(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-513620
(P2025-513620A)
(43)公表日　令和7年4月24日(2025.4.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4745(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4745		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｎ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*47/68　(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｄ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00　(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*15/00　(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｈ０４５

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全144頁）　最終頁に続く

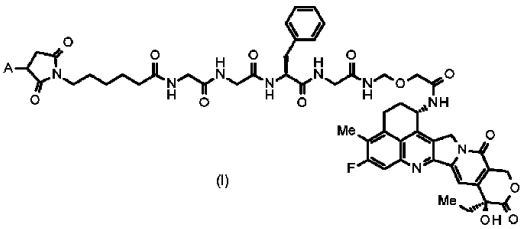
(21)出願番号　特願2024-563229(P2024-563229)
(86)(22)出願日　令和5年4月26日(2023.4.26)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月5日(2024.12.5)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/054298
(87)国際公開番号　WO2023/209591
(87)国際公開日　令和5年11月2日(2023.11.2)
(31)優先権主張番号　63/335,558
(32)優先日　令和4年4月27日(2022.4.27)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

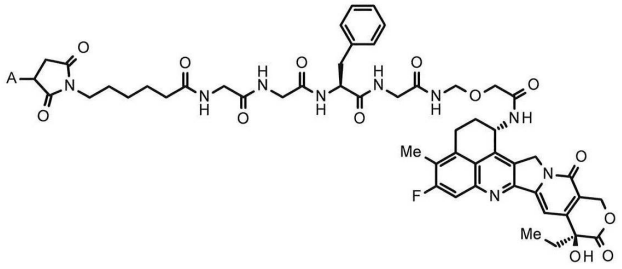
(71)出願人　307010166
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号
(71)出願人　502097090
アストラゼネカ ユーケー リミテッド
イギリス国 シービー２ ０エーエー ケンブリッジ， フランシス クリック アヴェニュー １，ケンブリッジ バイオメディカル キャンパス
(74)代理人　230104019
弁護士　大野 聖二
(74)代理人　100119183
弁理士　松任谷 優子
(74)代理人　100149076
弁理士　梅田 慎介

最終頁に続く

(54)【発明の名称】　抗体－薬物コンジュゲートとＥＺＨ１阻害剤および／またはＥＺＨ２阻害剤との組合せ

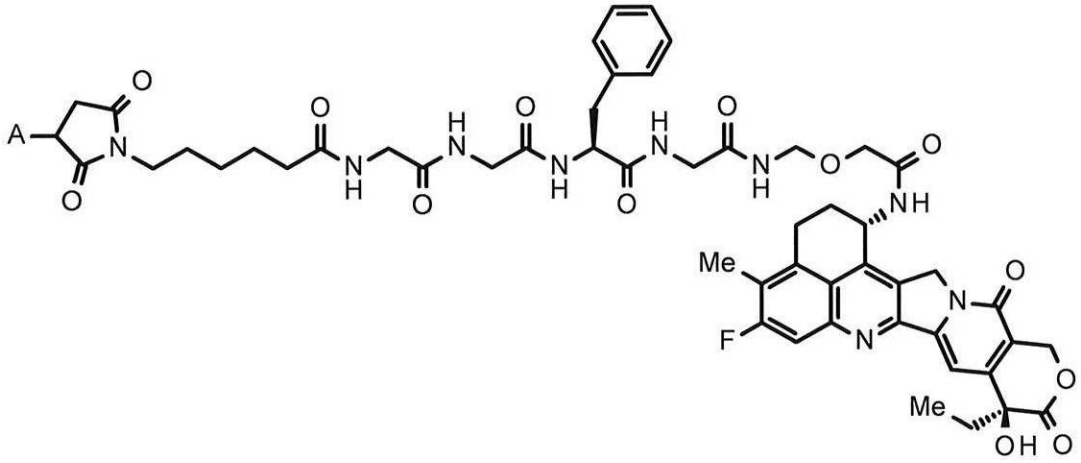
(57)【要約】
以下の式（式中、Ａは抗体との接続位置を表す）で表される薬物リンカーがチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とが組み合わせて投与される医薬製品、ならびに／または抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤を組み合わせて対象に投与する治療のための方法。


(I)



【選択図】　なし

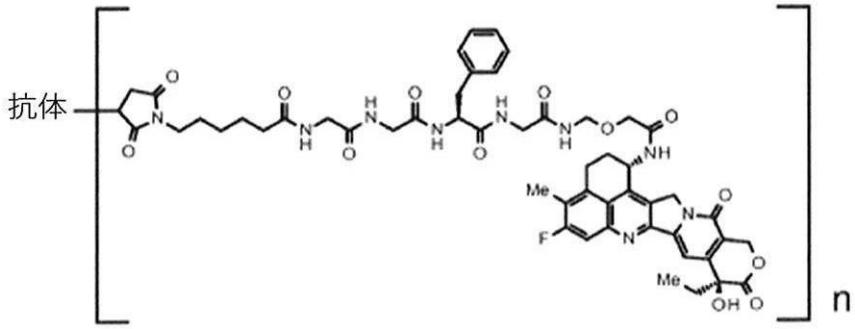
【特許請求の範囲】
【請求項１】
抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを含む、組み合わせて投与するための医薬製品であって、
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化１】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、医薬製品。
【請求項２】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、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ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、請求項１に記載の医薬製品。
【請求項３】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項２に記載の医薬製品。
【請求項４】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、請求項３に記載の医薬製品。
【請求項５】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、請求項３に記載の医薬製品。
【請求項６】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３に記載の医薬製品。
【請求項７】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３に記載の医薬製品。
【請求項８】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項３～７のいずれか一項に記載の医薬製品。

【請求項９】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項２に記載の医薬製品。

【請求項１０】

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、請求項９に記載の医薬製品。

【請求項１１】

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、請求項９に記載の医薬製品。

【請求項１２】

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項９に記載の医薬製品。

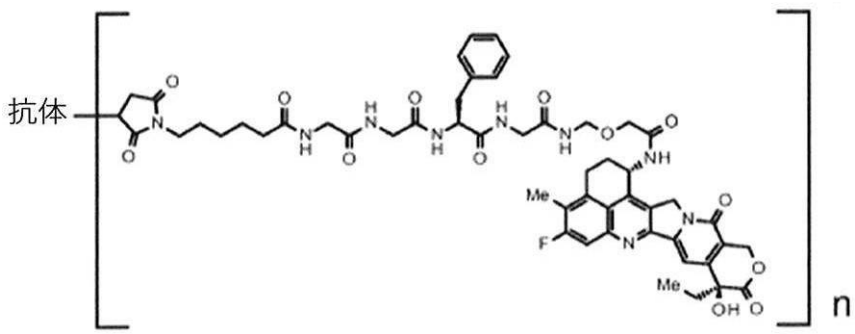
【請求項１３】

抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項１２に記載の医薬製品。

【請求項１４】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項９～１３のいずれか一項に記載の医薬製品。

【請求項１５】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項２に記載の医薬製品。

【請求項１６】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、請求項１５に記載の医薬製品。

【請求項１７】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、請求項１５に記載の医薬製品。

【請求項１８】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項１５に記載の医薬製品。

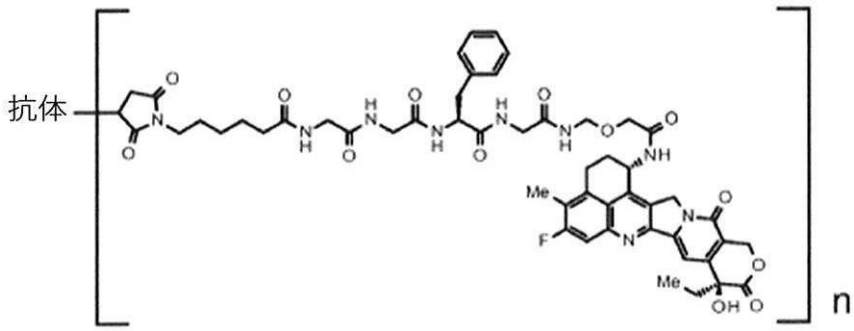
【請求項１９】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項１８に記載の医薬製品。

【請求項２０】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、請求項１５～１９のいずれか一項に記載の医薬製品。

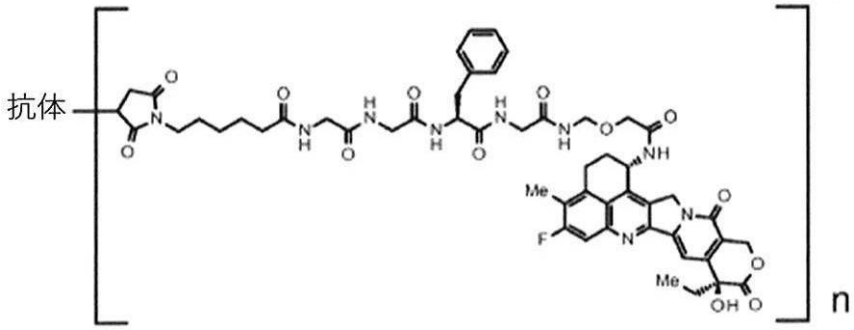
【請求項２１】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項２に記載の医薬製品。

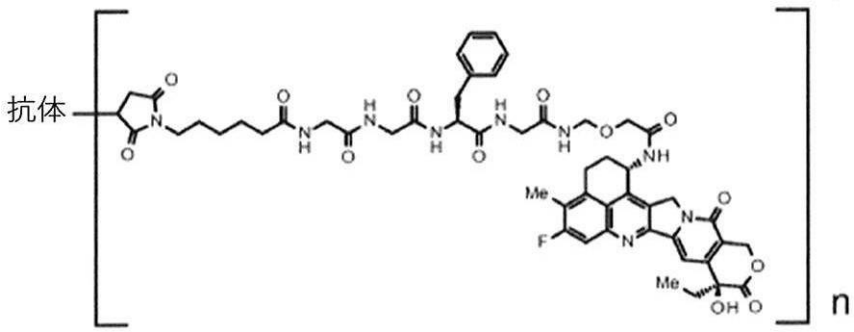
【請求項２２】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からな

る軽鎖を含む抗体である、請求項２１に記載の医薬製品。
【請求項２３】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項２２に記載の医薬製品。
【請求項２４】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化５】

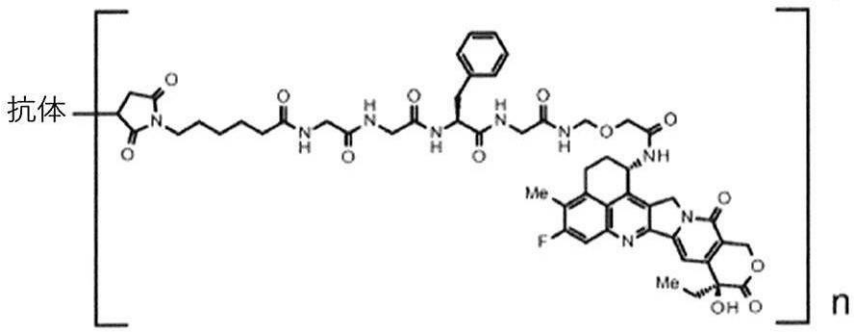


で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、請求項２１～２３のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項２５】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項２に記載の医薬製品。
【請求項２６】
抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項２５に記載の医薬製品。
【請求項２７】
抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項２６に記載の医薬製品。
【請求項２８】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化６】



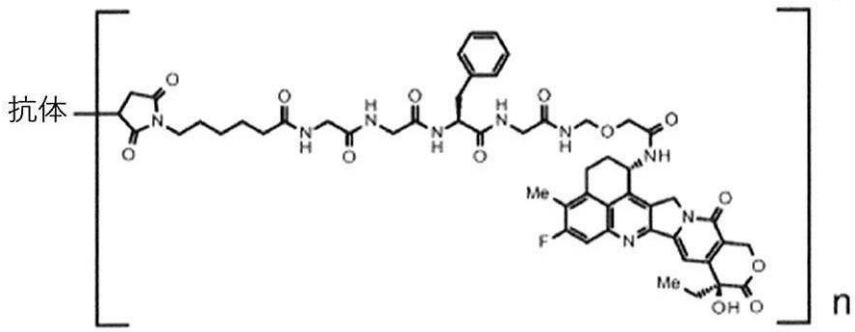
で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項２５～２７のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項２９】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項２に記載の医薬

製品。
【請求項３０】
抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項２９に記載の医薬製品。
【請求項３１】
抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項３０に記載の医薬製品。
【請求項３２】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項２９～３１のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項３３】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＭＵＣ１抗体である、請求項２に記載の医薬製品。
【請求項３４】
抗ＭＵＣ１抗体が、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３３に記載の医薬製品。
【請求項３５】
抗ＭＵＣ１抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項３４に記載の医薬製品。
【請求項３６】
抗ＭＵＣ１抗体が、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３３に記載の医薬製品。
【請求項３７】
抗ＭＵＣ１抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項３６に記載の医薬製品。
【請求項３８】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項３３～３７のいずれか一項に記載の医薬製品。

【請求項３９】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＣＤ３７抗体である、請求項２に記載の医薬製品。

【請求項４０】

抗ＣＤ３７抗体が、

（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、

（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに

（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、請求項３９に記載の医薬製品。

【請求項４１】

抗ＣＤ３７抗体が、

（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、

（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに

（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、請求項３９に記載の医薬製品。

【請求項４２】

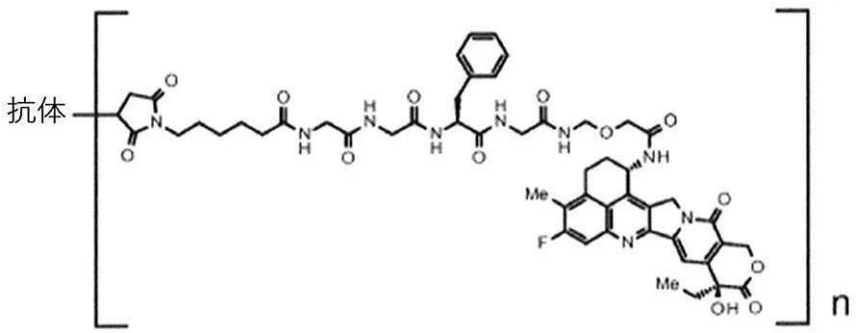
抗ＣＤ３７抗体が、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３９に記載の医薬製品。

【請求項４３】

抗ＣＤ３７抗体が、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、請求項４２に記載の医薬製品。

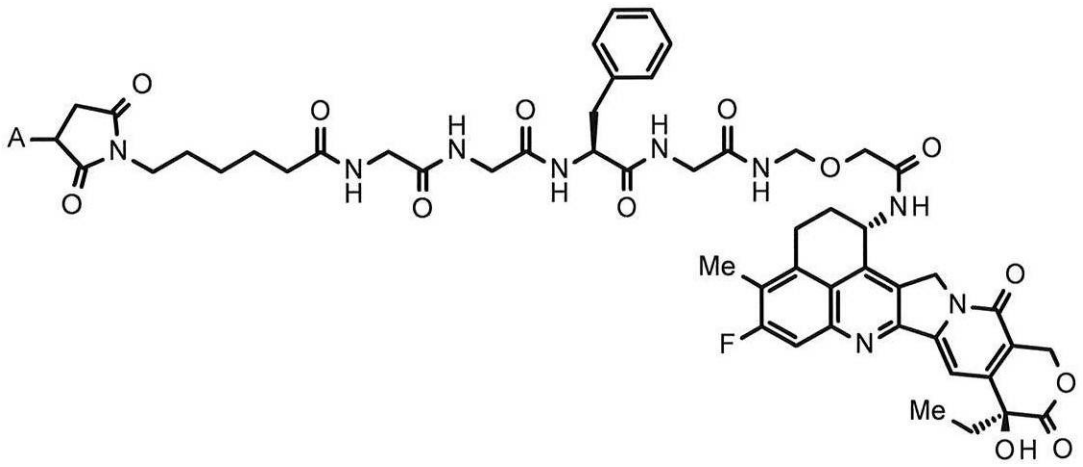
【請求項４４】

重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、請求項４２または請求項４３に記載の医薬製品。
【請求項４５】
抗ＣＤ３７抗体が、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３９に記載の医薬製品。
【請求項４６】
抗ＣＤ３７抗体が、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、請求項４５に記載の医薬製品。
【請求項４７】
重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、請求項４５または請求項４６に記載の医薬製品。
【請求項４８】
抗ＣＤ３７抗体が、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項３９に記載の医薬製品。
【請求項４９】
抗ＣＤ３７抗体が、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、請求項４８に記載の医薬製品。
【請求項５０】
重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、請求項４８または請求項４９に記載の医薬製品。
【請求項５１】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化９】

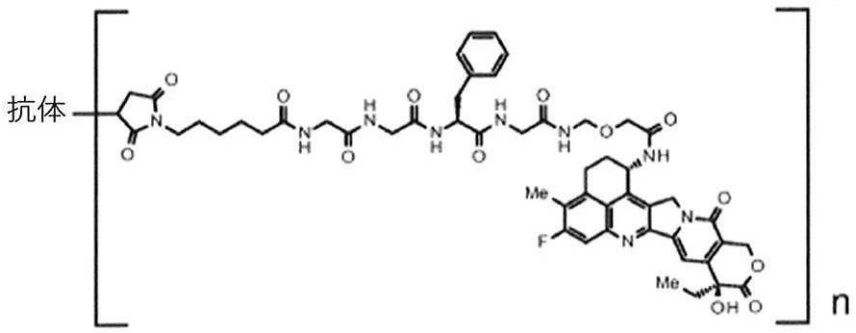


で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項３９～５０のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項５２】
抗体－薬物コンジュゲートが、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、請求項１～８のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項５３】
抗体－薬物コンジュゲートが、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、請求項１、２、および１５～２０のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項５４】
阻害剤がＥＺＨ２阻害剤である、請求項１～５３のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項５５】
阻害剤が、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、請求項５４に記載の医薬製品。

【請求項５６】
阻害剤がＥＺＨ１／２阻害剤である、請求項１～５３のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項５７】
阻害剤が、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、請求項５６に記載の医薬製品。
【請求項５８】
阻害剤が、バレメトスタットトシル酸塩である、請求項５６または請求項５７に記載の医薬製品。
【請求項５９】
抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤が、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、請求項１～５８のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項６０】
乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つの治療に使用するためのものである、請求項１～５９のいずれか一項に記載の医薬製品。
【請求項６１】
乳がんの治療に使用するためのものである、請求項６０に記載の医薬製品。
【請求項６２】
トリプルネガティブ乳がんの治療に使用するためのものである、請求項６１に記載の医薬製品。
【請求項６３】
胃がんの治療に使用するためのものである、請求項６０に記載の医薬製品。
【請求項６４】
卵巣がんの治療に使用するためのものである、請求項６０に記載の医薬製品。
【請求項６５】
肺がんの治療に使用するためのものである、請求項６０に記載の医薬製品。
【請求項６６】
膵臓がんの治療に使用するためのものである、請求項６０に記載の医薬製品。
【請求項６７】
疾患を治療のための方法に使用するための抗体－薬物コンジュゲートであって、前記方法は、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤と組み合わせて、抗体－薬物コンジュゲートを投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【化１０】

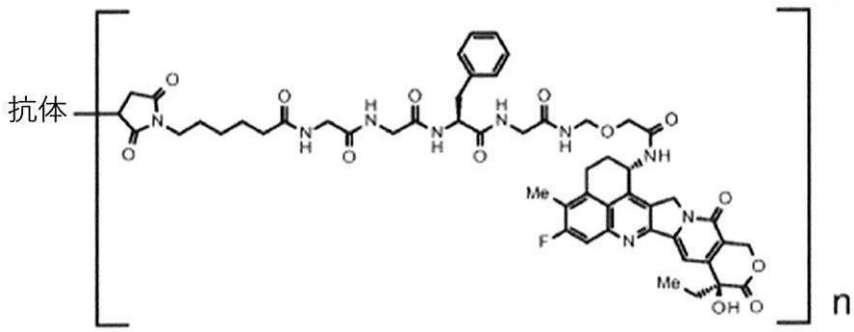


（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項６８】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、抗ＣＤＨ６抗体、抗ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、請求項６７に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項６９】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７０】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、請求項６９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７１】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、請求項６９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７２】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項６９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７３】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項６９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７４】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化１１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項６９～７３のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項７５】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７６】
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、請求項７５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７７】
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、請求項７５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７８】
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項７５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項７９】
抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項７８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項８０】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化１２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項７５～７９のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項８１】
抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項８２】
抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列

からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、請求項８１に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項８３】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、請求項８１に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項８４】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項８１に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

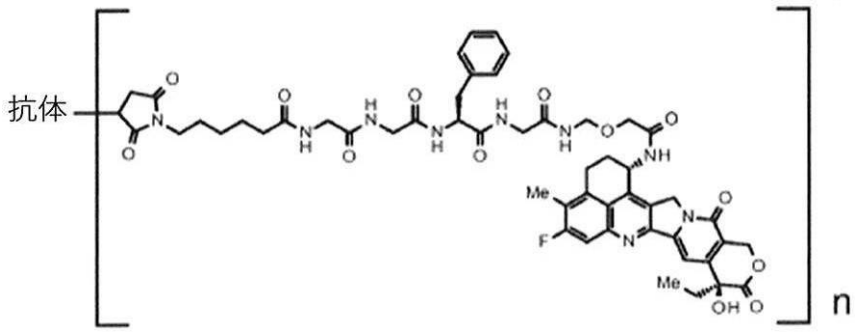
【請求項８５】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項８４に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項８６】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化１３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、請求項８１～８５のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項８７】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項８８】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項８７に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

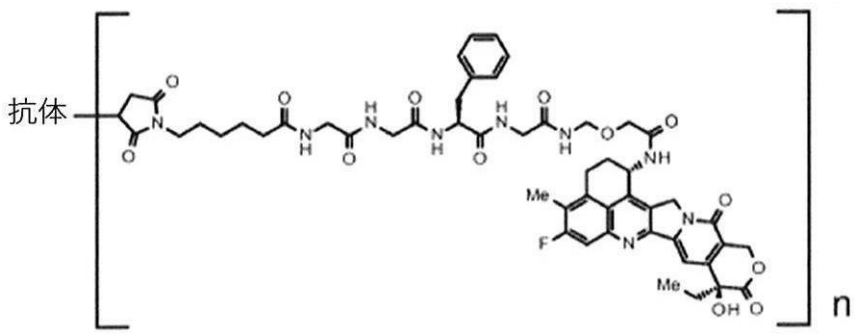
【請求項８９】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項８８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９０】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化１４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、請求項８７～８９のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９１】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９２】

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項９１に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

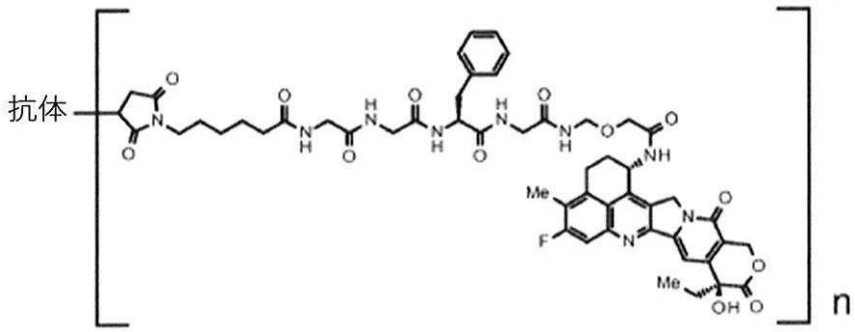
【請求項９３】

抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項９２に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９４】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化１５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項９１～９３のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９５】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９６】

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項９５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート

。

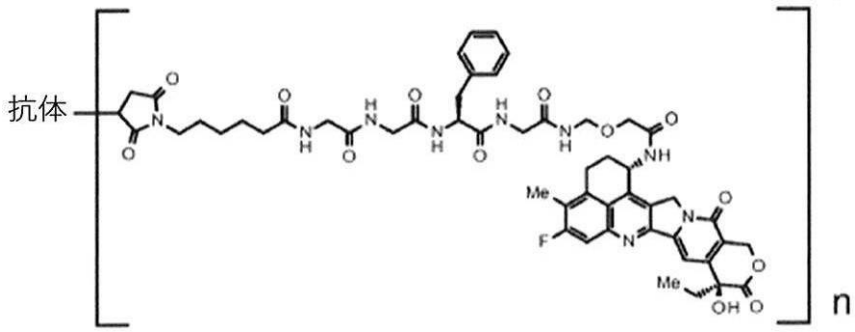
【請求項９７】

抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項９６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９８】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化１６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項９５～９７のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項９９】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＭＵＣ１抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１００】

抗ＭＵＣ１抗体が、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項９９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０１】

抗ＭＵＣ１抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項１００に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０２】

抗ＭＵＣ１抗体が、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項９９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

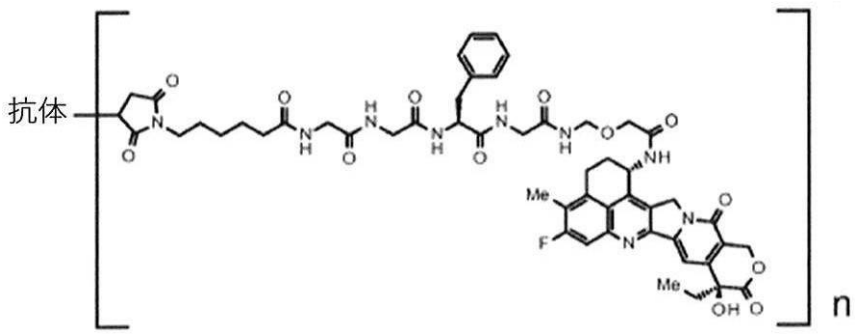
【請求項１０３】

抗ＭＵＣ１抗体が、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、請求項１０２に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０４】

抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：

【化１７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項９９～１０３のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０５】

抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が、抗ＣＤ３７抗体である、請求項６８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０６】

抗ＣＤ３７抗体が、

（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、

（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに

（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、請求項１０５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０７】

抗ＣＤ３７抗体が、

（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、

（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに

（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、請求項１０５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０８】

抗ＣＤ３７抗体が、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項１０５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１０９】

抗ＣＤ３７抗体が、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、請求項１０８に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１１０】

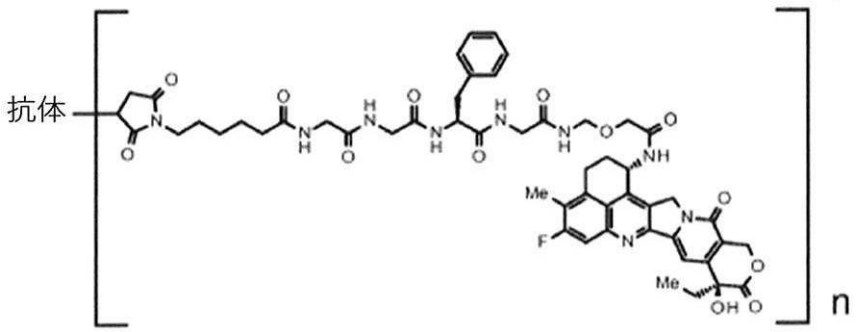
重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基がアミド化されている、請求項１０８または請求項１０９に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１１１】

抗ＣＤ３７抗体が、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項１０５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１１２】

抗ＣＤ３７抗体が、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、請求項１１１に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１３】
重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基がアミド化されている、請求項１１１または請求項１１２に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１４】
抗ＣＤ３７抗体が、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、請求項１０５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１５】
抗ＣＤ３７抗体が、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、請求項１１４に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１６】
重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基がアミド化されている、請求項１１４または請求項１１５に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１７】
抗体－薬物コンジュゲートが、以下の式：
【化１８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、請求項１０５～１１６のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１８】
抗体－薬物コンジュゲートが、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、請求項６７～７４のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１１９】
抗体－薬物コンジュゲートが、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、請求項６７～６８および８１～８６のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２０】
阻害剤がＥＺＨ２阻害剤である、請求項６７～１１９のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２１】
阻害剤が、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１２０に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２２】
阻害剤がＥＺＨ１／２二重阻害剤である、請求項６７～１１９のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項１２３】
阻害剤が、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、請求項１２２に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２４】
阻害剤が、バレメトスタットトシル酸塩である、請求項１２２または請求項１２３に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２５】
抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤が、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、請求項６７～１２４のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２６】
疾患が、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、請求項６７～１２５のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２７】
疾患が乳がんである、請求項１２６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２８】
疾患がトリプルネガティブ乳がんである、請求項１２７に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１２９】
疾患が胃がんである、請求項１２６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１３０】
疾患が卵巣がんである、請求項１２６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１３１】
疾患が肺がんである、請求項１２６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【請求項１３２】
疾患が膵臓がんである、請求項１２６に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、特定の抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とが組み合わせて投与される医薬製品、ならびに／または特定の抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを組み合わせて対象に投与する治療のための方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
ポリコームファミリーは、ヒストン修飾により媒介されるクロマチン制御を介して遺伝子発現を負に調節する。ｚｅｓｔｅホモログエンハンサー１／２（ＥＺＨ１／２）は、ヒストンＨ３Ｋ２７をトリメチル化するポリコーム抑制複合体２（ＰＲＣ２）の活性中心である。ＥＺＨ１およびＥＺＨ２は、互いの機能を相互補完し、細胞内のエピゲノムを維持する。ＥＺＨ２の阻害は、細胞全体のＨ３Ｋ２７のメチル化レベルを低減させるが、その効果はＥＺＨ１の補完効果により制限される。ＥＺＨ１およびＥＺＨ２を同時に阻害すると、メチル化がより効果的に除去される（非特許文献１）。ＰＲＣ２の成分の異常は、がん、および幹細胞の機能異常を引き起こす。特に、ＥＺＨ２遺伝子の異常およびその発現上昇は、多くのがんで特定されているメチル化Ｈ３Ｋ２７ｍｅ３の蓄積を誘導する。ＥＺ

Ｈ２は、がんの新たな分子標的として注目されており、研究が盛んに実施されている（非特許文献２、３）。

【０００３】

ＥＺＨ１阻害活性および／またはＥＺＨ２阻害活性を有する化合物の例としては、ＥＺＨ１／２二重阻害剤、（２Ｒ）－７－クロロ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミドおよびその薬学的に許容される塩が公知である（特許文献１）。

【０００４】

シュラーフェン１１（ＳＬＦＮ１１）は、ストレスを受けた複製フォークに動員され、複製阻止および細胞死を不可逆的に誘発する推定ＤＮＡ／ＲＮＡヘリカーゼであり、細胞傷害性化学療法、特にトポイソメラーゼ（ＴＯＰ）ＩおよびＴＯＰＩＩなどのＤＮＡ傷害剤（ＤＤＡ）（それぞれイリノテカンおよびエトポシド）、ＤＮＡ合成阻害剤（例えば、ゲムシタビン）、およびＤＮＡ架橋剤、およびアルキル化剤（例えば、シスプラチン）に対する感受性の有望な予測因子として浮上している（非特許文献４）。

【０００５】

１つの研究では、ＥＺＨ１／２阻害剤が、ＳＬＦＮ１１のエピジェネティックサイレンシングにより引き起こされる後天性化学療法耐性のエピジェネティック機序を逆転させることができることが見出された。この状況では、ＥＺＨ１／２の阻害は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、ＳＬＦＮ１１発現を回復させ、様々なＤＮＡ傷害剤と相乗効果を発揮することができた（非特許文献５）。

【０００６】

がん療法の観点では、複数の抗がん剤を組み合わせて使用する療法が有効であることが知られており、種々の研究（組合せ療法に関する）が活発に実施されている。例えば、特許出願には、ＥＺＨ１／２二重阻害剤および別の薬剤の組合せを含む組合せ薬物が優れた抗がん効果を発揮することが開示されている（特許文献１２）。さらに、再発性ＳＣＬＣを有する患者における、イリノテカンと組み合わせた、強力な二重ＥＺＨ１／２阻害剤であるバレメトスタット（ＤＳ－３２０１ｂ）の安全性および耐容性を評価する第Ｉ相および第ＩＩ相治験（ＮＣＴ０３８７９７９８）が進行中である。

【０００７】

がん細胞の表面に発現する抗原に結合し、細胞内部移行が可能な抗体にコンジュゲートされた細胞傷害性を有する薬物を有する抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、薬物をがん細胞に対して選択的に送達することができ、したがってがん細胞内での薬物の蓄積を引き起こし、がん細胞を死滅させることが予想される（非特許文献６～１０）。

【０００８】

１つのそのような抗体－薬物コンジュゲートとして、抗体、およびトポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカンの誘導体をその成分として含む抗体－薬物コンジュゲートが公知である（特許文献２～１０、非特許文献１１～１５）。さらに、特許出願には、ｈＴＲＯＰ２遺伝子およびＳＬＦＮ１１遺伝子のｍＲＮＡレベルでの発現量を組み合わせることにより、抗ｈＴＲＯＰ２抗体を含む医薬を投与する対象をより正確に特定することができることが開示されている（特許文献１１）。

【０００９】

しかしながら、いずれの文献にも、前述の抗体－薬物コンジュゲートならびにＥＺＨ１阻害剤および／またはＥＺＨ２阻害剤の組合せ効果を示す試験結果も、そのような試験結果を示唆する科学的根拠も一切記載されていない。

【先行技術文献】

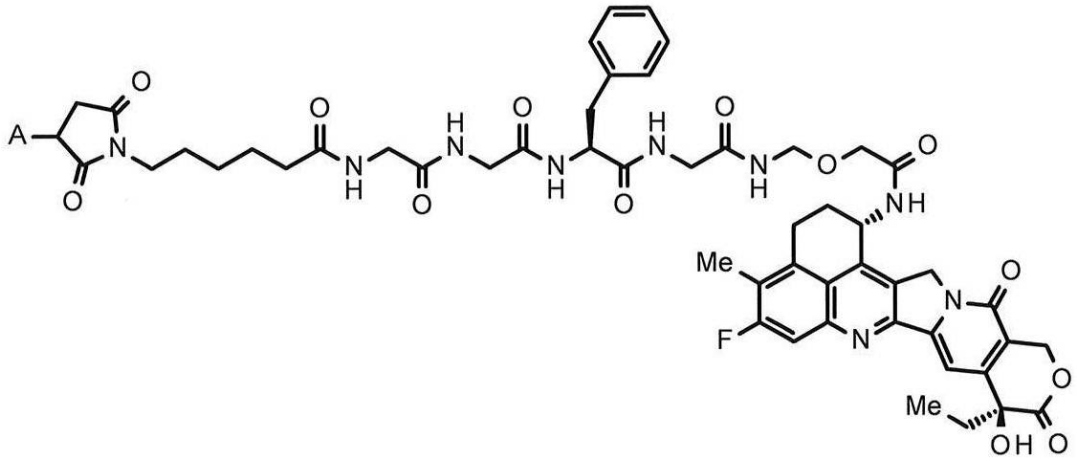
【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレット
【特許文献２】国際公開第２０１４／０５７６８７号パンフレット

【特許文献３】国際公開第２０１４／０６１２７７号パンフレット
【特許文献４】国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレット
【特許文献５】国際公開第２０１５／１１５０９１号パンフレット
【特許文献６】国際公開第２０１５／１４６１３２号パンフレット
【特許文献７】国際公開第２０１５／１５５９７６号パンフレット
【特許文献８】国際公開第２０１５／１５５９９８号パンフレット
【特許文献９】国際公開第２０１８／１３５５０１号パンフレット
【特許文献１０】国際公開第２０１８／２１２１３６号パンフレット
【特許文献１１】国際公開第２０２０／０４０２４５号パンフレット
【特許文献１２】国際公開第２０２０／１１１２３４号パンフレット
【非特許文献】
【００１１】
【非特許文献１】Ｓｈｅｎ，Ｘら、Ｍｏｌ　Ｃｅｌｌ　２００８年；３２巻（４号）：４９１～５０２
【非特許文献２】Ｓｐａｒｍａｎｎ　Ａ、ｖａｎ　Ｌｏｈｕｉｚｅｎ　Ｍ.、Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ　２００６年；６巻：８４６頁
【非特許文献３】Ｌｕｎｄ，Ａｄａｍｓ，Ｃｏｐｌａｎｄ.、Ｌｅｕｋｅｍｉａ　２０１４年；２８巻（１号）：４４～９.
【非特許文献４】Ｃｏｌｅｍａｎ，Ｎ.ら、Ｂｒｉｔｉｓｈ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃａｎｃｅｒ.（２０２１年）１２４巻：８５７～８５９頁
【非特許文献５】Ｐｏｉｒｉｅｒ，Ｊ.Ｔ.ら、Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｔｈｏｒａｃｉｃ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２０２０年）１５巻　４号：５２０～５４０頁
【非特許文献６】Ｄｕｃｒｙ，Ｌ.ら、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｃｈｅｍ.（２０１０年）２１巻、５～１３頁
【非特許文献７】Ａｌｌｅｙ，Ｓ.Ｃ.ら、Ｃｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ（２０１０年）１４巻、５２９～５３７頁
【非特許文献８】Ｄａｍｌｅ　Ｎ.Ｋ.Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎ.Ｂｉｏｌ.Ｔｈｅｒ.（２００４年）４巻、１４４５～１４５２頁
【非特許文献９】Ｓｅｎｔｅｒ　Ｐ.Ｄ.ら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（２０１２年）３０巻、６３１～６３７頁
【非特許文献１０】Ｂｕｒｒｉｓ　ＨＡら、Ｊ.Ｃｌｉｎ.Ｏｎｃｏｌ.（２０１１年）２９巻（４号）：３９８～４０５頁
【非特許文献１１】Ｏｇｉｔａｎｉ　Ｙ.ら、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０１６年）２２巻（２０号）、５０９７～５１０８頁
【非特許文献１２】Ｏｇｉｔａｎｉ　Ｙ.ら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０１６年）１０７巻、１０３９～１０４６頁
【非特許文献１３】Ｄｏｉ　Ｔら、Ｌａｎｃｅｔ　Ｏｎｃｏｌ.（２０１７年）１８巻、１５１２～２２頁
【非特許文献１４】Ｔａｋｅｇａｗａ　Ｎら、Ｉｎｔ.　Ｊ.　Ｃａｎｃｅｒ（２０１７年）１４１巻、１６８２～１６８９頁
【非特許文献１５】Ｙｏｎｅｓａｋａ　Ｋら、Ｏｎｃｏｇｅｎｅ（２０１９年）３８巻：１３９８～１４０９頁
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１２】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート（エキサテカン誘導体を成分として含む抗体－薬物コンジュゲート）は、単剤であっても優れた抗腫瘍効果を発揮することが確認されている。しかしながら、作用機序の異なる別の抗がん剤と組み合わせて抗体－薬物コンジュゲートを使用することにより、がん細胞の増殖を複数の様式で抑制し、さらなる優れた抗腫瘍効果を発揮することができる治療のための方法を得ることが求められている。

【００１３】
本発明の目的は、特定の抗体－薬物コンジュゲートを、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤と組み合わせて投与するための医薬製品、ならびに／または特定の抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを組み合わせて対象に投与する療法的使用および方法を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
本発明者らは、上記の課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、特定の抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤との組合せ投与が優れた組合せ効果を発揮することを見出し、それにより本発明を完成するに至った。
【００１５】
したがって、本発明は、以下の［１］～［２６１］を提供する。
【００１６】
［１］抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを含む、組み合わせて投与するための医薬製品であって、
抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００１７】
【化１】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、医薬製品。
【００１８】
［２］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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、または抗ＭＵＣ１抗体である、［１］に記載の医薬製品。
【００１９】
［３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ２抗体である、［２］に記載の医薬製品。
【００２０】
［４］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配

列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［３］に記載の医薬製品。

【００２１】

［５］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［３］に記載の医薬製品。

【００２２】

［６］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３］に記載の医薬製品。

【００２３】

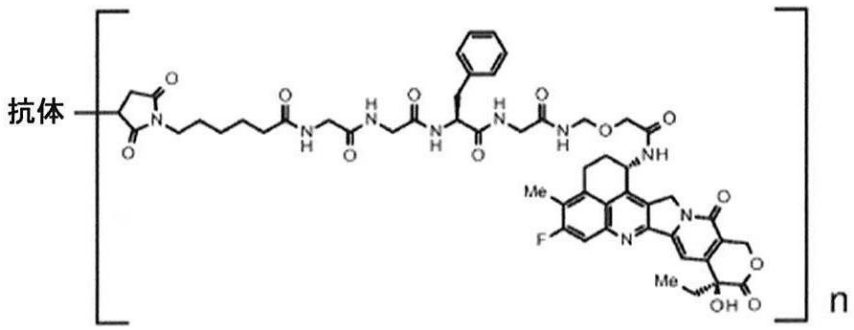
［７］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３］に記載の医薬製品。

【００２４】

［８］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【００２５】

【化２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［３］～［７］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００２６】

［９］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ３抗体である、［２］に記載の医薬製品。

【００２７】

［１０］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［９］に記載の医薬製品。

【００２８】

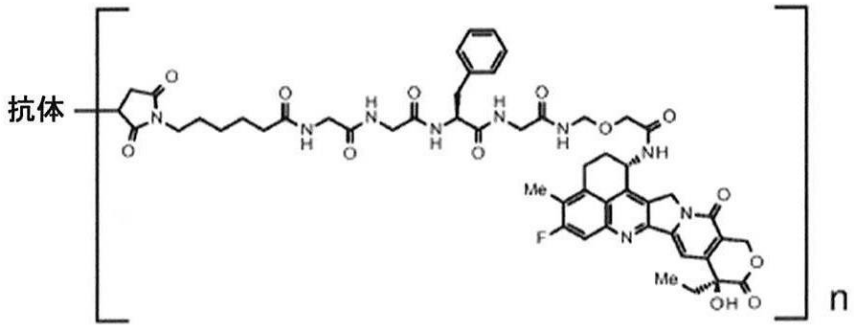
［１１］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１０］に記載の医薬製品。

【００２９】

［１２］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【００３０】

【化３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［９］～［１１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００３１】

［１３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２］に記載の医薬製品。

【００３２】

［１４］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１３］に記載の医薬製品。

【００３３】

［１５］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１３］に記載の医薬製品。

【００３４】

［１６］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１３］に記載の医薬製品。

【００３５】

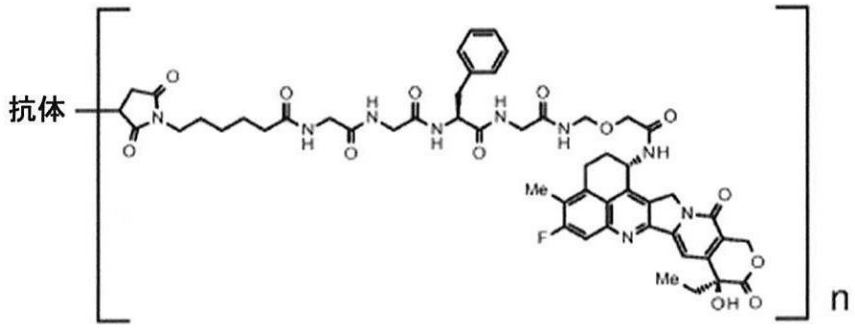
［１７］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１６］に記載の医薬製品。

【００３６】

［１８］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【００３７】

【化４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１３］～［１７］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００３８】

［１９］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２］に記載の医薬製品。

【００３９】

［２０］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１９］に記載の医薬製品。

【００４０】

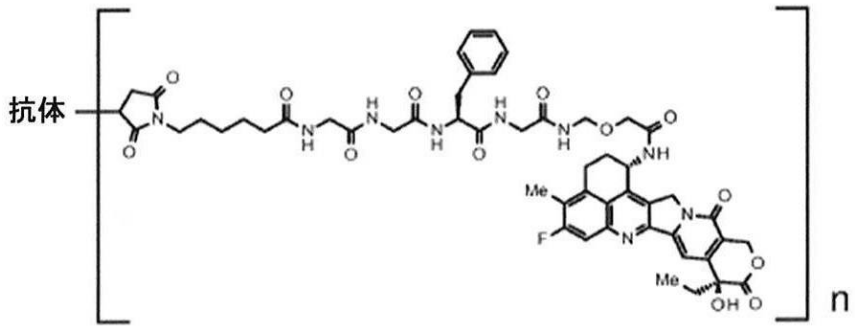
［２１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２０］に記載の医薬製品。

【００４１】

［２２］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【００４２】

【化５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１９］～［２１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

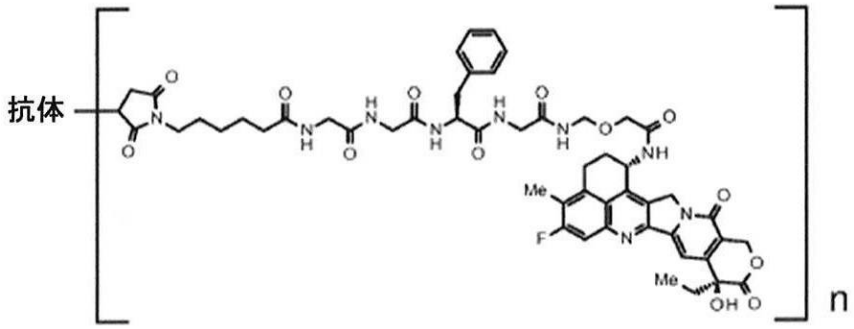
【００４３】

［２３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＧＰＲ２０抗体である、［２］に記載の医薬製品。

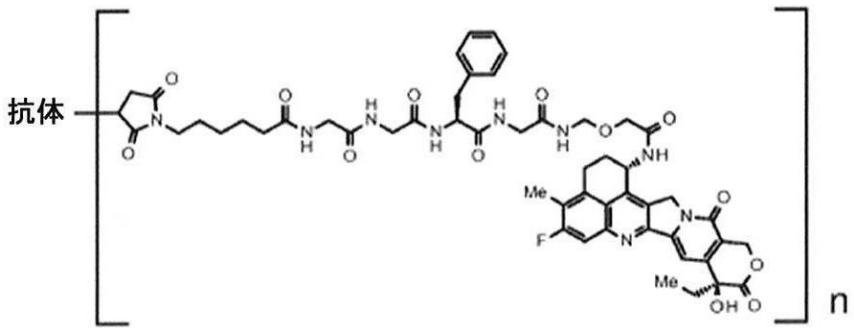
【００４４】

［２４］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３］に記載の医薬製品。

【００４５】
［２５］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２４］に記載の医薬製品。
【００４６】
［２６］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００４７】
【化６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２３］～［２５］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【００４８】
［２７］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤＨ６抗体である、［２］に記載の医薬製品。
【００４９】
［２８］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２７］に記載の医薬製品。
【００５０】
［２９］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２８］に記載の医薬製品。
【００５１】
［３０］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００５２】
【化７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２７］～［２９］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【００５３】

［３１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＭＵＣ１抗体である、［２］に記載の医薬製品。

【００５４】

［３２］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３１］に記載の医薬製品。

【００５５】

［３３］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［３２］に記載の医薬製品。

【００５６】

［３４］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３１］に記載の医薬製品。

【００５７】

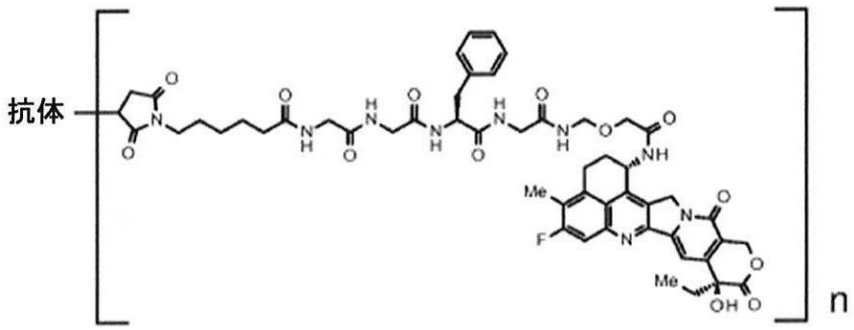
［３５］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［３４］に記載の医薬製品。

【００５８】

［３６］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【００５９】

【化８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［３１］～［３５］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６０】

［３７］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［１］～［８］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６１】

［３８］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［１］～［２］および［１３］～［１８］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６２】

［３９］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［１］～［３８］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６３】

［４０］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［３９］に記載の医薬製品。

【００６４】

［４１］阻害剤はＥＺＨ１／２阻害剤である、［１］～［３８］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６５】

［４２］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［４１］に記載の医薬製品。

【００６６】

［４３］阻害剤は、バレメトスタットトシル酸塩である、［４１］または［４２］に記載の医薬製品。

【００６７】

［４４］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［１］～［４３］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６８】

［４５］乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つの治療に使用するためのものである、［１］～［４４］および［２５７］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【００６９】

［４６］乳がんの治療に使用するためのものである、［４５］に記載の医薬製品。

【００７０】

［４７］トリプルネガティブ乳がんの治療に使用するためのものである、［４６］に記載の医薬製品。

【００７１】

［４８］胃がんの治療に使用するためのものである、［４５］に記載の医薬製品。

【００７２】

［４９］卵巣がんの治療に使用するためのものである、［４５］に記載の医薬製品。

【００７３】

［５０］肺がんの治療に使用するためのものである、［４５］に記載の医薬製品。

【００７４】

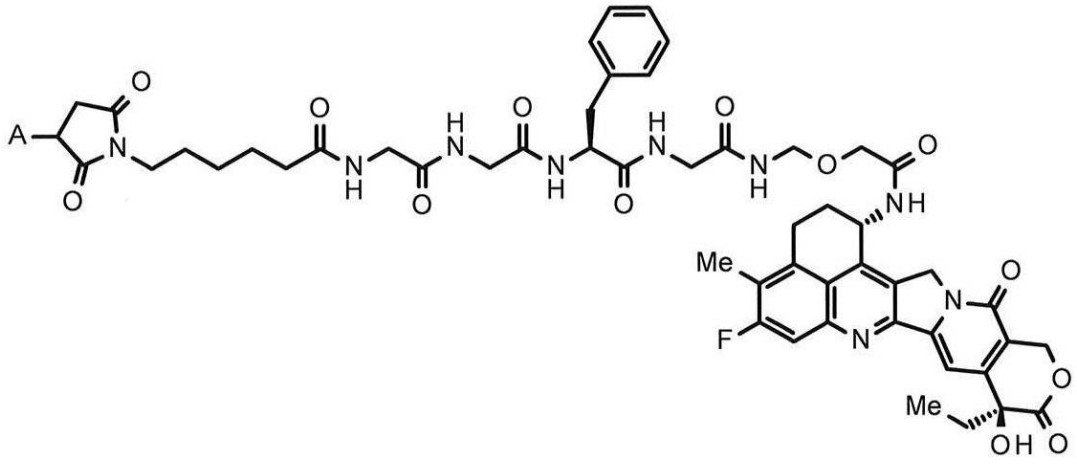
［５１］膵臓がんの治療に使用するためのものである、［４５］に記載の医薬製品。

【００７５】

［５２］治療のための方法であって、抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを組み合わせて、治療を必要とする対象に投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【００７６】

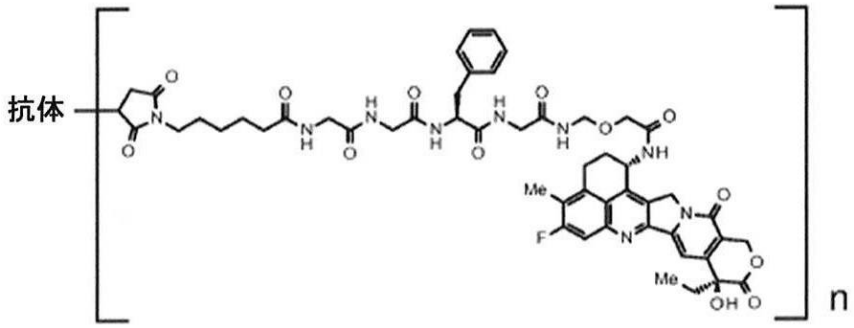
【化９】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）

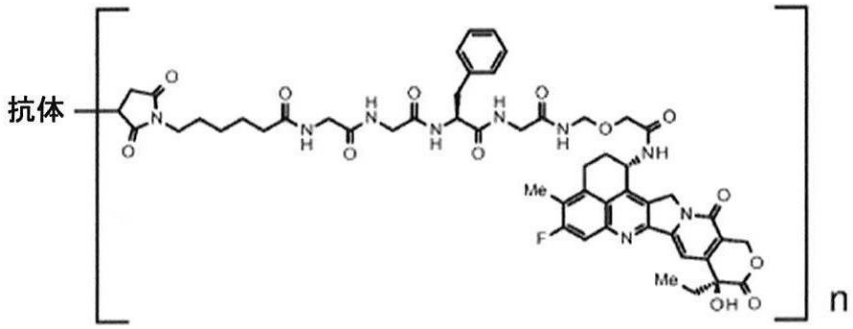
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされてい

る抗体－薬物コンジュゲートである、治療のための方法。
【００７７】
［５３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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、または抗ＭＵＣ１抗体である、［５２］に記載の治療のための方法。
【００７８】
［５４］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ２抗体である、［５３］に記載の治療のための方法。
【００７９】
「５５」抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［５４］に記載の治療のための方法。
【００８０】
［５６］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［５４］に記載の治療のための方法。
【００８１】
［５７］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［５４］に記載の治療のための方法。
【００８２】
［５８］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［５４］に記載の治療のための方法。
【００８３】
［５９］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００８４】
【化１０】



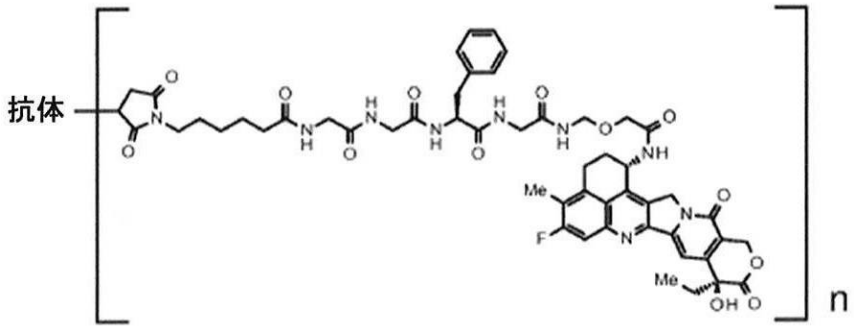
で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［５４］～［５８］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【００８５】
［６０］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ３抗体である、［５３］に記載

の治療のための方法。
【００８６】
［６１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［６０］に記載の治療のための方法。
【００８７】
［６２］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［６１］に記載の治療のための方法。
【００８８】
［６３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００８９】
【化１１】

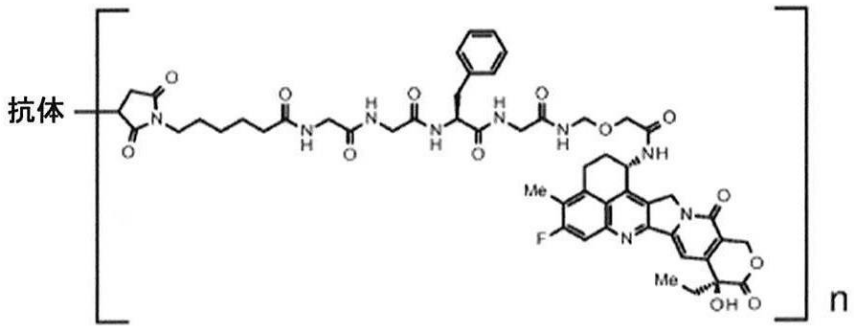


で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［６０］～［６２］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【００９０】
［６４］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＴＲＯＰ２抗体である、［５３］に記載の治療のための方法。
【００９１】
［６５］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［６４］に記載の治療のための方法。
【００９２】
［６６］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［６４］に記載の治療のための方法。
【００９３】
［６７］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［６４］に記載の治療のための方法。
【００９４】
［６８］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［６７］に記載の治療のための方法。

【００９５】
［６９］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００９６】
【化１２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［６４］～［６８］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【００９７】
［７０］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［５３］に記載の治療ための方法。
【００９８】
［７１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［７０］に記載の治療のための方法。
【００９９】
［７２］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［７１］に記載の治療のための方法。
【０１００】
［７３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０１０１】
【化１３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［７０］～［７２］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０１０２】
［７４］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＧＰＲ２０抗体である、［５３］に記載の治療のための方法。
【０１０３】

［７５］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［７４］に記載の治療のための方法。

【０１０４】

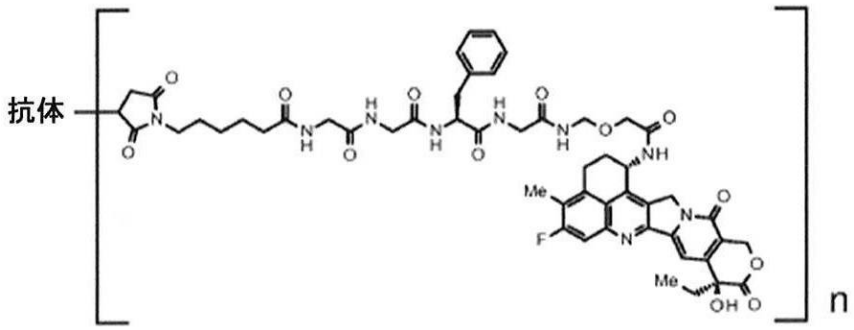
［７６］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［７５］に記載の治療のための方法。

【０１０５】

［７７］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１０６】

【化１４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［７４］～［７６］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０１０７】

［７８］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＣＤＨ６抗体である、［５３］に記載の治療ための方法。

【０１０８】

［７９］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［７８］に記載の治療のための方法。

【０１０９】

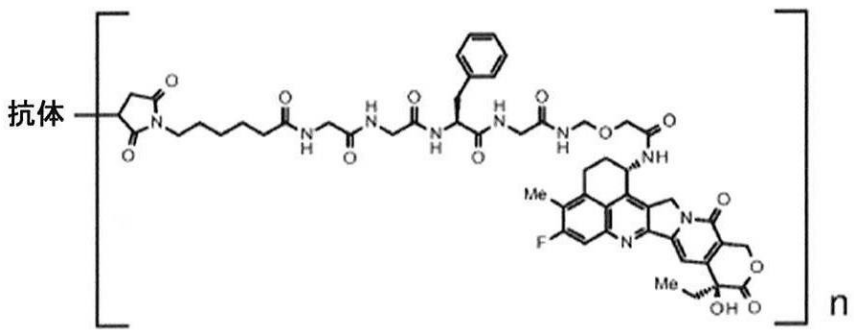
［８０］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［７９］に記載の治療のための方法。

【０１１０】

［８１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１１１】

【化１５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物

リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［７８］～［８０］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０１１２】

［８２］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＭＵＣ１抗体である、［５３］に記載の方法。

【０１１３】

［８３］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［８２］に記載の方法。

【０１１４】

［８４］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［８３］に記載の方法。

【０１１５】

［８５］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［８２］に記載の方法。

【０１１６】

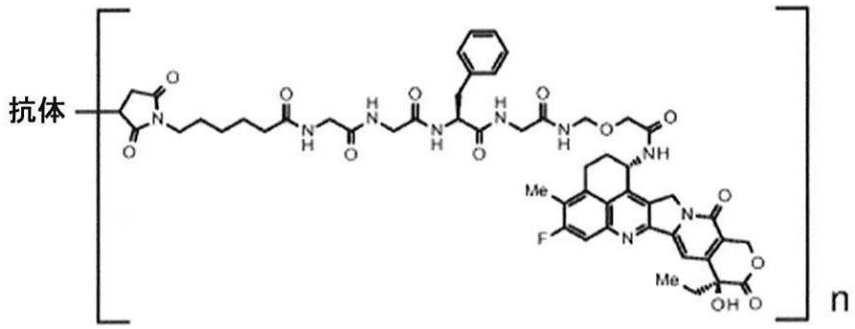
［８６］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［８５］に記載の方法。

【０１１７】

［８７］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１１８】

【化１６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［８２］～［８６］のいずれか一項に記載の方法。

【０１１９】

［８８］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［５２］～［５９］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０１２０】

［８９］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［５２］～［５３］および［６４］～［６９］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０１２１】

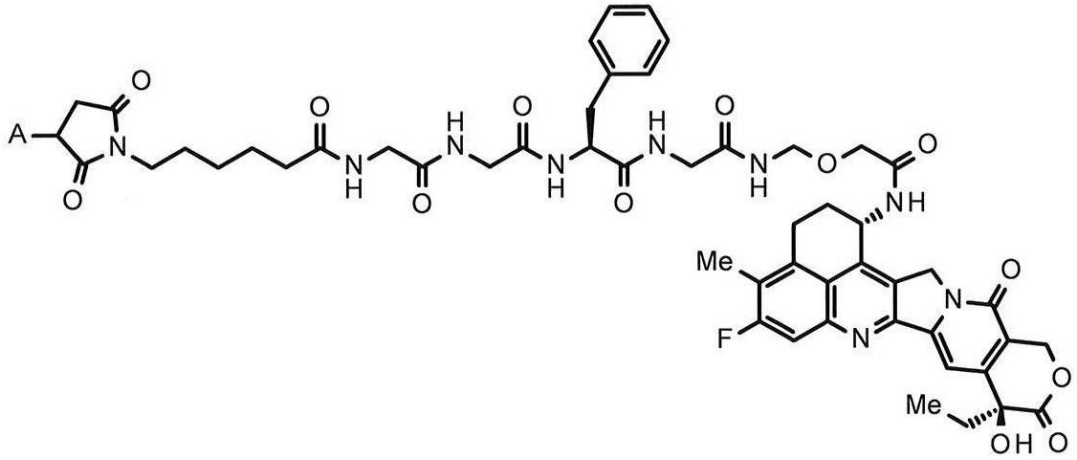
［９０］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［５２］～［８９］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０１２２】

［９１］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［９０］に記載の治療のための方法。

【０１２３】
［９２］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［５２］～［８９］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０１２４】
［９３］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［９２］に記載の治療のための方法。
【０１２５】
［９４］阻害剤はバレメトスタットトシル酸塩である、［９２］または［９３］に記載の治療のための方法。
【０１２６】
［９５］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［５２］～［９４］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０１２７】
［９６］乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つを治療するためのものである、［５２］～［９５］および［２５８］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０１２８】
［９７］乳がんを治療するためのものである、［９６］に記載の治療のための方法。
【０１２９】
［９８］トリプルネガティブ乳がんを治療するためのものである、［９７］に記載の治療のための方法。
【０１３０】
［９９］胃がんを治療するためのものである、［９６］に記載の治療のための方法。
【０１３１】
［１００］卵巣がんを治療するためのものである、［９６］に記載の治療のための方法。
【０１３２】
［１０１］肺がんを治療するためのものである、［９６］に記載の治療のための方法。
【０１３３】
［１０２］膵臓がんを治療するためのものである、［９６］に記載の治療のための方法。
【０１３４】
［１０３］疾患を治療するための方法に使用するための抗体－薬物コンジュゲートであって、方法は、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤と組み合わせて、抗体－薬物コンジュゲートを投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０１３５】

【化１７】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、抗体－薬物コンジュゲート。

【０１３６】

［１０４］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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、または抗ＭＵＣ１抗体である、［１０３］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１３７】

［１０５］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ２抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１３８】

［１０６］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１０５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１３９】

［１０７］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１０５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１４０】

［１０８］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１０５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

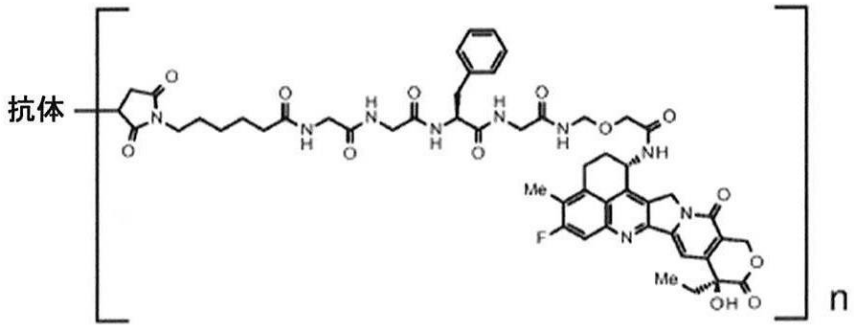
【０１４１】

［１０９］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１０５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

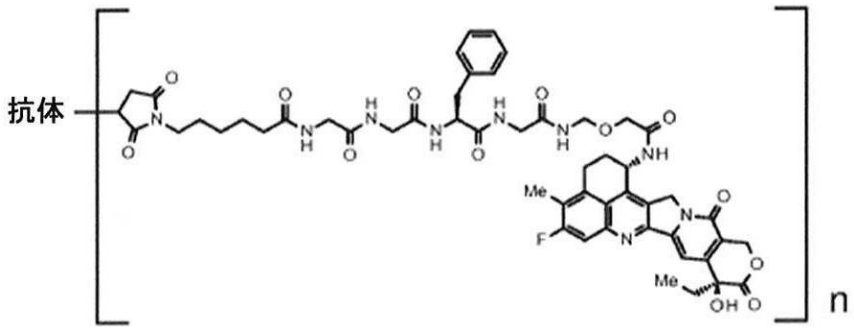
【０１４２】

［１１０］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１４３】
【化１８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１０５］～［１０９］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１４４】
［１１１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ３抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１４５】
［１１２］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１１１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１４６】
［１１３］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１１２］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１４７】
［１１４］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０１４８】
【化１９】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１１１］～［１１３］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１４９】
［１１５］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１５０】
［１１６］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列

からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１１５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５１】

［１１７］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１１５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５２】

［１１８］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１１５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５３】

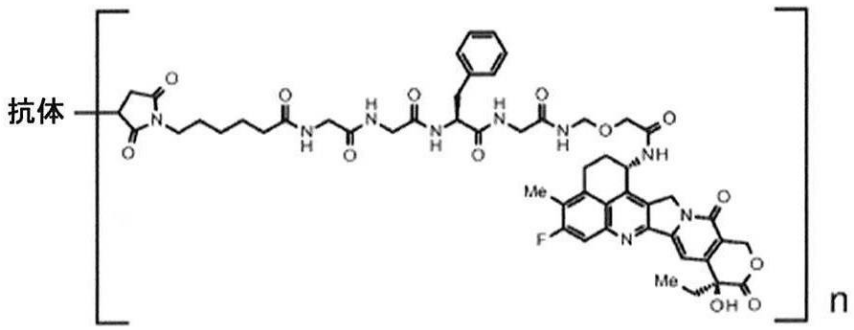
［１１９］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１１８］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５４】

［１２０］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１５５】

【化２０】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１１５］～［１１９］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５６】

［１２１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５７】

［１２２］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１２１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

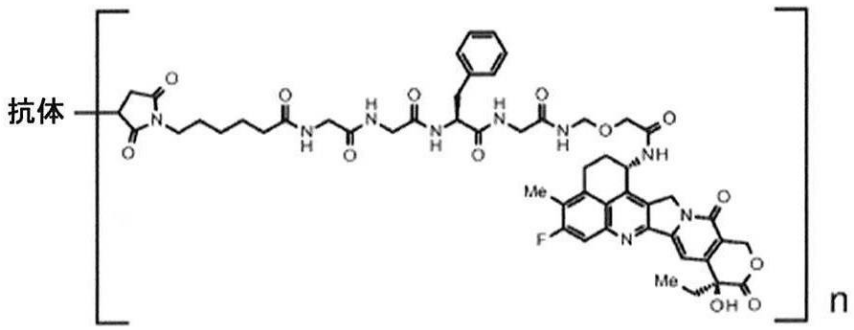
【０１５８】

［１２３］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１２２］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１５９】

［１２４］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１６０】
【化２１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１２１］～［１２３］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６１】

［１２５］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＧＰＲ２０抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６２】

［１２６］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１２５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

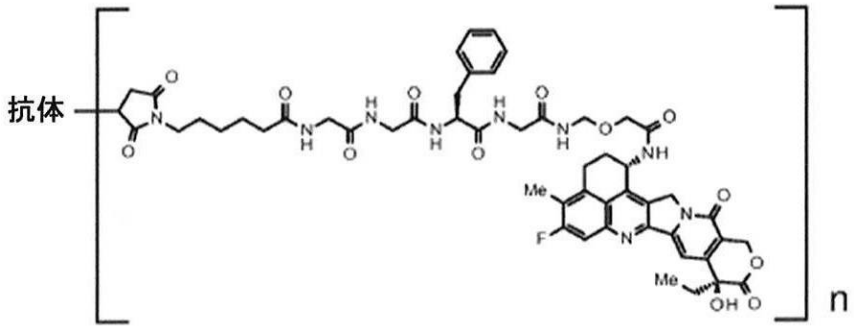
【０１６３】

［１２７］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１２６］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６４】

［１２８］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１６５】
【化２２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１２５］～［１２７］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６６】

［１２９］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤＨ６抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６７】

［１３０］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミ

ノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１２９］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６８】

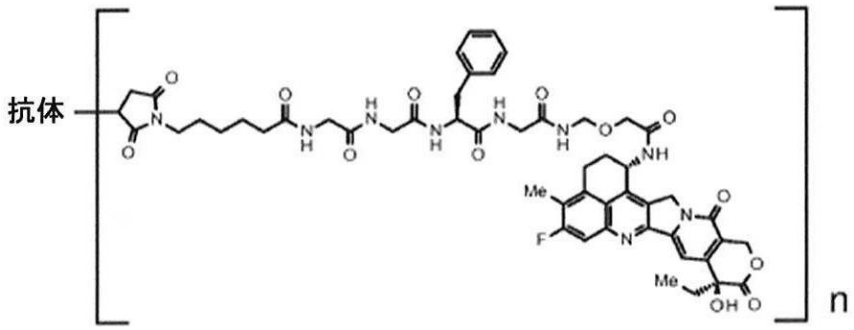
［１３１］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１３０］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１６９】

［１３２］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１７０】

【化２３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１２９］～［１３１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７１】

［１３３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＭＵＣ１抗体である、［１０４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７２】

［１３４］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１３３］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７３】

［１３５］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１３４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７４】

［１３６］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１３３］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７５】

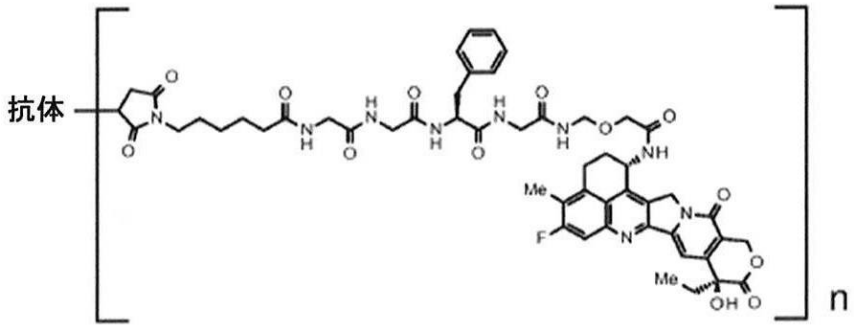
［１３７］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１３６］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７６】

［１３８］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０１７７】

【化２４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１３３］～［１３７］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７８】

［１３９］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［１０３］～［１１０］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１７９】

［１４０］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［１０３］～［１０４］および［１１５］～［１２０］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８０】

［１４１］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［１０３］～［１４０］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８１】

［１４２］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１４１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８２】

［１４３］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［１０３］～［１４０］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８３】

［１４４］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１４３］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８４】

［１４５］阻害剤は、バレメトスタットトシル酸塩である、［１４３］または［１４４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８５】

［１４６］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［１０３］～［１４５］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

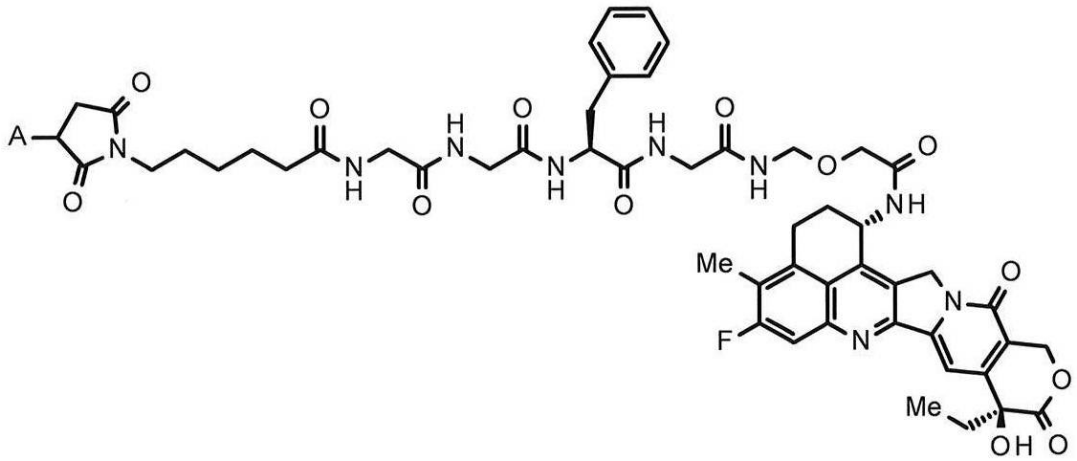
【０１８６】

［１４７］疾患は、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、［１０３］～［１４６］および［２５９］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０１８７】

［１４８］疾患は乳がんである、［１４７］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュ

ゲート。
【０１８８】
［１４９］疾患はトリプルネガティブ乳がんである、［１４８］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１８９】
［１５０］疾患は胃がんである、［１４７］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１９０】
［１５１］疾患は卵巣がんである、［１４７］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１９１】
［１５２］疾患は肺がんである、［１４７］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１９２】
［１５３］疾患は膵臓がんである、［１４７］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０１９３】
［１５４］抗体－薬物コンジュゲート、またはＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤の、抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤を組み合わせて投与することにより疾患を治療するための医薬を製造するための使用であって、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０１９４】
【化２５】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、使用。
【０１９５】
［１５５］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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、または抗ＭＵＣ１抗体である、［１５４］に記載の使用。
【０１９６】
［１５６］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ２抗体である、［１５５］に記載の使用。
【０１９７】
［１５７］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列

からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１５６］に記載の使用。

【０１９８】

［１５８］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１５６］に記載の使用。

【０１９９】

［１５９］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１５６］に記載の使用。

【０２００】

［１６０］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１５６］に記載の使用。

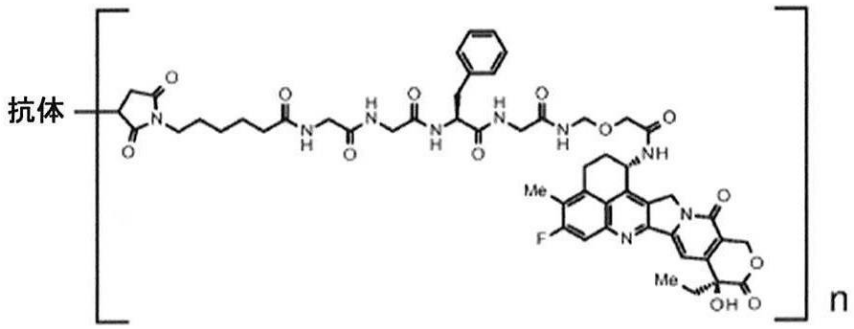
【０２０１】

［１６１］

抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２０２】

【化２６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１５６］～［１６０］のいずれか一項に記載の使用。

【０２０３】

［１６２］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ３抗体である、［１５５］に記載の使用。

【０２０４】

［１６３］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１６２］に記載の使用。

【０２０５】

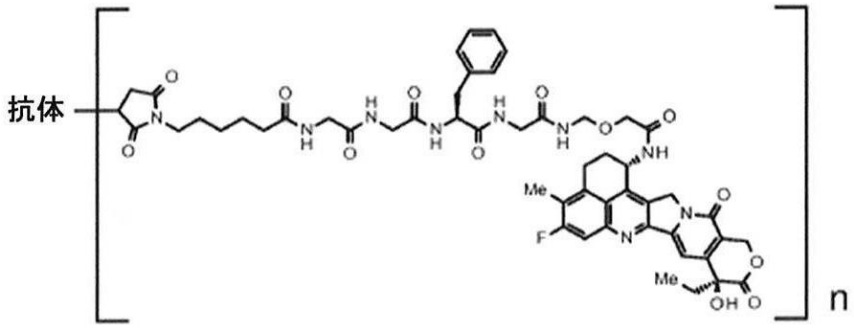
［１６４］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１６３］に記載の使用。

【０２０６】

［１６５］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２０７】

【化２７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１６２］～［１６４］のいずれか一項に記載の使用。

【０２０８】

［１６６］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１５５］に記載の使用。

【０２０９】

［１６７］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１６６］に記載の使用。

【０２１０】

［１６８］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１６６］に記載の使用。

【０２１１】

［１６９］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１６６］に記載の使用。

【０２１２】

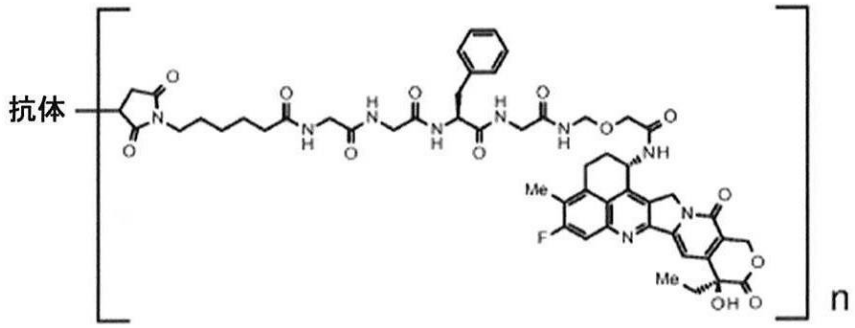
［１７０］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１６９］に記載の使用。

【０２１３】

［１７１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２１４】

【化２８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１６６］～［１７０］のいずれか一項に記載の使用。

【０２１５】

［１７２］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１５５］に記載の使用。

【０２１６】

［１７３］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１７２］に記載の使用。

【０２１７】

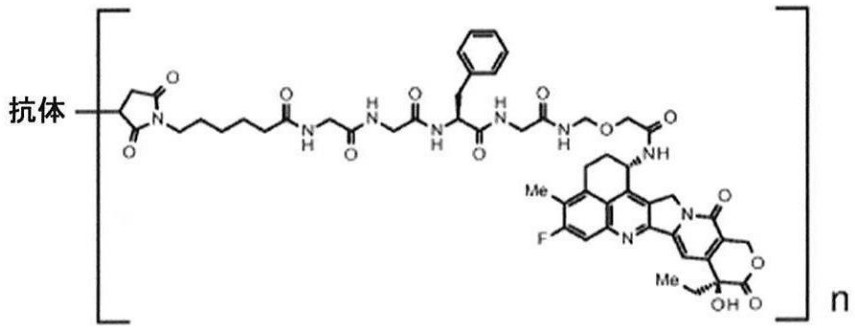
［１７４］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１７３］に記載の使用。

【０２１８】

［１７５］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２１９】

【化２９】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１７２］～［１７４］のいずれか一項に記載の使用。

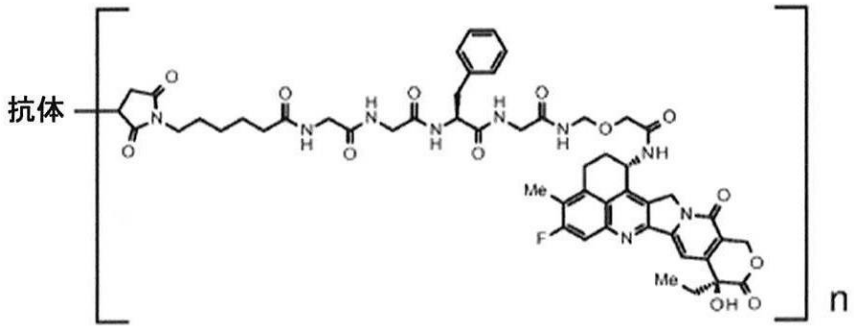
【０２２０】

［１７６］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＧＰＲ２０抗体である、［１５５］に記載の使用。

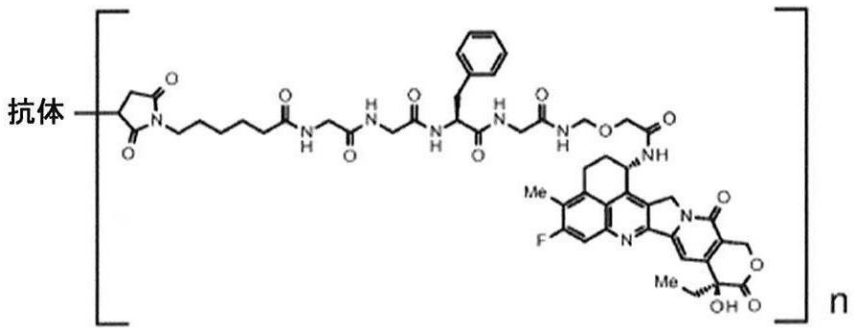
【０２２１】

［１７７］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１７６］に記載の使用。

【０２２２】
［１７８］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１７７］に記載の使用。
【０２２３】
［１７９］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２２４】
【化３０】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１７６］～［１７８］のいずれか一項に記載の使用。
【０２２５】
［１８０］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＣＤＨ６抗体である、［１５５］に記載の使用。
【０２２６】
［１８１］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１８０］に記載の使用。
【０２２７】
［１８２］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１８１］に記載の使用。
【０２２８】
［１８３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２２９】
【化３１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１８０］～［１８２］のいずれか一項に記載の使用。
【０２３０】

［１８４］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＭＵＣ１抗体である、［１５５］に記載の使用。

【０２３１】

［１８５］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１８４］に記載の使用。

【０２３２】

［１８６］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１８５］に記載の使用。

【０２３３】

［１８７］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１８４］に記載の使用。

【０２３４】

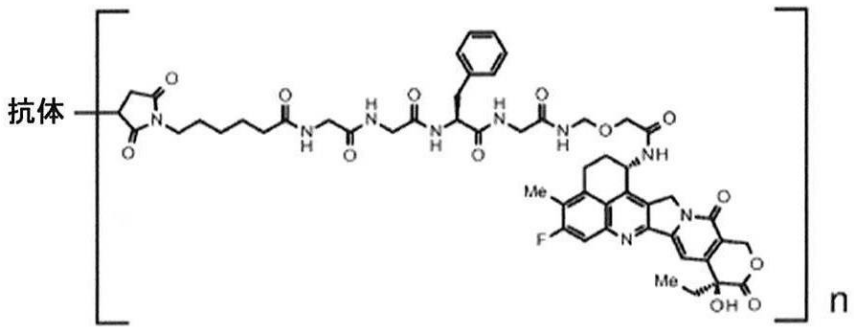
［１８８］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１８８］に記載の使用。

【０２３５】

［１８９］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２３６】

【化３２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１８４］～［１８８］のいずれか一項に記載の使用。

【０２３７】

［１９０］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［１５４］～［１６１］のいずれか一項に記載の使用。

【０２３８】

［１９１］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［１５４］～［１５５］および［１６６］～［１７１］のいずれか一項に記載の使用。

【０２３９】

［１９２］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［１５４］～［１９１］のいずれか一項に記載の使用。

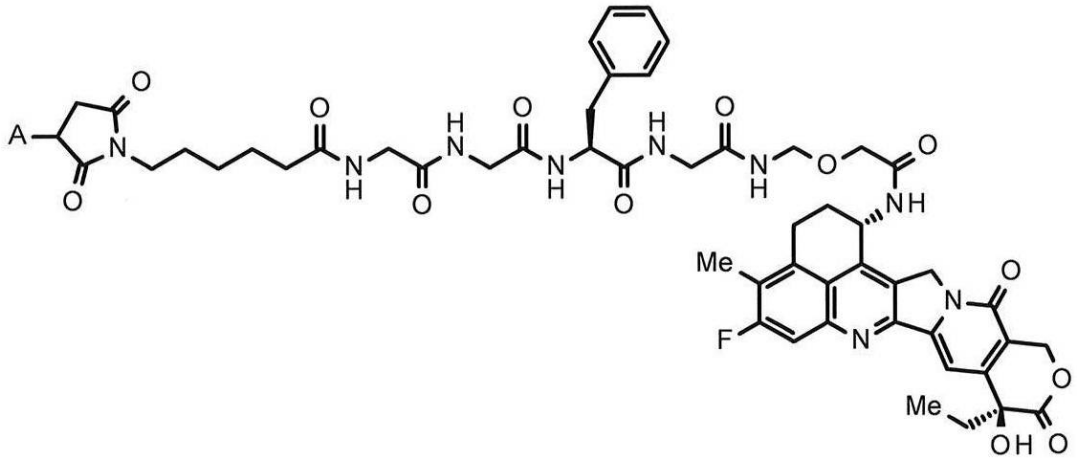
【０２４０】

［１９３］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１９２］に記載の使用。

【０２４１】

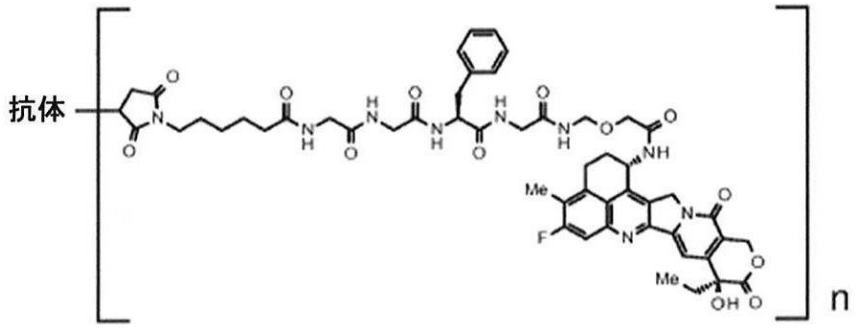
［１９４］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［１５４］～［１９１］のいずれか一項に記載の使用。

【０２４２】
［１９５］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１９４］に記載の使用。
【０２４３】
［１９６］阻害剤はバレメトスタットトシル酸塩である、［１９４］または［１９５］に記載の使用。
【０２４４】
［１９７］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［１５４］～［１９６］のいずれか一項に記載の使用。
【０２４５】
［１９８］疾患は、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、［１５４］～［１９７］および［２６０］のいずれか一項に記載の使用。
【０２４６】
［１９９］疾患は乳がんである、［１９８］に記載の使用。
【０２４７】
［２００］疾患はトリプルネガティブ乳がんである、［１９９］に記載の使用。
【０２４８】
［２０１］疾患は胃がんである、［１９８］に記載の使用。
【０２４９】
［２０２］疾患は卵巣がんである、［１９８］に記載の使用。
【０２５０】
［２０３］疾患は肺がんである、［１９８］に記載の使用。
【０２５１】
［２０４］疾患は膵臓がんである、［１９８］に記載の使用。
【０２５２】
［２０５］疾患を治療するための方法に使用するための、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤であって、方法は、阻害剤を抗体－薬物コンジュゲートと組み合わせて投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２５３】
【化３３】



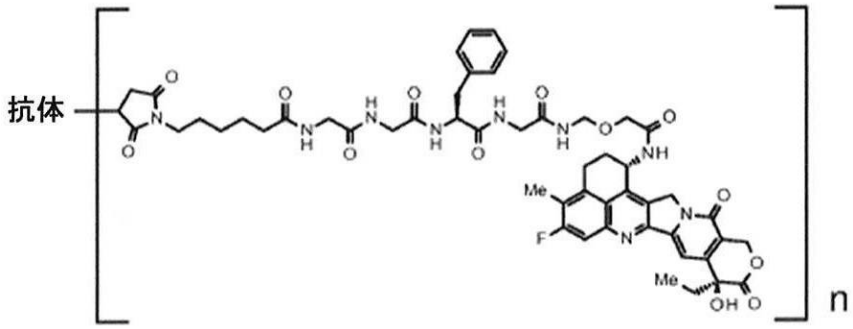
（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介

して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、阻害剤。
【０２５４】
［２０６］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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、または抗ＭＵＣ１抗体である、［２０５］に記載の使用のための阻害剤。
【０２５５】
［２０７］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ２抗体である、［２０６］に記載の使用のための阻害剤。
【０２５６】
［２０８］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［２０７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２５７】
［２０９］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［２０７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２５８】
［２１０］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２０７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２５９】
［２１１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２０７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２６０】
［２１２］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２６１】
【化３４】



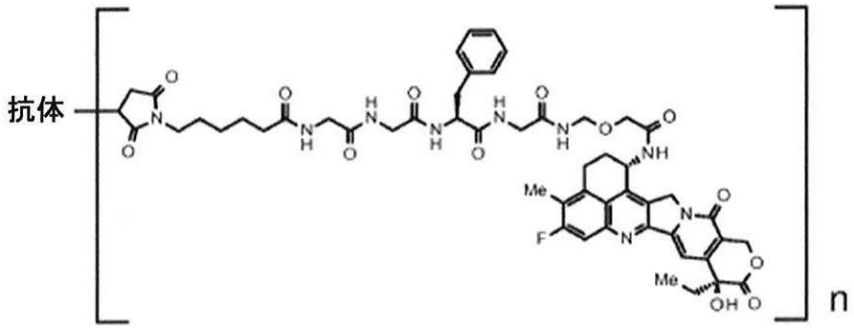
で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２０７］～［２１１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０２６２】
［２１３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ３抗体である、［２０６］に

記載の使用のための阻害剤。
【０２６３】
［２１４］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２１３］に記載の使用のための阻害剤。
【０２６４】
［２１５］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２１４］に記載の使用のための阻害剤。
【０２６５】
［２１６］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２６６】
【化３５】

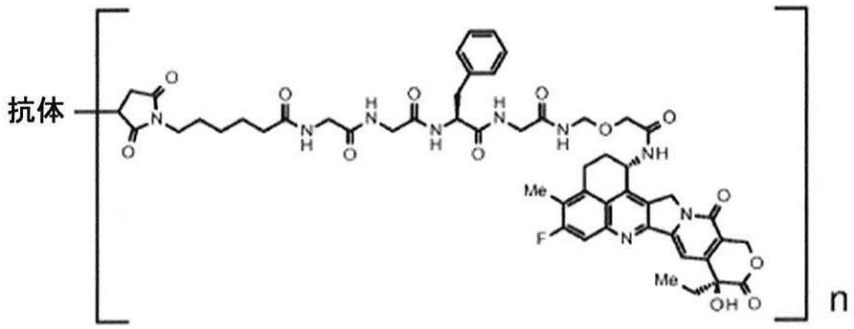


で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２１３］～［２１５］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０２６７】
［２１７］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２０６］に記載の使用のための阻害剤。
【０２６８】
［２１８］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［２１７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２６９】
［２１９］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［２１７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２７０】
［２２０］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２１７］に記載の使用のための阻害剤。
【０２７１】
［２２１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２２０］に記載の使用のための阻害剤。

【０２７２】
［２２２］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２７３】
【化３６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［２１７］～［２２１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０２７４】
［２２３］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２０６］に記載の使用のための阻害剤。
【０２７５】
［２２４］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２２３］に記載の使用のための阻害剤。
【０２７６】
［２２５］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２２４］に記載の使用のための阻害剤。
【０２７７】
［２２６］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０２７８】
【化３７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［２２３］～［２２５］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０２７９】
［２２７］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＧＰＲ２０抗体である、［２０６］に記載の使用のための阻害剤。
【０２８０】

［２２８］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２２７］に記載の使用のための阻害剤。

【０２８１】

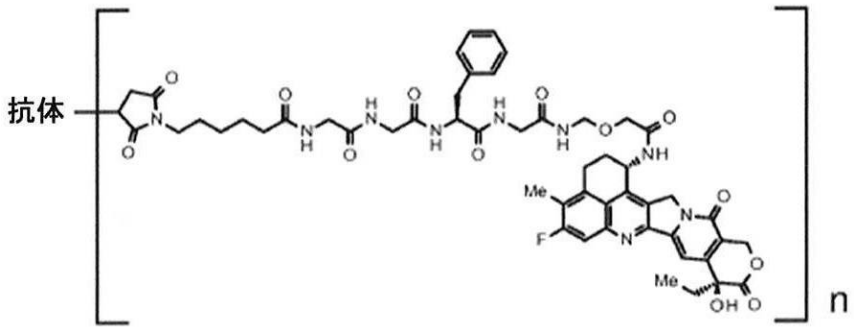
［２２９］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２２８］に記載の使用のための阻害剤。

【０２８２】

［２３０］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２８３】

【化３８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２２７］～［２２９］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０２８４】

［２３１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＣＤＨ６抗体である、［２０６］に記載の使用のための阻害剤。

【０２８５】

［２３２］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３１］に記載の使用のための阻害剤。

【０２８６】

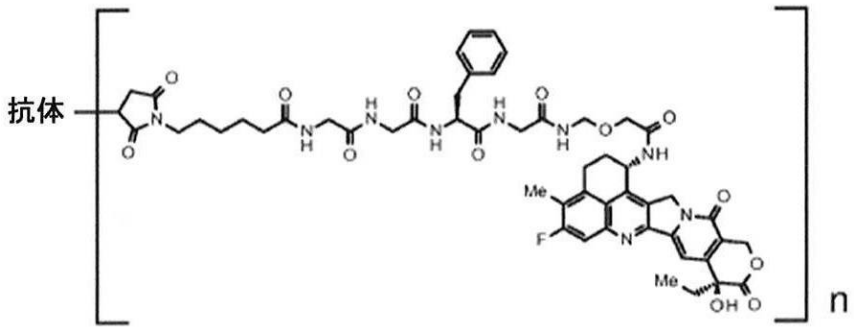
［２３３］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２３２］に記載の使用のための阻害剤。

【０２８７】

［２３４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２８８】

【化３９】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物

リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２３１］～［２３３］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０２８９】

［２３５］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＭＵＣ１抗体である、［２０６］に記載の使用のための阻害剤。

【０２９０】

［２３６］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３５］に記載の使用のための阻害剤。

【０２９１】

［２３７］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２３６］に記載の使用のための阻害剤。

【０２９２】

［２３８］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３５］に記載の使用のための阻害剤。

【０２９３】

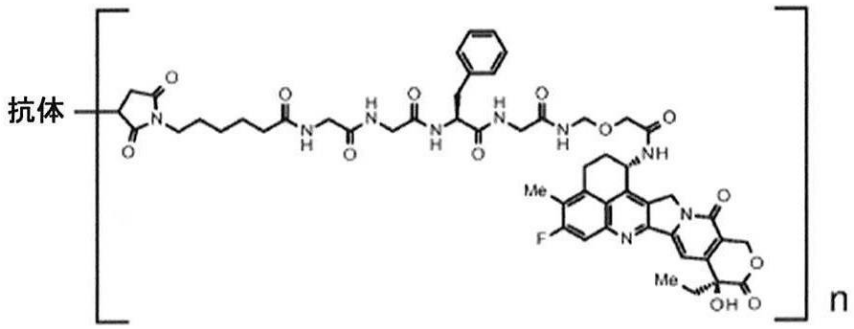
［２３９］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２３８］に記載の使用のための阻害剤。

【０２９４】

［２４０］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０２９５】

【化４０】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２３５］～［２３９］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０２９６】

［２４１］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［２０５］～［２１２］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０２９７】

［２４２］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［２０５］～［２０６］および［２１７］～［２２２］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０２９８】

［２４３］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［２０５］～［２４２］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０２９９】

［２４４］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［２４３］に記載の使用のための阻害剤。

【０３００】
［２４５］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［２０５］～［２４２］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０３０１】
［２４６］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［２４５］に記載の使用のための阻害剤。
【０３０２】
［２４７］阻害剤はバレメトスタットトシル酸塩である、［２４５］または［２４６］に記載の使用のための阻害剤。
【０３０３】
［２４８］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［２０５］～［２４７］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０３０４】
［２４９］疾患は、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、［２０５］～［２４８］および［２６１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０３０５】
［２５０］疾患は乳がんである、［２４９］に記載の使用のための阻害剤。
【０３０６】
［２５１］疾患はトリプルネガティブ乳がんである、［２５０］に記載の使用のための阻害剤。
【０３０７】
［２５２］疾患は胃がんである、［２４９］に記載の使用のための阻害剤。
【０３０８】
［２５３］疾患は卵巣がんである、［２４９］に記載の使用のための阻害剤。
【０３０９】
［２５４］疾患は肺がんである、［２４９］に記載の使用のための阻害剤。
【０３１０】
［２５５］疾患は膵臓がんである、［２４９］に記載の使用のための阻害剤。
【０３１１】
［２５６］医薬組成物である、［１］～［５１］および［２５７］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【０３１２】
［２５７］がんの治療に使用するためのものである、［１］～［４４］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【０３１３】
［２５８］がんを治療するためのものである、［５２］～［９５］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０３１４】
［２５９］疾患はがんである、［１０３］～［１４６］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０３１５】
［２６０］疾患はがんである、［１５４］～［１９７］のいずれか一項に記載の使用。
【０３１６】
［２６１］疾患はがんである、［２０５］～［２４８］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０３１７】

本発明の他の実施形態を以下に記載する。

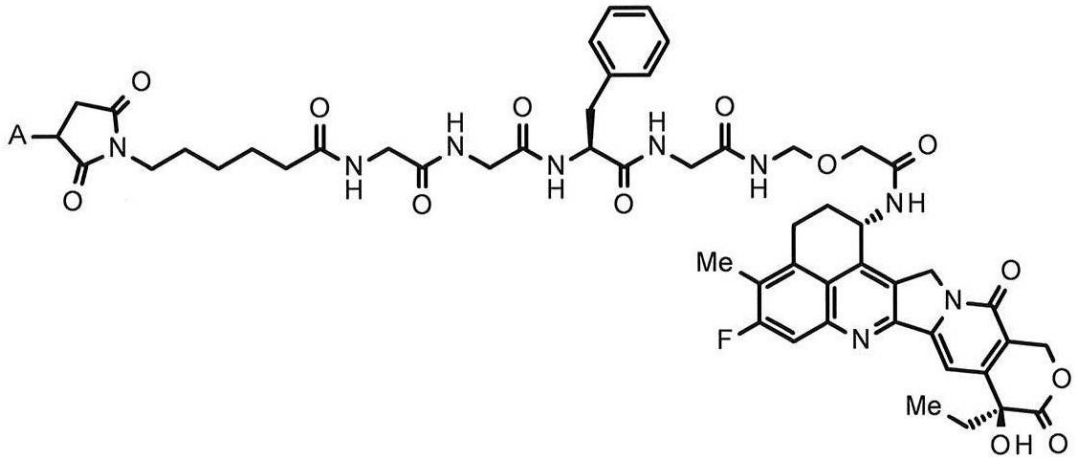
【０３１８】

［１－１］抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを含む、組み合わせて投与するための医薬製品であって、

抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０３１９】

【化４１】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）

で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、医薬製品。

【０３２０】

［２－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、［１－１］に記載の医薬製品。

【０３２１】

［３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ２抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

【０３２２】

［４－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［３－１］に記載の医薬製品。

【０３２３】

［５－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［３－１］に記載の医薬製品。

【０３２４】

［６－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３－１］に記載の医薬製品。

【０３２５】

［７－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸

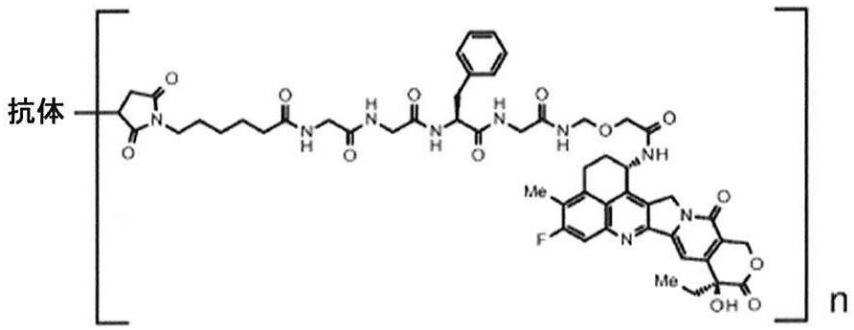
配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３－１］に記載の医薬製品。

【０３２６】

［８－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０３２７】

【化４２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［３－１］～［７－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３２８】

［９－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ３抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

【０３２９】

［Ａ１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［９－１］に記載の医薬製品。

【０３３０】

［Ａ２］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［９－１］に記載の医薬製品。

【０３３１】

［１０－１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［９－１］に記載の医薬製品。

【０３３２】

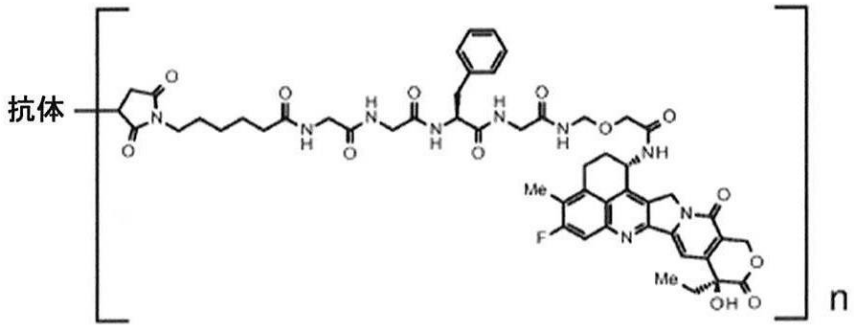
［１１－１］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１０－１］に記載の医薬製品。

【０３３３】

［１２－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０３３４】

【化４３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［９－１］～［１１－１］および［Ａ１］～［Ａ２］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３３５】

［１３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

【０３３６】

［１４－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１３－１］に記載の医薬製品。

【０３３７】

［１５－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１３－１］に記載の医薬製品。

【０３３８】

［１６－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１３－１］に記載の医薬製品。

【０３３９】

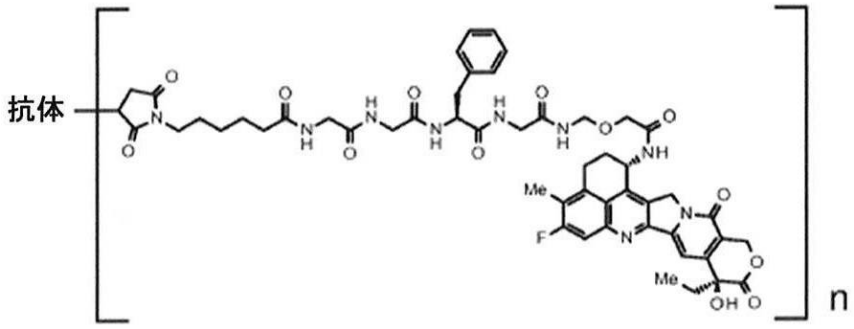
［１７－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１６－１］に記載の医薬製品。

【０３４０】

［１８－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０３４１】

【化４４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１３－１］～［１７－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３４２】

［１９－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

【０３４３】

［２０－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１９－１］に記載の医薬製品。

【０３４４】

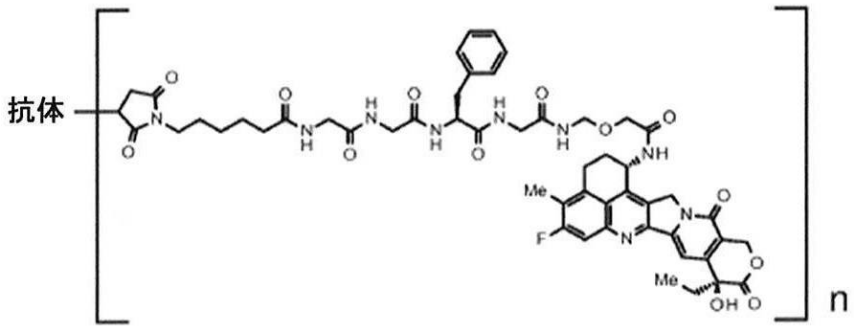
［２１－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２０－１］に記載の医薬製品。

【０３４５】

［２２－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０３４６】

【化４５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１９－１］～［２１－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

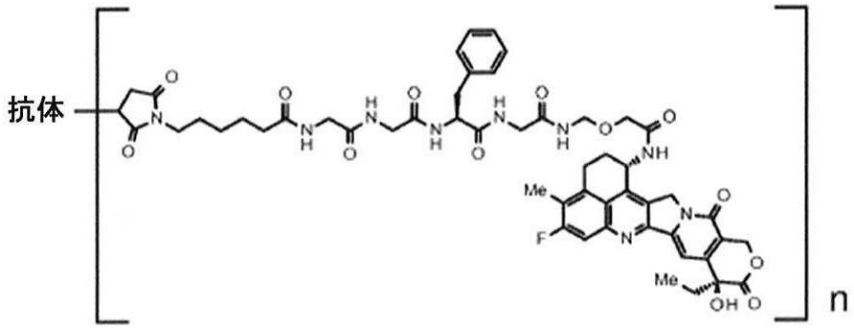
【０３４７】

［２３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＧＰＲ２０抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

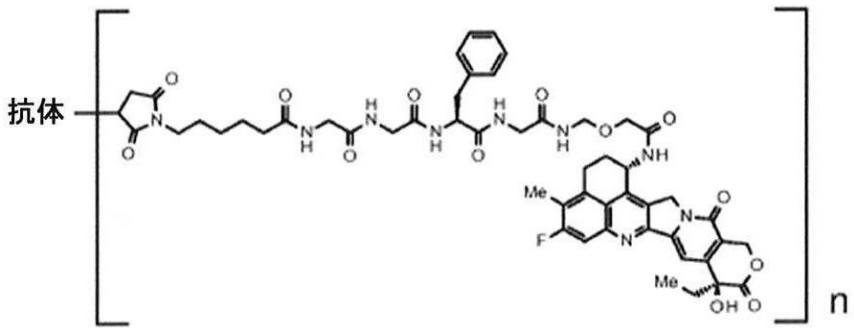
【０３４８】

［２４－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３－１］に記載の医薬製品。

【０３４９】
［２５－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２４－１］に記載の医薬製品。
【０３５０】
［２６－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０３５１】
【化４６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２３－１］～［２５－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【０３５２】
［２７－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤＨ６抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。
【０３５３】
［２８－１］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２７－１］に記載の医薬製品。
【０３５４】
［２９－１］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２８－１］に記載の医薬製品。
【０３５５】
［３０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０３５６】
【化４７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２７－１］～［２９－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【０３５７】

［３１－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＭＵＣ１抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

【０３５８】

［３２－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３１－１］に記載の医薬製品。

【０３５９】

［３３－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［３２－１］に記載の医薬製品。

【０３６０】

［３４－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［３１－１］に記載の医薬製品。

【０３６１】

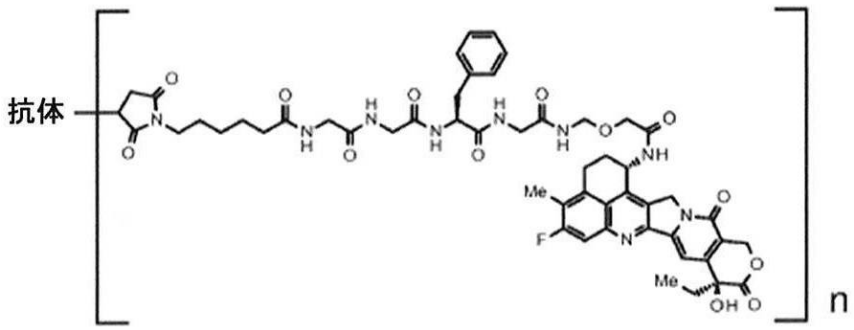
［３５－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［３４－１］に記載の医薬製品。

【０３６２】

［３６－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０３６３】

【化４８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［３１－１］～［３５－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３６４】

［Ｂ１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤ３７抗体である、［２－１］に記載の医薬製品。

【０３６５】

［Ｂ２］抗ＣＤ３７抗体は、

（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、

（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに

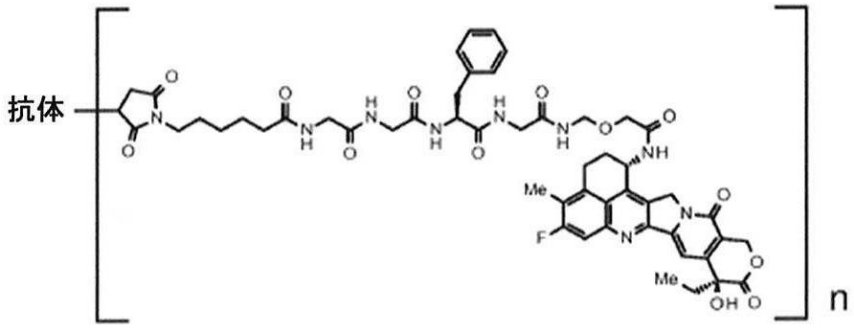
（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、［Ｂ１］に記載の医薬製品。

【０３６６】

［Ｂ３］抗ＣＤ３７抗体は、
（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、
（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｂ１］に記載の医薬製品。
【０３６７】
［Ｂ４］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｂ１］に記載の医薬製品。
【０３６８】
［Ｂ５］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｂ４］に記載の医薬製品。
【０３６９】
［Ｂ６］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｂ４］または［Ｂ５］に記載の医薬製品。
【０３７０】
［Ｂ７］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｂ１］に記載の医薬製品。
【０３７１】
［Ｂ８］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｂ７］に記載の医薬製品。
【０３７２】
［Ｂ９］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｂ７］または［Ｂ８］に記載の医薬製品。
【０３７３】
［Ｂ１０］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｂ１］に記載の医薬製品。
【０３７４】
［Ｂ１１］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｂ１０］に記載の医薬製品。
【０３７５】
［Ｂ１２］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている［Ｂ１０］または［Ｂ１１］に記載の医薬製品。
【０３７６】
［Ｂ１３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０３７７】

【化４９】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［Ｂ１］～［Ｂ１２］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３７８】

［３７－１］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［１－１］～［８－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

［３８－１］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［１－１］～［２－１］および［１３－１］～［１８－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３７９】

［３９－１］阻害剤は、ＥＺＨ２阻害剤である、［１－１］～［３８－１］、［Ａ１］～［Ａ２］、及び［Ｂ１］～［Ｂ１３］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３８０】

［４０－１］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［３９－１］に記載の医薬製品。

【０３８１】

［４１－１］阻害剤はＥＺＨ１／２阻害剤である、［１－１］～［３８－１］、［Ａ１］～［Ａ２］および［Ｂ１］～［Ｂ１３］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３８２】

［４２－１］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［４１－１］に記載の医薬製品。

【０３８３】

［４３－１］阻害剤は、バレメトスタットトシル酸塩である、［４１－１］または［４２－１］に記載の医薬製品。

【０３８４】

［４４－１］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［１－１］～［４３－１］、［Ａ１］～［Ａ２］または［Ｂ１］～［Ｂ１３］のいずれか一項に記載の医薬製品。

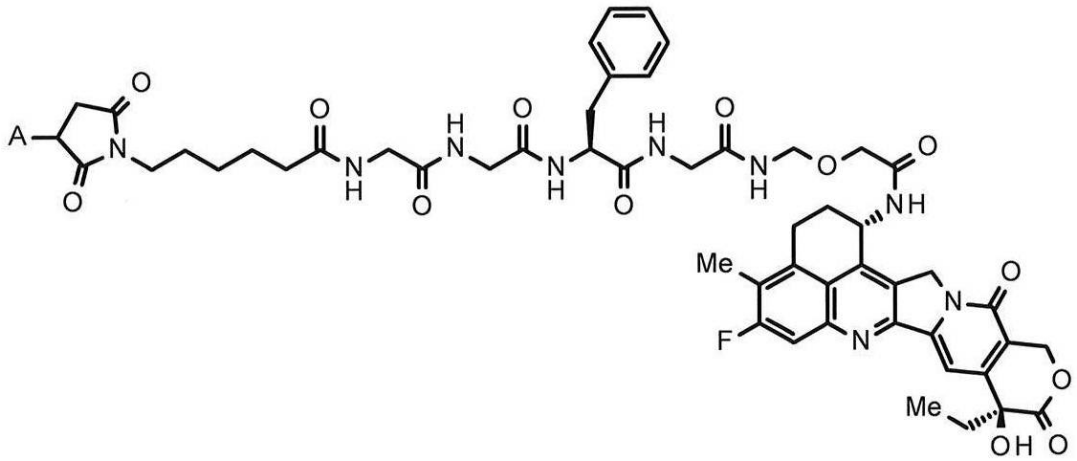
【０３８５】

［４５－１］乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つの治療に使用するためのものである、［１－１］～［４４－１］、［Ａ１］～［Ａ２］または［Ｂ１］～［Ｂ１３］、または［２５７－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。

【０３８６】

［４６－１］乳がんの治療に使用するためのものである、［４５－１］に記載の医薬製品。

【０３８７】
［４７－１］トリプルネガティブ乳がんの治療に使用するためのものである、［４６－１］に記載の医薬製品。
【０３８８】
［４８－１］胃がんの治療に使用するためのものである、［４５－１］に記載の医薬製品。
【０３８９】
［４９－１］卵巣がんの治療に使用するためのものである、［４５－１］に記載の医薬製品。
【０３９０】
［５０－１］肺がんの治療に使用するためのものである、［４５－１］に記載の医薬製品。
【０３９１】
［５１－１］膵臓がんの治療に使用するためのものである、［４５－１］に記載の医薬製品。
【０３９２】
［５２－１］治療のための方法であって、抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを組み合わせて、治療を必要とする対象に投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０３９３】
【化５０】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、治療のための方法。
【０３９４】
［５３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、［５２－１］に記載の治療のための方法。
【０３９５】
［５４－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ２抗体である、［５３－１］に記載の治療のための方法。
【０３９６】
「５５－１」抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からな

るアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［５４－１］に記載の治療のための方法。

【０３９７】

［５６－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［５４－１］に記載の治療のための方法。

【０３９８】

［５７－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［５４－１］に記載の治療のための方法。

【０３９９】

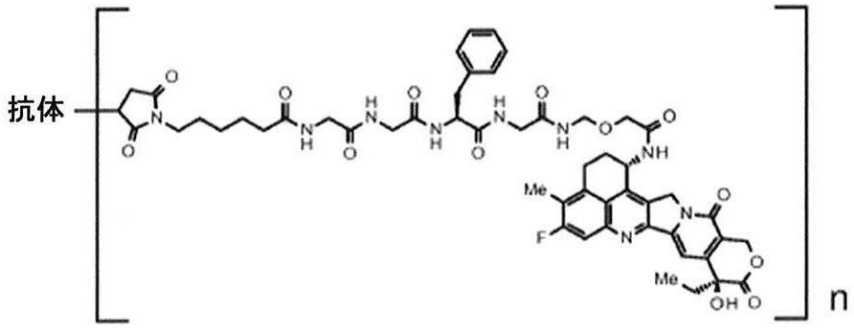
［５８－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［５４－１］に記載の治療のための方法。

【０４００】

［５９－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４０１】

【化５１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［５４－１］～［５８－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０４０２】

［６０－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ３抗体である、［５３－１］に記載の治療のための方法。

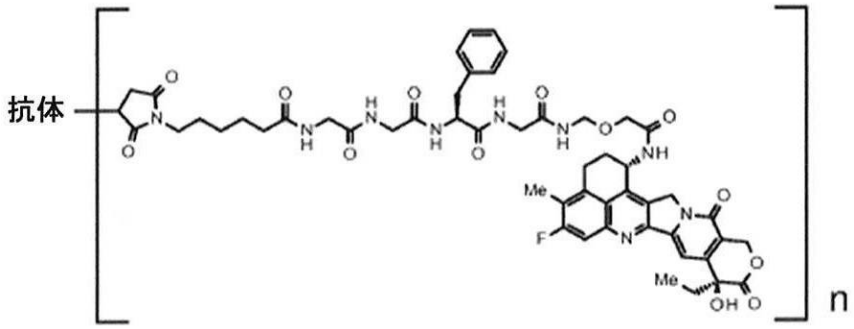
【０４０３】

［Ｃ１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［６０－１］に記載の方法。

【０４０４】

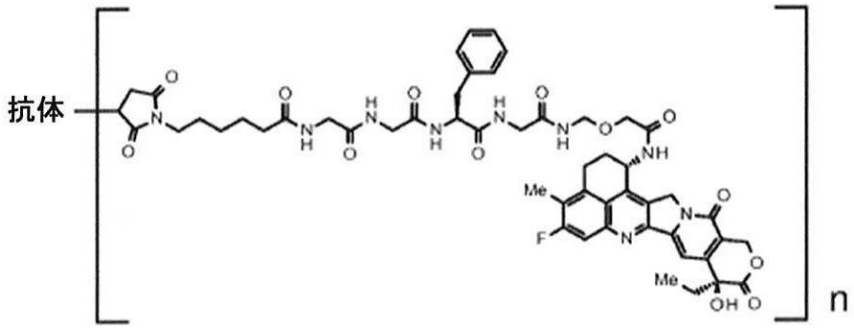
［Ｃ２］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［６０－１］に記

載の方法。
【０４０５】
［６１－１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［６０－１］に記載の治療のための方法。
【０４０６】
［６２－１］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［６１－１］に記載の治療のための方法。
【０４０７】
［６３－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０４０８】
【化５２】

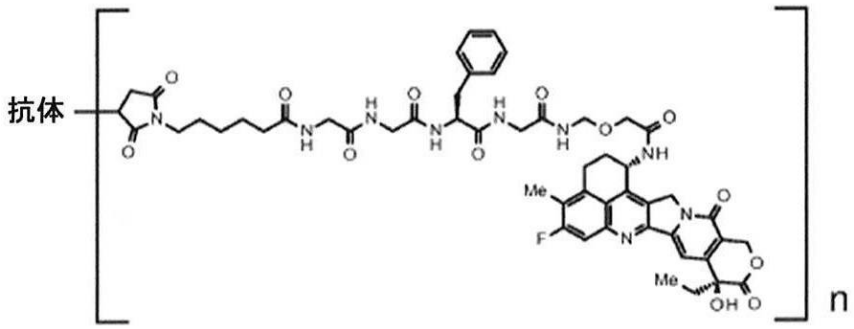


で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［６０－１］～［６２－１］または［Ｃ１］～［Ｃ２］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０４０９】
［６４－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＴＲＯＰ２抗体である、［５３－１］に記載の治療のための方法。
【０４１０】
［６５－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［６４－１］に記載の治療のための方法。
【０４１１】
［６６－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［６４－１］に記載の治療のための方法。
【０４１２】
［６７－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［６４－１］に記載の治療のための方法。
【０４１３】
［６８－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［６７－１］に記載の治療のための方法。

【０４１４】
［６９－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０４１５】
【化５３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［６４－１］～［６８－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０４１６】
［７０－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［５３－１］に記載の治療ための方法。
【０４１７】
［７１－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［７０－１］に記載の治療のための方法。
【０４１８】
［７２－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［７１－１］に記載の治療のための方法。
【０４１９】
［７３－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０４２０】
【化５４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［７０－１］～［７２－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０４２１】
［７４－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＧＰＲ２０抗体である、［５３－１］に記載の治療のための方法。
【０４２２】

［７５－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［７４－１］に記載の治療のための方法。

【０４２３】

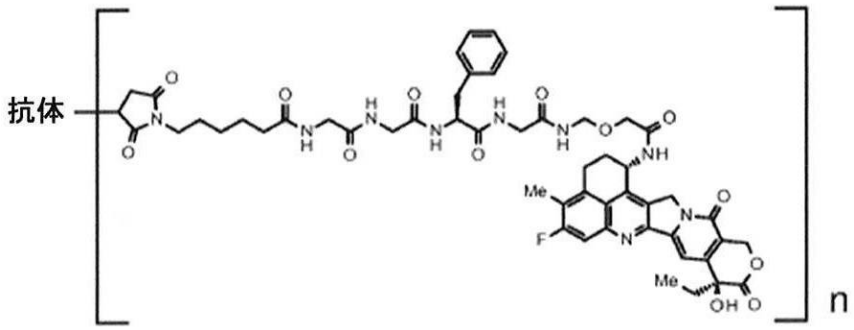
［７６－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［７５－１］に記載の治療のための方法。

【０４２４】

［７７－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４２５】

【化５５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［７４－１］～［７６－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０４２６】

［７８－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＣＤＨ６抗体である、［５３－１］に記載の治療ための方法。

【０４２７】

［７９－１］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［７８－１］に記載の治療のための方法。

【０４２８】

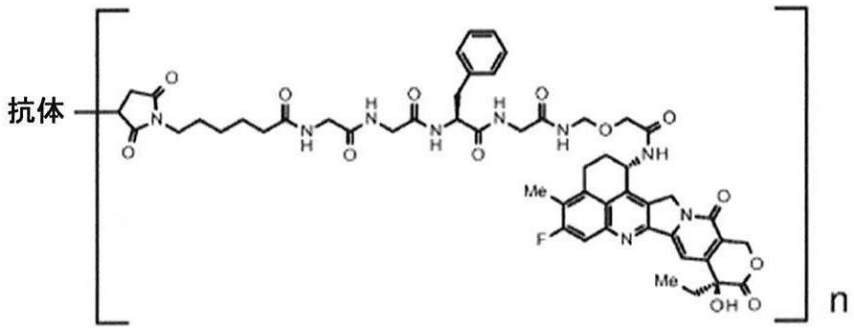
［８０－１］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［７９－１］に記載の治療のための方法。

【０４２９】

［８１－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４３０】

【化５６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物

リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［７８－１］～［８０－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０４３１】

［８２－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＭＵＣ１抗体である、［５３－１］に記載の方法。

【０４３２】

［８３－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［８２－１］に記載の方法。

【０４３３】

［８４－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［８３－１］に記載の方法。

【０４３４】

［８５－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［８２－１］に記載の方法。

【０４３５】

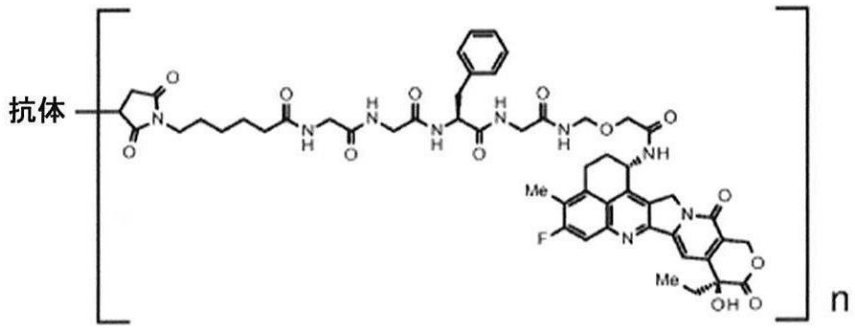
［８６－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［８５－１］に記載の方法。

【０４３６】

［８７－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４３７】

【化５７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［８２－１］～［８６－１］のいずれか一項に記載の方法。

【０４３８】

［Ｄ１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤ３７抗体である、［５３－１］に記載の方法。

【０４３９】

［Ｄ２］抗ＣＤ３７抗体は、

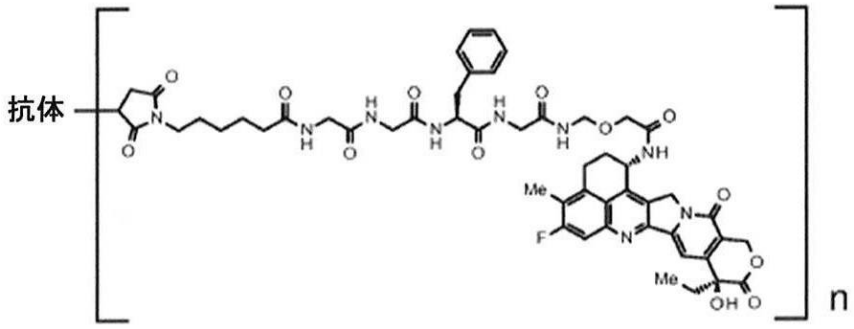
（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、

（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに

（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配

列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｄ１］に記載の方法。
【０４４０】
［Ｄ３］抗ＣＤ３７抗体は、
（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、
（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｄ１］に記載の方法。
【０４４１】
［Ｄ４］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｄ１］に記載の方法。
【０４４２】
［Ｄ５］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｄ４］に記載の方法。
【０４４３】
［Ｄ６］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｄ４］または［Ｄ５］に記載の方法。
【０４４４】
［Ｄ７］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｄ１］に記載の方法。
【０４４５】
［Ｄ８］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｄ７］に記載の方法。
【０４４６】
［Ｄ９］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｄ７］または［Ｄ８］に記載の方法。
【０４４７】
［Ｄ１０］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｄ１］に記載の方法。
【０４４８】
［Ｄ１１］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｄ１０］に記載の方法。
【０４４９】
［Ｄ１２］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｄ１０］または［Ｄ１１］に記載の方法。
【０４５０】
［Ｄ１３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０４５１】

【化５８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［Ｄ１］～［Ｄ１２］のいずれか一項に記載の方法。

【０４５２】

［８８－１］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［５２－１］～［５９－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０４５３】

［８９－１］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［５２－１］～［５３－１］および［６４－１］～［６９－１］のいずれか一項に記載の治療のための方法。

【０４５４】

［９０－１］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［５２－１］～［８９－１］、または［Ｃ１］～［Ｃ２］および［Ｄ１］～［Ｄ１３］のいずれか一項に記載の方法。

【０４５５】

［９１－１］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［９０－１］に記載の方法。

【０４５６】

［９２－１］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［５２－１］～［８９－１］、［Ｃ１］～［Ｃ２］および［Ｄ１］～［Ｄ１３］のいずれか一項に記載の方法。

【０４５７】

［９３－１］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［９２－１］に記載の方法。

【０４５８】

［９４－１］阻害剤はバレメトスタットトシル酸塩である、［９２－１］または［９３－１］に記載の方法。

【０４５９】

［９５－１］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［５２－１］～［９４－１］、［Ｃ１］～［Ｃ２］および［Ｄ１］～［Ｄ１３］のいずれか一項に記載の方法。

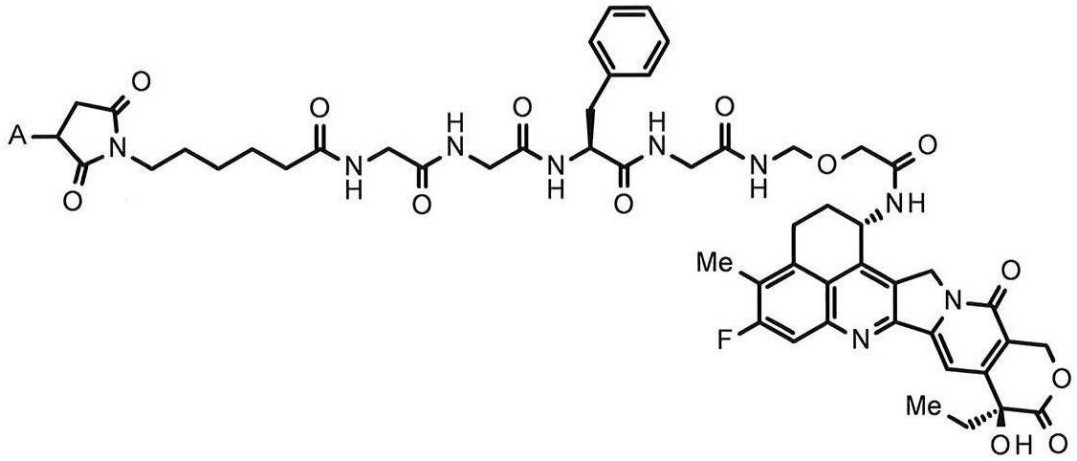
【０４６０】

［９６－１］乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つの治療に使用するためのものである、［５２－１］～［９５－１］、［Ｃ１］～［Ｃ２］、［Ｄ１］～［Ｄ１３］、および［２５８－１］のいずれか一項に記載の方法。

【０４６１】

［９７－１］乳がんの治療に使用するためのものである、［９６－１］に記載の方法。

【０４６２】
［９８－１］トリプルネガティブ乳がんの治療に使用するためのものである、［９７－１］に記載の方法。
【０４６３】
［９９－１］胃がんの治療に使用するためのものである、［９６－１］に記載の方法。
【０４６４】
［１００－１］卵巣がんの治療に使用するためのものである、［９６－１］に記載の方法。
【０４６５】
［１０１－１］肺がんの治療に使用するためのものである、［９６－１］に記載の方法。
【０４６６】
［１０２－１］膵臓がんの治療に使用するためのものである、［９６－１］に記載の方法。
【０４６７】
［１０３－１］疾患を治療するための方法に使用するための抗体－薬物コンジュゲートであって、方法は、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤と組み合わせて、抗体－薬物コンジュゲートを投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０４６８】
【化５９】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、抗体－薬物コンジュゲート。
【０４６９】
［１０４－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、［１０３－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０４７０】
［１０５］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ２抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０４７１】
［１０６－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸

配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１０５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７２】

［１０７－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１０５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７３】

［１０８－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１０５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７４】

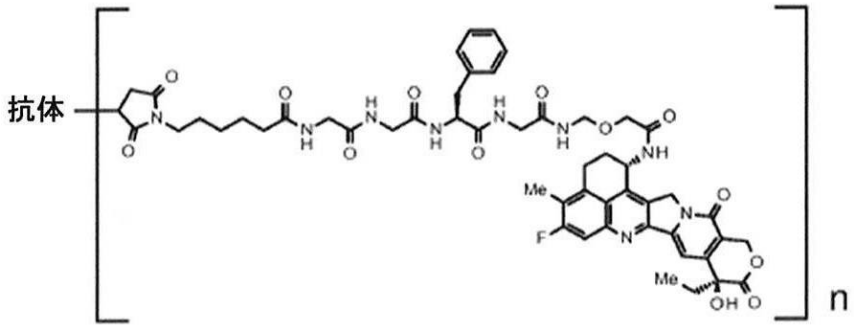
［１０９－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１０５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７５】

［１１０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４７６】

【化６０】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１０５－１］～［１０９－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７７】

［１１１－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＨＥＲ３抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７８】

［Ｅ１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１１１－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４７９】

［Ｅ２］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１１１－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８０】

［１１２－１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１１１－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８１】

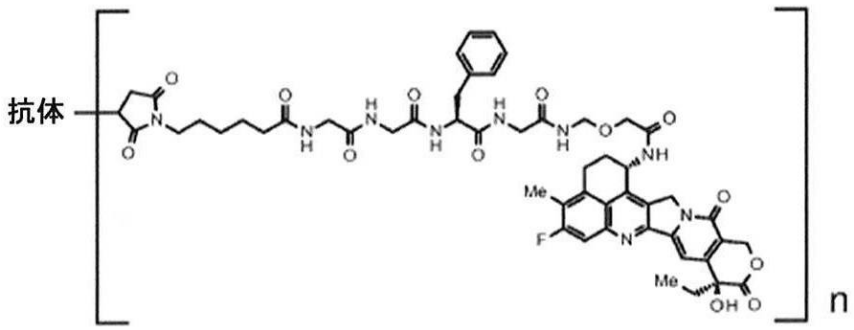
［１１３－１］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１１２－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８２】

［１１４－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４８３】

【化６１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１１１－１］～［１１３－１］または［Ｅ１］～［Ｅ２］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８４】

［１１５－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８５】

［１１６－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１１５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８６】

［１１７－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１１５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８７】

［１１８－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミ

ノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１１５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８８】

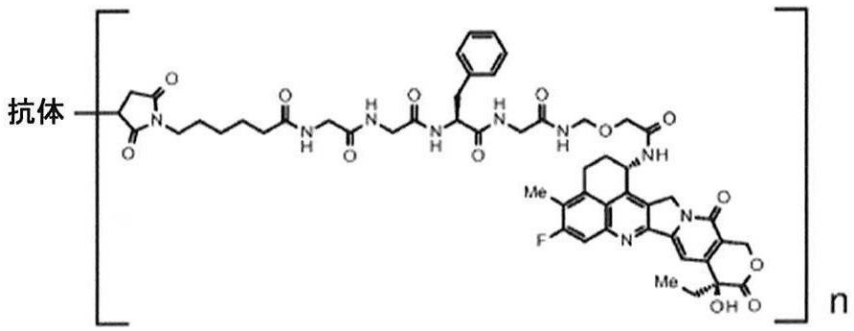
［１１９－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１１８－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４８９】

［１２０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４９０】

【化６２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１１５－１］～［１１９－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９１】

［１２１－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９２】

［１２２－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１２１－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９３】

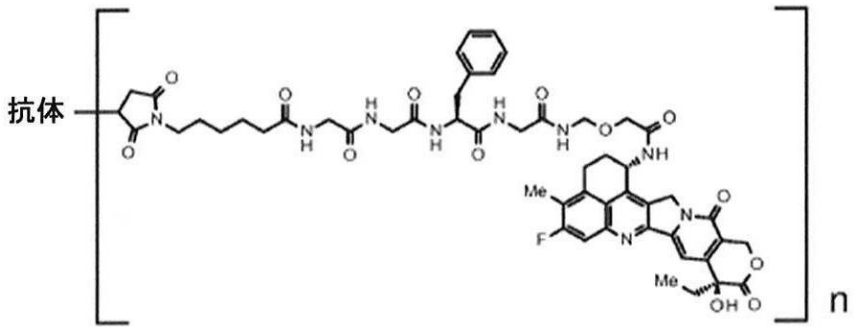
［１２３－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１２２－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９４】

［１２４－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０４９５】

【化６３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬

物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１２１－１］～［１２３－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９６】

［１２５－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＧＰＲ２０抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９７】

［１２６－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１２５－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９８】

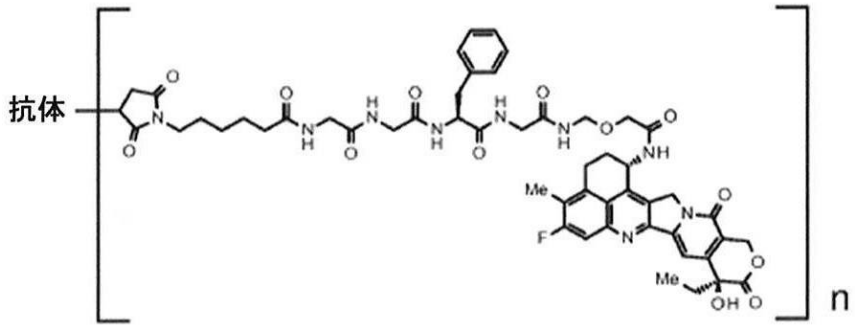
［１２７－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１２６－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０４９９】

［１２８－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５００】

【化６４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１２５－１］～［１２７－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０１】

［１２９－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤＨ６抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０２】

［１３０－１］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１２９－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０３】

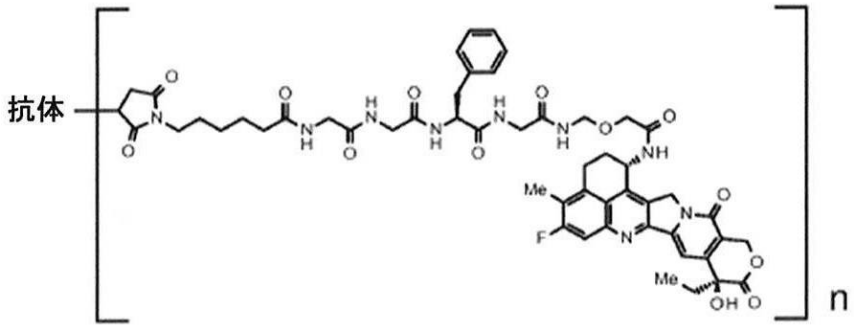
［１３１－１］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１３０－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０４】

［１３２－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５０５】

【化６５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１２９－１］～［１３１－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０６】

［１３３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＭＵＣ１抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０７】

［１３４－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１３３－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０８】

［１３５－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１３４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５０９】

［１３６－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１３３－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５１０】

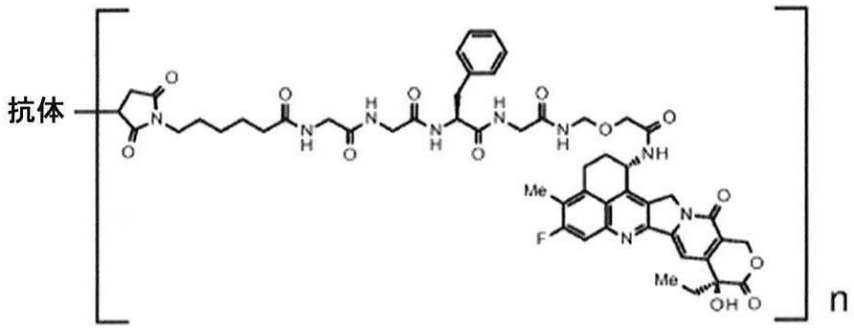
［１３７－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１３６－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５１１】

［１３８－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５１２】

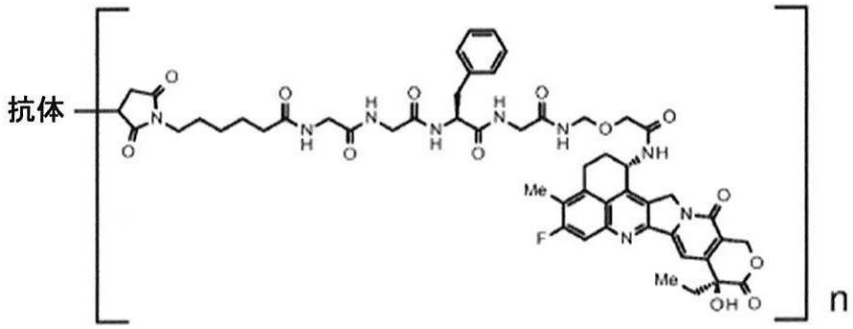
【化６６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１３３－１］～［１３７－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。

【０５１３】
［Ｆ１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤ３７抗体である、［１０４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５１４】
［Ｆ２］抗ＣＤ３７抗体は、
（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、
（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｆ１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５１５】
［Ｆ３］抗ＣＤ３７抗体は、
（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、
（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｆ１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５１６】
［Ｆ４］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｆ１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５１７】
［Ｆ５］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｆ４］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５１８】
［Ｆ６］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｆ４］または［Ｆ５］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５１９】
［Ｆ７］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｆ１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２０】
［Ｆ８］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｆ７］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２１】
［Ｆ９］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｆ７］また

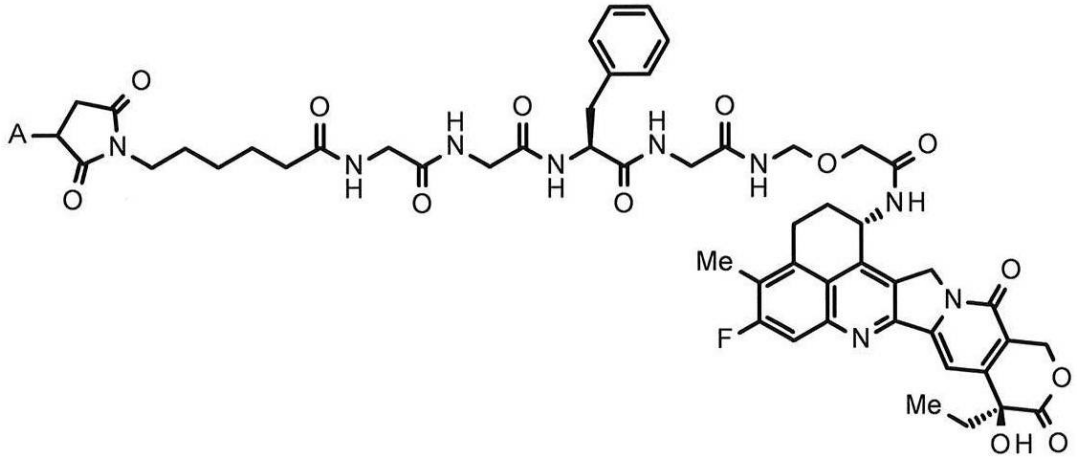
は［Ｆ８］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２２】
［Ｆ１０］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｆ１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２３】
［Ｆ１１］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｆ１０］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２４】
［Ｆ１２］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｆ１０］または［Ｆ１１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２５】
［Ｆ１３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０５２６】
【化６７】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［Ｆ１］～［Ｆ１２］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２７】
［１３９－１］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［１０３－１］～［１１０－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２８】
［１４０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［１０３－１］～［１０４－１］および［１１５－１］～［１２０－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５２９】
［１４１－１］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［１０３－１］～［１４０－１］、［Ｅ１］～［Ｅ２］および［Ｆ１］～［Ｆ１３］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３０】
［１４２－１］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１４１－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３１】
［１４３－１］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［１０３－１］～［１４０－１］、［Ｅ１］～［Ｅ２］および［Ｆ１］～［Ｆ１３］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３２】

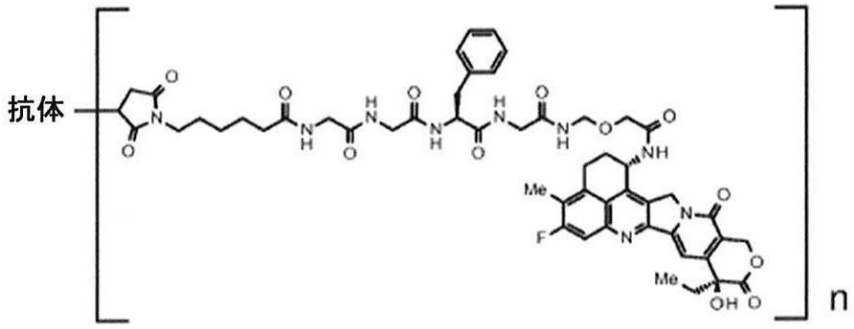
［１４４－１］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１４３－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３３】
［１４５－１］阻害剤は、バレメトスタットトシル酸塩である、［１４３－１］または［１４４－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３４】
［１４６－１］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［１０３－１］～［１４５－１］、［Ｅ１］～［Ｅ２］および［Ｆ１］～［Ｆ１３］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３５】
［１４７－１］疾患は、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、［１０３－１］～［１４６－１］、［Ｅ１］～［Ｅ２］、［Ｆ１］～［Ｆ１３］および［２５９－１］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３６】
［１４８－１］疾患は乳がんである、［１４７－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３７】
［１４９－１］疾患はトリプルネガティブ乳がんである、［１４８－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３８】
［１５０－１］疾患は胃がんである、［１４７－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５３９】
［１５１－１］疾患は卵巣がんである、［１４７－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５４０】
［１５２－１］疾患は肺がんである、［１４７－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５４１】
［１５３－１］疾患は膵臓がんである、［１４７－１］に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０５４２】
［１５４－１］抗体－薬物コンジュゲート、またはＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤の、抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤を組み合わせて投与することにより疾患を治療するための医薬を製造するための使用であって、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０５４３】

【化６８】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、使用。
【０５４４】
［１５５－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、［１５４－１］に記載の使用。
【０５４５】
［１５６－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ２抗体である、［１５５－１］に記載の使用。
【０５４６】
［１５７－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１５６－１］に記載の使用。
【０５４７】
［１５８－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１５６－１］に記載の使用。
【０５４８】
［１５９－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１５６－１］に記載の使用。
【０５４９】
［１６０－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１５６－１］に記載の使用。
【０５５０】
［１６１－１］
抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０５５１】

【化６９】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１５６－１］～［１６０－１］のいずれか一項に記載の使用。

【０５５２】

［１６２－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ３抗体である、［１５５－１］に記載の使用。

【０５５３】

［Ｇ１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１６２－１］に記載の使用。

【０５５４】

［Ｇ２］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１６２－１］に記載の使用。

【０５５５】

［１６３－１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１６２－１］に記載の使用。

【０５５６】

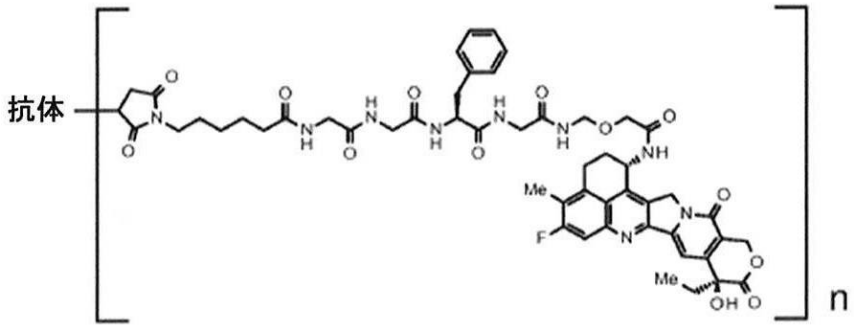
［１６４－１］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１６３－１］に記載の使用。

【０５５７】

［１６５－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５５８】

【化７０】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１６２－１］～［１６４－１］および［Ｇ１］～［Ｇ２］のいずれか一項に記載の使用。

【０５５９】

［１６６－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１５５－１］に記載の使用。

【０５６０】

［１６７－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［１６６－１］に記載の使用。

【０５６１】

［１６８－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［１６６－１］に記載の使用。

【０５６２】

［１６９－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１６６－１］に記載の使用。

【０５６３】

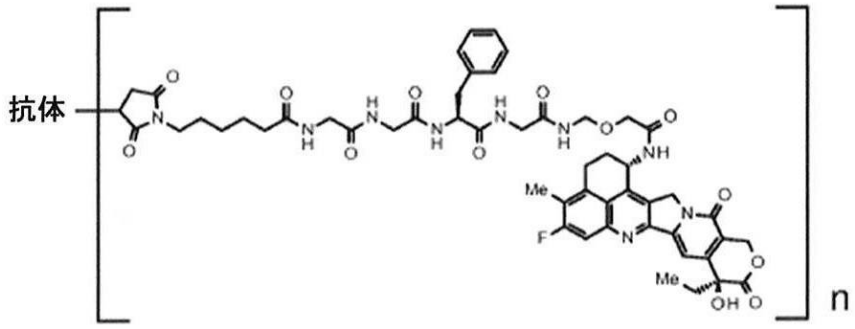
［１７０－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１６９－１］に記載の使用。

【０５６４】

［１７１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５６５】

【化７１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１６６－１］～［１７０－１］のいずれか一項に記載の使用。

【０５６６】

［１７２－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１５５－１］に記載の使用。

【０５６７】

［１７３－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１７２－１］に記載の使用。

【０５６８】

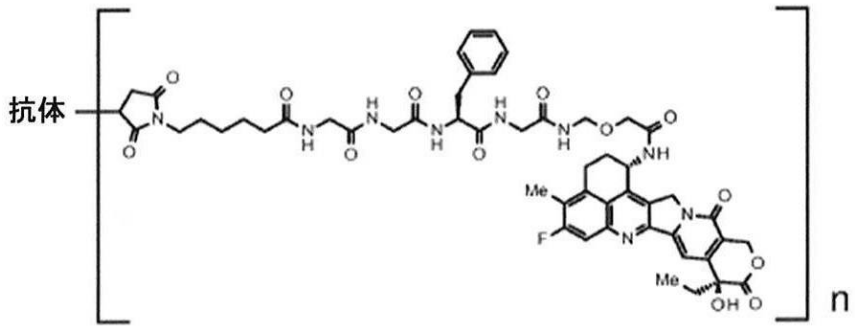
［１７４－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１７３－１］に記載の使用。

【０５６９】

［１７５－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５７０】

【化７２】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［１７２－１］～［１７４－１］のいずれか一項に記載の使用。

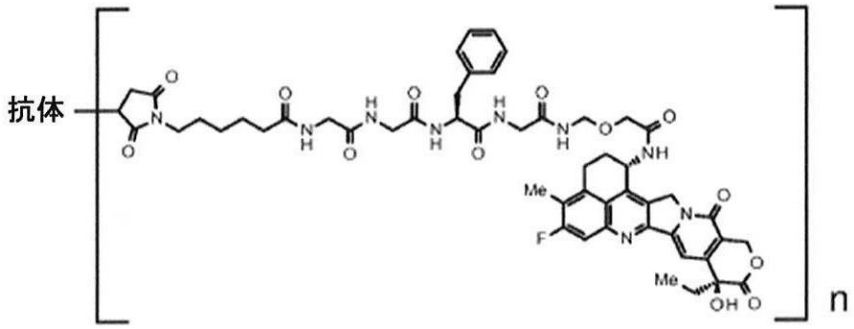
【０５７１】

［１７６－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＧＰＲ２０抗体である、［１５５－１］に記載の使用。

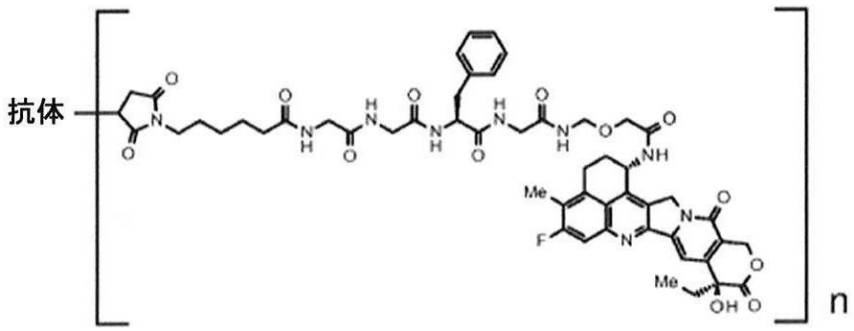
【０５７２】

［１７７－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１７６－１］に記載の使用。

【０５７３】
［１７８－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１７７－１］に記載の使用。
【０５７４】
［１７９－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０５７５】
【化７３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１７６－１］～［１７８－１］のいずれか一項に記載の使用。
【０５７６】
［１８０－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＣＤＨ６抗体である、［１５５－１］に記載の使用。
【０５７７】
［１８１－１］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１８０－１］に記載の使用。
【０５７８】
［１８２－１］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１８１－１］に記載の使用。
【０５７９】
［１８３－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０５８０】
【化７４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１８０－１］～［１８２－１］のいずれか一項に記載の使用。
【０５８１】

［１８４－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＭＵＣ１抗体である、［１５５－１］に記載の使用。

【０５８２】

［１８５－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１８４－１］に記載の使用。

【０５８３】

［１８６－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１８５－１］に記載の使用。

【０５８４】

［１８７－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［１８４－１］に記載の使用。

【０５８５】

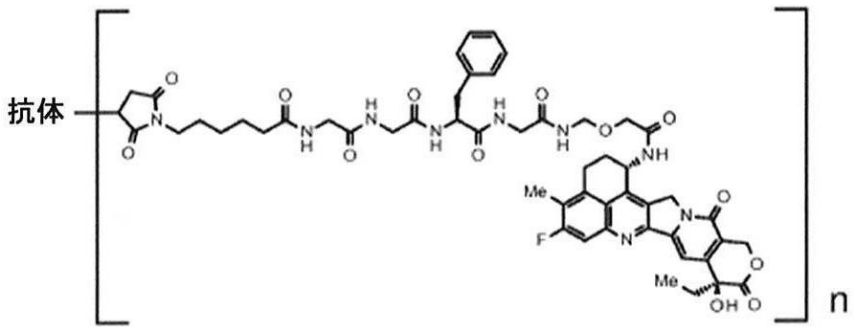
［１８８－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［１８７－１］に記載の使用。

【０５８６】

［１８９－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０５８７】

【化７５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［１８４－１］～［１８８－１］のいずれか一項に記載の使用。

【０５８８】

［Ｈ１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤ３７抗体である、［１５５－１］に記載の使用。

【０５８９】

［Ｈ２］抗ＣＤ３７抗体は、

（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、

（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに

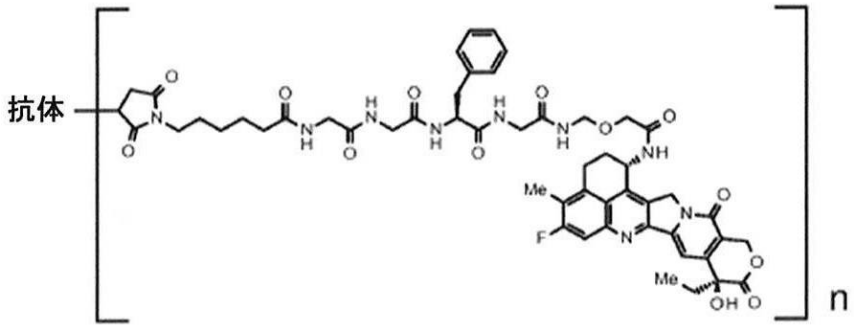
（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、［Ｈ１］に記載の使用。

【０５９０】

［Ｈ３］抗ＣＤ３７抗体は、
（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、
（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｈ１］に記載の使用。
【０５９１】
［Ｈ４］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｈ１］に記載の使用。
【０５９２】
［Ｈ５］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｈ４］に記載の使用。
【０５９３】
［Ｈ６］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｈ４］または［Ｈ５］に記載の使用。
【０５９４】
［Ｈ７］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｈ１］に記載の使用。
【０５９５】
［Ｈ８］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｈ７］に記載の使用。
【０５９６】
［Ｈ９］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｈ７］または［Ｈ８］に記載の使用。
【０５９７】
［Ｈ１０］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｈ１］に記載の使用。
【０５９８】
［Ｈ１１］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｈ１０］に記載の使用。
【０５９９】
［Ｈ１２］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｈ１０］または［Ｈ１１］に記載の使用。
【０６００】
［Ｈ１３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６０１】

【化７６】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［Ｈ１］～［Ｈ１２］のいずれか一項に記載の使用。

【０６０２】

［１９０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［１５４－１］～［１６１－１］のいずれか一項に記載の使用。

【０６０３】

［１９１－１］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［１５４－１］～［１５５－１］および［１６６－１］～［１７１－１］のいずれか一項に記載の使用。

【０６０４】

［１９２－１］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［１５４－１］～［１９１－１］、［Ｇ１］～［Ｇ２］および［Ｈ１］～［Ｈ１３］のいずれか一項に記載の使用。

【０６０５】

［１９３－１］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１９２－１］に記載の使用。

【０６０６】

［１９４－１］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［１５４－１］～［１９１－１］、［Ｇ１］～［Ｇ２］および［Ｈ１］～［Ｈ１３］のいずれか一項に記載の使用。

【０６０７】

［１９５－１］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［１９４－１］に記載の使用。

【０６０８】

［１９６－１］阻害剤はバレメトスタットトシル酸塩である、［１９４－１］または［１９５－１］に記載の使用。

【０６０９】

［１９７－１］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［１５４－１］～［１９６－１］、［Ｇ１］～［Ｇ２］および［Ｈ１］～［Ｈ１３］のいずれか一項に記載の使用。

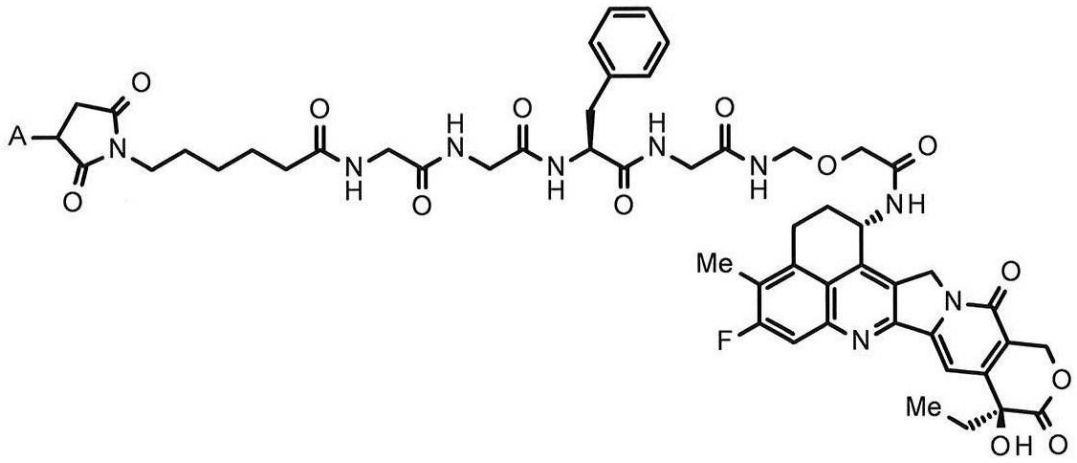
【０６１０】

［１９８－１］疾患は、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、［１５４－１］～［１９７－１］、［Ｇ１］～［Ｇ２］、［Ｈ１］～［Ｈ１３］、および［２６０－１］のいずれか一項に記載の使用。

【０６１１】

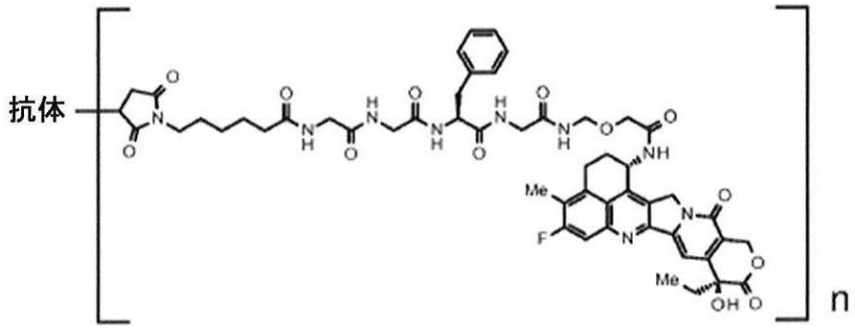
［１９９－１］疾患は乳がんである、［１９８－１］に記載の使用。

【０６１２】
［２００－１］疾患はトリプルネガティブ乳がんである、［１９９－１］に記載の使用。
【０６１３】
［２０１－１］疾患は胃がんである、［１９８－１］に記載の使用。
【０６１４】
［２０２－１］疾患は卵巣がんである、［１９８－１］に記載の使用。
【０６１５】
［２０３－１］疾患は肺がんである、［１９８－１］に記載の使用。
【０６１６】
［２０４－１］疾患は膵臓がんである、［１９８－１］に記載の使用。
【０６１７】
［２０５－１］疾患を治療するための方法に使用するための、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤であって、方法は、阻害剤を抗体－薬物コンジュゲートと組み合わせて投与することを含み、抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６１８】
【化７７】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、抗体－薬物コンジュゲートにおいてチオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである、阻害剤。
【０６１９】
［２０６－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、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ＭＵＣ１抗体、または抗ＣＤ３７抗体である、［２０５－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２０】
［２０７－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ２抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２１】
［２０８－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［２０７－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６２２】
［２０９－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［２０７－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２３】
［２１０－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２０７－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２４】
［２１１－１］抗ＨＥＲ２抗体は、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２０７－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２５】
［２１２－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６２６】
【化７８】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２０７－１］～［２１１－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０６２７】
［２１３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＨＥＲ３抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２８】
［Ｉ１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［２１３－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６２９】
［Ｉ２］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［２１３－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６３０】
［２１４－１］抗ＨＥＲ３抗体は、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、

および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２１３－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３１】

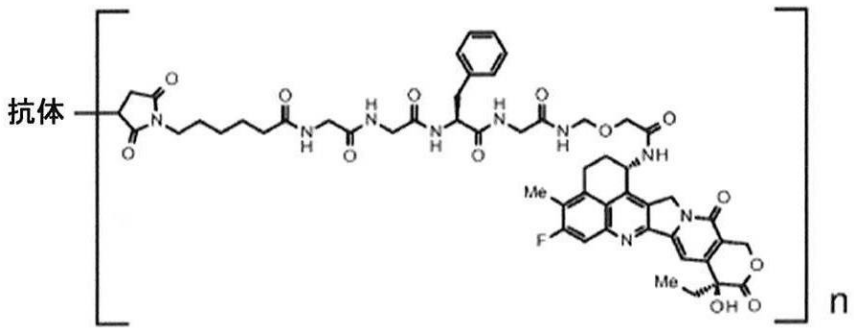
［２１５－１］抗ＨＥＲ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２１４－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３２】

［２１６－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０６３３】

【化７９】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＨＥＲ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２１３－１］～［２１５－１］および［Ｉ１］～［Ｉ２］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６３４】

［２１７－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３５】

［２１８－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体である、［２１７－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３６】

［２１９－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体である、［２１７－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３７】

［２２０－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２１７－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３８】

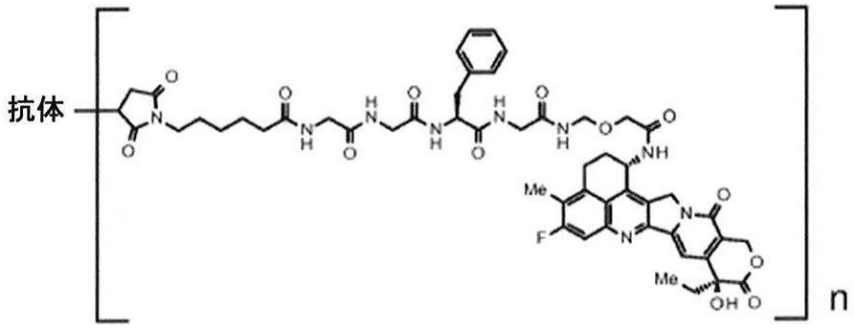
［２２１－１］抗ＴＲＯＰ２抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２２０－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６３９】

［２２２－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０６４０】

【化８０】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＴＲＯＰ２抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［２１７－１］～［２２１－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６４１】

［２２３－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６４２】

［２２４－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２２３－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６４３】

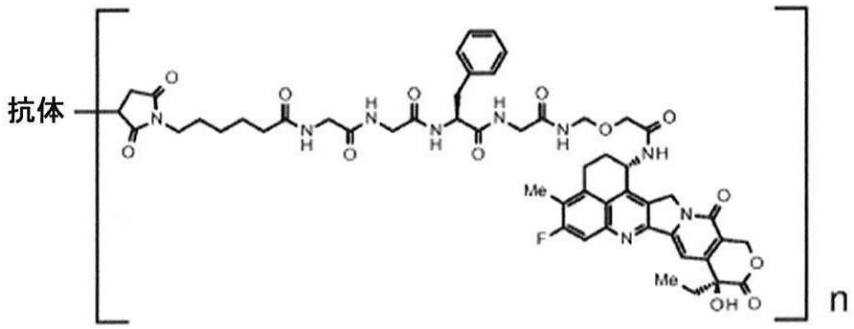
［２２５－１］抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２２４－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６４４】

［２２６－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【０６４５】

【化８１】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗Ｂ７－Ｈ３抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは３．５～４．５の範囲である、［２２３－１］～［２２５－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

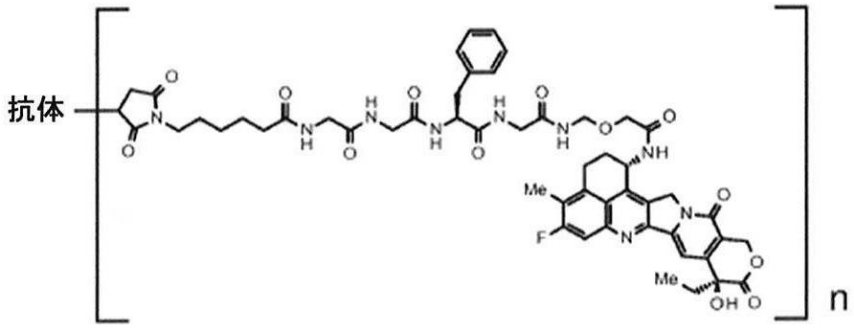
【０６４６】

［２２７－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＧＰＲ２０抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。

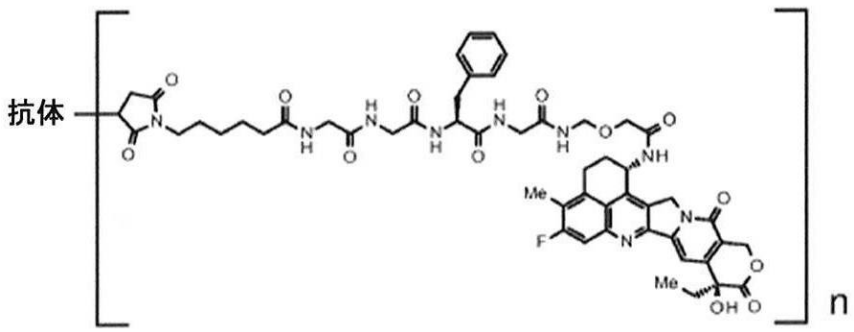
【０６４７】

［２２８－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２２７－１］に記載の使用のための阻害剤

。
【０６４８】
［２２９－１］抗ＧＰＲ２０抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２２８－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６４９】
［２３０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６５０】
【化８２】

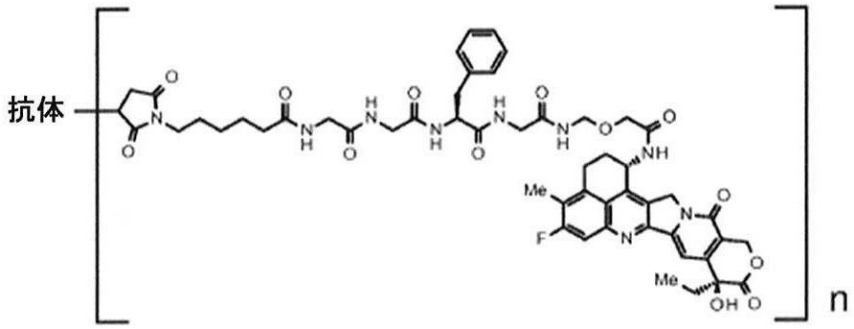


で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＧＰＲ２０抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２２７－１］～［２２９－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０６５１】
［２３１－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＣＤＨ６抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６５２】
［２３２－１］抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３１－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６５３】
［２３３－１］抗ＣＤＨ６抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２３２－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６５４】
［２３４－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６５５】
【化８３】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤＨ６抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２３１－１］～［２３３－１

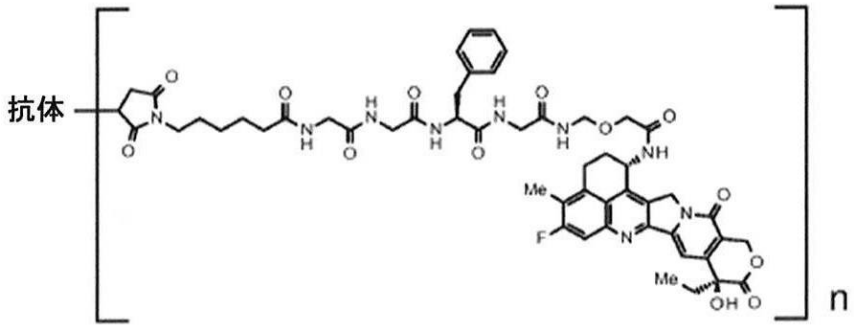
］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０６５６】
［２３５－１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は抗ＭＵＣ１抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６５７】
［２３６－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３５－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６５８】
［２３７－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２３６－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６５９】
［２３８－１］抗ＭＵＣ１抗体は、配列番号１４で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［２３５－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６０】
［２３９－１］抗ＭＵＣ１抗体は、重鎖のカルボキシル末端のリジン残基を欠失する、［２３８－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６１】
［２４０－１］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６６２】
【化８４】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＭＵＣ１抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［２３５－１］～［２３９－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０６６３】
［Ｊ１］抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、抗ＣＤ３７抗体である、［２０６－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６４】
［Ｊ２］抗ＣＤ３７抗体は、
（ａ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、
（ｂ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｃ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体

からなる群から選択される抗体である、［Ｊ１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６５】
［Ｊ３］抗ＣＤ３７抗体は、
（ｄ）配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、
（ｅ）配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、ならびに
（ｆ）配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体
からなる群から選択される抗体である、［Ｊ１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６６】
［Ｊ４］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｊ１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６７】
［Ｊ５］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｊ４］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６８】
［Ｊ６］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｊ４］または［Ｊ５］に記載の使用のための阻害剤。
【０６６９】
［Ｊ７］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｊ１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６７０】
［Ｊ８］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｊ７］に記載の使用のための阻害剤。
【０６７１】
［Ｊ９］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｊ７］または［Ｊ８］に記載の使用のための阻害剤。
【０６７２】
［Ｊ１０］抗ＣＤ３７抗体は、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である、［Ｊ１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６７３】
［Ｊ１１］抗ＣＤ３７抗体は、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸残基を欠失する、［Ｊ１０］に記載の使用のための阻害剤。
【０６７４】
［Ｊ１２］重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基はアミド化されている、［Ｊ１０］または［Ｊ１１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６７５】
［Ｊ１３］抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０６７６】

【化８５】



で表され、式中「抗体」は、チオエーテル結合を介して薬物－リンカーにコンジュゲートされた抗ＣＤ３７抗体を示し、ｎは、抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示し、ｎは７～８の範囲である、［Ｊ１］～［Ｊ１２］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６７７】

［２４１－１］抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）である、［２０５－１］～［２１２－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６７８】

［２４２－１］抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）である、［２０５－１］～［２０６－１］および［２１７－１］～［２２２－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６７９】

［２４３－１］阻害剤はＥＺＨ２阻害剤である、［２０５－１］～［２４２－１］、［Ｉ１］～［Ｉ２］および［Ｊ１］～［Ｊ１３］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６８０】

［２４４－１］阻害剤は、タゼメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［２４３－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６８１】

［２４５－１］阻害剤はＥＺＨ１／２二重阻害剤である、［２０５－１］～［２４２－１］、［Ｉ１］～［Ｉ２］および［Ｊ１］～［Ｊ１３］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

【０６８２】

［２４６－１］阻害剤は、バレメトスタットまたはその薬学的に許容される塩である、［２４５－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６８３】

［２４７－１］阻害剤はバレメトスタットトシル酸塩である、［２４５－１］または［２４６－１］に記載の使用のための阻害剤。

【０６８４】

［２４８－１］抗体－薬物コンジュゲートおよび阻害剤は、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれており、同時にまたは異なる時点で投与される、［２０５－１］～［２４７－１］、［Ｉ１］～［Ｉ２］および［Ｊ１］～［Ｊ１３］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。

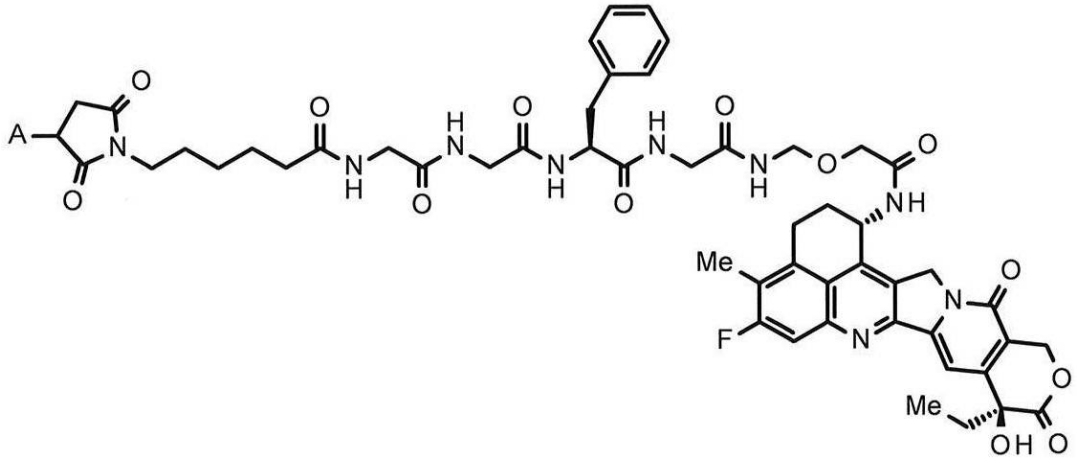
【０６８５】

［２４９－１］疾患は、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つである、［２０５－１］～［２４８－１］、［Ｉ１］～［Ｉ２］、［Ｊ１

］～［Ｊ１３］および［２６１－１］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【０６８６】
［２５０－１］疾患は乳がんである、［２４９－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６８７】
［２５１－１］疾患はトリプルネガティブ乳がんである、［２５０－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６８８】
［２５２－１］疾患は胃がんである、［２４９－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６８９】
［２５３－１］疾患は卵巣がんである、［２４９－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６９０】
［２５４－１］疾患は肺がんである、［２４９－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６９１】
［２５５－１］疾患は膵臓がんである、［２４９－１］に記載の使用のための阻害剤。
【０６９２】
［２５６－１］医薬組成物である、［１－１］～［５１－１］、［Ａ１］～［Ａ２］、［Ｂ１］～［Ｂ１３］および［２５７－１］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【０６９３】
［２５７－１］がんの治療に使用するためのものである、［１－１］～［４４－１］、［Ａ１］～［Ａ２］および［Ｂ１］～［Ｂ１３］のいずれか一項に記載の医薬製品。
【０６９４】
［２５８－１］がんを治療するためのものである、［５２－１］～［９５－１］、［Ｃ１］～［Ｃ２］および［Ｄ１］～［Ｄ１３］のいずれか一項に記載の治療のための方法。
【０６９５】
［２５９－１］疾患はがんである、［１０３－１］～［１４６－１］、［Ｅ１］～［Ｅ２］および［Ｆ１］～［Ｆ１３］のいずれか一項に記載の使用のための抗体－薬物コンジュゲート。
【０６９６】
［２６０－１］疾患はがんである、［１５４－１］～［１９７－１］、［Ｇ１］～［Ｇ２］および［Ｈ１］～［Ｈ１３］のいずれか一項に記載の使用。
【０６９７】
［２６１－１］疾患はがんである、［２０５－１］～［２４８－１］、［Ｉ１］～［Ｉ２］および［Ｊ１］～［Ｊ１３］のいずれか一項に記載の使用のための阻害剤。
【発明の効果】
【０６９８】
本発明は、特定の抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とが組み合わせて投与される医薬製品、ならびに／または特定の抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とを組み合わせて対象に投与する治療のための方法を提供する。
【図面の簡単な説明】
【０６９９】
【図１】抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１）を示す図である。
【図２】抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示す図である。
【図３】抗ＨＥＲ３抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号３）を示す図である。
【図４】抗ＨＥＲ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号４）を示す図である。
【図５】抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号５）を示す図である。
【図６】抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号６）を示す図である。
【図７】抗Ｂ７－Ｈ３抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号７）を示す図である。
【図８】抗Ｂ７－Ｈ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号８）を示す図である。

【図９】抗ＧＰＲ２０抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号９）を示す図である。
【図１０】抗ＧＰＲ２０抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１０）を示す図である。
【図１１】抗ＣＤＨ６抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１１）を示す図である。
【図１２】抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１２）を示す図である。
【図１３】抗ＭＵＣ１抗体（ＰＭ　Ｎ５４Ｑ）の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１３）を示す図である。
【図１４】抗ＭＵＣ１抗体（ＰａｎｋｏＭａｂ）の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１４）を示す図である。
【図１５】抗ＭＵＣ１抗体（ＰＭ　Ｎ５４ＱおよびＰａｎｋｏＭａｂ）の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１５）を示す図である。
【図１６】ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図１７】ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図１８】ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図１９】ＭＸ－１細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図２０】抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ５４１）の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１６）を示す図である。
【図２１】抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ５５１）の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１７）を示す図である。
【図２２】抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ１１ａ）の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１８）を示す図である。
【図２３】抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｌ１１）の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１９）を示す図である。
【図２４】ＺＲ－７５－１細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図２５】Ｃａｌｕ－３細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図２６】ＮＣＩ－Ｈ３５８細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図２７】ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図２８】ＷＳＵ－ＤＬＣＬ２細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＣＤ３７－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＣＤ３７－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図２９】ＮＣＩ－Ｈ６６０細胞を皮下移植したマウスの、それぞれＢ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの単独投与群、ならびにＢ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せ投与群における腫瘍増殖抑制効果を示すダイヤグラムである。
【図３０】抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列を示す図である。
【図３１】抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列を示す図である。

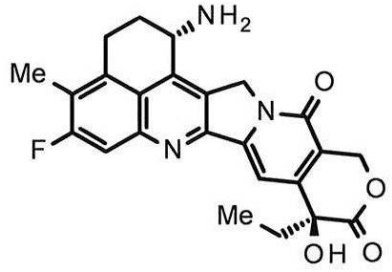
【図３２】抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列を示す図である。
【図３３】抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列を示す図である。
【図３４】抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列を示す図である。
【図３５】抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列を示す図である。
【図３６】抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列を示す図である。
【図３７】抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列を示す図である。
【図３８】抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列を示す図である。
【図３９】抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列を示す図である。
【図４０】抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列を示す図である。
【図４１】抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列を示す図である。
【図４２】抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列を示す図である。
【図４３】抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列を示す図である。
【図４４】抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列を示す図である。
【図４５】抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列を示す図である。
【発明を実施するための形態】
【０７００】
以下、本発明を実施するための好ましい形態について説明する。下記に記載の実施形態は、本発明の典型的な実施形態の一例を説明するために示されているに過ぎず、本発明の範囲を限定することは意図されていない。
【０７０１】
１．抗体－薬物コンジュゲート
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０７０２】
【化８６】



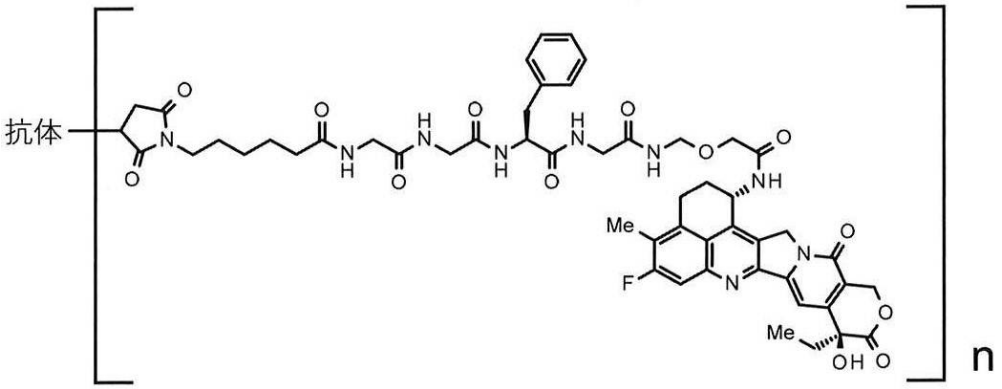
（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートである。
【０７０３】
本発明では、抗体－薬物コンジュゲートにおける、リンカーおよび薬物からなる部分構造は、「薬物－リンカー」と呼ばれる。薬物－リンカーは、抗体の鎖間ジスルフィド結合部位（重鎖間に２箇所、および重鎖と軽鎖との間に２箇所）に形成されたチオール基（換言すると、システイン残基の硫黄原子）に接続されている。
【０７０４】
本発明の薬物－リンカーは、トポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカン（ＩＵＰＡＣ名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－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））とも表記される）を成分として含む。
エキサテカンは、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体であり、以下の式で表される。

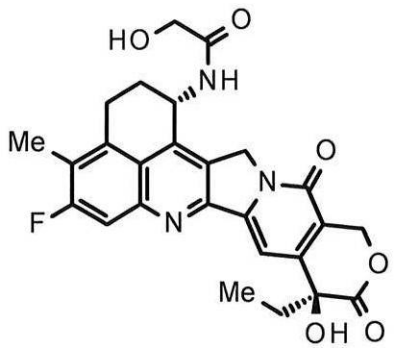
【０７０５】
【化８７】



【０７０６】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【０７０７】
【化８８】



で表すこともでき、薬物－リンカーは、チオエーテル結合を介して抗体にコンジュゲートされている。ｎの意味は、コンジュゲートされた薬物分子の平均数（ＤＡＲ；薬物対抗体比）と呼ばれるものの意味と同じであり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。
【０７０８】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、がん細胞内へと遊走した後、リンカー部分で切断され、以下の式で表される化合物を放出する。
【０７０９】
【化８９】



【０７１０】
上述の化合物は、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根源的供給源であると推測され、トポイソメラーゼＩ阻害効果を有することが確認されている（Ｏｇｉｔａｎｉ　Ｙ．ら、Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１６年１０月１５日；２２巻（２０号）：５０９７～５１０８頁、Ｅｐｕｂ　２０１６年３月２９日）。
【０７１１】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、バイスタンダー効果を有することも知られている（Ｏｇｉｔａｎｉ　Ｙ．ら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０１６年）１０７巻、１０３９～１０４６頁）。
【０７１２】
バイスタンダー効果は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが、標的を発現するがん細胞に内部移行され、上述の化合物が放出され、次いで、その周囲に存在し、標的を発現しないがん細胞に対しても抗腫瘍効果を発揮する過程を経て発揮される。
【０７１３】
バイスタンダー効果は、本発明による抗体－薬物コンジュゲートが、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤と組み合わせて使用される場合に、優れた抗腫瘍効果として発揮される。
【０７１４】
２．抗体－薬物コンジュゲート中の抗体
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、いかなる種に由来していてもよいが、好ましくは、ヒト、ラット、マウス、または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、抗体は、好ましくは、周知の技法を使用してキメラ化またはヒト化されている。本発明の抗体は、ポリクローナル抗体であってもよくまたはモノクローナル抗体であってもよく、好ましくはモノクローナル抗体である。
【０７１５】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、好ましくは、がん細胞を標的とすることができる特質を有する抗体であり、好ましくは、例えば、がん細胞を認識することできる特性、がん細胞に結合することができる特性、がん細胞に内部移行される特性、および／またはがん細胞に対する殺細胞活性を有する抗体である。
【０７１６】
がん細胞に対する抗体の結合活性は、フローサイトメトリーを使用して確認することができる。腫瘍細胞内への抗体の内部移行は、（１）療法用抗体に結合する二次抗体（蛍光標識付き）を使用して細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡下で可視化するアッセイ（Ｃｅｌｌ　Ｄｅａｔｈ　ａｎｄ　Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ（２００８年）１５巻、７５１～７６１頁）、（２）療法用抗体に結合する二次抗体（蛍光標識付き）を使用して細胞内に取り込まれた蛍光強度を測定するアッセイ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　ｏｆ　ｔｈｅ　Ｃｅｌｌ、１５巻、５２６８～５２８２頁、２００４年１２月）、または（３）療法用抗体に結合する免疫毒素が使用され、毒素は細胞内に取り込まれると放出され、細胞増殖が阻害されるＭａｂ－ＺＡＰアッセイ（Ｂｉｏ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　２８巻：１６２～１６５頁、２０００年１月）を使用して確認することができる。免疫毒素としては、ジフテリア毒素触媒ドメインおよびタンパク質Ｇの組換え複合タンパク質を使用することができる。
【０７１７】
抗体の抗腫瘍活性は、細胞増殖に対する阻害活性を決定することにより、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで確認することができる。例えば、抗体の標的タンパク質を過剰発現するがん細胞株を培養し、抗体を様々な濃度で培養系に添加して、増殖巣形成、コロニー形成、および球状体増殖に対する阻害活性を決定する。抗腫瘍活性は、例えば、標的タンパク質を高発現する移植がん細胞株を有するヌードマウスに抗体を投与し、がん細胞の変化を決定することにより、ｉｎ　ｖｉｖｏで確認することができる。

【０７１８】
抗体－薬物コンジュゲートにおけるコンジュゲートされた化合物は抗腫瘍効果を発揮するため、抗体自体が抗腫瘍効果を有するべきあることは、好ましいが必須ではない。抗腫瘍化合物の細胞傷害活性をがん細胞に対して特異的および選択的に発揮させる目的ためには、抗体が内部移行されてがん細胞内へと遊走する特性を有するべきであることが重要であり、また好ましい。
【０７１９】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、当技術分野で公知の手順により得ることができる。例えば、本発明の抗体は、動物を抗原性ポリペプチドで免疫し、ｉｎ　ｖｉｖｏで産生された抗体を収集および精製することを含む、当分野で通常行われている方法を用いて得ることができる。抗原の起源はヒトに限定されず、マウスおよびラットなどの非ヒト動物に由来する抗原で動物を免疫してもよい。この場合、得られた異種性抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差反応性を試験して、ヒト疾患に適用可能な抗体をスクリーニングすることができる。
【０７２０】
代替的には、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞を、当技術分野で公知の方法に従って骨髄腫細胞と融合させてハイブリドーマを確立し、ひいては、それらからモノクローナル抗体を得ることができる（例えば、ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ、Ｎａｔｕｒｅ（１９７５年）２５６巻、４９５～４９７頁；Ｋｅｎｎｅｔ，Ｒ．編、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、３６５～３６７頁、Ｐｌｅｎｕｍ　Ｐｒｅｓｓ、ＮＹ（１９８０年））。
【０７２１】
抗原は、抗原性タンパク質をコードする遺伝子を産生するように宿主細胞を遺伝子操作することにより得ることができる。特に、抗原遺伝子の発現を可能にするベクターを調製し、それを宿主細胞に移入して遺伝子を発現させる。このようにして発現された抗原を精製してもよい。抗体は、上記に記載の遺伝子操作された抗原発現細胞または抗原を発現する細胞株で動物を免疫する方法によっても得ることができる。
【０７２２】
本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート中の抗体は、好ましくは、キメラ抗体またはヒト化抗体など、ヒトに対する異種性抗原性を減少させることを目的とした人為的改変により得られる組換え抗体であるか、または好ましくは、ヒトに由来する抗体、つまりヒト抗体の遺伝子配列のみを有する抗体である。こうした抗体は、公知の方法を使用して産生することができる。
【０７２３】
キメラ抗体としては、抗体可変領域および定常領域が異なる種に由来する抗体、例えば、マウスまたはラット由来抗体可変領域がヒト由来抗体定常領域に連結されているキメラ抗体を例示することができる（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８１巻、６８５１～６８５５（１９８４年））。
【０７２４】
ヒト化抗体としては、異種性抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）のみをヒト由来抗体に組み込むことにより得られる抗体（Ｎａｔｕｒｅ（１９８６年）３２１巻、５２２～５２５頁）、異種性抗体のフレームワークのアミノ酸残基の一部ならびに異種性抗体のＣＤＲ配列をＣＤＲグラフト法によりヒト抗体にグラフトすることにより得られる抗体（国際公開第９０／０７８６１号パンフレット）、および遺伝子変換突然変異誘発法を使用してヒト化された抗体（米国特許第５８２１３３７号）を例示することができる。
【０７２５】
ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖および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使用して生成された抗体（Ｔｏｍｉｚｕｋａ，Ｋ．ら、Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（１９９７年）１６巻、１３３～１４３頁；Ｋｕｒｏｉｗａ，Ｙ．ら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．（１９９８年）２６巻、３４４７～３４４８頁；Ｙ

oshida，H.ら、Animal Cell Technology：Basic and Applied Aspects １０巻、６９～７３頁（Kitagawa，Y.、Matsuda，T.、およびIijima，S.編）、Kluwer Academic Publishers、１９９９年；Tomizuka，K.ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA（２０００年）９７巻、７２２～７２７頁などを参照）を例示することができる。代替として、ファージディスプレイにより得られる抗体であって、ヒト抗体ライブラリーから選択される抗体（Wormstone，IMら、Investigative Ophthalmology & Visual Science.（２００２年）４３巻（７号）、２３０１～２３０８頁；Carmen，S.ら、Briefings in Functional Genomics and Proteomics（２００２年）、１巻（２号）、１８９～２０３頁；Siriwardena，D.ら、Ophthalmology（２００２年）１０９巻（３号）、４２７～４３１頁などを参照）を例示することができる。

【０７２６】

本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート中の抗体には、抗体の修飾バリアントも含まれる。修飾バリアントは、本発明による抗体に化学的または生物学的修飾を施すことにより得られるバリアントを指す。化学的修飾バリアントの例としては、アミノ酸骨格への化学部分の連結を含むバリアント、N連結型またはO連結型糖鎖への化学部分の連結を含むバリアントなどが挙げられる。生物学的修飾バリアントの例としては、翻訳後修飾（N連結型もしくはO連結型グリコシル化、N末端もしくはC末端プロセシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、またはメチオニンの酸化など）により得られるバリアント、および原核宿主細胞で発現させることによりN末端にメチオニン残基が付加されたバリアントが挙げられる。さらに、本発明による抗体または抗原の検出または単離を可能とするように標識された抗体、例えば、酵素標識抗体、蛍光標識抗体、および親和性標識抗体も、修飾バリアントの意味に含まれる。本発明による抗体のそのような修飾バリアントは、抗体の安定性および血中滞留性の向上、抗体の抗原性の低減、および抗体または抗原の検出または単離などに有用である。

【０７２７】

さらに、本発明による抗体に連結されているグリカンの修飾（グリコシル化、脱フコシル化など）を調節することにより、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体のグリカン修飾を調節するための技法としては、国際公開第９９／５４３４２号パンフレット、国際公開第００／６１７３９号パンフレット、国際公開第０２／３１１４０号パンフレット、国際公開第２００７／１３３８５５号パンフレット、国際公開第２０１３／１２００６６号パンフレットなどが公知である。しかしながら、技法はこれらに限定されない。本発明による抗体には、グリカンの修飾が調節されている抗体も含まれる。

【０７２８】

培養哺乳動物細胞にて産生される抗体では重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失していることが公知であり（Journal of Chromatography A、７０５巻：１２９～１３４頁（１９９５年））、培養哺乳動物細胞にて産生される抗体では重鎖のカルボキシル末端の２つのアミノ酸残基（グリシンおよびリジン）が欠失しており、カルボキシル末端に新たに配置されたプロリン残基がアミド化されていることも公知である（Analytical Biochemistry、３６０巻：７５～８３頁（２００７年））。しかしながら、重鎖配列のこのような欠失および改変は、抗体の抗原結合親和性およびエフェクター機能（補体活性化、抗体依存性細胞傷害性など）には影響を及ぼさない。したがって、本発明による抗体には、そのような改変が施された抗体および抗体の機能的断片も含まれ、重鎖のカルボキシル末端の１つまたは２つのアミノ酸が欠失している欠失バリアントおよび欠失バリアントのアミド化に得られるバリアント（例えば、カルボキシル末端プロリン残基がアミド化されている重鎖）なども含まれる。n本発明による抗体の重鎖のカルボキシル末端に欠失を有する欠失バリアントのタイプは、抗原結合親和性およびエフェクター機能が保存されている限り、上記のバリアントに限定され

ない。本発明による抗体を構成する２つの重鎖は、全長重鎖および上記に記載の欠失バリアントからなる群から選択される１つのタイプであってもよく、またはそれらから選択される２つのタイプの組合せであってもよい。各欠失バリアントの量の比率は、本発明による抗体を産生する培養哺乳動物細胞のタイプおよび培養条件により影響を受ける可能性があるが、好ましくは、本発明による抗体の２つの重鎖の両方のカルボキシル末端の１つのアミノ酸残基が欠失している抗体が例示される。

【０７２９】

本発明による抗体のアイソタイプとしては、例えば、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）を例示することができる。好ましくは、ＩｇＧ１またはＩｇＧ２を例示することができる。

【０７３０】

本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート中の抗体の例としては、これらに特に限定されないが、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、抗メソテリン抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗クリプト抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗インテグリン抗体、抗テネイシンＣ抗体、および抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体を挙げることができる。さらに、好ましくは、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ＭＵＣ１抗体、および抗ＣＤ３７抗体を例示することができる。さらに、好ましくは、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、および抗ＭＵＣ１抗体を例示することができる。

【０７３１】

本発明では、「抗ＨＥＲ２抗体」という用語は、ＨＥＲ２（ヒト上皮増殖因子受容体２型；ＥｒｂＢ－２）に特異的に結合する抗体、好ましくは、ＨＥＲ２に結合することによりＨＥＲ２発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。

【０７３２】

抗ＨＥＲ２抗体の例としては、トラスツズマブ（米国特許第５８２１３３７号明細書）およびペルツズマブ（国際公開第０１／００２４５号パンフレット）が挙げられる。好ましくは、トラスツズマブを例示することができる。

【０７３３】

本発明では、「抗ＨＥＲ３抗体」という用語は、ＨＥＲ３（ヒト上皮増殖因子受容体３型；ＥｒｂＢ－３）に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ３に結合することによりＨＥＲ３発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。

【０７３４】

抗ＨＥＲ３抗体の例としては、パトリツマブ（Ｕ３－１２８７）、Ｕ１－５９（国際公開第２００７／０７７０２８号パンフレット）、ＭＭ－１２１（セリバンツマブ）、国際公開第２００８／１００６２４号パンフレットに記載の抗ＥＲＢＢ３抗体、ＲＧ－７１１６（ルムレツズマブ）、およびＬＪＭ－７１６（エルゲムツマブ（ｅｌｇｅｍｔｕｍａｂ））が挙げられる。好ましくは、パトリツマブおよびＵ１－５９を例示することができる。

【０７３５】

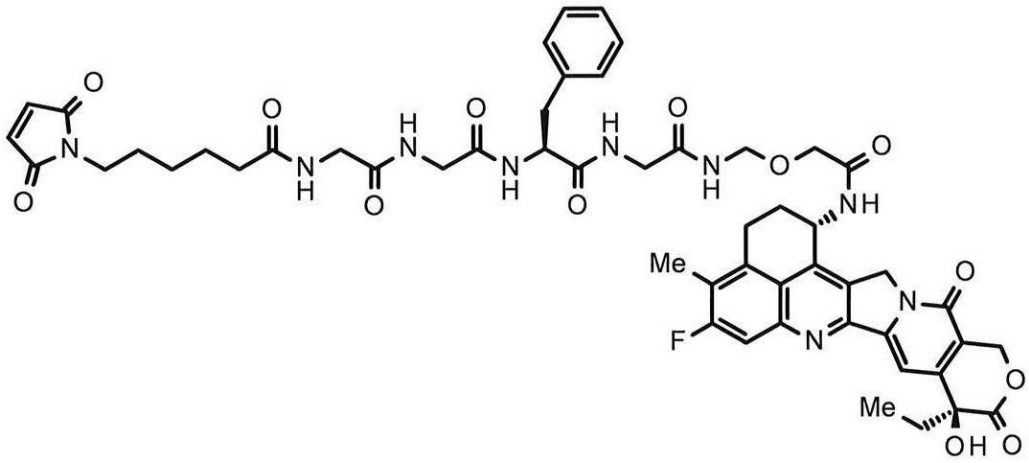
本発明では、「抗ＴＲＯＰ２抗体」という用語は、ＴＲＯＰ２（ＴＡＣＳＴＤ２：腫瘍関連カルシウムシグナル伝達物質；ＥＧＰ－１）に特異的に結合し、好ましくは、ＴＲＯＰ２に結合することによりＴＲＯＰ２発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。

【０７３６】

抗ＴＲＯＰ２抗体の例としては、ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１Ｌ１（国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレット）が挙げられる。

【０７３７】
本発明では、「抗Ｂ７－Ｈ３抗体」という用語は、Ｂ７－Ｈ３（Ｂ細胞抗原＃７ホモログ３；ＰＤ－１３；ＣＤ２７６）に特異的に結合し、好ましくは、Ｂ７－Ｈ３に結合することによりＢ７－Ｈ３発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。
【０７３８】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体の例としては、Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４（国際公開第２０１４／０５７６８７号パンフレット）が挙げられる。
【０７３９】
本発明では、「抗ＧＰＲ２０抗体」という用語は、ＧＰＲ２０（Ｇタンパク質共役受容体２０）に特異的に結合し、好ましくは、ＧＰＲ２０に結合することによりＧＰＲ２０発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。
【０７４０】
抗ＧＰＲ２０抗体の例としては、ｈ０４６－Ｈ４ｅ／Ｌ７（国際公開第２０１８／１３５５０１号パンフレット）が挙げられる。
【０７４１】
本発明では、「抗ＣＤＨ６抗体」という用語は、ＣＤＨ６（カドヘリン６）に特異的に結合し、好ましくは、ＣＤＨ６に結合することによりＣＤＨ６発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。
【０７４２】
抗ＣＤＨ６抗体の例としては、Ｈ０１Ｌ０２（国際公開第２０１８／２１２１３６号パンフレット）が挙げられる。
【０７４３】
本発明では、「抗ＭＵＣ１抗体」という用語は、ＭＵＣ１（ムチン１）に特異的に結合し、好ましくは、ＭＵＣ１に結合することによりＭＵＣ１発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。
【０７４４】
抗ＭＵＣ１抗体の例としては、ＰａｎｋｏＭａｂ（Ｄａｎｉｅｌｃｚｙｋ，Ａ．ら（２００６年）Ｃａｎｃｅｒ　Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ．５５巻、１３３７～１３４７頁）および国際公開第２０１９／２１９８９号パンフレットに開示されているＰａｎｋｏＭａｂバリアント（ＰＭ－Ｎ５４Ｑ）が挙げられる。
【０７４５】
本発明では、「抗ＣＤ３７抗体」という用語は、ＣＤ３７に特異的に結合し、好ましくは、ＣＤ３７に結合することによりＣＤ３７発現細胞に内部移行する活性を有する抗体を指す。
【０７４６】
抗ＣＤ３７抗体の例としては、これらに限定されないが、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体が挙げられる。
【０７４７】
３．抗体－薬物コンジュゲートの生産
本発明による抗体－薬物コンジュゲートの生産に使用するための薬物－リンカー中間体は、以下の式で表される。
【０７４８】

【化９０】



【０７４９】

薬物－リンカー中間体は、化学名：Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－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－｛［（１Ｓ，９Ｓ）－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－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－１－イル］アミノ｝－２－オキソエトキシ）メチル］グリシンアミドと表記することができ、国際公開第２０１４／０５７６８７号パンフレット、国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレット、国際公開第２０１５／１１５０９１号パンフレット、国際公開第２０１５／１５５９９８号パンフレット、および国際公開第２０１９／０４４９４７号パンフレットなどの記載を参照して生産することができる。

【０７５０】

本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、上記に記載の薬物－リンカー中間体とチオール基（代替的には、スルフヒドリル基と呼ばれる）を有する抗体とを反応させることにより生産することができる。

【０７５１】

スルフヒドリル基を有する抗体は、当技術分野で周知の方法により得ることができる（Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，Ｇ．Ｔ、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、５６～１３６頁、４５６～４９３頁、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ（１９９６年））。例えば、抗体内の鎖間ジスルフィド１つ当たり０．３～３モル当量のトリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）などの還元剤を使用し、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）などのキレート剤を含む緩衝溶液中で抗体と反応させることにより、抗体内の鎖間ジスルフィドが部分的また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。

【０７５２】

さらに、スルフヒドリル基を有する抗体１つ当たり２～２０モル当量の薬物－リンカー中間体を使用することにより、抗体分子１つ当たり２～８個の薬物分子がコンジュゲートされている抗体－薬物コンジュゲートを生産することができる。

【０７５３】

生産された抗体－薬物コンジュゲートの抗体分子１つ当たりのコンジュゲート薬物分子の平均数は、例えば、抗体－薬物コンジュゲートおよびそのコンジュゲート前駆体の、２８０ｎｍおよび３７０ｎｍの２つの波長でのＵＶ吸光度の測定に基づいて算出する方法（ＵＶ法）、または抗体－薬物コンジュゲートを還元剤で処理することにより得られる断片のＨＰＬＣ測定による定量化に基づいて算出する方法（ＨＰＬＣ法）により決定することができる。

【０７５４】

抗体と薬物－リンカー中間体とのコンジュゲーション、および抗体－薬物コンジュゲートの抗体分子１つ当たりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数の算出は、国際公開第２０１４／０５７６８７号パンフレット、国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレット、国際公開第２０１５／１１５０９１号パンフレット、国際公開第２０１５／１５５９９８号パンフレット、国際公開第２０１８／１３５５０１号パンフレット、および国際公開第２０１８／２１２１３６号パンフレットなどの記載を参照して実施することができる。

【０７５５】

本発明では、「抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明による抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＨＥＲ２抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。

【０７５６】

抗ＨＥＲ２抗体は、好ましくは、配列番号１のアミノ酸残基２６～３３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１（配列番号２０）、配列番号１のアミノ酸残基５１～５８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２（配列番号２１）、および配列番号１のアミノ酸残基９７～１０９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３（配列番号２２）を含む重鎖、ならびに配列番号２のアミノ酸残基２７～３２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１（配列番号２３）、配列番号２のアミノ酸残基５０～５２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２（配列番号２４）、および配列番号２のアミノ酸残基８９～９７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３（配列番号２５）を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号１のアミノ酸残基１～１２０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域（配列番号２６）を含む重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～１０７からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域（配列番号２７）を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号１で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体である。

【０７５７】

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～８、さらにより好ましくは７～８、さらにより好ましくは７．５～８、さらにより好ましくは約８である。

【０７５８】

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／１１５０９１号パンフレットなどの記載を参考にして生産することができる。

【０７５９】

１つのそのような抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）であり、これは、ＨＥＲ２標的抗体およびエキサテカンの誘導体で構成されている。特に、国際公開第２０１５／１１５０９１号パンフレットには、トラスツズマブデルクステカン（ＤＳ－８２０１ａ）を含む、例示的なＨＥＲ２標的抗体－薬物コンジュゲートの詳細な説明が提供されている。

【０７６０】

本発明では、「抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明による抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＨＥＲ３抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。

【０７６１】

抗ＨＥＲ３抗体は、好ましくは、配列番号３のアミノ酸残基２６～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号３のアミノ酸残基９８～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号４のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４のアミノ酸残基５６～６２からなるアミ

ノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号４のアミノ酸残基９５～１０３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号４のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。

【０７６２】

抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～８、さらにより好ましくは７～８、さらにより好ましくは７．５～８、さらにより好ましくは約８である。

【０７６３】

抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／１５５９９８号パンフレットなどの記載を参照にして生産することができる。

【０７６４】

本発明では、「抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明による抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＴＲＯＰ２抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。

【０７６５】

抗ＴＲＯＰ２抗体は、好ましくは、配列番号５のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１（配列番号２８）、配列番号５のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２（配列番号２９）、および配列番号５のアミノ酸残基１１８～１２９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３（配列番号３０）を含む重鎖、ならびに配列番号６のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１（配列番号３１）、配列番号６のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２（配列番号３２）、および配列番号６のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３（配列番号３３）を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号５のアミノ酸残基２０～１４０からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域（配列番号３４）を含む重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域（配列番号３５）を含む軽鎖を含む抗体、ならびに配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。

【０７６６】

抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～５、さらにより好ましくは３．５～４．５、さらにより好ましくは約４である。

【０７６７】

抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレットおよび国際公開第２０１７／００２７７６号パンフレットの記載を参照して生産することができる。

【０７６８】

１つのそのような抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブデルクステカンであり、これは、ＴＲＯＰ２標的抗体およびエキサテカンの誘導体で構成されている。特に、国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレットおよび国際公開第２０２０／２４０４６７号パンフレットには、ダトポタマブデルクステカン（ＤＳ－１０６２）を含む、例示的なＴＲＯＰ２標的抗体－薬物コンジュゲートの詳細な説明が提供されている。

【０７６９】

本発明では、「抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明による抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、抗体－薬物コンジュゲー

トを指す。
【０７７０】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、好ましくは、配列番号７のアミノ酸残基５０～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号７のアミノ酸残基６９～８５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号７のアミノ酸残基１１８～１３０からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号８のアミノ酸残基４４～５３からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号８のアミノ酸残基６９～７５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号８のアミノ酸残基１０８～１１６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号７のアミノ酸残基２０～１４１からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号８のアミノ酸残２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。
【０７７１】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～５、さらにより好ましくは３．５～４．５、さらにより好ましくは４である。
【０７７２】
本発明に使用される抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１４／０５７６８７号パンフレットおよび国際公開第２０１７／００２７７６号パンフレットの記載を参照にして生産することができる。
【０７７３】
本発明では、「抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＧＰＲ２０抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。
【０７７４】
抗ＧＰＲ２０抗体は、好ましくは、配列番号９のアミノ酸残基４５～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号９のアミノ酸残基６９～７８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号９のアミノ酸残基１１８～１３１からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１０のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１０のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１０のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号９のアミノ酸残基２０～１４２からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残２１～１２９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。
【０７７５】
本発明に使用される抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～８、さらにより好ましくは７～８、さらにより好ましくは７．５～８、さらにより好ましくは約８である。
【０７７６】
本発明に使用される抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１８／１３５５０１号パンフレットなどの記載を参照にして生産することができる。
【０７７７】
本発明では、「抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＣＤＨ６抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。

【０７７８】
抗ＣＤＨ６抗体は、好ましくは、配列番号１１のアミノ酸残基４５～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１１のアミノ酸残基６９～７８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１１のアミノ酸残基１１８～１３０からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１２のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１２のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１２のアミノ酸残基１０９～１１６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号１１のアミノ酸残基２０～１４１からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。
【０７７９】
本発明に使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～８、さらにより好ましくは７～８、さらにより好ましくは７．５～８、さらにより好ましくは約８である。
【０７８０】
本発明に使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１８／２１２１３６号パンフレットなどの記載を参照にして生産することができる。
【０７８１】
本発明では、「抗ＭＵＣ１抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明による抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＭＵＣ１抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。
【０７８２】
抗ＭＵＣ１抗体は、好ましくは、配列番号１３のアミノ酸残基３１～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１３のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１３のアミノ酸残基１０１～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１５のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１５のアミノ酸残基５５～６１からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１５のアミノ酸残基９４～１０２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号１３のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１５のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号１３のアミノ酸残基１～４４７からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５のアミノ酸残基１～２１９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。
【０７８３】
代替的には、抗ＭＵＣ１抗体は、好ましくは、配列番号１４のアミノ酸残基３１～３５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１４のアミノ酸残基５０～６５からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１４のアミノ酸残基１０１～１０６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１５のアミノ酸残基２４～３９からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１５のアミノ酸残基５５～６１からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１５のアミノ酸残基９４～１０２からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号１４のアミノ酸残基１～１１７からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１５のアミノ酸残基１～１１３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番

号１４のアミノ酸残基１～４４７からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１５のアミノ酸残基１～２１９からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。

【０７８４】

抗ＭＵＣ１抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは３～８、さらにより好ましくは７～８、さらにより好ましくは７．５～８、さらにより好ましくは約８である。

【０７８５】

抗ＭＵＣ１抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１９／２１９８９１号パンフレットなどの記載を参考にして生産することができる。

【０７８６】

本発明では、「抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明による抗体－薬物コンジュゲート中の抗体が抗ＣＤ３７抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを指す。

【０７８７】

抗ＣＤ３７抗体は、好ましくは、配列番号１６のアミノ酸残基４５～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６のアミノ酸残基６９～７８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１６のアミノ酸残基１１８～１２７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１９のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１９のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号１６のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。

【０７８８】

代替的には、抗ＣＤ３７抗体は、好ましくは、配列番号１７のアミノ酸残基４５～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１７のアミノ酸残基６９～７８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１７のアミノ酸残基１１８～１２７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１９のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１９のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好ましくは、配列番号１７のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号１７のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。

【０７８９】

さらに、抗ＣＤ３７抗体は、好ましくは、配列番号１８のアミノ酸残基４５～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１８のアミノ酸残基６９～７８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１８のアミノ酸残基１１８～１２７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、ならびに配列番号１９のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１９のアミノ酸残基１０９～１１７からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖を含む抗体、より好

ましくは、配列番号１８のアミノ酸残基２０～１３８からなるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～１２８からなるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含む抗体、ならびにさらにより好ましくは、配列番号１８のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖、および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端のリジン残基が欠失した抗体のバリアントである。

【０７９０】

抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲート中の１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好ましくは２～８、より好ましくは５～８、さらにより好ましくは７～８、さらにより好ましくは７．５～８、さらにより好ましくは約８である。

【０７９１】

抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲートは、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、および抗ＭＵＣ１抗体に関して、以前のセクションで言及されている特許明細書に記載のものと同様の生産方法で調製することができる。

【０７９２】

抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲートは、がんにおいて、ＣＤ３７が発現されるあらゆるがんを治療するために使用ことができる。がんの例としては、これらに限定されないが、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、およびバーキットリンパ腫（ＢＬ））、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）（例えば、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、および皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ））、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、および急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）が挙げられる。がんの他の例としては、これらに限定されないが、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、および慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）が挙げられる。

【０７９３】

４．ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤

本発明では、「ＥＺＨ１阻害剤」は、ＥＺＨ１（ｚｅｓｔｅホモログエンハンサー１）を阻害する機能を有する薬物である。

【０７９４】

本発明の一実施態様では、ＥＺＨ１阻害剤は、ヒトＥＺＨ１のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性に対する阻害効果を有し、そのＩＣ$_{50}$は、１μＭもしくはそれよりも低くてもよく、５００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、９０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、８０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、７０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、６０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、または１０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよい。ＩＣ$_{50}$値は、例えば、国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレットの試験例１に記載の方法に基づき、例えば、トリチウムで標識したＳ－アデノシルメチオニンを、ＥＺＨ１標的配列（例えば、ヒトヒストンＨ３タンパク質の１２番目～４０番目のアミノ酸の配列；ヒトヒストンＨ３タンパク質のアミノ酸配列に関しては、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号：ＣＡＢ０２５４６．１として登録されている配列を参照）を有するペプチドへと転移させるＥＺＨ１の活性に対する阻害効果を検出することにより決定することができる。ＥＺＨ１のメチルトランスフェラーゼ活性は、ＰＲＣ２－ＥＺＨ１複合体を使用することにより測定することができる。

【０７９５】

本発明で使用することができるＥＺＨ１阻害剤の例としては、これらに特に限定されないが、（２Ｒ）－７－ブロモ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド、バレメトスタット（ＩＵＰＡＣ名：（２Ｒ）－７－クロロ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミドおよびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０７９６】

本発明では、「ＥＺＨ２阻害剤」は、ＥＺＨ２を阻害する機能を有する薬物である。

【０７９７】

本発明の一実施態様では、ＥＺＨ２阻害剤は、ヒトＥＺＨ２のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性に対する阻害効果を有し、そのＩＣ$_{50}$は、１μＭもしくはそれよりも低くてもよく、５００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、９０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、８０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、７０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、６０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、または１０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよい。ＩＣ$_{50}$値は、例えば、国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレットの試験例２に記載の方法に基づき、例えば、トリチウムで標識したＳ－アデノシルメチオニンを、ＥＺＨ２標的配列（例えば、ヒトヒストンＨ３タンパク質の１２番目～４０番目のアミノ酸の配列；ヒトヒストンＨ３タンパク質のアミノ酸配列に関しては、例えば、ＧｅｎＢａｎｋ登録番号：ＣＡＢ０２５４６．１として登録されている配列を参照）を有するペプチドへと転移させるＥＺＨ２の活性に対する阻害効果を検出することにより決定することができる。ＥＺＨ２メチルトランスフェラーゼ活性は、ＰＲＣ２－ＥＺＨ２複合体を使用することにより測定することができる。

【０７９８】

本発明で使用することができるＥＺＨ２阻害剤の例としては、これらに特に限定されないが、Ｎ－［（１，２－ジヒドロ－４，６－ジメチル－２－オキソ－３－ピリジニル）メチル］－３－メチル－１－［（１Ｓ）－１－メチルプロピル］－６－［６－（１－ピペラジニル）－３－ピリジニル］－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド、Ｎ－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－５－（エチル（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－４－メチル－４’－（モルホリノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド、（２Ｒ）－７－ブロモ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド、バレメトスタット（ＩＵＰＡＣ名：（２Ｒ）－７－クロロ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド）、およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０７９９】

本発明で使用することができるＥＺＨ２阻害剤の例としては、（１Ｓ，２Ｒ，５Ｒ）－５－（４－アミノイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－１－イル）－３－（ヒドロキシメチル）シクロペンタ－３－エン－１，２－ジオールおよびその薬学的に許容されるものが挙げられる。

【０８００】

本発明で使用することができるＥＺＨ２阻害剤の例としては、Ｎ－［（６－メチル－２－オキソ－４－プロピル－１Ｈ－ピリジン－３－イル）メチル］－１－プロパン－２－イル－６－［６－（４－プロパン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］インダゾール－４－カルボキサミドおよびその薬学的に許容される塩がさらに挙げられる。

【０８０１】

ＥＺＨ２阻害剤の例としては、タゼメトスタット（ＩＵＰＡＣ名：Ｎ－（（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル）－５－（エチル（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－４－メチル－４’－（モルホリノメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド）（Ｅ７４３８またはＥＰＺ－６４３８）およびその薬学的に許容される塩がさらに挙げられる。この化合物は、国際公開第２０１２／１４２５０４号パンフレットの実施例４４に開示されている。

【０８０２】

ＥＺＨ２阻害剤の例としては、リラメトスタット（ＣＰＩ－１２０５）およびその薬学的に許容される塩がさらに挙げられる。

【０８０３】

ＥＺＨ２阻害剤の例としては、国際公開第２０１１／１４０３２４号パンフレットの実施例２７０に開示されている、Ｎ－［（１，２－ジヒドロ－４，６－ジメチル－２－オキソ－３－ピリジニル）メチル］－３－メチル－１－［（１Ｓ）－１－メチルプロピル］－６－［６－（１－ピペラジニル）－３－ピリジニル］－１Ｈ－インドール－４－カルボキサミド（ＧＳＫ１２６）およびその薬学的に許容される塩がさらに挙げられる。

【０８０４】

本発明で使用することができるＥＺＨ２阻害剤の例としては、Ｎ－［（１，２－ジヒドロ－６－メチル－２－オキソ－４－プロピル－３－ピリジニル）メチル］－１－）１－メチルエチル）－６－［２－（４－メチル－１－ピペラジニル）－４－ピリジニル］－１Ｈ－インダゾール－４－カルボキサミドおよびその薬学的に許容される塩がさらに挙げられる。

【０８０５】

本発明で使用することができるＥＺＨ２阻害剤の例としては、Ｓｔａｚｉ，Ｇ．ら、Ｅｘｐｅｒｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｏｎ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ　Ｐａｔｅｎｔｓ、２７巻：７号、７９７～８１３頁、２０１７年に記載の様々な化合物がさらに挙げられる。ＥＺＨ２阻害剤は公知であり、例えば、以下の文献に記載のＥＺＨ２阻害剤を本発明に使用することができる：国際公開第２０１４／１００６４６号パンフレット、国際公開第２０１５／０５７８５９号パンフレット、国際公開第２０１５／０５７８５９号パンフレット、国際公開第２０１６／０８１５２３号パンフレット、国際公開第２０１４／１４４７４７号パンフレット、国際公開第２０１５／０１００７８号パンフレット、国際公開第２０１５／０１００４９号パンフレット、国際公開第２０１５／２００６５０号パンフレット、国際公開第２０１５／１３２７６５号パンフレット、国際公開第２０１５／００４６１８号パンフレット、国際公開第２０１６／０６６６９７号パンフレット、国際公開第２０１４／１２４４１８号パンフレット、国際公開第２０１５／０２３９１５号パンフレット、国際公開第２０１６／１３０３９６号パンフレット、国際公開第２０１５／０７７１９３号パンフレット、国際公開第２０１５／０７７１９４号パンフレット、国際公開第２０１５／１９３７６８号パンフレット、国際公開第２０１６／０７３９５６号パンフレット、国際公開第２０１６／０７３９０３号パンフレット、国際公開第２０１６／１０２４９３号パンフレット、国際公開第２０１６／０８９８０４号パンフレット、国際公開第２０１４／１５１３６９。

【０８０６】

本発明では、ＥＺＨ２阻害剤は、ＥＺＨ１阻害作用をさらに有していてもよく、例えば、ＥＺＨ１／２二重阻害剤であってもよい。例えば、上述のＮ－［（６－メチル－２－オキソ－４－プロピル－１Ｈ－ピリジン－３－イル）メチル］－１－プロパン－２－イル－

６－［６－（４－プロパン－２－イルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル］インダゾール－４－カルボキサミドおよびその薬学的に許容される塩は、ＥＺＨ１／２二重阻害剤であってもよい。

【０８０７】

本発明の一実施態様では、ＥＺＨ１／２二重阻害剤は、ヒトＥＺＨ１のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性に対する阻害効果を有し、そのＩＣ$_{50}$は、１μＭもしくはそれよりも低くてもよく、５００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、９０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、８０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、７０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、６０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、または１０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、ヒトＥＺＨ２のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性に対する阻害効果を有し、そのＩＣ$_{50}$は１μＭもしくはそれよりも低くてもよく、５００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１００ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、９０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、８０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、７０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、６０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、５０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、４０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、３０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、２０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、１５ｎＭもしくはそれよりも低くてもよく、または１０ｎＭもしくはそれよりも低くてもよい。ＥＺＨ１およびＥＺＨ２のＩＣ$_{50}$値は各々、上記に言及されているように決定することができる。

【０８０８】

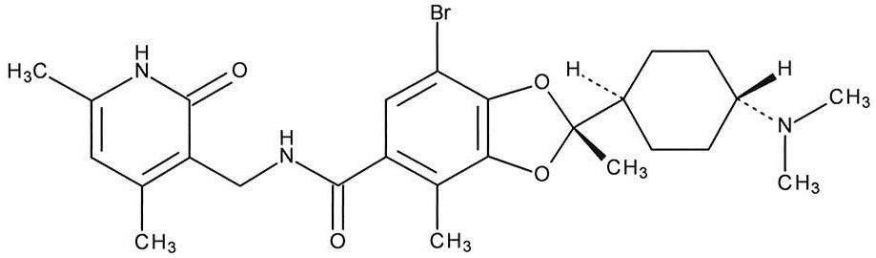
本発明で使用することができるＥＺＨ１／２二重阻害剤の例としては、これらに特に限定されないが、（２Ｒ）－７－ブロモ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド、バレメトスタット（ＩＵＰＡＣ名：（２Ｒ）－７－クロロ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド）、およびそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０８０９】

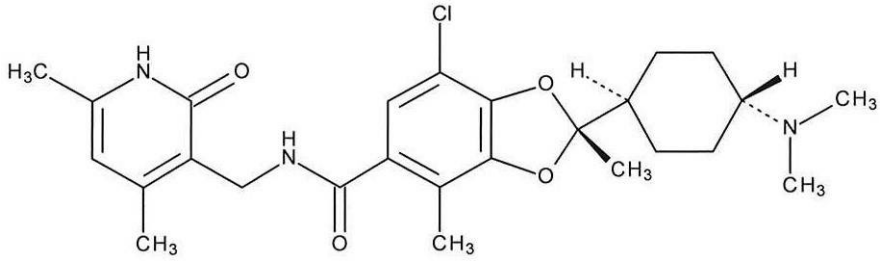
（２Ｒ）－７－ブロモ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミドは、国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレットの実施例１５に開示されており、以下の構造を有する化合物である。

【０８１０】

【化９１】



【０８１１】
バレメトスタット（ＩＵＰＡＣ名：（２Ｒ）－７－クロロ－２－［ｔｒａｎｓ－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミド）（ＤＳ－３２０１ａ）は、国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレットの実施例３５に開示されており、以下の構造を有する化合物である。
【０８１２】
【化９２】



【０８１３】
バレメトスタットトシル酸塩（ＩＵＰＡＣ名：（２Ｒ）－７－クロロ－２－［トランス－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル］－Ｎ－［（４，６－ジメチル－２－オキソ－１，２－ジヒドロピリジン－３－イル）メチル］－２，４－ジメチル－１，３－ベンゾジオキソール－５－カルボキサミドｐ－トルエンスルホン酸塩）（ＤＳ－３２０１ｂ）（本特許明細書では「化合物Ａ」とも呼ばれる）は、国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレットの実施例８０に開示されている。化合物Ａは、国際公開第２０１５／１４１６１６号パンフレットに開示されている合成方法を参照して調製することができる。
【０８１４】
本発明におけるＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤は、薬学的に許容される塩の形態で存在してもよい。薬学的に許容される塩としては、酸付加塩または塩基との塩のいずれかが挙げられるが、好ましくは酸付加塩であり、その例としては、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、およびエタンスルホン酸塩などの低級アルカンスルホン酸塩；トシル酸塩（ｐ－トルエンスルホン酸塩）およびベンゼンスルホン酸塩などのアリールスルホン酸塩；リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、および硫化水素酸塩などの無機酸塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、およびフッ化水素酸塩などのハロゲン化水素酸塩；酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、およびマレイン酸塩などの有機酸塩；ならびにオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、およびアスパラギン酸塩などのアミノ酸塩が挙げられる。
【０８１５】
さらに、また、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤、ならびにそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される阻害剤は、溶媒和物の形態で存在してもよい。明確性を期すためだが、溶媒和物は、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤の薬学的に許容される塩の溶媒和物であってもよい。
【０８１６】
５．医薬
以下では、抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とが組み合わせて投与される、本発明による医薬製品および治療のための方法について説明する。
【０８１７】
本発明の医薬製品および治療のための方法は、抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害

剤とが、有効成分として異なる製剤に別々に含まれており、同時もしくは異なる時点で投与されるものであってもよく、抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群より選択される阻害剤とが、有効成分として単一製剤に含まれており、投与されるものであってもよい。抗体－薬物コンジュゲート、ならびにＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤は、抗体－薬物コンジュゲートと、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤とが、有効成分として異なる製剤中に別々に含まれている場合、異なる間隔で投与することができる。

【０８１８】

「医薬製品」という用語は、すべての活性成分を含む組成物（同時投与の場合）として、または各々が少なくとも１つの活性成分を含むがすべての活性成分は含まない別々の組成物の組合せ（組合せ調製物）（順次または同時投与の場合）としてのいずれかとしての、活性成分の生物学的活性を可能にする形態であり、製品が投与されることになる対象に対して許容できないほど毒性である追加成分を含まない調製物を指す。そのような製品は滅菌することができる。

【０８１９】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、がんを治療するために使用することができ、好ましくは、乳がん（トリプルネガティブ乳がんおよび管腔乳がんを含む）、胃がん（胃腺癌とも呼ばれる）、結腸直腸がん（結腸および直腸がんとも呼ばれ、結腸がんおよび直腸がんを含む）、肺がん（小細胞肺がんおよび非小細胞肺がんを含む）、食道がん、頭頸部がん（唾液腺がんおよび咽頭がんを含む）、胃食道接合部腺癌、胆道がん（胆管がんを含む）、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮癌肉腫、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、扁平上皮癌、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮内膜がん、腎臓がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、慢性リンパ性白血病、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）（例えば、末梢Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、急性骨髄芽球性白血病（ＡＭＬ）、形質細胞腫、骨髄腫、多形性神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、および黒色腫からなる群から選択される少なくとも１つの疾患を治療するために使用され、より好ましくは、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺癌、胆道がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮癌肉腫、消化管間質腫瘍、腎臓がん、および肉腫からなる群から選択される少なくとも１つのがんを治療するために使用することができ、より好ましくは、非ホジキンリンパ腫（例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、辺縁帯リンパ腫（ＭＺＬ）、バーキットリンパ腫（ＢＬ）、および慢性リンパ性白血病からなる群から選択される少なくとも１つのがんを治療するために使用することができ、より好ましくは、Ｔ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）（例えば、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、および急性骨髄芽球性白血病（ＡＭＬ）からなる群から選択される少なくとも１つのがんを治療するために使用することができる。

【０８２０】

一実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、乳がんを治療するために使用することができる。別の実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、トリプルネガティブ乳がんを治療するために使用することができる。別の実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、ＨＥＲ２低発現乳がんを治療するために使用することができる。

【０８２１】

一実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、肺がんを治療するために使用することができる。別の実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法

は、非小細胞肺がんを治療するために使用することができる。

【０８２２】

一実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、非ホジキンリンパ腫を治療するために使用することができる。別の実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）を治療するために使用することができる。

【０８２３】

一実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、前立腺がんを治療するために使用することができる。

【０８２４】

一実施形態では、本発明の医薬製品および治療のための方法は、卵巣がんを治療するために使用することができる。

【０８２５】

本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートのうち、どの種類の抗体が抗体－薬物コンジュゲートでの使用に好ましいかは、がんのタイプおよび腫瘍マーカーを調査することにより決定することができる。例えば、がんにおいてＨＥＲ２発現が見出される場合、好ましくは、抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＨＥＲ３発現が見出される場合、好ましくは、抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＴＲＯＰ２発現が見出される場合、好ましくは、抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＢ７－Ｈ３発現が見出される場合、好ましくは、抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＧＰＲ２０発現が見出される場合、好ましくは、抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＣＤＨ６発現が見出される場合、好ましくは、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＭＵＣ１発現が見出される場合、好ましくは、抗ＭＵＣ１抗体－薬物コンジュゲートを使用することができ、がんにおいてＣＤ３７発現が見出される場合、好ましくは、抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲートを使用することができる。

【０８２６】

ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＴＲＯＰ２、Ｂ７－Ｈ３、ＧＰＲ２０、ＣＤＨ６、およびＭＵＣ１、ならびに他の腫瘍マーカーの存在または非存在は、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標本（ＦＦＰＥ）を、免疫組織化学（ＩＨＣ）法、フローサイトメトリー、ウエスタンブロット法などの遺伝子産物（タンパク質）レベルでの検査、またはｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法（ＩＳＨ）法、定量ＰＣＲ法（ｑ－ＰＣＲ）法、もしくはマイクロアレイ分析などの遺伝子転写レベルでの検査に供することにより検証することができる。代替的には、がん患者から無細胞血中循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を採取し、次世代シークエンシング（ＮＧＳ）などの方法を使用する検査に供することによっても検証することができる。こうした方法は、ＣＤ３７の存在または非存在に適用することができる。

【０８２７】

本発明で用いられる抗体－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、本発明の医薬製品および治療のための方法は、ＨＥＲ２過剰発現がんだけでなく、ＨＥＲ２低発現がんおよびＨＥＲ２突然変異がんにも好ましく使用することができる。

【０８２８】

本発明では、「ＨＥＲ２過剰発現がん」は、当業者がＨＥＲ２過剰発現がんであると認識するものである限り、特に限定されない。ＨＥＲ２過剰発現がんの好ましい例としては、免疫組織化学的方法によりＨＥＲ２発現のスコアが３＋であると判定されたがん、免疫組織化学的方法によりＨＥＲ２発現のスコアが２＋であると判定され、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２発現が陽性であると決定されたがんを挙げることができる。本発明のｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法としては、蛍光ｉｎ　ｓｉ

ｔｕハイブリダイゼーション法（ＦＩＳＨ）およびデュアルカラーｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法（ＤＩＳＨ）が挙げられる。

【０８２９】

本発明では、「ＨＥＲ２低発現がん」は、当業者がＨＥＲ２低発現がんであると認識するものである限り、特に限定されない。ＨＥＲ２低発現がんの好ましい例としては、免疫組織化学的方法によりＨＥＲ２発現のスコアが２＋であると判定され、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２発現が陰性であると決定されたがん、および免疫組織化学的方法によりＨＥＲ２発現のスコアが１＋であると判定されたがんを挙げることができる。ＨＥＲ２低発現がんの別の例としては、これに特に限定されないが、免疫組織化学的方法によりＨＥＲ２発現のスコアが＞０および＜１＋であると判定されたがんを挙げることができる。

【０８３０】

免疫組織化学的方法によりＨＥＲ２発現の程度をスコア化するための方法、またはｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２発現が陽性であるかまたは陰性であるかを決定するための方法は、当業者に認識されている限り、特に限定されない。方法の例としては、乳がんＨＥＲ２検査ガイドライン第４版に記載されている方法（日本病理学会の乳がんＨＥＲ２最適使用に関する委員会（ｔｈｅ　Ｊａｐａｎｅｓｅ　Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ　Ｂｏａｒｄ　ｆｏｒ　Ｏｐｔｉｍａｌ　Ｕｓｅ　ｏｆ　ＨＥＲ２　ｆｏｒ　Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ）により開発された）を挙げることができる。

【０８３１】

本発明の医薬製品および治療のための方法を使用することができるＨＥＲ２低発現がんは、好ましくは、ＨＥＲ２低発現乳がん、ＨＥＲ２低発現胃がん、ＨＥＲ２低発現結腸直腸がん、またはＨＥＲ２低発現非小細胞肺がんであり、より好ましくはＨＥＲ２低発現乳がんである。

【０８３２】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、好ましくは哺乳動物に対して使用することができ、より好ましくはヒトに対して使用することができる。

【０８３３】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、好ましくは維持療法のために使用することができる。本発明の医薬製品および治療のための方法は、初期化学療法後の腫瘍の再発を予防する目的のために使用することができる。

【０８３４】

本発明では、「維持療法」という用語は、初期療法後にがんが消失した後のがん再発の予防を支援するために施される治療を意味するために使用される。この用語は、以下の文献の「維持療法」に基づいて定義される。

【０８３５】

ＮＣＩ辞書、「維持療法」、ＮＣＩがん用語辞典［オンライン］。国立がん研究所［２０２３年０４月１０日に入手］。〈ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ／ｄｉｃｔｉｏｎａｒｉｅｓ／ｃａｎｃｅｒ－ｔｅｒｍｓ／ｄｅｆ／ｍａｉｎｔｅｎａｎｃｅ－ｔｈｅｒａｐｙ＞から入手。

【０８３６】

本発明の医薬製品および治療のための方法の抗腫瘍効果は、例えば、試験動物にがん細胞を移植したモデルを生成し、本発明の医薬製品および治療のための方法を適用することによる腫瘍体積の低減、延命効果を測定することにより確認することができる。さらに、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートならびにＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤の各々の単独投与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と、ＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤との組合せ効果の確認を提供することができる。

【０８３７】

加えて、本発明の医薬製品および治療のための方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、固形がん効果判定基準（ＲＥＣＩＳＴ）評価法、ＷＨＯ評価法、マクドナルド評価法、体重測定法、および他の方法により確認することができ、完全奏効率（ＣＲ）、部分奏効率（ＰＲ）、疾患進行（ＰＤ）、客観的奏効率（ＯＲＲ）、奏効期間（ＤｏＲ）、無増悪生存期間（ＰＦＳ）、および全生存期間（ＯＳ）などの指標により決定することができる。

【０８３８】

上述の方法は、がん療法のための既存の医薬製品および治療のための方法と比較して、本発明の医薬製品および治療のための方法の抗腫瘍効果の点で優れていることの確認を提供することができる。

【０８３９】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、がん細胞の増殖を遅らせ、それらの増殖を抑制し、さらにはがん細胞を死滅させることができる。こうした効果は、がん患者が、がんにより引き起こされる症状から解放されることを可能にし、またはがん患者のＱＯＬの向上を達成することができ、がん患者の生命を維持することにより療法効果を得ることができる。医薬製品および治療のための方法は、がん細胞の死滅を達成しない場合でも、がん細胞の増殖を阻害または制御することにより、がん患者のより高いＱＯＬを達成しつつ、より長期の生存を達成することができる。さらに、本発明の医薬製品および治療のための方法は、持続的な抗腫瘍効果を示すことができる。

【０８４０】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、重度体重減少を伴わない。

【０８４１】

本発明の医薬製品は、患者への全身療法として適用することにより、および加えてがん組織への局所適用により、療法効果を発揮することを予想することができる。

【０８４２】

本発明の医薬製品は、少なくとも１つの薬学的に好適な成分を含む医薬組成物を含む。薬学的に好適な成分は、好適には、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートならびにＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤の投薬量または投与濃度などに応じて、当分野で一般に使用される製剤添加物などから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、ヒスチジン緩衝液などの緩衝液、スクロースまたはトレハロースなどの賦形剤、およびポリソルベート８０または２０などの界面活性剤を含む医薬製品として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を含む医薬製品は、好ましくは、注射剤として使用することができ、より好ましくは、水性注射剤または凍結乾燥注射剤として使用することができ、さらにより好ましくは、凍結乾燥注射剤として使用することができる。

【０８４３】

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製品が水性注射剤である場合、それを、好ましくは、好適な希釈剤で希釈し、次いで静脈内注入剤として投与することができる。希釈剤としては、デキストロース溶液および生理食塩水などを例示することができ、好ましくはデキストロース溶液を例示することができ、より好ましくは５％デキストロース溶液を例示することができる。

【０８４４】

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製品が凍結乾燥注射剤である場合、それを、好ましくは、注射用水に溶解し、続いて必要な量を好適な希釈剤で希釈し、次いで静脈内注入剤として投与することができる。希釈剤としては、デキストロース溶液および生理食塩水などを例示することができ、好ましくはデキストロース溶液を例示することができ、より好ましくは５％デキストロース溶液を例示することができる。

【０８４５】

本発明の医薬製品を投与するために使用することができる投与経路の例としては、静脈

内経路、皮内経路、皮下経路、筋肉内経路、および腹腔内経路が挙げられ、好ましくは静脈内経路が挙げられる。

【０８４６】

本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、１～１８０日の間隔で１回ヒトに投与することができ、好ましくは１週間に１回、２週間ごとに１回、３週間ごとに１回、または４週間ごとに１回投与することができ、さらに好ましくは３週間ごとに１回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、約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与することができ、好ましくは０．８～１２．４ｍｇ／ｋｇの用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は、それが抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、好ましくは、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で３週間ごとに１回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は、それが抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートである場合、好ましくは、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、４．８ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、９．６ｍｇ／ｋｇ、または１２．８ｍｇ／ｋｇの用量で３週間ごとに１回投与することができる。本発明で用いられる抗体－薬物コンジュゲートは、それが抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、好ましくは、０．２７ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、または８．０ｍｇ／ｋｇの用量で３週間ごとに１回投与することができる。

【０８４７】

本発明によるＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤の投薬量は、目標疾患の治療に有効な量である限り特に限定されず、患者の年齢、体重、症状、健康状態、および疾患進行に応じて適切に選択される。投与の頻度は特に限定されず、目的に応じて適切に選択することができる。例えば、１日当たりの投薬量は、１日１回投与されるか、または複数用量に分けて別々に投与される。本発明の薬剤をヒトに投与する場合、活性成分の投薬量は、約０．０１ｍｇ／ｋｇ（体重）～約５００ｍｇ／ｋｇ（体重）、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ（体重）～約１００ｍｇ／ｋｇ（体重）の範囲である。ヒトに投与する場合、１日当たりの投薬量は、好ましくは、１日１回投与されるか、または２～４回に分けて適切な間隔で別々に投与される。

【０８４８】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、本発明による抗体－薬物コンジュゲートならびにＥＺＨ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、およびＥＺＨ１／２二重阻害剤からなる群から選択される阻害剤以外のがん療法剤をさらに含んでいてもよい。本発明の医薬製品および治療のための方法は、別のがん療法剤と組み合わせて投与することもでき、それにより抗腫瘍効果を増強することができる。そのような目的のために使用される他のがん療法剤は、本発明の医薬組成物と同時に、別々に、または順次に対象に投与してもよく、または各投薬間隔を変えて投与してもよい。そのようながん療法剤は、抗腫瘍活性を有する作用剤である限り限定されず、イリノテカン（ＣＰＴ－１１）、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルオロウラシル（５－ＦＵ）、ゲムシタビン、カペシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、シクロホスファミド、マイトマイシンＣ、テガフール－ギメラシル－オテラシルの組合せ、セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、トリフルリジン－チピラシルの組合せ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、メトトレキサート、ペメトレキセド、タモキシフェン、トレミフェン、フルベストラント、リュープロレリン、ゴセレリン、レトロゾール、アナストロゾール、プロゲステロン製剤、トラスツズマブ、ペルツズマブ、およびラパチニブからなる群から選択される少なくとも１つにより例示することができる。

【０８４９】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、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、本発明の医薬製品による療法を受ける前、および／または受けた後、または受けると同時に放射線療法を受けてもよい。

【０８５０】

本発明の医薬製品および治療のための方法は、外科手技と組み合わせて、補助化学療法として使用することもできる。本発明の医薬製品は、外科手技前に腫瘍の大きさを縮小させる目的のために投与してもよく（術前補助化学療法またはネオアジュバント療法と呼ばれる）、または腫瘍の再発を予防する目的にために外科手技後に投与してもよい（術後補助化学療法または補助療法と呼ばれる）。

【実施例】

【０８５１】

下記に示されている実施例に照らして本発明を詳細に説明する。しかしながら、本発明はこれらに限定されない。さらに、本発明は、決して限定的に解釈されるべきではない。

【実施例１】

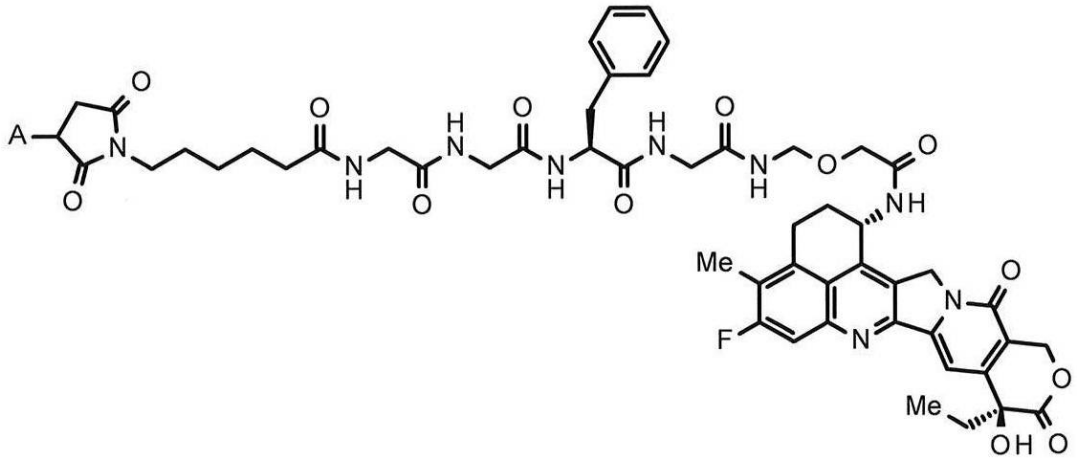
【０８５２】

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート（１）の生産

抗ＨＥＲ２抗体（配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号２のアミノ酸残基１～２１４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体）の使用と共に国際公開第２０１５／１１５０９１号パンフレットに記載の生産方法に準じて、以下の式：

【０８５３】

【化９３】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）

で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗ＨＥＲ２抗体にコンジュゲートされている抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）」（トラスツズマブデルクステカン／ＤＳ－８２０１ａ）と呼ぶ）を生産した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．７または７．８である。

【実施例２】

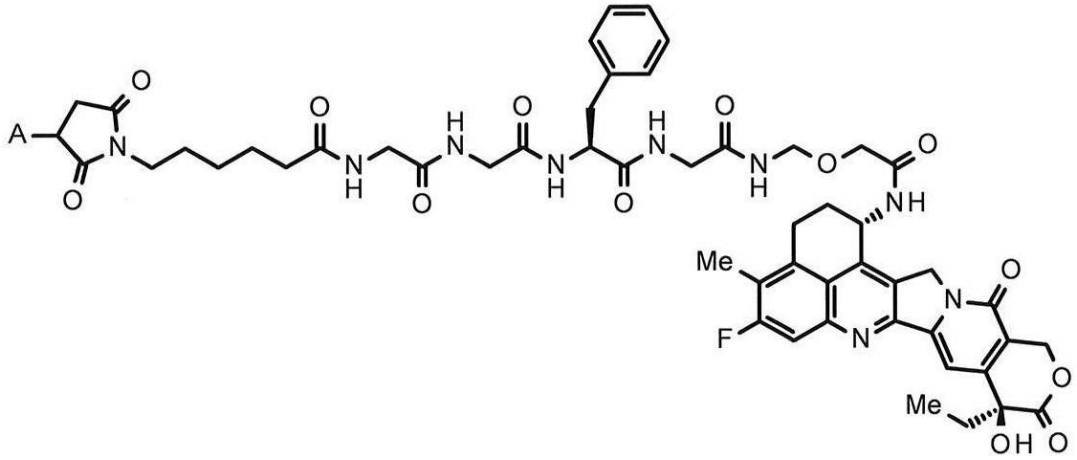
【０８５４】

抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート（１）の生産

抗ＴＲＯＰ２抗体（配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体）の使用と共に国際公開第２０１５／０９８０９９号パンフレットおよび国際公開第２０１７／００２７７６号パンフレットに記載の生産方法に準じて、以下の式：

【０８５５】

【化９４】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗ＴＲＯＰ２抗体にコンジュゲートされている抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）」と呼ぶ）を生産した。ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは３．５～４．５である。

【実施例３】

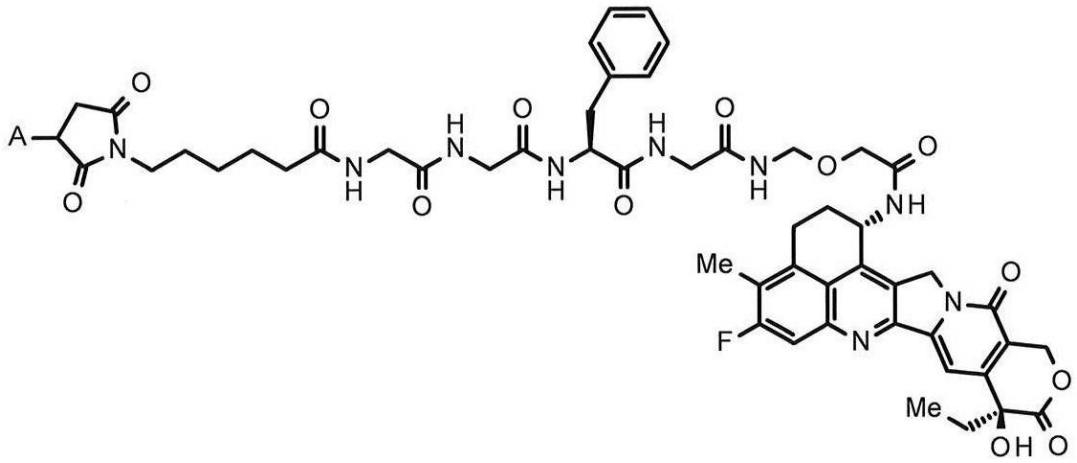
【０８５６】

抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート（１）の生産

抗ＨＥＲ３抗体（配列番号３で表されるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号４で表されるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体）の使用と共に国際公開第２０１５／１１５９９８号パンフレットに記載の生産方法に準じて、以下の式：

【０８５７】

【化９５】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）
で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗ＨＥＲ３抗体にコンジュゲートされている抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）」と呼ぶ）を生産した。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．６である。

【実施例４】

【０８５８】

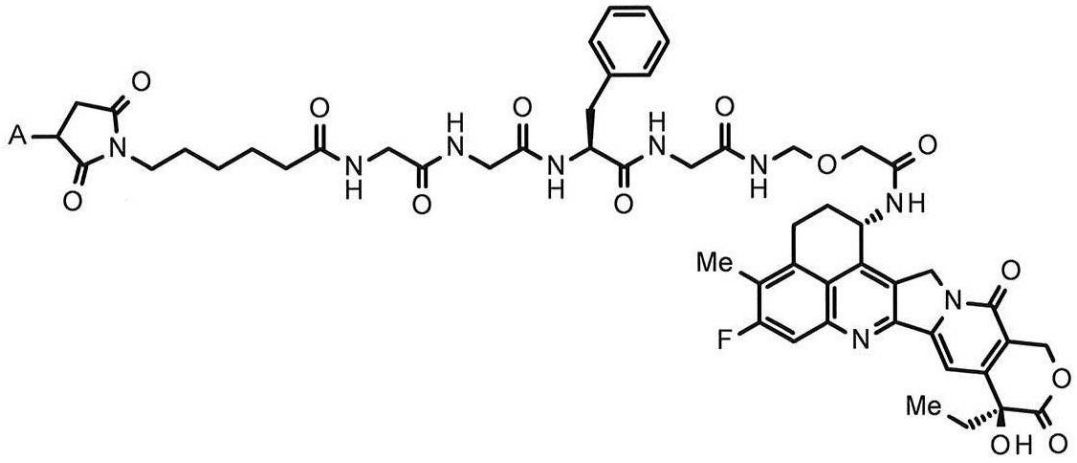
抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）の生産

抗ＣＤＨ６抗体（配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体）の使用と共に国際公開第２０１８／２１２１３６号パンフレットに記載

の生産方法に準じて、以下の式：

【０８５９】

【化９６】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）

で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗ＣＤＨ６抗体にコンジュゲートされている抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）」と呼ぶ）を生産した。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．８である。

【実施例５】

【０８６０】

抗腫瘍研究（１）

測定および計算式：すべての研究において、腫瘍の長径および短径を電子デジタルノギスで週１回または週２回測定し、推定腫瘍体積（mm^3）を算出した。計算式は下記に示されている通りである。

推定腫瘍体積（mm^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）を以下の計算式に準じて算出した。

腫瘍増殖阻害（％）＝１００×（１－Ｔ／Ｃ）

Ｔ：試験物質投与群のマウスの平均推定腫瘍体積

Ｃ：対照群のマウスの平均推定腫瘍体積

ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）をＡＢＳ緩衝液（１０ｍＭ酢酸塩緩衝液［ｐＨ５．５］、５％ソルビトール）で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの流体体積で尾静脈に静脈内投与した。化合物Ａは、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで経口投与した。

こうした方法は、実施例５～８および実施例１１～１６に共通である。実施例１２～実施例１６では、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）、ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）、またはＢ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）を評価に使用した。さらに、実施例１２～実施例１６では、化合物Ａは、０．２５％の化合物Ａを含む飼料ミックスで経口投与した。

【０８６１】

ＡＴＣＣ（アメリカ培養細胞系統保存機関）から購入したヒト胃がん細胞株ＮＣＩ－Ｎ８７を、ＤＰＢＳ（ダルベッコリン酸緩衝食塩水）に懸濁し、１×１０^7個の細胞を、各雌ＳＣＩＤ（重症複合免疫不全）マウス（ＣＬＥＡ　Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。６日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、６日目から３４日目まで２８日間連続して、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、１０日目に２ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図１６に示されている。６３日目に、化合物Ａの単独投与は３８％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は８２％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、９７％のＴＧＩを示

した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例６】

【０８６２】

抗腫瘍研究（２）

ＤＳＭＺ（Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨ）から購入したヒト乳がん細胞株ＪＩＭＴ－１をＤＰＢＳに懸濁し、５×１０^{6}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。１４日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、１４日目から４２日目まで２８日間連続して、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、１８日目に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図１７に示されている。５２日目に、化合物Ａの単独投与は１９％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は５２％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、９４％のＴＧＩを示した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例７】

【０８６３】

抗腫瘍研究（３）

ＡＴＣＣから購入したヒト乳がん細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－４５３を５０％マトリゲルマトリックスに懸濁し、１×１０^{7}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。１８日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、１８日目から４６日目まで２８日間連続して、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、２２日目に１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図１８に示されている。７４日目に、化合物Ａの単独投与は４１％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は９８％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、１００％のＴＧＩを示した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例８】

【０８６４】

抗腫瘍研究（４）

ＣＬＳ（Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅｓ Ｓｅｒｖｉｃｅ）から購入したヒト乳がん細胞株ＭＸ－１を５０％マトリゲルマトリックスに懸濁し、５×１０^{6}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。１３日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、１３日目から４１日目まで２８日間連続して、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、１７日目に３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図１９に示されている。５１日目に、化合物Ａの単独投与は９％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は７０％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、８５％のＴＧＩを示した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、

持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例９】

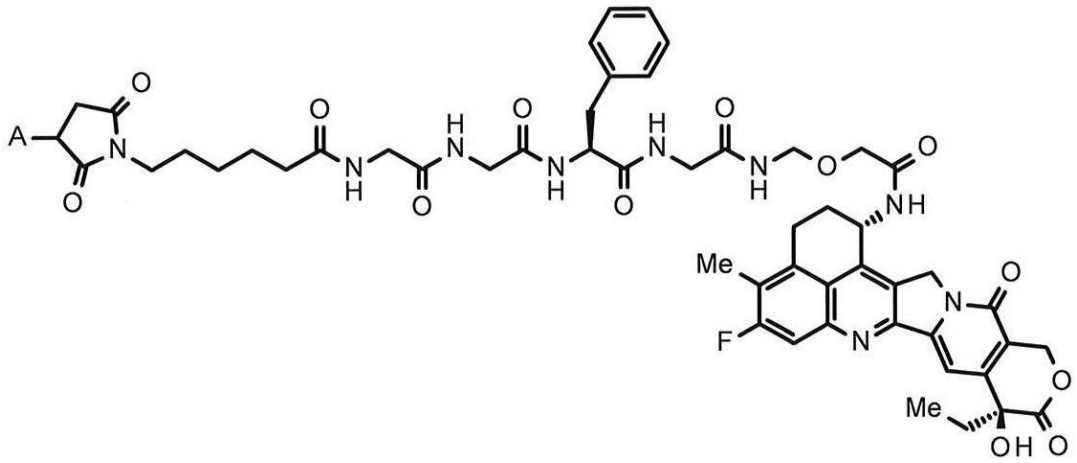
【０８６５】

抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲート（１）の生産

抗ＣＤ３７抗体（配列番号１６のアミノ酸残基２０～４６８からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号１９のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体）の使用と共に実施例１～４に記載されている生産方法と同様の生産方法に準じて、以下の式：

【０８６６】

【化９７】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）

で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗ＣＤ３７抗体にコンジュゲートされている抗ＣＤ３７抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）」と呼ぶ）を生産した。ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．８である。

【実施例１０】

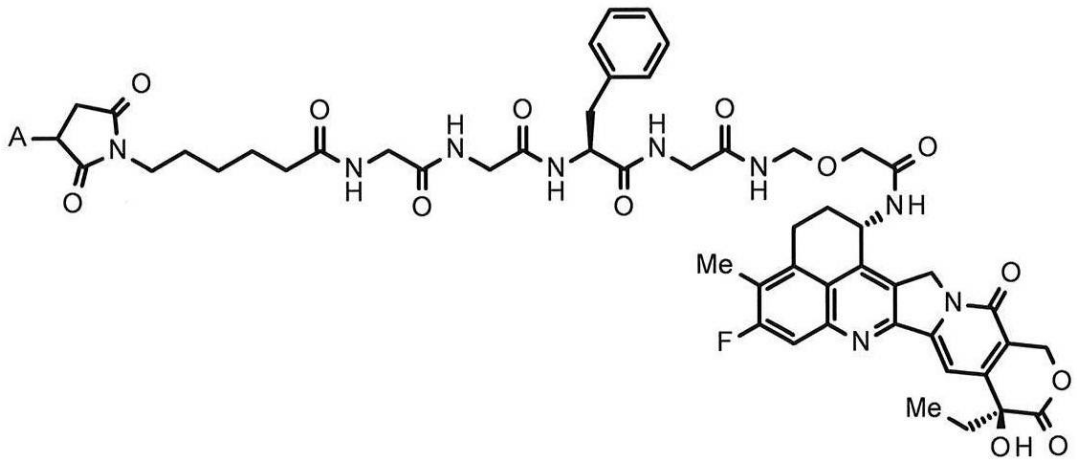
【０８６７】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲート（１）の生産

抗Ｂ７－Ｈ３抗体（配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖および配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖を含む抗体）の使用と共に国際公開第２０１４／０５７６８７号パンフレットに記載の生産方法に準じて、以下の式：

【０８６８】

【化９８】



（式中Ａは抗体との接続位置を表す）

で表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して抗Ｂ７－Ｈ３抗体にコンジュゲートされている抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲート（以下、「Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）」と呼ぶ）を生産した。Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは４．０である。

【実施例１１】

【０８６９】

抗腫瘍研究（５）

ＡＴＣＣ（アメリカ培養細胞系統保存機関）から購入したヒト乳がん細胞株ＺＲ－７５－１をマトリゲルマトリックスに懸濁し、1×10^{7}個の細胞を、各雌ＮＳＧマウス（Ｔｈｅ Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植し（０日目）、それらの各々を、０日目から皮下投与した０．０２ｍｇのシピオン酸エストラジオールで週１回治療した。１４日後、マウスを推定腫瘍体積に基づいて群分けした。化合物Ａを、１４日目から４２日目まで２８日間連続して、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、１４日目に５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図２４に示されている。４９日目に、化合物Ａの単独投与は５３％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は６１％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、７６％のＴＧＩを示した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例１２】

【０８７０】

抗腫瘍研究（６）

ＡＴＣＣ（アメリカ培養細胞系統保存機関）から購入したヒト非小肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）細胞株Ｃａｌｕ－３をマトリゲルマトリックスに懸濁し、3×10^{6}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（Ｔｈｅ Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。１４日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、１４日目から４２日目まで２８日間連続して、０．３％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、１４日目に１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図２５に示されている。３５日目に、化合物Ａの単独投与は２０％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は７６％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、９５％のＴＧＩを示した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例１３】

【０８７１】

抗腫瘍研究（７）

ＡＴＣＣ（アメリカ培養細胞系統保存機関）から購入したヒト非小肺がん細胞株ＮＣＩ－Ｈ３５８を５０％のマトリゲルマトリックスに懸濁し、3×10^{6}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。２４日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、２４日目から６６日目まで４２日間連続して、０．２５％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）を、２４日目および４５日目に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図２６に示されている。１１５日目に、化合物Ａの単独投与は２０％のＴＧＩを示し、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単独投与は７８％のＴＧＩを

示した。一方で、化合物ＡおよびＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、９３％のＴＧＩを示した。ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例１４】

【０８７２】

抗腫瘍研究（８）

ＤＳＭＺ（Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨ）から購入したヒト乳がん細胞株ＪＩＭＴ－１を食塩水に懸濁し、５×１０^{6}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。１１日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、１１日目から３９日目まで２８日間連続して、０．２５％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）を、１１日目に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図２７に示されている。４６日目に、化合物Ａの単独投与は４１％のＴＧＩを示し、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単独投与は６６％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、７７％のＴＧＩを示した。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例１５】

【０８７３】

抗腫瘍研究（９）

ＤＳＭＺ（Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨ）から購入したヒトびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫細胞株ＷＳＵ－ＤＬＣＬ２をＤＰＢＳに懸濁し、１×１０^{7}個の細胞を、各雌ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。１６日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、１６日目から４４日目まで２８日間連続して、０．２５％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）を、１６日目に１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図２８に示されている。４４日目に、化合物Ａの単独投与は３１％のＴＧＩを示し、ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）の単独投与は４３％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＣＤ３７－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、７８％のＴＧＩを示した。ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、ＣＤ３７－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【実施例１６】

【０８７４】

抗腫瘍研究（１０）

ＡＴＣＣ（アメリカ培養細胞系統保存機関）から購入したヒト神経内分泌前立腺がん細胞株ＮＣＩ－Ｈ６６０を５０％のマトリゲルマトリックスに懸濁し、２×１０^{6}個の細胞を、各去勢雄ＳＣＩＤマウス（ＣＬＥＡ Ｊａｐａｎ，Ｉｎｃ．）の右側に皮下移植した（０日目）。２９日後、推定腫瘍体積に基づいてマウスを群分けした。化合物Ａを、２９日目から５８日目まで２９日間連続して、０．２５％の化合物Ａを含む飼料ミックスで自由摂取により経口投与した。Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）を、２９日目および４３日目に０．３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈に静脈内投与した。単独投与群および組合せ投与群のいずれにおいても、重度体重減少などの特に注目すべき所見は一切見られなかった。Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せの結果は図２９に示されている。５８日目に、化合物Ａの単独投与は８０％のＴＧＩを示し、Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）の単独投与は３

７％のＴＧＩを示した。一方で、化合物ＡおよびＢ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）の組合せ投与は、９１％のＴＧＩを示した。Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）単独および化合物Ａ単独と比較して、Ｂ７－Ｈ３－ＡＤＣ（１）および化合物Ａの組合せは、持続的な優れた抗腫瘍効果を発揮した。

【０８７５】

配列表のフリーテキスト

配列番号１　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のアミノ酸配列
配列番号２　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号３　－　抗ＨＥＲ３抗体の重鎖のアミノ酸配列
配列番号４　－　抗ＨＥＲ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号５　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のアミノ酸配列
配列番号６　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号７　－　抗Ｂ７－Ｈ３抗体の重鎖のアミノ酸配列
配列番号８　－　抗Ｂ７－Ｈ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号９　－　抗ＧＰＲ２０抗体の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１０　－　抗ＧＰＲ２０抗体の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号１１　－　抗ＣＤＨ６抗体の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１２　－　抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号１３　－　抗ＭＵＣ１抗体（Ｎ５４Ｑ）の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１４　－　抗ＭＵＣ１抗体（ＰａｎｋｏＭａｂ）の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１５　－　抗ＭＵＣ１抗体（Ｎ５４ＱおよびＰａｎｋｏＭａｂ）の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号１６　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ５４１）の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１７　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ５５１）の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１８　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ１１ａ）の重鎖のアミノ酸配列
配列番号１９　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｌ１１）の軽鎖のアミノ酸配列
配列番号２０　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列
配列番号２１　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列
配列番号２２　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列
配列番号２３　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列
配列番号２４　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列
配列番号２５　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列
配列番号２６　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列
配列番号２７　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列
配列番号２８　－　ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列
配列番号２９　－　ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列
配列番号３０　－　ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列
配列番号３１　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列
配列番号３２　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列
配列番号３３　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列
配列番号３４　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列
配列番号３５　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

【図面】

【図１】

[Figure 1]

配列番号１　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図２】

[Figure 2]

配列番号２　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図３】

[Figure 3]

配列番号３　－　抗ＨＥＲ３抗体の重鎖のアミノ酸配列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKN
QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図４】

[Figure 4]

配列番号４　－　抗ＨＥＲ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５】

[Figure 5]

配列番号５　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

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

【図６】

[Figure 6]

配列番号６　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

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

【図７】

[Figure 7]

配列番号７　－　抗Ｂ７－Ｈ３抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

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

【図８】

[Figure 8]

配列番号８　－　抗Ｂ７－Ｈ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

【図９】

[Figure 9]

配列番号９　－　抗ＧＰＲ２０抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYYISWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

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

【図１０】

[Figure 10]

配列番号１０　－　抗ＧＰＲ２０抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQLTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGKQPKLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINEL
PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

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

【図１１】

[Figure 11]

配列番号１１　－　抗ＣＤＨ６抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

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

【図１２】

[Figure 12]

配列番号１２　－　抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

【図１３】
[Figure 13]
配列番号１３　－　抗ＭＵＣ１抗体（Ｎ５４Ｑ）の重鎖のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNQ
YTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK
可変領域：ａａ　１～１１７、定常領域：ａａ　１１８～４４７

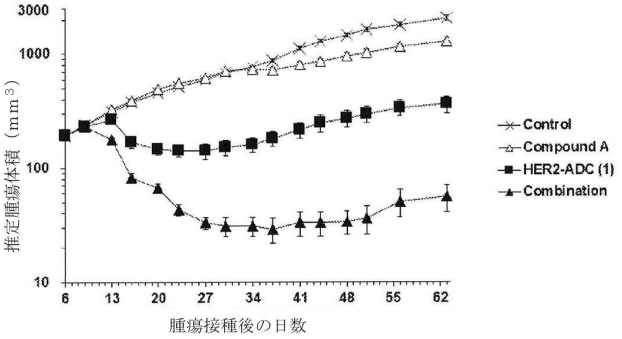
【図１４】
[Figure 14]
配列番号１４　－　抗ＭＵＣ１抗体（ＰａｎｋｏＭａｂ）の重鎖のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNN
YTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK
可変領域：ａａ　１～１１７、定常領域：ａａ　１１８～４４７

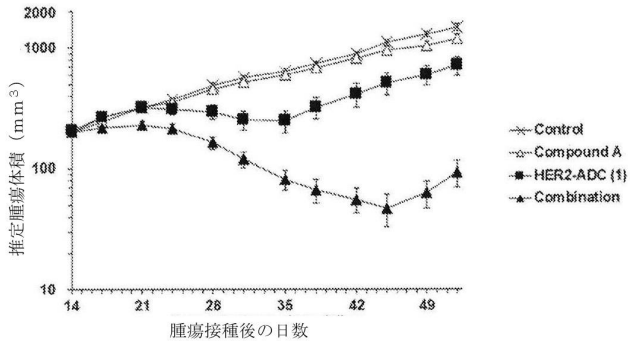
【図１５】
[Figure 15]
配列番号１５　－　抗ＭＵＣ１抗体（Ｎ５４ＱおよびＰａｎｋｏＭａｂ）の軽鎖のアミノ酸配列

DIVMTQSPLSNPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYFFWYLQKPGQSPQLLIYQMS
NLASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGQGTKVEIKRT
VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ
DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
可変領域：ａａ　１～１１３、定常領域：ａａ　１１４～２１９

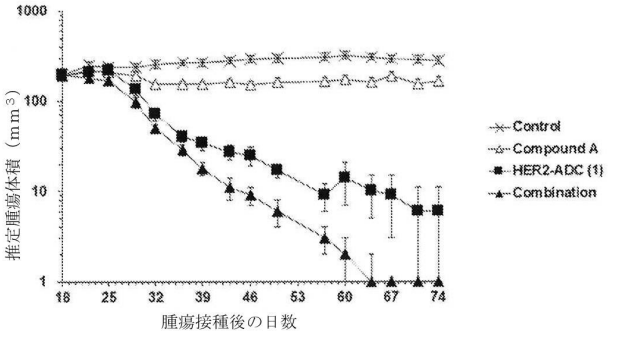
【図１６】
[Figure 16]



【図１７】
[Figure 17]

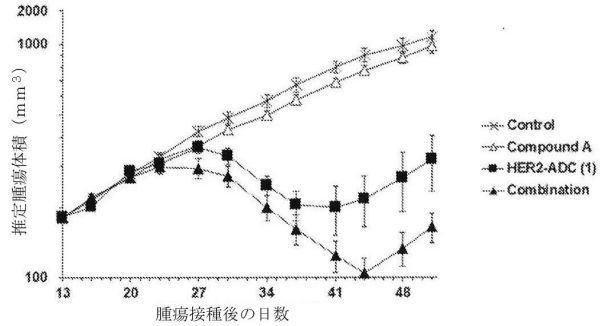


【図１８】
[Figure 18]



【図１９】

[Figure 19]



【図２０】

[Figure 20]

配列番号１６　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ５４１）の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR
QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY
CARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１～１９）、可変領域（２０～１３８）、定常領域（１３９～４６８）

【図２１】

[Figure 21]

配列番号１７　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ５５１）の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR
QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYY
CARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１～１９）、可変領域（２０～１３８）、定常領域（１３９～４６８）

【図２２】

[Figure 22]

配列番号１８　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｈ１１ａ）の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR
QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTITADKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARSPYGHYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

シグナル配列（１～１９）、可変領域（２０～１３８）、定常領域（１３９～４６８）

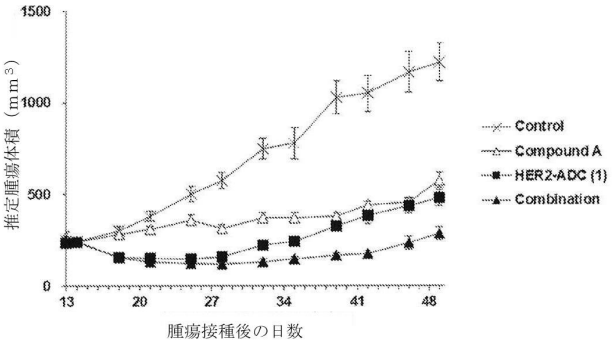
【図２３】
[Figure 23]

配列番号１９　－　抗ＣＤ３７抗体（ｈｍＡｂ－Ｌ１１）の軽鎖のアミノ酸配列

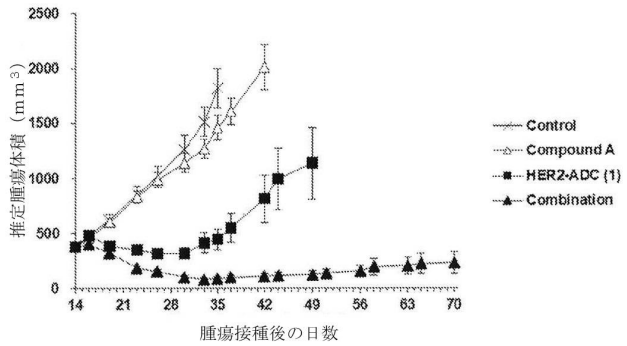
MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQ
QKPGKAPKLLINWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQHYST
PFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

シグナル配列（１～２０）、可変領域（２１～１２８）、定常領域（１２９～２３４）

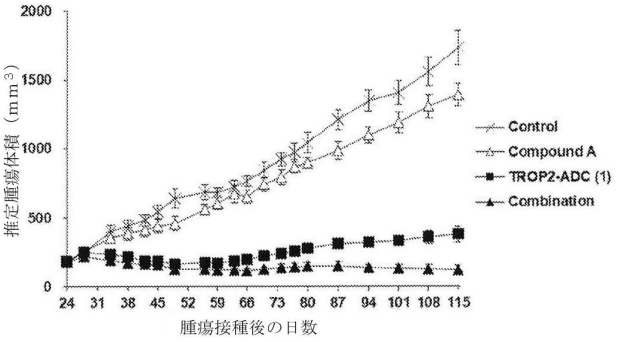
【図２４】
[Figure 24]



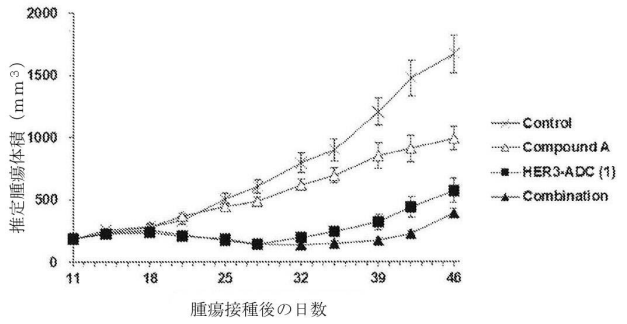
【図２５】
[Figure 25]



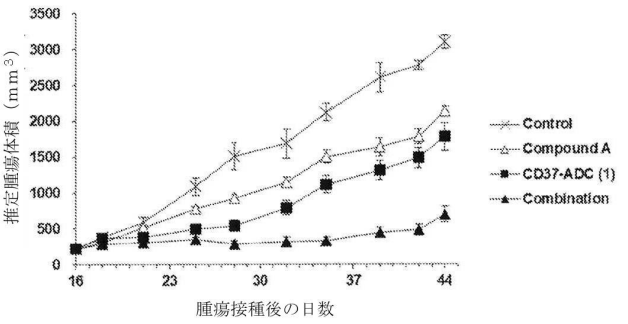
【図２６】
[Figure 26]



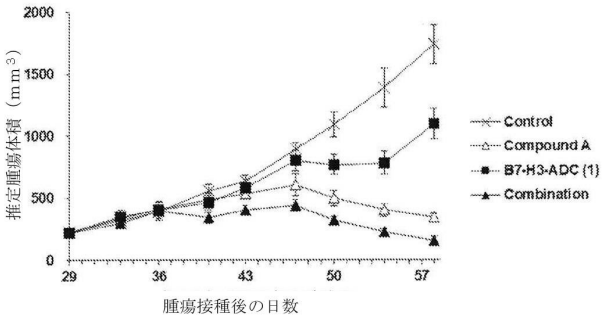
【図２７】
[Figure 27]



【図２８】
[Figure 28]



【図２９】
[Figure 29]



【図３０】
[Figure 30]

配列番号２０　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

GFNIKDTY

【図３１】
[Figure 31]

配列番号２１　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

IYPTNGYT

【図３２】
[Figure 32]

配列番号２２　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

SRWGGDGFYAMDY

【図３３】
[Figure 33]

配列番号２３　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

QDVNTA

【図３４】
[Figure 34]

配列番号２４　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

SAS

【図３５】
[Figure 35]

配列番号２５　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

QQHYTTPPT

【図３６】
[Figure 36]

配列番号２６　－　抗ＨＥＲ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

【図３７】
[Figure 37]

配列番号２７　－　抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

【図３８】
[Figure 38]

配列番号２８　－　ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

TAGMQ

【図３９】
[Figure 39]

配列番号２９　－　ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

WINTHSGVPKYAEDFKG

【図４０】
[Figure 40]

配列番号３０　－　ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

SGFGSSYWYFDV

【図４１】
[Figure 41]

配列番号３１　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

KASQDVSTAVA

【図４２】
[Figure 42]

配列番号３２　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

SASYRYT

【図４３】
[Figure 43]

配列番号３３　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

QQHYITPLT

【図４４】
[Figure 44]

配列番号３４　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWYFDVWGQG
TLVTVSS

【図４５】
[Figure 45]

配列番号３５　－　抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG
VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRT

【配列表】
20255136200000001.xml

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054298

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K45/06 A61K47/68 A61P35/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2021/260582 A1 (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 30 December 2021 (2021-12-30) claim 1; compound claim 1 -----	1-132
Y	EP 3 888 647 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 6 October 2021 (2021-10-06) paragraph [0012] figures 4-6 -----	1-132
Y	WO 2015/115091 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 6 August 2015 (2015-08-06) cited in the application claim 1 -----	1-132
	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
22 August 2023	31/08/2023

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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054298

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/098099 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]; UNIV SAPPORO MEDICAL [JP]) 2 July 2015 (2015-07-02) cited in the application claim 1	1-132
Y	WO 2018/212136 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 22 November 2018 (2018-11-22) cited in the application claim 1	1-132
A	WO 2015/155998 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 15 October 2015 (2015-10-15) cited in the application claim 1	1-132
A	WO 2020/022363 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 30 January 2020 (2020-01-30) RN 2409510-92-3	1-132
A	WO 2019/219891 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 21 November 2019 (2019-11-21) cited in the application CAS RN 2387539-62-8 C	1-132
A	WO 2020/156513 A1 (COHERENT BIOPHARMA LTD [CN]) 6 August 2020 (2020-08-06) CAS RN 2461461-17-4; page 54; compound CR 19423	1-132
A	WO 2020/240467 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 3 December 2020 (2020-12-03) cited in the application CAS RN 2387539-62-8	1-132
A	WO 2021/260578 A1 (ASTRAZENECA UK LTD [GB]; DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 30 December 2021 (2021-12-30) CAS RN 2387539-62-8; claim 1	1-132
A	WO 2015/141616 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 24 September 2015 (2015-09-24) cited in the application	1-132

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054298

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	KEAM SUSAN J.: "Valemetostat Tosilate: First Approval", DRUGS, vol. 82, no. 16, 15 November 2022 (2022-11-15), pages 1621-1627, XP093075160, NZ ISSN: 0012-6667, DOI: 10.1007/s40265-022-01800-5 Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9705507/pdf/40265_2022_Article_1800.pdf> -----	

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/054298

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed.

   b. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. [ ] With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021260582	A1	30-12-2021	NONE
EP 3888647	A1	06-10-2021	BR 112021010194 A2	17-08-2021
		CA 3121441 A1	04-06-2020
		CN 113164437 A	23-07-2021
		EP 3888647 A1	06-10-2021
		JP WO2020111234 A1	14-10-2021
		KR 20210097707 A	09-08-2021
		TW 202039472 A	01-11-2020
		US 2021393601 A1	23-12-2021
		WO 2020111234 A1	04-06-2020
WO 2015115091	A1	06-08-2015	AU 2015212265 B2	02-01-2020
		AU 2020200596 A1	20-02-2020
		AU 2022203818 A1	23-06-2022
		BR 112016013482 A2	03-10-2017
		CA 2928794 A1	06-08-2015
		CN 105829346 A	03-08-2016
		CN 110464847 A	19-11-2019
		CY 1121573 T1	29-05-2020
		DK 3101032 T3	29-04-2019
		DK 3466976 T3	13-12-2021
		EP 3101032 A1	07-12-2016
		EP 3466976 A1	10-04-2019
		EP 3973995 A1	30-03-2022
		EP 4212552 A1	19-07-2023
		ES 2727351 T3	15-10-2019
		ES 2895254 T3	18-02-2022
		FR 21C1030 I1	27-08-2021
		HR P20190431 T1	19-04-2019
		HR P20211848 T1	04-03-2022
		HU E044389 T2	28-10-2019
		HU E057464 T2	28-05-2022
		HU S2100025 I1	28-07-2021
		IL 266790 A	31-07-2019
		IL 278891 A	31-01-2021
		JP 5998289 B2	28-09-2016
		JP 6046301 B1	14-12-2016
		JP 6105183 B1	29-03-2017
		JP 6466895 B2	06-02-2019
		JP 6665325 B2	13-03-2020
		JP 6914380 B2	04-08-2021
		JP 7146031 B2	03-10-2022
		JP 2017036285 A	16-02-2017
		JP 2017095457 A	01-06-2017
		JP 2017105789 A	15-06-2017
		JP 2019112403 A	11-07-2019
		JP 2020097617 A	25-06-2020
		JP 2021169493 A	28-10-2021
		JP 2022180504 A	06-12-2022
		JP WO2015115091 A1	23-03-2017
		KR 20160113099 A	28-09-2016
		KR 20180122038 A	09-11-2018
		KR 20200140932 A	16-12-2020
		KR 20210040181 A	12-04-2021
		KR 20210088745 A	14-07-2021
		KR 20210127803 A	22-10-2021
		KR 20220025176 A	03-03-2022

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20220100994 A	18-07-2022
		KR 20220154251 A	21-11-2022
		KR 20230042126 A	27-03-2023
		KR 20230113822 A	01-08-2023
		LT 3101032 T	25-03-2019
		LT 3466976 T	10-11-2021
		LT PA2021515 I1	10-08-2021
		NL 301117 I1	19-07-2021
		NO 2021027 I1	06-07-2021
		NZ 719202 A	25-02-2022
		PH 12016500904 A1	11-07-2016
		PL 3101032 T3	31-07-2019
		PL 3466976 T3	20-12-2021
		PT 3101032 T	03-04-2019
		PT 3466976 T	27-10-2021
		RS 62618 B1	31-12-2021
		RU 2016123597 A	02-03-2018
		RU 2019107788 A	17-05-2019
		SG 10201800210T A	27-02-2018
		SG 11201603960X A	28-07-2016
		SI 3101032 T1	28-02-2019
		SI 3466976 T1	31-12-2021
		TW 201613649 A	16-04-2016
		TW 201834692 A	01-10-2018
		TW 201934145 A	01-09-2019
		TW 202120088 A	01-06-2021
		TW 202237113 A	01-10-2022
		TW 202237114 A	01-10-2022
		TW 202237115 A	01-10-2022
		TW 202237191 A	01-10-2022
		US 2016333112 A1	17-11-2016
		US 2019077880 A1	14-03-2019
		US 2020385486 A1	10-12-2020
		WO 2015115091 A1	06-08-2015
		ZA 201602802 B	27-09-2017
WO 2015098099 A1	02-07-2015	AU 2014371934 A1	07-07-2016
		AU 2020202305 A1	23-04-2020
		AU 2023200883 A1	16-03-2023
		BR 112016013704 A2	03-10-2017
		CA 2933666 A1	02-07-2015
		CN 105849126 A	10-08-2016
		CN 111228510 A	05-06-2020
		CY 1121246 T1	29-05-2020
		DK 3088419 T3	28-01-2019
		EP 3088419 A1	02-11-2016
		EP 3424955 A1	09-01-2019
		ES 2703903 T3	13-03-2019
		HR P20190056 T1	22-02-2019
		HU E042512 T2	29-07-2019
		IL 267618 A	29-08-2019
		IL 291446 A	01-05-2022
		JP 6130517 B2	17-05-2017
		JP 6449366 B2	09-01-2019
		JP 6832907 B2	24-02-2021
		JP 7030909 B2	07-03-2022
		JP 7259104 B2	17-04-2023
		JP 2017197523 A	02-11-2017

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2019069951 A	09-05-2019
		JP 2020188801 A	26-11-2020
		JP 2022084608 A	07-06-2022
		JP 2023085465 A	20-06-2023
		JP WO2015098099 A1	23-03-2017
		KR 20160101915 A	26-08-2016
		KR 20190006087 A	16-01-2019
		KR 20200028047 A	13-03-2020
		KR 20210041105 A	14-04-2021
		KR 20210100207 A	13-08-2021
		KR 20220009500 A	24-01-2022
		KR 20220068269 A	25-05-2022
		KR 20220132020 A	29-09-2022
		KR 20230018530 A	07-02-2023
		KR 20230078820 A	02-06-2023
		LT 3088419 T	27-12-2018
		MY 195162 A	11-01-2023
		NZ 721213 A	23-12-2022
		PH 12016501233 A1	15-08-2016
		PH 12020551943 A1	07-06-2021
		PL 3088419 T3	29-03-2019
		PT 3088419 T	11-01-2019
		RU 2016130095 A	30-01-2018
		RU 2019134399 A	22-11-2019
		SG 10201902571V A	29-04-2019
		SG 11201605215Y A	30-08-2016
		SI 3088419 T1	31-01-2019
		TR 201900176 T4	21-02-2019
		TW 201609151 A	16-03-2016
		TW 201840340 A	16-11-2018
		TW 202108181 A	01-03-2021
		TW 202310879 A	16-03-2023
		US 2016297890 A1	13-10-2016
		US 2018094073 A1	05-04-2018
		US 2019144559 A1	16-05-2019
		US 2021238303 A1	05-08-2021
		WO 2015098099 A1	02-07-2015
WO 2018212136 A1	22-11-2018	AU 2018270961 A1	19-12-2019
		BR 112019023832 A2	28-07-2020
		CA 3063827 A1	09-12-2019
		CN 110651045 A	03-01-2020
		CO 2019013020 A2	17-01-2020
		EP 3626825 A1	25-03-2020
		JP 6827534 B2	10-02-2021
		JP 7064629 B2	10-05-2022
		JP 2021059599 A	15-04-2021
		JP 2022090057 A	16-06-2022
		JP WO2018212136 A1	27-02-2020
		KR 20200006061 A	17-01-2020
		PH 12019502545 A1	25-01-2021
		TW 201900683 A	01-01-2019
		US 2020171163 A1	04-06-2020
		US 2020390900 A1	17-12-2020
		US 2023226205 A1	20-07-2023
		WO 2018212136 A1	22-11-2018
WO 2015155998 A1	15-10-2015	AU 2015245122 A1	18-08-2016

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		AU 2020200227 A1	06-02-2020
		AU 2021286320 A1	20-01-2022
		BR 112016017893 A2	17-10-2017
		CA 2939802 A1	15-10-2015
		CN 106163559 A	23-11-2016
		CN 111228511 A	05-06-2020
		DK 3129063 T3	06-04-2021
		EP 3129063 A1	15-02-2017
		EP 3789042 A1	10-03-2021
		ES 2859648 T3	04-10-2021
		HR P20210593 T1	14-05-2021
		HU E054411 T2	28-09-2021
		IL 293177 A	01-07-2022
		IL 300540 A	01-04-2023
		JP 6105171 B2	29-03-2017
		JP 6148422 B1	14-06-2017
		JP 6513128 B2	15-05-2019
		JP 6707696 B2	10-06-2020
		JP 6918182 B2	11-08-2021
		JP 7138750 B2	16-09-2022
		JP 2017197515 A	02-11-2017
		JP 2017222638 A	21-12-2017
		JP 2017503784 A	02-02-2017
		JP 2019135248 A	15-08-2019
		JP 2020143114 A	10-09-2020
		JP 2021169515 A	28-10-2021
		JP 2022180416 A	06-12-2022
		KR 20160144396 A	16-12-2016
		KR 20190004837 A	14-01-2019
		KR 20200077620 A	30-06-2020
		KR 20200136052 A	04-12-2020
		KR 20210041126 A	14-04-2021
		KR 20210115056 A	24-09-2021
		KR 20220012402 A	03-02-2022
		KR 20220068270 A	25-05-2022
		KR 20220132025 A	29-09-2022
		KR 20230021173 A	13-02-2023
		LT 3129063 T	25-06-2021
		MY 195180 A	11-01-2023
		PH 12016501711 A1	19-12-2016
		PL 3129063 T3	12-07-2021
		PT 3129063 T	01-04-2021
		RU 2019143766 A	20-02-2020
		SG 10201907807X A	27-09-2019
		SG 11201608309P A	29-11-2016
		SI 3129063 T1	31-08-2021
		TW 201542230 A	16-11-2015
		TW 202108176 A	01-03-2021
		TW 202218685 A	16-05-2022
		US 2017021031 A1	26-01-2017
		US 2019151328 A1	23-05-2019
		WO 2015155998 A1	15-10-2015
WO 2020022363 A1	30-01-2020	AU 2019311557 A1	04-02-2021
		BR 112021001194 A2	27-04-2021
		CA 3107417 A1	30-01-2020
		CN 112566942 A	26-03-2021
		EP 3828206 A1	02-06-2021

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		IL 280295 A	25-03-2021
		JP WO2020022363 A1	02-08-2021
		KR 20210038904 A	08-04-2021
		SG 11202100653Y A	25-02-2021
		TW 202019972 A	01-06-2020
		US 2021283269 A1	16-09-2021
		WO 2020022363 A1	30-01-2020
WO 2019219891 A1	21-11-2019	AU 2019270457 A1	03-12-2020
		AU 2019270459 A1	03-12-2020
		BR 112020023346 A2	09-02-2021
		BR 112020023373 A2	09-02-2021
		CA 3100608 A1	21-11-2019
		CA 3100745 A1	21-11-2019
		CN 112351999 A	09-02-2021
		CN 112449641 A	05-03-2021
		CO 2020013664 A2	21-12-2020
		CO 2020014435 A2	21-12-2020
		EP 3794041 A1	24-03-2021
		EP 3794042 A1	24-03-2021
		JP 7257422 B2	13-04-2023
		JP 2021524740 A	16-09-2021
		JP 2021524852 A	16-09-2021
		JP 2023027259 A	01-03-2023
		KR 20210010565 A	27-01-2021
		KR 20210013107 A	03-02-2021
		PH 12020551969 A1	20-09-2021
		PH 12020551970 A1	13-09-2021
		SG 11202010493X A	27-11-2020
		SG 11202010496W A	30-12-2020
		TW 202003579 A	16-01-2020
		TW 202003583 A	16-01-2020
		US 2021187118 A1	24-06-2021
		US 2021221910 A1	22-07-2021
		US 2023139769 A1	04-05-2023
		WO 2019219889 A1	21-11-2019
		WO 2019219891 A1	21-11-2019
		ZA 202006684 B	29-09-2021
WO 2020156513 A1	06-08-2020	AU 2020214507 A1	19-08-2021
		BR 112021015109 A2	11-01-2022
		CN 113453720 A	28-09-2021
		EP 3903825 A1	03-11-2021
		IL 285148 A	30-09-2021
		JP 2022518924 A	17-03-2022
		KR 20210119413 A	05-10-2021
		SG 11202108182R A	30-08-2021
		TW 202100183 A	01-01-2021
		US 2022175761 A1	09-06-2022
		WO 2020156513 A1	06-08-2020
WO 2020240467 A1	03-12-2020	AU 2020285681 A1	27-01-2022
		BR 112021023901 A2	18-01-2022
		CA 3142119 A1	03-12-2020
		CN 113939318 A	14-01-2022
		EP 3976113 A1	06-04-2022
		IL 288485 A	01-01-2022
		JP 2022534725 A	03-08-2022

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		KR 20220015445 A	08-02-2022
		SG 11202112429P A	30-12-2021
		TW 202108180 A	01-03-2021
		WO 2020240467 A1	03-12-2020
WO 2021260578 A1	30-12-2021	EP 4171654 A1	03-05-2023
		TW 202216207 A	01-05-2022
		US 2023233540 A1	27-07-2023
		WO 2021260578 A1	30-12-2021
WO 2015141616 A1	24-09-2015	AU 2015232543 A1	15-09-2016
		BR 112016020621 A2	15-08-2017
		CA 2942883 A1	24-09-2015
		CN 106132954 A	16-11-2016
		DK 3121175 T3	09-03-2020
		EP 3121175 A1	25-01-2017
		ES 2774900 T3	23-07-2020
		HR P20200354 T1	12-06-2020
		HU E049417 T2	28-09-2020
		JP 5806438 B1	10-11-2015
		JP WO2015141616 A1	06-04-2017
		KR 20160132391 A	18-11-2016
		LT 3121175 T	10-03-2020
		MX 370676 B	19-12-2019
		MY 192603 A	29-08-2022
		NZ 723312 A	25-10-2019
		PH 12016501813 A1	07-11-2016
		PL 3121175 T3	01-06-2020
		PT 3121175 T	05-03-2020
		RU 2016140420 A	18-04-2018
		SG 11201607006T A	28-10-2016
		SI 3121175 T1	31-07-2020
		TW 201620900 A	16-06-2016
		US 2017073335 A1	16-03-2017
		US 2018282313 A1	04-10-2018
		WO 2015141616 A1	24-09-2015
		ZA 201605622 B	27-09-2017

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

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
A61P 1/00 (2006.01)		A61P	15/00		
A61P 11/00 (2006.01)		A61P	1/00		
A61P 1/18 (2006.01)		A61P	11/00		
A61P 13/12 (2006.01)		A61P	1/18		
A61P 13/08 (2006.01)		A61P	13/12		
A61P 13/10 (2006.01)		A61P	13/08		
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	13/10		
A61K 45/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
A61K 31/5377(2006.01)		A61P	43/00	121	
A61K 31/443(2006.01)		A61K	45/00		
C07K 7/06 (2006.01)		A61K	31/5377		
C07K 1/107(2006.01)		A61K	31/443		
C07K 16/30 (2006.01)		C07K	7/06		ZNA
C12N 9/99 (2006.01)		C07K	1/107		
C12N 15/13 (2006.01)		C07K	16/30		
		C12N	9/99		
		C12N	15/13		

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

(74)代理人 100162503
弁理士 今野 智介
(74)代理人 100144794
弁理士 大木 信人
(74)代理人 100204582
弁理士 大栗 由美
(74)代理人 100155125
弁理士 池田 直俊
(72)発明者 本間 大輔
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 鎌井 泰樹
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

Ｆターム（参考） 4C076 AA95 BB11 CC27 DD52 DD55 DD60 EE41 EE59
4C084 AA20 MA02 MA16 MA66 NA05 NA06 NA13 NA14 ZA361 ZA362 ZA591 ZA592 ZA661 ZA662 ZA811 ZA812 ZB261 ZB262 ZC111 ZC112 ZC411 ZC412 ZC751
4C085 AA13 AA14 AA26 BB11 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BC16 BC73 CB05 GA02 GA07 GA09 MA02 MA04 MA16 MA66 NA05 NA06 NA13 NA14 ZA36 ZA59 ZA66 ZA81 ZB26 ZC11 ZC41 ZC75
4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 BA13 BA51 BA72 CA40 DA76 EA28 FA52 FA74