

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7608164号
(P7608164)

(45)発行日 令和7年1月6日(2025.1.6)

(24)登録日 令和6年12月20日(2024.12.20)

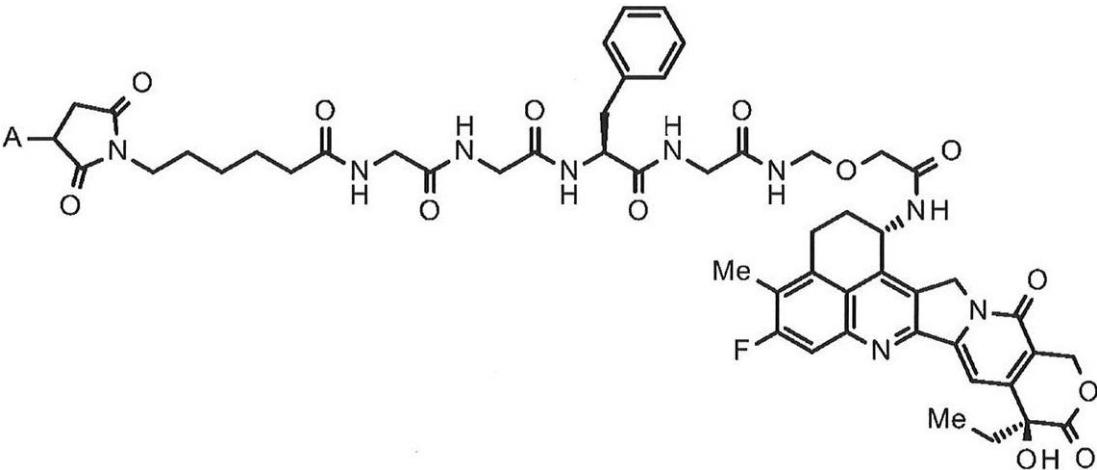
(51)国際特許分類	F I		
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	Z N A	
A 6 1 K 31/4184(2006.01)	A 6 1 K 31/4184		
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/454		
A 6 1 K 31/4745(2006.01)	A 6 1 K 31/4745		
A 6 1 K 31/501(2006.01)	A 6 1 K 31/501		
請求項の数 41 (全79頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2020-560106(P2020-560106)	(73)特許権者	307010166
(86)(22)出願日	令和1年12月10日(2019.12.10)		第一三共株式会社
(86)国際出願番号	PCT/JP2019/048171		東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(87)国際公開番号	WO2020/122034	(74)代理人	230104019
(87)国際公開日	令和2年6月18日(2020.6.18)		弁護士 大野 聖二
審査請求日	令和4年12月6日(2022.12.6)	(74)代理人	100119183
(31)優先権主張番号	特願2018-231948(P2018-231948)		弁理士 松任谷 優子
(32)優先日	平成30年12月11日(2018.12.11)	(74)代理人	100149076
(33)優先権主張国・地域又は機関	日本国(JP)		弁理士 梅田 慎介
		(74)代理人	100173185
			弁理士 森田 裕
		(74)代理人	100162503
			弁理士 今野 智介
		(74)代理人	100144794
			弁理士 大木 信人
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 抗体 - 薬物コンジュゲートとP A R P阻害剤の組み合わせ

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P阻害剤とを含む組み合わせ医薬であって、
前記抗体 - 薬物コンジュゲートと、前記P A R P阻害剤が、組み合わせられて投与され、
該抗体 - 薬物コンジュゲートは、式



(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体 - 薬物コンジュゲートであり、

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、

組み合わせ医薬。

【請求項 2】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体、抗 H E R 3 抗体、抗 T R O P 2 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 G P R 2 0 抗体、又は抗 C D H 6 抗体である、請求項 1 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 3】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体である、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 4】

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 2 6 乃至 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 においてアミノ酸番号 5 1 乃至 5 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 1 においてアミノ酸番号 9 7 乃至 1 0 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 においてアミノ酸番号 2 7 乃至 3 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 2 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 8 9 乃至 9 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項 3 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 5】

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項 3 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 6】

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 3 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 7】

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 3 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 8】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、請求項 3 から 7 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 9】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 10】

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 9 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 11】

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項 10 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 12】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、請求項 9 から 11 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 14】

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 20 乃至 470 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 21 乃至 234 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 13 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 15】

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項 14 に記載の組み合わせ医薬。

10

【請求項 16】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3.5 から 4.5 個の範囲である、請求項 13 から 15 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 17】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 18】

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 17 に記載の組み合わせ医薬。

20

【請求項 19】

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項 18 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 20】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3.5 から 4.5 個の範囲である、請求項 17 から 19 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 21】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 20 抗体である、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 22】

抗 G P R 20 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 20 乃至 472 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 10 においてアミノ酸番号 21 乃至 234 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 21 に記載の組み合わせ医薬。

30

【請求項 23】

抗 G P R 20 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項 22 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 24】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、請求項 21 から 23 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 25】

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、請求項 2 に記載の組み合わせ医薬。

40

【請求項 26】

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 11 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 12 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 25 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 27】

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項 26 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 28】

50

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、請求項 25 から 27 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 29】

PARP 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 から 28 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 30】

PARP 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 から 28 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 31】

PARP 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 から 28 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

10

【請求項 32】

PARP 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 から 28 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 33】

PARP 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項 1 から 28 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 34】

抗体 - 薬物コンジュゲートと、PARP 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 1 から 33 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

20

【請求項 35】

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 1 から 34 のいずれか 1 項に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 36】

乳がんの治療のための、請求項 35 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 37】

HER2 低発現乳がんの治療のための、請求項 36 に記載の組み合わせ医薬。

30

【請求項 38】

胃がんの治療のための、請求項 35 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 39】

卵巣がんの治療のための、請求項 35 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 40】

肺がんの治療のための、請求項 35 に記載の組み合わせ医薬。

【請求項 41】

膵臓がんの治療のための、請求項 35 に記載の組み合わせ医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

本発明は、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートと PARP 阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び / 又は、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートと PARP 阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

DNA 損傷のタイプとして、一本鎖切断と二本鎖切断が知られており、それぞれに修復機構が存在する。DNA 損傷のタイプが一本鎖切断の場合には、主に PARP (ポリアダノシン 5' ニリン酸 (ADP) リボースポリメラーゼ) が作用することにより、塩基除去修復による修復が行われる。DNA 損傷のタイプが二本鎖切断の場合には、主に BRC A、

50

A T M、R A D 5 1 等が作用することにより、相同組換え修復による修復が行われる（非特許文献 1）。

【 0 0 0 3 】

P A R P 阻害剤は、P A R P（特に P A R P - 1 及び P A R P - 2）を阻害することにより、一本鎖切断の修復を妨げる機能を有する薬剤である。乳がんや卵巣がん等の一部のがんでは、二本鎖切断の修復に異常があることが知られており、P A R P 阻害剤は、これらのがんに対し、合成致死による抗腫瘍効果が認められている（非特許文献 2 ～ 5）。

【 0 0 0 4 】

P A R P 阻害剤としては、オラパリブ（O l a p a r i b）（非特許文献 6）、ルカパリブ（R u c a p a r i b）（非特許文献 7）、ニラパリブ（N i r a p a r i b）（非特許文献 8）、及びタラゾパリブ（T a l a z o p a r i b）（非特許文献 9）等が知られている。

【 0 0 0 5 】

P A R P 阻害剤と他の抗がん剤を併用することにより、合成致死に類似した効果を得られることも知られている（非特許文献 10）。例えば、P A R P 阻害剤とトポイソメラーゼ I 阻害剤を併用することにより、二本鎖切断の修復に異常がないがんに対しても有効性を示すことが知られている（非特許文献 11 ～ 16）。しかし、臨床試験では、認容性と有効性のバランスにおいて課題があることも報告されており（非特許文献 17）、標準療法としては未だに確立していない。

【 0 0 0 6 】

がん細胞表面に発現し、かつ細胞に内在化できる抗原に結合する抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体 - 薬物コンジュゲート（A n t i b o d y - D r u g C o n j u g a t e ; A D C）は、がん細胞に選択的に薬物を送達することによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることが期待できる（非特許文献 18 ～ 22）。

【 0 0 0 7 】

抗体 - 薬物コンジュゲートの一つとして、抗体とトポイソメラーゼ I 阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体 - 薬物コンジュゲートが知られている（特許文献 1 ～ 9、非特許文献 23 ～ 27）。

【 0 0 0 8 】

上記の抗体 - 薬物コンジュゲートと P A R P 阻害剤の併用効果を示した試験結果や、その試験結果を示唆するような科学的根拠は知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【 0 0 0 9 】

【文献】国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 7 6 8 7 号

【文献】国際公開第 2 0 1 4 / 0 6 1 2 7 7 号

【文献】国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 8 0 9 9 号

【文献】国際公開第 2 0 1 5 / 1 1 5 0 9 1 号

【文献】国際公開第 2 0 1 5 / 1 4 6 1 3 2 号

【文献】国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 5 9 7 6 号

【文献】国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 5 9 9 8 号

【文献】国際公開第 2 0 1 8 / 1 3 5 5 0 1 号

【文献】国際公開第 2 0 1 8 / 2 1 2 1 3 6 号

【非特許文献】

【 0 0 1 0 】

【文献】Lord CJ, et al., Nature (2012) 481, 287-294.

【文献】Benafif S, et al., Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.

【文献】Fong PC, et al., N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.

【文献】Fong PC, et al., J. Clin. Oncol. (2010) 28, 2512-2519.

10

20

30

40

50

- 【文献】Gelmon KA, et al., Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.
- 【文献】Menear KA, et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.
- 【文献】Gillmore AT, et al., Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.
- 【文献】Jones P, et al., J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.
- 【文献】Shen Y, et al., Clin. Cancer Res. (2013) 19(18), 5003-15.
- 【文献】Oza AM, et al., Lancet Oncol. (2015) 16, 87-97.
- 【文献】Tahara M, et al., Mol. Cancer Ther. (2014) 13, 1170-1180.
- 【文献】Miknyoczki S, et al., Mol. Cancer Ther. (2007) 6, 2290-2302.
- 【文献】Calabrese CR, et al., J. Natl. Cancer Inst. (2004) 96, 56-67.
- 【文献】Smith LM, et al., Clin. cancer res. (2005) 11, 8449-8457. 10
- 【文献】Genther Williams SM, et al., Cancer Cell Int. (2015) 15:14.
- 【文献】Cardillo TM, et al., Clin. cancer res. (2017) 13, 3405-3415.
- 【文献】Chen EX, Invest. New Drugs (2016) 4, 450-457.
- 【文献】Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.
- 【文献】Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.
- 【文献】Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.
- 【文献】Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.
- 【文献】Burris HA. et al., J. Clin. Oncol. (2011) 29(4): 398-405.
- 【文献】Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108. 20
- 【文献】Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.
- 【文献】Doi T, et al., Lancet Oncol. (2017) 18, 1512-22.
- 【文献】Takegawa N, et al., Int. J. Cancer (2017) 141, 1682-1689.
- 【文献】Yonesaka K, et al., Int. Oncogene (2018) 141, 1682-1689 (2017).

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明で使用する抗体 - 薬物コンジュゲート（エキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体 - 薬物コンジュゲート）は、単剤でも優れた抗腫瘍効果を示すことが確認されている。しかし、作用メカニズムの異なる他の抗がん剤と組み合わせて使用することにより、がん細胞の増殖を複合的に抑制し、より優れた抗腫瘍効果を発揮し得る治療法の獲得が望まれる。 30

【0012】

本発明は、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートとPARP阻害剤が、組み合わせられて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートとPARP阻害剤が組み合わせられて個体に投与されることを特徴とする治療方法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、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートとPARP阻害剤が組み合わせられて投与されることにより、優れた併用効果を示すことを見出し、本発明を完成した。 40

【0014】

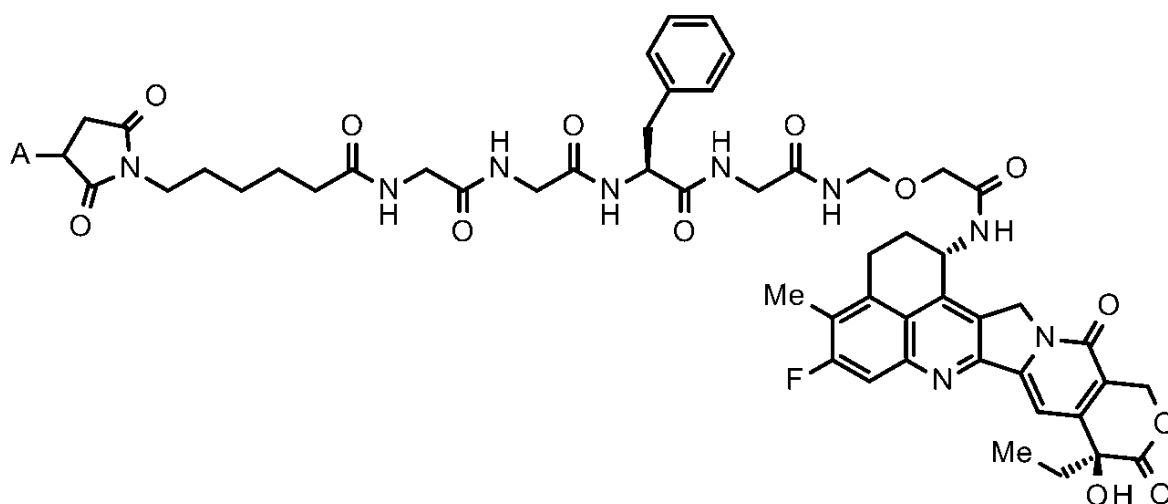
すなわち、本発明は、以下の[1]～[368]を提供する。

[1]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、PARP阻害剤が、組み合わせられて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、
該抗体 - 薬物コンジュゲートは、式

【0015】

【化 1】



10

【 0 0 1 6 】

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体 - 薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

20

[2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2抗体、抗HER3抗体、抗TRO2抗体、抗B7-H3抗体、抗GPR20抗体、又は抗CDH6抗体である、[1]に記載の医薬組成物。

[3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2抗体である、[2]に記載の医薬組成物。

[4]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号26乃至33に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号1においてアミノ酸番号51乃至58に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号1においてアミノ酸番号97乃至109に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号2においてアミノ酸番号27乃至32に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号2においてアミノ酸番号50乃至52に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号2においてアミノ酸番号89乃至97に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[3]に記載の医薬組成物。

30

【 0 0 1 7 】

[5]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号1乃至120に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号2においてアミノ酸番号1乃至107に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[3]に記載の医薬組成物。

40

[6]

抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3]に記載の医薬組成物。

[7]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号1乃至449に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2においてアミノ酸番号1乃至214に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3]に記載の医薬組成物。

[8]

50

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[3] から [7] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、[2] に記載の医薬組成物。

[1 0]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[9] に記載の医薬組成物。

【 0 0 1 8 】

[1 1]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 0] に記載の医薬組成物。

[1 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[9] から [1 1] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[2] に記載の医薬組成物。

[1 4]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 3] に記載の医薬組成物。

[1 5]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 4] に記載の医薬組成物。

【 0 0 1 9 】

[1 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 3] から [1 5] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[2] に記載の医薬組成物。

[1 8]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 7] に記載の医薬組成物。

[1 9]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 8] に記載の医薬組成物。

[2 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 7] から [1 9] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 0 】

[2 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[2] に記載の医薬組成物。

[2 2]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 1] に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

[2 3]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 2] に記載の医薬組成物。

[2 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 1] から [2 3] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[2 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[2] に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 1 】

10

[2 6]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 5] に記載の医薬組成物。

[2 7]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 6] に記載の医薬組成物。

[2 8]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 5] から [2 7] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

20

[2 9]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[1] から [2 8] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[3 0]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 9] に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 2 】

[3 1]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 9] に記載の医薬組成物。

30

[3 2]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 9] に記載の医薬組成物。

[3 3]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 9] に記載の医薬組成物。

[3 4]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 9] に記載の医薬組成物。

40

[3 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[1] から [3 4] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 3 】

[3 6]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1] から [3 5] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

50

[3 7]

乳がんの治療のための、[3 6]に記載の医薬組成物。

[3 8]

HER2低発現乳がんの治療のための、[3 7]に記載の医薬組成物。

[3 9]

胃がんの治療のための、[3 6]に記載の医薬組成物。

[4 0]

卵巣がんの治療のための、[3 6]に記載の医薬組成物。

【 0 0 2 4 】

[4 1]

肺がんの治療のための、[3 6]に記載の医薬組成物。

[4 2]

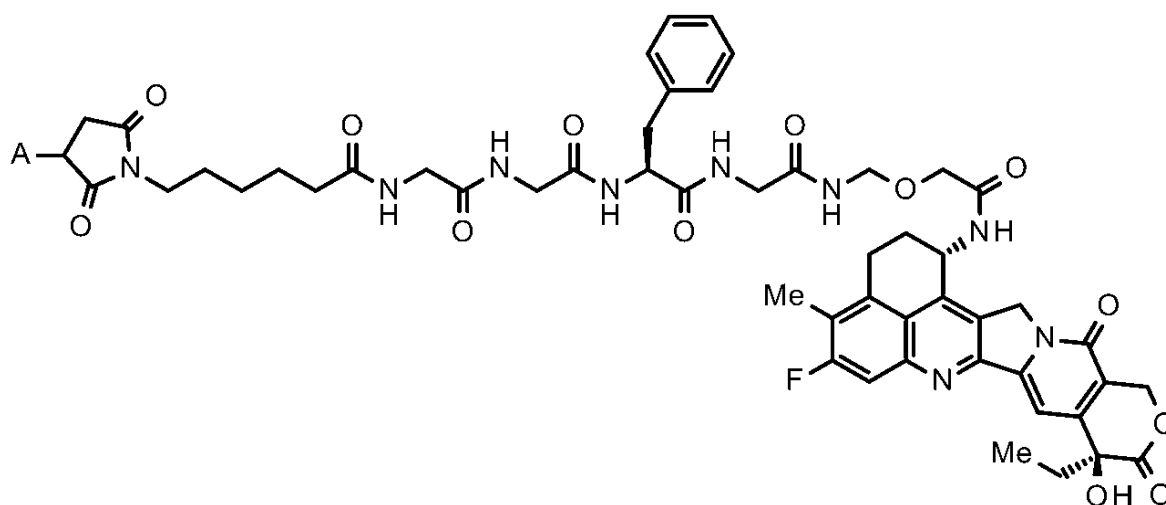
膵臓がんの治療のための、[3 6]に記載の医薬組成物。

[4 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、PARP阻害剤が、組み合わせられて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、
該抗体 - 薬物コンジュゲートは、式

【 0 0 2 5 】

【化2】



【 0 0 2 6 】

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体 - 薬物コンジュゲートである、治療方法。

[4 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2抗体、抗HER3抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗GPR20抗体、又は抗CDH6抗体である、[4 3]に記載の治療方法。

[4 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2抗体である、[4 4]に記載の治療方法。

【 0 0 2 7 】

[4 6]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号26乃至33に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号1においてアミノ酸番号51乃至58に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号1においてアミノ酸番号97乃至109に記載の

10

20

30

40

50

アミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号2においてアミノ酸番号27乃至32に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号2においてアミノ酸番号50乃至52に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号2においてアミノ酸番号89乃至97に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[45]に記載の治療方法。

[47]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号1乃至120に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号2においてアミノ酸番号1乃至107に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[45]に記載の治療方法。

10

[48]

抗HER2抗体が、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[45]に記載の治療方法。

[49]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号1乃至449に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2においてアミノ酸番号1乃至214に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[45]に記載の治療方法。

[50]

抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、[45]から[49]のいずれか1項に記載の治療方法。

20

【0028】

[51]

抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER3抗体である、[44]に記載の治療方法。

[52]

抗HER3抗体が、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[51]に記載の治療方法。

[53]

抗HER3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[52]に記載の治療方法。

30

[54]

抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、[51]から[53]のいずれか1項に記載の治療方法。

[55]

抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗TROP2抗体である、[44]に記載の治療方法。

【0029】

[56]

抗TROP2抗体が、配列番号5においてアミノ酸番号20乃至470に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号6においてアミノ酸番号21乃至234に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[55]に記載の治療方法。

40

[57]

抗TROP2抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[56]に記載の治療方法。

[58]

抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[55]から[57]のいずれか1項に記載の治療方法。

[59]

抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗B7-H3抗体である、[44]に記載の治療方法。

50

[6 0]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[5 9] に記載の治療方法。

【 0 0 3 0 】

[6 1]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[6 0] に記載の治療方法。

[6 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[5 9] から [6 1] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

10

[6 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[4 4] に記載の治療方法。

[6 4]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[6 3] に記載の治療方法。

[6 5]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[6 4] に記載の治療方法。

20

【 0 0 3 1 】

[6 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[6 3] から [6 5] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[6 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[4 4] に記載の治療方法。

[6 8]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[6 7] に記載の治療方法。

30

[6 9]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[6 8] に記載の治療方法。

[7 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[6 7] から [6 9] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

【 0 0 3 2 】

[7 1]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[4 3] から [7 0] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

40

[7 2]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[7 1] に記載の治療方法。

[7 3]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[7 1] に記載の治療方法。

[7 4]

50

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[7 1] に記載の治療方法。

[7 5]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[7 1] に記載の治療方法。

【 0 0 3 3 】

[7 6]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[7 1] に記載の治療方法。

[7 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[4 3] から [7 6] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[7 8]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[4 3] から [7 7] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[7 9]

乳がんの治療のための、[7 8] に記載の治療方法。

[8 0]

H E R 2 低発現乳がんの治療のための、[7 9] に記載の治療方法。

【 0 0 3 4 】

[8 1]

胃がんの治療のための、[7 8] に記載の治療方法。

[8 2]

卵巣がんの治療のための、[7 8] に記載の治療方法。

[8 3]

肺がんの治療のための、[7 8] に記載の治療方法。

[8 4]

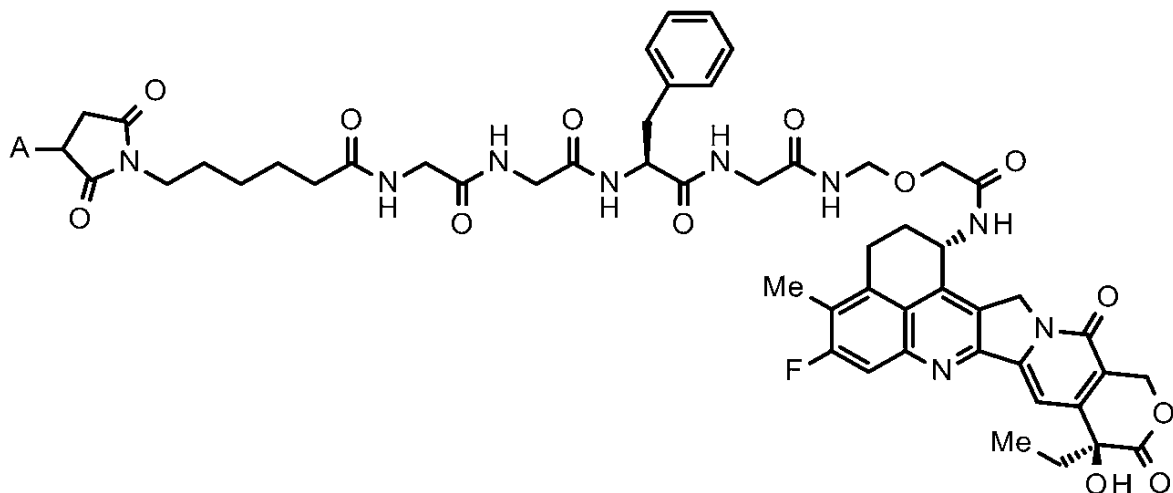
膵臓がんの治療のための、[7 8] に記載の治療方法。

[8 5]

P A R P 阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための式

【 0 0 3 5 】

【 化 3 】



10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

(式中、 A は抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 3 7 】

[8 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体、抗 H E R 3 抗体、抗 T R O P 2 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 G P R 2 0 抗体、又は抗 C D H 6 抗体である、 [8 5] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[8 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体である、 [8 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[8 8]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 2 6 乃至 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 においてアミノ酸番号 5 1 乃至 5 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 1 においてアミノ酸番号 9 7 乃至 1 0 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 においてアミノ酸番号 2 7 乃至 3 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 2 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 8 9 乃至 9 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、 [8 7] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[8 9]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、 [8 7] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 0]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、 [8 7] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 3 8 】

[9 1]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、 [8 7] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、 [8 7] から [9 1] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、 [8 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 4]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、 [9 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 5]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、 [9 4] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 3 9 】

[9 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[9 3] から [9 5] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[8 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[9 8]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[9 7] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

10

[9 9]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[9 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 0 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[9 7] から [9 9] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 4 0 】

20

[1 0 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[8 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 0 2]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 0 1] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 0 3]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 0 2] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

30

[1 0 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 0 1] から [1 0 3] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 0 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[8 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 4 1 】

[1 0 6]

40

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 0 5] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 0 7]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 0 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 0 8]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 0 5] から [1 0 7] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジ

50

ユゲート。

[1 0 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[8 6] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 0]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 0 9] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 4 2 】

[1 1 1]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 1 0] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 0 9] から [1 1 1] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 3]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[8 5] から [1 1 2] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 4]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 1 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 5]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 1 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 4 3 】

[1 1 6]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 1 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 7]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 1 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 8]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 1 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 1 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[8 5] から [1 1 8] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 2 0]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[8 5] から [1 1 9] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 4 4 】

[1 2 1]

乳がんの治療のための、[1 2 0] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[1 2 2]

10

20

30

40

50

HER2低発現乳がんの治療のための、[121]に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[123]

胃がんの治療のための、[120]に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[124]

卵巣がんの治療のための、[120]に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[125]

肺がんの治療のための、[120]に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【0045】

[126]

膵臓がんの治療のための、[120]に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

10

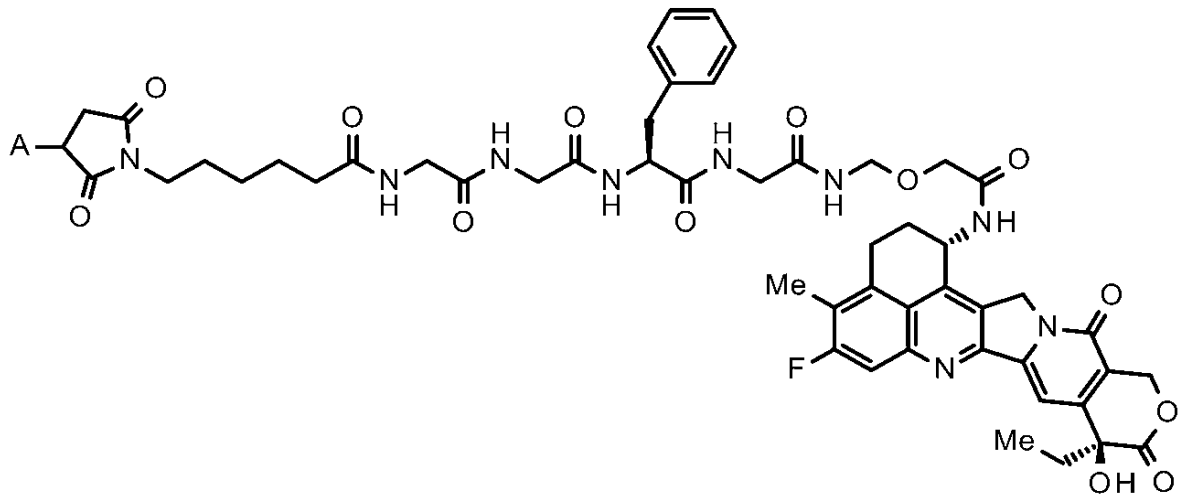
[127]

PARP阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための

式

【0046】

【化4】



20

30

【0047】

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体-薬物コンジュゲートの使用。

[128]

抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2抗体、抗HER3抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗GPR20抗体、又は抗CDH6抗体である、[127]に記載の使用。

[129]

抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2抗体である、[128]に記載の使用。

40

[130]

抗HER2抗体が、配列番号1においてアミノ酸番号26乃至33に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号1においてアミノ酸番号51乃至58に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号1においてアミノ酸番号97乃至109に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号2においてアミノ酸番号27乃至32に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号2においてアミノ酸番号50乃至52に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号2においてアミノ酸番号89乃至97に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでな

50

る抗体である、[1 2 9] に記載の使用。

【 0 0 4 8 】

[1 3 1]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[1 2 9] に記載の使用。

[1 3 2]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 2 9] に記載の使用。

10

[1 3 3]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 2 9] に記載の使用。

[1 3 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 2 9] から [1 3 3] のいずれか 1 項に記載の使用。

[1 3 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、[1 2 8] に記載の使用。

20

【 0 0 4 9 】

[1 3 6]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 3 5] に記載の使用。

[1 3 7]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 3 6] に記載の使用。

[1 3 8]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 3 5] から [1 3 7] のいずれか 1 項に記載の使用。

30

[1 3 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[1 2 8] に記載の使用。

[1 4 0]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 3 9] に記載の使用。

【 0 0 5 0 】

[1 4 1]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 4 0] に記載の使用。

40

[1 4 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 3 9] から [1 4 1] のいずれか 1 項に記載の使用。

[1 4 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[1 2 8] に記載の使用。

[1 4 4]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ

50

酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 4 3]に記載の使用。

[1 4 5]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 4 4]に記載の使用。

【 0 0 5 1 】

[1 4 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 4 3] から [1 4 5] のいずれか 1 項に記載の使用。

[1 4 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[1 2 8]に記載の使用。

10

[1 4 8]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 4 7]に記載の使用。

[1 4 9]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 4 8]に記載の使用。

[1 5 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 4 7] から [1 4 9] のいずれか 1 項に記載の使用。

20

【 0 0 5 2 】

[1 5 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[1 2 8]に記載の使用。

[1 5 2]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 5 1]に記載の使用。

[1 5 3]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 5 2]に記載の使用。

30

[1 5 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 5 1] から [1 5 3] のいずれか 1 項に記載の使用。

[1 5 5]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[1 2 7] から [1 5 4] のいずれか 1 項に記載の使用。

【 0 0 5 3 】

[1 5 6]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 5 5]に記載の使用。

40

[1 5 7]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 5 5]に記載の使用。

[1 5 8]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 5 5]に記載の使用。

[1 5 9]

50

PARP 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[155] に記載の使用。

$$\begin{bmatrix} 1 & 6 & 0 \end{bmatrix}$$

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 5 5] に記載の使用。

【 0 0 5 4 】

 $[1 \ 6 \ 1]$

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[1 2 7] から [1 6 0] のいずれか 1 項に記載の使用。

$$\begin{bmatrix} 1 & 6 & 2 \end{bmatrix}$$

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1 2 7] から [1 6 1] のいずれか 1 項に記載の使用。

[1 6 3]

乳がんの治療のための、「162」に記載の使用。

$$\begin{bmatrix} 1 & 6 & 4 \end{bmatrix}$$

HER2 低発現乳がんの治療のための、[163]に記載の使用。

[1 6 5]

胃がんの治療のための、「162」に記載の使用。

【 0 0 5 5 】

[1 6 6]

卵巣がんの治療のための、[1 6 2]に記載の使用。

[1 6 7]

肺がんの治療のための、[1 6 2] に記載の使用。

[1 6 8]

膵臓がんの治療のための、[1 6 2]に記載の使用。

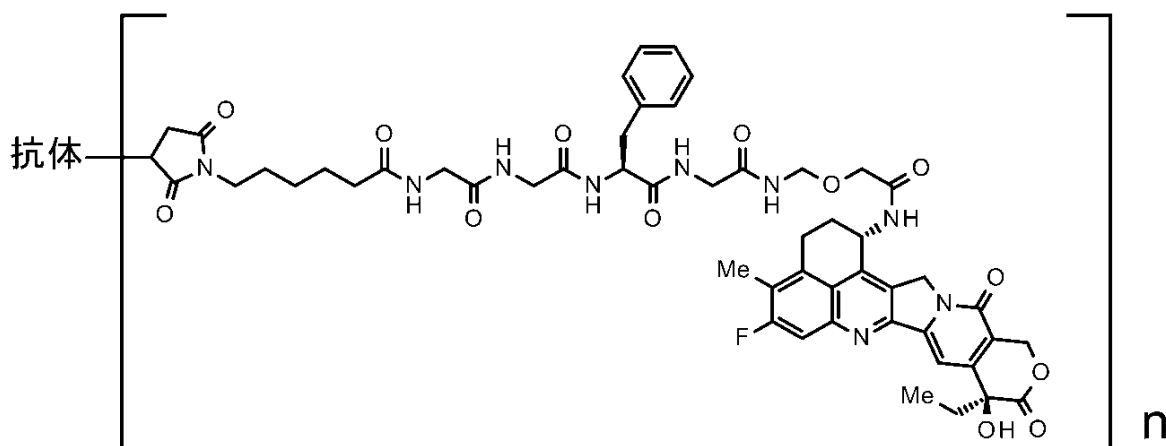
[1 6 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、PARP 阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、

該抗体 - 薬物コンジュゲートは、式

【 0 0 5 6 】

【化 5】



【 0 0 5 7 】

(式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗体 - 薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[1 7 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体、抗 H E R 3 抗体、抗 T R O P 2 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 G P R 2 0 抗体、又は抗 C D H 6 抗体である、[1 6 9] に記載の医薬組成物。

【 0 0 5 8 】

[1 7 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体である、[1 7 0] に記載の医薬組成物。

[1 7 2]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 2 6 乃至 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 においてアミノ酸番号 5 1 乃至 5 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 1 においてアミノ酸番号 9 7 乃至 1 0 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 においてアミノ酸番号 2 7 乃至 3 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 2 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 8 9 乃至 9 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[1 7 1] に記載の医薬組成物。

[1 7 3]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[1 7 1] に記載の医薬組成物。

[1 7 4]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 7 1] に記載の医薬組成物。

[1 7 5]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 7 1] に記載の医薬組成物。

【 0 0 5 9 】

[1 7 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 7 1] から [1 7 5] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 7 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、[1 7 0] に記載の医薬組成物。

[1 7 8]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 7 7] に記載の医薬組成物。

[1 7 9]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 7 8] に記載の医薬組成物。

[1 8 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 7 7] から [1 7 9] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 0 】

[1 8 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[1 7 0] に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

[1 8 2]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 8 1] に記載の医薬組成物。

[1 8 3]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 8 2] に記載の医薬組成物。

[1 8 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 8 1] から [1 8 3] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

10

[1 8 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[1 7 0] に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 1 】

[1 8 6]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 8 5] に記載の医薬組成物。

[1 8 7]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 8 6] に記載の医薬組成物。

20

[1 8 8]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[1 8 5] から [1 8 7] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 8 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[1 7 0] に記載の医薬組成物。

[1 9 0]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 8 9] に記載の医薬組成物。

30

【 0 0 6 2 】

[1 9 1]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 9 0] に記載の医薬組成物。

[1 9 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 8 9] から [1 9 1] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

[1 9 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[1 7 0] に記載の医薬組成物。

[1 9 4]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[1 9 3] に記載の医薬組成物。

[1 9 5]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1 9 4] に記載の医薬組成物。

50

【 0 0 6 3 】

[1 9 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[1 9 3] から [1 9 5] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 9 7]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[1 6 9] から [1 9 6] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[1 9 8]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 9 7] に記載の医薬組成物。

10

[1 9 9]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 9 7] に記載の医薬組成物。

[2 0 0]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 9 7] に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 4 】

[2 0 1]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 9 7] に記載の医薬組成物。

20

[2 0 2]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[1 9 7] に記載の医薬組成物。

[2 0 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[1 6 9] から [2 0 2] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[2 0 4]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1 6 9] から [2 0 3] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

30

[2 0 5]

乳がんの治療のための、[2 0 4] に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 5 】

[2 0 6]

H E R 2 低発現乳がんの治療のための、[2 0 5] に記載の医薬組成物。

[2 0 7]

胃がんの治療のための、[2 0 4] に記載の医薬組成物。

40

[2 0 8]

卵巣がんの治療のための、[2 0 4] に記載の医薬組成物。

[2 0 9]

肺がんの治療のための、[2 0 4] に記載の医薬組成物。

[2 1 0]

膵臓がんの治療のための、[2 0 4] に記載の医薬組成物。

【 0 0 6 6 】

[2 1 1]

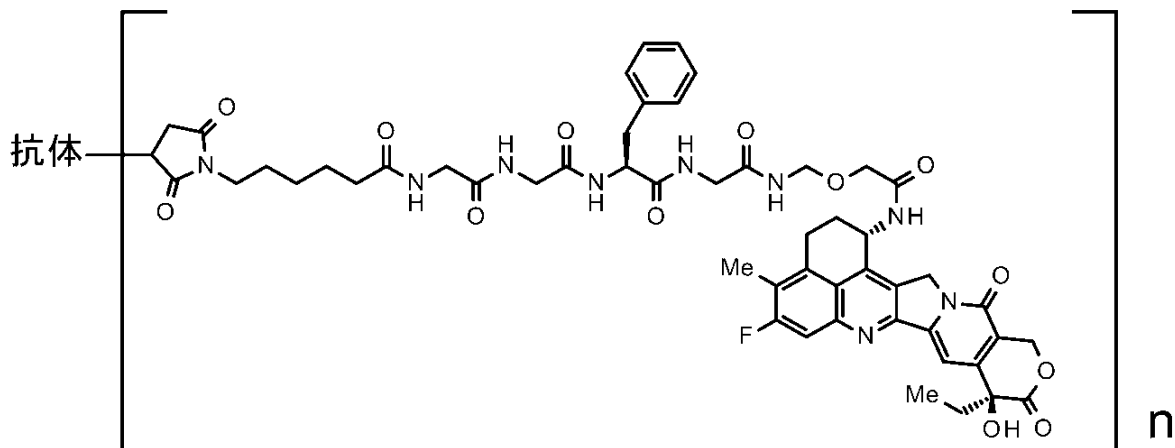
抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

50

該抗体 - 薬物コンジュゲートは、式

【 0 0 6 7 】

【 化 6 】



10

【 0 0 6 8 】

(式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗体 - 薬物コンジュゲートである、治療方法。

20

[2 1 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体、抗 H E R 3 抗体、抗 T R O P 2 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 G P R 2 0 抗体、又は抗 C D H 6 抗体である、[2 1 1] に記載の治療方法。

[2 1 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体である、[2 1 2] に記載の治療方法。

[2 1 4]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 2 6 乃至 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 においてアミノ酸番号 5 1 乃至 5 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 1 においてアミノ酸番号 9 7 乃至 1 0 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 においてアミノ酸番号 2 7 乃至 3 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 2 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 8 9 乃至 9 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[2 1 3] に記載の治療方法。

30

[2 1 5]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[2 1 3] に記載の治療方法。

40

【 0 0 6 9 】

[2 1 6]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 1 3] に記載の治療方法。

[2 1 7]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 1 3] に記載の治療方法。

[2 1 8]

50

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 1 3] から [2 1 7] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[2 1 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、[2 1 2] に記載の治療方法。

[2 2 0]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 1 9] に記載の治療方法。

【 0 0 7 0 】

[2 2 1]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 2 0] に記載の治療方法。

[2 2 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 1 9] から [2 2 1] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[2 2 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[2 1 2] に記載の治療方法。

[2 2 4]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 2 3] に記載の治療方法。

[2 2 5]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 2 4] に記載の治療方法。

【 0 0 7 1 】

[2 2 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[2 2 3] から [2 2 5] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[2 2 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[2 1 2] に記載の治療方法。

[2 2 8]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 2 7] に記載の治療方法。

[2 2 9]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 2 8] に記載の治療方法。

[2 3 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[2 2 7] から [2 2 9] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

【 0 0 7 2 】

[2 3 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[2 1 2] に記載の治療方法。

[2 3 2]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 3 1] に記載の治療方法。

10

20

30

40

50

[2 3 3]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 3 2] に記載の治療方法。

[2 3 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 3 1] から [2 3 3] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[2 3 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[2 1 2] に記載の治療方法。

【 0 0 7 3 】

10

[2 3 6]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 3 5] に記載の治療方法。

[2 3 7]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 3 6] に記載の治療方法。

[2 3 8]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 3 5] から [2 3 7] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

20

[2 3 9]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[2 1 1] から [2 3 8] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[2 4 0]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 3 9] に記載の治療方法。

【 0 0 7 4 】

[2 4 1]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 3 9] に記載の治療方法。

30

[2 4 2]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 3 9] に記載の治療方法。

[2 4 3]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 3 9] に記載の治療方法。

[2 4 4]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 3 9] に記載の医薬組成物。

40

[2 4 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[2 1 1] から [2 4 4] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

【 0 0 7 5 】

[2 4 6]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[2 1 1] から [2 4 5] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

50

[2 4 7]

乳がんの治療のための、[2 4 6] に記載の治療方法。

[2 4 8]

HER2 低発現乳がんの治療のための、[2 4 7] に記載の治療方法。

[2 4 9]

胃がんの治療のための、[2 4 6] に記載の治療方法。

[2 5 0]

卵巣がんの治療のための、[2 4 6] に記載の治療方法。

【 0 0 7 6 】

[2 5 1]

肺がんの治療のための、[2 4 6] に記載の治療方法。

[2 5 2]

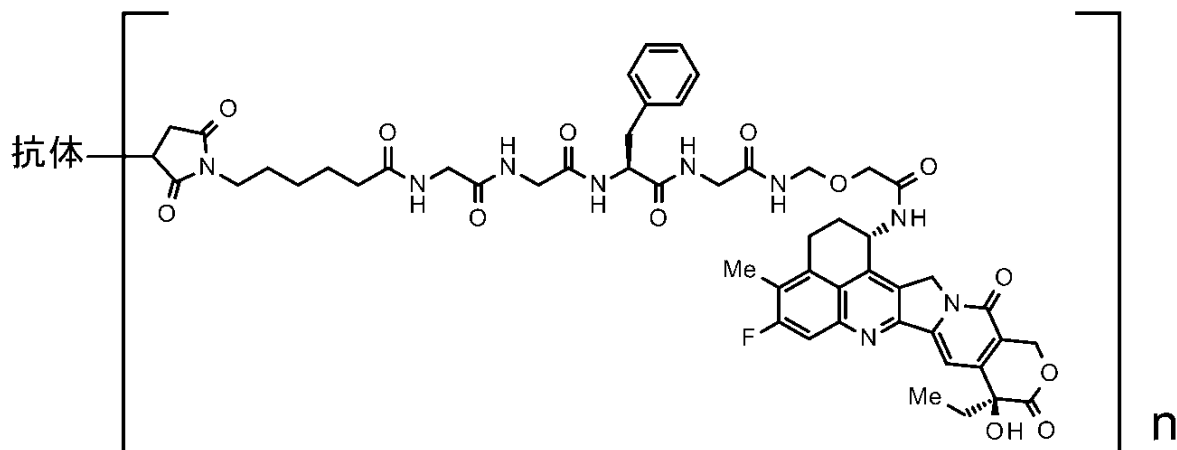
膵臓がんの治療のための、[2 4 6] に記載の治療方法。

[2 5 3]

PARP 阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための式

【 0 0 7 7 】

【 化 7 】



【 0 0 7 8 】

(式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、n は 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 5 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2 抗体、抗HER3 抗体、抗TROP2 抗体、抗B7 - H3 抗体、抗GPR20 抗体、又は抗CDH6 抗体である、[2 5 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 5 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗HER2 抗体である、[2 5 4] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 7 9 】

[2 5 6]

抗HER2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 26 乃至 33 に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号 1 においてアミノ酸番号 51 乃至 58 に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号 1 においてアミノ酸番号 97 乃至 109 に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 においてアミノ酸番号 27 乃至 32 に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号 2 においてアミノ酸番号 50 乃至 52 に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号 2 においてアミ

10

20

30

40

50

ノ酸番号 89 乃至 97 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[255] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[257]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 120 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 107 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[255] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[258]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[255] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

10

[259]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 449 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 214 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[255] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[260]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[255] から [259] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0080 】

20

[261]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、[254] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[262]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[261] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[263]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[262] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

30

[264]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[261] から [263] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[265]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[254] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0081 】

[266]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 20 乃至 470 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 21 乃至 234 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[265] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

40

[267]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[266] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[268]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[265] から [267] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

50

[2 6 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[2 5 4] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 0]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 6 9] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 8 2 】

[2 7 1]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 7 0] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[2 6 9] から [2 7 1] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[2 5 4] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 4]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 7 3] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 5]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 7 4] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 8 3 】

[2 7 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 7 3] から [2 7 5] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[2 5 4] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 8]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 7 7] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 7 9]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[2 7 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 8 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 7 7] から [2 7 9] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 8 4 】

[2 8 1]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベ

10

20

30

40

50

リパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[2 5 3] から [2 8 0] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 8 2]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 8 1] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 8 3]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 8 1] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 8 4]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 8 1] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

10

[2 8 5]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 8 1] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

【 0 0 8 5 】

[2 8 6]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[2 8 1] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 8 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[2 5 3] から [2 8 6] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

20

[2 8 8]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[2 5 3] から [2 8 7] のいずれか 1 項に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 8 9]

乳がんの治療のための、[2 8 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 9 0]

H E R 2 低発現乳がんの治療のための、[2 8 9] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

30

【 0 0 8 6 】

[2 9 1]

胃がんの治療のための、[2 8 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 9 2]

卵巣がんの治療のための、[2 8 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 9 3]

肺がんの治療のための、[2 8 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

[2 9 4]

膵臓がんの治療のための、[2 8 8] に記載の抗体 - 薬物コンジュゲート。

40

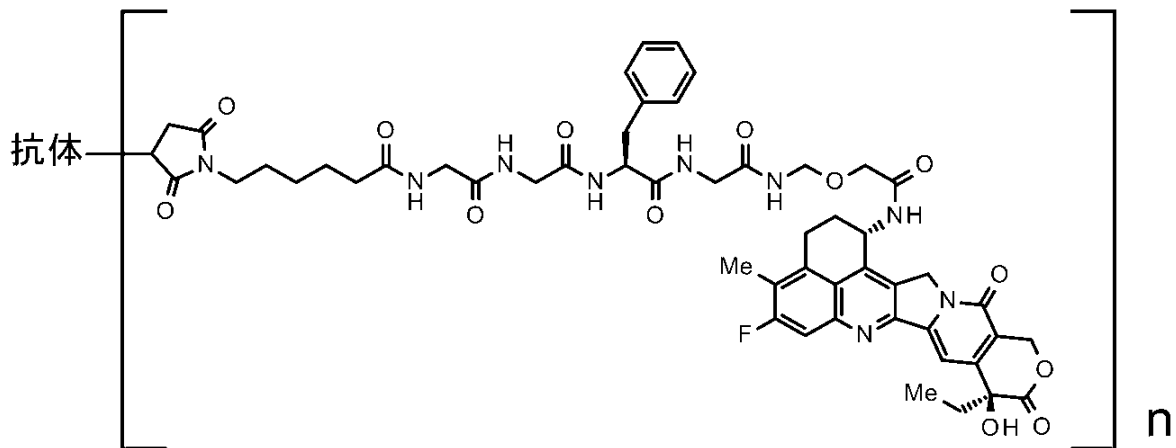
[2 9 5]

P A R P 阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための

式

【 0 0 8 7 】

【化 8】



10

【 0 0 8 8 】

(式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗体 - 薬物コンジュゲートの使用。

【 0 0 8 9 】

20

[2 9 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体、抗 H E R 3 抗体、抗 T R O P 2 抗体、抗 B 7 - H 3 抗体、抗 G P R 2 0 抗体、又は抗 C D H 6 抗体である、[2 9 5] に記載の使用。

[2 9 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 2 抗体である、[2 9 6] に記載の使用。

[2 9 8]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 2 6 乃至 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 においてアミノ酸番号 5 1 乃至 5 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 1 においてアミノ酸番号 9 7 乃至 1 0 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 においてアミノ酸番号 2 7 乃至 3 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 2 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 8 9 乃至 9 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[2 9 7] に記載の使用。

30

[2 9 9]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 1 0 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、[2 9 7] に記載の使用。

40

[3 0 0]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 9 7] に記載の使用。

【 0 0 9 0 】

[3 0 1]

抗 H E R 2 抗体が、配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[2 9 7] に記載の使用。

[3 0 2]

50

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[2 9 7] から [3 0 1] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 0 3]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 H E R 3 抗体である、[2 9 6] に記載の使用。

[3 0 4]

抗 H E R 3 抗体が、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3 0 3] に記載の使用。

[3 0 5]

抗 H E R 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[3 0 4] に記載の使用。

【 0 0 9 1 】

[3 0 6]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[3 0 3] から [3 0 5] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 0 7]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 T R O P 2 抗体である、[2 9 6] に記載の使用。

[3 0 8]

抗 T R O P 2 抗体が、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3 0 7] に記載の使用。

[3 0 9]

抗 T R O P 2 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[3 0 8] に記載の使用。

[3 1 0]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[3 0 7] から [3 0 9] のいずれか 1 項に記載の使用。

【 0 0 9 2 】

[3 1 1]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 B 7 - H 3 抗体である、[2 9 6] に記載の使用。

[3 1 2]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3 1 1] に記載の使用。

[3 1 3]

抗 B 7 - H 3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[3 1 2] に記載の使用。

[3 1 4]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3 . 5 から 4 . 5 個の範囲である、[3 1 1] から [3 1 3] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 1 5]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 G P R 2 0 抗体である、[2 9 6] に記載の使用。

【 0 0 9 3 】

[3 1 6]

抗 G P R 2 0 抗体が、配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 2 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3 1 5] に記載の使用。

10

20

30

40

50

[3 1 7]

抗 G P R 2 0 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[3 1 6] に記載の使用。

[3 1 8]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[3 1 5] から [3 1 7] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 1 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗 C D H 6 抗体である、[2 9 6] に記載の使用。

[3 2 0]

抗 C D H 6 抗体が、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[3 1 9] に記載の使用。

【 0 0 9 4 】

[3 2 1]

抗 C D H 6 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[3 2 0] に記載の使用。

[3 2 2]

抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[3 1 9] から [3 2 1] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 2 3]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[2 9 5] から [3 2 2] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 2 4]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 2 3] に記載の使用。

[3 2 5]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 2 3] に記載の使用。

【 0 0 9 5 】

[3 2 6]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 2 3] に記載の使用。

[3 2 7]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 2 3] に記載の使用。

[3 2 8]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 2 3] に記載の使用。

[3 2 9]

抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[2 9 5] から [3 2 8] のいずれか 1 項に記載の使用。

[3 3 0]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[2 9 5] から [3 2 9] のいずれか 1 項に記載の使用。

【 0 0 9 6 】

10

20

30

40

50

[3 3 1]

乳がんの治療のための、[3 3 0] に記載の使用。

[3 3 2]

H E R 2 低発現乳がんの治療のための、[3 3 1] に記載の使用。

[3 3 3]

胃がんの治療のための、[3 3 0] に記載の使用。

[3 3 4]

卵巣がんの治療のための、[3 3 0] に記載の使用。

[3 3 5]

肺がんの治療のための、[3 3 0] に記載の使用。

10

【 0 0 9 7 】

[3 3 6]

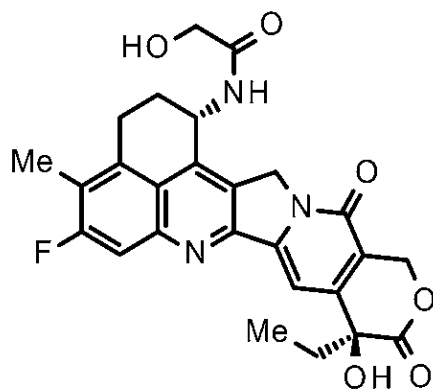
膵臓がんの治療のための、[3 3 0] に記載の使用。

[3 3 7]

式

【 0 0 9 8 】

【 化 9 】



20

【 0 0 9 9 】

30

で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤と、PARP阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物。

[3 3 8]

PARP阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[3 3 7] に記載の医薬組成物。

[3 3 9]

PARP阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 3 8] に記載の医薬組成物。

[3 4 0]

PARP阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 3 8] に記載の医薬組成物。

40

【 0 1 0 0 】

[3 4 1]

PARP阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 3 8] に記載の医薬組成物。

[3 4 2]

PARP阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 3 8] に記載の医薬組成物。

[3 4 3]

PARP阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 3 8] に記

50

載の医薬組成物。

[3 4 4]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[3 3 7] から [3 4 3] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

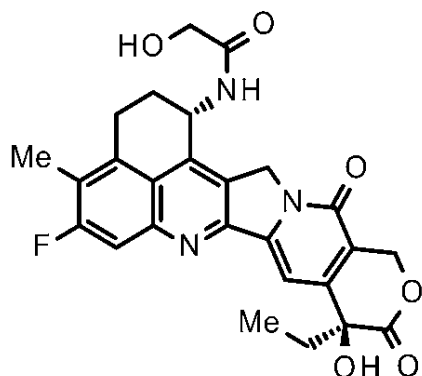
[3 4 5]

式

【 0 1 0 1 】

【 化 1 0 】

10



20

【 0 1 0 2 】

で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤と、PARP阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法。

【 0 1 0 3 】

[3 4 6]

PARP阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[3 4 5] に記載の治療方法。

[3 4 7]

PARP阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 4 6] に記載の治療方法。

[3 4 8]

PARP阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 4 6] に記載の治療方法。

[3 4 9]

PARP阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 4 6] に記載の治療方法。

[3 5 0]

PARP阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 4 6] に記載の治療方法。

40

【 0 1 0 4 】

[3 5 1]

PARP阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 4 6] に記載の治療方法。

[3 5 2]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[3 4 5] から [3 5 1] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

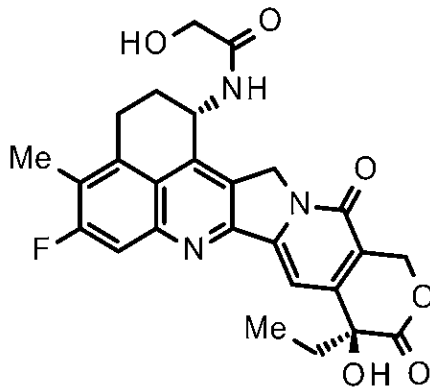
50

[3 5 3]

P A R P 阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための式

【 0 1 0 5 】

【 化 1 1 】



10

【 0 1 0 6 】

で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤。

[3 5 4]

20

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[3 5 3] に記載の抗がん剤。

[3 5 5]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 5 4] に記載の抗がん剤。

【 0 1 0 7 】

[3 5 6]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 5 4] に記載の抗がん剤。

[3 5 7]

30

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 5 4] に記載の抗がん剤。

[3 5 8]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 5 4] に記載の抗がん剤。

[3 5 9]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 5 4] に記載の抗がん剤。

[3 6 0]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[3 5 3] から [3 5 9] のいずれか 1 項に記載の抗がん剤。

40

【 0 1 0 8 】

[3 6 1]

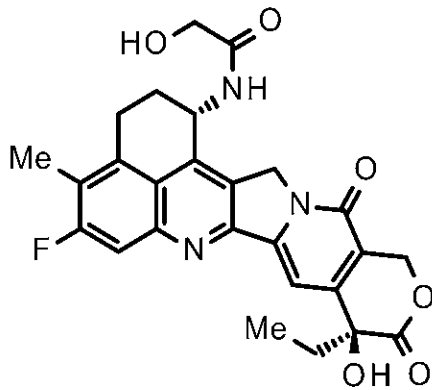
P A R P 阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための式

式

【 0 1 0 9 】

50

【化 1 2】



10

【0 1 1 0】

で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤の使用。

[3 6 2]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、[3 6 1] に記載の使用。

[3 6 3]

P A R P 阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 6 2] に記載の使用。

20

[3 6 4]

P A R P 阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 6 2] に記載の使用。

[3 6 5]

P A R P 阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 6 2] に記載の使用。

【0 1 1 1】

[3 6 6]

P A R P 阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 6 2] に記載の使用。

30

[3 6 7]

P A R P 阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、[3 6 2] に記載の使用。

[3 6 8]

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[3 6 1] から [3 6 7] のいずれか 1 項に記載の使用。

【発明の効果】

40

【0 1 1 2】

本発明により、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートと P A R P 阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び / 又は、特定の抗体 - 薬物コンジュゲートと P A R P 阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【0 1 1 3】

【図 1】抗 H E R 2 抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号 1）を示した図である。

【図 2】抗 H E R 2 抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号 2）を示した図である。

【図 3】抗 H E R 3 抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号 3）を示した図である。

50

【図 4】抗 H E R 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号 4）を示した図である。

【図 5】抗 T R O P 2 抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号 5）を示した図である。

【図 6】抗 T R O P 2 抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号 6）を示した図である。

【図 7】抗 B 7 - H 3 抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号 7）を示した図である。

【図 8】抗 B 7 - H 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号 8）を示した図である。

【図 9】抗 G P R 2 0 抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号 9）を示した図である。

【図 10】抗 G P R 2 0 抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号 10）を示した図である。

【図 11】抗 C D H 6 抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号 11）を示した図である。

【図 12】抗 C D H 6 抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号 12）を示した図である。

【図 13】K P L - 4 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及び
オラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とオラパリブの併用
投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

10

【図 14】K P L - 4 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及び
タラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリブの
併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 15】K P L - 4 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及び
ニラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とニラパリブの併用
投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 16】K P L - 4 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及び
ルカパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とルカパリブの併用
投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

20

【図 17】J I M T - 1 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及
びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とオラパリブの併
用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 18】J I M T - 1 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及
びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリブ
の併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 19】J I M T - 1 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及
びルカパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とルカパリブの併
用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

30

【図 20】N C I - N 8 7 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、
及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とオラパリブの
併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 21】N C I - N 8 7 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、
及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリ
ブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 22】S K - O V - 3 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、
及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とオラパリブの
併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 23】S K - O V - 3 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、
及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリ
ブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

40

【図 24】M X - 1 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及びオ
ラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とオラパリブの併用投
与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 25】M X - 1 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 2 - A D C (1)、及びタ
ラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリブの併
用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 26】M X - 1 細胞を皮下移植したマウスにおける H E R 3 - A D C (1)、及びオ
ラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、H E R 3 - A D C (1) とオラパリブの併用投

50

与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 27】MX-1 細胞を皮下移植したマウスにおける HER3-ADC(1)、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、HER3-ADC(1)とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 28】HCC70 細胞を皮下移植したマウスにおける HER3-ADC(1)、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、HER3-ADC(1)とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 29】HCC70 細胞を皮下移植したマウスにおける HER3-ADC(1)、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、HER3-ADC(1)とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

10

【図 30】HCC1806 細胞を皮下移植したマウスにおける TROP2-ADC(1)、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、TROP2-ADC(1)とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 31】HCC1806 細胞を皮下移植したマウスにおける TROP2-ADC(1)、及びルカパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、TROP2-ADC(1)とルカパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 32】HCC1806 細胞を皮下移植したマウスにおける TROP2-ADC(1)、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、TROP2-ADC(1)とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 33】OV-90 細胞を皮下移植したマウスにおける CDH6-ADC(1)、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、CDH6-ADC(1)とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

20

【図 34】OV-90 細胞を皮下移植したマウスにおける CDH6-ADC(1)、及びルカパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、CDH6-ADC(1)とルカパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 35】OV-90 細胞を皮下移植したマウスにおける CDH6-ADC(1)、及びニラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、CDH6-ADC(1)とニラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【図 36】OV-90 細胞を皮下移植したマウスにおける CDH6-ADC(1)、及びベリパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、CDH6-ADC(1)とベリパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

30

【図 37】OV-90 細胞を皮下移植したマウスにおける CDH6-ADC(1)、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、CDH6-ADC(1)とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0114】

以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

【0115】

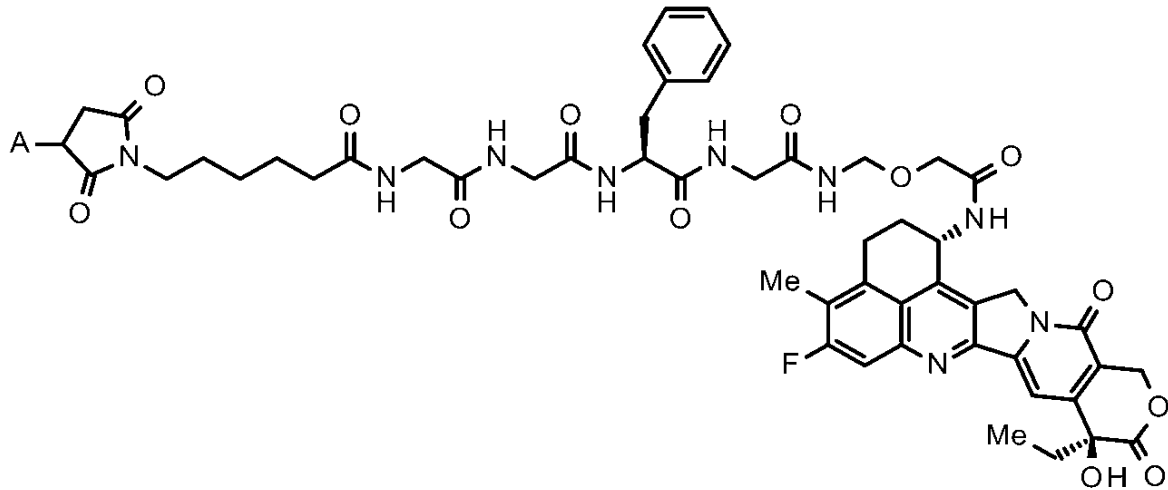
40

1. 抗体-薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗体-薬物コンジュゲートは、式

【0116】

【化 1 3】



10

【 0 1 1 7】

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体・薬物コンジュゲートである。

20

【 0 1 1 8】

本発明においては、抗体・薬物コンジュゲートのうち、リンカー及び薬物からなる部分構造を「薬物リンカー」と称する。この薬物リンカーは抗体の鎖間のジスルフィド結合部位(2箇所の重鎖・重鎖間、及び2箇所の重鎖・軽鎖間)において生じたチオール基(言い換えれば、システイン残基の硫黄原子)に結合している。

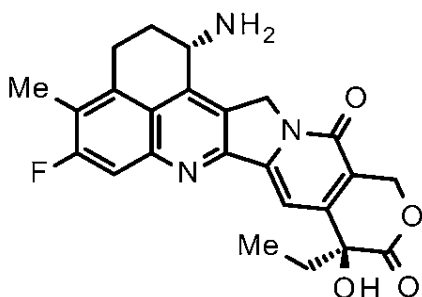
【 0 1 1 9】

本発明の薬物リンカーは、トポイソメラーゼⅠ阻害剤であるエキサテカン(IUPAC名:(1S,9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-1,2,3,9,12,15-ヘキサヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10H,13H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13-ジオン、(化学名:(1S,9S)-1-アミノ-9-エチル-5-フルオロ-2,3-ジヒドロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-1H,12H-ベンゾ[de]ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-10,13(9H,15H)-ジオンとして表すこともできる))を構成要素としている。エキサテカンは、式

30

【 0 1 2 0】

【化 1 4】



40

【 0 1 2 1】

で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

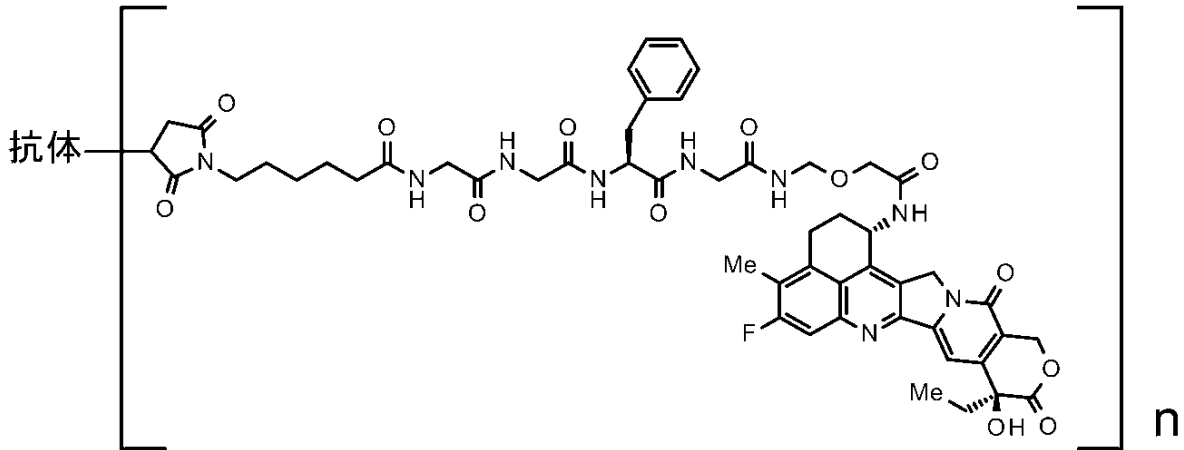
【 0 1 2 2】

本発明において使用される抗体・薬物コンジュゲートは、次式で示すこともできる。

【 0 1 2 3】

50

【化 1 5】



10

【 0 1 2 4】

ここで、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、 n はいわゆる平均薬物結合数 (DAR; Drug - to - Antibody Ratio) と同義であり、1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

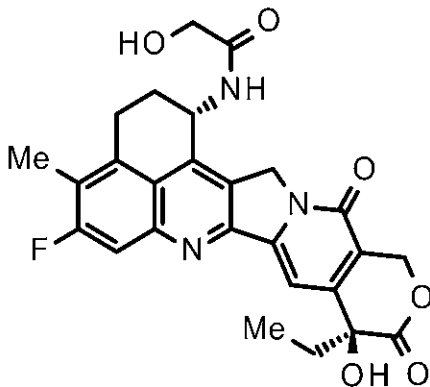
本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートは、がん細胞内に移行した後にリンカー部分が切断され、

20

式

【 0 1 2 5】

【化 1 6】



30

【 0 1 2 6】

で表される化合物を遊離する。

【 0 1 2 7】

上記化合物は、本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性の本体であると考えられ、トポイソメラーゼ I 阻害作用を有することが確認されている (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

40

【 0 1 2 8】

なお、本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートは、バースタンダー効果を有することも知られている (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。

【 0 1 2 9】

このバースタンダー効果は、本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートが、標的発現がん細胞に内在化した後、上記化合物が遊離され、標的を発現していない近傍のがん細胞に対しても抗腫瘍効果を及ぼすことにより発揮される。

【 0 1 3 0】

50

このバイスタンダー効果は、本発明にかかる抗体 - 薬物コンジュゲートが、P A R P 阻害剤と組み合わせて使用される場合においても、優れた抗腫瘍効果として発揮される。

【 0 1 3 1 】

2 . 抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体

本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体は、いずれの種に由来してもよいが、好適には、ヒト、ラット、マウス、及びウサギに由来する抗体である。抗体がヒト以外の種に由来する場合は、周知の技術を用いて、キメラ化又はヒト化することが好ましい。本発明の抗体は、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体が好ましい。

【 0 1 3 2 】

本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体は、好適にはがん細胞を標的にできる性質を有するものであり、がん細胞を認識できる特性、がん細胞に結合できる特性、がん細胞内に取り込まれて内在化する特性、及び/又はがん細胞に対する殺細胞活性等を備えているものが好ましい。

【 0 1 3 3 】

抗体のがん細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。がん細胞内への抗体の取り込みは、(1) 治療抗体に結合する二次抗体 (蛍光標識) を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ (Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)、(2) 治療抗体に結合する二次抗体 (蛍光標識) を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ (Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004)、又は (3) 治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるという M a b - Z A P アッセイ (Bio Techniques 28:162-165, January 2000) を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテリア毒素の触媒領域とプロテイン G とのリコンビナント複合蛋白質も使用可能である。

【 0 1 3 4 】

抗体の抗腫瘍活性は、*i n v i t r o* では、細胞の増殖の抑制活性を測定することで確認できる。例えば、抗体の標的蛋白質を過剰発現しているがん細胞株を培養し、培養系に種々の濃度で抗体を添加し、フォーカス形成、コロニー形成及びスフェロイド増殖に対する抑制活性を測定することができる。*i n v i v o* では、例えば、標的蛋白質を高発現しているがん細胞株を移植したヌードマウスに抗体を投与し、がん細胞の変化を測定することによって、抗腫瘍活性を確認できる。

【 0 1 3 5 】

抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、抗体 - 薬物コンジュゲートは抗腫瘍効果を発揮する化合物を結合させてあるので、抗体自体の抗腫瘍効果は必須ではない。抗腫瘍性化合物の細胞障害性のがん細胞において特異的・選択的に発揮させる目的からは、抗体が内在化してがん細胞内に移行する性質のあることが重要であり、好ましい。

【 0 1 3 6 】

本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

【 0 1 3 7 】

また、公知の方法 (例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497 ; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980)) に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

10

20

30

40

50

【0138】

なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、或は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによって抗体を取得できる。

【0139】

本発明で使用する抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ (Chimeric) 抗体、ヒト化 (Humanized) 抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

10

【0140】

キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げることができる (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984))。

【0141】

ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域 (CDR; complementarity determining region) のみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体 (Nature(1986) 321, p.522-525)、CDR移植法によって、異種抗体のCDRの配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体 (国際公開第90/07861号)、遺伝子変換突然変異誘発 (gene conversion mutagenesis) ストラテジーを用いてヒト化した抗体 (米国特許第5821337号) を挙げることができる。

20

【0142】

ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143; Kuroiwa, Y. et al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448; Yoshida, H. et al., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。) を挙げることができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体 (Wormstone, I. M. et al., Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002) 43 (7), p.2301-2308; Carmen, S. et al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203; Siriwardena, D. et al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431等参照。) も挙げることができる。

30

【0143】

本発明で使用する抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体には、抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明に係る抗体に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、N - 結合又はO - 結合炭水化物鎖への化学部分の結合を有する化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾 (例えば、N - 結合又はO - 結合型糖鎖の付加、N末端又はC末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化等) されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによってN末端にメチオニン残基が付加されたもの等が含まれる。また、本発明に係る抗体又は抗原の検出又は単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、アフィニティ標識体もかかる修飾体の意味に含まれる。この様な本発明に係る抗体の修飾体は、抗体の安定性及び血中滞留性の改善、抗原性の低減、抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

40

【0144】

50

また、本発明に係る抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第99/54342号、国際公開第00/61739号、国際公開第02/31140号、国際公開第2007/133855号、国際公開第2013/120066号等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明に係る抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

【0145】

なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの2アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用等）には影響を及ぼさない。したがって、本発明に係る抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において1又は2のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明に係る抗体を構成する2本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体は、好ましくは2本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げることができる。

【0146】

本発明に係る抗体のアイソタイプとしては、例えばIgG（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）等を挙げることができるが、好ましくはIgG1又はIgG2を挙げることができる。

【0147】

本発明で使用する抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体は、特に制限はないが、例えば、抗HER2抗体、抗HER3抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗GPR20抗体、抗CDH6抗体、抗CD3抗体、抗CD30抗体、抗CD33抗体、抗CD37抗体、抗CD56抗体、抗CD98抗体、抗DR5抗体、抗EGFR抗体、抗EPHA2抗体、抗FGFR2抗体、抗FGFR4抗体、抗FOLR1抗体、抗VEGF抗体、抗CD20抗体、抗CD22抗体、抗CD70抗体、抗PSMA抗体、抗CEA抗体、抗Mesothelin抗体、抗A33抗体、抗CanAg抗体、抗CripTo抗体、抗G250抗体、抗MUC1抗体、抗GPNMB抗体、抗Integrin抗体、抗Tenasцин-C抗体、及び抗SLC44A4抗体を挙げることができ、好適には、抗HER2抗体、抗HER3抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗GPR20抗体、及び抗CDH6抗体を挙げることができる。

【0148】

本発明において、「抗HER2抗体」とは、HER2（Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2；ErbB-2）に特異的に結合し、好ましくは、HER2と結合することによってHER2発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

【0149】

抗HER2抗体としては、例えば、トラスツズマブ（Trastuzumab）（米国特許第5821337号）、ペルツズマブ（Pertuzumab）（国際公開第01/00245号）を挙げることができ、好適にはトラスツズマブを挙げることができる。

【0150】

10

20

30

40

50

本発明において、「抗HER3抗体」とは、HER3 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 3; ErbB-3) に特異的に結合し、好ましくは、HER3と結合することによってHER3発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

【0151】

抗HER3抗体としては、例えば、パトリツマブ (Patritumab; U3-1287)、U1-59 (国際公開第2007/077028号)、MM-121 (Seribantumab)、国際公開2008/100624号記載の抗ERBB3抗体、RG-7116 (Lumretuzumab)、及びLJM-716 (Elgemtumab) を挙げることができ、好適には、パトリツマブ、及びU1-59を挙げることができる。

10

【0152】

本発明において、「抗TROP2抗体」とは、TROP2 (TACSTD2: Tumor-associated calcium signal transducer 2; EGP-1) に特異的に結合し、好ましくは、TROP2と結合することによってTROP2発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

【0153】

抗TROP2抗体としては、例えば、hTINA1-H1L1 (国際公開第2015/098099号) を挙げることができる。

【0154】

20

本発明において、「抗B7-H3抗体」とは、B7-H3 (B cell antigen #7 homolog 3; PD-L3; CD276) に特異的に結合し、好ましくは、B7-H3と結合することによってB7-H3発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

【0155】

抗B7-H3抗体としては、例えば、M30-H1-L4 (国際公開第2014/057687号) を挙げることができる。

【0156】

本発明において、「抗GPR20抗体」とは、GPR20 (G Protein-coupled receptor 20) に特異的に結合し、好ましくは、GPR20と結合することによってGPR20発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

30

【0157】

抗GPR20抗体としては、例えば、h046-H4e/L7 (国際公開第2018/135501号) を挙げることができる。

【0158】

本発明において、「抗CDH6抗体」とは、CDH6 (Cadherin-6) に特異的に結合し、好ましくは、CDH6と結合することによってCDH6発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

【0159】

抗CDH6抗体としては、例えば、H01L02 (国際公開第2018/212136号) を挙げることができる。

40

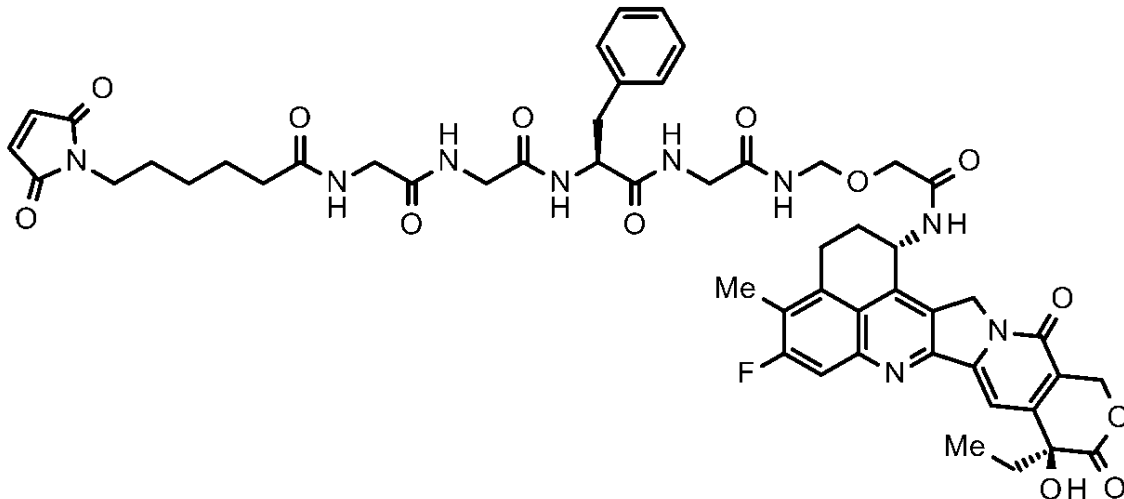
【0160】

3. 抗体-薬物コンジュゲートの製造

本発明に係る抗体-薬物コンジュゲートの製造に使用される薬物リンカー中間体は、次式で示される。

【0161】

【化 17】



10

【0162】

上記の薬物リンカー中間体は、N - [6 - (2 , 5 - ジオキソ - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - イル) ヘキサノイル] グリシルグリシル - L - フェニルアラニル - N - [(2 - { [(1 S , 9 S) - 9 - エチル - 5 - フルオロ - 9 - ヒドロキシ - 4 - メチル - 10 , 13 - ジオキソ - 2 , 3 , 9 , 10 , 13 , 15 - ヘキサヒドロ - 1 H , 12 H - ベンゾ [d e] ピラノ [3 ' , 4 ' : 6 , 7] インドリジノ [1 , 2 - b] キノリン - 1 - イル] アミノ } - 2 - オキソエトキシ) メチル] グリシンアミド、という化学名で表すことができ、国際公開第 2014 / 057687 号、国際公開第 2015 / 098099 号、国際公開第 2015 / 115091 号、国際公開第 2015 / 155998 号、及び国際公開第 2019 / 044947 号等の記載を参考に製造することができる。

20

【0163】

本発明で使用する抗体 - 薬物コンジュゲートは、前述の薬物リンカー中間体と、チオール基（又はスルフヒドリル基とも言う）を有する抗体を反応させることによって製造することができる。

30

【0164】

スルフヒドリル基を有する抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（2 - カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCEP）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド 1 個当たりに対して 0.3 乃至 3 モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗体を得ることができる。

【0165】

さらに、スルフヒドリル基を有する抗体 1 個あたり、2 乃至 20 モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗体 1 個あたり 2 個乃至 8 個の薬物が結合した抗体 - 薬物コンジュゲートを製造することができる。

40

【0166】

製造した抗体 - 薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、280 nm 及び 370 nm の二波長における抗体 - 薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体の UV 吸光度を測定することにより算出する方法（UV 法）や、抗体 - 薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントを HPLC 測定により定量し算出する方法（HPLC 法）により行うことができる。

【0167】

抗体と薬物リンカー中間体のコンジュゲーション、及び抗体 - 薬物コンジュゲートの抗

50

体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、国際公開第2014/057687号、国際公開第2015/098099号、国際公開第2015/115091号、国際公開第2015/155998号、国際公開第2018/135501号、及び国際公開第2018/212136号等の記載を参考に実施することができる。

【0168】

本発明において、「抗HER2抗体-薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が抗HER2抗体である抗体-薬物コンジュゲートを示す。

【0169】

抗HER2抗体は、好適には、配列番号1においてアミノ酸番号26乃至33に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号1においてアミノ酸番号51乃至58に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号1においてアミノ酸番号97乃至109に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号2においてアミノ酸番号27乃至32に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号2においてアミノ酸番号50乃至52に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号2においてアミノ酸番号89乃至97に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

10

より好適には、配列番号1においてアミノ酸番号1乃至120に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号2においてアミノ酸番号1乃至107に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

20

更により好適には、配列番号1に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、配列番号1においてアミノ酸番号1乃至449に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号2においてアミノ酸番号1乃至214に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である。

【0170】

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には2から8であり、より好適には3から8であり、更により好適には7から8であり、更により好適には7.5から8であり、更により好適には約8である。

【0171】

抗HER2抗体-薬物コンジュゲートは、国際公開第2015/115091号等の記載を参考に製造することができる。

30

【0172】

本発明において、「抗HER3抗体-薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体が抗HER3抗体である抗体-薬物コンジュゲートを示す。

【0173】

抗HER3抗体は、好適には、配列番号3においてアミノ酸番号26乃至35に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至65に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号98乃至106に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号24乃至39に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号56乃至62に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号95乃至103に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

40

より好適には、配列番号3においてアミノ酸番号1乃至117に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号1乃至113に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

50

【 0 1 7 4 】

抗 H E R 3 抗体 - 薬物コンジュゲートの 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には 2 から 8 であり、より好適には 3 から 8 であり、更により好適には 7 から 8 であり、更により好適には 7 . 5 から 8 であり、更により好適には約 8 である。

【 0 1 7 5 】

抗 H E R 3 抗体 - 薬物コンジュゲートは、国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 5 9 9 8 号等の記載を参考に製造することができる。

【 0 1 7 6 】

本発明において、「抗 T R O P 2 抗体 - 薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が抗 T R O P 2 抗体である抗体 - 薬物コンジュゲートを示す。

10

【 0 1 7 7 】

抗 T R O P 2 抗体は、好適には、配列番号 5 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 5 においてアミノ酸番号 6 9 乃至 8 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 5 においてアミノ酸番号 1 1 8 乃至 1 2 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 6 においてアミノ酸番号 4 4 乃至 5 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 においてアミノ酸番号 7 0 乃至 7 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 1 0 9 乃至 1 1 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

20

より好適には、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 9 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

【 0 1 7 8 】

抗 T R O P 2 抗体 - 薬物コンジュゲートの 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には 2 から 8 であり、より好適には 3 から 5 であり、更により好適には 3 . 5 から 4 . 5 であり、更により好適には約 4 である。

30

【 0 1 7 9 】

抗 T R O P 2 抗体 - 薬物コンジュゲートは、国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 8 0 9 9 号、及び国際公開第 2 0 1 7 / 0 0 2 7 7 6 号等の記載を参考に製造することができる。

【 0 1 8 0 】

本発明において、「抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が抗 B 7 - H 3 抗体である抗体 - 薬物コンジュゲートを示す。

【 0 1 8 1 】

抗 B 7 - H 3 抗体は、好適には、配列番号 7 においてアミノ酸番号 5 0 乃至 5 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 7 においてアミノ酸番号 6 9 乃至 8 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 7 においてアミノ酸番号 1 1 8 乃至 1 3 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 8 においてアミノ酸番号 4 4 乃至 5 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 8 においてアミノ酸番号 6 9 乃至 7 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 1 0 8 乃至 1 1 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

40

より好適には、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

50

更により好適には、配列番号 7 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

【0182】

抗 B7 - H3 抗体 - 薬物コンジュゲートの 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には 2 から 8 であり、より好適には 3 から 5 であり、更により好適には 3 . 5 から 4 . 5 であり、更により好適には約 4 である。

【0183】

本発明において使用される抗 B7 - H3 抗体 - 薬物コンジュゲートは、国際公開第 2014 / 057687 号、及び国際公開第 2017 / 002776 号等の記載を参考に製造することができる。

10

【0184】

本発明において、「抗 GPR20 抗体 - 薬物コンジュゲート」とは、抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が抗 GPR20 抗体である抗体 - 薬物コンジュゲートを示す。

【0185】

抗 GPR20 抗体は、好適には、配列番号 9 においてアミノ酸番号 45 乃至 54 に記載のアミノ酸配列からなる CDRH1、配列番号 9 においてアミノ酸番号 69 乃至 78 に記載のアミノ酸配列からなる CDRH2、及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 118 乃至 131 に記載のアミノ酸配列からなる CDRH3 を含む重鎖、並びに、配列番号 10 においてアミノ酸番号 44 乃至 54 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 10 においてアミノ酸番号 70 乃至 76 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 10 においてアミノ酸番号 109 乃至 117 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

20

より好適には、配列番号 9 においてアミノ酸番号 20 乃至 142 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 10 においてアミノ酸番号 21 乃至 129 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号 9 においてアミノ酸番号 20 乃至 472 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 10 においてアミノ酸番号 21 乃至 234 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

30

【0186】

本発明において使用される抗 GPR20 抗体 - 薬物コンジュゲートの 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には 2 から 8 であり、より好適には 3 から 8 であり、更により好適には 7 から 8 であり、更により好適には 7 . 5 から 8 であり、更により好適には約 8 である。

【0187】

本発明において使用される抗 GPR20 抗体 - 薬物コンジュゲートは、国際公開第 2018 / 135501 号等の記載を参考に製造することができる。

【0188】

40

本発明において、「抗 CDH6 抗体 - 薬物コンジュゲート」とは、抗体 - 薬物コンジュゲートにおける抗体が抗 CDH6 抗体である抗体 - 薬物コンジュゲートを示す。

【0189】

抗 CDH6 抗体は、好適には、配列番号 11 においてアミノ酸番号 45 乃至 54 に記載のアミノ酸配列からなる CDRH1、配列番号 11 においてアミノ酸番号 69 乃至 78 に記載のアミノ酸配列からなる CDRH2、及び配列番号 11 においてアミノ酸番号 118 乃至 130 に記載のアミノ酸配列からなる CDRH3 を含む重鎖、並びに、配列番号 12 においてアミノ酸番号 44 乃至 54 に記載のアミノ酸配列からなる CDR1、配列番号 12 においてアミノ酸番号 70 乃至 76 に記載のアミノ酸配列からなる CDR2、及び配列番号 12 においてアミノ酸番号 109 乃至 116 に記載のアミノ酸配列からなる CDR3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

50

R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

より好適には、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

【 0 1 9 0 】

本発明において使用される抗 C D H 6 抗体 - 薬物コンジュゲートの 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には 2 から 8 であり、より好適には 3 から 8 であり、更により好適には 7 から 8 であり、更により好適には 7 . 5 から 8 であり、更により好適には約 8 である。

【 0 1 9 1 】

本発明において使用される抗 C D H 6 抗体 - 薬物コンジュゲートは、国際公開第 2 0 1 8 / 2 1 2 1 3 6 号等の記載を参考に製造することができる。

【 0 1 9 2 】

4 . P A R P 阻害剤

本発明において「 P A R P 阻害剤」とは、 P A R P (ポリアデノシン 5 ' ニリン酸 (A D P) リボースポリメラーゼ) を阻害することにより、一本鎖切断の修復を妨げる機能を有する薬剤である (Benafif S, et al., Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.) (F ong PC, et al., N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.) (Gelmon KA, et al., Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.) 。 P A R P には複数のサブタイプが存在するが、本発明における P A R P 阻害剤は、好適には、 P A R P - 1 及び P A R P - 2 を阻害する。本発明における P A R P 阻害剤は、 P A R P を阻害することにより、一本鎖切断の修復を妨げる機能を有する薬剤であれば限定はされないが、好適には、オラパリブ (O l a p a r i b) (Menear KA, et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.) 、ルカパリブ (R u c a p a r i b) (Gillmore AT, et al., Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.) 、ニラパリブ (N i r a p a r i b) (Jones P, et al., J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.) 、タラゾパリブ (T a l a z o p a r i b) (Shen Y, et al., Clin. Cancer Res. (2013) 19(18), 5003-15.) 、ベリパリブ (V e l i p a r i b) 、パミパリブ (P a m i p a r i b) 、及びフルゾパリブ (F l u z o p a r i b) 、並びにそれらの薬理上許容される塩を挙げることができ、より好適には、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、及びベリパリブ並びにそれらの薬理上許容される塩を挙げることができる。

【 0 1 9 3 】

本発明における P A R P 阻害剤の「薬理上許容される塩」は、酸付加塩と塩基付加塩のどちらであってもよいが、好適には酸付加塩であり、例えば、カンシル酸塩 (カンファースルホン酸塩) 、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、及びエタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩 ; トシル酸塩 (p - トルエンシルホン酸塩) 、及びベンゼンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩 ; リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、及び硫酸塩等の無機酸塩 ; 塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、及びフッ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩 ; 酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、及びマレイン酸塩等の有機酸塩 ; 並びにオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、及びアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

【 0 1 9 4 】

また、 P A R P 阻害剤及びその薬理上許容される塩は、溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明における P A R P 阻害剤及びその薬理上許容される塩に含まれる。

【 0 1 9 5 】

10

20

30

40

50

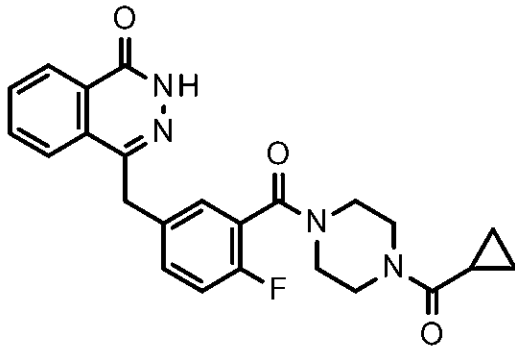
さらに、本発明において使用される P A R P 阻害剤又はその薬理上許容される塩は溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明において使用される P A R P 阻害剤又はその薬理上許容される塩に含まれる。

【 0 1 9 6 】

オラパリブは、式

【 0 1 9 7 】

【 化 1 8 】



10

【 0 1 9 8 】

で示される化合物である。

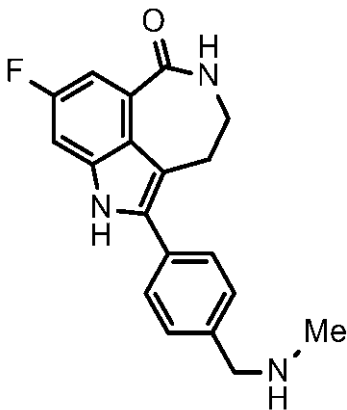
20

【 0 1 9 9 】

ルカパリブは、式

【 0 2 0 0 】

【 化 1 9 】



30

【 0 2 0 1 】

で示される化合物である。ルカパリブの薬理上許容される塩は、好適には、カンシル酸塩 (R u c a p a r i b c a m s y l a t e)、又はリン酸塩 (R u c a p a r i b p h o s p h a t e) である。

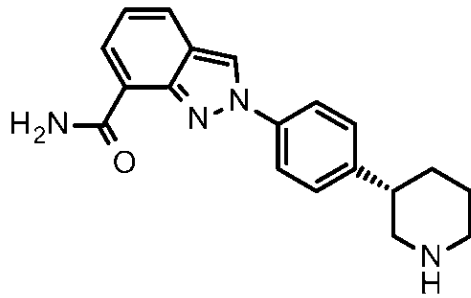
40

【 0 2 0 2 】

ニラパリブは、式

【 0 2 0 3 】

【化 2 0】



10

【 0 2 0 4】

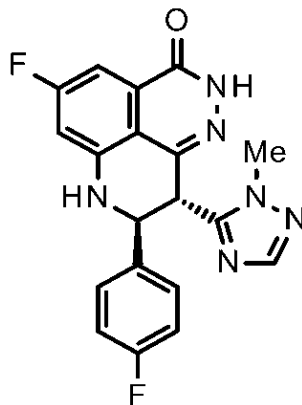
で示される化合物である。

【 0 2 0 5】

タラゾパリブは、式

【 0 2 0 6】

【化 2 1】



20

【 0 2 0 7】

で示される化合物である。タラゾパリブの薬理上許容される塩は、好適には、トシル酸塩 (Talazoparib tosylate (Talazoparib tosylate と呼ばれることもある)) である。

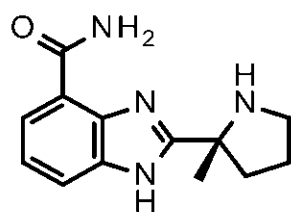
30

【 0 2 0 8】

ベリパリブは、式

【 0 2 0 9】

【化 2 2】



40

【 0 2 1 0】

で示される化合物である。ベリパリブの薬理上許容される塩は、好適には、2 塩酸塩 (Veliparib dihydrochloride) である。

【 0 2 1 1】

5. 医薬

以下、本発明に係る抗体 - 薬物コンジュゲートと PARP 阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物及び治療方法について説明する。

50

【 0 2 1 2 】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とするものであってもよいし、抗体 - 薬物コンジュゲートと、P A R P 阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とするものであってもよい。

【 0 2 1 3 】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、がんの治療のために使用することができ、好適には、乳がん（トリプルネガティブ乳がん、及びルミナル乳がんを含む）、胃がん（胃腺がんと呼ぶこともある）、大腸がん（結腸直腸がんと呼ぶこともあり、結腸がん及び直腸がんを含む）、肺がん（小細胞肺がん及び非小細胞肺がんを含む）、食道がん、頭頸部がん（唾液腺がん及び咽頭がんを含む）、胃食道接合部腺がん、胆道がん（胆管がんを含む）、ペーজেット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、尿路上皮がん、前立腺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つの治療のために使用することができ、より好適には、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ペーজেット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができる。

【 0 2 1 4 】

本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートのうち、特にどのような抗体を有する抗体 - 薬物コンジュゲートが好適であるかは、がんの種類や、腫瘍マーカーを検査することにより、決定することができる。例えば、がんにH E R 2 の発現が確認された場合は、抗H E R 2 抗体 - 薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにH E R 3 の発現が確認された場合は、抗H E R 3 抗体 - 薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにT R O P 2 の発現が確認された場合は、抗T R O P 2 抗体 - 薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにB 7 - H 3 の発現が確認された場合は、抗B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにG P R 2 0 の発現が確認された場合は、抗G P R 2 0 抗体 - 薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにC D H 6 の発現が確認された場合は、抗C D H 6 抗体 - 薬物コンジュゲートを好適に使用することができる。

【 0 2 1 5 】

H E R 2、H E R 3、T R O P 2、B 7 - H 3、G P R 2 0、及びC D H 6並びにその他の腫瘍マーカーの有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋された検体（F F P E）を、免疫組織化学（I H C）法や、フローサイトメーター、western blot法等による遺伝子産物（蛋白質）レベルでの検査、又は、in situ ハイブリダイゼーション法（I S H）や定量的P C R法（q - P C R）、マイクロアレイ解析等による遺伝子の転写レベルでの検査により確認することができ、あるいは、がん患者から無細胞血中循環腫瘍DNA（c t D N A）を採取し、次世代シーケンシング（N G S）等の方法を用いた検査により確認することもできる。

【 0 2 1 6 】

なお、本発明で使用される抗体 - 薬物コンジュゲートが抗H E R 2 抗体 - 薬物コンジュゲートである場合、H E R 2 過剰発現がんのみならず、H E R 2 低発現がん、及びH E R 2 変異がんに対しても、本発明の医薬組成物及び治療方法を好適に使用することができる。

【 0 2 1 7 】

本発明において「H E R 2 過剰発現がん」とは、当業者においてH E R 2 過剰発現がんと認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりH E R 2 の発現が3 + と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりH E R 2 の発現が2 + と判

定され、且つ *in situ* ハイブリダイゼーション法により *HER2* の発現が陽性と判定されたがんを挙げることができる。なお、本発明の *in situ* ハイブリダイゼーション法には、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション法 (*FISH*) と、*Dual Color in situ* ハイブリダイゼーション法 (*DISH*) が含まれる。

【0218】

本発明において「*HER2* 低発現がん」とは、当業者において *HER2* 低発現がんと認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法により *HER2* の発現が 2+ と判定され、且つ *in situ* ハイブリダイゼーション法により *HER2* の発現が陰性と判定されたがん、又は、免疫組織化学法により *HER2* の発現が 1+ と判定されたがんを挙げることができる。

10

【0219】

免疫組織化学法による *HER2* 発現度の判定方法や、*in situ* ハイブリダイゼーション法による *HER2* 発現の陽性又は陰性の判定方法は、当業者において認識されているものであれば特に制限はないが、例えば、*HER2* 検査ガイド 乳癌編 第四版 (乳癌 *HER2* 検査病理部会作成) を挙げることができる。

【0220】

本発明の医薬組成物及び治療方法を使用することができる *HER2* 低発現がんは、好適には、*HER2* 低発現乳がん、*HER2* 低発現胃がん、*HER2* 低発現大腸がん、又は *HER2* 低発現非小細胞肺がんであり、より好適には、*HER2* 低発現乳がんである。

【0221】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

20

【0222】

本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞を被検動物に移植したモデルを作成し、本発明の医薬組成物及び治療方法を施すことによる腫瘍体積の減少や延命効果を測定することにより確認することができる。そして、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲート及び *PARP* 阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲート及び *PARP* 阻害剤の併用効果を確認することができる。

【0223】

また、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)* 評価法、*WHO* 評価法、*Macdonald* 評価法、体重測定、及びその他の手法により確認することができ、完全奏効 (*Complete response; CR*)、部分奏効 (*Partial response; PR*)、進行 (*Progressive disease; PD*)、奏効率 (*Objective Response Rate; ORR*)、奏効期間 (*Duration of response; DoR*)、無増悪生存期間 (*Progression-Free Survival; PFS*)、全生存期間 (*Overall Survival; OS*) 等の指標により判定することができる。

30

【0224】

上述の方法により、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果について、既存のがん治療用医薬組成物及び治療方法に対する優位性を確認することができる。

【0225】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、さらにはがん細胞を破壊することができる。これらの作用によって、がん患者において、がんによる症状からの解放や、*QOL* の改善を達成でき、がん患者の生命を保って治療効果が達成される。がん細胞の破壊には至らない場合であっても、がん細胞の増殖の抑制やコントロールによってがん患者においてより高い *QOL* を達成しつつより長期の生存を達成させることができる。

40

50

【0226】

本発明の医薬組成物は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を期待することができる。

【0227】

本発明の医薬組成物は、1種以上の薬学的に適合性の成分を含み投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲート及びPARP阻害剤の投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。例えば、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートは、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース又はトレハロース等の賦形剤、並びにポリソルベート80又は20等の界面活性剤を含む医薬組成物として投与され得る。本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物は、好適には、注射剤として使用することができ、より好適には、水性注射剤又は凍結乾燥注射剤として使用することができ、更により好適には、凍結乾燥注射剤として使用することができる。

10

【0228】

本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が水性注射剤である場合、好適には、適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。

【0229】

本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。

20

【0230】

本発明の医薬組成物を投与するために使用され得る導入経路としては、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、及び腹腔内の経路を挙げることができ、好適には、静脈内の経路を挙げることができる。

【0231】

本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、1~180日に1回の間隔で投与することができ、好適には、1週、2週、3週、又は4週に1回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、3週に1回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり約0.001~100mg/kgの投与量で投与することができ、好適には、1回あたり0.8~12.4mg/kgの投与量で投与することができる。本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートが抗HER2抗体-薬物コンジュゲートである場合、好適には、1回あたり、0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg、又は8mg/kgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができる。本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートが抗HER3抗体-薬物コンジュゲートである場合、好適には、1回あたり、1.6mg/kg、3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg、9.6mg/kg、又は12.8mg/kgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができる。本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートが抗TROP2抗体-薬物コンジュゲートである場合、好適には、1回あたり、0.27mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg、6.0mg/kg、又は8.0mg/kgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができる。

30

40

【0232】

本発明に係るPARP阻害剤は、ヒトに対して、1~7日に1~2回の間隔で投与することができ、好適には、1日に1回、又は1日に2回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用されるPARP阻害剤は、1回あたり0.1mg~3000mgの投与

50

量で投与することができ、好適には、1回あたり0.25mg~600mgの投与量で投与することができる。

【0233】

本発明で使用するPARP阻害剤がオラパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、1回あたり、100mg、150mg、200mg、又は300mgの投与量を1日に2回の間隔で経口投与することができる。

【0234】

本発明で使用するPARP阻害剤がルカパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、1回あたり、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg又は600mgの投与量を1日に2回の間隔で経口投与することができる。

10

【0235】

本発明で使用するPARP阻害剤がニラパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、1回あたり、100mg、200mg、又は300mgの投与量を1日に1回の間隔で経口投与することができる。

【0236】

本発明で使用するPARP阻害剤がタラゾパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、1回あたり、0.25mg、0.5mg、0.75mg、又は1mgの投与量を1日に1回の間隔で経口投与することができる。

【0237】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明に係る抗体-薬物コンジュゲート及びPARP阻害剤以外のがん治療剤を更に含んでもよい。本発明の医薬組成物及び治療方法は、他のがん治療剤と併用して投与することもでき、これによって抗腫瘍効果を増強させることができる。この様な目的で使用される他のがん治療剤は、本発明の医薬組成物と同時に、別々に、或は連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与されてもよい。この様ながん治療剤としては、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはないが、例えば、イリノテカン(Irinotecan、CPT-11)、シスプラチン(Cisplatin)、カルボプラチン(Carboplatin)、オキサリプラチン(Oxaliplatin)、フルオロウラシル(Fluorouracil、5-FU)、ゲムシタピン(Gemcitabine)、カペシタピン(Capécitabine)、パクリタキセル(Paclitaxel)、ドセタキセル(Docetaxel)、ドキシソルビシン(Doxorubicin)、エピルビシン(Epirubicin)、シクロフォスファミド(Cyclophosphamide)、マイトマイシンC(Mitomycin C)、テガフル(Tegafur)・ギメラシル(Gimeracil)・オテラシル(Oteracil)配合剤、セツキシマブ(Cetuximab)、パニツムマブ(Panitumumab)、ベバシズマブ(Bevacizumab)、ラムシルマブ(Ramucirumab)、レゴラフェニブ(Regorafenib)、トリフルリジン(Trifluridine)・チピラシル(Tipiracil)配合剤、ゲフィチニブ(Gefitinib)、エルロチニブ(Erlotinib)、アフアチニブ(Afatinib)、メトトレキサート(Methotrexate)、ペメトレキセド(Pemetrexed)、タモキシフェン(Tamoxifen)、トレミフェン(Toremifene)、フルベストラント(Fulvestrant)、リュープロレリン(Leuprorelin)、ゴセレリン(Goserelin)、レトロゾール(Letrozole)、アナストロゾール(Anastrozole)、プロゲステロン製剤(Progesterone formulation)、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びラパチニブからなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

20

30

40

【0238】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。例えば、がん患者は、本発明の医薬組成物による治療を受ける前及び/又は後、あるいは同時に放射線療法を受ける。

50

【 0 2 3 9 】

本発明の医薬組成物及び治療方法は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。本発明の医薬組成物は外科手術の前に腫瘍の大きさを減じさせる目的で投与されてもよい（術前補助化学療法、又はネオアジュバント療法という）し、外科手術後に、腫瘍の再発を防ぐ目的で投与されてもよい（術後補助化学療法、又はアジュバント療法という）。

【実施例】

【 0 2 4 0 】

以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

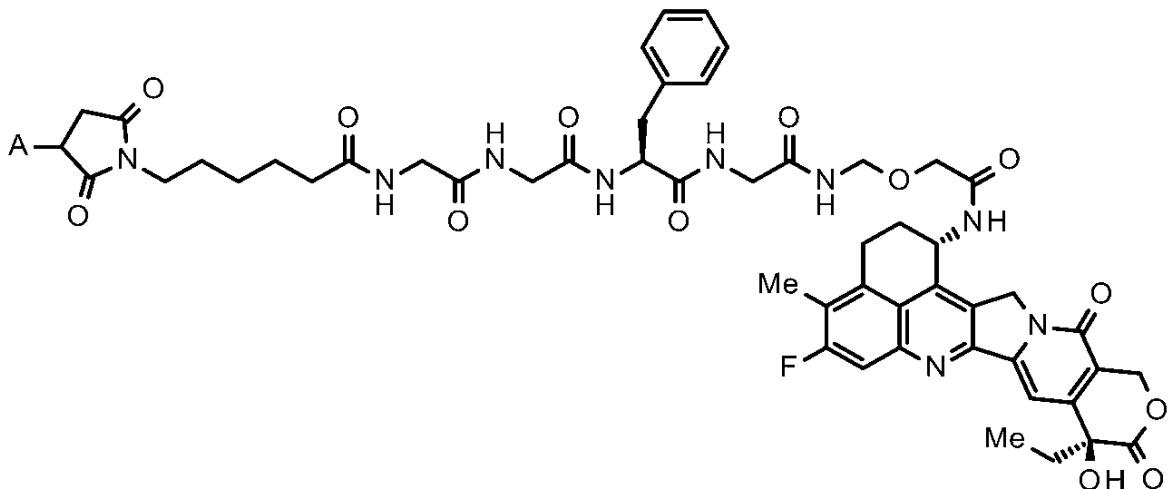
【 0 2 4 1 】

実施例 1：抗 H E R 2 抗体 - 薬物コンジュゲートの製造（ 1 ）

国際公開第 2 0 1 5 / 1 1 5 0 9 1 号に記載の製造方法に従って、抗 H E R 2 抗体（配列番号 1 においてアミノ酸番号 1 乃至 4 4 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 2 においてアミノ酸番号 1 乃至 2 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

【 0 2 4 2 】

【化 2 3 】



【 0 2 4 3 】

（式中、A は抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗 H E R 2 抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗 H E R 2 抗体 - 薬物コンジュゲート（以下、「H E R 2 - A D C（ 1 ）」と称する）を製造した。H E R 2 - A D C（ 1 ）の D A R は 7 . 7 又は 7 . 8 である。

【 0 2 4 4 】

実施例 2：抗 T R O P 2 抗体 - 薬物コンジュゲートの製造（ 1 ）

国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 8 0 9 9 号及び国際公報第 2 0 1 7 / 0 0 2 7 7 6 に記載の製造方法に従って、抗 T R O P 2 抗体（配列番号 5 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 0 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 6 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

【 0 2 4 5 】

10

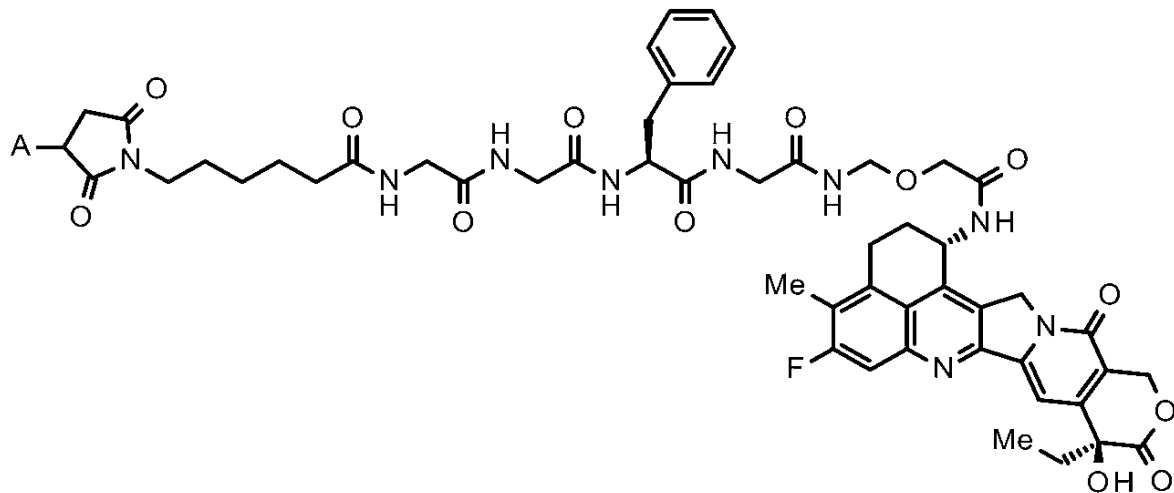
20

30

40

50

【化 2 4】



10

【 0 2 4 6】

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗TROP2抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗TROP2抗体-薬物コンジュゲート(以下、「TROP2-ADC(1)」と称する)を製造した。TROP2-ADC(1)のDARは3.5~4.5である。

20

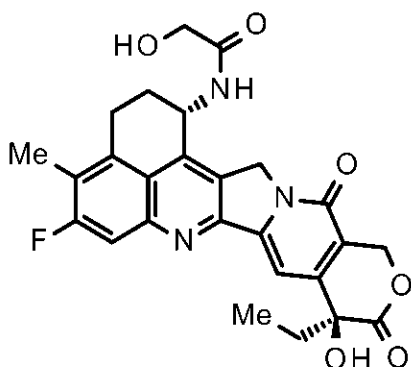
【 0 2 4 7】

実施例3：化合物(1)の製造

国際公開第2014/057687号及び国際公報第2015/115091に記載の製造方法に従って、式

【 0 2 4 8】

【化 2 5】



30

【 0 2 4 9】

で示される化合物(以下、「Compound(1)」と称する)を製造した。

40

【 0 2 5 0】

実施例4：細胞増殖阻害試験(1)

ATCC(American Type Culture Collection)より入手したヒト胃がん細胞株NCI-N87を評価に使用した。1536ウェル細胞培養用プレートに、Dimethyl sulfoxide(DMSO)で2mM、400μM、80μM、16μM、3.2μM、640nMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ(phosphate)、ニラパリブ、もしくはDMSOをそれぞれ25nL/wellで添加した。さらに10%ウシ胎児血清(GE Healthcare)を含むRPMI1640 Medium(Thermo Fisher Scientific)で60nM、24nM、9.6nM、3.8nM、1.5nM、0.61nMに調製し

50

たCompound (1)、もしくは32 nM、11 nM、3.6 nM、1.2 nM、0.40 nM、0.13 nMに調製したTROP2-ADC (1)、もしくは8.0 nM、2.7 nM、0.89 nM、0.30 nM、0.10 nM、0.033 nMに調製したHER2-ADC (1)を、それぞれ2.5 μ L/wellで添加した。次に10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで 4×10^4 cells/mLに懸濁したNCI-N87細胞を、2.5 μ L/wellで播種し、37、5%CO₂下で6日間培養した。

【0251】

培養後、Cell Titer - Glo 2.0 Assay (Promega)を等量のGlo Lysis buffer, 1x (Promega)で希釈した溶液を2 μ L/wellで添加し、室温で1時間インキュベーション後に各wellの発光強度を測定した。

10

【0252】

各条件における細胞増殖阻害率(%)は、以下の計算式を用いて算出した。

細胞増殖阻害率(%) = $100 \times (T - B) / (C - B) - 100$

T: 各検体添加ウェルの平均発光強度

B: DMSO及び培地を添加したウェルの平均発光強度

C: DMSO及び細胞を添加したウェルの平均発光強度

【0253】

また各併用条件における濃度依存的な細胞増殖阻害率の推移について、Genedata Screener Analyzer Version 14 (Genedata, 以下Screener)を用いてシグモイドフィッティングを実施した。

20

【0254】

併用効果については、Loeweモデル (Greco WR. et al., Pharmacol. Rev. 1995 Jun;47(2):331-85) による相加効果の推定値とシグモイドフィッティングした細胞増殖阻害率(%)との差を行列化し、その行列成分から文献 (Lehar J. et al., Nat Biotechnol. 2009 Jul;27(7):659-66) に示される手法を用いてSynergy scoreを算出した。なお、Synergy Score = 0で相加作用、Synergy Score > 0で相乗作用、Synergy Score < 0で拮抗作用を示す指標となる。

【0255】

各組み合わせにおけるSynergy Scoreを表1に示す。NCI-N87細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Compound (1)、HER2-ADC (1)、及びTROP2-ADC (1)は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

30

【0256】

【表1】

NCI-N87細胞株における各組み合わせのSynergy Score

	Olaparib	Talazoparib	Rucaparib	Niraparib
Compound (1)	3.21	4.58	1.93	1.23
HER2-ADC (1)	5.05	7.22	6.30	3.66
TROP2-ADC (1)	4.65	9.50	4.05	4.94

40

【0257】

実施例5: 細胞増殖阻害試験 (2)

川崎医科大学・紅林淳一先生より入手したヒト乳がん細胞株KPL-4 (British Journal of Cancer, (1999)79(5/6).707-717) を評価に使用した。1536ウェル細胞培養用プレートに、DMSOで2 mM、400 μ M、80 μ M、16 μ M、3.2 μ M、640 nMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ (phosphate)、ニラ

50

パリブ、もしくはDMSOをそれぞれ25 nL / wellで添加した。さらに10 %ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで36 nM、20 nM、11 nM、6 . 2 nM、3 . 4 nM、1 . 9 nMに調製したCompound (1)、もしくは40 nM、13 nM、4 . 4 nM、1 . 5 nM、0 . 49 nM、0 . 16 nMに調製したTROP2 - ADC (1)、もしくは3 . 7 nM、1 . 3 nM、0 . 48 nM、0 . 17 nM、0 . 061 nM、0 . 022 nMに調製したHER2 - ADC (1)を、それぞれ2 . 5 μ L / wellで添加した。次に10 %ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで 1×10^4 cells / mLに懸濁したKPL - 4細胞を、2 . 5 μ L / wellで播種し、37 、5 %CO₂下で6日間培養した。培養後、CellTiter - Glo 2 . 0 Assayを等量のGlo Lysis buffer, 1xで希釈した溶液を2 μ L / wellで添加し、室温で1時間インキュベーション後に各wellの発光強度を測定した。

【0258】

各条件における細胞増殖阻害率(%)及び併用効果の解析は実施例4と同様に実施した。

【0259】

各組み合わせにおけるSynergy Scoreを表2に示す。KPL - 4細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Compound (1)、HER2 - ADC (1)、及びTROP2 - ADC (1)は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

【0260】

【表2】

KPL - 4細胞株における各組み合わせのSynergy Score

	Olaparib	Talazoparib	Rucaparib	Niraparib
Compound (1)	3.97	4.86	4.97	3.68
HER2-ADC (1)	7.11	11.0	6.50	8.12
TROP2-ADC (1)	14.9	21.4	13.6	10.3

【0261】

実施例6：細胞増殖阻害試験(3)

ヒューマンサイエンス研究資源バンク(現Japanese Collection of Research Bioresources(JCRB)細胞バンク)より入手したヒト肺がん細胞株EBC - 1を評価に使用した。1536ウェル細胞培養用プレートに、DMSOで2 mM、400 μ M、80 μ M、16 μ M、3 . 2 μ M、640 nMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ(phosphate)、ニラパリブ、もしくはDMSOをそれぞれ25 nL / wellで添加した。さらに10 %ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで16 nM、8 . 0 nM、4 . 0 nM、2 . 0 nM、1 . 0 nM、0 . 50 nMに調製したCompound (1)、もしくは40 nM、13 nM、4 . 4 nM、1 . 5 nM、0 . 49 nM、0 . 16 nMに調製したTROP2 - ADC (1)を、それぞれ2 . 5 μ L / wellで添加した。次に10 %ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで 2×10^4 cells / mLに懸濁したEBC - 1細胞を、2 . 5 μ L / wellで播種し、37 、5 %CO₂下で6日間培養した。培養後、CellTiter - Glo 2 . 0 Assayを等量のGlo Lysis buffer, 1xで希釈した溶液を2 μ L / wellで添加し、室温で1時間インキュベーション後に各wellの発光強度を測定した。

【0262】

各条件における細胞増殖阻害率(%)及び併用効果の解析は実施例4と同様に実施した。各組み合わせにおけるSynergy Scoreを表3に示す。EBC - 1細胞株に対

する細胞増殖阻害試験において、Compound (1) 及び TROP2-ADC (1) は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

【0263】

【表3】

EBC-1細胞株における各組み合わせの Synergy Score

	Olaparib	Talazoparib	Rucaparib	Niraparib
Compound (1)	3.39	5.66	4.41	3.17
TROP2-ADC (1)	12.3	22.4	14.4	14.7

10

【0264】

実施例7：細胞増殖阻害試験(4)

A T C Cより入手したヒト乳がん細胞株HCC70を評価に使用した。1536ウェル細胞培養用プレートに、DMSOで2mM、400μM、80μM、16μM、3.2μM、640nMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ(phosphate)、ニラパリブ、もしくはDMSOをそれぞれ25nL/wellで添加した。さらに10%ウシ胎児血清を含むRPMI1640 Mediumで800nM、200nM、50nM、13nM、3.1nM、0.78nMに調製したCompound (1)、もしくは5.6nM、2.0nM、0.71nM、0.26nM、0.091nM、0.033nMに調製したTROP2-ADC (1)を、それぞれ2.5μL/wellで添加した。次に10%ウシ胎児血清を含むRPMI1640 Mediumで 4×10^4 cells/mLに懸濁したHCC70細胞を、2.5μL/wellで播種し、37℃、5%CO₂下で6日間培養した。培養後、CellTiter-Glo 2.0 Assayを等量のGlo Lysis buffer, 1xで希釈した溶液を2μL/wellで添加し、室温で1時間インキュベーション後に各wellの発光強度を測定した。

20

【0265】

各条件における細胞増殖阻害率(%)及び併用効果の解析は実施例4と同様に実施した。各組み合わせにおけるSynergy Scoreを表4に示す。HCC70細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Compound (1) 及び TROP2-ADC (1) は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

30

【0266】

【表4】

HCC70細胞株における各組み合わせの Synergy Score

	Olaparib	Talazoparib	Rucaparib	Niraparib
Compound (1)	1.98	4.61	2.48	1.61
TROP2-ADC (1)	1.91	2.09	1.47	1.05

40

【0267】

実施例8：細胞増殖阻害試験(5)

A T C Cより入手したヒト膀胱がん細胞株BxPC-3を評価に使用した。1536ウェル細胞培養用プレートに、DMSOで2mM、400μM、80μM、16μM、3.2μM、640nMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ(phosphat

50

te)、ニラパリブ、もしくはDMSOをそれぞれ25 nL/wellで添加した。さらに10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで80 nM、32 nM、13 nM、5.1 nM、2.0 nM、0.82 nMに調製したCompound (1)、もしくは16 nM、5.3 nM、1.8 nM、0.59 nM、0.20 nM、0.066 nMに調製したTROP2-ADC (1)を、それぞれ2.5 μ L/wellで添加した。次に10%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640 Mediumで 4×10^4 cells/mLに懸濁したBxPC-3細胞を、2.5 μ L/wellで播種し、37、5%CO₂下で6日間培養した。培養後、CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega)を等量のGlo Lysis buffer, 1x (Promega)で希釈した溶液を2 μ L/wellで添加し、室温で1時間インキュベーション後に各wellの発光強度を測定した。

10

【0268】

各条件における細胞増殖阻害率(%)及び併用効果の解析は実施例4と同様に実施した。各組み合わせにおけるSynergy Scoreを表5に示す。BxPC-3細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Compound (1)及びTROP2-ADC (1)は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

【0269】

【表5】

BxPC-3細胞株における各組み合わせのSynergy Score

20

	Olaparib	Talazoparib	Rucaparib	Niraparib
Compound (1)	1.56	3.25	2.15	1.85
TROP2-ADC (1)	3.40	4.33	2.64	1.72

【0270】

実施例9：抗腫瘍試験(1)

マウス：5-6週齢の雌BALB/cヌードマウス(日本チャールス・リバー社)を実験に供した。

30

【0271】

測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー(CD-15CX, Mitutoyo Corp.)で1週間に2回測定し、腫瘍体積(mm³)を計算した。計算式は以下に示す通り。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{長径 (mm)} \times [\text{短径 (mm)}]^2$$

HER2-ADC (1)はABS buffer (10 mM酢酸緩衝液 (pH 5.5), 5%ソルビトール)で希釈し、10 mL/kgの液量を尾静脈内投与した。オラパリブはDimethyl sulfoxide (DMSO)で溶解し、10% 2-hydroxy-propyl- β -cyclodextrin/Dulbecco's Phosphate-Buffered Salineで希釈した後に10 mL/kgの液量を腹腔内投与した。タラゾパリブはDMSOで溶解し、0.5% hydroxypropyl methylcelluloseで希釈し、10 mL/kgの液量を経口投与した。ルカパリブ(camsylate)とニラパリブはDMSOで溶解し、0.5% methylcelluloseで希釈し、10 mL/kgの液量を経口投与した。以上の方法は、実施例9~12で共通である。

40

【0272】

川崎医科大学・紅林淳一先生より入手したヒト乳がん株であるKPL-4細胞(British Journal of Cancer, (1999)79(5/6).707-717)を生理食塩水に懸濁し、 1.5×10^7 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植17日後に無作為に群分けを

50

実施した (Day 0)。HER2-ADC (1) は Day 0 に 7.5 mg/kg の用量で尾静脈内投与した。PARP 阻害剤は 1 日 1 回、週に 5 回、2 週間、オラパリブとニラパリブは 50 mg/kg 、タラゾパリブは 0.4 mg/kg 、ルカパリブは 150 mg/kg の用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

【0273】

HER2-ADC (1) とオラパリブとの併用結果を図 13 に示す。オラパリブ単剤投与の試験最終日における腫瘍増殖抑制率 (Tumor Growth Inhibition, TGI) は 21% であった。HER2-ADC (1) の単剤投与による TGI は 83% であった。一方、HER2-ADC (1) とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P < 0.0001$ (Dunnnett's test により算出。以下同様。))。また、HER2-ADC (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (TGI, 95%)、強い併用効果が認められた。なお、図中、横軸は細胞移植後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。なお、以下の抗腫瘍試験に関する評価例において、特に記載のない場合、本評価例で使用した手法で試験が実施されている。

【0274】

HER2-ADC (1) とタラゾパリブとの併用結果を図 14 に示す。タラゾパリブ単剤投与による TGI は 31% であった。HER2-ADC (1) の単剤投与による TGI は 83% であった。一方、HER2-ADC (1) とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P < 0.0001$)。また、HER2-ADC (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (TGI, 99%)、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0275】

HER2-ADC (1) とニラパリブとの併用結果を図 15 に示す。ニラパリブ単剤投与による TGI は 39% であった。HER2-ADC (1) の単剤投与による TGI は 83% であった。一方、HER2-ADC (1) とニラパリブとの併用投与では、ニラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P = 0.0001$)。また、HER2-ADC (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (TGI, 97%)、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0276】

HER2-ADC (1) とルカパリブとの併用結果を図 16 に示す。ルカパリブ単剤投与による TGI は 42% であった。HER2-ADC (1) の単剤投与による TGI は 83% であった。一方、HER2-ADC (1) とルカパリブとの併用投与では、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P < 0.0001$)。また、HER2-ADC (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (TGI, 100%)、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0277】

実施例 10：抗腫瘍試験 (2)

DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) から購入したヒト乳がん株 JIMT-1 細胞を生理食塩水に懸濁して 5×10^6 cells を雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植 10 日後に無作為に群分けを実施した (Day 0)。HER2-ADC (1) は Day 0 に 10 mg/kg の用量で尾静脈内投与した。PARP 阻害剤は 1 日 1 回、週に 5 回、3 週間、オラパリブは 50 mg/kg 、タラゾパリブは 0.4 mg/kg 、ルカパリブは 150 mg/kg の用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコント

10

20

30

40

50

ロール群として溶媒投与群を設定した。

【0278】

HER2-ADC(1)とオラパリブとの併用結果を図17に示す。オラパリブ単剤投与によるTGIは26%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは80%であった。一方、HER2-ADC(1)とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた($P < 0.0001$)。また、HER2-ADC(1)の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった(TGI, 84%)。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0279】

HER2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用結果を図18に示す。タラゾパリブ単剤投与によるTGIは13%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは80%であった。一方、HER2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた($P < 0.0001$)。また、HER2-ADC(1)の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く(TGI, 93%)、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0280】

HER2-ADC(1)とルカパリブとの併用結果を図19に示す。ルカパリブ単剤投与によるTGIは30%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは80%であった。一方、HER2-ADC(1)とルカパリブとの併用投与では、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた($P = 0.0002$)。また、HER2-ADC(1)の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった(TGI, 84%)。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0281】

実施例11：抗腫瘍試験(3)

ATCC(American Type Culture Collection)から購入したヒト胃がん株NCI-N87細胞を、生理食塩水に懸濁し 1×10^7 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植6日後に無作為に群分けを実施した(Day 0)。HER2-ADC(1)はDay 0に1mg/kgの用量で尾静脈内投与した。PARP阻害剤は1日1回、週に5回、2週間、オラパリブは50mg/kg、タラゾパリブは0.4mg/kgの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0282】

HER2-ADC(1)とオラパリブとの併用結果を図20に示す。オラパリブ単剤投与によるTGIは26%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは45%であった。一方、HER2-ADC(1)とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与あるいはHER2-ADC(1)の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった(TGI, 48%)。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0283】

HER2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用結果を図21に示す。タラゾパリブ単剤投与によるTGIは-2%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは45%であった。一方、HER2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた($P < 0.0001$)。また、HER2-ADC(1)の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く(TGI, 67%)、有意に優れた併用効果が認められた($P = 0.0103$)。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

10

20

30

40

50

【 0 2 8 4 】

実施例 1 2 : 抗腫瘍試験 (4)

A T C C (A m e r i c a n T y p e C u l t u r e C o l l e c t i o n) から購入したヒト卵巣がん株 S K - O V - 3 細胞を、ヌードマウス移植により維持し、固形腫瘍の腫瘍片 (3 × 3 × 3 mm) を雌性ヌードマウスの右側腹部に皮下移植し、移植 1 9 日後に無作為に群分けを実施した (D a y 0) 。 H E R 2 - A D C (1) は D a y 0 と D a y 1 4 に 3 m g / k g の用量で尾静脈内投与した。 P A R P 阻害剤は 1 日 1 回、週に 5 回、3 週間、オラパリブは 6 0 m g / k g 、タラゾパリブは 0 . 4 m g / k g の用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

10

【 0 2 8 5 】

H E R 2 - A D C (1) とオラパリブとの併用結果を図 2 2 に示す。オラパリブ単剤投与による T G I は 1 5 % であった。 H E R 2 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 3 9 % であった。一方、 H E R 2 - A D C (1) とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた (P = 0 . 0 1 6) 。また、 H E R 2 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった (T G I , 6 1 %) 。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

20

【 0 2 8 6 】

H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリブとの併用結果を図 2 3 に示す。タラゾパリブ単剤投与による T G I は 1 2 % であった。 H E R 2 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 3 9 % であった。一方、 H E R 2 - A D C (1) とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた (P = 0 . 0 0 0 4) 。また、 H E R 2 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (T G I , 8 8 %) 、有意に優れた併用効果が認められた (P = 0 . 0 1 3 6) 。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【 0 2 8 7 】

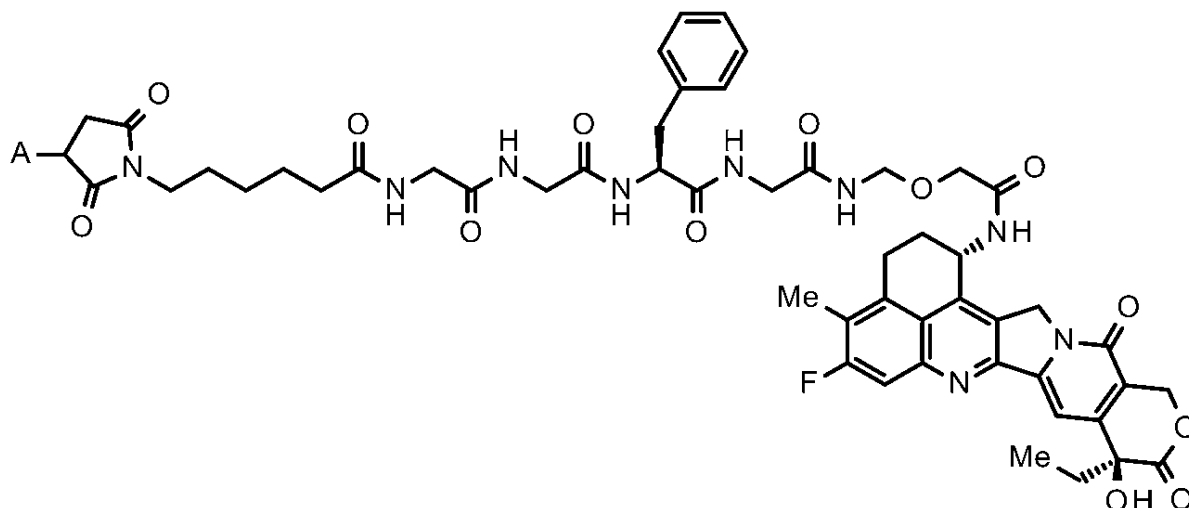
実施例 1 3 : 抗 H E R 3 抗体 - 薬物コンジュゲートの製造 (1)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 5 9 9 8 号に記載の製造方法に従って、抗 H E R 3 抗体 (配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体) を用いて、式

30

【 0 2 8 8 】

【 化 2 6 】



40

【 0 2 8 9 】

50

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗HER3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗HER3抗体-薬物コンジュゲート(以下、「HER3-ADC(1)」と称する)を製造した。HER3-ADC(1)のDARは7.6である。

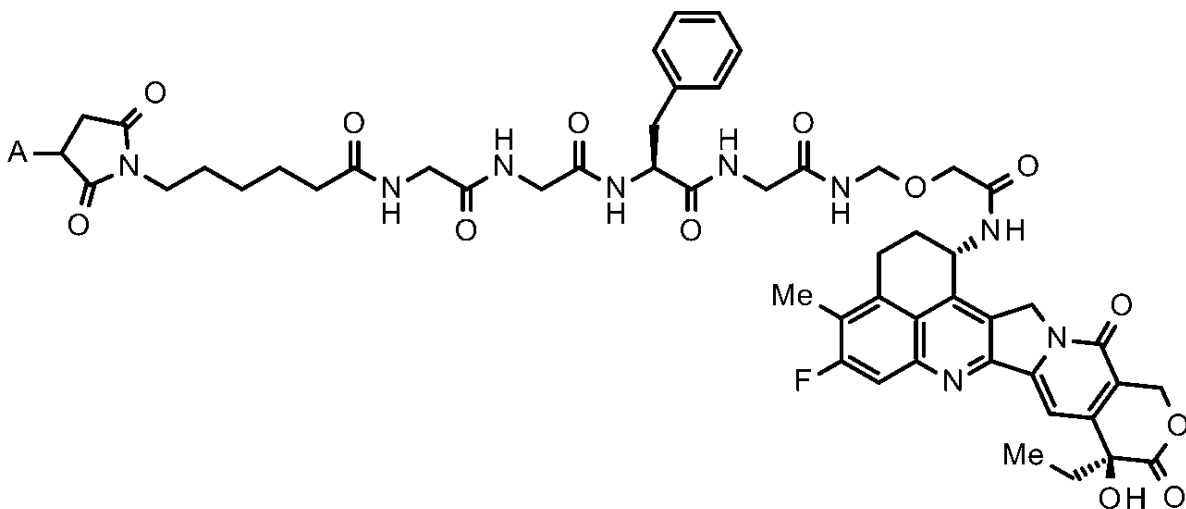
【0290】

実施例14：抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの製造(1)

国際公開第2018/212136号に記載の製造方法に従って、抗CDH6抗体(配列番号11においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体)を用いて、式

【0291】

【化27】



【0292】

(式中、Aは抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗CDH6抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート(以下、「CDH6-ADC(1)」と称する)を製造した。CDH6-ADC(1)のDARは7.8である。

【0293】

実施例15：抗腫瘍試験(5)

実施例15～17において、オラパリブは0.5% hydroxypropyl methylcellulose, 0.1% Tween80に懸濁し、10mL/kgの液量を経口投与した。タラゾパリブはdimethyl acetamideで溶解し、5% Kolliphor HS15/Dulbecco's phosphate-buffered salineで希釈した後に10mL/kgの液量を経口投与した。

【0294】

CLS(Cell Lines Service)から購入したヒト乳がん株MX-1細胞を、50% Matrigel matrixに懸濁し 5×10^6 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植13日後に無作為に群分けを実施した(Day 0)。HER2-ADC(1)はDay 0に3mg/kgの用量で尾静脈内投与した。PARP阻害剤は1日1回、週に5回、2週間、オラパリブは100mg/kg、タラゾパリブは0.4mg/kgの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

【0295】

HER2-ADC(1)とオラパリブとの併用結果を図24に示す。オラパリブ単剤投与によるTGIは44%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは7

8%であった。一方、HER2-ADC(1)とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果($P < 0.0001$)、およびHER2-ADC(1)の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ($P = 0.0001$)、TGIは97%であった。

【0296】

HER2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用結果を図25に示す。タラゾパリブ単剤投与によるTGIは47%であった。HER2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは78%であった。一方、HER2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果($P < 0.0001$)、およびHER2-ADC(1)の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果($P = 0.0001$)が認められ、TGIは100%であった。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

10

【0297】

実施例16：抗腫瘍試験(6)

実施例16~17において、HER3-ADC(1)はABS buffer (10 mM 酢酸緩衝液 (pH 5.5)、5%ソルビトール)で希釈し、10 mL/kgの液量を尾静脈内投与した。

【0298】

ヒト乳がん株MX-1細胞を、50% Matrigel matrixに懸濁し 5×10^6 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植13日後に無作為に群分けを実施した(Day 0)。HER3-ADC(1)はDay 0、Day 7、Day 15に3 mg/kgの用量で尾静脈内投与した。PARP阻害剤は1日1回、週に5回、2週間、オラパリブは100 mg/kg、タラゾパリブは0.4 mg/kgの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

20

【0299】

HER3-ADC(1)とオラパリブとの併用結果を図26に示す。オラパリブ単剤投与によるTGIは23%であった。HER3-ADC(1)の単剤投与によるTGIは59%であった。一方、HER3-ADC(1)とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果($P < 0.0001$)、およびHER3-ADC(1)の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ($P = 0.0018$)、TGIは94%であった。

30

【0300】

HER3-ADC(1)とタラゾパリブとの併用結果を図27に示す。タラゾパリブ単剤投与によるTGIは49%であった。HER3-ADC(1)の単剤投与によるTGIは59%であった。一方、HER3-ADC(1)とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果($P < 0.0001$)、およびHER3-ADC(1)の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果($P < 0.0001$)が認められ、TGIは99%であった。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

【0301】

実施例17：抗腫瘍試験(7)

ヒト乳がん株HCC70細胞を、生理食塩水に懸濁し 1×10^7 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植13日後に無作為に群分けを実施した(Day 0)。HER3-ADC(1)はDay 0、Day 7、Day 14に10 mg/kgの用量で尾静脈内投与した。PARP阻害剤は1日1回、週に5回、2週間、オラパリブは100 mg/kg、タラゾパリブは0.4 mg/kgの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

40

【0302】

HER3-ADC(1)とオラパリブとの併用結果を図28に示す。オラパリブ単剤投与によるTGIは18%であった。HER3-ADC(1)の単剤投与によるTGIは8

50

6 %であった。一方、HER3 - ADC (1) とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果 ($P < 0.0001$) が認められ、TGIは97 %であった。

【0303】

HER3 - ADC (1) とタラゾパリブとの併用結果を図29に示す。タラゾパリブ単剤投与によるTGIは19 %であった。HER3 - ADC (1) の単剤投与によるTGIは86 %であった。一方、HER3 - ADC (1) とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果 ($P < 0.0001$) 、が認められ、TGIは97 %であった。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

10

【0304】

実施例18：抗腫瘍試験(8)

マウス：5 - 6週齢の雌BALB/cヌードマウス(日本チャールス・リバー社)を実験に供した。

【0305】

測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー (CD - 15CX, Mitutoyo Corp.) で1週間に2回測定し、腫瘍体積 (mm^3) を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積 (mm^3) = $1/2 \times \text{長径 (mm)} \times [\text{短径 (mm)}]^2$

また腫瘍増殖抑制率 (Tumor Growth Inhibition, TGI) は以下の計算式に従い算出した。

20

腫瘍増殖抑制率 (%) = $100 \times (1 - T/C)$

T：被験物質投与群マウスの平均腫瘍体積

C：コントロール群マウスの平均腫瘍体積

TROP2 - ADC (1) はABS bufferで希釈し、10 mL / kgの液量を尾静脈内投与した。オラパリブはDMSOで溶解し、10 % 2 - hydroxy - propyl - β - cyclodextrin / Dulbecco's Phosphate - Buffered Salineで希釈した後に10 mL / kgの液量を腹腔内投与した。ルカパリブ (camsylate) はDMSOで溶解し、生理食塩水で希釈し、10 mL / kgの液量を経口投与した。タラゾパリブはDMSOで溶解し、10 % N, N - Dimethylacetamide / 5 % Kolliphor HS 15 / Dulbecco's Phosphate - Buffered Salineで希釈し、10 mL / kgの液量を経口投与した。

30

【0306】

ATCCから購入したヒト乳がん株HCC1806細胞を、生理食塩水に懸濁し 1×10^6 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植10日後に無作為に群分けを実施した (Day 0) 。TROP2 - ADC (1) はDay 0に3 mg / kgの用量で投与した。PARP阻害剤は1日1回、週に5回、2週間、オラパリブは50 mg / kg、ルカパリブは150 mg / kg、タラゾパリブは0.8 mg / kgの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定し、Day 21における腫瘍増殖抑制率 (TGI) を算出した。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

40

【0307】

TROP2 - ADC (1) とオラパリブとの併用結果を図30に示す。オラパリブ単剤投与によるTGIは-9 %、TROP2 - ADC (1) の単剤投与によるTGIは82 %であった。一方、TROP2 - ADC (1) とオラパリブとの併用投与によるTGIは93 %であり、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ ($P < 0.0001$; Dunnett's testにより算出。以下同様。) 、且つTROP2 - ADC (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった。

【0308】

50

TROP2-ADC(1)とルカパリブとの併用結果を図31に示す。ルカパリブ単剤投与によるTGIは9%、TROP2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは82%であった。一方、HER2-ADC(1)とルカパリブとの併用投与によるTGIは97%であり、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ($P < 0.0001$)、且つTROP2-ADC(1)の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった。

【0309】

TROP2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用結果を図32に示す。タラゾパリブ単剤投与によるTGIは27%、TROP2-ADC(1)の単剤投与によるTGIは82%であった。一方、TROP2-ADC(1)とタラゾパリブとの併用投与によるTGIは98%であり、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ($P < 0.0001$)、且つTROP2-ADC(1)の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍抑制効果が認められた($P = 0.0209$)。

【0310】

実施例19：抗腫瘍試験(9)

マウス：5-6週齢の雌BALB/cヌードマウス(日本チャールス・リバー社)を実験に供した。

【0311】

測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー(CD-15CX, Mitutoyo Corp.)で1週間に2回測定し、腫瘍体積(mm^3)を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積(mm^3) = $1/2 \times \text{長径}(\text{mm}) \times [\text{短径}(\text{mm})]^2$

また腫瘍増殖抑制率(Tumor Growth Inhibition, TGI)は以下の計算式に従い算出した。

腫瘍増殖抑制率(%) = $100 \times (1 - T/C)$

T：被験物質投与群マウスの平均腫瘍体積

C：コントロール群マウスの平均腫瘍体積

【0312】

CDH6-ADC(1)はABS bufferで希釈し、 10 mL/kg の液量を尾静脈内投与した。オラパリブはDMSOで溶解し、10% 2-hydroxy-propyl- β -cyclodextrin/Dulbecco's Phosphate-Buffered Salineで希釈した後に 10 mL/kg の液量を腹腔内投与した。タラゾパリブはDMSOで溶解し、0.5% hydroxypropyl methylcelluloseで希釈し、 10 mL/kg の液量を経口投与した。ルカパリブ(camsylate)とニラパリブはDMSOで溶解し、0.5% methylcelluloseで希釈し、 10 mL/kg の液量を経口投与した。ベリパリブは0.05M CH_3COOH 溶液で溶解し、 10 mL/kg の液量を経口投与した。

【0313】

ATCCから購入したヒト卵巣がん株OV-90細胞を、生理食塩水に懸濁し 1×10^7 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植14日後に無作為に群分けを実施した(Day 0)。CDH6-ADC(1)はDay 0に 1 mg/kg の用量で尾静脈内投与した。PARP阻害剤は1日1回、週に5回、2週間、オラパリブは 50 mg/kg 、タラゾパリブは 0.4 mg/kg 、ルカパリブは 150 mg/kg 、ニラパリブは 50 mg/kg 、ベリパリブは 100 mg/kg の用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。OV-90モデルは腫瘍サイズが 1500 mm^3 を越えるとカヘキシア様の体重減少を呈する個体が出現するため、投与後Day 17の時点でコントロール群が6例中2例、ルカパリブ単剤群が6例中1例、ニラパリブ単剤群が6例中1例のマウスを体重減少のため安楽殺した。CDH6-ADC投与群は単剤群、併用群いずれも体重減少や安楽殺を実施した個体は無かった。

【0314】

C D H 6 - A D C (1) とタラゾパリブとの併用結果を図 3 3 に示す。タラゾパリブ単剤投与による T G I は 1 2 % であった。C D H 6 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 6 6 % であった。一方、C D H 6 - A D C (1) とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P = 0.0004$; Dunnett's test により算出。以下同様。) 。また、C D H 6 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (T G I , 8 8 %) 、強い併用効果が認められた。

【 0 3 1 5 】

C D H 6 - A D C (1) とルカパリブとの併用結果を図 3 4 に示す。ルカパリブ単剤投与による T G I は 6 % であった。C D H 6 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 6 6 % であった。一方、C D H 6 - A D C (1) とルカパリブとの併用投与では、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P = 0.004$) 。また、C D H 6 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (T G I , 8 3 %) 、強い併用効果が認められた。

【 0 3 1 6 】

C D H 6 - A D C (1) とニラパリブとの併用結果を図 3 5 に示す。ニラパリブ単剤投与による T G I は 1 0 % であった。C D H 6 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 6 6 % であった。一方、C D H 6 - A D C (1) とニラパリブとの併用投与では、ニラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P = 0.0025$) 。また、C D H 6 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (T G I , 7 6 %) 、強い併用効果が認められた。

【 0 3 1 7 】

C D H 6 - A D C (1) とベリパリブとの併用結果を図 3 6 に示す。ベリパリブ単剤投与による T G I は 4 . 4 % であった。C D H 6 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 6 6 % であった。一方、C D H 6 - A D C (1) とベリパリブとの併用投与では、ベリパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P = 0.0013$) 。また、C D H 6 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (T G I , 8 2 %) 、強い併用効果が認められた。

【 0 3 1 8 】

C D H 6 - A D C (1) とオラパリブとの併用結果を図 3 7 に示す。オラパリブ単剤投与による T G I は 1 0 % であった。C D H 6 - A D C (1) の単剤投与による T G I は 6 6 % であった。一方、C D H 6 - A D C (1) とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた ($P = 0.0025$) 。また、C D H 6 - A D C (1) の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (T G I , 7 9 %) 、強い併用効果が認められた。

【 配列表フリーテキスト 】

【 0 3 1 9 】

配列番号 1 : 抗 H E R 2 抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号 2 : 抗 H E R 2 抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号 3 : 抗 H E R 3 抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号 4 : 抗 H E R 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号 5 : 抗 T R O P 2 抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号 6 : 抗 T R O P 2 抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号 7 : 抗 B 7 - H 3 抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号 8 : 抗 B 7 - H 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号 9 : 抗 G P R 2 0 抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 0 : 抗 G P R 2 0 抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 1 : 抗 C D H 6 抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号 1 2 : 抗 C D H 6 抗体軽鎖のアミノ酸配列

10

20

30

40

50

【図面】

【図 1】

配列番号 1 : 抗HER2抗体重鎖のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTYSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
RWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図 2】

配列番号 2 : 抗HER2抗体軽鎖のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFYSGVPSRFRSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

【図 3】

配列番号 3 : 抗HER3抗体重鎖のアミノ酸配列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPSLKSRVTISVETSKN
QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGQNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図 4】

配列番号 4 : 抗HER3抗体軽鎖のアミノ酸配列

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQYYSTPRTFGQGTKEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

20

30

40

50

【図 5】

配列番号 5：抗 TROP2 抗体重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGGGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTT
PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（1-19）、可変領域（20-140）、定常領域（141-470）

【図 6】

配列番号 6：抗 TROP2 抗体軽鎖のアミノ酸配列

MVLQQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFRSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

シグナル配列（1-20）、可変領域（21-129）、定常領域（130-234）

10

【図 7】

配列番号 7：抗 B7-H3 抗体重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGGGLEWMGYINPYND
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYGSPLYYFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PVLDSDGSEFFLYSKLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列（1-19）、可変領域（20-141）、定常領域（142-471）

【図 8】

配列番号 8：抗 B7-H3 抗体軽鎖のアミノ酸配列

MVLQQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTQVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

シグナル配列（1-20）、可変領域（21-128）、定常領域（129-233）

20

30

40

50

【図 9】

配列番号 9 : 抗 GPR20 抗体重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYIISWIRQAPGGGLKYMGINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPKP KPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYCKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-142)、定常領域 (143-472)

【図 10】

配列番号 10 : 抗 GPR20 抗体軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGKPKLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFANYCQQINEL
PYTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

シグナル配列 (1-20)、可変領域 (21-129)、定常領域 (130-234)

10

【図 11】

配列番号 11 : 抗 CDH6 抗体重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGGGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQGGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

シグナル配列 (1-19)、可変領域 (20-141)、定常領域 (142-471)

【図 12】

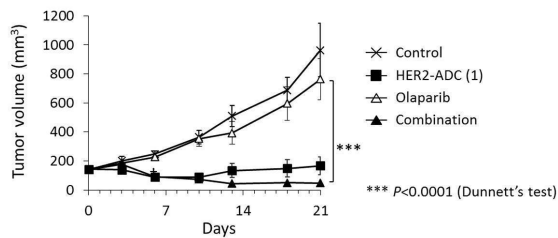
配列番号 12 : 抗 CDH6 抗体軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

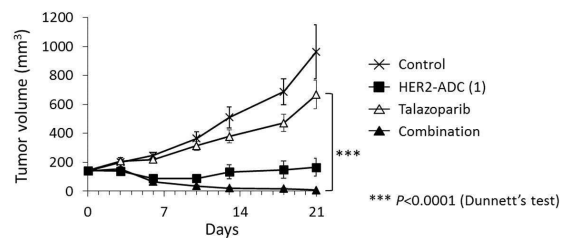
シグナル配列 (1-20)、可変領域 (21-128)、定常領域 (129-233)

20

【図 13】



【図 14】

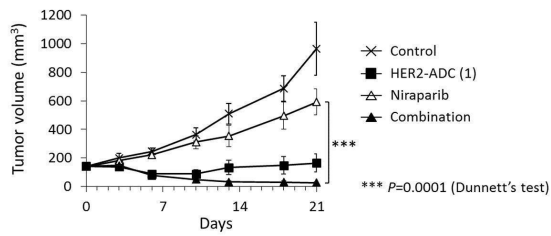


30

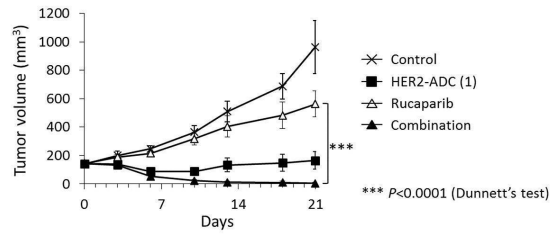
40

50

【 図 1 5 】

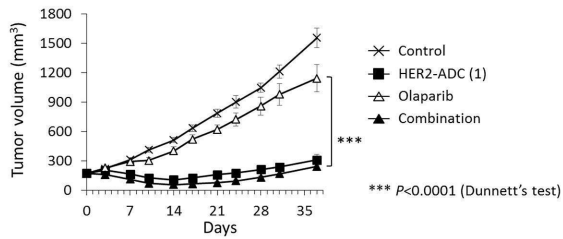


【 図 1 6 】

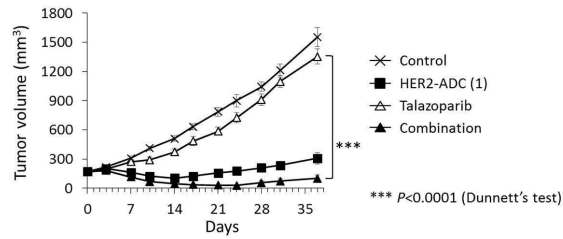


10

【 図 1 7 】

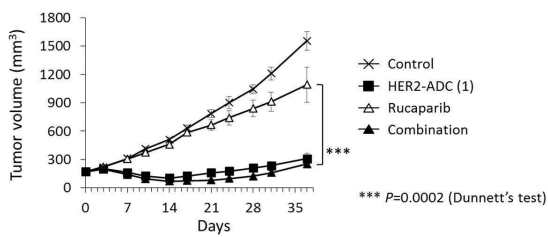


【 図 1 8 】

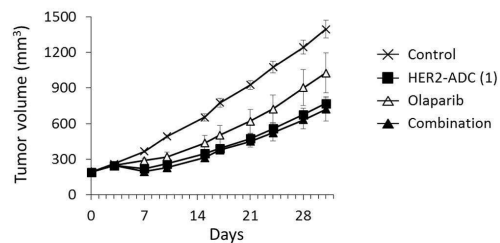


20

【 図 1 9 】



【 図 2 0 】

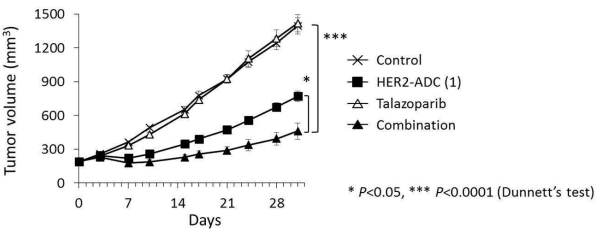


30

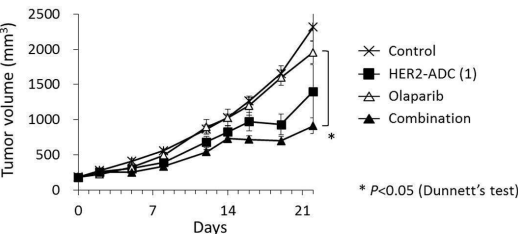
40

50

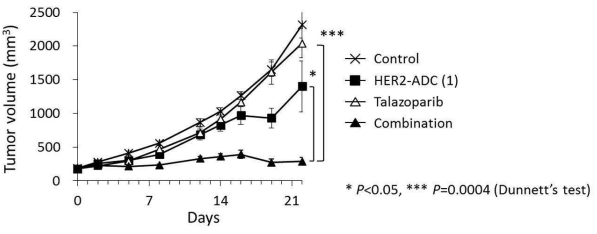
【 図 2 1 】



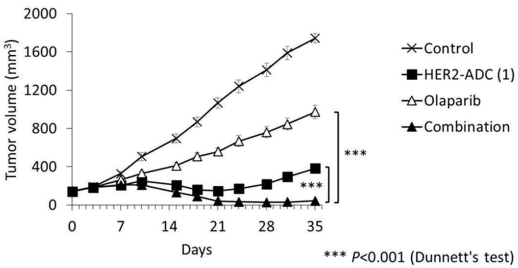
【 図 2 2 】



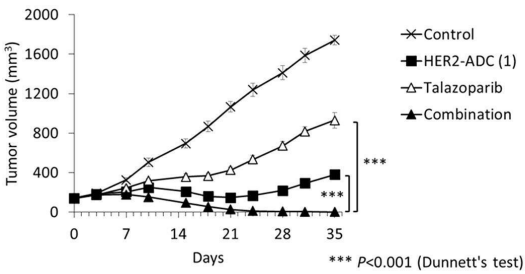
【 図 2 3 】



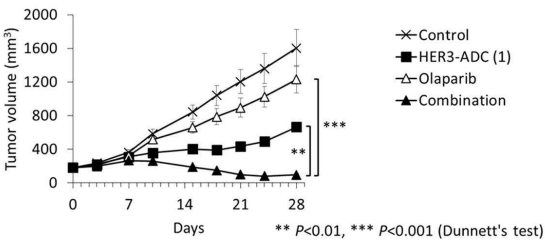
【 図 2 4 】



【 図 2 5 】



【 図 2 6 】



10

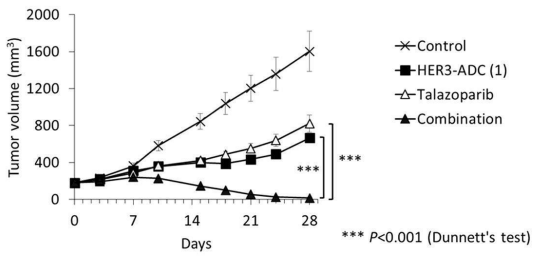
20

30

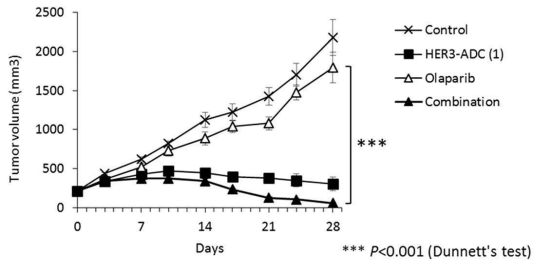
40

50

【 図 2 7 】

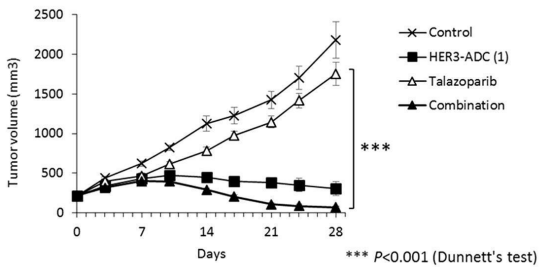


【 図 2 8 】

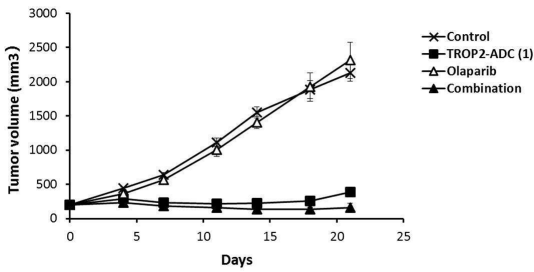


10

【 図 2 9 】

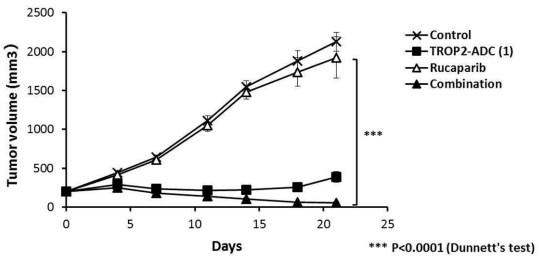


【 図 3 0 】

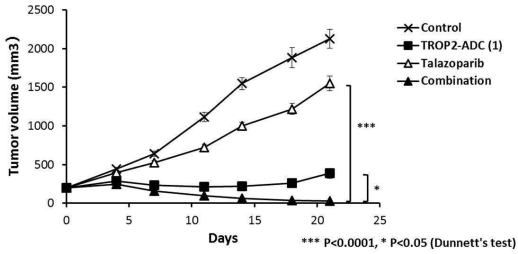


20

【 図 3 1 】



【 図 3 2 】

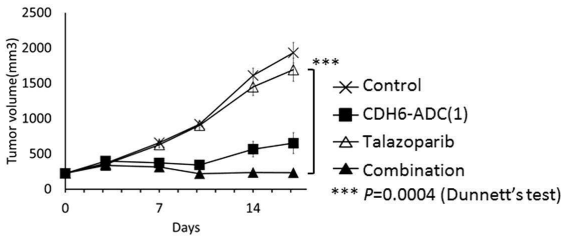


30

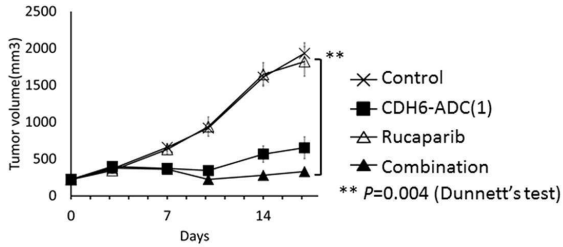
40

50

【 図 3 3 】

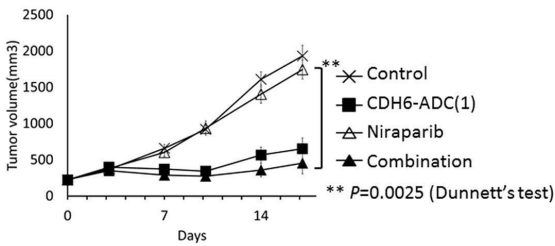


【 図 3 4 】

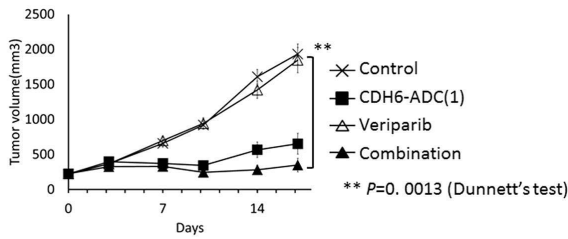


10

【 図 3 5 】

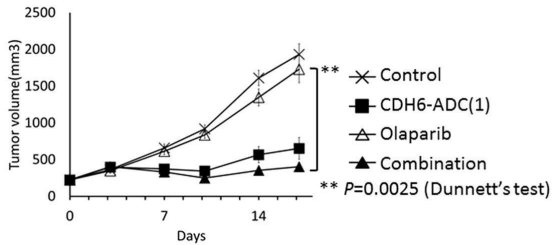


【 図 3 6 】



20

【 図 3 7 】



30

【 配 列 表 】

0007608164000001.app

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/502 (2006.01)	A 6 1 K	31/502	
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	C
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	L
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
C 0 7 K	16/30 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
		A 6 1 P	43/00	1 2 1
		C 0 7 K	16/30	

(74)代理人 100204582

弁理士 大栗 由美

(72)発明者 扇谷 祐輔

東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 第一三共株式会社内

(72)発明者 岡嶌 大祐

東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 第一三共株式会社内

(72)発明者 橋本 悠里

東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 第一三共株式会社内

(72)発明者 鈴木 宏和

東京都中央区日本橋本町三丁目 5 番 1 号 第一三共株式会社内

審査官 菊池 美香

(56)参考文献

国際公開第 2 0 1 5 / 1 1 5 0 9 1 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 1 5 5 9 9 8 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 5 / 0 9 8 0 9 9 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 7 6 8 7 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 3 5 5 0 1 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 1 2 1 3 6 (W O , A 1)

BERETTA, G. L. et al. , Camptothecin Resistance in Cancer: Insights into the molecular mechanisms of a DNA-damaging drug , Current Medicinal Chemistry , 2013年 , Vol.20 , pp.1541-1565

CARDILLO, Thomas M. et al. , Synthetic lethality exploitation by an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate, IMMU-132, plus PAR , Clinical Cancer Research , 2017年 , Vol.23, No.13 , pp.3405-3415

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 4 7 / 6 8

A 6 1 K 3 1 / 4 1 8 4

A 6 1 K 3 1 / 4 5 4

A 6 1 K 3 1 / 4 7 4 5

A 6 1 K 3 1 / 5 0 1

A 6 1 K 3 1 / 5 0 2

A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5

A 6 1 K 3 1 / 5 5

A 6 1 K 3 9 / 3 9 5

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 9 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

C 0 7 K 1 6 / 3 0

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(ST
N)