

【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 : 27、31、及び 35 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 : 41、43、及び 45 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 : 25 として示されている重鎖可変領域及び S E Q I D N O : 39 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 : 37 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 : 47 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。

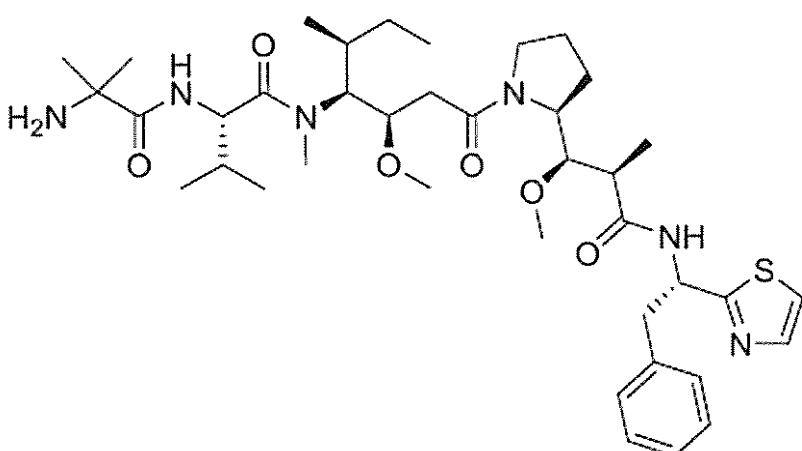
【請求項 6】

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】

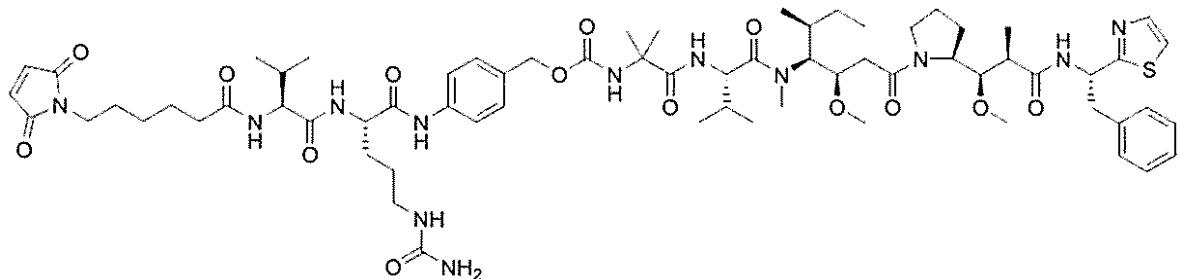


を有する 0101 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 8】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

【化 2】

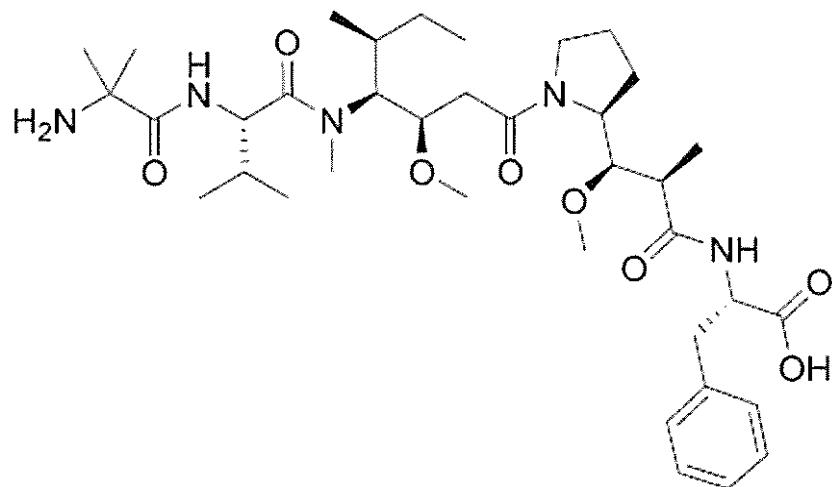


を有する v c 0 1 0 1 である、請求項 7 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 9】

オーリスタチンが、式：

【化 3】

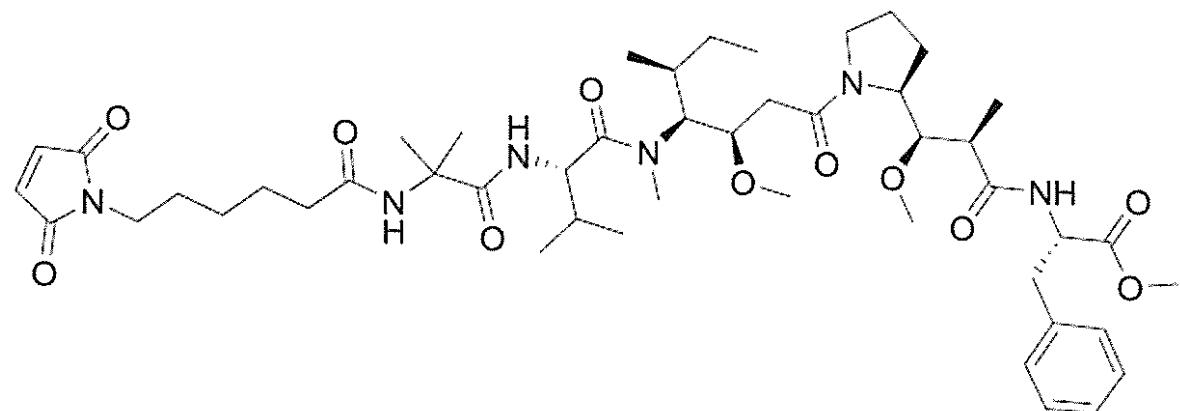


を有する 8 2 6 1 である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【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 (D A R) 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】

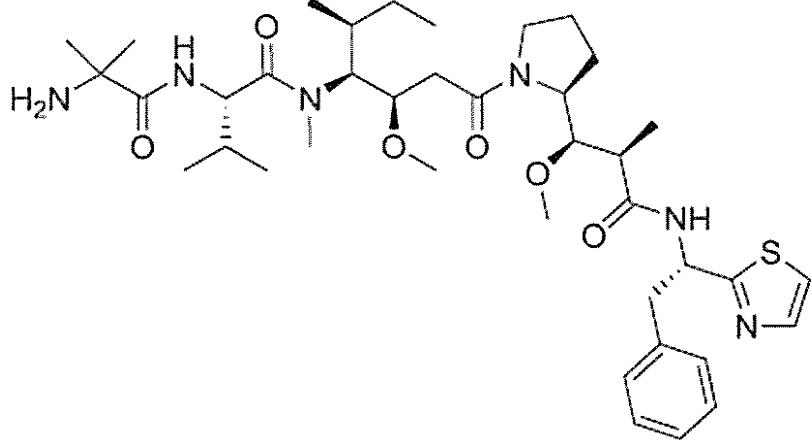
式：

A b - (L - D)

[式中：

(a) 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 : 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：



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(DAR)を有する、上記抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 3】

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ヤーを含む、医薬組成物。

【請求項 1 4】

癌の処置のための請求項 1 3 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（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；黑色腫；肉腫；腎臓癌；膀胱癌；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；又は成人骨髓性白血病（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1-4に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

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 (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 1 8】

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 1 9】

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 2 0】

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。

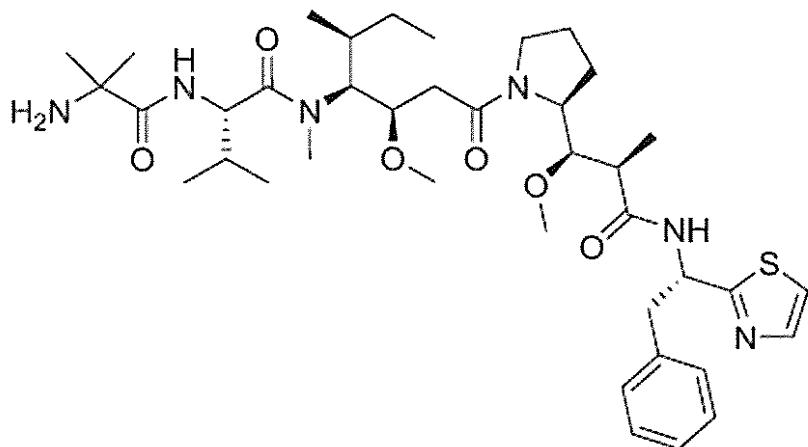
【請求項 2 1】

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 2 2】

オーリスタチンが、式：

【化 6】

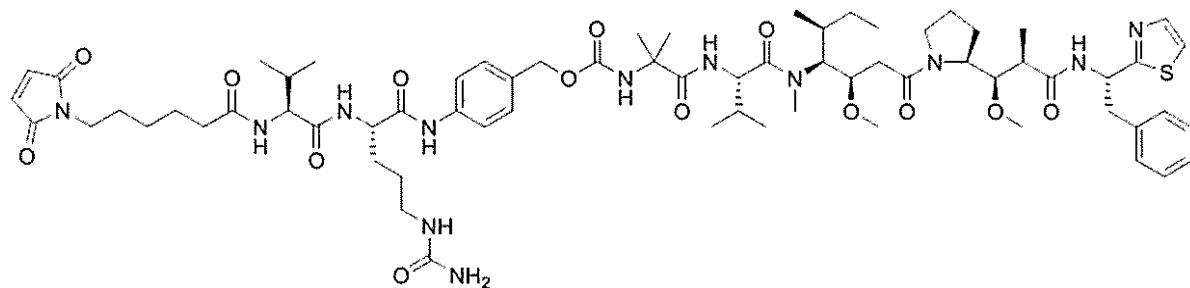


を有する 0101 である、請求項 16 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 2 3】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

【化 7】

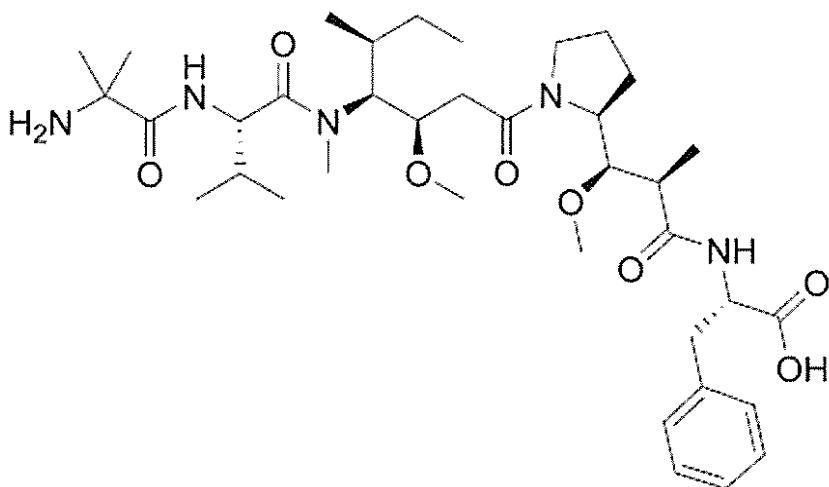


を有する vc 0101 である、請求項 22 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 2 4】

オーリスタチンが、式：

【化 8】

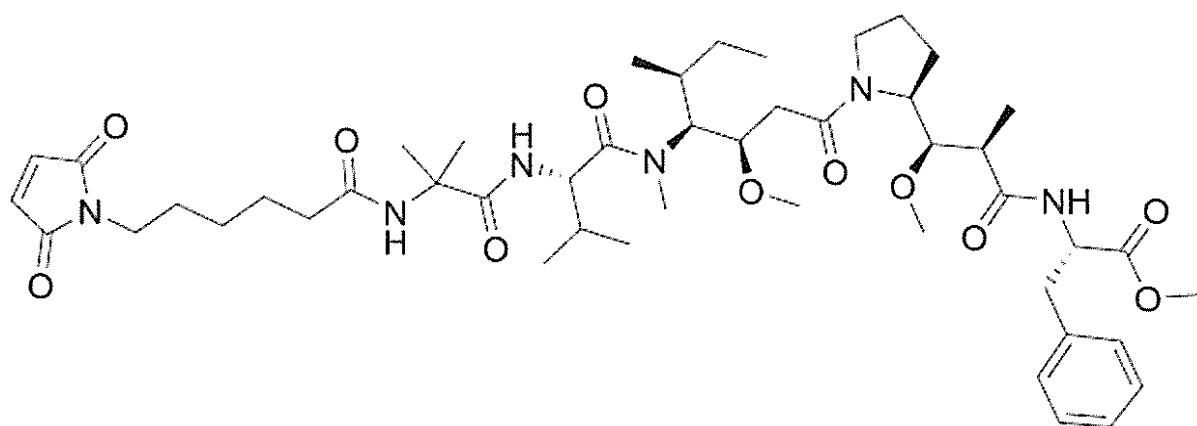


を有する 8261 である、請求項 16～18 のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 25】

リンカーおよびオーリスタチンが、式：

【化 9】



を有する m c 8261 である、請求項 24 に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【請求項 26】

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 16～25 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 27】

式：

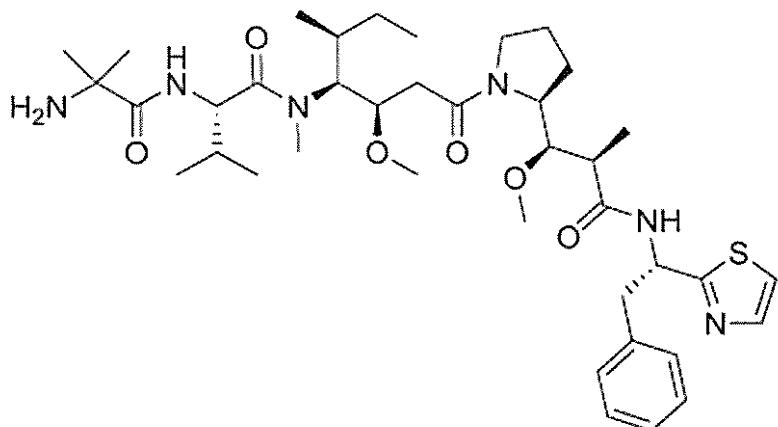
Ab - (L - D)

[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 : 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 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ヤーを含む、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；黑色腫；肉腫；腎臓癌；膀胱癌；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；又は成人骨髓性白血病 (A M L) 若しくは急性リンパ球性白血病 (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、Ab は、ヒト化モノクローナル抗体、例えば hu 2 3 、 hu 2 4 または hu 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、マレイミドカブロイル - 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、マレイミドカブロイル (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 Ab - (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-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、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-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、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-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、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-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、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:

: 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(vc)であり、かつここでその薬物は0101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】0062

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0062】

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:25として示されている重鎖可変領域およびSEQ ID NO:39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-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、かつここでその薬物は0101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】0063

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0063】

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(vc)であり、かつここでその薬物は0101である。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

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: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-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、かつここでその薬物は0101である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

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、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0101である。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0153

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0153】

適切な切斷可能なリンカーは、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斷されることができるペプチドリンカーを含む。本発明の側面において、リンカーは、ジペプチドリンカー、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、-SH)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-NHS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13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0155

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0155】

本発明の特定の側面において、本発明のPTK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AcButであることができる。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0477

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0477】

【表38】

表38. B R 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 (4mpk)	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 (4mpk)	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 (20mpk)	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 (PTK7) 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 はオーリスタチンである]

の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様2] A b がキメラ抗体、CDR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PTK7への結合に関して、以下：

(a) SEQ ID NO: 25 として示されている重鎖可変領域および SEQ ID NO: 39 として示されている軽鎖可変領域；

(b) 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；または

(c) 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、SEQ ID NO: 27、31、および35 として示される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個の重鎖可変領域が、SEQ ID NO: 41、43、および45 として示される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8] A b が、以下：

(a) SEQ ID NO: 27、31、および35 として示される3個のCDRを含むを重鎖可変領域；ならびに

(b) SEQ ID NO: 41、43、および45 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 ~ 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、カッパ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 を含むを重鎖可変領域 ; 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、カッパ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 を含むを重鎖可変領域；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]ビロリジン - 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、*v c 0 1 0 1 (N - [6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサノイル] - L - バリル - N - { 4 - [(2 1 S , 2 4 S , 2 5 R) - 2 4 - [(2 S) - プタン - 2 - イル] - 2 5 - (2 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 1 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - オキソ - 3 - { [(1 S) - 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) - 1 8 , 1 8 , 2 3 - トリメチル - 3 , 1 6 , 1 9 , 2 2 - テトラオキソ - 2 1 - (プロパン - 2 - イル) - 2 , 7 , 1 0 , 1 3 , 2 6 - ペンタオキサ - 4 , 1 7 , 2 0 , 2 3 - テトラアザヘプタコサ - 1 - イル] フェニル } - N ~ 5 ~ - 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、*8 2 6 1 2 - メチルアラニル - N - [(3 R , 4 S , 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 3 - { [(1 S) - 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 - オキソヘプタン - 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 - 薬物コンジュゲート。*

[態様 4 4] リンカーおよびオーリスタチンが、*m c 8 2 6 1 N - [6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサノイル] - 2 - メチルアラニル - N - [(3 R , 4 S , 5 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(1 R , 2 R) - 3 - { [(1 S) - 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 - オキソヘプタン - 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 :

A b - (L - D)

[式中 :

(a) *A b* は、以下 :

(i) *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 ;

(i i) *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抗体またはその抗原結合断片 ; ならびに

(i i i) *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 ; 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 (*v c*) であり、該オーリスタチンは、*0 1 0 1* 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ヤーを含む、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ヤ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 D A R 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 4 9] 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 5 0] PTK7 関連障害が過剰増殖性障害である、態様 4 9 に記載の方法。

[態様 5 1] 過剰増殖性障害が新生物性障害である、態様 5 0 に記載の方法。

[態様 5 2] 新生物性障害が 固形腫瘍である、態様 5 1 に記載の方法。

[態様 5 3] 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 5 2 に記載の方法。

[態様 5 4] 新生物性障害が血液悪性疾患である、態様 5 3 に記載の方法。

[態様 5 5] 血液悪性疾患が白血病である、態様 5 4 に記載の方法。

[態様 5 6] 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 5 5 に記載の方法。

[態様 5 7] 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 ~ 4 5 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 5 8] PTK7 関連障害が過剰増殖性障害である、態様 5 7 に記載の使用。

[態様 5 9] 過剰増殖性障害が新生物性障害である、態様 5 8 に記載の使用。

[態様 6 0] 新生物性障害が 固形腫瘍である、態様 5 9 に記載の使用。

[態様 6 1] 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 6 0 に記載の使用。

[態様 6 2] 新生物性障害が血液悪性疾患である、態様 5 9 に記載の使用。

[態様 6 3] 血液悪性疾患が白血病である、態様 6 2 に記載の使用。

[態様 6 4] 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 6 3 に記載の使用。

[態様 6 5] PTK7 関連障害の処置における使用のための、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。

[態様 6 6] PTK7 関連障害が過剰増殖性障害である、態様 6 5 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 6 7] 過剰増殖性障害が新生物性障害である、態様 6 6 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 6 8] 新生物性障害が 固形腫瘍である、態様 6 7 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 6 9] 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 6 8 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 7 0] 新生物性障害が血液悪性疾患である、態様 6 9 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 7 1] 血液悪性疾患が白血病である、態様 7 0 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 7 2] 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 7 1 に記載の使用のための抗体 - 薬物コンジュゲート。

[態様 7 3] 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。