(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-517656
(P2025-517656A)
(43)公表日　令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	ＺＮＡ	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｙ	４Ｈ０４５
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

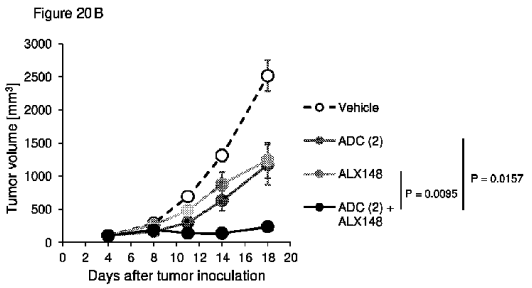
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全82頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566198(P2024-566198)
(86)(22)出願日　令和5年5月10日(2023.5.10)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月7日(2025.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/IB2023/054841
(87)国際公開番号　WO2023/218378
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　63/340,745
(32)優先日　令和4年5月11日(2022.5.11)
(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

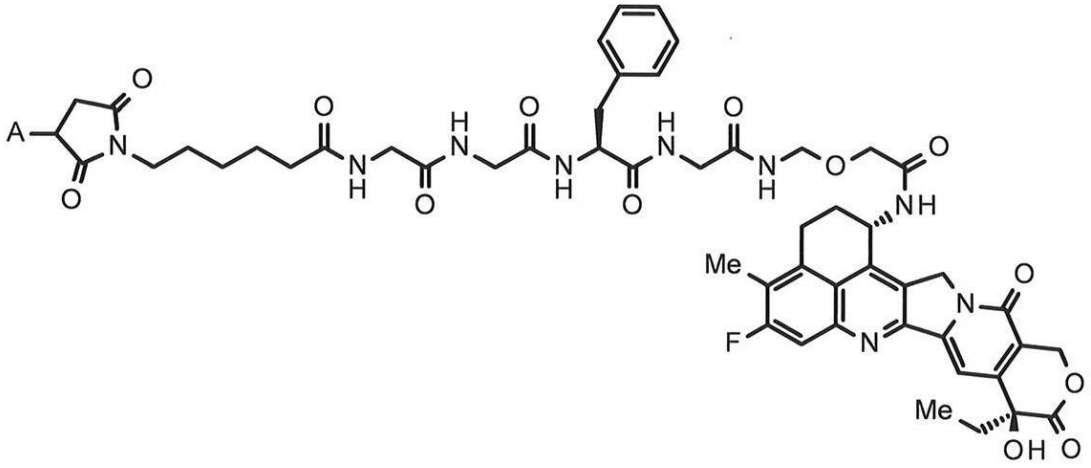
(54)【発明の名称】　腫瘍抗原に特異的である抗体と、ＣＤ４７阻害剤との組合せ

(57)【要約】
本発明は、腫瘍抗原に特異的である抗体との同時的投与または逐次的投与による、がんの処置または防止における使用のためのＣＤ４７阻害剤に関する。本発明はまた、ＣＤ４７阻害剤および；腫瘍抗原に特異的である抗体を含む医薬組成物にも関する。
【選択図】図２０



【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｉ．ＣＤ４７阻害剤；および
ｉｉ．腫瘍抗原に特異的である抗体
を含む医薬組成物。
【請求項２】
ＣＤ４７阻害剤が、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項３】
ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項４】
ＣＤ４７阻害剤が、融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、請求項１または２に記載の医薬組成物。
【請求項５】
ＣＤ４７阻害剤が、配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
ＣＤ４７阻害剤が、エボルパセプトである、請求項１から５のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
ＣＤ４７阻害剤が、ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、請求項２に記載の医薬組成物。
【請求項８】
ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項９】
ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、請求項８に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
ＣＤ４７阻害剤が、ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、請求項１に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、請求項１から１１のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】
抗体－薬物コンジュゲートをさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、請求項１から１２のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
薬物－リンカーが、以下の式：

【化１】
[式1]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、請求項１３に記載の医薬組成物。

【請求項１５】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、請求項１から１４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項１６】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項１７】
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と、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とを含む抗体である、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項１８】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項１６に記載の医薬組成物。

【請求項１９】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項１４の従属項としての請求項１６から１８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２０】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項２１】
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項２０に記載の医薬組成物。

【請求項２２】
抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項２１に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項１４の従属項としての請求項２０から２２のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２４】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

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と、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とを含む抗体である、請求項２４に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項２５に記載の医薬組成物。

【請求項２７】

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項１４の従属項としての請求項２４から２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項２９】

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と、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とを含む抗体である、請求項２８に記載の医薬組成物。

【請求項３０】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項２９に記載の医薬組成物。

【請求項３１】

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項１４の従属項としての請求項２８から３０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項３２】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３３】

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と、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とを含む抗体である、請求項３２に記載の医薬組成物。

【請求項３４】

抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項３３に記載の医薬組成物。

【請求項３５】

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項１４の従属項としての請求項３２から３４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項３６】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項１５に記載の医薬組成物。

【請求項３７】

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

らなる重鎖と、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とを含む抗体である、請求項３６に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項３７に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項１４の従属項としての請求項３６から３８のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
腫瘍抗原に特異的である抗体との同時的投与または逐次的投与による、がんの処置または防止における使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４１】
ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、請求項４０に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４２】
ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項４１に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４３】
融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、請求項４０または４１に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４４】
配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項４３に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４５】
エボルパセプトである、請求項４０から４４のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４６】
ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、請求項４１に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４７】
ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、請求項４０に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４８】
ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、請求項４７に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項４９】
ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、請求項４０に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項５０】
低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、請求項４９に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項５１】
ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、請求項４０から５０のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項５２】

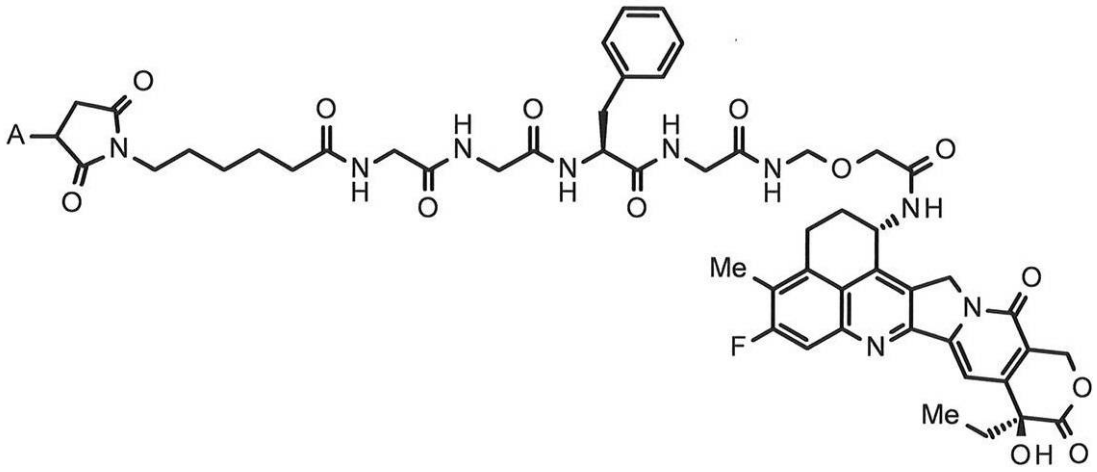
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーを介して薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含み、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、請求項４０から５１のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５３】

薬物－リンカーが、以下の式：

【化２】

[式１]



[式中、Ａは、抗体への接続位置を表す]

により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、請求項５２に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５４】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、請求項４０から５３のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５５】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項５４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５６】

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と、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とを含む抗体である、請求項５５に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５７】

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項５５に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５８】

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項５３の従属項としての請求項５５から５７のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項５９】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項５４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。

【請求項６０】

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号

４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項５９に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６１】
抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項６０に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６２】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項５３の従属項としての請求項５９から６１のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６３】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項５４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６４】
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と、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とを含む抗体である、請求項６３に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６５】
抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項６４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６６】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項５３の従属項としての請求項６３から６５のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６７】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項５４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６８】
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と、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とを含む抗体である、請求項６７に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項６９】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項６８に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７０】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項５３の従属項としての請求項６７から６９のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７１】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項５４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７２】
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と、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とを含む抗体である、請求項７１に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７３】
抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項７２に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７４】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項５３の従属項としての請求項７１

から７３のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７５】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項５４に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７６】
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と、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とを含む抗体である、請求項７５に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７７】
抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項７６に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７８】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項５３の従属項としての請求項７５から７７のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項７９】
ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、異なる製剤中に、個別に含有された活性成分である、請求項４０から７８のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項８０】
がんが、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆嚢がん、リンパ腫、白血病、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、少なくとも１つのがんである、請求項４０から７９のいずれか一項に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
【請求項８１】
ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とを組み合わせて、処置を必要とする対象へと投与するステップを含む治療法。
【請求項８２】
ＣＤ４７阻害剤が、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、請求項８１に記載の治療法。
【請求項８３】
ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項８２に記載の治療法。
【請求項８４】
ＣＤ４７阻害剤が、融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、請求項８１または８２に記載の治療法。
【請求項８５】
ＣＤ４７阻害剤が、配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項８４に記載の治療法。
【請求項８６】
ＣＤ４７阻害剤が、エボルパセプトである、請求項８１から８５のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項８７】
ＣＤ４７阻害剤が、ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、請求項８２に記載の治療法。
【請求項８８】

ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、請求項８１に記載の治療法。

【請求項８９】

ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、請求項８８に記載の治療法。

【請求項９０】

ＣＤ４７阻害剤が、ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、請求項８１に記載の治療法。

【請求項９１】

低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、請求項９０に記載の治療法。

【請求項９２】

ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、請求項８１から９１のいずれか一項に記載の治療法。

【請求項９３】

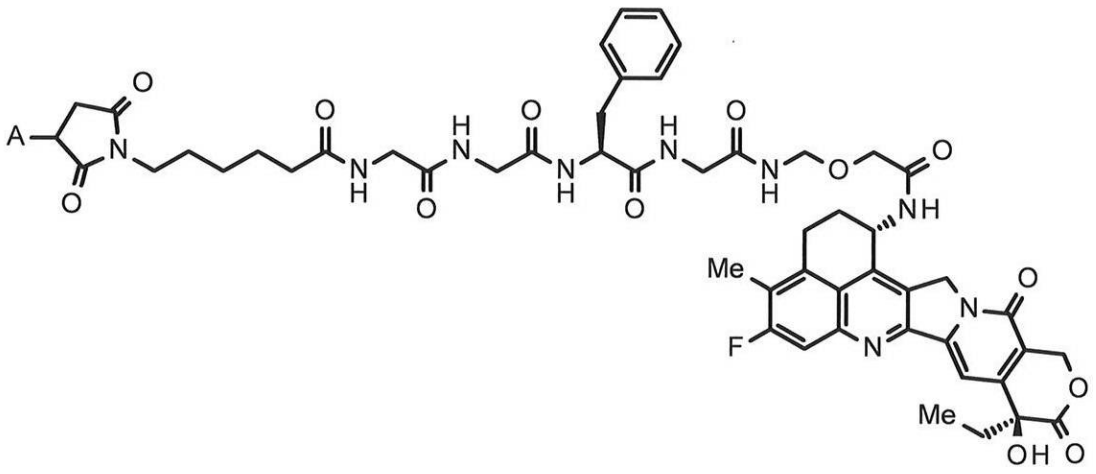
抗体－薬物コンジュゲートを投与するステップをさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、請求項８１から９２のいずれか一項に記載の治療法。

【請求項９４】

薬物－リンカーが、以下の式：

【化３】

[式１]



[式中、Ａは、抗体への接続位置を表す]

により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、請求項９３に記載の治療法。

【請求項９５】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、請求項８１から９４のいずれか一項に記載の治療法。

【請求項９６】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項９５に記載の治療法。

【請求項９７】
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と、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とを含む抗体である、請求項９６に記載の治療法。
【請求項９８】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項９６に記載の治療法。
【請求項９９】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項９４の従属項としての請求項９６から９８のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１００】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項９５に記載の治療法。
【請求項１０１】
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項１００に記載の治療法。
【請求項１０２】
抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項１０１に記載の治療法。
【請求項１０３】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項９４の従属項としての請求項１００から１０２のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１０４】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項９５に記載の治療法。
【請求項１０５】
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と、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とを含む抗体である、請求項１０４に記載の治療法。
【請求項１０６】
抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項１０５に記載の治療法。
【請求項１０７】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項９４の従属項としての請求項１０４から１０６のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１０８】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項９５に記載の治療法。
【請求項１０９】
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と、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とを含む抗体である、請求項１０８に記載の治療法。
【請求項１１０】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項１０９に記載の治療法。
【請求項１１１】

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項９４の従属項としての請求項１０８から１１０のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１１２】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項９５に記載の治療法。
【請求項１１３】
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と、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とを含む抗体である、請求項１１２に記載の治療法。
【請求項１１４】
抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項１１３に記載の治療法。
【請求項１１５】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項９４の従属項としての請求項１１２から１１４のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１１６】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項９５に記載の治療法。
【請求項１１７】
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と、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とを含む抗体である、請求項１１６に記載の治療法。
【請求項１１８】
抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項１１７に記載の治療法。
【請求項１１９】
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項９４の従属項としての請求項１１６から１１８のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１２０】
ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、異なる製剤中に、個別に含有された活性成分である、請求項８１から１１９のいずれか一項に記載の治療法。
【請求項１２１】
乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆嚢がん、リンパ腫、白血病、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、少なくとも１つのがんを処置するための方法である、請求項８１から１２０のいずれか一項に記載の治療法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＣＤ４７阻害剤を含む医薬組成物に関する。本発明はまた、がんの処置または防止における使用のためのＣＤ４７阻害剤にも関し、また、ＣＤ４７阻害剤を投与するステップを含む治療法にも関する。
【背景技術】
【０００２】
ＣＤ４７（インテグリン関連タンパク質：ＩＡＰとしてもまた公知である）は、細胞外Ｎ末端ＩｇＶドメイン、５回膜貫通ドメイン、および短いＣ末端細胞内テールを有する、

５０ｋＤａの膜貫通型タンパク質受容体である。ＣＤ４７は、赤血球上で、「自己」についてのマーカーとして発現され、また、腫瘍細胞上でも高度に発現される。腫瘍細胞上における、高度のＣＤ４７発現は、急性骨髄性白血病およびいくつかの固形腫瘍がんにおいて、生存についての、否定的な予後診断因子として作用しうることが観察されている（特許文献１）。

【０００３】

ＳＩＲＰα（ＳＨＰＳ－１）は、マクロファージ、樹状細胞、および好中球、ならびに神経膠細胞などの骨髄細胞内に存在する、Ｉｇスーパーファミリーに属する１回膜貫通分子である（非特許文献１）。その細胞外領域は、単一のＩｇＶドメインと、２つのＩｇＣドメインとからなる。ＣＤ４７への接続位置である、ＩｇＶドメイン（また、「Ｄ１ドメイン」とも称される（非特許文献２））は、ヒトにおいて、１０の変異体を有することが報告されている（非特許文献３）。他方、その細胞内領域は、ＩＴＩＭ（ｉｍｍｕｎｏｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｔｙｒｏｓｉｎｅ－ｂａｓｅｄ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　ｍｏｔｉｆ）を含有する。ＳＩＲＰαの細胞外領域が、ＣＤ４７に結合すると、チロシン脱リン酸化酵素であるＳＨＰ－１およびＳＥＰＨＰ－２の結合が誘導され、抑制性シグナルが伝達される。

【０００４】

ＳＩＲＰα－ＣＤ４７間の相互作用は、生理学的現象を引き起こす、すなわち、赤血球上のＣＤ４７が、マクロファージ上のＳＩＲＰαに結合して、「貪食拒絶」シグナルを伝達する結果として、赤血球による、望ましくない食作用が回避されうることが報告されている（非特許文献４）。腫瘍微小環境下でもまた、上記で言及された通り、腫瘍細胞上で高度に発現されるＣＤ４７は、マクロファージ上および樹状細胞上のＳＩＲＰαに結合し、腫瘍細胞を貪食する貪食活性が抑制されることが示唆されている。貪食活性が抑制されると、後続の、Ｔ細胞に対する腫瘍抗原の提示も抑制され、さらに後続の、腫瘍免疫応答も抑制される。したがって、免疫現象、すなわち、腫瘍細胞に対する食作用は、腫瘍抗原の侵入に対するチェックポイントであると考えられる。

【０００５】

特許文献１は、がん治療における使用のためのＣＤ４７タンパク質に結合する構築物について開示する。構築物は、ＳＩＲＰαのＤ１ドメインと、そのＮ末端またはＣ末端へと連結されたＦｃドメイン単量体とを含むポリペプチドである。

【０００６】

抗体－薬物コンジュゲート（ＡＤＣ）は、その抗原が、がん細胞の表面上に発現され、また細胞への内部化が可能な抗原に結合する抗体へとコンジュゲートされた、細胞傷害作用を伴う薬物を含む。したがって、ＡＤＣは、がん細胞内における薬物の蓄積を引き起こし、がん細胞を死滅させるために、薬物を、がん細胞へと、選択的に送達する。

【０００７】

１つのこのような抗体－薬物コンジュゲートとして、抗体と、トポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカンの誘導体とを、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２～８、非特許文献５～８）。

【０００８】

特許文献２～８は、上記で言及された抗体－薬物コンジュゲートが多様ながん治療剤のうちのいずれか１つと組み合わせて、投与されうることについて開示する。

【０００９】

しかし、前出の抗体－薬物コンジュゲートが、ＣＤ４７阻害剤と組み合わせて使用されうる場合に、これに勝る組合せ効果を示すいかなる試験結果も存在せず、このような結果を示唆するための、いかなる科学的根拠の開示もなされていない。

【先行技術文献】

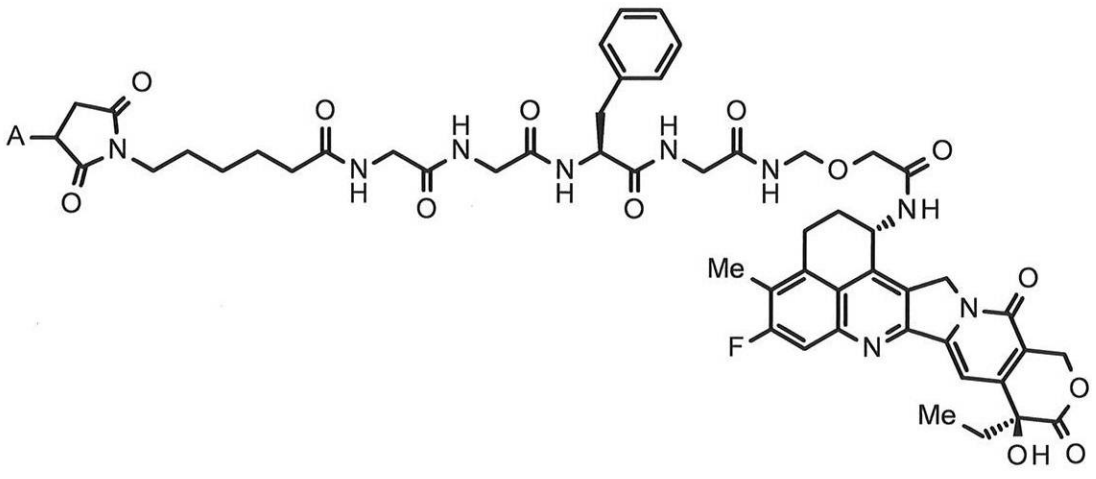
【特許文献】

【００１０】

【特許文献１】国際公開第2017/027422号

【特許文献２】国際公開第２０１４/０５７６８７号
【特許文献３】国際公開第２０１４/０６１２７７号
【特許文献４】国際公開第２０１５/０９８０９９号
【特許文献５】国際公開第２０１５/１１５０９１号
【特許文献６】国際公開第２０１５/１４６１３２号
【特許文献７】国際公開第２０１５/１５５９７６号
【特許文献８】国際公開第２０１５/１５５９９８号
【非特許文献】
【００１１】
【非特許文献１】Matozaki et al. Trends in cell biol. 2009 (19) 2, 72-80
【非特許文献２】Lee WY, J Immunol, 2007, 7741-7750
【非特許文献３】Takenaka et al. Nat Immunol. 2007 (8) 12, 1313-1323
【非特許文献４】Matozaki et al. J. Biochem. 2014 (155) 6, 335-344
【非特許文献５】Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22 (20), 5097-5108.
【非特許文献６】Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.
【非特許文献７】Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.
【非特許文献８】Takegawa N, et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００１２】
腫瘍関連抗原に特異的である抗体は、がん患者において、治療効果を有することが公知である。しかし、このような抗体が、単独で、患者の完全寛解をもたらさない場合において、または治療的であるために必要な、このような抗体の投与量を低減することが所望される状況において、がんを処置するための、治療の改善が必要とされている。したがって、このような抗体から、優れた抗腫瘍効果を得ることが必要とされている。
【００１３】
本発明の目的は、ＣＤ４７タンパク質の阻害剤と腫瘍抗原に特異的である抗体とが組み合わせて提供される医薬組成物、および／またはＣＤ４７タンパク質の阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とを組み合わせて対象へと投与するステップを含む治療法を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
上記の問題を解決するための、入念な研究の結果として、本発明者らは、ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体との組合せ投与が、優れた組合せ効果を呈し、本発明を補完することを見出した。具体的に述べると、本発明は、本発明の以下の態様を含む。
（１）ｉ．ＣＤ４７阻害剤；および
ｉｉ．腫瘍抗原に特異的である抗体
を含む医薬組成物。
（２）ＣＤ４７阻害剤が、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、（１）に記載の医薬組成物。
（３）ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（２）に記載の医薬組成物。
（４）ＣＤ４７阻害剤が、融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、（１）または（２）に記載の医薬組成物。
（５）ＣＤ４７阻害剤が、配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（４）に記載の医薬組成物。
（６）ＣＤ４７阻害剤が、エボルパセプトである、（１）から（５）のいずれか一つに

記載の医薬組成物。
（７）ＣＤ４７阻害剤が、ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、（２）に記載の医薬組成物。
（８）ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、（１）に記載の医薬組成物。
（９）ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、（８）に記載の医薬組成物。
（１０）ＣＤ４７阻害剤が、ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、（１）に記載の医薬組成物。
（１１）低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、（１０）に記載の医薬組成物。
（１２）ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、（１）から（１１）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（１３）抗体－薬物コンジュゲートをさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、（１）から（１２）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（１３ａ）抗体－薬物コンジュゲートをさらに含み、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーを介して薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含み、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、（１）から（１２）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（１４）薬物－リンカーが、以下の式：
【００１５】
【化１】
[式１]

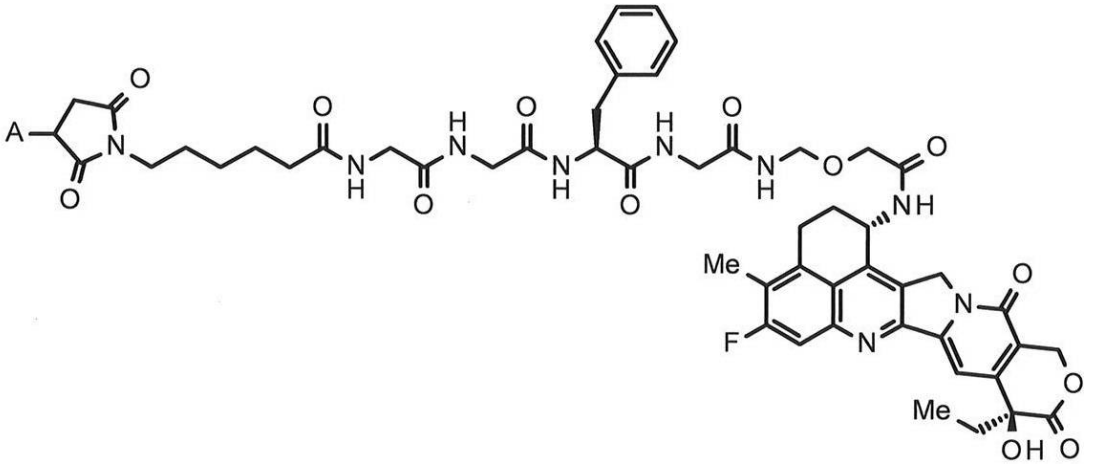


[式中、Ａは、抗体への接続位置を表す]
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、（１３）または（１３ａ）に記載の医薬組成物。
（１５）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、（１）から（１４）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（１６）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、（１５）に記載の医

薬組成物。
（１７）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と、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とを含む抗体である、（１６）に記載の医薬組成物。
（１８）抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（１６）に記載の医薬組成物。
（１９）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１４）の従属項としての（１６）から（１８）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（２０）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、（１５）に記載の医薬組成物。
（２１）抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（２０）に記載の医薬組成物。
（２２）抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（２１）に記載の医薬組成物。
（２３）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１４）の従属項としての（２０）から（２２）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（２４）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、（１５）に記載の医薬組成物。
（２５）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と、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とを含む抗体である、（２４）に記載の医薬組成物。
（２６）抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（２５）に記載の医薬組成物。
（２７）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（１４）の従属項としての（２４）から（２６）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（２８）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、（１５）に記載の医薬組成物。
（２９）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と、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とを含む抗体である、（２８）に記載の医薬組成物。
（３０）抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（２９）に記載の医薬組成物。
（３１）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（１４）の従属項としての（２８）から（３０）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（３２）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、（１５）に記載の医薬組成物。
（３３）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と、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とを含む抗体である、（３２）に記載の医薬組成物。
（３４）抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（３３）に記載の医薬組成物。
（３５）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１４）の従属項としての（３２）から（３４）のいずれか一つに記載の医薬組成物。

（３６）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、（１５）に記載の医薬組成物。
（３７）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と、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とを含む抗体である、（３６）に記載の医薬組成物。
（３８）抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（３７）に記載の医薬組成物。
（３９）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１４）の従属項としての（３６）から（３８）のいずれか一つに記載の医薬組成物。
（４０）腫瘍抗原に特異的である抗体との同時的投与または逐次的投与による、がんの処置または防止における使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４１）ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、（４０）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４２）ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（４１）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４３）融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、（４０）または（４１）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４４）配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（４３）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４５）エボルパセプトである、（４０）から（４４）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４６）ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、（４１）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４７）抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、（４０）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４８）ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、（４７）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（４９）ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、（４０）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５０）低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、（４９）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５１）ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、（４０）から（５０）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５２）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーを介して薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含み、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、（４０）から（５１）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５３）薬物－リンカーが、以下の式：
【００１６】

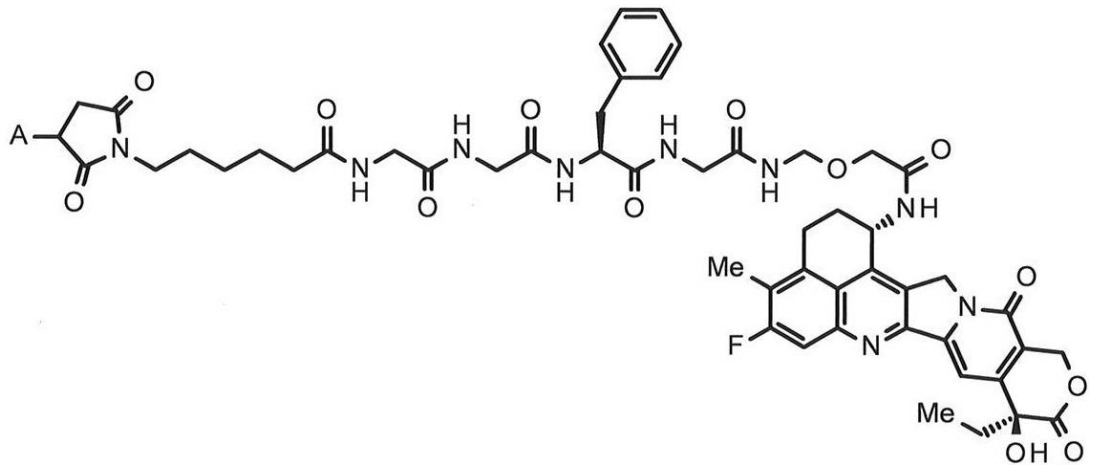
【化２】
[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、（５２）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５４）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、（４０）から（５３）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５５）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、（５４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５６）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と、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とを含む抗体である、（５５）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５７）抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（５５）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５８）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（５３）の従属項としての（５５）から（５７）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（５９）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、（５４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６０）抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（５９）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６１）抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（６０）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６２）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（５３）の従属項としての（５９）から（６１）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６３）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、（５４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６４）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と、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とを含む抗体である、（６３）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６５）抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（

６４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６６）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（５３）の従属項としての（６３）から（６５）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６７）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、（５４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６８）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と、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とを含む抗体である、（６７）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（６９）抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（６８）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７０）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（５３）の従属項としての（６７）から（６９）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７１）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、（５４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７２）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と、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とを含む抗体である、（７１）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７３）抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（７２）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７４）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（５３）の従属項としての（７１）から（７３）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７５）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、（５４）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７６）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と、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とを含む抗体である、（７５）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７７）抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（７６）に記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７８）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（５３）の従属項としての（７５）から（７７）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（７９）ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、異なる製剤中に、個別に含有された活性成分である、（４０）から（７８）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（８０）がんが、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆嚢がん、リンパ腫、白血病、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、少なくとも１つのがんである、（４０）から（７９）のいずれか一つに記載の使用のためのＣＤ４７阻害剤。
（８１）ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とを組み合わせて、処置を必要とする対象へと投与するステップを含む治療法。
（８２）ＣＤ４７阻害剤が、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、（８１）に記載の治療法。
（８３）ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（８２）に記載の治療法。

（８４）ＣＤ４７阻害剤が、融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、（８１）または（８２）に記載の治療法。
（８５）ＣＤ４７阻害剤が、配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（８４）に記載の治療法。
（８６）ＣＤ４７阻害剤が、エボルパセプトである、（８１）から（８５）のいずれか一つに記載の治療法。
（８７）ＣＤ４７阻害剤が、ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、（８２）に記載の治療法。
（８８）ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、（８１）に記載の治療法。
（８９）ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、（８８）に記載の治療法。
（９０）ＣＤ４７阻害剤が、ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、（８１）に記載の治療法。
（９１）低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、（９０）に記載の治療法。
（９２）ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、（８１）から（９１）のいずれか一つに記載の治療法。
（９３）抗体－薬物コンジュゲートを投与するステップをさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、（８１）から（９２）のいずれか一つに記載の治療法。
（９３ａ）抗体－薬物コンジュゲートを投与するステップをさらに含み、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーを介して薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含み、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、（８１）から（９２）のいずれか一つに記載の治療法。
（９４）薬物－リンカーが、以下の式：
【００１７】
【化３】
[式１]



[式中、Ａは、抗体への接続位置を表す]
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、

腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、（９３）または（９３ａ）に記載の治療法。

（９５）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、（８１）から（９４）のいずれか一つに記載の治療法。

（９６）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、（９５）に記載の治療法。

（９７）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と、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とを含む抗体である、（９６）に記載の治療法。

（９８）抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（９６）に記載の治療法。

（９９）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（９４）の従属項としての（９６）から（９８）のいずれか一つに記載の治療法。

（１００）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、（９５）に記載の治療法。

（１０１）抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（１００）に記載の治療法。

（１０２）抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１０１）に記載の治療法。

（１０３）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（９４）の従属項としての（１００）から（１０２）のいずれか一つに記載の治療法。

（１０４）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、（９５）に記載の治療法。

（１０５）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と、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とを含む抗体である、（１０４）に記載の治療法。

（１０６）抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１０５）に記載の治療法。

（１０７）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（９４）の従属項としての（１０４）から（１０６）のいずれか一つに記載の治療法。

（１０８）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、（９５）に記載の治療法。

（１０９）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と、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とを含む抗体である、（１０８）に記載の治療法。

（１１０）抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１０９）に記載の治療法。

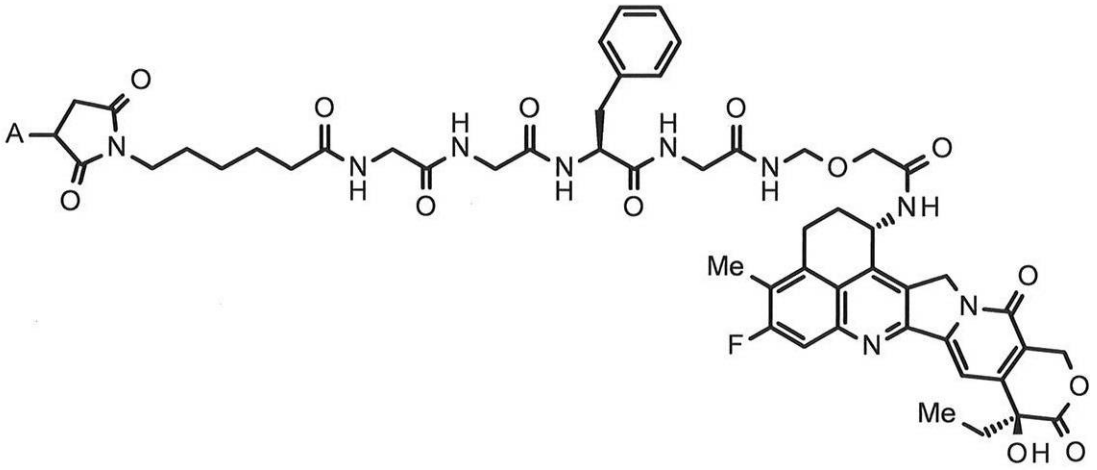
（１１１）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（９４）の従属項としての（１０８）から（１１０）のいずれか一つに記載の治療法。

（１１２）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、（９５）に記載の治療法。

（１１３）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と、配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配

列からなる軽鎖とを含む抗体である、（１１２）に記載の治療法。
（１１４）抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１１３）に記載の治療法。
（１１５）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（９４）の従属項としての（１１２）から（１１４）のいずれか一つに記載の治療法。
（１１６）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、（９５）に記載の治療法。
（１１７）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と、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とを含む抗体である、（１１６）に記載の治療法。
（１１８）抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１１７）に記載の治療法。
（１１９）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（９４）の従属項としての（１１６）から（１１８）のいずれか一つに記載の治療法。
（１２０）ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、異なる製剤中に、個別に含有された活性成分である、（８１）から（１１９）のいずれか一つに記載の治療法。
（１２１）乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆嚢がん、リンパ腫、白血病、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、少なくとも１つのがんを処置するための方法である、（８１）から（１２０）のいずれか一つに記載の治療法。
（１２２）ＣＤ４７阻害剤との同時的投与または逐次的投与による、がんの処置または防止における使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２３）ＣＤ４７阻害剤が、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、（１２２）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２４）ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（１２３）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２５）ＣＤ４７阻害剤が、融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、（１２２）または（１２３）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２６）ＣＤ４７阻害剤が、配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、（１２５）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２７）ＣＤ４７阻害剤が、エボルパセプトである、（１２２）から（１２６）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２８）ＣＤ４７阻害剤が、ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、（１２３）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１２９）ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、（１２２）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３０）ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、（１２９）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３１）ＣＤ４７阻害剤が、ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、（１

２２）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３２）低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、（１３１）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３３）ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、（１２２）から（１３２）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３４）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーを介して薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含み、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、（１２２）から（１３３）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３５）薬物－リンカーが、以下の式：
【００１８】
【化４】
[式１]



[式中、Ａは、抗体への接続位置を表す]
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、（１３４）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３６）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、（１３３）から（１３５）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３７）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、（１３６）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３８）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と、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とを含む抗体である、（１３７）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１３９）抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（１３７）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４０）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１３５）の従属項としての（１３７）から（１３９）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４１）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、（１３６）に記載

の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４２）抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、（１４１）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４３）抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１４２）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４４）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１３５）の従属項としての（１４１）から（１４３）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４５）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、（１３６）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４６）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と、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とを含む抗体である、（１４５）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４７）抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１４６）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４８）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（１３５）の従属項としての（１４５）から（１４７）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１４９）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、（１３６）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５０）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と、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とを含む抗体である、（１４９）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５１）抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１５０）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５２）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、（１３５）の従属項としての（１４９）から（１５１）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５３）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、（１３６）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５４）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と、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とを含む抗体である、（１５３）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５５）抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１５４）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５６）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１３５）の従属項としての（１５３）から（１５５）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５７）腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、（１３６）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。
（１５８）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と、配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配

列からなる軽鎖とを含む抗体である、（１５７）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。

（１５９）抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、（１５８）に記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。

（１６０）抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、（１３５）の従属項としての（１５７）から（１５９）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。

（１６１）ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、異なる製剤中に、個別に含有された活性成分である、（１２２）から（１６０）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。

（１６２）がんが、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆嚢がん、リンパ腫、白血病、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、少なくとも１つのがんである、（１２２）から（１６１）のいずれか一つに記載の使用のための、腫瘍抗原に特異的である抗体。

【発明の効果】

【００１９】

本発明は、ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、組み合わせて投与される医薬組成物、および／またはＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とを組み合わせて、対象へと投与するステップを含む治療法を提供しうる。

【００２０】

定義

本明細書では、「腫瘍抗原」とは、腫瘍細胞内で産生される抗原性物質である。「腫瘍抗原」は、「腫瘍特異性抗原」（すなわち、腫瘍細胞上だけに存在し、他の細胞型には存在しない抗原）、および「腫瘍関連抗原」（すなわち、一部の腫瘍細胞上に存在し、また、一部の正常細胞上にも存在するが、腫瘍細胞上において、高レベルで発現される抗原）の両方を含む。「腫瘍抗原」は、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＴＲＯＰ２、Ｂ７－Ｈ３、ＧＰＲ２０、およびＣＤＨ６を含む。

【００２１】

本明細書では、「ＳＩＲＰα」という用語は、シグナル調節タンパク質αを意味する。一部の実施形態では、ＳＩＲＰαのアミノ酸配列は、ＧｅｎＢａｎｋ受託番号：ＮＰ＿００１０３５１１１に開示され、配列番号１４に明示された、ヒトＳＩＲＰαタンパク質の配列である。

【００２２】

本明細書では、「ＣＤ４７」という用語は、ＣＤ（ｃｌｕｓｔｅｒ ｏｆ ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ）４７タンパク質を意味する。一部の実施形態では、ＣＤ４７のアミノ酸配列は、配列番号１３に明示された配列である。

【００２３】

本明細書では、「低分子」という用語は、１０００Ｄａ未満の分子量など、分子量が小さな有機分子を意味する。

【００２４】

本明細書では、抗体の「抗原結合性断片」という用語は、抗原結合活性を有する、抗体の部分的断片を意味し、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、ｓｃＦｖなどを含む。「抗原結合性断片」という用語はまた、Ｆ（ａｂ’）２を、還元条件下で処理することにより得られる、抗体の可変領域内の一価断片であるＦａｂ’も包含する。しかし、「抗原結合性断片」という用語は、断片が、抗原に対する結合アフィニティーを有する限りにおいて、これらの分子に限定されない。さらに、これらの抗原結合性断片は、抗体タンパク質の全長分子を、適切な酵素で処理することにより得られる断片だけでなく、また、遺伝子改変された抗

体遺伝子を使用して、適切な宿主細胞内で産生されるタンパク質も含む。
【００２５】
本明細書では、２つのアミノ酸配列の間の「同一性」は、以下の意味を有する。完全に同一なアミノ酸配列を有する、２つのアミノ酸配列の間の同一性は、１００％である。アミノ酸配列のうちの１つが、１つもしくは２つまたはこれらを超えるアミノ酸またはアミノ酸残基の、他のアミノ酸配列と比較した置換、欠失、または付加を有すると仮定すると、これらの２つのアミノ酸配列の間の同一性は、１００％未満である。ギャップを考慮して、２つの配列の間の同一性を決定するためのアルゴリズムまたはプログラムの例は、ＢＬＡＳＴ（Ａｌｔｓｃｈｕｌら、Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．、２５巻、３３８９～３４０２頁、１９９７）、ＢＬＡＳＴ２（Ａｌｔｓｃｈｕｌら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、２１５巻、４０３～４１０頁、１９９０）、およびＳｍｉｔｈ－Ｗａｔｅｒｍａｎ（Ｓｍｉｔｈら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．、１４７巻、１９５～１９７頁、１９８１）など、当業者に公知の例を含みうる。
【００２６】
本明細書では、標的抗原「に特異的である抗体」という用語は、抗体が、標的抗原に、非類縁の標的抗原と比較して、優先的に結合することを意味する。
【図面の簡単な説明】
【００２７】
【図１】抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１）を示す概略図である。
【図２】抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示す概略図である。
【図３】抗ＨＥＲ３抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号３）を示す概略図である。
【図４】抗ＨＥＲ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号４）を示す概略図である。
【図５】抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号５）を示す概略図である。
【図６】抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号６）を示す概略図である。
【図７】抗Ｂ７－Ｈ３抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号７）を示す概略図である。
【図８】抗Ｂ７－Ｈ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号８）を示す概略図である。
【図９】抗ＧＰＲ２０抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号９）を示す概略図である。
【図１０】抗ＧＰＲ２０抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１０）を示す概略図である。
【図１１】抗ＣＤＨ６抗体の重鎖のアミノ酸配列（配列番号１１）を示す概略図である。
【図１２】抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１２）を示す概略図である。
【図１３】ＣＤ４７タンパク質のアミノ酸配列（配列番号１３）を示す概略図である。
【図１４】ＧｅｎＢａｎｋ受託番号：ＮＰ＿００１０３５１１１である、ＳＩＲＰαタンパク質のアミノ酸配列（配列番号１４）を示す概略図である。
【図１５】ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１構築物のアミノ酸配列を示す概略図である。
【図１６】ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１構築物のアミノ酸配列を示す概略図である。
【図１７】（Ａ）ＪＩＭＴ－１細胞内の抗体－薬物コンジュゲート（１）、および（Ｂ）ＡＧＳ細胞内の抗体－薬物コンジュゲート（２）のＡＤＣＰ（％）活性を示すグラフである。
【図１８】ＮＣＩ－Ｈ３２２細胞内の抗体－薬物コンジュゲート（３）のＡＤＣＰ（％）活性を示すグラフである。
【図１９】図１９Ａは、抗体－薬物コンジュゲート（１）および／またはＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１による処置スケジュールを示す概略図である。図１９Ｂは、表示の処置群内で、２７日目に完全寛解した動物の数についてのまとめである。
【図２０】図２０Ａは、抗体－薬物コンジュゲート（２）および／またはＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１による処置スケジュールを示す概略図である。図２０Ｂは、媒体、ＡＬＸ１４８単剤療法、抗体－薬物コンジュゲート（２）単剤療法、または抗体－薬物コンジュゲート（２）とＡＬＸ１４８とによる組合せ療法による接種後における腫瘍体積を示すグラフである。
【発明を実施するための形態】

【００２８】
本明細書の後出では、本発明を実施するための、好ましい方式について記載される。下記で記載される実施形態は、本発明の典型的な実施形態の一例を例示するためだけに与えられるものであり、本発明の範囲を限定することは意図されない。
【００２９】
１．ＣＤ４７阻害剤
ＣＤ４７阻害剤は、ＣＤ４７と、ＳＩＲＰαとの間の結合を遮断する薬剤である。腫瘍細胞は、ＣＤ４７を、高度に発現する。貪食活性を有する食細胞上で発現されたＳＩＲＰαが、ＣＤ４７に結合し、相互作用すると、「貪食拒絶」シグナルが、食細胞へと伝達される。このようにして、腫瘍細胞は、食細胞による食作用から逃避する。ＣＤ４７阻害剤は、ＣＤ４７と、ＳＩＲＰαとの間の結合を阻害し、これにより、腫瘍細胞から、食細胞への、「貪食拒絶」シグナルの伝達を阻害し、これにより、腫瘍細胞を貪食する、食細胞による食作用を増強する。結果として、抗腫瘍効果が及ぼされうる。貪食活性を有する食細胞の例は、Ｍ１マクロファージおよびｍ２マクロファージなどのマクロファージ、ならびに未成熟樹状細胞（ｉｍＤＣ）などの樹状細胞を含む。
【００３０】
本発明の一部の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、ＳＩＲＰαタンパク質を含むポリペプチドである。例えば、一部の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、配列番号１４の配列を含むポリペプチドである。他の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、ＳＩＲＰαタンパク質の誘導体、すなわち、ＳＩＲＰαタンパク質の断片を含み、かつ／または配列番号１４に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、または９９％の配列同一性を有するタンパク質を含む。ＳＩＲＰαタンパク質の誘導体は、ＣＤ４７タンパク質に対する結合特異性を保持する。例えば、一部の実施形態では、ＳＩＲＰαタンパク質の誘導体は、ＳＩＲＰαタンパク質のＤ１ドメインを含み、特に、一例では、ＣＤ４７阻害剤は、配列番号１５または１６の残基１～１４９を有するポリペプチドに対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性を含む。
【００３１】
一部の代替的実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、融合タンパク質であり、ＳＩＲＰαタンパク質またはその誘導体のＮ末端またはＣ末端において、さらなるポリペプチドへと連結された、ＳＩＲＰαタンパク質またはその誘導体を含む。好ましい実施形態では、さらなるポリペプチドは、Ｆｃドメインの領域を含む。この実施形態の一部の変化形では、Ｆｃドメインは、Ｆｃγ受容体への結合を消失させるか、または低減するために、その野生型バージョンと比較して突然変異される。ＳＩＲＰαタンパク質と、Ｆｃドメインとを含む、一部の実施形態では、ＳＩＲＰαタンパク質が、Ｆｃドメインと、直接的にコンジュゲートされるのに対し、他の実施形態では、ＳＩＲＰαタンパク質は、これらの間のリンカー（例えば、スペーサー）を介して、Ｆｃドメインへと接続される。一部のさらなる実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、その薬物動態特性を改善するために、ポリマー（例えば、ＰＥＧポリマー）など、１つまたは複数のさらなる成分へと、さらに連結される。
【００３２】
特に好ましい実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、配列番号１５の配列を含むポリペプチドを含む。配列番号１５のアミノ酸残基１～１４９は、ＳＩＲＰαタンパク質に対応し、配列番号１５の残基１５０～３７６の領域は、ヒトＩｇＧ１　Ｆｃタンパク質に対応することを理解されたい。したがって、この実施形態の一部の変異体では、ＣＤ４７阻害剤は、配列番号１５の残基１５０～３７６に対する少なくとも８０％、９０％、９５％、または９９％の配列同一性を有する第２の領域へと連結された、配列番号１５の残基１～１４９に対する少なくとも８０％、９０％、９５％、または９９％の配列同一性を有する第１の領域を有し、ＣＤ４７タンパク質への結合を保持するポリペプチドを含む。
【００３３】
別の好ましい実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、配列番号１６の配列を含むポリペプチドを含む。配列番号１６のアミノ酸残基１～１４９は、ＳＩＲＰαタンパク質に対応し、

配列番号１６の残基１５０～３７１の領域は、マウスＩｇＧ１　Ｆｃタンパク質に対応することを理解されたい。したがって、この実施形態の一部の変異体では、ＣＤ４７阻害剤は、配列番号１６の残基１５０～３７１に対する少なくとも８０％、９０％、９５％、または９９％の配列同一性を有する第２の領域へと連結された、配列番号１６の残基１～１４９に対する少なくとも８０％、９０％、９５％、または９９％の配列同一性を有する第１の領域を有し、ＣＤ４７タンパク質への結合を保持するポリペプチドを含む。

【００３４】

特に好ましい実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、ＡＬＸ１４８としてもまた公知である、エボルパセプトである。

【００３５】

なおさらなる実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、ＴＴＩ－６２１（ＷＯ２０１４／０９４１２２）、ＴＴＩ－６２２（ＷＯ２０１４／０９４１２２）、ＤＳＰ－１０７（ＷＯ２０１８／１２７９１９）、およびＳＬ－１７２１５４のうちの１つである。

【００３６】

本発明の他の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、低分子薬剤である。特定の実施形態では、低分子薬剤は、ＲＲｘ－００１（Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．、２０２１、６４、１１、７２６１～７２７１頁）またはＩＭＭ－０１である。

【００３７】

一部の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤は、抗ＣＤ４７抗体である。このような実施形態では、抗体は、「２．腫瘍抗原に特異的である抗体」において記載されている形と同じ形で得られうる。

【００３８】

特に、モノクローナル抗体である抗ＣＤ４７抗体は、ＣＤ４７またはその断片を、免疫原として使用して、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター、モルモット、ウマ、サル、イヌ、ブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジなどの哺乳動物を免疫化し、脾臓細胞と、骨髄腫細胞とを融合させて、ハイブリドーマを得、ハイブリドーマに、抗体を産生および分泌させることにより得られうる。ハイブリドーマは、当技術分野で公知の方法により作製されうる。

【００３９】

免疫原として用いられるＣＤ４７は、配列情報に基づき化学合成される場合もあり、タンパク質をコードするＤＮＡ配列に基づき、当技術分野で公知の方法に従い作製される、組換えタンパク質として得られる場合もある。

【００４０】

抗体は、好ましくは、ＣＤ４７をコードするＤＮＡをトランスフェクトされた動物細胞を使用する細胞ＥＬＩＳＡにより、任意の方法でスクリーニングされうる。

【００４１】

本発明の実施形態で使用される抗ＣＤ４７抗体には、抗体の修飾変異体もまた含まれる。修飾変異体とは、本発明で使用される抗ＣＤ４７抗体を、化学的修飾または生物学的修飾にかけることにより得られる変異体を指す。化学的修飾変異体の例は、化学的部分の、アミノ酸骨格への連結を有する変異体、および化学的部分の、Ｎ結合型炭水化物鎖またはＯ結合型炭水化物鎖への連結を有する変異体を含む。生物学的修飾変異体の例は、翻訳後修飾（Ｎ結合型グリコシル化またはＯ結合型グリコシル化、Ｎ末端プロセシングまたはＣ末端プロセシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性体化、またはメチオニンの酸化など）により得られる変異体、およびメチオニン残基が、原核宿主細胞を使用する発現により、Ｎ末端へと付加された変異体を含む。さらに、本発明のこのような実施形態で使用される抗ＣＤ４７抗体の欠失または単離を可能とするように標識化された抗体、例えば、酵素標識化抗体、蛍光標識化抗体、およびアフィニティー標識化抗体もまた、修飾変異体の意味の範囲内に含まれる。本発明で使用される抗ＣＤ４７抗体の、このような修飾変異体は、例えば、抗体の安定性および血中における貯留を改善するか、その抗原性を低減するか、または抗体を検出もしくは単離するために有用である。

【００４２】

培養哺乳動物細胞内で産生される抗体の、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基は、欠失されることが公知であることに留意されたい（Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ　Ａ、７０５：１２９～１３４頁（１９９５））。培養哺乳動物細胞内で産生される抗体の、重鎖のカルボキシル末端における、２つのアミノ酸残基（グリシンおよびリシン）が、欠失され、カルボキシル末端に新規に配置されたプロリン残基が、アミド化されることもまた公知である（Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、３６０：７５～８３頁（２００７））。しかし、重鎖配列のこのような欠失および修飾は、抗体の抗原結合アフィニティーおよびエフェクター機能（例えば、補体の活性化、抗体依存性細胞傷害作用）に影響を与えない。したがって、本発明の実施形態で使用される抗ＣＤ４７抗体には、このような修飾にかけられた抗体、およびその機能的断片もまた含まれ、１つまたは２つのアミノ酸が、重鎖のカルボキシル末端において欠失された欠失変異体であって、アミド化残基を有する欠失変異体（例えば、カルボキシル末端のプロリン残基がアミド化された重鎖）もまた含まれる。本発明の実施形態で使用される抗ＣＤ４７抗体の、重鎖のカルボキシル末端において欠失を有する欠失変異体の種類は、抗原結合アフィニティーおよびエフェクター機能が保存される限りにおいて、上記の変異体に限定されないことに留意されたい。本発明で使用される抗ＣＤ４７抗体を構成する２つの重鎖は、全長重鎖、および上記で記載された欠失を有する重鎖からなる群から選択される重鎖の場合もあり、これらから組み合わせて選択される、２つの種類の重鎖の場合もある。各欠失変異体の量の比は、本発明で使用される抗ＣＤ４７抗体を産生する培養哺乳動物細胞の種類、および培養条件の影響を受けうるが、カルボキシル末端における、１つのアミノ酸残基が、本発明で使用される抗ＣＤ４７抗体内の２つの重鎖のいずれにおいても欠失された抗体が、好ましくは例示されうる。

【００４３】

本発明で使用される抗ＣＤ４７抗体は、ヒト抗体およびヒト化抗体に対する異種抗原性を減殺するために改変されたキメラ抗体を含む。ヒト化抗体はまた、ＣＤＲ移植抗体とも称される。

【００４４】

キメラ抗体とは、非ヒト動物の抗体の軽鎖可変領域および重鎖可変領域と、ヒト抗体の軽鎖定常領域および重鎖定常領域とからなる抗体を指す。キメラ抗体は、軽鎖可変領域をコードするｃＤＮＡ、および重鎖可変領域をコードするｃＤＮＡを、抗ＣＤ４７抗体を産生するハイブリドーマから採取し、ｃＤＮＡを、ヒト抗体の軽鎖定常領域および重鎖定常領域をコードするｃＤＮＡを有する発現ベクターへと挿入して、キメラ抗体の発現ベクターを構築し、キメラ抗体の発現ベクターを、宿主細胞へと導入し、抗体の発現を可能とすることにより調製されうる。

【００４５】

培養哺乳動物細胞内で産生される抗体内では、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基が欠失されていることが公知である（Ｔｓｕｂａｋｉら、Ｉｎｔ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ、１３９～１４７頁、２０１３）。しかし、重鎖配列の欠失は、抗体の抗原結合アフィニティーおよびエフェクター機能（例えば、補体の活性化、および抗体依存性細胞傷害作用）に影響を及ぼさない。したがって、本発明には、重鎖のカルボキシル末端において、リシン残基を欠く抗体も含まれる。

【００４６】

抗ＣＤ４７抗体の具体例は、マグロリマブ（ＩＮＮ　ＲＮ：２１６９２３２－８１－７）、レムソパルリマブ（ＩＮＮ　ＲＮ：２３７７４８３－７１－９）、ＡＯ－１７６（ＷＯ２０１９８３７０）、ＳＲＦ－２３１（ＷＯ１８２３６９０４）、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６を含む。

【００４７】

２．腫瘍抗原に特異的である抗体

本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体は、任意の種に由来することが可能

であり、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、ヒト種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る。腫瘍抗原に特異的である抗体は、ポリクローナル抗体の場合もあり、モノクローナル抗体の場合もあり、好ましくは、モノクローナル抗体である。

【００４８】

腫瘍抗原に特異的である抗体は、がん細胞をターゲティングすることが可能な特徴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特性、がん細胞に結合する特性、がん細胞内に内部化する特性、および／またはがん細胞内に対する細胞傷害活性を保有する抗体である。

【００４９】

抗体の、がん細胞に対する結合活性は、フローサイトメトリーを使用して確認されうる。抗体の、腫瘍細胞への内部化は、（１）治療用抗体に結合する二次抗体（蛍光標識化された）を使用して、細胞内に組み込まれた抗体を、蛍光顕微鏡下で視覚化するアッセイ（Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ａｎｄ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ（２００８）、１５、７５１～７６１頁）、（２）治療用抗体に結合する二次抗体（蛍光標識化された）を使用して、細胞内に組み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）治療用抗体に結合する抗毒素を使用するＭａｂ－ＺＡＰアッセイであって、細胞へと組み込まれると、毒素が放出されて、細胞増殖を阻害するＭａｂ－ＺＡＰアッセイ（Ｂｉｏ Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、２８：１６２～１６５頁、２０００年１月）を使用して確認されうる。抗毒素として、ジフテリア毒素触媒性ドメインと、プロテインＧとの組換え複合タンパク質が使用されうる。

【００５０】

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において確認されうる。例えば、抗体の標的タンパク質を過剰発現するがん細胞系が培養され、抗体が、病巣形成、コロニー形成、およびスフェロイド増殖に対する阻害活性を決定するように、濃度を変動されて、培養系へと添加される。抗腫瘍活性は、例えば、抗体を、標的タンパク質を高度に発現するがん細胞系を移植されたヌードマウスへと投与し、がん細胞の変化を決定することにより、ｉｎ ｖｉｖｏにおいて確認されうる。

【００５１】

腫瘍抗原に特異的である抗体がそれ自体、抗腫瘍効果を及ぼすことは、好ましいが、不可欠ではない。腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部である実施形態では、がん細胞に対する抗腫瘍化合物の細胞傷害活性を、特異的に、かつ、選択的に及ぼす目的では、抗体は、がん細胞へと遊走する内部化特性を有することも重要であり、また好ましくもあることが、さらに検討される。

【００５２】

本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体は、当技術分野で公知の手順により得られうる。例えば、抗体は、動物を、抗原性ポリペプチド（すなわち、腫瘍抗原）で免疫化するステップと、ｉｎ ｖｉｖｏにおいて作製された抗体を、回収および精製するステップとを伴う、当技術分野において、通例実行される方法を使用して得られうる。抗原の由来は、ヒトに限定されず、動物は、マウス、ラットなど、非ヒト動物に由来する抗原で免疫化されうる。この場合、抗体の、ヒト疾患への適用可能についてスクリーニングするのに、得られた異種抗原に結合する抗体の、ヒト抗原との交差反応性が調べられうる。

【００５３】

代替的に、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞は、当技術分野で公知の方法（例えば、ＫｏｈｌｅｒおよびＭｉｌｓｔｅｉｎ、Ｎａｔｕｒｅ（１９７５）、２５６、４９５～４９７頁；Ｋｅｎｎｅｔ，Ｒ．編、Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ、３６５～３６７頁、Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ、Ｎ．Ｙ．（１９８０））に従い、ハイブリドーマを確立し、ハイブリドーマから、モノクローナル抗体が得られうるように、骨髄腫細胞と融合される。

【００５４】
抗原は、宿主細胞を遺伝子操作して、抗原タンパク質をコードする遺伝子を作製することにより得られうる。具体的に述べると、抗原遺伝子の発現を可能とするベクターが調製され、遺伝子が発現されるように、宿主細胞へと導入される。このようにして発現された抗原は、精製されうる。抗体はまた、動物を、上記で記載された、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系で免疫化する方法によっても得られうる。
【００５５】
腫瘍抗原に特異的である抗体は、好ましくは、キメラ抗体またはヒト化抗体など、ヒトに対する異種抗原性を低下させることを目的として、人工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の遺伝子配列だけを有する抗体、すなわち、ヒト抗体である。これらの抗体は、公知の方法を使用して作製されうる。
【００５６】
キメラ抗体としては、抗体の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、マウス由来抗体またはラット由来抗体の可変領域が、ヒト由来抗体の定常領域へと接続されたキメラ抗体から由来される抗体が例示されうる（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ、８１、６８５１～６８５５頁（１９８４））。
【００５７】
ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ）だけを、ヒト由来抗体へと組み込むことにより得られる抗体（Ｎａｔｕｒｅ（１９８６）、３２１、５２２～５２５頁）、およびＣＤＲグラフト法（ＷＯ９０／０７８６１）を介して、異種抗体のフレームワークのアミノ酸残基の一部のほか、異種抗体のＣＤＲ配列を、ヒト抗体へとグラフトすることにより得られる抗体、および遺伝子変換突然変異誘発戦略（米国特許第５８２１３７号）を使用してヒト化される抗体が例示されうる。
【００５８】
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することにより作出される抗体（Ｔｏｍｉｚｕｋａ，Ｋ．ら、Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ（１９９７）、１６、１３３～１４３頁；Ｋｕｒｏｉｗａ，Ｙ．ら、Ｎｕｃｌ．Ａｃｉｄｓ Ｒｅｓ．（１９９８）、２６、３４４７～３４４８頁；Ｙｏｓｈｉｄａ，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；Ｔｏｍｉｚｕｋａ，Ｋ．ら、Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ（２０００）、９７、７２２～７２７頁などを参照されたい）が例示されうる。代替物としては、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，Ｉ．Ｍ．ら、Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｖｅ Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ ＆ Ｖｉｓｕａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ（２００２）、４３（７）、２３０１～２３０８頁；Ｃａｒｍｅｎ，Ｓ．ら、Ｂｒｉｅｆｉｎｇｓ ｉｎ Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｇｅｎｏｍｉｃｓ ａｎｄ Ｐｒｏｔｅｏｍｉｃｓ（２００２）、１（２）、１８９～２０３頁；Ｓｉｒｉｗａｒｄｅｎａ，Ｄ．ら、Ｏｐｈｔｈａｌｍｏｌｏｇｙ（２００２）、１０９（３）、４２７～４３１頁などを参照されたい）が例示されうる。
【００５９】
腫瘍抗原に特異的である抗体には、抗体の修飾変異体もまた含まれる。修飾変異体とは、腫瘍抗原に特異的である抗体を、化学的修飾または生物学的修飾にかけることにより得られる変異体を指す。化学的修飾変異体の例は、化学的部分の、アミノ酸骨格への連結を含む変異体、化学的部分の、Ｎ結合型炭水化物鎖またはＯ結合型炭水化物鎖への連結を含む変異体などを含む。生物学的修飾変異体の例は、翻訳後修飾（Ｎ結合型グリコシル化またはＯ結合型グリコシル化、Ｎ末端プロセシングまたはＣ末端プロセシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性体化、またはメチオニンの酸化など）により得られる変異体、およびメチオニン残基が、原核宿主細胞内で発現されることにより、Ｎ末端へと付加された

変異体を含む。さらに、本発明に従う抗体または抗原の欠失または単離を可能とするように標識化された抗体、例えば、酵素標識化抗体、蛍光標識化抗体、およびアフィニティー標識化抗体もまた、修飾変異体の意味の範囲内に含まれる。腫瘍抗原に特異的である抗体の、このような修飾変異体は、抗体の安定性および血中における貯留を改善し、その抗原性を低減し、抗体または抗原を検出または単離することなどのために有用である。

【００６０】

さらに、腫瘍抗原に特異的である抗体へと連結されたグリカンの修飾（グリコシル化、脱フコシル化など）を調節することにより、抗体依存性細胞媒介性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体のグリカンの修飾を調節するための技法として、国際公開第ＷＯ９９／５４３４２号、国際公開第ＷＯ００／６１７３９号、国際公開第ＷＯ０２／３１１４０号、国際公開第ＷＯ２００７／１３３８５５号、および国際公開第ＷＯ２０１３／１２００６６号などが公知である。しかし、技法は、これらに限定されない。腫瘍抗原に特異的である抗体には、グリカンの修飾が調節された抗体もまた含まれる。

【００６１】

培養哺乳動物細胞内で産生される抗体の、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基は、欠失されることが公知であり（Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ Ａ、７０５：１２９～１３４頁（１９９５））、培養哺乳動物細胞内で産生される抗体の、重鎖のカルボキシル末端における、２つのアミノ酸残基（グリシンおよびリシン）が、欠失され、カルボキシル末端に新規に配置されたプロリン残基が、アミド化されることもまた公知である（Ａｎａｌｙｔｉｃａｌ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ、３６０：７５～８３頁（２００７））。しかし、重鎖配列のこのような欠失および修飾は、抗体の抗原結合アフィニティーおよびエフェクター機能（補体の活性化、抗体依存性細胞傷害作用など）に影響を与えない。したがって、腫瘍抗原に特異的である抗体には、このような修飾にかけられた抗体、および抗体の機能的断片もまた含まれ、１つまたは２つのアミノ酸が、重鎖のカルボキシル末端において欠失された欠失変異体であって、アミド化残基を有する欠失変異体（例えば、カルボキシル末端のプロリン残基がアミド化された重鎖）などもまた含まれる。本発明に従う抗体の、重鎖のカルボキシル末端において欠失を有する欠失変異体の種類は、抗原結合アフィニティーおよびエフェクター機能が保存される限りにおいて、上記の変異体に限定されない。腫瘍抗原に特異的である抗体を構成する２つの重鎖は、全長重鎖、および上記で記載された欠失変異体からなる群から選択される、１つの種類の重鎖の場合もあり、これらから組み合わせて選択される、２つの種類の重鎖の場合もある。各欠失変異体の量の比は、本発明に従う抗体を産生する培養哺乳動物細胞の種類、および培養条件の影響を受けうるが、カルボキシル末端における、１つのアミノ酸残基が、腫瘍抗原に特異的である抗体内の２つの重鎖のいずれにおいても欠失された抗体が、好ましくは例示されうる。

【００６２】

腫瘍抗原に特異的である抗体のアイソタイプとして、例えば、ＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）が例示される場合があり、好ましくは、ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、またはＩｇＧ４が例示されうる。

【００６３】

腫瘍抗原に特異的である抗体の例は、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３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Ｃｒｉｐｔｏ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、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、および抗ＣＤＨ６抗体を含みうるがこれらに特に限定されず、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、および抗ＣＤＨ６抗体が、好ましくは例示されうる。

【００６４】
一部の実施形態では、腫瘍関連抗原に特異的である抗体は、各抗体が、異なる腫瘍抗原に特異的である、複数の抗体を含む。例えば、一部の実施形態では、各々が、異なる腫瘍関連抗原に特異的である、２つの抗体が提供される。より一般に、一部の実施形態では、各抗体が、異なる腫瘍抗原に特異的であり、各抗体が、独立に、以下の群：抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３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Ｃｒｉｐｔｏ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、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗ＧＰＲ２０抗体および抗ＣＤＨ６抗体から選択され、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、および抗ＣＤＨ６抗体から選択される、複数の抗体が提供される。

【００６５】
本明細書では、「抗ＨＥＲ２抗体」という用語は、ＨＥＲ２（ヒト２型表皮増殖因子受容体；ＥｒｂＢ－２）に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ２に結合することにより、ＨＥＲ２発現細胞への内部化活性を有する抗体を指す。

【００６６】
抗ＨＥＲ２抗体の例は、トラスツズマブ（米国特許第５８２１３３７号）およびペルツズマブ（国際公開第ＷＯ０１／００２４５号）を含み、好ましくは、トラスツズマブが例示されうる。

【００６７】
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を含む重鎖と、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を含む軽鎖とを含む抗体であり、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を含む重鎖と、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とを含む抗体であり、なおより好ましくは、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と、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とを含む抗体；または配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である。

【００６８】
本明細書では、「抗ＨＥＲ３抗体」という用語は、ＨＥＲ３（ヒト３型表皮増殖因子受容体；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発現細胞への内部化活性を有する抗体を指す。

【００６９】
抗ＨＥＲ３抗体の例は、パトリツマブ（Ｕ３－１２８７）、Ｕ１－５９（国際公開第ＷＯ２００７／０７７０２８号）、国際公開第ＷＯ２００８／１００６２４号で記載されている抗ＥＲＢＢ３抗体であるＭＭ－１２１（セリバンツマブ）、ＲＧ－７１１６（ルムレツズマブ）、およびＬＪＭ－７１６（エルゲムツマブ）を含み、パトリツマブおよびＵ１－５９が、好ましくは、例示されうる。

【００７０】
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からなる重鎖と、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からなる軽鎖とを含む抗体であり；

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と、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とを含む抗体であり；

なおより好ましくは、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基が欠失された、抗体の変異体である。

【００７１】

本明細書では、「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因子２；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発現細胞への内部化活性を有する抗体を指す。

【００７２】

抗ＴＲＯＰ２抗体の例は、ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１Ｌ１（国際公開第ＷＯ２０１５／０９８０９９号）を含む。

【００７３】

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からなる重鎖と、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からなる軽鎖とを含む抗体であり；

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を含む重鎖と、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とを含む抗体であり；

なおより好ましくは、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と、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とを含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基が欠失された、抗体の変異体である。

【００７４】

本明細書では、「抗Ｂ７－Ｈ３抗体」という用語は、Ｂ７－Ｈ３（Ｂ細胞抗原７相同体３；ＰＤ－Ｌ３；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発現細胞への内部化活性を有する抗体を指す。

【００７５】

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の例は、Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４（国際公開第ＷＯ２０１４／０５７６８７号）を含む。

【００７６】

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からなる重鎖と、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からなる軽鎖とを含む抗体であり；

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と、配列番号８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とを含む抗体であり；
なおより好ましくは、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と、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とを含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基が欠失された、抗体の変異体である。

【００７７】

本明細書では、「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発現細胞への内部化活性を有する抗体を指す。

【００７８】

抗ＧＰＲ２０抗体の例は、ｈ０４６－Ｈ４ｅ／Ｌ７（国際公開第ＷＯ２０１８／１３５５０１号）を含む。

【００７９】

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からなる重鎖と、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からなる軽鎖とを含む抗体であり；
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と、配列番号１０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とを含む抗体であり；
なおより好ましくは、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と、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とを含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基が欠失された、抗体の変異体である。

【００８０】

本明細書では、「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発現細胞への内部化活性を有する抗体を指す。

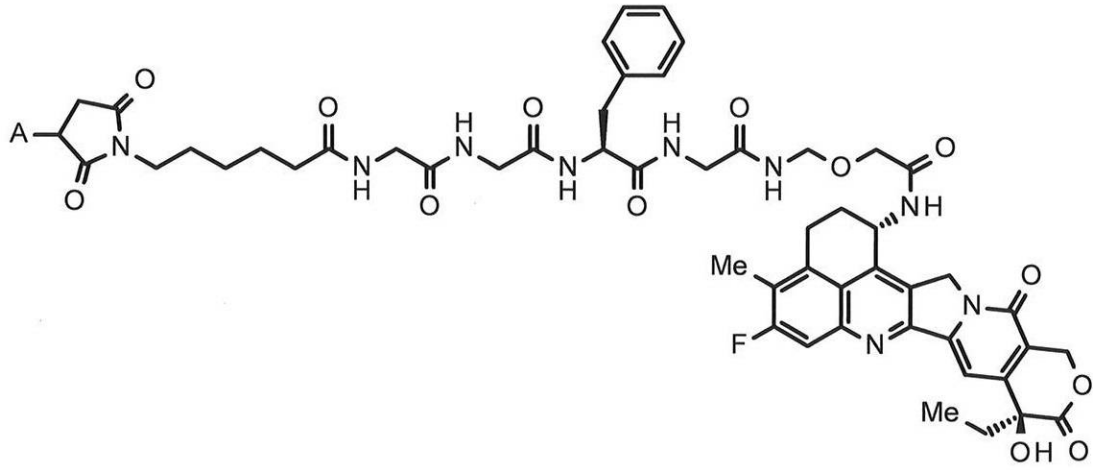
【００８１】

抗ＣＤＨ６抗体の例は、Ｈ０１Ｌ０２（国際公開第ＷＯ２０１８／２１２１３６号）を含む。

【００８２】

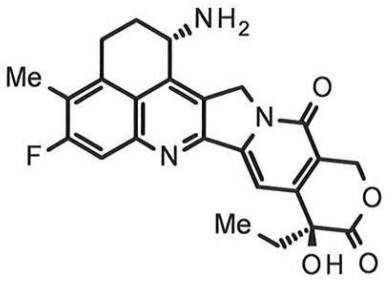
抗ＣＤＨ６抗体は、好ましくは、配列番号１１のアミノ酸残基４５～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１１のアミノ酸残基６９～７８からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、および配列番号１１のアミノ酸残基１１８～１３０からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３からなる重鎖と、配列番号１２のアミノ酸残基４４～５４からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１２のアミノ酸残基７０～７６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、および配列番号１２のアミノ酸残基１０９～１１６からなるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３からなる軽鎖とを含む抗体であり；
より好ましくは、配列番号１１のアミノ酸残基２０～１４１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と、配列番号１２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とを含む抗体であり；
なおより好ましくは、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と、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とを含む抗体、または重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基が欠失された、抗体の変異体である。

【００８３】
３．抗体－薬物コンジュゲート
本発明の一部の実施形態では、腫瘍抗原に特異的である抗体は、リンカーを介して、薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含む、抗体－薬物コンジュゲートの一部である。抗体－薬物コンジュゲート内の、リンカーおよび薬物からなる部分構造は、「薬物－リンカー」と称される。
【００８４】
抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：
【００８５】
【化５】
[式１]

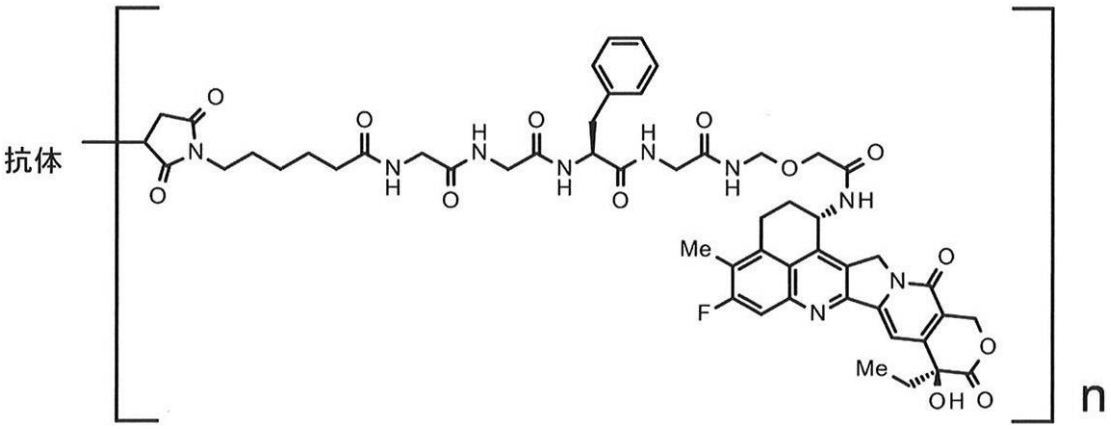


［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、抗体－薬物コンジュゲートであることが、特に好ましい。
【００８６】
薬物－リンカーは、抗体内の、鎖間ジスルフィド結合部位（重鎖の間の２つの部位、および重鎖と軽鎖との間の２つの部位）において形成されるチオール基（言い換えると、システイン残基の硫黄原子）へと接続される。
【００８７】
複数の実施形態の薬物－リンカーは、トポイソメラーゼＩ阻害剤である、エキサテカン（ＩＵＰＡＣ名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－１，２，３，９，１２，１５－ヘキサヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０Ｈ、１３Ｈ－ベンゾ［デ］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（また、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［デ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）－ジオン）としても表される））を、構成要素として含む。エキサテカンは、抗腫瘍効果を有し、以下の式：
【００８８】

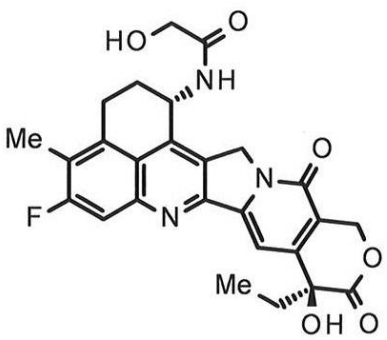
【化６】
[式２]



により表される、カンプトテシン誘導体である。
【００８９】
本発明の実施形態で使用される抗体－薬物コンジュゲートはまた、以下の式：
【００９０】
【化７】
[式３]



によっても表されえ、薬物－リンカーは、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へと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、いわゆる平均数（ＤＡＲ；薬物対抗体比）の意味と同じであり、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数を指し示す。
【００９１】
がん細胞へと遊走した後、本発明の実施形態で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、リンカー部分で切断されて、以下の式（本明細書の後出では、化合物（Ａ）と称される）：
【００９２】
【化８】
[式４]



により表される化合物を放出する。

【００９３】

前述の化合物は、本発明のこのような実施形態で使用される抗体－薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性のうちの少なくとも一部に対する、元の供給源であると推定され、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（２０）：５０９７～５１０８頁、Ｅｐｕｂ、２０１６年３月２９日）。

【００９４】

トポイソメラーゼＩとは、ＤＮＡ一本鎖を切断し、切断された断片を再接続し、ＤＮＡ高次構造の変換およびＤＮＡの合成に関与する酵素である。したがって、トポイソメラーゼＩ阻害効果を及ぼす薬物は、ＤＮＡ合成を阻害して、細胞周期内のＳ期（ＤＮＡ合成期）中において、細胞分裂を終結させ、アポトーシス（細胞死）を誘導して、がん細胞の増殖を抑制する。

【００９５】

本発明の実施形態で使用される抗体－薬物コンジュゲートはまた、バイスタンダー効果（Ｏｇｉｔａｎｉ　Ｙ．ら、Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ（２０１６）、１０７、１０３９～１０４６頁）を有することも公知である。

【００９６】

バイスタンダー効果は、本発明のこのような実施形態で使用される抗体－薬物コンジュゲートが、標的を発現するがん細胞内に内部化され、前述の化合物が、放出され、次いで、これらの近傍に存在し、標的を発現しないがん細胞に対してもまた、抗腫瘍効果を及ぼすような過程を介して及ぼされる。

【００９７】

バイスタンダー効果はまた、本発明のこのような実施形態に従う抗体－薬物コンジュゲートが、ＣＤ４７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も及ぼされる。

【００９８】

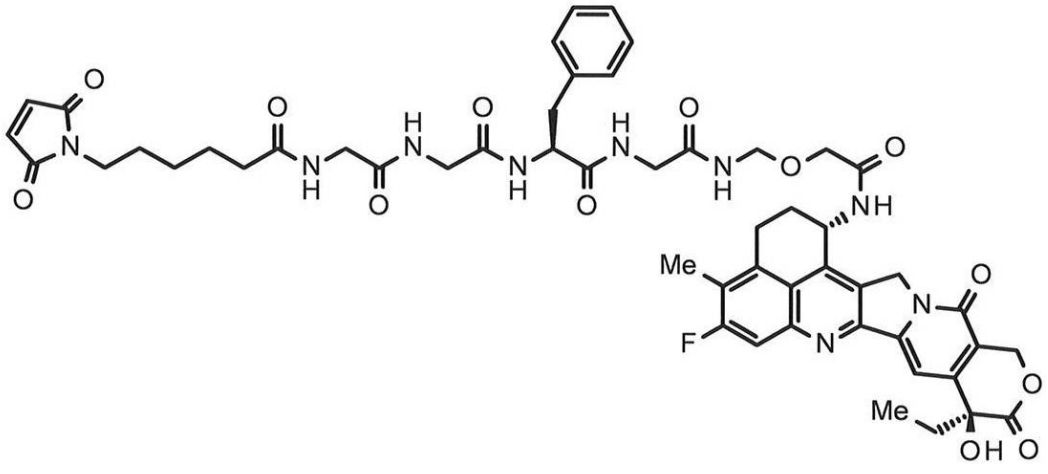
４．抗体－薬物コンジュゲートの作製

本発明に従う抗体－薬物コンジュゲートの作製における使用のための薬物－リンカー中間体は、以下の式：

【００９９】

【化９】

[式5]



により表される。

【０１００】

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［デ］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］グリシンアミドとして表され、国際公開第ＷＯ２０１４／０５７６８７号、国際公開第ＷＯ２０１５／０９８０９９号、国際公開第ＷＯ２０１５／１１５０９１号、国際公開第ＷＯ２０１５／１５５９９８号、および国際公開第ＷＯ２０１９／０４４９４７号の記載を参照することにより作製されうる。

【０１０１】

本発明の実施形態で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、上記で記載された薬物－リンカー中間体と、チオール基を有する抗体（代替的に、スルフヒドリル基として称される）であって、腫瘍抗原に特異的である抗体とを反応させることにより作製されうる。

【０１０２】

スルフヒドリル基を有する抗体は、当技術分野で周知（Ｈｅｒｍａｎｓｏｎ，Ｇ．Ｔ、Ｂｉｏｃｏｎｊｕｇａｔｅ　Ｔｅｃｈｎｉｑｕｅｓ、５６～１３６頁、４５６～４９３頁、Ａｃａｄｅｍｉｃ　Ｐｒｅｓｓ（１９９６））の方法により得られうる。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有する緩衝液中で、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、部分的に、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が得られうる。

【０１０３】

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つの薬物分子がコンジュゲートされた、抗体－薬物コンジュゲートが作製されうる。

【０１０４】

作製された抗体－薬物コンジュゲートの抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた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ション前駆体についての、２８０ｎｍおよび３７０ｎｍの２つの波長におけるＵＶ吸光度の測定に基づく計算法（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についての、ＨＰＬＣ測定を介する定量に基づく計算法（ＨＰＬＣ法）により決定されうる。

【０１０５】

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計算は、国際公開第ＷＯ２０１４／０５７６８７号、国際公開第ＷＯ２０１５／０９８０９９号、国際公開第ＷＯ２０１５／１１５０９１号、国際公開第ＷＯ２０１５／１５５９９８号、国際公開第ＷＯ２０１８／１３５５０１号、および国際公開第ＷＯ２０１８／２１２１３６号などにおける記載を参照することにより実施されうる。

【０１０６】

本発明では、「抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート」とは、本発明に従う抗体－薬物コンジュゲート内の抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、抗体－薬物コンジュゲートを表す。

【０１０７】

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート内の、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数は、好ましくは、２～８、より好ましくは、３～８、なおより好ましくは、７～８、なおより好ましくは、７．５～８であり、なおより好ましくは、約８である。

【０１０８】

抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第ＷＯ２０１５／１１５０９１号な

どにおける記載を参照することにより作製されうる。
【０１０９】
本発明では、「抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明に従う抗体－薬物コンジュゲート内の抗体が、抗ＨＥＲ３抗体であるように、抗体－薬物コンジュゲートを指す。
【０１１０】
抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート内の、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数は、好ましくは、２～８、より好ましくは、３～８、なおより好ましくは、７～８、なおより好ましくは、７．５～８であり、なおより好ましくは、約８である。
【０１１１】
抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第ＷＯ２０１５／１５５９９８号などにおける記載を参照することにより作製されうる。
【０１１２】
本発明では、「抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明に従う抗体－薬物コンジュゲート内の抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体であるように、抗体－薬物コンジュゲートを指す。
【０１１３】
抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート内の、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数は、好ましくは、２～８、より好ましくは、３～５、なおより好ましくは、３．５～４．５であり、なおより好ましくは、約４である。
【０１１４】
抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第ＷＯ２０１５／０９８０９９号などにおける記載を参照することにより作製されうる。
【０１１５】
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、本発明に従う抗体－薬物コンジュゲート内の抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体であるように、抗体－薬物コンジュゲートを指す。
【０１１６】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲート内の、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数は、好ましくは、２～８、より好ましくは、３～５、なおより好ましくは、３．５～４．５であり、なおより好ましくは、約４である。
【０１１７】
本発明で使用される抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第ＷＯ２０１４／０５７６８７号などにおける記載を参照することにより作製されうる。
【０１１８】
本発明では、「抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明に従う抗体－薬物コンジュゲート内の抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体であるように、抗体－薬物コンジュゲートを指す。
【０１１９】
抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲート内の、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数は、好ましくは、２～８、より好ましくは、３～８、なおより好ましくは、７～８、なおより好ましくは、７．５～８であり、なおより好ましくは、約８である。
【０１２０】
抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第ＷＯ２０１８／１３５５０１号などにおける記載を参照することにより作製されうる。
【０１２１】
本発明では、「抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート」という用語は、本発明に従う抗体－薬物コンジュゲート内の抗体が、抗ＣＤＨ６抗体であるように、抗体－薬物コンジュ

ゲートを指す。
【０１２２】
抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート内の、抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数は、好ましくは、２～８、より好ましくは、３～８、なおより好ましくは、７～８、なおより好ましくは、７．５～８であり、なおより好ましくは、約８である。
【０１２３】
抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第ＷＯ２０１８／２１２１３６号などにおける記載を参照することにより作製されうる。
【０１２４】
５．免疫原性細胞死と、ＣＤ４７阻害剤との関係
免疫原性細胞死（ＩＣＤ）とは、ＡＴＰおよびＨＭＧＢ１（高移動度グループボックス１タンパク質）などの細胞内分子の大量の放出、および細胞表面上におけるカルレティキュリン（ＣＲＴ）の曝露により特徴づけられる細胞死である。これらは、免疫細胞を活性化させる、Ｄａｎｇｅｒシグナルである。ＡＴＰは、樹状細胞（ＤＣ）およびマクロファージの動員および活性化の一因となり；ＨＭＧＢ１は、炎症性サイトカインの産生の増強など、Ｉ型ＩＦＮの一因となり；ＣＲＴは、「貪食容認シグナル」として用いられ、死細胞からの抗原の取込みを増強することが報告されている（Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．、２０１７、１７、９７～１１１頁）。簡単に述べると、がん細胞のＩＣＤが生じ、がん細胞に対する免疫（抗腫瘍免疫）が誘導されうる。ＩＣＤを誘導する抗がん剤としては、例えば、アントラサイクリン系薬物である、オキサリプラチンおよびシクロホスファミドが公知であるが、例えば、ドセタキセルおよびマイトマイシンＣは、ＩＣＤを誘導することが確認されていない。ＩＣＤ効果の存在または非存在は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏにおいて、薬剤を添加することにより、Ｄａｎｇｅｒシグナルが、検出されるのか、検出されないのかに基づき査定されうるだけでなく、また、ｉｎ　ｖｉｖｏにおいて、ワクチン接種アッセイに基づき査定される場合もある。後者のアッセイでは、がん細胞を、薬剤で処置し、免疫正常マウスに移植する。１週間後、薬剤で処置されなかったがん細胞を、反対側へと移植する。このとき、ＩＣＤを引き起こしたがん細胞により、免疫記憶が、既に形成されていれば、移植されたがん細胞の生着および増殖は阻害される（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１７、７７、２６８６～２６９８頁）。
【０１２５】
ＩＣＤによる免疫記憶の形成のためには、樹状細胞およびマクロファージなどの骨髄細胞が、がん抗原を取り込むことが重要である。このとき、「貪食拒絶シグナル」は、ＳＩＲＰα－ＣＤ４７により、骨髄細胞と、がん細胞との間で伝達されると推定される。ＣＤ４７阻害剤が投与されると、シグナル伝達が阻害される場合があり、食作用が増強される。結果として、がん抗原の取込みが増強されうる。樹状細胞および／またはマクロファージにより取り込まれたがん抗原は、細胞内で、８～３０ｍｅｒのペプチド断片へとプロセシングされ、このペプチド断片は、ＭＨＣ上に提示される。ＭＨＣは、クラスＩおよびクラスＩＩの２つのクラスを有する。ＭＨＣクラスＩへと提示された、約９ｍｅｒの抗原ペプチドが、ＣＤ８＋　Ｔ細胞を活性化させるのに対し、ＭＨＣクラスＩＩへと提示された、約１５ｍｅｒの抗原ペプチドは、ＣＤ４＋　Ｔ細胞を活性化させる。一般に、外来抗原は、骨髄細胞内でプロセシングされ、ＭＨＣクラスＩＩへと提示されるが、ＤＣサブセットの一部は、外来抗原を、ＭＨＣクラスＩへと提示し、ＣＤ８＋　Ｔを活性化させ、がん細胞に対して、細胞傷害活性を及ぼす。簡単に述べると、ＤＣサブセットの一部は、交差提示能を有する。
【０１２６】
その中に、ツブリシン、ピロロベンゾジアゼピン（ＰＢＤ）、およびＭＭＡＥが組み込まれた、抗体－薬物コンジュゲートの場合には、細胞傷害活性を有する薬物が、その中に組み込まれた、抗体－薬物コンジュゲートと、ＩＣＤの誘導との関係が、既に報告されている（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、２０１７、７７、２６８６～２６９８頁；また

はＯＮＣＯＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ、２０１９、８（４）、ｅ１５６５８５９）。ＴｐｏＩ阻害剤である化合物（Ａ）を、ペイロードとして含有する、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートに関しては、化合物（Ａ）で処理された細胞からは、ＨＭＧＢ１が放出されるが、処理された細胞をワクチン接種することにより及ぼされる抗腫瘍効果は限定的であることが報告されるにとどまっている（Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．、２０２０：１３０（１）：３７４～３８８頁）。今回、以下：１）化合物（Ａ）は、死滅しつつあるがん細胞から、ＨＭＧＢ１だけでなく、他のＤａｎｇｅｒシグナルの放出も誘導すること；および２）化合物（Ａ）は、がんの微小環境下に存在する免疫細胞を活性化させ、抗腫瘍免疫を誘導するように、がん抗原特異性Ｔ細胞集団を増強することが見出されている。

【０１２７】

ここで、本発明の作用機構が説明される。第１に、腫瘍抗原に特異的である抗体は、がん細胞に結合する。結果として、抗体は、近傍の免疫細胞を介して、ＡＤＣＰを誘導する。第２に、ＣＤ４７阻害剤は、がん細胞により提示される「貪食拒絶シグナル」を相殺することにより、ＡＤＣＰ活性を増強する。第３に、腫瘍抗原に特異的である抗体が、ＡＤＣの一部である実施形態では、抗体は、薬物を、がん細胞へと送達し、薬物ペイロードは、これにより、がん細胞の免疫原性細胞死を誘導し（細胞の貪食もまたなされるのでない限りにおいて）、がん細胞の免疫原性細胞死は、ＡＴＰおよびＨＭＧＢ１などの炎症性分子を放出する。これらの分子は、免疫細胞を活性化させうる。このように、薬物ペイロードに起因する免疫原性細胞死、およびＣＤ４７阻害剤の存在下で、抗体－薬物コンジュゲートの抗体部分により増強されるＡＤＣＰは、抗腫瘍免疫に寄与する。

【０１２８】

６．処置、投与量、および組合せ

本発明の治療法に従い、ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とは、組み合わせて投与される。

【０１２９】

本発明の治療法についての、一部の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とは、異なる製剤中の活性成分として、個別に含有される。一部の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、同時に投与されるのに対し、他の実施形態ではこれらは、異なる時点において（すなわち、逐次的に）投与される。なおさらなる実施形態では、ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とは、単一の製剤中の活性成分として含有され、併せて投与される。

【０１３０】

本発明の医薬組成物または治療法は、がんを処置するために、好ましくは、乳がん、胃がん（また、胃腺癌とも呼ばれる）、結腸直腸がん（また、結腸がん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）、食道胃接合部腺癌、胆管がん（胆管がんを含む）、胆嚢がん、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、消化器間質腫瘍、子宮頸がん、扁平細胞がん、腹膜がん、肝がん、肝細胞がん、子宮内膜がん、腎がん、外陰がん、甲状腺がん、胸腺がん、陰茎がん、白血病、リンパ腫、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、神経膠腫、多形性膠芽腫、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つの疾患を処置するために使用される場合があり；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、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、および子宮癌肉腫からなる群から選択される、少なくとも１つのがんを処置するために使用される場合があり；なおより好ましくは、乳がん、胃がん、肺がん、および卵巣がんからなる群から選択される、少なくとも１つのがんを処置するために使用されうる。

【０１３１】

好ましい実施形態では、腫瘍抗原に特異的である抗体の特異性は、存在するがんマーカーおよび／または腫瘍マーカーの種類を検討することにより決定される。例えば、がんに

おいて、ＨＥＲ２の発現が見出される場合、抗ＨＥＲ２抗体が使用されることが好ましく；がんにおいて、ＨＥＲ３の発現が見出される場合、抗ＨＥＲ３抗体が使用されることが好ましく；がんにおいて、ＴＲＯＰ２の発現が見出される場合、抗ＴＲＯＰ２抗体が使用されることが好ましく；がんにおいて、Ｂ７－Ｈ３の発現が見出される場合、抗Ｂ７－Ｈ３抗体が使用されることが好ましく；がんにおいて、ＧＰＲ２０の発現が見出される場合、抗ＧＰＲ２０抗体が使用されることが好ましく；がんにおいて、ＣＤＨ６の発現が見出される場合、抗ＣＤＨ６抗体が使用されることが好ましい。

【０１３２】

ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＴＲＯＰ２、Ｂ７－Ｈ３、ＧＰＲ２０、およびＣＤＨ６、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、腫瘍組織を、がん患者から回収し、ホルマリン固定パラフィン包埋検体（ＦＦＰＥ）を、免疫組織化学（ＩＨＣ）法、フローサイトメトリー、ウェスタンブロット法などの遺伝子産物（タンパク質）レベルの精査、またはｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法（ＩＳＨ）、定量的ＰＣＲ法（ｑ－ＰＣＲ）、マイクロアレイ解析などの遺伝子翻訳レベルの精査にかけることにより点検される場合もあり、代替的にまた、無細胞血循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を、がん患者から回収し、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）などの方法を使用する精査にかけることにより点検される場合もある。

【０１３３】

本発明の医薬組成物または治療法は、好ましくは、哺乳動物のための使用が可能であり、より好ましくは、ヒトのために使用されうる。

【０１３４】

本発明の医薬組成物または治療法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞が、試験動物へと移植されるモデルを作出し、本発明の医薬組成物または治療法による処置に起因する、腫瘍体積の低減、延命効果を測定することにより確認されうる。さらに、本発明で使用されるＣＤ４７阻害剤、および腫瘍抗原に特異的である抗体の各々の単回投与の抗腫瘍効果との比較は、本発明で使用されるＣＤ４７阻害剤、および腫瘍抗原に特異的である抗体の組合せ効果の確認を提供しうる。

【０１３５】

加えて、本発明の医薬組成物または治療法の抗腫瘍効果は、臨床研究において、ＲＥＣＩＳＴ（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｉｎ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ）による査定法、ＷＨＯによる査定法、Ｍａｃｄｏｎａｌｄによる査定法、体重測定、および他の方法による確認が可能であり；完全奏効（ＣＲ）、部分奏効（ＰＲ）、進行（ＰＤ）、客観的奏効率（ＯＲＲ）、奏効期間（ＤｏＲ）、無進行生存（ＰＦＳ）、および全生存（ＯＳ）などの指標により決定されうる。

【０１３６】

前出の方法は、本発明の医薬組成物または治療法の抗腫瘍効果についての、がん治療のための既存の医薬組成物および治療法に対する優越性の確認を提供しうる。

【０１３７】

本発明の医薬組成物または治療法は、がん細胞の増殖を遅延させ、その増殖を抑制し、さらに、がん細胞を破壊しうる。これらの効果は、がん患者が、がんにより引き起こされる症状を免れるか、またはがん患者のＱＯＬの改善を達成し、がん患者の生命を維持することにより、治療効果を達することを可能とする。本発明の医薬組成物または治療法は、がん細胞の殺滅を達しない場合であってもなお、がん細胞の増殖を阻害、制御、または防止することにより、より長期の生存を達成しながら、がん患者のより高度なＱＯＬを達成しうる。

【０１３８】

本発明の医薬組成物は、患者への全身療法としての適用により、治療効果を及ぼしうるが、加えて、がん組織への局所適用によっても、治療効果を及ぼしうる。

【０１３９】

本発明の医薬組成物は、少なくとも１つの薬学的に適切な成分を含有して投与されうる

。薬学的に適切な成分は、本発明で使用されるＣＤ４７阻害剤、および腫瘍抗原に特異的である抗体の投与量、投与濃度などを考慮して、当技術分野で一般に使用される製剤添加剤などから適切に選択され、適用されうる。例えば、本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体は、ヒスチジン緩衝剤などの緩衝剤、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またはポリソルベート２０などの界面活性剤を含有する医薬組成物として投与されうる。本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体を含有する医薬組成物は、好ましくは、注射剤としての使用が可能であり、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の使用が可能であり、なおより好ましくは、凍結乾燥注射剤として使用されうる。

【０１４０】

本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体を含有する医薬組成物が、水性注射剤である場合、医薬組成物は、好ましくは、適切な希釈剤で希釈され、次いで、静脈内注入として施される。希釈剤については、デキストロース溶液、生理学的食塩液などが例示され、好ましくは、デキストロース溶液が例示される場合があり、より好ましくは、５％デキストロース溶液が例示されうる。

【０１４１】

本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体を含有する医薬組成物が、凍結乾燥注射剤である場合、医薬組成物は、好ましくは、注射用水中に溶解され、その後、要求量が、適切な希釈剤で希釈され、次いで、静脈内注入として施されうる。希釈剤については、デキストロース溶液、生理学的食塩液などが例示され、好ましくは、デキストロース溶液が例示される場合があり、より好ましくは、５％デキストロース溶液が例示されうる。

【０１４２】

本発明の医薬組成物を投与するのに使用されうる投与経路の例は、静脈内経路、皮内経路、皮下経路、筋内経路、および腹腔内経路を含み；好ましくは、静脈内経路を含む。

【０１４３】

本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体－薬物コンジュゲートは、ヒトへと、１～１８０日間の間隔で１回の投与が可能であり、好ましくは、毎週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回の投与が可能であり、なおより好ましくは、３週間ごとに１回投与されうる。本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体－薬物コンジュゲートまた、約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの用量での投与も可能であり、好ましくは、０．８～１２．４ｍｇ／ｋｇの用量でも投与されうる。本発明における、腫瘍抗原に特異的である抗体－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、抗体－薬物コンジュゲートは、好ましくは、３週間ごとに１回、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、または８ｍｇ／ｋｇの用量で投与されうる。本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体－薬物コンジュゲートが、抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートである場合、抗体－薬物コンジュゲートは、好ましくは、３週間ごとに１回、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の用量で投与されうる。本発明で使用される、腫瘍抗原に特異的である抗体－薬物コンジュゲートが、抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、抗体－薬物コンジュゲートは、好ましくは、３週間ごとに１回、０．２７ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、または１０．０ｍｇ／ｋｇの用量で投与されうる。本発明に従うＣＤ４７阻害剤は、ヒトへと、１～１８０日間の間隔で１回の投与が可能であり、好ましくは、毎週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回投与されうる。本発明に従うＣＤ４７阻害剤はまた、投与１回当たり、約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの用量でも投与されうる。

【０１４４】

本発明の医薬組成物または治療法は、本発明に従う、ＣＤ４７阻害剤および腫瘍抗原に

特異的である抗体以外のがん治療剤をさらに含有しうる。本発明の医薬組成物または治療法はまた、別のがん治療剤と組み合わせても投与される場合があり、これにより、抗腫瘍効果を増強する。このような目的で使用される、別のがん治療剤は、対象へと、本発明の医薬組成物と同時に、個別に、または逐次的に投与される場合もあり、投与間隔を変動させて投与される場合もある。このようながん治療剤は、それらが、抗腫瘍活性を有する薬剤である限りにおいて限定されず、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、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／オテラシル組合せ剤、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／チピラシル組合せ剤、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、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つのがん治療剤により例示されうる。

【０１４５】

本発明の医薬組成物または治療法には、免疫チェックポイント阻害剤、ならびにがん抗原に特異的に結合し、ＡＤＣＣ活性および／またはＡＤＣＰ活性を有する、抗体－薬物が、本発明に従う、ＣＤ４７阻害剤および腫瘍抗原に特異的である抗体以外に組み合わせて使用されるがん治療剤として、さらに含有されうる。免疫チェックポイント阻害剤としては、ＰＤ－１と、そのリガンドであるＰＤ－Ｌ１との結合の阻害剤、またはＣＴＬＡ４阻害剤が例示される。その具体例は、抗ＰＤ－１抗体（ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、ＰＤＲ－００１、またはＢＩ７５４０９１）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（アテゾリズマブ、アベルマブ、またはデュルバルマブ）、および抗ＣＴＬＡ４抗体（イピリムマブまたはトレメリムマブ）を含む。がん抗原に特異的に結合し、ＡＤＣＣ活性および／またはＡＤＣＰ活性を有する、抗体－薬物の例は、抗ＣＤ２０抗体（リツキシマブ）、抗ＨＥＲ２抗体（トラスツズマブまたはペルツズマブ）、抗ＥＧＦＲ抗体（セツキシマブ）、および抗ＣＤ５２抗体（アレムツズマブ）を含む。

【０１４６】

ＡＤＣＣとは、Ｆｃγ受容体を発現する非特異性細胞傷害性細胞（例えば、ＮＫ細胞、好中球、およびマクロファージ）が、標的細胞に結合した抗体を認識し、次いで、標的細胞の溶解を引き起こす、細胞媒介性反応を指す。ＡＤＣＣの一因となる、主要な細胞である、ＮＫ細胞内では、ＦｃγＲＩＩＣおよびＦｃγＲＩＩＩＡが発現される。単球内では、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＣ、およびＦｃγＲＩＩＩＡが発現される。他方、ＡＤＣＰとは、Ｆｃ受容体を発現する食細胞（例えば、マクロファージ、好中球）が、標的細胞に結合さした抗体を認識し、次いで、細胞内の標的細胞を貪食する、細胞媒介性反応を指す。ＡＤＣＰの一因となる、主要な細胞である単球内では、ＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＣおよびＦｃγＲＩＩＩＡが発現される。

【０１４７】

本発明の医薬組成物または治療法はまた、放射線療法と組み合わせても使用されうる。例えば、がん患者は、本発明の医薬組成物による治療を施される前および／もしくは後に、またはこれと同時に、放射線療法を施される。

【０１４８】

本発明の医薬組成物または治療法はまた、外科手術と組み合わせたアジュバント化学療法としても使用されうる。本発明の医薬組成物は、外科手術の前に、腫瘍のサイズを減殺する目的で（術前アジュバント化学療法またはネオアジュバント療法と称される）投与される場合もあり、腫瘍の再発を防止する目的で、外科手術の後に（術後アジュバント化学療法またはアジュバント療法と称される）投与される場合もある。

【０１４９】

一部の実施形態では、ＣＤ４７阻害剤、および／または腫瘍抗原に特異的である抗体は、薬学的に許容される担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤、補助剤、または他の薬

剤と併せて製剤化される。「薬学的に許容される担体」および他の薬剤は、標的疾患の種類および薬物の剤形に従い、広範囲から、適切に選択されうる。本発明に従うＣＤ４７阻害剤および／または腫瘍抗原に特異的である抗体を投与するための方法は、適切な選択が可能であり、例えば、注射による投与が選択されうる。利用されうる注射の例は、局所注射、腹腔内注射、選択的静脈内注射、静脈内注射、皮下注射、および臓器灌流液注射を含む。注射液は、食塩液、グルコース液、または食塩液とグルコース液との混合液、および緩衝液のうちのいずれか１つからなる担体を使用することにより製剤化されうる。代替的に、注射液は、粉末調製物を調合し、使用時に、粉末調製物を、前述の液体担体と混合することにより調製されうる。

【０１５０】

他の投与法も、製剤の開発と併せて、適切に選択されうる。例えば、経口投与のためには、経口液剤、粉剤、丸剤、カプセル剤、および錠剤が適用されうる。経口液剤の場合、懸濁液およびシロップなどの経口液体調製物は、水；スクロース、ソルビトール、および果糖などの糖；ポリエチレングリコールなどのグリコール；ゴマ油およびダイズ油などの油；アルキルパラヒドロキシ安息香酸などの保存剤；ならびにストロベリーフレーバーおよびペパーミントフレーバーなどの香味剤を使用することにより作製されうる。粉剤、丸剤、カプセル剤、および錠剤は、例えば、ラクトース、グルコース、スクロース、およびマンニトールなどの賦形剤；デンプンおよびアルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムおよび滑石などの滑沢剤；ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、およびゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステルなどの界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤を使用することにより製剤化されうる。錠剤およびカプセル剤は、容易に投与される。この点で、錠剤およびカプセル剤は、本発明の組成物の、好ましい単位剤形である。錠剤およびカプセル剤の作製では、固体作製用担体が使用される。

【実施例】

【０１５１】

本発明は、下記に例示される実施例を念頭に、具体的に記載される。しかし、本発明は、これらの実施例に限定されない。さらに、本発明は、決して、限定的な形では解釈されないものとする。

【０１５２】

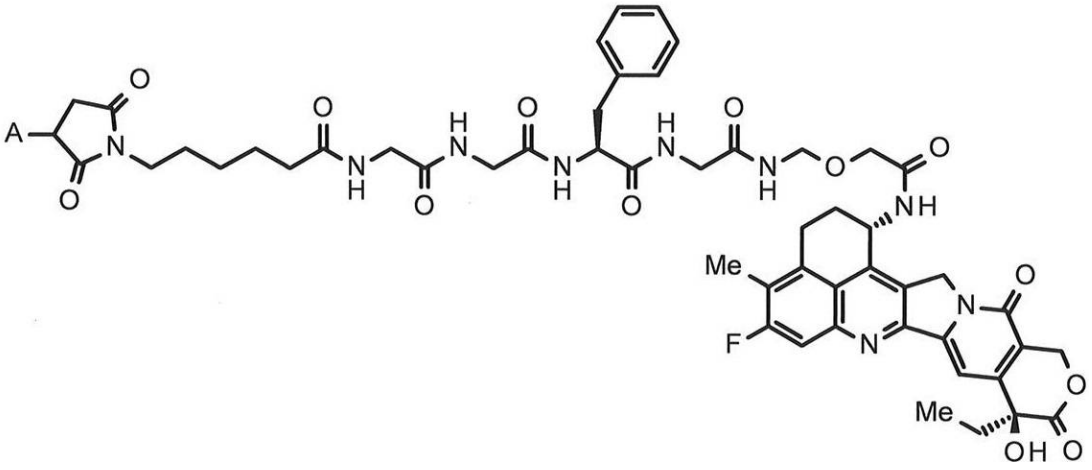
作製例１

抗体－薬物コンジュゲート（１）の作製

国際公開第ＷＯ２０１５／１１５０９１号に記載された作製法に従い、ヒト化抗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と、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とを含み、本明細書の後出では、「ヒト化抗ＨＥＲ２（１）」と称される抗体）を使用して、以下の式：

【０１５３】

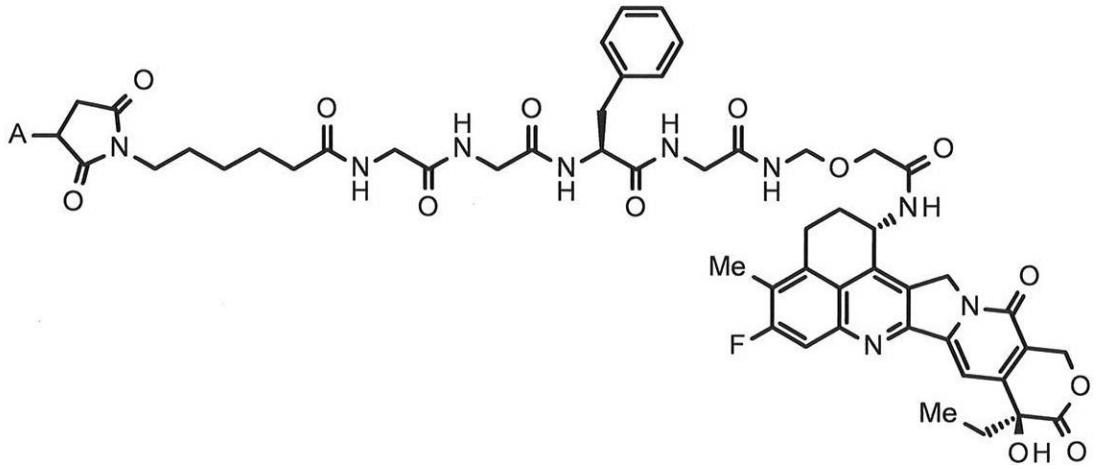
【化１０】
[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＨＥＲ２抗体へとコンジュゲートされている、抗体－薬物コンジュゲート（本明細書の後出では、「抗体－薬物コンジュゲート（１）」と称される）を作製した。抗体－薬物コンジュゲート（１）のＤＡＲは、７．７または７．８である。

【０１５４】
作製例２
抗体－薬物コンジュゲート（２）の作製
国際公開第ＷＯ２０１５／０９８０９９号および同第ＷＯ２０１７／００２７７６号に記載された作製法に従い、ヒト化抗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と、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とを含み、本明細書の後出では、「ヒト化抗ＴＲＯＰ２抗体（１）」と称される抗体）を使用して、以下の式：

【０１５５】
【化１１】
[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーを、チオエーテル結合を介して、抗ＴＲＯＰ２抗体へとコンジュゲートされた、抗体－薬物コンジュゲート（本明細書の後出では、「抗体－薬物コンジュゲート（２）」と称される）を作製した。抗体－薬物コンジュゲート（２）のＤＡ

Ｒは、０～８の範囲内に制御されうるが、本明細書では、コンジュゲート薬物の平均数を３．５～４．５とする、抗体－薬物コンジュゲートを作製した。

【０１５６】

作製例３

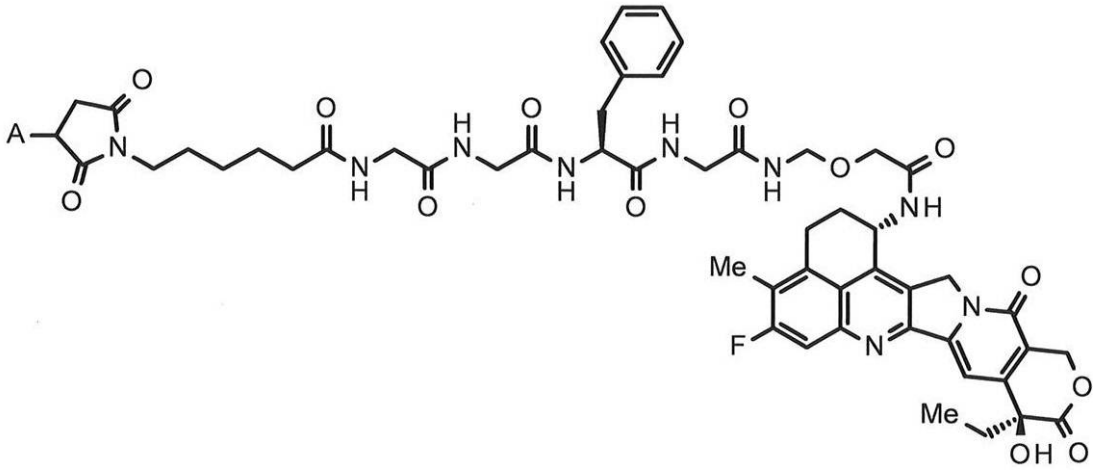
抗体－薬物コンジュゲート（３）の作製

国際公開第ＷＯ２０１４／０５７８６７号および同第ＷＯ２０１７／００２７７６号に記載された作製法に従い、ヒト化抗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と、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とを含み、本明細書の後出では、ヒト化抗Ｂ７－Ｈ３抗体（３）と称される抗体）を使用して、以下の式：

【０１５７】

【化１２】

[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］

により表される薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗Ｂ７－Ｈ３抗体へとコンジュゲートされている、抗体－薬物コンジュゲート（本明細書の後出では、「抗体－薬物コンジュゲート（３）」と称される）を作製した。抗体－薬物コンジュゲート（３）のＤＡＲは、０～８の範囲内に制御されうるが、本明細書では、コンジュゲート薬物の平均数を３．５～４．５とする、抗体－薬物コンジュゲートを作製した。

【実施例１】

【０１５８】

化合物（Ａ）および抗ＣＤ４７遮断剤による抗体－薬物コンジュゲートの、ＨＥＲ２陽性がん細胞系およびＴＲＯＰ２陽性がん細胞系に対するＡＤＣＰ活性

１－１　標的細胞の調製

ヒト胃がん細胞系であるＡＧＳ（ＣＤ４７／ＴＲＯＰ２陽性）、およびヒト乳がん細胞系であるＪＩＭＴ－１（ＣＤ４７／ＨＥＲ２陽性）を回収し、ＰＢＳで、２回にわたり洗浄し、ＰＢＳ中に再懸濁させた。生細胞の数は、トリパンブルー除外試験に従いカウントした。Ｃｅｌｌ　Ｔｒａｃｅ　Ｖｉｏｌｅｔ（ＣＴＶ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）溶液を、細胞１×１０^{6}個／ｍＬ当たりの容量１μＬで添加した。混合物を、暗所内、室温で、１０分間にわたり静置した。インキュベーション後、細胞を、ＲＰＭＩ１６４０培養培地（Ｒ１０）を含有する、１０％のＦＢＳ　１０ｍＬで、２回にわたり洗浄した。最後に、細胞１×１０^{6}個／ｍＬとなるように細胞懸濁液を作製し、標的細胞として使用した。

【０１５９】

１－２　エフェクター細胞の調製

０日目に、ＳｅｐＭａｔｅ－５０チューブ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉ

ｅｓ）へと、Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ ＰＬＵＳ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を、チューブ１本当たり１５ｍＬの量で分注した。２％のＦＢＳを含有するＰＢＳで、２倍に希釈された全血液を、チューブ１本当たり３３～３４ｍＬの量で重層させた。遠心分離は、室温、１２００ｇで、１０分間にわたり実施した。ＰＢＭＣを含有する上清を、デカンテーションにより、未使用の５０ｍＬチューブに回収し、２％のＦＢＳを含有するＰＢＳ１０ｍＬを添加し、室温、３００ｇで、５～８分間にわたり遠心分離した。上清を除去した後、ＰＢＭＣを、２％のＦＢＳを含有するＰＢＳ １０ｍＬで、２回にわたり洗浄した。生存ＰＢＭＣの数をカウントし、ＰＢＭＣを、ＲｏｂｏＳｅｐ緩衝液（ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）中に、細胞５×１０^{7}個／ｍＬで懸濁させた。Ｈｕｍａｎ ｍｏｎｏｃｙｔｅ Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ Ｋｉｔ ｗｉｔｈｏｕｔ ＣＤ１６ Ｄｅｐｌｅｔｉｏｎ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）内の、ＥａｓｙＳｅｐ ｈｕｍａｎ Ｍｏｎｏｃｙｔｅ ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ ｃｏｃｋｔａｉｌを、ＰＢＭＣ ５×１０^{7}個当たり５０μＬの量で添加した。４℃で、１０分間にわたる反応の後、ＥａｓｙＳｅｐ Ｍａｇｎｅｔｉｃ Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、ＰＢＭＣ懸濁液中に、ＰＢＭＣ ５×１０^{7}個当たり５０μＬの量で添加した。４℃で、５分間にわたる反応の後、ＲｏｂｏＳｅｐ緩衝液を、ＰＢＭＣへと、２．５ｍＬまで添加した。ＰＢＭＣを、５ｍＬのチューブへと導入し、ＥａｓｙＳｅｐ Ｍａｇｎｅｔ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）の磁界内に置いた。２分３０秒間後、ヒト末梢血単球を含有する上清を、デカンテーションにより回収し、遠心分離した。マクロファージを作出するために、分離された単球を、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦを含有するＲ１０（ＰＥＰＲＯＴＥＣ）中に懸濁させ、２２５ｃｍ^{2}のフラスコ内に播種し、３７℃および５％CO_2で、７日間にわたり培養した。７日目に、培養物上清を除去し、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦを含有するＲ１０を添加した。１１日目に、培養物上清を除去し、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦおよび２０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１０を含有するＲ１０（ＰＥＰＲＯＴＥＣ）を添加した。１３日目に、マクロファージを、ＰＢＳで、１回洗浄し、ＴｒｙｐＬＥ Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を添加し、３７℃で、１０～３０分間にわたり保持した。採取した後、マクロファージを、ＰＢＳ中、細胞１×１０^{6}個／ｍＬで懸濁させた。ＣｅｌｌＴｒａｃｅ Ｆａｒ Ｒｅｄ ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、マクロファージへと、細胞１０^{6}個／ｍＬ当たり１μＬで添加した。暗所内、室温で、１０分間にわたるインキュベーションの後、マクロファージを、Ｒ１０ １０ｍＬで、２回にわたり洗浄した。細胞は、Ｒ１０中に、細胞１×１０^{6}個／ｍＬで懸濁させ、エフェクター細胞として使用した。

【０１６０】

１－３ ＡＤＣＰ活性の査定

第１に、図１７に示された、表示の薬剤の各々１００μＬずつを、Ｕ字形９６ウェルマイクロプレートの細胞へと添加した。略述すると、Ｒ１０で希釈された抗体－薬物コンジュゲート（１）または（２）、または対照の抗体－薬物コンジュゲートを、５ｎＭの最終濃度で添加した。Ｒ１０で希釈されたＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１またはアイソタイプマッチ対照Ａｂを、５０ｎＭの最終濃度で添加した。ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１は、米国特許出願公開第２０１９／０１６９２６６Ａ１号を参照して調製した。ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１のアミノ酸配列は、配列表中の配列番号１５に明示する。第２に、上記のステップ１－２の通りに調製されたエフェクター細胞（細胞１×１０^{6}個／ｍＬ）５０μＬを、ウェルへと添加した。最後に、上記のステップ１－１の通りに調製された標的細胞（細胞１×１０^{6}個／ｍＬ）５０μＬを、ウェルへと添加し、静かにピペッティングすることにより、細胞を混合した。細胞を、３７℃および５％CO_2で、４時間にわたりインキュベートした。５１０ｇで、３分間にわたる遠心分離の後、上清を除去した。細胞を、０．１％のＢＳＡを含有するＨａｎｋｓ’ Ｂａｌａｎｃｅｄ Ｓａｌｔ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ ２００μＬで、１回洗浄した。細胞を、１×ＢＤ Ｓｔａｂｉｌｉｚｉｎｇ Ｆｉｘａｔｉｖｅ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）５０μＬ中に懸濁させ、フローサイトメトリー解析ま

で、暗所内、４℃に保った。ＡＤＣＰは、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ　Ｘ－２０　ｆｌｏｗ　ｃｙｔｏｍｅｔｅｒ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）により評価した。得られたデータは、Ｆｌｏｗｊｏ（ＴｒｅｅＳｔａｒ）により解析した。がん細胞は、ＣＴＶ陽性（ＣＴＶ＋）細胞として決定した。がん細胞集団内で、マクロファージにより貪食されたがん細胞を、ＣＴＶ＋／Ｆａｒ　Ｒｅｄ陽性（Ｆａｒ　Ｒｅｄ＋）と規定し、本明細書の後出では、ＣＴＶ＋　Ｆａｒ　Ｒｅｄ＋細胞と称する。ＡＤＣＰ（％）は、以下：

ＡＤＣＰ（％）＝１００×［（ＣＴＶ＋　Ｆａｒ　Ｒｅｄ＋細胞カウント）÷（ＣＴＶ＋細胞カウント）］

の通りに計算した。

【０１６１】

データは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　９．１．０（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）で解析し、統計学的解析は、ＳＡＳ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｒｅｌｅａｓｅ　９．２（ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）で実施した。

【０１６２】

図１７において示される通り、抗体－薬物コンジュゲート（１）または（２）は、ＪＩＭＴ－１細胞およびＡＧＳ細胞のそれぞれに対するＡＤＣＰ活性を示し、ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１の存在下で、より高度なＡＤＣＰ活性を示した（図１７Ａおよび１７Ｂ）。

【実施例２】

【０１６３】

化合物（Ａ）および抗ＣＤ４７遮断剤による抗体－薬物コンジュゲートの、Ｂ７－Ｈ３陽性がん細胞系に対するＡＤＣＰ活性

２－１　標的細胞の調製

ヒト肺がん細胞系であるＮＣＩ－Ｈ３２２（ＣＤ４７／Ｂ７－Ｈ３陽性）を回収し、ＰＢＳで、２回にわたり洗浄し、ＰＢＳ中に再懸濁させた。生細胞の数は、トリパンブルー除外試験に従いカウントした。ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｖｉｏｌｅｔ（ＣＴＶ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）溶液を、細胞1×10^{6}個／ｍＬ当たりの容量１μＬで添加した。混合物を、暗所内、室温で、１０分間にわたり静置した。インキュベーション後、細胞を、ＲＰＭＩ１６４０培養培地（Ｒ１０）を含有する、１０％のＦＢＳ　１０ｍＬで、２回にわたり洗浄した。最後に、細胞1×10^{6}個／ｍＬとなるように細胞懸濁液を作製し、標的細胞として使用した。

【０１６４】

２－２　エフェクター細胞の調製

０日目に、ＳｅｐＭａｔｅ－５０チューブ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）へと、Ｆｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ　ＰＬＵＳ（ＧＥ　ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を、チューブ１本当たり１５ｍＬの量で分注した。２％のＦＢＳを含有するＰＢＳで、２倍に希釈された全血液を、チューブ１本当たり３３～３４ｍＬの量で重層させた。遠心分離は、室温、１２００ｇで、１０分間にわたり実施した。ＰＢＭＣを含有する上清を、デカンテーションにより、未使用の５０ｍＬチューブに回収し、２％のＦＢＳを含有するＰＢＳ１０ｍＬを添加し、室温、３００ｇで、５分間にわたり遠心分離した。上清を除去した後、ＰＢＭＣを、２％のＦＢＳを含有するＰＢＳ　１０ｍＬで、２回にわたり洗浄した。生存ＰＢＭＣの数をカウントし、ＰＢＭＣを、ＲｏｂｏＳｅｐ緩衝液（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）中に、細胞5×10^{7}個／ｍＬで懸濁させた。Ｈｕｍａｎ　ｍｏｎｏｃｙｔｅ　Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　Ｋｉｔ　Ｗｉｔｈｏｕｔ　ＣＤ１６　Ｄｅｐｌｅｔｉｏｎ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）内のＥａｓｙＳｅｐ　ｈｕｍａｎ　Ｍｏｎｏｃｙｔｅ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　ｃｏｃｋｔａｉｌを、ＰＢＭＣ5×10^{7}個当たり５０μＬの量で添加した。４℃で、１０分間にわたる反応の後、ＥａｓｙＳｅｐ　Ｍａｇｎｅｔｉｃ　Ｐａｒｔｉｃｌｅｓ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を、ＰＢＭＣ懸濁液中に、ＰＢＭＣ　5×10^{7}個当たり５０μＬの量で添加した。４℃で、５分間にわたる反応の後、ＲｏｂｏＳｅｐ緩衝液を、ＰＢＭＣへと、２．５ｍＬまで添加した。ＰＢＭＣを、５ｍＬのチューブへと導入し、ＥａｓｙＳｅｐ

Ｍａｇｎｅｔ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）の磁界内に置いた。２分３０秒間後、ヒト末梢血単球を含有する上清を、デカンテーションにより回収し、遠心分離した。マクロファージを作出するために、分離された単球を、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦを含有するＲ１０（ＰＥＰＲＯＴＥＣ）中に懸濁させ、２２５ｃｍ^{2}のフラスコ内に播種し、３７℃および５％CO_{2}で、７日間にわたり培養した。７日目に、培養物上清を除去し、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦを含有するＲ１０を添加した。１１日目に、培養物上清を除去し、２０ｎｇ／ｍＬのＭ－ＣＳＦおよび２０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－１０を含有するＲ１０（ＰＥＰＲＯＴＥＣ）を添加した。１３日目に、マクロファージを、ＰＢＳで、１回洗浄し、ＴｒｙｐＬＥ　Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を添加し、３７℃で、１０分間にわたり保持した。採取した後、マクロファージを、ＰＢＳ中、細胞１×１０^{6}個／ｍＬで懸濁させた。ＣｅｌｌＴｒａｃｅ　Ｆａｒ　Ｒｅｄ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を、マクロファージへと、細胞１０^{6}個／ｍＬ当たり１μＬで添加した。暗所内、室温で、１０分間にわたるインキュベーションの後、マクロファージを、Ｒ１０　１０ｍＬで、２回にわたり洗浄した。細胞は、Ｒ１０中に、細胞１×１０^{6}個／ｍＬで懸濁させ、エフェクター細胞として使用した。

【０１６５】

２－３　ＡＤＣＰ活性の査定

第１に、図１８に示された、表示の薬剤の各々１００μＬずつを、Ｕ字形９６ウェルマイクロプレートへと添加した。略述すると、Ｒ１０で希釈された抗体－薬物コンジュゲート（３）、または対照の抗体－薬物コンジュゲートを、５ｎＭの最終濃度で添加した。Ｒ１０で希釈されたＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１またはアイソタイプマッチ対照Ａｂを、５０ｎＭの最終濃度で添加した。ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１は、米国特許出願公開第２０１９／０１６９２６６Ａ１号を参照して調製した。ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１のアミノ酸配列は、配列表中の配列番号１５に明示する。第２に、上記のステップ２－２の通りに調製されたエフェクター細胞（細胞１×１０^{6}個／ｍＬ）５０μＬを、ウェルへと添加した。最後に、上記のステップ２－１の通りに調製された標的細胞（細胞１×１０^{6}個／ｍＬ）５０μＬを、ウェルへと添加し、静かにピペッティングすることにより、細胞を混合した。細胞を、３７℃および５％CO_{2}で、４時間にわたりインキュベートした。５１０ｇで、３分間にわたる遠心分離の後、上清を除去した。細胞を、０．１％のＢＳＡを含有するＨａｎｋｓ’　Ｂａｌａｎｃｅｄ　Ｓａｌｔ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ　２００μＬで、１回洗浄した。細胞を、１×ＢＤ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｉｎｇ　Ｆｉｘａｔｉｖｅ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）５０μＬ中に懸濁させ、フローサイトメトリー解析まで、暗所内、４℃に保った。ＡＤＣＰは、ＢＤ　ＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ　Ｘ－２０　ｆｌｏｗ　ｃｙｔｏｍｅｔｅｒ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）により評価した。得られたデータは、Ｆｌｏｗｊｏ（ＴｒｅｅＳｔａｒ）により解析した。がん細胞は、ＣＴＶ陽性（ＣＴＶ＋）細胞として決定した。がん細胞集団内で、マクロファージにより貪食されたがん細胞を、ＣＴＶ＋／Ｆａｒ　Ｒｅｄ陽性（Ｆａｒ　Ｒｅｄ＋）と規定し、本明細書の後出では、ＣＴＶ＋　Ｆａｒ　Ｒｅｄ＋細胞と称する。ＡＤＣＰ（％）は、以下：

ＡＤＣＰ（％）＝１００×［（ＣＴＶ＋　Ｆａｒ　Ｒｅｄ＋細胞カウント）÷（ＣＴＶ＋細胞カウント）］

の通りに計算した。

データは、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　９．１．０（ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓｏｆｔｗａｒｅ）で解析し、統計学的解析は、ＳＡＳ　Ｓｙｓｔｅｍ　Ｒｅｌｅａｓｅ　９．２（ＳＡＳ　Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ）で実施した。

【０１６６】

図１８において示される通り、抗体－薬物コンジュゲート（３）は、ＮＣＩ－Ｈ３２２細胞に対するＡＤＣＰ活性を示し、ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１の存在下で、より高度なＡＤＣＰ活性を示した。

【実施例３】

【０１６７】
抗腫瘍研究（１）
マウス：雌６週齢のＢＡＬＢ／ｃマウス（ＢＡＬＢ／ｃ　ＡｎＮＣｒｌＣｒｌｊ）（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｊａｐａｎ、ＩＮＣ．）を、実験にかけた。
【０１６８】
測定および計算式：腫瘍の長径および短径を、毎週２回、電子式デジタルキャリパー（株式会社ミツトヨ）で測定し、腫瘍体積（ｍｍ^3）は、下記：
腫瘍体積（ｍｍ^3）＝０．５×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}
の通りに計算した。
【０１６９】
抗体－薬物コンジュゲート（１）（薬物対抗体比：７．８）を、緩衝液で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの用量を、尾静脈へと、静脈内投与した。ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１は、米国特許出願公開第２０１９／０１６９２６６Ａ１号を参照して調製した。ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１のアミノ酸配列は、配列表中の配列番号１６に明示する。ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１を、食塩液で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの用量を、腹腔内投与した。
【０１７０】
マウス結腸がん細胞系であるＣＴ２６．ＷＴ（ＣＲＬ－２６３８）を、Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから購入し、レトロウイルスベクターを使用して、ヒトＨＥＲ２遺伝子を形質導入した。確立されたＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２を、実験のために使用した。マウスへの、ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞の接種日当日に、ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ２細胞を採取し、ＰＢＳ（－）中に、１匹当たりの細胞３．０×１０^{6}で懸濁させ、各動物の右腹部領域へと皮下移植した（０日目）。６日後、腫瘍体積に基づき、マウスを、無作為に群分けした（６日目）。抗体－薬物コンジュゲート（１）を、１０ｍｇ／ｋｇの用量で、６および１３日目に（合計２回）、尾静脈へと静脈内投与した。ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１を、３０ｍｇ／ｋｇの用量で、７、１０、および１４日目に（合計３回）、腹腔内投与した。抗体－薬物コンジュゲート（１）と、組換えＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１とによる組合せ投与群を設定し；媒体投与群を、対照群として設定した。群１つ当たりのマウスの数は、８匹であった。腫瘍体積の測定は、２７日目まで継続した。単回投与群および組合せ投与群の各々の間の比較は、ダネットの多重比較に従い行った。０．０５未満のｐ値を、統計学的に有意であると規定した。
【０１７１】
結果を、図１９に示す。図１９Ａは、実験の処置スケジュールを示す。図１９Ｂは、２７日目に完全寛解した動物の数をまとめる。ＡＤＣ（１）の、ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１との組合せが、ある特定の動物の完全寛解を誘導した（マウス８匹中２匹）のに対し、ＡＤＣ（１）またはＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１による単剤療法は、完全寛解を誘導しなかった（マウス８匹中０匹）。
【実施例４】
【０１７２】
抗腫瘍研究（２）
マウス：雌６週齢のＢ６Ｊマウス（Ｃ５７ＢＬ／６Ｊ）（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｊａｐａｎ、ＩＮＣ．）を、実験にかけた。
【０１７３】
測定および計算式：腫瘍の長径および短径を、毎週２回、電子式デジタルキャリパー（株式会社ミツトヨ）で測定し、腫瘍体積［ｍｍ^3］は、下記：
腫瘍体積［ｍｍ^3］＝０．５×長径［ｍｍ］×［短径［ｍｍ］］^{2}
の通りに計算した。
【０１７４】
抗体－薬物コンジュゲート（２）（薬物対抗体比：３．９）を、ＡＢＳで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの用量を、尾静脈へと、静脈内投与した。組換えＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１を、ＰＢＳで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの用量で、腹腔内投与した。

【０１７５】
マウス結腸がんＭＣ３８細胞系を、Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅから購入し、レトロウイルスベクターを使用して、ヒトＴＲＯＰ２遺伝子を形質導入した。ＭＣ３８－ｈＴＲＯＰ２細胞を、食塩液中に懸濁させ、細胞０．５×１０^{6}個を、Ｂ６Ｊマウスの各々の右腋窩へと皮下移植した（０日目）。４日後、腫瘍体積に基づき、マウスを、無作為に群分けした（４日目）。抗体－薬物コンジュゲート（２）は、１ｍｇ／ｋｇの用量で、４および１１日目に（合計２回）、尾静脈へと静脈内投与した。ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１は、３０ｍｇ／ｋｇの用量で、５、８、および１２日目に（合計３回）、腹腔内投与した。抗体－薬物コンジュゲート（２）と、ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１とによる組合せ投与群を設定し、媒体投与群を設定した。群１つ当たりのマウスの数は、１２匹であった。腫瘍体積の測定は、１８日目まで継続した。単回投与群および組合せ投与群の各々の間の比較は、ダネットの多重比較に従い行った。０．０５未満のｐ値を、統計学的に有意であると規定した。

【０１７６】
結果を、図２０に示す。図２０Ａは、実験の処置スケジュールを示す。図２０Ｂは、個々の投与群の腫瘍増殖を示す。縦軸は、腫瘍体積［ｍｍ^{3}］を表し、横軸は、腫瘍接種後の日数を表す。１８日目に、ＡＤＣ（２）の、ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１との組合せは、ＡＤＣ（２）およびＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１それぞれの単剤療法に対して、優れた抗腫瘍効果を示した（図２０Ｂ）。

【０１７７】
上記の例から、本発明に従うＡＤＣは、ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１と組み合わせて投与された場合、優れた抗腫瘍効果を示すことが見出された。

【０１７８】
ＡＬＸ１４８の作用機構は、ＣＤ４７－ＳＩＲＰα相互作用の活性の遮断に基づくので、この遮断活性を伴う、他のＣＤ４７ターゲティング剤も、同じ組合せ効果を及ぼすであろう。

【図面】

【図１】

配列番号１：抗ＨＥＲ２抗体の重鎖のアミノ酸配列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTR
YADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTV
SSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL
QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPR
EEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL
PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図２】

配列番号２：抗ＨＥＲ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF
PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSS
TLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図３】

配列番号３：抗ＨＥＲ３抗体の重鎖のアミノ酸配列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNY
NPSLKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
GLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLG
GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
REEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図４】

配列番号４：抗ＨＥＲ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKRTVAA
PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【図５】

配列番号５：抗ＴＲＯＰ２抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQA
PGQGLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARS
GFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV
TVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK
RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPE
VKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP
IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN
YKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

【図６】

配列番号６：抗ＴＲＯＰ２抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQK
PGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTF
GQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

【図７】

配列番号７：抗Ｂ７－Ｈ３抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYVMHWVRQA
PGQGLEWMGYINPYNDDVKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARW
GYYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

【図８】

配列番号８：抗Ｂ７－Ｈ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKP
GQAPRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFG
QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

【図９】

配列番号９：抗ＧＰＲ２０抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYISWIRQA
PGQGLKYMGFINPGSGHTNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYYCARG
AGGFLRIITKFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV
DKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHED
PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALP
APIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

【図１０】

配列番号１０：抗ＧＰＲ２０抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTYIHWYQQK
PGKQPKLLIYSAGNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINELPYTF
GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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

【図１１】

配列番号１１：抗ＣＤＨ６抗体の重鎖のアミノ酸配列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQA
PGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARG
VYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP
VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVD
KRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDP
EVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN
NYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

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

【図１２】

配列番号１２：抗ＣＤＨ６抗体の軽鎖のアミノ酸配列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQK
PGKAPKLLIYDANTLQTGVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWAFG
QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

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１３：ＣＤ４７タンパク質のアミノ酸配列

MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFVTNMEAQNTTEVYVKWK
FKGRDIYTFDGALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTE
LTREGETIIELKYRVVSWFSPNENILIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTI
ALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILILLHYYVFSTAIGLTS
FVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVASN
QKTIQPPRKAVEEPLNAFKESKGMMNDE

【図１４】

配列番号１４：ＳＩＲＰａタンパク質のアミノ酸配列

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPDKSVLVAAGETATLRCTATS
LIPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTKRNNMDFSIRIGNITPADAGT
YYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSAPVVSGPAARATPQHTVSFTCESHGFSP
RDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTREDVHSQVICEVAHVTLQ
GDPLRGTANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSR
TETASTVTENKDGTYNWMSWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVSAHPK
EQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTLLVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEP
EKNAREITQDTNDITYADLNLPKGKKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQPASEDTLTYAD
LDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK

【図１５】

配列番号１５：ＡＬＸ１４８＿ｈＩｇＧ１のアミノ酸配列

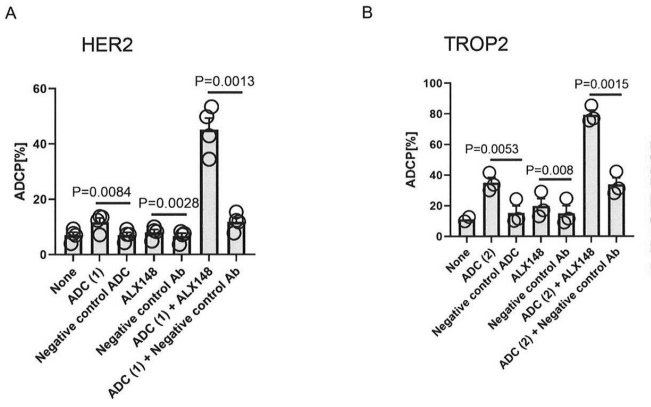
MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITS
LFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGT
YYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPK
DTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLT
CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSC
SVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【図１６】

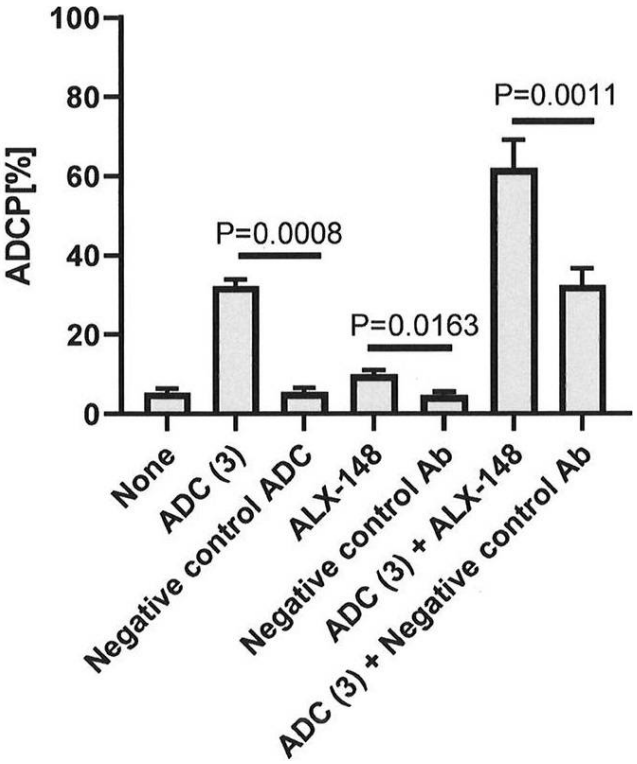
配列番号１６：ＡＬＸ１４８＿ｍＩｇＧ１のアミノ酸配列

MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITS
LFPVGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGT
YYCVKFRKGSPDDVEFKSGAGTELSVRAKPSGCKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLTI
TLTPKVTCVVVAISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTKPREEQINSTFRSVSELPIMHQD
WLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITN
FFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLNVQKSNWEAGNTFTCSVLHE
GLHNHHTEKSLSHSPGK

【図１７】

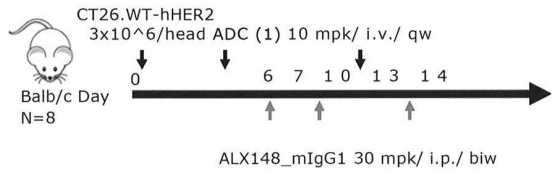


【図１８】



【図１９】

A

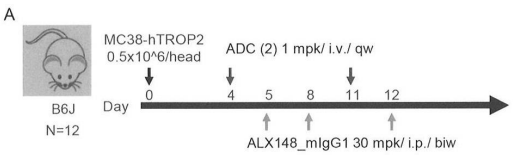


B

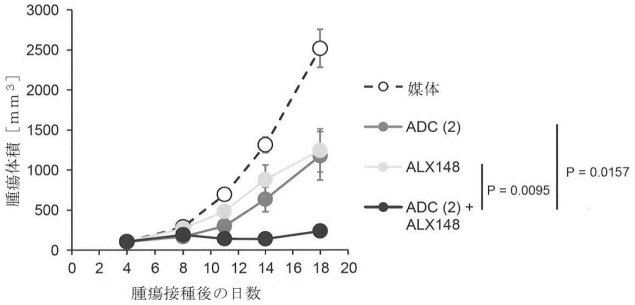
処置	完全寛解した動物の数
媒体	0/8
ADC (1)	0/8
ALX148_mIgG1	0/8
ADC (1) with ALX148_mIgG1	2/8

【図２０】

A



B

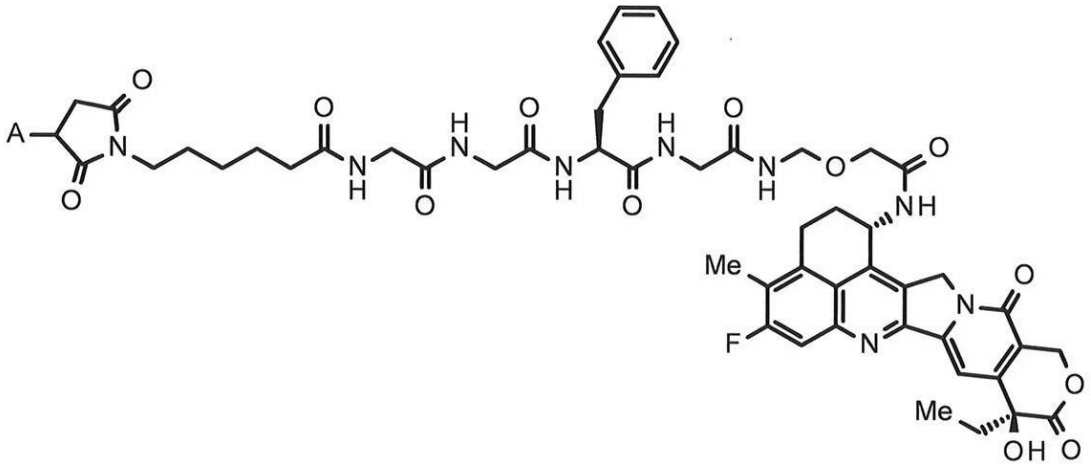


【配列表】

<u>２０２５５１７６５６０００００１．ｘｍｌ</u>

【手続補正書】
【提出日】令和7年1月10日(2025.1.10)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
ｉ．ＣＤ４７阻害剤；および
ｉｉ．腫瘍抗原に特異的である抗体
を含む医薬組成物。
【請求項２】
ＣＤ４７阻害剤を含む医薬組成物であって、ＣＤ４７阻害剤が腫瘍抗原に特異的である抗体と組み合わせて用いられる医薬組成物。
【請求項３】
腫瘍抗原に特異的である抗体を含む医薬組成物であって、腫瘍抗原に特異的である抗体がＣＤ４７阻害剤と組み合わせて用いられる医薬組成物。
【請求項４】
ＣＤ４７阻害剤が、ＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５】
ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項６】
ＣＤ４７阻害剤が、融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項７】
ＣＤ４７阻害剤が、配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項６に記載の医薬組成物。
【請求項８】
ＣＤ４７阻害剤が、エボルパセプトである、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項９】
ＣＤ４７阻害剤が、ＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、請求項４に記載の医薬組成物。
【請求項１０】
ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１１】
ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、請求項１０に記載の医薬組成物。
【請求項１２】
ＣＤ４７阻害剤が、ＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１３】

低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、請求項１２に記載の医薬組成物。
【請求項１４】
ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１５】
抗体－薬物コンジュゲートをさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、腫瘍抗原に特異的である抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１６】
薬物－リンカーが、以下の式：
【化１】
[式1]

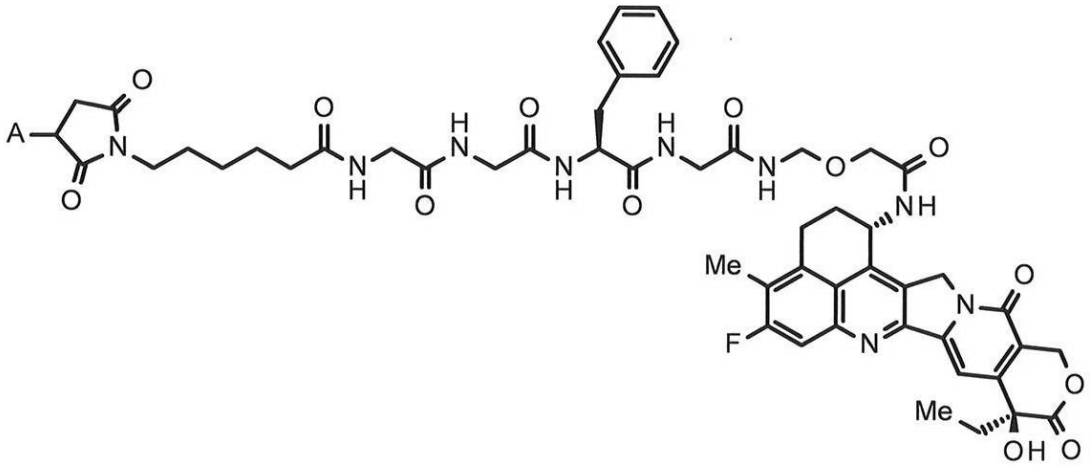


[式中、Ａは、抗体への接続位置を表す]
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、請求項１５に記載の医薬組成物。
【請求項１７】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、請求項１から３のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項１８】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項１９】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１のアミノ酸残基１～４４９からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、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とを含む抗体である、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２０】
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項１８に記載の医薬組成物。
【請求項２１】
抗体－薬物コンジュゲートを含み、抗ＨＥＲ２抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部

であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、抗ＨＥＲ２抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化２】

[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］

により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＨＥＲ２抗体へとコンジュゲートされ、

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項１８に記載の医薬組成物。

【請求項２２】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。

【請求項２３】

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項２２に記載の医薬組成物。

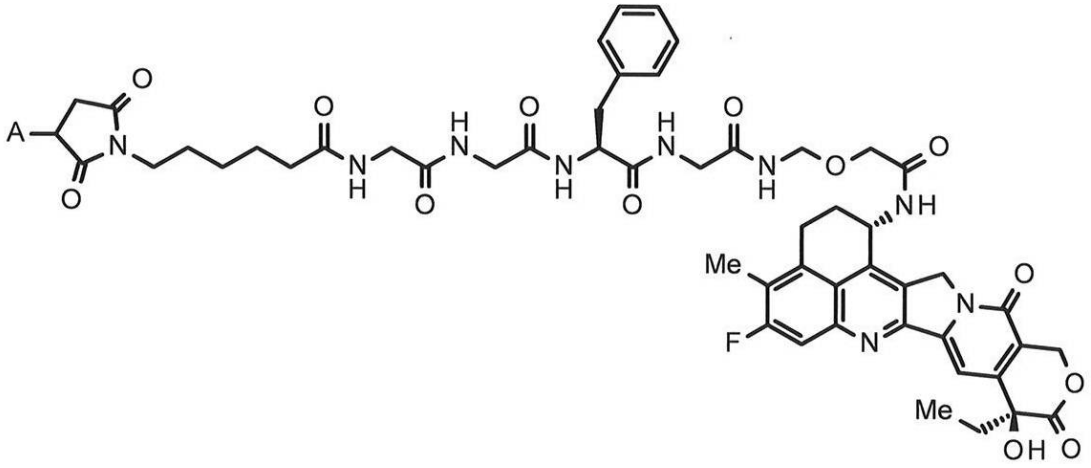
【請求項２４】

抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

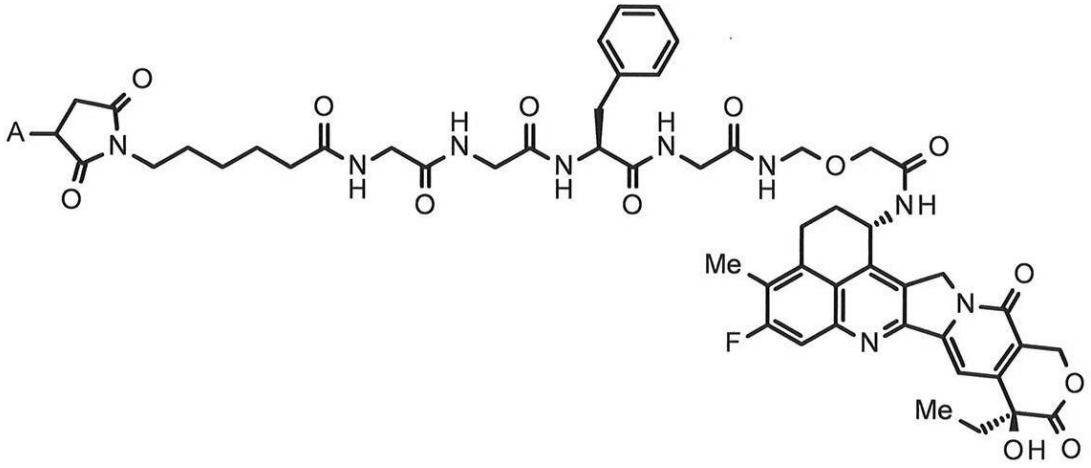
抗体－薬物コンジュゲートを含み、抗ＨＥＲ３抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、抗ＨＥＲ３抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化３】
[式１]



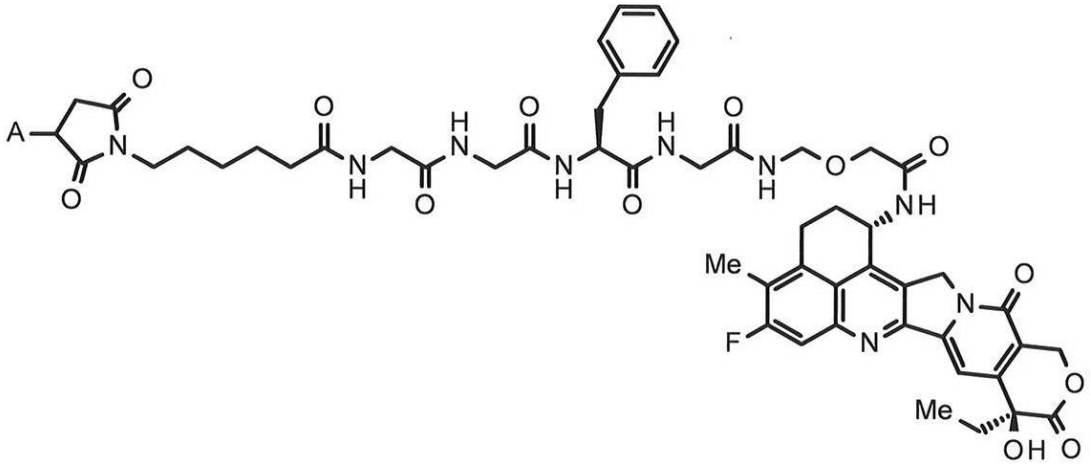
［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＨＥＲ３抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項２２に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５のアミノ酸残基２０～４７０からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号６のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項２７に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
抗体－薬物コンジュゲートを含み、抗ＴＲＯＰ２抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、抗ＴＲＯＰ２抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化４】
[式１]



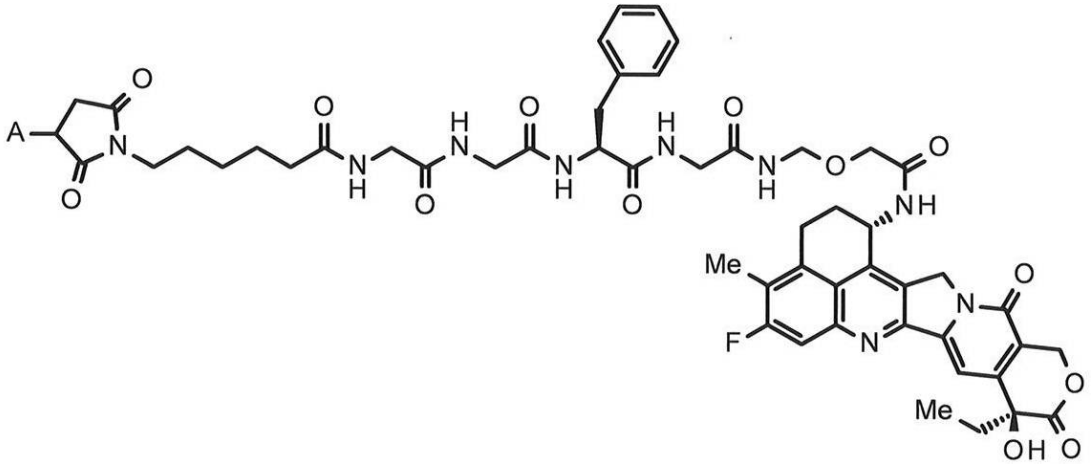
［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＴＲＯＰ２抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項２６に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項３１に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
抗体－薬物コンジュゲートを含み、抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化５】
[式１]



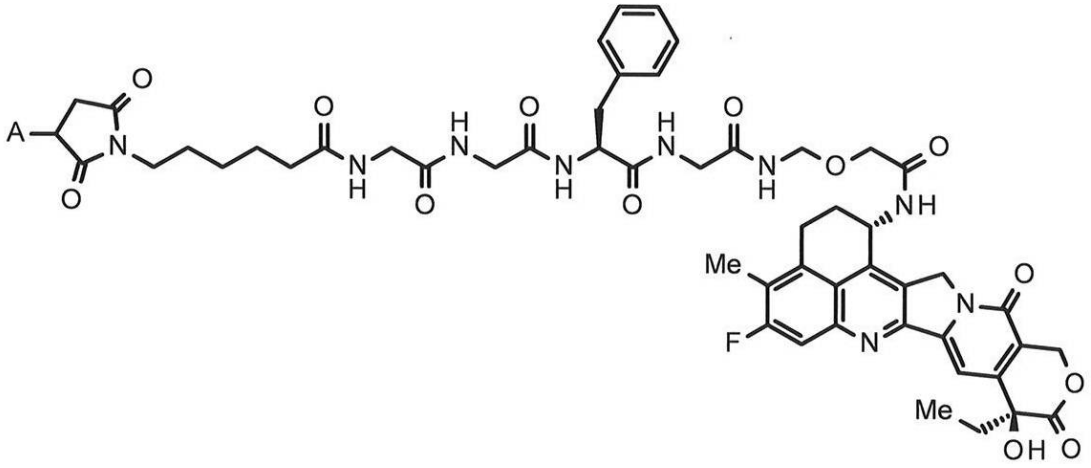
［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗Ｂ７－Ｈ３抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項３４に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項３５に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
抗体－薬物コンジュゲートを含み、抗ＧＰＲ２０抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、抗ＧＰＲ２０抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化６】
[式１]



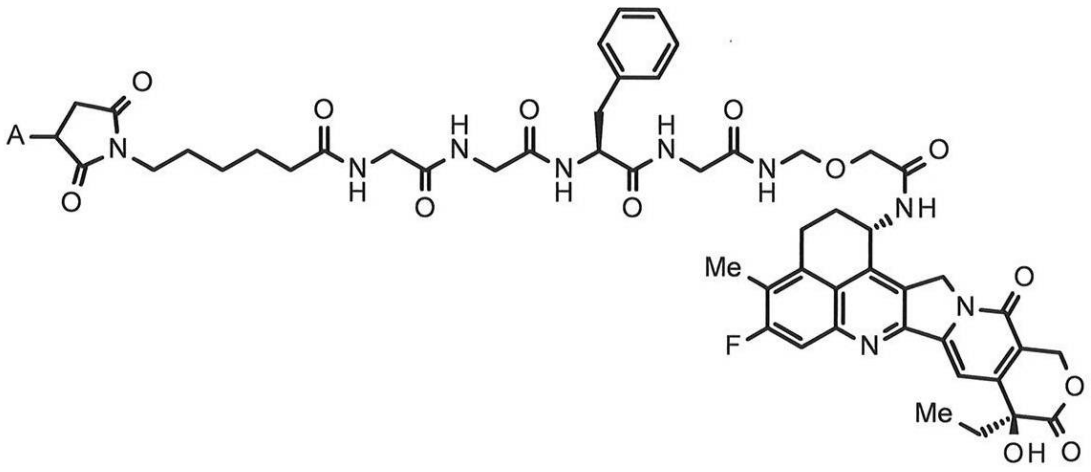
［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＧＰＲ２０抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項３４に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号１２のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項３９に記載の医薬組成物。
【請求項４１】
抗体－薬物コンジュゲートを含み、抗ＣＤＨ６抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーおよび薬物をさらに含み、抗ＣＤＨ６抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化７】
[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＣＤＨ６抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項３８に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
がんの治療または予防における使用のためのＣＤ４７阻害剤を含む医薬組成物であって、
ＣＤ４７阻害剤が腫瘍抗原に特異的である抗体と組み合わせて用いられ、
ＣＤ４７阻害剤が腫瘍抗原に特異的である抗体と同時、別時または逐次に投与される、医薬組成物。
【請求項４３】
がんの治療または予防における使用のための腫瘍抗原に特異的である抗体を含む医薬組成物であって、
腫瘍抗原に特異的である抗体がＣＤ４７阻害剤と組み合わせて用いられ、
腫瘍抗原に特異的である抗体がＣＤ４７阻害剤と同時、別時または逐次に投与される、医薬組成物。
【請求項４４】
がんの治療または予防における使用のための、ＣＤ４７阻害剤と腫瘍抗原に特異的である抗体とを含む医薬組成物。
【請求項４５】
ＣＤ４７阻害剤がＳＩＲＰαまたはＳＩＲＰα誘導体を含む、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４６】
ＳＩＲＰα誘導体が、配列番号１５または１６の残基１～１４９に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項４７】
ＣＤ４７阻害剤が融合タンパク質であり、Ｆｃ領域をさらに含む、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４８】
ＣＤ４７阻害剤が配列番号１５または１６に対する、少なくとも８０％、９０％、９５％、９９％、または１００％の配列同一性配列を有するポリペプチドを含む、請求項４７に記載の医薬組成物。
【請求項４９】

ＣＤ４７阻害剤がエボルパセプトである、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５０】
ＣＤ４７阻害剤がＴＴＩ－６２１、ＴＴＩ－６２２、ＤＳＰ－１０７、およびＳＬ－１７２１５４からなる群から選択される、請求項４５に記載の医薬組成物。
【請求項５１】
ＣＤ４７阻害剤が、抗体またはその抗原結合性断片を含み、抗体が、ＣＤ４７に特異的である、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５２】
ＣＤ４７に特異的である抗体が、マグロリマブ、レムソパルリマブ、ＡＯ－１７６、ＳＲＦ－２３１、ＩＢＩ－１８８、ＩＢＩ－３２２、ＩＭＣ－００２、ＭＩＬ－９５、ＴＧ－１８０１、ＺＬ－１２０１、ＡＫ－１１７（リグファリマブ）、およびＩＭＭ－０３０６からなる群から選択される、請求項５１に記載の医薬組成物。
【請求項５３】
ＣＤ４７阻害剤がＣＤ４７への結合が可能である低分子薬剤を含む、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５４】
低分子薬剤が、ＲＲｘ－００１およびＩＭＭ－０１からなる群から選択される、請求項５３に記載の医薬組成物。
【請求項５５】
ＣＤ４７が、配列番号１３により表されるポリペプチド配列を含む、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５６】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗体－薬物コンジュゲートが、リンカーを介して薬物へと接続された、腫瘍抗原に特異的である抗体を含み、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成する、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項５７】
薬物－リンカーが、以下の式：
【化８】
[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、腫瘍抗原に特異的である抗体へとコンジュゲートされている、請求項５６に記載の医薬組成物。
【請求項５８】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、または抗ＣＤＨ６抗体である、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５９】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項５８に記載の医薬組成物。

【請求項６０】

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と、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とを含む抗体である、請求項５９に記載の医薬組成物。

【請求項６１】

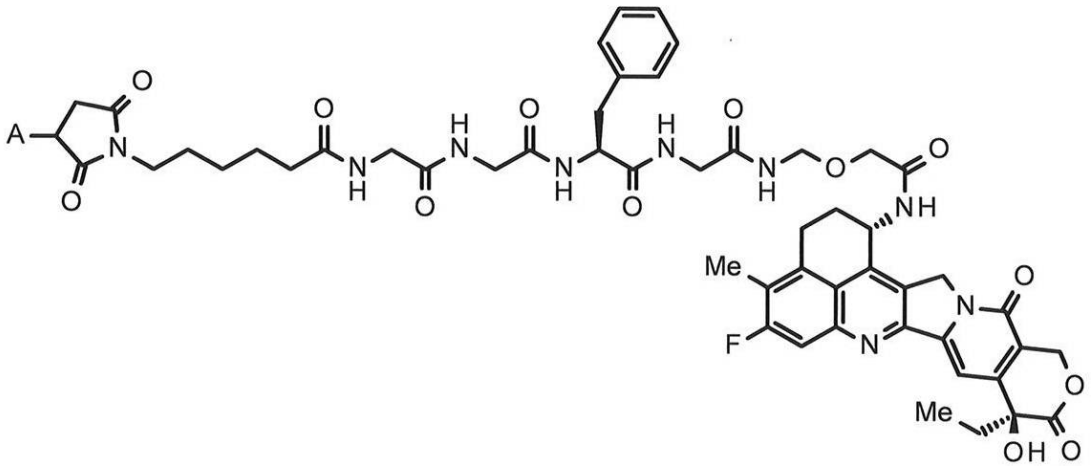
抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号２により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項５９に記載の医薬組成物。

【請求項６２】

抗ＨＥＲ２抗体が、リンカーおよび薬物をさらに含む抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗ＨＥＲ２抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化９】

[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］

により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＨＥＲ２抗体へとコンジュゲートされ、

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項５９に記載の医薬組成物。

【請求項６３】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項５８に記載の医薬組成物。

【請求項６４】

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３により表されるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号４により表されるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項６３に記載の医薬組成物。

【請求項６５】

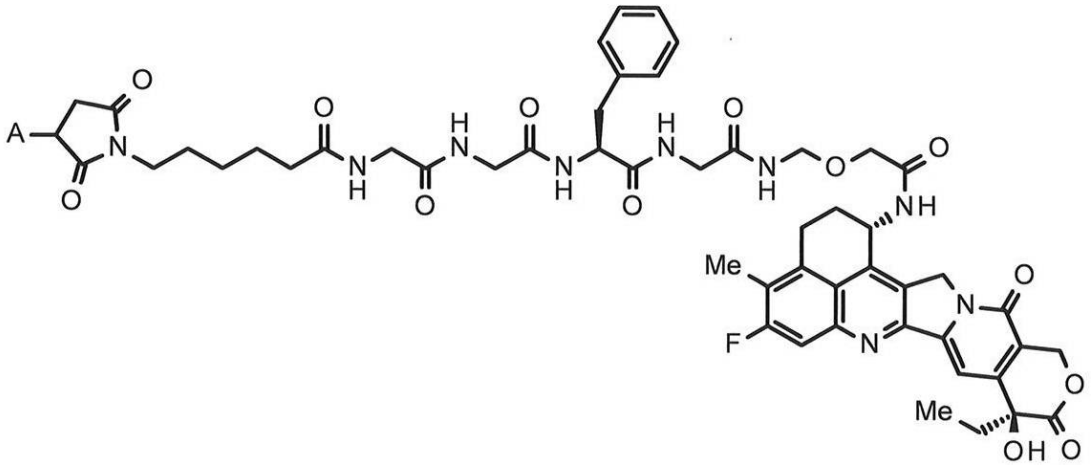
抗ＨＥＲ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項６４に記載の医薬組成物。

【請求項６６】

抗ＨＥＲ３抗体が、リンカーおよび薬物をさらに含む抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗ＨＥＲ３抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化１０】

[式１]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］

により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＨＥＲ３抗体へとコンジュゲートされ、

抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項６３に記載の医薬組成物。

【請求項６７】

腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項５８に記載の医薬組成物。

【請求項６８】

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と、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とを含む抗体である、請求項６７に記載の医薬組成物。

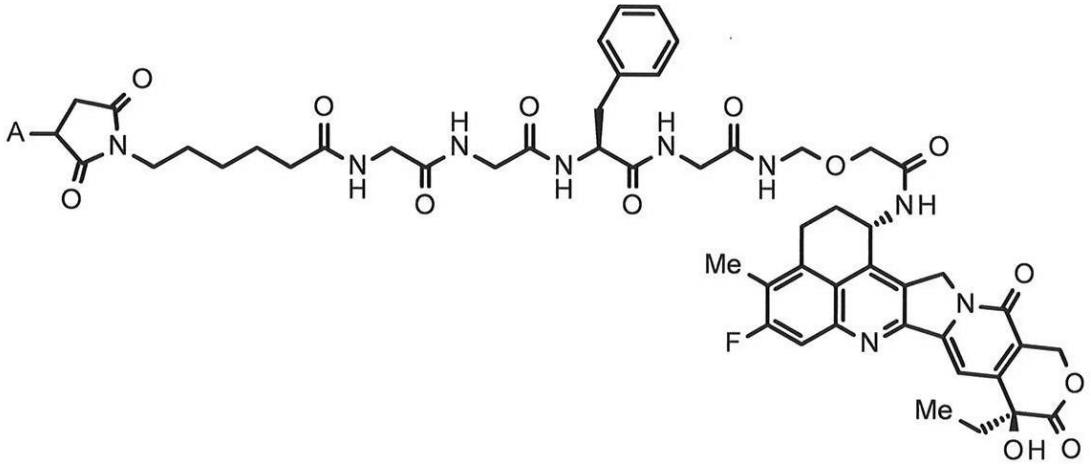
【請求項６９】

抗ＴＲＯＰ２抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項６８に記載の医薬組成物。

【請求項７０】

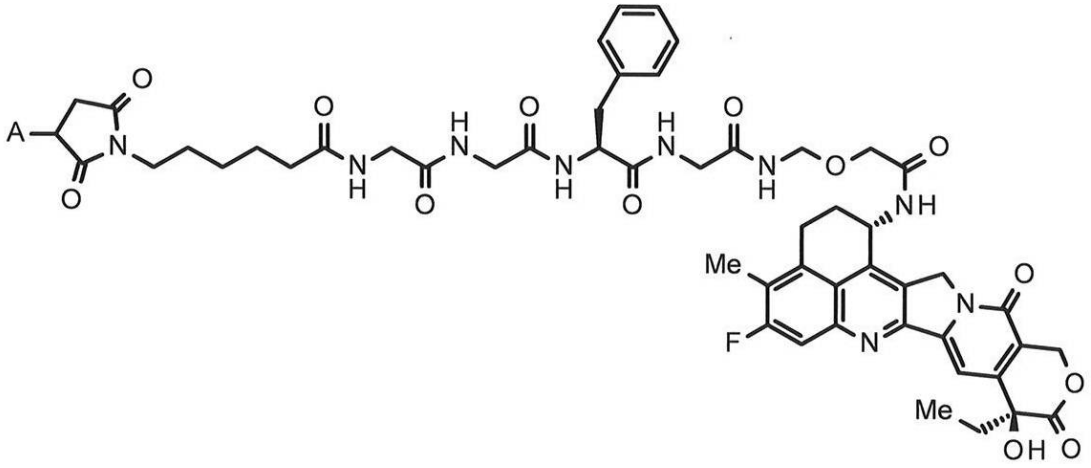
抗ＴＲＯＰ２抗体が、リンカーおよび薬物をさらに含む抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗ＴＲＯＰ２抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化１１】
[式1]



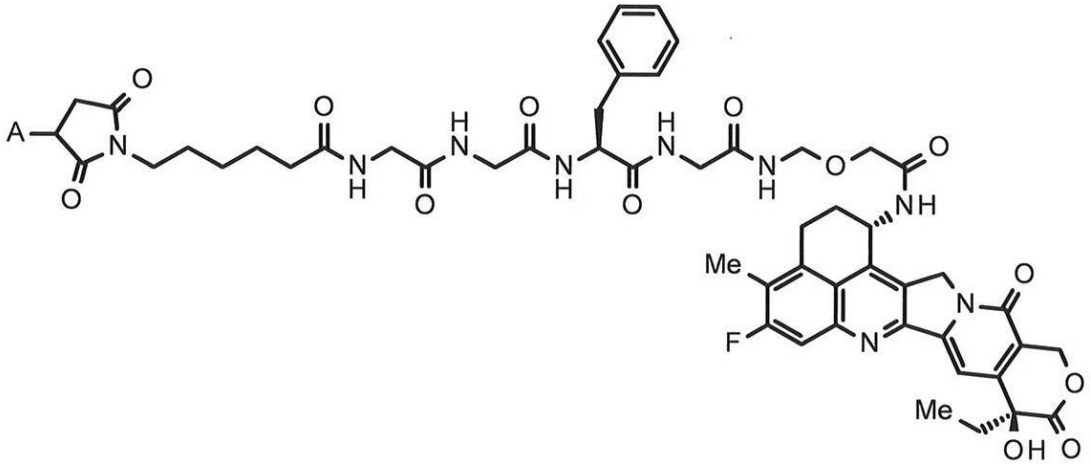
［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＴＲＯＰ２抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項６７に記載の医薬組成物。
【請求項７１】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項５８に記載の医薬組成物。
【請求項７２】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７のアミノ酸残基２０～４７１からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号８のアミノ酸残基２１～２３３からなるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項７１に記載の医薬組成物。
【請求項７３】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項７２に記載の医薬組成物。
【請求項７４】
抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、リンカーおよび薬物をさらに含む抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化１２】
[式1]



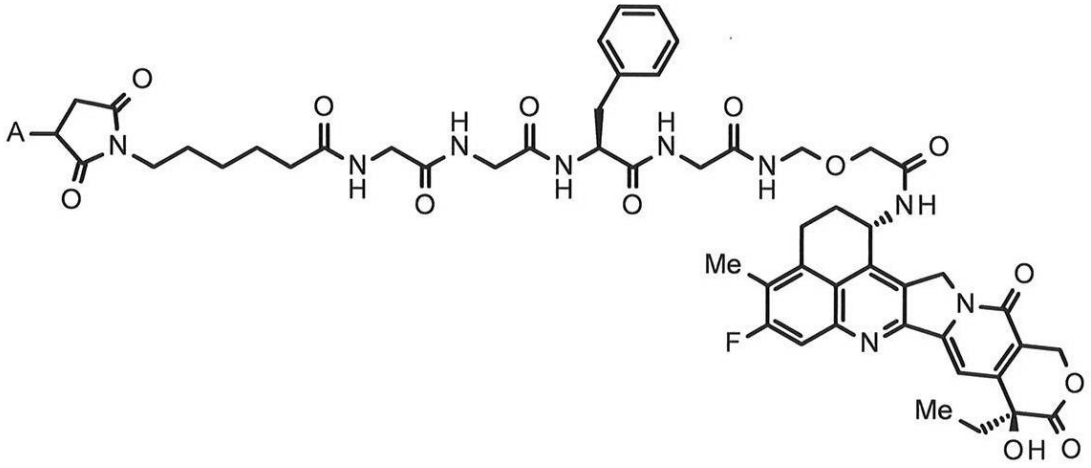
［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗Ｂ７－Ｈ３抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、３．５～４．５の範囲内にある、請求項７１に記載の医薬組成物。
【請求項７５】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項５８に記載の医薬組成物。
【請求項７６】
抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９のアミノ酸残基２０～４７２からなるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号１０のアミノ酸残基２１～２３４からなるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体である、請求項７５に記載の医薬組成物。
【請求項７７】
抗ＧＰＲ２０抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項７６に記載の医薬組成物。
【請求項７８】
抗ＧＰＲ２０抗体が、リンカーおよび薬物をさらに含む抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗ＧＰＲ２０抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化１３】
[式1]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＧＰＲ２０抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項７５に記載の医薬組成物。
【請求項７９】
腫瘍抗原に特異的である抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項５８に記載の医薬組成物。
【請求項８０】
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と、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とを含む抗体である、請求項７９に記載の医薬組成物。
【請求項８１】
抗ＣＤＨ６抗体が、重鎖のカルボキシル末端におけるリシン残基を欠く、請求項８０に記載の医薬組成物。
【請求項８２】
抗ＣＤＨ６抗体が、リンカーおよび薬物をさらに含む抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの一部であり、抗ＣＤＨ６抗体が、リンカーを介して薬物へと接続され、リンカーおよび薬物が、薬物－リンカーを形成し、薬物－リンカーが、以下の式：

【化１４】
[式1]



［式中、Ａは、抗体への接続位置を表す］
により表される薬物－リンカーであり、薬物－リンカーが、チオエーテル結合を介して、抗ＣＤＨ６抗体へとコンジュゲートされ、
抗体－薬物コンジュゲート内の抗体分子１つ当たりの、コンジュゲートされた薬物－リンカー単位の平均数が、７～８の範囲内にある、請求項７９に記載の医薬組成物。
【請求項８３】
ＣＤ４７阻害剤と、腫瘍抗原に特異的である抗体とが、異なる製剤中に、個別に含有された活性成分である、請求項４２または４３に記載の医薬組成物。
【請求項８４】
がんが、乳がん、胃がん、結腸直腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、食道胃接合部腺癌、胆管がん、パジェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆嚢がん、リンパ腫、白血病、および骨髄異形成症候群からなる群から選択される、少なくとも１つのがんである、請求項４２から４４のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054841

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 C07K16/30 C07K16/32 A61K39/395 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)
C07K A61K A61P

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.
X	WO 2020/243338 A1 (ALX ONCOLOGY INC [US]) 3 December 2020 (2020-12-03)	1-6,12, 15-18, 40-45, 51, 54-57, 79-86, 92, 95-98, 120,121
Y	paragraphs [0016] - [0018], [0028], [0029], [0032], [0067], [0261] - [0265], [0283]; examples 1, 2a, 2d	13,14, 19,52, 53,58, 93,94,99

-/--

[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
23 August 2023	24/10/2023

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	Stein, Annette

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/054841

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 3 101 032 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 7 December 2016 (2016-12-07) cited in the application the whole document; in particular process examples 3, 42, figure 5, evaluation example 4, SEQ ID NOs: 1 and 2	13,14, 19,52, 53,58, 93,94,99

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2023/054841

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

International application No.
PCT/IB2023/054841

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 1, 40, 81(all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-6, 12-19, 40-45, 51-58, 79-86, 92-99, 120, 121(all partially)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/IB2023/054841

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1, 40, 81(all partially)

As far as claims 1, 40 and 81 employ the functional feature "CD47 inhibitor" they lack clarity and support of disclosure within the meaning of Articles 5 and 6 PCT, because said functional definition solely refers to technical effects of the desired compounds and in no way provide information as to the structural or technical features thereof. Apart from rendering the claims unclear, said functional definitions put an undue burden on the skilled person seeking to establish the scope of the referred functional feature, in particular in view of the conclusion drawn in the present application on page 89, lines 20-23 that the CD47 inhibitor will have to block CD47-SIRPa interaction. Support and disclosure in the sense of Article 6 and 5 PCT is to be found only for a very small proportion of such inhibitors (which apparently have the required functional property), i.e. the specific CD47 inhibitors referred to in the description and recited in e.g. present claims 2-11.
The
non-compliance with the substantive provisions is to such an extent, that the search was performed taking into consideration the non-compliance in determining the extent of the search of claims 1, 40 and 81 (PCT Guidelines 9.19 and 9.23).
The search of these claims was restricted to
those claimed compounds which appear to be supported, i.e. the CD47 inhibitors specified in, e.g. claims 2-11.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) PCT declaration be overcome.

International Application No. PCT/IB2023/054841

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-6, 12-19, 40-45, 51-58, 79-86, 92-99, 120, 121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is Evorpacept and the antibody specific for a tumor antigen is an anti-HER2 antibody; and related subject-matter.

---

2. claims: 1-6, 12-15, 20-23, 40-45, 51-54, 59-62, 79-86, 92-95, 100-103, 120, 121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is Evorpacept and the antibody specific for a tumor antigen is an anti-HER3 antibody; and related subject-matter.

---

3. claims: 1-6, 12-15, 24-27, 40-45, 51-54, 63-66, 79-86, 92-95, 104-107, 120, 121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is Evorpacept and the antibody specific for a tumor antigen is an anti-TROP2 antibody; and related subject-matter.

---

4. claims: 1-6, 12-15, 28-31, 40-45, 51-54, 67-70, 79-86, 92-95, 108-111, 120, 121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is Evorpacept and the antibody specific for a tumor antigen is an anti-B7-H3 antibody; and related subject-matter.

---

5. claims: 1-6, 12-15, 32-35, 40-45, 51-54, 71-74, 79-86, 92-95, 112-115, 120, 121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is Evorpacept and the antibody specific for a tumor antigen is an anti-GPR2 antibody; and related

International Application No. PCT/IB2023/054841

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

subject-matter.

---

6. claims: 1-6, 12-15, 36-45, 51-54, 75-86, 92-95, 116-121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is Evorpacept and the antibody specific for a tumor antigen is an anti-CDH6 antibody; and related subject-matter.

---

7. claims: 1, 7, 12-40, 46, 51-81, 87, 92-121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is TTI-621; and related subject-matter.

---

8. claims: 1, 7, 12-40, 46, 51-81, 87, 92-121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is TTI-622; and related subject-matter.

---

9. claims: 1, 7, 12-40, 46, 51-81, 87, 92-121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is DSP-107; and related subject-matter.

---

10. claims: 1, 7, 12-40, 46, 51-81, 87, 92-121(all partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor is SL-172154; and related subject-matter.

---

11. claims: 8, 9, 47, 48, 88, 89(completely); 1, 12-40, 51-81, 92-121(partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor comprises and antibody or an antigen-binding fragment thereof, wherein the antibody is specific for CD47; and related subject-matter.

International Application No. PCT/IB2023/054841

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

---

12. claims: 10, 11, 49, 50, 90, 91(completely); 1, 12-40, 51-81, 92-121(partially)

A pharmaceutical composition comprising:
i. a CD47 inhibitor; and
ii. an antibody specific for a tumor antigen; wherein the CD47 inhibitor comprises a small-molecule agent capable of binding to CD47; and related subject-matter.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020243338 A1	03-12-2020	AU 2020282791 A1	09-12-2021
		BR 112021024003 A2	19-04-2022
		CA 3141130 A1	03-12-2020
		CL 2021003174 A1	22-07-2022
		CN 114126648 A	01-03-2022
		CO 2021017299 A2	17-01-2022
		EP 3976099 A1	06-04-2022
		IL 288390 A	01-01-2022
		JP 2022534212 A	28-07-2022
		KR 20220044904 A	12-04-2022
		MA 56045 A	06-04-2022
		SG 11202112733X A	30-12-2021
		US 2020392199 A1	17-12-2020
		US 2022213166 A1	07-07-2022
		US 2022242928 A1	04-08-2022
		WO 2020243338 A1	03-12-2020
EP 3101032 A1	07-12-2016	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
		CY 1124774 T1	25-11-2022
		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

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2023/054841

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		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
		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
		TW 202322817 A	16-06-2023
		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

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）
C07K	*16/30*	*(2006.01)*	A61P	35/02	
C07K	*19/00*	*(2006.01)*	C07K	16/30	
			C07K	19/00	

,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 河崎 徳人
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 石田 さおり
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 須江 真由美
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 大塚 貴文
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 CC27 CC41 EE41 EE59 FF70
4C084 AA19 MA02 NA05 NA14 ZB26 ZB27
4C085 AA14 AA26 BB11 BB31 EE01
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA41 CA40 DA75 DA76 EA20