

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2024-37776

(P2024-37776A)

(43)公開日 令和6年3月19日(2024.3.19)

(51)国際特許分類	F I			
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68		Z N A	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395		T	
A 6 1 K 41/00 (2020.01)	A 6 1 K 41/00			
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00			
A 6 1 P 37/04 (2006.01)	A 6 1 P 37/04			
審査請求 未請求	請求項の数 60	O L	外国語出願	(全104頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2023-203963(P2023-203963)	(71)出願人	000002934
(22)出願日	令和5年12月1日(2023.12.1)		武田薬品工業株式会社
(62)分割の表示	特願2022-535215(P2022-535215)		大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
原出願日	令和3年11月9日(2021.11.9)	(74)代理人	100136629
(31)優先権主張番号	63/111,478		弁理士 鎌田 光宣
(32)優先日	令和2年11月9日(2020.11.9)	(74)代理人	100080791
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 高島 一
(31)優先権主張番号	63/232,935	(74)代理人	100125070
(32)優先日	令和3年8月13日(2021.8.13)		弁理士 土井 京子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100121212
(31)優先権主張番号	63/250,358		弁理士 田村 弥栄子
(32)優先日	令和3年9月30日(2021.9.30)	(74)代理人	100174296
	最終頁に続く	(74)代理人	100137729
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗体薬物コンジュゲート

(57)【要約】 (修正有)

【課題】免疫応答の刺激を必要とする対象において免疫応答を刺激するのに有用である、化合物及び組成物を提供する。

【解決手段】S T I N Gモジュレーターを含む抗体薬物コンジュゲートを提供する。抗体薬物コンジュゲートを含む組成物も提供される。

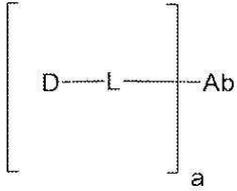
【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



(I)、

10

またはその薬学的に許容される塩。

[式中、

a は 1 ~ 20 の整数であり、

Ab は抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片であり、

D は、グアニン塩基、グアニン塩基誘導体、アデニン塩基、またはアデニン塩基誘導体上にアミノ基を含む、S T I N G 活性のモジュレーターであり、

L は、Ab に共有結合し、D 上の前記アミノ基にもまた共有結合したリンカーである。

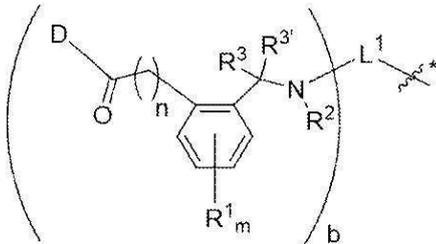
]

【請求項 2】

20

D - L が式 (I a) で表される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【化 2】



(I a) ;

30

[式中：

【化 3】



は、Ab への結合点を示し、

b は 1 ~ 20 の整数であり、

m は 0、1、2、3、または 4 であり、

40

n は 0 または 1 であり、

各 R¹ は、C₁ - C₄ アルキル、O - C₁ - C₄ アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

R² は、C₁ - C₄ アルキル及び - (C H₂ C H₂ O)_s - C H₃ [式中、s は 1 ~ 10 の整数である。] から選択され、

R³ 及び R^{3'} はそれぞれ、水素及び C₁ - C₃ アルキルから独立して選択され、

L¹ は、切断可能なリンカー断片である。]

【請求項 3】

a が 1 ~ 8 の整数であり、

b が 1 ~ 10 の整数であり、

50

mが0である、請求項2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

mが0であり、

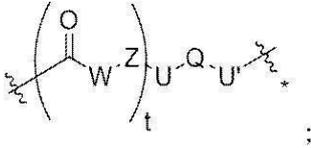
nが0であり、

R³及びR^{3'}がそれぞれ、水素である、請求項2または3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

L¹が

【化4】



10

である、請求項2～4のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[式中 :

【化5】



20

は、式(I a)の窒素原子への結合点であり、

【化6】



はA bへの結合点であり、

tは1～10の整数であり、

Wは存在しないか、または自己犠牲基であり、

Zは存在しないか、または、2～5個のアミノ酸のペプチドであり、

U及びU'は独立して、存在しないか、またはスペーサーであり、

Qはヘテロ二官能基である、

ただし、W及びZが共に存在しないことはない。]

30

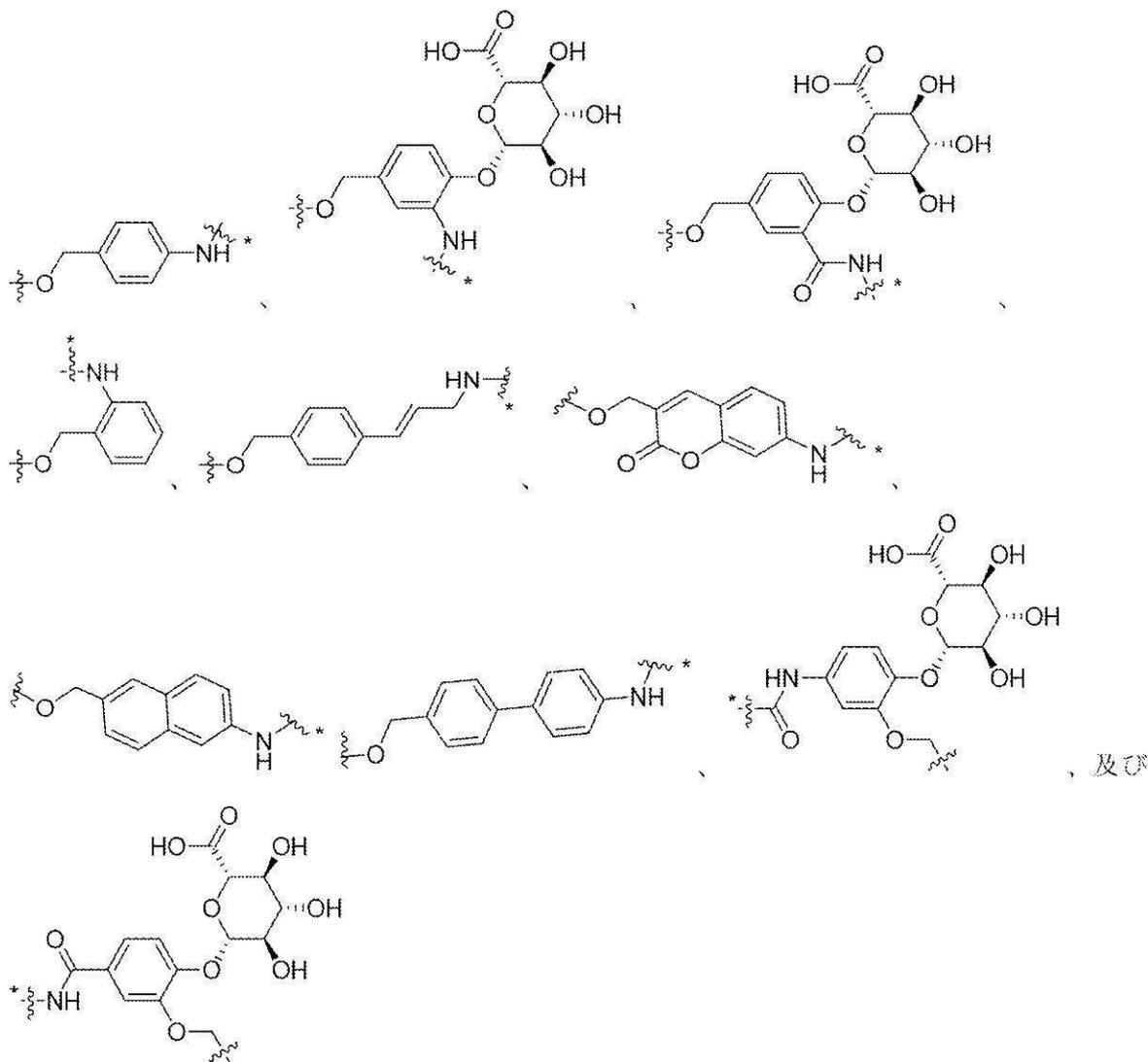
【請求項6】

Wが、

40

50

【化7】



10

20

30

から選択される自己犠牲基である、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[式中:

【化8】



は、カルボニル基への結合点であり、

【化9】



はZへの結合点である。]

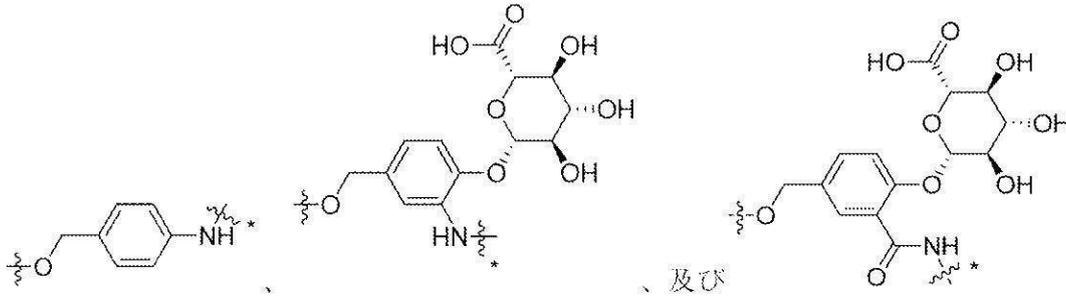
【請求項7】

Wが

40

50

【化 1 0】



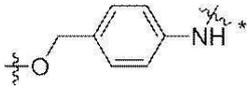
10

である、請求項 5 または 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

W が

【化 1 1】



である、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

20

Z が、酵素により切断可能なペプチドである、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

Z がカテプシンにより切断可能である、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

Z が、Val - Cit、Cit - Val、Val - Ala、Ala - Val、Phe - Lys、及び Lys - Phe から選択される、2 アミノ酸ペプチドである、請求項 5 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

30

Z が Ala - Val または Val - Ala である、請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

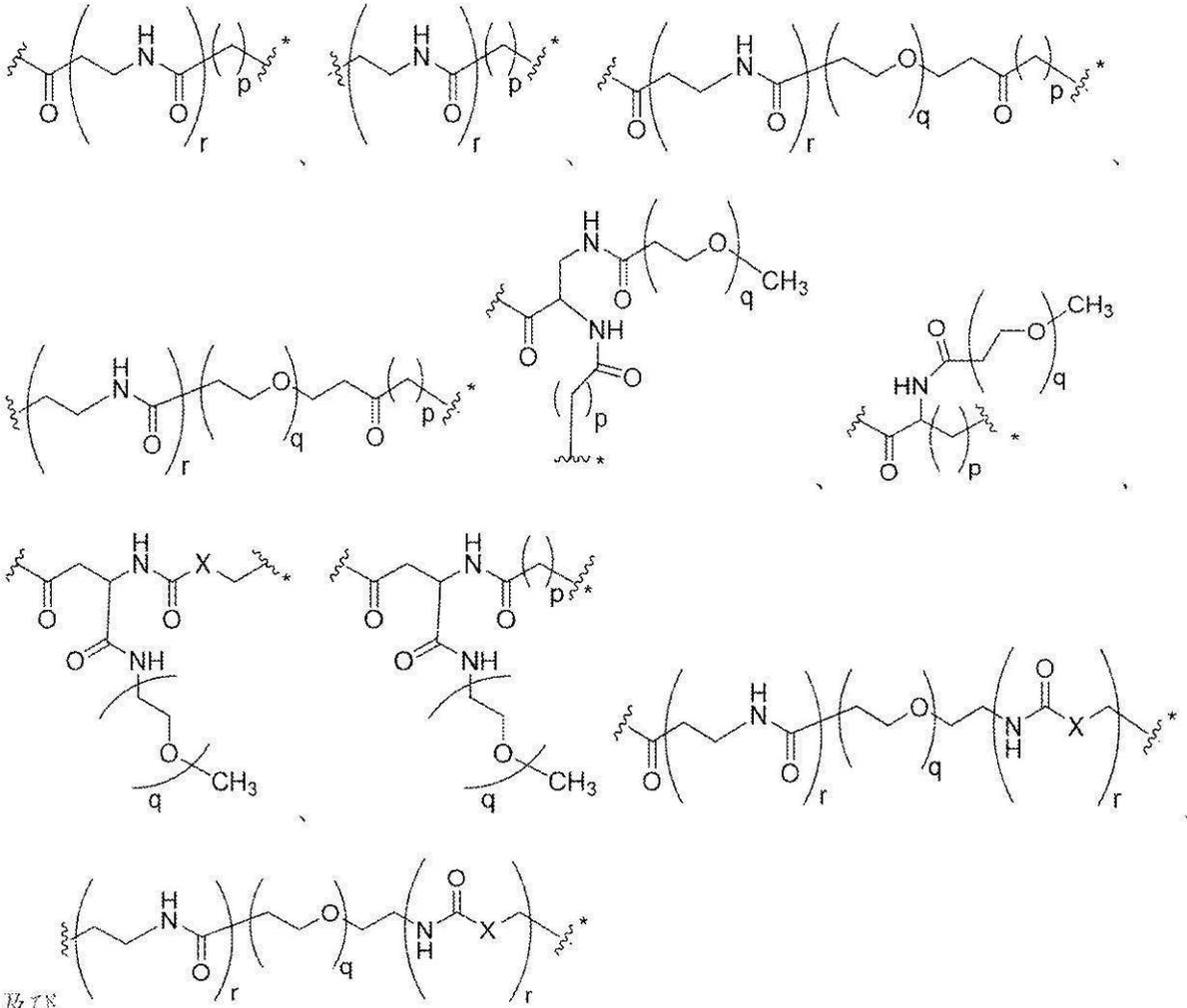
【請求項 13】

U' が存在せず、かつ、U が

40

50

【化 1 2】



10

20

及び

から選択される、請求項 5 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

[式中 :

【化 1 3】

は Z への結合点であり、

【化 1 4】

は Q への結合点であり、

p は 1 ~ 6 の整数であり、

q は 1 ~ 2 0 の整数であり、

X は O、または -CH₂- であり、

各 r は独立して、0 または 1 である。]

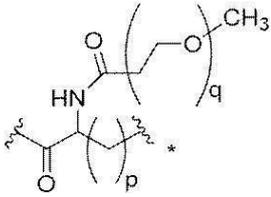
40

【請求項 1 4】

U' が存在せず、かつ、U が

50

【化 1 5】



である、請求項 5 ~ 1 3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 5】

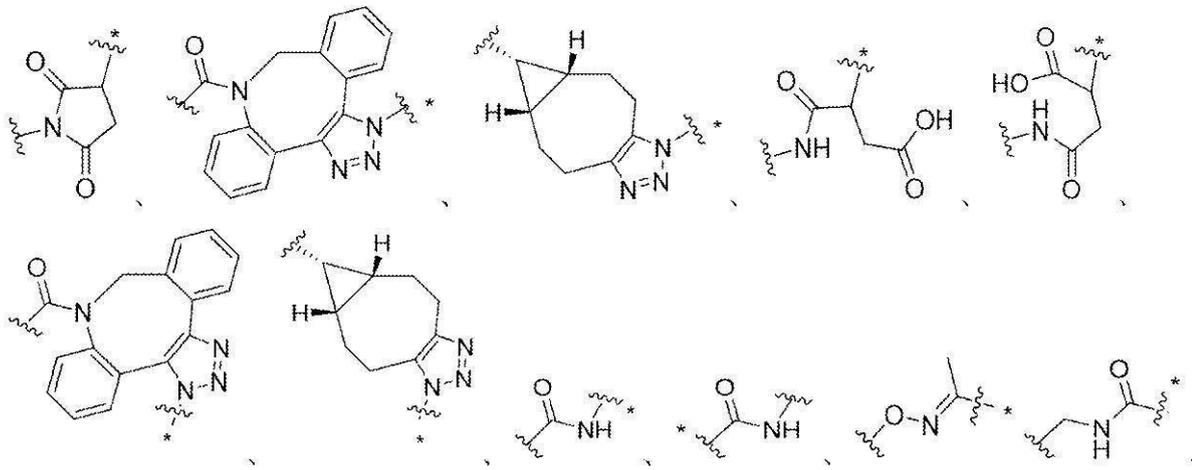
10

Q がヘテロ二官能基であり、U ' に結合するか、または、U ' が存在しない場合、化学的または酵素媒介コンジュゲーションにより、A b に結合する、請求項 5 ~ 1 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

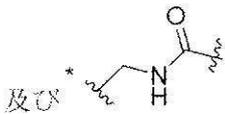
【請求項 1 6】

Q が

【化 1 6】



20



30

から選択される、請求項 5 ~ 1 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[式中

【化 1 7】



は U への結合点であるか、または、U が存在しない場合、Z への結合点であり、

40

【化 1 8】

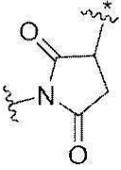


は U ' への結合点であるか、または、U ' が存在しない場合、A b への結合点である。]

【請求項 1 7】

Q が

【化 19】



である、請求項 5 ~ 16 のいずれか 1 項に記載の化合物化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

t が 1 である、請求項 5 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 10

【請求項 19】

R² が -CH₃ であり、R³ 及び R^{3'} がそれぞれ、水素である、請求項 2 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

a が 2 ~ 6 である、請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

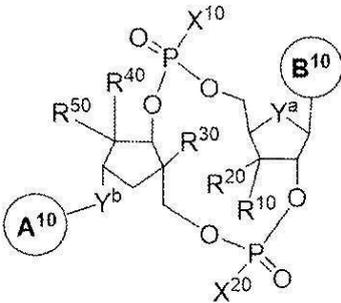
【請求項 21】

b が 1 である、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 20

【請求項 22】

STING 活性を制御する前記アミノ置換化合物が、式 (II) の化合物：

【化 20】



(II)

である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 30

[式中：

X¹⁰ は SH または OH であり、

X²⁰ は SH または OH であり、

Y^a は O、S、または CH₂ であり、

Y^b は O、S、NH、または NR^a [式中、R^a は C₁ - C₄ アルキルである。] であり、 40

R¹⁰ は水素、フルオロ、OH、NH₂、OR^b、または NHR^b であり、

R²⁰ は水素またはフルオロであり、

R³⁰ は水素であり、R⁴⁰ は水素、フルオロ、OH、NH₂、OR^b、または NHR^b であるか、あるいは、R³⁰ 及び R⁴⁰ は共に、CH₂O を形成し、

R⁵⁰ は水素またはフルオロであり、

R^b は C₁ - C₆ アルキル、八員 (C₁ - C₆) アルキル、または C₃ - C₆ シクロアルキルであり、

環 A¹⁰ は、N、O、もしくは S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリアル環、または、N、O、もしくは S 50

から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 9 もしくは 10 員の二環式ヘテロアリール環であり、式中、環 A¹⁰ は、環内に少なくとも 1 個の N 原子を含み、式中、Y^b は、環 A¹⁰ の炭素原子に結合しており、

環 B¹⁰ は、N、O、または S から選択される 2 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 9 または 10 員の二環式ヘテロアリール環であり、式中、環 B¹⁰ は、環内に少なくとも 2 個の N 原子を含む、

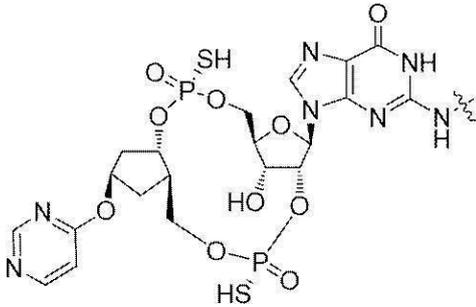
ただし、環 A¹⁰ または環 B¹⁰ のいずれかは、アミノ基を介して、式 (I) の「 L 」に結合している。]

【請求項 23】

STING 活性を制御する前記アミノ置換化合物が、

10

【化 21】



20

である、請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[式中、

【化 22】



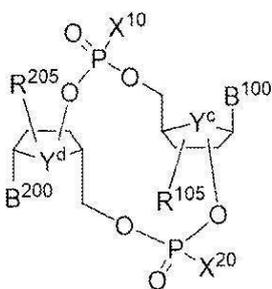
は、式 (I) 中の「 L 」への結合点である。]

【請求項 24】

STING 活性を制御する前記アミノ置換化合物が、式 (III) の化合物：

30

【化 23】



(III)

40

である、請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。 [式中

X¹⁰ は S H または O H であり、

X²⁰ は S H または O H であり、

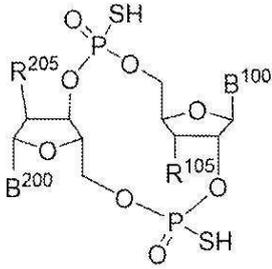
Y^c は O、S、または C H₂ であり、

Y^d は O、S、または C H₂ であり、

B¹⁰⁰ は、式 (B¹ - A) または式 (B¹ - B)

50

【化 2 6】

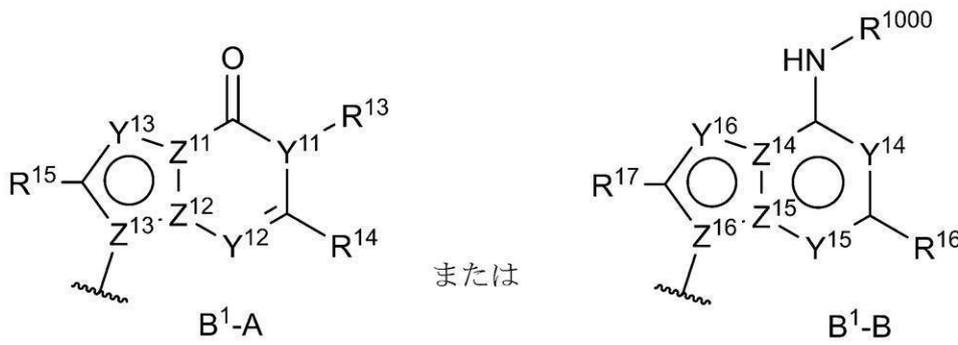


(IIIa) ;

10

またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 2 1、及び 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。[式中 B¹⁰⁰ は、式 (B¹ - A) または式 (B¹ - B)

【化 2 7】



20

により表される基であり、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、及び R¹⁷ はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

R¹⁰⁰⁰ は水素、または、式 (I) のカルボニル基への結合であり、

Y¹¹、Y¹²、Y¹³、Y¹⁴、Y¹⁵、及び Y¹⁶ はそれぞれ独立して、N または C R^{1a} [式中、R^{1a} は水素または置換基である。] であり、

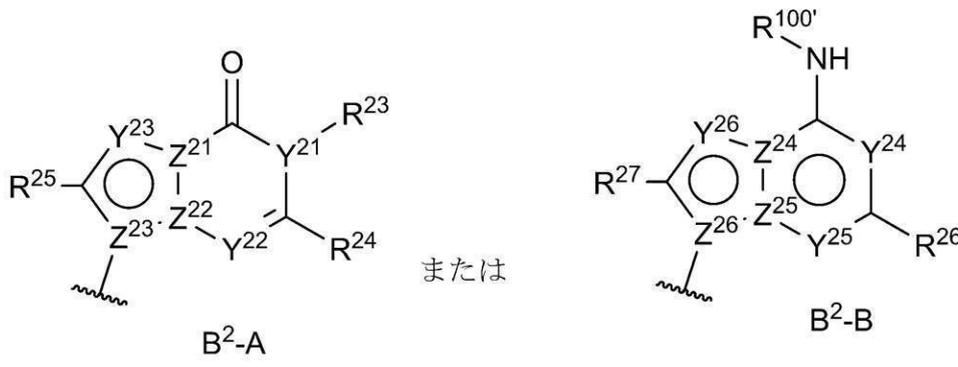
30

Z¹¹、Z¹²、Z¹³、Z¹⁴、Z¹⁵、及び Z¹⁶ はそれぞれ独立して、N または C であり、

R¹⁰⁵ は、水素原子または置換基であり、

B²⁰⁰ は、式 (B² - A) または式 (B² - B)

【化 2 8】



40

により表される基であり、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、及び R²⁷ はそれぞれ独立

50

して、水素原子または置換基であり、

R^{100} は水素、または式 (I) のカルボニル基への結合であり、

Y^{21} 、 Y^{22} 、 Y^{23} 、 Y^{24} 、 Y^{25} 、及び Y^{26} はそれぞれ独立して、N または C R^{2a} [式中、 R^{2a} は水素または置換基である。] であり、

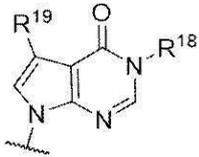
Z^{21} 、 Z^{22} 、 Z^{23} 、 Z^{24} 、 Z^{25} 、及び Z^{26} はそれぞれ独立して、N または C であり、

R^{205} は水素原子または置換基であり、式中、 R^{105} 及び R^{205} はそれぞれ独立して、それぞれ、これらが結合している 5 員環の 2 または 3 位に結合しており、

ただし、

B^{100} または B^{200} のうちの 1 つは、

【化 29】



であり、

式中：

R^{18} は水素、または C_{1-6} アルキルであり、

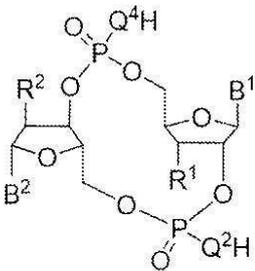
R^{19} はハロゲン原子であり、

また、他方は、-NH-基を介して、式 (I) 中の「L」基に結合している。]

【請求項 26】

STING 活性を制御する前記アミノ置換化合物が、式 (IV) の式の化合物：

【化 30】



(IV)、

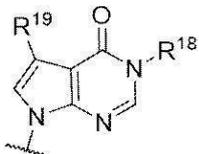
またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ~ 21、及び 24 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[式中

R^1 及び R^2 はそれぞれ独立して、ヒドロキシ基またはハロゲン原子であり、

B^1 は、

【化 31】



であり、

R^{18} は水素、または C_{1-6} アルキルであり、

R^{19} はハロゲン原子であり、

B^2 は、

10

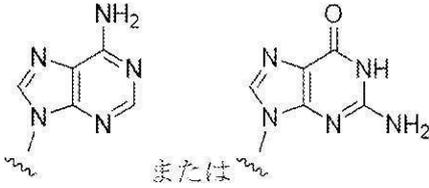
20

30

40

50

【化32】



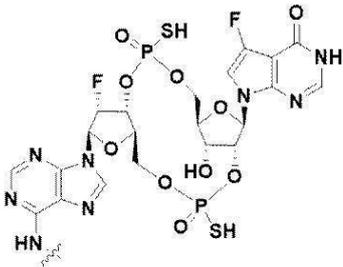
であり、

Q²及びQ⁴はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子である。]

【請求項27】

STING活性を制御する前記アミノ置換化合物が、

【化33】



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

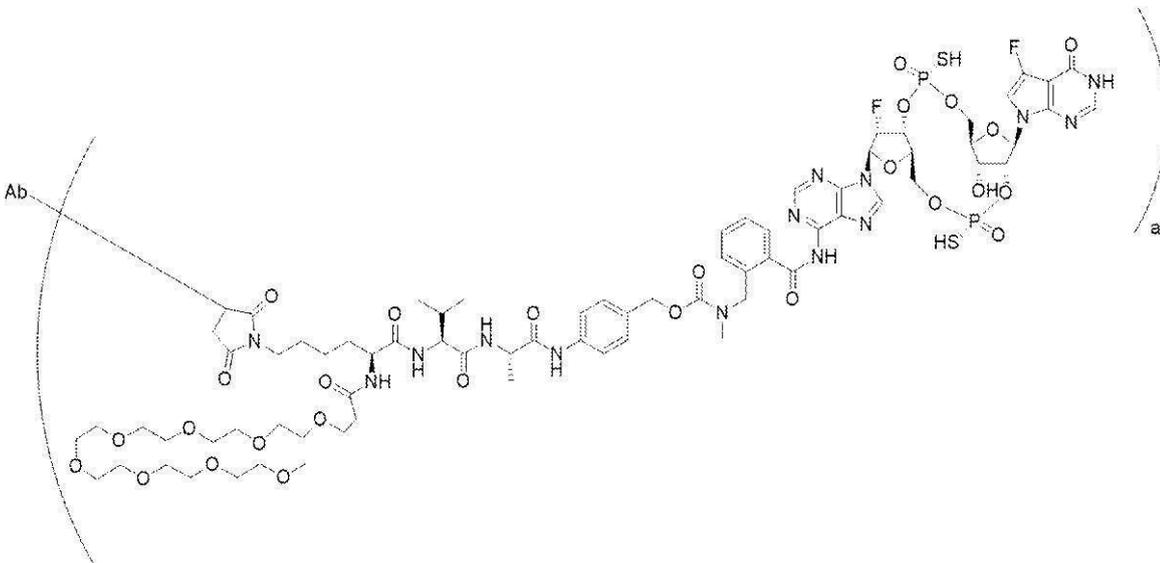
【化34】

がLへの結合点である、請求項1~21、及び24~26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

式(VI)の、請求項1~21、及び24~26のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【化35】



(VI)；

[式中、aは1~6の整数である。]

【請求項29】

Abが、ヒトCCR2またはその一部に結合する抗体またはその断片であり、ケモカイ

10

20

30

40

50

ンのCCR2への結合の遮断、及び、CCR2の機能の阻害が可能である、請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項30】

前記抗体が、モノクローナル抗体1D9、または、ヒトCCR2、もしくは、CCR2；MC-21；STI-B020X；UniTI-101；及び4.40A68Gの一部への結合を、1D9と競合可能な抗体からなる群から選択される、請求項29に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

前記抗体が、モノクローナル抗体1D9、または、ヒトCCR2もしくはCCR2の一部への結合を、1D9と競合可能な抗体である、請求項30に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項32】

前記抗体が、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ヤギ抗体、またはウサギ抗体である、請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、配列番号1のアミノ酸24～39を含む軽鎖CDR1；配列番号1のアミノ酸55～61を含む軽鎖CDR2；配列番号1のアミノ酸94～102を含む軽鎖CDR3；配列番号2のアミノ酸31～35を含む重鎖CDR1；配列番号2のアミノ酸50～68を含む重鎖CDR2；及び、配列番号2のアミノ酸101～106を含む重鎖CDR3を含む、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項34】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

前記抗体、前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項36】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記重鎖可変領域が、配列番号2のアミノ酸配列を含む、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項37】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項38】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び軽鎖可変領域を含み、前記軽鎖可変領域が、配列番号1のアミノ酸配列を含む、請求項31に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項39】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、ヒト免疫グロブリンIgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域をさらに含む、請求項31～38のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項40】

前記抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片が、ヒト免

50

疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域をさらに含む、請求項 3 1 ~ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 1】

前記抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片が、配列番号 2 の可変重鎖領域及び配列番号 1 の可変軽鎖領域を含む抗体と同じエピトープに結合する、請求項 3 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 2】

前記抗 C C R 2 抗体が、配列番号 3 の重鎖領域を含む、請求項 3 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 3】

前記抗 C C R 2 抗体が、配列番号 4 の軽鎖領域を含む、請求項 3 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 4】

前記抗 C C R 2 抗体が、配列番号 3 の重鎖領域及び配列番号 4 の軽鎖領域を含む、請求項 3 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、1 種以上の薬学的に許容される担体とを含む、医薬組成物。

【請求項 4 6】

抗 P D - 1 抗体をさらに含む、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 4 7】

前記抗 P D - 1 抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ピミバリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、エザベンリマブ、I N C M G A 0 0 1 2、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4、S Y M - 0 2 1、L Z M - 0 0 9、C S - 1 0 0 3、S Y N - 1 2 5、G N R - 0 5 1、M W - 1 1、T Y - 1 0 1、B A T - 1 3 0 6、F 5 2 0、ササンリマブ、ペンブリマブ、プロテリマブ、C X - 1 8 8、ジンバレリマブ、及びテボテリマブからなる群から選択される、請求項 4 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 8】

抗 P D - L 1 抗体をさらに含む、請求項 4 5 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 4 9】

前記抗 P D - L 1 抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、コシベリマブ、M S B - 2 3 1 1、Z K A B - 0 0 1、F A Z - 0 5 3、M D X - 1 1 0 5、C B T - 5 0 2、I M C - 0 0 1、R C - 9 8、K L - A 1 6 7、G R - 1 4 0 5、ロダポリマブ、スゲマリマブ、エンパフォリマブ、オブコリマブ、及びガリブリマブからなる群から選択される、請求項 4 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 0】

がんの治療を必要とする対象における、がんの治療方法であって、前記方法が、前記対象に、薬学的に許容される量の、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

40

【請求項 5 1】

免疫応答の刺激を必要とする対象における、免疫応答の刺激方法であって、前記方法が、前記対象に、薬学的に許容される量の、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。

【請求項 5 2】

前記対象に抗 P D - 1 抗体を投与することをさらに含む、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記対象に抗 P D - L 1 抗体を投与することをさらに含む、請求項 5 0 または 5 1 に記

50

載の方法。

【請求項 5 4】

前記抗 P D - 1 抗体が、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミプリマブ、ピミバリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、エザベンリマブ、INCMGA0012、AMP - 224、AMP - 514、SYM - 021、LZM - 009、CS - 1003、SYN - 125、GNR - 051、MW - 11、TY - 101、BAT - 1306、F520、ササンリマブ、ペンプリマブ、プロテンリマブ、CX - 188、ジンバレリマブ、及びテボテリマブからなる群から選択される、請求項 5 2 に記載の方法。

【請求項 5 5】

前記抗 P D - L 1 抗体が、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、コシベリマブ、MSB - 2311、ZKAB - 001、FAZ - 053、MDX - 1105、CBT - 502、IMC - 001、RC - 98、KL - A167、GR - 1405、ロダポリマブ、スゲマリマブ、エンパフォリマブ、オプコリマブ、及びガリブリマブからなる群から選択される、請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記抗 P D - 1 抗体または前記抗 P D - L 1 抗体が、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物と同時に投与される、請求項 5 2 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記抗 P D - 1 抗体または前記抗 P D - L 1 抗体が、請求項 1 ~ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物と連続して投与される、請求項 5 2 ~ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 8】

放射線を前記対象に投与することをさらに含む、請求項 5 0 ~ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記放射線が粒子放射線である、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記放射線が外部ビーム放射により投与される、請求項 5 8 または 5 9 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、STING モジュレーターを含む抗体薬物コンジュゲートを提供する。抗体薬物コンジュゲートを含む組成物も提供される。化合物及び組成物は、免疫応答の刺激を必要とする対象において免疫応答を刺激するのに有用である。

【背景技術】

【0002】

急速に成長しているクラスの標的治療薬である抗体薬物コンジュゲート (ADC) は、薬剤の選択性及び細胞毒性活性の改善に対する、新規の有望なアプローチを示す。これらの治療剤は、ペイロード薬剤に結合して免疫複合体を形成可能な、抗体 (または抗体断片) で構成される。抗体は ADC に、標的化細胞に結合するように指示する。次に、ADC が内在化することができ、そのペイロードを放出して、細胞の治療をもたらす。ADC がその標的化細胞に向けられると、コンジュゲート化薬剤の副作用は、当該剤を全身投与するときに見られるよりも低い可能性がある。

【0003】

アダプタータンパク質である STING (インターフェロン遺伝子の刺激因子) は、自然免疫系において役割を果たすことが示されている。STING 経路を活性化することにより、腫瘍を収縮する特異的キラー T 細胞の生成をもたらす免疫応答がトリガーされ、長続きする免疫を付与して、腫瘍が再発しないようにすることができる。活性化 STING 経路は、ウイルスと戦い、自然及び適応免疫系の両方を動員する、抗ウイルス及び炎症誘発性サイトカインを産生することにより、抗ウイルス応答にも寄与し、結果的に、病原性

10

20

30

40

50

【化3】



【0016】

は、A bへの結合点を示し、

【0017】

bは1~20の整数であり、

【0018】

mは0、1、2、3、または4であり、

10

【0019】

nは0または1であり、

【0020】

各R¹は、C₁-C₄アルキル、O-C₁-C₄アルキル、及びハロゲンから独立して選択され、

【0021】

R²は、C₁-C₄アルキル及び-(CH₂CH₂O)_s-CH₃[式中、sは1~10の整数である。]から選択され、

【0022】

R³及びR^{3'}はそれぞれ、水素及びC₁-C₃アルキルから独立して選択され、

20

【0023】

L¹は、切断可能なリンカー断片である。

【0024】

第1の態様の第2の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、D-Lは、式(Ia)により表され、式中：

【0025】

aは1~8の整数であり、

【0026】

bは1~10の整数であり、

【0027】

mは0である。

30

【0028】

第1の態様の第3の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、D-Lは、式(Ia)により表され、式中：

【0029】

mは0であり、

【0030】

nは0であり、

【0031】

R³及びR^{3'}はそれぞれ、水素である。

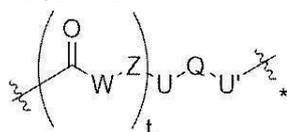
40

【0032】

第1の態様の第3の実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、D-Lは、式(Ia)により表され、式中、L¹は

【0033】

【化4】



【0034】

50

であり、
式中、

【 0 0 3 5 】

【 化 5 】

~~~~~

【 0 0 3 6 】

は、式 ( I a ) の窒素原子への結合点であり、

【 0 0 3 7 】

【 化 6 】

~~~~~\*

【 0 0 3 8 】

は A b への結合点であり、

【 0 0 3 9 】

t は 1 ~ 1 0 の整数であり、

【 0 0 4 0 】

W は存在しないか、または自己犠牲基であり、

【 0 0 4 1 】

Z は存在しないか、または、2 ~ 5 個のアミノ酸のペプチドであり、

【 0 0 4 2 】

U 及び U ' は独立して、存在しないか、またはスペーサーであり、

【 0 0 4 3 】

Q はヘテロ二官能基である、

【 0 0 4 4 】

ただし、W 及び Z が共に存在しないことはない。

【 0 0 4 5 】

第 1 の態様の第 4 の実施形態では、W は、

【 0 0 4 6 】

10

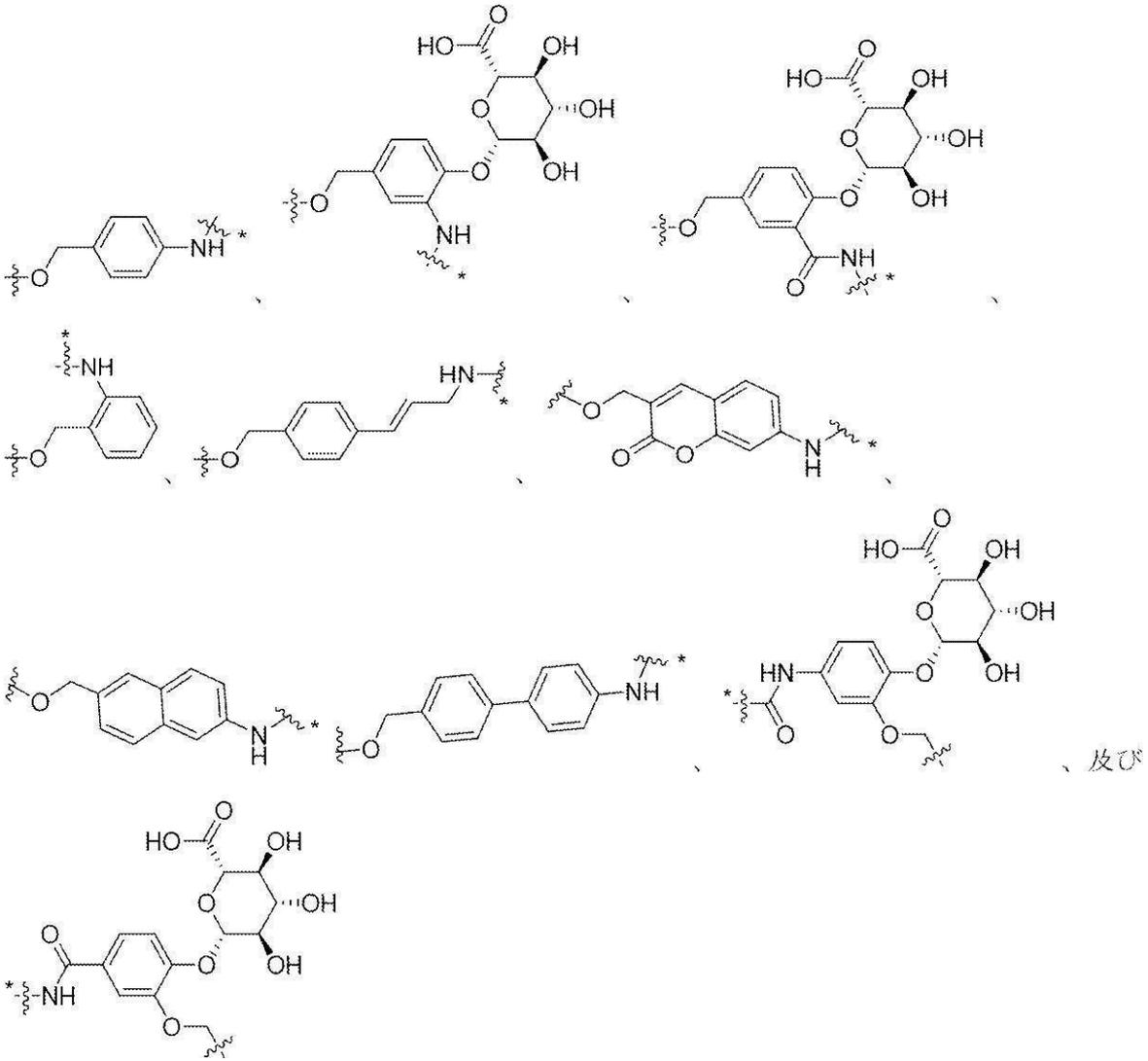
20

30

40

50

【化7】



10

20

、及び

30

40

【0047】

から選択される自己犠牲基であり、
式中：

【0048】

【化8】



【0049】

は、カルボニル基への結合点であり、

【0050】

【化9】



【0051】

はZへの結合点である。

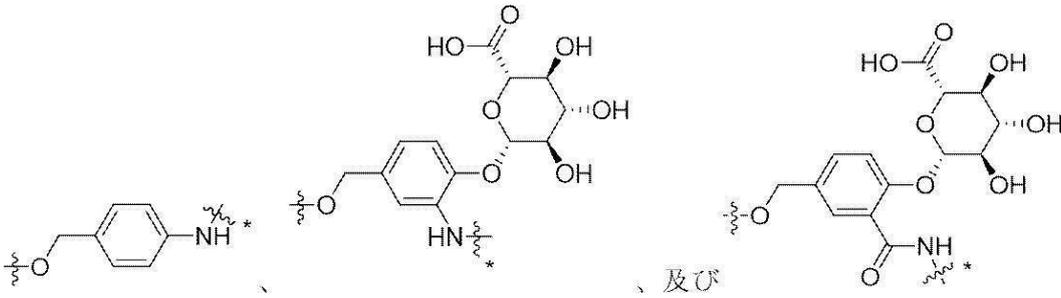
【0052】

第1の態様の第5の実施形態では、Wは、

【0053】

50

【化10】



10

【0054】

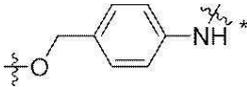
である。

【0055】

第1の態様の第6の実施形態では、Wは、

【0056】

【化11】



20

【0057】

である。

【0058】

第1の態様の第7の実施形態では、Zは、酵素により切断可能なペプチドである。

【0059】

第1の態様の第8の実施形態では、Zは、カテプシンにより切断可能である。

【0060】

第1の態様の第9の実施形態では、Zは、Val-Cit、Cit-Val、Val-Ala、Ala-Val、Phe-Lys、及びLys-Pheから選択される、2アミノ酸ペプチドである。

30

【0061】

第1の態様の第10の実施形態では、ZはAla-ValまたはVal-Alaである。

【0062】

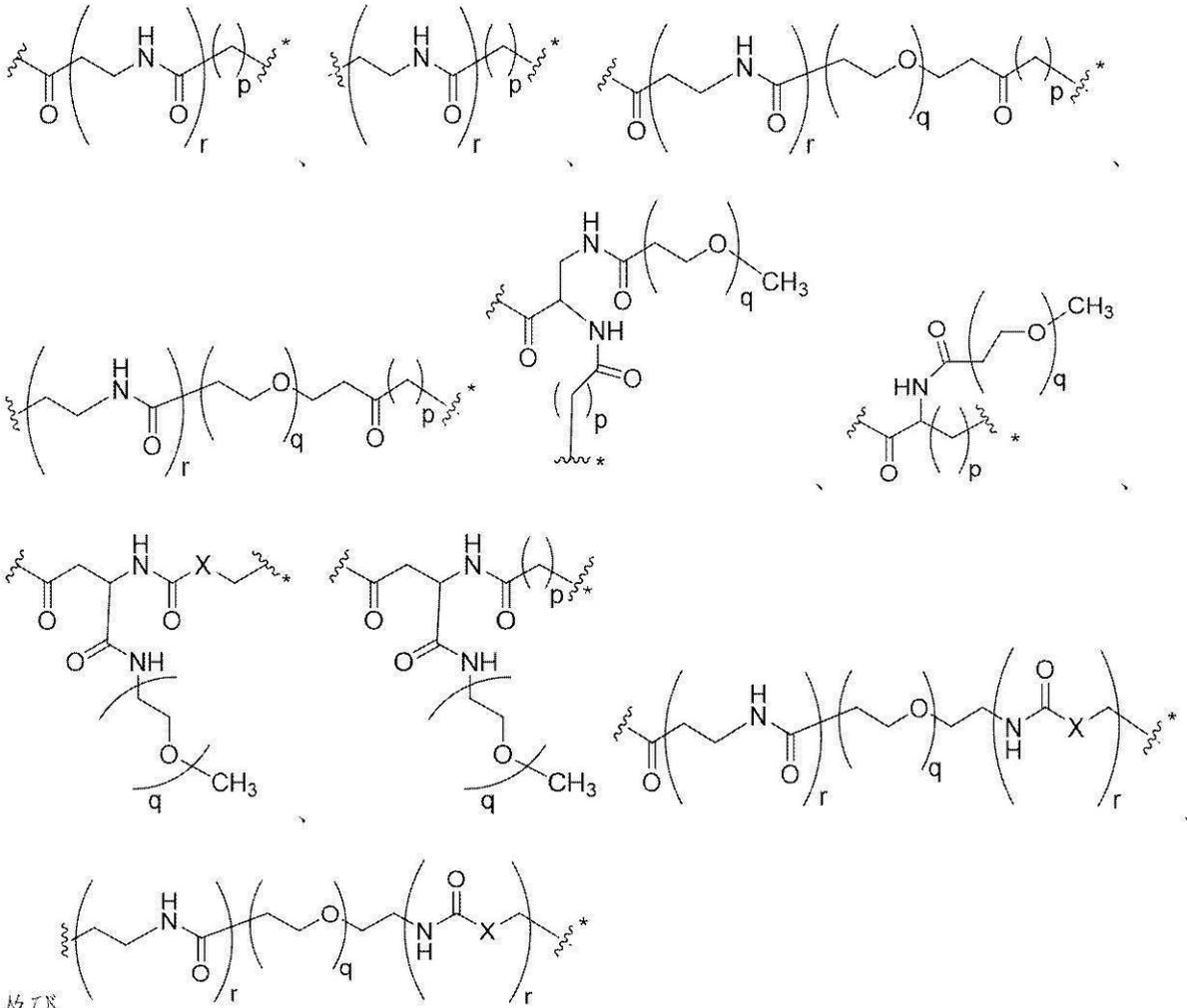
第1の態様の第11の実施形態では、U'は存在せず、Uは、

【0063】

40

50

【化 1 2】



10

20

及び

【 0 0 6 4 】

から選択され、

式中：

【 0 0 6 5 】

【化 1 3】

【 0 0 6 6 】

は Z への結合点であり、

【 0 0 6 7 】

【化 1 4】

【 0 0 6 8 】

は Q への結合点であり、

【 0 0 6 9 】

p は 1 ~ 6 の整数であり、

【 0 0 7 0 】

q は 1 ~ 20 の整数であり、

【 0 0 7 1 】

X は O、または $-CH_2-$ であり、

【 0 0 7 2 】

30

40

50

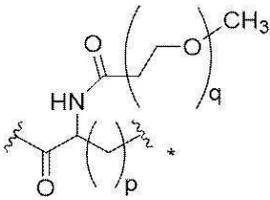
各 r は独立して、0 または 1 である。

【0073】

第1の態様の第12の実施形態では、U' は存在せず、U は、

【0074】

【化15】



10

【0075】

である。

【0076】

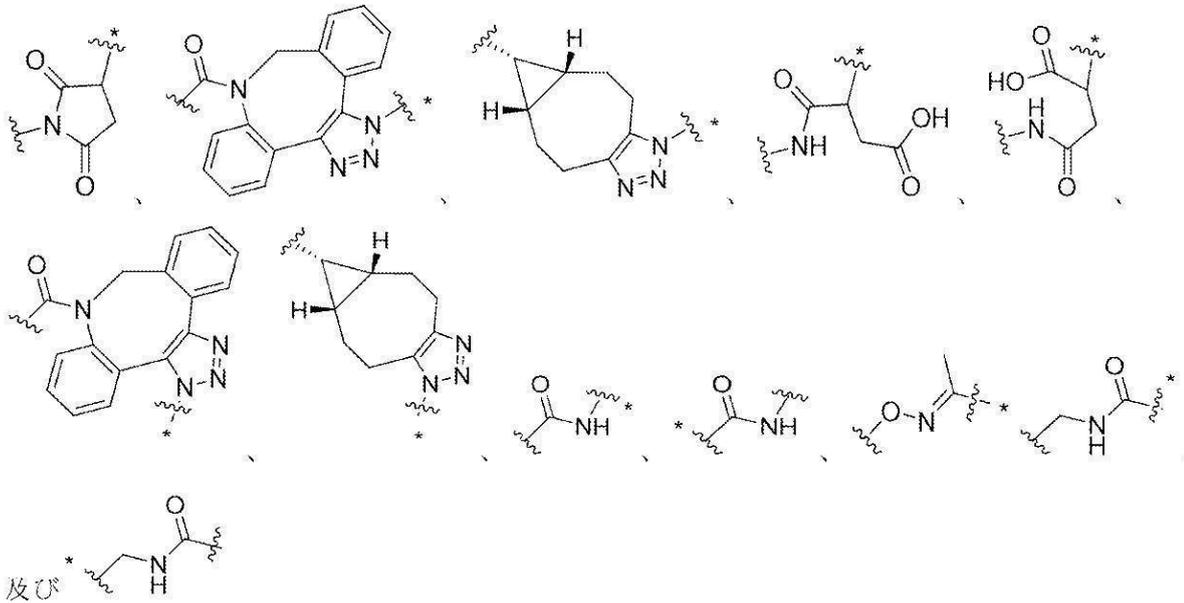
第1の態様の第13の実施形態では、Q はヘテロ二官能基であり、これは U' に結合するか、または、U' が存在しない場合、化学的または酵素媒介コンジュゲーションにより、A b に結合する。

【0077】

第1の態様の第14の実施形態では、Q は、

【0078】

【化16】



30

【0079】

から選択され、
式中、

40

【0080】

【化17】

【0081】

は U への結合点であるか、または、U が存在しない場合、Z への結合点であり、

【0082】

50

【化18】

【0083】

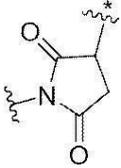
はU'への結合点であるか、または、U'が存在しない場合、Abへの結合点である。

【0084】

第1の態様の第15の実施形態では、Qは、

【0085】

【化19】



10

【0086】

である。

【0087】

第1の態様の第16の実施形態では、tは1である。

【0088】

第1の態様の第17の実施形態では、R²は-CH₃であり、R³及びR^{3'}はそれぞれ水素である。

20

【0089】

第1の態様の第18の実施形態では、aは2~6である。

【0090】

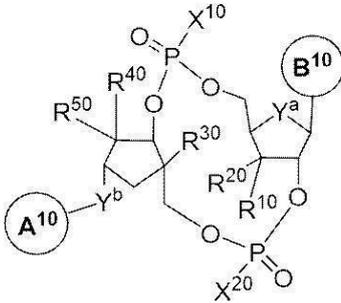
第1の態様の第19の実施形態では、bは1である。

【0091】

第1の態様の第20の実施形態では、STING活性を制御するアミノ置換化合物は、式(II)の化合物であり、

【0092】

【化20】



30

(II)、

40

【0093】

式中：

【0094】

X¹⁰はSHまたはOHであり、

【0095】

X²⁰はSHまたはOHであり、

【0096】

Y^aはO、S、またはCH₂であり、

【0097】

Y^bはO、S、NH、またはNR^a [式中、R^aはC₁-C₄アルキルである。]であ

50

り、

【0098】

R^{10} は水素、フルオロ、OH、 NH_2 、 OR^b 、または NHR^b であり、

【0099】

R^{20} は水素またはフルオロであり、

【0100】

R^{30} は水素であり、 R^{40} は水素、フルオロ、OH、 NH_2 、 OR^b 、または NHR^b であるか、あるいは、 R^{30} 及び R^{40} は共に、 CH_2O を形成し、

【0101】

R^{50} は水素またはフルオロであり、

10

【0102】

R^b は $C_1 - C_6$ アルキル、八員 ($C_1 - C_6$) アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

【0103】

環 A^{10} は、N、O、もしくは S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリアル環、または、N、O、もしくは S から選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 9 もしくは 10 員の二環式ヘテロアリアル環であり、式中、環 A^{10} は、環内に少なくとも 1 個の N 原子を含み、式中、 Y^b は、環 A^{10} の炭素原子に結合しており、

【0104】

20

環 B^{10} は、N、O、または S から選択される 2 ~ 5 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 9 または 10 員の二環式ヘテロアリアル環であり、式中、環 B^{10} は、環内に少なくとも 2 個の N 原子を含む、

ただし、環 A^{10} または環 B^{10} のいずれかは、アミノ基を介して、式 (I) の「L」に結合している。

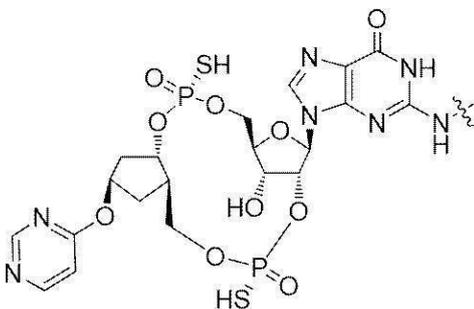
【0105】

第 1 の態様の第 2 1 の実施形態では、STING 活性を制御するアミノ置換化合物は、

【0106】

【化 2 1】

30



【0107】

であり、

40

式中、

【0108】

【化 2 2】



【0109】

は、式 (I) 中の「L」への結合点である。

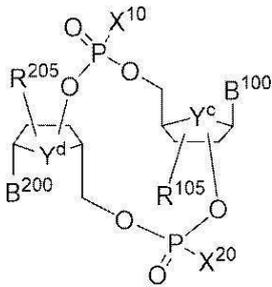
【0110】

第 1 の態様の第 2 2 の実施形態では、STING 活性を制御するアミノ置換化合物は、式 (III) の化合物

50

【 0 1 1 1 】

【 化 2 3 】



(I I I)

10

【 0 1 1 2 】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【 0 1 1 3 】

X^{10} は S H または O H であり、

【 0 1 1 4 】

X^{20} は S H または O H であり、

【 0 1 1 5 】

Y^c は O、S、または CH_2 であり、

20

【 0 1 1 6 】

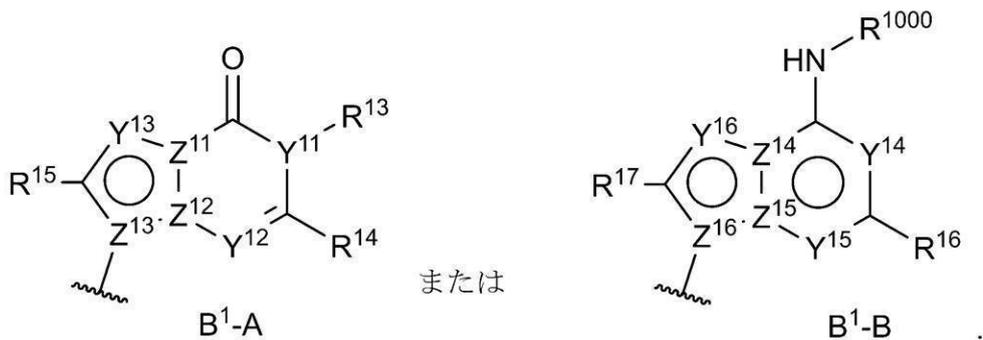
Y^d は O、S、または CH_2 であり、

【 0 1 1 7 】

B^{100} は、式 (B¹ - A) または式 (B¹ - B)

【 0 1 1 8 】

【 化 2 4 】



30

【 0 1 1 9 】

により表される基であり、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

40

【 0 1 2 0 】

R^{1000} は水素、または、式 (I) のカルボニル基への結合であり、

【 0 1 2 1 】

Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、及び Y^{16} はそれぞれ独立して、N または C R^{1a} [式中、 R^{1a} は水素または置換基である。] であり、

【 0 1 2 2 】

Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、及び Z^{16} はそれぞれ独立して、N または C であり、

【 0 1 2 3 】

50

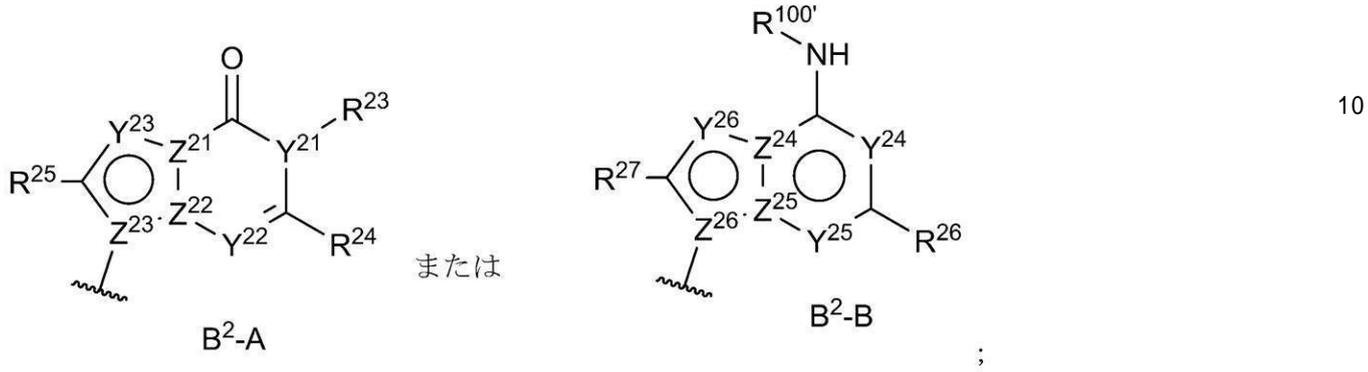
R¹⁰⁵は、水素原子または置換基であり、

【0124】

B²⁰⁰は、式(B²-A)または式(B²-B)

【0125】

【化25】



【0126】

により表される基であり、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、及びR²⁷はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

【0127】

R^{100'}は水素、または式(I)のカルボニル基への結合であり、

【0128】

Y²¹、Y²²、Y²³、Y²⁴、Y²⁵、及びY²⁶はそれぞれ独立して、NまたはC R^{2a} [式中、R^{2a}は水素または置換基である。]であり、

【0129】

Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、及びZ²⁶はそれぞれ独立して、NまたはCであり、

【0130】

R²⁰⁵は水素原子または置換基であり、式中、R¹⁰⁵及びR²⁰⁵はそれぞれ独立して、それぞれ、これらが結合している5員環の2または3位に結合しており、ただし、

【0131】

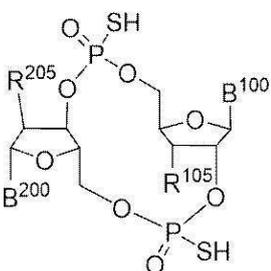
B¹⁰⁰またはB²⁰⁰のうちの1つは、アミノ基を介して、式(I)の「L」に結合している。

【0132】

第1の態様の第23の実施形態では、STING活性を制御するアミノ置換化合物は、式(IIIa)の化合物

【0133】

【化26】



(IIIa) ;

10

20

30

40

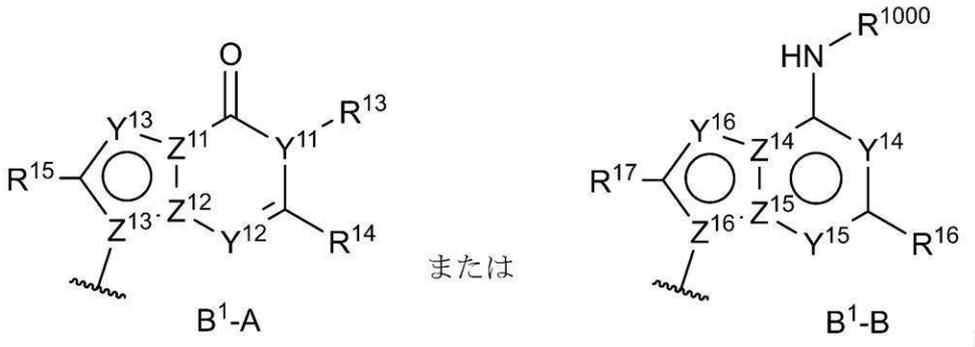
50

【 0 1 3 4 】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
 B^{100} は、式 ($B^1 - A$) または式 ($B^1 - B$)

【 0 1 3 5 】

【 化 2 7 】



10

【 0 1 3 6 】

により表される基であり、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

20

【 0 1 3 7 】

R^{1000} は水素、または、式 (I) のカルボニル基への結合であり、

【 0 1 3 8 】

Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、及び Y^{16} はそれぞれ独立して、NまたはC
 R^{1a} [式中、 R^{1a} は水素または置換基である。] であり、

【 0 1 3 9 】

Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、及び Z^{16} はそれぞれ独立して、NまたはC
 であり、

R^{105} は、水素原子または置換基であり、

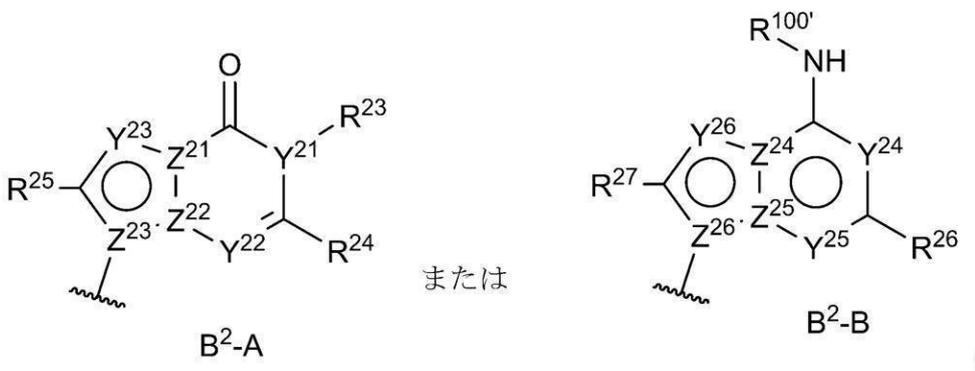
【 0 1 4 0 】

B^{200} は、式 ($B^2 - A$) または式 ($B^2 - B$)

30

【 0 1 4 1 】

【 化 2 8 】



40

【 0 1 4 2 】

により表される基であり、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、及び R^{27} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

【 0 1 4 3 】

50

R¹⁰⁰ は水素、または式 (I) のカルボニル基への結合であり、

【 0 1 4 4 】

Y²¹、Y²²、Y²³、Y²⁴、Y²⁵、及びY²⁶ はそれぞれ独立して、NまたはC
R^{2a} [式中、R^{2a} は水素または置換基である。] であり、

【 0 1 4 5 】

Z²¹、Z²²、Z²³、Z²⁴、Z²⁵、及びZ²⁶ はそれぞれ独立して、Nまたは
Cであり、

【 0 1 4 6 】

R²⁰⁵ は水素原子または置換基であり、式中、R¹⁰⁵ 及びR²⁰⁵ はそれぞれ独立し
て、それぞれ、これらが結合している5員環の2または3位に結合しており、

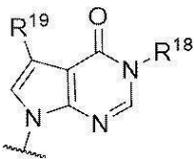
10

【 0 1 4 7 】

B¹⁰⁰ またはB²⁰⁰ のうちの1つは、

【 0 1 4 8 】

【 化 2 9 】



20

【 0 1 4 9 】

であり、

式中：

【 0 1 5 0 】

R¹⁸ は水素、またはC₁₋₆アルキルであり、

【 0 1 5 1 】

R¹⁹ はハロゲン原子であり、

【 0 1 5 2 】

また、他方は、-NH-基を介して、式 (I) 中の「L」基に結合している。

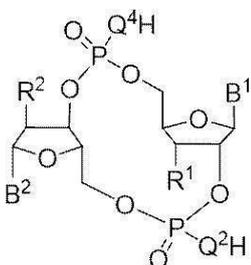
【 0 1 5 3 】

第1の態様の第24の実施形態では、S T I N G活性を制御するアミノ置換化合物は、
式 (I V) の式の化合物

30

【 0 1 5 4 】

【 化 3 0 】



40

(I V) 、

【 0 1 5 5 】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【 0 1 5 6 】

R¹ 及びR² はそれぞれ独立して、ヒドロキシ基またはハロゲン原子であり、

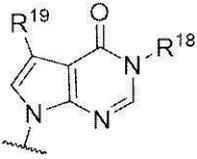
【 0 1 5 7 】

B¹ は、

【 0 1 5 8 】

50

【化 3 1】



【0 1 5 9】

であり、

【0 1 6 0】

R¹⁸ は水素、または C₁ - 6 アルキルであり、

【0 1 6 1】

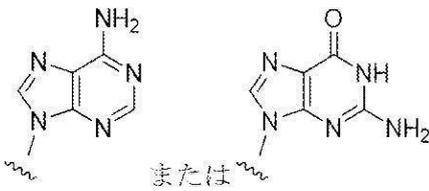
R¹⁹ はハロゲン原子であり、

【0 1 6 2】

B² は、

【0 1 6 3】

【化 3 2】



10

20

【0 1 6 4】

であり、

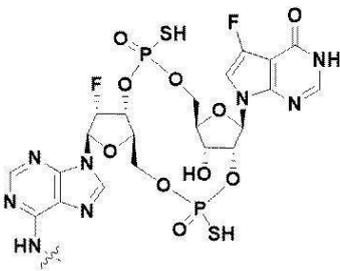
Q² 及び Q⁴ はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子である。

【0 1 6 5】

第 1 の態様の第 2 5 の実施形態では、S T I N G 活性を制御するアミノ置換化合物は、

【0 1 6 6】

【化 3 3】



30

【0 1 6 7】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【0 1 6 8】

【化 3 4】



【0 1 6 9】

は、L への結合点である。

【0 1 7 0】

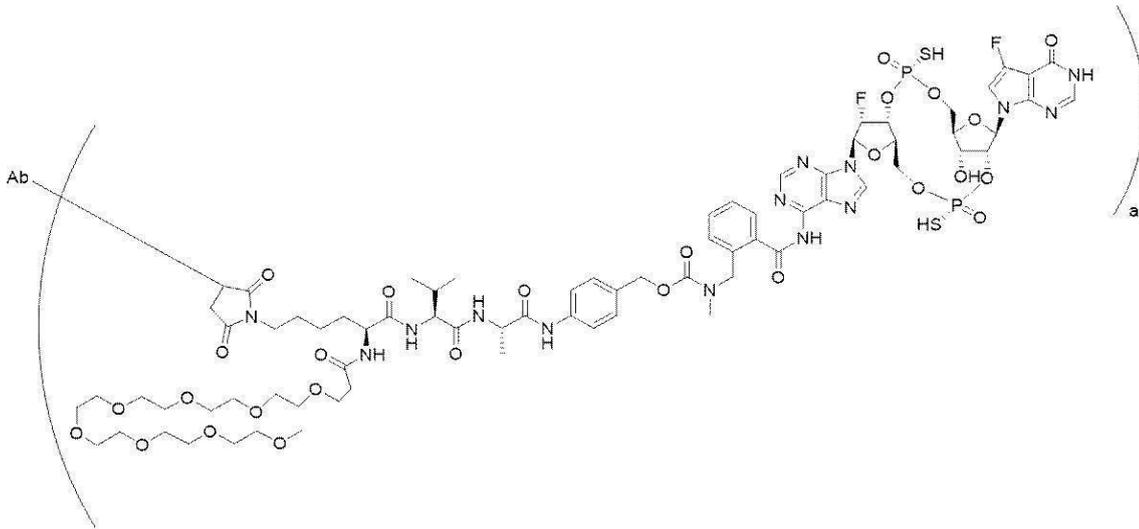
第 1 の態様の第 2 6 の実施形態では、本開示は、式 (V I) の構造を有する式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供し、

【0 1 7 1】

40

50

【化 3 5】



10

(VI) ;

【 0 1 7 2 】

式中、a は 1 ~ 6 の整数である。

【 0 1 7 3 】

第 1 の態様の第 2 7 の実施形態では、Ab は、ヒト CCR2 またはその一部に結合する抗体またはその断片であり、ケモカインの CCR2 への結合の遮断、及び、CCR2 の機能の阻害が可能である。

20

【 0 1 7 4 】

第 1 の態様の第 2 8 の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体 1D9、または、ヒト CCR2、もしくは、CCR2 ; MC - 21 ; STI - B020X ; UniTI - 101 ; 及び 4 . 40A68G の一部への結合を、1D9 と競合可能な抗体からなる群から選択される。

【 0 1 7 5 】

第 1 の態様の第 2 9 の実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体 1D9、または、ヒト CCR2 もしくは CCR2 の一部への結合を、1D9 と競合可能な抗体である。

30

【 0 1 7 6 】

第 1 の態様の第 3 0 の実施形態では、抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、マウス抗体、ラット抗体、ヤギ抗体、またはウサギ抗体である。

【 0 1 7 7 】

第 1 の態様の第 3 1 の実施形態では、抗 CCR2 抗体、抗 CCR2 抗体断片、または抗 CCR2 抗原結合断片は、配列番号 1 のアミノ酸 24 ~ 39 を含む軽鎖 CDR1 ; 配列番号 1 のアミノ酸 55 ~ 61 を含む軽鎖 CDR2 ; 配列番号 1 のアミノ酸 94 ~ 102 を含む軽鎖 CDR3 ; 配列番号 2 のアミノ酸 31 ~ 35 を含む重鎖 CDR1 ; 配列番号 2 のアミノ酸 50 ~ 68 を含む重鎖 CDR2 ; 及び、配列番号 2 のアミノ酸 101 ~ 106 を含む重鎖 CDR3 を含む。

40

【 0 1 7 8 】

第 1 の態様の第 3 2 の実施形態では、抗 CCR2 抗体、抗 CCR2 抗体断片、または抗 CCR2 抗原結合断片は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【 0 1 7 9 】

第 1 の態様の第 3 3 の実施形態では、抗体、抗 CCR2 抗体、抗 CCR2 抗体断片、または抗 CCR2 抗原結合断片は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【 0 1 8 0 】

第 1 の態様の第 3 4 の実施形態では、抗 CCR2 抗体、抗 CCR2 抗体断片、または抗 CCR2 抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列

50

番号 2 のアミノ酸配列を含む。

【 0 1 8 1 】

第 1 の態様の第 3 5 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、軽鎖可変領域は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。

【 0 1 8 2 】

第 1 の態様の第 3 6 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片は、配列番号 2 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び軽鎖可変領域を含み、軽鎖可変領域は、配列番号 1 のアミノ酸配列を含む。

【 0 1 8 3 】

第 1 の態様の第 3 7 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片は、ヒト免疫グロブリン I g G ₁、I g G ₂、I g G ₃、I g G ₄、I g A ₁、及び I g A ₂ 重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域をさらに含む。

【 0 1 8 4 】

第 1 の態様の第 3 8 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片は、ヒト免疫グロブリン I g G 及び I g G 軽鎖定常領域からなる群から選択される軽鎖定常領域をさらに含む。

【 0 1 8 5 】

第 1 の態様の第 3 9 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体、抗 C C R 2 抗体断片、または抗 C C R 2 抗原結合断片は、配列番号 2 の可変重鎖領域及び配列番号 1 の可変軽鎖領域を含む抗体と同じエピトープに結合する。

【 0 1 8 6 】

第 1 の態様の第 4 0 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体は、配列番号 3 の重鎖領域を含む。

【 0 1 8 7 】

第 1 の態様の第 4 1 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体は、配列番号 4 の軽鎖領域を含む。

【 0 1 8 8 】

第 1 の態様の第 4 2 の実施形態では、抗 C C R 2 抗体は、配列番号 3 の重鎖領域及び配列番号 4 の軽鎖領域を含む。

【 0 1 8 9 】

第 2 の態様では、本開示は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、1 種以上の薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を提供する。

【 0 1 9 0 】

第 2 の態様の第 1 の実施形態では、医薬組成物は、式 (I) の化合物、及び、プログラム細胞死 1 (P D - 1、C D 2 7 9、h S L E 1、または S L E B 2) に結合する抗体を含む。

【 0 1 9 1 】

第 2 の態様の第 2 の実施形態では、医薬組成物は、式 (I) の化合物、及び、プログラム細胞死リガンド 1 (P D - L 1、C D 2 7 4、または B 7 H 1) に結合する抗体を含む。

【 0 1 9 2 】

第 3 の態様では、本開示は、がんの治療を必要とする対象における、がんの治療方法であって、当該方法が、上記対象に、薬学的に許容される量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、上記方法を提供する。

【 0 1 9 3 】

第 3 の態様の第 1 の実施形態では、がんの治療方法は、対象に、薬学的に許容される量の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗 P D - 1 抗体を投与することを含む。

【 0 1 9 4 】

10

20

30

40

50

第3の態様の第2の実施形態では、がんの治療方法は、対象に、薬学的に許容される量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗PD-L1抗体を投与することを含む。

【0195】

第3の態様の第3の実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗PD-1抗体は、同時に投与される。

【0196】

第3の態様の第4の実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗PD-1抗体は、連続して投与される。

【0197】

第3の態様の第5の実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗PD-L1抗体は、同時に投与される。

【0198】

第3の態様の第6の実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び抗PD-L1抗体は、連続して投与される。

【0199】

第3の態様の第7の実施形態では、方法は、放射線を対象に投与することをさらに含む。第3の態様の第8の実施形態では、放射線は粒子放射線である。第3の態様の第9の実施形態では、放射線は、外部ビーム放射により投与される。

【0200】

第4の態様では、本開示は、免疫応答の刺激を必要とする対象における、免疫応答の刺激方法であって、当該方法が、上記対象に、薬学的に許容される量の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、上記方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0201】

【図1】確率上のシステインコンジュゲーションによる、Ab-STINGアゴニストコンジュゲートの調製を示す。

【図2】トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによる、Ab-STINGアゴニストコンジュゲートの調製を示す。

【図3】トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによる、Ab-STINGアゴニストコンジュゲートの調製を示す。

【図4】抗体薬物コンジュゲートB-14のマウスPKプロファイルを示す。

【図5】抗体薬物コンジュゲートB-15のマウスPKプロファイルを示す。

【図6】抗体薬物コンジュゲートB-16のマウスPKプロファイルを示す。

【図7】抗体薬物コンジュゲートB-17のマウスPKプロファイルを示す。

【図8】抗体薬物コンジュゲートB-18のマウスPKプロファイルを示す。

【図9】ADC B-17を投与したマウスの、経時的な体重の変化を示す。

【図10】ADC B-20を投与したマウスの、経時的な体重の変化を示す。

【図11】ペイロードのみの抗腫瘍活性と比較した、抗体薬物コンジュゲートB21の抗腫瘍活性を示す。

【図12】抗体薬物コンジュゲートB-17を投与した後の、非ヒト霊長類における単球及びMDS Cでの、CCR2及びCD80発現の変化を示す。

【図13】抗体薬物コンジュゲートB-17を投与した後の、非ヒト霊長類における血清IL-1RA、IL-6、TNF-、及びIFN-の変化を示す。

【図14】抗体薬物コンジュゲートB-17の非ヒト霊長類PKプロファイルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0202】

別段の定義のない限り、本明細書で用いられているすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。本明細書に提供されるすべての刊行物及び特許は、参照によりそれらの全体が組み込まれる

10

20

30

40

50

。

【0203】

単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈で別様に定義されない限り、複数への言及を含む。

【0204】

本明細書で使用する場合、用語「または」は、論理和（即ち、及び/または）であり、用語「～のいずれか」、「～ない限り」、「あるいは」、及び、これらと同様の効果を持つ単語などにより明示的に示されない限り、排他的論理和を示さない。

【0205】

本明細書で使用する場合、用語「約」とは、±10%を意味する。

10

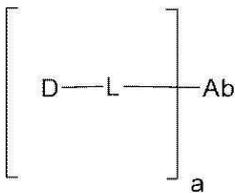
【0206】

抗体薬物コンジュゲート

いくつかの実施形態では、本開示は、式(I)の化合物、

【0207】

【化36】



20

(I)、

【0208】

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

【0209】

aは1～20の整数であり、

【0210】

Abは抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片であり、

【0211】

Dは、グアニン塩基、グアニン塩基誘導体、アデニン塩基、またはアデニン塩基誘導体上にアミノ基を含む、STING活性のモジュレーターであり、

30

【0212】

Lは、Abに共有結合し、D上の上記アミノ基にもまた共有結合したリンカーである。

【0213】

STINGモジュレーター部分

本開示は、STING活性のモジュレーターを含む化合物を提供する。特定の実施形態では、STINGモジュレーターは、アンタゴニストまたはアゴニストとしてSTING経路を標的にする化合物である。いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターはアゴニストである。特定の実施形態では、STINGモジュレーターは、グアニン塩基、グアニン塩基誘導体、アデニン塩基、またはアデニン塩基誘導体上にアミノ基を含む。いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは環状ジヌクレオチド、または、環状ジヌクレオチド様化合物（それぞれ、CDN）である。

40

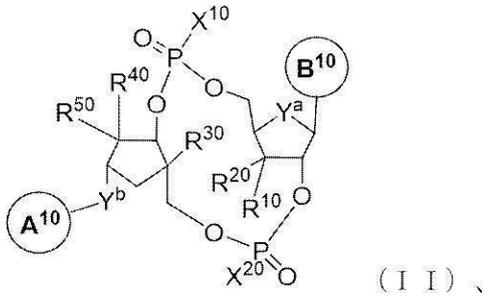
【0214】

いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは、式(II)の化合物

【0215】

50

【化 3 7】



10

【0216】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【0217】

X^{10} は -SH または -OH であり、

【0218】

X^{20} は -SH または -OH であり、

【0219】

Y^a は -O-、-S-、または -CH₂- であり、

【0220】

Y^b は -O-、-S-、-NH-、または NR^a- [式中、R^a は C₁-C₄ アルキル
である。] であり、

20

【0221】

R¹⁰ は水素、フルオロ、-OH、-NH₂、-OR^b、または -NHR^b であり、

【0222】

R²⁰ は水素またはフルオロであり、

【0223】

R³⁰ は水素であり、R⁴⁰ は水素、フルオロ、-OH、-NH₂、-OR^b、または
-NHR^b であるか、あるいは、R³⁰ 及び R⁴⁰ は共に、-CH₂O- を形成し、

【0224】

R⁵⁰ は水素またはフルオロであり、

30

【0225】

R^b は C₁-C₆ アルキル、八員 (C₁-C₆) アルキル、C₃-C₆ シクロアルキル
であり、

【0226】

環 A¹⁰ は、N、O、もしくは S から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含有する、任
意に置換された 5 もしくは 6 員の単環式ヘテロアリアル環、または、N、O、もしくは S
から選択される 1~5 個のヘテロ原子を含有する、任意に置換された 9 もしくは 10 員の
二環式ヘテロアリアル環であり、式中、環 A¹⁰ は、環内に少なくとも 1 個の N 原子を含
み、式中、Y^b は、環 A¹⁰ の炭素原子に結合しており、

【0227】

環 B¹⁰ は、N、O、または S から選択される 2~5 個のヘテロ原子を含有する、任
意に置換された 9 または 10 員の二環式ヘテロアリアル環であり、式中、環 B¹⁰ は、環内
に少なくとも 2 個の N 原子を含む、

40

【0228】

ただし、環 A¹⁰ または環 B¹⁰ のいずれかは、-NH- 基を介して、式 (I) の「L」
に結合している。

【0229】

本明細書に記載するように、環 A¹⁰ 及び環 B¹⁰ は、1 つ以上の置換基を含有するこ
とができ、故に、任意に置換されていることができる。ヘテロアリアル基の不飽和炭素原
子上の好適な置換基としては、-八員、-NO₂、-CN、-R⁺、-C(R⁺)=C(

50

$R^+)_2$ 、 $-C-C-R^+$ 、 $-OR^+$ 、 $-SR^\circ$ 、 $-S(O)R^\circ$ 、 $-SO_2R^\circ$ 、 $-SO_3R^+$ 、 $-SO_2N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(O)R^+$ 、 $-NR^+C(S)R^+$ 、 $-NR^+C(O)N(R^+)_2$ 、 $-NR^+C(S)N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-R^\circ$ 、 $-NR^+CO_2R^+$ 、 $-NR^+SO_2R^\circ$ 、 $-NR^+SO_2N(R^+)_2$ 、 $-O-C(O)R^+$ 、 $-O-CO_2R^+$ 、 $-OC(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)R^+$ 、 $-C(S)R^\circ$ 、 $-CO_2R^+$ 、 $-C(O)-C(O)R^+$ 、 $-C(O)N(R^+)_2$ 、 $-C(S)N(R^+)_2$ 、 $-C(O)N(R^+)-OR^+$ 、 $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-OR^+$ 、 $-N(R^+)-N(R^+)_2$ 、 $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$ 、 $-C(R^\circ)=N-OR^+$ 、 $-P(O)(R^+)_2$ 、 $-P(O)(OR^+)_2$ 、 $-O-P(O)-OR^+$ 、及び $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$ [式中、 R^+ は独立して、水素、もしくは、任意に置換された脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、もしくはヘテロシクリル基であるか、または、独立して存在する2つの R^+ は、間に入っている原子(複数可)と共に、任意に置換された5~7員のアリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリルを形成する。]が挙げられ、一般的に、これらから選択される。いくつかの実施形態では、 R^+ は独立して、水素、 C_{1-6} 脂肪族、または C_{3-6} 脂環式である。各々の R° は、独立して、任意に置換されている脂肪族、アリール、ヘテロアリール、脂環式、またはヘテロシクリル基である。

10

20

【0230】

上に詳述されるように、いくつかの実施形態では、2つの独立した R^+ (または本明細書及び特許請求の範囲で同様に定義される他の任意の可変要素)は、それらの介在原子(複数可)と一緒に、3~13員の脂環式、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する3~12員のヘテロシクリル、6~10員のアリール、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~5個のヘテロ原子を有する5~10員のヘテロアリールから選択される、単環式または二環式環を形成する。

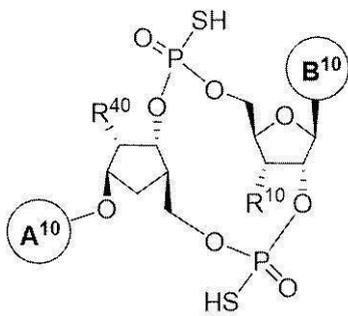
【0231】

いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは、式(IIA)の化合物

【0232】

30

【化38】



(IIA)、

40

【0233】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、 R^{10} 及び R^{40} はそれぞれ独立して、水素、フルオロ、 $-OH$ 、または $-OCH_2CF_3$ であり、環 A^{10} 及び B^{10} は、式(IIi)の化合物に関して定義されているとおりであり、ただし、環 A^{10} または環 B^{10} のいずれかは、 $-NH-$ 基を介して「L」に結合している。

【0234】

いくつかの実施形態では、環 A^{10} は、1、2、または3個の窒素原子を含有する、任意に置換された6員の単環式ヘテロアリール環である。

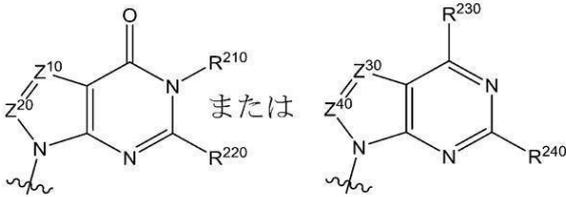
【0235】

いくつかの実施形態では、環 B^{10} は、

50

【 0 2 3 6 】

【 化 3 9 】



10

【 0 2 3 7 】

であり、

式中：

【 0 2 3 8 】

Z^{10} 、 Z^{20} 、 Z^{30} 、及び Z^{40} はそれぞれ独立して、Nまたは CR^{200} であり、

【 0 2 3 9 】

R^{210} は水素、または $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、もしくは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり、

【 0 2 4 0 】

R^{230} は水素、または $-NH_2$ であり、

20

【 0 2 4 1 】

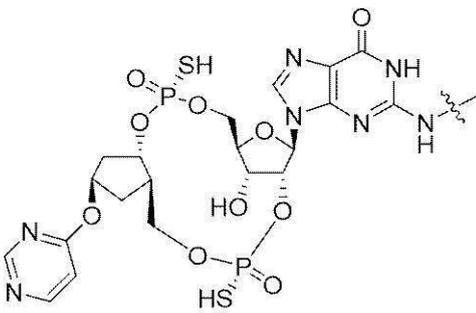
R^{200} 、 R^{220} 、及び R^{240} はそれぞれ独立して、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ハロ（ $C_1 - C_6$ ）アルキル、または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。

【 0 2 4 2 】

いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは、

【 0 2 4 3 】

【 化 4 0 】



30

【 0 2 4 4 】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【 0 2 4 5 】

【 化 4 1 】



40

【 0 2 4 6 】

は、親分子部分の「L」基への結合点である。

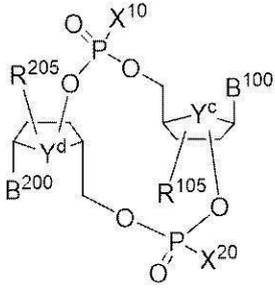
【 0 2 4 7 】

いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは、式（III）の化合物

【 0 2 4 8 】

50

【化 4 2】



(III)

10

【0 2 4 9】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【0 2 5 0】

X^{10} は S H または O H であり、

【0 2 5 1】

X^{20} は S H または O H であり、

【0 2 5 2】

Y^c は O、S、または CH_2 であり、

【0 2 5 3】

Y^d は O、S、または CH_2 であり、

20

【0 2 5 4】

R^{105} 及び R^{205} はそれぞれ独立して、水素または置換基であり、式中、 R^{105} 及び R^{205} はそれぞれ独立して、それぞれ、これらが結合している 5 員環の 2 または 3 位に結合しており、

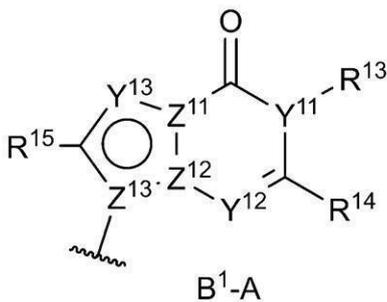
【0 2 5 5】

B^{100} は、式 (B¹-A) または式 (B¹-B)

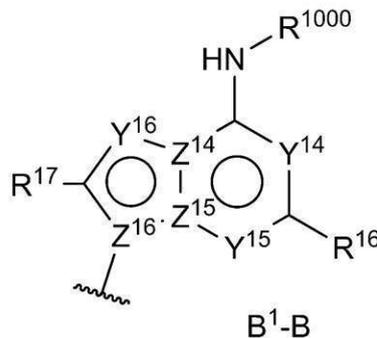
【0 2 5 6】

【化 4 3】

30

B¹-A

または

B¹-B ;

40

【0 2 5 7】

により表される基であり、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

【0 2 5 8】

R^{1000} は水素、または、式 (I) のカルボニル基への結合であり、

【0 2 5 9】

Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、及び Y^{16} はそれぞれ独立して、N または C R^{1a} であり、

【0 2 6 0】

Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、及び Z^{16} はそれぞれ独立して、N または C

50

- (6) 任意にハロゲン化された C_{1-6} アルコキシ基、
- (7) C_{6-14} アリールオキシ基 (例えば、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C_{7-16} アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシ)、
- (9) 5 ~ 14 員の芳香族ヘテロシクリルオキシ基 (例えば、ピリジルオキシ)、
- (10) 3 ~ 14 員の非芳香族ヘテロシクリルオキシ基 (例えば、モルホリニルオキシ、
ピペリジニルオキシ)、
- (11) C_{1-6} アルキル - カルボニルオキシ基 (例えば、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C_{6-14} アリール - カルボニルオキシ基 (例えば、ベンゾイルオキシ、1 - ナフトイルオキシ、2 - ナフトイルオキシ)、
- (13) C_{1-6} アルコキシ - カルボニルオキシ基 (例えば、メトキシカルボニルオキシ、
エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイルオキシ基 (例えば、メチルカルバモイルオキシ、
エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C_{6-14} アリール - カルバモイルオキシ基 (例えば、フェニルカルバモイルオキシ、
ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5 ~ 14 員芳香族ヘテロシクリルカルボニルオキシ基 (例えば、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3 ~ 14 員非芳香族ヘテロシクリルカルボニルオキシ基 (例えば、モルホリニルカルボニルオキシ、
ピペリジニルカルボニルオキシ)、
- (18) 任意にハロゲン化された C_{1-6} アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メチルスルホニルオキシ、
トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、
- (19) C_{1-6} アルキル基で任意に置換された C_{6-14} アリールスルホニルオキシ基 (例えば、
フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、
- (20) 任意にハロゲン化された C_{1-6} アルキルチオ基、
- (21) 5 ~ 14 員の芳香族複素環基、
- (22) 3 ~ 14 員の非芳香族複素環基、
- (23) ホルミル基、
- (24) カルボキシ基、
- (25) 任意にハロゲン化された C_{1-6} アルキル - カルボニル基、
- (26) C_{6-14} アリール - カルボニル基、
- (27) 5 ~ 14 員の芳香族ヘテロシクリルカルボニル基、
- (28) 3 ~ 14 員の非芳香族ヘテロシクリルカルボニル基、
- (29) C_{1-6} アルコキシ - カルボニル基、
- (30) C_{6-14} アリールオキシ - カルボニル基 (例えば、フェニルオキシカルボニル、
1 - ナフチルオキシカルボニル、2 - ナフチルオキシカルボニル)、
- (31) C_{7-16} アラルキルオキシ - カルボニル基 (例えば、ベンジルオキシカルボニル、
フェネチルオキシカルボニル)、
- (32) カルバモイル基、
- (33) チオカルバモイル基、
- (34) モノ - またはジ - C_{1-6} アルキル - カルバモイル基、
- (35) C_{6-14} アリール - カルバモイル基 (例えば、フェニルカルバモイル)、
- (36) 5 ~ 14 員の芳香族ヘテロシクリルカルバモイル基 (例えば、ピリジルカルバモイル、
チエニルカルバモイル)、
- (37) 3 ~ 14 員の非芳香族ヘテロシクリルカルバモイル基 (例えば、モルホリニルカルバモイル、
ピペリジニルカルバモイル)、
- (38) 任意にハロゲン化された C_{1-6} アルキルスルホニル基、
- (39) C_{6-14} アリールスルホニル基、

10

20

30

40

50

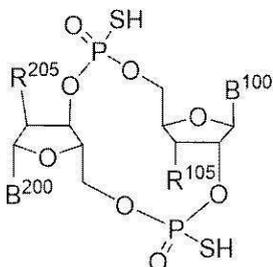
- (40) 5～14員の芳香族ヘテロシクリルスルホニル基（例えば、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル）、
- (41) 任意にハロゲン化されたC₁-6アルキルスルフィニル基、
- (42) C₆-14アリアルスルフィニル基（例えば、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル）、
- (43) 5～14員の芳香族ヘテロシクリルスルフィニル基（例えば、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル）、
- (44) アミノ基、
- (45) モノ-またはジ-C₁-6アルキルアミノ基（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ）、
- (46) モノ-またはジ-C₆-14アリアルアミノ基（例えば、フェニルアミノ）、
- (47) 5～14員の芳香族ヘテロシクリルアミノ基（例えば、ピリジルアミノ）、
- (48) C₇-16アララルキルアミノ基（例えば、ベンジルアミノ）、
- (49) ホルミルアミノ基、
- (50) C₁-6アルキル-カルボニルアミノ基（例えば、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ）、
- (51) (C₁-6アルキル)(C₁-6アルキル-カルボニル)アミノ基（例えば、N-アセチル-N-メチルアミノ）、
- (52) C₆-14アリアル-カルボニルアミノ基（例えば、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ）、
- (53) C₁-6アルコキシ-カルボニルアミノ基（例えば、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、
- (54) C₇-16アララルキルオキシ-カルボニルアミノ基（例えば、ベンジルオキシカルボニルアミノ）、
- (55) C₁-6アルキルスルホニルアミノ基（例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、
- (56) C₁-6アルキル基で任意に置換されたC₆-14アリアルスルホニルアミノ基（例えば、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ）、
- (57) 任意にハロゲン化されたC₁-6アルキル基、
- (58) C₂-6アルケニル基、
- (59) C₂-6アルキニル基、
- (60) C₃-10シクロアルキル基、
- (61) C₃-10シクロアルケニル基、及び
- (62) C₆-14アリアル基。

【0271】

いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは、式(IIIa)の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

【0272】

【化45】



(IIIa) ;

10

20

30

40

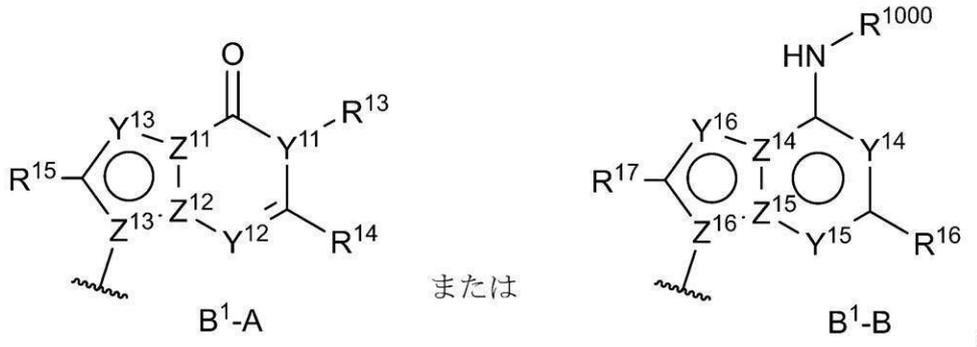
50

【 0 2 7 3 】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
 B^{100} は、式 ($B^1 - A$) または式 ($B^1 - B$)

【 0 2 7 4 】

【 化 4 6 】



10

【 0 2 7 5 】

により表される基であり、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、及び R^{17} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

20

R^{1000} は水素、または、式 (I) のカルボニル基への結合であり、

Y^{11} 、 Y^{12} 、 Y^{13} 、 Y^{14} 、 Y^{15} 、及び Y^{16} はそれぞれ独立して、NまたはC
 R^{1a} [式中、 R^{1a} は水素または置換基である。] であり、

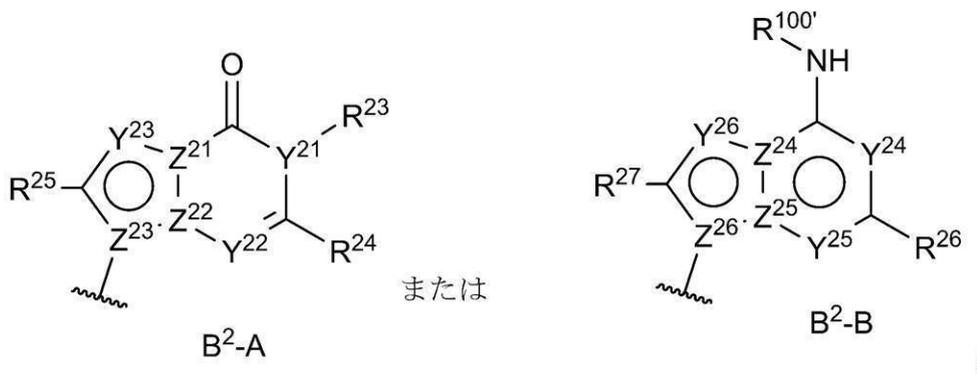
Z^{11} 、 Z^{12} 、 Z^{13} 、 Z^{14} 、 Z^{15} 、及び Z^{16} はそれぞれ独立して、NまたはCで
 あり、

R^{105} は、水素原子または置換基であり、

B^{200} は、式 ($B^2 - A$) または式 ($B^2 - B$)

【 0 2 7 6 】

【 化 4 7 】



30

40

【 0 2 7 7 】

により表される基であり、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、及び R^{27} はそれぞれ独立して、水素原子または置換基であり、

$R^{100'}$ は水素、または式 (I) のカルボニル基への結合であり、

Y^{21} 、 Y^{22} 、 Y^{23} 、 Y^{24} 、 Y^{25} 、及び Y^{26} はそれぞれ独立して、NまたはC
 R^{2a} [式中、 R^{2a} は水素または置換基である。] であり、

Z^{21} 、 Z^{22} 、 Z^{23} 、 Z^{24} 、 Z^{25} 、及び Z^{26} はそれぞれ独立して、NまたはCで
 あり、

50

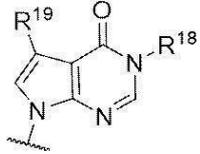
R²⁰⁵ は水素原子または置換基であり、式中、R¹⁰⁵ 及び R²⁰⁵ はそれぞれ独立して、それぞれ、これらが結合している 5 員環の 2 または 3 位に結合しており、

ただし、

B¹⁰⁰ または B²⁰⁰ のうちの 1 つは、

【0278】

【化48】



10

【0279】

であり、

式中：

R¹⁸ は水素、または C₁-6 アルキルであり、

R¹⁹ はハロゲン原子であり、

他方は、-NH-基を介して、式(I)のカルボニル基に結合している。

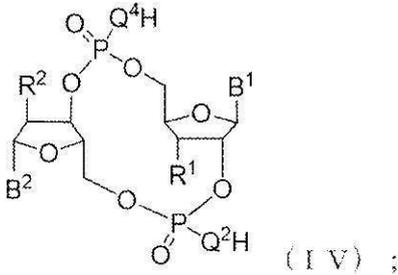
【0280】

いくつかの実施形態では、STINGモジュレーターは、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容される塩：

20

【0281】

【化49】



(IV) ;

30

【0282】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R¹ 及び R² はそれぞれ独立して、ヒドロキシ基またはハロゲン原子であり、

B¹ は、

【0283】

【化50】



40

【0284】

であり；

R¹⁸ は水素、または C₁-6 アルキルであり、

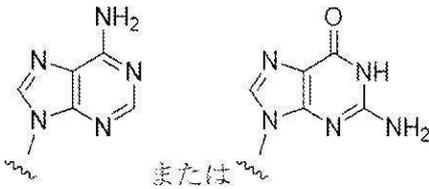
R¹⁹ はハロゲン原子であり、

B² は、

【0285】

50

【化51】



【0286】

であり；

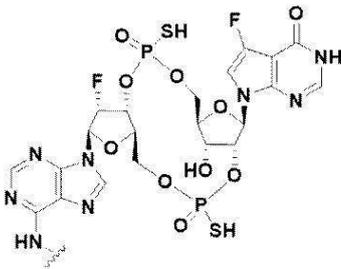
Q²及びQ⁴はそれぞれ独立して、酸素原子または硫黄原子である。

【0287】

いくつかの実施形態では、環状ジヌクレオチドは、

【0288】

【化52】



【0289】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

【0290】

【化53】

【0291】

は「L」の点である。

【0292】

リンカー部分

基「L」はリンカーである。本明細書で使用する場合、用語「リンカー」とは、式(I)及び(IV)の化合物内で、薬物含有部分に、抗体、抗体断片、または抗原結合断片(Ab)を結合可能な、任意の化学的部分を意味する。リンカーは分枝していることができ、1~20個の薬物含有部分で置換されることができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、1~10個の薬物含有部分で置換されることができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、1~5個の薬物含有部分で置換されることができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、1または2個の薬物含有部分で置換されることができる。いくつかの実施形態では、リンカーは、1個の薬物含有部分で置換されることができる。

【0293】

いくつかの実施形態では、リンカー「L」は、切断可能なリンカーである。特定の実施形態では、リンカーは、薬物及び/または抗体が活性であり続けることができる条件下で、酸誘導性切断、光誘起切断、酵素切断などを受ける可能性が高い。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーは、酵素により切断することができる。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーはプロテアーゼ、ペプチダーゼ、エステラーゼ、グリコシダーゼ、ホスホジエステラーゼ、ホスファターゼ、またはリパーゼにより切断することができる。いくつかの実施形態では、切断可能なリンカーはプロテアーゼにより切断することができる。プロテアーゼの例としては、カテプシンB、VAGPテトラペプチドなどが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

30

40

50

【 0 2 9 4 】

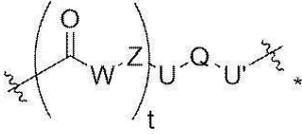
特定の実施形態では、リンカーは、それら全体が参照により組み込まれている、PCT公報WO2018/200812、WO2018/100558に開示されているもののいずれかであることができる。

【 0 2 9 5 】

特定の実施形態では、「L」は式：

【 0 2 9 6 】

【 化 5 4 】



10

【 0 2 9 7 】

を有し、

式中：

【 0 2 9 8 】

【 化 5 5 】



【 0 2 9 9 】

は、窒素原子への結合点であり、

【 0 3 0 0 】

【 化 5 6 】



20

【 0 3 0 1 】

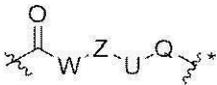
はA bへの結合点である。

【 0 3 0 2 】

いくつかの実施形態では、「L」は式：

【 0 3 0 3 】

【 化 5 7 】



30

【 0 3 0 4 】

を有し、

式中：

【 0 3 0 5 】

【 化 5 8 】



40

【 0 3 0 6 】

は、窒素原子への結合点であり、

【 0 3 0 7 】

【 化 5 9 】



【 0 3 0 8 】

は、抗体への結合点である。

【 0 3 0 9 】

50

基「W」は存在しないか、または自己犠牲基である。本明細書で使用する場合、用語「自己犠牲」とは、電子カスケードを受けて、結合する基の放出をもたらす基を意味する。いくつかの実施形態では、自己犠牲基は、1,4-脱離、1,6-脱離、1,8-脱離、1,6-環化脱離、1,5-環化脱離、1,3-環化脱離、分子内5-exo-trig環化、及び/または6-exo-trig環化を受けることができる1つ以上の基を含む。特定の実施形態では、自己犠牲基は、それら全体が参照により組み込まれている、PCT公報WO2018/200812、WO2018/100558に開示されているもののいずれかであることができる。

【0310】

基「Z」は存在しないか、または、2~5個のアミノ酸のペプチドである。特定の実施形態では、ペプチドは、リンカーの切断部位であり、これにより、リソソーム酵素などの細胞内プロテアーゼへの曝露の際に、薬物の放出を容易にする(Doronina et al. (2003) Nat. Biotechnol. 21:778-784)。2つのアミノ酸を有するペプチドの例としては、アラニン-アラニン(Ala-Ala)、バリン-アラニン(VAまたはVal-Ala)、バリン-シトルリン(VCまたはVal-Cit)、アラニン-フェニルアラニン(AFまたはAla-Phe);フェニルアラニン-リジン(FKまたはPhe-Lys);フェニルアラニン-ホモリジン(Phe-Homolys);及び、N-メチル-バリン-シトルリン(Me-Val-Cit)が挙げられるが、これらに限定されない。3つのアミノ酸を有するペプチドの例としては、グリシン-バリン-シトルリン-(Gly-Val-Cit)及びグリシン-グリシン-グリシン(Gly-Gly-Gly)が挙げられるが、これらに限定されない。アミノ酸の上記組み合わせは、逆順(即ち、Cit-Val)で存在することもできる。

【0311】

本開示のペプチドは、天然型、及び/または、非天然型アミノ酸残基を含むことができる。「天然型アミノ酸」という用語は、Ala、Asp、Cys、Glu、Phe、Gly、His、He、Lys、Leu、Met、Asn、Pro、Gin、Arg、Ser、Thr、Val、Trp、及びTyrを指す。「非天然型アミノ酸」(即ち、アミノ酸が天然に存在しない)としては、非限定的な例として、ホモセリン、ホモアルギニン、シトルリン、フェニルグリシン、タウリン、ヨードチロシン、セレノ-システイン、ノルロイシン(「Nle」)、ノルバリン(「Nva」)、ベータ-アラニン、L-またはD-ナフタラニン、オルニチン(「Orn」)などが挙げられる。ペプチドは、特定の酵素、例えば、腫瘍関連プロテアーゼ、カテプシンB、C、及びD、またはプラスミンプロテアーゼによる酵素的開裂のために設計及び最適化され得る。

【0312】

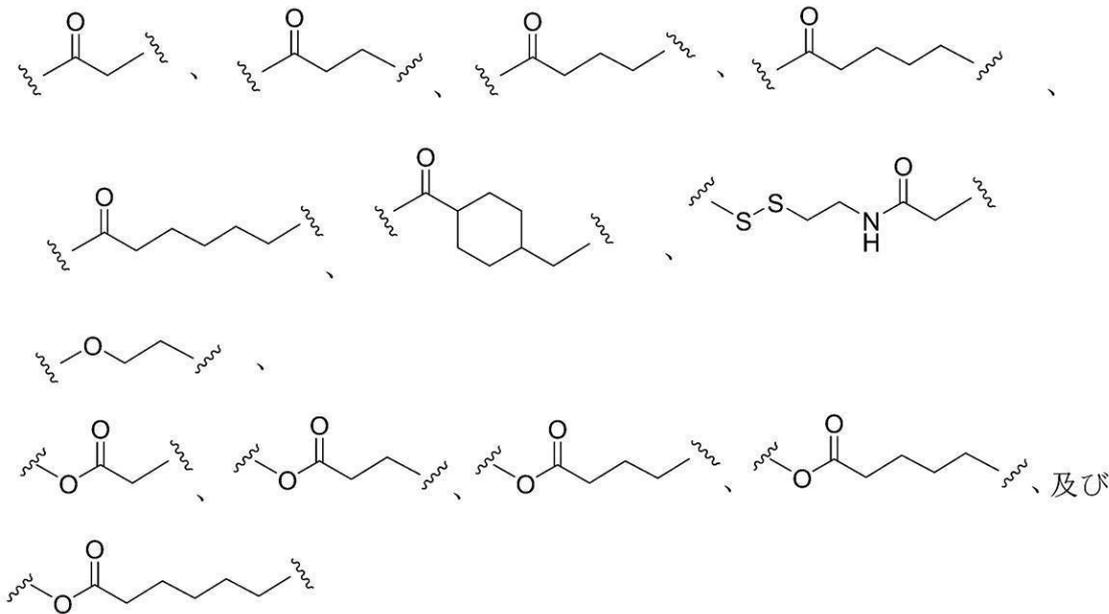
アミノ酸には、天然型及び非天然型アミノ酸のD型も含まれる。「D-」は、天然型(「L-」)アミノ酸における配置に対立するものとして、「D」(右旋性の)配置を有するアミノ酸を示す。天然型及び非天然型アミノ酸は、商業的に入手(Sigma Chemical Co., Advanced Chemtech)してもよいし、当技術分野で既知の方法を用いて合成してもよい。

【0313】

基「U」及び「U'」は独立して、存在しないか、またはスペーサーである。本明細書で使用する場合、用語「スペーサー」とは、コネクターとして機能する化学的部分を意味する。本開示では、スペーサーは、抗体、抗体断片、もしくは抗原断片をヘテロ二官能基に接続することができる、及び/または、ヘテロ二官能基をペプチド「Z」、もしくは、「Z」が存在しない場合、基「W」に接続することができる。非限定的な例示的スペーサーとしては、-NH-、-S-、-O-、-NHC(=O)CH₂CH₂-、-S(=O)₂-CH₂CH₂-、-C(=O)NHNH-、-C(=O)O-、-C(=O)NH-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂=CH₂-、-C-C-、-CH=N-O-、ポリエチレングリコール(PEG)、

【0314】

【化60】



10

20

【0315】

が挙げられる。

【0316】

本開示の化合物では、「U」が存在する場合、Uは、1～10個の「-C(O)-W-Z-」基により置換された分枝鎖基であることができる。いくつかの実施形態では、「U」は、1～5個の「-C(O)-W-Z-」基により置換されている。いくつかの実施形態では、「U」は、1または2個の「-C(O)-W-Z-」基により置換されている。いくつかの実施形態では、「U」は、1個の「-C(O)-W-Z-」基により置換されている。特定の実施形態では、スペーサーは、それら全体が参照により組み込まれている、PCT公報WO2018/200812、WO2018/100558に開示されているもののいずれかであることができる。

30

【0317】

基「Q」は、ヘテロ二官能基である。本開示では、用語「ヘテロ二官能基」とは、その一部であるリンカーを、抗体、抗体断片、または抗原結合断片に接続させる化学的部分を意味する。例えば、WO2017/191579を参照されたい。ヘテロ二官能基は、化学的部分の両末端に異なる反応性基を有することを特徴とする。ヘテロ二官能基は、「Ab」に直接結合することができる、または代替的に、リンカー「U」を介して接続することができる。「Ab」への結合は、化学的もしくは酵素的コンジュゲーションにより、または、両者の組み合わせにより実現することができる。化学的コンジュゲーションは、「Q」または「U」での反応ハンドルを有する抗体の表面上での、アクセス可能なアミノ酸残基の、制御された反応を伴う。化学的コンジュゲーションの例としては、リジンアミドカップリング、システインカップリング、及び、遺伝子組換えにより組み込まれる非天然型アミノ酸を介してのカップリングが挙げられるが、これらに限定されず、所望の反応ハンドルを有する非天然型アミノ酸残基は、「Ab」に導入される。酵素コンジュゲーションでは、酵素は、リンカーの、抗体、抗体断片、または抗原結合断片上のアクセス可能なアミノ残基とのカップリングを媒介する。酵素コンジュゲーションの例としては、ソルターゼを用いるペプチド転移、細菌トランスグルタミナーゼを用いるペプチド転移、及び、N-グリカン組換えが挙げられるが、これらに限定されない。化学的コンジュゲーション及び酵素的コンジュゲーションは、連続して使用することもまた可能である。例えば、後の化学的コンジュゲーションで利用される、「Ab」上の固有の反応ハンドルを導入する

40

50

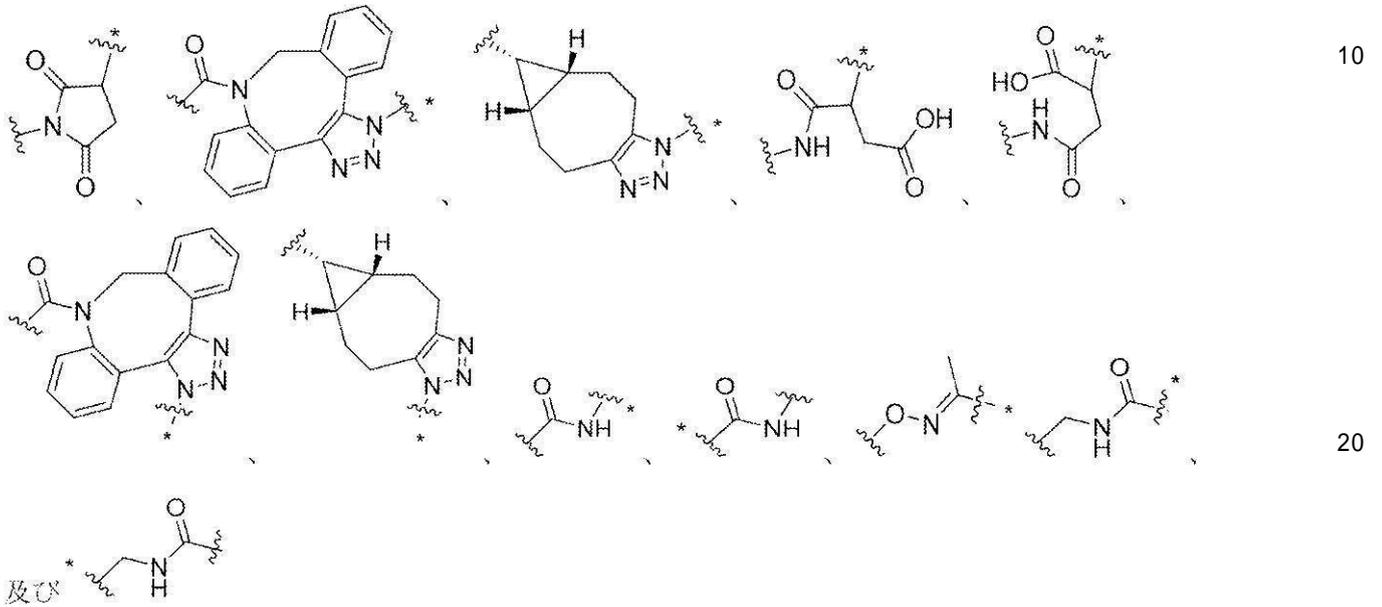
ために、酵素的コンジュゲーションを使用することができる。特定の実施形態では、ヘテロ二官能基は、それら全体が参照により組み込まれている、PCT公報WO2018/200812、WO2018/100558に開示されているもののいずれかであることができる。

【0318】

いくつかの実施形態では、「Q」は、

【0319】

【化61】



【0320】

から選択され、

式中、

【0321】

【化62】



【0322】

はUへの結合点であるか、または、Uが存在しない場合、Zへの結合点であり、

【0323】

【化63】



【0324】

はU'への結合点であるか、または、U'が存在しない場合、Abへの結合点である。

【0325】

特定の実施形態では、本開示は、式(XX)の化合物：

【0326】

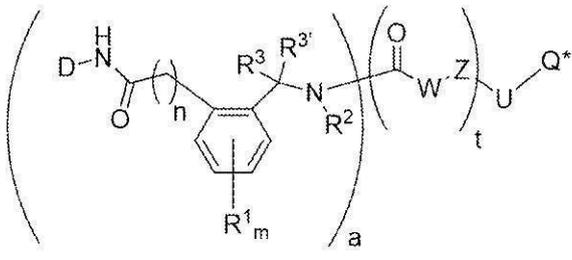
10

20

30

40

【化 6 4】



(XX)

【0327】

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、 n 、 m 、 a 、 t 、 $D-NH-$ 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^3' 、 W 、 Z 、及び U は、本明細書に記載するとおりであり、式中、 Q^* は、抗体、抗体断片、または抗原結合断片にコンジュゲート可能な反応性官能基である。好適な Q^* 基の例としては、酸塩化物- $C(O)-Cl$ などの活性化カルボン酸基、及び、酸無水物、ハロアセトアミド、マレイミド、アルキン、シクロアルキン、例えば、シクロオクチン、オキサノルボラジエン、ノルボルネン、アジド、ジアリールテトラジン、モノアリールテトラジン、アルデヒド、ケトン、ヒドロキシルアミン、ビニルスルホン、及びアジリジンが挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、反応性官能基は、それら全体が参照により組み込まれている、PCT公報WO2018/200812、WO2018/100558に開示されているもののいずれかであることができる。

【0328】

抗CCR2抗体、抗体断片、及び抗原結合断片

基「Ab」は抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片である。抗体は、特定の抗原を認識し、それに結合することができる、免疫系によって生成されるタンパク質である。標的抗原は一般に、複数の抗体のCDRによって認識されるエピトープとも呼ばれる多数の結合部位を有する。異なるエピトープに特異的に結合する各抗体は、異なる構造を有する。したがって、1つの抗原は、2つ以上の対応する抗体を有し得る。本明細書における用語「抗体」は、最も広義な意味に使用され、具体的には、モノクローナル抗体、単ドメイン抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、及び抗体断片を包含するが、これは、それらが所望の生物活性を呈する場合に限る。抗体は、マウス、ヒト、ヒト化、キメラであり得るか、または他の種に由来するものであり得る。(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) Immunobiology, 5th Ed., Garland Publishing, New York).

【0329】

有用な抗CCR2抗体、抗体断片、及び抗原結合断片としては、哺乳類CC-ケモカイン受容体2 (CCR2、CKR-2、CD192、MCP-1RA、もしくはMCP-1RBとも呼ばれる)、または受容体の一部に結合する、抗体(免疫グロブリン)またはその機能性断片(例えば、抗原結合断片)が挙げられる。一実施形態では、抗体またはその断片は、ヒトもしくはアカゲザルCCR2、またはその一部に対して特異性を有する。別の一実施形態では、抗体または断片は、リガンド(例えば、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4)の、受容体への結合を遮断し、リガンドの受容体への結合に関する機能(例えば、白血球トラフィック)を阻害する。例えば、本明細書に記載するように、本開示で有用な抗体及びその断片は、ヒトもしくはアカゲザルCCR2、またはその一部に結合し、ケモカイン(例えば、MCP-1、MCP-2、MCP-3、MCP-4)の受容体への結合を遮断し、ケモカインの受容体への結合に関連する機能を阻害することができる。一実施形態では、抗体は、モノクローナル抗体(mAb)LS132.1D9(1D9)、または、ヒトCCR2、もしくはヒトCCR2の一部への結合に関して、1D9と競合可能な抗体である。前述の抗体の機能性断片もまた、想倒される。

【0330】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、CCR2に対する結合特異性を有するヒト化免疫グロブリンまたはその抗原結合断片であって、上記免疫グロブリンが、非ヒト由来（例えば、げっ歯類）の抗原結合領域、及び、ヒト由来の免疫グロブリンの少なくとも一部（例えば、ヒトフレームワーク領域、型のヒト定常領域）を含むものが用いられる。一実施形態では、ヒト化免疫グロブリンまたはその断片は、CCR2への結合を1D9と競合することができる。一実施形態では、ヒト化免疫グロブリンの抗原結合領域は、モノクローナル抗体1D9（例えば、以下に示す軽鎖及び重鎖の可変領域を含む免疫グロブリン）に由来する。

【0331】

例えば、ヒト化免疫グロブリンまたはその抗原結合断片は、非ヒト由来の少なくとも1つの相補性決定領域（CDR）を含む抗原結合領域、及び、ヒトフレームワーク領域に由来するフレームワーク領域（FR）を含むことができる。一態様では、CCR2に対する結合特異性を有するヒト化免疫グロブリンは、CCR2に結合する、非ヒト由来の抗体に由来する少なくとも1つのCDR、及び、ヒト由来（例えば、HF-21/28由来）の軽鎖に由来するFRを含む軽鎖、ならびに、CCR2に結合する、非ヒト由来の抗体に由来するCDR、及び、ヒト由来（例えば、4B4'CL由来）の重鎖に由来するFRを含む重鎖を含む。別の態様では、軽鎖は、1D9抗体の軽鎖に由来する3つのCDRを含み、重鎖は、1D9抗体の重鎖に由来する3つのCDRを含む。

10

【0332】

一実施形態では、CCR2に対する結合特異性を有するヒト化免疫グロブリンは、1D9抗体の軽鎖のCDR1、CDR2、及びCDR3、ならびに、ヒト軽鎖FRを含み、1D9抗体の重鎖のCDR1、CDR2、及びCDR3、ならびにヒト重鎖FRを含む。一実施形態では、ヒト化免疫グロブリンは、本明細書に記載するヒト化重鎖及び軽鎖（例えば、以下に示す軽鎖の可変領域を含むヒト化軽鎖、及び、以下に示す重鎖の可変領域を含むヒト化重鎖）を含む。1つ以上のヒト化軽鎖及び/または重鎖を含むヒト化免疫グロブリンもまた包含する。

20

【0333】

以下は、ヒト化1D9抗体の軽鎖可変領域（VL）のアミノ酸配列を示す。CDRは太字で強調されている：

【0334】

【化65】

DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL **DSDGKTFLNW FQQRPGQSPR**
RLIYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCWQGTHFP
YTFGQGTRLE IK。（配列番号1）

30

【0335】

以下は、ヒト化1D9抗体の重鎖可変領域（VH）のアミノ酸配列を示す。CDRは太字で強調されている：

【0336】

【化66】

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS **AYAMNWVRQA PGKGLEWVGR**
IRTKNNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT
FYGNVWGQG TLVTVSS。（配列番号2）

40

【0337】

特定の実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸24～39を含む軽鎖CDR1；配列番号1のアミノ酸55～61を含む軽鎖CDR2；配列番号1のアミノ酸94～102を含む軽鎖CDR3

50

；配列番号 2 のアミノ酸 31～35 を含む重鎖 CDR1 ；配列番号 2 のアミノ酸 50～68 を含む重鎖 CDR2 ；及び、配列番号 2 のアミノ酸 101～106 を含む重鎖 CDR3 を含む。

【0338】

いくつかの実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域を含む。

【0339】

いくつかの実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、配列番号1のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域を含む。

【0340】

いくつかの実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、重鎖可変領域は、配列番号2のアミノ酸配列を含む。

10

【0341】

いくつかの実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、重鎖可変領域及び軽鎖可変領域を含み、軽鎖可変領域は、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

【0342】

いくつかの実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、配列番号2のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域、及び軽鎖可変領域を含み、軽鎖可変領域は、配列番号1のアミノ酸配列を含む。

20

【0343】

特定の実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、重鎖定常領域をさらに含む。いくつかの実施形態では、重鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリンIgG₁、IgG₂、IgG₃、IgG₄、IgA₁、及びIgA₂重鎖定常領域から選択される。

【0344】

いくつかの実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、軽鎖定常領域をさらに含む。いくつかの実施形態では、軽鎖定常領域は、ヒト免疫グロブリンIgG及びIgG軽鎖定常領域からなる群から選択される。

30

【0345】

特定の実施形態では、抗CCR2抗体、抗CCR2抗体断片、または抗CCR2抗原結合断片は、配列番号2の可変重鎖領域及び配列番号1の可変軽鎖領域を含む抗体と同じエピトープに結合する。

【0346】

「パーセント同一性」とは、2つの配列（例えば、アミノ酸配列または核酸配列）間の同一性の程度を意味する。パーセント同一性は、2つの配列をアラインして、ギャップを導入して配列間の同一性を最大化することにより測定することができる。アラインメントは、当該技術分野において既知のプログラムを使用して生成することができる。本明細書での目的のために、ヌクレオチド配列のアラインメントは、デフォルトパラメーターに設定したblastnプログラムにより実施することが可能であり、アミノ酸配列のアラインメントは、デフォルトパラメーターに設定したblastpプログラムにより実施することができる（ワールドワイドウェブのncbi.nlm.nih.gov、国立生物工学情報センター（NCBI）を参照されたい）。

40

【0347】

参照CCR2抗体と「同じエピトープに結合する」CCR2抗体とは、参照CCR2抗体と同じCCR2アミノ酸残基に結合する抗体を意味する。CCR2抗体が、参照CCR2抗体と同じエピトープに結合する能力は、水素/重水素交換アッセイにより測定される（Coales et al. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2009；23：639-647を参照されたい）。

50

【0348】

特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDRを含み、配列番号2のVH配列に少なくとも80%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも80%同一な配列を含むVLを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2に記載する抗体の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも85%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも85%同一な配列を含むVLを含む。

10

【0349】

特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも90%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも90%同一な配列を含むVLを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、抗体の3つのVH CDR及び配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも95%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも95%同一な配列を含むVLを含む。

20

【0350】

特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも96%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも96%同一な配列を含むVLを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR1に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも97%同一な配列を含むVH、及び、配列番号のVL配列に少なくとも97%同一な配列を含むVLを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも98%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも98%同一な配列を含むVLを含む。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDR、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも99%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも99%同一な配列を含むVLを含む。

30

【0351】

特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも80%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも80%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、CCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも85%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも85%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラッ

40

50

ト、及び/またはマウスCCR2に結合する。

【0352】

特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、抗体の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも90%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも90%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも95%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも95%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。

10

【0353】

特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも96%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも96%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも97%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも97%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも98%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも98%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。特定の実施形態では、本明細書に記載する抗体またはその抗原結合断片は、ヒトCCR2に結合し、配列番号1及び配列番号2に記載する抗体の6つのCDR（即ち、配列番号2の3つのVH CDRと、配列番号1の3つのVL CDR）を含み、配列番号2のVH配列に少なくとも99%同一な配列を含むVH、及び、配列番号1のVL配列に少なくとも99%同一な配列を含むVLを含み、ヒト、カニクイザル、ラット、及び/またはマウスCCR2に結合する。

20

30

【0354】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、抗体、抗体断片、もしくはPD-1に結合する抗体の抗原結合断片、及び/または、抗体、抗体断片、及び/または、PD-L1に結合する抗体の抗原結合断片と組み合わされる。PD-1は、そのリガンドPD-L1に結合する際に、例えば、抗原特異的T細胞のアポトーシスを促進して、制御性T細胞のアポトーシスを低下させることにより、免疫系を制御する、活性化T細胞、B細胞、及び単球で発現する免疫チェックポイントタンパク質である。PD-L1は、腫瘍により発現され、腫瘍が、免疫系による検出及び除去を回避するのを助けることができる。PD-1/PD-L1相互作用のアンタゴニスト阻害は、T細胞の活性化を有利に増加させ、免疫系による腫瘍細胞の認識及び除去を向上させる。特定の実施形態では、抗PD-1抗体は、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、センプリマブ、ピミパリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、エザベンリマブ、INCMGA0012、AMP-224、AMP-514、SYM-021、LZM-009、CS-1003、SYN-125、GNR-051、MW-11、TY-

40

50

101、BAT-1306、F520、ササンリマブ、ペンブリマブ、プロテンリマブ、CX-188、ジンバレリマブ、及びテボテリマブ、または、ヒトPD-1、もしくはPD-1の一部への結合に関して、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、セミブリマブ、ピミバリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、シンチリマブ、チスレリズマブ、トリパリマブ、ドスタリマブ、エザベンリマブ、INCMGA0012、AMP-224、AMP-514、SYM-021、LZM-009、CS-1003、SYN-125、GNR-051、MW-11、TY-101、BAT-1306、F520、ササンリマブ、ペンブリマブ、プロテンリマブ、CX-188、ジンバレリマブ、もしくはテボテリマブと競合可能な抗体からなる群から選択される。

【0355】

10

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。

【0356】

特定の実施形態では、抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、コシベリマブ、MSB-2311、ZKAB-001、FAZ-053、MDX-1105、CBT-502、IMC-001、RC-98、KL-A167、GR-1405、ロダポリマブ、スゲマリマブ、エンバフォリマブ、オブコリマブ、及びガリブリマブ、または、ヒトPD-L1もしくはPD-L1の一部への結合に関して、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、コシベリマブ、MSB-2311、ZKAB-001、FAZ-053、MDX-1105、CBT-502、IMC-001、RC-98、KL-A167、GR-1405、ロダポリマブ、スゲマリマブ、エンバフォリマブ、オブコリマブ、もしくはガリブリマブと競合可能な抗体からなる群から選択される。

20

【0357】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はアテゾリズマブである。

【0358】

式(I)の化合物と組み合わせて有用な、さらなる抗PD-1抗体は、NAT105(abcam ab5287); CAL20(abcam ab237728); EPR20665(abcam ab214421); NAT105-キメラ(abcam ab216352); EPR4877(2)(abcam ab137132); EP23119-111(abcam ab243644); SP269(abcam ab227681); PD1/1410R(abcam ab218475); EH12.22H7(abcam ab223562); PD1/922(abcam ab216037); J43(abcam ab95789); J43.1(abcam ab218768); SPM597(abcam ab218474); J116(abcam ab171267); RMP1-14(abcam ab171265); EPR18017-203(abcam ab242810); EPR18017-253(abcam ab242562); EPR22234-127(abcam ab259656); EPR22234-42(abcam ab259655); MAB10861(R&D Systems); MAB10864(R&D Systems); MAB1086(R&D Systems); MAB10863(R&D Systems); MAB8578(R&D Systems); MAB77381(R&D Systems); MAB7738(R&D Systems); MAB10866(R&D Systems); MAB10865(R&D Systems); MAB10867(R&D Systems); SJ01-91(HUABIO); 1F2(HUABIO); 3A11 PD-1ブロッキングAb(HUABIO); J43(MyBioSource); RMP1-30(MyBioSource); 8A1(BIOS S Inc.); BSR1(Abeomics); PD1/922(Abeomics); PD1.3.1.3(Miltenyi Biotec); abx174170(Abbexa); PD1(Fitzgerald Industries Intl.); J116(United States Biological); BSR1(Nordic BioSite); PD1(BosterBio); 10B3(Pro

30

40

50

Sci Inc.); 4C7 (ProSci Inc.); mhT28 blocking (Sino Biological Inc.); HF06中和化 (Sino Biological Inc.); もしくはTK12-02 (Creative Diagnostics)、または、PD-1もしくはPD-1の一部への結合に関して、前述の抗体のいずれか1つと競合可能な抗体である。

【0359】

式(I)の化合物と組み合わせて有用な、さらなる抗PD-L1抗体は、28-8 (abcam ab205921); EPR19759 (abcam ab213524); CAL10 (abcam ab237726); 73-10 (abcam ab228415); EPR20529 (abcam ab213480); SP142 (abcam ab228462); BLR020E (abcam ab243877); RM1012 (abcam ab282458); EPR23546-160 (abcam ab252436); ABM4E54 (abcam ab210931); PDL1/2744 (abcam ab269674); MIH5 (abcam ab269253); 29E.2A3 (abcam ab259283); MIH6 (abcam ab80276); BMS-5-28 (abcam ab278010); EPR23939-25 (abcam ab278009); MAB1561 (R&D Systems); MAB90871 (R&D Systems); MAB1562 (R&D Systems); MAB90783 (R&D Systems); MAB10348 (R&D Systems); MAB1561R (R&D Systems); MAB9078 (R&D Systems); MAB10355 (R&D Systems); MIH1 (Invitrogen); MIH5 (Invitrogen); RM320 (Invitrogen); JJ08-95 (Invitrogen); 485 (Invitrogen); MA5-37856 (Invitrogen); 10D4 (Invitrogen); 15 (Invitrogen); 1-111A (Invitrogen); 2B11D11 (Proteintech); OTI2C7 (OriGene); UMAB228 (OriGene); OR-5H8 (OriGene); OTI9E12 (OriGene); UMAB229 (OriGene); OTI11G4 (OriGene); OTI2C11 (OriGene); OTI14H4 (OriGene); OTI7D4 (OriGene); OTI9E1 (OriGene); OTI11G4 (OriGene); OTI2F5 (OriGene); OTI9A5 (OriGene); OTI3F5 (OriGene); OTI4G4 (OriGene); OTI9E5 (OriGene); OTI13G7 (OriGene); OTI9E10 (OriGene); OTI20G10 (OriGene); OR-5E3 (OriGene); OTI4D4 (OriGene); OTI13D11 (OriGene); OTI8C8 (OriGene); OTI16H9 (OriGene); OTI12G7 (OriGene); OTI1B12 (OriGene); OTI2E3 (OriGene); OTI2B12 (OriGene); OR-5E4 (OriGene); BLR020E (Bethyl Laboratories); 3F2 (Abnova); 3D2 (Abnova); 2E6 (Abnova); 2E11 (Abnova); 1H3 (Abnova); 2C4 (Abnova); Ac10 (Abnova); 3C10 (Abnova); もしくは4C11 (Abnova)、または、PD-L1もしくはPD-L1の一部への結合に関して、前述の抗体のいずれかと競合可能な抗体である。

【0360】

本明細書で使用する場合、用語「抗体」とは、完全長免疫グロブリン分子、または完全長免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、即ち、対象となる標的抗原またはその一部に免疫特異的に結合する抗原結合部位を含有する分子もまた意味し、そのような標的としては、自己免疫疾患に関連する自己免疫抗体を産生するがん細胞(複数可)が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に開示される免疫グロブリンは、免疫グロブリン分子の任意の種類(例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、及びIgA)、クラス(

例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、及びIgA2)、またはサブクラスのものであり得る。免疫グロブリンは、任意の種に由来し得る。しかし、一態様では、免疫グロブリンは、ヒト、マウス、またはウサギ起源のものである。

【0361】

ナノボディとしても知られている、用語「単ドメイン抗体」は、約12kDa~約15kDaの分子量を有する単一モノマー可変抗体ドメインからなる、抗体断片である。シングルボディ抗体は、重鎖可変領域または軽鎖をベースにすることができる。単ドメイン抗体の例としては、V_HH断片、及びV_{NAR}断片が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Harmsen M. M. et al. *Applied Microbiology and Biotechnology* 77(1): 13-22を参照されたい。 10

【0362】

「抗体断片」は、インタクトな抗体の一部、一般的には、その抗原結合領域または可変領域を含む。抗体断片の例としては、Fab、Fab'、F(ab')₂、及びFv断片；ダイアボディ；線状抗体；Fab発現ライブラリーにより作製される断片、抗イデオタイプ（抗Id）抗体、CDR（相補性決定領域）、及び、がん細胞抗原、ウイルス抗原、または細菌抗原に免疫特異的に結合する、上述のいずれかのエピトープ結合断片、一本鎖抗体分子；ならびに、抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられる。

【0363】

「インタクトな抗体」とは、抗原結合可変領域、加えて、軽鎖定常ドメイン（CL）ならびに重鎖定常ドメイン（CH1、CH2、及びCH3）を含む抗体である。定常ドメインは、天然配列の定常ドメイン（例えば、ヒト天然配列の定常ドメイン）またはそのアミノ酸配列バリエーションであり得る。 20

【0364】

本明細書で使用される場合、用語「モノクローナル抗体」は、実質的に同種の抗体の集団から得られた抗体を指し、すなわち、その集団を構成する個々の抗体は、少量で存在し得る天然に存在する変異の可能性を除いて同一である。モノクローナル抗体は、高度に特異的であり、単一の抗原部位を対象としている。更に、異なる決定基（エピトープ）に対して指向される異なる抗体を含むポリクローナル抗体調製物とは対照的に、各モノクローナル抗体は、抗原上の単一の決定基を対象としている。それらの特異性に加えて、モノクローナル抗体は、それらが他の抗体が混入することなく合成され得るという点で有利である。「モノクローナル」という修飾語は、実質的に同種の抗体集団から得られるという抗体の特徴を示し、任意の特定の方法による抗体の産生を必要とするものと解釈されるべきではない。例えば、本開示に従って使用されるモノクローナル抗体は、Kohler et al (1975) *Nature* 256: 495によって最初に記載されたハイブリドーマ法によって作製されても、または組み換えDNA法（例えば、US 4,816,567を参照されたい）によって作製されてもよい。「モノクローナル抗体」はまた、例えば、Clackson et al (1991) *Nature*, 352: 624-628; Marks et al (1991) *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597に記載の技術を用いてファージ抗体ライブラリーから単離され得る。 30 40

【0365】

本明細書におけるモノクローナル抗体には、重鎖及び/または軽鎖の一部が、特定の種に由来するか、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内の対応する配列と同一または相同である一方で、鎖（複数可）の残りが、別の種に由来するか、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における対応する配列と同一または相同である「キメラ」抗体、ならびにそのような抗体の断片を具体的に含み、これは、それらが所望される生物活性を呈する限りにおいてである（米国特許第4,816,567号；及びMorrisson et al (1984) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855）。本明細書において対象となるキメラ抗体としては、非ヒト霊長類（例えば、旧世界ザル、類人猿など）に由来する可変ドメイン抗原結 50

合配列と、ヒト定常領域配列とを含む、「霊長類化」抗体が挙げられる。

【0366】

モノクローナル抗体(MAb)を作製するために、様々な方法が用いられてきた。単一種の抗体を産生する、クローニングされた細胞株を意味する「ハイブリドーマ技術」は、マウス(ネズミ)、ハムスター、ラット、及びヒトを含む、様々な種の細胞を使用する。MAbを調製するための別の方法は、組み換えDNA技術を含む遺伝子組換えを用いる。これらの技術から作製されるモノクローナル抗体としてはとりわけ、キメラ抗体及びヒト化抗体が挙げられる。キメラ抗体は、2種類以上の種に由来する領域をコードするDNAを組み合わせる。例えば、キメラ抗体は、マウスの可変領域、及び、ヒトの定常領域に由来することができる。ヒト化抗体は主にヒトに由来するものの、非ヒト部分も含有する。キメラ抗体と同様に、ヒト化抗体も、完全なヒト定常領域を含有することができる。しかし、キメラ抗体とは異なり、可変領域は部分的に、ヒトに由来することができる。ヒト化抗体の非ヒト合成部分は多くの場合、マウス抗体のCDRに由来する。いずれにせよ、これらの領域は、抗体が特異的抗原を認識してこれに結合するのを可能にするために、非常に重要である。診断及び短期間療法に有用である一方で、マウス抗体は、有害な免疫原性応答のリスクを増加させることなく、ヒトに長期間投与することはできない。ヒト抗マウス抗体(HAMA)と呼ばれるこの応答は、ヒト免疫系がネズミ抗体を外來のものとして認識し、これを攻撃するときに生じる。HAMA応答は、毒素性ショック、またはさらに、死を引き起こす可能性がある。

10

【0367】

キメラ及びヒト化抗体は、投与された抗体の非ヒト部分を最小化することで、HAMA応答の可能性を低下させる。さらに、キメラ及びヒト化抗体は、抗体依存性細胞傷害などの、二次的なヒト免疫応答を活性化させる、さらなる利益を有することができる。

20

【0368】

インタクトな抗体は、1つ以上の「エフェクター機能」を有し得、この機能は、抗体のFc領域(天然配列のFc領域またはアミノ酸配列バリエーションのFc領域)に起因し得る生物学的活性を指す。抗体エフェクター機能の例としては、C1q結合、補体依存性細胞毒性、Fc受容体結合、抗体依存性細胞媒介性細胞毒性(ADCC)、食作用、細胞表面受容体(例えば、B細胞受容体;BCRなど)の下方制御が挙げられる。

【0369】

それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列により、インタクトな抗体は異なるクラスに割り当てられることができる。インタクトな抗体の5つの主要なクラス:IgA、IgD、IgE、IgG、及びIgMが存在し、これらのうちのいくつかは、サブクラス(アイソタイプ)、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及びIgA2にさらに分割され得る。異なるクラスの抗体に対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 μ 、 δ 、 ϵ 、 γ 、及び α と呼ばれる。免疫グロブリンの異なるクラスのサブユニット構造及び三次元構成は、周知である。

30

【0370】

有用な非免疫反応性タンパク質、ポリペプチド、またはペプチド抗体としては、トランスフェリン、上皮成長因子(EGF)、ポンペシン、ガストリン、ガストリン放出ペプチド、血小板由来成長因子、IL-2、IL-6、トランスフォーミング増殖因子(TGF)(例えば、TGF- β 及びTGF- α)、痘疹成長因子(VGF)、インスリン及びインスリン様成長因子I及びII、レクチン、及び、低密度リポタンパク質由来のアポタンパク質が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0371】

有用なポリクローナル抗体は、免疫化動物の血清に由来する抗体分子の不均質な集団である。当該技術分野において周知の様々な手順を、対象となる抗原へのポリクローナル抗体を産生するために使用することができる。例えば、ポリクローナル抗体の産生のために、ウサギ、マウス、ラット、及びモルモットを含むがこれらに限定されない、様々な宿主動物を、対象となる抗原またはその誘導体を注射することにより免疫付与することができ

50

る。様々なアジュバントを使用して、宿主種に応じて、免疫応答を増加させることができ、アジュバントとしては、フロイント（完全及び不完全）アジュバント、水酸化アルミニウムなどのミネラルゲル、リゾレシチンなどの表面活性物質、プルロニックポリオール、ポリアニオン、ペプチド、オイルエマルジョン、キーホールリンペットヘモシアニン、ジニトロフェノール、ならびに、潜在的に有用なヒトアジュバント、例えば、BCG (*Bacille Calmette - Guérin*) 及び *Corynebacterium parvum* が挙げられるが、これらに限定されない。このようなアジュバントもまた、当該技術分野において周知である。

【0372】

有用なモノクローナル抗体は、特定の抗原決定基（例えば、がん細胞抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、タンパク質、ペプチド、炭水化物、化学物質、核酸、またはこれらの断片）に対する抗体の均質な集団である。培養液中の連続した細胞株により抗体分子の産生をもたらす、当該技術分野において既知の任意の技術を使用することにより、対象となる抗原へのモノクローナル抗体 (mAb) を調製することができる。これらとしては、Kohler and Milstein (1975, *Nature* 256, 495 - 497) により元々記載されているハイブリドーマ技術、ヒトB細胞ハイブリドーマ技術 (Kozbor et al., 1983, *Immunology Today* 4:72)、及び、EBVハイブリドーマ技術 (Cole et al., 1985, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc., pp. 77 - 96) が挙げられるが、これらに限定されない。このような抗体は、IgG、IgM、IgE、IgA、及びIgD、ならびに、これらの任意のサブクラスを含む、任意の免疫グロブリンクラスのものであってよい。本開示で使用するmAbを産生するハイブリドーマを、インビトロまたはインビボで培養することができる。

10

20

【0373】

有用なモノクローナル抗体としては、ヒトモノクローナル抗体、ヒト化モノクローナル抗体、抗体断片、またはキメラヒト - マウス（もしくは他の種）モノクローナル抗体が挙げられるが、これらに限定されない。ヒトモノクローナル抗体は、当該技術分野において既知の様々な技術（例えば、Teng et al., 1983, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 80, 7308 - 7312; Kozbor et al., 1983, *Immunology Today* 4, 72 - 79; 及びOlserson et al., 1982, *Meth. Enzymol.* 92, 3 - 16) のいずれかにより作製することができる。

30

【0374】

抗体は、二重特異性抗体であることもできる。二重特異性抗体を作製する方法は当該技術分野において既知である。完全長二重特異性抗体の従来のは作製は、2つの鎖が異なる特異性を有する、2つの免疫グロブリン重鎖 - 軽鎖ペアの同時発現をベースにする (Milstein et al., 1983, *Nature* 305:537 - 539)。免疫グロブリン重鎖及び軽鎖のランダムな組み合わせのため、これらのハイブリドーマ (クアドローマ) が10個の異なる抗体分子の混合物を産生する可能性があり、それらのうちの1つのみが正しい二重特異性構造を有する。通常は親和性クロマトグラフィーステップを用いて行われる正しい分子の精製は、やや煩雑であり、生成物収率は低い。同様の手順が、WO93/08829、及びTrauneker et al., *EMBO J.* 10:3655 - 3659 (1991) に開示されている。

40

【0375】

異なるアプローチに従って、所望の結合特異性を有する抗体可変ドメイン (抗体 - 抗原結合部位) が免疫グロブリン定常ドメイン配列に融合される。融合物は、ヒンジ、C.sub.H2、及びC.sub.H3領域の少なくとも一部を含む免疫グロブリン重鎖定常ドメインとのものであり得る。第1の重鎖定常領域 (C.sub.H1) は、融合物のうちの少なくとも1つに存在する、軽鎖結合に必要な部位を含有することができる。免疫グ

50

ロブリン重鎖融合物、及び、所望する場合、免疫グロブリン軽鎖をコードする配列を含む核酸は、個別の発現ベクターに挿入され、好適な宿主生物に同時にトランスフェクションされる。これにより、構築に使用される3つのポリペプチド鎖の不等比が最適収率をもたらす実施形態において、3つのポリペプチド断片の相互割合の調整において優れた柔軟性が提供される。しかしながら、等比での少なくとも2つのポリペプチド鎖の発現により高収率をもたらされる場合、またはそれらの比率が特に重要ではない場合に、2つまたは3つ全てのポリペプチド鎖のコード配列を1つの発現ベクターに挿入することが可能である。

【0376】

二重特異性抗体は、一方のアームにおいて第1の結合特異性を有するハイブリッド免疫グロブリン重鎖、及び、他のアームにおいて(第2の結合特異性をもたらす)ハイブリッド免疫グロブリン重鎖-軽鎖ペアを有し得る。二重特異的分子の半分のみに、免疫グロブリン軽鎖が存在することで、容易な分離方法をもたらされる(WO 94/04690; Suresh et al., *Methods in Enzymology*, 1986, 121:210; Rodrigues et al., 1993, *J. of Immunology* 151:6954-6961; Carter et al., 1992, *Bio/Technology* 10:163-167; Carter et al., 1995, *J. of Hematotherapy* 4:463-470; Merchant et al., 1998, *Nature Biotechnology* 16:677-681)ため、この非対称な構造は、不必要な免疫グロブリン鎖の組み合わせからの、所望する二重特異的化合物の分離を容易にする。このような技術を使用することで、本明細書に定義するように疾患の治療または予防におけるADCとして、コンジュゲーションのための二重特異性抗体を調製することができる。

【0377】

ハイブリッドまたは二官能抗体は、生物学的、即ち、細胞融合技術により、または、とりわけ、架橋剤もしくはジスルフィド架橋形成試薬を用いて化学的に誘導することができる、全抗体またはその断片を含むことができる(EP 105360; WO 83/03679; EP 217577)。

【0378】

抗体は、がん細胞抗原、ウイルス抗原、もしくは細菌抗原に免疫特異的に結合する抗体、または、腫瘍細胞もしくはマトリックスに結合する他の抗体の機能的に活性な断片、誘導體、または類似体であることができる。これに関し、「機能的に活性な」とは、断片、誘導體、または類似体が、断片、誘導體、または類似体が由来する抗体が認識する、同じ抗原を認識する抗-抗イディオタイプ抗体を誘発することができることを意味する。具体的には、例示的实施形態では、免疫グロブリン分子のイディオタイプの抗原性は、抗原を特異的に認識するCDR配列に対してC末端に存在する、フレームワーク及びCDR配列を欠失することにより向上させることができる。どのCDR配列が抗原に結合するかを測定するために、当該技術分野において既知の、任意の結合アッセイ法(例えば、BIAコアアッセイ)により、CDR配列を含有する合成ペプチドを、抗原と共に結合アッセイで使用することができる(例えば、Kabata et al., 1991, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, National Institute of Health, Bethesda, Md.; Kabata E et al., 1980, *J. of Immunology* 125(3):961-969を参照されたい)。

【0379】

他の有用な抗体としては、抗体分子のペプシン分解により作製可能な、可変領域、軽鎖定常領域、及び重鎖のCH1ドメインを含有するF(ab')₂断片、ならびに、F(ab')₂断片のジスルフィド架橋を還元することにより生成可能なFab断片などの抗体の断片が挙げられるが、これらに限定されない。他の有用な抗体は、FVもしくは一本鎖抗体(SCA)などの抗体、もしくはその任意の最小断片の重鎖及び軽鎖二量体(例えば

、米国特許第4,946,778号; Bird, 1988, Science 242: 423-42; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883; 及びWard et al., (1989) Nature 334: 544-54に記載されているもの)、または、抗体と同じ特異性を有する任意の他の分子である。

【0380】

加えて、標準的な組換えDNA技術を使用して作製可能な、ヒト及び非ヒト部分の両方を含む、キメラ及びヒト化モノクローナル抗体などの組換え抗体が、有用な抗体である。キメラ抗体は、マウスモノクローナル及びヒト免疫グロブリン定常領域に由来する可変領域を有するものなどの、異なる部分が異なる動物種に由来する分子である。(例えば、Cabilly et al., 米国特許第4,816,567号; 及びBoss et al., 米国特許第4,816,397号を参照されたい。)ヒト化抗体は、非ヒト種由来の1つ以上の相補性決定領域(CDR)と、ヒト免疫グロブリン分子由来のフレームワーク領域と、を有する非ヒト種由来の抗体分子である。(例えば、Queen, 米国特許第5,585,089号を参照されたい。)このようなキメラ及びヒト化モノクローナル抗体は、例えば、WO87/02671; EP184,187; EP171496; EP173494; WO86/01533; 米国特許第4,816,567号; EP12023; Berter et al., 1988, Science 240: 1041-1043; Liu et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 3439-3443; Liu et al., 1987, J. Immunol. 139: 3521-3526; Sun et al., 1987, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 214-218; Nishimura et al., 1987, Cancer Res. 47: 999-1005; Wood et al., 1985, Nature 314: 446-449; 及びShaw et al., 1988, J. Natl. Cancer Inst. 80: 1553-1559; Morrison, 1985, Science 229: 1202-1207; Oi et al., 1986, BioTechniques 4: 214; U.S. Pat. No. 5,225,539; Jones et al., 1986, Nature 321: 552-525; Verhoeyan et al. (1988) Science 239: 1534; 及びBeidler et al., 1988, J. Immunol. 141: 4053-4060に記載されている方法を使用して、当該技術分野において既知の組換えDNA技術により作製することができる。

【0381】

内因性免疫グロブリン重鎖及び軽鎖遺伝子を発現することはできないが、ヒト重鎖及び軽鎖遺伝子を発現することができるトランスジェニックマウスを使用して、完全ヒト抗体を作製することができる。トランスジェニックマウスを、選択された抗原、例えば、本開示のポリペプチドの全部または一部を用いて、通常の様式で免疫化する。抗原を対象としているモノクローナル抗体は、従来のハイブリドーマ技術を使用して入手することができる。トランスジェニックマウスが保有するヒト免疫グロブリン導入遺伝子は、B細胞分化の間に再配列し、その後、クラス切り替え及び体細胞突然変異を受けることができる。したがって、このような技術を使用して、治療に有用なIgG、IgA、IgM、及びIgE抗体を作製することができる。ヒト抗体を作製するための本技術の概観に関しては、Lonberg and Huszar (1995, Int. Rev. Immunol. 13: 65-93)を参照されたい。ヒト抗体及びヒトモノクローナル抗体を作製するための本技術、ならびに、このような抗体を作製するためのプロトコルの詳細な議論に関しては、例えば、米国特許第5,625,126号; 同第5,633,425号; 同第5,569,825号; 同第5,661,016号; 同第5,545,806号を参照されたい。他のヒト抗体は、例えば、Abgenix, Inc. (Freemont, Calif.) 及びGenpharm (San Jose, Calif) から商業的に入手することができる。

10

20

30

40

50

【0382】

選択されたエピトープを認識する完全ヒト抗体は、「誘導選択」と呼ばれる技術を使用して生成することができる。本アプローチでは、選択された非ヒトモノクローナル抗体、例えば、マウス抗体を使用して、同一のエピトープを認識する完全ヒト抗体の選択をガイドすることができる。(Jespersen et al. (1994) *Biotechnology* 12: 899-903)。ヒト抗体は、ファージディスプレイライブラリー(Hoogenboom and Winter, *J. Mol. Biol.*, 227: 381 (1991); Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581 (1991))を含む、当該技術分野において既知の様々な技術を使用して作製することもまた可能である。

10

【0383】

抗体は、例えば、抗体ではない別のタンパク質(またはその一部、例えば、タンパク質の少なくとも10、20、または50個のアミノ酸部分)のアミノ酸配列のN末端またはC末端において、抗体が共有結合(例えば、ペプチド結合)を介して融合する、抗体の融合タンパク質、または、その機能的に活性な断片であることができる。抗体またはその断片は、定常ドメインのN末端で、他のタンパク質に共有結合することができる。

【0384】

抗体としては、いずれかの修飾(即ち、任意の種類の子の共有結合により)が、このような共有結合により、抗体が、その抗原結合免疫特異性を保持することが可能である限りされている、類似体及び誘導体が挙げられる。例えば、限定されるものではないが、抗体の誘導体及び類似体としては、例えば、グリコシル化、アセチル化、PEG化、リン酸化、アミド化、既知の保護/ブロック基による誘導体化、タンパク質分解切断、細胞抗体ユニットまたは他のタンパク質への結合などによりさらに修飾されている、誘導体及び類似体が挙げられる。多数の化学修飾のいずれかを、特異的切断、アセチル化、ホルミル化、ツニカマイシンの存在下での代謝合成などが挙げられるがこれらに限定されない、既知の技術により行うことができる。加えて、類似体または誘導体は、1つ以上の非天然型アミノ酸を含有することができる。

20

【0385】

抗体薬物コンジュゲート中の抗体としては、Fc受容体と相互作用する、アミノ酸残基中に修飾(例えば、置換、欠失、または付加)を有する抗体が挙げられる。具体的には、抗体としては、抗FcドメインとFcRn受容体との相互作用に關与するものとして同定されているアミノ酸残基中に修飾を有する抗体が挙げられる(例えば、WO97/34631を参照されたい)。がん細胞抗原に対して免疫特異的な抗体は、例えば、Genentech(San Francisco, Calif.)から商業的に入手することができるか、または、例えば、化学合成もしくは組換え発現技術などの、当業者に周知の任意の方法により作製することができる。がん細胞抗原に対して免疫特異的な抗体をコードするヌクレオチド配列は、例えば、GenBankデータベースまたは類似のデータベース、文献公報から、または、ルーティンなクローニング及び配列決定により、入手することができる。

30

【0386】

ADCの抗体は、モノクローナル抗体、例えば、マウスモノクローナル抗体、キメラ抗体、またはヒト化抗体であることができる。抗体は、抗体断片、例えば、Fab断片であることができる。

40

【0387】

がんの治療または予防のための、既知の抗CCR2抗体は、ADCとしてコンジュゲートすることができる。がん細胞抗原に対して免疫特異的な抗体は、商業的に入手することができるか、または、例えば組換え発現技術などの、当業者に既知の任意の方法により作製することができる。がん細胞抗原に対して免疫特異的な抗体をコードするヌクレオチド配列は、例えば、GenBankデータベースまたは類似のデータベース、文献公報から、または、ルーティンなクローニング及び配列決定により、入手することができる。がん

50

治療に利用可能な抗体の例としては、STI - B 0 2 0 X (抗CCR2モノクローナル抗体、Sorrento Therapeutics)、MC - 2 1 (抗CCR2ヒト化抗体、University of Regensburg / MRC ; 参照により本明細書に組み込まれている欧州特許第2004692号に記載されている)、4 . 4 0 A 6 8 G (Pfizer / Amgen ; 参照により本明細書に組み込まれている米国特許第8710191号に記載されている)、UniTI - 1 0 1 (CSF - 1 R x CCR2二重特異性抗体、Elstar Therapeutics)、及び、参照により本明細書に組み込まれているWO97 / 3 1 9 4 9に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0388】

10

「アミノ酸配列バリエーション」という用語は、天然配列のポリペプチドとはある程度異なるアミノ酸配列を有するポリペプチドを指す。通常、アミノ酸配列バリエーションは、天然抗体の少なくとも1つの受容体結合ドメインまたは天然の受容体の少なくとも1つのリガンド結合ドメインと、少なくとも約70%の配列同一性を有し、典型的には、配列がそのような受容体またはリガンド結合ドメインと少なくとも約80%、より典型的には約90%相同であろう。アミノ酸配列バリエーションは、天然のアミノ酸配列のアミノ酸配列内の特定の位置に、置換、欠失、及び/または挿入を有する。アミノ酸は、従来の名称、1文字及び3文字のコードで示される。

【0389】

20

「配列同一性」は、配列をアライメントし、最大の配列同一性パーセントを達成するように必要に応じてギャップを導入した後に同一である、アミノ酸配列バリエーションの残基の割合として定義される。アラインメントの方法及びアラインメント用のコンピュータプログラムが、当該技術分野において周知である。1つのそのようなコンピュータプログラムは、Genentech, Inc.によって開発された「Align 2」であり、これは、ユーザ文書と共に米国著作権庁(United States Copyright Office) Washington, D.C. 20559に1991年12月10日に提出されている。

【0390】

「Fc受容体」または「FcR」という用語は、抗体のFc領域に結合する受容体を説明するために使用される。例示的にはFcRは、天然配列ヒトFcRである。さらに、FcRは、IgG抗体(受容体)に結合するものであってよく、FcRI、FcRII、及びFcRIIIサブクラスの受容体を含み、RIIIサブクラスとしては、これらの受容体のアレリックバリエーション及び選択的スプライシングを受けた形態が挙げられる。FcRII受容体には、FcRIIA(「活性化受容体」)及びFcRIIB(「阻害性受容体」)が含まれ、これらは、これらの細胞質ドメインが主に異なる、類似のアミノ酸配列を有する。活性化受容体FcRIIAは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン活性化モチーフ(ITAM)を含有する。阻害性受容体FcRIIBは、その細胞質ドメインに免疫受容体チロシン系阻害モチーフ(ITIM)を含有する。(Min Daeron, Annu. Rev. Immunol., 15: 203 - 234 (1997)の概説を確認されたい。)FcRは、Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol., 9: 457 - 92 (1991); Capel et al., Immunomethods, 4: 25 - 34 (1994); 及びde Haas et al., J. Lab. Clin. Med., 126: 330 - 41 (1995)で概説されている。今後特定されるFcRを含む他のFcRは、本明細書において「FcR」という用語に包含される。この用語はまた、母体のIgGの胎児への転移を担う新生児受容体である、FcRnも包含する(Guyer et al., J. Immunol., 117: 587 (1976)及びKim et al., J. Immunol., 24: 249 (1994))。

30

40

【0391】

「補体依存性細胞毒性」または「CDC」とは、補体の存在下で標的を溶解させる分子

50

の能力を指す。補体活性化経路は、補体系 (C1q) の第1の成分の、同種抗原と複合した分子 (例えば、抗体) への結合によって開始される。補体活性化を評価するために、例えば、Gazzano - Santoro et al., J. Immunol. Methods 202: 163 (1996) に記載されるようなCDCアッセイが行われ得る。

【0392】

「天然抗体」とは、通常、2つの同一の軽(L)鎖及び2つの同一の重(H)鎖から構成される約150,000ダルトンのヘテロ四量体糖タンパク質である。各軽鎖が1つの共有ジスルフィド結合により重鎖に結合している一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で異なる。各重鎖及び軽鎖は、規則的間隔の鎖内ジスルフィド架橋も有する。各重鎖は、一端に可変ドメイン(VH)を有し、続いて、いくつかの定常ドメインを有する。各軽鎖は、一端に可変ドメイン(VL)を有し、他端に定常ドメインを有する。軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと位置が揃っており、軽鎖の可変ドメインは、重鎖の可変ドメインと位置が揃っている。特定のアミノ酸残基が軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間に界面を形成すると考えられている。

10

【0393】

「可変」という用語は、可変ドメインの特定の部分が抗体の中で配列が大きく異なり、その特定の抗原に対する各特定の抗体の結合性及び特異性に使用されているという事実を指す。しかしながら、可変性は、抗体の可変ドメイン全体にわたって均等には分布していない。これは、軽鎖可変ドメイン及び重鎖可変ドメインのいずれにおいても超可変領域と呼ばれる3つのセグメントに集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分は、フレームワーク領域(FR)と呼ばれる。天然重鎖及び軽鎖の可変ドメインは各々、ベータシート構造の一部を結合し、ある場合には、その一部を形成するループを形成する3つの超可変領域によって結合された主にベータシート配置をとる4つのFRを含む。各鎖における超可変領域は、FRによって、他方の鎖の超可変領域と近接して保持されており、抗体の抗原結合部位の形成に寄与している(Kabat et al (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md. を参照されたい)。定常ドメインは、抗体の抗原への結合に直接関与していないが、抗体の抗体依存性細胞毒性(ADCC)への関与等の様々なエフェクター機能を呈する。

20

30

【0394】

本明細書に使用されるとき、「超可変領域」という用語は、抗原結合を担う抗体のアミノ酸残基を指す。超可変領域は、一般に、「相補性決定領域」または「CDR」からのアミノ酸残基 (例えば、軽鎖可変ドメインでは残基24~34(L1)、50~56(L2)、及び89~97(L3)、ならびに重鎖可変ドメインでは31~35(H1)、50~65(H2)、及び95~102(H3)、Kabat et al (上記))、及び/または「超可変ループ」からの残基 (例えば、軽鎖可変ドメインでは残基26~32(L1)、50~52(L2)、及び91~96(L3)ならびに重鎖可変ドメインでは26~32(H1)、53~55(H2)、及び96~101(H3)、Chothia and Lesk (1987) J. Mol. Biol., 196: 901-917) を含む。「フレームワーク領域」または「FR」残基は、本明細書に定義される超可変領域残基以外の可変ドメイン残基である。

40

【0395】

抗体のパイン消化は、各々、単一の抗原結合部位を持つ、「Fab」断片と呼ばれる2つの同一の抗原結合断片、及び容易に結晶化する能力を反映する名称を持つ、残った「Fc」断片を産生する。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有しながら依然として抗原に架橋することができる、F(ab')₂断片が得られる。

【0396】

「Fv」は、完全な抗原認識部位及び抗原結合部位を含有する最小の抗体断片である。

50

この領域は、緊密な非共有結合性会合にある1つの重鎖可変ドメイン及び1つの軽鎖可変ドメインの二量体からなる。各可変ドメインの3つの超可変領域が相互作用してVH-VL二量体の表面上の抗原結合部位を規定するのは、この構成においてである。集合的に、6つの超可変領域は、抗体に抗原結合特異性を付与する。しかしながら、単一可変ドメイン（または抗原に特異的な超可変領域を3つのみ含むFvの半分）でさえも、抗原を認識してそれに結合する能力を有するが、全結合部位よりも親和性が低い。

【0397】

Fab断片はまた、軽鎖の定常ドメイン及び重鎖の第1の定常ドメイン(CH1)も含有する。Fab'断片は、抗体ヒンジ領域由来の1つ以上のシステインを含む重鎖CH1ドメインのカルボキシ末端に数個の残基が付加されているという点でFab断片とは異なる。Fab'-SHは、本明細書において、定常ドメインのシステイン残基（複数可）が少なくとも1つの遊離チオール基を有するFab'の表記である。F(ab')₂抗体断片は、元来、間にヒンジシステインを有するFab'断片の対として産生された。抗体断片の他の化学的カップリングも既知である。

10

【0398】

任意の脊椎動物種からの抗体の軽鎖は、それらの定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、及び と呼ばれる2つの明らかに別個の種類のうち1つに割り当てることができる。

【0399】

「一本鎖Fv」または「scFv」抗体断片は、抗体のVH及びVLドメインを含み、これらのドメインは、単一のポリペプチド鎖内に存在する。Fvポリペプチドは、VH及びVLドメイン間にポリペプチドリッカーをさらに含むことができ、このリンカーにより、scFvが抗原結合に望ましい構造を成すことが可能となっている。scFvに関する概説については、例えば、Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*, vol. 113, Rosenberg and Moore eds., Springer-Verlag, New York, pp. 269-315 (1994)を参照のこと。抗ErbB2抗体scFv断片は、国際公開第WO93/16185号、米国特許第5,571,894号、及び同第5,587,458号に記載されている。

20

【0400】

用語「ダイアボディ」は、2つの抗原結合部位を有する小さな抗体断片を指し、この断片は、同じポリペプチド鎖(VH-VL)において、可変軽ドメイン(VL)に接続した可変重ドメイン(VH)を含む。同じ鎖上の2つのドメイン間での対合を可能にするには短すぎるリンカーを使用することによって、ドメインを別の鎖の相補的ドメインと対合せ、2つの抗原結合部位を生成することができる。ダイアボディは、例えば、EP404,097; WO93/11161; 及びHollinger et al (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90: 6444-6448により完全に記載されている。

30

【0401】

非ヒト（例えば、げっ歯類）抗体の「ヒト化」形態は、非ヒト免疫グロブリン由来の配列を最小限に含んだキメラ抗体である。ヒト化は、マウスの抗原結合情報を非免疫原性のヒト抗体アクセプターに移入するための方法であり、多数の治療に有用な薬物をもたらしている。ヒト化の方法は、一般に、6つ全てのマウス相補性決定領域(CDR)をヒト抗体フレームワークに移入することによって開始する(Jones et al, (1986) Nature 321: 522-525)。これらのCDRがグラフトされた抗体は、一般に、抗原結合に対する元々の親和性を保持することはなく、実際に、親和性は重度に損なわれることが多い。CDRの他に、選択された非ヒト抗体フレームワーク残基も、適切なCDR構成を維持するために組み込む必要がある(Chothia et al (1989) Nature 342: 877)。グラフトされたCDRの構造配置を支持するために、鍵となるマウスフレームワーク残基をヒトアクセプターに移入することにより

40

50

、抗原の結合及び親和性が回復されることが示されている (R i e c h m a n n e t a l . , (1 9 9 2) J . M o l . B i o l . 2 2 4 , 4 8 7 - 4 9 9 ; F o o t e a n d W i n t e r , (1 9 9 2) J . M o l . B i o l . 2 2 4 : 4 8 7 - 4 9 9 ; P r e s t a e t a l . , (1 9 9 3) J . I m m u n o l . 1 5 1 , 2 6 2 3 - 2 6 3 2 ; W e r t h e r e t a l . , (1 9 9 6) J . I m m u n o l . M e t h o d s 1 5 7 : 4 9 8 6 - 4 9 9 5、及び P r e s t a e t a l (2 0 0 1) T h r o m b . H a e m o s t . 8 5 : 3 7 9 - 3 8 9)。ほとんどの部分において、ヒト化抗体は、レシピエントの超可変領域からの残基が、所望の特異性、親和性、及び能力を有するマウス、ラット、ウサギ、または非ヒト霊長類などの非ヒト種 (ドナー抗体) の超可変領域からの残基によって置き換えられる、ヒト免疫グロブリン (レシピエント抗体) である。いくつかの事例では、ヒト免疫グロブリンのフレームワーク領域 (F R) 残基は、対応する非ヒト残基に置き換えられる。さらに、ヒト化抗体は、レシピエント抗体にもドナー抗体にも見られない残基を含み得る。これらの修飾は、抗体性能をさらに改良するために行われる。一般に、ヒト化抗体は、少なくとも1つ、典型的には2つの可変ドメインの実質的に全てを含み、超可変ループの全てまたは実質的に全てが、非ヒト免疫グロブリンの超可変ループに対応し、F R の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリン配列の F R である。ヒト化抗体は、任意に、免疫グロブリン定常領域 (F c) の少なくとも一部、典型的にはヒト免疫グロブリン定常領域 (F c) の少なくとも一部も含む。さらなる詳細については、米国特許第 6 , 4 0 7 , 2 1 3 号、J o n e s e t a l (1 9 8 6) N a t u r e , 3 2 1 : 5 2 2 - 5 2 5、R i e c h m a n n e t a l (1 9 8 8) N a t u r e 3 3 2 : 3 2 3 - 3 2 9、及び P r e s t a , (1 9 9 2) C u r r . O p . S t r u c t . B i o l . , 2 : 5 9 3 - 5 9 6 を参照されたい。

10

20

【 0 4 0 2 】

「親抗体」は、1つ以上のアミノ酸残基が1つ以上のシステイン残基で置き換えられた配列が由来するアミノ酸配列を含む抗体である。親抗体は、天然または野生型の配列を含み得る。親抗体は、抗体の他の天然、野生型、または修飾形態に対して、既存のアミノ酸配列修飾 (付加、欠失、及び/または置換など) を有する場合がある。親抗体は、対象となる標的抗原に対するものである。非ポリペプチド抗原 (腫瘍関連糖脂質抗原など、米国特許第 5 , 0 9 1 , 1 7 8 号を参照されたい) を対象とする抗体もまた想倒される。

【 0 4 0 3 】

「単離された」抗体とは、その自然環境の成分から識別及び分離され、かつ/または回収された抗体である。その自然環境の混入成分は、抗体の診断上または治療上の使用を妨げる材料であり、これらには、酵素、ホルモン、及び他のタンパク質性または非タンパク質性溶質が含まれ得る。ある特定の実施形態において、抗体は、(1) L o w r y 法によって判定された場合に 9 5 重量% 超の、または 9 9 重量% 超の抗体に、(2) ガス相タンパク質シーケンサーの使用により N 末端もしくは内部アミノ酸配列の少なくとも 1 5 個の残基を得るのに十分な程度まで、あるいは (3) クーマシーブルーもしくは銀染色を使用した還元もしくは非還元条件下で S D S - P A G E によって同種になるように、精製される。単離された抗体には、抗体の自然環境の少なくとも1つの成分が存在しないため、組換え細胞内で *i n s i t u* の抗体が含まれる。しかしながら、通常、単離抗体は、少なくとも1つの精製ステップにより調製されるであろう。

30

40

【 0 4 0 4 】

対象となる分子標的または抗原「と結合する」抗体は、抗体が、抗原を発現する細胞を標的とするのに有用となるような十分な親和性でその抗原に結合することができるものである。

【 0 4 0 5 】

「治療する」または「治療」という用語は、治療的処置及び予防的または防止的処置の両方を指し、その目的は、所望されない生理学的変化または障害 (がんの発症または伝播など) を予防または減速 (緩和) することである。本開示の目的では、有益または所望される臨床結果としては、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、症状の軽減、

50

疾患の程度の減弱、安定化した（すなわち、悪化していない）疾患状態、疾患進行の遅延または緩徐化、疾患状態の緩和または緩解、及び（部分的であるか完全であるかにかかわらず）寛解が挙げられるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味し得る。治療を必要とする者としては、病態もしくは障害を既に有する者、及び病態もしくは障害を有する傾向にある者、または病態もしくは障害を予防する必要がある者が挙げられる。

【0406】

「ファージディスプレイ」は、バリエーションポリペプチドがファージ、例えば繊維状ファージの粒子の表面上のコートタンパク質との融合タンパク質として提示される、技法である。ファージディスプレイの有用性の1つは、無作為なタンパク質バリエーションの大きなライブラリーを、標的分子に高い親和性で結合する配列に関して高速かつ効率的に分類することができるという事実にある。ペプチド及びタンパク質ライブラリーのファージ上でのディスプレイは、特異的結合特性を有するものについて何百万ものポリペプチドをスクリーニングするために使用されている。多価ファージディスプレイ法は、小さなランダムペプチド及び小さなタンパク質を、典型的には、繊維状ファージのPIIIまたはPVIIIのいずれかへの融合を通じてディスプレイするために使用されている。Wells and Lowman, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, 3: 355-362 (1992)、及び、この中で引用される参考文献。一価ファージディスプレイでは、タンパク質またはペプチドライブラリーを、ファージコートタンパク質またはその一部分に融合させ、野生型タンパク質の存在下で低いレベルで発現させる。結合効果は、選別が内因性リガンド親和性に基づくように多価ファージに対して低減され、ファージミドベクターが使用され、これにより、DNA操作が簡略化される。Lowman and Wells, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 3: 205-0216 (1991)。ファージディスプレイには、抗体様分子を産生するための技法が含まれる (Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, p 627-628)。

【0407】

「ファージミド」は、細菌複製起点、例えば、ColE1と、バクテリオファージの遺伝子間領域のコピーを有する、プラスミドベクターである。ファージミドは、繊維状バクテリオファージ及びラムドイドバクテリオファージを含む、任意の既知のバクテリオファージに使用することができる。プラスミドはまた、一般に、抗生物質耐性の選択的マーカーを含むであろう。これらのベクターにクローニングしたDNAのセグメントは、プラスミドとして増殖させることができる。これらのベクターを持つ細胞に、ファージ粒子の産生に必要な全ての遺伝子を提供すると、プラスミドの複製様式がローリングサークル複製に変わり、プラスミドDNAの一本鎖のコピー及びパッケージファージ粒子が生成される。ファージミドは、感染性または非感染性ファージ粒子を形成することができる。この用語には、異種ポリペプチドがファージ粒子の表面にディスプレイされるように、遺伝子融合として異種ポリペプチド遺伝子に結合したファージコートタンパク質遺伝子またはその断片を含む、ファージミドが含まれる。本明細書に記載する化合物は、薬学的な塩、または薬学的に許容される塩の形態であることができる。いくつかの実施形態では、そのような塩は、無機または有機の酸または塩基に由来する。好適な塩の論評については、例えば、Berge et al., *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19 and Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) を参照されたい。

【0408】

本開示では、基「Ab」（即ち、抗体、抗体断片、及び/または抗原断片）を、2つ以上の薬物含有部分にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、「Ab

」は、1～20個の薬物含有部分にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、「Ab」は、1～10個の薬物含有部分にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、「Ab」は、1～5個の薬物含有部分にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、「Ab」は、1または2個の薬物含有部分にコンジュゲートすることができる。いくつかの実施形態では、「Ab」は、1個の薬物含有部分にコンジュゲートすることができる。

【0409】

本開示のいくつかの態様では、ADCを、PD-1に結合する抗体、及び/または、PD-L1に結合する抗体と組み合わせる。

【0410】

本明細書に記載する化合物は、薬学的な塩、または薬学的に許容される塩の形態であることができる。いくつかの実施形態では、そのような塩は、無機または有機の酸または塩基に由来する。好適な塩の論評については、例えば、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000)を参照されたい。

【0411】

好適な酸付加塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩 (pectinate)、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカン酸塩が挙げられる。

【0412】

好適な塩基付加塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなどの有機塩基を有する塩、ならびにアルギニン、リジン、及び同類のものなどのアミノ酸を有する塩が挙げられる。

【0413】

例えば、Bergeは、FDAが認可した、商業的に流通している以下の塩を列挙する：アニオンである酢酸塩、ベシル酸塩 (ベンゼンスルホン酸塩)、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム (エチレンジアミンテトラ酢酸塩)、カンシル酸塩 (樟脳スルホン酸塩)、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩 (エチレンジアミンテトラ酢酸塩)、エジシル酸塩 (1,2-エタンジスルホン酸塩)、エステル (ラウリル硫酸塩)、エシレート (エタンスルホン酸塩)、フマル酸塩、グルセプト酸塩 (グルコヘプトン酸塩)、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサル酸塩 (グリコールアミドフェニルアルソネート)、ヘキシルレゾルシン酸塩 (hexylresorcinate)、ヒドラミン (N,N'-ジ(デヒドロアピエチル)エチレンジアミン)、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イセチオン酸塩 (2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩)、乳酸塩、ラクチオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシレート (メタンスルホン酸塩)、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムケート (mucate)、ナプシル酸塩 (2-ナフタレンスルホン酸塩)、硝酸塩、パモ酸塩 (エンボ酸塩)、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩 (8-クロロテオフィリネート)、及びトリ

10

20

30

40

50

エチオジド、有機カチオンであるベンザチン（N，N' - ジベンジルエチレンジアミン）、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）、及びプロカイン、ならびに金属カチオンであるアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛。

【0414】

Bergeはさらに、FDAが認可していない、（米国外で）商業的に流通している以下の塩を列挙する：アニオンであるアジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンヒドロメチレンクエン酸塩、アレコリン、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、臭化ブチル、樟脳酸塩、ジグルコン酸塩、二臭化水素酸塩、ジコハク酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、フッ化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、メチレンビス（サリチル酸塩）、ナパジシル酸塩（1，5 - ナフタレンジスルホン酸塩）、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルエチルバルピツール酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、及びウンデカン酸塩、有機カチオンであるベネタミン（benethamine）（N - ベンジルフェネチルアミン）、クレミゾール（1 - p - クロロベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イルメチルベンズイミダゾール）、ジエチルアミン、ピペラジン、及びトロメタミン（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、ならびに金属カチオンであるバリウム及びビスマス。

10

【0415】

本明細書に記載する化合物は、投与方法に応じて異なり得る、好適な担体、賦形剤、及び助剤もまた含むことができる。

20

【0416】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、好適な非経口剤形として製剤化することができる。好適な製剤は、当該技術分野において既知の様々な方法により調製することができる。医薬組成物は、血流、筋肉、または器官に直接投与することができる。非経口投与に好適な手段としては、静脈内、動脈内、腹腔内、くも膜下腔内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、及び皮下が挙げられる。非経口投与に好適なデバイスとしては、有針注射器、無針注射器、及び注入技術が挙げられる。

【0417】

非経口組成物は典型的には、水溶液であり、これは、塩、炭水化物、及び緩衝剤などの賦形剤を含有することができる。しかし、組成物は、滅菌非水溶液、または、滅菌発熱性物質除去水などの好適なビヒクルと組み合わせて使用可能な乾燥形態として製剤化されることもまた可能である。

30

【0418】

例えば、凍結乾燥による、滅菌状態下での非経口組成物の調製は、当業者に周知の標準的な技術を使用して、速やかに実現することができる。

【0419】

非経口投与のための組成物は、即時放出及び/または改変放出のために製剤化することができる。改変放出製剤は、遅延放出、持続放出、パルス放出、徐放、標的化放出、及びプログラム放出を含む。したがって、組成物は、活性化化合物の改変放出をもたらす植込み型デポーとして投与するための、固体、半固体、または揺変性液体として製剤化され得る。

40

【0420】

非経口製剤は、限定されるものではないが、防腐剤などの非経口剤形で使用される、他の好適な薬学的に許容される賦形剤と混合することができる。

【0421】

別の一実施形態では、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、粉末、ペレット、懸濁液、溶液、エマルジョンなどの、好適な経口剤形として製剤化することができる。例えば、崩壊剤、希釈剤、キレート剤、結合剤、滑剤、潤滑剤、フィラー、充填剤、抗接着剤などの、他の好適な担体が存在することができる。

【0422】

50

経口投与製剤は、例えば、甘味料、ビヒクル/湿潤剤、着色剤、香料添加剤、防腐剤、粘度向上/増粘剤などの他の好適な医薬賦形剤もまた含有することができる。

【0423】

本開示の医薬組成物の用量は、個別の患者に対して設定することができる。

【0424】

用語「放射線」とは、光子放射線または粒子放射線を意味する。いくつかの実施形態では、放射線は光子放射線（x線及びガンマ線）であることができる。そのような実施形態では、光子は、コバルトまたは直線加速器などの放射線源から高エネルギー光子ビームとして生成することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、粒子放射線（電子、陽子、中性子、炭素イオン、アルファ粒子、及びベータ粒子など）であることができる。粒子放射線は、直線加速器によって産出され得る。いくつかの実施形態では、放射線は電子ビームであることができる。いくつかの実施形態では、放射線は陽子ビームであることができる。いくつかの実施形態では、放射線は中性子ビームであることができる。

10

【0425】

いくつかの実施形態では、放射線は対外照射によって送達されることができる。いくつかの実施形態では、対外照射は、三次元原体放射線療法（3D-CRT）であることができる。いくつかの実施形態では、対外照射は、強度変調放射線療法（IMRT）であることができる。いくつかの実施形態では、対外照射は、画像誘導放射線療法（IGRT）であることができる。いくつかの実施形態では、対外照射は、強度変調陽子線療法（IMPT）であることができる。いくつかの実施形態では、対外照射は、定位放射線手術（SR
S）であることができる。いくつかの実施形態では、対外照射療法は、分割定位放射線療法であることができる。いくつかの実施形態では、対外照射は、定位体放射線療法（SB
RT）であることができる。SBRTを行う機械の例は、Gamma Knife（商標登録）、X-Knife（登録商標）、CyberKnife（登録商標）、及びClinac（登録商標）である。いくつかの実施形態では、放射線は、3次元原体または定位体放射線療法送達を使用して投与することができる。

20

【0426】

いくつかの実施形態では、放射線は、内部放射線療法（小線源療法）によって送達することができる。そのような実施形態では、内部放射線療法は、例えば、がんまたは腫瘍部位の近くに置かれた小さなペレット、シード、ワイヤ、またはチューブを使用した組織内照射であることができる。そのような実施形態では、内部放射線療法は、例えば、体腔内に置かれる放射性物質の容器を使用した腔内照射であることができる。

30

【0427】

化合物及び組成物の使用方法

本明細書に記載する特定の化合物は、STINGアゴニストであり、故に、その対象において免疫応答を刺激するのに有用である。組成物は、がんの治療で使用することができる。

【0428】

本開示の化合物はSTING調節/アゴニスト活性を示す。本開示の特定の化合物は、有効性の発現、薬物動態（例えば、吸収、分布、代謝、排せつ）、溶解性（例えば、水溶性）、他の医薬品との相互作用（例えば、薬物代謝酵素阻害作用）、安全性（例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、発がん性、中枢毒性）、及び/または安定性（例えば、化学的安定性、酵素に対する安定性）の観点から優れていることができるため、医薬品として有用であり得る。

40

【0429】

したがって、本開示の化合物は、哺乳類（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）におけるSTING活性を増加させるために使用できる。

【0430】

本開示の化合物は、STINGの影響を受け得る疾患（本明細書中、「STING関連

50

疾患」と略すことがある)、例えば、がん、例えば、大腸癌(例えば、結腸直腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性結腸直腸癌、遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、消化管間質腫瘍)、肺癌(例えば、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫)、中皮腫、膵臓癌(例えば、膵管癌、膵内分泌腫瘍)、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌(例えば、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例えば、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌)、卵巣癌(例えば、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍)、精巣腫瘍、前立腺癌(例えば、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌、去勢療法抵抗性前立腺癌)、肝臓癌(例えば、肝細胞癌、原発性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例えば、甲状腺髄様癌)、腎臓癌(例えば、腎細胞癌(例えば、淡明細胞型腎細胞癌)、腎盂と尿管の移行上皮癌)、子宮癌(例えば、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫)、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍(例えば、髄芽細胞腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫)、網膜芽細胞腫、皮膚癌(例えば、基底細胞腫、悪性黒色腫)、肉腫(例えば、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部組織の肉腫、紡錘細胞肉腫)、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌(例えば、多発性骨髄腫、白血病(例えば、急性骨髄性白血病)、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患)、原発不明癌の予防または治療用の薬剤、がん増殖阻害剤、がん転移抑制剤、アポトーシス促進剤、前がん病変(例えば、骨髄異型性症候群)の治療用の薬剤等の医薬品として使用され得る。

10

【0431】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、大腸癌、乳癌、皮膚癌、悪性リンパ腫、または肺癌のための医薬品として使用され得る。

20

【0432】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、抗体療法と同時に使用することができる。いくつかの実施形態では、抗体療法は抗PD-1抗体を含む。いくつかの実施形態では、抗体療法は抗PD-L1抗体を含む。

【0433】

特定の実施形態では、本開示の化合物は、抗体療法及び放射線療法と同時に使用することができる。いくつかの実施形態では、放射線療法は光子放射線療法であることができる。いくつかの実施形態では、放射線療法は粒子放射線療法であることができる。

【0434】

さらに、本開示の化合物を、非薬物療法と同時に使用することができる。正確には、本開示の化合物または本開示の併用剤は、非薬物療法、例えば、(1)手術、(2)アンジオテンシンII等を用いる高血圧化学療法、(3)遺伝子療法、(4)温熱療法、(5)凍結療法、(6)レーザー焼灼法、及び(7)放射線療法と組み合わせることができる。

30

【0435】

例えば、本開示の化合物を上記の手術などの前または後に、あるいはこれら2種もしくは3種の組み合わせ療法の前または後に使用することによって、耐性発現の防止、無病生存期間の延長、がんの転移または再発の抑制、延命等の効果が得られ得る。

【0436】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者のがんの治療方法であって、上記治療を必要とする患者に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、放射線との組み合わせを投与することによる、上記方法に関する。

40

【0437】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者のがんの治療方法であって、上記治療を必要とする患者に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩と、1種以上のチェックポイント阻害剤と、放射線との組み合わせを投与することによる、上記方法に関する。いくつかの実施形態では、1種以上のチェックポイント阻害剤は抗体を含む。いくつかの実施形態では、1種以上のチェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体を含む。いくつかの実施形態では、1種以上のチェックポイント阻害剤は、抗PD-L1抗体を含む。

【0438】

50

いくつかの実施形態では、本開示は、患者のがん治療のための、チェックポイント阻害剤及び放射線と組み合わせた、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【 0 4 3 9 】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者のがん治療で使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物に関し、上記患者はまた、1種以上のチェックポイント阻害剤及び放射線で治療されている。いくつかの実施形態では、本開示は、患者のがん治療で使用するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物に関し、式(I)の化合物またはその薬学的に許容されるその塩は、1種以上のチェックポイント阻害剤及び放射線と組み合わせられる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、チェックポイント阻害剤、放射線、及び/またはこれらの組み合わせと同時に、または連続して投与されることができる。いくつかの実施形態では、本開示は、がんの治療方法であって、そのような治療を必要とする患者に、治療に有効な量の、式(I)の化合物、1種以上のチェックポイント阻害剤、及び放射線の組み合わせを投与することを含む、上記方法に関する。

10

【 0 4 4 0 】

いくつかの実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも5時間前に投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも10時間前に投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも20時間前に投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも40時間前に投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも80時間前に投与することができる。

20

【 0 4 4 1 】

いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、2~8週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、6~8週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、2週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、3週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、4週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、5週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、6週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、7週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目のそれぞれに投与され、8週間繰り返すことができる。

30

【 0 4 4 2 】

いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目の任意の2日に投与され、5~8週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目の任意の2日に投与され、6~8週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目の任意の2日に投与され、5週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目の任意の2日に投与され、6週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目の任意の2日に投与され、7週間繰り返すことができる。いくつかの実施形態では、放射線は、各週の1~5日目の任意の2日に投与され、8週間繰り返すことができる。

40

【 0 4 4 3 】

いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、12週間に1回、4週間に1回、3週間に1回、2週間に1回、1週間に1回、1週間に2回、1週間に3回、または毎

50

日投与されることができる。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、2週間に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、3週間に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、4週間に1回投与することができる。いくつかの実施形態では、チェックポイント阻害剤は、12週間に1回投与することができる。

【0444】

特定の実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも40時間前に投与される。特定の実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも30時間前に投与される。特定の実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも20時間前に投与される。特定の実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも10時間前に投与される。特定の実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも5時間前に投与される。特定の実施形態では、放射線は、チェックポイント阻害剤及び/または式(I)の化合物の投与の少なくとも1時間前に投与される。

10

【0445】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び/またはチェックポイント阻害剤は、患者が放射線治療を受けた1日~3ヶ月後に、患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び/またはチェックポイント阻害剤は、患者が放射線治療を受けた1日~2ヶ月後に、患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び/またはチェックポイント阻害剤は、患者が放射線治療を受けた1日~1ヶ月後に、患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び/またはチェックポイント阻害剤は、患者が放射線治療を受けた1日~15日後に、患者に投与することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物及び/またはチェックポイント阻害剤は、患者が放射線治療を受けた1日~7日後に、患者に投与することができる。

20

【0446】

いくつかの実施形態では、放射線は、約1 Gy ~ 約100 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約1 Gy ~ 約50 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約1 Gy ~ 約20 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約5 Gy ~ 約20 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約6 Gy ~ 約18 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約8 Gy ~ 約16 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約5 Gy ~ 約10 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約10 Gy ~ 約15 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約15 Gy ~ 約20 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約8 Gy または 約16 Gyの分割線量で投与することができる。

30

40

【0447】

いくつかの実施形態では、放射線は、約1 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約2 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約3 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約4 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約5 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約6 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約7 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約8 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約9 Gyの分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、

50

約 10 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 11 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 12 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 13 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 14 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 15 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 16 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 17 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 18 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 19 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、約 20 Gy の分割線量で投与することができる。

10

【0448】

いくつかの実施形態では、放射線は分割して投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は 1 ~ 10 回に分割して投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は 1 ~ 5 回に分割して投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は 1 回で、または 2 回に分割、または 3 回に分割、または 4 回に分割、または 5 回に分割して投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は 1 回で、または 3 回に分割して投与することができる。

【0449】

いくつかの実施形態では、放射線は、1 ~ 3 回に分割して、約 1 ~ 5 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 ~ 3 回に分割して、約 5 ~ 10 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 ~ 3 回に分割して、約 10 ~ 15 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 ~ 3 回に分割して、約 15 ~ 20 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 ~ 3 回に分割して、約 5 ~ 10 Gy の分割線量で、または、1 ~ 3 回に分割して、約 15 ~ 20 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 回で、約 8 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、3 回に分割して、約 8 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 回で、約 16 Gy の分割線量で投与することができる。いくつかの実施形態では、放射線は、1 回で、約 8 Gy の分割線量で、または、3 回に分割して、約 8 Gy の分割線量で、または、1 回で、約 16 Gy の分割線量で投与することができる。

20

30

【0450】

さらに、本開示の化合物または本開示の併用剤による治療と、支持療法：(i) 各種感染症の併発に対する抗生物質（例えば、パンスポリン等の β -ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系）の投与、(ii) 栄養不良改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、または総合ビタミン剤の投与、(iii) 疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv) 悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与、及び(v) がんの多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等を組み合わせることができる。

40

【実施例】

【0451】

定義

| | |
|---------|----------------------|
| A b | 抗体 |
| A C N | アセトニトリル |
| A D A | 抗薬物抗体 |
| A D C | 抗体薬物コンジュゲート |
| B L Q | 定量下限 |
| C | 摂氏 |
| C C R 2 | C - C モチーフケモカイン受容体 2 |

50

| | | |
|-----------|---|----|
| C R | 完全寛解 | |
| C D | 分化クラスター | |
| D A R | 薬物抗体比率 | |
| D M A | N , N - ジメチルアセトアミド | |
| D M S O | ジメチルスルホキシド | |
| D T T | ジチオスレイトール | |
| | 吸光係数 | |
| E 0 . 1 % | 0 . 1 % 溶液の吸光係数 | |
| E C 5 0 | 半数効果濃度 | |
| E D T A | エチレンジアミン四酢酸 | 10 |
| h | 時間 | |
| H I C | 疎水性相互作用クロマトグラフィー | |
| h I g G | ヒト免疫グロブリン G | |
| H P L C | 高压液体クロマトグラフィー | |
| I A C U C | 動物実験委員会 | |
| I F N | インターフェロン | |
| I g G | 免疫グロブリン G | |
| I g M | 免疫グロブリン M | |
| I L | インターロイキン | |
| I P | インターフェロン 誘導タンパク質 | 20 |
| L C | 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 | |
| μ M | マイクロモル | |
| M C P | 単球走化性タンパク質 | |
| M D S C | 骨髄由来免疫抑制細胞 | |
| m L | ミリリットル | |
| M S | 質量スペクトル | |
| M T D | 最大耐量 | |
| N A | 入手不可能 | |
| O A c | アセテート | 30 |
| P B S | リン酸緩衝生理食塩水 | |
| P E G | ポリエチレングリコール | |
| Q T O F | 四重極飛行時間 | |
| r t | 室温 | |
| S E C | サイズ排除クロマトグラフィー | |
| S T I N G | インターフェロン遺伝子の刺激因子 | |
| T C E P | (トリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン) | |
| T N F | 腫瘍壊死因子 | |
| T P P T S | 3 , 3 ' , 3 ' ' - ホスファントリイルトリス (ベンゼンスルホン酸) 三ナ | |
| トリウム塩 | | 40 |
| T r i s | トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン | |
| U F L C | 超高速液体クロマトグラフ | |
| U V | 紫外線 | |

【 0 4 5 2 】

分析方法

分析 S E C 条件 :

S E C スペクトルは、280nmで、S E C カラム (一般的には、T o s o h B i o s e p T S K G e l , G 3 0 0 0 S W x 1 ; P / N 8 5 4 1 ; 2 5 0 A ; 5 μ m ; 7 . 8 m m x 3 0 0 m m) を使用する、ダイオードアレイ検出器を備えた H e w l e t t - P a c k a r d H P 1 1 0 0 または A g i l e n t 1 1 0 0 S e r i e s L C 50

システムに記録した。移動相は、100 mMのリン酸ナトリウム、300 mMの塩化ナトリウム、pH 6.8、10%アセトニトリル(v/v)、または1×PBSであった。典型的な実行は、1 mL/分の流速で20分間、定組成で行われる。

【0453】

分析HIC条件：

HICスペクトルは、280 nmで、HICカラム(一般的には、Tosoh Butyl-NPR, 4.6×35 mm、2.5 μm, P/N: 14947)を使用する、ダイオードアレイ検出器を備えたHewlett-Packard HP1100またはAgilent 1100 Series LCシステムに記録した。移動相Aは、25 mMのリン酸ナトリウム、1.5 Mの硫酸アンモニウム(pH 7)であり、移動相Bは、75%の25 mMリン酸ナトリウム(pH 7)、25%のイソプロパノールであった。通常20分間の実行に関して、95%/5% A/B ~ 100% Bの12分の線形勾配を、定組成流の初期インターバルと最終インターバルとの間で使用する。

10

【0454】

LC-QTOF条件：

LCMSスペクトルを、80 °Cまで加熱した逆相カラム(一般的には、Agilent, PLRP-S, 5 μm, 1000 Å, 2.1 mm×50 mm)を使用する、Agilent 6545 QTOF質量分析計に接続したAgilent 1260 Bioinert Series LCシステムに記録した。化合物の特性評価を最適化するために、様々な勾配と分析時間を選択した。移動相は、ACN/水の勾配に基づき、0.1%ギ酸を含有した。使用した溶媒の勾配の一例は、表1に示す条件で、95%移動相A(移動相A = 99%の水 + 1% ACN + 0.1%ギ酸)から、100%移動相B(移動相B = 95% ACN + 5%の水 + 0.1%ギ酸)であった。

20

【0455】

【表1】

表1

| 時間
(分) | 流量 (mL
/分) | %A | %B |
|-----------|---------------|----|----|
| 0 | 0.35 | 82 | 18 |
| 1 | 0.35 | 82 | 18 |
| 2 | 0.35 | 70 | 30 |
| 19 | 0.5 | 50 | 50 |
| 19.5 | 0.5 | 10 | 90 |
| 21 | 0.5 | 10 | 90 |
| 21.1 | 0.5 | 82 | 18 |
| 22 | 0.5 | 82 | 18 |

30

【0456】

サンプルは、インタクトであるか、または還元されているかのいずれかであった(37 °Cで30分間、0.5 MのDTT溶液(4 μL)で処理した、1~5 mg/mLのADC溶液(20 μL))。生データを、Agilent BioConfirmソフトウェアを使用して、適切な質量範囲にデコンボリューションして、タンパク質の分子量(複数可)を得、Agilent DAR Calculatorを使用して、DARを計算した。

40

【0457】

LC/MS/MS条件：

Shimadzu UFLC LC-20AD XR2元ポンプ、及びSIL-30AC MPオートサンプラーシステム、及びAB SCIEX Triple Quad 4500 ESI質量分析を使用して、LC/MS/MS分析を行った。

50

【0458】

一般的に、Waters Xselect C18 CSH 3.5 μ 2.1 mm ID \times 30 mm カラムに通した後、5 μ L のサンプルアリコートをし、LC/MS/MS に注入した。移動相 A は、0.1% のギ酸水溶液を含有し、移動相 B は、0.1% ギ酸の水 (5%) とアセトニトリル (95%) の溶液を含有した。合計の実行時間は、1.5 分の流速で、100% A から 100% B への線形勾配で、1.5 mL/分で 3 分であった。まず、機器を 0.5 分間、100% の水性移動相溶媒で実行し、その後、次の 1.5 分間で、100% 有機溶媒まで増加させた。

【0459】

分取 SEC :

SEC カラム (一般的には、GE Superdex 200 Increase 10/300 GL) を使用する、紫外線検出器を備えた Gilson 分取 HPLC システムで、分取 SEC 精製を行った。移動相は、1 \times PBS であった (pH 7.4)。典型的な実行は、1 mL/分の流速で 30 分間、定組成で行われた。画分の収集は、UV の閾値 (214 及び 280 nm) に基づいてトリガーされた。

10

【0460】

ADC 濃度 :

対応するリンカー - ペイロード構築物から、UV 吸光度を差し引いた後で、NanoDrop (2000c; Fisher Scientific) 係数により測定した、280 nm における UV 吸光度から、ADC 濃度を計算した。

20

【0461】

表 2 は、ADC 調製に使用したリンカー - ペイロード構築物を列挙する。化合物は、化合物番号 14 (WO 2018/100558 A2 に記載されている)、または化合物 I-5c (WO 2019/092660 に記載されている) のいずれかを、ペイロードとして含有する。リンカー - ペイロード構築物の合成は、PCT 出願第 PCT/IB 2020/054400 号に記載されていた。

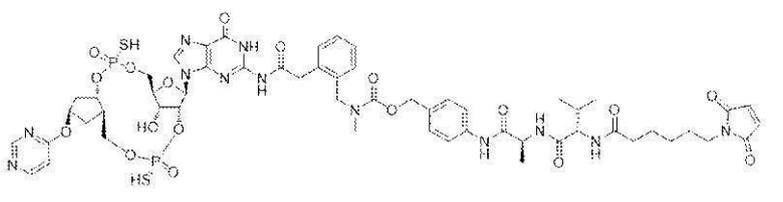
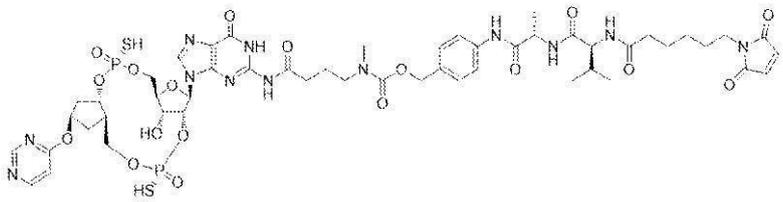
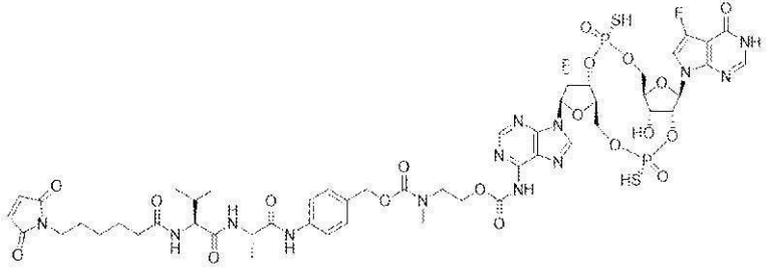
【0462】

30

40

50

【表 2 - 1】
表 2

| リンカー
-ペイロ
-ド構築
物 | 構造 |
|---------------------------|--|
| C - 2 |  |
| C - 3 |  |
| C - 4 |  |

10

20

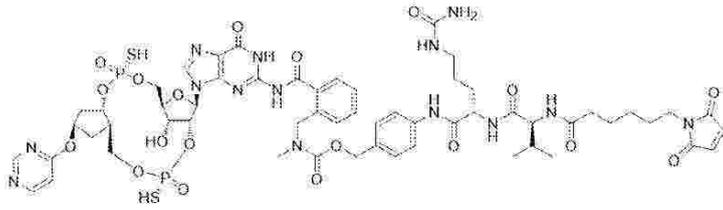
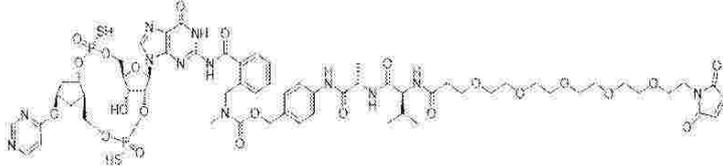
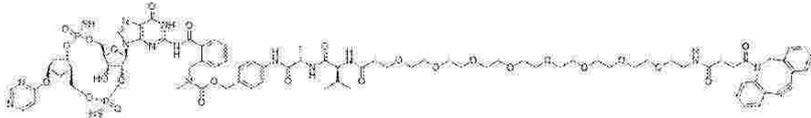
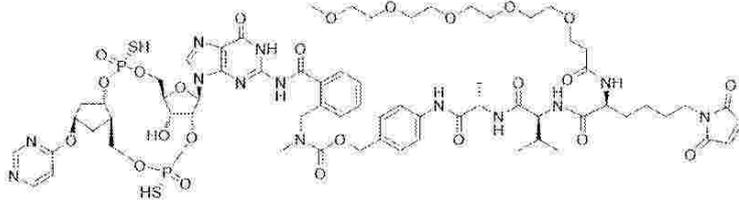
30

40

50

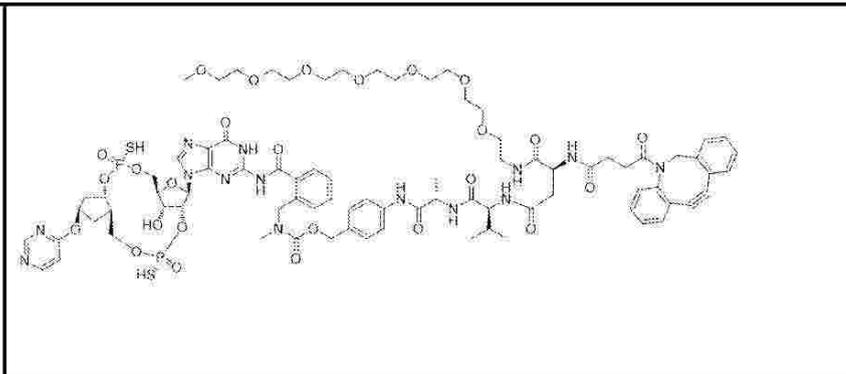
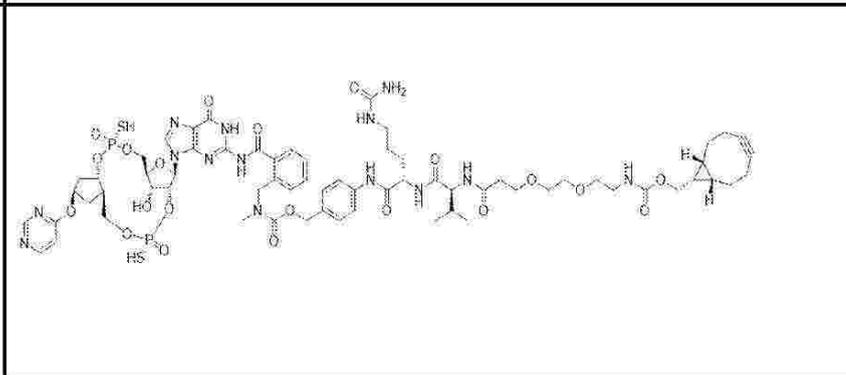
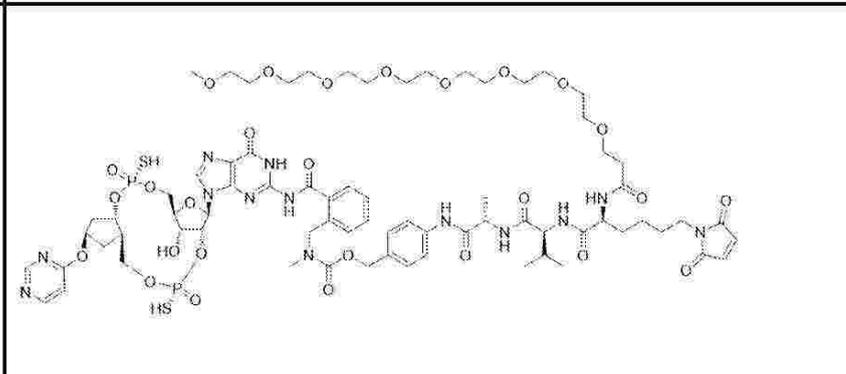
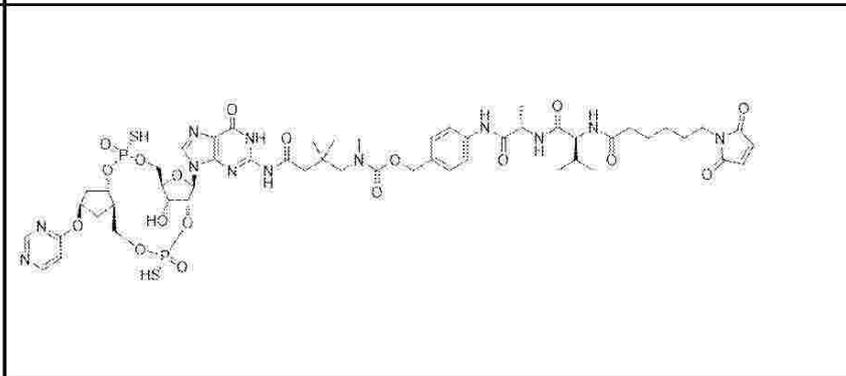
【 0 4 6 3 】

【表 2 - 2】

| | | |
|------|--|----|
| C-5 |  | 10 |
| C-8 |  | 20 |
| C-9 |  | 30 |
| C-10 |  | 40 |

【 0 4 6 4 】

【表 2 - 3】

| | |
|------|--|
| C-13 |  |
| C-15 |  |
| C-18 |  |
| C-20 |  |

10

20

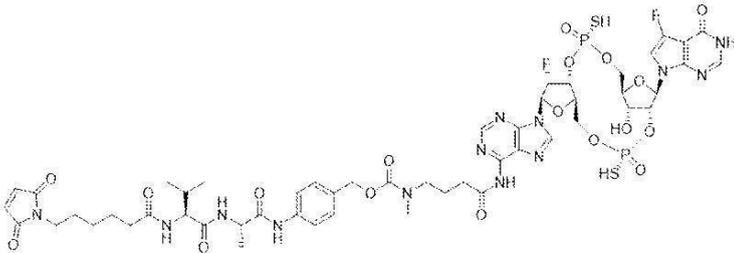
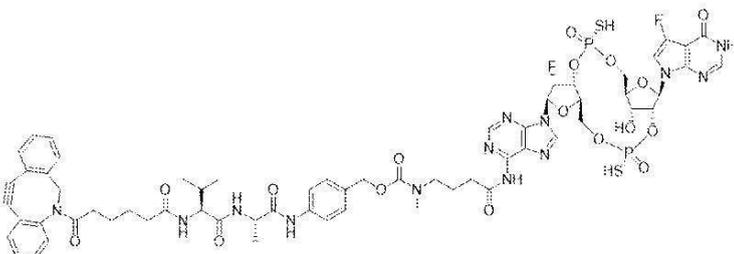
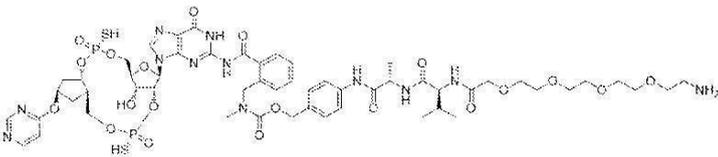
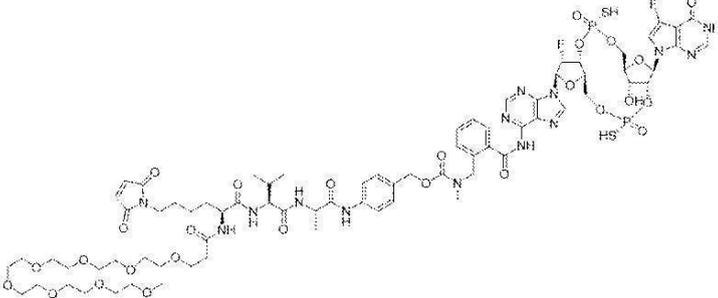
30

40

【 0 4 6 5 】

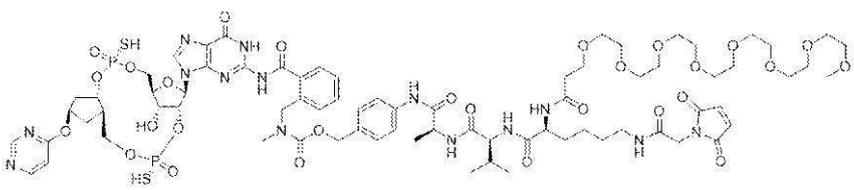
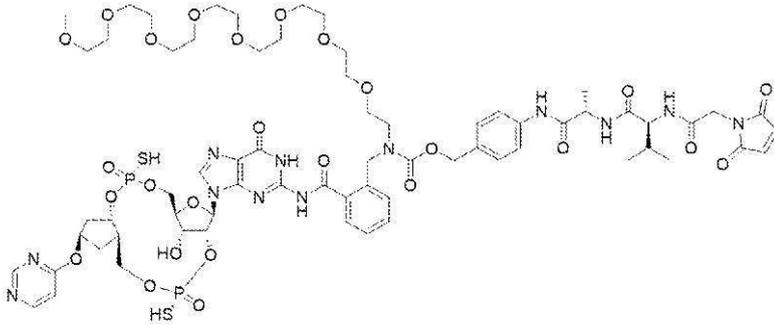
50

【表 2 - 4】

| | | |
|------|--|----|
| C-21 |  | 10 |
| C-22 |  | 20 |
| C-30 |  | 30 |
| C-38 |  | 40 |

【 0 4 6 6 】

【表 2 - 5】

| | | |
|---------|--|----|
| C - 3 9 |  | 10 |
| C - 4 1 |  | 20 |

【 0 4 6 7 】

1 D 9 マウスモノクローナル抗体の重鎖及び軽鎖のヒト化可変ドメイン、ならびに、ヒト I g G 1 重鎖及びヒト 軽鎖（ヒト化 1 D 9、T A K - 2 0 2 と呼ばれ、以下では h I g G 1 アイソタイプともまた呼ばれる可能性がある）の定常ドメインで構成される抗ヒト C C R 2 モノクローナル抗体を、U S 7 , 4 7 3 , 4 2 1 B 2 に記載のとおり生成した。ヒト化 1 D 9 の h I g G 4 アイソタイプを、Anticancer Research March - April 2 0 0 6 vol . 2 6 no . 2 A 1 0 5 7 - 1 0 6 3 に記載されている方法と同様の方法で調製した。

30

ヒト化 1 D 9 の配列

重鎖：

EVQLVESGGG LVKPGGSLRL SCAASGFTFS AYAMNWVRQA PGKGLEWVGR I
 RTKNNNYAT YYADSVKDRF TISRDDSKNT LYLQMNSLKT EDTAVYYCTT FYG
 NGVWGQG TLVTVSSAST KGPSVFPLAP SSKSTSGGTA ALGCLVKDYF PEPVT
 VSWNS GALTSGVHTF PAVLQSSGLY SLSSVVTVPS SSLGTQTYIC NVN HKPSNTK
 VDKKVEPKSC DKTHTCPPCP APELAGAPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT C
 VVVDVSHED PEVKFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQYNSTY RVVSVLTVLH Q
 DWLNGKEYK CKVSNKALPA PIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSRDELTK NQVS
 LTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSKL TVDKSR
 WQQG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSPGK (配列番号 3)

40

軽鎖：

DVVMTQSPLS LPVTLGQPAS ISCKSSQSLL DSDGKTFLNW FQQRPGQSPR RL
 IYLVSKLD SGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDGVV YYCWQGTHFP YTFGQ
 GTRLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK VQWKVDNA
 LQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE VTHQGLSSPV
 TKSFNRGEC (配列番号 4)

ヒト化 1 D 9 h I g G 4 アイソタイプの配列

重鎖：

50

EVQLVESGGGLV KPGGSLRLS CAASGFTFSAYAMNWVRQAPGKGLEWVGRIRTKNN
 NYATYYADSVKDRFTISRDDSKNTLYLQMNSLKTEDTAVYYCTTFYGNQVWGQGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
 GVTHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTKTYTCNVDPKPKNTKVDKRVESKY
 GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWY
 VDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEK
 TISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
 KTTTPVLDSDGSGFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
 (配列番号 5)

軽鎖 :

10

DVVMVTQSPLSLPVTLGQPASISCKSSQSLLDSDGKTFLNWFQQRPGQSPRRLIYLV
 SKLD SGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYC WQGTHFPYTFGGQTRLEIKRT
 VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
 DSKDSTYSLSSLTTLTKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号 6)
 【 0 4 6 8 】

実施例 1

確率上のシステインコンジュゲーションによる、Ab - STING アゴニストコンジュゲートの調製のための手順

【 0 4 6 9 】

50 mM のヒスチジン、125 mM のアルギニン、及び、pH 6.1 の緩衝液中の、抗CCR2 抗体 (ヒト化 1D9、10 mg / mL) の溶液に、TCEP (1 mM の水溶液、2 ~ 3 当量) を添加した。反応混合物をアルゴンでパージし、室温または 37 で 1 ~ 3 時間、穏やかに振盪しながらインキュベートした。次に、所望のリンカー - ペイロード構築物 (5 mM の DMA 溶液、6 ~ 9 当量) をゆっくりと、上記混合物に添加した。反応物をアルゴンでパージし、室温または でさらに 1 ~ 2 時間、穏やかに振盪しながらインキュベートした。反応混合物を、本明細書に記載する分取 SEC 法に従って精製し、ADC を得た。ADC 濃度、凝集割合、及び DAR を、分析法に記載のとおり、それぞれ、UV 吸光度、分析 SEC、及び LC - QTOF により測定した。

20

【 0 4 7 0 】

本手順の概略図を、図 1 に示す。

30

【 0 4 7 1 】

上述したものに類似の手順を使用して、他の抗体コンジュゲートを調製した。

【 0 4 7 2 】

実施例 2

確率上のシステインコンジュゲーションによる、さらなる Ab - STING アゴニストコンジュゲートの調製

リンカー - ペイロード構築物、及び、出発材料として示す抗体を使用して、実施例 1 に記載するとおり、表 3 に列挙する抗体薬物コンジュゲートを調製した。

【 0 4 7 3 】

40

【表 3】

表 3

| ADC産物 | リンカーペイロード | ヒト化1D9
アイソタイプ | ペイロード | DAR | 凝集割合 | 収率
割合 |
|---------|-----------|------------------|---------|-----|------|----------|
| ADC-B1 | C-3 | hIgG4 | 化合物I-5c | 3.7 | BLQ | 75 |
| ADC-B2 | C-21 | hIgG4 | 化合物番号14 | 4.3 | BLQ | 80 |
| ADC-B3 | C20 | hIgG4 | 化合物I-5c | 2.4 | BLQ | 40 |
| ADC-B5 | C-4 | hIgG4 | 化合物番号14 | 3.4 | BLQ | 100 |
| ADC-B6 | C-5 | hIgG4 | 化合物I-5c | 3.1 | BLQ | 56 |
| ADC-B7 | C-2 | hIgG4 | 化合物I-5c | 3.2 | BLQ | 92 |
| ADC-B8 | C10 | hIgG4 | 化合物I-5c | 3.9 | BLQ | 50 |
| ADC-B13 | C-8 | hIgG4 | 化合物I-5c | 3.9 | BLQ | 44 |
| ADC-B14 | C18 | hIgG1 | 化合物I-5c | 4.0 | BLQ | 74 |
| ADC-B16 | C41 | hIgG1 | 化合物I-5c | 4.1 | BLQ | 51 |
| ADC-B17 | C-38 | hIgG1 | 化合物番号14 | 3.8 | BLQ | 74 |

10

20

30

【0474】

実施例 3

トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによる、Ab-STINGアゴニストコンジュゲートの調製のための手順

脱グリコシル化：50 mMのヒスチジン、125 mMのアルギニン、pH 6.1の緩衝液中の、抗CCR2抗体（ヒト化1D9、US7,473,421B2に記載のとおり生成、60 mg/mL）の溶液を、等体積のpH 7.2のPBSで希釈した。溶液に、N-グリコシラーゼF（New England Biolabs, P0704S, 500,000ユニット/mL、抗体1 mgに対して300ユニット）を添加し、反応混合物を37℃まで、穏やかに一晩撹拌しながら加熱した。得られた脱グリコシル化ヒト化1D9を、PBS（pH 7.2）で緩衝液交換した。

40

【0475】

トランスグルタミナーゼコンジュゲーション：上述のとおり調製した、脱グリコシル化ヒト化1D9のPBS溶液（10~20 mg/mL）に、アミン-PEG-アジド（40当量）の0.1 M DMSO溶液、続いて、トランスグルタミナーゼ（ACTIVA（商標）、Ajinomoto、抗体1 mg当たり5~10 mg）を添加した。反応混合物を37℃まで、穏やかに一晩撹拌しながら加熱した。本明細書に記載する分取SEC法に従って生成物を精製し、ヒト化1D9-NH-PEG-アジドを得た。

【0476】

歪み促進型アジド-アルキン付加環化：上述のとおり調製した、ヒト化1D9-NH

50

- PEG - アジドの溶液 (PBS中に、2 ~ 15 mg / mL) に、リンカー - ペイロード構築物 (3 ~ 5 当量であり、DMSOは、全溶媒体積の10%未満) を含有する歪み型アルキンの、4 ~ 10 mMのDMSO溶液を添加した。得られた溶液を室温で一晩、穏やかに撹拌した。本明細書に記載する分取SEC法に従って生成物を精製し、ADCを得た。ADC濃度、凝集割合、及びDARを、分析法に記載のとおり、それぞれ、UV吸光度、分析SEC、及びLC-QTOFにより測定した。

【0477】

本手順の概略図を、図2に示す (RG = N₃)。上述したものに類似の手順を使用して、他の抗体コンジュゲートを調製した。

【0478】

実施例4

トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによるAb-STINGアゴニストコンジュゲートの調製

表に出発物質として示す、開始リンカー - ペイロード構築物を使用して、実施例3に記載するとおり、表4に列挙する抗体薬物コンジュゲートを調製した。

【0479】

【表4】

表4

| ADC産物 | リンカー - ペイロード | ヒト化ID9アイソタイプ | PEGの長さ | ペイロード | DAR | 凝集割合 | 収率割合 |
|---------|--------------|--------------|--------|---------|-----|------|------|
| ADC-B4 | C22 | hIgG4 | 2 | 化合物番号14 | 1.8 | BLQ | 70 |
| ADC-B9 | C15 | hIgG4 | 35 | 化合物I-5c | 2.0 | BLQ | 42 |
| ADC-B10 | C15 | hIgG4 | 23 | 化合物I-5c | 2.1 | BLQ | 70 |
| ADC-B11 | C13 | hIgG4 | 23 | 化合物I-5c | 2.0 | BLQ | 80 |
| ADC-B12 | C9 | hIgG4 | 9 | 化合物I-5c | 1.7 | BLQ | 50 |

【0480】

実施例5

トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによる、Ab-STINGアゴニストコンジュゲートの調製のための手順

トランスグルタミナーゼコンジュゲーション (修飾後は、Tumey, L. N. et al. Mol. Pharmaceutics 2019, 16, 6, 2795-2807に記載の手順に従う): トランスグルタミナーゼ (ACTIVA (商標), Ajinomoto、抗体1mgに対して50mg) の、pH6.1リン酸緩衝液の溶液に、脱グリコシル化ヒト化ID9のPBS溶液 (10 ~ 20 mg / mL、実施例3に記載する脱グリコシル化手順に従って調製)、続いて、30mMシタミン・2HCl (50当量) の、pH6.1リン酸緩衝液の溶液を添加した。反応混合物を37℃まで、穏やかに一晩撹拌しながら加熱した。まず、20mMのホスフェート (pH7.0) で洗浄し、その後、0.1Mのクエン酸 (pH4.0) でADCを溶出することにより、HiTrapプロテインA HPカラム (GE Healthcare, 17-0402-01) を使用して生成

10

20

30

40

50

物を精製した。本明細書に記載する分取SEC法でさらに精製し、ヒト化1D9-NH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-NH₂を得た。

【0481】

マレイミド付加：上述のとおり調製した、ヒト化1D9-NH-(CH₂)₂-S-S-(CH₂)₂-NH₂複合体の溶液(20mMのpH5 NaOAc緩衝液中に2~15mg/mL)に、5mMの、TPPTSの水溶液(5当量)を0 で添加した。得られた溶液を0 で一晩インキュベートした。透析により、低分子を取り除いた後、さらに24時間、0 でインキュベートした。次に、所望のリンカー-ペイロード構築物(5mMのDMA溶液、2.05当量)をゆっくりと、上記混合物に添加した。反応物を、0 で1.5~2時間、穏やかに振盪しながらインキュベートした。反応混合物を、本明細書に記載する分取SEC法に従って精製し、ADCを得た。ADC濃度、凝集割合、及びDARを、分析法に記載のとおり、それぞれ、UV吸光度、分析SEC、及びLC-QTOFにより測定した。

10

【0482】

本手順の概略図を、図2に示す(RG=SH)。上述したものに類似の手順を使用して、他の抗体コンジュゲートを調製した。

【0483】

実施例6

トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによるAb-STINGアゴニストコンジュゲートの調製

20

表に出発物質として示す、開始リンカー-ペイロード構築物を使用して、実施例5に記載するとおり、表5に列挙する抗体薬物コンジュゲートを調製した。

【0484】

【表5】

表5

| ADC産物 | リンカー-ペイロード | ヒト化1D9アイソタイプ | ペイロード | DAR | 凝集割合 | 収率割合 |
|---------|------------|--------------|---------|-----|------|------|
| ADC-B18 | C-18 | hIgG1 | 化合物I-5c | 2.0 | BLQ | 80 |
| ADC-B19 | C-39 | hIgG1 | 化合物I-5c | 2.0 | BLQ | 89 |
| ADC-B20 | C-38 | hIgG1 | 化合物番号14 | 1.9 | BLQ | 80 |

30

40

【0485】

実施例7

トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによるAb-STINGアゴニストコンジュゲートの調製

脱グリコシル化ヒト化1D9のPBS溶液(10~20mg/mL、実施例3に記載する脱グリコシル化手順に従って調製)に、1MのTris、5MのNaCl、pH8.0の緩衝液(総体積の10~20%)を添加し、pHを8.0に調節した。溶液に、10mMの、第一級アミン含有リンカー-ペイロード構築物のDMSO溶液(20当量)、続き

50

て、トランスグルタミナーゼ (ACTIVA (商標), Ajinomoto、抗体 1 mg 当たり 100 ~ 150 mg) を添加した。反応混合物を 37 °C まで、穏やかに一晩攪拌しながら加熱した。まず、20 mM のホスフェート (pH 7.0) で洗浄し、その後、0.1 M のクエン酸 (pH 4.0) で ADC を溶出することにより、HiTrap プロテイン A HP カラム (GE Healthcare, 17-0402-01) を使用して生成物を精製した。本明細書に記載する分取 SEC 法に従って生成物をさらに精製し、ADC を得た。ADC 濃度、凝集割合、及び DAR を、分析法に記載のとおり、それぞれ、UV 吸光度、分析 SEC、及び LC-QTOF により測定した。

【0486】

手順の概略図を図 3 に示す。上述したものに類似の手順を使用して、他の抗体コンジュゲートを調製した。 10

【0487】

実施例 8

トランスグルタミナーゼコンジュゲーションによる Ab-STING アゴニストコンジュゲートの調製

表に出発物質として示す、開始リンカー-ペイロード構築物を使用して、実施例 7 に記載するとおり、表 6 に列挙する抗体薬物コンジュゲートを調製した。

【0488】

【表 6】

20

表 6

| ADC 産物 | リンカー-ペイロード | ヒト化 1D9 アイソタイプ | ペイロード | DAR | 凝集割合 | 収率割合 |
|---------|------------|----------------|----------|-----|------|------|
| ADC-B15 | C-30 | h IgG1 | 化合物 1-5c | 1.6 | BLQ | 64 |

【0489】

30

実施例 9

確率上のシステインコンジュゲーションによる、マウス Ab-STING アゴニストコンジュゲートの調製のための手順

抗 mCCR2 MC-21 抗体 (Universitaetsklinikum Regensburg, Regensburg, Germany; Mack, M. et al. J. Immunol. 2001, 166, 4697-4704 及び WO 2007/115713 に記載されている) (重鎖に L235A-G237A-E318A 変異を有する mIgG2a) の、25 mM のクエン酸ナトリウム (pH 5.5 の緩衝液) (3.4 mg/mL) の溶液に、0.5 M の tris、25 mM の EDTA (pH 8 の溶液、総体積の 10%)、及び TCEP (10 mM の水溶液、20 当量) を添加した。反応混合物をアルゴンでバージし、37 °C で 1.5 時間、穏やかに振盪しながらインキュベートした。反応混合物を、本明細書に記載する分取 SEC 法に従って精製した。精製した還元抗体溶液を、4 °C まで冷却した。デヒドロアスコルビン酸の DMSO 溶液 (2 mM、還元抗体に対して 3 当量) を添加し、得られた混合物を 4 °C で一晩保存した。溶液を室温まで温めた後、所望のリンカー-ペイロード構築物 (5 mM の DMA 溶液、還元抗体に対して 7 当量) をゆっくりと添加した。反応物を室温でさらに 1.5 ~ 2 時間、穏やかに攪拌しながらインキュベートした。反応混合物を、本明細書に記載する分取 SEC 法に従って精製し、ADC を得た。ADC 濃度、凝集割合、及び DAR を、分析法に記載のとおり、それぞれ、UV 吸光度、分析 SEC、及び LC-QTOF により測定した。 40

【0490】

50

本手順の概略図を図 1 に示す。

【 0 4 9 1 】

実施例 1 0

確率上のシステインコンジュゲーションによる、さらなるマウス A b - S T I N G アゴニストコンジュゲートの調製

リンカー - ペイロード構築物、及び、出発材料として示す抗体を使用して、実施例 9 に記載するとおりに、表 7 に列挙する抗体薬物コンジュゲートを調製した。

【 0 4 9 2 】

【表 7】

表 7

10

| ADC産物 | リンカー - ペイロード | mAb | ペイロード | DAR | 凝集割合 | 収率割合 |
|-------------|--------------|-----------|-------------|-----|------|------|
| ADC-B
21 | C-38 | MC-2
1 | 化合物番号
14 | 3.6 | BLQ | 63 |

【 0 4 9 3 】

実施例 1 1

血漿安定性アッセイ条件

試験化合物を、 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で 1 mL の血漿にスパイクした後、5等容積のアリコート管を、 2 mL の E p p e n d o r f 微量遠心管 (0、24、48、72、及び96時間)に分配した。0時間の時点で、管を -80 で急速に保管し、残った管を 37 で、穏やかに振盪しながらインキュベートした。アリコートを、その対応する時点でインキュベーターから取り除き、 -80 で保管した。サンプルを全て収集した後、これらを室温で解凍し、湿った氷の上に配置した。 $50 \mu\text{L}$ の各サンプルを、96ウェルマイクロタイタープレートに3通りに分配した。 50 nM の内標準を含有する、 $200 \mu\text{L}$ の氷冷メタノールで、サンプルをクエンチした。サンプルを2分間ボルテックスした後、 3000 rpm で10分間遠心分離にかけた。 $185 \mu\text{L}$ の上清を、きれいな注入プレートに移した後、 N_2 ガス下で 40 で乾燥させた。乾燥したサンプル抽出物を、 $100 \mu\text{L}$ の LCMSグレードの水で再構成した後、LC-MS/MS分析のために、調製物中で1分間ボルテックスした。

20

30

【 0 4 9 4 】

0.1% のギ酸水溶液 (溶媒 A)、及び、 0.1% のギ酸のアセトニトリル溶液 (溶媒 B) からなる勾配を使用して、 40 で、Synergi $2.5 \mu\text{m}$ Polar-RP 100 \AA C18カラム ($2.0 \text{ mm} \times 30 \text{ mm}$)、(Phenomenex (登録商標)) を使用する逆相 HPLC により、各サンプルを分離した。SCIEX API 4500 QTRAP 機器を使用する、複数反応監視 (MRM) モードでの正イオンプレーにより、検体を分析した。様々な時点における、ヒト、霊長類、及びマウス血漿でのペイロード喪失割合を、表 8 に報告する。

【 0 4 9 5 】

40

50

【表 8】
表 8

| AD
C | ヒト血漿におけるペイロード喪失 (%) | | | | サル血漿におけるペイロード喪失 (%) | | | | マウス血漿におけるペイロード喪失 (%) | | | |
|----------------------|---------------------|----------|--------------|--------------|---------------------|--------------|--------------|--------------|----------------------|------------------|------------------|------------------|
| | 1 d | 2 d | 3 d | 4 d | 1 d | 2 d | 3 d | 4 d | 1 d | 2 d | 3 d | 4 d |
| AD
C-
B 2 | 該当
せず | 該当
せず | 該当
せず | 該当
せず | 4.
5 | 9.
9 | 1
5.
6 | 2
1.
7 | 該当
せず | 該
当
せ
ず | 該
当
せ
ず | 該
当
せ
ず |
| AD
C-
B 5 | 1.
0 | 1.
8 | 2.
8 | 3.
3 | 0.
7 | 0.
9 | 2.
2 | 1.
4 | 2.
2 | 3
.
9 | 6.
4 | 7.
6 |
| AD
C-
B 6 | 0.
3 | 1.
0 | 1.
6 | 2.
4 | 0.
6 | 1.
0 | 1.
8 | 2.
1 | 1.
4 | 2
.
0 | 3.
1 | 3.
9 |
| AD
C-
B 7 | 2.
5 | 6.
2 | 1
1.
0 | 1
6.
0 | 4.
8 | 1
0.
2 | 1
6.
9 | 2
2.
6 | 3.
2 | 6
.
5 | 9.
6 | 3.
3 |
| AD
C-
B 1
4 | 1.
8 | 3.
4 | 4.
9 | 5.
9 | 1.
4 | 3.
0 | 3.
9 | 5.
5 | 4.
5 | 6
.
8 | 1
6.
0 | 1
9.
4 |
| AD
C-
B 1
7 | 0.
7 | 1.
1 | 1.
6 | 2.
2 | 0.
6 | 0.
8 | 1.
4 | 1.
7 | 2.
7 | 4
.
1 | 1
1.
1 | 9.
9 |

10

20

【0496】

30

実施例 1 2

T H P 1 D u a l L u c i a レポーター遺伝子アッセイ条件

T H P 1 - D u a l (商 標) K I - h S T I N G - R 2 3 2 細胞 (I n v i v o G e n # t h p d - r 2 3 2) を、内因性ヒト H A Q S T I N G 遺伝子の、安定したパイアレリックノックアウト、及び、ヒト S T I N G の R 2 3 2 バリエーションのノックインにより、ヒト T H P - 1 単球細胞株から誘導した。これらの細胞はまた、5 個の I F N 刺激応答エレメント (I S R E) と組み合わせ、I S G 5 4 (インターフェロン刺激遺伝子) 最小プロモーターの制御下において、誘導性分泌 L u c i a ルシフェラーゼレポーター遺伝子を安定して発現する。レポーター遺伝子の発現により、L u c i a ルシフェラーゼの活性を評価することによる I F N 制御性因子 (I R F) 経路の研究が可能となる。ヒト S T I N G 及びルシフェラーゼに加えて、これらの細胞を組み換え、ヒト C C R 2 を安定的に発現させて、標的が媒介する I R F 経路の活性化を研究することができる。T H P - 1 細胞は、ヒト C C R 2 を過剰発現するように組み換えられた細胞の内因性ヒト C C R 2 と比較して、はるかに低い密度で内因性ヒト C C R 2 を発現する。したがって、空のベクター細胞は依然として、陰性対照として使用することができた。

40

【0497】

実験の日に、細胞を、増殖培地 (R P M I 1 6 4 0 、 2 m M L - グルタミン、 2 5 m M H E P E S 、 1 0 % 熱不活化ウシ胎児血清、 1 0 0 μ g / m L N o r m o c i n (商 標) 、 1 0 0 U / m L ~ 1 0 0 μ g / m L P e n - S t r e p 、 1 0 μ g / m L の プラストサイジン、 1 0 0 μ g / m L のゼオシン、及び 1 μ g / m L のピューロマイシン)

50

に、ウェルあたり15,000 cells / 25 μ Lの密度で、白色の384ウェルプレート (Corning 356661) にプレATINGした。細胞プレートに、5 μ LのhCCR2 - 標的化 - ADCサンプルまたは化合物サンプルを投与した後、37 で20時間インキュベートした。インキュベーションの終わりに、10 μ L / ウェルのQUANTIFI - Luc (商標) (InvivoGen 番号 rep - q1c1) が加えられ、Lead Seekerを使用して直ちに発光が測定された。

【0498】

上述のアッセイ法について、様々な濃度での、各試験ADCまたは試験化合物発光シグナル誘導パーセントを、未処理及び対照で処理したサンプルと比較して計算した。化合物濃度対シグナル誘導パーセント曲線を適合させて、EC₅₀値を生成した。当業者は、EC₅₀値として生成された値が実験的変動の影響を受けることを理解するであろう。観察されたEC₅₀及びE_{max}を、表9に報告する。化合物番号14または化合物I - 5cのいずれかの、ヒト化1D9またはそのIgG4アイソタイプへのコンジュゲーションは、hCCR2を過剰発現するTHP1細胞株における、インビトロ潜在能を劇的に増加させることを、表9のデータははっきりと示す。

【0499】

【表9】

表9

| ADC / 化合物 | hCCR2を過剰発現するTHP1 | | ベクターTHP1 | |
|-----------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| | EC ₅₀ nM | E _{max} | EC ₅₀ nM | E _{max} |
| ADC-B1 | 該当せず | 該当せず | >370 | 0.6 |
| ADC-B2 | 2.63 | 75.1 | 193 | 61.8 |
| ADC-B3 | 該当せず | 該当せず | >160 | 4.6 |
| ADC-B4 | 該当せず | 該当せず | >214 | 5.3 |
| ADC-B5 | 該当せず | 該当せず | 98.6 | 24.5 |
| ADC-B14 | 0.53 | 102 | 366 | 48.5 |
| ADC-B15 | 302 | 5.92 | >1000 | 1.28 |
| ADC-B16 | 2.46 | 107 | >1000 | 34.5 |
| ADC-B17 | 1.14 | 97.8 | >1000 | 25.8 |
| ADC-B18 | 48.2 | 56.1 | >1000 | 1.52 |
| ADC-B19 | 3.09 | 78.3 | >200 | 2.19 |
| 化合物番号14 | 760 | 97 | 710 | 129 |
| 化合物I-5c | 850 | 100 | 790 | 126 |

【0500】

実施例13

マウスにおける薬学動態評価

ナীবB a l b / Cマウスにおける、A D Cのインビボ評価のために、6 ~ 8週齡のメスB a l b / cマウス (J a c k s o n L a b o r a t o r y から購入) を使用した。マウスに通常の食事を給餌させ、実験動物のケア及び使用のためのガイド (G u i d e f o r C a r e a n d U s e o f L a b o r a t o r y A n i m a l s) 、及び、動物実験委員会の規制に従い、S P F動物施設に収容した。動物は、18 ~ 26の温度、50 ± 20 %の相対湿度、ならびに、食事と水を自由に入手できる状態で、12時間の断続的な明暗サイクルで維持した。

【0501】

A D Cの薬学動態は、A D CをB a l b / Cマウスに注射した後で調査した。血清サンプルは、様々な時点において採取し、分析のために凍結保存した。

10

【0502】

全抗体、及びコンジュゲート化ペイロードのマウス血漿レベルは、S c i e x 6500 Q T R A P質量分析計にインターフェース結合した、S h i m a d z u U H P L Cシステムで、2 - i n - 1型免疫捕捉ベースLC / M Sアッセイにより測定した。簡潔に述べると、マウス血漿サンプルを、室温で45分間、抗ヒトI g Gでコーティングした磁気ビーズでインキュベートし、その後、P B S T (0 . 05 % t w e e n 20を含有する、p H 7 . 4のP B S緩衝液) およびP B S緩衝液により連続して磁気ビーズを洗浄することで、非特異的結合したタンパク質を取り除いた。その後、裸抗体 (D A R = 0) 及びA D C (D A R 1) の両方を、磁気ビーズから0 . 1 %トリフルオロ酢酸に溶出した。溶出液を中和して、安定した同位体標識内標準にスパイクした後、サンプルのアリコート1つをピペット処理し、37 で1時間、パパイン分解した後、コンジュゲート化ペイロードのLC / M S分析のために使用した。残りのサンプルを、70 で1時間、トリプシン / l y s - C分解に供し、その後、全抗体のLC / M S分析のために使用した。

20

【0503】

循環中の遊離ペイロードもまた、血漿タンパク質沈殿を行った後にLC / M Sで測定した。簡単に言えば、マウス血漿を、安定した同位体標識内標準を含有する8体積のメタノールと混合し、その後、上清を、穏やかな窒素流下で、40 で蒸発乾固した。最後に、残渣をLC / M Sグレード水に再構成し、その後、LC / M S分析を行った。

【0504】

A D C - B 14、A D C - B 15、A D C - B 16、A D C - B 17、及びA D C - B 18のPKプロファイルを表10にまとめる。血漿PKのグラフ表示を、図4 ~ 8に示す。

30

【0505】

40

50

【表 10】

表10

| ADC (ペイロード用量) | | 半減期
(h) | AUC (最後)
(h * nM) |
|---------------------------|---------------|------------|----------------------|
| ADC-B14
(0.05 mg / kg) | コンジュゲート化ペイロード | 4.1 | 47600 |
| | 抗体 | 6.8 | 14370 |
| ADC-B15
(0.05 mg / kg) | コンジュゲート化ペイロード | 5.3 | 37282 |
| | 抗体 | 7.3 | 13434 |
| ADC-B16
(0.05 mg / kg) | コンジュゲート化ペイロード | 4.4 | 39200 |
| | 抗体 | 5.8 | 12300 |
| ADC-B17
(0.05 mg / kg) | コンジュゲート化ペイロード | 3.6 | 58200 |
| | 抗体 | 5.9 | 20400 |
| ADC-B18
(0.05 mg / kg) | コンジュゲート化ペイロード | 4.9 | 65400 |
| | 抗体 | 6.0 | 39300 |

10

20

【0506】

実施例 14

マウスにおける忍容性評価

ADCの忍容性を、ナープC57BL/6マウスで評価した。研究の0日目で、動物の体重を量り、その後、表示量のADC(ペイロード濃度による)を静脈内投与した。次に、投与後少なくとも14日間は、動物を定期的に測定し(各測定の間は3日以下)、各測定の後、投与前の開始体重に基づいて体重減少を計算した。20%を超える体重減少があった動物、または、瀕死したか、もしくは別の場合において、研究の人的エンドポイントを超過する苦痛を示した動物は全て、研究から取り除き、IACUCプロトコルのガイドラインに従い、安楽死させた。最大耐量(MTD)は、いずれの動物も、死亡したことが発見されなかった、または、20%を超える体重減少があったこと、または、別の場合において、人的エンドポイントを超過したことのいずれかにより、研究から取り除く必要がなかった、最大用量(ペイロード濃度による)として計算した。ADC-B17のMTDは、200 µg / kg(ペイロード濃度による、図9)であり、ADC-B20のMTDは、250 µg / kg(ペイロード濃度による、図10)であった。

30

【0507】

実施例 15

マウスの抗腫瘍活性評価

化合物番号14と比較してのADC-B21の有効性を、MC38(マウス結腸腺癌)腫瘍を有するC57BL/6マウスモデルで評価した。腫瘍の移植のために、 1×10^6 個のMC38細胞を、C57BL/6マウスに皮下注射し、その後、マウスの腫瘍増殖を監視した。腫瘍体積が、約100 mm³の平均に達したときに、動物を腫瘍体積により無作為化し、100 µLのピヒクル、化合物番号14(2000 µg / kg)、またはADC-B21(50 µg / kg)のいずれかを静脈内投与した。投与初日を、研究の0日目とみなした。化合物番号14及びピヒクルは、研究の3及び6日目に再び投与したが、ADC-B21は、研究0日目に単回投与として投与した。腫瘍体積及び体重測定は、研究終了まで、少なくとも週に2回行い、開始体重から20%を超える体重減少、または、2000 mm³を超える腫瘍体積があった動物を取り除いた。研究63日目までに、化合物

40

50

番号14で処理した動物は、合計で6回のうち4回の完全寛解を有したADC-B21処理と比較して、合計で6回のうち1回の完全寛解を有した。

【0508】

観察された抗腫瘍活性のグラフ表示を図11に示し、このことは、ペイロードのみと比較して、はるかに低い用量レベルでの、抗CCR2 ADCの著しく向上した有効性を示している。

【0509】

実施例16

非ヒト霊長類における毒性/薬力学評価

2つのADCバリエーションを、カニクイザルでの毒性試験で評価した。

10

【0510】

0.15、0.5、1.5、または5 mg/kg (2匹のサル/性別/群) (タンパク質用量) にて、ADC-B2を静脈内投与して、単回投与研究を行った。5 mg/kgのADC-B2の投与は、2日目における、2匹の動物での初期死亡と関連しており、非コンジュゲート化ペイロード (化合物番号14) を用いる以前の研究 (巨視的な赤色変色、肺胞内浮腫及びフィブリン、肺胞マクロファージ及び好中球浸潤の増加、ならびに、ある動物における胸膜及び心膜液貯留と関連する、体の粘膜蒼白の減少、及び心音の低下、ならびに、穏やかな肺血管鬱血及び急性肺胞出血の組織学的発見という、臨床的徴候) に類似する、肺毒性に起因した。これらの初期死亡動物に固有の他の所見は、骨髄 (造血性細胞充実性の低下、単一細胞の壊死、及び組織球の増加)、肝臓 (壊死の多源性無作為病巣)、ならびに、リンパ組織 (脾臓、及び扁桃における、胚中心の細胞充実性及び/または壊死の減少、ならびに、胸腺における単一細胞の壊死) に存在していた。サンプルが入手可能な、初期死亡動物のうち1匹の、臨床病理学及びサイトカイン分析の際に、末期の安楽死まで生残した動物に類似する、IP-10、IL-6、MCP1、及びTNF- α サイトカインレベルの炎症誘発性/急性期応答及び上昇がはっきりとした。末期の安楽死まで生き残った動物での組織学的発見は、1.5 mg/kgにおける、リンパ節増加細胞充実性 (リンパ球及び組織球細胞での増加による)、ならびに、ある動物における、5 mg/kgでのリンパ節胚中心壊死に限定された。研究に加えられた薬理学的エンドポイントは、単球集団を評価するためのフローサイトメトリーで構成され、古典的、中間、及び非古典的単球の相対割合の、用量依存的減少、ならびに、1日目:投与後48時間までの部分的回復を伴う、1日目:投与後6及び24時間における、骨髄由来免疫抑制細胞 (MDS-C) を同定した。

20

30

【0511】

反復用量研究は、0.3、1、または3 mg/kg (タンパク質用量) (2匹のサル/性別/群) における、合計3回の投与で2週間毎に予定される、ADC-B17の静脈内投与により行った。しかし、15日目における2回目の投与の後での、3 mg/kg用量群から、2匹の動物が早く死亡したため、群4の残りの2匹の動物は、29日目 (3回目/最終投与) において、2 mg/kgの投与量減少を受けた。0.3 mg/kgのADC-B17の反復投与は、15日目後での、1回以上の時点における、12匹の動物のうち10匹での抗薬物抗体 (ADA) の成長に関連し (シグナル/ノイズ比率が、1~3等級で増加)、これはほとんどが、ADCの免疫活性化ペイロードに対して向けられ、ADAの中には、ADCの抗体構成成分に向けて、時間経過の終了時点で観察されたものもあった。これらのADAは、大部分のADA陽性動物における、3回目の投与後の、曝露 (Cmax) の低下と関連した。ADC-B17が関連する初期死亡は、1 mg/kgで観察された。1 mg/kgでの1匹の動物を29日目に、投与の約7時間後に瀕死条件で安楽死させた。3 mg/kgでは、15日目の投与の約6時間後に、1匹の動物の死亡が発見され、1匹の動物を、15日目の投与の約7時間後に、瀕死条件で安楽死させた。死亡に先行するこれらの動物における、ADC-B17関連の臨床的徴候としては、赤色の皮膚 (顔)、活性の低下、曲がった姿勢、体重減少、過度の唾液分泌、部分的に閉じた目、眼球の沈み込み、体温の増加、心雑音、及び/または、心拍数及び/または呼吸速

40

50

度の増加が挙げられた。死因は、免疫原性 / 過敏性反応による可能性が高い、免疫関連の影響に起因したが、ADC - B 17の直接的な影響は、無視することができなかった。3匹の、早期死亡動物全てからの、血清化学所見は概して、末期の安楽死まで生残した動物に類似しており、全身の炎症誘発性応答及び筋肉及び / または肝細胞損傷に一致していた。血液学的及び凝固パラメーターを、15日目の動物ではなく、29日目に瀕死安楽死させた動物で評価した。ストレスに起因したリンパ球及び好酸球の減少は最小限であり、凝固パラメーターの変化はなかった。観察された免疫表現型の変化は、後述するように、生残した動物の免疫表現型の変化に類似していた。15日目における、早期死亡動物における大部分の微視的所見は、末期の安楽死まで生残した動物に類似していたが、より深刻であり、免疫が媒介する影響（肝臓シヌソイド、副腎、肺間質、及び脾臓における免疫細胞浸潤物；肺の毛管における血栓症；脾臓での壊死 / フィブリン付着；心筋変性；ならびに、副腎及び心外膜脂肪における微細な出血）に一致する、最小の肝細胞壊死及び身体所見で構成された。早期死亡動物に固有のさらなる所見は、ストレスまたは瀕死状態に副次的であるとみなされた（胸腺重量の減少、及び膵臓腺房細胞分解に相関する、胸腺細胞充実性の低下）。29日目に瀕死安楽死した動物では、唯一の所見は、最小の副腎出血であった。

10

【0512】

末期の安楽死まで生残した動物では、臨床病理学的所見が、3日目に 0.3 mg / kg で観察され、アスパルテートアミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、グルタメートデヒドロゲナーゼ、及びクレアチンキナーゼのうちの一つ以上での、穏やか ~ 中程度の増加で構成された。これらの所見は、筋肉及び / または肝細胞由来のものと同じし、明確な組織学的相関を欠いていた。3日目における他の所見は、複数の組織における炎症性細胞浸潤、または組織学的相関のない脱水症（尿素、クレアチニン、及びリンの穏やかな増加）と組織学的に相関する、全身炎症誘発性応答 / 急性期応答（最小 ~ 穏やかなグロブリン及びc反応性タンパク質の増加、ならびに、最小 ~ 穏やかな全体のタンパク質、アルブミン、及びアルブミン / グロブリン比率の減少）と一致していた。これらの変化はそれぞれ、30日目までに、部分的 ~ 完全に回復した。オスにおける、14及び / または30日目における、さらなる血清化学の変化は、グロブリンの穏やかな増加、及び、全ビリルビンの穏やかな上昇のみで構成され、これらは両方、進行中の急性期炎症応答に一致していた。30日目における末期の安楽死での、0.3 mg / kg における個々の動物での血液学的及び凝固知見は、白血球計数、好中球計数、フィブリノゲン、及び、活性化された部分的トロンボプラスチン時間の穏やかな増加、ならびに、赤血球計数、ヘモグロビン、ヘマトクリットの穏やかな低下で構成された。これらの知見は、全身炎症誘発性応答 / 急性期応答に一致していた。

20

30

【0513】

血漿サンプルでの、単球及びMDS Cの変化は、単球及びMDS C計数、加えて、単球でのCCR 2、CD 80、及びCD 86発現を評価するために設計された、フローサイトメトリーパネルを使用して評価した。この評価での知見は、予想された 0.3 mg / kg のADC - B 17の薬理学に一致し、フローサイトメトリーにより測定される、その後の各投与の前に、ベースラインに向けて、またはそれを超えての回復を伴う、各投与の後の、古典的単球、非古典的単球、及び骨髓由来免疫抑制細胞（MDS C）の絶対数の、用量応答性の穏やか ~ 深刻な減少で構成された。古典的な単球でのCCR 2発現は、投与後に低下し、その後の投与の前に、全投与におけるベースライン付近への回復を伴った（図12、上）。さらに、古典的単球、加えてMDS Cの両方におけるCD 80の発現は、各投与後に増加した後、その後の投与の前に、ベースラインレベル付近、またはそれ以下まで回復することが発見された（図12、それぞれ、中央及び下）。

40

【0514】

サイトカインでの変化もまた、血漿サンプルで評価され、血清IP - 10及び薬理学の潜在的なバイオマーカーであるMCP - 1濃度の、用量とは無関係な大規模な増加で構成される、0.3 mg / kg のADC - B 17を示し、これは、投与の6時間後にピーク

50

に達し、投与の24時間後にはベースライン値に戻った、または戻る傾向にあった。血清IL-1RA、IL-6、TNF- α 、及びIFN- γ でのさらなる上昇が観察され、投与の6時間後にピークに達し、投与の24時間後、または、その後の投与の前に、ベースライン値に戻った、または戻る傾向にあった(図13)。

【0515】

末期の安楽死における動物での組織学的所見は、0.3 mg/kgでの臨床病理学的相関を伴わない、多源性肝細胞壊死で構成された。1 mg/kgでは、骨髄での、赤血球及び骨髄前駆体の両方の細胞充実性の、最小～穏やかな低下(赤血球が穏やかに減少した血液学的所見に相関、及び、リンパ球が著しく減少した1匹の動物において)、副腎及び肝臓シヌソイドで散発的に観察される、混合細胞浸潤物、穏やかに増加した脾臓重量に相関する、脾赤髄の細胞充実性の増加(混合細胞)、ならびに、十二指腸または心臓における最小の局所出血が存在した。炎症性細胞浸潤/出血を有するこれらの器官は、全身炎症誘発性応答の一部である可能性が高いとみなされ、直接標的器官毒性とはみなされなかった。免疫複合体の形成及び組織付着が、免疫細胞浸潤及び/または組織損傷の領域に存在するか否かを測定するために、ヒトIgG、サルIgG及びIgM、C3、及び/またはC9に対する免疫組織化学法を行った。免疫複合体の形成を示す顆粒付着は、検出されなかった。

10

【0516】

実施例17

非ヒト霊長類における薬学動態評価

様々な時点で、実施例16に記載するADC-B17を投与した非ヒト霊長類から血清サンプルを採取し、分析のために凍結保存した。全抗体、及びコンジュゲート化ペイロードのサル血漿レベルは、Sciex 6500+ QTRAP質量分析計にインターフェース結合した、Shimadzu UHPLCシステムで、2-in-1型免疫捕捉ベースLC/MSアッセイにより測定した。簡潔に述べると、サル血漿サンプルを、室温で60分間、抗イディオタイプ抗体コーティング磁気ビーズでインキュベートし、その後、磁気ビーズをPBS緩衝液で3回洗浄することで、非特異的結合タンパク質を取り除いた。その後、裸抗体(DAR=0)及びADC(DAR=1)の両方を、磁気ビーズから0.1%トリフルオロ酢酸に溶出した。溶出液を中和して、安定した同位体標識内標準にスパイクした後、サンプルの1アリコートを一ピペット処理し、60℃で1時間、トリプシン/Lys-Cで分解した後、全抗体のLC/MS分析に使用した。残りのサンプルを、37℃で1時間、パバイン分解に供し、その後、コンジュゲート化ペイロードのLC/MS分析に使用した。

20

30

【0517】

循環中の遊離ペイロードもまた、血漿タンパク質沈殿を行った後にLC/MSで測定した。簡単に言えば、サル血漿をまず、安定した同位体標識化合物番号14でスパイクし、その後、メタノールを使用してタンパク質を沈殿させた後、穏やかな窒素流下で蒸発乾固した。最後に、残渣を酢酸アンモニウム溶液で再構成した後、LC/MS分析を行った。

【0518】

ADC-B17のPKプロファイルを表11にまとめる。血漿PKのグラフ表示を、図14に示す。

40

【0519】

【表 1 1】

表 1 1

| ADC-B 1 7 タンパク質用量 | | 半減期 (h) | AUC (最後)
(h * nM) |
|-------------------|---------------|---------|----------------------|
| 3 mg /
kg | コンジュゲート化ペイロード | 2 5 | 3 3 3 1 0 |
| | 抗体 | 4 0 | 1 4 4 7 0 |
| 1 mg /
kg | コンジュゲート化ペイロード | 1 7 | 9 6 4 8 |
| | 抗体 | 5 2 | 4 0 9 2 |
| 0. 3 m
g / kg | コンジュゲート化ペイロード | 1 1 | 2 2 2 0 |
| | 抗体 | 1 8 | 8 8 5 |

10

【 0 5 2 0 】

実施例 1 8 (予想)

PD - 1 / PD - L 1 抗体との併用療法

抗 PD - 1 及び / または抗 PD - L 1 抗体と組み合わせた ADC の忍容性を、ナイーブ C 5 7 B L / 6 マウスで評価することができる。

20

【 0 5 2 1 】

使用可能な ADC と抗 PD - 1 / 抗 PD - L 1 の組み合わせを表 1 2 に示す。

【 0 5 2 2 】

30

40

50

【表 1 2】

表 1 2

| ADC産物 | リンカー-ペイロード構築物 | ヒト化1D9アイソタイプ | ペイロード | 抗体 |
|---------|---------------|--------------|---------|-------|
| ADC-B2 | C-21 | h I g G 4 | 化合物番号14 | PD-1 |
| ADC-B5 | C-4 | h I g G 4 | 化合物番号14 | PD-1 |
| ADC-B17 | C-38 | h I g G 1 | 化合物番号14 | PD-1 |
| ADC-B4 | C-22 | h I g G 4 | 化合物番号14 | PD-1 |
| ADC-B20 | C-38 | h I g G 1 | 化合物番号14 | PD-1 |
| ADC-B21 | C-38 | MC-21 | 化合物番号14 | PD-1 |
| ADC-B2 | C-21 | h I g G 4 | 化合物番号14 | PD-L1 |
| ADC-B5 | C-4 | h I g G 4 | 化合物番号14 | PD-L1 |
| ADC-B17 | C-38 | h I g G 1 | 化合物番号14 | PD-L1 |
| ADC-B4 | C-22 | h I g G 4 | 化合物番号14 | PD-L1 |
| ADC-B20 | C-38 | h I g G 1 | 化合物番号14 | PD-L1 |
| ADC-B21 | C-38 | MC-21 | 化合物番号14 | PD-L1 |

10

20

30

【0523】

忍容性調査のために、表12に示すADCは0.05mg/kgで投与可能であり、抗PD-1及び抗PD-L1抗体は0.5、5、または50mg/kgで投与可能である。抗PD-1抗体のペムプロリズマブは、げっ歯類PD-1と交差反応性ではないため、マウスは、ラット抗マウスPD-1抗体J43、及び、ラット抗マウスPD-L1抗体MIH5を、それぞれ0.5、5、及び50mg/kgで受ける。

【0524】

研究0日目で、動物を体重測定した後、表示量の抗PD-1及び/または抗PD-L1抗体と組み合わせて、表示量のADCを静脈内投与することができる。次に、投与後少なくとも14日間は、動物を定期的に測定し（各測定の間は3日以下）、各測定の後、投与前の開始体重に基づいて体重減少を計算することができる。20%を超える体重減少がある動物、または、瀕死したようであるか、もしくは別の場合において、研究の人的エンドポイントを超す苦痛を示す動物は全て、研究から取り除き、IACUCプロトコルのガイドラインに従い、安楽死させることができる。最大耐量(MTD)は、いずれの動物も、死亡したことが発見可能でない、または、20%を超える体重減少があったこと、または、別の場合において、人的エンドポイントを超したことのいずれかにより、研究から取り除く必要がなかった、最大用量(ペイロード濃度+PD-1/PD-L1抗体濃度による)として計算することができる。満足のいく忍容性が、ADC、及び、抗PD

40

50

- 1 または抗 PD - L 1 抗体のいずれかで実現される場合、ADC と、抗 PD - 1 及び抗 PD - L 1 抗体との併用療法を、同様の方法で実施することができる。

【0525】

マウスにおける併用療法のための有効性研究

抗 PD - 1 抗体 J 4 3 または抗 PD - L 1 抗体 M I H 5 と組み合わせた、表 1 2 に示す ADC の有効性を、M C 3 8 (マウス結腸腺癌) 腫瘍を有する C 5 7 B L / 6 マウスモデルで試験することができる。腫瘍の移植のために、 1×10^6 個の M C 3 8 細胞を、C 5 7 B L / 6 マウスに皮下注射可能であり、その後、マウスの腫瘍増殖を監視することができる。腫瘍体積が、約 100 mm^3 の平均に達するときに、動物を腫瘍体積により無作為化し、 $100 \mu\text{L}$ のビヒクル、表 1 2 の対応する ADC ($50 \mu\text{g} / \text{kg}$)、及び、J 4 3 (0.5、5、もしくは $50 \text{ mg} / \text{kg}$)、または M I H 5 (0.5、5、もしくは $50 \text{ mg} / \text{kg}$) のいずれかを静脈内投与することができる。投与初日を、研究の 0 日目とみなすことができる。腫瘍体積及び体重測定は、研究終了まで、少なくとも週に 2 回行うことができ、開始体重から 20% を超える体重減少、または、 2000 mm^3 を超える腫瘍体積があった動物を研究から取り除くことができる。動物の完全及び部分寛解を、研究の 63 日目に評価することができる。腫瘍体積の満足いく減少が、ADC と、抗 PD - 1 または抗 PD - L 1 抗体のいずれかとの組み合わせにより実現されない場合、ADC と、抗 PD - 1 及び抗 PD - L 1 抗体との併用療法を、同様の方法で実施することができる。

10

【0526】

非ヒト霊長類における併用療法の有効性研究

抗 PD - 1 抗体のペムプロリズマブ、または抗 PD - L 1 抗体のアテゾリズマブと組み合わせて、ADC を、カニクイザルに、0.3、0.5、または $1 \text{ mg} / \text{kg}$ (タンパク質量) (2 匹のサル/性別/群) における合計 3 回の投与で、2 週間毎 (1 日目 ~ 29 日目) に静脈内投与することができる。ペムプロリズマブは 0.5 または $15 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与可能であり、アテゾリズマブは 0.5 または $15 \text{ mg} / \text{kg}$ で投与可能である。動物の血液学的及び凝固パラメーター、全体的な血清化学を評価することができ、研究終了時に組織学的に評価することができる。

20

【0527】

様々な時点で、非ヒト霊長類から血液サンプルを採取することができ、全抗体、及びコンジュゲート化ペイロードのサル血漿レベルは、Sciex 6500 + QTRAP 質量分析計にインターフェース結合した、Shimadzu UHPLC システムで、2-in-1 型免疫捕捉ベース LC / MS アッセイにより、上述のとおり測定することができる。循環中の遊離ペイロードもまた、上述のとおり、血漿タンパク質沈殿を行った後に LC / MS で測定することができる。

30

【0528】

実施例 19 (予想)

放射線との併用療法

忍容性研究

抗 PD - 1 及び / または抗 PD - L 1 抗体、ならびに放射線と組み合わせた ADC の忍容性を、ナイーブ C 5 7 B L / 6 マウスで評価することができる。

40

【0529】

使用可能な ADC、抗 PD - 1 及び / または抗 PD - L 1 抗体、ならびに放射線の組み合わせを、表 1 3 に示す。

【0530】

【表 1 3】

表13

| ADC産物 | 抗体 | 放射線 |
|-------------|-------|--------|
| ADC-B2 | PD-1 | 0.5 Gy |
| ADC-B5 | PD-1 | 0.5 Gy |
| ADC-B1
7 | PD-1 | 0.5 Gy |
| ADC-B4 | PD-1 | 0.5 Gy |
| ADC-B2
0 | PD-1 | 0.5 Gy |
| ADC-B2
1 | PD-1 | 0.5 Gy |
| ADC-B2 | PD-L1 | 0.5 Gy |
| ADC-B5 | PD-L1 | 0.5 Gy |
| ADC-B1
7 | PD-L1 | 0.5 Gy |
| ADC-B4 | PD-L1 | 0.5 Gy |
| ADC-B2
0 | PD-L1 | 0.5 Gy |
| ADC-B2
1 | PD-L1 | 0.5 Gy |
| ADC-B2 | PD-1 | 1 Gy |
| ADC-B5 | PD-1 | 1 Gy |
| ADC-B1
7 | PD-1 | 1 Gy |
| ADC-B4 | PD-1 | 1 Gy |
| ADC-B2
0 | PD-1 | 1 Gy |
| ADC-B2
1 | PD-1 | 1 Gy |
| ADC-B2 | PD-L1 | 1 Gy |
| ADC-B5 | PD-L1 | 1 Gy |
| ADC-B1
7 | PD-L1 | 1 Gy |
| ADC-B4 | PD-L1 | 1 Gy |
| ADC-B2
0 | PD-L1 | 1 Gy |
| ADC-B2
1 | PL-L1 | 1 Gy |

10

20

30

40

【0531】

忍容性調査のために、ADCを0.05 mg/kgで投与することができ、抗PD-1及び抗PD-L1抗体を0.5、5、または50 mg/kgで投与することができ、放射線を0.5 Gy及び1 Gyで投与することができる。

【0532】

研究0日目で、動物を体重測定することが可能であり、放射線を、表示量の抗PD-1 J43、及び/または抗PD-L1 M1H5抗体と組み合わせて、表示量のADCを静脈内投与する約5時間前に投与することができる。次に、投与後少なくとも14日間は、動物を定期的に測定し（各測定の間は3日以下）、各測定の後、投与前の開始体重に基

50

づいて体重減少を計算することができる。20%を超える体重減少がある動物、または、瀕死したようであるか、もしくは別の場合において、研究の人的エンドポイントを超す苦痛を示す動物は全て、研究から取り除き、IACUCプロトコルのガイドラインに従い、安楽死させることができる。最大耐量(MTD)は、いずれの動物も、死亡したことが発見可能でない、または、20%を超える体重減少があったこと、または、別の場合において、人的エンドポイントを超したことのいずれかにより、研究から取り除く必要がなかった、併用療法レジメンにおける放射線の最大用量として計算することができる。満足のいく忍容性が、ADC、抗PD-1または抗PD-L1抗体、ならびに放射線で実現される場合、ADCと、抗PD-1及び抗PD-L1抗体と、放射線との併用療法を、同様の方法で実施することができる。

10

【0533】

マウスにおける、放射線療法との組み合わせのための有効性研究

表13に示す、抗PD-1及び/または抗PD-L1抗体と、放射線と組み合わせた、ADCの有効性を、MC38(マウス結腸腺癌)腫瘍を有するC57BL/6マウスモデルで試験することができる。腫瘍の移植のために、 1×10^6 個のMC38細胞を、C57BL/6マウスに皮下注射可能であり、その後、マウスの腫瘍増殖を監視することができる。腫瘍体積が、約 100 mm^3 の平均に達するときに、動物を腫瘍体積により無作為化し、0.5 Gyまたは1 Gyの放射線のいずれかを照射し、 $100 \mu\text{L}$ のビヒクル、表13の対応するADC($50 \mu\text{g}/\text{kg}$)、及び、抗PD1抗体J43(0.5、5、もしくは $50 \text{ mg}/\text{kg}$)、または抗PD-L1抗体MIH5(0.5、5、もしくは $50 \text{ mg}/\text{kg}$)のいずれかを静脈内投与することができる。投与初日を、研究の0日目とみなすことができる。腫瘍体積及び体重測定は、研究終了まで、少なくとも週に2回行うことができ、開始体重から20%を超える体重減少、または、 2000 mm^3 を超える腫瘍体積があった動物を研究から取り除くことができる。動物の完全及び部分寛解を、研究の63日目に評価することができる。腫瘍体積の満足いく減少が、ADCと、放射線、及び抗PD-1または抗PD-L1抗体のいずれかとの組み合わせにより実現されない場合、ADCと、放射線と、抗PD-1及び抗PD-L1抗体との併用療法を、同様の方法で実施することができる。

20

【0534】

非ヒト霊長類における、放射線療法との組み合わせのための有効性研究

ADC、ならびに抗PD-1及び/または抗PD-L1抗体を投与する前に、カニクイザルを、0.8 Gy及び1.2 Gyで処理することができる。抗PD-1抗体のペムプロリズマブ、または抗PD-L1抗体のアテゾリズマブと組み合わせて、放射線療法の後に、ADCを、カニクイザルに、0.3、0.5、または $1 \text{ mg}/\text{kg}$ (タンパク質用量)(2匹のサル/性別/群)における合計3回の投与で、2週間毎(1日目~29日目)に静脈内投与することができる。ペムプロリズマブは0.5または $15 \text{ mg}/\text{kg}$ で投与可能であり、アテゾリズマブは0.5または $15 \text{ mg}/\text{kg}$ で投与可能である。動物の血液学的及び凝固パラメーター、全体的な血清化学を評価することができ、研究終了時に組織学的に評価することができる。

30

【0535】

様々な時点で、非ヒト霊長類から血液サンプルを採取することができ、全抗体、及びコンジュゲート化ペイロードのサル血漿レベルは、Sciex 6500+ QTRAP質量分析計にインターフェース結合した、Shimadzu UHPLCシステムで、2-in-1型免疫捕捉ベースLC/MSアッセイにより、上述のとおり測定することができる。循環中の遊離ペイロードもまた、上述のとおり、血漿タンパク質沈殿を行った後にLC/MSで測定することができる。放射後の血液学的回復、及び骨髄外毒性を、動物で評価することができる。

40

【0536】

発明の概要及び要約のセクションではなく、発明を実施するための形態のセクションが、請求項を解釈するために使用されることを意図していることを理解されたい。「発明の

50

概要」及び「要約」のセクションは、本発明者（複数可）によって意図されるものとして、本開示の1つ以上ではあるがすべてではない例となる実施形態を示し得、本開示及び添付の特許請求の範囲を如何様にも限定するものではない。

【0537】

本開示は、その特定の機能の実現及び関係を示す機能ビルディングブロックを用いて上で記述された。これらの機能ビルディングブロックの境界線は、記述上の便宜のために本明細書に恣意的に定義されたものである。その特定の機能及び関係が適切に遂行される限りにおいて、別の境界線が定義され得る。

【0538】

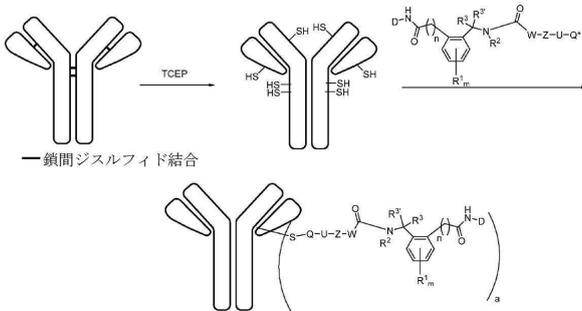
特定の実施形態についての上述の説明は、当業者の範囲内の知識を適用することにより、他者が、様々な応用のために、このような特定の実施形態を、過度な実験をすることなく、本開示の概括的な概念から離脱することなく、容易に変更及び/または改造し得るといふ本開示の概括的な特徴を十分に公表することになる。したがって、そのような改造及び変更は、ここに提示されている教示及び指導に基づき、開示された実施形態の等価物の意味と範囲の内にあることが意図される。本明細書の語法または用語法は、教示及び指導に鑑み、当業者により理解されるべきものであるように、本明細書での語法または用語法は、説明目的であり、かつ制限する目的ではないことを理解されたい。

【0539】

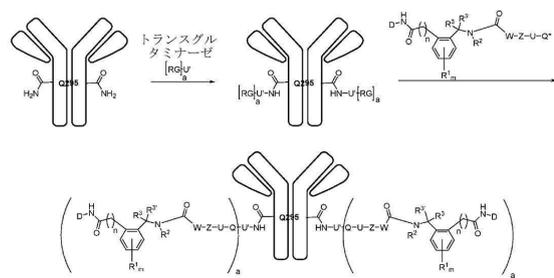
本開示の広がり及び範囲は、上記の例示的な実施形態のいずれによっても限定されるべきではなく、以下の特許請求の範囲やそれらの等価物に従ってのみ定義されるべきである。

【図面】

【図1】



【図2】



10

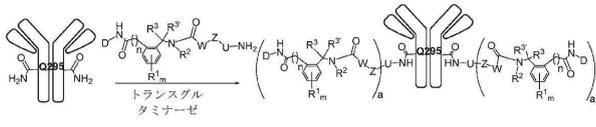
20

30

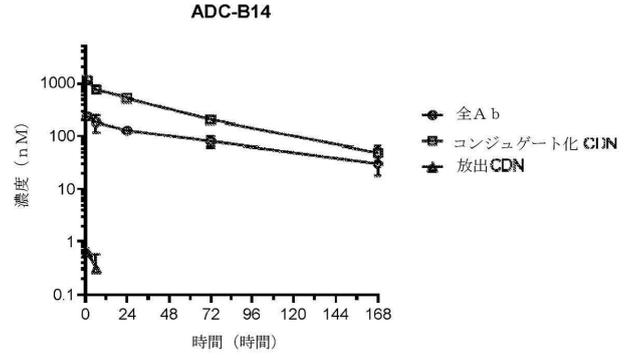
40

50

【 図 3 】

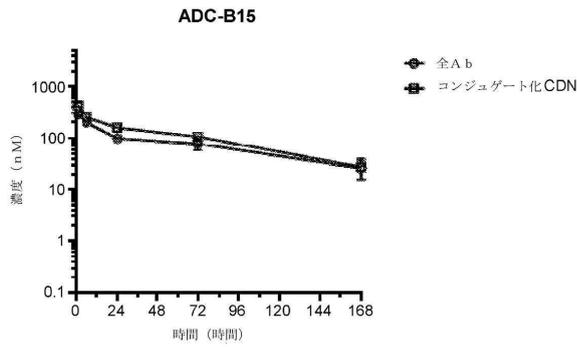


【 図 4 】

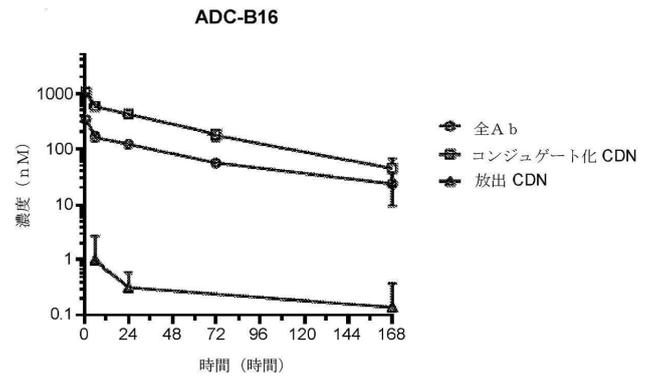


10

【 図 5 】

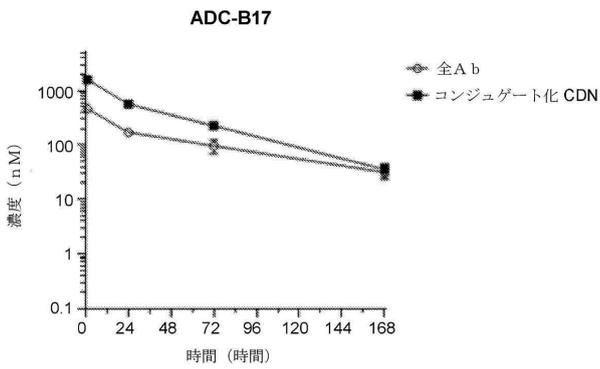


【 図 6 】

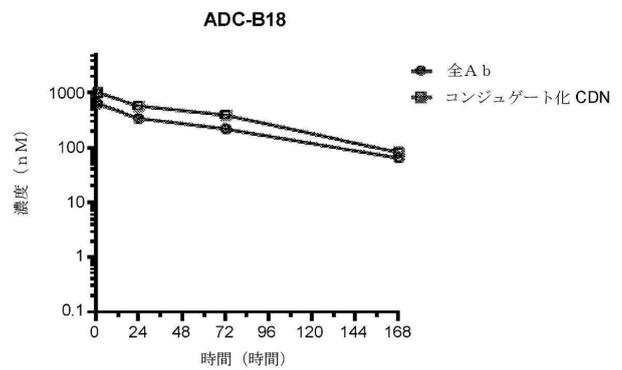


20

【 図 7 】



【 図 8 】

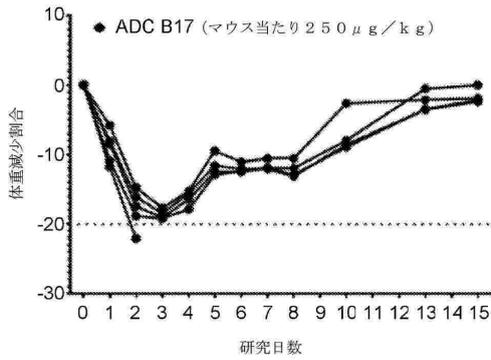
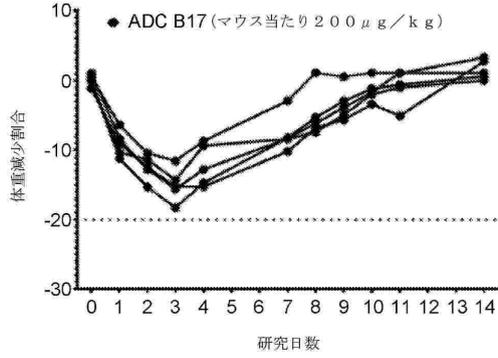


30

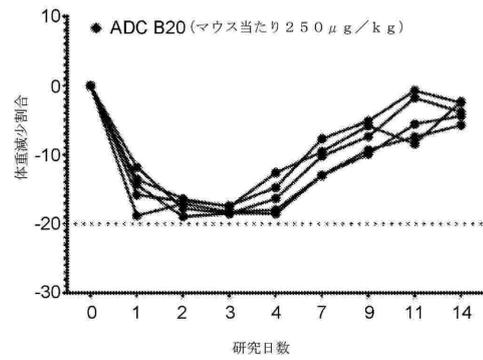
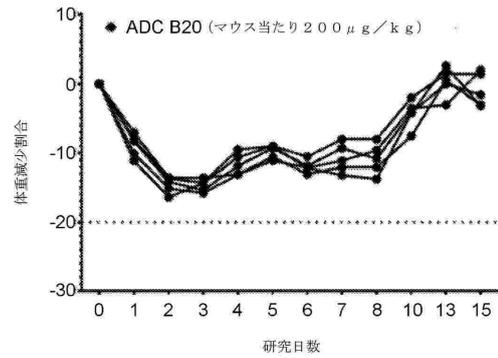
40

50

【 図 9 】



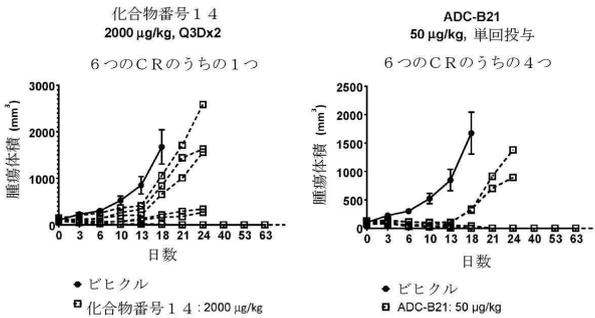
【 図 10 】



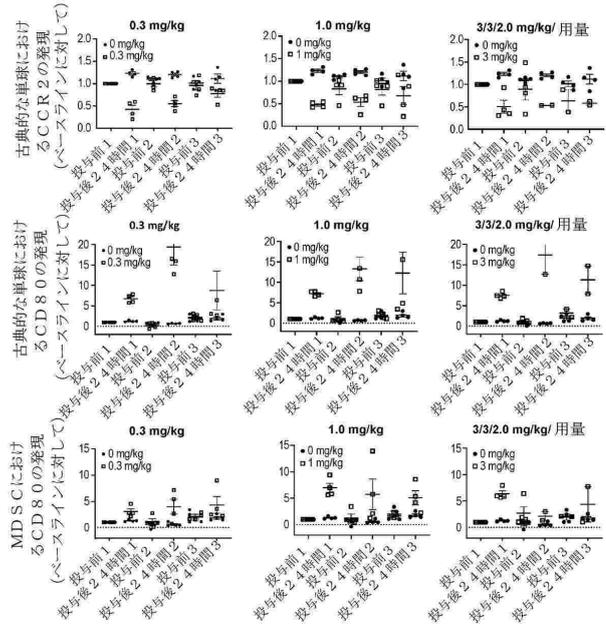
10

20

【 図 11 】



【 図 12 】

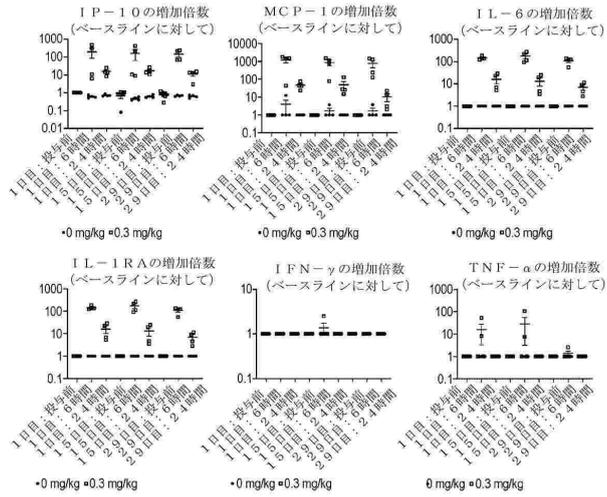


30

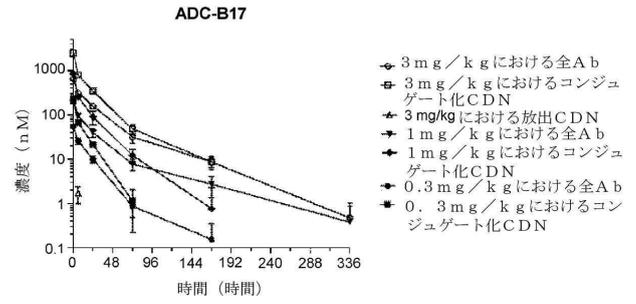
40

50

【 図 1 3 】



【 図 1 4 】



10

【 外国語明細書 】

- [2024037776000133.pdf](#)
- [2024037776000134.pdf](#)
- [2024037776000135.pdf](#)
- [2024037776000136.pdf](#)

20

30

40

50

フロントページの続き

| | | | | |
|-------------------------|---------|--------|-------|---|
| (51)国際特許分類 | F I | | | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 | |
| C 0 7 K 16/28 (2006.01) | A 6 1 K | 39/395 | | U |
| | C 0 7 K | 16/28 | | |

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . プルロニック

2 . T W E E N

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100152308

弁理士 中 正道

(74)代理人 100201558

弁理士 亀井 恵二郎

(72)発明者 シュ、ヘ

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0 2 1 3 9、ケンブリッジ、ランズダウン ストリート 4
0、ミレニアム ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 イ、ホン ミョン

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0 2 1 3 9、ケンブリッジ、ランズダウン ストリート 4
0、ミレニアム ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 アーレント、クリストファー

アメリカ合衆国、マサチューセッツ州 0 2 1 3 9、ケンブリッジ、ランズダウン ストリート 4
0、ミレニアム ファーマシューティカルズ、インコーポレイテッド内