

明 細 書

発明の名称：新薬物複合体

技術分野

[0001] 本発明は薬物送達技術に利用可能な新規コポリマーに関する。より詳細には腫瘍を標的とした薬剤送達キャリア用のコポリマー、当該コポリマーに抗がん剤等の生理活性物質を担持させた医薬用組成物、当該組成物を含有する医薬品に関する。

背景技術

[0002] 近年、薬物を疾患部位へ効率的かつ安全に送達する技術として、ドラッグデリバリーシステム（Drug delivery system, DDS）に関する研究が盛んにおこなわれている。その中でも、疾患部位の構造的な特性を利用して薬物集積の選択性を高める技術として、ナノ粒子を薬物送達キャリアとしたDDSの需要が高まっている。

[0003] 例えば固形がん組織においては、新生血管（腫瘍血管）の構造が正常血管と比較して未成熟であるため、血管内皮に数百nm程度の細胞間隙が生じており、物質の透過性が高い。この構造的特徴によりナノ粒子を含む高分子量体は、腫瘍血管を選択的に透過し固形がん組織に集積することが知られている。さらに、固形がん組織では高分子の排出に関与するリンパ系が機能不全を起こしているため、浸透したナノ粒子は組織内で持続的に滞留する（Enhanced permeability and retention effect, EPR効果）。一般的な低分子薬剤は血管細胞の膜透過により血管外に漏出するため、非選択的に組織に分布し、固形がん組織に集積しない。EPR効果の方法論によれば、ナノ粒子を利用した薬物送達は、組織への分布が血管内皮細胞間隙の透過性により支配されるため、薬物の分布に固形がんへの組織選択性の向上をもたらす。それ故にEPR効果は、固形がんを標的としたナノテクノロジー応用医薬品（ナノメディシン）の開発における有力な学術的根拠となっている。

- [0004] EPR効果における薬物の送達過程は血流を介しており、かつナノ粒子の血管外漏出プロセスは受動的であると考えられている。したがって、固形がんに対するナノ粒子の集積を最大化するためには、薬物送達キャリアとなるナノ粒子の構成成分に対して、長期の血中滞留に堪え得る分子デザインを付与することが重要である。それ故に薬物送達キャリアには、血液構成成分との非特異的相互作用、肝臓、脾臓、及び肺における細網内皮系（reticuloendothelial system, RES）による異物認識、腎臓における糸球体ろ過といった障壁を回避する能力が求められる。また、これらの障壁は、粒子径や生体適合性高分子による表面修飾といった粒子特性の最適化によって克服し得ることが知られている。例えば薬物送達キャリアの粒子径は、腎クリアランスの閾値である約6 nmよりも大きく、RESによる認識を免れ得る200 nmよりも小さいことが望ましい。
- [0005] また、薬物送達キャリアの粒子径は、疾患部位における組織浸透性にも影響を及ぼすことが知られている。例えば、同等の血中滞留性を示す粒子径30 nm、50 nm、70 nm及び100 nmの薬物内包ナノ粒子の制がん活性が比較検討されており、粒子径30 nmの薬物内包ナノ粒子は疾患部位深部まで到達することから最も高い治療効果を示すことが明らかとなっている（非特許文献1）。したがって、固形がんを標的とした薬物送達キャリア用のナノ粒子の粒子径は、腎クリアランスを回避し得る範囲で可能な限り小径であることが望ましいと考えられる。
- [0006] 薬物送達キャリア用のナノ粒子としてはリポソーム、エマルジョン、又はナノパーティクルなどのコロイド分散体を用いる方法、アルブミン等の生物由来原料を用いる方法、天然多糖類等の天然高分子を用いる方法、あるいは合成高分子を用いる方法が開発されている。中でも合成高分子は、構成成分となるモノマーと合成方法を適切に選択することで、粒子径が精密に制御されたナノ粒子を調製することが可能であるため、薬物送達キャリアの構成成分として汎用されている。
- [0007] 例えば、親水性セグメントと疎水性セグメントからなる両親媒性ブロック

共重合体の薬物送達キャリアとしての利用方法について開示されている。該ブロック共重合体は分子間の疎水性相互作用等を駆動力として水性媒体中で自発的に会合し、コア-シェル型ナノ粒子（高分子ミセル）を形成する。該高分子ミセルの疎水性セグメントには低分子薬剤を内包若しくは結合することが可能であり、得られた薬物内包高分子ミセルは高い血中安定性を示すとともに、EPR効果を介した固形がんへの選択的な集積により低分子薬剤の溶液投与と比較して高い制がん活性をもたらすことが知られている（特許文献1）。しかしながら高分子ミセルは、複数分子の会合体であることから、粒子径約30nm程度が調製可能な下限値であり、腎クリアランスの影響を回避し得る粒子径10nm付近での微細なサイズ制御は困難である。

[0008] 一方、合成高分子により形成されるナノ粒子のうち、1本鎖内の化学架橋、疎水性相互作用、イオン結合等を駆動力として粒子を形成するもの（以下、single chain nanoparticle (SCNP) と略記する）は、粒子径20nm以下の小径なナノ粒子を形成することが知られている（非特許文献2）。したがって、SCNPは薬物送達キャリアとしての有用性が期待されるものの、その粒子径を精密に制御する技術はこれまで見出されていなかった。

[0009] 別の薬物送達技術として、細胞傷害剤（薬物）を抗原発現腫瘍細胞に標的送達可能にする抗体-薬物コンジュゲート（ADC）がある（非特許文献3～5）。ADCは、抗体（Ab）とリンカーと薬物という3つの成分を有している。標的への局所送達のために、薬物は抗体に連結又はコンジュゲートされる。コンジュゲート方法は、抗体のリジン側鎖のアミノ基、又は鎖間ジスルフィド結合を還元して得られるシステインスルフィドリル基を介した化学修飾が一般的である。ADCの設計は依然として難しいものであり、複数の要素（例えば、抗体の選択、リンカーの安定性、薬物/毒素（ペイロード）及びその切断動態など）を制御しなければならない。その中でも重要なパラメーターは、単一抗体へのペイロード数（薬物抗体比またはDAR（Drug Antibody ratio））である。多くの薬物/毒素分子を

結合した抗体は、標的抗原への結合障害や、血流からの速いインビボクリアランスを示すことになり、概して、1つの抗体には、限られた数の薬物／毒素分子しか結合できない（通常、DARは4～6）。その結果、標的細胞を死傷するのに十分な有効性を得るには、IC50が1 nM未満である非常に毒性の高い薬剤（例えば、カリケアミシンまたはオーリスタチンモノメチルエステル（MMAE）など）を使用しなければならない（非特許文献6、7など）。したがって、コンジュゲートのほんの一部がオフターゲットになると、重大な有害作用が現れることになる。このように、高い有効性と、向上した忍容性を兼ね備える新たなアプローチが必要とされている。

先行技術文献

特許文献

[0010] 特許文献1：特許第3270592号公報

非特許文献

[0011] 非特許文献1：H. Cabral et al., Nat. Nanotechnol. 6, 815–823 (2011)

非特許文献2：Jose A. Pomposo, Single-Chain Polymer Nanoparticles: Synthesis, Characterization, Simulations, and Applications (2017)

非特許文献3：Chari, R. V. et al., Angew. Chem. Int. Ed. 53, 3796–3827 (2014)

非特許文献4：Jagadeesh, D., Smith, M. R., Curr. Treat. Options Oncol. 17, 55 (2016)

非特許文献5：Ducry, L., Stump, B., Bioconjugate Chem. 21, 5–13 (2010)

非特許文献6：Casi, G., Neri, D., J. Controlled Release 161, 422–428 (2012)

非特許文献7：Wu, A. M., Senter, P. D., Nat. Bio

technol. 23, 1137-1146 (2005)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0012] 本発明は、腫瘍を標的とした薬剤送達キャリア用のコポリマーを提供することを課題とする。より詳しくは薬物の血中滞留性及び／又は腫瘍集積性を向上するために利用可能な薬物送達キャリア用のコポリマーを提供することを課題とする。

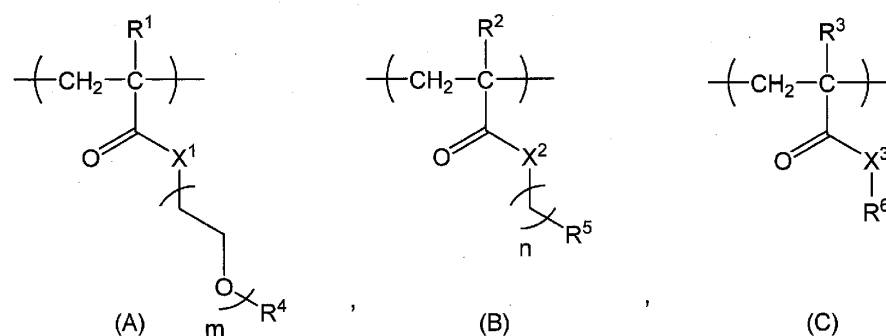
課題を解決するための手段

- [0013] 本発明者らは、上述の課題を解決するために鋭意検討する中で、アクリル酸誘導体の3元共重合体が水中にてSCNPを形成する特性を見出した。また、SCNPを20nm以下の10nm程度の微小なスケールにおける精密な粒子径制御が可能であるほか、腫瘍集積性が高い薬物送達キャリア用のコポリマーを創製することに成功した。該ポリマーに抗がん剤を担持又は結合させた薬物複合体を、がんの皮下移植モデルマウスに投与したところ、優れた抗腫瘍効果を発揮した。

- [0014] 本発明は、以下の発明に関する。

[1] 次の式(A)、(B)及び(C)で示される構造単位を有するコポリマーXに標的認識分子が結合したコポリマー。

- [0015] [化1]

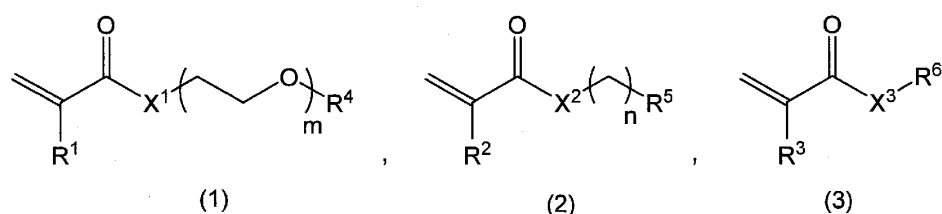


- [0016] [式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^4 は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^5 は水素原子、 C_{1-18} アルキル基、置換基を

有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって酸素原子、硫黄原子又はN-R⁷を示し、 R^6 は水素原子、脱離基又はリンカーを示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、mは1～100の整数を示し、nは0～3の整数を示す]

[2] 前記コポリマーXが、次の一般式(1)～(3)：

[0017] [化2]



[0018] [式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^4 は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^5 は水素原子、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって酸素原子、硫黄原子又はN-R⁷を示し、 R^6 は水素原子、脱離基又はリンカーを示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、mは1～100の整数を示し、nは0～3の整数を示す]

で示される3種のモノマーの重合によって形成されるコポリマーである前記

[1] 記載のコポリマー。

[3] R^1 が水素原子である前記[1]又は[2]に記載のコポリマー。

[4] R^2 が水素原子である前記[1]～[3]のいずれかに記載のコポリマー。

[5] R^3 が水素原子である前記[1]～[4]のいずれかに記載のコポリマー。

[6] R^4 がメチル基である前記[1]～[5]のいずれかに記載のコポリマー。

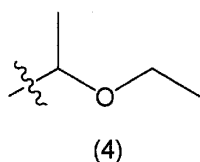
[7] R^5 が置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基である前記[1]～[6]のいずれかに記載のコポリマー。

[8] R^5 がフェニル基である前記[1]～[7]のいずれかに記載のコポリマー。

[9] R^6 が、水素原子である前記[1]～[8]のいずれかに記載のコポリマー。

[10] R^6 の脱離基が、次式(4)：

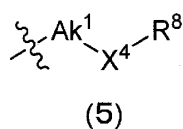
[0019] [化3]



[0020] で表される基である前記[1]～[8]のいずれかに記載のコポリマー。

[11] R^6 のリンカーが、次式(5)：

[0021] [化4]



[0022] [式中、 R^8 は、水素原子、又は薬物を示し、 Ak^1 は、 C_{1-7} アルキレン結合を示し、 X^4 は、酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^7)-$ (R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示す)を示す]

で表される基である前記[1]～[8]のいずれかに記載のコポリマー。

[12] X^1 が酸素原子である前記[1]～[11]のいずれかに記載のコポリマー。

[13] X^2 が酸素原子である前記[1]～[12]のいずれかに記載のコポリマー。

[14] X^3 が酸素原子又はNHである前記[1]～[13]のいずれかに記載のコポリマー。

[15] mが4～22の整数である前記[1]～[14]のいずれかに記載のコポリマー。

[16] nが1である前記[1]～[15]のいずれかに記載のコポリマー。

[17] 構造単位(A)、(B)、(C)の比率が、(A)1質量部に対して、0.01～100質量部の(B)と、0.1～100質量部の(C)で構成されている前記[1]～[16]に記載のコポリマー。

[18] モノマー(1)の1質量部に対して、0.01～100質量部のモノマー(2)と、0.1～100質量部のモノマー(3)を重合させてなる前記[2]～[16]のいずれかに記載のコポリマー。

[19] 数平均分子量が、5000～150000である前記[1]～[18]のいずれかに記載のコポリマー。

[20] 前記標的認識分子が、抗体である、前記[1]～[19]のいずれかに記載のコポリマー。

[21] 前記抗体が、抗EGFR抗体、抗HER2抗体、抗CD20抗体、抗CD276抗体、抗MUC1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗TROP-2抗体である、前記[20]に記載のコポリマー。

[22] 前記抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、アミバンタマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、マルゲトウキシマブ、リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツムマブ、オビヌツズマブ、クリバツズマブ、ガチポツズマブ、イフィナタマブ、ミルゾタマブ、ヴォブラミタマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、サシツズマブ、又はこれらの機能性断片である、前記[20]に記載のコポリマー。

[23] 前記[1]～[22]のいずれかに記載のコポリマーと薬物を含む薬物複合体。

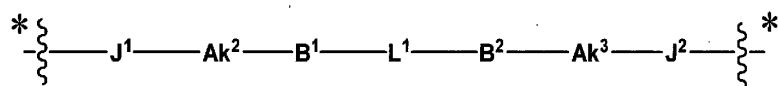
〔24〕前記薬物が、代謝拮抗薬、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗生物質、有糸分裂阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、又は抗ホルモン剤である、前記〔23〕に記載の薬物複合体。

〔25〕前記薬物が、DM0、DM1、DM2、DM3、DM4、エムタンシン、アウリスタチンE、アウリスタチンフェニルアラニンフェニレンジアミン（AFP）、モノメチルアウリスタチンE、モノメチルアウリスタチンD、モノメチルアウリスタチンF、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、ノギテカン、アムサクリン、エトポシド、テニポシド、ミザントロン、SN-38、エキサテカン、又はデルクステカンである、前記〔23〕に記載の薬物複合体。

〔26〕標的認識分子又は薬物と前記コポリマーXとの結合が、共有結合又は非共有結合である、前記〔23〕～〔25〕のいずれかに記載の薬物複合体。

〔27〕前記標的認識分子又は薬物と前記コポリマーXとの結合が、次式（a）：

[0023] [化5]



(a)

[0024] [式中、 J^1 は標的認識分子、又は薬物との結合部であり、 J^2 は、コポリマーXとの結合部であり、 $A k^2$ 、 $A k^3$ は、それぞれ独立して、単結合、又は C_{1-7} アルキレン結合を示し、 B^1 、 B^2 は、それぞれ独立して、単結合、アミド、又はエステル結合を示し、 L^1 は、単結合、 $-(CH_2CH_2O)_oCH_2CH_2-$ 、フェニレン、シクロヘキシレン、 $-NH-$ ペプチド $-CO-$ 、又はフェニレン $-NH-$ ペプチド $-CO-$ を示し、 o は、0～100の整数を示す]である、前記〔23〕～〔26〕のいずれかに記載の薬物複合体。

〔28〕前記〔1〕～〔27〕のいずれかに記載のコポリマー又は薬物複合

体を含むsingle chain nanoparticle。

[29] 前記[1]～[28]のいずれかに記載のコポリマー又は薬物複合体を含む医薬組成物。

発明の効果

[0025] 後記実施例から明らかなように、本発明のコポリマーの自己会合により得られたSCNPに抗がん剤を担持又は結合させたものは、マウス担癌モデルにおいて腫瘍増大抑制効果を示したことから、悪性腫瘍の治療剤として適用が可能である。本発明のコポリマーの自己会合により得られたSCNPに抗がん剤を担持又は結合させたものは、既存のADCに比べて高いDARを得ることが可能となり、低用量で高い腫瘍増大抑制効果を有することから、薬理作用の増強と副作用の抑制との両立が可能な悪性腫瘍の治療剤を提供することができる。そして、本発明の標的認識分子が結合したコポリマーは、標的の特異的な標的認識分子を利用するドラッグデリバリーとして有用である。

図面の簡単な説明

[0026] [図1]図1は実施例1で得られたコポリマーについて、核磁気共鳴分光法(Nuclear magnetic resonance, NMR)を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図2]図2は実施例1で得られたコポリマーについて、ゲル浸透クロマトグラフィー(Gel permeation chromatography, GPC)により得られたクロマトグラムを示す図である。

[図3]図3はDACHPt内包前のコポリマー(実施例69)とDACHPt内包SCNP(実施例70)について、動的光散乱法(Dynamic light scattering, DLS)における粒子径測定結果(散乱強度分布)を示す図である。

[図4]図4は実施例71で得られた N_3 -poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(acrylic acid)]について、核磁気共鳴分光法(Nuclear magneti

c resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図5]図5は実施例71で得られたN₃-poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(acrylic acid)]について、ゲル浸透クロマトグラフィー(Gel permeation chromatography, GPC)により得られたクロマトグラムを示す図である。

[図6]図6は実施例92で得られたN₃-poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(acrylic acid)]-isobutyronitrileについて、UVスペクトル測定(UV)を用いて測定したUVスペクトルを示す図である。

[図7]図7は実施例96で得られたDM1-cysteamine結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法(Nuclear magnetic resonance, NMR)を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図8]図8は実施例108で得られたDM1-N-4-APM結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法(Nuclear magnetic resonance, NMR)を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図9]図9は実施例109で得られた1,4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法(Nuclear magnetic resonance, NMR)を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図10]図10は実施例117で得られたDM1-MHA-1,4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法(Nuclear magnetic resonance, NMR)を用いて測定し

た¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図11]図11は実施例118で得られたDM1-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図12]図12は実施例122で得られたDM1-SMCC-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図13]図13は実施例124で得られたDM1-CL-031-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図14]図14は実施例125で得られたDM1-CL-018-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図15]図15は実施例126で得られたDM1-CL-038-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図16]図16は実施例127で得られたDM1-CL-047-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図17]図17は実施例128で得られたSN-38-CO-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定

した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図18]図18は実施例129で得られたDeruxtecane-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図19]図19は実施例130で得られた4-hydroxybutylamine結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図20]図20は実施例131で得られたStaurosporine (STS) 結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図21]図21は実施例158で得られたExatecan-PAB-Cit-Val-Ahx結合コポリマーについて、核磁気共鳴分光法 (Nuclear magnetic resonance, NMR) を用いて測定した¹H-NMRスペクトルを示す図である。

[図22]図22はマウス大腸がん細胞株 (C26) の背部皮下移植モデルマウスにオキサリプラチン溶液、又はDACHPt内包SCNP (実施例70) を隔日3回投与した時の、相対腫瘍体積の変化を示す図である。

[図23]図23はマウスEGFR陽性ヒト大腸がん細胞株HT-29の右腹側部皮下移植モデルマウスに生理食塩水、又はセツキシマブ結合ミセル薬物複合体 (実施例138) を投与した時の、腫瘍体積の変化を示す図である。

[図24]図24はマウスHER2陽性ヒト胃がん細胞株NCI-N87の右腹側部皮下移植モデルマウスに生理食塩水、又はトラスツズマブ結合ミセル薬物複合体 (実施例151) を投与した時の、腫瘍体積の変化を示す図である。

。

[図25]図25はマウスEGFR陽性ヒト乳がん細胞株MDA-MB-468

の右腹側部皮下移植モデルマウスに生理食塩水、又はセツキシマブ結合ミセル薬物複合体（実施例 160 又は実施例 161）を投与した時の、腫瘍体積の変化を示す図である。

[図26]図 26 は K R A S 変異（G 1 3 D）を有する E G F R 陽性ヒト大腸がん細胞株 H C T - 1 1 6 の右腹側部皮下移植モデルマウスに生理食塩水、又はセツキシマブ結合ミセル薬物複合体（実施例 162 又は実施例 163）を投与した時の、腫瘍体積の変化を示す図である。

発明を実施するための形態

[0027] 本明細書において使用される用語は、特に言及する場合を除いて、当該分野で通常用いられる意味で使用される。以下に本発明についてさらに詳細に説明する。

本明細書において「ナノ粒子」とは、100nm以下の粒子径を示す構造体を指す。

[0028] 本明細書において「single chain nanoparticle（SCNP）」とは、1本鎖内の化学架橋、疎水性相互作用、イオン結合等を駆動力として形成されるナノ粒子を指す。20nm以下という、ナノ粒子の中でも比較的小さい粒子径を示すことが多い。

[0029] 本明細書において「開始剤」とは、アゾ化合物や過酸化物などの熱ラジカル重合の開始剤を意味する。

[0030] 本明細書において「連鎖移動剤」とは、ラジカル重合において連鎖移動反応を生じさせる化合物を指し、好ましくはチオカルボニル基を有する化合物である。

[0031] 本明細書において「C₁₋₃アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～3のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

[0032] 本明細書において「C₁₋₁₈アルキル基」とは、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～18のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-

ｒｔーブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基、ウンデシル基、ドデシル基、トリデシル基、テトラデシル基、ペンタデシル基、ヘキサデシル基、ヘプタデシル基、オクタデシル基等が挙げられる。

[0033] 本明細書において「置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基」とは、炭素数3～8の環状アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等が挙げられる。置換基としては特に制限はないが、例えば、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、アルキル基が同一又は異なるジ炭素数1～6アルキルアミノ基、チオール基、炭素数1～6のアルキルチオ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。

[0034] 本明細書において、「置換基を有してもよいC₆₋₁₈アリール基」とは、単環式又は縮環多環式の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントレニル基、トリフェニレニル基、ピレニル基、クリセニル基、ナфтаセニル基等が挙げられる。また、「置換基を有してもよいC₆₋₁₄アリール基」とは、単環式又は縮環多環式の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントレニル基等が挙げられる。置換基としては特に制限はないが、例えば、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、アルキル基が同一又は異なるジ炭素数1～6のアルキルアミノ基、チオール基、炭素数1～6のアルキルチオ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。

[0035] 本明細書において、「置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基

」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の複素原子を含む5～10員の単環芳香族複素環基又は縮合芳香族複素環基を意味する。単環芳香族複素環基としては、例えば、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダゾリル基、ピラジル基、チアリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、1, 2, 4-トリアゾリル基、テトラゾリル基等が挙げられる。縮合芳香族複素環基としては、例えば、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノキサリニル基、インドリル基、イソインドリル基、イソベンゾフラニル基、クロマニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリニル基等が挙げられる。また、「置換基を有してもよい6～10員ヘテロアリール基」とは、環を構成する原子として炭素原子以外に窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選ばれる1～4個の複素原子を含む6～10員の単環芳香族複素環基又は縮合芳香族複素環基を意味する。単環芳香族複素環基としては、例えば、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基等が挙げられる。縮合芳香族複素環基としては、例えば、ベンゾフラニル基、ベンゾチオフェニル基、キノキサリニル基、インドリル基、イソインドリル基、イソベンゾフラニル基、クロマニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、キノリル基、イソキノリニル基等が挙げられる。置換基としては特に制限はないが、例えば、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、アルキル基が同一又は異なるジ炭素数1～6のアルキルアミノ基、チオール基、炭素数1～6のアルキルチオ基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。

[0036] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、

臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられる。

[0037] 本明細書において「C₁₋₇アルキレン結合」とは、置換してもよい、直鎖又は分岐鎖の炭素数1～7のアルキレン基を意味し、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、ブチレン基、ペンチレン基、ヘキシレン基、ヘプチレン基、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)$

CH_2- , $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$
 CH_2CH_2- , $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}$
 H_2CH_2- , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}$
 $\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}$
 $\text{H}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
 $\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3$
 $)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2$
 $)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}(\text{CH}_3)$
 $\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_3)\text{C}$
 $\text{H}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}$
 $_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$
 $-\text{CH}(\text{CH}_2(\text{CH}_3)_2)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$
 $\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{C}$
 $\text{H}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}$
 $(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3$
 $)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2-$
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)$
 CH_2- , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 $\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$
 $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}$
 $\text{H}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)$
 CH_2- , $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}$

$(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 等が挙げられる。置換基としては特に制限はないが、任意の水素原子を置換でき、例えば、フェノキシ基、カルボン酸、スルホン酸、リン酸、ヒドロキシル基、又はチオール基等が挙げられる。

[0038] 本明細書において「標的認識分子」とは、細胞表面に発現しているマーカーや受容体（例えば、膜貫通タンパク質、表面不溶化タンパク質、又はプロテオグリカンなど）を認識し、特異的に結合する分子である。がんの増殖や転移に必要な癌細胞に特有あるいは過剰発現している標的を特異的に認識する分子であり、例えば、抗体、リポカリン（アンチカリンなど）、タンパク質（インターフェロン、リンフォカイン、増殖因子、コロニー刺激因子など）、ペプチド（LHRH受容体ターゲティングペプチド、EC-1ペプチドなど）又はペプチド模倣薬などが挙げられる。標的認識分子は、結合特異性を有するのに加えて、標的細胞又は経路に対して抗増殖（細胞増殖抑制性、及び／又は細胞傷害性）活性などの特定の治療効果も有し得る。標的認識分子は、本発明のコポリマーXと静電的相互作用、水素結合、疎水的相互作用又は共有結合といった作用等により、コポリマーに担持されていればよい。結合特異性を維持する範囲で修飾でき、化学反応性基（カルボン酸、第一級アミン、第二級アミン、チオールなど）、化学反応性アミノ酸残基又はその側鎖（チロシン、ヒスチジン、システイン、リジンなど）を介して、コポリマーXに結合し得る。以下、本発明のコポリマーXに標的認識分子が結合又は担持されているものを「標的認識性コポリマー」と称することがある。

[0039] 本明細書において「抗体」とは、標的抗原に対して免疫特異的に結合する特徴を持ち、IgG、IgM、IgA、IgD又はIgEなどの免疫グロブリン由来の配列をもつ分子、又はその機能性断片である。モノクローナル抗体、キメラ抗体、組換え抗体、又はヒト化抗体が含まれる。イディオタイプを含有していればよく、抗原結合断片としては、Fab領域、F(ab')₂

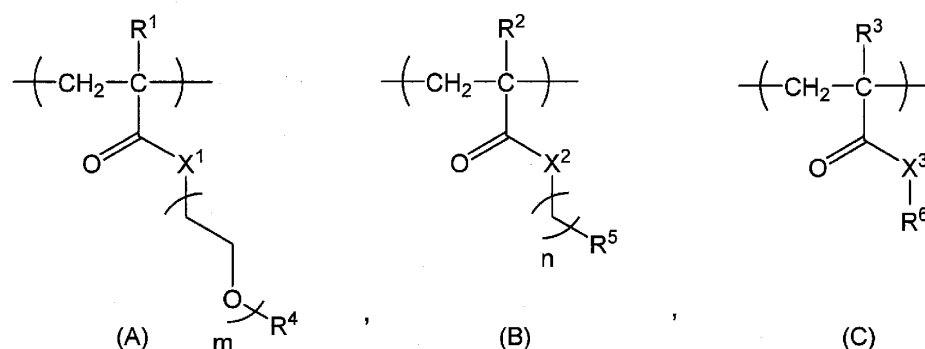
断片、p F c' 断片、又は F a b' 断片などが挙げられる。F a b 領域は、抗体の重鎖及び軽鎖に由来する 1 個の定常ドメイン及び 1 個の変域ドメインから構成される。F c 断片及び F a b 断片は、酵素パパイニンによって切断された免疫グロブリン由来の断片である。F (a b')₂断片及び p F c' 断片は、酵素ペプシンによって切断された免疫グロブリン由来の断片である。F a b' 断片は、F (a b')₂断片を温和な条件で還元したものである。さらなる形態として、受容体細胞外ドメイン等の機能性タンパク質と免疫グロブリンの F c ドメインを融合させた F c 融合タンパク質として用いることもできる。また、2 種類の抗原に結合できるバイスペシフィック抗体やさらに抗原結合部位を増やしたマルチスペシフィック抗体として用いることもできる。さらに、化学的又は生物学的な修飾を施すこともできる。遺伝子組換え技術を用いる場合、元のアミノ酸配列の特性が維持されていればよく、1 又は複数のアミノ酸の欠失、置換、挿入又は付加が同時又は異なって許容される。例えば、80%以上の相同性を有するアミノ酸配列であり、好ましくは、90%以上の相同性であり、より好ましくは、95%以上の相同性を有するアミノ酸配列である。

[0040] 本明細書において「医薬組成物」とは、疾患の診断、予防又は治療に使用できる有効成分（薬物、生理活性物質）が本発明のコポリマー X、標的認識性コポリマー、又は薬物複合体に静電的相互作用、水素結合、疎水的相互作用又は共有結合といった作用等により担持されているものを意味する。担持の形態としては、コポリマー X、標的認識性コポリマー、又は薬物複合体がナノ粒子を形成している場合、薬物が粒子表面に存している形態や薬物がナノ粒子内に内包されている形態、またはこれらの組合せ形態が挙げられる。

[0041] 本発明の一実施形態は、次の式（A）、（B）及び（C）で示される構造単位を有するコポリマー X に標的認識分子が結合したコポリマー又は薬物複合体である。

[0042]

[化6]



[0043] [式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^4 は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^5 は水素原子、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって酸素原子、硫黄原子又は $\text{N}-\text{R}^7$ を示し、 R^6 は水素原子、脱離基又はリンカーを示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 m は1～100の整数を示し、 n は0～3の整数を示す]

[0044] 本発明のコポリマーXにおいて、構造単位(A)は親水性を、構造単位(B)は疎水性を付与するユニットとしてそれぞれ機能する。また、構造単位(C)は有効成分(薬物、生理活性物質)とコポリマーX又は標的認識性コポリマーが結合する足場として機能する。本発明のコポリマーX、標的認識性コポリマー、又は薬物複合体は、この3種の構造単位を有することによって、水中でSCNPを形成する特性を有し、形成したSCNPが20nm以下の微小なスケールにおける精密な粒子径制御が可能になり、腫瘍集積性が高い薬物送達キャリアとして機能する。

[0045] 構造単位(A)中の R^1 は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示すが、水素原子又はメチル基が好ましく、また、水素原子、エチル基又はプロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

X^1 は、酸素原子、硫黄原子又は $\text{N}-\text{R}^7$ を示すが、酸素原子、硫黄原子又は

NHが好ましく、酸素原子がより好ましい。

mは1～100の整数を示すが、3～100の整数が好ましく、良好な親水性を付与する点から3～80が好ましく、4～60がより好ましく、4～40がさらに好ましく、4～22がよりさらに好ましい。

R⁴は、C₁₋₃アルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基であり、メチル基又はエチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

[0046] 構造単位(B)中のR²は、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示すが、水素原子又はメチル基が好ましく、また、水素原子、エチル基又はプロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

X²は、酸素原子、硫黄原子又はN-R⁷を示すが、酸素原子、硫黄原子又はNHが好ましく、酸素原子がより好ましい。

nは0～3の整数を示すが、1～3の整数が好ましく、1がより好ましい。

R⁵は、水素原子、C₁₋₁₈アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよいC₆₋₁₈アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示すが、構造単位(B)に疎水性を付与する点から、C₁₋₁₈アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよいC₆₋₁₈アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基が好ましく、C₁₋₁₈アルキル基、置換基を有していてもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有していてもよいC₆₋₁₈アリール基又は置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基がより好ましく、C₁₋₁₈アルキル基、3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基又はC₆₋₁₈アリール基がよりさらに好ましい。また一方で、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよいC₆₋₁₄アリール基又は置換基を有してもよい6～10員ヘテロアリール基も好ましい。ここで、置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基及

び炭素数 2～6 のアルキニル基から選ばれる 1 種又は 2 種以上が好ましい。

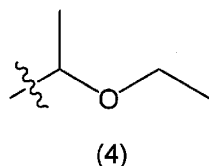
[0047] 構造単位 (C) 中の R^3 は、水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示すが、水素原子又はメチル基が好ましく、また、水素原子、エチル基又はプロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

X^3 は、酸素原子、硫黄原子又は $N-R^7$ を示すが、酸素原子、硫黄原子又は NH が好ましく、酸素原子又は NH がより好ましい。

R^6 は、水素原子、脱離基又はリンカーを示す。この脱離基は、構造単位 (C) が薬物 (生理活性物質) と結合するときに脱離し得る基であり、リンカーは、構造単位 (C) が薬物 (生理活性物質) と結合するときに架橋に使用できる基である。これら脱離基又はリンカーとしては、置換基を有していてもよい C_{1-18} アルキル基、置換基を有していてもよい 3～8 員シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル基が好ましい。ここで、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 2～6 のアルキニル基、水酸基、炭素数 1～6 のアルコキシ基、アミノ基、炭素数 1～6 のアルキルアミノ基、アルキル基が同一又は異なるジ炭素数 1～6 のアルキルアミノ基、チオール基、炭素数 1～6 のアルキルチオ基、カルボキシル基、炭素数 1～6 のアルコキシカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。これらの基のうち、リンカーとしては、置換基として、水酸基、アミノ基、チオール基、カルボキシル基などの官能基を有する基が好ましい。

R^6 の脱離基の好ましい具体例としては、次式 (4) :

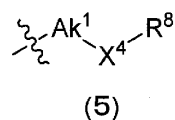
[0048] [化7]



[0049] で表される基が挙げられる。

R^6 のリンカーの好ましい具体例としては、次式 (5) :

[0050] [化8]



[0051] [式中、 R^8 は、水素原子、又は薬物を示し、 Ak^1 は、 C_{1-7} アルキレン結合を示し、 X^4 は、酸素原子、硫黄原子又は $-\text{N}(\text{R}^7)-$ (R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示す)を示す]で表される基が挙げられ、式(5)中の X^4 が、酸素原子、硫黄原子又はNHを示すものがより好ましい。

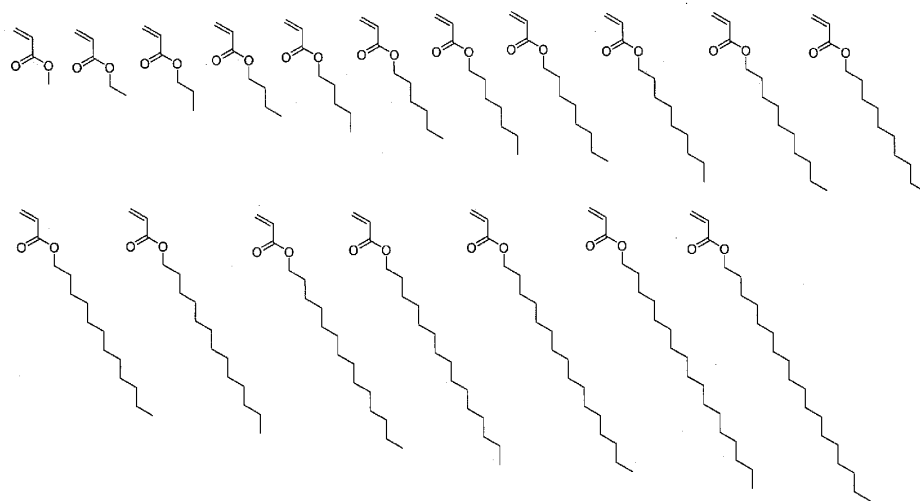
[0052] 本発明のコポリマーXは、式(A)、(B)及び(C)で示される構造単位を有するコポリマーである。当該コポリマーXはランダムコポリマーであってもよいし、ブロックコポリマーであってもよいが、好ましくはランダムコポリマーである。一分子中における各構造単位の組成比率は、(A)を1質量部としたときに、(B)が0.01~100質量部であり、(C)が0.1~100質量部の比率が好ましく、(A)を1質量部としたときに、(B)が0.05~18質量部であり、(C)が0.1~20質量部の比率がより好ましく、(A)を1質量部としたときに、(B)が0.05~4質量部であり、(C)が0.1~16質量部の比率が特に好ましい。

[0053] 本発明のコポリマーXの重合度は特に限定されないが、数平均分子量として、5000~150000が好ましく、8000~150000がより好ましい。

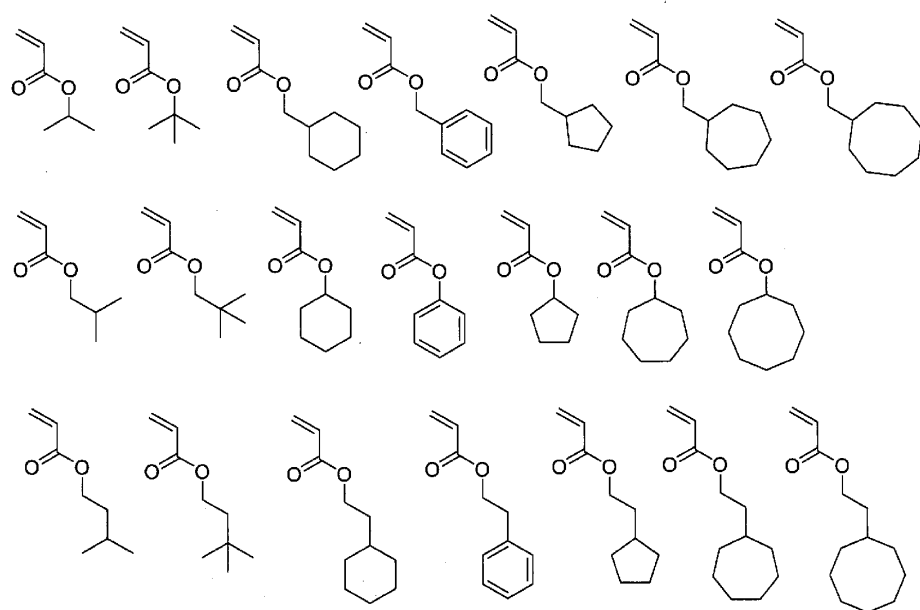
[0054] 本発明のコポリマーにおいて、前記のように、一般式(1)で示されるモノマーは親水性を、一般式(2)で示されるモノマーは疎水性を付与するユニットとして機能する。また、一般式(3)で示されるモノマーは薬物とコポリマーが結合する足場として機能する。一般式(2)で示される疎水性ユニットとして機能するモノマーとしては、例えば次式：

[0055]

[化9]

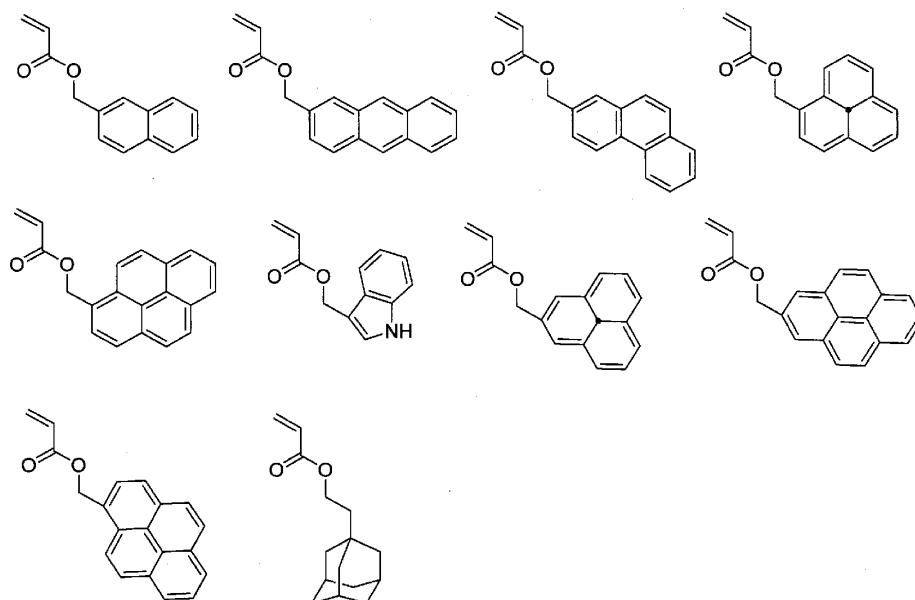


[0056] [化10]



[0057]

[化11]



[0058] 示されるモノマーを例示することができる。

[0059] 一般式(1)中、R¹は、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示すが、水素原子又はメチル基が好ましく、また、水素原子、エチル基又はプロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

[0060] 一般式(2)中、R²は、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示すが、水素原子又はメチル基が好ましく、また、水素原子、エチル基又はプロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

[0061] 一般式(3)中、R³は、水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示すが、水素原子又はメチル基が好ましく、また、水素原子、エチル基又はプロピル基が好ましく、水素原子がより好ましい。

[0062] 一般式(1)中、R⁴はC₁₋₃アルキル基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、n-プロピル基又はイソプロピル基であり、メチル基又はエチル基が好ましく、メチル基がより好ましい。

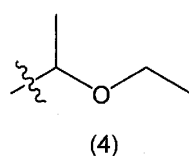
[0063] 一般式(1)中、X¹は酸素原子、硫黄原子又はN-R⁷を示すが、酸素原子、硫黄原子又はNHが好ましく、酸素原子がより好ましい。

- [0064] 一般式(1)中、 m は1～100の整数を示すが、3～100の整数が好ましく、良好な親水性を付与する点から3～80が好ましく、4～60がより好ましく、4～40がさらに好ましく、4～22がよりさらに好ましい。
- [0065] 一般式(2)中、 R^5 は、水素原子、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示すが、構造単位(B)に疎水性を付与する点から、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基が好ましく、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有していてもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有していてもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有していてもよい5～10員ヘテロアリール基がより好ましく、 C_{1-18} アルキル基、3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基又は C_{6-18} アリール基がさらに好ましい。また一方で、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-14} アリール基又は置換基を有してもよい6～10員ヘテロアリール基も好ましい。ここで、置換基としては、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基及び炭素数2～6のアルキニル基から選ばれる1種又は2種以上が好ましい。
- [0066] 一般式(2)中、 X^2 は、酸素原子、硫黄原子又は $N-R^7$ を示すが、酸素原子、硫黄原子又はNHが好ましく、酸素原子がより好ましい。
- [0067] 一般式(2)中、 n は0～3の整数を示すが、1～3の整数が好ましく、1がより好ましい。
- [0068] 一般式(3)中、 R^6 は、水素原子、脱離基又はリンカーを示す。これら脱離基又はリンカーとしては、置換基を有していてもよい C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル基が好ましい。ここで、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2

～6のアルキニル基、水酸基、炭素数1～6のアルコキシ基、アミノ基、炭素数1～6のアルキルアミノ基、アルキル基が同一又は異なるジ炭素数1～6のアルキルアミノ基、チオール基、炭素数1～6のアルキルチオ基、カルボキシル基、炭素数1～6のアルコシカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。これらの基のうち、リンカーとしては、置換基として、水酸基、アミノ基、チオール基、カルボキシル基などの官能基を有する基が好ましい。

R⁶の脱離基の好ましい具体例としては、次式(4)：

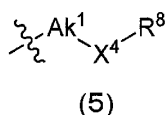
[0069] [化12]



[0070] で表される基が挙げられる。

R⁶のリンカーの好ましい具体例としては、次式(5)：

[0071] [化13]



[0072] [式中、R⁸は、水素原子、又は薬物を示し、Ak¹は、C₁₋₇アルキレン結合を示し、X⁴は、酸素原子、硫黄原子又は-N(R⁷)- (R⁷は水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示す)を示す] で表される基が挙げられ、式(5)中のX⁴が、酸素原子、硫黄原子又はNHを示すものがより好ましい。

[0073] 一般式(3)中、X³は、酸素原子、硫黄原子又はN-R⁷を示すが、酸素原子、硫黄原子又はNHが好ましく、酸素原子又はNHがより好ましい。

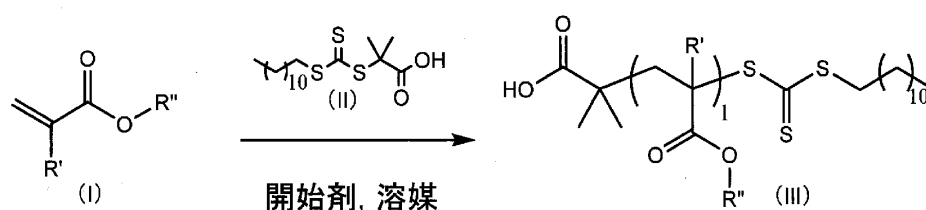
[0074] 本発明のコポリマーXは、一般式(1)～(3)で示される3種のモノマーが共重合することによって、形成される。共重合はランダム共重合でもブロック共重合でもよいが、ランダム共重合することによって形成されるもの

が好ましい。３種のモノマーの配合比は、モノマー（１）の質量部を１としたときに、０．０１～１００質量部のモノマー（２）と、０．１～１００質量部のモノマー（３）を重合するのが好ましく、０．０５～１８質量部のモノマー（２）と、０．１～２０質量部のモノマー（３）を重合するのがより好ましく、０．０５～４質量部のモノマー（２）と、０．１～１６質量部のモノマー（３）を重合するのが特に好ましい。

[0075] また、各種溶媒類が配位した「溶媒和物」も本発明のコポリマーXに包含される。本明細書において「溶媒和物」としては、例えば水和物やエタノール和物等が挙げられる。溶媒は本発明のコポリマーXに対し、任意の数で配位していてもよい。

[0076] 本発明のコポリマーXは種々の公知の方法により製造することができる。製造方法は特に制限されるものではないが、例えば以下に記載する基本的な高分子の合成方法に従い、製造することができる。

[0077] [化14]



[0078] [式中、R' は水素原子又はC₁₋₃アルキル基を示し、R'' は前記R⁴、R⁵又はR⁶で示される基を示す]

[0079] 本反応は、モノマー（Ⅰ）に連鎖移動剤（ⅠⅠ）と開始剤を反応させて、ポリマー（ⅠⅠⅠ）を製造する工程を示す。本反応は無溶媒で行うか、又はメタノール、エタノール、１－プロパノール、２－プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－

メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等の溶媒中で行うことができ、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類を溶媒として用いることが好ましい。

連鎖移動剤としては、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid (D₁₂MT)、Cyanomethyl dodecyltrithiocarbonate (CDTTC)、2-Cyano-2-propyldodecyl trithiocarbonate (CPDTTC)、4-Cyano-4-[(dodecylsulfanyl-thiocarbonyl)sulfanyl]pentanoic acid (CDSPA)、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 3-azido-1-propanol ester (N₃-CTA)、N₃-PEG_mEster-CTA (mは前記と同様である)、例えば、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethyl ester (N₃-PEG2Ester-CTA)、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 17-azido-3, 6, 9, 12, 15-pentaoxaheptadecan-1-ol ester (N₃-PEG5Ester-CTA)、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 23-azido-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-heptaotricosan-1-ol ester (N₃-PEG7Ester-CTA)、N₃-PEG_mAmide-CTA (mは前記と同様である)、例えば、N-(8-Azido-3, 6-dioxaoctan-1-yl)-2-(dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropanamide (N₃-PEG2Amide-

CTA)、N-(17-Azido-3, 6, 9, 12, 15-pentaoxaheptadecan-1-yl)-2-(dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropanamide (N₃-PEG5Amide-CTA)、又はN-(23-Azido-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-heptaotricosan-1-yl)-2-(dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropanamide (N₃-PEG7Amide-CTA)等を用いることができ、DDMAT又はN₃-CTAを用いることが好ましく、N₃-CTAがさらに好ましい。連鎖移動剤を用いて重合した場合、本発明のコポリマーXは、連鎖移動剤の構造の一部又は全部が部分的に結合した構造をとる。コポリマーXが連鎖移動剤の構造を含む場合、適当な方法により、その構造を除去してもよい。

開始剤としては、2, 2'-Azobis-isobutyronitrile (AIBN)、1, 1'-Azobis(cyclohexanecarbonitrile) (ACHN)、2, 2'-Azobis-2-methylbutyronitrile (AMBN)、2, 2'-Azobis-2, 4-dimethylvaleronitrile (ADV N)、Dimethyl 2, 2'-azobis(2-methylpropionate) (MAlB)等のアゾ系重合開始剤を用いることができ、AIBNを用いることが好ましい。

反応温度は0～300℃、好ましくは0～150℃、より好ましくは1～100℃であり、反応時間は1分～48時間、好ましくは5分～24時間である。本反応において、構造の異なるモノマー(1)の共存下に反応を行うことで、ランダム共重合したコポリマーXを製造することができる。

例えば、連鎖移動剤として、アジド基を有するN₃-CTAを用いれば、末端にアジド基を有するコポリマーXが得られるので、後述のクリック反応により、標的認識性コポリマーの製造に有利である。

[0080] 前記のコポリマーXに結合する標的認識分子としては、細胞表面に発現し

ているマーカー又は受容体を認識する抗体、その変異（改変）体、又はその機能性断片（断片化抗体）が好ましく、具体的には、例えば、BCMA、B LyS、CA-125、CCR4、CD3、CD19、CD20、CD22、CD25、CD30、CD33、CD38、CD40L、CD52、CD74、CD79b、CEACAM5、CEACAM6、CSAp、CTLA-4、CXCR4、EGFR、EpCAM、ErbB2（HER2）、GD2、gp100、HLA-DR、IGF-1R、IL-6R、cMET、MUC1、Nectin-4、PD-1、PD-L1、PDGFR、SLAMF7、PSMA、TAG-72、TF、TNF- α 、TROP-2（EGP-1）、VEGF、VEGFR1、VEGFR2、 α 4インテグリン、 α フエトプロテイン（AFP）、フィブリン、CAIX、A33、B7、CA125、CCL19、CD2、CD4、CD8、CD11A、CD14、CD15、CD16、CD18、CD23、CD32b、CD37、CD40、CD44、CD45、CD54、CD55、CD59、CD64、CD66、CD70、CD80、CD95、CD138、CD147、CD154、CD276、EGFRvIII、FGF、Flt-1、FR α 、HMGB-1、IL-4R、IL-12、IL-15、IGF-1、IGF-2、MIF、TRAG-3、MCP-1、CD67、CD70L、CD79a、CD132、CD133、CDC27、CDK-4/m、CDKN2A、CXCR7、CXCL12、HIF-1 α 、EGP-2、ILGF-1R、SAGE、S100、サバイピン、サバイピン-2B、TAC、テネイシン、TRAIL-R、Tn抗原、Thomsen-Friedenreich抗原、WT-1、bcl-2、bcl-6、又はKrasの、1つ又は複数を標的とする抗体もしくはその変異（改変）体や機能性断片を挙げることができる。

中でも、好ましい標的としては、CD20、CD276、MUC1、EGFR、HER2、PD-L1、及びTROP-2からなる群より選ばれる1つ又は複数を標的とする抗体もしくはその変異（改変）体や機能性断片を挙げることができる。

[0081] 好ましい個別の抗体としては、例えば、アレムツズマブ（抗CD52）、ベバシズマブ（抗VEGF）、ラムシルマブ（抗VEGFR2）、セツキシマブ（抗EGFR）、ゲムツズマブ（抗CD33）、パニツムマブ（抗EGFR）、ネシツムマブ（抗EGFR）、アミバンタマブ（抗EGFR/cMET）、リツキシマブ（抗CD20）、イブリツモマブ（抗CD20）、トシツモマブ（抗CD20）、オフアツムマブ（抗CD20）、モスネツズマブ（抗CD20/CD3）、トラスツズマブ（抗Erbb2）、ペルツズマブ（抗HER2）、マルゲトウキシマブ（抗HER2）、パトリツマブ（抗HER3）、ラムブロリズマブ（抗PD-1）、ニボルマブ（抗PD-1）、ペムブロリズマブ（抗PD-1）、セミプリマブ（抗PD-1）、ドスタリマブ（抗PD-1）、トリパリマブ（抗PD-1）、アテゾリズマブ（抗PD-L1）、アベルマブ（抗PD-L1）、デュルバルマブ（抗PD-L1）、イピリムマブ（抗CTLA-4）、アバゴモマブ（抗CA-125）、アデカツムマブ（抗EpCAM）、ベランタマブ（抗BCMA）、モガムリズマブ（抗CCR4）、カトゥマシマブ（抗CD3/EpCAM）、エドレコロマブ（抗EpCAM）、ブリナツモマブ（抗CD19/CD3）、タファシタマブ（抗CD19）、ロンカスタキシマブ（抗CD19）、イノツズマブ（抗CD22）、モキセツモマブ（抗CD22）、ブレンツキシマブ（抗CD30）、ポラツズマブ（抗CD79b）、ジヌツキシマブ（抗GD2）、ナクシタマブ（抗GD2）、テベントフスブ（抗gp100/CD3）、エンホルツマブ（抗Nectin-4）、オララトウマブ（抗PDGFR）、エロツズマブ（抗SLAMF7）、チソツマブ（抗TF）、サシツズマブ（抗TROP-2）、トシリズマブ（別名アトリズマブ：抗IL-6受容体）、オビヌツズマブ（別名GA101：抗CD20）、CC49（抗TAG-72）、AB-PG1-XG1-026（抗PSMA、米国特許第8,114,965号、ATCC PTA-4405およびPTA-4406として寄託）、D2/B（抗PSMA、国際公開第2009/130575号パンフレット）、ダクリズマブ（抗CD25）、ムロモナブーCD3（抗

CD3)、ナタリズマブ(抗 α 4インテグリン)、インフリキシマブ(抗TNF- α)、セルトリズマブベゴル(抗TNF- α)、アダリムマブ(抗TNF- α)、ダピロリズマブベゴル(抗CD40L)、レトリズマブ(抗CD40L)、ルプリズマブ(抗CD40L)、ベリムマブ(抗BlyS)、59D8(抗フィブリン)、ビシロマブ(別名T2G1s:抗フィブリン)、MH1(抗フィブリン)、フェルザルタマブ(抗CD38)、イサツキシマブ(抗CD38)、ダラツムマブ(抗CD38)、hR1(抗IGF-1R、米国公開第2010/226,884号)、クリバツズマブ(抗MUC1)、ガチポツズマブ(抗MUC1)、ベルツズマブ(別名hA20:抗CD20、米国特許第7,151,164号)、hA19(抗CD19、米国特許第7,109,304号)、hIMMU31(抗AFP、米国特許第7,300,655号)、ミラツズマブ(別名hLL1(抗CD74、米国特許第7,312,318号)、エプラツズマブ(別名hLL2:抗CD22、米国特許第7,074,403号)、hMu-9(抗CSAp、米国特許第7,387,773号)、hL243(抗HLA-DR、米国特許第7,612,180号)、ラベツズマブ(別名hMN-14:抗CEACAM5、米国特許第6,676,924)、hMN-3及びhMN-15(抗CEACAM6、米国特許第7,541,440号)、Ab124及びAb125(抗CXCR4、米国特許第7,138,496号)、G250(抗CAIX)、A33(抗A33)、ガリキシマブ(抗B7)、OC125(抗CA125)、アバゴボマブ(抗CA125)、CAP-100(抗CCL19)、TRX-3(抗CD2)、IT-1208(抗CD4)、ザノリムマブ(抗CD4)、クレフミリマブ(抗CD8)、アフエリモマブ(抗CD11A)、サイトリン(抗CD11A)、エファリズマブ(抗CD11A)、オドゥリモマブ(抗CD11A)、アティブクリマブ(抗CD14)、ファノレソマブ(抗CD15)、GTB-4550(抗CD16)、エレルマブ(抗CD18)、オドゥリモマブ(抗CD18)、ロベリズマブ(抗CD18)、ルミリキシマブ(抗CD23)、オベキセリマブ(抗CD32b)、BI

－1206（抗CD32b）、HuMax-CD32b（抗CD32b）、
NVS-32b（抗CD32b）、NNV-003（抗CD37）、リロト
マブ（抗CD37）、K7153A（抗CD37）、イスカリマブ（抗CD
40）、ChiLob7/4（抗CD40）、CDX-1140（抗CD4
0）、TNX-1500（抗CD40L）、TES-23（抗CD44）、
ビバツズマブ（抗CD44）、アクチマブ-B（抗CD45）、BI-50
5（抗CD54）、エンリモマブ（抗CD54）、MOR-101（抗CD
54）、MOR-102（抗CD54）、オニバックス-105（抗CD5
5）、GB-262（抗CD55）、PAT-SC1（抗CD55）、VG
-102（抗CD55）、AR36A36.11.1（抗CD59）、KN
P-302（抗CD59）、MDX-210（抗CD64）、MDX-22
0（抗CD64）、チヌリリマブ（抗CD66c）、クサツズマブ（抗CD
70）、MDX-1411（抗CD70）、コシベリマブ（抗PD-L1）
、ガリキシマブ（抗CD80）、ノボタルグ（抗CD95）、DOM-11
12（抗CD138）、インダツキシマブ（抗CD138）、ガビリモマブ
（抗CD147）、レトリズマブ（抗CD154）、ABI-793（抗C
D154）、DOM-0800（抗CD154）、イフィナタマブ（抗CD
276）、ミルゾタマブ（抗CD276）、ヴォブラミタマブ（抗CD27
6）、AMG-596（抗EGFRvIII）、ベマリツズマブ（抗FGF）、
ブロスマブ（抗FGF）、U3-1784（抗FGF）、アプルツマブ（抗
FGF）、イクルクマブ（抗FIt-1/VEGFR）、ファレツズマブ（
抗FR α ）、ミルベツキシマブ（抗FR α ）、ギレンツキシマブ（抗CAIX
）、MEDI-541（抗HMGB-1）、デュピルマブ（抗IL-4R）
、レビリマブ（抗IL-6R）、SANT-7（抗IL-6R）、ボバリリ
ズマブ（抗IL-6R）、サリルマブ（抗IL-6R）、クラザキズマブ（
抗IL-6R）、TZLS-501（抗IL-6R）、ウステキヌマブ（抗
IL-12）、ブリアキヌマブ（抗IL-12）、オルデセキマブ（抗IL
-15）、シクシュツムマブ（抗IGF-1）、フィギトゥムマブ（抗IG

F-1)、テプロツムマブ(抗IGF-1)、ダロツズマブ(抗IGF-1)、ガンツマブ(抗IGF-1)、ロバツマブ(抗IGF-1)、AVE1642(抗IGF-1)、デュシトゥマブ(抗IGF-1/2)、イスティラブ(抗IGF-1)、キセンツズマブ(抗IGF-1)、イマルマブ(抗MIF)、レラトリマブ(抗TRAG-3)、カルマブ(抗MCP-1)、アラシズマブペゴル(抗VEGFR-2)、プロルシズマブ(抗VEGFR)、ゲンツキシマブ(抗VEGFR)、オリンバシマブ(抗VEGFR-2)等が挙げられる。

[0082] 前記のコポリマーXに結合するリンカーとしては、コポリマーXと薬物又は標的認識分子とを連結(相互作用)できれば良く、アミノ酸残基、二官能性誘導体、生体直交型反応を利用した結合、アルキレン結合、ポリエチレングリコール(PEG)結合、ジスルフィド結合又はチオエーテル結合などである。

[0083] プロテアーゼによる切断部位(例えば、カテプシンB切断部位、カテプシンC切断部位、又はカテプシンD切断部位)を有するリンカーとしては、アミノ酸残基が、アラニン、フェニルアラニン、グリシン、バリン、リシン、シトルリン、セリン、グルタミン酸又はアスパラギン酸などから成るペプチドが挙げられる。例えば、ジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド又はペンタペプチドを含み、天然または天然に存在しないアミノ酸残基であり得る。このような例として、バリン-シトルリン(v_eまたはv_al-c_it)、バリン-アラニン(v_aまたはv_al-a_la)、バリン-リシン(v_al-l_ys)、フェニルアラニン-アラニン(p_he-a_la)、フェニルアラニン-リシン(f_kまたはp_he-l_ys)、フェニルアラニン-シトルリン(p_he-c_it)、フェニルアラニン-フェニルアラニン-リシン(p_he-p_he-l_ys)、アラニン-フェニルアラニン(a_fまたはa_la-p_he)、アラニン-リシン(a_la-l_ys)、グリシン-グリシン(g_ly-g_ly)、グリシン-アラニン-フェニルアラニン(g_ly-a_la-p_he)、グリシン-バリン-シトルリン(g_ly-v_al-c_it)

it)、グリシン-グリシン-グリシン (gly-gly-gly)、グリシン-フェニルアラニン-リシン (gly-phenyls)、グリシン-フェニルアラニン-ロイシン-グリシン (gly-phenyl-leu-gly)、グリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン (gly-gly-phenyl-gly)、ロイシン-シトルリン (leu-cit)、イソロイシン-シトルリン (ile-cit)、トリプトファン-シトルリン (trp-cit)、又はアラニン-ロイシン-アラニン-ロイシン (ala-leu-ala-leu) 等が挙げられる。

[0084] さらに、ペプチド-p-アミノベンジルアルコール(「ペプチド-PAB」)を介して、薬物又は抗体とカルバメート基/カーボネート基などを形成するリンカーの例として、バリン-シトルリン-p-アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル-p-アミノベンジルカルバメート、マレイミドカプロイル-フェニルアラニン-リシン-p-アミノベンジルカルバメート、又はマレイミドカプロイル-バリン-シトルリン-p-アミノベンジルカルバメート等が挙げられる。

[0085] 二官能性誘導体としては、例えば、N-[β -マレイミドプロピルオキシ]スクシンイミドエステル(BMPS)、[N- ϵ -マレイミドカプロイルオキシ]スクシンイミドエステル(EMCS)、N-[γ -マレイミドブチリルオキシ]スクシンイミドエステル(GMBS)、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシスクシンイミドエステル(MBS)、[N- ϵ -マレイミドカプロイルオキシ]スルホスクシンイミドエステル(スルホ-EMCS)、N-[γ -マレイミドブチリルオキシ]スルホスクシンイミドエステル(スルホ-GMBS)、m-マレイミドベンゾイル-N-ヒドロキシルスルホスクシンイミドエステル(スルホ-MBS)、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルジチオ)プロピオネート(SPDP)、スクシンイミジル-4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサ-1-カルボキシレート(SMCC)、N-スクシンイミジル-4-(2-ピリジルチオ)ペンタノエート(SPP)、イミノチオラン(IT)、イミドエステル(ジメチルアジ

ピミデートHClなど）、活性エステル（ジスクシンイミジルスヘレートなど）、アルデヒド（グルタルアルデヒドなど）、ビスーアジド化合物（ビス（p-アジドベンゾイル）ヘキサンジアミンなど）、ビスージアゾニウム誘導体（ビスー（p-ジアゾニウムベンゾイル）ーエチレンジアミンなど）、ジイソシアネート（トルエン2，6-ジイソシアネートなど）、his-活性フッ素化合物（1，5-ジフルオロ-2，4-ジニトロベンゼンなど）、DBCO-NHS Ester、DBCO-C6-NHS Ester、DBCO-Sulfo-NHS Ester、DBCO-PEG4-NHS Ester、DBCO-PEG5-NHS Ester、Sulfo DBCO-TFP Ester、Sulfo DBCO-PEG4-TFP Ester、DBCO-PEG5-TFP Ester、DBCO-STP Ester、DBCO Acid、DBCO-C6-Acid、DBCO-PEG5-Acid、DBCO Amine、DBCO-PEG4-Amine、Sulfo DBCO-Amine、DBCO Maleimide、Sulfo DBCO-Maleimide、DBCO-PEG4-Maleimide、BCN-PEG3-Val-Cit、DBCO-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP、又はTCO-PEG4-Val-Cit-PAB-PNP等が挙げられる。

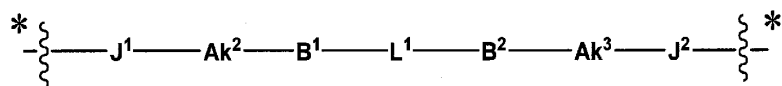
[0086] また、生体直交型反応、例えば、アジドとアルキンとのHuisgen反応などによって形成されるトリアゾールやオキシム／ヒドラゾン結合等が挙げられる。

さらに、アルキレン結合、ポリエチレングリコール（PEG）結合、ジスルフィド結合、又はチオエーテル結合などを単独又は組み合わせて使用することができる。

好ましい組み合わせとしては、次式（a）：

[0087]

[化15]

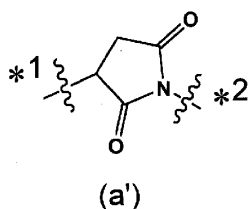


(a)

[0088] [式中、 J^1 は標的認識分子、又は薬物との結合部であり、 J^2 は、コポリマーXとの結合部であり、 Ak^2 、 Ak^3 は、それぞれ独立して、単結合、又は C_{1-7} アルキレン結合を示し、 B^1 、 B^2 は、それぞれ独立して、単結合、アミド、又はエステル結合を示し、 L^1 は、単結合、 $-(CH_2CH_2O)_oCH_2CH_2-$ 、フェニレン、シクロヘキシレン、 $-NH-$ ペプチド $-CO-$ 、又はフェニレン $-NH-$ ペプチド $-CO-$ を示し、 o は、0~100の整数を示す]

[0089] 一般式(a)中、 J^1 は標的認識分子、又は薬物との結合部であり、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-CO-O-$ 、 $-CO-Ak^4-O-$ 、又は次式(a') :

[0090] [化16]



[0091] [式中、 $*^1$ は標的認識分子、又は薬物との結合を示し、 $*^2$ は Ak^2 との結合を示す]

を挙げることができる。

[0092] 一般式(a)中、 Ak^2 、 Ak^3 、 Ak^4 は、それぞれ独立して、単結合、又は C_{1-7} アルキレン結合を示す。

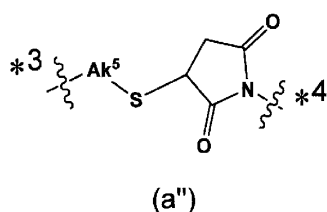
[0093] 一般式(a)中、 B^1 、 B^2 は、それぞれ独立して、単結合、アミド、又はエステル結合を示す。

[0094] 一般式(a)中、 L^1 は、単結合、 $-(CH_2CH_2O)_oCH_2CH_2-$ 、フェニレン、シクロヘキシレン、 $-NH-$ ペプチド $-CO-$ 、又はフェニレン $-N$

H-ペプチド-CO-を示し、 α は、0～100の整数を示す。ペプチドは、2～5のアミノ酸残基である。

[0095] 一般式(a)中、 J^2 は、コポリマーXとの結合部であり、単結合、アジドとアルキンを含む官能基とのHuisgen反応などによって形成されるトリアゾールを含む結合、又は次式(a''):

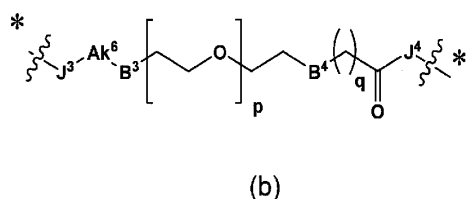
[0096] [化17]



[0097] [式中、*³はコポリマーXとの結合を示し、*⁴はAk³との結合を示す]を示す。

[0098] より好ましい組み合わせとしては、抗体とコポリマーXの結合には、‘アジドとアルキンを含む官能基とのHuisgen反応などによって形成されるトリアゾールを含む結合’を含んでおり、次式(b):

[0099] [化18]

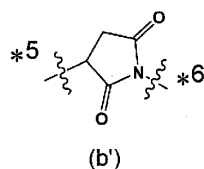


[0100] [式中、 J^3 は標的認識分子との結合部であり、 Ak^6 は、単結合、又は C_{1-7} アルキレン結合を示し、 B^3 は、単結合、アミド、又はエステル結合を示し、 J^4 は、アジドとアルキンを含む官能基とのHuisgen反応などによって形成されるトリアゾールを含む結合部を示し、 p 、 q は、それぞれ独立して0～100の整数を示す]を挙げることができる。

[0101] 一般式(b)中、 J^3 は標的認識分子との連結部であり、-CO-、又は次

式 (b') :

[0102] [化19]



[0103] [式中、*⁵は標的認識分子との結合を示し、*⁶はA k⁶との結合を示す]
を示す。

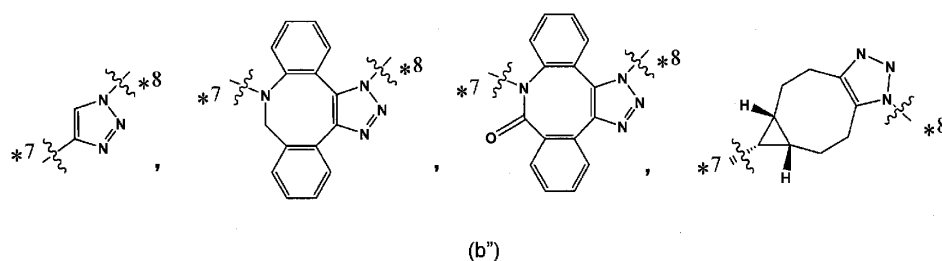
[0104] 一般式 (b) 中、A k⁶は、単結合、又はC₁~₇アルキレン結合を示す。

[0105] 一般式 (b) 中、B³、B⁴は、それぞれ独立して、単結合、アミド、又はエステル結合を示す。

[0106] 一般式 (b) 中、p、qは、それぞれ独立して0~100の整数を示すが、1~50の整数が好ましく、2~25がより好ましい。

[0107] 一般式 (b) 中、J⁴はコポリマーXとの結合部であり、アジドとアルキンを含む官能基とのHuisgen反応などによって形成されるトリアゾールを含む結合であり、次式 (b'') :

[0108] [化20]

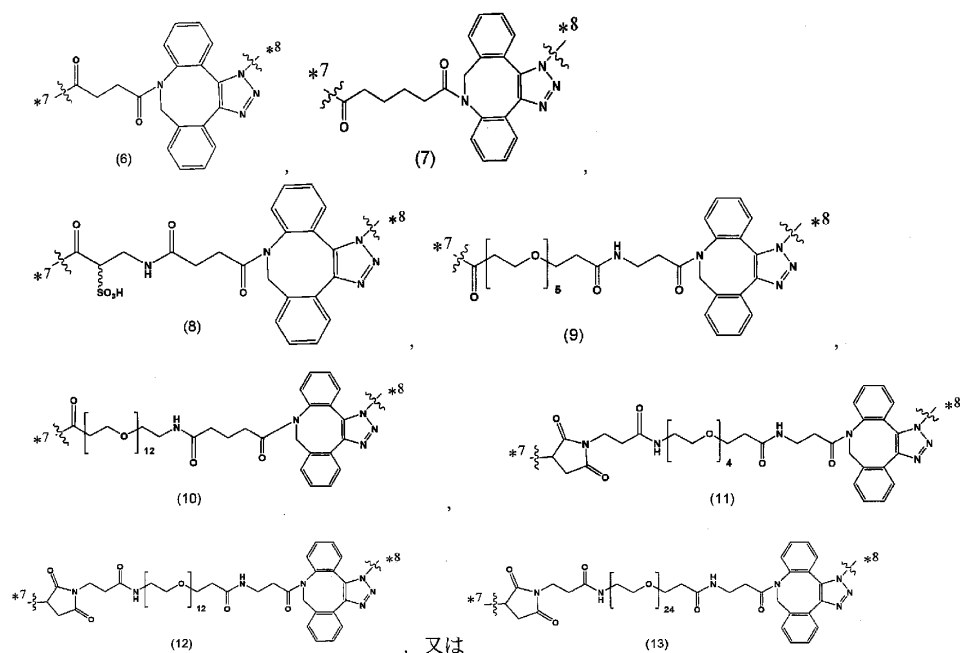


[0109] [式中、*⁷は一般式 (b) の-CO-との結合を示し、*⁸はコポリマーXとの結合を示す]
を挙げることができる。

[0110] さらに、より好ましい標的認識分子とコポリマーXとの結合には、例えば、次式 (6) ~ (13) :

[0111]

[化21]

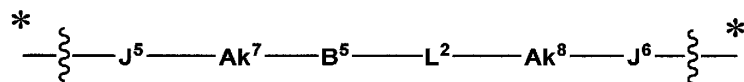


[0112] [式中、*⁷は標的認識分子との結合を示し、*⁸はコポリマーXとの結合を示す]

で表されるリンカーが挙げることができる。

[0113] また、薬物とコポリマーXとの結合の、好ましい組み合わせとしては、次式(c)：

[0114] [化22]



(c)

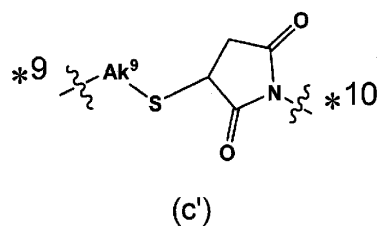
[0115] [式中、J⁵はコポリマーXとの結合部であり、J⁶は、薬物との結合部であり、Ak⁷、Ak⁸は、それぞれ独立して、単結合、又はC₁₋₇アルキレン結合を示し、B⁵は、単結合、アミド、又はエステル結合を示し、L²は、単結合、フェニレン、シクロヘキシレン、-CO-ペプチド-NH-、又は-CO-ペプ

チドーNH-フェニレンを示す]

を挙げることができる。

[0116] 一般式 (c) 中、 J^5 は、コポリマーXとの結合部であり、単結合、又は次式 (c') :

[0117] [化23]



[0118] [式中、 $*^9$ はコポリマーXとの結合を示し、 $*^{10}$ は Ak^7 との結合を示す]を示す。

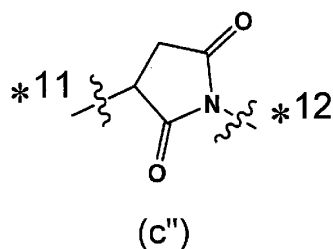
[0119] 一般式 (c) 中、 Ak^7 、 Ak^8 、 Ak^9 、 Ak^{10} は、それぞれ独立して、単結合、又は C_{1-7} アルキレン結合を示す。

[0120] 一般式 (c) 中、 B^5 は、単結合、アミド、又はエステル結合を示す。

[0121] 一般式 (c) 中、 L^2 は、単結合、フェニレン、シクロヘキシレン、-CO-ペプチド-NH-、又は-CO-ペプチド-NH-フェニレンを示す。ペプチドは、2~5のアミノ酸残基である。

[0122] 一般式 (c) 中、 J^6 は薬物との結合部であり、-CO-、-S-、-O-CO-、-O- Ak^{10} -CO-、又は次式 (c'') :

[0123] [化24]

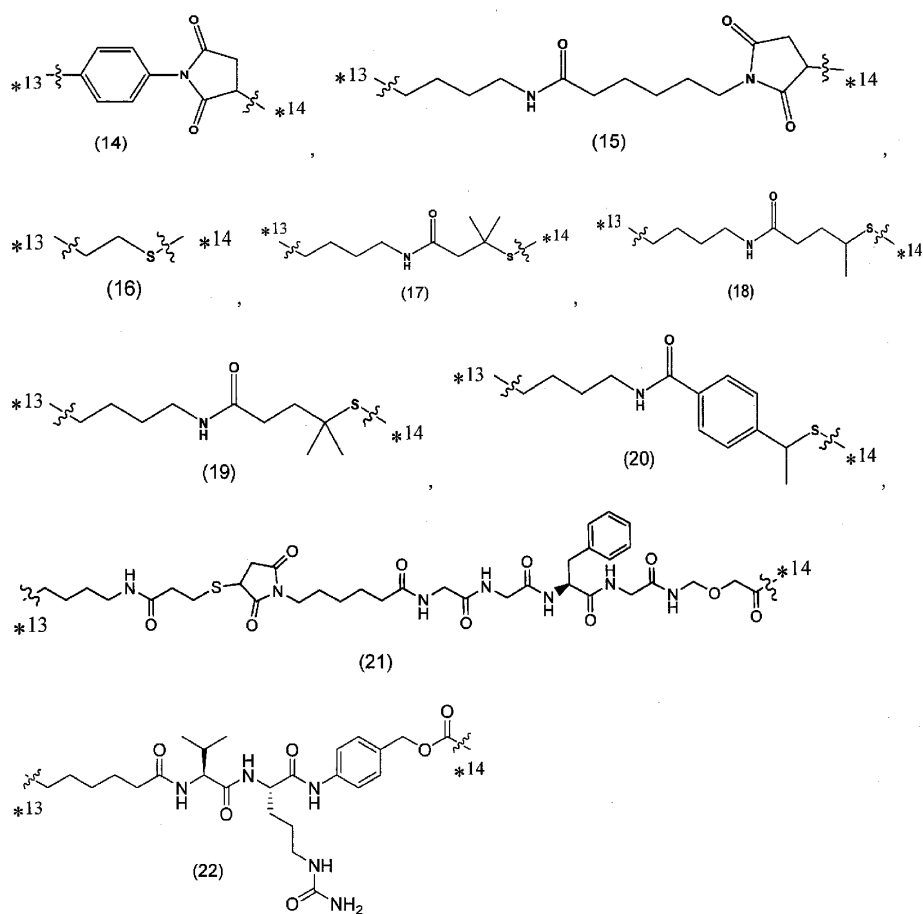


[0124] [式中、 $*^{11}$ は薬物との結合を示し、 $*^{12}$ は Ak^8 との結合を示す]

を示し、好ましくは、薬物由来の硫黄原子と‘‘ジスルフィド結合’’を含んでいる。

[0125] さらに、より好ましい薬物とコポリマーXとの結合には、例えば、次式(14)～(22)：

[0126] [化25]



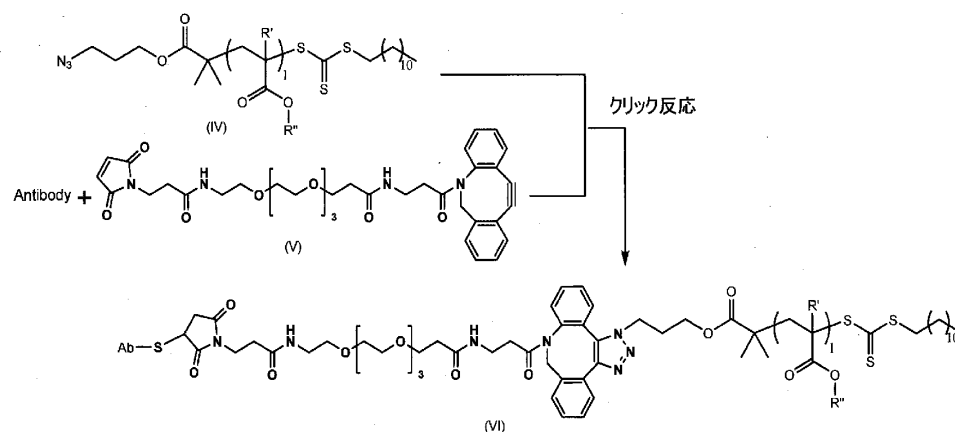
[0127] [式中、*¹³はコポリマーXとの結合を示し、*¹⁴は薬物との結合を示す]
で表されるリンカーが挙げられる。

[0128] 本発明の化合物に幾何異性体又は光学異性体が存在する場合は、それらの異性体の混合物又は分離物も本発明の範囲に含まれる。異性体の分離は常法により行うことができる。

[0129] 本発明の標的認識性コポリマーは種々の公知の方法により製造することが

できる。製造方法は特に制限されるものではないが、例えば以下に記載するクリック反応の合成方法に従い、製造することができる。

[0130] [化26]



[0131] [式中、 R' は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 R'' は前記 R^4 、 R^5 又は R^6 で示される基、 Ab は標的認識分子を示す]

[0132] 標的認識分子の SH 基は、鎖を連結するシステイン残基間のジスルフィド結合を還元することで得られる。還元剤としては、例えば、トリカルボキシエチルホスフィン (TCEP)、2-メルカプトエタノール、2-メルカプトエチルアミン、システイン塩酸塩、ジチオスレイトール、又はこれらの塩 (例えば、塩酸塩) 等が挙げられる。この方法は、標的認識分子を含む溶液と、還元剤を含む溶液とを混合すればよい。部分的に還元された抗体を生成させることに加えて、標的認識分子の SH 基と反応する官能基を有するリンカーとを反応させてリンカー結合 (修飾) 標的認識分子を生成させ得る。この反応における標的認識分子の濃度は、例えば、 $1\text{ mg/mL} \sim 100\text{ mg/mL}$ である。還元剤の濃度は、例えば、 $1\text{ mM} \sim 100\text{ mM}$ であり、標的認識分子に対して過剰な量で混合させ得る。標的認識分子に対して $1 \sim 50$ 倍モル当量、例えば、 $2 \sim 30$ 倍モル当量、 $5 \sim 20$ 倍モル当量、 $7 \sim 13$ 倍モル当量の範囲や 10 倍モル当量で使用できる。また、タンパク質が変性しない程度、例えば、 $1 \sim 37^\circ\text{C}$ の範囲に加温して行うことができ、還元剤の量に応じて、反応時間は調整できる。例えば、数秒 $\sim$ 5 分、数秒 $\sim$ 2 分程

度であり、好ましくは1分～5分、より好ましくは、1分～2分程度である。

[0133] 共有結合による標的認識分子とSCNPの複合体化を実施する場合においては、SCNPの表面に複合体化反応を行わせるための官能基を導入し、その官能基と反応できる標的認識分子の末端や側鎖のSH基、アミノ基、又はカルボキシル基などとの反応により複合体化が行える。また、標的認識分子の末端や側鎖に適当な架橋試薬（クロスリンカー）によりスペーサーを導入して、修飾標的認識分子としてSCNPと共有結合を形成させることもできる。このような結合形成としては、例えば、アジド基とアルキンとのクリックケミストリー、スルフヒドリル基とマレイミド基との反応、及びアミノ基とスクシンイミジル基との反応等が挙げられる。

[0134] 「クリックケミストリー」は、以下の属性を有する、自然の生化学反応に似た反応に分類され、以下の特徴を有する。高収率になるまで迅速に進行する、非常に効率的な反応であり、また副生成物をまったく（又はほとんど）生成せず、かつ多官能基を許容する、非常に選択的な反応である。さらに低温（又は周囲）などの温和な反応条件下、又は水溶液中で進行する反応である。本反応は、水中又はメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、酢酸エチル等の溶媒中で行うことができ、水中又はN,N-ジメチルホルムアミドを溶媒として用いることが好ましい。いくつかの態様では、シクロオクチンは、ジベンゾシクロオクチン（DBCO）、ジフルオロベンゾシクロオクチン（DIBFO）、ピアリアルアザシクロオクチノン（BARAC）、ジベンゾシクロオクチン（DIBO）、ニフッ素化シクロオクチン（DIFO）、一フッ素化シクロオクチン（MOFO）、ジメトキシアザシクロオクチン（DI

MAC) 又はアリールレスオクチン (a r y l - l e s s o c t y n e) (A L O) であり、ジベンゾシクロオクチン (D B C O) を用いることが好ましい。いくつかの態様では、アルキンは、脂肪族アルキンであり、及び反応させるステップは、銅 (I) 触媒の存在下で実施される。いくつかの態様では、アルキンは、シクロオクチンであり、及び反応させるステップは、銅フリー条件下で実施される。反応温度は 0 ~ 3 0 0 °C、好ましくは 0 ~ 1 5 0 °C、より好ましくは 1 ~ 1 0 0 °C であり、反応時間は 1 分 ~ 4 8 時間、好ましくは 5 分 ~ 2 4 時間である。

前記反応式の反応は、クリック反応の一種であるヒュスゲン環化反応 (H u i s g e n c y c l o a d d i t i o n) であり、アジドとアルキンから 1, 2, 3 - トリアゾールを形成する 1, 3 - 双極子付加環化反応である。

[0135] 製造した本発明のポリマー X、標的認識性コポリマー、及び標的認識性ミセル薬物複合体は、高分子化学の分野において一般に知られているポリマーの単離、精製方法によって精製することができる。具体的には、例えば抽出、再結晶、硫酸アンモニウムや硫酸ナトリウムなどによる塩析、遠心分離、透析、限外濾過法、吸着クロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、順相クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、脱塩カラムクロマトグラフィー、ゲル濾過法、ゲル浸透クロマトグラフィー、アフィニティークロマトグラフィー、電気泳動法、向流分配などや、これらの組合せなどの処理操作が挙げられる。特に疎水性クロマトグラフィーでは、標的認識分子当たりの S C N P 結合数に応じて保持時間が変化することから、分画分取することにより、任意の D A R を満たす画分を回収することが可能である。

[0136] 本発明のコポリマー X 及び標的認識性コポリマーは、種々の生理活性物質 (薬物) を輸送するための担体として利用することができる。例えば、本発明のコポリマー X、標的認識性コポリマー、又は標的認識性ミセル薬物複合体に腫瘍治療薬を担持 (内包) した医薬組成物は、後記する試験例において

確認されたように、腫瘍の増殖を抑制することから、例えば大腸がん、十二指腸がん、胃がん、膵がん、肝がん、肺がん、子宮がん、卵巣がん等種々の癌疾患に対する予防及び／または治療剤として使用することができる。また、腫瘍集積能が高いことから、腫瘍の診断薬、造影剤として使用することができる。

[0137] 本発明のコポリマー及び標的認識性コポリマーを薬物輸送担体として使用するとき、その投与量及び投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度等を勘案して適宜選択すればよく、投与量や投与回数は限定されるべきものではないが、薬物を内包するポリマー、又は標的認識性ミセル薬物複合体を注射剤により静脈内注射する場合、成人一人（60kg）当たりに対し、例えば、1回の投与において0.12mg～1200000mgの量を投与することが好ましく、1.2mg～1200000mgの量を投与することがより好ましく、12～1200000mgの量を投与することが特に好ましい。

[0138] 本発明の医薬組成物は、本発明のコポリマーX、標的認識性コポリマー、又は標的認識性ミセル薬物複合体と薬物を混合することにより製造することができる。好ましくは、本発明のコポリマー、標的認識性コポリマー、又は標的認識性ミセル薬物複合体と薬物を混合して、single chain nanoparticleを製造するか、本発明のコポリマーX、標的認識性コポリマー、又は標的認識性ミセル薬物複合体のsingle chain nanoparticleを製造してから薬物を混合すればよい。single chain nanoparticleは、公知の方法により製造することができる。

本発明の医薬組成物において、薬物は、静電的相互作用、水素結合、疎水的相互作用又は共有結合といった作用等により、コポリマーX、標的認識性コポリマー、又は標的認識性ミセル薬物複合体に担持されていればよい。

[0139] 薬物としては、抗癌剤が好ましく、癌細胞に作用して癌細胞の増殖を抑制する抗癌剤がより好ましく、例えば、代謝拮抗薬、アルキル化剤、アントラ

サイクリン、抗生物質、有糸分裂阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、又は抗ホルモン剤等が挙げられる。

代謝拮抗薬として、例えば、アザチオプリン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビン、ペントスタチン、クラドリビン、5-フルオロウラシル（5FU）、フロクスウリジン（FUDR）、シトシンアラビノシド（シタラビン）、メトトレキサート、トリメトプリム、ピリメタミン、又はペメトレキサド等が挙げられる。アルキル化剤としては、例えば、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ／クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、ジブロモマンニトール、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、ミリプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、プロカルバジン、アルトレタミン、ダカルバジン、ミトゾロミド、トラベクテジン、又はテモゾロミド等が挙げられる。アントラサイクリンとしては、例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、アクリルビシン、アムルビシン、ピラルビシン等が挙げられる。抗生物質としては、例えば、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ミトラマイシン、アントラマイシン、ストレプトゾトシン、グラミシジンD、スタウロスポリン、マイトマイシン類（例えば、マイトマイシンC）、デュオカルマイシン類（例えば、CC-1065）、又はカリケアマイシン類等が挙げられる。有糸分裂阻害剤としては、例えば、メイタンシノイド類（例えば、DM0、メルタンシン（別名DM1）、DM2、DM3、DM4、又はエムタンシン）、アウリスタチン（例えば、アウリスタチンE、アウリスタチンフェニルアラニンフェニレンジアミン（AFP）、モノメチルアウリスタチンE、モノメチルアウリスタチンD、およびモノメチルアウリスタチンF）、ドラスタチン類、クリプトフィシン類、ピンカアルカロイド（例えば、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンデシン、ビノレルビン）、タキサン類（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）、又はコルヒチン類等が挙げられる。トポイソ

メラゼ阻害剤としては、例えば、イリノテカン、トポテカン、ノギテカン、アムサクリン、エトポシド、テニポシド、ミザントロン、ミトキサントロン、SN-38、エキサテカン、デルクステカン等が挙げられる。

プロテアソーム阻害剤としては、例えば、ペプチジルボロン酸、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ等を挙げることができる。抗ホルモン剤としては、例えば、フルベストラント、タモキシフェン、トレミフェン等を挙げることができる。これら薬物を本発明の医薬組成物に製する場合、1つ又は複数を組み合わせて用いることもでき、薬物はフリー体としてコポリマーに担持されていてもよい。

[0140] 本発明の医薬組成物の投与経路は、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口投与製剤、注射剤または経皮投与製剤などの非経口投与製剤で投与可能であるが、例えば、動脈内注射、静脈内注射、皮下注射、筋肉内注射、腹腔内注射等の非経口投与が好ましく、動脈内注射及び静脈内注射がより好ましい。投与回数は限定されるべきものではないが、例えば、1週間平均当たり、1回～数回投与することが挙げられる。

[0141] 投与経路に適した各種製剤は、製剤上通常用いられる賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、潤滑剤、界面活性剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤、安定化剤、等張化剤等の製剤添加物などを適宜選択し、常法により製造することができる。

[0142] 上記各種製剤に含まれうる製剤添加物は、医薬的に許容されるものであれば特に限定されるものではない。このような製剤添加物の例として、精製水、注射用水、注射用蒸留水、医薬的に許容される有機溶剤、コラーゲン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、アルギン酸ナトリウム、水溶性デキストラン、カルボキシメチルスターチナトリウム、ペクチン、キサントガム、アラビアゴム、カゼイン、ゼラチン、寒天、グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ワセリン、パラフィン、ステアリルアルコール、ステアリン酸、ヒト血清アルブミン、マンニトール、ソルビトール、ラクトースなどが挙げられる。使用

される添加物は、各種製剤に応じて適宜選択し、単独又は組み合わせて使用することができる。

- [0143] なお注射剤は、非水性の希釈剤（例えば、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、エタノール等のアルコール類など）、懸濁剤又は乳濁剤として調製することもできる。注射剤の無菌化は、フィルターによる濾過滅菌、殺菌剤等の配合により行うことができる。また、注射剤は、用時調製の形態として製造することができる。即ち、凍結乾燥法などによって、無菌の固体組成物とし、使用前に注射用水、注射用蒸留水又は他の溶媒に溶解して使用することができる。

実施例

- [0144] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。これらの実施例は例示のために提供されたものであり、本発明の実施形態を限定するものではない。

- [0145] [実施例1] poly[(benzyl acrylate) - co - (poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate) - co - (1-ethoxyethyl acrylate)] の製造

(1) 1-Ethoxyethyl acrylate (EEA) の合成
アルゴン雰囲気下にて、Ethyl vinyl ether (28.725 mL) を秤取し、氷冷下にてPhosphoric acid (50 mg) を加えた。その後、Acrylic acid (17.15 mL) を加え、室温にて48時間攪拌した。Hydrotalcite (3 g) を加えて、さらに2時間攪拌し、反応を停止した。セライトろ過後、エバポレーションにより、未反応のEthyl vinyl etherを除去した。重合禁止剤としてPhenothiazineを500 ppmとなるように加え、水素化カルシウムと共に減圧蒸留することにより精製した（蒸留温度28-32℃）。得られた1-Ethoxyethyl acrylateはガラスバイアルに分取し、-30℃にて保管した。

^{13}C NMR (400MHz, CDCl_3), δ , ppm: 15.29 ($-\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 21.16 ($-\text{COOCH}(\text{CH}_3)$), 64.98 ($-\text{OCH}_2-$), 96.73 ($-\text{COOCH}(\text{CH}_3)$), 128.84 ($\text{CH}_2\text{CH}-$), 131.43 ($\text{CH}_2\text{CH}-$), 166.00 ($-\text{COO}$).

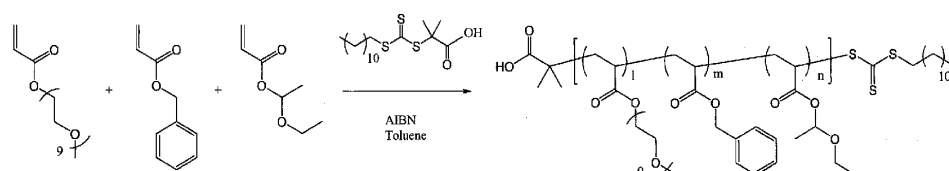
[0146] (2) poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(1-ethoxyethyl acrylate)] の合成

100mgの2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid (DDMAT) を秤取し、Toluene 17.3mLに溶かしてDDMAT/Toluene stock solution (DDMAT濃度として5.78mg/mL) とした。同様に、22mgの2, 2'-Azobis(2-methylpropionitrile) (AIBN) を秤取し、Toluene 17.3mLに溶かしてAIBN/Toluene stock solution (AIBN濃度として1.27mg/mL) とした。別に、poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate (mPEGA, エチレングリコールの繰り返し数の平均値(n)は9である。) 1.296g、Benzyl acrylate (BnA) 0.394g、1-Ethoxyethyl acrylate 0.039g、DDMAT/Toluene stock solution 1.73mL及びAIBN/Toluene stock solution 1.73mLを加え、70℃の油浴にて重合を行った。90分経過後、重合を停止した後、反応溶液を再沈殿法またはメタノールに対し透析することでコポリマーを回収した。得られたコポリマーは基本的に粘稠体であるため、再沈殿法については、貧溶媒(ヘキサン/酢酸エチル=7/3 [v/v])を加えた遠沈管に反応溶液を滴下し、遠心分離(2,000×g、5min)により回収する操作を3回繰り返し、最終的に真空乾燥を行ない、

poly [(benzyl acrylate) -co- (poly (ethylene glycol) methyl ether acrylate) -co- (1-ethoxyethyl acrylate)] を 1.223 g 得た。

得られたコポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルより各モノマーの重合度、並びに数平均分子量 ($M_{n,NMR}$) を解析した結果、mPEGA ($n=9$) の重合度は102、BnAの重合度は94、EEAの重合度は9であり、 $M_{n,NMR}$ は65,900であった。さらに、得られたコポリマーについて、GPCを用いて、分子量分散度 (M_w/M_n) を測定した結果1.53であった。

[0147] [化27]



[0148] [測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図1

(2) GPC測定

装置：HPLC-Prominence system / 島津

製作所

検出器：R I D－1 0 A R e f r a c t i v e i n d e x
 d e t e c t o r／島津製作所

カラム：T S K g e l α－2 5 0 0 c o l u m n／東ソー
 (カラムサイズ 7．8mm×3 0 0mm, 粒子径 7 μm,
 排除限界分子量 5×1 0³)

 T S K g e l α－4 0 0 0 c o l u m n／東ソー
 (カラムサイズ 7．8mm×3 0 0mm, 粒子径 1 0 μm,
 排除限界分子量 4×1 0⁵)

 T S K g e l g u a r d c o l u m／東ソー

移動相：1 0mmol／Lの臭化リチウムを含有するN，N－
 d i m e t h y l f o r m a m i d e (DMF)

温度：4 0℃

流速：0．5mL／min

試料濃度：6mg／mL

標準物質：P o l y (m e t h y l m e t h a c r y l a t e)
 s t a n d a r d R e a d y C a l s e t,
 M_p 8 0 0－2, 2 0 0, 0 0 0D a／S I G M A

結果：図 2

[0149] [表1]

実施例	仕込み比（連鎖移動剤に対するモル比）					溶媒	温度 （℃）	重合 時間 （分）	重合度			M_n , NMR	M_w/M_n
	連鎖移動剤	開始剤	モノマー						mPE GA n=9	Bn A	EE A		
	DDM	AIB	mPE	Bn	EEA								
	AT	N	GA	A									
			n=9										
1	1	0.5	100	90	10	トルエン	70	90	102	94	9	65,900	1.53

[0150] [実施例 2 ～ 6 8]

実施例 1 で用いたモノマー（m P E G A、B n A、E E A）の種類、仕込み量、反応温度、重合時間を適宜変更し、実施例 1 と同様の方法を用いることにより、下表に示す、組成比率や平均分子量の異なるポリマーを製造した。

[0151] [表2]

実施例	仕込み比（連鎖移動剤に対するモル比）											溶媒	温度 （℃）	重合 時間 （分）	
	連鎖移動剤	開始剤		モノマー											
				mP E G A											2- Hy
			DD MA T	AIB N	ACH N	n=4	n=9	n=2 2	BnA	EEA	2- Hy dr ox y et hy l a cr yl at e	4- Hy dr ox y bu ty l a cr yl at e	2- dr ox y ph en ox y pr op yl ac ry la te		
2	1	2	-	255	-	-	15	30	-	-	-	トルエン	70	90	
3	1	2	-	160	-	-	20	20	-	-	-	トルエン	70	60	
4	1	2	-	240	-	-	30	30	-	-	-	トルエン	70	60	
5	1	2	-	170	-	-	10	20	-	-	-	トルエン	70	60	

6	1	2	—	255	—	—	15	30	—	—	—	トルエン	70	60
7	1	0.5	—	—	16	—	16	8	—	—	—	トルエン	70	90
8	1	0.5	—	—	18	—	14	8	—	—	—	トルエン	70	90
9	1	0.5	—	—	20	—	12	8	—	—	—	トルエン	70	90
10	1	0.5	—	—	20	—	12	8	—	—	—	トルエン	70	90
11	1	0.5	—	—	20	—	12	8	—	—	—	トルエン	70	90
12	1	0.5	—	—	20	—	16	4	—	—	—	トルエン	70	10
13	1	0.5	—	—	20	—	16	4	—	—	—	トルエン	70	30
14	1	0.5	—	—	20	—	16	4	—	—	—	トルエン	70	50
15	1	0.5	—	—	20	—	16	4	—	—	—	トルエン	70	70
16	1	0.5	—	—	20	—	16	4	—	—	—	トルエン	70	90
17	1	0.5	—	—	22	—	10	8	—	—	—	トルエン	70	90
18	1	0.5	—	—	24	—	8	8	—	—	—	トルエン	70	90
19	1	0.5	—	—	24	—	8	8	—	—	—	トルエン	70	90
20	1	0.5	—	—	28	—	4	8	—	—	—	トルエン	70	90
21	1	0.5	—	—	10	—	25	15	—	—	—	トルエン	70	90
22	1	0.5	—	—	17	—	25	8	—	—	—	トルエン	70	90
23	1	0.5	—	—	22.5	—	12.5	15	—	—	—	トルエン	70	90
24	1	0.5	—	—	25	—	20	5	—	—	—	トルエン	70	90
25	1	0.5	—	—	29.5	—	12.5	8	—	—	—	トルエン	70	90
26	1	0.5	—	—	30	—	24	6	—	—	—	トルエン	70	90
27	1	0.5	—	—	35	—	28	7	—	—	—	トルエン	70	90
28	1	0.5	—	—	50	—	40	10	—	—	—	トルエン	70	90
29	1	0.5	—	—	10	—	10	180	—	—	—	トルエン	70	90
30	1	0.5	—	—	30	—	30	140	—	—	—	トルエン	70	90
31	1	0.5	—	—	30	—	70	100	—	—	—	トルエン	70	90

32	1	0.5	-	-	30	-	110	60	-	-	-	トルエン	70	90
33	1	0.5	-	-	50	-	10	140	-	-	-	トルエン	70	90
34	1	0.5	-	-	50	-	50	100	-	-	-	トルエン	70	90
35	1	0.5	-	-	50	-	90	60	-	-	-	トルエン	70	90
36	1	0.5	-	-	50	-	130	20	-	-	-	トルエン	70	90
37	1	0.5	-	-	70	-	30	100	-	-	-	トルエン	70	90
38	1	0.5	-	-	70	-	70	60	-	-	-	トルエン	70	90
39	1	0.5	-	-	70	-	110	20	-	-	-	トルエン	70	90
40	1	0.5	-	-	80	-	80	40	-	-	-	トルエン	70	90
41	1	0.5	-	-	80	-	100	20	-	-	-	トルエン	70	90
42	1	0.5	-	-	90	-	10	100	-	-	-	トルエン	70	90
43	1	0.5	-	-	90	-	50	60	-	-	-	トルエン	70	90
44	1	0.5	-	-	90	-	90	20	-	-	-	トルエン	70	90
45	1	0.5	-	-	100	-	20	80	-	-	-	トルエン	70	90
46	1	0.5	-	-	100	-	40	60	-	-	-	トルエン	70	90
47	1	0.5	-	-	100	-	50	50	-	-	-	トルエン	70	90
48	1	0.5	-	-	100	-	60	40	-	-	-	トルエン	70	90
49	1	0.5	-	-	100	-	70	30	-	-	-	トルエン	70	90
50	1	0.5	-	-	100	-	80	20	-	-	-	トルエン	70	90
51	1	0.5	-	-	110	-	30	60	-	-	-	トルエン	70	90
52	1	0.5	-	-	110	-	70	20	-	-	-	トルエン	70	90
53	1	0.5	-	-	130	-	10	60	-	-	-	トルエン	70	90
54	1	0.5	-	-	130	-	50	20	-	-	-	トルエン	70	90
55	1	0.5	-	-	150	-	30	20	-	-	-	トルエン	70	90
56	1	0.5	-	-	170	-	10	20	-	-	-	トルエン	70	90
57	1	0.5	-	-	200	-	160	40	-	-	-	トルエン	70	90

58	1	0.5	—	—	300	—	240	60	—	—	—	トルエン	70	90
59	1	0.5	—	—	400	—	320	80	—	—	—	トルエン	70	90
60	1	2	—	—	—	105	155	40	—	—	—	トルエン	70	90
61	1	2	—	—	—	120	240	40	—	—	—	トルエン	70	90
62	1	2	—	—	—	140	210	50	—	—	—	トルエン	70	90
63	1	2	—	—	—	140	220	40	—	—	—	トルエン	70	90
64	1	0.1	—	—	100	—	80	—	20	—	—	1, 4- ジオキサ ン	70	90
65	1	—	0.5	—	100	—	50	—	—	50	—	1, 4- ジオキサ ン	70	180
66	1	—	0.5	—	100	—	80	—	—	20	—	1, 4- ジオキサ ン	70	180
67	1	0.1	—	—	130	—	65	—	—	—	65	1, 4- ジオキサ ン	70	90
68	1	0.1	—	—	130	—	104	—	—	—	26	1, 4- ジオキサ ン	70	90

[0152]

[表3]

実施 例	重合度								M_n, NMR	M_w/M_n
	mPEGA			BnA	EE A	2-Hyd roxy ethyl acry late	4-Hy drox y buty l acr ylat e	2-Hyd roxy- 3-phe noxy propy l acryl ate		
	n=4	n=9	n=2 2							
2	250	-	-	18	31	-	-	-	62,400	1.37
3	155	-	-	22	20	-	-	-	39,200	1.23
4	211	-	-	29	29	-	-	-	53,100	1.32
5	162	-	-	11	20	-	-	-	39,000	1.22
6	227	-	-	15	28	-	-	-	54,300	1.33
7	-	16	-	16	8	-	-	-	11,800	1.20
8	-	18	-	14	8	-	-	-	12,400	1.20
9	-	13	-	8	5	-	-	-	8,600	1.46
10	-	20	-	13	8	-	-	-	13,400	1.30
11	-	18	-	11	7	-	-	-	11,700	1.33
12	-	8	-	7	1	-	-	-	5,300	1.51
13	-	16	-	13	3	-	-	-	10,800	1.30
14	-	19	-	15	3	-	-	-	12,200	1.28
15	-	20	-	16	4	-	-	-	13,300	1.39
16	-	24	-	19	4	-	-	-	15,700	1.29
17	-	21	-	10	8	-	-	-	13,200	1.20

18	—	13	—	5	4	—	—	—	8,000	1.44
19	—	24	—	8	8	—	—	—	14,300	1.21
20	—	26	—	4	8	—	—	—	14,600	1.20
21	—	7	—	17	9	—	—	—	8,100	1.41
22	—	11	—	17	5	—	—	—	9,200	1.39
23	—	15	—	9	10	—	—	—	10,700	1.30
24	—	26	—	21	5	—	—	—	16,900	1.31
25	—	20	—	10	6	—	—	—	12,400	1.33
26	—	33	—	27	6	—	—	—	21,500	1.34
27	—	39	—	30	7	—	—	—	25,000	1.36
28	—	39	—	4	8	—	—	—	20,200	1.25

29	-	10	-	10	159	-	-	-	29,700	1.19
30	-	27	-	27	122	-	-	-	35,600	1.27
31	-	30	-	66	91	-	-	-	38,600	1.17
32	-	27	-	91	52	-	-	-	35,800	1.20
33	-	45	-	10	123	-	-	-	41,000	1.31
34	-	44	-	45	86	-	-	-	41,100	1.20
35	-	45	-	79	54	-	-	-	42,700	1.24
36	-	43	-	111	19	-	-	-	42,000	1.28
37	-	60	-	28	87	-	-	-	46,500	1.24
38	-	55	-	57	49	-	-	-	43,000	1.27
39	-	56	-	89	18	-	-	-	44,300	1.30
40	-	79	-	80	36	-	-	-	56,400	1.43
41	-	81	-	106	17	-	-	-	58,900	1.51
42	-	81	-	12	93	-	-	-	54,600	1.27
43	-	71	-	42	51	-	-	-	48,600	1.30
44	-	70	-	73	18	-	-	-	48,400	1.32
45	-	84	-	19	72	-	-	-	54,200	1.33
46	-	80	-	35	52	-	-	-	51,900	1.35
47	-	84	-	45	44	-	-	-	54,200	1.33
48	-	82	-	52	35	-	-	-	53,100	1.36
49	-	94	-	68	26	-	-	-	60,100	1.50
50	-	104	-	83	20	-	-	-	66,700	1.52
51	-	93	-	30	55	-	-	-	57,700	1.33
52	-	84	-	56	18	-	-	-	52,400	1.35

53	—	105	—	10	52	—	—	—	60,000	1.35
54	—	102	—	42	18	—	—	—	58,900	1.37
55	—	111	—	25	18	—	—	—	60,100	1.40
56	—	131	—	10	18	—	—	—	67,400	1.43
57	—	129	—	108	31	—	—	—	84,100	1.51
58	—	170	—	144	40	—	—	—	111,200	1.61
59	—	221	—	191	50	—	—	—	144,700	1.68
60	—	—	58	102	78	—	—	—	91,200	1.71
61	—	—	62	143	21	—	—	—	93,100	1.68
62	—	—	59	105	93	—	—	—	95,000	1.82
63	—	—	60	106	18	—	—	—	85,400	1.68
64	—	75	—	66	—	19	—	—	49,400	1.46
65	—	67	—	37	—	—	39	—	44,300	1.40
66	—	61	—	56	—	—	20	—	41,600	1.43
67	—	75	—	42	—	—	—	42	52,300	1.61
68	—	75	—	68	—	—	—	18	51,400	1.56

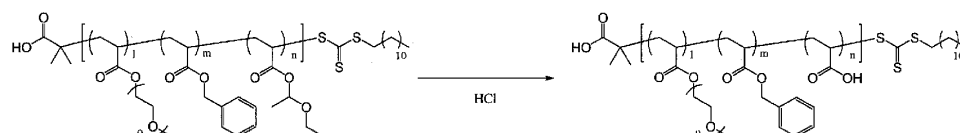
[0153] [実施例69]

poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(acrylic acid)]の製造

実施例1で得たpoly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(1-ethoxyethyl acrylate)]を室温にて0.5N HClで処理することにより、ethoxyethyl基を脱離してカルボキシル基を有する3元共重合体1.176gを得た。得られた3元共重合体の水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法(Dynamic light scatteri

ng, DLS) により測定した結果、8.5 nm (多分散指数 0.14) であった。

[0154] [化28]



[0155] [測定装置と条件等]

(1) DLS測定

装置：Zetasizer NanoZS/Malvern
Instruments Ltd.

測定温度：25℃

試料濃度：10 mg/mL

結果：図3

[0156] [実施例70]

(1, 2-diaminocyclohexane) platinum (I)

I) 内包SCNPの製造方法

(1, 2-diaminocyclohexane) platinum (I) (以下、DACHPtと略記する) のCl (H₂O) 体 (DACHPt · Cl · H₂O) 65.28 mg を精製水 20 mL に溶解し、70℃にて2時間攪拌した。この溶液 5 mL に対し、実施例69で得た3元共重合体 287.4 mg を添加し、50℃にて一晩攪拌した。攪拌終了後、反応溶液を、精製水を外液として透析精製し、DACHPt 内包SCNPを5 mL 得た。精製後に得られたDACHPt 内包SCNPのPt 含量は誘導結合プラズマ発光分析 (Inductively coupled plasma-atomic emission spectrometry, ICP-AES) により測定し、720 μg/mL (DACHPtとして1.14 mg/mL) であった。別途、DACHPt 内包SCNP 200 μL を凍結乾燥し、固形分濃度を算出した後、Pt 含量との比をとりポリマーあたりのPt 結合量

を算出した結果、 3.4 mol/mol であった。また、得られたDACH Pt内包SCNPのZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、 8.7 nm （多分散指数 0.14 ）であった。DACH Pt内包前後のSCNPの粒子径を図3に示す。SCNPの粒子径は、DACH Pt内包前後でほとんど変動しなかった。結果を下表にまとめた。

[0157] [測定装置と条件等]

(1) ICP-AES測定

装置：シーケンシャル高周波プラズマ発光装置 ICP E-9000/島津製作所

前処理装置：マイクロ波試料前処理装置 ETHOS EASY/マイルストーン ゼネラル

測定波長： 214 nm

標準溶液：白金標準液（Pt 1000） ICP分析用/富士フィルム和光純薬

2) DLS測定

装置：Zetasizer Nano ZS/Malvern Instruments Ltd.

測定温度： 25°C

試料濃度： 10 mg/mL

結果：図3

[0158] [表4]

実施例	収量 (mL)	Pt含量 ($\mu\text{g/mL}$)	ポリマーあたりの Pt結合量 (mol/mol)	Z平均粒子径 (nm)	多分散指数
70	5	720	3.4	8.7	0.14

[0159] [実施例71]

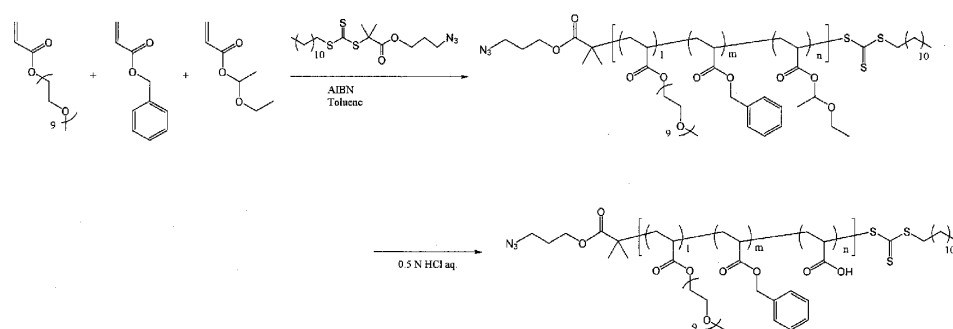
N_3 -poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)-co-(acrylic acid)]の製造

実施例1で用いた連鎖移動剤DDMATの代わりに N_3 -CTAを用いて、実施例1及び実施例69と同様に合成した。100mgの2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 3-azido-1-propanol ester (N_3 -CTA)を秤取し、Toluene 17.3 mLに溶かして N_3 -CTA/Toluene stock solution (N_3 -CTA濃度として5.78 mg/mL)とした。同様に、10mgの2,2'-Azobis(2-methylpropionitrile) (AIBN)を秤取し、Toluene 7.87 mLに溶かしてAIBN/Toluene stock solution (AIBN濃度として1.27 mg/mL)とした。別に、poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate (mPEGA, エチレングリコールの繰り返し数の平均値(n)は9である。) 2.592 g、Benzyl acrylate (BnA) 0.684 g、1-Ethoxyethyl acrylate 0.172 g、 N_3 -CTA/Toluene stock solution 4.15 mL及びAIBN/Toluene stock solution 3.46 mLを加え、70℃の油浴にて重合を行った。90分経過後、重合を停止した後、反応溶液を再沈殿法またはメタノールに対し透析することでコポリマーを回収した。再沈殿法については、貧溶媒(ヘキサン/酢酸エチル=7/3 [v/v])を加えた遠沈管に反応溶液を滴下し、遠心分離(2,000×g, 5 min)により回収する操作を3回繰り返し、最終的に真空乾燥を行なった。得られたコポリマーを、室温にて0.5 N HClで処理することにより、ethoxyethyl基を脱離して N_3 -poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether

acrylate) - co - (acrylic acid)] 2.455 g
を得た。

得られたコポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルより各モノマーの重合度、並びに数平均分子量 ($M_{n, NMR}$) を解析した結果、mPEGA ($n=9$) の重合度は70、BnAの重合度は56、EEAの重合度は15であり、 $M_{n, NMR}$ は44,000であった。さらに、得られたコポリマーについて、GPCを用いて、分子量分散度 (M_w/M_n) を測定した結果1.32であった。

[0160] [化29]



[0161] [測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg / mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図4

(2) GPC測定

装置：HPLC-Prominence system / 島津

製作所

検出器：RID-10A Refractive index
detector／島津製作所

カラム：TSKgel α -2500 column／東ソー

(カラムサイズ 7.8mm×300mm, 粒子径 7 μ m,
排除限界分子量 5×10^3)

TSKgel α -4000 column／東ソー

(カラムサイズ 7.8mm×300mm, 粒子径 10 μ m,
排除限界分子量 4×10^5)

TSKgel guardcolumn／東ソー

移動相：10mmol/Lの臭化リチウムを含有するN, N-
dimethylformamide (DMF)

温度：40℃

流速：0.5mL/min

試料濃度：6mg/mL

標準物質：Poly(methyl methacrylate)
standard ReadyCal set,
M_p 800-2, 200, 000Da／SIGMA

結果：図5

[0162]

[表5]

実施例	仕込み比（連鎖移動剤に対するモル比）					溶媒	温度 (℃)	重合時間 (分)	重合度			M_n , NMR	M_w/M_n
	連鎖移動剤	開始剤	モノマー						mPE GA n = 9	Bn A A	EE		
7 1	1	0.5	100	80	20	トルエン	70	90	70	56	15	44,000	1.32

[0163] [実施例 72～85]

実施例 71 で用いたモノマー（mPEGA、BnA、EEA）の仕込み量、重合時間を適宜変更し、実施例 71 と同様の方法を用いることにより、下表に示す、組成比率や平均分子量の異なるポリマーを製造した。

[0164]

[表6]

実施 例	仕込み比（連鎖移動剤に対するモル比）					溶媒	温度 (℃)	重合 時間 (分)
	連鎖 移動剤	開始剤	モノマー					
			mP E G A (n=9)	B n A	E E A			
7 2	1	0. 5	1 0 0	9 0	1 0	トルエン	7 0	9 0
7 3	1	0. 5	1 0 0	8 0	2 0	トルエン	7 0	9 0
7 4	1	0. 5	1 0 0	8 8	1 2	トルエン	7 0	9 0
7 5	1	0. 5	1 0 0	8 8	1 2	トルエン	7 0	9 0
7 6	1	0. 5	1 0 0	8 0	2 0	トルエン	7 0	9 0
7 7	1	0. 5	1 0 0	7 0	3 0	トルエン	7 0	9 0
7 8	1	0. 5	1 0 0	7 0	3 0	トルエン	7 0	9 0
7 9	1	0. 5	1 0 0	7 0	3 0	トルエン	7 0	9 0
8 0	1	0. 5	1 0 0	8 0	2 0	トルエン	7 0	9 0
8 1	1	0. 5	1 0 0	8 0	2 0	トルエン	7 0	9 0
8 2	1	0. 5	1 0 0	8 0	2 0	トルエン	7 0	9 0
8 3	1	0. 5	1 0 0	7 8	2 2	トルエン	7 0	9 0
8 4	1	0. 5	1 0 0	6 2	3 8	トルエン	7 0	9 0
8 5	1	0. 5	1 0 0	3 8	6 2	トルエン	7 0	9 0

[0165]

[表7]

実施例	重合度			M_n , NMR	M_w/M_n
	モノマー				
	mPEGA	B n A	EEA		
	(n=9)		(アクリル酸)		
7 2	7 2	6 9	9	4 6, 9 0 0	1. 4 7
7 3	7 9	6 5	1 8	4 9, 8 0 0	1. 3 8
7 4	7 7	7 5	1 2	5 0, 5 0 0	1. 3 4
7 5	7 3	6 8	1 2	4 7, 2 0 0	1. 3 4
7 6	7 7	6 6	2 0	4 9, 6 0 0	1. 3 4
7 7	7 4	5 5	2 6	4 6, 7 0 0	1. 3 4
7 8	7 5	5 5	2 6	4 7, 1 0 0	1. 2 8
7 9	8 5	6 1	2 6	5 2, 9 0 0	1. 3 3
8 0	8 2	6 9	1 6	5 2, 3 0 0	1. 3 2
8 1	8 2	6 7	1 6	5 1, 6 0 0	1. 3 2
8 2	7 7	6 4	1 5	4 8, 6 0 0	1. 3 4
8 3	6 5	5 2	1 6	4 1, 3 0 0	1. 3 1
8 4	7 0	4 5	3 0	4 3, 3 0 0	1. 3 5
8 5	7 5	3 1	5 0	4 5, 1 0 0	1. 2 9

[0166] [実施例 8 6－8 8]

N_3 (PEG_mエステル)－poly [(benzyl acrylate)－
co－(poly(ethylene glycol) methyl e
ther acrylate)－co－(acrylic acid)] の
製造

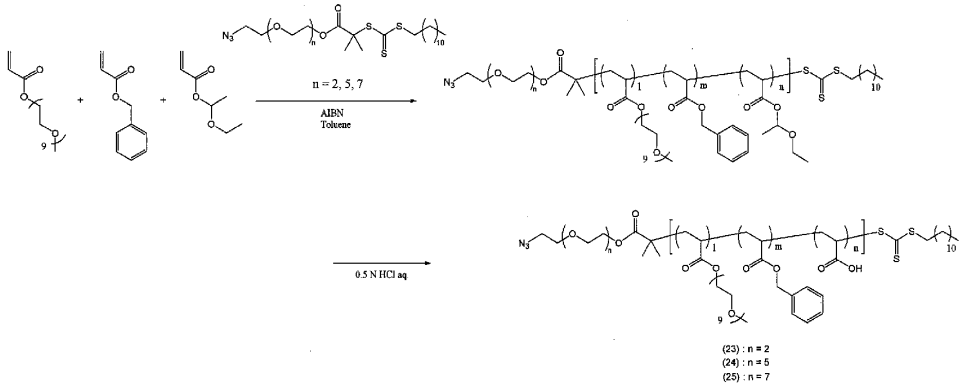
実施例 71 で用いた連鎖移動剤 N_3 -CTA に代わり、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 2-(2-(2-azidoethoxy)ethoxy)ethyl ester (N_3 -PEG2-Ester CTA)、2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 17-azido-3, 6, 9, 12, 15-pentaoxaheptadecan-1-ol ester (N_3 -PEG5-Ester CTA)、又は 2-(Dodecylthiocarbonothioylthio)-2-methylpropionic acid 23-azido-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-heptaotricosan-1-ol ester (N_3 -PEG7-Ester CTA) を用いて実施例 83 と同様の（仕込み比）条件で合成した。

[0167]

[表8]

実施例	仕込み比（連鎖移動剤に対するモル比）					溶媒	温度（℃）	重合時間（分）	重合度			M_n NMR	M_w/M_n	Z平均粒子径（nm）	多分散指数
	連鎖移動剤	開始剤	モノマー						mPE GA	BnA	EEA				
N ₃ -Es-ter-CT-A	AIBN	mPE GA n=9	BnA	EEA											
86	1 (PEG 2)	0.5	100	78	22	トルエン	70	90	83	68	19	52,500	1.32	10	0.27
87	1 (PEG 5)	0.5	100	78	22	トルエン	70	90	72	60	19	46,100	1.33	9	0.22
88	1 (PEG 7)	0.5	100	78	22	トルエン	70	90	75	63	20	48,200	1.33	10	0.25

[0168] [化30]



[0169] [実施例 89-91]

N_3 (PEG_nアミド) - poly [(benzyl acrylate) - co - (poly (ethylene glycol) methyl ether acrylate) - co - (acrylic acid)] の製造

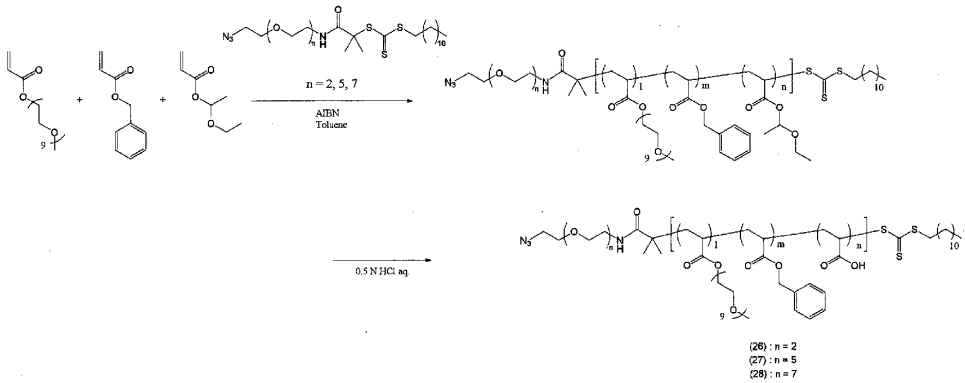
実施例 71 で用いた連鎖移動剤 N_3 -CTA に代わり、 N - (8-Azido-3, 6-dioxaoctan-1-yl) -2- (dodecylthiocarbonothioylthio) -2-methylpropanamide (N_3 -PEG2-Amide CTA)、 N - (17-Azido-3, 6, 9, 12, 15-pentaoxaheptadecan-1-yl) -2- (dodecylthiocarbonothioylthio) -2-methylpropanamide (N_3 -PEG5-Amide CTA)、又は N - (23-Azido-3, 6, 9, 12, 15, 18, 21-heptaotricosan-1-yl) -2- (dodecylthiocarbonothioylthio) -2-methylpropanamide (N_3 -PEG7-Amide CTA) を用いて実施例 83 と同様の (仕込み比) 条件で合成した。

[0170]

[表9]

実施例	仕込み比（連鎖移動剤に対するモル比）					溶媒	温度 (℃)	重合 時間 (分)	重合度			M_n NMR	M_w/M_n	Z平均粒 子径 (nm)	多分散指 数
	連鎖 移動剤	開始剤 AIBN	モノマー						mPE GA n=9	BnA	EEA				
	N ₃ -A		mPE	BnA	EEA										
	mide		GA												
	CTA		n=9												
89	1 (PEG 2)	0.5	100	78	22	トル エン	70	90	72	60	19	45, 900	1.46	10	0.24
90	1 (PE G5)	0.5	100	78	22	トル エン	70	90	68	58	19	44, 000	1.47	9	0.23
91	1 (PE G7)	0.5	100	78	22	トル エン	70	90	70	59	20	45, 200	1.49	9	0.23

[0171] [化31]



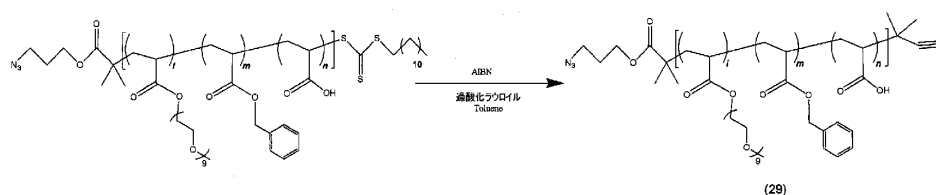
[0172] [実施例 9 2]

N_3 -poly[(benzyl acrylate)-co-(poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate)]

late) - co - (acrylic acid)] - isobutyronitrile の製造

実施例 71 で得たコポリマー 2.40 g を秤取し、Toluene 32 mL に溶かした。この溶液に、AIBN 170 mg 及び過酸化ラウロイル 62 mg を加え、80℃のオイルバスにて 20 時間攪拌した。氷冷により反応を停止した後、反応溶液を再沈殿法またはメタノールに対し透析することでコポリマーを回収した。得られたコポリマーは基本的に粘稠体であるため、再沈殿法については、貧溶媒（ヘキサン／酢酸エチル＝7／3 [v/v]）を加えた遠沈管に反応溶液を滴下し、遠心分離（2,000×g、5 min）により回収する操作を 3 回繰り返し、最終的に真空乾燥を行うことで末端構造を変換した N_3 -poly[(benzyl acrylate) - co - (poly(ethylene glycol) methyl ether acrylate) - co - (acrylic acid)] - isobutyronitrile 2.21 g を得た。得られたコポリマーについて、紫外可視分光光度計を用いて測定した UV スペクトルより末端構造の残存率を評価した結果 0.0% であった。

[0173] [化32]



[0174] [測定装置と条件等]

(1) UV スペクトル測定

装置	: 日立分光光度計 U-9300 / 日立
溶媒	: 精製水
試料濃度	: 4 mg / mL
測定波長	: 250 ~ 500 nm
結果	: 図 6

[0175] [表10]

実施例	用いたコポリマー	反応に用いたアゾ化合物	末端構造の残存率 (%)
9 2	実施例 7 1	A I B N	0. 0

[0176] [実施例 9 3～9 5]

実施例 8 4 及び 8 5 で得たコポリマーについてアゾ化合物の種類、仕込み量を適宜変更し、実施例 9 2 と同様の方法を用いることにより、下表に示す、末端構造の異なるコポリマーを合成した。

[0177] [表11]

実施例	用いたコポリマー	反応に用いたアゾ化合物	末端構造の残存率 (%)
9 3	実施例 8 4	A I B N	0. 0
9 4	実施例 8 4	M A I B	0. 0
9 5	実施例 8 5	A I B N	0. 0

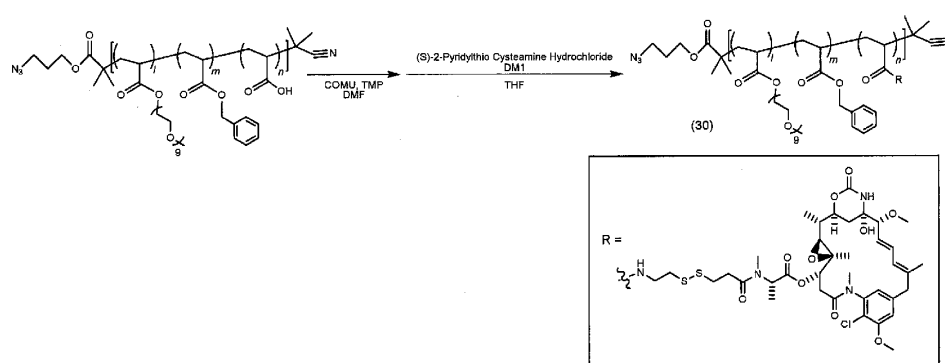
[0178] [実施例 9 6]

DM1-cysteamine 結合コポリマーの製造

実施例 9 2 で得たコポリマー 200mg を秤取し、DMF 2mL に溶解し、(1-シアノー-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノモルホリノカルベニウムヘキサフルオロホスファート (COMU) 59mg 及び 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (TMP) 23. 2 μ L を加え、30℃にて2時間攪拌した。別途、メルタンシン (DM1) 101mg 及び S-(2-Pyridylthio) cysteamine hydrochloride 18mg を加え、THF 3mL に溶解し、DIPEA 35. 9 μ L を加え、30℃にて2時間攪拌した。各々の反応液を混合し、得られた反応液を30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製 (透析膜: Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut o

f f : 3.5 kDa, 外液 : メタノール) した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-cysteamine 結合コポリマー 222 mg を得た。また、得られたコポリマーの水中における Z 平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法 (Dynamic light scattering, DLS) により測定した結果、11 nm (多分散指数 0.32) であった。

[0179] [化33]



[0180] DM1-cysteamine 結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー 1 分子あたりのDM1 導入数を解析した結果、1.3 mol/mol であった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置 : JNM-ECX400 (400 MHz) / 日本電子

溶媒 : Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度 : 20 mg/mL

測定温度 : 25 °C

積算回数 : 256 回

結果 : 図 7

[0181]

[表12]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー 1 分子あたりの DM 1 導入数 (mol/mol)
9 6	実施例 9 2	1 3

[0182] [実施例 9 7 ~ 1 0 7]

実施例 7 9、8 5 ~ 9 1 及び 9 3 ~ 9 5 で得たコポリマーについて、リンカー及びDM 1 の仕込み量を適宜変更し、実施例 9 6 と同様の方法を用いることにより、下表に示す、コポリマー 1 分子あたりのDM 1 導入数が異なるコポリマーを合成した。

[0183]

[表13]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
97	実施例93	20
98	実施例94	26
99	実施例95	20
100	実施例85	26
101	実施例79	19
102	実施例86	13
103	実施例87	13
104	実施例88	12
105	実施例89	13
106	実施例90	12
107	実施例91	15

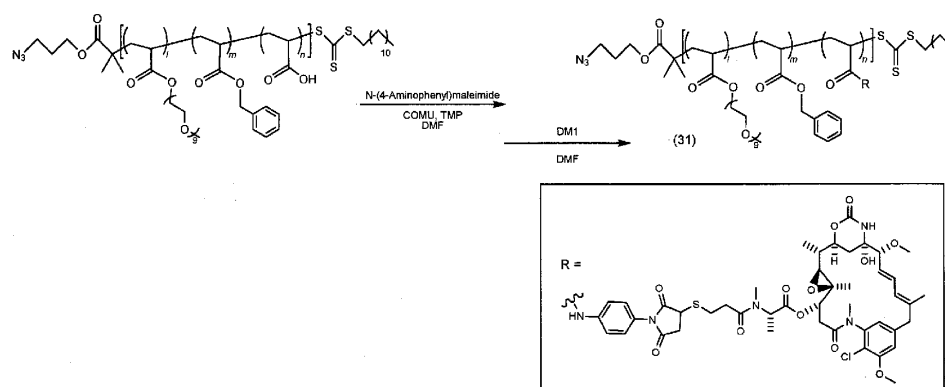
[0184] [実施例108]

DM1-N-4-APM結合コポリマーの製造

実施例72で得たコポリマー509mgを秤取し、DMF10mLに溶解し、COMU84mg及びTMP33 μ Lを加え、室温にて3時間攪拌した。その後、N-(4-Aminophenyl) maleimide (N-4-APM) 55mgを加え、30℃にて3日間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut of

f : 3.5 kDa, 外液 : メタノール) した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去してN-4-APM結合コポリマー475mgを得た。得られたN-4-APM結合コポリマー475mgをDMF 10 mLに溶解し、DM1 102mgを添加して室温にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製 (透析膜 : Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off : 3.5 kDa, 外液 : メタノール) した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去し、DM1-N-4-APM結合コポリマー458mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法 (Dynamic light scattering, DLS) により測定した結果、11 nm (多分散指数 0.19) であった。

[0185] [化34]



[0186] DM1-N-4-APM結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、7 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置 : JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒 : Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

t e t r a m e t h y l s i l a n e／関東化学

試料濃度：20mg／mL
測定温度：25℃
積算回数：256回
結果：図8

[0187] [表14]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
108	実施例72	7

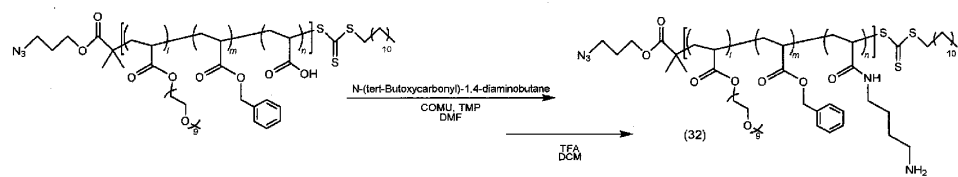
[0188] [実施例109]

1, 4-diaminobutane結合コポリマーの合成

実施例74で得たコポリマー810mgを秤取し、DMF16mLに溶解し、COMU164.9mg及びTMP78μLを加え、室温にて3時間撹拌した。その後、N-(tert-Butoxycarbonyl)-1, 4-diaminobutane735μLを加え、30℃にて3日間撹拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収した。得られたN-Boc-1, 4-diaminobutaneコポリマーをDCMとTFAの混液 [DCM/TFA=5/3 (v/v)] 32mLに溶解し、室温にて一晩撹拌することで脱保護を行った後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去し、1, 4-diaminobutane結合コポリマー643mgを得た。

[0189]

[化35]



[0190] 1, 4-diaminobutane 結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりの1, 4-diaminobutane 導入数を解析した結果、12 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図9

[0191] [表15]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの 1, 4-diaminobutane 導入数 (mol/mol)
109	実施例74	12

[0192] [実施例110～116]

実施例 73、75～78 および 80～81 で得たコポリマーについて、N-(tert-Butoxycarbonyl)-1,4-diaminobutane の仕込み量を適宜変更し、実施例 109 と同様の方法を用いることにより、下表に示す、コポリマー 1 分子あたりの 1,4-diaminobutane 導入数が異なるコポリマーを合成した。

[0193] [表16]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー 1 分子あたりの 1,4-diaminobutane 導入数 (mol/mol)
110	実施例 73	18
111	実施例 75	12
112	実施例 76	20
113	実施例 77	26
114	実施例 78	26
115	実施例 80	16
116	実施例 81	16

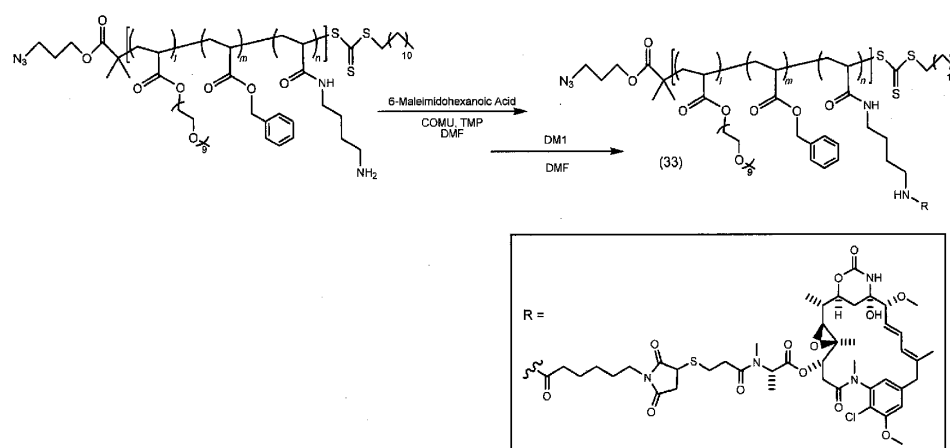
[0194] [実施例 117]

DM1-MHA-1,4-diaminobutane 結合コポリマーの製造

実施例 109 で得たコポリマー 295 mg を秤取し、DMF 6 mL に溶解し、COMU 59.3 mg 及び TMP 28 μ L を加え、室温にて 3 時間攪拌した。その後、6-Maleimidohexanoic Acid (MHA) 293 mg を加え、30℃にて 3 日間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose）

ose Membrane 6, molecular cut off: 3.5 kDa, 外液: メタノール) した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去してMHA-1, 4-diaminobutane結合コポリマーを313mg得た。得られたMHA-1, 4-diaminobutane結合コポリマーをDMF 10 mLに溶解後、DM1 80 mgを添加し、30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製(透析膜: Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5 kDa, 外液: メタノール) した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去し、DM1-MHA-1, 4-diaminobutane結合コポリマー321mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法(Dynamic light scattering, DLS)により測定した結果、10 nm (多分散指数 0.21)であった。

[0195] [化36]



[0196] DM1-MHA-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、12 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400（400MHz）／日本電子
溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆ containing
0.03% tetramethylsilane／関東化学
試料濃度：20mg／mL
測定温度：25℃
積算回数：256回
結果：図10

[0197] [表17]

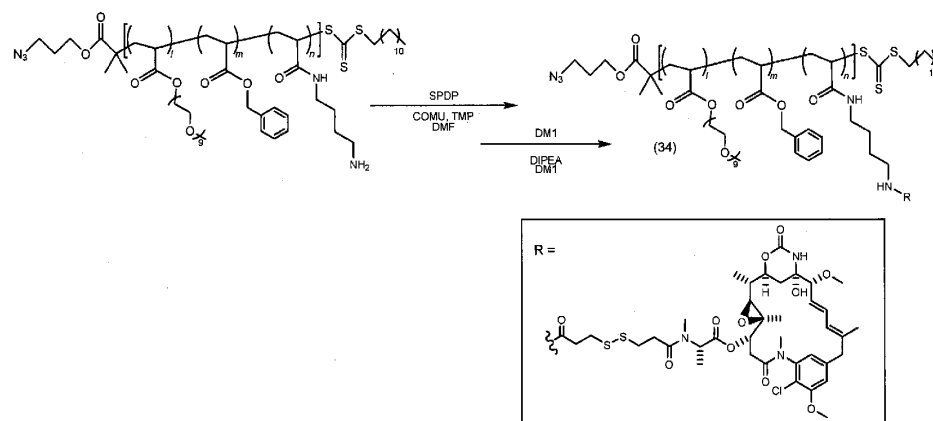
実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
117	実施例109	12

[0198] [実施例118]

DM1-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造
DM1 81mg及び2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-(pyridin-2-yl disulfanyl) propanoate (SPDP) 29mgを加え、DCM1mLに溶解し、N, N-diisopropylethylamine (DIPEA) 16μLを加え、30℃にて3時間攪拌した。実施例110で得たコポリマー200mgをDCM4mLで溶解し、反応溶液に添加し、得られた反応液を30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra／Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマー189

mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、13 nm（多分散指数 0.23）であった。

[0199] [化37]



[0200] DM1-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、18 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400 MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg/mL

測定温度：25 °C

積算回数：256回

結果：図11

[0201]

[表18]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
118	実施例110	18

[0202] [実施例119～121]

実施例112～114で得たコポリマーについて、DM1の仕込み量を適宜変更し、実施例118と同様の方法を用いることにより、下表に示す、コポリマー1分子あたりのDM1導入数が異なるコポリマーを合成した。

[0203] [表19]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
119	実施例112	16
120	実施例113	20
121	実施例114	26

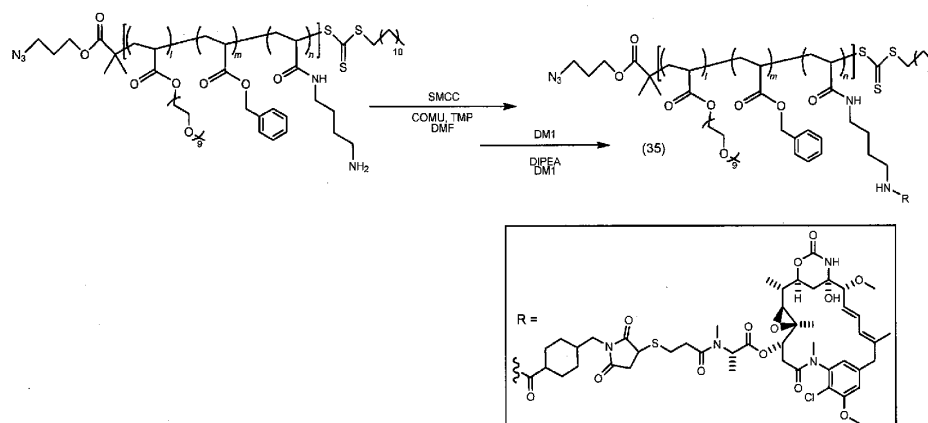
[0204] [実施例122]

DM1-SMCC-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

DM1 39mg及びN-Succinimidy l 4-(N-Maleimidomethyl)cyclohexanecarboxylate (SMCC) 15mgを加え、DCM1mLに溶解し、DIPEA 7.8μLを加え、30℃にて3時間攪拌した。実施例110で得たコポリマー96mgをDCM4mLで溶解し、反応溶液に添加し、得られた反応液を3

0℃にて48時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra／Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5 kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-SMCC-1, 4-diaminobutane結合コポリマー122mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、12nm（多分散指数 0.29）であった。

[0205] [化38]



[0206] DM1-SMCC-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、18mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図12

[0207] [表20]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
122	実施例110	18

[0208] [実施例123]

実施例111で得たコポリマーについて、DM1の仕込み量を適宜変更し、実施例122と同様の方法を用いることにより、下表に示す、コポリマー1分子あたりのDM1導入数が異なるコポリマーを合成した。

[0209] [表21]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
123	実施例111	7

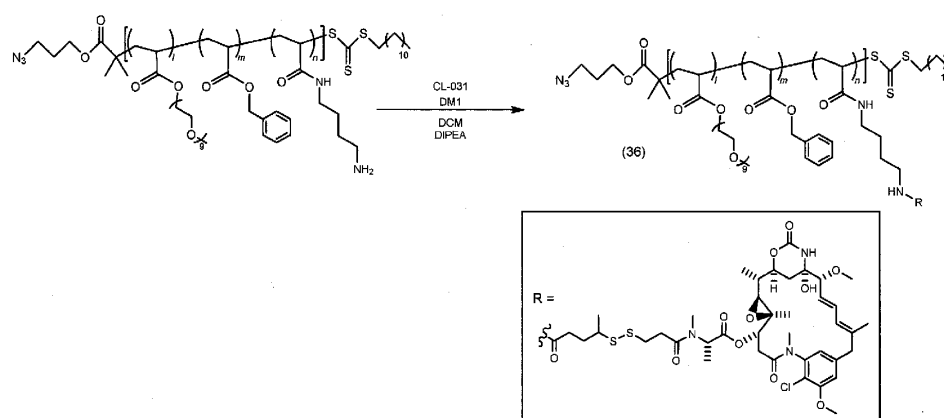
[0210] [実施例124]

DM1-CL-031-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

DM1 81mg及び2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-(pyridin-2-yl)disulfanyl) pentanoate (CL-031) 32mgを加え、DCM1mLに溶解し、DIP EA 16μLを加え、30℃にて3時間攪拌した。実施例110で得たコポリマー200mgをDCM4mLで溶解し、反応溶液に添加し、得られた反応液を30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Sp

etra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5 kDa, 外液: メタノール) した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-CL-031-1, 4-diaminobutane 結合コポリマー 222 mg を得た。得られたコポリマーの水中における Z 平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法 (Dynamic light scattering, DLS) により測定した結果、13 nm (多分散指数 0.34) であった。

[0211] [化39]



[0212] DM1-CL-031-1, 4-diaminobutane 結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した 1H -NMRスペクトルよりコポリマー 1 分子あたりのDM1 導入数を解析した結果、17 mol/mol であった。

[測定装置と条件等]

(1) 1H -NMR測定

装置: JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒: Dimethyl sulfoxide- d_6

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度: 20 mg/mL

測定温度：25℃
積算回数：256回
結果：図13

[0213] [表22]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
124	実施例110	17

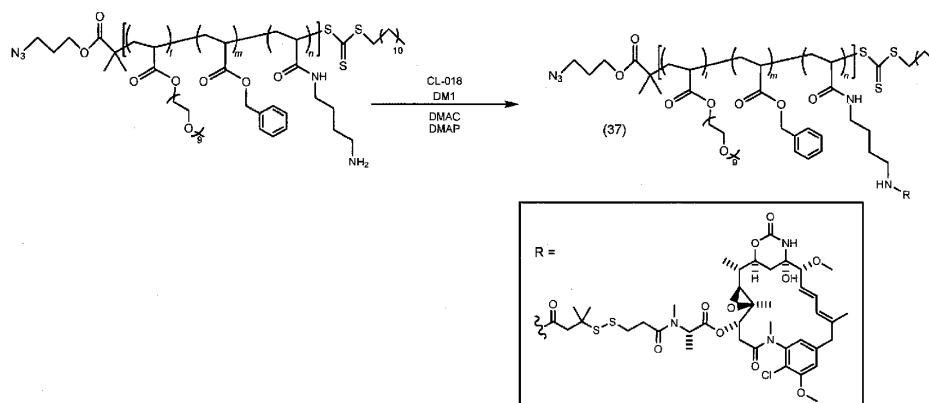
[0214] [実施例125]

DM1-CL-018-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

DM1 114mg及び2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-methyl-3-(pyridin-2-yl disulfany l) butanoate (CL-018) 43mgを加え、N, N-Dimethylacetamide (DMAC) 1mLに溶解し、4-Dimethylaminopyridine (DMAP) 8. 4mgを加え、50℃にて2時間攪拌した。実施例115で得たコポリマー150mgをDMAC 4mLで溶解し、反応溶液に添加し、得られた反応液を50℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3. 5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-CL-018-1, 4-diaminobutane結合コポリマー156mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、13nm（多分散指数 0. 23）

であった。

[0215] [化40]



[0216] DM1-CL-018-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した ^1H -NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、 16 mol/mol であった。

[測定装置と条件等]

(1) ^1H -NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide- d_6

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度： 20 mg/mL

測定温度： 25°C

積算回数：256回

結果：図14

[0217]

[表23]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
125	実施例115	16

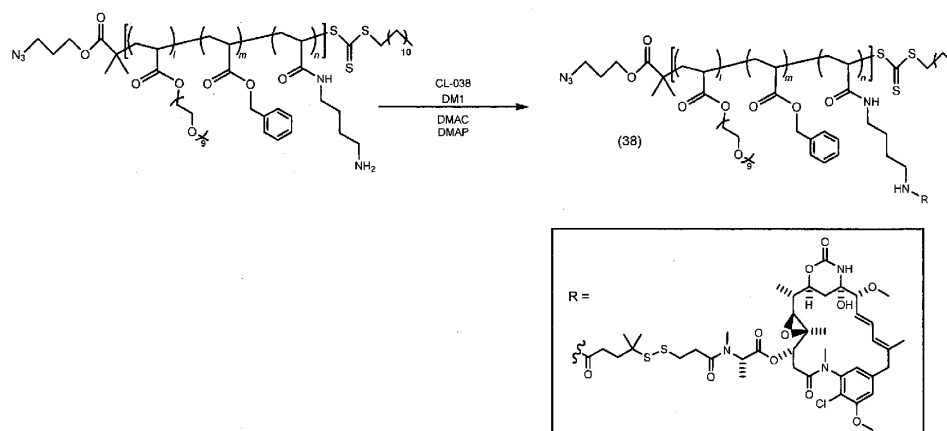
[0218] [実施例126]

DM1-CL-038-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

DM1 76mg及び2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl 4-methyl-4-(pyridin-2-yl)disulfanylpentanoate (CL-038) 29mgを加え、DMAC 1 mLに溶解し、DMAP 6mgを加え、50℃にて2時間攪拌した。実施例115で得たコポリマー100mgをDMAC 4 mLで溶解し、反応溶液に添加し、50℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5 kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-CL-038-1, 4-diaminobutane結合コポリマー56mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、11nm（多分散指数 0.32）であった。

[0219]

[化41]



[0220] DM1-CL-038-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、8 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図15

[0221]

[表24]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
126	実施例115	8

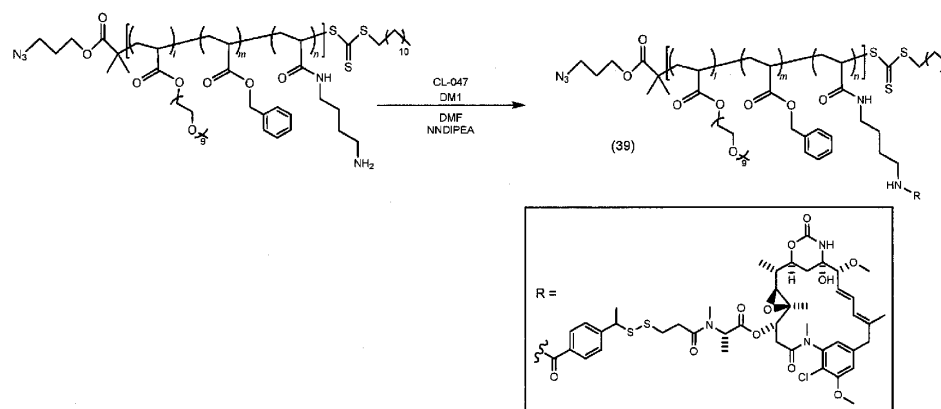
[0222] [実施例127]

DM1-CL-047-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

4-succinimidylloxycarbonyl- α -methyl- α -(2-pyridyldithio) toluene (CL-047) 21.2mgをDMF 3mLに溶解し、実施例113で得たコポリマー100mg及びDIPEA 10 μ Lを加え、30℃にて24時間攪拌した。反応液にDM1 40mgを添加し、30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off : 3.5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、DM1-CL-047-1, 4-diaminobutane結合コポリマー153mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法 (Dynamic light scattering, DLS) により測定した結果、12nm（多分散指数 0.18）であった。

[0223]

[化42]



[0224] DM1-CL-047-1, 4-diaminobutane結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDM1導入数を解析した結果、20mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図16

[0225]

[表25]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの DM1導入数 (mol/mol)
127	実施例113	20

[0226] [実施例128]

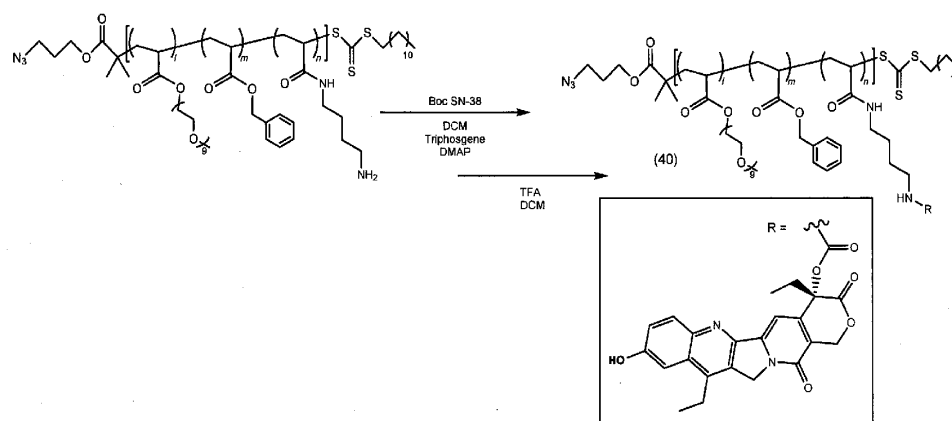
SN-38-CO-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

SN-38 0.5gをDCM50mLに溶解させ、Di-tert-butyl Dicarboxylate 353mg及びPyridine 3mLを添加し、室温下にて終夜攪拌した。反応液を分液ロートに移し、0.5N HCl水溶液150mLにて3回洗浄し、続けて飽和NaHCO₃水溶液にて1回洗浄した。有機層を回収し、エバポレーターにてDCMを減圧留去した後、真空乾燥しBoc-SN-38を0.586g得た。

次に、実施例115で得たコポリマー200mgをベンゼンに溶解して凍結乾燥を行った。アルゴン雰囲気下にて、THFに溶解し、Boc-SN-38 27.6mg、1,1'-Carbonyldiimidazole 12mg及びDMAP 15mgをそれぞれ加え、室温にて3時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しBoc-SN-38-CO-1, 4-diaminobutane結合コポリマーを回収した。得られたBoc-SN-38-CO-1, 4-diaminobutane結合コポリマーをDCMとTFAの混液 [DCM/TFA=5/3 (v/v)] 32mLに溶解し、室温にて一晩攪拌することで脱保護を行った後、減圧留去及び真空乾燥によ

り溶媒を除去し、SN-38-CO-1, 4-diaminobutane 結合コポリマー 220 mg を得た。得られたコポリマーの水中における Z 平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法 (Dynamic light scattering, DLS) により測定した結果、8 nm (多分散指数 0.23) であった。

[0227] [化43]



[0228] SN-38-CO-1, 4-diaminobutane 結合コポリマーについて、NMR を用いて測定した ^1H -NMR スペクトルよりコポリマー 1 分子あたりの SN-38 導入数を解析した結果、13 mol/mol であった。

[測定装置と条件等]

(1) ^1H -NMR 測定

装置: JNM-ECX400 (400 MHz) / 日本電子

溶媒: Dimethyl sulfoxide- d_6

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度: 20 mg/mL

測定温度: 25 °C

積算回数: 256 回

結果: 図 17

[0229] [表26]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの SN-38導入数 (mol/mol)
128	実施例115	13

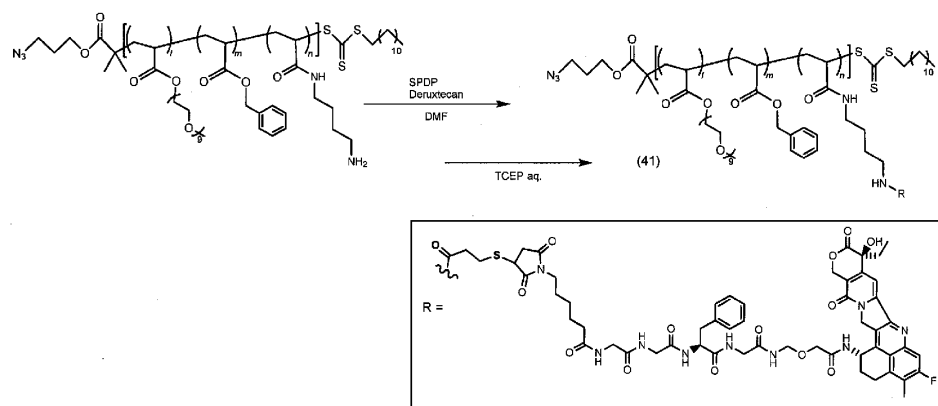
[0230] [実施例129]

Deruxtec an-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマーの製造

実施例116で得たコポリマー200mg、2, 5-dioxopyrrolidin-1-yl 3-(pyridin-2-yl disulfany l) propanoate (SPDP) 14. 2mg及びDeruxtec an51. 4mgをDMF 4mLに溶解し、30℃にて2時間攪拌した。その後、反応液に攪拌下でtris (2-carboxyethyl) phosphine (TCEP) 水溶液1mLを滴下し、30℃にて終夜攪拌した。得られた反応液を30℃にて24時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off : 3. 5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、Deruxtec an-SPDP-1, 4-diaminobutane結合コポリマー（チオエーテル結合）205mgを得た。得られたコポリマーの水中におけるZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、12nm（多分散指数 0. 23）であった。

[0231]

[化44]



[0232] Deruxtecane-SPDP-1, 4-diaminobutane 結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのDeruxtecane導入数を解析した結果、16 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図18

[0233]

[表27]

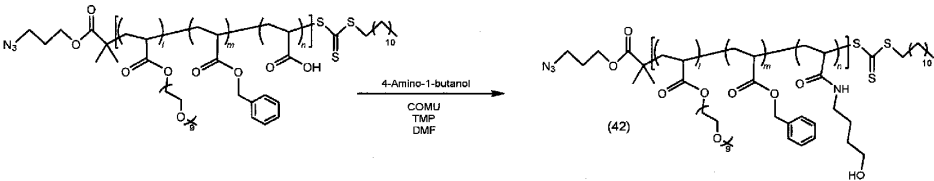
実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりの Deruxtecane導入数 (mol/mol)
129	実施例116	16

[0234] [実施例130]

4-hydroxybutylamine結合コポリマーの製造

実施例82で得たコポリマー200mgを秤取し、DMF4mLに溶解し、COMU64.4mg及びTMP31μLを加え、室温にて3時間攪拌した。その後、4-Amino-1-butanol73μLを加え、30℃にて終夜攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off:3.5kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去し、4-hydroxybutylamine結合コポリマー205mgを得た。

[0235] [化45]



[0236] 4-hydroxybutylamine結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりの4-Amino-1-butanol導入数を解析した結果、15mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400 MHz) / 日本電子
溶媒：Dimethyl sulfoxide- d_6
containing 0.03%
tetramethylsilane / 関東化学
試料濃度：20 mg / mL
測定温度：25 °C
積算回数：256 回
結果：図 19

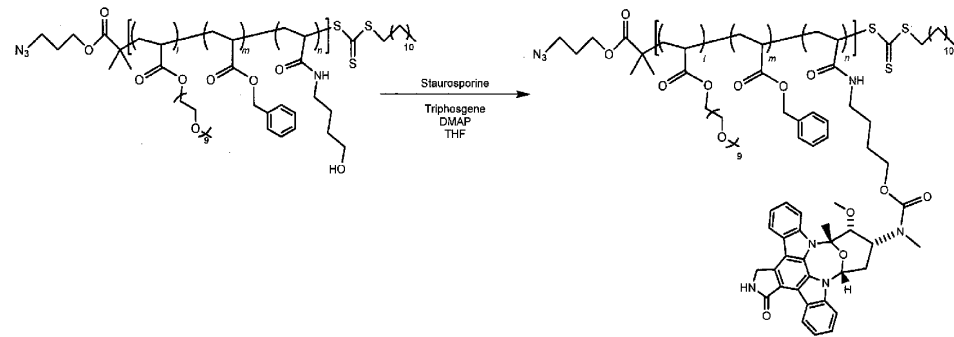
[0237] [表28]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー 1 分子あたりの 4-Amino-1-butanol 導入数 (mol / mol)
130	実施例 82	15

[0238] [実施例 131]

Staurosporine (STS) 結合コポリマーの合成
実施例 130 で得られたコポリマー 200 mg を THF に溶解し、Triphosgene 7.2 mg 及び DMAP 22.1 mg を加え、10 °C にて 30 分攪拌した。その後、Staurosporine 28.2 mg を添加し、室温にて 3 時間攪拌した。反応溶液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off : 3.5 kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去し、Staurosporine 結合コポリマー 233 mg を得た。得られたコポリマーの水中における Z 平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法 (Dynamic light scattering, DLS) により測定した結果、10 nm (多分散指数 0.21) であった。

[0239] [化46]



[0240] STS結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのSTS導入数を解析した結果、13 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%

tetramethylsilane / 関東化学

試料濃度：20 mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：256回

結果：図20

[0241] [表29]

実施例	用いたコポリマー	コポリマー1分子あたりのSTS導入数 (mol/mol)
131	実施例130	13

[0242] [実施例 132]

Cetuximab-Maleimide-PEG4-DBCO結合ミセル
薬物複合体の製造

Cetuximab（アービタックス、メルクバイオフーマ）抗体原液（10mg/mL）3mLとPBS9mLを分注したガラスバイアルに、PBSに溶解した10mM tris（2-carboxyethyl）phosphine（TCEP）を42μL添加し、37℃で15分間攪拌した。その後、DMSOに溶解した10mM DBCO-PEG4-Maleimideを99μL添加し、37℃で15分間攪拌し、抗体のシステイン残基と反応させた。PBSに溶解したL-cysteine（168149, Sigma-Aldrich）水溶液（10mg/mL）を20μL添加し、37℃で1分間攪拌し、反応を停止させた。反応液を回収し、精製水に対して終夜透析後（Slide-A-Lyzer™ Dialysis Cassette, molecular cut off: 20K, 7736, Thermo Fisher Scientific）に限外ろ過（Vivaspin Turbo 15, molecular cut off: 100K）を行い、未反応の修飾試薬を除去した。PBSを用いて正確に5mLにメスアップし、溶液1mLをガラスバイアルに分注した。続いて、実施例99で得られたコポリマー10mgを添加し、BICELL™中で-20℃にて1日間静置した。その後、4℃にて解凍して得られた溶液を回収した。疎水クロマトグラフィーにより、コポリマー結合抗体と非結合抗体を保持時間の違いにより分離した後、目的のフラクション分画をそれぞれ回収し、PBSを用いた限外ろ過（Vivaspin Turbo 15, molecular cut off: 100K）による洗浄後、目的物であるCetuximab-Maleimide-PEG4-DBCO結合ミセル薬物複合体を得た。

Cetuximab-Maleimide-PEG4-DBCO結合ミセル
薬物複合体のZ平均粒子径、並びに多分散指数は動的光散乱法（Dyna

TSK gel guard column／東ソー
移動相：100mmol／L塩化ナトリウム水溶液
温度：25℃
流速：0.8mL／min
試料濃度：10mg／mL

[0245] [表30]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol／ mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol／ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
132	実施例 99	Cetux imab	DM1	1	20	1.2	24	14	0.13
				2		2.0	40	18	0.11

[0246] [実施例133～134]

実施例132で用いたDBCO-PEG4-Maleimideに代わり、実施例133ではDBCO-PEG12-Maleimide、又は実施例134ではDBCO-PEG24-Maleimideを用いて、実施例132と同様の製法にて合成した。

[0247]

[表31]

実施例	用いた コポリマー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
133	実施例99	Cetux imab	DM1	—	20	1.9	38	19	0.20
134	実施例99	Cetux imab	DM1	—	20	2.1	42	20	0.22

[0248] [実施例135～144]

実施例83、96、100、101、120、121、122、124、
125及び128で得たコポリマーについて、仕込み量を適宜変更し、実施
例132と同様の方法を用いることにより合成した。

[0249]

[表32]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラ クシ ョン	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
135	実施例 100	Cet uxi mab	DM1	1	26	1.0	26	14	0.17
				2		1.6	42	15	0.19
136	実施例 125		DM1	1	16	1.2	18	17	0.08
				2		1.6	24	18	0.08
137	実施例 124		DM1	1	17	1.6	27	21	0.30
				2		1.8	31	17	0.15
138	実施例 120		DM1	—	20	1.9	38	18	0.11
139	実施例 121		DM1	1	26	1.2	31	17	0.32
				2		2.0	52	18	0.25
				3		3.3	85	25	0.25
140	実施例 101		DM1	—	19	1.9	36	16	0.10
141	実施例 128		SN-3 8	—	13	1.8	23	14	0.13
142	実施例 125		STS	—	13	2.1	27	14	0.09

143	実施例 83		SCNP	—	0	1.9	0	15	0.07
144	実施例 122		DM1	1	18	1.4	25	17	0.08
				2		2.1	38	17	0.07

[0250] [実施例145]

Cetuximab-NHS-DBCO結合ミセル薬物複合体の製造

実施例118で得られたコポリマーとCetuximabを複合体化した。CetuximabのPBS溶液(2.07mg/mL)を14.5mL分注したガラスバイアルに、PBSに溶解したSulfo-DBCO-NHS Esterを1.22mg/mLにて0.5mL添加し、3時間攪拌し、抗体のリシン残基と反応させた。その後、透析精製(透析膜:Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off:3.5kDa, 外液:精製水)と限外ろ過(Vivaspin Turbo 15, molecular cut off:100K)により未反応の修飾試薬を除去した。PBSを用いて正確に5mLにメスアップした。溶液1mLをガラスバイアル(抗体として6mg/バイアル)に分注し、凍結乾燥により回収した。以降、実施例132と同様の操作により目的物であるCetuximab-NHS-DBCO結合ミセル薬物複合体を回収した。

Cetuximab-NHS-DBCO結合ミセル薬物複合体のZ平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法(Dynamic light scattering, DLS)により測定した結果、32nm(多分散指数0.47)であった。また、MALS測定により絶対分子量を算出し、抗体分子量と結合させたコポリマーの分子量から算出された抗体あたりに結合するコポリマー結合数は、1.9となり、抗体薬物結合比(DAR)は34であった。

[0251]

[表33]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
145	実施例 118	Cetux imab	DM1	—	18	1.9	34	32	0.47

[0252] [実施例146～148]

実施例145で用いたSulfo DBCO-NHS Esterに代わり、実施例146ではDBCO-NHS Ester、実施例147ではDBCO-PEG5-NHS Ester、又は実施例148ではDBCO-PEG13-NHS Esterを用いて、実施例145と同様の製法にて合成した。

[0253] [表34]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
146	実施例 118	Cetux imab	DM1	—	18	1.5	27	26	0.34
147	実施例 118	Cetux imab	DM1	—	18	1.8	32	27	0.21
148	実施例 118	Cetux imab	DM1	—	18	1.9	34	27	0.22

[0254] [実施例 1 4 9 ～ 1 5 2]

Trastuzumab 結合ミセル薬物複合体の製造

抗体をTrastuzumab（ハーセプチン、中外製薬株式会社）に変更し、実施例 1 3 2 と同様に行った。

[0255] [表35]

実施例	用いた コポリマー	抗体	薬物	フラクシ ョン	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z 平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
1 4 9	実施例 1 1 9	Tras tuzu mab	DM1	1	1 6	1. 1	1 8	1 7	0. 2 1
				2		1. 6	2 6	2 6	0. 2 3
				3		2. 4	3 8	2 8	0. 1 9
1 5 0	実施例 1 2 3		DM1	—	7	3. 3	2 3	2 3	0. 2 5
1 5 1	実施例 1 2 0		DM1	—	2 0	2. 0	4 0	2 6	0. 2 3
1 5 2	実施例 1 2 9		Derux tecan	—	1 6	1. 6	2 6	1 9	0. 2 6

[0256] [実施例 1 5 3]

Rituximab-S 結合ミセル薬物複合体の製造

抗体をRituximab（リツキサン、全薬工業株式会社）に変更し、実施例 1 3 2 と同様に行った。

[0257]

[表36]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/mol)	抗体 当たりの コポリマー 結合数 (mol/mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
153	実施例 119	Ritux imab	DM1	1	16	1.7	27	21	0.22
				2		2.6	42	16	0.20

[0258] [実施例154]

Rituximab-NH-結合ミセル薬物複合体の製造

抗体をRituximab（リツキサン、全薬工業株式会社）に変更し、
実施例146と同様に行った。

[0259] [表37]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体 当たりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
154	実施例 119	Ritux imab	DM1	1	16	1.5	24	20	0.20
				2		2.5	40	18	0.24

[0260] [実施例155]

Panitumumab結合ミセル薬物複合体の製造

抗体をPanitumumab（ベクティビックス、武田薬品工業株式会
社）に変更し、実施例132と同様に行った。

[0261]

[表38]

実施例	用いた コポリマ ー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
155	実施例1 21	Panitu mumab	DM1	1	26	0.8	21	13	0.11
				2		1.5	39	18	0.22
				3		2.6	69	17	0.22

[0262] [実施例156]

IgG結合ミセル薬物複合体の製造

抗体をIgG（正常ヒトIgG，全分子，精製品、143-09501、富士フィルム和光純薬）に変更し、実施例132と同様に行った。

[0263] [表39]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/mol)	抗体 当たりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
156	実施例 121	IgG	DM1	—	26	1.8	47	17	0.20

[0264] [実施例157]

Cetuximab-Fab結合ミセル薬物複合体の製造

Cetuximabの断片化抗体（Fab）を市販精製キット（Fab Preparation Kit、Pierce、#44985）を用いて

調製し、実施例145と同様に行った。

[0265] [表40]

実施例	用いた コポリ マー	抗体	薬物	フラクション	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体あたり の コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
157	実施例 121	Cetux imab- Fab	DM1	1	26	1.0	26	15	0.13
				2		1.4	35	14	0.12

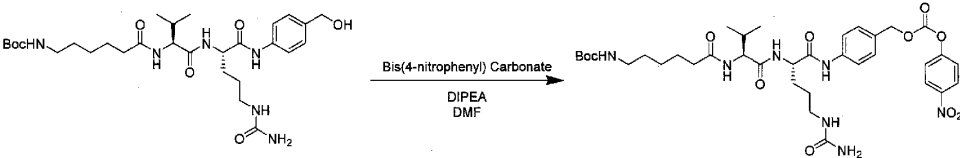
[0266] [実施例158]

Exatecan-PAB-Cit-Val-Ahx結合コポリマーの製造

Step1: Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-PNPの合成

Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-OH（国際公開第2016／142049号パンフレット記載の化合物HDP 30.1267）239 mg及びBis(4-nitrophenyl) Carbonate362 mgをDMF1.5mLに溶解させ、N,N-Diisopropylethylamine207μLを添加し、室温下にて終夜攪拌した。反応液をエバポレーターにて減圧留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（CHCl₃/MeOH=100/0→85/15）、Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-PNP241mgを得た。

[0267] [化48]

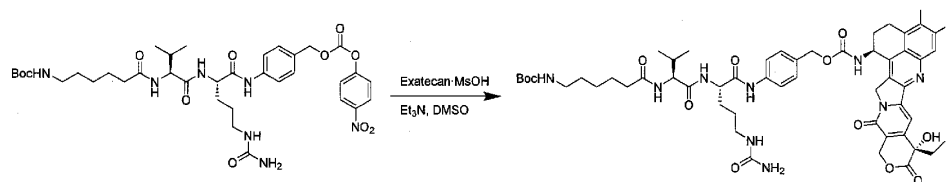


[0268] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.06 (s, 1H), 8.33–8.29 (m, 2H), 8.11 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.57 (dt, $J=10.0, 2.7$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.75 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.41–4.34 (m, 1H), 4.20 (dd, $J=8.8, 7.6$ Hz, 1H), 3.07–2.92 (m, 2H), 2.90–2.85 (m, 2H), 2.23–2.08 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.75–1.32 (m, 17H), 1.25–1.17 (m, 2H), 0.87 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J=6.8$ Hz, 3H). MS (ESI) m/z : 758.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

[0269] Step 2: Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-Exatecan の合成

Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-PNP 240 mg 及び Exatecan Mesylate 168 mg を DMSO 6.33 mL に溶解させ、Triethylamine 88.2 μL を添加し、室温下にて終夜攪拌した。反応液に水を加えた後、生成した沈殿物を吸引ろ過によってろ取した。ろ取物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}=100/0 \rightarrow 85/15$)、Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-Exatecan 202 mg を得た。

[0270] [化49]



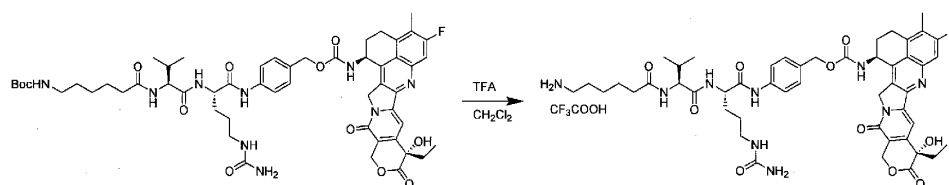
[0271] ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 9.98 (s, 1H), 8.09–8.04 (m, 2H), 7.81–7.76 (m, 2H), 7.

6.1 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.31 (s, 1H), 6.74 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.97 (t, $J=5.8$ Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.34–5.23 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.40–4.33 (m, 1H), 4.19 (dd, $J=8.5, 6.7$ Hz, 1H), 3.30–3.06 (m, 2H), 3.05–2.84 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.24–2.08 (m, 4H), 2.03–1.80 (m, 3H), 1.74–1.31 (m, 17H), 1.21–1.18 (m, 2H), 0.89–0.82 (m, 9H). MS (ESI) m/z : 1054.5 $[M+H]^+$

[0272] Step 3: H-Ahx-Val-Cit-PAB-Exatecan Trifluoroacetate の合成

Boc-Ahx-Val-Cit-PAB-Exatecan 100 mg を DCM 3 mL に溶解させ、Trifluoroacetic acid 0.3 mL を添加し、室温下にて 4 時間攪拌した。反応液をエバポレーターにて減圧留去した後、ODS カラムを用いて逆相クロマトグラフィー (0.1 % TFA 水溶液 / MeCN = 100 / 0 → 60 / 40) にて精製し、H-Ahx-Val-Cit-PAB-Exatecan Trifluoroacetate 63.7 mg を得た。

[0273] [化50]



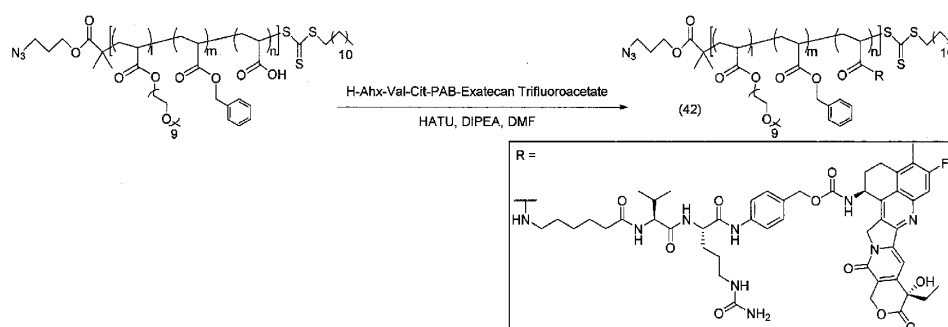
[0274] MS (ESI) m/z : 954.5 $[M+H]^+$

[0275] Step 4: Exatecan-PAB-Cit-Val-Ahx 結合コポリマーの合成

実施例 72 と同様の製法で得たコポリマー 100 mg を DMF 1 mL に溶

解し、H-Ahx-Val-Cit-PAB-Exatecan Trifluoroacetate 25.4 mg、N,N-Diisopropylethylamine 15.5 μ L 及び HATU 11.3 mg を加え、室温にて終夜撹拌した。反応液を透析精製（透析膜：Spectra/Por Regenerated Cellulose Membrane 6, molecular cut off: 3.5 kDa, 外液：メタノール）した後、減圧留去及び真空乾燥により溶媒を除去しコポリマーを回収し、Exatecan-PAB-Cit-Val-Ahx 結合コポリマー 106 mg を得た。得られたコポリマーの水中における Z 平均粒子径、並びに多分散指数を動的光散乱法（Dynamic light scattering, DLS）により測定した結果、8.5 nm（多分散指数 0.129）であった。

[0276] [化51]



[0277] Exatecan-PAB-Cit-Val-Ahx 結合コポリマーについて、NMRを用いて測定した¹H-NMRスペクトルよりコポリマー1分子あたりのExatecan導入数を解析した結果、9.4 mol/molであった。

[測定装置と条件等]

(1) ¹H-NMR測定

装置：JNM-ECX400 (400 MHz) / 日本電子

溶媒：Dimethyl sulfoxide-d₆

containing 0.03%
tetramethylsilane／関東化学

試料濃度：20mg/mL

測定温度：25℃

積算回数：399回

結果：図21

[0278] [実施例159～163]

実施例158で得たコポリマーについて、仕込み量を適宜変更し、実施例132と同様の方法を用いることにより合成した。また、仕込み量を適宜変更しつつ、実施例72、79、82及び84と同様にして得たコポリマーについて、実施例94、96及び132と同様の製法を順次行い合成した。

[0279] [表41]

実施例	用いた コポリマー	抗体	薬物	フラク ション	コポリマー 1分子 あたりの 薬物結合数 (mol/ mol)	抗体 あたりの コポリマー 結合数 (mol/ mol)	DAR	Z平均 粒子径 (nm)	多分散 指数
159	実施例158	Cetux imab	Exat ecan	－	9.4	2.3	21	13	0.13
160	実施例82	Cetux imab	DM1	－	12	2.1	25	27	－
161	実施例84	Cetux imab	DM1	－	24	1.7	41	27	－
162	実施例72	Cetux imab	DM1	－	10	2.0	20	27	－
163	実施例79	Cetux imab	DM1	－	24	1.8	43	27	－

[0280] [比較例 1]

オキサリプラチン溶液の調製

エルプラット™点滴静注液 50 mg（（株）ヤクルト本社）1 mL を 5.9（w/v）% グルコース溶液 5.58 mL に添加し、オキサリプラチンとして 760 μ g 含有 5（w/v）% グルコース溶液を調製した。

[0281] [比較例 2]

セツキシマブ溶液の調製

セツキシマブ（アービタックス™注射液 100 mg、メルクバイオフーマ株式会社を生理食塩水（大塚生食注）にて希釈し、2 mg/mL 溶液のセツキシマブ溶液を調製し、静脈内投与（10 mg/kg body での投与量）に用いた。また、同様に 10% のウシ胎児血清（Merck KGaA）を含む RPMI 1640（以下、RPMI 1640 培地）で希釈することにより、セツキシマブの最終濃度として 66 nmol/L、20 nmol/L、6.6 nmol/L、2.0 nmol/L、0.66 nmol/L、0.20 nmol/L、0.066 nmol/L 又は 0.020 nmol/L で抗細胞効果の評価を行った。

[0282] [比較例 3]

トラスツズマブ溶液の調製

トラスツズマブ（ハーセプチン™注射用 60、中外製薬株式会社）60 mg を日局注射用水 3.0 mL に溶解させ、20 mg/mL の溶液を調整した。次に、この溶液を RPMI 1640 培地で希釈することにより、トラスツズマブの最終濃度として 20 nmol/L、6.8 nmol/L、2.0 nmol/L、0.68 nmol/L、0.20 nmol/L、0.068 nmol/L、0.020 nmol/L、0.0068 nmol/L 又は 0.0020 nmol/L で抗細胞効果の評価を行った。

[0283] [比較例 4]

リツキシマブ溶液の調製

リツキシマブ（リツキサン™点滴静注 100 mg、全薬工業株式会社）を R

PMI1640培地で希釈することにより、リツキシマブの最終濃度として69nmol/L、21nmol/L、6.9nmol/L、2.1nmol/L、0.69nmol/L、0.21nmol/L、0.069nmol/L又は0.021nmol/Lで抗細胞効果の評価を行った。

[0284] [試験例1] 薬効試験

雌性ヌードマウス (BALB/c-nu/nu, 7週齢; 日本チャールス・リバー (株)) にマウス大腸がん細胞株C26 (American Type Culture Collection) を皮下移植した担癌モデルを薬効試験に用いた。

CO₂インキュベーター内で継代培養したマウス大腸がん細胞株C26を液体培地 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium-high glucose, Sigma-Aldrich) に懸濁し、一匹あたり細胞数として $1 \times 10^6 / 100 \mu\text{L}$ となるようにヌードマウスの背部皮下に注射した。その後約1週間ヌードマウスを飼育した後、腫瘍体積の平均値が約30mm³に生育したところで薬剤の投与を開始した。DACHPt内包SCNP (実施例70のコポリマーを使用して調製したDACHPt内包SCNP) を尾静脈内投与し (隔日3回)、腫瘍体積から抗腫瘍効果を評価した (1群4~5匹)。比較としてオキサリプラチン溶液 (比較例1) を用いて、同様に投与した。各薬剤の投与量は、オキサリプラチン溶液については、投与可能な最高用量として8mg/kg (Pt換算で3.9mg/kg)、DACHPt内包SCNPについては、Pt換算で3mg/kgとした。

腫瘍体積の経時変化を図22に示した。DACHPt内包SCNPの場合、投与14日後に $T/C = 0.4$ であった [T/C : 薬物投与群 (T) とControl群 (C) の腫瘍体積の比]。オキサリプラチン溶液 (比較例1) の場合、投与14日後に $T/C = 1.1$ であった。また、投与14日後においてDACHPt内包SCNPはControlに比較して有意に腫瘍の増大を抑制することを確認した (student's t-test)。以

上の結果は、DACHPt 内包SCNPはオキサリプラチン溶液に比較して優れた抗腫瘍効果を有することを示している。

[0285] [試験例2] 抗細胞試験

EGFR抗原陽性ヒト乳がん細胞株のMDA-MB-468 (American Type Culture Collection) 及びEGFR抗原陰性ヒト乳がん細胞株のMDA-MB-453 (RIKEN BRC CELL BANK) をそれぞれRPMI 1640培地で 2.0×10^4 cells/mL及び 4.0×10^4 cells/mLになるように調整し、96穴細胞培養用マイクロプレートに100 μ Lずつ添加して一晩培養した。翌日にRPMI培地で希釈した評価検体をマイクロプレートに100 μ Lずつ添加し、37℃、5% CO₂下で4日間培養した。培養後、マイクロプレートにCellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corporation) を添加して攪拌し、室温で10分間静置後にプレートリーダー (Molecular Devices, LLC.) で発光量を計測した。細胞生存率は次式で算出した。

[0286] 細胞生存率 (%) = $a \div b \times 100$

[式中：aはサンプルウェルの発光量の平均値 (n=3)、bはサンプル非添加ウェルの発光量の平均値 (n=3) を示す]

細胞生存率が50%となる薬剤濃度であるIC₅₀値はSAS™ 9.4 Software (SAS Institute Japan Ltd.) を用いて算出した。

[0287]

[表42]

実施例	フラクション	EGFR高発現	EGFR陰性
		IC ₅₀ (nmol/L)	
		MDA-MB-468	MDA-MB-453
比較例2	—	>20	>66
134	1	0.034	0.225
	2	0.028	0.081
135	1	0.147	22.1
	2	0.112	2.38
132	1	0.042	4.09
133	1	0.047	6.52
136	—	0.017	4.14
137	1	0.014	6.56
	2	0.006	1.52
	3	0.005	0.48
139	—	0.015	>20
150	1	0.014	12.4
	2	0.010	4.06
	3	0.006	3.41
152	1	0.070	7.16
159	—	0.121	>20

[0288] [試験例3] 抗細胞試験

HER2抗原陽性ヒト胃がん細胞株のNCI-N87 (American Type Culture Collection) 又はHER2抗原陰性ヒト乳がん細胞株のMDA-MB-468をRPMI1640培地で 2.0×10^4 cells/mLになるように調整し、96穴細胞培養用マイクロプレートに100 μ Lずつ添加して一晩培養した。翌日にRPMI培地で希釈した評価検体をマイクロプレートに100 μ Lずつ添加し、37℃、5% CO₂下で4日間培養した。培養後、マイクロプレートにCellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corporation) を添加して攪拌し、室温で10分間静置後にプレートリーダー (Molecular Devices, LLC.) で発光量を計測した。細胞生存率及びIC₅₀値を算出した。

[0289] [表43]

実施例	フラクション	HER2高発現	HER2陰性
		IC ₅₀ (nmol/L)	
		NCI-N87	MDA-MB-468
比較例3	—	>20	>20
144	3	0.10	3.8
145	—	4.60	—
146	—	0.38	2.3
147	—	2.30	>20

[試験例4] 抗細胞試験

CD20抗原陽性のヒトB細胞リンパ腫由来Raji細胞又はCD20抗原陰性のヒトTリンパ芽球性白血病由来MOLT-4細胞をRPMI1640培地で 5.0×10^4 cells/mLになるように調整し、96穴細胞培養用マイクロプレートに50 μ Lずつ添加して一晩培養した。翌日にRPM

I 培地で希釈した評価検体をマイクロプレートに50 μ L ずつ添加し、37 $^{\circ}$ C、5%CO₂下で4日間培養した。培養後、マイクロプレートにCellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (Promega Corporation) を添加して攪拌し、室温で10分間静置後にプレートリーダー (Molecular Devices, LLC.) で発光量を計測した。細胞生存率及びIC₅₀値を算出した。

[0290] [表44]

実施例	フラクション	CD20 高発現	CD20 陰性
		IC ₅₀ (nmol/L)	
		Raji	MOLT-4
比較例 4	—	>69	>69
148	1	1.0	13
	2	0.50	6.9
149	1	0.60	20
	2	0.41	9.9

[試験例 5] 抗腫瘍効果確認試験

EGFR 陽性ヒト大腸がん細胞株 HT-29 を PBS に懸濁して、 2.5×10^7 cells/mL の濃度に調製し、 5×10^6 cells (0.2 mL) を検疫明け後のヌードマウス (雌性、6 週齢) の右腹側部皮下に移植し、細胞皮下移植から 8 日後に無作為に群分け (1 群あたり 12 匹) を実施した。セツキシマブ結合ミセル薬物複合体 (実施例 138, DAR=38) を 1.8, 5.5 mg/kg の用量 (抗体部分の量としては 1.0, 3.0 mg Antibody/kg の投与量、DM1 部分の量としては 0.18, 0.55 mg DM1/kg の投与量) で、又は、DM1 結合ミセル (実施例 120, 抗体未結合) を 2.5 mg/kg の用量 (DM1 部分の量としては

0.55 mg DM1/kg) でそれぞれ尾静脈内投与した。コントロール群として生理食塩水投与群を設定した。結果を図23に示す。評価検体は投与量に依存した抗腫瘍効果を示した。また、投与によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0291] [試験例6] 抗腫瘍効果確認試験

HER2陽性ヒト胃がん細胞株NCI-N87をPBSに懸濁して 5×10^7 cells/mLの濃度に調製し、 1×10^7 cells (0.2 mL) をヌードマウス(雌性、6週齢; 日本チャールス・リバー(株))の右腹側部皮下に移植した。

細胞皮下移植から7日後に無作為に群分け(1群あたり12匹)を実施した。トラスツズマブ結合ミセル薬物複合体(実施例151, DAR=40)を1.9, 5.7 mg/kgの用量(抗体部分の量としては1.0, 3.0 mg Antibody/kgの投与量、DM1部分の量としては0.20, 0.60 mg DM1/kgの投与量)で、又は、DM1結合ミセル(実施例120, 抗体未結合)を0.70 mg/kgの用量(DM1部分の量としては0.20 mg DM1/kg)でそれぞれ尾静脈内投与した。コントロール群として生理食塩水投与群を設定した。結果を図24に示す。評価検体は投与量に依存した抗腫瘍効果を示した。また、投与によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0292] [試験例7] 抗腫瘍効果確認試験

EGFR陽性ヒト乳がん細胞株MDA-MB-468をPBSに懸濁して 5×10^7 cells/mLの濃度に調製し、 1×10^7 cells (0.2 mL) をヌードマウス(雌性、6週齢; ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン(株))の右腹側部皮下に移植した。

細胞皮下移植から27日後に無作為に群分けを実施した(1群あたり10匹)。セツキシマブ結合ミセル薬物複合体(実施例160, DAR=25)を3.0 mg/kgの用量(抗体部分の量としては1.6 mg Antibody/kgの投与量、DM1部分の量としては0.20 mg DM1/kg

gの投与量)で、又は、セツキシマブ結合ミセル薬物複合体(実施例161, DAR=41)を1.8mg/kgの用量(抗体部分の量としては1.0mg Antibody/kgの投与量、DM1部分の量としては0.20mg DM1/kgの投与量)でそれぞれ尾静脈内投与した。コントロール群として生理食塩水投与群を設定した。結果を図25に示す。評価検体は抗腫瘍効果を示した。また、投与によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0293] [試験例8] 抗腫瘍効果確認試験

KRAS変異(G13D)を有するEGFR陽性ヒト大腸がん細胞株HCT-116をPBSに懸濁して 5×10^7 cells/mLの濃度に調製し、 1×10^7 cells (0.2mL)をヌードマウス(雌性、6週齢; ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン(株))の右腹側部皮下に移植した。

細胞皮下移植から7日後に無作為に群分けを実施した(1群あたり10匹)。セツキシマブ結合ミセル薬物複合体(実施例162, DAR=20)を5.5mg/kgの用量(抗体部分の量としては3.1mg Antibody/kgの投与量、DM1部分の量としては0.30mg DM1/kgの投与量)で、又は、セツキシマブ結合ミセル薬物複合体(実施例163, DAR=43)を2.6mg/kgの用量(抗体部分の量としては1.4mg Antibody/kgの投与量、DM1部分の量としては0.30mg DM1/kgの投与量)でそれぞれ尾静脈内投与した。コントロール群として生理食塩水投与群を設定した。結果を図26に示す。評価検体は抗腫瘍効果を示した。また、投与によるマウスの体重減少は認められなかった。

[0294] 腫瘍の長径および短径を1週間に2回、デジタルノギス(品番19975、シンワ測定株式会社)を用いて測定し、腫瘍体積を次式により算出した。

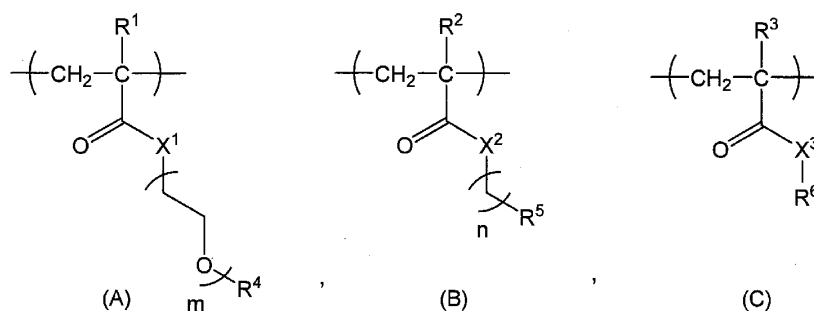
[0295] 腫瘍体積(mm^3) = $a \times b^2 / 2$

[式中、aは長径(mm)、bは短径(mm)を示す]

請求の範囲

[請求項1] 次の式（A）、（B）及び（C）で示される構造単位を有するコポリマーXに標的認識分子が結合したコポリマー。

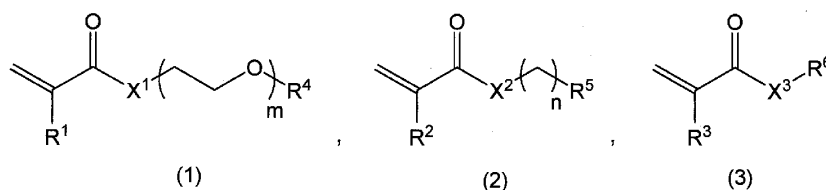
[化1]



[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^4 は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^5 は水素原子、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって酸素原子、硫黄原子又は $N-R^7$ を示し、 R^6 は水素原子、脱離基又はリンカーを示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 m は1～100の整数を示し、 n は0～3の整数を示す]

[請求項2] 前記ポリマーXが、次の一般式（1）～（3）：

[化2]



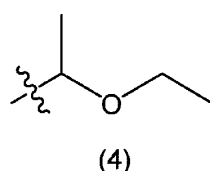
[式中、 R^1 、 R^2 及び R^3 は同一又は異なって水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^4 は C_{1-3} アルキル基を示し、 R^5 は水素原子、 C_{1-18} アルキル基、置換基を有してもよい3～8員シクロアルキル基、アダマンチル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって酸素原子、硫黄原子又は $N-R^7$ を示し、 R^6 は水素原子、脱離基又はリンカーを示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 m は1～100の整数を示し、 n は0～3の整数を示す]

チル基、置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基又は置換基を有してもよい5～10員ヘテロアリール基を示し、 X^1 、 X^2 及び X^3 は同一又は異なって酸素原子、硫黄原子又は $N-R^7$ を示し、 R^6 は水素原子、脱離基又はリンカーを示し、 R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示し、 m は1～100の整数を示し、 n は0～3の整数を示す]

で示される3種のモノマーの重合によって形成されるコポリマーである請求項1記載のコポリマー。

- [請求項3] R^1 が水素原子である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項4] R^2 が水素原子である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項5] R^3 が水素原子である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項6] R^4 がメチル基である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項7] R^5 が置換基を有してもよい C_{6-18} アリール基である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項8] R^5 がフェニル基である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項9] R^6 が水素原子である請求項1又は2に記載のコポリマー。
 [請求項10] R^6 の脱離基が、次式(4)：

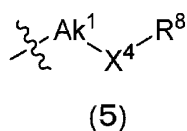
[化3]



で表される基である請求項1又は2に記載のコポリマー。

- [請求項11] R^6 のリンカーが、次式(5)：

[化4]



[式中、 R^8 は、水素原子、又は薬物を示し、 Ak^1 は、 C_{1-7} アルキレ

ン結合を示し、 X^4 は、酸素原子、硫黄原子又は $-N(R^7)-$ (R^7 は水素原子又は C_{1-3} アルキル基を示す)を示す]

で表される基である請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項12] X^1 が酸素原子である請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項13] X^2 が酸素原子である請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項14] X^3 が酸素原子又はNHである請求項1又は2に記載のコポリマー

。

[請求項15] m が4～22の整数である請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項16] n が1である請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項17] 構造単位(A)、(B)、(C)の比率が、(A)1質量部に対して、0.01～100質量部の(B)と、0.1～100質量部の(C)で構成されている請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項18] モノマー(1)の1質量部に対して、0.01～100質量部のモノマー(2)と、0.1～100質量部のモノマー(3)を重合させてなる請求項2に記載のコポリマー。

[請求項19] 数平均分子量が、5000～15000である請求項1又は2に記載のコポリマー。

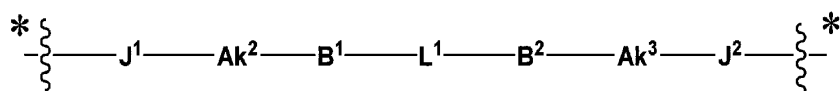
[請求項20] 前記標的認識分子が、抗体である、請求項1又は2に記載のコポリマー。

[請求項21] 前記抗体が、抗EGFR抗体、抗Her2抗体、抗CD20抗体、抗CD276抗体、抗MUC1抗体、抗PD-L1抗体、又は抗TRO-P-2抗体である、請求項20に記載のコポリマー。

[請求項22] 前記抗体が、セツキシマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、アミバンタマブ、パニツムマブ、トラスツズマブ、ペルツズマブ、マルゲトウキシマブ、リツキシマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ、オフアツムマブ、オビヌツズマブ、クリバツズマブ、ガチボツズマブ、イフィナタマブ、ミルゾタマブ、ヴォブラミタマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、サシツズマブ、又はその機能性断片であ

る、請求項 20 に記載のコポリマー。

- [請求項 23] 請求項 1 又は 2 に記載のコポリマーと薬物を含む薬物複合体。
- [請求項 24] 前記薬物が、代謝拮抗薬、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗生物質、有糸分裂阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、又は抗ホルモン剤である、請求項 23 に記載の薬物複合体。
- [請求項 25] 前記薬物が、DMO、DM1、DM2、DM3、DM4、エムタンシン、アウリスタチン E、アウリスタチンフェニルアラニンフェニレンジアミン (AFP)、モノメチルアウリスタチン E、モノメチルアウリスタチン D、モノメチルアウリスタチン F、パクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカン、トポテカン、ノギテカン、アムサクリン、エトポシド、テニポシド、ミザントロン、SN-38、エキサテカン、又はデルクステカンである、請求項 23 に記載の薬物複合体。
- [請求項 26] 標的認識分子又は薬物と前記コポリマー X との結合が、共有結合又は非共有結合である、請求項 23 ～ 25 のいずれか 1 項に記載の薬物複合体。
- [請求項 27] 前記標的認識分子又は薬物と前記コポリマー X との結合が、次式 (a) :
- [化 5]



(a)

[式中、 J^1 は標的認識分子、又は薬物との結合部であり、 J^2 は、コポリマー X との結合部であり、 $A k^2$ 、 $A k^3$ は、それぞれ独立して、単結合、又は C_{1-7} アルキレン結合を示し、 B^1 、 B^2 は、それぞれ独立して、単結合、アミド、又はエステル結合を示し、 L^1 は、単結合、 $-(CH_2CH_2O)_6CH_2CH_2-$ 、フェニレン、シクロヘキシレン、 $-NH-$ ペプチド $-CO-$ 、又はフェニレン $-NH-$ ペプチド $-CO$

ーを示し、 $\circ$ は、0～100の整数を示す]

である、請求項23～26のいずれか1項に記載の薬物複合体。

[請求項28] 請求項1又は2に記載のコポリマーを含むsingle chain nanoparticle。

[請求項29] 請求項23又は24に記載の薬物複合体を含むsingle chain nanoparticle。

[請求項30] 請求項1又は2に記載のコポリマーを含む医薬組成物。

[請求項31] 請求項23又は24に記載の薬物複合体を含む医薬組成物。