

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 一 明細書の別個の部分として表した配列リスト
（規則5.2(a)）

明 細 書

発明の名称：

抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート投与による中皮腫の治療

技術分野

[0001] 本発明は、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを含有する中皮腫の治療剤、及び／又は、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを個体に投与することを特徴とする中皮腫の治療方法に関する。

背景技術

[0002] 中皮腫とは、中皮細胞から発生する悪性の腫瘍である。発生部位としては、胸膜、腹膜、心膜、精巣鞘膜等が知られており、びまん性悪性中皮腫、限局性悪性中皮腫、及び高分化乳頭型中皮腫に分類される（非特許文献1）。また、組織学的には、類上皮、肉腫瘍及び二相性の3種類に分類される（非特許文献1）。

[0003] 中皮腫の発症原因のひとつとしてアスベスト（石綿）が知られている。中皮腫は、潜伏期間が長いのが特徴であり、暴露後30年から50年の潜伏期間を経て発症する。1970年代、1980年代にアスベストの使用が禁止された、又は厳しく規制されたために、オーストラリア、アメリカ、および西ヨーロッパでの発症率は減少しているが、総死亡者数は減少していない（非特許文献2）。

[0004] 悪性胸膜中皮腫の治療法には、（1）手術療法（外科療法）、（2）化学療法（抗がん剤治療）、及び／又は（3）放射線療法がある。しかし、病気の範囲、年齢、併存疾患や低下した全身状態を理由にほとんどの患者は外科手術を受けることができず、代わりに対症療法的に化学療法が行われる。2004年にアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration、FDA）で承認された、シスプラチンとペメトレキセドの併用療法が中皮腫の標準的治療である。化学療法単独の使用より、ベバシズマブを加えることの有効性が報告されているが、FDAによる承認は得られていない。最近では、免疫チェックポイント

ント阻害剤を用いた臨床研究が複数行われており、中皮腫患者の20%から25%において効果が見られたことが報告されている（非特許文献2）。しかしながら、承認が得られるまでには至っていない。

[0005] B7-H3は、抗原提示細胞に補助刺激分子として発現するB7ファミリーのひとつであり、T細胞上のレセプターに作用して免疫作用を促進又は抑制すると考えられている（非特許文献3）。

[0006] B7-H3は1回膜貫通構造を有する蛋白質であり、2つのバリエーションが存在する。B7-H3バリエーション1（4Ig-B7-H3）には各2ヶ所のV又はC様Igドメインが存在し、B7-H3バリエーション2（2Ig-B7-H3）には各1ヶ所のV又はC様Igドメインが存在する（非特許文献4）。

[0007] がん細胞表面に発現する抗原に結合し、かつ細胞に内在化できる抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体-薬物コンジュゲート（Antibody-Drug Conjugate; ADC）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることが期待できる（非特許文献5～9）。

[0008] 抗体-薬物コンジュゲートの一つの例として、抗B7-H3抗体とトポイソメラーゼI阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体-薬物コンジュゲートが知られている（特許文献1、2）。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第2014/057687号

特許文献2：国際公開第2017/002776号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Timothy A Yap., et al., Nat Rev Cancer. 2017; 17(8): 475-488.

非特許文献2：Carbone M., et al., CA Cancer J Clin 2019; 69: 402-429.

非特許文献3：Picarda E., et al., Clin Cancer Res. 2016; 22(14):3425-3

1.

非特許文献4 : Ling V., et al., Genomics. 2003;82(3):365-77.

非特許文献5 : Ducry L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非特許文献6 : Alley S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非特許文献7 : Damle N. K., Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-145

2.

非特許文献8 : Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非特許文献9 : Howard A., et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明は、中皮腫の治療剤及び治療方法を提供するものである。

課題を解決するための手段

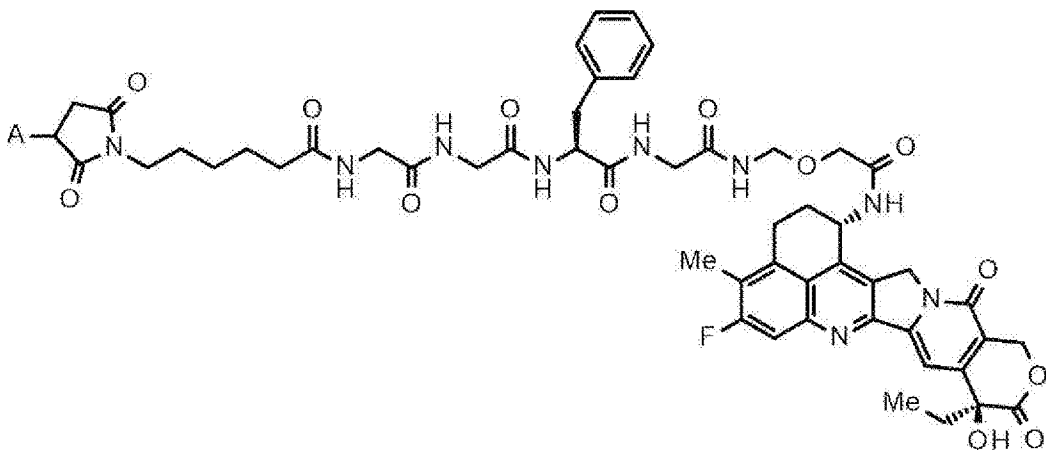
[0012] 本発明者らは、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートが、中皮腫に対し、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出した。

[0013] すなわち、本発明は、以下の[1]～[88]を提供する。

[1]

式

[0014] [化1]



[0015] (式中、Aは抗B7-H3抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B7-H3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを有効成分として含有する、中皮腫の治療剤。

[2]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[1]に記載の治療剤。

[3]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、[1]に記載の治療剤。

[4]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[1]に記載の治療剤。

[5]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[1]から[4]のいずれか1項に記載の治療剤。

[6]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至1

41に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至1

4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[1] から [4] のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[7]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[6] に記載の治療剤。

[8]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 1 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 3 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、

配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[1]から[4]のいずれか1項に記載の治療剤。

[9]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[8]に記載の治療剤。

[10]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[1]から[9]のいずれか1項に記載の治療剤。

[11]

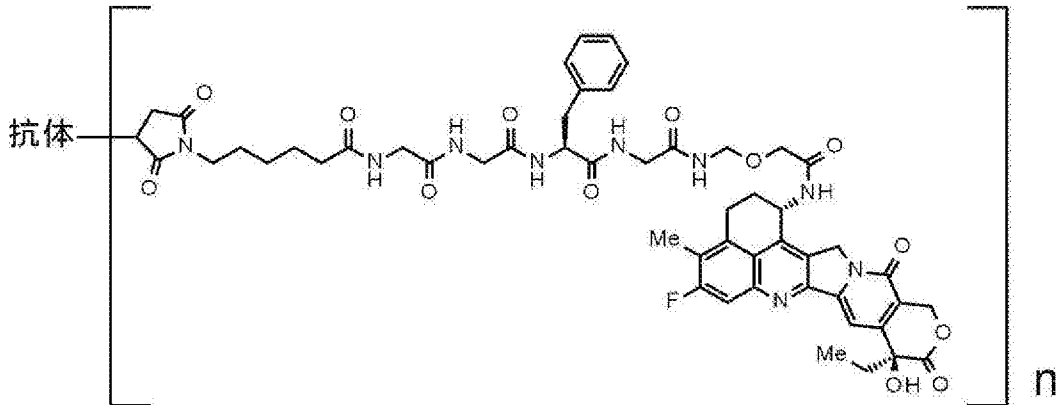
抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[1]から[10]のいずれか1項に記載の治療剤。

[12]

式

[0016]

[化2]



[0017] (式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、抗体は抗B7-H3抗体を示し、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを有効成分として含有する、中皮腫の治療剤。

[13]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[12]に記載の治療剤。

[14]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、[12]に記載の治療剤。

[15]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[12]に記載の治療剤。

[16]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号6

9乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[12]から[15]のいずれか1項に記載の治療剤。

[17]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列

からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[12]から[15]のいずれか1項に記載の治療剤。

[18]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[17]に記載の治療剤。

[19]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖

及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[12]から[15]のいずれか1項に記載の治療剤。

[20]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[19]に記載の治療剤。

[21]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[12]から[20]のいずれか1項に記載の治療剤。

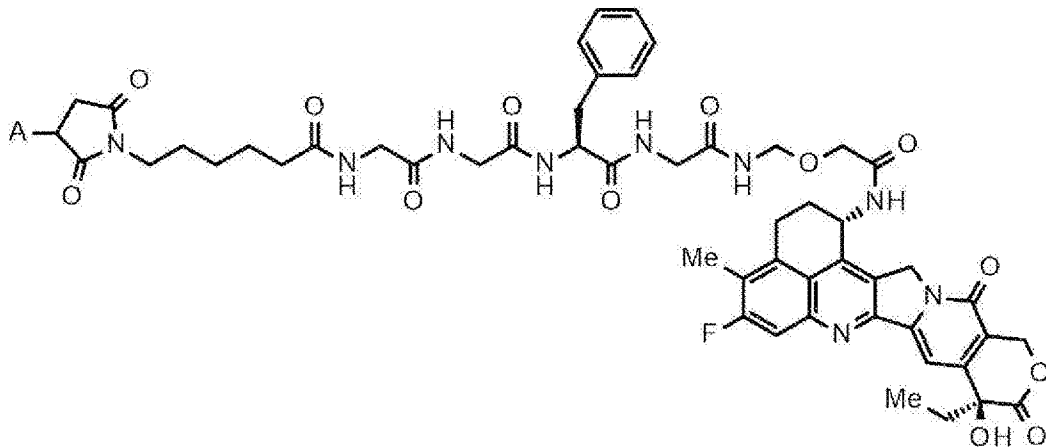
[2 2]

抗B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3.5 から 4.5 個の範囲である、[1 2] から [2 1] のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[2 3]

式

[0018] [化3]



[0019] (式中、Aは抗B 7 - H 3 抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B 7 - H 3 抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲートを中皮腫の治療を必要とする個体に投与することを特徴とする、中皮腫の治療方法。

[2 4]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[2 3] に記載の治療方法。

[2 5]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、[2 3] に記載の治療方法。

[2 6]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[2 3] に記載の治療方法。

[2 7]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[23]から[26]のいずれか1項に記載の治療方法。

[28]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変

領域を有する重鎖及び配列番号 1 2 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 1 3 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[23] から [26] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[29]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[28] に記載の治療方法。

[30]

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

においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[23]から[26]のいずれか1項に記載の治療方法。

[31]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に

。

[36]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、[34]に記載の治療方法。

[37]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[34]に記載の治療方法。

[38]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[34]から[37]のいずれか1項に記載の治療方法。

[39]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸

番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[34]から[37]のいずれか1項に記載の治療方法。

[40]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に

記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[39]に記載の治療方法。

[41]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる

重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[34]から[37]のいずれか1項に記載の治療方法。

[42]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[41]に記載の治療方法。

[43]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[34]から[42]のいずれか1項に記載の治療方法。

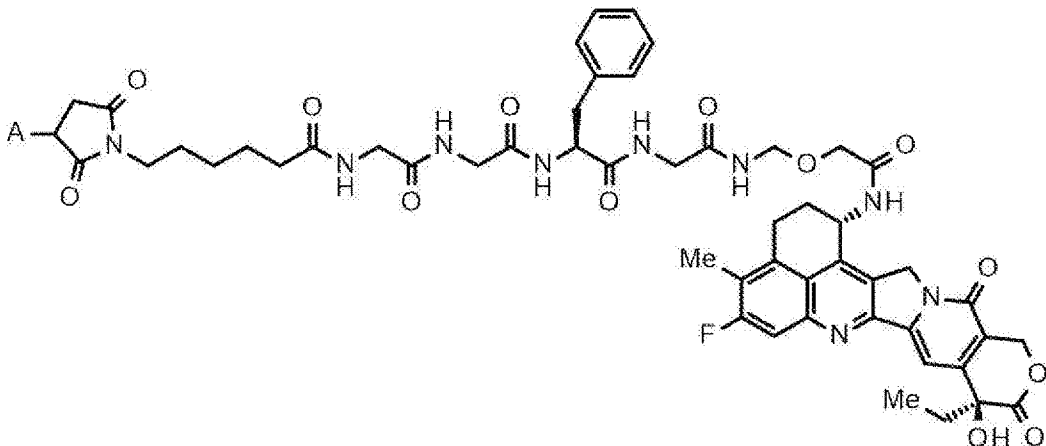
[44]

抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[34]から[43]のいずれか1項に記載の治療方法。

[45]

中皮腫の治療のための、
式

[0022] [化5]



[0023] (式中、Aは抗B7-H3抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B7-H3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[46]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[45]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[47]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び/又は腹膜中皮腫である、[45]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[48]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[45]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[49]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[45]から[48]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[50]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領

域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を

有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[45]から[48]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[51]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[50]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[52]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至

至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[45]から[48]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[53]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[52]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[54]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[45]から[53]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[55]

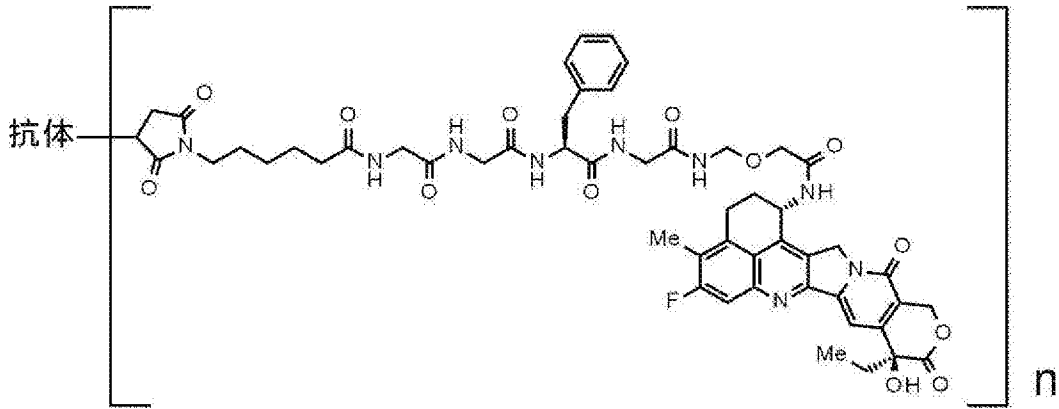
抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[45]から[54]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[56]

中皮腫の治療のための、

式

[0024] [化6]



[0025] (式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、抗体は抗B7-H3抗体を示し、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[57]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[56]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[58]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び/又は腹膜中皮腫である、[56]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[59]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[56]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[60]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3にお

いてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[56]から[59]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[61]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる

重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 1 3 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 1 0 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号 7 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[56] から [59] のいずれか 1 項に記載の抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲート。

[62]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 1 4 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 1 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[61] に記載の抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲート。

[63]

抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 2 0 乃至 4 7 1 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 2 1 乃至 2 3 3 に記載のアミノ酸配列から

なる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[56]から[59]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[64]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21

乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[63]に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[65]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[56]から[64]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[66]

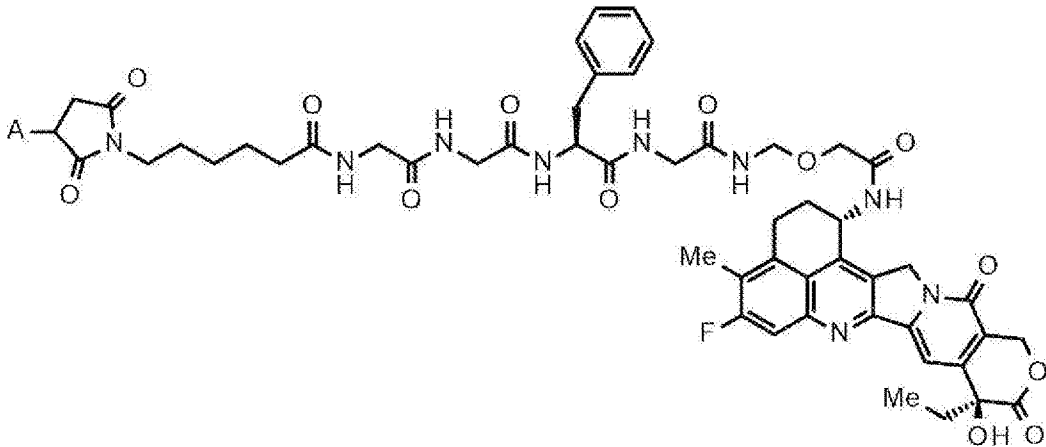
抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[56]から[65]のいずれか1項に記載の抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート。

[67]

中皮腫の治療用の医薬を製造するための、

式

[0026] [化7]



[0027] (式中、Aは抗B7-H3抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B7-H3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートの使用。

[68]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[67]に記載の使用。

[69]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、[67]に記載の使用。

[70]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[67]に記載の使用。

[71]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[67]から[70]のいずれか1項に記載の使用。

[72]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配

列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[67]から[70]のいずれか1項に記載の使用。

[73]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領

域を含む軽鎖、を含む抗体である、[72]に記載の使用。

[74]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号2

0乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[67]から[70]のいずれか1項に記載の使用。

[75]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[74]に記載の使用。

[76]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[67]から[75]のいずれか1項に記載の使用。

[77]

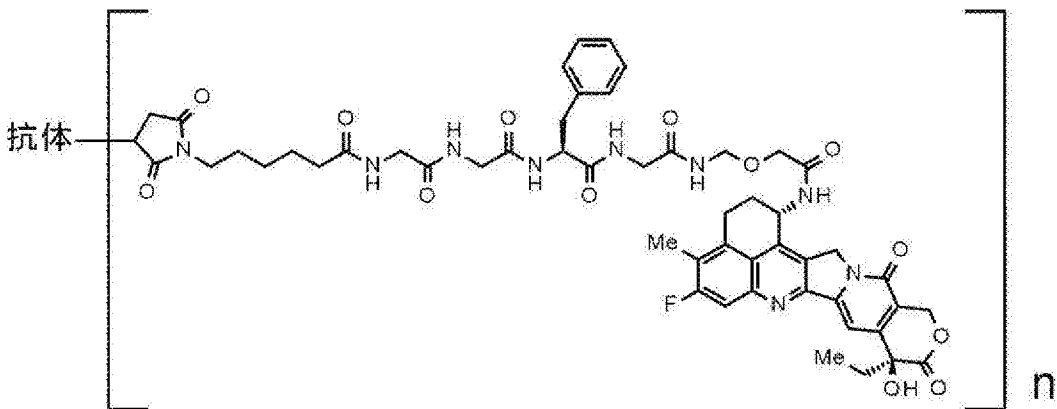
抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[67]から[76]のいずれか1項に記載の使用。

[78]

中皮腫の治療用の医薬を製造するための、

式

[0028] [化8]



[0029] (式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、抗体は抗B7-H3抗体を示し、nは1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合

数を示す)

で示される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートの使用。

[79]

中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、[78]に記載の使用。

[80]

中皮腫が、胸膜中皮腫及び/又は腹膜中皮腫である、[78]に記載の使用。

[81]

中皮腫が、胸膜中皮腫である、[78]に記載の使用。

[82]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体である、[78]から[81]のいずれか1項に記載の使用。

[83]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖

可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖

可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、[78] から [81] のいずれか1項に記載の使用。

[84]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、[83]に記載の使用。

[85]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ

酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、[78]から[81]のいずれか1項に記載の使用。

[86]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[85]に記載の使用。

[87]

抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[78]から[86]のいずれか1項に記載の使用。

[88]

抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が3.5から4.5個の範囲である、[78]から[87]のいずれか1項に記載の使用。

発明の効果

[0030] 本発明により、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを含有する中皮腫の治療剤、及び／又は、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを個体に投与することを特徴とする中皮腫の治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0031] [図1] B7-H3バリエーション1のアミノ酸配列（配列番号1）を示した図である。

[図2] B7-H3バリエーション2のアミノ酸配列（配列番号2）を示した図である。

[図3] 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H1タイプ）（配列番号3）を示した図である。

[図4] 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L4タイプ）（配列番号4）を示した図である。

[図5] ヒト中皮腫株MSTO-211H細胞を移植されたマウスにおける、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート（1）の抗腫瘍効果を示した図である。白ひし形は10mM酢酸緩衝液（pH5.5）、5%ソルビトール（ABS buffer）処置群、白丸は3mg/kg抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート（1）処置群、黒三角は10mg/kg抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート（1）処置群を示す。

[図6] 中皮腫PDXモデルにおける、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート（1）の抗腫瘍効果を示した図である。中皮腫患者由来の腫瘍片を移植されたマウスがABS buffer（黒丸）または10mg/kg抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート（1）（白丸）で処置された。

[図7] 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H2タイプ）（配列番号5）を示した図である。

[図8] 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H3タイプ）（配列番号6）を示した図である。

[図9] 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H4タイプ）（配列番号7）を示した図である。

[図10] 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L1タイプ）（配列番号8）を示した図である。

[図11] 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L2タイプ）（配列番号9）を示した図である。

[図12] 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L3タイプ）（配列番号10）を示した図である。

[図13]抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L5タイプ）（配列番号11）を示した図である。

[図14]抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L6タイプ）（配列番号12）を示した図である。

[図15]抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L7タイプ）（配列番号13）を示した図である。

発明を実施するための形態

[0032] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0033] 1. 中皮腫

本発明において、「中皮腫」又は「悪性中皮腫」とは、中胚葉を起源とする中皮（胸膜、腹膜、心膜など）から発生した悪性の腫瘍を意味する。発生部位によって、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫などに分けられる。腫瘍細胞の組織型診断によって、上皮型、肉腫型、二相型に分類される。

[0034] 悪性胸膜中皮腫の症状としては、例えば、胸痛、咳、および大量の胸水による呼吸困難や胸部圧迫感などを挙げることができる。悪性腹膜中皮腫は早期では症状が出ないという特徴がある。進行した悪性腹膜中皮腫の症状としては、例えば、腹水貯留による腹部膨満感、腹痛、腰痛、食欲低下、排便の異常、および腹部のしこりなどを挙げることができる。

[0035] 中皮腫の検査方法としては、例えば、CT (Computed Tomography)、PET (Positron Emission Tomography)、及びMRI (Magnetic Resonance Imaging) 等を用いた画像検査、細胞診、及び生検などを挙げることができる。胸膜中皮腫の確定診断のためには胸膜生検によって確実な組織診断を行うことが望ましい。

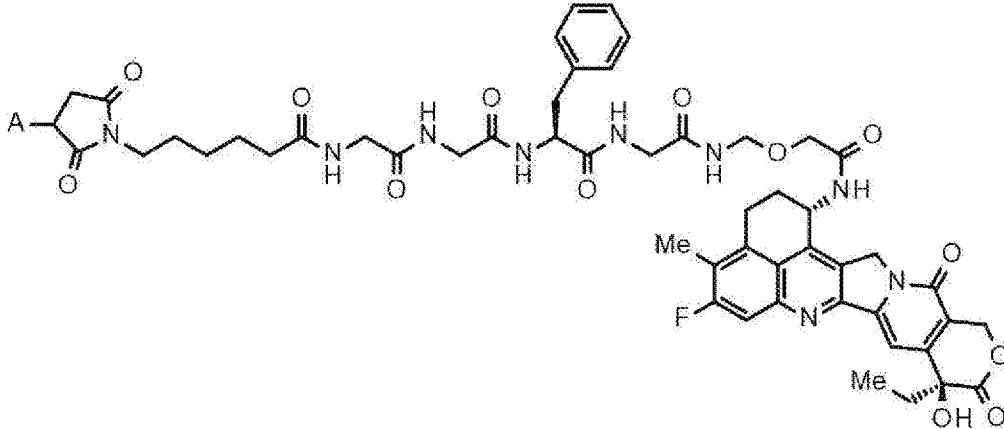
[0036] 中皮腫としては、例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、精巣鞘膜中皮腫等を挙げることができる。このうち特に、胸膜中皮腫が高い割合で

存在する。

2. 抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、
式

[0037] [化9]



[0038] (式中、Aは抗B7-H3抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B7-H3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートである。

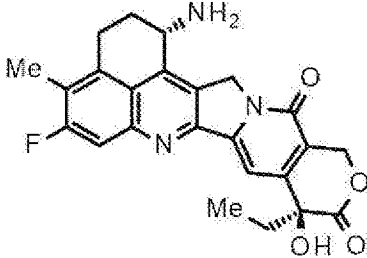
[0039] 本発明においては、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートのうち、リンカー及び薬物からなる部分構造を「薬物リンカー」と称する。この薬物リンカーは抗体の鎖間のジスルフィド結合部位（2箇所为重鎖-重鎖間、及び2箇所为重鎖-軽鎖間）において生じたチオール基（言い換えれば、システイン残基の硫黄原子）に結合している。

[0040] 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[d,e]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[d,e]ピラノ[3', 4':6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン-10, 13(9H, 1

5 H) –ジオンとして表すこともできる)) を構成要素としている。エキサ
テカンは、

式

[0041] [化10]

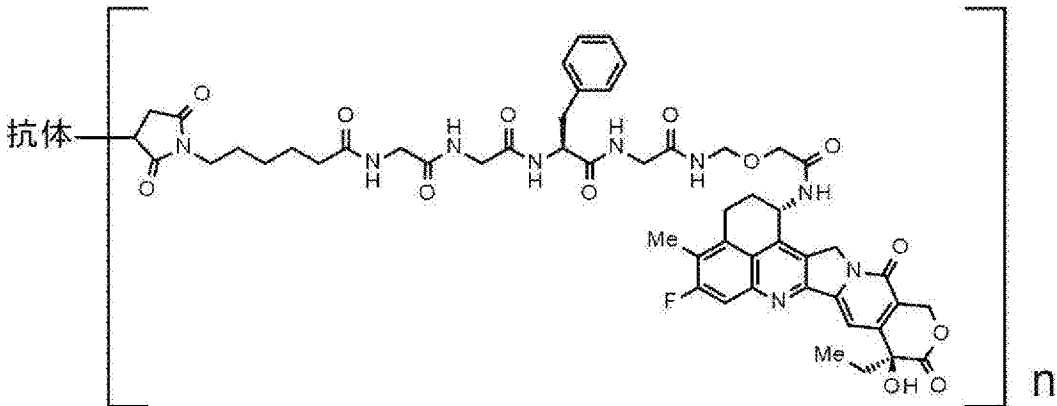


[0042] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

[0043] 本発明において使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、

式

[0044] [化11]



[0045] で表されることもできる。

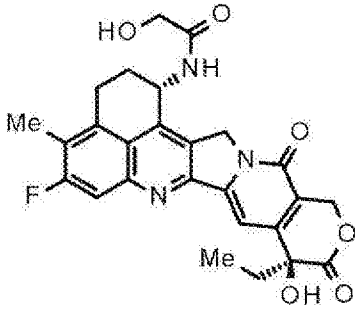
[0046] ここで、薬物リンカーは抗B7-H3抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、 n はいわゆる平均薬物結合数 (DAR; Drug-to-Antibody Ratio) と同義であり、1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0047] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、がん細胞内に移行した後に、

式

[0048]

[化12]



[0049] で表される化合物を遊離することにより、抗腫瘍効果を発揮する。

[0050] 上記化合物は、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性の本体であると考えられ、トポイソメラーゼI阻害作用を有することが推察される (Ogitani Y. et al., *Clinical Cancer Research*, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

[0051] 本発明で使用される抗B7-H3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推察される (Ogitani Y. et al., *Cancer Science* (2016) 107, 1039-1046)。

このバイスタンダー効果は、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートが、標的発現がん細胞に内在化した後、上記化合物が遊離され、標的を発現していない近傍のがん細胞に対しても抗腫瘍効果を及ぼすことにより発揮されることが考えられる。

[0052] 3. 抗B7-H3抗体

B7-H3は、抗原提示細胞に補助刺激分子として発現するB7ファミリーのひとつであり、T細胞上のレセプターに作用して免疫作用を促進又は抑制すると考えられている。

[0053] B7-H3は1回膜貫通構造を有する蛋白質であり、2つのバリエーションが存在する。B7-H3バリエーション1 (4 Ig-B7-H3)には各2ヶ所のV又はC様Igドメインが存在し、B7-H3バリエーション2 (2 Ig-B7-H3)には各1ヶ所のV又はC様Igドメインが存在する。

[0054] 本発明で用いるB7-H3は、ヒト、非ヒト哺乳動物(ラット、マウス等)のB7-H3発現細胞から直接精製して使用するか、あるいは当該細胞の

細胞膜画分を調製して使用することができ、また、B7-H3を *in vitro* にて合成する、あるいは遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。遺伝子操作では、具体的には、B7-H3 cDNAを発現可能なベクターに組み込んだ後、転写と翻訳に必要な酵素、基質及びエネルギー物質を含む溶液中で合成する、あるいは他の原核生物、又は真核生物の宿主細胞を形質転換させることによってB7-H3を発現させることによって、該蛋白質を得ることが出来る。

[0055] ヒトB7-H3バリエーション1遺伝子のオープンリーディングフレーム(ORF)のアミノ酸配列は配列表の配列番号1に記載されている。また、配列番号1の配列は図1に記載されている。

[0056] ヒトB7-H3バリエーション2遺伝子のORFのアミノ酸配列は配列表の配列番号2に記載されている。また、配列番号2の配列は図2に記載されている。

[0057] また、上記各B7-H3のアミノ酸配列において、1又は数個のアミノ酸が置換、欠失及び/又は付加されたアミノ酸配列からなり、当該蛋白質と同等の生物活性を有する蛋白質もB7-H3に含まれる。

[0058] シグナル配列が除かれた成熟ヒトB7-H3バリエーション1は、配列番号1に示されるアミノ酸配列の27番目から534番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列に相当する。また、シグナル配列が除かれた成熟ヒトB7-H3バリエーション2は、配列番号2に示されるアミノ酸配列の27番目から316番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列に相当する。

[0059] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける抗B7-H3抗体は、いずれの種に由来してもよいが、好適には、ヒト、ラット、マウス、及びウサギに由来する抗体である。抗体がヒト以外の種に由来する場合は、周知の技術を用いて、キメラ化又はヒト化することが好ましい。本発明の抗体は、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体が好ましい。

[0060] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける抗B

7-H3抗体は、好適にはがん細胞を標的にできる性質を有するものであり、がん細胞を認識できる特性、がん細胞に結合できる特性、がん細胞内に取り込まれて内在化する特性、及び／又はがん細胞に対する殺細胞活性等を備えているものが好ましい。

[0061] 抗体のがん細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。がん細胞内への抗体の取り込みは、(1) 治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ（Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761）、(2) 治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ（Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004）、又は(3) 治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるというMab-ZAPアッセイ（Bio Techniques 28:162-165, January 2000）を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテリア毒素の触媒領域とプロテインGとのリコンビナント複合蛋白質も使用可能である。

[0062] 抗体の抗腫瘍活性は、*in vitro*では、細胞の増殖の抑制活性を測定することで確認できる。例えば、抗体の標的蛋白質を過剰発現しているがん細胞株を培養し、培養系に種々の濃度で抗体を添加し、フォーカス形成、コロニー形成及びスフェロイド増殖に対する抑制活性を測定することができる。*in vivo*では、例えば、標的蛋白質を高発現しているがん細胞株を移植したヌードマウスに抗体を投与し、がん細胞の変化を測定することによって、抗腫瘍活性を確認できる。

[0063] 抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは抗腫瘍効果を発揮する化合物を結合させてあるので、抗B7-H3抗体自体の抗腫瘍効果は必須ではない。抗腫瘍性化合物の細胞障害性のがん細胞において特異的・選択的に発揮させる目的からは、抗体が内在化してがん細胞内に移行する性質のあることが重要であり、好ましい。

[0064] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける抗B

7-H3抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

[0065] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)) に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0066] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、或は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによっても抗体を取得できる。

[0067] 本発明で使用される抗B 7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける抗B 7-H3抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ (Chimeric) 抗体、ヒト化 (Humanized) 抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

[0068] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げることができる (Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984))。

- [0069] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域 (CDR ; complementarity determining region) のみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体 (Nature(1986) 321, p.522-525)、CDR移植法によって、異種抗体のCDRの配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体 (国際公開第90/07861号)、遺伝子変換突然変異誘発 (gene conversion mutagenesis) ストラテジーを用いてヒト化した抗体 (米国特許第5821337号) を挙げる事ができる。
- [0070] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。) を挙げる事ができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体 (Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308;Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203;Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431等参照。) も挙げる事ができる。
- [0071] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートにおける抗B7-H3抗体には、抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明に係る抗体に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、N-結合又はO-結合炭水化物鎖への化学部分の結合を有する化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾 (例えば、N-結合又はO-結合型糖鎖の付加、N末端又はC末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、

メチオニンの酸化等)されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによってN末にメチオニン残基が付加されたもの等が含まれる。また、本発明に係る抗体又は抗原の検出又は単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、アフィニティ標識体もかかる修飾体の意味に含まれる。この様な本発明に係る抗体の修飾体は、抗体の安定性及び血中滞留性の改善、抗原性の低減、抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

[0072] また、本発明に係る抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第99/54342号、国際公開第00/61739号、国際公開第02/31140号、国際公開第2007/133855号、及び国際公開第2013/120066号等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明に係る抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0073] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（*Journal of Chromatography A*, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの2アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（*Analytical Biochemistry*, 360: 75-83(2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞傷害作用等）には影響を及ぼさない。したがって、本発明に係る抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において1又は2のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明に係る抗体を構成する2本の重鎖は、完全長及び上記

の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体は、好ましくは2本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げるができる。

[0074] 本発明に係る抗体のアイソタイプとしては、例えばIgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)等を挙げるができるが、好ましくはIgG1又はIgG2を挙げるができる。

[0075] 本発明において、「抗B7-H3抗体」とは、B7-H3 (B cell antigen #7 homolog 3; PD-L3; CD276)に特異的に結合し、好ましくは、B7-H3と結合することによってB7-H3発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0076] 抗B7-H3抗体としては、例えば、(1)配列表の配列番号3、5、6又は7の20乃至141番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列、(2)上記(1)のアミノ酸配列に対して少なくとも95%以上の相同性を有するアミノ酸配列、及び(3)上記(1)のアミノ酸配列において1又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列のいずれか一つからなる重鎖可変領域を含む重鎖、並びに(4)配列番号4、8、9、10、11、12又は13の21乃至128番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列、(5)上記(4)のアミノ酸配列に対して少なくとも95%以上の相同性を有するアミノ酸配列、及び(6)上記(4)のアミノ酸配列において1又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列のいずれか一つからなる軽鎖可変領域を含む軽鎖の任意の組合せを挙げることができ、好ましくは、M30-H1-L4 (国際公開第2014/057687号)を挙げることができる。なお、本明細書中における「数個」とは、1乃至10個、1乃至9個、1乃至8個、1乃至7個、1乃至6個、1乃至5個、1乃至4個、1乃至3個、又は1若しくは2個を意味する。

[0077] また、本明細書中におけるアミノ酸の置換としては保存的アミノ酸置換が

好ましい。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸側鎖に関連のあるアミノ酸グループ内で生じる置換である。好適なアミノ酸グループは、以下のとおりである：酸性グループ＝アスパラギン酸、グルタミン酸；塩基性グループ＝リシン、アルギニン、ヒスチジン；非極性グループ＝アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、トリプトファン；及び非帯電極性ファミリー＝グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、スレオニン、チロシン。他の好適なアミノ酸グループは次のとおりである：脂肪族ヒドロキシグループ＝セリン及びスレオニン；アミド含有グループ＝アスパラギン及びグルタミン；脂肪族グループ＝アラニン、バリン、ロイシン及びイソロイシン；並びに芳香族グループ＝フェニルアラニン、トリプトファン及びチロシン。かかるアミノ酸置換は元のアミノ酸配列を有する物質の特性を低下させない範囲で行うのが好ましい。

[0078] 上記重鎖及び軽鎖の好適な組合せの抗体としては、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖

からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、並びに配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体を挙げることができる。

[0079] さらに好適な組合せの抗体としては、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる

抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、並びに配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体を挙げることができる。

[0080] また、別の好適な組合せとしては、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3に記載のアミノ酸配列か

らなる重鎖及び配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 3 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 9 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、並びに配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体を挙げることができる。

[0081] 上記の重鎖アミノ酸配列及び軽鎖アミノ酸配列と高い相同性を示す配列を組み合わせることによって、上記の各抗体と同等の細胞傷害性活性を有する抗体を選択することが可能である。このような相同性は、一般的には 80% 以上の相同性であり、好ましくは 90% 以上の相同性であり、より好ましくは 95% 以上の相同性であり、最も好ましくは 99% 以上の相同性である。また、重鎖又は軽鎖のアミノ酸配列に 1 乃至数個のアミノ酸残基が置換、欠失又は付加されたアミノ酸配列を組み合わせることによっても、上記の各抗体と同等の細胞傷害性活性を有する抗体を選択することが可能である。

[0082] 二種類のアミノ酸配列間の相同性は、Blast algorithm version 2.2.2 (Altschul, Stephen F., Thomas L. Madden, Alejandro A. Schaffer, Jinghui Zhang, Zheng Zhang, Webb Miller, and David J. Lipman (1997), 「Gapped BLAST and PSI-BLAST: a new generation of protein database search programs」, Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402) のデフォルトパラメーターを使用することに

よって決定することができる。Blast algorithmは、インターネットでwww.ncbi.nlm.nih.gov/blastにアクセスすることによっても使用することができる。

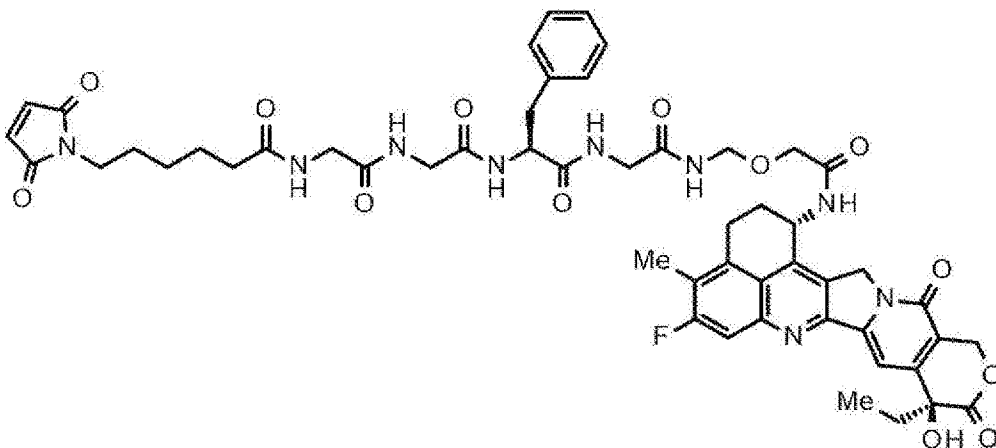
[0083] なお、配列表の配列番号3、5、6又は7に示される重鎖アミノ酸配列中で、1乃至19番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、20乃至141番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、142乃至471番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号3の配列は図3に、配列番号5の配列は図7に、配列番号6の配列は図8に、配列番号7の配列は図9に各々記載されている。

[0084] また、配列表の配列番号4、8、9、10、11、12又は13に示される軽鎖アミノ酸配列中で、1乃至20番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、21乃至128番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、129乃至233番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号4の配列は図4に、配列番号8の配列は図10に、配列番号9の配列は図11に、配列番号10の配列は図12に、配列番号11の配列は図13に、配列番号12の配列は図14に、配列番号13の配列は図15に各々記載されている。

[0085] 4. 抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートの製造

本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートの製造に使用される薬物リンカー中間体は、次式で示される。

[0086] [化13]



- [0087] 上記の薬物リンカー中間体は、N-[6-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロ-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、という化学名で表すことができ、国際公開第2014/057687号、国際公開第2015/098099号、国際公開第2015/115091号、国際公開第2015/155998号、及び国際公開第2019/044947号等の記載を参考に製造することができる。
- [0088] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、前述の薬物リンカー中間体と、チオール基（又はスルフヒドリル基とも言う）を有する抗B7-H3抗体を反応させることによって製造することができる。
- [0089] スルフヒドリル基を有する抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCPEP）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド1個当たりに対して0.3乃至3モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗体を得ることができる。
- [0090] さらに、スルフヒドリル基を有する抗体1個あたり、2乃至20モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗体1個あたり2個乃至8個の薬物が結合した抗体-薬物コンジュゲートを製造することができる。
- [0091] 製造した抗体-薬物コンジュゲートの抗体-分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、280nm及び370nmの二波長における抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体のUV吸光度

を測定することにより算出する方法（UV法）や、抗体－薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントをHPLC測定により定量し算出する方法（HPLC法）により行うことができる。

[0092] 抗体と薬物リンカー中間体のコンジュゲーション、及び抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、国際公開第2014/057687号、及び国際公開第2017/002776号等の記載を参考に実施することができる。

[0093] 本発明において、「抗B7-H3抗体－薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗B7-H3抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0094] 抗B7-H3抗体は、好適には、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む軽鎖、を含む抗体であり、

より好適には、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体であり、

更により好適には、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

[0095] 抗B7-H3抗体－薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物リンカーの

平均結合数は、好適には2から8であり、より好適には3から5であり、更により好適には3.5から4.5であり、更により好適には約4である。本発明において「約4」とは、好適には、3.8~4.2であり、より好適には、3.9~4.1であり、更により好適には4である。

[0096] 本発明において使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、国際公開第2014/057687号、及び国際公開第2017/002776号等の記載を参考に製造することができる。

5. 治療剤及び／又は治療方法

本発明の治療剤は、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを含有することを特徴とする。また、本発明の治療方法は、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを投与することを特徴とする。これらの治療剤及び治療方法は、中皮腫の治療のために使用することができる。

[0097] 本発明の治療剤及び／又は治療方法を使用することができる中皮腫としては、中皮に発生する腫瘍であれば特に限定はされないが、例えば、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、精巣鞘膜中皮腫等を挙げることができ、好適には、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫を挙げることができ、より好適には、胸膜中皮腫を挙げることができる。

[0098] B7-H3及びその他の腫瘍マーカーの有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋された検体（FFPE）を、免疫組織化学（IHC）法や、フローサイトメーター、western blot法等による遺伝子産物（蛋白質）レベルでの検査、又は、in situ ハイブリダイゼーション法（ISH）や定量的PCR法（q-PCR）、マイクロアレイ解析等による遺伝子の転写レベルでの検査により確認することができる、あるいは、がん患者から無細胞血中循環腫瘍DNA（ctDNA）を採取し、次世代シーケンス（NGS）等の方法を用いた検査により確認することもできる。

[0099] 本発明の治療剤及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することが

できるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

[0100] 本発明の治療剤及び治療方法の抗腫瘍効果は、中皮腫細胞株を被検動物に皮下移植したモデルを作成し、本発明の治療剤又は治療方法を施すことによって確認することができる。例えば、モデル動物に中皮腫細胞株を被検動物に皮下移植した場合に、腫瘍径を測定して推定腫瘍体積を算出し、本発明の治療剤又は治療方法を施すことにより推定腫瘍体積がコントロールに比べ減少している場合、抗腫瘍効果があると認定することができる。

[0101] また、本発明の治療剤及び治療方法の抗腫瘍効果は、中皮腫の患者由来の生検を被検動物に移植したモデル（例えば、PDX中皮腫モデル）を作成し、本発明の治療剤又は治療方法を施すことによっても確認することができ、さらに、中皮腫の患者に本発明の治療剤を投与又は治療方法を施すことによっても確認することができる。抗腫瘍効果の測定は、例えば、CT、PET、及び／又はMRI等を用いて、本発明の治療剤又は治療方法を施す前後での腫瘍体積の変化を確認することによって行うことができる。

[0102] また、本発明の治療剤及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 評価法、WHO評価法、Macdonald評価法、体重測定、及びその他の手法により確認することができ、完全奏効 (Complete response; CR)、部分奏効 (Partial response; PR)、進行 (Progressive disease; PD)、奏効率 (Objective Response Rate; ORR)、奏効期間 (Duration of response; DoR)、無増悪生存期間 (Progression-Free Survival; PFS)、全生存期間 (Overall Survival; OS) 等の指標により判定することができる。

[0103] 上述の方法により、本発明の治療剤及び治療方法の中皮腫に対する抗腫瘍効果について、既存の抗がん剤に対する優位性を確認することができる。

[0104] 本発明の治療剤及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、

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

[0105] 本発明の治療剤は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を期待することができる。

[0106] 本発明の治療剤は、1種以上の薬学的に適合性の成分を含む医薬組成物として投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートの投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。例えば、本発明の治療剤は、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース又はトレハロース等の賦形剤、並びにポリソルベート80又は20等の界面活性剤を含む医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」という。）として投与され得る。本発明の医薬組成物は、好適には、

- (i) 抗体-薬物コンジュゲート20mgあたりに、
 - (ii) 10mmolのヒスチジン緩衝剤、
 - (iii) 90mgのスクロース、及び、
 - (iv) 0.2又は0.3mgのポリソルベート20、
- を含む、医薬組成物である。

さらに、該抗体-薬物コンジュゲートが水に20mg/mLの濃度で溶解している状態での上記医薬組成物のpHは、好適には5.7~6.1であり、より好適には5.8~6.0であり、更により好適には5.9である。

[0107] また、ヒスチジン緩衝剤を、L-ヒスチジンとL-ヒスチジン塩酸塩の含有量として表すと、pHが5.9であるときの上記医薬組成物は、好適には、

- (i) 抗体-薬物コンジュゲート20mgあたりに、

(i i) 0.65 mgのL-ヒスチジン、及び1.22 mgのL-ヒスチジン塩酸塩水和物、

(i i i) 90 mgのスクロース、並びに、

(i v) 0.2又は0.3 mgのポリソルベート20を含む、医薬組成物として表すことができる。

[0108] さらに、抗体-薬物コンジュゲートを100 mg含有する単位製剤として表すと、pHが5.9であるときの上記医薬組成物は、

(i) 100 mgの抗体-薬物コンジュゲート、

(i i) 3.23 mgのL-ヒスチジン、及び6.12 mgのL-ヒスチジン塩酸塩水和物、

(i i i) 450 mgのスクロース、並びに、

(i v) 1.0又は1.5 mgのポリソルベート20を含む、医薬組成物として表すことができる。

[0109] あるいは、抗体-薬物コンジュゲートの濃度が20 mg/mLである水溶液として表すと、上記医薬組成物は、

(i) 20 mg/mLの抗体-薬物コンジュゲート、

(i i) 10 mMのヒスチジン緩衝剤、

(i i i) 9%のスクロース、及び、

(i v) 0.02又は0.03%のポリソルベート20、及び、

(v) 水

を含み、pHが5.9である、医薬組成物として表すことができる。

[0110] 本発明の医薬組成物は、好適には、注射剤として使用することができ、より好適には、水性注射剤又は凍結乾燥注射剤として使用することができ、更により好適には、凍結乾燥注射剤として使用することができる。

[0111] 本発明の医薬組成物が水性注射剤である場合、好適には、適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。

- [0112] 本発明の医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができる。好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。
- [0113] 本発明の医薬組成物を投与するために使用され得る導入経路としては、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、及び腹腔内の経路を挙げることができ、好適には、静脈内の経路を挙げることができる。
- [0114] 本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、1~180日間に1回の間隔で投与することができ、好適には、1週、2週、3週、又は4週に1回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、3週に1回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり約0.001~100mg/kgの投与量で投与することができ、好適には、1回あたり、0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、4.8mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg、12.0mg/kg又は16.0mg/kgの投与量で投与することができ、さらにより好適には8.0mg/kg、又は12.0mg/kgの投与量を3週に1回の間隔で投与することができる。
- [0115] 本発明の治療剤は、本発明で使用される抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート以外のがん治療剤と併用して投与することもでき、これによって抗腫瘍効果を増強させることができる。この様な目的で使用される他のがん治療剤は、本発明の治療剤と同時に、別々に、或は連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与されてもよい。この様ながん治療剤としては、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはないが、例えば、イリノテカン (Irinotecan、CPT-11)、シスプラチン (Cisplatin)、カルボプラチン (Carboplatin)、オキサリプラチン (Oxaliplatin)、フルオロウラシル (Flu

orouracil、5-FU)、ゲムシタビン (Gemcitabine)、カペシタビン (Capecitabine)、パクリタキセル (Paclitaxel)、ドセタキセル (Docetaxel)、ドキソルビシン (Doxorubicin)、エピルビシン (Epirubicin)、シクロフォスファミド (Cyclophosphamide)、マイトマイシンC (Mitomycin C)、テガフル (Tegafur)・ギメラシル (Gimeracil)・オテラシル (Oteracil) 配合剤、セツキシマブ (Cetuximab)、パニツムマブ (Panitumumab)、ベバシズマブ (Bevacizumab)、ラムシルマブ (Ramucirumab)、レゴラフェニブ (Regorafenib)、トリフルリジン (Trifluridine)・チピラシル (Tipiracil) 配合剤、ゲフィチニブ (Gefitinib)、エルロチニブ (Erlotinib)、アフアチニブ (Afatinib)、メトトレキサート (Methotrexate)、ペメトレキセド (Pemetrexed)、タモキシフェン (Tamoxifen)、トレミフェン (Toremifene)、フルベストラント (Fulvestrant)、リユープロレリン (Leuprorelin)、ゴセレリン (Goserelin)、レトロゾール (Letrozole)、アナストロゾール (Anastrozole)、プロゲステロン製剤 (Progesterone formulation)、トラスツズマブエムタンシン (Trastuzumab emtansine)、トラスツズマブ (Trastuzumab)、ペルツズマブ (Pertuzumab)、及びラパチニブ (Lapatinib) からなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0116] 本発明の治療剤は、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、本発明の治療剤による治療を受ける前及び／又は後、あるいは同時に放射線療法を受ける。放射線療法の方法としては、例えば、定位放射線照射 (Stereotactic irradiation; STI)、定位手術的照射 (Stereotactic radiosurge

ry ; SRS) を挙げるができる。

[0117] 本発明の治療剤は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。胸膜中皮腫の外科手術は、例えば、胸膜のみを切除する胸膜切除/肺剥皮術 (P/D: Pleurectomy/decortication)、及び胸膜と肺を一塊に切除する胸膜肺全摘 (EPP: Extrapleural pneumonectomy) がある。

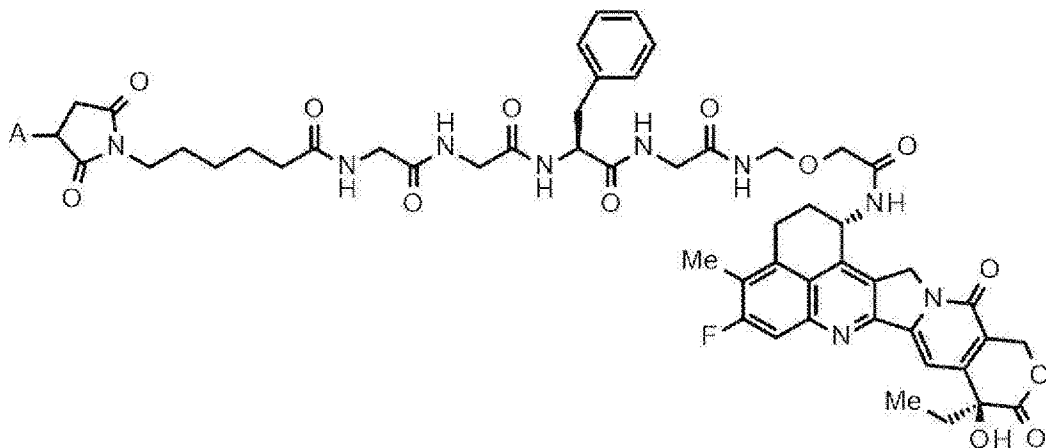
実施例

[0118] 以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

[0119] 実施例 1 : 抗体-薬物コンジュゲートの製造

国際公開第 2014/057687 号に記載の製造方法を参考に、ヒト化抗 B7-H3 抗体 (配列番号 3 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体) を用いて、
式

[0120] [化14]



[0121] (式中、Aは抗B7-H3抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B7-H3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート (以下、「抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート (1)」と称する) を製造した。抗B7-H3抗

体-薬物コンジュゲート(1)のDARは4.0である。

[0122] 実施例2：細胞株由来異種移植片(CDX)モデルにおける抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)の抗腫瘍活性

マウス：5週齢の雌BALB/cヌードマウス(日本チャールス・リバー社)を実験使用前にSPF条件下で3日間馴化した。マウスには滅菌した固形飼料(FR-2, Funabashi Farms Co., Ltd)を給餌し、塩素(次亜塩素酸ナトリウム)添加上水道水を与えた。

測定、計算式：腫瘍の長径および短径をデジタルキャリパーで1週間に2回測定し、腫瘍体積(mm³)を計算した。計算式は以下に示すとおり。

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

抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)は全て10mM酢酸緩衝液(pH5.5), 5%ソルビトール(ABS buffer)で希釈し、10mL/kgの液量を尾静脈内投与した。ヒト中皮腫株MSTO-211H細胞をATCC(American Type Culture Collection)から購入した。マトリゲルに懸濁した 2.5×10^6 cellsを雌ヌードマウスの右側腹部に皮下移植し(Day0)、Day10に無作為に群分けを実施した。抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)をDay10、24に3mg/kg又は10mg/kgの用量で尾静脈内投与した。

[0123] 結果を図5に示す。図中の白ひし形はABS buffer処置群、白丸は3mg/kg抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)処置群、黒三角は10mg/kg抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)処置群を示す。抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)は用量依存的に腫瘍の増殖抑制効果を発揮した。

[0124] 実施例3：患者由来異種移植片(PDX)モデルにおける抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート(1)の抗腫瘍活性

PDXモデルを用いた研究はChampions Oncology, Inc.で行われた。PDXモデル(CTG-0967)は、宿主マウスで

維持されていた中皮腫患者由来の腫瘍片を雌のHsd : Athymic Nude-Foxn1^{nu}マウスに皮下移植することで樹立された。腫瘍の長径および短径がデジタルキャリパーで1週間に2回測定され、腫瘍体積 (mm³) は以下の式で計算された。

$$\text{腫瘍体積 (mm}^3\text{)} = 0.52 \times \text{長径 (mm)} \times [\text{短径 (mm)}]^2$$

群割付けは、腫瘍体積がおおよそ150から300mm³に到達した時点で行われた (n=6マウス/群、Day 0)。ABS bufferは溶媒コントロールおよび抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート (1) の希釈液として使用された。ABS bufferまたは抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート (1) (10mg/kg) がDay 0とDay 14にマウスに尾静脈内投与された。

図6におけるデータは各群の平均腫瘍体積±平均値の標準誤差を示す。中皮腫PDXモデル (CTG-0967) においてABS buffer (黒丸) と比較し、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート (1) (白丸) は強い抗腫瘍効果を示した。

[0125] 以上の結果から、抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲート (1) は中皮腫に対して抗腫瘍効果を示すことが示唆された。

配列表フリーテキスト

[0126] 配列番号1 : B7-H3バリエーション1のアミノ酸配列

配列番号2 : B7-H3バリエーション2のアミノ酸配列

配列番号3 : 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列 (M30-H1タイプ)

配列番号4 : 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M30-L4タイプ)

配列番号5 : 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列 (M30-H2タイプ)

配列番号6 : 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列 (M30-H3タイプ)

配列番号7 : 抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列 (M30-H4タイプ)

配列番号8 : 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M30-L1タイプ)

配列番号9 : 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M30-L2タイプ)

配列番号10 : 抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M30-L3タイプ)

)

配列番号 1 1 : 抗 B 7 - H 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M 3 0 - L 5 タイプ

)

配列番号 1 2 : 抗 B 7 - H 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M 3 0 - L 6 タイプ

)

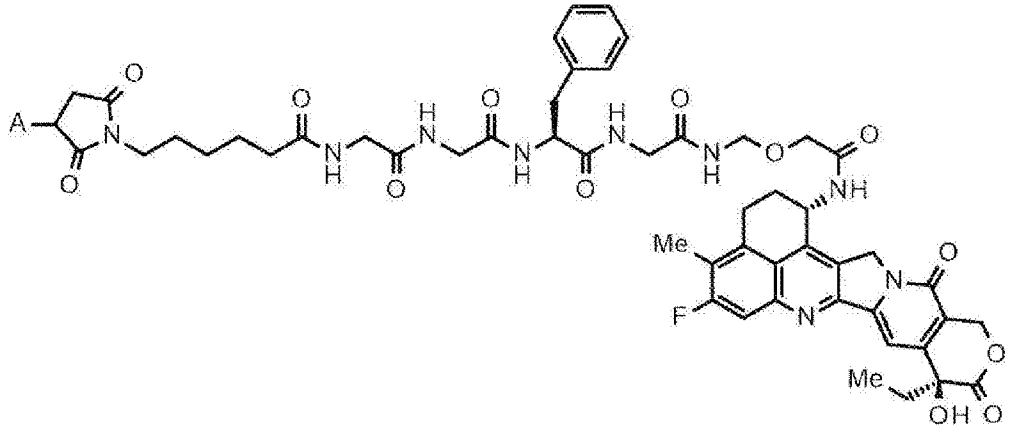
配列番号 1 3 : 抗 B 7 - H 3 抗体軽鎖のアミノ酸配列 (M 3 0 - L 7 タイプ

)

請求の範囲

[請求項1] 式

[化1]



(式中、Aは抗B7-H3抗体との結合位置を示す)

で示される薬物リンカーと、抗B7-H3抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗B7-H3抗体-薬物コンジュゲートを有効成分として含有する、中皮腫の治療剤。

[請求項2] 中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項1に記載の治療剤。

[請求項3] 中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、請求項1に記載の治療剤。

[請求項4] 中皮腫が、胸膜中皮腫である、請求項1に記載の治療剤。

[請求項5] 抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号50乃至54に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3においてアミノ酸番号69乃至85に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2、及び配列番号3においてアミノ酸番号118乃至130に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3を含む重鎖、並びに、配列番号4においてアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号10

8乃至116に記載の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1から請求項4のいずれか1項に記載の治療剤。

[請求項6] 抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載

のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 21 乃至 128 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 20 乃至 141 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 21 乃至 128 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号 7 においてアミノ酸番号 20 乃至 141 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 10 においてアミノ酸番号 21 乃至 128 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号 7 においてアミノ酸番号 20 乃至 141 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 21 乃至 128 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、請求項 1 から請求項 4 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[請求項7]

抗 B7-H3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 20 乃至 141 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号 4 においてアミノ酸番号 21 乃至 128 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、請求項 6 に記載の治療剤。

[請求項8]

抗 B7-H3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 8 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 9 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミノ酸番号 20 乃至 471 に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 10 においてアミノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号 3 においてアミ

ノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、請求項1から請求項4のいずれか1項に記載の治療剤。

[請求項9] 抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項8に記載の治療剤。

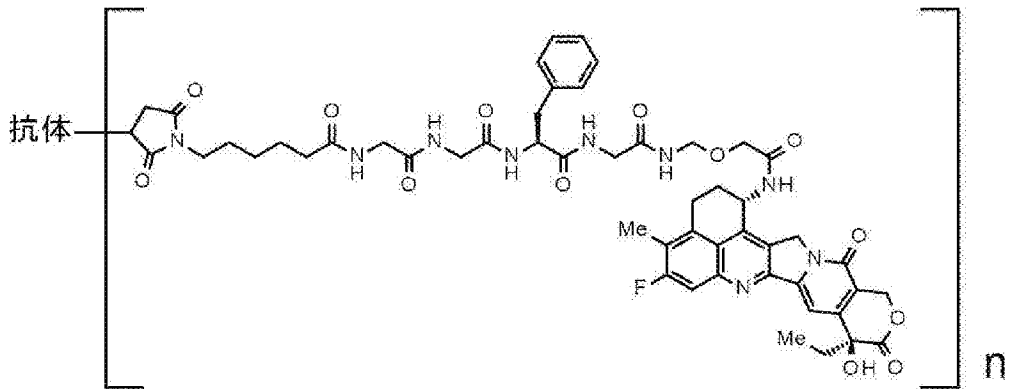
[請求項10] 抗B7-H3抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失し

ている、請求項 1 から請求項 9 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[請求項 11] 抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3.5 から 4.5 個の範囲である、請求項 1 から請求項 10 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[請求項 12] 式

[化 2]



(式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、抗体は抗 B 7 - H 3 抗体を示し、n は 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗 B 7 - H 3 抗体 - 薬物コンジュゲートを有効成分として含有する、中皮腫の治療剤。

[請求項 13] 中皮腫が、胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、及び精巣鞘膜中皮腫からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項 1 2 に記載の治療剤。

[請求項 14] 中皮腫が、胸膜中皮腫及び／又は腹膜中皮腫である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

[請求項 15] 中皮腫が、胸膜中皮腫である、請求項 1 2 に記載の治療剤。

[請求項 16] 抗 B 7 - H 3 抗体が、配列番号 3 においてアミノ酸番号 50 乃至 54 に記載のアミノ酸配列からなる CDR H 1、配列番号 3 においてアミノ酸番号 69 乃至 85 に記載のアミノ酸配列からなる CDR H 2、及び配列番号 3 においてアミノ酸番号 118 乃至 130 に記載のアミノ酸配列からなる CDR H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 4 におい

てアミノ酸番号44乃至53に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号4においてアミノ酸番号69乃至75に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2、及び配列番号4においてアミノ酸番号108乃至116に記載の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12から請求項15のいずれか1項に記載の治療剤。

[請求項17]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖

可変領域を有する重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を有する重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を有する軽鎖からなる抗体である、請求項12から請求項15のいずれか1項に記載の治療剤。

[請求項18] 抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至141に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至128に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含む抗体である、請求項17に記載の治療剤。

[請求項19] 抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3

においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載目のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号11においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号12においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号13においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号8においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号9においてアミノ酸番号21乃至233番目のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号10においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体、又は配列番号7においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミノ酸番号21乃至233に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖からなる抗体である、請求項12から請求項15のいずれか1項に記載の治療剤。

[請求項20]

抗B7-H3抗体が、配列番号3においてアミノ酸番号20乃至471に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号4においてアミ

ノ酸番号 21 乃至 233 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項 19 に記載の治療剤。

[請求項21] 抗 B7-H3 抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項 12 から請求項 20 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[請求項22] 抗 B7-H3 抗体-薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 3.5 から 4.5 個の範囲である、請求項 12 から請求項 21 のいずれか 1 項に記載の治療剤。

[図1]

B7-H3バリエント1のアミノ酸配列 (配列番号1)

MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTD
ATLCCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYA
NRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSI RDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYQGYPEAEVFWQD
GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSILRVVLGANGTYSCLVRNP
VLQQDAHSSVTITPQRSPTGAVEVQVPEDPVVALVGTDATLRC SF
SPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFTEGRDQGSAYANRTALFP
DLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSI RDFGSAAVSLQVAAPY
SKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQDGGQGVPLT
GNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNPFVLQQDAH
GSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVCWRKIKQS
CEEENAGAEDQDGE GEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQEIA

[図2]

B7-H3バリエント2のアミノ酸配列 (配列番号2)

MLRRRGSPGMGVHVGAAALGALWFCLTGALEVQVPEDPVVALVGTD
ATLCCSFSPPEPGFSLAQLNLIWQLTDTKQLVHSFAEGQDQGSAYA
NRTALFPDLLAQGNASLRLQRVRVADEGSFTCFVSI RDFGSAAVS
LQVAAPYSKPSMTLEPNKDLRPGDTVTITCSSYRGYPEAEVFWQD
GQGVPLTGNVTTSQMANEQGLFDVHSVLRVVLGANGTYSCLVRNP
VLQQDAHGSVTITGQPMTFPPEALWVTVGLSVCLIALLVALAFVC
WRKIKQSC EEENAGAEDQDGE GEGSKTALQPLKHSDSKEDDGQE I
A

[図3]

配列番号3：抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H1タイプ）

MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNHYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVKPKCDKTHTCPAPPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

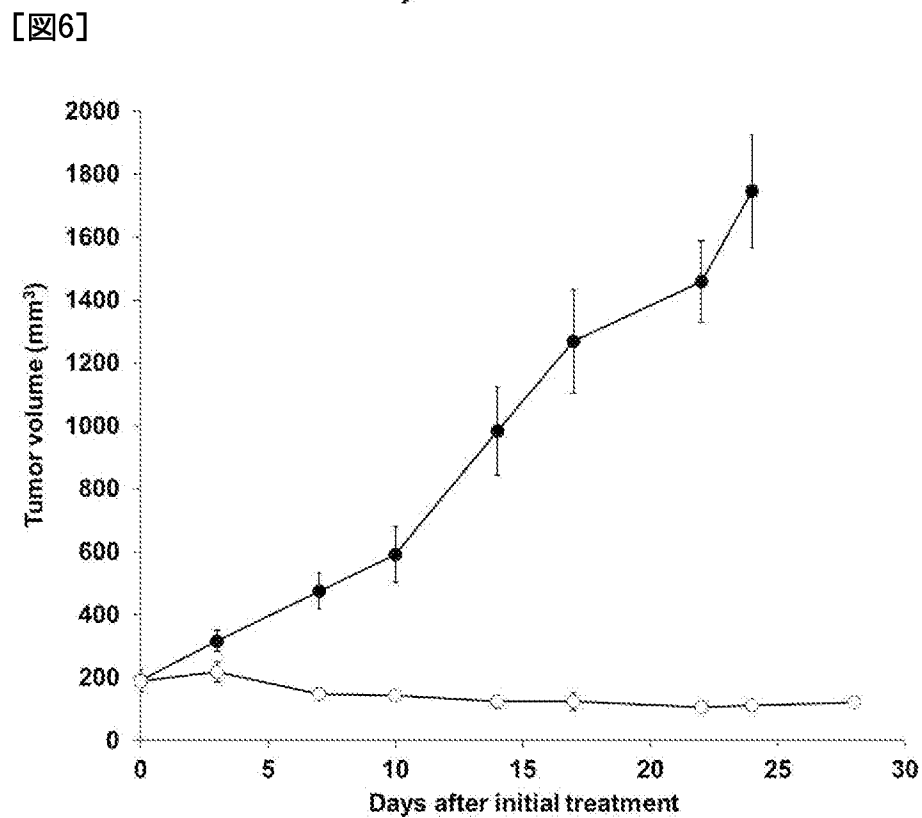
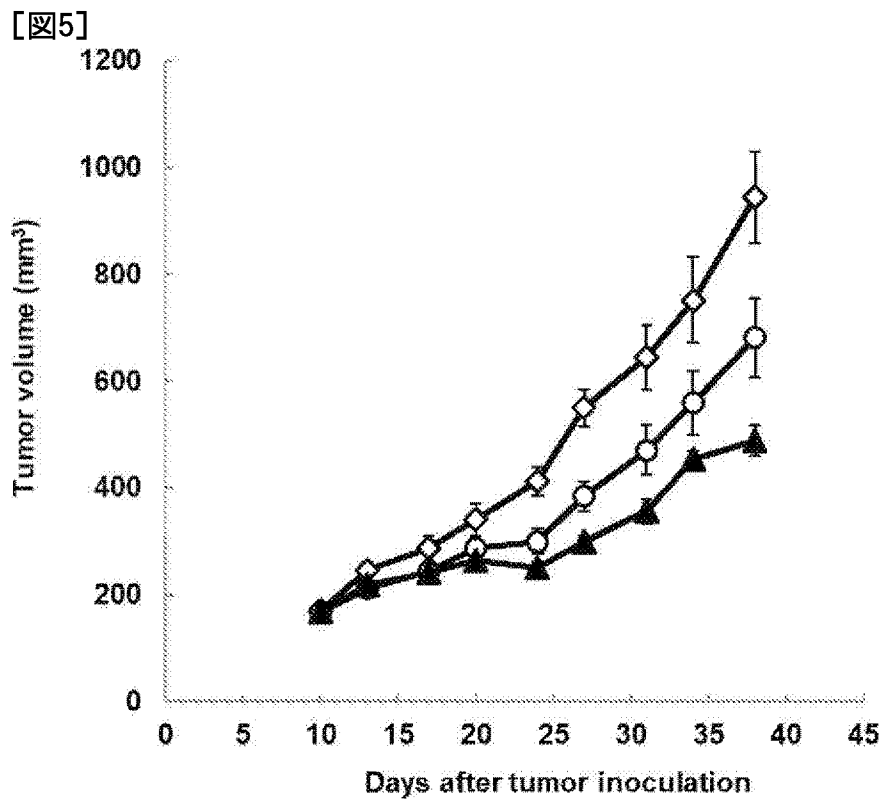
シグナル配列（1-19）、可変領域（20-141）、定常領域（142-471）

[図4]

配列番号4：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L4タイプ）

MVLQTQVFISLLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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



[図7]

配列番号5：抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H2タイプ）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
 YFTFTNYVMHWVRQAPGGGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGRVTIT
 ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYGSPLYYFDYWGGGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
 VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

[図8]

配列番号6：抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H3タイプ）

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASG
 YFTFTNYVMHWVKQAPGGGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGKATIT
 ADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYGSPLYYFDYWGGGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
 VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMISRTPPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
 ESGGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

[図9]

配列番号7：抗B7-H3抗体重鎖のアミノ酸配列（M30-H4タイプ）

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASG
 YFTFTNYVMHWVKQAPGQGLEWIGYINPYNDDVKYNEKFKGKATQT
 SDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYGSPLYYFDYWGQGT
 LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTV
 SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
 VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK
 PKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP
 REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
 SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEV
 ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFS
 CS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

[図10]

配列番号8：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L1タイプ）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
 SSRLIYMHWYQQKPGQAPRLLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDF
 TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC

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

[図11]

配列番号9：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L2タイプ）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
 SSRLIYMHWYQQKPGQAPRLWIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDY
 TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC

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

[図12]

配列番号10：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L3タイプ）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQIVLSQSPATLSLSPGERATLTCRA
 SSRLIYMHWYQQKPGSAPKLWIYATSNLASGIPARFSGSGSGTSY
 TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC

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

[図13]

配列番号11：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L5タイプ）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGQIVLSQSPATLSLSPGERATLTCRA
 SSRLIYMHWYQQKPGSAPKFWIYATSNLASGIPARFSGSGSGTSY
 TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC

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

[図14]

配列番号12：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L6タイプ）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
 SSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDF
 TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC

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

[図15]

配列番号13：抗B7-H3抗体軽鎖のアミノ酸配列（M30-L7タイプ）

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA
 SSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDY
 TLTISRLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGKVEIKRTVAAPSVF
 IFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVT
 KSFNRGEC

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2021/041496

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i FI: A61K47/68; A61P35/00 ZNA; A61K31/4745; A61K39/395 T; A61K39/395 W		
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) A61K47/68; A61K31/4745; A61K39/395; A61P35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2021 Registered utility model specifications of Japan 1996-2021 Published registered utility model applications of Japan 1994-2021		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); GenBank/EMBL/DDBJ/ GeneSeq; UniProt/GeneSeq; SwissProt/GeneSeq		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/057687 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 17 April 2014 (2014-04-17) claims 15, 21, 24, 29, 31, paragraphs [0003]-[0005], [0072]-[0076], [0086]	1-22
Y	WO 2017/002776 A1 (DAIICHI SANKYO CO., LTD.) 05 January 2017 (2017-01-05) claims 1, 16-17, 19-22, paragraphs [0071]-[0073], [0088]	1-22
Y	CALABRO, L. et al., Expression and Regulation of B7-H3 Immunoregulatory Receptor, in Human Mesothelial and Mesothelioma Cells: Immunotherapeutic Implications, Journal of Cellular Physiology, 28 December 2010, vol. 226, pp. 2595-2600 abstract, p. 2598, left column, paragraph 2 to right column, paragraph 1, p. 2600, left column, paragraph 2, fig. 4, 5	1-22
Y	WO 2017/141604 A1 (KANAGAWA PREFECTURAL HOSPITAL ORGANIZATION) 24 August 2017 (2017-08-24) paragraph [0013]	2-4, 13-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 06 December 2021		Date of mailing of the international search report 14 December 2021
Name and mailing address of the ISA/JP Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan		Authorized officer Telephone No.

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2021/041496

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2014/057687	A1	17 April 2014	US 2015/0297748 A1 claims 15, 21, 24, 29, 31, paragraphs [0003], [0004], [0223]-[0232], [0257] EP 2907824 A1 KR 10-2015-0067149 A CN 104755494 A	
WO	2017/002776	A1	05 January 2017	US 2018/0147292 A1 claims 1, 16-17, 19-22, paragraphs [0167]-[0169], [0184] EP 3315512 A1 KR 10-2018-0021723 A CN 107922477 A	
WO	2017/141604	A1	24 August 2017	US 2019/0071517 A1 paragraph [0030] EP 3418304 A1 CN 108699159 A	

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i FI: A61K47/68; A61P35/00 ZNA; A61K31/4745; A61K39/395 T; A61K39/395 W</p>																	
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K47/68; A61K31/4745; A61K39/395; A61P35/00</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2021年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2021年</td> </tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN); GenBank/EMBL/DBJ/ GeneSeq; UniProt/GeneSeq; SwissProt/GeneSeq</p>			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年							
日本国実用新案公報	1922 - 1996年																
日本国公開実用新案公報	1971 - 2021年																
日本国実用新案登録公報	1996 - 2021年																
日本国登録実用新案公報	1994 - 2021年																
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2014/057687 A1 (第一三共株式会社) 17.04.2014 (2014 - 04 - 17) 請求項15, 21, 24, 29, 31, [0003]-[0005], [0072]-[0076], [0086]</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2017/002776 A1 (第一三共株式会社) 05.01.2017 (2017 - 01 - 05) 請求項1, 16-17, 19-22, [0071]-[0073], [0088]</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CALABRO, L. et al., Expression and Regulation of B7-H3 Immunoregulatory Receptor, in Human Mesothelial and Mesothelioma Cells: Immunotherapeutic Implications, Journal of Cellular Physiology, 2010.12.28, Vol. 226, pp.2595-2600 要旨, 第2598頁左欄第2段落～右欄第1段落, 第2600頁左欄第2段落, 図4～5</td> <td>1-22</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2017/141604 A1 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構) 24.08.2017 (2017 - 08 - 24) [0013]</td> <td>2-4, 13-15</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	WO 2014/057687 A1 (第一三共株式会社) 17.04.2014 (2014 - 04 - 17) 請求項15, 21, 24, 29, 31, [0003]-[0005], [0072]-[0076], [0086]	1-22	Y	WO 2017/002776 A1 (第一三共株式会社) 05.01.2017 (2017 - 01 - 05) 請求項1, 16-17, 19-22, [0071]-[0073], [0088]	1-22	Y	CALABRO, L. et al., Expression and Regulation of B7-H3 Immunoregulatory Receptor, in Human Mesothelial and Mesothelioma Cells: Immunotherapeutic Implications, Journal of Cellular Physiology, 2010.12.28, Vol. 226, pp.2595-2600 要旨, 第2598頁左欄第2段落～右欄第1段落, 第2600頁左欄第2段落, 図4～5	1-22	Y	WO 2017/141604 A1 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構) 24.08.2017 (2017 - 08 - 24) [0013]	2-4, 13-15
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号															
Y	WO 2014/057687 A1 (第一三共株式会社) 17.04.2014 (2014 - 04 - 17) 請求項15, 21, 24, 29, 31, [0003]-[0005], [0072]-[0076], [0086]	1-22															
Y	WO 2017/002776 A1 (第一三共株式会社) 05.01.2017 (2017 - 01 - 05) 請求項1, 16-17, 19-22, [0071]-[0073], [0088]	1-22															
Y	CALABRO, L. et al., Expression and Regulation of B7-H3 Immunoregulatory Receptor, in Human Mesothelial and Mesothelioma Cells: Immunotherapeutic Implications, Journal of Cellular Physiology, 2010.12.28, Vol. 226, pp.2595-2600 要旨, 第2598頁左欄第2段落～右欄第1段落, 第2600頁左欄第2段落, 図4～5	1-22															
Y	WO 2017/141604 A1 (地方独立行政法人神奈川県立病院機構) 24.08.2017 (2017 - 08 - 24) [0013]	2-4, 13-15															
<p><input type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>																	
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの</td> <td>“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</td> <td>“&” 同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td></td> </tr> <tr> <td>“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</td> <td></td> </tr> </table>			* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献	“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献		“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献				
* 引用文献のカテゴリー	“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの																
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの	“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの																
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの																
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）	“&” 同一パテントファミリー文献																
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献																	
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献																	
<p>国際調査を完了した日</p> <p>06.12.2021</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>14.12.2021</p>																
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>一宮 里枝 4C 3441</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>																

第 I 欄 ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。
- a. 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式
- 紙形式又はイメージファイル形式
- b. 国際出願とともに、PCT規則13の3.1(a)に基づき国際調査のためにのみ提出された、附属書C/ST.25テキストファイル形式の配列表
- c. 国際出願日後に、国際調査のためにのみ提出された配列表
- 附属書C/ST.25テキストファイル形式(PCT規則13の3.1(a))
- 紙形式又はイメージファイル形式(PCT規則13の3.1(b)及びPCT実施細則第713号)
2. さらに、複数の版の配列表又は配列表の写しが提出され、変更後の配列表又は追加の写しに記載された情報が、出願時における配列表と同一である旨、又は出願時における国際出願の開示の範囲を超えない旨の陳述書の提出があった。
3. 補足意見:

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2021/041496

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2014/057687	A1	17.04.2014	US	2015/0297748	A1	
					請求項15, 21, 24, 29, 31, [0003]-[0004], [0223]- [0232], [0257]		
				EP	2907824	A1	
				KR	10-2015-0067149	A	
				CN	104755494	A	

WO	2017/002776	A1	05.01.2017	US	2018/0147292	A1	
					請求項1, 16-17, 19-22, [0167]-[0169], [0184]		
				EP	3315512	A1	
				KR	10-2018-0021723	A	
				CN	107922477	A	

WO	2017/141604	A1	24.08.2017	US	2019/0071517	A1	
					[0030]		
				EP	3418304	A1	
				CN	108699159	A	
