

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7459063号
(P7459063)

(45)発行日 令和6年4月1日(2024.4.1)

(24)登録日 令和6年3月22日(2024.3.22)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/5517(2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
請求項の数 38 (全150頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-513015(P2021-513015)	(73)特許権者	511071304 レゴケム バイオサイエンス, インク . LEGO CHEM BIOSCIENC ES, INC . 大韓民国、デジョン、ユソン - グ、グッ ジェグァハク 10 - ロ、10 10, Gukjegwahak 10 - ro, Yuseong - gu, Daej eon 34002 Republic of Korea
(86)(22)出願日	令和1年5月9日(2019.5.9)	(73)特許権者	520434879 ノヴィミュン、エスアー スイス国 ジュネーヴ、プラン - レ - ウ アット 1228, シュマン デオー 14
(65)公表番号	特表2021-523232(P2021-523232 A)	(74)代理人	110002572
(43)公表日	令和3年9月2日(2021.9.2)		
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/000577		
(87)国際公開番号	WO2019/215510		
(87)国際公開日	令和1年11月14日(2019.11.14)		
審査請求日	令和4年5月9日(2022.5.9)		
(31)優先権主張番号	62/669,183		
(32)優先日	平成30年5月9日(2018.5.9)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
前置審査			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗 - C D 1 9 抗体薬物複合体に関連する組成物および方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I:



[式中、

Abは抗CD19抗体もしくはその抗原結合性フラグメント、または二重特異性抗体であって、CD19に結合する第1アームを含むものであり、ここで、Abは可変重鎖相補性決定領域1 (CDRH1)、可変重鎖相補性決定領域2 (CDRH2)、可変重鎖相補性決定領域3 (CDRH3)、可変軽鎖相補性決定領域1 (CDRL1)、可変軽鎖相補性決定領域2 (CDRL2) および可変軽鎖相補性決定領域3 (CDRL3) を含み;ここで、

- (a) (i) CDRH1が配列番号23のアミノ酸配列を含み、
- (ii) CDRH2が配列番号24のアミノ酸配列を含み、
- (iii) CDRH3が配列番号25のアミノ酸配列を含み、
- (iv) CDRL1が配列番号32のアミノ酸配列を含み、
- (v) CDRL2が配列番号33のアミノ酸配列を含み、かつ、
- (vi) CDRL3が配列番号34のアミノ酸配列を含む、
- (b) (i) CDRH1が配列番号23のアミノ酸配列を含み、
- (ii) CDRH2が配列番号24のアミノ酸配列を含み、
- (iii) CDRH3が配列番号26のアミノ酸配列を含み、
- (iv) CDRL1が配列番号32のアミノ酸配列を含み、

- (v) CDRL2が配列番号33のアミノ酸配列を含み、かつ、
- (vi) CDRL3が配列番号35のアミノ酸配列を含む、
- (c) (i) CDRH1が配列番号23のアミノ酸配列を含み、
- (ii) CDRH2が配列番号24のアミノ酸配列を含み、
- (iii) CDRH3が配列番号26のアミノ酸配列を含み、
- (iv) CDRL1が配列番号32のアミノ酸配列を含み、
- (v) CDRL2が配列番号33のアミノ酸配列を含み、かつ、
- (vi) CDRL3が配列番号36のアミノ酸配列を含む、
- (d) (i) CDRH1が配列番号23のアミノ酸配列を含み、
- (ii) CDRH2が配列番号24のアミノ酸配列を含み、
- (iii) CDRH3が配列番号27のアミノ酸配列を含み、
- (iv) CDRL1が配列番号37のアミノ酸配列を含み、
- (v) CDRL2が配列番号38のアミノ酸配列を含み、かつ、
- (vi) CDRL3が配列番号40のアミノ酸配列を含む、
- (e) (i) CDRH1が配列番号23のアミノ酸配列を含み、
- (ii) CDRH2が配列番号24のアミノ酸配列を含み、
- (iii) CDRH3が配列番号28のアミノ酸配列を含み、
- (iv) CDRL1が配列番号41のアミノ酸配列を含み、
- (v) CDRL2が配列番号42のアミノ酸配列を含み、かつ、
- (vi) CDRL3が配列番号43のアミノ酸配列を含む、

10

20

又は、

- (f) (i) CDRH1が配列番号29のアミノ酸配列を含み、
- (ii) CDRH2が配列番号30のアミノ酸配列を含み、
- (iii) CDRH3が配列番号31のアミノ酸配列を含み、
- (iv) CDRL1が配列番号44のアミノ酸配列を含み、
- (v) CDRL2が配列番号45のアミノ酸配列を含み、かつ、
- (vi) CDRL3が配列番号46のアミノ酸配列を含む、

各Xは、独立して、1以上の活性物質とリンカーを含む化学的部分であり、ここで、リンカーはAbを該活性物質に連結しており、リンカーは酵素媒介性加水分解により切断可能であり；および

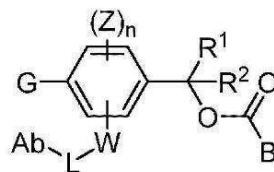
30

yは1～20の整数である]

により表される抗体コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であって、

前記抗体コンジュゲートが、式II：

【化1】



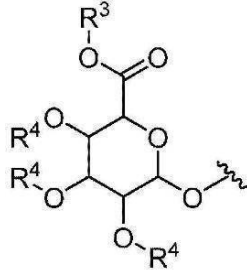
40

式II

[式中、

Gはグルクロン酸部分または

【化2】



であり、ここで、 R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり、各 R^4 は、独立して、水素またはヒドロキシル保護基である；

Bは活性物質である；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルである；あるいは

Wは-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、 $S\text{O}NR'$ -、-P(O)R''NR'-、-SONR'-または-PO R'-であり、ここで、C、SまたはPはフェニル環に直接結合しており、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、モノ-若しくはジ- C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-20} ヘテロアリールまたは C_{6-20} アリールである；

各Zは、独立して、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロである；

nは0～3の整数である；

Lは、AbとWとを連結するリンカーである]
により表される、前記抗体コンジュゲート。

【請求項2】

Abが、配列番号2、6、12、16または20のアミノ酸配列を含む可変重鎖と、配列番号4、8、10、14、18または22のアミノ酸配列を含む可変軽鎖との組合せを含む、請求項1記載の抗体コンジュゲート。

【請求項3】

(a) 配列番号2のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号4のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(b) 配列番号6のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号8のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(c) 配列番号6のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号10のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(d) 配列番号12のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号14のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(e) 配列番号16のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号18のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、ならびに

(f) 配列番号20のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号22のアミノ酸配列を含む可変軽鎖

から選択される可変重鎖配列と可変軽鎖配列との組合せを含む、請求項1記載の抗体コンジュゲート。

【請求項4】

Abがモノクローナル抗体、ドメイン抗体(dAb)、一本鎖抗体(scAb)、Fabフラグメント、 $F(ab')_2$ フラグメント、一本鎖可変フラグメント(scFv)、scFv-Fcフラグメント、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体抗体または二重特異性抗体である、前記請求項1～3のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項5】

Lが、

10

20

30

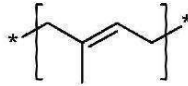
40

50

- (i) Lは少なくとも1つの不飽和結合を含む；
(ii) Lにおける2つの原子は2価置換基により置換されていて、該置換基は、それが架橋する原子と共に、ヘテロアリーレンを構成している；
(iii) Lは1～50個の原子のヘテロアルキレンである；または
(iv) アルキレンは1以上のC₁₋₂₀アルキルにより置換されている；
の少なくとも1つを満たす、請求項1～4のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。
【請求項6】

Lが、イソプレノイドトランスフェラーゼにより認識される、式III：

【化3】



式III

により表される少なくとも1つのイソプレニル誘導体単位を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項7】

R³が水素であり、各R⁴が水素である、請求項1～6のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項8】

各Zが、独立して、C₁₋₈アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロである、請求項1～7のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項9】

nが0である、請求項1～8のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項10】

Wが-C(O)NR'-である、請求項1～9のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項11】

Lがペプチドを含み、該ペプチドが少なくとも1つの親水性アミノ酸、または、水溶液中で中性pHで電荷を有する部分を有する側鎖を有するアミノ酸を含む、前記請求項1～10のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項12】

ペプチドが2～20アミノ酸を含む、請求項11に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項13】

リンカーがチオエーテル結合によりAbに共有結合しており、チオエーテル結合がAbのシステインの硫黄原子を含む、前記請求項1～12のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項14】

Abが、イソプレノイドトランスフェラーゼにより認識されるアミノ酸モチーフを含み、かつチオエーテル結合が該アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、請求項13に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項15】

アミノ酸モチーフが配列CYYXである；

Cがシステインを表す；

Yが、各存在に関して独立して、脂肪族アミノ酸を表す；

Xが、各存在に関して独立して、グルタミン、グルタマート、セリン、システイン、メチオニン、アラニンまたはロイシンを表す；および

チオエーテル結合が該アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、請求項14に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項16】

10

20

30

40

50

アミノ酸モチーフが配列CYYXである；および
Yが、各存在に関して独立して、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニンまたはバリンを表す、請求項 1 4 または 1 5 に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 1 7】

アミノ酸モチーフが配列CVIMまたはCVLLである、請求項 1 4 ~ 1 6 のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 1 8】

Lが、オキシムを含む3~50個のヘテロアルキレンであり、ここで、
該オキシムの酸素原子が、Wに連結されたLの側に存在し、該オキシムの炭素原子が、Abに連結されたLの側に存在し、または
該オキシムの炭素原子が、Wに連結されたLの側に存在し、該オキシムの酸素原子が、Abに連結されたLの側に存在する、請求項 1 ~ 1 7 のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

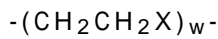
10

【請求項 1 9】

Lが、式VIII：



または式IX：



[式中、

Vは単結合、-O-、-S-、-NR²¹-、-C(O)NR²²-、NR²³C(O)-、NR²⁴SO₂-または-SO₂NR²⁵-である；

20

Xは-O-、C₁₋₈アルキレンまたは-NR²¹-である；

R²¹~R²⁵は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルC₆₋₂₀アリールまたはC₁₋₆アルキルC₃₋₂₀ヘテロアリールである；

rは1~10の整数である；

pは0~12の整数である；

qは1~20の整数である；および

wは1~20の整数である]

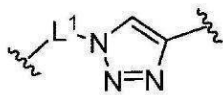
により表される連結単位を含む、請求項 1 ~ 1 8 のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

30

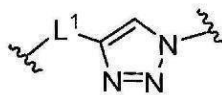
【請求項 2 0】

Lが、一般式IV、V、VIまたはVII：

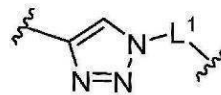
【化 4】



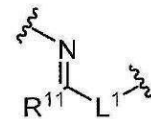
式IV



式V



式VI



式VII

(式中、

40

L¹は単結合、またはC₁₋₃₀のアルキレンである；および

R¹¹は水素またはC₁₋₁₀のアルキルである)

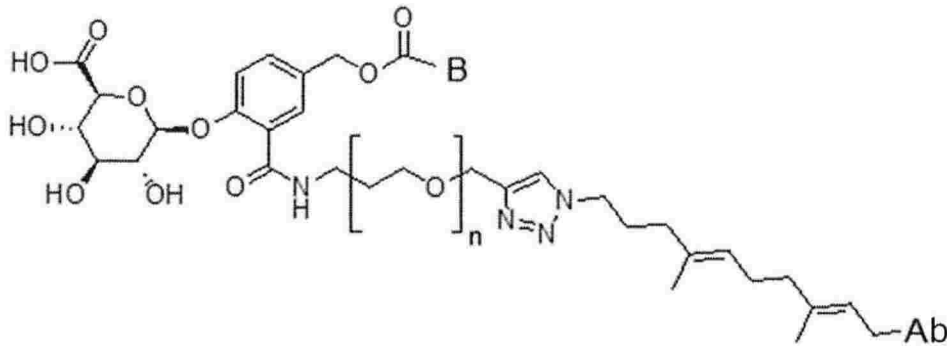
により表される結合単位を含む、請求項 1 ~ 1 9 のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 2 1】

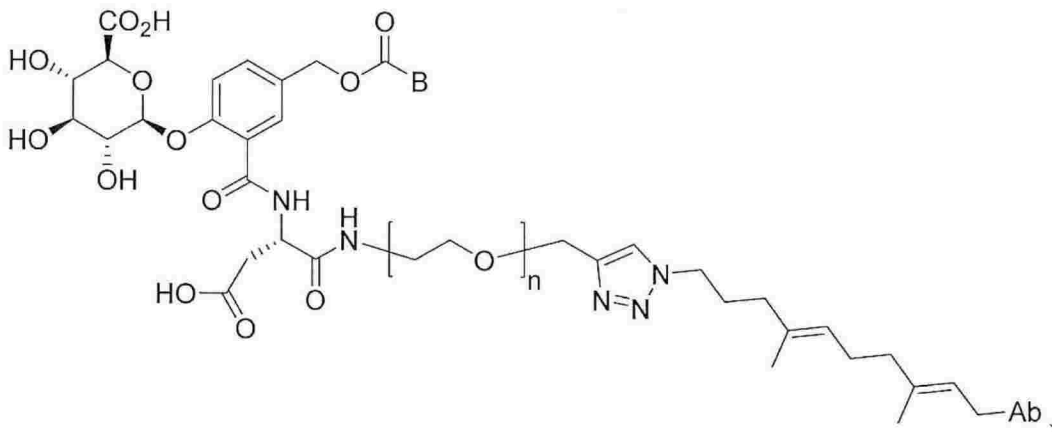
構造：

50

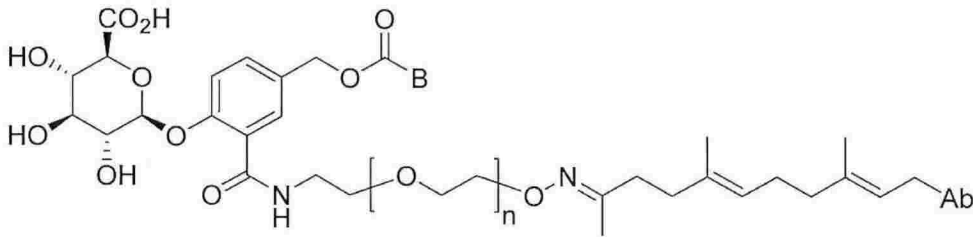
【化5】



10

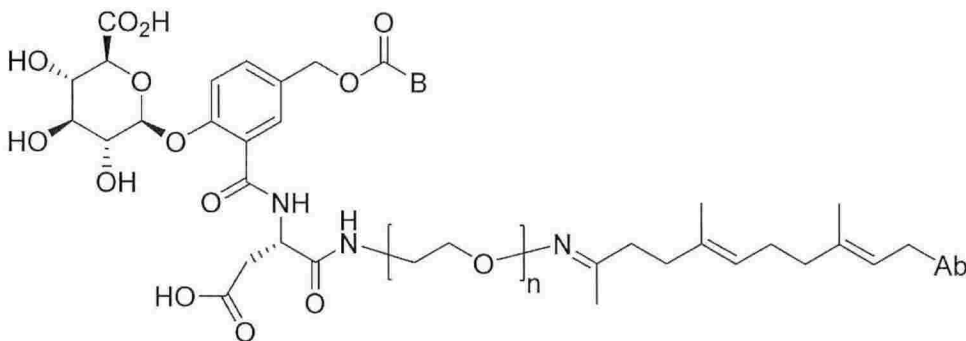


20



30

又は



40

(式中、 B は活性物質を表し、 n は1~20の整数である)を含む、請求項1に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項22】

Lが、Abに共有結合している1以上の分岐リンカーを含み、ここで、

- i) 各分岐リンカーは、第1リンカー(PL)によりAbに共有結合している分岐単位(BR)を含む；
- ii) 各分岐リンカーは第1分岐(B1)を含み、これは第1活性物質を分岐単位に共有結合させており、第2リンカー(SL)および切断基(CG)を含む；
- iii) 各分岐リンカーは第2分岐(B2)を更に含み、ここで、a) 第2活性物質が第2リ

50

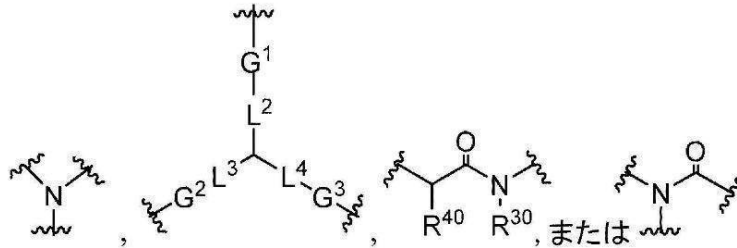
ンカー（SL）および切断基（CG）により分岐単位に共有結合しており、またはb）ポリエチレングリコール部分が分岐単位に共有結合している；

ここで、各切断基が加水分解されて、抗体コンジュゲートから活性物質を放出しうる、請求項1～20のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項23】

少なくとも1つの分岐単位が、構造

【化6】



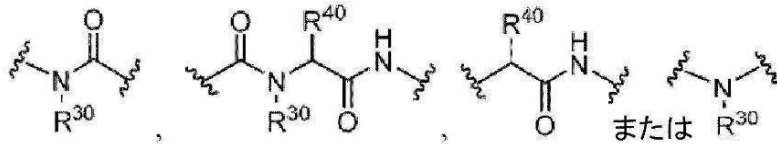
10

[式中、

L²、L³およびL⁴は、それぞれ独立して、直接結合または-C_nH_{2n}-である；ここで、nは1～30の整数である；

G¹、G²およびG³は、それぞれ独立して、直接結合、

【化7】



20

である；

R³⁰は水素またはC₁₋₃₀アルキルである；ならびに

R⁴⁰は、水素又はC₁₋₁₀アルキレンである]

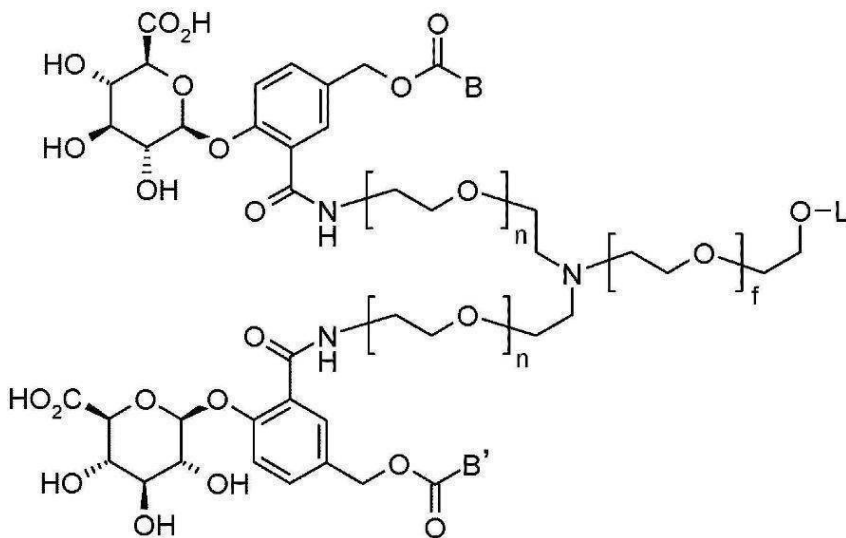
を有する、請求項22に記載の抗体コンジュゲート。

30

【請求項24】

構造：

【化8】



40

(式中、

50

BおよびB'は活性物質であり、同一であっても異なっていてもよい；
 nは、各存在に関して独立して、0～30の整数を表す；
 fは、各存在に関して独立して、0～30の整数を表す；および
 LはAbへの連結を表す)

を含む、請求項2.2に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項25】

nが1～10の整数である、請求項2.4に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項26】

1つ、2つ、3つ、又は4つの分岐リンカーがAbに結合している、請求項2.2～2.5のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

10

【請求項27】

各分岐リンカーが2つの活性物質に結合している、請求項2.2～2.6のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項28】

活性物質が、化学療法剤又は毒素である、請求項1～2.7のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項29】

活性物質が化学療法剤である、請求項2.8に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項30】

活性物質が免疫調節性化合物、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤またはこれらの組合せである、請求項1～2.7のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

20

【請求項31】

活性物質が：

(a)エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スーテント、レトロゾール、メシル酸イマチニブ、PTK787/ZK 222584、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、AG 1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、ウレドーパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチローロメラミン、プラタシン、プラタシノン、カンプトテシン、トボテカン、プリオスタチン、カリスタチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼルシン、ビゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エリユテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンジスタチン、クロランブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムヌスチン、カリケアミシン、カリケアミシガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ジネミシン、ジネミシンA、クロドロネート、エスペラミシン、ネオカルチノスタチンクロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントルマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルニノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルブシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルブシン、リポソームドキシソルピシン、デオキシドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトミグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、5-フルオロウラシル、デノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、フルダラピン、6-メルカプトプリン、チ

30

40

50

アミプリン、チグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラピン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロキシウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォルイン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレプリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトラキサート、デフォファミン、デメコルシン、ジアジコン、エルフォルニチン、酢酸エリプチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、メイタンシン、アンサミトシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリサッカリド-k、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA及びアングイジン、ウレタン、ビンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトプロニトール、ミトラクトール、ピポプロマン、ガシトシン、アラビノシド、シクロホスファミド、チオテパ、バクリタキセル、バクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤、ドキシタキセル、クロランブシル、ゲムシタピン、6-チオグアニン、メルカプトプリン、シスプラチン、カルボプラチン、ピンブラスチン、白金、エトポシド、イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ノバントロン、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、CP T-11、トボイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチルオルニチン、レチノイン酸、カペシタピン、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物又は酸、

10

(b)モノカイン、リンボカイン、従来からのポリペプチドホルモン、上皮小体ホルモン、チロキシン、リラキシン、プロリラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、プロラクチン、胎盤性ラクトゲン、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミューラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒピン、アクチピン、血管内皮増殖因子、トロンボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、コロニー刺激因子(「CSF」)、マクロファージ-CSF、顆粒球-マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、インターロイキン(「IL」)、IL-1、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、腫瘍壊死因子、TNF- α 、TNF- β 、ポリペプチド因子、LIF、kitリガンド、又は先述のいずれかの組合せ、

20

30

(c)ジフテリア毒素、ボツリウム毒素、破傷風毒素、赤痢毒素、コレラ毒素、アマニチン、 α -アマニチン、ピロロベンゾジアゼピン、テトロドトキシン、ブレベトキシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、オーリスタチン、チューブリシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、カリケアミシン、ダウノマイシン、ドキシソルピシン、メトトレキサート、ビンデシン、SG2285、ドラスタチン、カンプトテシン、リゾキシン、CC-1065、デュオカルマイシン、エンジイン抗生物質、エスペラミシン、エポチロン、アゾナフィド、アプリジン、トキシノイド、又は先述のいずれかの組合せ、

(d)親和性リガンドであって、基質、阻害剤、刺激剤、神経伝達物質、放射性同位体又は先述のいずれかの組合せである、親和性リガンド、

40

(e)放射性標識、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビジン、ジゴキシゲニン、不完全抗原、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する核酸分子、又は先述のいずれかの組合せ、

(f)免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、及び抗寄生虫剤、又は先述のいずれかの組合せ、

(g)タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン又はトレミフェン、

(h)4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レトロゾール又はアナストロゾール、

50

(i)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン又はトロキサシタピン、

(j)アロマターゼ阻害剤、

(k)タンパク質キナーゼ阻害剤、

(l)脂質キナーゼ阻害剤、

(m)アンチセンスオリゴヌクレオチド、

(n)リボザイム、

(o)ワクチン、並びに

(p)抗血管形成剤

から独立に選択される、請求項 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の抗体コンジュゲート。

10

【請求項 3 2】

Abが抗CD19抗体である；

活性物質がピロロベンゾジアゼピン二量体である；

リンカーがAbをピロロベンゾジアゼピン二量体のN10またはN'10位に連結する；およびyが1~20の整数である、請求項 1 ~ 3 1 のいずれか1項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 3 3】

活性物質が、

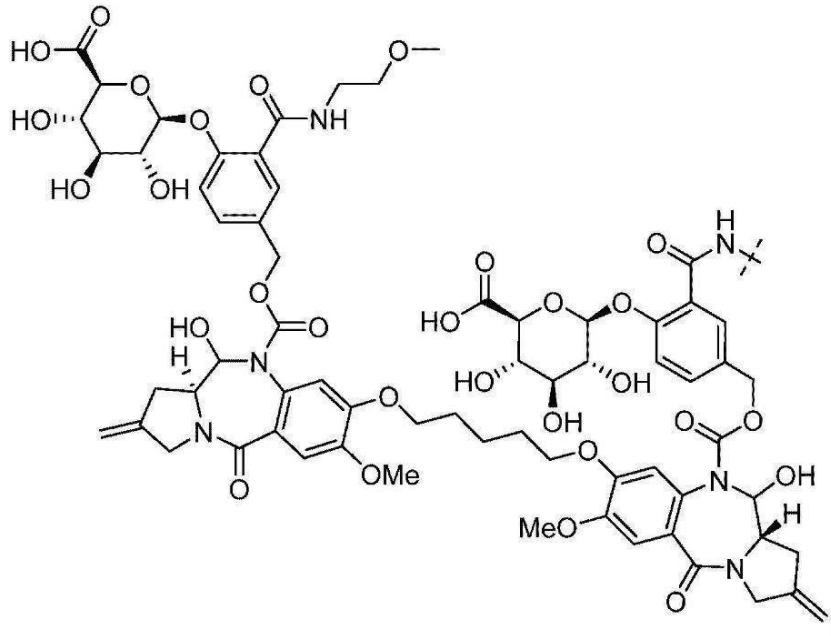
20

30

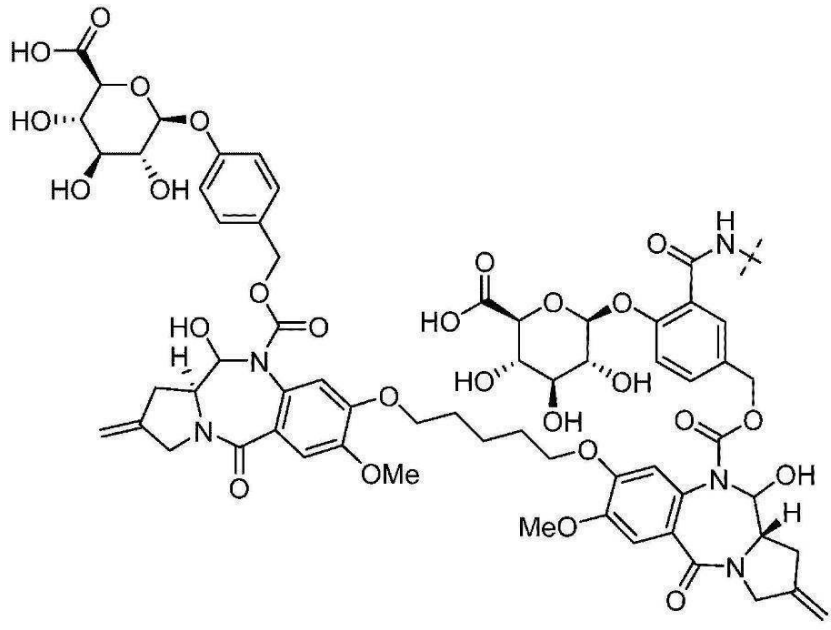
40

50

【化9】



10

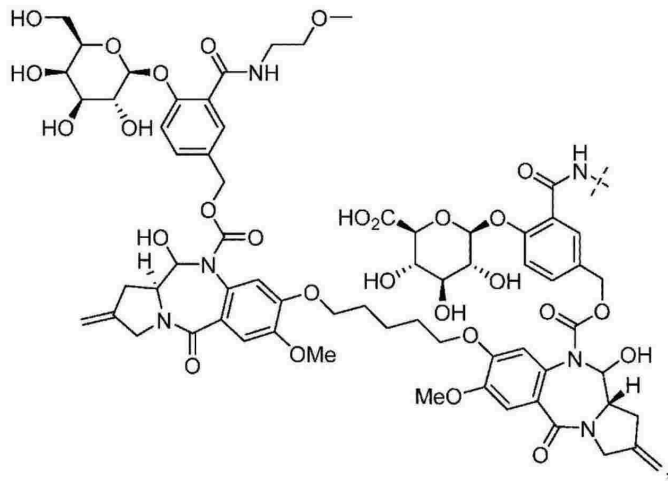
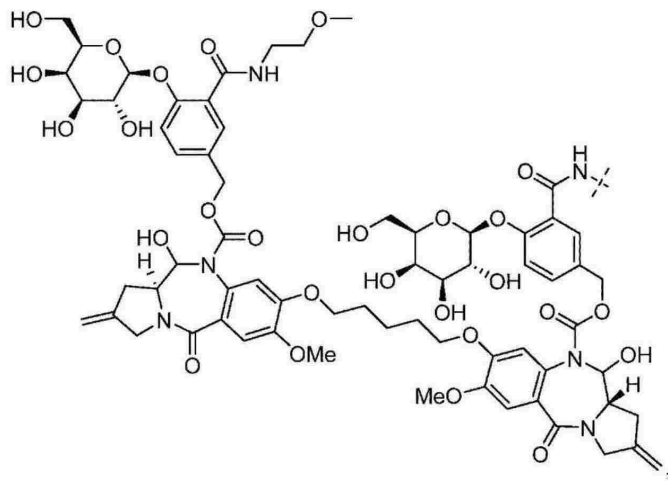
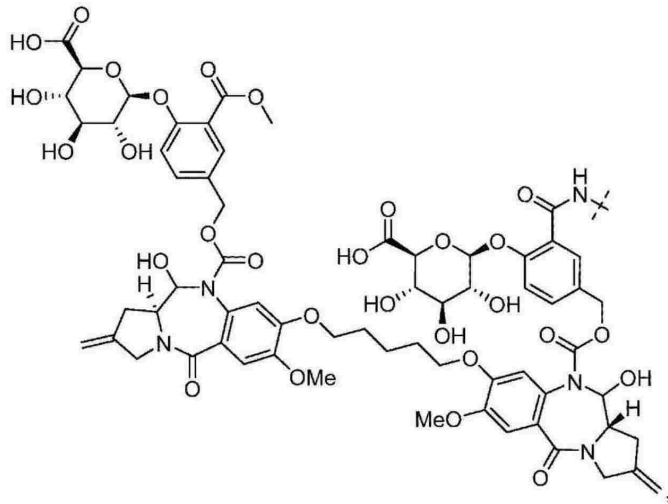


20

30

40

50



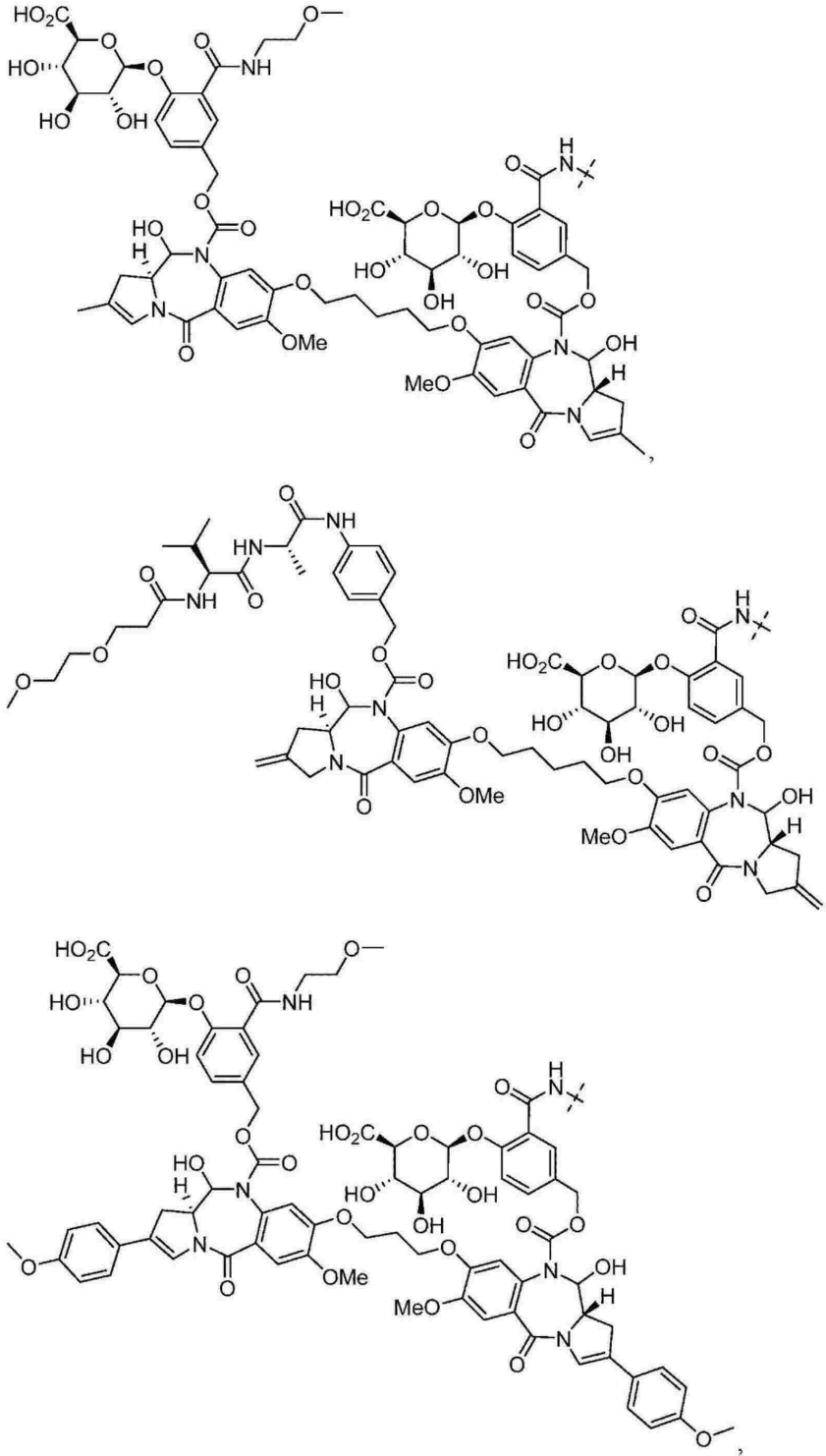
10

20

30

40

50



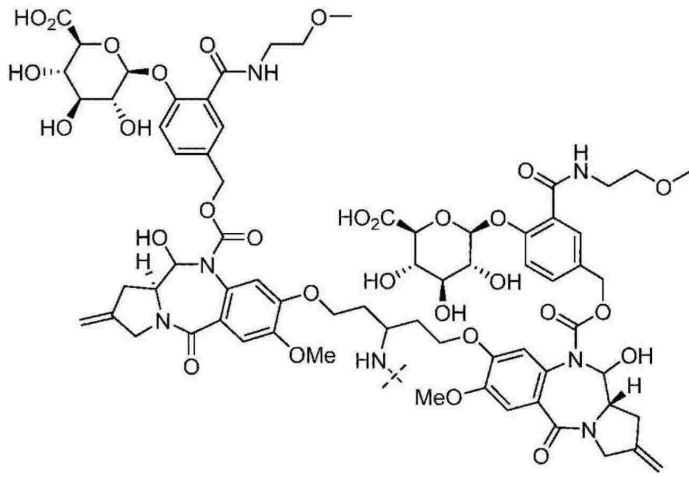
10

20

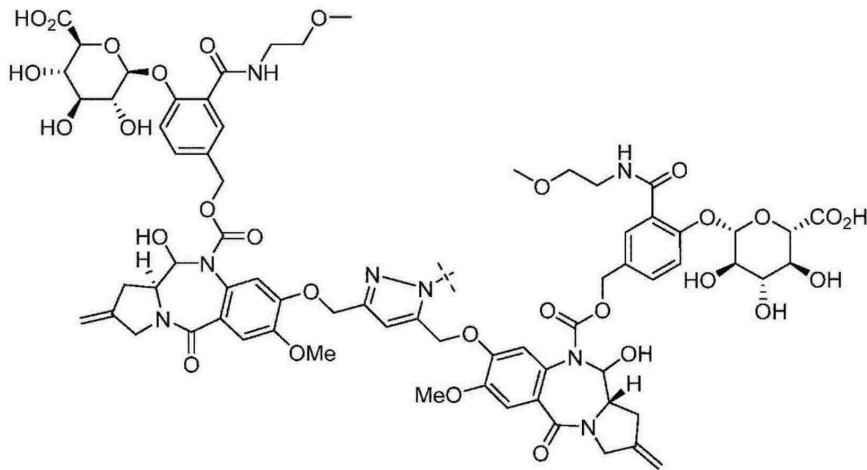
30

40

50

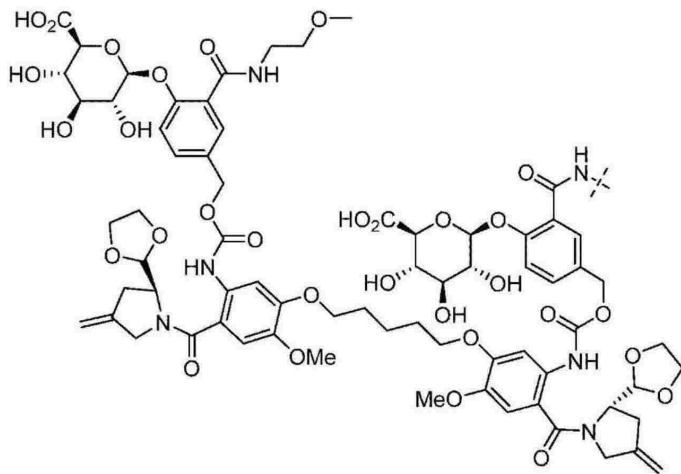


10



20

,または



30

である、請求項 1 ~ 30 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート。

【請求項 34】

前記請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲート及び賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項 35】

癌、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療するための、請求項 1 ~ 33 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲートを含む、組成物。

【請求項 36】

組成物が癌の治療に使用するためのものであり、癌が白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌

40

50

、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺癌、気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝癌、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、口腔癌、咽頭癌、子宮体癌または黒色腫から選択される、請求項 3.5 に記載の組成物。

【請求項 3.7】

組成物が自己免疫疾患または炎症性疾患の治療に使用するためのものであり、自己免疫疾患または炎症性疾患がB細胞媒介性自己免疫疾患または炎症性疾患、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症（MS）またはループス腎炎から選択される、請求項 3.5 に記載の組成物。

【請求項 3.8】

癌、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 3.3 のいずれか 1 項に記載の抗体コンジュゲートの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗-CD19抗体薬物複合体に関連する組成物および方法に関する。

【0002】

関連出願

本出願は、2018年5月9日に提出された米国仮出願第62/669,183号の利益を主張し、その内容は参照により本明細書に完全に組み入れられる。

【背景技術】

【0003】

背景

抗体薬物複合体（ADC）技術は、がん細胞の選択的アポトーシスを可能にする、標的指向技術である。一般的にADCは、抗体によってがん細胞を標的化し、そこで細胞において毒性物質（すなわち薬物）を放出し、その結果、細胞死を引き起こすことによって機能する。ADC技術は、健康な細胞への付随的な損傷を最小限に抑えながら、薬物を標的である癌細胞に正確に送達し、特定の条件下で放出することを可能にするので、ADC技術は、治療用抗体の効力を高め、有害反応のリスクを減少させる。

【0004】

B細胞は、その分化および増殖の期間を通して、多種多様な細胞表面分子を発現している。例としては、CD10、CD19、CD20、CD21、CD22、CD23、CD24、CD37、CD53、CD72、CD74、CD75、CD77、CD79a、CD79b、CD80、CD81、CD82、CD83、CD84、CD85、およびCD86白血球表面マーカーが挙げられる。これらのマーカーは一般に、たとえばB細胞悪性腫瘍、自己免疫疾患、および移植拒絶反応などの、B細胞障害もしくは疾患の治療のための治療標的として挙げられている。CD19は、B細胞上、および、多くのB細胞リンパ腫などの、B細胞由来の特定のがん細胞上に見られる表面タンパク質である。抗CD19モノクローナル抗体は、マウスで作製される。しかしながら、マウス由来の抗体は一般にヒトにおいて免疫原性を有し、ヒト化抗体はヒトにおいて免疫原性を示す可能性がある。

【0005】

したがって、CD19を標的とする抗体薬物複合体の改良が必要とされている。

【発明の概要】

【0006】

開示内容の概要

いくつかの態様において、本明細書は、抗体薬物複合体（ADC）に関する。いくつかの実施形態において、本明細書は、抗体、リンカー、および活性薬剤（たとえば、薬物）を含有する抗体薬物複合体に関する。抗体薬物複合体は、たとえば、抗体およびリンカーからの活性薬剤の放出に用いるために、自己破壊型の（self-immolative）基を含んでいてもよい。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

本明細書は、CD19と結合するモノクローナル抗体および抗原結合フラグメント、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体を提供する。これらの抗体および抗原結合フラグメント、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体は、本明細書において、総称して、抗CD19モノクローナル抗体もしくは抗CD19 mAbまたは抗原結合フラグメント、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体と称される。好ましくは、モノクローナル抗体および抗原結合フラグメント、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体は、少なくともヒトCD19に特異的である。いくつかの実施形態において、ヒトCD19を認識するモノクローナル抗体および抗原結合フラグメント、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体は、少なくとも1つの他の非ヒトCD19タンパク質、たとえば、非限定的な例として、非ヒト霊長類CD19、たとえばカニクイザルCD19、および/または齧歯類CD19などに対しても、交差反応性を有する。

10

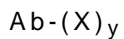
【 0 0 0 8 】

いくつかの態様において、本明細書は、抗体、抗体に共有結合した少なくとも1つの分岐リンカー、および分岐リンカーに共有結合した少なくとも1つもしくは2つの活性薬剤を含有する抗体薬物複合体(ADC)に関する。分岐リンカーは分岐ユニットを含んでいてもよく、少なくとも1つの薬物が二次リンカーを介して分岐ユニットに結合されている；分岐ユニットは、一次リンカーによって抗体に結合されている。一次リンカーおよび/または二次リンカーは、少なくとも1つのポリエチレングリコールユニットを含むことができる。

20

【 0 0 0 9 】

いくつかの態様において、本明細書は、式Iで表される抗体コンジュゲート(抗体複合体)、またはそれらの製薬上許容される塩もしくは溶媒和物に関するが、



式I

式中：

Abは、抗CD19抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはCD19と結合する第1のアームを含む二重特異性抗体であって、このAbは、重鎖可変領域相補性決定領域1(CDRH1)、重鎖可変領域相補性決定領域2(CDRH2)、重鎖可変領域相補性決定領域3(CDRH3)、軽鎖可変領域相補性決定領域1(CDRL1)、軽鎖可変領域相補性決定領域2(CDRL2)、および軽鎖可変領域相補性決定領域3(CDRL3)を含む；ここで

30

CDRH1は、配列番号23もしくは29のアミノ酸配列を含む；

CDRH2は、配列番号24もしくは30のアミノ酸配列を含む；

CDRH3は、配列番号25、26、27、28、もしくは31のアミノ酸配列を含む；

CDRL1は、配列番号32、37、41、もしくは44のアミノ酸配列を含む；

CDRL2は、配列番号33、38、42、もしくは45のアミノ酸配列を含む；

CDRL3は、配列番号34、35、36、40、43、もしくは46のアミノ酸配列を含む；

Xはそれぞれ独立して、活性薬剤およびリンカーを含む化学的部分構造であって、このリンカーはAbを活性薬剤に連結する；ならびに

40

yは1から20までの整数である。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 0 】

【 図 1 - 1 】 図1A~1Fは、FACS解析によって測定された、6つの異なるBリンパ球細胞株(Raji、Ramos、Nalm6、SU-DHL6、SU-DHL4、Mec2)、CD19発現抑制細胞株(Raji siRNA)、およびネガティブコントロール細胞株(Jurkat)に結合する、本明細書のさまざまな抗CD19抗体の能力を示す、一連のグラフである。

【 図 1 - 2 】 図 1 - 1 の続きである。

【 図 1 - 3 】 図 1 - 1 の続きである。

50

【図2】図2は、FACS解析によって測定された、トランスフェクトされたCHO細胞またはネガティブコントロール細胞株(CHO)により発現されるカニクイザルCD19に結合する、本明細書のさまざまな抗CD19抗体の能力を示す、一連のグラフである。

【図3】図3Aは、本明細書のさまざまな抗CD19抗体が、30 µg/mLまたは3 µg/mLの濃度で、ヒトT細胞および単球に結合する能力を表すグラフを示す。図3Bは、本明細書のさまざまな抗CD19抗体が、30 µg/mLまたは3 µg/mLの濃度で、カニクイザルB細胞に結合する能力を表すグラフを示す。図3Cは、本明細書のさまざまな抗CD19抗体が、30 µg/mLまたは3 µg/mLの濃度で、ヒトT細胞および単球に結合する能力を表すグラフを示す。

【図4-1】図4A~4Gは、Ramos細胞を移植した後、9G8抗CD19 ADC、非腫瘍特異的ヒトIgG1抗HER2-ADCまたはリツキシマブで治療された、CB17-SCIDマウスにおける腫瘍体積を経時的に示す。9G8抗CD19 ADCで治療されたマウスは、腫瘍増殖の退縮を示した。図4Hは、Ramos細胞を移植した後、ヒトIgG1アイソタイプ、9G8抗CD19 ADC、非腫瘍特異的ヒトIgG1抗HER2-ADCまたはリツキシマブで治療された、CB17-SCIDマウスの平均体重を経時的に示す。

10

【図4-2】図4-1の続きである。

【図4-3】図4-1の続きである。

【図4-4】図4-1の続きである。

【図5A】図5Aは、Ramos細胞を移植した後、9G8抗CD19 ADC、非腫瘍特異的ヒトIgG1抗HER2-ADCまたはリツキシマブで治療された、CB17-SCIDマウスの平均腫瘍体積を経時的に示す。9G8抗CD19 ADCで治療されたマウスは、70日に至るまで腫瘍増殖の退縮を示した。

20

【図5B】図5Bは、Ramos細胞を移植した後、9G8抗CD19 ADC(ヒトIgG1アイソタイプ、9G8抗CD19 CaaX抗体)、非腫瘍特異的ヒトIgG1抗HER2-ADCまたはリツキシマブで治療された、CB17-SCIDマウスの生存率パーセントを示す。9G8抗CD19 ADCで治療されたマウスは、70日に至るまで100%の生存率を示した。

【図6A】図6Aおよび6Bは、抗CD19 ADCまたはdPBD(SG2057)の阻害率を示す。ADCの阻害率はdPBDの阻害率と同等であった。

【図6B】図6Aの続きである。

【0011】

30

発明の詳細な説明

抗体-薬物複合体の基本構造は、次のとおりである：抗体-リンカー-低分子量薬物又は毒素。リンカーは、理想的には、例えば、抗体から分離した後(例えば、酵素媒介加水分解により)で、薬物が標的細胞に達した後で、薬物が、標的がん細胞に対する効果を呈することを可能にする。リンカーは、抗体及び薬物を接続することにより機能的役割も果たす。抗体-薬物複合体の効き目及び毒性は、リンカーに部分的に依存し、したがって、リンカーは、薬物の安全性に関して重要な役割を果たし、これは米国特許第9,919,057号、国際公開第WO 2017/089890号、及び国際公開第WO 2017/089895号に記載されているとおりであり、これらの内容を参照により本願明細書にすべて組み入れる。

【0012】

40

抗体-薬物複合体のリンカーは、切断不可能又は切断可能として大まかに分類できる。切断不可能なリンカーの多くは、抗体のシステインを含むチオエーテルを使用して抗体に結合している。ペンダント薬物は、一般的に、*in vivo*で抗体から解離できない。しかし、幅広く使用されるチオール-マレイミド法のケースでは、抗体-薬物複合体は不安定であり、このため、薬物が標的細胞に達する前後で、薬物の複合体からの解離が生じ得る。

【0013】

切断可能なリンカーは、例えば、リソソーム酵素により加水分解できるリンカーである。切断可能なリンカーは、例えば、抗体のシステインを含むジスルフィド結合を含み得る。ジスルフィドリンカーは、チオール交換反応を経由した解離を可能にし、抗体-薬物複合体が標的細胞中へと取り込まれること、及び、ジスルフィドが、還元環境である細胞質基

50

質に曝露することに、部分的に依存している。しかし、様々なタイプのチオール(例えば、アルブミン及びグルタチオン)が血液中に存在するので、薬物は、標的に達する前に抗体から解離する恐れがある。

【 0 0 1 4 】

最近では、抗体-薬物複合体を作るための新たなアプローチは、C-末端アミノ酸配列のタンパク質のプレニル化を使用して、穏当かつ部位特異的な手段で、抗体に薬物又は他の活性剤の結合を可能にする、修飾イソプレノイドユニットを導入すると説明されている(例えば、特許文献1(例えば米国特許公報第2012/0308584号、参照によりその全内容を本願明細書に組み入れる)。さらなる改良が可能である。さらなる改良が可能であり、追加の切断可能なリンカーの記載は、次の文献にある：米国特許第9,919,057号、国際公開第WO 2017/089890号、及び国際公開第WO 2017/089895、これらの内容を参照により本願明細書にすべて組み入れる。

10

【 0 0 1 5 】

本明細書(本開示)は、CD19と結合する抗体の、抗体薬物複合体を提供する。これらの抗体は、抗CD19モノクローナル抗体もしくは抗CD19 mAb、およびそれらの抗原結合フラグメントを含むが、US 2018/0142018 A1として公開された米国特許出願第15/804,517号に記載されており、その内容は参照により本明細書に完全に組み入れられる。好ましくは、モノクローナル抗体は、少なくともヒトCD19に特異的である。いくつかの実施形態において、ヒトCD19を認識するモノクローナル抗体は、少なくとも1つの他の非ヒトCD19タンパク質、たとえば、非限定的な例として、非ヒト霊長類CD19、たとえばカニクイザルCD19、および/または齧歯類CD19などに対しても、交差反応性を示す。本明細書はまた、本明細書に記載された抗CD19モノクローナル抗体と同じエピトープに結合する抗体を含む。

20

【 0 0 1 6 】

本明細書はまた、CD19に特異的な一価抗体、および/または、CD19に特異的な少なくとも第1のアームを含む二価抗体を提供する。好ましくは、この一価抗体および/または二価抗体は、少なくともヒトCD19に対して特異的である。いくつかの実施形態において、ヒトCD19を認識する一価抗体および/または二価抗体は、少なくとも1つの他の非ヒトCD19タンパク質、たとえば、非限定的な例として、非ヒト霊長類CD19、たとえばカニクイザルCD19、および/または齧歯類CD19などに対しても、交差反応性を示す。本明細書はまた、本明細書に記載された抗CD19一価抗体および/または抗CD19二価抗体と同じエピトープに結合する抗体を提供する。

30

【 0 0 1 7 】

本明細書の二重特異性抗体は、細胞表面上の2つの抗原に対して2つの抗体アームを同時に結合させることを可能にするが(「コエンゲージメント」(co-engagement)と呼ばれる)、その結果として、アビディティメカニズムによって親和性の相加的または相乗的な増加をもたらされる。したがって、コエンゲージメントは、ただ1つの抗原を発現する細胞と比較して、2つの抗原をともに発現する細胞に対して、高い選択性を与える。それに加えて、二重特異性抗体の2本のアームの、個別の標的に対する親和性は、標的細胞への結合が主に抗体アームの一方によって駆動されるように設定することができる。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体は、CD19と結合する第1のアーム、およびCD19ではない第2の標的と結合する第2のアームとを含む。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体は、CD19と結合する第1のアーム、および腫瘍関連抗原(TAA)と結合する第2のアームを含む。いくつかの実施形態において、二重特異性抗体は、CD19と結合する第1のアーム、および腫瘍関連抗原(TAA)と結合する第2のアームを含むが、この第1のアームは高い親和性でCD19に結合し、第2のアームは低い親和性でTAAに結合する。いくつかの実施形態において、TAAは、がん細胞の細胞表面に発現される抗原である。いくつかの実施形態において、がん細胞は、肺がん細胞、気管支がん細胞、前立腺がん細胞、乳がん細胞、大腸がん細胞、膵臓がん細胞、卵巣がん細胞、白血病がん細胞、リンパ腫がん細胞、食道がん細胞、肝がん細胞、尿路および/または膀胱がん細胞、腎がん細胞、口腔

40

50

がん細胞、咽頭がん細胞、子宮がん細胞、および/またはメラノーマがん細胞から選択される。いくつかの実施形態において、好適な第2の標的としては、非限定的な例として、CD47、CD20、CD22、CD40、BAFFR、CD5、CD32b、ICOSL、IL6R、および/またはIL21Rが挙げられる。

【0018】

いくつかの実施形態において、二重特異性抗体は、完全ヒト二重特異性IgGフォーマットであり、たとえば、PCT公報WO 2012/023053に記載の -body (-体) フォーマットであって、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み入れられる。

【0019】

本明細書の抗CD19モノクローナル抗体およびその抗原結合フラグメントの具体例としては、たとえば、5F5抗体、7F11抗体、9G8抗体、F6抗体、7F1抗体、および10D8抗体、またはそれらの抗原結合フラグメントが挙げられる。

10

【0020】

少なくとも1つの結合部位がCD19に特異的である本明細書の抗CD19二重特異性抗体の具体例には、たとえば、5F5抗体、7F11抗体、9G8抗体、F6抗体、7F1抗体、および10D8抗体、またはそれらの抗原結合フラグメントが含まれる。

【0021】

いくつかの実施形態において、本明細書の抗CD19モノクローナル抗体およびその抗原結合フラグメントの具体例には、表1に示されるCDR配列から選択される重鎖相補性決定領域(CDR)、および表2に示されるCDR配列から選択される軽鎖CDRの組み合わせを含むが、この表1および2に示されるCDRはIMGT命名法に従って定義される。

20

【0022】

いくつかの実施形態において、本明細書の抗CD19モノクローナル抗体、単一特異性抗CD19抗体、抗CD19一価抗体、および/または二重特異性抗体は、表1に示すCDR配列から選択される重鎖相補性決定領域(CDR)、および表2に示すCDR配列から選択される軽鎖CDRの組み合わせを含むが、この表1および2に示すCDRはIMGT命名法に従って定義される。

【表1】

抗CD19重鎖CDR

抗体	CDRH1	CDRH2	CDRH3
5F5	GYSFTSYW (配列番号 23)	IYPGDSDT (配列番号 24)	ARGISGIYNLHGFDI (配列番号 25)
7F11	GYSFTSYW (配列番号 23)	IYPGDSDT (配列番号 24)	ARGVSGIYNLHGFDI (配列番号 26)
9G8	GYSFTSYW (配列番号 23)	IYPGDSDT (配列番号 24)	ARGVSGIYNLHGFDI (配列番号 26)
F6	GYSFTSYW (配列番号 23)	IYPGDSDT (配列番号 24)	ARVWYYDFWSGADAFDI (配列番号 27)
7F1	GYSFTSYW (配列番号 23)	IYPGDSDT (配列番号 24)	ARGDYWTGFAY (配列番号 28)
10D8	GGTFSSYA (配列番号 29)	IIPFGTA (配列番号 30)	ARDRGYDYVWGSYRYGAFDI (配列番号 31)

30

40

50

【表 2】

抗 CD19 軽鎖 CDR

抗体	CDRL1	CDRL2	CDRL3
5F5	QSISSY (配列番号 32)	AAS (配列番号 33)	QQASLDSPLT (配列番号 34)
7F11	QSISSY (配列番号 32)	AAS (配列番号 33)	QQGMWDNPFT (配列番号 35)
9G8	QSISSY (配列番号 32)	AAS (配列番号 33)	QQGRFGSPFT (配列番号 36)
F6	QSVSSN (配列番号 37)	GAS (配列番号 38)	QQGSLEAPQT (配列番号 40)
7F1	SSNIGNNY (配列番号 41)	DNN (配列番号 42)	GTWDLGWNSV (配列番号 43)
10D8	SSDVGGINNY (配列番号 44)	EVS (配列番号 45)	SSYDVWVPHMV (配列番号 46)

10

20

【0023】

ある態様において、本明細書に記載の抗体薬物複合体は、式Iで表されるか、またはその製薬上許容される塩もしくは溶媒和物であるが、

Ab-(X)_y

式I

式中、

Abは、抗CD19抗体もしくはその抗原結合フラグメント、またはCD19と結合する第1のアームを含む二重特異性抗体であって、このAbは、重鎖可変領域相補性決定領域1 (CDRH1)、重鎖可変領域相補性決定領域2 (CDRH2)、重鎖可変領域相補性決定領域3 (CDRH3)、軽鎖可変領域相補性決定領域1 (CDRL1)、軽鎖可変領域相補性決定領域2 (CDRL2)、および軽鎖可変領域相補性決定領域3 (CDRL3) を含む；ここで

30

CDRH1は、配列番号23もしくは29のアミノ酸配列を含む；

CDRH2は、配列番号24もしくは30のアミノ酸配列を含む；

CDRH3は、配列番号25、26、27、28、もしくは31のアミノ酸配列を含む；

CDRL1は、配列番号32、37、41、もしくは44のアミノ酸配列を含む；

CDRL2は、配列番号33、38、42、もしくは45のアミノ酸配列を含む；

CDRL3は、配列番号34、35、36、40、43、もしくは46のアミノ酸配列を含む；

Xはそれぞれ独立して、1つもしくは複数の活性薬剤、およびリンカーを含む化学的部分構造であって、このリンカーはAbを活性薬剤（1つもしくは複数）に連結している；ならびにyは1から20までの整数である。

40

【0024】

いくつかの実施形態において、Abは、モノクローナル抗体、ドメイン抗体 (dAb)、一本鎖抗体 (scAb)、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、一本鎖可変フラグメント (scFv)、scFv-Fcフラグメント、シングルドメイン重鎖抗体、シングルドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体型抗体、または二重特異性抗体である。Abは、ウサギ、マウス、キメラ、ヒト化、または完全ヒト、モノクローナル抗体とすることができる。いくつかの実施形態において、Abは、IgGアイソタイプ、たとえばIgG1アイソタイプなどである。

【0025】

いくつかの実施形態において、Abは、配列番号2、6、12、16、または20のアミノ酸

50

配列を含む重鎖可変領域と、配列番号4、8、10、14、18、または22のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域との組み合わせを含む。

【0026】

いくつかの実施形態において、Abは、下記から選択される、重鎖可変領域配列および軽鎖可変領域配列の組み合わせを含む：

(a) 配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(b) 配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号8のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(c) 配列番号6のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号10のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

10

(d) 配列番号12のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号14のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；

(e) 配列番号16のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号18のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域；ならびに

(f) 配列番号20のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、および配列番号22のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域。

【0027】

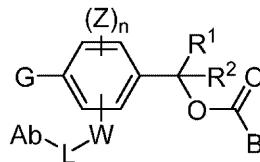
いくつかの実施形態において、抗CD19抗体は、5F5、7F11、9G8、F6、7F1または10D8である。いくつかの実施形態において、CD19はヒトCD19である。

20

【0028】

Abと活性薬剤との間の結合は開裂可能であることが好ましい。一般に、リンカーは式IIで表される：

【化1】

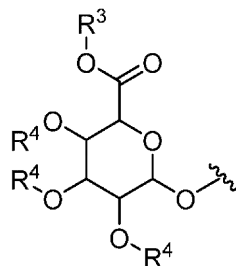


式II

30

Gは、グルクロン酸部分または

【化2】



40

であって、式中R³は水素もしくはカルボキシル保護基であり、R⁴はそれぞれ独立して、水素もしくはヒドロキシル保護基である；

Bは活性薬剤である；

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₈アルキル、もしくはC₃₋₈シクロアルキルである；または

Wは-C(O)-、-C(O)NR'-、-C(O)O-、-SQNR'-、-P(O)R''NR'-、-SONR'-、もしLは-PO

50

NR'-であって、式中、C、S、もしくはPは、フェニル環に直接結合されており、R'および

Rⁿ はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₈ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₈ アルコキシ、C₁₋₈ アルキルチオ、モノ-もしくはジ-C₁₋₈ アルキルアミノ、C₃₋₂₀ ヘテロアリール、もしくはC₆₋₂₀ アリールである；

各Zはそれぞれ独立して、C₁₋₈ アルキル、ハロゲン、シアノ、もしくはニトロである；

nは、0～3の整数である；ならびに

LはAbとWを連結するリンカーである。

【0029】

いくつかの実施形態において、LはC₁₋₅₀アルキレンもしくは1-50原子のヘテロアルキレンである。いくつかの実施形態において、Lは以下のうち少なくとも1つを満たす：

(i) Lは、少なくとも1つの不飽和結合を含む；

10

(ii) L内の2つの原子が2価置換基で置換されており、その置換基が、橋渡ししている該2つの原子とともにヘテロアリーレンを完成させる；

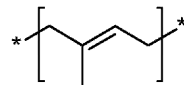
(iii) Lは、1-50原子のヘテロアルキレンである；または

(iv) アルキレンが、1つもしくは複数のC₁₋₂₀アルキルで置換されている。

【0030】

いくつかの実施形態において、Lは、式IIIで表される、少なくとも1つのイソプレニル誘導体ユニットを含むが、これはイソプレノイドトランスフェラーゼにより認識される：

【化3】



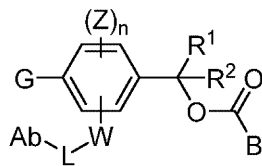
20

式III

【0031】

そのような実施形態の一部において、リンカーは式IIで表される：

【化4】

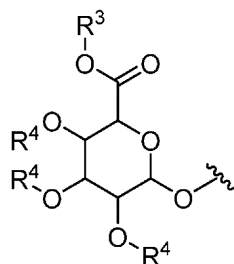


30

式II

Gは、グルクロン酸部分または

【化5】



40

であって、式中R³は水素もしくはカルボキシル保護基であり、R⁴はそれぞれ独立して、水素もしくはヒドロキシル保護基である；

Bは活性薬剤である；

50

R¹およびR²はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₈ アルキル、もしくはC₃₋₈ シクロアルキルである；または

Wは-C(O)-、-C(O)NR'、-C(O)O-、-SQNR'、-P(O)R''NR'、-SONR'、もしくは-PONR'であって、式中、C、S、もしくはPは、フェニル環に直接結合されており、R'およびR''はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₈ アルキル、C₃₋₈ シクロアルキル、C₁₋₈ アルコキシ、C₁₋₈ アルキルチオ、モノ-もしくはジ-C₁₋₈ アルキルアミノ、C₃₋₂₀ ヘテロアリール、もしくはC₆₋₂₀ アリールである；

各Zはそれぞれ独立して、C₁₋₈ アルキル、ハロゲン、シアノ、もしくはニトロである；

nは、0～3の整数である；

式中：

A) LはC₁₋₅₀アルキレンもしくは1-50原子のヘテロアルキレンであり、以下のうち少なくとも1つを満たす：

(i) Lは、少なくとも1つの不飽和結合を含む；

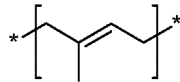
(ii) L内の2つの原子が2価置換基で置換されており、その置換基が、橋渡ししている原子とともにヘテロアリーレンを完成させる（構成する）；

(iii) Lは、1-50原子のヘテロアルキレンである；

(iv) アルキレンが、1つもしくは複数のC₁₋₂₀アルキルで置換されている；または

B) Lは、式IIIで表される、少なくとも1つのイソプレニル誘導体ユニットを含むが、これはイソプレノイドトランスフェラーゼにより認識される：

【化6】



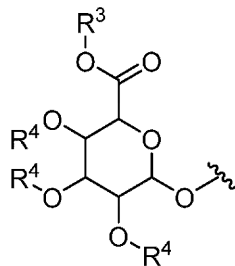
式III

。

【0032】

いくつかの実施形態において、Gは、

【化7】



である；R³は水素もしくはカルボキシル保護基である；ならびに、R⁴はそれぞれ独立して、水素もしくはヒドロキシル保護基である。いくつかの好ましい実施形態において、各R¹およびR²は水素である。

【0033】

いくつかの実施形態において、Zはそれぞれ独立して、C₁₋₈ アルキル、ハロゲン、シアノ、もしくはニトロである。

【0034】

いくつかの好ましい実施形態において、nは0である。

【0035】

いくつかの実施形態において、Wは-C(O)-、-C(O)NR'、-C(O)O-、-SQNR'、-P(O)R''NR'、-SONR'、もしくは-NRO'であって、式中、C、S、もしくはPは、フェニル環

10

20

30

40

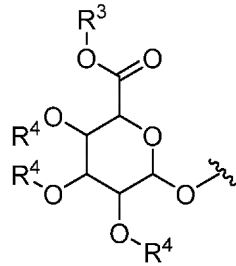
50

に直接結合されており、R' およびR'' はそれぞれ独立して、水素、 C_1-C_8 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_1-C_8 アルコキシ、 C_1-C_8 アルキルチオ、モノ-もしくはジ- C_1-C_8 アルキルアミノ、 C_3-C_{20} ヘテロアリール、または C_6-C_{20} アリールである。いくつかの好ましい実施形態において、Wは-C(O)-、-C(O)NR'-、もしくは-C(O)O-である。さらに好ましいいくつかの実施形態において、Wは-C(O)NR'-であって、このC(O)はフェニル環に結合されており、NR' はLに結合されている。

【0036】

いくつかの実施形態において、Gは、

【化8】



10

である；Wは-C(O)NR'-であって、このC(O)はフェニル環に結合されており、NR' はLに結合されている；ならびに、R¹およびR²はそれぞれ水素を表す。

20

【0037】

いくつかの実施形態において、Lは C_1-C_{50} アルキレンもしくは1-50原子のヘテロアルキレンであり、以下のうち少なくとも1つを満たす：

- (i) Lは、少なくとも1つの不飽和結合を含む；
- (ii) L内の2つの原子が2価置換基で置換されており、その置換基が、橋渡ししている該2つの原子とともにヘテロアリーレンを完成させる；
- (iii) Lは、1-50原子のヘテロアルキレンである；ならびに
- (iv) アルキレンが、1つもしくは複数の C_1-C_{20} アルキルで置換されている。

【0038】

いくつかの実施形態において、Lはオキシムを含み、少なくとも1つのポリエチレングリコールユニットが、オキシムと活性薬剤とを共有結合で連結する。

30

【0039】

いくつかの実施形態において、Lは、窒素を含有する1-50原子のヘテロアルキレンであり、リンカーは、親水性アミノ酸の少なくとも2原子を含み、窒素は、親水性アミノ酸のカルボニルとペプチド結合を形成する。

【0040】

いくつかの好ましい実施形態において、Wは-C(O)NR'-を表し、Wの窒素は親水性アミノ酸の窒素原子である。いくつかの実施形態において、親水性アミノ酸は、水溶液中で中性pHにおいて電荷を保持する部分を有する側鎖を含む、アミノ酸である。いくつかの実施形態において、親水性アミノ酸は、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、プロリン、セリン、またはスレオニンである。いくつかの好ましい実施形態において、親水性アミノ酸は、アルギニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、プロリン、セリン、またはスレオニンである。いくつかの好ましい実施形態において、親水性アミノ酸は、アスパラギン酸またはグルタミン酸である。他の好ましい実施形態において、親水性アミノ酸は、オルニチンまたはリジンである。さらに別の好ましい実施形態において、親水性アミノ酸はアルギニンである。いくつかの実施形態において、アミノ酸は、リンカーのオキシムをリンカーのポリエチレングリコールユニットに共有結合で連結する。

40

【0041】

50

いくつかの実施形態において、リンカーはペプチドを含み、ペプチドは、少なくとも1つの親水性アミノ酸、好ましくは、水溶液中で中性pHにおいて電荷を保持する部分（たとえば、アミン、グアニジン、またはカルボキシル部分）を有する側鎖を持つアミノ酸を含む。いくつかの実施形態において、ペプチドの各アミノ酸は、独立して、アラニン、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、リジン、オルニチン、プロリン、セリン、およびスレオニンから選択される。いくつかの実施形態において、ペプチドは、少なくとも1つのアスパラギン酸またはグルタミン酸を含む。

【0042】

いくつかの好ましい実施形態において、Wは-C(O)NR'-を表し、Wの窒素は、ペプチド中のN末端アミノ酸の窒素である。

【0043】

いくつかの実施形態において、ペプチドは、リンカーのオキシムをリンカーのポリエチレングリコールユニットに共有結合で連結する。

【0044】

いくつかの実施形態において、ペプチドは、2~20個のアミノ酸からなる。

【0045】

いくつかの実施形態において、リンカーはチオエーテル結合によってAbに共有結合しており、チオエーテル結合は、Abのシステインの硫黄原子を含む。いくつかの実施形態において、Abは、イソプレノイドトランスフェラーゼによって認識されるアミノ酸モチーフを、好ましくはAbのC末端において、含む；ならびにチオエーテル結合は、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む。

【0046】

いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフは、配列CYYXである；Cは、システインを表す；Yは、事例ごとに独立して、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンなどの脂肪族アミノ酸を表す；Xは、事例ごとに独立して、グルタミン、グルタミン酸、セリン、システイン、メチオニン、アラニン、またはロイシンを表す；ならびにチオエーテル結合は、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む。

【0047】

いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフは、配列CVIMまたはCVLLである。

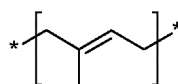
【0048】

いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する7つのアミノ酸のうち少なくとも1つはグリシンである。いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する7つのアミノ酸のうち少なくとも3つは、それぞれ独立して、グリシンおよびプロリンから選択される。いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する7つのアミノ酸のうち少なくとも3つは、それぞれ独立して、グリシン、アスパラギン酸、アルギニンおよびセリンから選択される。いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸はいずれもグリシンである。いくつかの好ましい実施形態において、Lは、好ましくはC末端に、アミノ酸配列GGGGGG CVIMを含む。

【0049】

いくつかの実施形態において、Lは、式IIIで表される少なくとも1つのイソプレニル誘導体ユニットを含み、これはイソプレノイドトランスフェラーゼにより認識される：

【化9】



式III

10

20

30

40

50

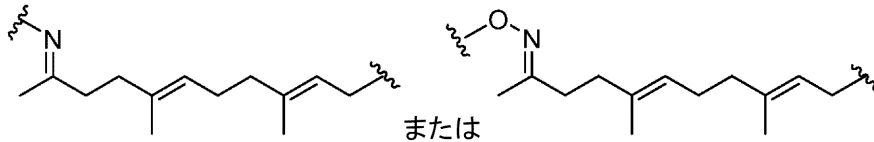
【0050】

いくつかの実施形態において、Lは、オキシムを含む3-50ヘテロアルキレンであるが、このLにおいて、オキシムの酸素原子は、LのWに結合している側にあり、オキシムの炭素原子は、LのAbに結合している側にある；またはオキシムの炭素原子は、LのWに結合している側にあり、オキシムの酸素原子は、LのAbに結合している側にある。

【0051】

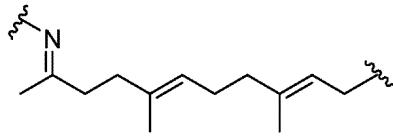
いくつかの好ましい実施形態において、Lはオキシムを含み、少なくとも1つのイソプレニル誘導体ユニットがオキシムとAbを共有結合で連結している。いくつかの実施形態において、Lは

【化10】



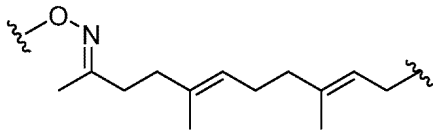
を含む。いくつかの実施形態において、Lは、

【化11】



を含む。いくつかの好ましい実施形態において、Lは、

【化12】



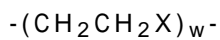
を含む。

【0052】

いくつかの実施形態において、Lは、式VIIIまたはIXで表される結合ユニットをさらに含む：



式VIII、



式IX；

Vは、単結合、-O-、-S-、-NR²¹-、-C(O)NR²²-、-NR²³C(O)-、-NR²⁴SO₂-、または-SO₂NR²⁵-である；

Xは、-O-、C₁₋₈ アルキレン、または-NR²¹-である；

R²¹ ~ R²⁵ はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルC₆₋₂₀ アリール、またはC₁₋₆ アルキルC₃₋₂₀ ヘテロアリールである；

rは1~10の整数である；

pは0~12の整数である；

qは1~20の整数である；ならびに

wは1~20の整数である。

【0053】

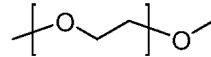
いくつかの実施形態において、qは4から20までの整数である。いくつかの実施形態に

において、 q は2から12までの整数である。いくつかの実施形態において、 q は6から20までの整数である。いくつかの実施形態において、 q は2、5または11である。いくつかの実施形態において、 r は2である。いくつかの実施形態において、 p は2である。いくつかの好ましい実施形態において、 V は-O-である。いくつかの実施形態において、 r は2である； p は2である； q は2、5または11である；ならびに、 V は-O-である。いくつかの好ましい実施形態において、 X は-O-である。

【0054】

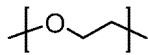
いくつかの実施形態において、 w は6から20までの整数である。いくつかの実施形態において、 L は、

【化13】



または

【化14】



のいずれかで表される、少なくとも1つのポリエチレングリコールユニットを含む。いくつかの実施形態において、 L は1～12個の-OCH₂CH₂-ユニットを含む。いくつかの実施形態において、 L は3～12個の-OCH₂CH₂-ユニットを含む。いくつかの実施形態において、 L は5～12個の-OCH₂CH₂-ユニットを含む。いくつかの実施形態において、 L は6個もしくは12個の-OCH₂CH₂-ユニットを含む。いくつかの好ましい実施形態において、 L は3個の-OCH₂CH₂-ユニットを含む。

【0055】

いくつかの実施形態において、 L はオキシムを含み、少なくとも1つのポリエチレングリコールユニットはオキシムと活性薬剤とを共有結合で連結する。いくつかの実施形態において、 L は、1,3-双極子環化付加反応、ヘテロディールス・アルダー反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素-炭素多重結合への付加、酸化反応、またはクリック反応によって形成された結合ユニットを含む。

【0056】

クリックケミストリー反応は、マイルドな条件で行われるため、タンパク質を容易に取り扱うことを可能にする。クリックケミストリー反応は、有意に高い反応特異性を示す。したがって、タンパク質が他の官能基を有していても（たとえば、側鎖残基、またはC末端もしくはN末端において）、これらの官能基はクリックケミストリー反応による影響を受けない。たとえば、タンパク質の他の官能基はクリックケミストリー反応によって影響を受けないが、タンパク質のアジド基とアセチレン基との間のクリックケミストリー反応は起こりうる。さらに、クリックケミストリー反応は、関与するリガンドの種類に関係なく、特異的に起こりうる。場合によっては、全体的な反応効率を向上させるようにリガンドを選択することができる。たとえば、アジド-アセチレンクリックケミストリー反応は、高収率でトリアゾールを生成することができる（参考文献：Rhiannon K. Hia et al, Chem. Rev. 2009, 109, 5620; Morten Meldal and Christian Wenzel Tornøe, Chem Rev., 2008, 108, 2952; Hartmuth C. Kolb et al, Angew. Chemie Int. Ed. Engl., 2001, 40, 2004、これらはすべて参照により本明細書に組み入れられる）。

【0057】

いくつかの実施形態において、結合ユニットは、アセチレンとアジドとの間の反応、またはアルデヒドもしくはケトン基とヒドラジンもしくはアルコキシアミンとの間の反応によって形成される。

【0058】

いくつかの実施形態において、 L は式IV、V、VI、またはVIIで表される結合ユニットを

10

20

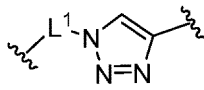
30

40

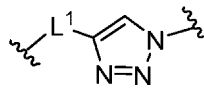
50

含む：

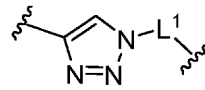
【化15】



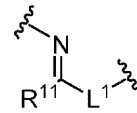
式IV



式V



式VI



式VII

L¹ は、単結合またはC₁₋₃₀ アルキレンである；ならびに

R¹¹ は、水素またはC₁₋₁₀ アルキルである。

10

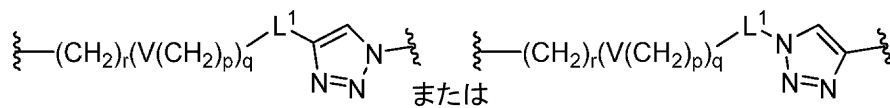
【0059】

いくつかの実施形態において、L¹ は単結合である。他の実施形態において、L¹ はC₁₁ アルキレンである。さらに別の実施形態において、L¹ はC₁₂ アルキレンである。

【0060】

いくつかの実施形態において、Lは：

【化16】



20

を含む；

Vは、単結合、-O-、-S-、-NR²¹-、-C(O)NR²²-、-NR²³C(O)-、-NR²⁴SO₂-、または-SO₂NR²⁵-であるが、-O-が好ましい；

R²¹ ~ R²⁵ はそれぞれ独立して、水素、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルキルC₆₋₂₀ アリール、またはC₁₋₆ アルキルC₃₋₂₀ ヘテロアリールである；

rは1 ~ 10の整数である；

pは0 ~ 10の整数である；

qは1 ~ 20の整数である；ならびに

L₁ は単結合である。

30

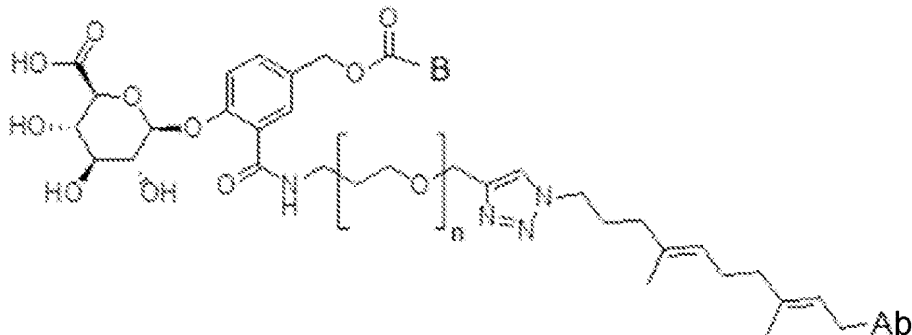
【0061】

いくつかの実施形態において、rは2または3である。いくつかの実施形態において、pは1または2である。いくつかの実施形態において、qは1 ~ 6である。いくつかの実施形態において、rは2または3である；pは1または2である；ならびにqは1 ~ 6である。

【0062】

いくつかの実施形態において、リンカーは：

【化17】



40

を含むが、

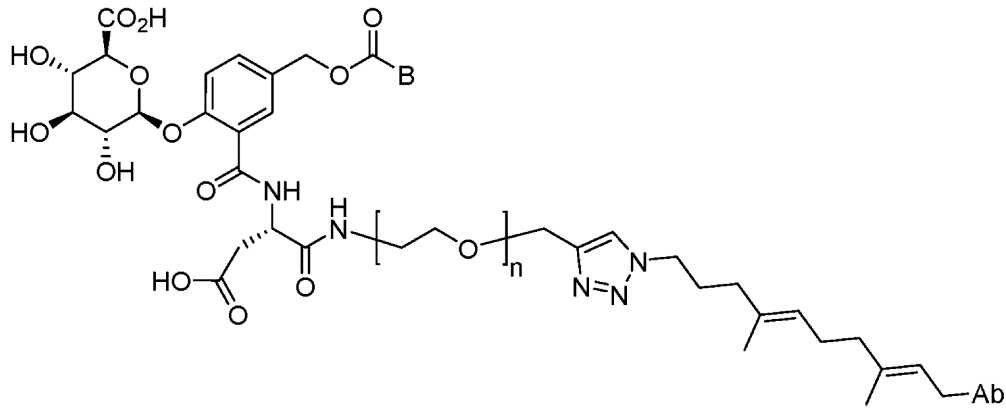
式中Abは抗CD19抗体を表す；Bは活性薬剤を表す；ならびに、nは1 ~ 20の整数である。

50

【 0 0 6 3 】

他の実施形態において、リンカーは：

【 化 1 8 】



10

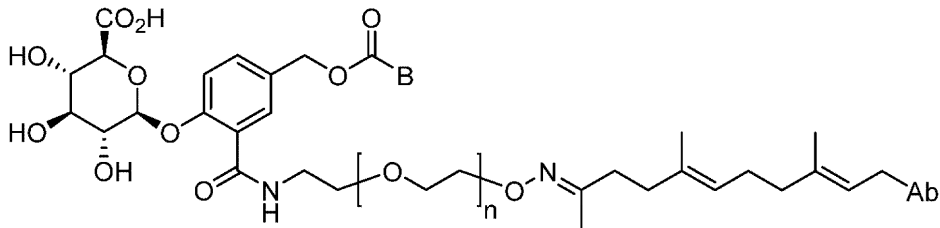
を含むが、

式中Abは抗CD19抗体を表す；Bは活性薬剤を表す；ならびに、nは1～20の整数である。

【 0 0 6 4 】

さらに別の実施形態において、リンカーは：

【 化 1 9 】



20

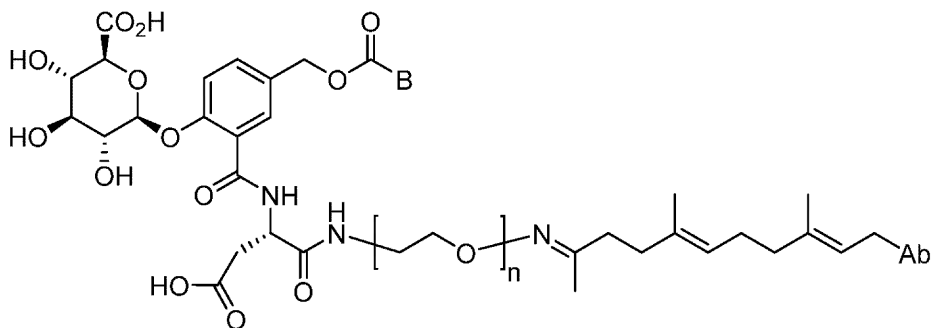
を含むが、

式中Abは抗CD19抗体を表す；Bは活性薬剤を表す；ならびに、nは0～20の整数である。

【 0 0 6 5 】

また別の実施形態において、リンカーは：

【 化 2 0 】



40

を含むが、

式中Abは抗CD19抗体を表す；Bは活性薬剤を表す；ならびに、nは1～20の整数である。

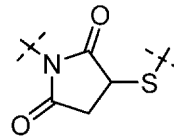
【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態において、イソプレノイドトランスフェラーゼは、ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ (FTase) またはゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ (GGTase) である。

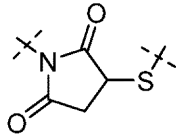
【 0 0 6 7 】

50

いくつかの実施形態において、Lはさらに、
【化21】



を含む。いくつかの実施形態において、
【化22】



は結合部分である。

【0068】

いくつかの実施形態において、Lは、Abに共有結合で連結される1つもしくは複数の分岐リンカーを含むが：

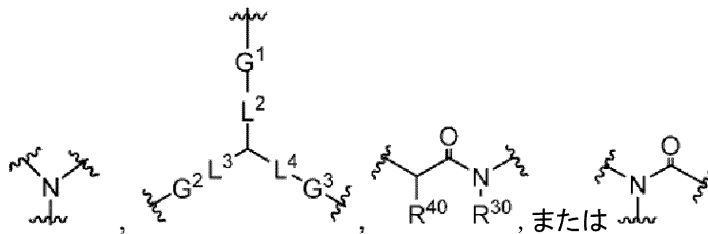
- i) 分岐リンカーはそれぞれ、一次リンカー(PL)により共有結合でAbに連結される分岐ユニット(BR)を含む；
- ii) 分岐リンカーはそれぞれ、第1のブランチ(B1)を含有するが、これは第1の活性薬剤を分岐ユニットに結合するものであって、二次リンカー(SL)および開裂基(CG)を含有する；ならびに
- iii) 分岐リンカーはそれぞれ、第2のブランチ(B2)をさらに含有し、ここで、a) 第2の活性薬剤が、二次リンカー(SL)および開裂基(CG)によって、分岐ユニットに共有結合で連結されている；またはb) ポリエチレングリコール部分が分岐ユニットに共有結合している、ならびに

それぞれの開裂基は加水分解されて、抗体コンジュゲート(抗体複合体)から活性薬剤を放出することができる。

【0069】

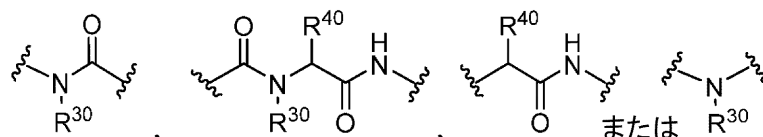
いくつかの実施形態において、少なくとも1つの分岐ユニットは、

【化23】



の構造を有するが、式中L²、L³、L⁴は、それぞれ独立して直接結合、または-C_nH_{2n}-であり、nは1~30の整数である；式中G¹、G²、G³はそれぞれ独立して、直接結合、

【化24】



である；R³⁰は、水素またはC₁₋₃₀アルキルである；ならびに式中R⁴⁰⁵-COOR⁵⁰、ここでL⁵は直接結合またはC₁₋₁₀アルキレンであり、R⁵⁰は水素またはC₁₋₃₀アルキルであ

10

20

30

40

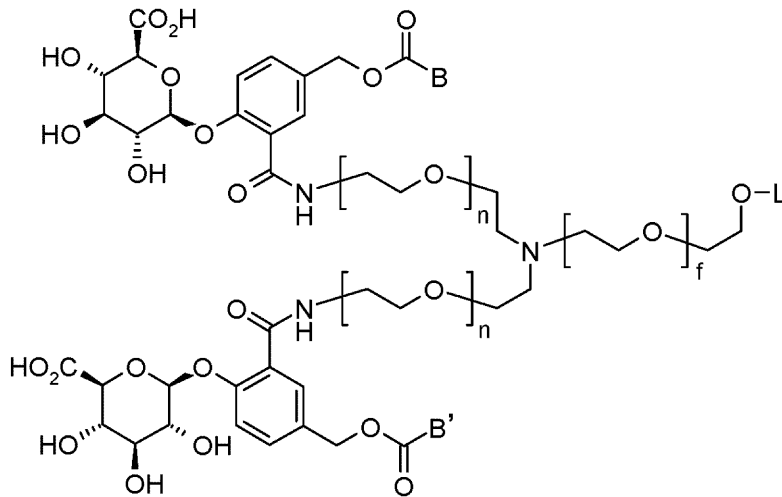
50

る。

【0070】

さらに別の実施形態において、リンカーは：

【化25】



10

を含むが、式中：

BおよびB'は活性薬剤を表し、これらは同一であっても異なってもよい；

nは事例ごとに独立して、0から30までの整数を表す；

fは事例ごとに独立して、0から30までの整数を表す；ならびに

LはAbとの結合を表す。

【0071】

いくつかの実施形態において、nは1から10までの整数である。いくつかの実施形態において、nは4から20までの整数である。

【0072】

いくつかの実施形態において、開裂基は標的細胞内で切断を行うことができる。いくつかの実施形態において、開裂基は、1つまたは複数の活性薬剤を放出することができる。いくつかの実施形態において、抗体コンジュゲート(抗体複合体)はAb；Abに共有結合で連結された少なくとも1つの分岐リンカー；および分岐リンカーに共有結合で連結された少なくとも2つの活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも2つの分岐リンカーがAbに連結され、それぞれの分岐リンカーは少なくとも2つの活性薬剤に連結される。いくつかの実施形態において、3つの分岐リンカーがAbに連結される。他の実施形態において、4つの分岐リンカーがAbに連結される。さらに他の実施形態において、まさに1つの分岐リンカーがAbに結合される。さらに他の実施形態において、それぞれの分岐リンカーは、厳密に2つの活性薬剤に連結される。いくつかの実施形態において、複合体は、少なくとも2つの異なる活性薬剤を含む。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの分岐リンカーが、2つの異なる活性薬剤に連結される。

30

40

【0073】

いくつかの実施形態において、それぞれの活性薬剤は、切断可能な(たとえば、加水分解可能な)結合によって分岐リンカーに連結される。いくつかの実施形態において、それぞれの分岐リンカーは、分岐ユニットを含有し、それぞれの活性薬剤は、二次リンカーを介して分岐ユニットに連結され、分岐ユニットは、一次リンカーによって抗CD19抗体に連結される。いくつかの実施形態において、分岐ユニットは、窒素原子、たとえば、アミンまたはアミドの窒素原子である。いくつかの実施形態において、分岐ユニットはアミドであり、一次リンカーはアミドのカルボニルを含む。いくつかの実施形態において、分岐ユニットはアミドであり、二次リンカーはアミドのカルボニルを含む。いくつかの好ましい実施形態において、分岐ユニットはリジンユニットである。

50

【 0 0 7 4 】

いくつかの好ましい実施形態において、Bは活性薬剤である。いくつかの実施形態において、活性薬剤は、化学療法剤および毒素から個別に選択される。いくつかの実施形態において、活性薬剤は、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス薬、抗菌薬（抗細菌薬）、抗真菌薬、抗寄生虫薬、またはそれらの組み合わせである。

【 0 0 7 5 】

一部の実施形態では、活性剤は、化学療法剤又は毒素である。活性剤は：

(a) エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スーテント、レトロゾール、メシル酸イマチニブ、PTK787/ZK 222584、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、AG1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドローパ、カルボコン、メツレドローパ、ウレドローパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチロールメラミン、プラタシン、プラタシノン、カンプトテシン、トボテカン、プリオスタチン、カリスタチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼルシン、ビゼレシン(bizelesin)、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エリユテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンジスタチン、クロランブシル、クロルナファジン、コロホスファミド(cholophosphamide)、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、ブレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチン(ranimustine)、カリケアミシン、カリケアミシガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ジネミシン、ジネミシンA、クロドロネート(clodronate)、エスペラミシン、ネオカルチノスタチンクロモフォア、アクラシノマイシン(aclacinomycin)、アクチノマイシン、アンチマイシン(antrmycin)、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルニノマイシン(carninomycin)、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルブシン(detorubicin)、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン(doxorubicin)、リボソームドキシソルピシン、デオキシドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン(esorubicin)、マルセロマイシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン(streptomigrin)、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、5-フルオロウラシル、デノブテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン(thioguanine)、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロキシウリジン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォルリン酸、アセグラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサクリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトレキサート(edatraxate)、デフォファミン、デメコルシン、ジアジコン、エフロルニチン(elfornithine)、酢酸エリプチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、メイタンシン、アンサミトシン、ミトグアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール、ニトラリン(nitraerine)、ペントスタチン、フェナメット、ピラルピシン、ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリサッカリド-k、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾン酸、トリアジコン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2毒素、ベラキュリン A、ロリジンA及びアングエイジン、ウレタン、ピンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ピボプロマン、ガシトシン、アラビノシド、シクロホスファミド、チオテパ、パクリタ

10

20

30

40

50

キセル、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤、ドセタキセル(doxetaxel)、クロランブシル、ゲムシタピン、6-チオグアニン、メルカプトプリン、シスプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、白金、エトポシド、イホスファミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ビノレルピン、ノバントロン、テニポシド、エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、CPT-11、トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチルオルニチン、レチノイン酸、カペシタピン又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物又は酸、

(b)モノカイン、リンホカイン、従来からのポリペプチドホルモン、上皮小体ホルモン(副甲状腺ホルモン)、チロキシン、リラキシン、プロリラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、プロラクチン、胎盤性ラクトゲン、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミューラー管阻害物質、マウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒピン、アクチビン、血管内皮増殖因子、トロンボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、コロニー刺激因子(「CSF」)、マクロファージ-CSF、顆粒球-マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、インターロイキン(「IL」)、IL-1、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、腫瘍壊死因子、TNF- α 、TNF- β 、ポリペプチド因子、LIF、kitリガンド又は先述のいずれかの組合せ、

(c)ジフテリア毒素、ボツリニウム毒素、破傷風毒素、赤痢毒素、コレラ毒素、アマニチン、アマニチン誘導體、 β -アマニチン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン誘導體、テトロドトキシン、プレベトキシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、オーリスチン、チューブリシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、カリケアミシン、ダウノマイシン、ドキシソルピシン、メトトレキサート、ビンデシン、SG2285、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、クリプトフィシン、カンプトテシン、カンプトテシンの誘導體及び代謝産物、リゾキシン、リゾキシン誘導體、CC-1065、CC-1065類似体若しくは誘導體、デュオカルマイシン、エンジイン抗生物質、エスペラミシン、エポチロン、アゾナフィド、アブリジン、トキシソイド又は先述のいずれかの組合せ、

(d)親和性リガンドであって、基質、阻害剤、刺激剤、神経伝達物質、放射性同位体又は先述のいずれかの組合せである、親和性リガンド、

(e)放射性標識、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビジン、ジゴキシゲニン、不完全抗原、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する核酸分子、又は先述のいずれかの組合せ、

(f)免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤及び抗寄生虫剤又は先述のいずれかの組合せ、

(g)タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン又はトレミフェン、

(h)4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レトロゾール又はアナストロゾール、

(i)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン又はトロキサシタピン、

(j)アロマターゼ阻害剤、

(k)タンパク質キナーゼ阻害剤、

(l)脂質キナーゼ阻害剤、

(m)アンチセンスオリゴヌクレオチド、

(n)リボザイム、

(o)ワクチン、並びに

(p)抗血管形成剤から選択され得る。

【0076】

いくつかの実施形態において、Abは抗CD19抗体である；

活性薬剤はピロロベンゾジアゼピン二量体である；

10

20

30

40

50

リンカーは、Abと、ピロロベンゾジアゼピン二量体のN10位またはN'10位とを連結する；ならびに

yは1～20の整数である。

【0077】

いくつかの実施形態において、活性薬剤はピロロベンゾジアゼピン二量体である；ピロロベンゾジアゼピン二量体は、N10位においてXで置換されているか、またはN'10位においてX'で置換されており、このXまたはX'は、ピロロベンゾジアゼピン二量体とリンカーとを連結する；

XおよびX'はそれぞれ独立して、 $-C(O)O^*$ 、 $-S(O)O^*$ 、 $-C(O)^*$ 、 $-C(O)NR^{X^*}$ 、 $-S(O)_2NR^{X^*}$ 、 $-(P(O)R^i)NR^{X^*}$ 、 $-S(O)NR^{X^*}$ 、または $-PO_2NR^{X^*}$ から選択される；

10

R^{X^*} は、H、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-20} ヘテロアリール、または C_{5-20} アリールである；

R^{X^i} はOH、 N_3 、CN、SH、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{3-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、またはアミノである；ならびに

*は、ピロロベンゾジアゼピン二量体とリンカーとの間の連結ポイントを表す。

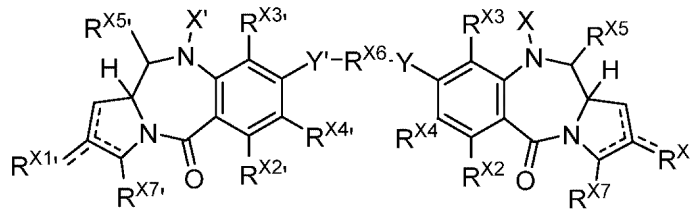
いくつかの実施形態において、XおよびX'はそれぞれ独立して、 $-C(O)O^*$ 、 $-C(O)^*$ または $-C(O)NR^{X^*}$ から選択される。

【0078】

いくつかの実施形態において、ピロロベンゾジアゼピン二量体は式Xまたは式XIで表される；

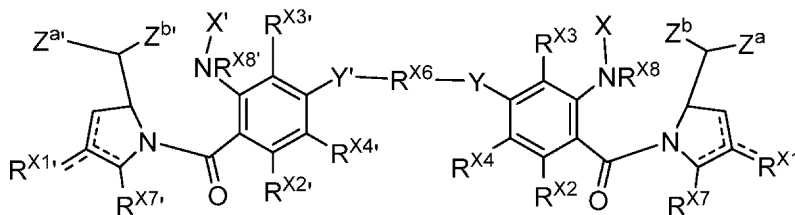
20

【化26】



式X

30



式XI

式中：

点線は、C1とC2との間、またはC2とC3との間；ならびにC'1とC'2との間、またはC'2またはC'3との間に存在しうる二重結合を示す；

40

R^{X1} および $R^{X1'}$ は独立して、H、OH、=O、=CH₂、CN、 R^m 、 OR^m 、=CH- $R^{m'}$ 、=C($R^{m'}$)₂、O-SO₂- R^m 、CO₂ R^m 、COR^m、ハロ、およびジハロから選択される、

$R^{m'}$ は独立して、 R^m 、CO₂ R^m 、COR^m、CHO、CO₂H、およびハロから選択される、

R^m はそれぞれ独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクリル、3～7員ヘテロシクロアルキル、および5～7員ヘテロアリールから選択される；

R^{X2} 、 $R^{X2'}$ 、 R^{X3} 、 $R^{X3'}$ 、 R^{X5} 、および $R^{X5'}$ はそれぞれ独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、NH₂、NHR^m、NR^m₂、NO₂、Me₃Snおよびハロから選択される；

50

R^{X4} および $R^{X4'}$ は独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、 NH_2 、 NHR^m 、 NR^m_2 、 NO_2 、 Me_3Sn 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-12} アリール、5~7員ヘテロアリール、-CN、-NCO、- OR^n 、-OC(O) R^n 、-OC(O) NR^nR^n' 、-OS(O) R^n 、-OS(O) $_2R^n$ 、- SR^n 、-S(O) R^n 、-S(O) $_2R^n$ 、-S(O) NR^nR^n' 、-S(O) $_2NR^nR^n'$ 、-OS(O) NR^nR^n' 、-OS(O) $_2NR^nR^n'$ 、- NR^nR^n' 、- $NR^nC(O)R^o$ 、- $NR^nC(O)OR^o$ 、- $NR^nC(O)NR^oR^o'$ 、- $NR^nS(O)R^o$ 、- $NR^nS(O)_2R^o$ 、- $NR^nS(O)NR^oR^o'$ 、- $NR^nS(O)_2NR^oR^o'$ 、-C(O) R^n 、-C(O) OR^n および-C(O) NR^nR^n' から選択される；

R^X および $R^{X'}$ は独立して、H、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、 C_{3-20} ヘテロアリール、 C_{5-20} アリール、またはモノ-もしくはジ- C_{1-8} アルキルアミノから選択される；

YおよびY'は独立して、O、S、およびN(H)から選択される；

R^{X6} は、 C_{3-12} アルキレン、 C_{3-12} アルケニレン、または C_{3-12} ヘテロアルキレンである；

R^{X7} および $R^{X7'}$ は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~7員ヘテロアリール、- OR^r 、-OC(O) R^r 、-OC(O) NR^rR^r' 、-OS(O) R^r 、-OS(O) $_2R^r$ 、- SR^r 、-S(O) R^r 、-S(O) $_2R^r$ 、-S(O) NR^rR^r' 、-S(O) $_2NR^rR^r'$ 、-OS(O) NR^rR^r' 、-OS(O) $_2NR^rR^r'$ 、- NR^rR^r' 、- $NR^rC(O)R^s$ 、- $NR^rC(O)OR^s$ 、- $NR^rC(O)NR^sR^s'$ 、- $NR^rS(O)R^s$ 、- $NR^rS(O)_2R^s$ 、- $NR^rS(O)NR^sR^s'$ 、- $NR^rS(O)_2NR^sR^s'$ 、-C(O) R^r 、-C(O) OR^s または-C(O) NR^rR^r' から選択される；

R^r 、 R^r' 、 R^s 、および R^s' はそれぞれ独立して、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、および5~7員ヘテロアリールから選択される；

R^{X8} および $R^{X8'}$ はそれぞれ独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} ヘテロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、5~7員ヘテロアリール、-S(O) R^m 、-S(O) $_2R^m$ 、-S(O) NR^mR^m' 、-S(O) $_2NR^mR^m'$ 、- NR^mR^m' 、- $NR^mC(O)R^m$ 、- $NR^mC(O)OR^n$ 、- $NR^mC(O)NR^nR^n'$ 、- $NR^mS(O)R^n$ 、- $NR^mS(O)_2R^n$ 、- $NR^mS(O)NR^nR^n'$ 、- $NR^mS(O)_2NR^nR^n'$ 、-C(O) R^m 、-C(O) OR^m および-C(O) NR^mR^m' から選択される；

Z^a は OR^{X12a} 、 $NR^{X12a}R^{X12a}$ 、または SR^{X12a} から選択される；

Z^b は OR^{X13a} 、 $NR^{X13a}R^{X13a}$ 、または SR^{X13a} から選択される；

$Z^{a'}$ は $O\cancel{R}^{12a}$ 、 $N\cancel{R}^{X12a}R^{X12a}$ 、または $S\cancel{R}^{X12a}$ から選択される；

$Z^{b'}$ は $O\cancel{R}^{13a}$ 、 $N\cancel{R}^{13a}$ 、 \cancel{R}^{13a} 、または $S\cancel{R}^{13a}$ から選択される；

R^{X12a} 、 $R^{X12a'}$ 、 R^{X13a} 、および $R^{X13a'}$ はそれぞれ独立して、なし、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、5~7員ヘテロアリール、-C(O) R^{X15a} 、-C(O) OR^{X15a} および-C(O) $NR^{X15a}R^{X15a'}$ から選択される；ならびに

R^{X15a} および $R^{X15a'}$ はそれぞれ独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキル、および5~7員ヘテロアリールから選択される；

式中 R^{X13a} および R^{X14a} は、それらが結合している原子とともに組み合わせて、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキル、または3~7員ヘテロアリールを形成してもよい；ならびに、 $R^{X13a'}$ および $R^{X14a'}$ は、それらが結合している原子とともに組み合わせて、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキル、または3~7員ヘテロアリールを形成してもよい；ならびに

式中 R^n 、 $R^{n'}$ 、 R^o 、 $R^{o'}$ 、 R^p 、および $R^{p'}$ はそれぞれ独立して、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、および5~7員ヘテロアリールから選択される。

【0079】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、 R^m はそれぞれ独立して C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキル、および5~7員ヘテロアリールから選択されるが、

この場合、 R^m は、1つもしくは複数の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{5-20} アリール、 C_{5-20} ヘテロアリール、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキル、または5~7員ヘテロアリールで置換されていてもよい。

【0080】

いくつかの実施形態において、 R^{X4} および $R^{X4'}$ は独立して、H、 R^m 、OH、 OR^m 、SH、 SR^m 、 NH_2 、 NHR^m 、 NR^mR^m' 、 NO_2 、 Me_3Sn 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-12} アリール、5~7員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-NCO$ 、 $-OR^n$ 、 $-OC(O)R^n$ 、 $-OC(O)NR^nR^n'$ 、 $-OS(O)R^n$ 、 $-OS(O)_2R^n$ 、 $-SR^n$ 、 $-S(O)R^n$ 、 $-S(O)_2R^n$ 、 $-S(O)NR^nR^n'$ 、 $-S(O)_2NR^nR^n'$ 、 $-OS(O)NR^nR^n'$ 、 $-OS(O)_2NR^nR^n'$ 、 $-NR^nR^n'$ 、 $-NR^nC(O)R^o$ 、 $-NR^nC(O)OR^o$ 、 $-NR^nC(O)NR^oR^o'$ 、 $-NR^nS(O)R^o$ 、 $-NR^nS(O)_2R^o$ 、 $-NR^nS(O)NR^oR^o'$ 、 $-NR^nS(O)_2NR^oR^o'$ 、 $-C(O)R^n$ 、 $-C(O)OR^n$ および $-C(O)NR^nR^n'$ から選択されるが、

ここで、 R^{X4} または $R^{X4'}$ が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-12} アリール、5~7員ヘテロアリールである場合、それは場合により1つもしくは複数の C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、5~7員ヘテロアリール、 $-OR^p$ 、 $-OC(O)R^p$ 、 $-OC(O)NR^pR^p'$ 、 $-OS(O)R^p$ 、 $-OS(O)_2R^p$ 、 $-SR^p$ 、 $-S(O)R^p$ 、 $-S(O)_2R^p$ 、 $-S(O)NR^pR^p'$ 、 $-S(O)_2NR^pR^p'$ 、 $-OS(O)NR^pR^p'$ 、 $-OS(O)_2NR^pR^p'$ 、 $-NR^pR^p'$ 、 $-NR^pC(O)R^q$ 、 $-NR^pC(O)OR^q$ 、 $-NR^pC(O)NR^qR^q'$ 、 $-NR^pS(O)R^q$ 、 $-NR^pS(O)_2R^q$ 、 $-NR^pS(O)NR^qR^q'$ 、 $-NR^pS(O)_2NR^qR^q'$ 、 $-C(O)R^p$ 、 $-C(O)OR^p$ または $-C(O)NR^pR^p'$ で置換されていてもよい。

【0081】

いくつかの実施形態において、 R^{X7} および $R^{X7'}$ は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~7員ヘテロアリール、 $-OR^r$ 、 $-OC(O)R^r$ 、 $-OC(O)NR^rR^r'$ 、 $-OS(O)R^r$ 、 $-OS(O)_2R^r$ 、 $-SR^r$ 、 $-S(O)R^r$ 、 $-S(O)_2R^r$ 、 $-S(O)NR^rR^r'$ 、 $-S(O)_2NR^rR^r'$ 、 $-OS(O)NR^rR^r'$ 、 $-OS(O)_2NR^rR^r'$ 、 $-NR^rR^r'$ 、 $-NR^rC(O)R^s$ 、 $-NR^rC(O)OR^s$ 、 $-NR^rC(O)NR^sR^s'$ 、 $-NR^rS(O)R^s$ 、 $-NR^rS(O)_2R^s$ 、 $-NR^rS(O)NR^sR^s'$ 、 $-NR^rS(O)_2NR^sR^s'$ 、 $-C(O)R^r$ 、 $-C(O)OR^s$ または $-C(O)NR^rR^r'$ から選択されるが、

ここで、 R^{X7} または $R^{X7'}$ が C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~7員ヘテロアリールである場合、それは場合により、1つもしくは複数の C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、5~7員ヘテロアリール、 $-OR^t$ 、 $-OC(O)R^t$ 、 $-OC(O)NR^tR^t'$ 、 $-OS(O)R^t$ 、 $-OS(O)_2R^t$ 、 $-SR^t$ 、 $-S(O)R^t$ 、 $-S(O)_2R^t$ 、 $-S(O)NR^tR^t'$ 、 $-S(O)_2NR^tR^t'$ 、 $-OS(O)NR^tR^t'$ 、 $-OS(O)_2NR^tR^t'$ 、 $-NR^tR^t'$ 、 $-NR^tC(O)R^u$ 、 $-NR^tC(O)OR^u$ 、 $-NR^tC(O)NR^uR^u'$ 、 $-NR^tS(O)R^u$ 、 $-NR^tS(O)_2R^u$ 、 $-NR^tS(O)NR^uR^u'$ 、 $-NR^tS(O)_2NR^uR^u'$ 、 $-C(O)R^t$ 、 $-C(O)OR^t$ または $-C(O)NR^tR^t'$ で置換されていてもよく、

上記の R^r 、 R^r' 、 R^s 、 R^s' 、 R^t 、 R^t' 、 R^u および R^u' はそれぞれ独立して、H、 C_{1-7} アルキル、 C_{2-7} アルケニル、 C_{2-7} アルキニル、 C_{3-13} シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、 C_{5-10} アリール、および5~7員ヘテロアリールから選択される。

【0082】

いくつかの実施形態において、 R^{X1} および $R^{X1'}$ は独立して、 R^m から選択される；ならびに

R^m は、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{5-7} アリール、および C_{3-6} ヘテロアリール

10

20

30

40

50

から選択される。

【0083】

いくつかの実施形態において、 R^{X2} 、 $R^{X2'}$ 、 R^{X3} 、 $R^{X3'}$ 、 R^{X5} および $R^{X5'}$ は独立してHまたはOHから選択される。

【0084】

いくつかの実施形態において、 R^{X4} および $R^{X4'}$ は独立して R^m から選択される；ならびに R^m は、 C_{1-6} アルコキシである。いくつかの好ましい実施形態において、 R^{X4} および $R^{X4'}$ は独立して、メトキシ、エトキシ、またはブトキシから選択される。いくつかの実施形態において、YおよびY'はOである。

【0085】

いくつかの実施形態において、 R^{X6} は C_{3-12} アルキレン、 C_{3-12} アルケニレン、 C_{3-12} ヘテロアルキレンであり、ここで：

R^{X6} は $-NH_2$ 、 $-NHR^m$ 、 $-NHC(O)R^m$ 、 $-NHC(O)CH_2-[OCH_2CH_2]_n-R^{XX}$ 、または $-[CH_2CH_2O]_n-R^{XX}$ で置換されており；

この R^{XX} は、H、OH、 N_3 、CN、 NO_2 、SH、 NH_2 、 ONH_2 、 $NHNH_2$ 、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} αアルキルチオ、 C_{3-20} ヘテロアリーール、 C_{5-20} アリーール、またはモノ-もしくはジ- C_{1-8} アルキルアミノから選択される；ならびに

nは1から6までの整数である。

【0086】

いくつかの実施形態において、活性薬剤は、式XIIまたは式XIIIで表されるピロロベンゾジアゼピン二量体である：

10

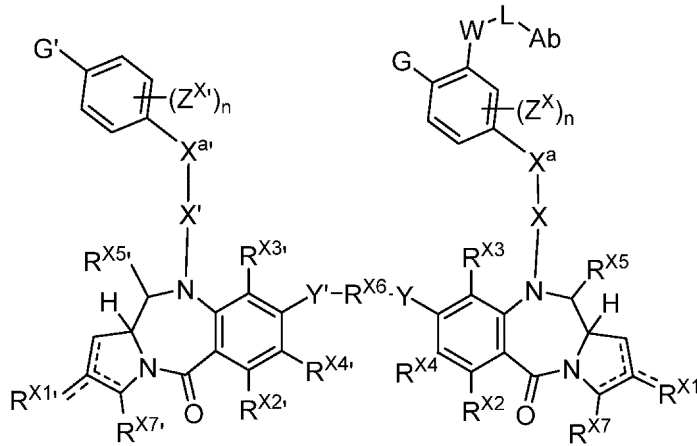
20

30

40

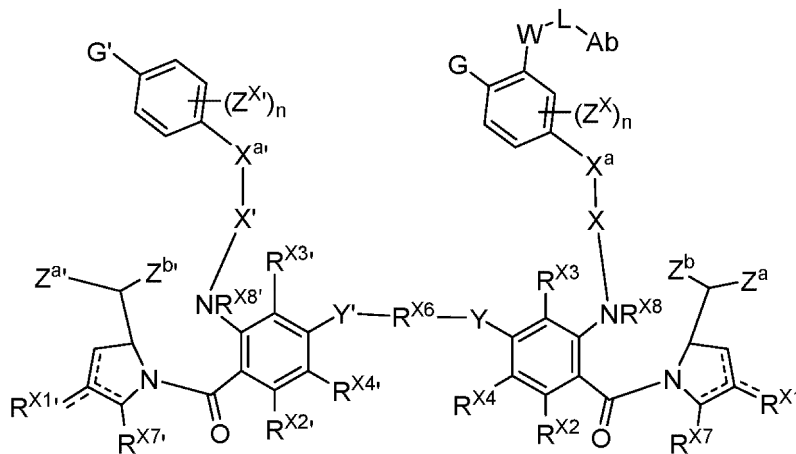
50

【化27】



式XII

10



式XIII

20

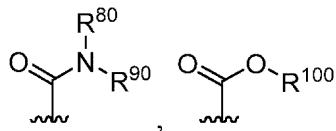
30

式中：

X^a および $X^{a'}$ は独立して、結合または C_{1-6} アルキレンから選択される；

$Z^{X'}$ および Z^X それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、

【化28】



または $-(CH_2)_m-OCH_3$ から選択される；

R^{80} 、 R^{90} および R^{100} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、

および C_{1-6} アルコキシから選択される；ならびに

m は 0 から 12 までの整数である。

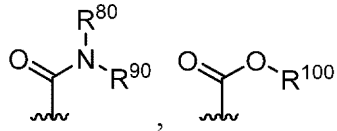
【0087】

いくつかの実施形態において、 $Z^{X'}$ および Z^X はそれぞれ独立して、水素、

40

50

【化 2 9】



および $-(CH_2)_m-OCH_3$ から選択される；

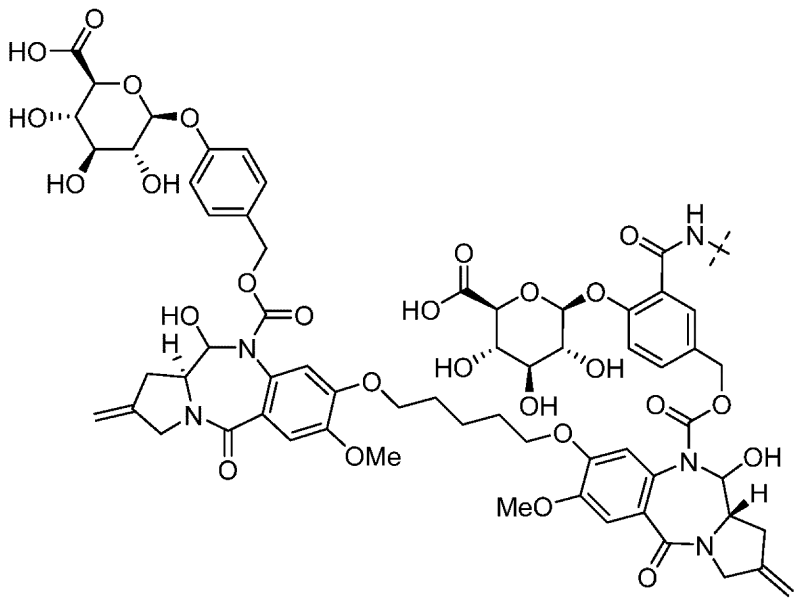
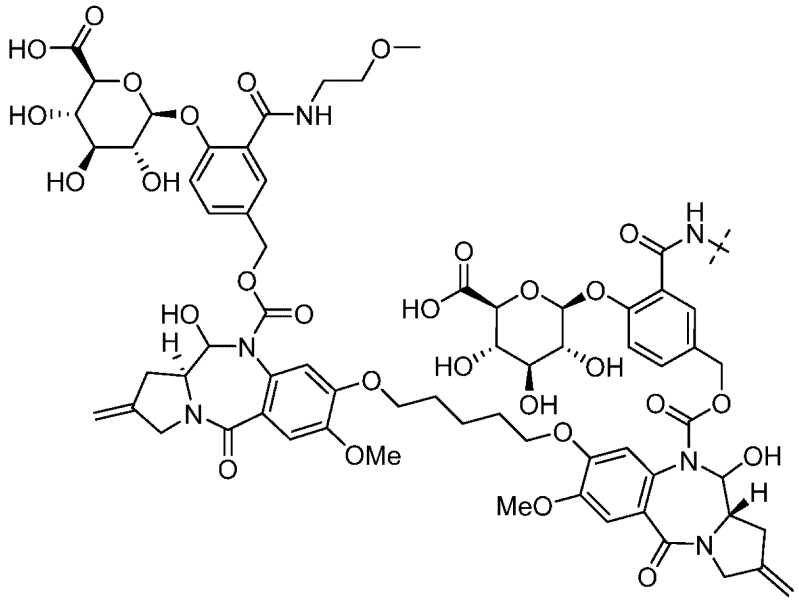
R^{80} 、 R^{90} および R^{100} はそれぞれ独立して、水素、 C_{1-3} アルキル、および C_{1-3} アルコキシから選択される；

m は 1 から 6 までの整数である。

【 0 0 8 8】

いくつかの好ましい実施形態において、活性薬剤は

【化 3 0】



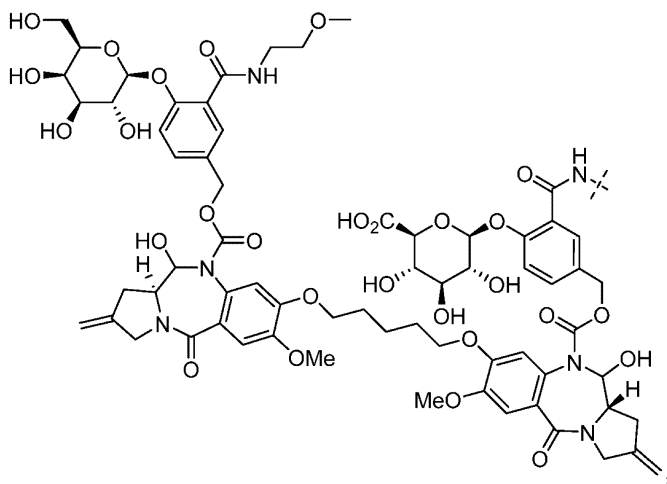
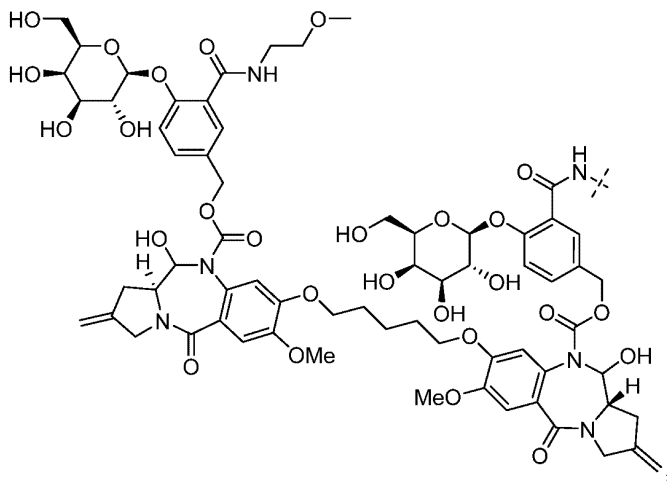
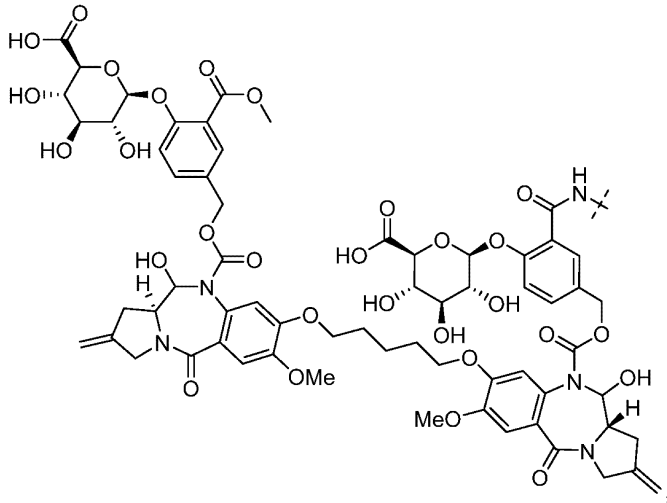
10

20

30

40

50



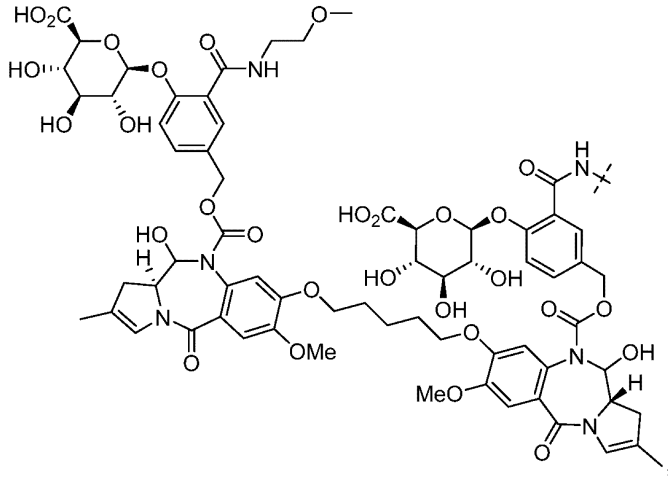
10

20

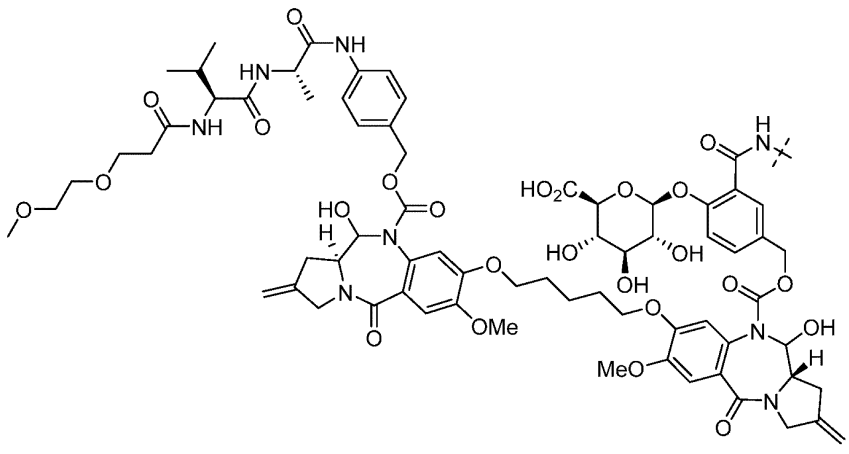
30

40

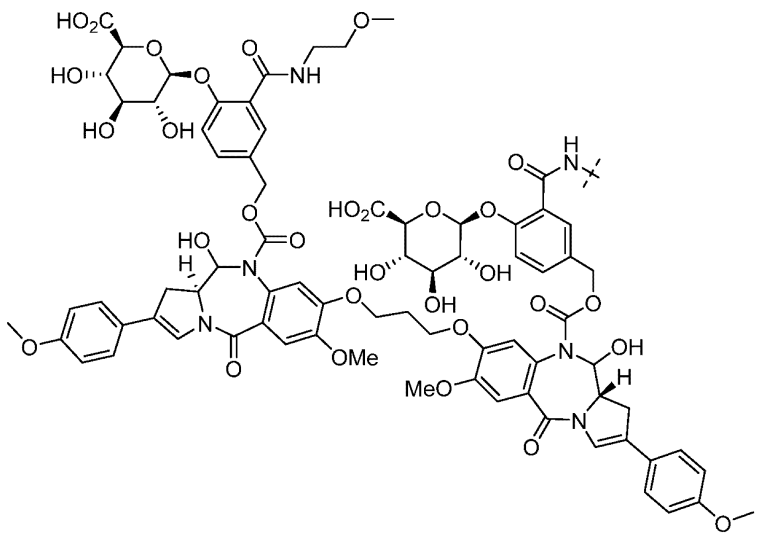
50



10



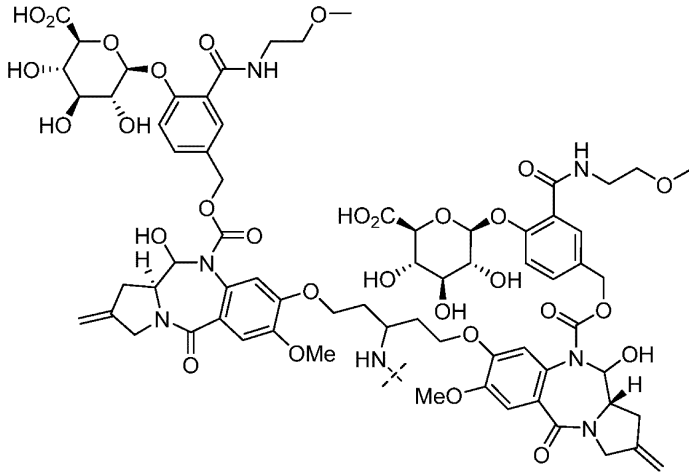
20



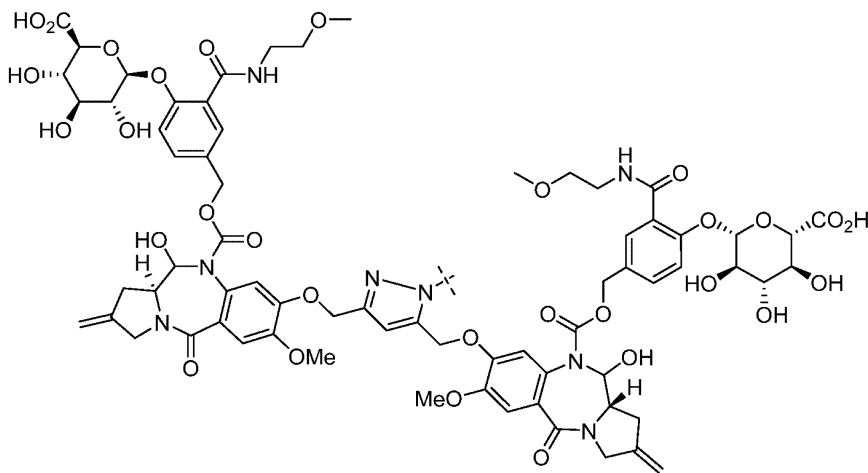
30

40

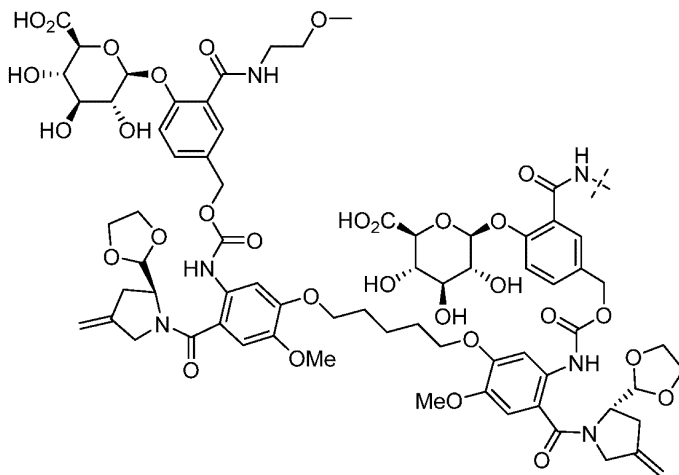
50



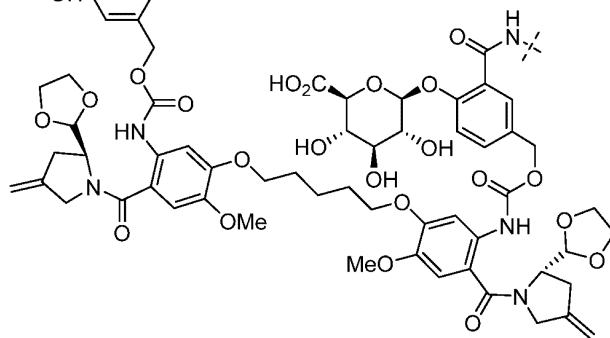
10



20



30



40

である。

【 0 0 8 9 】

Xはカップリング基を介してAbに連結されてもよいが、これは2つの個々のカップリング基を反応させることによって形成することができる。たとえば、カップリング基は、アミドまたはN-C結合などを形成する、アミンまたはヒドロキシルアミンと求電子試薬との反応によって、形成することができる。いくつかの実施形態において、Xはカップリング基を含んでおり、カップリング基（たとえば、アミン、アミド、ヒドロキシルアミン、トリアゾール、アルキン、ジスルフィド、またはチオエーテル）を介してAbに連結される。トリアゾールは、アジドとアルキンとを反応させることによって形成することができる。

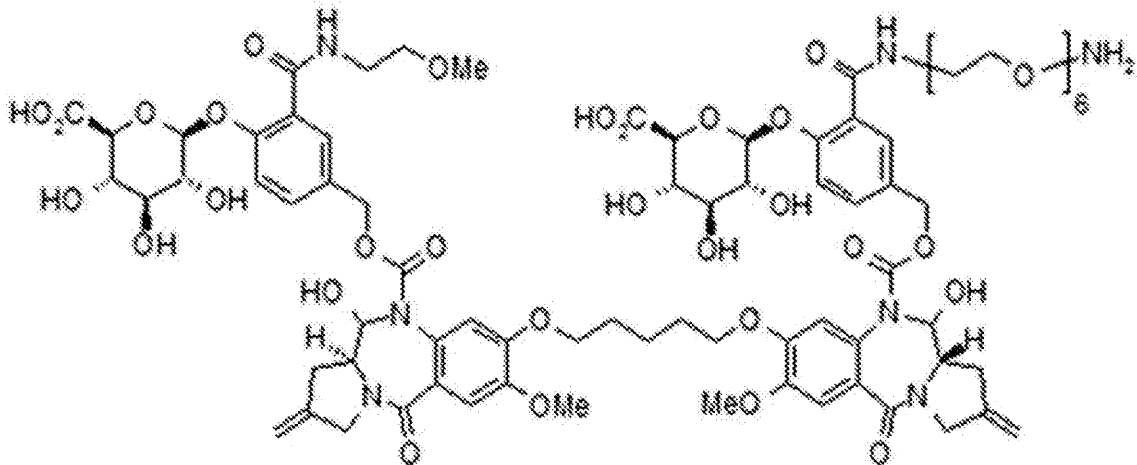
50

スクシンイミドは、チオールとマレイミドとの反応によって形成することができる。ジスルフィドは、チオールとマレイミドとの反応によって形成することができる。

【0090】

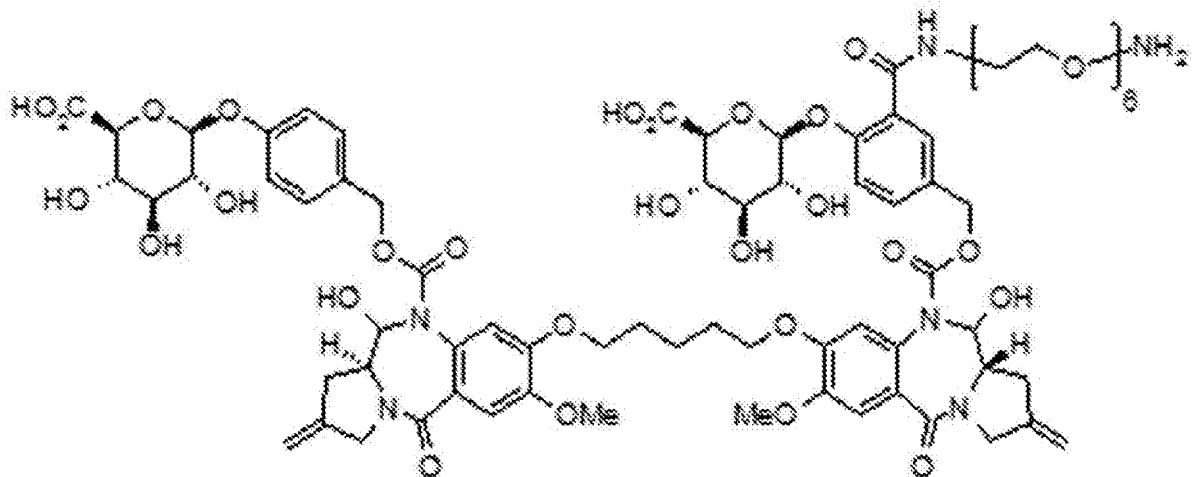
いくつかの実施形態において、少なくとも1つのXは、以下の構造式のうちの1つから形成される部分を含む。以下の構造中のカップリング基は、構造的に完全な式として描かれているが、その構造中のカップリング基は、適当な反応によってAbに連結されると理解される。たとえば、下記の-NH₂基は、Ab部分に結合すると、-N(H)-基を含むと理解される。同様に、アジド基またはエチニル基は、トリアゾールを含むと理解される：

【化31】



10

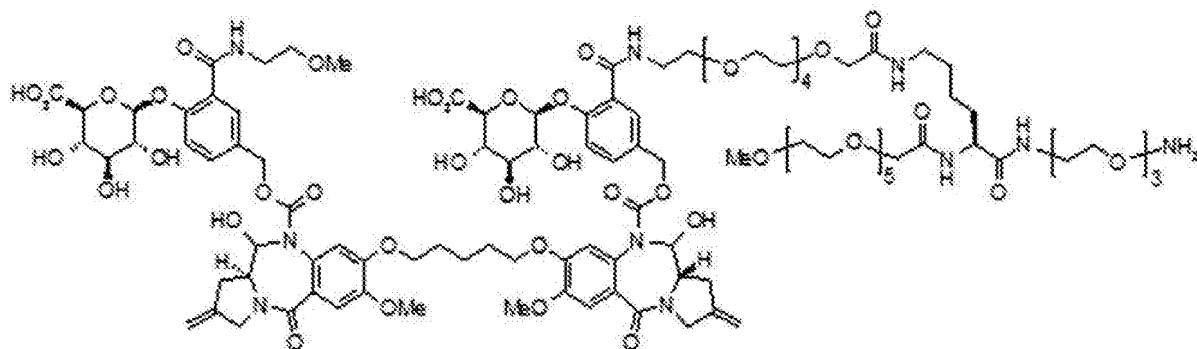
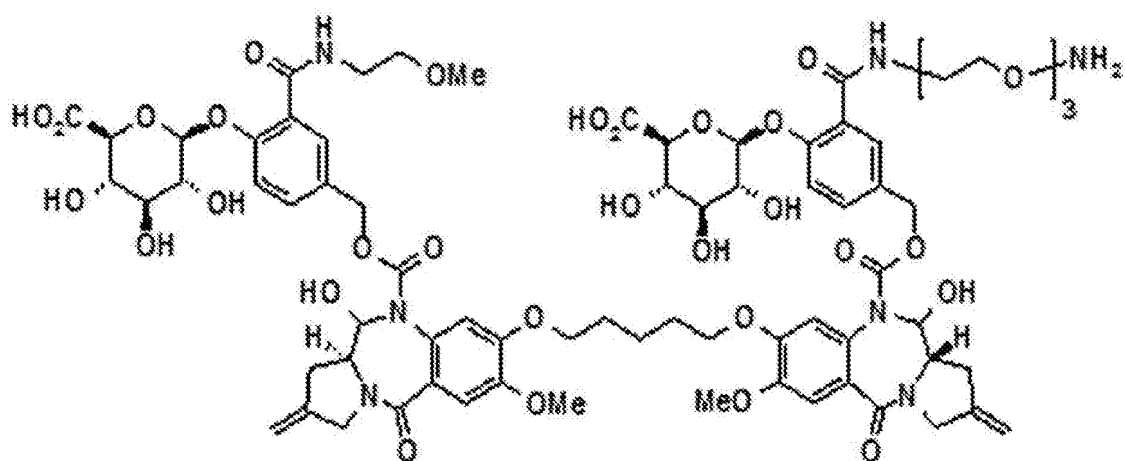
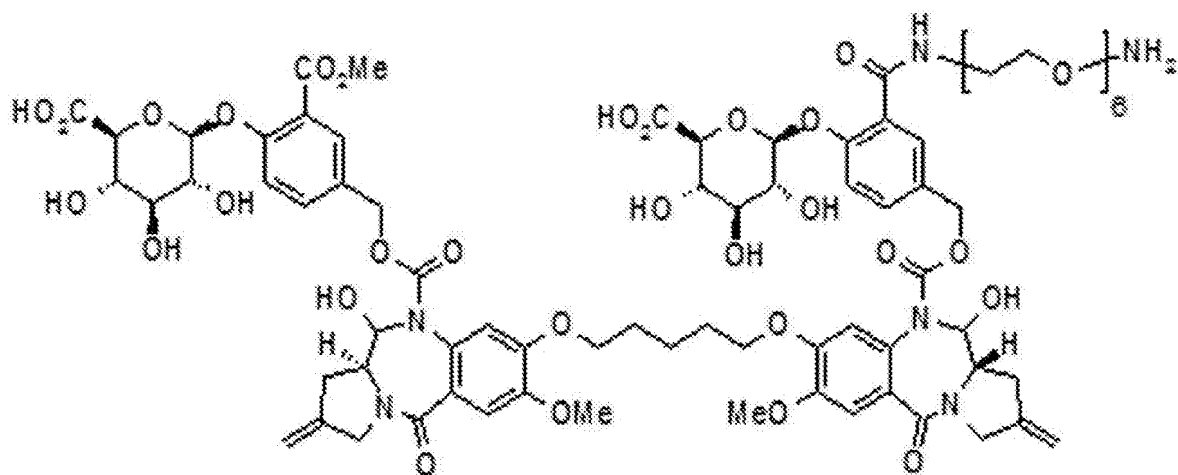
20



30

40

50



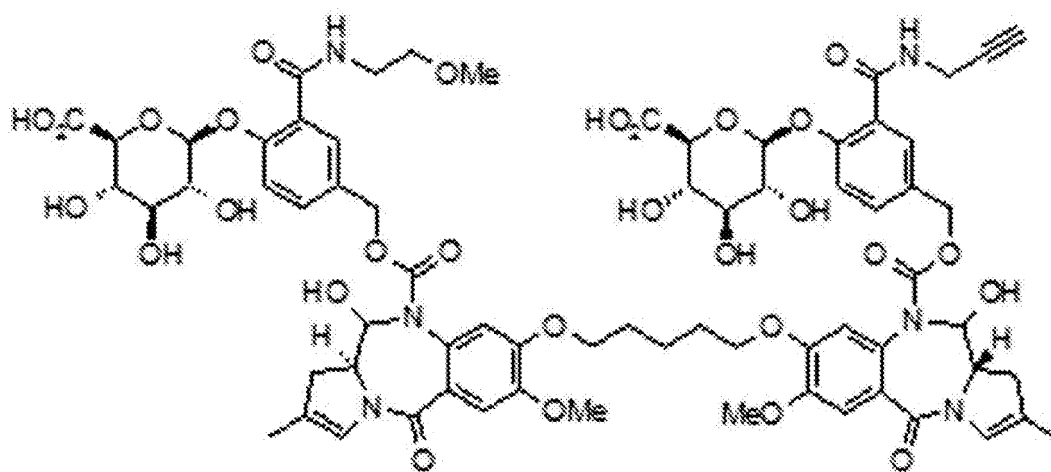
10

20

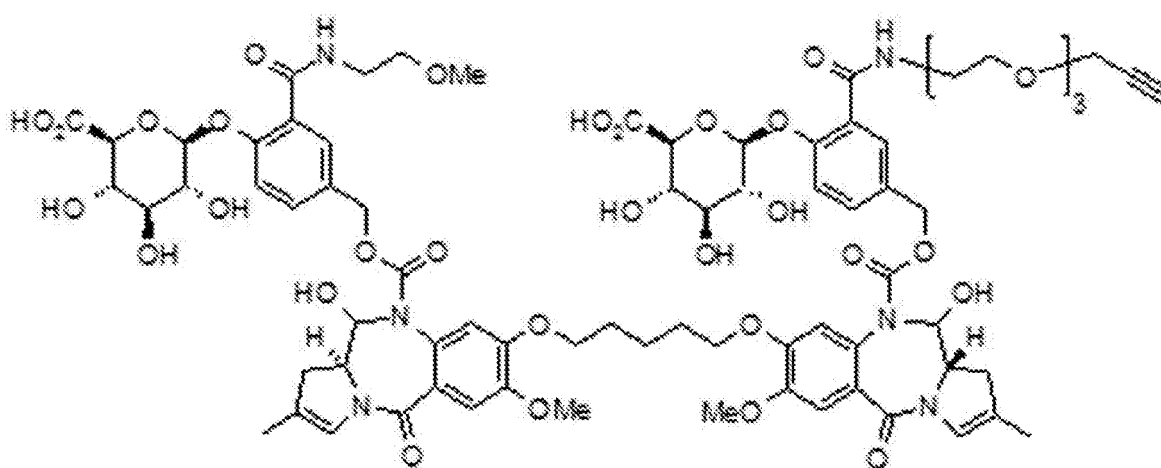
30

40

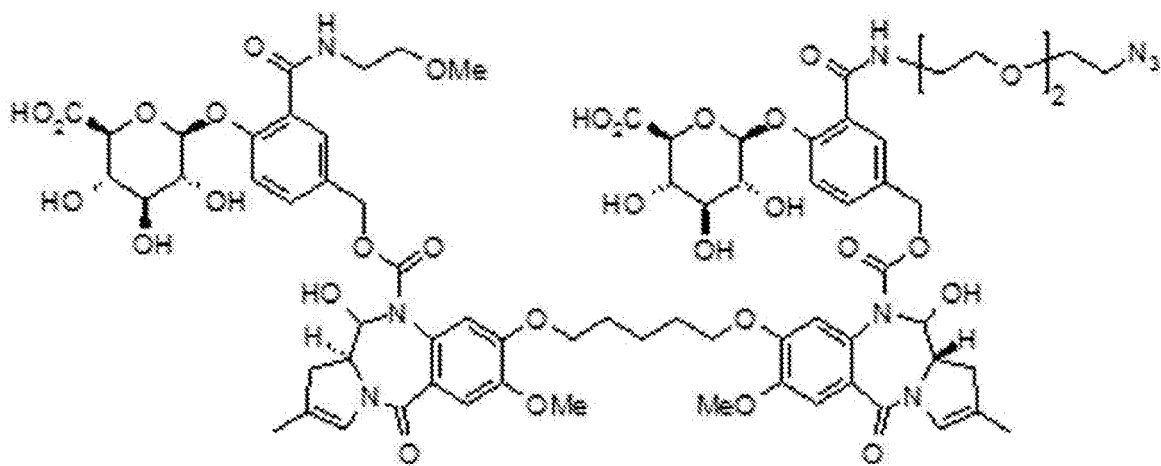
50



10



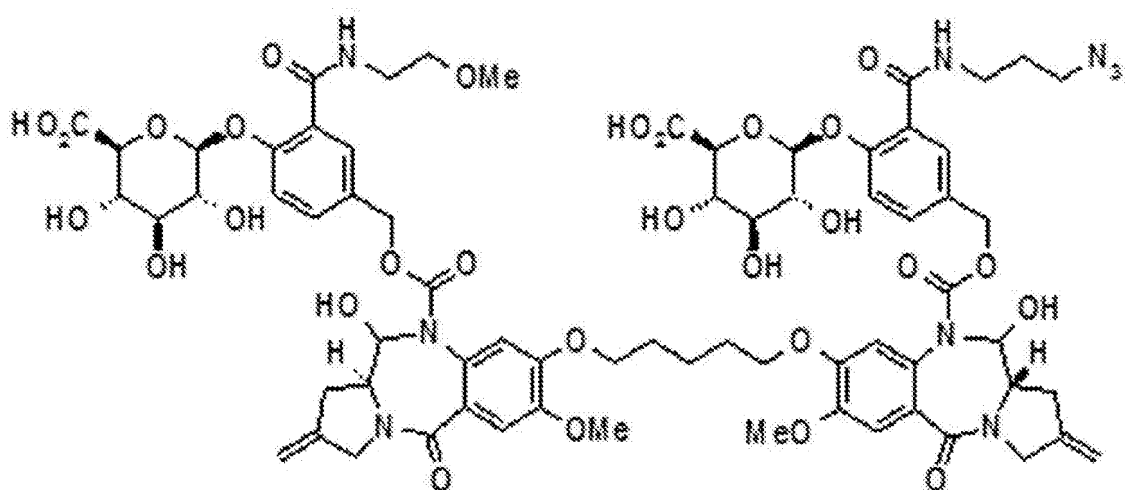
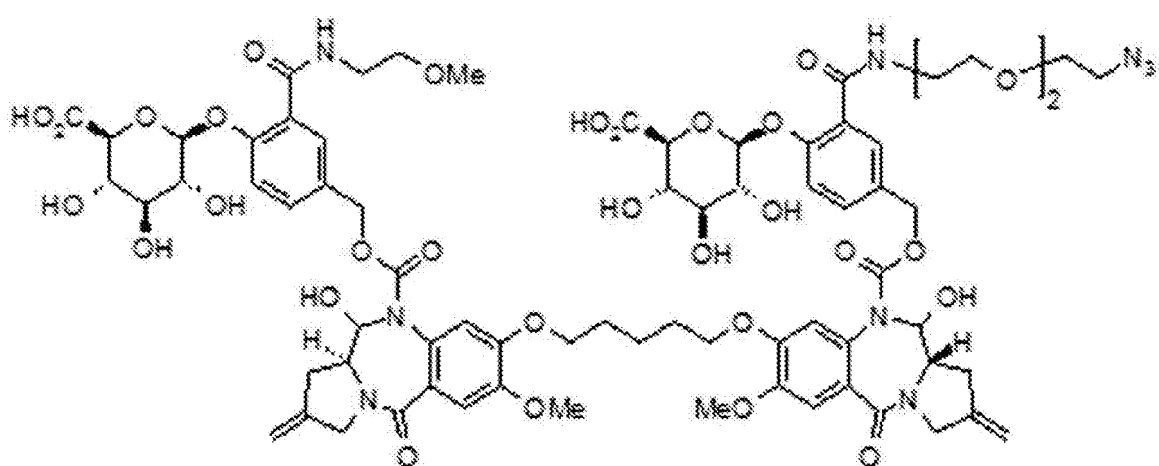
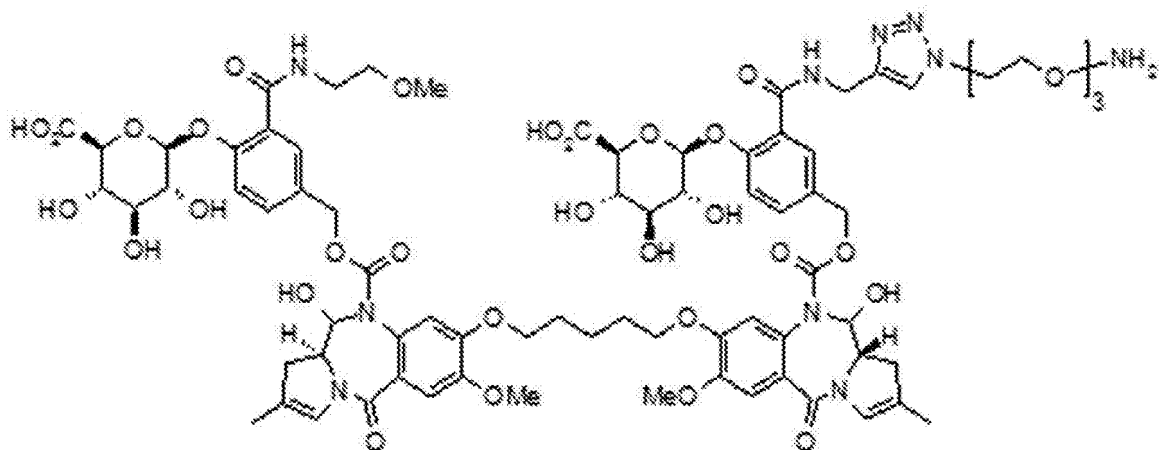
20



30

40

50



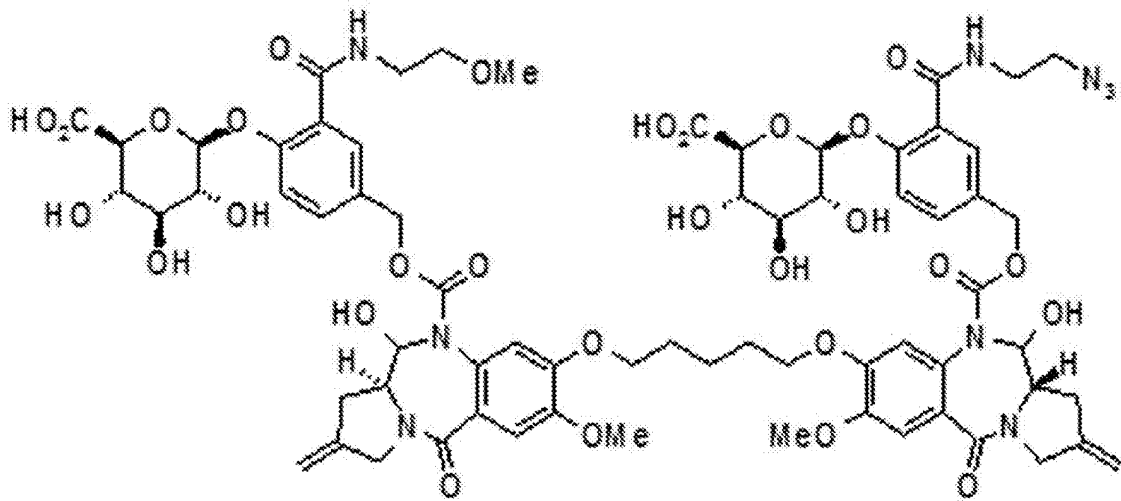
10

20

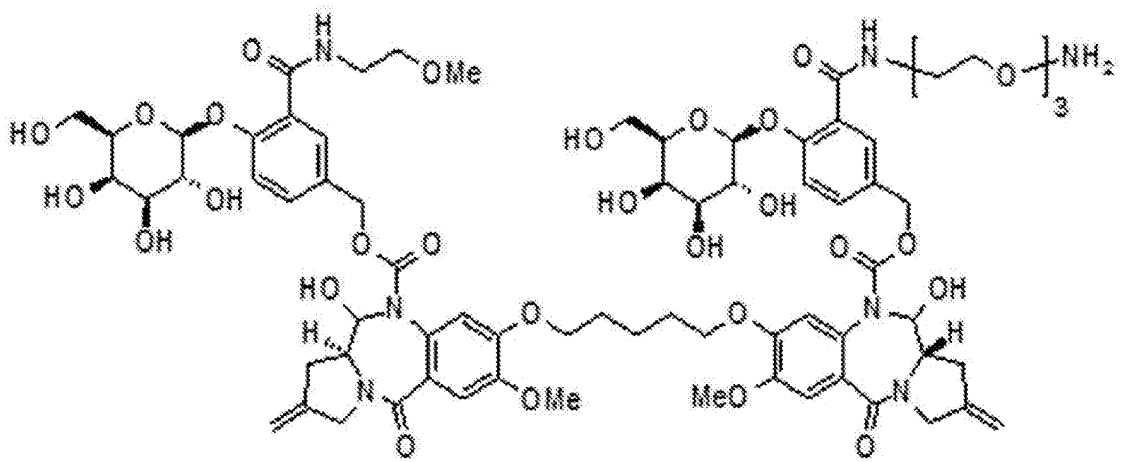
30

40

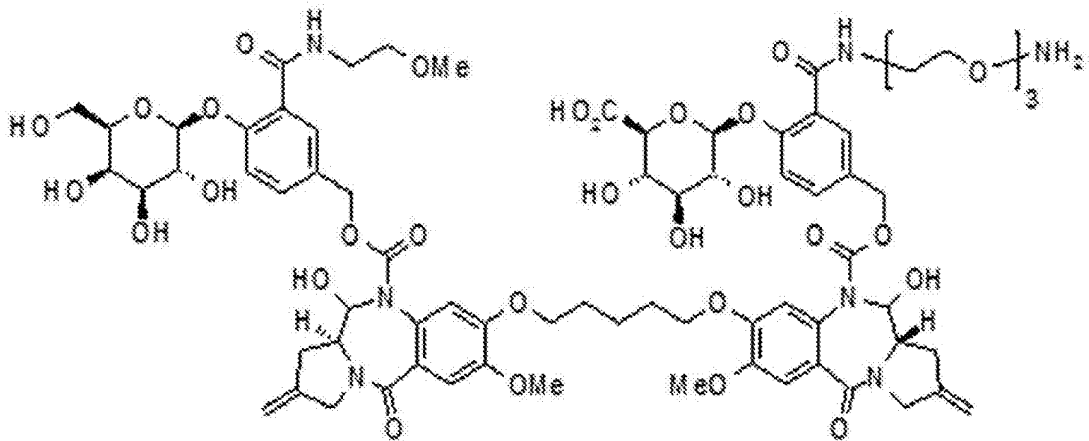
50



10



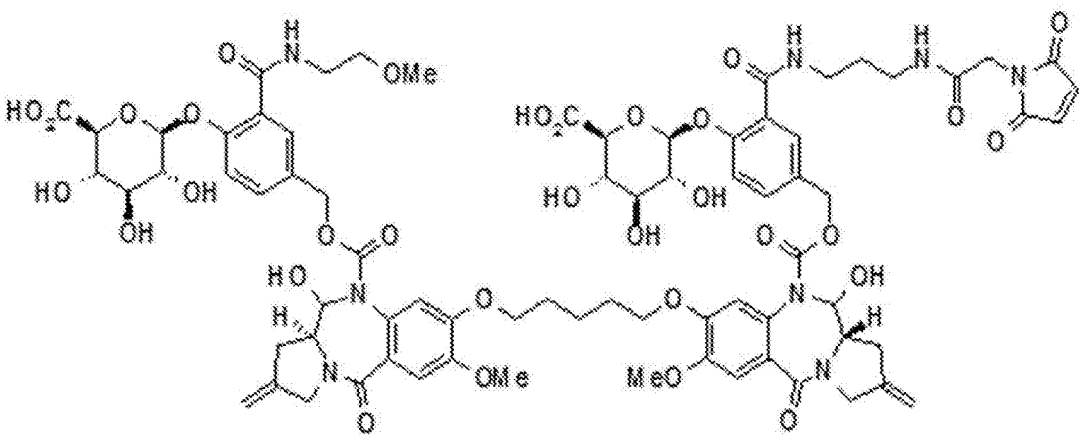
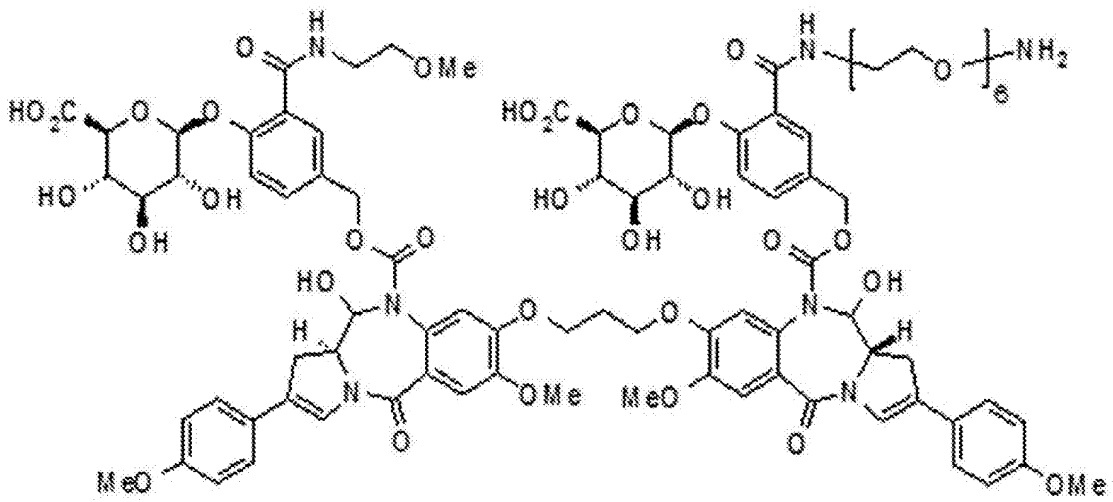
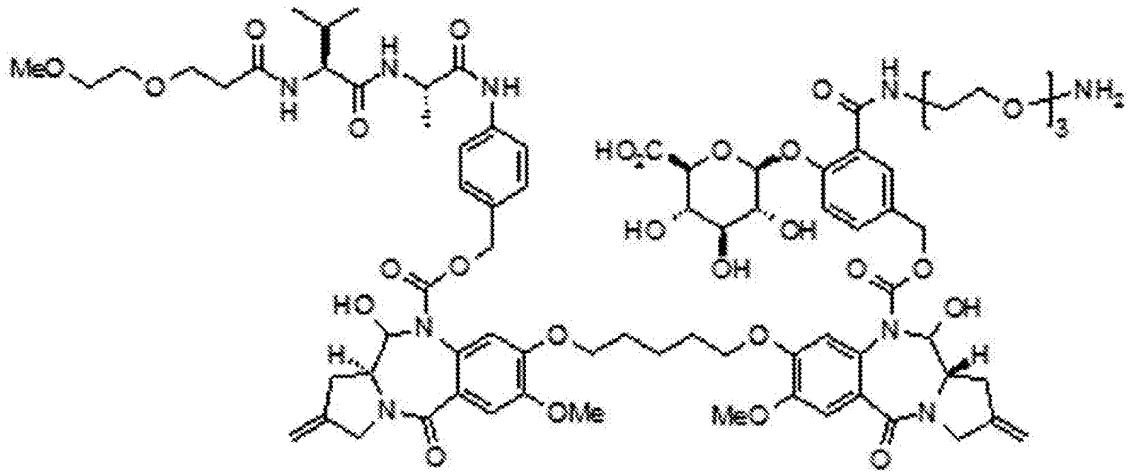
20



30

40

50



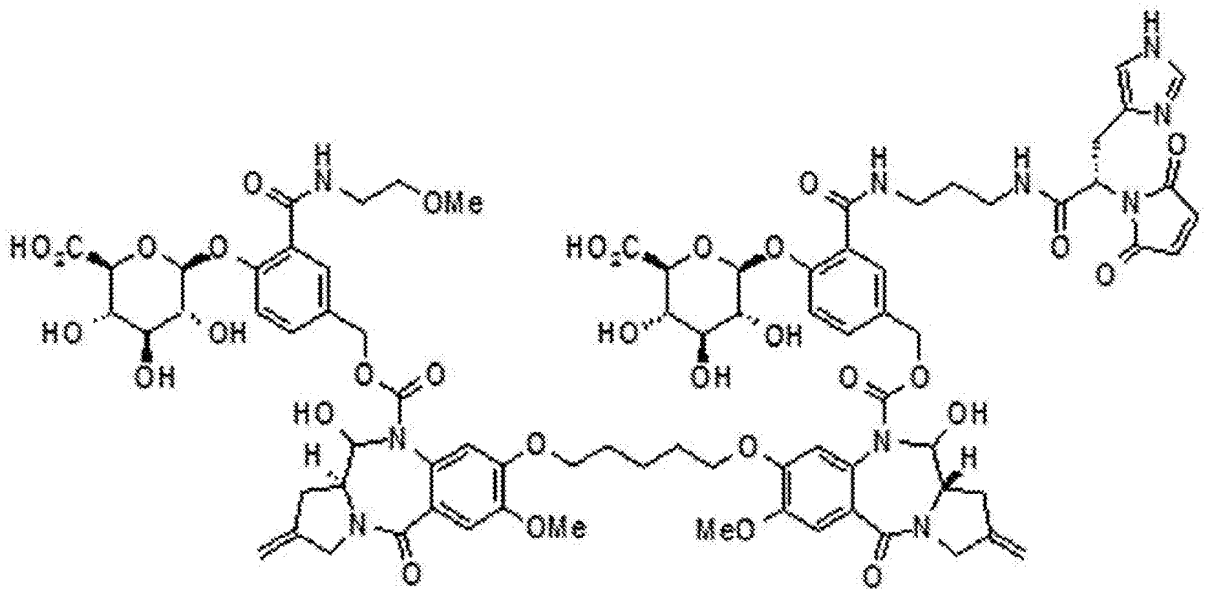
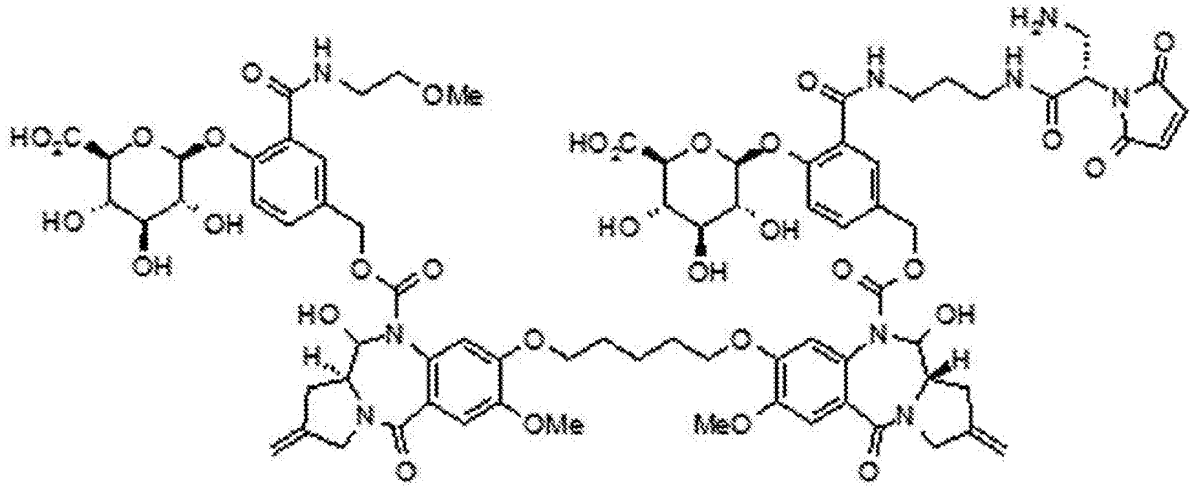
10

20

30

40

50



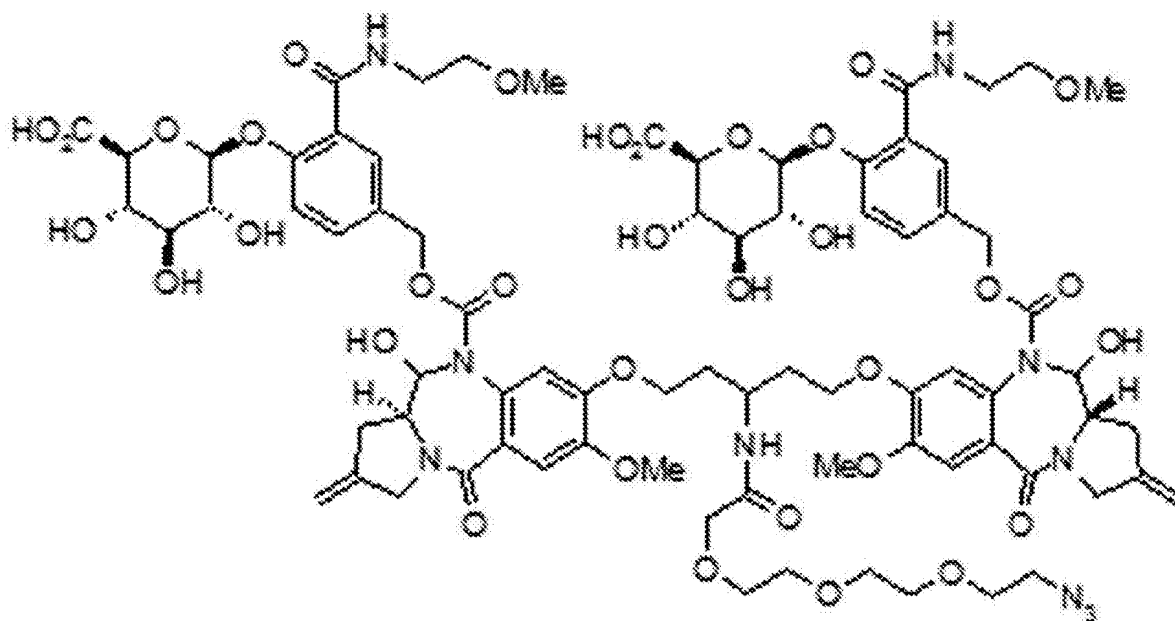
10

20

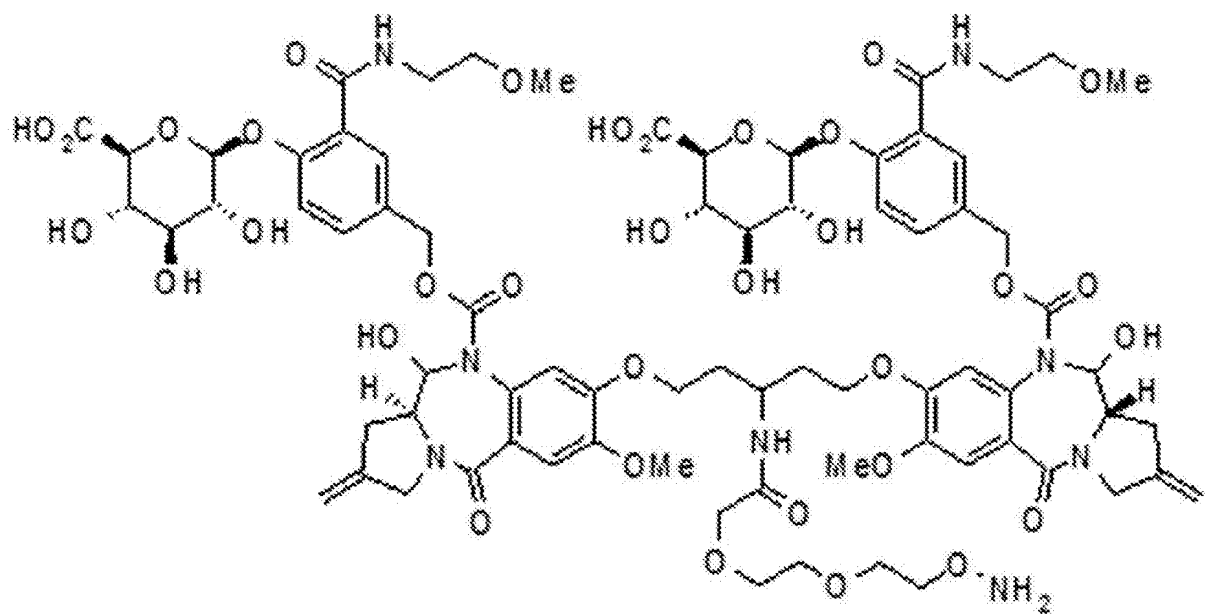
30

40

50



10

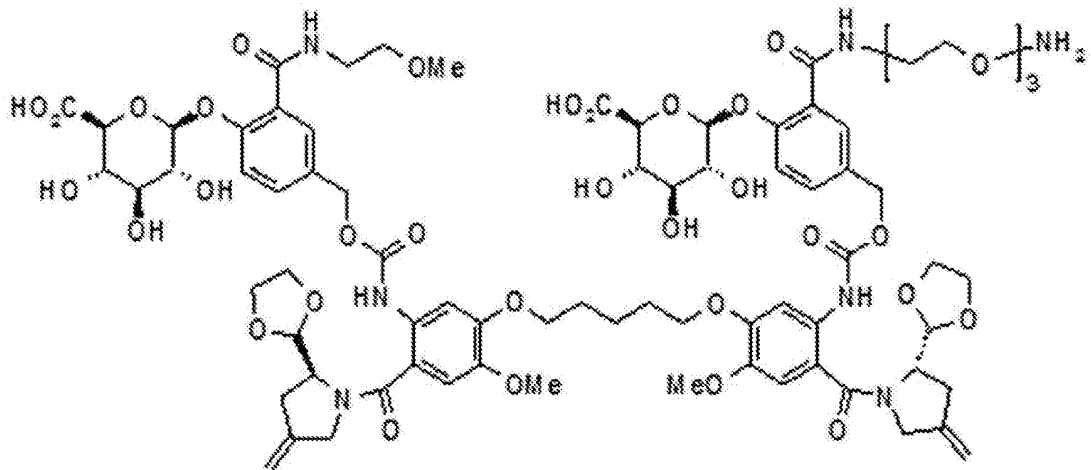
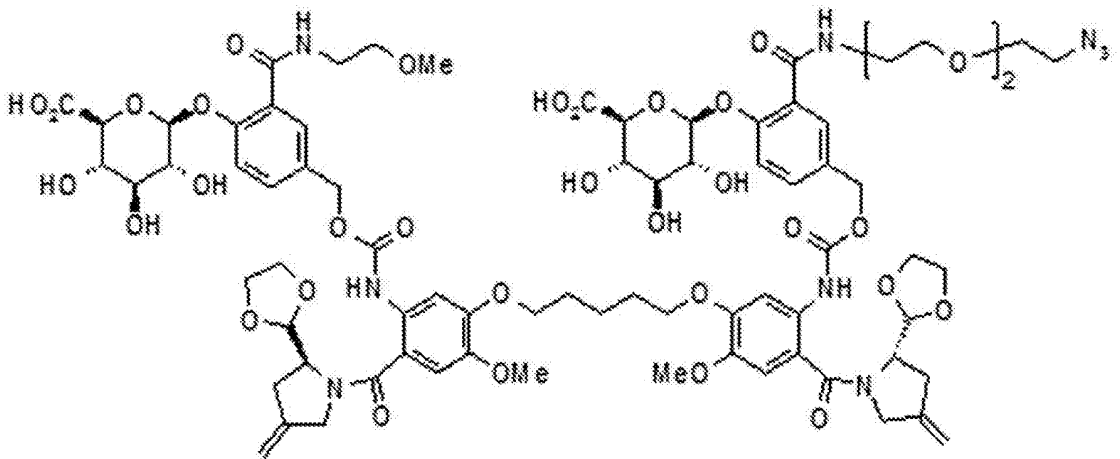
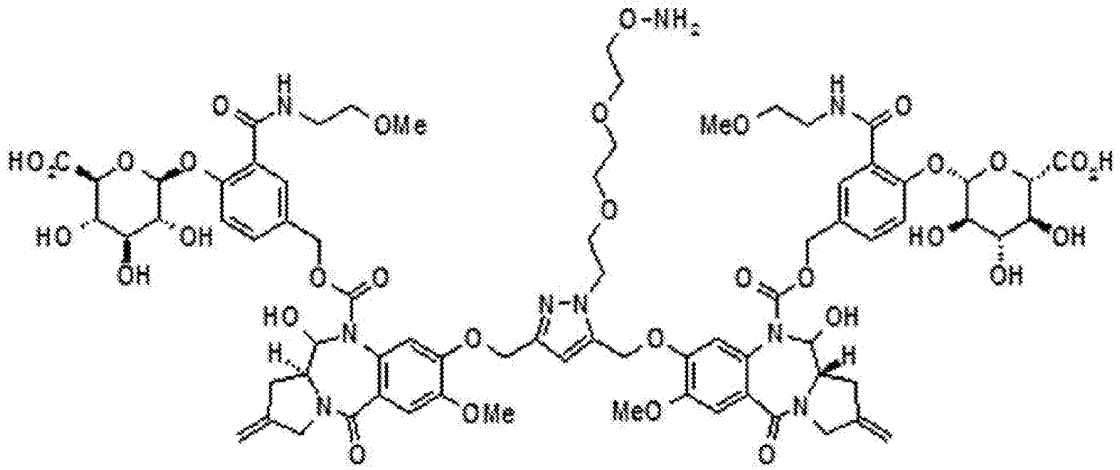


20

30

40

50



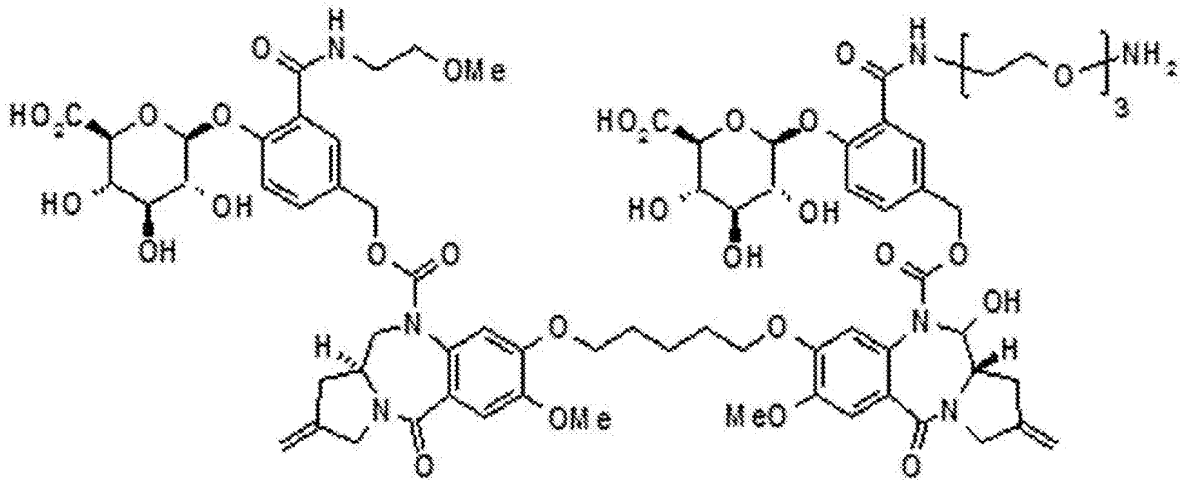
10

20

30

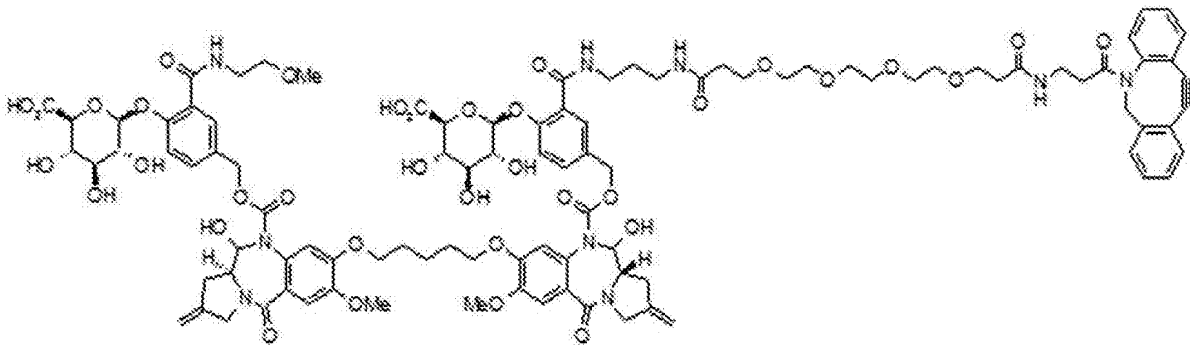
40

50



10

および



20

【0091】

別の態様において、本明細書は、本明細書に記載の抗体薬物複合体を含有する医薬組成物を提供するが、この医薬組成物は、必要に応じてさらに、治療上有効な量の化学療法剤を含有してもよい。

30

【0092】

さらに別の態様において、本明細書は、本明細書の抗体薬物複合体、またはその医薬組成物を投与することを含む、がんを治療する方法を提供する。いくつかのそのような実施形態において、がんは、白血病、リンパ腫、乳がん、結腸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、神経膠腫、肺がん、気管支がん、大腸がん、膵がん、食道がん、肝がん、膀胱がん、腎臓がん、腎盂がん、口腔がん、咽頭がん、子宮体がん、またはメラノーマ（黒色腫）から選択される。

【0093】

また別の態様において、本明細書は、本明細書の抗体薬物複合体、またはその医薬組成物を投与することを含む、自己免疫疾患または炎症性疾患を治療する方法を提供する。いくつかの実施形態において、自己免疫疾患または炎症性疾患は、B細胞の介在による自己免疫疾患または炎症性疾患、たとえば、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節リウマチ（RA）、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症（MS）、またはループス腎炎から選択される。

40

【0094】

抗CD19抗体

抗CD19抗体の例としては、本明細書で5F5、7F11、9G8、F6、7F1、および10D8と称される抗体、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体を含む。同様に、抗CD19抗体は、5F5、7F11、9G8、F6、7F1、および10D8と同一のエピトープに結合する抗体、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション

50

ト、多量体型、もしくは二重特異性抗体とすることができる。これらの抗体、またはそのフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体は、本明細書においてそれぞれ「huCD19」抗体と称される。本明細書のhuCD19抗体には、完全ヒトモノクローナル抗体、ならびにヒト化モノクローナル抗体およびキメラ抗体、またはそれらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、または二重特異性抗体が含まれる。これらの抗体は、ヒトCD19に対する特異性を示し、たとえば、CD19の少なくとも1つの生物学的機能または活性を調節する、たとえば、ブロックする、阻害する、減少させる、拮抗する、中和する、またはそうでなければ妨害することが示されている。

【0095】

CD19の生物学的機能または活性としては、非限定的な例として、活性化されたリン酸化状態にあるときに、1つもしくは複数のSrcファミリーキナーゼに結合して、CD21および/またはCD81とともにB細胞コレセプターとして機能すること；および/またはPI-3キナーゼのリクルートが挙げられる。抗体の存在下でのCD19の機能的活性レベルが、本明細書に記載の抗体との結合がない場合のCD19の機能的活性レベルと比較して、少なくとも95%、たとえば、96%、97%、98%、99%、または100%減少した場合に、抗体は、CD19の少なくとも1つの機能的活性を、完全に、調節する（モジュレートする）、ブロックする（遮断する）、阻害する、減少させる、拮抗する、中和する、またはそうでなければ、妨害するとみなされる。抗体の存在下でのCD19の機能的活性レベルが、本明細書に記載の抗体との結合がない場合のCD19の機能的活性レベルと比較して、95%未満、たとえば、10%、20%、25%、30%、40%、50%、60%、75%、80%、85%または90%だけ減少した場合には、抗体は、CD19の少なくとも1つの機能的活性を、部分的に、調節する、ブロックする、阻害する、減少させる、拮抗する、中和する、またはそうでなければ妨害する（干渉する）とみなされる。

【0096】

本明細書に記載されたhuCD19モノクローナル抗体またはそのフラグメント、バリエーション、多量体型、もしくは二重特異性抗体はそれぞれ、下記のアミノ酸配列および対応する核酸配列に示される、重鎖可変領域(VH)および軽鎖可変領域(VL)を含む。IMGTによるCDR配列は、以下のそれぞれのVHおよびVL配列の中に入れ込まれている。

【0097】

5F5抗体は、配列番号1に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域(VH)（配列番号2）、および配列番号3に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域(VL)（配列番号4）を含む：

10

20

30

40

50

>5F5_VH

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD
SDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYCYCARGISGIYNLHGFDIW
GQGTLVTVSS (配列番号2)

>5F5_VH

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT
GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG
GTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAG
CCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG
GACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGGTATAAGTGGGATCTACAATTTACAC
GGTTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC (配列番号1)

10

20

>5F5_VL

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFLTISSLQPEDFATYYCQQASLDSPLTFGQGTKVEIK (配列番号4)

>5F5_VL

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA
GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT
CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT
GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA
CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGGCGAGCTTGGACAGCCCGTTGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC
AAA (配列番号3)

30

40

【 0 0 9 8 】

7F11抗体は、配列番号5に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（VH）（配列番号6）、および配列番号7に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（VL）（配列番号8）を含む：

50

>7F11_VH

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGD
SDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARGVSGIYNLHGFDI
WGQGTLLVTVSS (配列番号6)

>7F11_VH

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT
GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG
GTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAG
CCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG
GACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGGTGTAAGTGGGATCTACAATTTACAC
GGTTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC (配列番号5)

10

20

>7F11_VL

DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGLDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGMWDNPFTFGQGTKVEIK
(配列番号8)

>7F11_VL

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA
GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT
CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT
GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA
CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGGGCATGTGGGACAACCCGTTTCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC
AAA (配列番号7)

30

40

【 0 0 9 9 】

9G8抗体は、配列番号39に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（VH）（配列番号6）、および配列番号9に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（VL）（配列番号10）を含む：

50

>9G8_VH

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPGD
SDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYVCARGVSGIYNLHGFDI
WGQGTLLVTVSS (配列番号6)

>9G8_VH

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGCCCGGGGAGTCTCT
GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG
GTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAG
CCGACAAGTCCATCAGCACCCGCCTACCTTCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG
GACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGGTGTAAGTGGGATCTACAATTTACAC
GGTTTCGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC (配列番号39)

10

>9G8_VL

DIQMTQSPSSLASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGRFGSPFTFGQGTKVEIK
(配列番号10)

20

>9G8_VL

GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGA
GTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTAT
CAGCAGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTT
GCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCA
CTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTACTGTCAGC
AGGGCAGGTTTCGGGTCCCCGTTTCACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC
AAA (配列番号9)

30

【 0 1 0 0 】

F6抗体は、配列番号11に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（VH）（配列番号12）、および配列番号13に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（VL）（配列番号14）を含む：

40

50

>F6_VH

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGD
SDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARVWYYDFWVGADA
FDIWGQGTLVTVSS (配列番号12)

>F6_VH

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAGCCCGGGGAGTCTCT
GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
GGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG
GTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAG
CCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTTCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG
GACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGTCTGGTATTACGATTTTTGGAGTGGG
GCCGATGCTTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC

(配列番号11)

>F6_VL

EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLLIYGASTRAT
GIPARFSGSGSGTEFTLTISLQSEDFAVYYCQQGSLEAPQTFGQGTKVEIK

(配列番号14)

>F6_VL

GAAATAGTGATGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTGTGTCTCCAGGGGAAAG
AGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAGTGTTAGCAGCAACTTAGCCTGGTA
CCAGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCACCAG
GGCCACTGGTATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGAGTTCA
CTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGTCTGAAGATTTTGCAGTTTATTACTGTCAGC
AGGGCAGCTTGGAGGGCGCCGACAGACCTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATC

AAA (配列番号13)

【 0 1 0 1 】

7F1抗体は、配列番号15に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（VH）（配列番号16）、および配列番号17に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（VL）（配列番号18）を含む：

>7F1_VH

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFTSYWIGWVRQMPGKGLEWMGHIYPGD
SDTRYSPSFQGGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYICARGDYWTGFAYWGGQ
GTLVTVSS (配列番号16)

10

20

30

40

50

>7F1_VH

GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTCTCT
 GAAGATCTCCTGTAAGGGTTCTGGATACAGCTTTACCAGCTACTGGATCGGCTG
 GGTGCGCCAGATGCCCGGGAAAGGCCTGGAGTGGATGGGGATCATCTATCCTG
 GTGACTCTGATACCAGATACAGCCCGTCTTCCAAGGCCAGGTCACCATCTCAG
 CCGACAAGTCCATCAGCACCGCCTACCTGCAGTGGAGCAGCCTGAAGGCCTCG
 GACACCGCCATGTATTACTGTGCGAGAGGTGATTATTGGACTGGTTTTGCTTAT
 TGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC (配列番号15)

10

>7F1_VL

QSVLTQPPSVSAAPGQKVTISCSGSSSNIGNNYVSWYQQLPGTAPKLLIYDNNKRPS
 GIPDRFSGSKSGTSATLGITGLQTGDEADYYCGTWDLGWNSVFGGGTKLTVL
 (配列番号18)

>7F1_VL

CAGTCTGTGTTGACGCAGCCGCCCTCAGTGTCTGCGGCCCCAGGACAGAAGGT
 CACCATCTCCTGCTCTGGAAGCAGCTCCAACATTGGGAATAATTATGTATCCTG
 GTACCAGCAGCTCCCAGGAACAGCCCCAAACTCCTCATTATGACAATAATA
 AGCGACCCTCAGGGATTCTGACCGATTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCACGTCAG
 CCACCCTGGGCATCACCGGACTCCAGACTGGGGACGAGGCCGATTATTACTGC
 GGAACATGGGATCTGGGCTGGAACTCGGTGTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGAC
 CGTCCTA (配列番号17)

20

30

【 0 1 0 2 】

10D8抗体は、配列番号19に示す核酸配列によってコードされる重鎖可変領域（VH）（配列番号20）、および配列番号21に示す核酸配列によってコードされる軽鎖可変領域（VL）（配列番号22）を含む：

>10D8_VH

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFG
 TANYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARDRGYDYVWGSYR
 YGAFDIWGQGLVTVSS (配列番号20)

40

>10D8_VL

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGTCCTCGGT
 GAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGAGGCACCTTCAGCAGCTATGCTATCAGCTG
 GGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAGGGATCATCCCTA
 TCTTTGGTACAGCAAACACTACGCACAGAAGTTCCAGGGCAGAGTCACGATTACC

50

GCGGACGAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAGATCGGGGGTATGATTACGTTTGGGGAGTTATCGTTATGGTGCCTTTGATATCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACAGTCTCGAGC (配列番号19)

>10D8_VL

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYDVWVPHMVFGGGTKLTVL (配列番号22)

>10D8_VL

CAGTCTGCCCTGACTCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGGTCTCCTGGACAGTCGATCACCATCTCCTGCACTGGAACCAGCAGTGACGTTGGTGGTTATAACTATGTCTCTGGTACCAACAGCACCCAGGCAAAGCCCCAAACTCATGATTTATGAGGTCAGTAATCGGCCCTCAGGGGTTTCTAATCGCTTCTCTGGCTCCAAGTCTGGCAACACGGCCTCCCTGACCATCTCTGGGCTCCAGGCTGAGGACGAGGCTGATTATTACTGCAGCTCATATGATGTCTGGGTCCCGCACATGGTGTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGACCGTCCTA (配列番号21)

【 0 1 0 3 】

いくつかの実施形態において、本明細書に示される抗CD19抗体配列、またはその抗原結合フラグメントは、一価抗体を作製するために使用される。本明細書の一価抗体は、共通の重鎖配列、CD19を特異的に認識する1つのアーム、および本明細書においてダミーアームと称する第2のアームを含む。ダミーアームは、ヒトタンパク質と結合しないか、またはそうでなければ、交差反応しないアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ダミーアームは、全血中に存在するヒトタンパク質と結合しないか、またはそうでなければ、交差反応しないアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態において、ダミーアームは、固形組織内に存在するヒトタンパク質と結合しないか、またはそうでなければ、交差反応しないアミノ酸配列を含む。好ましくは、一価抗体は、少なくともヒトCD19に対して特異的である。いくつかの実施形態において、ヒトCD19を認識する一価抗体はまた、少なくとも1つの他の非ヒトCD19タンパク質、たとえば、非限定的な例として、非ヒト霊長類CD19、たとえば、カニクイザルCD19、および/または齧歯類CD19に対して交差反応性である。

【 0 1 0 4 】

いくつかの実施形態において、抗CD19抗体配列またはその抗原結合フラグメントは、CD19以外の標的と結合する第二の抗体配列またはその抗原結合フラグメントとともに使用され、本明細書で「抗CD19二重特異性抗体」と称される二重特異性抗体を生成する。

【 0 1 0 5 】

以下の抗体配列は、本明細書において例として与えられるが、当然のことながら、これらの配列は、当技術分野において認められているさまざまな技法のいずれかを使用して、二重特異性抗体を作製するために使用することができる。二重特異性フォーマットの例としては、共通の重鎖、カップ型軽鎖、およびラムダ型軽鎖を含む完全ヒト二重特異性抗体 (PCT公報WO 2012/023053)、Fabアーム交換に基づく二重特異性IgG (Gramer et al., 2013 MAbs. 5(6)) ; CrossMabフォーマット (Klein C et al., 2012 MAbs 4(6)) ; SEED技術 (Davis JH et al., 2010 Protein Eng Des Sel. 23(4):195-202)、静

10

20

30

40

50

電ステアリング (Gunasekaran Kら、J Biol Chem. 2010 285(25):19637-46.) もしくは knob-into-hole (Ridgway JB et al., Protein Eng. 1996 9(7):617-21.) などの、強制的なヘテロ二量体化アプローチに基づく複数のフォーマット、またはホモ二量体形成を妨げる他の変異 (Von Kreudenstein TS et al., 2013 MAbs. 5(5):646-54.); タンデム scFv のようなフラグメントベースの二重特異性フォーマット (BiTEs など) (Wolf E et al., 2005 Drug Discov. Today 10(18):1237-44.); 二重特異性 4 価抗体 (Poertner LM et al., 2012 Cancer Immunol Immunother. 61(10):1869-75.); デュアルアフィニティリターゲティング (Dual Affinity Re-Targeting) 分子 (Moore PA et al., 2011 Blood. 117(17):4542-51)、ダイアボディ (Kontermann RE et al., Nat Biotechnol. 1997 15(7):629-31) があるが、それらに限定されない。

10

【0106】

定義:

本明細書に別段の定義がない限り、本出願で使用される科学技術用語は、当業者によって一般に理解される意味を有するものとする。一般に、本明細書に記載される化学、細胞培養および組織培養、分子生物学、細胞生物学およびがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学、ならびにタンパク質化学および核酸化学に関連して使用される術語、およびそれらに関する技術は、当技術分野でよく知られており、一般に使用されている。

【0107】

本明細書の方法および技術は一般に、別段の指示がない限り、当技術分野でよく知られている従来の方法に従って、本明細書を通じて引用および検討される、さまざまな概括的参考文献およびより具体的な参考文献に記載されているように実行される。たとえば、“Principles of Neural Science”, McGraw-Hill Medical, New York, N.Y. (2000); Motulsky, “Intuitive Biostatistics”, Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., “Molecular Cell Biology, 4th ed.”, W. H. Freeman & Co., New York (2000); Griffiths et al., “Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.”, W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); ならびに Gilbert et al., “Developmental Biology, 6th ed.”, Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000) を参照されたい。

20

【0108】

文脈から必要とされる場合を除いて、単数形用語は複数であることを含み、複数形用語は単数であることを含むものとする。一般に、本明細書に記載された、細胞培養および組織培養、分子生物学、ならびにタンパク質化学およびオリゴもしくはポリヌクレオチド化学、およびハイブリダイゼーションに関連して用いられる術語、およびそれらに関する技術は、当技術分野でよく知られており、一般的に使用されている。組換え DNA、オリゴヌクレオチド合成、ならびに組織培養および形質転換 (たとえば、エレクトロポレーション、リポフェクション) には、標準的な技術が使用される。酵素反応および精製法は、製造業者の仕様書に従って、または当技術分野において通常遂行されるように、または本明細書に記載されるように実施される。前記の技術および手順は、一般に、当技術分野でよく知られている従来の方法に従って行われ、本明細書を通じて引用され検討されるさまざまな、概括的な参考文献およびより具体的な参考文献に記載されているように、実施される。たとえば、Sambrook et al. Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)) を参照されたい。本明細書に記載の分析化学、有機合成化学、および医薬化学に関連して用いられる術語、ならびにそれらに関する実験手順および技法は、当技術分野で公知の、一般的に使用されているものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤化、および送達、ならびに患者の治療のために使用される。

30

40

【0109】

本明細書に従って用いられるとき、以下の用語は、他に指示のない限り、当然のことながら以下の意味を有する:

【0110】

50

本明細書で使用される「抗体」という用語は、免疫グロブリン分子、および免疫学的に活性のある免疫グロブリン(Ig)分子の部分、すなわち、抗原と特異的に結合する(免疫反応する)抗原結合部位を含有する分子を指す。「特異的に結合する」または「免疫反応する」または「免疫特異的に結合する」とは、抗体が、目的の抗原の1つもしくは複数の抗原決定基と反応するが、他のポリペプチドとは反応しないか、またははるかに低い親和性($K_d \sim 10^{-6}$)でしか結合しないことを意味する。抗体は、たとえば、ポリクローナル、モノクローナル、キメラ、dAb(ドメイン抗体)、一本鎖、Fab、Fab'およびF(ab')₂フラグメント、scFv、およびFab発現ライブラリーを含めて、それらの任意のフラグメント、バリエーション、多量体型、または二重特異性抗体を含むが、これらに限定されない。抗体は、免疫グロブリンの主な分類5つ:IgA、IgD、IgE、IgG及びIgMのいずれか、又はそれらの下位分類(アイソタイプ)(例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及びIgA2)であってよく、アルファ、デルタ、イプシロン、ガンマ及びミューとそれぞれ呼ばれるその重鎖定常ドメインの同一性に基づく。免疫グロブリンの様々な分類は、様々な、かつ周知のサブユニット構造及び立体形状を有する。「抗体」という用語は、免疫グロブリン配列と相同性を有しない分子を指さない。例えば、本明細書で使用されている「抗体」は、「レペボディ(repebodies)」を含まない。

10

【0111】

基本的な抗体構造単位は、四量体を含むことが知られている。各四量体は、ポリペプチド鎖の2つの同一のペアにより構成され、各ペアは1つの「軽」鎖(約25 kDa)及び1つの「重」鎖(約50~70 kDa)を有する。各鎖のアミノ末端部分は、主に抗原認識に関与する約100から110以上のアミノ酸の可変領域を含む。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を規定する。一般に、ヒトから得られた抗体分子は、IgG、IgM、IgA、IgE、およびIgDのいずれかのクラスに関連しており、分子内に存在する重鎖の性質によって互いに異なる。特定のクラスはサブクラス、例えばIgG1、IgG2などのを有する。さらに、ヒトでは、軽鎖はカッパ鎖またはラムダ鎖であり得る。

20

【0112】

「抗体断片」という用語は、インタクトな抗体の一部を指し、インタクトな抗体の抗原決定可変領域を指す。抗体断片の例は、Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd及びFv断片、直鎖状抗体、一本鎖抗体、及び抗体断片から形成される多重特異性抗体を含む。

【0113】

本明細書において使用される「モノクローナル抗体」(MAb)または「モノクローナル抗体組成物」は、固有の軽鎖遺伝子産物および固有の重鎖遺伝子産物からなる抗体分子の1つの分子種のみを含有する抗体分子の集団を指す。特に、モノクローナル抗体の相補性決定領域(CDR)は、母集団のすべての分子において同一である。MAbは、それに対する固有の結合親和性を特徴とする、抗原の特定のエピトープと免疫反応することができる抗原結合部位を含む。「モノクローナル抗体」という用語は、高度に特異的な認識、及び単一の抗原決定基又はエピトープの結合に関与する、均一な抗体の集団を指す。これは、典型的には多彩な異なる抗原決定基に向けられている、異なる抗体を含むポリクローナル抗体と対照をなす。「モノクローナル抗体」という用語は、抗体断片(例えばFab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv)、一本鎖(scFv)変異体、抗体部を含む融合タンパク質と、抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子、並びにインタクトな及び全長のモノクローナル抗体の両方を含むが、それらに限定されない。さらに、「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発現及びトランスジェニック動物を含むが、それらに限定されないいくつかの方法で作られた、そのような抗体を指す。

30

40

【0114】

「抗原結合部位」または「結合部分」という用語は、抗原結合に関与する免疫グロブリン分子の部分の部分を指す。抗原結合部位は、重鎖("H")および軽鎖("L")のN末端可変領域("V")のアミノ酸残基によって形成される。「超可変領域」と称される、重鎖および軽鎖のV領域内の3つの互いに大きく相違する区間は、「フレームワーク領域」もしくは「FR」として知られる、より保存された隣接区間の間に挟まれている。したがって、「FR」と

50

いう用語は、免疫グロブリンの超可変領域の間に、またそれらに隣接して、もともと存在するアミノ酸配列を意味する。抗体分子において、軽鎖の3つの超可変領域および重鎖の3つの超可変領域は、3次元空間内で相互に関連して配置され、抗原結合表面を形成する。抗原結合表面は、結合される抗原の三次元表面と相補的であって、重鎖および軽鎖のそれぞれの3つの超可変領域は、「相補性決定領域」もしくは「CDR」と称される。各ドメインへのアミノ酸の割り当ては、Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest (National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987 and 1991)), or Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987), Chothia et al. Nature 342:878-883 (1989)の定義に則っている。

【0115】

抗体がエピトープまたは抗原分子に「特異的に結合する」とは、抗体が、エピトープまたは抗原分子に対して、無関係なタンパク質などの他の物質よりも、高頻度に、迅速に、長い持続期間で、高い親和性で、または上記を組み合わせた状態で、相互作用または結合することを意味する。特定の実施形態において、「特異的に結合する」とは、たとえば、抗体が約0.1mM以下、より一般的には約1 μ M以下の K_D を有するタンパク質と結合することを意味する。特定の実施形態において、「特異的に結合する」とは、抗体が、ある時には約0.1 μ M以下の K_D を有するタンパク質と結合し、またある時には、約0.01 μ M以下の K_D を有するタンパク質と結合することを意味する。異なる種の相同タンパク質の間の配列同一性から、特異的結合は、2つ以上の種の特定のタンパク質を認識する抗体を含むことができる。第一の標的に特異的に結合する抗体または結合残基は、第二の標的に特異的に結合することもあるが、結合しないこともあると理解される。上記のように、「特異的結合」は、排他的結合、すなわち単一標的と結合することを必ずしも必要としない(それを含まなくてもよい)。概して、本明細書で使用される結合という用語は、特異的結合を意味するが、必ずしもそうであるとは限らない。

【0116】

「ヒト化抗体」という用語は、最小非ヒト(例えばマウス)配列を含有する特異的免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、又はそれらの断片である、非ヒト(例えばマウス)抗体の形態を指す。一般に、ヒト化抗体は、相補性決定領域(CDR)からの残基が、非ヒト種(例えば、マウス、ラット、ウサギ及びハムスター)の、望ましい特異性、親和性及び能力を有するCDRからの残基により置き換えられるヒト免疫グロブリンである(例えば、Jonesら、Nature、321:522~525頁(1986年);Riechmannら、Nature、332:323~327頁(1988年);Verhoeyenら、Science、239:1534~1536頁(1988年)を参照されたい)。一部の例において、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域(FR)残基は、非ヒト種の望ましい特異性、親和性及び/又は結合能力を有する抗体中の対応する残基で置き換えられる。ヒト化抗体は、Fvフレームワーク領域における、及び/又は置き換えられている非ヒト残基内における追加の残基を置換することにより、さらに修飾して、抗体特異性、親和性、及び/又は結合能力を改良し、最適化することができる。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するすべての、又は実質的にすべてのCDRを含有する、少なくとも1つの、典型的には2つ又は3つの可変ドメインを実質的にすべて含む一方、すべての、又は実質的にすべてのフレームワーク領域(FR)は、ヒト免疫グロブリンのコンセンサス配列のものを有する。ヒト化抗体は、免疫グロブリンの定常領域又はドメイン(Fc)、典型的にはヒト免疫グロブリンのものの少なくとも一部も含めることができる。ヒト化抗体を生成するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号に記載されており、参照により本明細書に組み込まれる。

【0117】

本明細書で使用されている「ヒト抗体」という用語は、ヒトヌクレオチド配列によりコードされる抗体、又は、任意の適当な技術を使用して、人為的に生成される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体を指す。ヒト抗体のこの定義は、インタクトな全長抗体及び/又はその断片を含む。

【0118】

10

20

30

40

50

「キメラ抗体」という用語は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が、2つ以上の種に由来する抗体を指し、この種の1つは、好ましくはヒトである。一般に、軽鎖及び重鎖の両方の可変領域は、哺乳動物(例えば、マウス、ラット、ウサギなど)の1種に由来し、望ましい特異性、親和性及び能力を有する抗体の可変領域に相当する一方、定常領域は、例えば、別の種(通常はヒト)に由来する抗体における配列と同様となって、その種における免疫応答を導くことを回避する。

【0119】

抗体は、その断片/誘導体及びモノクローナル抗体を含み、これらは、任意の適当な技術(例えば、McCaffertyら、Nature、348:552~554頁(1990年);Clacksonら、Nature、352:624~628頁;Marksら、J. Mol. Biol. 222:581~597頁(1991年);Marksら、Bio/Technology 10:779~783頁(1992年);Waterhouseら、Nucleic Acids Res. 21:2265~2266頁(1993年);Morimotoら、J Biochemical & Biophysical Methods 24:107~117頁(1992年);Brennanら、Science 229:81頁(1985年);Carterら、Bio/Technology 10:163~167頁(1992年);Kohlerら、Nature、256:495頁(1975年);Kilpatrickら、Hybridoma 16(4):381~389頁(1997年);Wringら、J. Pharm. Biomed. Anal. 19(5):695~707頁(1999年);Bynumら、Hybridoma 18(5):407~411頁(1999年)、Jakobovitsら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、90:2551頁(1993年);Jakobovitsら、Nature、362:255~258頁(1993年);Bruggemannら、Year Immuno. 7:33頁(1993年);Barbasら、Proc. Nat. Acad. Sci. USA 91:3809~3813頁(1994年);Schierら、Gene 169:147~155頁(1995年);Yeltonら、J. Immunol. 155:1994~2004頁(1995年);Jacksonら、J. Immunol. 154(7):3310~9頁(1995);Hawkinsら、J. Mol. Biol. 226:889~896頁(1992年)、米国特許第4,816,567号、第5,514,548号、第5,545,806号、第5,569,825号、第5,591,669号、第5,545,807号;PCT特許出願公報WO97/17852号を参照されたく、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)を使用して得ることができる。

10

20

【0120】

特定の好ましい実施形態では、抗体は、CD19又はEGFR(表皮増殖因子受容体)に特異的に結合しない。他の実施形態では、抗体は、抗CD19又はEGFR抗体であってよい。

【0121】

抗体は、少なくとも1つの軽鎖及び少なくとも1つの重鎖を含む場合、抗体の少なくとも1つの軽鎖、又は抗体の少なくとも1つの重鎖、又はその両方は、イソプレノイド転移酵素により認識されることが可能であるアミノ酸モチーフを有する、アミノ酸領域を含み得る。抗体は、4つのポリペプチド鎖(例えば、2つの重鎖及び2つの軽鎖)を含み得るので、抗体は、4つのアミノ酸モチーフを含み得、このそれぞれを使用して、リンカーを経由して活性剤を抗体に複合できる。したがって、抗体-薬物複合体は、それぞれ活性剤に複合している4つのリンカーを含み得、例えば、それぞれ抗体の異なる鎖のC-末端に複合している。したがって、抗体-薬物複合体は、少なくとも1つのリンカー、及び少なくとも1つの活性剤を含み得る。抗体-薬物複合体は、少なくとも2つのリンカーを含み得、抗体-薬物複合体は、少なくとも2つの活性剤を含み得る。抗体-薬物複合体は、複数のリンカーを含み得る。抗体-薬物複合体は、複数の活性剤を含み得る。2つ以上の活性剤を含む抗体-薬物複合体では、活性剤は、すべて同一であってもよく、すべて異なってもよく、又は任意の混合又は比で存在していてもよい。

30

40

【0122】

本明細書で使用される「エピトープ」という用語には、免疫グロブリン、scFv、またはT細胞受容体に特異的に結合する能力を有する任意のタンパク質決定基が含まれる。「エピトープ」という用語は、免疫グロブリンまたはT細胞受容体に特異的に結合する能力を有する任意のタンパク質決定基を含む。エピトープ決定基は、通常、アミノ酸または糖側鎖などの化学的に活性のある分子の表面配置からなり、通常、特異的な三次元構造特性、ならびに特異的な電荷特性を有する。たとえば、抗体は、ポリペプチドのN末端またはC末端ペプチドに対して生じさせることができる。

50

【0123】

本明細書で使用される「免疫学的結合」および「免疫学的結合特性」という用語は、免疫グロブリン分子と、その免疫グロブリンの特異性の対象となる抗原との間で生じるタイプの、非共有結合相互作用を指す。免疫学的結合相互作用の強さまたは親和性は、相互作用の解離定数 (K_d) に置き換えて表すことが可能であって、 K_d が小さいほど親和性が高いことを意味する。選択されたポリペプチドの免疫学的結合特性は、任意の適切な方法を用いて定量することができる。そのような方法の一つは、抗原結合部位 / 抗原複合体の形成および解離の速度の測定を必要とするが、そうした速度は、複合体パートナーの濃度、相互作用の親和性、および両方向に等しく速度に影響を及ぼす幾何学的パラメータに依存する。したがって、「結合速度定数」 (K_{on}) および「解離速度定数」 (K_{off}) はともに、濃度、ならびに結合および解離の実測速度の計算によって求めることができる。 (*Nature* 361:186-87 (1993) を参照されたい)。 K_{off}/K_{on} の比は、親和性に関係しないすべてのパラメータの解除を可能にし、解離定数 K_d に等しい。 (おおむね、*Davies et al.* (1990) *Annual Rev Biochem* 59:439-473 を参照されたい)。本明細書の抗体は、放射性リガンド結合アッセイまたは当業者に公知の同様のアッセイなどの適切なアッセイで測定されるように、平衡結合定数 (K_d) が $1 \mu\text{M}$ 以下、たとえば、 100 nM 以下、好ましくは 10 nM 以下、そしてより好ましくは 1 nM 以下であるとき、その標的に特異的に結合する。

10

【0124】

本明細書で使用される「単離されたポリヌクレオチド」という用語は、ゲノム、cDNA、もしくは合成起源のポリヌクレオチド、またはそれらを組み合わせたポリヌクレオチドを意味するものとするが、その起源によって、「単離されたポリヌクレオチド」は、(1) その「単離されたポリヌクレオチド」が本来含まれているポリヌクレオチドの全体または一部と結合していない、(2) 天然では連結されないポリヌクレオチドに、機能しうるように連結されている、または(3) より大きな配列の一部として天然に存在しない。本明細書のポリヌクレオチドは、本明細書に記載の、重鎖免疫グロブリン分子をコードする核酸分子、および軽鎖免疫グロブリン分子をコードする核酸分子を含む。

20

【0125】

本明細書で言及される「単離されたタンパク質」という用語は、cDNA、組換えRNA、もしくは合成起源のタンパク質、またはそれらを組み合わせたタンパク質を意味し、その起源または由来元によって、「単離されたタンパク質」は、(1) 天然に存在するタンパク質と結合していない、(2) 同一起源の他のタンパク質を含まない、(3) 異なる種の細胞によって発現される、または(4) 天然に存在しない。

30

【0126】

「ポリペプチド」という用語は、本明細書において、ポリペプチド配列である天然タンパク質、フラグメント、またはアナログを指す総称として使用される。したがって、天然タンパク質フラグメントおよびアナログは、ポリペプチド類の一種である。本明細書のポリペプチドは、本明細書に記載の重鎖免疫グロブリン分子および軽鎖免疫グロブリン分子、ならびに軽鎖免疫グロブリン分子などの軽鎖免疫グロブリン分子を伴う重鎖免疫グロブリン分子を含む組み合わせ、および重鎖免疫グロブリン分子を伴う軽鎖免疫グロブリン分子を含む組み合わせによって形成される抗体分子、さらにそのフラグメントおよびアナログを含む。

40

【0127】

本明細書で使用される「機能しうるように連結される (機能的に連結された)」という表現は、そのように記述される構成要素の位置が、意図されるように機能することを可能にする関係にあることを意味する。コード配列に「機能しうるように連結された」制御配列は、制御配列に適合する条件下でコード配列の発現が達成されるように連結されている。

【0128】

本明細書で使用される「制御配列」という用語は、それが連結されているコード配列の発現およびプロセッシングをもたらすために必要なポリヌクレオチド配列を指す。このよう

50

な制御配列の性質は宿主生物によって異なっており、原核生物では、このような制御配列は、一般に、プロモーター、リボソーム結合部位、および転写終結配列を含むが、真核生物では、概してこうした制御配列は、プロモーターおよび転写終結配列を含む。「制御配列」という用語は、最低限、その存在が発現およびプロセッシングに不可欠であるすべての構成要素を含むものとするが、その存在が有利となる追加的な構成要素、たとえばリーダー配列および融合パートナー配列を含めることもできる。本明細書で言及される「ポリヌクレオチド」という用語は、リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチド、または両タイプのヌクレオチドの修飾された形である、少なくとも10塩基長のヌクレオチドの重合体を意味する。この用語は、一本鎖および二本鎖型のDNAを含む。

【0129】

本明細書で使用される20種の通常のアミノ酸およびそれらの略号は、従来の慣例に従う。Immunology - A Synthesis (2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Gren, Eds., Sinauer Associates, Sunderland Mass. (1991))を参照されたい。20種の通常のアミノ酸の立体異性体（たとえば、D-アミノ酸）、 α -、 β -二置換アミノ酸、N-アルキルアミノ酸などの非天然アミノ酸、乳酸、および他の非通常のアミノ酸もまた、本発明のポリペプチドのための好適な成分となりうる。非通常のアミノ酸の例としては、以下のものが挙げられる：4-ヒドロキシプロリン、 γ -カルボキシグルタミン酸、 ϵ -N,N,N-トリメチルリジン、 ϵ -N-アセチルリジン、O-ホスホセリン、N-アセチルセリン、N-ホルミルメチオニン、3-メチルヒスチジン、5-ヒドロキシリジン、 ω -N-メチルアルギニン、および他の類似のアミノ酸およびイミノ酸（たとえば、4-ヒドロキシプロリン）。本明細書で使用するポリペプチド表記において、標準的な使用法および慣例に従って、左手方向がアミノ末端方向であり、右手方向がカルボキシ末端方向である。

【0130】

ポリペプチドに適用される「実質的な同一性」という用語は、たとえば、デフォルトのギャップウェイトを用いてGATプログラムまたはBESTFITプログラムによって、最適にアラインされた場合、2つのペプチド配列が、少なくとも80%の配列同一性、好ましくは少なくとも90%の配列同一性、より好ましくは少なくとも95%の配列同一性、最も好ましくは少なくとも99%の配列同一性を共有していることを意味する。

【0131】

同一でない残基位置は、保存的なアミノ酸置換による相違であることが好ましい。

【0132】

保存的なアミノ酸置換とは、類似した側鎖を有する残基が交換可能であることを指す。たとえば、脂肪族側鎖を有する一群のアミノ酸は、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシンである；脂肪族ヒドロキシル側鎖を有する一群のアミノ酸は、セリンおよびスレオニンである；アミド含有側鎖を有する一群のアミノ酸は、アスパラギンおよびグルタミンである；芳香族側鎖を有する一群のアミノ酸は、フェニルアラニン、チロシンおよびトリプトファンである；塩基性側鎖を有する一群のアミノ酸は、リジン、アルギニンおよびヒスチジンである；ならびに、硫黄含有側鎖を有する一群のアミノ酸は、システインおよびメチオニンである。好ましい保存的なアミノ酸置換基は、バリン-ロイシン-イソロイシン、フェニルアラニン-チロシン、リジン-アルギニン、アラニン-バリン、グルタミン酸-アスパラギン酸、およびアスパラギン-グルタミンである。

【0133】

本明細書で検討される抗体もしくは免疫グロブリン分子のアミノ酸配列のわずかな変異は、本明細書に含まれると考えられ、そのアミノ酸配列の変化は少なくとも75%、より好ましくは少なくとも80%、90%、95%、最も好ましくは99%を維持していると規定される。特に、保存的なアミノ酸置換が想定される。保存的な置換は、側鎖に関連性のあるアミノ酸のファミリー内で行われるものである。遺伝的にコードされたアミノ酸は、一般にファミリーに分けられる：(1)酸性アミノ酸はアスパラギン酸、グルタミン酸である；(2)塩基性アミノ酸はリジン、アルギニン、ヒスチジンである；(3)非極性アミノ酸はアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトフ

10

20

30

40

50

【0136】

「薬剤」という用語は、本明細書において、化合物（たとえば、有機または無機化合物、化合物の混合物）、生体高分子（たとえば、核酸、抗体（その一部、ならびにヒト化抗体、キメラ抗体およびヒト抗体、ならびにモノクローナル抗体などを含める）、タンパク質またはその一部（たとえば、ペプチド）、脂質、炭水化物）、または細菌、植物、真菌もしくは動物（特に哺乳動物）の細胞もしくは組織などの生物学的材料から作製された抽出物を表すために使用される。薬剤には、たとえば、構造が既知である薬剤と、構造が未知である薬剤がある。このような薬剤がARを阻害する能力、またはARの分解を促進する能力は、本明細書の方法および組成物において、それらを「治療薬」としてふさわしいものに行うことができる。

10

【0137】

「患者」、「被験体」、または「個体」は、区別なく使用され、ヒトまたはヒト以外の動物のいずれかを指す。これらの用語には、ヒト、霊長類、家畜動物（ウシ、ブタなどを含める）、コンパニオンアニマル（たとえば、イヌ、ネコなど）および齧歯類（たとえば、マウスおよびラット）などの哺乳類が含まれる。

【0138】

疾病または患者を「治療する」とは、臨床結果を含めて、有益な結果または望ましい結果を得るために手段を講じることを指す。本明細書で使用され、加えて当技術分野でよく理解されるように、「治療」とは、臨床結果を含めて、有益な結果または望ましい結果を得るためのアプローチである。有益な臨床結果または望ましい臨床結果は、1つもしくは複数の症状もしくは疾病の緩和または改善、疾患の範囲の減少、疾患の状態の安定化（すなわち悪化しないこと）、疾患の広がり防止、疾患の進行の遅延または緩徐化、病状の改善または緩和、および寛解（部分的であるか、全体的であるかにかかわらず）を含みうるが、これらに限定されない。「治療（処置）」はまた、治療（処置）を受けていない場合の予想生存期間と比較して、生存期間を延長することを意味することもある。

20

【0139】

本明細書で使用される、障害または疾病を「予防する」治療用物質とは、統計サンプルにおいて、未治療の対照サンプルと比較して、治療されたサンプルにおける障害または疾病の発生を減少させ、または未治療の対照サンプルと比較して、障害または疾病の1つもしくは複数の症状の、発現を遅らせるかまたは重症度を減少させる化合物を指す。「予防すること」という用語は、当技術分野において認識されているが、疾病、たとえば、局所再発（たとえば、痛み）、がんなどの疾患、心不全などの複合症候群、またはその他の任意の疾患などに関連して使用される場合、当技術分野においてよく理解されており、組成物の投与を受けない被験体と比較して、被験体における疾患の症状の、頻度を減少させるか、または発現を遅らせる、組成物の投与を含む。したがって、がんの予防は、たとえば、統計的および/または臨床的に有意な程度まで、未治療の対照集団と比較して、予防的治療を受けている患者の集団における検出可能ながん性増殖の数を減少させること、および/または未治療の対照集団と対比して、治療された集団における検出可能ながん性増殖の出現を遅らせることなどを含む。

30

【0140】

被験体に物質、化合物または薬剤「を投与すること」またはその「投与」は、任意の適切な方法または経路で行うことができる。たとえば、化合物または薬剤は、静脈内、動脈内、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼内、舌下、経口（摂取することによる）、経鼻（吸入による）、髄腔内、脳内、経皮（たとえば、皮膚の管を介した吸収による）により、投与することができる。化合物または薬剤はまた、充電式デバイスもしくは生分解性ポリマーデバイスまたは他のデバイス、たとえばパッチおよびポンプ、または製剤によって適切に導入することが可能であって、これらは、化合物または薬剤の持続放出、徐放または制御放出をもたらす。投与はまた、たとえば、1回投与、複数回投与で、および/または1回もしくは複数回の長期間にわたって、行うことができる。

40

【0141】

50

物質、化合物または薬剤を被験体に投与する適切な方法はまた、たとえば、被験体の年齢および/または健康状態、ならびに化合物または薬剤の化学的および生物学的特性（たとえば、溶解性、消化性、バイオアベイラビリティ、安定性、および毒性）によって決まる。いくつかの実施形態において、化合物または薬剤は、経口で、たとえば摂取によって被験体に投与される。いくつかの実施形態において、経口投与された化合物または薬剤は、持続放出製剤もしくは徐放性製剤中に存在するか、または上記のような徐放または持続放出のためのデバイスを用いて投与される。

【0142】

本明細書で使用される「コンジョイント投与」という表現は、先に投与された治療剤がまだ体内で有効である間に第2の薬剤が投与されるような、2つ以上の異なる治療薬投与の任意の形態を指す（たとえば、2つの治療薬が患者において同時に有効であって、それは2つの治療薬の相乗効果を含んでいてもよい）。たとえば、異なる治療用化合物は、同一製剤中で、または別個の製剤中として、同時に、または順次、投与することができる。したがって、そのような治療を受ける個体は、異なる治療薬の併用効果から利益を得ることができる。

10

【0143】

「治療上有効な量」という用語は、疾患または障害の治療または予防に有効な単回投与量、または複数回投与スケジュールで投与される組成物を意味する。がんもしくは腫瘍に関する「治療上有効な量」という用語は、がん細胞の数を減少させる量；がん細胞のサイズを減少させる量；がん細胞が末梢系に侵入するのを阻害するか、または侵入を減少させる量；がん細胞が他の系に拡散するのを阻害するか、または拡散を減少させる量；がん細胞が増殖するのを阻害する量；および/またはがんに関連した少なくとも1つの症状を改善する量を意味する。がんの治療において、薬剤の有効性は、腫瘍進行までの期間（TTP）および/または奏効率（RR）によって評価することもできる。

20

【0144】

本明細書で使用される「製薬上許容される塩」という用語には、有機塩および無機塩が含まれる。その例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1,1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)）などが含まれる。製薬上許容される塩は、別の分子（たとえば、酢酸イオン、コハク酸イオン、および/または他の対イオン）を含んでいてもよい。

30

【0145】

本明細書で使用されるように、「任意選択の」または「任意選択で（場合により）」という用語は、それに続いて記載される事象または状況が生じることもあるが生じないこともある、ということの意味しており、その記述には、その事象または状況が生じる場合も生じない場合も含まれることを意味する。たとえば、「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキルが置換されていてもよい場合、および置換されていない場合も指している。

40

【0146】

当然のことながら、当業者は、下記の方法のように任意の適切な方法で、容易に入手できる出発物質から容易に合成することができる化学的に安定した化合物をもたらすように、本明細書の化合物上の置換基および置換パターンを選択することができる。置換基がそれ自体2つ以上の基で置換されている場合、当然のことながら、これらの複数の基は、安定した構造が得られる限り、同じ炭素上にあっても、異なる炭素上にあってもよい。

【0147】

本明細書で使用される「任意選択で置換された（場合により置換されてもよい）」とい

50

う用語は、所与の構造中の1～6個の水素ラジカルを指定の置換基のラジカルで置換することを指しており、この置換基はヒドロキシル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、ハロゲン、アルキル、ニトロ、シリル、アシル、アシルオキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アミノ、アミノアルキル、シアノ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、-OCO-CH₂-O-アルキル、-OP(O)(O-アルキル)₂ または-CH₂-OP(O)(O-アルキル)₂ を含むがこれらに限定されない。好ましくは、「任意選択で置換された」とは、所定の構造中の1～4個の水素ラジカルが上記の置換基で置換されていることを指す。より好ましくは、1～3個の水素ラジカルが上記の置換基で置換されている。当然のことながら、置換基はさらに置換されていてよい。

【0148】

「アシル」という用語は、当技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)-、好ましくはアルキルC(O)-で表される基を指す。

【0149】

「アシルアミノ」という用語は、当技術分野で認識されており、アシル基で置換されたアミノ基を指し、たとえば、ヒドロカルビルC(O)NH-の式で表すことができる。

【0150】

「アシルオキシ」という用語は、当技術分野で認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-で表される基を指す。

【0151】

「アルコキシ」という用語は、アルキル基、好ましくは低級アルキル基であって、それに酸素が結合している、前記の基を指す。代表的なアルコキシ基には、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどがある。

【0152】

「アルコキシアルキル」という用語は、アルコキシ基で置換されたアルキル基を指し、一般式アルキル-O-アルキルで表すことができる。

【0153】

本明細書で使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの二重結合を含む脂肪族基を指し、「無置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含めるものとするが、後者は、アルケニル基の1つもしくは複数の炭素上に水素を置換する置換基を有する、アルケニル部分を指す。このような置換基は、1つもしくは複数の炭素上に存在しうるが、その炭素は1つもしくは複数の二重結合に含まれるか、または含まれていない。さらに、このような置換基は、安定性が妨げられる場合を除いて、後述するように、アルキル基について想定されるすべてを含む。たとえば、アルケニル基の、1つもしくは複数のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基による置換が想定される。

【0154】

「アルキル」基または「アルカン」は、完全に飽和した、直鎖または分岐非芳香族炭化水素である。典型的には、直鎖または分岐アルキル基は、特に指定されない限り、1から約20個までの炭素原子を有し、好ましくは1から約10個までの炭素原子を有する。直鎖または分岐アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ペンチルおよびオクチルが挙げられる。C₁-C₆直鎖または分岐アルキル基は、「低級アルキル」基とも称される。

【0155】

さらに、本明細書、実施例および特許請求の範囲を通して使用される「アルキル」（または「低級アルキル」）という用語は、「無置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含めるものとするが、後者は、炭化水素骨格の1つもしくは複数の炭素上に水素を置換する置換基を有する、アルキル部分を指す。このような置換基は、特に指定のない限り、たとえば、ハロゲン（たとえばフルオロ）、ヒドロキシル、カルボニル（たとえば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシル）、チオカルボニル（たとえば、チオエステル、チオ酢酸、またはチオギ酸）、アルコキシ、ホスホリル、リン酸、

10

20

30

40

50

ホスホン酸、ホスフィン酸、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分などが挙げられる。好ましい実施形態において、置換アルキル上の置換基は、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。より好ましい実施形態において、置換アルキル上の置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。当業者には当然のことながら、炭化水素鎖上で置換された部分は、適切であればそれ自体が置換されていてもよい。たとえば、置換アルキルの置換基は、アミノ、アジド、イミノ、アミド、ホスホリル（リン酸およびホスフィン酸を含む）、スルホニル（硫酸、スルホンアミド、スルファモイルおよびスルホン酸を含む）、およびシリル基、ならびにエーテル、アルキルチオ、カルボニル（ケトン、アルデヒド、カルボン酸、およびエステルを含む）、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などの、置換型および無置換型を含んでいてもよい。典型的な置換アルキルを以下に記載する。シクロアルキルは、さらに、アルキル、アルケニル、アルコキシ、アルキルチオ、アミノアルキル、カルボニル置換アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ などで置換されていてもよい。

【0156】

「 C_{x-y} 」という用語は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学的部分に関連して用いられる場合、その鎖の中に x 個から y 個までの炭素を含有する基を含んでいることを意味する。たとえば、「 C_{x-y} アルキル」という用語は、その鎖の中に x 個から y 個までの炭素を含有する、直鎖アルキル基および分岐鎖アルキル基などの、置換もしくは無置換の飽和炭化水素基を指し、これはハロアルキル基を含む。好ましいハロアルキル基には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、およびペンタフルオロエチルなどがある。 C_0 アルキルは、この基が末端に位置する場合は水素を指し、内部にある場合は結合を示す。「 C_{2-y} アルケニル」および「 C_{2-y} アルキニル」という用語は、前記アルキルと、長さおよび起こりうる置換は類似しているが、それぞれ、少なくとも1つの二重結合または三重結合を含む、置換もしくは無置換の不飽和脂肪族基を指す。

【0157】

本明細書で使用される「アルキルアミノ」という用語は、少なくとも1つのアルキル基で置換されたアミノ基を指す。

【0158】

本明細書で使用される「アルキルチオ」という用語は、アルキル基で置換されたチオール基を指し、一般式アルキルS-で表すことができる。

【0159】

本明細書で使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「無置換アルキニル」および「置換アルキニル」の両方を含めるものとするが、後者は、アルキニル基の1つもしくは複数の炭素上に水素を置換する置換基を有する、アルキニル部分を指す。このような置換基は、1つもしくは複数の炭素上に存在しうるが、この炭素は1つもしくは複数の三重結合に含まれるか、または含まれていない。さらに、このような置換基は、安定性が妨げられる場合を除いて、上記のように、アルキル基について想定されるすべてを含む。たとえば、アルキニル基の、1つもしくは複数のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基による置換が想定される。

【0160】

本明細書で使用される「アミド」という用語は、次の基

10

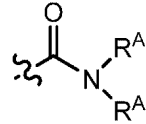
20

30

40

50

【化32】



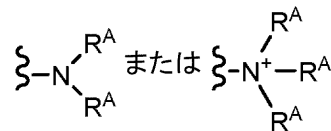
を指すが、

式中、 R^A はそれぞれ独立して水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^A はそれらが結合しているN原子とともに、環構造の中に4個から8個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0161】

「アミン」および「アミノ」という用語は当技術分野で認識されており、無置換および置換アミン、ならびにその塩をいずれも意味しており、たとえば、下記で表される部分

【化33】



を指すが、

式中、 R^A はそれぞれ独立して水素もしくはヒドロカルビル基を表すか、または2つの R^A はそれらが結合しているN原子とともに、環構造の中に4個から8個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0162】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語は、アミノ基で置換されたアルキル基を指す。

【0163】

本明細書で使用される「アラルキル」という用語は、アリール基で置換されたアルキル基を指す。

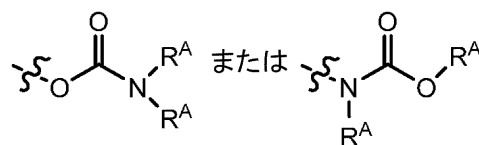
【0164】

本明細書で使用される「アリール」という用語には、環原子がいずれも炭素である、置換または無置換の単環式芳香族基が含まれる。好ましくは、環は6員環または10員環であるが、6員環がより好ましい。「アリール」という用語はまた、2つ以上の環を有する多環式環系も含んでおり、その環系の2つ以上の炭素は2つの隣接する環に共通であって、その環の少なくとも一方は芳香族であり、例として、もう一方の環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルとすることができる。アリール基としては、ベンゼン、ナフタレン、フェナントレン、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

【0165】

「カルバミン酸」という用語は、当技術分野で認識されており、次の基

【化34】



を指すが、

式中、 R^A はそれぞれ独立して水素、もしくはアルキル基などのヒドロカルビル基を表すか、または、2つの R^A は、間に存在する(1つもしくは複数の)原子とともに、環構造の中

10

20

30

40

50

に4個から8個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0166】

本明細書で使用される「炭素環」および「炭素環式」という用語は、環原子がいずれも炭素である、飽和または不飽和環を指す。「炭素環」という用語は、芳香族炭素環および非芳香族炭素環の両者を含む。非芳香族炭素環は、環内のすべての炭素原子が飽和であるシクロアルカン環、および少なくとも1つの二重結合を含むシクロアルケン環の両者を含む。「炭素環」には、単環式5~7員環および二環式8~12員環が含まれる。二環式炭素環の各環は、飽和環、不飽和環、および芳香環から選択することができる。炭素環は、2つの環の間で1個、2個または3個以上の原子が共有されている二環式分子を含む。「縮合炭素環」という用語は、各環が他の環と、隣接する2つの原子を共有している、二環式炭素環を指す。縮合炭素環の各環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。典型的な実施形態において、芳香環、たとえば、フェニルは、飽和環または不飽和環、たとえば、シクロヘキサン、シクロペンタン、またはシクロヘキセンと縮合していてもよい。価数に応じて、飽和、不飽和、および芳香族二環式環の任意の組み合わせが、炭素環の定義に含まれる。「炭素環」の例としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、1,5-シクロオクタジエン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタ-3-エン、ナフタレンおよびアダマンタンが挙げられる。縮合炭素環の例としては、デカリン、ナフタレン、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン、ビスシクロ[4.2.0]オクタン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-インデン、およびビスシクロ[4.1.0]ヘプタ-3-エンがある。「炭素環」は、水素原子を有することができる任意の1つもしくは複数の位置において置換されていてもよい。

10

20

【0167】

「シクロアルキル」基は、完全に飽和した環状炭化水素である。「シクロアルキル」基は、単環式および二環式の環を含む。典型的には、単環式シクロアルキル基は、他に指示のない限り、3個から約10個までの炭素原子を有するが、より典型的には、3個から約8個までの炭素原子を有する。二環式シクロアルキルの第二環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。シクロアルキルは、2つの環の間で1個、2個または3個以上の原子が共有されている、二環式分子を含む。「縮合シクロアルキル」という用語は、各環が他の環と、隣接する2つの原子を共有している、二環式シクロアルキルを指す。縮合二環式シクロアルキルの第2環は、飽和環、不飽和環および芳香環から選択することができる。「シクロアルケニル」基は、1つもしくは複数の二重結合を含有する環状炭化水素である。

30

【0168】

本明細書で使用される「カルボシクリルアルキル」という用語は、炭素環基で置換されたアルキル基を指す。

【0169】

「炭酸(カルボネート)」という用語は、当技術分野で認識されており、 $-OCO_2-R^A$ 基を指すが、 R^A はヒドロカルビル基を表す。

【0170】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、式 $-CO_2H$ で表される基を指す。

40

【0171】

本明細書で使用される「エステル」という用語は、 $-C(O)OR^A$ 基を指すが、 R^A はヒドロカルビル基を表す。

【0172】

本明細書で使用される「エーテル」という用語は、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結されたヒドロカルビル基を表す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基はヒドロカルビル-O-とすることができる。エーテルは、対称エーテルであっても非対称エーテルであってもよい。エーテルの例としては、ヘテロ環-O-ヘテロ環、およびアリール-O-ヘテロ環があるが、それらに限定されない。エーテルには「アルコキシアルキル」基が含まれるが、これはアルキル-O-アルキルの一般式で表すことができる。

50

【0173】

本明細書で使用される「ハロ」および「ハロゲン」という用語は、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、ブromoおよびヨードを含む。「ジハロ」という用語は、置換を指す場合、単一の炭素原子に結合した2つのハロゲンを指す。

【0174】

本明細書で使用される「ヘタラルキル」および「ヘテロアルキル」という用語は、ヘタリール基で置換されたアルキル基を指す。

【0175】

本明細書で使用される「ヘテロアルキル」という用語は、炭素原子および少なくとも1つのヘテロ原子の飽和鎖または不飽和鎖を指す。特定の実施形態において、ヘテロアルキル中の2つのヘテロ原子は隣接していない。

10

【0176】

「ヘテロアリール」および「ヘタリール」という用語は、置換または無置換の芳香族単環構造、好ましくは5~7員環、より好ましくは5~6員環を含むが、その環構造は、少なくとも1つのヘテロ原子を含み、好ましくは1~4個のヘテロ原子を含み、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロアリール」および「ヘタアリール」という用語はまた、2つ以上の炭素が2つの隣接する環に共有されている2つ以上の環構造を有する、多環式環系も含んでおり、これらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ芳香族であり、他の環はたとえば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルとすることができる。ヘテロアリール基としては、たとえば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが挙げられる。

20

【0177】

本明細書で使用される「ヘテロ原子」という用語は、炭素もしくは水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素、および硫黄である。

【0178】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」および「ヘテロ環の」という用語は、置換または無置換の非芳香族環構造、好ましくは3~10員環、より好ましくは3~7員環を指し、その環構造は少なくとも1つのヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。「ヘテロシクリル」および「ヘテロ環の」という用語はまた、2つ以上の環を有する多環式環系も含んでいるが、この環系の2つ以上の炭素は2つの隣接する環に共通であって、これらの環のうちの少なくとも1つはヘテロ環であり、その他の環はたとえば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリルとすることができる。ヘテロシクリル基としては、たとえば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

30

【0179】

本明細書で使用される「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロ環基で置換されたアルキル基を指す。

40

【0180】

本明細書で使用される「ヒドロカルビル」という用語は、=Oまたは=S置換基を持たない炭素原子を介して結合した基を指し、典型的には、少なくとも1つの炭素-水素結合、および主として炭素骨格を有するが、任意選択でヘテロ原子を含んでいてもよい。したがって、メチル、エトキシエチル、2-ピリジル、およびトリフルオロメチルのような基は、本出願においてヒドロカルビルであるとみなされるが、アセチル（これは、連結炭素上に=O置換基を有する）およびエトキシ（これは、炭素ではなく酸素を介して連結される）などの置換基は、ヒドロカルビルとはみなされない。ヒドロカルビル基には、アリール、ヘテロアリール、炭素環、ヘテロシクリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびそれらの組み合わせがあるが、これらに限定されない。

50

【0181】

本明細書で使用される「ヒドロキシアルキル」という用語は、ヒドロキシ基で置換されたアルキル基を指す。

【0182】

アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学的部分とともに使用される場合の「低級」という用語は、置換基において水素ではない原子が10個以下であり、好ましくは6個以下である基を含むことを意味する。「低級アルキル」とは、たとえば、10個以下、好ましくは6個以下の炭素原子を含有するアルキル基を指す。特定の実施形態において、本明細書に記載のアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシ置換基は、それらが単独で掲載されているか、他の置換基と合わせてヒドロキシアルキルおよびアラルキルという記載のように掲載されているかにかかわらず、それぞれ低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである（たとえば、アラルキルの例では、アルキル置換基内の炭素原子を数える場合、アリール基に含まれる原子は数えない）。

10

【0183】

「ポリシクリル」、「多環」、および「多環式」という用語は、その中の2つ以上の原子が、隣接する2つの環に共通である、2つ以上の環（たとえば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル）を指し、たとえば、環は「縮合環」である。多環のそれぞれの環は、置換されていても、置換されていなくてもよい。特定の実施形態において、多環のそれぞれの環は、環内に3から10個まで、好ましくは5から7個までの原子を含有する。

20

【0184】

「シリル」という用語は、3個のヒドロカルビル部分が結合したケイ素部分を指す。

【0185】

「置換されている」という用語は、骨格の1つもしくは複数の炭素上の水素を置き換える、置換基を有する部分を指す。当然のことながら、「置換」または「で置換された」という用語は、そのような置換が、置換された原子および置換基の許容される価数に合致しており、その置換が、たとえば、転位、環化、脱離などによる自発的な変換を受けない、安定した化合物をもたらすという、暗黙の条件を含んでいる。本明細書で使用される「置換された」という用語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むと考えられる。多様な態様において、許容される置換基には、有機化合物の、非環式および環式置換基、分岐および非分岐置換基、炭素環およびヘテロ環置換基、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物に対して、1つまたは複数であり、同一であっても異なってもよい。本明細書において、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基および/または本明細書に記載の有機化合物の任意の許容される置換基を有していてもよく、これらの置換基はヘテロ原子の原子価を満たすものである。置換基は、本明細書に記載の任意の置換基、たとえば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（たとえば、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（たとえば、チオエステル、チオ酢酸、またはチオギ酸など）、アルコキシ、ホスホリル、リン酸、ホスホン酸、ホスフィン酸、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、硫酸、スルホン酸、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくはヘテロ芳香族部分などを含むことができる。好ましい実施形態において、置換されたアルキル上の置換基は、C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、ハロゲン、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。より好ましい実施形態において、置換されたアルキル上の置換基は、フルオロ、カルボニル、シアノ、またはヒドロキシルから選択される。当業者には当然のことながら、置換基は、適切な場合には、それ自体が置換されていてもよい。「置換されていない」と具体的に記載されていない限り、本明細書における化学的部分への言及は、置換されたバリエーションを含むと理解される。たとえば、「アリール」基または

30

40

50

部分への言及は、暗黙のうちに、置換されたバリエーションおよび置換されていないバリエーションの両者を含む。

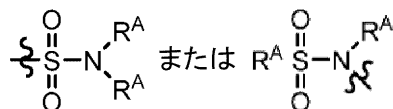
【0186】

「硫酸」という用語は、当技術分野で認識されており、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 基、または製薬上許容されるその塩を指す。

【0187】

「スルホンアミド」という用語は、当技術分野で認識されており、下記の一般式で表される基を指すが、

【化35】



10

式中、 R^{A} はそれぞれ独立して、水素、またはアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、または2つの R^{A} が、間にある原子（1つもしくは複数）とともに、環構造の中に4から8個までの原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0188】

「スルホキッド」という用語は、当技術分野で認識されており、 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{\text{A}}$ 基を指すが、この R^{A} はヒドロカルビルを表す。

20

【0189】

「スルホン酸」という用語は、当技術分野で認識されており、 SO_3H 基、または製薬上許容されるその塩を指す。

【0190】

「スルホン」という用語は、当技術分野で認識されており、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{\text{A}}$ 基を指すが、 R^{A} はヒドロカルビルを表す。

【0191】

本明細書で使用される「チオアルキル」という用語は、チオール基で置換されたアルキル基を指す。

【0192】

本明細書で使用される「チオエステル」という用語は、 $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{\text{A}}$ 基または $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{\text{A}}$ 基を指すが、この R^{A} はヒドロカルビルを表す。

30

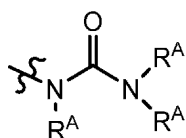
【0193】

本明細書で使用される「チオエーテル」という用語は、酸素が硫黄で置換されたエーテルに相当する。

【0194】

「尿素（ウレア）」という用語は、当技術分野で認識されており、下記の一般式で表すことができるが、

【化36】



40

式中、 R^{A} はそれぞれ独立して、水素、またはアルキルなどのヒドロカルビルを表すか、またはいずれかの R^{A} の存在が、別の R^{A} およびその間にある原子（1つもしくは複数）とともに、環構造の中に4個から8個の原子を有するヘテロ環を完成させる。

【0195】

「保護基」とは、分子内の反応性官能基に結合したときに、その官能基の反応性をマスクし、低減し、または妨げる原子団を意味する。典型的には、保護基は、合成の過程にお

50

いて必要に応じて選択的に除去することができる。保護基の例は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al., *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NYに見出すことができる。代表的な窒素保護基としては、ホルミル、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンジル、ベンジルオキシカルボニル (“CBZ”)、tert-ブトキシカルボニル (“Boc”)、トリメチルシリル (“TMS”)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル (“TES”)、トリチル基および置換トリチル基、アリールオキシカルボニル、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (“FMOC”)、ニトロ-ベラトリルオキシカルボニル (“NVOC”)などが挙げられるが、これらに限定されない。代表的なヒドロキシル保護基としては、ヒドロキシル基がアシル化(エステル化)またはアルキル化されるもの、たとえばベンジルおよびトリチルエーテル、ならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル(たとえば、TMSもしくはTIPS基)、グリコールエーテル、たとえばエチレングリコールおよびプロピレングリコール誘導体など、およびアリールエーテルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

本明細書で使用される「調節する(モジュレートする)」という用語は、機能もしくは活性(たとえば細胞増殖など)を阻害または抑制することのみならず、機能もしくは活性を強化することを含む。

【0197】

「製薬上許容される」という表現は、当技術分野で認識されている。特定の実施形態において、この用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことなく、合理的な利益/リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適した組成物、添加剤、アジュバント、ポリマー、および他の材料および/または剤形を含む。

【0198】

「製薬上許容される塩」または「塩」は、本明細書において、患者の治療に適しているか、または患者の治療に適合性のある、酸付加塩または塩基付加塩を指すために使用される。

【0199】

本明細書で使用される「製薬上許容される酸付加塩」という用語は、任意の塩基化合物の任意の非毒性有機塩または無機塩を意味する。適当な塩を形成する無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、硫酸およびリン酸、ならびにオルトリン酸一水素ナトリウムおよび硫酸水素カリウムなどの金属塩がある。適当な塩を形成する有機酸の例としては、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸およびサリチル酸などの、モノ、ジおよびトリカルボン酸、ならびにp-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸などのスルホン酸が挙げられる。モノ酸塩またはジ酸塩をいずれも形成することができるが、そのような塩は、水和物、溶媒和物または実質的に無水の形で存在しうる。一般に、酸付加塩は、それらの遊離塩型と比較して、水およびさまざまな親水性有機溶媒中での溶解性が高く、概して、より高い融点を示す。適切な塩の選択は、当業者に知られている。他の製薬上許容されない塩、たとえばシュウ酸塩は、たとえば、実験用の化合物の単離、またはその後の製薬上許容される酸付加塩への変換のために使用することができる。

【0200】

本明細書で使用される「製薬上許容される塩基付加塩」という用語は、任意の酸化合物の任意の非毒性有機または無機塩基付加塩を意味する。適当な塩を形成する無機塩基の例には、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム、または水酸化バリウムがある。適当な塩を形成する有機塩基の例としては、脂肪族、脂環式、または芳香族の有機アミン、たとえばメチルアミン、トリメチルアミン、およびピコリン、またはアンモニアが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に知ら

10

20

30

40

50

れている。

【0201】

本明細書の方法および組成物において有用な化合物の多くは、その構造中に少なくとも1つの不斉中心を有する。この不斉中心は、RまたはS立体配置で表すことができるが、前記RおよびS表記は、Pure Appl.Chem. (1976), 45, 11-30に記載の規則に対応して使用される。本明細書は、化合物、塩、プロドラッグまたはそれらの混合物のエナンチオマーおよびジアステレオマー異性体のような、すべての立体異性体（立体異性体のあらゆる可能な混合物を含む）を想定している。たとえば、WO 01/062726を参照されたい。

【0202】

さらに、アルケニル基を含む特定の化合物は、Z (zusammen) 異性体またはE (entgegen) 異性体として存在することがある。いずれの場合も、本明細書は、混合物および個別の異性体の両者を含む。

【0203】

一部の化合物は、互変異性体として存在することもある。そのような形態は、本明細書に記載の式の中に明確に示されていないが、本明細書の範囲内に含まれるものとする。

【0204】

「プロドラッグ」または「製薬上許容されるプロドラッグ」は、投与後に宿主において代謝され、たとえば加水分解され、または酸化されて、生物学的に活性な分子を形成する化合物を指す。典型的なプロドラッグの例としては、活性化合物の官能基上に、生物学的に不安定な、または切断可能な（保護）基を有する化合物が挙げられる。プロドラッグは、活性化合物を生成するために、酸化、還元、アミノ化、脱アミノ化、ヒドロキシル化、脱ヒドロキシル化、加水分解、脱水 (dehydrolyzed)、アルキル化、脱アルキル化、アシル化、脱アシル化、リン酸化、または脱リン酸化されうる化合物を含む。エステルまたはホスホロアミダートを生物学的に不安定な、または切断可能な（保護）基として使用するプロドラッグの例は、米国特許第6,875,751号、第7,585,851号、および第7,964,580号に記載されており、その明細書は参照により本明細書に組み入れられる。本明細書は、その範囲内に、本明細書に記載の活性薬剤のプロドラッグを含む。適当なプロドラッグの選択および調製のための従来の手順は、たとえば、"Design of Prodrugs" Ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。

【0205】

本明細書で使用される「製薬上許容される担体（基剤）」という表現は、製薬上許容される材料、組成物または賦形剤、たとえば、液体または固体の増量剤、希釈剤、添加剤、溶媒またはカプセル化材料を意味し、これらは医療用もしくは治療用の薬物を製剤するのに有用である。それぞれの担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつ患者に有害ではないという意味で「許容可能」でなければならない。製薬上許容される担体として機能し得る材料の例としては、以下のものが挙げられる：(1) 乳糖、ブドウ糖およびショ糖などの糖類；(2) コーンスターチおよびジャガイモデンプンなどのデンプン；(3) カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体；(4) トラガント末；(5) 麦芽；(6) ゼラチン；(7) タルク；(8) ココアバター、および坐剤ワックスなどの添加剤；(9) ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、コーン油、および大豆油などの油；(10) プロピレングリコールなどのグリコール類；(11) グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール類；(12) オレイン酸エチル、およびラウリン酸エチルなどのエステル類；(13) 寒天；(14) 水酸化マグネシウム、および水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；(15) アルギン酸；(16) パイロジェンフリー水；(17) 等張生理食塩水；(18) リンゲル溶液；(19) エチルアルコール；(20) リン酸緩衝液；および(21) 医薬製剤に用いられる他の毒性のない適合性のある物質。

【0206】

本明細書で使用される「溶解度の対数」、「LogS」または「logS」という用語は、化合物の水溶解度を数値化するために当技術分野で使用される。化合物の水溶解度は、その

10

20

30

40

50

吸収特性および分布特性に大いに影響を及ぼす。

【0207】

溶解度が低いと、吸収が悪いことが多い。LogS値は、モル/リットルで測定された溶解度の単位を除いた対数（底は10）である。

【0208】

本明細書で使用される「実質的に純粋」とは、対象の種が優勢な種として存在する（すなわち、モルベースで組成物中の他の個々の種よりも豊富である）ことを意味し、好ましくは、実質的に精製された画分は、対象の種が、存在するすべての高分子種の少なくとも約50%（モルベースで）を構成する組成物である。

【0209】

一般に、実質的に純粋な組成物は、組成物中に存在するすべての高分子種のうち約80%より多く、より好ましくは約85%、90%、95%、および約99%より多くを含む。最も好ましくは、対象の種は、組成物が基本的に単一の高分子種からなる完全な均一性に至るまで精製される（夾雑種は組成物中で従来の検出方法によって検出することができない）。

【0210】

抗体を認識するイソプレノイドトランスフェラーゼ

本明細書に記載の抗体は、好ましくは抗体のC末端において、たとえばイソプレノイドトランスフェラーゼによって認識されるアミノ酸モチーフを含んでいてもよく、チオエーテル結合は、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含むことができる。アミノ酸モチーフは、CXX、CXXC、XCXC、XXCC、およびCYYXから選択される配列とすることができるが、このCはシステインを表し、Yは、事例ごとに独立して、脂肪族アミノ酸を表し、Xは、事例ごとに独立して、グルタミン、グルタミン酸、セリン、システイン、メチオニン、アラニン、またはロイシンを表す。好ましい実施形態において、チオエーテル結合は、アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む。

【0211】

いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフは、配列CYYXであり、Yは、事例ごとに独立して、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、またはバリンを表す。たとえば、アミノ酸モチーフは、CVIMまたはCVLLとすることができる。

【0212】

好ましい実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する7つのアミノ酸のうち少なくとも1つはグリシンである。好ましい実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する7つのアミノ酸のうち少なくとも3つは、それぞれ独立してグリシンおよびプロリンから選択される。いくつかの実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10個のアミノ酸はいずれもグリシンであり、好ましくは7個である。特定の好ましい実施形態において、アミノ酸モチーフに先行する7つのアミノ酸のうち少なくとも3つは、それぞれ独立してグリシン、アスパラギン酸、アルギニン、およびセリンから選択される。

【0213】

いくつかの実施形態において、抗体は、好ましくはC末端において、アミノ酸配列GGGGGGGCVIMを含む。

【0214】

好ましい実施形態では、抗体は、イソプレノイド転移酵素により認識されることが可能であるアミノ酸モチーフを含む。例えば、抗体の少なくとも1つのC-末端は、イソプレノイド転移酵素により認識されることが可能であるアミノ酸モチーフを（例えば、抗体-薬物複合体を形成する前に、例として基質として、又は、例えば、抗体-薬物複合体を形成した後での、イソプレノイド転移酵素の生成物として）含み得る。抗体は、スパーサ、例えばアミノ酸、又は抗体のペプチド鎖をアミノ酸モチーフにつなげるアミノ酸のストレッチをさらに含み得る。スパーサは、1から20個の連続するアミノ酸、好ましくは7個~20個のアミノ酸からなり得る。一部の実施形態では、グリシン及びプロリンは、スパーサに好ましいアミノ酸であり、任意の組合せで使用可能であり、例えば少なくとも約1、2、3、4、5

10

20

30

40

50

、6、7、8、9、又は10個の一連のグリシン、又は例えば約1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10個の一連のグリシンであり得る。他の実施形態では、アミノ酸モチーフはそれぞれ独立に、グリシン、アスパラギン酸、アルギニン及びセリンから選択される。抗体は、例えば、ADCに含まれない形態の抗体と比較して、カルボキシ末端における付加又は欠失を含み得る。

【0215】

イソプレノイド転移酵素の例は、タンパク質ファルネシル転移酵素(FTase)及びゲラニルゲラニル転移酵素(GGTase)を含み、これらは、ファルネシル又はゲラニル-ゲラニル基の、標的タンパク質の少なくとも1つのC-末端システインへの転移も触媒できる。GGTaseは、GGTase I又はGGTase IIとして分類できる。FTase及びGGTase Iは、CAAXモチーフを認識でき、GGTase IIは、XXCC、XCXC又はCXXモチーフを認識でき、Cはシステインを表し、Aは、脂肪族アミノ酸(例えば、イソロイシン、バリン、メチオニン、ロイシン)を表し、各Xは、独立して、例えばグルタミン、グルタメート、セリン、システイン、メチオニン、アラニン又はロイシンを表す(Nature Rev. Cancer、5(5):405~12頁(2005年);Nature Chemical Biology 17:498~506頁(2010年);Lane KT、Bees LS、J. Lipid Research、47:681~699頁(2006年);Kasey PJ、Seabra MC、J. Biological Chemistry、271(10):5289~5292頁(1996年)を参照されたく、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)。

10

【0216】

本開示による抗体-薬物複合体は、アミノ酸モチーフ、例えばCYYX、XXCC、XCXC又はCXX、好ましくはCYYX(式中、Cはシステインを表し、Yは、脂肪族アミノ酸、例えばロイシン、イソロイシン、バリン及び/又はメチオニンを表し、Xは、イソプレノイド転移酵素の基質特異性を決定するアミノ酸、例えばグルタミン、グルタメート、セリン、システイン、メチオニン、アラニン、及び/又はロイシンを表す)を含み得る。

20

【0217】

様々な供給源からのイソプレノイド転移酵素を使用してよい。例えば、イソプレノイド転移酵素は、ヒト、動物、植物、細菌、ウイルス又は他の供給源から得られる。一部の実施形態では、天然に存在するイソプレノイド転移酵素が使用される。一部の実施形態では、天然修飾又は人工修飾イソプレノイド転移酵素が使用され得る。例えば、イソプレノイド転移酵素は、1個以上のアミノ酸の置換、付加及び/若しくは欠失を含み得、かつ/又は、イソプレノイド転移酵素は、ヒスチジンタグ、GST、GFP、MBP、CBP、イソペプチドタグ、BCCP、Mycタグ、カルモジュリンタグ、FLAGタグ、HAタグ、マルトース結合タンパク質タグ、Nusタグ、グルタチオン-S-転移酵素タグ、緑色蛍光タンパク質タグ、チオレドキシントグ、Sタグ、ソフトタグ1、ソフトタグ3、ストレプトタグ、SBPタグ、Tyタグなどの少なくとも1つの付加により修飾され得る。

30

【0218】

イソプレノイド転移酵素は、イソ基質(isosubstrate)及び/又は基質を認識する。イソ基質という用語は、化学修飾を含む基質類似体を指す。イソプレノイド転移酵素は、抗体のC-末端において特定のアミノ酸モチーフ(例えばCAAXモチーフ)をアルキル化できる(例えば、Duckworth、BPら、ChemBioChem、8:98頁(2007年);Uyen TTら、ChemBio Chem、8:408頁(2007年);Labadie、GRら、J. Org. Chem.、72(24):9291頁(2007年);Wollack、JWら、ChemBioChem、10:2934頁(2009年)を参照されたく、これらのそれぞれは、参照により本明細書に組み込まれる)。官能基化されている抗体は、C-末端のシステインをアルキル化できるイソプレノイド転移酵素及びイソ基質を使用して生成できる。

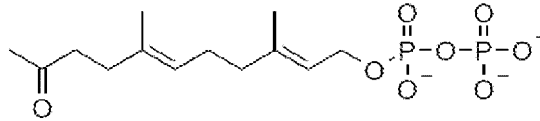
40

【0219】

イソ基質はたとえば、次の式の化合物とすることができる。

50

【化37】



C末端CAAXモチーフのシステインは、イソプレノイドトランスフェラーゼを用いてイソ基質に結合することができる。いくつかの実施形態において、モチーフの一部、例えばAA Xは、その後、たとえば、イソプレノイドが結合しているシステインのみを残して、プロテアーゼによって除去することができる。システインは、任意選択で、たとえば酵素によ

10

【0220】

本明細書の抗体薬物複合体は、分子生物学的方法および細胞生物学的方法を含めた、任意の好適な方法を用いて調製することができる。たとえば、一過性トランスフェクション法、または安定トランスフェクション法を用いることができる。イソプレノイドトランスフェラーゼによって認識されうる特定のアミノ酸モチーフをコードする遺伝子配列は、その特定のアミノ酸モチーフをそのC末端に有する抗体を発現するように、標準的なPCR法および/またはライゲーション技術を用いて、多くの適切なベクターが知られているプラスミドベクターに挿入することができる。イソプレノイドトランスフェラーゼによって認識されうる少なくとも1つのアミノ酸モチーフを有する抗体は、このようにして、適当な宿主、たとえばCHO細胞または大腸菌において、発現させることができる。

20

【0221】

本明細書で使用される「標識」または「標識された」という用語は、検出可能なマーカーを組み込むことを指しており、それはたとえば、放射性標識アミノ酸を組み入れること、または標識されたアビジン（たとえば、光学的方法または熱量測定法によって検出することができる、蛍光マーカーまたは酵素活性を含有するストレプトアビジン）によって検出することができるピオチニル部分をポリペプチドに結合することによるものである。特定の状況において、標識もしくはマーカーは治療的であることもある。ポリペプチドおよび糖タンパク質を標識するさまざまな方法が当技術分野で知られており、任意の適切な方法を使用することができる。ポリペプチドの標識の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：放射性同位体または放射性核種（たとえば、³H、¹⁴C、¹⁵N、³⁵S、⁹⁰Y、⁹⁹Tc、¹¹¹In、¹²⁵I、¹³¹I）、蛍光標識（たとえば、FITC、ローダミン、ランタニド蛍光体）、酵素標識（たとえば、西洋ワサビペルオキシダーゼ、p-ガラクトシダーゼ、ルシフェラーゼ、アルカリホスファターゼ）、化学発光性、ピオチニル基、二次レポーターによって認識される既定のポリペプチドエピトープ（たとえば、ロイシンジッパーペア配列、二次抗体への結合部位、金属結合ドメイン、エピトープタグ）。いくつかの実施形態において、標識は、起こりうる立体障害を低減するために、さまざまな長さのスペーサーアームによって取り付けられる。本明細書で使用される「医薬品または薬物」は、患者に適切に投与されたときに望ましい治療効果を生じさせることができる化合物または組成物を指す。

30

40

【0222】

活性薬剤は、薬物、毒素、親和性リガンド、検出プローブ、またはこれらの組み合わせとすることができる。活性薬剤は、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス薬、抗菌薬（抗細菌薬）、抗真菌薬、抗寄生虫薬、またはそれらの組み合わせであってもよい。いくつかの実施形態において、活性薬剤は、本明細書に記載されているように、化学療法薬および毒素であってもよい。たとえば、いくつかの実施形態において、活性薬剤は、アマニチン、アウリスタチン、カリケアミシン、カンプトテシン、クリプトフィシン、ダウノマイシン、ドラスタチン、ドキシソルピシン、デュオカルマイシン、エポチロン、エスペラミシ

50

ン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、メトトレキサート、モノメチルアウリスタチンE(「MMAE」)、モノメチルアウリスタチンF(「MMAF」)、ピロロベンゾジアゼピン、リゾキシシ、SG2285、ツブリシン、ビンデシン、トキシソイド、または前記のいずれかの誘導体とすることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの活性薬剤は、タルトプリンとすることができる。いくつかの実施形態において、少なくとも1つの活性薬剤は、アゾナフィドとすることができる。いくつかの実施形態において、活性薬剤は、本明細書に記載されるように、ピロロベンゾジアゼピン二量体とすることができる。

【0223】

一部の実施形態では、活性薬剤は化学療法薬又は毒素である。活性剤は、エルロチニブ;ボルテゾミブ;フルベストラント;スーテント;レトロゾール;メシル酸イマチニブ;PTK787/
ZK 222584;オキサリプラチン;5-フルオロウラシル;ロイコボリン;ラパマイシン(シロリム
ス);ラパチニブ;ロナファルニブ;ソラフェニブ;ゲフィチニブ;AG1478;AG1571;アルキル
化剤(例えば、チオテパ又はシクロホスファミド);スルホン酸アルキル(例えば、ブスルファン、
インプロスルファン又はピボスルファン);アグリジン(例えば、ベンゾドーパ、カルボ
コン、メツレドーパ又はウレドーパ);エチレンイミン、メチルメラミン、アルトレタミン
、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミ
ド、トリメチロールメラミン;アセトゲニン(例えば、プラタシン又はプラタシノン);カンブ
トテシン;カンプトテシンの誘導体又は代謝産物(例えば、SN-38);トボテカン;プリオスタ
チン;カリスタチン;CC-1065(そのアドゼレシン、カルゼルシン又はピゼレシン合成類似体
を含む);クリプトフィシン(例えば、クリプトフィシン1又はクリプトフィシン8);ドラスタ
チン;デュオカルマイシン(合成類似体、例えば、KW-2189及びCB1-TM1を含む);エリュ
テロピン;パンクラチスタチン;サルコジクチン;スポンジスタチン;ナイトロジェンマスター
ド(例えば、クロランブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン
、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファ
ラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド又はウラシ
ルマスタード);ニトロソウレア(例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン
、ロムスチン、ニムスチン又はラニムヌスチン);抗生物質(例えば、エンジイン抗生物質、
例えば、カリケアマイシン(calicheamycin)ガンマ11及びカリケアマイシンオメガ11から選
択されるカリケアマイシン、又はジネミシンAを含むジネミシン);ビスホスホネート(例
えば、クロドロネート;エスペラミシン、ネオカルチノスタチンクロモフォア、又は関連する
色素タンパク質エンジイン抗生物質クロモフォア(related chromoprotein enediyne a
ntibiotic chromophores)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン
、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルニノマイシン(car
ninomycin)、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン
、デトルブシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン(例えば、モルホリ
ノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソル
ピシン、リ
ポソームドキシソルピシン又はデオキシドキシソルピシン)、エビルピシン、エソルピシン、マ
ルセロマイシン、マイトマイシン(例えば、マイトマイシン C、ミコフェノール酸、ノガ
ラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン
、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトミグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン
、ウベニメクス、ジノスタチン又はゾルピシン);代謝拮抗剤(例えば、5-フルオロウラシル
);葉酸類似体(例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン又はトリメトレ
キサート);プリン類似体(例えば、フルダラピン、6-メルカプトプリン、チアミプリン又は
チグアニン);ピリミジン類似体(例えば、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、
カルモフル、シタラピン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン又は
フロキシウリジン);アンドロゲン(例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン
、エピチオスタノール、メピチオスタン)又はテストラクトン);抗副腎剤(例えば、アミノグ
ルテチミド、ミトタン又はトリロスタン);葉酸補液(folic acid replenisher)(例えばフォ
リン酸);アセグラトン;アルドホスファミドグリコシド;アミノレブリン酸;エニルウラシル;
アムサクリン;ベストラブシル;ピサントレン;エダトラキサート;デフォファミン;デメコル

10

20

30

40

50

シン;ジアジコン;エルフォルニチン;酢酸エリブチニウム;エポチロン;エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダイニン;メイトンシノイド(例えば、メイトンシン又はアンサミトシン);トリコテセン(特にT-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA又はアングイジン);ミトグアゾン;ミトキサントロン;モピダンモール;ニトラエリン;ペントスタチン;フェナメット;ピラルピシン;ロソキサントロン;2-エチルヒドラジド;プロカルバジン;ポリサッカリドK複合体;ラゾキサン;リゾキシン;シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジコン;2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン(特に、T-2毒素、ベラキュリンA、ロリジンA及びアングイジン);ウレタン;ビンデシン;ダカルバジン;マンノムスチン;ミトプロニトール;ミトラクトール;ピポプロマン;ガシトシン;アラビノシド;シクロホスファミド;チオテバ;タキソイド(例えば、パクリタキセル)、クレモフォールフリー-ABR AXANE(商標)、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子製剤、ドキセタキセル;クロランブシル;ゲムシタピン;6-チオグアニン;メルカプトプリン;白金類似体(例えば、シスプラチン又はカルボプラチン);ピンブラスチン;白金;エトポシド、イホスファミド;ミトキサントロン;ピンクリスチン;ピノレルピン;ノバントロン;テニボシド;エダトレキサート;ダウノマイシン;アミノプテリン;ゼローダ;イバンドロネート;CPT-11;トポイソメラーゼ阻害剤(RFS 2000);ジフルオロメチルオルニチン;レチノイド(例えば、レチノイン酸);カペシタピン、並びにそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、酸又は誘導體から選択され得るが、必ずしもそれらに限定されない。

【0224】

活性剤は、(i)腫瘍に対するホルモン作用を調節又は阻害するように作用する抗ホルモン剤、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン及びトレミフェンを含む、抗エストロゲン剤及び選択的エストロゲン受容体調節薬;(ii)副腎においてエストロゲン生成を調節する、アロマターゼ酵素を阻害するアロマターゼ阻害剤、例えば、4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レトロゾール及びアナストロゾール;(iii)抗アンドロゲン、例えばフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド及びゴセレリン;並びに、トロキサシタピン(1,3-ジオキサランヌクレオシドシトシン類似体);(iv)アロマターゼ阻害剤;(v)タンパク質キナーゼ阻害剤;(vi)脂質キナーゼ阻害剤;(vii)アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、粘着細胞に関わるシグナル伝達経路において遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC-アルファ、Raf、H-Ras;(viii)リボザイム、例えば、VEGF阻害剤、例としてリボザイム及びHER2発現阻害剤;(ix)ワクチン、例えば遺伝子治療ワクチン;ALLOVECTIN(登録商標)ワクチン、LEUVECTIN(登録商標)ワクチン、VAXID(登録商標)ワクチン;PROLEUKIN(登録商標)rIL-2;LURTOTECAN(登録商標)トポイソメラーゼ1阻害剤;ABARELIX(登録商標)rmRH;(x)抗血管形成剤、例えばベバシズマブ;(xi)親和性リガンド:親和性リガンドは、基質、阻害剤、刺激剤、神経伝達物質、放射性同位体、またはこれらの任意の組み合わせである;(xii)放射性標識:³²P、³⁵S、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトアビジン、ジオキシゲニン、ハプテン、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有する核酸分子、または前記のいずれかの組み合わせ;(xiii)免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス薬、抗菌薬(抗細菌薬)、抗真菌薬、抗寄生虫薬、またはこれらのいずれかの組み合わせ;(xiv)タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン、またはトレミフェン;(xv)4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レトロゾール、またはアナストロゾール;(xvi)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、リュープロリド、ゴセレリン、またはトロキサシタピン;(xvii)アロマターゼ阻害剤;(xviii)プロテインキナーゼ阻害剤;(xix)脂質キナーゼ阻害剤;(xx)アンチセンスオリゴヌクレオチド;(xxi)リボザイム;(xxii)ワクチン;(xxiii)血管新生阻害剤;および(xxiv)それらの製薬上許容される塩、溶媒和物、酸または誘導體から選択され得る。

【0225】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの活性薬剤は、タルトプリンまたはアゾ

ナフィドである。

【0226】

いくつかの実施形態において、活性薬剤は、アマニチン、アウリスタチン、カリケアミシン、カンプトテシン、カンプトテシン誘導体および代謝物 (SN-38)、クリプトフィシン、ダウノマイシン、ドラスタチン、ドキシソルピシン、デュオカルマイシン、エポチロン、エスペラミシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、メトトレキサート、モノメチルアウリスタチンE (「MMAE」)、モノメチルアウリスタチンF (「MMAF」)、ピロロベンゾジアゼピン、リゾキシシン、SG2285、ツブリシン、ビンデシン、トキシノイド、またはこれらのいずれか1つの誘導体である。特定の実施形態において、活性薬剤は、アマニチン、MMAE、もしくはMMAF、または前記のいずれか1つの誘導体である。

10

【0227】

さらに、活性剤としては、サイトカインが使用され得る。サイトカインは、多数の細胞により分泌される小細胞-シグナル伝達タンパク質分子であり、細胞間情報伝達に広範に使用されるシグナル伝達分子の区分にある。サイトカインは、モノカイン、リンフォカイン、従来からのポリペプチドホルモンなどを含む。サイトカインの例は、成長ホルモン(例えば、ヒト成長ホルモン、N-メチオニルヒト成長ホルモン又はウシ成長ホルモン);上皮小体ホルモン;チロキシシン;インスリン;プロインスリン;リラキシシン;プロリラキシシン;糖タンパク質ホルモン(例えば、卵胞刺激ホルモン(FSH)、甲状腺刺激ホルモン(TSH)又は黄体形成ホルモン(LH));肝細胞増殖因子;線維芽細胞増殖因子;プロラクチン;胎盤性ラクトゲン;腫瘍壊死因子- α ;腫瘍壊死因子- β ;ミューラー管阻害物質;マウスゴナドトロピン関連ペプチド;インヒピン;アクチピン;血管内皮増殖因子;インテグリン、トロンボポエチン(TPO);神経増殖因子(例えば、NGF- β);血小板増殖因子;形質転換増殖因子(TGF)(例えば、TGF- β 又はTGF- α);インスリン様増殖因子-I、インスリン様増殖因子-II;エリスロポエチン(EPO);骨誘導因子;インターフェロン(例えば、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 又はインターフェロン- γ);コロニー刺激因子(CSF)(例えば、マクロファージ-CSF(M-CSF)、顆粒球-マクロファージ-CSF(GM-CSF)又は顆粒球-CSF(G-CSF));インターロイキン(IL)(例えば、IL-1、IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11又はIL-12);腫瘍壊死因子(TNF)(例えば、TNF- α 又はTNF- β);並びにポリペプチド因子(例えば、LIF又はkitリガンド)を含むが、それらに限定されない。さらに、「サイトカイン」という用語は、天然の供給源又は組換え細胞培養物からのサイトカイン、及び、天然配列のサイトカインの生物学的に活性な同等物も含む。

20

30

【0228】

「毒素」という用語は、生細胞又は生物に有毒な物質を指す。毒素は、体組織との接触又はそれによる吸収の後で、例えば、1つ以上の生物学的高分子、例として酵素又は細胞受容体との相互作用を介して、細胞の機能不全又は細胞死を引き起こすことが可能である小分子、ペプチド又はタンパク質であり得る。毒素は、植物毒素及び動物毒素を含む。動物毒素の例は、ジフテリア毒素、ボツリヌス毒素、破傷風毒素、赤痢毒素、コレラ毒素、テトロドトキシシン、プレベトキシシン及びシガトキシシンを含むが、それらに限定されない。植物毒素の例は、リシン、AM-毒素を含むが、それらに限定されない。

【0229】

小分子毒素の例は、オーリスタチン、チューブリシン、ゲルダナマイシン(Kerrら、1997年、Bioconjugate Chem. 8(6):781~784頁)、メイタンシノイド (EP 1391213、ACR 2008年、41、98~107頁)、カリケアミシン(米国特許公報第2009/0105461号明細書、Cancer Res. 1993年、53、3336~3342頁)、ダウノマイシン、ドキシソルピシン、メトトレキサート、ビンデシン、SG2285 (Cancer Res. 2010年、70(17)、6849~6858頁)、ドラスタチン、ドラスタチン類似体、オーリスタチン(米国特許第5,635,483号)、クリプトフィシン、カンプトテシン、カンプトテシンの誘導体又は代謝産物、(例えば、SN-38)、リゾキシシン誘導体、CC-1065類似体又は誘導体、デュオカルマイシン、エンジン抗生物質、エスペラミシン、エポチロン、ピロロベンゾジアゼピン(PBD)誘導体、アマニチン、アマニチンの誘導体、 β -アマニチン、アプリジン、アゾナフィド及びトキ

40

50

ソイドを含むが、それらに限定されない。毒素は、チューブリン結合、DNA結合、トポイソメラーゼ抑制などによる細胞毒性及び細胞増殖阻害活性を呈し得る。

【0230】

「検出可能な部分」又は「標識」は、分光分析、光化学的、生化学的、免疫化学的、放射性又は化学的手段により検出可能な組成物を指す。例えば、有用な標識は、³²P、³⁵S、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素(例えば、ELISAに一般的に使用される酵素)、ビオチン-ストレプトアビジン、ジオキシゲニン、ハプテン、抗血清又はモノクローナル抗体が利用できるタンパク質、又は標的に相補的な配列を有する核酸分子を含む。検出可能な部分は、測定可能なシグナル、例えば、放射性、発色性又は蛍光シグナルを生成することが多く、これらを使用して、試料中で、結合している検出可能な部分の量を定量化する。シグナルの定量は、例えば、シンチレーション計数、濃度測定、フローサイトメトリ、ELISA、又はインタクトな、若しくは後に消化されるペプチドを質量分析することでの直接分析(1つ以上のペプチドが評価され得る)により達成され得る。

10

【0231】

本明細書で使用されている「プローブ」という用語は、(i)検出可能なシグナルを示す、(ii)第1のプローブ若しくは第2のプローブと相互作用させて、第1若しくは第2のプローブにより示された検出可能なシグナルを改変する、例えば蛍光共鳴エネルギー移動(FRET)、(iii)抗原若しくはリガンドとの相互作用を安定させる、若しくは、結合親和性を上昇させる、(iv)物理的パラメータ、例えば電荷、疎水性などにより、電気泳動度若しくは細胞侵入活性に影響を与える、又は(v)リガンド親和性、抗原-抗体結合又はイオン性錯体形成を調整することができる、材料を指す。

20

【0232】

活性剤は、免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤又はそれらの組合せであってよい。

【0233】

免疫調節化合物は、アミノカプロン酸、アザチオプリン、プロモクリプチン、クロランブシル、クロロキン、シクロホスファミド、シクロスポリン、シクロスポリンA、ダナゾール、デヒドロエピアンドロステロン、デキサメタゾン、エタネルセプト、ヒドロコルチゾン、ヒドロキシクロロキン、インフリキシマブ、メロキシカム、メトトレキサート、ミコフェノレート(mycophenylate)モフェチル、プレドニゾン、シロリムス及びタクロリムスから選択され得る。抗がん剤は、1-メチル-4-フェニルピリジニウムイオン、5-エチニル-1-ベータ-D-リボフラノシルイミダゾール-4-カルボキサミド(EICAR)、5-フルオロウラシル、9-アミノカンプトテシン、アクチノマイシンD、アスパラギナーゼ、ピカルタミド、ビス-クロロエチルニトロソウレア(BCNU)、プレオマイシン、プレオマイシンA2、プレオマイシンB2、プスルファン、カンプトテシン、カンプトテシンの誘導体又は代謝産物、例えば、SN-38、カルボプラチン、カルムスチン、CB1093、クロランブシル、シスプラチン、クリスナトール(crisnatol)、シクロホスファミド、シタラビン、シトシンアラビノシド、シトキサン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ダカルバジン(decarbazine)、デフェロキサミン、デメトキシ-ヒポクレリンA、ドセタキセル、ドキシフルリジン、ドキシソルピシン、EB1089、エピルピシン、エトポシド、フロキシウリジン、フルダラビン、フルタミド、ゲムシタピン、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イホスファミド、インターフェロン- α 、インターフェロン- β 、イリノテカン、KH1060、酢酸ロイプロリド、ロムスチン、ロバスタチン、メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、マイトマイシン、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ミコフェノール酸、ナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、パクリタキセル、ペプロマイシン、光増感剤Pe4、フタロシアニン、ピラルピシン、プリカマイシン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ラルチトレキセド、レブラミド(revlimid)、リバピリン、スタウロスポリン、タモキシフェン、テニポシド、サロミド、タブシガルギン、チオグアニン、チアゾプリン、トポテカン、トレオサルファン、トリメトレキサート、腫瘍壊死因子、ベルケイド、ベラパミル、ベルテポルフィン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、

30

40

50

ピノレルピン及びゾルピシンから選択され得る。抗ウイルス剤は、ペンシシクロビル(penciclovir)、バラシクロビル、ガンシシクロビル(ganciclovir)、ホスカルネット、リバビリン、イドクスウリジン、ピダラピン、トリフルリジン、アシクロビル、ファムシシクロビル(famciclovir)、アマンタジン、リマンタジン、シドフォビル、アンチセンスオリゴヌクレオチド、免疫グロブリン及びインターフェロンから選択され得る。抗菌剤は、クロラムフェニコール、バンコマイシン、メトロニダゾール、トリメトプリム(trimethoprim)、スルファメタゾール(sulfamethazole)、キヌプリスチン、ダルホプリスチン、リファンピン、スペクチノマイシン及びニトロフラントインから選択され得る。抗真菌剤は、アムホテリシンB、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン、ナタマイシン、ナイスタチン、リモシジン、ビホナゾール、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、ケトコナゾール、ルリコナゾール、ミコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾール、アルバコナゾール、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾール、テルコナゾール、ポリコナゾール、アバファンギン、アモロルフィン(amorolfine)、ブテナフィン、ナフチフィン、テルピナフィン、アニデュラファンギン、カスポファンギン、ミカファンギン、安息香酸、シクロピロクス、フルシトシン、グリセオフルビン、ハロプロギン、トルナフタート、ウンデシレン酸、クリスタルバイオレット、ペルーバルサム、シクロピロクスオラミン、ピロクトンオラミン、ジンクピリチオン及び硫化セレンから選択され得る。抗寄生虫剤は、メベンダゾール、パモ酸ピランテル、チアベンダゾール、ジエチルカルバマジン、イベルメクチン、ニクロサミド、プラジカンテル、アルベンダゾール、リファンピン、アムホテリシンB、メラルソプロール、エフロルニチン、メトロニダゾール、チニダゾール及びミルテホシンから選択され得る。

10

20

【0234】

抗体は、Ab-HC-(G)_zCVIM、Ab-HC-(G)_zCVLL、Ab-LC-(G)_zCVIM及びAb-LC-(G)_zCVLL、Ab-HC-(G)_zCVIM/LC-(G)_zCVIM、Ab-HC-(G)_zCVLL/LC-(G)_zCVIM、Ab-HC-(G)_zCVIM/LC-(G)_zCVLL及びAb-HC-(G)_zCVLL/LC-(G)_zCVLLから選択されるアミノ酸モチーフを含み得、式中、Abは抗体(例えば本明細書に開示されるもの)を表し、Ab-HC-は抗体の重鎖(例えば本明細書に開示される重鎖)を表し、Ab-LC-は抗体の軽鎖(例えば本明細書に開示される軽鎖)を表し、Gはグリシンを表し、Cはシステインを表し、Vはバリンを表し、Iはイソロイシンを表し、Mはメチオニンを表し、Lはロイシンを表し、zは0から20の整数、好ましくは1から10である。

30

【0235】

抗体を製造するための一般的な方法

与えられた標的、例えばCD19、腫瘍関連抗原または他の標的に対する、あるいはその誘導体、断片、類似体ホモログまたはオルソログに対するポリクローナルまたはモノクローナル抗体の製造のためには、当技術分野で公知の種々の方法が用いられうる(例えば、Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow EおよびLane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY(これを参照により本明細書に組み入れることとする)を参照されたい)。

40

【0236】

抗体は、免疫血清のIgG画分を主に与えるプロテインAまたはプロテインGを使用するアフィニティクロマトグラフィーのような良く知られた技術により精製されうる。その後、またはその代わりに、求められる免疫グロブリンの標的である特異的抗原またはそのエпитープをカラム上に固定化して、免疫アフィニティクロマトグラフィーにより免疫特異的抗体を精製することが可能である。免疫グロブリンの精製は、例えば、Wilkinson(The Scientist, 発行: The Scientist, Inc., Philadelphia PA, Vol. 14, No. 8(2000年4月17日), pp. 25-28)により考察されている。

【0237】

幾つかの実施形態においては、本開示の抗体はモノクローナル抗体である。モノクロー

50

ナル抗体は、例えば、本明細書に記載されている実施例に記載されている方法を用いることにより製造される。抗体はまた、例えば、高レベルの所与標的を表面上で発現する細胞トランスフェクタントの組合せでBALB/cマウスを免疫化することによっても製造される。ついで、骨髄腫/B細胞融合体から得られたハイブリドーマを、選択された標的に対する反応性に関してスクリーニングする。

【0238】

モノクローナル抗体は、例えばKohlerおよびMilstein, Nature, 256:495 (1975)により記載されているようなハイブリドーマ法を用いて製造される。ハイブリドーマ法では、マウス、ハムスターまたは他の適切な宿主動物を、典型的には、免疫化物質で免疫化して、免疫化物質に特異的に結合する抗体を産生する又は産生しうるリンパ球を惹起させる。あるいは、リンパ球はインビトロで免疫化されうる。

10

【0239】

免疫化物質は、典型的には、タンパク質抗原、その断片またはその融合タンパク質を含む。一般に、ヒト由来の細胞が望まれる場合には末梢血リンパ球が使用され、あるいは、非ヒト哺乳類由来が望まれる場合には脾臓細胞またはリンパ節細胞が使用される。ついで、リンパ球を、適切な融合剤、例えばポリエチレングリコールを使用して不死化細胞系と融合させて、ハイブリドーマ細胞を形成させる (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103)。不死化細胞系は、通常、形質転換哺乳類細胞、特にげっ歯類、ウシおよびヒト由来の骨髄腫細胞である。通常、ラットまたはマウスの骨髄腫細胞系が使用される。ハイブリドーマ細胞は、未融合不死化細胞の増殖または生存を阻害する1以上の物質を好ましくは含有する適切な培地内で培養されうる。例えば、親細胞が酵素ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRTまたはHPRT) を欠いている場合、ハイブリドーマ用の培地は、典型的には、ヒポキサンチン、アミノプテリンおよびチミジン (「HAT培地」) を含み、これらの物質はHGPRT欠損細胞の増殖を妨げる。

20

【0240】

好ましい不死化細胞系は、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定な高レベル発現を支持し、HAT培地のような培地に感受性であるものである。より好ましい不死化細胞系はマウス骨髄腫系であり、これは、例えば、Salk Institute Cell Distribution Center, San Diego, CaliforniaおよびAmerican Type Culture Collection, Manassas, Virginiaから入手可能である。ヒト骨髄腫およびマウス-ヒトヘテロ骨髄腫細胞系もモノクローナル抗体の産生に関して記載されている (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeurら, Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) pp. 51-63)を参照されたい)。

30

【0241】

ハイブリドーマ細胞が培養される培地はついで、抗原に対するモノクローナル抗体の存在に関してアッセイされうる。好ましくは、ハイブリドーマ細胞により産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降により、またはインビトロ結合アッセイ、例えばラジオイムノアッセイ (RIA) または酵素結合免疫吸収アッセイ (ELISA) により決定される。そのような技術およびアッセイは当技術分野で公知である。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、MunsonおよびPollard, Anal. Biochem., 107:220 (1980)のスキッチャード分析により決定されうる。更に、モノクローナル抗体の治療適用においては、標的抗原に対する高度の特異性および高い結合アフィニティを有する抗体を特定することが重要である。

40

【0242】

所望のハイブリドーマ細胞を特定した後、クローンを限界希釈法によりサブクローニングし、標準的な方法により増殖させることが可能である (Goding, Monoclonal Antibodies: Principles and Practice, Academic Press, (1986) pp. 59-103を参照されたい)。この目的に適した培地には、例えば、ダルベッコ改変イーグル培地およびRPMI-1640培地が含まれる。あるいは、ハイブリドーマ細胞を哺乳動物における腹水としてインビ

50

ボで増殖させることが可能である。

【0243】

サブクローンにより分泌されたモノクローナル抗体は、通常の免疫グロブリン精製法、例えばプロテインA-セファロース、ヒドロキシアパタイトクロマトグラフィー、ゲル電気泳動、透析またはアフィニティクロマトグラフィーにより、培地または腹水から単離または精製されうる。

【0244】

モノクローナル抗体は、米国特許第4,816,567号に記載されているような組換えDNA法によっても製造されうる。本開示のモノクローナル抗体をコードするDNAは、通常の方法を用いて（例えば、マウス抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合するオリゴヌクレオチドプローブを使用することにより）容易に単離および配列決定されうる。本開示のハイブリドーマ細胞はそのようなDNAの好ましい供給源として有用である。DNAを単離したら、該DNAを発現ベクター内に配置し、ついでそれを宿主細胞、例えばサルCOS細胞、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞、または非存在下では免疫グロブリンタンパク質を産生しない骨髓腫細胞内にトランスフェクトして、該組換え宿主細胞内でモノクローナル抗体の合成を達成することが可能である。DNAはまた、例えば、相同マウス配列の代わりにヒト重鎖および軽鎖定常ドメインのコード配列を置換することにより（米国特許第4,816,567号；Morrison, *Nature* 368, 812-13 (1994)を参照されたい）、あるいは非免疫グロブリンポリペプチドのコード配列の全部または一部を免疫グロブリンコード配列に共有結合させることにより修飾されうる。そのような非免疫グロブリンポリペプチドを本開示の抗体の定常ドメインの代わりに使用することが可能であり、あるいは本開示の抗体の、1つの抗原結合部位の変域ドメインの代わりに使用して、キメラ二価抗体を得ることが可能である。

【0245】

本開示のモノクローナル抗体にはヒト化抗体またはヒト抗体が含まれる。これらの抗体は、投与免疫グロブリンに対するヒトによる免疫応答を引き起こすことなくヒトに投与するのに適している。ヒト化形態の抗体は、ヒト免疫グロブリンの配列から主に構成され非ヒト免疫グロブリン由来の最小限の配列を含有するキメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメント（例えば、Fv、Fab、Fab'、F(ab')₂または抗体の他の抗原結合性部分配列）である。ヒト化は、例えば、Winterら方法（Jonesら, *Nature*, 321:522-525 (1986); Riechmannら, *Nature*, 332:323-327 (1988); Verhoeyenら, *Science*, 239:1534-1536 (1988)）に従い、げっ歯類CDRまたはCDR配列でヒト抗体の対応配列を置換することにより行われる（米国特許第5,225,539号も参照されたい）。幾つかの場合においては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク残基は対応非ヒト残基により置換される。ヒト化抗体はまた、例えば、レシピエント抗体においても、導入CDRまた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。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、ここで、CDR領域の全てまたは実質的に全てが非ヒト免疫グロブリンのものに対応し、フレームワーク領域の全てまたは実質的に全てがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、最適には、免疫グロブリン定常領域（Fc）の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含む（Jonesら, 1986; Riechmannら, 1988; およびPresta, *Curr. Op. Struct. Biol.*, 2:593-596 (1992)）。

【0246】

完全ヒト抗体は、CDRを含む軽鎖と重鎖との両方の配列全体がヒト遺伝子に由来する抗体分子である。そのような抗体は本明細書においては「ヒト抗体」または「完全ヒト抗体」と称される。モノクローナル抗体は、トリオーマ技術；ヒトB細胞ハイブリドーマ技術（Kozborら, 1983 *Immunol Today* 4: 72を参照されたい）；およびモノクローナル抗体を製造するためのEBVハイブリドーマ技術（Coleら, 1985 In: *MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96を参照されたい）を用いて製造されうる。モノクローナル抗体は、ヒトハイブリドーマを使用することによ

10

20

30

40

50

り (Coteら, 1983. Proc Natl Acad Sci USA 80: 2026-2030を参照されたい)、またはエプスタインバーウイルスでヒトB細胞をインビトロで形質転換することにより (Coleら, 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96を参照されたい) 製造可能であり、利用可能である。

【0247】

また、ヒト抗体は、ファージ提示ライブラリーを含む追加的な技術を用いることによっても製造されうる (HoogenboomおよびWinter, J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marksら, J. Mol. Biol., 222:581 (1991)を参照されたい)。同様に、ヒト抗体は、トランスジェニック動物、例えば内因性免疫グロブリン遺伝子が部分的または完全に不活性化されているマウスにヒト免疫グロブリン遺伝子座を導入することにより製造されうる。チャレンジに際して、ヒト抗体の産生が観察され、これは、遺伝子再配列、構築および抗体レパートリーを含む全ての点で、ヒトにおいて見られるものに類似している。このアプローチは、例えば、米国特許第5,545,807号、第5,545,806号、第5,569,825号、第5,625,126号、第5,633,425号、第5,661,016号; およびMarksら, Bio/Technology 10, 779-783 (1992); Lonbergら, Nature 368 856-859 (1994); Morrison, Nature 368, 812-13 (1994); Fishwildら, Nature Biotechnology 14, 845-51 (1996); Neuberger, Nature Biotechnology 14, 826 (1996); ならびにLonbergおよびHuszar, Intern. Rev. Immunol. 13 65-93 (1995)に記載されている。

10

【0248】

ヒト抗体はまた、抗体によるチャレンジに回答して動物の内因性抗体ではなく完全ヒト抗体を産生するように修飾されたトランスジェニック非ヒト動物を使用して製造されうる (PCT公開WO94/02602を参照されたい)。非ヒト宿主において重鎖および軽鎖免疫グロブリン鎖をコードする内因性遺伝子は無能化されており、ヒト重鎖および軽鎖免疫グロブリンをコードする活性遺伝子座が宿主ゲノム内に挿入される。ヒト遺伝子は、例えば、必要なヒトDNAセグメントを含有する酵母人工染色体を使用して組み込まれる。ついで、修飾の完全相補体未満のものを含む中間トランスジェニック動物を交雑させることにより、所望の修飾の全てを提供する動物が後代として得られる。そのような非ヒト動物の一例は、PCT公開WO96/33735およびWO96/34096に開示されているXenomouse (商標) (キセノマウス) と称されるマウスである。この動物は、完全ヒト免疫グロブリンを分泌するB細胞を産生する。抗体は、例えばポリクローナル抗体の調製物として、目的の免疫原での免疫化の後に動物から直接入手可能であり、あるいは、モノクローナル抗体を産生するハイブリドーマのような、動物由来の不死化B細胞から入手可能である。また、ヒト可変領域を含有する免疫グロブリンをコードする遺伝子を回収し発現させて抗体を直接得ることが可能であり、あるいは、該遺伝子を更に修飾して、抗体の類似体、例えば一本鎖Fv (scFv) 分子を得ることが可能である。

20

30

【0249】

内因性免疫グロブリン重鎖の発現を欠く、マウスとして例示される非ヒト宿主の製造方法の一例は、米国特許第5,939,598号に開示されている。それは、胚性幹細胞における少なくとも1つの内因性重鎖遺伝子座からJセグメント遺伝子を欠失させて該遺伝子座の再配列を妨げ及び再配列免疫グロブリン重鎖遺伝子座の転写産物の形成を妨げること (ここで、該欠失は、選択可能なマーカーをコードする遺伝子を含有するターゲティングベクターにより行われる)、ならびに該選択可能マーカーをコードする遺伝子を体細胞および生殖細胞が含有するトランスジェニックマウスを該胚性幹細胞から産生させることを含む方法により得られうる。

40

【0250】

目的の抗体、例えばヒト抗体を製造するための1つの方法は、米国特許第5,916,771号に開示されている。この方法は、重鎖をコードするヌクレオチド配列を含有する発現ベクターを培養内の1つの哺乳類宿主細胞内に導入すること、軽鎖をコードするヌクレオチド配列を含有する発現ベクターを別の哺乳類宿主細胞内に導入すること、およびそれらの2つの細胞を融合させてハイブリッド細胞を形成させることを含む。該ハイブリッド細胞は

50

、該重鎖と該軽鎖とを含有する抗体を発現する。

【0251】

この方法における更なる改良においては、免疫原上の臨床的に関連するエピトープを特定するための方法、および高いアフィニティで該関連エピトープに特異的に結合する抗体を選択するための相関方法が、PCT公開WO99/53049に開示されている。

【0252】

抗体は、前記の一本鎖抗体をコードするDNAセグメントを含有するベクターにより発現されうる。

【0253】

これらには、ベクター、リボソーム、裸DNA、アジュバント介助DNA、遺伝子銃、カテーテルなどが含まれうる。ベクターには、標的化部分（例えば、細胞表面レセプターに対するリガンド）と核酸結合性部分（例えば、ポリリジン）とを有するWO93/64701に記載されているような化学的コンジュゲート、ウイルスベクター（例えば、DNAまたはRNAウイルスベクター）、標的化部分（例えば、標的細胞に特異的な抗体）と核酸結合性部分（例えば、プロタミン）とを含有する融合タンパク質であるPCT/US95/02140（WO95/22618）に記載されているような融合タンパク質、プラスミド、ファージなどが含まれる。ベクターは染色体、非染色体または合成体でありうる。

10

【0254】

好ましいベクターには、ウイルスベクター、融合タンパク質および化学的コンジュゲートが含まれる。レトロウイルスベクターには、モロニー Maus 白血病ウイルスが含まれる。DNAウイルスベクターが好ましい。これらのベクターには、ポックスベクター、例えばオルソポックスまたはアビポックスベクター、ヘルペスウイルスベクター、例えば単純ヘルペスIウイルス（HSV）ベクター（Geller, A. I.ら, J. Neurochem, 64:487 (1995); Lim, F.ら, DNA Cloning: Mammalian Systems, D. Glover編, (Oxford Univ. Press, Oxford England) (1995); Geller, A. I.ら, Proc Natl. Acad. Sci.: U.S.A. 90:7603 (1993); Geller, A. I.ら, Proc Natl. Acad. Sci USA 87:1149 (1990)を参照されたい）、アデノウイルスベクター（LeGal LaSalleら, Science, 259:988 (1993); Davidsonら, Nat. Genet 3:219 (1993); Yangら, J. Virol. 69:2004 (1995)を参照されたい）、およびアデノ随伴ウイルスベクター（Kaplit, M. G.ら, Nat. Genet. 8:148 (1994)を参照されたい）が含まれる。

20

30

【0255】

ポックスウイルスベクターは遺伝子を細胞質内に導入する。アビポックスウイルスベクターは核酸の短期間の発現のみをもたらす。核酸を神経細胞内に導入するためには、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクターおよび単純ヘルペスウイルス（HSV）ベクターが好ましい。アデノウイルスベクターが発現をもたらす期間（約2ヶ月）はアデノ随伴ウイルスの場合（約4ヶ月）より短く、そしてこれはHSVベクターの場合より短い。選択される個々のベクターは標的細胞と治療される状態とに左右される。導入は、標準的な技術、例えば感染、トランスフェクション、形質導入または形質転換によるものでありうる。遺伝子導入の方法の例には、例えば、裸DNA、CaPO₄沈殿、DEAEデキストラン、エレクトロポレーション、プロトプラスト融合、リポフェクション、細胞マイクロインジェクションおよびウイルスベクターが含まれる。

40

【0256】

ベクターは、実質的に任意の所望の標的細胞を標的化するために使用されうる。例えば、ベクター（例えば、アデノウイルス、HSV）を所望位置に導くために、定位注射が用いられうる。また、SynchroMed Infusion Systemのような小型ポンプ注入系を使用する脳室内（icv）注入により、粒子が送達されうる。対流と称されるバルクフローに基づく方法も、脳の広範な領域に大きな分子を送達するのに有効であることが判明しており、標的細胞にベクターを送達するのに有用でありうる（Boboら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:2076-2080 (1994); Morrisonら, Am. J. Physiol. 266:292-305 (1994)を参照されたい）。用いられうる他の方法には、カテーテル、静脈内注射、非経口注射、腹腔内注

50

射および皮下注射、ならびに経口または他の適切な投与経路が含まれる。

【0257】

二重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる抗原に対する結合特異性を有する抗体である。この場合、結合特異性の1つはCD19またはその任意の断片のような標的に対するものである。第2の結合標的は任意の他の抗原であり、有利には、細胞表面タンパク質または受容体または受容体サブユニットである。

【0258】

二重特異性抗体を製造するための多数の方法が当技術分野で公知である。伝統的には、二重特異性抗体の組換え製造は2つの免疫グロブリン重鎖/軽鎖ペアの共発現に基づいており、ここで、それらの2つの重鎖は、異なる特異性を有する (MilsteinおよびCuello, Nature, 305:537-539 (1983))。免疫グロブリンの重鎖および軽鎖の非選択組合せゆえに、これらのハイブリドーマ(クアドローマ)は10個の異なる抗体分子の潜在的混合物を生成し、そのうちの1つだけが、適切な二重特異性構造を有する。適切な分子の精製は、通常、アフィニティクロマトグラフィー工程により行われる。類似方法は1993年5月13日付け公開のWO93/08829およびTrauneckerら, EMBO J., 10:3655-3659(1991)に開示されている。

【0259】

本開示の二重特異性および/または一価抗体は、2011年8月16日付け出願の出願WO 2012/023053(その内容の全体を参照により本明細書に組み入れることとする)に開示されているものを含む、当分野で認められている種々の技術のいずれかを用いて製造されうる。WO 2012/023053に記載されている方法は、ヒト免疫グロブリンと構造が同一である二重特異性抗体を生成させる。このタイプの分子は特有の重鎖ポリペプチドの2コピーから構成され、第1の軽鎖可変領域は定常カッパドメインに融合しており、第2の軽鎖可変領域は定常ラムダドメインに融合している。各結合部位は、重鎖と軽鎖との両方が寄与する異なる抗原特異性を示す。軽鎖可変領域は、ラムダまたはカッパファミリーのものであることが可能であり、好ましくは、それぞれラムダおよびカッパ定常ドメインに融合している。これは、非天然ポリペプチド接合部の生成を回避するために好ましい。しかし、第1特異性のためにカッパ軽鎖可変ドメインを定常ラムダドメインに融合させ、第2特異性のためにラムダ軽鎖可変ドメインを定常カッパドメインに融合させることにより、本開示の二重特異性抗体を得ることも可能である。WO 2012/023053に記載されている二重特異性抗体はIgG抗体または「ボディ」と称され、新たな完全ヒト二重特異性IgG形態である。このボディ形態は、標準的なモノクローナル抗体と区別できない特性を有する標準的なIgG分子と区別できない二重特異性抗体のアフィニティ精製を可能にし、したがって、従前形態と比較して好ましい。

【0260】

この方法の必須工程は、同じ重鎖可変ドメインを共有する異なる抗原特異性を有する2つの抗体Fv領域(それぞれは可変軽鎖および可変重鎖ドメインにより構成される)の特定である。モノクローナル抗体およびそのフラグメントの作製のための多数の方法が記載されている(例えば、Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow EおよびLane D, 1988, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY(これを参照により本明細書に組み入れることとする)を参照されたい)。完全ヒト抗体は、CDR1および2を含む軽鎖と重鎖との両方の配列がヒト遺伝子に由来する抗体分子である。CDR3領域はヒト由来のもの、または合成手段により設計されたものでありうる。そのような抗体は本明細書においては「ヒト抗体」または「完全ヒト抗体」と称される。ヒトモノクローナル抗体は、トリオーマ技術;ヒトB細胞ハイブリドーマ技術(Kozborら, 1983 Immunol Today 4: 72を参照されたい);およびヒトモノクローナル抗体を製造するためのEBVハイブリドーマ技術(Coleら, 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96を参照されたい)を用いて製造されうる。ヒトモノクローナル抗体は、ヒトハイブリドーマを使用することにより(Coteら, 1983. Proc Natl Acad Sci USA 80: 2026-2030を参照されたい)、またはエプスタインバー

10

20

30

40

50

ウイルスでヒトB細胞をインピトロで形質転換することにより (Coleら, 1985 In: MONOCLONAL ANTIBODIES AND CANCER THERAPY, Alan R. Liss, Inc., pp. 77-96を参照されたい) 製造可能であり、利用可能である。

【0261】

モノクローナル抗体は、例えば、標的抗原またはその免疫原性フラグメント、誘導体もしくは変異体で動物を免疫化することにより製造される。あるいは、標的抗原が発現され、トランスフェクト化細胞の表面に結合するように、標的抗原をコードする核酸分子を含有するベクターでトランスフェクトされた細胞で、動物を免疫化する。異種非ヒト動物を製造するための種々の適切な技術が当技術分野でよく知られている。例えば、米国特許第6,075,181号および第6,150,584号 (それらの全体を参照により本明細書に組み入れることとする) を参照されたい。

10

【0262】

あるいは、抗体または抗原結合性ドメイン配列を含有するライブラリーを標的抗原への結合に関してスクリーニングすることにより、抗体を得る。このライブラリーは、例えば、ファージ粒子内に含有されるコード化DNA配列および構築ファージ粒子の表面上で発現されるバクテリオファージコートタンパク質へのタンパク質またはペプチド融合体として、バクテリオファージにおいて調製される (すなわち、「ファージ提示ライブラリー」)。

【0263】

ついで、骨髄腫/B細胞融合から得られたハイブリドーマを標的抗原に対する反応性に関してスクリーニングする。モノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法、例えばKohlerおよびMilstein, Nature, 256:495 (1975)に記載されている方法を用いて製造される。ハイブリドーマ法においては、マウス、ハムスターまたは他の適切な宿主動物を、典型的には、免疫化物質で免疫化して、該免疫化物質に特異的に結合する抗体を産生する又は産生しうるリンパ球を惹起させる。あるいはリンパ球はインピトロで免疫化されうる。

20

【0264】

厳密には不可能ではないが、同一重鎖可変ドメインを有するが異なる抗原に対する異なる抗体の偶然の特定はほとんど不可能である。実際、ほとんどの場合、重鎖は主に抗原結合表面に寄与し、配列において最も可変性でもある。特に、重鎖上のCDR3は配列、長さおよび構造において最も多様なCDRである。したがって、異なる抗原に特異的な2つの抗体は、ほとんど常に、異なる重鎖可変ドメインを有する。

30

【0265】

出願WO 2012/023053に開示されている方法はこの制限を克服し、同一重鎖可変ドメインを有する抗体の単離を著しく促進させる。この方法は或る抗体ライブラリーの使用によるものであり、該抗体ライブラリーにおいては、重鎖可変ドメインがライブラリーメンバーの全てに関して同じであり、したがって、多様性が軽鎖可変ドメインに局限している。そのようなライブラリーは、例えば出願WO 2010/135558およびWO 2011/084255 (それらのそれぞれの全体を参照により本明細書に組み入れることとする) に記載されている。しかし、軽鎖可変ドメインは重鎖可変ドメインと共に発現されるため、両方のドメインが抗原結合に寄与しうる。該プロセスを更に容易にするために、同一重鎖可変ドメインと多様なラムダ可変軽鎖またはカッパ可変軽鎖のいずれかとを含有する抗体ライブラリーが、異なる抗原に対する抗体のインピトロ選択のために、並行して使用されうる。このアプローチは、共通の重鎖を有する2つの抗体の特定を可能にするが、その1つはラムダ軽鎖可変ドメインを有し、もう1つはカッパ軽鎖可変ドメインを有し、これは、本開示の完全免疫グロブリン形態における二重特異性抗体の作製のためのビルディングブロックとして使用されうる。本開示の二重特異性抗体は、異なるアイソタイプのものであることが可能であり、それらのFc部分を修飾して、異なるFc受容体への結合特性を改変し、このようにして、抗体のエフェクター機能およびその薬物動態特性を改変することが可能である。Fc部分の修飾のための多数の方法が記載されており、本開示の抗体に適用可能である (例えば、Strohl, WR Curr Opin Biotechnol 2009 (6):685-91; 米国特許第6,528,624号; 2009年1月9日付け出願のPCT/US2009/0191199を参照されたい)。本開示の方

40

50

法は、Fc部分を欠くF(ab')₂形態の二重特異性抗体および抗体混合物を作製するためにも用いられうる。

【0266】

本開示の二重特異性抗体の構築を可能にするために、共通の重鎖および2つの異なる軽鎖が単一細胞において共発現される。全てのポリペプチドが同一レベルで発現され、免疫グロブリン分子を形成するように同等に良好に構築されるのであれば、単一特異性（同じ軽鎖）と二重特異性（2つの異なる軽鎖）との比率は50%になるはずである。しかし、異なる軽鎖は、軽鎖によって異なるレベルで発現され、および/または同じ効率では構築されない可能性がある。したがって、異なるポリペプチドの相対的発現を調節するための手段を用いて、それらの固有の発現特性に関して、または共通の重鎖と合体する異なる傾向に関して補正する。この調節は、プロモーター強度、異なる効率を備えた内部リボソーム侵入部位（IRES）の使用、または転写もしくは翻訳レベルで作用しmRNA安定性に作用しうる他のタイプの調節要素により達成されうる。種々の強度の種々のプロモーターには、CMV（前初期サイトメガロウイルスウイラスプロモーター）、EF1-1（ヒト伸長因子1サブユニットプロモーター）、Ubc（ヒトユビキチンCプロモーター）、SV40（シミアンウイルス40プロモーター）が含まれうるであろう。哺乳類由来およびウイルス由来の種々のIRESも記載されている（例えば、Hellen CUおよびSarnow P. Genes Dev 2001 15: 1593-612を参照されたい）。これらのIRESはそれらの長さおよびリボソーム動員効率において著しく異なりうる。更に、IRESの複数のコピーを導入することにより、活性を更に調整することが可能である（Stephenら 2000 Proc Natl Acad Sci USA 97: 1536-1541）。発現の調節は、一方または他方の軽鎖を発現する個々の遺伝子のコピー数を増加させてそれらの相対的発現を改変するための、細胞の複数の連続的トランスフェクションによっても達成されうる。本明細書に記載されている実施例は、異なる鎖の相対的発現の制御が、二重特異性抗体の構築および全体的収量を最大化するのに決定的に重要であることを実証している。

【0267】

重鎖と2つの軽鎖との共発現は細胞培養上清中に以下の3つの異なる抗体の混合物を生成させる：2つの単一特異性二価抗体および1つの二重特異性二価抗体。目的の分子を得るためには、後者が該混合物から精製される必要がある。本明細書に記載されている方法は、CaptureSelect Fab KappaおよびCaptureSelect Fab Lambdaアフィニティマトリックス（BAC BV, Holland）のようなカップまたはラムダ軽鎖定常ドメインと特異的に相互作用するアフィニティクロマトグラフィー媒体を使用することにより、この精製手順を著しく促進させる。この多段階アフィニティクロマトグラフィー精製アプローチは効率的であり、本開示の抗体に一般的に適用可能である。これは、クアドローマまたは他の抗体混合物発現細胞系に由来する各二重特異性抗体を開発し最適化する必要がある特定の精製方法とは好対照である。実際、該混合物中の異なる抗体の生化学的特性が類似している場合、イオン交換クロマトグラフィーのような標準的なクロマトグラフィー技術を用いるそれらの分離は困難または全く不可能でありうる。

【0268】

他の適切な精製方法には、US2013/0317200（その内容の全体を参照により本明細書に組み入れることとする）に開示されているものが含まれる。

【0269】

二重特異性抗体の製造の他の実施形態においては、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン（抗体-抗原結合部位）を免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合させることが可能である。融合は、好ましくは、ヒンジ、CH₂およびCH₃領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとの融合である。該融合体の少なくとも1つに存在する軽鎖結合に必要な部位を含有する第1重鎖定常領域（CH₁）を有することが好ましい。免疫グロブリン重鎖融合体および必要に応じて免疫グロブリン軽鎖をコードするDNAは別々の発現ベクター内に挿入され、適切な宿主生物にコトランスフェクトされる。二重特異性抗体の製造の更なる詳細は、例えばSureshら, Methods in Enzymology, 121:210 (198

10

20

30

40

50

6)を参照されたい。

【0270】

WO 96/27011に記載されているもう1つのアプローチによれば、組換え細胞培養から回収されるヘテロ二量体の割合を最大にするために、抗体分子のペアの間の境界（界面）が操作されうる。好ましい境界は抗体定常ドメインのCH3領域の少なくとも一部を含む。この方法においては、第1の抗体分子の境界からの1以上の小さなアミノ酸側鎖をより大きな側鎖（例えば、チロシンまたはトリプトファン）で置換する。大きなアミノ酸側鎖をより小さなもの（例えば、アラニンまたはスレオニン）で置換することにより、大きな側鎖と同一または類似サイズの代償性「空洞」が第2の抗体分子の境界上に生じる。これは、ホモ二量体のような他の望ましくない最終産物よりもヘテロ二量体の収量を増加させる手段をもたらす。

10

【0271】

抗体フラグメントから二重特異性抗体を製造するための技術は文献に記載されている。例えば、二重特異性抗体は、化学的連結を用いて製造されうる。製造された二重特異性抗体は酵素の選択的固定化のための物質として使用されうる。

【0272】

組換え細胞培養から直接的に二重特異性抗体フラグメントを製造し単離するための種々の技術も記載されている。例えば、二重特異性抗体は、ロイシンジッパーを使用して製造されている（Kostelnyら, J. Immunol. 148(5):1547-1553 (1992)）。FosおよびJunタンパク質からのロイシンジッパーペプチドを、遺伝子融合により、2つの異なる抗体のFab'部分に連結した。抗体ホモ二量体をヒンジ領域において還元して単量体を形成させ、ついで再酸化して抗体ヘテロ二量体を形成させた。この方法は抗体ホモ二量体の製造にも利用されうる。Hollingerら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:6444-6448 (1993)に記載されている「ジアボディ（diabody）」技術は、二重特異性抗体フラグメントを製造するための代替手段を提供している。該フラグメントは、同一鎖上で2つのドメイン間のペア形成を可能にするには短すぎるリンカーにより軽鎖可変ドメイン（V_L）に連結された重鎖可変ドメイン（V_H）を含む。したがって、1つのフラグメントのV_HおよびV_Lドメインは別のフラグメントの相補的なV_LおよびV_Hドメインとペア形成することを強要され、それにより、2つの抗原結合部位が形成される。一本鎖Fv（sFv）二量体を使用して二重特異性抗体フラグメントを製造するための別の方法も報告されている。Gruberら, J. Immunol. 152:5368 (1994)を参照されたい。

20

30

【0273】

2価を超える価数を有する抗体が想定される。例えば、三重特異性抗体が製造されうる（Tuttら, J. Immunol. 147:60 (1991)）。

【0274】

典型的な二重特異性抗体は2つの異なるエピトープに結合可能であり、そのうちの少なくとも1つは本開示のタンパク質抗原に由来する。あるいは、白血球上の誘発性（triggering）分子、例えばT細胞受容体分子（例えば、CD2、CD3、CD28またはB7）、またはIgGに対するFc受容体（Fc R）、例えばFc RI（CD64）、Fc RII（CD32）およびFc RIII（CD16）に結合するアームと免疫グロブリン分子の抗抗原性アームを組合せて、特定の抗原を発現する細胞に細胞防御メカニズムを集中させることが可能である。二重特異性抗体は、特定の抗原を発現する細胞に細胞毒性物質を導くためにも使用されうる。これらの抗体は、抗原結合性アームと、細胞毒性物質または放射性核種キレート剤、例えばEO TUBE、DPTA、DOTAまたはTETAに結合するアームとを有する。目的のもう1つの二重特異性抗体は、本明細書に記載されているタンパク質抗原に結合し、更に組織因子（TF）に結合する。

40

【0275】

ヘテロコンジュゲート抗体も本開示の範囲内である。ヘテロコンジュゲート抗体は、2つの共有結合した抗体から構成される。そのような抗体は、例えば、望ましくない細胞に免疫系細胞を標的化すると提示されており（米国特許第4,676,980号を参照されたい）、

50

また、HIV感染の治療用に提示されている（WO 91/00360; WO 92/200373; EP 030 89を参照されたい）。該抗体は、架橋剤の使用を伴う方法を含む合成タンパク質化学法を用いてインビトロで製造可能と想定される。例えば、免疫毒素は、ジスルフィド交換反応を用いて、またはチオエーテル結合を形成させることにより構築されうる。この目的のための適切な試薬の例には、イミノチオラートおよびメチル-4-メルカプトブチリミダート、ならびに例えば米国特許第4,676,980号に開示されているものが含まれる。

【0276】

エフェクター機能に関して本開示の抗体を修飾して、例えば、異常なCD19発現および/または活性に関連する癌ならびに/または他の疾患および障害の治療における抗体の有効性を増強することが望ましい場合がある。例えば、システイン残基をFc領域内に導入することが可能であり、それにより、この領域内の鎖間ジスルフィド結合の形成を可能にする。このようにして製造されたホモ二量体抗体はインターナリゼーション能力の改善ならびに/または補体媒介性細胞傷害および抗体依存性細胞傷害（ADCC）の増強を示しうる（Caronら, *J. Exp Med.*, 176: 1191-1195 (1992)およびShopes, *J. Immunol.*, 148: 2918-2922 (1992)を参照されたい）。あるいは、二重Fc領域を有し、それにより補体細胞溶解およびADCC機能の増強を示しうる抗体が設計されうる（Stevensonら, *Anti-Cancer Drug Design*, 3: 219-230 (1989)を参照されたい）。

10

【0277】

コンジュゲート化抗体

本開示はまた、細胞毒性物質、例えば毒素（例えば、細菌、真菌、植物もしくは動物由来の酵素的に活性な毒素またはその断片）または放射性同位体（すなわち、放射性コンジュゲートの場合）にコンジュゲート化（結合）された抗体またはその抗原結合性フラグメントを含むコンジュゲート化抗体〔本明細書においてはイムノコンジュゲート（免疫複合体）とも称される〕に関する。

20

【0278】

幾つかの実施形態において、毒素は微小管インヒビターまたはその誘導体である。幾つかの実施形態において、毒素はドラスタチンまたはその誘導体である。幾つかの実施形態において、毒素はオーリスタチンE、AFP、MMAF、MMAE、MMAD、DMAFまたはDMAEである。幾つかの実施形態において、毒素はメイタンシノイドまたはメイタンシノイド誘導体である。幾つかの実施形態においては、毒素はDM1またはDM4である。幾つかの実施形態においては、毒素は核酸損傷性毒素である。幾つかの実施形態において、毒素はデュオカルマイシンまたはその誘導体である。幾つかの実施形態において、毒素はカリケアマイシンまたはその誘導体である。幾つかの実施形態において、該物質はピロロベンゾジアゼピンまたはその誘導体である。

30

【0279】

使用されうる酵素的に活性な毒素およびその断片には、ジフテリアA鎖、ジフテリア毒素の非結合性活性断片、エキソトキシンA鎖〔シュードモナス・エルジノーサ（*Pseudomonas aeruginosa*、緑膿菌）由来〕、リシンA鎖、アプリンA鎖、モデシンA鎖、アルファ-サルシン、シナアブラギリ（*Aleurites fordii*）タンパク質、ジアンチンタンパク質、ヨウシュヤマゴボウ（*Phytolacca americana*）タンパク質（PAPI、PAPIIおよびPAP-S）、ニガウリ（*Momordica charantia*）インヒビター、クルシン、クロチン、サボンソウ（*Saponaaria officinalis*）インヒビター、ジェロニン、ミトゲリン、リストリクトシン、フェノマイシン、エノマイシンおよびトリコテセンが含まれる。放射性コンジュゲートの製造には種々の放射性核種が利用可能である。具体例には、 ^{212}Bi 、 ^{131}I 、 ^{131}In 、 ^{90}Y および ^{186}Re が含まれる。

40

【0280】

抗体と細胞毒性物質とのコンジュゲートは、種々の二官能性タンパク質カップリング剤、例えばN-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオール)プロピオナート（SPDP）、イミノチオラン（IT）、イミドエステルの二官能性誘導体（例えば、ジメチルアジピミダートHCL）、活性エステル（例えば、ジスクシンイミジルスベラート）、アルデヒド（例えば

50

、グルタルアルデヒド)、ビスアジド化合物(例えば、ビス-(p-アジドベンゾイル)ヘキサジアミン)、ビス-ジアゾニウム誘導体(例えば、ビス-(p-ジアゾニウムベンゾイル)-エチレンジアミン)、ジイソシアナート(例えば、トルエン2,6-ジイソシアナート)およびビス活性フッ素化合物(例えば、1,5-ジフルオロ-2,4-ジニトロベンゼン)を使用して製造されうる。例えば、リシン免疫毒素は、Vitettaら, *Science* 238: 1098 (1987)に記載されているとおりに製造されうる。炭素14標識1-イソチオシアナトベンジル-3-メチルジエチレントリアミン五酢酸(MX-DTPA)は、放射性ヌクレオチドを抗体にコンジュゲート化するための典型的なキレート剤である。(WO94/11026を参照されたい)。

【0281】

当業者は、本開示で得られる抗体に多種多様な可能な部分がカップリング(結合)されうると認識するであろう(例えば、“Conjugate Vaccines”, *Contributions to Microbiology and Immunology*, J. M. CruseおよびR. E. Lewis, Jr (編), Carger Press, New York, (1989)(その全内容を参照により本明細書に組み入れることとする)を参照されたい)。

【0282】

抗体と他の部分がそれらのそれぞれの活性を保有する限り、2つの分子を結合させる任意の化学反応により、カップリングが達成されうる。この結合は、多数の化学的メカニズム、例えば共有結合、アフィニティ結合、インターカレーション、配位結合および錯体形成を含みうる。しかし、好ましい結合は共有結合である。共有結合は既存側鎖の直接的縮合により、または外部架橋分子の取り込みにより達成されうる。多数の二価または多価結合剤が、タンパク質分子、例えば本開示の抗体を他の分子にカップリングするのに有用である。例えば、代表的なカップリング剤には、チオエステル、カルボジイミド、スクシンイミドエステル、ジイソシアナート、グルタルアルデヒド、ジアゾベンゼンおよびヘキサメチレンジアミンのような有機化合物が含まれうる。この一覧は、当技術分野で公知の種々のクラスのカップリング剤を網羅したものと意図されず、むしろ、より一般的なカップリング剤の例示である(KillenおよびLindstrom, *Jour. Immun.* 133:1335-2549 (1984); Jansenら, *Immunological Reviews* 62:185-216 (1982); ならびにVitettaら, *Science* 238:1098 (1987)を参照されたい)。

【0283】

適切なリンカーは文献に記載されている(例えば、MBS(M-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル)の使用を記載しているRamakrishnan, S.ら, *Cancer Res.* 44:201-208 (1984)を参照されたい。また、オリゴペプチドリナーを介して抗体にカップリングされたハロゲン化アセチルヒドラジド誘導体の使用を記載している米国特許第5,030,719号も参照されたい。特に好ましいリンカーには以下のものが含まれる:
(i) EDC(1-エチル-3-(3-ジメチルアミノ-プロピル)カルボジイミド塩酸塩); (ii) SMPT(4-スクシンイミジルオキシカルボニル-アルファ-メチル-アルファ-(2-ピリジルジチオ)-トルエン(Pierce Chem. Co., Cat. (21558G)); (iii) SPDP(スクシンイミジル-6 [3-(2-ピリジルジチオ)プロピオンアミド]ヘキサノアート(Pierce Chem. Co., Cat #21651G)); (iv) スルホ-LC-SPDP(スルホスクシンイミジル6 [3-(2-ピリジルジチオ)-プロピオンアミド]ヘキサノアート(Pierce Chem. Co. Cat. #2165-G);および(v) EDCにコンジュゲート化されたスルホ-NHS(N-ヒドロキシスルホ-スクシンイミド; Pierce Chem. Co., Cat. #24510)。

【0284】

前記のリンカーは、異なる属性を有する成分を含有し、したがって、異なる物理化学的特性を有するコンジュゲートを与える。例えば、アルキルカルボキシルートのスルホ-NHSエステルは芳香族カルボキシルートのスルホ-NHSエステルより安定である。NHS-エステル含有リンカーはスルホ-NHSエステルほどは可溶性ではない。更に、リンカー-SMPTは、立体障害をもたらすジスルフィド結合を含有し、安定性が向上したコンジュゲートを形成しうる。ジスルフィド結合はインピットロで切断されるため、ジスルフィド結合は一般に他の結合より不安定であり、利用可能なコンジュゲートは少なくなる。特に、スルホ-NHSは

カルボジイミドカップリングの安定性を増強しうる。カルボジイミドカップリング（例えば、EDC）は、スルホ-NHSと組合せて用いられた場合、カルボジイミドカップリング反応のみよりも加水分解に抵抗性であるエステルを形成する。

【0285】

本明細書に開示されている抗体は免疫リポソームとして製剤化（処方）されうる。該抗体を含有するリポソームは、任意の適切な方法、例えばEpsteinら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 82: 3688 (1985); Hwangら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77: 4030 (1980); ならびに米国特許第4,485,045号および第4,544,545号に記載されている方法により製造されうる。改善した循環時間を有するリポソームが米国特許第5,013,556号に開示されている。

10

【0286】

特に有用なリポソームは、ホスファチジルコリン、コレステロールおよびPEG誘導体化ホスファチジルエタノールアミン（PEG-PE）を含む脂質組成物を使用する逆相蒸発法により製造されうる。リポソームは一定孔径のフィルターを通して押し出されて、所望の直径を有するリポソームが得られる。本開示の抗体のFab'フラグメントは、ジスルフィド交換反応により、Martinら, J. Biol. Chem., 257: 286-288 (1982)に記載されているとおりリポソームにコンジュゲート化されうる。

【0287】

抗CD19抗体の使用

本開示による治療用物質の投与は、導入、送達、耐性などの改善をもたらすために製剤に配合される適切な担体、賦形剤および他の物質と共に投与されると理解されるであろう。多数の適切な製剤が、全ての薬化学者に公知の処方集：Remington's Pharmaceutical Sciences (15th ed, Mack Publishing Company, Easton, PA (1975))（特に、それにおけるBlaug, Seymourによる第87章）において見出されうる。これらの製剤には、例えば、散剤、ペースト、軟膏、ゼリー、ワックス、油、脂質、脂質（カチオン性またはアニオン性）含有ベシクル（例えば、リポフェクチン（商標））、DNAコンジュゲート、無水吸収ペースト、水中油型および油中水型エマルジョン、エマルジョンカーボワックス（種々の分子量のポリエチレングリコール）、半固体ゲル、およびカーボワックスを含有する半固体混合物が含まれる。前記混合物はいずれも、製剤中の有効成分が製剤によって不活性化されず、製剤が生理的に適合性であり投与経路に許容可能であれば、本開示による治療および療法において好適でありうる。Baldrick P. "Pharmaceutical excipient development: the need for preclinical guidance." Regul. Toxicol Pharmacol. 32(2):210-8 (2000)、Wang W. "Lyophilization and development of solid protein pharmaceuticals." Int. J. Pharm. 203(1-2):1-60 (2000)、Charman WN "Lipids, lipophilic drugs, and oral drug delivery-some emerging concepts." J Pharm Sci. 89(8):967-78 (2000)、Powellら "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA J Pharm Sci Technol. 52:238-311 (1998)、ならびに薬化学者によく知られた製剤、賦形剤および担体に関連した追加的情報に関するそれらにおける引用文献も参照されたい。

20

30

【0288】

本開示のコンジュゲートを含む本開示の治療用製剤は、癌、例えば非限定的な例として挙げると白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺および気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝癌、膀胱癌、腎臓および腎盂癌、口腔および咽頭癌、子宮体癌および/または黒色腫に関連する症状を治療または緩和するために使用される。本開示はまた、癌に関連する症状を治療または緩和する方法を提供する。治療レジメンは、例えば標準的な方法を用いて、対象、例えば癌に罹患している（または癌を発生するリスクを有する）ヒト患者を特定することを含みうる。

40

【0289】

CD19および所望により第2の標的を認識する本開示のコンジュゲートを含む本開示の治療用製剤は、自己免疫疾患および/または炎症性疾患、例えばB細胞媒介性自己免疫疾患

50

および/または炎症性疾患、例えば非限定的な例として挙げると全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症 (MS) および/またはループス腎炎に関連する症状を治療または緩和するために使用されうる。

【0290】

治療の有効性は、特定の免疫関連障害を診断または治療するための任意の適切な方法に関連して決定されうる。免疫関連障害の、1以上の症状の緩和は、該コンジュゲートが臨床的利益をもたらすことを示す。

【0291】

標的、例えばCD19、腫瘍関連抗原または他の抗原に対するコンジュゲートは、これらの標的の局在化および/または定量に関連する方法において、例えば、適切な生理学的サンプルにおけるこれらの標的のレベルの測定における使用、診断方法における使用、該タンパク質のイメージングにおける使用などのために使用されうる。例えば、抗体由来抗原結合ドメインを含有する、これらの標的またはそれらの誘導體、断片、類似体もしくはホモログのいずれかに特異的なコンジュゲートは、薬理的に活性な化合物 (以下、「治療用物質」と称される) として利用されうる。

10

【0292】

本開示のコンジュゲートは、標準的な技術、例えば免疫アフィニティ、クロマトグラフィーまたは免疫沈降を用いて特定の標的を単離するために使用されうる。本開示のコンジュゲートは、臨床試験手順の一部として組織におけるタンパク質レベルをモニターするために、例えば、所与の治療レジメンの有効性を決定するために、診断に使用されうる。検出は、検出可能な物質に抗体をカップリングする (すなわち、物理的に結合させる) ことにより促進されうる。検出可能な物質の例には、種々の酵素、補欠分子族、蛍光物質、発光物質、生物発光物質および放射性物質が含まれる。適切な酵素の例には、西洋ワサビペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、 α -ガラクトシダーゼまたはアセチルコリンエステラーゼが含まれる。適切な補欠分子族複合体の例には、ストレプトアビジン/ビオチンおよびアビジン/ビオチンが含まれる。適切な蛍光物質の例には、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアナート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシルまたはフィコエリトリンが含まれる。発光物質の例には、ルミノールが含まれる。生物発光物質の例には、ルシフェラーゼ、ルシフェリン

20

30

【0293】

本開示のコンジュゲートは治療用物質として使用されうる。そのような物質は、一般に、対象における所与標的の異常な発現または活性化に関連する疾患または病態を治療または予防するために使用される。コンジュゲート調製物、好ましくは、その標的抗原に対する高い特異性および高いアフィニティを有するものが対象に投与され、一般に、それが標的に結合することにより効果を示すであろう。コンジュゲートの投与は標的のシグナル伝達機能を抑止または抑制または妨害しうる。コンジュゲートの投与は、標的が、それが天然で結合する内因性リガンドに結合することを、抑止または抑制または妨害しうる。

40

【0294】

本開示のコンジュゲートの治療的有効量は、一般に、治療目的を達成するのに必要な量を意味する。前記のとおり、これは、ある場合には、標的の機能を妨げる、抗体とその標的抗原との間の結合相互作用、および/または抗体に結合した活性物質の効果でありうる。投与されることを要する量は更に、抗体のその特定の抗原に対する結合アフィニティおよび/または活性物質の効力に左右され、また、投与抗体が、それが投与される他の対象の自由体積から枯渇する速度にも左右される。本開示のコンジュゲートの治療的有効投与量の一般的な範囲は、非限定的な例として挙げると、約0.1mg/kg体重~約50mg/kg体重でありうる。一般的な投与頻度は、例えば、1日2回~週1回の範囲でありうる。

【0295】

50

本開示のコンジュゲートは、医薬組成物の形態で、種々の疾患および障害の治療のために投与されうる。そのような組成物の製造に関する原理および考慮事項ならびに成分の選択の指針は、例えば、Remington: The Science And Practice Of Pharmacy 19th ed. (Alfonso R. Gennaroら編) Mack Pub. Co., Easton, Pa.: 1995; Drug Absorption Enhancement: Concepts, Possibilities, Limitations, And Trends, Harwood Academic Publishers, Langhorne, Pa., 1994; およびPeptide And Protein Drug Delivery (Advances In Parenteral Sciences, Vol. 4), 1991, M. Dekker, New Yorkに記載されている。

【0296】

製剤はまた、治療される個々の適応症に必要な場合には、複数の活性化合物、好ましくは、互いに悪影響を及ぼさない相補的活性を有するものを含有しうる。代替的または追加的に、組成物は、その機能を増強する物質、例えば細胞毒性剤、サイトカイン、化学療法剤または増殖抑制物質を含みうる。そのような分子は、意図される目的に有効な量で、組合されて適切に存在する。

10

【0297】

有効成分はまた、例えば、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルジョン、ナノ粒子およびナノカプセル）における、またはマクロエマルジョンにおける、コアセルベーション技術または境界重合により製造される、それぞれ、マイクロカプセル、例えば、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン-マイクロカプセルおよびポリ(メチルメタクリレート)マイクロカプセル内に封入されうる。

20

【0298】

インビボ投与に使用される製剤は、好ましくは無菌性である。これは、滅菌濾過膜による濾過により容易に達成される。

【0299】

徐放性製剤が製造可能である。徐放性製剤の適切な例には、該抗体を含有する固体疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれ、該マトリックスは、成形品、例えばフィルムまたはマイクロカプセルの形態である。徐放性マトリックスの例には、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ(2-ヒドロキシエチル-メタクリレート)またはポリ(ビニルアルコール)）、ポリラクチド（米国特許第3,773,919号）、L-グルタミン酸とエチル-L-グルタマートとのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー、例えばLUPRON DEPOT（商標）（乳酸-グリコール酸コポリマーと酢酸ロイプロリドから構成される注射用ミクロスフェア）、およびポリ-D-(-)-3-ヒドロキシ酪酸が含まれる。エチレン-酢酸ビニルおよび乳酸-グリコール酸のようなポリマーは100日以上にわたる分子の放出を可能にするが、あるヒドロゲルはより短い期間にわたってタンパク質を放出する。

30

【0300】

本開示のコンジュゲートは、サンプル中の所与標的（またはそのタンパク質断片）の存在を検出するための物質として使用されうる。幾つかの実施形態において、コンジュゲートは、検出可能な標識を含む。抗体はポリクローナルまたはより好ましくはモノクローナルでありうる。無傷抗体またはそのフラグメント（例えば、Fab、scFvまたはF_(ab)2）が使用されうる。「生物学的サンプル」なる語は、対象から単離された組織、細胞および生物学的流体、ならびに対象内に存在する組織、細胞および流体を含むと意図される。したがって、「生物学的サンプル」なる語の用法には血液、血液の画分または成分（血清、血漿またはリンパ液を含む）が含まれる。すなわち、本開示の検出方法は、生物学的サンプルにおいてインビトロで、またはインビボで、アナライトmRNA、タンパク質またはゲノムDNAを検出するために使用されうる。例えば、アナライトmRNAの検出のためのインビトロ技術はノーザンハイブリダイゼーションおよびインサイチュハイブリダイゼーションを含む。アナライトタンパク質の検出のためのインビトロ技術は酵素結合イムノソルベントアッセイ（ELISA）、ウエスタンブロット、免疫沈降および免疫蛍光法を含む。アナライトゲノムDNAの検出のためのインビトロ技術はサザンハイブリダイゼーションを含む。

40

50

イムノアッセイを実施するための手順は、例えば、“ELISA: Theory and Practice: Methods in Molecular Biology”, Vol. 42, J. R. Crowther (編) Human Press, Totowa, NJ, 1995; “Immunoassay”, E. DiamandisおよびT. Christopoulos, Academic Press, Inc., San Diego, CA, 1996; ならびに“Practice and Theory of Enzyme Immunoassays”, P. Tijssen, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1985に記載されている。更に、アナライトタンパク質の検出のためのインビボ技術は、標識された抗アナライトコンジュゲートを対象内に導入することを含む。例えば、抗体は、標準的なイメージング技術により対象における存在および位置が検出されうる放射性マーカーで標識されうる。

【0301】

医薬組成物

該抗体-薬物コンジュゲートは、組成物の任意の適切な製造方法を用いて、対象を治療するために、活性物質を対象の標的細胞に導入するために使用されうる。幾つかの態様においては、本開示は、本明細書に記載されている抗体-薬物コンジュゲートを含む組成物（例えば、医薬組成物）に関する。

【0302】

本開示の組成物および方法は、それを要する個体を治療するために利用されうる。ある実施形態においては、個体は哺乳動物、例えばヒト、または非ヒト哺乳動物である。該組成物または化合物は、動物、例えばヒトに投与される場合、好ましくは、例えば本開示の化合物と薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容される担体は当技術分野でよく知られており、例えば、水溶液、例えば水または生理緩衝食塩水、あるいは他の溶媒またはビヒクル、例えばグリコール、グリセロール、油、例えばオリーブ油、または注射可能な有機エステルを包含する。好ましい実施形態においては、そのような医薬組成物がヒト投与用、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮バリアを介した輸送または拡散を回避する経路、例えば注射または移植）用である場合、水溶液は発熱物質非含有であり、または実質的に発熱物質非含有である。賦形剤は、例えば、物質の遅延放出をもたらすように、または1以上の細胞、組織もしくは器官を選択的に標的化するように選択されうる。医薬組成物は、単位剤形、例えば錠剤、カプセル剤（スプリングルカプセルおよびゼラチンカプセルを含む）、顆粒剤、再構成用の凍結乾燥物、散剤、溶液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤などでありうる。組成物はまた、経皮送達系、例えば皮膚パッチ中に存在しうる。該組成物はまた、局所投与に適した溶液、例えばローション剤、クリーム剤または軟膏剤中に存在しうる。

【0303】

薬学的に許容される担体は、例えば、本開示の化合物のような化合物の安定化、溶解度の増加または吸収の増加をもたらすように作用する生理的に許容される物質を含みうる。そのような生理的に許容される物質には、例えば、炭水化物、例えばグルコース、スクロースまたはデキストラン、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸またはグルタチオン、キレート剤、低分子量タンパク質または他の安定剤もしくは賦形剤が含まれる。生理的に許容される物質を包含する薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に左右される。製剤または医薬組成物は自己乳化型薬物送達系または自己マイクロ乳化型薬物送達系でありうる。医薬組成物（製剤）はまた、リポソームまたは他のポリマーマトリックスであることが可能であり、これは、例えば本開示の化合物をその中に取り込んでいることが可能である。例えば、リン脂質または他の脂質を含むリポソームは、製造および投与が比較的容易である、無毒性であり、生理的に許容され、代謝可能な担体である。

【0304】

「薬学的に許容される」なる語は、妥当な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に見合っており、過度な毒性、刺激、アレルギー反応または他の問題もしくは合併症を伴わない、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、物質、組成物および/または剤形を意味するものとして本明細書中で用いられる。

【0305】

10

20

30

40

50

医薬組成物（製剤）は、例えば、経口（例えば、水性または非水性の溶液または懸濁液剤のような水薬、錠剤、カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）；口腔粘膜からの吸収（例えば、舌下）；皮下；経皮（例えば、皮膚に適用されるパッチ）；および局所（例えば、皮膚に適用されるクリーム剤、軟膏剤またはスプレー剤）を含む幾つかの投与経路のいずれかにより対象に投与されうる。化合物は吸入用にも製剤化されうる。ある実施形態においては、化合物は滅菌水に単に溶解または懸濁されうる。適切な投与経路およびそれに適した組成物の詳細は、例えば、米国特許第6,110,973号、第5,763,493号、第5,731,000号、第5,541,231号、第5,427,798号、第5,358,970号および第4,172,896号ならびにそれらに引用されている特許において見出されうる。

10

【0306】

製剤は単位剤形で簡便に提供可能であり、薬学分野における任意の適切な方法により製造されうる。単一の剤形を得るために担体物質と組合せられうる有効成分の量は、治療される宿主、個々の投与方法に応じて変動する。単一の剤形を得るために担体物質と組合せられうる有効成分の量は、一般に、治療効果をもたらす、化合物の量である。一般に、この量は、100パーセントのうち、有効成分が約1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントの範囲である。

【0307】

これらの製剤または組成物の製造方法は、本開示の化合物のような活性化化合物を担体および所望により1以上の補助成分と混合する工程を含む。一般に、製剤は、本開示の化合物を液体担体または微粉碎固体担体またはそれらの両方と均一かつ密接に混合し、ついで、必要に応じて、産物を成形することにより製造される。

20

【0308】

経口投与に適した本開示の製剤は、カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、トローチ剤（風味基剤、通常はスクロースおよびアカシアまたはトラガントを使用）、凍結乾燥物、散剤、顆粒剤、または水性もしくは非水性液中の溶液もしくは懸濁液剤として、または水中油型もしくは油中水型液体エマルジョンとして、またはエリキシル剤もしくはシロップ剤として、または香錠（不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセリン、またはスクロースおよびアカシアを使用）として、および/または洗口剤などとしての形態であることが可能であり、それぞれは本開示の化合物の所定量を有効成分として含有する。組成物または化合物はまた、ポーラス、砥剤またはペースト剤として投与されうる。

30

【0309】

経口投与用の固形剤形（カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）を製造するためには、1以上の薬学的に許容される担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、および/または以下のいずれかと有効成分を混合する：（1）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよび/またはケイ酸；（2）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよび/またはアカシア；（3）保湿剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケートおよび炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物；（7）湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート；（8）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土；（9）滑沢剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物；（10）錯化剤、例えば修飾シクロデキストリンおよび非修飾シクロデキストリン；（11）着色剤。カプセル剤（スプリングルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤および丸剤の場合、医薬組成物は緩衝剤をも含むうる。同様のタイプの固体組成物は

40

50

、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟および硬充填ゼラチンカプセル剤における充填剤としても使用されうる。

【0310】

錠剤は、所望により1以上の補助成分を使用して、圧縮または成形により製造されうる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウムまたは架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤または分散剤を使用して製造されうる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な装置で成形することにより製造されうる。

【0311】

錠剤、および医薬組成物の他の固形剤形、例えば糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤およびゼラチンカプセル剤を含む）、丸剤および顆粒剤は、所望により、コーティングおよび殻（シェル）、例えば腸溶コーティングおよび製薬分野でよく知られた他のコーティングを伴って製造可能であり又は切れ目が入れられうる。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルをもたらす種々の比率のヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソームおよび/またはマイクロスフェアを使用して、その中の有効成分の徐放または制御放出をもたらさしめる。それらは、例えば、細菌保持フィルターによる濾過により、または滅菌水中に溶解されうる無菌固体組成物の形態の滅菌剤もしくは何らかの他の滅菌注射可能媒体を使用直前に加えることにより、滅菌されうる。これらの組成物はまた、所望により、乳白剤を含有していてもよく、胃腸管の特定の部分においてのみ、または該部分において優先的に、所望により遅延様態で、有効成分を放出する組成物でありうる。使用されうる包埋組成物の例には、高分子物質およびワックスが含まれる。有効成分はまた、適切な場合には、前記賦形剤の1以上を含有するマイクロカプセル化形態でありうる。

【0312】

経口投与に有用な液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン、再構成（還元）のための凍結乾燥物、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液（懸濁物）、シロップおよびエリキシルが含まれる。液体投与形態は、有効成分に加えて、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、シクロデキストリンおよびその誘導体、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有しうる。

【0313】

経口組成物は、不活性希釈剤に加えて、補助剤、例えば湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味料、香味料、着色剤、香料および保存剤をも含むうる。

【0314】

懸濁液は、活性化化合物に加えて、懸濁化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカントならびにそれらの混合物を含みうる。

【0315】

局所または経皮投与用の剤形には、散剤、噴霧剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ（貼付）剤および吸入剤が含まれる。活性化化合物は、薬学的に許容される担体と、および必要とされうる任意の保存剤、緩衝剤または噴射剤と無菌条件下で混合されうる。

【0316】

軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、活性化化合物に加えて、賦形剤、例えば動物および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロ

10

20

30

40

50

ース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛またはそれらの混合物を含有しうる。

【0317】

散剤および噴霧剤は、活性化化合物に加えて、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末またはこれらの物質の混合物を含有しうる。噴霧剤は更に、通常の噴射剤、例えばクロロフルオロ炭化水素、および揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンを含有しうる。

【0318】

経皮パッチ剤は、身体への本開示の化合物の制御性送達をもたらすという追加的な利点を有する。そのような剤形は、活性化化合物を適切な媒体に溶解または分散させることにより製造されうる。皮膚を横断する化合物の流動を促進させるために、吸収促進剤も使用されうる。そのような流動の速度は、速度制御膜を設けることにより、またはポリマーマトリックスまたはゲル中に該化合物を分散させることにより制御されうる。

10

【0319】

本明細書中で用いる「非経口投与」および「非経口的に投与される」なる語は、経腸投与および局所投与以外の、通常は注射による投与方式を意味し、限定的なものではないが、静脈内、眼内（例えば、硝子体内）、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、被膜内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内および胸骨内の注射および注入を含む。非経口投与に適した医薬組成物は、1以上の活性化化合物を、1以上の薬学的に許容される滅菌等張性の水性または非水性の溶液、分散液、懸濁液またはエマルジョン（乳濁液）、あるいは使用直前に滅菌性の注射可能な溶液または分散液へと再構成されうる滅菌粉末と共に含み、これは、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、意図される被投与者の血液と該製剤を等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有しうる。

20

【0320】

本開示の医薬組成物において使用されうる適切な水性担体および非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物、植物油、例えばオリーブ油、および注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが含まれる。適切な流動性は、例えば、コーティング材、例えばレシチンの使用により、および分散液の場合には、必要な粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持されうる。

30

【0321】

これらの組成物はまた、補助剤、例えば保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有しうる。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などの配合により確保されうる。等張剤、例えば糖、塩化ナトリウムなどを組成物に配合することも望ましいことがある。また、吸収を遅らせる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの配合により、注射可能な医薬形態の長期吸収がもたらされうる。

【0322】

幾つかの場合には、薬物の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、低い水溶性を有する結晶性または無定形物質の液体懸濁液の使用により達成されうる。その場合、薬物の吸収速度はその溶解速度に左右され、そしてこれは結晶サイズおよび結晶形態に左右されうる。あるいは、非経口投与剤形の吸収遅延は、薬物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることにより達成される。

40

【0323】

注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドのような生分解性ポリマー中で対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成させることにより製造される。薬物とポリマーの比および使用される個々のポリマーの性質に応じて、薬物の放出速度が制御されうる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が含まれる。デポー注射可能製剤は、身体組織に適合性であるリポソームまたはマイク

50

ロエマルジョン中に薬物を封入することによっても製造される。

【0324】

本開示の方法における使用のためには、活性化合物は単独で投与可能であり、あるいは薬学的に許容される担体と共に例えば0.1～99.5%（より好ましくは0.5～90%）の有効成分を含有する医薬組成物として投与可能である。

【0325】

導入の方法は、再充填可能な又は生分解性の装置により行われうる。タンパク質性バイオ医薬品を含む薬物の制御性送達のために、種々の徐放性ポリマー装置が近年開発され、インビボで試験されている。生分解性ポリマーおよび非分解性ポリマーの両方を含む種々の生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）が、特定の標的部位における化合物の持続放出のためのインプラントを形成させるために使用されている。

10

【0326】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、患者に毒性とならないように、個々の患者、組成物および投与方式に関して所望の治療応答を達成するのに有効な有効成分の量が得られるように変動可能である。

【0327】

選択される投与量レベルは、使用される個々の化合物または化合物の組合せまたはそれらのエステル、塩もしくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される個々の化合物の排泄速度、治療期間、使用される個々の化合物と併用される他の薬物、化合物および/または物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的健康状態および過去の病歴、ならびに医学分野でよく知られた同様の要因を含む種々の要因に左右されるであろう。

20

【0328】

当分野における通常の技量を有する医師または獣医は、必要な医薬組成物の治療的有効量の容易に決定し処方うる。例えば、医師または獣医は、所望の治療効果を達成するのに必要なレベルより低いレベルの医薬組成物または化合物の用量から開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させうるであろう。「治療的有効量」は、所望の治療効果を誘発するのに十分な化合物の濃度を意味する。化合物の有効量は、対象の体重、性別、年齢および病歴によって変動することが一般に理解されている。有効量に影響を及ぼす他の要因には、患者の状態の重症度、治療される障害、化合物の安定性、および所望により、本開示の化合物と共に投与される別のタイプの治療用物質が含まれうるが、これらに限定されるものではない。より多くの総用量が該物質の複数回投与により送達されうる。有効性および投与量を決定するための多数の方法が当業者に公知である（Isselbacherら（1996）Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882（これを参照により本明細書に組み入れることとする））。

30

【0329】

一般に、本開示の組成物および方法において使用される活性化合物の適切な1日量は、治療効果をもたらすのに有効な最低用量である化合物の量である。そのような有効量は一般に前記要因に左右されるであろう。

【0330】

所望により、活性化合物の有効な1日量は、所望により単位剤形として、1日を通して適切な間隔で別々に投与される1、2、3、4、5、6またはそれ以上の部分用量として投与されうる。本開示の或る実施形態においては、活性化合物は1日2回または3回投与されうる。好ましい実施形態においては、活性化合物は1日1回投与される。

40

【0331】

この治療を受ける患者は、それを要する任意の動物、例えば霊長類、特にヒト；ならびに他の哺乳動物、例えばウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ネコおよびイヌ；家禽；ならびにペット全般である。

【0332】

ある実施形態においては、本開示の化合物は、単独で、または別のタイプの治療用物質と共に投与されうる。

50

【0333】

本開示は、本開示の組成物および方法における本開示の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。ある実施形態においては、想定される本開示の塩には、アルキル、ジアルキル、トリアルキルまたはテトラアルキルアンモニウム塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。ある実施形態においては、想定される本開示の塩には、L-アルギニン、ベネンタミン、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、2-(ジエチルアミノ)エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、ヒドラバミン、1H-イミダゾール、リチウム、L-リジン、マグネシウム、4-(2-ヒドロキシエチル)モルホリン、ピペラジン、カリウム、1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミンおよび亜鉛塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。ある実施形態においては、想定される本開示の塩には、Na、Ca、K、Mg、Znまたは他の金属塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。ある実施形態においては、想定される本開示の塩には以下のものが含まれるが、それらに限定されるものではない：1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、2,2-ジクロロ酢酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-オキシグルタル酸、4-アセトアミド安息香酸、4-アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、l-アスコルビン酸、l-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、(+)-カンフル酸、(+)-カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸(デカン酸)、カプロン酸(ヘキサノ酸)、カプリル酸(オクタン酸)、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクター酸、ゲンチシン酸、d-グルコヘプトン酸、d-グルコン酸、d-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヒプリン酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、l-リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン、-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、l-ピログルタミン酸、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、1-酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸およびウンデシレン酸塩。

10

20

【0334】

薬学的に許容される酸付加塩は、種々の溶媒和物、例えば水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどとの溶媒和物としても存在しうる。そのような溶媒和物の混合物も製造可能である。そのような溶媒和物の供給源は結晶化の溶媒、製造または結晶化の溶媒に固有のもの、あるいはそのような溶媒に付随的なものでありうる。

30

【0335】

湿潤剤、乳化剤および滑沢剤、例えばラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤も該組成物中に存在しうる。

【0336】

薬学的に許容される抗酸化剤の例には以下のものが含まれる：(1)水溶性抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、塩酸システイン、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど；(2)油溶性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、 α -トコフェロールなど；および(3)金属キレート剤、例えばクエン酸、エチレンジアミン四酢酸(EDTA)、ソルピトール、酒石酸、リン酸など。

40

【0337】

組成物は、液体溶液または懸濁液のいずれかとして、注射可能な形態で製造されうる。注射に適した固体形態はまた、例えば、エマルジョンとして、または抗体-薬物コンジュゲートをリポソーム内に封入して製造されうる。抗体-薬物コンジュゲートは、担体が投与される対象に有害な抗体の産生を誘導しない任意の担体を含む薬学的に許容される担体と組合せられうる。適切な担体は、典型的には、ゆっくりと代謝される大きな高分子、例えばタンパク質、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、高分子アミノ酸、アミノ酸コポリマー、

50

脂質凝集体などを含む。

【0338】

組成物はまた、希釈剤、例えば水、生理食塩水、グリセロールおよびエタノールを含みうる。補助物質、例えば湿潤剤または乳化剤、pH緩衝物質などもその中に存在しうる。組成物は注射により非経口的に投与可能であり、ここで、そのような注射は皮下注射または筋肉内注射のいずれかでありうる。幾つかの実施形態においては、組成物は腫瘍内に投与されうる。組成物は腫瘍内に挿入（例えば、注射）されうる。追加的な製剤は坐剤または経口投与のような他の投与形態に適している。経口組成物は溶液剤、懸濁液剤、錠剤、丸剤、カプセル剤または徐放製剤として投与されうる。

【0339】

組成物は、用量および製剤に適合した方法で投与されうる。組成物は、好ましくは、抗体-薬物コンジュゲートの治療的有效量を含む。用量は、治療される対象、対象の健康状態および身体状態、望まれる防御の程度および他の関連要因に応じて変動しうる。有効成分（例えば、抗体-薬物コンジュゲート）の正確な量は医師の判断に左右されうる。例えば、抗体-薬物コンジュゲートまたはそれを含有する組成物の治療的有效量が、癌または腫瘍を治療するために、癌または腫瘍に罹患している患者に投与されうる。

【0340】

本開示による抗体-薬物コンジュゲートまたはそれを含有する組成物は、薬学的に許容される塩またはその溶媒和物の形態で投与されうる。幾つかの実施形態においては、本開示による抗体-薬物コンジュゲートまたはそれを含有する組成物は、薬学的に許容される担体、薬学的に許容される賦形剤および/または薬学的に許容される添加剤と共に投与されうる。薬学的に許容される塩または溶媒和物、賦形剤および添加剤の有効量および種類は、標準的な方法を用いて測定されうる（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th Edition, 1990を参照されたい）。

【0341】

本明細書に記載されている抗体-薬物コンジュゲートの薬学的に許容される溶媒和物に使用されうる典型的な溶媒和物には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが含まれる。

【0342】

本明細書に記載されている抗体-薬物コンジュゲートの薬学的に許容される溶媒和物に使用されうる典型的な溶媒和物には、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが含まれる。

【0343】

幾つかの実施形態においては、本開示は、本明細書に記載されている抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における癌の治療方法に関する。好ましい実施形態においては、対象は哺乳動物である。例えば、対象は、げっ歯類、ウサギ（lagomorphs）、ネコ（felines）、イヌ（canines）、ブタ（porcines）、ヒツジ（ovines）、ウシ（bovines）、ウマ（equines）および霊長類から選択されうる。ある好ましい実施形態においては、対象はヒトである。

【0344】

本開示のコンジュゲート（本明細書においては「活性化化合物」とも称される）およびその誘導体、断片、類似体およびホモログは、投与に適した医薬組成物中に含有されうる。そのような組成物は、典型的には、コンジュゲートおよび薬学的に許容される担体を含む。本明細書中で用いる「薬学的に許容される担体」なる語は、医薬投与に適合するあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などを含むと意図される。適切な担体は、当技術分野における標準的な参考テキストであるRemington's Pharmaceutical Sciencesの最新版（これを参照により本明細書に組み入れることとする）に記載されている。そのような担体または希釈剤の好ましい例には、水、生理食塩水、リンガー液、デキストロース溶液および5%ヒト血清アルブミンが含まれるが、これらに限定されるものではない。リポソームおよび非水性ビヒクル、例えば不揮発性油

10

20

30

40

50

も使用されうる。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体および物質の使用は当技術分野でよく知られている。いずれかの通常の媒体または物質が活性化化合物に適合しない場合を除き、組成物におけるそれらの使用が想定される。補助的な活性化化合物も組成物に含有されうる。

【0345】

本開示の医薬組成物は、その意図される投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例には、非経口、例えば静脈内、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（すなわち、局所）、経粘膜および直腸投与が含まれる。非経口、皮内または皮下投与に使用される溶液または懸濁液は以下の成分を含みうる：滅菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩水、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；抗細菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、例えばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸（EDTA）；バッファー、例えば酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩；張性の調整のための物質、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。pHは酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムで調整されうる。非経口製剤はアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投与用バイアル（ガラスまたはプラスチック製）に封入されうる。

10

【0346】

注射可能な使用に適した医薬組成物には、滅菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および滅菌注射溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が含まれる。静脈内投与の場合、適切な担体には、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, NJ）またはリン酸緩衝食塩水（PBS）が含まれる。全ての場合において、組成物は無菌性でなければならず、容易に注射針を通過しうる程度に流動性であるべきである。それは製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、細菌および真菌のような微生物の汚染作用を防止するものでなければならぬ。担体は、例えば水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールなど）およびそれらの適切な混合物を含有する溶媒または分散媒でありうる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用により、および分散液の場合には、必要な粒子サイズの維持により、および界面活性剤の使用により維持されうる。微生物の作用の防止は、種々の抗細菌剤および抗真菌剤、例えばパラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルなどにより達成されうる。多くの場合、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウムを組成物中に含有させることが好ましいであろう。注射可能な組成物の持続的吸収は、吸収を遅らせる物質、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物中に含有させることによりもたらされうる。

20

30

【0347】

無菌性の注射可能な溶液は、必要に応じて前記列挙成分の1つまたは組合せと共に、必要量の活性化化合物を適切な溶媒中に含有させ、ついで濾過滅菌することにより製造されうる。一般に、分散液は、基礎分散媒および前記列挙成分からの他の必要成分を含有する滅菌ビヒクル中に活性化化合物を含有させることにより調製される。無菌性注射用溶液の調製のための無菌性散剤の場合には、製造方法は、予め滅菌濾過された対応溶液からの任意の追加的な所望の成分と有効成分との粉末を与える真空乾燥および凍結乾燥である。

40

【0348】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用担体を含む。それらはゼラチンカプセル内に封入され、または錠剤へと圧縮されうる。経口治療投与の目的には、活性化化合物は賦形剤と共に配合され、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の形態で使用されうる。経口組成物は洗口薬としての使用のための流体担体を使用することによっても製造可能であり、この場合、流体担体中の化合物は経口的に適用され、うがいに付され、吐き出され又は飲み込まれる。薬学的に適合性の結合剤および/または補助物質が組成物の一部として配合されうる。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などは以下の成分のいずれか、または同様の性質の化合物を含有しうる：結合剤、例えば微結晶性セルロース、トラガカントガ

50

ムまたはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンまたはラクトース；崩壊剤、例えばアルギン酸、プリモゲルまたはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはステロテス；滑剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；または香味剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバー。

【0349】

吸入による投与の場合、化合物は、適切な噴射剤、例えば二酸化炭素のようなガスを含有する加圧容器もしくはディスペンサーまたはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0350】

全身投与はまた、経粘膜的または経皮的手段によるものでありうる。経粘膜または経皮投与の場合、浸透させるバリアに適した浸透剤が製剤中で使用される。そのような浸透剤は当技術分野で一般に公知であり、例えば、経粘膜投与の場合には界面活性剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体を包含する。経粘膜投与は鼻内噴霧剤または坐剤の使用により達成されうる。経皮投与の場合、活性化化合物は、当技術分野で一般に公知の軟膏剤、膏薬、ゲル剤またはクリーム剤に製剤化されうる。

【0351】

化合物は坐剤（例えば、通常の坐剤基剤、例えば、カカオ脂および他のグリセリドを使用するもの）または直腸送達用の保持浣腸の形態としても製造されうる。

【0352】

1つの実施形態においては、活性化化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出（コントロールリリース）製剤のように、身体からの急速な消失から化合物を保護する担体を使用して製造される。生分解性生体適合性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸が使用されうる。そのような製剤の製造方法は当業者に明らかであろう。また、該材料はAlza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Incから商業的に入手可能である。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を使用して感染細胞に標的化されるリボソームを含む）も、薬学的に許容される担体として使用されうる。これらは、例えば米国特許第4,522,811号に記載されている適切な方法により製造されうる。

【0353】

投与の容易さおよび投与量の均一性のためには経口または非経口組成物を投与単位形態で製剤化することが特に有利である。本明細書中で用いる投与単位形態は、治療される対象に対する単一投与量として適した物理的に独立した単位を意味し、各単位は、必要な医薬担体と共に、所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性化化合物を含有する。本開示の投与単位形態の詳細は、活性化化合物の特有の特性、および達成されるべき個々の治療効果、ならびに個体の治療のためのそのような活性化化合物を配合する技術に固有の制限によって決まり、それらに直接的に左右される。

【0354】

医薬組成物は投与に関する説明と共に容器、パックまたはディスペンサー内に含有される。

【0355】

前記の全ておよび本出願において言及されている任意の他の刊行物、特許および公開特許出願を参照により本明細書に具体的に組み入れることとする。矛盾する場合は、本明細書が、その具体的な定義を含めて優先される。

【0356】

本開示は以下の実施例において更に詳細に説明されるが、それらの実施例は、特許請求の範囲に記載されている開示の範囲を限定するものではない。

【0357】

以下、本開示の構成は実施例によって詳細に記載されるが、以下の実施例は、単に本開

10

20

30

40

50

示の理解を助けるためのものであるに過ぎない。本開示の範囲はそれらに限定されるものではない。更に、特に明記されていない限り、本明細書に記載されている試薬、溶媒および出発物質は商業的供給業者から容易に入手可能である。

【 0 3 5 8 】

例証

以下の表は、以下の実施例の全体にわたって用いる略語を示す。

【 0 3 5 9 】

[表]

略語	意味
Ac	アセチル
AcOH	酢酸
aq.	水性
Bn	ベンジル
ブライン	飽和塩化ナトリウム水溶液
Boc	t-ブトキシカルボニル
Cbz	ベンジルオキシカルボニル
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCM	ジクロロメタン
DIC	N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMAP	4-(ジメチルアミノ)ピリジン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド
Et	エチル
Et ₂ O	ジエチルエーテル
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
HBTU	O-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート
Hex	n-ヘキサン
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Me	メチル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
MMAE	モノメチルオーリスタチン E
MMAF	モノメチルオーリスタチン F
MMAF-OMe	モノメチルオーリスタチン F メチルエステル
i-PrOH	イソプロパノール
PyBOP	(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBS	t-ブチルジメチルシリル
THF	テトラヒドロフラン
TFA	トリフルオロ酢酸
Ts	p-トルエンシルホニル
wt	重量

10

20

30

40

【 0 3 6 0 】

50

(実施例)

実施例1：抗体-薬物コンジュゲートの合成

実施例2：本明細書に開示されている抗体-薬物コンジュゲートは、当技術分野で公知の方法を含む任意の適切な方法により製造されうる。例えば、i) したがって、ピロロベンゾジアゼピン二量体およびそのための抗体-薬物コンジュゲートの製造を記載しているWO 2018/182341、ii) グルクロン酸部分を含む抗体-薬物コンジュゲートの製造を記載しているWO 2015/182984、ならびにiii) ある抗CD19抗体の製造を記載しているWO 2018/083535を参照されたい。前記公開公報のそれぞれの内容の全体を参照により本明細書に組み入れることとする。

【0361】

抗CD19抗体のリンパ球結合分析

本開示の種々の抗CD19抗体が種々のヒトBリンパ球細胞系に結合する能力を評価した。

【0362】

特に、ヒトIgG1 5F5、7F11、9G8、F6、7F1および10D8抗CD19抗体を、(i) 6つのヒトBリンパ球細胞系、すなわち、Raji、Ramos、Nalm6、Su-DHL6、Su-DHL4およびMec2、(ii) CD19サイレンシングB細胞系、すなわち、Raji siRNAおよび陰性細胞系(Jurkat)に結合するそれらの能力に関して評価した。全てのインキュベーションを4のFACSバッファー(PBS、BSA 2%)中で調製した。B細胞上のFc受容体を10%マウス血清でブロックした。hIgG1の4つの用量、すなわち、10、1、0.1および0.01 μg/mlを試験した。細胞表面結合hIgG1をマウス抗ヒトIgG Fc-PE mAbで検出した。この研究の結果を図1A~1Fに示す。

【0363】

図1A~1Fに示されているとおり、試験した抗CD19抗体の全ては、異なるプロファイルおよび/または異なるアフィニティを示すものの、前記の6つの異なるBリンパ球の全てに結合する。例えば、7F1および10D8はRaji細胞よりもNalm6細胞に良好に結合し、一方、他の抗体は逆の結合プロファイルを示す。試験した抗体の全てはCD19に明らかに特異的であり、試験した抗体の全ては、CD19サイレンシング細胞系Raji siRNAにおけるCD19への結合能を喪失する。該細胞系はいずれも、該陰性細胞系には結合しなかった。

【0364】

実施例3：抗CD19抗体の交差反応性分析

抗CD19抗体がヒトおよび/またはカニクイザルCD19に結合する能力を評価した。

特に、ヒトIgG1 5F5、7F11、9G8、F6、7F1および10D8抗CD19抗体を、カニクイザルCD19でトランスフェクトされたCHO細胞系および陰性対照細胞系(CHO)に結合するそれらの能力に関して評価した。全てのインキュベーションを4のFACSバッファー(PBS、BSA 2%)中で調製した。B細胞上のFc受容体を10%マウス血清でブロックした。hIgG1の4つの用量、すなわち、10、1、0.1および0.01 μg/mlを試験した。この研究の結果を図2に示す。

【0365】

9G8抗CD19抗体はカニクイザルCD19に対して明らかに交差反応性である。抗CD19抗体5F5、7F11およびF6も、図2のFACSオーバーレイにおいて認められるとおり、カニクイザルに対して僅かに交差反応性である。抗CD19抗体7F1および10D8はトランスフェクト化CHOカニクイザルCD19細胞には結合しなかった。

【0366】

実施例4：抗CD19抗体の末梢血単核細胞(PBMC)結合分析

本開示の種々の抗CD19抗体が種々の末梢血単核細胞(PBMC)に結合する能力。クエン酸バッファー中の凍結アリコートからのヒトPBMCおよびカニクイザルPBMCを試験した。以下のヒトIgG1抗CD19抗体の2つの用量を30 μg/mLおよび3 μg/mLで試験した：陽性対照としての5F5、7F11、9G8、F6、10D8、7F1、MDX、および陰性対照としての抗IP-10抗体(NI-0801と称される)。PBMCを抗CD20-PEモノクローナル抗体(mAb)、抗CD14-FITC mAbおよび抗CD3-PerCP mAb(ヒトおよびカニクイザルの両方の

10

20

30

40

50

種に対して交差反応性であるもの)で標識した。細胞表面結合hIgG1をマウス抗ヒトIgG Fc-APC mAbで検出した。Bリンパ球集団に対しては抗CD20 mAbを使用し、Tリンパ球集団に対しては抗CD3を使用し、そして単球集団に対しては抗CD14を使用して、FACSゲーティングを行った。これらの研究の結果を図3A~3Fに示す。

【0367】

図3Cに示されているとおり、試験した抗CD19抗体はいずれも、30 µg/mLの高用量でヒトPBMC CD3+に結合しなかった。試験した抗体の全てが、細胞表面Fc受容体による結合である、陰性対照NI-0801で見られたのと同じ結合レベルを単球において示した。図3Aに示されているとおり、試験した抗CD19抗体の全てがヒトPBMC CD20+に結合し、小さいアフィニティ差が3 µg/mLで認められうる。図3Cは全ての抗CD19抗体の交差反応性を示している。結合はヒトPBMCにおいてはカニクイザルPBMCよりも最大で10倍高く、これは、陽性対照Mdxで見られるのと同じ範囲である。

10

【0368】

実施例5：抗CD19抗体9G8を使用した例示的な異種移植研究

Raji非ホジキンリンパ腫異種移植モデルにおける抗CD19 ADC (9G8) の抗腫瘍効力
抗CD19 (9G8) 抗体薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性を、Rajiバーキットリンパ腫細胞が皮下移植された免疫不全CB17SCIDマウスにおいて評価した。

【0369】

7週齢のCB17-SCIDマウス(Charles River)の右脇腹に 5×10^6 個のRaji細胞(ATCCから入手)を皮下(sc)移植した。移植の4日後、腫瘍体積(TV = $(0.5 \times [\text{長さ} \times \text{幅}^2])$ なる式を使用して計算される)をデジタルノギスにより測定し、種々の群(以下の表を参照されたい)にマウスを割り当てて、コホート間で均一な平均腫瘍体積を得た(群当たりn = 7~8匹のマウス。D4における平均腫瘍体積: hIgG1対照6mg/kg: $180\text{mm}^3 \pm 63$; 抗CD19 ADC 0.3mg/kg: $187\text{mm}^3 \pm 61$; 抗CD19 ADC 1 mg/kg: $200\text{mm}^3 \pm 49$; リツキシマブ6mg/kg: $194\text{mm}^3 \pm 63$)。同じ日に、単一用量のhIgG1対照(6mg/kg)、0.3もしくは1mg/kgの抗CD19ADCまたはリツキシマブ(6mg/kg)でマウスを尾静脈において静脈内処置した。ついで、実験のエンドポイント(腫瘍体積 = 1500mm^3)まで、体重に関して週2回および腫瘍成長に関して週3回、マウスをモニターした。動物の施設および実験はジュネーブ州の動物研究委員会により承認された。実験はスイス連邦獣医局(Swiss Federal Veterinary Office)のガイドラインに従い実施した。9G8抗CD19 ADCで処置されたマウスは腫瘍成長の退縮を示した(図4A~4H)。

20

30

【0370】

Ramos非ホジキンリンパ腫異種移植モデルにおける抗CD19 ADC (9G8) の抗腫瘍効力
抗CD19 (9G8) 抗体薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性を、Ramosバーキットリンパ腫細胞が皮下移植された免疫不全CB-17 scidマウスにおいて評価した。

【0371】

7週齢のCB17-SCIDマウス(Charles River)の右脇腹に 5×10^6 個のRamos細胞(ATCCから入手)を皮下(sc)移植した。腫瘍体積(TV = $(0.5 \times [\text{長さ} \times \text{幅}^2])$ なる式を使用して計算される)をデジタルノギスにより週3回測定し、腫瘍体積が200~250 mm^3 に達したらマウスを処置のために採用した。種々の群(以下の表を参照されたい)にマウスを割り当てて、コホート間で均一な平均腫瘍体積を得た(群当たりn = 7~8匹のマウス。平均腫瘍体積: hIgG1対照1mg/kg、1回の注射: $243\text{mm}^3 \pm 26$; 抗CD19 CaaX 1mg/kg、1回の注射: $233\text{mm}^3 \pm 18$; hIgG1 ADC 1mg/kg、1回の注射: $224\text{mm}^3 \pm 20$; 抗CD19 ADC 0.33mg/kg、1回の注射: $242\text{mm}^3 \pm 28$; 抗CD19 ADC 0.66mg/kg、1回の注射: $234\text{mm}^3 \pm 23$; 抗CD19 ADC 1mg/kg、1回の注射: $234\text{mm}^3 \pm 31$; 抗CD19 ADC 0.33mg/kg 週1回3週間の注射: $251\text{mm}^3 \pm 25$; リツキシマブ6mg/kg、1回の注射: $242\text{mm}^3 \pm 31$)。単一用量または複数用量(コホート抗CD19 ADC 0.33mg/kg $1 \times /$ 週、3週間のみ)の処置を尾静脈に静脈内注射により行った。ついで、実験のエンドポイント(腫瘍体積 = 1500mm^3)まで、体重に関して週3回および腫瘍成長に関して週3回、マウスをモニターした。動物の施設および実験はジュネーブ州の動物研究委員会に

40

50

より承認された。実験はスイス連邦獣医局 (Swiss Federal Veterinary Office) のガイドラインに従い実施した。

【0372】

[表]

群	処置	N	用量	注射頻度
1	ヒト IgG1 アイソタイプ対照	8	1 mg/kg	1 回
2	9G8 抗 CD19 CaaX ボディ	8	1 mg/kg	1 回
3	非腫瘍特異的ヒト IgG1 抗 HER2-ADC	8	1 mg/kg	1 回
4	9G8 抗 CD19 ADC	8	1 mg/kg	1 回
5	9G8 抗 CD19 ADC	8	0.66 mg/kg	1 回
6	9G8 抗 CD19 ADC	8	0.33 mg/kg	1 回
7	9G8 抗 CD19 ADC	8	0.33 mg/kg	3 回の注射 (1×/週)
8	リツキシマブ	8	6 mg/kg	1 回

10

【0373】

9G8抗CD19 ADC群は第70日まで腫瘍退縮を示し、全てのマウスは第70日まで生存した (図5A~5B)。ヒトIgG1アイソタイプ対照、抗CD19 9G8-CaaX Abおよび非腫瘍特異的ADC (抗Her2) の投与を受けた群は腫瘍成長を示し、これらの群内の全てのマウスは腫瘍サイズエンドポイントに達した。いずれも第70日までは生存しなかった。リツキシマブで処置された群においては、7匹中4匹がエンドポイントに達し、3匹が第70日まで生存した。9G8抗CD19 ADCの投与に関連した負の副作用は観察されなかった。

20

【0374】

実施例6：抗CD19抗体9G8を使用する例示的なインビトロ試験

抗CD19 (9G8) 抗体-薬物コンジュゲートのインビトロ抗腫瘍活性を抗増殖アッセイにより評価した。商業的に入手可能な6B細胞リンパ腫細胞系DOHH-2 (DSMZ、#ACC 47)、NALM-6 (DSMZ、#ACC 58)、Ramos (ECACC、#85030802)、SU-DHL-6 (ATCC、#CRL-2959)、WSU-DLCL2 (DSMZ、#ACC 575) およびWSU-NHL (DSMZ、#ACC 58) を使用した。SG2057を薬物非含有毒素として使用した。該癌細胞系のそれぞれを96ウェルプレート内に96時間処置群のためにウェル当たり2000~10000個で播き、2時間インキュベートし、ついで0.00025~100nM (5倍系列希釈) の濃度の薬物およびADCで処置した。96時間後、CellTiter-Glo発光細胞生存性アッセイ (Promega-G7573) を使用して、生細胞数を定量した。薬物およびADCの阻害率 (IR) を以下の式により決定した： $IR (\%) = (1 - (RLU化合物 - RLU空白) / (RLU対照 - RLU空白)) * 100\%$ 。種々の用量のサンプルの阻害をExcelファイルで計算し、ついでそれを用いて阻害曲線をプロットし、関連パラメーター、例えば下位 (%)、上位 (%) および相対IC₅₀ を評価した。データをGraphPad Prismにより解釈し、図6に示す。各実験および処置のIC₅₀ を計算した (以下の表を参照されたい)。9G8抗CD19 ADCの阻害率はdPBD非含有毒素 (SG2057) のものに匹敵した。

30

40

【0375】

[表]

50

試験サンプル	IC ₅₀ (nM)					
	Ramos	SU-DHL-6	WSU-DLCL2	DOHH2	WSU-NHL	NALM6
無 dPBD (SG2057)	0.15	0.05	0.004	0.0054	0.013	0.0035
抗 CD19 ADC	0.30	0.50	0.080	0.056	0.15	0.021

【 0 3 7 6 】

参照による組み入れ

本明細書中で言及されている全ての刊行物および特許の全体を、各個の刊行物または特許が参照により本明細書に組み入れられると具体的かつ個別に示されている場合と同様に、参照により本明細書に組み入れることとする。矛盾する場合は、本明細書のあらゆる定義を含め、本出願が優先される。

【 0 3 7 7 】

均等物

本開示の特定の実施形態が前記で考察されているが、前記説明は例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書および後記の特許請求の範囲を精査すると、本開示の多数の変形が当業者に明らかになるであろう。本開示の全範囲は、特許請求の範囲を均等物のその全範囲と共に参照することにより、そして明細書をそのような変形と共に参照することにより決定されるべきである。

本開示は以下の実施形態を包含する。

[1] 式 I :



[式中、

Abは抗CD19抗体もしくはその抗原結合性フラグメント、または二重特異性抗体であって、CD19に結合する第1アームを含むものであり、ここで、Abは可変重鎖相補性決定領域1 (CDRH1)、可変重鎖相補性決定領域2 (CDRH2)、可変重鎖相補性決定領域3 (CDRH3)、可変軽鎖相補性決定領域1 (CDRL1)、可変軽鎖相補性決定領域2 (CDRL2) および可変軽鎖相補性決定領域3 (CDRL3) を含む；ここで、

CDRH1は配列番号23または29のアミノ酸配列を含む；

CDRH2は配列番号24または30のアミノ酸配列を含む；

CDRH3は配列番号25、26、27、28または31のアミノ酸配列を含む；

CDRL1は配列番号32、37、41または44のアミノ酸配列を含む；

CDRL2は配列番号33、38、42または45のアミノ酸配列を含む；

CDRL3は配列番号34、35、36、40、43または46のアミノ酸配列を含む；

各Xは、独立して、1以上の活性物質とリンカーとを含む化学的部分であり、ここで、リンカーはAbを該活性物質に連結している；および

yは1～20の整数である]

により表される抗体コンジュゲートまたはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[2] Abが、配列番号2、6、12、16または20のアミノ酸配列を含む可変重鎖と、配列番号4、8、10、14、18または22のアミノ酸配列を含む可変軽鎖との組合せを更に含む、実施形態1記載の抗体コンジュゲート。

[3] (a) 配列番号2のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号4のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(b) 配列番号6のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号8のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(c) 配列番号6のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号10のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、

(d) 配列番号12のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号14のアミノ酸配列を含

10

20

30

40

50

む可変軽鎖、

(e) 配列番号16のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号18のアミノ酸配列を含む可変軽鎖、ならびに

(f) 配列番号20のアミノ酸配列を含む可変重鎖および配列番号22のアミノ酸配列を含む可変軽鎖

から選択される可変重鎖配列と可変軽鎖配列との組合せを更に含む、実施形態1記載の抗体コンジュゲート。

[4] 抗CD19抗体が5F5、7F11、9G8、F6、7F1または10D8である、実施形態1記載の抗体コンジュゲート。

[5] CD19がヒトCD19である、前記実施形態1～4のいずれかに記載の抗体コンジュゲート。 10

[6] Abがモノクローナル抗体、ドメイン抗体(dAb)、一本鎖抗体(scAb)、Fabフラグメント、F(ab')₂フラグメント、一本鎖可変フラグメント(scFv)、scFv-Fcフラグメント、単ドメイン重鎖抗体、単ドメイン軽鎖抗体、バリエーション抗体、多量体抗体または二重特異性抗体である、前記実施形態1～5のいずれかに記載の抗体コンジュゲート。

[7] Abがウサギ、マウス、キメラ、ヒト化または完全ヒトモノクローナル抗体である、前記実施形態1～6のいずれかに記載の抗体コンジュゲート。

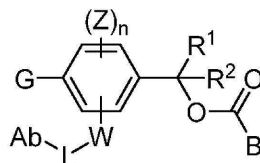
[8] AbがIgGアイソタイプである、前記実施形態1～7のいずれかに記載の抗体コンジュゲート。

[9] AbがIgG1アイソタイプである、前記実施形態1～8のいずれかに記載の抗体コンジュゲート。 20

[10] Abと活性物質との間の連結が切断可能である、前記実施形態1～9のいずれかに記載の抗体コンジュゲート。

[11] リンカーが、式II:

[化1]



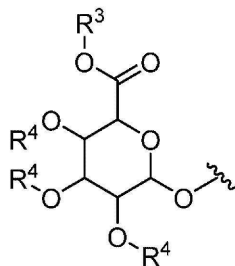
式II

30

[式中、

Gはグルクロン酸部分または

[化2]



40

であり、ここで、R³は水素またはカルボキシル保護基であり、各R⁴は、独立して、水素またはヒドロキシル保護基である；

Bは活性物質である；

R¹およびR²は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₈アルキルまたはC₃₋₈シクロアルキルである；あるいは

50

Wは-C(O)-、-C(O)NR'、-C(O)O-、SQNR'、-P(O)R''NR'、-SONR'-または-PO NR'-であり、ここで、C、SまたはPはフェニル環に直接結合しており、R'およびR''は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₈アルキルまたはC₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルキルチオ、モノ-若しくはジ-C₁₋₈アルキルアミノ、C₃₋₂₀ヘテロアリールまたはC₆₋₂₀アリールである；

各Zは、独立して、C₁₋₈アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロである；

nは0～3の整数である；

Lは、AbとWとを連結するリンカーである]

により表される、前記実施形態1～10のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[12] LがC₁₋₅₀アルキレンまたは1～50個の原子のヘテロアルキレンである、実施形態11記載の抗体コンジュゲート。

10

[13] Lが、

(i) Lは少なくとも1つの不飽和結合を含む；

(ii) Lにおける2つの原子は2価置換基により置換されていて、該置換基は、それが架橋する原子と共に、ヘテロアリーレンを構成している；

(iii) Lは1～50個の原子のヘテロアルキレンである；または

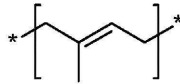
(iv) アルキレンは1以上のC₁₋₂₀アルキルにより置換されている；

の少なくとも1つを満たす、実施形態11または12記載の抗体コンジュゲート。

[14] Lが、イソプレノイドトランスフェラーゼにより認識される、式III：

[化3]

20



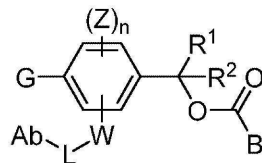
式III

により表される少なくとも1つのイソプレニル誘導体単位を含む、実施形態11～13のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[15] リンカーが、式II：

[化4]

30



式II

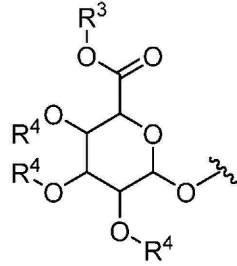
40

[式中、

Gはグルクロン酸部分または

[化5]

50



であり、ここで、 R^3 は水素またはカルボキシル保護基であり、各 R^4 は、独立して、水素またはヒドロキシル保護基である； 10

Bは活性物質である；

R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキルである；あるいは

Wは $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-C(O)O-$ 、 $SQNR'$ 、 $-P(O)R''NR'$ 、 $-SONR'$ または $-PONR'$ であり、ここで、C、SまたはPはフェニル環に直接結合しており、 R' および R'' は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキルまたは C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、モノ-若しくはジ- C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-20} ヘテロアリールまたは C_{6-20} アリールである；

各Zは、独立して、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロである； 20

nは0～3の整数である；

ここで、

A) Lは C_{1-50} アルキレンもしくは1～50個の原子のヘテロアルキレンであり、

(i) Lは少なくとも1つの不飽和結合を含む；

(ii) Lにおける2つの原子は2価置換基により置換されていて、該置換基は、それが架橋する原子と共に、ヘテロアリーレンを構成している；

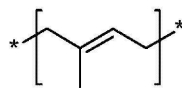
(iii) Lは1～50個の原子のヘテロアルキレンである；

(iv) アルキレンは1以上の C_{1-20} アルキルにより置換されている；

の少なくとも1つを満たし、または

B) Lは、イソプレノイドトランスフェラーゼにより認識されうる、式III 30

[化6]



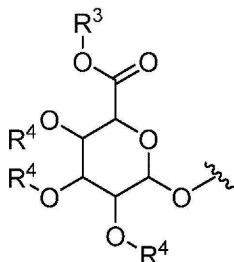
式III

により表される少なくとも1つのイソプレニル誘導体単位を含む]

により表される、前記実施形態1～14のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[16] Gが 40

[化7]



である；

R^3 が水素またはカルボキシル保護基である；および

各 R^4 が、独立して、水素またはヒドロキシル保護基である、実施形態11～15のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[17] R^3 が水素であり、各 R^4 が水素である、実施形態11～16のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[18] 各 R^1 および R^2 が水素である、実施形態11～17のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[19] 各Zが、独立して、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、シアノまたはニトロである、実施形態11～18のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

10

[20] nが0である、実施形態11～19のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[21] Wが $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $S\text{O}NR'-$ 、 $-P(O)R''-NR'-$ 、 $-SONR'-$ または $-PO_2NR'-$ であり、ここで、C、SまたはPがフェニル環に直接結合しており、 R' および R'' が、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 C_{1-8} アルコキシ、 C_{1-8} アルキルチオ、モノ-若しくはジ- C_{1-8} アルキルアミノ、 C_{3-20} ヘテロアリールまたは C_{6-20} アリールである、実施形態11～20のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

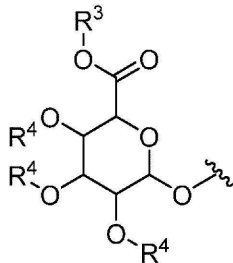
[22] Wが $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR'-$ または $-C(O)O-$ である、実施形態11～21のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[23] Wが $-C(O)NR'-$ であり、ここで、 $C(O)$ がフェニル環に結合しており、 NR' がLに結合している、実施形態22記載の抗体コンジュゲート。

20

[24] Gが、

[化8]



30

である；

Wが $-C(O)NR'-$ であり、ここで、 $C(O)$ がフェニル環に結合しており、 NR' がLに結合している；ならびに

R^1 および R^2 がそれぞれ水素を表す、実施形態11～23のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[25] Lが C_{1-50} アルキレンまたは1～50個の原子のヘテロアルキレンであり、

(i) Lは少なくとも1つの不飽和結合を含む；

(ii) Lにおける2つの原子は2価置換基により置換されていて、該置換基は、それが架橋する原子と共に、ヘテロアリーレンを構成している；

40

(iii) Lは1～50個の原子のヘテロアルキレンである；および

(iv) アルキレンは1以上の C_{1-20} アルキルにより置換されている；

の少なくとも1つを満たす、実施形態11～24のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[26] Lが、窒素を含有する1～50個の原子のヘテロアルキレンであり、リンカーが親水性アミノ酸の、少なくとも2個の原子を含み、該窒素が該親水性アミノ酸のカルボニルとペプチド結合を形成している、実施形態11～25のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[27] Wが $-C(O)NR'-$ であり、Wの窒素が親水性アミノ酸の窒素原子である、実施形態11～26のいずれかが記載の抗体コンジュゲート。

[28] 該アミノ酸がリンカーのオキシムをリンカーのポリエチレングリコール単位に共有結合させている、実施形態26または27記載の抗体コンジュゲート。

50

- [2 9] 親水性アミノ酸がアルギニン、アスパルタート、アスパラギン、グルタマート、グルタミン、ヒスチジン、リジン、オルニチン、プロリン、セリンまたはトレオニンである、実施形態26～28のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [3 0] 親水性アミノ酸が、水溶液中で中性pHで電荷を有する部分を有する側鎖を含むアミノ酸である、実施形態26～29のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [3 1] 親水性アミノ酸がアルパルタートまたはグルタマートである、実施形態30記載の抗体コンジュゲート。
- [3 2] 親水性アミノ酸がオルニチンまたはリジンである、実施形態30記載の抗体コンジュゲート。
- [3 3] 親水性アミノ酸がアルギニンである、実施形態30記載の抗体コンジュゲート。 10
- [3 4] リンカーがペプチドを含み、該ペプチドが少なくとも1つの親水性アミノ酸、好ましくは、水溶液中で中性pHで電荷を有する部分（例えば、アミン、グアニジンまたはカルボキシル部分）を有する側鎖を有するアミノ酸を含む、前記実施形態1～33のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [3 5] ペプチドの各アミノ酸が、独立して、アラニン、アスパルタート、アスパラギン、グルタマート、グルタミン、グリシン、リジン、オルニチン、プロリン、セリンおよびトレオニンから選択される、実施形態34記載の抗体コンジュゲート。
- [3 6] ペプチドが少なくとも1つのアスパルタートまたはグルタマートを含む、実施形態34または35記載の抗体コンジュゲート。
- [3 7] Wが-C(O)NR'-を表し、Wの窒素がペプチドにおけるN末端アミノ酸の窒素である、実施形態34～36のいずれか記載の抗体コンジュゲート。 20
- [3 8] ペプチドがリンカーのオキシムをリンカーのポリエチレングリコール単位に共有結合させている、実施形態34～37のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [3 9] ペプチドが2～20アミノ酸を含む、実施形態34～38のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [4 0] リンカーがチオエーテル結合によりAbに共有結合しており、チオエーテル結合がAbのシステインの硫黄原子を含む、前記実施形態1～39のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [4 1] Abが、イソプレノイドトランスフェラーゼにより認識されるアミノ酸モチーフを、好ましくはAbのC末端に含み、かつチオエーテル結合が該アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、実施形態40記載の抗体コンジュゲート。 30
- [4 2] アミノ酸モチーフが配列CYYXである；
Cがシステインを表す；
Yが、各存在に関して独立して、脂肪族アミノ酸を表す；
Xが、各存在に関して独立して、グルタミン、グルタマート、セリン、システイン、メチオニン、アラニンまたはロイシンを表す；および
チオエーテル結合が該アミノ酸モチーフのシステインの硫黄原子を含む、実施形態41記載の抗体コンジュゲート。
- [4 3] アミノ酸モチーフが配列CYYXである；および
Yが、各存在に関して独立して、アラニン、イソロイシン、ロイシン、メチオニンまたはバリンを表す、実施形態41または42記載の抗体コンジュゲート。 40
- [4 4] アミノ酸モチーフが配列CVIMまたはCVLLである、実施形態41～43のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [4 5] アミノ酸モチーフの前の7アミノ酸の少なくとも1つがグリシンである、実施形態41～44のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [4 6] アミノ酸モチーフの前の7アミノ酸の少なくとも3つが、それぞれ独立して、グリシン、アスパラギン酸、アルギニンおよびセリンから選択される、実施形態41～45のいずれか記載の抗体コンジュゲート。
- [4 7] アミノ酸モチーフの前の7アミノ酸の少なくとも3つが、それぞれ独立して、グリシンおよびプロリンから選択される、実施形態41～46のいずれか記載の抗体コンジュゲ 50

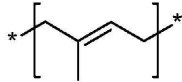
ート。

[48] アミノ酸モチーフの前の1、2、3、4、5、6、7、8、9または10アミノ酸のそれぞれがグリシンである、実施形態41~47のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[49] Lがアミノ酸配列GGGGGGGCVIMを、好ましくはC末端に、含む、実施形態41~48のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[50] Lが、イソプレノイドトランスフェラーゼにより認識される、式III

[化9]



式III

10

により表される少なくとも1つのイソプレニル誘導体単位を含む、実施形態11~49のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[51] Lが、オキシムを含む3~50個のヘテロアルキレンであり、ここで、該オキシムの酸素原子が、Wに連結されたLの側に存在し、該オキシムの炭素原子が、Abに連結されたLの側に存在し、または

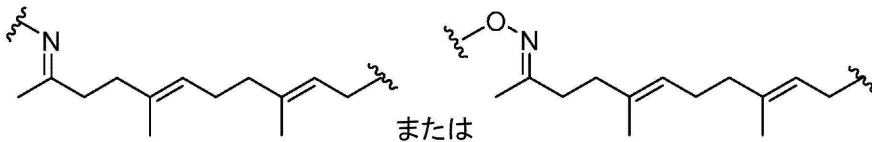
該オキシムの炭素原子が、Wに連結されたLの側に存在し、該オキシムの酸素原子が、Abに連結されたLの側に存在する、実施形態11~50のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

20

[52] Lがオキシムを含み、前記の少なくとも1つのイソプレニル単位が該オキシムをAbに共有結合させている、実施形態50または51記載の抗体コンジュゲート。

[53] Lが

[化10]

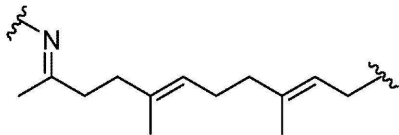


30

を含む、実施形態11~52のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[54] Lが

[化11]

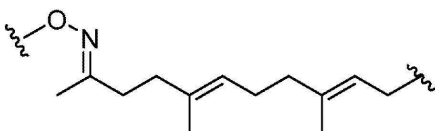


40

を含む、実施形態11~53のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[55] Lが

[化12]



を含む、実施形態11~54のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

50

[5 6] Lが、式VIII：

$-(\text{CH}_2)_r(\text{V}(\text{CH}_2)_p)_q-$

または式IX：

$-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X})_w-$

[式中、

Vは単結合、-O-、-S-、-NR²¹-、-C(O)NR²²-、NR²³C(O)-、NR²⁴SO₂-または-SO₂NR²⁵-である；

Xは-O-、C₁₋₈アルキレンまたは-NR²¹-である；

R²¹ ~ R²⁵は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルC₆₋₂₀アリー
ルまたはC₁₋₆アルキルC₃₋₂₀ヘテロアリールである；

rは1 ~ 10の整数である；

pは0 ~ 12の整数である；

qは1 ~ 20の整数である；および

wは1 ~ 20の整数である]

により表される連結単位を更に含む、実施形態11 ~ 55のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[5 7] qが4 ~ 20の整数である、実施形態56記載の抗体コンジュゲート。

[5 8] qが2 ~ 12の整数である、実施形態56記載の抗体コンジュゲート。

[5 9] qが6 ~ 20の整数である、実施形態56 ~ 58のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 0] qが2、5または11である、実施形態56 ~ 59のいずれか記載の抗体コンジュゲート

[6 1] rが2である、実施形態56 ~ 60のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 2] pが2である、実施形態56 ~ 61のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 3] Vが-O-である、実施形態56 ~ 62のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 4] rが2である；

pが2である；

qが2、5または11である；および

Vが-O-である、実施形態56 ~ 63のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

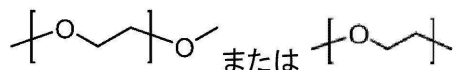
[6 5] Xが-O-である、実施形態56 ~ 64のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 6] wが6 ~ 20の整数である、実施形態56 ~ 65のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 7] Xが-O-であり、wが6 ~ 20の整数である、実施形態56 ~ 66のいずれか記載の抗体
コンジュゲート。

[6 8] Lが、

[化13]



により表される少なくとも1つのポリエチレングリコール単位を含む、実施形態11 ~ 67の
いずれか記載の抗体コンジュゲート。

[6 9] Lが1 ~ 12個の-OCH₂CH₂-単位を含む、実施形態11 ~ 68のいずれか記載の抗体コ
ンジュゲート。

[7 0] Lが3 ~ 12個の-OCH₂CH₂-単位を更に含む、実施形態11 ~ 69のいずれか記載の抗
体コンジュゲート。

[7 1] Lが5 ~ 12個の-OCH₂CH₂-単位を更に含む、実施形態11 ~ 70のいずれか記載の抗
体コンジュゲート。

[7 2] Lが6 ~ 12個の-OCH₂CH₂-単位を更に含む、実施形態11 ~ 71のいずれか記載の抗
体コンジュゲート。

[7 3] Lが3個の-OCH₂CH₂-単位を更に含む、実施形態11 ~ 70のいずれか記載の抗体コ
ンジュゲート。

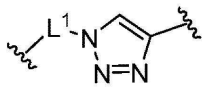
[74] Lがオキシムを含み、少なくとも1つのポリエチレングリコール単位が該オキシムを活性物質に共有結合させている、実施形態11~73のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[75] Lが、1,3-双極子環状付加反応、ヘテロ-ジエール-アルダー反応、求核置換反応、非アルドール型カルボニル反応、炭素-炭素多重結合への付加、酸化反応またはクリック反応により形成される結合単位を含む、実施形態11~74のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

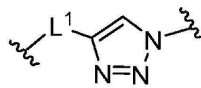
[76] 結合単位が、アセチレンとアジドとの反応により、またはアルデヒドもしくはケトン基とヒドラジンもしくはアルコキシアミンとの反応により形成される、実施形態75記載の抗体コンジュゲート。

[77] Lが、一般式IV、V、VIまたはVII：

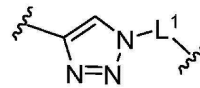
[化14]



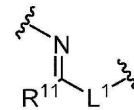
式IV



式V



式VI



式VII

(式中、

L¹は単結合、またはC₁₋₃₀のアルキレンである；および

R¹¹は水素またはC₁₋₁₀のアルキルである)

により表される結合単位を更に含む、実施形態11~76のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

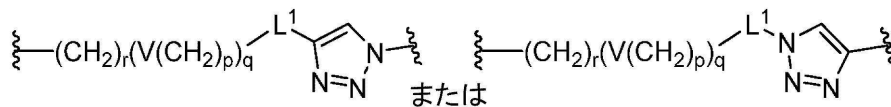
[78] L¹が単結合である、実施形態77記載の抗体コンジュゲート。

[79] L¹がC₁₁アルキレンである、実施形態77記載の抗体コンジュゲート。

[80] L¹がC₁₂アルキレンである、実施形態77記載の抗体コンジュゲート。

[81] Lが、

[化15]



[式中、

Vは単結合、-O-、-S-、-NR²¹-、-C(O)NR²²-、-NR²³C(O)-、-NR²⁴SO₂-または-SO₂NR²⁵-、好ましくは-O-である；

R²¹~R²⁵は、それぞれ独立して、水素、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルキルC₆₋₂₀アリーール、またはC₁₋₆アルキルC₃₋₂₀ヘテロアリーールである；

rは1~10の整数である；

pは0~10の整数である；

qは1~20の整数である；および

L₁は単結合である]

を含む、実施形態11~77のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[82] rが2または3である、実施形態81記載の抗体コンジュゲート。

[83] pが1または2である、実施形態81または82記載の抗体コンジュゲート。

[84] qが1~6である、実施形態81~83のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[85] rが2または3である；pが1または2である；およびqが1~6である、実施形態81~84のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[86] 構造：

[化16]

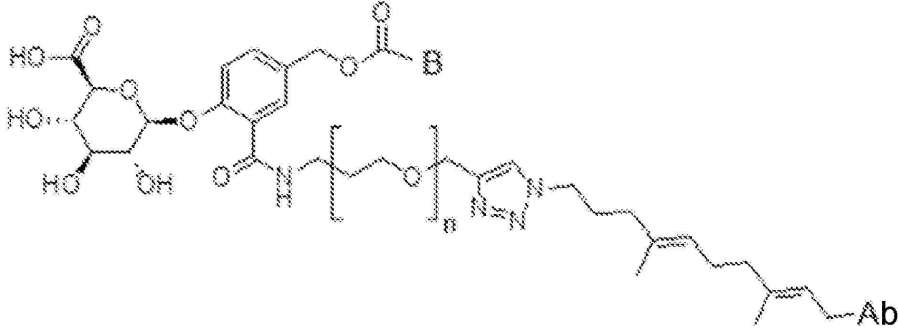
10

20

30

40

50

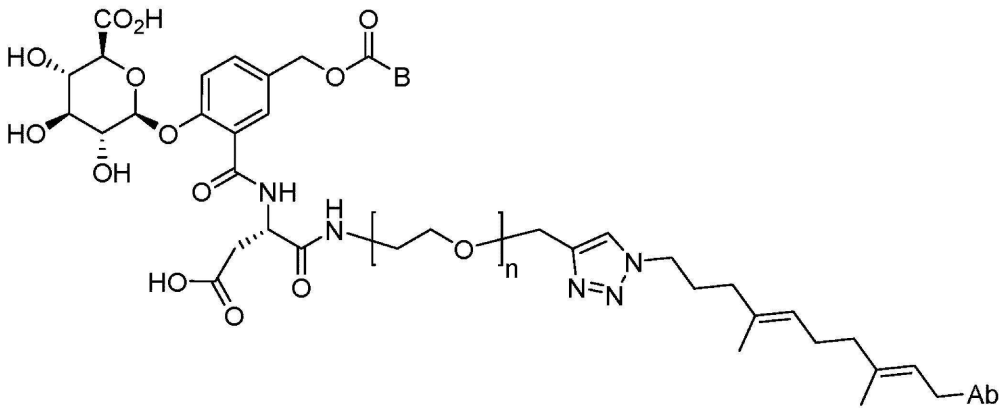


10

(式中、Abは抗CD19抗体を表し、Bは活性物質を表し、nは1~20の整数である)を含む、実施形態11記載の抗体コンジュゲート。

[87] 構造:

[化17]

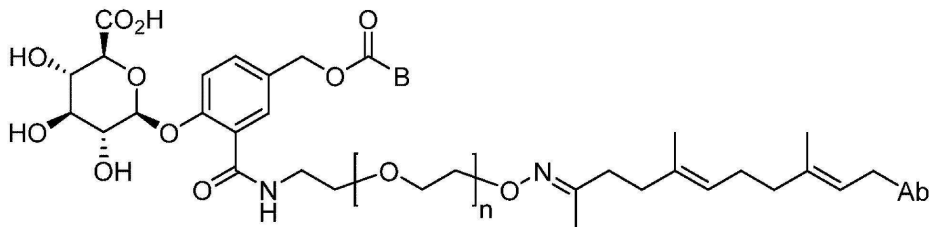


20

(式中、Abは抗CD19抗体を表し、Bは活性物質を表し、nは1~20の整数である)を含む、実施形態11記載の抗体コンジュゲート。

[88] 構造:

[化18]



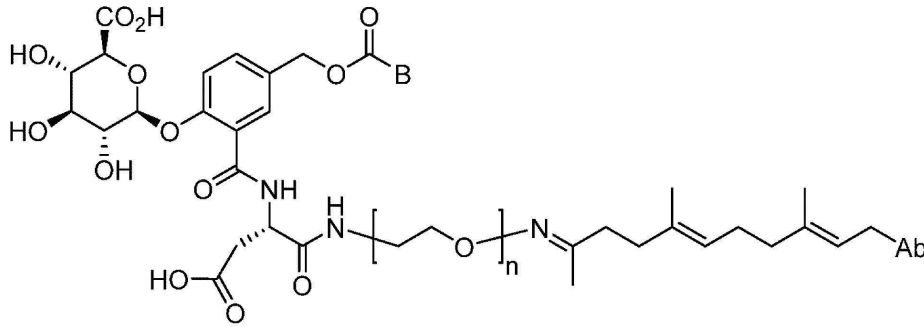
40

(式中、Abは抗CD19抗体を表し、Bは活性物質を表し、nは1~20の整数である)を含む、実施形態11記載の抗体コンジュゲート。

[89] 構造:

[化19]

50



10

(式中、Abは抗CD19抗体を表し、Bは活性物質を表し、nは1~20の整数である)を含む、実施形態11記載の抗体コンジュゲート。

[90] イソプレノイドトランスフェラーゼがファルネシルトランスフェラーゼ(FTアーゼ)またはゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ(GGTアーゼ)である、実施形態11~89のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[91] Lが、Abに共有結合している1以上の分岐リンカーを含み、ここで、

i) 各分岐リンカーは、第1リンカー(PL)によりAbに共有結合している分岐単位(BR)を含む；

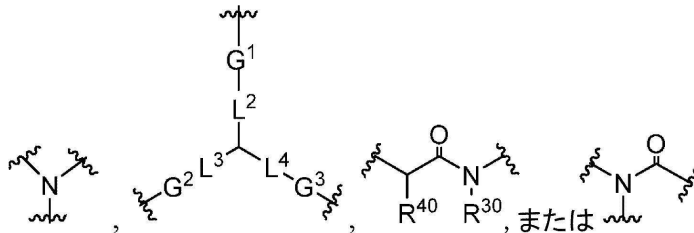
ii) 各分岐リンカーは第1分岐(B1)を含み、これは第1活性物質を分岐単位に共有結合させており、第2リンカー(SL)および切断基(CG)を含む；

iii) 各分岐リンカーは第2分岐(B2)を更に含み、ここで、a) 第2活性物質が第2リンカー(SL)および切断基(CG)により分岐単位に共有結合しており、またはb) ポリエチレングリコール部分が分岐単位に共有結合している；

ここで、各切断基が加水分解されて、抗体コンジュゲートから活性物質を放出しうる、実施形態11~85のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[92] 少なくとも1つの分岐単位が、構造

[化20]



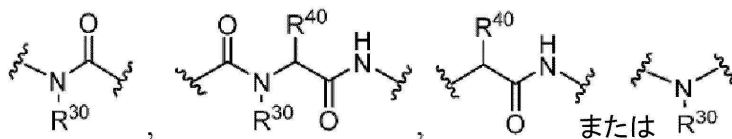
30

[式中、

L²、L³およびL⁴は、それぞれ独立して、直接結合または-C_nH_{2n}-である；ここで、nは1~30の整数である；

G¹、G²およびG³は、それぞれ独立して、直接結合、

[化21]



である；

R³⁰は水素またはC₁₋₃₀アルキルである；ならびに

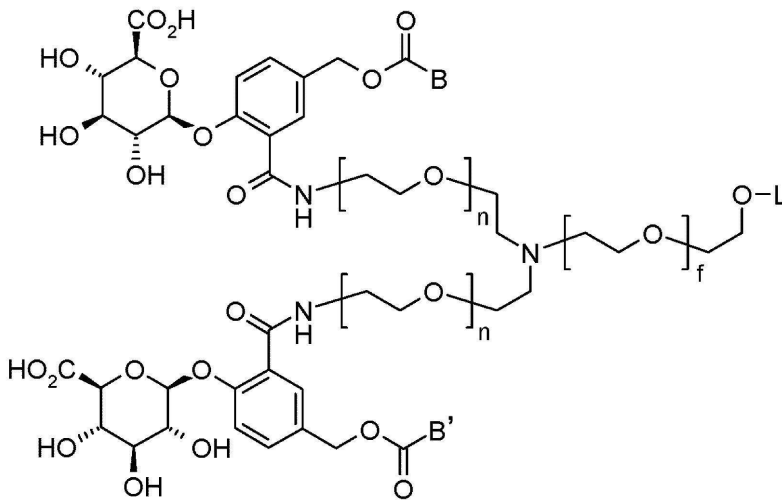
ここで、R⁴⁰は-COOR⁵⁰、ここで、L⁵は直接結合またはC₁₋₁₀アルキレンである；なら

50

びに R^{50} は水素または C_{1-30} アルキルである]
を有する、実施形態91記載の抗体コンジュゲート。

[9 3] 構造 :

[化 2 2]



(式中、

BおよびB' は活性物質であり、同一であっても異なってもよい ;

nは、各存在に関して独立して、0~30の整数を表す ;

fは、各存在に関して独立して、0~30の整数を表す ; および

LはAbへの連結を表す)

20

を含む、実施形態91記載の抗体コンジュゲート。

[9 4] nが1~10の整数である、実施形態93記載の抗体コンジュゲート。

[9 5] nが4~20の整数である、実施形態93記載の抗体コンジュゲート。

[9 6] Lがオキシムを含み、少なくとも1つのポリエチレングリコール単位が該オキシムを活性物質に共有結合させている、実施形態11~95のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

30

[9 7] 切断基が標的細胞内で切断可能である、前記実施形態1~96のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[9 8] 切断基が1以上の活性物質を放出しうる、前記実施形態1~97のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[9 9] 抗体コンジュゲートが、Ab、Abに共有結合している少なくとも1つの分岐リンカー、および該分岐リンカーに共有結合している少なくとも2つの活性物質を含む、実施形態11~98のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[1 0 0] 少なくとも2つの分岐リンカーがAbに結合しており、各分岐リンカーが少なくとも2つの活性物質に結合している、実施形態91~99のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

40

[1 0 1] 3つの分岐リンカーがAbに結合している、実施形態100記載の抗体コンジュゲート。

[1 0 2] 4つの分岐リンカーがAbに結合している、実施形態100記載の抗体コンジュゲート。

[1 0 3] ちょうど1つの分岐リンカーがAbに結合している、実施形態91または92記載の抗体コンジュゲート。

[1 0 4] 各分岐リンカーがちょうど2つの活性物質に結合している、実施形態91~103のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[1 0 5] コンジュゲートが少なくとも2つの異なる活性物質を含む、実施形態11~104のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

50

[106] 少なくとも1つの分岐リンカーが2つの異なる活性物質に結合している、実施形態91~105のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[107] 各活性物質が、切断可能(例えば、加水分解可能)な結合により分岐リンカーに結合している、実施形態91~106のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[108] 各分岐リンカーが分岐単位を含み、各活性物質が第2リンカーを介して分岐単位に結合しており、分岐単位が第1リンカーにより抗CD19抗体に結合している、実施形態91~107のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[109] 分岐単位が、例えばアミンまたはアミドの、窒素原子である、実施形態108記載の抗体コンジュゲート。

[110] 分岐単位がアミドであり、第1リンカーが該アミドのカルボニルを含む、実施形態108または109記載の抗体コンジュゲート。

[111] 分岐単位がアミドであり、第2リンカーが該アミドのカルボニルを含む、実施形態108または109記載の抗体コンジュゲート。

[112] 分岐単位がリジン単位である、実施形態108~111のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[113] 活性物質が、独立して、化学療法剤および毒素から選択される、実施形態11~112のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[114] 活性物質が化学療法剤である、実施形態113記載の抗体コンジュゲート。

[115] 活性物質が免疫調節性化合物、抗癌剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、抗寄生虫剤またはこれらの組合せである、実施形態113または114記載の抗体コンジュゲート。

[116] 活性剤が:

(a)エルロチニブ、ボルテゾミブ、フルベストラント、スーテント、レトロゾール、メシル酸イマチニブ、PTK787/ZK 222584、オキサリプラチン、5-フルオロウラシル、ロイコボリン、ラパマイシン、ラパチニブ、ロナファルニブ、ソラフェニブ、ゲフィチニブ、AG 1478、AG1571、チオテパ、シクロホスファミド、ブスルファン、インプロスルファン、ピボスルファン、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、ウレドーパ、エチレンイミン、アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミド、トリメチローロメラミン、プラタシン、プラタシノン、カンブトテシン、トポテカン、プリオスタチン、カリストアチン、CC-1065、アドゼレシン、カルゼルシン、ピゼレシン、クリプトフィシン1、クリプトフィシン8、ドラスタチン、デュオカルマイシン、KW-2189、CB1-TM1、エリユテロピン、パンクラチスタチン、サルコジクチン、スポンジスタチン、クロランブシル、クロルナファジン、コロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムヌスチン、カリケアミシン、カリケアミシンガンマ1、カリケアミシンオメガ1、ジネミシン、ジネミシンA、クロドロネート、エスペラミシン、ネオカルチノスタチンクロモフォア、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントルマイシン、アザセリン、プレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルニノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルブシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキシソルピシン、モルホリノ-ドキシソルピシン、シアノモルホリノ-ドキシソルピシン、2-ピロリノ-ドキシソルピシン、リポソームドキシソルピシン、デオキシドキシソルピシン、エピルピシン、エソルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルピシン、ストレプトミグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン、5-フルオロウラシル、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チグアニン、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロキシウリジ

10

20

30

40

50

ン、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタ
 ン、テストラクトン、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン、フォルリン酸、アセ
 グラトン、アルドホスファミドグリコシド、アミノレブリン酸、エニルウラシル、アムサ
 クリン、ベストラブシル、ピサントレン、エダトラキサート、デフォファミン、デメコル
 シン、ジアジコン、エルフォルニチン、酢酸エリブチニウム、エトグルシド、硝酸ガリウ
 ム、ヒドロキシ尿素、レンチナン、ロニダイニン、メイタンシン、アンサミトシン、ミト
 グアゾン、ミトキサントロン、モピダンモール、ニトラエリン、ペントスタチン、フェナ
 メット、ピラルピシン、ロソキサントロン、2-エチルヒドラジド、プロカルバジン、ポリ
 サッカリド-k、ラゾキサン、リゾキシン、シゾフィラン、スピロゲルマニウム、テヌアゾ
 ン酸、トリアジコン、2,2',2''-トリクロロトリエチルアミン、T-2毒素、ベラキュリン A
 、ロリジンA及びアングイジン、ウレタン、ピンデシン、ダカルバジン、マンノムスチン
 、ミトプロニトール、ミトラクトール、ピポプロマン、ガシトシン、アラビノシド、シク
 ロホスファミド、チオテパ、パクリタキセル、パクリタキセルのアルブミン改変ナノ粒子
 製剤、ドキセタキセル、クロランブシル、ゲムシタピン、6-チオグアニン、メルカプトプ
 リン、シスプラチン、カルボプラチン、ピンブラスチン、白金、エトボシド、イホスファ
 ミド、ミトキサントロン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ノバントロン、テニボシド、
 エダトレキサート、ダウノマイシン、アミノプテリン、ゼローダ、イバンドロネート、CP
 T-11、トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000、ジフルオロメチルオルニチン、レチノイン酸
 、カペシタピン、又は先述のいずれかの薬学的に許容される塩、溶媒和物又は酸、

10

(b)モノカイン、リンボカイン、従来からのポリペプチドホルモン、上皮小体ホルモン、チ
 ロキシン、リラキシン、プロリラキシン、糖タンパク質ホルモン、卵胞刺激ホルモン、甲
 状腺刺激ホルモン、黄体形成ホルモン、肝細胞増殖因子、線維芽細胞増殖因子、プロラク
 チン、胎盤性ラクトゲン、腫瘍壊死因子- α 、腫瘍壊死因子- β 、ミユラー管阻害物質、マ
 ウスゴナドトロピン関連ペプチド、インヒピン、アクチピン、血管内皮増殖因子、トロン
 ボポエチン、エリスロポエチン、骨誘導因子、インターフェロン、インターフェロン- α 、
 インターフェロン- β 、インターフェロン- γ 、コロニー刺激因子(「CSF」)、マクロファ
 ージ-CSF、顆粒球-マクロファージ-CSF、顆粒球-CSF、インターロイキン(「IL」)、IL-1、
 IL-1 β 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12、
 腫瘍壊死因子、TNF- α 、TNF- β 、ポリペプチド因子、LIF、kitリガンド、又は先述のい
 ずれかの組合せ、

20

30

(c)ジフテリア毒素、ボツリウム毒素、破傷風毒素、赤痢毒素、コレラ毒素、アマニチン、
 アマニチン誘導体、 α -アマニチン、ピロロベンゾジアゼピン、ピロロベンゾジアゼピン誘
 導体、テトロドトキシン、プレベトキシン、シガトキシン、リシン、AM毒素、オーリスタ
 チン、チューブリシン、ゲルダナマイシン、メイタンシノイド、カリケアミシン、ダウノ
 マイシン、ドキシソルピシン、メトトレキサート、ピンデシン、SG2285、ドラスタチン、
 ドラスタチン類似体、クリプトフィシン、カンプトテシン、カンプトテシンの誘導体及び
 代謝産物、リゾキシン、リゾキシン誘導体、CC-1065、CC-1065類似体若しくは誘導体
 、デュオカルマイシン、エンジイン抗生物質、エスペラミシン、エポチロン、アゾナフィ
 ド、アブリジン、トキシソイド、又は先述のいずれかの組合せ、

(d)親和性リガンドであって、基質、阻害剤、刺激剤、神経伝達物質、放射性同位体又は先
 述のいずれかの組合せである、親和性リガンド、

40

(e)放射性標識、 ^{32}P 、 ^{35}S 、蛍光色素、高電子密度試薬、酵素、ビオチン、ストレプトア
 ピジン、ジオキシゲニン、不完全抗原、免疫原性タンパク質、標的に相補的な配列を有す
 る核酸分子、又は先述のいずれかの組合せ、

(f)免疫調節化合物、抗がん剤、抗ウイルス剤、抗細菌剤、抗真菌剤、及び抗寄生虫剤、又
 は先述のいずれかの組合せ、

(g)タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、
 トリオキシフェン、ケオキシフェン、LY117018、オナプリストン又はトレミフェン、

(h)4(5)-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、レ
 トロゾール又はアナストロゾール、

50

- (i)フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、ロイプロリド、ゴセレリン又はトロキサシタピン、
- (j)アロマトラーゼ阻害剤、
- (k)タンパク質キナーゼ阻害剤、
- (l)脂質キナーゼ阻害剤、
- (m)アンチセンスオリゴヌクレオチド、
- (n)リボザイム、
- (o)ワクチン、並びに
- (p)抗血管形成剤

から独立に選択される、実施形態 11 から 115 のいずれか一項に記載の抗体複合体。

10

[117] Abが抗CD19抗体である；

活性物質がピロロベンゾジアゼピン二量体である；

リンカーがAbをピロロベンゾジアゼピン二量体のN10またはN'10位に連結する；およびyが1~20の整数である、実施形態1~116のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[118] 活性物質がピロロベンゾジアゼピン二量体である；

ピロロベンゾジアゼピン二量体がN10位においてXにより、またはN'10位においてX'により置換されており、ここで、XまたはX'はピロロベンゾジアゼピン二量体をリンカーに連結する；

XおよびX'が、それぞれ独立して、 $-C(O)O^*$ 、 $-S(O)O^*$ 、 $-C(O)^*$ 、 $-C(O)NR^{X-*}$ 、 $-S(O)_2NR^{X-*}$ 、 $-(P(O)R')NR^{X-*}$ 、 $-S(O)NR^{X-*}$ または $-PO_2NR^{X-*}$ である；

20

R^XがH、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₃₋₂₀ヘテロアリールまたはC₅₋₂₀アリールである；

R^{X'}がOH、N、CN、SH、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルキルチオ、C₃₋₂₀ヘテロアリール、C₅₋₂₀アリールまたはアミノである；

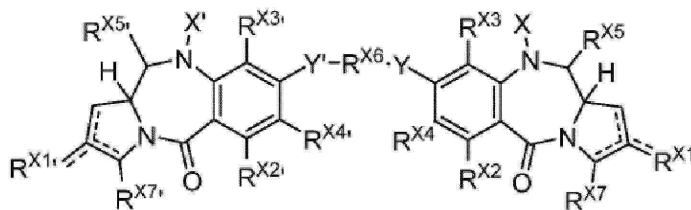
*がピロロベンゾジアゼピン二量体とリンカーとの間の結合部位である、実施形態1~116のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[119] XおよびX'が、それぞれ独立して、 $-C(O)O^*$ 、 $-C(O)^*$ または $-C(O)NR^{X-*}$ である、実施形態118記載の抗体コンジュゲート。

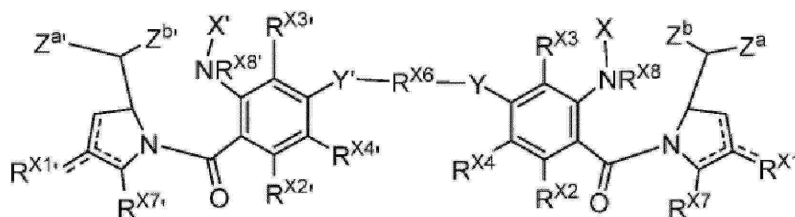
[120] ピロロベンゾジアゼピン二量体が、式Xまたは式XI：

[化23]

30



式X



式XI

40

[式中、

50

点線は、C1とC2との間またはC2とC3との間およびC'1とC'2との間またはC'2とC'3との間で存在可能な二重結合を示す；

R^{X1} および $R^{X1'}$ は、独立して、H、OH、=O、=CH₂、CN、R^m、OR^m、=CH-R^m'、=C(R^m'₂)、O-SO₂-R^m、CO₂R^m、COR^m、ハロおよびジハロから選択される；

R^mは、独立して、R^m、CO₂R^m、COR^m、CHO、CO₂Hおよびハロから選択される；

各R^mは、独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキルおよび5~7員ヘテロアリールから選択される；

R^{X2} 、 $R^{X2'}$ 、 R^{X3} 、 $R^{X3'}$ 、 R^{X5} および $R^{X5'}$ は、それぞれ独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^m₂、NO₂、Me₃Snおよびハロから選択される；

R^{X4} および $R^{X4'}$ は、独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m、NR^m₂、NO₂、Me₃Sn、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₂アリール、5~7員ヘテロアリール、-CN、-NCO、-ORⁿ、-OC(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)Rⁿ、-OS(O)₂Rⁿ、-SRⁿ、-S(O)Rⁿ、-S(O)₂Rⁿ、-S(O)NRⁿR^{n'}、-S(O)₂NRⁿR^{n'}、-OS(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)₂NRⁿR^{n'}、-NRⁿR^{n'}、-NRⁿC(O)R^o、-NRⁿC(O)OR^o、-NRⁿC(O)NR^oR^{o'}、-NRⁿS(O)R^o、-NRⁿS(O)₂R^o、-NRⁿS(O)NR^oR^{o'}、-NRⁿS(O)₂NR^oR^{o'}、-C(O)Rⁿ、-C(O)ORⁿおよび-C(O)NRⁿR^{n'}から選択される；

R^X および $R^{X'}$ は、独立して、H、OH、N、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NHNH₂、ハロ、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルキルチオ、C₃₋₂₀ヘテロアリール、C₅₋₂₀アリールまたはモノ-もしくはジ-C₁₋₈アルキルアミノから選択される；

YおよびY'は、独立して、O、SおよびN(H)から選択される；

R^{X6} はC₃₋₁₂アルキレン、C₃₋₁₂アルケニレンまたはC₃₋₁₂ヘテロアルキレンから選択される；

R^{X7} および $R^{X7'}$ は、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-OR^r、-OC(O)R^r、-OC(O)NR^rR^{r'}、-OS(O)R^r、-OS(O)₂R^r、-SR^r、-S(O)R^r、-S(O)₂R^r、-S(O)NR^rR^{r'}、-S(O)₂NR^rR^{r'}、-OS(O)NR^rR^{r'}、-OS(O)₂NR^rR^{r'}、-NR^rR^{r'}、-NR^rC(O)R^s、-NR^rC(O)OR^s、-NR^rC(O)NR^sR^{s'}、-NR^rS(O)R^s、-NR^rS(O)₂R^s、-NR^rS(O)NR^sR^{s'}、-NR^rS(O)₂NR^sR^{s'}、-C(O)R^r、-C(O)OR^sまたは-C(O)NR^rR^{r'}から選択される；

各R^r、R^{r'}、R^sおよびR^{s'}は、独立して、H、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₁₃シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₀アリールおよび5~7員ヘテロアリールから選択される；

各 R^{X8} および $R^{X8'}$ は、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆ヘテロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-S(O)R^m、-S(O)₂R^m、-S(O)NR^mR^{m'}、-S(O)₂NR^mR^{m'}、-NR^mR^{m'}、-NR^mC(O)R^m、-NR^mC(O)ORⁿ、-NR^mC(O)NRⁿR^{n'}、-NR^mS(O)Rⁿ、-NR^mS(O)₂Rⁿ、-NR^mS(O)NRⁿR^{n'}、-NR^mS(O)₂NRⁿR^{n'}、-C(O)R^m、-C(O)OR^mおよび-C(O)NR^mR^{m'}から選択される；

Z^aはOR^{X12a}、NR^{X12a}R^{X12a}またはSR^{X12a}から選択される；

Z^bはOR^{X13a}、NR^{X13a}R^{X13a}またはSR^{X13a}から選択される；

Z^{a'}はOR^{X12a}、NR^{X12a}R^{X12a}またはSR^{X12a}から選択される；

Z^{b'}はOR^{X13a}、NR^{X13a}R^{X13a}またはSR^{X13a}から選択される；

R^{X12a} 、 $R^{X12a'}$ 、 R^{X13a} および $R^{X13a'}$ のそれぞれは、独立して、非存在、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-C(O)R^{X15a}、-C(O)OR^{X15a}および-C(O)NR^{X15a}R^{X15a}から選択される；ならびに

各 R^{X15a} および $R^{X15a'}$ は、独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アル

10

20

30

40

50

キニル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシク
クリル、3~7員ヘテロシクロアルキルおよび5~7員ヘテロアリールから選択される；

ここで、R^{X13a}およびR^{X14a}は、所望により、それらが結合している原子と一緒にな
って、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキルまたは3~7員ヘテロアリ
ールを形成していてもよい；ならびにR^{X13a}およびR^{X14a}は、所望により、それらが結合し
ている原子と一緒になって、3~7員ヘテロシクリル、3~7員ヘテロシクロアルキルまた
は3~7員ヘテロアリールを形成していてもよい；ならびに

ここで、各Rⁿ、R^{n'}、R^o、R^{o'}、R^pおよびR^{p'}は、独立して、H、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇
アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₁₃シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅
-₁₀アリールおよび5~7員ヘテロアリールから選択される]

10

により表される、実施形態118または119記載の抗体コンジュゲート。

[1 2 1] 各R^mが、独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C
5-₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクリル、3
~7員ヘテロシクロアルキルおよび5~7員ヘテロアリールから選択され、

ここで、R^mは、所望により、1以上のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキ
ニル、C₅₋₂₀アリール、C₅₋₂₀ヘテロアリール、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシク
リル、3~7員ヘテロシクロアルキルまたは5~7員ヘテロアリールにより置換されてい
てもよい、実施形態120記載の抗体コンジュゲート。

[1 2 2] R^{X4}およびR^{X4'}が、独立して、H、R^m、OH、OR^m、SH、SR^m、NH₂、NHR^m
、NR^mR^{m'}、NO₂、Me₃Sn、ハロ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C
2-₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₂アリール、5
~7員ヘテロアリール、-CN、-NCO、-ORⁿ、-OC(O)Rⁿ、-OC(O)NRⁿR^{n'}、-OS(O)Rⁿ、-
OS(O)₂Rⁿ、-SRⁿ、-S(O)Rⁿ、-S(O)₂Rⁿ、-S(O)NRⁿR^{n'}、-S(O)₂NRⁿR^{n'}、-OS(O)NRⁿR^{n'}
'、-OS(O)₂NRⁿR^{n'}、-NRⁿR^{n'}、-NRⁿC(O)R^o、-NRⁿC(O)OR^o、-NRⁿC(O)NR^oR^{o'}、-NRⁿ
S(O)R^o、-NRⁿS(O)₂R^o、-NRⁿS(O)NR^oR^{o'}、-NRⁿS(O)₂NR^oR^{o'}、-C(O)Rⁿ、-C(O)ORⁿ
および-C(O)NRⁿR^{n'}から選択され、

20

ここで、R^{X4}またはR^{X4'}がC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アル
キニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₂アリール、5~7
員ヘテロアリールである場合、それは、所望により、1以上のC₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコ
キシ、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアル
キル、C₅₋₁₀アリール、5~7員ヘテロアリール、-OR^p、-OC(O)R^p、-C(O)NR^pR^{p'}、-O
S(O)R^p、-OS(O)₂R^p、-SR^p、-S(O)R^p、-S(O)₂R^p、-S(O)NR^pR^{p'}、-S(O)₂NR^pR^{p'}、-OS(
O)NR^pR^{p'}、-OS(O)₂NR^pR^{p'}、-NR^pR^{p'}、-NR^pC(O)R^q、-NR^pC(O)OR^q、-NR^pC(O)NR^q
R^{q'}、-NR^pS(O)R^q、-NR^pS(O)₂R^q、-NR^pS(O)NR^qR^{q'}、-NR^pS(O)₂NR^qR^{q'}、-C(O)R^p、
-C(O)OR^pまたは-C(O)NR^pR^{p'}により置換されていてもよい、実施形態120または121記載
の抗体コンジュゲート。

30

[1 2 3] R^{X7}およびR^{X7'}が、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アル
キニル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~7員
ヘテロアリール、-OR^r、-OC(O)R^r、-OC(O)NR^rR^{r'}、-OS(O)R^r、-OS(O)₂R^r、-SR^r、-S(
O)R^r、-S(O)₂R^r、-S(O)NR^rR^{r'}、-S(O)₂NR^rR^{r'}、-OS(O)NR^rR^{r'}、-OS(O)₂NR^rR^{r'}、-NR^r
R^{r'}、-NR^rC(O)R^s、-NR^rC(O)OR^s、-NR^rC(O)NR^sR^{s'}、-NR^rS(O)R^s、-NR^rS(O)₂R^s、-
NR^rS(O)NR^sR^{s'}、-NR^rS(O)₂NR^sR^{s'}、-C(O)R^r、-C(O)OR^sまたは-C(O)NR^rR^{r'}から選択
され、

40

ここで、R^{X7}およびR^{X7'}がC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₆シ
クロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~7員ヘテロアリールで
ある場合、それは、所望により、1以上のC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニ
ル、C₃₋₆シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、5~7員ヘテ
ロアリール、-OR^t、-OC(O)R^t、-OC(O)NR^tR^{t'}、-OS(O)R^t、-OS(O)₂R^t、-SR^t、-S(O)R^t
、-S(O)₂R^t、-S(O)NR^tR^{t'}、-S(O)₂NR^tR^{t'}、-OS(O)NR^tR^{t'}、-OS(O)₂NR^tR^{t'}、-NR^tR^{t'}
、-NR^tC(O)R^u、-NR^tC(O)OR^u、-NR^tC(O)NR^uR^{u'}、-NR^tS(O)R^u、-NR^tS(O)₂R^u、-NR^tS

50

(O)NR^uR^{u'}、-NR^tS(O)₂NR^uR^{u'}、-C(O)R^t、-C(O)OR^tまたは-C(O)NR^tR^{t'}により置換されていてもよい；

ここで、R^r、R^{r'}、R^s、R^{s'}、R^t、R^{t'}、R^uおよびR^{u'}のそれぞれが、独立して、H、C₁₋₇アルキル、C₂₋₇アルケニル、C₂₋₇アルキニル、C₃₋₁₃シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、C₅₋₁₀アリアルおよび5～7員ヘテロアリアルから選択される、実施形態120～122のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[124] R^{x1}およびR^{x1'}が、独立して、R^mから選択され、R^mがC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₅₋₇アリアルおよびC₃₋₆ヘテロアリアルから選択される、実施形態120～123のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[125] R^{x2}、R^{x2'}、R^{x3}、R^{x3'}、R^{x5}およびR^{x5'}が、独立して、HまたはOHから選択される、実施形態120～124のいずれか記載の抗体コンジュゲート。 10

[126] R^{x4}およびR^{x4'}が、独立して、R^mから選択され、R^mがC₁₋₆アルコキシである、実施形態120～125のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[127] R^{x4}およびR^{x4'}が、独立して、メトキシ、エトキシまたはブトキシから選択される、実施形態120～126のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[128] YおよびY'がOである、実施形態120～127のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[129] R^{x6}がC₃₋₁₂アルキレン、C₃₋₁₂アルケニレン、C₃₋₁₂ヘテロアルキレンであり、ここで、R^{x6}は、-NH₂、-NHR^m、-NHC(O)R^m、-NHC(O)CH₂-[OCH₂CH₂]_n-R^{xx}または-[CH₂CH₂O]_n-R^{xx}により置換されている； 20

ここで、R^{xx}がH、OH、N₃、CN、NO₂、SH、NH₂、ONH₂、NHNH₂、ハロ、C₁₋₈アルキル、C₃₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルコキシ、C₁₋₈アルキルチオ、C₃₋₂₀ヘテロアリアル、C₅₋₂₀アリアルまたはモノ-もしくはジ-C₁₋₈アルキルアミノである；ならびに

nが1～6の整数である、実施形態120～128のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

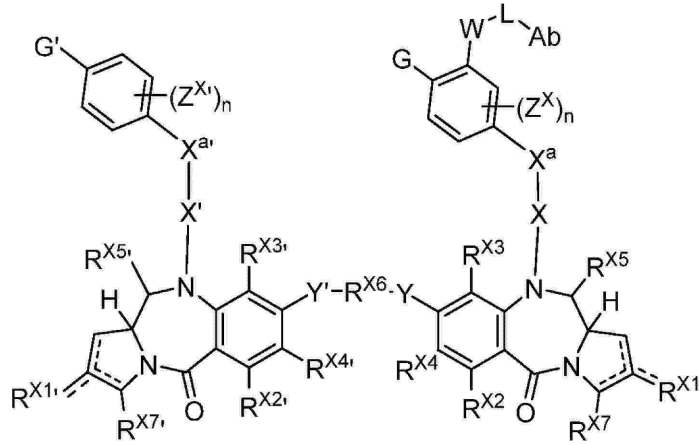
[130] 活性物質が、式XIIまたは式XIII：

[化24]

30

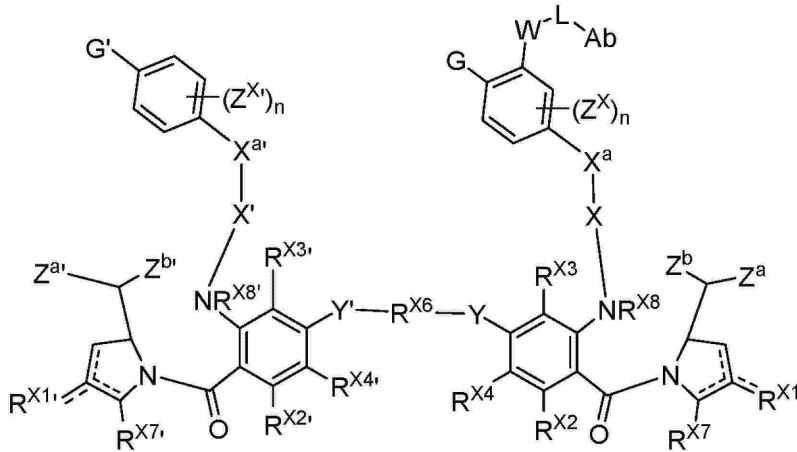
40

50



10

式XII



20

式XIII

30

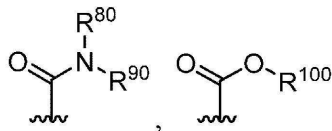
[式中、

X^a および X^a は、独立して、結合または C_{1-6} アルキレンから選択される；

Z^X および Z^X は、それぞれ独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、ハロゲン、シアノ、ニト

ロ、

[化25]



40

または $-(CH_2)_m-OCH_3$ から選択される；

各 R^{80} 、 R^{90} および R^{100} は、独立して、水素、 C_{1-8} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{1-6} アルコキシから選択される；

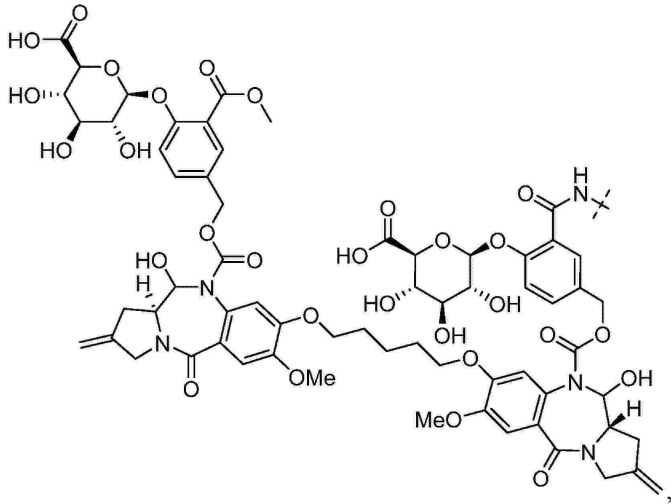
m は0~12の整数である]

により表されるピロロベンゾジアゼピン二量体である、実施形態120~129のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

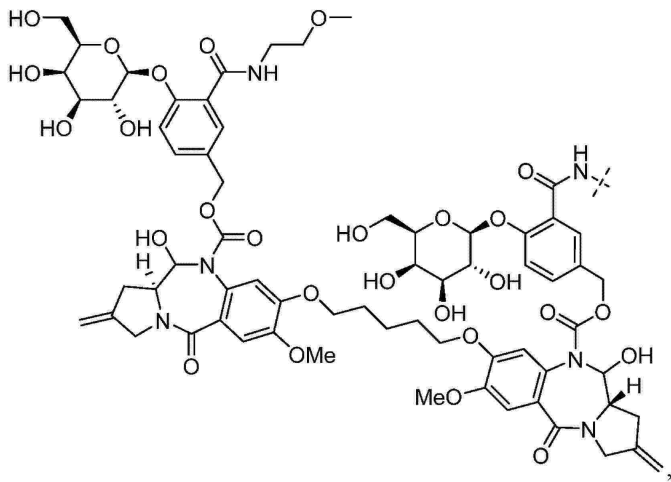
[131] Z^X および Z^X が、それぞれ独立して、水素、

[化26]

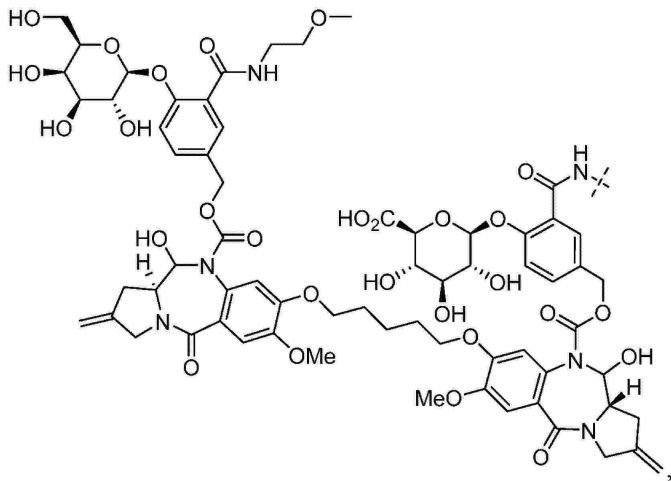
50



10



20

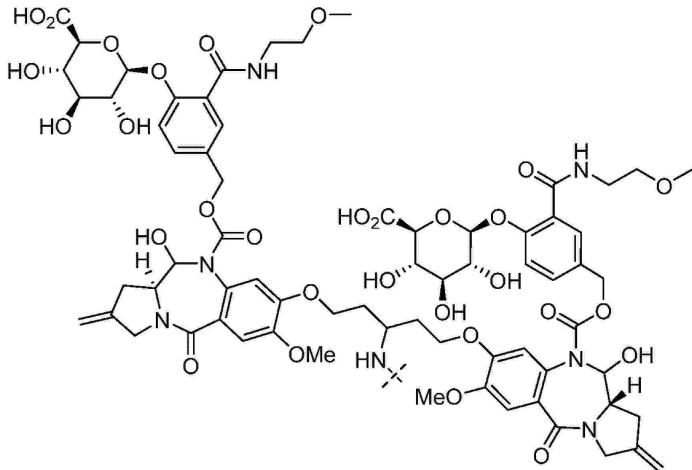


30

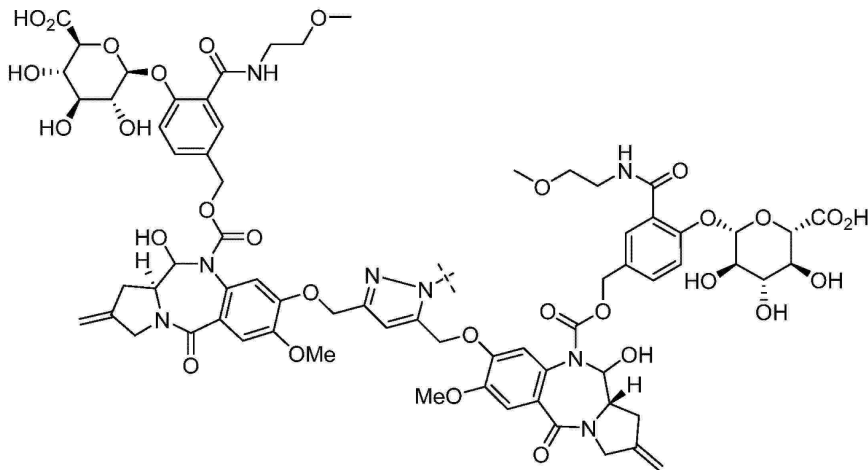


40

50

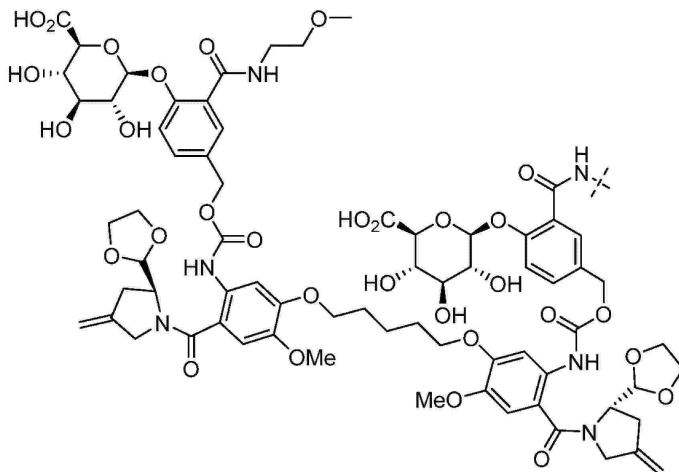


10



20

,または



30

である、実施形態11～115のいずれか記載の化合物。

[133] Xがカップリング基を含み、Xが該カップリング基（例えば、アミン、アミド、ヒドロキシルアミン、トリアゾール、アルキン、ジスルフィドまたはチオエーテル）を介してAbに連結されている、前記実施形態1～132のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

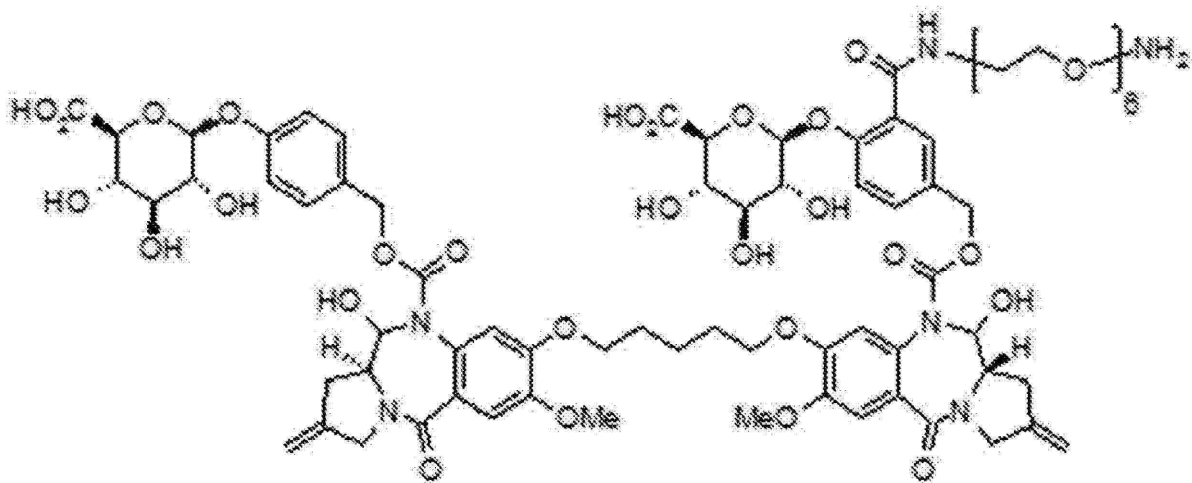
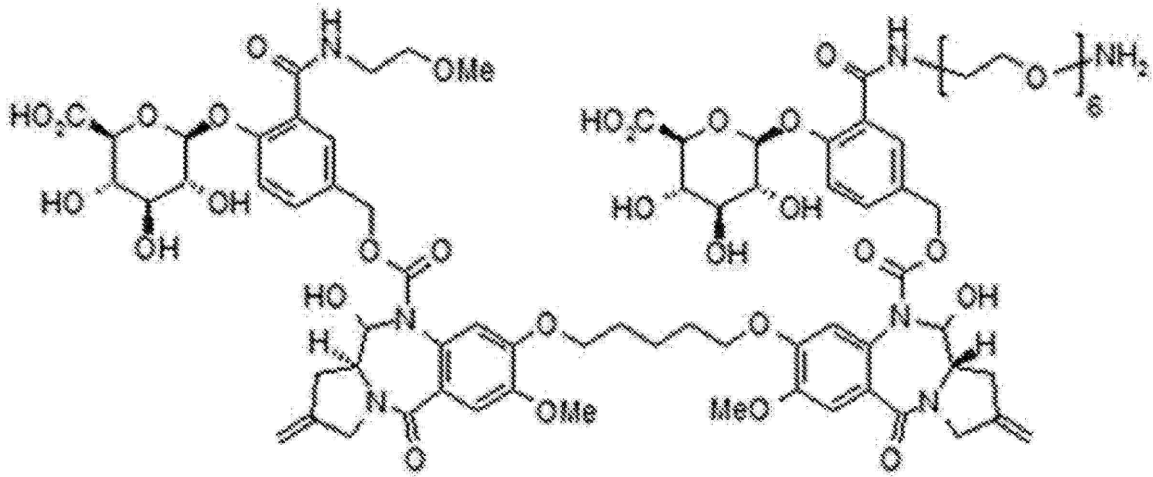
[134]

少なくとも1つのXが、

[化28]

40

50



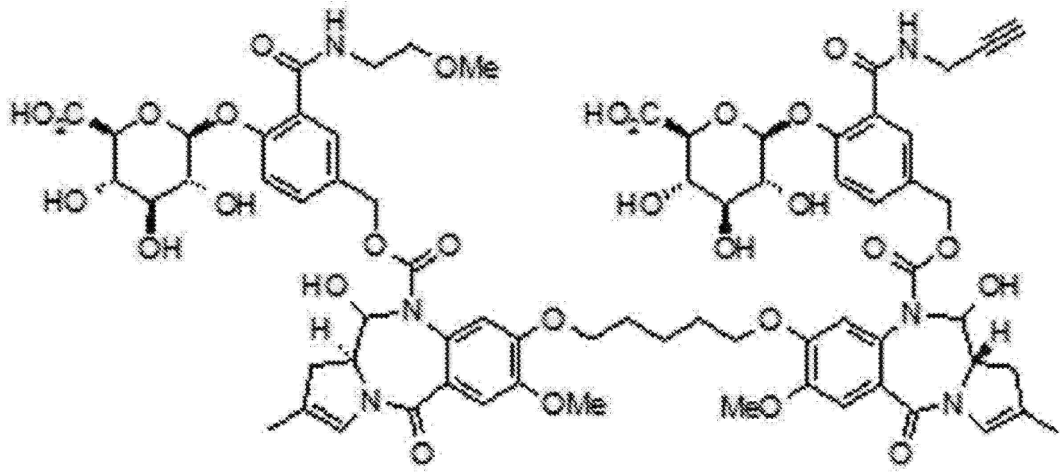
10

20

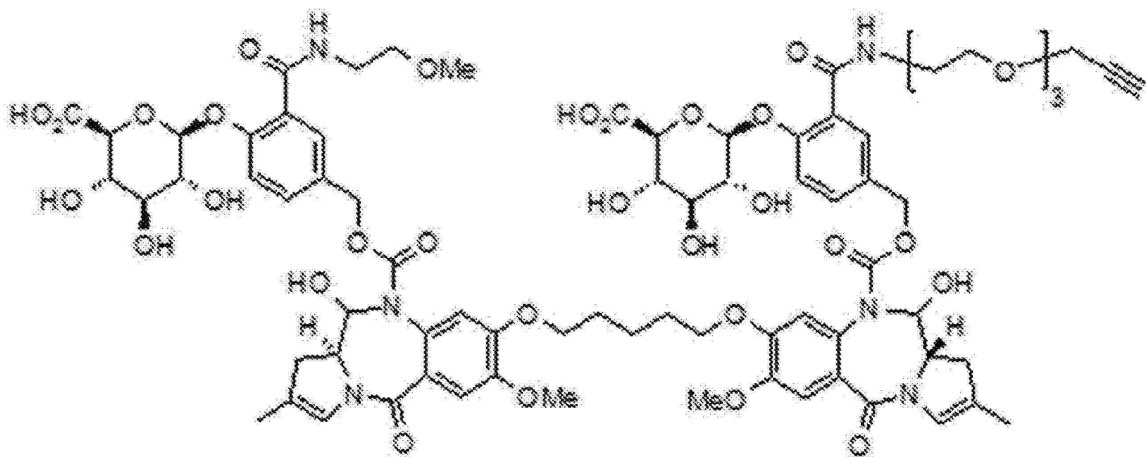
30

40

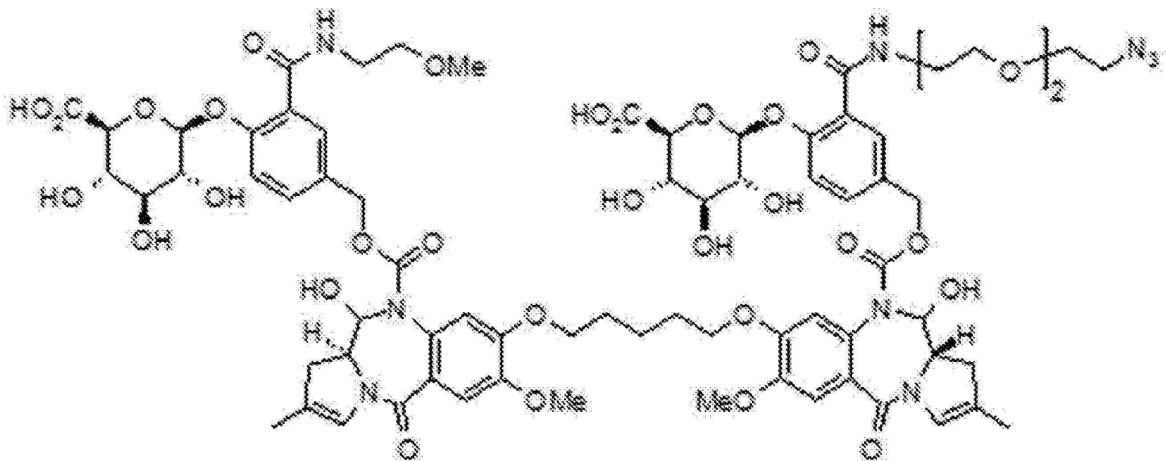
50



10



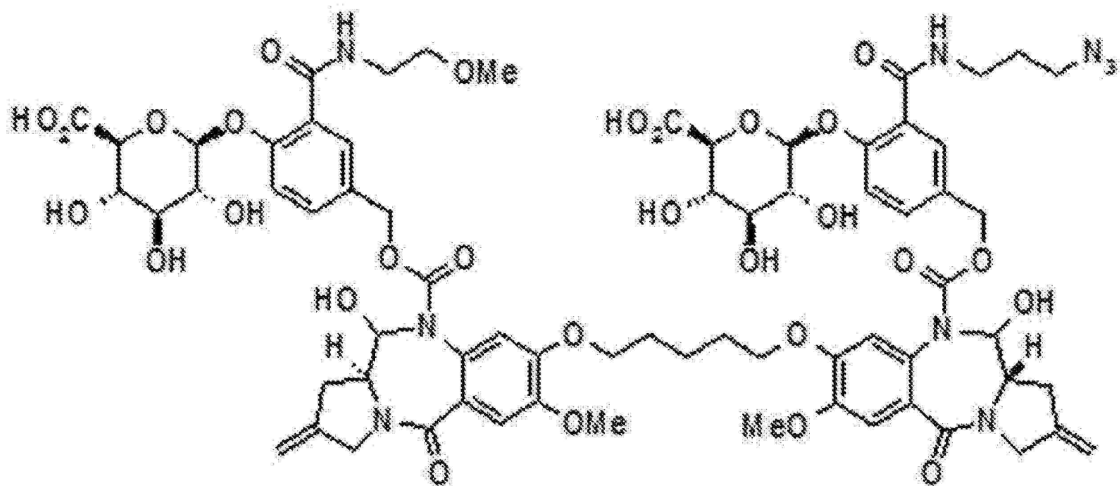
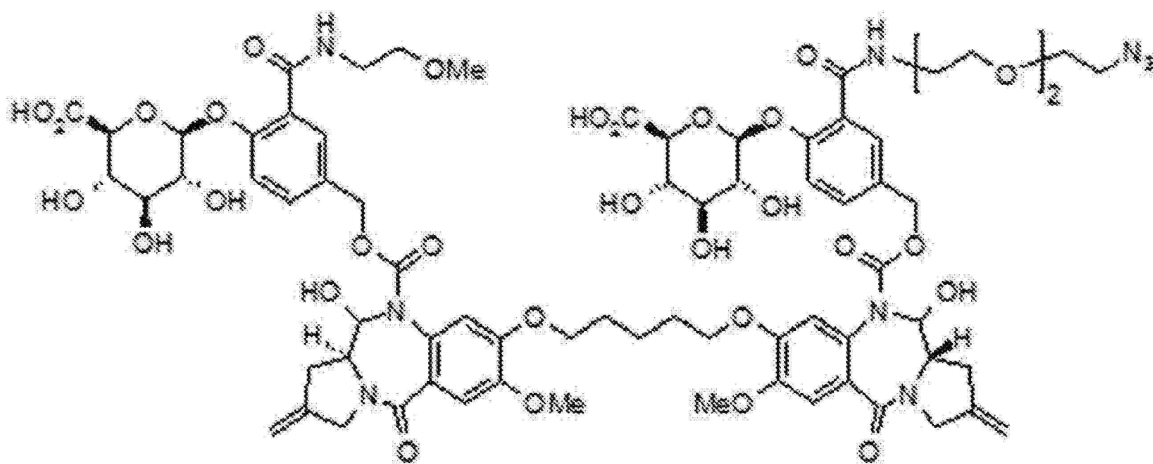
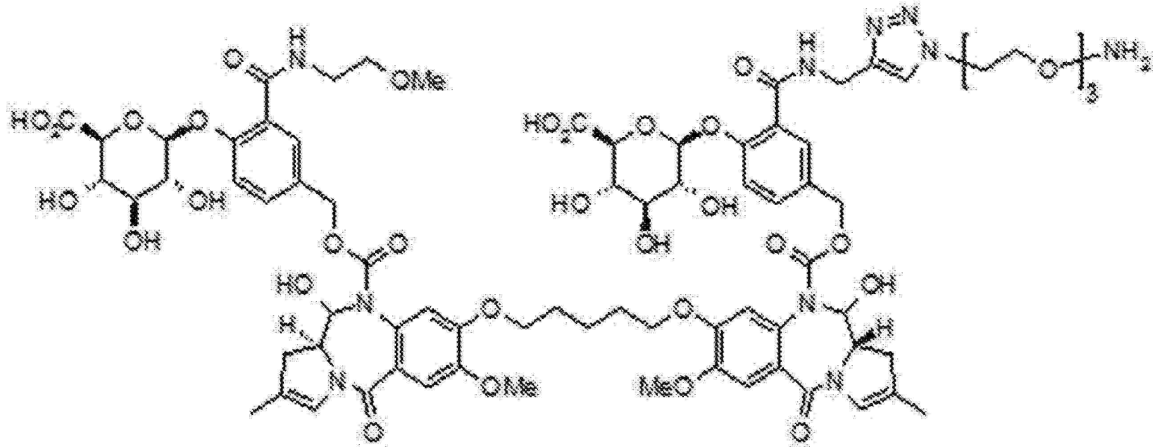
20



30

40

50



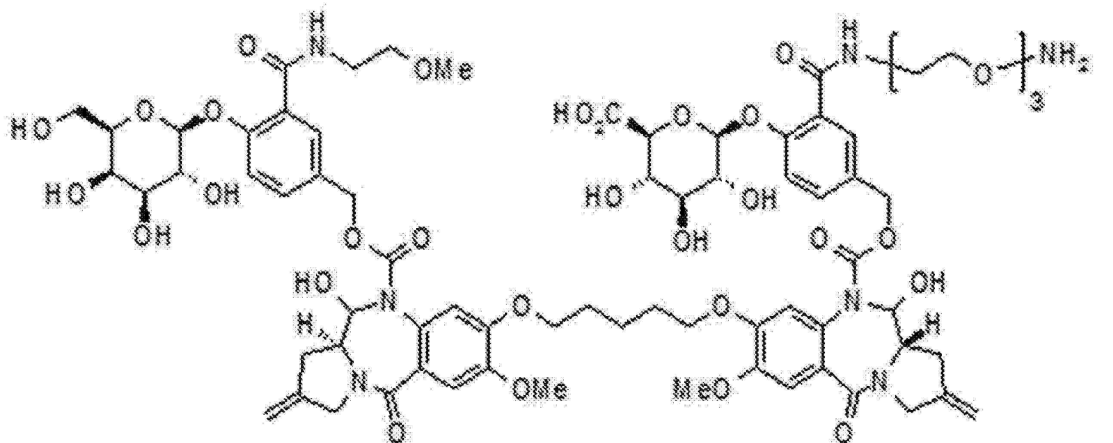
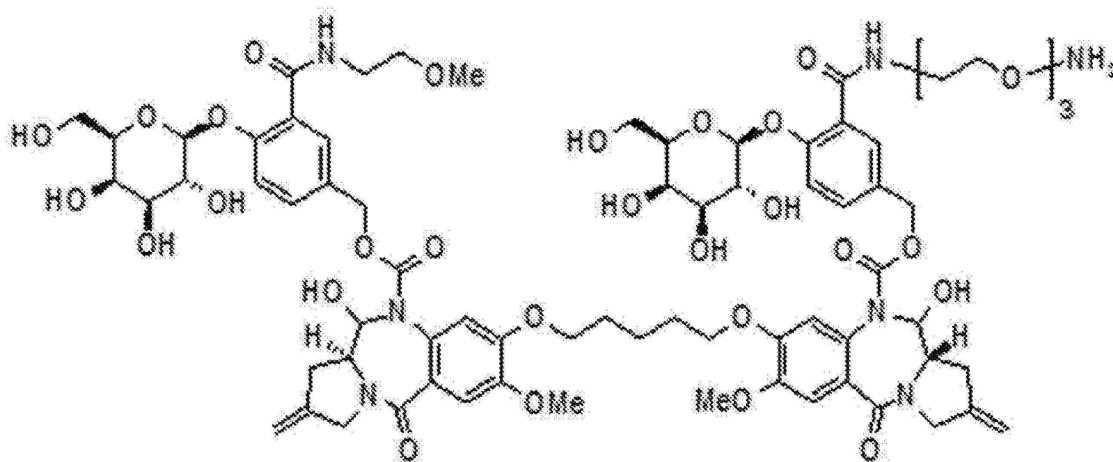
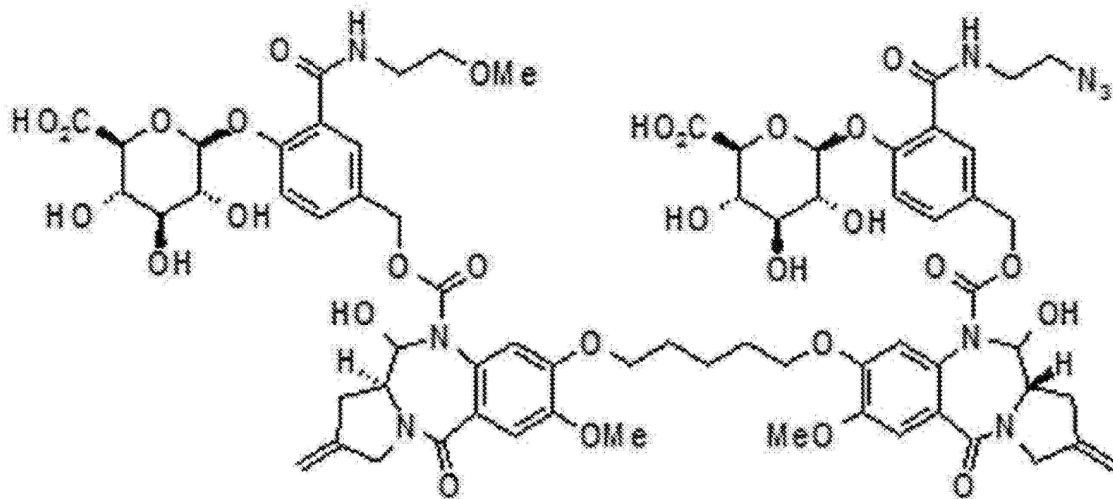
10

20

30

40

50



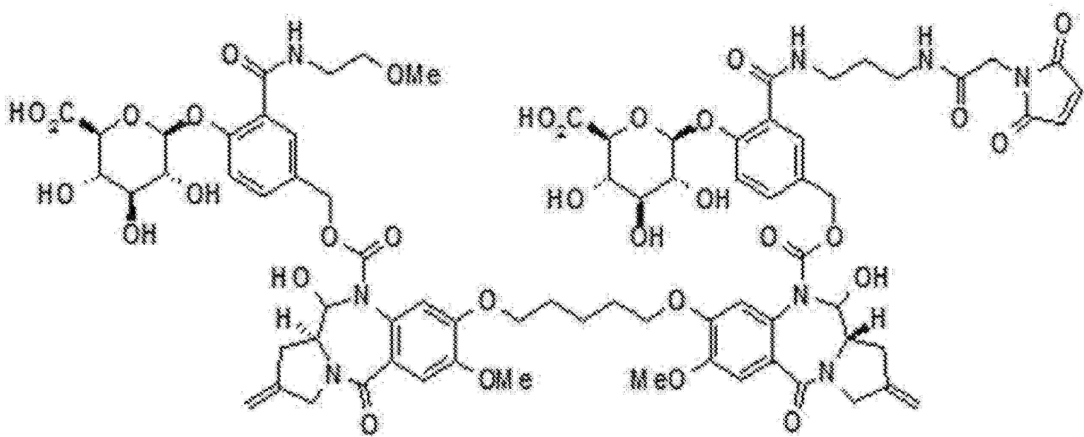
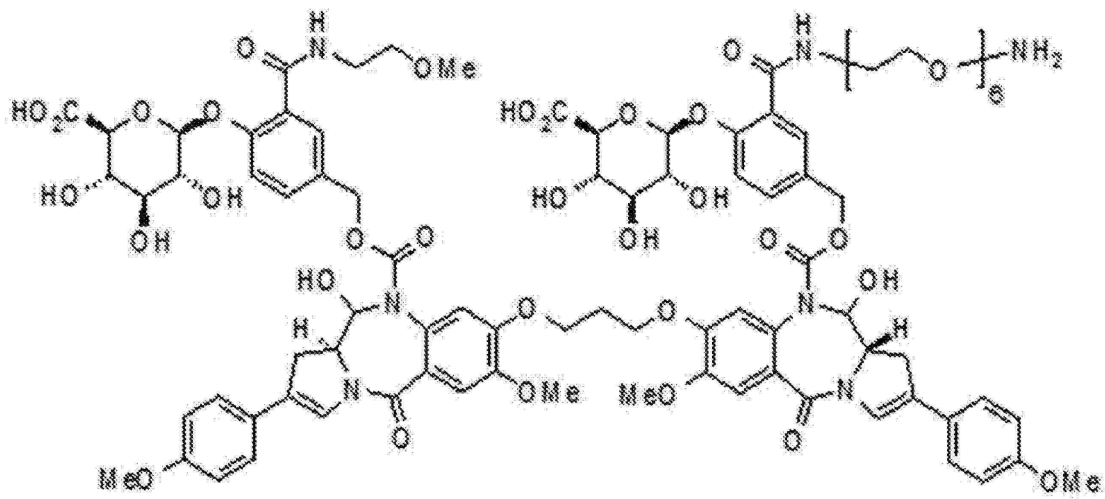
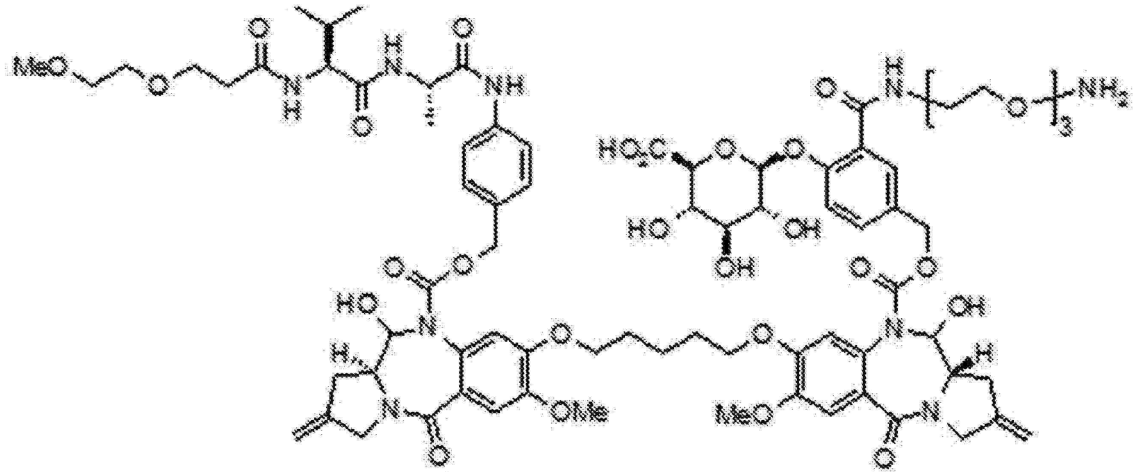
10

20

30

40

50



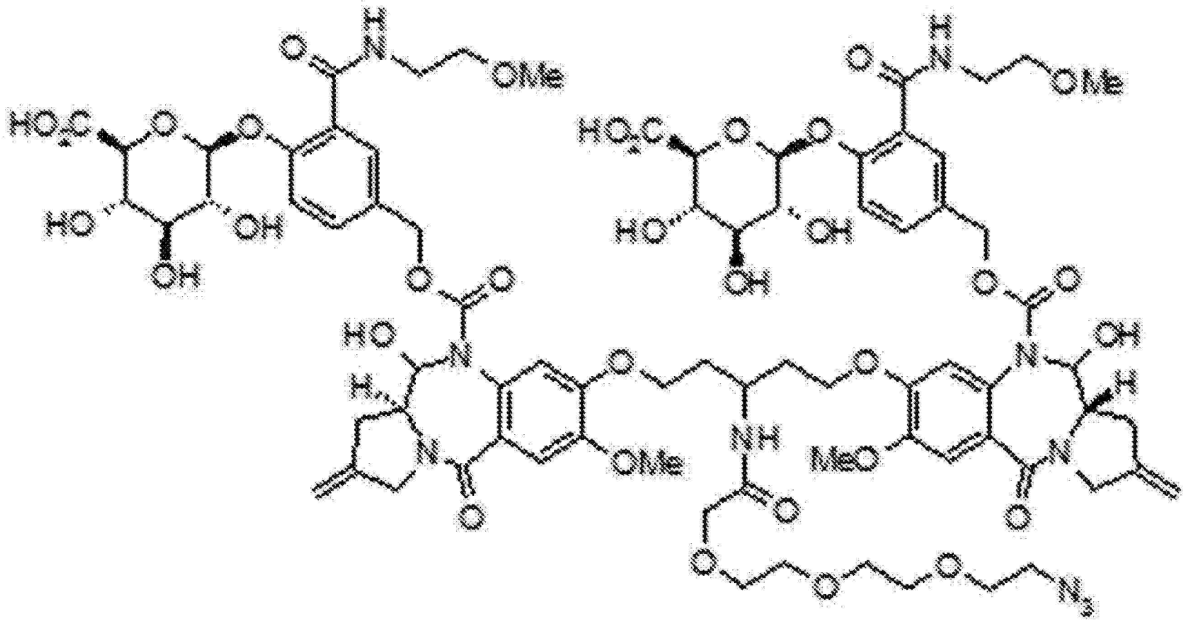
10

20

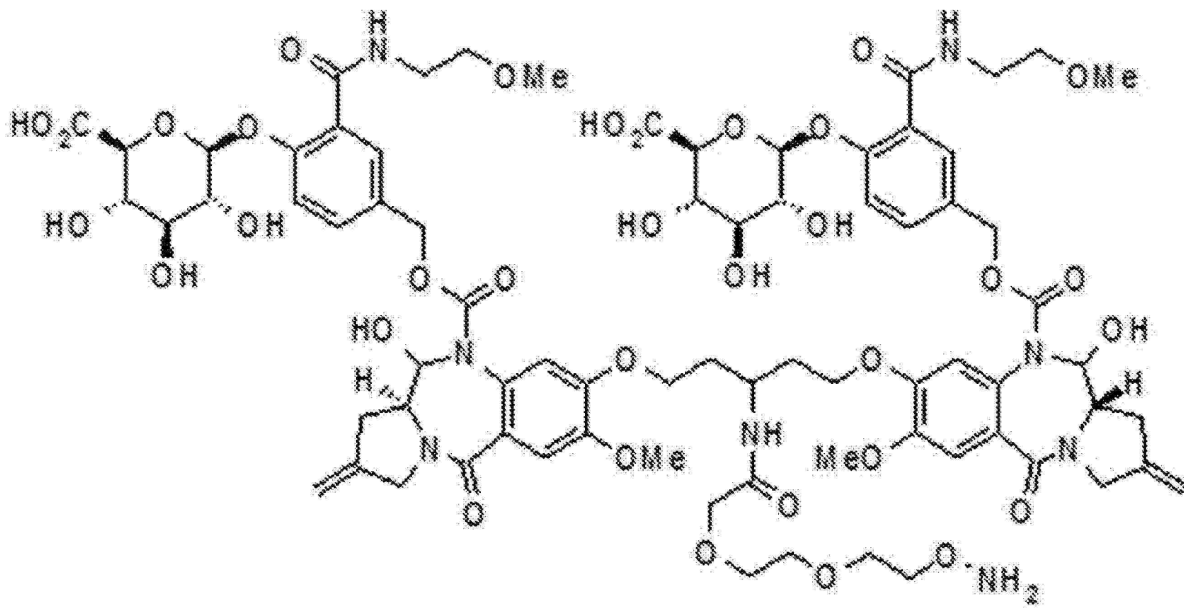
30

40

50



10

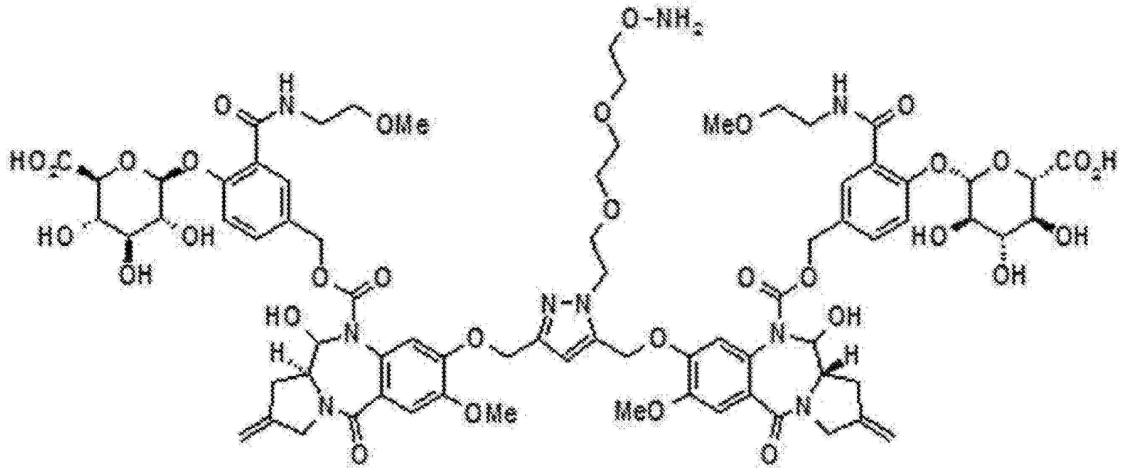


20

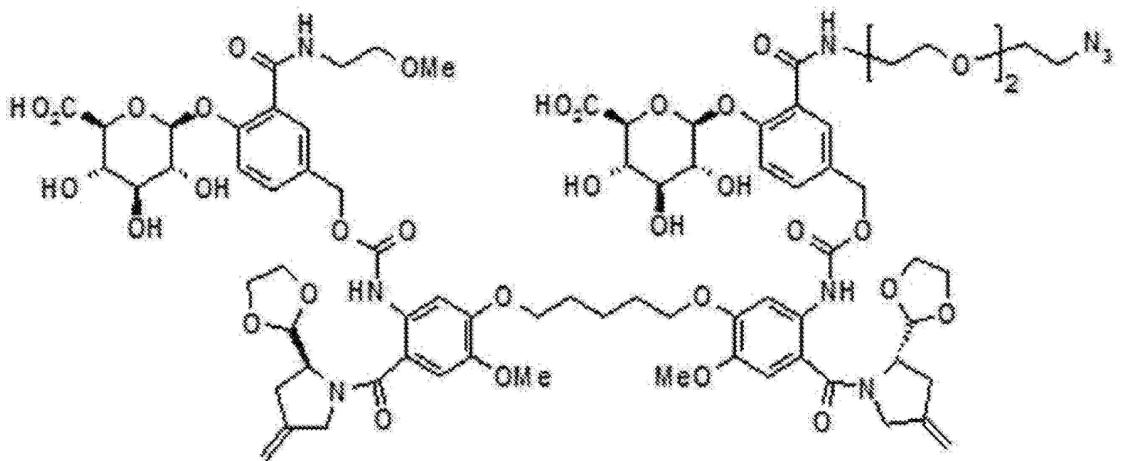
30

40

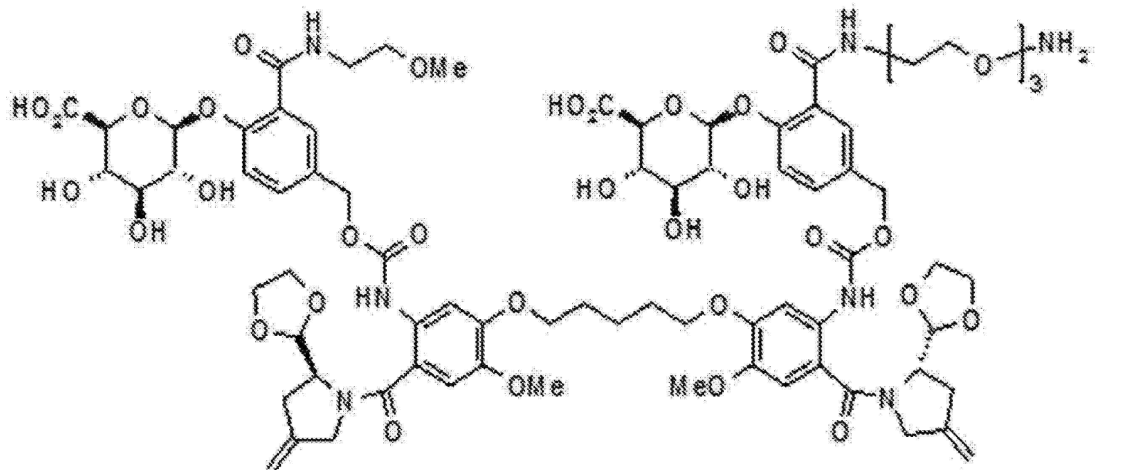
50



10



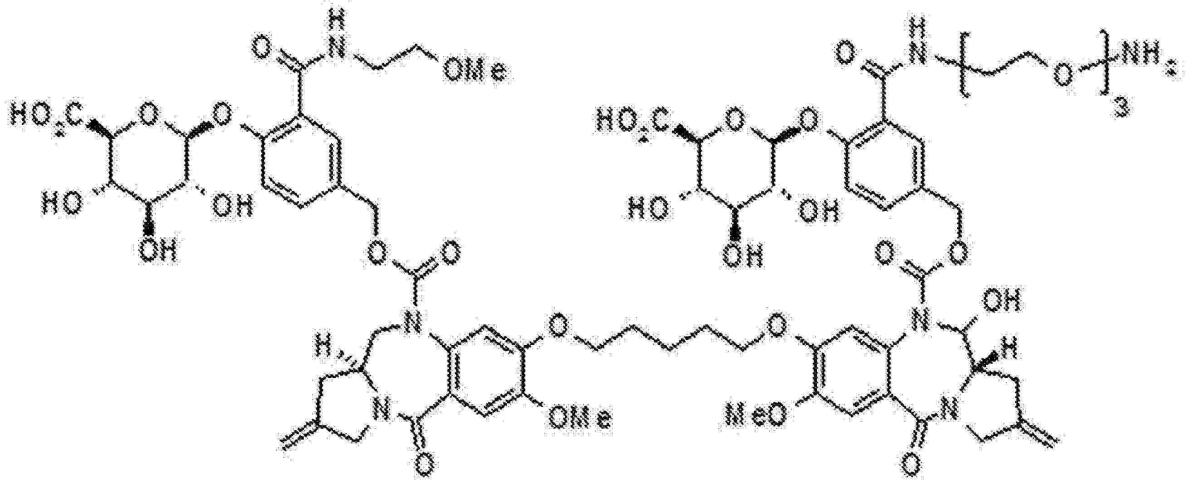
20



30

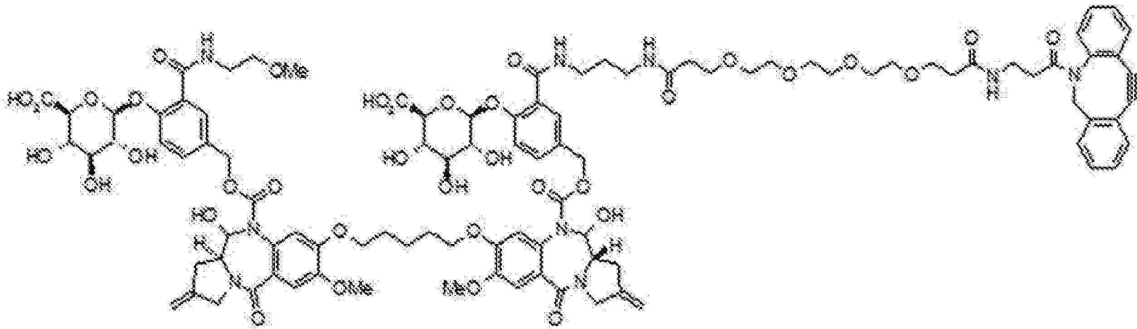
40

50



10

および

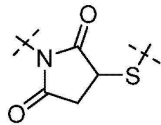


20

を含む、前記実施形態 1 ~ 133 のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[135] Lが更に、

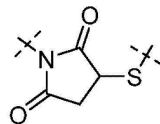
[化29]



30

を含む、実施形態11~135のいずれか記載の抗体コンジュゲート。

[136] [化30]



40

が結合部分である、実施形態135記載の抗体コンジュゲート。

[137] 前記実施形態 1 ~ 136 のいずれか記載の抗体コンジュゲートを含む医薬組成物。

[138] 治療的有効量の化学療法剤を更に含む、実施形態137記載の医薬組成物。

[139] 実施形態1~136のいずれか記載の抗体コンジュゲートまたは実施形態137もしくは138記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、癌の治療方法。

[140] 癌が白血病、リンパ腫、乳癌、結腸癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、神経膠腫、肺癌、気管支癌、結腸直腸癌、膵臓癌、食道癌、肝癌、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、口腔癌、咽頭癌、子宮体癌または黒色腫から選択される、実施形態139記載の方法。

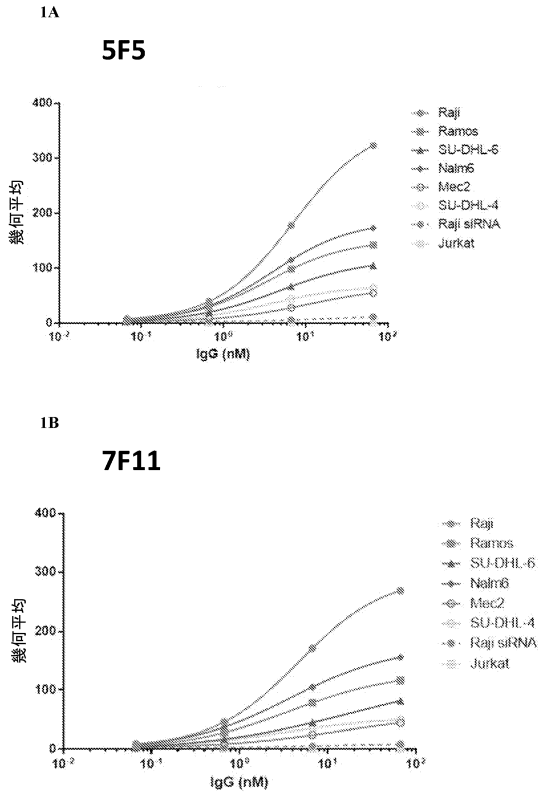
50

[1 4 1] 実施形態1～136のいずれか記載の抗体コンジュゲートまたは実施形態137もしくは138記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、自己免疫疾患または炎症性疾患の治療方法。

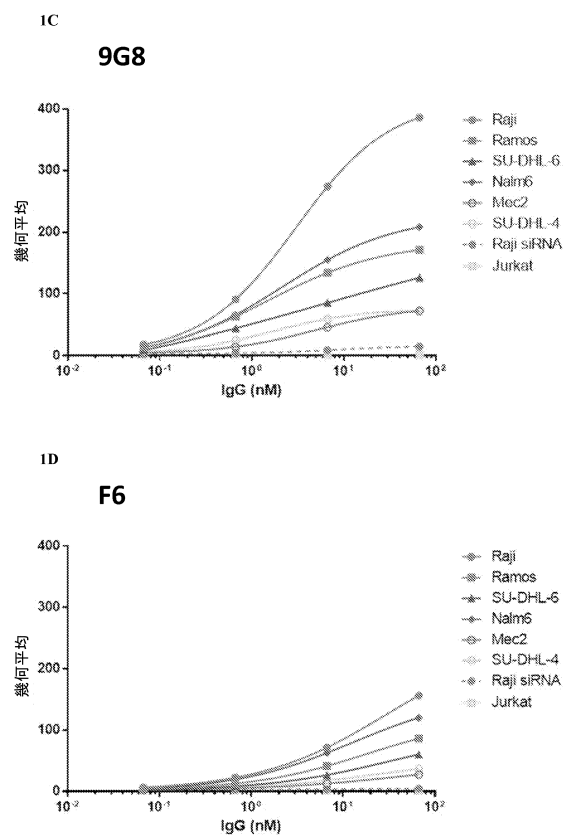
[1 4 2] 自己免疫疾患または炎症性疾患がB細胞媒介性自己免疫疾患または炎症性疾患、例えば全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA)、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、シェーグレン症候群、多発性硬化症 (MS) またはループス腎炎から選択される、実施形態141記載の方法。

【 図 面 】

【 図 1 - 1 】



【 図 1 - 2 】



10

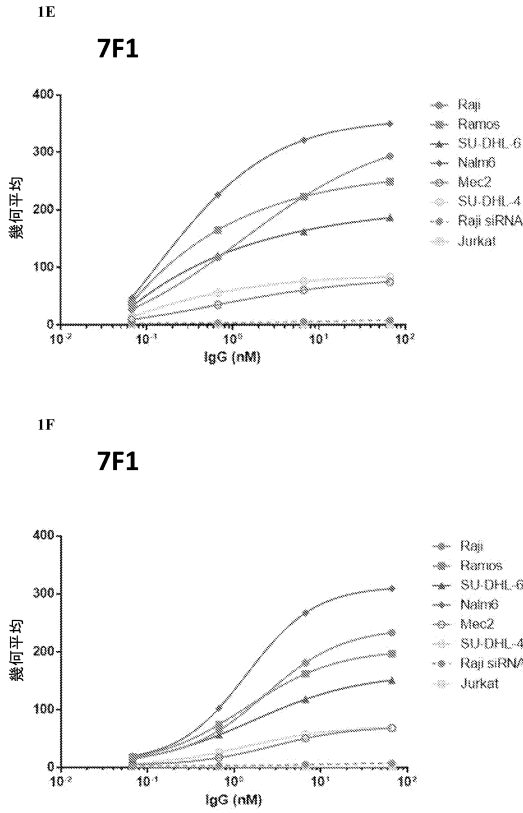
20

30

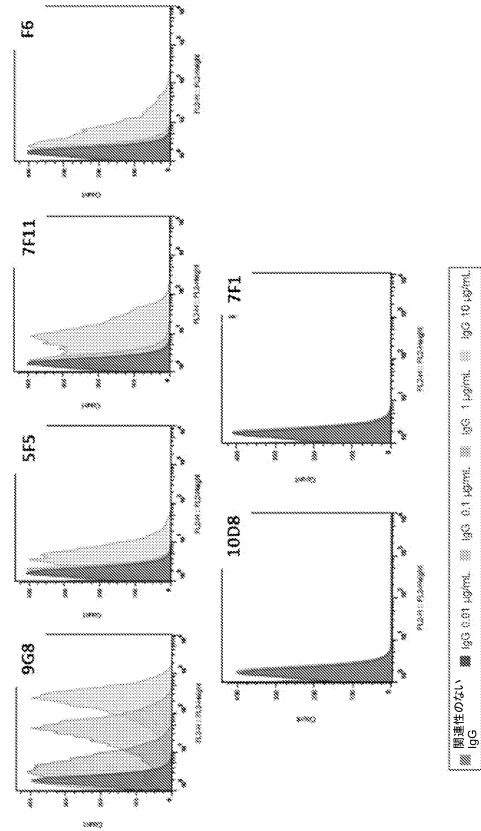
40

50

【 図 1 - 3 】



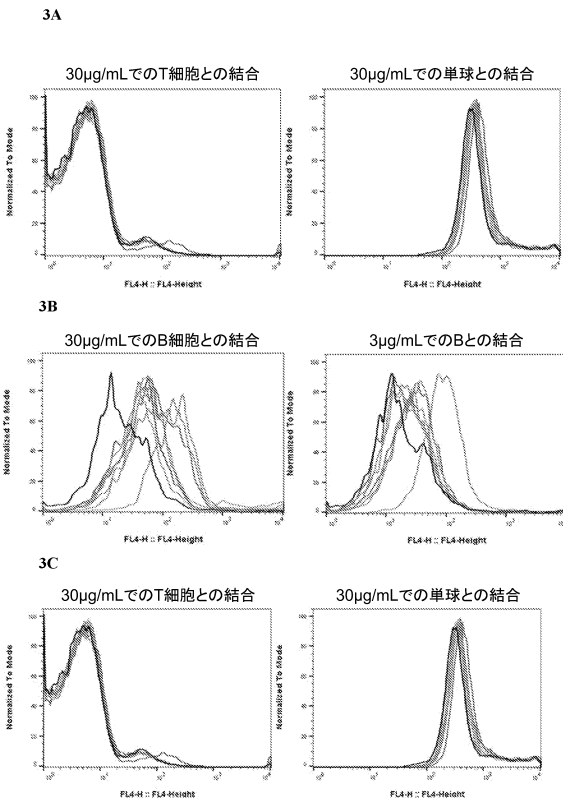
【 図 2 】



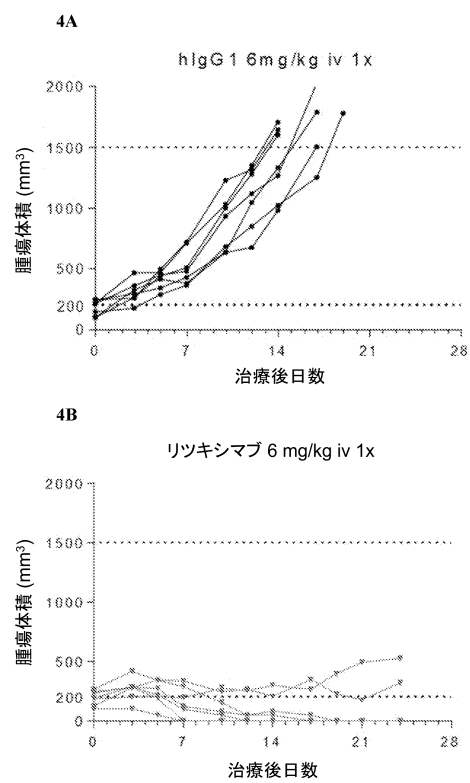
10

20

【 図 3 】



【 図 4 - 1 】

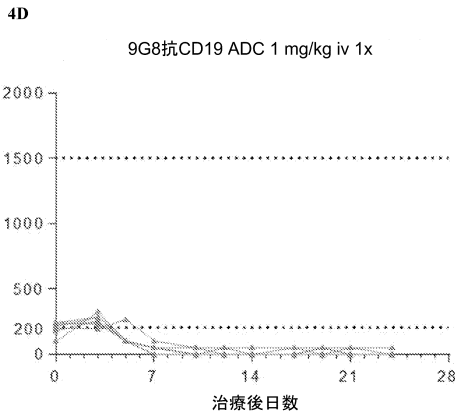
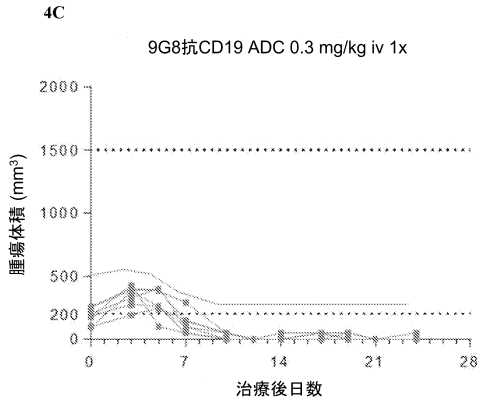


30

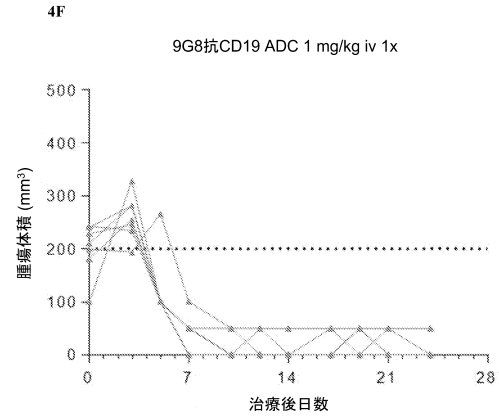
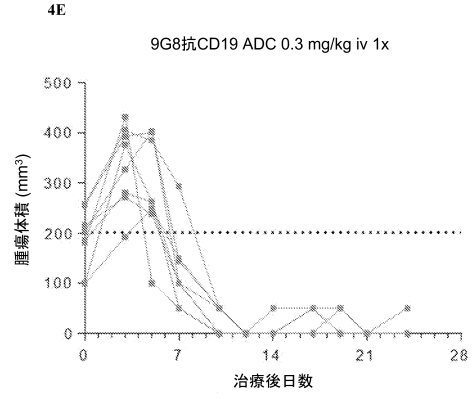
40

50

【 図 4 - 2 】



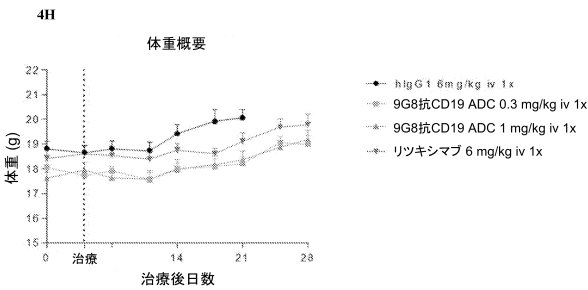
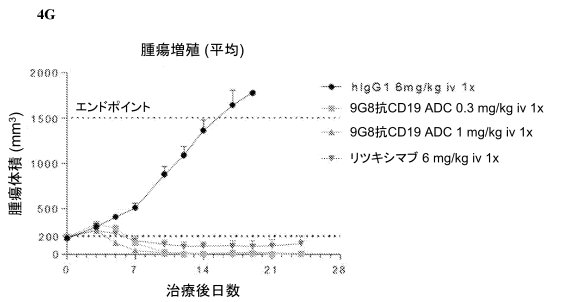
【 図 4 - 3 】



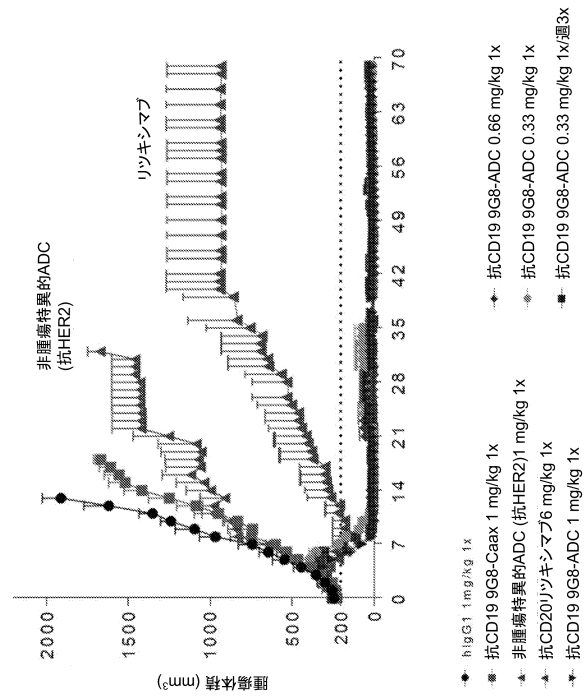
10

20

【 図 4 - 4 】



【 図 5 A 】

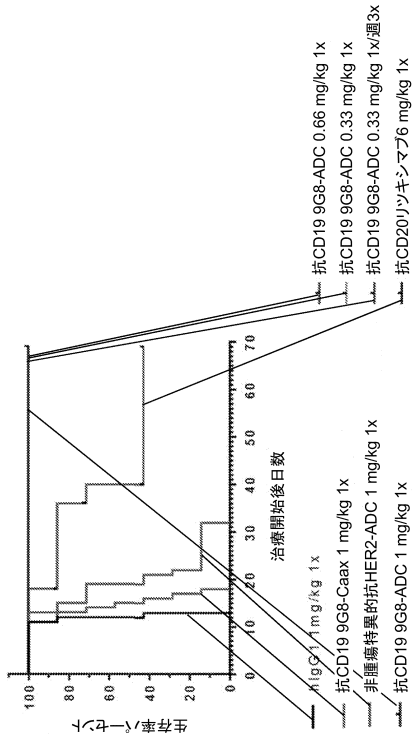


30

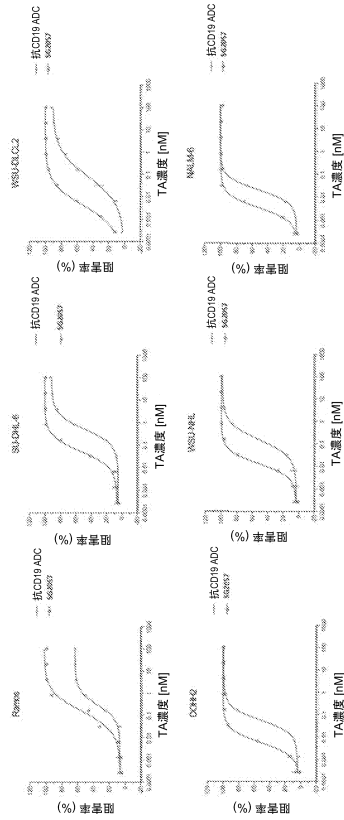
40

50

【 図 5 B 】



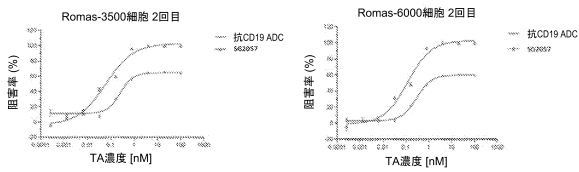
【 図 6 A 】



10

20

【 図 6 B 】



30

【 配列表 】

0007459063000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
C 0 7 K	16/28 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
C 0 7 K	16/46 (2006.01)	C 0 7 K	16/28	Z N A
C 0 7 K	19/00 (2006.01)	C 0 7 K	16/46	
C 1 2 P	21/08 (2006.01)	C 0 7 K	19/00	
		C 1 2 P	21/08	

弁理士法人平木国際特許事務所

- (72)発明者 ソン, ホ ヨン
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 パク, ユン ヒ
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 キム, スン ミン
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 キム, ヒョン レ
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 オ, ジ ヘ
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 リュ, ヒュン ミン
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 チェ, ジェウク
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 オ, ヨン ス
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 キム, ヨン ズ
大韓民国 3 4 3 0 2 テジョン, テドク - グ ムンピョンセオ - 口 8 - 2 6
- (72)発明者 ディーハン, マウリーン
スイス国 6 3 0 0 ツーク, ヴァインベルクヘーエ 2 0
- (72)発明者 フィッシャー, ニコラス
スイス国 1 2 0 3 ジュネーヴ, シュマン デ ウッシュ 1 6

審査官 愛清 哲

- (56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 0 8 3 5 3 5 (W O , A 1)
特表 2 0 1 0 - 5 1 3 3 0 3 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 1 9 7 4 1 (J P , A)
特表 2 0 1 5 - 5 3 6 3 5 1 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 6 3 7 0 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 5 / 1 9 7 5 8 2 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0
A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4
A 6 1 K 4 5 / 0 0
C 0 7 K 1 6 / 0 0 - 1 6 / 4 6
C 0 7 K 1 9 / 0 0

C 1 2 P 2 1 / 0 0 - 2 1 / 0 8
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)
U n i P r o t / G e n e S e q