂、-CH (OEt)₂、及び-CH (OMe) (OEt) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0057】

ヘミアセタール：-CH (OH) (OR¹)、式中、R¹はヘミアセタール置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。ヘミアセタール基の例としては、-CH (OH) (OMe) 及び-CH (OH) (OEt) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0058】

ケタール：-CR (OR¹) (OR²)、式中、R¹及びR²は、アセタールで定義した通りであり、Rは、水素以外のケタール置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。ケタール基の例としては、-C (Me) (OMe)₂、-C (Me) (OEt)₂、-C (Me) (OMe) (OEt)、-C (Et) (OMe)₂、-C (Et) (OEt)₂、及び-C (Et) (OMe) (OEt) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

ヘミケタール：-CR (OH) (OR¹)、式中、R¹はヘミアセタールで定義した通りであり、Rは、水素以外のヘミケタール置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。ヘミアセタール基の例としては、-C (Me) (OH) (OMe)、-C (Et) (OH) (OMe)、-C (Me) (OH) (OEt)、及び-C (Et) (OH) (OEt) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0060】

オキソ (ケト、-オン) : =O。

【0061】

チオン (チオケトン) : =S。

【0062】

イミノ (イミン) : =NR、式中、Rはイミノ置換基、例えば、水素、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくは水素又はC₁₋₇アルキル基である。エステル基の例としては、=NH、=NMe、=NEt、及び=NPhが挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

ホルミル (カルバルデヒド、カルボキシアリデヒド) : -C (=O) H。

【0064】

アシル (ケト) : -C (=O) R、式中、Rはアシル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基 (C₁₋₇アルキルアシル又はC₁₋₇アルカノイルとも称される)、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基 (C₃₋₂₀ヘテロシクリルアシルとも称される)、又はC₅₋₂₀アリール基 (C₅₋₂₀アリールアシルとも称される)、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。アシル基の例としては、-C (=O) CH₃ (アセチル)、-C (=O) CH₂CH₃ (プロピオニル)、-C (=O) C (CH₃)₃ (t-ブチリル)、及び-C (=O) Ph (ベンゾイル、フェノン) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

カルボキシ (カルボン酸) : C (=O) OH。

【0066】

10

20

30

40

50

チオカルボキシ（チオカルボン酸）： $-\text{C}(=\text{S})\text{SH}$ 。

【0067】

チオロカルボキシ（チオロカルボン酸）： $-\text{C}(=\text{O})\text{SH}$ 。

【0068】

チオノカルボキシ（チオノカルボン酸）： $-\text{C}(=\text{S})\text{OH}$ 。

【0069】

イミド酸： $-\text{C}(=\text{NH})\text{OH}$ 。

【0070】

ヒドロキサム酸： $-\text{C}(=\text{NOH})\text{OH}$ 。

【0071】

10

エステル（カルボキシレート、カルボン酸エステル、オキシカルボニル）： $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}$ 、式中、Rはエステル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。エステル基の例としては、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{OPh}$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

アシルオキシ（逆エステル）： $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}$ 、式中、Rはアシルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。アシルオキシ基の例としては、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$ （アセトキシ）、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{Ph}$ 、及び $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Ph}$ が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0073】

オキシカルボイルオキシ： $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}$ 、式中、Rはエステル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。エステル基の例としては、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、及び $-\text{OC}(=\text{O})\text{OPh}$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0074】

アミノ： $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、式中、 R^1 及び R^2 は独立して、アミノ置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基（ C_{1-7} アルキルアミノ又はジ- C_{1-7} アルキルアミノとも称される）、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、若しくは C_{5-20} アリール基、好ましくはH若しくは C_{1-7} アルキル基であるか、又は「環式」アミノ基の場合、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4～8個の環原子を有する複素環を形成する。アミノ基は、1級（ $-\text{NH}_2$ ）、2級（ $-\text{NHR}^1$ ）又は3級（ $-\text{NHR}^1\text{R}^2$ ）であってよく、カチオン形態において、4級（ $-\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ ）であってよい。アミノ基の例としては、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、及び $-\text{NHPh}$ が挙げられるが、これらに限定されない。環式アミノ基の例としては、アジリジノ、アゼチジノ、ピロリジノ、ピペリジノ、ピペラジノ、モルフォリノ、及びチオモルフォリノが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0075】

40

アミド（カルバモイル、カルバミル、アミノカルボニル、カルボキサミド）： $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、式中、 R^1 及び R^2 は独立して、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基である。アミド基の例としては、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、ならびに R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素原子と一緒に、例えば、ピペリジノカルボニル、モルフォリノカルボニル、チオモルフォリノカルボニル、及びピペラジノカルボニルにおけるような複素環構造を形成するアミド基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0076】

チオアミド（チオカルバミル）： $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、式中、 R^1 及び R^2 は独立して

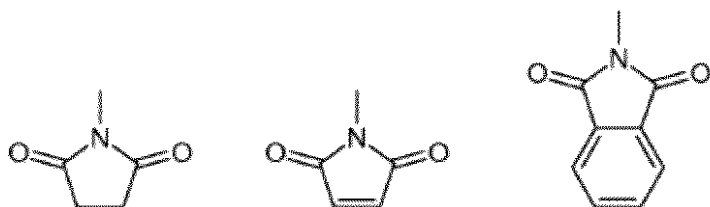
50

、アミノ基で定義されたようなアミノ置換基である。アミド基の例としては、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=S)NHCH_3$ 、 $-C(=S)N(CH_3)_2$ 、及び $-C(=S)NHC H_2CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0077】

アシルアミド（アシルアミノ）： $-NR^1C(=O)R^2$ 、式中、 R^1 はアミド置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは水素又は C_{1-7} アルキル基であり、 R^2 はアシル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは水素又は C_{1-7} アルキル基である。アシルアミド基の例としては、 $-NHC(=O)CH_3$ 、 $-NHC(=O)CH_2CH_3$ 、及び $-NHC(=O)Ph$ が挙げられるが、これらに限定されない。 R^1 及び R^2 は一緒になって、例えば、スクシンイミジル、マレイミジル、及びフタルイミジルにおけるような環構造を形成し得る：

10



スクシンイミジル マレイミジル フタルイミジル

20

【0078】

アミノカルボニルオキシ： $-OC(=O)NR^1R^2$ 、式中、 R^1 及び R^2 は独立して、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基である。アミノカルボニルオキシ基の例としては、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHMe$ 、 $-OC(=O)NMe_2$ 、及び $-OC(=O)NEt_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0079】

ウレイド： $-N(R^1)CONR^2R^3$ 、式中、 R^2 及び R^3 は独立して、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基であり、 R^1 はウレイド置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは水素又は C_{1-7} アルキル基である。ウレイド基の例としては、 $-NHCONH_2$ 、 $-NHCONHMe$ 、 $-NHCONHEt$ 、 $-NHCONMe_2$ 、 $-NHCONEt_2$ 、 $-NMeCONH_2$ 、 $-NMeCONHMe$ 、 $-NMeCONHEt$ 、 $-NMeCONMe_2$ 、及び $-NMeCONEt_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

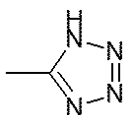
30

【0080】

グアニジノ： $-NH-C(=NH)NH_2$ 。

【0081】

テトラゾリル：4個の窒素原子及び1個の炭素原子を有する5員芳香族環、



40

【0082】

イミノ： $=NR$ 、式中、 R はイミノ置換基、例えば、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくはH又は C_{1-7} アルキル基である。イミノ基の例としては、 $=NH$ 、 $=NMe$ 、及び $=NEt$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0083】

アミジン（アミジノ）： $-C(=NR)NR_2$ 、式中、各 R はアミジン置換基、例えば、水素、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくはH又は C_{1-7} アルキル基である。アミジン基の例としては、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C$

50

(=NH) NMe₂、及び-C(=NMe) NMe₂が挙げられるが、これらに限定されない。

【0084】

ニトロ：-NO₂。

【0085】

ニトロソ：-NO。

【0086】

アジド：-N₃。

【0087】

シアノ（ニトリル、カルボニトリル）：-CN。

10

【0088】

イソシアノ：-NC。

【0089】

シアナト：-OCN。

【0090】

イソシアナト：-NCO。

【0091】

チオシアノ（チオシアナト）：-SCN。

【0092】

イソチオシアノ（イソチオシアナト）：-NCS。

20

【0093】

スルフヒドリル（チオール、メルカプト）：-SH。

【0094】

チオエーテル（スルフィド）：-SR、式中、Rはチオエーテル置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基（C₁₋₇アルキルチオ基とも称される）、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。C₁₋₇アルキルチオ基の例としては、-SCH₃、及び-SCH₂CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。

【0095】

ジスルフィド：-SS-R、式中、Rはジスルフィド置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基（本明細書でC₁₋₇アルキルジスルフィドとも称される）である。C₁₋₇アルキルジスルフィド基の例としては、-SSCH₃及び-SSCH₂CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0096】

スルフィン（スルフィニル、スルホキシド）：-S(=O)R、式中、Rはスルフィン置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくはC₁₋₇アルキル基である。スルフィン基の例としては、-S(=O)CH₃及び-S(=O)CH₂CH₃が挙げられるが、これらに限定されない。

【0097】

スルホン（スルホニル）：-S(=O)₂R、式中、Rはスルホン置換基、例えば、C₁₋₇アルキル基、C₃₋₂₀ヘテロシクリル基、又はC₅₋₂₀アリール基、好ましくは例えば、フッ素化又は過フッ素化C₁₋₇アルキル基を含む、C₁₋₇アルキル基である。スルホン基の例としては、-S(=O)₂CH₃（メタンスルホニル、メシル）、-S(=O)₂CF₃（トリフルリル）、-S(=O)₂CH₂CH₃（エシル）、-S(=O)₂C₄F₉（ノナフルリル）、-S(=O)₂CH₂CF₃（トレシル）、-S(=O)₂CH₂CH₂NH₂（タウリル）、-S(=O)₂Ph（フェニルスルホニル、ベシル）、4-メチルフェニルスルホニル（トシル）、4-クロロフェニルスルホニル（クロシル）、4-プロモフェニルスルホニル（プロシル）、4-ニトロフェニル（ノシル）、2-ナフタレンスルホネート（ナプシル）、及び5-ジメチルアミノ-ナフタレン-1-イルスルホネート（ダンシル）が挙げられるが、これらに限定されない。

40

50

【0098】

スルフィン酸（スルフィノ）： $-S(=O)OH$ 、 $-SO_2H$ 。

【0099】

スルホン酸（スルホ）： $-S(=O)_2OH$ 、 $-SO_3H$ 。

【0100】

スルフィネート（スルフィン酸エステル）： $-S(=O)OR$ ；式中、Rはスルフィネート置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルフィネート基の例としては、 $-S(=O)OCH_3$ （メトキシスルフィニル；メチルスルフィネート）、及び $-S(=O)OCH_2CH_3$ （エトキシスルフィニル；エチルスルフィネート）が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0101】

スルホネート（スルホン酸エステル）： $-S(=O)_2OR$ 、式中、Rはスルホネート置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホネート基の例としては、 $-S(=O)_2OCH_3$ （メトキシスルホニル；メチルスルホネート）及び $-S(=O)_2OCH_2CH_3$ （エトキシスルホニル；エチルスルホネート）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0102】

スルフィニルオキシ： $-OS(=O)R$ 、式中、Rはスルフィニルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルフィニルオキシ基の例としては、 $-OS(=O)CH_3$ 、及び $-OS(=O)CH_2CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0103】

スルホニルオキシ： $-OS(=O)_2R$ 、式中、Rはスルホニルオキシ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホニルオキシ基の例としては、 $-OS(=O)_2CH_3$ （メシレート）、及び $-OS(=O)_2CH_2CH_3$ （エシレート）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0104】

サルフェート： $-OS(=O)_2OR$ ；式中、Rはサルフェート置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。サルフェート基の例としては、 $-OS(=O)_2OCH_3$ 及び $-SO(=O)_2OCH_2CH_3$ が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0105】

スルファミル（スルファモイル；スルフィン酸アミド；スルフィンアミド）： $-S(=O)NR^1R^2$ 、式中、 R^1 及び R^2 は独立して、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基である。スルファミル基の例としては、 $-S(=O)NH_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)N(CH_2CH_3)_2$ 、及び $-S(=O)NHPh$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0106】

スルホンアミド（スルフィナモイル；スルホン酸アミド；スルホンアミド）： $-S(=O)_2NR^1R^2$ 、式中、 R^1 及び R^2 は独立して、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基である。スルホンアミド基の例としては、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_3)_2$ 、 $-S(=O)_2NH(CH_2CH_3)$ 、 $-S(=O)_2N(CH_2CH_3)_2$ 、及び $-S(=O)_2NHPh$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0107】

スルファミノ： $-NR^1S(=O)_2OH$ 、式中、 R^1 は、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基である。スルファミノ基の例としては、 $-NHS(=O)_2OH$ 、及び $-N(CH_3)S(=O)_2OH$ が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0108】

スルホンアミノ： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})_2\text{R}$ 、式中、 R^1 は、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基であり、 R はスルホンアミノ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルホンアミノ基の例としては、 $-\text{NHS}(=\text{O})_2\text{CH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})_2\text{C}_6\text{H}_5$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0109】

スルフィニアミノ： $-\text{NR}^1\text{S}(=\text{O})\text{R}$ 、式中、 R^1 は、アミノ基で定義した通りのアミノ置換基であり、 R はスルフィニアミノ置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基である。スルフィニアミノ基の例としては、 $-\text{NHS}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、及び $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{S}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_5$ が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0110】

ホスフィノ（ホスフィン）： $-\text{PR}_2$ 、式中、 R はホスフィノ置換基、例えば、 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、又は C_{5-20} アリール基である。ホスフィノ基の例としては、 $-\text{PH}_2$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(\text{t-Bu})_2$ 、及び $-\text{P}(\text{Ph})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0111】

ホスホ： $-\text{P}(=\text{O})_2$ 。

20

【0112】

ホスフィニル（ホスフィンオキシド）： $-\text{P}(=\text{O})\text{R}_2$ 、式中、 R はホスフィニル置換基、例えば、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは C_{1-7} アルキル基又は C_{5-20} アリール基である。ホスフィニル基の例としては、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{t-Bu})_2$ 、及び $-\text{P}(=\text{O})(\text{Ph})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0113】

ホスホン酸（ホスホノ）： $-\text{P}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

【0114】

ホスホネート（ホスホノエステル）： $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR})_2$ 、式中、 R はホスホネート置換基、例えば、 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、又は C_{5-20} アリール基である。ホスホネート基の例としては、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ 、及び $-\text{P}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0115】

リン酸（ホスホノオキシ）： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OH})_2$ 。

【0116】

ホスフェート（ホスホノオキシエステル）： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR})_2$ 、式中、 R はホスフェート置換基、例えば、 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、又は C_{5-20} アリール基である。ホスフェート基の例としては、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{O-t-Bu})_2$ 、及び $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OPh})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0117】

亜リン酸： $-\text{OP}(\text{OH})_2$ 。

【0118】

ホスファイト： $-\text{OP}(\text{OR})_2$ 、式中、 R はホスファイト置換基、例えば、 $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、又は C_{5-20} アリール基である。ホスファイト基の例としては、 $-\text{OP}(\text{O}$

50

$\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{O}-t-\text{Bu})_2$ 、及び $-\text{OP}(\text{OPh})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0119】

ホスホラミダイト： $-\text{OP}(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ 、式中、 R^1 及び R^2 はホスホラミダイト置換基、例えば、 $-\text{H}$ 、（任意に置換された） C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、又は C_{5-20} アリール基である。ホスホラミダイト基の例としては、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 、及び $-\text{OP}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0120】

ホスホルアミデート： $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^1)-\text{NR}^2_2$ 、式中、 R^1 及び R^2 はホスホルアミデート置換基、例えば、 $-\text{H}$ 、（任意に置換された） C_{1-7} アルキル基、 C_{3-20} ヘテロシクリル基、又は C_{5-20} アリール基、好ましくは $-\text{H}$ 、 C_{1-7} アルキル基、又は C_{5-20} アリール基である。ホスホルアミデート基の例としては、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_3)-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ 、及び $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CN})-\text{N}(\text{i-Pr})_2$ が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0121】

アルキレン

C_{3-12} アルキレン：「 C_{3-12} アルキレン」という用語は、本発明で用いるとき、脂肪族又は脂環式であってよく、飽和、部分不飽和又は完全不飽和であってよい、3～12個の炭素原子（別途指定しない限り）を有する炭化水素化合物の、両方とも同じ炭素原子から又は1個ずつ2個の異なる炭素原子それぞれから、2個の水素原子を除去することによって得られる二座部分に関する。ゆえに、「アルキレン」という用語は、下で論じるサブクラスのアルケニレン、アルキニレン、シクロアルキレン等を含む。

20

【0122】

直鎖飽和 C_{3-12} アルキレン基の例としては、 n が3～12の整数である $-(\text{CH}_2)_n-$ 、例えば、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （プロピレン）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （ブチレン）、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （ペンチレン）、及び $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ （ヘプチレン）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0123】

分枝飽和 C_{3-12} アルキレン基の例としては、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、及び $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0124】

直鎖部分不飽和 C_{3-12} アルキレン基（ C_{3-12} アルケニレン、及びアルキニレン基）の例としては、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、及び $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0125】

分枝部分不飽和 C_{3-12} アルキレン基（ C_{3-12} アルケニレン、及びアルキニレン基）の例としては、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、及び $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0126】

脂環式飽和 C_{3-12} アルキレン基（ C_{3-12} シクロアルキレン）の例としては、シクロペン

50

チレン（例えば、シクロペンター-1, 3-イルエン）、及びシクロヘキシレン（例えば、シクロヘキサ-1, 4-イルエン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0127】

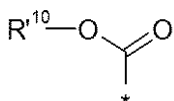
脂環式部分不飽和 C_{3-12} アルキレン基（ C_{3-12} シクロアルキレン）の例としては、シクロペンテニレン（例えば、4-シクロペンテン-1, 3-イルエン）、シクロヘキセニレン（例えば、2-シクロヘキセン-1, 4-イルエン；3-シクロヘキセン-1, 2-イルエン；2, 5-シクロヘキサジエン-1, 4-イルエン）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

酸素保護基：「酸素保護基」という用語は、ヒドロキシ基をマスクする部分を指し、これらは、当該分野で周知である。多数の好適な基が、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. and Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999の23~200頁に記載されている。特に対象となるクラスとして、シリルエーテル（例えば、TMS、TBDMs）、置換メチルエーテル（例えば、THP）及びエステル（例えば、アセテート）が挙げられる。

【0129】

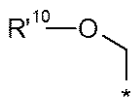
カルバメート窒素保護基：「カルバメート窒素保護基」という用語は、イミン結合における窒素をマスクする部分に関し、これらは、当該分野で周知である。これらの基は、以下の構造：



を有し、ここで、 R^{10} 中のRは上に定義した通りである。多数の好適な基が、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. and Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999の503~549頁に記載されている。

【0130】

ヘミアミナル窒素保護基：「ヘミアミナル窒素保護基」という用語は、以下の構造：



を有する基に関し、ここで、 R^{10} 中のRは上に定義した通りである。多数の好適な基が、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. and Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999の633~647頁にアミド保護基として記載されている。

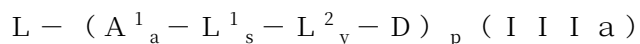
【0131】

コンジュゲート

本発明は、リンカー単位を介してリガンド単位に接続されているPBD二量体を含むコンジュゲートを提供する。一実施形態では、リンカー単位は、ストレッチャー単位（A）、特異性単位（ L^1 ）、及びスペーサー単位（ L^2 ）を含む。リンカー単位は、一方の端でリガンド単位に、他方の端でPBD二量体化合物に接続されている。

【0132】

一態様では、かかるコンジュゲートは、式IIIIa：



10

20

30

40

50

において以下に示されており

式中：

Lは、リガンド単位であり；

$-A^1_a - L^1_s - L^2_y -$ は、リンカー単位（LU）であり、ここで：

$-A^1-$ は、ストレッチャー単位であり、

aは、1又は2であり、

L^1- は、特異性単位であり、

sは、1～12の範囲の整数であり、

$-L^2-$ は、スペーサー単位であり、

yは、0、1又は2であり；

$-D$ は、PBD二量体であり；

pは、1～20である。

【0133】

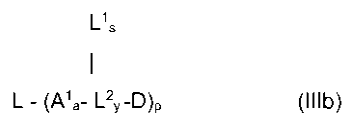
この態様のいくつかの実施形態では、aは、1であり、sは、1であり、yは、0であり、その結果、コンジュゲートが、式IIIIa-1：

$$L - (A^1 - L^1 - D)_p \quad (IIIIa-1)$$

のものであるようになっている。

【0134】

別の態様では、かかるコンジュゲートは、式IIIIbにおいて以下に示されている：



【0135】

$$L - (A^1_a - L^2_y (-L^1_s) - D)_p \quad (IIIIb)$$

としても示されており

式中：

Lは、リガンド単位であり；

$-A^1_a - L^1_s (L^2_y) -$ は、リンカー単位（LU）であり、ここで：

$-A^1-$ は、スペーサー単位（ L^2 ）に連結しているストレッチャー単位であり、

aは、1又は2であり、

L^1- は、スペーサー単位（ L^2 ）に連結している特異性単位であり、

sは、0～12の範囲の整数であり、

$-L^2-$ は、スペーサー単位であり、

yは、0、1又は2であり；

$-D$ は、PBD二量体であり；

pは、1～20である。

【0136】

優先事項

以下の優先事項は、上述のように本発明の全ての態様に適用されてよいか、又は単一の態様に関連してよい。優先事項は、任意の組み合わせで一つに組み合わせられてよい。

【0137】

一実施形態では、コンジュゲートは、式：

$$L - (A^1_a - L^1_s - L^2_y - D)_p$$

を有し、式中、L、 A^1 、a、 L^1 、s、 L^2 、D及びpは、上述の通りである。

【0138】

一実施形態では、リガンド単位（L）は、標的細胞の表面で標的分子に特異的に結合している細胞結合剤（CBA）である。

【0139】

コンジュゲートの例示的な式を以下に示す：

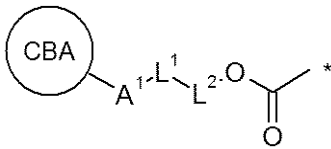
10

20

30

40

50

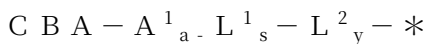


ここで、アスタリスクは、薬物単位（D）への結合点を示しており、CBAは、細胞結合剤であり、L¹は、特異性単位であり、A¹は、L¹を細胞結合剤に接続させるストレッチャー単位であり、L²は、スペーサー単位であり、スペーサー単位が、共有結合、自己犠牲基であるか、又はOC(=O)－と一緒になって自己犠牲基を形成しており、L²は、任意である。

10

【0140】

別の例示的な式を以下に示し：



ここで、アスタリスクは、薬物単位（D）への結合点を示しており、CBAは、細胞結合剤であり、L¹は、特異性単位であり、A¹は、L¹を細胞結合剤に接続させるストレッチャー単位であり、L²は、共有結合又は自己犠牲基であるスペーサー単位であり、aは、1又は2であり、sは、0、1又は2であり、yは、0又は1又は2である。

【0141】

さらなる例示的な式を以下に示し：



ここで、アスタリスクは、薬物単位（D）への結合点を示しており、CBAは、細胞結合剤であり、L¹は、特異性単位であり、A¹は、L¹を細胞結合剤に接続させるストレッチャー単位である。

20

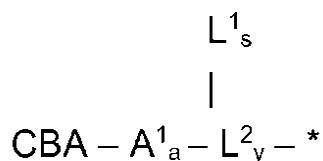
【0142】

上で示されている実施形態では、L¹は、切断可能な特異性単位であり得、切断されるとき、自己犠牲基（複数可）が存在する場合に1つの自己犠牲基（又は複数の自己犠牲基）L²を活性化する「トリガー」と称されてよい。特異性単位L¹が切断されるとき、又はL¹及びL²間の連結（すなわち、共有結合）が切断されるとき、自己犠牲基は、薬物単位（D）を放出する。

【0143】

別の実施形態では、リガンド単位（L）は、標的細胞の表面で標的分子に特異的に結合している細胞結合剤（CBA）である。例示的な式を以下に示し：

30



ここで、アスタリスクは、薬物（D）への結合点を示し、CBAは、細胞結合剤であり、L¹は、L²に接続された特異性単位であり、A¹は、L²を細胞結合剤に接続させるストレッチャー単位であり、L²は、自己犠牲基であり、aは、1又は2であり、sは、1又は2であり、yは、1又は2である。

40

【0144】

本明細書で論じられている様々な実施形態では、L¹及びL²の性質は、広く変動し得る。これらの基は、コンジュゲートが送達される部位での状態によって一部決定されてよい。それらの特徴に基づいて選択される。特異性単位L¹が切断可能であるとき、L¹の構造及び／又は配列は、標的部位（例えば、標的細胞）に存在する酵素の作用によって切断されるように選択される。pHの変化（例えば、酸若しくは塩基に不安定）、温度変化又は照射の際の変化（例えば、光解離性）によって切断可能であるL¹単位が使用されてもよい。還元又は酸化条件下で切断可能であるL¹単位はコンジュゲートでの使用も見出し得る。

50

。

【0145】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、1つのアミノ酸、又はアミノ酸の連続配列を含んでいてよい。アミノ酸配列は、酵素のための標的基質であってよい。

【0146】

一実施形態では、 L^1 は、酵素の作用によって切断可能である。一実施形態では、酵素は、エステラーゼ又はペプチダーゼである。例えば、 L^1 は、リソソームプロテアーゼ、例えば、カテプシンによって切断されてよい。

【0147】

一実施形態では、 L^2 が存在し、 $-C(=O)O-$ と一緒にあって、1つの自己犠牲基又は複数の自己犠牲基を形成する。いくつかの実施形態では、 $-C(=O)O-$ もまた自己犠牲基である。

【0148】

一実施形態では、 L^1 が酵素の作用によって切断可能でありかつ L^2 が存在する場合、酵素は、 L^1 及び L^2 間の結合を切断し、これにより、自己犠牲基（複数可）が薬物単位を放出する。

【0149】

L^1 及び L^2 は、存在する場合：

$-C(=O)NH-$ 、

$-C(=O)O-$ 、

$-NHC(=O)-$ 、

$-OC(=O)-$ 、

$-OC(=O)O-$ 、

$-NHC(=O)O-$ 、

$-OC(=O)NH-$ 、

$-NHC(=O)NH$ 、及び

$-O-$ （グリコシド結合）

から選択される結合によって接続されていてよい。

【0150】

L^2 に接続する L^1 のアミノ基は、アミノ酸のN末端であってよく、又は、アミノ酸側鎖、例えばリシンアミノ酸側鎖のアミノ基から誘導されてよい。

【0151】

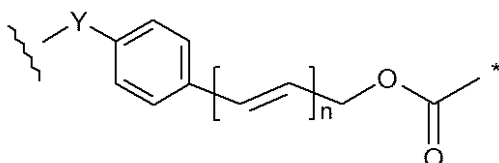
L^2 に接続する L^1 のカルボキシル基は、アミノ酸のC末端であってよく、又は、アミノ酸側鎖、例えばグルタミン酸アミノ酸側鎖のカルボキシル基から誘導されてよい。

【0152】

L^2 に接続する L^1 のヒドロキシ基は、アミノ酸側鎖、例えばセリンアミノ酸側鎖のヒドロキシ基から誘導されてよい。

【0153】

一実施形態では、 $-C(=O)O-$ 及び L^2 は、一緒にあって基：



を形成し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、波線は、 L^1 への結合点を示し、Yは、 $-N(H)-$ 、 $-O-$ 、 $-C(=O)N(H)-$ 又は $C(=O)O-$ であり、nは、0～3である。フェニレン環は、本明細書に記載されているように、1、2又は3つの置換基によって任意に置換されている。

【0154】

一実施形態では、Yは、NHである。

【0155】

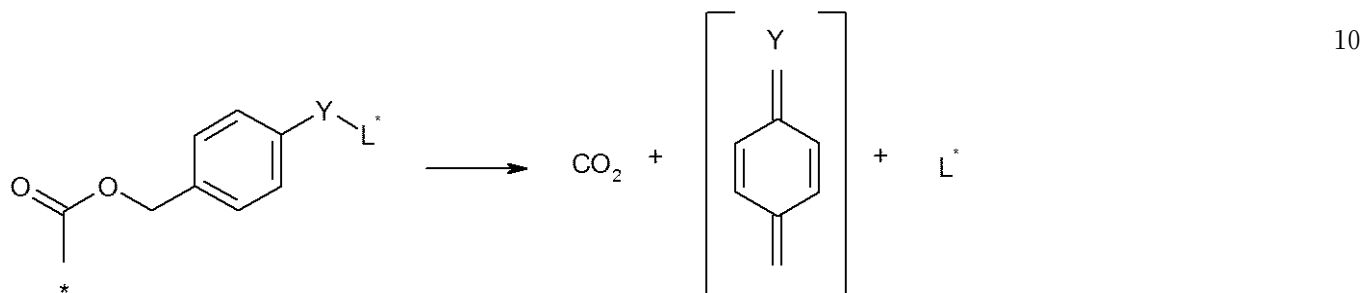
一実施形態では、 n は、0又は1である。好ましくは、 n は、0である。

【0156】

Y がNHであり、 n が、0である場合、自己犠牲基は、 p -アミノベンジルカルボニルリンカー（PABC）と称されてよい。

【0157】

自己犠牲基は、リンカーにおける遠隔部位が活性化されるときに薬物単位（すなわち、不斉PBD）の放出を可能にし、（ $n=0$ では）以下に示すラインに沿って進行する：

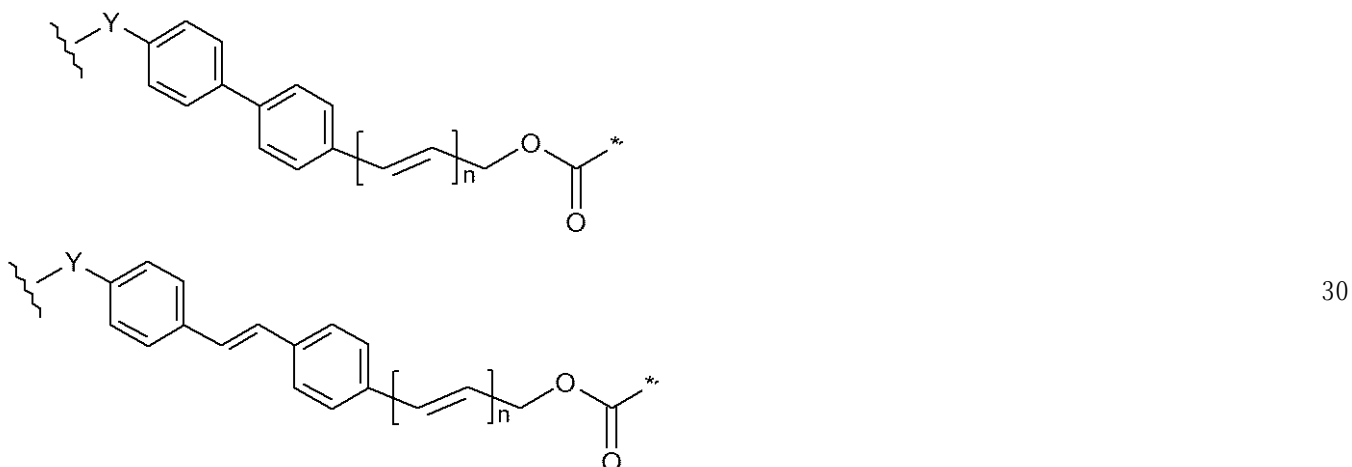


ここで、アスタリスクは、薬物への結合を示し、 L^* は、リンカーの残存部分の活性化形態であり、放出された薬物単位は示されていない。これらの基は、薬物から活性化の部位を分離する利点を有する。

20

【0158】

別の実施形態では、 $-C(=O)O-$ 及び L^2 は、一緒になって：

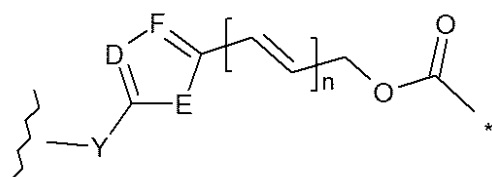


から選択される基を形成し、ここで、アスタリスク、波線、 Y 、及び n は、上に定義した通りである。各フェニレン環は、本明細書に記載されているように、1、2又は3つの置換基によって任意に置換されている。一実施形態では、 Y 置換基を有するフェニレン環は、任意に置換されており、 Y 置換基を有さないフェニレン環は、非置換である。

40

【0159】

別の実施形態では、 $-C(=O)O-$ 及び L^2 は、一緒になって：



から選択される基を形成し、ここで、アスタリスク、波線、 Y 、及び n は、上に定義した通りであり、 E は、O、S又はNRであり、 D は、N、CH、又はCRであり、 F は、N、CH、又はCRである。

【0160】

一実施形態では、Dは、Nである。

【0161】

一実施形態では、Dは、CHである。

【0162】

一実施形態では、Eは、O又はSである。

【0163】

一実施形態では、Fは、CHである。

【0164】

好ましい実施形態では、 L^1 及び L^2 間の共有結合は、カテプシン不安定性（例えば、切断可能な）結合である。 10

【0165】

一実施形態では、 L^1 は、ジペプチドを含む。ジペプチドにおけるアミノ酸は、天然アミノ酸及び非天然アミノ酸の任意の組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、ジペプチドは、天然アミノ酸を含む。リンカーが、カテプシン不安定性リンカーである場合、ジペプチドは、カテプシン媒介切断のための活性の部位である。そしてジペプチドはカテプシンの認識部位である。

【0166】

一実施形態では、ジペプチドにおける基 $-X_1-X_2-$ 、 $-NH-X_1-X_2-CO-$ は：

$-Phe-Lys-$ 、

$-Val-Ala-$ 、

$-Val-Lys-$ 、

$-Ala-Lys-$ 、

$-Val-Cit-$ 、

$-Phe-Cit-$ 、

$-Leu-Cit-$ 、

$-Ile-Cit-$ 、

$-Phe-Arg-$ 、及び

$-Trp-Cit-$ ；

から選択され、ここで、Citは、シトルリンである。かかるジペプチドにおいて、 $-NH-$ は、 X_1 のアミノ基であり、 CO は、 X_2 のカルボニル基である。 30

【0167】

好ましくは、ジペプチドにおける基 $-X_1-X_2-$ 、 $-NH-X_1-X_2-CO-$ は：

$-Phe-Lys-$ 、

$-Val-Ala-$ 、

$-Val-Lys-$ 、

$-Ala-Lys-$ 、及び

$-Val-Cit-$

から選択される。

【0168】

最も好ましくは、ジペプチドにおける基 $-X_1-X_2-$ 、 $-NH-X_1-X_2-CO-$ は、 $-Phe-Lys-$ 、 $Val-Cit$ 又は $Val-Ala-$ である。 40

【0169】

対象となる他のジペプチドの組み合わせとして：

$-Gly-Gly-$ 、

$-Pro-Pro-$ 、及び

$-Val-Glu-$

が挙げられる。

【0170】

参照により本明細書に組み込まれる、Dubowchik et al. によって記載 50

されているものを含めた、他のジペプチドの組み合わせが使用されてよい。

【0171】

一実施形態では、アミノ酸側鎖は、適切な場合、化学的に保護されている。側鎖保護基は、下で論じる基であってよい。保護アミノ酸配列は、酵素によって切断可能である。例えば、Boc側鎖保護Lys残基を含むジペプチド配列は、カテプシンによって切断可能である。

【0172】

アミノ酸の側鎖のための保護基は、当該分野で周知であり、Novabiochem Catalogに記載されている。追加の保護基戦略は、Protective Group in Organic Synthesis, Greene and W 10

【0173】

反応性側鎖官能基を有するこれらのアミノ酸で可能な側鎖保護基を以下に示す：

Arg : Z、Mtr、Tos ;

Asn : Trt、Xan ;

Asp : Bzl、t-Bu ;

Cys : AcM、Bzl、Bzl-OMe、Bzl-Me、Trt ;

Glu : Bzl、t-Bu ;

Gln : Trt、Xan ;

His : Boc、Dnp、Tos、Trt ; 20

Lys : Boc、Z-Cl、Fmoc、Z ;

Ser : Bzl、TBDMS、TBDPS ;

Thr : Bz ;

Trp : Boc ;

Tyr : Bzl、Z、Z-Br。

【0174】

一実施形態では、 $-X_2-$ は、薬物単位に間接的に接続されている。かかる実施形態では、スペーサー単位 L^2 が存在する。

【0175】

一実施形態では、ジペプチドは、自己犠牲基（複数可）（スペーサー単位）と併用される。自己犠牲基（複数可）は、 $-X_2-$ に接続されていてよい。 30

【0176】

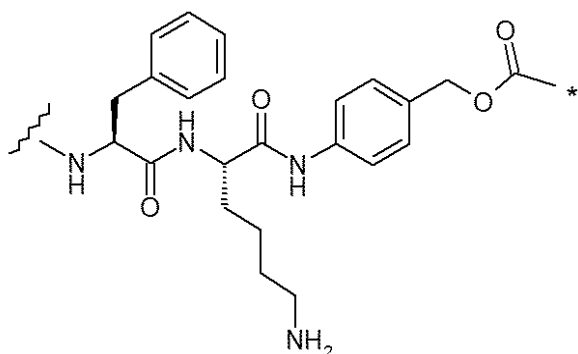
自己犠牲基が存在する場合、 $-X_2-$ は、自己犠牲基に直接接続されている。一実施形態では、 $-X_2-$ は、自己犠牲基の基Yに接続されている。好ましくは、基 $-X_2-CO-$ は、Yに接続されており、ここで、Yは、NHである。

【0177】

$-X_1-$ は、 A^1 に直接接続されている。一実施形態では、 $-X_1-$ は、 A^1 に直接接続されている。好ましくは、基 $NH-X_1-$ （ X_1 のアミノ末端）は、 A^1 に接続されている。 A^1 は、官能基 $-CO-$ を含むことにより、 $-X_1-$ とのアミド連結を形成してよい。

【0178】

一実施形態では、 L^1 及び L^2 は、 $-OC(=O)-$ と一緒にあって、基 $-X_1-X_2-PABC-$ を含む。PABC基は、薬物単位に直接接続されている。一例では、自己犠牲基及びジペプチドは、一緒にあって、以下に示される基 $-Phe-Lys-PABC-$ ： 40

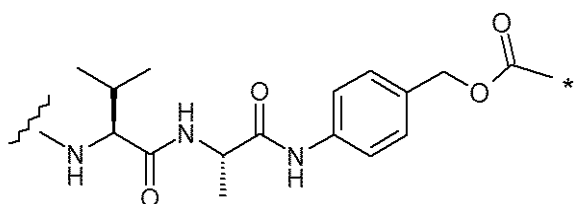


10

を形成し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、波線は、 L^1 の残存部分への結合点又は A^1 への結合点を示す。好ましくは、波線は、 A^1 への結合点を示す。

【0179】

あるいは、自己犠牲基及びジペプチドは、一緒になって、以下に示される基-V a l -A l a -P A B C -:

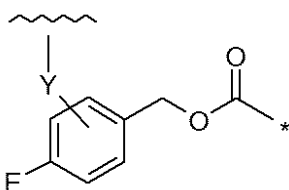


20

を形成し、ここで、アスタリスク及び波線は、上に定義した通りである。

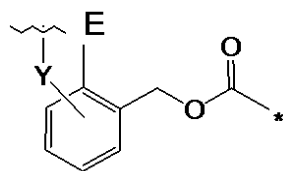
【0180】

別の実施形態では、 L^1 及び L^2 は、 $-OC(=O)-$ と一緒に:



30

又は



を表し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、波線は、 A^1 への結合点を示し、Yは、共有結合又は官能基であり、Eは、切断の影響を受けやすいことにより自己犠牲基を活性化させる基である。

【0181】

40

Eは、基が、例えば、光による又は酵素の作用による切断の影響を受けやすいように選択される。Eは、 $-NO_2$ 又はグルクロン酸（例えば、 β -グルクロン酸）であってよい。前者は、ニトロ還元酵素の作用、後者は、 β -グルクロニダーゼの作用の影響を受けやすい場合がある。

【0182】

基Yは、共有結合であってよい。

【0183】

基Yは:

$-C(=O)-$

$-NH-$

50

$-\text{O}-$
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、
 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{OC}(=\text{O})-$ 、
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$ 、
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ 、
 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}-$ 、
 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}$ 、
 $-\text{C}(=\text{O})\text{NHC}(=\text{O})-$ 、
 SO_2 、及び
 $-\text{S}-$

10

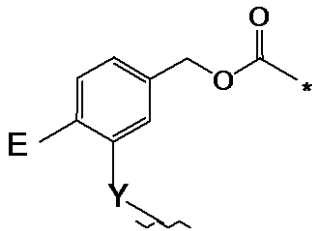
から選択される官能基であってよい。

【0184】

基 Y は、好ましくは $-\text{NH}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-$ 、及び $-\text{S}-$ である。

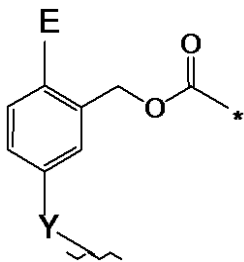
【0185】

いくつかの実施形態では、 L^1 及び L^2 は、 $-\text{OC}(=\text{O})-$ と一緒になって：



20

又は

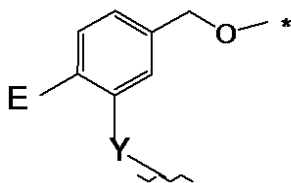


30

を表し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、波線は、A への結合点を示し、Y は、共有結合又は官能基であり、E は、グルクロン酸（例えば、 β -グルクロン酸）である。Y は、好ましくは、 $-\text{NH}-$ から選択される官能基である。

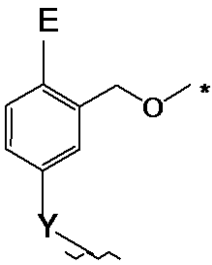
【0186】

いくつかの実施形態では、 L^1 及び L^2 は、一緒になって：



40

又は



を表し、ここで、アスタリスクは、 L^2 の残部又は薬物単位への結合点を示し、波線は、 A^1 への結合点を示し、Yは、共有結合又は官能基であり、Eは、グルクロン酸（例えば、 β -グルクロン酸）である。Yは、好ましくは、 $-NH-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、及び $-S-$ から選択される官能基である。

10

【0187】

いくつかのさらなる実施形態では、Yは、上で記載されている官能基であり、官能基は、アミノ酸に連結されており、アミノ酸は、ストレッチャー単位 A^1 に連結している。いくつかの実施形態では、アミノ酸は、 β -アラニンである。かかる実施形態では、アミノ酸は、ストレッチャー単位の等価と考えられる部分である。

【0188】

特異性単位 L^1 及びリガンド単位は、ストレッチャー単位を介して間接的に接続されている。

【0189】

20

L^1 及び A^1 は：

- $-C(=O)NH-$ 、
- $-C(=O)O-$ 、
- $-NHC(=O)-$ 、
- $-OC(=O)-$ 、
- $-OC(=O)O-$ 、
- $-NHC(=O)O-$ 、
- $-OC(=O)NH-$ 、及び
- $-NHC(=O)NH-$

から選択される結合によって接続されていてよい。

30

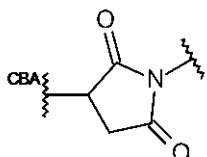
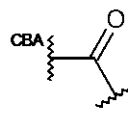
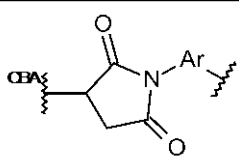
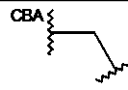
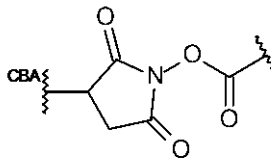
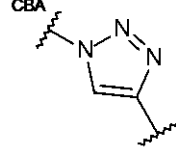
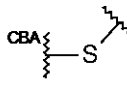
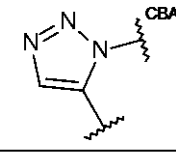
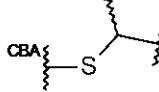
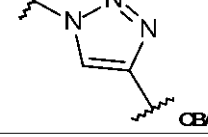
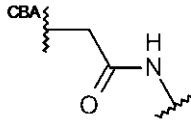
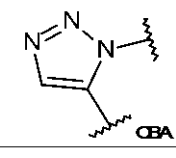
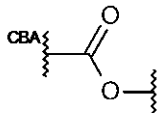
【0190】

A^1 は式：

$-L^A-A^2-$

のものであってよく、式中、

L^A は：

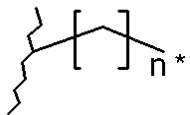
(L ^{A1-1})		(L ^{A6})	
(L ^{A1-2})		(L ^{A7})	
(L ^{A2})		(L ^{A8-1})	
(L ^{A3-1})		(L ^{A8-2})	
(L ^{A3-2})		(L ^{A9-1})	
(L ^{A4})		(L ^{A9-2})	
(L ^{A5})			

10

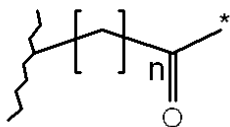
20

30

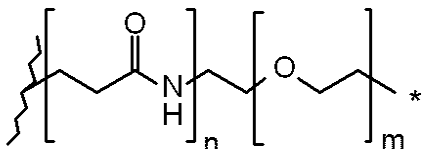
から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーレン基、例えば、フェニレンを表し、A²は：



nは、0～6、例えば、5である；



nは、0～6、例えば、5である；

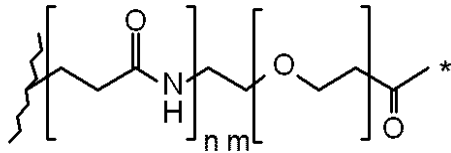


nは、0又は1（例えば、1）であり、mは、0～30（好ましくは0～10、1～8、

50

40

4～8、最も好ましくは4又は8)である；

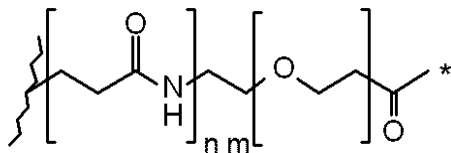


nは、0又は1(例えば、1)であり、mは、0～30(好ましくは0～10、1～8、4～8、最も好ましくは4又は8)である；
から選択され、ここで、アスタリスクは、 L^1 への結合点を示し、波線は、 L^A への結合点を示す。

10

【0191】

特定の実施形態では、 L^A は、 (L^{A1-1}) であり、 A^2 は



であり、ここで、nは、1であり、mは、0～8、例えば、8である。

【0192】

一実施形態では、ストレッチャー単位 A^1 が存在し、特異性単位 L^1 が存在し、スペーサー単位 L^2 が存在しない。そのため、 L^1 及び薬物単位は、結合を介して直接接続されている。等価には、この実施形態において、 L^2 は結合である。

20

【0193】

L^1 及びDは：

- C(=O)NH—、
- C(=O)O—、
- NHC(=O)—、
- OC(=O)—、
- OC(=O)O—、
- NHC(=O)O—、
- OC(=O)NH—、及び
- NHC(=O)NH—

30

から選択される結合によって接続されていてよい。

【0194】

一実施形態では、 L^1 及びDは：

- C(=O)NH—、及び
- NHC(=O)—

から選択される結合によって好ましくは接続されている。

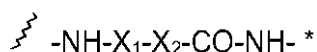
【0195】

一実施形態では、 L^1 は、ジペプチドを含み、ジペプチドの一方の端部が、Dに連結している。上述のように、ジペプチドにおけるアミノ酸は、天然アミノ酸及び非天然アミノ酸の任意の組み合わせであってよい。いくつかの実施形態では、ジペプチドは、天然アミノ酸を含む。リンカーが、カテプシン不安定性リンカーである場合、ジペプチドは、カテプシン媒介切断のための活性の部位である。そしてジペプチドは、カテプシンの認識部位である。

40

【0196】

一実施形態では、 L^1 —Dは：



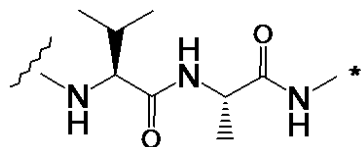
であり、ここで、—NH— X_1 — X_2 —COは、ジペプチドであり、—NH—は、薬物単位

50

の部分であり、アスタリスクは、薬物単位の残部への結合点を示し、波線は、 L^1 の残存部分への結合点又は A^1 への結合点を示す。好ましくは、波線は、 A^1 への結合点を示す。

【0197】

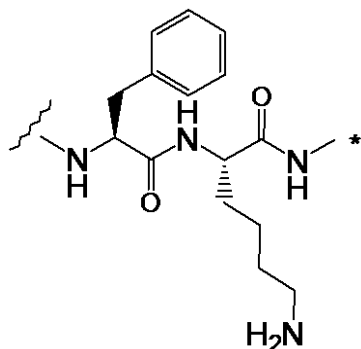
一実施形態では、ジペプチドは、バリンーアラニンであり、 L^1-D は：



であり、ここで、アスタリスク、 $-NH-$ 及び波線は、上に定義した通りである。

【0198】

一実施形態では、ジペプチドは、フェニルアラニンーリシンであり、 L^1-D は：



であり、ここで、アスタリスク、 $-NH-$ 及び波線は、上に定義した通りである。

【0199】

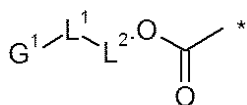
一実施形態では、ジペプチドは、バリンーシトルリンである。

【0200】

他の実施形態では、リンカー薬物化合物には、リガンド単位へのコンジュゲーションが付与されている。一実施形態では、リンカー薬物化合物は、細胞結合剤への接続のために設計されている。

【0201】

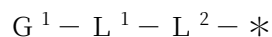
一実施形態では、薬物リンカー単位は、式：



を有し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成するストレッチャー基 (A^1) であり、 L^1 は、特異性単位であり、 L^2 (スパーサー単位) は、共有結合であり、又は、 $-OC(=O)-$ と一緒に自己犠牲基 (複数可) を形成する。

【0202】

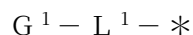
別の実施形態では、薬物リンカー単位は、式：



を有し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成するストレッチャー単位 (A^1) であり、 L^1 は、特異性単位であり、 L^2 (スパーサー単位) は、共有結合又は自己犠牲基 (複数可) である。

【0203】

特に、これらの実施形態では、薬物リンカーは、式：



を有し、ここで、アスタリスクは、薬物単位への結合点を示し、 G^1 は、リガンド単位への接続を形成する修飾されたストレッチャー単位 (A^1) であり、 L^1 は、特異性単位である。

【0204】

10

20

30

40

50

L^1 及び L^2 は、上に定義した通りである。 A^1 への接続に対する優先事項は、 G^1 への接続を指すところで解釈され得る。

【0205】

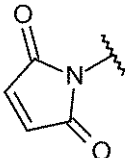
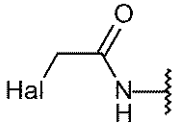
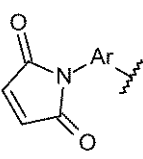
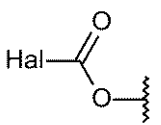
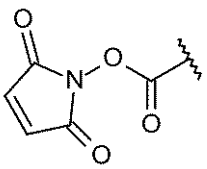
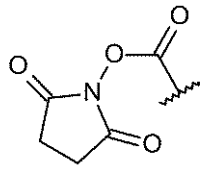
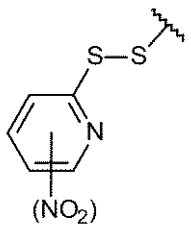
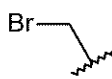
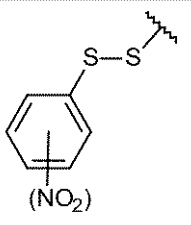
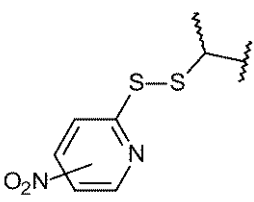
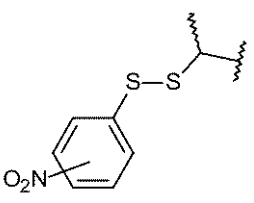
官能基 G^1 は、リガンド単位（例えば、細胞結合剤との反応の際に接続基を形成する。

【0206】

G^1 は、式：

$G^A - A^2 -$

のものであってよく、式中、 A^2 は、上に定義した通りであり、 G^A は：

(G ^{A1-1})		(G ^{A4})	 Hal = I、Br、Cl
(G ^{A1-2})		(G ^{A5})	
(G ^{A2})		(G ^{A6})	
(G ^{A3-1})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A7})	
(G ^{A3-2})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A8})	
(G ^{A3-3})	 NO ₂ 基は、任意である	(G ^{A9})	
(G ^{A3-4})	 NO ₂ 基は、任意である		

10

20

30

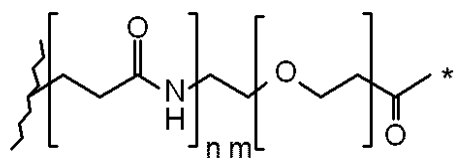
40

から選択され、ここで、Arは、C₅₋₆アリーレン基、例えば、フェニレンを表す。

【0207】

特定の実施形態では、G^Aは、(G^{A1-1})であり、A²は、

50



であり、ここで、 n は、1であり、 m は、0～8、例えば、8である。

【0208】

リガンド単位

リガンド単位は、任意の種類であってよく、標的分子に特異的に結合するタンパク質、ポリペプチド、ペプチド及び非ペプチド性剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、リガンド単位は、タンパク質、ポリペプチド又はペプチドであってよい。いくつかの実施形態では、リガンド単位は、環式ポリペプチドであってよい。これらのリガンド単位は、抗体、若しくは少なくとも1つの標的分子-結合部位を含有する抗体の断片、リンホカイン、ホルモン、成長因子、又は標的に特異的に結合し得る任意の他の細胞結合分子若しくは物質を含むことができる。

10

【0209】

「特異的に結合する」及び「特異的結合」という用語は、所定の分子（例えば、抗原）への抗体又は他のタンパク質、ポリペプチド若しくはペプチドの結合を指す。典型的には、抗体又は他の分子が、少なくとも約 $1 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$ の親和性で結合し、所定の分子又は密接に関連する分子以外の特異的分子（例えば、BSA、カゼイン）への結合の親和性の少なくとも2倍超である親和性で所定の分子に結合する。

20

【0210】

リガンド単位の例としては、本明細書に組み込まれるWO 2007/085930にて使用について記載された薬剤が含まれる。

【0211】

いくつかの実施形態では、リガンド単位は、細胞における細胞外標的に結合する細胞結合剤である。かかる細胞結合剤は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド又は非ペプチド性剤であり得る。いくつかの実施形態では、細胞結合剤は、タンパク質、ポリペプチド又はペプチドであってよい。いくつかの実施形態では、細胞結合剤は、環式ポリペプチドであってよい。細胞結合剤はまた、抗体又は抗体の抗原結合断片であってもよい。ゆえに、一実施形態では、本発明は、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)を提供する。

30

【0212】

細胞結合剤

細胞結合剤は、任意の種類でよく、ペプチド及び非ペプチドを含む。これらは、抗体、若しくは少なくとも1つの結合部位を含有する抗体の断片、リンホカイン、ホルモン、ホルモン模倣体、ビタミン、成長因子、栄養素輸送分子、又は任意の他の細胞結合分子若しくは物質を含むことができる。

【0213】

ペプチド

一実施形態では、細胞結合剤は、4～30、好ましくは6～20の、連続アミノ酸残基を含む線状又は環状ペプチドである。この実施形態では、1つの細胞結合剤が1つの単量体又は二量体ピロロベンゾジアゼピン化合物に連結していることが好ましい。

40

【0214】

一実施形態では、細胞結合剤は、インテグリン $\alpha_v \beta_6$ に結合するペプチドを含む。ペプチドは、XYSよりも $\alpha_v \beta_6$ に選択的であり得る。

【0215】

一実施形態では、細胞結合剤は、A20FMDV-Cysポリペプチドを含む。A20FMDV-Cysは、配列：NAVPNLRGDLQVLAKVARTCを有する。あるいは、A20FMDV-Cys配列の変異体が使用されてよく、ここで、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10個のアミノ酸残基が別のアミノ酸残基で置換されている

50

。さらに、ポリペプチドは、配列NAVXXXXXXXXXXXXXXXXXRTCを有して
いてよい。

【0216】

抗体

「抗体」という用語は、本明細書において、それらが所望の生物活性を呈する限り、最も広範な意味で使用され、具体的には、モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、二量体、多量体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）及び抗体断片を含む（Miller et al (2003) Jour. of Immunology 170:4854-4861）。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラであってよく、又は他の種に由来してよい。抗体は、特定の抗原を認識してそれに結合することができる、免疫系によって生成されるタンパク質である（Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York）。標的抗原は、一般に、複数の抗体上のCDRによって認識される、エピトープとも呼ばれる多数の結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合する抗体はそれぞれ、異なる構造を有する。ゆえに、1つの抗原は、1つより多い対応する抗体を有し得る。抗体には、全長免疫グロブリン分子又は全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、すなわち、対象となる標的の抗原又はその一部と免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子が含まれ、このような標的としては、癌細胞又は自己免疫疾患と関連する自己免疫抗体を産生する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意の型（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD及びIgA）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2）、又はサブクラスであることができる。免疫グロブリンは、ヒト、マウス又はウサギ起源を含む、任意の種に由来することができる。

【0217】

「抗体断片」は、全長抗体の一部、概してその抗原結合領域又は可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂及びscFv断片；ダイアボディ；線状抗体；Fab発現ライブラリによって産生される断片、抗イディオタイプ（抗Id）抗体、CDR（相補性決定領域）、及び癌細胞抗原、ウイルス性抗原又は微生物抗原、に免疫特異的に結合する上記のいずれかのエピトープ結合断片、単鎖抗体分子；ならびに抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【0218】

「モノクローナル抗体」という用語は、本明細書で用いるとき、実質的に同種の抗体の集団から得た抗体を指す、すなわち、集団を構成する個々の抗体が、天然に生じる可能性のある変異を除いて同一であり、そのような変異が存在したとしても少量である集団から得られる抗体を指す。モノクローナル抗体は、特異性が高く、単一の抗原部位に向けられている。さらには、異なる決定基（エピトープ）に向けられた異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に向けられている。モノクローナル抗体は、その特異性に加えて、他の抗体が混入することなく合成され得る点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、抗体が実質的に同種の抗体集団から得られたものであるという特徴を示し、抗体の産生がいずれか特定の方法による必要があるとして解釈されない。例えば、本発明に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al (1975) Nature 256:495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されてよく、又は組換えDNA法（US 4816567を参照されたい）によって作製されてよい。モノクローナル抗体は、Clackson et al (1991) Nature, 352:624-628；Marks et al (1991) J. Mol. Biol., 222:581-597に記載されている技術を使用してファージ抗体ライブラリから、又は全ヒト免疫グロブリン系を持つトランスジェニックマウスから（Lonberg (2008) Curr. Opin. 20(4):450-459）単離されてもよい。

【0219】

本明細書のモノクローナル抗体は、具体的には、重鎖及び／若しくは軽鎖の一部が特定の種に由来する又は特定の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一若しくは相同であり、一方で鎖（複数可）の残部が別の種に由来する又は別の抗体クラス若しくはサブクラスに属する抗体中の対応する配列と同一若しくは相同である「キメラ」抗体、ならびにこのような抗体の断片を、それらが所望の生物活性を呈する限り含む（US 4 816 567；及びMorrison et al（1984）Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81: 6851-6855）。キメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えば、旧世界サル又は類人猿）に由来する可変ドメイン抗原結合性配列及びヒト定常領域配列を含む「霊長類化」抗体が挙げられる。

10

【0220】

本明細書の「インタクト抗体」は、VLドメイン及びVHドメイン、ならびに軽鎖定常ドメイン（CL）及び重鎖定常ドメイン、CH1、CH2及びCH3を含む抗体である。定常ドメインは、未変性配列定常ドメイン（例えば、ヒト未変性配列定常ドメイン）又はそのアミノ酸配列変異体であってよい。インタクト抗体は、抗体のFc領域（未変性配列Fc領域又はアミノ酸配列変異体Fc領域）に起因し得るこれらの生物活性を指す、1つ又は複数の「エフェクター機能」を有してよい。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合；補体依存性細胞毒性；Fc受容体結合；抗体依存性細胞媒介細胞毒性（ADCC）；ファゴサイトーシス；ならびにB細胞受容体及びBCRなどの細胞表面受容体の下方制御が挙げられる。

20

【0221】

インタクト抗体は、その重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に従って、異なる「クラス」に割り当てることができる。インタクト抗体には5つの主要なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMがあり、これらのいくつかは、さらに「サブクラス」（アイソタイプ）、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2に分けられ得る。異なる抗体のクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ α 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び μ と呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元立体配置が周知である。

【0222】

ヒト化

30

非ヒト抗体又は抗体断片のin vivo免疫原性を低減する技術として、「ヒト化」と呼ばれるものが挙げられる。

【0223】

「ヒト化抗体」は、ヒト抗体の修飾された可変領域の少なくとも一部分を含むポリペプチドであって、当該可変領域の部分、好ましくは、インタクトヒト可変ドメインより実質的に少ない部分が、非ヒト種からの対応する配列によって置換されており、修飾された可変領域が、別のタンパク質の少なくとも別の部、好ましくはヒト抗体の定常領域に連結している、上記ポリペプチドを指す。「ヒト化抗体」という表現は、1つ若しくは複数の相補性決定領域（「CDR」）アミノ酸残基及び／又は1つ若しくは複数のフレームワーク領域（「FW」又は「FR」）アミノ酸残基が、ネズミ又は他の非ヒト抗体における類似する部位からのアミノ酸残基によって置換されている、ヒト抗体を含む。「ヒト化抗体」という表現はまた、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を実質的に有するFR及び非ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を実質的に有するCDRを含む免疫グロブリンアミノ酸配列変異体又はその断片も含む。

40

【0224】

非ヒト（例えば、マウス）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリンから誘導される最小配列を含有するキメラ抗体である。又は、別の方法で考えると、ヒト化抗体は、ヒト配列の適所で非ヒト（例えば、マウス）抗体から選択された配列も含有するヒト抗体である。ヒト化抗体は、その結合及び／又は生物活性を有意に改変しない同じ又は異なる種からの保存アミノ酸置換又は非天然残基を含むことができる。かかる抗体は、非ヒト免

50

疫グロブリンから誘導される最小配列を含有するキメラ抗体である。

【0225】

「CDRグラフティング」、「ガイド選択」、「脱免疫化」、「表面再構成」（「ベニアリング」としても知られている）、「複合抗体」、「ヒトストリング含有量最適化」及びフレームワークシャッフリングを含めた広範なヒト化技術がある。

【0226】

CDRグラフティング

この技術では、ヒト化抗体は、レシピエント抗体の相補性決定領域（CDR）からの残基が、所望の特性を有する非ヒト種（ドナー抗体）、例えば、マウス、ラット、ラクダ、ウシ、ヤギ又はウサギのCDRからの残基によって置き換えられている（実際には、非ヒトCDRは、ヒトフレームワーク上に「グラフト」されている）ヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）である。いくつかの例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域（FR）残基は、対応する非ヒト残基によって置き換えられている（このことは、例えば、特定のFR残基が抗原結合に有意な影響を及ぼすとき起こり得る）。

【0227】

さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体においても、移入されたCDR又はフレームワーク配列においても見出されない残基を含むことができる。これらの修飾は、抗体性能をさらに精密化かつ最大化するようになされる。ゆえに、概して、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、一態様では2つの可変ドメインの全てを含み、ここで、全て、又は全ての超可変ループが非ヒト免疫グロブリンのものに相当し、全て、又は実質的に全てのFR領域が、ヒト免疫グロブリン配列のものである。ヒト化抗体は、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部分、又はヒト免疫グロブリンのそれも任意に含む。

【0228】

ガイド選択

方法は、特定のエピトープに特異的な所与の非ヒト抗体の V_H 又は V_L ドメインをヒト V_H 又は V_L ライブラリと組み合わせることからなり、特異的なヒトVドメインは、対象となる抗原に対して選択される。この選択されたヒト V_H は、次いで、 V_L ライブラリと組み合わせられて、完全にヒトの $V_H \times V_L$ 組み合わせを生成する。方法は、Nature Biotechnology (N. Y.) 12, (1994) 899-903に記載されている。

【0229】

複合抗体

この方法では、ヒト抗体からのアミノ酸配列の2つ以上のセグメントが、最終の抗体分子内で組み合わせられる。これらは、最終の複合抗体V領域でヒトT細胞エピトープを制限又は回避する組み合わせにおいて複数のヒト V_H 及び V_L 配列セグメントを組み合わせることにより構築される。T細胞エピトープは、必要とされる場合、T細胞エピトープに寄与する又はT細胞エピトープをコードするV領域セグメントを、T細胞エピトープを回避する代替のセグメントで交換することによって制限又は回避される。この方法は、US 2008/0206239 A1に記載されている。

【0230】

脱免疫化

この方法は、治療用抗体（又は他の分子）のV領域からヒト（又は他の第二の種）のT細胞エピトープを除去することを含む。治療用抗体V領域配列は、例えば、MHC結合性モチーフのデータベース（例えばwww.wehi.edu.auをホストとする「モチーフ」データベース）との比較によってMHCクラスII結合性モチーフの存在に関して分析される。あるいは、MHCクラスII結合性モチーフは、計算スレッディング法、例えば、Altuvia et al. (J. Mol. Biol. 249 244-250 (1995)) によって考案されたものを使用して同定されてよく；これらの方法では、V領域配列からの連続する重複ペプチドは、MHCクラスIIタンパク質への結合エネルギーに関して試験される。このデータは、次いで、成功裏に提示されたペプチドに関

する他の配列特徴についての情報、例えば、両親媒性、ロスバードモチーフ、ならびにカテプシンB及び他のプロセシング酵素のための切断部位と組み合わせられ得る。

【0231】

一旦、潜在的な第二の種（例えば、ヒト）のT細胞エピトープが同定されると、これらは、1つ又は複数のアミノ酸の改変によって排除される。修飾アミノ酸は、通常、T細胞エピトープ自体の中にあるが、タンパク質の一次又は二次構造に関してエピトープに隣接していてもよい（ゆえに、一次構造に隣接していなくてもよい）。最も典型的には、改変は、置換によるものであるが、いくつかの状況では、アミノ酸の付加又は欠失がより適切であろう。

【0232】

全ての改変は、組換えDNA技術によって達成され得、その結果、最終分子が、確立された方法、例えば、部位指定変異導入を使用して組換え宿主からの発現によって調製され得るようになっていいる。しかし、分子改変のタンパク質化学又は任意の他の手段の使用も可能である。

【0233】

表面再構成

この方法は：

(a) 非ヒト抗体可変領域の三次元モデルを構築することによって非ヒト（例えば、ネズミ）抗体（又はその断片）の可変領域の立体配座構造を決定すること；

(b) 十分な数の非ヒト及びヒト抗体可変領域重及び軽鎖のX線結晶構造からの相対アクセシビリティ分布を使用して配列アラインメントを生成して、重及び軽鎖フレームワーク位置のセットを付与すること、ここで、アラインメント位置は、十分な数の非ヒト抗体重及び軽鎖の98%で同一である；

(c) ヒト化される非ヒト抗体について、ステップ(b)において生成されたフレームワーク位置のセットを使用して重及び軽鎖表面露出アミノ酸残基のセットを定義すること；

(d) ヒト抗体アミノ酸配列から、ステップ(c)において定義された表面露出アミノ酸残基のセットと最も厳密に同一である重及び軽鎖表面露出アミノ酸残基のセットを同定すること、ここで、ヒト抗体からの重及び軽鎖は、天然で対をなしているか又は対をなしていない；

(e) ヒト化される非ヒト抗体のアミノ酸配列において、ステップ(c)において定義された重及び軽鎖表面露出アミノ酸残基のセットを、ステップ(d)において同定された重及び軽鎖表面露出アミノ酸残基のセットで置換すること；

(f) ステップ(e)において特定された置換から得られる非ヒト抗体の可変領域の三次元モデルを構築すること；

(g) ステップ(a)及び(f)において構築された三次元モデルを比較することによって、ヒト化される非ヒト抗体の相補性決定領域の任意の残基の任意の原子の5オングストローム以内にある任意のアミノ酸残基を、ステップ(c)又は(d)において同定されたセットから同定すること；ならびに

(h) ヒトからのステップ(g)において同定された任意の残基を元の非ヒトアミノ酸残基に変更することによって、表面露出アミノ酸残基の非ヒト抗体ヒト化セットを定義すること；を含み、ただし、ステップ(a)は、最初に行われる必要はないが、ステップ(g)の前に行われなければならないこととする。

【0234】

超ヒト化

この方法は、非ヒト配列を、機能的なヒト生殖系列遺伝子レパートリーと比較する。非ヒト配列と同一である又は密接に関係する正準構造をコードするこれらのヒト遺伝子が選択される。CDR内で最も高い相同性を有するこれらの選択されたヒト遺伝子は、FRドナーとして選ばれる。最終的に、非ヒトCDRは、これらのヒトFR上にグラフトされる。この方法は、特許WO2005/079479A2に記載されている。

【0235】

ヒトストリング含有量最適化

この方法は、非ヒト（例えば、マウス）配列をヒト生殖系列遺伝子のレパートリーと比較し、差異が、潜在的MHC／T細胞エピトープのレベル配列を定量するヒトストリング含有量（HSC）として採点される。標的配列は、次いで、グローバルな同一性指標を使用するよりもむしろそのHSCを最大化することによってヒト化されて、複数の多様なヒト化変異体を生成する（Molecular Immunology, 44, (2007) 1986-1998に記載されている）。

【0236】

フレームワークシャッフリング

非ヒト抗体のCDRは、全ての既知の重及び軽鎖ヒト生殖系列遺伝子フレームワークを包含するcDNAプールにin-frameで融合される。ヒト化抗体は、次いで、例えば、ファージ表示抗体ライブラリのパニングによって選択される。このことは、Methods 36, 43-60 (2005)に記載されている。

【0237】

細胞結合剤の例として、本明細書に組み込まれるWO2007/085930において使用に関して記載されているこれらの剤が挙げられる。

【0238】

本発明の実施形態における使用のための腫瘍関連抗原及び同系抗体を以下に列挙する。

【0239】

腫瘍関連抗原及び同系抗体

(1) BMPRII (骨成形タンパク質受容体II型)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001203

Genbankバージョン番号NM_001203.2GI:169790809

Genbankレコード更新日:2012年9月23日、02:06PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001194

Genbankバージョン番号NP_001194.1GI:4502431

Genbankレコード更新日:2012年9月23日、02:06PM

相互参照

ten Dijke, P., et al Science 264 (5155):101-104 (1994), Oncogene 14 (11):1377-1382 (1997); WO2004/063362 (請求項2); WO2003/042661 (請求項12); US2003/134790-A1 (頁38-39); WO2002/102235 (請求項13; 頁296); WO2003/055443 (頁91-92); WO2002/99122 (実施例2; 頁528-530); WO2003/029421 (請求項6); WO2003/024392 (請求項2; 図112); WO2002/98358 (請求項1; 頁183); WO2002/54940 (頁100-101); WO2002/59377 (頁349-350); WO2002/30268 (請求項27; 頁376); WO2001/48204 (実施例; 図4); NP_001194骨成形タンパク質受容体、II型/pid=NP_001194.1; MIM:603248; AY065994

【0240】

(2) EL6 (LAT1、SLC7A5)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_003486

Genbankバージョン番号NM_003486.5GI:71979931

Genbankレコード更新日:2012年6月27日、12:06PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_003477

Genbank バージョン番号 NP_003477.4 GI: 71979932

Genbank レコード更新日: 2012 年 6 月 27 日、12:06 PM

相互参照

Biochem. Biophys. Res.

Commun. 255 (2), 283-288 (1999), Nature 395 (6699): 288-291 (1998), Gaugitsch, H. W., et al (1992) J. Biol. Chem. 267 (16): 11267-11273; WO 2004/048938 (実施例 2); WO 2004/032842 (実施例 IV); WO 2003/042661 (請求項 12); WO 2003/016475 (請求項 1); WO 2002/78524 (実施例 2); WO 2002/99074 (請求項 19; 頁 127-129); WO 2002/86443 (請求項 27; 頁 222, 393); WO 2003/003906 (請求項 10; 頁 293); WO 2002/64798 (請求項 33; 頁 93-95); WO 2000/14228 (請求項 5; 頁 133-136); US 2003/224454 (図 3); WO 2003/025138 (請求項 12; 頁 150); NP_003477 溶質担体ファミリー 7 (カチオン性アミノ酸輸送体、y+系)、メンバー 5 / pid=NP_003477.3-ホモ・サピエンス; MIM: 600182; ; NM_015923.

10

【0241】

(3) STEAP1 (前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原)

ヌクレオチド

20

Genbank アクセッション番号 NM_012449

Genbank バージョン番号 NM_012449.2 GI: 22027487

Genbank レコード更新日: 2012 年 9 月 9 日、02:57 PM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 NP_036581

Genbank バージョン番号 NP_036581.1 GI: 9558759

Genbank レコード更新日: 2012 年 9 月 9 日、02:57 PM

相互参照

Cancer Res. 61 (15), 5857-5860 (2001), Hubert, R. S., et al (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96 (25): 14523-14528; WO 2004/065577 (請求項 6); WO 2004/027049 (図 1L); EP 1394274 (実施例 11); WO 2004/016225 (請求項 2); WO 2003/042661 (請求項 12); US 2003/157089 (実施例 5); US 2003/185830 (実施例 5); US 2003/064397 (図 2); WO 2002/89747 (実施例 5; 頁 618-619); WO 2003/022995 (実施例 9; 図 13A, 実施例 53; 頁 173, 実施例 2; 図 2A); 前立腺の 6 回膜貫通上皮抗原; MIM: 604415.

30

【0242】

(4) O772P (CA125、MUC16)

ヌクレオチド

40

Genbank アクセッション番号 AF361486

Genbank バージョン番号 AF361486.3 GI: 34501466

Genbank レコード更新日: 2010 年 3 月 11 日、07:56 AM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 AAK74120

Genbank バージョン番号 AAK74120.3 GI: 34501467

Genbank レコード更新日: 2010 年 3 月 11 日、07:56 AM

相互参照

J. Biol. Chem. 276 (29): 27371-27375 (2001); WO 2004/045553 (請求項 14); WO 2002/92836 (請求項 6; 図 1

50

2) ; WO 2002 / 83866 (請求項15 ; 頁116 - 121) ; US 2003 / 124140 (実施例16) ; GI : 34501467 ;

【0243】

(5) MPF (MPF、MSLN、SMR、巨核球増強因子、メソテリン)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 NM_005823

Genbank バージョン番号 NM_005823.5 GI : 293651528

Genbank レコード更新日 : 2012年9月2日、01:47 PM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 NP_005814

Genbank バージョン番号 NP_005814.2 GI : 53988378

Genbank レコード更新日 : 2012年9月2日、01:47 PM

相互参照

Yamaguchi, N., et al Biol. Chem. 269 (2), 805 - 808 (1994), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 96 (20) : 11531 - 11536 (1999), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 93 (1) : 136 - 140 (1996), J. Biol. Chem. 270 (37) : 21984 - 21990 (1995) ; WO 2003 / 101283 (請求項14) ; (WO 2002 / 102235 (請求項13 ; 頁287 - 288) ; WO 2002 / 101075 (請求項4 ; 頁308 - 309) ; WO 2002 / 71928 (頁320 - 321) ; WO 94 / 10312 (頁52 - 57) ; IM : 601051.

【0244】

(6) Nap13b (NAPI-3B、NPT11b、SLC34A2、溶質担体ファミリー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トランスポーター3b)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 NM_006424

Genbank バージョン番号 NM_006424.2 GI : 110611905

Genbank レコード更新日 : 2012年7月22日、03:39 PM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 NP_006415

Genbank バージョン番号 NP_006415.2 GI : 110611906

Genbank レコード更新日 : 2012年7月22日、03:39 PM

相互参照

J. Biol. Chem. 277 (22) : 19665 - 19672 (2002), Genomics 62 (2) : 281 - 284 (1999), Feild, J. A., et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 258 (3) : 578 - 582 ; WO 2004 / 022778 (請求項2) ; EP 1394274 (実施例11) ; WO 2002 / 102235 (請求項13 ; 頁326) ; EP 0875569 (請求項1 ; 頁17 - 19) ; WO 2001 / 57188 (請求項20 ; 頁329) ; WO 2004 / 032842 (実施例IV) ; WO 2001 / 75177 (請求項24 ; 頁139 - 140) ; MIM : 604217.

【0245】

(7) Sema 5b (FLJ10372、KIAA1445、Mm. 42015、SEMA5B、SEMA5G、セマフォリン5b Hlog、25セマドメイン、7トロンボポンジンリピーター (1型及び1型様)、膜貫通ドメイン (TM) 及び短細胞質ドメイン、(セマフォリン) 5B)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 AB040878

Genbank バージョン番号 AB040878.1 GI : 7959148

Genbankレコード更新日：2006年8月2日、05:40PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号BAA95969

Genbankバージョン番号BAA95969.1GI:7959149

Genbankレコード更新日：2006年8月2日、05:40PM

相互参照

Nagase T., et al (2000) DNA Res. 7 (2): 143-150; WO2004/000997 (請求項1);

WO2003/003984 (請求項1); WO2002/06339 (請求項1; 頁50); WO2001/88133 (請求項1; 頁41-43, 48-58); WO2003/054152 (請求項20); WO2003/101400 (請求項11); アクセ

10

【0246】

(8) PSCA hlg (2700050C12Rik、C530008O16Rik、RIKEN cDNA 2700050C12、RIKEN cDNA 2700050C12遺伝子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AY358628

Genbankバージョン番号AY358628.1GI:37182377

Genbankレコード更新日：2009年12月1日、04:15AM

20

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAQ88991

Genbankバージョン番号AAQ88991.1GI:37182378

Genbankレコード更新日：2009年12月1日、04:15AM

相互参照

Ross et al (2002) Cancer Res. 62: 2546-2553; US2003/129192 (請求項2); US2004/044180 (請求項12);

; US2004/044179 (請求項11); US2003/096961 (請求項11); US2003/232056 (実施例5); WO2003/105758 16 (請求項12); US2003/206918 (実施例5); EP1347046 (請求項1); WO2003/025148 (請求項20); GI:37182378.

30

【0247】

(9) ETBR (エンドセリンB型受容体)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AY275463

Genbankバージョン番号AY275463.1GI:30526094

Genbankレコード更新日：2010年3月11日、02:26AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAP32295

Genbankバージョン番号AAP32295.1GI:30526095

Genbankレコード更新日：2010年3月11日、02:26AM

40

相互参照

Nakamuta M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 177, 34-39, 1991; Ogawa Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 248-255, 1991; Arai H., et al Jpn. Circ. J. 56, 1303-1307, 1992; Arai H., et al J. Biol. Chem. 268, 3463-3470, 1993; Sakamoto A., Yanagisawa M., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 178, 656-663, 1991; Elshourbagy N. A., et al J. Biol. Chem. 26

50

8, 3873-3879, 1993; Haendler B., et al J. Cardiovasc. Pharmacol. 20, s1-S4, 1992; Tsutsumi M., et al Gene 228, 43-49, 1999; Strausberg R. L., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 16899-16903, 2002; Bourgeois C., et al J. Clin. Endocrinol. Metab. 82, 3116-3123, 1997; Okamoto Y., et al Biol. Chem. 272, 21589-21596, 1997; Verheij J. B., et al Am. J. Med. Genet. 108, 223-225, 2002; Hofstra R. M. W., et al Eur. J. Hum. Genet. 5, 180-185, 1997; Puffenberger E. G., et al Cell 79, 1257-1266, 1994; Attie T., et al, Hum. Mol. Genet. 4, 2407-2409, 1995; Auricchio A., et al Hum. Mol. Genet. 5: 351-354, 1996; Amiel J., et al Hum. Mol. Genet. 5, 355-357, 1996; Hofstra R. M. W., et al Nat. Genet. 12, 445-447, 1996; Svensson P. J., et al Hum. Genet. 103, 145-148, 1998; Fuchs S., et al Mol. Med. 7, 115-124, 2001; Pingault V., et al (2002) Hum. Genet. 111, 198-206; WO2004/045516 (請求項1); WO2004/048938 (実施例2); WO2004/040000 (請求項151); WO2003/087768 (請求項1); WO2003/016475 (請求項1); WO2003/016475 (請求項1); WO2002/61087 (図1); WO2003/016494 (図6); WO2003/025138 (請求項12; 頁144); WO2001/98351 (請求項1; 頁124-125); EP0522868 (請求項8; 図2); WO2001/77172 (請求項1; 頁297-299); US2003/109676; US6518404 (図3); US5773223 (請求項1a; 欄31-34); WO2004/001004.

【0248】

(10) MSG783 (RNF124、仮想タンパク質FLJ20315)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_017763

Genbankバージョン番号NM_017763.4GI:167830482

Genbankレコード更新日: 2012年7月22日、12:34AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_060233

Genbankバージョン番号NP_060233.3GI:56711322

Genbankレコード更新日: 2012年7月22日、12:34AM

相互参照

WO2003/104275 (請求項1); WO2004/046342 (実施例2); WO2003/042661 (請求項12); WO2003/083074 (請求項14; 頁61); WO2003/018621 (請求項1); WO2003/024392 (請求項2; 図93); WO2001/66689 (実施例6); LocusID: 54894.

【0249】

(11) STEAP2 (HGNC_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)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AF455138

Genbankバージョン番号AF455138.1GI:22655487

Genbankレコード更新日：2010年3月11日、01:54AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAN04080

Genbankバージョン番号AAN04080.1GI:22655488

Genbankレコード更新日：2010年3月11日、01:54AM

相互参照

Lab. Invest. 82(11):1573-1582(2002); WO2003/087306; US2003/064397(請求項1; 図1); WO2002/72596(請求項13; 頁54-55); WO2001/72962(請求項1; 図4B); WO2003/104270(請求項11); WO2003/104270(請求項16); US2004/005598(請求項22); WO2003/042661(請求項12); US2003/060612(請求項12; 図10); WO2002/26822(請求項23; 図2); WO2002/16429(請求項12; 図10); GI:22655488.

10

【0250】

(12) TrpM4 (BR22450、FLJ20041、TRPM4、TRPM4B、一過性受容器電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー4)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_017636

Genbankバージョン番号NM_017636.3GI:304766649

Genbankレコード更新日：2012年6月29日、11:27AM

20

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_060106

Genbankバージョン番号NP_060106.2GI:21314671

Genbankレコード更新日：2012年6月29日、11:27AM

相互参照

Xu, X. Z., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98(19):10692-10697(2001), Cell 109(3):397-407(2002), J. Biol. Chem. 278(33):30813-30820(2003); US2003/143557(請求項4); WO2000/40614(請求項14; 頁100-103); WO2002/10382(請求項1; 図9A); WO2003/042661(請求項12); WO2002/30268(請求項27; 頁391); US2003/219806(請求項4); WO2001/62794(請求項10 14; 図1A-D); MIM:606936.

30

【0251】

(13) CRIPTO (CR、CR1、CRGF、CRIPTO、TDGF1、奇形癌腫由来成長因子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_003212

Genbankバージョン番号NM_003212.3GI:292494881

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:27PM

40

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_003203

Genbankバージョン番号NP_003203.1GI:4507425

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:27PM

相互参照

Ciccodicola, A., et al EMBO J. 8(7):1987-1991(1989), Am. J. Hum. Genet. 49(3):555-565(1991); US2003/224411(請求項1); WO2003/083041(実施例1); WO2003/034984(請求項12); WO2002/88170(請

50

求項2；頁52－53）；WO2003/024392（請求項2；図58）；WO2002/16413（請求項1；頁94－95，105）；WO2002/22808（請求項2；図1）；US5854399（実施例2；欄17－18）；US5792616（図2）；MIM：187395。

【0252】

（14）CD21（CR2（補体受容体2）又はC3DR（C3d／エプスタインバーウイルス受容体）又はHs. 73792）

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M26004

Genbankバージョン番号M26004. 1GI：181939

Genbankレコード更新日：2010年6月23日、08：47AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA35786

Genbankバージョン番号AAA35786. 1GI：181940

Genbankレコード更新日：2010年6月23日、08：47AM

相互参照

Fujisaku et al (1989) J. Biol. Chem. 264 (4) : 2118-2125) ; Weis J. J. , et al J. Exp. Med. 167, 1047-1066, 1988 ; Moore M. , et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 84, 9194-9198, 1987 ; Barel M. , et al Mol. Immunol. 35, 1025-1031, 1998 ; Weis J. J. , et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 83, 5639-5643, 1986 ; Sinha S. K. , et al (1993) J. Immunol. 150, 5311-5320 ; WO2004/045520（実施例4）；US2004/005538（実施例1）；WO2003/062401（請求項9）；WO2004/045520（実施例4）；WO91/02536（図9. 1-9. 9）；WO2004/020595（請求項1）；アクセッション：P20023；Q13866；Q14212；EMBL；M26004；AAA35786. 1.

【0253】

（15）CD79b（CD79B、CD79β、IgB（免疫グロブリン関連ベータ）、B29）

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_000626

Genbankバージョン番号NM_000626. 2GI：90193589

Genbankレコード更新日：2012年6月26日、01：53PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_000617

Genbankバージョン番号NP_000617. 1GI：11038674

Genbankレコード更新日：2012年6月26日、01：53PM

相互参照

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (2003) 100 (7) : 4126-4131, Blood (2002) 100 (9) : 3068-3076, Muller et al (1992) Eur. J. Immunol. 22 (6) : 1621-1625) ; WO2004/016225（請求項2，図140）；WO2003/087768，US2004/101874（請求項1，頁102）；WO2003/062401（請求項9）；WO2002/78524（実施例2）；US2002/150573（請求項5，頁15）；US5644033；WO2003/048202（請求項1，頁306及び309）；WO99/58658，US6534482（請求項13，図17A/B）；WO2000/55351（請求項11，頁1145-1146）；MIM：147245

10

20

30

40

50

【0254】

(16) FcRH2 (IFGP4、IRTA4、SPAP1A (SH2ドメイン含有ホスファターゼアンカータンパク質1a)、SPAP1B、SPAP1C)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_030764

Genbankバージョン番号NM_030764.3GI:227430280

Genbankレコード更新日:2012年6月30日、12:30AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_110391

Genbankバージョン番号NP_110391.2GI:19923629

Genbankレコード更新日:2012年6月30日、12:30AM

10

相互参照

AY358130); Genome Res. 13 (10): 2265-2270 (2003), Immunogenetics 54 (2): 87-95 (2002), Blood 99 (8): 2662-2669 (2002), Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 98 (17): 9772-9777 (2001), Xu, M. J., et al (2001) Biochem. Biophys. Res. Commun. 280 (3): 768-775; WO2004/016225 (請求項2); WO2003/077836; WO2001/38490 (請求項5; 図18D-1-18D-2); WO2003/097803 (請求項12); WO2003/089624 (請求項25); :MIM:606509.

20

【0255】

(17) HER2 (ErbB2)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M11730

Genbankバージョン番号M11730.1GI:183986

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:47AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA75493

Genbankバージョン番号AAA75493.1GI:306840

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:47AM

30

相互参照

Coussens L., et al Science (1985) 230 (4730): 1132-1139; Yamamoto T., et al Nature 319, 230-234, 1986; Semba K., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 82, 6497-6501, 1985; Swiercz J. M., et al J. Cell Biol. 165, 869-15880, 2004; Kuhns J. J., et al J. Biol. Chem. 274, 36422-36427, 1999; Cho H.-S., et al Nature 421, 756-760, 2003; Ehsani A., et al (1993) Genomics 15, 426-429; WO2004/048938 (実施例2); WO2004/027049 (図1I); WO2004/009622; WO2003/081210; WO2003/089904 (請求項9); WO2003/016475 (請求項1); US2003/118592; WO2003/008537 (請求項1); WO2003/055439 (請求項29; 図1A-B); WO2003/025228 (請求項37; 図5C); WO2002/22636 (実施例13; 頁95-107); WO2002/12341 (請求項68; 図7); WO2002/13847 (頁71-74); WO2002/14503 (頁114-117); WO2001/53463 (請求項2; 頁41-46); WO2001/41787 (頁15); WO2000/44899 (請求項52; 図7); WO2000/20579 (請求項3; 図2); US5869445

40

50

(請求項3；欄31-38)；WO9630514（請求項2；頁56-61）；EP1439393（請求項7）；WO2004/043361（請求項7）；WO2004/022709；WO2001/00244（実施例3；図4）；アクセッション：P04626；EMBL；M11767；AAA35808.1. EMBL；M11761；AAA35808.1

抗体

Abbot：US20110177095

例えば、配列番号3（CDR-H1）、配列番号4（CDR-H2）、配列番号5（CDR-H3）、配列番号104及び／又は配列番号6（CDR-L1）、配列番号7（CDR-L2）、ならびに配列番号8（CDR-L3）のアミノ酸配列を有するCDRと全体で少なくとも80%の配列同一性を有するCDRを含む抗体、ここで、抗HER2抗体又は抗HER2結合断片は、配列番号1のVH及び配列番号2のVLを有する抗体と比較して低減した免疫原性を有する。

Biogen：US20100119511

例えば、ATCCアクセッション番号：PTA-10355、PTA-10356、PTA-10357、PTA-10358

例えば、BII B71F10（配列番号11、13）、BII B69A09（配列番号15、17）；BII B67F10（配列番号19、21）；BII B67F11（配列番号23、25）、BII B66A12（配列番号27、29）、BII B66C01（配列番号31、33）、BII B65C10（配列番号35、37）、BII B65H09（配列番号39、41）及びBII B65B03（配列番号43、45）、又は、同一である、若しくは上記CDRからの2つ以下の改変を有するCDRからなる群より選択される抗体からの全ての6つのCDRを含むHER2に結合する精製された抗体分子。

ハーセプチン（Genentech）-US6,054,297；ATCCアクセッション番号CRL-10463（Genentech）

ベルツマブ（Genentech）

US20110117097

例えば、配列番号15及び16、配列番号17及び18、配列番号23及び24ならびにATCCアクセッション番号HB-12215、HB-12216、CRL10463、HB-12697を参照されたい。

US20090285837

US20090202546

例えば、ATCCアクセッション番号：HB-12215、HB-12216、CRL10463、HB-12698.

US20060088523

—例えば、ATCCアクセッション番号：HB-12215、HB-12216

—例えば、それぞれ配列番号3及び4における可変軽及び可変重アミノ酸配列を含む抗体。

—例えば、配列番号15及び23から選択される軽鎖アミノ酸配列、ならびに配列番号16及び24から選択される重鎖アミノ酸配列を含む抗体

US20060018899

—例えば、ATCCアクセッション番号：（7C2）HB-12215、（7F3）HB-12216、（4D5）CRL-10463、（2C4）HB-12697.

—例えば、配列番号23におけるアミノ酸配列又はその脱アミド化及び／若しくは酸化変異体を含む抗体。

US2011/0159014

—例えば、配列番号1の超可変領域を含む軽鎖可変ドメインを有する抗体。

—例えば、配列番号2の超可変領域を含む重鎖可変ドメインを有する抗体。

US20090187007

Glycotope：TrasGEX抗体 <http://www.glycotope>.

com/pipeline

例えば、International Joint Cancer Institute
and Shanghai Hospital Cancer Cent: HMTI-
Fc Ab-Gao J., et al BMB Rep. 2009 Oct 31; 4
2 (10): 636-41 を参照されたい。

Symphogen: US 20110217305

Union Stem Cell & Gene Engineering, China-
Liu HQ., et al Xi Bao Yu Fen Zi Mian Yi X
ue Za Zhi. 2010 May; 26 (5): 456-8.

【0256】

10

(18) NCA (CEACAM6)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 M18728

Genbank バージョン番号 M18728.1 GI: 189084

Genbank レコード更新日: 2010年6月23日、08:48AM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 AAA59907

Genbank バージョン番号 AAA59907.1 GI: 189085

Genbank レコード更新日: 2010年6月23日、08:48AM

相互参照

20

Barnett T., et al Genomics 3, 59-66, 1988; T
awaragi Y., et al Biochem. Biophys. Res. Com
mun. 150, 89-96, 1988; Strausberg R. L., et al
Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99: 16899-16903
, 2002; WO2004/063709; EP1439393 (請求項7); WO20
04/044178 (実施例4); WO2004/031238; WO2003/042
661 (請求項12); WO2002/78524 (実施例2); WO2002/864
43 (請求項27; 頁427); WO2002/60317 (請求項2); アクセッショ
ン: P40199; Q14920; EMBL; M29541; AAA59915. 1. E
MBL; M18728.

30

【0257】

(19) MDP (DPEP1)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 BC017023

Genbank バージョン番号 BC017023.1 GI: 16877538

Genbank レコード更新日: 2012年3月6日、01:00PM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 AAH17023

Genbank バージョン番号 AAH17023.1 GI: 16877539

Genbank レコード更新日: 2012年3月6日、01:00PM

40

相互参照

Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99 (26): 16899-16
903 (2002); WO2003/016475 (請求項1); WO2002/64
798 (請求項33; 頁85-87); JP05003790 (図6-8); WO99/
46284 (図9); MIM: 179780.

【0258】

(20) IL20R- α (IL20Ra、ZCYTOR7)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 AF184971

Genbank バージョン番号 AF184971.1 GI: 6013324

50

Genbankレコード更新日：2010年3月10日10:00PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAF01320

Genbankバージョン番号AAF01320.1GI:6013325

Genbankレコード更新日：2010年3月10日10:00PM

相互参照

Clark H. F., et al Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Mungall A. J., et al Nature 425, 805-811, 2003; Blumberg H., et al Cell 104, 9-19, 2001; Dumoutier L., et al J. Immunol. 167, 3545-3549, 2001; Parrish-Novak J., et al J. Biol. Chem. 277, 47517-47523, 2002; Pletnev S., et al (2003) Biochemistry 42:12617-12624; Sheikh F., et al (2004) J. Immunol. 172, 2006-2010; EP1394274 (実施例11); US2004/005320 (実施例5); WO2003/029262 (頁74-75); WO2003/002717 (請求項2; 頁63); WO2002/22153 (頁45-47); US2002/042366 (頁20-21); WO2001/46261 (頁57-59); WO2001/46232 (頁63-65); WO98/37193 (請求項1; 頁55-59); アクセッション: Q9UHF4; Q6UWA9; Q96SH8; EMBL; AF184971; AAF01320.1.

【0259】

(21) プレビカン (BCAN、BEHAB)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AF229053

Genbankバージョン番号AF229053.1GI:10798902

Genbankレコード更新日：2010年3月11日、12:58AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAG23135

Genbankバージョン番号AAG23135.1GI:10798903

Genbankレコード更新日：2010年3月11日、12:58AM

相互参照

Gary S. C., et al Gene 256, 139-147, 2000; Clark H. F., et al Genome Res. 13, 2265-2270, 2003; Strausberg R. L., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 99, 16899-16903, 2002; US2003/186372 (請求項11); US2003/186373 (請求項11); US2003/119131 (請求項1; 図52); US2003/119122 (請求項1; 図52); US2003/119126 (請求項1); US2003/119121 (請求項1; 図52); US2003/119129 (請求項1); US2003/119130 (請求項1); US2003/119128 (請求項1; 図52); US2003/119125 (請求項1); WO2003/016475 (請求項1); WO2002/02634 (請求項1)

【0260】

(22) EphB2R (DRT、ERK、Hek5、EPHT3、Tyro5)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_004442

Genbankバージョン番号NM_004442.6GI:1111118979

Genbankレコード更新日：2012年9月8日、04:43PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_004433

Genbankバージョン番号NP_004433.2GI:21396504

Genbankレコード更新日:2012年9月8日、04:43PM

相互参照

Chan, J. and Watt, V. M., *Oncogene* 6(6), 1057-1061 (1991); *Oncogene* 10(5):897-905 (1995), *Annu. Rev. Neurosci.* 21:309-345 (1998), *Int. Rev. Cytol.* 196:177-244 (2000); WO2003042661 (請求項12); WO2000053216 (請求項1; 頁41); WO2004065576 (請求項1); WO2004020583 (請求項9); WO2003004529 (頁128-132); WO2000053216 (請求項1; 頁42); MIM:600997.

【0261】

(23) ASLG659 (B7h)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AX092328

Genbankバージョン番号AX092328.1GI:13444478

Genbankレコード更新日:2011年1月26日、07:37AM

相互参照

US2004/0101899 (請求項2); WO2003104399 (請求項11); WO2004000221 (図3); US2003/165504 (請求項1); US2003/124140 (実施例2); US2003/065143 (図60); WO2002/102235 (請求項13; 頁299); US2003/091580 (実施例2); WO2002/10187 (請求項6; 図10); WO2001/94641 (請求項12; 図7b); WO2002/02624 (請求項13; 図1A-1B); US2002/034749 (請求項54; 頁45-46); WO2002/06317 (実施例2; 頁320-321, 請求項34; 頁321-322); WO2002/71928 (頁468-469); WO2002/02587 (実施例1; 図1); WO2001/40269 (実施例3; 頁190-192); WO2000/36107 (実施例2; 頁205-207); WO2004/053079 (請求項12); WO2003/004989 (請求項1); WO2002/71928 (頁233-234, 452-453); WO01/16318.

【0262】

(24) PSCA (前立腺幹細胞抗原前駆体)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AJ297436

Genbankバージョン番号AJ297436.1GI:9367211

Genbankレコード更新日:2011年2月1日、11:25AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAB97347

Genbankバージョン番号CAB97347.1GI:9367212

Genbankレコード更新日:2011年2月1日、11:25AM

相互参照

Reiter R. E., et al *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 1735-1740, 1998; Gu Z., et al *Oncogene* 19, 1288-1296, 2000; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* (2000) 275(3):783-788; WO2004/022709; EP1394274 (実施例11); US2004/018553 (請求項17); WO2003/008537 (請求項1); WO2002/81646 (請求項1; 頁164); WO2003/003906 (請求項10; 頁288); WO2001/403

09 (実施例1; 図17); US2001/055751 (実施例1; 図1b); WO2000/32752 (請求項18; 図1); WO98/51805 (請求項17; 頁97); WO98/51824 (請求項10; 頁94); WO98/40403 (請求項2; 図1B); アクセション: O43653; EMBL; AF043498; AAC39607.1

【0263】

(25) GEDA

ヌクレオチド

Genbankアクセション番号AY260763

Genbankバージョン番号AY260763.1GI:30102448

Genbankレコード更新日:2010年3月11日、02:24AM

ポリペプチド

Genbankアクセション番号AAP14954

Genbankバージョン番号AAP14954.1GI:30102449

Genbankレコード更新日:2010年3月11日、02:24AM

相互参照

AP14954 脂肪腫HMGIC融合パートナー様タンパク質/pid=AAP14954.1-ホモ・サピエンス(ヒト); WO2003/054152 (請求項20); WO2003/000842 (請求項1); WO2003/023013 (実施例3, 請求項20); US2003/194704 (請求項45); GI:30102449;

【0264】

(26) BAFR (B細胞活性化因子受容体、BLyS受容体3、BR3)

ヌクレオチド

Genbankアクセション番号AF116456

Genbankバージョン番号AF116456.1GI:4585274

Genbankレコード更新日:2010年3月10日、09:44PM

ポリペプチド

Genbankアクセション番号AAD25356

Genbankバージョン番号AAD25356.1GI:4585275

Genbankレコード更新日:2010年3月10日、09:44PM

相互参照

BAFR受容体/pid=NP_443177.1-ホモ・サピエンス:Thompson, J. S., et al Science 293(5537), 2108-2111 (2001); WO2004/058309; WO2004/011611; WO2003/045422 (Example; 頁32-33); WO2003/014294 (請求項35; 図6B); WO2003/035846 (請求項70; 頁615-616); WO2002/94852 (欄136-137); WO2002/38766 (請求項3; 頁133); WO2002/24909 (実施例3; 図3); MIM:606269; NP_443177.1; NM_052945_1; AF132600

【0265】

(27) CD22 (B細胞受容体CD22-Bアイソフォーム、BL-CAM、Lyb-8、Lyb8、SIGLEC-2、FLJ22814)

ヌクレオチド

Genbankアクセション番号AK026467

Genbankバージョン番号AK026467.1GI:10439337

Genbankレコード更新日:2006年9月11日、11:24PM

ポリペプチド

Genbankアクセション番号BAB15489

Genbankバージョン番号BAB15489.1GI:10439338

Genbankレコード更新日:2006年9月11日、11:24PM

相互参照

Wilson et al (1991) J. Exp. Med. 173:137-146;
WO2003/072036 (請求項1; 図1); IM:107266; NP__0017
62.1; NM__001771__1.

【0266】

(27a) CD22 (CD22分子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号X52785

Genbankバージョン番号X52785.1GI:29778

Genbankレコード更新日:2011年2月2日、10:09AM

10

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAA36988

Genbankバージョン番号CAA36988.1GI:29779

Genbankレコード更新日:2011年2月2日、10:09AM

相互参照

Stamenkovic I. et al., Nature 345(6270), 74
-77 (1990)

他の情報

公式記号:CD22

他の別名:SIGLEC-2、SIGLEC2

20

他の表示:B細胞受容体CD22;Bリンパ球細胞接着分子;BL-CAM;CD22抗
原;T細胞表面抗原Leu-14;シアル酸結合性Ig様レクチン2;シアル酸結合性I
g様レクチン2

抗体

G5/44 (イノツズマブ):DiJoseph JF., et al Cancer
Immunol Immunother. 2005 Jan;54(1):11-24.
エブラツズマブ-Goldenberg DM., et al Expert Rev
Anticancer Ther. 6(10):1341-53, 2006.

【0267】

(28) CD79a (CD79A、CD79アルファ)、免疫グロブリン関連アルファ、
Igベータ (CD79B) と共有結合的に相互作用して、表面でIgM分子と複合体を形
成し、B細胞分化に関与するシグナルを伝達する、B細胞特異的タンパク質)、pI:4
.84、MW:25028TM:2[P] 遺伝子染色体:19q13.2).

30

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM__001783

Genbankバージョン番号NM__001783.3GI:90193587

Genbankレコード更新日:2012年6月26日、01:48PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP__001774

Genbankバージョン番号NP__001774.1GI:4502685

Genbankレコード更新日:2012年6月26日、01:48PM

40

相互参照

WO2003/088808, US2003/0228319;WO2003/0624
01 (請求項9);US2002/150573 (請求項4, 頁13-14);WO99
/58658 (請求項13, 図16);WO92/07574 (図1);US56440
33;Ha et al (1992) J. Immunol. 148(5):1526-1
531;Muller et al (1992) Eur. J. Immunol. 22:
1621-1625;Hashimoto et al (1994) Immunogen
etics 40(4):287-295;Preud'homme et al (19
92) Clin. Exp. Immunol. 90(1):141-146;Yu et

50

al (1992) J. Immunol. 148 (2) 633-637; Sakaguchi et al (1988) EMBO J. 7 (11): 3457-3464

【0268】

(29) CXCR5 (パーキットリンパ腫受容体1、CXCL13ケモカインによって活性化され、リンパ球遊走及び体液性防御において機能し、HIV-2感染及びおそらくAIDS、リンパ腫、骨髄腫及び白血病の発症において役割を果たす、Gタンパク質共役受容体); 372 aa、pI: 8.54 MW: 41959 TM: 7 [P] 遺伝子染色体: 11q23.3,

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001716

10

Genbankバージョン番号NM_001716.4 GI: 342307092

Genbankレコード更新日: 2012年9月30日、01:49 PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001707

Genbankバージョン番号NP_001707.1 GI: 4502415

Genbankレコード更新日: 2012年9月30日、01:49 PM

相互参照

WO2004/040000; WO2004/015426; US2003/105292 (実施例2); US6555339 (実施例2); WO2002/61087 (図1); WO2001/57188 (請求項20, 頁269); WO2001/72830 (頁12-13); WO2000/22129 (実施例1, 頁152-153, 実施例2, 頁254-256); WO99/28468 (請求項1, 頁38); US5440021 (実施例2, 欄49-52); WO94/28931 (頁56-58); WO92/17497 (請求項7, 図5); Dobner et al (1992) Eur. J. Immunol. 22: 2795-2799; Barella et al (1995) Biochem. J. 309: 773-779

20

【0269】

(30) HLA-DOB (ペプチドと結合して、それらをCD4+Tリンパ球に提示するMHCクラスII分子 (Ia抗原) のベータサブユニット); 273 aa、pI: 6.56、MW: 30820. TM: 1 [P] 遺伝子染色体: 6p21.3)

30

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_002120

Genbankバージョン番号NM_002120.3 GI: 118402587

Genbankレコード更新日: 2012年9月8日、04:46 PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_002111

Genbankバージョン番号NP_002111.1 GI: 4504403

Genbankレコード更新日: 2012年9月8日、04:46 PM

相互参照

Tonnelle et al (1985) EMBO J. 4 (11): 2839-2847; Jonsson et al (1989) Immunogenetics 29 (6): 411-413; Beck et al (1992) J. Mol. Biol. 228: 433-441; Strausberg et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99: 16899-16903; Servenius et al (1987) J. Biol. Chem. 262: 8759-8766; Beck et al (1996) J. Mol. Biol. 255: 1-13; Naruse et al (2002) Tissue Antigens 59: 512-519; WO99/58658 (請求項13, 図15); US6153408 (欄35-38); US5976551 (欄168-170); US6011146 (欄145-146); Kasahara et al (1989) Immunogenetics 30 (1): 6

40

50

6-68; Larhammar et al (1985) J. Biol. Chem. 260 (26): 14111-14119

【0270】

(31) P2X5 (細胞外ATPによって開閉するイオンチャネルである、プリン作動性受容体P2Xリガンド開口型イオンチャネル5は、シナプス伝達及びニューロン新生に関与することがあり、欠乏が、特発性排尿筋不安定の病態の一因となることがある); 422 aa)、pI: 7.63、MW: 47206 TM: 1 [P] 遺伝子染色体: 17p13.3).

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_002561

Genbankバージョン番号NM_002561.3 GI: 325197202

Genbankレコード更新日: 2012年6月27日、12:41 AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_002552

Genbankバージョン番号NP_002552.2 GI: 28416933

Genbankレコード更新日: 2012年6月27日、12:41 AM

相互参照

Le et al (1997) FEBS Lett. 418 (1-2): 195-199; WO2004/047749; WO2003/072035 (請求項10); Touchman et al (2000) Genome Res. 10: 165-173; WO2002/22660 (請求項20); WO2003/093444 (請求項1); WO2003/087768 (請求項1); WO2003/029277 (頁82)

【0271】

(32) CD72 (B細胞分化抗原CD72、Lyb-2); 359 aa、pI: 8.66、MW: 40225、TM: 15 [P] 遺伝子染色体: 9p13.3).

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001782

Genbankバージョン番号NM_001782.2 GI: 194018444

Genbankレコード更新日: 2012年6月26日、01:43 PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001773

Genbankバージョン番号NP_001773.1 GI: 4502683

Genbankレコード更新日: 2012年6月26日、01:43 PM

相互参照

WO2004042346 (請求項65); WO2003/026493 (頁51-52, 57-58); WO2000/75655 (頁105-106); Von Hoegen et al (1990) J. Immunol. 144 (12): 4870-4877; Strausberg et al (2002) Proc. Natl. Acad. Sci USA 99: 16899-16903.

【0272】

(33) LY64 (ロイシンリッチリピート (LRR) ファミリーのI型膜タンパク質である、リンパ球抗原64 (RP105) は、B細胞活性化及びアポトーシスを制御し、機能の喪失は、全身性紅斑性狼瘡患者における疾患活性の増加に関連する); 661 aa、pI: 6.20、MW: 74147 TM: 1 [P] 遺伝子染色体: 5q12).

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_005582

Genbankバージョン番号NM_005582.2 GI: 167555126

Genbankレコード更新日: 2012年9月2日、01:50 PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_005573

10

20

30

40

50

Genbank バージョン番号 NP_005573.2 GI:167555127

Genbank レコード更新日:2012年9月2日、01:50 PM

相互参照

US2002/193567; WO97/07198 (請求項11, 頁39-42); Miura et al (1996) Genomics 38(3):299-304; Miura et al (1998) Blood 92:2815-2822; WO2003/083047; WO97/44452 (請求項8, 頁57-61); WO2000/12130 (頁24-26).

【0273】

(34) FcRH1 (C2型Ig様ドメイン及びITAMドメインを含有する免疫グロブリンFcドメインに対する推定受容体である、Fc受容体様タンパク質1は、Bリンパ球分化において役割を有し得る); 429 aa、pI:5.28、MW:46925 TM:1 [P] 遺伝子染色体:1q21-1q22)

10

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 NM_052938

Genbank バージョン番号 NM_052938.4 GI:226958543

Genbank レコード更新日:2012年9月2日、01:43 PM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 NP_443170

Genbank バージョン番号 NP_443170.1 GI:16418419

Genbank レコード更新日:2012年9月2日、01:43 PM

20

相互参照

WO2003/077836; WO2001/38490 (請求項6, 図18E-1-18-E-2); Davis et al (2001) Proc. Natl. Acad. Sci USA 98(17):9772-9777; WO2003/089624 (請求項8); EP1347046 (請求項1); WO2003/089624 (請求項7).

【0274】

(35) IRTA2 (B細胞発達及びリンパ腫形成で役割を担う可能性がある推定免疫受容体である、免疫グロブリンスーパーファミリー受容体転座関連2; 転座による遺伝子の脱制御が、一部のB細胞悪性腫瘍において生じる); 977 aa、pI:6.88、MW:106468、TM:1 [P] 遺伝子染色体:1q21)

30

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 AF343662

Genbank バージョン番号 AF343662.1 GI:13591709

Genbank レコード更新日:2010年3月11日、01:16 AM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 AAK31325

Genbank バージョン番号 AAK31325.1 GI:13591710

Genbank レコード更新日:2010年3月11日、01:16 AM

相互参照

40

AF343663, AF343664, AF343665, AF369794, AF397453, AK090423, AK090475, AL834187, AY358085; Mouse: AK089756, AY158090, AY506558; NP_112571.1; WO2003/024392 (請求項2, 図97); Nakayama et al (2000) Biochem. Biophys. Res. Commun. 277(1):124-127; WO2003/077836; WO2001/38490 (請求項3, 図18B-1-18B-2).

【0275】

(36) TENB2 (TMEFF2、トモレグリン、TPEF、HPP1、TR、推定膜貫通プロテオグリカン、成長因子及びフォリスタチンのEGF/ヘレグリンファミリーに

50

関連する) ; 374 aa)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AF179274

Genbankバージョン番号AF179274.2GI:12280939

Genbankレコード更新日:2010年3月11日、01:05AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAD55776

Genbankバージョン番号AAD55776.2GI:12280940

Genbankレコード更新日:2010年3月11日、01:05AM

相互参照

NCBIアクセッション: AAD55776、AAF91397、AAG49451、NCBI RefSeq: NP_057276; NCBI 遺伝子: 23671; OMIM: 605734; SwissProt Q9UIK5; AY358907、CAF85723、CQ782436; WO2004/074320; JP2004113151; WO2003/042661; WO2003/009814; EP1295944 (頁69-70); WO2002/30268 (頁329); WO2001/90304; US2004/249130; US2004/022727; WO2004/063355; US2004/197325; US2003/232350; US2004/005563; US2003/124579; Horie et al (2000) Genomics 67:146-152; Uchida et al (1999) Biochem. Biophys. Res. Commun. 266:593-602; Liang et al (2000) Cancer Res. 60:4907-12; Glynne-Jones et al (2001) Int J Cancer. Oct 15; 94(2):178-84.

【0276】

(37) PSMA-FOLH1 (葉酸ヒドロラーゼ (前立腺特異的膜抗原) 1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M99487

Genbankバージョン番号M99487.1GI:190663

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:48AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA60209

Genbankバージョン番号AAA60209.1GI:190664

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:48AM

相互参照

Israeli R. S., et al Cancer Res. 53(2), 227-230 (1993)

他の情報

公式記号: FOLH1

他の別名: GIG27、FGCP、FOLH、GCP2、GCP1I、NAALAD1、NAALADアーゼ、PSM、PSMA、mGCP

他の表示: Nアセチル化アルファ結合酸性ジペプチダーゼ1; Nアセチル化アルファ結合酸性ジペプチダーゼI; NAALADアーゼI; 細胞成長阻害遺伝子27タンパク質; ホリルポリーガンマーグルタミン酸カルボキシペプチダーゼ; グルタミン酸カルボキシラーゼII; グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ2; グルタミン酸カルボキシペプチダーゼII; 膜グルタミン酸カルボキシペプチダーゼ; 前立腺特異的膜抗原変異F; プテロイルポリーガンマーグルタミン酸カルボキシペプチダーゼ

抗体

US7, 666, 425:

以下のATCC参照: ATCCアクセッション番号HB-12101、ATCCアクセッ

10

20

30

40

50

ション番号HB-12109、ATCCアクセッション番号HB-12127及びATCCアクセッション番号HB-12126；を有するハイブリドーマにより産生する抗体。Proscan：8H12、3E11、17G1、29B4、30C1及び20F2からなる群より選択されるモノクローナル抗体（US7,811,564；Moffett S., et al Hybridoma (Larchmt). 2007 Dec;26(6):363-72)。

Cytogen：モノクローナル抗体7E11-C5（ATCCアクセッション番号HB10494）及び9H10-A4（ATCCアクセッション番号HB11430）-US5,763,202

GlycoMimetics：NUH2-ATCCアクセッション番号HB9762（US7,135,301） 10

Human Genome Science：HPRAJ70-ATCCアクセッション番号97131（US6,824,993）；アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関（「ATCC」）寄託番号97131で寄託されているcDNAクローン（HPRAJ70）によってコードされるアミノ酸配列

Medarex：フコシル残基を欠失している抗PSMA抗体-US7,875,278【0277】

マウス抗PSMA抗体として、3F5、4G6、3D7、1、1、4E10-1、14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6、4C8B9、及びモノクローナル抗体が挙げられる。3F5、4G6、3D7、1、1、4E10-1、14、3E11、4D8、3E6、3C9、2C7、1G3、3C4、3C6、4D4、1G9、5C8B9、3G6又は4C8B9を分泌するハイブリドーマが公開で寄託されており、米国特許第6,159,508号に記載されている。関連するハイブリドーマが公開で寄託されており、米国特許第6,107,090号に記載されている。また、J591のヒト化バージョンを含めたヒト化抗PSMA抗体が、PCT公開公報WO02/098897にさらに詳細に記載されている。

【0278】

他のマウス抗ヒトPSMA抗体は、当該分野において記載されており、例えば、mAb107-1A4（Wang, S. et al. (2001) Int. J. Cancer 92:871-876）及びmAb2C9（Kato, K. et al. (2003) Int. J. Urol. 10:439-444）がある。 30

【0279】

ヒト抗PSMAモノクローナル抗体の例として、PCT公開公報WO01/09192及びWO03/064606、ならびに2005年2月18日に提出されたタイトル「Human Monoclonal Antibody to Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)」の米国仮特許出願第60/654,125号において最初に記載されているように単離され構造的に特性決定された4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3抗体が挙げられる。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3のV.sub.Hアミノ酸配列は、それぞれ配列番号1～9で示されている。4A3、7F12、8C12、8A11、16F9、2A10、2C6、2F5及び1C3のV.sub.Lアミノ酸配列は、それぞれ配列番号10～18で示されている。 40

【0280】

他のヒト抗PSMA抗体として、PCT公開公報WO03/034903及び米国特許出願第2004/0033229号に開示されている抗体が挙げられる。

【0281】

NW Biotherapeutics：ATCCアクセッション番号HB12310、3E11（ATCCHB12488）、4D8（ATCCHB12487）、3E6（ATCCHB12486）、3C9（ATCCHB12484）、2C7（ATCCHB 50

12490)、1G3(ATCCHB12489)、3C4(ATCCHB12494)、3C6(ATCCHB12491)、4D4(ATCCHB12493)、1G9(ATCCHB12495)、5C8B9(ATCCHB12492)及び3G6(ATCCHB12485)を有するATCCアクセッション番号HB12309、4E10-1.14を有するATCCアクセッション番号HB12060、3D7-1.1.を有する3F5.4G6からなる群より選択されるハイブリドーマ細胞系統-US6, 150, 508を参照されたい

【0282】

PSMA Development Company/Progenics/Cytogen-Seattle Genetics: ATCCアクセッション番号PTA-3258で寄託されているハイブリドーマによって産生されるmAb3.9又はATCCアクセッション番号PTA-3347で寄託されているハイブリドーマによって産生されるmAb10.3-US7, 850, 971

10

PSMA Development Company-PSMA抗体の組成(US20080286284、表1)

この出願は、2003年5月21日に提出された米国特許出願第10/395,894号の分割である(US7,850,971)

University Hospital Freiburg, Germany-mAbs 3/A12, 3/E7, and 3/F11(Wolf P., et al Prostate. 2010 Apr 1;70(5):562-9).

20

【0283】

(38) SST(ソマトスタチン受容体;5つのサブタイプがあることに注意されたい)

(38.1) SSTR2(ソマトスタチン受容体2)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001050

Genbankバージョン番号NM_001050.2GI:44890054

Genbankレコード更新日:2012年8月19日、01:37PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001041

Genbankバージョン番号NP_001041.1GI:4557859

Genbankレコード更新日:2012年8月19日、01:37PM

30

相互参照

Yamada Y., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 89(1), 251-255(1992); Susini C., et al Ann Oncol. 2006 Dec;17(12):1733-42

他の情報

公式記号:SSTR2

他の表示:SRIF-1;SS2R;ソマトスタチン受容体2型

(38.2) SSTR5(ソマトスタチン受容体5)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号D16827

Genbankバージョン番号D16827.1GI:487683

Genbankレコード更新日:2006年8月1日、12:45PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号BAA04107

Genbankバージョン番号BAA04107.1GI:487684

Genbankレコード更新日:2006年8月1日、12:45PM

40

相互参照

Yamada, Y., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 195(2), 844-852(1993)

50

他の情報

公式記号：SSTR5

他の別名：SS-5-R

他の表示：ソマトスタチン受容体サブタイプ5；ソマトスタチン受容体5型

(38.3) SSTR1

(38.4) SSTR3

(38.5) SSTR4

【0284】

AvB6-両方のサブユニット(39+40)

(39) ITGAV (インテグリン、アルファV；

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M14648 J02826 M18365

Genbankバージョン番号M14648.1GI:340306

Genbankレコード更新日：2010年6月23日、08:56AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA36808

Genbankバージョン番号AAA36808.1GI:340307

Genbankレコード更新日：2010年6月23日、08:56AM

相互参照

Suzuki S., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A 20
. 83(22), 8614-8618 (1986)

他の情報

公式記号：ITGAV

他の別名：CD51、MSK8、VNRA、VTNR

他の表示：モノクローナル抗体L230によって同定される抗原；インテグリン α V；インテグリン α V β 3；インテグリン、 α V（ビトロネクチン受容体、 α ポリペプチド、抗原CD51）；ビトロネクチン受容体サブユニット α

【0285】

(40) ITGB6 (インテグリン、 β 6)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_000888

Genbankバージョン番号NM_000888.3GI:9966771

Genbankレコード更新日：2012年6月27日、12:46AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_000879

Genbankバージョン番号NP_000879.2GI:9625002

Genbankレコード更新日：2012年6月27日、12:46AM

相互参照

Sheppard D. J., et al Biol. Chem. 265(20), 11
502-11507 (1990) 40

他の情報

公式記号：ITGB6

他の表示：インテグリン β -6

抗体

Biogen:US7, 943, 742-ハイブリドーマクローン6.3G9及び6.8G6は、それぞれアクセッション番号ATCCPTA-3649及び-3645でATCCに寄託された。

Biogen:US7, 465, 449-いくつかの実施形態では、抗体は、ハイブリドーマ6.1A8、6.3G9、6.8G6、6.2B1、6.2B10、6.2A1、6.2E5、7.1G10、7.7G5、又は7.1C5によって産生される抗体と同じ重 50

及び軽鎖ポリペプチド配列を含む。

Centocor (J & J) : US 7, 550, 142 ; US 7, 163, 681

例えばUS 7, 550, 142では一配列番号7及び配列番号8で示されるアミノ酸配列を含むヒト重鎖及びヒト軽鎖可変領域を有する抗体。

Seattle Genetics : 15H3 (Ryan MC., et al Cancer Res April 15, 2012 ; 72 (8 Supplement) : 4630)

【0286】

(41) CEACAM5 (癌胎児性抗原関連細胞接着分子5)

ヌクレオチド

10

Genbankアクセッション番号M17303

Genbankバージョン番号M17303.1GI : 178676

Genbankレコード更新日 : 2010年6月23日、08 : 47 AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAB59513

Genbankバージョン番号AAB59513.1GI : 178677

Genbankレコード更新日 : 2010年6月23日、08 : 47 AM

相互参照

Beauchemin N., et al Mol. Cell. Biol. 7 (9), 3221-3230 (1987)

20

他の情報

公式記号 : CEACAM5

他の別名 : CD66e、CEA

他の表示 : 胎便抗原100

抗体

AstraZeneca-MedImmune : US 20100330103 ; US 20080057063 ;

US 20020142359

—例えば、以下の配列 : 重鎖 ; CDR1-DNYMH、CDR2-WIDPENGDT EYAPKFRG、CDR3-LIYAGYLAMD Y ; 及び軽鎖CDR1-SASSSVTYMH、CDR2-STSNLAS、CDR3-QQRSTYPLTを有する相補性決定領域 (CDR) を有する抗体。

30

—欧州細胞培養コレクション (ECCAC) 寄託番号96022936として寄託されているハイブリドーマ806.077。

Research Corporation Technologies, Inc. : US 5, 047, 507

Bayer Corporation : US 6, 013, 772

BioAlliance : US 7, 982, 017 ; US 7, 674, 605

・US 7, 674, 605

—配列番号1のアミノ酸配列からの重鎖可変領域配列、及び配列番号2のアミノ酸配列からの軽鎖可変領域配列を含む抗体。

40

—配列番号5のアミノ酸配列からの重鎖可変領域配列、及び配列番号6のアミノ酸配列からの軽鎖可変領域配列を含む抗体。

Celltech Therapeutics Limited : US 5, 877, 293

The Dow Chemical Company : US 5, 472, 693 ; US 6, 417, 337 ; US 6, 333, 405

US 5, 472, 693—例えば、ATCC番号CRL-11215

US 6, 417, 337—例えば、ATCC CRL-12208

US 6, 333, 405—例えば、ATCC CRL-12208

50

Immunomedics, Inc:US7, 534, 431;US7, 230, 084;
US7, 300, 644;US6, 730, 300;
US20110189085

－KASQDVGTSA (配列番号20)を含むCDR1;WTSTRHT (配列番号21)を含むCDR2;及びQQYSLYRS (配列番号22)を含むCDR3;を含む軽鎖可変領域のCDR;

ならびにTYWMS (配列番号23)を含むCDR1;EIHPDSSSTINYAPSLKD (配列番号24)を含むCDR2;及びLYFGFPWFAY (配列番号25)を含むCDR3;を含む上記抗CEA抗体の重鎖可変領域のCDR

を有する抗体。

US20100221175;US20090092598;US20070202044;
US20110064653;US20090185974;US20080069775。

【0287】

(42) MET (met 癌原遺伝子;肝細胞成長因子受容体)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M35073

Genbankバージョン番号M35073.1GI:187553

Genbankレコード更新日:2012年3月6日、11:12AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA59589

Genbankバージョン番号AAA59589.1GI:553531

Genbankレコード更新日:2012年3月6日、11:12AM

相互参照

Dean M., et al Nature 318 (6044), 385-388 (1985)

他の情報

公式記号:MET

他の別名:AUTS9、HGFR、RCCP2、c-Met

他の表示:MGF受容体;MGF/SF受容体;SF受容体;肝細胞成長因子受容体;met 癌原遺伝子チロシンキナーゼ;癌原遺伝子c-Met;散乱因子受容体;チロシンータンパク質キナーゼMet

抗体

Abgenix/Pfizer:US20100040629

例えば、アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関(ATCC)アクセッション番号PTA-5026を有するハイブリドーマ13.3.2によって産生される抗体;ATCCアクセッション番号PTA-5027を有するハイブリドーマ9.1.2によって産生される抗体;ATCCアクセッション番号PTA-5028を有するハイブリドーマ8.70.2によって産生される抗体;又はATCCアクセッション番号PTA-5029を有するハイブリドーマ6.90.3によって産生される抗体。

Amgen/Pfizer:US20050054019

例えば、X2がグルタメートでありX4がセリンである配列番号2に記載されているアミノ酸配列を有する重鎖、及びX8がアラニンである配列番号4に記載されているアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、シグナル配列を有さない抗体;配列番号6に記載されているアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号8に記載されているアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、シグナル配列を有さない抗体;配列番号10に記載されているアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号12に記載されているアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、シグナル配列を有さない抗体;又は配列番号14に記載されているアミノ酸配列を有する重鎖及び配列番号16に記載されているアミノ酸配列を有する軽鎖を含み、シグナル配列を有さない抗体。

10

20

30

40

50

Agouron Pharmaceuticals (現在Pfizer) : US 2006 0035907

Eli Lilly : US 20100129369

Genentech : US 5, 686, 292 ; US 20100028337 ; US 20100016241 ; US 20070129301 ; US 20070098707 ; US 20070092520、US 20060270594 ; US 20060134104 ; US 20060035278 ; US 20050233960 ; US 20050037431

US 5, 686, 292—例えば、ATCCHB-11894及びATCCHB-11895

US 20100016241—例えば、ATCCHB-11894 (ハイブリドーマ1A3.3.13) 又はHB-11895 (ハイブリドーマ5D5.11.6)

National Defense Medical Center, Taiwan : Lu RM., et al Biomaterials. 2011 Apr ; 32 (12) : 3265-74。

Novartis : US 20090175860

—例えば、重鎖4687のCDR1、CDR2及びCDR3の配列が、それぞれ、配列番号58の残基26～35、50～65、及び98～102である、重鎖4687のCDR1、CDR2及びCDR3の配列；ならびに軽鎖5097のCDR1、CDR2及びCDR3の配列が、配列番号37の残基24～39、55～61、及び94～100である、軽鎖5097のCDR1、CDR2及びCDR3の配列を含む抗体。

Pharmacia Corporation : US 20040166544

Pierre Fabre : US 20110239316、US 20110097262、US 20100115639

Sumsung : US 20110129481—例えば、アクセッション番号KCLRF-BP-00219、又はKCLRF-BP-00223のアクセッション番号を有するハイブリドーマ細胞から産生されるモノクローナル抗体。

Samsung : US 20110104176—例えば、アクセッション番号：KCLRF-BP-00220を有するハイブリドーマ細胞から産生される抗体。

University of Turin Medical School : DN-30 Pacchiana G., et al J Biol Chem. 2010 Nov 12 ; 285 (46) : 36149-57

Van Andel Research Institute : Jiao Y., et al Mol Biotechnol. 2005 Sep ; 31 (1) : 41-54.

【0288】

(43) MUC1 (ムチン1、細胞表面関連)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号J05581

Genbankバージョン番号J05581.1GI : 188869

Genbankレコード更新日 : 2010年6月23日、08 : 48 AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA59876

Genbankバージョン番号AAA59876.1GI : 188870

Genbankレコード更新日 : 2010年6月23日、08 : 48 AM

相互参照

Gendler S. J., et al J. Biol. Chem. 265 (25), 15286-15293 (1990)

他の情報

公式記号 : MUC1

他の別名 : RP11-263K19.2、CD227、EMA、H23AG、KL-6、

10

20

30

40

50

MAM6、MUC-1、MUC-1/SEC、MUC-1/X、MUC1/ZD、PEM、PEMT、PUM

他の表示：DF3抗原；H23抗原；乳癌関連抗原DF3；癌腫関連ムチン；エプシアリン；krebs von den Lungen-6；ムチン1、膜貫通；ムチン-1；ピーナツ反応性尿ムチン；多形上皮ムチン；腫瘍関連上皮ムチン；腫瘍関連上皮膜抗原；腫瘍関連ムチン

抗体

Altarex-Quest Pharma Tech：US6, 716, 966—例えば、ハイブリドーマATCC番号PTA-975によって産生されるAlt-1抗体。

Altarex-Quest Pharma Tech：US7, 147, 850

CRT：5E5-Sorensen AL., et al Glycobiology vol. 16 no. 2 pp. 96-107, 2006；HMF2-Burchell J., et al Cancer Res., 47, 5476-5482 (1987)

Glycotope GT-MAB：GT-MAB2.5-GEX（ウェブサイト：<http://www.glycotope.com/pipeline/pankomab-gex>）

Immunogen：US7, 202, 346

—例えば、抗体MJ-170：ハイブリドーマ細胞系統MJ-170 ATCCアクセッション番号PTA-5286モノクローナル抗体MJ-171：ハイブリドーマ細胞系統MJ-171 ATCCアクセッション番号PTA-5287；モノクローナル抗体MJ-172：ハイブリドーマ細胞系統MJ-172 ATCCアクセッション番号PTA-5288；又はモノクローナル抗体MJ-173：ハイブリドーマ細胞系統MJ-173 ATCCアクセッション番号PTA-5302

Immunomedics：US6, 653, 104

Ramot Tel Aviv Uni：US7, 897, 351

Regents Uni. CA：US7, 183, 388；US20040005647；US20030077676.

Roche GlycArt：US8, 021, 856

ロシア国立癌研究センター：Imuteran-Ivanov PK., et al Biotechnol J. 2007 Jul；2(7)：863-70

Technische Univ Braunschweig：(IIB6、HT186-B7、HT186-D11、HT186-G2、HT200-3A-C1、HT220-M-D1、HT220-M-G8) Thie H., et al PLoS One. 2011 Jan 14；6(1)：e15921

【0289】

(44) CA9（カルボニックアンヒドラーゼIX）

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号. X66839

Genbankバージョン番号X66839.1GI：1000701

Genbankレコード更新日：2011年2月2日、10：15AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAA47315

Genbankバージョン番号CAA47315.1GI：1000702

Genbankレコード更新日：2011年2月2日、10：15AM

相互参照

Pastorek J., et al Oncogene 9(10), 2877-2888 (1994)

他の情報

公式記号：CA9

10

20

30

40

50

他の別名：CAIX、MN

他の表示：CA-IX；P54/58N；RCC関連抗原G250；RCC関連タンパク質G250；炭酸脱水酵素IX；カルボニックアンヒドラーゼ9；カルボニックデヒドラターゼ；膜抗原MN；pMW1；腎細胞癌腫関連抗原G250

抗体

Abgenix/Amgen：US20040018198

Affibody：抗CAIX Affibody分子

(<http://www.affibody.com/en/Product-Portfolio/Pipeline/>)

Bayer：US7,462,696

Bayer/Morphosys：3ee9 mAb-Petrul HM., et al Mol Cancer Ther. 2012 Feb;11(2):340-9

Harvard Medical School：抗体G10、G36、G37、G39、G45、G57、G106、G119、G6、G27、G40及びG125. Xu C., et al PLoS One. 2010 Mar 10;5(3):e9625

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences (Bayer) - US5,955,075

－例えば、M75-ATCCアクセッション番号HB11128又はMN12-ATCCアクセッション番号HB11647

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences：US7,816,493

－例えば、ATCC番号HB11128でアメリカ合衆国培養細胞系統保存機関に寄託された、ハイブリドーマVU-M75から分泌されるM75モノクローナル抗体；又はUniverseit Gent in Gent (ベルギー)のLaboratorium voor Moleculaire Biologie-Plasmidencollectie (LMBP)の、アクセッション番号LMBP6009CBで、ベルギー微生物保存機関(BCCM)の国際寄託当局に寄託された、ハイブリドーマV/10-VUから分泌されるV/10モノクローナル抗体。

Institute of Virology, Slovak Academy of Sciences US20080177046；US20080176310；US20080176258；US20050031623

Novartis：US20090252738

Willex：US7,691,375－例えば、ハイブリドーマ細胞系統DSM ASC 2526によって産生される抗体。

Willex：US20110123537；Rencarex：Kennett RH., et al Curr Opin Mol Ther. 2003 Feb;5(1):70-5

Xencor：US20090162382

【0290】

(45) EGFRvIII (上皮成長因子受容体(EGFR)、転写変異体3、ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_201283

Genbankバージョン番号NM_201283.1GI:41327733

Genbankレコード更新日：2012年9月30日、01:47PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_958440

Genbankバージョン番号NP_958440.1GI:41327734

Genbankレコード更新日：2012年9月30日、01:47PM

相互参照

Batra SK., et al Cell Growth Differ 1995;

10

20

30

40

50

6 : 1 2 5 1 - 1 2 5 9。

抗体：

U S 7, 6 2 8, 9 8 6 及び U S 7, 7 3 6, 6 4 4 (A m g e n)

例えば、配列番号 1 4 2 及び変異体からなる群より選択される重鎖可変領域アミノ酸配列ならびに配列番号 1 4 4 及び変異体からなる群より選択される軽鎖可変領域アミノ酸配列。

U S 2 0 1 0 0 1 1 1 9 7 9 (A m g e n)

例えば：

抗体 1 3. 1. 2 (配列番号 1 3 8)、1 3 1 (配列番号 2)、1 7 0 (配列番号 4)、1 5 0 (配列番号 5)、0 9 5 (配列番号 7)、2 5 0 (配列番号 9)、1 3 9 (配列番号 1 0)、2 1 1 (配列番号 1 2)、1 2 4 (配列番号 1 3)、3 1 8 (配列番号 1 5)、3 4 2 (配列番号 1 6)、及び 3 3 3 (配列番号 1 7) の C D R 1 領域についてのアミノ酸配列からなる群より選択される配列からなる C D R 1 ;

抗体 1 3. 1. 2 (配列番号 1 3 8)、1 3 1 (配列番号 2)、1 7 0 (配列番号 4)、1 5 0 (配列番号 5)、0 9 5 (配列番号 7)、2 5 0 (配列番号 9)、1 3 9 (配列番号 1 0)、2 1 1 (配列番号 1 2)、1 2 4 (配列番号 1 3)、3 1 8 (配列番号 1 5)、3 4 2 (配列番号 1 6)、及び 3 3 3 (配列番号 1 7) の C D R 2 領域についてのアミノ酸配列からなる群より選択される配列からなる C D R 2 ; ならびに

抗体 1 3. 1. 2 (配列番号 1 3 8)、1 3 1 (配列番号 2)、1 7 0 (配列番号 4)、1 5 0 (配列番号 5)、0 9 5 (配列番号 7)、2 5 0 (配列番号 9)、1 3 9 (配列番号 1 0)、2 1 1 (配列番号 1 2)、1 2 4 (配列番号 1 3)、3 1 8 (配列番号 1 5)、3 4 2 (配列番号 1 6)、及び 3 3 3 (配列番号 1 7) の C D R 3 領域についてのアミノ酸配列からなる群より選択される配列からなる C D R 3

を含む重鎖アミノ酸配列を含む抗体。

U S 2 0 0 9 0 2 4 0 0 3 8 (A m g e n)

例えば、重鎖又は軽鎖ポリペプチドの少なくとも 1 つを有する抗体は、配列番号 2、配列番号 1 9、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、及びこれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む。

U S 2 0 0 9 0 1 7 5 8 8 7 (A m g e n)

例えば、抗体 1 3. 1. 2 (配列番号 1 3 8)、1 3 1 (配列番号 2)、1 7 0 (配列番号 4)、1 5 0 (配列番号 5)、0 9 5 (配列番号 7)、2 5 0 (配列番号 9)、1 3 9 (配列番号 1 0)、2 1 1 (配列番号 1 2)、1 2 4 (配列番号 1 3)、3 1 8 (配列番号 1 5)、3 4 2 (配列番号 1 6)、及び 3 3 3 (配列番号 1 7) の重鎖アミノ酸配列からなる群より選択される重鎖アミノ酸配列を有する抗体。

U S 2 0 0 9 0 1 5 6 7 9 0 (A m g e n)

例えば、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドを有する抗体であって、重鎖又は軽鎖ポリペプチドの少なくとも 1 つが、配列番号 2、配列番号 1 9、配列番号 1 4 2、配列番号 1 4 4、及びこれらの任意の組み合わせからなる群より選択されるアミノ酸配列と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を含む、上記抗体。

U S 2 0 0 9 0 1 5 5 2 8 2、U S 2 0 0 5 0 0 5 9 0 8 7 及び U S 2 0 0 5 0 0 5 3 6 0 8 (A m g e n)

例えば、抗体 1 3. 1. 2 (配列番号 1 3 8)、1 3 1 (配列番号 2)、1 7 0 (配列番号 4)、1 5 0 (配列番号 5)、0 9 5 (配列番号 7)、2 5 0 (配列番号 9)、1 3 9 (配列番号 1 0)、2 1 1 (配列番号 1 2)、1 2 4 (配列番号 1 3)、3 1 8 (配列番号 1 5)、3 4 2 (配列番号 1 6)、及び 3 3 3 (配列番号 1 7) の重鎖アミノ酸配列からなる群より選択される抗体重鎖アミノ酸配列。

M R 1 - 1 (U S 7, 1 2 9, 3 3 2 ; D u k e)

例えば、C D R 3 V H における置換 S 9 8 P - T 9 9 Y、及び C D R 3 V L における置換 F 9 2 W を有する配列番号 1 8 の配列を有する変異体抗体。

L 8 A 4、H 1 0、Y 1 0 (W i k s t r a n d C J., et al Cancer

10

20

30

40

50

Res. 1995 Jul 15; 55 (14) : 3140-8; Duke)
US20090311803 (Harvard University)

例えば、抗体重鎖可変領域についての配列番号9、及び軽鎖可変領域アミノ酸配列についての配列番号3

US20070274991 (EMD72000、マツズマブとしても知られている; Harvard University)

例えば、軽鎖及び重鎖それぞれについての配列番号3及び9

US6, 129, 915 (Schering)

例えば、配列番号: 1、2、3、4、5及び6。

mAb CH12-Wang H., et al FASEB J. 2012 Jan; 26 (1) : 73-80 (Shanghai Cancer Institute)。 10

RAbDMvIII-Gupta P., et al BMC Biotechnol. 2010 Oct 7; 10: 72 (Stanford University Medical Center)。

mAb Ua30-Ohman L., et al Tumour Biol. 2002 Mar-Apr; 23 (2) : 61-9 (Uppsala University)。

Han DG., et al Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2010 Jan; 30 (1) : 25-9 (Xi'an Jiaotong University)。

【0291】

20

(46) CD33 (CD33分子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M_23197

Genbankバージョン番号NM_23197. 1GI: 180097

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、08:47AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA51948

Genbankバージョン番号AAA51948. 1GI: 188098

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、08:47AM

相互参照

30

Simmons D., et al J. Immunol. 141 (8), 2797-2800 (1988)

他の情報

公式記号: CD33

他の別名: SIGLEC-3、SIGLEC3、p67

他の表示: CD33抗原 (gp67); gp67; 骨髄性細胞表面抗原CD33; シアル酸結合性Ig様レクチン3; シアル酸結合性Ig様レクチン

抗体

H195 (リンツズマブ) -Raza A., et al Leuk Lymphoma. 2009 Aug; 50 (8) : 1336-44; US6, 759, 045 (Seattle Genetics/Immunomedics) 40

mAb OKT9: Sutherland, D. R. et al. Proc Natl Acad Sci USA 78 (7) : 4515-4519 1981, Schneider, C., et al J Biol Chem 257, 8516-8522 (1982)

mAb E6: Hoogenboom, H. R., et al J Immunol 144, 3211-3217 (1990)

US6, 590, 088 (Human Genome Sciences)

例えば、配列番号1及び2ならびにATCCアクセッション番号97521

US7, 557, 189 (Immunogen)

50

例えば、配列番号1～3のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む重鎖可変領域及び配列番号4～6のアミノ酸配列を有する3つのCDRを含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその断片。

【0292】

(47) CD19 (CD19分子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001178098

Genbankバージョン番号NM_001178098.1GI:296010920

Genbankレコード更新日:2012年9月10日、12:43AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001171569

Genbankバージョン番号NP_001171569.1GI:296010921

Genbankレコード更新日:2012年9月10日、12:43AM

相互参照

Tedder T.F., et al J. Immunol. 143 (2):712-7 (1989)

他の情報

公式記号:CD19

他の別名:B4、CV1D3

他の表示:B-リンパ球抗原CD19;B-リンパ球表面抗原B4;T細胞表面抗原Leu-12;分化抗原CD19

抗体

Immunogen:HuB4-Al-Katib AM., et al Clin Cancer Res. 2009 Jun 15;15(12):4038-45.

4G7:Kuegler M., et al Protein Eng Des Sel. 2009 Mar;22(3):135-47

例えば、Knappik, A. et al. J Mol Biol 2000 Feb;296(1):57-86の図3の配列

AstraZeneca/MedImmune:MEDI-551-Herbst R., et al J Pharmacol Exp Ther. 2010 Oct;335(1):213-22

Glenmark Pharmaceuticals:GBR-401-Hou S., et al Mol Cancer Ther November 2011 10 (Meeting Abstract Supplement) C164

US7,109,304 (Immunomedics)

例えば、hA19Vk (配列番号7)の配列及びhA19VH (配列番号10)の配列を含む抗体

US7,902,338 (Immunomedics)

例えば、軽鎖相補性決定領域CDR配列、配列番号16 (KASQSVDDYDGDSYLN)のCDR1;配列番号17 (DASNLVLS)のCDR2;及び配列番号18 (QQTSTEDPWT)のCDR3、ならびに重鎖CDR配列、配列番号19 (SYWMN)のCDR1;配列番号20 (QIWPGDGDNTNYNGKFKG)のCDR2及び配列番号21 (RETTTVGRYYAYAMDY)のCDR3を含み、かつ、親マウス抗体の対応するフレームワーク領域配列から置換された1つ又は複数のフレームワーク領域アミノ酸残基を有するヒト抗体フレームワーク (FR) 及び定常領域配列も含む抗体又はその抗原結合断片、ここで、上記置換FR残基は、重鎖可変領域のKabab残基91における、フェニルアラニンによるセリンの置換を含む。

Medarex:MDX-1342-Cardarelli PM., et al Cancer Immunol Immunother. 2010 Feb;59(2):257-65.

10

20

30

40

50

MorphoSys/Xencor: MOR-208/XmAb-5574-Zalovsky J., et al Blood. 2009 Apr 16;113(16):3735-43

US7,968,687 (Seattle Genetics)

配列番号9のアミノ酸配列を含む重鎖可変ドメイン及び配列番号24のアミノ酸配列を含む軽鎖可変ドメインを含む抗体又は抗原結合断片。

4G7 chim-Lang P., et al Blood. 2004 May 15;103(10):3982-5 (University of Tuebingen)

例えば、US20120082664の図6及び配列番号80

Zhejiang University School of Medicine: 2E8-Zhang J., et al J Drug Target. 2010 Nov;18(9):675-8

【0293】

(48) IL2RA (インターロイキン2受容体、アルファ) ; NCBI 参照配列: NM_000417.2);

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 NM_000417

Genbank バージョン番号 NM_000417.2 GI: 269973860

Genbank レコード更新日: 2012年9月9日、04:59 PM

ポリペプチド

Genbank アクセッション番号 NP_000408

Genbank バージョン番号 NP_000408.1 GI: 4557667

Genbank レコード更新日: 2012年9月9日、04:59 PM

相互参照

Kuziel W. A., et al J. Invest. Dermatol. 94(6 SUPPL), 27S-32S (1990)

他の情報

公式記号: IL2RA

他の別名: RP11-536K7.1、CD25、IDDM10、IL2R、TCGFR

他の表示: FIL-2 受容体サブユニットアルファ; IL-2-RA; IL-2R サブユニットアルファ; IL2-RA; TAC 抗原; インターロイキン-2 受容体サブユニットアルファ; p55

抗体

US6,383,487 (Novartis/UCL: Baxiliximab [Simulect])

US6,521,230 (Novartis/UCL: Baxiliximab [Simulect])

例えば、抗原結合部位を有する抗体は、配列番号7でアミノ酸配列を有するCDR1、配列番号8でアミノ酸配列を有するCDR2、及び配列番号9でアミノ酸配列を有するCDR3を含む少なくとも1つドメインを含み;又は全体で一配列とする上記CDR1、CDR2及びCDR3は、全体で一配列とする配列番号: 7、8及び9と少なくとも90%同一であるアミノ酸配列を含む。

Daclizumab-Rech A.J., et al Ann N Y Acad Sci. 2009 Sep;1174:99-106 (Roche)

【0294】

(49) AXL (AXL 受容体チロシンキナーゼ)

ヌクレオチド

Genbank アクセッション番号 M76125

Genbank バージョン番号 M76125.1 GI: 292869

Genbank レコード更新日: 2010年6月23日、08:53 AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA61243

Genbankバージョン番号AAA61243.1GI:29870

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:53AM

相互参照

O' Bryan J. P., et al Mol. Cell. Biol. 11 (10), 5016-5031 (1991); Bergsagel P. L., et al J. Immunol. 148 (2), 590-596 (1992)

他の情報

公式記号: AXL

10

他の別名: JTK11、UFO

他の表示: AXL癌遺伝子; AXL形質転換配列/遺伝子; 癌遺伝子AXL; チロシンータンパク質キナーゼ受容体UFO

抗体

YW327.6S2-Ye X., et al Oncogene. 2010 Sep 23; 29 (38): 5254-64. (Genentech)

BergenBio: BGB324 (<http://www.bergenbio.com/BGB324>)

【0295】

(50) CD30-TNFRSF8 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー8)

20

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M83554

Genbankバージョン番号M83554.1GI:180095

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:53AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA51947

Genbankバージョン番号AAA51947.1GI:180096

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:53AM

相互参照

30

Durkop H., et al Cell 68 (3), 421-427 (1992)

他の情報

公式記号: TNFRSF8

他の別名: CD30、DIS166E、Ki-1

他の表示: CD30L受容体; Ki-1抗原; サイトカイン受容体CD30; リンパ球活性化抗原CD30; 腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー8

【0296】

(51) BCMA (B細胞成熟抗原) - TNFRSF17 (腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー17)

ヌクレオチド

40

Genbankアクセッション番号Z29574

Genbankバージョン番号Z29574.1GI:471244

Genbankレコード更新日:2011年2月2日、10:40AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAA82690

Genbankバージョン番号CAA82690.1GI:471245

Genbankレコード更新日:2011年2月2日、10:40AM

相互参照

Laabi Y., et al Nucleic Acids Res. 22 (7), 1147-1154 (1994)

50

他の情報

公式記号：TNFRSF17

他の別名：BCM、BCMA、CD269

他の表示：B細胞成熟抗原；B細胞成熟因子；B細胞成熟タンパク質；腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリーメンバー17

【0297】

(52) CT Ags-CTA (癌精巣抗原)

相互参照

Fratton E., et al. Mol Oncol. 2011 Apr; 5(2): 164-82; Lim SH., et al Am J Blood Res. 2012 10
; 2(1): 29-35.

【0298】

(53) CD174 (ルイスY) - FUT3 (フコシルトランスフェラーゼ3 (ガラクトシド3 (4) - L-フコシルトランスフェラーゼ、ルイス式血液型)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM000149

Genbankバージョン番号NM000149. 3GI: 148277008

Genbankレコード更新日: 2012年6月26日、04:49PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_000140 20

Genbankバージョン番号NP_000140. 1GI: 4503809

Genbankレコード更新日: 2012年6月26日、04:49PM

相互参照

Kukowska-Latallo, J. F., et al Genes Dev. 4 (8), 1288-1303 (1990)

他の情報

公式記号：FUT3

他の別名：CD174、FT3B、FucT-III、LE、Les

他の表示：ルイスFT；アルファ- (1, 3/1, 4) -フコシルトランスフェラーゼ；血液型ルイスアルファ-4-フコシルトランスフェラーゼ；フコシルトランスフェラーゼ III；ガラクトシド3 (4) -L-フコシルトランスフェラーゼ 30

【0299】

(54) CLEC14A (C型レクチンドメインファミリー14、メンバーA；Genbankアクセッション番号NM175060)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM175060

Genbankバージョン番号NM175060. 2GI: 371123930

Genbankレコード更新日: 2012年4月1日、03:34PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_778230 40

Genbankバージョン番号NP_778230. 1GI: 28269707

Genbankレコード更新日: 2012年4月1日、03:34PM

他の情報

公式記号：CLEC14A

他の別名：UNQ236/PRO269、C14orf27、CEG1、EGFR-5

他の表示：C型レクチンドメインファミリー14メンバーA；CLECT及びEGF様ドメイン含有タンパク質；上皮成長因子受容体5

【0300】

(55) GRP78-HSPA5 (ヒートショック70kDaタンパク質5 (グルコース調節タンパク質、78kDa)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM005347

Genbankバージョン番号NM005347. 4GI:305855105

Genbankレコード更新日:2012年9月30日、01:42PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_005338

Genbankバージョン番号NP_005338. 1GI:16507237

Genbankレコード更新日:2012年9月30日、01:42PM

相互参照

Ting J., et al DNA 7 (4), 275-286 (1988)

10

他の情報

公式記号: HSPA5

他の別名: BIP、GRP78、MIF2

他の表示: 78kDa グルコース調節タンパク質; 小胞体内腔Ca(2+) 結合性タンパク質 grp78; 免疫グロブリン重鎖結合性タンパク質

【0301】

(56) CD70 (CD70分子) L08096

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号L08096

Genbankバージョン番号L08096. 1GI:307127

Genbankレコード更新日:2012年6月23日、08:54AM

20

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA36175

Genbankバージョン番号AAA36175. 1GI:307128

Genbankレコード更新日:2012年6月23日、08:54AM

相互参照

Goodwin R. G., et al Cell 73 (3), 447-456 (1993)

他の情報

公式記号: CD70

他の別名: CD27L、CD27LG、TNFSF7

他の表示: CD27リガンド; CD27-L; CD70抗原; Ki-24抗原; 表面抗原CD70; 腫瘍壊死因子(リガンド)スーパーファミリー、メンバー7; 腫瘍壊死因子リガンドスーパーファミリーメンバー7

30

抗体

CD70 (Medarex) に対するMDX-1411

h1F6 (Oflazoglu, E., et al, Clin Cancer Res. 2008 Oct 1; 14 (19): 6171-80; Seattle Genetics)

例えば、US20060083736 配列番号1、2、11及び12ならびに図1を参照されたい。

40

【0302】

(57) 幹細胞特異的抗原。例えば:

- ・ 5T4 (下のエントリー(63)を参照されたい)
- ・ CD25 (上のエントリー(48)を参照されたい)
- ・ CD32

○ポリペプチド

・ Genbankアクセッション番号ABK42161

・ Genbankバージョン番号ABK42161. 1GI:117616286

・ Genbankレコード更新日:2007年7月25日、03:00PM

50

・ L G R 5 / G P R 4 9

○ヌクレオチド

- ・ G e n b a n k アクセション番号 N M _ 0 0 3 6 6 7
- ・ G e n b a n k バージョン番号 N M _ 0 0 3 6 6 7 . 2 G I : 2 4 4 7 5 8 8 6
- ・ G e n b a n k レコード更新日 : 2 0 1 2 年 7 月 2 2 日、0 3 : 3 8 P M

○ポリペプチド

- ・ G e n b a n k アクセション番号 N P _ 0 0 3 6 5 8
- ・ G e n b a n k バージョン番号 N P _ 0 0 3 6 5 8 . 1 G I : 4 5 0 4 3 7 9
- ・ G e n b a n k レコード更新日 : 2 0 1 2 年 7 月 2 2 日、0 3 : 3 8 P M
- ・ P r o m i n i n / C D 1 3 3

10

○ヌクレオチド

- ・ G e n b a n k アクセション番号 N M _ 0 0 6 0 1 7
- ・ G e n b a n k バージョン番号 N M _ 0 0 6 0 1 7 . 2 G I : 2 2 4 9 9 4 1 8 7
- ・ G e n b a n k レコード更新日 : 2 0 1 2 年 9 月 3 0 日、0 1 : 4 7 P M

○ポリペプチド

- ・ G e n b a n k アクセション番号 N P _ 0 0 6 0 0 8
- ・ G e n b a n k バージョン番号 N P _ 0 0 6 0 0 8 . 1 G I : 5 1 7 4 3 8 7
- ・ G e n b a n k レコード更新日 : 2 0 1 2 年 9 月 3 0 日、0 1 : 4 7 P M

【0303】

(58) A S G - 5

20

相互参照

(S m i t h L . M . , e t . a l A A C R 2 0 1 0 A n n u a l M e e t i n g (a b s t r a c t # 2 5 9 0) ; G u d a s J . M . , e t . a l . A A C R 2 0 1 0 A n n u a l M e e t i n g (要約番号 4 3 9 3)

抗体

抗 A G S - 5 抗体 : M 6 . 1 3 1 (S m i t h , L . M . , e t . a l A A C R 2 0 1 0 A n n u a l M e e t i n g (要約番号 2 5 9 0)

【0304】

(59) E N P P 3 (エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼ 3)

30

ヌクレオチド

G e n b a n k アクセション番号 A F 0 0 5 6 3 2

G e n b a n k バージョン番号 A F 0 0 5 6 3 2 . 2 G I : 4 4 3 2 5 8 9

G e n b a n k レコード更新日 : 2 0 1 0 年 3 月 1 0 日、0 9 : 4 1 P M

ポリペプチド

G e n b a n k アクセション番号 A A C 5 1 8 1 3

G e n b a n k バージョン番号 A A C 5 1 8 1 3 . 1 G I : 2 4 6 5 5 4 0

G e n b a n k レコード更新日 : 2 0 1 0 年 3 月 1 0 日、0 9 : 4 1 P M

相互参照

J i n - H u a P . , e t a l G e n o m i c s 4 5 (2) , 4 1 2 - 4 1 5 (1 9 9 7)

40

他の情報

公式記号 : E N P P 3

他の別名 : R P 5 - 9 8 8 G 1 5 . 3 、 B 1 0 、 C D 2 0 3 c 、 N P P 3 、 P D - I ベータ、P D N P 3

他の表示 : E - N P P 3 ; d J 1 0 0 5 H 1 1 . 3 (ホスホジエステラーゼ I / ヌクレオチドピロホスファターゼ 3) ; d J 9 1 4 N 1 3 . 3 (ホスホジエステラーゼ I / ヌクレオチドピロホスファターゼ 3) ; エクトヌクレオチドピロホスファターゼ / ホスホジエステラーゼファミリーメンバー 3 ; g p 1 3 0 R B 1 3 - 6 ; ホスホジエステラーゼ I ベータ ; ホスホジエステラーゼ I / ヌクレオチドピロホスファターゼ 3 ; ホスホジエステラ

50

ーゼー I ベータ

【0305】

(60) PRR4 (プロリンリッチ4 (ラクリマル))

ヌクレオチド

Genbank アクセション番号 NM_007244

Genbank バージョン番号 NM_007244.2 GI:154448885

Genbank レコード更新日: 2012年6月28日、12:39 PM

ポリペプチド

Genbank アクセション番号 NP_009175

Genbank バージョン番号 NP_009175.2 GI:154448886

Genbank レコード更新日: 2012年6月28日、12:39 PM

相互参照

Dickinson D. P., et al Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 36 (10), 2020-2031 (1995)

他の情報

公式記号: PRR4

他の別名: LPRP、PROL4

他の表示: ラクリマルプロリンリッチタンパク質; 鼻咽腔癌関連プロリンリッチタンパク質4; プロリンリッチポリペプチド4; プロリンリッチタンパク質4

【0306】

(61) GCC-GUCY2C (グアニル酸シクラーゼ2C (耐熱性エンテロトキシン受容体))

ヌクレオチド

Genbank アクセション番号 NM_004963

Genbank バージョン番号 NM_004963.3 GI:222080082

Genbank レコード更新日: 2012年9月02日、01:50 PM

ポリペプチド

Genbank アクセション番号 NP_004954

Genbank バージョン番号 NP_004954.2 GI:222080083

Genbank レコード更新日: 2012年9月02日、01:50 PM

相互参照

De Sauvage F. J., et al J. Biol. Chem. 266 (27), 17912-17918 (1991); Singh S., et al Biochem. Biophys. Res. Commun. 179 (3), 1455-1463 (1991)

他の情報

公式記号: GUCY2C

他の別名: DIAR6、GUC2C、MUCIL、STAR

他の表示: GC-C; STA受容体; グアニル酸シクラーゼC; hSTAR; 耐熱性エンテロトキシン受容体; 腸グアニル酸シクラーゼ

【0307】

(62) Liv-1-SLC39A6 (溶質担体ファミリー39 (亜鉛トランスポーター)、メンバー6)

ヌクレオチド

Genbank アクセション番号 U41060

Genbank バージョン番号 U41060.2 GI:12711792

Genbank レコード更新日: 2009年11月30日、04:35 PM

ポリペプチド

Genbank アクセション番号 AAA96258

Genbank バージョン番号 AAA96258.2 GI:12711793

Genbankレコード更新日：2009年11月30日、04:35PM

相互参照

Taylor KM., et al Biochim Biophys Acta. 2003 Apr 1;1611(1-2):16-30

他の情報

公式記号：SLC39A6

他の別名：LIV-1

他の表示：エストロゲン調節された、LIV-1タンパク質；ZIP-6；エストロゲン調節タンパク質LIV-1；溶質担体ファミリー39（金属イオントランスポーター）、メンバー6；溶質担体ファミリー39メンバー6；亜鉛トランスポーターZIP6；zrt及びIrt様タンパク質6

10

【0308】

(63) 5T4、トロホブラスト糖タンパク質、TPBG-TPBG（トロホブラスト糖タンパク質）

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AJ012159

Genbankバージョン番号AJ012159.1GI:3805946

Genbankレコード更新日：2011年2月1日、10:27AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAA09930

20

Genbankバージョン番号CAA09930.1GI:3805947

Genbankレコード更新日：2011年2月1日、10:27AM

相互参照

King K. W., et al Biochim. Biophys. Acta 1445(3), 257-270(1999)

他の情報

・公式記号：TPBG

・他の別名：5T4、5T4AG、M6P1

・他の表示：5T4腫瘍胎児抗原；5T4腫瘍胎児トロホブラスト糖タンパク質；5T4癌トロホブラスト糖タンパク質

30

【0309】

(64) CD56-NCMA1（神経細胞接着分子1）

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_000615

Genbankバージョン番号NM_000615.6GI:336285433

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:32PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_000606

Genbankバージョン番号NP_000606.3GI:94420689

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:32PM

40

相互参照

Dickson, G., et al, Cell 50(7), 1119-1130(1987)

他の情報

公式記号：NCAM1

他の別名：CD56、MSK39、NCAM

他の表示：モノクローナル抗体5.1H11により認識される抗原；神経細胞接着分子、NCAM

抗体

Immunogen: HuN901 (Smith SV., et al Curr Op

50

in Mol Ther. 2005 Aug; 7 (4) : 394-401)

例えば、マウスN901抗体からのヒト化を参照されたい。Roguska, M. A., et al. Proc Natl Acad Sci USA Feb 1994; 91: 969-973の図1b及び1eを参照されたい。

【0310】

(65) CanAg (腫瘍関連抗原CA242)

相互参照

Haglund C., et al Br J Cancer 60: 845-851, 1989; Baeckstrom D., et al J Biol Chem 266: 21537-21547, 1991

10

抗体

huC242 (Tolcher AW et al., J Clin Oncol. 2003 Jan 15; 21 (2) : 211-22; Immunogen)

例えば、US20080138898A1の配列番号1及び2を参照されたい

【0311】

(66) FOLR1 (葉酸受容体1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号J05013

Genbankバージョン番号J05013.1GI:182417

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、08:47AM

20

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA35823

Genbankバージョン番号AAA35823.1GI:182418

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、08:47AM

相互参照

Elwood P. C., et al J. Biol. Chem. 264 (25), 14893-14901 (1989)

他の情報

公式記号: FOLR1

他の別名: FBP、FOLR

30

他の表示: FR-アルファ; KB細胞FBP; 成人葉酸結合性タンパク質; 葉酸結合性タンパク質; 葉酸受容体アルファ; 葉酸受容体、成人; 卵巣腫瘍関連抗原MOv18

抗体

M9346A-Whiteman KR., et al Cancer Res April 15, 2012; 72 (8 Supplement) : 4628 (Immunogen)

【0312】

(67) GPNMB (糖タンパク質 (膜貫通) nmb)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号X76534

Genbankバージョン番号X76534.1GI:666042

Genbankレコード更新日: 2011年2月2日、10:10AM

40

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAA54044

Genbankバージョン番号CAA54044.1GI:666043

Genbankレコード更新日: 2011年2月2日、10:10AM

相互参照

Weterman M. A., et al Int. J. Cancer 60 (1), 73-81 (1995)

他の情報

50

公式記号：GPNMB

他の別名：UNQ1725／PRO9925、HGFIN、NMB

他の表示：糖タンパク質NMB；糖タンパク質nmb様タンパク質；オステオアクチビン；膜貫通糖タンパク質HGFIN；膜貫通糖タンパク質NMB

抗体

Celldex Therapeutics：CR011 (Tse KF., et al Clin Cancer Res. 2006 Feb 15;12(4):1373-82)

例えば、EP1827492B1の配列番号22、24、26、31、33及び35を参照されたい

【0313】

(68) TIM-1-HAVCR1 (A型肝炎ウイルス細胞受容体1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AF043724

Genbankバージョン番号AF043724.1GI:2827453

Genbankレコード更新日：2010年3月10日、06:24PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAC39862

Genbankバージョン番号AAC39862.1GI:2827454

Genbankレコード更新日：2010年3月10日、06:24PM

相互参照

Feigelsstock D., et al J. Virol. 72(8), 6621-6628 (1998)

他の情報

公式記号：HAVCR1

他の別名：HAVCR、HAVCR-1、KIM-1、KIM1、TIM、TIM-1、TIM1、TIMD-1、TIMD1

他の表示：T細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメインタンパク質1；T細胞膜タンパク質1；腎損傷分子1

【0314】

(69) RG-1／前立腺腫瘍標的ミンディン-ミンディン／RG-1

相互参照

Parry R., et al Cancer Res. 2005 Sep 15;65(18):8397-405

【0315】

(70) B7-H4-VTCN1 (V-setドメイン含有T細胞活性化阻害剤1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号BX648021

Genbankバージョン番号BX648021.1GI:34367180

Genbankレコード更新日：2011年2月2日、08:40AM

相互参照

Sica GL., et al Immunity. 2003 Jun;18(6):849-61

他の情報

公式記号：VTCN1

他の別名：RP11-229A19.4、B7-H4、B7H4、B7S1、B7X、B7h.5、PRO1291、VCTN1

他の表示：B7ファミリーメンバー、H4；B7スーパーファミリーメンバー1；T細胞共刺激分子B7x；T細胞共刺激分子B7x；V-setドメイン含有T細胞活性化阻害剤1；免疫共刺激タンパク質B7-H4

10

20

30

40

50

【0316】

(71) PTK7 (PTK7タンパク質チロシンキナーゼ7)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AF447176

Genbankバージョン番号AF447176.1GI:17432420

Genbankレコード更新日:2008年11月28日、01:51PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAL39062

Genbankバージョン番号AAL39062.1GI:17432421

Genbankレコード更新日:2008年11月28日、01:51PM

相互参照

Park S. K., et al J. Biochem. 119 (2), 235-239 (1996)

他の情報

公式記号:PTK7

他の別名:CCK-4、CCK4

他の表示:結腸癌キナーゼ4;不活性チロシン-タンパク質キナーゼ7;偽チロシンキナーゼ受容体7;チロシン-タンパク質キナーゼ様7

【0317】

(72) CD37 (CD37分子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001040031

Genbankバージョン番号NM_001040031.1GI:91807109

Genbankレコード更新日:2012年7月29日、02:08PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001035120

Genbankバージョン番号NP_001035120.1GI:91807110

Genbankレコード更新日:2012年7月29日、02:08PM

相互参照

Schwartz-Albiez R., et al J. Immunol. 140 (3), 905-914 (1988)

他の情報

公式記号:CD37

他の別名:GP52-40、TSPAN26

他の表示:CD37抗原;細胞分化抗原37;白血球抗原CD37;白血球表面抗原CD37;tetraspanin-26;tspan-26

抗体

Boehringer Ingelheim:mAb 37.1(Heider KH., et al Blood. 2011 Oct 13;118(15):4159-68)

Trubion:CD37-SMIP(G28-1 scFv-Ig)((Zhao X., et al Blood. 2007;110:2569-2577)

例えば、US20110171208A1の配列番号253を参照されたい

Immunogen:K7153A(Deckert J., et al Cancer Res April 15, 2012;72(8Supplement):4625)

【0318】

(73) CD138-SDC1 (シンデカン1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AJ551176

Genbankバージョン番号AJ551176.1GI:29243141

Genbankレコード更新日：2011年2月1日、12:09PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CAD80245

Genbankバージョン番号CAD80245.1GI:29243142

Genbankレコード更新日：2011年2月1日、12:09PM

相互参照

O'Connell FP., et al Am J Clin Pathol. 2004 Feb;121(2):254-63

他の情報

公式記号：SDC1

10

他の別名：CD138、SDC、SYND1、シンデカン

他の表示：CD138抗原；ヘパラン硫酸プロテオグリカン線維芽細胞成長因子受容体；シンデカンプロテオグリカン1；シンデカン-1

抗体

Biotest:キメラ化MAb(nBT062)-(Jagannath S., et al Poster ASH #3060, 2010;WIPO特許出願WO/2010/128087)

例えば、US20090232810の配列番号1及び2を参照されたい

Immunogen:B-B4(Tassone P., et al Blood 104_3688-3696)

20

例えば、US20090175863A1の配列番号1及び2を参照されたい

【0319】

(74)CD74(CD74分子、主要組織適合性複合体、クラスII不変鎖)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_004355

Genbankバージョン番号NM_004355.1GI:343403784

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:30PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_004346

Genbankバージョン番号NP_004346.1GI:10835071

30

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:30PM

相互参照

Kudo, J., et al Nucleic Acids Res. 13(24), 8827-8841(1985)

他の情報

公式記号：CD74

他の別名：DHLAG、HLADG、II、Ia-ガンマ

他の表示：CD74抗原(主要組織適合性複合体の不変ポリペプチド、クラスII抗原関連)；HLAクラスII組織適合性抗原ガンマ鎖；HLA-DR抗原関連不変鎖；HLA-DR-ガンマ；Ia関連不変鎖；MHC HLA-DRガンマ鎖；クラスII抗原のガンマ鎖；p33

40

抗体

Immunomedics:hLL1(Milatuzumab,)-Berkova Z., et al Expert Opin Investig Drugs. 2010 Jan;19(1):141-9)

例えば、US20040115193の配列番号19、20、21、22、23及び24を参照されたい

Genmab:HuMax-CD74(ウェブサイト参照されたい)

【0320】

(75)クロードイン-CL(クロードイン)

50

相互参照

Offner S., et al Cancer Immunol Immunother. 2005 May; 54 (5) : 431-45, Suzuki H., et al Ann N Y Acad Sci. 2012 Jul; 1258 : 65-70)

ヒトでは、ファミリーの24メンバーが記載されている一文献の参照を参照されたい。

【0321】

(76) EGFR (上皮成長因子受容体)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_005228

Genbankバージョン番号NM_005228.3GI:41927737

Genbankレコード更新日:2012年9月30日、01:47PM

10

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_005219

Genbankバージョン番号NP_005219.2GI:29725609

Genbankレコード更新日:2012年9月30日、01:47PM

相互参照

Dhomen NS., et al Crit Rev Oncog. 2012; 17 (1) : 31-50

他の情報

公式記号:EGFR

20

他の別名:ERBB、ERBB1、HER1、PIG61、mENA

他の表示:トリ赤芽球性白血病ウイルス性(v-erb-b)癌遺伝子ホモログ;細胞成長抑制タンパク質40;細胞増殖誘導タンパク質61;癌原遺伝子c-ErbB-1;受容体チロシン-タンパク質キナーゼerbB-1

抗体

BMS:セツキシマブ(Erbix)-Broadbridge VT., et al Expert Rev Anticancer Ther. 2012 May; 12 (5) : 555-65。

例えば、US6217866-ATTC寄託番号9764を参照されたい。

Amgen:パニツムマブ(Vectibix)-Argiles G., et al Future Oncol. 2012 Apr; 8 (4) : 373-89

30

例えば、US6235883の配列番号23~38を参照されたい。

Genmab:ザルツムマブ-Rivera F., et al Expert Opin Biol Ther. 2009 May; 9 (5) : 667-74。

YM Biosciences:ニモツズマブ-Ramakrishnan MS., et al MAbs. 2009 Jan-Feb; 1 (1) : 41-8。

例えば、US5891996の配列番号:27-34を参照されたい。

【0322】

(77) Her3 (ErbB3)-ERBB3 (v-erb-b2赤芽球性白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ3(トリ))

40

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M34309

Genbankバージョン番号M34309.1GI:183990

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:47PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA35979

Genbankバージョン番号AAA35979.1GI:306841

Genbankレコード更新日:2010年6月23日、08:47PM

相互参照

Plowman, G. D., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U

50

. S. A. 87 (13), 4905-4909 (1990)

他の情報

公式記号: ERBB3

他の別名: ErbB-3、HER3、LCCS2、MDA-BF-1、c-erbB-3、c-erbB3、erbB3-S、p180-ErbB3、p45-sErbB3、p85-sErbB3

他の表示: 癌原遺伝子様タンパク質c-ErbB-3; 受容体チロシン-タンパク質キナーゼerbB-3; チロシンキナーゼ型細胞表面受容体HER3

抗体

Merimack Pharma: MM-121 (Schoeberl B., et al 10
Cancer Res. 2010 Mar 15; 70 (6): 2485-2494)

例えば、US2011028129の配列番号1、2、3、4、5、6、7及び8を参照されたい。

【0323】

(78) RON-MST1R (マクロファージ刺激1受容体 (c-met 関連チロシンキナーゼ))

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号X70040

Genbankバージョン番号X70040.1GI:36109 20

Genbankレコード更新日: 2011年2月2日、10:17PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CCA49634

Genbankバージョン番号CCA49634.1GI:36110

Genbankレコード更新日: 2011年2月2日、10:17PM

相互参照

Ronsin C., et al Oncogene 8 (5), 1195-1202 (1993)

他の情報

公式記号: MST1R 30

他の別名: CD136、CDw136、PTK8、RON

他の表示: MSP受容体; MST1R変異体RON30; MST1R変異体RON62; PTK8タンパク質チロシンキナーゼ8; RON変異体E2E3; c-met 関連チロシンキナーゼ; マクロファージ刺激タンパク質受容体; p185-Ron; 可溶性RON変異体1; 可溶性RON変異体2; 可溶性RON変異体3; 可溶性RON変異体4

【0324】

(79) EPHA2 (EPH受容体A2)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号BC037166

Genbankバージョン番号BC037166.2GI:33879863 40

Genbankレコード更新日: 2012年3月6日、01:59PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAH37166

Genbankバージョン番号AAH37166.1GI:22713539

Genbankレコード更新日: 2012年3月6日、01:59PM

相互参照

Strausberg R. L., et al Proc. Natl. Acad. Sci . U. S. A. 99 (26), 16899-16903 (2002)

他の情報

公式記号: EPHA2 50

他の別名：ARCC2、CTPA、CTPP1、ECK

他の表示：エフリンA型受容体2；上皮細胞受容体タンパク質チロシンキナーゼ；可溶性EPHA2変異体1；チロシン-タンパク質キナーゼ受容体ECK

抗体

Medimmune：1C1 (Lee JW., et al Clin Cancer Res. 2010 May 1; 16 (9) : 2562-2570)

例えば、US20090304721A1の図7及び8を参照されたい。

【0325】

(80) CD20-MS4A1 (膜貫通4ドメイン、サブファミリーA、メンバー1)

10

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M27394

Genbankバージョン番号M27394.1GI:179307

Genbankレコード更新日：2009年11月30日、11:16AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA35581

Genbankバージョン番号AAA35581.1GI:179308

Genbankレコード更新日：2009年11月30日、11:16AM

相互参照

Tedder T. F., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S . A. 85 (1), 208-212 (1988) 20

他の情報

公式記号：MS4A1

他の別名：B1、Bp35、CD20、CVID5、LEU-16、MS4A2、S7

他の表示：B-リンパ球抗原CD20；B-リンパ球細胞表面抗原B1；CD20抗原；CD20受容体；白血球表面抗原Leu-16

抗体

Genentech/Roche：リツキシマブ-Abdulla NE., et al BioDrugs. 2012 Apr 1; 26 (2) : 71-82.

例えば、US5736137、ATCC寄託番号HB-69119を参照されたい。

30

GSK/Genmab：オフアツムマブ-Nightingale G., et al Ann Pharmacother. 2011 Oct; 45 (10) : 1248-55.

例えば、US20090169550A1の配列番号2、4及び5を参照されたい。

Immunomedics：ベルツズマブ-Goldenberg DM., et al Leuk Lymphoma. 2010 May; 51 (5) : 747-55.

例えば、US7919273B2の配列番号1、2、3、4、5及び6を参照されたい。

【0326】

(81) テネイシンC-TNC (テネイシンC)

40

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_002160

Genbankバージョン番号NM_002160.3GI:340745336

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:33PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_002151

Genbankバージョン番号NP_002151.2GI:153946395

Genbankレコード更新日：2012年9月23日、02:33PM

相互参照

Nies D. E., et al J. Biol. Chem. 266 (5), 2818- 50

2823 (1991); Siri A., et al Nucleic Acids Res. 19 (3), 525-531 (1991)

他の情報

公式記号: TNC

他の別名: 150-225、GMEM、GP、HXB、JI、TN、TN-C

他の表示: GP150-225; サイトタクチン; 神経膠腫関連-細胞外マトリックス抗原; ヘキサブラキオン (テネイシン); 筋腱間抗原; ニューロネクチン; テネイシン; テネイシン-Cアイソフォーム14/AD1/16

抗体

PhiloGen: G11 (von Lukowicz T., et al J Nuc 1 Med. 2007 Apr; 48 (4): 582-7) and F16 (Pedretti M., et al Lung Cancer. 2009 Apr; 64 (1): 28-33)

10

例えば、US7968685の配列番号29、35、45及び47を参照されたい。

【0327】

(82) FAP (線維芽細胞活性化タンパク質、アルファ)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号U09278

Genbankバージョン番号U09278.1GI:1888315

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、09:22AM

20

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAB49652

Genbankバージョン番号AAB49652.1GI:1888316

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、09:22AM

相互参照

Scanlan, M. J., et al Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 91 (12), 5657-5661 (1994)

他の情報

公式記号: FAP

他の別名: DPPIV、FAPA

30

他の表示: 170kDaメラノーマ膜結合ゼラチナーゼ; 内在性膜セリンプロテアーゼ; セプラーゼ

【0328】

(83) DKK-1 (Dickkopf1ホモログ (Xenopus laevis))

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_012242

Genbankバージョン番号NM_012242.2GI:61676924

Genbankレコード更新日: 2012年9月30日、01:48PM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_036374

Genbankバージョン番号NP_036374.1GI:7110719

Genbankレコード更新日: 2012年9月30日、01:48PM

40

相互参照

Fedi P., et al J. Biol. Chem. 274 (27), 19465-19472 (1999)

他の情報

公式記号: DKK1

他の別名: UNQ492/PRO1008、DKK-1、SK

他の表示: dickkopf関連タンパク質-1; dickkopf-1様; dickkopf様タンパク質1; dickkopf関連タンパク質1; hDkk-1

50

抗体

Novartis: BHQ880 (Fulciniti M., et al Blood . 2009 Jul 9; 114 (2): 371-379)

例えば、US20120052070A1の配列番号100及び108を参照されたい。

【0329】

(84) CD52 (CD52分子)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_001803

Genbankバージョン番号NM_001803.2GI:68342029

Genbankレコード更新日:2012年9月30日、01:48PM

10

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_001794

Genbankバージョン番号NP_001794.2GI:68342030

Genbankレコード更新日:2012年9月30日、01:48PM

相互参照

Xia M. Q., et al Eur. J. Immunol. 21 (7), 1677-1684 (1991)

他の情報

公式記号:CD52

20

他の別名:CDW52

他の表示:CAMPATH-1抗原;CD52抗原(CAMPATH-1抗原);CDW52抗原(CAMPATH-1抗原);ケンプリッジ病理学1抗原;精巣上体分泌タンパク質E5;he5;ヒト精巣上体特異的タンパク質5

抗体

アテムツズマブ(Campath)-Skoetz N., et al Cochrane Database Syst Rev. 2012 Feb 15; 2:CD008078。

例えば、Drugbank登録番号DB00087(BIOD00109、BTDO0109)を参照されたい

30

【0330】

(85) CS1-SLAMF7 (SLAMファミリーメンバー7)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号NM_021181

Genbankバージョン番号NM_021181.3GI:1993571

Genbankレコード更新日:2012年6月29日、11:24AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号NP_067004

Genbankバージョン番号NP_067004.3GI:19923572

Genbankレコード更新日:2012年6月29日、11:24AM

40

相互参照

Boles K. S., et al Immunogenetics 52 (3-4), 302-307 (2001)

他の情報

公式記号:SLAMF7

他の別名:UNQ576/PRO1138、19A、CD319、CRACC、CS1

他の表示:19A24タンパク質;CD2サブセット1;CD2様受容体活性化細胞傷害性細胞;CD2様受容体活性化細胞傷害性細胞;膜タンパク質FOAP-12;新規LY9(リンパ球抗原9)様タンパク質;タンパク質19A

抗体

50

BMS: エロツズマブ/HuLuc63 (Benson DM., et al J Clin Oncol. 2012 Jun 1; 30(16): 2013-2015)

例えば、US20110206701の配列番号9、10、11、12、13、14、15及び16を参照されたい。

【0331】

(86) エンドグリン-ENG (エンドグリン)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号AF035753

Genbankバージョン番号AF035753.1GI: 3452260

Genbankレコード更新日: 2010年3月10日、06:36PM

10

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAC32802

Genbankバージョン番号AAC32802.1GI: 3452261

Genbankレコード更新日: 2010年3月10日、06:36PM

相互参照

Rius C., et al Blood 92(12), 4677-4690 (1998)

オフィシャルシンボル: ENG

他の情報

他の別名: RP11-228B15.2、CD105、END、HHT1、ORW、ORW1

20

他の表示: CD105抗原

【0332】

(87) アネキシンA1-ANXA1 (アネキシンA1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号X05908

Genbankバージョン番号X05908.1GI: 34387

Genbankレコード更新日: 2011年2月2日、10:02AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号CCA29338

Genbankバージョン番号CCA29338.1GI: 34388

Genbankレコード更新日: 2011年2月2日、10:02AM

30

相互参照

Wallner B. P., et al Nature 320(6057), 77-81 (1986)

他の情報

公式記号: ANXA1

他の別名: RP11-71A24.1、ANX1、LPC1

他の表示: アネキシンI (リポコルチンI); アネキシナー1; カルパクチンII; カルパクチン-2; クロモビンディン-9; リポコルチンI; p35; ホスホリパーゼA2阻害タンパク質

40

【0333】

(88) V-CAM (CD106) -VCAM1 (血管細胞接着分子1)

ヌクレオチド

Genbankアクセッション番号M60335

Genbankバージョン番号M60335.1GI: 340193

Genbankレコード更新日: 2010年6月23日、08:56AM

ポリペプチド

Genbankアクセッション番号AAA61269

Genbankバージョン番号AAA61269.1GI: 340194

50

Genbankレコード更新日：2010年6月23日、08:56AM

相互参照

Hession C., et al J. Biol. Chem. 266 (11), 6682-6685 (1991)

他の情報

公式記号VCAM1

他の別名：CD106、INCAM-100

他の表示：CD106抗原；血管細胞接着タンパク質1

【0334】

抗体配列

抗インテグリン α v β 6

RHAB6. 2

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQA
PGQGLEWMGWIDPENGDT EYAPKFKQGRFVFSLDTSVSTAY
LQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYPFDDYWGQGTLVTVSS

RHCB6. 2

QVQLVQSGAEVKKKPGASVKVSCCKASGYTFIDSYMHWVRQA
PGQRL EWMGWIDPENGDT EYAPKFKQGRVTITTDTSASTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCARGTPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYPFDDYWGQGTLVTVSS

RHF

QVQLVQSGAEVKKKPGASVKVSCCKASGFNFIDSYMHWVRQA
PGQRL EWMGWIDPENGDT EYAPKFKQGRVTFTTDTASTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCNEGTPPTGPYYFDYWGQGTLVTVSS
RHFB6

QVQLVQSGAEVKKKPGASVKVSCCKASGFNFIDSYMHWVRQA
PGQRL EWMGWIDPENGDT EYAPKFKQGRVTFTTDTASTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCNEGTPPTAVPNLRGDLQVLAQKVAG
PYYFDYWGQGTLVTVSS

RHAY100bP

QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGFAFTDSYMHWVRQA
PGQGLEWMGWIDPENGDT EYAPKFKQGRFVFSLDTSVSTAY
LQISSLKAEDTAVYYCTRGTPTGPYPFDYWGQGTLVTVSS
RK F

ENVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPG
QAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE
DFAVYYCQQRSSYPPLTFGGGGTKVEIK

RKFL36L50

ENVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWLQQKPG
QAPRLLIYLTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE
DFAVYYCQQRSSYPPLTFGGGGTKVEIK

RKC

EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCSASSSVSYMHWFQQKPG
QAPRLLIYSTSNLASGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPE
DFAVYYCQQRSSYPPLTFGGGGTKVEIK

抗CD33

CD33Hum195VH

QVQLVQSGAEVKKKPGSSVKVSCCKASGYTFTDYNMHWVRQA
PGQGLEWIGYIYPYNGGTGYNQKFKSKATITADESTNTAY

10

20

30

40

50

MELSSSLRSEDTAVYYCARGRPAMDYWGQGTLVTVSS
CD33Hum195VK

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASESVDNYGISFMNWF
QQKPGKAPKLLIYAASNQGSQVPSRFSQSGSGSGTDFTLTIS
SLQPDDEFATYYCQQSKVEPWTFGQGTKVEIK

抗CD19

CD19B4表面再構成VH

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQR
PGQGLEWIGEDIDPSDSYTNYNQNFKGKAKLTVDKSTSTAY
MEVSSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGTSTVTVSS

CD19B4表面再構成VK

EIVLTQSPAIMASSPGERVTMTCSASSSGVNYMHWYQQKPG
TSPRRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISSMEEPE
DAATYYCHQRGSYTFGGGTGLEIK

抗Her2

ハーセプチンVH鎖

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNISKDTYIHWVRQA
PGKGLEWVARIIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAY
LQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTTLVTVSS

ハーセプチンVL鎖

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVNTAVAWYQQKPG
GKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSQSGSRSGTDFTLTISSSLQP
EDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

抗CD25

Simulect VK (バシリキシマブとしても知られている)

QIVSTQSPAIMASSPGEKVTMTCSASSSSRSYMQWYQQKPG
TSPKRWIYDTSKLASGVPARFSGSGSGTSSYSLTISSMEEAE
DAATYYCHQRSSSYTFGGGTGLEIK

Simulect VH

QLQQSGTVLARPGASVKMSSCKASGYSFTRYWMHWIKQRPG
QGLEWIGAIYPGNSDTSYNQKFEGKAKLTAVTSASTAYME
LSSSLTHEDSA VYYCSR DYGYYFDFWGGQGTTLTVSS

抗PSMA

脱免疫化VH'1

EVQLVQSGPEVKKPGATVKISCKTSGYTFTTEYTIHWVKQA
PGKGLEWIGNINPNNGGTTYNQKFEDKATLTVDKSTDTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCAAAGWNFDYWGQGTLLTVSS

脱免疫化VK'1

DIQMTQSPSSLSSTSVGDRTLTCKASQDVGTAVDWYQQKPG
GPSPKLLIYWASTRHTGIPSRFSQSGSGSGTDFTLTISSSLQP
EDFADYYCQQYNSSYPLTFGPGTKVDIK

脱免疫化VH1'5

EVKLVESGGGLVQPGGSMKLSGVASGFTTFSNYWMNWVRQA
PGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSI
VYLLQMNNLRAEDTGVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

脱免疫化VH2'5

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSGVASGFTTFSNYWMNWVRQA
PGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSI
VYLLQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

脱免疫化VH3'5

10

20

30

40

50

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQA
PGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVTISRDDSKSI
VY LQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

脱免疫化VH4'5

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCVASGFTFSNYWMNWVRQA
PGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKSI
VY LQMNNLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

脱免疫化VK1'5

NI VMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKP
DQSPKMLIYGASNRF TGV PDRFTGSGSATDFTLT ISSLQT
EDLADYYCGQSYTFPYTFGQGGTKLEMK

10

脱免疫化VK2'5

NI VMTQFPSSMSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKP
DQSPKMLIYGASNRF TGV PDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQA
EDLADYYCGQSYTFPYTFGQGGTKLEIK

脱免疫化VK3'5

NI QMTQFPSSAMSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKP
DQSPKMLIYGASNRF TGV PDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQA
EDLADYYCGQSYTFPYTFGQGGTKLEIK

脱免疫化VK4'5

20

NI QMTQFPSSAMSASVGDRTITCKASENVGTYVSWYQQKP
DQSPKMLIYGASNRF TGV PDRFSGSGSGTDFTLT ISSLQA
EDEADYYCGQSYTFPYTFGQGGTKLEIK

脱免疫化VK DI5

NI VMTQFPKSSMSASAGERMTLTCKASENVGTYVSWYQQKP
TQSPKMLIYGASNRF TGV PDRFSGSGSGTDFI LT ISSLVQA
EDLVDYYCGQSYTFPYTFGGGGTKLEMK

脱免疫化VH DI'5

EVKLEESGGGLVQPGGSMKISCVASGFTFSNYWMNWVRQS
PEKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKSS
VY LQMNSLRAEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

30

ヒト化RHA'5

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA
SGKGLEWVGEIRSQSNNFATHYAESVKGRFTISRDDSKNT
AY LQMNSLKTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

ヒト化RHB'5

40

EVKLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA
SGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNT
VY LQMNSLRTEDTAVYYCTRRWNNFWGQGTTVTVSS

ヒト化RHC'5

EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFSNYWMNWVRQA
SGKGLEWVAEIRSQSNNFATHYAESVKGRVIISRDDSKNT

50

VY L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化 **RHD '5**

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A
S G K G L E W V G E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T
V Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化 **RHE '5**

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R F T I S R D D S K N T
V Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

10

ヒト化 **RHF '5**

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T
A Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

20

ヒト化 **RHG '5**

E V K L V E S G G G L V Q P G G S L K L S C A A S G F T F S N Y W M N W V R Q A
S G K G L E W V A E I R S Q S N N F A T H Y A E S V K G R V I I S R D D S K N T
A Y L Q M N S L R T E D T A V Y Y C T R R W N N F W G Q G T T V T V S S

ヒト化 **RKA '5**

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K L L I Y G A S N R F T G V P S R F S G S G S A T D F T L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

30

ヒト化 **RKB '5**

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K L L I Y G A S N R F T G V P S R F S G S G S A T D F T L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

ヒト化 **RKC '5**

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K M L I Y G A S N R F T G V P S R F S G S G S A T D F T L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

40

ヒト化 **RKD '5**

D I Q M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K M L I Y G A S N R F T G V P S R F S G S G S A T D F T L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

ヒト化 **RKE '5**

N I V M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K L L I Y G A S N R F T G V P D R F T G S G S A T D F I L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

ヒト化 **RKF '5**

N I V M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K M L I Y G A S N R F T G V P S R F S G S G S A T D F I L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

10

ヒト化 **RKG '5**

N I V M T Q S P S S V S A S V G D R V T I T C K A S E N V G T Y V S W Y Q Q K P
G T A P K M L I Y G A S N R F T G V P D R F T G S G S A T D F T L T I N N L Q P
E D F A T Y Y C G Q S Y T F P Y T F G Q G T K V E I K

【0335】

親抗体は、アルブミン結合ペプチド (ABP) 配列を含む融合タンパク質であってもよい (Dennis et al. (2002) "Albumin Binding As A General Strategy For Improving The Pharmacokinetics Of Proteins" J Biol Chem. 277:35035-35043; WO01/45746)。本発明の抗体には、(i) Dennis et al (2002) J Biol Chem. 277:35035-35043、表 I I I 及び I V、頁 35038; (ii) US2004/0001827、[0076]; ならびに (iii) WO01/45746、頁 12-13 によって教示されている ABP 配列を有する融合タンパク質が含まれ、これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0336】

一実施形態では、抗体は、腫瘍関連抗原 $\alpha_v \beta_6$ を特異的に標的とするように作成されている。

30

【0337】

細胞結合剤は、例えば、薬剤の検出又は精製を援助するために、コンジュゲートとして、又はコンジュゲートの一部として組み込む前に標識してよい。標識はビオチン標識であってよい。別の実施形態では、細胞結合剤は、放射性同位体で標識してよい。

【0338】

リガンド単位へのリンカー単位の接続

リガンド単位は、リンカー単位に接続されている。一実施形態では、リガンド単位は、リンカー単位の、存在する場合には A に接続されている。

40

【0339】

一実施形態では、リガンド単位及びリンカー単位間の接続は、チオエーテル結合を通じてのものである。

【0340】

一実施形態では、リガンド単位及びリンカー単位間の接続は、ジスルフィド結合を通じてのものである。

【0341】

一実施形態では、リガンド単位及びリンカー単位間の接続は、アミド結合を通じてのものである。

【0342】

50

一実施形態では、リガンド単位及びリンカー単位間の接続は、エステル結合を通じてのものである。

【0343】

一実施形態では、リガンド単位及びリンカー間の接続は、リガンド単位のシステイン残基のチオール基及びリンカー単位のマレイミド基の間に形成されている。

【0344】

リガンド単位のシステイン残基は、接続を形成するためのリンカー単位の官能基との反応に利用可能であり得る。他の実施形態では、例えばリガンド単位が抗体である場合、抗体のチオール基は、鎖間ジスルフィド結合に関与し得る。これらの鎖間結合は、リンカー単位の官能基との反応の前に、例えばD T Tによる抗体の処理によって遊離チオール基に変換され得る。

10

【0345】

いくつかの実施形態では、システイン残基は、抗体の重鎖又は軽鎖に導入されている。抗体の重鎖又は軽鎖における置換によるシステイン挿入のための位置として、本明細書に組み込まれる、公開されている米国出願第2007-0092940号及び国際特許公開公報WO2008070593号に記載されているものが挙げられる。

【0346】

処置方法

本発明の化合物は、治療方法で使用してよい。処置を必要とする対象に治療有効量の式Iの化合物を投与することを含む、処置方法も提供される。「治療有効量」という用語は、患者に対する利益を示すのに十分な量である。このような利益は、少なくとも1つの症状の少なくとも寛解であり得る。投与される実際の量ならびに投与の速度及び時間経過は、処置されているものの特性及び重篤度に依存するだろう。処置の処方、例えば、投薬量の決定は、一般の専門医及び他の医師の責任の範囲内である。

20

【0347】

化合物は、処置される状態に応じて単独で又は他の処置と組み合わせて、同時又は順次のいずれかで投与してよい。処置及び治療の例としては、化学療法（例えば、薬物を含む、活性剤の投与；外科手術；及び放射線療法が挙げられるが、これらに限定されない。

【0348】

本発明による医薬組成物、及び本発明による使用のための医薬組成物は、活性成分、すなわち式Iの化合物に加えて、医薬的に許容され得る賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤又は当業者に周知の他の材料を含んでよい。そのような材料は非毒性であるべきであり、活性成分の有効性を妨げるべきではない。担体又は他の材料の正確な性質は、投与経路に依存するだろう。投与経路は経口であってよい、又は例えば、経皮、皮下若しくは静脈内注射によってよい。

30

【0349】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末又は液体の形態であってよい。錠剤は、固形担体又は補助剤を含んでよい。液体医薬組成物は、一般に水、石油、動物性油又は植物性油、鉱油又は合成油などの液体担体を含む。生理的食塩水溶液、デキストロース若しくは他の多糖類溶液、又はエチレングリコール、プロピレングリコール若しくはポリエチレングリコールなどのグリコールが含まれてよい。カプセルは、ゼラチンなどの固形担体を含んでよい。

40

【0350】

静脈内、経皮若しくは皮下注射、又は罹患部位での注射に関しては、活性成分は、発熱物質を含まず、好適なpH、等張性及び安定性を有する非経口的に許容され得る水溶液の形態であるだろう。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射用液、リンゲル注射用液、乳酸リンゲル注射用液などの等張ビヒクルを使用して好適な溶液を調製することが十分にできる。保存剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化剤及び／又は他の添加剤は、必要に応じて、含まれてよい。

【0351】

50

化合物及びコンジュゲートは、増殖性疾患及び自己免疫疾患を処置するのに使用され得る。「増殖性疾患」という用語は、過剰細胞又は異常細胞の望ましくない又は無秩序な細胞増殖に関係し、そのような増殖は、*in vitro*又は*in vivo*にかかわらず、所望でない、例えば、新生物性又は過形成性の成長である。

【0352】

増殖性状態の例としては、新生物及び腫瘍（例えば、組織球腫、神経膠腫、星状細胞腫、骨腫）、癌（例えば、肺癌、小細胞肺癌、消化管癌、腸癌、結腸癌、乳癌、卵巢癌、前立腺癌、精巣癌、肝臓癌、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、脳腫瘍、肉腫、骨肉腫、カボジ肉腫、メラノーマ）、白血病、乾癬、骨疾患、（例えば、結合組織の）線維増殖性障害、ならびにアテローム性動脈硬化を含むが、これに限定されない良性、前悪性及び悪性の細胞増殖が挙げられるが、これに限定されない。対象となる他の癌として、血液系；悪性腫瘍、例えば、白血病及びリンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、ならびにサブタイプ、例えば、DLBCL、辺縁帯、マントル層及び小胞、ホジキンリンパ腫、AML、及びB又はT細胞由来の他の癌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0353】

自己免疫疾患の例として以下が挙げられる：関節リウマチ、自己免疫脱髄疾患（例えば、多発性硬化症、アレルギー性脳脊髄炎）、乾癬性関節炎、内分泌性眼障害、ぶどう膜網膜炎、全身性紅斑性狼瘡、重症筋無力症、グレーブス病、糸球体腎炎、自己免疫肝臓障害、免疫性腸疾患（例えば、クローン病）、アナフィラキシー、アレルギー反応、シェーグレン症候群、I型糖尿病、原発性胆汁性肝硬変、ウェゲナー肉芽腫症、線維筋痛、多発性筋炎、皮膚筋炎、多発性内分泌腺不全、シュミット症候群、自己免疫性ブドウ膜炎、アジソン病、副腎炎、甲状腺炎、橋本甲状腺炎、自己免疫性甲状腺疾患、悪性貧血、胃の萎縮症、慢性肝炎、ルポイド肝炎、アテローム性動脈硬化、亜急性皮膚エリテマトーデス、副甲状腺機能低下症、ドレスラー症候群、自己免疫性血小板減少症、突発性血小板減少性紫斑病、溶血性貧血、尋常性天疱瘡、天疱瘡、疱疹状皮膚炎、円形脱毛症、類天疱瘡、強皮症、進行性全身性硬化症、CREST症候群（石灰沈着症、レイノー現象、食道運動障害、手指硬化症、及び毛細血管拡張症）、男性及び女性の自己免疫性不妊症、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、混合性結合組織病、結節性多発動脈炎、全身性壊死性血管炎、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎、グッドパスチャー症候群、シャーガス病、サルコイドーシス、リウマチ熱、喘息、再発性流産、抗リン脂質症候群、農夫肺、多形性紅斑、心術後症候群、クッシング症候群、自己免疫性慢性活動性肝炎、愛鳥家肺、中毒性表皮壊死症、アルポート症候群、肺炎、アレルギー性肺炎、線維化性肺炎、間質性肺疾患、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、輸血反応、高安動脈炎、リウマチ性多発性筋痛、側頭動脈炎、住血吸虫症、巨細胞性動脈炎、回虫症、アスペルギルス症、サムター症候群、湿疹、リンパ腫様肉芽腫症、ベーチェット病、キャプラン症候群、川崎病、デング熱、脳脊髄炎、心内膜炎、心内膜心筋線維症、眼内炎、持久性隆起性紅斑、乾癬、胎児赤芽球症、好酸球性筋膜炎、シュルマン症候群、フェルティ症候群、フィリア症、毛様体炎、慢性毛様体炎、異慢性毛様体炎、フックス毛様体炎、IgA腎症、ヘノッホーシェンライン紫斑病、移植片対宿主病、移植拒絶反応、心筋症、イートンランバート症候群、再発性多発性軟骨炎、クリオグロブリン血症、ワルデンストレーマクログロブリン血症、エバンス症候群、及び自己免疫性腺機能不全。

【0354】

いくつかの実施形態では、自己免疫疾患は、Bリンパ球の障害（例えば、全身性紅斑性狼瘡、グッドパスチャー症候群、関節リウマチ、及びI型糖尿病）、Th1リンパ球の障害（例えば、関節リウマチ、多発性硬化症、乾癬、シェーグレン症候群、橋本甲状腺炎、グレーブス病、原発性胆汁性肝硬変、ウェゲナー肉芽腫症、結核、若しくは移植片対宿主病）、又はTh2リンパ球の障害（例えば、アトピー性皮膚炎、全身性紅斑性狼瘡、アトピー性喘息、鼻結膜炎、アレルギー性鼻炎、オーメン症候群、全身性硬化症、若しくは慢性移植片対宿主病）である。一般に、樹状細胞が関与する障害は、Th1リンパ球又はTh2リンパ球の障害を含む。いくつかの実施形態では、自己免疫性疾患は、T細胞媒介免

10

20

30

40

50

疫障害である。

【0355】

いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.01～約10mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.01～約5mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.05～約5mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.1～約5mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.1～約4mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.05～約3mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.1～約3mg/kgの範囲である。いくつかの実施形態では、投与されるコンジュゲートの量は、用量あたり約0.1～約2mg/kgの範囲である。

10

【0356】

薬物負荷

薬物負荷は、細胞結合剤、例えば、抗体あたりのPBD薬物の平均数である。本発明の化合物がシステインに結合している場合、薬物負荷は、細胞結合剤あたり1～8個の薬物(D)の範囲であってよく、すなわち、ここで、1、2、3、4、5、6、7、及び8個の薬物部分が細胞結合剤に共有結合的に結合している。コンジュゲートの組成物には、1～8の範囲の薬物とコンジュゲートされた細胞結合剤、例えば、抗体の集合体が含まれる。本発明の化合物がリシンに結合している場合、薬物負荷は、上限は40、20、10又は8が好まれ得るが、細胞結合剤あたり1～80個の薬物(D)の範囲であってよい。コンジュゲートの組成物には、1～80、1～40、1～20、1～10又は1～8の範囲の薬物とコンジュゲートされた細胞結合剤、例えば、抗体の集合体が含まれる。

20

【0357】

コンジュゲーション反応からのADCの調製物における抗体あたりの薬物の平均数は、従来の手段、例えば、UV、逆相HPLC、HIC、質量分析、ELISAアッセイ、及び電気泳動法によって特徴付けられてよい。pに関するADCの定量的分析も決定してよい。ELISAによって、ADCの特定の調製物におけるpの平均値を決定し得る(Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Sanderson et al (2005) Clin. Cancer Res. 11:843-852)。しかし、p(薬物)値の分布は、抗体-抗原結合及びELISAの検出限界によって識別不可能である。また、抗体-薬物コンジュゲートの検出のためのELISAアッセイは、薬物部分が、抗体、例えば、重鎖若しくは軽鎖断片、又は特定のアミノ酸残基に結合されているかを決定しない。いくつかの例では、pがある特定の値である均一なADCを、他の薬物負荷を有するADCから分離、精製、及び特徴付けすることは、逆相HPLC又は電気泳動法などの手段によって達成され得る。このような技術は、他の種類のコンジュゲートにも適用可能である。

30

【0358】

いくつかの抗体-薬物コンジュゲートについて、pは、抗体にある結合部位の数により制限され得る。例えば、抗体は、1個のみ若しくは複数のシステインチオール基を有してよく、又はリンカーがそれを通じて結合し得る1個のみ若しくは複数の十分に反応性のチオール基を有してよい。薬物負荷が高くなれば、例えば、5を超えるpは、ある特定の抗体-薬物コンジュゲートに、凝集、不溶性、毒性、又は細胞透過性の低下を引き起こすことがある。

40

【0359】

典型的には、最大理論値より少ない薬物部分が、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートされる。抗体は、例えば、薬物-リンカー中間体(D-L)又はリンカー試薬と反応しない多くのリシン残基を含有し得る。最も反応性の高いリシン基のみが、アミン反応性リンカー試薬と反応し得る。また、最も反応性の高いシステインチオール基のみ

50

が、チオール反応性リンカー試薬と反応し得る。一般に、抗体は、薬物部分と連結し得る遊離反応性システインチオール基を含有するとしても、多くは含有していない。化合物の抗体にある大半のシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在し、部分又は完全還元条件下にてジチオスレイトール (D T T) 又は T C E P などの還元剤で還元しなければならない。A D C の負荷 (薬物 / 抗体比) は、(i) 抗体に対する薬物-リンカー中間体 (D-L) 又はリンカー試薬のモル過剰を制限すること、(i i) コンジュゲーション反応の時間又は温度を制限すること、及び (i i i) システインチオールを修飾するための部分又は制限還元的条件を含む、いくつかの異なる様式にて制御されてよい。

【0360】

ある特定の抗体は、還元性鎖間ジスルフィド、すなわちシステイン架橋を有する。抗体は、還元剤、例えば、D T T (ジチオスレイトール) による処理によって、リンカー試薬とコンジュゲートするために反応性にされてよい。各システイン架橋は、このため、理論的には、2つの反応性チオール求核体を形成するだろう。追加の求核基を、リシンと2-イミノチオラン (トラウト試薬) との反応を通じて抗体に導入して、アミンのチオールへの変換を生じることができる。反応性チオール基は、1つ、2つ、3つ、4つ又はそれより多いシステイン残基を導入する (例えば、1つ又は複数の非天然システインアミノ酸残基を含む変異体抗体を調製する) ことによって、抗体 (又はその断片) に導入することができる。U S 7 5 2 1 5 4 1 は、反応性システインアミノ酸の導入によって抗体を操作することを教示している。

【0361】

システインアミノ酸は、抗体中の反応性部位で操作してよく、それは鎖内又は分子間のジスルフィド連結を形成しない (Junutula, et al., 2008b Nature Biotech., 26 (8): 925-932; Dornan et al (2009) Blood 114 (13): 2721-2729; U S 7 5 2 1 5 4 1; U S 7 7 2 3 4 8 5; W O 2 0 0 9 / 0 5 2 2 4 9)。操作されたシステインチオールは、リンカー試薬、又はマレイミド若しくはアルファーハロアミドなどのチオール反応性求電子基を有する本発明の薬物-リンカー試薬と反応して、システイン操作抗体及び P B D 薬物部分を有する A D C を形成し得る。ゆえに、薬物部分の位置を設計、制御及び認知することができる。操作されたシステインチオール基が典型的にチオール反応性リンカー試薬又は薬物-リンカー試薬と高収率で反応するため、薬物負荷を制御することができる。重鎖又は軽鎖上の単一部位での置換によって、I g G 抗体を操作してシステインアミノ酸を導入することで、対称抗体上に2個の新規のシステインを与える。2に近い薬物負荷を達成することができ、それはコンジュゲーション生成物 A D C の均一性に近い。

【0362】

抗体の1つより多い求核基又は求電子基が、薬物リンカー中間体、又はリンカー試薬に続いて薬物部分試薬と反応する場合、結果生じる生成物は、例えば、1、2、3等、抗体に結合する薬物部分の分布を有する A D C 化合物の混合物である。ポリマー逆相 (P L R P) 及び疎水性相互作用 (H I C) などの液体クロマトグラフィー法は、薬物負荷値によって混合物中の化合物を分離し得る。単一の薬物負荷値 (p) を有する A D C の調製物は単離され得るが、しかしながら、これらの単一負荷値 A D C は、薬物部分がリンカーを介して抗体上の異なる部位で結合する可能性があるため、依然として不均一混合物であり得る。

【0363】

ゆえに、本発明の抗体-薬物コンジュゲート組成物には、抗体が一つ又は複数の P B D 薬物部分を有し、薬物部分が様々なアミノ酸残基で抗体に結合し得る抗体-薬物コンジュゲート化合物の混合物が含まれる。

【0364】

一実施形態では、細胞結合剤あたりの二量体ピロロベンゾジアゼピン基の平均数は、1~20の範囲である。いくつかの実施形態では、範囲は、1~8、2~8、2~6、2~4、及び4~8から独立して選択される。

【0365】

いくつかの実施形態では、細胞結合剤あたり、1つの二量体ピロロベンゾジアゼピン基がある。

【0366】

他の形態を含む

別途指定しない限り、上記に含まれるのは、これらの置換基の周知のイオン性、塩、溶媒和物及び保護形態である。例えば、カルボン酸 ($-COOH$) に言及すると、そのアニオン性 (カルボキシレート) 形態 ($-COO^-$)、塩又は溶媒和物、ならびに従来の保護形態も含まれる。同様に、アミノ基に言及すると、アミノ基のプロトン化形態 ($-NH^+R^1R^2$)、塩又は溶媒和物、例えば、塩酸塩、ならびにアミノ基の従来の保護形態が含まれる。同様に、ヒドロキシル基に言及すると、そのアニオン性形態 ($-O^-$)、塩又は溶媒和物、ならびに従来の保護形態も含まれる。

10

【0367】

塩

活性化合物の対応する塩、例えば、医薬的に許容され得る塩を調製、精製、及び／又は取り扱うことが好都合である又は望ましいことがある。医薬的に許容され得る塩の例は、Berge, et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977) で論じられている。

【0368】

例えば、化合物がアニオン性である、又はアニオン性であってよい官能基を有する (例えば、 $-COOH$ は COO^- であってよい) 場合、塩は、好適なカチオンと共に形成され得る。好適な無機カチオンの例として、アルカリ金属イオン、例えば、 Na^+ 及び K^+ 、アルカリ土類カチオン、例えば、 Ca^{2+} 及び Mg^{2+} 、ならびに他のカチオン、例えば、 Al^{+3} が挙げられるが、これらに限定されない。好適な有機カチオンの例として、アンモニウムイオン (すなわち NH_4^+) 及び置換アンモニウムイオン (例えば、 NH_3R^+ 、 $NH_2R_2^+$ 、 NHR_3^+ 、 NR_4^+) が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は：エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、ならびにアミノ酸、例えば、リシン及びアルギニンから誘導されるものである。一般的な4級アンモニウムイオンの例は、 $N(CH_3)_4^+$ である。

20

30

【0369】

化合物がカチオン性である、又はカチオン性であってよい官能基を有する場合 (例えば、 $-NH_2$ は NH_3^+ であってよい)、塩は、好適なアニオンと共に形成され得る。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸及び亜リン酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0370】

好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸：2-アセチオキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エドト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプタン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、粘液酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。好適なポリマー有機アニオンの例としては、以下のポリマー酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロースから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0371】

50

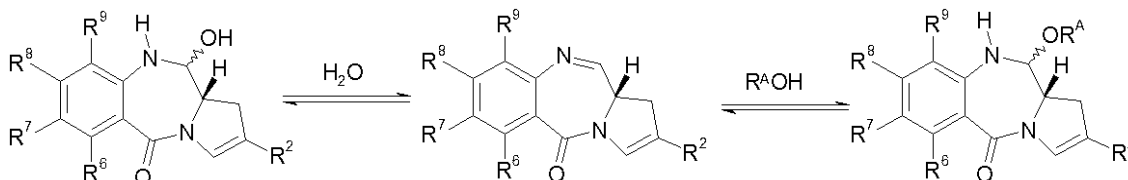
溶媒和物

活性化合物の対応する溶媒和物を調製、精製及び／又は取り扱うことが好都合である又は望ましいことがある。「溶媒和物」という用語は、本明細書において、溶質（例えば、活性化合物、活性化合物の塩）及び溶媒の複合体を指す従来の意味で使用される。溶媒が水である場合、溶媒和物は、好都合には水和物、例えば、一水和物、二水和物、三水和物等と称してよい。

【0372】

カルビノールアミン

本発明は、以下に示す、PBD部分のイミン結合にまたがって溶媒が付加する化合物を含み、式中、溶媒は、水又はアルコール（ $R^A OH$ 、式中、 $R^A OH$ は、 C_{1-4} アルキルである）である：



【0373】

これらの形態は、PBDのカルビノールアミン型及びカルビノールアミンエーテル型と呼ぶことができる。これらの平衡の均衡点は、化合物が見出される条件ならびに部分自体の性質に依存する。

【0374】

これらの特定の化合物は、例えば、凍結乾燥によって固形で単離されてよい。

【0375】

異性体

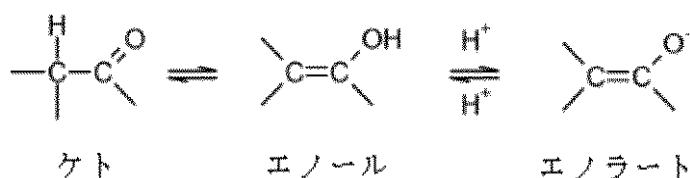
ある特定の化合物は、1種又は複数の特定の幾何異性体、光学異性体、鏡像異性体、ジアステレオ異性体、エピマー異性体、アトロプ異性体、立体異性体、互変異生体、配座異性体、又はアノマー異性体の形で存在することができ、そのような異性体として以下が挙げられるが、それらに限定されない：cis型及びtrans型；E型及びZ型；c型、t型、及びr型；エンド型及びエキソ型；R型、S型、及びメソ型；D型及びL型；d型及びl型；（+）型及び（-）型；ケト型、エノール型、及びエノラート型；シン型及びアンチ型；シンクリナル型及びアンチクリナル型； α 型及び β 型；アキシアル型及びエクアトリアル型；船型、椅子型、ねじれ型、封筒型、及び半椅子型；ならびにそれらの組み合わせ。本明細書中以下、これらをまとめて「異性体」（又は「異性体型」）と称する。

【0376】

なお、以下で記載されるような互変異性体型を除き、本明細書で用いるとき、「異性体」という用語から具体的に除外されるのは、構造（又は構成的）異性体（すなわち、単に空間での原子の位置が異なるというより、むしろ原子間の結合が異なる異性体）である。例えば、メトキシ基、 $-OCH_3$ に言及する場合、その構造異性体であるヒドロキシメチル基、 $-CH_2OH$ を指すと解釈されるべきではない。同様に、オルトクロロフェニルに言及する場合、その構造異性体であるメタクロロフェニルを指すと解釈されるべきではない。しかしながら、あるクラスの構造に言及する場合、そのクラスに含まれる構造異性体型を十分に含み得る（例えば、 C_{1-7} アルキルは、*n*-プロピル及びイソプロピルを含み；ブチルは、*n*-、イソ-、sec-及びtert-ブチルを含み；メトキシフェニルは、オルト-、メタ-及びパラ-メトキシフェニルを含む）。

【0377】

上記の除外は、例えば、以下の互変異性対：ケト／エノール（以下に図示）、イミン／エナミン、アミド／イミノアルコール、アミジン／アミジン、ニトロソ／オキシム、チオケトン／エンチオール、N-ニトロソ／ヒドロキシアゾ、及びニトロ／ac-ニトロにおけるような、互変異性体型、例えば、ケト型、エノール型及びエノラート型に関するものではない。



【0378】

なお、1つ又は複数の同位体置換がなされている化合物も、「異性体」という用語に具体的に含まれる。例えば、Hは、 ^1H 、 ^2H (D)、及び ^3H (T)を含むいずれの同位体型でもよく；Cは、 ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C を含むいずれの同位体型でもよく；Oは、 ^{16}O 及び ^{18}O を含むいずれの同位体型でもよい等である。

10

【0379】

別途指定しない限り、特定の化合物への言及は、異性体型の（完全又は部分）ラセミ混合物及び他の混合物も含めて、全てのそのような異性体型を含む。そのような異性体型を調製（例えば、不斉合成）及び分離（例えば、分別結晶及びクロマトグラフィー手段）する方法は、当該分野で既知であるか、あるいは本明細書中で教示される方法又は既知の方法を既知の様式で適合させることにより容易に得られる。

【0380】

一般的な合成経路

PBD化合物の合成は、以下の参照文献において広く論じられており、この議論は、参照により本明細書に組み込まれる：

20

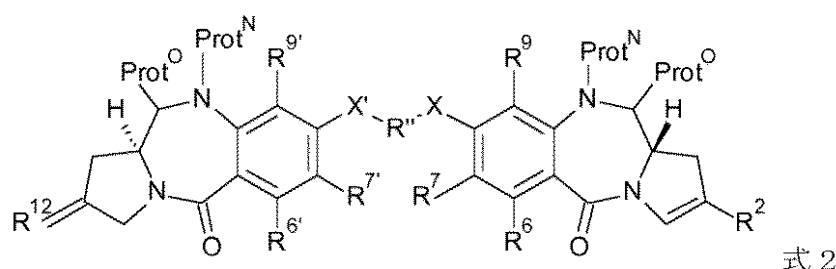
- a) WO 00 / 12508（頁14～30）；
- b) WO 2005 / 023814（頁3～10）；
- c) WO 2004 / 043963（頁28～29）；及び
- d) WO 2005 / 085251（頁30～39）。

【0381】

合成経路

本発明の化合物は、 R^{10} 及び R^{11} が、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素－炭素二重結合を形成していて、式2の化合物から合成され得る：

30



ここで R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 $\text{R}^{6'}$ 、 $\text{R}^{7'}$ 、 $\text{R}^{9'}$ 、 R^{12} 、X、X'及び R'' は、式Iの化合物で定義した通りであり、 Prot^{N} は、合成のための窒素保護基であり、 Prot^{O} は、標準方法によってイミン結合を脱保護することによる、合成のための保護酸素基、又はオキシ基である。

40

【0382】

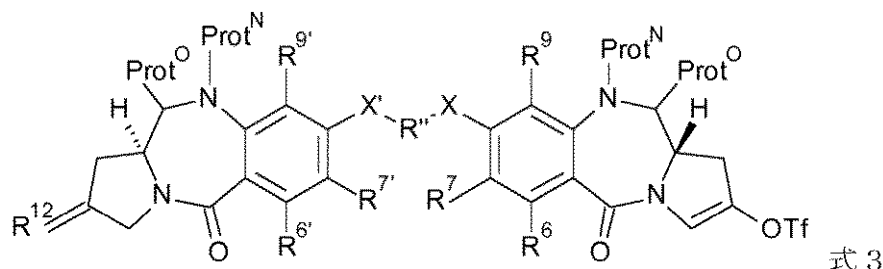
生成される化合物は、使用される溶媒に応じて、そのカルビノールアミン又はカルビノールアミンエーテル形態であってよい。例えば、 Prot^{N} がAllocでありかつ Prot^{O} が合成のための酸素保護基であるとき、脱保護は、パラジウムを使用してN10保護基を除去すること、続いて、合成のための酸素保護基を脱離することで行われる。 Prot^{N} がTrocでありかつ Prot^{O} が合成のための酸素保護基であるとき、脱保護は、Cd/Pbカップリングを使用して式(I)の化合物を生じさせて行われる。 Prot^{N} がSEM又は類似基であり、 Prot^{O} がオキシ基であるとき、オキシ基は、還元によっ

50

て除去され得、これにより、保護されたカルビノールアミン中間体をもたらし、該中間体は、次いで、SEM保護基を除去し続いて水を脱離するように処理され得る。式2の化合物の還元は、例えば、水素化ホウ素リチウムによって達成され得るが、SEM保護基を除去するのに好適な手段はシリカゲルによる処理である。

【0383】

式2の化合物は、 R^2 を含む有機金属誘導体、例えば、有機ホウ素誘導体をカップリングすることにより、式3の化合物から合成され得る：



式3

ここで R^{12} 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 X 、 X' 及び R'' は、式2の化合物で定義した通りである。有機ホウ素誘導体は、ボロネート又はホウ酸であってよい。

【0384】

上記のカップリングは、パラジウム触媒、例えば $Pd(PPh_3)_4$ 、 $Pd(OCOCH_3)_2$ 、 $PdCl_2$ 、 $Pd_2(dba)_3$ の存在下で通常行われる。カップリングは、標準状態で行われてよく、又はマイクロ波条件下で行われてもよい。

【0385】

式Iの化合物：式中、 R^{10} 及び $R^{10'}$ はHであり、 R^{11} 及び $R^{11'}$ は SO_2M である；
は、式Iの化合物： R^{10} 及び R^{11} は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素-炭素二重結合を形成する；から、適切な亜硫酸水素塩又はスルフィン酸塩の添加、続いての適切な精製ステップによって合成され得る。さらなる方法は、参照によって本明細書に組み込まれる、GB2053894に記載されている。

【0386】

PBD単量体成分は、WO2005/085259に記載されているものと同様の方法で合成及び連結され得、ここで、1つの単量体単位が、第二の単量体単位との反応に従って鎖単位に連結している。

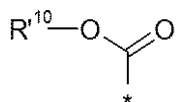
【0387】

合成のための窒素保護基

合成のための窒素保護基は、当該分野で周知である。本発明では、特に対象となる保護基は、カルバメート窒素保護基及びヘミアミナール窒素保護基である。

【0388】

カルバメート窒素保護基は、以下の構造：



を有し、ここで、 R^{10} 中のRは上に定義した通りである。多数の好適な基が、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. and Wuts, G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999の503～549頁に記載されている。

【0389】

特に好ましい保護基として、Troc、Teoc、Fmoc、BOC、Doc、Hoc

、TcBOC、1-Adoc及び2-Adocが挙げられる。

【0390】

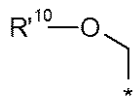
他の可能な基は、ニトロベンジルオキシカルボニル（例えば、4-ニトロベンジルオキシカルボニル）及び2-（フェニルスルホニル）エトキシカルボニルである。

【0391】

パラジウム触媒作用によって除去され得るこれらの保護基、例えば、Allocは好ましくない。

【0392】

ヘミアミナル窒素保護基は、以下の構造：



を有し、ここで、 R^{10} 中のRは上に定義した通りである。多数の好適な基が、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. and Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999の633～647頁にアミド保護基として記載されている。ここで開示されている基は、本発明の化合物に適用され得る。このような基として、SEM、MOM、MTM、MEM、BOM、ニトロ又はメトキシ置換BOM、 $\text{Cl}_3\text{CCH}_2\text{OCH}_2-$ が挙げられるが、これらに限定されない。

【0393】

合成のための保護酸素基

合成のための保護酸素基は、当該分野で周知である。多数の好適な酸素保護基が、参照により本明細書に組み込まれる、Greene, T. W. and Wuts, G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc., 1999の23～200頁に記載されている。

【0394】

特に対象となるクラスとして、シリルエーテル、メチルエーテル、アルキルエーテル、ベンジルエーテル、エステル、アセテート、ベンゾエート、カーボネート、及びスルホネートが挙げられる。

【0395】

好ましい酸素保護基として、アセテート、TBS及びTHPが挙げられる。

【0396】

薬物コンジュゲートの合成

コンジュゲートは、先に記載されているように調製され得る。マレイミジル基（A）、ペプチド基（ L^1 ）及び自己犠牲基（ L^2 ）を有するリンカーは、米国特許第6,214,345号に記載されているように調製され得る。マレイミジル基（A）及びペプチド基（ L^1 ）を有するリンカーは、WO2009-0117531に記載されているように調製され得る。他のリンカーは、本明細書に列挙されている参照文献にしたがって又は当業者に知られているように調製され得る。

【0397】

リンカー-薬物化合物は、当業者に知られている方法にしたがって調製され得る。リンカー単位の活性基へのアミンベースのX置換基の（PDB二量体薬物単位の）連結は、米国特許第6,214,345号及び同第7,498,298号；ならびにWO2009-0117531に概して記載されている方法にしたがって、又は他の場合には当業者に知られているように実施され得る。

【0398】

抗体は、Doronina et al., *Nature Biotechnology*, 2003, 21, 778-784）に記載されているようにリンカー-薬物化合物に

コンジュゲートされ得る。簡潔には、pH 7.4で50mMホウ酸ナトリウムを含有するPBSにおける抗体(4-5mg/mL)は、37℃でトリス(カルボキシエチル)ホスフィン塩酸塩(TCEP)によって還元される。鎖間ジスルフィドを還元する反応の進行は、5, 5'-ジチオビス(2-ニトロ安息香酸)との反応によってモニタリングされ、所望のチオール/mAbレベルが達成されるまで続行される。還元された抗体は、次いで、0℃まで冷却され、抗体チオールあたり1.5当量のマレイミド薬物-リンカーによってアルキル化される。1時間後、反応は、5当量のN-アセチルシステインの添加によってクエンチされる。クエンチされた薬物-リンカーは、PD-10カラム上でのゲルろ過によって除去される。ADCは、次いで、0.22μmシリンジフィルタを通して滅菌ろ過される。タンパク質濃度は、それぞれ280nm及び329nmでのスペクトル分析により、280nmでの薬物吸光度の寄与を補正して決定され得る。サイズ排除クロマトグラフィーは、抗体凝集の程度を決定するのに使用され得、RP-HPLCは、残存するNACクエンチ薬物-リンカーのレベルを決定するのに使用され得る。

10

【0399】

さらなる優先事項

以下の優先事項は、上述の本発明の全ての態様に適用されてよく、又は、単一の態様に関していてよい。優先事項は、任意の組み合わせで一つに組み合わせられてよい。

【0400】

いくつかの実施形態では、 $R^{6'}$ 、 $R^{7'}$ 、 $R^{9'}$ 、 $R^{10'}$ 、 $R^{11'}$ 及び Y' は、好ましくは、それぞれ R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 及び Y と同じである。

20

【0401】

二量体連結

Y 及び Y' は、好ましくはOである。

【0402】

R'' は、好ましくは、置換基を有さない C_{3-7} アルキレン基である。より好ましくは、 R'' は、 C_3 、 C_5 又は C_7 アルキレンである。最も好ましくは、 R'' は、 C_3 又は C_5 アルキレンである。

【0403】

$R^6 \sim R^9$

R^9 は、好ましくはHである。

30

【0404】

R^6 は、好ましくは、H、OH、OR、SH、 NH_2 、ニトロ及びハロから選択され、より好ましくはH又はハロであり、最も好ましくはHである。

【0405】

R^7 は、好ましくは、H、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、及びハロから選択され、より好ましくは、H、OH及びORから独立して選択され、ここでRは、好ましくは、任意に置換された C_{1-7} アルキル、 C_{3-10} ヘテロシクリル及び C_{5-10} アリール基から選択される。Rは、より好ましくは、置換されていても置換されていなくてもよい C_{1-4} アルキル基であってよい。対象となる置換基は、 C_{5-6} アリール基(例えば、フェニル)である。7位での特に好ましい置換基は、OMe及び OCH_2Ph である。特に対象となる他の置換基は、ジメチルアミノ(すなわち $-NMe_2$)； $-(OC_2H_4)_qOMe$ 、ここで、qは、0~2である；モルフォリノ、ピペリジニル及びN-メチル-ピペラジニルを含めた窒素含有 C_6 ヘテロシクリルである。

40

【0406】

これらの優先事項は、それぞれ $R^{9'}$ 、 $R^{6'}$ 及び $R^{7'}$ に適用される。

【0407】

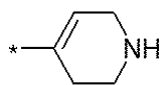
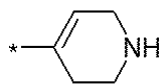
R^2

R^2 におけるAは、フェニル基、又は C_{5-7} ヘテロアリール基、例えばフラニル、チオフェニル及びピリジニルであってよい。いくつかの実施形態では、Aは、好ましくはフェニルである。

50

【0408】

Xは：OH、SH、CO₂H、COH、N=C=O、NHNH₂、CONHNH₂、



及び

NHR^Nを含むリストから選択される基であり、ここで、R^Nは、H及びC₁₋₄アルキルを含む群から独立して選択される。Xは、好ましくは：OH、SH、CO₂H、-N=C=O又はNHR^Nであってよく、より好ましくは：OH、SH、CO₂H、-N=C=O又はNH₂であってよい。特に好ましい基として：OH、SH及びNH₂が挙げられ、NH₂が最も好ましい基である。

【0409】

Q²-Xは、C₅₋₇アリール基の利用可能な環原子のいずれかにあってよいが、好ましくは、化合物の残部への結合に隣接していない環原子であり、すなわち、好ましくは、化合物の残部への結合に対してβ又はγである。したがって、C₅₋₇アリール基(A)がフェニルであるとき、置換基(Q²-X)は、好ましくは、メタ-又はパラ位にあり、より好ましくは、パラ位にある。

【0410】

いくつかの実施形態では、Q¹は、単結合である。これらの実施形態では、Q²は、単結合及び-Z-(CH₂)_n-から独立して選択され、ここで、Zは、単結合、O、S及びNHから独立して選択され、1~3である。これらの実施形態のいくつかでは、Q²は、単結合である。他の実施形態では、Q²は、-Z-(CH₂)_n-である。これらの実施形態では、Zは、O又はSであってよく、nは、1であってよく、nは、2であってよい。これらの実施形態の他のものでは、Zは、単結合であってよく、nは、1であってよい。

【0411】

他の実施形態では、Q¹は、-CH=CH-である。

【0412】

いくつかの実施形態では、R²は、-A-CH₂-X及び-A-Xであってよい。これらの実施形態では、Xは、OH、SH、CO₂H、COH及びNH₂であってよい。特に好ましい実施形態では、Xは、NH₂であってよい。

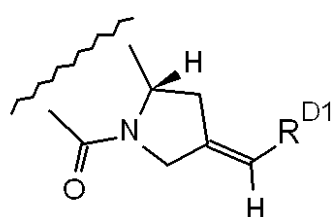
【0413】

R¹²

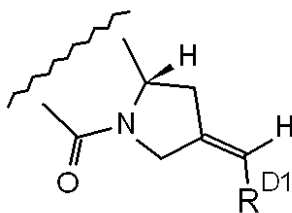
一実施形態では、R¹²は、=CH₂である。

【0414】

一実施形態では、R¹²は、=CH-R^{D1}である。PBD化合物内で、基=CH-R^{D1}は、以下に示すいずれかの立体配置を有してよい：



(I)



(II)

【0415】

10

20

30

40

50

一実施形態では、立体配置は、立体配置（I）である。

【0416】

R^{D1} 及び R^{D2} （存在する場合）は、R、特に、 C_{1-3} アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピルから選択されてよい。これらの実施形態のいくつかでは、 R^{D1} 及び R^{D2} （存在する場合）は、メチルである。

【0417】

R^{10} 及び R^{11}

一実施形態では、 R^{10} が、Hであり、 R^{11} が、OH、 OR^A であり、ここで R^A は、 C_{1-4} アルキルである。これらの実施形態のいくつかでは、 R^A は、メチルである。

【0418】

別の実施形態では、 R^{10} 及び R^{11} は、それらが結合している窒素原子及び炭素原子間で窒素－炭素二重結合を形成している。

【0419】

別の実施形態では、 R^{10} が、Hであり、 R^{11} が、 SO_zM であり、ここでzは、2又は3であり、Mは、一価の医薬的に許容され得るカチオンである。

【0420】

M及びz

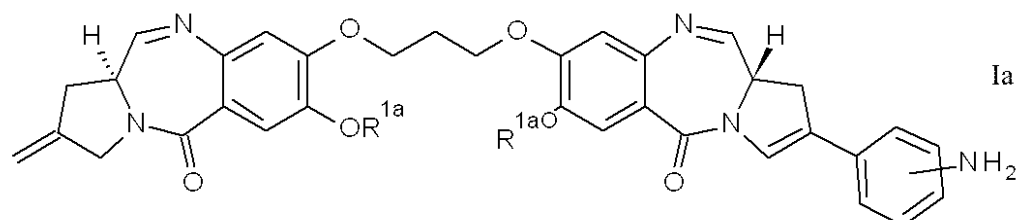
M及びM'は、一価の医薬的に許容され得るカチオンであり、より好ましくは Na^+ であることが好ましい

【0421】

zは、好ましくは3である。

【0422】

特に好ましい本発明の化合物は、式Ia：



のものであり、ここで R^{1a} は、Me及びPhから独立して選択され、アミノ基は、フェニル基のメタ又はパラ位のいずれかにある。

【0423】

第三の態様

第一の態様について上で表されている優先事項は、適切な場合、この態様の化合物に適用されてよい。

【0424】

R^{10} は、カルバメート窒素保護基であるとき、好ましくは、Teoc、Fmoc及びTro cであってよく、より好ましくはTro cであってよい。

【0425】

R^{11} が、Prot⁰が酸素保護基であるO-Prot⁰であるとき、Prot⁰は、好ましくはTBS又はTHPであってよく、より好ましくはTBSであってよい。

【0426】

R^{10} は、ヘミアミナル窒素保護基であるとき、好ましくはMOM、BOM又はSEMであってよく、より好ましくはSEMであってよい。

【0427】

式Iの化合物についての優先事項は、本発明の第六の態様におけるDに適切に適用される。

【実施例】

【0428】

一般的な実験方法

反応の進捗は、蛍光指示薬をアルミニウムプレート上で用いて、Merck Kieselgel 60 F254 シリカゲルを使用して薄層クロマトグラフィー (TLC) によって観察した。TLC の視覚化は、別段の記述がない限り、UV 光またヨウ素蒸気で達成した。フラッシュクロマトグラフィーを、Merck Kieselgel 60 F254 シリカゲルを用いて行った。抽出及びクロマトグラフィー溶媒は、Fisher Scientific、英国から購入し、さらなる精製を行わずに使用した。全てのケミカルは、Aldrich、Lancaster 又は BDH から購入した。

【0429】

LS/MS スペクトロメーターのための方法：

10

水 (A) (ギ酸 0.1%) 及びアセトニトリル (B) (ギ酸 0.1%) の移動相を使用した LC/MS (Shimadzu LCMS-2020)。勾配：初期組成の 5% B を 0.25 分間保持し、次いで 5% B から 100% B に 2 分間かけて増加させた。組成を、0.50 分間にわたって 100% B に保持し、次いで 5% B へと 0.05 分間で戻し、そこに 0.05 分間保持した。合計勾配実行時間は、3 分に等しい。流速 0.8 mL/分。波長検出範囲：190~800 nm。オープン温度：50 °C。カラム：Waters Acquity UPLC BEH Shield RP18 1.7 µm、2.1 × 50 mm。

【0430】

分取 HPLC のための方法：

20

HPLC (Shimadzu UFLC) を、水 (0.1% ギ酸) A 及びアセトニトリル (0.1% ギ酸) B の移動相を使用して実行した。

波長検出範囲：254 nm。

カラム：Phenomenex Gemini 5 µ C18 150 × 2.1 - 20 mm。

勾配：

	B
t = 0	13%
t = 15.00	95%
t = 17.00	95%
t = 17.10	13%
t = 20.00	13%

30

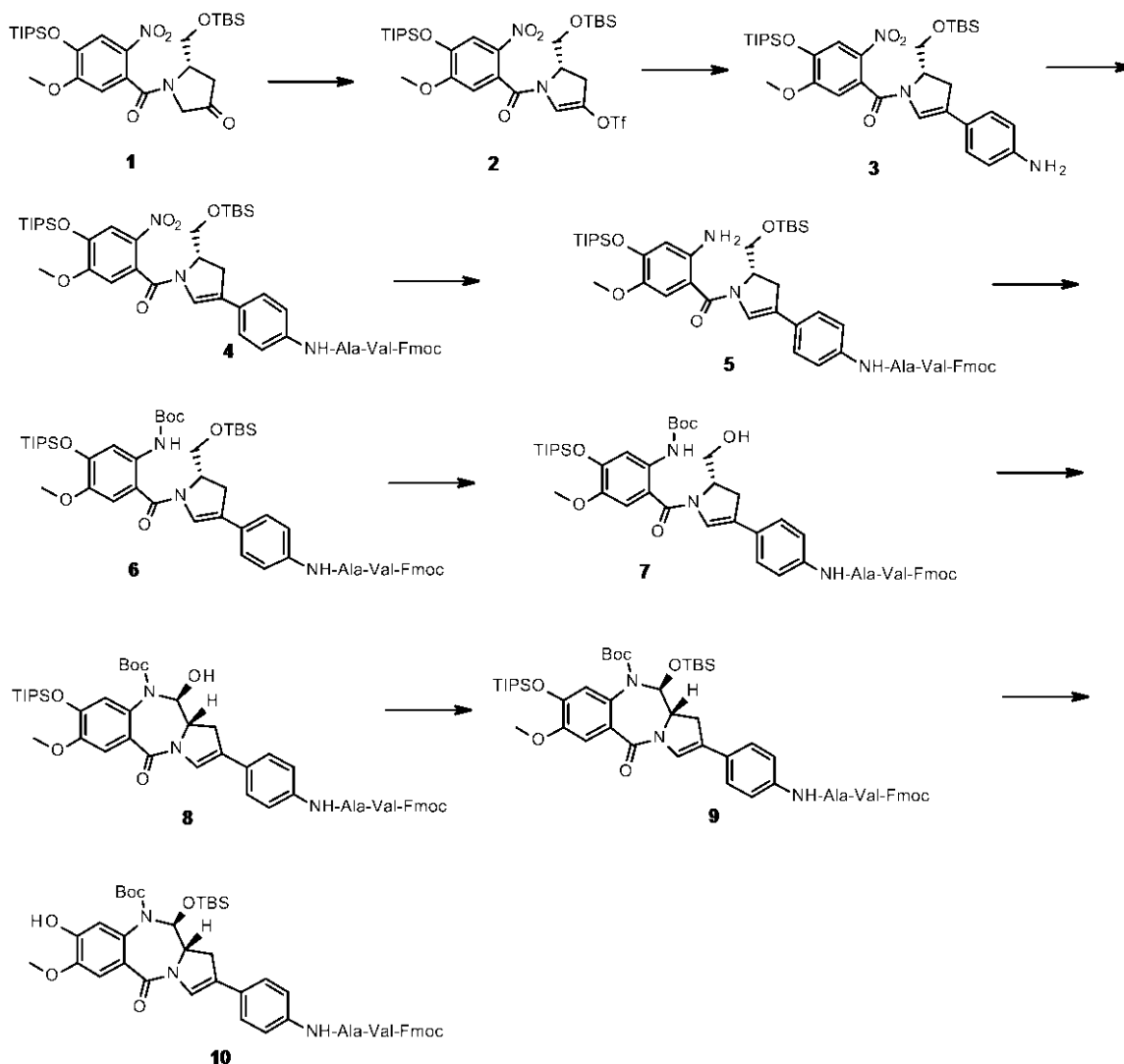
合計勾配実行時間 20 分；流速 20.00 mL/分。

【0431】

実施例 1

(i) tert-ブチル (11S, 11aS) - 2 - (4 - (2 - ((R) - 1 - ((S) - 1 - ((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) - 4-メチル-1, 2-ジオキソペンタン-3-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) ヒドラジニル) フェニル) - 11 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 8-ヒドロキシ-7-メトキシ-5-オキソ-11, 11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート (10)

40



(a) (S)-5-(((tert-butyl(dimethylsilyl)oxy)methyl)-1-(5-methoxy-2-nitro-4-((triisopropylsilyl)oxy)benzoyl)-4,5-dihydro-1H-pyrol-3-ylidene)trifluoromethanesulfonate (2)

ケトン単量体 1 (20 g、34 mmol、1 当量) を乾燥 CH_2Cl_2 (350 mL) に溶解した後、2,6-ルチジン (16.06 mL、0.137 mol、4 当量) を添加して、混合物を -50°C に冷却した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (17.37 mL、0.1 mol、3 当量) を、次いで、温度を -40°C に維持しながら滴加した。反応が完了したら、過剰の Tf_2O を H_2O (250 mL) でクエンチした。層を分離し、有機物を水性 NaHCO_3 (飽和) (200 mL) 及びブライン (200 mL) でさらに洗浄した。粗混合物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン $\sim$ 90:10 v/vヘキサン/EtOAc) によって精製し、純生成物 2 を褐色泡状物 (22.065 g、89% 収率) として得た。分析データ: $\text{ES}^+ = 2.39$ 分、 m/z 1448.20 $[2\text{M} + \text{Na}]^+$ 。

【0432】

(b) (S)-(4-(4-amino-phenyl)-2-(((tert-butyl(dimethylsilyl)oxy)methyl)-2,3-dihydro-1H-pyrol-1-yl)-(5-methoxy-2-nitro-4-((triisopropylsilyl)oxy)phenyl)metanone (3)

$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (609 mg、520 mmol、0.02 当量) を、 MeOH (75 mL)、トルエン (150 mL) 及び水 (75 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸 2 (18.8 g、26.3 mmol、1 当量)、4-アミノフェニルホウ酸ピナコール

エステル (8.64 g、39.4 mmol、1.5 当量) 及び Na_2CO_3 (12.7 g、120 mmol、4.6 当量) の攪拌混合物に添加した。反応混合物をアルゴン雰囲気下 30℃で24時間攪拌させ、その後、全てのトリフルオロメタンスルホネートを消費した。反応混合物を次いで蒸発乾固した後、残渣を EtOAc (400 mL) 中で取り出し、 H_2O (2×250 mL)、ブライン (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン~80:20 v/vヘキサン/EtOAc) による精製で、生成物 3 を黄色がかった泡状物 (11.058 g、64%収率) として得た。分析データ: $\text{ES}^+ = 2.20$ 分、 m/z : 観察せず。

【0433】

10

(c) (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - (4 - (5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 1 - (5-メトキシ-2-ニトロ-4 - (トリイソプロピルシリル) オキシ) ベンゾイル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) フェニル) カルバメート (4)

乾燥丸底フラスコに、アニリン 3 (10.05 g、15.3 mmol)、Fmoc-Va1-Ala-OH (6.3 g、15.3 mmol) 及び乾燥 CH_2Cl_2 (500 mL) を添加した。フラスコを次いでアルゴンで3回パージした後、EEDQ (3.79 mg、15.3 mmol) を添加して、混合物を室温で攪拌させた。反応に続いて LCMS に付し、16時間攪拌させた。反応を H_2O (300 mL) でクエンチした。分離された有機物をブライン (250 mL) で洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を真空中で除去した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出 80:20 v/vヘキサン/EtOAc~50:50 v/vヘキサン/EtOAc) によって精製し、純生成物 4 (13.821 g、86%収率) を得た。分析データ: $\text{ES}^+ = 2.37$ 分、 m/z 1071.65 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 。

20

【0434】

(d) (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - (4 - (1 - (2-アミノ-5-メトキシ-4 - (トリイソプロピルシリル) オキシ) ベンゾイル) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) フェニル) カルバメート (5)

単量体 4 (16.821 g、16.04 mmol、1 当量) を、メタノール (600 mL) 及びギ酸 (30 mL) の混合物に溶解した。亜鉛末をゆっくり添加し (10.49、160 mmol、10 当量)、発熱を観察した (温度は 30℃に上昇した)。25分後、反応は、TLC (溶出液 1:1 v/v CH_2Cl_2 /Et₂O) により完了と見た。反応混合物を、セライトを通してろ過し、パッドを EtOAc (200 mL) で洗浄し、溶媒を真空中で除去した。乾燥させた粗製物を EtOAc (300 mL) 中で取り出し、 H_2O (200 mL)、 NaHCO_3 (200 mL) 及びブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出 2:1 v/vヘキサン/EtOAc) によって精製し、純生成物 5 (12.642 g、77%収率) を得た。分析データ: $\text{ES}^+ = 2.36$ 分、 m/z 1018.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

30

【0435】

40

(e) (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - (4 - (1 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5-メトキシ-4 - (トリイソプロピルシリル) オキシ) ベンゾイル) - 5 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) フェニル) カルバメート (6)

単量体 5 (14.913 g、14.6 mmol、1 当量) を Boc 無水物 (3.83 g、17.5 mmol、1.2 当量) と一緒に 70℃に加熱し、25 mL の CH_2Cl_2 も添加して、出発物質の溶解を助け、続いて、加熱しながら蒸発させた。反応は2時間後に完了した。反応混合物をすぐにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン~65:35 v/vヘキサン/EtOAc) に付し、純生成物 6 を淡黄色の泡状

50

物 (13.2 g、80%収率) として得た。分析データ: $ES^+ = 2.53$ 分、 m/z 1118.35 $[M+H]^+$ 。

【0436】

(f) (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - (4 - (1 - (2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - 5-メトキシ-4 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) ベンゾイル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) フェニル) カルバメート (7)

単量体 6 (13.2 g、13.9 mmol) を AcOH/MeOH/THF/H₂O の 7:1:1:2 v/v 混合物に溶解し、16 時間攪拌させた。溶媒を続いて除去し、粗製物を EtOAc (300 mL) 中で取り出し、H₂O (200 mL)、NaHCO₃ (2 x 200 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン~100%EtOAc) によって精製し、純生成物 7 (11.168 g、94%収率) を得た。分析データ: $ES^+ = 2.23$ 分、 m/z : 観察せず。

【0437】

(g) tert-ブチル (11S, 11aS) - 2 - (4 - (2 - ((R) - 1 - ((S) - 1 - ((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) - 4-メチル-1, 2-ジオキソペンタン-3-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) ヒドラジニル) フェニル) - 11-ヒドロキシ-7-メトキシ-5-オキソ-8 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 11, 11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート (8)

アルゴンでパージした乾燥フラスコにおいて、乾燥 DMSO (1.55 mL、21.9 mmol、2.5 当量) を塩化オキサリル (0.89 mL、10.5 mmol、1.2 当量) の乾燥 CH₂Cl₂ (50 mL) 溶液に -78℃ で添加した。混合物を 20 分間攪拌させた後、CH₂Cl₂ (100 mL) 中の単量体 7 (8.8 g、8.76 mmol、1 当量) を添加した。混合物を -78℃ で 1.5 時間攪拌させた後、TEA (6.11 mL、43.8 mmol、5 当量) を添加し、混合物を室温まで加温させた。さらに 2 時間後、反応を 0.1 M 水性 HCl (100 mL) でクエンチした。層を分離し、有機物を H₂O (150 mL) 及びブライン (150 mL) でさらに洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン~1:1:0.1ヘキサン/EtOAc/MeOH) によって精製し、生成物 7 及び開環アルデヒド単量体の 6:4 混合物を得た。この混合物を一晩攪拌して、100%環化した生成物 7 (8.8 g、100%収率) を得た。分析データ: $ES^+ = 2.19$ 分、 m/z : 観察せず。

【0438】

(h) tert-ブチル (11S, 11aS) - 2 - (4 - (2 - ((R) - 1 - ((S) - 1 - ((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) - 4-メチル-1, 2-ジオキソペンタン-3-イル) アミノ) - 1-オキソプロパン-2-イル) ヒドラジニル) フェニル) - 11 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 7-メトキシ-5-オキソ-8 - ((トリイソプロピルシリル) オキシ) - 11, 11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート (9)

単量体 8 (8.8 g、8.78 mmol、1 当量) を CH₂Cl₂ (200 mL) に溶解した。混合物を 0℃ に冷却した後、2, 6-ルチジン (4 mL、35.1 mmol、4 当量) 及び TBS-OTf (6 mL、26.3 mmol、3 当量) をゆっくり添加した。混合物を続いて室温まで加温させた。反応が一旦完了したら、混合物を水性 NH₄Cl (飽和) (150 mL)、H₂O (150 mL)、水性 NaHCO₃ (飽和) (150 mL) 及びブライン (150 mL) で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン~6:4 v/vヘキサン/EtOAc) によって精製し、純生成物 9 (6.18 g、70%収率)

を得た。分析データ：ES⁺=2.53分、m/z：観察せず。

【0439】

(i) tert-ブチル(11S, 11aS)-2-(4-(2-((R)-1-((S)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)-4-メチル-1,2-ジオキソペンタン-3-イル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)ヒドラジニル)フェニル)-11-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-8-ヒドロキシ-7-メトキシ-5-オキソ-11,11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート(10)

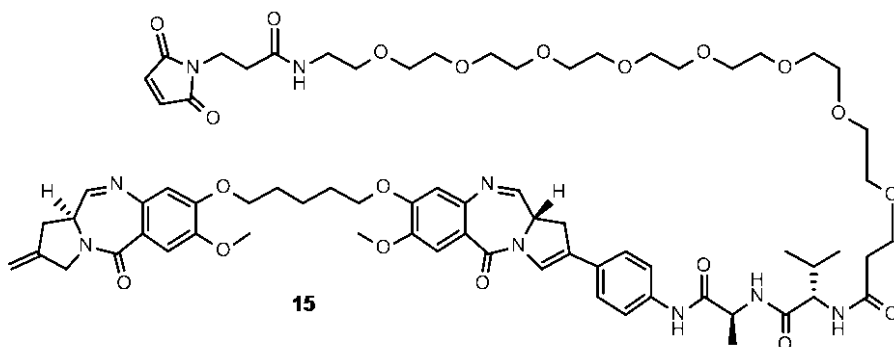
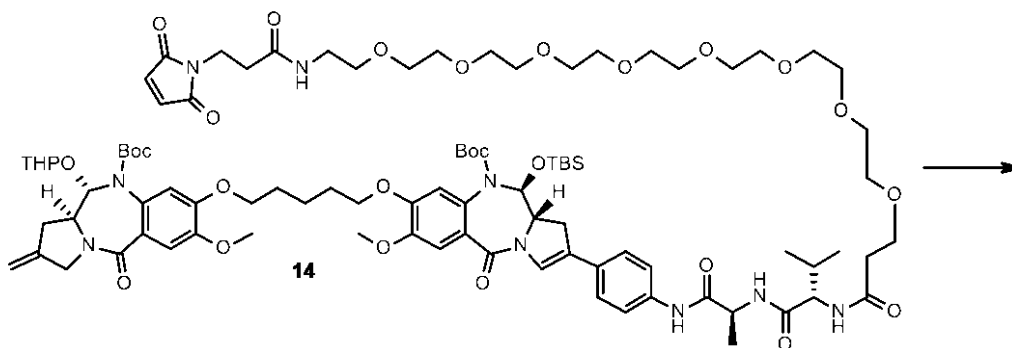
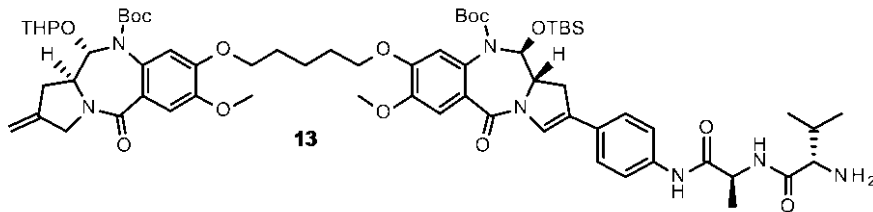
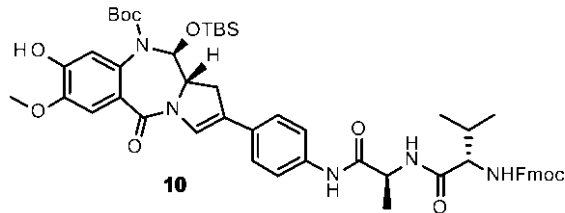
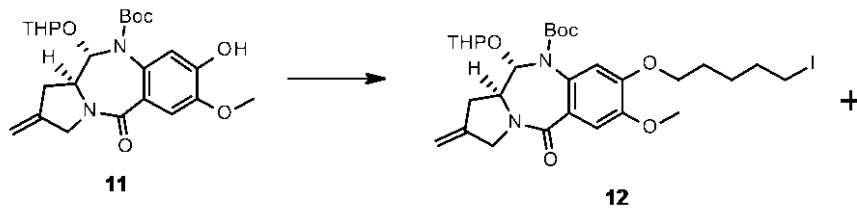
単量体9(3.1g、2.84mmol、1当量)をDMF(8mL)及びH₂O(0.2mL)に溶解した。LiOAc・H₂O(290mg、2.84mmol、1当量)を添加した。次いで、できるだけ多くの水を、出発物質(3.5mL)を沈殿(crash out)させることなく混合物に添加した。一旦完了したら(約1.5時間)、反応を水性クエン酸(pH=3、50mL)によってクエンチし、EtOAc(3×150mL)で抽出した。合わせた有機物をH₂O(150mL)及びブライン(100mL)で洗浄した後、乾燥させ(MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(勾配溶出：6：4v/vヘキサン/EtOAc~6：4：1v/vヘキサン/EtOAc/MeOH)によって精製し、純生成物10(2.219g、83%収率)を得た。分析データ：ES⁺=1.91分、m/z 960.55 [M+H]⁺。

10

【0440】

(ii) 1-(3-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)-N-((2S)-1-(((2S)-1-((4-(7-メトキシ-8-((5-((7-メトキシ-2-メチレン-5-オキソ-2,3,5,11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-8-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-5-オキソ-5,11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-2-イル)フェニル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-3,6,9,12,15,18,21,24-オクタオキサヘプタコサン-27-アミド(15)

20



【0441】

化合物11は、WO2005/085259における化合物27である。

【0442】

(a) tert-ブチル(11S, 11aS)-8-((5-ヨードペンチル)オキシ)-7-メトキシ-2-メチレン-5-オキソ-11-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2,3,11,11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1,2-a][1,4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート(12)

単量体11(200mg、0.43mmol、1当量)をDMF(4mL)に溶解した。1,5-ジヨードペンテート(320μL、2.17mmol、5当量)及びK₂CO₃(93mg、0.75mmol、1当量)を添加し、混合物を60℃に加熱した。一旦完

10

20

30

40

50

了したら、混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (2 × 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%ヘキサン~7:3 v/vヘキサン/EtOAc) によって精製し、純生成物12 (252.2 mg、88%収率) を得た。分析データ: ES⁺=1.95分、m/z 657.25 [M+H]⁺。

【0443】

(b) tert-ブチル (11S, 11aS) -2-(4-((S)-2-((S)-2-アミノ-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)フェニル)-8-((5-((11S, 11aS)-10-(tert-ブトキシカルボニル)-7-メトキシ-2-メチレン-5-オキソ-11-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2, 3, 5, 10, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-11-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-7-メトキシ-5-オキソ-11, 11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート (13)

単量体10 (403 mg、0.42 mmol、1.1当量) 及び単量体12 (250 mg、0.38 mmol、1当量) をアルゴン下で乾燥DMF (5 mL) に可溶化した。K₂CO₃ (80.8 mg、0.38 mmol、1当量) を添加して、混合物を60℃に加熱した。一旦完了したら、混合物をEtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (2 × 50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した後、乾燥させ (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%CHCl₃~9:1 v/vCHCl₃/MeOH) によって精製し、純生成物13 (260.9 mg、54%収率) を得た。分析データ: ES⁺=1.60分、m/z 1267.25 [M+H]⁺。

【0444】

(c) tert-ブチル (11S, 11aS) -8-((5-((11S, 11aS)-10-(tert-ブトキシカルボニル)-7-メトキシ-2-メチレン-5-オキソ-11-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)-2, 3, 5, 10, 11, 11a-ヘキサヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル)オキシ)ペンチル)オキシ)-11-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2-(4-((2S, 5S)-37-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-4, 7, 35-トリオキソ-10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31-オクタオキサ-3, 6, 34-トリアザヘプタトリアコンタンアミド)フェニル)-7-メトキシ-5-オキソ-11, 11a-ジヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-10(5H)-カルボキシレート (14)

EDCI塩酸塩 (39 mg、0.197 mmol、1当量) をマレイミド-PEG₈-酸 (117 mg、0.197 mmol、1当量) の乾燥CH₂Cl₂ (5 mL) 懸濁液にアルゴン雰囲気下で添加した。混合物を30分間室温で攪拌した後、PBD13 (250 mg、0.197 mmol) を添加した。攪拌を、反応が完了するまで (通常5時間) 維持した。反応物をCH₂Cl₂で希釈し、有機相をH₂O及びブラインで洗浄した後、MgSO₄上で乾燥させ、ろ過し、過剰の溶媒を減圧下、回転蒸発によって除去した。生成物を注意深いシリカゲルクロマトグラフィー (勾配溶出: 100%CHCl₃~9:1 v/vCHCl₃/MeOH) によって精製し、純生成物14 (273.8 mg、75%収率) を得た。分析データ: ES⁺=1.99分、m/z 1863.95 [M+Na]⁺。

【0445】

(d) 1-(3-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)プロパンアミド)-N-((2S)-1-((2S)-1-((4-(7-メトキシ-8-((5-((7-メトキシ-2-メチレン-5-オキソ-2, 3, 5, 11a-テトラヒドロ-1H-ベンゾ[e]ピロロ[1, 2-a][1, 4]ジアゼピン-8-イル

）オキシ）ペンチル）オキシ）－５－オキソ－５，１１α－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ[e]ピロロ[1，２－a][1，４]ジアゼピン－２－イル）フェニル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）アミノ）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－３，６，９，１２，１５，１８，２１，２４－オクタオキサヘプタコサン－２７－アミド（１５）

PBD14（260mg、0.14mmol、1当量）にH₂O（80μL）を添加し、スラリーを0℃に冷却した。TFA（2mL）を次いで添加し、混合物を完了まで0℃で攪拌させた。反応を続いて水性NaHCO₃（飽和）でクエンチし、CH₂Cl₂（2×50mL）で抽出した。合わせた有機物を、次いで、H₂O（50mL）及びブライン（50mL）で洗浄した後、乾燥させ（MgSO₄）、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗製物を分取HPLCによって精製し、生成物フラクションを合わせ、凍結乾燥器において一晚凍結乾燥して、純生成物15（29.9mg、16%収率）を得た。分析データ：ES⁺ = 1.41分、m/z 1407.25 [M+H]⁺。

10

【0446】

実施例2

コンジュゲーションA

トラスツマブ（10mg、66.7ナノモル）を、10mMホウ酸ナトリウム（pH8.4）、2.5mMEDTA及び1.11mg/mLの最終抗体濃度を含有する9.0mLの還元緩衝剤中に希釈した。TCEPの10mM溶液を添加し（1.7モル当量/抗体、113.3ナノモル、11.33μL）、還元混合物を、インキュベーターにおいて150rpmで振とうしながら+37℃で1.5時間加熱した。室温に冷却後、化合物14をDMSO溶液（1.0mL DMSO中、7.5モル当量/抗体、525ナノモル）として添加した。溶液を室温で1.5時間混合し、次いでコンジュゲーションをN-アセチルシステイン（1マイクロモル、10mMで100μL）の添加によってクエンチし、次いで、Superdex200PGを充填したGE Healthcare HiLoad（商標）26/600カラムを使用してAKTA（商標）Pure FPLC中に注入し、2.6mL/分の滅菌ろ過されたリン酸緩衝食塩水（PBS）で溶出した。コンジュゲーションA単量体ピークに相当するフラクションをプールし、15mLのAmicon Ultracell 50KDa MWCOスピンフィルタを使用して濃縮し、分析及び滅菌ろ過した。

20

30

【0447】

280nm及び330nm（化合物14特有）におけるコンジュゲーションAの還元サンプルでの水及びアセトニトリルの勾配を用いて溶出するPhenomenex Aeris 3.6μ XB-C18 150mm×2.1mmカラムを使用したShimadzu ProminenceシステムにおけるUHPLC分析は、化合物14のいくつかの分子に付着した軽鎖及び重鎖の混合物を示しており、抗体あたり化合物14が2.59分子である薬物/抗体比（DAR）と一致している。

【0448】

280nmでのコンジュゲーションAのサンプルにおける、200mMリン酸カリウム（pH6.95）、250mM塩化カリウム及び10%イソプロパノール（v/v）を含有する滅菌ろ過されたSEC緩衝剤を用いて溶出するPhenomenex Yarra 3μ SEC-3000 300mm×4.60mmを使用したShimadzu ProminenceシステムにおけるUHPLC分析は、不純物が検出されず、97%を超える単量体純度を示す。UHPLC SEC分析は、3.8mL中1.59mg/mLの最終コンジュゲーションAの濃度を与え、コンジュゲーションAの得られた質量は6.04mg（60%収率）である。

40

【0449】

コンジュゲーションB

リン酸緩衝食塩水（pH7.4）（PBS）中のトリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCEP）の50mM溶液を（50モル当量/抗体、35マイクロモル、

50

700 μ L) を、抗体 (105 mg、700 ナノモル) の、PBS 及び 1 mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) を含有しかつ 4.35 mg/mL の最終抗体濃度を有する還元緩衝剤中の 24.14 mL 溶液に添加した。還元混合物を、穏やかに (<150 rpm) 振とうしながら、インキュベーターにおいて +37 $^{\circ}$ C で 3 時間 (又は完全な還元が UHPLC によって観察されるまで) 加熱した。室温に冷却後、還元抗体を、スピンフィルタ遠心分離を介して PBS (pH 7.4) 及び 1 mM EDTA を含有する再酸化緩衝剤中に緩衝剤交換して、全ての過剰の還元剤を除去した。デヒドロアスコルビン酸 (DHA、10 モル当量/抗体、7 マイクロモル、140 μ L) の DMSO 中の 50 mM 溶液を添加し、再酸化混合物を、穏やかに (<150 rpm) 振とうしながら 2.3 mg/mL の抗体濃度で室温にて 16 時間反応させた (又は、鎖間システインジスルフィドを再形成するシステインチオール完全な再酸化が UHPLC によって観察されるまで、さらなる DHA を添加し、より長く反応させた)。再酸化混合物を次いで滅菌ろ過し、PBS (pH 7.4)、最終抗体濃度が 1.0~1.5 mg/mL の 1 mM EDTA を含有するコンジュゲーション緩衝剤において希釈した。化合物 14 を、DMSO 溶液 (1.0 mL DMSO 中、10 モル当量/抗体、1 マイクロモル) として、この再酸化抗体溶液 (15 mg、100 ナノモル) に添加して、最終 DMSO 濃度を 10% (v/v) とした。溶液を室温で 1.5 時間混合し、次いでコンジュゲーションを N-アセチルシステイン (4 マイクロモル、100 mM で 40 μ L) の添加によってクエンチし、次いで PBS 中で >50 mL に希釈し、滅菌ろ過し、タンジェンシャルフローろ過 (TFF) 精製の準備をした。

10

【0450】

20

280 nm 及び 330 nm (化合物 14 特有) におけるコンジュゲーション B の還元サンプルでの水及びアセトニトリルの勾配を用いて溶出する Phenomenex Aeris 3.6 μ XB-C18 150 mm $\times$ 2.1 mm カラムを使用した Shimadzu Prominence システムにおける UHPLC 分析は、化合物 14 の単一の分子に付着した、コンジュゲートしていない軽鎖ならびにコンジュゲートしていない重鎖及び重鎖の混合物を示しており、抗体あたり化合物 14 が 1.88 分子である薬物/抗体比 (DAR) と一致している。

【0451】

280 nm でのコンジュゲーション B のサンプルにおける、200 mM リン酸カリウム (pH 6.95)、250 mM 塩化カリウム及び 10% イソプロパノール (v/v) を含有する 0.3 mL/分の滅菌ろ過された SEC 緩衝剤を用いて溶出する Tosoh Bioscience TSKgel SuperSW mAb HTP 4 μ m 4.6 $\times$ 150 mm カラム (4 μ m の 3.0 $\times$ 20 mm ガードカラムを用いる) を使用した Shimadzu Prominence システムにおける UHPLC 分析は、96% の単量体純度を示す。UHPLC SEC 分析は、50 mL 中 0.27 mg/mL の最終コンジュゲーション B の濃度を与え、コンジュゲーション B の得られた質量は 13.35 mg (89% 収率) である。

30

【0452】

実施例 3

8~12 週齢の CB.17 SCID マウスに 1 mm³ の BT474 腫瘍断片を脇腹に皮下注射した。腫瘍が 100~150 mm³ の平均サイズに達したら、処置を開始する。マウスを週に 2 回体重測定する。腫瘍サイズを週に 2 回測定する。動物を個々にモニタリングする。実験の終点は、腫瘍体積が 1000 mm³ 又は 59 日のいずれか早い方である。

40

【0453】

10 匹の異種移植マウスの群に、リン酸緩衝生理食塩水 (ビヒクル) 中 0.2 mL の抗体薬物コンジュゲート (ADC)、又は 0.2 mL のビヒクルのみを静脈内注射した。ADC の濃度を、単一用量において 0.3 又は 1.0 mg の ADC/体重 kg を与えるように調整した。

【0454】

図 1 は、ビヒクル対照と比較した、0.3 又は 1.0 mg/kg でコンジュゲーション

50

Aが投与された10匹のマウスの群における平均腫瘍体積への影響を示す。

【0455】

殆ど体重減少の無い全てのレジメンを許容可能に容認した。ビヒクル処置群の終点に対する中央値時間（TTE）は23.5日であり、59日研究では35.5日（151%）の最大可能腫瘍成長遅延（TGD）を確立させた。コンジュゲーションAレジメンは、最大可能TGDを結果として生じ、10匹中、59日生存したマウスが10匹であり、ビヒクル処置群と統計的に有意に異なる生存利益をもたらした（ $P < 0.001$ ）。

【0456】

1mg/kgでのコンジュゲーションAは、100%の後退をもたらし、9匹で部分的後退（PR）をもたらし、1匹で、研究の最後において腫瘍の無い生存マウス（TFS）のままであったという完全な後退（CR）をもたらした。

【0457】

0.3mg/kgでのコンジュゲーションAは、5匹のPR及び1匹のCR（研究の最後でTFSのままであった）からなる60%の後退をもたらした。

【0458】

実施例4－毒性研究／治療指数

単一用量のNonGLP毒性研究を使用して、コンジュゲーションAの最大耐量（MTD）及び安全プロファイルを決定した。雄性Sprague Dawleyラット（Harlan, Inc）に、ビヒクル対照（25mMヒスチジン-HCl、7%スクロース、0.02%ポリソルベート80、pH6.0）又はコンジュゲーションAを、尾静脈を介してゆっくりとしたボラス静脈内注射によって一回投薬した。研究の際に評価したパラメータは、死亡率、身体検査、症状観察、体重、体重変化、臨床病理学（臨床化学、血液学、及び凝固）、ならびに全体の病理学的所見を含んだ。

【0459】

0.5mg/kgのコンジュゲーションAが与えられた動物は、研究日（SD）29の予定した検視まで生存した。1.0mg/kgのコンジュゲーションAが与えられた動物は、死体で見つかったか、又はSD8の病的状態のため安楽死させたかのいずれかであった。

群	処置	投与経路	用量 (mg/kg)	頻度	雄性ラット
					主な研究
					数
1	対照	IV	0	単一	5
3	コンジュゲーションA	IV	0.5	単一	5
6	コンジュゲーションA	IV	1.0	単一	5

対照／希釈用ビヒクル＝25mMヒスチジン-HCl、7%スクロース、0.02%ポリソルベート80、pH6.0

【0460】

耐用性を、体重減少（>15%）及び骨髓抑制を含めた毒性エンドポイントに基づいて決定した。0.5mg/kgにおける重篤な毒性の欠失、及び1.0mg/kgにおける死亡率に基づいて、コンジュゲーションAの単一用量の後にラットにおける最大耐量（MTD）を0.5mg/kgであると決定した。

【0461】

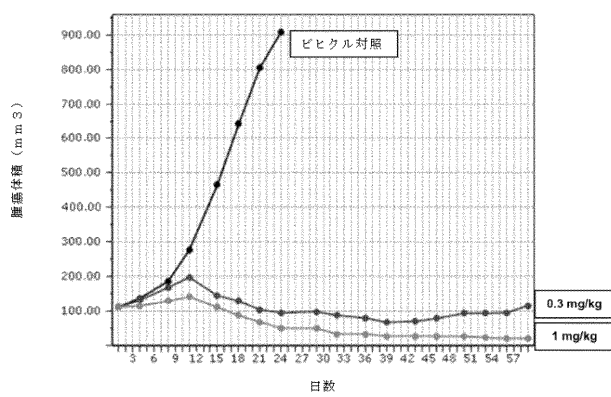
BT474異種移植片モデル（上を参照されたい）における0.3mg/kgの最小有効用量（MED）と比較したとき、コンジュゲーションAにおける潜在的治療指数（TI）は、ラットにおいて1.7であり、以下のように算出した、：

$TI = \text{ラットにおけるMTD (mg/kg)} / \text{マウス有効性モデル (mg/kg) におけるMED}$

【0462】

上で言及した全ての文献及び他の参照文献は、参照により本明細書に組み込まれる。

【図 1】



【国際調査報告】

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RJW/GP7248826	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2017/051600	International filing date (<i>day/month/year</i>) 26 January 2017 (26-01-2017)	(Earliest) Priority Date (<i>day/month/year</i>) 26 January 2016 (26-01-2016)
Applicant MEDIMMUNE LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6**bis**(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____

- ☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention

b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/051600

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D403/12 A61K31/5517 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/057113 A1 (ADC THERAPEUTICS SARL [CH]) 17 April 2014 (2014-04-17) Formula II; claims 1, 28-30, 63, 85-90, 109-11 page 2, line 9 - page 3, line 20 page 117; example 1 page 122; example 2 page 131; example 5 -----	1-44
X	WO 2014/057122 A1 (ADC THERAPEUTICS S RL [CH]) 17 April 2014 (2014-04-17) Formula II; claims 1, 28-30, 63, 85-90, 109-11 -----	1-44
X	WO 2005/110423 A2 (SPIROGEN LTD [GB]; PEPPER CHRISTOPHER JOHN [GB]; THURSTON DAVID EDWIN) 24 November 2005 (2005-11-24)	1-24
A	claim 1 ----- -/-	25-44

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 March 2017

Date of mailing of the international search report

10/03/2017

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Lewis, Sara

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2017/051600

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W0 2011/130613 A1 (SEATTLE GENETICS INC [US]; SPIROGEN LTD [GB]; HOWARD PHILIP WILSON [GB] 20 October 2011 (2011-10-20) claims 1, 20, 22, 25-27, 33 -----	1-44
X	W0 2014/096365 A1 (SPIROGEN SARL [CH]) 26 June 2014 (2014-06-26) claims 1, 27-30, 37, 72-80, 85 page 205; example 2 -----	1-44
X	W0 2014/096368 A1 (SPIROGEN SARL [CH]) 26 June 2014 (2014-06-26) claims 1, 27-30, 33, 44 -----	1-44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2017/051600

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014057113 A1	17-04-2014	AU 2013328619 A1	23-04-2015
		CA 2887894 A1	17-04-2014
		CN 105102003 A	25-11-2015
		EP 2906253 A1	19-08-2015
		JP 2015534577 A	03-12-2015
		KR 20150085813 A	24-07-2015
		US 2015283258 A1	08-10-2015
		WO 2014057113 A1	17-04-2014
WO 2014057122 A1	17-04-2014	AU 2013328628 A1	23-04-2015
		CA 2887899 A1	17-04-2014
		CN 105102004 A	25-11-2015
		EP 2906251 A1	19-08-2015
		JP 2015534580 A	03-12-2015
		KR 20150083858 A	20-07-2015
		US 2015265722 A1	24-09-2015
		WO 2014057122 A1	17-04-2014
WO 2005110423 A2	24-11-2005	EP 1755612 A2	28-02-2007
		US 2008090812 A1	17-04-2008
		WO 2005110423 A2	24-11-2005
WO 2011130613 A1	20-10-2011	AU 2011239522 A1	01-11-2012
		BR 112012026801 A2	20-09-2016
		CA 2795349 A1	20-10-2011
		CN 103068405 A	24-04-2013
		EA 201290838 A1	30-05-2013
		EP 2558127 A1	20-02-2013
		JP 5870400 B2	01-03-2016
		JP 2013523896 A	17-06-2013
		KR 20130038254 A	17-04-2013
		KR 20160128443 A	07-11-2016
		NZ 602932 A	29-08-2014
		US 2013028919 A1	31-01-2013
		US 2016129013 A1	12-05-2016
		WO 2011130613 A1	20-10-2011
		ZA 201207317 B	29-04-2015
WO 2014096365 A1	26-06-2014	AU 2013366490 A1	09-07-2015
		CA 2894959 A1	26-06-2014
		CN 105246894 A	13-01-2016
		EA 201591000 A1	30-11-2015
		EP 2935273 A1	28-10-2015
		HK 1216176 A1	21-10-2016
		JP 2016505586 A	25-02-2016
		US 2015315196 A1	05-11-2015
		WO 2014096365 A1	26-06-2014
WO 2014096368 A1	26-06-2014	AU 2013366493 A1	09-07-2015
		CA 2894961 A1	26-06-2014
		CN 105189507 A	23-12-2015
		EA 201590999 A1	29-01-2016
		EP 2935268 A1	28-10-2015
		HK 1216638 A1	25-11-2016
		JP 2016508130 A	17-03-2016
		US 2015344482 A1	03-12-2015
		WO 2014096368 A1	26-06-2014

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/08	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/54	
A 6 1 K 47/65 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
C 0 7 K 5/06 (2006.01)	A 6 1 K 47/65	
C 0 7 K 5/065 (2006.01)	C 0 7 K 5/06	
C 0 7 K 5/062 (2006.01)	C 0 7 K 5/065	
C 0 7 K 16/18 (2006.01)	C 0 7 K 5/062	
	C 0 7 K 16/18	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(72)発明者 フィリップ・ウィルソン・ハワード
イギリス国シービー 2 1・6 ジーエイチ・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー、グランタ・パーク
、ミルスタイン・ビルディング、メドイミュン・リミテッド

(72)発明者 タイス・カイロー
イギリス国シービー 2 1・6 ジーエイチ・ケンブリッジ・ケンブリッジシャー、グランタ・パーク
、ミルスタイン・ビルディング、メドイミュン・リミテッド

F ターム (参考) 4C072 MM01 UU01

4C076 AA95 CC07 CC27 CC41 DD33 DD60 EE23 EE41 EE59

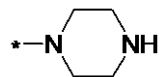
4C086 AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 NA13 NA14 ZA45 ZA89

ZA96 ZB08 ZB15 ZB26 ZB27

4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 BA51 BA72 EA28 EA61 FA20 FA50

【要約の続き】

、



、及び

NHR^{N} ；からなる群より選択され、ここで R^{N} は、H 及び C_{1-4} アルキルから選択され、また：(i) Q^1 が、単結合であり、 Q^2 が、単結合及び $-\text{Z}- (\text{CH}_2)_n-$ から選択され、ここで Z は、単結合、O、S 及び NH から選択され、n は 1 ~ 3 である；又は (i i) Q^1 が、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり、 Q^2 が、単結合である；のいずれかである；ならびにそのコンジュゲート。