

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年8月30日 (2018.8.30)

【公表番号】特表2017-514905(P2017-514905A)

【公表日】平成29年6月8日 (2017.6.8)

【年通号数】公開・登録公報2017-021

【出願番号】特願2017-509591(P2017-509591)

【国際特許分類】

C 0 7 K 16/40 (2006.01)

A 6 1 K 39/395 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/16 (2006.01)

A 6 1 P 1/18 (2006.01)

A 6 1 P 11/00 (2006.01)

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P 13/08 (2006.01)

A 6 1 P 15/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

C 1 2 P 21/08 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 K 16/40 Z N A

A 6 1 K 39/395 L

A 6 1 K 39/395 P

A 6 1 K 37/02

A 6 1 P 1/04

A 6 1 P 1/16

A 6 1 P 1/18

A 6 1 P 11/00

A 6 1 P 13/12

A 6 1 P 13/08

A 6 1 P 15/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 43/00 1 1 1

C 1 2 P 21/08

【手続補正書】

【提出日】平成30年7月11日 (2018.7.11)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

A b - ( L - D )

[式中：

( a ) A b は、タンパク質チロシンキナーゼ 7 ( P T K 7 ) に結合し、且つ S E Q I D N O : 2 7、3 1、及び 3 5 として示される 3 個の C D R を含む重鎖可変領域、並びに S E Q I D N O : 4 1、4 3、及び 4 5 として示される 3 個の C D R を含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合断片であり；そして

( b ) L - D は、リンカー - 薬物部分であり、ここで L はリンカーであり、D はオーリスタチンである]

の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 2】

抗体が、S E Q I D N O : 2 5 として示されている重鎖可変領域及び S E Q I D N O : 3 9 として示されている軽鎖可変領域を含む、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 3】

抗体が、S E Q I D N O : 3 7 として示されているアミノ酸配列を含む重鎖及び S E Q I D N O : 4 7 として示されているアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 4】

リンカーが、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) 及びマレイミドカプロイル ( m c ) からなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 5】

リンカーが、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) である、請求項 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

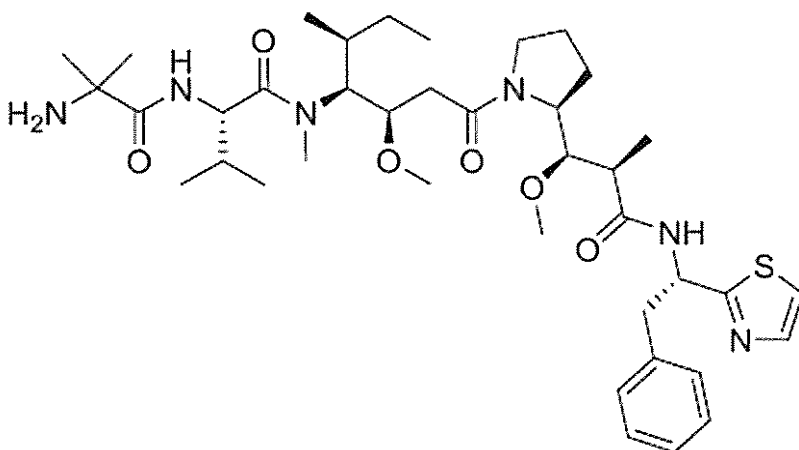
【請求項 6】

リンカーが、マレイミドカプロイル ( m c ) である、請求項 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 7】

オーリスタチンが、式：

【化 1】

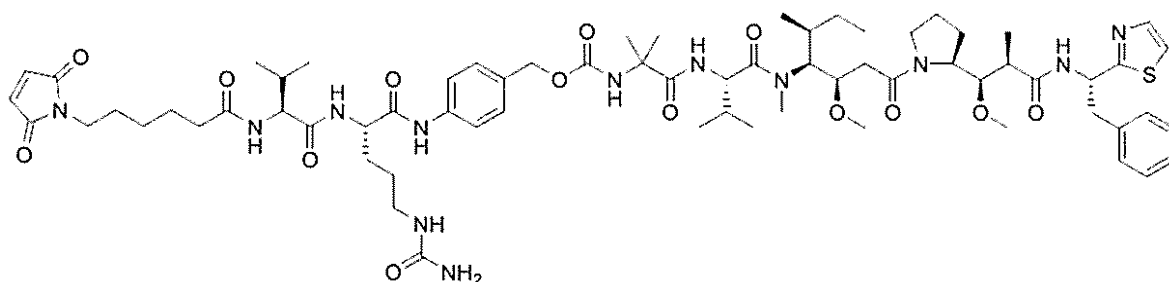


を有する 0 1 0 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 8】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

## 【化 2】

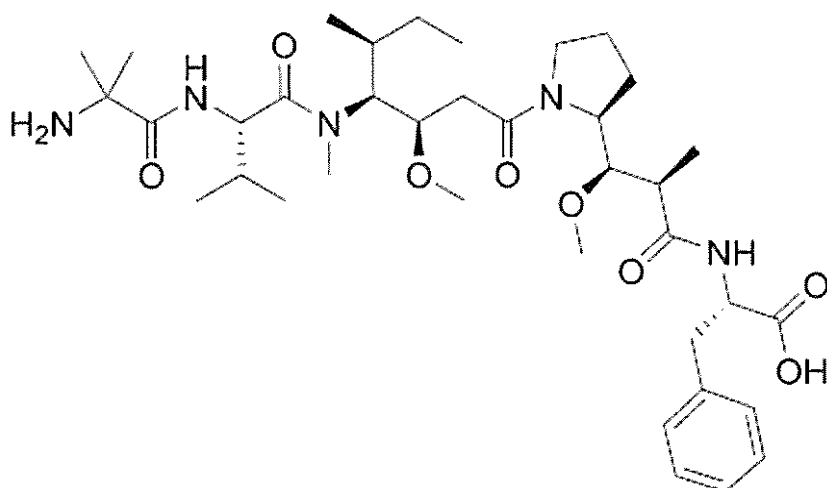


を有する v c 0 1 0 1 である、請求項 7 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 9】

オーリスタチンが、式：

## 【化 3】

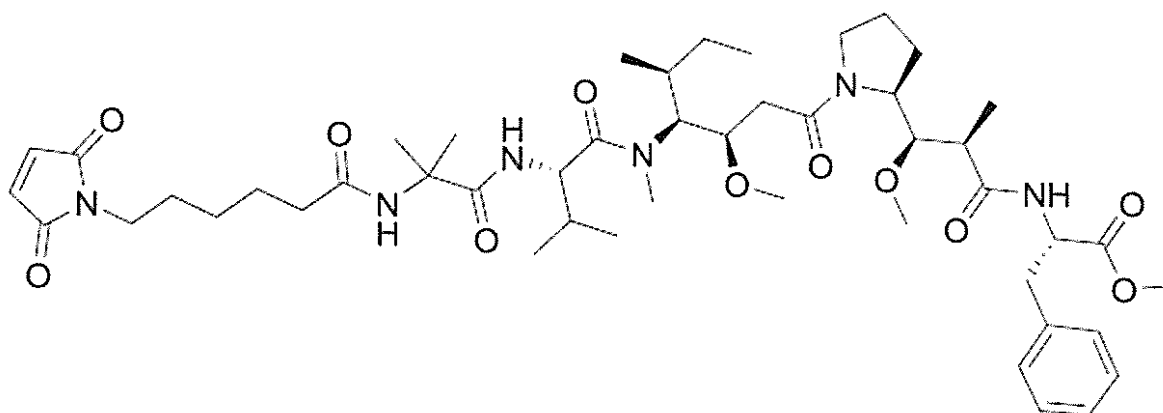


を有する 8 2 6 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 10】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

## 【化 4】



を有する m c 8 2 6 1 である、請求項 9 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 11】

抗体 - 薬物コンジュゲートが、1 ~ 8 の薬物対抗体比 (DAR) を有する、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 12】

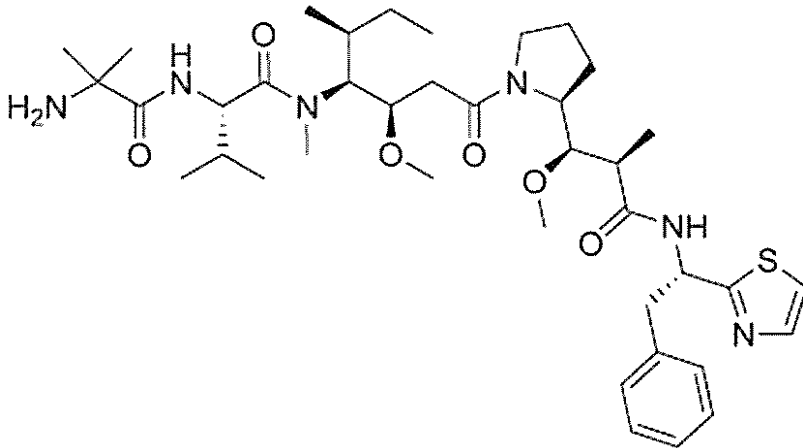
式：

A b - ( L - D )

[式中：

(a) Abは、ヒトタンパク質チロシンキナーゼ7 (PTK7) に結合し、且つSEQ ID NO: 37として示されているアミノ酸配列を含む重鎖及びSEQ ID NO: 47として示されているアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体であり；そして

(b) L-Dは、リンカー-薬物部分であり、ここで、Lはリンカーであり、Dはオーリスタチンであり、ここで、該リンカーは、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(vc)であり、該オーリスタチンは、式：  
【化5】



を有する0101である]

の抗体-薬物コンジュゲートであって、

該抗体-薬物コンジュゲートが、1~8の薬物対抗体比(DAR)を有する、上記抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項13】

請求項1~12のいずれか1項に記載の抗体-薬物コンジュゲートおよび薬学的に許容可能なキャリアーを含む、医薬組成物。

【請求項14】

癌の処置のための請求項13に記載の医薬組成物。

【請求項15】

癌が、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、プロゲステロン受容体陽性乳癌(PR+)、エストロゲン受容体陽性乳癌(ER+)及びダブルポジティブ乳癌のような乳癌；卵巣癌；結腸直腸癌；食道癌；胃癌；黒色腫；肉腫；腎臓癌；脾臓癌；前立腺癌；肝細胞癌(HCC)のような肝臓癌；非小細胞肺癌(NSCLC)のような肺癌；又は成人骨髄性白血病(AML)若しくは急性リンパ芽球性白血病(ALL)のような白血病である、請求項14に記載の医薬組成物。

【請求項16】

式：

Ab-(L-D)

[式中：

(a) Abは、ヒトタンパク質チロシンキナーゼ7 (PTK7) に結合し、且つSEQ ID NO: 3、7、及び11として示される3個のCDRを含む重鎖可変領域、並びにSEQ ID NO: 17、19、及び21として示される3個のCDRを含む軽鎖可変領域を含む抗体又はその抗原結合断片であり；そして

(b) L-Dは、リンカー-薬物部分であり、ここでLはリンカーであり、Dはオーリスタチンである]

の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項17】

抗体が、SEQ ID NO: 1として示されている重鎖可変領域及びSEQ ID NO: 15として示されている軽鎖可変領域を含む、請求項16に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

## 【請求項 18】

抗体が、SEQ ID NO: 13として示されているアミノ酸配列を含む重鎖及び SEQ ID NO: 23として示されているアミノ酸配列を含む軽鎖を含む、請求項 16 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 19】

リンカーが、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル (vc) 及びマレイミドカプロイル (mc) からなる群から選択される、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 20】

リンカーが、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル (vc) である、請求項 19 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

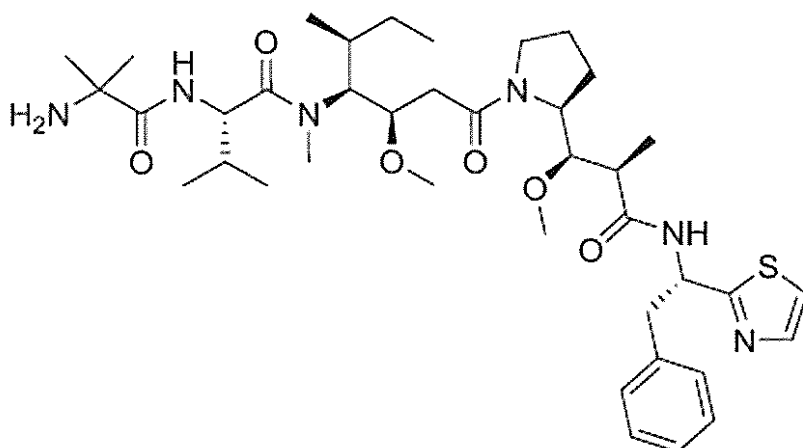
## 【請求項 21】

リンカーが、マレイミドカプロイル (mc) である、請求項 19 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 22】

オーリスタチンが、式：

## 【化 6】

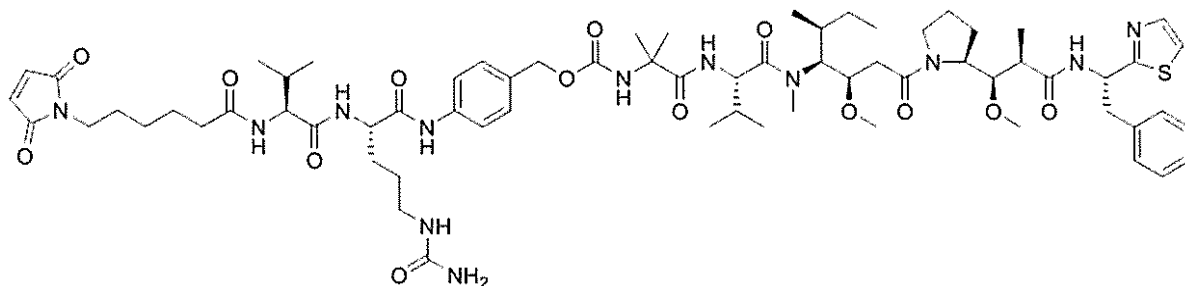


を有する 0101 である、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 23】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

## 【化 7】

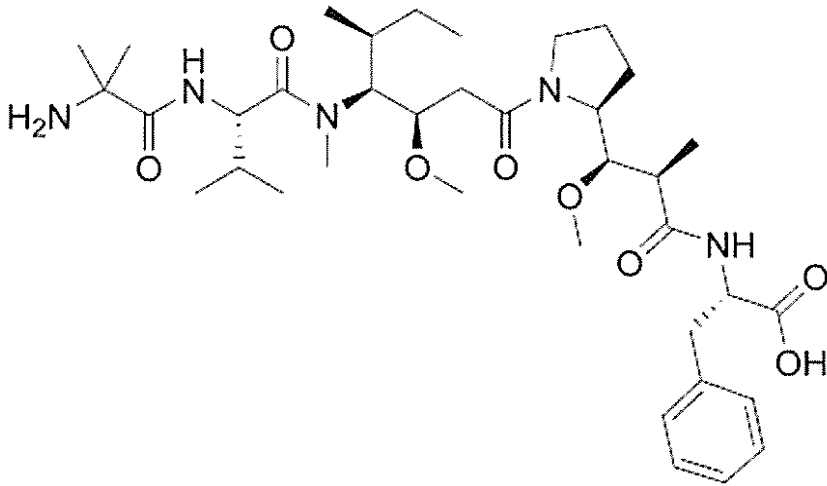


を有する vc0101 である、請求項 22 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 24】

オーリスタチンが、式：

## 【化 8】

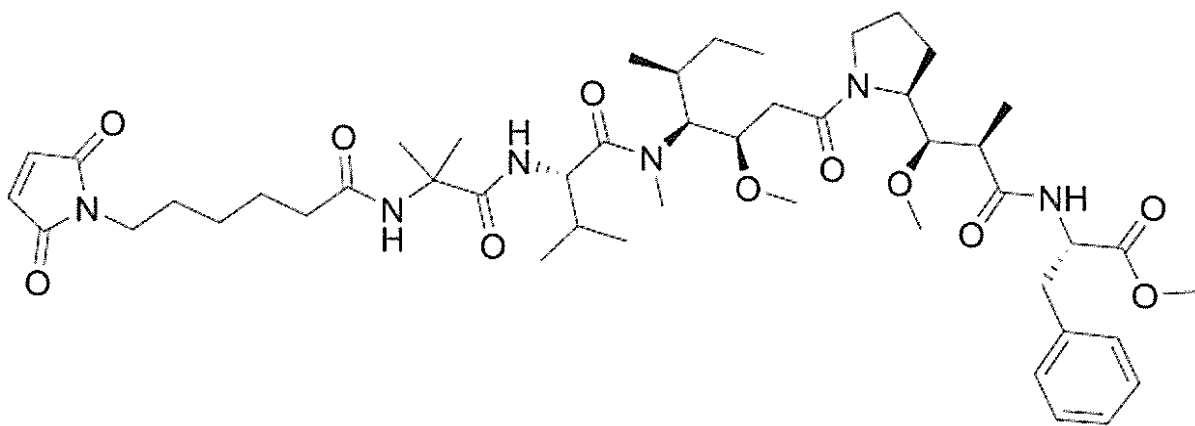


を有する 8 2 6 1 である、請求項 1 6 ~ 1 8 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 2 5】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

## 【化 9】



を有する m c 8 2 6 1 である、請求項 2 4 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 2 6】

抗体 - 薬物コンジュゲートが、1 ~ 8 の薬物対抗体比 (D A R) を有する、請求項 1 6 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

## 【請求項 2 7】

式：

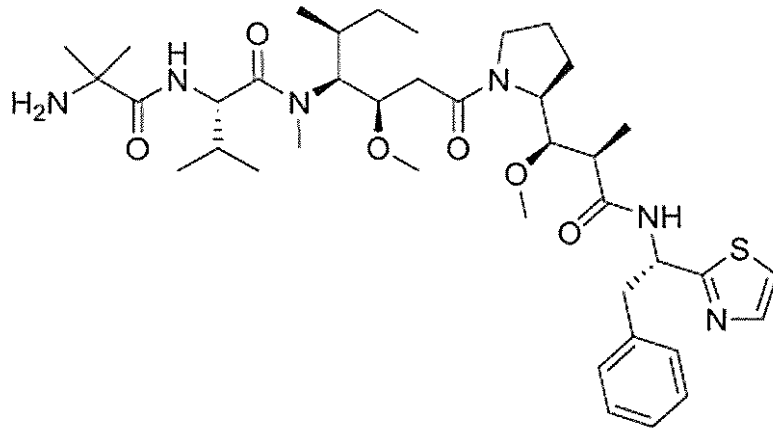
A b - ( L - D )

[式中：

( a ) A b は、ヒトタンパク質チロシンキナーゼ 7 ( P T K 7 ) に結合し、且つ S E Q I D N O : 1 3 として示されているアミノ酸配列を含む重鎖及び S E Q I D N O : 2 3 として示されているアミノ酸配列を含む軽鎖を含む抗体であり；そして

( b ) L - D は、リンカー - 薬物部分であり、ここで、L はリンカーであり、D はオーリスタチンであり、ここで、該リンカーは、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) であり、該オーリスタチンは、式：

【化 1 0】



を有する 0 1 0 1 である]

の抗体 - 薬物コンジュゲートであって、

該抗体 - 薬物コンジュゲートが、1 ~ 8 の薬物対抗体比 (D A R) を有する、上記抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 2 8】

請求項 1 6 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲートおよび薬学的に許容可能なキャリアーを含む、医薬組成物。

【請求項 2 9】

癌の処置のための請求項 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 3 0】

癌が、トリプルネガティブ乳癌 (T N B C)、プロゲステロン受容体陽性乳癌 (P R +)、エストロゲン受容体陽性乳癌 (E R +) 及びダブルポジティブ乳癌のような乳癌；卵巣癌；結腸直腸癌；食道癌；胃癌；黒色腫；肉腫；腎臓癌；脾臓癌；前立腺癌；肝細胞癌 (H C C) のような肝臓癌；非小細胞肺癌 (N S C L C) のような肺癌；又は成人骨髄性白血病 (A M L) 若しくは急性リンパ芽球性白血病 (A L L) のような白血病である、請求項 2 9 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 0

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 0】

本発明の別の側面において、A b は、ヒト化モノクローナル抗体、例えば h u 2 3、h u 2 4 または h u 5 8 抗体である。

本明細書で開示される P T K 7 抗体 - 薬物コンジュゲートの全てが、切断可能または切断不能であるリンカーを用いて調製されることができる。一側面において、切断可能なリンカーは、マレイミドカプロイル - パリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル (v c) であることができる。別の側面において、切断可能なリンカーは、4 - (4' - アセチルフェノキシ) ブタン酸 (A c B u t) であることができる。別の側面において、切断不能なリンカーは、マレイミドカプロイル (m c) であることができる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 2 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 2 4】

本発明の特定の側面において、式 A b - (L - D) の P T K 7 抗体 - 薬物コンジュゲー

トは、(a) SEQ ID NO: 13として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 23として示されている軽鎖を含む抗体、またはその抗原結合断片、Ab;ならびに(b)リンカー-薬物部分、L-D、式中、Lはリンカーであり、Dは薬物である;を含み、ここで、リンカーは、マレイミドカプロイル-パリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(vc)であり、ここで、薬物は、0101である。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0025

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0025】

本発明の別の側面において、式Ab-(L-D)のPTK7抗体-薬物コンジュゲートは、(a)SEQ ID NO: 37として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 47として示されている軽鎖を含む抗体またはその抗原結合断片、Ab;ならびに(b)リンカー-薬物部分、L-D、式中、Lはリンカーであり、Dは薬物である;を含み、ここで、リンカーは、マレイミドカプロイル-パリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(vc)であり、ここで、薬物は、0101である。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0026

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0026】

本発明の別の側面において、式Ab-(L-D)のPTK7抗体-薬物コンジュゲートは、(a)SEQ ID NO: 61として示されている重鎖およびSEQ ID NO: 71として示されている軽鎖を含む抗体またはその抗原結合断片、Ab;ならびに(b)リンカー-薬物部分、L-D、式中、Lはリンカーであり、Dは薬物である;を含み、ここで、リンカーは、マレイミドカプロイル-パリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(vc)であり、ここで、薬物は、0101である。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

本発明の特定の側面において、式Ab-(L-D)のPTK7抗体-薬物コンジュゲートは、(a)SEQ ID NO: 1として示されている重鎖可変領域およびSEQ ID NO: 15として示されている軽鎖可変領域を含む抗体、またはその抗原結合断片、Ab;ならびに(b)リンカー-薬物部分、L-Dを含み、ここでLはリンカーであり、Dは薬物であり、ここでそのリンカーはマレイミドカプロイル-パリン-シトルリン-p-アミノベンジルオキシカルボニル(vc)であり、かつここでその薬物は0101である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

本発明の別の側面において、式Ab-(L-D)のPTK7抗体-薬物コンジュゲートは、(a)SEQ ID NO: 13として示されている重鎖およびSEQ ID NO



： 2 3 として示されている軽鎖を含む抗体、またはその抗原結合断片、A b ; ならびに ( b ) リンカー - 薬物部分、L - D を含み、ここで L はリンカーであり、D は薬物であり、ここでそのリンカーはマレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) であり、かつここでその薬物は 0 1 0 1 である。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 2】

本発明の別の側面において、式 A b - ( L - D ) の P T K 7 抗体 - 薬物コンジュゲートは、( a ) S E Q I D N O : 2 5 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 3 9 として示されている軽鎖可変領域を含む抗体、またはその抗原結合断片、A b ; ならびに ( b ) リンカー - 薬物部分、L - D を含み、ここで L はリンカーであり、D は薬物であり、ここでそのリンカーはマレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) であり、かつここでその薬物は 0 1 0 1 である。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 3】

本発明の別の側面において、式 A b - ( L - D ) の P T K 7 抗体 - 薬物コンジュゲートは、( a ) S E Q I D N O : 3 7 として示されている重鎖および S E Q I D N O : 4 7 として示されている軽鎖を含む抗体、またはその抗原結合断片、A b ; ならびに ( b ) リンカー - 薬物部分、L - D を含み、ここで L はリンカーであり、D は薬物であり、ここでそのリンカーはマレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) であり、かつここでその薬物は 0 1 0 1 である。

【手続補正 1 0】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 4】

本発明の別の側面において、式 A b - ( L - D ) の P T K 7 抗体 - 薬物コンジュゲートは、( a ) S E Q I D N O : 4 9 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 6 3 として示されている軽鎖可変領域を含む抗体、またはその抗原結合断片、A b ; ならびに ( b ) リンカー - 薬物部分、L - D を含み、ここで L はリンカーであり、D は薬物であり、ここでそのリンカーはマレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) であり、かつここでその薬物は 0 1 0 1 である。

【手続補正 1 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 6 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 6 5】

本発明の別の側面において、式 A b - ( L - D ) の P T K 7 抗体 - 薬物コンジュゲートは、( a ) S E Q I D N O : 6 1 として示されている重鎖および S E Q I D N O

： 7 1 として示されている軽鎖を含む抗体、またはその抗原結合断片、A b ; ならびに ( b ) リンカー - 薬物部分、L - D を含み、ここで L はリンカーであり、D は薬物であり、ここでそのリンカーはマレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) であり、かつここでその薬物は 0 1 0 1 である。

【手続補正 1 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 3

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 3】

適切な切断可能なリンカーは、例えば、細胞内プロテアーゼ、例えばリソソーム性プロテアーゼまたはエンドソーム性プロテアーゼにより切断されることができるペプチドリナーを含む。本発明の側面において、リンカーは、ジペプチドリナー、例えばバリン - シトルリン ( v a l - c i t )、フェニルアラニン - リジン ( p h e - l y s ) リンカー、またはマレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c ) リンカーであることができる。別の側面において、リンカーは、スルホスクシンイミジル - 4 - [ N - マレイミドメチル ] シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート ( s m c c ) であることができる。スルホ - s m c c コンジュゲーションは、スルフヒドリル ( チオール、 - S H ) と反応するマレイミド基を介して起こり、一方でそのスルホ - N H S エステルは、( リジンおよびタンパク質またはペプチドの N 末端にあるような ) 第一級アミンに対して反応性である。さらに、リンカーは、マレイミドカプロイル ( m c ) であることができる。

【手続補正 1 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 5 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 5 5】

本発明の特定の側面において、本発明の P T K 抗体 - 薬物コンジュゲートのリンカーは、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル ( v c )、マレイミドカプロイル ( m c ) または A c B u t であることができる。

【手続補正 1 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 4 7 7

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 4 7 7】

【表 3 8】

表 3 8. BR 1 3 腫瘍モデルにおける腫瘍開始細胞 (TIC) の頻度

前処置	群	動物あたりの 移植された 細胞の数	腫瘍を有す る動物の数	群中の 動物の数	TIC の頻度	対照 ADC と 比較した p 値
対照 ADC (4 mpk)	A1	293	9	9	71 中 1	適用不能
	A2	73	6	8		
	A3	37	3	8		
	A4	15	0	8		
hu24-vc0101 (4 mpk)	B1	159	3	7	393 中 1	0.0013
	B2	90	2	8		
	B3	40	0	10		
	B4	10	0	8		
ドセタキセル (20 mpk)	C1	257	8	9	149 中 1	0.09
	C2	33	1	8		
	C3	15	0	6		

ある態様において、本発明は以下であってもよい。

[ 態様 1 ] 式：

A b - ( L - D )

[ 式中：

( a ) A b は、タンパク質チロシンキナーゼ 7 ( P T K 7 ) に結合する抗体またはその抗原結合断片であり；そして

( b ) L - D は、リンカー - 薬物部分であり、ここで L はリンカーであり、D はオースタチンである]

の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 ] A b がキメラ抗体、C D R 移植抗体、ヒト化抗体、または組み換えヒト抗体である、態様 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 3 ] A b が内在化抗体である、態様 1 または 2 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 4 ] A b が中和抗体である、態様 1 または 2 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 5 ] A b が、ヒト P T K 7 への結合に関して、以下：

( a ) S E Q I D N O : 2 5 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 3 9 として示されている軽鎖可変領域；

( b ) S E Q I D N O : 1 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 1 5 として示されている軽鎖可変領域；または

( c ) S E Q I D N O : 4 9 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 6 3 として示されている軽鎖可変領域；

を含む抗体と競合する、および / または該抗体と同一のエピトープに結合する、態様 1 ~ 4 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 6 ] A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の重鎖可変領域が、S E Q I D N O : 2 7、3 1、および 3 5 として示される 3 個の C D R を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 7 ] A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の軽鎖可変領域が、S E Q I D N O : 4 1、4 3、および 4 5 として示される 3 個の C D R を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 8 ] A b が、以下：

( a ) S E Q I D N O : 2 7、3 1、および 3 5 として示される 3 個の C D R を含むを重鎖可変領域；ならびに

( b ) S E Q I D N O : 4 1、4 3、および 4 5 として示される 3 個の C D R を含む軽鎖可変領域；

を含む、態様 5 ～ 7 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 9 ] A b が、S E Q I D N O : 2 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および S E Q I D N O : 3 9 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、態様 5 ～ 8 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 0 ] A b が、S E Q I D N O : 2 5 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 3 9 として示されている軽鎖可変領域を含む、態様 9 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 1 ] A b が、I g G 1 重鎖定常領域を含む、態様 1 0 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 2 ] A b が、S E Q I D N O : 3 7 として示されている重鎖を含む、態様 1 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 3 ] A b が、カップ軽鎖定常領域を含む、態様 1 0 ～ 1 2 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 4 ] A b が、S E Q I D N O : 4 7 として示されている軽鎖を含む、態様 1 3 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 5 ] A b が、S E Q I D N O : 3 7 として示されている重鎖および S E Q I D N O : 4 7 として示されている軽鎖を含む、態様 1 0 ～ 1 4 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 6 ] A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の重鎖可変領域が、S E Q I D N O : 3 、 7 、および 1 1 として示されている 3 個の C D R を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 7 ] A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の軽鎖可変領域が、S E Q I D N O : 1 7 、 1 9 、および 2 1 として示されている 3 個の C D R を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 8 ] A b が、以下：

( a ) S E Q I D N O : 3 、 7 、および 1 1 として示されている 3 個の C D R を含む重鎖可変領域；ならびに

( b ) S E Q I D N O : 1 7 、 1 9 、および 2 1 として示されている 3 個の C D R を含む軽鎖可変領域；

を含む、態様 5 及び 1 6 ～ 1 7 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 1 9 ] A b が、S E Q I D N O : 1 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および S E Q I D N O : 1 5 と少なくとも 9 0 % 同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、態様 5 及び 1 6 ～ 1 8 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 0 ] A b が、S E Q I D N O : 1 として示されている重鎖可変領域および S E Q I D N O : 1 5 として示されている軽鎖可変領域を含む、態様 1 9 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 1 ] A b が、I g G 1 重鎖定常領域を含む、態様 2 0 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 2 ] A b が、S E Q I D N O : 1 3 として示されている重鎖を含む、態様 2 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 3 ] A b が、カップ軽鎖定常領域を含む、態様 2 0 ～ 2 2 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 4 ] A b が、S E Q I D N O : 2 3 として示されている軽鎖を含む、態様 2 3 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 2 5 ] A b が、S E Q I D N O : 1 3 として示されている重鎖および S E Q I D N O : 2 3 として示されている軽鎖を含む、態様 2 0 ～ 2 4 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 26〕A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の重鎖可変領域が、SEQ ID NO: 51、55、および 59 として示されている 3 個の CDR を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 27〕A b が、少なくとも 1 個の重鎖可変領域および少なくとも 1 個の軽鎖可変領域を含み、該少なくとも 1 個の軽鎖可変領域が、SEQ ID NO: 65、67、および 69 として示されている 3 個の CDR を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 28〕A b が、以下：

(a) SEQ ID NO: 51、55、および 59 として示される 3 個の CDR を含む重鎖可変領域；ならびに

(b) SEQ ID NO: 65、67、および 69 として示される 3 個の CDR を含む軽鎖可変領域；

を含む、態様 5 及び 26 ~ 27 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 29〕A b が、SEQ ID NO: 49 と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を有する重鎖可変領域および SEQ ID NO: 63 と少なくとも 90 % 同一であるアミノ酸配列を有する軽鎖可変領域を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 30〕A b が、SEQ ID NO: 49 として示されている重鎖可変領域および SEQ ID NO: 63 として示されている軽鎖可変領域を含む、態様 29 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 31〕A b が、IgG1 重鎖定常領域を含む、態様 30 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 32〕A b が、SEQ ID NO: 61 として示されている重鎖を含む、態様 31 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 33〕A b が、カッパ軽鎖定常領域を含む、態様 30 ~ 32 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 34〕A b が、SEQ ID NO: 71 として示されている軽鎖を含む、態様 33 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 35〕A b が、SEQ ID NO: 61 として示されている重鎖および SEQ ID NO: 71 として示されている軽鎖を含む、態様 30 ~ 34 のいずれか 1 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 36〕A b が、SEQ ID NO: 25、1、または 49 として示されている重鎖可変領域を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 37〕A b が、SEQ ID NO: 39、15、または 63 として示されている軽鎖可変領域を含む、態様 5 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 38〕リンカーが、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル (vc) およびマレイミドカプロイル (mc) からなる群から選択される、態様 1 ~ 37 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 39〕リンカーが、マレイミドカプロイル - バリン - シトルリン - p - アミノベンジルオキシカルボニル (vc) である、態様 1 ~ 38 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 40〕リンカーが、マレイミドカプロイル (mc) である、態様 1 ~ 38 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

〔態様 41〕オーリスタチンが、0101 (2 - メチルアラニル - N - [(3R, 4S, 5S) - 3 - メトキシ - 1 - {(2S) - 2 - [(1R, 2R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - {(1S) - 2 - フェニル - 1 - (1, 3 - チアゾール - 2 - イル) エチル] アミノ} プロピル] ピロリジン - 1 - イル} - 5 - メチル - 1 - オキソヘプタン - 4 - イル] - N - メチル - L - バリンアミド) である、態様 1 ~ 40 のいずれかに記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[ 態様 4 2 ] リンカーおよびオーリスタチンが、 $vc0101(N-[6-(2,5-ジ$   
 $オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-L-バリル-$   
 $N-\{4-[(21S,24S,25R)-24-[(2S)-ブタン-2-イル]-2$   
 $5-(2-\{(2S)-2-[(1R,2R)-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソ$   
 $-3-\{[(1S)-2-フェニル-1-(1,3-チアゾール-2-イル)エチル]ア$   
 $ミノ\}プロピル]ピロリジン-1-イル\}-2-オキソエチル)-18,18,23-ト$   
 $リメチル-3,16,19,22-テトラオキソ-21-(プロパン-2-イル)-2,$   
 $7,10,13,26-ペンタオキサ-4,17,20,23-テトラアザヘプタコサ-$   
 $1-イル]フェニル\}-N\sim5\sim$ -カルバモイル-L-オルニチンアミド)である、態様  
 4 1 に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[ 態様 4 3 ] オーリスタチンが、 $8261-2$ -メチルアラニル-N- $[(3R,4S,$   
 $5S)-1-\{(2S)-2-[(1R,2R)-3-\{[(1S)-1-カルボキシ-$   
 $2-フェニルエチル]アミノ\}-1-メトキシ-2-メチル-3-オキソプロピル]ピロ$   
 $リジン-1-イル\}-3-メトキシ-5-メチル-1-オキソヘブタン-4-イル]-N$   
 $-メチル-L-バリンアミド$ である、態様 1 ~ 4 0 のいずれかに記載の抗体-薬物コンジュ  
 ユゲート。

[ 態様 4 4 ] リンカーおよびオーリスタチンが、 $mc8261-N-[6-(2,5-ジ$   
 $オキソ-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル)ヘキサノイル]-2-メチルア$   
 $ラニル-N-[(3R,4S,5S)-1-\{(2S)-2-[(1R,2R)-3-\{$   
 $[(1S)-1-カルボキシ-2-フェニルエチル]アミノ\}-1-メトキシ-2-メチ$   
 $ル-3-オキソプロピル]ピロリジン-1-イル\}-3-メトキシ-5-メチル-1-オ$   
 $キソヘブタン-4-イル]-N-メチル-L-バリンアミド$ である、態様 4 3 に記載の抗  
 体-薬物コンジュゲート。

[ 態様 4 5 ] 式：

$Ab-(L-D)$

[ 式中：

( a )  $Ab$  は、以下：

( i )  $SEQ ID NO: 37$  として示されている重鎖および  $SEQ ID NO$   
 $: 47$  として示されている軽鎖を含む抗体またはその抗原結合断片；

( i i )  $SEQ ID NO: 13$  として示されている重鎖および  $SEQ ID N$   
 $O: 23$  として示されている軽鎖を含む抗体またはその抗原結合断片；ならびに

( i i i )  $SEQ ID NO: 61$  として示されている重鎖および  $SEQ ID$   
 $NO: 71$  として示されている軽鎖を含む抗体またはその抗原結合断片；

からなる群から選択される抗体またはその抗原結合断片であり；そして

( b )  $L-D$  は、リンカー-薬物部分であり、ここで、 $L$  はリンカーであり、 $D$  はオー  
 リスタチンであり、ここで、該リンカーは、マレイミドカプロイル-バリン-シトルリン  
 $-p$ -アミノベンジルオキシカルボニル ( $vc$ ) であり、該オーリスタチンは、 $0101$   
 である]

の抗体-薬物コンジュゲート。

[ 態様 4 6 ] 態様 1 ~ 4 5 のいずれか 1 に記載の抗体-薬物コンジュゲートおよび薬学的  
 に許容可能なキャリアーを含む、医薬組成物。

[ 態様 4 7 ] 態様 1 ~ 4 5 のいずれか 1 に記載の複数の抗体-薬物コンジュゲートおよび  
 場合により医薬用キャリアーを含む組成物であって、該組成物が、1 ~ 8 の範囲内の平均  
 $DAR$  を有する、前記組成物。

[ 態様 4 8 ] 以下の工程：

( a ) 該リンカーを該薬物に連結し；

( b ) 該リンカー-薬物部分を該抗体にコンジュゲートさせ；そして

( c ) 該抗体-薬物コンジュゲートを精製する；

を含む、態様 1 ~ 4 5 のいずれか 1 に記載の抗体-薬物コンジュゲートを製造するための  
 方法。

〔態様４９〕態様１～４５のいずれか１に記載の抗体－薬物コンジュゲートを含む組成物の治療的有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、ＰＴＫ７関連障害を処置する方法。

〔態様５０〕ＰＴＫ７関連障害が過剰増殖性障害である、態様４９に記載の方法。

〔態様５１〕過剰増殖性障害が新生物性障害である、態様５０に記載の方法。

〔態様５２〕新生物性障害が固形腫瘍である、態様５１に記載の方法。

〔態様５３〕新生物性障害が、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、プロゲステロン受容体陽性乳癌（ＰＲ＋）、エストロゲン受容体陽性乳癌（ＥＲ＋）およびダブルポジティブ乳癌のような乳癌；卵巣癌；結腸直腸癌；食道癌；胃癌；黒色腫；肉腫；腎臓癌；膵臓癌；前立腺癌；肝細胞癌（ＨＣＣ）のような肝臓癌；ならびに非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）のような肺癌である、態様５２に記載の方法。

〔態様５４〕新生物性障害が血液悪性疾患である、態様５３に記載の方法。

〔態様５５〕血液悪性疾患が白血病である、態様５４に記載の方法。

〔態様５６〕白血病が成人骨髄性白血病（ＡＭＬ）または急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）である、態様５５に記載の方法。

〔態様５７〕対象においてＰＴＫ７関連障害を処置するための医薬品の製造における、態様１～４５のいずれか１に記載の抗体－薬物コンジュゲートの使用。

〔態様５８〕ＰＴＫ７関連障害が過剰増殖性障害である、態様５７に記載の使用。

〔態様５９〕過剰増殖性障害が新生物性障害である、態様５８に記載の使用。

〔態様６０〕新生物性障害が固形腫瘍である、態様５９に記載の使用。

〔態様６１〕固形腫瘍が、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、プロゲステロン受容体陽性乳癌（ＰＲ＋）、エストロゲン受容体陽性乳癌（ＥＲ＋）およびダブルポジティブ乳癌のような乳癌；卵巣癌；結腸直腸癌；食道癌；胃癌；黒色腫；肉腫；腎臓癌；膵臓癌；前立腺癌；肝細胞癌（ＨＣＣ）のような肝臓癌；ならびに非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）のような肺癌である、態様６０に記載の使用。

〔態様６２〕新生物性障害が血液悪性疾患である、態様５９に記載の使用。

〔態様６３〕血液悪性疾患が白血病である、態様６２に記載の使用。

〔態様６４〕白血病が成人骨髄性白血病（ＡＭＬ）または急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）である、態様６３に記載の使用。

〔態様６５〕ＰＴＫ７関連障害の処置における使用のための、態様１～４５のいずれか１に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様６６〕ＰＴＫ７関連障害が過剰増殖性障害である、態様６５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様６７〕過剰増殖性障害が新生物性障害である、態様６６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様６８〕新生物性障害が固形腫瘍である、態様６７に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様６９〕固形腫瘍が、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、プロゲステロン受容体陽性乳癌（ＰＲ＋）、エストロゲン受容体陽性乳癌（ＥＲ＋）およびダブルポジティブ乳癌のような乳癌；卵巣癌；結腸直腸癌；食道癌；胃癌；黒色腫；肉腫；腎臓癌；膵臓癌；前立腺癌；肝細胞癌（ＨＣＣ）のような肝臓癌；ならびに非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）のような肺癌である、態様６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様７０〕新生物性障害が血液悪性疾患である、態様６９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様７１〕血液悪性疾患が白血病である、態様７０に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様７２〕白血病が成人骨髄性白血病（ＡＭＬ）または急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）である、態様７１に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

〔態様７３〕腫瘍細胞集団をＰＴＫ７抗体－薬物コンジュゲートと接触させることを含み、該集団が、腫瘍開始細胞および腫瘍開始細胞以外の腫瘍細胞を含み；それにより、腫瘍

細胞集団中の腫瘍開始細胞の頻度が低減する、腫瘍細胞集団において腫瘍開始細胞を低減する方法。

[ 態様 7 4 ] 接触がインビボで実施される、態様 7 3 に記載の方法。

[ 態様 7 5 ] 接触がインビトロで実施される、態様 7 3 に記載の方法。