

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-509169

(P2024-509169A)

(43)公表日 令和6年2月29日(2024.2.29)

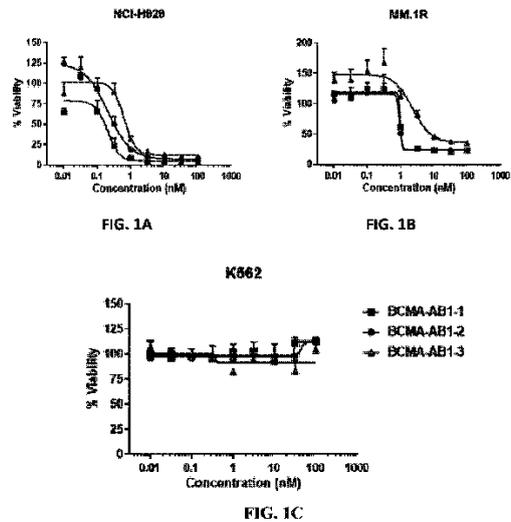
(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	Z N A 4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	L 4 C 0 8 6
C 0 7 D 207/16 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T 4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 D 207/16	C S P
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全177頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号 特願2023-553493(P2023-553493)	(71)出願人 514291864
(86)(22)出願日 令和4年3月2日(2022.3.2)	ソレント・セラピューティクス・インコーポレイテッド
(85)翻訳文提出日 令和5年10月31日(2023.10.31)	Sorrento Therapeutics, Inc.
(86)国際出願番号 PCT/CN2022/078738	アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、ダイレクターズ・プレイス 4 9 5 5 番
(87)国際公開番号 WO2022/184082	(71)出願人 522428139
(87)国際公開日 令和4年9月9日(2022.9.9)	レヴィーナ (スジョウ) バイオファーマカンパニー, リミテッド
(31)優先権主張番号 PCT/CN2021/078886	中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 ジアンズー, スジョウ, エスアイピー, シンフーストリート ナンバー 2 1 8 , ビー 8 - 3 0 1
(32)優先日 令和3年3月3日(2021.3.3)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	
(31)優先権主張番号 PCT/CN2021/095379	
(32)優先日 令和3年5月24日(2021.5.24)	
(33)優先権主張国・地域又は機関 中国(CN)	
(31)優先権主張番号 PCT/CN2022/077512	
最終頁に続く	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗BCMA抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート

(57)【要約】

B細胞成熟抗原(BCMA)に特異的に結合する抗体薬物コンジュゲート(ADC)が、とりわけ提供される。医薬組成物、およびがんを処置するための方法が、さらに開示される。本開示は、リンカー部分によって薬物部分にコンジュゲートされた抗BCMA抗体を含むADCを提供する。実施形態では、抗BCMA抗体は、BCMA発現がん細胞に結合し、がん細胞へのADCの選択的取り込みを可能にする。実施形態では、本明細書で提供されるADCは、薬物部分の有効量を腫瘍組織に選択的に送達し、関連ADCに付随する非特異的毒性を低減させる。本明細書に記載されるADC化合物は、抗がん活性を有するものを含む。



10



である、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 5】

m が、1、2、3、4、5、6、7 または 8 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の A D C。

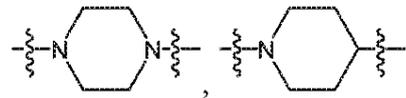
【請求項 6】

m が、2 ~ 8 である、請求項 5 に記載の A D C。

【請求項 7】

L<sup>2</sup> が、結合、- C ( O ) -、- N H -、V a l、P h e、L y s、- ( 4 - アミノベンジルオキシカルボニル ) -、

【化 2 0 8】



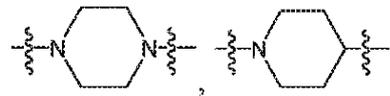
10

、G l y、S e r、T h r、A l a、- A l a、シトルリン ( C i t )、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O )<sub>n</sub> -、またはこれらの組合せである、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 8】

L<sup>2</sup> が、結合、- C ( O ) -、- N H -、V a l、P h e、L y s、- ( 4 - アミノベンジルオキシカルボニル ) -、

【化 2 0 9】



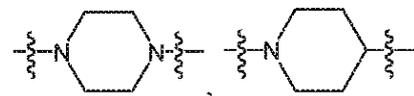
20

- ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O )<sub>n</sub> -、またはこれらの組合せである、請求項 7 に記載の A D C。

【請求項 9】

L<sup>2</sup> が、結合、- C ( O ) -、- N H -、G l y、S e r、T h r、A l a、- A l a、C i t、

【化 2 1 0】



30

- ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub> -、- ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O )<sub>n</sub> -、またはこれらの組合せである、請求項 7 に記載の A D C。

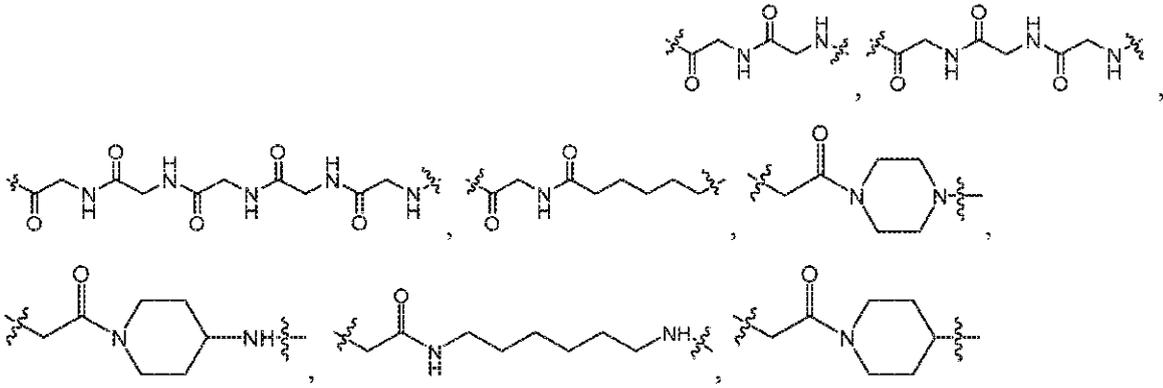
【請求項 1 0】

L<sup>2</sup> が、結合、

40

50

【化 2 1 1】



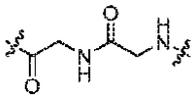
10

、または - C ( O ) - ( C H 2 ) 5 - である、請求項 7 に記載の A D C 。

【請求項 1 1】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 2】



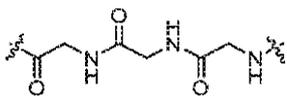
20

である、請求項 1 0 に記載の A D C 。

【請求項 1 2】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 3】

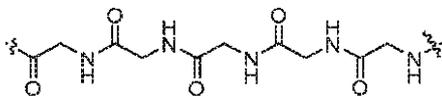


である、請求項 1 0 に記載の A D C 。

【請求項 1 3】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 4】



である、請求項 1 0 に記載の A D C 。

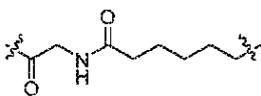
【請求項 1 4】

L<sup>2</sup> が、 - C ( O ) - ( C H 2 ) 5 - である、請求項 1 0 に記載の A D C 。

【請求項 1 5】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 5】



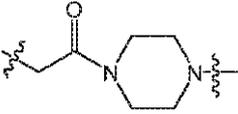
である、請求項 1 0 に記載の A D C 。

【請求項 1 6】

L<sup>2</sup> が、

50

【化 2 1 6】

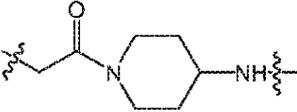


である、請求項 10 に記載の A D C。

【請求項 17】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 7】



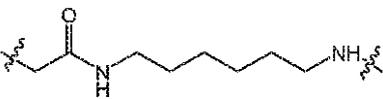
10

である、請求項 10 に記載の A D C。

【請求項 18】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 8】



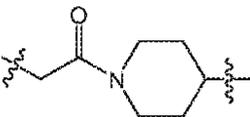
20

である、請求項 10 に記載の A D C。

【請求項 19】

L<sup>2</sup> が、

【化 2 1 9】



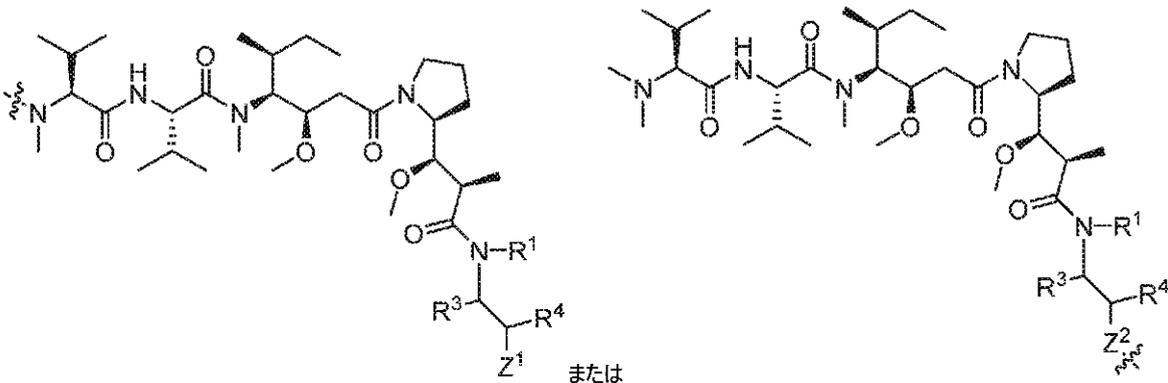
である、請求項 10 に記載の A D C。

30

【請求項 20】

D が、

【化 2 2 0】



40

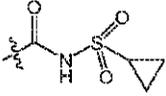
であり、式中、

R<sup>1</sup> は、H または -C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、H、ハロゲン、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CHCl<sub>2</sub>、  
 -CHBr<sub>2</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CHI<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>F、  
 -CH<sub>2</sub>I、-CN、-OR<sup>3A</sup>、-NR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OR<sup>6</sup>、

50

## 【化 2 2 1】



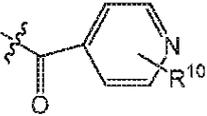
、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；  
 $R^4$  は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、  
 または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

$Z^1$  は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

$Z^2$  は、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり；

$R^6$  は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

## 【化 2 2 2】



、荷電基、または糖類誘導体であり、 $v$  は、1 ~ 24 の整数であり； $w$  は、1 ~ 24 の整数であり； $Y$  は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ であり； $R^{10}$  は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-COOH$ であり；

各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、H または置換もしくは非置換アルキルである、

請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の ADC。

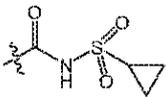
## 【請求項 2 1】

$R^1$  が、H である、請求項 20 に記載の ADC。

## 【請求項 2 2】

$R^3$  が、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

## 【化 2 2 3】

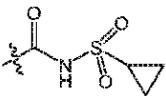


、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項 20 または 21 に記載の ADC。

## 【請求項 2 3】

$R^3$  が、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

## 【化 2 2 4】



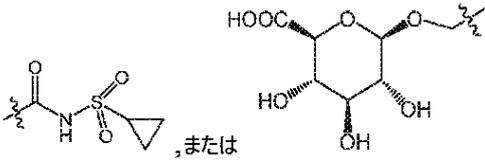
、非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項 22 に記載の ADC。

## 【請求項 2 4】

$R^3$  が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$

、 - CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、 - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

【化 2 2 5】

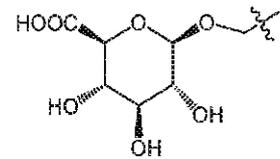
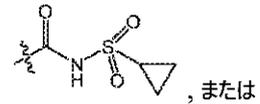


である、請求項 2 2 に記載の A D C。

【請求項 2 5】

R<sup>3</sup> が、メチル、 - CH<sub>2</sub>OH、 - CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、

【化 2 2 6】



である、請求項 2 4 に記載の A D C。

【請求項 2 6】

R<sup>4</sup> が、H、 - OR<sup>4A</sup>、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項 2 0 から 2 5 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 2 7】

R<sup>4</sup> が、H、 - OH、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである、請求項 2 6 に記載の A D C。

【請求項 2 8】

R<sup>4</sup> が、Hまたは - OHである、請求項 2 7 に記載の A D C。

【請求項 2 9】

Z<sup>1</sup> が、置換または非置換アリールである、請求項 2 0 から 2 8 のいずれか一項に記載の A D C。

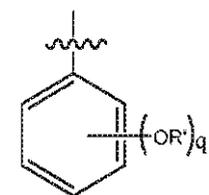
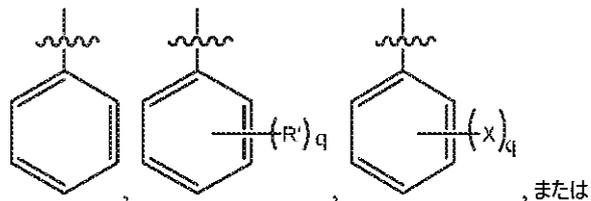
【請求項 3 0】

Z<sup>2</sup> が、非置換アリーレンである、請求項 2 0 から 2 8 のいずれか一項に記載の A D C

【請求項 3 1】

Z<sup>1</sup> が、

【化 2 2 7】



であり、式中、

各 X は、独立して、Cl、Br、I、または F であり；

各 R' は、独立して、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり；

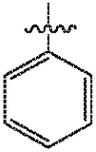
q は、1 ~ 5 の整数である、

請求項 29 に記載の ADC。

【請求項 32】

Z<sup>1</sup> が、

【化 228】



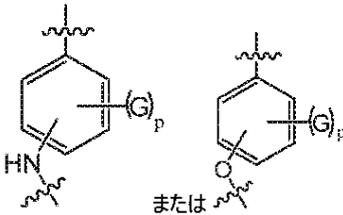
10

である、請求項 31 に記載の ADC。

【請求項 33】

Z<sup>2</sup> が、

【化 229】



20

であり、式中、

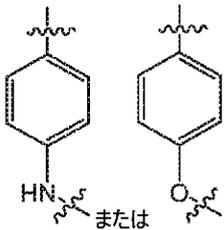
各 G は、独立して、Cl、Br、I、F、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、または -NH<sub>2</sub> であり； p は、0 ~ 4 の整数である、

請求項 30 に記載の ADC。

【請求項 34】

Z<sup>2</sup> が、

【化 230】



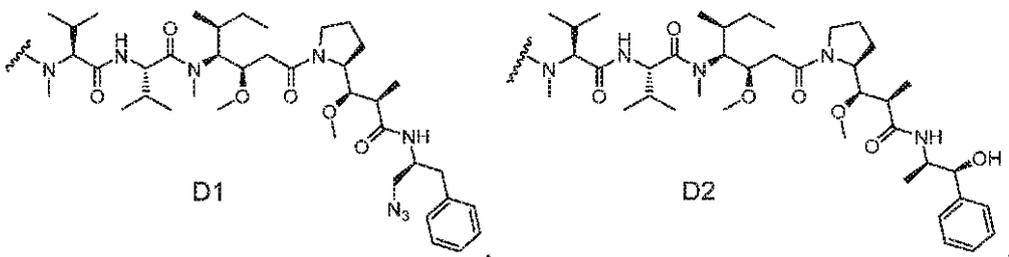
30

である、請求項 33 に記載の ADC。

【請求項 35】

D が、

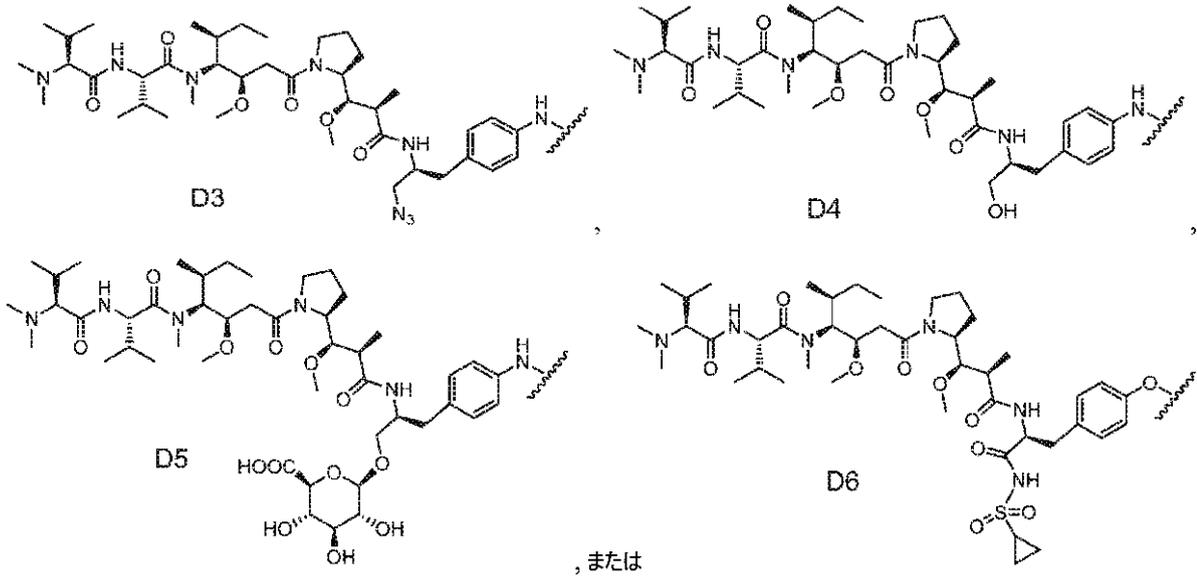
【化 231 - 1】



40

50

【化 2 3 1 - 2】



10

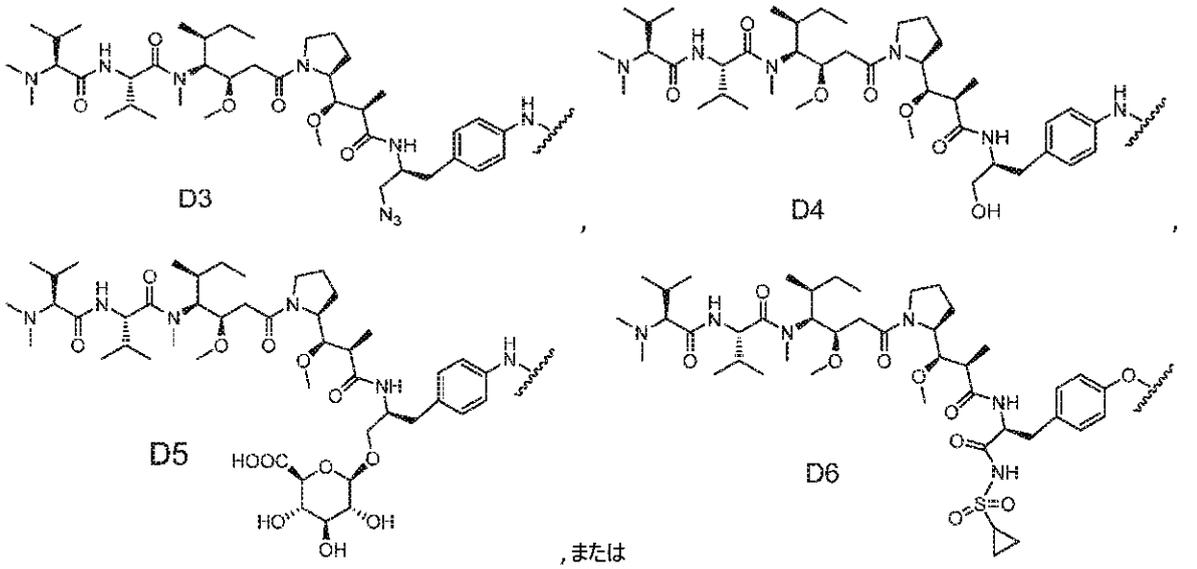
である、請求項 1 から 3 4 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 3 6】

D が、

20

【化 2 3 2】



30

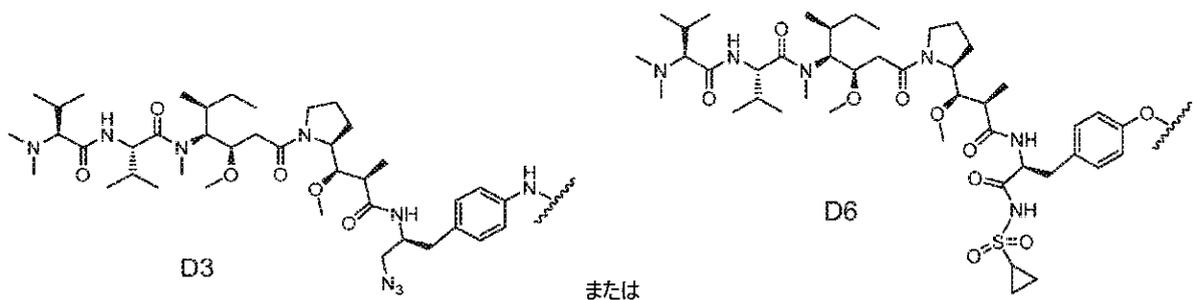
である、請求項 3 5 に記載の A D C。

【請求項 3 7】

D が、

40

【化 2 3 3】

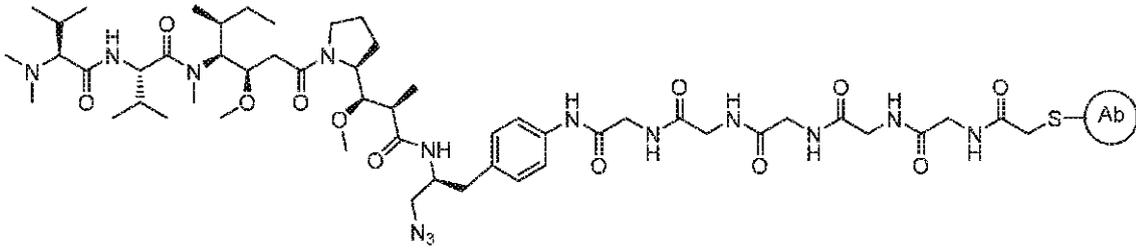


50

である、請求項 36 に記載の ADC。

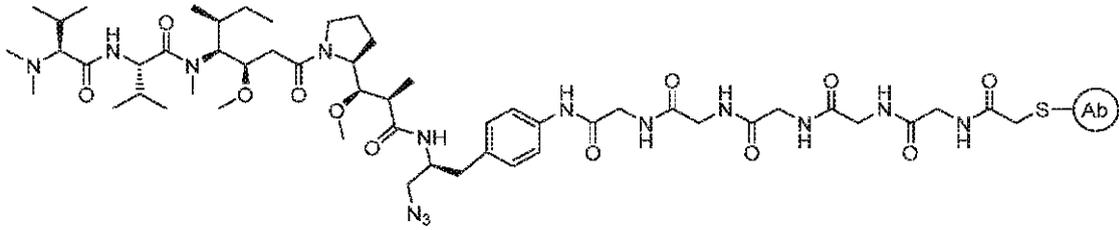
【請求項 38】

【化 234 - 1】



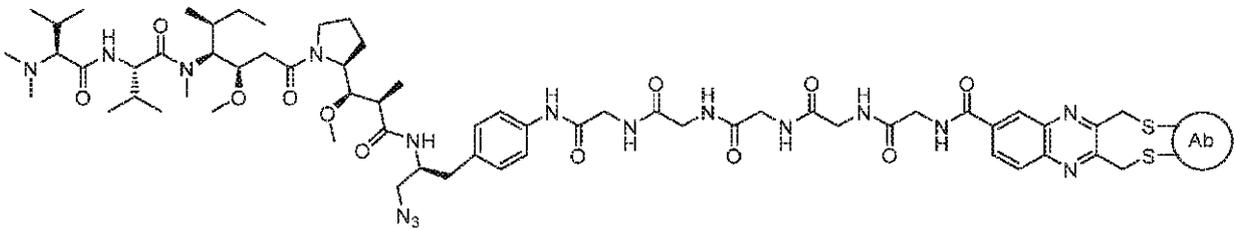
ADC-1

10



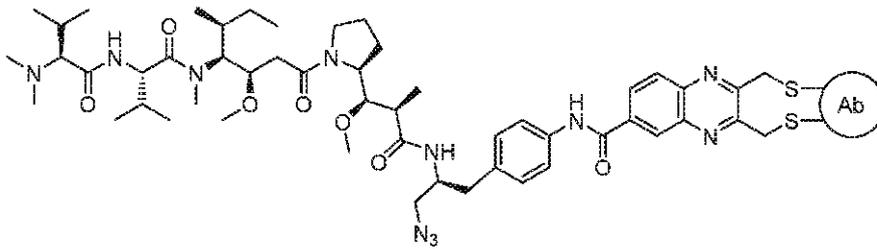
ADC-2

20



ADC-3

30

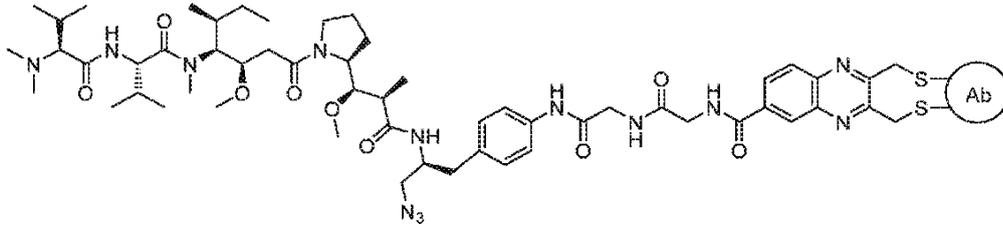


ADC-4

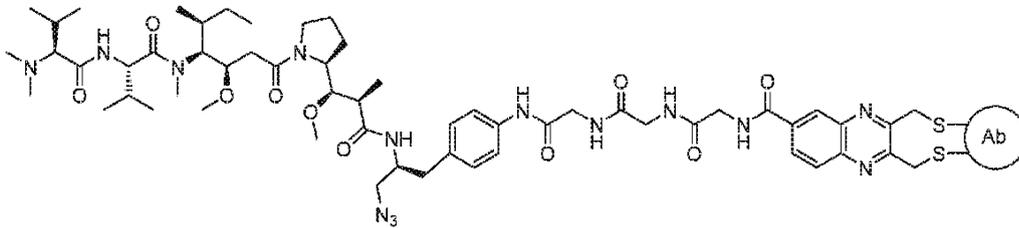
40

50

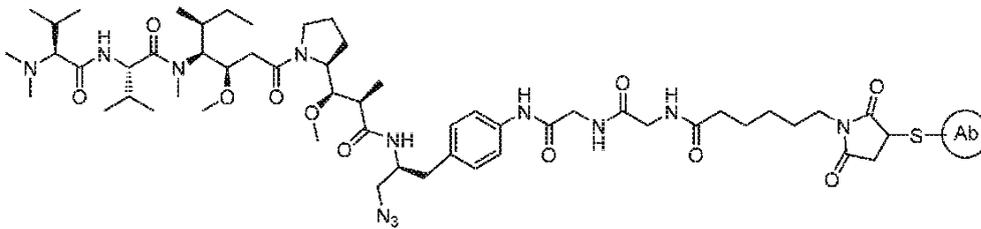
## 【化 2 3 4 - 2】



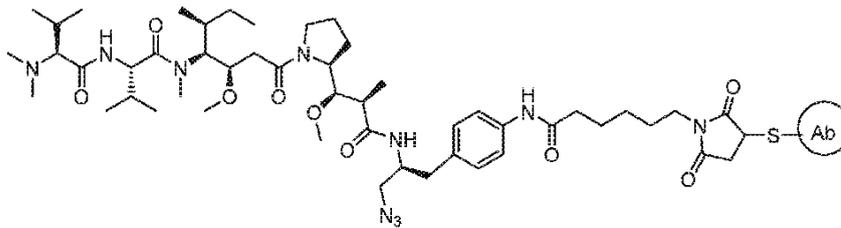
ADC-5



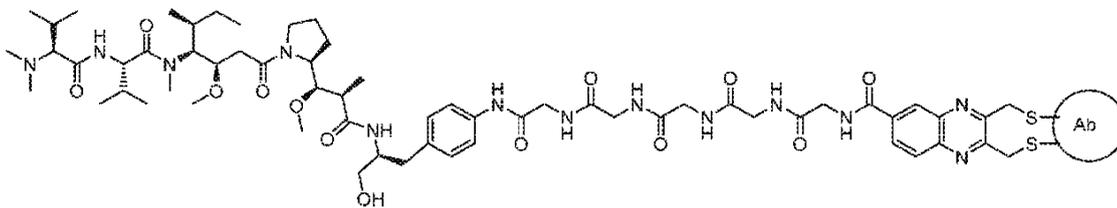
ADC-6



ADC-7



ADC-8



ADC-9

10

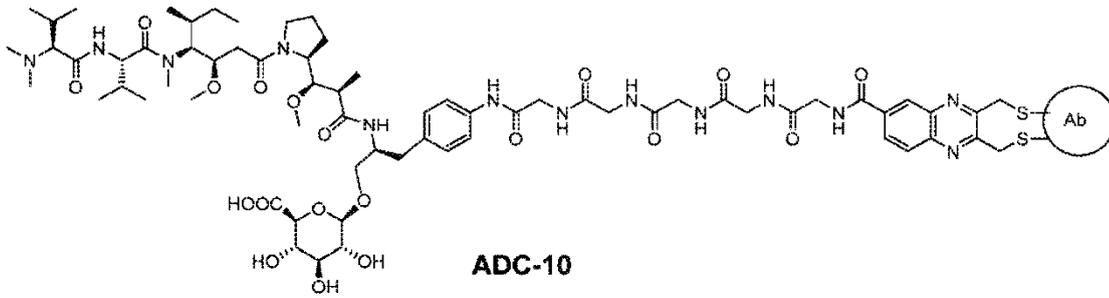
20

30

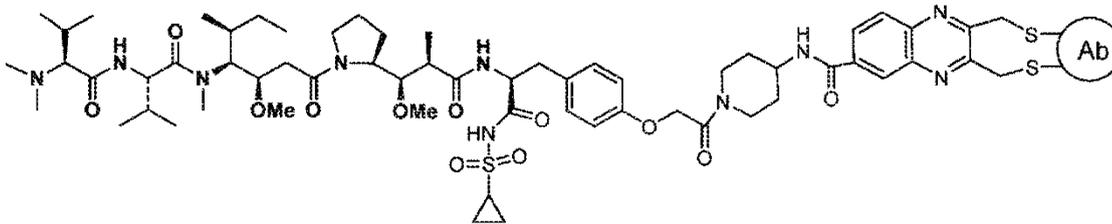
40

50

【化 2 3 4 - 3】

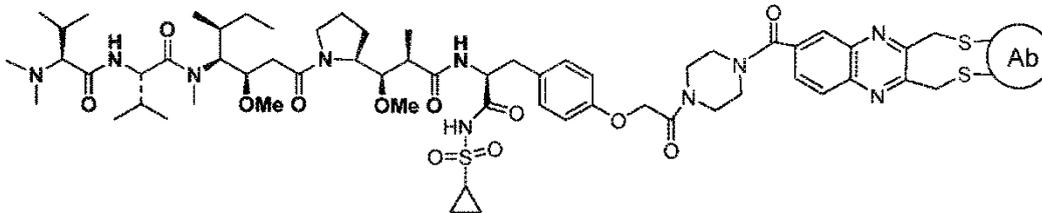


10



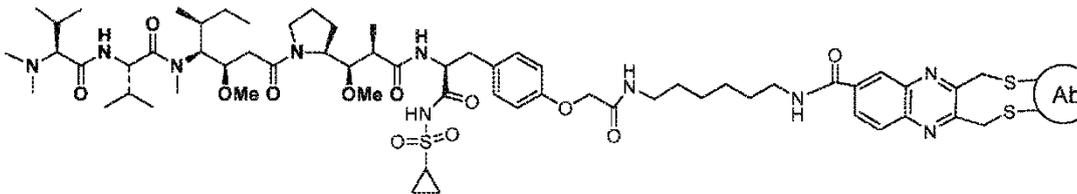
ADC-50

20



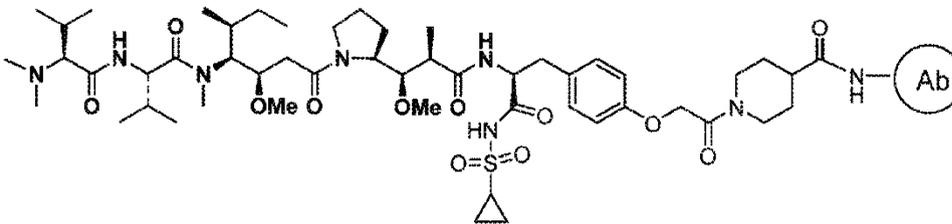
ADC-51

30



ADC-52

,もしくは



ADC-53

40

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 から 3 7 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 3 9】

前記抗 B C M A 抗体が、配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1、配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2、配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3、配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1、配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2、および配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む、請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の A D C。

【請求項 4 0】

前記抗 B C M A 抗体が、配列番号 7 に対して少なくとも 9 5 %、9 6 %、9 7 %、9 8

50

%または99%の同一性を有する配列を有するV Lを含む、請求項1から39のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項41】

前記抗B C M A抗体が、配列番号8に対して少なくとも95%、96%、97%、98%または99%の同一性を有する配列を有するV Hを含む、請求項1から40のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項42】

前記抗B C M A抗体が、配列番号7の配列を有するV Lを含む、請求項1から41のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項43】

前記抗B C M A抗体が、配列番号8の配列を有するV Hを含む、請求項1から42のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項44】

前記抗B C M A抗体が、I g G抗体であり、必要に応じて、前記抗B C M A抗体が、I g G 1抗体である、請求項1から43のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項45】

前記抗B C M A抗体が、ヒトB C M Aに結合し、必要に応じて、前記ヒトB C M Aが、配列番号16のアミノ酸配列を有する、請求項1から44のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項46】

治療における使用のための、請求項1から45のいずれか一項に記載のA D C。

【請求項47】

B C M A発現がんの処置における使用のための、請求項46に記載のA D C。

【請求項48】

対象におけるB C M A発現がんを処置する方法であって、B C M A発現がんの処置を必要とする対象に請求項1から45のいずれか一項に記載のA D Cを投与するステップを含む方法。

【請求項49】

医薬の製造のための、請求項1から45のいずれか一項に記載のA D Cの使用。

【請求項50】

B C M A発現がんを処置するための医薬の製造のための、請求項1から45のいずれか一項に記載のA D Cの使用。

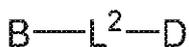
【請求項51】

前記B C M A発現がんが、多発性骨髄腫である、請求項47、48または50のいずれか一項に記載の使用または方法のためのA D C。

【請求項52】

請求項1から47のいずれか一項に記載のA D Cを調製する方法であって、抗B C M A、抗R O R 1、抗C D 2 5、または抗クローディン18抗体を、式(P - I)の分子：

【化235】



またはその薬学的に許容される塩と反応させるステップを含み、式中、

Bは、前記抗B C M A、抗R O R 1、抗C D 2 5、または抗クローディン18抗体と結合を形成することができる反応性部分であり；

L<sup>2</sup>は、結合、- C ( O ) -、- N H -、アミノ酸単位、- ( C H<sub>2</sub> C H<sub>2</sub> O )<sub>n</sub>-、- ( C H<sub>2</sub> )<sub>n</sub>-、- ( 4 - アミノベンジルオキシカルボニル ) -、

10

20

30

40

50

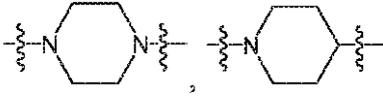


、 - ( C H 2 ) n - 、 - ( C H 2 C H 2 O ) n - 、 またはこれらの組合せである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 8】

L 2 が、結合、 - C ( O ) - 、 - N H - 、 V a l 、 P h e 、 L y s 、 - ( 4 - アミノベンジルオキシカルボニル ) - 、

【化 2 3 9】



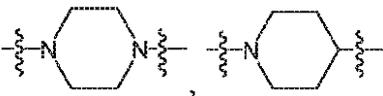
10

、 - ( C H 2 ) n - 、 - ( C H 2 C H 2 O ) n - 、 またはこれらの組合せである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 9】

L 2 が、結合、 - C ( O ) - 、 - N H - 、 G l y 、 S e r 、 T h r 、 A l a 、 - A l a 、 C i t 、

【化 2 4 0】



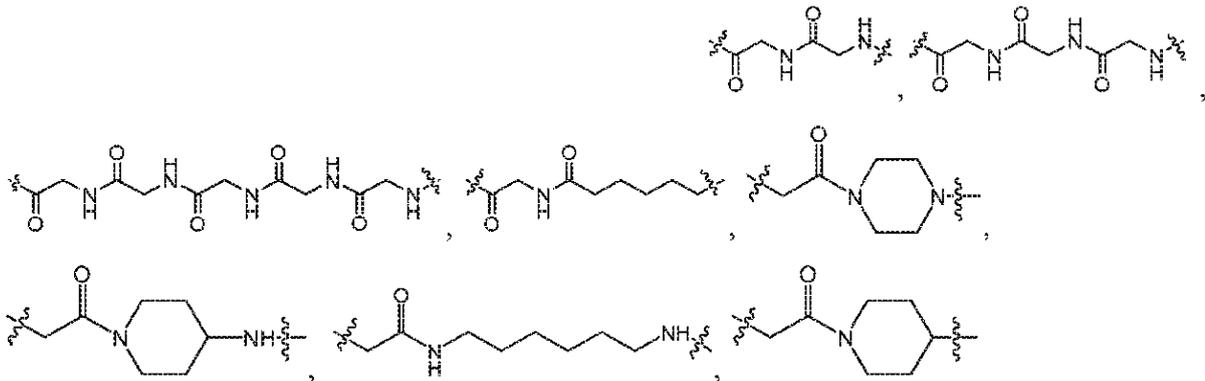
20

- ( C H 2 ) n - 、 - ( C H 2 C H 2 O ) n - 、 またはこれらの組合せである、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 6 0】

L 2 が、結合、

【化 2 4 1】



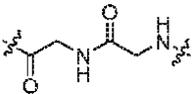
30

、 または - C ( O ) - ( C H 2 ) 5 - である、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 6 1】

L 2 が、

【化 2 4 2】



40

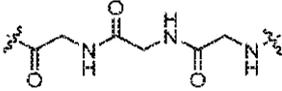
である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

L 2 が、

50

## 【化 2 4 3】

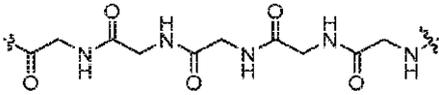


である、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 3】

$L^2$  が、

## 【化 2 4 4】



10

である、請求項 6 0 に記載の方法。

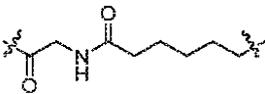
## 【請求項 6 4】

$L^2$  が、 $-C(O)-(CH_2)_5-$  である、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 5】

$L^2$  が、

## 【化 2 4 5】



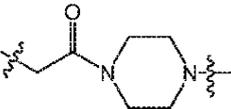
20

である、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 6】

$L^2$  が、

## 【化 2 4 6】



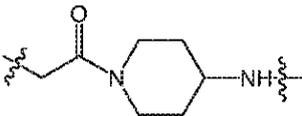
30

である、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 7】

$L^2$  が、

## 【化 2 4 7】



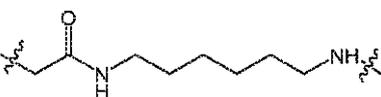
である、請求項 6 0 に記載の方法。

40

## 【請求項 6 8】

$L^2$  が、

## 【化 2 4 8】



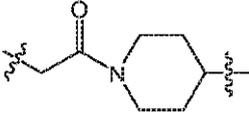
である、請求項 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 6 9】

$L^2$  が、

50

## 【化 2 4 9】

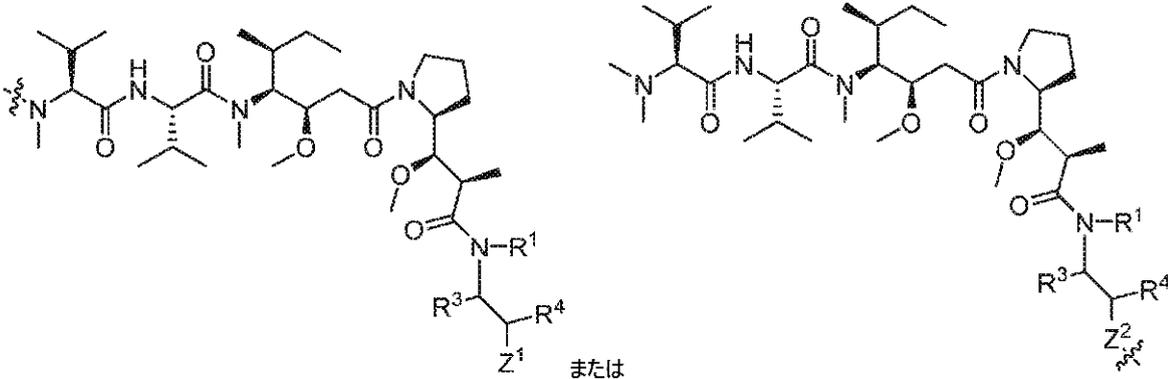


である、請求項 60 に記載の方法。

## 【請求項 70】

D が、

## 【化 2 5 0】



10

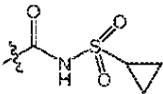
20

であり、式中、

$R^1$  は、H または  $-C_1 \sim C_8$  アルキルであり；

$R^3$  は、H、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

## 【化 2 5 1】



30

、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

$R^4$  は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

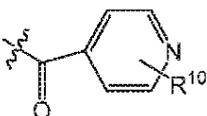
$Z^1$  は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

$Z^2$  は、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり；

$R^6$  は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

40

## 【化 2 5 2】



、荷電基、または糖類誘導体であり、

$v$  は、1 ~ 24 の整数であり； $w$  は、1 ~ 24 の整数であり； $Y$  は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または  $-OCH_3$  であり； $R^{10}$  は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$  または  $-CO$

50

OHであり；

各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルである、請求項52に記載の方法。

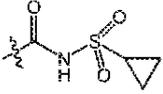
【請求項71】

$R^1$  が、Hである、請求項70に記載の方法。

【請求項72】

$R^3$  が、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

【化253】



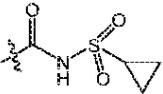
10

、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項70に記載の方法。

【請求項73】

$R^3$  が、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

【化254】



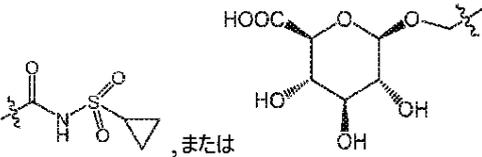
20

、非置換  $C_1 \sim C_6$  アルキル、または置換  $C_1 \sim C_6$  アルキルである、請求項72に記載の方法。

【請求項74】

$R^3$  が、H、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2CH_2N_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、

【化255】



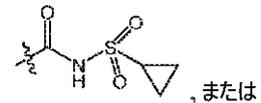
30

である、請求項73に記載の方法。

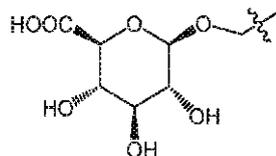
【請求項75】

$R^3$  が、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N_3$ 、

【化256】



40



である、請求項74に記載の方法。

【請求項76】

$R^4$  が、H、 $-OR^{4A}$ 、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルである、請求項70に記載の方法。

【請求項77】

50

R<sup>4</sup> が、H、-OH、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

R<sup>4</sup> が、H または -OH である、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

Z<sup>1</sup> が、置換または非置換アリールである、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 80】

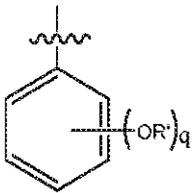
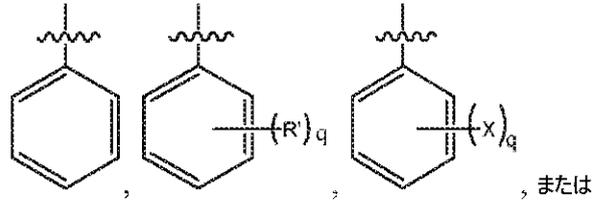
Z<sup>2</sup> が、非置換アリーレンである、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 81】

Z<sup>1</sup> が、

10

【化 257】



20

であり、式中、

各 X は、独立して、Cl、Br、I、または F であり；

各 R' は、独立して、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> であり；

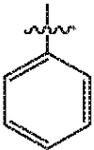
q は、1 ~ 5 の整数である、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 82】

Z<sup>1</sup> が、

【化 258】

30



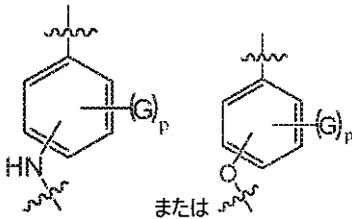
である、請求項 81 に記載の方法。

【請求項 83】

Z<sup>2</sup> が、

【化 259】

40



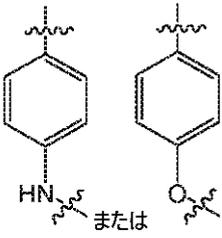
であり、式中、各 G は、独立して、Cl、Br、I、F、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、または -NH<sub>2</sub> であり；  
p は、0 ~ 4 の整数である、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 84】

50

Z<sup>2</sup>が、

【化260】



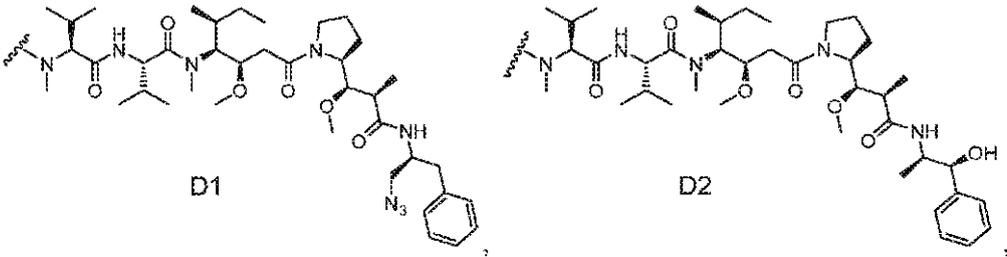
である、請求項83に記載の方法。

10

【請求項85】

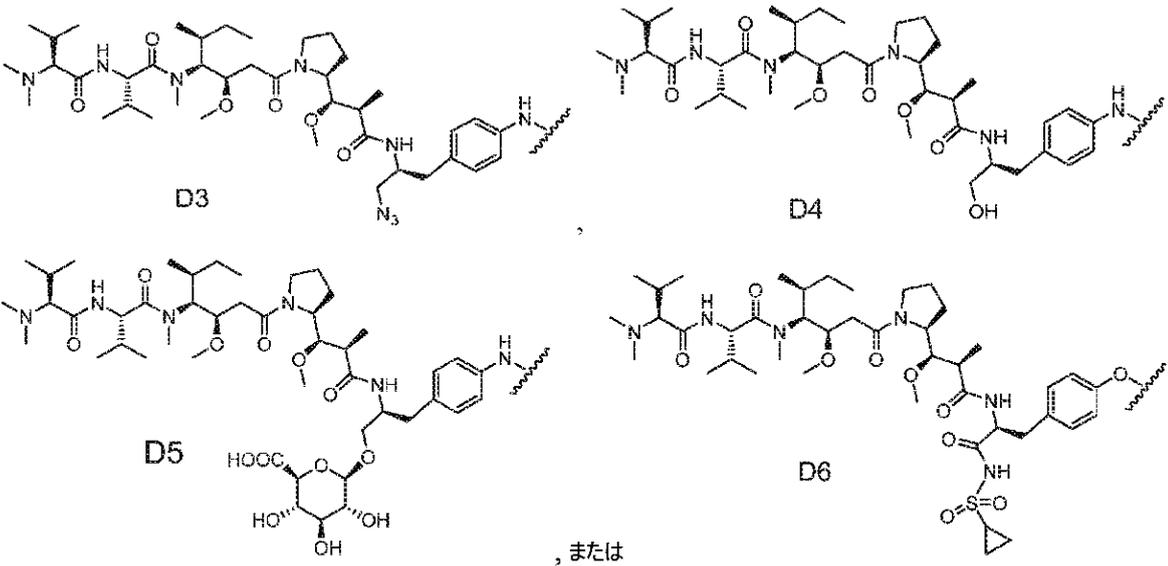
Dが、

【化261-1】



20

【化261-2】



30

である、請求項52から84のいずれか一項に記載の方法。

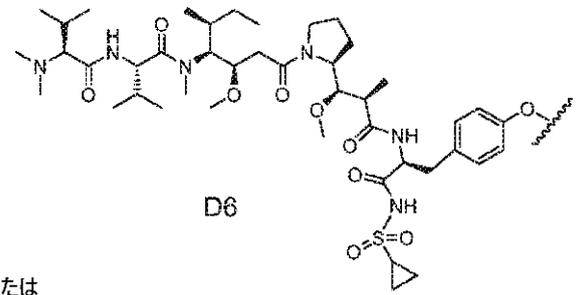
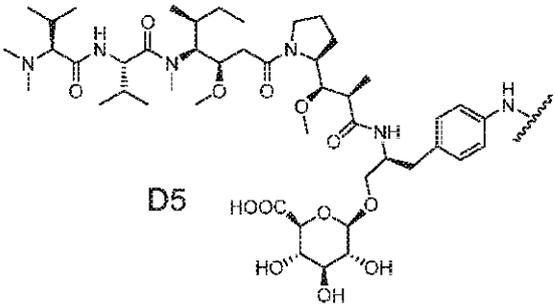
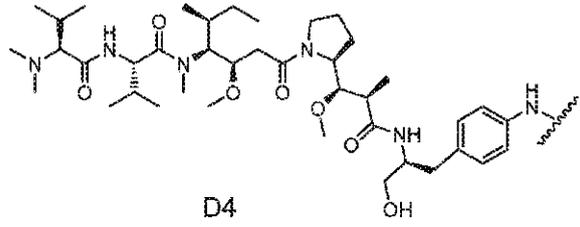
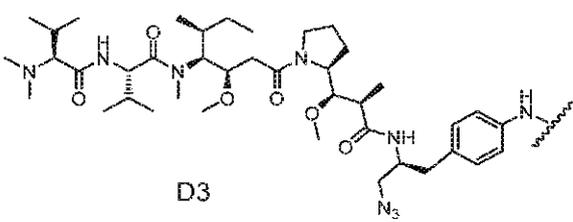
40

【請求項86】

Dが、

50

【化 2 6 2】



,または

10

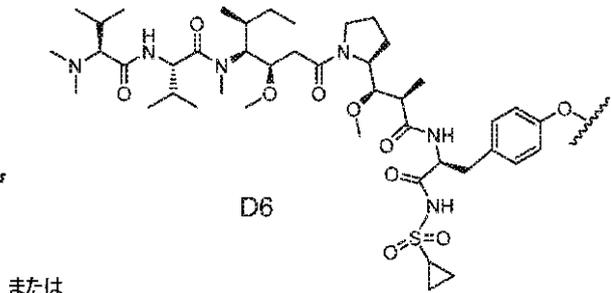
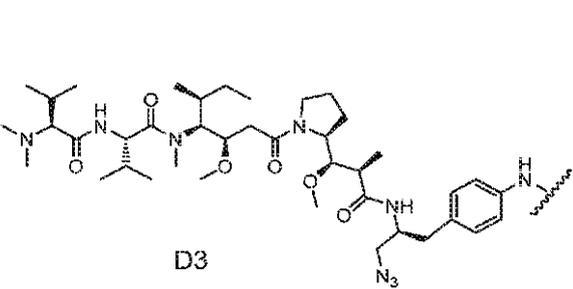
である、請求項 8 5 に記載の方法。

【請求項 8 7】

D が、

20

【化 2 6 3】



または

30

である、請求項 8 6 に記載の方法。

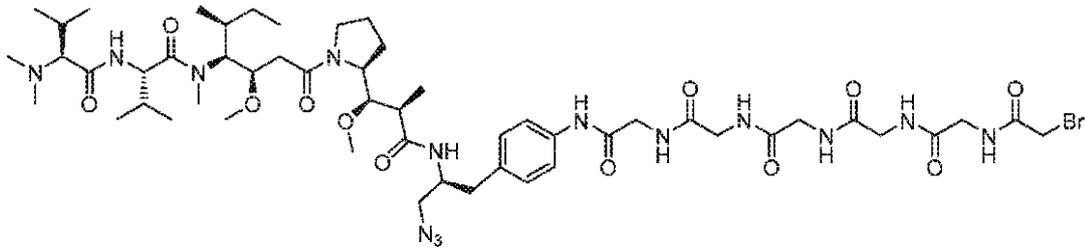
【請求項 8 8】

B - L<sup>2</sup> - D が、

40

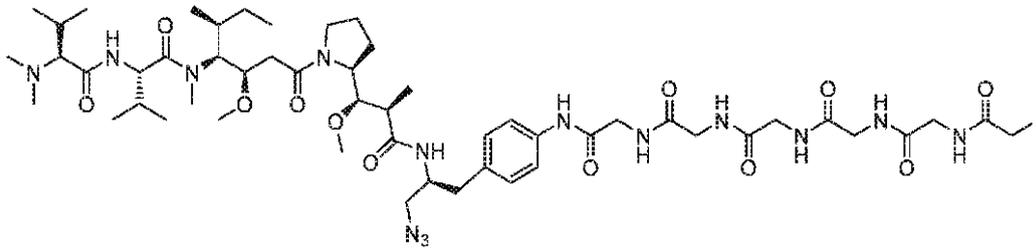
50

【化 2 6 4 - 1】



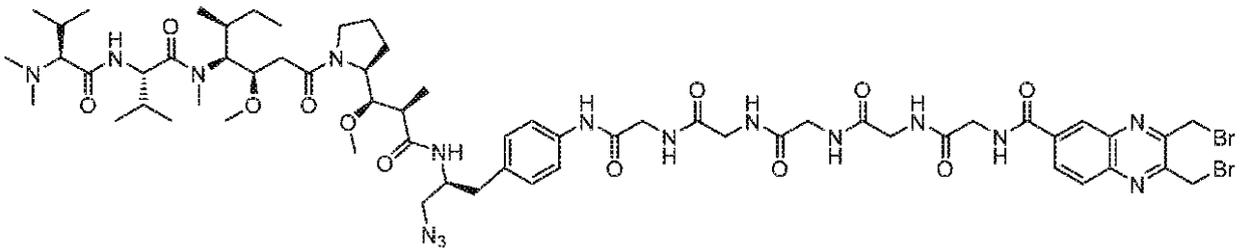
1

10



2

20



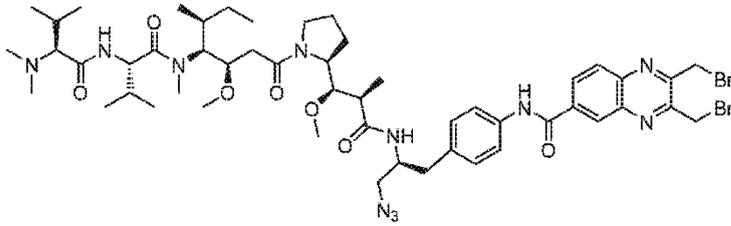
3

30

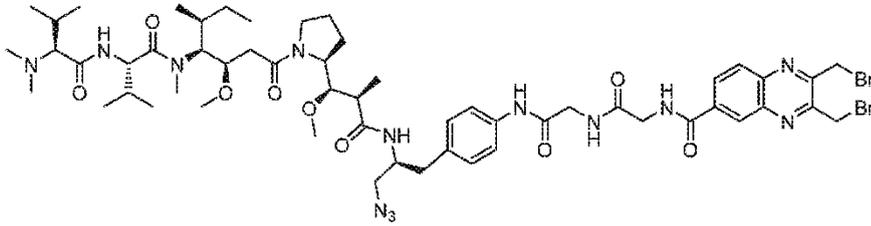
40

50

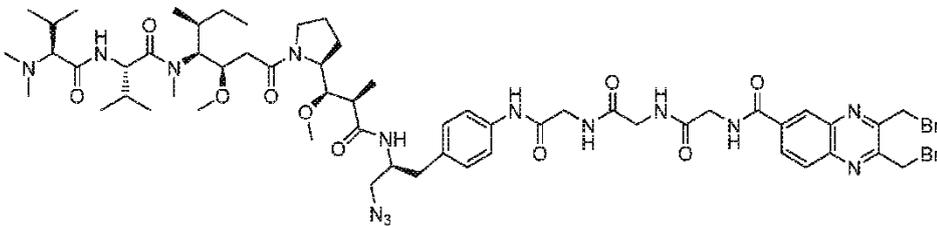
## 【化 2 6 4 - 2】



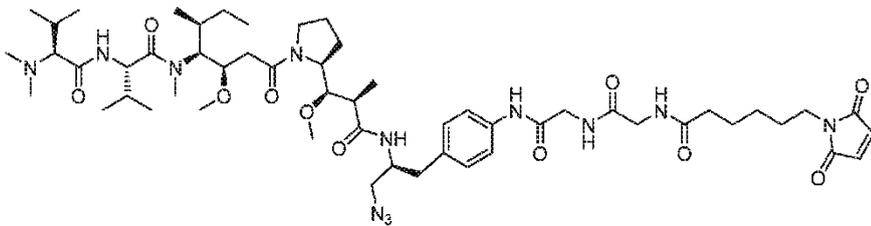
4



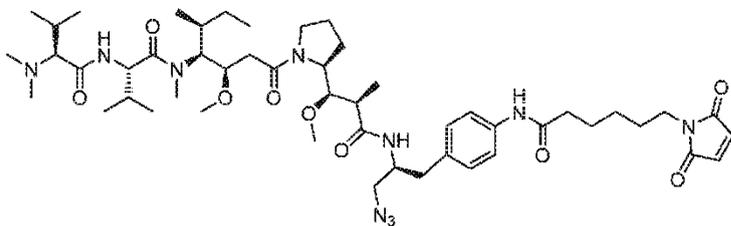
5



6



7



8

10

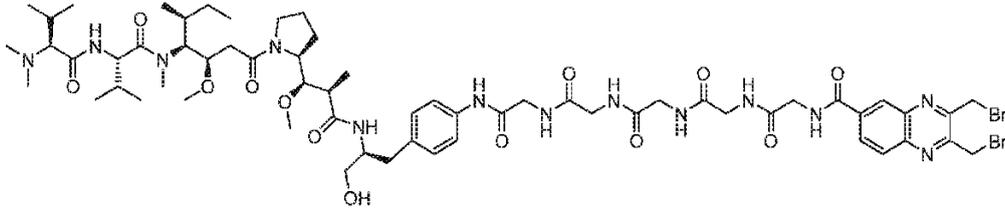
20

30

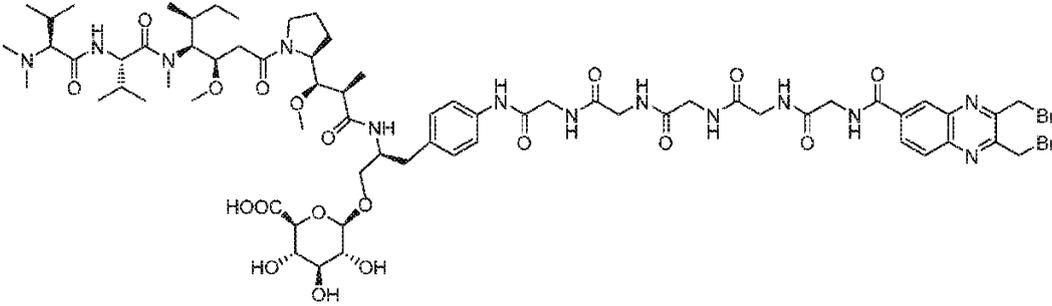
40

50

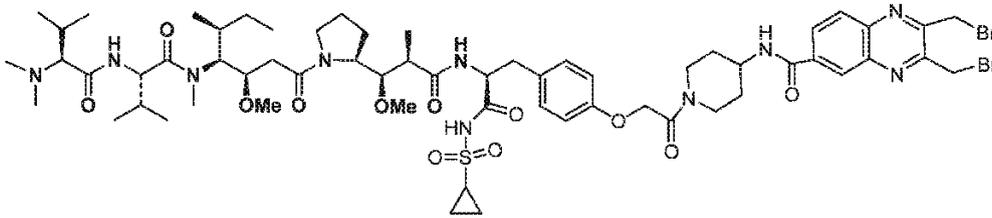
【化 2 6 4 - 3】



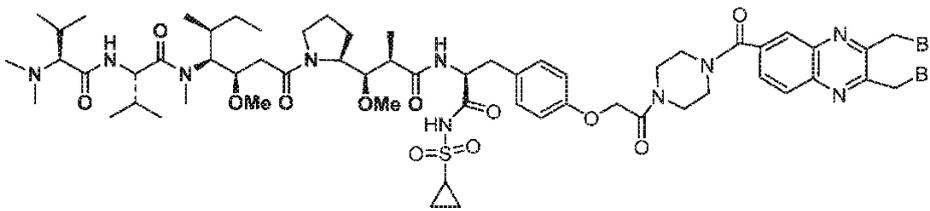
9



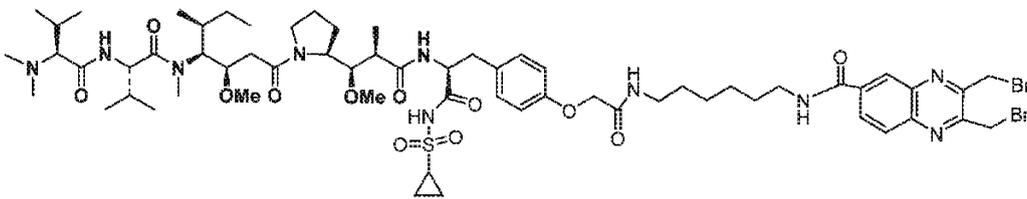
10



50



51



52

,もしは

10

20

30

40

50



## 【請求項 9 4】

R<sup>11</sup>が、H、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、アラニン、L-ノルロイシン、プロリン、トリプトファン、2-アミノイソ酪酸、または3-シクロヘキシル-L-アラニンである、請求項 8 9 から 9 3 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9 5】

R<sup>11</sup>が、Hである、請求項 8 9 から 9 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9 6】

PGが、Boc、Fmoc、またはCBZである、請求項 8 9 から 9 5 のいずれか一項に記載の化合物。

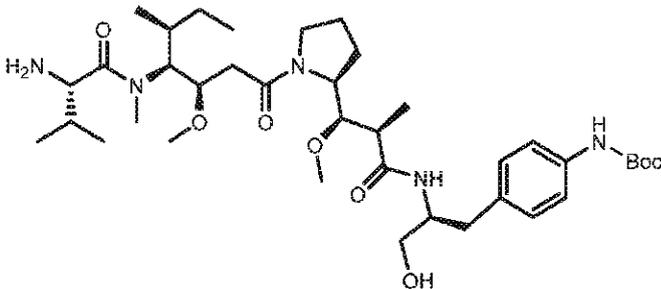
10

## 【請求項 9 7】

PGが、Bocである、請求項 8 9 から 9 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9 8】

## 【化 2 6 7】



20

である、請求項 8 9 から 9 7 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

## 関連出願の相互参照

本願は、2021年3月3日に出願された国際出願番号PCT/CN2021/078886、2021年5月24日に出願された国際出願番号PCT/CN2021/095379、および2022年2月23日に出願された国際出願番号PCT/CN2022/077512の優先権を主張するものであり、これらの国際出願の開示は、それら全体がこれにより参照により本明細書に組み込まれる。

30

## 【0002】

本願の至る所で様々な刊行物、特許および/または特許出願が参照される。これらの刊行物、特許および/または特許出願の開示は、本開示が関わる技術分野の状態をより十分に説明するためにそれら全体がこれにより参照により本願に組み込まれる。

## 配列表

## 【0003】

本願は、電子形式の配列表とともに出願される。配列表は、サイズ7,908バイトである、2022年2月23日に作成された「2022-02-23\_01223-0089-00PCT\_Seq\_List\_ST25.txt」と題するファイルとして提供される。配列表の電子形式での情報は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

40

## 技術分野

本開示は、抗BCMA抗体を含む抗体薬物コンジュゲート(ADC)、およびその作製および使用方法に関する。

## 【背景技術】

## 【0004】

## 序論および概要

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)は、非コンジュゲート型の薬物の全身投与が正常

50

な細胞にとって許容し難いレベルの毒性を生じさせる結果となる腫瘍への薬物部分の標的化された送達、および一部の実施形態では腫瘍における細胞内蓄積、を可能にする (Polakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387)。ADCは、強力な細胞傷害薬を抗原発現腫瘍細胞に標的化することで抗体と細胞傷害薬の両方の性質を併せ持つ標的化学療法用分子 (Teicher, B.A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004) であって、したがって、有効性を最大にし、オフターゲット毒性を最小にすることにより、治療指数を向上させる (Carter, P.J. and Senter P.D. (2008) *The Cancer Jour.* 14(3):154-169; Chari, R.V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-107)、標的化学療法用分子である。

【先行技術文献】

10

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Polakis P. (2005) *Current Opinion in Pharmacology* 5:382-387

【非特許文献2】Teicher, B.A. (2009) *Current Cancer Drug Targets* 9:982-1004

【非特許文献3】Carter, P.J. and Senter P.D. (2008) *The Cancer Jour.* 14(3):154-169

【非特許文献4】Chari, R.V. (2008) *Acc. Chem. Res.* 41:98-107

【発明の概要】

20

【課題を解決するための手段】

【0006】

本開示は、リンカー部分によって薬物部分にコンジュゲートされた抗BCMA抗体を含むADCを提供する。実施形態では、抗BCMA抗体は、BCMA発現がん細胞に結合し、がん細胞へのADCの選択的取り込みを可能にする。実施形態では、本明細書で提供されるADCは、薬物部分の有効量を腫瘍組織に選択的に送達し、関連ADCに付随する非特異的毒性を低減させる。本明細書に記載されるADC化合物は、抗がん活性を有するものを含む。

【0007】

TNFRSF17およびCD269 (UniProt Q02223) としても公知の、B細胞成熟抗原 (BCMA) は、腫瘍壊死受容体スーパーファミリーのメンバーである。BCMAは、分化した形質細胞上に発現される非グリコシル化III型膜貫通タンパク質であり (Laabi et al., 1992 *The EMBO Journal* 11(11):3897-3904; Laabi et al., 1994 *Nucleic Acids Research* 22(7):1147-1154; Madry et al., 1998 *International Immunology* 10(11):1693-1702)、B細胞の発生および生存に關与する細胞表面受容体である。

30

【0008】

BCMAは、TNFスーパーファミリーの2つのリガンド、APRIL (増殖誘導リガンド) およびBAFF、の細胞表面受容体である。APRILおよびBAFFは、それぞれ、BCMAの高親和性および低親和性リガンドである。APRILは、増殖誘導リガンドであり、BAFFは、Bリンパ球刺激因子である。TACIは、APRILおよびBAFFに結合する負の制御因子である。BCMAおよび/またはTACIへのAPRILおよびBAFFの配位結合は、NF- $\kappa$ B因子の転写を誘導し、生存促進性Bcl-2ファミリーメンバーの発現を増加させ、アポトーシス促進因子の発現を下方制御し、それによって、生存が促進され、アポトーシスが阻害される。この複雑な相互作用によって、B細胞分化、増殖、生存、および抗体産生が促進される (Rickert 2011 *Immunology Review* 244(1):115-133)。BCMAが悪性ヒトB細胞の成長および生存を支援することは公知であり、BCMAおよびTACIの発現の上方制御が、多発性骨髄腫 (MM) 細胞をはじめとする悪性ヒトB細胞において報告されている (Mackay et al.による "BAFF and APRIL: a tutorial on B cell survival", 2004 Annual

40

50

Review Immunology 21:231-264における概説を参照されたい)。加えて、BCMA、APRILおよびBAFFシグナル伝達は、B細胞新生物および多発性骨髄腫においてNF- $\kappa$ Bを活性化することが報告されている。

【0009】

多発性骨髄腫は、骨髄における複数の部位に発生して血液循環を通過して拡散するクローン性B細胞リンパ腫である。BCMA発現(転写物とタンパク質の両方)は、多発性骨髄腫において疾患進行と相関することが報告されている。したがって、BCMAは、正常な組織と比較して多発性骨髄腫細胞において有意に高レベルで発現され、それ故、BCMAは、免疫療法の良好な標的抗原になる。したがって、薬物が抗BCMA抗体にコンジュゲートされている抗体薬物コンジュゲート(ADC)は、非常に標的化されたかつ強力な抗腫瘍活性を提供することができる。

10

【0010】

一態様では、モノクローナル抗体を含む抗体-薬物コンジュゲート(ADC)が、本明細書で提供される。別の態様では、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25または抗クローディン18(anti-Claudine 18)抗体を含む、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)が、本明細書で提供される。別の態様では、モノクローナル抗体を含むADCを調製する方法が、本明細書で提供される。別の態様では、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25または抗クローディン18抗体を含むADCを調製する方法が、本明細書で提供される。別の態様では、前駆体化合物が、本明細書で提供される。本明細書で開示されるADCを使用して、BCMA発現がんなどのがんを処置するための方法も、本明細書で提供される。

20

【0011】

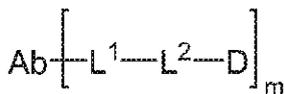
実施形態では、本開示は、BCMA標的に結合するIgG抗体を有する抗体薬物コンジュゲート(ADC)であって、IgG抗体のシステイン部位でコンジュゲートされているADCを提供する。実施形態では、本開示は、BCMA標的に結合するIgG抗体を有する抗体薬物コンジュゲート(ADC)であって、IgG抗体のリシン部位においてコンジュゲートされているADCを提供する。本開示は、多発性骨髄腫を処置するための方法であって、BCMA ADCの有効量を提供するステップを含む方法を、さらに提供する。

【0012】

一態様では、式(I)の抗体薬物コンジュゲート(ADC)：

【化1】

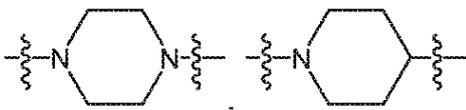
30



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、Abは、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25、または抗クローディン18抗体であり；mは、1~8の整数であり；L<sup>1</sup>は、抗BCMA抗体に結合されているリンカーであり；L<sup>2</sup>は、結合、-(CO)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、

【化2】

40



、-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)-、またはこれらの組合せであり、nは、1~24の整数であり；Dは、薬物部分である。

【0013】

態様では、BCMA発現がんの処置を必要とする対象におけるBCMA発現がんを処置する方法であって、本明細書に(態様、実施形態、表、例または請求項に、を含む)記載されるADC、またはその薬学的に許容される塩を、対象に投与するステップを含む方法

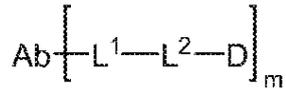
50

が、本明細書で提供される。

【0014】

態様では、式(I)の抗体薬物コンジュゲート(ADC)：

【化3】



またはその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25、抗クローディン18抗体または改変抗体を式(P-I)の分子：

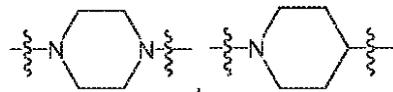
10

【化4】



またはその薬学的に許容される塩と反応させるステップを含む方法が、本明細書で提供され、式中、Bは、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25、抗クローディン18抗体または改変抗体と結合を形成することができる反応性部分であり；L<sup>2</sup>は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、

【化5】



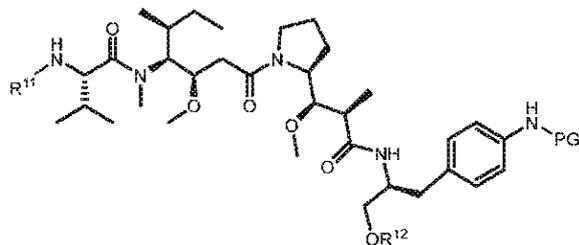
20

、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)-、またはこれらの組合せであり、nは、1~24の整数であり；Dは、薬物部分である。

【0015】

別の態様では、式(II)の化合物：

【化6】



30

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、PGは、アミン保護基であり；R<sup>11</sup>は、Hまたは1つもしくは複数のアミノ酸単位であり；R<sup>12</sup>は、Hまたは置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>U、または-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>s</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Uであり、sは、1~24の整数であり；Uは、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、または-OCH<sub>3</sub>

40

【0016】

本明細書で開示されるいずれの実施形態においても、モノクローナル抗体は、抗BCMA抗体であり得る。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1A~Cは、A)NCI-H929(BCMA+)細胞；B)MM.1R(BCMA+)細胞；およびC)K562(BCMA-)細胞を使用する、抗BCMA-AB1-1(塗りつぶされた四角で示されている)、抗BCMA-AB1-2(塗りつぶされた丸で示されている)、および抗BCMA-AB1-3(塗りつぶされた三角形で示され

50

ている)の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

【0018】

【図2A】図2Aは、NCI-H929 (BCMA+) 細胞; MM.1R (BCMA+) 細胞; および K562 (BCMA-) 細胞を使用する、抗BCMA-AB1-3 (塗りつぶされた丸で示されている)、抗BCMA-AB1-4 (塗りつぶされた三角形で示されている)、抗BCMA-AB1-5 (塗りつぶされた逆三角形で示されている)、抗BCMA-AB1-6 (塗りつぶされた菱形で示されている)、抗BCMA-AB1-7 (白抜きの四角で示されている)、抗BCMA-AB1-8 (白抜きの丸で示されている)、および対照抗BCMA-AB1 (塗りつぶされた四角で示されている)の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

10

【0019】

【図2B】図2Bは、NCI-H929 (BCMA+) 細胞; MM.1R (BCMA+) 細胞; および K562 (BCMA-) 細胞を使用する、抗BCMA-AB2-3 (塗りつぶされた丸で示されている)、抗BCMA-AB2-4 (塗りつぶされた三角形で示されている)、抗BCMA-AB2-5 (塗りつぶされた逆三角形で示されている)、抗BCMA-AB2-6 (塗りつぶされた菱形で示されている)、抗BCMA-AB2-7 (白抜きの四角で示されている)、抗BCMA-AB2-8 (白抜きの丸で示されている)、および対照抗BCMA-AB2 (塗りつぶされた四角で示されている)の *in vitro* 有効性研究の結果を示す。

【0020】

【図3】図3は、SCIDベージュマウスにおけるNCI-H929異種移植における抗BCMA-AB1-3 (2 mg/kg: 白抜きの逆三角形で示されている; 4 mg/kg: 白抜きの三角形で示されている; 8 mg/kg: 塗りつぶされた四角で示されている) および対照抗BCMA-AB1 (2 mg/kg: 白抜きの四角形で示されている; 4 mg/kg: Xで示されている; 8 mg/kg: 塗りつぶされた三角形で示されている)の *in vivo* 有効性研究の結果を示す。PBS/ビヒクル (白抜きの丸で示されている)。\*  $P < 0.0001$ 、PBS/ビヒクルまたは抗BCMA-AB1に対するエンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置ANOVA。

20

【0021】

【図4】図4は、SCIDベージュマウスにおけるOPM2異種移植における抗BCMA-AB1-3 (2 mg/kg: 塗りつぶされた四角で示されている; 0.67 mg/kg: 白抜きの逆三角形で示されている) および抗BCMA-AB1 (2 mg/kg: 白抜きの四角で示されている)の *in vivo* 有効性研究の結果を示す。PBS/ビヒクル (白抜きの丸で示されている)。\*  $P < 0.0001$ 、PBS/ビヒクルまたは抗BCMA-AB1に対するエンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置ANOVA。

30

【0022】

【図5】図5は、SCIDベージュマウスにおけるNCI-H929異種移植における抗BCMA-AB1-3 (1 mg/kg: 白抜きの三角形で示されている; 2 mg/kg: 白抜きの逆三角形で示されている; 4 mg/kg: 白抜きの菱形で示されている; 8 mg/kg: 塗りつぶされた三角形で示されている) および iso-3 (1 mg/kg: 白抜きの四角で示されている; 2 mg/kg: 右半分を黒く塗りつぶされ左半分が白抜きの四角で示されている; 4 mg/kg: 左半分を黒く塗りつぶされ右半分が白抜きの四角で示されている; 8 mg/kg: 塗りつぶされた四角で示されている)の *in vivo* 有効性研究の結果を示す。PBS/ビヒクル (白抜きの丸で示されている)。\*  $P < 0.0001$ 、PBS/ビヒクルまたは iso-3 に対するエンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置ANOVA。

40

【0023】

【図6】図6は、SCIDベージュマウスにおけるNCI-H929異種移植における抗BCMA-AB2-3 (2 mg/kg: 白抜きの逆三角形で示されている; 4 mg/kg

50

：塗りつぶされた三角形で示されている）および抗BCMA-AB2（4mg/kg：塗りつぶされた丸で示されている）の*in vivo*有効性研究の結果を示す。PBS/ビヒクル（白抜きの丸で示されている）。\* $P < 0.0001$ 、PBS/ビヒクルまたは抗BCMA-AB2に対するエンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置ANOVA。

【0024】

【図7A】図7A～Mは、ラットにおける*in vivo*毒性研究の結果を示す。図7Aは、毒素で処置したラットにおける体重変化を示す。図7B～Mは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の血液学的変化を示す。図7Bは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の白血球数を示す。図7Cは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の好中球数を示す。図7Dは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の好中球の変化パーセントを示す。図7Eは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目のリンパ球数を示す。図7Fは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の好酸球数を示す。図7Gは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の単球数を示す。図7Hは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の網状赤血球数を示す。図7Iは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の網状赤血球の変化パーセントを示す。図7Jは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の赤血球数を示す。図7Kは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目のヘモグロビン濃度を示す。図7Lは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目のヘマトクリット値の変化パーセントを示す。図7Mは、毒素で処置したラットにおける7日目および14日目の血小板数を示す。

10

20

【図7B】同上。

【図7C】同上。

【図7D】同上。

【図7E】同上。

【図7F】同上。

【図7G】同上。

【図7H】同上。

【図7I】同上。

【図7J】同上。

【図7K】同上。

【図7L】同上。

【図7M】同上。

30

【0025】

【図8】図8は、NCI-H929（BCMA+）細胞およびK562（BCMA-）細胞を使用する、ADC-50、ADC-51、ADC-52、ADC-53、ADC-3（全ての場合、抗BCMA AB1クローンを使用した）、ならびに対照抗BCMA抗体（単AB1クローン）、抗RSV抗体、化合物3とコンジュゲートされた抗RSV抗体、およびD3毒素の*in vitro*有効性研究の結果を示す。

【発明を実施するための形態】

40

【0026】

発明の詳細な説明

定義：

別段の定義がない限り、本明細書で使用される専門および科学用語は、別段の定義がない限り当業者によって一般に理解されている意味を有する。一般に、本明細書に記載される細胞および組織培養、分子生物学、免疫学、微生物学、遺伝学、トランスジェニック細胞産生、タンパク質化学および核酸化学ならびにハイブリダイゼーションの技術に関する用語法は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。本明細書で提供される方法および技術は、一般に、別段の指示がない限り、当技術分野において周知の従来の手順に従って、ならびに本明細書に引用されるおよび本明細書で論じられる様々な一般的

50

およびより特異的な参考文献に記載されているように行われる。例えば、Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, 2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989)およびAusubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates (1992)を参照されたい。多数の基本テキストに標準的な抗体産生手順が記載されており、それらには、Borrebæck (ed) *Antibody Engineering*, 2nd Edition Freeman and Company, NY, 1995; McCafferty et al. *Antibody Engineering, A Practical Approach* IRL at Oxford Press, Oxford, England, 1996; ならびにPaul (1995) *Antibody Engineering Protocols* Humana Press, Towata, N.J., 1995; Paul (ed.), *Fundamental Immunology*, Raven Press, N.Y., 1993; Coligan (1991) *Current Protocols in Immunology* Wiley/Greene, NY; Harlow and Lane (1989) *Antibodies: A Laboratory Manual* Cold Spring Harbor Press, NY; Stites et al. (eds.) *Basic and Clinical Immunology* (4th ed.) Lange Medical Publications, Los Altos, Calif., およびその中に引用されている参考文献; *Coding Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2nd ed.) Academic Press, New York, N.Y., 1986、ならびにKohler and Milstein *Nature* 256: 495-497, 1975が含まれる。本明細書に引用される参考文献の全ては、それら全体が参照により本明細書に組み込まれる。酵素反応および濃縮/精製技術も周知であり、製造業者の仕様書に従って、当技術分野において一般に遂行されているように、または本明細書に記載されるように行われる。本明細書に記載される分析化学、合成有機化学、医化学および製薬化学に関連して使用される用語法、ならびに前記化学の検査法および実験技術は、当技術分野において周知であり、一般に使用されている。標準的な技術を化学合成、化学分析、医薬品調製、製剤、および送達、ならびに患者の処置に使用することができる。

#### 【0027】

本明細書で提供される表題は本開示の様々な態様を限定するものではなく、本明細書を全体として参照することにより本開示の様々な態様を理解することができる。

#### 【0028】

本明細書において文脈上他の意味に解すべき場合を除き、単数形の用語は、複数を含むものとし、複数形の用語は、単数形を含むものとする。単数形「(a) 1つの」、「(an) 1つの」および「(the) その」、ならびに任意の語の単数形の使用は、1つの指示対象に明示的かつ明確に限定されている場合を除き、複数形の指示対象を含む。

#### 【0029】

本明細書での代替案(例えば「または」)の使用は、代替案のどちらか一方もしくは両方またはそれらの任意の組合せを意味すると解される。

#### 【0030】

本明細書で使用される用語「および/または」は、他のものを伴うまたは伴わない明記されている特徴または成分の各々についての具体的な開示を意味すると解するべきである。例えば、用語「および/または」は、本明細書で「Aおよび/またはB」などの句で使用される場合、「AおよびB」、「AまたはB」、「A」(単独で)、および「B」(単独で)を含むように意図されている。同様に、用語「および/または」は、「A、Bおよび/またはC」などの句で使用される場合、次の態様の各々を包含するように意図されている: A、B、およびC; A、B、またはC; AまたはC; AまたはB; BまたはC; AおよびC; AおよびB; BおよびC; A(単独で); B(単独で); ならびにC(単独で)。

#### 【0031】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、当業者によって決定されるような特定の値および組成についての許容誤差の範囲内である値または組成を指し、この許容誤差の範囲は、値または組成が測定または決定される方法、すなわち、測定システムの制約に、一部

依存することになる。例えば、「約」または「おおよそ」は、当技術分野での実務に従って、1以内の標準偏差を意味することもあり、または1より大きい標準偏差を意味することもある。あるいは、「約」または「おおよそ」は、測定システムの制約に依存して、10%（すなわち、 $\pm 10\%$ ）以下の範囲を意味することもあり、またはそれより大きい範囲を意味することもある。例えば、約5 mgは、4.5 mg ~ 5.5 mgの間の任意の数を含み得る。さらに、特に生体システムまたは生物学的過程に関して、これらの用語は、値の1桁以下または5倍以下を意味し得る。特定の値または組成が本開示で提供される場合、別段の記述がない限り、「約」または「おおよそ」の意味を、特定の値または組成についての許容誤差の範囲内であると考えらるべきである。実施形態では、約は、明記されている値を含む。

10

**【0032】**

本開示では、「含む (comprises)」、「含む (comprising)」、「含有する」および「有する」などは、米国特許法においてそれらに帰される意味を有し得、「含む (includes)」、「含む (including)」などを意味し得る。同様に、「から本質的になる (consisting essentially of)」または「から本質的になる (consists essentially)」は、米国特許法において定められている意味を有し、この用語は、非限定的であり、したがって、挙げられているものより多くのものの存在を、挙げられているものの基本的または新規特徴が、挙げられているものより多くのものの存在によって変化させられない限り、許容するが、先行技術実施形態を除外する。

20

**【0033】**

本明細書で使用される用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」ならびに他の関連用語は、アミノ酸残基のポリマーを指すために同義で使用され、ポリマーは、実施形態では、アミノ酸からならない部分にコンジュゲートされていることもある。これらの用語は、天然に存在するアミノ酸ポリマーおよび天然に存在しないアミノ酸ポリマーにばかりでなく、1つまたは複数のアミノ酸残基が、対応する天然に存在するアミノ酸の人工的・化学的模倣物である、アミノ酸ポリマーにも適用される。「融合タンパク質」は、単一の部分として組換え発現される2つまたはそれより多くの別々のタンパク質配列をコードするキメラタンパク質を指す。ポリペプチドは、切断を受けた成熟分子を含む。これらの用語は、ネイティブおよび人工タンパク質、タンパク質断片、およびタンパク質配列のポリペプチドアナログ（例えば、変異タンパク質、バリエーション、キメラタンパク質および融合タンパク質）、ならびに翻訳後改変された、または別様に共有結合的にもしくは非共有結合的に改変されたタンパク質を包含する。2つまたはそれより多くのポリペプチド（例えば、3つのポリペプチド鎖）は、共有結合性および/または非共有結合性会合によって、多量体ポリペプチド複合体（例えば、多重特異性抗原結合性タンパク質複合体）を形成するように互いに会合していることもある。ポリペプチド鎖の会合は、ペプチドフォールディングも含み得る。したがって、ポリペプチド複合体は、複合体を形成するポリペプチド鎖の数に依存して、二量体、三量体、四量体、またはより高次の複合体であることがある。

30

**【0034】**

本明細書で使用される場合、用語「がん」、「新生物」、および「腫瘍」は、同義で使用され、単数形でも複数形でも、宿主生物にとって病原性にさせる悪性形質転換を受けた細胞を指す。初代がん細胞を、十分に確立されている技術、特に、組織学的検査によって、非がん性細胞と容易に区別することができる。本明細書で使用される場合、がん細胞の定義は、初代がん細胞のみならず、がん祖先細胞に由来する任意の細胞も含む。これは、転移したがん細胞、ならびにがん細胞に由来する *in vitro* 培養物および細胞系を含む。固形腫瘍として通常は現れるがんの種類に言及する場合、「臨床的に検出可能な」腫瘍は、腫瘍量に基づいて、例えば、コンピュータ断層撮影 (CT) スキャン、磁気共鳴画像法 (MRI)、X線、超音波、もしくは身体診察での触診などの手順により、検出可能であるもの、および/または患者から採取可能な試料における1つもしくは複数のがん

40

50

特異的抗原の発現から検出可能であるものである。腫瘍は、造血器がん（または血液（hematologic）がんまたは血液（hematological）がんまたは血液関連がん）、例えば、血液細胞または免疫細胞に由来するがんであることもあり、これらは「液性腫瘍」と呼ばれ得る。血液学的腫瘍に基づく臨床状態の具体的な例としては、白血病、例えば、慢性骨髄球性白血病、急性骨髄球性白血病、慢性リンパ性白血病および急性リンパ性白血病；形質細胞悪性疾患、例えば、多発性骨髄腫、MGUSおよびワルデンストレームマクログロブリン血症；リンパ腫、例えば、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫；などが挙げられる。

#### 【0035】

がんは、異常な数の芽細胞もしくは望ましくない細胞増殖が存在する、またはリンパ系悪性疾患と骨髄系悪性疾患の両方を含めて、血液がんとして診断される、任意のがんであり得る。骨髄系悪性疾患には、これらに限定されないが、急性骨髄系（または骨髄球性または骨髄性または骨髄芽球性）白血病（未分化型または分化型）、急性前骨髄系（または前骨髄球性または前骨髄性または前骨髄芽球性）白血病、急性骨髄単球性（または骨髄単芽球性）白血病、急性単球性（または単芽球性）白血病、赤白血病および巨核球性（巨核芽球性）白血病が含まれる。これらの白血病は、まとめて急性骨髄系（または骨髄球性または骨髄性）白血病（AML）と呼ばれることがある。骨髄系悪性疾患には、骨髄増殖性障害（MPD）も含まれ、MPDには、これらに限定されないが、慢性骨髄性（または骨髄系）白血病（CML）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、本態性血小板血症（または血小板増加症）、および真性赤血球増加症（polycythemia vera）（PCV）が含まれる。骨髄系悪性疾患には、不応性貧血（RA）、芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB）および移行期の芽球増加を伴う不応性貧血（RAEB-T）と呼ばれることもある、骨髄異形成（または骨髄異形成症候群またはMDS）；ならびに原発性骨髄線維症を伴うまたは伴わない骨髄線維症（MFS）も含まれる。

#### 【0036】

造血器がんには、リンパ節、脾臓、骨髄、末梢血、および/またはリンパ節外部位を侵し得る、リンパ系悪性疾患も含まれる。リンパ系のがんには、B細胞非ホジキンリンパ腫（B-NHL）を含むがこれに限定されない、B細胞悪性疾患が含まれる。B-NHLは、インドレント（もしくは低悪性度）であることもあり、中悪性度（もしくは侵襲性）であることもあり、または高悪性度である（極めて侵襲性が強い）こともある。インドレントB細胞リンパ腫には、濾胞性リンパ腫（FL）；小リンパ球性リンパ腫（SLL）；節性MZL、節外性MZL、脾MZL、および絨毛リンパ球を伴う脾MZLを含む、辺縁帯リンパ腫（MZL）；リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）；ならびに粘膜関連リンパ系組織（MALTまたは節外性辺縁帯）リンパ腫が含まれる。中悪性度B-NHLには、白血病の関与を伴うまたは伴わないマンテル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞リンパ腫（DLBCL）、濾胞性大細胞（またはグレード3またはグレード3B）リンパ腫、および原発性縦隔リンパ腫（PML）が含まれる。高悪性度B-NHLには、バーキットリンパ腫（BL）、バーキット様リンパ腫、小型非切れ込み核細胞性リンパ腫（SNCL）およびリンパ芽球性リンパ腫が含まれる。他のB-NHLには、免疫芽球性リンパ腫（または免疫細胞腫）、原発性滲出性リンパ腫、HIV関連（またはAIDS関連）リンパ腫、および移植後リンパ増殖性障害（PTLD）またはリンパ腫が含まれる。B細胞悪性疾患には、これらに限定されないが、慢性リンパ性白血病（CLL）、前リンパ性白血病（PLL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、大型顆粒リンパ球（LGL）白血病、急性リンパ系（またはリンパ性またはリンパ芽球性）白血病、およびキャスルマン病も含まれる。NHLには、特定不能の（NOS）T細胞非ホジキンリンパ腫を含むがこれに限定されない、T細胞非ホジキンリンパ腫（T-NHL）、末梢性T細胞リンパ腫（PTCL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、血管免疫芽球性リンパ系障害（AILD）、鼻ナチュラルキラー（NK）細胞/T細胞リンパ腫、ガンマ/デルタリンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、菌状息肉症、およびセザリ-症候群も含まれ得る。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 3 7 】

造血器がんには、古典的ホジキンリンパ腫、結節硬化型ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、リンパ球優位型（LP）ホジキンリンパ腫、結節性LPホジキンリンパ腫、およびリンパ球減少型ホジキンリンパ腫を含む、ホジキンリンパ腫（またはホジキン病）も含まれる。造血器がんには、形質細胞疾患またはがん、例えば、くすぶり型MMを含む多発性骨髄腫（MM）、意義不明（または未知または不明確）の単クローン性高ガンマグロブリン血症（MGUS）、形質細胞腫（骨、骨髄外）、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、形質細胞白血病、および原発性アミロイドーシス（AL）も含まれる。造血器がんには、多形核白血球（または好中球）、好塩基球、好酸球、樹状細胞、血小板、赤血球およびナチュラルキラー細胞をはじめとする、さらなる造血細胞の他のがんも含まれ得る。本明細書で「造血細胞組織」と呼ばれる、造血細胞を含む組織は、骨髄；末梢血；胸腺；ならびに末梢リンパ系組織、例えば、脾臓、リンパ節、粘膜に関連するリンパ系組織（例えば、腸管関連リンパ系組織）、扁桃腺、パイエル板および虫垂、ならびに他の粘膜、例えば気管支内膜、に関連するリンパ系組織を含む。

10

## 【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される「抗体（antibody）」および「抗体（antibodies）」ならびに関連用語は、無傷免疫グロブリンを指すか、または抗原に特異的に結合するその抗原結合性部分を指す。抗原結合性部分は、組換えDNA技術により、または無傷抗体の酵素的もしくは化学的切断により、産生され得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、ドメイン抗体（dAb）、および相補性決定領域（CDR）断片、一本鎖抗体（scFv）、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドであって、その一部分が特異的抗原結合をそのポリペプチドにもたらすのに十分なものである、ポリペプチドを含む。

20

## 【 0 0 3 9 】

抗体は、組換え産生された抗体および抗原結合性部分を含む。抗体は、非ヒト、キメラ、ヒト化および完全ヒト抗体を含む。抗体は、単一特異性、多重特異性（例えば、二重特異性、三重特異性、より高次の特異性）のものを含む。抗体は、四量体抗体、軽鎖単量体、重鎖単量体、軽鎖二量体、重鎖二量体を含む。抗体は、F(ab')<sub>2</sub>断片、Fab'断片およびFab断片を含む。抗体は、単ドメイン抗体、一価抗体、一本鎖抗体、一本鎖可変断片（scFv）、ラクダ化抗体、アフィボディ、ジスルフィド連結Fv（sdFv）、抗イデオタイプ抗体（抗Id）、ミニボディを含む。抗体は、モノクローナルおよびポリクローナル集団を含む。抗BCMA抗体は、本明細書中で説明される。

30

## 【 0 0 4 0 】

用語「モノクローナル抗体」は、本明細書で使用される場合、実質的に均一な抗体の集団から得られる抗体を指し、すなわち、集団を構成する個々の抗体は、同一であり、および/または同一のエピトープに結合するが、ただし、例えば、自然発生突然変異を含有するまたはモノクローナル抗体調製物の生産中に生じる、可能性のあるバリエーション抗体を例外とし、一般に、そのようなバリエーションは少量存在する。異なる決定基（エピトープ）に対する異なる抗体を通常は含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、モノクローナル抗体調製物の各々のモノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基に対する抗体である。したがって、修飾語「モノクローナル」は、抗体の実質的に均一な集団から得られるという抗体の特徴を示し、この修飾語を、いずれかの特定の方法による抗体の産生を求めると解釈すべきではない。例えば、本発明に従って使用されることになるモノクローナル抗体を様々な技法により作製することができ、そのような技法には、これらに限定されないが、ハイブリドーマ法、組換えDNA法、ファージディスプレイ法、およびヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部を有するトランスジェニック動物を利用する方法が含まれ、モノクローナル抗体を作製するためのそのような方法および他の例示的方法は、本明細書中で説明される。

40

50

## 【 0 0 4 1 】

「エピトープ」および関連用語は、本明細書で使用される場合、抗原結合性タンパク質により（例えば、抗体またはその抗原結合性部分により）結合される、抗原の一部を指す。エピトープは、抗原結合性タンパク質により結合される、2つまたはそれより多くの抗原の部分を含み得る。エピトープは、抗原の、または2つもしくはそれより多くの抗原の、非連続部分（例えば、抗原の一次配列中では連続していないが、抗原の三次および四次構造の状況では、互いに抗原結合性タンパク質による結合に十分な近さにある、アミノ酸残基）を含み得る。一般に、抗体の可変領域、特にCDRは、エピトープと相互作用する。BCMAポリペプチドのエピトープに結合する抗BCMA抗体およびそれらの抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

10

## 【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される「抗体断片」、「抗体部分」、「抗体の抗原結合性断片」または「抗体の抗原結合性部分」および他の関連用語は、無傷抗体が結合する抗原に結合する無傷抗体の一部を含む、無傷抗体以外の分子を指す。抗体断片の例としては、Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab)<sub>2</sub>Fd；およびFv断片、ならびにdAb；ダイアボディ；線状抗体；一本鎖抗体分子（例えば、scFv）；抗体の少なくとも一部分を含有するポリペプチドであって、その一部分が特異的抗原結合をそのポリペプチドにもたらすのに十分なものである、ポリペプチドが挙げられるが、これらに限定されない。抗体の抗原結合性部分は、組換えDNA技術により、または無傷抗体の酵素的もしくは化学的切断により、産生され得る。抗原結合性部分は、とりわけ、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、ドメイン抗体(dAb)、および相補性決定領域(CDR)断片、キメラ抗体、ダイアボディ、トリアボディ、テトラボディ、ならびに抗原結合特性を抗体断片に付与するのに十分なものである免疫グロブリンの少なくとも一部分を含有するポリペプチドを含む。抗BCMA抗体の抗原結合性断片は、本明細書中で説明される。

20

## 【 0 0 4 3 】

抗原結合性タンパク質は、例えば、免疫グロブリンの構造を有し得る。一実施形態では、「免疫グロブリン」は、四量体分子を指す。各四量体分子は、各対が1つの「軽」鎖（約25kDa）および1つの「重」鎖（約50~70kDa）を有する、同一の2対のポリペプチド鎖で構成されている。各鎖のN末端は、抗原認識に主に関与する約100~110アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の可変領域を規定する。各鎖のカルボキシ末端部分は、エフェクター機能に主に関与する定常領域を規定する。ヒト軽鎖は、カッパまたはラムダ軽鎖として分類される。重鎖は、ミュー、デルタ、ガンマ、アルファまたはイプシロンとして分類され、抗体のアイソタイプをそれぞれIgM、IgD、IgG、IgAおよびIgEとして規定する。軽鎖および重鎖内の可変および定常領域は、約12アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「J」領域により結合されており、重鎖は、約10アミノ酸またはそれを超えるアミノ酸数の「D」領域も含む。一般に、Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989)) (その全体があらゆる目的で参照により本明細書に組み込まれる)を参照されたい。各軽/重鎖対の可変領域が抗体結合部位を形成し、したがって、無傷免疫グロブリンは、2つの抗原結合性部位を有する。一実施形態では、抗原結合性タンパク質は、四量体免疫グロブリン分子とは異なるがそれでもやはり標的抗原に結合するまたは2つもしくはそれより多くの標的抗原に結合する構造を有する、合成分子であり得る。例えば、合成抗原結合性タンパク質は、抗体断片、1~6もしくはそれより多くのポリペプチド鎖、ポリペプチドの非対称集合体、または他の合成分子を含み得る。用語「可変重鎖」、「V<sub>H</sub>」、または「V<sub>H</sub>」は、Fv、scFv、dsFvまたはFabを含む、免疫グロブリン重鎖の可変領域を指し、その一方で、用語「可変軽鎖」、「V<sub>L</sub>」または「V<sub>L</sub>」は、Fv、scFv、dsFvまたはFabを含む、免疫グロブリン軽鎖の可変領域を指す。「可変領域」または「可変ドメイン」は、抗原への抗体の結合に関与する、抗体重鎖または軽鎖のドメインを指す。ネイティブ抗体の重鎖および軽鎖の可変ドメイン（それぞれ、V<sub>H</sub>およびV<sub>L</sub>）は、各々のドメインが4つの保存フレームワーク領域(FR)と3つの超可変

30

40

50

領域 (HVR) とを含む、同様の構造を一般に有する。(例えば、Kindt et al. *Kuby Immunology*, 6th ed., W.H. Freeman and Co., page 91 (2007) を参照されたい。) 単一の VH および VL ドメインは、抗原結合特異性を付与するのに十分なものであり得る。さらに、特定の抗原に結合する抗体を、その抗原に結合する抗体からの VH または VL ドメインを使用して単離して、相補 VL または VH ドメインのライブラリーをそれぞれスクリーニングすることができる。例えば、Portolano et al., *J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson et al., *Nature* 352:624-628 (1991) を参照されたい。BCMA に特異的に結合する免疫グロブリン様性質を有する抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

#### 【0044】

抗体の機能的断片の例としては、完全抗体分子、抗体断片、例えば、Fv、一本鎖 Fv (scFv)、相補性決定領域 (CDR)、VL (軽鎖可変領域)、VH (重鎖可変領域)、Fab、F(ab)<sub>2</sub> およびこれらの任意の組合せ、または標的抗原に結合することができる免疫グロブリンペプチドの任意の他の機能的部分が挙げられるが、これらに限定されない (例えば、*FUNDAMENTAL IMMUNOLOGY* (Paul ed., 4th ed. 2001) を参照されたい)。当業者には理解されるように、様々な抗体断片を、様々な方法、例えば、ペプシンなどの酵素での無傷抗体の消化、またはデノボ合成により、得ることができる。抗体断片は、多くの場合、化学的に、または組換え DNA 方法論を使用することにより、どちらかでデノボ合成される。したがって、抗体という用語は、本明細書で使用される場合、全抗体の改変により産生された抗体断片、または組換え DNA 方法論を使用してデノボ合成されたもの (例えば、一本鎖 Fv)、またはファージディスプレイライブラリーを使用して同定されたもの (例えば、McCafferty et al., (1990) *Nature* 348:552 を参照されたい) のいずれかを含む。用語「抗体」は、二価または二重特異性分子、ダイアボディ、トリアボディ、およびテトラボディも含む。二価および二重特異性分子は、例えば、Kostelny et al. (1992) *J. Immunol.* 148:1547、Pack and Pluckthun (1992) *Biochemistry* 31:1579、Hollinger et al. (1993), *PNAS. USA* 90:6444、Gruber et al. (1994) *J Immunol.* 152:5368、Zhu et al. (1997) *Protein Sci.* 6:781、Hu et al. (1996) *Cancer Res.* 56:3055、Adams et al. (1993) *Cancer Res.* 53:4026、および McCartney, et al. (1995) *Protein Eng.* 8:301 に記載されている。

#### 【0045】

本明細書で使用される用語「抗原結合性タンパク質」、「抗原結合性ドメイン」、「抗原結合性領域」、または「抗原結合性部位」および関連用語は、抗原に結合する部分、および必要に応じて、抗原への抗原結合性タンパク質の結合を促進する立体構造を抗原結合性部分にとらせる足場またはフレームワーク部分を含む、タンパク質を指す。抗原結合性タンパク質の例としては、抗体、抗体断片 (例えば、抗体の抗原結合性部分)、抗体誘導体、および抗体アナログが挙げられる。抗原結合性タンパク質は、例えば、グラフトされた CDR、または CDR 誘導体を有する、代替タンパク質足場または人工足場を含み得る。そのような足場には、これらに限定されないが、例えば抗原結合性タンパク質の三次元構造を安定化するために、導入された変異を含む抗体由来足場、ならびに例えば生体適合性ポリマーを含む、完全合成の足場が含まれる。例えば、Korndorfer et al., 2003, *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, Volume 53, Issue 1:121-129; Roque et al., 2004, *Biotechnol. Prog.* 20:639-654 を参照されたい。加えて、ペプチド抗体模倣物 (「PAM」) を使用することができ、フィブロネクチン成分を足場として利用する抗体模倣物に基づく足場も使用することができる。BCMA に結合する抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。

#### 【0046】

一実施形態では、BIACORE 表面プラズモン共鳴 (SPR) アッセイを使用して、解離定数 (K<sub>D</sub>) を測定することができる。表面プラズモン共鳴は、例えば、BIACORE システム (Biacore Life Sciences division of

10

20

30

40

50

GE Healthcare、Piscataway、NJ)を使用して、バイオセンサーマトリックス内のタンパク質濃度の変化を検出することによりリアルタイム相互作用解析を可能にする、光学現象を指す。

【0047】

本明細書の至る所で抗BCMA抗原結合性タンパク質に関して使用される場合の「特異的に結合する」は、抗原結合性タンパク質が、ヒトBCMA(hBCMA)に結合し、他のヒトタンパク質への結合がないまたはわずかであることを意味する。しかし、この用語は、本発明の抗原結合性タンパク質が、他の形態のBCMA、例えば霊長類BCMA、と交差反応性であり得ることも除外しない。例えば、一実施形態では、抗原結合性タンパク質は、TACIにもBAFF-Rにも結合しない。一実施形態では、抗体が、抗原に結合し、 $10^{-5}$  Mもしくはそれ未満、または $10^{-6}$  Mもしくはそれ未満、または $10^{-7}$  Mもしくはそれ未満、または $10^{-8}$  Mもしくはそれ未満、または $10^{-9}$  Mもしくはそれ未満、または $10^{-10}$  Mもしくはそれ未満の解離定数 $K_D$ を有する場合、抗体は、標的抗原に特異的に結合する。

10

【0048】

用語「BCMA」は、本明細書で使用される場合、別段の指示がない限り、哺乳動物、例えば、霊長類(例えば、ヒト、カニクイザル(cyno))および齧歯類(例えば、マウスおよびラット)を含む、任意の脊椎動物源からの任意のネイティブBCMAを指す。この用語は、「完全長」のプロセシングされていないBCMAはもちろん、細胞におけるプロセシングの結果として生じる任意の形態のBCMAも包含する。この用語は、BCMAの天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーション、対立遺伝子バリエーション、およびアイソフォームも包含する。例示的なヒトBCMAタンパク質のアミノ酸配列は、配列番号16で示される。

20

【0049】

用語「BCMA発現がん」は、それらの表面にBCMAを発現する細胞を含むがんを指す。

【0050】

用語「抗BCMA抗体」および「BCMAに結合する抗体」は、抗体が治療剤としてBCMAの標的化に有用であるために十分な親和性でBCMAに結合することができる抗体を指す。一実施形態では、無関係の非BCMAタンパク質への抗BCMA抗体の結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイ(RIA)により、測定して、BCMAへの抗体の結合の約10%未満である。ある特定の実施形態では、BCMAに結合する抗体は、 $1\ \mu\text{M}$ 、 $100\ \text{nM}$ 、 $10\ \text{nM}$ 、 $5\ \text{nM}$ 、 $4\ \text{nM}$ 、 $3\ \text{nM}$ 、 $2\ \text{nM}$ 、 $1\ \text{nM}$ 、 $0.1\ \text{nM}$ 、 $0.01\ \text{nM}$ 、または $0.001\ \text{nM}$ (例えば、 $10^{-8}$  Mまたはそれ未満、例えば、 $10^{-8}$  M ~  $10^{-13}$  M、例えば、 $10^{-9}$  M ~  $10^{-13}$  M)の解離定数( $K_d$ )を有する。ある特定の実施形態では、抗BCMA抗体は、異なる種からのBCMA間で保存されるBCMAのエピトープに結合する。

30

【0051】

本明細書で使用される用語「キメラ抗体」および関連用語は、第1の抗体からの1つまたは複数の領域と1つまたは複数の他の抗体からの1つまたは複数の領域とを含有する抗体を指す。一実施形態では、CDRの1つまたは複数は、ヒト抗体に由来する。別の実施形態では、CDRの全てがヒト抗体に由来する。別の実施形態では、キメラ抗体において1つより多くのヒト抗体からのCDRが混合およびマッキングされている。例えば、キメラ抗体は、第1のヒト抗体の軽鎖からのCDR1と、第2のヒト抗体の軽鎖からのCDR2およびCDR3と、第3の抗体からの重鎖からのCDRとを含む。別の例では、CDRは、異なる種、例えば、ヒトおよびマウス、またはヒトおよびウサギ、またはヒトおよびヤギが起源である。他の組合せが可能であることは、当業者には理解されるであろう。

40

【0052】

さらに、フレームワーク領域は、同じ抗体に由来することもあり、ヒト抗体などの、1つもしくは複数の異なる抗体に由来することもあり、またはヒト化抗体に由来すること

50

ある。キメラ抗体の一例では、重鎖および/または軽鎖の一部分は、特定の種からの、または特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する、抗体と同一であり、それと相同であり、またはそれに由来し、その一方で、鎖の残部は、別の種からの、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する、抗体と同一である、それと相同である、またはそれに由来する。所望の生物活性（すなわち、標的抗原に特異的に結合する能力）を示すそのような抗体の断片も、含まれる。キメラ抗体を、本明細書に記載される抗 B C M A 抗体のいずれかについての部分から、調製することができる。

【 0 0 5 3 】

「エフェクター機能」は、抗体アイソタイプによって異なる、抗体の F c 領域に起因する生物活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C 1 q 結合および補体依存性細胞傷害 ( C D C ) ; F c 受容体結合; 抗体依存性細胞介在性細胞傷害 ( A D C C ) ; ファゴサイトーシス; 細胞表面受容体 (例えば、B 細胞受容体) の下方制御; および B 細胞活性化が挙げられる。

10

【 0 0 5 4 】

用語「F c」または「F c 領域」は、本明細書で使用される場合、ヒンジ領域内または後に始まり重鎖の C 末端で終わる、抗体重鎖定常領域の部分を指す。F c 領域は、C H および C H 3 領域の少なくとも一部分を含み、ヒンジ領域の一部分を含むこともあり、または含まないこともある。F c 領域の半分を各々が有する 2 つのポリペプチド鎖が二量体化して F c 領域を形成し得る。F c 領域は、F c 細胞表面受容体に、および免疫補体系の一部のタンパク質に、結合することができる。F c 領域は、補体依存性細胞傷害 ( C D C ) 、抗体依存性細胞介在性細胞傷害 ( A D C C ) 、抗体依存性ファゴサイトーシス ( A D P ) ; オプソニン作用および/または細胞結合を含む、2 つまたはそれより多くの活性のいずれか 1 つまたは任意の組合せを含む、エフェクター機能を示す。F c 領域は、F c R I (例えば、C D 6 4 )、F c R I I (例えば、C D 3 2 ) および/または F c R I I (例えば、C D 1 6 a ) をはじめとする、F c 受容体に結合することができる。

20

【 0 0 5 5 】

「ヒト化抗体」は、1 つまたは複数のアミノ酸置換、欠失および/または付加の点で非ヒト種に由来する抗体の配列とは異なる配列を有する抗体を指し、したがって、ヒト化抗体は、それがヒト対象に投与されたとき、非ヒト種抗体と比較して、免疫応答を誘導する可能性が低い、および/またはそれほど激しくない免疫応答を誘導する。一実施形態では、非ヒト種抗体の重鎖および/または軽鎖のフレームワークおよび定常ドメインにおけるある特定のアミノ酸は、ヒト化抗体を産生するために変異される。別の実施形態では、ヒト抗体からの定常ドメインは、非ヒト種の可変ドメインに融合される。別の実施形態では、非ヒト抗体の 1 つまたは複数の C D R 配列中の 1 つまたは複数のアミノ酸残基は、それがヒト対象に投与されたときに非ヒト抗体の起こり得る免疫原性を低下させるように変化させられ、変化したアミノ酸残基は、抗体のその抗原への免疫特異的結合にとって重要でないか、加えられるアミノ酸配列の変化は、保存的变化でなく、したがって、ヒト化抗体の抗原への結合が、非ヒト抗体の抗原への結合より有意に不良なものではない。ヒト化抗体を作製する方法の例は、米国特許第 6 , 0 5 4 , 2 9 7 号、同第 5 , 8 8 6 , 1 5 2 号および同第 5 , 8 7 7 , 2 9 3 号において見つけることができる。

30

40

【 0 0 5 6 】

用語「ヒト抗体」は、ヒト免疫グロブリン配列に由来する 1 つまたは複数の可変および定常領域を有する抗体を指す。一実施形態では、可変および定常ドメインの全てがヒト免疫グロブリン配列に由来する (例えば、完全ヒト抗体)。これらの抗体を様々な方法で調製することができ、それらの方法の例は、組換え方法論によるもの、またはヒト重鎖および/もしくは軽鎖コード遺伝子に由来する抗体を発現するように遺伝子改変されているマウスの目的の抗原での免疫化によるものを含めて、下で説明される。完全ヒト抗 B C M A 抗体およびその抗原結合性タンパク質は、本明細書中で説明される。ヒト抗体のこの定義は、具体的には、非ヒト抗原結合性残基を含むヒト化抗体を除外する。

【 0 0 5 7 】

50

用語「単離された」は、その天然の状態から「人の手で」変更された、その元の環境から変化もしくは除去された、または両方を意味する。用語「単離された」は、核酸またはタンパク質に適用される場合、核酸またはタンパク質に、それが天然の状態では会合している他の細胞成分が、本質的にないことを示す。それは、例えば、均一な状態であり得、または乾燥した場所もしくは水溶液中どちらかにあることもある。純度および均一性は、通常は、分析化学技術、例えば、ポリアクリルアミドゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィーまたは質量分析を使用して決定される。調製物中に存在する主な種であるタンパク質は、実質的に精製されている。例えば、生きている生物に天然に存在するポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、「単離された」ものでないが、その天然の状態では共存する材料から分離されている同じポリヌクレオチドまたはポリペプチドは、それに限られないが、そのようなポリヌクレオチドまたはポリペプチドが、細胞に導入して戻された場合など、その細胞が、そのポリヌクレオチドまたはポリペプチドが分離された細胞と同じ種または型のものであったとしても、「単離された」ものである。

#### 【0058】

「CDR」は、免疫グロブリン重鎖および軽鎖の超可変ドメインである、抗体の相補性決定領域アミノ酸配列と定義される。免疫グロブリンの可変部分には3つの重鎖および3つの軽鎖CDR（またはCDR領域）が存在する。したがって、「CDR」は、本明細書で使用される場合、3つ全ての重鎖CDR、または3つ全ての軽鎖CDR（または、適宜、全ての重鎖CDRと全ての軽鎖CDRの両方）を指すことがある。

#### 【0059】

CDRは、抗原またはエピトープへの抗体の結合のための接触残基の大多数を提供する。本発明における目的のCDRは、ドナー抗体可変重鎖および軽鎖配列に由来し、天然に存在するCDRのアナログを含み、これらのアナログはまた、それらが由来したドナー抗体と同じ抗原結合特異性および/または中和能力を共有または保持する。

#### 【0060】

抗体のCDR配列を、Kabat番号付けシステム(Kabat et al; (Sequences of proteins of Immunological Interest NIH, 1987))により決定することができ、あるいは、それらを、Chothia番号付けシステム(Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273, 927-948)、コンタクト定義法(MacCallum R. M., and Martin A. C. R. and Thornton J. M, (1996), Journal of Molecular Biology, 262 (5), 732-745)または当業者に公知の抗体中の残基に番号を付けるおよびCDRを決定するための任意の他の確立された方法を使用して決定することができる。

#### 【0061】

当業者が利用できるCDR配列についての他の番号付け規定としては、「AbM」(University of Bath)および「コンタクト」(University College London)法が挙げられる。Kabat、Chothia、AbMおよびコンタクト法のうちの少なくとも2つを使用して最小オーバーラップ領域を決定して「最小結合単位」を得ることができる。最小結合単位は、CDRのサブ部分であり得る。

#### 【0062】

「親和性」は、分子(例えば、抗体)の単一の結合部位とその結合パートナー(例えば、抗原)との非共有結合性相互作用の総計の強度を指す。別段の指示がない限り、本明細書で使用される場合、「結合親和性」は、結合対のメンバー(例えば、抗体と抗原)間の1:1相互作用を表す固有結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性を一般に解離定数(Kd)により表すことができる。親和性は、本明細書に記載されるものを含む、当技術分野において公知の一般的な方法により測定することができる。結合親和性を測定するための具体的、説明的かつ例示的な実施形態は、下記で説明される。

#### 【0063】

「親和性成熟」抗体は、1つまたは複数の超可変領域(HVR)の1つまたは複数の変

更であって、抗原に対する抗体の親和性の改善を生じさせる結果となるそのような変更を、そのような変更を有さない親抗体と比較して有する、抗体を指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、用語「バリエント」ポリペプチド、およびポリペプチドの「バリエント」は、参照ポリペプチド配列と比べて、1つまたは複数のアミノ酸残基がアミノ酸配列に挿入された、アミノ酸配列から欠失された、および/またはアミノ酸配列内に置換された、アミノ酸配列を含むポリペプチドを指す。ポリペプチドバリエントは、融合タンパク質を含む。同様に、バリエントポリヌクレオチドは、別のポリヌクレオチド配列と比べて、1つまたは複数のヌクレオチドがヌクレオチド配列に挿入された、ヌクレオチド配列から欠失された、および/またはヌクレオチド配列内に置換された、ヌクレオチド配列を含む。ポリヌクレオチドバリエントは、融合ポリヌクレオチドを含む。

10

【0065】

本明細書で使用される場合、用語「ドメイン」は、タンパク質のその他の部分とは無関係である三次構造を有するフォールディングされたタンパク質構造を指す。一般に、ドメインは、タンパク質の別個の機能的性質の原因となり、多くの場合、タンパク質のおよび/またはドメインの残部の機能喪失を伴うことなく他のタンパク質に付加、除去または移入され得る。「抗体単一可変ドメイン」は、抗体可変ドメインに特有の配列を含むフォールディングされたポリペプチドドメインである。したがって、それは、完全抗体可変ドメイン；および改変された可変ドメイン、例えば、1つまたは複数のループが、抗体可変ドメインに特有のものでない配列により置き換えられた、改変された可変ドメイン；あるいは短縮化された、またはN末端もしくはC末端伸長部を含む、抗体可変ドメイン；ならびに完全長ドメインの少なくとも結合活性および特異性を保持する可変ドメインのフォールディングされた断片を含む。

20

【0066】

用語「細胞傷害剤」は、本書で使用される場合、細胞の機能を阻害するもしくは妨げる、および/または細胞死もしくは破壊を引き起こす、物質を指す。細胞傷害剤には、これらに限定されないが、放射性同位体（例えば、 $^{211}\text{At}$ 、 $^{131}\text{I}$ 、 $^{125}\text{I}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{186}\text{Re}$ 、 $^{188}\text{Re}$ 、 $^{153}\text{Sm}$ 、 $^{212}\text{Bi}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{212}\text{Pb}$ 、および $\text{Lu}$ の放射性同位体）；化学療法剤または薬（例えば、メトトレキサート、アドリアマイシン、ピンカルカロイド（ピンクリスチン、ピンブラスチン、エトポシド）、ドキシソルピシン、メルファラン、マイトマイシンC、クロラムブシル、ダウノルピシンまたは他の挿入剤）；成長阻害剤；酵素およびその断片、例えば、核酸分解酵素；抗生物質；毒素、例えば、その断片および/またはバリエントを含めて、細菌、真菌、植物または動物起源の小分子毒素または酵素的に活性な毒素；ならびに下で開示される様々な抗腫瘍または抗がん剤が含まれる。

30

【0067】

「化学療法剤」は、がんの処置に有用な化学物質である。化学療法剤の例としては、以下のものが挙げられる：アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロホスファミド（cyclophosphamide）（CYTOXAN（登録商標））；スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパおよびウレドーパ；エチレンイミンおよびメチルメラミン（methylamelamines）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミドおよびトリメチロールメラミン（trimethylolomelamine）を含む）；アセトゲニン（特に、プラタシンおよびプラタシノン）；デルタ-9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、MARINOL（登録商標））；ベータ-ラバコン；ラバコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体であるトポテカン（HYCAMTIN（登録商標））、CPT-11（イリノテカン、CAMPOTOSAR（登録商標））、アセチルカンプトテシン、スコポレチン（scopolactin）および9-アミノカンプトテシンを含む）；プリオスタチン；カリスタチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびピゼレシン合成類似体を含

40

50

む) ; ポドフィロトキシン ; ポドフィリン酸 ; テニポシド ; クリプトフィシン ( 特に、ク  
 リプトフィシン 1 およびクリプトフィシン 8 ) ; ドラスタチン ; デュオカルマイシン ( 合  
 成類似体である KW - 2 1 8 9 および CB 1 - TM 1 を含む ) ; エリュテロピン ; パンク  
 ラチスタチン ; サルコジクチン ; スポンギスタチン ; ナイトロジェンマスタード、例えば  
 、クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド ( cholophosphamide )  
 、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩  
 、メルファラン、ノベムピチン、フェネスチリン、プレドニムスチン、トロホスファミド  
 、ウラシルマスタード ; ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテ  
 ムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン ; 抗生物質、例えば、エンジン  
 抗生物質 ( 例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンガンマ 1 I およびカリケ  
 アマイシンオメガ I 1 ( 例えば、Agnew, Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-18  
 6 (1994) を参照されたい ) ; ダイネマイシン ( ダイネマイシン A を含む ) ; エスペラ  
 ミシン ; ならびにネオカルジノスタチンクロモフォアおよび関連色素タンパク質エンジン  
 抗生物質クロモフォア)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン  
 ( authramycin )、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カル  
 ミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシ  
 ン、デトルピシン、6 - ジアゾ - 5 - オキソ - L - ノルロイシン、ドキシソルピシン ( モル  
 ホリノ - ドキシソルピシン、シアノモルホリノ - ドキシソルピシン、2 - ピロリノ - ドキシソル  
 ピシンおよびデオキシドキシソルピシンを含む )、エピルピシン、エソルピシン、イダルピ  
 シン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシン C、ミコフェノール酸  
 、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマ  
 イシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベ  
 ルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルピシン ; 代謝拮抗物質、例えば、メトトレ  
 キサートおよび 5 - フルオロウラシル ( 5 - FU ) ; 葉酸類似体、例えば、デノプテリン  
 、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトトレキサート ; プリンアナログ、例えば、  
 フルダラビン、6 - メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン ; ピリミジンアナロ  
 グ、例えば、アンシタピン、アザシチジン、6 - アザウリジン、カルモフル、シタラピ  
 ン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタピン、フロクスウリジン ; アンド  
 ロゲン、例えば、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、  
 メピチオスタン、テストラクトン ; 副腎皮質ホルモン合成阻害薬、例えば、アミノグルテ  
 チミド、ミトタン、トリロスタン ; 葉酸補充薬、例えば、フォリン酸 ; アセグラトン ; アル  
 ドホスファミドグリコシド ; アミノレプリン酸 ; エニルウラシル ; アムサクリン ; ベス  
 トラブシル ; ビスアントレン ; エダトレキサート ( edatraxate ) ; デフォファミン ; デ  
 メコルシン ; ジアジクオン ; エフロルニチン ( elfornithine ) ; 酢酸エリブチニウム ;  
 エポチロン ; エトグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシウレア ; レンチナン ; ロニダミン  
 ( lonidainine ) ; メイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサマイトシン  
 ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モピダモール ( mopidanmol ) ; ニトラクリン (   
 nitraerine ) ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルピシン ; ロソキサントロン ; 2  
 - エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK ( 登録商標 ) 多糖類複合体 ( JHS Na  
 t u r a l P r o d u c t s, Eugene, OR ) ; ラゾキサ ; リゾキシン ; シゾ  
 フィラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジコン ; 2 , 2 ' , 2 ' ' - トリク  
 ロロトリエチルアミン ; トリコテセン ( 特に、T - 2 トキシン、ベルカリン A ( verrac  
 urin A )、ロリジン A およびアングイジン ) ; ウレタン ; ビンデシン ( E L D I S I N  
 E ( 登録商標 )、F I L D E S I N ( 登録商標 ) ) ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミ  
 トプロニトール ; ミトラクトール ; ピポプロマン ; ガシトシン ; アラビノシド ( 「 A r a  
 - C 」 ) ; チオテバ ; タキソイド、例えば、パクリタキセル ( T A X O L ( 登録商標 ) ;  
 Bristol - Myers Squibb Oncology, Princeton,  
 N . J . )、A B R A X A N E ( 商標 ) パクリタキセルのクレモフォル不含のアルブミ  
 ン操作ナノ粒子製剤 ( American Pharmaceutical Partners,  
 Schaumberg, Illinois )、およびドセタキセル ( T A X O T E

10

20

30

40

50

RE (登録商標); Rhone - Poulenc Rorer, Antony, France); クロラムビル (chloranbuclil); ゲムシタピン (GEMZAR (登録商標)); 6 - チオグアニン; メルカプトプリン; メトトレキサート; 白金アナログ、例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン; ビンブラスチン (VELBAN (登録商標)); 白金; エトポシド (VP - 16); イホスファミド; ミトキサントロン; ピンクリスチン (ONCOVIN (登録商標)); オキサリプラチン; ロイコボリン (leucovovin); ビノレルピン (NAVELBINE (登録商標)); ノバントロン; エダトレキサート; ダウノマイシン; アミノプテリン; イバンドロネート; トポイソメラーゼ阻害剤 RFS 2000; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO); レチノイド、例えば、レチノイン酸; カペシタピン (XELODA (登録商標)); 上記のものいづれかの薬学的に許容される塩、酸または誘導体; ならびに上記のもの2つもしくはそれより多くのものの組合せ、例えば、CHOP (シクロホスファミドとドキソルピシンとピンクリスチンとプレドニゾロンの併用療法の略語)、CVP (シクロホスファミドとピンクリスチンとプレドニゾロンの併用療法の略語) および FOLFOX (オキサリプラチン (ELOXATIN (商標)) を 5 - FU および ロイコボリン と併用する処置レジメンの略語)。

10

## 【0068】

「抗体 - 薬物コンジュゲート」または「ADC」は、細胞傷害剤を含むがこれに限定されない、1つまたは複数の異種分子にコンジュゲートされた抗体である。

## 【0069】

本明細書で使用される場合、2つの部分に言及するときの用語「コンジュゲートされた」は、2つの部分が結合されていることを意味し、2つの部分をつなぐ結合 (単数) または結合 (複数) は、共有結合であってもよく、または非共有結合であってもよい。実施形態では、2つの部分は、互いに共有結合されている (例えば、直接、または共有結合される中間段階を経て)。実施形態では、2つの部分は、非共有結合されている (例えば、イオン結合、ファンデルワールス結合 / 相互作用、水素結合、極性結合、またはこれらの組合せもしくは混合によって)。

20

## 【0070】

「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物には、これらに限定されないが、飼育慣らされた動物 (例えば、雌ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌ、およびウマ)、霊長類 (例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えばサル)、ウサギ、および齧歯類 (例えば、マウスおよびラット) が含まれる。ある特定の実施形態では、個体または対象は、ヒトである。ある特定の実施形態では、対象は、成人、青少年、小児、または乳児である。一部の実施形態では、用語「個体」または「患者」は、「対象」と同義であるように使用され、意図されている。

30

## 【0071】

参照ポリペプチド配列に対する「アミノ酸配列同一性パーセント (%)」は、配列をアラインメントし、最大の配列同一性パーセントを達成するために必要に応じてギャップを導入した後に、参照ポリペプチド配列中のアミノ酸残基と同一である、候補配列中のアミノ酸残基のパーセンテージと定義される。アミノ酸配列同一性パーセントを決定することを目的とするアラインメントは、当技術分野における技能の範囲内である様々な方法で、例えば、Smith and Waterman, 1981, *Adv. App. Math.* 2, 482による局所相同性アルゴリズムを活用して、Needleman and Wunsch, 1970, *J. Mol. Biol.* 48, 443による局所相同性アルゴリズムを活用して、Pearson and Lipman, 1988, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 88, 2444による類似性検索アルゴリズムを活用して、または前記アルゴリズムを使用するコンピュータプログラム (例えば、[www.ebi.ac.uk/Tools/psa/](http://www.ebi.ac.uk/Tools/psa/)で入手可能な、EMBOSS NeedleもしくはEMBOSS Water) を活用して、達成することができる。当業者は、比較される配列の全長にわたって最大のアラインメントを達成するために必要な任意のアルゴリズムを含む、配列をアラインメントするための適切なパラメーターを決定することができる。「配列同一性のパーセンテージ」または「[配列] 同一性パーセント (

40

50

%)」は、本明細書で使用される場合、2つの最適に局所アラインメントされた配列を、これら2配列間の局所アラインメント長により定義される比較ウィンドウにわたって比較することにより決定される。(これは、相同性のパーセンテージ、または「相同パーセント(%)」と見なされることもある。)比較ウィンドウ内のアミノ酸配列は、2配列間の最適なアラインメントのための参照配列と比較して付加または欠失(例えば、ギャップまたはオーバーハング)を含み得る。2配列間の局所アラインメントは、アラインメントを行うために使用されるアルゴリズム(例えば、EMBOSS Water)に依存する基準に従って十分に類似していると思われる各々の配列のセグメントのみを含む。「同一の」、または「同一性」パーセントは、同じである、または同じであるアミノ酸残基もしくはヌクレオチドの特定パーセンテージ(すなわち、比較ウィンドウもしくは指定領域にわたって比較し、最大的一致のためにアラインメントしたとき、特定領域にわたって約60%の同一性、好ましくは65%、70%、75%、80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%の、もしくはそれより高い同一性)を有する、2つまたはそれより多くの配列または部分配列を指す。同一性パーセンテージは、同一の核酸塩基またはアミノ酸残基が両方の配列に存在する位置の数を決定してマッチした位置の数を得、マッチした位置の数を比較ウィンドウ内の位置の総数で割り、その結果に100を掛けることによって、算出される。比較のための配列の最適なアラインメントは、SmithおよびWaterman(Add. APL. Math. 2:482, 1981)の局所相同性アルゴリズムにより、NeedlemanおよびWunsch(J. Mol. Biol. 48:443, 1970)の大域的相同性アラインメントアルゴリズムにより、PearsonおよびLipman(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444, 1988)の類似性検索方法により、または点検により、行うことができる。さらなる例として、GAPおよびBESTFITを利用して、比較のために同定された2配列の最適なアラインメントを決定することができる。通常は、ギャップ重みについて5.00およびギャップ重み長について0.30のデフォルト値が使用される。

10

20

30

40

50

#### 【0072】

2ポリペプチド配列間または2ポリヌクレオチド配列間の配列の比較および同一性パーセントの決定は、数学アルゴリズムを使用して果たすことができる。例えば、2つのポリペプチドまたは2つのポリヌクレオチド配列の「同一性パーセント」または「相同性パーセント」は、GAPコンピュータプログラム(GCG Wisconsin Package、バージョン10.3(Accelrys, San Diego, Calif.))の一部)を使用して、そのデフォルトパラメーターを使用して配列を比較することにより決定され得る。被験配列に関して「Yに対して少なくともX%の同一性を有する配列を含む」などの表現は、上記のように配列Yとアラインメントされたとき、被験配列が、Yの残基の少なくともX%と同一である残基を含むことを意味する。

#### 【0073】

一実施形態では、被験抗体のアミノ酸配列は、本明細書に記載される多重特異性抗原結合性タンパク質複合体を構成するポリペプチドのアミノ酸配列のいずれかと、同一ではないが類似したものであり得る。被験抗体とポリペプチドとの類似性は、本明細書に記載される多重特異性抗原結合性タンパク質複合体を構成するポリペプチドのいずれかと、少なくとも95%同一、または少なくとも96%同一、または少なくとも97%同一、または少なくとも98%同一、または少なくとも99%同一であり得る。一実施形態では、類似のポリペプチドは、重鎖および/または軽鎖内にアミノ酸置換を含有し得る。一実施形態では、アミノ酸置換は、1つまたは複数の保存的アミノ酸置換を含む。「保存的アミノ酸置換」は、アミノ酸残基が、化学的性質(例えば、電荷または疎水性)が類似している側鎖(R基)を有する別のアミノ酸残基によって置換されるものである。一般に、保存的アミノ酸置換は、タンパク質の機能的性質を実質的に変化させないであろう。2つまたはそれより多くアミノ酸配列が保存的置換の点で互いに異なる場合、配列同一性パーセントまたは類似度を上方調整して、置換の保存的性質について補正することができる。この調整を行う手段は、当業者に周知である。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込ま

れるPearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331を参照されたい。化学的性質が類似している側鎖を有するアミノ酸の群の例としては、(1)脂肪族側鎖：グリシン、アラニン、バリン、ロイシンおよびイソロイシン；(2)脂肪族-ヒドロキシル側鎖：セリンおよびトレオニン；(3)アミド含有側鎖：アスパラギンおよびグルタミン；(4)芳香族側鎖：フェニルアラニン、チロシン、およびトリプトファン；(5)塩基性側鎖：リシン、アルギニン、およびヒスチジン；(6)酸性側鎖：アスパルテートおよびグルタメートが挙げられ、(7)硫黄含有側鎖は、システインおよびメチオニンである。

#### 【0074】

抗体は、多様な抗原特異性を有する免疫グロブリンを含有する血清または血漿などの供給源から得ることができる。そのような抗体を親和性精製に付せば、それらを特定の抗原特異性について濃縮することができる。抗体のそのような濃縮調製物は、通常、特定の抗原に対して特異的な結合活性を有する抗体で約10%未満作られている。これらの調製物を数ラウンドの親和性精製に付すことによって、抗原に対する特異的な結合活性を有する抗体の割合が増され得る。このように調製された抗体は、多くの場合、「単一特異性(の)」と呼ばれる。単一特異性抗体調製物は、特定の抗原に対して特異的な結合活性を有する抗体で約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、97%、99%、または99.9%構成され得る。下で説明されるような組換え核酸技術を使用して、抗体を産生することができる。

10

#### 【0075】

用語「ベクター」は、本明細書で使用される場合、当該核酸分子が連結されている別の核酸を伝達することができる核酸分子を指す。この用語は、自己複製核酸構造としてのベクター、および当該ベクターが導入された宿主細胞のゲノムに組み込まれるベクターを含む。ある特定のベクターは、それらが動作可能に連結されている核酸の発現を指令することができる。そのようなベクターは、本明細書では「発現ベクター」と呼ばれる。

20

#### 【0076】

用語「宿主細胞」、「宿主細胞系」および「宿主細胞培養物」は、同義的に使用され、外来性核酸が導入された細胞を、そのような細胞の子孫を含めて、指す。宿主細胞は、「形質転換体」および「形質転換細胞」を含み、これらには、初代形質転換細胞、および継代数を問わずそれらに由来する子孫が含まれる。子孫は、核酸含有量の点で親細胞と完全に同一でないことがあり、変異を含有することもある。最初に形質転換された細胞においてスクリーニングまたは選択されたのと同じ機能または生物活性を有する変異体子孫が、本明細書では含まれる。

30

#### 【0077】

用語「薬学的に許容される塩」は、本明細書に記載される化合物上に見られる特定の置換基に依存して、比較的非毒性の酸または塩基を用いて調製される活性化合物の塩を含むように意図されている。本開示の化合物が比較的酸性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を所望の塩基の十分な量と、ニート、または好適な不活性溶媒中、いずれかで接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩が挙げられる。本開示の化合物が比較的塩基性の官能基を含有する場合、そのような化合物の中性形態を所望の酸の十分な量と、ニート、または好適な不活性溶媒中、いずれかで接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、シュウ酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、ならびにグルクロン酸またはガラクトロン酸

40

50

などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本開示のある特定の特異的な化合物は、化合物を塩基付加塩または酸付加塩のどちらかに変換することを可能にする、塩基性官能基と酸性官能基の両方を含有する。

【0078】

したがって、本開示の化合物は、塩、例えば、薬学的に許容される酸との塩として存在し得る。本開示は、そのような塩を含む。そのような塩の非限定的な例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩（例えば、(+) - 酒石酸塩、(-) - 酒石酸塩、ラセミ混合物を含むこれらの混合物）、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩、および第四級アンモニウム塩（例えば、ヨウ化メチル、ヨウ化エチルなど）が挙げられる。これらの塩を当業者に公知の方法により調製することができる。

10

【0079】

化合物の中性形態は、好ましくは、従来の方法で塩を塩基または酸と接触させることおよび親化合物を単離することによって再生される。化合物の親形態は、様々な塩形態と、ある特定の物理的性質、例えば、極性溶媒への溶解度の点で異なり得る。

【0080】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、生理条件下で化学変化を容易に受けて本開示の化合物を提供する化合物である。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、投与後に *in vivo* で変換され得る。加えて、プロドラッグを、例えば、好適な酵素または化学的試薬と接触させるときなどの、*ex vivo* 環境での化学的または生化学的方法により、本開示の化合物に変換することができる。

20

【0081】

本開示のある特定の化合物は、非溶媒和形態ではもちろん、水和形態をはじめとする溶媒和形態でも存在し得る。一般に、溶媒和形態は、非溶媒和形態と等価であり、本開示の範囲内に包含される。本開示のある特定の化合物は、複数の結晶または非晶形態で存在し得る。一般に、全ての物理的形態は、本開示により企図される使用の面で等価であり、本開示の範囲内であるように意図されている。

30

【0082】

「薬学的に許容される賦形剤」および「薬学的に許容される担体」は、対象への活性薬剤の投与および対象による吸収を助ける物質を指し、患者に対して重大な有害な毒性効果を引き起こすことなく本開示の組成物にそれを含めることができる。薬学的に許容される賦形剤の非限定的な例としては、水、NaCl、生理食塩水、乳酸リンゲル液、通常のスクロース、通常グルコース、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味料、香料、塩溶液（例えば、リンゲル溶液）、アルコール、油、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトース、アミロースまたはデンプン、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン、および着色料などが挙げられる。そのような調製物を滅菌することができ、所望される場合には、本開示の化合物と有害に反応しない助剤、例えば、滑沢剤、保存薬、安定剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響を及ぼすための塩、緩衝剤、発色剤および/または芳香剤などと、混合することができる。当業者は、他の医薬品賦形剤が本開示に有用であることを認知しているであろう。

40

【0083】

用語「医薬製剤」は、その中に含有される活性成分の生物活性が有効であることを可能にするような形態である調製物であって、その製剤が投与されることになる対象にとって許容し難いほど毒性であるさらなる成分を含有しない調製物を指す。

【0084】

用語「投与する（こと）」、「投与される」および文法的変化形は、当業者に公知の様々な方法および送達系のいずれかを使用する、対象への薬剤の物理的導入を指す。本明細

50

書で開示される製剤の例示的な投与経路としては、例えば注射もしくは注入による、静脈内、筋肉内、皮下、腹腔内、脊髄または他の非経口投与経路が挙げられる。語句「非経口投与」は、本明細書で使用される場合、通常は注射による、腸内および局所投与以外の投与方法を意味し、限定ではないが、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、リンパ内、病巣内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内、硬膜外および胸骨内注射および注入、ならびに *in vivo* 電気穿孔を含む。一部の実施形態では、製剤は、非経口経路によって投与、例えば、経口投与される。他の非経口経路としては、局所、表皮または粘膜投与経路、例えば、鼻腔内に、経腔的に、直腸に、舌下にまたは局所的に、を含む。投与を、例えば、1回、複数回、および/または1もしくは複数の延長期間にわたって、行うこともできる。

10

## 【0085】

薬剤、例えば医薬製剤、の「有効量」は、必要な投薬量で必要な期間にわたって、所望の治療または予防結果を達成するために有効な量を指す。

## 【0086】

本明細書で使用される略語は、化学および生化学技術分野の中でのそれらの従来の意味を有する。本明細書で示される化学構造および式は、化学技術分野において公知の化学的原子価の標準規則に従って構築される。

## 【0087】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって制約される。したがって、基が、いくつかの置換基のうちの一つまたは複数により置換され得る場合、そのような置換は、化学結合の原理に従うように、ならびに本質的に不安定でない化合物、ならびに/または周囲条件、例えば、水性条件、中性条件およびいくつかの公知の生理条件のもとで不安定である可能性が高いと当業者に知られているであろう化合物が得られるように、選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリアルは、当業者に公知の化学結合の原理を順守して分子の残部に環ヘテロ原子を介して結合され、それによって本質的に不安定な化合物が避けられる。

20

## 【0088】

置換基が、左から右へ記載される従来の化学式によって明記される場合、それらは、構造を右から左へ記載する結果として生じることになる化学的に同一の置換基を同様に包含し、例えば、 $-CH_2O-$  は、 $-OCH_2-$  と等価である。

30

## 【0089】

糖類という用語は、炭水化物（または糖）を意味する。実施形態では、糖類は、単糖類である。実施形態では、糖類は、多糖類である。糖類の大部分の基本単位は、炭水化物のモノマーである。一般式は、 $C_nH_{2n}O_n$  である。糖類誘導体という用語は、ヒドロキシル基以外の置換基で改変された糖分子を意味する。例としては、グリコシルアミン、糖リン酸エステル、および糖エステルが挙げられる。他の糖類誘導体としては、例えば、ベータ-D-グルクロニル、D-ガラクトシル、およびD-グルコシルが挙げられる。

## 【0090】

用語「荷電基」は、例えば、リン酸基、ホスホン酸基、硫酸基、スルホン酸基、硝酸基、カルボン酸基、炭酸基などのような、正または負電荷を有する化学基を意味する。一部の実施形態では、荷電基は、水溶液中、5~9の範囲の少なくとも一つのpHで少なくとも50%イオン化される。一部の実施形態では、荷電基は、アニオン荷電基である。

40

## 【0091】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルキル」は、別段の記述がない限り、完全に飽和されていることもあり、一価または多価不飽和であることもあり、一価、二価および多価ラジカルを含むことができる、直鎖（すなわち、非分岐）または分岐炭素鎖（もしくは炭素）、またはこれらの組合せを意味する。アルキルは、指定数の炭素を含み得る（例えば、 $C_1 \sim C_{10}$  は、1~10個の炭素を意味する）。アルキルは、非環化鎖である。飽和炭化水素ラジカル例としては、基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、メチル、ホモ

50

ログおよび異性体、例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチルなどのホモログおよび異性体が挙げられるが、これらに限定されない。不飽和アルキル基は、1つまたは複数の二重結合または三重結合を有するものである。不飽和アルキル基の例としては、ビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびに高級ホモログおよび異性体が挙げられるが、これらに限定されない。アルコキシは、分子の残部に酸素リンカー(-O-)を介して結合されているアルキルである。アルキル部分は、アルケニル部分であることがある。アルキル部分は、完全に飽和されていることがある。アルケニルは、1つより多くの二重結合、および/または1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含むことがある。アルキニルは、1つより多くの三重結合、および/または1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含むことがある。

10

## 【0092】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルキレン」は、別段の記述がない限り、これに限定されないが -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- により例示されるような、アルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。通常は、アルキル(またはアルキレン)基は、1~24個の炭素原子を有することとなり、10個またはそれ未満の炭素原子を有する基が本明細書では好ましい。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個またはそれ未満の炭素原子を有する、より短鎖のアルキルまたはアルキレン基である。単独でまたは別の置換基の一部として、用語「アルケニレン」は、別段の記述がない限り、アルケンから誘導される二価ラジカルを意味する。

20

## 【0093】

単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルキル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1個の炭素原子と少なくとも1個のヘテロ原子(例えば、O、N、P、Si、またはS)とを含む、安定した直鎖もしくは分岐鎖またはこれらの組合せであって、窒素および硫黄原子が、必要に応じて酸化されていることがあり、窒素ヘテロ原子が、必要に応じて四級化されていることがある、安定した直鎖もしくは分岐鎖またはこれらの組合せを意味する。ヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)は、ヘテロアルキル基の任意の内部位置に、またはアルキル基が分子の残部に結合される位置に、置かれていることがある。ヘテロアルキルは、非環化鎖である。例としては、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>、-S(O)-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S(O)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、-CH=CH-O-CH<sub>3</sub>、-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>-CH=N-OCH<sub>3</sub>、-CH=CH-N(CH<sub>3</sub>)-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>3</sub>、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>、および-CNが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、-CH<sub>2</sub>-NH-OCH<sub>3</sub>および-CH<sub>2</sub>-O-Si(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>などの、2または3個以下のヘテロ原子が連続していることもある。ヘテロアルキル部分は、1個のヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、2個の必要に応じて異なるヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、3個の必要に応じて異なるヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、4個の必要に応じて異なるヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、5個の必要に応じて異なるヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)を含むことがある。ヘテロアルキル部分は、8個以下の必要に応じて異なるヘテロ原子(例えば、O、N、S、Si、またはP)を含むことがある。単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロアルケニル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1つの二重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルケニルは、必要に応じて、1つより多くの二重結合、および/または1つもしくは複数の二重結合に加えて1つもしくは複数の三重結合を含むことがある。単独でまたは別の用語と組み合わせて、用語「ヘテロア

30

40

50

ルキニル」は、別段の記述がない限り、少なくとも1つの三重結合を含むヘテロアルキルを意味する。ヘテロアルキニルは、必要に応じて、1つより多くの三重結合、および/または1つもしくは複数の三重結合に加えて1つもしくは複数の二重結合を含むことがある。

#### 【0094】

同様に、単独でまたは別の置換基の一部として、用語「ヘテロアルキレン」は、別段の記述がない限り、これらに限定されないが  $-CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_2-$  および  $-CH_2-S-CH_2-CH_2-NH-CH_2-$  により例示されるような、ヘテロアルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子が鎖末端のどちらかまたは両方を占有することもある（例えば、アルキレンオキシ、アルキレンジオキシ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど）。なおさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、連結基のいかなる配向も、連結基の式が記載されている方向によって暗示されない。例えば、式  $-C(O)_2R'$  は、 $-C(O)_2R'$  と  $-R'C(O)_2-$  の両方を表す。上で説明されたように、ヘテロアルキル基は、本明細書で使用される場合、ヘテロ原子によって分子の残部に結合される基、例えば、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、および/または  $-SO_2R'$  を含む。「ヘテロアルキル」が挙げられ、続いて、具体的なヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$  などが挙げられている場合、用語ヘテロアルキルおよび  $-NR'R''$  が冗長でも相互排他的でもないことは理解されるであろう。もっと正確に言えば、具体的なヘテロアルキル基は、明確さを加えるために挙げられている。したがって、用語「ヘテロアルキル」を、本明細書では、具体的なヘテロアルキル基、例えば、 $-NR'R''$  などを除外すると解釈すべきではない。

#### 【0095】

単独でまたは他の用語と組み合わせて、用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は、別段の記述がない限り、それぞれ、「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環式バージョンを意味する。シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルは、芳香族ではない。加えて、ヘテロシクロアルキルについては、ヘテロ原子は、複素環が分子の残部に結合されている位置を占有し得る。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの例としては、1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。単独でまたは別の置換基の一部として、「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」は、それぞれ、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから誘導される二価ラジカルを意味する。

#### 【0096】

実施形態では、用語「シクロアルキル」は、単環式、二環式、または多環式シクロアルキル環系を意味する。実施形態では、単環式環系は、3~8個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であって、飽和されていることもあり、または不飽和であることもあるが、芳香族であることはない、前記の基である。実施形態では、シクロアルキル基は、完全に飽和されている。単環式シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。二環式ヘテロアルキル環系は、架橋単環式環または縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の2個の隣接していない炭素原子が、1~3個の間の追加の炭素原子のアルキレン架橋（すなわち、形態  $(CH_2)_w$  の架橋基であり、wは、1、2または3である）により連結されている、単環式シクロアルキル環を含有する。二環式環系の代表的な例としては、ビスクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、ビスク

ロ [ 3 . 2 . 2 ] ノナン、ビシクロ [ 3 . 3 . 1 ] ノナン、およびビシクロ [ 4 . 2 . 1 ] ノナンが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルキル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリルまたは単環式ヘテロアリーのいずれかと縮合している、単環式シクロアルキル環を含有する。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルキルは、単環式シクロアルキル環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、シクロアルキル基は、独立してオキソまたはチアである 1 つまたは 2 つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、縮合二環式シクロアルキルは、フェニル環、5 もしくは 6 員単環式シクロアルキル、5 もしくは 6 員単環式シクロアルケニル、5 もしくは 6 員単環式ヘテロシクリルまたは 5 もしくは 6 員単環式ヘテロアリーのいずれかと縮合している、5 または 6 員単環式シクロアルキル環であり、縮合二環式シクロアルキルは、独立してオキソまたはチアである 1 つまたは 2 つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、( i ) 二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される 1 つの環系、または ( i i ) フェニル、二環式アリール、単環式もしくは二環式ヘテロアリール、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 2 つの他の環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルキル環 ( 基本環 ) である。実施形態では、多環式シクロアルキルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式シクロアルキル環系は、( i ) 二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される 1 つの環系、または ( i i ) フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される 2 つの他の環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルキル環 ( 基本環 ) である。多環式シクロアルキル基の例としては、テトラデカヒドロフェナントレニル、ペルヒドロフェノチアジン - 1 - イル、およびペルヒドロフェノキサジン - 1 - イルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【 0 0 9 7 】

実施形態では、シクロアルキルは、シクロアルケニルである。用語「シクロアルケニル」は、その明白な通常の意味に従って使用される。実施形態では、シクロアルケニルは、単環式、二環式、または多環式シクロアルケニル環系である。実施形態では、単環式シクロアルケニル環系は、3 ~ 8 個の炭素原子を含有する環式炭化水素基であって、不飽和である ( すなわち、少なくとも 1 つの環状炭素炭素二重結合を含有する ) が芳香族でない、前記の基である。単環式シクロアルケニル環系の例としては、シクロペンテニルおよびシクロヘキセニルが挙げられる。実施形態では、二環式シクロアルケニル環は、架橋単環式環または縮合二環式環である。実施形態では、架橋単環式環は、単環式環の 2 個の隣接していない炭素原子が、1 ~ 3 個の間の追加の炭素原子のアルキレン架橋 ( すなわち、形態  $(CH_2)_w$  の架橋基であり、w は、1、2 または 3 である ) により連結されている、単環式シクロアルケニル環を含有する。二環式シクロアルケニルの代表的な例としては、ノルボルネニルおよびビシクロ [ 2 . 2 . 2 ] オクタ 2 エニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、縮合二環式シクロアルケニル環系は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式ヘテロシクリルまたは単環式ヘテロアリーのいずれかと縮合している、単環式シクロアルケニル環を含有する。実施形態では、架橋または縮合二環式シクロアルケニルは、単環式シクロアルケニル環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、シクロアルケニル基は、独立してオキソまたはチアである 1 つまたは 2 つの基で、必要に応じて置換されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、( i ) 二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される 1 つの環系、または ( i i ) フェニル、二環式アリール、単

環式もしくは二環式ヘテロアリアル、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もしくは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルケニル環（基本環）を含有する。実施形態では、多環式シクロアルケニルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式シクロアルケニル環は、(i)二環式アリアル、二環式ヘテロアリアル、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、単環式ヘテロアリアル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの環系、どちらかと縮合している単環式シクロアルケニル環（基本環）を含有する。

10

## 【0098】

実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロシクリルである。用語「ヘテロシクリル」は、本明細書で使用される場合、単環式、二環式、または多環式複素環を意味する。ヘテロシクリル単環式複素環は、O、NおよびSからなる群から独立して選択される少なくとも1個のヘテロ原子を含有する3、4、5、6または7員環であって、飽和されているまたは不飽和である、しかし芳香族でない、環である。3または4員環は、O、NおよびSからなる群から選択される1個のヘテロ原子を含有する。5員環は、ゼロまたは1つの二重結合と、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有し得る。6または7員環は、ゼロ、1または2つの二重結合と、O、NおよびSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子とを含有する。ヘテロシクリル単環式複素環は、ヘテロシクリル単環式複素環内に含有されている任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親分子部分に接続されている。ヘテロシクリル単環式複素環の代表的な例としては、アゼチジニル、アゼパニル、アジリジニル、ジアゼパニル、1,3-ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、1,3-ジチオラニル、1,3-ジチアニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オキサジアゾリニル、オキサジアゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピロリニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、チアジアゾリニル、チアジアゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チオモルホリニル、1,1-ジオキシドチオモルホリニル（チオモルホリンソルホン）、チオピラニル、およびトリチアニルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクリル二環式複素環は、フェニル、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニル、単環式複素環または単環式ヘテロアリアルのいずれかと縮合している、単環式複素環である。ヘテロシクリル二環式複素環は、二環式環系の単環式複素環部分内に含有されている任意の炭素原子または任意の窒素原子によって親分子部分に接続されている。二環式ヘテロシクリルの代表的な例としては、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル、2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル、インドリン-1-イル、インドリン-2-イル、インドリン-3-イル、2,3-ジヒドロベンゾチエン-2-イル、デカヒドロキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロ-1H-インドリル、およびオクタヒドロベンゾフラニルが挙げられるが、これらに限定されない。実施形態では、ヘテロシクリル基は、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。ある特定の実施形態では、二環式ヘテロシクリルは、フェニル環、5もしくは6員単環式シクロアルキル、5もしくは6員単環式シクロアルケニル、5もしくは6員単環式ヘテロシクリルまたは5もしくは6員単環式ヘテロアリアルと縮合している、5または6員単環式ヘテロシクリル環であり、二環式ヘテロシクリルは、独立してオキソまたはチアである1つまたは2つの基で、必要に応じて置換されている。多環式ヘテロシクリル環系は、(i)二環式アリアル、二環式ヘテロアリアル、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、二環式アリアル、単環式もしくは二環式ヘテロアリアル、単環式もしくは二環式シクロアルキル、単環式もしくは二環式シクロアルケニルおよび単環式もし

20

30

40

50

くは二環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式ヘテロシクリル環（基本環）である。多環式ヘテロシクリルは、基本環内に含有されている任意の炭素原子または窒素原子によって親分子部分に結合されている。実施形態では、多環式ヘテロシクリル環系は、(i)二環式アリール、二環式ヘテロアリール、二環式シクロアルキル、二環式シクロアルケニルおよび二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される1つの環系、または(ii)フェニル、単環式ヘテロアリール、単環式シクロアルキル、単環式シクロアルケニルおよび単環式ヘテロシクリルからなる群から独立して選択される2つの他の環系、どちらかと縮合している単環式ヘテロシクリル環（基本環）である。多環式ヘテロシクリル基の例としては、10H-フェノチアジン-10-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-9-イル、9,10-ジヒドロアクリジン-10-イル、10H-フェノキサジン-10-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[b,f]アゼピン-5-イル、1,2,3,4-テトラヒドロピリド[4,3-g]イソキノリン-2-イル、12H-ベンゾ[b]フェノキサジン-12-イル、およびドデカヒドロ-1H-カルパゾール-9-イルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

## 【0099】

単独でまたは別の置換基の一部として、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、別段の記述がない限り、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素原子を意味する。加えて、「ハロアルキル」などの用語は、モノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むように意図されている。例えば、用語「ハロ(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル」は、これらに限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含む。

20

## 【0100】

用語「アシル」は、別段の記述がない限り、-C(O)Rを意味し、Rは、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールである。

## 【0101】

用語「アリール」は、別段の記述がない限り、単一の環であることもあり、互いに縮合している（すなわち、縮合環アリール）もしくは共有結合で連結されている複数の環（好ましくは、1~3つの環）であることもある、多価不飽和、芳香族、炭化水素置換基を意味する。縮合環アリールは、縮合環の少なくとも1つがアリール環である、互いに縮合している複数の環を指す。用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つのヘテロ原子、例えばN、OまたはS、を含有するアリール基（または環）であって、窒素および硫黄原子が必要に応じて酸化されており、窒素原子が必要に応じて四級化されている、アリール基（または環）を指す。したがって、用語「ヘテロアリール」は、縮合環ヘテロアリール基（すなわち、縮合環の少なくとも1つが複素芳香族環である、互いに縮合している複数の環）を含む。5,6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が5員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。同様に、6,6-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が6員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。そして6,5-縮合環ヘテロアリーレンは、一方の環が6員を有し、他方の環が5員を有し、少なくとも一方の環がヘテロアリール環である、互いに縮合している2つの環を指す。ヘテロアリール基は、分子の残部に炭素によって結合されていることもあり、またはヘテロ原子によって結合されていることもある。アリールおよびヘテロアリール基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、ピロリル、ピラゾリル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラジニル、プリニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾイル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラン、イソベンゾフラニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、イソキノリル、キノキサリニル、

30

40

50

キノリル、1 - ナフチル、2 - ナフチル、4 - ビフェニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、3 - ピラゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、ピラジニル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、2 - フェニル - 4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、3 - イソオキサゾリル、4 - イソオキサゾリル、5 - イソオキサゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - プリジル、3 - プリジル、4 - プリジル、2 - プリミジル、4 - プリミジル、5 - ベンゾチアゾリル、プリニル、2 - ベンゾイミダゾリル、5 - インドリル、1 - イソキノリル、5 - イソキノリル、2 - キノキサリニル、5 - キノキサリニル、3 - キノリル、および 6 - キノリルが挙げられる。上述のアリールおよびヘテロアリール環系の各々についての置換基は、下に記載される許容される置換基の群から選択される。単独でまたは別の置換基の一部として、「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」は、それぞれ、アリーレンおよびヘテロアリーレンから誘導される二価ラジカルを意味する。ヘテロアリール基の置換基は、環ヘテロ原子である窒素に結合されている - O - であることがある。

10

【0102】

縮合環ヘテロシクロアルキル - アリールは、ヘテロシクロアルキルと縮合しているアリールである。縮合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリーレンは、ヘテロシクロアルキルと縮合しているヘテロアリーレンである。縮合環ヘテロシクロアルキル - シクロアルキルは、シクロアルキルと縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロシクロアルキルは、別のヘテロシクロアルキルと縮合しているヘテロシクロアルキルである。縮合環ヘテロシクロアルキル - アリール、縮合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロアリーレン、縮合環ヘテロシクロアルキル - シクロアルキル、または縮合環ヘテロシクロアルキル - ヘテロシクロアルキルは、各々独立して、非置換であることもあり、または本明細書に記載される置換基の1つもしくは複数で置換されていることもある。

20

【0103】

スピロ環式環は、隣接する環が単一の原子によって結合されている、2つまたはそれより多くの環である。スピロ環式環内の個々の環は、同一であることもあり、または異なることもある。スピロ環式環の中の個々の環は、置換されていることもあり、または非置換であることもあり、1セットのスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有することもある。スピロ環式環内の個々の環についての可能性のある置換基は、スピロ環式環の一部でない場合の同じ環についての可能性のある置換基（例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル環についての置換基）である。スピロ環式環は、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルまたは置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり得、スピロ環式環基内の個々の環は、1つのタイプの全ての環（例えば、各環が同じまたは異なる置換ヘテロシクロアルキレンであり得る、置換ヘテロシクロアルキレンである全ての環）を有するものを含む、直ぐ前のリストのいずれかであり得る。スピロ環式環系に言及するとき、複素環式スピロ環式環は、少なくとも1つの環が複素環式環であり、各環が異なる環であり得る、スピロ環式環を意味する。スピロ環式環系に言及するとき、置換スピロ環式環は、少なくとも1つの環が置換されていること、および各置換基が必要に応じて異なり得ることを意味する。

30

40

【0104】

記号

【化7】

“”

(波線)は、分子または化学式の残部への化学的部分の結合点を示す。

【0105】

用語「オキソ」は、本明細書で使用される場合、炭素原子に二重結合されている酸素を意味する。

【0106】

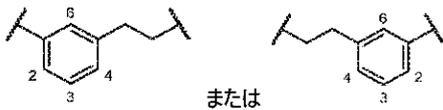
50

用語「アルキルスルホニル」は、本明細書で使用される場合、式  $-S(O_2)-R'$  を有する部分を意味し、式中の  $R'$  は、上で定義された通りの置換または非置換アルキル基である。 $R'$  は、明記されている数の炭素を有し得る（例えば、「 $C_1 \sim C_4$  アルキルスルホニル」）。

【0107】

アルキレン部分（本明細書ではアルキレンリンカーとも呼ばれる）に共有結合されているアリーレン部分としての用語「アルキルアリーレン」。実施形態では、アルキルアリーレン基は、式

【化8】



を有する。

【0108】

アルキルアリーレン部分は、アルキレン部分またはアリーレンリンカーが（例えば、炭素 2、3、4 または 6 が）ハロゲン、オキソ、 $-N_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CN$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、置換もしくは非置換  $C_1 \sim C_5$  アルキルまたは置換もしくは非置換 2 ~ 5 員ヘテロアルキルで（例えば、置換基で）置換されることがある。実施形態では、アルキルアリーレンは、非置換である。

【0109】

上の用語（例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」および「ヘテロアリール」）の各々は、示されているラジカルの置換形態と非置換形態の両方を含む。ラジカルの各タイプについての好ましい置換基は、下で提供される。

【0110】

アルキルおよびヘテロアルキルラジカル（アルキレン、アルケニル、ヘテロアルキレン、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルと、多くの場合、呼ばれる基を含む）についての置換基は、ゼロから  $(2m' + 1)$  の範囲の数の、 $-OR'$ 、 $=O$ 、 $=NR'$ 、 $=N-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR' \frac{1}{2} C(O)NR-C(NR'R''R''') = NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R'') = NR'R''$ 、 $-S(O)R' \frac{1}{2} R' \frac{1}{2} S(O)R' \frac{1}{2} NR'R''$ 、 $-NR \frac{1}{2} R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R''R'''$ 、 $-C_2N$ 、 $-NRO'SO_2R''$ 、 $-NR'C(O)R''$ 、 $-NR'C(O)-OR''$ 、 $-NR'OR''$  から選択されるがこれらに限定されない、様々な基のうちの一つまたは複数であり得、 $m'$  は、そのようなラジカル中の炭素原子の総数である。 $R$ 、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、および  $R''''$  は、各々好ましくは独立して、水素、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール（例えば、1 ~ 3 個のハロゲンで置換されているアリール）、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換アルキル、アルコキシもしくはチオアルコキシ基、またはアリールアルキル基を指す。本明細書に記載される化合物が、1 つより多くの  $R$  基を含む場合、例えば、 $R$  基の各々は、独立して選択され、各  $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、および  $R''''$  基も、これらの基の一つより多くが存在する場合、独立して選択される。 $R'$  および  $R''$  が同じ窒素原子に結合されている場合、それらは、窒素原子と化合して 4 員、5 員、6 員または 7 員環を形成し得る。例えば、 $-NR'R''$  は、これらに限定されないが 1 - ピロリジニルおよび 4 - モルホリニルを含む。

置換基についての上の論述から、用語「アルキル」が、ハロアルキル（例えば、 $-CF_3$  および  $-CH_2CF_3$ ）およびアシル（例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$  など）などの、水素基以外の基に結合されている炭素原子を含む基を含むように意図されていることは、当業者には理解されるであろう。

【0111】

アルキルラジカルについて記載した置換基と同様に、アリールおよびヘテロアリール基についての置換基は、多様であり、例えば、芳香族環系の開いた原子価のゼロから総数までの範囲の数の、 $-OR'$ 、 $-NR'R''$ 、 $-SR'$ 、 $-ハロゲン$ 、 $-SiR'R''R'''$ 、 $OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C_2OR'$ 、 $-CONR'R''$ 、 $-OC(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'R''$ 、 $-NR'R''C(O)R'$ 、 $-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-NR-C(NR'R''R''')=NR'R''$ 、 $-S(-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'R''$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-NR'NR'R''R'''$ 、 $-ONR'R''$ 、 $-NR'C(O)NR'R''NR'R'''R''''_2$ 、 $-C(R)H(Ph)_2$ 、フルオロ( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ、およびフルオロ( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、 $-NR'SO_2R'$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)-OR'$ 、 $-NR'OR'$  から選択され、 $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、および  $R''''$  は、好ましくは、水素、置換または換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択される。本明細書に記載される化合物が、1つより多くのR基を含む場合、例えば、R基の各々は、独立して選択され、各  $R'$ 、 $R''$ 、 $R'''$ 、および  $R''''$  基も、これらの基の1つより多くが存在する場合、独立して選択される。

【0112】

環（例えば、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキレン、ヘテロシクロアルキレン、アリーレン、またはヘテロアリーレン）についての置換基は、環の特定の原子上ではなく環上の置換基（一般に浮遊置換基と呼ばれる）として描示されることがある。そのような場合、置換基は、環原子のいずれかに（化学的原子価の規則に従って）結合されていることがあり、縮合環またはスピロ環式環の場合、縮合環またはスピロ環式環の1員と会合している状態（単一の環上の浮遊置換基）として描示される置換基は、縮合環またはスピロ環式環のいずれかにおける置換基（複数の環上の浮遊置換基）であることもある。置換基が、特定の原子ではなく環に結合されており（浮遊置換基）、置換基の下付き文字が、1より大きい整数である場合、複数の置換基が、同じ原子、同じ環、異なる原子、異なる縮合環、異なるスピロ環式環上に存在することがあり、各置換基は、必要に応じて異なり得る。分子の残部への環の結合点が単一の原子に限定されない場合（浮遊置換基の場合）、結合点は、化学的原子価の規則に従ってだが、環のいずれの原子であってもよく、縮合環またはスピロ環式環の場合には縮合環またはスピロ環式環のいずれかのいずれの原子であってもよい。環、縮合環、またはスピロ環式環が、1個または複数の環ヘテロ原子を含有し、環、縮合環、またはスピロ環式環が、もう1つの浮遊置換基（分子の残部への結合点を含むがこれらに限定されない）とともに示されている場合、浮遊置換基は、ヘテロ原子に結合していることがある。浮遊置換基を有する構造または式において環ヘテロ原子が1個または複数の水素に結合して示されている場合（例えば、環原子への2つの結合および水素への第3の結合を有する環窒素）、ヘテロ原子が浮遊置換基に結合されると、置換基は、化学的原子価の規則に従ってだが、水素に置き換わることは理解されるであろう。

【0113】

2つまたはそれより多くの置換基が必要に応じて結合されてアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキル基を形成することもある。そのようないわゆる環形成性置換基は、必ずしもそうとは限らないが、通常は、環式基本構造に結合された状態で見いだされる。一実施形態では、環形成性置換基は、基本構造の隣接する構成員に結合されている。例えば、環式基本構造の隣接する構成員に結合されている2つの環形成性置換基は、縮合環構造を作出する。別の実施形態では、環形成性置換基は、基本構

造の単一の構成員に結合されている。例えば、環式基本構造の単一の構成員に結合されている2つの環形成性置換基は、スピロ環式構造を作出する。さらに別の実施形態では、環形成性置換基は、基本構造の隣接していない構成員に結合されている。

【0114】

アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうち2つが、必要に応じて式  $-T-C(O)-(CRR')_p-U-$  の環を形成することがあり、式中、TおよびUは、独立して、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'-$ 、または単結合であり、pは、0~3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうち2つを必要に応じて式  $-A-(CH_2)_r-B-$  の置換基で置き換えることができ、式中、AおよびBは、独立して、 $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'-$ 、または単結合であり、rは、1~4の整数である。そのように形成される新しい環の単結合の1つを必要に応じて二重結合で置き換えることができる。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣接する原子上の置換基のうち2つを必要に応じて式  $-(CRR')_s-X'-(C''R''B'')$  の置換基で置き換えることができ、式中、sおよびdは、独立して、0~3の整数であり、X'は、 $-O-$ 、 $-NR'-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または  $-S(O)_2NR'-$  である。置換基R、R'、R''、およびR'''は、好ましくは、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから独立して選択される。

【0115】

本明細書で使用される場合、用語「ヘテロ原子」または「環ヘテロ原子」は、酸素(O)、窒素(N)、硫黄(S)、リン(P)およびケイ素(Si)を含むように意図されている。

【0116】

「置換基」は、本明細書で使用される場合、以下の部分から選択される基を意味する：

(A) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、もしくは2~4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、もしくは5~6員ヘテロアリール)、および

(B) アルキル(例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)、ヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)であって、下記の(i)およ

び ( i i ) から選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの :

( i ) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル ( 例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル ( 例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、もしくは2~4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル ( 例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル ( 例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール ( 例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール ( 例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、もしくは5~6員ヘテロアリール)、および

( i i ) アルキル ( 例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)、ヘテロアルキル ( 例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル ( 例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル ( 例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、アリール ( 例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール ( 例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール) であって、下記の ( a ) および ( b ) から選択される少なくとも1つの置換基で置換されているもの :

( a ) オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHSO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル ( 例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル)、非置換ヘテロアルキル ( 例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、もしくは2~4員ヘテロアルキル)、非置換シクロアルキル ( 例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、非置換ヘテロシクロアルキル ( 例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル)、非置換アリール ( 例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、もしくはフェニル)、または非置換ヘテロアリール ( 例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、もしくは5~6員ヘテロアリール)、および

( b ) アルキル ( 例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル)、ヘテロアルキル ( 例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)、シクロアルキル ( 例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)、ヘテロシクロアルキル ( 例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)、アリール ( 例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル)、ヘテロアリール ( 例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール) であって、次のものから選択

される少なくとも1つの置換基で置換されているもの：オキソ、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-SO_4H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-NHNH_2$ 、 $-ONH_2$ 、 $-NHC(O)NHNH_2$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NH_2SO_2H$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-NHOH$ 、 $-OCCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OCBr_3$ 、 $-OCI_3$ 、 $-OCHCl_2$ 、 $-OCHBr_2$ 、 $-OCHI_2$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-N_3$ 、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）、非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、もしくはフェニル）、または非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）。

10

## 【0117】

「サイズ制限置換基 (substituent)」または「サイズ制限置換基 (substituent group)」は、本明細書で使用される場合、各置換または非置換アルキルが置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルが置換または非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルが置換または非置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルが置換または非置換3～8員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールが置換または非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであり、各置換または非置換ヘテロアリールが置換または非置換5～10員ヘテロアリールである、「置換基」について上に記載した置換基の全てから選択される基を意味する。

20

## 【0118】

「低級置換基 (substituent)」または「低級置換基 (substituent group)」は、本明細書で使用される場合、各置換または非置換アルキルが置換または非置換 $C_1 \sim C_8$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルが置換または非置換2～8員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルが置換または非置換 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルが置換または非置換3～7員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリールが置換または非置換フェニルであり、各置換または非置換ヘテロアリールが置換または非置換5～6員ヘテロアリールである、「置換基」について上に記載した置換基の全てから選択される基を意味する。

30

## 【0119】

一部の実施形態では、本明細書で化合物に関して記載される各々の置換された基は、少なくとも1つの置換基で置換されている。より具体的には、一部の実施形態では、本明細書で化合物に関して記載される各置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および/または置換ヘテロアリーレンは、少なくとも1つの置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つのサイズ制限置換基で置換されている。他の実施形態では、これらの基の少なくとも1つまたは全ては、少なくとも1つの低級置換基で置換されている。

40

## 【0120】

本明細書における化合物の他の実施形態では、各置換または非置換アルキルは、置換または非置換 $C_1 \sim C_{20}$ アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは、置換または非置換2～20員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは、置

50

換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリアルールは、置換または非置換 C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリアルールであり、および / または各置換または非置換ヘテロアリアルールは、置換または非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリアルールである。本明細書における化合物の一部の実施形態では、各置換または非置換アルキレンは、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>20</sub> アルキレンであり、各置換または非置換ヘテロアルキレンは、置換または非置換 2 ~ 20 員ヘテロアルキレンであり、各置換または非置換シクロアルキレンは、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキレンであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換または非置換 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換または非置換アリーレンは、置換または非置換 C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリーレンであり、および / または各置換または非置換ヘテロアリーレンは、置換または非置換 5 ~ 10 員ヘテロアリーレンである。

10

**【0121】**

一部の実施形態では、各置換または非置換アルキルは、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルであり、各置換または非置換ヘテロアルキルは、置換または非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキルであり、各置換または非置換シクロアルキルは、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキルであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキルは、置換または非置換 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、各置換または非置換アリアルールは、置換または非置換 C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリアルールであり、および / または各置換または非置換ヘテロアリアルールは、置換または非置換 5 ~ 9 員ヘテロアリアルールである。一部の実施形態では、各置換または非置換アルキレンは、置換または非置換 C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキレンであり、各置換または非置換ヘテロアルキレンは、置換または非置換 2 ~ 8 員ヘテロアルキレンであり、各置換または非置換シクロアルキレンは、置換または非置換 C<sub>3</sub> ~ C<sub>7</sub> シクロアルキレンであり、各置換または非置換ヘテロシクロアルキレンは、置換または非置換 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキレンであり、各置換または非置換アリーレンは、置換または非置換 C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリーレンであり、および / または各置換または非置換ヘテロアリーレンは、置換または非置換 5 ~ 9 員ヘテロアリーレンである。一部の実施形態では、化合物は、下の実施例セクション、図、または表で示される化学種である。

20

**【0122】**

実施形態では、置換または非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリアルール、置換もしくは非置換ヘテロアリアルール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、および / または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、非置換である（例えば、それぞれ、非置換アルキル、非置換ヘテロアルキル、非置換シクロアルキル、非置換ヘテロシクロアルキル、非置換アリアルール、非置換ヘテロアリアルール、非置換アルキレン、非置換ヘテロアルキレン、非置換シクロアルキレン、非置換ヘテロシクロアルキレン、非置換アリーレン、および / または非置換ヘテロアリーレンである）。実施形態では、置換または非置換部分（例えば、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換ヘテロアルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリアルール、置換もしくは非置換ヘテロアリアルール、置換もしくは非置換アルキレン、置換もしくは非置換ヘテロアルキレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレン、置換もしくは非置換アリーレン、および / または置換もしくは非置換ヘテロアリーレン）は、置換されている（例えば、それぞれ、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリアルール、置換ヘテロアリアルール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および / または置換ヘテロアリーレンである）。

30

40

**【0123】**

50

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および/または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基で置換されており、置換されている部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数の置換基で置換されている場合、各置換基は、異なる。

【0124】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および/または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つのサイズ制限置換基で置換されており、置換されている部分が、複数のサイズ制限置換基で置換されている場合、各サイズ制限置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数のサイズ制限置換基で置換されている場合、各サイズ制限置換基は、異なる。

10

【0125】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および/または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの低級置換基で置換されており、置換されている部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、複数の低級置換基で置換されている場合、各低級置換基は、異なる。

20

【0126】

実施形態では、置換されている部分（例えば、置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換シクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、置換アリール、置換ヘテロアリール、置換アルキレン、置換ヘテロアルキレン、置換シクロアルキレン、置換ヘテロシクロアルキレン、置換アリーレン、および/または置換ヘテロアリーレン）は、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されており；置換されている部分が、置換基、サイズ制限置換基および低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズ制限置換基および/または低級置換基は、必要に応じて異なり得る。実施形態では、置換されている部分が、置換基、サイズ制限置換基および低級置換基から選択される複数の基で置換されている場合、各置換基、サイズ制限置換基および/または低級置換基は、異なる。

30

【0127】

本開示のある特定の化合物は、不斉炭素原子（光学もしくはキラル中心）または二重結合を有し；エナンチオマー、ラセミ化合物、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、立体異性体形態（絶対立体化学の点から（R）-もしくは（S）-と、またはアミノ酸については（D）-もしくは（L）と、定義され得る）、および個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、あまりにも不安定で合成および/または単離することができないことが当技術分野において公知であるものを含まない。本開示は、ラセミ体および光学的に純粋な形態の化合物を含むように意図されている。光学活性（R）-および（S）-、または（D）-および（L）-異性体を、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製することができ、または従来技術を使用して分割することができる。本明細書に記載される化合物が、オレフィン結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、および別段の定めがない限り、化合物はE幾何異性体とZ幾何異性体の両方を含むことが意図されている。

40

【0128】

本明細書で使用される場合、用語「異性体」は、同じ数および種類の原子を有する化合

50

物であって、それ故、同じ分子量を有するが、原子の構造配列または立体配置が異なる、化合物を指す。

【0129】

用語「互変異性体」は、本明細書で使用される場合、平衡状態で存在し、1つの異性体の形から別の形へ容易に変換される、2つまたはそれより多くの構造異性体の1つを指す。

【0130】

本開示のある特定の化合物が互変異性体の形で存在することがあり、化合物の全てのような互変異性体の形が本開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。

【0131】

別段の記述がない限り、本明細書で描示される構造はまた、それらの構造の全ての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心についてのRおよびS立体配置、を含むように意図されている。したがって、本化合物の単一の立体化学的異性体はもちろん、エナンチオマーおよびジアステレオマー混合物も、本開示の範囲内である。

【0132】

本願を通して、代替案、例えば、可能性のある1つより多くのアミノ酸を含有する各アミノ酸位置が、マーカッシュ群で記載されることに注意されたい。マーカッシュ群の各構成員は、別々に考慮すべきものであり、したがって、別の実施形態を構成すること、およびマーカッシュ群を単一の構成単位として読むべきでないことが、特に企図される。

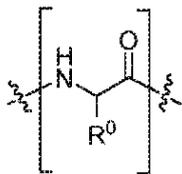
【0133】

「リンカー」は、共有結合、または抗体を薬物部分に共有結合させる原子鎖を含む、化学的部分を指す。様々な実施形態では、リンカーは、二価ラジカルを含む。様々な実施形態では、リンカーは、1つまたは複数のアミノ酸残基を含み得る。

【0134】

「アミノ酸単位」は、式

【化9】



を有し、式中、 $R^0$ は、水素、メチル、イソプロピル、イソブチル、*sec*-ブチル、ベンジル、*p*-ヒドロキシベンジル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2COOH$ 、 $-CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-CH_2CH_2COOH$ 、 $-(CH_2)_3NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NH_2$ 、 $-(CH_2)_3NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_3NHCHO$ 、 $-(CH_2)_4NHC(=NH)NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCOCH_3$ 、 $-(CH_2)_4NHCHO$ 、 $-(CH_2)_3NHCONH_2$ 、 $-(CH_2)_4NHCONH_2$ 、 $-CH_2CH_2CH(OH)CH_2NH_2$ 、2-ピリジルメチル-、3-ピリジルメチル-、4-ピリジルメチル-、フェニル、またはシクロヘキシルである。様々な実施形態では、アミノ酸単位は、天然に存在するアミノ酸のみならず、微量アミノ酸、および天然に存在しないアミノ酸アナログ、例えば、シトルリン、ノルロイシン、セレノメチオニン、 $\gamma$ -アラニンなども含む。アミノ酸単位は、アミノ酸についてのその標準的な3文字表記（例えば、Ala、Cys、Asp、Glu、Val、Phe、Lysなど）によって言及されることもある。

【0135】

本明細書で使用される場合、用語「バイオコンジュゲート」および「バイオコンジュゲートリンカー」は、「バイオコンジュゲート反応性基」または「バイオコンジュゲート反応性部分」の原子または分子間の、結果として生ずる会合を指す。会合は、直接的である

10

20

30

40

50

こともあり、間接的であることもある。例えば、本明細書で提供される、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-NH_2$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-N$ -ヒドロキシスクシンイミド、またはマレイミド）と、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール、硫黄含有アミノ酸、アミン、アミン側鎖含有アミノ酸、またはカルボキシレート）とのコンジュゲートは、直接的である、例えば、共有結合もしくはリンカー（例えば、第1のリンカーまたは第2のリンカー）による、こともあり、または、間接的である、例えば、非共有結合（例えば、静電相互作用（例えば、イオン結合、水素結合、ハロゲン結合）、ファンデルワールス相互作用（例えば、双極子-双極子、双極子誘導双極子、ロンドン分散）、環スタッキング（パイ効果）、疎水性相互作用など）による、こともある。実施形態では、バイオコンジュゲートまたはバイオコンジュゲートリンカーは、これらに限定されないが、求核置換（例えば、アミンと活性エステルであるハロゲン化アシルを有するアルコールとの反応）、求電子置換（例えば、エナミン反応）、ならびに炭素-炭素および炭素-ヘテロ原子多重結合への付加（例えば、マイケル反応、ディールス-アルダー付加）を含む、バイオコンジュゲート化学（すなわち、2つのバイオコンジュゲート反応性基の会合）を使用して形成される。これらおよび他の有用な反応は、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, 1985; Hermanson, BIOCONJUGATE TECHNIQUES, Academic Press, San Diego, 1996; および Feeney et al., MODIFICATION OF PROTEINS; Advances in Chemistry Series, Vol. 198, American Chemical Society, Washington, D.C., 1982において論じられている。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、マレイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ハロアセチル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、ピリジル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、チオール）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-N$ -ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）に共有結合される。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、フルオロフェニルエステル部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）と反応して共有結合を形成する。実施形態では、第1のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、 $-S$ ルホ- $N$ -ヒドロキシスクシンイミド部分）は、第2のバイオコンジュゲート反応性基（例えば、アミン）と反応して共有結合を形成する。

#### 【0136】

本明細書においてバイオコンジュゲート化学に使用される有用なバイオコンジュゲート反応性部分としては、例えば、以下のものが挙げられる：

(a) カルボキシル基およびその様々な誘導体（これらに限定されないが、 $N$ -ヒドロキシスクシンイミドエステル、 $N$ -ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、酸ハロゲン化物、アシルイミダゾール、チオエステル、 $p$ -ニトロフェニルエステル、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび芳香族エステルを含む）；

(b) エステル、エーテル、アルデヒドなどに変換することができる、ヒドロキシル基

(c) ハロゲン化物を、後に、求核基、例えばアミン、カルボン酸アニオン、チオールアニオン、カルバニオン、またはアルコキシドイオンなど、で置換することができ、それによって、結果としてハロゲン原子の位置に新しい基の共有結合が生じることになる、ハロアルキル基；

(d) ディールス-アルダー反応に関与し得るジエノフィル基、例えば、マレイミド (maleimido) またはマレイミド (maleimide) 基など；

(e) カルボニル誘導体、例えば、イミン、ヒドラゾン、セミカルバゾンもしくはオキシムなどの形成によって、またはグリニャール付加もしくはアルキルリチウム付加のような機序によって、後続の誘導体化が可能であるような、アルデヒドまたはケトン基；

( f ) 例えばスルホンアミドを形成するための、アミンとの後続の反応のための、ハロゲン化スルホニル基；

( g ) ジスルフィドに変換すること、ハロゲン化アシルと反応させること、または金などの金属に結合させること、またはマレイミドと反応することができる、チオール基；

( h ) 例えばアシル化、アルキル化または酸化することができる、アミンまたはチオール基（例えば、システイン中に存在する）；

( i ) 例えば付加環化、アシル化、マイケル付加などを経ることができる、アルケン；

( j ) 例えばアミンおよびヒドロキシル化合物と、反応することができる、エポキシド

；

( k ) 核酸合成において有用な、ホスホロアミダイトおよび他の標準的な官能基；

10

( l ) 金属ケイ素酸化物結合；および

( m ) 例えばリン酸ジエステル結合を形成するための、反応性亜リン酸基（例えば、ホスフィン）への金属の結合。

( n ) 銅触媒付加環化クリックケミストリーを使用してアルキンとカップリングされるアジド。

( o ) アビジンまたはストレプトアビジンと反応してアビジン - ビオチン複合体またはストレプトアビジン - ビオチン複合体を形成することができる、ビオチンコンジュゲート

。

#### 【 0 1 3 7 】

バイオコンジュゲート反応性基は、それらが、本明細書に記載されるコンジュゲートの化学的安定性に関与も干渉もしないように、選択され得る。あるいは、反応性官能基は、保護基の存在によって架橋反応に関与しないように保護され得る。実施形態では、バイオコンジュゲートは、マレイミド、およびチオール基などの、不飽和結合の反応から誘導される、分子実体を含む。

20

#### 【 0 1 3 8 】

「アナログ」または「類似体」は、化学および生物学の中でのその明白な通常の意味に従って使用され、別の化合物（すなわち、いわゆる「参照」化合物）と構造的に類似しているが、組成の点で、例えば、1つの原子の異なる元素の原子による置き換えの点で、あるいは特定の官能基の存在の点で、あるいは1つの官能基の別の官能基による置き換え、または参照化合物の1つもしくは複数のキラル中心の絶対立体化学の点で異なる、化学物質を指す。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観の点で同様または同等であるが、構造または起源の点ではそうでない化合物である。

30

#### 【 0 1 3 9 】

本明細書で使用される場合、一般的な有機および細胞型の略語は、以下のように定義される：

A c アセチル

A C N アセトニトリル

A l a アラニン

A s n アスパラギン

a q . 水性

40

- A l a ベータ - アラニン

B O C または B o c t e r t - ブトキシカルボニル

摂氏度での温度

C B Z ベンジルオキシカルボニル ( Benzoxy carbonyl )

C i t シトルリン

D B U 1 , 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデカ - 7 - エン

D C M ジクロロメタン

D I E A ジイソプロピルエチルアミン

D M F N , N ' - ジメチルホルムアミド

E D C 1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド

50

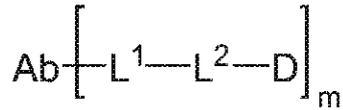
E O S	好酸球	
E t	エチル	
E t O A c	酢酸エチル	
E q	当量	
F m o c	9 - フルオレニルメトキシカルボニル	
g	グラム	
G l y	グリシン	
h	時間 ( 単数 ) ( 時間 ( 複数 ) )	
H A T U	2 - ( 1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - 1 , 1 , 3 , 3 - テ トラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩	10
H C T	ヘマトクリット値	
H G B	ヘモグロビン	
H O B t	N - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
L C / M S	液体クロマトグラフィー - 質量分析	
L Y M	リンパ球	
L y s	リシン	
M e	メチル	
m g	ミリグラム	
M e O H	メタノール	20
m L	ミリリットル	
μ L / μ L	マイクロリットル	
M O N O	単球	
m o l	モル	
m m o l	ミリモル	
μ m o l / u m o l	マイクロモル	
M S	質量分析	
N H S	N - ヒドロキシスクシンイミド	
N E U T	好中球	
P A B C	p - アミノベンジルオキシカルボニル	30
P h e	フェニルアラニン	
P i p	ピペリジン	
P L T	血小板	
P y A O P	( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ ) トリピロリジノホスホニ ウムヘキサフルオロリン酸塩	
R B C	赤血球	
R E T	網状赤血球	
R P - H P L C	逆相 H P L C	
r t	室温	
S e r	セリン	40
t - B u t e r t	t - ブチル	
T e r t、t	第三級	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T h r	トレオニン	
V a l	バリン	
W B C	白血球	
組成物		
抗体 - 薬物コンジュゲート		
【 0 1 4 0 】		
一態様では、モノクローナル抗体 ( A b ) と、薬物部分 ( D ) と、モノクローナル抗体		50

を薬物部分に共有結合させるリンカー部分とを含む、抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) が、本明細書で提供される。

【0141】

別の態様では、式 (I) の ADC :

【化10】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

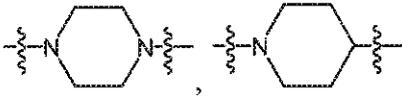
Ab は、モノクローナル抗体であり；

m は、1 ~ 8 の整数であり；

L<sup>1</sup> は、モノクローナル抗体に結合されているリンカーであり；

L<sup>2</sup> は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、

【化11】



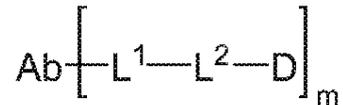
、-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)-、またはこれらの組合せであり、n は、1 ~ 24 の整数であり；

D は、薬物部分である。

【0142】

別の態様では、式 (I) の抗体薬物コンジュゲート (ADC) :

【化12】



またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

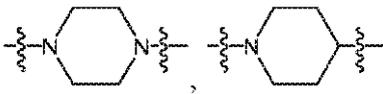
Ab は、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25、または抗クローディン18抗体であり；

m は、1 ~ 8 の整数であり；

L<sup>1</sup> は、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25、または抗クローディン18抗体に結合されているリンカーであり；

L<sup>2</sup> は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、

【化13】



、-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)-、またはこれらの組合せであり、n は、1 ~ 24 の整数であり；

D は、薬物部分である。

【0143】

実施形態では、m は、1 ~ 8 の整数である。実施形態では、m は、1 である。実施形態では、m は、2 である。実施形態では、m は、3 である。実施形態では、m は、4 である。実施形態では、m は、5 である。実施形態では、m は、6 である。実施形態では、m は

10

20

30

40

50

、 7 である。実施形態では、 $m$  は、 8 である。

【 0 1 4 4 】

実施形態では、 $n$  は、 1 ~ 2 4 の整数である。実施形態では、 $n$  は、 1 である。実施形態では、 $n$  は、 2 である。実施形態では、 $n$  は、 3 である。実施形態では、 $n$  は、 4 である。実施形態では、 $n$  は、 5 である。実施形態では、 $n$  は、 6 である。実施形態では、 $n$  は、 7 である。実施形態では、 $n$  は、 8 である。実施形態では、 $n$  は、 9 である。実施形態では、 $n$  は、 1 0 である。実施形態では、 $n$  は、 1 1 である。実施形態では、 $n$  は、 1 2 である。実施形態では、 $n$  は、 1 3 である。実施形態では、 $n$  は、 1 4 である。実施形態では、 $n$  は、 1 5 である。実施形態では、 $n$  は、 1 6 である。実施形態では、 $n$  は、 1 7 である。実施形態では、 $n$  は、 1 8 である。実施形態では、 $n$  は、 1 9 である。実施形態では、 $n$  は、 2 0 である。実施形態では、 $n$  は、 2 1 である。実施形態では、 $n$  は、 2 2 である。実施形態では、 $n$  は、 2 3 である。実施形態では、 $n$  は、 2 4 である。

10

【 0 1 4 5 】

実施形態では、 $A b$  は、抗 B C M A 抗体、抗 R O R 1 抗体、抗 C D 2 5 抗体、または抗クローディング 1 8 抗体である。実施形態では、 $A b$  は、抗 B C M A 抗体である。実施形態では、 $A b$  は、抗 R O R 1 抗体である。実施形態では、 $A b$  は、抗 C D 2 5 抗体である。実施形態では、 $A b$  は、抗クローディング 1 8 抗体である。

【 0 1 4 6 】

実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 1 または 2 個の硫黄または窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 1 個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 2 個の硫黄原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 1 個の窒素原子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 2 個の窒素原子に結合されているリンカーである。

20

【 0 1 4 7 】

実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 1 つのシステイン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 2 つのシステイン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 1 つのリシン分子に結合されているリンカーである。実施形態では、 $L^1$  は、抗 B C M A 抗体上の 2 つのリシン分子に結合されているリンカーである。

30

【 0 1 4 8 】

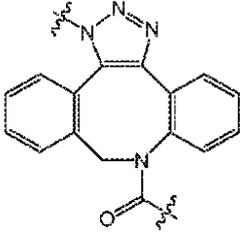
実施形態では、 $L^1$  は、

40

50

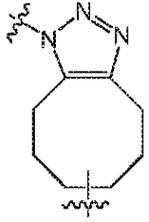


## 【化 19】



である。実施形態では、 $L^1$ は、

## 【化 20】

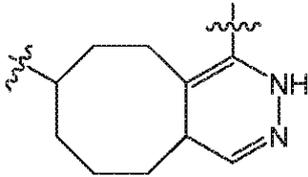


10

である。

実施形態では、 $L^1$ は、

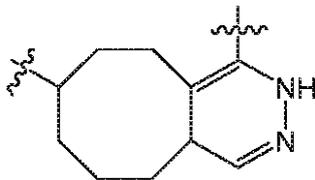
## 【化 21】



20

である。実施形態では、 $L^1$ は、

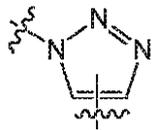
## 【化 22】



30

である。実施形態では、 $L^1$ は、

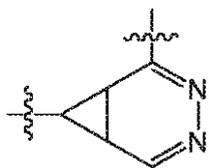
## 【化 23】



40

である。実施形態では、 $L^1$ は、

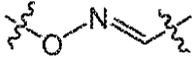
## 【化 24】



である。実施形態では、 $L^1$ は、

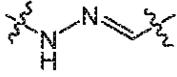
50

【化 2 5】



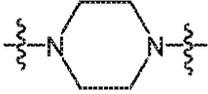
である。実施形態では、L<sup>1</sup>は、

【化 2 6】



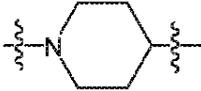
である。実施形態では、L<sup>1</sup>は、

【化 2 7】



である。実施形態では、L<sup>1</sup>は、

【化 2 8】



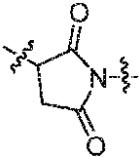
である。実施形態では、L<sup>1</sup>は、

【化 2 9】



である。実施形態では、L<sup>1</sup>は、

【化 3 0】

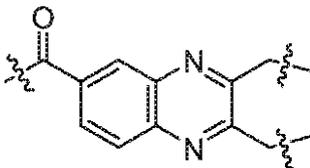


である。

【0 1 5 0】

L<sup>1</sup>が、

【化 3 1】



である場合、構造の右側に示されている2つのCH<sub>2</sub>部分は、各々、チオール基を介して抗BCMA抗体の異なるシステインに結合されていることがある。L<sup>1</sup>が、

10

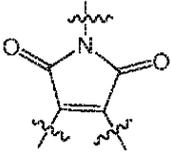
20

30

40

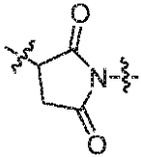
50

## 【化 3 2】



である場合、構造の下部に示されている 2 個のアルケン炭素は、各々、チオール基を介して抗 B C M A 抗体の異なるシステインに結合されていることがある。L<sup>1</sup> が、

## 【化 3 3】

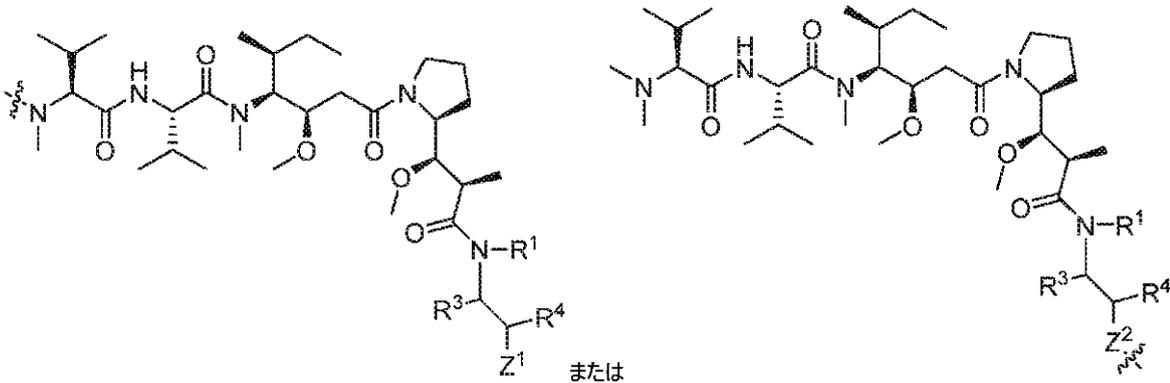


である場合、炭素は、チオール基を介して抗 B C M A 抗体のシステインに結合されていることがある。

## 【0 1 5 1】

実施形態では、D は、

## 【化 3 4】

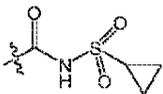


であり、

R<sup>1</sup> は、H または -C<sub>1</sub> ~ C<sub>8</sub> アルキルであり；

R<sup>3</sup> は、H、ハロゲン、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CHCl<sub>2</sub>、-CHBr<sub>2</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CHI<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>F、-CH<sub>2</sub>I、-CN、-OR<sup>3A</sup>、-NR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OR<sup>6</sup>、

## 【化 3 5】



、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

R<sup>4</sup> は、H、ハロゲン、-OR<sup>4A</sup>、-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

Z<sup>1</sup> は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

Z<sup>2</sup> は、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり；

R<sup>6</sup> は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換

10

20

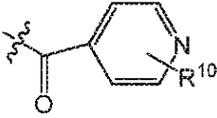
30

40

50

ヘテロアリアル、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

【化36】



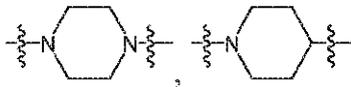
荷電基、または多糖類誘導体であり、 $v$ は、1~24の整数であり； $w$ は、1~24の整数であり； $Y$ は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ であり； $R^{10}$ は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-COOH$ であり；  
各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルである。

10

【0152】

実施形態では、 $L^2$ は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、

【化37】



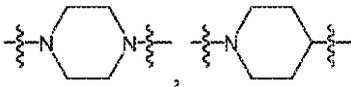
、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Ala-$ 、 $-シトルリン-(Cit)$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの組合せである。

20

【0153】

実施形態では、 $L^2$ は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、

【化38】



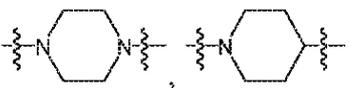
、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの組合せである。

30

【0154】

実施形態では、 $L^2$ は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Cit-$ 、

【化39】



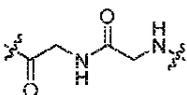
、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの組合せである。

【0155】

実施形態では、 $L^2$ は、

40

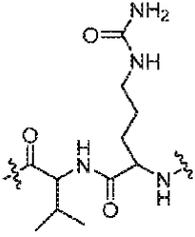
【化40】



である。実施形態では、 $L^2$ は、

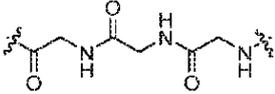
50

## 【化 4 1】



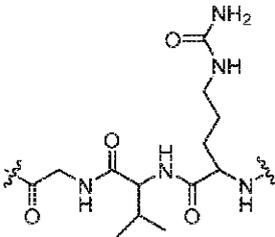
である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 4 2】



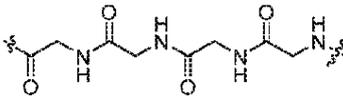
である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 4 3】



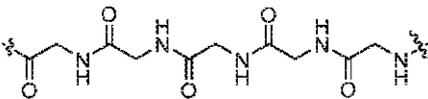
である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 4 4】



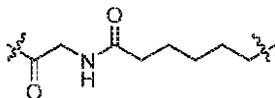
である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 4 5】



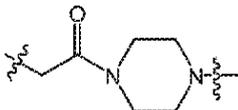
である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-C(O)-(CH_2)_5-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 4 6】



である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 4 7】



である。実施形態では、 $L^2$  は、

10

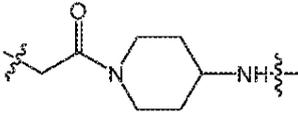
20

30

40

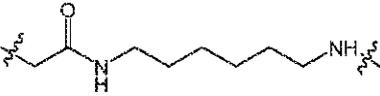
50

【化 4 8】



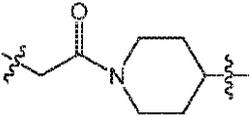
である。実施形態では、 $L^2$  は、

【化 4 9】



である。実施形態では、 $L^2$  は、

【化 5 0】



である。

【0 1 5 6】

実施形態では、 $L^2$  は、結合である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-C(O)-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-NH-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Val-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Phe-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Lys-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-(CH_2)_n-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Gly-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Ser-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Thr-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Ala-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Ala-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-Cit-$  である。

10

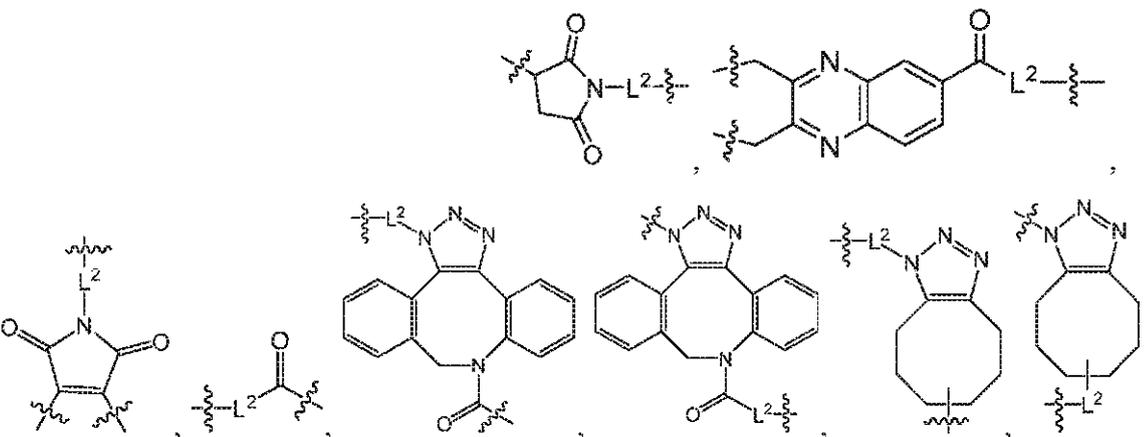
20

30

【0 1 5 7】

実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

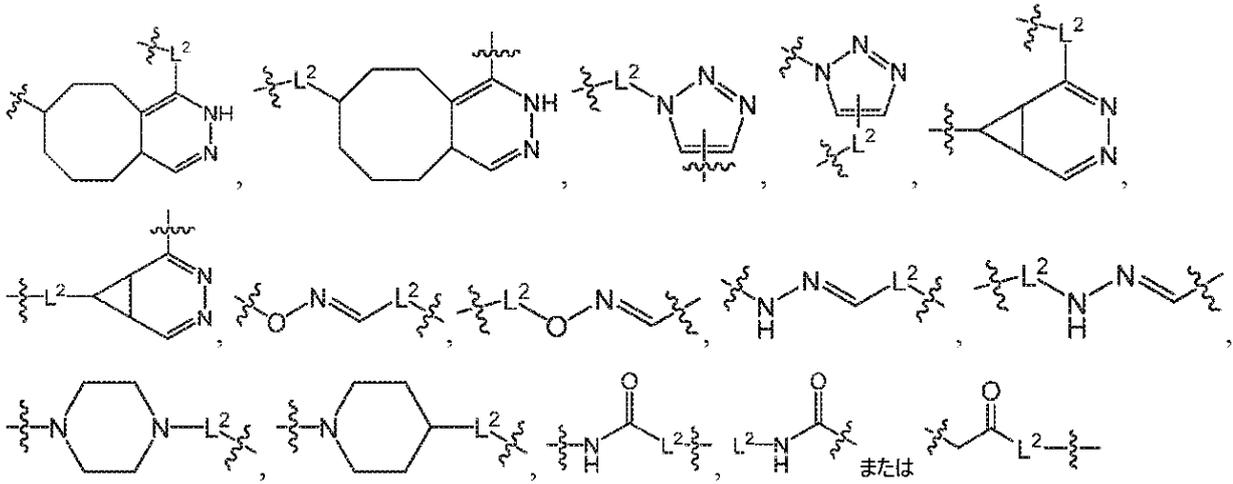
【化 5 1 - 1】



40

50

【化 5 1 - 2】



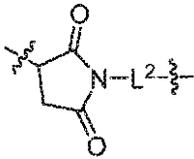
10

である。

【 0 1 5 8】

実施形態では、- L<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - は、

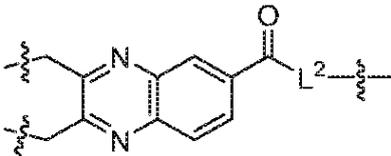
【化 5 2】



20

である。実施形態では、- L<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - は、

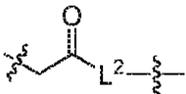
【化 5 3】



30

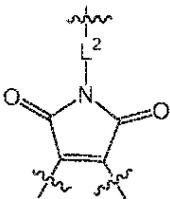
であり、構造の左側に示されている2つのCH<sub>2</sub>部分は、各々、抗BCMA抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、- L<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - は、

【化 5 4】



である。実施形態では、- L<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - は、

【化 5 5】

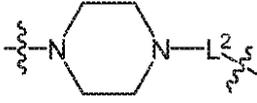


40

であり、構造の下部に示されている2個のアルケン炭素は、各々、抗BCMA抗体の別々の硫黄に結合されていることがある。実施形態では、- L<sup>1</sup> - L<sup>2</sup> - は、

50

## 【化 5 6】



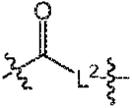
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

## 【化 5 7】



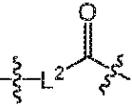
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

## 【化 5 8】



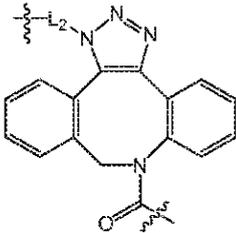
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

## 【化 5 9】



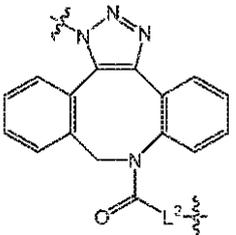
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

## 【化 6 0】



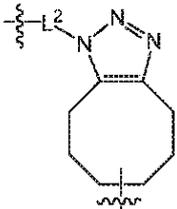
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

## 【化 6 1】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$  は、

## 【化 6 2】



10

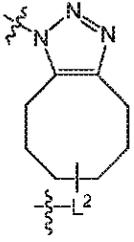
20

30

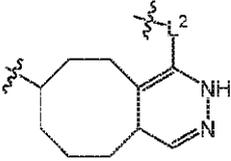
40

50

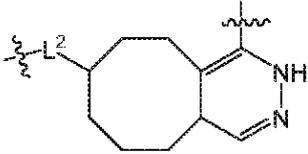
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化63】



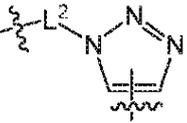
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化64】



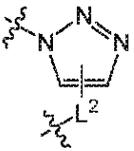
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化65】



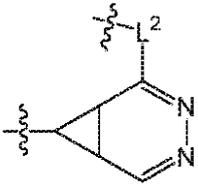
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化66】



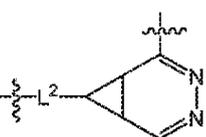
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化67】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化68】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化69】



10

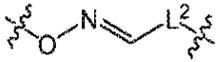
20

30

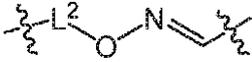
40

50

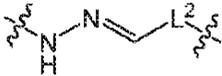
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化70】



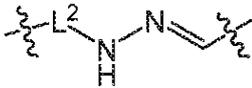
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化71】



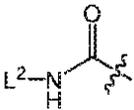
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化72】



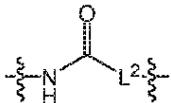
である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化73】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化74】



である。実施形態では、 $-L^1-L^2-$ は、  
【化75】



である。  
【0159】

実施形態では、 $R^1$ は、Hである。実施形態では、 $R^1$ は、 $-C_1 \sim C_8$ アルキルである。

【0160】

実施形態では、 $R^1$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、 $R^1$ は、メチルである。実施形態では、 $R^1$ は、エチルである。実施形態では、 $R^1$ は、プロピルである。実施形態では、 $R^1$ は、イソプロピルである。実施形態では、 $R^1$ は、ブチルである。実施形態では、 $R^1$ は、イソブチルである。実施形態では、 $R^1$ は、tert-ブチルである。実施形態では、 $R^1$ は、ペンチルである。実施形態では、 $R^1$ は、ヘキシルである。

【0161】

実施形態では、 $R^3$ は、H、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

10

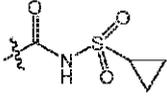
20

30

40

50

## 【化76】

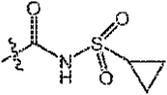


、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0162】

実施形態では、 $R^3$ は、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

## 【化77】



、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

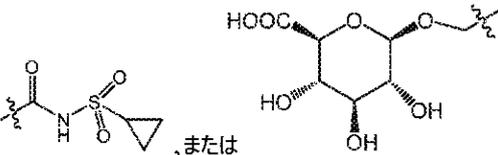
## 【0163】

実施形態では、 $R^3$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 $R^3$ は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 $R^3$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態では、 $R^3$ は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0164】

実施形態では、 $R^3$ は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2N_3$ 、 $-CH_2CH_2N_3$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ 、

## 【化78】



である。実施形態では、 $R^3$ は、メチルである。実施形態では、 $R^3$ は、エチルである。実施形態では、 $R^3$ は、プロピルである。実施形態では、 $R^3$ は、ブチルである。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2OH$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2CH_2OH$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2N_3$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2CH_2N_3$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2OCH_3$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2OCH_2CH_3$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2CH_2OCH_3$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_3$ である。実施形態では、 $R^3$ は、 $-OH$ である。実施形態では、 $R^3$ は、Hである。実施形態では、 $R^3$ は、

10

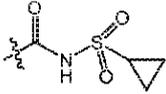
20

30

40

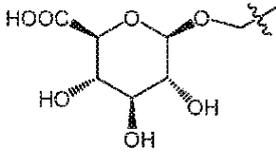
50

## 【化79】



である。実施形態では、 $R^3$ は、

## 【化80】

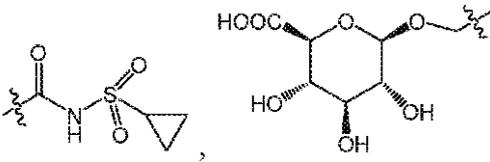


である。

## 【0165】

実施形態では、 $R^3$ は、メチル、 $-CH_2OH$ 、

## 【化81】



、または $-CH_2N_3$ である。

## 【0166】

実施形態では、 $v$ は、1～24の整数である。実施形態では、 $v$ は、1である。実施形態では、 $v$ は、2である。実施形態では、 $v$ は、3である。実施形態では、 $v$ は、4である。実施形態では、 $v$ は、5である。実施形態では、 $v$ は、6である。実施形態では、 $v$ は、7である。実施形態では、 $v$ は、8である。実施形態では、 $v$ は、9である。実施形態では、 $v$ は、10である。実施形態では、 $v$ は、11である。実施形態では、 $v$ は、12である。実施形態では、 $v$ は、13である。実施形態では、 $v$ は、14である。実施形態では、 $v$ は、15である。実施形態では、 $v$ は、16である。実施形態では、 $v$ は、17である。実施形態では、 $v$ は、18である。実施形態では、 $v$ は、19である。実施形態では、 $v$ は、20である。実施形態では、 $v$ は、21である。実施形態では、 $v$ は、22である。実施形態では、 $v$ は、23である。実施形態では、 $v$ は、24である。

## 【0167】

実施形態では、 $R^4$ は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0168】

実施形態では、 $R^4$ は、H、 $-OR^{4A}$ 、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0169】

実施形態では、 $R^4$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 $R^4$ は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）で

ある。実施形態では、 $R^4$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態では、 $R^4$ は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。

【0170】

実施形態では、 $R^4$ は、H、-OH、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。実施形態では、 $R^4$ は、メチルである。実施形態では、 $R^4$ は、エチルである。実施形態では、 $R^4$ は、プロピルである。実施形態では、 $R^4$ は、ブチルである。実施形態では、 $R^4$ は、Hである。実施形態では、 $R^4$ は、-OHである。

10

【0171】

実施形態では、 $R^4$ は、Hまたは-OHである。

【0172】

実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換シクロアルキル（例えば $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、または5～6員ヘテロアリール）である。

20

30

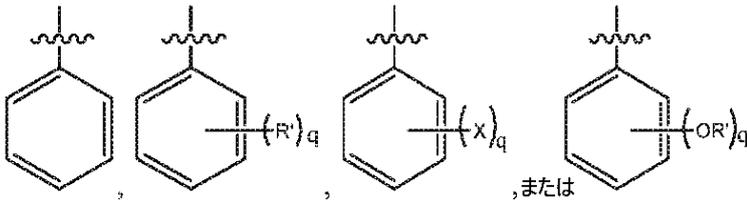
40

【0173】

実施形態では、 $Z^1$ は、

50

## 【化 8 2】



であり、式中、各 X は、独立して、Cl、Br、I または F であり；各 R' は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$  または  $-CH_2CH_2CH_3$  であり；q は、1 ~ 5 の整数である。

10

## 【0174】

実施形態では、q は、1 である。実施形態では、q は、2 である。実施形態では、q は、3 である。実施形態では、q は、4 である。実施形態では、q は、5 である。

## 【0175】

実施形態では、X は、Cl である。実施形態では、X は、Br である。実施形態では、X は、I である。実施形態では、X は、F である。

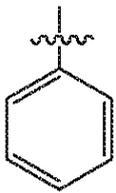
## 【0176】

実施形態では、R' は、 $-CH_3$  である。実施形態では、R' は、 $-CH_2CH_3$  である。実施形態では、R' は、 $-CH_2CH_2CH_3$  である。

## 【0177】

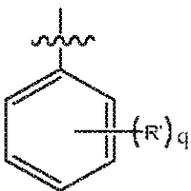
実施形態では、Z<sup>1</sup> は、

## 【化 8 3】



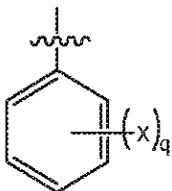
である。実施形態では、Z<sup>1</sup> は、

## 【化 8 4】



である。実施形態では、Z<sup>1</sup> は、

## 【化 8 5】



である。実施形態では、Z<sup>1</sup> は、

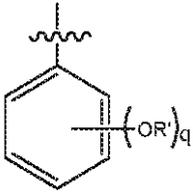
20

30

40

50

## 【化 8 6】



である。

## 【0178】

実施形態では、 $Z^2$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキレン）である。実施形態では、 $Z^2$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、または5～6員ヘテロシクロアルキレン）である。実施形態では、 $Z^2$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、 $C_{10}$ アリーレン、またはフェニレン）である。実施形態では、 $Z^2$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、または5～6員ヘテロアリーレン）である。

10

20

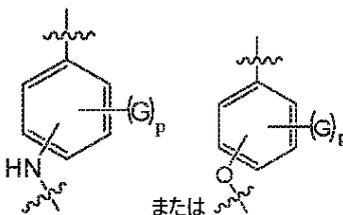
## 【0179】

実施形態では、 $Z^2$ は、非置換アリーレンである。

## 【0180】

実施形態では、 $Z^2$ は、

## 【化 8 7】



30

であり、式中、各Gは、独立して、Cl、Br、I、F、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ であり；pは、0～4の整数である。

## 【0181】

実施形態では、pは、0である。実施形態では、pは、1である。実施形態では、pは、2である。実施形態では、pは、3である。実施形態では、pは、4である。

## 【0182】

実施形態では、Gは、Clである。実施形態では、Gは、Brである。実施形態では、Gは、Iである。実施形態では、Gは、Fである。実施形態では、Gは、 $-CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-CH_2CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-CH_2CH_2CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-OCH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-OCH_2CH_3$ である。実施形態では、Gは、 $-OH$ である。実施形態では、Gは、 $-NH_2$ である。

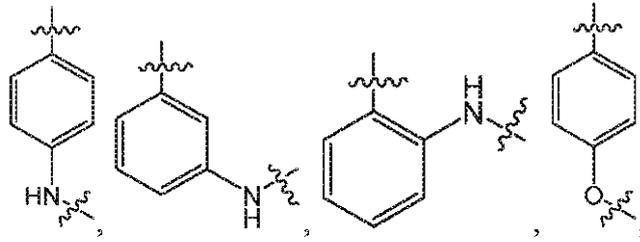
40

## 【0183】

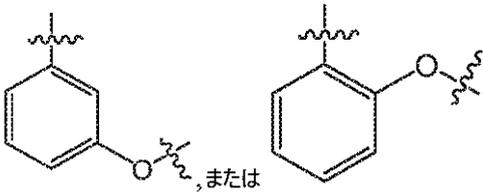
実施形態では、 $Z^2$ は、

50

【化 8 8】

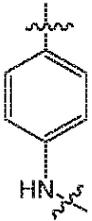


10



である。実施形態では、Z<sup>2</sup>は、

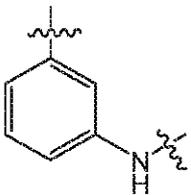
【化 8 9】



20

である。実施形態では、Z<sup>2</sup>は、

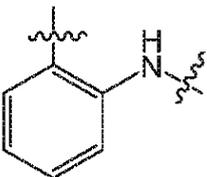
【化 9 0】



30

である。実施形態では、Z<sup>2</sup>は、

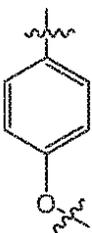
【化 9 1】



40

である。実施形態では、Z<sup>2</sup>は、

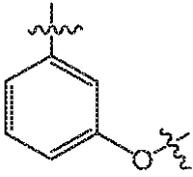
【化 9 2】



50

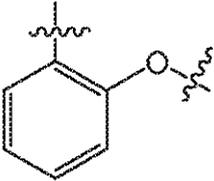
である。実施形態では、 $Z^2$ は、

【化93】



である。実施形態では、 $Z^2$ は、

【化94】

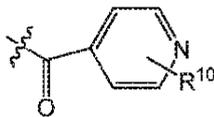


である。

【0184】

実施形態では、 $R^6$ は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

【化95】



、荷電基、または多糖類誘導体であり、 $w$ は、1~24の整数であり； $Y$ は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ であり； $R^{10}$ は、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-COOH$ である。

【0185】

実施形態では、 $R^6$ は、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、もしくは $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、もしくはフェニル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、もしくは5~6員ヘテロアリール）、または糖類誘導体である。

【0186】

実施形態では、 $R^6$ は、H、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）または非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、 $R^6$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または

10

20

30

40

50

低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 $R^6$ は、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)である。

【0187】

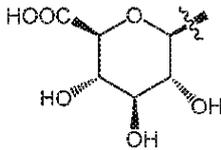
実施形態では、 $R^6$ は、H、または置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル)である。

10

【0188】

実施形態では、 $R^6$ は、Hまたは

【化96】



である。

【0189】

実施形態では、 $R^6$ は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ または $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ であり、 $w$ は、1~24の整数であり、 $Y$ は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2NH_2$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OH$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2COOH$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OCH_3$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2NH_2$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OH$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2COOH$ である。実施形態では、 $R^6$ は、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2OCH_3$ である。

20

30

【0190】

実施形態では、 $w$ は、1~24の整数である。実施形態では、 $w$ は、1である。実施形態では、 $w$ は、2である。実施形態では、 $w$ は、3である。実施形態では、 $w$ は、4である。実施形態では、 $w$ は、5である。実施形態では、 $w$ は、6である。実施形態では、 $w$ は、7である。実施形態では、 $w$ は、8である。実施形態では、 $w$ は、9である。実施形態では、 $w$ は、10である。実施形態では、 $w$ は、11である。実施形態では、 $w$ は、12である。実施形態では、 $w$ は、13である。実施形態では、 $w$ は、14である。実施形態では、 $w$ は、15である。実施形態では、 $w$ は、16である。実施形態では、 $w$ は、17である。実施形態では、 $w$ は、18である。実施形態では、 $w$ は、19である。実施形態では、 $w$ は、20である。実施形態では、 $w$ は、21である。実施形態では、 $w$ は、22である。実施形態では、 $w$ は、23である。実施形態では、 $w$ は、24である。

40

【0191】

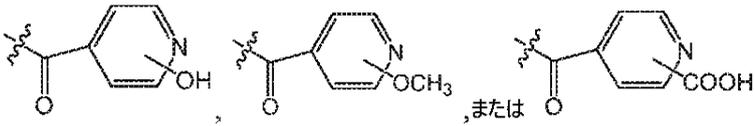
実施形態では、 $Y$ は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、または $-OCH_3$ である。実施形態では、 $Y$ は、 $-NH_2$ である。実施形態では、 $Y$ は、 $-OH$ である。実施形態では、 $Y$ は、 $-COOH$ である。実施形態では、 $Y$ は、 $-OCH_3$ である。

【0192】

実施形態では、 $R^6$ は、

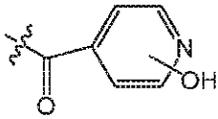
50

## 【化 9 7】



である。実施形態では、 $R^6$  は、

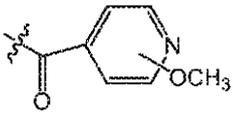
## 【化 9 8】



10

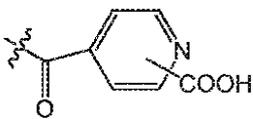
である。実施形態では、 $R^6$  は、

## 【化 9 9】



である。実施形態では、 $R^6$  は、

## 【化 1 0 0】



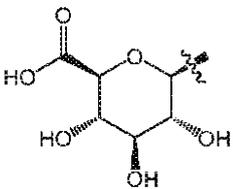
20

である。

## 【0 1 9 3】

実施形態では、 $R^6$  は、糖類誘導体である。実施形態では、 $R^6$  は、

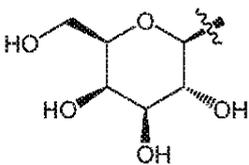
## 【化 1 0 1】



30

である。実施形態では、 $R^6$  は、

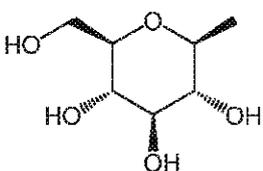
## 【化 1 0 2】



40

である。実施形態では、 $R^6$  は、

## 【化 1 0 3】



である。

## 【0 1 9 4】

50

実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、H、または置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは  $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

## 【0195】

実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは  $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、Hである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または  $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または  $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

10

## 【0196】

実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、またはペンチルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、Hである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、メチルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、エチルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、プロピルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、イソプロピルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、ブチルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、イソブチルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、tert-ブチルである。実施形態では、各  $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および  $R^{4B}$  は、独立して、ペンチルである。

20

## 【0197】

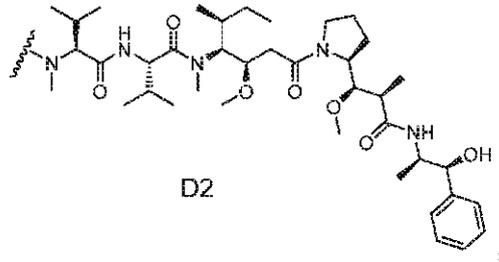
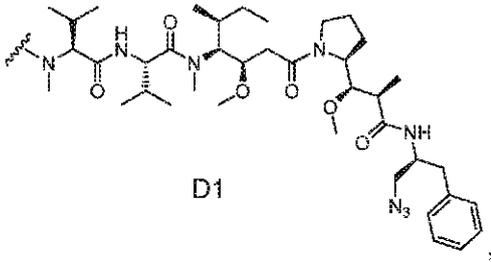
実施形態では、Dは、

30

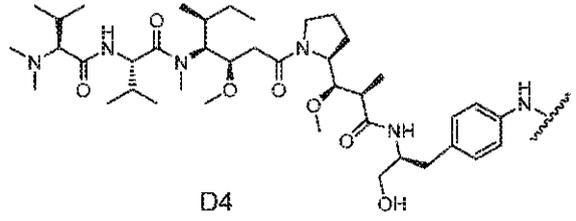
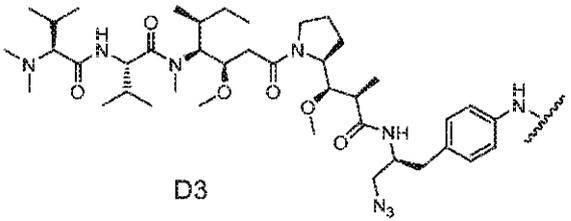
40

50

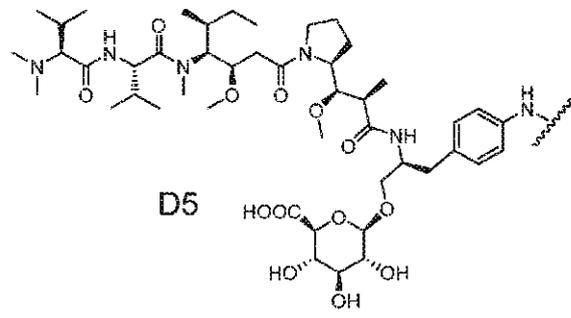
【化104】



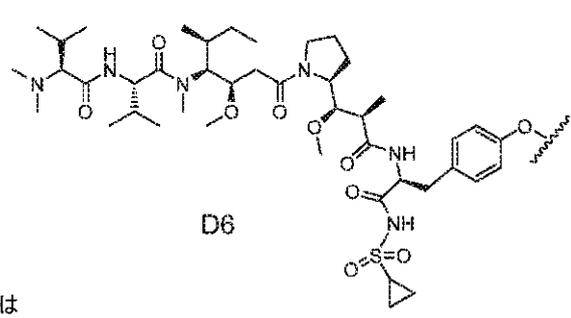
10



20



, または



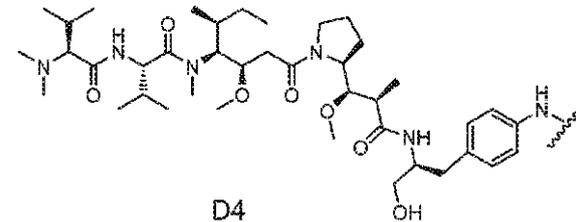
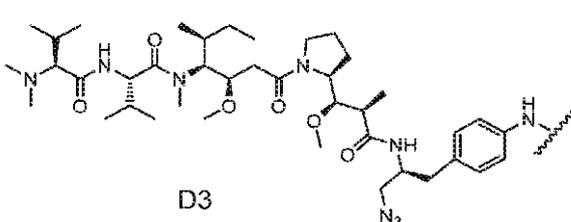
である。

【0198】

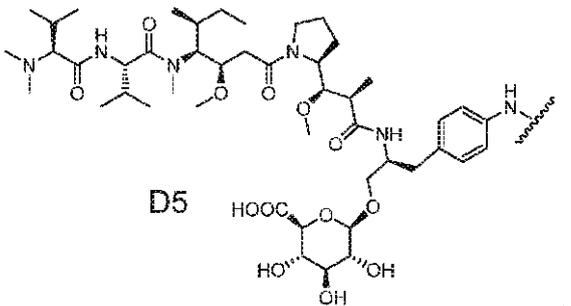
実施形態では、Dは、

30

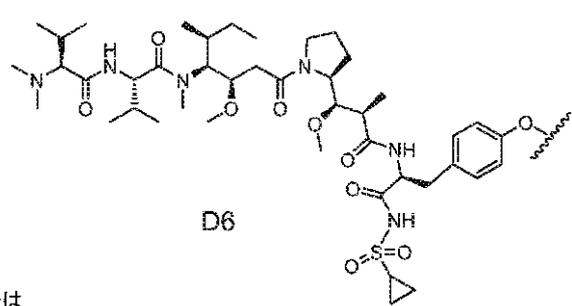
【化105】



40



, または



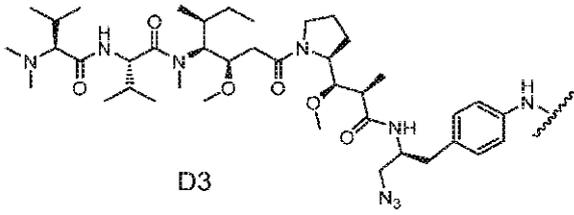
である。

【0199】

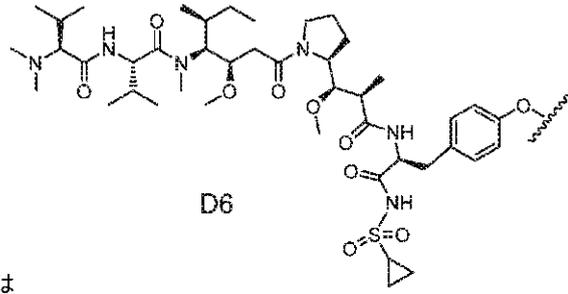
実施形態では、Dは、

50

【化106】



または



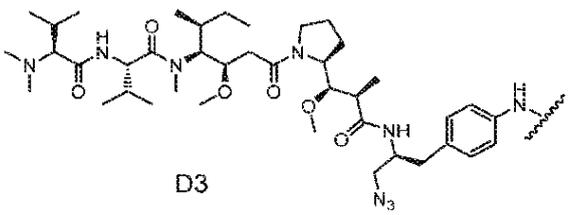
10

である。

【0200】

実施形態では、Dは、

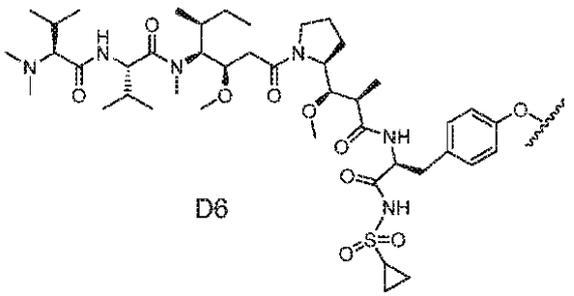
【化107】



20

である。実施形態では、Dは、

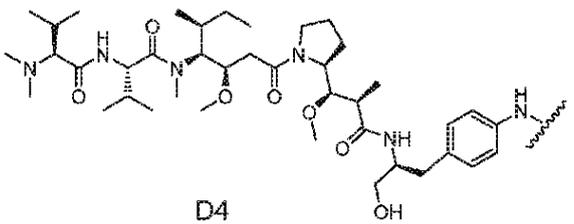
【化108】



30

である。実施形態では、Dは、

【化109】

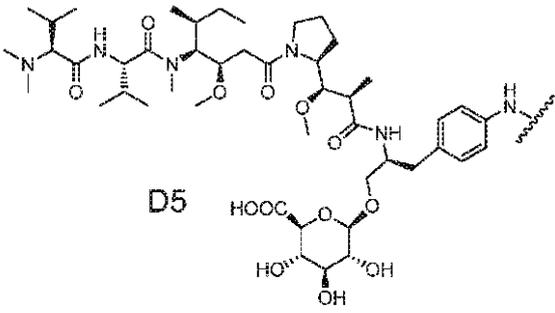


40

である。実施形態では、Dは、

50

【化 1 1 0】



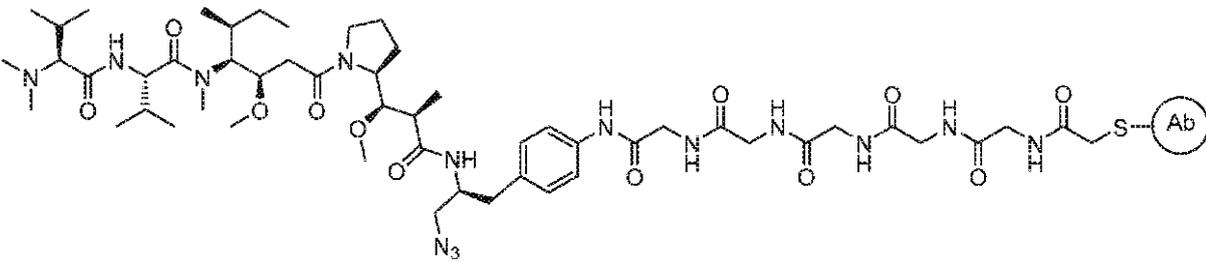
10

である。

【 0 2 0 1】

実施形態では、抗BCMA ADCは、

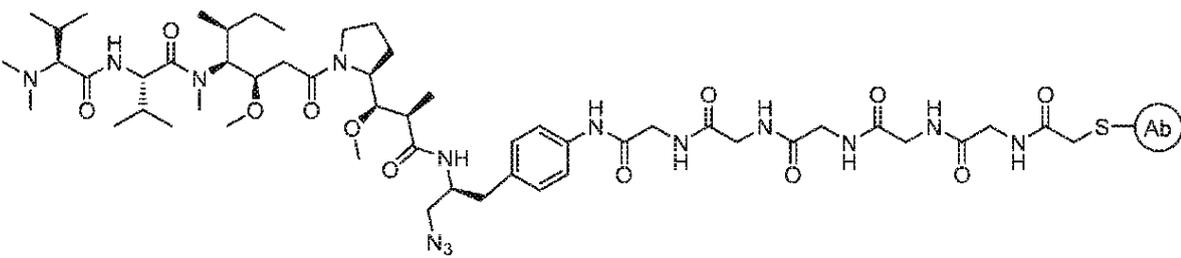
【化 1 1 1】



20

ADC - 1 (抗BCMA抗体とコンジュゲートされた化合物 1 ; DAR 3 . 8 )

【化 1 1 2】



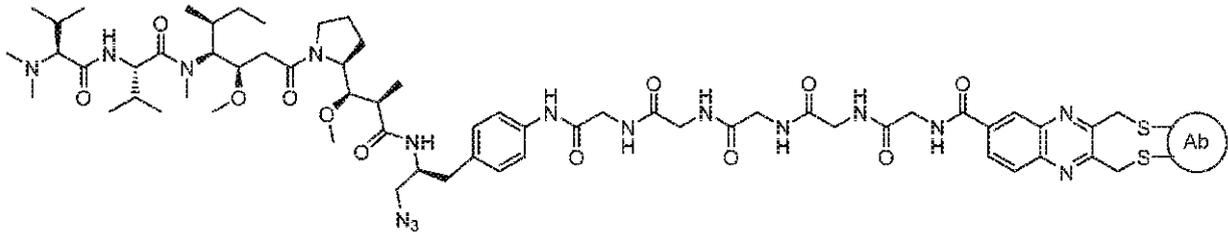
30

ADC - 2 (抗BCMA抗体とコンジュゲートされた化合物 2 ; DAR 3 . 4 )

40

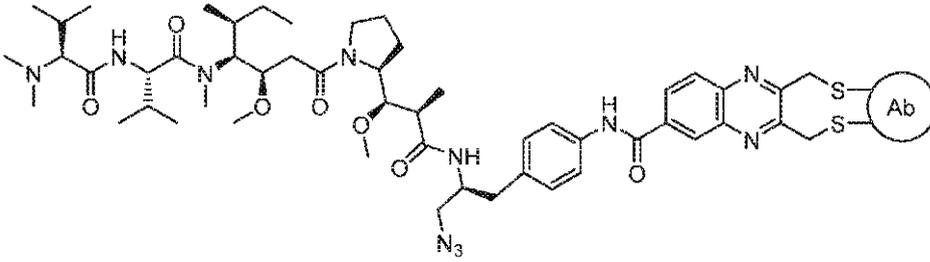
50

【化 1 1 3 - 1】



ADC-3

10



ADC-4

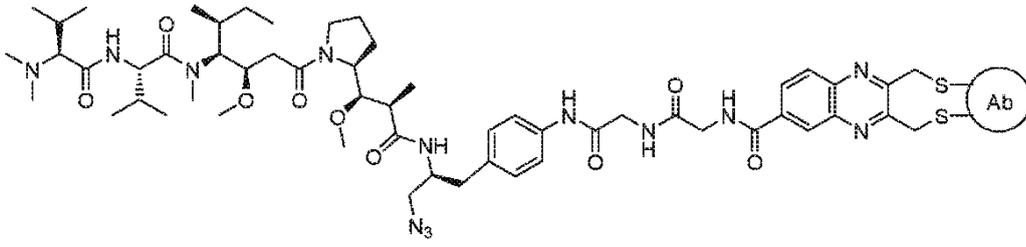
20

30

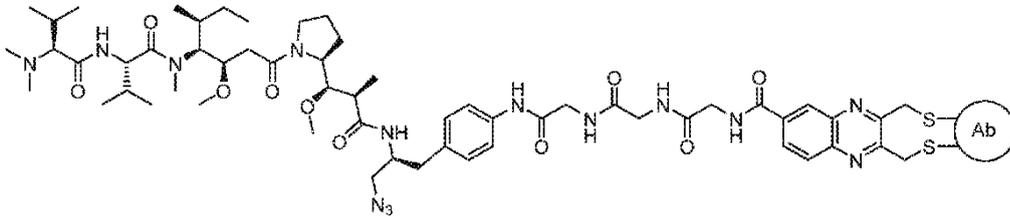
40

50

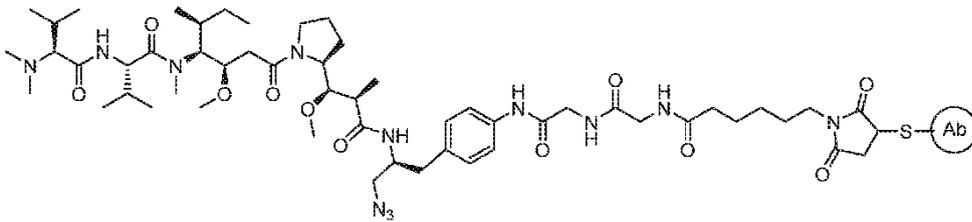
【化 1 1 3 - 2】



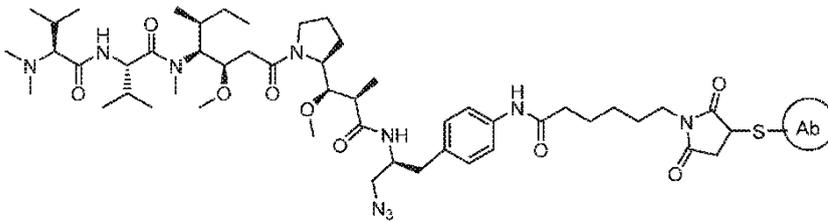
ADC-5



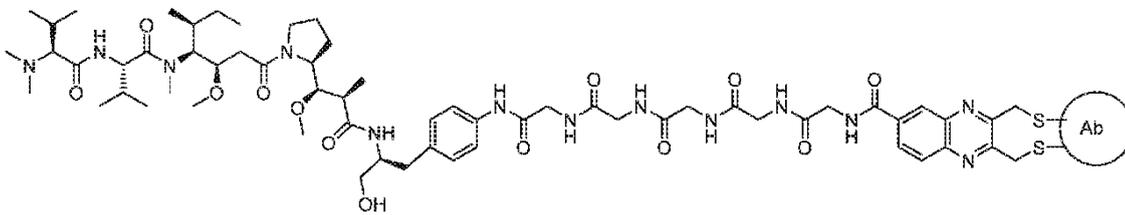
ADC-6



ADC-7



ADC-8



ADC-9

10

20

30

40

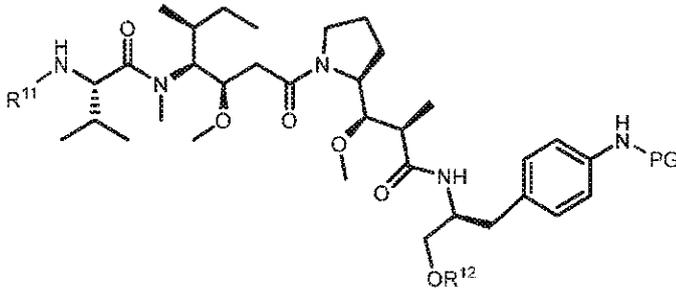
50



【0202】

態様では、式 (II) の化合物：

【化114】



(II)

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書で提供され、式中、

PGは、アミン保護基であり；

$R^{11}$ は、Hまたは1つもしくは複数のアミノ酸単位であり；

$R^{12}$ は、Hまたは置換アルキル、置換ヘテロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、  
 $-CO(CH_2CH_2O)_sCH_2CH_2U$ 、または $-CONH(CH_2CH_2O)_sCH_2CH_2U$ であり、 $s$ は、1~24の整数であり、 $U$ は、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、  
 または $-OCH_3$ である。

【0203】

実施形態では、 $R^{12}$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、  
 または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、  
 または $C_1 \sim C_4$ アルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、  
 または低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、  
 3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル）、置換（例えば、  
 少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）  
 または非置換アリール（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル）、  
 置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）  
 または非置換ヘテロアリール（例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、  
 または5~6員ヘテロアリール）である。

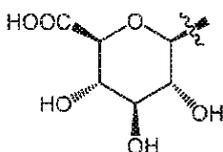
【0204】

実施形態では、 $R^{12}$ は、H、または置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、  
 もしくは低級置換基で置換されている）ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、  
 3~6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5~6員ヘテロシクロアルキル）である。  
 実施形態では、 $R^{12}$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）  
 ヘテロシクロアルキル（例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、  
 または5~6員ヘテロシクロアルキル）である。

【0205】

実施形態では、 $R^{12}$ は、Hまたは

【化115】



である。実施形態では、 $R^{12}$ は、Hである。実施形態では、 $R^{12}$ は、

10

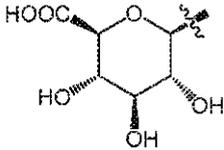
20

30

40

50

## 【化 1 1 6】



である。

## 【0 2 0 6】

実施形態では、 $R^{11}$ は、Hまたは1つのアミノ酸単位である。実施形態では、 $R^{11}$ は、Hである。実施形態では、 $R^{11}$ は、2つのアミノ酸単位である。実施形態では、 $R^{11}$ は、3つのアミノ酸単位である。実施形態では、 $R^{11}$ は、4つのアミノ酸単位である。実施形態では、 $R^{11}$ は、5つのアミノ酸単位である。

10

## 【0 2 0 7】

実施形態では、 $R^{11}$ は、Hまたは1つもしくは複数の疎水性アミノ酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、1つの疎水性アミノ酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、2つの疎水性アミノ酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、3つの疎水性アミノ酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、4つの疎水性アミノ酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、5つの疎水性アミノ酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、Hである。

## 【0 2 0 8】

実施形態では、 $R^{11}$ は、バリン、イソロイシン、ロイシン、メチオニン、フェニルアラニン、アラニン、L-ノルロイシン、プロリン、トリプトファン、2-アミノイソ酪酸、または3-シクロヘキシル-L-アラニンのうちの1つまたは複数である。実施形態では、 $R^{11}$ は、バリンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、イソロイシンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、ロイシンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、メチオニンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、フェニルアラニンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、アラニンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、L-ノルロイシンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、プロリンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、トリプトファンである。実施形態では、 $R^{11}$ は、2-アミノイソ酪酸である。実施形態では、 $R^{11}$ は、3-シクロヘキシル-L-アラニンである。

20

## 【0 2 0 9】

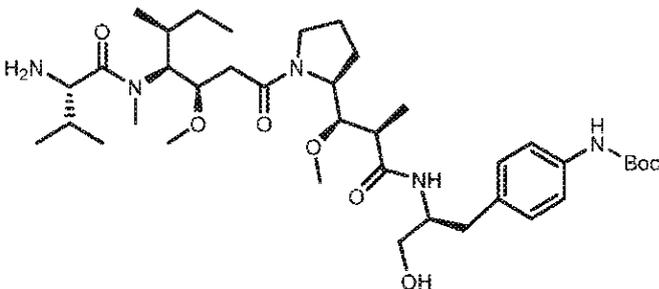
実施形態では、PGは、Boc、Fmoc、またはCBZである。実施形態では、PGは、Bocである。実施形態では、PGは、Fmocである。実施形態では、PGは、CBZである。

30

## 【0 2 1 0】

実施形態では、式(I I)の化合物は、

## 【化 1 1 7】



40

である。

薬物負荷

## 【0 2 1 1】

薬物負荷は、式(I)の抗体薬物コンジュゲート(ADC)またはその異形におけるモノクローナル抗体当たりの薬物部分(すなわち、D)の平均数であるmにより表される。

50

薬物負荷は、抗体当たり薬物部分 1 ~ 20 の範囲であり得る。式 ( I ) の A D C、およびその任意の実施形態、異形または態様は、1 ~ 20 の範囲の薬物部分とコンジュゲートされた抗体の集まりを含む。コンジュゲーション反応からの A D C の調製物中の抗体当たりの薬物部分の平均数を、質量分析、E L I S A アッセイおよび H P L C などの従来の手段により特徴付けることができる。m を単位とした A D C 中の量的分布も決定することができる。一部の事例では、m が、ある特定の値である、均一な A D C の、他の薬物負荷を有する A D C からの、分離、精製および特徴付けを、逆相 H P L C または電気泳動などの手段によって達成することができる。実施形態では、モノクローナル抗体は、抗 B C M A、抗 R O R 1、抗 C D 2 5、または抗クローディン 1 8 抗体である。実施形態では、抗 B C M A 抗体当たりの薬物部分 ( すなわち、D ) の平均数は、抗体当たり薬物部分 1 ~ 20 の範囲であり得る。

10

【 0 2 1 2 】

一部の A D C について、m は、抗体上の結合部位の数によって制限され得る。例えば、本明細書に記載される一部の例示的な実施形態でのように、結合がシステインチオールである場合、抗体は、システインチオール基を 1 つだけでもしくはいくつかが有することもあり、またはリンカーを結合させることができる十分に反応性の高いチオール基を 1 つだけでもしくはいくつかが有することもある。実施形態では、A D C の平均薬物負荷は、1 ~ 約 8、または約 3 ~ 約 8 の範囲である。実施形態では、L<sup>1</sup> は、I g G 抗体中の遊離システインのチオール基と共有結合を形成することができる。

20

【 0 2 1 3 】

ペイロードでポリペプチドを誘導体化するためのコンジュゲーション法は、リシン側鎖とアミド結合を形成することにより遂行することができる。類似の反応性を有する多数のリシン側鎖アミンの存在に起因して、このコンジュゲーション戦略は、非常に複雑な不均一混合物を生成し得る。本明細書で提供される組成物および方法は、一部の実施形態ではリシンの選択性増強がより少ない不均一混合物を生じさせる結果となり得る、リシンによるコンジュゲーションを提供する。実施形態では、A D C の平均薬物負荷は、1 ~ 約 20、1 ~ 約 8、または約 3 ~ 約 8 の範囲である。実施形態では、L<sup>1</sup> は、I g G 抗体中のリシンのアミン基と共有結合を形成することができる。

30

【 0 2 1 4 】

実施形態では、理論最大量未満の薬物部分が、コンジュゲーション反応中に抗体にコンジュゲートされる。一般に、抗体は、薬物部分に連結され得る多くの遊離および反応性システインチオール基を含有せず、実際には、抗体中の大部分のシステインチオール残基は、ジスルフィド架橋として存在する。実施形態では、抗体を、部分的または完全還元条件下で、還元剤、例えば、ジチオトレイトール ( D T T ) またはトリカルボニルエチルホスフィン ( T C E P ) で還元して、反応性システインチオール基を生成する。実施形態では、抗体は、リシンまたはシステインなどの反応性求核基を露出させるために変性条件に付される。

40

【 0 2 1 5 】

A D C の負荷 ( 薬物 / 抗体比または「D A R」) を、種々の方法で、例えば、( i ) 抗体に対してモル過剰の薬物 - リンカー中間体またはリンカー試薬を制限すること、( i i ) コンジュゲーション反応時間または温度を制限すること、および ( i i i ) システインチオール改変のための部分的または制限還元条件により、制御することができる。D A R を、抗体と反応する基の反応性により制御することもできる ( 例えば、化合物 1 および化合物 2 は、同じ A D C 構造を生じさせるが、化合物 1 の反応性のほうが化合物 2 の反応性より高いため、A D C - 1 の D A R は、A D C - 2 の D A R より大きく、それ故、これら 2 つの A D C の E C 5 0 および i n v i v o 活性は、異なり得る ) 。

【 0 2 1 6 】

1 つより多くの求核基が、薬物 - リンカー中間体またはリンカー試薬と反応する場合には、結果として生じる生成物は、抗体に結合された 1 つまたは複数の薬物部分の分布を伴う A D C 化合物の混合物であることを、理解されたい。抗体当たりの薬物の平均数を、抗

50

体に特異的でありかつ薬物に特異的である二重 E L I S A 抗体アッセイにより、混合物から算出することができる。混合物中の個々の A D C 分子を質量分析により同定し、H P L C、例えば、疎水性相互作用クロマトグラフィーにより分離することができる(例えば、McDonagh et al (2006) Prot. Engr. Design & Selection 19(7):299-307; Hamblett et al (2004) Clin. Cancer Res. 10:7063-7070; Hamblett, K.J., et al. "Effect of drug loading on the pharmacology, pharmacokinetics, and toxicity of an anti-CD30 antibody-drug conjugate," Abstract No. 624, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004; Alley, S.C., et al. "Controlling the location of drug attachment in antibody-drug conjugates," Abstract No. 627, American Association for Cancer Research, 2004 Annual Meeting, March 27-31, 2004, Proceedings of the AACR, Volume 45, March 2004を参照されたい)。実施形態では、単一の負荷値を有する均一な A D C を、コンジュゲーション混合物から電気泳動またはクロマトグラフィーにより単離することができる。

抗 B C M A 抗体

i. 例示的抗体および抗体配列

【0217】

実施形態では、A D C は、B C M A に結合する抗体を含む。B C M A は、B C M A 発現のベースラインレベルとは無関係に多発性骨髄腫において上方制御されることが報告されている。本明細書に記載される A D C 化合物は、抗 B C M A 抗体を含む。

【0218】

実施形態では、本明細書で提供される抗 B C M A 抗体は、システインを含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、システイン残基の硫黄によって薬物に結合されている。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、2つのシステイン残基の硫黄によって薬物に結合されている。

【0219】

実施形態では、本明細書で提供される抗 B C M A 抗体は、リシンを含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、リシン残基のアミンによって薬物に結合されている。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、2つのリシン残基のアミンによって薬物に結合されている。

【0220】

実施形態では、本明細書で提供される A D C は、軽鎖可変領域と重鎖可変領域とを含む抗 B C M A 抗体を含み、軽鎖可変領域は、軽鎖相補性決定領域 1 ( C D R 1 )、軽鎖 C D R 2 および軽鎖 C D R 3 を含み、重鎖可変領域は、重鎖 C D R 1、重鎖 C D R 2 および重鎖 C D R 3 を含む。

【0221】

実施形態では、本明細書で提供される A D C は、( a ) 配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1 ; ( b ) 配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2 ; ( c ) 配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3 ; ( d ) 配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1 ; ( e ) 配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2 ; および ( f ) 配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 から選択される少なくとも 1、2、3、4、5 または 6 つの C D R を含む、抗 B C M A 抗体を含む。実施形態では、A D C は、( a ) 配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1 ; ( b ) 配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2 ; ( c ) 配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3 ; ( d ) 配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1 ; ( e ) 配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2 ; および ( f ) 配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 から選択される少なくとも 1 つの C D R を含む、抗 B C M A 抗体を含む。実施形態では、A D C は、( a ) 配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1 ; ( b ) 配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2 ; ( c ) 配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3 ; ( d ) 配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1 ; ( e ) 配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2 ; および ( f ) 配列番号 6 の配列を含む



配列を含む V H C D R 1、配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2、および配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 1 の配列を含む V L C D R 1 を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 2 の配列を含む V L C D R 2 を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 3 の配列を含む V L C D R 3 を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 4 の配列を含む V H C D R 1 を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 5 の配列を含む V H C D R 2 を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 6 の配列を含む V H C D R 3 を含む。

【 0 2 2 4 】

実施形態では、A D C は、( a ) 軽鎖 C D R 1 が、配列番号 1 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 2 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 1 が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 6 のアミノ酸配列を有すること；または ( b ) 軽鎖 C D R 1 が、配列番号 9 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 2 が、配列番号 10 のアミノ酸配列を有し、軽鎖 C D R 3 が、配列番号 11 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 1 が、配列番号 12 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 2 が、配列番号 13 のアミノ酸配列を有し、重鎖 C D R 3 が、配列番号 14 のアミノ酸配列を有することを含む、抗 B C M A 抗体を含む。

10

【 0 2 2 5 】

実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 7 または 15 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を有する V L を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 7 または 15 の配列を有する V L を含む。実施形態では、配列番号 7 または 15 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する V L 配列は、参照配列と比べて置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含有するが、その配列を含む抗 B C M A 抗体は、B C M A に結合する能力を保持する。実施形態では、合計 1 ~ 10 個のアミノ酸が、配列番号 7 または 15 において置換、挿入および / または欠失されている。実施形態では、合計 1 ~ 5 個のアミノ酸が、配列番号 7 または 15 において置換、挿入および / または欠失されている。実施形態では、置換、挿入または欠失は、C D R 外の領域において（すなわち、F R において）行われる。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 7 または 15 の V L 配列を含み、その配列の翻訳後改変を含む。

20

30

【 0 2 2 6 】

実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 8 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する配列を有する V H を含む。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 8 の配列を有する V H を含む。実施形態では、配列番号 8 に対して少なくとも 95%、96%、97%、98% または 99% の同一性を有する V H 配列は、参照配列と比べて置換（例えば、保存的置換）、挿入または欠失を含有するが、その配列を含む抗 B C M A 抗体は、B C M A に結合する能力を保持する。実施形態では、合計 1 ~ 10 個のアミノ酸が、配列番号 8 において置換、挿入および / または欠失されている。実施形態では、合計 1 ~ 5 個のアミノ酸が、配列番号 8 において置換、挿入および / または欠失されている。実施形態では、置換、挿入または欠失は、C D R 外の領域において（すなわち、F R において）行われる。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、配列番号 8 の V H 配列を含み、その配列の翻訳後改変を含む。

40

【 0 2 2 7 】

実施形態では、抗 B C M A 抗体は、I g G 抗体である。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、I g G 1、I g G 2、I g G 3 または I g G 4 抗体である。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、I g G 1 または I g G 4 抗体である。実施形態では、抗 B C M A 抗体は、I g G 1 抗体である。

【 0 2 2 8 】

実施形態では、抗 B C M A 抗体は、ヒト B C M A に結合する。実施形態では、ヒト B C

50

MAは、配列番号16のアミノ酸配列を有する。

【0229】

上記実施形態のいずれかにおいて、抗BCMA抗体は、ヒト化されている。実施形態では、抗BCMA抗体は、上記実施形態のいずれかと同様にCDRを含み、さらに、ヒトアクセプターフレームワーク、例えば、ヒト免疫グロブリンフレームワークまたはヒトコンセンサスフレームワークを含む。実施形態では、ヒト化抗BCMA抗体は、(a)配列番号1の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号2の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号3の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号4の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号5の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号6の配列を含むVH CDR3を含む。他の実施形態では、ヒト化抗BCMA抗体は、(a)配列番号9の配列を含むVL CDR1；(b)配列番号10の配列を含むVL CDR2；(c)配列番号11の配列を含むVL CDR3；(d)配列番号12の配列を含むVH CDR1；(e)配列番号13の配列を含むVH CDR2；および(f)配列番号14の配列を含むVH CDR3を含む。

10

【0230】

実施形態では、抗BCMA抗体は、キメラ、ヒト化またはヒト抗体を含む、モノクローナル抗体である。一実施形態では、抗BCMA抗体は、抗体断片、例えば、Fv、Fab、Fab'、scFv、ダイアボディ、またはF(ab')<sub>2</sub>断片である。別の実施形態では、抗体は、実質的に完全長抗体、例えば、IgG1抗体または本明細書で定義される通りの他の抗体クラスもしくはアイソタイプである。

20

ii. 抗体親和性

【0231】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、10 nM、または5 nM、または4 nM、または3 nM、または2 nMの親和性でヒトBCMAに結合する。実施形態では、抗BCMA抗体は、0.0001 nM、または0.001 nM、または0.01 nMの親和性でヒトBCMAに結合する。当業者に公知の標準的なアッセイを使用して結合親和性を決定することができる。例えば、抗BCMA抗体が、「10 nM、または5 nM、または4 nM、または3 nM、または2 nM」の親和性で結合するかどうかを、非線形曲線フィッティングプログラムを利用して標準的なスキャッチャード解析を使用して決定することができる(例えば、Munson et al., Anal Biochem, 107: 220-239, 1980を参照されたい)。

30

【0232】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、1 μM、100 nM、10 nM、1 nM、0.1 nM、0.01 nM、または0.001 nMの解離数(K<sub>d</sub>)を有し、必要に応じて、10<sup>-13</sup> Mである。(例えば、10<sup>-8</sup> Mまたはそれ未満、例えば、10<sup>-8</sup> M ~ 10<sup>-13</sup> M、例えば、10<sup>-9</sup> M ~ 10<sup>-13</sup> M)。

【0233】

実施形態では、K<sub>d</sub>は、以下のアッセイにより説明されるように、目的の抗体のFabバージョンおよびその抗原を用いて行われる放射性標識抗原結合性アッセイ(RIA)により測定される。抗原に対するFabの溶液結合親和性を、非標識抗原の一連の適正量の存在下でFabを最小濃度の(<sup>125</sup>I)標識抗原と平衡させ、次いで、結合した抗原を抗Fab抗体コーティングプレートで捕捉することにより測定する(例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881(1999)を参照されたい)。アッセイのための条件を確立するために、MICROTITER(登録商標)マルチウェルプレート(The rmo Scientific)を、50 mM炭酸ナトリウム(pH 9.6)中、5 μg/mlの捕捉用抗Fab抗体(Cappel Labs)で一晩コーティングし、その後、室温(おおよそ23 °C)で2~5時間、PBS中の2%(w/v)ウシ血清アルブミンでブロックする。非吸収性プレート(Nunc #269620)において、100 pMまたは26 pMの[<sup>125</sup>I]-抗原を、目的のFabの段階希釈物と混合する(例えば、Presta et al., Cancer Res. 57:4593-4599 (1997)における抗VEGF抗

40

50

体、Fab-12の評価に準ずる)。次いで、目的のFabを一晩インキュベートする。しかし、このインキュベーションは、確実に平衡に達するように、さらに長い期間(例えば、約65時間以下)継続することもある。その後、混合物を室温でのインキュベーション(例えば、1時間)のために捕捉プレートに移す。次いで、溶液を除去し、PBS中の0.1%ポリソルベート20(TWEEN-20(登録商標))でプレートを8回洗浄する。プレートが乾いたら、150 $\mu$ L/ウェルの閃光物質(MICROSCINT-20(商標); Packard)を添加し、TOPCOUNT(商標)ガンマカウンター(Packard)で10分間、プレートを計数する。最大結合の20%未満のまたは20%に等しい結合を生じさせる各Fabの濃度を、競合結合アッセイにおいて使用するために選択する。

10

#### 【0234】

別の実施形態によれば、Kdは、約10応答単位(RU)の抗原が固定化されたCM5チップを用いて、25 $^{\circ}$ Cで、BIACORE(登録商標)-2000またはBIACORE(登録商標)-3000(BIACORE, Inc., Piscataway, NJ)を使用する、表面プラズモン共鳴アッセイを使用して測定される。手短に述べると、カルボキシメチル化デキストランバイオセンサーチップ(CM5、BIACORE, Inc.)を、供給業者の使用説明書に従って、N-エチル-N'-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩(EDC)およびN-ヒドロキシスクシンイミド(NHS)で活性化する。抗原を10mM酢酸ナトリウム(pH4.8)で5 $\mu$ g/mL(約0.2 $\mu$ M)に希釈した後、カップリングされたタンパク質のおおよそ10応答単位(RU)が得られるように5 $\mu$ L/分の流速で注入する。抗原の注入後、1Mエタノールアミンを注入して未反応基をブロックする。動態測定のために、Fabの2倍段階希釈物(0.78nM~500nM)を、0.05%ポリソルベート20(TWEEN-20(商標))界面活性剤を含有するPBS(PBST)に、25 $^{\circ}$ Cで、おおよそ25 $\mu$ L/分の流速で注入する。単純な1対1ラングミュア結合モデル(BIACORE(登録商標)Evaluation Softwareバージョン3.2)を使用して会合センサーグラムと解離センサーグラムの同時フィッティングにより会合速度(kon)および解離速度(koff)を算出する。平衡解離定数(Kd)を比koff/konとして算出する。例えば、Chen et al., J. Mol. Biol. 293:865-881 (1999)を参照されたい。上記の表面プラズモン共鳴アッセイ法によるオンレートが106M<sup>-1</sup>s<sup>-1</sup>を超える場合には、ストップフローを備えた分光光度計(Aviv Instruments)または攪拌キュベットを伴う8000シリーズSLM-AMINCO(商標)分光光度計(ThermoSpectronic)などの分光計で測定されるような、漸増濃度の抗原の存在下、PBS、pH7.2中の20nM抗抗原抗体(Fab形態)の25 $^{\circ}$ Cでの蛍光発光強度(励起=295nm; 発光=340nm、バンドパス16nm)の増加または減少を測定する、蛍光消光技術を使用することにより、オンレートを測定することができる。

20

30

#### iii. 抗体断片

#### 【0235】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、抗体断片である。抗体断片は、これらに限定されないが、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab'<sub>2</sub>)Fv、およびscFv断片、ならびに下で説明される他の断片を含む。ある特定の抗体断片の概説については、Hudson et al. Nat. Med. 9:129-134 (2003)を参照されたい。scFv断片の概説については、例えば、Pluckthun, in The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., (Springer-Verlag, New York), pp. 269-315 (1994)を参照されたく、WO93/16185ならびに米国特許第5,571,894号および同第5,587,458号も参照されたい。サルベージ受容体結合エピトープ残基を含み、in vivo半減期が増加した、FabおよびF(ab')<sub>2</sub>断片の論説については、米国特許第5,869,046号を参照されたい。

40

#### 【0236】

50

ダイアボディは、二価または二重特異性であり得る、2つの抗原結合性部位を有する抗体断片である。例えば、EP 4 0 4 , 0 9 7 ; WO 1 9 9 3 / 0 1 1 6 1 ; Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003); および Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448 (1993)を参照されたい。トリアボディおよびテトラボディも、Hudson et al., Nat. Med. 9:129-134 (2003)に記載されている。

#### 【0237】

単ドメイン抗体は、抗体の重鎖可変ドメインの全てもしくは一部分または軽鎖可変ドメインの全てもしくは一部分を含む、抗体断片である。実施形態では、単ドメイン抗体は、ヒト単ドメイン抗体である (Domantis, Inc., Waltham, MA ; 10  
例えば、米国特許第 6 , 2 4 8 , 5 1 6 B 1 号も参照されたい)。

#### 【0238】

抗体断片は、本明細書で説明されるように、無傷抗体のタンパク質分解ならびに組換え宿主細胞 (例えば、E. coli またはファージ) による産生を含むがこれらに限定されない、様々な技術によって作製することができる。

i v . キメラおよびヒト化抗体

#### 【0239】

実施形態では、本明細書で提供される抗 B C M A 抗体は、キメラ抗体である。ある特定のキメラ抗体は、例えば、米国特許第 4 , 8 1 6 , 5 6 7 号 ; および Morrison et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984)に記載されている 20  
。一例では、キメラ抗体は、非ヒト可変領域 (例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、または非ヒト霊長類、例えばサル、に由来する可変領域) およびヒト定常領域を含む。さらなる例では、キメラ抗体は、クラスまたはサブクラスを親抗体のものから変化させた、「クラススイッチ」抗体である。キメラ抗体は、その抗原結合性断片を含む。

#### 【0240】

実施形態では、キメラ抗体は、ヒト化抗体である。典型的には、非ヒト抗体は、親非ヒト抗体の特異性および親和性を保持しながらヒトに対する免疫原性が低下されるようにヒト化される。一般に、ヒト化抗体は、HVR、例えば CDR (またはその一部分) が非ヒト抗体に由来し、FR (またはその一部分) がヒト抗体配列に由来する、1つまたは複数の可変ドメインを含む。ヒト化抗体は、ヒト定常領域の少なくとも一部分も必要に応じて 30  
含むことになる。実施形態では、ヒト化抗体中の一部の FR 残基は、例えば、抗体の特異性または親和性を回復させるまたは改善するために、非ヒト抗体 (例えば、HVR 残基が由来する抗体) からの対応する残基で置換される。

#### 【0241】

ヒト化抗体およびそれらを作製する方法は、例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)において概説されており、さらに、例えば、Riechmann et al., Nature 332:323-329 (1988); Queen et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989); 米国特許第 5 , 8 2 1 , 3 3 7 号、同第 7 , 5 2 7 , 7 9 1 号、同第 6 , 9 8 2 , 3 2 1 号、および同第 7 , 0 8 7 , 4 0 9 号 ; Kashmiri et al., Methods 36:25-34 (2005) ( SDR ( a - CDR ) グラフト化を記載している ) ; Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) ( 「リサーフェーシング」を記載している ) ; Dall'Acqua et al., Methods 36:43-60 (2005) ( 「FR シャフリング」を記載している ) ; ならびに Osborn et al., Methods 36:61-68 (2005) および Klimka et al., Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) ( FR シャフリングのための 「誘導選択」 アプローチを記載している ) に記載されている。

#### 【0242】

ヒト化に使用され得るヒトフレームワーク領域には、これらに限定されないが、「ベストフィット」法を使用して選択されるフレームワーク領域 (例えば、Sims et al. J. Immunol. 151:2296 (1993)を参照されたい) ; 軽鎖または重鎖可変領域の特定の 50

サブグループのヒト抗体のコンセンサス配列に由来するフレームワーク領域（例えば、Carter et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); および Presta et al. J. Immunol., 151:2623 (1993)を参照されたい); ヒト成熟（体細胞変異した）フレームワーク領域またはヒト生殖系列フレームワーク領域（例えば、Almagro and Fransson, Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)を参照されたい); およびFRライブラリーのスクリーニングから導出されるフレームワーク領域（例えば、Baca et al., J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)およびRosok et al., J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996)を参照されたい）が含まれる。

#### v. ヒト抗体

##### 【0243】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、ヒト抗体である。ヒト抗体は、当技術分野で公知の様々な技術を使用して産生することができる。ヒト抗体は、一般に、van Dijk and van de Winkel, Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001)およびLonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)に記載されている。

##### 【0244】

ヒト抗体は、抗原投与に応答して無傷のヒト抗体またはヒト可変領域を有する無傷の抗体を産生するように改変されたトランスジェニック動物に免疫原を投与することにより調製することができる。そのような動物は、通常は、ヒト免疫グロブリン遺伝子座の全てまたは一部分を有し、これらが、内在性免疫グロブリン遺伝子座に置き換わっているか、または染色体外に存在するか、またはその動物の染色体にランダムに組み込まれている。そのようなトランスジェニックマウスにおける内在性免疫グロブリン遺伝子座は、一般に不活性化されている。トランスジェニック動物からヒト抗体を得る方法の概説については、Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)を参照されたい。例えば、XENOMOUSE（商標）技術を記載している米国特許第6,075,181号および同第6,150,584号; HUMAB（登録商標）技術を記載している米国特許第5,770,429号; K-MOUSE（登録商標）技術を記載している米国特許第7,041,870号、ならびにVELOCIMOUSE（登録商標）技術を記載している米国特許出願公開第2007/0061900号も参照されたい。そのような動物により生成される無傷抗体からのヒト可変領域を、例えば、異なるヒト定常領域と組み合わせることにより、さらに改変することができる。

##### 【0245】

ヒト抗体を、ハイブリドーマに基づく方法により作製することもできる。ヒトモノクローナル抗体の産生のためのヒト骨髄腫およびマウス-ヒト異種骨髄腫細胞系が記載されている。（例えば、Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984); Brodeur et al., Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications, pp. 51-63 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987); およびBoerner et al., J. Immunol., 147: 86 (1991)を参照されたい。）ヒトB細胞ハイブリドーマ技術によって生成されたヒト抗体も、Li et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)に記載されている。さらなる方法として、例えば、米国特許第7,189,826号（ハイブリドーマ細胞系からのモノクローナルヒトIgM抗体の産生を記載している）およびNi, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)（ヒト-ヒトハイブリドーマを記載している）に記載されているものが挙げられる。ヒトハイブリドーマ技術（トリオーマ技術）は、Vollmers and Brandlein, Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005)およびVollmers and Brandlein, Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)にも記載されている。

##### 【0246】

ヒト抗体を、ヒト由来のファージディスプレイライブラリーから選択されたFvクロー

10

20

30

40

50

ン可変ドメイン配列を単離することにより、生成することもできる。次いで、そのような可変ドメイン配列を所望のヒト定常ドメインと組み合わせることができる。抗体ライブラリーからヒト抗体を選択する技術は、下記で説明される。

v i . ライブラリー由来の抗体

【0247】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、抗体ライブラリーに由来する。所望の活性（単数）または活性（複数）を有する抗体についてコンビナトリアルライブラリーをスクリーニングすることにより、抗体を単離することができる。例えば、ファージディスプレイライブラリーを生成するための、および所望の結合特性を有する抗体についてそのようなライブラリーをスクリーニングするための、様々な方法が、当技術分野において公知である。そのような方法は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, 2001)において概説されており、さらに、例えば、McCafferty et al., *Nature* 348:552-554; Clackson et al., *Nature* 352: 624-628 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.* 222: 581-597 (1992); Marks and Bradbury, in *Methods in Molecular Biology* 248:161-175 (Lo, ed., Human Press, Totowa, NJ, 2003); Sidhu et al., *J. Mol. Biol.* 338(2): 299-310 (2004); Lee et al., *J. Mol. Biol.* 340(5): 1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34): 12467-12472 (2004); および Lee et al., *J. Immunol. Methods* 284(1-2): 119-132 (2004)に記載されている。

10

20

【0248】

ファージディスプレイ法では、Winter et al., *Ann. Rev. Immunol.*, 12: 433-455 (1994)に記載されているように、VHおよびVL遺伝子のレパートリーをポリメラーゼ連鎖反応(PCR)により別々にクローニングし、ファージライブラリーの中でランダムに組み換え、次いで、それらを抗原結合性ファージについてスクリーニングすることができる。ファージは、通常は、抗体断片を一本鎖Fv(scFv)断片またはFab断片のどちらかとして提示する。免疫された供給源に由来するライブラリーにより、ハイブリドーマを構築する必要なく免疫原に対する高親和性抗体が得られる。あるいは、Griffiths et al., *EMBO J*, 12: 725-734 (1993)により記載されているように、一切の免疫化なしにナイーブレパートリーを(例えばヒトから)クローニングして広範な非自己およびまた自己抗原に対する抗体の単一供給源を得ることができる。最後に、Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381-388 (1992)に記載されているように、幹細胞からの再配列されていないV遺伝子セグメントをクローニングし、ランダム配列を含有するPCRプライマーを使用して、高可変性CDR3領域をコードすることおよび*in vitro*で再配列を果すことにより、ナイーブライブラリーを合成的に作製することもできる。ヒト抗体ファージライブラリーを記載している特許公報としては、例えば、米国特許第5,750,373号、ならびに米国特許出願公開第2005/0079574号、同第2005/0119455号、同第2005/0266000号、同第2007/0117126号、同第2007/0160598号、同第2007/0237764号、同第2007/0292936号、および同第2009/0002360号が挙げられる。

30

40

【0249】

ヒト抗体ライブラリーから単離された抗体または抗体断片は、本明細書ではヒト抗体またはヒト抗体断片と見なされる。

v i i . 多重特異性抗体

【0250】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、多重特異性抗体、例えば、二重特異性抗体である。多重特異性抗体は、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有するモノクローナル抗体である。実施形態では、結合特異性の1つは、BCMAに

50

対するものであり、その他は、任意の他の抗原に対するものである。実施形態では、二重特異性抗体は、BCMAの2つの異なるエピトープに結合し得る。二重特異性抗体を使用しても、BCMAを発現する細胞に細胞傷害剤を局在化することもできる。二重特異性抗体を完全長抗体または抗体断片として調製することができる。

#### 【0251】

多重特異性抗体を作製するための技術には、これらに限定されないが、異なる特異性を有する2つの免疫グロブリン重鎖 - 軽鎖対の組換え同時発現 (Milstein and Cuello, Nature 305: 537 (1983))、WO 93/08829、およびTraunecker et al., EMBO J. 10: 3655 (1991)を参照されたい)、および「ノブ・イン・ホール」操作 (例えば、米国特許第5,731,168号を参照されたい)が含まれる。抗体Fc-ヘテロ二量体分子を作製するために静電ステアリング効果进行操作すること (WO 2009/089004 A1); 2つまたはそれより多くの抗体または断片を架橋させること (例えば、米国特許第4,676,980号、およびBrennan et al., Science, 229: 81 (1985)を参照されたい); 二重特異性抗体を産生するためにロイシンジッパーを使用すること (例えば、Kostelny et al., J. Immunol., 148(5):1547-1553 (1992)を参照されたい); 二重特異性抗体断片を作製するために「ダイアボディ」技術を使用すること (例えば、Hollinger et al., Proc. Natl. Acad. Sci. US A, 90:6444-6448 (1993)を参照されたい); および一本鎖Fv (sFv) 二量体を使用すること (例えば、Gruber et al., J. Immunol., 152:5368 (1994)を参照されたい); ならびに例えば、Tutt et al. J. Immunol. 147: 60 (1991)に記載されているように三重特異性抗体を調製することにより、多重特異性抗体を作製することもできる。

10

20

#### 【0252】

「オクトパス抗体」をはじめとする、3つまたはそれより多くの機能的抗原結合性部位を有する操作された抗体も、本明細書に含まれる (例えば、米国特許出願公開第2006/0025576 A1号を参照されたい)。

#### 【0253】

本明細書における抗体または断片には、BCMAにはもちろん別の異なる抗原にも結合する抗原結合性部位を含む「二重作用性Fab」または「DAF」も含まれる。

viii. 抗体バリエーション

30

#### 【0254】

実施形態では、本明細書で提供される抗体のアミノ酸配列バリエーションが企図される。例えば、抗体の結合親和性および/または他の生物学的性質を改善することが望ましいことがある。抗体のアミノ酸配列バリエーションは、抗体をコードするヌクレオチド配列に適切な改変を導入することにより、またはペプチド合成により、調製することができる。そのような改変は、例えば、抗体のアミノ酸配列内の残基からの欠失、および/または残基への挿入、および/または残基の置換を含む。最終構築物が、所望の特性、例えば抗原結合、を有することを条件に、最終構築物に達するために欠失と挿入と置換をどのように組み合わせてもよい。

a) 置換、挿入および欠失バリエーション

40

#### 【0255】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、1つまたは複数のアミノ酸置換を有する。置換変異誘発のための目的の部位は、HVRおよびFRを含む。保存的置換は、表1の「好ましい置換」という項目の下に示される。より大きな変化は、表1の「例示的置換」という項目の下に提供され、アミノ酸側鎖クラスに関して下でさらに説明される通りである。アミノ酸置換を目的の抗体に導入し、所望の活性、例えば、抗原結合の保持/改善、免疫原性の低下、またはADCCもしくはCDCの改善について生成物をスクリーニングすることができる。

50

【表 1 - 1】

表1. 例示的なアミノ酸置換。

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn

10

【表 1 - 2】

元の残基	例示的な置換	好ましい置換
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; ノルロイシン	Leu
Leu (L)	ノルロイシン; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; ノルロイシン	Leu

20

30

40

アミノ酸を、共通する側鎖の性質に従って分類することができる：

- (1) 疎水性：ノルロイシン、Met、Ala、Val、Leu、Ile；
- (2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；
- (3) 酸性：Asp、Glu；
- (4) 塩基性：His、Lys、Arg；
- (5) 鎖の配向に影響を与える残基：Gly、Pro；
- (6) 芳香族：Trp、Tyr、Phe。

非保存的置換は、これらのクラスのうちの1つのクラスのメンバーを別のクラスと交換

50

することを必然的に伴うことになる。

【0256】

置換バリエーションの1つのタイプは、親抗体（例えば、ヒト化またはヒト抗体）の1つまたは複数の超可変領域残基の置換を含む。一般に、さらなる研究に選択される、結果として得られるバリエーションは、親抗体と比べて生物学的性質の改変（例えば、改善）（例えば、親和性の増大、免疫原性の低下）を有するであろう、および/または親抗体のある特定の生物学的性質を実質的に保持しているであろう。例示的な置換バリエーションは、親和性成熟抗体であり、この抗体は、例えば、本明細書に記載されるものなどのファージディスプレイに基づく親和性成熟技術を使用して、適便に生成することができる。手短に述べると、1つまたは複数のHVR残基を変異させ、バリエーション抗体をファージ上に提示させ、特定の生物活性（例えば、結合親和性）についてスクリーニングする。

10

【0257】

例えば抗体親和性を改善させるために、HVRに変更（例えば、置換）を加えることができる。HVR「ホットスポット」、すなわち、体細胞成熟プロセス中に高頻度で変異を起こすコドンによりコードされている残基（例えば、Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)を参照されたい）、および/またはSDR（ $\alpha$ -CDR）に、そのような変更を加えることができ、結果として得られるバリエーションVHまたはVLを結合親和性について試験することができる。二次ライブラリーからの構築および再選択による親和性成熟は、例えば、Hoogenboom et al. in *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien et al., ed., Human Press, Totowa, NJ, (2001).)に記載されている。親和性成熟の実施形態では、様々な方法（例えば、エラープライムPCR、鎖シャフリング、またはオリゴヌクレオチド特異的変異誘発）のいずれかにより、成熟のために選択されたバリエーション遺伝子に多様性が導入される。次いで、二次ライブラリーが作出される。次いで、所望の親和性を有する任意の抗体バリエーションを同定するためにライブラリーがスクリーニングされる。多様性を導入する別の方法は、いくつかのHVR残基（例えば、1度に4~6残基）が無作為に割り当てられるHVR特異的アプローチを含む。抗原結合に關与するHVR残基を、例えばアラニンスキャニング変異誘発またはモデリングを使用して、特異的に同定することができる。特に、CDR-H3およびCDR-L3が、多くの場合、標的とされる。

20

【0258】

実施形態では、置換、挿入または欠失を、そのような変更が抗原に結合する抗体の能力を実質的に低下させないことを条件に、1つまたは複数のHVR内で行うことができる。例えば、結合親和性を実質的に低下させない保存的変更（例えば、本明細書で提供されるような保存的置換）をHVRにおいて行うことができる。そのような変更が、HVR「ホットスポット」またはSDRの外部に存在することもある。上で提供されたバリエーションVHおよびVL配列の実施形態では、各HVRは、変更されないか、または最大でも1、2もしくは3つのアミノ酸置換のいずれかしか含有しない。

30

【0259】

変異誘発の標的となり得る抗体の残基または領域の同定に有用な方法は、Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085により記載されているように、「アラニンスキャニング変異誘発」と呼ばれる。この方法では、残基または標的残基群（例えば、arg、asp、his、lysおよびgluなどの荷電残基）を同定し、中性または負荷電アミノ酸（例えば、アラニンまたはポリアラニン）により置換して、抗体と抗原の相互作用が影響を受けるかどうかを判定する。最初の置換に対して機能的感受性を明確に示すアミノ酸位置に、さらなる置換を導入することができる。あるいは、または加えて、抗原-抗体複合体の結晶構造を使用して抗体と抗原間の接点を同定する。そのような接触残基および隣接残基を置換の候補として標的化または排除することができる。バリエーションをスクリーニングして、それらが所望の性質を有するかどうかを判定することができる。

40

【0260】

50

アミノ酸配列挿入は、1残基から100またはそれより多くの残基を含有するポリペプチドまで長さに幅があるアミノ末端および/またはカルボキシル末端融合、ならびに単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入を含む。末端挿入の例としては、N末端メチオニル残基を有する抗体が挙げられる。抗体分子の他の挿入バリエーションは、抗体の血清半減期を増加させる酵素（例えば、ADEPT用）またはポリペプチドへの抗体のNまたはC末端側の融合を含む。

#### b) グリコシル化バリエーション

##### 【0261】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体は、抗体がグリコシル化される程度を増加または減少させるように変更される。グリコシル化部位の抗体への付加またはグリコシル化部位の欠失は、1つまたは複数のグリコシル化部位が作出または除去されるようにアミノ酸配列を変更することにより、適便に果すことができる。

10

##### 【0262】

抗体がFc領域を含む場合、それに結合されている炭水化物を変更することができる。哺乳動物細胞により産生されるネイティブ抗体は、N連結によりFc領域のCH2ドメインのAsn297に一般に結合されている分岐した二分岐オリゴ糖を通常は含む。例えば、Wright et al. TIBTECH 15:26-32 (1997)を参照されたい。オリゴ糖は、様々な炭水化物、例えば、マンノース、N-アセチルグルコサミン(GlcNAc)、ガラクトース、およびシアル酸、ならびに二分岐オリゴ糖構造の「幹」の中のGlcNAcに結合しているフコースを含み得る。実施形態では、抗体中のオリゴ糖に改変を加えて、ある特定の改善された性質を有する抗体バリエーションを作出することができる。

20

##### 【0263】

一実施形態では、Fc領域に（直接または間接的に）結合されたフコースを欠いている炭水化物構造を有する抗体バリエーションが提供される。例えば、そのような抗体中のフコースの量は、1%~80%、1%~65%、5%~65%、または20%~40%であり得る。フコースの量は、例えばWO2008/077546に記載されているように、MALDI-TOF質量分析により測定してAsn297に結合されている全ての糖構造（例えば、複合体、ハイブリッドおよび高マンノース構造）の合計に対する糖鎖内のAsn297におけるフコースの平均量を算出することにより決定される。Asn297は、Fc領域内の約297位（Fc領域残基のEu番号付け）に位置するアスパラギン残基を指すが、Asn297は、抗体内の小さい配列変化に起因して297位の約±3アミノ酸上流または下流に、すなわち、294~300位の間に位置することもある。そのようなフコシル化バリエーションは、ADCC機能の改善を有し得る。例えば、米国特許出願公開第2003/0157108号（Presta, L.）；米国特許出願公開第2004/0093621号（協和発酵工業株式会社（Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.））を参照されたい。「脱フコシル化」または「フコース欠損」抗体バリエーションに関する刊行物の例としては、米国特許出願公開第2003/0157108号；WO2000/61739；WO2001/29246；米国特許出願公開第2003/0115614号；米国特許出願公開第2002/0164328号；米国特許出願公開第2004/0093621号；米国特許出願公開第2004/0132140号；米国特許出願公開第2004/0110704号；米国特許出願公開第2004/0110282号；米国特許出願公開第2004/0109865号；WO2003/085119；WO2003/084570；WO2005/035586；WO2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki et al. J. Mol. Biol. 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004)が挙げられる。脱フコシル化抗体を産生することができる細胞系の例としては、タンパク質フコシル化が欠損しているLec13 CHO細胞（Ripka et al. Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986)；米国特許出願公開第2003/0157108A1号、Presta, L.；およびWO2004/056312A1、Adamsら、特に実施例11）、およびロックアウト細胞系、例えば、アル

30

40

50

ファ - 1 , 6 - フコシルトランスフェラーゼ遺伝子、FUT8、ノックアウトCHO細胞（例えば、Yamane-Ohnuki et al. Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. et al., Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006); および WO 2003 / 085107 を参照されたい）が挙げられる。

#### 【0264】

例えば、抗体のFc領域に結合されている二分岐オリゴ糖がGlcNAcにより二分されている、二分されたオリゴ糖を有する抗体バリエーションが、さらに提供される。そのような抗体バリエーションは、フコシル化の低減および/またはADCC機能の改善を有し得る。そのような抗体バリエーションの例は、例えば、WO 2003 / 011878 (Jean-Mairetら)、米国特許第6,602,684号 (Umamaraら)、および米国特許出願公開第2005 / 0123546号 (Umamaraら) に記載されている。Fc領域に結合しているオリゴ糖内に少なくとも1つのガラクトース残基を有する抗体バリエーションも提供される。そのような抗体バリエーションは、CDC機能の改善を有し得る。そのような抗体バリエーションは、例えば、WO 1997 / 30087 (Patelら); WO 1998 / 58964 (Raju, S.); および WO 1999 / 22764 (Raju, S.) に記載されている。

10

#### c) Fc領域バリエーション

#### 【0265】

実施形態では、1つまたは複数のアミノ酸改変を、本明細書で提供される抗BCMA抗体のFc領域に導入することによって、Fc領域バリエーションを生成することができる。Fc領域バリエーションは、1つまたは複数のアミノ酸位置にアミノ酸改変（例えば、置換）を含むヒトFc領域配列（例えば、ヒトIgG1、IgG2、IgG3またはIgG4 Fc領域）を含み得る。

20

#### 【0266】

実施形態では、全てではないが一部のエフェクター機能を有する抗体バリエーションであって、そのエフェクター機能のため、抗体の*in vivo*での半減期が重要であるがある特定のエフェクター機能（例えば、補体およびADCC）が不必要または有害である用途の望ましい候補になる、抗体バリエーションが企図される。*in vitro*および/または*in vivo*細胞傷害性アッセイを行って、CDCおよび/またはADCC活性の低下/欠乏を確認することができる。例えば、Fc受容体 (FcR) 結合アッセイを行って、抗体が、FcR結合を欠いている（したがって、ADCC活性を欠いている可能性が高い）がFcRn結合能力を保持することを保証することができる。ADCCを媒介する主要な細胞であるNK細胞は、FcRIIしか発現しないが、単球は、FcRI、FcRIIおよびFcRIIIを発現する。造血細胞上でのFcR発現は、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)の464頁の表3に要約されている。目的の分子のADCC活性を評価するための*in vitro*アッセイの非限定的な例は、米国特許第5,500,362号（例えば、Hellstrom, I. et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)およびHellstrom, I et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985)を参照されたい); 同第5,821,337号 (Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987)を参照されたい)に記載されている。あるいは、非放射性アッセイ法を利用することができる（例えば、フローサイトメトリーのためのACTI (商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Cell Technology, Inc., Mountain View, CA); およびCytotox 96 (登録商標) 非放射性細胞傷害性アッセイ (Promega, Madison, WI) を参照されたい)。そのようなアッセイに有用なエフェクター細胞は、末梢血単核細胞 (PBMC) およびナチュラルキラー (NK) 細胞を含む。あるいは、または加えて、目的の分子のADCC活性を、*in vivo*で、例えば、Clynes et al. Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998)で開示されているものなどの動物モデルにおいて、評価することができる。C1q結合アッセイを行って、抗体が、C1qに結合することができないこと、

30

40

50

したがって、CDC活性を欠いていることを確認することもできる。例えば、WO 2006/029879およびWO 2005/100402におけるC1qおよびC3c結合ELISAを参照されたい。補体活性化を評価するために、CDCアッセイ行うことができる(例えば、Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); およびCragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004)を参照されたい)。当技術分野において公知の方法(例えば、Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18(12):1759-1769 (2006)を参照されたい)を使用して、FcRn結合およびin vivoクリアランス/半減期決定を行うこともできる。

#### 【0267】

エフェクター機能の低下を有する抗体は、Fc領域残基238、265、269、270、297、327および329のうちの1つまたは複数の置換を有するものを含む(米国特許第6,737,056号)。そのようなFc変異体には、残基265および297のアラニンへの置換を有するいわゆる「DANA」Fc変異体(米国特許第7,332,581号)をはじめとする、アミノ酸265、269、270、297および327位のうちの2つまたはそれより多くの位置に置換を有するFc変異体が含まれる。

#### 【0268】

FcRへの結合の改善または減少を有する、ある特定の抗体バリエーションが、記載されている。(例えば、米国特許第6,737,056号; WO 2004/056312、およびShields et al., J. Biol. Chem. 9(2): 6591-6604 (2001)を参照されたい。)

#### 【0269】

半減期の増加、および胎児への母性IgGの伝達に關与する新生児型Fc受容体(FcRn)への結合の改善(Guyer et al., J. Immunol. 117:587 (1976)、およびKim et al., J. Immunol. 24:249 (1994))を有する抗体が、米国特許出願公開第2005/0014934A1号(Hintonら)に記載されている。それらの抗体は、FcRnへのFc領域の結合を改善する1つまたは複数の置換をその中に有するFc領域を含む。そのようなFcバリエーションには、Fc領域残基: 238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424または434のうちの1つまたは複数における置換、例えば、Fc領域残基434の置換(米国特許第7,371,826号)を有するものが含まれる。

#### 【0270】

Fc領域バリエーションの他の例に關する、Duncan & Winter, Nature 322:738-40 (1988); 米国特許第5,648,260号; 米国特許第5,624,821号; およびWO 94/29351も参照されたい。

ix. 抗体誘導体

#### 【0271】

実施形態では、本明細書で提供される抗BCMA抗体を、当技術分野において公知であり、容易に入手可能である、さらなる非タンパク質性部分を含むようにさらに改変することができる。抗体の誘導体化に好適な部分は、水溶性ポリマーを含むが、これに限定されない。水溶性ポリマーの非限定的な例としては、ポリエチレングリコール(PEG)、エチレングリコール/プロピレングリコールのコポリマー、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ-1,3-ジオキソラン、ポリ-1,3,6-トリオキサン、エチレン/無水マレイン酸コポリマー、ポリアミノ酸(ホモポリマーまたはランダムコポリマーのどちらか)、およびデキストランまたはポリ(n-ビニルピロリドン)ポリエチレングリコール、プロピレングリコールホモポリマー、ポリプロピレンオキシド(polypropylene oxide)/エチレンオキシドコポリマー、ポリオキシエチル化ポリオール(例えば、グリセロール)、ポリビニルアルコール、ならびにこれらの混合物が挙げられるが、それらに限定されない。ポリエチレングリコールプロピオンアルデヒドは、水中でのその安定性のため、製造の際に有利であり得

10

20

30

40

50

る。ポリマーは、いずれの分子量のものであってもよく、分岐していてもまたは非分岐であってよい。抗体に結合されているポリマーの数は、様々であり得、1つより多くのポリマーが結合されている場合、それらは、同じ分子であってまたは異なる分子であってよい。一般に、誘導体化に使用されるポリマーの数および/またはタイプは、改善すべき抗体の特定の性質または機能、定義された条件下で抗体誘導体が治療に使用されることになるかどうかなどを含むがこれらに限定されない考慮事項に基づいて、決定され得る。

x. 組換え法および組成物

#### 【0272】

抗体は、例えば、米国特許第4,816,567号に記載されているような、組換え法および組成物を使用して産生することができる。当業者は、抗体発現に好適な宿主細胞を熟知しているであろう。例示的な宿主細胞としては、真核細胞、例えば、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞またはリンパ系細胞（例えば、Y0、NS0、Sp20細胞）が挙げられる。

#### 【0273】

抗BCMA抗体の組換え産生のために、抗体、例えば上記の抗体、をコードする核酸が単離され、宿主細胞におけるさらなるクローニングおよび/または発現のために1つまたは複数のベクターに挿入される。そのような核酸を、従来の手順を使用して（例えば、抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に特異的に結合することができるオリゴヌクレオチドプローブを使用することによって）容易に単離およびシーケンシングすることができる。

#### 【0274】

抗体コードベクターのクローニングまたは発現に好適な宿主細胞には、本明細書に記載される原核または真核細胞が含まれる。例えば、抗体は、特に、グリコシル化およびFcエフェクター機能が必要とされない場合、細菌において産生され得る。細菌における抗体断片およびポリペプチドの発現については、例えば、米国特許第5,648,237号、同第5,789,199号、および同第5,840,523号を参照されたい。（*E. coli*における抗体断片の発現を記載している、Charlton, *Methods in Molecular Biology*, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp. 245-254も参照されたい。）発現後、抗体を可溶性画分中の細菌細胞ペーストから単離することができ、さらに精製することができる。

#### 【0275】

原核細胞に加えて、糸状真菌または酵母などの真核微生物は、抗体コードベクターのための好適なクローニングまたは発現宿主であり、これらには、グリコシル化経路が「ヒト化」されており、その結果として部分的にまたは完全にヒトグリコシル化パターンを有する抗体を産生することになる、真菌および酵母株が含まれる。Gerngross, *Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)、およびLi et al., *Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)を参照されたい。

#### 【0276】

グリコシル化抗体の発現に好適な宿主細胞はまた、多細胞生物（無脊椎動物および脊椎動物）に由来する。無脊椎動物細胞の例としては、植物および昆虫細胞が挙げられる。昆虫細胞と、特に、*Spodoptera frugiperda*細胞のトランスフェクションのために、併用され得る、非常に多数のパキウウイルス株が同定されている。

#### 【0277】

植物細胞培養物も宿主として利用することができる。例えば、米国特許第5,959,177号、同第6,040,498号、同第6,420,548号、同第7,125,978号、および同第6,417,429号（トランスジェニック植物において抗体を産生するためのPLANTIBODIES（商標）技術を記載している）を参照されたい。

#### 【0278】

脊椎動物細胞も宿主として使用することができる。例えば、浮遊状態での成長に適応している哺乳動物細胞系は、有用であり得る。有用な哺乳動物宿主細胞系の他の例は、SV

10

20

30

40

50

40により形質転換されたサル腎CV1系(COS-7);ヒト胎児腎臓系(例えばGraham et al., J. Gen Virol. 36:59 (1977)に、記載されているような293または293細胞);ペビーハムスター腎臓細胞(BHK);マウスセルトリ細胞(例えばMather, Biol. Reprod. 23:243-251 (1980)に、記載されているようなTM4細胞);サル腎臓細胞(CV1);アフリカミドリザル腎臓細胞(VERO-76);ヒト子宮頸癌細胞(HELA);イヌ腎臓細胞(MDCK);バッファローラット肝臓細胞(BRL 3A);ヒト肺細胞(W138);ヒト肝臓細胞(Hep G2);マウス乳腺腫瘍(MMT 060562);例えば、Mather et al., Annals N.Y. Acad. Sci. 383:44-68 (1982)に記載されているような、TRI細胞;MRC 5細胞;およびFS4細胞である。他の有用な哺乳動物宿主細胞系には、DHFR<sup>-</sup>CHO細胞(Urtaub et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:4216 (1980))を含む、

10

チャイニーズハムスター卵巣(CHO)細胞;ならびに骨髄腫細胞系、例えば、Y0、NS0およびSp2/0が含まれる。抗体産生に好適なある特定の哺乳動物宿主細胞系の概説については、例えば、Yazaki and Wu, Methods in Molecular Biology, Vol. 248 (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ), pp. 255-268 (2003); Dhara, V.G. et al., BioDrugs 32: 571-584 (2018); Kunter, R. and Reinhart, D. Applied microbiology and biotechnology, 100(8): 3451-3461 (2016)を参照されたい。

#### x i . アッセイ

##### 【0279】

本明細書に記載される抗BCMA抗体を、それらの物理的/化学的性質および/または生物活性について、当技術分野において公知の様々なアッセイにより同定すること、スクリーニングすること、または特徴付けることができる。

##### 【0280】

実施形態では、抗体は、その抗原結合活性について、例えば、ELISA、BIAcore(登録商標)、FACSまたはウェスタンブロットなどの公知の方法により、試験される。

##### 【0281】

別の実施形態では、競合アッセイを使用して、本明細書に記載される抗体のいずれかとBCMAへの結合について競合する抗体を同定することができる。実施形態では、そのような競合抗体は、本明細書に記載される抗体により結合される同じエピトープ(例えば、線状または立体構造エピトープ)に結合する。抗体が結合するエピトープをマッピングするための詳細な例示的な方法は、Methods in Molecular Biology vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ)におけるMorris (1996) "Epitope Mapping Protocols"で提供されている。

##### 【0282】

例示的な競合アッセイでは、固定化BCMAが、BCMAに結合する第1の標識抗体と、BCMAへの結合について第1の抗体と競合するその能力について試験されることとなる第2の非標識抗体とを含む溶液中でインキュベートされる。第2の抗体は、ハイブリドーマ上清中に存在することもある。対照として、第1の標識抗体を含むが第2の非標識抗体を含まない溶液中で固定化BCMAがインキュベートされる。BCMAへの第1の抗体の結合を許容する条件下でのインキュベーション後、過剰な未結合抗体が除去され、固定化BCMAと会合している標識の量が測定される。固定化BCMAと会合している標識の量が、対照試料と比べて被験試料において実質的に低減された場合には、それは、第2の抗体が第1の抗体とBCMAへの結合について競合していることを示す。実施形態では、固定化BCMAは、細胞の表面に存在するか、またはその表面にBCMAを発現する細胞から得られた膜調製物中に存在する。Harlow and Lane (1988) Antibodies: A Laboratory Manual ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY)を参照されたい。

抗体-薬物コンジュゲートを調製する方法

10

20

30

40

50

## 【0283】

式(I)のADCは、(1)共有結合によってAb-L<sup>1</sup>を形成するための抗体の求核基と二価リンカー試薬(L<sup>1</sup>)との反応、続いて、薬物部分Dまたは薬物-リンカー分子D-L<sup>2</sup>との反応；および(2)共有結合によってD-L<sup>2</sup>またはD-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>を形成するための、薬物部分Dの求核基と二価リンカー試薬(L<sup>2</sup>および/またはL<sup>1</sup>)の求核基との反応、続いて、抗体もしくは還元された抗体の求核基との反応を含む、当業者に公知の有機化学反応、条件および試薬を利用していくつかの経路により調製することができる。いくつかのそのような方法が、Agarwal et al., (2015), *Bioconjugate Chem.*, 26: 176-192により記載されている。

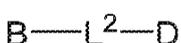
## 【0284】

実施形態では、抗体を、部分的または完全還元条件下で、還元剤、例えば、ジチオトリートール(DTT)またはトリカルボニルエチルホスフィン(TCEP)で還元して、反応性システインチオール基を生成することができる。次いで、鎖間システイン残基を、例えばマレイミドを使用して、アルキル化することができる。あるいは、鎖間システイン残基を、例えば、ビススルホンリンカーまたはプロパルギルジプロモマレイミドを使用する、架橋アルキル化、続いて、Cu-クリックライゲーションに付することができる。実施形態では、抗体を、リシンアミノ酸によってコンジュゲートすることができる。そのようなコンジュゲーションは、1段階コンジュゲーションであることもあり、または2段階コンジュゲーションであることもある。実施形態では、1段階コンジュゲーションは、リシン残基の-アミノ基とアミン反応性基を含有する薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>またはD-L<sup>1</sup>)とのアミド結合によるコンジュゲーションを必然的に伴う。実施形態では、アミン反応性基は、活性化エステルである。実施形態では、抗体を2段階コンジュゲーションによってコンジュゲートすることができる。2段階コンジュゲーションは、アミン反応性官能基とチオール反応性官能基の両方を含有する二官能性試薬をリシン-アミノ基と反応させる第1段階を必然的に伴う。第2段階で、薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>またはD-L<sup>1</sup>)を、二官能性試薬のチオール反応性基とコンジュゲートさせる。いくつかの例が、Jain et al., (2015), *Pharm. Res.*, 32:3526-3540により提供されている。実施形態では、第1段階は、アジドでの抗体の官能化、続いて、アルキン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>もしくはD-L<sup>1</sup>)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、アルキンでの抗体の官能化、続いて、アジド改変リンカーまたは薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>もしくはD-L<sup>1</sup>)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、アルデヒドでの抗体の官能化、続いて、アルコキシアミンまたはヒドラジン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>もしくはD-L<sup>1</sup>)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、テトラジンでの抗体の官能化、続いて、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>もしくはD-L<sup>1</sup>)とのクリックケミストリー反応を含み得る。実施形態では、第1段階は、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンでの抗体の官能化、続いて、テトラジン改変リンカーまたは薬物-リンカー分子(D-L<sup>2</sup>-L<sup>1</sup>もしくはD-L<sup>1</sup>)とのクリックケミストリー反応を含み得る。いくつかの例が、Pickens et al., (2018), *Bioconjug. Chem.*, 29:686-701; Li et al., (2018), *MAbs*, 10:712-719; およびChio et al., (2020), *Methods Mol. Biol.*, 2078:83-97により記載されている。

## 【0285】

態様では、式(I)のADCは、モノクローナル抗体(Ab)を、式(P-I)の分子：

## 【化118】



またはその薬学的に許容される塩と反応させることにより調製することができ、式中、

10

20

30

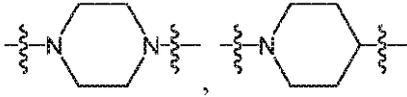
40

50

Bは、モノクローナル抗体との結合を形成することができる反応性部分であり；

L<sup>2</sup>は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、

【化119】



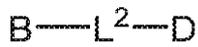
、-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)-、またはこれらの組合せであり、nは、1~24の整数であり；

Dは、薬物部分である。

【0286】

態様では、式(I)のADCは、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25または抗クローデイン18抗体(Ab)を、式(P-I)の分子：

【化120】

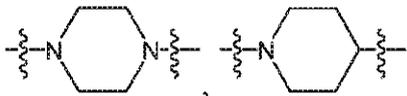


またはその薬学的に許容される塩と反応させることにより調製することができ、式中、

Bは、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25または抗クローデイン18抗体と結合を形成することができる反応性部分であり；

L<sup>2</sup>は、結合、-C(O)-、-NH-、アミノ酸単位、-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>-、  
-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-、-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-、

【化121】



、-(C(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)-、またはこれらの組合せであり、nは、1~24の整数であり；Dは、薬物部分である。

【0287】

実施形態では、モノクローナル抗体は、アルデヒド、アジド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコシアミン、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、アルデヒドで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、アジドで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、テトラジンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、アルコシアミンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、ヒドラジンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、trans-シクロオクテンで改変されている。実施形態では、モノクローナル抗体は、シクロプロペンで改変されている。

【0288】

実施形態では、Abは、抗BCMA、抗ROR1、抗CD25、または抗クローデイン18抗体である。実施形態では、Abは、抗BCMA抗体である。実施形態では、Abは、抗ROR1抗体である。実施形態では、Abは、抗CD25抗体である。実施形態では、Abは、抗クローデイン18抗体である。実施形態では、Bは、抗BCMA抗体と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、Abは、改変抗BCMA抗体である。

【0289】

実施形態では、Abは、アルデヒド、アジド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコシアミン、trans-シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている。

10

20

30

40

50

実施形態では、A bは、アルデヒドで改変されている。実施形態では、A bは、アジドで改変されている。実施形態では、A bは、テトラジンで改変されている。実施形態では、A bは、アルコキシアミンで改変されている。実施形態では、A bは、ヒドラジンで改変されている。実施形態では、A bは、trans - シクロオクテンで改変されている。実施形態では、A bは、シクロプロペンで改変されている。実施形態では、改変A bは、改変抗BCMA抗体である。

【0290】

実施形態では、nは、1 ~ 24の整数である。実施形態では、nは、1である。実施形態では、nは、2である。実施形態では、nは、3である。実施形態では、nは、4である。実施形態では、nは、5である。実施形態では、nは、6である。実施形態では、nは、7である。実施形態では、nは、8である。実施形態では、nは、9である。実施形態では、nは、10である。実施形態では、nは、11である。実施形態では、nは、12である。実施形態では、nは、13である。実施形態では、nは、14である。実施形態では、nは、15である。実施形態では、nは、16である。実施形態では、nは、17である。実施形態では、nは、18である。実施形態では、nは、19である。実施形態では、nは、20である。実施形態では、nは、21である。実施形態では、nは、22である。実施形態では、nは、23である。実施形態では、nは、24である。

10

【0291】

実施形態では、Bは、抗BCMA抗体の1つもしくは2つのチオールもしくはアミン基と、または改変抗BCMA抗体と結合を形成することができる反応性部分である。実施形態では、抗BCMA抗体は、アジド、アルデヒド、アルキン、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans - シクロオクテンまたはシクロプロペンで改変されている。

20

【0292】

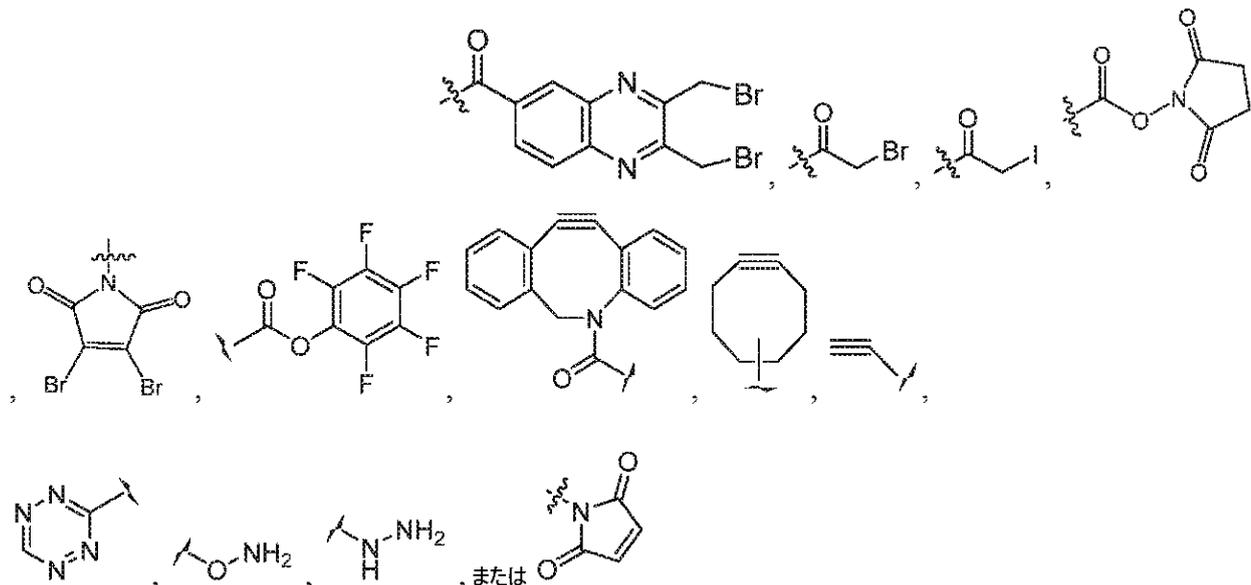
実施形態では、Bは、アルキン、アジド、アルデヒド、テトラジン、ヒドラジン、アルコキシアミン、trans - シクロオクテン、シクロプロペン、活性化エステル、ハロアセチル、シクロアルキン、マレイミド、またはビス - スルホンである。実施形態では、Bは、ジブromoマレイミドである。実施形態では、Bは、シクロオクチンである。実施形態では、活性化エステルは、例えば、ペンタフルオロフェニルエステル、テトラフルオロフェニルエステル、トリフルオロフェニルエステル、ジフルオロフェニルエステル、モノフルオロフェニルまたはエステル、N - ヒドロキシスクシンイミドエステルであり得る。

30

【0293】

実施形態では、Bは、

【化122】



40

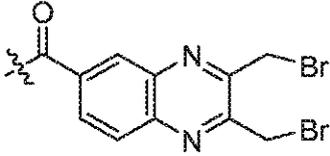
50

である。

【0294】

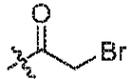
実施形態では、Bは、

【化123】



である。実施形態では、Bは、

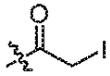
【化124】



10

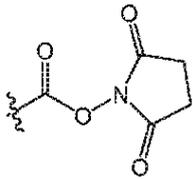
である。実施形態では、Bは、

【化125】



である。実施形態では、Bは、

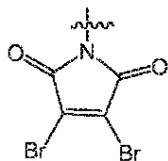
【化126】



20

である。実施形態では、Bは、

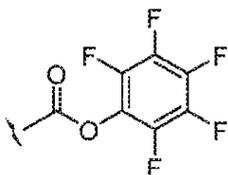
【化127】



30

である。実施形態では、Bは、

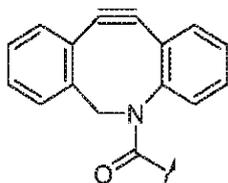
【化128】



40

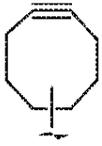
である。実施形態では、Bは、

【化129】



50

である。実施形態では、Bは、  
【化130】

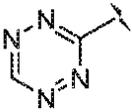


である。実施形態では、Bは、  
【化131】

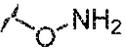


10

である。実施形態では、Bは、  
【化132】



である。実施形態では、Bは、  
【化133】

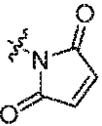


20

である。実施形態では、Bは、  
【化134】



である。実施形態では、Bは、  
【化135】



30

である。

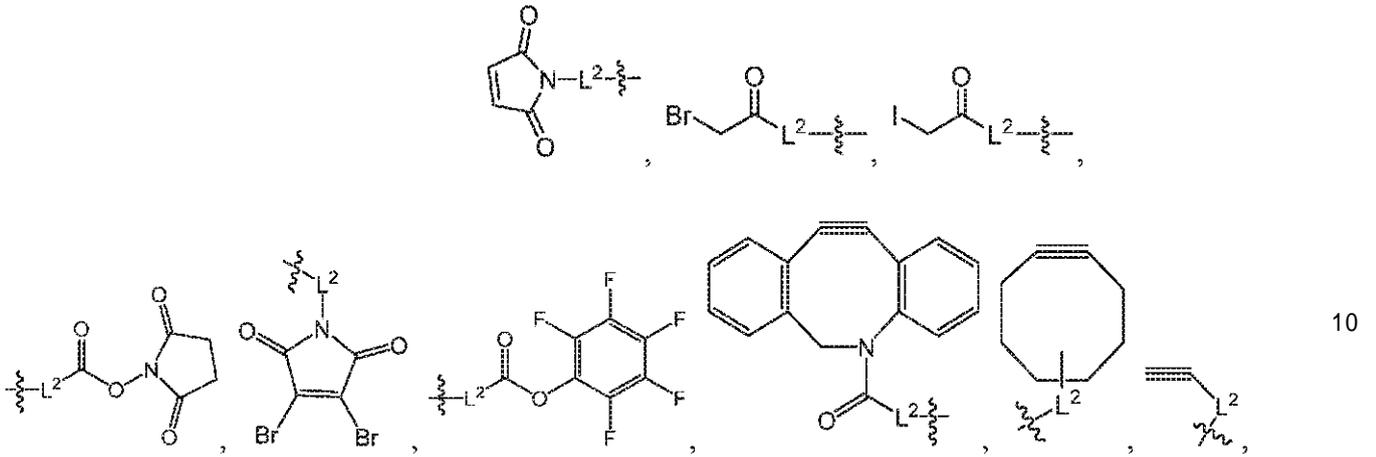
【0295】

実施形態では、B - L<sup>2</sup> - は、

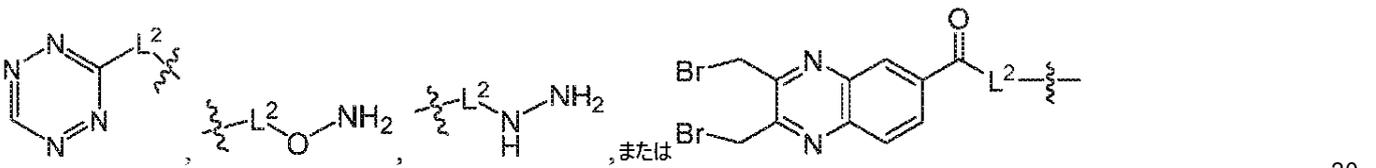
40

50

【化 1 3 6 - 1】



【化 1 3 6 - 2】



である。

【 0 2 9 6】

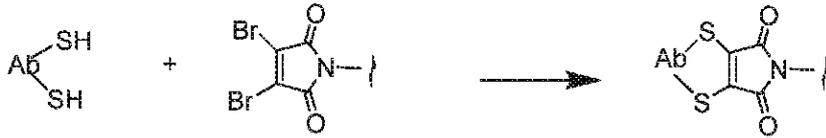
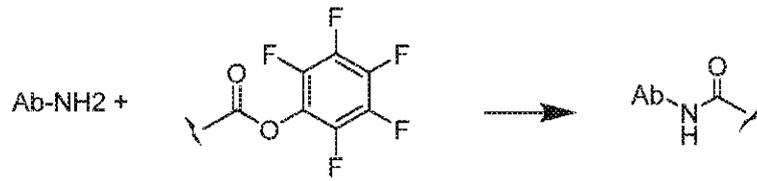
実施形態では、モノクローナル抗体、改変モノクローナル抗体、または抗 B C M A 非改変もしくは改変抗体 ( A b ) は、以下の反応性 B 部分とのコンジュゲーション反応を受ける：

30

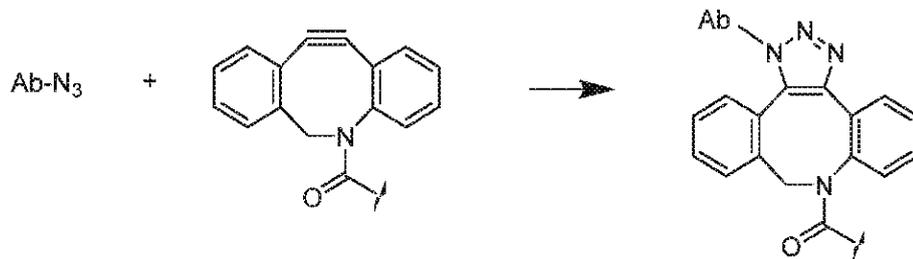
40

50

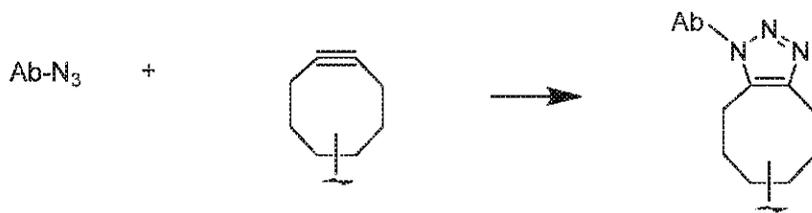
## 【化 1 3 7 - 1】



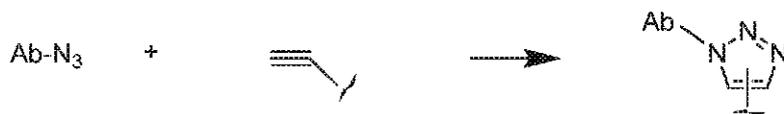
10



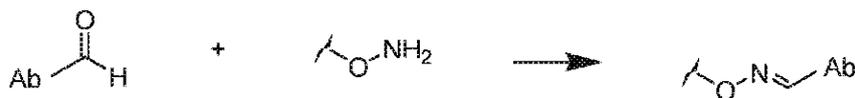
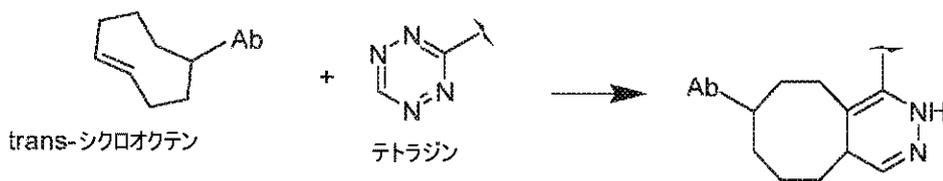
20



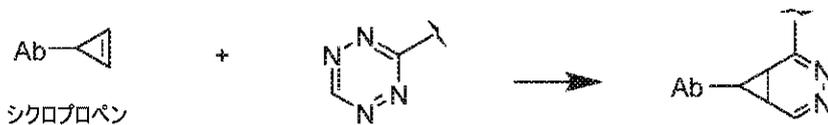
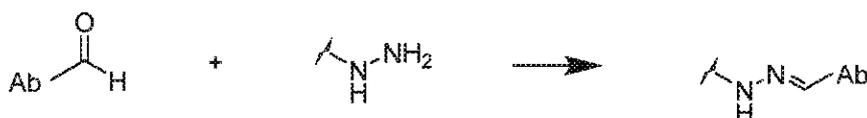
## 【化 1 3 7 - 2】



30



40

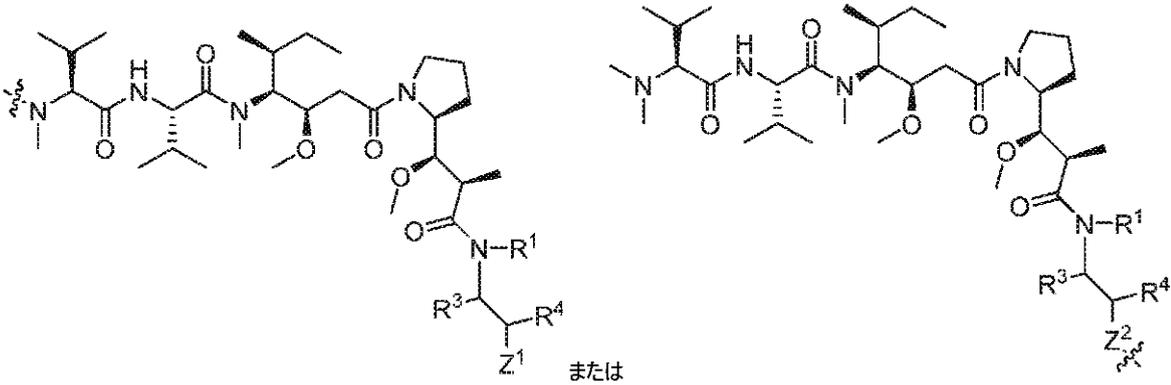


50

【0297】

実施形態では、Dは、

【化138】



10

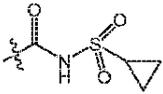
であり、

R<sup>1</sup>は、Hまたは-C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキルであり；

R<sup>3</sup>は、H、ハロゲン、-CCl<sub>3</sub>、-CBr<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CI<sub>3</sub>、-CHCl<sub>2</sub>、  
 -CHBr<sub>2</sub>、-CHF<sub>2</sub>、-CHI<sub>2</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>Br、-CH<sub>2</sub>F、  
 -CH<sub>2</sub>I、-CN、-OR<sup>3A</sup>、-NR<sup>3A</sup>R<sup>3B</sup>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>v</sub>OR<sup>6</sup>、

【化139】

20



、置換もしくは非置換アルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

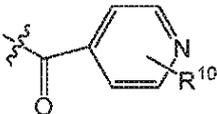
R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、-OR<sup>4A</sup>、-NR<sup>4A</sup>R<sup>4B</sup>、置換もしくは非置換アルキル、  
 または置換もしくは非置換ヘテロアルキルであり；

Z<sup>1</sup>は、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり；

Z<sup>2</sup>は、置換もしくは非置換アリーレン、置換もしくは非置換ヘテロアリーレン、置換もしくは非置換シクロアルキレン、または置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキレンであり；

R<sup>6</sup>は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Y、-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Y、

【化140】



40

、荷電基、または糖類誘導体であり、vは、1~24の整数であり；wは、1~24の整数であり；Yは、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、または-OCH<sub>3</sub>であり；R<sup>10</sup>は、-OH、-OCH<sub>3</sub>または-COOHであり；

各R<sup>3A</sup>、R<sup>3B</sup>、R<sup>4A</sup>、およびR<sup>4B</sup>は、独立して、Hまたは置換もしくは非置換アルキルである。

【0298】

実施形態では、L<sup>2</sup>は、米国特許第9,884,127号、同第9,981,046号、同第9,801,951号、同第10,117,944号、同第10,590,165号、および同第10,590,165号、ならびに米国特許出願公開第2017/03

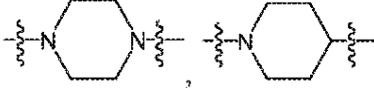
50

40750号、および同第2018/0360985号に記載されているような切断性または非切断性リンカーであり、前記参考特許文献の全ては、それら全体が本明細書に組み込まれる。

【0299】

実施形態では、 $L^2$ は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Ala-$ 、 $-シトルリン-(Cit)$ 、

【化141】



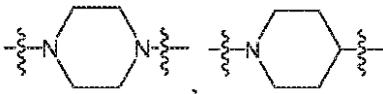
10

、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの組合せである。

【0300】

実施形態では、 $L^2$ は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Val-$ 、 $-Phe-$ 、 $-Lys-$ 、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ 、

【化142】



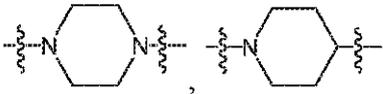
20

、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの組合せである。

【0301】

実施形態では、 $L^2$ は、結合、 $-C(O)-$ 、 $-NH-$ 、 $-Gly-$ 、 $-Ser-$ 、 $-Thr-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Ala-$ 、 $-Cit-$ 、

【化143】



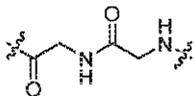
30

、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 、またはこれらの組合せである。

【0302】

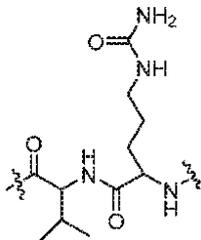
実施形態では、 $L^2$ は、

【化144】



である。実施形態では、 $L^2$ は、

【化145】

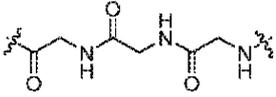


40

である。実施形態では、 $L^2$ は、

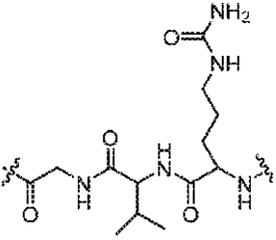
50

## 【化 1 4 6】



である。実施形態では、 $L^2$  は、

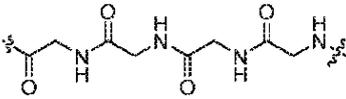
## 【化 1 4 7】



10

である。実施形態では、 $L^2$  は、

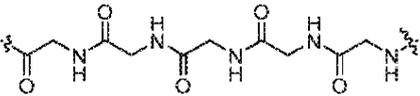
## 【化 1 4 8】



20

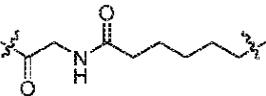
である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 1 4 9】



である。実施形態では、 $L^2$  は、 $-C(O)-(CH_2)_5-$  である。実施形態では、 $L^2$  は、

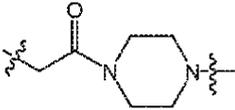
## 【化 1 5 0】



30

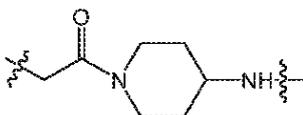
である。実施形態では、 $L^2$  は、

## 【化 1 5 1】



である。実施形態では、 $L^2$  は、

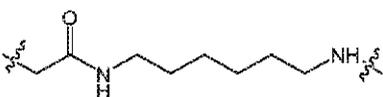
## 【化 1 5 2】



40

である。実施形態では、 $L^2$  は、

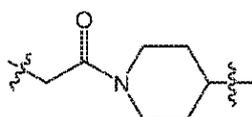
## 【化 1 5 3】



50

である。実施形態では、 $L^2$ は、

【化154】



である。

【0303】

実施形態では、 $L^2$ は、結合である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-C(O)-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-NH-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Val-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Phe-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Lys-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-(4-アミノベンジルオキシカルボニル)-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-(CH_2)_n-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Gly-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Ser-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Thr-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Ala-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Ala-$ である。実施形態では、 $L^2$ は、 $-Cit-$ である。

10

【0304】

実施形態では、 $R^1$ は、Hである。実施形態では、 $R^1$ は、 $C_1 \sim C_8$ アルキルである。

20

【0305】

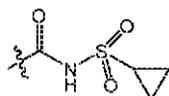
実施形態では、 $R^1$ は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、またはヘキシルである。実施形態では、 $R^1$ は、メチルである。実施形態では、 $R^1$ は、エチルである。実施形態では、 $R^1$ は、プロピルである。実施形態では、 $R^1$ は、イソプロピルである。実施形態では、 $R^1$ は、ブチルである。実施形態では、 $R^1$ は、イソブチルである。実施形態では、 $R^1$ は、tert-ブチルである。実施形態では、 $R^1$ は、ペンチルである。実施形態では、 $R^1$ は、ヘキシルである。

【0306】

実施形態では、 $R^3$ は、H、ハロゲン、 $-CCl_3$ 、 $-CBr_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CI_3$ 、 $-CHCl_2$ 、 $-CHBr_2$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CHI_2$ 、 $-CH_2Cl$ 、 $-CH_2Br$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2I$ 、 $-CN$ 、 $-OR^{3A}$ 、 $-NR^{3A}R^{3B}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

30

【化155】



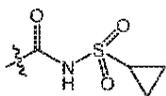
、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

40

【0307】

実施形態では、 $R^3$ は、H、 $-OR^{3A}$ 、 $-(CH_2)_vOR^6$ 、

【化156】



、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置

50

換されている)もしくは非置換アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)、または置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている)もしくは非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、もしくは2~4員ヘテロアルキル)である。

【0308】

実施形態では、R<sup>3</sup>は、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている)アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、非置換アルキル(例えば、C<sub>1</sub>~C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>アルキル)である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、置換(例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている)ヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、非置換ヘテロアルキル(例えば、2~8員ヘテロアルキル、2~6員ヘテロアルキル、または2~4員ヘテロアルキル)である。

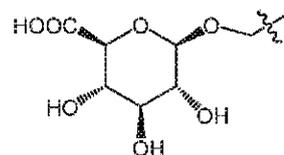
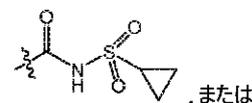
10

【0309】

実施形態では、R<sup>3</sup>は、メチル、エチル、プロピル、ブチル、-CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、

20

【化157】



である。

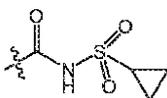
30

【0310】

実施形態では、R<sup>3</sup>は、メチルである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、エチルである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、プロピルである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、ブチルである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>OHである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、-OHである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、Hである。実施形態では、R<sup>3</sup>は、

40

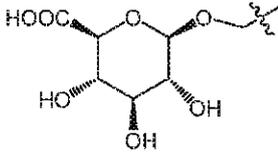
【化158】



である。実施形態では、R<sup>3</sup>は、

50

## 【化159】

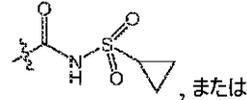


である。

## 【0311】

実施形態では、 $R^3$ は、メチル、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2N_3$ 、

## 【化160】



である。

## 【0312】

実施形態では、 $R^4$ は、H、ハロゲン、 $-OR^{4A}$ 、 $-NR^{4A}R^{4B}$ 、置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0313】

実施形態では、 $R^4$ は、H、 $-OR^{4A}$ 、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、もしくは2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0314】

実施形態では、 $R^4$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 $R^4$ は、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、 $R^4$ は、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。実施形態では、 $R^4$ は、非置換ヘテロアルキル（例えば、2～8員ヘテロアルキル、2～6員ヘテロアルキル、または2～4員ヘテロアルキル）である。

## 【0315】

実施形態では、 $R^4$ は、H、 $-OH$ 、メチル、エチル、プロピルまたはブチルである。実施形態では、 $R^4$ は、メチルである。実施形態では、 $R^4$ は、エチルである。実施形態では、 $R^4$ は、プロピルである。実施形態では、 $R^4$ は、ブチルである。実施形態では、 $R^4$ は、Hである。実施形態では、 $R^4$ は、 $-OH$ である。

## 【0316】

実施形態では、 $R^4$ は、Hまたは $-OH$ である。

## 【0317】

実施形態では、 $Z^1$ は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換

10

20

30

40

50

基で) または非置換シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で)シクロアルキル(例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換シクロアルキル(例えば $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で)または非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で)ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換ヘテロシクロアルキル(例えば、3~8員ヘテロシクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、または5~6員ヘテロシクロアルキル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で)または非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で)アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換アリール(例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_{10}$ アリール、またはフェニル)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で)または非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 $Z^1$ は、置換(例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で)ヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。実施形態では、 $Z^1$ は、非置換ヘテロアリール(例えば、5~10員ヘテロアリール、5~9員ヘテロアリール、または5~6員ヘテロアリール)である。

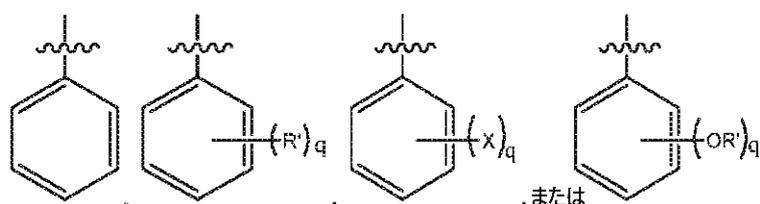
10

20

【0318】

実施形態では、 $Z^1$ は、

【化161】



30

であり、式中、各Xは、独立して、Cl、Br、IまたはFであり；各R'は、独立して、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ または $-CH_2CH_2CH_3$ であり；qは、1~5の整数である。

【0319】

実施形態では、qは、1である。実施形態では、qは、2である。実施形態では、qは、3である。実施形態では、qは、4である。実施形態では、qは、5である。

40

【0320】

実施形態では、Xは、Clである。実施形態では、Xは、Brである。実施形態では、Xは、Iである。実施形態では、Xは、Fである。

【0321】

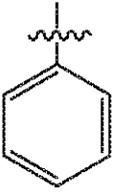
実施形態では、R'は、 $-CH_3$ である。実施形態では、R'は、 $-CH_2CH_3$ である。実施形態では、R'は、 $-CH_2CH_2CH_3$ である。

【0322】

実施形態では、 $Z^1$ は、

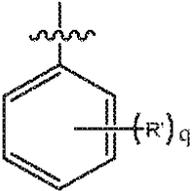
50

## 【化 1 6 2】



である。実施形態では、 $Z^1$  は、

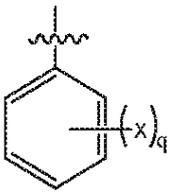
## 【化 1 6 3】



10

である。実施形態では、 $Z^1$  は、

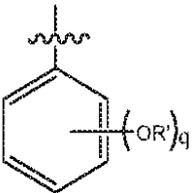
## 【化 1 6 4】



20

である。実施形態では、 $Z^1$  は、

## 【化 1 6 5】



30

である。

## 【0 3 2 3】

実施形態では、 $Z^2$  は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で）または非置換シクロアルキレン（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキレン、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキレン、または $C_5 \sim C_6$ シクロアルキレン）である。実施形態では、 $Z^2$  は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で）または非置換ヘテロシクロアルキレン（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキレン、3～6員ヘテロシクロアルキレン、または5～6員ヘテロシクロアルキレン）である。実施形態では、 $Z^2$  は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で）または非置換アリーレン（例えば、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーレン、 $C_{10}$ アリーレン、またはフェニレン）である。実施形態では、 $Z^2$  は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で）または非置換ヘテロアリーレン（例えば、5～10員ヘテロアリーレン、5～9員ヘテロアリーレン、または5～6員ヘテロアリーレン）である。

40

## 【0 3 2 4】

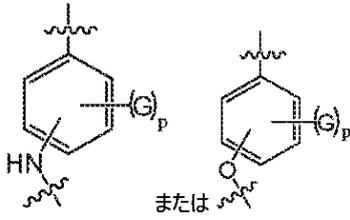
実施形態では、 $Z^2$  は、非置換アリーレンである。

## 【0 3 2 5】

実施形態では、 $Z^2$  は、

50

【化 1 6 6】



であり、式中、

各 G は、独立して、Cl、Br、I、F、-CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OH、または-NH<sub>2</sub>であり；p は、0 ~ 4 の整数である。

10

【0 3 2 6】

実施形態では、p は、0 である。実施形態では、p は、1 である。実施形態では、p は、2 である。実施形態では、p は、3 である。実施形態では、p は、4 である。

【0 3 2 7】

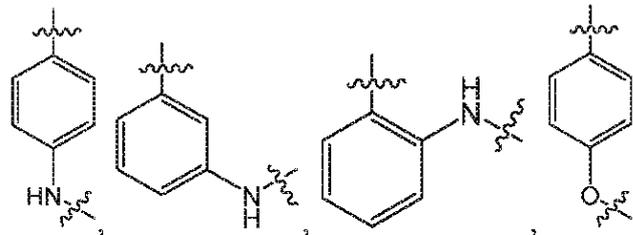
実施形態では、G は、Cl である。実施形態では、G は、Br である。実施形態では、G は、I である。実施形態では、G は、F である。実施形態では、G は、-CH<sub>3</sub> である。実施形態では、G は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である。実施形態では、G は、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である。実施形態では、G は、-OCH<sub>3</sub> である。実施形態では、G は、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> である。実施形態では、G は、-OH である。実施形態では、G は、-NH<sub>2</sub> である。

20

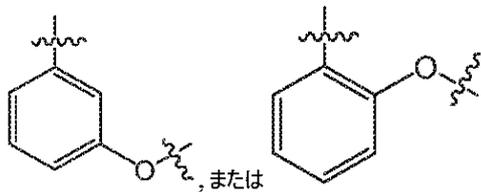
【0 3 2 8】

実施形態では、Z<sup>2</sup> は、

【化 1 6 7】



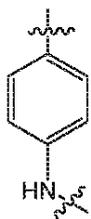
30



である。実施形態では、Z<sup>2</sup> は、

40

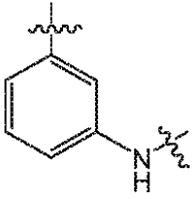
【化 1 6 8】



である。実施形態では、Z<sup>2</sup> は、

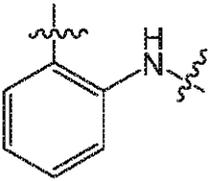
50

【化 1 6 9】



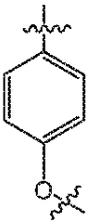
である。実施形態では、 $Z^2$  は、

【化 1 7 0】



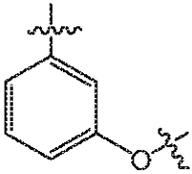
である。実施形態では、 $Z^2$  は、

【化 1 7 1】



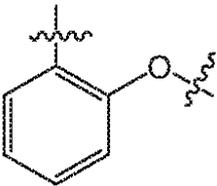
である。実施形態では、 $Z^2$  は、

【化 1 7 2】



である。実施形態では、 $Z^2$  は、

【化 1 7 3】



である。

【0 3 2 9】

実施形態では、 $R^6$  は、H、置換もしくは非置換アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-CO(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、 $-CONH(CH_2CH_2O)_wCH_2CH_2Y$ 、

10

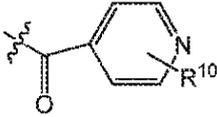
20

30

40

50

## 【化 1 7 4】



、荷電基、または多糖類誘導体であり、wは、1～24の整数であり；Yは、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、または-OCH<sub>3</sub>であり；R<sup>10</sup>は、-OH、-OCH<sub>3</sub>または-COOHである。

## 【0330】

実施形態では、R<sup>6</sup>は、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、もしくはC<sub>1</sub>～C<sub>4</sub>アルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換シクロアルキル（例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル、もしくはC<sub>5</sub>～C<sub>6</sub>シクロアルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アリール（例えば、C<sub>6</sub>～C<sub>10</sub>アリール、C<sub>10</sub>アリール、もしくはフェニル）、置換もしくは非置換ヘテロアリール（例えば、5～10員ヘテロアリール、5～9員ヘテロアリール、もしくは5～6員ヘテロアリール）、または糖類誘導体である。

## 【0331】

実施形態では、R<sup>6</sup>は、H、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で）または非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で）ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、非置換ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、または5～6員ヘテロシクロアルキル）である。

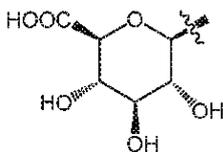
## 【0332】

実施形態では、R<sup>6</sup>は、H、または置換（例えば、置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で）ヘテロシクロアルキル（例えば、3～8員ヘテロシクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは5～6員ヘテロシクロアルキル）である。

## 【0333】

実施形態では、R<sup>6</sup>は、Hまたは

## 【化 1 7 5】



である。

## 【0334】

実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Yまたは-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Yであり、wは、1～24の整数であり、Yは、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、または-OCH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHである。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOHである。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOHである。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、-CONH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>w</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。

## 【0335】

実施形態では、wは、1~24の整数である。実施形態では、wは、1である。実施形態では、wは、2である。実施形態では、wは、3である。実施形態では、wは、4である。実施形態では、wは、5である。実施形態では、wは、6である。実施形態では、wは、7である。実施形態では、wは、8である。実施形態では、wは、9である。実施形態では、wは、10である。実施形態では、wは、11である。実施形態では、wは、12である。実施形態では、wは、13である。実施形態では、wは、14である。実施形態では、wは、15である。実施形態では、wは、16である。実施形態では、wは、17である。実施形態では、wは、18である。実施形態では、wは、19である。実施形態では、wは、20である。実施形態では、wは、21である。実施形態では、wは、22である。実施形態では、wは、23である。実施形態では、wは、24である。

10

## 【0336】

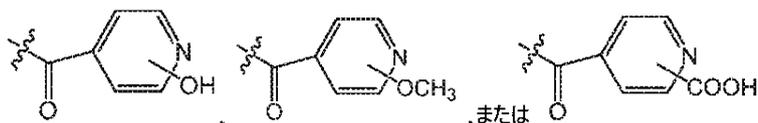
実施形態では、Yは、-NH<sub>2</sub>、-OH、-COOH、または-OCH<sub>3</sub>である。実施形態では、Yは、-NH<sub>2</sub>である。実施形態では、Yは、-OHである。実施形態では、Yは、-COOHである。実施形態では、Yは、-OCH<sub>3</sub>である。

20

## 【0337】

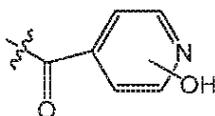
実施形態では、R<sup>6</sup>は、

## 【化176】



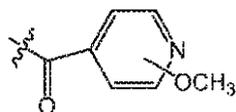
である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、

## 【化177】



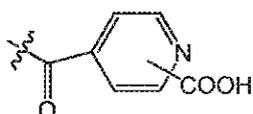
である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、

## 【化178】



である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、

## 【化179】



である。

## 【0338】

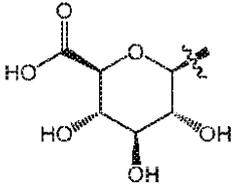
実施形態では、R<sup>6</sup>は、糖類誘導体である。実施形態では、R<sup>6</sup>は、

30

40

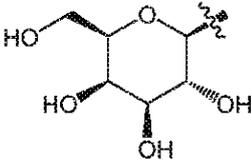
50

## 【化180】



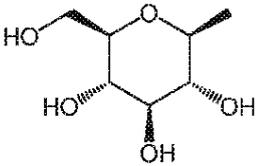
である。実施形態では、 $R^6$ は、

## 【化181】



である。実施形態では、 $R^6$ は、

## 【化182】



である。

## 【0339】

実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、H、または置換もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

## 【0340】

実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、H、または置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、もしくは低級置換基で置換されている）もしくは非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、もしくは $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、Hである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、置換（例えば、少なくとも1つの置換基、サイズ制限置換基、または低級置換基で置換されている）アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、非置換アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_4$ アルキル）である。

## 【0341】

実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、H、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、またはペンチルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、Hである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、メチルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、エチルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、プロピルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、イソプロピルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、ブチルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、イソブチルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、tert-ブチルである。実施形態では、各 $R^{3A}$ 、 $R^{3B}$ 、 $R^{4A}$ 、および $R^{4B}$ は、独立して、ペンチルである。

10

20

30

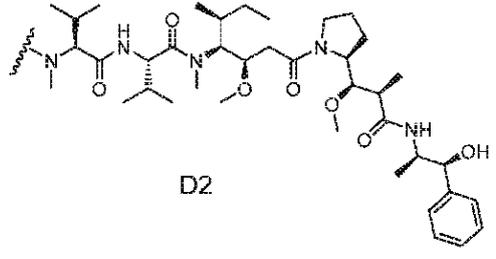
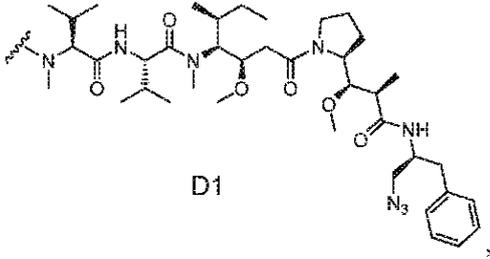
40

50

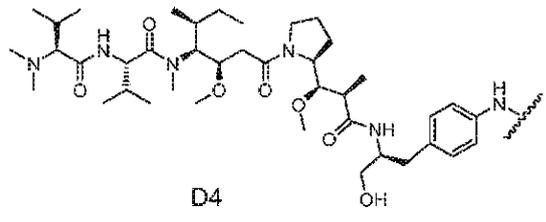
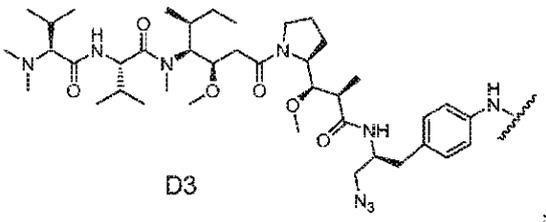
【0342】

実施形態では、Dは、

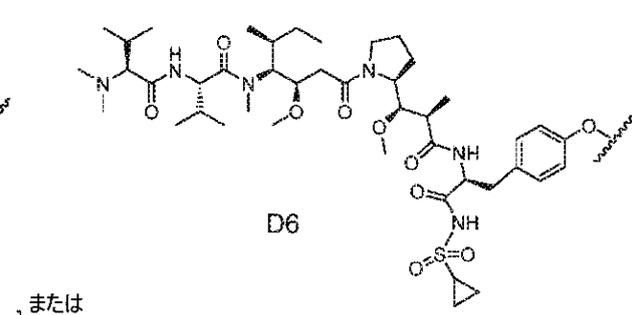
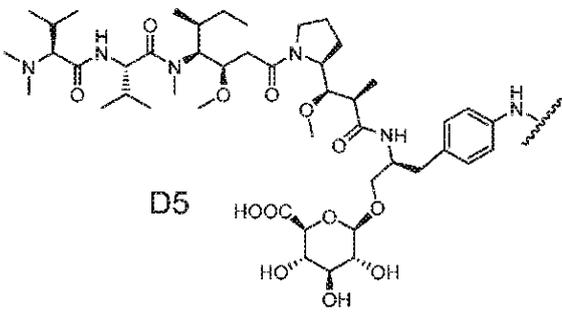
【化183】



10



20



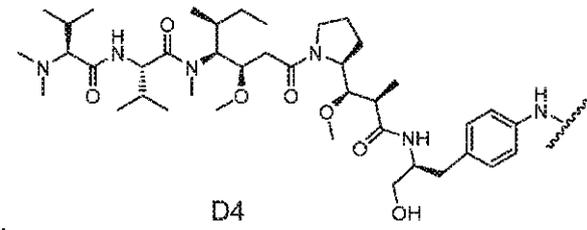
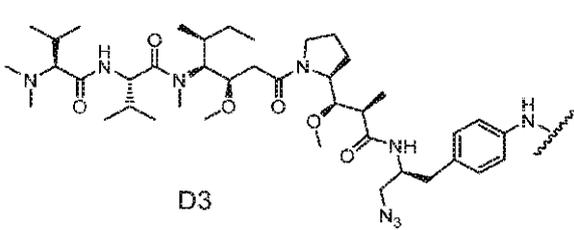
,または

である。

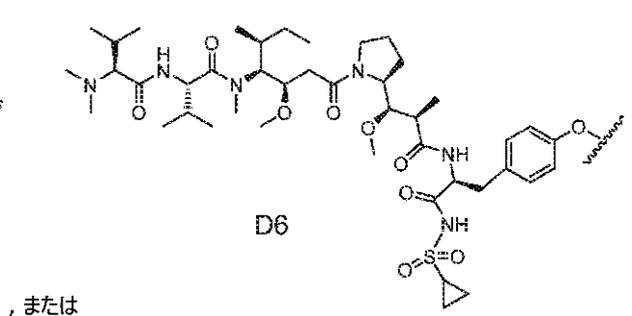
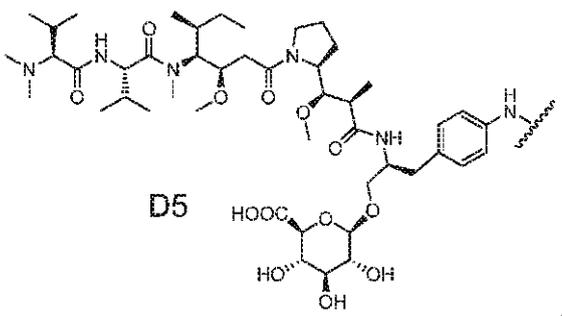
【0343】

実施形態では、Dは、

【化184】



30



,または

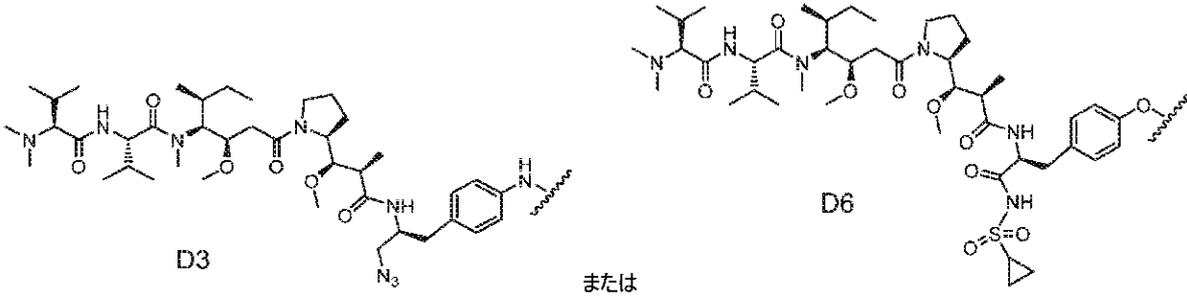
40

である。

【0344】

50

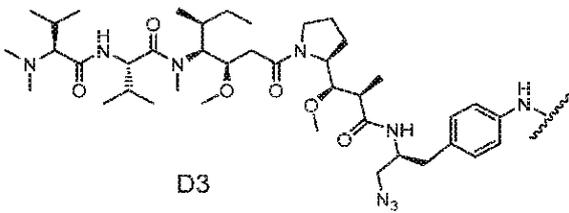
実施形態では、Dは、  
【化185】



10

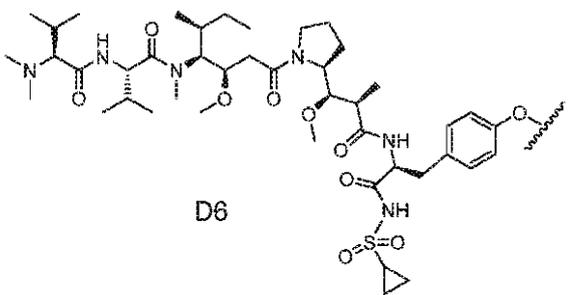
である。

【0345】  
実施形態では、Dは、  
【化186】



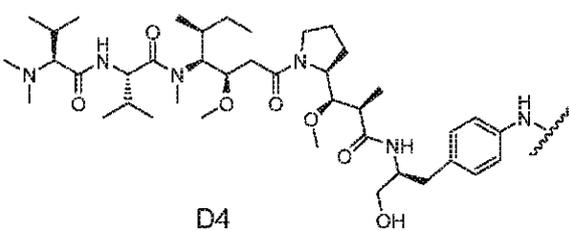
20

である。実施形態では、Dは、  
【化187】



30

である。実施形態では、Dは、  
【化188】

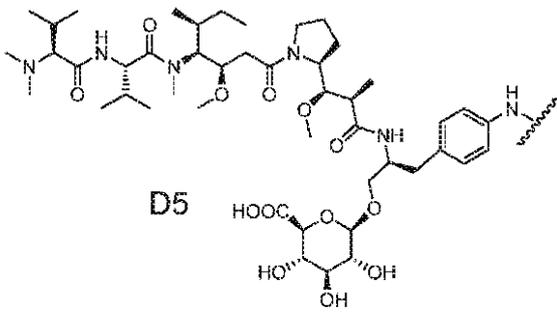


40

である。実施形態では、Dは、

50

【化 1 8 9】



10

である。

【 0 3 4 6】

実施形態では、式 ( P - I ) の分子は、下記式の分子：

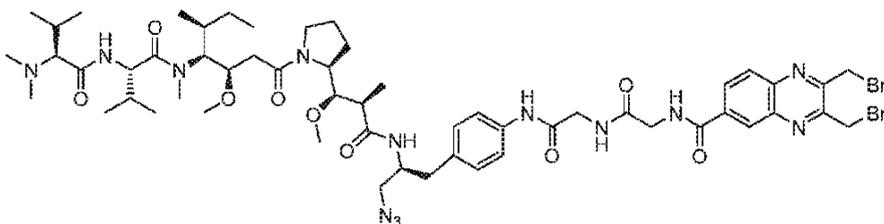
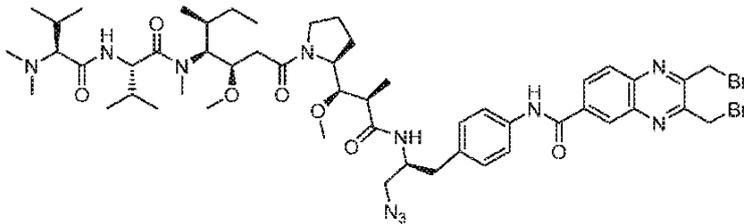
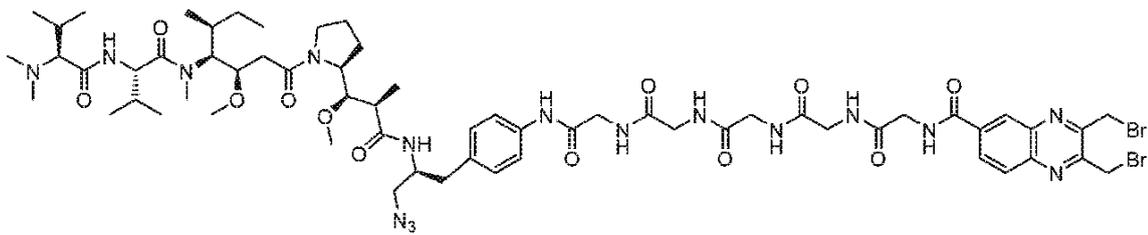
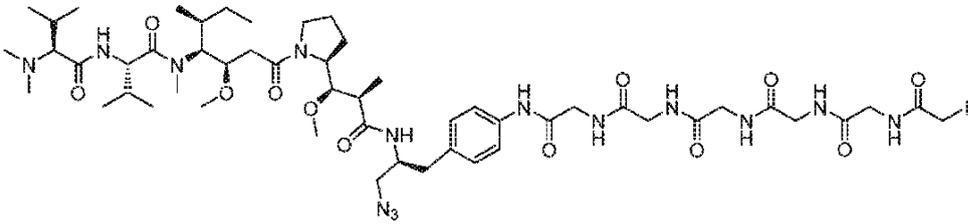
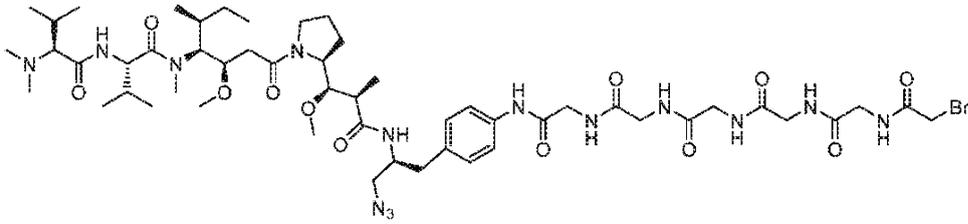
20

30

40

50

## 【化 1 9 0 - 1】



10

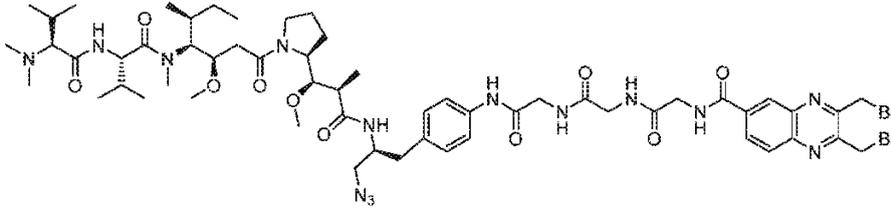
20

30

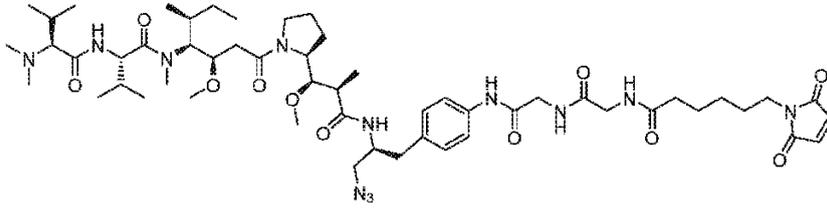
40

50

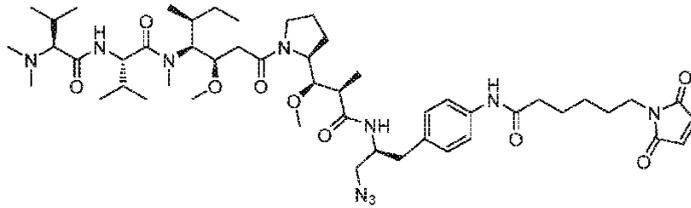
## 【化 1 9 0 - 2】



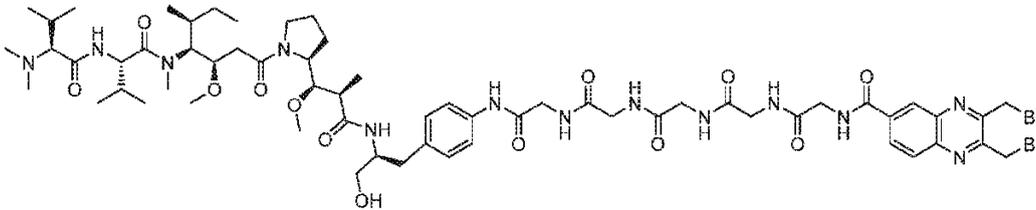
6



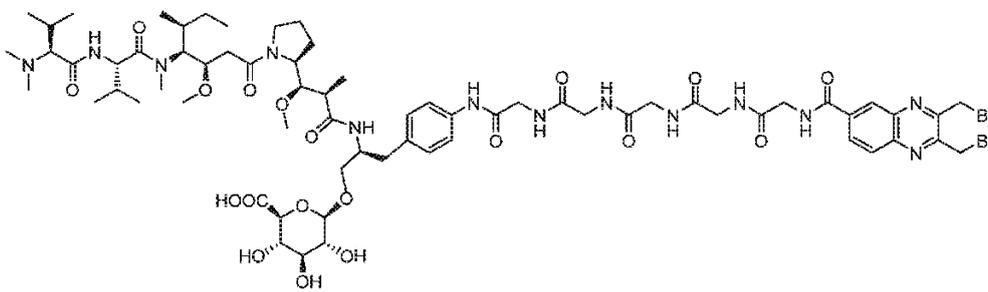
7



8



9



10

10

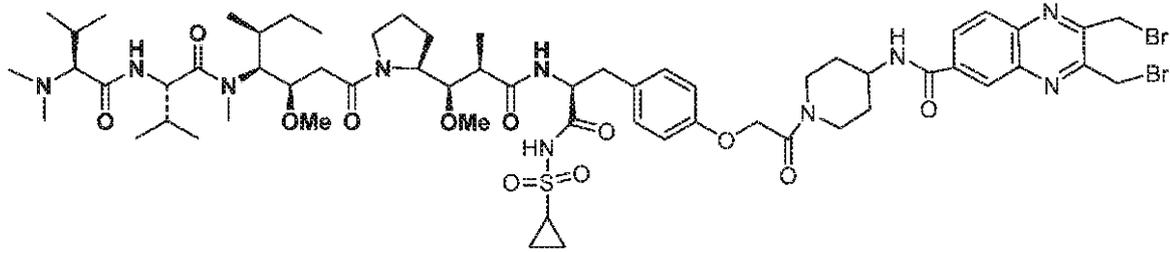
20

30

40

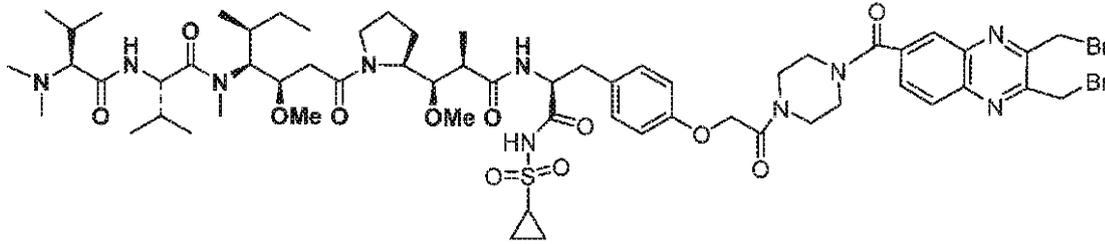
50

【化190-3】



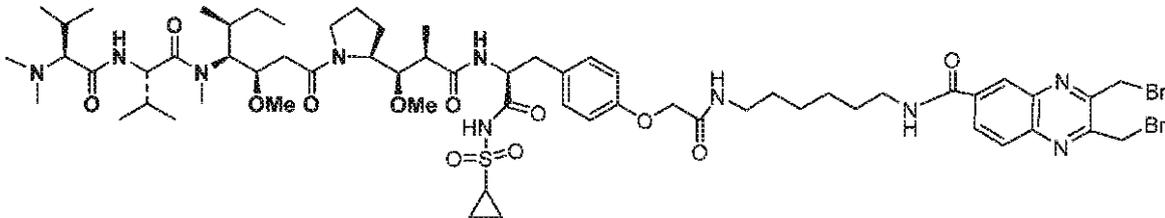
50

10



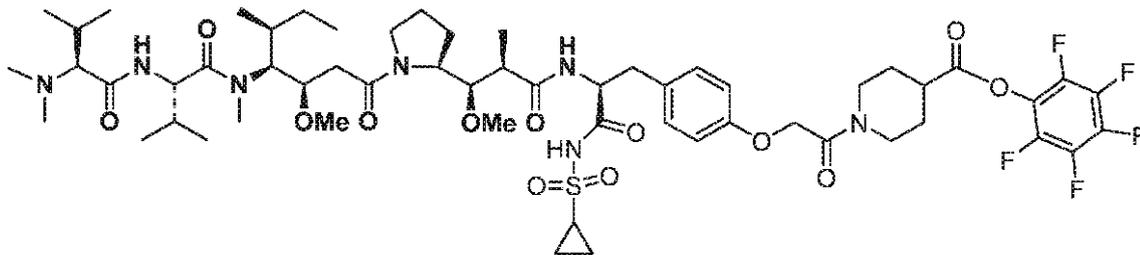
51

20



52

, もしくは



53

30

またはその薬学的に許容される塩である。

医薬組成物

【0347】

態様では、実施形態を含めて本明細書に記載のADCを含む医薬組成物と、薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物が、本明細書で提供される。実施形態では、本明細書に記載のADCは、治療有効量で含まれる。

40

【0348】

実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載されるように錠剤、粉末、カプセル、丸剤、カシエーまたはトローチ剤として製剤化される。医薬組成物を経口投与用の錠剤、カプセル、丸剤、カシエーまたはトローチ剤として製剤化することができる。医薬組成物を、例えば静脈内投与のような手法による投与のために溶液への溶解用に製剤化することができる。医薬組成物を本明細書に記載されるように経口投与、坐薬投与、局所投与、静脈内投与、腹腔内投与、筋肉内投与、病巣内投与、髄腔内投与、鼻腔内投与、皮下投与、移植、経皮投与、または経粘膜投与用に製剤化することができる。

【0349】

50

A D C およびその医薬組成物は、非経口投与、すなわち、皮下に ( s . c . )、髄腔内に、腹腔内に、筋肉内に ( i . m . ) または静脈内に ( i . v . )、特に有用である。実施形態では、A D C およびその医薬組成物は、静脈内投与または皮下投与される。

【 0 3 5 0 】

組成物は、生理条件に近づけるために必要に応じて薬学的に許容される補助物質、例えば、p H 調整剤および緩衝剤などを含有し得る。そのような医薬製剤中の本発明の抗原結合性タンパク質の濃度は、大幅に、すなわち、約 0 . 5 重量%未満、通常は約 1 重量%または少なくとも約 1 重量%から、約 1 5 または 2 0 重量%もの高さまで、様々であり得、選択される特定の投与方法に従って主として流体体積、粘度などに基づいて選択されることになる。

10

【 0 3 5 1 】

非経口投与可能な組成物を調製するための実際の方法は、周知であり、または当業者には明らかであると思われ、より詳細に、例えば、Remington's Pharmaceutical Science, 15<sup>th</sup> ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa に、記載されている。本発明の静脈内投与可能な抗原結合性タンパク質製剤の調製については、Lasmar U and Parkins D "The formulation of Biopharmaceutical products", Pharma. Sci. Tech. today, page 129-137, Vol. 3 (3 Apr. 2000); Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188; Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahern T. J., Mannin g M. C., New York, N.Y.: Plenum Press (1992); Akers, M. J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300; Imamura, K et al "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274; Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-structure-stabilizing effect during freeze-drying", J. Pharm. Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039; Johnson, R, "Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein peroxidise19g19n", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922; および Ha, E Wang W, Wang Y. j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002) を参照されたく、これらの参考文献の全内容は、参照により本明細書に組み込まれ、読者にこれらの参考文献を特に紹介する。

20

30

【 0 3 5 2 】

実施形態では、医薬組成物は、本明細書に記載される化合物の、光学異性体、ジアステレオマー、エナンチオマー、アイソフォーム、多形、水和物、溶媒和物もしくは生成物、または薬学的に許容される塩を含み得る。医薬組成物に含まれる本明細書に記載される化合物 ( その薬学的に許容される塩を含む ) は、上で説明されたように、担体部分に共有結合されていることがある。実施形態では、医薬組成物に含まれる本明細書に記載される化合物 ( その薬学的に許容される塩を含む ) は、担体部分に共有結合で連結されていない。本明細書に記載される共有結合で連結されている化合物と共有結合で連結されていない化合物の組合せが、本明細書における医薬組成物中に存在することもある。

40

使用方法

【 0 3 5 3 】

態様では、疾患の処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、I g G 抗体と、I g G 抗体の、システイン残基のチオールにまたはリシン残基のアミンに結合している、コンジュゲーションリンカー部分 ( L<sup>1</sup> ) と、どちらかの L<sup>1</sup>、または必要に応じて別のリンカー L<sup>2</sup>、に共有結合されている薬物部分とを含む、抗体薬物コンジュゲート ( A D C ) の有効量を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。実施形態では、I g G 抗体は、B C M A に結合する。

50

## 【0354】

一態様では、本明細書で提供されるADCは、BCMA発現細胞の増殖を阻害する方法であって、細胞を、ADCに、細胞表面でのADCの抗BCMA抗体の結合を許容する条件下で曝露するステップを含み、それによって細胞の増殖を阻害する方法において使用される。実施形態では、方法は、*in vitro*または*in vivo*法である。実施形態では、細胞は、B細胞である。

## 【0355】

*in vitro*での細胞増殖の阻害は、Promega (Madison, WI) から市販されているCellTiter-Glo (商標) 発光細胞生存率アッセイを使用しアッセイすることができる。そのアッセイは、代謝活性細胞の指標である、存在するATPの定量に基づいて、培養物中の生存細胞の数を決定する。Crouch et al. (1993) J. Immunol. Meth. 160:81-88、米国特許第6602677号を参照されたい。アッセイを、96または384ウェル形式で行うことができ、そのため、このアッセイは自動ハイスループットスクリーニング(HTS)に適用可能である。Cree et al. (1995) AntiCancer Drugs 6:398-404を参照されたい。アッセイ手順は、単一の試薬(CellTiter-Glo (登録商標) 試薬)を培養細胞に直接添加するステップを含む。この結果として、細胞が溶解し、ルシフェラーゼ反応により発光シグナルの生成が生じることになる。発光シグナルは、存在するATPの量に比例し、この量は、培養物中に存在する生存細胞の数に正比例する。データをルミノメーターまたはCCDカメライメージングデバイスにより記録することができる。発光出力データは、相対発光量(RLU)として表される。

## 【0356】

別の態様では、医薬として使用するためのADCが提供される。さらなる態様では、処置方法における使用のためのADCが提供される。別の態様では、疾患の処置を必要とする対象における疾患を処置する方法であって、本明細書に記載のADCの医薬組成物の有効量を投与するステップを含む方法が、本明細書で提供される。

## 【0357】

実施形態では、疾患は、がんである。実施形態では、がんは、BCMAの過剰発現に関連している。実施形態では、BCMA発現がんを有する個体を処置する方法における使用のためのADCが本明細書で提供され、この方法は、ADCの有効量を個体に投与するステップを含む。1つのそのような実施形態では、方法は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

## 【0358】

さらなる態様では、本開示は、医薬の製造または調製におけるADCの使用を提供する。実施形態では、医薬は、BCMA発現がんの処置のためのものである。さらなる実施形態では、医薬は、BCMA発現がんを処置するための方法における使用のためのものであり、この方法は、BCMA発現がんを有する個体に医薬の有効量を投与するステップを含む。1つのそのような実施形態では、方法は、少なくとも1つのさらなる治療剤の有効量を個体に投与するステップをさらに含む。

## 【0359】

実施形態では、本明細書で提供される方法は、哺乳動物におけるがんを処置するためのものである。実施形態では、本明細書で提供される方法は、ヒトにおけるがんを処置するためのものである。

## 【0360】

実施形態では、がんは、多発性骨髄腫(MM)、慢性リンパ性白血病(CLL)、非分泌性多発性骨髄腫、くすぶり型多発性骨髄腫、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症(MGUS)、孤立性形質細胞腫(骨、骨髄外)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、ワルデンストレームマクログロブリン血症、形質細胞白血病-原発性アミロイドーシス(AL)、重鎖病、全身性エリテマトーデス(SLE)、POEMS症候群/骨硬化性骨髄腫、I型およびII型クリオグロブリン血症、軽鎖沈着症、グッドパスチャー症

10

20

30

40

50

候群、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、急性糸球体腎炎、天疱瘡および類天疱瘡障害、ならびに後天性表皮水疱症からなる群から選択される、B細胞媒介もしくは形質細胞媒介疾患または抗体媒介疾患もしくは障害；あるいは、BCMA発現を伴う任意の非ホジキンリンパ腫、B細胞白血病またはホジキンリンパ腫（HL）である。

【0361】

実施形態では、がんは、多発性骨髄腫（MM）、慢性リンパ性白血病（CLL）、孤立性形質細胞腫（骨、骨髄外）、およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。

【0362】

実施形態では、がんは、多発性骨髄腫（MM）である。

10

配列表

【0363】

ヒトBCMA配列 配列番号16

【化191】

MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTC  
LGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLE  
Y  
TVEECTCEDCIKSKPKVDSHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEK  
SIS  
AR

【0364】

配列の表：

20

【表2】

表2:

軽鎖可変：	重鎖可変：
BCA7-2C5 配列番号 7 QSVLTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSAHGG HYYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSGV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCG SYTSSGSYVFGTGTKLTVL	BCA7-2C5 配列番号 8 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSST AWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKSDGGTT DYAAPVKGRFTISRDDSKNTLFLQMNSLKTE DTAVYYCAKGGGTYGYWGQGTTVTVSS
BCA7-2E1 配列番号 15 QSALTQPASVSGSPGQSVTISCTGTSSDGGG HTYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSNRPSWV SNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCG SYTSSGSYVFGTGTKLTVL	BCA7-2E1 配列番号 8 EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTSST AWMSWVRQAPGKGLEWVGRIKSKSDGGTT DYAAPVKGRFTISRDDSKNTLFLQMNSLKT EDTAVYYCAKGGGTYGYWGQGTTVTVSS

30

40

【0365】

## 【表 3】

表3:

<b>CDR 1, 2および3:</b>	
<b><u>BCA7-2C5:</u></b>	
2C5 (VL – CDR1)	配列番号 1 TGTSSAHGGHYYVS
2C5 (VL – CDR2)	配列番号 2 DVSNRPS
2C5 (VL – CDR3)	配列番号 3 GSYTSSGSYV
2C5 (VH – CDR1)	配列番号 4 TAWMS
2C5 (VH – CDR2)	配列番号 5 RIKSKSDGGTTDYAAPVKG
2C5 (VH – CDR3)	配列番号 6 AKGGGTYGY
<b><u>BCA7-2E1:</u></b>	
2E1 (VL – CDR1)	配列番号 9 TGTSSDGGGHYYVS
2E1 (VL – CDR2)	配列番号 10 DVSNRPS
2E1 (VL – CDR3)	配列番号 11 GSYTSSGSYV
2E1 (VH – CDR1)	配列番号 12 TAWMS
2E1 (VH – CDR2)	配列番号 13 RIKSKSDGGTTDYAAPVKG
2E1 (VH – CDR3)	配列番号 14 AKGGGTYGY

10

20

## 【実施例】

## 【0366】

実施例

## 【0367】

以下の実施例は、説明に役立つことを意図したものであり、以下の実施例を、本開示の実施形態をさらに理解するために使用することができ、いかなる点においても本教示の範囲を制限するものと解釈すべきでない。

30

## 【0368】

本実施例に記載する化学反応を、本開示の多数の他の化合物の調製に容易に適応させることができ、本開示の化合物の代替調製方法は、本開示の範囲内であると考えられる。例えば、例示されていない化合物の本開示による合成を、当業者には明らかである変更により、例えば、記載するもの以外の当技術分野において公知の他の好適な試薬を利用することにより、または反応条件、試薬および出発材料のルーティング変更を行うことにより、うまく行うことができる。あるいは、本明細書で開示するまたは当技術分野において公知の他の反応が本開示の他の化合物の調製に適用可能であると認識されることになる。化合物 40 および関連化合物の合成は、米国特許第 10,590,165 号および同第 9,981,046 号で開示されており、これらの参考特許文献は、それら全体が本明細書に組み込まれる。

40

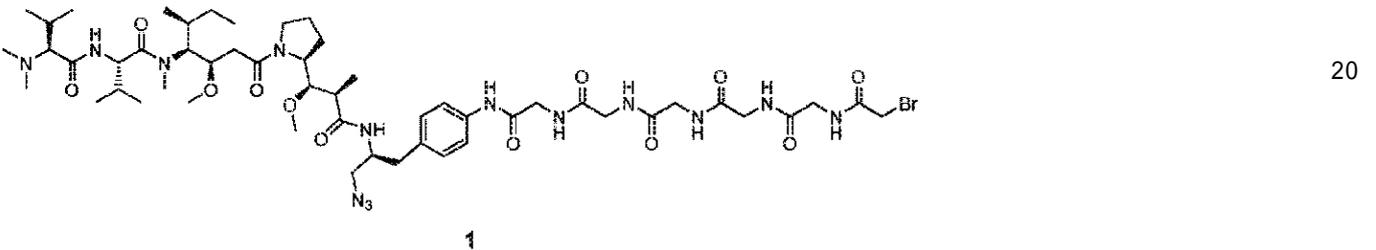
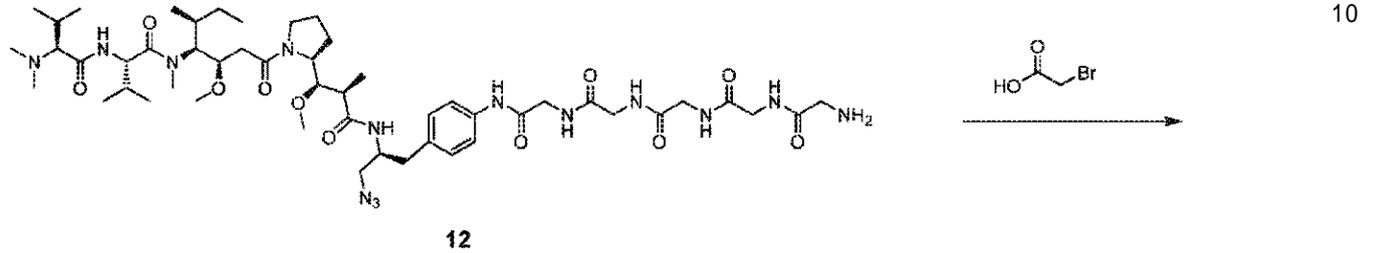
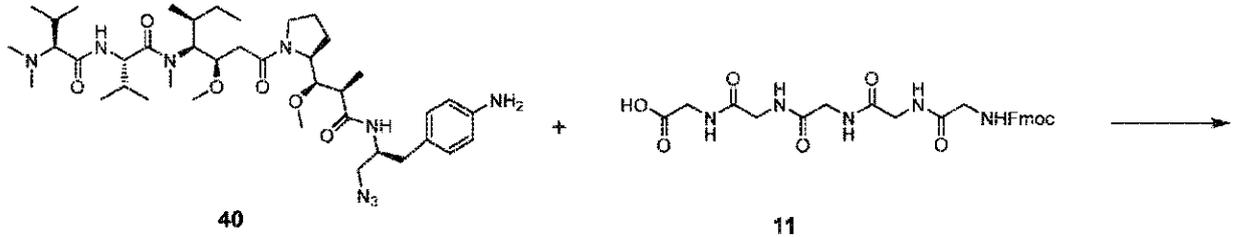
合成実施例

(実施例 S 1)

化合物 1 の合成。

50

## 【化 1 9 2】



## 【0 3 6 9】

2 mLのDMF中の化合物40 (TFA塩、250 mg、0.25 mmol) に、2 mLのDMF中のHATU (103 mg、0.27 mmol)、DIEA (188  $\mu$ L、1.08 mmol)、および酸11 (142 mg、0.27 mmol) の溶液を添加した。混合物を30分間攪拌し、次いで160  $\mu$ LのDBUを添加し、10分間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物12 (214 mg) を得た。MS  $m/z$  1057.6 (M+H)。

## 【0 3 7 0】

0.5 mLのDMF中の化合物12 (TFA塩、6.2 mg、4.8  $\mu$ mol) に、0.5 mLのDCM中のプロモ酢酸 (1.5 mg、10.6  $\mu$ mol)、DIC (0.6 mg、4.8  $\mu$ mol)、およびDIEA (4  $\mu$ L) の溶液を添加した。混合物を5分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して化合物1 (2.9 mg) を得た。MS  $m/z$  1177.6 (M+H)。

(実施例S2)

化合物2の合成。

10

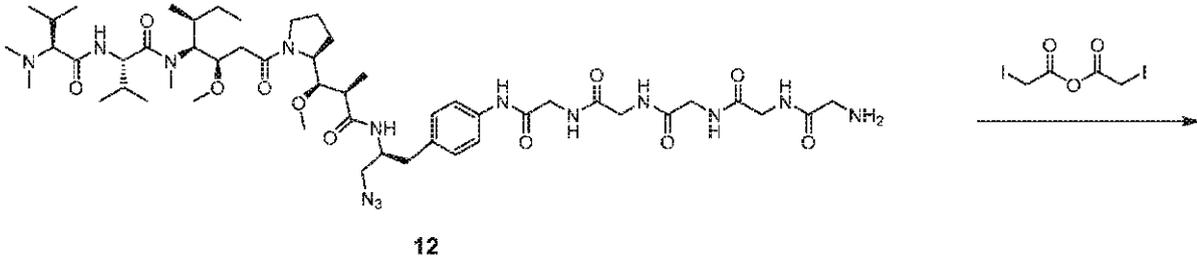
20

30

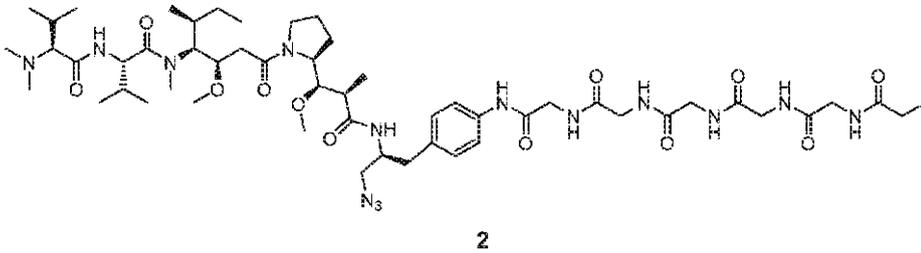
40

50

## 【化 1 9 3】



10



## 【 0 3 7 1】

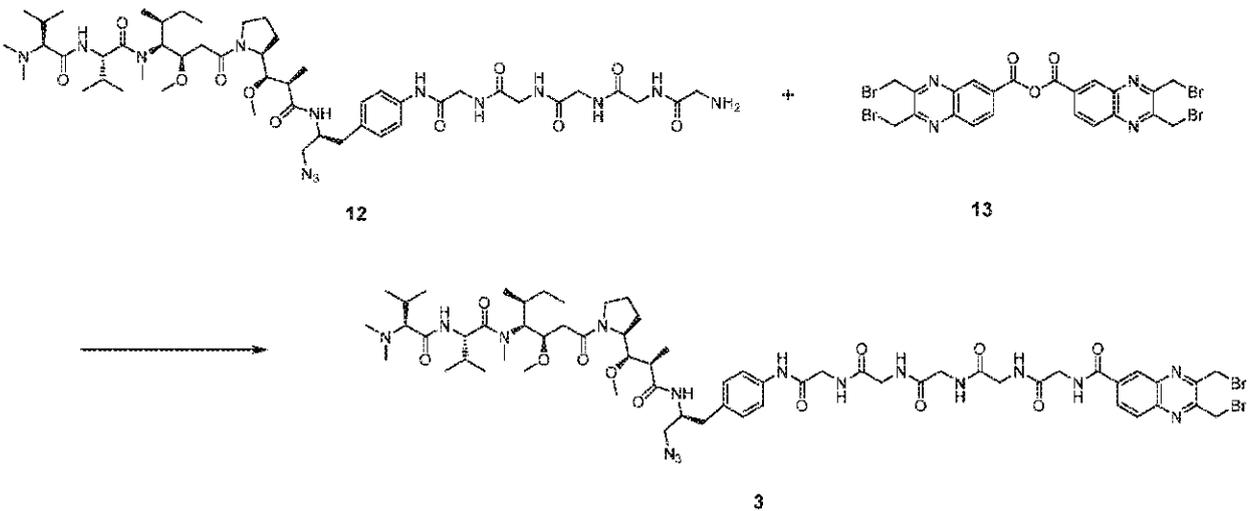
0.5 mL の DMF 中の化合物 12 (TFA 塩、6.2 mg、4.8  $\mu\text{mol}$ ) に、0.5 mL の DCM 中のヨード酢酸無水物 (2.0 mg、5.6  $\mu\text{mol}$ ) および DIEA (4  $\mu\text{L}$ ) の溶液を添加した。混合物を 5 分間攪拌し、次いで HPLC により精製して化合物 2 (5.6 mg) を得た。MS  $m/z$  1224.7 (M+H)。

20

(実施例 S 3)

化合物 3 の合成。

## 【化 1 9 4】



30

40

## 【 0 3 7 2】

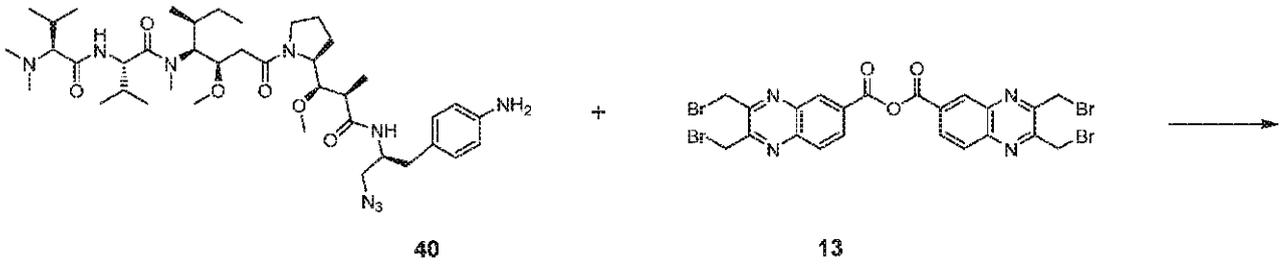
0.5 mL の DMF 中の化合物 12 (TFA 塩、10 mg、7.8  $\mu\text{mol}$ ) に、0.5 mL の DMF 中の無水物 13 (16.5 mg、23.5  $\mu\text{mol}$ ) および DIEA (5.4  $\mu\text{L}$ 、31  $\mu\text{mol}$ ) の溶液を添加した。混合物を 10 分間攪拌し、次いで HPLC により精製して化合物 3 (8.5 mg) を得た。MS  $m/z$  1397.5 (M+H)。

(実施例 S 4)

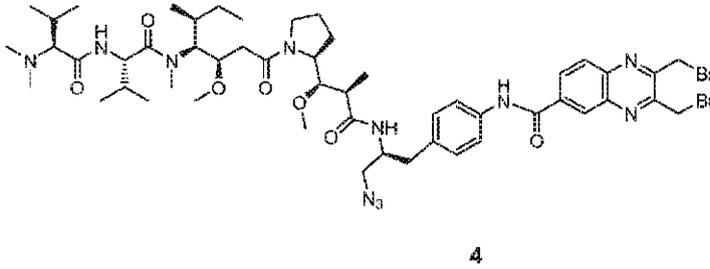
化合物 4 の合成。

50

## 【化 1 9 5】



10



## 【 0 3 7 3】

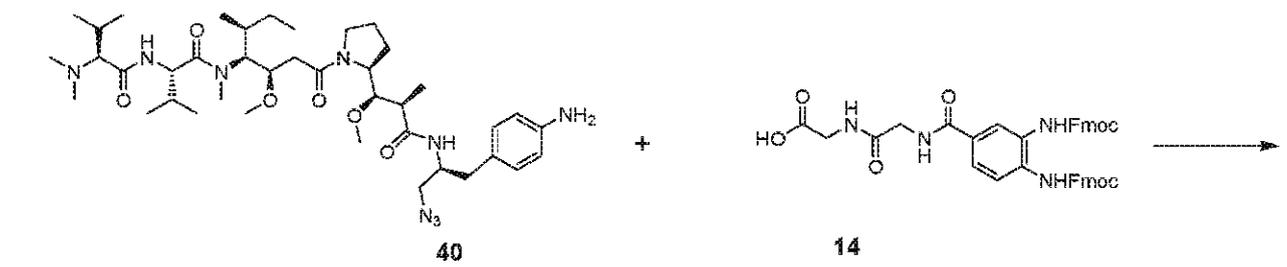
1 mLのDMF中の化合物40 (TFA塩、14 mg、16  $\mu\text{mol}$ )に、1 mLのDMF中の無水物13 (14 mg、20  $\mu\text{mol}$ )およびDIEA (11  $\mu\text{L}$ 、63  $\mu\text{mol}$ )の溶液を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して化合物4 (11.6 mg)を得た。MS  $m/z$  1112.5 (M+H)。

20

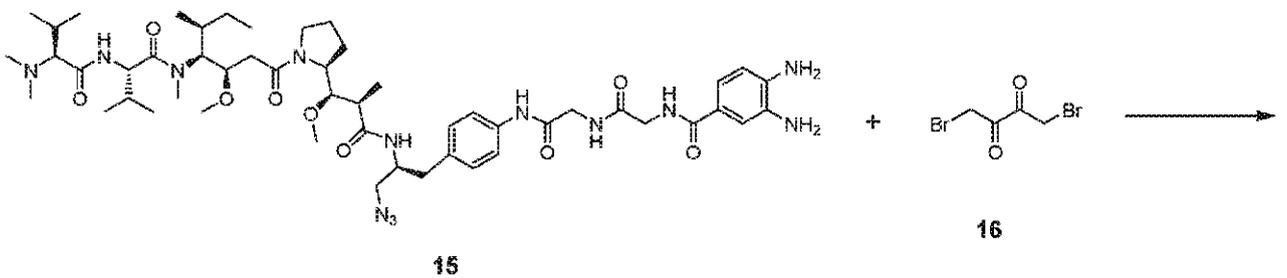
(実施例 S 5)

化合物5の合成。

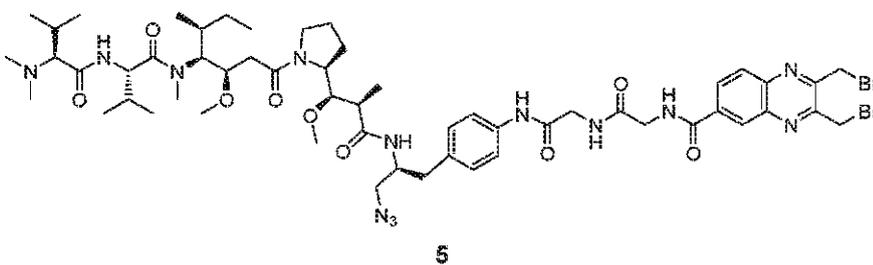
## 【化 1 9 6】



30



40



50

## 【0374】

2 mLのDMF中の化合物40 (TFA塩、57 mg、64.8  $\mu\text{mol}$ )に、化合物14 (55 mg、77.8  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (34  $\mu\text{L}$ 、0.2 mmol)およびPyAOP (40 mg、76.8  $\mu\text{mol}$ )を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いで210  $\mu\text{L}$ のピペリジンを添加し、20分間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物15 (65 mg)を得た。MS  $m/z$  1020.7 (M+H)。

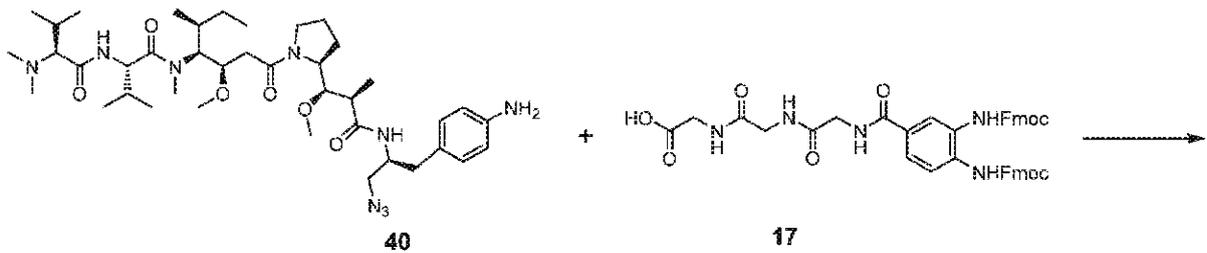
## 【0375】

2 mLのアセトニトリルおよび1 mLの水中の化合物15 (TFA塩、44 mg、35  $\mu\text{mol}$ )に、臭化物16 (17 mg、70  $\mu\text{mol}$ )を添加した。混合物を5分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して化合物5 (47.9 mg)を得た。MS  $m/z$  1226.6 (M+H)。

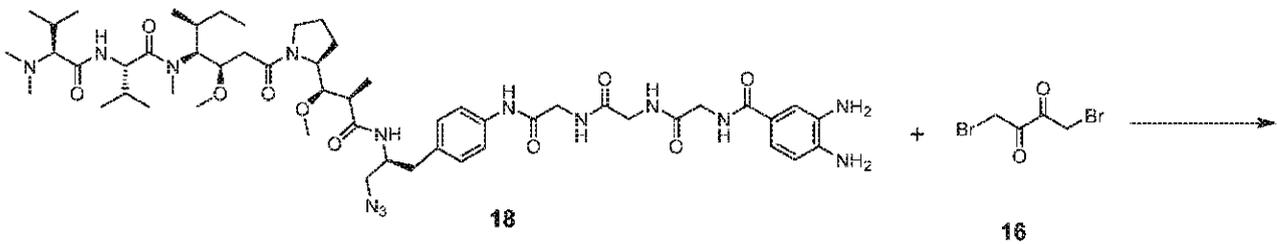
(実施例S6)

化合物6の合成。

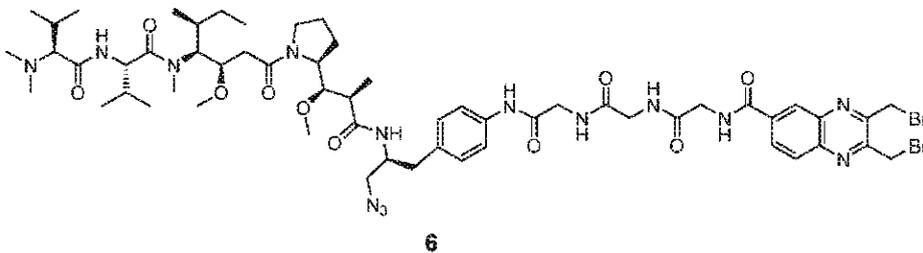
## 【化197】



20



30



## 【0376】

2 mLのDMF中の化合物40 (TFA塩、57 mg、64.8  $\mu\text{mol}$ )に、化合物17 (60 mg、77.8  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (34  $\mu\text{L}$ 、0.2 mmol)およびPyAOP (40 mg、76.8  $\mu\text{mol}$ )を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いで210  $\mu\text{L}$ のピペリジンを添加し、20分間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物18 (65 mg)を得た。MS  $m/z$  1077.7 (M+H)。

## 【0377】

2 mLのアセトニトリルおよび1 mLの水中の化合物18 (TFA塩、43 mg、33  $\mu\text{mol}$ )に、臭化物16 (17 mg、70  $\mu\text{mol}$ )を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して化合物6 (37.1 mg)を得た。MS  $m/z$  1226.6 (M+H)。

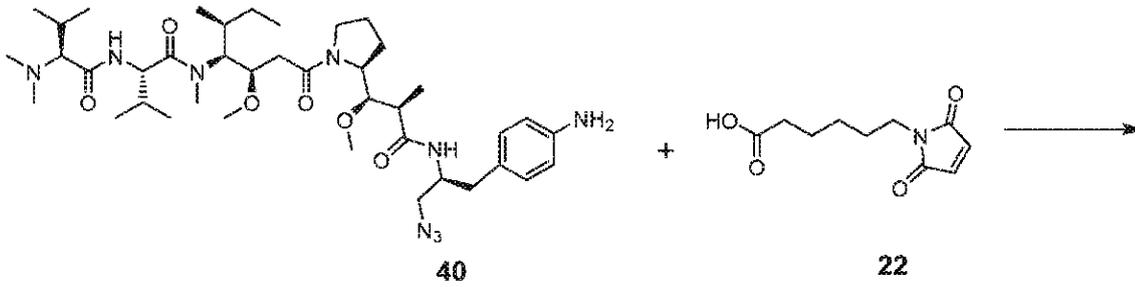
(実施例S7)

化合物7の合成。

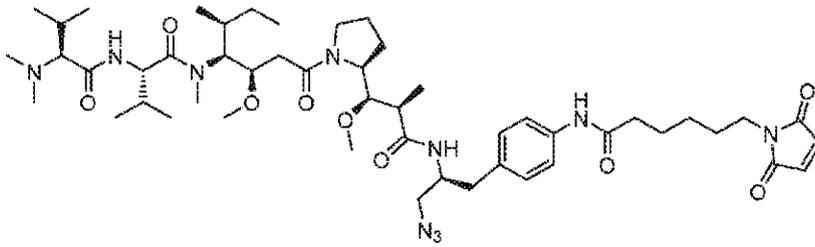
50



## 【化199】



10



20

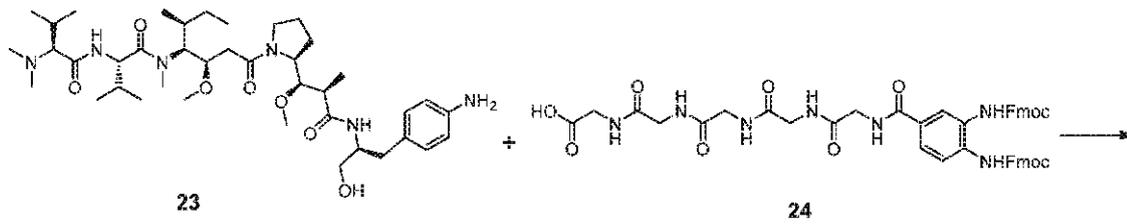
## 【0380】

2 mLのDMF中の化合物40 (TFA塩、57 mg、64.8  $\mu\text{mol}$ ) に、酸22 (16.4 mg、77.8  $\mu\text{mol}$ )、DIEA (34  $\mu\text{L}$ 、0.2 mmol) および PyAOP (40.5 mg、77.7  $\mu\text{mol}$ ) を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して化合物8 (55.5 mg) を得た。MS  $m/z$  965.6 (M+H)。

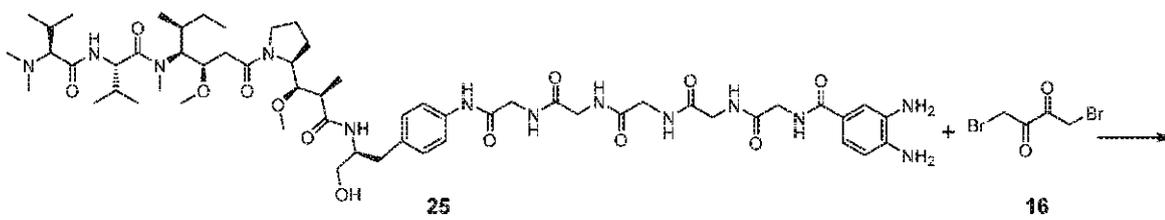
(実施例S9)

化合物9の合成。

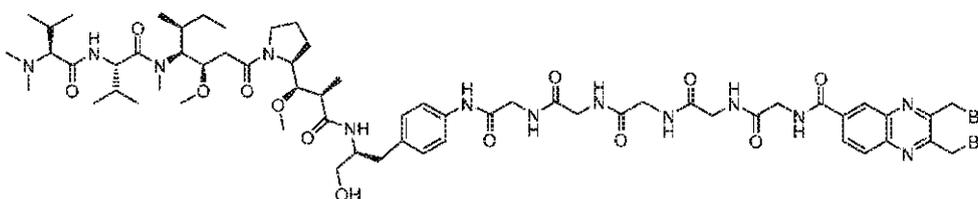
## 【化200】



30



40



50

## 【0381】

2 mLのDMF中の化合物23 (TFA塩、49 mg、50 mmol)に、化合物24 (50 mg、57 mmol)、DIEA (34 mL、0.2 mmol)およびPyAOP (31 mg、60 mmol)を添加した。混合物を室温で10分間攪拌し、次いで200  $\mu$ Lのピペリジンを添加し、20分間攪拌した。混合物をHPLCにより精製して化合物25 (43 mg)を得た。

## 【0382】

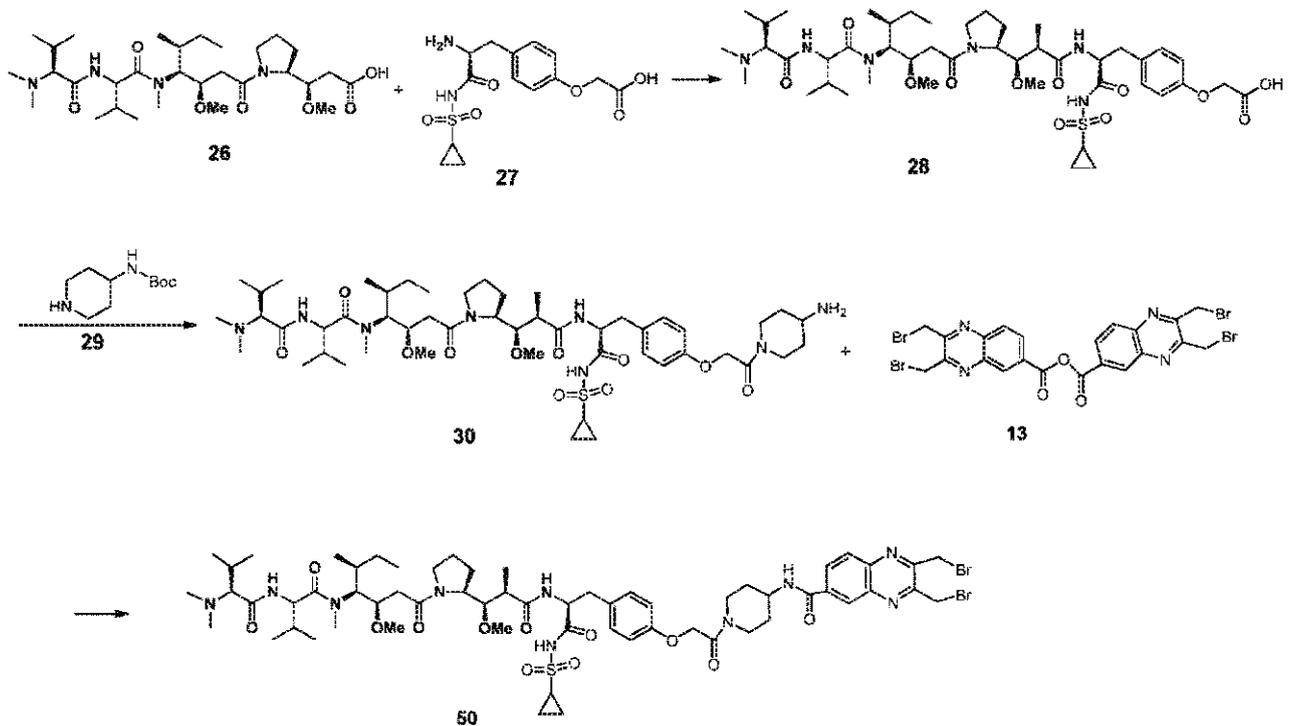
2 mLのアセトニトリルおよび1 mLの水中の化合物25 (TFA塩、40 mg)に、臭化物16 (17 mg、70 mmol)を添加した。混合物を10分間攪拌し、次いでHPLCにより精製して化合物9 (32 mg)を得た。MS  $m/z$  1373.5 (M + H)。

10

(実施例S10)

化合物50の合成。

## 【化201】



20

30

## 【0383】

2 mLのDMF中の化合物26のTFA塩 (100 mg、0.14 mmol)に、HATU (53 mg、0.14 mmol)およびDIEA (22 mg、0.19 mmol)を添加し、攪拌し、続いて化合物27 (64 mg、0.14 mmol)を添加した。溶液を15分間攪拌した。反応混合物をHPLCにより精製して化合物28 (67 mg)を白色粉末として得た。MS  $m/z$  923.09 (M + H)。

40

## 【0384】

2 mLのDMF中の化合物28 (TFA塩、31 mg、0.030 mmol)、化合物29 (6.4 mg、0.030 mmol)およびHATU (11.4 mg、0.030 mmol)の溶液に、DIEA (10 mg、0.075 mmol)を添加した。混合物を10分間攪拌し、HPLCにより精製した。得られた白色粉末をDCM中の30% TFAで30分間処理し、HPLCにより精製して化合物30 (34 mg)を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1020.3 (M + H)。

## 【0385】

2 mLのDMF中の化合物30 (TFA塩、34 mg、0.030 mmol)および化合物13 (32 mg、0.045 mmol)の溶液に、DIEA (10 mg、0.075

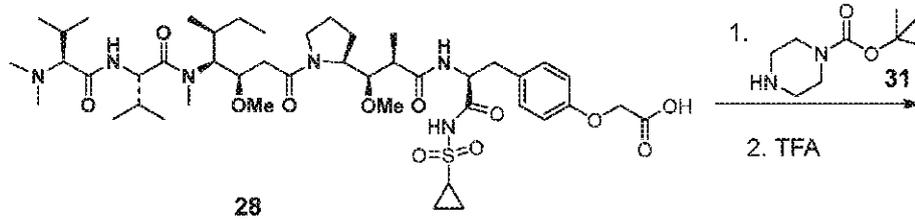
50

mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 50 (16 mg) を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1361.6 (M+H)。

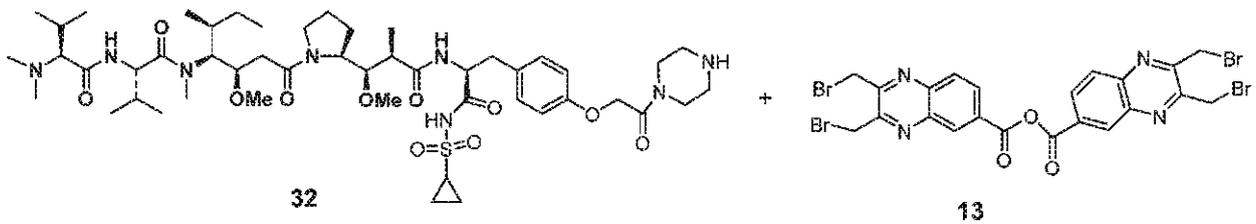
(実施例 S11)

化合物 51 の合成。

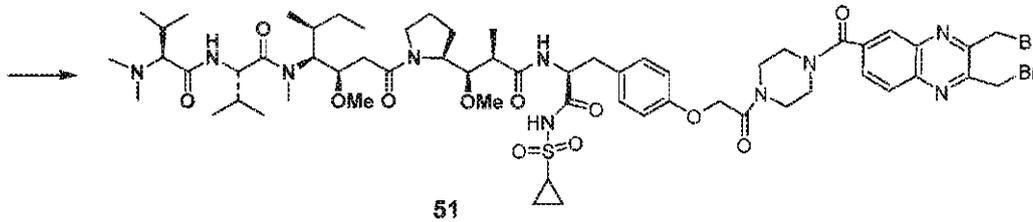
【化 202】



10



20



【0386】

30

2 mL の DMF 中の化合物 28 の TFA 塩 (30 mg、0.029 mmol)、化合物 31 (5.4 mg、0.029 mmol) および HATU (11 mg、0.029 mmol) の溶液に、DIEA (9.3 mg、0.073 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、混合物を HPLC により精製した。次いで、乾燥白色粉末を DCM 中の TFA の 50% 溶液で 2 時間処理して、化合物 32 (24 mg) を白色粉末として得た。MS  $m/z$  992.1 (M+H)。

【0387】

2 mL の DMF 中の化合物 32 の TFA 塩 (24 mg、0.020 mmol) および化合物 13 (21 mg、0.029 mmol) の溶液に、DIEA (10 mg、0.075 mmol) を添加した。溶液を 5 分間攪拌し、HPLC により精製して化合物 51 (12.3 mg) を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1333.7 (M+H)。

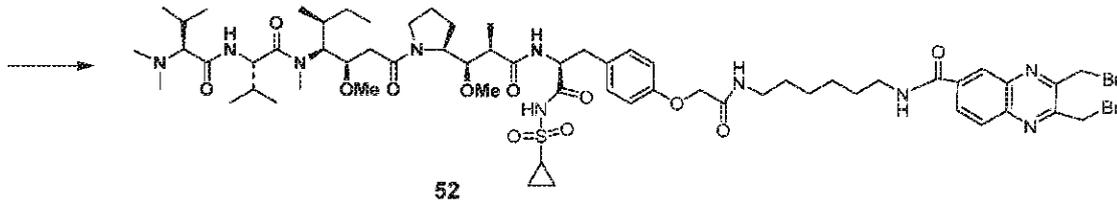
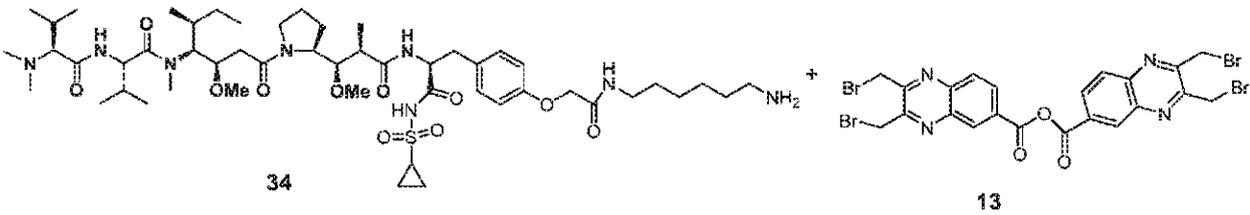
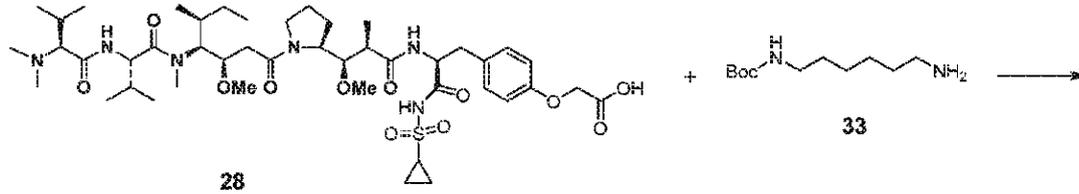
40

(実施例 S12)

化合物 52 の合成。

50

## 【化 2 0 3】



## 【 0 3 8 8】

2 mLのDMF中の化合物28のTFA塩(50 mg、0.048 mmol)、化合物33(11 mg、0.051 mmol)およびHATU(19 mg、0.049 mmol)の溶液に、DIEA(16 mg、0.13 mmol)を添加した。10分間攪拌した後、混合物をHPLCにより精製した。次いで、乾燥白色粉末をDCM中のTFAの30%溶液で1時間処理して、化合物34(33 mg)を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1022.4 (M+H)。

## 【 0 3 8 9】

2 mLのDMF中の化合物10のTFA塩(33 mg、0.029 mmol)および化合物13(31 mg、0.044 mmol)の溶液に、DIEA(9 mg、0.073 mmol)を添加した。溶液を5分間攪拌し、HPLCにより精製して化合物52(12.3 mg)を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1363.7 (M+H)。

(実施例S13)

化合物53の合成。

10

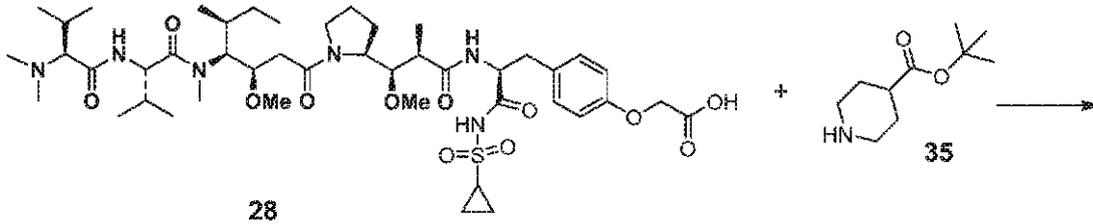
20

30

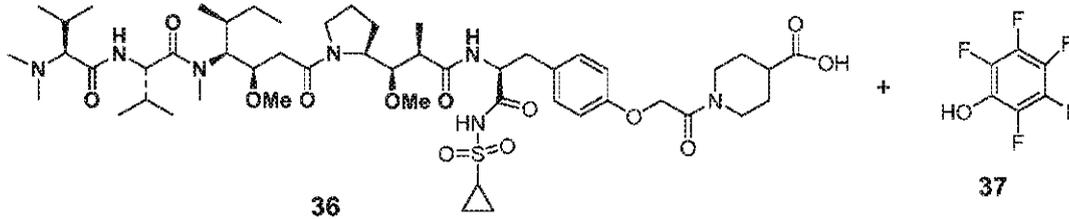
40

50

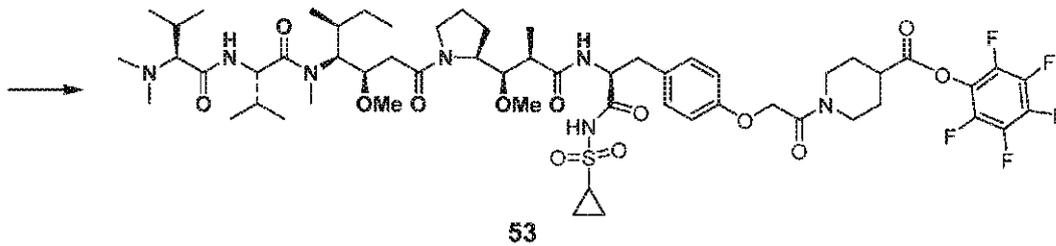
## 【化 2 0 4】



10



20



## 【 0 3 9 0】

2 mL の DMF 中の化合物 28 の TFA 塩 (78 mg、0.076 mmol)、化合物 35 (14 mg、0.076 mmol) および HATU (29 mg、0.076 mmol) の溶液に、DIEA (25 mg、0.19 mmol) を添加した。10 分間攪拌した後、混合物を HPLC により精製した。次いで、乾燥白色粉末を DCM 中の TFA の 50% 溶液で 2 時間処理し、HPLC により精製して化合物 36 (42 mg) を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1035.1 (M+H)。

30

## 【 0 3 9 1】

5 mL DCM 中の化合物 36 の TFA 塩 (42 mg、0.037 mmol)、化合物 37 (10 mg、0.055 mmol) および EDC·HCl (32 mg、0.165 mmol) の溶液を 2 時間攪拌し、HPLC により精製して化合物 53 (13 mg) を白色粉末として得た。MS  $m/z$  1200.8 (M+H)。

40

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) の調製

## 【 0 3 9 2】

化合物 1 ~ 9 および 50 ~ 53 を抗 BCMA 抗体のクローン 1 (BCA7-2C5 もしくは AB1) またはクローン 2 (BCA7-2E1 もしくは AB2) とコンジュゲートさせることにより、抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) を調製した。BCA7-2C5 および BCA7-2E1 は、ヒト IgG1 抗体である。一般的なコンジュゲーション手順ではクローンを示さない；例えば、抗 BCMA - 化合物 1 (抗 BCMA - 1、BCMA - 1、または ADC - 1 とも表記する)。特定の実験ではクローンを示す；例えば、抗 BCMA - AB1 - 化合物 1 (抗 BCMA - AB1 - 1、BCMA - AB1 - 1、または ADC - AB1 - 1 とも表記する)。

(実施例 S14)

50

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) である抗BCMA - 化合物1の調製。

【0393】

本実施例で使用する抗BCMA抗体は、WIPO公開番号2020/176549に記載されているBCA7-2C5抗体のほぼ同一の抗体配列を有する。本実施例で使用する抗BCMA抗体の重鎖配列は、WIPO公開番号2020/176549に記載されているBCA7-2C5抗体の重鎖配列と同一である。本実施例で使用する抗BCMA抗体の軽鎖配列には、WIPO公開番号2020/176549に記載されているBCA7-2C5抗体の軽鎖とアミノ酸1個の差がある。WIPO公開番号2020/176549(配列番号16)に記載されているBCA7-2C5抗体の軽鎖中の第3のアミノ酸をアラニンからバリンへ変化させた(上の表2の配列番号7を参照されたい)。親和性精製抗BCMA抗体を、5mg/mLの濃度でコンジュゲーション緩衝液(50mMリン酸ナトリウム緩衝液、pH7.0~7.2、4mMEDTA)に緩衝液交換した。この抗体ストックの一部分に、新たに調製した10mM水溶液を20倍モル過剰でトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン(TCEP)で添加した。得られた混合物を4~8で一晩インキュベートした。次いで、過剰なTCEPを、新たなコンジュゲーション緩衝液を用いる数ラウンドの遠心濾過により除去した。回収した還元抗体材料のUV-Vis定量化に続いて、十分な遊離チオール対抗体比(SH/Ab)を確認した。手短に述べると、コンジュゲーション緩衝液中の新たに調製したエルマン試薬(5,5'-ジチオビス-(2-ニトロ安息香酸)の1mMアリコート)を、等体積の精製抗体溶液と混合した。412nmで得られる吸光度を測定し、還元システイン含有量を $14,150\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ の吸光係数を使用して決定した。これらの条件下で、SH/Ab比は、約6であった。

10

20

【0394】

毒素 - リンカー材料の抗BCMA抗体へのコンジュゲーションを開始するために、化合物1を5mMの濃度まで3:2のアセトニトリル/水混合物に新たに溶解した。次いで、プロピレングリコールを、還元され、精製された(TCEP除去された)抗BCMA抗体の一部分に添加して、30%(v/v)プロピレングリコールの最終濃度を得、その直後に1を4.5倍モル過剰で添加した。入念に混合し、周囲温度で2時間インキュベートした後、粗コンジュゲーション反応物をHIC-HPLCクロマトグラフィーにより解析して、280nm波長検出で反応完了(出発抗体ピークの消失)を確認した。次いで、得られたADC-1コンジュゲートの精製を、PBSで平衡させたSuperdex 200pgカラム(GE Healthcare)を装備したAKTAシステムを使用してゲル濾過クロマトグラフィーにより行った。平均薬物抗体比(DAR)を、HIC-HPLCクロマトグラムの比較ピーク面積積分に基づいて3.8であると算出した。得られたADC-1についての高分子量(HMW)凝集体の低いパーセント(<5%)の確証を、分析用SEC-HPLCを使用して決定した。

30

(実施例S15)

抗体 - 薬物コンジュゲート(ADC)である抗BCMA - 化合物2、抗BCMA - 化合物3、抗BCMA - 化合物4、抗BCMA - 化合物5、抗BCMA - 化合物6、抗BCMA - 化合物9、抗BCMA - 化合物50、抗BCMA - 化合物51および抗BCMA - 化合物52の調製。

40

【0395】

さらなるADCである抗BCMA - 化合物2、抗BCMA - 化合物3、抗BCMA - 化合物4、抗BCMA - 化合物5、抗BCMA - 化合物6、抗BCMA - 化合物9、抗BCMA - 化合物50、抗BCMA - 化合物51および抗BCMA - 化合物52を、化合物2、3、4、5、6、9、50、51または52をそれぞれ1の代わりに使用して、実施例S14で概要を述べたように調製した。HIC-HPLC解析によれば、ADC-52について得られた平均DARは、3.5であり、ADC-2およびADC-50についてのDARは3.4であり、ADC3~6および51についてのDARは、3.2~3.3であった。

(実施例S16)

50

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) である抗BCMA - 化合物7の調製。

【0396】

親和性精製抗BCMA抗体を、5 mg/mLの濃度でコンジュゲーション緩衝液に緩衝液交換した。この抗体ストックの一部に、2.5倍モル過剰でトリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン)(TCEP)の新たに調製した10 mM水溶液を添加した。得られた混合物を37で2時間インキュベートした。無水ジメチルスルホキシド(DMSO)に化合物7を5 mMまで新たに溶解した後、この混合物の一部を5倍モル過剰で還元抗BCMA抗体溶液に添加した。入念に混合し、周囲温度で2時間インキュベートした後、粗コンジュゲーション反応物をHIC-HPLCクロマトグラフィーにより解析して、280 nm波長検出で反応完了(出発抗体ピークの消失)を確認した。得られたADC-7コンジュゲートの精製および解析をADC-1~6コンジュゲートと同一の方法で進めた。ADC-7について得られた平均DARは、HIC-HPLC解析によれば4.0であった。

10

(実施例S17)

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) である抗BCMA - 化合物8の調製。

【0397】

ADC抗BCMA - 化合物8を、化合物8を1の代わりに使用して実施例S10で概要を述べたように調製した。HIC-HPLC解析によれば、ADC-8について得られた平均DARは、3.6であった。

(実施例S18)

20

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) である抗BCMA - 化合物53の調製。

【0398】

0~30%有機溶媒を含有するpH6.0~9.0の緩衝液中の抗体の0.5~50 mg/mLの溶液に、0.1~10当量の活性化薬物リンカーコンジュゲート53を少しずつまたは連続流で添加した。穏やかに攪拌または振盪しながら0.5~50時間、0~40で反応を行い、HIC-HPLCでモニターした。得られた粗ADC生成物を、脱塩、緩衝液交換/製剤化および必要に応じて精製という必要な下流のステップに付した。得られたADC-53コンジュゲートの精製および解析をADC-1~6コンジュゲートと同一の方法で進めた。ADC-53について得られた平均DARは、HIC-HPLC解析によれば1.5であった。

30

生物学的実施例

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) の *in vitro* および *in vivo* 有効性を、抗BCMA抗体の2つの異なるクローン - BCA7-2C5 (AB1) および BCA7-2E1 (AB2) を使用して評価した。

(実施例B1)

抗体 - 薬物コンジュゲート (ADC) である抗BCMA - 化合物1 (抗BCMA - 1)、抗BCMA - 化合物2 (抗BCMA - 2)、抗BCMA - 化合物3 (抗BCMA - 3)、抗BCMA - 化合物4 (抗BCMA - 4)、抗BCMA - 化合物5 (抗BCMA - 5)、抗BCMA - 化合物6 (抗BCMA - 6)、抗BCMA - 化合物7 (抗BCMA - 7)、および抗BCMA - 化合物8 (抗BCMA - 8) の *in vitro* 有効性。

40

【0399】

ADCである抗BCMA - 化合物1、抗BCMA - 化合物2、抗BCMA - 化合物3、抗BCMA - 化合物4、抗BCMA - 化合物5、抗BCMA - 化合物6、抗BCMA - 化合物7、および抗BCMA - 化合物8の *in vitro* 有効性を、次のヒトがん細胞系を使用して評価した: アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection) (ATCC; Manassas, VA) から購入した、K562、MM.1RおよびNCI-H929。10%熱不活性化ウシ胎仔血清 (FBS; Corning; Corning, NY, USA) および1Xペニシリン - ストレプトマイシン (Corning) を補充したRPMI-1640培地 (Gibco ThermoFisher; Waltham, MA) で細胞を培養し、5%CO<sub>2</sub>加

50

湿環境において37℃で維持した。

【0400】

*in vitro*アッセイは、次のように行った：腫瘍細胞を5分間、300gでの遠心分離により収集し、96ウェル透明丸底白壁プレートに蒔き（50μL完全培地中、5,000~10,000細胞/ウェル）、37℃で維持した。次いで、2X最終濃度で調製した50μLの被験物質を用いて細胞を二連で処理し、それらを完全培地で段階希釈し、37℃で120時間以下、インキュベートした。処理後、Cell Titer - Glo（登録商標）2.0細胞生存率アッセイ（Promega；Madison、WI、USA）を使用して、製造業者のプロトコールによる記載通りに、がん細胞成長の阻害を決定した。Perkin - Elmer Envision 2104マイクロプレートリーダー（Waltham、MA）を使用して、発光を測定した。

10

【0401】

Microsoft Excel（Redmond、WA、USA）を使用してデータを非処理対照に対して正規化し、GraphPad Prismソフトウェア（バージョン8；La Jolla、CA、USA）を使用して解析した。半最大有効濃度（EC<sub>50</sub>）を、4パラメーターロジスティック方程式にフィッティングする非線形回帰解析を使用して生成した用量応答曲線から導出した。

【0402】

抗BCMA - 1、抗BCMA - 2、抗BCMA - 3、抗BCMA - 4、抗BCMA - 5、抗BCMA - 6、抗BCMA - 7、および抗BCMA - 8について、細胞生存率を図1~2および表4~6に示す。

20

【0403】

標準的な細胞生存率アッセイを使用して、BCMA発現NCI - H929およびMM . 1R、ならびにBCMA陰性K562がん細胞系に対する本明細書に記載するADCの*in vitro*細胞傷害活性および標的化特異性を評価した。図1に示されているように、抗BCMA - AB1 - 1~3（ここで、AB1は、BCMAのBCA7 - 2C5クローンであり、AB2は、BCMAのBCA7 - 2E1クローンである）は、5日アッセイで、NCI - H929およびMM . 1R細胞生存率を用量依存的に低下させ、K562細胞に対して活性を示さなかった。BCMA発現細胞系に対する約0.2~2nMのEC<sub>50</sub>により決定して、様々な作用強度が、抗BCMA抗体とのコンジュゲーション化学が異なるADC間で観察された（表4）。

30

【0404】

ADC - 1とADC - 2は同一の構造を有するが、恐らくそれらのDAR値の差に起因して、それらは異なるEC<sub>50</sub>値を有する。ADC - 1は、恐らく、抗体との化合物1の、化合物2と比較して高い反応性に起因して、ADC - 2より低いDAR値を示した。特定の理論により拘束されるものではないが、ADC - 2と比較してADC - 1における抗体当たりのペイロードが多いため、ADC - 1のほうが強力である（すなわち、低いEC<sub>50</sub>を有する）可能性がある。

【0405】

ヒト腫瘍細胞における抗BCMA - AB1 - 1~3のEC<sub>50</sub>値（nM）の要約を表4に提示する。

40

## 【表4】

表4:ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB1-化合物1~化合物3のEC<sub>50</sub>値(nM)

被験物質	細胞系		
	NCI-H929	MM.1R	K562
BCMA-AB1-1	0.1679	1.01937	>100
BCMA-AB1-2	0.3162	0.9873	>100
BCMA-AB1-3	0.6989	2.282	>100

10

## 【0406】

A DC 活性に対する Gly ペプチドリンカー長および抗BCMA抗体とのコンジュゲーション化学の効果を、4日アッセイで抗BCMA-AB1-3から-8までの中で評価した。全てのC-lockコンジュゲート型ADCがNCI-H929およびMM.1Rの用量依存的細胞死滅を示した(図2A)。より感受性の高いNCI-H929細胞系において、Glyリンカーを欠いている抗BCMA ADC(抗BCMA-AB1-4)は、Gly<sub>2</sub>、Gly<sub>3</sub>またはGly<sub>4</sub>リンカーを含有するADC(それぞれ、抗BCMA-AB1-5、-6および-3)についての1桁ナノモル作用強度(EC<sub>50</sub>約2~5nM)と比較して、2桁ナノモル作用強度(EC<sub>50</sub>=13.14nM)を示した(表5)。

20

## 【0407】

ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB1-化合物3~-化合物8のEC<sub>50</sub>値(nM)の要約を表5に提示する。

## 【表5】

表5:ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB1-3~-8のEC<sub>50</sub>値(nM)

被験物質	細胞系		
	NCI-H929	MM.1R	K562
BCMA-AB1	>1000	>1000	>1000
BCMA-AB1-3	2.206	10.0	>1000
BCMA-AB1-4	13.14	>1000	>1000
BCMA-AB1-5	3.041	20.48	>1000
BCMA-AB1-6	2.383	16.58	>1000
BCMA-AB1-7	2.643	37.74	>1000
BCMA-AB1-8	5.150	348.2	>1000

30

## 【0408】

マレイミド-コンジュゲート型抗BCMA-AB1-8 ADCのGlyリンカーの欠如は、NCI-H929細胞においてGly<sub>2</sub>ペプチドリンカーADCである抗BCMA-AB1-7に匹敵する活性を生じさせる結果となった。予想通り、非コンジュゲート型抗BCMA抗体の感知可能な細胞障害活性は、いずれの細胞系に対しても観察されなかった。したがって、これは、抗BCMA ADCの細胞死滅効果が小分子ペイロードの存在により駆動されることを示す。同様の傾向が、異なる抗BCMA抗体クローン(この場合、AB2はBCA7-2E1である)である抗BCMA-AB2との化合物3~8のコンジュゲーションでも観察された(図2Bおよび表6)。

40

## 【0409】

本実施例で使用する抗BCMA抗体は、WIPO公開番号2020/176549に記載されているBCA7-2E1抗体の抗体配列を有する。ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB2-化合物3~-化合物8のEC<sub>50</sub>値(nM)の要約を表6に提示する。

50

## 【表 6 - 1】

表6:ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB2-3~-8のEC<sub>50</sub>値(nM)

被験物質	細胞系
------	-----

## 【表 6 - 2】

	NCI-H929	MM.1R	K562
BCMA-AB2	>1000	>1000	>1000
<b>BCMA-AB2-3</b>	7.312	55.34	>1000
<b>BCMA-AB2-4</b>	59.01	>1000	>1000
<b>BCMA-AB2-5</b>	10.03	142.7	>1000
<b>BCMA-AB2-6</b>	9.44	129.3	>1000
<b>BCMA-AB2-7</b>	19.43	259.4	>1000
<b>BCMA-AB2-8</b>	29.72	>1000	>1000

10

## 【0410】

表5および表6の比較は、抗BCMA-AB1クローンとコンジュゲートした化合物3~8のADCが、抗BCMA-AB2クローンとコンジュゲートした化合物3~8のADCより強力であったことを示す。最も強力なADCは、化合物3を有するもの、ADC-3、である。BCMA-AB1-3は、ADC1~9から選択される最も有力なADCであった。

20

## (実施例B2)

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)である抗BCMA-化合物50(ADC-50)、抗BCMA-化合物51(ADC-51)、抗BCMA-化合物52(ADC-52)、抗BCMA-化合物53(ADC-53)および抗BCMA-化合物3(ADC-3)の*in vitro*有効性。

## 【0411】

ADCである抗BCMA-化合物50、抗BCMA-化合物51、抗BCMA-化合物52および抗BCMA-化合物53の*in vitro*有効性を、抗BCMA-化合物3と比較した。抗BCMA-AB1クローンを化合物50、51、52、53または3とコンジュゲートし、これらのADCを、次のヒトがん細胞系を使用して評価した:アメリカ合衆国培養細胞系統保存機関(ATCC; Manassas, VA)から購入した、BCMA陰性K562およびBCMA陽性NCI-H929。

30

## 【0412】

細胞培養方法: 10~20%ウシ胎仔血清(FBS; カタログ番号MT35011CV; Corning)および1Xペニシリン-ストレプトマイシン(カタログ番号30-002-CI; Corning)を補充したRPMI-1640培地(カタログ番号10-041-CV; Corning)で細胞系を培養し、5%CO<sub>2</sub>加湿環境において37

40

## 【0413】

*in vitro*アッセイは、次のように行った: 全ての細胞を、細胞培養浮遊液の一部を取り出すことにより収集し、続いて300gで5分間、遠心分離し、続いて細胞培養培地(上の細胞培養方法において記載した)に再浮遊させ、生存細胞を計数し(上の細胞培養方法において記載した通り)、そしてその後、成長培地中、2,500細胞/ウェルで384ウェル白壁透明底プレート(カタログ番号3765; Corning)に播種した。プレートを37で維持した。プレートの外側のウェルは培地のみを収容しており

50

、これらのウェルを細胞生存率アッセイのバックグラウンド減算に使用した。被験物質の作業溶液を、完全成長培地での5倍段階希釈を用いて2X最終濃度で調製した。細胞処理を技術的三連または二連のどちらかで行い、120時間アッセイのために37℃で維持した。処理後、Cell Titer - Glo 2.0アッセイ（カタログ番号G9243；Promega；Madison, WI, USA）により、製造業者の使用説明書に基づいて、細胞生存率を決定した。Cell Titer - Glo試薬は、代謝活性細胞におけるATPと反応して、生存細胞数に正比例する発光読み出し情報をもたらす。手短に述べると、プレートをインキュベーターから取り出し、室温と平衡させた後、Cell Titer - Glo試薬を添加した。Tecan Sparkマイクロプレートリーダー（Tecan；Mannedorf, Switzerland）を使用して、発光を測定した。

10

## 【0414】

データ解析：細胞傷害性アッセイのために、培地のみを収容している外側のウェルからの平均発光を用いて生発光データをバックグラウンド減算し、Excel（Microsoft；Albuquerque, NM）を使用して未処理対照に対して正規化した。用量応答関係およびEC50値を、GraphPad Prism 8.0を使用して4パラメーターロジスティック方程式にフィッティングする正規化データの非線形回帰解析に基づいて決定した。

## 【0415】

ADC-50、ADC-51、ADC-52、ADC-53、ADC-3、および対照（RSV-化合物3、BCMA抗体、RSV抗体、およびD3）についての細胞生存率を図8および表7に示す。ここで、ADC-50、ADC-51、ADC-52、ADC-53およびADC-3は、抗BCMA-AB1クローンのADCである。

20

## 【0416】

標準的な細胞生存率アッセイを使用して、BCMA陽性NCI-H929およびBCMA陰性K562がん細胞系に対する本明細書に記載するADCの*in vitro*細胞傷害活性および標的化特異性を評価した。図8に示されているように、ADC-50、ADC-51、ADC-52、ADC-53およびADC-3での処置（ここで、BCMAのBCA7-2C5クローンを使用した）は、5日アッセイで、NCI-H929細胞生存率を用量依存的に低下させ、K562細胞に対して活性を示さなかった。BCMA陽性NCI-H929細胞系に対する約0.17~1.9nMのEC50により決定して、様々な作用強度が観察された（表7）。

30

## 【0417】

ADC-53（PFP連結）とADC-50（C-lock連結）とのコンジュゲーション化学の比較は、ADC-50（DAR約3.4）と比較してADC-53の低いDAR（DAR約1.5）にもかかわらず、EC50 0.398nMから0.76nMへの作用強度の2分の1を超える減少をそれぞれ明らかにした。C-lockコンジュゲーション（ADC-50、ADC-51、ADC-52）間のリンカー化学の比較は、1桁ナノモル（ADC-51）およびナノモル未満（ADC-50、ADC-52）のEC50を明らかにした。ADC-3とADC-50、ADC-51およびADC-52の比較は、ADC-52がADC-3と比較して約2倍増強された作用強度を示すことを明らかにした。アイソタイプ対照RSV-化合物3は、BCMA標的化ADCと比較して>500x低い活性であり、これは、細胞傷害性がBCMA標的化により駆動されることを示していた。BCMA陰性K562細胞では、抗体も、いずれのBCMA標的化ADCも、1μM以下の濃度で細胞傷害性を示さなかった（図8）。その一方で、単独でのD3ペイロードは、BCMA発現レベルに関係なく、平均EC50 0.88~1.53nMで、全ての細胞系にわたって用量依存的に細胞増殖を阻害した。これは、抗BCMA ADCの細胞死滅効果が、小細胞ペイロードの存在により駆動されることを示す。

40

## 【0418】

ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB1-化合物50~化合物53および抗BCMA-AB1-化合物3のEC50値（nM）の要約を表7に提示する。

50

## 【表 7】

表7:ヒト腫瘍細胞における抗BCMA-AB1-化合物50~化合物53および抗BCMA-AB1-化合物3の  
EC<sub>50</sub>値(nM)

試料	H929 (+)	K562 (-)
ADC-50	0.7620	>1000
ADC-51	1.928	>1000
ADC-52	0.169	>1000
ADC-53	0.3977	>1000
ADC-3	0.3683	>1000
RSV- 化合物 3	>1000	178.300
BCMA 抗体	>1000	>1000
RSV 抗体	>1000	>1000
D3	1.079	1.523

10

20

## (実施例 B 3)

抗体-薬物コンジュゲート(ADC)である抗BCMA-化合物3の*in vivo*有効性。

## 【0419】

雌CB17 SCIDベージュマウス、6週齢を、Charles River Laboratoriesから購入した。

## 【0420】

ヒト多発性骨髄腫細胞系NCI-H929およびOPM2を、10% FBSと100単位/mlのペニシリンと100 µg/mlのストレプトマイシンとを補充したRPMI 1640培地で5% CO<sub>2</sub>加湿環境において37 °Cで2~3週間にわたって培養し、拡大させた後、移植のために収集した。トリパンブルー色素排除アッセイにより決定した細胞生存率は、移植前は>90%であった。100 µlのPBS-マトリゲル 1:1 (v/v)混合物中の5百万個のOPM2またはNCI-H929細胞を、s.c.注射により各マウスの右上側腹部に接種した。

30

## 【0421】

腫瘍体積測定を、腫瘍細胞接種後14日目を開始し、週に2回行った。デジタルノギスを使用することにより、最も長い縦径を長さとして、および最も幅の広い横径を幅として測定した。次いで、腫瘍体積(TV)を式:  $TV = [長さ \times (幅)^2] / 2$  により算出し、Excelで解析した。

40

## 【0422】

平均腫瘍サイズが、実験I、IIIおよびIVではNCI-H929腫瘍異種移植片についてそれぞれ約400、200および150 mm<sup>3</sup>に、または実験IIではOPM2腫瘍異種移植片について約240 mm<sup>3</sup>に達したときに、処置を開始した。

## 【0423】

腫瘍サイズが2000 mm<sup>3</sup>に達した場合、マウスを安楽死させた。

## 【0424】

担腫瘍マウスを無作為化した後、PBSで希釈した抗BCMA抗体(BCMA-AB1もしくはBCMA-AB2)、化合物3との抗BCMA抗体コンジュゲート(BCMA-AB1-3もしくはBCMA-AB2-3)または化合物3とのアイソタイプ抗体コンジ

50

ュゲート ( i s o - 3 ) を、 i . p . 注射によってマウスに投与した。処置レジメンは、実験 I では抗 B C M A - A B 1 または抗 B C M A - A B 1 - 化合物 3 の 8 m g / k g 1 回、 4 m g / k g Q 1 W x 2 および 2 m g / k g b i w x 4 ( 図 3 ) ; 実験 I I では抗 B C M A - A B 1 または抗 B C M A - A B 1 - 化合物 3 の 2 m g / k g b i w x 4 および 0 . 6 7 m g / k g b i w x 4 ( 図 4 ) ; 実験 I I I では抗 B C M A - A B 1 - 化合物 3 または i s o - 3 ( 図 5 ) の 1、 2、 4 および 8 m g / k g 1 回 ; ならびに実験 I V では 4 m g / k g b i w x 4 の抗 B C M A - A B 2 または 2 および 4 m g / k g b i w x 4 の抗 B C M A - A B 2 - 化合物 3 ( 図 6 ) を含んだ。

#### 【 0 4 2 5 】

腫瘍測定の実験データを Excel で解析した。 Graph Pad Prism 8 . 0 ソフトウェアを使用して腫瘍成長曲線をプロットし、値を平均 ± S E M として提示した。

#### 【 0 4 2 6 】

実験 I の N C I - H 9 2 9 腫瘍異種移植モデル ( 図 3 に示す通り ) では、抗 B C M A - A B 1 - 化合物 3 ( B C M A - A B 1 - 3 ) の全ての処置レジメンが、腫瘍成長の有意に阻害し、抗 B C M A - A B 1 のものよりはるかに良好であった (  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、抗 B C M A - A B 1 - 3 対 P B S ;  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、B C M A - A B 1 - 3 対 B C M A - A B 1 ; エンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置 A N O V A ) 。 B C M A - A B 1 は、腫瘍成長を鈍化したが、それでもやはり、腫瘍は、P B S 対照群のものに近い平均サイズに達し得た。B C M A - A B 1 - 3 の全てのレジメンは、最初の処置後約 2 週間で劇的かつ長期的な腫瘍退縮を誘導し、全ての腫瘍を消失させた。

#### 【 0 4 2 7 】

実験 I I の O P M 2 腫瘍異種移植モデル ( 図 4 に示す通り ) では、B C M A - A B 1 - 3 は、腫瘍成長を用量依存的に著しく阻害し、B C M A - A B 1 よりはるかに良好であった (  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、B C M A - A B 1 - 3 対 P B S ;  $p < 0 . 0 0 1$ 、B C M A - A B 1 - 3 2 m g / k g 対 B C M A - A B 1 - 3 0 . 6 7 m g / k g ;  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、B C M A - A B 1 - 3 2 m g / k g 対 B C M A - A B 1 2 m g / k g ; エンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置 A N O V A ) 。 B C M A - A B 1 - 3 の高用量レジメンもまた、最初の処置後約 2 週間で劇的かつ長期的な腫瘍退縮を誘導し、全ての腫瘍を消失させた。

#### 【 0 4 2 8 】

実験 I I I の N C I - H 9 2 9 腫瘍異種移植モデル ( 図 5 に示す通り ) では、B C M A - A B 1 - 3 の単一用量レジメンは、腫瘍成長を用量依存的に有意に阻害したが、i s o - 3 には有効性がなかった (  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、B C M A - A B 1 - 3 対 P B S ;  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、B C M A - A B 1 - 3 対 i s o - 3 ; エンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置 A N O V A ) 。高用量の B C M A - A B 1 - 3 は、最初の処置後約 2 週間で劇的かつ長期的な腫瘍退縮を誘導し、全ての腫瘍を消失させた。

#### 【 0 4 2 9 】

実験 I V の N C I - H 9 2 9 腫瘍異種移植モデル ( 図 6 に示す通り ) では、B C M A - A B 2 - 3 の 2 m g / k g 処置レジメンと 4 m g / k g 処置レジメンの両方が腫瘍成長を有意に阻害した (  $p < 0 . 0 0 0 1$ 、B C M A - A B 2 - 3 対 P B S ; エンドポイントでの腫瘍体積に関するチューキー検定を伴う二元配置 A N O V A ) 。両方の B C M A - A B 2 - 3 レジメンが、最初の処置後約 2 週間で劇的かつ長期的な腫瘍退縮を誘導し、全ての腫瘍を消失させた。

#### 【 0 4 3 0 】

( 実施例 B 4 )

S D ラットにおけるペイロードの毒性

#### 【 0 4 3 1 】

3 匹の雄および 3 匹の雌ラットの 1 つの対照群に 0 . 9 % N a C l を投与した ( 「ビヒクル」または「C N T L」 ) 。 3 匹の雄および 3 匹の雌ラットの 3 つの群にペイロード L 0 4 7 - 0 8 2 の単一用量を投与した。群 1 には、0 . 2 5 m g / k g のペイロード L 0

47-082を投与した。群2には、0.5mg/kgのペイロードL047-082を投与した。群3には、1.0mg/kgのペイロードL047-082を投与した。

【0432】

3匹の雄および3匹の雌ラットの3つの群にペイロードL032-060の単一用量を投与した。群1には、0.25mg/kgのペイロードL032-060を投与した。群2には、0.5mg/kgのペイロードL032-060を投与した。群3には、1.0mg/kgのペイロードL032-060を投与した。

【0433】

3匹の雄および3匹の雌ラットの4つの群にペイロードL044-023Cの単一用量を投与した。群1には、0.5mg/kgのペイロードL044-023Cを投与した。群2には、1.0mg/kgのペイロードL044-023Cを投与した。群3には、2.0mg/kgのペイロードL044-023Cを投与した。群4には、4.0mg/kgのペイロードL044-023Cを投与した。

10

【0434】

全てのラットの体重を、投与前に1回、単一ペイロード投与後には週に2回、測定した。ラットの体重を、雄(M)と雌(F)に分けて図7Aに示す。図7Aは、L047-082、L032-060およびL044-023Cの構造も示す。

【0435】

L047-082ペイロードについては、6匹のラットのうち4匹が、0.5mg/kgでの処置後に死亡し、6匹のラットのうち5匹が、1mg/kgでの処置後に死亡した。L032-060ペイロードについては、6匹のラットのうち6匹が、1mg/kgでの処置後に死亡した。L044-023Cペイロードについては、4mg/kgでの処置後であっても死亡したラットはいなかった。

20

【0436】

血液学的テストを投与後7日目および14日目に行った。次の検査を行った：白血球数、好中球数、好中球の変化パーセント、リンパ球数、好酸球数、単球数、網状赤血球数、網状赤血球の変化パーセント、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値の変化パーセント、血小板数。

【0437】

血液学的検査の結果を図7B~7Mに示す。「(×10<sup>3</sup>細胞/μL)」は、細胞計数が血液1ミリリットル当たりの数千の細胞として表されていることを示す。「(%)」は、示されている時点でのベースラインに対する変化パーセントを示す。「(#)」は、細胞計数/μLを示す。「(×10<sup>6</sup>細胞/μL)」は、細胞計数が血液1マイクロリットル当たりの数百万の細胞として表されていることを示す。「(g/dL)」は、デシリットル当たりのグラムを示す。細胞型略語の定義は、上に提供されている。

30

【0438】

L047-082ペイロードは、投与後7日目に、非常に少ない好中球数、好酸球数、単球数、網状赤血球数および血小板数から、最も毒性であるように見える。ある程度の回復が投与の14日後に観察される。L044-023Cペイロードは、4mg/kg用量であっても最小の毒性であるように見える。

40

【0439】

理解を明確にするために図示および例によってある程度詳細に上述の発明を説明してきたが、これらの説明および例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきでない。本明細書に引用した全ての特許および科学文献の開示は、それら全体が参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【 図 面 】

【 図 1 】

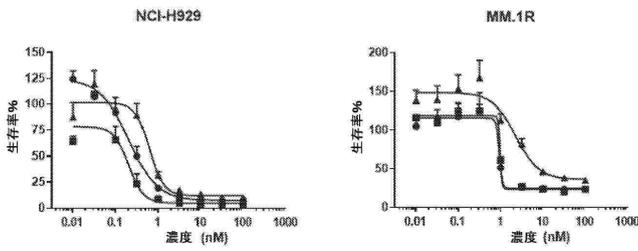
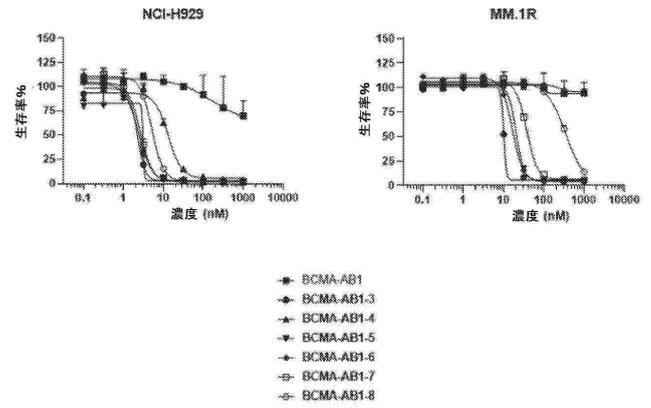


FIG. 1A

FIG. 1B

【 図 2 A 】



10

K562

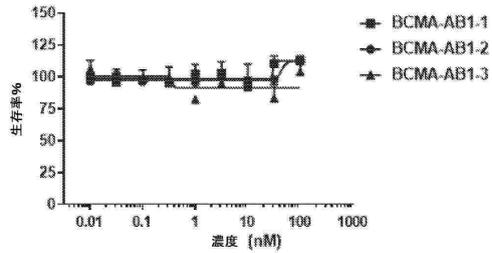


FIG. 1C

K562

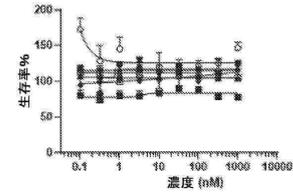


FIG. 2A

20

【 図 2 B 】

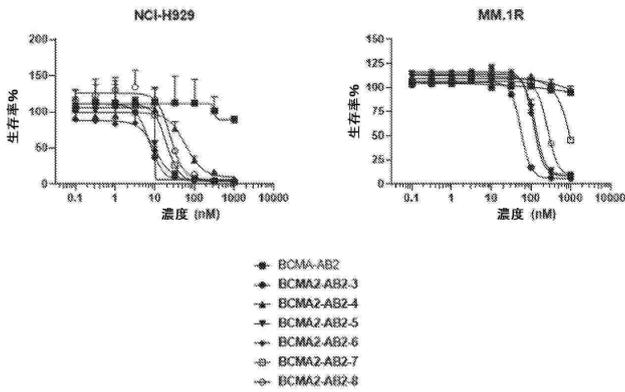


FIG. 2B

【 図 3 】

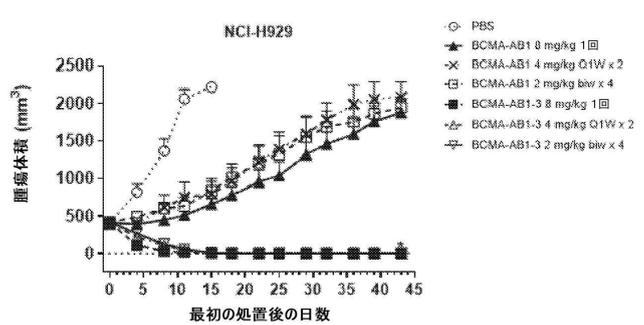
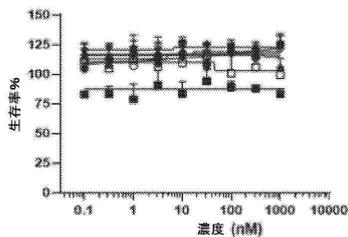


FIG. 3

30

K562



40

50

【 図 4 】

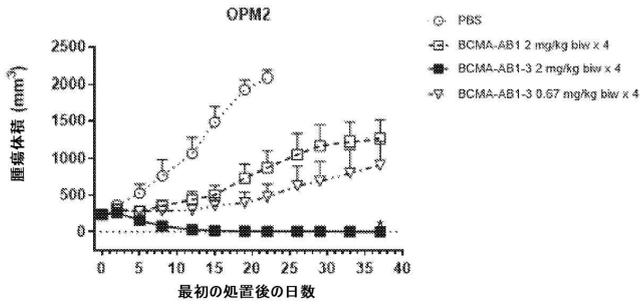


FIG. 4

【 図 5 】

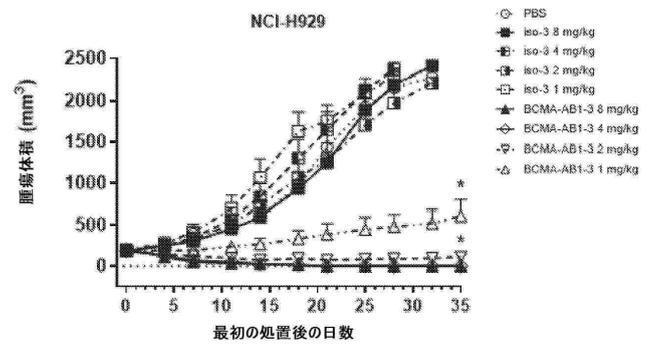


FIG. 5

10

【 図 6 】

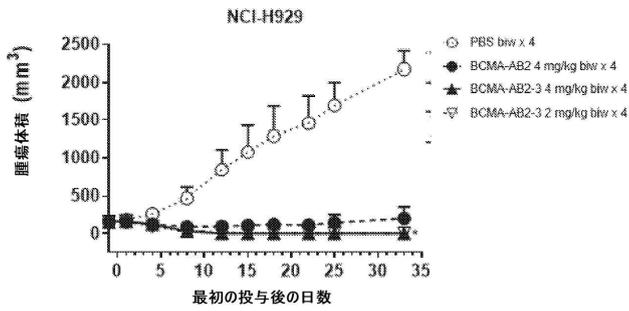


FIG. 6

【 図 7 A 】

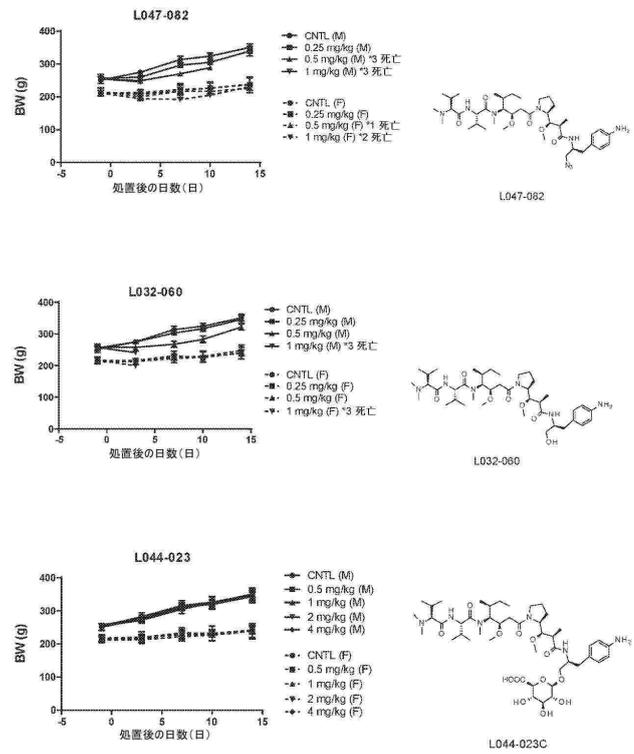


FIG. 7A

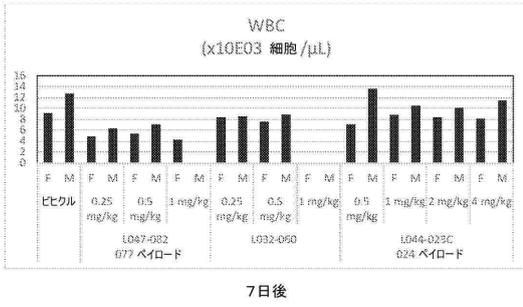
20

30

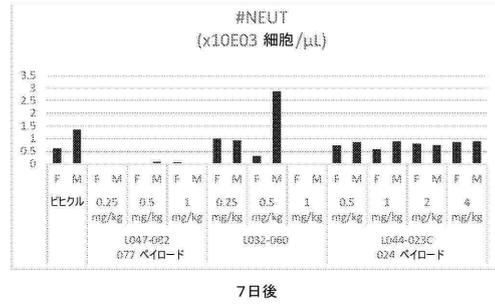
40

50

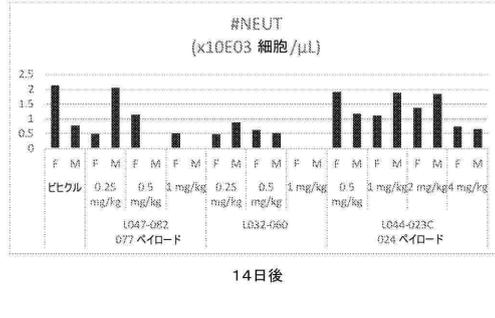
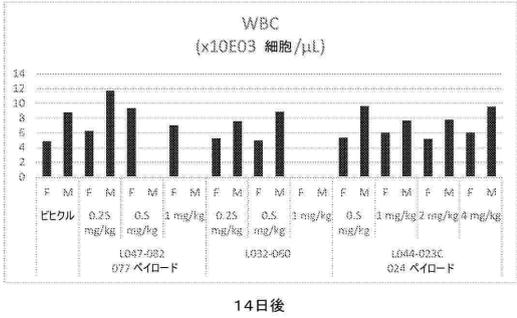
【 図 7 B 】



【 図 7 C 】



10

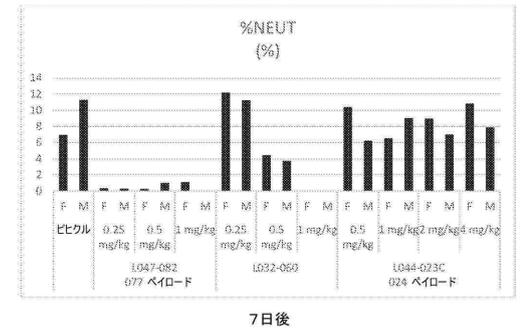


20

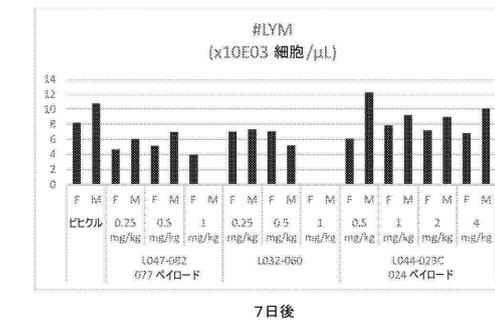
FIG. 7B

FIG. 7C

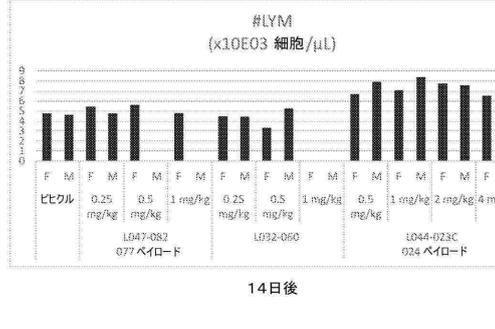
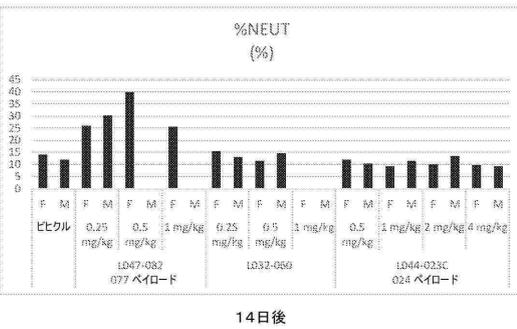
【 図 7 D 】



【 図 7 E 】



30



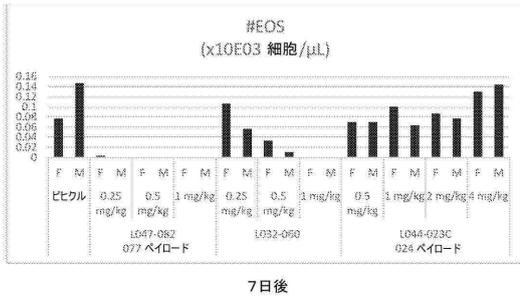
40

FIG. 7D

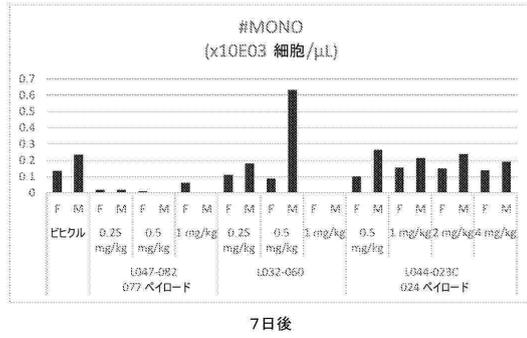
FIG. 7E

50

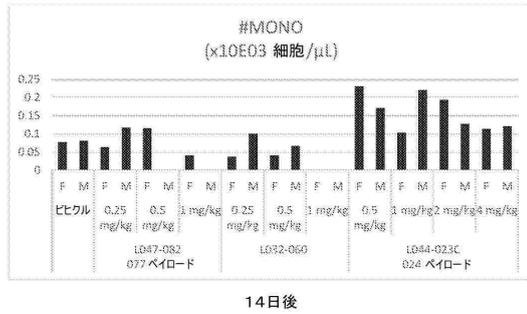
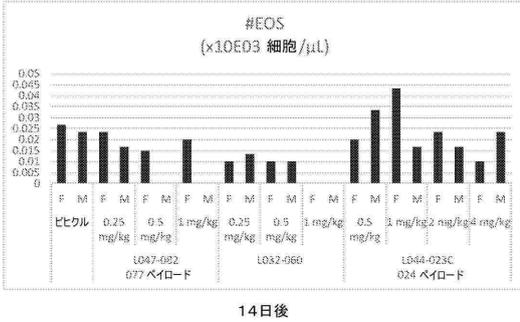
【 図 7 F 】



【 図 7 G 】



10

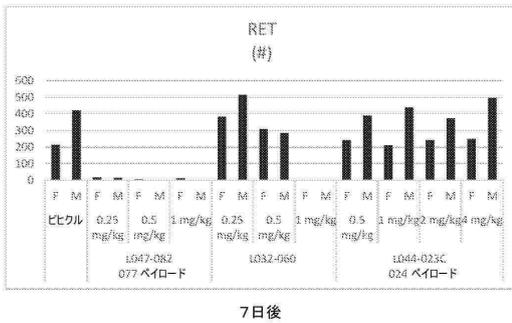


20

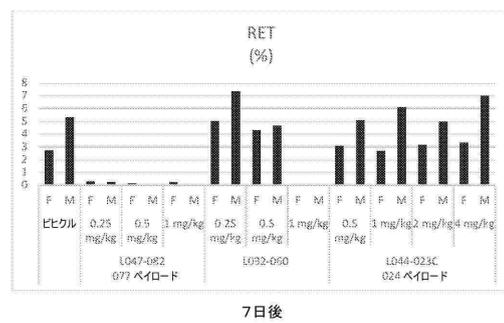
FIG. 7F

FIG. 7G

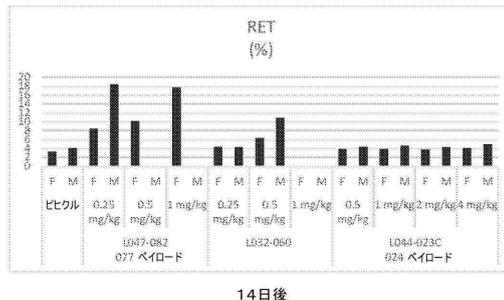
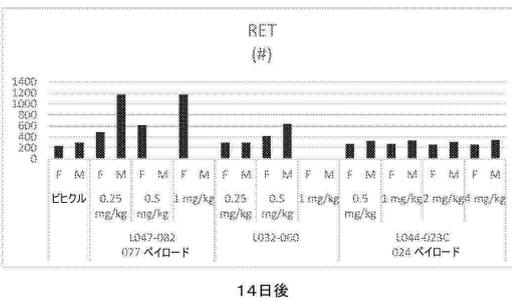
【 図 7 H 】



【 図 7 I 】



30



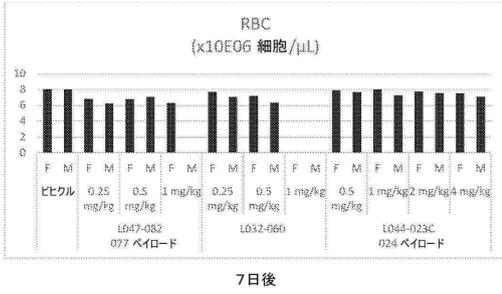
40

FIG. 7H

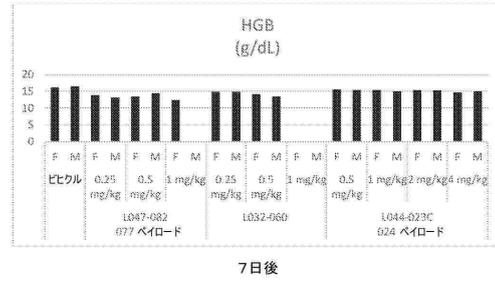
FIG. 7I

50

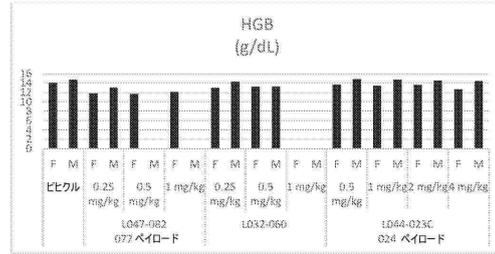
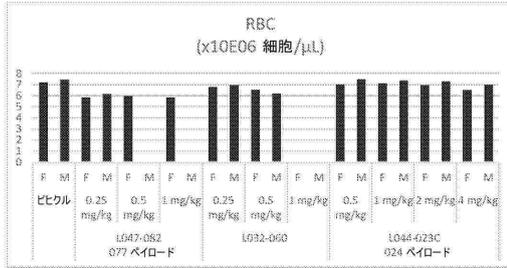
【 図 7 J 】



【 図 7 K 】



10

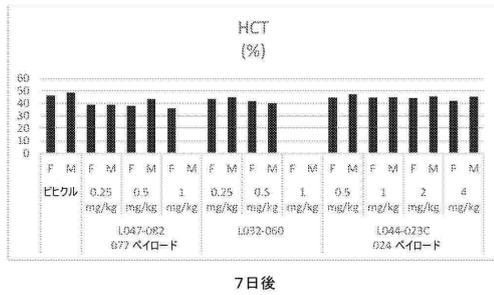


20

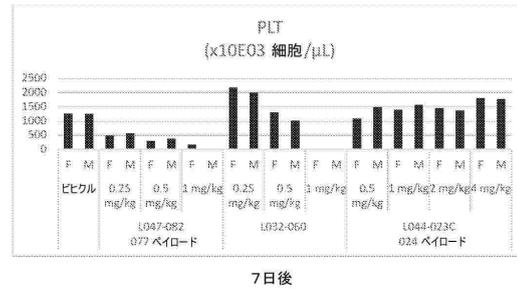
FIG. 7J

FIG. 7K

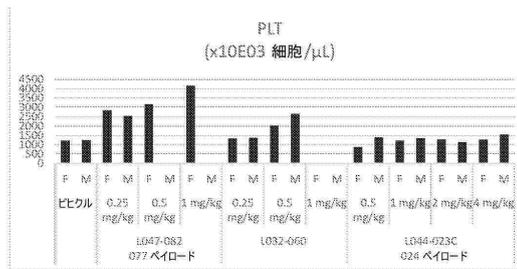
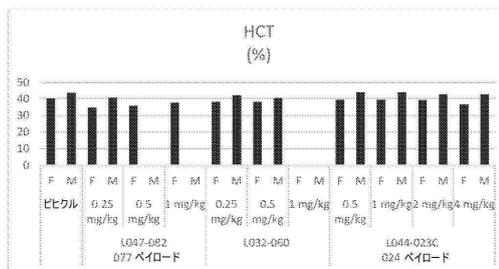
【 図 7 L 】



【 図 7 M 】



30



40

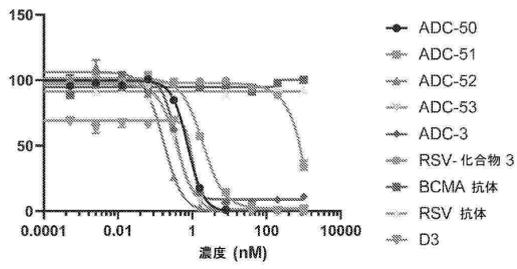
FIG. 7L

FIG. 7M

50

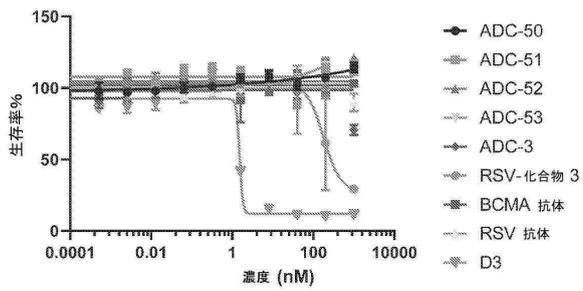
【 図 8 】

### H929 (+)



10

### K562 (-)



20

FIG. 8

【 配列表 】

2024509169000001.app

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/CN2022/078738

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
 INV. **A61K47/68 A61P35/00**  
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**  
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**A61K**

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
**EPO-Internal, WPI Data**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<b>WO 2014/122143 A1 (ENGMAB AG [CH])</b> 14 August 2014 (2014-08-14)  example 3	1-3, 44-47, 51, 52, 54
X	<b>WO 2019/025983 A1 (MEDIMMUNE LLC [US])</b> 7 February 2019 (2019-02-07)  CAS RN 110417-88-4.	1-3, 44-47, 51, 52, 54
X	<b>WO 2014/089335 A2 (AMGEN INC [US])</b> 12 June 2014 (2014-06-12)  figure 2	1-5, 7-9, 44-47, 51, 52, 54

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	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"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
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search: **10 June 2022**  
 Date of mailing of the international search report: **19/08/2022**

Name and mailing address of the ISA/  
 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer:  
**Langer, Miren**

10

20

30

40

3

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/CN2022/078738
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016/059622 A2 (SUZHOU M CONJ BIOTECH CO LTD [CN] ET AL.) 21 April 2016 (2016-04-21)  1910063-24-9 CAS RN -----	1-3, 35, 44-47, 51, 52, 54, 89-98
X	WO 2007/008603 A1 (SEATTLE GENETICS INC [US]; DORONINA SVETLANA O [US] ET AL.) 18 January 2007 (2007-01-18)  CAS RN 919995-41-8 -----	1-3, 35, 44-47, 51, 52, 54, 89-98
X	WO 2019/114666 A1 (SICHUAN KELUN BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 20 June 2019 (2019-06-20)  claim 1 -----	1-3, 35, 44-47, 51, 52, 54, 89
X	WO 2019/053611 A1 (GLAXOSMITHKLINE IP DEV LTD [GB]) 21 March 2019 (2019-03-21)  claim 1 -----	1-3, 35, 44-47, 51, 52, 54, 89 1-98
X	EP 2 762 496 A1 (ENGMAB AG) 6 August 2014 (2014-08-06)  example 4a -----	1-3, 35, 44-47, 51, 52, 54, 89
X	WO 2018/036438 A1 (SICHUAN KELUN BIOTECH BIOPHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 1 March 2018 (2018-03-01)  cas rn 1491134-94-1 -----	89
Y		1-88, 90-98
X	WO 2016/123412 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS INC [US]) 4 August 2016 (2016-08-04)  claim 1; examples 10-15 -----	89
Y		1-88, 90-98
Y	WO 2020/176549 A1 (SORRENTO THERAPEUTICS INC [US]) 3 September 2020 (2020-09-03) cited in the application BCA7-2C5 antibody -----	1-98

3

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

page 2 of 2

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/CN2022/078738

**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:

in the form of an Annex C/ST.25 text file.

on paper or in the form of an image file.

b.  furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

c.  furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2.  In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
**PCT/CN2022/078738**

**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.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

**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 additional sheet**

- 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 an 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.:  
**2, 39-45, 54, 55, 89-98 (completely); 1, 3-38, 46-53, 56-88 (partially)**

30

40

**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

Information on patent family members

International application No

PCT/CN2022/078738

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date		
WO 2014122143 A1	14-08-2014	CN 104968682 A	07-10-2015		
		CN 104968683 A	07-10-2015		
		CN 111848796 A	30-10-2020		
		DK 2953972 T3	12-10-2020		
		EP 2953972 A1	16-12-2015		
		EP 2953974 A1	16-12-2015		
		EP 3620468 A1	11-03-2020		
		ES 2667420 T3	10-05-2018		
		ES 2829499 T3	01-06-2021		
		HK 1212709 A1	17-06-2016		
		HK 1212710 A1	17-06-2016		
		JP 6636803 B2	29-01-2020		
		JP 6918065 B2	11-08-2021		
		JP 6944573 B2	06-10-2021		
		JP 2016507523 A	10-03-2016		
		JP 2016508496 A	22-03-2016		
		JP 2020023523 A	13-02-2020		
		JP 2020180158 A	05-11-2020		
		PL 2953972 T3	08-03-2021		
		US 2015368351 A1	24-12-2015		
		US 2015376287 A1	31-12-2015		
		US 2018222991 A1	09-08-2018		
		US 2021070873 A1	11-03-2021		
		WO 2014122143 A1	14-08-2014		
		WO 2014122144 A1	14-08-2014		
		WO 2019025983 A1	07-02-2019	AU 2018311503 A1	05-03-2020
				AU 2022201397 A1	24-03-2022
BR 112020001989 A2	18-08-2020				
CA 3070539 A1	07-02-2019				
CL 2020000263 A1	30-10-2020				
CN 110997721 A	10-04-2020				
CO 2020000772 A2	31-01-2020				
CR 20200100 A	09-05-2020				
EC SP20014523 A	29-05-2020				
EP 3661963 A1	10-06-2020				
IL 272304 A	31-03-2020				
JP 2020529424 A	08-10-2020				
KR 20200035066 A	01-04-2020				
MA 51447 A	10-06-2020				
PH 12020500177 A1	14-09-2020				
SG 11202000499R A	27-02-2020				
TW 201920286 A	01-06-2019				
US 2019040152 A1	07-02-2019				
US 2021214460 A1	15-07-2021				
WO 2019025983 A1	07-02-2019				
WO 2014089335 A2	12-06-2014	AR 093867 A1	24-06-2015		
		AU 2013355172 A1	11-06-2015		
		BR 112015012933 A2	12-09-2017		
		CA 2894257 A1	12-06-2014		
		CL 2015001507 A1	18-12-2015		
		CN 105143263 A	09-12-2015		
		EA 201591091 A1	29-02-2016		
		EP 2928922 A2	14-10-2015		
		HK 1212711 A1	17-06-2016		
		JP 6437922 B2	12-12-2018		
		JP 2016500256 A	12-01-2016		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/CN2022/078738

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2019031510 A	28-02-2019
		KR 20150093744 A	18-08-2015
		MX 363320 B	20-03-2019
		PE 20151146 A1	21-08-2015
		PH 12015501284 A1	24-08-2015
		SG 11201504248W A	29-06-2015
		TN 2015000247 A1	03-10-2016
		TW 201425336 A	01-07-2014
		US 2015344583 A1	03-12-2015
		UY 35173 A	30-05-2014
		WO 2014089335 A2	12-06-2014
		ZA 201504023 B	28-04-2016
-----			
WO 2016059622	A2	21-04-2016	
		AU 2016202632 A1	23-08-2018
		AU 2021266317 A1	09-12-2021
		CA 3013412 A1	21-04-2016
		EP 3411074 A2	12-12-2018
		HK 1259487 A1	29-11-2019
		NZ 744940 A	25-03-2022
		PH 12018501638 A1	27-05-2019
		SG 11201806594Q A	27-09-2018
		US 2020215206 A1	09-07-2020
		US 2021052747 A1	25-02-2021
		US 2021346523 A1	11-11-2021
		US 2021353777 A1	18-11-2021
		WO 2016059622 A2	21-04-2016
-----			
WO 2007008603	A1	18-01-2007	
		AU 2006269422 A1	18-01-2007
		CA 2614436 A1	18-01-2007
		EP 1917020 A1	07-05-2008
		EP 2722051 A1	23-04-2014
		EP 3498289 A1	19-06-2019
		ES 2585357 T3	05-10-2016
		ES 2708763 T3	11-04-2019
		JP 5171621 B2	27-03-2013
		JP 2009500424 A	08-01-2009
		JP 2012144576 A	02-08-2012
		US 2009018086 A1	15-01-2009
		US 2013123465 A1	16-05-2013
		US 2018355025 A1	13-12-2018
		WO 2007008603 A1	18-01-2007
-----			
WO 2019114666	A1	20-06-2019	
		CA 3080236 A1	20-06-2019
		CN 111295389 A	16-06-2020
		CN 113603703 A	05-11-2021
		CN 113651831 A	16-11-2021
		CN 113683622 A	23-11-2021
		CN 113698414 A	26-11-2021
		EP 3725798 A1	21-10-2020
		JP 2021506743 A	22-02-2021
		KR 20200099123 A	21-08-2020
		US 2020347075 A1	05-11-2020
		WO 2019114666 A1	20-06-2019
-----			
WO 2019053611	A1	21-03-2019	
		BR 112020005079 A2	15-09-2020
		CA 3075714 A1	21-03-2019
		CN 111108125 A	05-05-2020
		EP 3694878 A1	19-08-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

10

20

30

40

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
**PCT/CN2022/078738**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2020533382 A	19-11-2020
		US 2020270354 A1	27-08-2020
		WO 2019053611 A1	21-03-2019
-----			
EP 2762496	A1	06-08-2014	NONE
-----			
WO 2018036438	A1	01-03-2018	CN 108697809 A
		WO 2018036438	A1 01-03-2018
-----			
WO 2016123412	A1	04-08-2016	CA 2975383 A1
		CN 107849090	A 27-03-2018
		EP 3250238	A1 06-12-2017
		ES 2918425	T3 15-07-2022
		JP 6871858	B2 19-05-2021
		JP 2018512376	A 17-05-2018
		US 2017190736	A1 06-07-2017
		WO 2016123412	A1 04-08-2016
-----			
WO 2020176549	A1	03-09-2020	AU 2020228367 A1
		CA 3130765	A1 03-09-2020
		CN 113874082	A 31-12-2021
		EP 3930852	A1 05-01-2022
		IL 285813	A 31-10-2021
		JP 2022521956	A 13-04-2022
		KR 20210133261	A 05-11-2021
		SG 11202109163Y	A 29-09-2021
		US 2021388097	A1 16-12-2021
		WO 2020176549	A1 03-09-2020
-----			

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/CN2022 /078738

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 2, 39-45, 54, 55, 89-98 (completely); 1, 3-38, 46-53, 56-88 (partially)

1. An antibody drug conjugate of formula I of claim 1 wherein Ab is an anti-BCMA  
 46. The ADC of any one of claims 1-45, for use in therapy.  
 47. The ADC of claim 46, for use in treating a BCMA-expressing cancer.  
 48. A method of treating a BCMA-expressing cancer in a subject, comprising administering the ADC of any one of claims 1-45 to a subject in need thereof.  
 49. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament.  
 50. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament for treating a BCMA-expressing cancer.  
 52. A method of preparing the ADC of any one of claims 1-47, comprising reacting an anti-BCMA antibody with a molecule of formula (P-I) according to claim 52  
 89. A compound of formula (II) according to claim 89  
 ---

2. claims: 1, 3-38, 46-53, 56-88 (all partially)

1. An antibody drug conjugate of formula I of claim 1 wherein Ab is an anti-ROR1  
 46. The ADC of any one of claims 1-45, for use in therapy.  
 47. The ADC of claim 46, for use in treating a BCMA-expressing cancer.  
 48. A method of treating a BCMA-expressing cancer in a subject, comprising administering the ADC of any one of claims 1-45 to a subject in need thereof.  
 49. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament.  
 50. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament for treating a BCMA-expressing cancer.  
 52. A method of preparing the ADC of any one of claims 1-47, comprising reacting an anti-ROR1 antibody with a molecule of formula (P-I) according to claim 52  
 ---

3. claims: 1, 3-38, 46-53, 56-88 (all partially)

1. An antibody drug conjugate of formula I of claim 1 wherein Ab is an anti-CD25  
 46. The ADC of any one of claims 1-45, for use in therapy.  
 47. The ADC of claim 46, for use in treating a BCMA-expressing cancer.  
 48. A method of treating a BCMA-expressing cancer in a subject, comprising administering the ADC of any one of claims 1-45 to a subject in need thereof.

10

20

30

40

50

International Application No. PCT/CN2022 /078738

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

49. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament.

50. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament for treating a BCMA-expressing cancer.

52. A method of preparing the ADC of any one of claims 1-47, comprising reacting an anti-CD25 antibody with a molecule of formula (P-I) according to claim 52

---

4. claims: 1, 3-38, 46-53, 56-88(all partially)

1. An antibody drug conjugate of formula I of claim 1 wherein Ab is an anti-Claudine 18

46. The ADC of any one of claims 1-45, for use in therapy.

47. The ADC of claim 46, for use in treating a BCMA-expressing cancer.

48. A method of treating a BCMA-expressing cancer in a subject, comprising administering the ADC of any one of claims 1-45 to a subject in need thereof.

49. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament.

50. Use of the ADC of any one of claims 1-45 for the manufacture of a medicament for treating a BCMA-expressing cancer.

52. A method of preparing the ADC of any one of claims 1-47, comprising reacting an anti-Claudine antibody with a molecule of formula (P-I) according to claim 52

---

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

C 1 2 N 15/13 (2006.01)  
A 6 1 K 31/401 (2006.01)

## F I

C 0 7 K 16/28  
C 1 2 N 15/13  
A 6 1 K 31/401

## テーマコード (参考)

(32)優先日 令和4年2月23日(2022.2.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(71)出願人 523333711

レヴィーナ バイオファーマ ユーエス, インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ジュー, トン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 カサノフ, アリシェル ビー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 リー, フィ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 グオ, マオジュン

中華人民共和国 2 1 5 1 2 3 ジアンスー, スジョウ, エスアイピー, シンファー ストリート  
ナンバー 2 1 8, ビー8 - 3 0 1

(72)発明者 フー, ヤンウェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

(72)発明者 ホン, ユーフェン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1, サンディエゴ, ディレクターズ プレイス 4 9 5 5

F ターム (参考) 4C076 AA95 BB13 BB15 BB16 CC27 CC41 EE59

4C085 AA14 AA21 BB01 BB11 EE01 GG02 GG03 GG04

4C086 AA01 AA02 AA03 BC07 MA01 MA04 NA13 ZB26

4H045 AA11 AA20 AA30 BA10 BA72 CA40 DA76 EA28 FA74 GA22