

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-513664
(P2025-513664A)

(43)公表日 令和7年4月30日(2025.4.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	16/18 (2006.01)	C 0 7 K	16/18	Z N A	4 C 0 7 6
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 C 0 8 5
A 6 1 P	15/14 (2006.01)	A 6 1 P	15/14		4 C 0 8 6
A 6 1 P	15/08 (2006.01)	A 6 1 P	15/08		4 H 0 4 5
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全180頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-505118(P2024-505118)	(71)出願人	520355792	アール・ピー・シェラー テクノロジーズ, エルエルシー アメリカ合衆国 ネバダ州 8 9 7 0 3 , カーソン シティ, ノース カリー ストリート 1 1 2	
(86)(22)出願日	令和4年10月28日(2022.10.28)				
(85)翻訳文提出日	令和6年3月26日(2024.3.26)				
(86)国際出願番号	PCT/US2022/038904				
(87)国際公開番号	WO2023/009835	(74)代理人	100114188	弁理士 小野 誠	
(87)国際公開日	令和5年2月2日(2023.2.2)				
(31)優先権主張番号	63/322,914	(74)代理人	100119253		
(32)優先日	令和4年3月23日(2022.3.23)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100124855	弁理士 金山 賢教	
(31)優先権主張番号	63/344,932				
(32)優先日	令和4年5月23日(2022.5.23)	(74)代理人	100129713		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)				
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ	(74)代理人	100137213	最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ムチン- 1 に特異的な抗体コンジュゲート及びその使用方法

(57)【要約】

本開示は、MUC 1 に特異的な抗体コンジュゲート（例えば、抗体-薬物コンジュゲート（ADC））を提供する。本開示はまた、そのようなコンジュゲートの製造方法、並びにその使用方法も包含する。いくつかの例では医薬組成物を含む、本開示のADCを含む組成物も提供される。特定の態様では、細胞増殖性障害を有する個体に治療有効量の本開示のADCを投与することを含む、ADCを使用する方法が提供される。

【選択図】 図 2 A

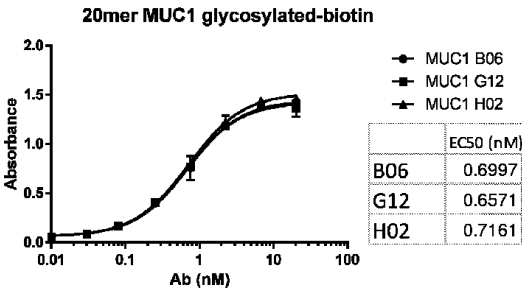


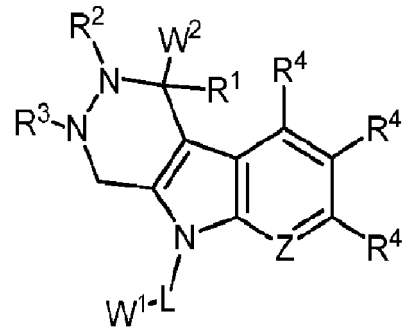
FIG. 2A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(I)

のコンジュゲートであって、

式中、

Z は C R⁴ 又は N であり、

R¹ は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

R² 及び R³ はそれぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R² 及び R³ は環状に連結されて、5 又は 6 員ヘテロシクリルが形成されていてもよく、

各 R⁴ は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

L はリンカーであり、

W¹ は薬物であり、W² は抗 M U C 1 抗体である、

式 (I) のコンジュゲート。

【請求項 2】

L が、

$$-(T^1 - V^1)_a - (T^2 - V^2)_b - (T^3 - V^3)_c - (T^4 - V^4)_d - (T^5 - V^5)_e - (T^6 - V^6)_f -$$

を含み、

式中、

a、b、c、d、e 及び f がそれぞれ独立して 0 又は 1 であり、a、b、c、d、e 及び f の合計が 1 ~ 6 であり、

T¹、T²、T³、T⁴、T⁵ 及び T⁶ が、それぞれ独立して、共有結合、(C₁ ~ C₁₂) アルキル、置換 (C₁ ~ C₁₂) アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリー

ル、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_m-$ 、4-アミノピペリジン(4AP)、メターアミノベンジルオキシ(MABO)、メターアミノベンジルオキシカルボニル(MABC)、パラアミノベンジルオキシ(PABO)、パラアミノベンジルオキシカルボニル(PABC)、パラアミノベンジル(PAB)、パラアミノベンジラミノ(PABA)、パラアミノフェニル(PAP)、パラヒドロキシフェニル(PHP)、アセタール、ヒドラジン、ジスルフィド及びエステルから選択され、式中、EDAがエチレンジアミン部分であり、PEGがポリエチレングリコールであり、AAがアミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、式中、各wが1~20の整数であり、各nが1~30の整数であり、各pが1~20の整数であり、各mが1~12の整数であり、

10

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 がそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ からなる群から選択され、式中、各qが1~6の整数であり、

各 R^{13} が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから独立して選択され、

各 R^{15} が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される、

20

請求項1に記載のコンジュゲート。

【請求項3】

T^1 が、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル及び置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルから選択され、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれ独立して、共有結合、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_m-$ 、4-アミノピペリジン(4AP)、MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、PHP、アセタール基、ヒドラジン及びエステルから選択され、

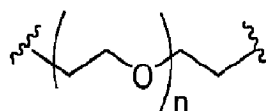
30

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 が、それぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 、及び $-P(O)OH-$ からなる群から選択され、

式中、

$(PEG)_n$ が

【化2】



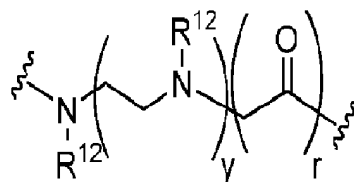
40

であり、ここでnは1~30の整数であり、

EDAが、以下の構造：

50

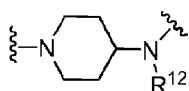
【化 3】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、 y は 1 ～ 6 の整数であり、 r は 0 又は 1 であり、

4-アミノ-ピペリジン (4AP) が、

【化 4】



であり、

各 R^{12} が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール及び置換アリールから選択され、ここで、任意の 2 つの隣接する R^{12} 基が、環式に連結されてピペラジニル環を形成し得る、

請求項 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4】

MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP 及び PHP がそれぞれグリコシドで置換されていてもよい、請求項 2 ～ 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc 及び O-GalNAc から選択される、請求項 4 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 6】

式中、

T^1 が (C_{12}) アルキルであり、 V^1 が $-CO-$ であり、

T^2 がアミノ酸類似体であり、 V^2 が $-NH-$ であり、

T^3 が (PEG)_n であり、 V^3 が $-CO-$ であり、

T^4 が AA であり、 V^4 が存在せず、

T^5 が PABC であり、 V^5 が存在せず、

f が 0 である、

請求項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

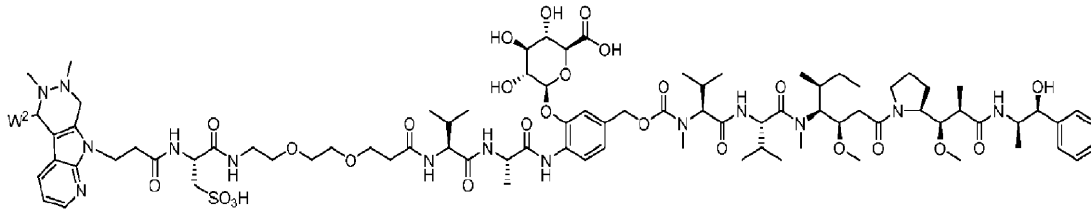
【請求項 7】

前記薬物がモノメチルアウリスタチン E (MMAE) である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 8】

前記コンジュゲートが、構造：

【化 5】



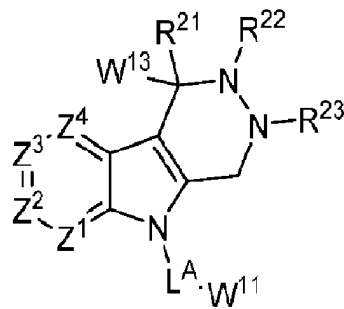
を有する、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【請求項 9】

式 (II) :

【化 6】



(II)

20

のコンジュゲートであって、

式中、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 はそれぞれ独立して $C^{R^{24}}$ 、 N 及び $C-L^B-W^{12}$ から選択され、少なくとも 1 つの Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 は $C-L^B-W^{12}$ であり、

R^{21} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

30

R^{22} 及び R^{23} はそれぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{22} 及び R^{23} は環状に連結して 5 又は 6 員ヘテロシクリルが形成されていてもよく、

各 R^{24} は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

40

L^A は、第 1 のリンカーであり、

L^B は、第 2 のリンカーであり、

W^{11} は、第 1 の薬物であり、

W^{12} は、第 2 の薬物であり、

50

W¹³は、抗MUC1抗体である、
式(II)のコンジュゲート。

【請求項10】

Z¹がCR²⁴である、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項11】

Z¹がNである、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項12】

Z³がC-L^B-W¹²である、請求項9に記載のコンジュゲート。

【請求項13】

L^Aが、

- (T¹ - V¹)_a - (T² - V²)_b - (T³ - V³)_c - (T⁴ - V⁴)_d - (T⁵ - V⁵)_e - (T⁶ - V⁶)_f -

を含み、

a、b、c、d、e及びfがそれぞれ独立して0又は1であり、

T¹、T²、T³、T⁴、T⁵及びT⁶が、それぞれ独立して、共有結合、(C₁~C₁₂)アルキル、置換(C₁~C₁₂)アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、(EDA)_w、(PEG)_n、(AA)_p、-(CR¹³OH)_x-、4-アミノ-ピペリジン(4AP)、メター-アミノ-ベンジルオキシ(MABO)、メター-アミノ-ベンジルオキシカルボニル(MABC)、パラ-アミノ-ベンジルオキシ(PABO)、パラ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル(PABC)、パラ-アミノベンジル(PAB)、パラ-アミノ-ベンジリアミノ(PABA)、パラ-アミノフェニル(PAP)、パラ-ヒドロキシフェニル(PHP)、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド及びエステルから選択され、式中、EDAはエチレンジアミン部分であり、PEGはポリエチレングリコールであり、AAはアミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、式中、各wは1~20の整数であり、各nは1~30の整数であり、各pは1~20の整数であり、各xは1~12の整数であり、

V¹、V²、V³、V⁴、V⁵及びV⁶がそれぞれ独立して、共有結合、-CO-、-NR¹⁵-、-NR¹⁵(CH₂)_q-、-NR¹⁵(C₆H₄)-、-CONR¹⁵-、-NR¹⁵CO-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR¹⁵-、-NR¹⁵SO₂-及び-P(O)OH-からなる群から選択され、式中、各qは1~6の整数であり、

各R¹³が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから独立して選択され、

各R¹⁵が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される、

請求項9~12のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項14】

MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP及びPHPがそれぞれグリコシドで置換されていてもよい、請求項13に記載のコンジュゲート。

【請求項15】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される、請求項14に記載のコンジュゲート。

【請求項16】

式中、

T¹が(C₁~C₁₂)アルキルであり、V¹が-CONH-であり、

T²が置換(C₁~C₁₂)アルキルであり、V²が-CO-であり、

10

20

30

40

50

T^3 が AA であり、 V^3 が存在せず、
 T^4 が $PABC$ であり、 V^4 が存在せず、
 e 及び f がそれぞれ 0 である、

請求項 9～15 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 17】

L^B が、

$-(T^7 - V^7)_g - (T^8 - V^8)_h - (T^9 - V^9)_i - (T^{10} - V^{10})_j - (T^{11} - V^{11})_k - (T^{12} - V^{12})_l - (T^{13} - V^{13})_m -$

式中、

g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 、及び m が、それぞれ独立して、0 又は 1 であり、

10

T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} が、それぞれ独立して、共有結合、
 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、
ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロ
シクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_x -$ 、
4-アミノ-ピペリジン (4AP)、メターアミノ-ベンジルオキシ (MABO)、
メターアミノ-ベンジルオキシカルボニル (MABC)、パラアミノ-ベン
ジルオキシ (PABO)、パラアミノ-ベンジルオキシカルボニル (PABC)、パ
ラアミノベンジル (PAB)、パラアミノ-ベンジルアミノ (PABA)、パラア
ミノフェニル (PAP)、パラヒドロキシフェニル (PHP)、アセタール基、ヒ
ドラジン、ジスルフィド、及びエステルから選択され、式中、EDA がエチレンジアミン
部分であり、PEG がポリエチレングリコールであり、AA がアミノ酸残基又はアミノ酸
類似体であり、各 w が 1～20 の整数であり、各 n が 1～30 の整数であり、各 p が 1～
20 の整数であり、各 x が 1～12 の整数であり、

20

V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} がそれぞれ独立して、共有結合、
 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、
 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、
 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ からなる群から選択され、
式中、各 q は 1～6 の整数であり、

各 R^{13} が、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから独立し
て選択され、

30

各 R^{15} が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル
、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール
、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロ
アルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される、

請求項 9～16 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 18】

MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP 及び PHP がそ
れぞれグリコシドで置換されていてもよい、請求項 17 に記載のコンジュゲート。

【請求項 19】

前記グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド
、 $O-GlcNAc$ 及び $O-GalNAc$ から選択される、請求項 17～18 のいずれか
一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 20】

T^7 が存在せず、 V^7 が $-NHCO-$ であり、

T^8 が、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルであり、 V^8 が、 $-CONH-$ であり、

T^9 が置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルであり、 V^9 が $-CO-$ であり、

T^{10} が AA であり、 V^{10} が存在せず、

T^{11} が $PABC$ であり、 V^{11} が存在せず、

l 及び m がそれぞれ 0 である、

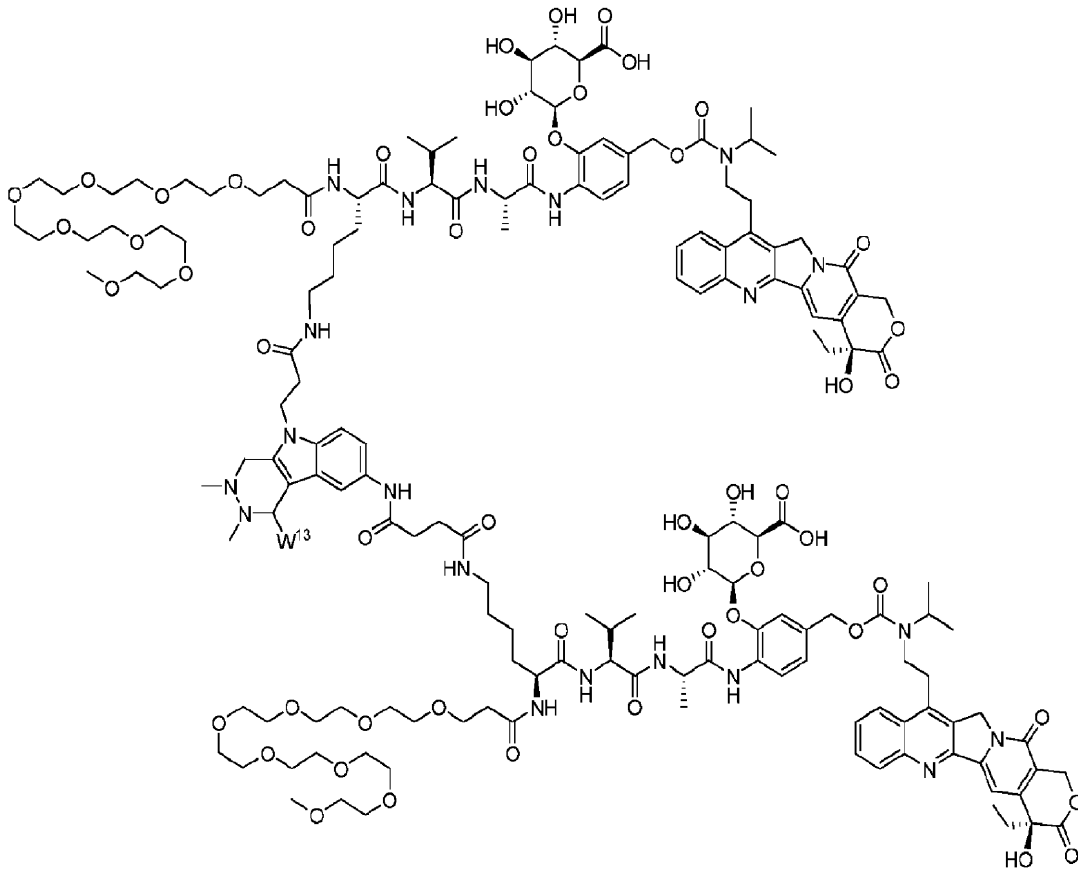
請求項 17～19 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

50

【請求項 2 1】

前記コンジュゲートが、構造：

【化 7】



10

20

を有する、請求項 9 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 2】

前記抗 M U C 1 抗体が I g G 1 抗体である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 2 3】

前記抗 M U C 1 抗体が I g G 1 カップア抗体である、請求項 2 2 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 4】

前記抗 M U C 1 抗体が、式 (I I I) :

$X^1 (f G l y') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (I I I)$

の配列を含み、

式中、

X^1 が存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、前記配列が前記コンジュゲートの N 末端にある場合、 X^1 は存在し、

40

$f G l y'$ が、前記リンカーを介して前記薬物に結合された前記アミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 が、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 が、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸である、

請求項 1 ～ 2 3 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 5】

前記配列が、 $L (f G l y') T P S R$ (配列番号 2 4) である、請求項 2 4 に記載のコンジュゲート。

【請求項 2 6】

50

Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I 及び P から選択され、
 X^1 が、L、M、S 及び V から選択され、
 X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、S、T、A、V、G 及び C から選択される、
請求項 24 に記載のコンジュゲート。

【請求項 27】

前記配列が、前記抗 MUC2 抗体の重鎖定常領域の C 末端に位置する、請求項 1～26 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 28】

前記重鎖定常領域が、式 (III)：

$X^1 (fGly') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (III)$

の配列を含み、

式中、

X^1 が存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、前記配列が前記コンジュゲートの N 末端にある場合、 X^1 は存在し、

$fGly'$ が、前記リンカーを介して前記薬物に結合された前記アミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 が、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 が、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸であり、

ここで、前記配列が、アミノ酸配列 S L S L S P G (配列番号 187) の C 末端である

10

20

、
請求項 27 に記載のコンジュゲート。

【請求項 29】

前記重鎖定常領域が配列 S P G S L ($fGly'$) T P S R G S (配列番号 188) を含む、請求項 28 に記載のコンジュゲート。

【請求項 30】

Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I 及び P から選択され、

X^1 が、L、M、S 及び V から選択され、

X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、S、T、A、V、G 及び C から選択される、

請求項 28 に記載のコンジュゲート。

【請求項 31】

前記抗 MUC1 抗体の前記重鎖定常領域が、配列番号 57 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一のアミノ酸配列を含み、C の代わりにアミノ酸位置 332 に $fGly'$ 残基を含む、請求項 27～30 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

30

【請求項 32】

前記抗 MUC1 抗体の前記重鎖定常領域が、配列番号 58、62、66、及び 70 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一のアミノ酸配列を含み、C の代わりにアミノ酸位置 59 に $fGly'$ 残基を含む、請求項 1～26 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

40

【請求項 33】

前記抗 MUC1 抗体の前記重鎖定常領域が、配列番号 59、63、67、及び 71 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも 95%、少なくとも 96%、少なくとも 97%、少なくとも 98%、又は少なくとも 99% 同一のアミノ酸配列を含み、C の代わりにアミノ酸位置 62 に $fGly'$ 残基を含む、請求項 1～26 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 34】

前記抗 MUC1 抗体の前記重鎖定常領域が、配列番号 60、64、68、及び 72 のいずれか 1 つに示されるアミノ酸配列と少なくとも 85%、少なくとも 90%、少なくとも

50

９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、Ｃの代わりにアミノ酸位置９２に f G l y ' 残基を含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項３５】

前記抗 M U C １ 抗体の前記重鎖定常領域が、配列番号 ６１、６５、６９、及び ７３のいずれか１つに示されるアミノ酸配列と少なくとも８５％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９６％、少なくとも９７％、少なくとも９８％、又は少なくとも９９％同一のアミノ酸配列を含み、Ｃの代わりにアミノ酸位置 １１７に f G l y ' 残基を含む、請求項１～２６のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項３６】

前記 f G l y ' 残基が前記抗 M U C １ 抗体の軽鎖定常領域に位置する、請求項１～２６のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項３７】

前記軽鎖定常領域が、式（ⅠⅠⅠ）：

$$X^1 (f G l y') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (I I I)$$

の配列を含み、

式中、

X^1 が存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、前記配列が前記コンジュゲートの N 末端にある場合、 X^1 は存在し、

f G l y ' は、前記リンカーを介して前記薬物に結合された前記アミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 が、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 が、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸であり、

前記配列が、アミノ酸配列 K V D N A L （配列番号 １０１）に対して C 末端であり、及び／又は配列 Q S G N S Q （配列番号 １０２）に対して N 末端である、

請求項 ３６ に記載のコンジュゲート。

【請求項３８】

前記軽鎖定常領域が、配列 K V D N A L （f G l y '） T P S R Q S G N S Q （配列番号 １０３）を含む、請求項 ３７ に記載のコンジュゲート。

【請求項３９】

Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I 及び P から選択され、

X^1 が、L、M、S 及び V から選択され、

X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、S、T、A、V、G 及び C から選択される、

請求項 ３６ に記載のコンジュゲート。

【請求項４０】

前記 f G l y ' 残基が前記抗 M U C １ 抗体の重鎖 C H １ 領域に位置する、請求項 １～２６のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項４１】

前記軽鎖定常領域が、式（ⅠⅠⅠ）：

$$X^1 (f G l y') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (I I I)$$

の配列を含み、

式中、

X^1 が存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、前記配列が前記コンジュゲートの N 末端にある場合、 X^1 は存在し、

f G l y ' が、前記リンカーを介して前記薬物に結合された前記アミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 が、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 が、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 が、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸であり、

前記配列が、アミノ酸配列 S W N S G A （配列番号 １０４）に対して C 末端であり、及び／又はアミノ酸配列 G V H T F P （配列番号 １０５）に対して N 末端である、

請求項 40 に記載のコンジュゲート。

【請求項 42】

前記重鎖 CH1 領域が配列 SWNSGAL (f G l y ') T P S R G V H T F P (配列番号 106) を含む、請求項 41 に記載のコンジュゲート。

【請求項 43】

Z³ が、R、K、H、A、G、L、V、I 及び P から選択され、

X¹ が、L、M、S 及び V から選択され、

X² 及び X³ が、それぞれ独立して、S、T、A、V、G 及び C から選択される、

請求項 42 に記載のコンジュゲート。

【請求項 44】

前記 f G l y ' 残基が前記抗 MUC1 抗体の重鎖 CH2 領域に位置する、請求項 1～26 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 45】

前記 f G l y ' 残基が前記抗 MUC1 抗体の重鎖 CH3 領域に位置する、請求項 1～26 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 46】

前記抗 MUC1 抗体が、

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQ
RPGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTA
YME LSSLRSEDTAVYYCARGRLRYALDYWGQGGLT LTVSS (配
列番号 1) の配列を有する VH 鎖の重鎖 CDR1-3 (HCDR1-3) を含む可変重鎖
(VH) 鎖と、

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYAWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号 2) ;

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVGSSSNLYWYQQ
KPGQAPRLWIYRSTKLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYRWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号 3) ; 又は

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIIGTSNLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYSWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号 4) の配列を
有する VL 鎖の軽鎖 CDR1-3 (LCDR1-3) を含む可変軽鎖 (VL) 鎖と、

を含む抗 MUC1 抗体による MUC1 への結合について競合する、請求項 1～45 の
いずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 47】

前記抗 MUC1 抗体が、

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQ
RPGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTA
YME LSSLRSEDTAVYYCARGRLRYALDYWGQGGLT LTVSS (配
列番号 1) の配列を有する VH 鎖の重鎖 CDR1-3 (HCDR1-3) を含む可変重鎖
(VH) 鎖と、

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYAWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号 2) ;

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVGSSSNLYWYQQ
KPGQAPRLWIYRSTKLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYRWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号 3) ; 又は

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIIGTSNLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYSWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号 4) の配列を

10

20

30

40

50

有する V L 鎖の軽鎖 C D R 1 - 3 (L C D R 1 - 3) を含む可変軽鎖 (V L) 鎖と、
を含む、請求項 1 ~ 4 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 8】

前記 V H ポリペプチドが、配列番号 1 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 6 又は 4 7 に記載のコンジュゲート。

【請求項 4 9】

前記 V L ポリペプチドが、配列番号 2、3 又は 4 に示されるアミノ酸配列と少なくとも 8 0 % の同一性を有するアミノ酸配列を含む、請求項 4 6 ~ 4 8 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 0】

K a b a t の定義により、
前記 H C D R 1 が、アミノ酸配列 D H T M H (配列番号 1 7) を含み、
前記 H C D R 2 が、アミノ酸配列 Y F Y P R D D S T N Y N E K F K G (配列番号 1 8) を含み、
前記 H C D R 3 が、アミノ酸配列 G L R Y A L D Y (配列番号 9) を含み、
前記 L C D R 1 が、アミノ酸配列 R A S S S V S S S Y L Y (配列番号 1 0) を含み、
前記 L C D R 2 がアミノ酸配列 G T S N L A S (配列番号 1 1) を含み、
前記 L C D R 3 が、アミノ酸配列 H Q Y A W S P P T (配列番号 1 2) を含む、
請求項 4 6 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 1】

K a b a t の定義により、
前記 H C D R 1 が、アミノ酸配列 D H T M H (配列番号 1 7) を含み、
前記 H C D R 2 が、アミノ酸配列 Y F Y P R D D S T N Y N E K F K G (配列番号 1 8) を含み、
前記 H C D R 3 が、アミノ酸配列 G L R Y A L D Y (配列番号 9) を含み、
前記 L C D R 1 が、アミノ酸配列 R A S S S V G S S N L Y (配列番号 1 3) を含み、
前記 L C D R 2 がアミノ酸配列 R S T K L A S (配列番号 1 4) を含み、
前記 L C D R 3 が、アミノ酸配列 H Q Y R W S P P T (配列番号 1 5) を含む、
請求項 4 6 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 2】

K a b a t の定義により、
前記 H C D R 1 が、アミノ酸配列 D H T M H (配列番号 1 7) を含み、
前記 H C D R 2 が、アミノ酸配列 Y F Y P R D D S T N Y N E K F K G (配列番号 1 8) を含み、
前記 H C D R 3 が、アミノ酸配列 G L R Y A L D Y (配列番号 9) を含み、
前記 L C D R 1 が、アミノ酸配列 R A S S S V S S S Y L Y (配列番号 1 0) を含み、
前記 L C D R 2 がアミノ酸配列 G T S N L A S (配列番号 1 1) を含み、
前記 L C D R 3 が、アミノ酸配列 H Q Y S W S P P T (配列番号 1 6) を含む、
請求項 4 6 ~ 4 9 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【請求項 5 3】

請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、
薬学的に許容される賦形剤と、
を含む、医薬組成物。

【請求項 5 4】

有効量の請求項 1 ~ 5 2 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを対象に投与することを含む、方法。

【請求項 5 5】

対象の癌を治療する方法であって、
前記対象に、治療有効量の請求項 5 3 に記載の医薬組成物を投与することを含み、前記投与することが、前記対象における癌を治療するのに有効である、

10

20

30

40

50

対象の癌を治療する方法。

【請求項 56】

前記癌が、乳癌、卵巣癌、肺癌、又は胃癌である、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

前記癌が、グリコシル化 MUC1 を発現する癌細胞を特徴とする、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記コンジュゲートが前記グリコシル化 MUC1 に結合する、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 59】

前記乳癌が、エストロゲン、プロゲステロン及び HER2 に対してトリプルネガティブである、請求項 55 ～ 58 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記トリプルネガティブ乳癌が転移性トリプルネガティブ乳癌である、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

前記トリプルネガティブ乳癌が、再発性又は難治性のトリプルネガティブ乳癌である、請求項 59 又は 60 に記載の方法。

【請求項 62】

対象の標的部位に薬物を送達する方法であって、

請求項 53 に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含み、前記投与することが、前記対象の前記標的部位で前記コンジュゲートから治療有効量の前記薬物を放出するのに有効である、

対象の標的部位に薬物を送達する方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021 年 7 月 30 日に出願された米国仮出願第 63 / 227, 666 号、2022 年 3 月 23 日に出願された米国仮出願第 63 / 322, 914 号、及び 2022 年 5 月 23 日に出願された米国仮出願第 63 / 344, 932 号に対する優先権の利益を主張し、これらの各々の開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

電子提出物の参照による組込み

配列表は、2022 年 10 月 13 日に作成された 164 KB のサイズを有する配列表 XML、「RDWD-045WO_SEQ_LIST」として本明細書と共に提供される。配列表 XML の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

タンパク質-小分子治療用コンジュゲートの分野は大きく進歩しており、今後数年間でより多くのものを提供するという見込みのある多くの臨床的に有益な薬物を提供している。タンパク質-コンジュゲート治療薬は、例えば特異性、多機能性及び比較的低いオフターゲット活性のためにいくつかの利点を提供し得、副作用が少なくなる。タンパク質の化学修飾は、それらをより強力、安定、又は多峰性にすることによってこれらの利点を拡張し得る。

【0004】

タンパク質の翻訳後修飾を作成及び操作するために、多数の標準的な化学変換が一般的に使用されている。特定のアミノ酸の側鎖を選択的に修飾することができるいくつかの方法がある。例えば、カルボン酸側鎖（アスパルタート及びグルタマート）は、水溶性カルボジイミド試薬での初期活性化及びその後のアミンとの反応によって標的化され得る。同

10

20

30

40

50

様に、リジンは、活性化エステル又はイソチオシアナートの使用によって標的化することができ、システインチオールは、マレイミド及び α -ハロ-カルボニルによって標的化することができる。

【0005】

化学的に変化したタンパク質治療薬又は試薬の作製に対する1つの重要な障害は、生物学的に活性な均質な形態のタンパク質の産生である。薬物又は検出可能な標識のポリペプチドへのコンジュゲーションは、制御が困難であり得、結合した薬物分子の数及び化学的コンジュゲーションの位置が異なるコンジュゲートの不均一な混合物をもたらす。いくつかの例では、合成有機化学のツールを使用して、ポリペプチド上の化学結合の正確かつ選択的な形成を指示するために、コンジュゲーション部位及び／又はポリペプチドにコンジュゲートされた薬物若しくは検出可能な標識を制御することが望ましい場合がある。

10

【0006】

ムチン-1（ムチン1又はMUC1とも呼ばれる）は、ムチンファミリーのメンバである。ムチンは、上皮表面上に保護的粘膜バリアを形成するのに必須の役割を果たすO-グリコシル化タンパク質である。MUC1は、肺、乳房、胃及び脾臓を含む多くの異なる組織の粘膜表面を裏打ちする上皮細胞の頂端膜側に発現される。このタンパク質は、ヘテロ二量体複合体を形成する α サブユニット及び β サブユニットにタンパク質分解的に切断される。N末端 α サブユニットは細胞接着において機能し、C末端 β サブユニットは細胞シグナル伝達に参与する。このタンパク質の過剰発現、異常な細胞内局在、及びグリコシル化の変化は、癌腫に関連している。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

当技術分野では、癌等のMUC1関連状態の治療のためにMUC1を標的とする安全かつ有効な薬剤が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本開示は、MUC1に特異的な抗体コンジュゲート（例えば、抗体-薬物コンジュゲート（ADC））を提供する。本開示はまた、そのようなコンジュゲートの製造方法、並びにその使用方法を包含する。各実施形態は、以下のセクションでより詳細に説明される。いくつかの例では医薬組成物を含む、本開示のADCを含む組成物も提供される。特定の態様では、細胞増殖性障害を有する個体に治療有効量の本開示のADCを投与することを含む、ADCを使用する方法が提供される。

30

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02が、サイズ排除クロマトグラフィ（SEC）によって決定して、それぞれ99%超、99%超、及び98%超の単量体であることを示す図である。

【図2A】ELISAによって評価されるように、抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02は、組換え20mer MUC1グリコシル化ビオチンに結合するが、組換え60mer MUC1非グリコシル化ビオチン又はデコイペプチドには結合しないことを示す図である。

40

【図2B】ELISAによって評価されるように、抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02は、組換え20mer MUC1グリコシル化ビオチンに結合するが、組換え60mer MUC1非グリコシル化ビオチン又はデコイペプチドには結合しないことを示す図である。

【図2C】ELISAによって評価されるように、抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02は、組換え20mer MUC1グリコシル化ビオチンに結合するが、組換え60mer MUC1非グリコシル化ビオチン又はデコイペプチドには結合しないことを示す図である。

50

【図3A】非被覆ストレプトアビジン又はMaxisorpプレートへの抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02による結合のレベルを示す図である。

【図3B】非被覆ストレプトアビジン又はMaxisorpプレートへの抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02による結合のレベルを示す図である。

【図4】3連で試験した、指定された細胞株に対する示された抗体の結合を示す重ね合わせヒストグラムを示す図である。

【図5】指定された細胞株に対する示された抗体の結合を示すスタガードヒストグラムを示す図である。

【図6】示差走査蛍光定量法によって決定されるB06、G12及びH02抗MUC1抗体のCH2領域及びFab領域の融解温度を示す図である。

【図7】HIPS媒介コンジュゲーションを使用したアルデヒド標識抗体産生及びADC生成の図である。(A)ホルミルグリシン認識配列(CXPXR)は、抗体に遺伝的にコードされる。(B)共翻訳ホルミルグリシン生成酵素は、認識配列内のシステインを、(C)ヒドラジノーイソペクテースペングラー(HIPS)コンジュゲーション要素と特異的にコンジュゲートすることができるアルデヒド官能基を含有するホルミルグリシン残基に変換する。

【図8】RED-601にコンジュゲートされたCTタグ付きB06抗体は、HICによって決定される場合、1.85のDAR(薬物抗体比)を生じることを示す図である。

【図9】RED-601にコンジュゲートされたCTタグ付きB06抗体は、SECによって決定される場合、99.3%モノマーであることを示す図である。

【図10】RED-601にコンジュゲートされたCTタグ付きG12抗体は、HICによって決定される場合、1.89のDARを生じることを示す図である。

【図11】RED-601にコンジュゲートされたCTタグ付きG12抗体は、SECによって決定される場合、99.9%モノマーであることを示す図である。

【図12】RED-601にコンジュゲートされたCTタグ付きH02抗体は、HICによって決定される場合、1.90のDARを生じることを示す図である。

【図13】RED-601にコンジュゲートされたCTタグ付きH02抗体は、SECによって決定される場合、99.1%モノマーであることを示す図である。

【図14】B06、G12、又はH02バリエーション抗体から作製したモノメチルアウリスタチンE(MMAE)コンジュゲート抗MUC1 ADCのT47D細胞に対するインビトロ効力の図である。遊離MMAEは、ペイロードの効力のベンチマークとして含まれる。

【図15】MMAEペイロードを担持するMMAEコンジュゲート抗MUC1 ADC-B06 RED-601及びH02 RED-601のT47D異種移植片に対するインビボ有効性。n=10マウス/群；投与は矢印で示されている。

【図16】B06 ADCが原発性ヒト卵巣腺癌に結合することを示す代表的なデータの図である。4つの卵巣腺癌標本をB06 ADC(上段)又はアイソタイプ対照ADC(下段)と反応させた。茶色はADC結合を示す。

【図17】B06 ADCが原発性ヒト肺腫瘍に結合することを示す代表的なデータの図である。4つの肺癌標本をB06 ADC(上段)又はアイソタイプ対照ADC(下段)と反応させた。腺癌は左の2列；扁平上皮癌は右の2列。茶色はADC結合を示す。

【図18】B06 ADCが原発性ヒト乳房腫瘍に結合することを示す代表的なデータの図である。4つの乳管癌標本をB06 ADC(上段)又はアイソタイプ対照ADC(下段)と反応させた。茶色はADC結合を示す。

【図19】B06 ADCは、患者由来異種移植片(PDX)腫瘍モデルに強く結合することを示す図である。4つのCharles River Laboratories PDX標本をB06 ADC(上段)又はアイソタイプ対照ADC(下段)と反応させた。茶色はADC結合を示す。左から右に、腫瘍起源：胃、乳房、肺、胃。

10

20

30

40

50

【図20】抗MUC1抗体にコンジュゲートされたリンカーペイロードであるRED-601の構造（実施例2の化合物8を参照されたい）の図である。

【図21A】アルデヒドタグ付きIgポリペプチドを生成するための可能な修飾部位を示す部位マップを示す図である。上側の配列は、IgG1軽鎖ポリペプチド（配列番号74）の保存領域のアミノ酸配列であり、Ig軽鎖中の可能な修飾部位を示す。下の配列は、Ig重鎖ポリペプチド（配列番号75）（GenBankアクセション番号AAG00909）の保存領域のアミノ酸配列であり、Ig重鎖中の可能な修飾部位を示す。重鎖及び軽鎖のナンバリングは、完全長の重鎖及び軽鎖に基づく。

【図21B】IgG1（配列番号47；GenBank P01857.1）、IgG2（配列番号48；GenBank P01859.2）、IgG3（配列番号49；GenBank P01860.2）、IgG4（配列番号50；GenBank AAB59394.1）、及びIgA（配列番号51；GenBank AAT74070）のホモサピエンス免疫グロブリン重鎖定常領域のアラインメントを示し、アルデヒドタグを免疫グロブリン重鎖に提供することができる修飾部位を示す図である。

【図21C】IgG1（配列番号47；GenBank P01857.1）、IgG2（配列番号48；GenBank P01859.2）、IgG3（配列番号49；GenBank P01860.2）、IgG4（配列番号50；GenBank AAB59394.1）、及びIgA（配列番号51；GenBank AAT74070）のホモサピエンス免疫グロブリン重鎖定常領域のアラインメントを示し、アルデヒドタグを免疫グロブリン重鎖に提供することができる修飾部位を示す図である。重鎖及び軽鎖のナンバリングは、完全な重鎖及び軽鎖に基づく。

【図21D】免疫グロブリン軽鎖中にアルデヒドタグを提供することができる修飾部位を示す、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアラインメントを示す図である。Seq1＝ホモサピエンスカッパ軽鎖定常領域；GenBank CAA75031.1；配列番号52。Seq2＝ホモサピエンスカッパ軽鎖定常領域；GenBank BAC0168.1；配列番号53。Seq3＝ホモサピエンスラムダ軽鎖定常領域；GenBank CAA75033；配列番号54。Seq4＝Mus musculus軽鎖定常領域；GenBank AAB09710.1；配列番号55。Seq5＝Rattus norvegicus軽鎖定常領域；GenBank AAD10133；配列番号56。

【図22】ELISAによって評価した場合の、20mer MUC1グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションB06及び比較抗体、Pankomab及び1B2の結合の図である。

【図23】ELISAによって評価した場合の20mer MUC1グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションG12及びH02の結合の図である。

【図24】ELISAによって評価した場合の、60mer MUC1非グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションB06及び比較抗体、Pankomab及び1B2の結合の図である。

【図25】ELISAによって評価した場合の、60mer MUC1非グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションG12及びH02の結合の図である。

【図26】フローサイトメトリによって評価される抗原陽性T47D細胞又は抗原陰性HEK細胞への抗MUC1親和性成熟バリエーション及び親抗体の結合の図である。

【図27】B06又はH02バリエーション抗体から作製したメイタンシン又はモノメチルアウリスタチンE（MMAE）コンジュゲート抗MUC1 ADCのUACC-812細胞に対するインビトロ効力の図である。遊離メイタンシンをペイロードの効力のベンチマークとして含めた。

【図28】91Nで分岐MMAEリンカーペイロードにコンジュゲートされた単一タグB06抗体は、SECによって決定される場合、96.4%単量体であったことを示す図である。

【図29】化合物8に91Nでコンジュゲートされた単一タグB06抗体は、HICによ

10

20

30

40

50

って決定される場合、1.78のDARを生じることを示す図である。

【図30】91Nで化合物8にコンジュゲートされた単一タグB06抗体は、SECによって決定される場合、96.2%モノマーであることを示す図である。

【図31】91Nで化合物21にコンジュゲートされた単一タグB06抗体は、PLRPによって決定される場合、3.74のDARを生じることを示す図である。

【図32】91Nで化合物21にコンジュゲートされた単一タグB06抗体は、SECによって決定される場合、95.9%モノマーであることを示す図である。

【図33】化合物21にコンジュゲートされた二重タグ付きB06抗体は、PLRPによって決定される場合、7.47のDARを生じることを示す図である。

【図34】化合物21にコンジュゲートされた二重タグ付きB06抗体は、SECによって決定される場合、96.7%単量体であることを示す図である。

10

【発明を実施するための形態】

【0010】

定義

「アルキル」は、1～10個の炭素原子、例えば1～6個の炭素原子、又は1～5個、又は1～4個、又は1～3個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル(CH_3-)、エチル(CH_3CH_2-)、*n*-プロピル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピル($(\text{CH}_3)_2\text{CH}-$)、*n*-ブチル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソブチル($(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2-$)、sec-ブチル($(\text{CH}_3)(\text{CH}_3\text{CH}_2)\text{CH}-$)、*t*-ブチル($(\text{CH}_3)_3\text{C}-$)、*n*-ペンチル($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、及びネオペンチル($(\text{CH}_3)_3\text{CCCH}_2-$)等の直鎖及び分岐ヒドロカルビル基が含まれる。

20

【0011】

「置換アルキル」という用語は、アルキル鎖中の1又は複数の炭素原子(C_1 炭素原子を除く)が、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{N}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ (式中、*n*は0～2である)、 $-\text{NR}-$ (式中、*R*は水素又はアルキルである)等のヘテロ原子で置換されていてもよく、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-\text{SO}-$ アルキル、 $-\text{SO}-$ アリール、 $-\text{SO}-$ ヘテロアリール、 $-\text{SO}_2-$ アルキル、 $-\text{SO}_2-$ アリール、 $-\text{SO}_2-$ ヘテロアリール、及び $-\text{NR}^a\text{R}^b$ からなる群から選択される1～5個の置換基を有し、 R' 及び R'' は同じであっても異なってもよく、水素、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール及び複素環から選択される、として本明細書で定義されるアルキル基を指す。

30

【0012】

「アルキレン」は、好ましくは直鎖又は分岐のいずれかであり、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^{10}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{10}-$ 等から選択される1つ以上の基で中断されていてもよい1～6個、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する二価脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン($-\text{CH}_2-$)、エチレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、*n*-プロピレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、イソプロピレン($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$)、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-)$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-)$ 、 $-(\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-)$ 、 $-(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-)$ 等が含まれる。

40

【0013】

「置換アルキレン」は、以下の「置換」の定義において炭素について記載される置換基

50

で置き換えられた 1 ～ 3 個の水素を有するアルキレン基を指す。

【 0 0 1 4 】

「アルカン」という用語は、本明細書で定義されるアルキル基及びアルキレン基を指す。

【 0 0 1 5 】

「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」及び「アルキルアミノアルキニル」という用語は、基 $R' - NHR''$ を指し、式中、 R' は本明細書で定義されるアルキル基であり、 R'' は本明細書で定義されるアルキレン、アルケニレン又はアルキニレン基である。

【 0 0 1 6 】

「アルカリル」又は「アラルキル」という用語は、アルキレン、置換アルキレン及びアリールが本明細書で定義される、基 $-アルキレン-アリール$ 及び $-置換アルキレン-アリール$ を指す。

【 0 0 1 7 】

「アルコキシ」は、アルキルが本明細書で定義される通りである $-O-$ アルキル基を指す。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 n -ブトキシ、 t -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 n -ペントキシ等が含まれる。「アルコキシ」という用語はまた、アルケニル- $O-$ 、シクロアルキル- $O-$ 、シクロアルケニル- $O-$ 及びアルキニル- $O-$ 基を指し、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル及びアルキニルは本明細書で定義される通りである。

【 0 0 1 8 】

「置換アルコキシ」という用語は、置換アルキル- $O-$ 、置換アルケニル- $O-$ 、置換シクロアルキル- $O-$ 、置換シクロアルケニル- $O-$ 、及び置換アルキニル- $O-$ 基を指し、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル及び置換アルキニルは本明細書で定義される通りである。

【 0 0 1 9 】

「アルコシミアミノ」という用語は、アルコキシが本明細書で定義される $-NH-$ アルコキシ基を指す。

【 0 0 2 0 】

「ハロアルコキシ」という用語は、アルキル基上の 1 又は複数の水素原子がハロ基で置換されているアルキル- $O-$ 基を指し、例として、トリフルオロメトキシ等の基を含む。

【 0 0 2 1 】

「ハロアルキル」という用語は、アルキル基上の 1 又は複数の水素原子がハロ基で置換されている、上記の置換アルキル基を指す。そのような基の例としては、限定されないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチル等のフルオロアルキル基が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

「アルキルアルコキシ」という用語は、 $-アルキレン-O-アルキル$ 、 $アルキレン-O-置換アルキル$ 、 $置換アルキレン-O-アルキル$ 、及び $置換アルキレン-O-置換アルキル$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン、及び置換アルキレンは本明細書で定義される通りである。

【 0 0 2 3 】

「アルキルチオアルコキシ」という用語は、 $-アルキレン-S-アルキル$ 、 $アルキレン-S-置換アルキル$ 、 $置換アルキレン-S-アルキル$ 及び $置換アルキレン-S-置換アルキル$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、アルキレン及び置換アルキレンは本明細書で定義される通りである。

【 0 0 2 4 】

「アルケニル」は、2 ～ 6 個の炭素原子、好ましくは 2 ～ 4 個の炭素原子を有し、少なくとも 1 個、好ましくは 1 ～ 2 個の二重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐ヒドロカルビル基を指す。この用語は、例として、 bi -ビニル、アリル、及びブター-3-エン-1

10

20

30

40

50

ーイルを含む。この用語には、シス及びトランス異性体又はこれらの異性体の混合物が含まれる。

【0025】

「置換アルケニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基又は1～3個の置換基を有する本明細書で定義されるアルケニル基を指す。

10

【0026】

「アルキニル」は、2～6個の炭素原子、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1～2個の三重結合不飽和部位を有する直鎖又は分岐の一価ヒドロカルビル基を指す。このようなアルキニル基の例としては、アセチレニル($-C \equiv CH$)、及びプロパルギル($-CH_2C \equiv CH$)が挙げられる。

20

【0027】

「置換アルキニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基又は1～3個の置換基を有する本明細書で定義されるアルキニル基を指す。

30

【0028】

「アルキニルオキシ」は、基 $-O-$ アルキニルを指し、アルキニルは本明細書で定義される通りである。アルキニルオキシには、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシ等が含まれる。

【0029】

「アシル」は、基 $H-C(O)-$ 、アルキル $-C(O)-$ 、置換アルキル $-C(O)-$ 、アルケニル $-C(O)-$ 、置換アルケニル $-C(O)-$ 、アルキニル $-C(O)-$ 、置換アルキニル $-C(O)-$ 、シクロアルキル $-C(O)-$ 、置換シクロアルキル $-C(O)-$ 、シクロアルケニル $-C(O)-$ 、置換シクロアルケニル $-C(O)-$ 、アリール $-C(O)-$ 、置換アリール $-C(O)-$ 、ヘテロアリール $-C(O)-$ 、置換ヘテロアリール $-C(O)-$ 、ヘテロシクリル $-C(O)-$ 及び置換ヘテロシクリル $-C(O)-$ を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は、本明細書で定義される通りである。例えば、アシルは、「アセチル」基 $CH_3C(O)-$ を含む。

40

【0030】

「アシルアミノ」は、基 $-NR^{20}C(O)$ アルキル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキル、 $NR^{20}C(O)$ シクロアルキル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルキル、 $-NR$

50

$^{20}C(O)$ シクロアルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換シクロアルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ アルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルケニル、 $-NR^{20}C(O)$ アルキニル、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アルキニル、 $-NR^{20}C(O)$ アリール、 $-NR^{20}C(O)$ 置換アリール、 $-NR^{20}C(O)$ ヘテロアリール、 $-NR^{20}C(O)$ 置換ヘテロアリール、 $-NR^{20}C(O)$ 複素環、及び $-NR^{20}C(O)$ 置換複素環を指し、式中、 R^{20} は水素又はアルキルであり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は本明細書で定義される通りである。

【0031】

「アミノカルボニル」又は「アミノアシル」という用語は、基 $-C(O)NR^{51}R^{52}$ を指し、式中、 R^{51} 及び R^{52} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式からなる群から選択され、式中、 R^{51} 及び R^{52} は、それに結合した窒素と一緒に結合して、複素環又は置換複素環基が形成されていてもよく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環及び置換複素環式は本明細書に定義されている。

【0032】

「アミノカルボニルアミノ」は、基 $-NR^{51}C(O)NR^{52}R^{53}$ を指し、式中、 R^{51} 、 R^{52} 及び R^{53} は、水素、アルキル、アリール又はシクロアルキルから独立して選択されるか、又は2つのR基が連結してヘテロシクリル基を形成している。

【0033】

「アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、基 $-NRC(O)OR$ を指し、式中、各Rは独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは本明細書で定義される通りである。

【0034】

「アシルオキシ」という用語は、アルキル $-C(O)O-$ 、置換アルキル $-C(O)O-$ 、シクロアルキル $-C(O)O-$ 、置換シクロアルキル $-C(O)O-$ 、アリール $-C(O)O-$ 、ヘテロアリール $-C(O)O-$ 、及びヘテロシクリル $-C(O)O-$ 基を指し、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルは本明細書で定義される通りである。

【0035】

「アミノスルホニル」は、基 $-SO_2NR^{51}R^{52}$ を指し、式中、 R^{51} 及び R^{52} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式、置換複素環式からなる群から選択され、 R^{51} 及び R^{52} は、それらに結合した窒素と一緒にあって、複素環又は置換複素環基が形成されていてもよく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は本明細書で定義される通りである。

【0036】

「スルホニルアミノ」は、基 $NR^{51}SO_2R^{52}$ を指し、式中、 R^{51} 及び R^{52} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シク

10

20

30

40

50

ロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式からなる群から選択され、 R^{51} 及び R^{52} は、これらに結合した原子と一緒にあって、複素環又は置換複素環基が形成されていてもよく、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は本明細書で定義される通りである。

【0037】

「アリール」又は「Ar」は、単環を有する6～18個の炭素原子の一価の芳香族炭素環式基（例えば、フェニル基に存在する）又は縮合環が芳香族であっても芳香族でなくともよい複数の縮合環を有する環系（そのような芳香環系の例としては、ナフチル、アントリル及びインダニルが挙げられる）を指し、但し、結合点は芳香族環の原子を介する。この用語は、例として、フェニル及びナフチルを含む。アリール置換基の定義によって特に制約されない限り、そのようなアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール及びトリハロメチルから選択される1～5個の置換基又は1～3個の置換基で置換されていてもよい。

【0038】

「アリールオキシ」は、 $-O-$ アリール基を指し、アリールは、本明細書で定義される通りであり、例として、フェノキシ、ナフトキシ等が挙げられ、本明細書でも定義される置換されていてもよいアリール基が挙げられる。

【0039】

「アミノ」は、基 $-NH_2$ を指す。

【0040】

「置換アミノ」という用語は、基 $-NRR$ を指し、各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、及びヘテロシクリルからなる群から独立して選択され、但し、少なくとも1つのRは水素ではない。

【0041】

「アジド」という用語は、基 $-N_3$ を指す。

【0042】

「カルボキシル」、「カルボキシ」又は「カルボキシラート」は、 $-CO_2H$ 又はその塩を指す。

【0043】

「カルボキシルエステル」若しくは「カルボキシエステル」又は「カルボキシルアルキル」という用語は、基 $-C(O)O-$ アルキル、 $-C(O)O-$ 置換アルキル、 $-C(O)O-$ アルケニル、 $-C(O)O-$ 置換アルケニル、 $-C(O)O-$ アルキニル、 $-C(O)O-$ 置換アルキニル、 $-C(O)O-$ アリール、 $-C(O)O-$ 置換アリール、 $-C(O)O-$ シクロアルキル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルキル、 $-C(O)O-$ シクロアルケニル、 $-C(O)O-$ 置換シクロアルケニル、 $-C(O)O-$ ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 置換ヘテロアリール、 $-C(O)O-$ 複素環、及び $-C(O)O-$ 置換複素

10

20

30

40

50

環を指し、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は、本明細書で定義される通りである。

【0044】

「(カルボキシルエステル) オキシ」又は「カルボナート」は、基 $-O-C(O)-O-$ アルキル、 $-O-C(O)-O-$ 置換アルキル、 $-O-C(O)-O-$ アルケニル、 $-O-C(O)-O-$ 置換アルケニル、 $-O-C(O)-O-$ アルキニル、 $-O-C(O)-O-$ 置換アルキニル、 $-O-C(O)-O-$ アリール、 $-O-C(O)-O-$ 置換アリール、 $-O-C(O)-O-$ シクロアルキル、 $-O-C(O)-O-$ 置換シクロアルキル、 $-O-C(O)-O-$ シクロアルケニル、 $-O-C(O)-O-$ 置換シクロアルケニル、 $-O-C(O)-O-$ ヘテロアリール、 $-O-C(O)-O-$ 置換ヘテロアリール、 $-O-C(O)-O-$ 複素環及び $-O-C(O)-O-$ 置換複素環を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環式及び置換複素環式は、本明細書で定義される通りである。

10

【0045】

「シアノ」又は「ニトリル」は、基 $-CN$ を指す。

【0046】

「シクロアルキル」は、縮合、架橋及びスピロ環系を含む単一又は複数の環式環を有する 3～10 個の炭素原子の環式アルキル基を指す。適切なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等が挙げられる。そのようなシクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル等の単環構造、又はアダマンタニル等の多環構造が挙げられる。

20

【0047】

「置換シクロアルキル」という用語は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される 1～5 個の置換基又は 1～3 個の置換基を有するシクロアルキル基を指す。

30

【0048】

「シクロアルケニル」は、単環又は多環を有し、少なくとも 1 つの二重結合、好ましくは 1～2 個の二重結合を有する 3～10 個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基を指す。

40

【0049】

「置換シクロアルケニル」という用語は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキ

50

ル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリールから選択される1～5個の置換基又は1～3個の置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

【0050】

「シクロアルキニル」は、単環又は多環を有し、少なくとも1つの三重結合を有する5～10個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。

【0051】

「シクロアルコキシ」は、 $-O-$ シクロアルキルを指す。

【0052】

「シクロアルケニルオキシ」は $-O-$ シクロアルケニルを指す。

10

【0053】

「ハロ」又は「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ及びヨードを指す。

【0054】

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は、基 $-OH$ を指す。

【0055】

「ヘテロアリール」は、1～15個の炭素原子、例えば1～10個の炭素原子、並びに環内の酸素、窒素、及び硫黄からなる群から選択される1～10個のヘテロ原子の芳香族基を指す。そのようなヘテロアリール基は、環系内に単環（例えば、ピリジニル、イミダゾリル又はフリル）又は複数の縮合環（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンズイミダゾリル又はベンゾチエニル等の基の場合のように）を有することができ、環系内の少なくとも1つの環は芳香族である。価数要件を満たすために、そのようなヘテロアリール環中の任意のヘテロ原子は、 H 又は置換基、例えばアルキル基又は本明細書に記載の他の置換基に結合していてもよく、又は結合していなくてもよい。特定の実施形態では、ヘテロアリール基の（1又は複数の）窒素環原子及び／又は硫黄環原子は、酸化されていてもよく、 N -オキシド（ $N \rightarrow O$ ）、スルフィニル又はスルホニル部分を提供する。この用語は、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル及びフラニルを含む。ヘテロアリール置換基の定義によって特に制約されない限り、そのようなヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリル、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール及び $-SO_2-$ ヘテロアリール及びトリハロメチルから選択される1～5個の置換基又は1～3個の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0056】

「ヘテロアラルキル」という用語は、アルキレン及びヘテロアリールが本明細書で定義される基-アルキレン-ヘテロアリールを指す。この用語は、例として、ピリジルメチル、ピリジリエチル、インドリルメチル等を含む。

40

【0057】

「ヘテロアリールオキシ」は、 $-O-$ ヘテロアリールを指す。

【0058】

「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」及び「ヘテロシクリル」は、縮合架橋及びスピロ環系を含む単環又は複数の縮合環を有し、1～10個のヘテロ原子を含む3～20個の環原子を有する、飽和又は不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄又は酸素から選択され、縮合環系では、結合点が非芳香族環を通ることを条件として、環の1つ以上はシクロアルキル、アリール又はヘテロアリールであり得る。特定の実施形

50

態では、複素環基の（1又は複数の）窒素原子及び／又は硫黄原子は、場合により酸化されていてもよく、N-オキシド、 $-S(O)-$ 又は $-SO_2-$ 部分を提供する。原子価要件を満たすために、そのような複素環式環中の任意のヘテロ原子は、1又は複数のH又は1又は複数の置換基、例えばアルキル基又は本明細書に記載の他の置換基に結合していてもよく、又は結合していなくてもよい。

【0059】

複素環及びヘテロアリーの例としては、アゼチジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チオモルホリニルとも呼ばれる）、1, 1-ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0060】

複素環置換基の定義によって別段の制約がない限り、そのような複素環基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、 $-SO-$ アルキル、 $-SO-$ 置換アルキル、 $-SO-$ アリール、 $-SO-$ ヘテロアリール、 $-SO_2-$ アルキル、 $-SO_2-$ 置換アルキル、 $-SO_2-$ アリール、 $-SO_2-$ ヘテロアリール、及び融合複素環から選択される1～5個又は1～3個の置換基で置換されていてもよい。

20

30

【0061】

「ヘテロシクリルオキシ」は、基 $-O-$ ヘテロシクリルを指す。

【0062】

「ヘテロシクリルチオ」という用語は、複素環 $-S-$ 基を指す。

【0063】

「ヘテロシクレン」という用語は、本明細書で定義される複素環から形成されるジラジカル基を指す。

【0064】

「ヒドロキシアミノ」という用語は、基 $-NHOH$ を指す。

40

【0065】

「ニトロ」は、基 $-NO_2$ を指す。

【0066】

「オキソ」は、原子 $(=O)$ を指す。

【0067】

「スルホニル」は、基 SO_2- アルキル、 SO_2- 置換アルキル、 SO_2- アルケニル、 SO_2- 置換アルケニル、 SO_2- シクロアルキル、 SO_2- 置換シクロアルキル、 SO_2- シクロアルケニル、 SO_2- 置換シクロアルケニル、 SO_2- アリール、 SO_2- 置換アリール、 SO_2- ヘテロアリール、 SO_2- 置換ヘテロアリール、 SO_2- 複素環、及び SO_2- 置換複素環、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、ア

50

ルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、及び置換複素環は本明細書で定義される通りである。スルホニルは、例として、メチル-SO₂-、フェニル-SO₂-、及び4-メチルフェニル-SO₂-を含む。

【0068】

「スルホニルオキシ」とは、基-O-SO₂-アルキル、O-SO₂-置換アルキル、O-SO₂-アルケニル、O-SO₂-置換アルケニル、O-SO₂-シクロアルキル、O-SO₂-置換シクロアルキル、O-SO₂-シクロアルケニル、O-SO₂-置換シクロアルケニル、O-SO₂-アリール、O-SO₂-置換アリール、O-SO₂-ヘテロアリール、O-SO₂-置換ヘテロアリール、O-SO₂-複素環、及びO-SO₂置換複素環、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、及び置換複素環は本明細書で定義される通りである。

10

【0069】

「アミノカルボニルオキシ」という用語は、基-OC(O)NRRを指し、式中、各Rは、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環式であり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール及び複素環式は本明細書で定義される通りである。

【0070】

20

「チオール」は、基-SHを指す。

【0071】

「チオキソ」又は「チオケト」という用語は、原子(=S)を指す。

【0072】

「アルキルチオ」又は「チオアルコキシ」という用語は、-S-アルキル基を指し、アルキルは本明細書で定義される通りである。特定の実施形態では、硫黄は、-S(O)-に酸化されてもよい。スルホキッドは、1つ以上の立体異性体として存在し得る。

【0073】

「置換チオアルコキシ」という用語は、基-S-置換アルキルを指す。

【0074】

30

「チオアリールオキシ」という用語は、アリール基が本明細書で定義される通りであり、本明細書でも定義される置換されていてもよいアリール基を含む、アリール-S-基を指す。

【0075】

「チオヘテロアリールオキシ」という用語は、ヘテロアリール基が本明細書で定義される通りであり、本明細書で同様に定義される置換されていてもよいアリール基を含む、ヘテロアリール-S-基を指す。

【0076】

「チオヘテロシクロオキシ」という用語は、ヘテロシクリル基が本明細書で定義される通りであり、本明細書で同様に定義される置換されていてもよいヘテロシクリル基を含む、ヘテロシクリル-S-基を指す。

40

【0077】

本明細書の開示に加えて、「置換された」という用語は、指定された基又はラジカルを修飾するために使用される場合、指定された基又はラジカルは1つ以上の水素原子がそれぞれ互いに独立して、以下に定義される同じ又は異なる置換基で置き換えられていることも意味し得る。

【0078】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、指定された基又はラジカル中の飽和炭素原子上の1又は複数の水素を置換するための置換基(単一の炭素上の任意の2個の水素は、=O、=NR⁷⁰、=N-OR⁷⁰、=N₂又は=Sで置き換えることができ

50

る)は、特に明記しない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $=O$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $=N_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_2O^{-}M^{+}$ 、 $-SO_2OR^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_2O^{-}M^{+}$ 、 $-OSO_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^{-})_2(M^{+})_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)O^{-}M^{+}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)O^{-}M^{+}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、式中、 R^{60} は、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール及びヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各 R^{70} は独立して水素又は R^{60} であり、各 R^{80} は、独立して、 R^{70} であるか、あるいは、2つの R^{80} が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、O、N及びSからなる群から選択される1~4個の同じ又は異なる追加のヘテロ原子が含まれていてもよい5、6又は7員ヘテロシクロアルキルを形成し、そのNは、 $-H$ 又は $C_1 \sim C_3$ アルキル置換を有し得、各 M^{+} は正味1個の正電荷を有する対イオンである。各 M^{+} は、独立して、例えば、 K^{+} 、 Na^{+} 、 Li^{+} 等のアルカリイオン、 $+N(R^{60})_4$ 等のアンモニウムイオン；又はアルカリ土類イオン、例えば $[Ca^{2+}]_{0.5}$ 、 $[Mg^{2+}]_{0.5}$ 、又は $[Ba^{2+}]_0$ 、 $_{.5}$ であり得る（「下付き文字0.5は、そのような二価のアルカリ土類イオンの対イオンの一方が本発明の化合物のイオン化形態であり得、他方が塩化物等の典型的な対イオンであり得ること、又は本明細書に開示される二種のイオン化化合物がそのような二価のアルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得ること、又は本発明の二重イオン化化合物がそのような二価のアルカリ土類イオンの対イオンとして機能し得ることを意味する）。具体例として、 $-NR^{80}R^{80}$ は、 $-NH_2$ 、 $-NH$ -アルキル、 N -ピロリジニル、 N -ピペラジニル、4N-メチル-ピペラジン-1-イル及びN-モルホリニルを含むことを意味する。

10

20

30

40

50

【0079】

本明細書における開示に加えて、「置換」アルケン、アルキン、アリール及びヘテロアリール基中の不飽和炭素原子上の水素の置換基は、特に明記しない限り、 $-R^{60}$ 、ハロ、 $-O^{-}M^{+}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^{70}$ 、 $-SO_3^{-}M^{+}$ 、 $-SO_3R^{70}$ 、 $-OSO_2R^{70}$ 、 $-OSO_3^{-}M^{+}$ 、 $-OSO_3R^{70}$ 、 $-PO_3^{-2}(M^{+})_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})_2$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-CO_2R^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OCO_2^{-}M^{+}$ 、 $-OCO_2R^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}CO_2^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{70}CO_2R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、式中、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及び M^{+} は先に定義した通りであり、但し、置換アルケン又はアルキンの場合、置換基は $-O^{-}M^{+}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、又は $-S^{-}M^{+}$ ではない。

【0080】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、「置換」ヘテロアルキル及びシクロヘテロアルキル基中の窒素原子上の水素の置換基は、特に明記しない限り、 $-R^{60}$ 、 $-O^{-}M^{+}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-SR^{70}$ 、 $-S^{-}M^{+}$ 、 $-NR^{80}R^{80}$ 、トリハロメチル、 $-CF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO$ 、 $-NO_2$ 、 $-S(O)_2R^{70}$ 、 $-S(O)_2O^{-}M^{+}$ 、 $-$

$S(O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(O)_2R^{70}$ 、 $-OS(O)_2O^{-}M^{+}$ 、 $-OS(O)_2OR^{70}$ 、 $-P(O)(O^{-})_2(M^{+})_2$ 、 $-P(O)(OR^{70})O^{-}M^{+}$ 、 $-P(O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-C(O)R^{70}$ 、 $-C(S)R^{70}$ 、 $-C(NR^{70})R^{70}$ 、 $-C(O)OR^{70}$ 、 $-C(S)OR^{70}$ 、 $-C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ 、 $-OC(O)R^{70}$ 、 $-OC(S)R^{70}$ 、 $-OC(O)OR^{70}$ 、 $-OC(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)R^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(S)OR^{70}$ 、 $-NR^{70}C(O)NR^{80}R^{80}$ 、 $-NR^{70}C(NR^{70})R^{70}$ 及び $-NR^{70}C(NR^{70})NR^{80}R^{80}$ であり、式中、 R^{60} 、 R^{70} 、 R^{80} 及び M^{+} は先に定義した通りである。

【0081】

本明細書における開示に加えて、特定の実施形態では、置換される基は、1、2、3若しくは4個の置換基、1、2若しくは3個の置換基、1若しくは2個の置換基、又は1個の置換基を有する。

【0082】

上で定義した全ての置換基において、それ自体に対する更なる置換基を有する置換基を定義することによって到達するポリマー（例えば、置換アリール基を置換基として有する置換アリール基であって、それ自体が置換アリール基で置換されており、更に置換アリール基で置換されている置換アリール基等が挙げられる）は、本明細書に含めることを意図しないことが理解される。そのような場合、そのような置換の最大数は3である。例えば、本明細書で具体的に企図される置換アリール基の連続置換は、置換アリールー（置換アリール）ー置換アリールに限定される。

【0083】

別段の指示がない限り、本明細書で明示的に定義されていない置換基の命名法は、官能基の末端部分を命名し、続いて結合点に向かって隣接する官能基を命名することによって得られる。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、基（アリール）ー（アルキル）ー $O-C(O)-$ を指す。

【0084】

1つ以上の置換基を含有する本明細書に開示される基のいずれかに関して、当然のことながら、そのような基は、立体的に非実用的及び／又は合成的に実現不可能な置換又は置換パターンを含有しないことが理解される。更に、主題化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学異性体を含む。

【0085】

「薬学的に許容される塩」という用語は、哺乳動物等の患者への投与に許容される塩（所与の投与計画に対して許容される哺乳動物の安全性を有する対イオンとの塩）を意味する。そのような塩は、薬学的に許容される無機又は有機塩基及び薬学的に許容される無機又は有機酸から誘導することができる。「薬学的に許容される塩」は、化合物の薬学的に許容される塩を指し、この塩は、当技術分野で周知の様々な有機及び無機対イオンに由来し、単なる例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウム等を含み、分子が塩基性官能基を含む場合、有機酸又は無機酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩等を含む。

【0086】

「その塩」とは、酸のプロトンが金属カチオンや有機カチオン等のカチオンに置き換わった化合物を意味する。適用可能な場合、塩は薬学的に許容される塩であるが、これは患者への投与を意図しない中間体化合物の塩には必要ではない。例として、本発明の化合物の塩としては、化合物が無機酸又は有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、無機酸又は有機酸のコンジュゲート塩基を塩のアニオン性成分として有するものが挙げられる。

【0087】

「溶媒和物」は、溶媒分子と溶質の分子又はイオンとの組合せによって形成される錯体

を指す。溶媒は、有機化合物、無機化合物、又は両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例としては、メタノール、N、N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド及び水が挙げられるが、これらに限定されない。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【0088】

「立体異性体」及び「立体異性体」は、同じ原子結合性を有するが、空間における原子配置が異なる化合物を指す。立体異性体には、シーストランス異性体、E及びZ異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマーが含まれる。

【0089】

「互変異性体」とは、原子の電子結合及び／又はプロトンの位置のみが異なる分子の代替形態、例えばエノール-ケト及びイミン-エナミン互変異性体、又は $-N=C(H)-NH-$ 環原子配列を含有するヘテロアリアル基の互変異性形態、例えばピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール及びテトラゾールを指す。当業者は、他の互変異性環原子配置が可能であることを認識するであろう。

【0090】

「又はその塩若しくは溶媒和物若しくは立体異性体」という用語は、主題化合物の立体異性体の薬学的に許容される塩の溶媒和物等の塩、溶媒和物及び立体異性体の全ての置換を含むことが意図されていることが理解されよう。

【0091】

「抗体」及び「免疫グロブリン」という用語は、任意のアイソタイプ（例えば、IgG（例えば、IgG1、IgG2、IgG3又はIgG4）、IgE、IgD、IgA、IgM等）、全抗体（例えば、重鎖ポリペプチドと軽鎖ポリペプチドの2つの二量体から構成される四量体から構成される抗体）の抗体又は免疫グロブリン；一本鎖抗体（例えば、scFv）；限定されないが、Fab断片、Fv断片、scFv断片及びFd断片、キメラ抗体、ヒト化抗体、一本鎖抗体、並びに抗体の抗原結合部分及び非抗体タンパク質を含む融合タンパク質を含む、抗原への特異的結合を保持する抗体の断片（例えば、全鎖抗体又は一本鎖抗体の断片）を含む。抗体は、例えば、放射性同位体、検出可能な生成物を生成する酵素、蛍光タンパク質等で検出可能に標識することができる。抗体は、特異的結合対のメンバ、例えばビオチン（ビオチン-アビジン特異的結合対のメンバ）等の他の部分に更にコンジュゲートされ得る。抗体はまた、固体支持体（ポリスチレンプレート又はビーズ等が含まれるが、これらに限定されない）に結合され得る。Fab'、Fv、F(ab')₂、及び／又は抗原への特異的結合を保持する他の抗体断片、及びモノクローナル抗体もこの用語に包含される。抗体は、一価又は二価であり得る。

【0092】

「抗体断片」は、インタクト抗体の一部、例えばインタクト抗体の抗原結合領域又は可変領域を含む。抗体断片の例には、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片が含まれる。ダイアボディ；線状抗体（Zapata et al., Protein Eng. 8 (10): 1057-1062 (1995)）；一本鎖抗体分子；及び抗体断片から形成された多重特異性抗体が挙げられる。抗体のパパイン消化は、各々が単一の抗原結合部位を有する「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片と、容易に結晶化する能力を反映する名称である残留「Fc」断片とを生成する。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有し、依然として抗原を架橋することができるF(ab')₂断片が得られる。

【0093】

「Fv」は、完全な抗原認識及び結合部位を含む最小の抗体断片である。この領域は、1つの重鎖可変ドメインと1つの軽鎖可変ドメインとが密接に非共有結合した二量体からなる。この構成では、各可変ドメインの3つのCDRSが相互作用して、VH-VL二量体の表面上に抗原結合部位を規定する。まとめると、6つのCDRは、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一の可変ドメイン（又は抗原に特異的な3つのCDRのみを含むFvの半分）でさえ、結合部位全体よりも低い親和性ではあるが、抗原を認識

10

20

30

40

50

して結合する能力を有する。

【0094】

「Fab」断片はまた、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン（CH₁）を含む。Fab断片は、抗体ヒンジ領域由来の1つ以上のシステインを含む重鎖CH₁ドメインのカルボキシル末端にいくつかの残基を付加することによってFab'断片とは異なる。Fab'-SHは、定常ドメインの（1又は複数の）システイン残基が遊離チオール基を有するFab'の本明細書における呼称である。F(ab')₂抗体断片は、元々、それらの間にヒンジシステインを有するFab'断片の対として産生された。抗体断片の他の化学的カップリングも公知である。

【0095】

任意の脊椎動物種由来の抗体（免疫グロブリン）の「軽鎖」は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、カッパ及びラムダと呼ばれる2つの明確に異なるタイプのうちの1つに割り当てることができる。重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に応じて、免疫グロブリンを異なるクラスに割り当てることができる。免疫グロブリンには5つの主要なクラス：IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMがあり、これらのいくつかは、サブクラス（アイソタイプ）、例えばIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA、及びIgA2に更に分割され得る。

【0096】

「単鎖Fv」又は「sFv」抗体断片は、抗体のVH及びVLドメインを含み、これらのドメインは単一のポリペプチド鎖に存在する。いくつかの態様では、Fvポリペプチドは、sFvが抗原結合のための所望の構造を形成することを可能にする、VHドメインとVLドメインとの間のポリペプチドリッカーを更に含む。

【0097】

「ダイアボディ」という用語は、2つの抗原結合部位を有する小抗体断片を指し、この断片は、同じポリペプチド鎖（VH-VL）中の軽鎖可変ドメイン（VL）に連結された重鎖可変ドメイン（VH）を含む。同じ鎖上の2つのドメイン間の対形成を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインは、別の鎖の相補的ドメインと対形成し、2つの抗原結合部位を作り出すことを強いられる。

【0098】

本明細書で使用される場合、「親和性」という用語は、2つの薬剤の可逆的結合の平衡定数を指し、解離定数（K_d）として表される。親和性は、無関係なアミノ酸配列に対する抗体の親和性の少なくとも1倍、少なくとも2倍、少なくとも3倍、少なくとも4倍、少なくとも5倍、少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、少なくとも30倍、少なくとも40倍、少なくとも50倍、少なくとも60倍、少なくとも70倍、少なくとも80倍、少なくとも90倍、少なくとも100倍、又は少なくとも1000倍以上であり得る。標的タンパク質に対する抗体の親和性は、例えば、約100ナノモル（nM）～約0.1nM、約100nM～約1ピコモル（pM）、又は約100nM～約1フェムトモル（fM）以上であり得る。本明細書で使用される場合、「結合活性」という用語は、希釈後の解離に対する2つ以上の薬剤の複合体の耐性を指す。「免疫反応性」及び「優先的に結合する」という用語は、抗体及び／又は抗原結合断片に関して本明細書では互換的に使用される。

【0099】

「結合」という用語は、例えば、共有結合、静電、疎水性、並びに塩架橋及び水架橋等の相互作用を含むイオン及び／又は水素結合相互作用による、2つの分子間の直接会合を指す。対象の抗MUC1抗体は、MUC1ポリペプチド、例えばヒトMUC1ポリペプチド、例えばグリコシル化MUC1又はその断片内のエピトープに特異的に結合する。非特異的結合は、約10⁻⁷M未満の親和性での結合、例えば10⁻⁶M、10⁻⁵M、10⁻⁴M等の親和性での結合を指す。

【0100】

抗体及び抗原に関連して「特異的に結合する」という用語は、抗体が、例えば約10⁻⁵

10

20

30

40

50

M^{-1} 以上の親和性又は K_a （すなわち、 $1/M$ の単位との特定の結合相互作用の平衡会合定数である）で抗原に結合又は会合することを意味する。

【0101】

「高親和性」結合は、少なくとも $10^7 M^{-1}$ 、少なくとも $10^8 M^{-1}$ 、少なくとも $10^9 M^{-1}$ 、少なくとも $10^{10} M^{-1}$ 、少なくとも $10^{11} M^{-1}$ 、少なくとも $10^{12} M^{-1}$ 、少なくとも $10^{13} M^{-1}$ 、又はそれを超える K_a での結合を指す。あるいは、親和性は、 M 単位（例えば、 $10^{-5} M \sim 10^{-13} M$ 以下）との特定の結合相互作用の平衡解離定数（ K_D ）として定義され得る。いくつかの実施形態において、特異的結合は、抗体が、約 $10^{-5} M$ 、約 $10^{-6} M$ 以下、約 $10^{-7} M$ 以下、約 $10^{-8} M$ 以下、又は約 $10^{-9} M$ 、約 $10^{-10} M$ 以下、約 $10^{-11} M$ 以下、又は約 $10^{-12} M$ 以下の K_D で抗原に結合することを意味する。抗原に対する抗体の結合親和性は、従来技術を使用して、例えば競合ELISA（酵素結合免疫吸着アッセイ）、平衡透析、表面プラズモン共鳴（SPR）技術（例えば、製造業者によって概説された一般的な手順を使用するBIAcore 2000機器）により；ラジオイムノアッセイにより；又は他のものを使用して、容易に決定することができる。

10

【0102】

本明細書で使用される場合、「CDR」又は「相補性決定領域」という用語は、重鎖ポリペプチド及び軽鎖ポリペプチドの両方の可変領域内に見られる不連続な抗原結合部位を意味することを意図している。CDRは、Kabat et al., J. Biol. Chem. 252:6609-6616 (1977); Kabat et al., U.S. Dept. of Health and Human Services, "Sequences of proteins of immunological interest" (1991); by Chothia et al., J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987); 及びMacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996)によって記載されており、ここで、定義は、互いに比較した場合のアミノ酸残基の重複又はサブセットを含む。それにもかかわらず、抗体又は移植抗体又はそのバリエーションのCDRを指すためのいずれかの定義の適用は、本明細書で定義及び使用される用語の範囲内であることが意図される。上記で引用した参考文献のそれぞれによって定義されるCDRを包含するアミノ酸残基を、比較として以下の表1に示す。

20

30

【表1】

表1:CDRの定義

	Kabat ¹	Chothia ²	MacCallum ³
V _H CDR1	31-35	26-32	30-35
V _H CDR2	50-65	53-55	47-58
V _H CDR3	95-102	96-101	93-101
V _L CDR1	24-34	26-32	30-36
V _L CDR2	50-56	50-52	46-55
V _L CDR3	89-97	91-96	89-96

¹ 残基ナンバリングは、上記のKabat et al.の命名法に従う。

40

² 残基ナンバリングは、上記のChothia et al.の命名法に従う。

³ 残基ナンバリングは、上記のMacCallum et al.の命名法に従う。

本開示を通して、免疫グロブリン重鎖及び免疫グロブリン軽鎖の残基のナンバリングは、Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991)に記載されており、参照により本明細書に明確に組み込まれる。

50

【0103】

本明細書で使用される場合、抗体可変領域に関して使用される場合の「フレームワーク」という用語は、抗体の可変領域内のCDR領域外の全てのアミノ酸残基を意味することを意図している。可変領域フレームワークは、一般に、約100～120アミノ酸長の間の不連続アミノ酸配列であるが、CDRの外側のアミノ酸のみを参照することが意図されている。本明細書で使用される場合、「フレームワーク領域」という用語は、CDRによって分離されたフレームワークの各ドメインを意味することを意図している。

【0104】

「親Igポリペプチド」は、本明細書に記載のアルデヒドタグ付き定常領域を欠くアミノ酸配列を含むポリペプチドである。親ポリペプチドは、天然配列定常領域を含み得るか、又は既存のアミノ酸配列修飾（例えば、付加、欠失及び／又は置換等）を有する定常領域を含み得る。

【0105】

Igポリペプチドの文脈において、「定常領域」という用語は当技術分野でよく理解されており、Ig重鎖又はIg軽鎖のC末端領域を指す。Ig重鎖定常領域は、CH1、CH2、及びCH3ドメイン（及びCH4ドメイン、ここで、重鎖は μ 又は ϵ 重鎖である）を含む。天然のIg重鎖では、CH1、CH2、CH3（及び存在する場合、CH4）ドメインは、重鎖可変（VH）領域の直後（C末端）から始まり、それぞれ約100アミノ酸～約130アミノ酸長である。天然Ig軽鎖では、定常領域は、軽鎖可変（VL）領域の直後（C末端）から始まり、約100アミノ酸～120アミノ酸長である。

【0106】

「エピトープ」は、抗体が結合する抗原（例えば、MUC1上の部位）上の部位である。エピトープは、タンパク質の折り畳み（例えば、三次折り畳み）によって並置された連続アミノ酸又は非連続アミノ酸の両方から形成され得る。隣接するアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的には変性溶媒への曝露時に保持されるが、折り畳みによって形成されたエピトープは、典型的には変性溶媒での処理時に失われる。エピトープは、典型的には、直鎖状又は空間的立体配座で少なくとも3個、より通常的には少なくとも5個又は8～10個のアミノ酸を含む。エピトープの空間的立体配座を決定する方法には、例えば、X線結晶学及び2次元核磁気共鳴が含まれる。例えば、Epitope Mapping Protocols in Methods in Molecular Biology, Vol. 66, Glenn E. Morris, Ed (1996)を参照されたい。いくつかの商業研究所は、エピトープマッピングサービスを提供している。膜関連抗原と免疫反応性の抗体によって結合されたエピトープは、細胞の表面（例えば、膜貫通タンパク質の細胞外領域）に存在することができ、その結果、そのようなエピトープは、細胞表面にアクセス可能、溶媒にアクセス可能、及び／又は細胞表面に露出していると考えられる。

【0107】

ポリペプチド、ペプチド又はタンパク質のアミノ酸配列に関して使用される「遺伝子コード可能」とは、アミノ酸配列が、アミノ酸配列をコードする核酸の転写及び翻訳によって産生することができるアミノ酸残基から構成されることを意味し、転写及び／又は翻訳は、細胞又は無細胞のインビトロ転写／翻訳系で起こり得る。

【0108】

「制御配列」という用語は、特定の発現系、例えば哺乳動物細胞、細菌細胞、無細胞合成等における作動可能に連結されたコード配列の発現を促進するDNA配列を指す。原核生物系に適した制御配列は、例えば、プロモーター、オペレーター配列、及びリボソーム結合部位が含まれていてもよい。真核細胞系は、プロモーター、ポリアデニル化シグナル、及びエンハンサーを利用し得る。

【0109】

核酸は、別の核酸配列と機能的関係にある場合、「作動可能に連結されている」。例えば、プレ配列又は分泌リーダーのためのDNAは、ポリペプチドの分泌に関与するプレタ

10

20

30

40

50

ンパク質として発現される場合、ポリペプチドのためのDNAに作動可能に連結され、プロモーター又はエンハンサーは、配列の転写に影響を及ぼす場合、コード配列に作動可能に連結され、又はリボソーム結合部位は、翻訳の開始を促進するように配置されている場合、コード配列に作動可能に連結されている。一般に、「作動可能に連結されている」とは、連結されているDNA配列が連続していることを意味し、分泌リーダーの場合、連続しており、リーディングフレーム内にあることを意味する。連結は、ライゲーション又は増幅反応によって達成される。合成オリゴヌクレオチドアダプター又はリンカーは、従来の慣例に従って配列を連結するために使用され得る。

【0110】

本明細書で使用される「発現カセット」という用語は、核酸（例えば、目的の構築物へのライゲーションに適合する制限部位の使用によって、又は目的の構築物若しくは宿主細胞ゲノムへの相同組換えによって）に挿入することができる核酸、通常はDNAのセグメントを指す。一般に、核酸セグメントは、目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドを含み、カセット及び制限部位は、転写及び翻訳のための適切なリーディングフレームへのカセットの挿入を容易にするように設計される。発現カセットはまた、宿主細胞、例えば哺乳動物宿主細胞における目的のポリペプチドをコードするポリヌクレオチドの発現を促進するエレメントを含み得る。これらの要素には、プロモーター、最小プロモーター、エンハンサー、応答要素、ターミネーター配列、ポリアデニル化配列等が含まれ得るが、これらに限定されない。

【0111】

「単離された」抗体は、その自然環境の成分から同定及び分離及び／又は回収された抗体である。その自然環境の汚染成分は、抗体の診断的又は治療的使用を妨げる材料であり、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性又は非タンパク質性溶質を含み得る。いくつかの実施形態では、抗体は、（１）ローリー法によって決定される場合、抗体の90%超、95%超若しくは98%超まで、例えば、99%超まで、（２）スピニングカップシーケンターの使用によってN末端若しくは内部アミノ酸配列の少なくとも15残基を得るのに十分な程度まで、又は（３）クーマシーブルー若しくは銀染色を使用する還元若しくは非還元条件下でのドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動（SDS-PAGE）によって均一になるまで精製されるであろう。単離された抗体は、抗体の自然環境の少なくとも1つの成分が存在しないので、組換え細胞内のインサイチュでの抗体を含む。いくつかの例において、単離された抗体は、少なくとも1つの精製工程によって調製されるであろう。

【0112】

「天然抗体」という用語は、抗体の重鎖及び軽鎖が多細胞生物の免疫系によって作られ、対になっている抗体を指す。脾臓、リンパ節、骨髄及び血清は、天然抗体を産生する組織の例である。例えば、抗原で免疫された第1の動物から単離された抗体産生細胞によって産生される抗体は、天然の抗体である。

【0113】

「ヒト化抗体」又は「ヒト化免疫グロブリン」という用語は、ヒト抗体からの対応して配置されたアミノ酸で置換された1つ以上のアミノ酸（例えば、フレームワーク領域、定常領域又はCDRにおいて）を含む非ヒト（例えば、マウス又はウサギ）抗体を指す。一般に、ヒト化抗体は、同じ抗体の非ヒト化バージョンと比較して、ヒト宿主において低下した免疫応答を生じる。抗体は、例えば、CDRグラフィティング、ベニアリング又はリサーフェシング、鎖シャッフリング等を含む当技術分野で公知の様々な技術を使用してヒト化することができる。特定の実施形態では、フレームワーク置換は、CDR残基とフレームワーク残基との相互作用をモデル化して、抗原結合に重要なフレームワーク残基を同定し、配列比較して、特定の位置にある異常なフレームワーク残基を同定することによって同定される。したがって、上記の抗体は、当該分野で周知の方法を使用してヒト化され得る。

【0114】

特定の実施形態では、本明細書中に開示される抗体分子は、本明細書中に提供されるような可変重鎖領域と、UniProt:P01857-1、バージョン1に記載されるアミノ酸配列配列を有するヒトIgG1定常領域とを含む重鎖を含む。特定の実施形態では、本明細書中に開示される抗体分子は、本明細書中に提供される可変軽鎖領域及びヒト軽鎖定常領域を含む軽鎖を含む。特定の実施形態では、ヒト軽鎖定常領域が、UniProtKB/Swiss-Prot:P01834.2に記載のアミノ酸を有するヒトκ軽鎖定常領域である。特定の実施形態では、対象抗体中に存在するヒトIgG1重鎖定常領域は、突然変異、例えばFc機能を調節するための置換を含み得る。例えば、抗体依存性細胞傷害(ADCC)を減少させるために、LALAPGエフェクター機能突然変異(L234A、L235A、及びP329G)又はN297A突然変異が導入され得る。置換のナンバリングは、EUNanバリングシステムに基づいている。「EUNanバリングシステム」又は「EUインデックス」は、一般に、免疫グロブリン重鎖定常領域(例えば、Kabata et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))中の残基を指す場合に使用される。「KabataにおけるようなEUインデックス」は、ヒトIgG1EU抗体の残基ナンバリングを指す。

10

【0115】

「キメラ抗体」という用語は、その軽鎖及び重鎖遺伝子が、典型的には遺伝子工学によって、異なる種に属する抗体可変領域及び定常領域遺伝子から構築されている抗体を指す。例えば、マウスモノクローナル抗体由来の遺伝子の可変セグメントは、ガンマ1及びガンマ3等のヒト定常セグメントに連結され得る。治療用キメラ抗体の例は、マウス抗体由来の可変ドメイン又は抗原結合ドメインと、ヒト抗体由来の定常ドメイン又はエフェクタードメインとで構成されるハイブリッドタンパク質であるが、他の哺乳動物種由来のドメインを使用してもよい。

20

【0116】

「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」という用語は、本明細書では互換的に使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマー形態を指す。特に明記しない限り、「ポリペプチド」、「ペプチド」、及び「タンパク質」は、遺伝子的にコードされたアミノ酸及びコードされていないアミノ酸、化学的又は生化学的に修飾又は誘導体化されたアミノ酸、並びに修飾ペプチド骨格を有するポリペプチドを含み得る。この用語は、異種アミノ酸配列を有する融合タンパク質、異種及び相同なリーダー配列を有する融合タンパク質、少なくとも1つのN末端メチオニン残基(例えば、組換え宿主細胞における産生を促進するために)を含有するタンパク質；免疫タグ付きタンパク質；等を含むがこれらに限定されない。抗体との関連において、鎖又はドメインがポリペプチドを含むことは明らかである。

30

【0117】

「ネイティブアミノ酸配列」又は「親アミノ酸配列」は、本明細書では互換的に使用され、修飾アミノ酸残基を含むように修飾される前のポリペプチドのアミノ酸配列を指す。

【0118】

「アミノ酸類似体」、「非天然アミノ酸」等の用語は互換的に使用され得、天然に存在するタンパク質に一般的に見られる1つ以上のアミノ酸(例えば、Ala又はA、Cys又はC、Asp又はD、Glu又はE、Phe又はF、Gly又はG、His又はH、Ile又はI、Lys又はK、Leu又はL、Met又はM、Asn又はN、Pro又はP、Gln又はQ、Arg又はR、Ser又はS、Thr又はT、Val又はV、Trp又はW、Tyr又はY)と構造及び／又は全体形状が類似しているアミノ酸様化合物を含む。アミノ酸類似体には、修飾された側鎖又は骨格を有する天然アミノ酸も含まれる。アミノ酸類似体には、天然に存在するD型及びL型のアミノ酸類似体と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体も含まれる。いくつかの例では、アミノ酸類似体は、1つ以上の天然アミノ酸の主鎖構造及び／又は側鎖構造を共有し、(1又は複数の)違いは分子中の1つ以上

40

50

の修飾基である。そのような修飾には、関連原子（S等）に対する原子（N等）の置換、基（例えば、メチル、又はヒドロキシル等）又は原子（例えばC l又はB r等）の付加、基の欠失、共有結合（二重結合等の単結合）の置換、又はそれらの組合せが含まれ得るが、これらに限定されない。例えば、アミノ酸類似体には、 α -ヒドロキシ酸及び α -アミノ酸等が含まれ得る。

【0119】

「アミノ酸側鎖」又は「アミノ酸の側鎖」等の用語は、天然アミノ酸、非天然アミノ酸、及びアミノ酸類似体を含むアミノ酸残基の α -炭素に結合した置換基を指すために使用され得る。アミノ酸側鎖はまた、本明細書中に記載される修飾アミノ酸及び／又はコンジュゲートとの関連において記載されるようなアミノ酸側鎖を含むことができる。

10

【0120】

「コンジュゲート」という用語は、一般に、1つの目的の分子を第2の目的の分子と近位に会合する、共有結合又は非共有結合、通常は共有結合の化学結合を指す。いくつかの実施形態では、作用物質は、半減期延長部分、標識剤及び治療剤から選択される。半減期延長のために、例えば、本開示の抗体は、場合により、改善された薬物動態学的プロファイル（例えば、PEG化、高グリコシル化等によって）を提供するように改変されていてもよい。血清半減期を向上させることができる改変は興味深い。

【0121】

「炭水化物」等の用語は、単糖、二糖、オリゴ糖、及び多糖のモノマー単位及び／又はポリマーを指すために使用され得る。糖という用語は、単糖、二糖等のより小さな炭水化物を指すために使用され得る。「炭水化物誘導体」という用語は、目的の炭水化物の1つ以上の官能基が置換されている（任意の好都合な置換基で置換されている）、修飾されている（任意の好都合な化学を用いて別の基に変換されている）又は存在しない（例えば、Hによって排除又は置換される）化合物を含む。様々な炭水化物及び炭水化物誘導体が利用可能であり、主題化合物及びコンジュゲートにおける使用に適合させることができる。

20

【0122】

本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、化合物が天然に存在する環境とは異なる環境にある目的の化合物を説明することを意味する。「単離された」は、目的の化合物が実質的に濃縮されている、及び／又は目的の化合物が部分的若しくは実質的に精製されている試料内の化合物を含むことを意味する。

30

【0123】

本明細書で使用される場合、「実質的に精製された」という用語は、その天然環境から除去され、天然に関連する他の成分を少なくとも60%含まない、少なくとも75%含まない、少なくとも80%含まない、少なくとも85%含まない、少なくとも90%含まない、少なくとも95%含まない、少なくとも98%含まない、又は98%超含まない化合物を指す。

【0124】

「生理学的条件」という用語は、生細胞と適合する条件、例えば、生細胞と適合する温度、pH、塩分等の主に水性の条件を包含することを意味する。

【0125】

「反応性パートナ」とは、別の反応性パートナと特異的に反応して反応生成物を生成する分子又は分子部分を意味する。例示的な反応性パートナには、スルファターゼモチーフのシステイン又はセリン及びホルミルグリシン生成酵素（FGE）が含まれ、これらは反応して、モチーフ中のシステイン又はセリンの代わりにホルミルグリシン（fGly）を含有する変換アルデヒドタグの反応生成物を形成する。他の例示的な反応性パートナには、変換されたアルデヒドタグ（例えば、反応性アルデヒド基）のfGly残基のアルデヒド、及びアルデヒド反応性基及び目的の部分を含み、反応して、fGly残基を介してポリペプチドにコンジュゲートされた目的の部分を含むポリペプチドの反応生成物を形成する「アルデヒド反応性反応性パートナ」が含まれる。

40

【0126】

50

「N末端」は、遊離アミン基を有するポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非N末端アミノ酸残基中のアミン基は、通常、ポリペプチドの共有結合骨格の一部を形成する。

【0127】

「C末端」は、遊離カルボキシル基を有するポリペプチドの末端アミノ酸残基を指し、非C末端アミノ酸残基中のカルボキシル基は、通常、ポリペプチドの共有結合骨格の一部を形成する。

【0128】

ポリペプチド又はポリペプチドのアミノ酸配列に関して使用される「内部部位」とは、N末端又はC末端にないポリペプチドの領域を意味する。

【0129】

本明細書で使用される場合、「治療」、「治療すること」等の用語は、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を得ることを指す。効果は、疾患又はその症状を完全に又は部分的に予防するという点で予防的であり得、及び／又は疾患及び／又は疾患に起因する有害作用の部分的又は完全な治療という点で治療的であり得る。本明細書で使用される「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患の任意の治療を包含し、(a) 疾患の素因を有する可能性があるが、それを有するとまだ診断されていない対象において疾患が発生するのを予防すること、(b) 疾患を阻害すること、例えば、その発症を停止させること、(c) 疾患を軽減すること、例えば、疾患の退縮を引き起こすこと、を含む。

【0130】

本明細書で互換的に使用される「個体」、「対象」、「宿主」及び「患者」という用語は、限定するものではないが、マウス（ラット、マウス）、非ヒト霊長類、ヒト、イヌ、ネコ、有蹄動物（例えば、ウマ、ウシ、ヒツジ、ブタ、ヤギ）等を含む哺乳動物を指す。

【0131】

「治療有効量」又は「有効量」は、疾患を治療するために哺乳動物又は他の対象に投与された場合、疾患のそのような治療を行うのに十分な対象抗MUC1Abの量を指す。「治療有効量」は、抗MUC1Ab、疾患及びその重症度、並びに治療される対象の年齢、体重等に応じて変化する。

【0132】

本発明を更に説明する前に、本発明は、説明された特定の実施形態に限定されず、したがって当然のことながら変化し得ることを理解されたい。本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、本明細書で使用される用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【0133】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の、文脈上明確に指示されない限り、下限の単位の10分の1までの各介在値、及びその記載された範囲内の任意の他の記載値又は介在値は、本発明に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限及び下限は、独立してより小さい範囲に含まれてもよく、記載された範囲内の任意の具体的に除外された限界を条件として、本発明に包含される。記載された範囲が限界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界の一方又は両方を除外した範囲も本発明に含まれる。

【0134】

他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の任意の方法及び材料もまた、本発明の実施又は試験に使用することができるが、ここで好ましい方法及び材料を説明する。本明細書で言及される全ての刊行物は、刊行物が引用される関連する方法及び／又は材料を開示及び説明するために参照により本明細書に組み込まれる。

【0135】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、及び

10

20

30

40

50

「t h e」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。したがって、例えば、「抗体」への言及は複数のそのような抗体を含み、「C D R」への言及は1つ以上のC D R及び当業者に公知のその等価物への言及を含む等である。特許請求の範囲は、任意の要素を除外するように起草され得ることに更に留意されたい。したがって、この記述は、特許請求の範囲の要素の列挙、又は「否定的な」限定の使用に関連して、「もっぱら」、「のみ」等の排他的な用語を使用するための先行詞としての役割を果たすことを意図している。

【0136】

本明細書で論じられる刊行物は、本出願の出願日前のそれらの開示のためにのみ提供される。本明細書中のいかなるものも、本発明が先行発明によってそのような刊行物に先行する権利がないことの承認として解釈されるべきではない。更に、提供された公開日は、独立して確認する必要がある実際の公開日とは異なる場合がある。

10

【0137】

詳細な説明

本開示は、M U C 1 に特異的な抗体コンジュゲート（例えば、抗体－薬物コンジュゲート（A D C））を提供する。本開示はまた、そのようなコンジュゲートの製造方法、並びにその使用方法も包含する。各実施形態は、以下のセクションでより詳細に説明される。いくつかの例では医薬組成物を含む、本開示のA D Cを含む組成物も提供される。特定の態様では、細胞増殖性障害を有する個体に治療有効量の本開示のA D Cを投与することを含む、A D Cを使用する方法が提供される。

20

【0138】

M U C 1 抗体及びその抗体－薬物コンジュゲート

上に要約したように、本開示は、M U C 1 に特異的な抗体のコンジュゲート（例えば、抗体－薬物コンジュゲート（A D C））を提供する。更に、本開示は、f G l y 残基を含む抗M U C 1 抗体を提供する。

【0139】

抗体－薬物コンジュゲート

本開示は、コンジュゲート、例えば、M U C 1 に特異的な抗体の抗体－薬物コンジュゲート（A D C）を提供する。「コンジュゲート」とは、ポリペプチド（例えば、抗体）が目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）に共有結合していることを意味する。例えば、本開示による抗体－薬物コンジュゲートは、抗体に共有結合した1つ以上の薬物又は活性薬剤を含む。特定の実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）及び1つ以上の薬物又は活性剤は、1つ以上の官能基及び共有結合を介して互いに結合される。例えば、1つ以上の官能基及び共有結合は、本明細書に記載の切断可能なリンカー等のリンカーを含むことができる。

30

【0140】

特定の実施形態では、コンジュゲートは、1つ以上の他の部分にコンジュゲートされたポリペプチド（例えば、抗体）を含むポリペプチドコンジュゲートである。特定の実施形態では、ポリペプチドにコンジュゲートされた1つ以上の部分は、それぞれ独立して、種々の目的の部分、例えば限定されないが、薬物、活性薬剤、検出可能な標識、水溶性ポリマー、又はポリペプチドを膜若しくは表面に固定化するための部分のいずれかであり得る。特定の実施形態では、コンジュゲートは薬物コンジュゲートであり、ポリペプチドは抗体であり、したがって抗体－薬物コンジュゲートを提供する。例えば、コンジュゲートは、ポリペプチドが1つ以上の薬物又は活性薬剤にコンジュゲートされている薬物コンジュゲートであり得る。様々な種類の薬物及び活性薬剤をコンジュゲートに使用することができ、以下により詳細に記載する。

40

【0141】

1つ以上の薬物又は活性薬剤は、ポリペプチドの任意の所望の部位でポリペプチド（例えば、抗体）にコンジュゲートさせることができる。したがって、本開示は、例えば、ポリペプチドのC末端又はその近くの部位でコンジュゲートされた薬物又は活性薬剤を有す

50

るポリペプチドを提供する。他の例としては、ポリペプチドのN末端又はその近くの位置でコンジュゲートされた薬物又は活性薬剤を有するポリペプチドが挙げられる。例としては、ポリペプチドのC末端とN末端との間の位置にコンジュゲートされた薬物又は活性薬剤を有するポリペプチド（例えば、ポリペプチドの内部部位に）も挙げられる。ポリペプチドが2つ以上の薬物又は活性薬剤にコンジュゲートされる上記の組合せも可能である。

【0142】

特定の実施形態では、本開示のコンジュゲートは、アミノ酸残基の α 炭素でポリペプチドのアミノ酸残基にコンジュゲートされた1つ以上の薬物又は活性薬剤を含む。別の言い方をすれば、コンジュゲートは、ポリペプチド中の1つ以上のアミノ酸残基の側鎖が修飾され、1つ以上の薬物又は活性薬剤（例えば、本明細書に記載のリンカーを介して1つ以上の薬物又は活性薬剤に結合される）に結合しているポリペプチドを含む。例えば、コンジュゲートは、ポリペプチド中の1つ以上のアミノ酸残基の α 炭素が修飾され、1つ以上の薬物又は活性剤（例えば、本明細書に記載のリンカーを介して1つ以上の薬物又は活性薬剤に結合される）に結合しているポリペプチドを含む。

10

【0143】

本開示の実施形態は、ポリペプチドが1つ以上の部分、例えば2部分、3部分、4部分、5部分、6部分、7部分、8部分、9部分、又は10部分以上にコンジュゲートされているコンジュゲートを含む。部分は、ポリペプチド中の1つ以上の部位でポリペプチドにコンジュゲートされ得る。例えば、1つ以上の部分は、ポリペプチドの単一のアミノ酸残基にコンジュゲートされ得る。いくつかの場合、1つの部分がポリペプチドのアミノ酸残基にコンジュゲートされる。他の実施形態では、2つの部分は、ポリペプチドの同じアミノ酸残基にコンジュゲートされ得る。他の実施形態では、第1の部分は、ポリペプチドの第1のアミノ酸残基にコンジュゲートされ、第2の部分は、ポリペプチドの第2のアミノ酸残基にコンジュゲートされる。例えば、ポリペプチドが第1のアミノ酸残基において第1の部分にコンジュゲートされ、第2のアミノ酸残基において2つの他の部分にコンジュゲートされる場合、上記の組合せも可能である。限定されないが、第1のアミノ酸残基において第1及び第2の部分にコンジュゲートされ、第2のアミノ酸残基において第3及び第4の部分にコンジュゲートされたポリペプチド等の他の組合せも可能である。

20

【0144】

目的の1つ以上の部分にコンジュゲートされるポリペプチドの1つ以上のアミノ酸残基は、天然に存在するアミノ酸、非天然アミノ酸、又はそれらの組合せであり得る。例えば、コンジュゲートは、ポリペプチドの天然に存在するアミノ酸残基にコンジュゲートされた1つ以上の薬物又は活性薬剤を含み得る。他の例では、コンジュゲートは、ポリペプチドの非天然アミノ酸残基にコンジュゲートされた1つ以上の薬物又は活性薬剤を含み得る。1つ又は複数の薬物又は活性薬剤は、本明細書に記載の単一の天然又は非天然アミノ酸残基でポリペプチドにコンジュゲートされ得る。ポリペプチド中の1つ又は複数の天然又は非天然アミノ酸残基は、本明細書に記載の1つ又は複数の部分にコンジュゲートされ得る。例えば、ポリペプチド中の2つ（又はそれを超える）アミノ酸残基（例えば、天然又は非天然アミノ酸残基）はそれぞれ、ポリペプチド中の複数の部位が目的の部分にコンジュゲートされるように、1つ又は2つの部分にコンジュゲートされ得る。

30

40

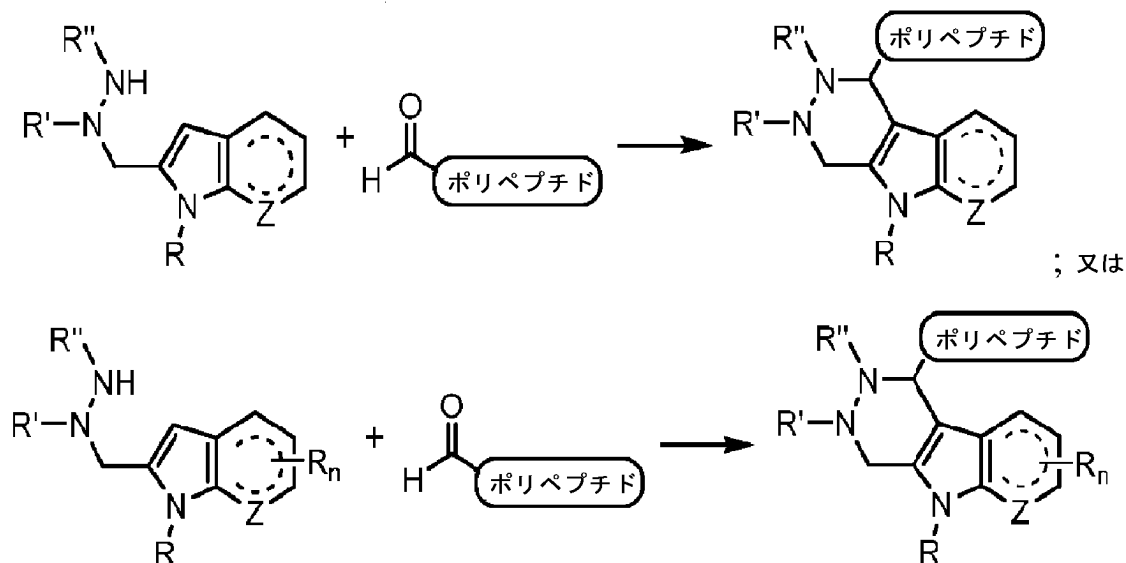
【0145】

特定の実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）及び目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）は、コンジュゲーション部分を介してコンジュゲートされる。例えば、ポリペプチド及び目的の部分はそれぞれ、コンジュゲーション部分に結合（例えば、共有結合）され得、したがって、コンジュゲーション部分を介してポリペプチド及び目的の部分を間接的に一緒に結合する。場合により、コンジュゲーション部分は、ヒドラジニル-インドリル若しくはヒドラジニル-ピロロ-ピリジニル化合物、又はヒドラジニル-インドリル若しくはヒドラジニル-ピロロ-ピリジニル化合物の誘導体を含む。例えば、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を介して目的の部分をポリペプチドにカップリングさせるための一般的なスキームを以下の一般

50

的な反応スキームに示す。ヒドラジニル-インドリル及びヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分は、本明細書ではそれぞれ、ヒドラジノ-イソ-ピクテット-S p e n g l e r (H I P S) コンジュゲーション部分及びアザ-ヒドラジノ-イソ-ピクテット-S p e n g l e r (a z a H I P S) コンジュゲーション部分とも呼ばれる。

【化 1】



上記の反応スキームでは、各 R は、ポリペプチド（例えば、本明細書に記載の切断可能なリンカーを介してポリペプチドにコンジュゲートされる）にコンジュゲートされた目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）を含み、n は 1 ～ 4 の整数である。上記の反応スキームに示すように、2-ホルミルグリシン残基（f G l y）を含むポリペプチドを、コンジュゲーション部分（例えば、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分）を含むように修飾された薬物又は活性薬剤と反応させて、コンジュゲーション部分に結合したポリペプチドコンジュゲートを生成し、したがって、コンジュゲーション部分を介して薬物又は活性薬剤をポリペプチドに結合させる。

【0146】

本明細書に記載されるように、部分は、限定されないが、検出可能な標識等の化学的実体、又は薬物若しくは活性剤等の様々な部分のいずれかであり得る。R' 及び R'' は、それぞれ独立して、任意の所望の置換基、例えば、限定されないが、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルであり得る。Z は、 CR^{61} 、 NR^{62} 、N、O 又は S であり得、式中、 R^{61} 及び R^{62} は、それぞれ独立して、上記の R' 及び R'' について記載した置換基のいずれかから選択される。

【0147】

本明細書に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、他のヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルカップリング部分も可能である。例えば、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルカップリング部分は、リンカーに結合（例えば、共有結合している）していてもよい。したがって、本開示の実施形態は、リンカーを介して薬物又は活性薬剤に結合したヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を含む。ヒドラジニル

ーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分を薬物又は活性薬剤に結合させることができるリンカーの様々な実施形態を本明細書に詳細に記載する。例えば、いくつかの場合において、リンカーは、本明細書中に記載されるような切断可能なリンカーである。

【0148】

本明細書中に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、更なるヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分も可能である。例えば、ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分は、2つ以上のリンカーに結合していてもよい（例えば、共有結合している）。したがって、本開示の実施形態は、それぞれ対応するリンカーを介して2つ以上の薬物又は活性薬剤に結合したヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分を含む。したがって、本開示のコンジュゲートは、2つ以上のリンカーを含むことができ、各リンカーは、対応する薬物又は活性薬剤をヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分に結合させる。したがって、ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分及び2つ以上のリンカーは、全体として「分岐リンカー」と見なすことができ、ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分は、2つ以上の「分岐」に結合しており、各分岐は、薬物又は活性剤に結合したリンカーを含む。

10

【0149】

異なるペイロードの同じ組合せは、分岐リンカーを介してポリペプチドにコンジュゲートされ得る。特定の実施形態では、分岐リンカーに結合した2つのペイロード（例えば、薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）は、同じペイロード（例えば、薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）である。例えば、分岐リンカーの第1の分岐はペイロード（例えば、薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）に結合され得、分岐リンカーの第2の分岐は第1の分岐と同じペイロード（例えば、薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）に結合され得る。

20

【0150】

他の実施形態では、分岐リンカーに結合した2つのペイロード（例えば、薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）は、異なるペイロード（例えば、薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）である。例えば、分岐リンカーの第1の分岐は、第1のペイロード（例えば、第1の薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）に結合され得、分岐リンカーの第2の分岐は、第1の分岐に結合された第1のペイロード（例えば、第1の薬物、活性薬剤又は検出可能な標識）とは異なる第2のペイロード（例えば、第2の薬物、活性な作用物質又は検出可能な標識）に結合され得る。

30

【0151】

特定の実施形態では、ポリペプチド（例えば、抗体）は、1つ以上の目的の部分にコンジュゲートされ得、ここで、ポリペプチドの1つ以上のアミノ酸残基は、目的の部分へのコンジュゲーションの前に修飾される。ポリペプチドの1つ以上のアミノ酸残基の修飾は、目的の部分へのコンジュゲーションに適した1つ以上の反応性基を含有するポリペプチドを産生し得る。いくつかの場合、ポリペプチドは、目的の部分（例えば、上記のヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分等のコンジュゲーション部分を含む1つ以上の部分）へのコンジュゲーションに適した1つ以上の反応性基を提供するための1つ以上の修飾アミノ酸残基を含み得る。例えば、ポリペプチドのアミノ酸は、反応性アルデヒド基（例えば、反応性アルデヒド）を含むように修飾され得る。反応性アルデヒドは、「アルデヒドタグ」又は「aldタグ」に含まれ得、これは、本明細書で使用される場合、ホルミルグリシン生成酵素（FGE）の作用によって2-ホルミルグリシン残基（本明細書では「fGly」と呼ばれる）を含有するように変換されたスルファターゼモチーフ（例えば、L（C/S）TPSR（配列番号5））に由来するアミノ酸配列を指す。FGEによって生成されたfGly残基は、「ホルミルグリシン」と呼ばれることもある。別の言い方をすれば、用語「アルデヒドタグ」は、「変

40

50

換」スルファターゼモチーフ（例えば、システイン又はセリン残基が F G E の作用によって f G l y に変換されたスルファターゼモチーフ、例えば、L (f G l y) T P S R（配列番号 2 4））を含むアミノ酸配列を指すために本明細書で使用する。変換されたスルファターゼモチーフは、（例えば、システイン又はセリン残基が F G E によって f G l y に変換されていないが、変換されることができるスルファターゼモチーフ、例えば、配列：L (C / S) T P S R）「未変換」スルファターゼモチーフを含むアミノ酸配列から產生され得る。スルファターゼモチーフに対するホルミルグリシン生成酵素（F G E）の作用の文脈において使用される「変換」とは、スルファターゼモチーフ中のシステイン又はセリン残基のホルミルグリシン（f G l y）残基への生化学的修飾を指す（例えば、C y s から f G l y、又は S e r から f G l y）。アルデヒドタグの更なる態様及び部位特異的タンパク質修飾におけるその使用は、米国特許第 7, 9 8 5, 7 8 3 号及び米国特許第 8, 7 2 9, 2 3 2 号に記載されており、これらの各々の開示は参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0152】

いくつかの場合、コンジュゲートを生成するために、f G l y 残基を含有するポリペプチドを、f G l y と化合物（例えば、上記のヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を含有する化合物）との反応によって目的の部分にコンジュゲートすることができる。例えば、f G l y 含有ポリペプチドを、ポリペプチドへの薬物のコンジュゲーションを提供するのに適した条件下で反応性パートナー含有薬物と接触させることができる。いくつかの例では、反応性パートナー含有薬物は、上記のヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を含み得る。例えば、薬物又は活性薬剤は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を含むように修飾され得る。いくつかの場合、薬物又は活性剤は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルに、例えば本明細書に詳細に記載されるリンカー等のリンカーを介してヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルに共有結合している。

20

【0153】

特定の実施形態では、本開示のコンジュゲートは、1つ以上の目的部分（例えば、薬物又は活性剤）に結合した少なくとも1つのアミノ酸残基を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含む。コンジュゲートを作製するために、ポリペプチドのアミノ酸残基を修飾し、次いで、上記のようにヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分に結合した1つ以上の薬物又は活性薬剤にカップリングさせることができる。特定の実施形態では、ポリペプチドのアミノ酸残基（例えば、抗体）は、上記のように、f G l y 残基に修飾されたシステイン又はセリン残基である。特定の実施形態では、修飾アミノ酸残基（例えば、f G l y 残基）を、上記のヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を含有する薬物又は活性薬剤にコンジュゲートして、1つ以上の薬物又は活性薬剤がヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を介してポリペプチドにコンジュゲートされている本開示のコンジュゲートを提供する。本明細書で使用される場合、用語 f G l y ' は、目的の部分（例えば、薬物又は活性薬剤）に結合しているポリペプチド（例えば、抗体）の修飾アミノ酸残基を指す。

30

40

【0154】

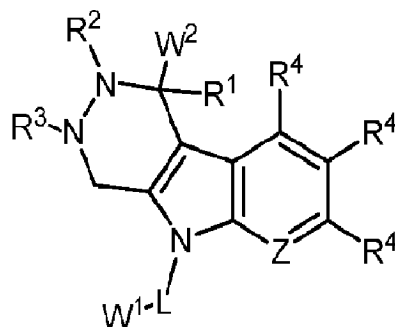
特定の実施形態では、コンジュゲートは、本明細書に記載のリンカーに結合した少なくとも1つのアミノ酸残基を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含み、次いで、これを1つ以上の薬物又は活性薬剤に結合させる。例えば、コンジュゲートは、上記のように、目的の1つ以上の部分（例えば、1つ以上の薬物又は活性剤）にコンジュゲートされた少なくとも1つのアミノ酸残基（f G l y '）を有するポリペプチド（例えば、抗体）を含み得る。

【0155】

本開示の態様は、式（I）：

50

【化 2】



(I)

10

のコンジュゲートを含み、

式中、

ZはC R⁴又はNであり、

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

R²及びR³はそれぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR²及びR³は環状に連結して5又は6員ヘテロシクリルが形成されていてもよく、

20

各R⁴は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

30

Lはリンカーであり、

W¹は薬物であり、

W²は抗MUC1抗体である。

【0156】

特定の実施形態では、ZはC R⁴又はNであり、特定の実施形態では、ZはC R⁴である。特定の実施形態では、Zは、Nである。

【0157】

特定の実施形態では、R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

40

【0158】

特定の実施形態では、R¹は、水素である。特定の実施形態では、R¹は、アルキル又は置換アルキル、例えば、C₁~6アルキル又はC₁~6置換アルキル、又はC₁~4アルキル又はC₁~4置換アルキル、又はC₁~3アルキル又はC₁~3置換アルキルである。特定の実施形態では、R¹は、メチルである。特定の実施形態では、R¹は、C₂~6アルケニル又はC₂~6置換アルケニル、又はC₂~4アルケニル又はC₂~4置換アルケニ

50

ル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^1 は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^1 は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^1 は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^1 は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

【0159】

特定の実施形態では、 R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^2 及び R^3 は、環状に連結して5又は6員ヘテロシクリルが形成されていてもよい。

20

【0160】

特定の実施形態では、 R^2 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^2 は、水素である。特定の実施形態では、 R^2 は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^2 は、メチルである。特定の実施形態では、 R^2 は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^2 は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^2 は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^2 は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^2 は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^2 は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^2 は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^2 は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^2 は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^2 は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^2 は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^2 は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリ

30

40

50

ール又はC₆置換ヘテロアリーールである。特定の実施形態では、R²は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えばC₃~8シクロアルキル又はC₃~8置換シクロアルキル、例えばC₃~6シクロアルキル又はC₃~6置換シクロアルキル、又はC₃~5シクロアルキル又はC₃~5置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、R²は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えばC₃~6ヘテロシクリル又はC₃~6置換ヘテロシクリル、又はC₃~5ヘテロシクリル又はC₃~5置換ヘテロシクリルである。

【0161】

特定の実施形態では、R³は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、R³は、水素である。特定の実施形態では、R³は、アルキル又は置換アルキル、例えば、C₁~6アルキル又はC₁~6置換アルキル、又はC₁~4アルキル又はC₁~4置換アルキル、又はC₁~3アルキル又はC₁~3置換アルキルである。特定の実施形態では、R³は、メチルである。特定の実施形態では、R³は、C₂~6アルケニル又はC₂~6置換アルケニル、又はC₂~4アルケニル又はC₂~4置換アルケニル、又はC₂~3アルケニル又はC₂~3置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、R³は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、R³は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、R³は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、R³は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、R³は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、R³は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、R³は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、R³は、スルホニルである。特定の実施形態では、R³は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、R³は、アリーール又は置換アリーール、例えばC₅~8アリーール又はC₅~8置換アリーール、例えばC₅アリーール又はC₅置換アリーール、又はC₆アリーール又はC₆置換アリーールである。特定の実施形態では、R³は、ヘテロアリーール又は置換ヘテロアリーール、例えばC₅~8ヘテロアリーール又はC₅~8置換ヘテロアリーール、例えばC₅ヘテロアリーール又はC₅置換ヘテロアリーール、又はC₆ヘテロアリーール又はC₆置換ヘテロアリーールである。特定の実施形態では、R³は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えばC₃~8シクロアルキル又はC₃~8置換シクロアルキル、例えばC₃~6シクロアルキル又はC₃~6置換シクロアルキル、又はC₃~5シクロアルキル又はC₃~5置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、R³は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えばC₃~8ヘテロシクリル又はC₃~8置換ヘテロシクリル、例えばC₃~6ヘテロシクリル又はC₃~6置換ヘテロシクリル、又はC₃~5ヘテロシクリル又はC₃~5置換ヘテロシクリルである。

【0162】

特定の実施形態では、R²及びR³は、環状に連結されて、5員環又は6員環のヘテロシクリルが形成されていてもよい。特定の実施形態では、R²及びR³は、環状に連結されて、5員環又は6員環のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、R²及びR³は、環状に連結されて、5員環ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、R²及びR³は、環状に連結されて、6員環ヘテロシクリルを形成する。

【0163】

特定の実施形態では、各R⁴は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換

ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【0164】

各 R^4 の様々な可能性については、以下でより詳細に説明する。特定の実施形態では、 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、各 R^4 は、水素である。特定の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、例えば、F、Cl、Br又はIであり、特定の実施形態では、 R^4 は、Fであり、特定の実施形態では、 R^4 は、Clである。特定の実施形態では、 R^4 は、Brである。特定の実施形態では、 R^4 は、Iである。特定の実施形態では、 R^4 は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^4 は、メチルである。特定の実施形態では、 R^4 は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^4 は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^4 は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^4 は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^4 は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^4 は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^4 は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^4 は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^4 は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^4 は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^4 は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリール（例えば、フェニル又は置換フェニル）である。特定の実施形態では、 R^4 は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^4 は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^4 は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

20

30

【0165】

特定の実施形態では、 W^1 は、薬物である。薬物の更なる説明は、本明細書の開示に見出される。

【0166】

特定の実施形態では、 W^2 が抗MUC1抗体である。特定の実施形態では、 W^2 は、本明細書に記載の1つ以上のfGly'残基を含む。特定の実施形態では、抗MUC1抗体は、本明細書に記載のfGly'残基を介してコンジュゲートの残りの部分に結合する。本コンジュゲートに用途が見出される抗MUC1抗体の更なる説明は、本明細書の開示に見出される。

40

【0167】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、リンカーLを含む。リンカーは、コンジュゲーション部分（例えば、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分）を目的の1つ以上の部分に結合するために利用され得る。リンカーは、任意の好都合な位置でコンジュゲーション部分（例えば、本明細書に記載されるように）に結合（例えば、共有結合）され得る。例えば、リンカーは、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を薬物に結合させることができる。ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニ

50

ルカップリング部分を使用して、リンカー（したがって、薬物）を抗MUC1抗体等のポリペプチドにコンジュゲートさせることができる。例えば、コンジュゲーション部分は、リンカー（したがって、薬物）をポリペプチドの修飾アミノ酸残基、例えば抗MUC1抗体のfGly残基にコンジュゲートするために使用され得る。

【0168】

特定の実施形態では、Lは、コンジュゲーション部分を W^1 に結合し、したがって、コンジュゲーション部分は、リンカーLを介して W^1 に間接的に結合し、上記のように、 W^1 は薬物であり、したがって、Lは、コンジュゲーション部分を薬物に結合し、例えば、コンジュゲーション部分は、リンカーLを介して薬物に間接的に結合する。

【0169】

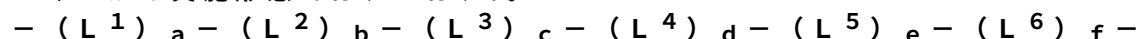
任意の好都合なリンカーが、対象のコンジュゲートにおいて利用され得る。特定の実施形態では、Lは、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される基を含む。特定の実施形態では、Lは、アルキル基又は置換アルキル基を含む。特定の実施形態では、Lは、アルケニル又は置換アルケニル基を含む。特定の実施形態では、Lは、アルキニル又は置換アルキニル基を含む。特定の実施形態では、Lは、アルコキシ又は置換アルコキシ基を含む。特定の実施形態では、Lは、アミノ基又は置換アミノ基を含む。特定の実施形態では、Lは、カルボキシル基又はカルボキシルエステル基を含む。特定の実施形態では、Lは、アシルアミノ基を含む。特定の実施形態では、Lは、アルキルアミド又は置換アルキルアミド基を含む。特定の実施形態では、Lは、アリール又は置換アリール基を含む。特定の実施形態では、Lは、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含む。特定の実施形態では、Lは、シクロアルキル又は置換シクロアルキル基を含む。特定の実施形態では、Lは、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル基を含む。

【0170】

特定の実施形態では、Lは、ポリマーを含む。例えば、ポリマーは、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー（例えば、ホモポリマー及びコポリマーが非置換であるか、又は一方の末端がアルキル基で置換されている場合）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、それらの組合せ等を含むポリアルキレングリコール及びその誘導体を含むことができる。特定の実施形態では、ポリマーはポリアルキレングリコールである。特定の実施形態では、ポリマーはポリエチレングリコールである。以下により詳細に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、他のリンカーも可能である。

【0171】

いくつかの実施形態では、Lは、式：



によって記載されるリンカーであり、式中、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 及び L^6 はそれぞれ独立してリンカーサブユニットであり、a、b、c、d、e及びfはそれぞれ独立して0又は1であり、a、b、c、d、e及びfの合計は1～6である。

【0172】

特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfの合計は1である。特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfの合計は2である。特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfの合計は3である。特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfの合計は4である。特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfの合計は5である。特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfの合計は6である。特定の実施形態では、a、b、c、d、e及びfはそれぞれ1である。特定の実施形態では、a、b、c、d及びeはそれぞれ1であり、fは0である。特定の実施形態では、a、b、c及びdはそれぞれ1

10

20

30

40

50

であり、e及びfはそれぞれ0である。特定の実施形態では、a、b及びcはそれぞれ1であり、d、e及びfはそれぞれ0である。特定の実施形態では、a及びbはそれぞれ1であり、c、d、e及びfはそれぞれ0である。特定の実施形態では、aは1であり、b、c、d、e及びfはそれぞれ0である。

【0173】

特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^1 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（I）に示すように）に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^2 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^3 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^4 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^5 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^6 は、存在する場合、薬物に結合している。

10

【0174】

リンカーLでは、任意の便宜なリンカーサブユニットが利用され得る。目的のリンカーサブユニットには、ポリエチレングリコール、ポリエチレン及びポリアクリラート、（1又は複数の）アミノ酸残基、炭水化物ベースのポリマー又は炭水化物残基及びそれらの誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、複素環基、それらの組合せ、並びにそれらの置換バージョン等のポリマーの単位が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 及び L^6 （存在する場合）の各々は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基及びジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）から独立して選択される1つ以上の基を含む。

20

【0175】

いくつかの実施形態では、 L^1 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^1 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

30

【0176】

いくつかの実施形態では、 L^2 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^2 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

40

【0177】

いくつかの実施形態では、 L^3 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^3 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

50

【0178】

いくつかの実施形態では、 L^4 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^4 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【0179】

いくつかの実施形態では、 L^5 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^5 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【0180】

いくつかの実施形態では、 L^6 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^6 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【0181】

いくつかの実施形態では、 L は、 $-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$ を含むリンカーであり、式中、

- $-(L^1)_a-$ は、 $-(T^1-V^1)_a-$ であり、
- $-(L^2)_b-$ は、 $-(T^2-V^2)_b-$ であり、
- $-(L^3)_c-$ は、 $-(T^3-V^3)_c-$ であり、
- $-(L^4)_d-$ は、 $-(T^4-V^4)_d-$ であり、
- $-(L^5)_e-$ は、 $-(T^5-V^5)_e-$ であり、
- $-(L^6)_f-$ は、 $-(T^6-V^6)_f-$ であり、

式中、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、存在する場合、テザー基であり、

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 は、存在する場合、共有結合又は連結官能基であり、

a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ独立して0又は1であり、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は1～6である。

【0182】

上記のように、特定の実施形態では、 L^1 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（I）に示すように）に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^1 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（I）に示すように）に結合している。特定の実施形態では、 V^1 は薬物に結合している。特定の実施形態では、 L^2 は、存在する場合、薬物に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^2 は、存在する場合、薬物に結合しており、又は V^2 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、 L^3 は、存在する場合、薬物に結合して

10

20

30

40

50

いる。したがって、特定の実施形態では、 T^3 は、存在する場合、薬物に結合しており、又は V^3 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、 L^4 は、存在する場合、薬物に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^4 は、存在する場合、薬物に結合しており、又は V^4 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、 L^5 は、存在する場合、薬物に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^5 は、存在する場合、薬物に結合しており、又は V^5 は、存在する場合、薬物に結合している。特定の実施形態では、 L^6 は、存在する場合、薬物に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^6 は、存在する場合、薬物に結合しており、又は V^6 は、存在する場合、薬物に結合している。

【0183】

テザー基 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 に関して、任意の好都合なテザー基を対象リンカーにおいて利用することができる。いくつかの実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 はそれぞれ、共有結合、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_m-$ 、4-アミノ-ピペリジン($4AP$)、メター-アミノ-ベンジルオキシ($MABO$)、メター-アミノ-ベンジルオキシカルボニル($MABC$)、パラ-アミノ-ベンジルオキシ($PABO$)、パラ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル($PABC$)、パラ-アミノベンジル(PAB)、パラ-アミノ-ベンジリアミノ($PABA$)、パラ-アミノ-フェニル(PAP)、パラ-ヒドロキシ-フェニル(PHP)、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから独立して選択される1つ以上の基を含み、各 w が1~20の整数であり、各 n が1~30の整数であり、各 p が1~20の整数であり、各 m が1~12の整数である。

【0184】

特定の実施形態では、テザー基(例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び/又は T^6)は、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル又は置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルを含む。特定の実施形態では、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、1~12個の炭素原子、例えば1~10個の炭素原子、又は1~8個の炭素原子、又は1~6個の炭素原子、又は1~5個の炭素原子、又は1~4個の炭素原子、又は1~3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐アルキル基である。いくつかの例では、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、アルキル又は置換アルキル、例えば $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり得る。いくつかの場合において、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、 C_2 -アルキルである。例えば、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、アルキレン又は置換アルキレン、例えば $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり得る。いくつかの場合において、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、 C_2 -アルキレン(例えば、 CH_2CH_2)である。

【0185】

特定の実施形態では、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、1~12個の炭素原子、例えば1~10個の炭素原子、又は1~8個の炭素原子、又は1~6個の炭素原子、又は1~5個の炭素原子、又は1~4個の炭素原子、又は1~3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐の置換アルキル基である。いくつかの例では、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、又は置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル等の置換アルキルであり得る。いくつかの場合において、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 C_2 -アルキルである。例えば、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、又は置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、又は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン等の置換アルキレンであり得る。いくつかの場合において、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 C_2 -アルキレンである。

【0186】

特定の実施形態では、テザー基(例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び/又は T

6) は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は置換ヘテロシクリルを含む。いくつかの例では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 ）は、アリール又は置換アリールを含む。例えば、アリールはフェニルであり得る。いくつかの場合、置換アリールは置換フェニルである。置換フェニルは、($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、置換 ($C_1 \sim C_{12}$) アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される1つ以上の置換基で置換され得る。いくつかの例では、置換アリールは置換フェニルであり、置換基は本明細書に記載の切断可能な部分を含む（例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体等の酵素的に切断可能な部分）。

10

【0187】

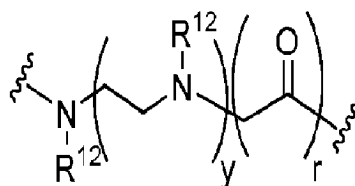
いくつかの例では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリールを含む。場合によっては、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 ）は、シクロアルキル又は置換シクロアルキルを含む。場合によっては、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 ）は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリルを含む。いくつかの例では、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル又は置換ヘテロシクリル上の置換基は、本明細書に記載の切断可能な部分を含む（例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体等の酵素的に切断可能な部分）。

20

【0188】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、エチレンジアミン（EDA）部分、例えば EDA 含有テザー基を含む。特定の実施形態では、(EDA)_w は、例えば、w が 1、2、3、4、5 又は 6 等の 1～50、例えば 1～40、1～30、1～20、1～12 又は 1～6 の整数である）1つ以上の EDA 部分を含む。連結エチレンジアミン（EDA）部分は、任意の好都合な置換基で、例えばアルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール又は置換アリールで、1つ以上の好都合な位置で置換されていてもよい。特定の実施形態では、EDA 部分は、構造：

【化3】



30

式中、y は、1～6 の整数であるか、又は 0 若しくは 1 であり、各 R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、y は、1、2、3、4、5 又は 6 である。特定の実施形態では、y は、1 であり、r は、0 である。特定の実施形態では、y は、1 であり、r は、1 である。特定の実施形態では、y は、2 であり、r は、0 である。特定の実施形態では、y は、2 であり、r は、1 である。特定の実施形態では、各 R^{12} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールから独立して選択される。特定の実施形態では、EDA の任意の 2 つの隣接する R^{12} 基は、例えばピペラジニル環を形成するために環状に連結されてもよい。特定の実

40

50

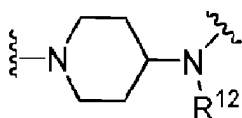
施形態では、 y は 1 であり、2 つの隣接する R^{12} 基はアルキル基であり、環状に連結してピペラジニル環を形成する。特定の実施形態では、 y は、1 であり、隣接する R^{12} 基は、水素、アルキル（例えば、メチル）及び置換アルキル（例えば、低級アルキル-OH、例えばエチル-OH 又はプロピル-OH）から選択される。

【0189】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、4-アミノピペリジン（4AP）部分（本明細書ではピペリジン-4-アミノ、P4A とも呼ばれる）を含む。4AP 部分は、任意の好都合な置換基で、例えばアルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アシル、置換アシル、アリール又は置換アリールで、1 つ以上の好都合な位置で置換されていてもよい。特定の実施形態では、4AP 部分は、構造：

10

【化 4】



式中、 R^{12} は、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分（例えば、ポリエチレングリコール又は変性ポリエチレングリコール）、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{12} は、ポリエチレングリコール部分である。特定の実施形態では、 R^{12} は、カルボキシ修飾されたポリエチレングリコールである。

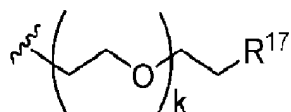
20

【0190】

特定の実施形態では、 R^{12} は、式：(PEG) $_k$ によって記載されるポリエチレングリコール部分を含み、これは、構造：

【化 5】

30



によって記載され、式中、 k は、1～20、例えば 1～18、又は 1～16、又は 1～14、又は 1～12、又は 1～10、又は 1～8、又は 1～6、又は 1～4、又は 1又は 2、例えば 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 又は 20 の整数である。場合によっては、 k は 2 である。特定の実施形態では、 R^{17} は、OH、COOH 又は COOR から選択され、ここで、 R は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{17} は、COOH である。

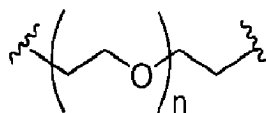
40

【0191】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、(PEG) $_n$ を含み、(PEG) $_n$ は、ポリエチレングリコール又は修飾ポリエチレングリコール連結単位である。特定の実施形態では、(PEG) $_n$ は、構造：

50

【化 6】



式中、 n は、1～50、例えば1～40、1～30、1～20、1～12又は1～6、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20の整数である。場合によっては、 n は2である。場合によっては、 n は3である。場合によっては、 n は6である。場合によっては、 n は12である。

10

【0192】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、 $(AA)_p$ を含み、ここで、 AA は、アミノ酸残基である。任意の好都合なアミノ酸が利用され得る。目的のアミノ酸には、 L ‑及び D ‑アミノ酸、20個の一次 α ‑アミノ酸及び β ‑アラニンのいずれか等の天然に存在するアミノ酸、非天然に存在するアミノ酸（例えば、アミノ酸類似体）、例えば非天然に存在する α ‑アミノ酸又は非天然に存在する β ‑アミノ酸等が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、 p は1～50、例えば1～40、1～30、1～20、1～12又は1～6、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20の整数である。特定の実施形態では、 p は、1である。特定の実施形態では、 p は、2である。

20

【0193】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、アミノ酸類似体を含む。アミノ酸類似体には、天然に存在するタンパク質に一般的に見られる1つ以上のアミノ酸（例えば、 Ala 又は A 、 Cys 又は C 、 Asp 又は D 、 Glu 又は E 、 Phe 又は F 、 Gly 又は G 、 His 又は H 、 Ile 又は I 、 Lys 又は K 、 Leu 又は L 、 Met 又は M 、 Asn 又は N 、 Pro 又は P 、 Gln 又は Q 、 Arg 又は R 、 Ser 又は S 、 Thr 又は T 、 Val 又は V 、 Trp 又は W 、 Tyr 又は Y ）と構造及び／又は全体的な形状が類似している化合物が含まれる。アミノ酸類似体には、修飾された側鎖又は骨格を有する天然アミノ酸も含まれる。アミノ酸類似体には、天然に存在する D 型及び L 型のアミノ酸類似体と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体も含まれる。いくつかの例では、アミノ酸類似体は、1つ以上の天然アミノ酸の主鎖構造及び／又は側鎖構造を共有し、（1又は複数の）違いは分子中の1つ以上の修飾基である。そのような修飾には、関連原子（ S 等）に対する原子（ N 等）の置換、基（例えば、メチル、又はヒドロキシル等）又は原子（例えば Cl 又は Br 等）の付加、基の欠失、共有結合（二重結合等の単結合）の置換、又はそれらの組合せが含まれ得るが、これらに限定されない。例えば、アミノ酸類似体には、 α ‑ヒドロキシ酸及び α ‑アミノ酸等が含まれ得る。アミノ酸類似体の例としては、スルホアラニン等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0194】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、式 $-(CR^{13}OH)_m$ によって記載される部分を含み、式中、 m は0であるか、又は n は1～50、例えば1～40、1～30、1～20、1～12又は1～6、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11又は12の整数である。特定の実施形態では、 m は、1である。特定の実施形態では、 m は、2である。特定の実施形態では、 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキル

50

アミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{13} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{13} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{13} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アリアル又は置換アリアル、例えば $C_5 \sim 8$ アリアル又は $C_5 \sim 8$ 置換アリアル、例えば C_5 アリアル又は C_5 置換アリアル、又は C_6 アリアル又は C_6 置換アリアルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、ヘテロアリアル又は置換ヘテロアリアル、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリアル又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリアル、例えば C_5 ヘテロアリアル又は C_5 置換ヘテロアリアル、又は C_6 ヘテロアリアル又は C_6 置換ヘテロアリアルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

20

【0195】

特定の実施形態では、 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリアル及び置換アリアルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリアル及び置換アリアルは、 R^{13} について上に記載した通りである。

30

【0196】

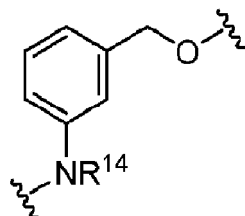
特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び／又は T^6 ）は、メターアミノベンジルオキシ（MABO）、メターアミノベンジルオキシカルボニル（MABC）、パラアミノベンジルオキシ（PABO）、パラアミノベンジルオキシカルボニル（PABC）、パラアミノベンジル（PAB）、パラアミノベンジルアミノ（PABA）、パラアミノフェニル（PAP）又はパラヒドロキシーフェニル（PHP）を含む。

40

【0197】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化7】



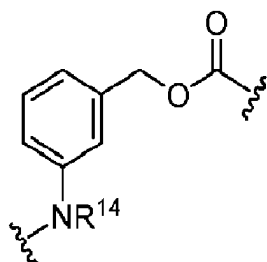
50

によって記載される M A B O 基を含む。

【0198】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化8】



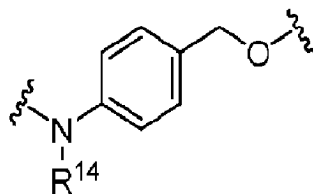
10

によって記載される M A B C 基を含む。

【0199】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化9】



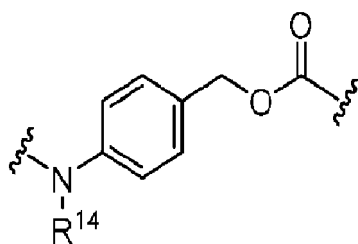
20

によって記載される P A B O 基を含む。

【0200】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化10】



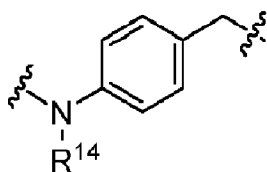
30

によって記載される P A B C 基を含む。

【0201】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化11】



40

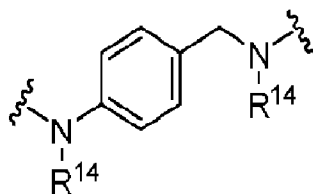
によって記載される P A B 基を含む。

【0202】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

50

【化 1 2】



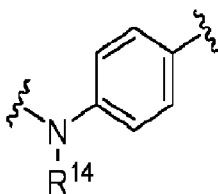
によって記載される P A B A 基を含む。

【0 2 0 3】

10

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 1 3】



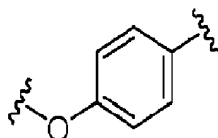
によって記載される P A P 基を含む。

20

【0 2 0 4】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 1 4】



によって記載される P H P 基を含む。

30

【0 2 0 5】

特定の実施形態では、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【0 2 0 6】

特定の実施形態では、 R^{14} は、水素である。特定の実施形態では、各 R^{14} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_{1\sim6}$ アルキル又は $C_{1\sim6}$ 置換アルキル、又は $C_{1\sim4}$ アルキル又は $C_{1\sim4}$ 置換アルキル、又は $C_{1\sim3}$ アルキル又は $C_{1\sim3}$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、 $C_{2\sim6}$ アルケニル又は $C_{2\sim6}$ 置換アルケニル、又は $C_{2\sim4}$ アルケニル又は $C_{2\sim4}$ 置換アルケニル、又は $C_{2\sim3}$ アルケニル又は $C_{2\sim3}$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{14} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アシルアミノ又はアミノアシ

40

50

ルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{14} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_{5\sim 8}$ アリール又は $C_{5\sim 8}$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{14} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_{5\sim 8}$ ヘテロアリール又は $C_{5\sim 8}$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{14} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_{3\sim 8}$ シクロアルキル又は $C_{3\sim 8}$ 置換シクロアルキル、例えば $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル又は $C_{3\sim 6}$ 置換シクロアルキル、又は $C_{3\sim 5}$ シクロアルキル又は $C_{3\sim 5}$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_{3\sim 8}$ ヘテロシクリル又は $C_{3\sim 8}$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_{3\sim 6}$ ヘテロシクリル又は $C_{3\sim 6}$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_{3\sim 5}$ ヘテロシクリル又は $C_{3\sim 5}$ 置換ヘテロシクリルである。

10

【0207】

上に示されるMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP及びPHPテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される1つ以上の更なる基で置換されていてもよい。

20

【0208】

リンカーLの特定の実施形態では、テザー基 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 又は T^6 の1つ以上はそれぞれ、グリコシド又はグリコシド誘導体で置換されていてもよい。特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、 $O-GlcNAc$ 及び $O-GalNAc$ から選択される。

30

【0209】

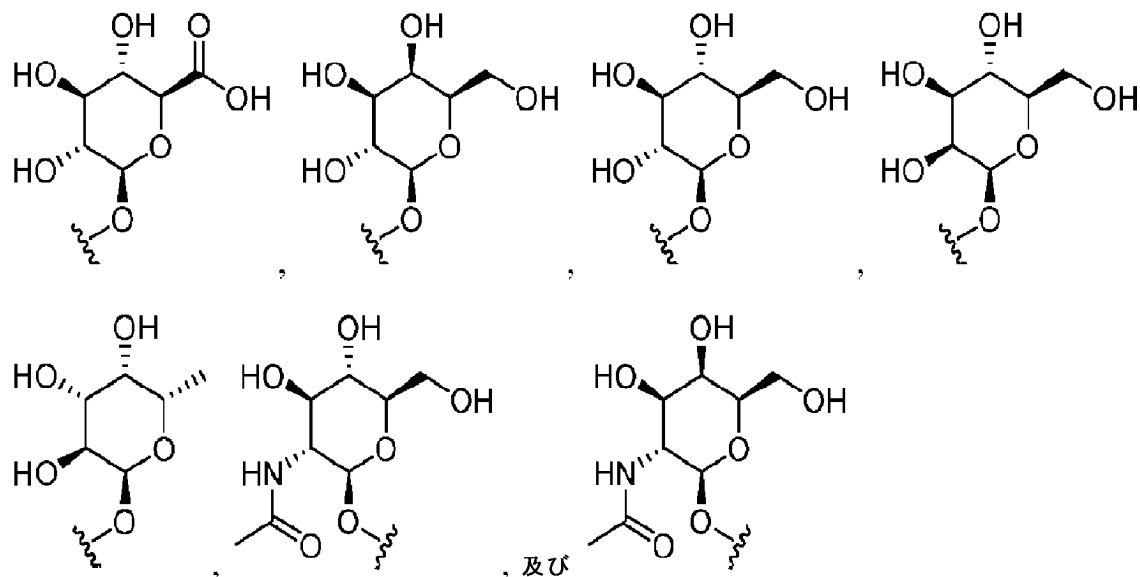
特定の実施形態では、上記のMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、及びPHPテザー構造は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されてもよい。例えば、上記のMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、及びPHPテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されてもよい。特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、 $O-GlcNAc$ 及び $O-GalNAc$ から選択される。

【0210】

例えば、いくつかの実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、以下の構造：

40

【化 1 5】



10

から選択され得る。

【0211】

連結官能基 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 に関して、任意の好都合な連結官能基がリンカー L に利用され得る。目的の連結官能基には、アミノ、カルボニル、アミド、オキシカルボニル、カルボキシ、スルホニル、スルホキシド、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、チオ、オキシ、ホスホ、ホスホルアミデート、チオホスホライデート等が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 は、共有結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^{15}-$ 、 $-\text{NR}^{15}(\text{CH}_2)_q-$ 、 $-\text{NR}^{15}(\text{C}_6\text{H}_4)-$ 、 $-\text{CONR}^{15}-$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{15}-$ 、 $-\text{NR}^{15}\text{SO}_2-$ 及び $-\text{P}(\text{O})\text{OH}-$ からそれぞれ独立して選択され、 q は 1～6 の整数である。特定の実施形態では、 q は、1～6 の整数（例えば、1、2、3、4、5 又は 6）である。特定の実施形態では、 q は、1 である。特定の実施形態では、 q は、2 である。特定の実施形態では、 q は、3 である。特定の実施形態では、 q は、4 である。特定の実施形態では、 q は、5 である。特定の実施形態では、 q は、6 である。

20

30

【0212】

いくつかの実施形態では、各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

40

【0213】

特定の実施形態では、 R^{15} は、水素である。特定の実施形態では、各 R^{15} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル又は $\text{C}_{1\sim6}$ 置換アルキル、又は $\text{C}_{1\sim4}$ アルキル又は $\text{C}_{1\sim4}$ 置換アルキル、又は $\text{C}_{1\sim3}$ アルキル又は $\text{C}_{1\sim3}$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、 $\text{C}_{2\sim6}$ アルケニル又は $\text{C}_{2\sim6}$ 置換アルケニル、又は $\text{C}_{2\sim4}$ アルケニル又は $\text{C}_{2\sim4}$ 置換アルケニル、又は $\text{C}_{2\sim3}$ アルケニル又は $\text{C}_{2\sim3}$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実

50

施形態では、 R^{15} は、アミノ又は置換アミノである。特定の施形態では、 R^{15} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の施形態では、 R^{15} は、アシル又はアシルオキシである。特定の施形態では、 R^{15} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の施形態では、 R^{15} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の施形態では、 R^{15} は、スルホニルである。特定の施形態では、 R^{15} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の施形態では、 R^{15} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の施形態では、 R^{15} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の施形態では、 R^{15} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の施形態では、 R^{15} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

【0214】

特定の施形態では、各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。これらの施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルは、 R^{15} について上に記載した通りである。

20

【0215】

特定の施形態では、テザー基は、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、又はエステルを含む。いくつかの施形態では、テザー基はアセタール基を含む。いくつかの施形態では、テザー基はヒドラジンを含む。いくつかの施形態では、テザー基はジスルフィドを含む。いくつかの施形態では、テザー基はエステルを含む。

30

【0216】

上記のように、いくつかの施形態では、 L は、 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$ を含むリンカーであり、式中、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ独立して 0 又は 1 であり、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は 1～6 である。

【0217】

いくつかの施形態では、リンカー L において：

40

T^1 は、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル及び置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルから選択され、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれ独立して、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_m$ 、4-アミノ-ピペリジン (4AP)、MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、PHP、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン及びエステルから選択され、

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 はそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、

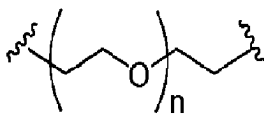
50

—SO₂—、—SO₂NR¹⁵—、—NR¹⁵SO₂—及び—P(O)OH—から選択され、qは1～6の整数であり、

式中、

(PEG)_nは

【化16】

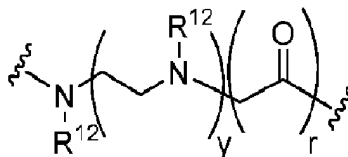


10

であり、ここでnは1～30の整数であり、

EDAは、以下の構造を有するエチレンジアミン部分であり、

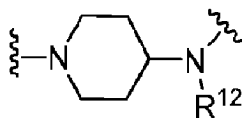
【化17】



、式中、yは1～6の整数であり、rは0又は1であり、

4-アミノ-ピペリジン(4AP)は

【化18】



20

であり、

AAはアミノ酸残基であり、pは1～20の整数であり、及び

30

各R¹²は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリアル及び置換アリアルから選択され、ここで、任意の2つの隣接するR¹²基は、環式に連結されてピペラジニル環を形成してもよく、

各R¹³は、水素、アルキル、置換アルキル、アリアル及び置換アリアルから独立して選択され、及び

各R¹⁵は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【0218】

40

特定の実施形態では、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵及びT⁶並びにV¹、V²、V³、V⁴、V⁵及びV⁶は、以下：

から選択され、

式中、

T¹は(C₁～C₁₂)アルキルであり、V¹は—CO—であり、

T²はアミノ酸類似体であり、V²は—NH—であり、

T³は(PEG)_nであり、V³は—CO—であり、

T⁴はAAであり、V⁴は存在せず、

T⁵はPABCであり、V⁵は存在せず、

fは0であるか、又は

50

式中、

T^1 は ($C_1 \sim C_{12}$) アルキルであり、 V^1 は $-CO-$ であり、

T^2 は 4AP であり、 V^2 は $-CO-$ であり、

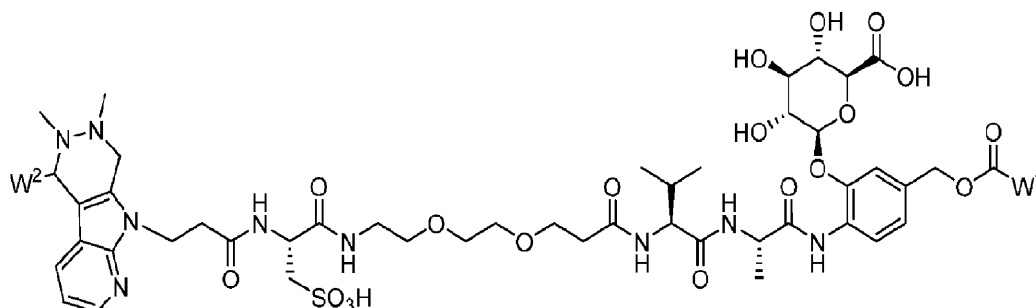
T^3 は ($C_1 \sim C_{12}$) アルキルであり、 V^3 は $-CO-$ であり、

d、e 及び f はそれぞれ 0 である。

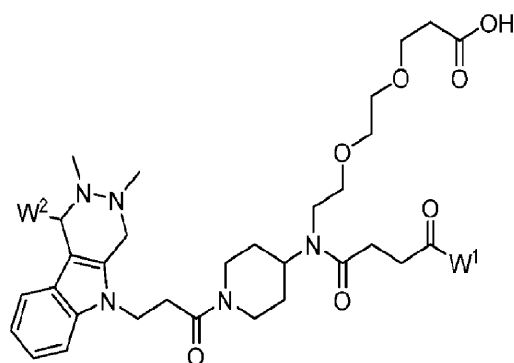
【0219】

例えば、特定の実施形態では、式 (I) のコンジュゲートは、以下：

【化19】



10



20

から選択される構造を有する。

【0220】

30

特定の実施形態では、例えば上記に示すように、リンカー構造の左側がヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロ-ピリジニルコンジュゲーション部分に結合しており、リンカー構造の右側が薬物 W^1 に結合している。

【0221】

特定の実施形態では、コンジュゲートは、抗体-薬物コンジュゲートであり、抗体と薬物は、上記のように、リンカー（例えば、L）によって一緒に連結される。いくつかの例において、リンカーは切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーは、1つ以上の切断可能な部分を含むリンカーであり、切断可能な部分は、特定の条件下で解離することができる1つ以上の結合を含み、したがって、切断可能なリンカーを2つ以上の分離可能な部分に分離する。例えば、切断可能な部分は、1つ以上の共有結合を含んでいてもよく、これは、特定の条件下で、切断可能なリンカーを2つ又はそれを超える部分に分離するために解離又は分解することができる。したがって、切断可能なリンカーは、適切な条件下で、切断可能なリンカーが切断されて、薬物の所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離又は放出するように、抗体-薬物コンジュゲートに含めることができる。

40

【0222】

いくつかの例では、切断可能なリンカーは、第1の切断可能な部分及び第2の切断可能な部分等の2つの切断可能な部分を含む。切断可能な部分は、薬物の所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離又は放出するために両方の切断可能な部分の切断が必要とされるように構成することができる。例えば、切断可能なリンカーの切断は、2つの切断可能な部分の一方を最初に切断し、次いで2つの切断可能な部分の他方を切断することによって達成す

50

ることができる。特定の実施形態では、切断可能なリンカーは、第1の切断可能な部分と、第1の切断可能な部分の切断を妨げる第2の切断可能な部分とを含む。「切断を妨げる」とは、切断されていない第2の切断可能な部分の存在が、第1の切断可能な部分の切断の可能性を低下させるか、又は実質的に阻害し、したがって、切断可能なリンカーの量を実質的に減少させるか、又は切断を防止することを意味する。例えば、切断されていない第2の切断可能な部分の存在は、第1の切断可能な部分の切断を妨げることができる。第2の切断可能な部分の存在による第1の切断可能な部分の切断の阻害は、次に、抗体からの薬物の放出を実質的に減少させるか又は防止する。例えば、抗体-薬物コンジュゲートが薬物の所望の作用標的部位又はその近くになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に低減又は防止することができる。

10

【0223】

場合によっては、第2の切断可能な部分が第1の切断可能な部分の切断を妨げるので、切断可能なリンカーの切断は、最初に第2の切断可能な部分を切断し、次いで第1の切断可能な部分を切断することによって達成することができる。第2の切断可能な部分の切断は、第1の切断可能な部分の切断に対する障害を低減又は排除することができ、したがって、第1の切断可能な部分の切断を可能にする。第1の切断可能な部分の切断により、切断可能なリンカーが上記のように解離するか又は2つ以上の部分に分離して、抗体-薬物コンジュゲートから薬物を放出することができる。いくつかの場合において、第1の切断可能な部分の切断は、切断されていない第2の切断可能な部分の存在下では実質的に起こらない。実質的には、第1の切断可能な部分の約10%以下の切断が、非切断の第2の切断可能な部分の存在下、例えば約9%以下、又は約8%以下、又は約7%以下、又は約6%以下、又は約5%以下、又は約4%以下、又は約3%以下、又は約2%以下、又は約1%以下、又は約0.5%以下、又は約0.1%以下の第1の切断可能な部分の切断が、非切断の第2の切断可能な部分の存在下で起こることを意味する。

20

【0224】

別の言い方をすれば、第2の切断可能な部分は、第1の切断可能な部分を切断から保護することができる。例えば、切断されていない第2の切断可能な部分の存在は、第1の切断可能な部分を切断から保護することができ、したがって、抗体-薬物コンジュゲートが薬物の所望の作用標的部位又はその近くになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に低減又は防止することができる。したがって、第2の切断可能な部分の切断は、第1の切断可能な部分を露出させ（例えば、第1の切断可能な部分を脱保護する）、したがって、第1の切断可能な部分の切断を可能にし、これにより、切断可能なリンカーの切断がもたらされ、これにより、上記のように、薬物に対する所望の作用標的部位で抗体から薬物が分離又は放出される。ある特定の場合において、第2の切断可能な部分の切断は、第1の切断可能な部分をその後の切断にさらすが、第2の切断可能な部分の切断は、切断可能なリンカー（例えば、切断可能なリンカーを切断するために、第1の切断可能な部分の切断が依然として必要である）の切断をもたらさない。

30

【0225】

切断可能なリンカーに含まれる切断可能な部分はそれぞれ、酵素的に切断可能な部分であり得る。例えば、第1の切断可能な部分は第1の酵素的に切断可能な部分であり得、第2の切断可能な部分は第2の酵素的に切断可能な部分であり得る。酵素的に切断可能な部分は、酵素の酵素作用によって上記のように2つ以上の部分に分離することができる切断可能な部分である。酵素的に切断可能な部分は、限定されないが、ペプチド、グリコシド等の酵素の酵素作用によって切断され得る任意の切断可能な部分であり得る。いくつかの例では、酵素的に切断可能な部分を切断する酵素は、抗体-薬物コンジュゲートから放出される薬物の所望の作用標的部位等の所望の作用標的部位に存在する。場合によっては、酵素的に切断可能な部分を切断する酵素は、他の領域、例えば全血、血漿又は血清中に有意な量で存在しない。したがって、酵素的に切断可能な部分の切断は、実質的な切断が所望の作用部位で起こる一方で、切断が他の領域で、又は抗体-薬物コンジュゲートが所望の作用部位に達する前に有意に起こらないように制御され得る。

40

50

【0226】

例えば、本明細書中に記載されるように、本開示の抗体－薬物コンジュゲートは、癌の治療のために、例えば、癌細胞が存在する所望の作用部位への癌治療薬の送達のために使用され得る。場合によっては、プロテアーゼ酵素カテプシンB等の酵素は、癌細胞で過剰発現される癌のバイオマーカーであり得る。癌における特定の酵素の過剰発現、したがって局在化は、所望の作用部位（例えば、癌の部位（及び過剰発現酵素））で薬物を特異的に放出するために、本開示の抗体－薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーに含まれる酵素的に切断可能な部分との関連で使用することができる。したがって、いくつかの実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、癌細胞で過剰発現される酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、ペプチド）である。例えば、酵素はプロテアーゼ酵素カテプシンBであり得る。そのように、いくつかの例では、酵素的に切断可能な部分は、カテプシンB等のプロテアーゼ酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、ペプチド）である。

10

【0227】

特定の実施形態では、酵素的に切断可能な部分がペプチドである。ペプチドは、切断可能なリンカーでの使用に適し、酵素の酵素作用によって切断され得る任意のペプチドであり得る。酵素的に切断可能な部分として使用することができるペプチドの非限定的な例としては、例えば、V a l－A l a、P h e－L y s等が挙げられる。例えば、上記の第1の切断可能部分（例えば、切断可能部分は、第2の切断可能部分による早すぎる切断から保護される）はペプチドを含むことができる。未切断の第2の切断可能な部分の存在は、第1の切断可能な部分（ペプチド）をプロテアーゼ酵素（例えば、カテプシンB）による切断から保護することができ、したがって、抗体－薬物コンジュゲートが薬物の所望の作用標的部位又はその近くになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に低減又は防止することができる。いくつかの例では、第1の切断可能部分を含むペプチドのアミノ酸残基の1つは、置換基に連結されているか、又は置換基を含み、置換基は第2の切断可能部分を含む。いくつかの例において、第2の切断可能な部分は、グリコシドを含む。

20

【0228】

いくつかの実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、グリコシド（又はグリオシル）等の糖部分である。場合によっては、グリコシドは、グリコシドを含まない切断可能なリンカーと比較して、切断可能なリンカーの親水性の増加を促進することができる。グリコシドは、切断可能なリンカーでの使用に適し、酵素の酵素作用によって切断され得る任意のグリコシド又はグリコシド誘導体であり得る。例えば、第2の切断可能部分（例えば、第1の切断可能な部分を早すぎる切断から保護する切断可能な部分）はグリコシドであり得る。例えば、いくつかの実施形態では、第1の切断可能部分はペプチドを含み、第2の切断可能部分はグリコシドを含む。特定の実施形態では、第2の切断可能な部分は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O－G l c N A c及びO－G a l N A cから選択されるグリコシド又はグリコシド誘導体である。いくつかの例において、第2の切断可能部分はグルクロニドである。いくつかの例において、第2の切断可能部分はガラクトシドである。いくつかの例において、第2の切断可能部分はグルコシドである。いくつかの例において、第2の切断可能部分はマンノシドである。いくつかの例において、第2の切断可能部分はフコシドである。いくつかの場合において、第2の切断可能な部分は、O－G l c N A cである。いくつかの場合において、第2の切断可能な部分はO－G a l N A cである。

30

40

【0229】

グリコシドは、グリコシド結合を介して切断可能なリンカーに（例えば、共有結合）結合することができる。グリコシド結合は、限定するものではないが、O－グリコシド結合（O－グリコシド）、N－グリコシド結合（グリコシルアミン）、S－グリコシド結合（チオグリコシド）、又はC－グリコシド結合（C－グリコシド又はC－グリコシル）等の様々な種類の結合を介してグリコシドを切断可能なリンカーに連結することができる。場合によっては、グリコシド結合はO－グリコシド結合（O－グリコシド）である。いくつ

50

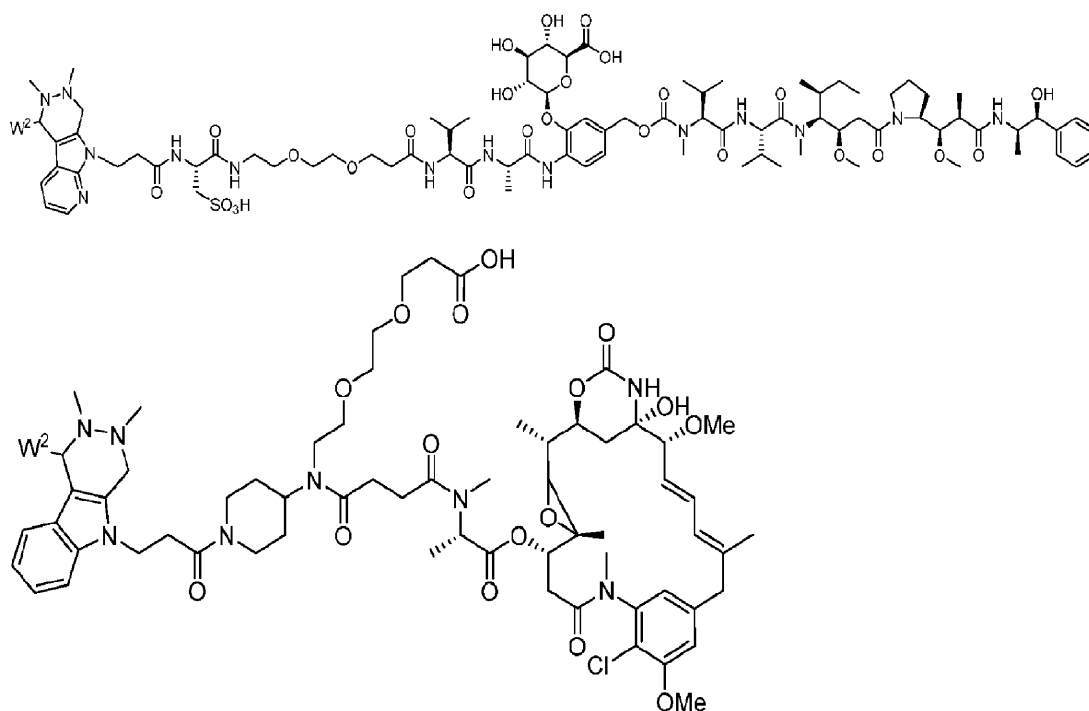
かの場合、グリコシドは、酵素（例えば、グリコシド結合の酵素媒介加水分解を介して）によって、グリコシドが結合している切断可能なリンカーから切断され得る。グリコシドは、グリコシドを切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断（加水分解）を行うことができる任意の好都合な酵素によって、切断可能なリンカーから除去又は切断され得る。切断可能なリンカーにグリコシドを結合させるグリコシド結合の切断（加水分解）を媒介するために使用され得る酵素の例は、グルクロニダーゼ、ガラクトシダーゼ等のグリコシダーゼ、グルコシダーゼ、マンノシダーゼ、フコシダーゼ等である。他の適切な酵素もまた、グリコシドを切断可能なリンカーに結合させるグリコシド結合の切断（加水分解）を媒介するために使用され得る。いくつかの場合、グリコシドを切断可能なリンカーに結合させるグリコシド結合の切断（加水分解）を媒介するために使用される酵素は、抗体-薬物コンジュゲートの薬物に対する所望の作用部位又はその近傍に見出される。例えば、酵素は、抗体-薬物コンジュゲートの薬物の所望の作用部位又はその付近の細胞に見られるリソソーム酵素、例えばリソソームグリコシダーゼであり得る。場合により、酵素は、第1の切断可能部分の切断を媒介する酵素が見出される標的部位又はその近くに見出される酵素である。

10

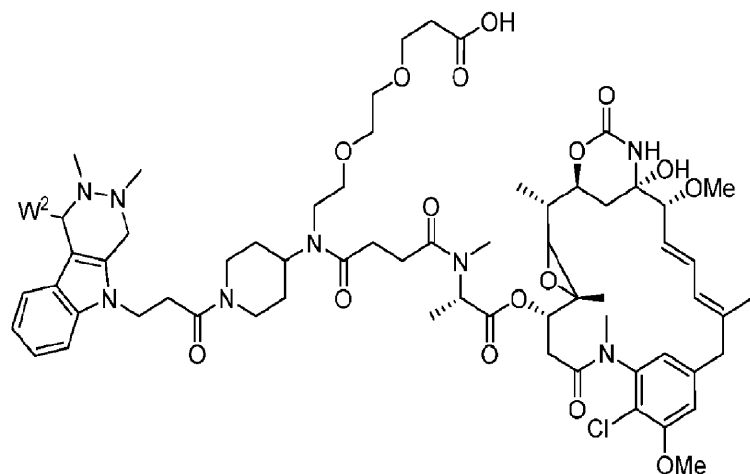
【0230】

特定の実施形態では、式（I）のコンジュゲートは、以下：

【化20】



20



30

から選択される構造を有する。

【0231】

上記の説明及び構造に記載される化学的実体、薬物、リンカー及びカップリング部分のいずれも、主題のコンジュゲートにおける使用に適合させることができる。

40

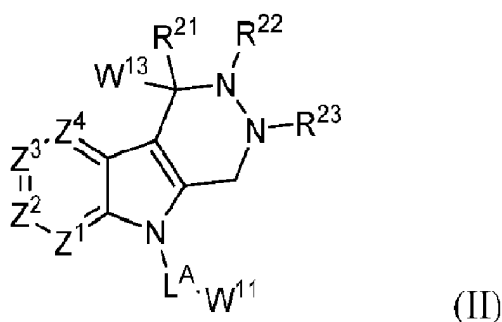
【0232】

ヒドラジニル-インドリル及びヒドラジニル-ピロロ-ピリジニル化合物並びにコンジュゲートを製造するための方法に関する更なる開示は、米国特許第9,310,374号及び米国特許第9,493,413号に見出され、これらの各々の開示は参照により本明細書に組み込まれる。切断可能なリンカーに関連する更なる開示は、2021年6月24日に出願された米国仮出願第63/214,525号に見られ、その開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0233】

50

本開示の態様は、式 (II) :
【化 2 1】



10

のコンジュゲートを含み、式中、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 はそれぞれ独立して CR^{24} 、N 及び $C-L^B-W^{12}$ から選択され、少なくとも 1 つの Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 は $C-L^B-W^{12}$ であり、

R^{21} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

R^{22} 及び R^{23} はそれぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{22} 及び R^{23} は環状に連結して 5 又は 6 員ヘテロシクリルが形成されていてもよく、

20

各 R^{24} は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

30

L^A は、第 1 のリンカーであり、

L^B は、第 2 のリンカーであり、

W^{11} は第 1 の薬物であり、

W^{12} は第 2 の薬物であり、

W^{13} はポリペプチドである。

【0234】

40

式 (II) のコンジュゲートに関連する置換基は、以下により詳細に記載される。

【0235】

特定の実施形態では、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 は、 CR^{24} 、N 及び $C-L^B-W^{12}$ ~それぞれ独立して選択され、少なくとも 1 つの Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 は $C-L^B-W^{12}$ である。特定の実施形態では、 Z^1 は、 CR^{24} である。特定の実施形態では、 Z^1 は N である。特定の実施形態では、 Z^1 は $C-L^B-W^{12}$ である。特定の実施形態では、 Z^2 は、 CR^{24} である。特定の実施形態では、 Z^2 は N である。特定の実施形態では、 Z^2 は $C-L^B-W^{12}$ である。特定の実施形態では、 Z^3 は、 CR^{24} である。特定の実施形態では、 Z^3 は N である。特定の実施形態では、 Z^3 は $C-L^B-W^{12}$ である。特定の実施形態では、 Z^4 は、 CR^{24} である。特定の実施形態では、 Z^4 は N であ

50

る。特定の実施形態では、 Z^4 は $C-L^B-W^{12}$ である。

【0236】

様々な Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 の組合せが可能である。例えば、いくつかの例では、 Z^1 は、 $C-L^B-W^{12}$ であり、 Z^2 は、 CR^{24} であり、 Z^3 は、 CR^{24} であり、 Z^4 は、 CR^{24} である。場合によっては、 Z^1 は CR^{24} であり、 Z^2 は $C-L^B-W^{12}$ であり、 Z^3 は CR^{24} であり、 Z^4 は CR^{24} である。場合によっては、 Z^1 は CR^{24} であり、 Z^2 は CR^{24} であり、 Z^3 は $C-L^B-W^{12}$ であり、 Z^4 は CR^{24} である。場合によっては、 Z^1 は CR^{24} であり、 Z^2 は CR^{24} であり、 Z^3 は CR^{24} であり、 Z^4 は $C-L^B-W^{12}$ である。

【0237】

特定の実施形態では、 R^{21} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{21} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{21} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1\sim 6$ アルキル又は $C_1\sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1\sim 4$ アルキル又は $C_1\sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1\sim 3$ アルキル又は $C_1\sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{21} は、 $C_2\sim 6$ アルケニル又は $C_2\sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2\sim 4$ アルケニル又は $C_2\sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2\sim 3$ アルケニル又は $C_2\sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{21} は、 $C_2\sim 6$ アルケニル又は $C_2\sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2\sim 4$ アルケニル又は $C_2\sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2\sim 3$ アルケニル又は $C_2\sim 3$ 置換アルケニル等のアルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{21} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5\sim 8$ アリール又は $C_5\sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{21} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5\sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5\sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{21} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3\sim 8$ シクロアルキル又は $C_3\sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3\sim 6$ シクロアルキル又は $C_3\sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3\sim 5$ シクロアルキル又は $C_3\sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{21} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3\sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3\sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3\sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3\sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3\sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3\sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0238】

特定の実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} は、それぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{22} 及び R^{23} は、環状に連結して5又は6員ヘテロシクリルが形成されていてもよい。

【0239】

特定の実施形態では、 R^{22} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され

10

20

30

40

50

る。特定の実施形態では、 R^{22} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{22} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{22} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{22} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{22} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{22} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{22} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{22} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

20

【0240】

特定の実施形態では、 R^{23} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{23} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{23} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{23} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{23} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{23} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{23} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘ

30

40

50

テロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{23} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{23} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0241】

特定の実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} の両方は、メチルである。

10

【0242】

特定の実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} は、環状に連結されて、5員環又は6員環のヘテロシクリルが形成されていてもよい。特定の実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} は、場合により、環状に連結されて、5員環又は6員環のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} は、環状に連結されて、5員環ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{22} 及び R^{23} は、環状に連結されて、6員環ヘテロシクリルを形成する。

【0243】

特定の実施形態では、各 R^{24} は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

20

【0244】

各 R^{24} の様々な可能性については、以下でより詳細に説明する。特定の実施形態では、 R^{24} は、水素である。特定の実施形態では、各 R^{24} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{24} は、ハロゲン、例えば、F、Cl、Br又はIであり、特定の実施形態では、 R^{24} は、Fであり、特定の実施形態では、 R^{24} は、Clである。特定の実施形態では、 R^{24} は、Brである。特定の実施形態では、 R^{24} は、Iである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{24} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{24} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{24} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリール（例えば、フェニル又は置換フェニル）である。特定の実施形態では、 R^{24} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{24} は、シク

30

40

50

ロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{24} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0245】

特定の実施形態では、 L^A は、第1のリンカーである。本開示のコンジュゲートに使用することができるリンカーの例を以下により詳細に記載する。

【0246】

特定の実施形態では、 L^B は、第2のリンカーである。本開示のコンジュゲートに使用することができるリンカーの例を以下により詳細に記載する。

【0247】

特定の実施形態では、 W^{11} は、第1の薬物（又は第1の活性剤）である。本開示のコンジュゲートに使用することができる薬物及び活性薬剤の例を以下により詳細に記載する。

【0248】

特定の実施形態では、 W^{12} は、第2の薬物（又は第2の活性剤）である。本開示のコンジュゲートに使用することができる薬物及び活性薬剤の例を以下により詳細に記載する。

【0249】

特定の実施形態では、 W^{13} がポリペプチド（例えば、抗体）である。特定の実施形態では、 W^{13} は、本明細書に記載の1つ以上の $fGly$ 残基を含む。特定の実施形態では、ポリペプチドは、本明細書に記載の $fGly$ 残基を介してコンジュゲートの残りの部分に結合している。本開示のコンジュゲートに使用することができるポリペプチド及び抗体の例を以下により詳細に記載する。

【0250】

特定の実施形態では、式 (II) のコンジュゲートは、第1のリンカー、 L^A を含む。第1のリンカー L^A は、コンジュゲーション部分を介して第1の目的部分（例えば、第1の薬物又は活性薬剤）をポリペプチド（例えば、抗体）に結合させるために利用され得る。第1のリンカー L^A は、コンジュゲーション部分（例えば、本明細書に記載されるように）に結合（例えば、共有結合）され得る。例えば、第1のリンカー L^A は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を第1の薬物に結合させることができる。ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を使用して、第1のリンカー L^A （したがって、第1の薬物）を抗体等のポリペプチドにコンジュゲートさせることができる。

【0251】

例えば、上記式 (II) に示すように、 L^A はコンジュゲーション部分を介して W^{13} に結合しているため、 W^{13} はヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を介して間接的にリンカー L^A に結合する。上記のように、 W^{13} はポリペプチド（例えば、抗体）であるため、 L^A はヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を介してポリペプチド（抗体）に結合し、例えば、リンカー L^A はヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分を介してポリペプチド（抗体）に間接的に結合する。

【0252】

任意の好都合なリンカーが、対象のコンジュゲート及び化合物における第1のリンカー L^A のために利用され得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルア

10

20

30

40

50

ミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アルキル又は置換アルキル基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アルケニル又は置換アルケニル基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アルキニル又は置換アルキニル基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アルコキシ又は置換アルコキシ基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アミノ基又は置換アミノ基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、カルボキシル基又はカルボキシルエステル基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アシルアミノ基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アルキルアミド又は置換アルキルアミド基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、アリール又は置換アリール基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル基を含み得る。特定の実施形態では、第1のリンカー L^A は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル基を含み得る。

10

【0253】

特定の実施形態では、第1のリンカー L^A はポリマーを含み得る。例えば、ポリマーは、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー（例えば、ホモポリマー及びコポリマーが非置換であるか、又は一方の末端がアルキル基で置換されている場合）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、それらの組合せ等を含むポリアルキレングリコール及びその誘導体を含むことができる。特定の実施形態では、ポリマーはポリアルキレングリコールである。特定の実施形態では、ポリマーはポリエチレングリコールである。以下により詳細に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、他のリンカーも可能である。

20

【0254】

いくつかの実施形態では、 L^A は、式：

$-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$

30

によって記載される第1のリンカーであり、式中、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 及び L^6 は、それぞれ独立して、リンカーサブユニットであり、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f は、それぞれ独立して、0又は1である。

【0255】

特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は0～6である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は0である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は1である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は2である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は3である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は4である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は5である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は6である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 及び e はそれぞれ1であり、 f は0である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 及び d はそれぞれ1であり、 e 及び f はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 a 、 b 及び c はそれぞれ1であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 a 及び b はそれぞれ1であり、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 a は1であり、 b 、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ0である。

40

【0256】

特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^1 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（I）に示

50

すように)に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^2 は、存在する場合、第1の薬物又は活性薬剤 W^{11} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^3 は、存在する場合、第1の薬物又は活性薬剤 W^{11} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^4 は、存在する場合、第1の薬物又は活性薬剤 W^{11} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^5 は、存在する場合、第1の薬物又は活性薬剤 W^{11} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^6 は、存在する場合、第1の薬物又は活性薬剤 W^{11} に結合している。

【0257】

任意の好都合なリンカーサブユニットが、第1のリンカー L^A において利用され得る。目的のリンカーサブユニットには、ポリエチレングリコール、ポリエチレン及びポリアクリレート、(1又は複数の)アミノ酸残基、炭水化物ベースのポリマー又は炭水化物残基及びそれらの誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、複素環基、それらの組合せ、並びにそれらの置換バージョン等のポリマーの単位が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 L^1 、 L^2 、 L^3 、 L^4 、 L^5 及び L^6 (存在する場合)の各々は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基及びジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)から独立して選択される1つ以上の基を含む。

10

【0258】

いくつかの実施形態では、 L^1 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^1 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^1 はジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)を含む。

20

【0259】

いくつかの実施形態では、 L^2 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^2 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^2 はジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)を含む。

30

【0260】

いくつかの実施形態では、 L^3 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^3 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^3 はジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)を含む。

40

【0261】

いくつかの実施形態では、 L^4 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、

50

アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^4 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^4 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【0262】

いくつかの実施形態では、 L^5 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^5 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^5 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

10

【0263】

いくつかの実施形態では、 L^6 （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^6 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^6 はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

20

【0264】

いくつかの実施形態では、 L^A は、 $-(L^1)_a-(L^2)_b-(L^3)_c-(L^4)_d-(L^5)_e-(L^6)_f-$ を含む第1のリンカーであり、式中、

- $-(L^1)_a-$ は、 $-(T^1-V^1)_a-$ であり、
- $-(L^2)_b-$ は、 $-(T^2-V^2)_b-$ であり、
- $-(L^3)_c-$ は、 $-(T^3-V^3)_c-$ であり、
- $-(L^4)_d-$ は、 $-(T^4-V^4)_d-$ であり、
- $-(L^5)_e-$ は、 $-(T^5-V^5)_e-$ であり、
- $-(L^6)_f-$ は、 $-(T^6-V^6)_f-$ であり、

30

式中、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、存在する場合、テザー基であり、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 は、存在する場合、共有結合又は連結官能基であり、

a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ独立して0又は1である。

【0265】

特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は0～6である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は0である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は1である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は2である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は3である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は4である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は5である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f の合計は6である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ1である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 、 d 及び e はそれぞれ1であり、 f は0である。特定の実施形態では、 a 、 b 、 c 及び d はそれぞれ1であり、 e 及び f はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 a 、 b 及び c はそれぞれ1であり、 d 、 e 及び f はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 a 及び b はそれぞれ1であり、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 a は1であり、 b 、 c 、 d 、 e 及び f はそれぞれ0である。

40

【0266】

上記のように、特定の実施形態では、 L^1 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジ

50

ニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（ⅠⅠ）に示すように）に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^1 は、ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（ⅠⅠ）に示すように）に結合している。特定の実施形態では、 V^1 は、第1の薬物又は活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^2 は、存在する場合、第1の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^2 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^2 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^3 は、存在する場合、第1の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^3 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^3 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^4 は、存在する場合、第1の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^4 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^4 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^5 は、存在する場合、第1の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^5 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^5 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^6 は、存在する場合、第1の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^6 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^6 は、存在する場合、第1の薬物若しくは活性剤に結合している。

10

20

【0267】

特定の実施形態では、式（ⅠⅠ）のコンジュゲートは、第2のリンカー L^B を含む。第2のリンカー L^B は、コンジュゲーション部分を介して第2の目的部分（例えば、第2の薬物又は活性薬剤）をポリペプチド（例えば、抗体）に結合させるために利用され得る。第2のリンカー L^B は、コンジュゲーション部分（例えば、本明細書に記載されるように）に結合（例えば、共有結合）され得る。例えば、第2のリンカー L^B は、ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分を第2の薬物に結合させることができる。ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分を使用して、第2のリンカー L^B （したがって、第2の薬物）を抗体等のポリペプチドにコンジュゲートさせることができる。

30

【0268】

例えば、上記の式（ⅠⅠ）に示されるように、 L^B は、コンジュゲーション部分を介して W^{13} に結合しており、したがって、 W^{13} は、ヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルのコンジュゲーション部分を介して第2のリンカー L^B に間接的に結合している。上記のように、 W^{13} はポリペプチド（例えば、抗体）であるため、 L^B はヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分を介してポリペプチド（抗体）に結合し、例えば、リンカー L^B はヒドラジニルーインドリル又はヒドラジニルーピロローピリジニルコンジュゲーション部分を介してポリペプチド（抗体）に間接的に結合する。

【0269】

任意の好都合なリンカーが、主題のコンジュゲート及び化合物における第2のリンカー L^B のために利用され得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシルアミノ、アルキルアミド、置換アルキルアミド、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アルキル又は置換アルキル基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アルケニル又は置換アルケニル基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アルキニル又は置換アルキニル基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリン

40

50

ンカー L^B は、アルコキシ又は置換アルコキシ基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アミノ基又は置換アミノ基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、カルボキシル基又はカルボキシルエステル基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アシルアミノ基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アルキルアミド又は置換アルキルアミド基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、アリール又は置換アリール基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル基を含み得る。特定の実施形態では、第2のリンカー L^B は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル基を含み得る。

10

【0270】

特定の実施形態では、第2のリンカー L^B はポリマーを含み得る。例えば、ポリマーは、ポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールホモポリマー、ポリプロピレングリコールホモポリマー、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー（例えば、ホモポリマー及びコポリマーが非置換であるか、又は一方の末端がアルキル基で置換されている場合）、ポリビニルアルコール、ポリビニルエチルエーテル、ポリビニルピロリドン、それらの組合せ等を含むポリアルキレングリコール及びその誘導体を含むことができる。特定の実施形態では、ポリマーはポリアルキレングリコールである。特定の実施形態では、ポリマーはポリエチレングリコールである。以下により詳細に記載されるコンジュゲート及び化合物に示されるように、他のリンカーも可能である。

20

【0271】

いくつかの実施形態では、 L^B は、式：

$$-(L^7)_g - (L^8)_h - (L^9)_i - (L^{10})_j - (L^{11})_k - (L^{12})_l - (L^{13})_m,$$

によって記載される第2のリンカーであり、式中、 L^7 、 L^8 、 L^9 、 L^{10} 、 L^{11} 、 L^{12} 及び L^{13} は、それぞれ独立して、リンカーサブユニットであり、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m は、それぞれ独立して、0又は1である。

【0272】

特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は0～7である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は0である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は1である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は2である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は3である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は4である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は5である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は6である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は7である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m はそれぞれ1である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 及び l はそれぞれ1であり、 m は0である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 及び k はそれぞれ1であり、 l 及び m はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 及び j はそれぞれ1であり、 k 、 l 及び m はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 g 及び h はそれぞれ1であり、 i 、 j 、 k 、 l 及び m はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 g は1であり、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m はそれぞれ0である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m はそれぞれ0である。

30

40

【0273】

特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^7 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（II）に示すように）に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^8 は、存在する場合、第2の薬物又は活性薬剤 W^{12} に結合している。特定の実施形態では、リンカ

50

ーサブユニット L^9 は、存在する場合、第2の薬物又は活性薬剤 W^{12} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^{10} は、存在する場合、第2の薬物又は活性薬剤 W^{12} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^{11} は、存在する場合、第2の薬物又は活性薬剤 W^{12} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^{12} は、存在する場合、第2の薬物又は活性薬剤 W^{12} に結合している。特定の実施形態では、リンカーサブユニット L^{13} は、存在する場合、第2の薬物又は活性薬剤 W^{12} に結合している。

【0274】

任意の好都合なリンカーサブユニットが、第2のリンカー L^B において利用され得る。目的のリンカーサブユニットには、ポリエチレングリコール、ポリエチレン及びポリアクリレート、(1又は複数の)アミノ酸残基、炭水化物ベースのポリマー又は炭水化物残基及びそれらの誘導体、ポリヌクレオチド、アルキル基、アリール基、複素環基、それらの組合せ、並びにそれらの置換バージョン等のポリマーの単位が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 L^7 、 L^8 、 L^9 、 L^{10} 、 L^{11} 、 L^{12} 及び L^{13} (存在する場合)の各々は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基及びジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)から独立して選択される1つ以上の基を含む。

10

【0275】

いくつかの実施形態では、 L^7 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^7 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^7 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^7 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^7 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^7 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^7 はジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)を含む。

20

【0276】

いくつかの実施形態では、 L^8 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^8 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^8 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^8 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^8 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^8 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^8 はジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)を含む。

30

【0277】

いくつかの実施形態では、 L^9 (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^9 は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^9 は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^9 はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^9 は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^9 は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^9 はジアミン(例えば、アルキレンジアミンを含む連結基)を含む。

40

【0278】

いくつかの実施形態では、 L^{10} (存在する場合)は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^{10} は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{10} は、修飾ポリエチレングリコールを含

50

む。いくつかの実施形態では、 L^{10} はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{10} は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^{10} は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{10} はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

【0279】

いくつかの実施形態では、 L^{11} （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^{11} は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{11} は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{11} はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{11} は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^{11} は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{11} はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

10

【0280】

いくつかの実施形態では、 L^{12} （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^{12} は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{12} は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{12} はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{12} は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^{12} は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{12} はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

20

【0281】

いくつかの実施形態では、 L^{13} （存在する場合）は、ポリエチレングリコール、修飾ポリエチレングリコール、アミノ酸残基、アルキル基、置換アルキル、アリール基、置換アリール基、又はジアミンを含む。いくつかの実施形態では、 L^{13} は、ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{13} は、修飾ポリエチレングリコールを含む。いくつかの実施形態では、 L^{13} はアミノ酸残基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{13} は、アルキル基又は置換アルキルを含む。いくつかの実施形態では、 L^{13} は、アリール基又は置換アリール基を含む。いくつかの実施形態では、 L^{13} はジアミン（例えば、アルキレンジアミンを含む連結基）を含む。

30

【0282】

いくつかの実施形態では、 L^B は、 $-(L^7)_g-(L^8)_h-(L^9)_i-(L^{10})_j-(L^{11})_k-(L^{12})_l-(L^{13})_m$ を含む第2のリンカーであり、式中、

- $-(L^7)_g-$ は、 $-(T^7-V^7)_g-$ であり、
- $-(L^8)_h-$ は、 $-(T^8-V^8)_h-$ であり、
- $-(L^9)_i-$ は、 $-(T^9-V^9)_i-$ であり、
- $-(L^{10})_j-$ は、 $-(T^{10}-V^{10})_j-$ であり、
- $-(L^{11})_k-$ は、 $-(T^{11}-V^{11})_k-$ であり、
- $-(L^{12})_l-$ は、 $-(T^{12}-V^{12})_l-$ であり、
- $-(L^{13})_m-$ は、 $-(T^{13}-V^{13})_m-$ であり、

40

（式中、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} は、存在する場合、テザー基であり、

V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} は、存在する場合、共有結合又は連結官能基であり、

g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m は、それぞれ独立して、0 又は 1 である。

【0283】

特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は 0～7 である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は 0 である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m の合計は 1 である。特定の実施形態では、 g 、 h 、 i 、 j 、

50

k、l及びmの合計は2である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmの合計は3である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmの合計は4である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmの合計は5である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmの合計は6である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmの合計は7である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmはそれぞれ1である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k及びlはそれぞれ1であり、mは0である。特定の実施形態では、g、h、i、j及びkはそれぞれ1であり、l及びmはそれぞれ0である。特定の実施形態では、g、h、i及びjはそれぞれ1であり、k、l及びmはそれぞれ0である。特定の実施形態では、g、h及びiはそれぞれ1であり、j、k、l及びmはそれぞれ0である。特定の実施形態では、g及びhはそれぞれ1であり、i、j、k、l及びmはそれぞれ0である。特定の実施形態では、gは1であり、h、i、j、k、l及びmはそれぞれ0である。特定の実施形態では、g、h、i、j、k、l及びmはそれぞれ0である。

10

【0284】

上記のように、特定の実施形態では、 L^7 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（II）に示すように）に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^7 は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分（例えば、上記の式（II）に示すように）に結合している。特定の実施形態では、 V^7 は、第2の薬物又は活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^8 は、存在する場合、第2の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^8 は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^8 は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^9 は、存在する場合、第2の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^9 は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^9 は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^{10} は、存在する場合、第2の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^{10} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^{10} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^{11} は、存在する場合、第2の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^{11} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^{11} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^{12} は、存在する場合、第2の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^{12} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^{12} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合している。特定の実施形態では、 L^{13} は、存在する場合、第2の薬物又は活性剤に結合している。したがって、特定の実施形態では、 T^{13} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合しており、又は V^{13} は、存在する場合、第2の薬物若しくは活性剤に結合している。

20

30

【0285】

テザー基 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} に関して、任意の好都合なテザー基を対象リンカーにおいて利用することができる。いくつかの実施形態では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} はそれぞれ、共有結合、($C_1 \sim C_{12}$)アルキル、置換($C_1 \sim C_{12}$)アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、(EDA)_w、(PEG)_n、(AA)_p、 $-(CR^{13}OH)_x-$ 、4-アミノ-ピペリジン(4AP)、メター-アミノ-ベンジルオキシ(MABO)、メター-アミノ-ベンジルオキシカルボニル(MABC)、パラ-アミノ-ベンジルオキシ(PABO)、パラ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル(PABC)、パラ-アミノ-ベンジル(PAB)、パラ-アミノ-ベンジルアミノ(PABA)、パラ-アミノ-フェニル(PAP)

40

50

、パラ-ヒドロキシフェニル（PHP）、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、及びエステルから独立して選択される1つ以上の基を含み、各wが1～20の整数であり、各nが1～30の整数であり、各pが1～20の整数であり、各xが1～12の整数である。

【0286】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル又は置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルを含む。特定の実施形態では、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、1～12個の炭素原子、例えば1～10個の炭素原子、又は1～8個の炭素原子、又は1～6個の炭素原子、又は1～5個の炭素原子、又は1～4個の炭素原子、又は1～3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐アルキル基である。いくつかの例では、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、アルキル又は置換アルキル、例えば $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキルであり得る。いくつかの場合において、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、 C_2 -アルキルである。例えば、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、アルキレン又は置換アルキレン、例えば $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、又は $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、又は $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり得る。いくつかの場合において、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、 C_1 -アルキレン（例えば、 CH_2 ）である。いくつかの場合において、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、 C_2 -アルキレン（例えば、 CH_2CH_2 ）である。いくつかの場合において、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、 C_3 -アルキレン（例えば、 $CH_2CH_2CH_2$ ）である。

【0287】

特定の実施形態では、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、1～12個の炭素原子、例えば1～10個の炭素原子、又は1～8個の炭素原子、又は1～6個の炭素原子、又は1～5個の炭素原子、又は1～4個の炭素原子、又は1～3個の炭素原子を含む直鎖又は分岐の置換アルキル基である。いくつかの例では、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、又は置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、又は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は置換 $C_1 \sim C_3$ アルキル等の置換アルキルであり得る。いくつかの場合において、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 C_2 -アルキルである。例えば、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン、又は置換 $C_1 \sim C_{10}$ アルキレン、又は置換 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は置換 $C_1 \sim C_3$ アルキレン等の置換アルキレンであり得る。いくつかの場合において、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 C_1 -アルキレン（例えば、 $-SO_3H$ で置換された C_1 -アルキレン）である。いくつかの場合において、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 C_2 -アルキレンである。いくつかの場合において、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、置換 C_3 -アルキレンである。例えば、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルは、本明細書に記載の $(PEG)_k$ 基（例えば、 $-CONH(PEG)_k$ 、例えば、 $-CONH(PEG)_3$ 又は $-CONH(PEG)_5$ ；又は $-NHCO(PEG)_k$ 、例えば $-NHCO(PEG)_7$ ）で置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン（例えば、 C_3 -アルキレン又は C_5 -アルキレン）を含んでもよく、又は $-CONHCH_2CH_2SO_3H$ 基で置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン（例えば、 C_3 -アルキレン）を含んでもよく、又は $-NHCOCH_2SO_3H$ 基で置換された $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン（例えば、 C_5 -アルキレン）を含んでもよい。

【0288】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、又は置換ヘテロシクリルを含む。いくつかの例では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、アリール又は置換アリールを含む。例えば、アリールはフェニルであり得る。いくつかの場合、置換アリールは置換フェニルである。置換フェニルは、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール

、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される1つ以上の置換基で置換され得る。いくつかの例では、置換アリールは置換フェニルであり、置換基は本明細書に記載の切断可能な部分を含む（例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体等の酵素的に切断可能な部分）。

【0289】

いくつかの例では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えばトリアゾリル（例えば、1, 2, 3-トリアゾリル）を含む。場合によっては、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、シクロアルキル又は置換シクロアルキルを含む。場合によっては、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリルを含む。いくつかの例では、置換ヘテロアリール、置換シクロアルキル又は置換ヘテロシクリル上の置換基は、本明細書に記載の切断可能な部分を含む（例えば、グリコシド又はグリコシド誘導体等の酵素的に切断可能な部分）。

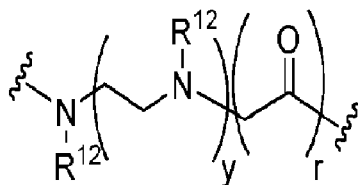
10

【0290】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、エチレンジアミン（EDA）部分、例えばEDA含有テザー基を含む。特定の実施形態では、 $(EDA)_w$ は、例えば、 w が1、2、3、4、5又は6等の1～50、例えば1～40、1～30、1～20、1～12又は1～6の整数である）1つ以上のEDA部分を含む。連結エチレンジアミン（EDA）部分は、任意の好都合な置換基で、例えばアルキル、置換アルキル、アシル、置換アシル、アリール又は置換アリールで、1つ以上の好都合な位置で置換されていてもよい。特定の実施形態では、EDA部分は、構造：

20

【化22】



30

、
式中、 y は、1～6の整数であるか、又は0若しくは1であり、各 R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 y は、1、2、3、4、5又は6である。特定の実施形態では、 y は、1であり、 r は、0である。特定の実施形態では、 y は、1であり、 r は、1である。特定の実施形態では、 y は、2であり、 r は、0である。特定の実施形態では、 y は、2であり、 r は、1である。特定の実施形態では、各 R^{12} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールから独立して選択される。特定の実施形態では、EDAの任意の2つの隣接する R^{12} 基は、例えばピペラジニル環を形成するために環状に連結されてもよい。特定の実施形態では、 y は1であり、2つの隣接する R^{12} 基はアルキル基であり、環状に連結してピペラジニル環を形成する。特定の実施形態では、 y は、1であり、隣接する R^{12} 基は、水素、アルキル（例えば、メチル）及び置換アルキル（例えば、低級アルキル-OH

40

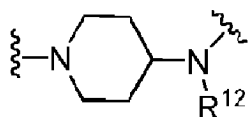
50

、例えばエチル-OH又はプロピル-OH)から選択される。

【0291】

特定の実施形態では、テザー基(例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び/又は T^{13})は、4-アミノ-ピペリジン(4AP)部分(本明細書ではピペリジン-4-アミノ、P4Aとも呼ばれる)を含む。4AP部分は、任意の好都合な置換基で、例えばアルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アシル、置換アシル、アリール又は置換アリールで、1つ以上の好都合な位置で置換されていてもよい。特定の実施形態では、4AP部分は、構造：

【化23】



10

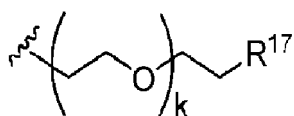
式中、 R^{12} は、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分(例えば、ポリエチレングリコール又は変性ポリエチレングリコール)、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{12} は、ポリエチレングリコール部分である。特定の実施形態では、 R^{12} は、カルボキシ修飾されたポリエチレングリコールである。

20

【0292】

特定の実施形態では、 R^{12} は、式： $(PEG)_k$ によって記載されるポリエチレングリコール部分を含み、これは、構造：

【化24】



30

によって記載され、式中、 k は、1~20、例えば1~18、又は1~16、又は1~14、又は1~12、又は1~10、又は1~8、又は1~6、又は1~4、又は1又は2、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20の整数である。場合によっては、 k は2である。特定の実施形態では、 R^{17} は、OH、COOH、OR又はCOORから選択され、ここで、 R は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{17} は、COOHである。特定の実施形態では、 R^{17} は、OHである。特定の実施形態では、 R^{17} は、OCH₃である。

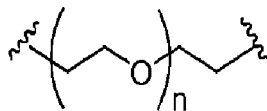
40

【0293】

特定の実施形態では、テザー基(例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び/又は T^{13})は、 $(PEG)_n$ を含み、 $(PEG)_n$ は、ポリエチレングリコール又は修飾ポリエチレングリコール連結単位である。特定の実施形態では、 $(PEG)_n$ は、構造：

50

【化 2 5】



、
式中、 n は、1～50、例えば1～40、1～30、1～20、1～12又は1～6、
例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、1
6、17、18、19又は20の整数である。場合によっては、 n は2である。場合によ
っては、 n は3である。場合によっては、 n は6である。場合によっては、 n は12であ
る。

10

【0294】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7
、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、 $(AA)_p$ を含み、ここで
、 AA は、アミノ酸残基である。任意の好都合なアミノ酸が利用され得る。目的のアミノ
酸には、 L ー及び D ーアミノ酸、20個の一次 α ーアミノ酸及び β ーアラニンのいずれか
等の天然に存在するアミノ酸、非天然に存在するアミノ酸（例えば、アミノ酸類似体）、
例えば非天然に存在する α ーアミノ酸又は非天然に存在する β ーアミノ酸等が含まれるが
、これらに限定されない。特定の実施形態では、 p は1～50、例えば1～40、1～3
0、1～20、1～12又は1～6、例えば1、2、3、4、5、6、7、8、9、10
、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20の整数である。特定
の実施形態では、 p は、1である。特定の実施形態では、 p は、2である。

20

【0295】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7
、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、アミノ酸類似体を含む。ア
ミノ酸類似体には、天然に存在するタンパク質に一般的に見られる1つ以上のアミノ酸（
例えば、 Ala 又は A 、 Cys 又は C 、 Asp 又は D 、 Glu 又は E 、 Phe 又は F 、 Gly 又は G 、 His 又は H 、 Ile 又は I 、 Lys 又は K 、 Leu 又は L 、 Met 又は M
、 Asn 又は N 、 Pro 又は P 、 Gln 又は Q 、 Arg 又は R 、 Ser 又は S 、 Thr 又
は T 、 Val 又は V 、 Trp 又は W 、 Tyr 又は Y ）と構造及び／又は全体的な形状が類
似している化合物が含まれる。アミノ酸類似体には、修飾された側鎖又は骨格を有する天
然アミノ酸も含まれる。アミノ酸類似体には、天然に存在する D 型及び L 型のアミノ酸類
似体と同じ立体化学を有するアミノ酸類似体も含まれる。いくつかの例では、アミノ酸類
似体は、1つ以上の天然アミノ酸の主鎖構造及び／又は側鎖構造を共有し、（1又は複数
の）違いは分子中の1つ以上の修飾基である。そのような修飾には、関連原子（ S 等）に
対する原子（ N 等）の置換、基（例えば、メチル、又はヒドロキシル等）又は原子（例
えば Cl 又は Br 等）の付加、基の欠失、共有結合（二重結合等の単結合）の置換、又はそ
れらの組合せが含まれ得るが、これらに限定されない。例えば、アミノ酸類似体には、 α
ーヒドロキシ酸及び α ーアミノ酸等が含まれ得る。アミノ酸類似体の例としては、スルホ
アラニン等が挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0296】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7
、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、式 $-(CR^{13}OH)_x-$
によって記載される部分を含み、式中、 x は0であるか、又は x は1～50、例えば1～
40、1～30、1～20、1～12若しくは1～6、例えば1、2、3、4、5、6、
7、8、9、10、11若しくは12の整数である。特定の実施形態では、 x は、1であ
る。特定の実施形態では、 x は、2である。特定の実施形態では、 R^{13} は、水素、アル
キル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アル
コキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、

50

アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{13} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{13} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{13} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{13} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{13} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{13} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{13} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

20

30

40

50

【0297】

特定の実施形態では、 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールは、 R^{13} について上に記載した通りである。

【0298】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン、又はエステルを含む。いくつかの実施形態では、テザー基はアセタール基を含む。いくつかの実施形態では、テザー基はヒドラジンを含む。いくつかの実施形態では、テザー基はジスルフィドを含む。いくつかの実施形態では、テザー基はエステルを含む。

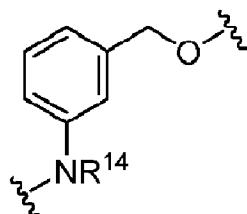
【0299】

特定の実施形態では、テザー基（例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} ）は、メターアミノベンジルオキシ（MABO）、メターアミノベンジルオキシカルボニル（MABC）、パラアミノベンジルオキシ（PABO）、パラアミノベンジルオキシカルボニル（PABC）、パラアミノベンジル（PAB）、パラアミノベンジルアミノ（PABA）、パラアミノフェニル（PAP）又はパラヒドロキシフェニル（PHP）を含む。

【0300】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 2 6】



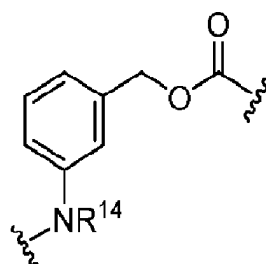
によって記載される M A B O 基を含む。

10

【0301】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 2 7】



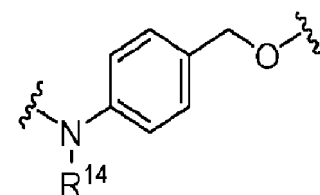
20

によって記載される M A B C 基を含む。

【0302】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 2 8】



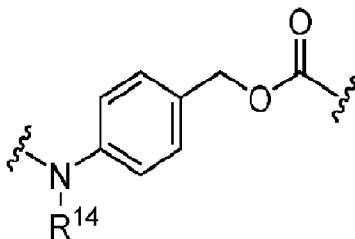
30

によって記載される P A B O 基を含む。

【0303】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 2 9】



40

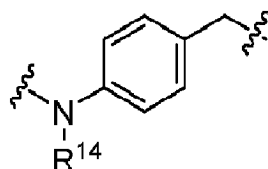
によって記載される P A B C 基を含む。

【0304】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

50

【化 3 0】



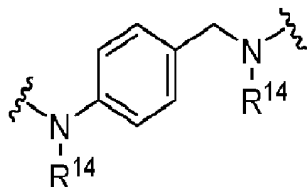
によって記載される P A B 基を含む。

【0 3 0 5】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

10

【化 3 1】



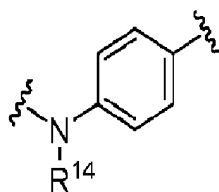
によって記載される P A B A 基を含む。

【0 3 0 6】

20

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 3 2】



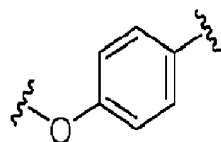
によって記載される P A P 基を含む。

30

【0 3 0 7】

いくつかの実施形態では、テザー基は、以下の構造：

【化 3 3】



によって記載される P H P 基を含む。

40

【0 3 0 8】

特定の実施形態では、各 R^{14} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

【0 3 0 9】

特定の実施形態では、 R^{14} は、水素である。特定の実施形態では、各 R^{14} は、水素

50

である。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{14} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{14} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{14} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{14} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{14} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{14} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

20

30

40

50

【0310】

上に示されるMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP及びPHPテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される1つ以上の更なる基で置換されていてもよい。

【0311】

特定の実施形態では、テザー基 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 、 T^6 、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び／又は T^{13} の1つ以上はそれぞれ、グリコシド又はグリコシド誘導体で置換されていてもよい。例えば、いくつかの例では、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれグリコシドで置換されていてもよい。いくつかの例では、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} は、それぞれグリコシドで置換されていてもよい。特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される。

【0312】

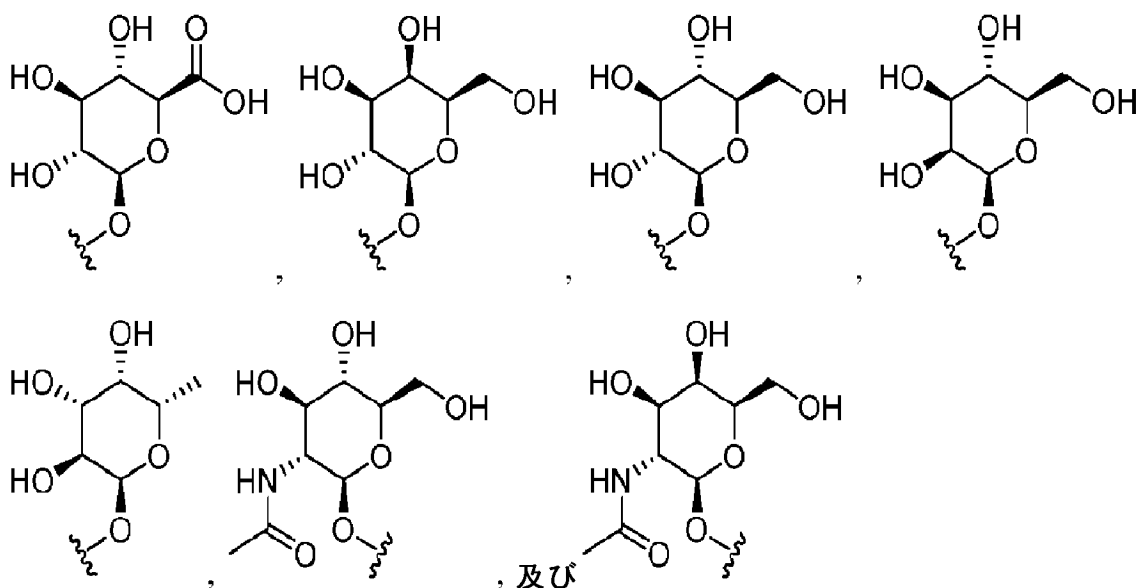
特定の実施形態では、上記のMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、及びPHPテザー構造は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されていてもよい。例えば、上記のMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、及びPHPテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されていてもよい。特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グル

クロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される。

【0313】

例えば、いくつかの実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、以下の構造：

【化34】



10

20

から選択され得る。

【0314】

連結官能基、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} に関して、任意の好都合な連結官能基が対象リンカーにおいて利用され得る。目的の連結官能基には、アミノ、カルボニル、アミド、オキシカルボニル、カルボキシ、スルホニル、スルホキシド、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、チオ、オキシ、ホスホ、ホスホルアミデート、チオホスホライデート等が含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 、 V^6 、 V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} は、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ からそれぞれ独立して選択され、 q は1～6の整数である。特定の実施形態では、 q は、1～6の整数（例えば、1、2、3、4、5又は6）である。特定の実施形態では、 q は、1である。特定の実施形態では、 q は、2である。特定の実施形態では、 q は、3である。特定の実施形態では、 q は、4である。特定の実施形態では、 q は、5である。特定の実施形態では、 q は、6である。

30

【0315】

いくつかの実施形態では、各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

40

【0316】

特定の実施形態では、 R^{15} は、水素である。特定の実施形態では、各 R^{15} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 C_{1-6}

50

アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{15} は、カルボキシル又はカルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アシル又はアシルオキシである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アシルアミノ又はアミノアシルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アルキルアミド又は置換アルキルアミドである。特定の実施形態では、 R^{15} は、スルホニルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、チオアルコキシ又は置換チオアルコキシである。特定の実施形態では、 R^{15} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{15} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{15} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{15} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 8$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 8$ 置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

20

30

40

50

【0317】

特定の実施形態では、各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルは、 R^{15} について上に記載した通りである。

【0318】

上記のように、いくつかの実施形態では、 L^A は、 $-(T^1-V^1)_a-(T^2-V^2)_b-(T^3-V^3)_c-(T^4-V^4)_d-(T^5-V^5)_e-(T^6-V^6)_f-$ を含む第1のリンカーであり、ここで、 a 、 b 、 c 、 d 、 e 及び f は、それぞれ独立して、0又は1である。

【0319】

いくつかの実施形態では、第1のリンカー L^A において：

T^1 は、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル及び置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルから選択され、

T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれ独立して、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_x$ 、4-アミノ-ピペリジン(4AP)、MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、PHP、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン及びエステルから選択され、

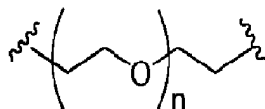
V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 はそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、

—NR¹⁵CO—、—C(O)O—、—OC(O)—、—O—、—S—、—S(O)—、
—SO₂—、—SO₂NR¹⁵—、—NR¹⁵SO₂—及び—P(O)OH—から選択され、
qは1～6の整数であり、

式中、

(PEG)_nは

【化35】

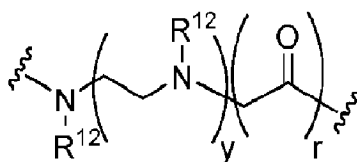


10

であり、ここでnは1～30の整数であり、

EDAは、以下の構造を有するエチレンジアミン部分であり、

【化36】

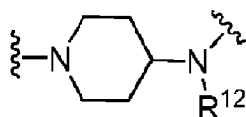


20

、式中、yは1～6の整数であり、rは0又は1であり、

4-アミノ-ピペリジン(4AP)は

【化37】



であり、

AAはアミノ酸残基であり、pは1～20の整数であり、及び

各R¹²は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、
アリール及び置換アリールから選択され、ここで、任意の2つの隣接するR¹²基は、
環式に連結されてピペラジニル環を形成してもよく、

各R¹³は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールから独立して
選択され、及び

各R¹⁵は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、
アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリー
ル、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロ
アルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

40

【0320】

特定の実施形態では、T¹、T²、T³、T⁴、T⁵及びT⁶並びにV¹、V²、V³、
V⁴、V⁵及びV⁶は、以下：

から選択され、式中、

T¹は(C₁～C₁₂)アルキルであり、V¹は—CONH—である。

【0321】

T²は置換(C₁～C₁₂)アルキルであり、V²は—CO—である)；

T³はAAであり、V³は存在しない；

T⁴はPABCであり、V⁴は存在しない；及び

e及びfはそれぞれ0である。

50

【0322】

特定の実施形態では、第1のリンカー L^A についての上記リンカー構造の左側は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分に結合しており、第1のリンカー L^A についての上記リンカー構造の右側は、第1の薬物又は活性剤に結合している。

【0323】

上に記載されるように、いくつかの実施形態では、 L^B は、 $-(T^7-V^7)_g-(T^8-V^8)_h-(T^9-V^9)_i-(T^{10}-V^{10})_j-(T^{11}-V^{11})_k-(T^{12}-V^{12})_l-(T^{13}-V^{13})_m-$ を含む第2のリンカーであり、ここで、 g 、 h 、 i 、 j 、 k 、 l 及び m は、それぞれ独立して、0又は1である。

10

【0324】

いくつかの実施形態では、第2のリンカー L^B において：

T^7 は、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル及び置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルから選択され、

T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} は、それぞれ独立して、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_x$ 、4-アミノ-ピペリジン(4AP)、MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、PHP、アセタール基、ジスルフィド、ヒドラジン及びエステルから選択され、

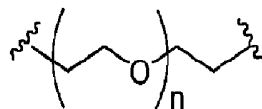
20

V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} はそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ から選択され、 q は1~6の整数であり、

式中、

$(PEG)_n$ は

【化38】

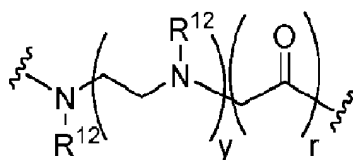


30

であり、ここで n は1~30の整数であり、

EDA は、以下の構造を有するエチレンジアミン部分であり、

【化39】

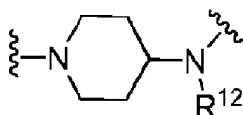


40

、式中、 y は1~6の整数であり、 r は0又は1であり、

4-アミノ-ピペリジン(4AP)は

【化40】



50

であり、

A Aはアミノ酸残基であり、pは1～20の整数であり、及び

各 R^{12} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリール及び置換アリールから選択され、ここで、任意の2つの隣接する R^{12} 基は、環式に連結されてピペラジニル環を形成してもよく、

各 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールから独立して選択され、及び

各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

10

【0325】

任意の好都合なテザー基を T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} に利用することができる。例えば、 T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 に関して上述したテザー基のいずれかをテザー基 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} に使用することができる。

【0326】

V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} には、任意の好都合な連結官能基が利用され得る。例えば、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 に関して上述した連結官能基のいずれかを連結官能基 V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} に使用することができる。

20

【0327】

特定の実施形態では、各 R^{13} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アリール及び置換アリールは、 R^{13} について上に記載した通りである。

【0328】

特定の実施形態では、各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。これらの実施形態では、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルは、 R^{15} について上に記載した通りである。これらの実施形態では、種々の可能な置換基は、 R^{15} について上に記載した通りである。

30

【0329】

第2のリンカー L^B の特定の実施形態では、テザー基 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} の1つ以上は、それぞれグリコシド又はグリコシド誘導体で置換されていてもよい。特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される。

40

【0330】

第2のリンカー L^B の特定の実施形態では、上記のMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、及びPHPテザー構造は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されてもよい。例えば、上記のMABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、及びPHPテザー構造のいくつかの実施形態では、フェニル環は、グリコシド及びグリコシド誘導体から選択される1つ以上の追加の基で置換されてもよい。特定の実施形態では、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O

50

—GlcNAc及びO-GalNAcから選択される。

【0331】

特定の実施形態では、 T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} 及び V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} は、以下：

から選択され、

式中、

T^7 は存在せず、 V^7 は $-NHCO-$ であり、

T^8 は、($C_1 \sim C_{12}$)アルキルであり、 V^8 は、 $-CONH-$ であり、

T^9 は置換($C_1 \sim C_{12}$)アルキルであり、 V^9 は $-CO-$ であり、

T^{10} はAAであり、 V^{10} は存在せず、

T^{11} はPABCであり、 V^{11} は存在せず、

l及びmはそれぞれ0である。

10

【0332】

特定の実施形態では、第2のリンカー L^B の上記リンカー構造の左側は、ヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルコンジュゲーション部分に結合しており、第2のリンカー L^B の上記リンカー構造の右側は、第2の薬物又は活性剤に結合している。

【0333】

特定の実施形態では、コンジュゲートは、抗体と薬物とが上記のリンカーによって互いに連結された抗体-薬物コンジュゲートである。いくつかの場合において、リンカーm(例えば、 L^A 及び/又は L^B)は切断可能なリンカーである。切断可能なリンカーは、1つ以上の切断可能な部分を含むリンカーであり、切断可能な部分は、特定の条件下で解離することができる1つ以上の結合を含み、したがって、切断可能なリンカーを2つ以上の分離可能な部分に分離する。例えば、切断可能な部分は、1つ以上の共有結合を含んでもよく、これは、特定の条件下で、切断可能なリンカーを2つ又はそれを超える部分に分離するために解離又は分解することができる。したがって、抗体-薬物コンジュゲートに含まれるリンカーは、適切な条件下で切断可能なリンカーが切断されて、薬物の所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離又は放出するように、切断可能なリンカーであり得る。

20

【0334】

いくつかの例では、切断可能なリンカーは、第1の切断可能な部分及び第2の切断可能な部分等の2つの切断可能な部分を含む。切断可能な部分は、薬物の所望の作用標的部位で抗体から薬物を分離又は放出するために両方の切断可能な部分の切断が必要とされるように構成することができる。例えば、切断可能なリンカーの切断は、2つの切断可能な部分の一方を最初に切断し、次いで2つの切断可能な部分の他方を切断することによって達成することができる。特定の実施形態では、切断可能なリンカーは、第1の切断可能な部分と、第1の切断可能な部分の切断を妨げる第2の切断可能な部分とを含む。「切断を妨げる」とは、切断されていない第2の切断可能な部分の存在が、第1の切断可能な部分の切断の可能性を低下させるか、又は実質的に阻害し、したがって、切断可能なリンカーの量を実質的に減少させるか、又は切断を防止することを意味する。例えば、切断されていない第2の切断可能な部分の存在は、第1の切断可能な部分の切断を妨げることができる。第2の切断可能な部分の存在による第1の切断可能な部分の切断の阻害は、次に、抗体からの薬物の放出を実質的に減少させるか又は防止する。例えば、抗体-薬物コンジュゲートが薬物の所望の作用標的部位又はその近くになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に低減又は防止することができる。

30

40

【0335】

場合によっては、第2の切断可能な部分が第1の切断可能な部分の切断を妨げるので、切断可能なリンカーの切断は、最初に第2の切断可能な部分を切断し、次いで第1の切断可能な部分を切断することによって達成することができる。第2の切断可能な部分の切断は、第1の切断可能な部分の切断に対する障害を低減又は排除することができ、したがっ

50

て、第1の切断可能な部分の切断を可能にする。第1の切断可能な部分の切断により、切断可能なリンカーが上記のように解離するか又は2つ以上の部分に分離して、抗体-薬物コンジュゲートから薬物を放出することができる。いくつかの場合において、第1の切断可能な部分の切断は、切断されていない第2の切断可能な部分の存在下では実質的に起こらない。実質的には、第1の切断可能な部分の約10%以下の切断が、非切断の第2の切断可能な部分の存在下、例えば約9%以下、又は約8%以下、又は約7%以下、又は約6%以下、又は約5%以下、又は約4%以下、又は約3%以下、又は約2%以下、又は約1%以下、又は約0.5%以下、又は約0.1%以下の第1の切断可能な部分の切断が、非切断の第2の切断可能な部分の存在下で起こることを意味する。

【0336】

別の言い方をすれば、第2の切断可能な部分は、第1の切断可能な部分を切断から保護することができる。例えば、切断されていない第2の切断可能な部分の存在は、第1の切断可能な部分を切断から保護することができ、したがって、抗体-薬物コンジュゲートが薬物の所望の作用標的部位又はその近くになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に低減又は防止することができる。したがって、第2の切断可能な部分の切断は、第1の切断可能な部分を露出させ（例えば、第1の切断可能な部分を脱保護する）、したがって、第1の切断可能な部分の切断を可能にし、これにより、切断可能なリンカーの切断がもたらされ、これにより、上記のように、薬物に対する所望の作用標的部位で抗体から薬物が分離又は放出される。ある特定の場合において、第2の切断可能な部分の切断は、第1の切断可能な部分をその後の切断にさらすが、第2の切断可能な部分の切断は、切断可能なリンカー（すなわち、切断可能なリンカーを切断するために、第1の切断可能な部分の切断が依然として必要である）の切断をもたらさない。

【0337】

切断可能なリンカーに含まれる切断可能な部分はそれぞれ、酵素的に切断可能な部分であり得る。例えば、第1の切断可能な部分は第1の酵素的に切断可能な部分であり得、第2の切断可能な部分は第2の酵素的に切断可能な部分であり得る。酵素的に切断可能な部分は、酵素の酵素作用によって上記のように2つ以上の部分に分離することができる切断可能な部分である。酵素的に切断可能な部分は、限定されないが、エステル、ペプチド、グリコシド等の酵素の酵素作用によって切断され得る任意の切断可能な部分であり得る。いくつかの例では、酵素的に切断可能な部分を切断する酵素は、抗体-薬物コンジュゲートから放出される薬物の所望の作用標的部位等の所望の作用標的部位に存在する。場合によっては、酵素的に切断可能な部分を切断する酵素は、他の領域、例えば全血、血漿又は血清中に有意な量で存在しない。したがって、酵素的に切断可能な部分の切断は、実質的な切断が所望の作用部位で起こる一方で、切断が他の領域で、又は抗体-薬物コンジュゲートが所望の作用部位に達する前に有意に起こらないように制御され得る。

【0338】

例えば、本明細書中に記載されるように、本開示の抗体-薬物コンジュゲートは、癌の治療のために、例えば、癌細胞が存在する所望の作用部位への癌治療薬の送達のために使用され得る。場合によっては、エステル結合を切断するエステラーゼ又はグリコシド結合を切断するグリコシダーゼ等の酵素は、癌細胞において過剰発現される癌のバイオマーカーであり得る。癌における特定の酵素の過剰発現、したがって局在化は、所望の作用部位（すなわち、癌の部位（及び過剰発現酵素））で薬物を特異的に放出するために、本開示の抗体-薬物コンジュゲートの切断可能なリンカーに含まれる酵素的に切断可能な部分との関連で使用することができる。したがって、いくつかの実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、癌細胞で過剰発現される酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、エステル又はグリコシド）である。例えば、酵素はエステラーゼであり得る。したがって、いくつかの例では、酵素的に切断可能な部分は、エステラーゼ酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、エステル）である。いくつかの例では、酵素はグリコシダーゼであり得る。したがって、いくつかの例では、酵素的に切断可能な部分は、グリコシダーゼ酵素によって切断され得る切断可能な部分（例えば、グリコシド又はグリコシド誘

10

20

30

40

50

導体)である。

【0339】

特定の実施形態では、酵素的に切断可能な部分はエステル結合である。例えば、上記の第1の切断可能部分(すなわち、切断可能部分は、第2の切断可能部分による早すぎる切断から保護される)はエステルを含むことができる。未切断の第2の切断可能な部分の存在は、第1の切断可能な部分(エステル)をエステラーゼ酵素による切断から保護することができ、したがって、抗体-薬物コンジュゲートが薬物の所望の作用標的部位又はその近くになるまで、抗体からの薬物の早期放出を実質的に低減又は防止することができる。いくつかの例では、第1の切断可能部分に隣接するリンカーの一部は、置換基に連結されているか、又は置換基を含み、置換基は第2の切断可能部分を含む。いくつかの例において、第2の切断可能な部分は、グリコシド又はグリコシド誘導体を含む。

10

【0340】

いくつかの実施形態では、酵素的に切断可能な部分は、糖部分、例えばグリコシド(又はグリコシル)又はグリコシド誘導体である。場合によっては、グリコシド又はグリコシド誘導体は、グリコシド又はグリコシド誘導体を含まない切断可能なリンカーと比較して、切断可能なリンカーの親水性の増加を促進することができる。グリコシド又はグリコシド誘導体は、切断可能なリンカーでの使用に適し、酵素の酵素作用によって切断され得る任意のグリコシド又はグリコシド誘導体であり得る。例えば、第2の切断可能な部分(すなわち、第1の切断可能な部分を早すぎる切断から保護する切断可能な部分)は、グリコシド又はグリコシド誘導体であり得る。例えば、いくつかの実施形態では、第1の切断可能部分

20

【0341】

グリコシド又はグリコシド誘導体は、グリコシド結合を介して切断可能なリンカーに結合(共有結合)することができる。グリコシド結合は、O-グリコシド結合(O-グリコシド)、N-グリコシド結合(グリコシルアミン)、S-グリコシド結合(チオグリコシド)、又はC-グリコシド結合(C-グリコシド又はC-グリコシル)等の様々な種類の結合を介してグリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合することができるが、これらに限定されない。場合によっては、グリコシド結合はO-グリコシド結合(O-グリコシド)である。いくつかの場合、グリコシド又はグリコシド誘導体は、酵素(例えば、グリコシド結合の酵素媒介加水分解を介して)によって、それが結合している切断可能なリンカーから切断され得る。グリコシド又はグリコシド誘導体は、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断(加水分解)を行うことができる任意の好都合な酵素によって、切断可能なリンカーから除去又は切断され得る。切断可能なリンカーにグリコシド又はグリコシド誘導体を結合させるグリコシド結合の切断(加水分解)を媒介するために使用され得る酵素の例は、グルクロニダーゼ、ガラクトシダーゼ、グルコシダーゼ、マンノシダーゼ、フコシダーゼ等のグリコシダーゼである。他の適切な酵素を使用して、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合するグリコシド結合の切断(加水分解)を媒介することもできる。場合によっては、グリコシド又はグリコシド誘導体を切断可能なリンカーに結合させるグリコシド結合の切断(加水分解)を媒介するために使用される酵素は、抗体-薬物コンジュゲートの薬物に対する所望の作用部位又はその近傍に見出される。例えば、酵素は、抗体-薬

30

40

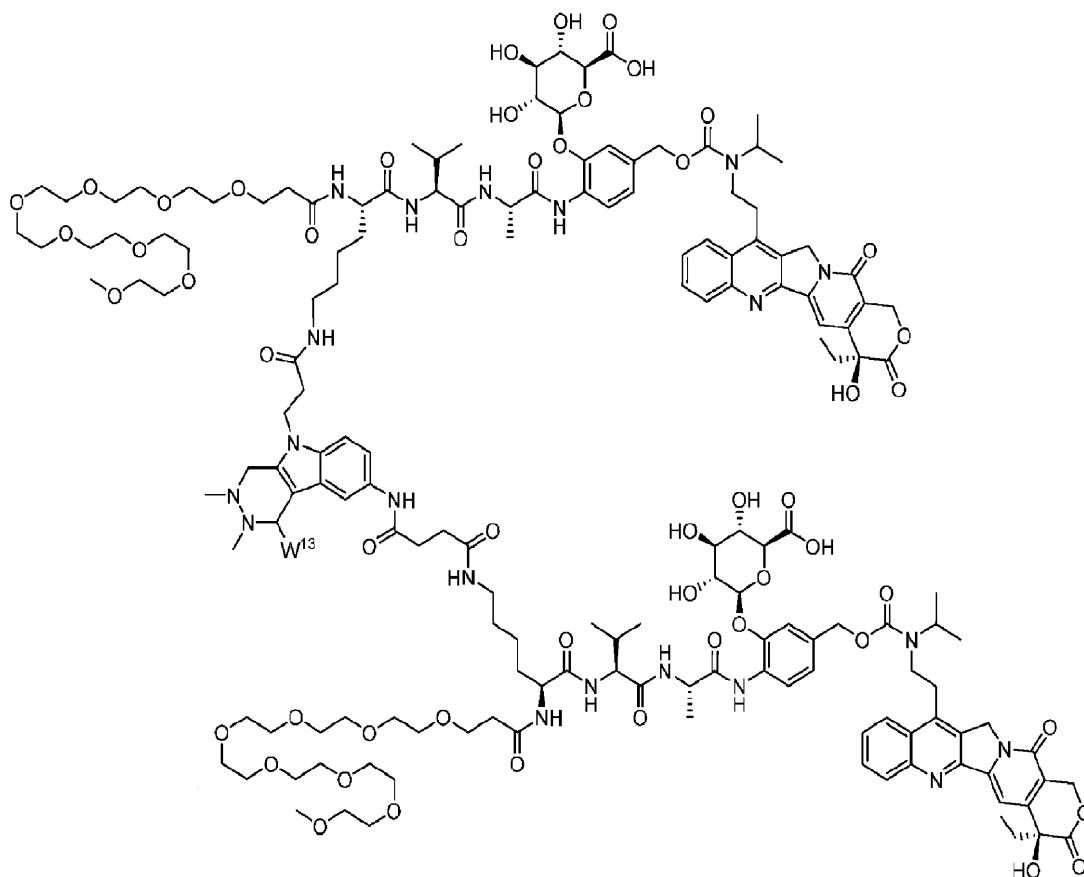
50

物コンジュゲートの薬物の所望の作用部位又はその付近の細胞に見られるリソソーム酵素、例えばリソソームグリコシダーゼであり得る。場合により、酵素は、第1の切断可能部分の切断を媒介する酵素が見出される標的部位又はその近くに見出される酵素である。

【0342】

本開示によるコンジュゲートの例としては、限定されないが、以下の構造：

【化41】



が挙げられる。

【0343】

上記の構造に記載の化学的実体、リンカー及びコンジュゲーション部分のいずれも、主題化合物及びコンジュゲートにおける使用に適合させることができる。

【0344】

ヒドラジニル-インドリル及びヒドラジニル-ピロロ-ピリジニル化合物並びにコンジュゲートを製造するための方法に関する更なる開示は、米国特許第9,310,374号及び米国特許第9,493,413号に見出され、これらの各々の開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0345】

抗MUC1抗体

上記のように、対象コンジュゲートは、置換基 W^2 として抗MUC1抗体を含むことができ、ここで、抗MUC1抗体のアミノ酸配列は、2-ホルミルグリシン(fGly)残基を含むように改変されている。本明細書で使用される場合、アミノ酸は、アラニン又はAla又はA；システイン又はCys又はC；アスパラギン酸又はAsp又はD；グルタミン酸又はGlu又はE；フェニルアラニン又はPhe又はF；グリシン又はGly又はG；ヒスチジン又はHis又はH；イソロイシン又はIle又はI；リジン又はLys又はK；ロイシン又はLeu又はL；メチオニン又はMet又はM；アスパラギン又はAsn又はN；プロリン又はPro又はP；グルタミン又はGln又はQ；アルギニン又はA

r g 又は R ; セリン 又は S e r 又は S ; スレオニン 又は T h r 又は T ; バリン 又は V a l 又は V ; トリプトファン 又は T r p 又は W ; 及び チロシン 又は T y r 又は Y 等の標準的な名称、標準的な 3 文字の略語及び / 又は標準的な 1 文字の略語によって参照され得る。

【 0 3 4 6 】

いくつかの実施形態によれば、本開示の抗体は、M U C 1 に特異的に結合し、以下を含む。

【 0 3 4 7 】

以下の配列を有する V H 鎖の重鎖 C D R 1 - 3 (H C D R 1 - 3) を含む可変重鎖 (V H) 鎖 :

E V Q L V Q S G A E V K K P G A T V K I S C K V S G Y T F T D H T M H W I K Q
R P G K G L E W M G Y F Y P R D D S T N Y N E K F K G R V T L T A D K S T D T A
Y M E L S S L R S E D T A V Y Y C A R G L R Y A L D Y W G Q G T L V T V S S (配
列番号 1) ; 及び

以下の配列を有する V L 鎖の軽鎖 C D R 1 - 3 (L C D R 1 - 3) を含む可変軽鎖 (V L) 鎖 :

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S S S V S S S Y L Y W Y Q Q
K P G Q A P R L W I Y G T S N L A S G V P A R F S G S G S G T D Y T L T I S S L
E P E D A A V Y Y C H Q Y A W S P P T F G Q G T K L E I K (配列番号 2) ;

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S S S V G S S N L Y W Y Q Q
K P G Q A P R L W I Y R S T K L A S G V P A R F S G S G S G T D Y T L T I S S L
E P E D A A V Y Y C H Q Y R W S P P T F G Q G T K L E I K (配列番号 3) ; 又は

E I V L T Q S P A T L S L S P G E R A T L S C R A S S S V S S S Y L Y W Y Q Q
K P G Q A P R L W I I G T S N L A S G V P A R F S G S G S G T D Y T L T I S S L
E P E D A A V Y Y C H Q Y S W S P P T F G Q G T K L E I K (配列番号 4) .

H C D R 1 - 3 及び L C D R 1 - 3 は、C h o t h i a 、K a b a t 、又は I M T 命名法によって定義される通りであり得る。列挙された命名法に従って定義される本明細書に開示される抗 M U C 1 抗体の H C D R 1 - 3 は、以下の通りであり得る。

【表 2】

表 2.

抗 MUC1 抗体	Chothia	Kabat	IMGT
HCDR1	GYTFTDH (配列番号 7)	DHTMH (配列番号 17)	GYTFTDHT (配列番号 34)
HCDR2	YPRDDS (配列番号 8)	YFYPRDDSTNYNEKFKG (配列番号 18)	FYPRDDST (配列番号 44)
HCDR3	GLRYALDY (配列番号 9)	GLRYALDY (配列番号 9)	ARGLRYALDY (配列番号 45)

本明細書に開示される抗 M U C 1 抗体の L C D R 1 ~ 3 は、表 3 ~ 5 に列挙された命名法に従って定義され得る。

【表 3】

表 3

抗 MUC1 抗体	Chothia 及び Kabat	IMGT
LCDR1	RASSSVSSSYLY (配列番号 10)	SSVSSSY (配列番号 33)
LCDR2	GTSNLAS (配列番号 11)	GT
LCDR3	HQYAWSPPT (配列番号 12)	HQYAWSPPT (配列番号 12)

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4

抗 MUC1 抗体	Chothia 及び Kabat	IMGT
LCDR1	RASSSVGSSNLY (配列番号 13)	SSVGSSN (配列番号 46)
LCDR2	RSTKLAS (配列番号 14)	RS
LCDR3	HQYRWSPPT (配列番号 15)	HQYRWSPPT (配列番号 15)

10

【表 5】

表 5

抗 MUC1 抗体	Chothia 及び Kabat	IMGT
LCDR1	RASSSVSSSYLY (配列番号 10)	SSVSSSY (配列番号 33)
LCDR2	GTSNLAS (配列番号 11)	GT
LCDR3	HQYSWSPPT (配列番号 16)	HQYSWSPPT (配列番号 16)

20

特定の実施形態では、抗 MUC1 抗体の VH 鎖は、本明細書に記載の HCDR1-3 を含み、抗 MUC1 抗体の VL 鎖は、LCDR1-3 を含み、ここで、

LCDR1 は、アミノ酸配列 RASSSVG/SSSYLY (配列番号 41) を含み、

LCDR2 はアミノ酸配列 G/RT/SS/TN/KLAS (配列番号 42) を含み、

LCDR3 は、Kabat の定義によるアミノ酸配列 HQYA/R/SWSPPT (配列番号 43) を含む。

【0348】

特定の実施形態では、抗 MUC1 抗体の VH 鎖は、本明細書に記載の HCDR1-3 を含み、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列と 80% 以上、85% 以上、90% 以上、95% 以上、99% 以上又は 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。特定の実施形態では、本開示の抗 MUC1 抗体の VH 鎖と配列番号 1 との間の任意のアミノ酸の相違が、CDR の外側の領域、例えばフレームワーク領域 (FR) の 1 つ以上、例えば FR1、FR2、FR3 及び/又は FR4 に限定され得る。

30

【0349】

特定の実施形態では、抗 MUC1 抗体の VL 鎖が、本明細書の表 3 に記載の LCDR1-3 を含み、配列番号 2 に示すアミノ酸配列と 80% 以上、85% 以上、90% 以上、95% 以上、99% 以上又は 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0350】

特定の実施形態では、抗 MUC1 抗体の VL 鎖が、本明細書の表 4 に記載の LCDR1-3 を含み、配列番号 3 に示すアミノ酸配列と 80% 以上、85% 以上、90% 以上、95% 以上、99% 以上又は 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

40

【0351】

特定の実施形態では、抗 MUC1 抗体の VL 鎖が、本明細書の表 5 に記載の LCDR1-3 を含み、配列番号 4 に示すアミノ酸配列と 80% 以上、85% 以上、90% 以上、95% 以上、99% 以上又は 100% の配列同一性を有するアミノ酸配列を含む。

【0352】

特定の実施形態では、本開示の抗 MUC1 抗体の VL 鎖と配列番号 2、3 及び 4 との間の任意のアミノ酸の相違が、CDR の外側の領域、例えばフレームワーク領域 (FR) の 1 つ以上、例えば FR1、FR2、FR3 及び/又は FR4 に限定され得る。

【0353】

50

特定の実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、a) 配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するVH領域を含む重鎖と、b) 配列番号2、3又は4で示されるアミノ酸配列を有するVL領域を含む軽鎖と、を含み得る。

【0354】

特定の実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、a) 配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するVH領域及び配列番号57～73のいずれか1つに示されるアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含む重鎖と、b) 配列番号2、3又は4で示されるアミノ酸配列を有するVL領域を含む軽鎖と、を含み得る。

【0355】

特定の実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、a) 配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するVH領域及び配列番号57～73のいずれか1つに示されるアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含む重鎖であって、定常領域の配列LCTPSRに存在するCがfGlyで置き換えられている重鎖と、b) 配列番号2、3又は4で示されるアミノ酸配列を有するVL領域を含む軽鎖と、を含み得る。

【0356】

特定の実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、a) 配列番号1に示されるアミノ酸配列を有するVH領域及び配列番号57～73のいずれか1つに示されるアミノ酸配列を有する重鎖定常領域を含む重鎖であって、定常領域の配列LCTPSRに存在するCがfGly'で置き換えられており、fGly'が、目的の部分にコンジュゲートされたアミノ酸残基を指す、重鎖と、b) 配列番号2、3又は4で示されるアミノ酸配列を有するVL領域を含む軽鎖と、を含み得る。

【0357】

特定の実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、a) 配列番号1に示されるアミノ酸配列と少なくとも85%同一（例えば、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一）のアミノ酸配列を含むVH領域、及び配列番号57～73のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも85%同一（例えば、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一）のアミノ酸配列を含む重鎖定常領域を含む重鎖であって、定常領域中の配列LCTPSR中に存在するCがfGly'によって置き換えられており、fGly'は、目的の部分にコンジュゲートされたアミノ酸残基を指す、重鎖と、b) 配列番号2、3、又は4に示されるアミノ酸配列と少なくとも85%同一（例えば、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%又は少なくとも99%同一）のアミノ酸配列を含むVL領域を含む軽鎖と、を含み得る。

【0358】

本開示の抗MUC1抗体は、ELISAによって決定される場合、約0.4～1nM、例えば0.5～0.9nM、0.6～0.8nM又は0.65～0.75nMのEC50でMUC-1に結合し得る。最大半量応答（例えば、最大蛍光強度の半分）を提供する抗体の濃度をEC50として測定する。MUC-1は、実施例1に開示されている20merグリコシル化MUC1ペプチドであり得る。

【0359】

本開示の抗MUC1抗体は、実施例1に開示されるように、20mer MUC1グリコシル化ペプチドに結合し得るが、組換え60mer MUC1非グリコシル化ペプチドには結合し得ない。

【0360】

本開示の抗MUC1抗体は、癌性組織に結合し得、正常組織に結合を示さない（例えば、免疫組織化学によって測定されるようなわずかな結合又は免疫組織化学によって検出不能な結合）場合がある。例えば、本明細書中に記載される抗MUC1抗体は、癌性細胞を有するヒトの胃、乳房及び／又は肺組織に結合し得るが、癌性細胞を有しないヒトの胃、乳房及び／又は肺組織には検出可能な結合を示さない。

抗体は、米国特許出願第20120141375号明細書、米国特許出願第20160145343号明細書に記載されている方法のいずれかを実施するためを含む、様々な研究、診断及び治療用途に使用され、その開示は、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

対象抗体は、MUC1ポリペプチドに特異的に結合し、ここで、エピトープは、配列番号20に示されるアミノ酸配列を含むヒトMUC1抗原内のアミノ酸残基を含む：

特定の実施形態では、本明細書中に開示される抗MUC1抗体によって結合されるMUC1エピトープはグリコシル化される。特定の実施形態では、本明細書中に開示される抗MUC1抗体によって結合されるMUC1エピトープは、上肺腺癌細胞株及び肺上皮細胞によって発現されるMUC1上に存在する。

対象抗体は、MUC1に対する高親和性結合を示す。例えば、対象抗体は、少なくとも 10^{-7} M、少なくとも約 10^{-8} M、少なくとも約 10^{-9} M、少なくとも約 10^{-10} M、少なくとも約 10^{-11} M、又は少なくとも約 10^{-12} M、又は 10^{-12} M超でMUC1に結合する。対象抗体は、約 10^{-7} M～約 10^{-8} M、約 10^{-8} M～約 10^{-9} M、約 10^{-9} M～約 10^{-10} M、約 10^{-10} M～約 10^{-11} M、又は約 10^{-11}

M ~ 約 10^{-12} M、 10^{-12} M より大きい親和性で M U C 1 上に存在するエピトープに結合する。

【0364】

本開示の抗 M U C 1 抗体は、場合によっては、その細胞表面に M U C 1 を発現する細胞においてアポトーシスを誘導することができる。

【0365】

「M U C 1 抗原」又は「M U C 1 ポリペプチド」は、配列番号 20 と少なくとも約 75 %、少なくとも約 80 %、少なくとも約 90 %、少なくとも約 95 %、少なくとも約 98 %、少なくとも約 99 %、又は 100 % のアミノ酸配列同一性を有するアミノ酸配列を含み得る。

【0366】

本明細書で使用される場合、「免疫グロブリン」という用語は、免疫グロブリン遺伝子によって実質的にコードされる 1 つ以上のポリペプチドからなるタンパク質を指す。認識されているヒト免疫グロブリン遺伝子には、カッパ、ラムダ、 α (I g A 1 及び I g A 2)、ガンマ (I g G 1、I g G 2、I g G 3、I g G 4)、デルタ、イプシロン及びミュー定常領域遺伝子、及び多数の免疫グロブリン可変領域遺伝子が含まれる。全長免疫グロブリン軽鎖 (約 25 k D 又は 214 アミノ酸) は、N 末端の可変領域遺伝子 (約 110 アミノ酸) 及び C 末端のカッパ定常領域又はラムダ定常領域によってコードされる。全長免疫グロブリン重鎖 (約 50 k D 又は 446 アミノ酸) は、N 末端の可変領域遺伝子 (約 116 アミノ酸) 及び C 末端の他の前述の定常領域遺伝子のうちの 1 つ、例えばガンマ (約 330 アミノ酸をコードする) によってコードされる。いくつかの実施形態では、対象抗体は、完全長免疫グロブリン重鎖及び完全長免疫グロブリン軽鎖を含む。

【0367】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、完全長免疫グロブリン重鎖及び完全長免疫グロブリン軽鎖を含まず、代わりに、完全長免疫グロブリン重鎖及び完全長免疫グロブリン軽鎖の抗原結合断片を含む。いくつかの実施形態では、抗原結合断片は、別々のポリペプチド鎖上に含まれる。他の実施形態では、抗原結合断片は、単一のポリペプチド鎖内に含まれる。「抗原結合断片」という用語は、上記のように、M U C 1 に特異的に結合することができる全長抗体の 1 つ以上の断片を指す。結合断片の例としては、(i) F a b 断片 (V L、V H、C L 及び C H 1 ドメインからなる一価断片)；(ii) F (a b')₂ 断片 (ヒンジ領域でジスルフィド架橋によって連結された 2 つの F a b 断片を含む二価断片)；(iii) F d 断片 (V H ドメイン及び C H 1 ドメインからなる)；(iv) F v 断片 (抗体の単一アームの V H ドメイン及び V L ドメインからなる)；(v) d A b 断片 (V H ドメインからなる)；(vi) 単離された C D R；(vii) 一本鎖 F v (s c F v) (V H 及び V L ドメインが対合して一価分子を形成するように、組換え手段を使用して合成リンカーによって連結された抗体の単一アームの V H 及び V L ドメインからなる)；(viii) ダイアボディ (V H ドメイン及び V L ドメインが対合して一価分子を形成しないように連結されている 2 つの s c F v からなる)；s c F v のそれぞれの V H は、他方の s c F v の V L ドメインと対合して二価分子を形成する)；(ix) 二重特異性抗体 (少なくとも 2 つの抗原結合領域からなり、各領域は異なるエピトープに結合する) が挙げられる。いくつかの実施形態では、対象抗体断片は F a b 断片である。いくつかの実施形態では、対象抗体断片は一本鎖抗体 (s c F v) である。

【0368】

いくつかの実施形態において、対象抗体は組換え抗体又は改変抗体、例えばキメラ抗体、ヒト化抗体、脱免疫化抗体又はインビトロ生成抗体である。本明細書で使用される「組換え」又は「改変」抗体という用語は、組換え手段によって調製、発現、作製又は単離される全ての抗体、例えば (i) 宿主細胞にトランスフェクトされた組換え発現ベクターを使用して発現される抗体；(ii) 組換えコンビナトリアル抗体ライブラリーから単離された抗体；(iii) ヒト免疫グロブリン遺伝子についてトランスジェニックである動物 (例えば、マウス) から単離された抗体；又は (iv) ヒト免疫グロブリン遺伝子配列の

10

20

30

40

50

他のDNA配列へのスプライシングを含む任意の他の手段によって調製、発現、作製又は単離された抗体を含むことが意図される。そのような組換え抗体には、ヒト化抗体、CD Rグラフティング抗体、キメラ抗体、脱免疫化抗体及びインビトロ生成抗体が含まれる。ヒト生殖細胞系免疫グロブリン配列に由来する定常領域が含まれていてもよい。

【0369】

完全長二重特異性抗体は、例えば、2つの単一特異性二価抗体間のFabアーム交換（又は半分子交換）を使用して、各半分子の重鎖CH3界面に置換を導入して、インビトロ無細胞環境又は共発現のいずれかで異なる特異性を有する2つの抗体半分子のヘテロ二量体形成を促進することによって生成され得る。Fabアーム交換反応は、ジスルフィド結合異性化反応及びCH3ドメインの解離会合の結果である。親単一特異性抗体のヒンジ領域の重鎖ジスルフィド結合は還元される。親単一特異性抗体の1つの得られた遊離システインは、第2の親単一特異性抗体分子のシステイン残基と重鎖間ジスルフィド結合を形成し、同時に親抗体のCH3ドメインが解離会合によって放出及び再形成する。FabアームのCH3ドメインは、ホモ二量体化よりもヘテロ二量体化を好むように操作され得る。得られた産物は、それぞれが異なるエピトープに結合する2つのFabアーム又は半分子を有する二重特異性抗体である。

【0370】

「ノブ・イン・ホール」戦略（例えば、PCT公開番号国際公開第2006/028936号）を使用して、完全長二重特異性抗体を作製することができる。簡潔には、ヒトIgG中のCH3ドメインの界面を形成する選択されたアミノ酸を、CH3ドメイン相互作用に影響を及ぼす位置で変異させて、ヘテロ二量体形成を促進することができる。第1抗原に特異的に結合する抗体の重鎖に側鎖の小さいアミノ酸（ホール）を導入し、第2抗原に特異的に結合する抗体の重鎖に側鎖の大きいアミノ酸（ノブ）を導入する。2つの抗体の共発現後、「ノブ」を有する重鎖と「ホール」との重鎖の優先的相互作用の結果として、ヘテロ二量体が形成される。ノブ及びホールを形成する例示的なCH3置換対は、（第1重鎖の第1CH3ドメイン中の修飾位置／第2重鎖の第2CH3ドメイン中の修飾位置として表される）：T366Y／F405A、T366W／F405W、F405W／Y407A、T394W／Y407T、T394S／Y407A、T366W／T394S、F405W／T394S及びT366W／T366S／L368A／Y407Vである。

【0371】

公開米国特許出願公開第2010/0015133号明細書；米国特許公開米国特許出願公開第2009/0182127号明細書；米国特許公開米国特許第82010/028637号明細書又は米国特許第公開米国特許出願公開第2011/0123532号明細書に記載されているように、1つのCH3表面で正に帯電した残基及び第2のCH3表面で負に帯電した残基を置換することによる静電相互作用を使用して重鎖ヘテロ二量体化を促進する等の他の戦略を使用してもよい。他の戦略では、米国特許出願公開第2012/0149876号明細書又は米国特許出願公開第2013/0195849号明細書に記載されるように、ヘテロ二量体化は、以下の置換によって促進され得る（第1重鎖の第1CH3ドメイン中の修飾位置／第2重鎖の第2CH3ドメイン中の修飾位置として表される）：L351Y／F405A／Y407V／T394W、T366I／K392M／T394W／F405A／Y407V、T366L／K392M／T394W／F405A／Y407V、L351Y／Y407A／T366A／K409F、L351Y／Y407A／T366V／K409F、Y407A／T366A／K409F、又はT350V／L351Y／F405A／Y407V、T350V／T366L／K392L／T394W。

【0372】

一本鎖二重特異性抗体も提供される。いくつかの実施形態では、本開示の一本鎖二重特異性抗体は、二重特異性scFvである。対象抗体はヒト化され得る。（1又は複数の）定常領域は、存在する場合、ヒト免疫グロブリンから実質的に又は完全に得ることもでき

る。

【0373】

ヒト化抗体を作製する方法は、当技術分野で公知である。ヒト可変ドメインフレームワークへのマウスCDRの置換は、例えば、ヒト可変ドメインフレームワークが、CDRが由来するマウス可変フレームワークと同じ又は類似の立体配座をとる場合に、それらの正しい空間的配向の保持をもたらし得る。これは、CDRが由来するマウス可変フレームワークドメインとの高度の配列同一性をフレームワーク配列が示すヒト抗体からヒト可変ドメインを得ることによって達成することができる。重鎖可変フレームワーク領域及び軽鎖可変フレームワーク領域は、同じ又は異なるヒト抗体配列に由来し得る。ヒト抗体配列は、天然に存在するヒト抗体の配列であり得るか、又はいくつかのヒト抗体のコンセンサス配列であり得る。

10

【0374】

マウスドナー免疫グロブリン及び適切なヒトアクセプター免疫グロブリンの相補性決定領域を同定したので、次の工程は、得られるヒト化抗体の特性を最適化するために、もしあれば、これらの成分由来の残基のどれを置換すべきかを決定することである。一般に、マウス残基の導入は、抗体がヒトにおいてヒト-抗マウス-抗体（HAMA）応答を誘発するリスクを高めるので、ヒトアミノ酸残基のマウスによる置換は最小限に抑えるべきである。免疫応答を決定する当技術分野で認識されている方法は、特定の患者又は臨床試験中のHAMA応答を監視するために実施することができる。ヒト化抗体を投与された患者には、当該治療の開始時及び投与全体を通して免疫原性評価を与えることができる。HAMA応答は、例えば、表面プラズモン共鳴技術（BIACORE）及び／又は固相ELISA分析を含む当業者に公知の方法を使用して、患者からの血清試料中のヒト化治療試薬に対する抗体を検出することによって測定される。多くの実施形態では、対象ヒト化抗体は、ヒト対象においてHAMA応答を実質的に誘発しない。

20

【0375】

ヒト可変領域フレームワーク残基からの特定のアミノ酸は、CDRコンフォメーション及び／又は抗原への結合に対するそれらの可能性のある影響に基づいて、置換のために選択される。マウスCDR領域とヒト可変フレームワーク領域との非天然の並置は、ある特定のアミノ酸残基の置換によって補正されない限り、結合親和性の喪失をもたらす非天然の配座拘束をもたらし得る。置換のためのアミノ酸残基の選択は、部分的には、コンピュータモデリングによって決定することができる。免疫グロブリン分子の三次元画像を生成するためのコンピュータハードウェア及びソフトウェアは、当技術分野で公知である。一般に、分子モデルは、免疫グロブリン鎖又はそのドメインの解明された構造から出発して生成される。モデル化される鎖は、解析された三次元構造の鎖又はドメインとのアミノ酸配列類似性について比較され、最大の配列類似性を示す鎖又はドメインは、分子モデルの構築の開始点として選択される。少なくとも50%の配列同一性を共有する鎖又はドメインがモデリングのために選択され、好ましくは、少なくとも60%、70%、80%、90%又はそれを超える配列同一性を共有する鎖又はドメインがモデリングのために選択される。解明された出発構造は、モデル化される免疫グロブリン鎖又はドメイン中の実際のアミノ酸と出発構造中のアミノ酸との間の差を可能にするように修飾される。次いで、修飾構造を複合免疫グロブリンに組み立てる。最後に、エネルギー最小化によって、及び全ての原子が互いに適切な距離内にあり、結合長及び結合角が化学的に許容可能な限界内にあることを検証することによって、モデルを改良する。

30

40

【0376】

上記のKabattによって定義されるようなフレームワーク残基が上記のChothiaによって定義されるような構造ループ残基を構成する場合、マウス抗体中に存在するアミノ酸は、ヒト化抗体への置換のために選択され得る。「CDR領域に隣接する」残基には、ヒト化免疫グロブリン鎖の一次配列中のCDRの1つ以上に直接隣接する位置、例えばKabattによって定義されるCDR、又はChothiaによって定義されるCDRに直接隣接する位置のアミノ酸残基が含まれる（例えば、Chothia and Le

50

s k J M B 1 9 6 : 9 0 1 (1 9 8 7) を参照されたい)。これらのアミノ酸は、C D R中のアミノ酸と相互作用し、アクセプターから選択される場合、ドナーC D Rを歪め、親和性を低下させる可能性が特に高い。更に、隣接するアミノ酸は、抗原と直接相互作用し得 (A m i t e t a l . , S c i e n c e , 2 3 3 : 7 4 7 (1 9 8 6))、ドナーからこれらのアミノ酸を選択することは、元の抗体において親和性を提供する全ての抗原接触を維持するために望ましい場合がある。

【0377】

いくつかの実施形態において、対象抗体はs c F v多量体を含む。例えば、いくつかの実施形態では、対象抗体は、s c F v二量体（例えば、2つのタンデムs c F v (s c F v₂)を含む）、s c F v三量体（例えば、3つのタンデムs c F v (s c F v₃)を含む）、s c F v四量体（例えば、4つのタンデムs c F v (s c F v₄)を含む）であるか、又は4つを超えるs c F vの多量体（例えば、タンデムに）である。s c F vモノマーは、長さが約2アミノ酸～約10アミノ酸、例えば、長さが2 a a、3 a a、4 a a、5 a a、6 a a、7 a a、8 a a、9 a a又は10 a aのリンカーを介してタンデムに連結することができる。適切なリンカーとしては、例えば、(G l y)_x（式中、xは2～10の整数である）、グリシン-セリンポリマー等が挙げられる。

【0378】

特定の実施形態では、抗体は、切断可能又は切断不可能なリンカーを介して薬剤にコンジュゲートされる。対象抗体の使用に適したリンカーには、「フレキシブルなリンカー」が含まれる。存在する場合、リンカー分子は、一般に、連結された領域間のいくつかの柔軟な動きを可能にするのに十分な長さである。リンカー分子は、一般に約6～50原子長である。リンカー分子はまた、例えば、アリアルアセチレン、2～10個のモノマー単位を含むエチレングリコールオリゴマー、ジアミン、二酸、アミノ酸、又はそれらの組合せであってもよい。ポリペプチドに結合することができる他のリンカー分子が、本開示に照らして使用され得る。

【0379】

いくつかの実施形態によれば、リンカーは、化学的に不安定なリンカー、例えば、中性p H（血流p H 7.3～7.5）で安定であるが、標的細胞（例えば、癌細胞）の弱酸性エンドソーム（p H 5.0～6.5）及びリソソーム（p H 4.5～5.0）への内部移行時に加水分解を受ける酸切断性リンカーである。化学的に不安定なリンカーには、ヒドラゾン系リンカー、オキシム系リンカー、カルボナート系リンカー、エステル系リンカー等が含まれるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、リンカーは、血流中で安定であるが、標的細胞（例えば、癌細胞）のリソソーム中のリソソームプロテアーゼ（カテプシン又はプラスミン等）による標的細胞への内部移行時に酵素的切断を受ける酵素不安定性リンカー等の酵素不安定性リンカーである。酵素不安定性リンカーとしては、ペプチド結合を含むリンカー、例えば、ジペプチドベースのリンカー、例えばバリニン-シトルリン(V C)リンカー、例えばマレイミドカプロイル-バリニン-シトルリン-p-アミノベンジル(M C-v c-P A B)リンカー、バリル-アラニル-パラ-アミノベンジルオキシ(V a l-A l a-P A B)リンカー等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0380】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、免疫グロブリンの定常領域（例えば、F c領域）を含む。F c領域は、存在する場合、ヒトF c領域であり得る。定常領域が存在する場合、抗体は軽鎖定常領域と重鎖定常領域の両方を含むことができる。本明細書に記載の抗体には、I g M、I g G、I g D、I g A及びI g Eを含む全てのタイプの定常領域、並びにI g G 1、I g G 2、I g G 3及びI g G 4を含む任意のアイソタイプを有する抗体が含まれる。適切な重鎖F c領域の例は、ヒトアイソタイプI g G 1 F cである。軽鎖定常領域は、ラムダ又はカッパであり得る。対象抗体（例えば、対象のヒト化抗体）は、2つ以上のクラス又はアイソタイプからの配列を含み得る。抗体は、2つの軽鎖及び2つの重鎖を含む四量体として、別々の重鎖、軽鎖として、F a b、F a b' F (a b')₂、及びF vとして、又は重鎖可変ドメイン及び軽鎖可変ドメインがスペーサーを介して連結さ

10

20

30

40

50

れた単鎖抗体として発現され得る。

【0381】

いくつかの実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、Fc領域に導入された1つ以上のアミノ酸置換を含み得る。いくつかの実施形態では、アミノ酸置換の1つ以上は、Fc領域の239, 298, 326, 330及び332の位置にあり得る。いくつかの実施形態では、本開示の抗MUC1抗体は、Fc領域に導入された以下のアミノ酸置換：I332E；S239D/A330L/I332E；S239D/S298A/I332E；S239D/K326T/I332E；S239D/S298A/K326T/I332E；又はS239D/A330L/I332E/D356E/L358Mの1つ以上を含み得る。

10

【0382】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、カルボキシル末端に遊離チオール（-SH）基を含み、遊離チオール基は、抗体を第2のポリペプチド（例えば、対象抗体を含む別の抗体）、足場、担体等に結合させるために使用することができる。

【0383】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、1つ以上の非天然アミノ酸を含む。いくつかの実施形態では、非天然にコードされるアミノ酸は、カルボニル基、アセチル基、アミノオキシ基、ヒドラジン基、ヒドラジド基、セミカルバジド基、アジド基、又はアルキン基を含む。天然に存在しないアミノ酸を含めることにより、ポリマー、第2のポリペプチド、足場等への結合を提供することができる。そのような天然に存在しないアミノ酸の例としては、N-アセチルグルコサミニル-ル-セリン、N-アセチルグルコサミニル-ル-トレオニン、及びO-ホスホチロシンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0384】

本開示はまた、関心対象の結合部分、例えば検出可能な標識、薬物、半減期延長部分等を有する抗MUC1抗体を提供する。抗体の修飾は、種々の合成及び／又は組換え方法によって達成することができる。抗体に結合した1つ以上の部分は、多種多様な機能又は特徴のうちの1つ以上を提供することができる。例示的な部分には、検出可能な標識（例えば、色素標識（例えば、発色団、蛍光団）、生物物理プローブ（スピン標識、核磁気共鳴（NMR）プローブ）、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）型標識（例えば、フルオロフォア／クエンチャー対の少なくとも1つのメンバを含む、FRET対の少なくとも1つのメンバ）、生物発光共鳴エネルギー移動（BRET）型標識（例えば、BRETペアの少なくとも1つのメンバ）、免疫検出可能なタグ（例えば、FLAG、His（6）等）が含まれる。水溶性ポリマー（例えば、PEG化）；精製タグ（例えば、アフィニティークロマトグラフィによる単離（例えば、FLAGエピトープの付着）を容易にするための精製タグ；膜局在化ドメイン（例えば、脂質又は糖質ホスファチジルイノシトール（GPI）型アンカー）；固定化タグ（例えば、選択的付着を含む、表面へのポリペプチドの付着を容易にするために）；薬物（例えば、薬物標的化を促進するために、例えば、抗体への薬物の結合を介して）；等である。

30

【0385】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、ポリマー（例えば、ポリペプチド以外のポリマー）に連結される（例えば、共有結合した）。適切なポリマーには、例えば、生体適合性ポリマー及び水溶性生体適合性ポリマーが含まれる。適切なポリマーには、合成ポリマー及び天然に存在するポリマーが含まれる。適切なポリマーとしては、例えば、置換若しくは非置換の直鎖若しくは分岐鎖ポリアルキレン、ポリアルケニレン若しくはポリオキシアルキレンポリマー又は分岐若しくは非分岐多糖類、例えばホモ多糖類若しくはヘテロ多糖類が挙げられる。適切なポリマーとしては、例えば、エチレンビニルアルコールコポリマー（一般名EVOH又は商品名EVALによって一般的に知られている）；ポリブチルメタクリレート；ポリ（ヒドロキシバレート）；ポリ（L-乳酸）；ポリカプロラクトン；ポリ（ラクチド-コ-グリコリド）；ポリ（ヒドロキシブチレート）；ポリ（ヒドロキシブチレート-コ-バレート）；ポリジオキサノン；ポリオルトエステル；ポリ無水物

40

50

；ポリ（グリコール酸）；ポリ（D、L-乳酸）；ポリ（グリコール酸-コトリメチレンカルボナート）；ポリホスホエステル；ポリホスホエステルウレタン；ポリ（アミノ酸）；シアノアクリレート；ポリ（トリメチレンカルボナート）；ポリ（イミノカルボナート）；コポリ（エーテル-エステル）（例えば、ポリ（エチレンオキシド）-ポリ（乳酸）（PEO/PLA）コポリマー）；ポリアルキレンオキサラート；ポリホスファゼン；フィブリン、フィブリノーゲン、セルロース、デンプン、コラーゲン及びヒアルロン酸等の生体分子；ポリウレタン；シリコーン；ポリエステル；ポリオレフィン；ポリイソブチレン及びエチレン- α オレフィン共重合体；アクリルポリマー及びコポリマー；ビニルハライドポリマー及びコポリマー、例えばポリ塩化ビニル；ポリビニルメチルエーテル等のポリビニルエーテル；ポリフッ化ビニリデン、ポリ塩化ビニリデン等のポリハロゲン化ビニリデン；ポリアクリロニトリル；ポリビニルケトン；ポリスチレン等のポリビニル芳香族；ポリビニルエステル、例えばポリ酢酸ビニル；エチレン-メタクリル酸メチル共重合体、アクリロニトリル-スチレン共重合体、ABS樹脂、エチレン-酢酸ビニル共重合体等のビニルモノマーとオレフィンとの共重合体；ナイロン66及びポリカプロラクタム等のポリアミド；アルキド樹脂；ポリカルボナート；ポリオキシメチレン；ポリイミド；ポリエーテル；エポキシ樹脂；ポリウレタン；レーヨン；レーヨン-トリアセタート；セルロース；セルロースアセタート；セルロースブチレート；酢酸酪酸セルロース；セロハン；硝酸セルロース；プロピオン酸セルロース；セルロースエーテル；非晶質テフロン（登録商標）；ポリ（エチレングリコール）；及びカルボキシメチルセルロースが挙げられる。

10

20

【0386】

適切な合成ポリマーには、非置換及び置換の直鎖又は分岐鎖のポリ（エチレングリコール）、ポリ（プロピレングリコール）ポリ（ビニルアルコール）、及びそれらの誘導体、例えば、メトキシポリ（エチレングリコール）等の置換ポリ（エチレングリコール）、及びそれらの誘導体が含まれる。適切な天然に存在するポリマーとしては、例えば、アルブミン、アミロース、デキストラン、グリコーゲン及びそれらの誘導体が挙げられる。

【0387】

適切なポリマーは、500Da～50000Da、例えば5000Da～40000Da、又は25000～40000Daの範囲の平均分子量を有することができる。例えば、いくつかの実施形態では、対象抗体がポリ（エチレングリコール）（PEG）又はメトキシポリ（エチレングリコール）ポリマーを含む場合、PEG又はメトキシポリ（エチレングリコール）ポリマーは、約0.5キロダルトン（kDa）～1kDa、約1kDa～5kDa、5kDa～10kDa、10kDa～25kDa、25kDa～40kDa、又は40kDa～60kDaの範囲の分子量を有することができる。

30

【0388】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、PEGポリマーに共有結合している。いくつかの実施形態では、主題のscFv多量体は、PEGポリマーに共有結合している。タンパク質へのコンジュゲーションに適したPEGは、一般に室温で水に可溶性であり、一般式 $R(O-CH_2-CH_2)_nO-R$ を有し、式中、Rは水素又はアルキル若しくはアルカノール基等の保護基であり、nは1～1000の整数である。Rが保護基である場合、それは一般に1～8個の炭素を有する。対象抗体にコンジュゲートされたPEGは、直鎖状又は分岐状であり得る。分岐PEG誘導体には、スターPEG及びマルチアームPEGが含まれる。

40

【0389】

対象抗体は、グリコシル化されていてもよく、例えば、対象抗体は、共有結合した炭水化物部分又は多糖部分を含んでいてもよい。抗体のグリコシル化は、典型的には、N結合型又はO結合型のいずれかである。抗体へのグリコシル化部位の付加は、N又はO結合型グリコシル化部位を含有するようにアミノ酸配列を変更することによって好都合に達成される。同様に、グリコシル化部位の除去は、抗体の天然のグリコシル化部位内のアミノ酸変化によって達成することができる。

50

【0390】

対象抗体は、例えば、グルタルアルデヒド、ホモ二官能性架橋剤又はヘテロ二官能性架橋剤を使用して、第2の部分（例えば、脂質、対象抗体以外のポリペプチド、合成ポリマー、炭水化物等）に共有結合され得る。グルタルアルデヒドは、それらのアミノ部分を介してポリペプチドを架橋する。ホモ二官能性架橋剤（例えば、ホモ二官能性イミドエステル、ホモ二官能性N-ヒドロキシスクシンイミジル（NHS）エステル、又はホモ二官能性スルフヒドリル反応性架橋剤）は、2つ以上の同一の反応性部分を含有し、架橋剤を連結させるポリペプチドの混合物を含有する溶液に添加する一段階反応手順で使用する事ができる。ホモ二官能性NHSエステル及びイミドエステルは、アミン含有ポリペプチドを架橋する。穏やかなアルカリ性pHでは、イミドエステルは第一級アミンとのみ反応してイミドアミドを形成し、架橋ポリペプチドの全体的な電荷は影響を受けない。ホモ二官能性スルフヒドリル反応性架橋剤には、ビスマレイミドヘキサン（BMH）、1、5-ジフルオロ-2、4-ジニトロベンゼン（DFDNB）及び1、4-ジ-（3'、2'-ピリジルジチオ）プロピノアミドブタン（DPDPB）が含まれる。

10

【0391】

ヘテロ二官能性架橋剤は、2つ以上の異なる反応性部分（例えば、アミン反応性部分及びスルフヒドリル反応性部分）を有し、アミン又はスルフヒドリル反応性部分を介してポリペプチドの1つと架橋され、次いで未反応部分を介して他のポリペプチドと反応する。ピリジルジスルフィドクロスリンカーと同様に、複数のヘテロ二官能性ハロアセチル架橋剤が利用可能である。カルボジイミドは、カルボキシルをアミンにカップリングさせるためのヘテロ二官能性架橋試薬の古典的な例であり、アミド結合をもたらす。

20

【0392】

対象抗体は、いくつかの実施形態では、「放射線不透過性」標識、例えば、例えばX線を使用して容易に可視化することができる標識を含む。放射線不透過性材料は、当業者に周知である。最も一般的な放射線不透過性材料には、ヨウ化物塩、臭化物塩又はバリウム塩が含まれる。他の放射線不透過性材料も知られており、これらに限定されないが、有機ビスマス誘導体、放射線不透過性ポリウレタン、有機ビスマス複合体、放射線不透過性バリウム多量体複合体等が挙げられる。

【0393】

いくつかの実施形態では、対象抗体は、ポリアミン修飾を含む。対象抗体は、天然に存在するか又は合成のいずれかであるポリアミンで修飾することができる。有用な天然ポリアミンには、プトレシン、スペルミジン、スペルミン、1、3-デアミノプロパン、ノルスペルミジン、シン-ホモスペルミジン、サーミン、サーモスペルミン、カルドペンタミン、ホモカルドペンタミン及びカナバルミンが含まれる。プトレシン、スペルミジン及びスペルミンが特に有用である。合成ポリアミンは、実験式 $C_xH_yN_z$ から構成され、1～6個のNR又は $N(R)_2$ 部分を更に含む3～12個の炭素原子の環状又は非環状、分岐又は非分岐の炭化水素鎖であり得、式中、RはH、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、フェニル、又はベンジルである。ポリアミンは、任意の標準的な架橋方法を用いて抗体に連結することができる。

30

【0394】

本開示の抗MUC1抗体が共有結合した異種部分を含む場合、異種部分は抗MUC1重鎖及び／又は軽鎖に直接又はリンカーを介して連結することができる。適切なリンカーは、容易に選択することができ、1アミノ酸（例えば、Gly）～20アミノ酸、2アミノ酸～15アミノ酸、3アミノ酸～12アミノ酸、例えば4アミノ酸～10アミノ酸、5アミノ酸～9アミノ酸、6アミノ酸～8アミノ酸、又は7アミノ酸～8アミノ酸等の様々な長さのいずれかであり得、1、2、3、4、5、6、又は7アミノ酸であり得る。

40

【0395】

柔軟性リンカーの例としては、グリシンポリマー $(G)_n$ 、グリシン-セリンポリマー（例えば、 $(GS)_n$ 、 $(GSGGS)_n$ （配列番号21）及び $(GGGS)_n$ （配列番号22）を含み、nは少なくとも1の整数であり）、グリシン-アラニンポリマー、アラ

50

ニーンセリンポリマー、及び当技術分野で公知の他の柔軟性リンカーが挙げられる。

【0396】

抗体の修飾方法

本開示の抗MUC1抗体コンジュゲートは、以下を含み得る：1) 目的の部分にコンジュゲートされたIg重鎖定常領域；及び目的の部分にコンジュゲートされたIg軽鎖定常領域；2) 目的の部分にコンジュゲートされたIg重鎖定常領域；及び目的の部分にコンジュゲートされていないIg軽鎖定常領域；又は3) 目的の部分にコンジュゲートされていないIg重鎖定常領域；及び目的の部分にコンジュゲートされたIg軽鎖定常領域を含む。対象の抗MUC1抗体コンジュゲートはまた、目的の部分にコンジュゲートされたVH及び／又はVLドメインを含むことができる。

10

【0397】

一例では、抗体は、2-ホルミルグリシン残基を含むように修飾することができ、これは異種部分の結合のための化学的ハンドルとして機能することができる。例えば、本開示の抗MUC1の重鎖定常領域及び／又は軽鎖定常領域は、2-ホルミルグリシン生成酵素(FGE)の作用によって2-ホルミルグリシン(fGly)を含有するように変換され得る。そのようなスルファターゼモチーフのアミノ酸配列を含むように改変され得る。そのようなスルファターゼモチーフは、本明細書ではFGE修飾部位とも呼ばれ得る。FGEの作用は、FGEが免疫グロブリンポリペプチド内に位置するスルファターゼモチーフで作用するという点で、配列特異的な様式で向けられる。目的の部分は、タグ付きIgポリペプチドの変換されたアルデヒドタグのfGly残基のアルデヒドとの反応のための反応性パートナーの成分として提供される。広範囲の市販の試薬を使用して、アルデヒドタグ付きIgポリペプチドのfGly残基への目的の部分の結合を達成することができる。例えば、目的のいくつかの部分のアミノオキシ、ヒドラジド、又はチオセミカルバジド誘導体は、適切な反応性パートナーであり、容易に入手可能であるか、又は標準的な化学的方法を使用して生成することができる。

20

【0398】

上記のように、抗MUC1抗体のアミノ酸配列は、ホルミルグリシン生成酵素(FGE)の作用によって、*in vivo* (例えば、細胞におけるアルデヒドタグ含有タンパク質の翻訳時に)又は*in vitro* (例えば、無細胞系においてアルデヒドタグ含有タンパク質をFGEと接触させることによって)のいずれかで2-ホルミルグリシン(fGly)残基に変換(酸化)され得るセリン又はシステイン残基を含有するスルファターゼモチーフを含むように改変され得る。そのようなスルファターゼモチーフは、本明細書ではFGE修飾部位とも呼ばれ得る。

30

【0399】

スルファターゼモチーフ

アルデヒドタグの最小スルファターゼモチーフは、通常、5又は6アミノ酸残基の長さであり、通常、6アミノ酸残基以下の長さである。Igポリペプチド中に提供されるスルファターゼモチーフは、少なくとも5又は6アミノ酸残基であり、例えば、16、15、14、13、12、11、10、9、8又は7アミノ酸残基未満のスルファターゼモチーフを定義するように、5~16、6~16、5~15、6~15、5~14、6~14、5~13、6~13、5~12、6~12、5~11、6~11、5~10、6~10、5~9、6~9、5~8又は6~8アミノ酸残基の長さであり得る。

40

【0400】

特定の実施形態では、目的のポリペプチドは、ポリペプチド中のスルファターゼモチーフの配列を提供するために、1つ以上のアミノ酸残基、例えば2つ以上、又は3つ以上、又は4つ以上、又は5つ以上、又は6つ以上、又は7つ以上、又は8つ以上、又は9つ以上、又は10個以上、又は11個以上、又は12個以上、又は13個以上、又は14個以上、又は15個以上、又は16個以上、又は17個以上、又は18個以上、又は19個以上、又は20個以上のアミノ酸残基が天然アミノ酸配列に対して挿入、欠失、置換(置換)

50

ミノ酸配列と比較して、アミノ酸配列の20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3又は2アミノ酸残基未満の改変（挿入、追加、削除、及び／又は置換／置換）を含む。ポリペプチドに天然のアミノ酸配列（例えば、抗MUC1抗体）が所望のスルファターゼモチーフの1つ以上の残基を含有する場合、残基の修飾の総数は、例えば天然アミノ酸残基に隣接するアミノ酸残基の部位特異的修飾（挿入、追加、削除、置換／置換）によって低減され、所望のスルファターゼモチーフの配列を提供することができる。特定の実施形態では、標的抗MUC1ポリペプチドのネイティブアミノ酸配列の改変の程度は、挿入、欠失、置換（置換）、又は付加されるアミノ酸残基の数を最小化するように最小化される（例えば、N末端又はC末端に）。標的抗MUC1ポリペプチドのアミノ酸配列修飾の程度を最小限に抑えることにより、そのような修飾が抗MUC1の機能及び／又は構造に及ぼし得る影響を最小限に抑えることができる。

10

【0401】

特に関心のあるアルデヒドタグは、少なくとも最小のスルファターゼモチーフ（「コンセンサススルファターゼモチーフ」とも呼ばれる）を含むものであるが、より長いアルデヒドタグが両方とも本開示によって企図され包含され、本開示の組成物及び方法に使用を見出すことができることが容易に理解されることに留意されたい。したがって、アルデヒドタグは、5又は6残基の最小スルファターゼモチーフを含むことができ、又はより長く、更なるアミノ酸残基がモチーフのN末端側及び／又はC末端側に隣接することができる最小スルファターゼモチーフを含むことができる。例えば、5又は6アミノ酸残基のアルデヒドタグ、並びに5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20又はそれを超えるアミノ酸残基のより長いアミノ酸配列が企図される。

20

【0402】

アルデヒドタグは、Ig重鎖のC末端又はその近くに存在し得る。例えば、アルデヒドタグは、天然の野生型Ig重鎖のC末端の1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10アミノ酸以内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ig重鎖のCH1ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ig重鎖のCH2ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ig重鎖のCH3ドメイン内に存在し得る。アルデヒドタグは、Ig軽鎖定常領域、例えばカッパ軽鎖定常領域又はラムダ軽鎖定常領域に存在することができる。

30

【0403】

特定の実施形態では、使用されるスルファターゼモチーフは、式：

$X^1 Z^1 X^2 Z^2 X^3 Z^3$ （I'）によって記載され得、式中、

Z^1 は、システイン又はセリン（（C／S）で表すこともできる）であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかである（（P／A）で表すこともできる）；

Z^3 は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（R）であり、リジン（K）又はヒスチジン（H）であり得、通常、リジン）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（A）、グリシン（G）、ロイシン（L）、バリン（V）、イソロイシン（I）若しくはプロリン（P）、通常、A、G、L、V若しくはIであり、

40

X^1 は存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、通常は脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、通常はL、M、V、S又はT、より通常はL、M、S又はVであるが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

X^2 及び X^3 は、独立して、任意のアミノ酸であり得るが、通常、脂肪族アミノ酸、極性アミノ酸、非荷電アミノ酸又は硫黄含有アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えば、S、T、A、V、G又はCであり得る。例えば、S、T、A、V又はGである。一例では、アルデヒドタグは、式L（C／S）TPSR（配列番号5）、例えば、LCTPSR（配列番号6）又はLSTPSR（配列番号23）のものである。

50

したがって、本開示は、アルデヒドでタグ付きされた I g 重鎖及び／又はアルデヒドでタグ付きされた I g 軽鎖を含む抗体を提供し、ここで、アルデヒドでタグ付きされた I g 抗体は、そのようなスルファターゼモチーフを含有する重鎖及び／又は軽鎖の I g 定常領域アミノ酸配列を含む。

【0404】

例えば、いくつかの実施形態では、抗 M U C 1 重鎖及び／又は軽鎖のアミノ酸配列は、式 $X^1 Z^1 X^2 Z^2 X^3 Z^3$ の少なくとも 5 個のアミノ酸の配列を提供するように改変することができる、式中、

Z^1 は、システイン又はセリンであり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基であり、

Z^3 は、脂肪族アミノ酸又は塩基性アミノ酸であり、

X^1 は存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり、但し、異種スルファターゼモチーフがポリペプチドの N 末端にある場合、 X^1 は存在し、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

配列が、I g 定常領域の溶媒アクセス可能なループ領域内又はそれに隣接しており、配列は、I g 重鎖の C 末端にない。

【0405】

スルファターゼモチーフは、一般に、選択された F G E、例えば、アルデヒドタグ付きポリペプチドが発現される宿主細胞に存在する F G E、又は無細胞インビトロ法でアルデヒドタグ付きポリペプチドと接触する F G E によって変換され得るように選択される。

【0406】

例えば、F G E が真核生物 F G E（例えば、ヒト F G E を含む哺乳動物 F G E）である場合、スルファターゼモチーフは、式：

$X^1 C X^2 P X^3 Z^3$ (I ")

であり得、

ここで、

X^1 は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えば L、M、S 又は V であり得るが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドの N 末端にある場合、 X^1 は存在し、

X^2 及び X^3 は、独立して、任意のアミノ酸、例えば、脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えば、S、T、A、V、G 又は C、例えば、S、T、A、V 又は G であり得、

Z^3 は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（R）であり、リジン（K）又はヒスチジン（H）、例えば、リジンであり得る）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（A）、グリシン（G）、ロイシン（L）、バリン（V）、イソロイシン（I）若しくはプロリン（P））、例えば、A、G、L、V 若しくは I である。

【0407】

スルファターゼモチーフの具体例としては、L C T P S R（配列番号 6）、M C T P S R（配列番号 97）、V C T P S R（配列番号 76）、L C S P S R（配列番号 77）、L C A P S R（配列番号 78）、L C V P S R（配列番号 79）、L C G P S R（配列番号 80）、I C T P A R（配列番号 81）、L C T P S K（配列番号 82）、M C T P S K（配列番号 83）、V C T P S K（配列番号 84）、L C S P S K（配列番号 85）、L C A P S K（配列番号 86）、L C V P S K（配列番号 87）、L C G P S K（配列番号 88）、L C T P S A（配列番号 89）、I C T P A A（配列番号 90）、M C T P S A（配列番号 91）、V C T P S A（配列番号 92）、L C S P S A（配列番号 93）、L C A P S A（配列番号 94）、L C V P S A（配列番号 95）、及び L C G P S A（配列番号 96）が挙げられる。

【0408】

f G l y 含有配列

一般に、標的ポリペプチドのアルデヒドタグのスルファターゼモチーフ中のシステイン又はセリンの f G l y への変換を促進するために使用される F G E は、アルデヒドタグ中に存在するスルファターゼモチーフに従って選択される。F G E は、アルデヒドタグ付きポリペプチドが発現される宿主細胞に対して天然であり得るか、又は宿主細胞は、適切な F G E を発現するように遺伝子改変され得る。いくつかの実施形態では、ヒト F G E と適合するスルファターゼモチーフを使用し、F G E を発現するヒト細胞又はヒト F G E を発現するように遺伝子改変された宿主細胞、通常は哺乳動物細胞においてアルデヒドタグ付きタンパク質を発現することが望ましい場合がある。一般に、f G l y 改変抗体を生成するのに使用するのに適した F G E は、天然に存在する供給源から得ることができるか、又は合成的に産生され得る。例えば、適切な F G E は、F G E を天然に産生するか、又は F G E をコードする組換え遺伝子が発現するように遺伝子改変されている生物源に由来し得る。いくつかの F G E をコードする核酸は、当技術分野で公知であり、容易に知られている。

10

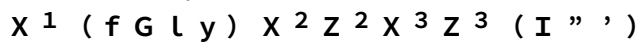
【0409】

スルファターゼモチーフに対する F G E の作用後、Z¹ は酸化されて 2-ホルミルグリシン (f G l y) 残基を生成する。更に、F G E 媒介変換及び目的の部分を含む反応性パートナーとの反応の両方の後、上記式中の Z¹ の f G l y 位置は、目的の部分に共有結合している (例えば、検出可能な標識、水溶性ポリマー、ポリペプチド、薬物、活性薬剤等)。したがって、本開示は、f G l y 部分を含むように改変されたアミノ酸配列を有する抗 M U C 1 抗体を提供する。

20

【0410】

抗 M U C 1 重鎖及び／又は軽鎖に F G E が作用すると、スルファターゼモチーフ中のセリン又はシステインは f G l y に修飾される。したがって、f G l y 含有スルファターゼモチーフは、式：



ここで、

f G l y はホルミルグリシン残基であり、

Z² は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり ((P/A) で表すこともできる)；

Z³ は、塩基性アミノ酸 (例えば、アルギニン (R) であり、リジン (K) 又はヒスチジン (H) であり得、通常、リジン)、又は脂肪族アミノ酸 (アラニン (A)、グリシン (G)、ロイシン (L)、バリン (V)、イソロイシン (I) 若しくはプロリン (P)、例えば、A、G、L、V 若しくは I であり、

30

X¹ は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸 (例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外)、例えば L、M、V、S 又は T、例えば L、M 又は V であり得るが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドの N 末端にある場合、X¹ は存在し、

X² 及び X³ は、独立して、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性の非荷電アミノ酸 (例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外)、例えば S、T、A、V、G 又は C、例えば S、T、A、V 又は G であり得る。

40

【0411】

上述のように、コンジュゲートを製造するために、f G l y 残基を含有するポリペプチドを、f G l y と薬物又は活性薬剤に結合したリンカーの反応性部分 (例えば、上記のヒドラジニル-インドリル又はヒドラジニル-ピロロ-ピリジニルカップリング部分) との反応によって薬物又は活性薬剤にコンジュゲートして、f G l y' 含有スルファターゼモチーフを製造することができる。本明細書で使用される場合、f G l y' という用語は、本明細書に記載のリンカーを介して薬物又は活性剤に結合されたスルファターゼモチーフのアミノ酸残基を指す。したがって、本開示は、抗 M U C 1 抗体コンジュゲート (本明細書では「抗 M U C 1 コンジュゲート」とも呼ばれる) を提供する。

【0412】

50

特定の実施形態では、抗MUC1コンジュゲートは、以下の式：



のfGly'含有スルファターゼモチーフを含み、
ここで、

fGly'は、本明細書に記載のリンカーを介して薬物又は活性薬剤に結合したアミノ酸残基であり、

Z²は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかである（(P/A)で表すこともできる）；

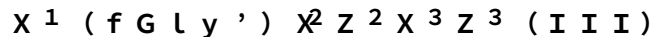
Z³は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（R）であり、リジン（K）又はヒスチジン（H）であり得、通常、リジン）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（A）、グリシン（G）、ロイシン（L）、バリン（V）、イソロイシン（I）若しくはプロリン（P）、例えば、A、G、L、V若しくはIであり、

X¹は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばL、M、V、S又はT、例えばL、M又はVであり得るが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのN末端にある場合、X¹は存在し、

X²及びX³は、独立して、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばS、T、A、V、G又はC、例えばS、T、A、V又はGであり得る。

【0413】

特定の実施形態では、式（III）の配列は、抗MUC1抗体の重鎖定常領域のC末端に位置する。いくつかの例において、重鎖定常領域は、式（III）：



の配列を含み、

ここで、

fGly'は、本明細書に記載のリンカーを介して薬物又は活性薬剤に結合したアミノ酸残基であり、

Z²は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり（(P/A)で表すこともできる）；

Z³は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（R）であり、リジン（K）又はヒスチジン（H）であり得、通常、リジン）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（A）、グリシン（G）、ロイシン（L）、バリン（V）、イソロイシン（I）若しくはプロリン（P）、例えば、A、G、L、V若しくはIであり、

X¹は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばL、M、V、S又はT、例えばL、M又はVであり得るが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのN末端にある場合、X¹は存在し、

X²及びX³は、独立して、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばS、T、A、V、G又はC、例えばS、T、A、V又はGであり得、

配列は、アミノ酸配列QKSLSLSPGK（配列番号98）のC末端であり、配列は、天然の野生型重Ig鎖定常領域に存在しない1、2、3、4、5、又は5～10個のアミノ酸を含み得る。

【0414】

特定の実施形態では、重鎖定常領域は、例えば、天然のSLSLSPGK（配列番号100）配列の代わりに、Ig重鎖のC末端に配列SLSLSPGSL(fGly')TPSRGS（配列番号99）を含む。

【0415】

特定の実施形態では、薬物又は活性薬剤（fGly'）に結合したアミノ酸残基は、抗MUC1抗体の軽鎖定常領域に配置される。特定の実施形態では、軽鎖定常領域は、式（

ⅠⅠⅠ) :

$X^1 (f G l y ') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (ⅠⅠⅠ)$

の配列を含み、

ここで、

$f G l y '$ は、本明細書に記載のリンカーを介して薬物又は活性薬剤に結合したアミノ酸残基であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり（（P/A）で表すこともできる）；

Z^3 は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（R）であり、リジン（K）又はヒスチジン（H）であり得、通常、リジン）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（A）、グリシン（G）、ロイシン（L）、バリン（V）、イソロイシン（I）若しくはプロリン（P）、例えば、A、G、L、V若しくはIであり、

X^1 は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばL、M、V、S又はT、例えばL、M又はVであり得るが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

X^2 及び X^3 は、独立して、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばS、T、A、V、G又はC、例えばS、T、A、V又はGであり得、

ここで、該配列は、アミノ酸配列KVDNAL（配列番号101）のC末端及び／又はアミノ酸配列QSGNSQ（配列番号102）のN末端である。

【0416】

特定の実施形態では、軽鎖定常領域は、配列KVDNAL（ $f G l y '$ ）TPSRQSGNSQ（配列番号103）を含む。

【0417】

特定の実施形態では、薬物又は活性薬剤（ $f G l y '$ ）に結合したアミノ酸残基は、抗MUC1抗体の重鎖CH1領域に配置される。特定の実施形態では、重鎖CH1領域は、式（ⅠⅠⅠ）：

$X^1 (f G l y ') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (ⅠⅠⅠ)$

の配列を含み、

ここで、

$f G l y '$ は、本明細書に記載のリンカーを介して薬物又は活性薬剤に結合したアミノ酸残基であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり（（P/A）で表すこともできる）；

Z^3 は、塩基性アミノ酸（例えば、アルギニン（R）であり、リジン（K）又はヒスチジン（H）であり得、通常、リジン）、又は脂肪族アミノ酸（アラニン（A）、グリシン（G）、ロイシン（L）、バリン（V）、イソロイシン（I）若しくはプロリン（P）、例えば、A、G、L、V若しくはIであり、

X^1 は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばL、M、V、S又はT、例えばL、M又はVであり得るが、但し、スルファターゼモチーフが標的ポリペプチドのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

X^2 及び X^3 は、独立して、任意のアミノ酸、例えば脂肪族アミノ酸、硫黄含有アミノ酸、又は極性の非荷電アミノ酸（例えば、芳香族アミノ酸又は荷電アミノ酸以外）、例えばS、T、A、V、G又はC、例えばS、T、A、V又はGであり得、

ここで、配列は、アミノ酸配列SWNSGA（配列番号104）に対してC末端であり、及び／又はアミノ酸配列GVHTFP（配列番号105）に対してN末端である。

【0418】

特定の実施形態では、重鎖CH1領域は、配列SWNSGAL（ $f G l y '$ ）TPSR

G V H T F P (配列番号 106) を含む。

【0419】

図21Aは、アルデヒドタグ付きIgポリペプチドを生成するための可能な修飾部位を示す部位マップを示す。上側の配列は、IgG1軽鎖ポリペプチド(配列番号74)の保存領域のアミノ酸配列であり、Ig軽鎖中の可能な修飾部位を示す。下の配列は、Ig重鎖ポリペプチド(配列番号75)(GenBankアクセション番号AAG00909)の保存領域のアミノ酸配列であり、Ig重鎖中の可能な修飾部位を示す。重鎖及び軽鎖のナンバリングは、完全長の重鎖及び軽鎖に基づく。

【0420】

図21Bは、IgG1(配列番号47; GenBank P01857.1)、IgG2(配列番号48; GenBank P01859.2)、IgG3(配列番号49; GenBank P01860.2)、IgG4(配列番号50; GenBank AAB59394.1)、及びIgA(配列番号51; GenBank AAT74070)のホモサピエンス免疫グロブリン重鎖定常領域のアラインメントを示し、アルデヒドタグを免疫グロブリン重鎖に提供することができる修飾部位を示す。重鎖及び軽鎖のナンバリングは、完全な重鎖及び軽鎖に基づく。

【0421】

図21Cは、免疫グロブリン軽鎖中にアルデヒドタグを提供することができる修飾部位を示す、免疫グロブリン軽鎖定常領域のアラインメントを示す図である。Seq1=ホモサピエンスカッパ軽鎖定常領域; GenBank CAA75031.1; 配列番号52。Seq2=ホモサピエンスカッパ軽鎖定常領域; GenBank BAC0168.1; 配列番号53。Seq3=ホモサピエンスラムダ軽鎖定常領域; GenBank CAA75033; 配列番号54。Seq4=Mus musculus軽鎖定常領域; GenBank AAB09710.1; 配列番号55。Seq5=Rattus norvegicus軽鎖定常領域; GenBank AAD10133; 配列番号56。

【0422】

いくつかの実施形態では、スルファターゼモチーフは、Igポリペプチド重鎖のC末端以外の、又はそれに加えての位置にある。単離されたアルデヒドタグ付き抗MUC1ポリペプチドは、本明細書に記載のスルファターゼモチーフを含むように修飾された重鎖定常領域アミノ酸配列を含むことができ、スルファターゼモチーフは、抗MUC1ポリペプチド重鎖定常領域の表面アクセス可能なループ領域内又は隣接している。

【0423】

IgG1重鎖の例示的な表面アクセス可能ループ領域には、1)ASTKGP(配列番号107); 2)KSTSGGT(配列番号108); 3)PEPV(配列番号109); 4)NSGALTS(配列番号110); 5)NSGALTSGVHTFPVAVLQSSGL(配列番号111); 6)QSSGL(配列番号112); 7)VTV; 8)QTY; 9)TQTY(配列番号113); 10)HKPSN(配列番号114); 11)EPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG(配列番号115); 12)FPPKP(配列番号116); 13)ISRTP(配列番号117); 14)DVSHEDPEV(配列番号118); 15)SHEDPEV(配列番号119); 16)DG; 17)DGVVHNAK(配列番号120); 18)HNA; 19)QYNST(配列番号121); 20)VLTVL(配列番号122); 21)GKE; 22)NKALPAP(配列番号123); 23)SKAKGQPRE(配列番号124); 24)KAKGQPR(配列番号125); 25)PPSRKELTKN(配列番号126); 26)YPSDI(配列番号127); 27)NGQPENN(配列番号128); 28)TPPVLDS DGS(配列番号129); 29)HEALHNHYTQKSLSLSPGK(配列番号130); 及び30)SLSPGK(配列番号131)が含まれる。

【0424】

IgG2重鎖の例示的な表面アクセス可能ループ領域には、1)ASTKGP(配列番号107); 2)PCSRSTSESTAA(配列番号132); 3)FPEPV(配

10

20

30

40

50

列番号133) ; 4) SGALTSQVHTFP (配列番号134) ; 5) QSSGLY (配列番号135) ; 6) VTV ; 7) TQT ; 8) HKP ; 9) DK ; 10) VAGP S (配列番号136) ; 11) FPPKP (配列番号116) ; 12) RTP ; 13) DVSHEDPEV (配列番号118) ; 14) DGVEVHNAK (配列番号120) ; 15) FN ; 16) VLTVV (配列番号137) ; 17) GKE ; 18) NKGLPAP (配列番号138) ; 19) SKTKGQPRE (配列番号139) ; 20) PPS ; 21) MTKNQ (配列番号140) ; 22) YPSDI (配列番号127) ; 23) NGQPENN (配列番号128) ; 24) TPPMLDSDGS (配列番号141) ; 25) GNVF (配列番号142) ; 及び26) HEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号130) が含まれる。

10

【0425】

I g G 3重鎖の例示的な表面アクセス可能なループ領域としては、1) ASTKGP (配列番号107) ; 2) PCSRSTSGGT (配列番号143) ; 3) FPEPV (配列番号133) ; 4) SGALTSQVHTFP AVLQSSG (配列番号144) ; 5) V ; 6) TQT ; 7) HKPSN (配列番号114) ; 8) RVELKTP LGD (配列番号145) ; 9) CPRCPKP (配列番号146) ; 10) PKSCDTPPPC PRCPAPELLGG (配列番号147) ; 11) FPPKP (配列番号116) ; 12) RTP ; 13) DVSHEDPEV (配列番号118) ; 14) DGVEVHNAK (配列番号120) ; 15) YN ; 16) VL ; 17) GKE ; 18) NKALPAP (配列番号123) ; 19) SKTKGQPRE (配列番号139) ; 20) PPSREE MTKN (配列番号148) ; 21) YPSDI (配列番号127) ; 22) SSGQPENN (配列番号149) ; 23) TPPMLDSDGS (配列番号141) ; 24) GNI ; 25) HEALHNR (配列番号150) ; 及び26) SLSPGK (配列番号131) が含まれる。

20

【0426】

I g G 4重鎖の例示的な表面アクセス可能なループ領域には、1) STKGP (配列番号151) ; 2) PCSRSTSESTAA (配列番号132) ; 3) FPEPV (配列番号133) ; 4) SGALTSQVHTFP (配列番号134) ; 5) QSSGLY (配列番号135) ; 6) VTV ; 7) TKT ; 8) HKP ; 9) DK ; 10) YG ; 11) CPAPEFLGGPS (配列番号152) ; 12) FPPKP (配列番号116) ; 13) RTP ; 14) DVSEQEDPEV (配列番号153) ; 15) DGVEVHNAK (配列番号120) ; 16) FN ; 17) VL ; 18) GKE ; 19) NKGLPSS (配列番号154) ; 20) SKAKGQPREP (配列番号155) ; 21) PPSQEEMTKN (配列番号156) ; 22) YPSDI (配列番号127) ; 23) NG ; 24) NN ; 25) TPPVL DSDGS (配列番号129) ; 26) GNVF (配列番号142) ; 及び27) HEALHNHYTQKSLSLSLGK (配列番号157) が含まれる。

30

【0427】

I g A重鎖の例示的な表面アクセス可能ループ領域には、1) ASPTSPKVFPLSL (配列番号158) ; 2) QPDGN (配列番号159) ; 3) VQGGFFPQEP L (配列番号160) ; 4) SGQGVTARNFP (配列番号161) ; 5) SGDL YTT (配列番号162) ; 6) PATQ (配列番号163) ; 7) GKS ; 8) YT ; 9) CHP ; 10) HRPA (配列番号164) ; 11) LLGSE (配列番号165) ; 12) GLRDASGV (配列番号166) ; 13) SSGKSAVQGP (配列番号167) ; 14) GCYS (配列番号168) ; 15) CAEP (配列番号169) ; 16) PE ; 17) SGNTFRPEVHLLPPPSEELALNEL (配列番号170) ; 18) ARGFS (配列番号171) ; 19) QGSQELPREKY (配列番号172) ; 20) AV ; 21) AAED (配列番号173) ; 22) HEAL (配列番号174) ; 及び23) IDRLAGKPTHVNVSVVMAEVDGTCY (配列番号175) が含まれる。

40

50

【0428】

I g 軽鎖の例示的な表面アクセス可能なループ領域（例えば、ヒトκ軽鎖）には、1）RTVAAP（配列番号176）；2）PPS；3）Gly（例えば、図8Cに示される、ヒトκ軽鎖配列の位置150のGly）；4）YPREA（配列番号177）；5）PREA（配列番号178）；6）DNALQSGN（配列番号179）；7）TEQDSKDST（配列番号180）；8）HK；9）HQGLSS（配列番号181）；及び10）RGEC（配列番号182）が含まれる。

【0429】

I g ラムダ軽鎖の例示的な表面アクセス可能ループ領域としては、QPKAAP（配列番号183）、PPS、NK、DFYPGAV（配列番号184）、DSSPVKAG（配列番号185）、TTP、SN、HKS、EG及びAPTECS（配列番号186）が挙げられる。

10

【0430】

本明細書に開示される抗MUC1抗体のHCの定常領域は、以下の配列のうち1つから選択され得る：

CTタグ付き（アルデヒドタグー太字）

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSLVVTVTPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNG
KEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPP
VLDSDDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHY
TQKSLSLSPGSLCTPSRGS（配列番号57）

20

配列番号57において、重鎖定常領域のC末端のイタリック体の残基は、標準的なI g G1重鎖のC末端のリジン残基を置換する。イタリック体の残基のうち太字の残基（LCTPSR）はアルデヒドタグを構成し、重鎖の発現時にFGEによってCがfGly残基に変換される。fGlyをfGly'に変換することができる。fGly'は、目的の部分（例えば、薬物）に結合している抗MUC1抗体のアミノ酸残基を指す。イタリック体の残基のうち太字でない残基は、標準的なI g G1重鎖配列とは異なる追加の残基である。

30

【0431】

58Q-1（アルデヒドタグー太字、「EEM」の「DEL」への置換）

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVL~~LCTPSR~~QSSGLYSLSLVVTVTPS
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYT
LPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
YKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME
ALHNHYTQKSLSLSPGK（配列番号58）。

40

61G-1（アルデヒドタグー太字、「EEM」の「DEL」への置換）

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTV
SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSSLCTPSRGLYSLSLVVTVTPS
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCTPPCP
APELLGGPSVFLFPPKPKDITLMISRTPETCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLH
QDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYT
LPPSR~~DEL~~TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN

50

Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 59) .

91N-1 (アルデヒドタグー太字、「EEM」の「DEL」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S L C T P S R N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 60) .

10

116E-1 (アルデヒドタグー太字、「EEM」の「DEL」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P L C T P
S R E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 61) .

20

58Q-2 (アルデヒドタグー太字)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L L C T P S R Q S S G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 62) .

30

61G-2 (アルデヒドタグー太字)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S L C T P S R G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 63) .

40

91N-2 (アルデヒドタグー太字)

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

50

Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 64) .

116E-2 (アルデヒドタグー太字)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T H T C P P C P A P L C T P
S R E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 65) .

10

58Q-3 (アルデヒドタグー太字、並びに「KKV」の「KRV」への置換及び「EEM」の「DEL」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L L C T P S R Q S S G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 66) .

20

61G-3 (アルデヒドタグー太字、「KKV」の「KRV」への置換、及び「EEM」の「DEL」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S L C T P S R G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 67) .

30

91N-3 (アルデヒドタグー太字、「KKV」の「KRV」への置換、及び「EEM」の「DEL」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S L C T P S R N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号 68) .

40

116E-3 (アルデヒドタグー太字、「KKV」の「KRV」への置換、及び「EEM」の「DEL」への置換)

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

50

S R E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R D E L T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号69)。

58Q-4 (アルデヒドタグ-太字、「KKV」の「KRV」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L L C T P S R Q S S G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号70)。

10

61G-4 (アルデヒドタグ-太字、「KKV」の「KRV」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S L C T P S R G L Y S L S S V V T V P S
S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号71)。

20

91N-4 (アルデヒドタグ-太字、「KKV」の「KRV」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S L C T P S R N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P
A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号72)。

30

116E-4 (アルデヒドタグ-太字、「KKV」の「KRV」への置換)

A S T K G P S V F P L A P S S K S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V
S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q
T Y I C N V N H K P S N T K V D K R V E P K S C D K T H T C P P C P A P L C T P
S R E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V V D V S H E D
P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H
Q D W L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T
L P P S R E E M T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N
Y K T T P P V L D S D G S F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E
A L H N H Y T Q K S L S L S P G K (配列番号73)。

40

太字の残基 (L C T P S R) はアルデヒドタグを構成し、重鎖の発現時に F G E によって C が f G l y 残基に変換される。f G l y を f G l y ' に変換することができる。f G l y ' は、目的の部分 (例えば、薬物) に結合している抗 M U C 1 抗体のアミノ酸残基を指す。

50

【0432】

薬物

場合により、本開示の抗MUC1抗体は、抗体の重鎖及び／又は軽鎖に共有結合した薬物（例えば、本明細書に記載の式（I）のコンジュゲート中の W^1 、又は本明細書に記載の式（II）のコンジュゲート中の W^{11} 若しくは W^{12} ）を有する。例えば、本開示の抗体コンジュゲートは、置換基 W^1 、 W^{11} 又は W^{12} として薬物又は活性薬剤を含むことができる。いくつかの薬物のいずれも、抗体にコンジュゲートする反応性パートナーとして、使用に適しているか、又は使用に適した状態になるように修飾することができる。「薬物」には、小分子薬物、ペプチド性薬物、毒素（例えば、細胞毒素）等が含まれる。

【0433】

本明細書で使用される「小分子薬物」は、目的の医薬活性を示し、一般に約800Da以下又は2000Da以下の分子量であるが、最大5kDaの分子を包含することができ、約10kDaもの大きさであり得る化合物、例えば有機化合物を指す。無機小分子とは、炭素原子を含まない分子を指し、有機小分子とは、少なくとも1個の炭素原子を含む化合物を指す。

【0434】

特定の実施形態では、薬物又は活性剤はメイタンシンであり得る。「メイタンシン」、「メイタンシン部分」、「メイタンシン活性薬剤部分」及び「メイタンシノイド」は、メイタンシン及びその類似体及び誘導体、並びに薬学的に活性なメイタンシン部分及び／又はその部分を指す。ポリペプチドにコンジュゲートされたメイタンシンは、本明細書に記載のメイタンシン並びにその類似体及び誘導体（例えば、デアシルメイタンシン）等の様々なメイタンシノイド部分のいずれかであり得るが、これらに限定されない。

【0435】

特定の実施形態では、薬物又は活性薬剤は、オーリスタチン、又はその類似体若しくは誘導体、又は薬学的に活性なオーリスタチン部分及び／又はその一部であり得る。ポリペプチドにコンジュゲートされたオーリスタチンは、限定されないが、本明細書に記載されるオーリスタチン並びにその類似体及び誘導体等の様々なオーリスタチン部分のいずれかであり得る。本明細書中に記載されるコンジュゲート及び化合物において用途が見出される薬物の例としては、オーリスタチン又はオーリスタチン誘導体、例えば、モノメチルアウリスタチンD（MMA D）、モノメチルアウリスタチンE（MMA E）、モノメチルアウリスタチンF（MMA F）、その誘導体等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0436】

特定の実施形態では、薬物又は活性剤は、デュオカルマイシン、又はその類似体若しくは誘導体、又は薬学的に活性なデュオカルマイシン部分及び／又はその一部であり得る。ポリペプチドにコンジュゲートされたデュオカルマイシンは、限定されないが、本明細書に記載のデュオカルマイシン並びにその類似体及び誘導体等の様々なデュオカルマイシン部分のいずれかであり得る。本明細書中に記載されるコンジュゲート及び化合物において使用が見出される薬物の例としては、デュオカルマイシン又はデュオカルマイシン誘導体、例えば、デュオカルマイシンA、デュオカルマイシンB1、デュオカルマイシンB2、デュオカルマイシンC1、デュオカルマイシンC2、デュオカルマイシンD、デュオカルマイシンSA及びCC-1065、並びにそれらの誘導体等が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、デュオカルマイシンは、デュオカルマイシン類似体、例えば限定されないが、アドゼレシン、ビゼレシン、又はカルゼレシンである。

【0437】

特定の実施形態では、薬物又は活性薬剤は、トポイソメラーゼ阻害剤、例えばカンプトテシン、又はその類似体若しくは誘導体、又は薬学的に活性なカンプトテシン部分及び／又はその一部であり得る。対象抗体にコンジュゲートされたカンプトテシンは、種々のカンプトテシン部分のいずれか、例えば限定されないが、本明細書に記載のカンプトテシン並びにその類似体及び誘導体であり得る。本明細書中に記載されるコンジュゲートにおいて用途が見出される薬物の例としては、カンプトテシン又はカンプトテシン誘導体、例え

10

20

30

40

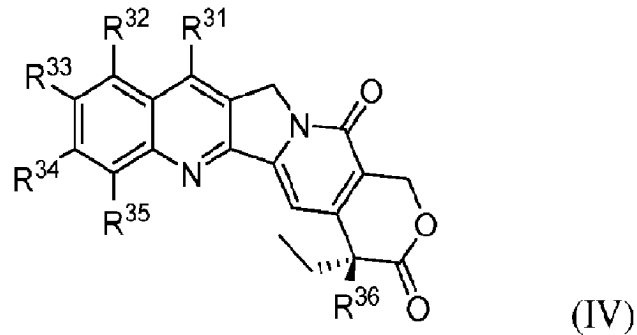
50

ば、SN-38、ペロテカン、Exatecan、9-アミノカンプトテシン（9-AC）、その誘導体等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0438】

特定の実施形態では、本明細書に記載の式（I）の薬物 W^{11} 又は本明細書に記載の式（II）の W^{11} 若しくは W^{12} は、カンプトテシン、又はその類似体若しくは誘導体である。例えば、いくつかの例において、カンプトテシン又はその類似体若しくは誘導体は、式（IV）：

【化42】



10

の化合物であり、式中、

20

R^{31} 及び R^{32} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{31} 及び R^{32} は、環式に連結されて、5又は6員のシクロアルキル又はヘテロシクリル環が形成されていてもよく、

R^{33} 及び R^{34} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{33} 及び R^{34} は、環式に連結されて、5又は6員のシクロアルキル又はヘテロシクリル環が形成されていてもよく、

30

R^{35} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

R^{36} はOH及びOC(O) R^{37} から選択され、

R^{37} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。

40

【0439】

式（IV）の特定の実施形態では、式（I）のリンカーL又は式（II）の第1のリンカー L^A 又は第2のリンカー L^B は、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 又は R^{36} において式（IV）の化合物に結合している。

【0440】

特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシ

50

クリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて5又は6員シクロアルキル又はヘテロシクリル環が形成されていてもよい。

【0441】

特定の実施形態では、 R^{31} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{31} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{31} は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）である。特定の実施形態では、 R^{31} は、ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^{31} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{31} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{31} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{31} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{31} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{31} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{31} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{31} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{31} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{31} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0442】

特定の実施形態では、 R^{32} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{32} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{32} は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）である。特定の実施形態では、 R^{32} は、ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^{32} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{32} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{32} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{32} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{32} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{32} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{32} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{32} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{32} は、

シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{32} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0443】

特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、5員又は6員のシクロアルキル又はヘテロシクリル環が形成されていてもよい。特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、5員環又は6員環のシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、5員環又は6員環のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、5員環のシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、6員環のシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{31} 及び R^{32} は、環状に連結されて、6員ヘテロシクリルを形成する。

【0444】

特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて5又は6員シクロアルキル又はヘテロシクリル環が形成されていてもよい。

【0445】

特定の実施形態では、 R^{33} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{33} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{33} は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）である。特定の実施形態では、 R^{33} は、ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^{33} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{33} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{33} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{33} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{33} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{33} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{33} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{33} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{33} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{33} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0446】

特定の実施形態では、 R^{34} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{34} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{34} は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）である。特定の実施形態では、 R^{34} は、ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^{34} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{34} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{34} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{34} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^{34} は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^{34} は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^{34} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{34} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{34} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{34} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

【0447】

特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、5員又は6員のシクロアルキル又はヘテロシクリル環が形成されていてもよい。特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、5員環又は6員環のシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、5員環又は6員環のヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、5員環のシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、6員環のシクロアルキルを形成する。特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、5員ヘテロシクリルを形成する。特定の実施形態では、 R^{33} 及び R^{34} は、環状に連結されて、6員ヘテロシクリルを形成する。

【0448】

特定の実施形態では、 R^{35} は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、置換アミノ、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^{35} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{35} は、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br、I）である。特定の実施形態では、 R^{35} は、ヒドロキシである。特定の実施形態では、 R^{35} は、アミノ又は置換アミノである。特定の実施形態では、 R^{35} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{35} は、メチルである。特定の実施形態では、 R^{35} は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim$

R^3 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^3 は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^3 は、アルコキシ又は置換アルコキシである。特定の実施形態では、 R^3 は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^3 は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^3 は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^3 は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

10

【0449】

特定の実施形態では、 R^3 は、OH及びOC(O) R^3 から選択される。特定の実施形態では、 R^3 は、OHである。特定の実施形態では、 R^3 は、OC(O) R^3 である。

【0450】

特定の実施形態では、 R^3 は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される。特定の実施形態では、 R^3 は、水素である。特定の実施形態では、 R^3 は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^3 は、 $C_2 \sim 6$ アルケニル又は $C_2 \sim 6$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 4$ アルケニル又は $C_2 \sim 4$ 置換アルケニル、又は $C_2 \sim 3$ アルケニル又は $C_2 \sim 3$ 置換アルケニル等のアルケニル又は置換アルケニルである。特定の実施形態では、 R^3 は、アルキニル又は置換アルキニルである。特定の実施形態では、 R^3 は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^3 は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^3 は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^3 は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。

20

30

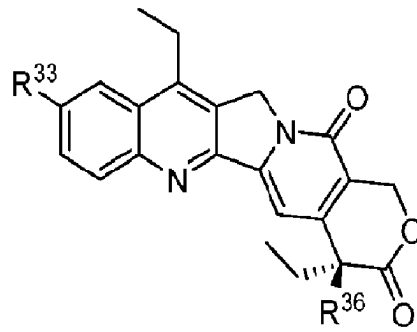
40

【0451】

特定の実施形態では、式(IV)の化合物は、式(IVa)の構造：

50

【化 4 3】



(IVa)

10

を有する。

【0 4 5 2】

式 (IV a) の化合物の特定の実施形態では、 R^{33} は上記の通りである。

【0 4 5 3】

式 (IV a) の化合物の特定の実施形態では、 R^{36} は上記の通りである。

【0 4 5 4】

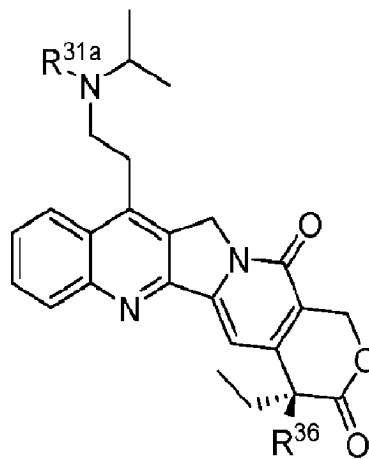
式 (IV a) の化合物の特定の実施形態では、 R^{33} は OH であり、L は R^{36} に結合している。式 (IV a) の化合物の特定の実施形態では、L は R^{33} に結合しており、 R^{36} は OH である。

20

【0 4 5 5】

特定の実施形態では、式 (IV) の化合物は、式 (IV b) の構造：

【化 4 4】



(IVb)

30

を有する。

【0 4 5 6】

式 (IV b) の化合物の特定の実施形態では、 R^{31a} は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択される。特定の実施形態では、 R^{31a} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{31a} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例え

40

50

ば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、カルボキシルである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、カルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、アシルである。特定の実施形態では、 R^{31a} は、スルホニルである。

10

【0457】

式 (IVb) の化合物の特定の実施形態では、 R^{36} は上記の通りである。

【0458】

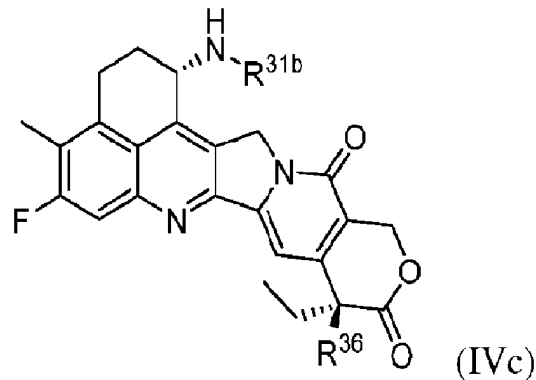
式 (IVb) の化合物の特定の実施形態では、 R^{31a} は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択され、L は R^{36} に結合している。式 (IVb) の化合物の特定の実施形態では、L は R^{31a} に結合しており、 R^{36} は OH である。

20

【0459】

特定の実施形態では、式 (IV) の化合物は、式 (IVc) の構造：

【化45】



30

を有する。

【0460】

式 (IVc) の化合物の特定の実施形態では、 R^{31b} は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択される。特定の実施形態では、 R^{31b} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{31b} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 8$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 8$ 置換シクロアルキル、例えば $C_3 \sim 6$ シクロアルキル

40

50

又は $C_3 \sim 6$ 置換シクロアルキル、又は $C_3 \sim 5$ シクロアルキル又は $C_3 \sim 5$ 置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えば $C_3 \sim 6$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 6$ 置換ヘテロシクリル、又は $C_3 \sim 5$ ヘテロシクリル又は $C_3 \sim 5$ 置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、カルボキシルである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、カルボキシルエステルである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、アシルである。特定の実施形態では、 R^{31b} は、スルホニルである。

【0461】

式 (IVc) の化合物の特定の実施形態では、 R^{36} は上記の通りである。

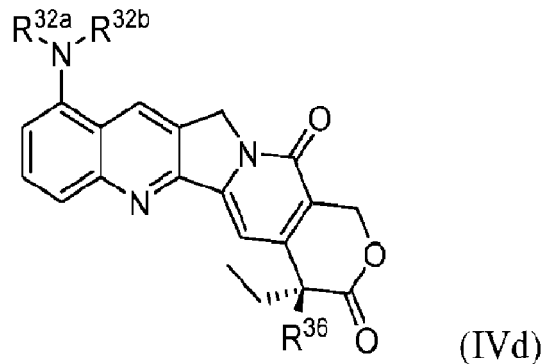
【0462】

式 (IVc) の化合物の特定の実施形態では、 R^{31b} は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択され、L は R^{36} に結合している。式 (IVc) の化合物の特定の実施形態では、L は R^{31b} に結合しており、 R^{36} は OH である。

【0463】

特定の実施形態では、式 (IV) の化合物は、式 (IVd) の構造：

【化46】



を有する。

【0464】

式 (IVd) の化合物の特定の実施形態では、 R^{32a} 及び R^{32b} は、それぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択される。

【0465】

式 (IVd) の化合物の特定の実施形態では、 R^{32a} は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択される。特定の実施形態では、 R^{32a} は、水素である。特定の実施形態では、 R^{32a} は、アルキル又は置換アルキル、例えば、 $C_1 \sim 6$ アルキル又は $C_1 \sim 6$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 4$ アルキル又は $C_1 \sim 4$ 置換アルキル、又は $C_1 \sim 3$ アルキル又は $C_1 \sim 3$ 置換アルキルである。特定の実施形態では、 R^{32a} は、アリール又は置換アリール、例えば $C_5 \sim 8$ アリール又は $C_5 \sim 8$ 置換アリール、例えば C_5 アリール又は C_5 置換アリール、又は C_6 アリール又は C_6 置換アリールである。特定の実施形態では、 R^{32a} は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えば $C_5 \sim 8$ ヘテロアリール又は $C_5 \sim 8$ 置換ヘテロアリール、例えば C_5 ヘテロアリール又は C_5 置換ヘテロアリール、又は C_6 ヘテロアリール又は C_6 置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^{32a} は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えば

C₃~8シクロアルキル又はC₃~8置換シクロアルキル、例えばC₃~6シクロアルキル又はC₃~6置換シクロアルキル、又はC₃~5シクロアルキル又はC₃~5置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、R^{3 2 a}は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えばC₃~6ヘテロシクリル又はC₃~6置換ヘテロシクリル、又はC₃~5ヘテロシクリル又はC₃~5置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、R^{3 2 a}は、カルボキシルである。特定の実施形態では、R^{3 2 a}は、カルボキシルエステルである。特定の実施形態では、R^{3 2 a}は、アシルである。特定の実施形態では、R^{3 2 a}は、スルホニルである。

【0466】

式(I V d)の化合物の特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択される。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、水素である。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、アルキル又は置換アルキル、例えば、C₁~6アルキル又はC₁~6置換アルキル、又はC₁~4アルキル又はC₁~4置換アルキル、又はC₁~3アルキル又はC₁~3置換アルキルである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、アリール又は置換アリール、例えばC₅~8アリール又はC₅~8置換アリール、例えばC₅アリール又はC₅置換アリール、又はC₆アリール又はC₆置換アリールである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、ヘテロアリール又は置換ヘテロアリール、例えばC₅~8ヘテロアリール又はC₅~8置換ヘテロアリール、例えばC₅ヘテロアリール又はC₅置換ヘテロアリール、又はC₆ヘテロアリール又はC₆置換ヘテロアリールである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、シクロアルキル又は置換シクロアルキル、例えばC₃~8シクロアルキル又はC₃~8置換シクロアルキル、例えばC₃~6シクロアルキル又はC₃~6置換シクロアルキル、又はC₃~5シクロアルキル又はC₃~5置換シクロアルキルである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、ヘテロシクリル又は置換ヘテロシクリル、例えばC₃~6ヘテロシクリル又はC₃~6置換ヘテロシクリル、又はC₃~5ヘテロシクリル又はC₃~5置換ヘテロシクリルである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、カルボキシルである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、カルボキシルエステルである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、アシルである。特定の実施形態では、R^{3 2 b}は、スルホニルである。

【0467】

式(I V d)の化合物の特定の実施形態では、R^{3 6}は上記の通りである。

【0468】

式(I V d)の化合物の特定の実施形態では、R^{3 2 a}及びR^{3 2 b}は、それぞれ独立して、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、及びスルホニルから選択され、LはR^{3 6}に結合している。式(I V d)の化合物の特定の実施形態では、LはR^{3 2 a}又はR^{3 2 b}に結合しており、R^{3 6}はOHである。式(I V d)の化合物の特定の実施形態では、LはR^{3 2 a}に結合しており、R^{3 6}はOHである。式(I V d)の化合物の特定の実施形態では、LはR^{3 2 b}に結合しており、R^{3 6}はOHである。

【0469】

特定の実施形態では、薬物は、細胞毒素、キナーゼ阻害剤、免疫刺激剤、T o l l様受容体(T L R)アゴニスト、オリゴヌクレオチド、アプタマー、サイトカイン、ステロイド、及びペプチドから選択される。

【0470】

例えば、細胞毒素は、細胞死(例えば、壊死又はアポトーシス)又は細胞生存率の低下をもたらす任意の化合物を含み得る。

【0471】

キナーゼ阻害剤としては、限定されないが、アダボセルチブ、アフアチニブ、アキシチ

ニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、カボザンチニブ、ダコミチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ルキシソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ツカチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ等が挙げられ得る。

【0472】

免疫刺激剤には、ワクチン（例えば、細菌又はウイルスワクチン）、コロニー刺激因子、インターフェロン、インターロイキン等が含まれ得るが、これらに限定されない。TLRアゴニストには、イミキモド、レシキモド等が含まれるが、これらに限定されない。

【0473】

オリゴヌクレオチドダグとしては、フォミビルセン、ペガプタニブ、ミポメルセン、エテプリルセン、デフィブロチド、ヌシネルセン、ゴロジルセン、ビルトラルセン、ボランソルセン、イノテルセン、トフェルセン、トミネルセン等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0474】

アプタマー薬物としては、ペガプタニブ、AS1411、REG1、ARC1779、NU172、ARC1905、E10030、NOX-A12、NOX-E36等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0475】

サイトカインとしては、限定されないが、アルブインターフェロン α -2B、アルデスロイキン、ALT-801、アナキンラ、アンセスチム、アボテルミン、バルグラスチム、ベムペガルデスロイキン、ビネトラキン、シントレデスキンスベドトックス、CTCE-0214、ダルベポエチン α 、デニロイキンジフチトックス、デュラネルミン、エドデキン α 、エムフィレルミン、エポエチンデルタ、エリスロポイエチン、ヒトインターロイキン-2、インターフェロン α 、インターフェロン α -2c、インターフェロン α -n1、インターフェロン α -n3、インターフェロンアルファコン-1、インターフェロン β -1a、インターフェロン β -1b、インターフェロンガンマ-1b、インターフェロンカップ、インターロイキン-1 α 、インターロイキン-10、インターロイキン-7、レノグラスチム、レリジスチム、リベグフィルグラスチム、ロルカフスプ α 、マキシ-G34、メトキシポリエチレングリコール-エポエチン β 、モルグラモスチム、ムプレスチム、ナグレスチペン、オブレルベキン、ペグフィルグラスチム、ペギロデカキン、ペグインターフェロン α -2a、ペグインターフェロン α -2b、ペグインターフェロン β -1a、ペグインターフェロンラムダー-1a、組換えCD40リガンド、レグラモスチム、ロミブロスチム、サルグラモスチム、トロンボポエチン、ツコツズマブセルモロイキン、ウイルスマクロファージ炎症性タンパク質等が挙げられる。

【0476】

ステロイド薬には、プレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、デフラザコート等が含まれるが、これらに限定されない。

【0477】

本明細書で使用される「ペプチド薬物」は、アミノ酸含有ポリマー化合物を指し、天然に存在する及び天然に存在しないペプチド、オリゴペプチド、環状ペプチド、ポリペプチド及びタンパク質、並びにペプチド模倣物を包含することを意味する。ペプチド薬物は、化学合成によって得られてもよく、又は遺伝的にコードされた供給源（例えば、組換え供給源）から産生されてもよい。ペプチド薬物は、分子量の範囲があり得、分子量が200Da～10kDa以上であり得る。適切なペプチドには、細胞傷害性ペプチド；血管新生ペプチド；抗血管新生ペプチド；B細胞を活性化するペプチド；T細胞を活性化するペプチド；抗ウイルスペプチド；ウイルス融合を阻害するペプチド；1つ以上のリンパ球集団の産生を増加させるペプチド；抗菌ペプチド；成長因子；成長ホルモン放出因子；血管作用性ペプチド；抗炎症ペプチド；グルコース代謝を調節するペプチド；抗血栓性ペプチド；抗侵害受容ペプチド；血管拡張剤ペプチド；血小板凝集阻害剤；鎮痛剤；等が含まれる

10

20

30

40

50

が、これらに限定されない。

【0478】

本明細書中に記載されるコンジュゲート及び化合物において用途が見出される薬物の更なる例としては、限定されないが、チューブリシンM、カリケアマイシン、STAT3阻害剤、 α -アマニチン、オーロラキナーゼ阻害剤、ベロテカン及びアントラサイクリンが挙げられる。

【0479】

場合により、薬物は毒素、例えば細胞毒素である。高等植物に遍在するタンパク質のクラスであるリボソーム不活性化タンパク質（RIP）は、そのような細胞毒素の例である。適切な細胞毒素には、リシン、アブリン、ジフテリア毒素、シュードモナス外毒素（例えば、PE35、PE37、PE38、PE40等）、サポリン、ゲロニン、アカザ抗ウイルスタンパク質（PAP）、ボツリヌス毒素、プリオジン、モモルジン、及びブーガニンが含まれるが、これらに限定されない。

【0480】

いくつかの場合、薬物は癌化学療法剤である。癌化学療法剤には、癌細胞の増殖を減少させる非ペプチド性（例えば、非タンパク質性）化合物が含まれ、細胞傷害剤及び細胞増殖抑制剤が含まれる。化学療法剤の非限定的な例としては、アルキル化剤、ニトロソ尿素、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、植物（ビンカ）アルカロイド、及びステロイドホルモンが挙げられる。ペプチド化合物も使用することができる。

【0481】

適切な癌化学療法剤としては、ドラスタチン並びにその活性類似体及び誘導体及びアウリスタチン並びにその活性類似体及び誘導体が挙げられる。適切な癌化学療法剤には、メイタンシノイド並びにその活性類似体及び誘導体及びデュオカルマイシン並びにその活性類似体及び誘導体が挙げられる。

【0482】

細胞増殖を減少させるように作用する薬剤は当技術分野で公知であり、広く使用されている。そのような薬剤としては、アルキル化剤、例えばナイトロジェンマスタード、ニトロソウレア、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホナート及びトリアゼン（メクロレタミン、シクロホスファミド（Cytoxan（商標））、メルファラン（L-サルコリン）、カルムスチン（BCNU）、ロムスチン（CCNU）、セムスチン（メチル-CCNU）、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、ダカルバジン及びテモゾロミドが挙げられるが、これらに限定されない）が挙げられる。

【0483】

代謝拮抗剤には、葉酸類似体、ピリミジン類似体、プリン類似体、及びアデノシンデアミナーゼ阻害剤が含まれ、これらには、シタラビン（CYTOSAR-U）、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（FudR）、6-チオグアニン、6-メルカプトプリン（6-MP）、ペントスタチン、5-フルオロウラシル（5-FU）、メトトレキサート、10-プロパルギル-5、8-ジデアザホラート（PDDF、CB3717）、5、8-ジデアザテトラヒドロ葉酸（DDATHF）、ロイコボリン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びゲムシタビンが含まれるが、これらに限定されない。

【0484】

適切な天然産物及びその誘導体（例えば、ビンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカイン、及びエビポドフィロトキシン）には、Ara-C、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、ドセタキセル（タキソテール（登録商標））、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、アザチオプリン；ブレキナル；アルカロイド、例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピノレルビン、ピンデシン等；ポドフィロトキシン、例えば、エトポシド、テニポシド等；抗生物質、例えばアントラ

10

20

30

40

50

サイクリン、ダウノルビシン塩酸塩（ダウノマイシン、ルビドマイシン、セルビジン）、イダルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン及びモルホリノ誘導体等、フェノキシゾンビスシクロペプチド、例えばダクチノマイシン；塩基性糖ペプチド、例えばブレオマイシン；アントラキノングリコシド、例えば、プリカマイシン（ミトラマイシン）；アントラセンジオン、例えばミトキサントロン；アジリノピロロインドールジオン、例えばマイトマイシン；大環状免疫抑制薬、例えばシクロスポリン、FK-506（タクロリムス、プログラフ）、ラパマイシン等が含まれるが、これらに限定されない。

【0485】

他の抗増殖性細胞傷害剤は、ナベルペン、CPT-11、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イホサミド及びドロロキサフィンである。

10

【0486】

抗増殖活性を有する微小管作用剤も使用に適しており、限定するものではないが、アロコルヒチン（NSC406042）、ハリコンドリンB（NSC609395）、コルヒチン（NSC757）、コルヒチン誘導体（例えば、NSC33410）、ドルスタチン10（NSC376128）、メイタンシン（NSC153858）、リゾキシシン（NSC332598）、パクリタキセル（タキソール（登録商標））、タキソール（登録商標）誘導体、ドセタキセル（タキソテル（登録商標））、チオコルヒチン（NSC361792）、トリチルシステリン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、天然及び合成エポチロンを含むがこれらに限定されないエポチロンA、エポチロンB、ジスコデモリド；エストラムスチン、ノコダゾール等が挙げられる。

20

【0487】

使用に適したホルモンモジュレーター及びステロイド（合成類似体を含む）には、副腎皮質ステロイド、例えばプレドニゾン、デキサメタゾン等；エストロゲン及びプレゲステン、例えば、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、エストラジオール、クロミフェン、タモキシフェン等；及び副腎皮質抑制剤、例えばアミノグルテチミド；17 α -エチニルエストラジオール；ジエチルstilbestrol、テストステロン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、メチルプレドニゾロン、メチル-テストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド（Drogenil）、トレミフェン（Fareston）及びZoladex（登録商標）等が含まれるが、これらに限定されない。エストロゲンは増殖及び分化を刺激する；したがって、エストロゲン受容体に結合する化合物を使用してこの活性を遮断する。

30

【0488】

他の適切な化学療法剤としては、金属錯体、例えばシスプラチン（cis-DDP）、カルボプラチン等；尿素、例えばヒドロキシ尿素；及びヒドラジン、例えばN-メチルヒドラジン；エピドフィロトキシシン；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；ロイコボリン；テガフル；目的の他の抗増殖剤としては、免疫抑制剤、例えばミコフェノール酸、サリドマイド、デソキシペルグアリン、アザスポリン、レフルノミド、ミゾリビン、アザスピラン（SKF105685）；Iressa（登録商標）（ZD1839、4-（3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ）-7-メトキシ-6-（3-（4-モルホリニル）プロポキシ）キナゾリン）；等が挙げられる。

40

【0489】

タキサンは使用に適している。「タキサン類」には、パクリタキセル、並びに任意の活性タキサン誘導体又はプロドラッグが含まれる。「パクリタキセル」（例えば、ドセタキセル、TAXOL（商標）、TAXOTERE（商標）（ドセタキセルの製剤）、パクリタキセルの10-デスアセチル類似体及びパクリタキセルの3'-N-デスベンゾイル-3'-N-セプトキシカルボニル類似体等の類似体、製剤及び誘導体を含むと本明細書において理解されるべきである）は、当業者に公知の技術（国際公開第94/07882号、国

50

際公開第94／07881号、国際公開第94／07880号、国際公開第94／07876号、国際公開第93／23555号、国際公開第93／10076号；米国特許第5,294,637号；同第5,283,253号；同第5,279,949号；同第5,274,137号；同第5,202,448号；同第5,200,534号；同第5,229,529号；及び欧州特許第590,267号を参照）を利用して容易に調製することができ、又は例えばSigma Chemical Co.、St. Louis、Moを含む様々な商業的供給源（タクサス・ブレヴィフォリア（*Taxus brevifolia*）からのT7402；又はタクサス・ユンナネンシス（*Taxus yunnanensis*）からのT-1912）から得ることができる。

【0490】

10

パクリタキセルは、化学的に利用可能な一般的な形態のパクリタキセルだけでなく、類似体及び誘導体（例えば、上記のように、TAXOTERE（商標）ドセタキセル）並びにパクリタキセルのコンジュゲート（例えば、パクリタキセル-PEG、パクリタキセル-デキストラン、又はパクリタキセル-キシロース）を指すと理解されるべきである。

【0491】

「タキサン」という用語には、親水性誘導体及び疎水性誘導体の両方を含む様々な既知の誘導体も含まれる。タキサン誘導体としては、ガラクトース及びマンノース誘導体、ピペラジノ及びピペラジノ誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0492】

本開示の実施形態は、抗体が2つ以上の薬物部分、例えば3個の薬物部分、4個の薬物部分、5個の薬物部分、6個の薬物部分、7個の薬物部分、8個の薬物部分、9個の薬物部分、10個の薬物部分、11個の薬物部分、12個の薬物部分、13個の薬物部分、14個の薬物部分、15個の薬物部分、16個の薬物部分、17個の薬物部分、18個の薬物部分、19個の薬物部分、又は20個以上の薬物部分にコンジュゲートされているコンジュゲートを含む。薬物部分は、本明細書に記載されるように、抗体中の1つ以上の部位で抗体にコンジュゲートされ得る。特定の実施形態では、コンジュゲートは、0.1～20、又は0.5～20、又は1～20、例えば1～19、又は1～18、又は1～17、又は1～16、又は1～15、又は1～14、又は1～13、又は1～12、又は1～11、又は1～10、又は1～9、又は1～8、又は1～7、又は1～6、又は1～5、又は1～4、又は1～3、又は1～2の範囲の平均薬物対抗体比（DAR）（モル比）を有する。特定の実施形態では、コンジュゲートは、1、2、3、4、5、6、7、8、9又は10等の1～10の平均DARを有する。特定の実施形態では、コンジュゲートの平均DARが1～10である。特定の実施形態では、コンジュゲートの平均DARが1～5である。特定の実施形態では、コンジュゲートは、5～10の平均DARを有する。平均とは、算術平均を意味する。

20

30

【0493】

ポリペプチドにコンジュゲートされる薬物は、ポリペプチドとの反応のための反応性パートナを組み込むように修飾され得る。薬物がペプチド薬物である場合、反応性部分（例えば、アミノオキシ又はヒドラジド）は、N末端領域、N末端、C末端領域、C末端又はペプチドの内部の位置に配置され得る。例えば、アミノオキシ基を有するペプチド薬物を合成する方法が挙げられる。この例では、ペプチドはBoc保護前駆体から合成される。ペプチドのアミノ基は、カルボン酸基及びオキシ-N-Boc基を含む化合物と反応することができる。一例として、ペプチドのアミノ基は、3-（2,5-ジオキソピロリジン-1-イルオキシ）プロパン酸と反応する。カルボン酸基及びオキシ-N-保護基を含む化合物の他の変形例は、アルキレンリンカー中の異なる数の炭素及びアルキレンリンカー上の置換基を含むことができる。ペプチドのアミノ基と、カルボン酸基及びオキシ-N-保護基を含む化合物との反応は、標準的なペプチドカップリング化学によって起こる。使用され得るペプチドカップリング試薬の例としては、限定されないが、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）、DIC（ジイソプロピルカルボジイミド）、ジ-*p*-トルオイル-カルボジイミド、BDP（1-ベンゾトリアゾールジエチルホスファート-1-シ

40

50

クロヘキシル-3-(2-モルホリニルエチル)カルボジイミド)、EDC(1-(3-ジメチルアミノプロピル-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩)、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、TFFH(テトラフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスファート)、DPPA(ジフェニルホスホルアジデート)、BOP(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、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)、TBTU(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テトラフルオロボラート)、TSTU(O-(N-スクシンイミジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボラート)、HATU(N-[(ジメチルアミノ)-1-H-1,2,3-トリアゾロ[4,5,6]-ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタンアミニウムヘキサフルオロホスファート-N-オキシド)、BOP-Cl(ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸クロリド)、PyBOP((1-H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムテトラフルオロホスファート)、BrOP(プロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)、DEPBT(3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアジン-4(3H)-オン)PyBrOP(プロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスファート)が挙げられる。非限定的な例として、HOBt及びDICをペプチドカップリング試薬として使用することができる。

10

【0494】

N-保護基を含むペプチドに対して、アミノオキシ官能基を露出させるための脱保護を行う。N-オキシスクシンイミド基の脱保護は、例えば、環状アミド基の標準的な脱保護条件に従って行われる。脱保護条件は、Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY and Harrison et al.に見出すことができる。特定の脱保護条件には、ヒドラジン試薬、アミノ試薬、又は水素化ホウ素ナトリウムが含まれる。Boc保護基の脱保護は、TFAで起こり得る。脱保護のための他の試薬としては、ヒドラジン、メチルヒドラジン、フェニルヒドラジン、水素化ホウ素ナトリウム及びメチルアミンが挙げられるが、これらに限定されない。生成物及び中間体は、HPLC精製等の従来の手段によって精製することができる。

20

30

【0495】

当業者は、pH及び立体障害(例えば、目的の反応性パートナーとの反応へのアミノ酸残基の接近可能性)等の因子が重要であることを理解するであろう。最適なコンジュゲーション条件を提供するために反応条件を変更することは、十分に当業者の技術の範囲内であり、当技術分野で日常的である。生細胞内又は生細胞上に存在するポリペプチドとのコンジュゲーションを行う場合、条件は、生理学的に適合するように選択される。例えば、反応が起こるのに十分な時間であるが、細胞が許容する期間(例えば、約30分~1時間)内に、pHを一時的に低下させることができる。細胞表面でポリペプチドの修飾を行うための生理学的条件は、細胞表面アジドを有する細胞の修飾におけるケトン-アジド反応で使用されるものと同様であり得る(例えば、米国特許第6,570,040号明細書を参照されたい)。

40

【0496】

本明細書に開示される化合物又はコンジュゲートとの反応性パートナーとして働くα求核基を含有するか、又は含有するように修飾された小分子化合物も、本開示のポリペプチド-薬物コンジュゲートにおける薬物としての使用が企図される。一般的な方法は、目的の化合物(例えば、Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を含む、Smith and March, *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001;

50

or Vogel, A Textbook of Practical Organic Chemistryを参照されたい)を合成するのに有用な化学合成スキーム及び条件について当技術分野で公知である。

【0497】

抗体の作製方法

対象抗体は、任意の公知の方法、例えばタンパク質合成のための従来の合成方法；組換えDNA法等によって産生され得る。

【0498】

対象抗体が一本鎖ポリペプチドである場合、標準的な化学ペプチド合成技術を用いて合成することができる。ポリペプチドが化学的に合成される場合、合成は液相又は固相を介して進行し得る。配列のC末端アミノ酸が不溶性支持体に結合し、続いて配列中の残りのアミノ酸が順次付加される固相ポリペプチド合成(SPPS)は、対象抗体の化学合成のための好適な方法の一例である。対象抗体を合成するために、Fmoc及びBoc等の様々な形態のSPPSが利用可能である。

10

【0499】

対象抗体の産生には、標準的な組換え方法を使用することができる。例えば、定常領域に連結された軽鎖可変領域及び重鎖可変領域をコードする核酸が発現ベクターに挿入されていてもよい。軽鎖及び重鎖は、同じ又は異なる発現ベクターにクローニングすることができる。免疫グロブリン鎖をコードするDNAセグメントは、免疫グロブリンポリペプチドの発現を確実にする(1又は複数の)発現ベクター中の制御配列に作動可能に連結されている。発現制御配列には、プロモーター(例えば、天然に関連するプロモーター又は異種プロモーター)、シグナル配列、エンハンサーエレメント及び転写終結配列が含まれるが、これらに限定されない。発現制御配列は、真核生物宿主細胞(例えば、COS又はCHO細胞)を形質転換又はトランスフェクトすることができるベクター中の真核生物プロモーター系であり得る。ベクターが適切な宿主に組み込まれると、宿主は、ヌクレオチド配列の高レベル発現、並びに抗体の収集及び精製に適した条件下で維持される。

20

【0500】

コードの縮重のために、様々な核酸配列が各免疫グロブリンアミノ酸配列をコードすることができる。所望の核酸配列は、デノボ固相DNA合成によって、又は所望のポリヌクレオチドの先に調製されたバリエーションのポリメラーゼ連鎖反応(PCR)突然変異誘発によって生成することができる。

30

【0501】

適切な発現ベクターは、典型的には、エピソームとして、又は宿主染色体DNAの不可欠な部分として、宿主生物において複製可能である。一般に、発現ベクターは、所望のDNA配列で形質転換された細胞の検出を可能にする選択マーカー(例えば、アンピシリン耐性、ヒグロマイシン耐性、テトラサイクリン耐性、カナマイシン耐性又はネオマイシン耐性)を含む。

【0502】

エシェリキア・コリ(Escherichia coli)は、対象抗体をコードするポリヌクレオチドをクローニングするために使用することができる原核生物宿主細胞の一例である。使用に適した他の微生物宿主には、バチルス・スプチリス(Bacillus subtilis)等の桿菌、及びサルモネラ(Salmonella)、セラチア(Serratia)、及び様々なシュードモナス(Pseudomonas)種等の他の腸内細菌科が含まれる。酵母等の他の微生物も発現に有用である。サッカロミセス(Saccharomyces)(例えば、S.セレビシエ(S.cerevisiae))及びピキア(Pichia)は、適切な酵母宿主細胞の例である。

40

【0503】

微生物に加えて、哺乳動物細胞(例えば、インビトロ細胞培養で成長させた哺乳動物細胞)を使用して、本発明のポリペプチド(例えば、免疫グロブリン又はその断片をコードするポリヌクレオチド)を発現及び産生することもできる。適切な哺乳動物宿主細胞には

50

、C H O細胞株、様々なC o s細胞株、H e L a細胞、骨髓腫細胞株、及び形質転換B細胞又はハイブリドーマが含まれる。これらの細胞の発現ベクターは、複製起点、プロモーター及びエンハンサー等の発現制御配列、並びにリボソーム結合部位、RNAスプライス部位、ポリアデニル化部位及び転写ターミネーター配列等の必要なプロセッシング情報部位を含むことができる。適切な発現制御配列の例は、免疫グロブリン遺伝子、SV40、アデノウイルス、ウシパピローマウイルス、サイトメガロウイルス等に由来するプロモーターである。

【0504】

合成されたら（化学的又は組換え的に）、全抗体、それらの二量体、個々の軽鎖及び重鎖、又は対象抗体の他の形態（例えば、scFv等）を、硫酸アンモニウム沈殿、アフィニティーカラム、カラムクロマトグラフィ、高速液体クロマトグラフィ（HPLC）精製、ゲル電気泳動等を含む当技術分野の標準的な手順に従って精製することができる（一般に、Scopes, Protein Purification (Springer-Verlag, N. Y., (1982)を参照されたい）。対象抗体は、実質的に純粋であり得、例えば、少なくとも約80%～85%純粋、少なくとも約85%～90%純粋、少なくとも約90%～95%純粋、又は98%～99%、又はそれ以上純粋であり得、例えば、細胞破片、対象抗体以外的高分子等の混入物を含まない。

【0505】

組成物

本開示のコンジュゲートは、種々の異なる方法で製剤化することができる。一般に、コンジュゲートがポリペプチド-薬物コンジュゲートである場合、コンジュゲートは、ポリペプチドにコンジュゲートされた薬物、治療される状態、及び使用される投与経路と適合する様式で製剤化される。

【0506】

いくつかの実施形態では、本開示の任意のコンジュゲート及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

【0507】

コンジュゲート（例えば、ポリペプチド-薬物コンジュゲート）は、任意の適切な形態、例えば薬学的に許容される塩の形態で提供することができ、任意の適切な投与経路、例えば経口、局所又は非経口投与のために製剤化することができる。コンジュゲートが液体注射剤（例えば、それらが静脈内又は組織内に直接投与される実施形態では）として提供される場合、コンジュゲートは、すぐに使用可能な剤形として、又は薬学的に許容され得る担体及び賦形剤から構成される再構成可能な貯蔵安定性粉末若しくは液体として提供され得る。

【0508】

コンジュゲートを製剤化する方法は、容易に入手可能なものから適合させることができる。例えば、コンジュゲートは、治療有効量のコンジュゲート及び薬学的に許容される担体（例えば、生理食塩水）を含む医薬組成物で提供することができる。医薬組成物は、場合により、他の添加剤（例えば、緩衝剤、安定剤、保存剤等）を含んでいてもよい。いくつかの実施形態では、製剤は、ヒトへの投与に適したもの等、哺乳動物への投与に適している。

【0509】

例えば、本開示は、対象抗体コンジュゲートを含む組成物を提供する。対象抗体コンジュゲート組成物は、対象抗体コンジュゲートに加えて、塩、例えばNaCl、MgCl₂、KCl、MgSO₄等；緩衝剤、例えば、トリス緩衝剤、N-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-N'-（2-エタンスルホン酸）（HEPES）、2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸（MES）、2-（N-モルホリノ）エタンスルホン酸ナトリウム塩（MES）、3-（N-モルホリノ）プロパンスルホン酸（MOPS）、N-トリス[ヒドロキシメチル]メチル-3-アミノプロパンスルホン酸（TAPS）等；可溶化剤；洗剤、例えば、Tween-20等の非イオン性洗剤等；プロテアーゼ阻害剤；グリセロール

10

20

30

40

50

ル等のうちの1つ以上を含むことができる。

【0510】

特定の実施形態では、本開示は、対象抗体コンジュゲートを含む、医薬組成物を含む組成物を提供する。一般に、製剤は、有効量の対象抗体コンジュゲートを含む。「有効量」は、所望の結果、例えば癌性細胞の数の減少をもたらすのに十分な投与量を意味する。場合によっては、所望の結果は、対照と比較して、少なくとも悪性腫瘍の症状の減少である。

【0511】

製剤

主題の方法では、所望の治療効果又は診断効果をもたらすことができる任意の簡便な手段を使用して、対象抗体コンジュゲートを宿主に投与することができる。したがって、抗体コンジュゲートは、治療的投与のための様々な製剤に組み込むことができる。より具体的には、対象抗体コンジュゲートは、適切な薬学的に許容される担体又は希釈剤との組合せによって医薬組成物に製剤化することができ、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏、溶液、坐剤、注射剤、吸入剤及びエアロゾル等の固体、半固体、液体又は気体の形態の製剤に製剤化することができる。

【0512】

医薬剤形では、対象抗体コンジュゲートは、それらの薬学的に許容される塩の形態で投与することができ、又はそれらは単独で、又は適切に組み合わせて、並びに他の薬学的に活性な化合物と組み合わせて使用することもできる。以下の方法及び賦形剤は単なる例示であり、決して限定するものではない。

【0513】

経口製剤の場合、対象抗体コンジュゲートは、単独で、又は適切な添加剤と組み合わせて使用して、例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチ又はジャガイモデンプン等の従来の添加剤と共に；結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、コーンスターチ又はゼラチン等の結合剤と共に；コーンスターチ、ジャガイモデンプン又はカルボキシメチルセルロースナトリウム等の崩壊剤と共に；タルク又はステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤と共に；必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤及び香味剤と共に、錠剤、粉末、顆粒又はカプセルを作製することができる。

【0514】

対象抗体コンジュゲートは、植物油又は他の類似の油、合成脂肪酸グリセリド、高級脂肪酸のエステル又はプロピレングリコール等の水性又は非水性溶媒に溶解、懸濁又は乳化することによって注射用製剤に製剤化することができる。必要に応じて、従来の添加剤、例えば、可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤及び保存剤を使用する。

【0515】

対象抗体コンジュゲートを含む医薬組成物は、所望の純度を有する抗体コンジュゲートを、任意の生理学的に許容される担体、賦形剤、安定剤、界面活性剤、緩衝剤及び／又は等張化剤と混合することによって調製される。許容される担体、賦形剤及び／又は安定剤は、使用される投与量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、ホスファート、シトレート及び他の有機酸等の緩衝剤；アスコルビン酸、グルタチオン、システイン、メチオニン及びクエン酸を含む酸化防止剤；防腐剤（例えば、エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、p-クロロ-m-クレゾール、メチル若しくはプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、又はそれらの組合せ）；アルギニン、グリシン、オルニチン、リジン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、アラニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、メチオニン、セリン、プロリン及びそれらの組合せ等のアミノ酸；単糖類、二糖類及び他の炭水化物；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；ゼラチン又は血清アルブミン等のタンパク質；EDTA等のキレート剤；トレハロース、スクロース、ラクトース、グルコース、マンノース、マルトース、ガラクトース、フルクトース、ソルボース、ラフィノース、グルコサミン、N-メチルグルコサミン、ガラクトサミン、及びノイラミン酸等の糖；並びに／あるいは非

10

20

30

40

50

イオン性界面活性剤、例えば、T w e e n、B r i j P l u r o n i c s、T r i t o n-X又はポリエチレングリコール（P E G）を含む。

【0516】

医薬組成物は、液体形態、凍結乾燥形態、又は凍結乾燥形態から再構成された液体形態であってもよく、凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌溶液で再構成される。凍結乾燥組成物を再構成するための標準的な手順は、一定量の純水（典型的には、凍結乾燥中に除去された量に等しい）を添加し戻すことであるが、抗菌剤を含む溶液は、非経口投与用の医薬組成物の製造に使用されてもよい。

【0517】

対象医薬組成物中の例示的な抗体コンジュゲート濃度は、約1mg/mL～約200mg/mL又は約50mg/mL～約200mg/mL又は約150mg/mL～約200mg/mLの範囲であり得る。

【0518】

抗体コンジュゲートの水性製剤は、pH緩衝溶液中で、例えば、約4.0～約7.0、又は約5.0～約6.0、又は代替では約5.5の範囲のpHで調製され得る。この範囲内のpHに適した緩衝剤の例としては、リン酸緩衝剤、ヒスチジン緩衝剤、クエン酸緩衝剤、コハク酸緩衝剤、酢酸緩衝剤及び他の有機酸緩衝剤が挙げられる。緩衝剤濃度は、例えば、緩衝剤及び製剤の所望の張度に応じて、約1mM～約100mM、又は約5mM～約50mMであり得る。

【0519】

不安定な活性成分（例えば、タンパク質）を凍結乾燥プロセス中の不安定化条件から保護するために、凍結保護剤を添加することもできる。例えば、公知の凍結保護剤には、糖（グルコース及びスクロースを含む）が含まれる。ポリオール（マンニトール、ソルビトール及びグリセロールを含む）；及びアミノ酸（アラニン、グリシン及びグルタミン酸を含む）。凍結保護剤は、約10nM～500nMの量で含まれ得る。

【0520】

いくつかの実施形態では、対象製剤は、対象抗体コンジュゲート及び1つ以上の薬剤（例えば、界面活性剤、緩衝剤、安定剤、等張化剤）を含み、エタノール、ベンジルアルコール、フェノール、m-クレゾール、p-クロロ-m-クレゾール、メチル又はプロピルパラベン、塩化ベンザルコニウム、及びそれらの組合せ等の1つ以上の防腐剤を本質的に含まない。他の実施形態では、防腐剤が、例えば、約0.001～約2%（w/v）の範囲の濃度で製剤に含まれる。

【0521】

例えば、対象製剤は、非経口投与に適した液体又は凍結乾燥製剤であり得、約1mg/mL～約200mg/mLの対象抗体コンジュゲートを含み得、約0.001%～約1%の少なくとも1つの界面活性剤；約1mM～約100mMの緩衝剤；場合により、約10mM～約500mMの安定剤；約5mM～約305mMの等張化剤；約4.0～約7.0のpHを有する。

【0522】

別の例として、対象非経口製剤は、約1mg/mL～約200mg/mLの対象抗体コンジュゲートを含む液体又は凍結乾燥製剤である。0.04% T w e e n 20w/v；20mM L-ヒスチジン；及び250mMスクロース；pHは5.5である。

【0523】

本明細書で使用される「単位剤形」という用語は、ヒト及び動物対象のための単位投与量として適した物理的に別個の単位を指し、各単位は、薬学的に許容される希釈剤、担体又はビヒクルと組み合わせて所望の効果を生じるのに十分な量で計算された所定量の本開示の抗体コンジュゲートを含有する。対象抗体コンジュゲートの仕様は、使用される特定の抗体コンジュゲート及び達成される効果、並びに宿主中の各抗体コンジュゲートに関連する薬力学に依存し得る。

【0524】

対象抗体コンジュゲートは、注射製剤として投与することができる。典型的には、注射可能な組成物は、液体溶液又は懸濁液として調製される。注射前の液体ビヒクル中への溶解又は液体ビヒクル中への懸濁に適した固体形態も調製することができる。調製物はまた、乳化されてもよく、又は抗体コンジュゲートがリポソームビヒクルにカプセル化されてもよい。

【0525】

ビヒクル、アジュバント、担体又は希釈剤等の薬学的に許容される賦形剤は、一般に容易に入手可能である。更に、pH調整剤及び緩衝剤、等張性調整剤、安定剤、湿潤剤等の薬学的に許容される補助物質は、一般に容易に入手可能である。

【0526】

いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲートは、制御放出製剤で製剤化される。徐放性調製物は、当技術分野で周知の方法を用いて調製され得る。徐放性調製物の適切な例としては、抗体コンジュゲート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挙げられ、マトリックスは成形物品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態である。持続放出マトリックスの例としては、ポリエステル、L-グルタミン酸とエチル-L-グルタメートとのコポリマー、非分解性エチレン-酢酸ビニル、ヒドロゲル、ポリラクチド、分解性乳酸-グリコール酸コポリマー及びポリ-D-(+)-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。徐放性調製物に含まれる抗体の生物学的活性の喪失の可能性及び免疫原性の変化の可能性は、適切な添加剤を使用すること、水分含有量を制御すること、及び特定のポリマーマトリックス組成物を開発することによって防止され得る。

【0527】

物理システムには、マイクロカプセル化、マクロカプセル化、及び膜システム等の速度制御膜を有するリザーバシステム；中空繊維、超微孔性セルローストリアセタート、及び多孔性ポリマー基材及びフォーム等の速度制御膜のないリザーバシステム；非多孔質、ポリマー、又はエラストマーマトリックス（例えば、非侵食性、侵食性、環境因子侵入、及び分解性）に物理的に溶解したシステム、及び非多孔質、ポリマー、又はエラストマーマトリックス（例えば、非侵食性、侵食性、環境因子侵入、及び分解性）に物理的に分散した材料を含むモノリシックシステム；外側制御層と化学的に類似又は非類似のリザーバ層を含む積層構造；及びその他の物理的方法、例えば浸透圧ポンプ、又はイオン交換樹脂への吸着が含まれるが、これらに限定されない。

【0528】

化学系としては、限定されないが、ポリマーマトリックスの化学的侵食（例えば、不均一又は均一な浸食）、又はポリマーマトリックスの生物学的侵食（例えば、不均一又は均一）が挙げられる。

【0529】

投与量

適切な投与量は、様々な臨床的要因に基づいて、主治医又は他の資格のある医療従事者によって決定することができる。医学分野で周知のように、任意の1人の患者の投与量は、患者のサイズ、体表面積、年齢、投与される特定の化合物、患者の性別、投与時間及び投与経路、全身の健康状態、並びに同時に投与される他の薬物を含む多くの要因に依存する。対象抗体コンジュゲートは、 1 ng/kg 体重 $\sim 20 \text{ mg/kg}$ 体重/用量の間、例えば 0.1 mg/kg 体重 $\sim 10 \text{ mg/kg}$ 体重の間、例えば 0.5 mg/kg 体重 $\sim 5 \text{ mg/kg}$ 体重の間の量で投与され得る。しかしながら、特に前述の要因を考慮して、この例示的な範囲を下回る又は上回る用量が想定される。レジメンが持続注入である場合、 $1 \mu\text{g} \sim 10 \text{ mg/kg}$ キログラム体重/分の範囲であってもよい。

【0530】

当業者は、用量レベルが、特異的抗体コンジュゲート、症状の重症度及び副作用に対する対象の感受性の関数として変動し得ることを容易に理解するであろう。所与の化合物の好ましい投与量は、様々な手段によって当業者によって容易に決定可能である。

【0531】

投与経路

対象抗体コンジュゲートは、インビボ及びエキスピボ法、並びに全身及び局所投与経路を含む、薬物送達に適した任意の利用可能な方法及び経路を使用して個体に投与される。

【0532】

従来の及び薬学的に許容され得る投与経路には、鼻腔内、筋肉内、気管内、皮下、皮内、局所適用、静脈内、動脈内、直腸内、鼻腔内、経口、並びに他の経腸及び非経口投与経路が含まれる。投与経路は、必要に応じて組み合わせるか、抗体コンジュゲート及び／又は所望の効果に応じて調整することができる。対象抗体コンジュゲート組成物は、単回用量又は複数回用量で投与することができる。いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲート組成物は経口投与される。いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲート組成物は、吸入経路を介して投与される。いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲート組成物は鼻腔内に投与される。いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲート組成物は局所投与される。いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲート組成物は頭蓋内に投与される。いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲート組成物は静脈内投与される。

10

【0533】

抗体コンジュゲートは、全身又は局所経路を含む、従来の薬物の送達に適した任意の利用可能な従来の方法及び経路を使用して宿主に投与することができる。一般に、本発明によって企図される投与経路には、必ずしも限定されないが、経腸、非経口、又は吸入経路が含まれる。

20

【0534】

吸入投与以外の非経口投与経路には、局所、経皮、皮下、筋肉内、眼窩内、嚢内、脊髄内、胸骨内、肝臓内、及び静脈内経路、例えば、消化管を介する以外の任意の投与経路が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。非経口投与は、対象抗体の全身又は局所送達を達成するために行うことができる。全身送達が望まれる場合、投与は、典型的には、薬学的調製物の侵襲的又は全身的に吸収された局所又は粘膜投与を含む。

【0535】

対象抗体コンジュゲートは、経腸投与によって対象に送達することもできる。経腸投与経路には、経口及び直腸（例えば、坐剤を使用すること）送達が含まれるが、必ずしもこれらに限定されない。

30

【0536】

治療とは、宿主を冒す病理学的状態に関連する症状の少なくとも改善を意味し、改善は、治療される病理学的状態（例えば、乳癌、膵癌又は肺癌等）に関連するパラメータ（例えば、症状）の大きさの少なくとも減少を指すために広義に使用される。したがって、治療はまた、宿主がもはや病的状態、又は少なくとも病的状態を特徴付ける症状に罹患しないように、病的状態、又は少なくともそれに関連する症状が完全に阻害される、例えば発生が防止される、又は停止される、例えば終結される状況を含む。

【0537】

いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲートは、注射によって、例えば、全身送達（例えば、静脈内注入）のために、又は局所部位に投与される。

40

【0538】

様々な宿主（「宿主」という用語は、本明細書では「対象」、「個体」、及び「患者」という用語と互換的に使用される）が、主題の方法に従って治療可能である。一般に、そのような宿主は「哺乳動物」又は「哺乳動物」であり、これらの用語は、肉食目（例えば、イヌ及びネコ）、齧歯目（例えば、マウス、モルモット、及びラット）、及び霊長目（例えば、ヒト、チンパンジー及びサル）を含む哺乳綱に属する生物を表すために広く使用される。いくつかの実施形態では、宿主はヒトである。

【0539】

治療方法

本開示は、MUC1陽性細胞、例えば癌性MUC1陽性細胞又は自己反応性MUC1陽

50

性細胞に関連する又はMUC1陽性細胞によって引き起こされる疾患又は障害を治療する方法を提供する。

【0540】

悪性腫瘍の治療

本開示は、固形腫瘍又は血液悪性腫瘍を含む悪性腫瘍を治療する方法を提供し、この方法は、一般に、それを必要とする個体（例えば、悪性腫瘍を有する個体）に、単独で（例えば、単独療法では）又は1種若しくは複数の追加の治療薬と組み合わせて（例えば、併用療法において）、有効量の対象抗体コンジュゲートを投与することを含む。

【0541】

悪性腫瘍としては、例えば、HCC、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、多発性骨髄腫、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、前リンパ球性白血病、肛門癌、虫垂癌、胆管癌（例えば、胆管細胞癌）、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、子宮頸癌、結腸癌、原発不明癌（CUP）、食道癌、眼癌、ファロピウス管癌、胃腸癌、腎臓癌、肝臓癌、肺癌、髄芽腫、黒色腫、口腔癌、卵巣癌、膵臓癌、副甲状腺疾患、陰茎癌、下垂体腫瘍、前立腺癌、直腸癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、咽喉癌、甲状腺癌、子宮癌、膣癌、外陰癌等が挙げられる。

10

【0542】

いくつかの実施形態では、対象抗体コンジュゲートの有効量は、単独で（例えば、単独療法では）又は1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて（例えば、併用療法において）1つ以上の用量で投与した場合、抗体コンジュゲートによる治療の非存在下での個体における癌性細胞の数と比較して、個体における癌性細胞の数を少なくとも約5%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、又はそれを超えて減少させるのに有効な量である。

20

【0543】

いくつかの例において、乳癌は、エストロゲン、プロゲステロン及びHER2についてトリプルネガティブである。いくつかの例では、トリプルネガティブ乳癌は転移性トリプルネガティブ乳癌である。いくつかの例では、トリプルネガティブ乳癌は、再発性又は難治性トリプルネガティブ乳癌である。いくつかの例では、トリプルネガティブ乳癌は、再発性又は難治性の転移性トリプルネガティブ乳癌である。

30

【0544】

本開示の態様は、対象の標的部位に薬物を送達する方法を含む。この方法は、本開示によるコンジュゲートを含む医薬組成物を対象に投与する工程を含み、ここで、投与する工程は、対象の標的部位でコンジュゲートから治療有効量の薬物を放出するのに有効である。

【0545】

いくつかの実施形態では、複数回用量の抗体-薬物コンジュゲートが投与される。抗体-薬物コンジュゲートの投与頻度は、様々な要因のいずれか、例えば症状の重症度、対象の状態等に応じて変動し得る。例えば、いくつかの実施形態では、抗体-薬物コンジュゲートは、1ヶ月に1回、1ヶ月に2回、1ヶ月に3回、隔週に1回、1週間に1回（qw）、1週間に2回、1週間に3回、1週間に4回、1週間に5回、1週間に6回、1日おきに、毎日（qd / od）、1日に2回（bds / bid）、又は1日に3回（tds / tid）等で投与される。

40

【0546】

併用療法

いくつかの実施形態において、悪性腫瘍を治療する主題方法は、対象抗体コンジュゲート及び1つ以上の更なる治療薬を投与する工程を含む。好適な更なる治療剤としては、癌化学療法剤（上記のような）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0547】

50

いくつかの実施形態では、治療方法は、治療有効量の免疫調節治療剤を対象に投与することを含み得る。免疫調節治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤又はインターロイキンであり得る。免疫チェックポイント阻害剤は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、CD277、IDO、KIR、PD-1、LAG-3、TIM-3、TIGIT又はVISTAを阻害し得る。PD-1シグナル伝達を阻害する免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体であり得る。抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、又はアベルマブであり得る。CTLA-4を阻害する免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4抗体であり得る。抗CTLA-4抗体はイピリムマブであり得る。

【0548】

10

治療に適した対象

様々な対象が対象方法による治療に適している。適切な対象には、悪性腫瘍を有する任意の個体、例えばヒト；悪性腫瘍と診断された患者；悪性腫瘍を有しており、悪性腫瘍の再発のリスクがある患者；対象抗MUC1抗体コンジュゲート（例えば、癌化学療法剤で治療されている患者）以外の薬剤で悪性腫瘍の治療を受けており、薬剤に応答しなかった患者；又は対象の抗MUC1抗体コンジュゲート以外の薬剤（例えば、癌化学療法剤で治療されている患者）で悪性腫瘍の治療を受けており、薬剤に最初に応答したがその後応答しなくなった者（例えば、再発性）が含まれる。

【0549】

20

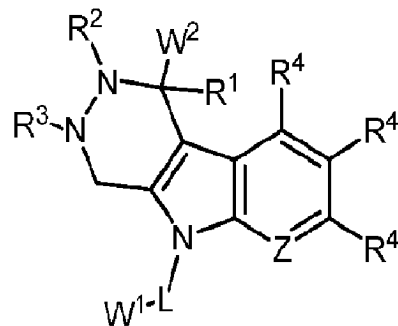
実施形態

本開示の特定の実施形態は、以下に列挙する条項に記載されている。これらの実施形態は例示にすぎず、範囲を限定することを意図するものではない。

【0550】

1. 式(I)：

【化47】



(I)

30

のコンジュゲートであって、

式中、

ZはCR⁴又はNであり、

R¹は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

40

R²及びR³はそれぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又はR²及びR³は場合により環状に連結して5又は6員ヘテロシクリルが形成

50

されていてもよく、

各 R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

L はリンカーであり、

W^1 は薬物であり、

W^2 は抗 MUC1 抗体である、

式 (I) のコンジュゲート。

【0551】

2. L が、

$-(T^1 - V^1)_a - (T^2 - V^2)_b - (T^3 - V^3)_c - (T^4 - V^4)_d - (T^5 - V^5)_e - (T^6 - V^6)_f -$

を含み、

a、b、c、d、e 及び f はそれぞれ独立して 0 又は 1 であり、a、b、c、d、e 及び f の合計は 1 ~ 6 であり、

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれ独立して、共有結合、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_m-$ 、4-アミノ-ピペリジン (4AP)、メターアミノ-ベンジルオキシ (MABO)、メターアミノ-ベンジルオキシカルボニル (MABC)、パラ-アミノ-ベンジルオキシ (PABO)、パラ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル (PABC)、パラ-アミノベンジル (PAB)、パラ-アミノ-ベンジルアミノ (PABA)、パラ-アミノ-フェニル (PAP)、パラ-ヒドロキシ-フェニル (PHP)、アセタール、ヒドラジン、ジスルフィド及びエステルであり、式中、EDA はエチレンジアミン部分であり、PEG はポリエチレングリコールであり、AA はアミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、式中、各 w は 1 ~ 20 の整数であり、各 n は 1 ~ 30 の整数であり、各 p は 1 ~ 20 の整数であり、各 m は 1 ~ 12 の整数であり、

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 はそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ からなる群から選択され、式中、各 q は 1 ~ 6 の整数であり、

各 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから独立して選択され、

各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される、

条項 1 に記載のコンジュゲート。

【0552】

3. T^1 が、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル及び置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルから選択され、

T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれ独立して、共有結合、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリル、(EDA)_w、(PEG)_n、(AA)_p、-(CR¹³OH)_m-、4-アミノ-ピペリジン(4AP)、MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP、PHP、アセタール基、ヒドラジン及びエステルから選択され、

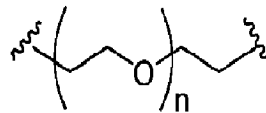
V¹、V²、V³、V⁴、V⁵及びV⁶が、それぞれ独立して、共有結合、-CO-、-NR¹⁵-、-NR¹⁵(CH₂)_q-、-NR¹⁵(C₆H₄)-、-CONR¹⁵-、-NR¹⁵CO-、-C(O)O-、-OC(O)-、-O-、-S-、-S(O)-、-SO₂-、-SO₂NR¹⁵-、-NR¹⁵SO₂-、及び-P(O)OH-からなる群から選択される。

【0553】

式中、

(PEG)_nが

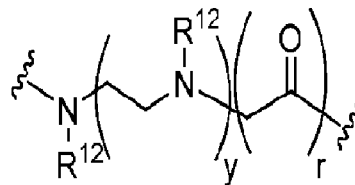
【化48】



であり、ここでnは1～30の整数であり、

EDAが、以下の構造：

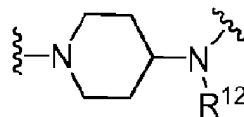
【化49】



を有するエチレンジアミン部分であり、式中、yは1～6の整数であり、rは0又は1であり、

4-アミノ-ピペリジン(4AP)は

【化50】



であり、

各R¹²は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ポリエチレングリコール部分、アリアル及び置換アリアルから選択され、ここで、任意の2つの隣接するR¹²基は、環式に連結されてピペラジニル環を形成してもよい、

条項2に記載のコンジュゲート。

【0554】

4. MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP及びPHPがそれぞれグリコシドで置換されていてもよい、条項2～3のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0555】

5. グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される、条項4に記載のコンジュゲート

ト。

【0556】

6. 式中、

T^1 が ($C_1 \sim C_{12}$) アルキルであり、 V^1 が $-CO-$ であり、

T^2 がアミノ酸類似体であり、 V^2 が $-NH-$ であり、

T^3 が $(PEG)_n$ であり、 V^3 が $-CO-$ であり、

T^4 が AA であり、 V^4 が存在せず、

T^5 が PABC であり、 V^5 が存在せず、

f が 0 である、

条項 2 ～ 5 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

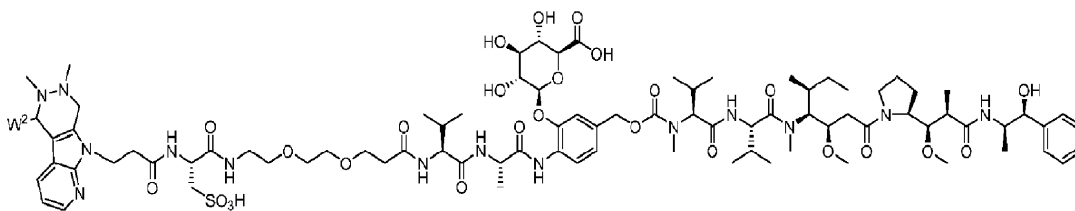
【0557】

7. 薬物がモノメチルアウリスチン E (MMAE) である、条項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0558】

8. コンジュゲートが、構造：

【化 5 1】



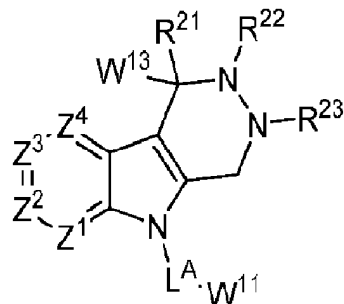
20

を有する、条項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0559】

9. 式 (II)：

【化 5 2】



(II)

30

のコンジュゲートであって、式中、

Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 はそれぞれ独立して CR^{24} 、N 及び $C-L^B-W^{12}$ から選択され、少なくとも 1 つの Z^1 、 Z^2 、 Z^3 及び Z^4 は $C-L^B-W^{12}$ であり、

40

R^{21} は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

R^{22} 及び R^{23} はそれぞれ独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール

50

、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択されるか、又は R^{22} 及び R^{23} は環状に連結して 5 又は 6 員ヘテロシクリルが形成されていてもよく、

各 R^{24} は、独立して、水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アシルオキシ、アシルアミノ、アミノアシル、アルキルアミド、置換アルキルアミド、スルホニル、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択され、

L^A は、第 1 のリンカーであり、

L^B は、第 2 のリンカーであり、

W^{11} は第 1 の薬物であり、

W^{12} は第 2 の薬物であり、

W^{13} は抗 MUC1 抗体である、

式 (II) のコンジュゲート。

[0560]

10. Z^1 が $C R^{24}$ である、条項 9 に記載のコンジュゲート。

[0561]

11. Z^1 が N である、条項 9 に記載のコンジュゲート。

[0562]

12. Z^3 が $C - L^B - W^{12}$ である、条項 9 に記載のコンジュゲート。

[0563]

13. L^A が、

$-(T^1 - V^1)_a - (T^2 - V^2)_b - (T^3 - V^3)_c - (T^4 - V^4)_d - (T^5 - V^5)_e - (T^6 - V^6)_f -$

を含み、

a、b、c、d、e 及び f はそれぞれ独立して 0 又は 1 であり、

T^1 、 T^2 、 T^3 、 T^4 、 T^5 及び T^6 は、それぞれ独立して、共有結合、 $(C_{11} \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_{11} \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_x -$ 、4-アミノ-ピペリジン (4AP)、メター-アミノ-ベンジルオキシ (MABO)、メター-アミノ-ベンジルオキシカルボニル (MABC)、パラ-アミノ-ベンジルオキシ (PABO)、パラ-アミノ-ベンジルオキシカルボニル (PABC)、パラ-アミノ-ベンジル (PAB)、パラ-アミノ-ベンジルアミノ (PABA)、パラ-アミノ-フェニル (PAP)、パラ-ヒドロキシー-フェニル (PHP)、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド及びエステルから選択され、式中、EDA はエチレンジアミン部分であり、PEG はポリエチレングリコールであり、AA はアミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、式中、各 w は 1 ~ 20 の整数であり、各 n は 1 ~ 30 の整数であり、各 p は 1 ~ 20 の整数であり、各 x は 1 ~ 12 の整数であり、

V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、 V^5 及び V^6 はそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ からなる群から選択され、式中、各 q は 1 ~ 6 の整数であり、

各 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから独立して選択され、

各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリー

10

20

30

40

50

ル、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される、

条項 9～12 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0564】

14. MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP及びPHPがそれぞれグリコシドで置換されていてもよい、条項 13 に記載のコンジュゲート。

【0565】

15. グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される、条項 14 に記載のコンジュゲート。

【0566】

16. 式中、

T^1 は $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルであり、 V^1 は $-CONH-$ であり、

T^2 は置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルであり、 V^2 は $-CO-$ であり、

T^3 は AA であり、 V^3 は存在しない；

T^4 は PABC であり、 V^4 は存在せず、

e 及び f はそれぞれ 0 である、

条項 9～15 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0567】

17. L^B が、

$-(T^7 - V^7)_g - (T^8 - V^8)_h - (T^9 - V^9)_i - (T^{10} - V^{10})_j - (T^{11} - V^{11})_k - (T^{12} - V^{12})_l - (T^{13} - V^{13})_m -$

式中、

g、h、i、j、k、l、及びmは、それぞれ独立して、0又は1であり、

T^7 、 T^8 、 T^9 、 T^{10} 、 T^{11} 、 T^{12} 及び T^{13} は、それぞれ独立して、共有結合、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリル、 $(EDA)_w$ 、 $(PEG)_n$ 、 $(AA)_p$ 、 $-(CR^{13}OH)_x-$ 、4-アミノ-ピペリジン (4AP)、メターアミノ-ベンジルオキシ (MABO)、メターアミノ-ベンジルオキシカルボニル (MABC)、パラアミノ-ベンジルオキシ (PABO)、パラアミノ-ベンジルオキシカルボニル (PABC)、パラアミノベンジル (PAB)、パラアミノ-ベンジルアミノ (PABA)、パラアミノフェニル (PAP)、パラヒドロキシフェニル (PHP)、アセタール基、ヒドラジン、ジスルフィド、エステル (式中、EDAはエチレンジアミン部分であり、PEGはポリエチレングリコールであり、AAはアミノ酸残基又はアミノ酸類似体であり、各wは1～20の整数であり、各nは1～30の整数であり、各pは1～20の整数であり、各xは1～12の整数であり、

V^7 、 V^8 、 V^9 、 V^{10} 、 V^{11} 、 V^{12} 及び V^{13} はそれぞれ独立して、共有結合、 $-CO-$ 、 $-NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}(CH_2)_q-$ 、 $-NR^{15}(C_6H_4)-$ 、 $-CONR^{15}-$ 、 $-NR^{15}CO-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-SO_2NR^{15}-$ 、 $-NR^{15}SO_2-$ 及び $-P(O)OH-$ からなる群から選択され、式中、各qは1～6の整数であり、

各 R^{13} は、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、及び置換アリールから独立して選択され、

各 R^{15} は、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アシル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロシクリル及び置換ヘテロシクリルから選択される、

条項 9～16 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0568】

10

20

30

40

50

18. MABO、MABC、PABO、PABC、PAB、PABA、PAP及びPHPがそれぞれグリコシドで置換されていてもよい、条項17に記載のコンジュゲート。

【0569】

19. グリコシドが、グルクロニド、ガラクトシド、グルコシド、マンノシド、フコシド、O-GlcNAc及びO-GalNAcから選択される、条項17～18のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0570】

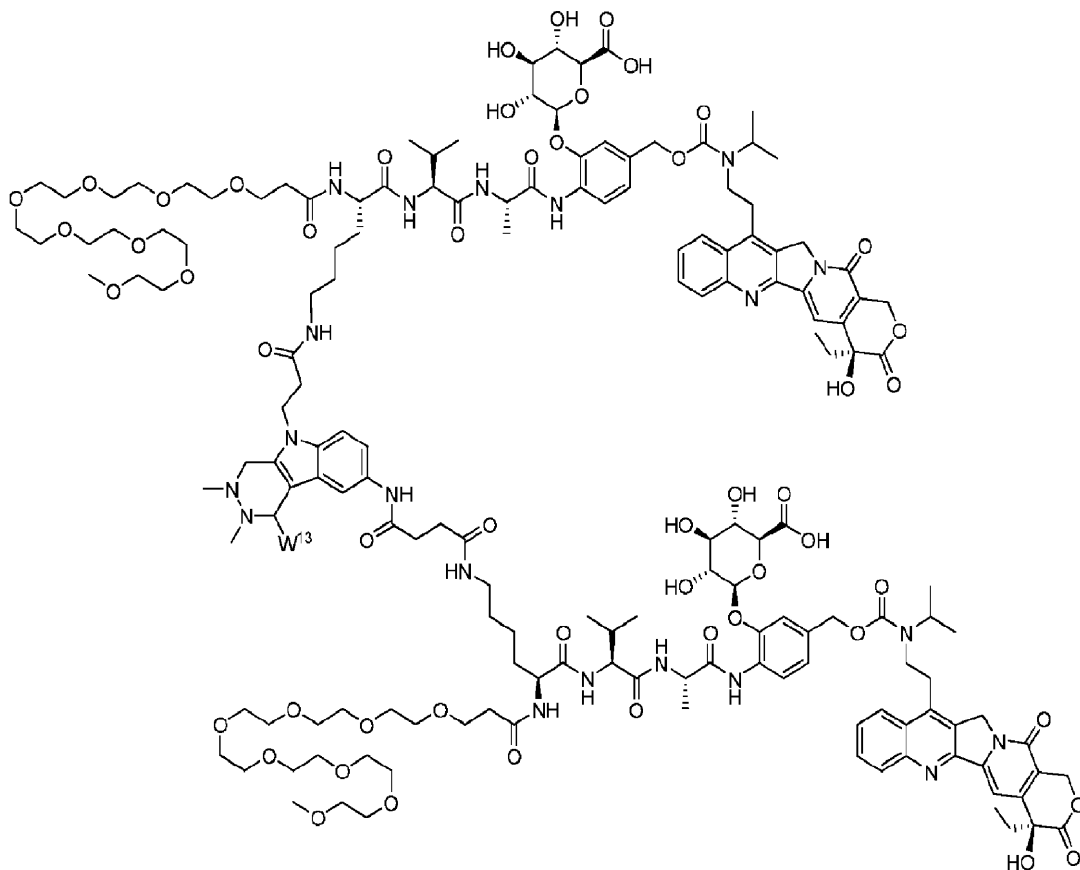
20. T^7 は存在せず、 V^7 は $-NHCO-$ であり、
 T^8 は、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルであり、 V^8 は、 $-CONH-$ であり、
 T^9 は置換 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキルであり、 V^9 は $-CO-$ であり、
 T^{10} は AA であり、 V^{10} は存在せず、
 T^{11} は PABC であり、 V^{11} は存在せず、
 l 及び m はそれぞれ 0 である、
 条項17～19のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【0571】

21. コンジュゲートが、構造：

【化53】



20

30

40

を有する、条項9に記載のコンジュゲート。

【0572】

22. 抗MUC1抗体がIgG1抗体である、条項1～21のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0573】

23. 抗MUC1抗体がIgG1カッパ抗体である、条項22に記載のコンジュゲート。

【0574】

50

24. 抗MUC1抗体が、式 (III) :

$$X^1 (fGly') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (III)$$

の配列を含み、

式中、

X^1 は存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、配列がコンジュゲートのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

$fGly'$ は、リンカーを介して薬物に結合されたアミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 は、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸である、

条項1～23のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【0575】

25. 配列が、 $L (fGly') T P S R$ (配列番号24) である、条項24に記載のコンジュゲート。

【0576】

26. Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I及びPから選択され、

X^1 は、L、M、S及びVから選択され、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、S、T、A、V、G及びCから選択される、

条項24に記載のコンジュゲート。

【0577】

27. 配列が、抗MUC2抗体の重鎖定常領域のC末端に位置する、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【0578】

28. 重鎖定常領域が、式 (III) :

$$X^1 (fGly') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (III)$$

の配列を含み、

式中、

X^1 は存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、配列がコンジュゲートのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

$fGly'$ は、リンカーを介して薬物に結合されたアミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 は、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸であり、

ここで、該配列は、アミノ酸配列 $S L S L S P G$ (配列番号187) のC末端である、条項27に記載のコンジュゲート。

30

【0579】

29. 重鎖定常領域が配列 $S P G S L (fGly') T P S R G S$ (配列番号188) を含む、条項28に記載のコンジュゲート。

【0580】

30. Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I及びPから選択され、

X^1 は、L、M、S及びVから選択され、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、S、T、A、V、G及びCから選択される、

条項28に記載のコンジュゲート。

40

【0581】

31. 抗MUC1抗体の重鎖定常領域が、配列番号57に示されるアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一のアミノ酸配列を含み、Cの代わりにアミノ酸位置332に $fGly'$ 残基を含む、条項27～30のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0582】

50

32. 抗MUC1抗体の重鎖定常領域が、配列番号58、62、66、及び70のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一のアミノ酸配列を含み、Cの代わりにアミノ酸位置59にfGly'残基を含む、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0583】

33. 抗MUC1抗体の重鎖定常領域が、配列番号59、63、67、及び71のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一のアミノ酸配列を含み、Cの代わりにアミノ酸位置62にfGly'残基を含む、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

10

【0584】

34. 抗MUC1抗体の重鎖定常領域が、配列番号60、64、68、及び72のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一のアミノ酸配列を含み、Cの代わりにアミノ酸位置92にfGly'残基を含む、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0585】

35. 抗MUC1抗体の重鎖定常領域が、配列番号61、65、69、及び73のいずれか1つに示されるアミノ酸配列と少なくとも85%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、又は少なくとも99%同一のアミノ酸配列を含み、Cの代わりにアミノ酸位置117にfGly'残基を含む、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

20

【0586】

36. fGly'残基が抗MUC1抗体の軽鎖定常領域に位置する、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0587】

37. 軽鎖定常領域が、式(III)：

$X^1(fGly')X^2Z^2X^3Z^3(III)$

の配列を含み、

30

式中、

X^1 は存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、配列がコンジュゲートのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

fGly'は、リンカーを介して薬物に結合されたアミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 は、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸であり、

配列は、アミノ酸配列KVDNAL(配列番号101)に対してC末端であり、及び／又は配列QSGNSQ(配列番号102)に対してN末端である、

条項36に記載のコンジュゲート。

40

【0588】

38. 軽鎖定常領域が、配列KVDNAL(fGly')TPSRQSGNSQ(配列番号103)を含む、条項37に記載のコンジュゲート。

【0589】

39. Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I及びPから選択され、

X^1 は、L、M、S及びVから選択され、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、S、T、A、V、G及びCから選択される、

条項36に記載のコンジュゲート。

【0590】

40. fGly'残基が抗MUC1抗体の重鎖CH1領域に位置する、条項1～26の

50

いずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0591】

41. 軽鎖定常領域が、式 (III) :

$X^1 (f G l y') X^2 Z^2 X^3 Z^3 (III)$

の配列を含み、

式中、

X^1 は存在するか又は存在せず、存在する場合、任意のアミノ酸であり得るが、但し、配列がコンジュゲートのN末端にある場合、 X^1 は存在し、

$f G l y'$ は、リンカーを介して薬物に結合されたアミノ酸残基であり、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、任意のアミノ酸であり、

Z^2 は、プロリン残基又はアラニン残基のいずれかであり、

Z^3 は、塩基性アミノ酸又は脂肪族アミノ酸であり、

配列は、アミノ酸配列 SWNSGA (配列番号104) に対してC末端であり、及び／又はアミノ酸配列 GVHTFP (配列番号105) に対してN末端である、

条項40に記載のコンジュゲート。

【0592】

42. 重鎖CH1領域が配列 SWNSGAL ($f G l y'$) TPSRGVHTFP (配列番号106) を含む、条項41に記載のコンジュゲート。

【0593】

43. Z^3 が、R、K、H、A、G、L、V、I 及び P から選択され、

X^1 は、L、M、S 及び V から選択され、

X^2 及び X^3 は、それぞれ独立して、S、T、A、V、G 及び C から選択される、

条項42に記載のコンジュゲート。

【0594】

44. $f G l y'$ 残基が抗MUC1抗体の重鎖CH2領域に位置する、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0595】

45. $f G l y'$ 残基が抗MUC1抗体の重鎖CH3領域に位置する、条項1～26のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0596】

46. 抗MUC1抗体が、

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQ
RPGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTA
YMEISSLSRSED TAVYYCARGRLRYALDYWGQGTLVTVSS (配
列番号1) の配列を有するVH鎖の重鎖CDR1-3 (HCDR1-3) を含む可変重鎖
(VH) 鎖と、

EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGSGTDYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYAWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号2) ;

EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASSSVGSSSNLYWYQQ
KPGQAPRLWIYRSTKLASGVPARFSGSGSGSGTDYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYRWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号3) ; 又は

EIVLTQSPATLSLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIIGTSNLASGVPARFSGSGSGSGTDYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYSWSPPTFGQGGTKLEIK (配列番号4) の配列を
有するVL鎖の軽鎖CDR1-3 (LCDR1-3) を含む可変軽鎖 (VL) 鎖と、

を含む抗MUC1抗体とMUC1への結合について競合する、条項1～45のいずれか
一項に記載のコンジュゲート。

【0597】

47. 抗MUC1抗体が、

10

20

30

40

50

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQ
RPGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTA
YME LSSLRSEDTAVYYCARGLR YALDYWGQGTLVTVSS (配
列番号1) の配列を有するVH鎖の重鎖CDR1-3 (HCDR1-3) を含む可変重鎖
(VH) 鎖と、

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYAWSPPTFGQG TKLEIK (配列番号2) ;

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVGSSNLYWYQQ
KPGQAPRLWIYRSTKLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYRWSPTFGQG TKLEIK (配列番号3) ; 又は

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQ
KPGQAPRLWIIGTSNLASGVPARFSGSGSGTDTYTLTISSL
EPEDA AVYYCHQYSWSPPTFGQG TKLEIK (配列番号4) の配列を
有するVL鎖の軽鎖CDR1-3 (LCDR1-3) を含む可変軽鎖 (VL) 鎖と、

を含む、条項1~45のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0598】

48. VHポリペプチドが、配列番号1に示されるアミノ酸配列と少なくとも80%の
同一性を有するアミノ酸配列を含む、条項46又は47に記載のコンジュゲート。

【0599】

49. VLポリペプチドが、配列番号2、3又は4に示されるアミノ酸配列と少なくと
も80%の同一性を有するアミノ酸配列を含む、条項46~48のいずれか一項に記載の
コンジュゲート。

【0600】

50. HCDR1が、アミノ酸配列DHTMH (配列番号17) を含み、
HCDR2が、アミノ酸配列IFYPRDDSTNYNEKFVK (配列番号18) を
含み、

HCDR3が、アミノ酸配列GLRYALDY (配列番号9) を含み、

LCDR1が、アミノ酸配列RASSSVSSSYLY (配列番号10) ;

LCDR2がアミノ酸配列GTSNLAS (配列番号11) を含み、

LCDR3が、Kabatの定義によるアミノ酸配列HQYAWSPPT (配列番号1
2) を含む、

条項46~49のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0601】

51. HCDR1が、アミノ酸配列DHTMH (配列番号17) を含み、
HCDR2が、アミノ酸配列IFYPRDDSTNYNEKFVK (配列番号18) を
含み、

HCDR3が、アミノ酸配列GLRYALDY (配列番号9) を含み、

LCDR1が、アミノ酸配列RASSSVGSSNLY (配列番号13) ;

LCDR2がアミノ酸配列RSTKLAS (配列番号14) を含み、

LCDR3が、Kabatの定義によるアミノ酸配列HQYRWSPT (配列番号1
5) を含む、

条項46~49のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0602】

52. HCDR1が、アミノ酸配列DHTMH (配列番号17) を含み、
HCDR2が、アミノ酸配列IFYPRDDSTNYNEKFVK (配列番号18) を
含み、

HCDR3が、アミノ酸配列GLRYALDY (配列番号9) を含み、

LCDR1が、アミノ酸配列RASSSVSSSYLY (配列番号10) ;

LCDR2がアミノ酸配列GTSNLAS (配列番号11) を含み、

10

20

30

40

50

L C D R 3 が、K a b a t の定義によるアミノ酸配列 H Q Y S W S P P T (配列番号 16) を含む、

条項 46 ～ 49 のいずれか一項に記載のコンジュゲート。

【0603】

53. 条項エラー！参照ソースが見つからない。～ 52 のいずれか一項に記載のコンジュゲートと、

薬学的に許容される賦形剤と、
を含む、医薬組成物。

【0604】

54. 有効量の条項 1 ～ 52 のいずれか一項に記載のコンジュゲートを対象に投与することを含む、方法。 10

【0605】

55. 対象の癌を治療する方法であって、

対象に、治療有効量の条項 53 に記載の医薬組成物を投与することを含み、投与が、対象における癌を治療するために有効である、

対象の癌を治療する方法。

【0606】

56. 癌が、乳癌、卵巣癌、肺癌、又は胃癌である、条項 55 に記載の方法。

【0607】

57. 癌が、グリコシル化 M U C 1 を発現する癌細胞を特徴とする、条項 56 に記載の方法。 20

【0608】

58. コンジュゲートがグリコシル化 M U C 1 に結合する、条項 56 に記載の方法。

【0609】

59. 乳癌が、エストロゲン、プロゲステロン及び H E R 2 に対してトリプルネガティブである、条項 55 ～ 58 のいずれか一項に記載の方法。

【0610】

60. トリプルネガティブ乳癌が転移性トリプルネガティブ乳癌である、条項 59 に記載の方法。

【0611】

61. トリプルネガティブ乳癌が、再発性又は難治性のトリプルネガティブ乳癌である、条項 59 又は 60 に記載の方法。 30

【0612】

62. 治療有効量の免疫調節治療剤を対象に投与することを更に含む、条項 55 ～ 61 のいずれか一項に記載の方法。

【0613】

63. 免疫調節治療剤が免疫チェックポイント阻害剤又はインターロイキンである、条項 62 に記載の方法。

【0614】

64. 免疫チェックポイント阻害剤が A 2 A R、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、C T L A - 4、C D 2 7 7、I D O、K I R、P D - 1、L A G - 3、T I M - 3、T I G I T 及び V I S T A を阻害する、条項 63 に記載の方法。 40

【0615】

65. P D - 1 シグナル伝達を阻害する免疫チェックポイント阻害剤が抗 P D - 1 抗体である、条項 64 に記載の方法。

【0616】

66. 抗 P D - 1 抗体が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、又はアベルマブである、条項 65 に記載の方法。

【0617】

67. C T L A - 4 を阻害する免疫チェックポイント阻害剤が抗 C T L A - 4 抗体であ 50

る、条項 6 4 に記載の方法。

【0618】

68. 抗 C T L A - 4 抗体がイピリムマブである、条項 6 7 に記載の方法。

【0619】

69. 対象の標的部位に薬物を送達する方法であって、

対象の標的部位でコンジュゲートから治療有効量の薬物を放出するのに有効である、条項 5 3 に記載の医薬組成物を対象に投与する工程。

【0620】

[実施例]

以下の実施例は、当業者に本発明を作成及び使用する方法の完全な開示及び説明を提供するために記載されており、本発明者らが本発明と見なすものの範囲を限定することを意図するものではなく、以下の実験が実施された全て又は唯一の実験であることを表すことを意図するものでもない。使用される数（例えば、量、温度等）に関して正確性を確保するための努力がなされてきたが、いくつかの実験誤差及び偏差が考慮されるべきである。特に断らない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏であり、圧力は大気圧又は大気圧付近である。標準的な略語、例えば b p、（1又は複数の）塩基対；k b、（1又は複数の）キロベース；p l、（1又は複数の）ピコリットル；s 又は s e c、（1又は複数の）秒；m i n、（1又は複数の）分；h 又は h r、（1又は複数の）時間；a a、（1又は複数の）アミノ酸；k b、（1又は複数の）キロベース；b p、（1又は複数の）塩基対；n t、（1又は複数の）ヌクレオチド；i . m .、（1又は複数の）筋肉内（で）；i . p .、（1又は複数の）腹腔内（で）；s . c .、（1又は複数の）皮下（で）；等である。

【0621】

実施例で言及される市販の試薬は、特に指示がない限り、製造業者の指示に従って使用した。E C A C C アクセション番号によって実施例及び本明細書全体を通して特定される細胞の供給源は、European Collection of Cell Cultures (E C A C C), Salisbury, England である。他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。例示的な方法及び材料を以下に記載するが、本明細書に記載の方法及び材料と類似又は同等の方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することもできる。材料、方法、及び実施例は例示にすぎず、範囲を限定することを意図するものではない。

【0622】

[実施例 1]

抗 M U C 1 モノクローナル抗体

材料及び方法

S E C H P L C : 凝集を測定するために、300 mM の N a C l、25 mM のリン酸ナトリウム p H 6 . 8 の移動相を用いる分析サイズ排除クロマトグラフィ (S E C ; T o s o h # 0 8 5 4 1) を用いて試料を分析した。

【0623】

M U C 1 E L I S A : 抗原を、ストレプトアビジン (P i e r c e、15500) 又は M a x i s o r p (V W R、62409-024) 96 ウェルプレート上に P B S 中 100 n g / ウェルで直接コーティングした。コーティングしたプレートを 4 °C で一晩インキュベートした。プレートをカゼインブロッキング緩衝剤 (T h e r m o F i s h e r、37528) でブロッキングし、P B S - T w e e n - 20 で洗浄した。抗体を P B S で段階希釈し、コーティングウェルに添加し、振盪しながら室温で 1 時間インキュベートした。粘着性を試験するために、抗体をコーティングされていないブロックされたウェルにも加えた。ペルオキシダーゼ (H R P) コンジュゲート抗 F c 二次 (J a c k s o n I m m u n o r e s e a r c h、# 109-035-098) を検出のために使用し、続いて T M P 基質 (T h e r m o F i s h e r、34028) 及び H 2 S O 4 クエンチを

使用した。Molecular Devicesプレートリーダーで吸光度を450nmで読み取った。

【0624】

フローサイトメトリ分析：細胞株をVerseneで採取し、2% FBS (PBS / FBS) を含むPBSに移し、冷却した。細胞を、指定されたAb (1 μg / 試験) と共に氷上で20~30分間インキュベートした。PBS / FBSで1回洗浄した後、AlexaFluor488コンジュゲート抗ヒトIgG-Fc抗体及び色素7-AAD (死細胞を排除するために使用) を添加し、細胞を氷上で20分間インキュベートした。試料をPBS / FBSで2回洗浄した後、FACS Diva (商標) ソフトウェアを実行するFACS Canto (商標) 装置でフローサイトメトリ分析を行った。ダブレット及び死細胞を除外し、FSC / SSC細胞集団をゲーティングすることによって、分析を行った。AlexaFluor488チャンネルの幾何平均蛍光強度 (gMFI) を各抗体について決定した。全ての試料を3連で実行した。対照には、MUC1陰性細胞株 (HCT-116)、二次抗体のみで標識された細胞、及び染色されていない細胞が含まれた。

10

【0625】

示差走査蛍光測定。Protein Thermal Shift Kit (Applied Biosystems) を用いたタンパク質融解温度測定には、抗体 (1 mg / mLで10 μL) を用いた。抗体を5 μLの緩衝剤及び2.5 μLの8×蛍光色素と混合して20 μLの反応を行った。QuantStudio3 (Applied Biosystems) リアルタイムPCR装置を使用して融解曲線を作成した。設定は、25℃で2分間保持し、続いて0.05℃ / 秒で99℃まで温度を上げ、続いて99℃で2分間保持した。生データを、Protein Thermal Shiftソフトウェア (Applied Biosystems) によって分析した。

20

【0626】

結果

3つの抗MUC1モノクローナル抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02を産生した。3つの抗体は、同じ重鎖配列を共有し、異なる軽鎖配列を有する。

【0627】

Chothia定義、Kabat定義及びIMGT定義に基づいて境界付けられたフレームワーク領域 (下線) 及びHCDR (太字) を有する可変重鎖領域配列を示す：

30

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQR
PGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCARGRLRYALDYWGQGGLTLVTVSS (配列番号1) (Chothiaの定義)

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQR
PGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCARGRLRYALDYWGQGGLTLVTVSS (配列番号1) (Kabatの定義)

EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQR
PGKGLEWMGYFYPRDDSTNYNEKFVKGRVTLTADKSTDTAY
MELSSSLRSEDTAVYYCARGRLRYALDYWGQGGLTLVTVSS (配列番号1) (IMGTの定義)

40

Chothiaの定義、Kabatの定義及びIMGTの定義に基づいて境界付けられたフレームワーク領域 (下線) 及びLCDR (太字) を有する可変軽鎖領域配列を示す：

gB06、VL：

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQK
PGQAPRLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGSGTDYTLTISSLE
PEDAAYVYYCHQYAWSPPTFGQGTKLEIK (配列番号2) (Chothia及びKabatの定義)

50

G12、VL:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVGSSNLYWYQQK
PGQAPRLWIYRSTKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE
PEDAAYYCHQYRWSPTTFGQGGTKLEIK (配列番号3) (Chot
 hia及びKabattの定義)

H02、VL:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQK
PGQAPRLWIIGTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE
PEDAAYYCHQYSWSPPTTFGQGGTKLEIK (配列番号4) (Chot
 hia及びKabattの定義)

gB06、VL:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQK
PGQAPRLWIYGTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE
PEDAAYYCHQYAWSPPTTFGQGGTKLEIK (配列番号2) (IMGT
 の定義)

G12、VL:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVGSSNLYWYQQK
PGQAPRLWIYRSTKLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE
PEDAAYYCHQYRWSPTTFGQGGTKLEIK (配列番号3) (IMGT
 の定義)

H02、VL:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSSSYLYWYQQK
PGQAPRLWIIGTSNLASGVPARFSGSGSGTDYTLTISSLE
PEDAAYYCHQYSWSPPTTFGQGGTKLEIK (配列番号4) (IMGT
 の定義)

図1は、抗MUC1モノクローナル抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02が、サイズ排除クロマトグラフィ (SEC) によって決定される場合、それぞれ99%超、99%超及び98%超の単量体であることを示す。

【0628】

図2A~図2Cは、ELISAによって評価されるように、抗MUC1モノクローナル抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02は、組換え20mer MUC1グリコシル化ビオチンに結合するが、組換え60mer MUC1非グリコシル化ビオチン又はデコイペプチドには結合しないことを示す。20mer MUC1グリコシル化ビオチンは、配列VTSA PDTRPAPGSTAPPAHGH (配列番号26) を含み、S/T残基の一部にTn (GalNAc) 抗原又はシアリルTn (Neu5Acα2-6GalNAc) 抗原修飾を有し、N末端にコンジュゲートしている、ペプチドを指す。60mer MUC1非グリコシル化ビオチンは、配列VTSA PDTRPAPGSTAPPAHGHVTSA PDTRPAPGSTAPPAHGH (配列番号27) を含み、ビオチンはN末端にコンジュゲートしている、ペプチドを指す。デコイペプチドとは、配列PLPVTSTSSASTGHATPLAV (配列番号28) を含み、S/T残基の一部にTn (GalNAc) 抗原又はシアリルTn (Neu5Acα2-6GalNAc) 抗原修飾を有するペプチドを指す。

【0629】

図3A~図3Bは、非コーティングストレプトアビジン又はMaxisorpプレートへの抗MUC1抗体、MUC1 gB06、MUC1 G12及びMUC1 H02による結合のレベルを示す。

【0630】

図4は、3連で試験した示された抗体の重ね合わせヒストグラムを示す。

【0631】

図5は、示された抗体のスタッガードヒストグラムを示す。

【0632】

図6は、示差走査蛍光定量法によって決定されるB06、G12及びH02抗MUC1抗体のCH2領域及びFab領域の融解温度を示す。

【0633】

図22ELISAによって評価した場合の、20mer MUC1グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションB06及び比較抗体、PankomAb及び1B2の結合の図である。

【0634】

図23ELISAによって評価した場合の20mer MUC1グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションG12及びH02の結合の図である。

10

【0635】

図24ELISAによって評価した場合の、60mer MUC1非グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションB06及び比較抗体、PankomAb及び1B2の結合の図である。

【0636】

図25ELISAによって評価した場合の、60merのMUC1非グリコシル化ビオチンペプチドへの抗MUC1親和性成熟バリエーションG12及びH02の結合の図である。

【0637】

図26は、フローサイトメトリによって評価される抗原陽性T47D細胞又は抗原陰性HEK細胞への抗MUC1親和性成熟バリエーション及び親抗体の結合を示す。

20

【0638】

【実施例2】

一般的な合成手順

開示される化合物を合成するのに有用な一般的に公知の化学合成スキーム及び条件を提供する多くの一般的な参考文献が利用可能である（例えば、Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, Fifth Edition, Wiley-Interscience, 2001;又はVogel, A Textbook of Practical Organic Chemistry Including Qualitative Organic Analysis, Fourth Edition, New York: Longman, 1978を参照されたい）。

30

【0639】

本明細書に記載の化合物は、HPLC、分取薄層クロマトグラフィ、フラッシュカラムクロマトグラフィ及びイオン交換クロマトグラフィ等のクロマトグラフィを含む、当技術分野で公知の任意の精製プロトコルによって精製することができる。順相及び逆相並びにイオン性樹脂を含む任意の適切な固定相を使用することができる。特定の実施形態では、開示される化合物は、シリカゲル及び／又はアルミナクロマトグラフィによって精製される。例えばIntroduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd Edition, ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979;及びThin Layer Chromatography, ed. E. Stahl, Springer-Verlag, New York, 1969を参照されたい。

40

【0640】

主題化合物の調製プロセスのいずれかの間に、関係する分子のいずれかの感受性基又は反応性基を保護することが必要及び／又は望ましい場合がある。これは、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973, in T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third ed

50

ition, Wiley, New York 1999, in "The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981, in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th edition, Vol. 15/l, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, in H. -D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine", Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982、及び／又は Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide and Derivate", Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974等の標準的な著作物に記載されているような従来の保護基によって達成することができる。保護基は、当技術分野で公知の方法を使用して、好都合な後の段階で除去することができる。

10

【0641】

主題化合物は、市販の出発物質及び／又は従来の合成方法によって調製された出発物質を使用して、様々な異なる合成経路を介して合成することができる。本明細書に開示される化合物を合成するために使用することができる合成経路の様々な例を以下のスキームに記載する。

20

【0642】

MMAE 構築物 8 の合成

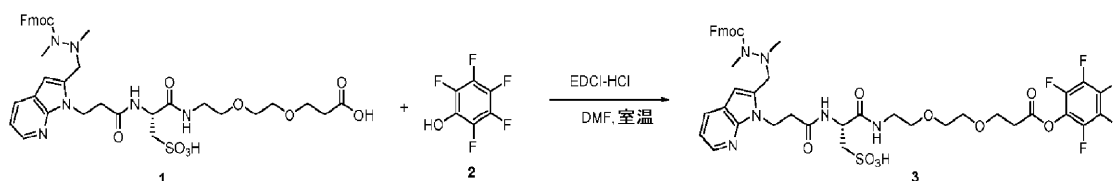
化合物 1 及び 4 は Shanghai Medicilon から商業的に入手し、受け取ったまま使用した。モノメチルアウリスチン A5 (MMAE) は Broad Pharm から購入した。他の全ての試薬を商業的供給源から入手し、精製せずに使用した。

【0643】

(R)-2-(3-(2-((2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1,2-ジメチルヒドラジニル)メチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)プロパンアミド)-3-オキソ-3-((2-(2-(3-オキソ-3-(ペルフルオロフェノキシ)プロポキシ)エトキシ)エチル)アミノ)プロパン-1-スルホン酸 (3) の調製

30

【化54】



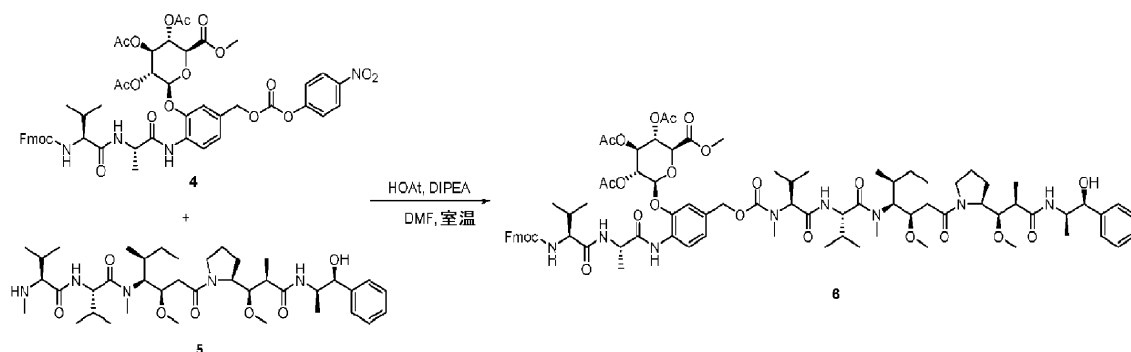
カルボン酸 1 (1.33 g、1.67 mmol) を 6.5 mL の無水 DMF 中のペンタフルオロフェノール 2 (1.23 g、6.68 mmol) と合わせた。この混合物を室温で一度に EDCI-HCl (0.64 g、3.34 mmol) で処理し、HPLC 分析によって判断して 1 が完全に消費されるまで 20 時間攪拌した。反応混合物を逆相クロマトグラフィ (C18 カラム、0.05% TFA を含む 0~80% アセトニトリル-水) によって直接精製した。純粋な画分を合わせ、濁るまで真空下で濃縮し、凍結乾燥して、PFPP-エステル生成物 3 (1.40 g、1.46 mmol、収率 87%) を黄褐色粉末として得た。LRMS (ESI): m/z 961.2 $[M+H]^+$ 、 $C_{44}H_{45}F_5N_6O_{11}S$ について計算 m/z 961.3。

40

(2S, 3R, 4S, 5S, 6S)-2-(2-((S)-2-((S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチルブタンアミド)プロパンアミド)-5-((5S, 8S, 11S, 12R)-11-((S)-sec-ブチル)-12-(2-((S)-2-((1R, 2R)-3-((1S, 2R

50

) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) 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) - 2 - オキソエチル) - 5, 8 - ジイソプロピル - 4, 10 - ジメチル - 3, 6, 9 - トリオキソ - 2, 13 - ジオキサ - 4, 7, 10 - トリアザテトラデシル) フェノキシ) - 6 - (メトキシカルボニル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3, 4, 5 - トリイルトリアセタート (6) の調製
【化 5 5】

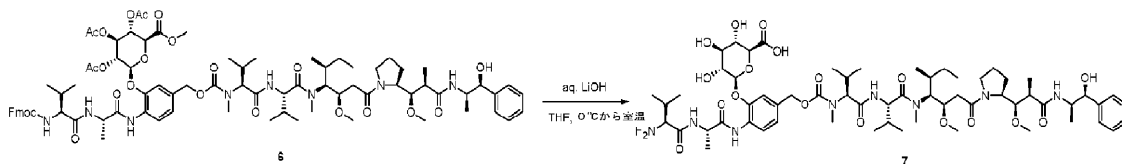


20 mL ガラスバイアル中で、モノメチルアウリスチン A 5 (720 mg、1.0 mmol)、5 mL の無水 DMF、及び 0.35 mL の DIPEA (2.0 mmol) を室温で合わせた。得られた混合物を攪拌し、数回に分けて固体として PNP カルボナート 4 (1014 mg、1.0 mmol) で処理した後、室温で HOAt (136 mg、1.0 mmol) を一度に添加した。反応が完了したと判断されるまで (HPLC)、反応混合物を 6 時間攪拌した。反応混合物を 30 mL の水に注ぎ入れ、得られた沈殿物をスピンによって分離し、回収し、5 mL の水で洗浄し、高真空下で短時間乾燥させて、1.87 g の粗生成物 6 を黄色がかった固体として得、これを精製せずに次の工程に使用した。

【0644】

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタンアミド) プロパンアミド) - 5 - ((5S, 8S, 11S, 12R) - 11 - ((S) - sec - ブチル) - 12 - (2 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 3 - ((1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) 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) - 2 - オキソエチル) - 5, 8 - ジイソプロピル - 4, 10 - ジメチル - 3, 6, 9 - トリオキソ - 2, 13 - ジオキサ - 4, 7, 10 - トリアザテトラデシル) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (7) の調製

【化 5 6】

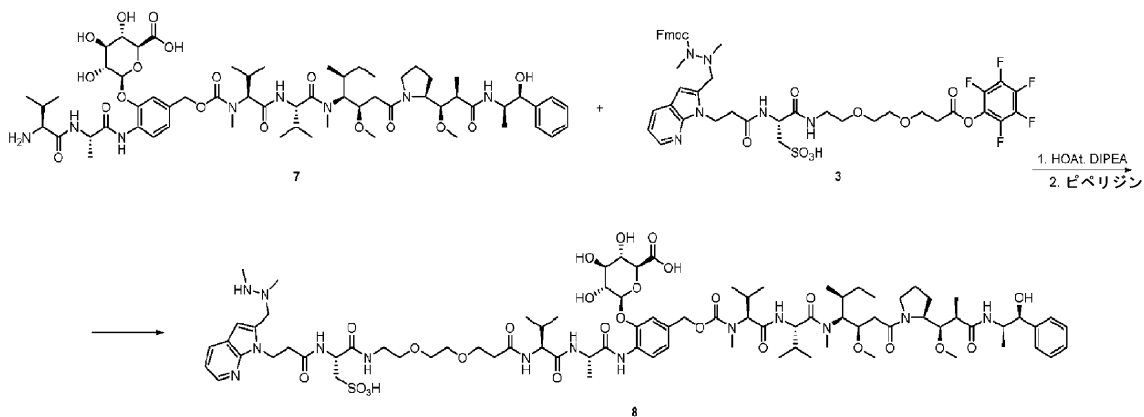


粗化合物 6 (1.87 g) の THF 15 mL 中溶液を氷浴中で 0°C に冷却し、1 M の水酸化リチウム水溶液 (3 mL) でゆっくり処理した。反応混合物を 0°C で 3 時間攪拌し、次いで、周囲温度まで加温し、3 mL の 1 M の水酸化リチウム水溶液で処理し、3 mL のメタノールで希釈した。得られた混合物を、加水分解が完了するまで (HPLC) 室温で 3 時間攪拌し、次いで、1 M の HCl 水溶液を pH 7 に添加することによってクエンチした。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、10 mL の MTBE で洗浄した。水層を逆相クロマトグラフィ (C18 カラム、0.05% TFA を含む 0~40% アセトニトリル - 水) によって精製した。純粋な生成物画分を合わせ、減圧下で濃縮し、凍結乾燥して、化合物 7 を白色粉末として得た (735 mg、0.60 mmol、2 工程で収率 60%)。

L R M S (E S I) : m/z 1229.7 $[M+H]^+$ 、 $C_{61}H_{96}N_8O_{18}$ について計算 m/z 1229.7.

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (5 - ((5S, 8S, 11S, 12R) - 11 - ((S) - sec-ブチル) - 12 - (2 - ((S) - 2 - ((1R, 2R) - 3 - ((1S, 2R) - 1 - ヒドロキシ - 1 - フェニルプロパン - 2 - イル) 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) - 2 - オキソエチル) - 5, 8 - ジイソプロピル - 4, 10 - ジメチル - 3, 6, 9 - トリオキソ - 2, 13 - ジオキサ - 4, 7, 10 - トリアザテトラデシル) - 2 - ((2S, 5S, 18R) - 22 - (2 - ((1, 2 - ジメチルヒドラジニル) メチル) - 1H - ピロロ[2, 3-b]ピリジン - 1 - イル) - 5 - イソプロピル - 2 - メチル - 4, 7, 17, 20 - テトラオキソ - 18 - (スルホメチル) - 10, 13 - ジオキサ - 3, 6, 16, 19 - テトラアザドコサンアミド) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (8) の調製

【化57】



化合物7 (735mg、0.60mmol) の無水DMA 3mL中攪拌溶液に、DIPEA (0.21mL、1.2mmol) 及びPFPEステル3 (575mg、0.60mmol) のDMA 2mL中溶液を室温で添加し、引き続いてHOAt (84mg、0.60mmol) を添加した。カップリングが完了したと判断されるまで (HPLC分析)、得られた混合物を30分間攪拌し、次いで、室温で1.2mLのピペリジンで直接処理した。15分後、反応混合物を逆相クロマトグラフィ (C18カラム、アセトニトリル - 水の0~40%勾配) によって精製した。純粋な画分を合わせ、減圧下及び室温で濃縮し、凍結乾燥させて、化合物8 (808mg、0.45mmol、収率75%) を白色綿毛状粉末として得た。L R M S (E S I) : m/z 1783.9 $[M+H]^+$ 、 $C_{84}H_{130}N_{14}O_{26}S$ について計算 m/z 1783.9.

ペロテカン構築物21の合成

合成中間体4及び9は、Shanghai Medicilonから商業的に入手し、受け取ったまま使用した。ペロテカン15は、AstaTechから購入した。他の全ての試薬を商業的供給源から入手し、精製せずに使用した。

【0645】

スキーム1：中間体14の合成

10

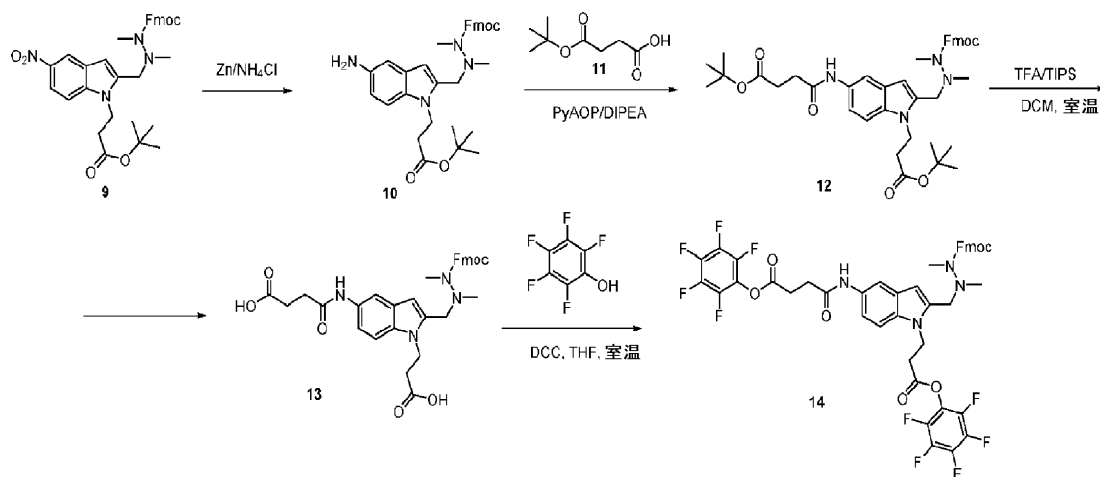
20

30

40

50

【化 5 8】



10

(9H-フルオレン-9-イル)メチル2-((5-アミノ-1-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1,2-ジメチルヒドラジン-1-カルボキシラート(10)の調製

ニトロ化合物9(116mg、0.20mmol)を1mLのTHFに溶解し、塩化アンモニウム(85mg、1.6mmol)の0.5mLの水及び1mLのメタノール中溶液と合わせた。得られた混合物を室温で激しく攪拌し、亜鉛粉末(104mg、1.6mmol)で5分間にわたって少しずつ処理した。反応混合物を2時間攪拌し、固体を濾別し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液20mLで希釈し、酢酸エチル(2×25mL)で抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空下で除去して粗生成物10を得て、これを精製することなく次の工程に使用した。LRMS(ESI): m/z 555.3 [M+H]⁺、C₃₃H₃₈N₄O₄について計算 m/z 555.3。

20

(9H-フルオレン-9-イル)メチル2-((1-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロピル)-5-(4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタンアミド)-1H-インドール-2-イル)メチル)-1,2-ジメチルヒドラジン-1-カルボキシラート(12)の調製

30

粗化合物10(約0.20mmol)を、2mLのDMF中で4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸11(40mg、0.23mmol)と合わせた。この混合物に、DIPEA(0.12mL、0.6mmol)、続いてPyAOP(110mg、0.21mmol)を室温で一度に添加した。30分後、反応物を飽和水性塩化アンモニウムに注ぐことによってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空下で除去すると、120mg(0.17mmol、2工程で収率85%)の生成物12が暗色油として得られ、これを追加で精製することなく更に使用した。LRMS(ESI): m/z 733.4 [M+Na]⁺、C₄₁H₅₀N₄O₇について計算 m/z 733.4。

40

4-((2-((2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-1,2-ジメチルヒドラジニル)メチル)-1-(2-カルボキシエチル)-1H-インドール-5-イル)アミノ)-4-オキソブタン酸(13)の調製

ビス-tert-ブチルエステル化合物12(120mg、0.17mmol)を2mLの無水DCM、2mLのTFA及び0.5mLのトリイソプロピルシランの混合物に溶解した。得られた混合物を室温で4時間静置した。溶媒を真空下で除去し、残渣を逆相クロマトグラフィ(C18カラム、0.05%TFAを含むCH₃CN/H₂Oの0~70%v/v勾配)によって精製して、53mg(0.09mmol、収率53%)の二酸生成物13を得た。LRMS(ESI): m/z 599.3 [M+H]⁺、C₃₃H₃₄N₄O₇について計算 m/z 599.2。

50

(9H-フルオレン-9-イル)メチル1,2-ジメチル-2-((1-(3-オキシ

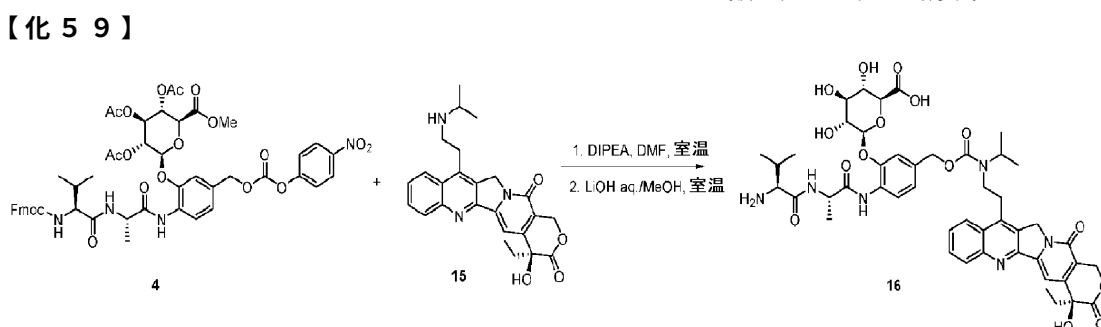
－３－（ペルフルオロフェノキシ）プロピル）－５－（４－オキソ－４－（ペルフルオロフェノキシ）ブタンアミド）－１Ｈ－インドール－２－イル）メチル）ヒドラジン－１－カルボキシラート（１４）の調製

二酸１３（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）及びペンタフルオロフェノール（４６ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を含む２ｍＬの無水ＴＨＦの混合物に、ＤＣＣ（５１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を室温で一度に添加した。得られた混合物を１６時間攪拌し、固体を濾別し、濾液を濃縮し、逆相クロマトグラフィ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むＣＨ₃ＣＮ／Ｈ₂Ｏの０～１００％ｖ／ｖ勾配）によって精製した。生成物を含む画分を約２０ｍＬに濃縮し、５０ｍＬの１０％クエン酸水溶液に注ぎ、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、６７ｍｇ（０．０７２ｍｍｏｌ、収率８６％）のビス－ＰＦＰエステル生成物１４を暗粘性油として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ９５３．１〔Ｍ＋Ｎａ〕⁺、Ｃ₄₅Ｈ₃₂Ｆ₁₀Ｎ₄Ｏ₇について計算 ｍ／ｚ ９５３．２．

10

（２Ｓ，３Ｓ，４Ｓ，５Ｒ，６Ｓ）－６－（２－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－アミノ－３－メチルブタンアミド）プロパンアミド）－５－（（（（２－（（Ｓ）－４－エチル－４－ヒドロキシ－３，１４－ジオキソ－３，４，１２，１４－テトラヒドロ－１Ｈ－ピラノ〔３′，４′：６，７〕インドリジノ〔１，２－ｂ〕キノリン－１１－イル）エチル）（イソプロピル）カルバモイル）オキシ）メチル）フェノキシ）－３，４，５－トリヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－カルボン酸（１６）の調製

20



２ｍＬのＤＭＦ中のペロテカン１５（ＨＣｌ塩、２０ｍｇ、４３μｍｏｌ）の溶液に、１５μＬのＤＩＰＥＡ（８６μｍｏｌ）及び６ｍｇのＨＯＡｔ（４３μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温でＰＮＰカルボナート４（４３ｍｇ、４３μｍｏｌ）で処理し、１時間攪拌し、次いで、ＤＭＦを真空下で除去した。残渣を１ｍＬのＭｅＯＨに溶解し、１ｍＬの１ＭのＬｉＯＨ水溶液で処理した。１０分後、１ＭのＨＣｌ水溶液１ｍＬを混合物に添加し、続いて０．５ＭのｐＨ４．７酢酸緩衝剤１ｍＬを添加した。得られた混合物を室温で３０分間攪拌し、逆相ＨＰＬＣ（Ｃ１８カラム、０．０５％ＴＦＡを含むＣＨ₃ＣＮ／Ｈ₂Ｏの０～５０％ｖ／ｖ勾配）によって直接精製した。溶媒を真空下で除去して、１７ｍｇ（１８μｍｏｌ、収率４３％）の化合物１６をガラス状黄色固体として得た。ＬＲＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ ９４５．４〔Ｍ＋Ｈ〕⁺、Ｃ₄₇Ｈ₅₆Ｎ₆Ｏ₁₅について計算 ｍ／ｚ ９４５．４．

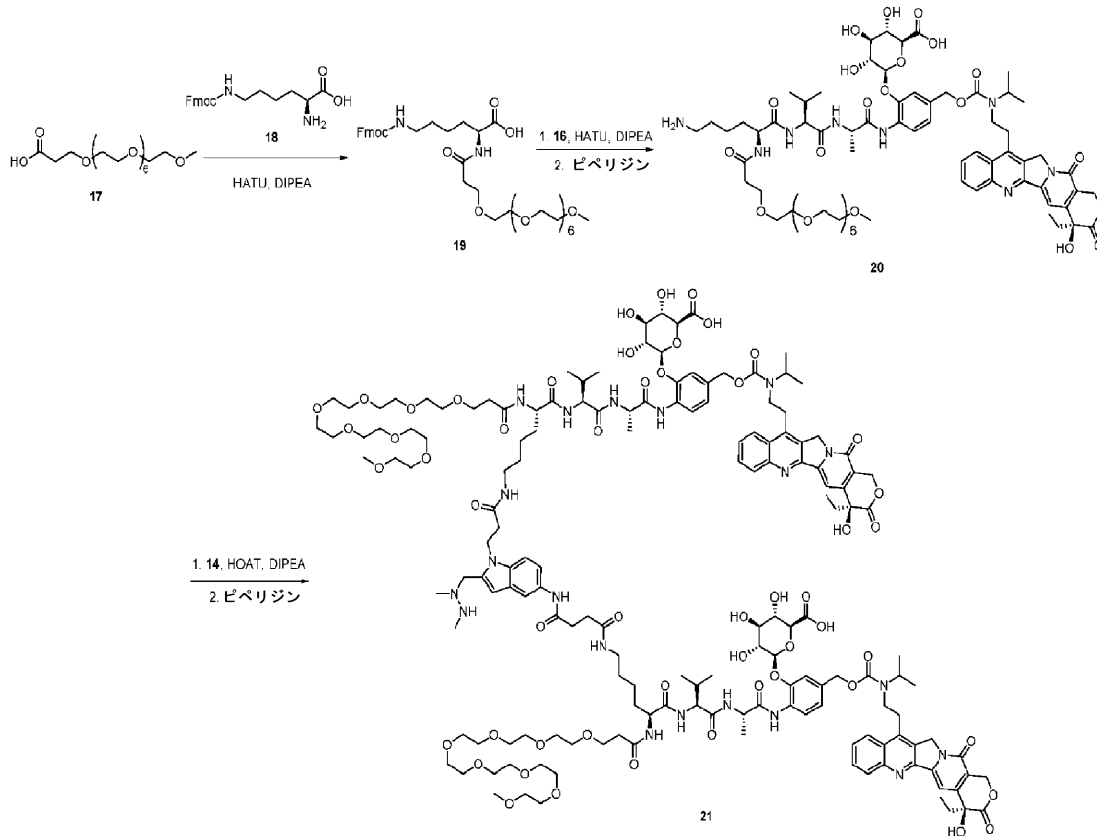
30

40

スキーム２．分岐ペロテカン構築物２１の合成

50

【化 6 0】



10

20

N⁶ - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - N² - (3 - (2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ) プロパノイル) - L - リジン 19) の調製

mPEG8 - 酸 17 (100 mg、0.24 mmol) の 2 mL の無水 DMF 中の溶液に、DIPEA (0.13 mL、0.72 mmol) 及び HATU (93 mg、0.24 mmol) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した後、Lys (Fmoc) - OH 18 (89 mg、0.24 mmol) を混合物に加え、1 時間攪拌を続けた。反応混合物を逆相クロマトグラフィ HPLC (C18、0.05 % TFA を含む 0 ~ 70 % v / v の MeCN - H₂O) によって直接精製して、120 mg の化合物 19 (0.16 mmol、収率 67 %) を無色の油状物として得た。LRMS (ESI) : m / z 763.4 [M + H]⁺、C₃₉H₅₈N₂O₁₃ について計算 m / z 763.4.

30

(2 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (2 - ((28 S, 31 S, 34 S) - 28 - (4 - アミノブチル) - 31 - イソプロピル - 34 - メチル - 26, 29, 32 - トリオキソ - 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 - オクタオキサ - 27, 30, 33 - トリアザペンタトリアコンタン - 35 - アミド) - 5 - (((2 - ((S) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1 H - ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 11 - イル) エチル) (イソプロピル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸 (20) の調製

40

カルボン酸 23 (45 mg、59 μmol) の 3 mL の無水 DMF 中の溶液に、DIPEA (21 μL、120 μmol) 及び HATU (22 mg、59 μmol) を室温で添加した。得られた混合物を 20 分間攪拌し、1 mL の DMF 中のアミン 16 (55 mg、58 μmol) と合わせた。反応混合物を 30 分間攪拌し、次いで、ピペリジン (115 μL、1.2 mmol) を室温で混合物に添加した。20 分後、反応混合物を逆相分取 HPLC (C18、0.05 % TFA を含む 0 ~ 50 % v / v の MeCN - H₂O) によって直接精製した。純粋な画分の凍結乾燥により、34 mg (23 μmol、収率 40 %)

50

の化合物 20 を黄色粉末として得た。LRMS (ESI) : m/z 1467.7 [M+H]⁺、C₇₁H₁₀₂N₈O₂₅について計算 m/z 1467.7。

(2S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (2 - ((28S, 31S, 34S) - 28 - (4 - (3 - (5 - ((S) - 28 - ((S) - 1 - ((S) - 1 - ((2 - ((2S, 3R, 4S, 5S, 6S)) - 6 - カルボキシ - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 4 - (((2 - ((S) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 11 - イル) エチル) (イソプロピル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェニル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバモイル) - 26, 34 - ジオキソ - 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 - オクタオキサ - 27, 33 - ジアザヘプタトリアコンタン - 37 - アミド) - 2 - ((1, 2 - ジメチルヒドラジニル) メチル) - 1H - インドール - 1 - イル) プロパンアミド) ブチル) - 31 - イソプロピル - 34 - メチル - 26, 29, 32 - トリオキソ - 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 - オクタオキサ - 27, 30, 33 - トリアザペンタトリアコンタン - 35 - アミド) - 5 - (((2 - ((S) - 4 - エチル - 4 - ヒドロキシ - 3, 14 - ジオキソ - 3, 4, 12, 14 - テトラヒドロ - 1H - ピラノ [3', 4' : 6, 7] インドリジノ [1, 2 - b] キノリン - 11 - イル) エチル) (イソプロピル) カルバモイル) オキシ) メチル) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシテトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸 (21) の調製

2 mL の DMA 中の化合物 20 (34 mg、23 μ mol) 及び DIPEA (8 μ L、46 μ mol) の混合物に、ビス-PFP エステル 14 (9.4 mg、10.5 μ mol) を添加し、続いて HOAt (3 mg、23 μ mol) を室温で添加した。室温で 30 分間静置した後、室温でピペリジン (21 μ L、0.21 mmol) を加えた。20 分後、反応混合物を逆相分取 HPLC (C18、0.05% TFA を含む 0~50% v/v の MeCN-H₂O) によって直接精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥させて、化合物 21 を黄色固体として得た (23 mg、7 μ mol、収率 67%)。LRMS (ESI) : m/z 1638.3 [M+H]²⁺、C₁₆₀H₂₂₄N₂₀O₅₃について計算 m/z 1638.8。

[実施例 3]

抗 MUC1 モノクローナル抗体 - 薬物コンジュゲート

バイオコンジュゲーション、精製及び HPLC 分析

方法. 1 つのアルデヒドタグを有する抗体 (15 mg/mL) を、それぞれ 1.1 mM でリンカー - ペイロードにコンジュゲートした。反応を、0.85~2.5% DMA を含有する 20 mM のクエン酸ナトリウム、50 mM の NaCl pH 5.5 (20/50 緩衝剤) 中、37℃で 72 時間進行させた。コンジュゲーション後、30 kD の MWCO 0.5 mL の Amicon スピンコンセントレータを使用して遊離薬物を除去した。試料をスピンコンセントレータに加え、15,000 × g で 7 分間遠心分離し、次いで、450 μ L の 20 mM のクエン酸ナトリウム、50 mM の NaCl pH 5.5 で希釈し、再度遠心分離した。このプロセスを 10 回繰り返した。最終生成物の DAR を決定するために、ADC を、疎水性相互作用 (HIC) (Tosoh #14947) 又は PLRP-RP (Agilent PL1912-1802 1000A、8 μ m、50 × 2.1 mm) カラムを用いる分析クロマトグラフィによって調べた。HIC 分析は、移動相 A : 1.5 M の硫酸アンモニウム、25 mM のリン酸ナトリウム pH 7.0、及び移動相 B : 25% イソプロパノール、18.75 mM のリン酸ナトリウム pH 7.0 を使用した。PLRP 分析は、移動相 A : 水中 0.1% トリフルオロ酢酸、及び移動相 B : アセトニトリル中 0.1% トリフルオロ酢酸を使用した。PLRP 分析の前に、50 mM の DTT、4 M グアニジン HCl (最終濃度) を添加し、37℃で 30 分間加熱して試料を変性させた。凝集を決定するために、試料を、5% イソプロパノールを含む 300 mM の NaCl、25 mM のリン酸ナトリウム pH 6.8 の移動相を用いる分析サイズ排除クロマトグラフィ (SE

C ; T o s o h # 0 8 5 4 1) を使用して分析した。

【 0 6 4 6 】

インビトロ細胞傷害性アッセイ 細胞株を、 $100\mu\text{L}$ の増殖培地中、 5×10^4 細胞／ウェルの密度で96ウェルプレート (C o s t a r 3 6 1 0) に播種した。翌日、培地で連続希釈した $20\mu\text{L}$ の試験物で細胞を処理した。 $5\%\text{CO}_2$ と共に 37°C で5日間インキュベートした後、P r o m e g a C e l l T i t e r G l o (登録商標) 試薬を製造業者の推奨に従って使用して生存率を測定した。G I 5 0 曲線をペイロード濃度に対して正規化したG r a p h P a d P r i s mで計算した。

【 0 6 4 7 】

異種移植片研究

方法：雌N C Gマウス (10匹／群) にエストロゲンペレット ($0.36\text{mg} / 90\text{日}$ 、 17β -エストラジオール) を埋植し、次いで、M a t r i g e l (1 : 1 v o l / v o l) を含むP B S中の2000万個のT 4 7 D細胞を皮下接種した。治療を開始する前日 (0日目) に、全ての動物に $10\text{mg} / \text{kg}$ ヒトI g Gの静脈内用量を投与した。

【 0 6 4 8 】

腫瘍が平均 223mm^3 に達したとき (1日目) に治療を開始した。治療のために、ビヒクル単独、M M A EとコンジュゲートされたB 0 6 又はH 0 2 由来A D C、又は非コンジュゲートB 0 6 抗体を動物に静脈内投与した。A D Cを $10\text{mg} / \text{kg}$ で投与し、B 0 6 A D Cも $3\text{mg} / \text{kg}$ で投与した。治療投薬は、4回の総用量について毎週行った。動物を体重及び腫瘍サイズについて週2回監視した。腫瘍が 2000mm^3 に達したとき、動物を安楽死させた。

【 0 6 4 9 】

結果：ビヒクル対照群の腫瘍は、試験全体を通してゆっくりではあるが一貫して増殖した。 $10\text{mg} / \text{kg}$ のB 0 6 又はH 0 2 A D Cのいずれかを投与した動物では、試験期間中、継続して腫瘍体積がベースラインから着実に減少した。 $3\text{mg} / \text{kg}$ のB 0 6 A D Cによる治療は、腫瘍体積をわずかに減少させた。 $3\text{mg} / \text{kg}$ のB 0 6 A D C群と $10\text{mg} / \text{kg}$ のB 0 6 A D C群との間で用量応答効果が観察された。

【 0 6 5 0 】

免疫組織化学

ヒト腫瘍マイクロアレイ (凍結及びF F P E) 並びに正常ヒト及びカニクイザル (凍結) の組織切片パネルをB i o c h a i nから購入した。組織切片をB 0 6 A D C又はアイソタイプ対照A D Cと反応させた。一次抗体は、B i o c a r e M e d i c a l のH u m a n - o n - H u m a n H R Pポリマーシステムを使用して検出した。結合をD A Bによって可視化し、D A Bは、組織上に褐色染色を沈着させる。

10

20

30

40

50

【表 6】

表 6. 卵巣、肺及び乳房腫瘍マイクロアレイにおける原発性ヒト腫瘍試料に対する B06 ADC 反応性の要約。

腫瘍型	組織状態	病理診断	B06 ADC に結合する腫瘍の%
卵巣	凍結	腺癌	61%
卵巣	凍結	その他	71%
肺	凍結	腺癌	80%
肺	凍結	扁平上皮癌	55%
乳房	凍結	乳管癌	73%
卵巣	FFPE	腺癌	85%

10

図 7 HIPS 媒介コンジュゲーションを使用したアルデヒド標識抗体産生及び ADC 生成。(A) ホルミルグリシン認識配列 (CXPXR) は、抗体に遺伝的にコードされる。(B) 共翻訳ホルミルグリシン生成酵素は、認識配列内のシステインを、(C) ヒドラジノーイソピクテースペングラー (HIPS) 結合要素と特異的にコンジュゲートすることができるアルデヒド官能基を含有するホルミルグリシン残基に変換する。

20

【0651】

図 8 RED-601 にコンジュゲートされた CT タグ付き B06 抗体は、HIC によって決定される場合、1.85 の DAR (薬物抗体比) を生じる。

【0652】

図 9 RED-601 にコンジュゲートされた CT タグ付き B06 抗体は、SEC によって決定される場合、99.3% モノマーである。

【0653】

図 10 RED-601 にコンジュゲートされた CT タグ付き G12 抗体は、HIC によって決定される場合、1.89 の DAR を生じる。

30

【0654】

図 11 RED-601 にコンジュゲートされた CT タグ付き G12 抗体は、SEC によって決定される場合、99.9% モノマーである。

【0655】

図 12 RED-601 にコンジュゲートされた CT タグ付き H02 抗体は、HIC によって決定される場合、1.90 の DAR を生じる。

【0656】

図 13 RED-601 にコンジュゲートされた CT タグ付き H02 抗体は、SEC によって決定される場合、99.1% モノマーである。

40

【0657】

図 14 B06、G12、又は H02 バリエント抗体から作製した MMAE コンジュゲート抗 MUC1 ADC の T47D 細胞に対するインビトロ効力。遊離 MMAE は、ペイロードの効力のベンチマークとして含まれる。

【0658】

図 15 MMAE ペイロードを担持する MMAE コンジュゲート抗 MUC1 ADC-B06 RED-601 及び H02 RED-601-の T47D 異種移植片に対するインビボ有効性。n = 10 マウス/群；投与は矢印で示されている。

【0659】

50

図 1 6 B 0 6 A D C が原発性ヒト卵巣腺癌に結合することを示す代表的なデータ。4 つの卵巣腺癌標本を B 0 6 A D C (上段) 又はアイソタイプ対照 A D C (下段) と反応させた。茶色は A D C 結合を示す。

【 0 6 6 0 】

図 1 7 B 0 6 A D C が原発性ヒト肺腫瘍に結合することを示す代表的なデータ。4 つの肺癌標本を B 0 6 A D C (上段) 又はアイソタイプ対照 A D C (下段) と反応させた。腺癌 2 つの左柱；右 2 列の扁平上皮癌。茶色は A D C 結合を示す。

【 0 6 6 1 】

図 1 8 B 0 6 A D C が原発性ヒト乳房腫瘍に結合することを示す代表的なデータ。4 つの乳管癌標本を B 0 6 A D C (上段) 又はアイソタイプ対照 A D C (下段) と反応させた。茶色は A D C 結合を示す。

【 0 6 6 2 】

図 1 9 B 0 6 A D C は、患者由来異種移植片 (P D X) 腫瘍モデルに強く結合する。4 つの Charles River Laboratories P D X 標本を B 0 6 A D C (上段) 又はアイソタイプ対照 A D C (下段) と反応させた。茶色は A D C 結合を示す。左から右への腫瘍起源：胃、乳房、肺、胃。

【 0 6 6 3 】

図 2 0 抗 M U C 1 抗体にコンジュゲートされたリンカー-ペイロードである R E D - 6 0 1 の構造 (実施例 2 の化合物 8 を参照されたい)。

【 0 6 6 4 】

図 2 7 B 0 6 又は H 0 2 バリアント抗体から作製したメイタンシン又はモノメチルアウリスタチン E (M M A E) コンジュゲート抗 M U C 1 A D C の U A C C - 8 1 2 細胞に対するインビトロ効力。遊離メイタンシンをペイロードの効力のベンチマークとして含めた。

【 0 6 6 5 】

図 2 8 9 1 N で分岐 M M A E リンカー-ペイロードにコンジュゲートされた単一タグ B 0 6 抗体は、S E C によって決定される場合、9 6 . 4 % 単量体であった。

【 0 6 6 6 】

図 2 9 化合物 8 に 9 1 N でコンジュゲートされた単一タグ B 0 6 抗体は、H I C によって決定される場合、1 . 7 8 の D A R を生じる。

【 0 6 6 7 】

図 3 0 9 1 N で化合物 8 にコンジュゲートされた単一タグ B 0 6 抗体は、S E C によって決定される場合、9 6 . 2 % モノマーである。

【 0 6 6 8 】

図 3 1 9 1 N で化合物 2 1 にコンジュゲートされた単一タグ B 0 6 抗体は、P L R P によって決定される 3 . 7 4 の D A R を生じる。

【 0 6 6 9 】

図 3 2 9 1 N で化合物 2 1 にコンジュゲートされた単一タグ B 0 6 抗体は、S E C によって決定される場合、9 5 . 9 % モノマーである。

【 0 6 7 0 】

図 3 3 化合物 2 1 にコンジュゲートされた二重タグ付き B 0 6 抗体は、P L R P によって決定される場合、7 . 4 7 の D A R を生じる。

【 0 6 7 1 】

図 3 4 化合物 2 1 にコンジュゲートされた二重タグ付き B 0 6 抗体は、S E C によって決定される場合、9 6 . 7 % 単量体である。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7:B06、G12、又は H02 抗体の CT タグ付き重鎖(HC)の配列。CT-tag には下線が引かれている。VH 領域はイタリック体である。FR1~4 には下線が引かれており、Chothia の定義による CDR1~3 は太字である。

CT タグ付き HC	<i>EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTDHTMHWIKQRP</i> <i>GGK</i> <i>LEWMGYFYPRDDSTNYNEKFKGRVTLTADKSTDTAYMELSSLRS</i> <i>EDTAVYYCARGLRYALDYWGQGTLVTVSS</i> <i>ASTKGPSVFPLAPSSK</i> <i>STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG</i> <i>LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKT</i> <i>HTCPPCPAPE</i> <i>LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH</i> <i>EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ</i> <i>DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR</i> <i>EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD</i> <i>SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL</i> <i>SPG</i> <i>SLCTPSRGS</i> (配列番号 57)
------------	--

10

【実施例 4】

細胞染色

抗体作製

配列特異的クローンを選択し、新しい F a b 培養上清の産生に使用した。その目的のために、最初に、アンピシリン、テトラサイクリン及びグルコースを添加した 2 Y T 培地中で、37℃、300rpm で 16 時間、それぞれのクローンを培養した。一晚培養した後、15μl を生産培地（アンピシリン、テトラサイクリン及び IPTG を補充した 2 Y T）の接種に使用した。抗体断片の作製を 30℃、300rpm で 16 時間行った。

20

【0672】

抗体含有培養上清を 1：1 の比率で FACS 緩衝剤と混合し、遠心分離（4000g、10分）によって細胞から分離し、細胞染色に使用した。

【0673】

細胞染色

A g + T - 47 D 細胞及び A g - H E K 細胞を供給業者に従って培養した。細胞の採取後、H E K 細胞集団を C F S E 色素で標識し、T 47 - D 細胞と 1：1 の比で混合した。細胞混合物を 96 ウェルプレート（100, 000 細胞混合物／ウェル）に移した。300g で 5 分間遠心分離した後、細胞を抗体培養上清で 4℃ で 15 分間染色した。細胞の遠心分離及び洗浄後、F a b 断片の検出のために二次 A l e x a F l u o r 647 コンジュゲート抗体を添加し（I n v i t r o g e n、A - 21445）、4℃ で 15 分間インキュベートした。別の洗浄工程の後、細胞を、P I を補充した FACS 緩衝剤に再懸濁して、生／死染色を可能にした。細胞測定は i Q u e S c r e e n e r で行った。

30

【0674】

データ分析

C F S E シグナルに基づいて、A g + 及び A g - 集団のゲーティングを行った。各集団から、抗体結合シグナル（A l e x a F l u o r 647 シグナル）の M F I 値を算出した。M F I 値をグラフにプロットし、A g + 及び A g - 集団に対する抗体結合シグナルを互いに比較した。

40

【0675】

抗原陽性（A g +）T 47 D 細胞又は抗原陰性（A g -）H E K 細胞への抗 M U C 1 親和性成熟バリエーション及び親抗体の結合をフローサイトメトリによって評価した。結果を図 26 に示す。

【0676】

本発明をその特定の実施形態を参照して説明してきたが、本発明の真の趣旨及び範囲が

50

ら逸脱することなく、様々な変更を行うことができ、等価物を置き換えることができることが当業者によって理解されるべきである。更に、特定の状況、材料、物質の組成、プロセス、プロセス工程又は工程を本発明の目的、趣旨及び範囲に適合させるために、多くの修正を行うことができる。そのような修正は全て、添付の特許請求の範囲内にあることが意図されている。

【図面】

【図 1】

サイズ排除クロマトグラフィ

抗体	凝集%
MUC1 gB06	0.54%
MUC1 G12	0.14%
MUC1 H02	1.01%

FIG. 1

【図 2 A】

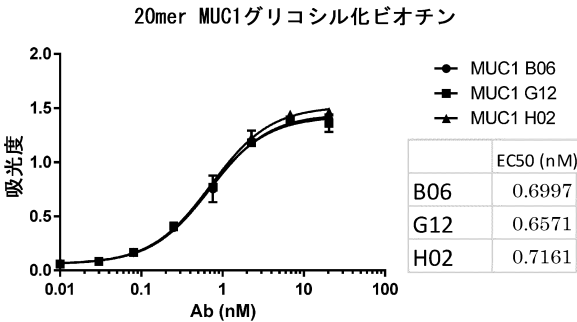


FIG. 2A

【図 2 B】

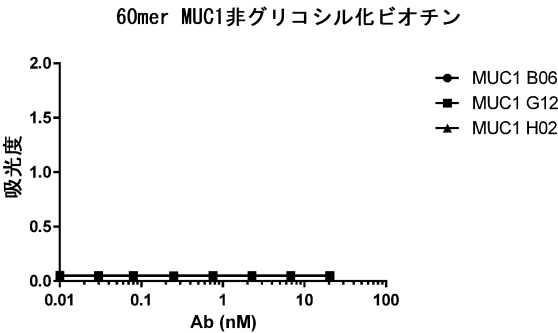


FIG. 2B

【図 2 C】

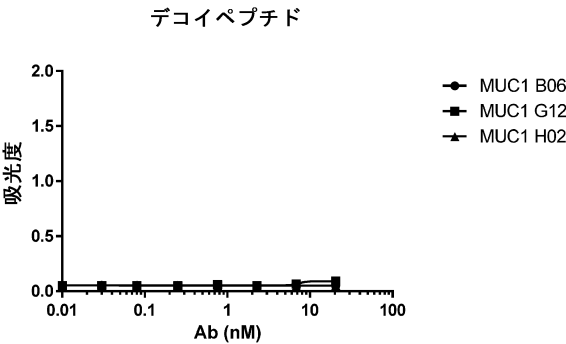


FIG. 2C

10

20

30

40

50

【図 3 A】

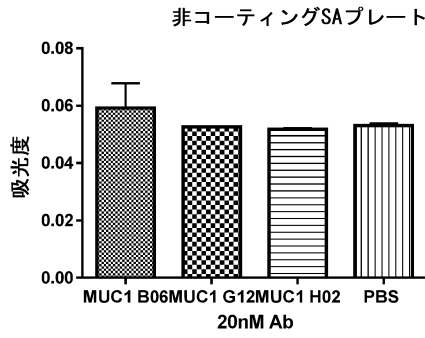


FIG. 3A

【図 3 B】

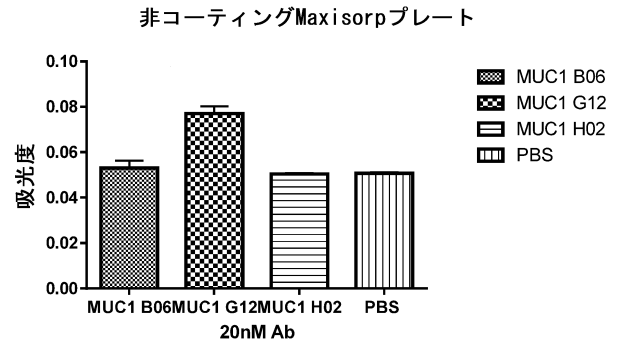


FIG. 3B

10

【図 4】

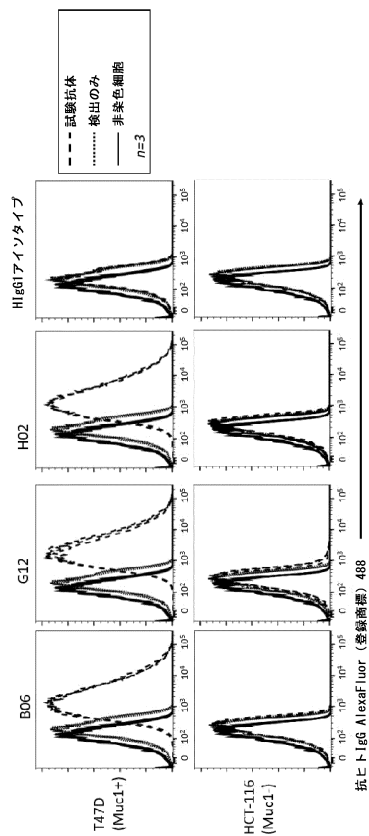


FIG. 4

【図 5】

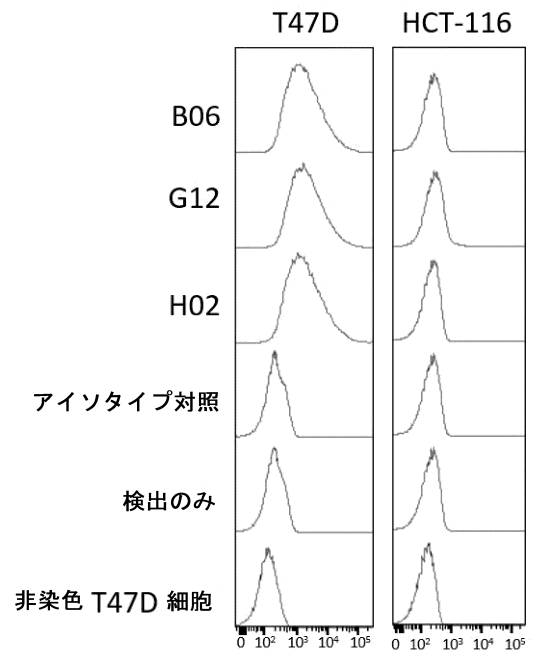


FIG. 5

20

30

40

50

【図 6】

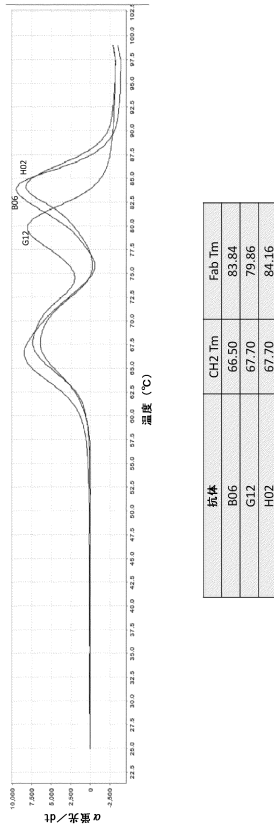


FIG. 6

【図 7】

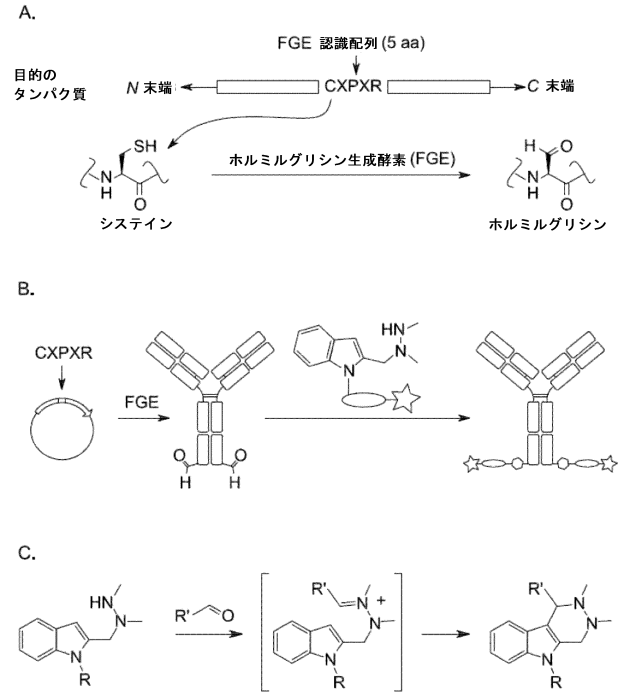


FIG. 7

【図 8】

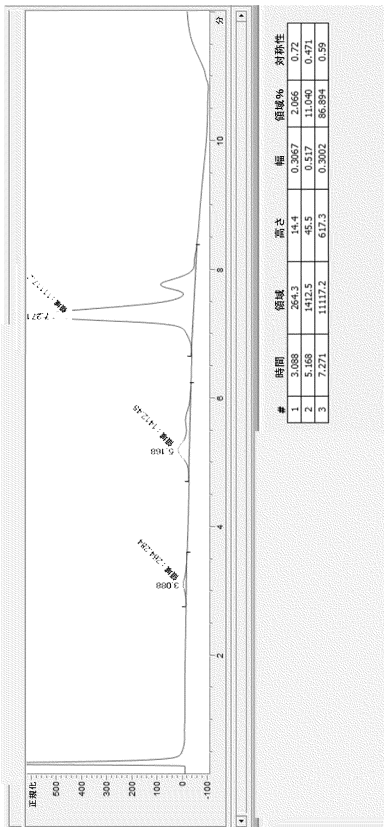


FIG. 8

【図 9】

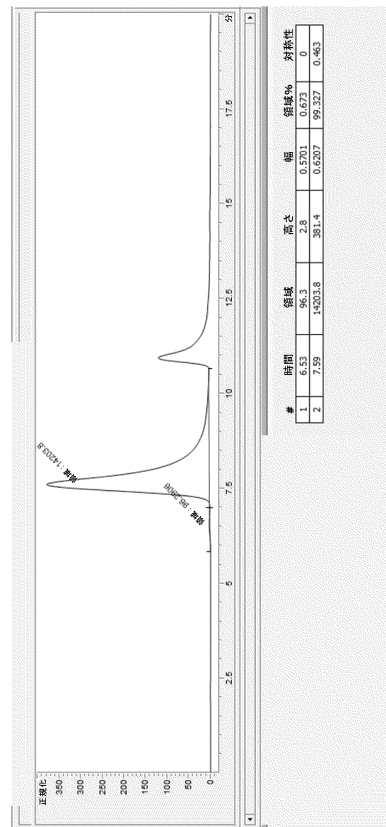


FIG. 9

10

20

30

40

50

【図 1 0】

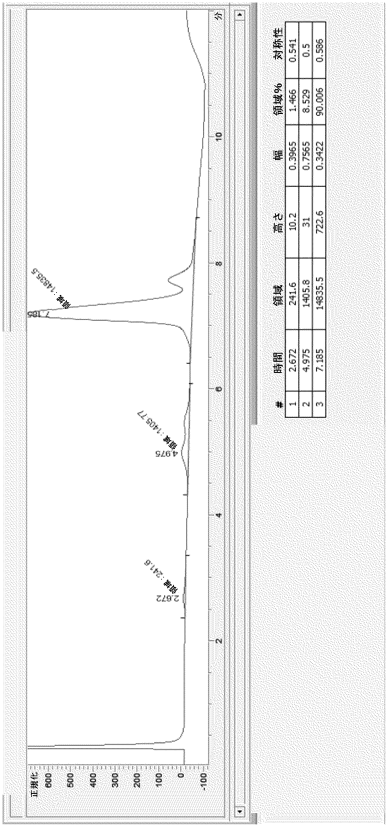


FIG. 10

【図 1 1】

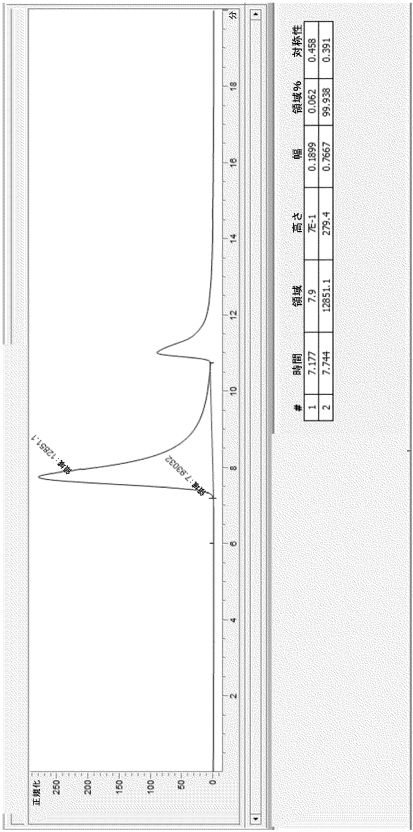


FIG. 11

【図 1 2】

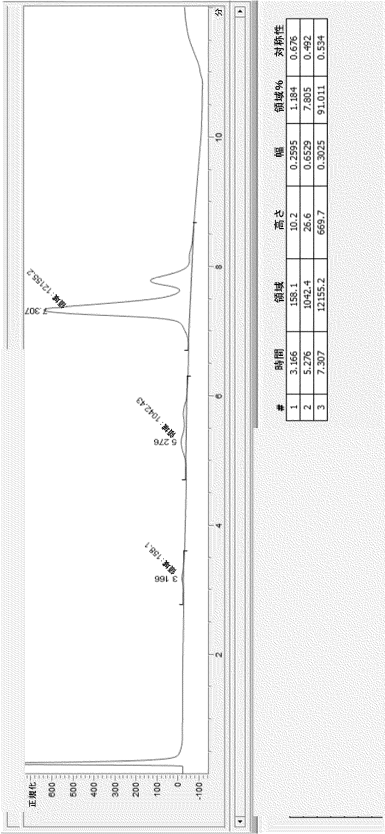


FIG. 12

【図 1 3】

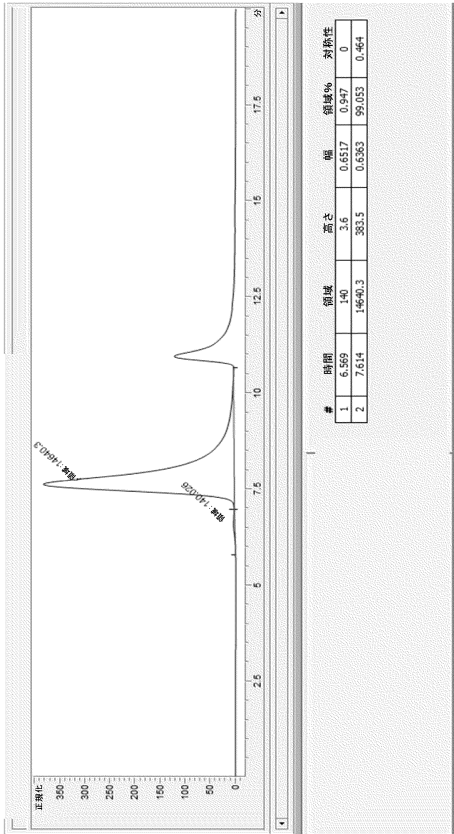


FIG. 13

10

20

30

40

50

【図 1 4】

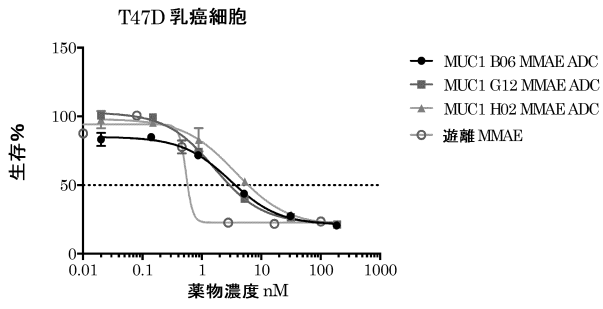


FIG. 14

【図 1 5】

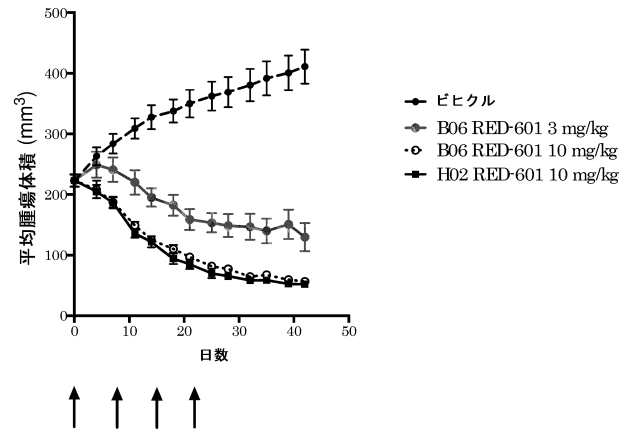


FIG. 15

【図 1 6】

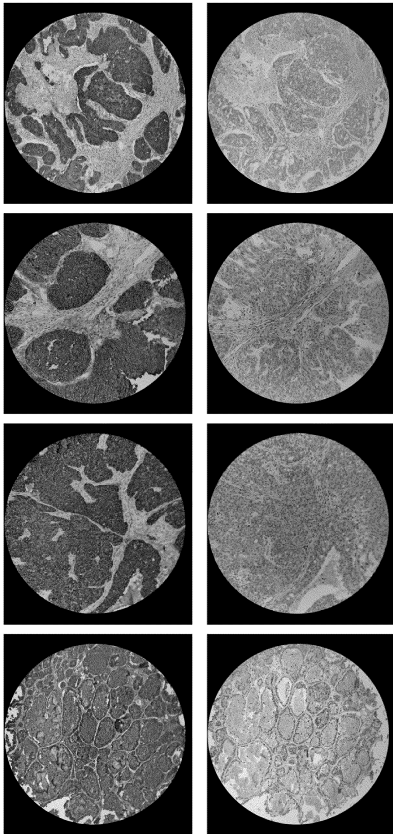


FIG. 16

【図 1 7】

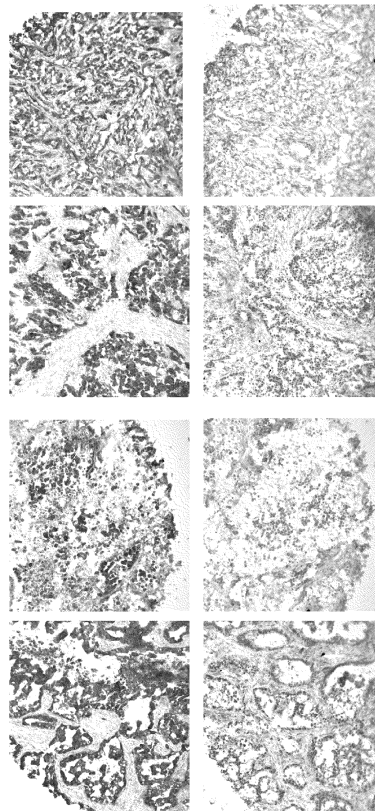


FIG. 17

10

20

30

40

50

【図 18】

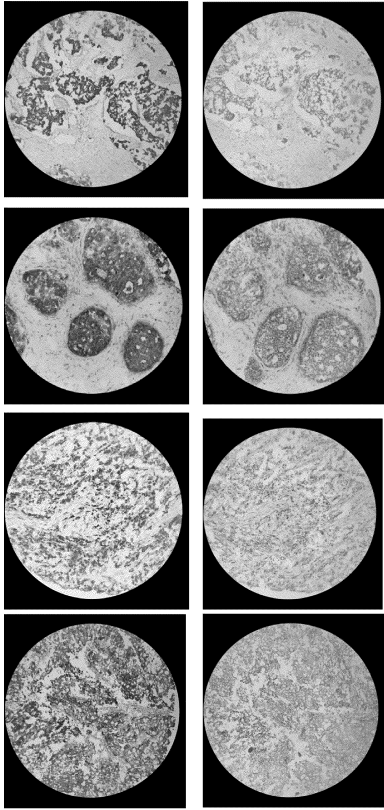


FIG. 18

【図 19】

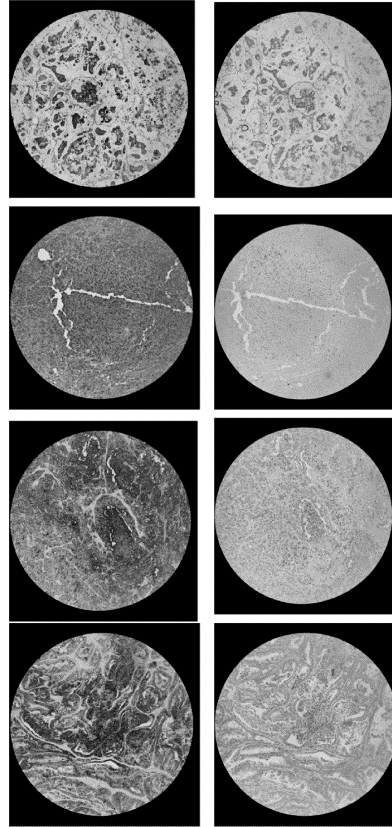


FIG. 19

10

20

【図 20】

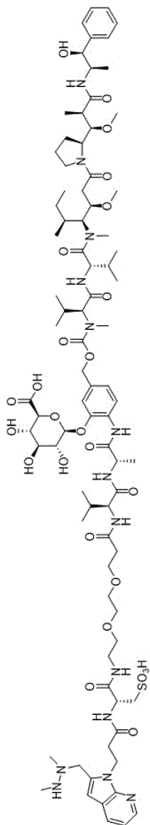


FIG. 20

【図 21 A】

軽鎖保存領域：

140 150 160 170 180 189
RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD
200 210 220 230 236
SKDSTYSLSS TLTLSKADYE KHKVYACEVT HOGILSSPVTK SFNRCGEC

30

重鎖保存領域：

130 140 150 160 170 180
ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPPPTVTS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS
190 200 210 220 230 240
GLYSLSVVVT VPSSSLGTQT VICNVNHKPS NTKVDKKVEP KSCDKTHTCP PCPAPPELLGG
250 260 270 280 290 300
PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEDYN
310 320 330 340 350 360
STYRVSVLT VLHQDWLNGK EYCKVSNKA LPARIIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE
370 380 390 400 410 420
MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQR ENNYKTPPVV LDSGDGSFFLY SKLTVDKSRW
430 440 450
QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

40

FIG. 21A

50

【図 2 3】

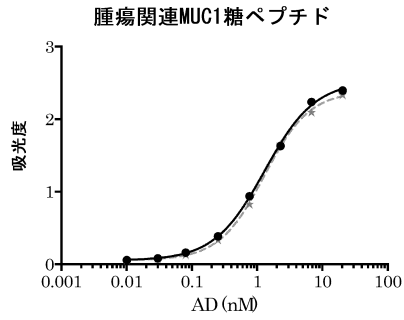


FIG. 23

【図 2 4】

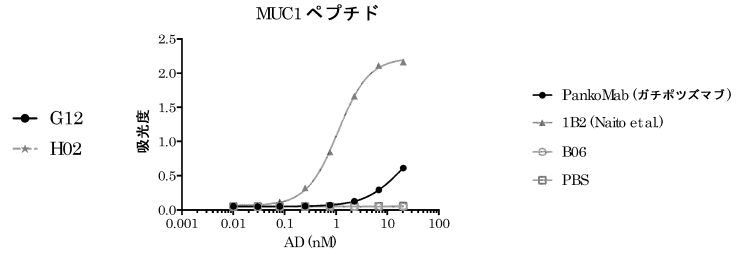


FIG. 24

10

【図 2 5】

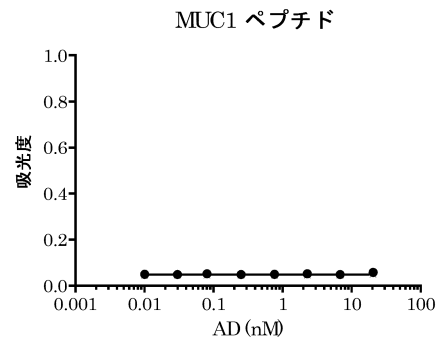
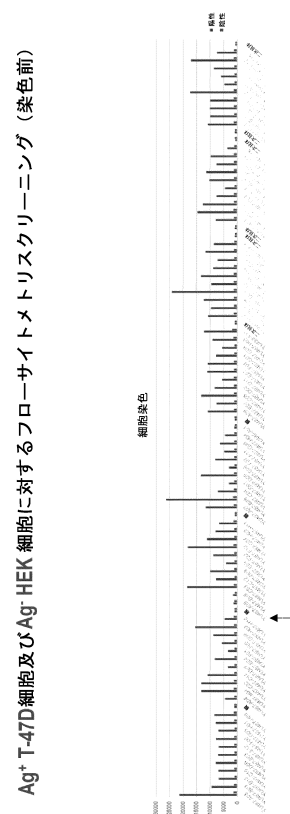


FIG. 25

【図 2 6】



20

30

40

50

【図 27】

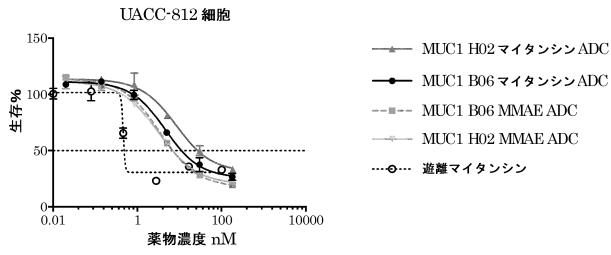


FIG. 27

【図 28】

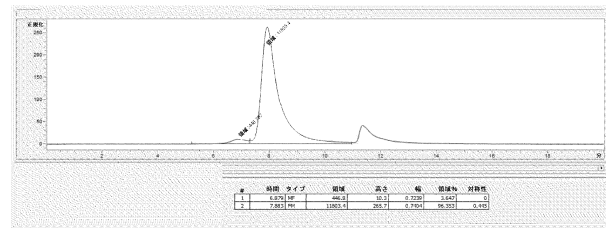


FIG. 28

10

【図 29】

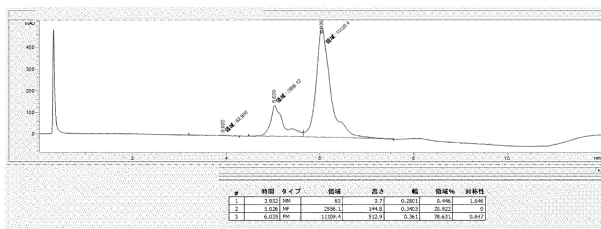


FIG. 29

【図 30】

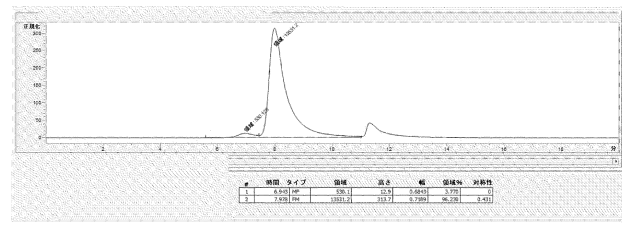


FIG. 30

20

【図 31】

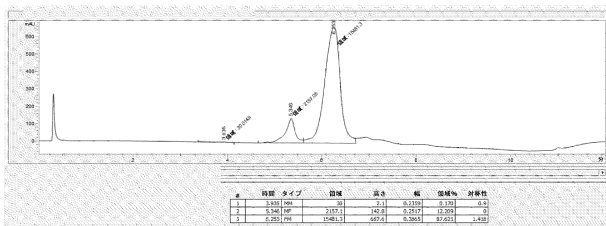


FIG. 31

【図 32】

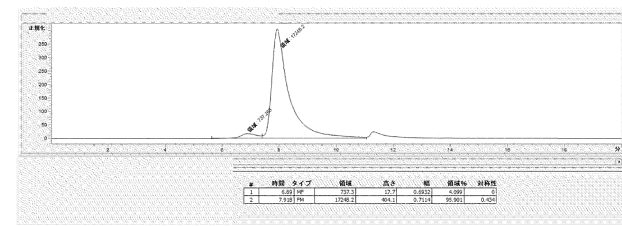


FIG. 32

30

40

50

【図 3 3】

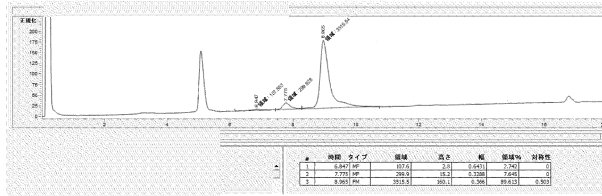


FIG. 33

【図 3 4】

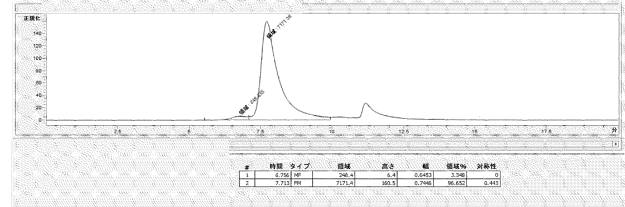


FIG. 34

10

【配列表】

2025513664000001.xml

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/038904

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - INV. - C07D 487/06; C07D 487/12 (2023.01) ADD. - A61K 31/5025; A61P 35/00 (2023.01) CPC - INV. - C07D 487/06; C07D 487/12 (2023.05) ADD. - A61K 31/5025; A61P 35/00 (2023.05) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2020/0246480 A1 (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES LLC) 06 August 2020 (06.08.2020) entire document	1, 2
A	US 9,310,374 B2 (REDWOOD BIOSCIENCE, INC.) 12 April 2016 (12.04.2016) entire document	1, 2
A	WO 2019/113248 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA et al.) 13 June 2019 (13.06.2019) entire document	1, 2
A	US 2019/0201541 A1 (TRIPHASE ACCELERATOR U.S. CORPORATION) 04 July 2019 (04.07.2019) entire document	1, 2
A	US 2020/0024361 A1 (PEPTRON INC.) 23 January 2020 (23.01.2020) entire document	1, 2
E, A	WO 2023/009759 A2 (R.P. SCHERER TECHNOLOGIES LLC) 02 February 2023 (02.02.2023) entire document	1, 2
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 July 2023		Date of mailing of the international search report AUG 30 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1460, Alexandria, VA 22313-1460 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/038904

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/038904

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 6-8, 16-20, 22-62
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1, 2

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2022/038904

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-5, 9-15, and 21 are drawn to conjugates of formula (I), and conjugates of formula (II).

The first invention of Group I+ is restricted to a conjugate of formula (I) wherein Z is CR₄; R₁ is hydrogen; R₂ and R₃ are each independently hydrogen; each R₄ is independently hydrogen; L is a linker, wherein L is -(T₁-V₁)a-(T₂-V₂)b-(T₃-V₃)c-(T₄-V₄)d-(T₅-V₅)e-(T₆-V₆)f, where a is 1, b, c, d, e and f are each independently 0, T₁ is a covalent bond, and V₁ is a covalent bond; W₁ is a drug, wherein the drug is monomethyl auristatin E (MMAE); and W₂ is an anti-MUC1 antibody, and conjugates of formula (II) thereof. It is believed that claims 1 and 2 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional formula(e) for each additional compound to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. Each additional elected formula(e) requires the selection of a single definition for each compound variable. An exemplary election would be a conjugate of formula (I) wherein Z is N; R₁ is hydrogen; R₂ and R₃ are each independently hydrogen; each R₄ is independently hydrogen; L is a linker, wherein L is -(T₁-V₁)a-(T₂-V₂)b-(T₃-V₃)c-(T₄-V₄)d-(T₅-V₅)e-(T₆-V₆)f, where a is 1, b, c, d, e and f are each independently 0, T₁ is a covalent bond, and V₁ is a covalent bond; W₁ is a drug, wherein the drug is monomethyl auristatin E (MMAE); and W₂ is an anti-MUC1 antibody, and conjugates of formula (II). Additional formula(e) will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+ do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

The Groups I+ formulae do not share a significant structural element requiring the selection of alternatives for the compound variables Z, R₁, R₂, R₃, R₄, L, W₁, W₂, and accordingly these groups lack unity a priori.

Additionally, even if Groups I+ were considered to share the technical features of a compound having the core structure of formula (I); and a compound having the core structure of formula (II), these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2020/0246480 A1 to R.P. Scherer Technologies, LLC (hereinafter, "Scherer").

Scherer teaches a compound having the core structure of formula (I) (Para. [0006], a conjugate that includes at least one modified amino acid residue of formula (I); as shown); and a compound having the core structure of formula (II) (Para. [0006], a conjugate that includes at least one modified amino acid residue of formula (I); as shown).

The inventions listed in Groups I+ therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 K 47/68 (2017.01)
 A 6 1 K 39/395 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5025 (2006.01)
 A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 1/04
 A 6 1 K 47/68
 A 6 1 K 39/395
 A 6 1 K 31/5025
 A 6 1 P 35/04

N

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
 E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
 M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
 AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,
 FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,L
 C,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT
 ,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,
 WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. B R I J

3. T R I T O N

4. P L U R O N I C

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 100183519

弁理士 櫻田 芳恵

(74)代理人 100196483

弁理士 川崎 洋祐

(74)代理人 100160749

弁理士 飯野 陽一

(74)代理人 100160255

弁理士 市川 祐輔

(74)代理人 100219265

弁理士 鈴木 崇大

(74)代理人 100203208

弁理士 小笠原 洋平

(74)代理人 100216839

弁理士 大石 敏幸

(74)代理人 100146318

弁理士 岩瀬 吉和

(74)代理人 100127812

弁理士 城山 康文

(72)発明者 ラブカ、デヴィッド

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 7 0 8、ケンジントン、スタンフォード・アベニュー・2
0 2

(72)発明者 ドレイク、ペネロペ・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 5 4 6、カストロ・バレー、スワロー・コート・3 6 6 3

(72)発明者 キム、ユンチョル

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 5 9 8、ウォールナット・クリーク、ジェントリー・コ
ート・4 6 0

(72)発明者 バーフィールド、ロビン・エム

アメリカ合衆国、カリフォルニア・9 4 6 0 8、エメリービル、ホールトン・ストリート・5 9 5
9、スイート・4 0 0

(72)発明者	ボーズン, マキシ アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 5 4 7、ハーキュリーズ、パーク・ストリート・ 1 0 3 3
(72)発明者	オグンコヤ, アヨデル アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 6 0 8、エメリービル、ホールトン・ストリート・ 5 9 5 9、スイート・ 4 0 0
(72)発明者	シュブラコフ, ステパン アメリカ合衆国、カリフォルニア・ 9 4 5 9 8、ウォールナット・クリーク、マスターズ・コート ・ 3 5 5
F ターム (参考)	4C076 AA01 AA06 AA11 AA22 AA24 AA30 AA31 AA36 AA53 BB01 BB11 BB13 BB14 BB21 BB25 BB29 CC15 CC16 CC17 CC27 EE41 EE59 4C085 AA13 AA14 BB11 CC23 EE01 EE03 GG01 GG02 GG03 GG04 GG08 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA02 MA04 MA13 MA17 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA44 MA52 MA55 MA60 MA66 NA14 ZA59 ZA68 ZA81 ZB26 4H045 AA11 BA51 DA76 EA22 EA28 FA50