明　細　書

発明の名称 ：

抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤の組み合わせ

技術分野

[0001] 本発明は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法に関する。

背景技術

[0002] ＤＮＡ損傷のタイプとして、一本鎖切断と二本鎖切断が知られており、それぞれに修復機構が存在する。ＤＮＡ損傷のタイプが一本鎖切断の場合には、主にＰＡＲＰ（ポリアデノシン５’ニリン酸（ＡＤＰ）リボースポリメラーゼ）が作用することにより、塩基除去修復による修復が行われる。ＤＮＡ損傷のタイプが二本鎖切断の場合には、主にＢＲＣＡ、ＡＴＭ、ＲＡＤ５１等が作用することにより、相同組換え修復による修復が行われる（非特許文献１）。

[0003] ＰＡＲＰ阻害剤は、ＰＡＲＰ（特にＰＡＲＰ－１及びＰＡＲＰ－２）を阻害することにより、一本鎖切断の修復を妨げる機能を有する薬剤である。乳がんや卵巣がん等の一部のがんでは、二本鎖切断の修復に異常があることが知られており、ＰＡＲＰ阻害剤は、これらのがんに対し、合成致死による抗腫瘍効果が認められている（非特許文献２～５）。

[0004] ＰＡＲＰ阻害剤としては、オラパリブ（Ｏｌａｐａｒｉｂ）（非特許文献６）、ルカパリブ（Ｒｕｃａｐａｒｉｂ）（非特許文献７）、ニラパリブ（Ｎｉｒａｐａｒｉｂ）（非特許文献８）、及びタラゾパリブ（Ｔａｌａｚｏｐａｒｉｂ）（非特許文献９）等が知られている。

[0005] ＰＡＲＰ阻害剤と他の抗がん剤を併用することにより、合成致死に類似した効果を得られることも知られている（非特許文献１０）。例えば、ＰＡＲ

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

[0006] がん細胞表面に発現し、かつ細胞に内在化できる抗原に結合する抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体－薬物コンジュゲート（Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ；　ＡＤＣ）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることが期待できる（非特許文献１８～２２）。

[0007] 抗体－薬物コンジュゲートの一つとして、抗体とトポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体－薬物コンジュゲートが知られている（特許文献１～９、非特許文献２３～２７）。

[0008] 上記の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤の併用効果を示した試験結果や、その試験結果を示唆するような科学的根拠は知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２０１４／０５７６８７号
特許文献2：国際公開第２０１４／０６１２７７号
特許文献3：国際公開第２０１５／０９８０９９号
特許文献4：国際公開第２０１５／１１５０９１号
特許文献5：国際公開第２０１５／１４６１３２号
特許文献6：国際公開第２０１５／１５５９７６号
特許文献7：国際公開第２０１５／１５５９９８号
特許文献8：国際公開第２０１８／１３５５０１号
特許文献9：国際公開第２０１８／２１２１３６号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Lord CJ, et al., Nature (2012) 481, 287-294.

非特許文献2：Benafif S, et al., Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.

非特許文献3：Fong PC, et al., N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.

非特許文献4：Fong PC, et al., J. Clin. Oncol. (2010) 28, 2512-2519.

非特許文献5：Gelmon KA, et al., Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.

非特許文献6：Menear KA, et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.

非特許文献7：Gillmore AT, et al., Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.

非特許文献8：Jones P, et al., J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.

非特許文献9：Shen Y, et al., Clin. Cancer Res. (2013) 19(18), 5003-15.

非特許文献10：Oza AM, et al., Lancet Oncol. (2015) 16, 87-97.

非特許文献11：Tahara M, et al., Mol. Cancer Ther. (2014) 13, 1170-1180.

非特許文献12：Miknyoczki S, et al., Mol. Cancer Ther. (2007) 6, 2290-2302.

非特許文献13：Calabrese CR, et al., J. Natl. Cancer Inst. (2004) 96, 56-67.

非特許文献14：Smith LM, et al., Clin. cancer res. (2005) 11, 8449-8457.

非特許文献15：Genther Williams SM, et al., Cancer Cell Int. (2015) 15:14.

非特許文献16：Cardillo TM, et al., Clin. cancer res. (2017) 13, 3405-3415.

非特許文献17：Chen EX, Invest. New Drugs (2016) 4, 450-457.

非特許文献18：Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非特許文献19：Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非特許文献20：Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非特許文献21：Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非特許文献22：Burris HA. et al., J. Clin. Oncol. (2011) 29(4): 398-405.

非特許文献23：Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

非特許文献24：Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

非特許文献25：Doi T, et al., Lancet Oncol. (2017) 18, 1512-22.

非特許文献26：Takegawa N, et al., Int. J. Cancer (2017) 141, 1682-1689.

非特許文献27：Yonesaka K, et al., Int. Oncogene (2018) 141, 1682-1689 (2017).

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート（エキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体－薬物コンジュゲート）は、単剤でも優れた抗腫瘍効果を示すことが確認されている。しかし、作用メカニズムの異なる他の抗がん剤と組み合わせて使用することにより、がん細胞の増殖を複合的に抑制し、より優れた抗腫瘍効果を発揮し得る治療法の獲得が望まれる。

[0012] 本発明は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、特定

の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が組み合わされて投与されることにより、優れた併用効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

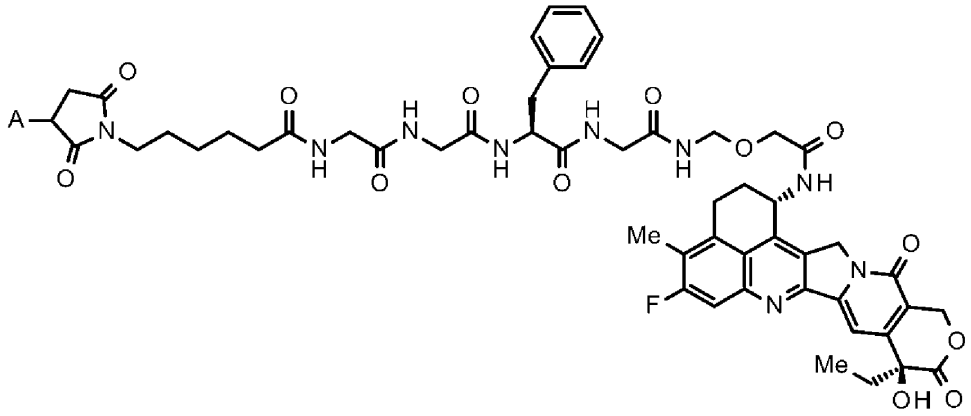
[0014] すなわち、本発明は、以下の［１］～［３６８］を提供する。

［１］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0015] [化1]



[0016] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

［２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［１］に記載の医薬組成物。

［３］

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

［４］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号２６乃至３３に記載

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

[0017] ［５］

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

［６］

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

［７］

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

［８］

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

［９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［２

］に記載の医薬組成物。

［１０］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［９］に記載の医薬組成物。

[0018] ［１１］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１０］に記載の医薬組成物。

［１２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［９］から［１１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２］に記載の医薬組成物。

［１４］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１３］に記載の医薬組成物。

［１５］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１４］に記載の医薬組成物。

[0019] ［１６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１３］から［１５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２］に記載の医薬組成物。

［１８］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７］に記載の医薬組成物。

［１９］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１８］に記載の医薬組成物。

［２０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１７］から［１９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[0020] ［２１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［２］に記載の医薬組成物。

［２２］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２１］に記載の医薬組成物。

［２３］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２２］に記載の医薬組成物。

［２４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２１］から［２３］のいずれか１項に記

載の医薬組成物。

［２５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［２］に記載の医薬組成物。

[0021] ［２６］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２５］に記載の医薬組成物。

［２７］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２６］に記載の医薬組成物。

［２８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２５］から［２７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２９］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［１］から［２８］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３０］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２９］に記載の医薬組成物。

[0022] ［３１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２９］に記載の医薬組成物。

［３２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［

２９］に記載の医薬組成物。

［３３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２９］に記載の医薬組成物。

［３４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２９］に記載の医薬組成物。

［３５］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１］から［３４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[0023] ［３６］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１］から［３５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３７］

乳がんの治療のための、［３６］に記載の医薬組成物。

［３８］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［３７］に記載の医薬組成物。

［３９］

胃がんの治療のための、［３６］に記載の医薬組成物。

［４０］

卵巣がんの治療のための、［３６］に記載の医薬組成物。

[0024] ［４１］

肺がんの治療のための、［３６］に記載の医薬組成物。

［４２］

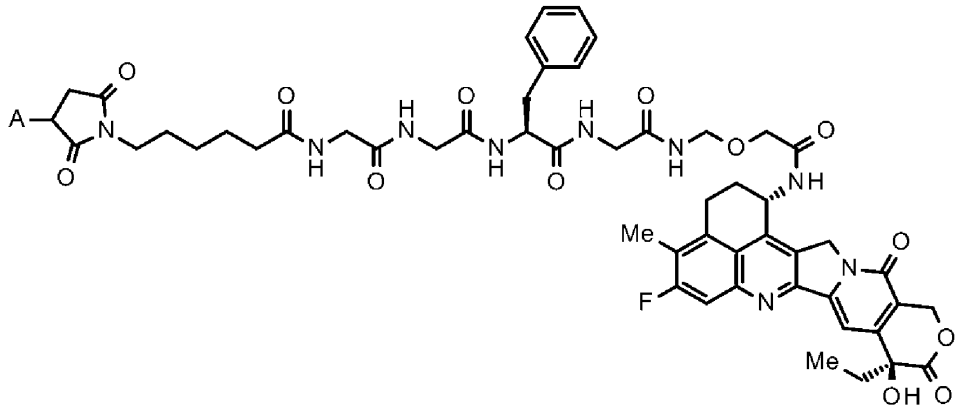
膵臓がんの治療のための、［３６］に記載の医薬組成物。

［４３］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0025] [化2]



[0026] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

［４４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［４３］に記載の治療方法。

［４５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［４４］に記載の治療方法。

[0027] ［４６］

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

てアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［４５］に記載の治療方法。

［４７］

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

［４８］

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

［４９］

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

［５０］

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

[0028] ［５１］

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

［５２］

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

［５３］

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

［５４］

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

［５５］

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

[0029] ［５６］

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

［５７］

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

［５８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［５５］から［５７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５９］

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

［６０］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［５９］に記載の治療方法。

[0030] ［６１］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［６０］に記載の治療方法。

［６２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［５９］から［６１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［４４］に記載の治療方法。

［６４］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［６３］に記載の治療方法。

［６５］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［６４］に記載の治療方法。

[0031] ［６６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［６３］から［６５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［４４］に記載の治療方法。

［６８］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［６７］に記載の治療方法。

［６９］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［６８］に記載の治療方法。

［７０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［６７］から［６９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0032] ［７１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［４３］から［７０］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［７１］に記載の治療方法。

［７３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［７１］に記載の治療方法。

［７４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［７１］に記載の治療方法。

［７５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［７１］に記載の治療方法。

[0033] ［７６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［７１］に記載の治療方法。

［７７］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［４３］から［７６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７８］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［４３］から［７７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７９］

乳がんの治療のための、［７８］に記載の治療方法。

［８０］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［７９］に記載の治療方法。

[0034] ［８１］

胃がんの治療のための、［７８］に記載の治療方法。

［８２］

卵巣がんの治療のための、［７８］に記載の治療方法。

［８３］

肺がんの治療のための、［７８］に記載の治療方法。

［８４］

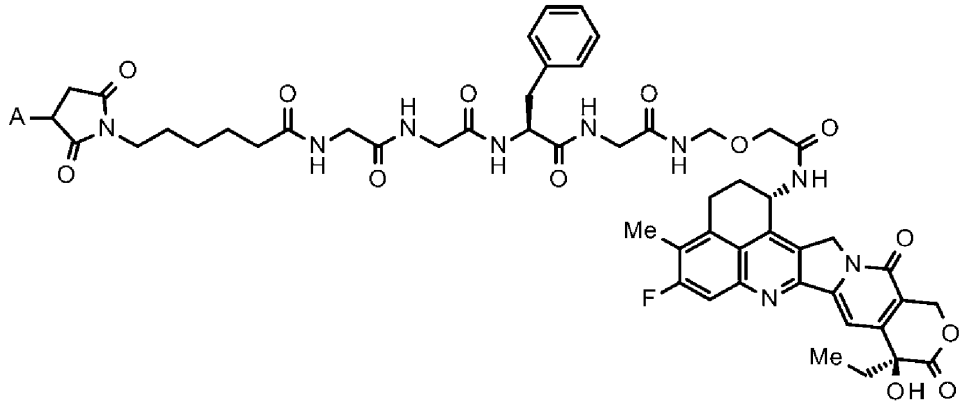
膵臓がんの治療のための、［７８］に記載の治療方法。

［８５］

ＰＡＲＰ阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための

式

[0035] [化3]



[0036] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

[0037] ［８６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［８５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［８７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［８６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［８８］

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

アミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［８７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［８９］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［８７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９０］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［８７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0038] ［９１］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［８７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［８７］から［９１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［８６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９４］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［９３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９５］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［９４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0039] ［９６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［９３］から［９５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［８６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９８］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［９７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［９９］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［９８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１００］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［９７］から［９９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0040] ［１０１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［８６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０２］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１０１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０３］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１０１］から［１０３］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［８６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0041] ［１０６］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１０５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０７］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１０６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１０５］から［１０７］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１０９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［８６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１０］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１０９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0042] ［１１１］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１１０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１０９］から［１１１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［８５］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１１３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１１３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0043] ［１１６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１１３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１７］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１１３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１１３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１１９］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［８５］から［１１８］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２０］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［８５］から［１１９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0044] ［１２１］

乳がんの治療のための、［１２０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２２］

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

［１２３］

胃がんの治療のための、［１２０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２４］

卵巣がんの治療のための、［１２０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２５］

肺がんの治療のための、［１２０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0045] ［１２６］

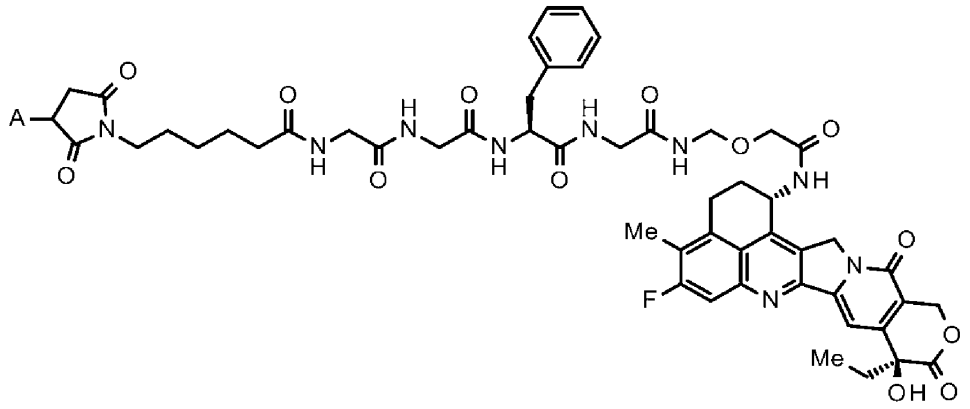
膵臓がんの治療のための、［１２０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２７］

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

式

[0046] [化4]



[0047] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

［１２８］

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

［１２９］

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

［１３０］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号２６乃至３３に記載

のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１においてアミノ酸番号５１乃至５８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１においてアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［１２９］に記載の使用。

[0048] ［１３１］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［１２９］に記載の使用。

［１３２］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１２９］に記載の使用。

［１３３］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１２９］に記載の使用。

［１３４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１２９］から［１３３］のいずれか１項に記載の使用。

［１３５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［１

２８］に記載の使用。

[0049] ［１３６］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１３５］に記載の使用。

［１３７］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１３６］に記載の使用。

［１３８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１３５］から［１３７］のいずれか１項に記載の使用。

［１３９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１２８］に記載の使用。

［１４０］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１３９］に記載の使用。

[0050] ［１４１］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１４０］に記載の使用。

［１４２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１３９］から［１４１］のいずれか１項に記載の使用。

［１４３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１２８］に記載の使用。

［１４４］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１４３］に記載の使用。

［１４５］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１４４］に記載の使用。

[0051] ［１４６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１４３］から［１４５］のいずれか１項に記載の使用。

［１４７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［１２８］に記載の使用。

［１４８］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１４７］に記載の使用。

［１４９］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１４８］に記載の使用。

［１５０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１４７］から［１４９］のいずれか１項

に記載の使用。

[0052] ［１５１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［１２８］に記載の使用。

［１５２］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１５１］に記載の使用。

［１５３］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１５２］に記載の使用。

［１５４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１５１］から［１５３］のいずれか１項に記載の使用。

［１５５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［１２７］から［１５４］のいずれか１項に記載の使用。

[0053] ［１５６］

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

［１５７］

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

［１５８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［

１５５］に記載の使用。

［１５９］

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

［１６０］

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

[0054] ［１６１］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１２７］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６２］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１２７］から［１６１］のいずれか１項に記載の使用。

［１６３］

乳がんの治療のための、［１６２］に記載の使用。

［１６４］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［１６３］に記載の使用。

［１６５］

胃がんの治療のための、［１６２］に記載の使用。

[0055] ［１６６］

卵巣がんの治療のための、［１６２］に記載の使用。

［１６７］

肺がんの治療のための、［１６２］に記載の使用。

［１６８］

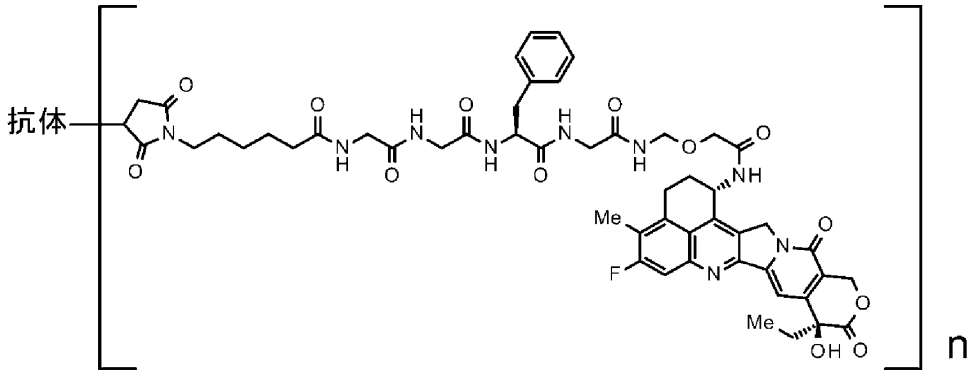
膵臓がんの治療のための、［１６２］に記載の使用。

［１６９］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0056] [化5]



[0057] （式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

［１７０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［１６９］に記載の医薬組成物。

[0058] ［１７１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［１７０］に記載の医薬組成物。

［１７２］

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

てアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［１７１］に記載の医薬組成物。

［１７３］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［１７１］に記載の医薬組成物。

［１７４］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７１］に記載の医薬組成物。

［１７５］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７１］に記載の医薬組成物。

[0059] ［１７６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１７１］から［１７５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１７７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［１７０］に記載の医薬組成物。

［１７８］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７７］に記載の医薬組成物。

［１７９］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１７８］に記載の医薬組成物。

［１８０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１７７］から［１７９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[0060] ［１８１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１７０］に記載の医薬組成物。

［１８２］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１８１］に記載の医薬組成物。

［１８３］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１８２］に記載の医薬組成物。

［１８４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１８１］から［１８３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１８５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１７０］に記載の医薬組成物。

[0061] ［１８６］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１８５］に記載の医薬組成物。

［１８７］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１８６］に記載の医薬組成物。

［１８８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１８５］から［１８７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１８９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［１７０］に記載の医薬組成物。

［１９０］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１８９］に記載の医薬組成物。

[0062] ［１９１］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１９０］に記載の医薬組成物。

［１９２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１８９］から［１９１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１９３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［１７０］に記載の医薬組成物。

［１９４］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１９３］に記載の医薬組成物。

［１９５］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１９４］に記載の医薬組成物。

[0063] ［１９６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１９３］から［１９５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１９７］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［１６９］から［１９６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１９８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１９７］に記載の医薬組成物。

［１９９］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１９７］に記載の医薬組成物。

［２００］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１９７］に記載の医薬組成物。

[0064] ［２０１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１９７］に記載の医薬組成物。

［２０２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［１９７］に記載の医薬組成物。

［２０３］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１６９］から［２０２］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２０４］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１６９］から［２０３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２０５］

乳がんの治療のための、［２０４］に記載の医薬組成物。

[0065] ［２０６］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［２０５］に記載の医薬組成物。

［２０７］

胃がんの治療のための、［２０４］に記載の医薬組成物。

［２０８］

卵巣がんの治療のための、［２０４］に記載の医薬組成物。

［２０９］

肺がんの治療のための、［２０４］に記載の医薬組成物。

［２１０］

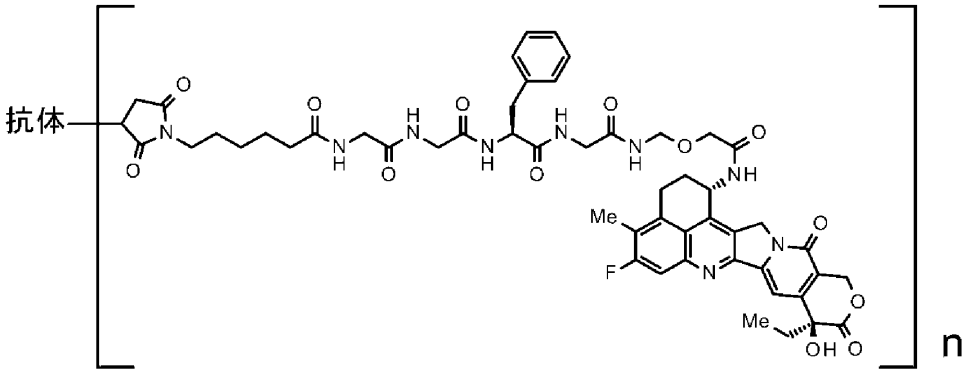
膵臓がんの治療のための、［２０４］に記載の医薬組成物。

[0066] ［２１１］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0067] [化6]



[0068] （式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

［２１２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［２１１］に記載の治療方法。

［２１３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［２１２］に記載の治療方法。

［２１４］

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

至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［２１３］に記載の治療方法。

［２１５］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［２１３］に記載の治療方法。

[0069] ［２１６］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２１３］に記載の治療方法。

［２１７］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２１３］に記載の治療方法。

［２１８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２１３］から［２１７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２１９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［２１２］に記載の治療方法。

［２２０］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２１９］に記載の治療方法。

[0070] ［２２１］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２２０］に記載の治療方法。

［２２２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２１９］から［２２１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２２３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２１２］に記載の治療方法。

［２２４］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２２３］に記載の治療方法。

［２２５］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２２４］に記載の治療方法。

[0071] ［２２６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［２２３］から［２２５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２２７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２１２］に記載の治療方法。

［２２８］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１

乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２２７］に記載の治療方法。

［２２９］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２２８］に記載の治療方法。

［２３０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［２２７］から［２２９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0072] ［２３１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［２１２］に記載の治療方法。

［２３２］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２３１］に記載の治療方法。

［２３３］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２３２］に記載の治療方法。

［２３４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２３１］から［２３３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２３５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［２１２］に記載の治療方法。

[0073] ［２３６］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２３５］に記載の治療方法。

［２３７］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２３６］に記載の治療方法。

［２３８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２３５］から［２３７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２３９］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［２１１］から［２３８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２４０］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２３９］に記載の治療方法。

[0074] ［２４１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２３９］に記載の治療方法。

［２４２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２３９］に記載の治療方法。

［２４３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２３９］に記載の治療方法。

［２４４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２３９］に記載の医薬組成物。

［２４５］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２１１］から［２４４］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0075] ［２４６］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［２１１］から［２４５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［２４７］

乳がんの治療のための、［２４６］に記載の治療方法。

［２４８］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［２４７］に記載の治療方法。

［２４９］

胃がんの治療のための、［２４６］に記載の治療方法。

［２５０］

卵巣がんの治療のための、［２４６］に記載の治療方法。

[0076] ［２５１］

肺がんの治療のための、［２４６］に記載の治療方法。

［２５２］

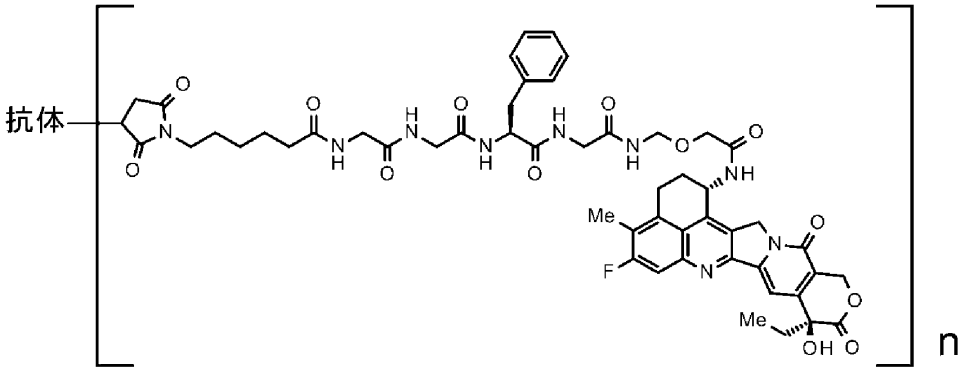
膵臓がんの治療のための、［２４６］に記載の治療方法。

［２５３］

ＰＡＲＰ阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための

式

[0077] [化7]



[0078] （式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）
で示される抗体－薬物コンジュゲート。

［２５４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［２５３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２５５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［２５４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0079] ［２５６］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号２６乃至３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１においてアミノ酸番号５１乃至５８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１においてアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［２５５］に記載の抗体－薬物コンジュゲ

ート。

［２５７］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［２５５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２５８］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２５５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２５９］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２５５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６０］

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

[0080] ［２６１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［２５４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６２］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２６１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６３］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６４］

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

［２６５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２５４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0081] ［２６６］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２６５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６７］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２６６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６８］

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

［２６９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２５４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７０］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［

２６９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0082] ［２７１］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２７０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［２６９］から［２７１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［２５４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７４］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２７３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７５］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２７４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0083] ［２７６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２７３］から［２７５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［２５４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７８］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に

記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２７７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２７９］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［２７８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２７７］から［２７９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0084] ［２８１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［２５３］から［２８０］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２８１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２８１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２８１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［２８１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0085] ［２８６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［

２８１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８７］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２５３］から［２８６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８８］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［２５３］から［２８７］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２８９］

乳がんの治療のための、［２８８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２９０］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［２８９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0086] ［２９１］

胃がんの治療のための、［２８８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２９２］

卵巣がんの治療のための、［２８８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２９３］

肺がんの治療のための、［２８８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２９４］

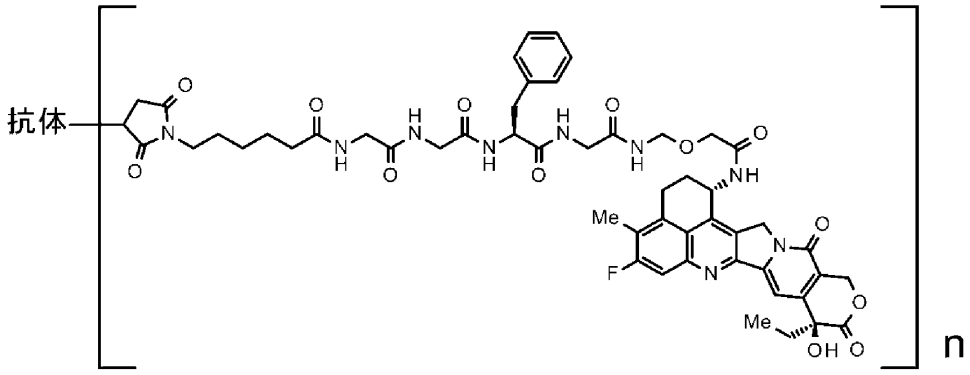
膵臓がんの治療のための、［２８８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２９５］

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

式

[0087] [化8]



[0088] （式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートの使用。

[0089] ［２９６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［２９５］に記載の使用。

［２９７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［２９６］に記載の使用。

［２９８］

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

至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［２９７］に記載の使用。

［２９９］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、［２９７］に記載の使用。

［３００］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２９７］に記載の使用。

[0090] ［３０１］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２９７］に記載の使用。

［３０２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２９７］から［３０１］のいずれか１項に記載の使用。

［３０３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［２９６］に記載の使用。

［３０４］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［３０３］に記載の使用。

［３０５］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［３０４］に記載の使用。

[0091] ［３０６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［３０３］から［３０５］のいずれか１項に記載の使用。

［３０７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［２９６］に記載の使用。

［３０８］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［３０７］に記載の使用。

［３０９］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［３０８］に記載の使用。

［３１０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［３０７］から［３０９］のいずれか１項に記載の使用。

[0092] ［３１１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［２９６］に記載の使用。

［３１２］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１

乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［３１１］に記載の使用。

［３１３］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［３１２］に記載の使用。

［３１４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［３１１］から［３１３］のいずれか１項に記載の使用。

［３１５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［２９６］に記載の使用。

[0093] ［３１６］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［３１５］に記載の使用。

［３１７］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［３１６］に記載の使用。

［３１８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［３１５］から［３１７］のいずれか１項に記載の使用。

［３１９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［２９６］に記載の使用。

［３２０］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［３１９］に記載の使用。

[0094] ［３２１］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［３２０］に記載の使用。

［３２２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［３１９］から［３２１］のいずれか１項に記載の使用。

［３２３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［２９５］から［３２２］のいずれか１項に記載の使用。

［３２４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３２３］に記載の使用。

［３２５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３２３］に記載の使用。

[0095] ［３２６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３２３］に記載の使用。

［３２７］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３２３］に記載の使用。

［３２８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３２３］に記載の使用。

［３２９］

抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２９５］から［３２８］のいずれか１項に記載の使用。

［３３０］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［２９５］から［３２９］のいずれか１項に記載の使用。

[0096] ［３３１］

乳がんの治療のための、［３３０］に記載の使用。

［３３２］

ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、［３３１］に記載の使用。

［３３３］

胃がんの治療のための、［３３０］に記載の使用。

［３３４］

卵巣がんの治療のための、［３３０］に記載の使用。

［３３５］

肺がんの治療のための、［３３０］に記載の使用。

[0097] ［３３６］

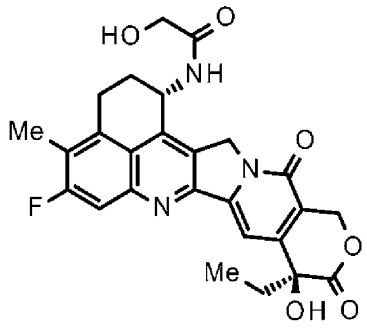
膵臓がんの治療のための、［３３０］に記載の使用。

［３３７］

式

[0098]

[化9]



[0099] で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤と、ＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物。

［３３８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［３３７］に記載の医薬組成物。

［３３９］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３３８］に記載の医薬組成物。

［３４０］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３３８］に記載の医薬組成物。

[0100] ［３４１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３３８］に記載の医薬組成物。

［３４２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３３８］に記載の医薬組成物。

［３４３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［

３３８］に記載の医薬組成物。

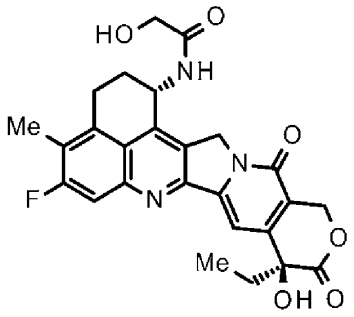
［３４４］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３３７］から［３４３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３４５］

式

[0101] [化10]



[0102] で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤と、ＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法。

[0103] ［３４６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［３４５］に記載の治療方法。

［３４７］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３４６］に記載の治療方法。

［３４８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３４６］に記載の治療方法。

［３４９］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３４６］に記載の治療方法。

［３５０］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３４６］に記載の治療方法。

[0104] ［３５１］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３４６］に記載の治療方法。

［３５２］

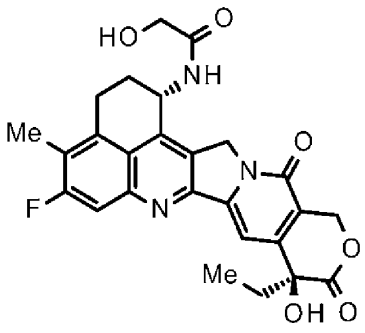
乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３４５］から［３５１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［３５３］

ＰＡＲＰ阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための

式

[0105] [化11]



[0106] で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤。

［３５４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［３５３］に記載の抗がん剤。

［３５５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３５４］に記載の抗がん剤。

[0107] ［３５６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３５４］に記載の抗がん剤。

［３５７］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３５４］に記載の抗がん剤。

［３５８］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３５４］に記載の抗がん剤。

［３５９］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３５４］に記載の抗がん剤。

［３６０］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３５３］から［３５９］のいずれか１項に記載の抗がん剤。

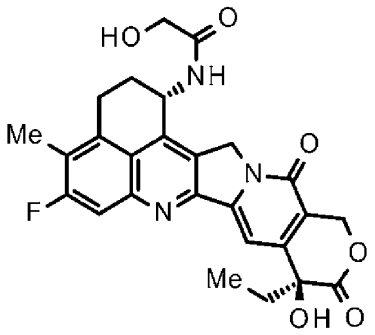
[0108] ［３６１］

ＰＡＲＰ阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療す

るための医薬の製造のための

式

[0109] [化12]



[0110] で示される薬物を腫瘍内で遊離することを特徴とする抗がん剤の使用。

［３６２］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、［３６１］に記載の使用。

［３６３］

ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３６２］に記載の使用。

［３６４］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３６２］に記載の使用。

［３６５］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３６２］に記載の使用。

[0111] ［３６６］

ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３６２］に記載の使用。

［３６７］

ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、［３６２］に記載の使用。

［３６８］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３６１］から［３６７］のいずれか１項に記載の使用。

発明の効果

[0112] 本発明により、特定の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとＰＡＲＰ阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0113] [図1]抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号１）を示した図である。

[図2]抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示した図である。

[図3]抗ＨＥＲ３抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号３）を示した図である。

[図4]抗ＨＥＲ３抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号４）を示した図である。

[図5]抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号５）を示した図である。

[図6]抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号６）を示した図である。

[図7]抗Ｂ７－Ｈ３抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号７）を示した図である。

[図8]抗Ｂ７－Ｈ３抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号８）を示した図である。

[図9]抗ＧＰＲ２０抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号９）を示した図である。

[図10]抗ＧＰＲ２０抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１０）を示した図である。

[図11]抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号１１）を示した図である。

[図12]抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１２）を示した図である。

[図13]ＫＰＬ－４細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図14]ＫＰＬ－４細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図15]ＫＰＬ－４細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びニラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とニラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図16]ＫＰＬ－４細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びルカパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図17]ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図18]ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図19]ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びルカパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図20]ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ

（１）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図21]ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図22]ＳＫ－ＯＶ－３細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図23]ＳＫ－ＯＶ－３細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図24]ＭＸ－１細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図25]ＭＸ－１細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びタラゾパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図26]ＭＸ－１細胞を皮下移植したマウスにおけるＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[図37]ＯＶ－９０細胞を皮下移植したマウスにおけるＣＤＨ６－ＡＤＣ（１

）、及びオラパリブそれぞれの単剤投与群、並びに、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とオラパリブの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

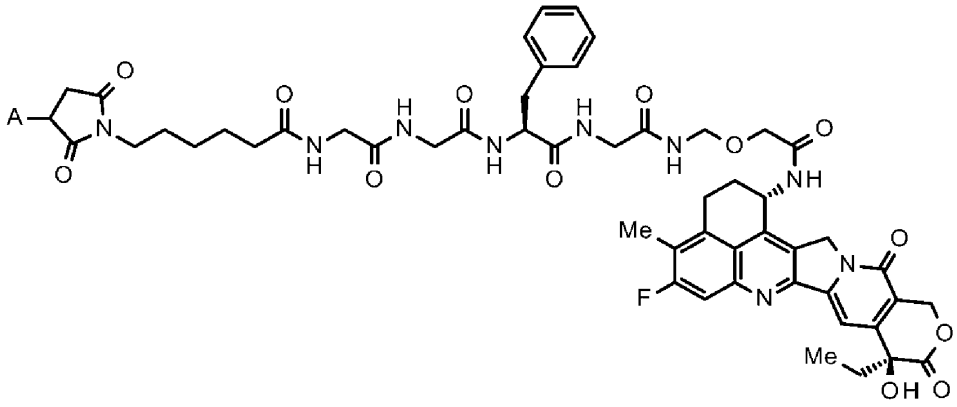
発明を実施するための形態

[0114] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0115] １．抗体－薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0116] [化13]



[0117] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

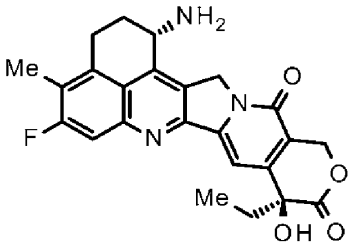
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである。

[0118] 本発明においては、抗体－薬物コンジュゲートのうち、リンカー及び薬物からなる部分構造を「薬物リンカー」と称する。この薬物リンカーは抗体の鎖間のジスルフィド結合部位（２箇所の重鎖－重鎖間、及び２箇所の重鎖－軽鎖間）において生じたチオール基（言い換えれば、システイン残基の硫黄原子）に結合している。

[0119] 本発明の薬物リンカーは、トポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカン（ＩＵＰＡＣ名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－１，２，３，９，１２，１５－ヘキサヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチ

ル－１０Ｈ，１３Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［3’，4’：6，7］インドリジノ［1，2－ｂ］キノリン－１０，１３－ジオン、（化学名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［3’，4’：6，7］インドリジノ［1，2－ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）－ジオンとして表すこともできる））を構成要素としている。エキサテカンは、式

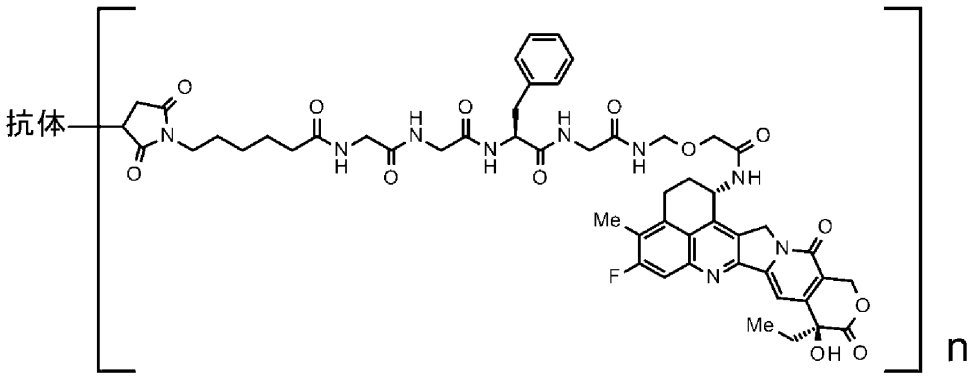
[0120] [化14]



[0121] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

[0122] 本発明において使用される抗体－薬物コンジュゲートは、次式で示すこともできる。

[0123] [化15]



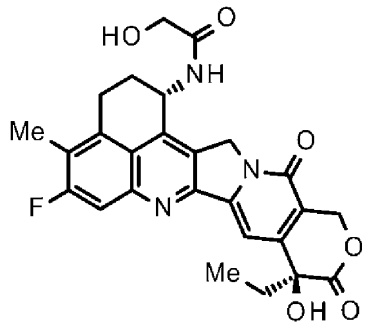
[0124] ここで、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均

結合数を示す。

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

式

[0125] [化16]



[0126] で表される化合物を遊離する。

[0127] 上記化合物は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性の本体であると考えられ、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有することが確認されている（Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29）。

[0128] なお、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、バイスタンダー効果を有することも知られている（Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046）。

[0129] このバイスタンダー効果は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが、標的発現がん細胞に内在化した後、上記化合物が遊離され、標的を発現していない近傍のがん細胞に対しても抗腫瘍効果を及ぼすことにより発揮される。

[0130] このバイスタンダー効果は、本発明にかかる抗体－薬物コンジュゲートが、ＰＡＲＰ阻害剤と組み合わせて使用される場合においても、優れた抗腫瘍効果として発揮される。

[0131] ２．抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体

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

[0132] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体は、好適にはがん細胞を標的にできる性質を有するものであり、がん細胞を認識できる特性、がん細胞に結合できる特性、がん細胞内に取り込まれて内在化する特性、及び／又はがん細胞に対する殺細胞活性等を備えているものが好ましい。

[0133] 抗体のがん細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。がん細胞内への抗体の取り込みは、（１）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ（Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761）、（２）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ（Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004）、又は（３）治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるというＭａｂ－ＺＡＰアッセイ（Bio Techniques 28:162-165, January 2000)を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテリア毒素の触媒領域とプロテインＧとのリコンビナント複合蛋白質も使用可能である。

[0134] 抗体の抗腫瘍活性は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは、細胞の増殖の抑制活性を測定することで確認できる。例えば、抗体の標的蛋白質を過剰発現しているがん細胞株を培養し、培養系に種々の濃度で抗体を添加し、フォーカス形成、コロニー形成及びスフェロイド増殖に対する抑制活性を測定することができる。ｉｎ　ｖｉｖｏでは、例えば、標的蛋白質を高発現しているがん細胞株を移植したヌードマウスに抗体を投与し、がん細胞の変化を測定することによって、抗腫瘍活性を確認できる。

[0135] 抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、抗体－薬物コンジュゲートは抗腫瘍効果を発揮する化合物を結合させてあるので、抗体自体の抗腫瘍効果は必須ではない。抗腫瘍性化合物の細胞障害性をがん細胞において特異的・選択的に発揮させる目的からは、抗体が内在化してがん細胞内に移行する性質のあることが重要であり、好ましい。

[0136] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

[0137] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497；Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980)）に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0138] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、或は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによっても抗体を取得できる。

[0139] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ（Ｃｈｉｍｅｒｉｃ）抗体、ヒト化（Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ）抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列

のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

[0140] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げることができる（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855,(1984)）。

[0141] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ；ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｒｅｇｉｏｎ）のみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体（Nature(1986) 321, p.522-525）、ＣＤＲ移植法によって、異種抗体のＣＤＲの配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体（国際公開第９０／０７８６１号）、遺伝子変換突然変異誘発（ｇｅｎｅ ｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ）ストラテジーを用いてヒト化した抗体（米国特許第５８２１３３７号）を挙げることができる。

[0142] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体（Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。）を挙げることができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体（Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308；Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203;Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431等参照。）も挙げることができる。

[0143] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体には、抗体の

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

[0144] また、本発明に係る抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第９９／５４３４２号、国際公開第００／６１７３９号、国際公開第０２／３１１４０号、国際公開第２００７／１３３８５５号、国際公開第２０１３／１２００６６号等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明に係る抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0145] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの２アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用等）には影響を及ぼさない。したがって、本発明に係る抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端

において１又は２のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明に係る抗体を構成する２本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体は、好ましくは２本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げることができる。

[0146] 本発明に係る抗体のアイソタイプとしては、例えばＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）等を挙げることができるが、好ましくはＩｇＧ１又はＩｇＧ２を挙げることができる。

[0147] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体は、特に制限はないが、例えば、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、抗ＣＤＨ６抗体、抗ＣＤ３抗体、抗ＣＤ３０抗体、抗ＣＤ３３抗体、抗ＣＤ３７抗体、抗ＣＤ５６抗体、抗ＣＤ９８抗体、抗ＤＲ５抗体、抗ＥＧＦＲ抗体、抗ＥＰＨＡ２抗体、抗ＦＧＦＲ２抗体、抗ＦＧＦＲ４抗体、抗ＦＯＬＲ１抗体、抗ＶＥＧＦ抗体、抗ＣＤ２０抗体、抗ＣＤ２２抗体、抗ＣＤ７０抗体、抗ＰＳＭＡ抗体、抗ＣＥＡ抗体、抗Ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体、抗Ａ３３抗体、抗ＣａｎＡｇ抗体、抗Ｃｒｉｐｔｏ抗体、抗Ｇ２５０抗体、抗ＭＵＣ１抗体、抗ＧＰＮＭＢ抗体、抗Ｉｎｔｅｇｒｉｎ抗体、抗Ｔｅｎａｓｃｉｎ－Ｃ抗体、及び抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体を挙げることができ、好適には、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、及び抗ＣＤＨ６抗体を挙げることができる。

[0148] 本発明において、「抗ＨＥＲ２抗体」とは、ＨＥＲ２（Ｈｕｍａｎ Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｐｅ

２；　ＥｒｂＢ－２）に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ２と結合することによってＨＥＲ２発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0149] 抗ＨＥＲ２抗体としては、例えば、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）（米国特許第５８２１３３７号）、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）（国際公開第０１／００２４５号）を挙げることができ、好適にはトラスツズマブを挙げることができる。

[0150] 本発明において、「抗ＨＥＲ３抗体」とは、ＨＥＲ３（Ｈｕｍａｎ　Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ　Ｔｙｐｅ　３；　ＥｒｂＢ－３）に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ３と結合することによってＨＥＲ３発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0151] 抗ＨＥＲ３抗体としては、例えば、パトリツマブ（Ｐａｔｒｉｔｕｍａｂ；　Ｕ３－１２８７）、Ｕ１－５９（国際公開第２００７／０７７０２８号）、ＭＭ－１２１（Ｓｅｒｉｂａｎｔｕｍａｂ）、国際公開２００８／１００６２４号記載の抗ＥＲＢＢ３抗体、ＲＧ－７１１６（Ｌｕｍｒｅｔｕｚｕｍａｂ）、及びＬＪＭ－７１６（Ｅｌｇｅｍｔｕｍａｂ）を挙げることができ、好適には、パトリツマブ、及びＵ１－５９を挙げることができる。

[0152] 本発明において、「抗ＴＲＯＰ２抗体」とは、ＴＲＯＰ２（ＴＡＣＳＴＤ２：Ｔｕｍｏｒ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｃａｌｃｉｕｍ　ｓｉｇｎａｌ　ｔｒａｎｓｄｕｃｅｒ　２；　ＥＧＰ－１）に特異的に結合し、好ましくは、ＴＲＯＰ２と結合することによってＴＲＯＰ２発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0153] 抗ＴＲＯＰ２抗体としては、例えば、ｈＴＩＮＡ１－Ｈ１Ｌ１（国際公開第２０１５／０９８０９９号）を挙げることができる。

[0154] 本発明において、「抗Ｂ７－Ｈ３抗体」とは、Ｂ７－Ｈ３（Ｂ　ｃｅｌｌ　ａｎｔｉｇｅｎ　＃７　ｈｏｍｏｌｏｇ　３；　ＰＤ－Ｌ３；　ＣＤ２７６）に特異的に結合し、好ましくは、Ｂ７－Ｈ３と結合することによってＢ７－Ｈ３発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0155] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体としては、例えば、Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４（国際公開第２

０１４／０５７６８７号）を挙げることができる。

[0156] 本発明において、「抗ＧＰＲ２０抗体」とは、ＧＰＲ２０（Ｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ－ｃｏｕｐｌｅｄ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ２０）に特異的に結合し、好ましくは、ＧＰＲ２０と結合することによってＧＰＲ２０発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0157] 抗ＧＰＲ２０抗体としては、例えば、ｈ０４６－Ｈ４ｅ／Ｌ７（国際公開第２０１８／１３５５０１号）を挙げることができる。

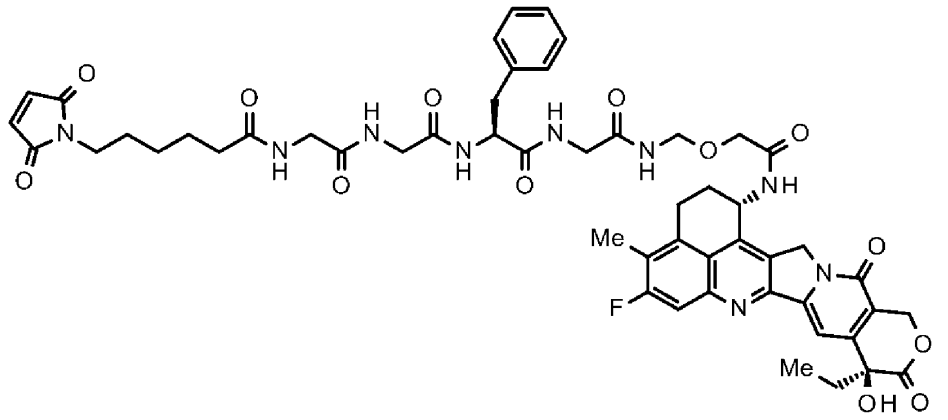
[0158] 本発明において、「抗ＣＤＨ６抗体」とは、ＣＤＨ６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ－６）に特異的に結合し、好ましくは、ＣＤＨ６と結合することによってＣＤＨ６発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0159] 抗ＣＤＨ６抗体としては、例えば、Ｈ０１Ｌ０２（国際公開第２０１８／２１２１３６号）を挙げることができる。

[0160] ３．抗体－薬物コンジュゲートの製造

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

[0161] [化17]



[0162] 上記の薬物リンカー中間体は、Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛［（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３

，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［3’，4’：6，7］インドリジノ［1，2－ｂ］キノリン－１－イル］アミノ｝－２－オキソエトキシ）メチル］グリシンアミド、という化学名で表すことができ、国際公開第２０１４／０５７６８７号、国際公開第２０１５／０９８０９９号、国際公開第２０１５／１１５０９１号、国際公開第２０１５／１５５９９８号、及び国際公開第２０１９／０４４９４７号等の記載を参考に製造することができる。

[0163] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、前述の薬物リンカー中間体と、チオール基（又はスルフヒドリル基とも言う）を有する抗体を反応させることによって製造することができる。

[0164] スルフヒドリル基を有する抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド１個当たりに対して０．３乃至３モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗体を得ることができる。

[0165] さらに、スルフヒドリル基を有する抗体１個あたり、２乃至２０モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗体１個当たり２個乃至８個の薬物が結合した抗体ー薬物コンジュゲートを製造することができる。

[0166] 製造した抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、２８０ｎｍ及び３７０ｎｍの二波長における抗体－薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体のＵＶ吸光度を測定することにより算出する方法（ＵＶ法）や、抗体－薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントをＨＰＬＣ測定により定量し算出する方法（ＨＰＬＣ法）により行うことができる。

[0167] 抗体と薬物リンカー中間体のコンジュゲーション、及び抗体－薬物コンジ

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

[0168] 本発明において、「抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗ＨＥＲ２抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0169] 抗ＨＥＲ２抗体は、好適には、配列番号１においてアミノ酸番号２６乃至３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１においてアミノ酸番号５１乃至５８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１においてアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

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

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

[0170] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から８であり、更に

より好適には７から８であり、更により好適には７．５から８であり、更により好適には約８である。

[0171] 抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／１１５０９１号等の記載を参考に製造することができる。

[0172] 本発明において、「抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗ＨＥＲ３抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0173] 抗ＨＥＲ３抗体は、好適には、配列番号３においてアミノ酸番号２６乃至３５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３においてアミノ酸番号５０乃至６５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号３においてアミノ酸番号９８乃至１０６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号４においてアミノ酸番号２４乃至３９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号４においてアミノ酸番号５６乃至６２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号４においてアミノ酸番号９５乃至１０３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

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

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

[0174] 抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から８であり、更により好適には７から８であり、更により好適には７．５から８であり、更により好適には約８である。

[0175] 抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／１５５９

９８号等の記載を参考に製造することができる。

[0176] 本発明において、「抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート」とは、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗ＴＲＯＰ２抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0177] 抗ＴＲＯＰ２抗体は、好適には、配列番号５においてアミノ酸番号５０乃至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号５においてアミノ酸番号６９乃至８５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号５においてアミノ酸番号１１８乃至１２９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号６においてアミノ酸番号４４乃至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６においてアミノ酸番号７０乃至７６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号６においてアミノ酸番号１０９乃至１１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

より好適には、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至１４０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至１２９に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

[0178] 抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から５であり、更により好適には３．５から４．５であり、更により好適には約４である。

[0179] 抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／０９８０９９号、及び国際公開第２０１７／００２７７６号等の記載を参考に製造することができる。

[0180] 本発明において、「抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲート」とは、本発

明に係る抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗Ｂ７－Ｈ３抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0181] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体は、好適には、配列番号７においてアミノ酸番号５０乃至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号７においてアミノ酸番号６９乃至８５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号７においてアミノ酸番号１１８乃至１３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号８においてアミノ酸番号４４乃至５３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号８においてアミノ酸番号６９乃至７５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号８においてアミノ酸番号１０８乃至１１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

より好適には、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至１４１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至１２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

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

[0182] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から５であり、更により好適には３．５から４．５であり、更により好適には約４である。

[0183] 本発明において使用される抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１４／０５７６８７号、及び国際公開第２０１７／００２７７６号等の記載を参考に製造することができる。

[0184] 本発明において、「抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲート」とは、抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗ＧＰＲ２０抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0185] 抗ＧＰＲ２０抗体は、好適には、配列番号９においてアミノ酸番号４５乃至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号９においてアミノ酸番号６９乃至７８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号９においてアミノ酸番号１１８乃至１３１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号１０においてアミノ酸番号４４乃至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１０においてアミノ酸番号７０乃至７６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号１０においてアミノ酸番号１０９乃至１１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

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

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

[0186] 本発明において使用される抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から８であり、更により好適には７から８であり、更により好適には７．５から８であり、更により好適には約８である。

[0187] 本発明において使用される抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１８／１３５５０１号等の記載を参考に製造することができる。

[0188] 本発明において、「抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート」とは、抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が抗ＣＤＨ６抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0189] 抗ＣＤＨ６抗体は、好適には、配列番号１１においてアミノ酸番号４５乃

至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１１においてアミノ酸番号６９乃至７８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１１においてアミノ酸番号１１８乃至１３０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号１２においてアミノ酸番号４４乃至５４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１２においてアミノ酸番号７０乃至７６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号１２においてアミノ酸番号１０９乃至１１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

より好適には、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至１４１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至１２８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体であり、

更により好適には、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

[0190] 本発明において使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には２から８であり、より好適には３から８であり、更により好適には７から８であり、更により好適には７．５から８であり、更により好適には約８である。

[0191] 本発明において使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１８／２１２１３６号等の記載を参考に製造することができる。

[0192] ４．ＰＡＲＰ阻害剤

本発明において「ＰＡＲＰ阻害剤」とは、ＰＡＲＰ（ポリアデノシン５’ニリン酸（ＡＤＰ）リボースポリメラーゼ）を阻害することにより、一本鎖切断の修復を妨げる機能を有する薬剤である（Benafif S, et al., Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.）（Fong PC, et al., N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.）（Gelmon KA, et al., Lancet Oncol. (2011) 12, 85

2-861.）。ＰＡＲＰには複数のサブタイプが存在するが、本発明におけるＰＡＲＰ阻害剤は、好適には、ＰＡＲＰ－１及びＰＡＲＰ－２を阻害する。本発明におけるＰＡＲＰ阻害剤は、ＰＡＲＰを阻害することにより、一本鎖切断の修復を妨げる機能を有する薬剤であれば限定はされないが、好適には、オラパリブ（Ｏｌａｐａｒｉｂ）（Menear KA, et al., J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.）、ルカパリブ（Ｒｕｃａｐａｒｉｂ）（Gillmore AT, et al., Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.）、ニラパリブ（Ｎｉｒａｐａｒｉｂ）（Jones P, et al., J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.）、タラゾパリブ（Ｔａｌａｚｏｐａｒｉｂ）（Shen Y, et al., Clin. Cancer Res. (2013) 19(18), 5003-15.）、ベリパリブ（Ｖｅｌｉｐａｒｉｂ）、パミパリブ（Ｐａｍｉｐａｒｉｂ）、及びフルゾパリブ（Ｆｌｕｚｏｐａｒｉｂ）、並びにそれらの薬理上許容される塩を挙げることができ、より好適には、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、及びベリパリブ並びにそれらの薬理上許容される塩を挙げることができる。

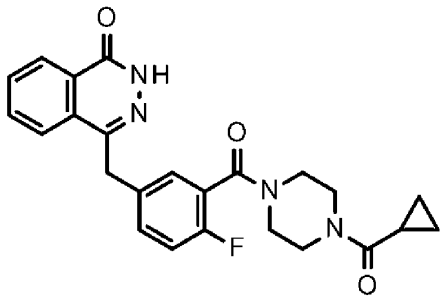
[0193] 本発明におけるＰＡＲＰ阻害剤の「薬理上許容される塩」は、酸付加塩と塩基付加塩のどちらであってもよいが、好適には酸付加塩であり、例えば、カンシル酸塩（カンファースルホン酸塩）、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、及びエタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；トシル酸塩（ｐ－トルエンスルホン酸塩）、及びベンゼンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、及び硫酸塩等の無機酸塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、及びフッ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、及びマレイン酸塩等の有機酸塩；並びにオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、及びアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。

[0194] また、ＰＡＲＰ阻害剤及びその薬理上許容される塩は、溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明におけるＰＡＲＰ阻害剤及びその薬理上許容される塩に含まれる。

[0195] さらに、本発明において使用されるＰＡＲＰ阻害剤又はその薬理上許容される塩は溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明において使用されるＰＡＲＰ阻害剤又はその薬理上許容される塩に含まれる。

[0196] オラパリブは、式

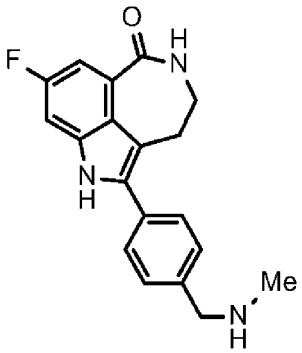
[0197] [化18]



[0198] で示される化合物である。

[0199] ルカパリブは、式

[0200] [化19]

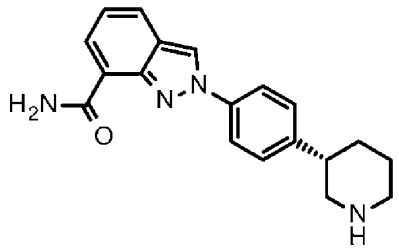


[0201] で示される化合物である。ルカパリブの薬理上許容される塩は、好適には、カンシル酸塩（Ｒｕｃａｐａｒｉｂ　ｃａｍｓｙｌａｔｅ）、又はリン酸塩（Ｒｕｃａｐａｒｉｂ　ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）である。

[0202] ニラパリブは、式

[0203]

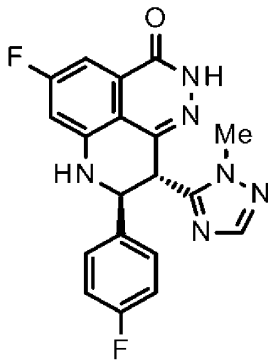
[化20]



[0204] で示される化合物である。

[0205] タラゾパリブは、式

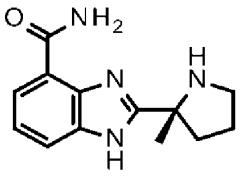
[0206] [化21]



[0207] で示される化合物である。タラゾパリブの薬理上許容される塩は、好適には、トシル酸塩（Ｔａｌａｚｏｐａｒｉｂ　ｔｏｓｙｌａｔｅ（Ｔａｌａｚｏｐａｒｉｂ　ｔｏｓｉｌａｔｅと呼ばれることもある））である。

[0208] ベリパリブは、式

[0209] [化22]



[0210] で示される化合物である。ベリパリブの薬理上許容される塩は、好適には、２塩酸塩（Ｖｅｌｉｐａｒｉｂ　ｄｉｈｙｄｒｏｃｈｒｏｌｉｄｅ）である。

[0211] ５．医薬

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

[0212] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とするものであってもよいし、抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とするものであってもよい。

[0213] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がんの治療のために使用することができ、好適には、乳がん（トリプルネガティブ乳がん、及びルミナール乳がんを含む）、胃がん（胃腺がんと呼ぶこともある）、大腸がん（結腸直腸がんと呼ぶこともあり、結腸がん及び直腸がんを含む）、肺がん（小細胞肺がん及び非小細胞肺がんを含む）、食道がん、頭頚部がん（唾液腺がん及び咽頭がんを含む）、胃食道接合部腺がん、胆道がん（胆管がんを含む）、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、尿路上皮がん、前立腺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、肉腫、骨肉腫、及びメラノーマからなる群より選択される少なくとも一つの治療のために使用することができ、より好適には、乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頚部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができる。

[0214] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートのうち、特にどのような抗体を有する抗体－薬物コンジュゲートが好適であるかは、がんの種類や、腫瘍マーカーを検査することにより、決定することができる。例えば、がんに

ＨＥＲ２の発現が確認された場合は、抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにＨＥＲ３の発現が確認された場合は、抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにＴＲＯＰ２の発現が確認された場合は、抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにＢ７－Ｈ３の発現が確認された場合は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体－薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにＧＰＲ２０の発現が確認された場合は、抗ＧＰＲ２０抗体－薬物コンジュゲートを好適に使用することができ、がんにＣＤＨ６の発現が確認された場合は、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを好適に使用することができる。

[0215] ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＴＲＯＰ２、Ｂ７－Ｈ３、ＧＰＲ２０、及びＣＤＨ６並びにその他の腫瘍マーカーの有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋された検体（ＦＦＰＥ）を、免疫組織化学（ＩＨＣ）法や、フローサイトメーター、ｗｅｓｔｅｒｎ ｂｌｏｔ法等による遺伝子産物（蛋白質）レベルでの検査、又は、ｉｎ ｓｉｔｕ ハイブリダイゼーション法（ＩＳＨ）や定量的ＰＣＲ法（ｑ－ＰＣＲ）、マイクロアレイ解析等による遺伝子の転写レベルでの検査により確認することができ、あるいは、がん患者から無細胞血中循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を採取し、次世代シークエンス（ＮＧＳ）等の方法を用いた検査により確認することもできる。

[0216] なお、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、ＨＥＲ２過剰発現がんのみならず、ＨＥＲ２低発現がん、及びＨＥＲ２変異がんに対しても、本発明の医薬組成物及び治療方法を好適に使用することができる。

[0217] 本発明において「ＨＥＲ２過剰発現がん」とは、当業者においてＨＥＲ２過剰発現がんと認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が３＋と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が２＋と判定され、且つｉｎ ｓｉｔｕハイブ

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

[0218] 本発明において「ＨＥＲ２低発現がん」とは、当業者においてＨＥＲ２低発現がんと認識されるものであれば特に制限はないが、好適には、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が２＋と判定され、且つｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法によりＨＥＲ２の発現が陰性と判定されたがん、又は、免疫組織化学法によりＨＥＲ２の発現が１＋と判定されたがんを挙げることができる。

[0219] 免疫組織化学法によるＨＥＲ２発現度の判定方法や、ｉｎ　ｓｉｔｕ　ハイブリダイゼーション法によるＨＥＲ２発現の陽性又は陰性の判定方法は、当業者において認識されているものであれば特に制限はないが、例えば、ＨＥＲ２検査ガイド 乳癌編 第四版（乳癌ＨＥＲ２検査病理部会作成）を挙げることができる。

[0220] 本発明の医薬組成物及び治療方法を使用することができるＨＥＲ２低発現がんは、好適には、ＨＥＲ２低発現乳がん、ＨＥＲ２低発現胃がん、ＨＥＲ２低発現大腸がん、又はＨＥＲ２低発現非小細胞肺がんであり、より好適には、ＨＥＲ２低発現乳がんである。

[0221] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

[0222] 本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞を被検動物に移植したモデルを作成し、本発明の医薬組成物及び治療方法を施すことによる腫瘍体積の減少や延命効果を測定することにより確認することができる。そして、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びＰＡＲＰ阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びＰＡＲＰ阻害剤の併用効果を確

認することができる。

[0223] また、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）評価法、ＷＨＯ評価法、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ評価法、体重測定、及びその他の手法により確認することができ、完全奏効（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＣＲ）、部分奏効（Ｐａｒｔｉａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＰＲ）、進行（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、奏効率（Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｒａｔｅ；ＯＲＲ）、奏効期間（Ｄｕｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＤｏＲ）、無憎悪生存期間（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ－Ｆｒｅｅ Ｓｕｒｖｉｖａｌ；ＰＦＳ）、全生存期間（Ｏｖｅｒａｌｌ Ｓｕｒｖｉｖａｌ；ＯＳ）等の指標により判定することができる。

[0224] 上述の方法により、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果について、既存のがん治療用医薬組成物及び治療方法に対する優位性を確認することができる。

[0225] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、さらにはがん細胞を破壊することができる。これらの作用によって、がん患者において、がんによる症状からの解放や、ＱＯＬの改善を達成でき、がん患者の生命を保って治療効果が達成される。がん細胞の破壊には至らない場合であっても、がん細胞の増殖の抑制やコントロールによってがん患者においてより高いＱＯＬを達成しつつより長期の生存を達成させることができる。

[0226] 本発明の医薬組成物は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を期待することができる。

[0227] 本発明の医薬組成物は、１種以上の薬学的に適合性の成分を含み投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びＰＡＲＰ阻害剤の投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。

例えば、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース又はトレハロース等の賦形剤、並びにポリソルベート８０又は２０等の界面活性剤を含む医薬組成物として投与され得る。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物は、好適には、注射剤として使用することができ、より好適には、水性注射剤又は凍結乾燥注射剤として使用することができ、更により好適には、凍結乾燥注射剤として使用することができる。

[0228] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が水性注射剤である場合、好適には、適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には５％ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0229] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には５％ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0230] 本発明の医薬組成物を投与するために使用され得る導入経路としては、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、及び腹腔内の経路を挙げることができ、好適には、静脈内の経路を挙げることができる。

[0231] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、１～１８０日に１回の間隔で投与することができ、好適には、１週、２週、３週、又は４週に１回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、３週に１回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができ、好適には、１回あたり０．８～１２．４ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができる。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲ

ートが抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、好適には、１回あたり、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、又は８ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートである場合、好適には、１回あたり、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、４．８ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、９．６ｍｇ／ｋｇ、又は１２．８ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、好適には、１回あたり、０．２７ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、又は８．０ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。

[0232] 本発明に係るＰＡＲＰ阻害剤は、ヒトに対して、１～７日に１～２回の間隔で投与することができ、好適には、１日に１回、又は１日に２回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用されるＰＡＲＰ阻害剤は、１回あたり０．１ｍｇ～３０００ｍｇの投与量で投与することができ、好適には、１回あたり０．２５ｍｇ～６００ｍｇの投与量で投与することができる。

[0233] 本発明で使用されるＰＡＲＰ阻害剤がオラパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、１回あたり、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、又は３００ｍｇの投与量を１日に２回の間隔で経口投与することができる。

[0234] 本発明で使用されるＰＡＲＰ阻害剤がルカパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、１回あたり、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ又は６００ｍｇの投与量を１日に２回の間隔で経口投与することができる。

[0235] 本発明で使用されるＰＡＲＰ阻害剤がニラパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、１回あたり、１００ｍｇ、２００ｍｇ、又は３

００ｍｇの投与量を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0236] 本発明で使用されるＰＡＲＰ阻害剤がタラゾパリブ又はその薬理上許容される塩である場合、好適には、１回あたり、０．２５ｍｇ、０．５ｍｇ、０．７５ｍｇ、又は１ｍｇの投与量を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0237] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲート及びＰＡＲＰ阻害剤以外のがん治療剤を更に含んでいてもよい。本発明の医薬組成物及び治療方法は、他のがん治療剤と併用して投与することもでき、これによって抗腫瘍効果を増強させることができる。この様な目的で使用される他のがん治療剤は、本発明の医薬組成物と同時に、別々に、或は連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与されてもよい。この様ながん治療剤としては、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはないが、例えば、イリノテカン（Ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ、ＣＰＴ－１１）、シスプラチン（Ｃｉｓｐｌａｔｉｎ）、カルボプラチン（Ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、オキサリプラチン（Ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、フルオロウラシル（Ｆｌｕｏｒｏｕｒａｃｉｌ、５－ＦＵ）、ゲムシタビン（Ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）、カペシタビン（Ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ）、パクリタキセル（Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、ドセタキセル（Ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）、ドキソルビシン（Ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）、エピルビシン（Ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）、シクロフォスファミド（Ｃｙｃｌｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、マイトマイシンＣ（Ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ　Ｃ）、テガフール（Ｔｅｇａｆｕｒ）・ギメラシル（Ｇｉｍｅｒａｃｉｌ）・オテラシル（Ｏｔｅｒａｃｉｌ）配合剤、セツキシマブ（Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）、パニツムマブ（Ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、ベバシズマブ（Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ラムシルマブ（Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ）、レゴラフェニブ（Ｒｅｇｏｒａｆｅｎｉｂ）、トリフルリジン（Ｔｒｉｆｌｕｒｉｄｉｎｅ）・チピラシル（Ｔｉｐｉｒａｃｉｌ）配合剤、ゲフィチニブ（Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、エルロチニブ（Ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、アファチニブ（Ａｆａｔｉｎｉｂ）

、メトトレキサート（Ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ペメトレキセド（Ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、タモキシフェン（Ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、トレミフェン（Ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）、フルベストラント（Ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、リュープロレリン（Ｌｅｕｐｒｏｒｅｌｉｎ）、ゴセレリン（Ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、レトロゾール（Ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、アナストロゾール（Ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、プロゲステロン製剤（Ｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びラパチニブからなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0238] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。例えば、がん患者は、本発明の医薬組成物による治療を受ける前及び／又は後、あるいは同時に放射線療法を受ける。

[0239] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。本発明の医薬組成物は外科手術の前に腫瘍の大きさを減じさせる目的で投与されてもよい（術前補助化学療法、又はネオアジュバント療法という）し、外科手術後に、腫瘍の再発を防ぐ目的で投与されてもよい（術後補助化学療法、又はアジュバント療法という）。

実施例

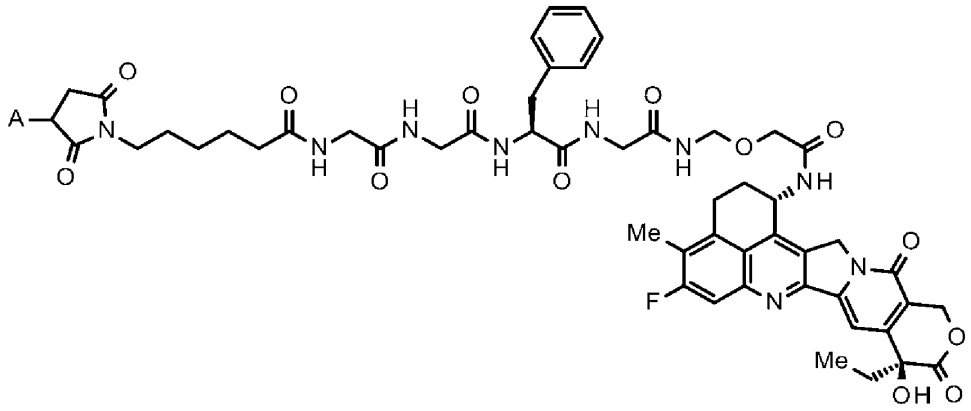
[0240] 以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

[0241] 実施例１：抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートの製造（１）

国際公開第２０１５／１１５０９１号に記載の製造方法に従って、抗ＨＥＲ２抗体（配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0242]

[化23]



[0243] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

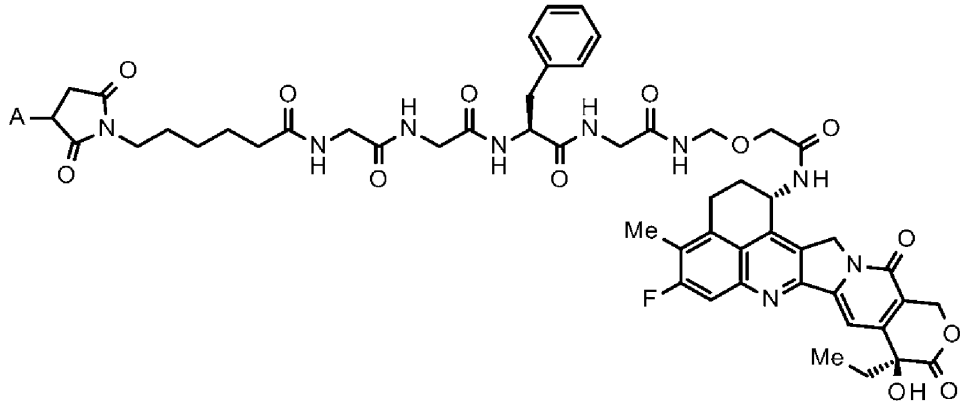
で示される薬物リンカーと、抗ＨＥＲ２抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）」と称する）を製造した。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．７又は７．８である。

[0244] 実施例２：抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートの製造（１）

国際公開第２０１５／０９８０９９号及び国際公報第２０１７／００２７７６に記載の製造方法に従って、抗ＴＲＯＰ２抗体（配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0245]

[化24]



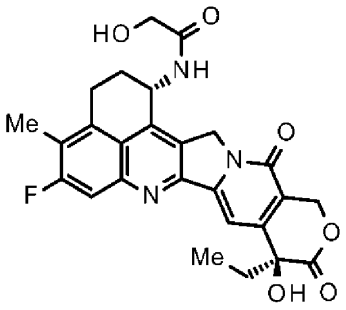
[0246] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＴＲＯＰ２抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）」と称する）を製造した。ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは３．５～４．５である。

[0247] 実施例３：化合物（１）の製造

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

[0248] [化25]



[0249] で示される化合物（以下、「Ｃｏｍｐｏｕｎｄ（１）」と称する）を製造した。

[0250] 実施例４：細胞増殖阻害試験（１）

ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃ

ｔｉｏｎ）より入手したヒト胃がん細胞株ＮＣＩ－Ｎ８７を評価に使用した。１５３６ウェル細胞培養用プレートに、Ｄｉｍｅｔｈｙｌ ｓｕｌｆｏｘｉｄｅ（ＤＭＳＯ）で２ｍＭ、４００μＭ、８０μＭ、１６μＭ、３．２μＭ、６４０ｎＭに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、ニラパリブ、もしくはＤＭＳＯをそれぞれ２５ｎＬ／ｗｅｌｌで添加した。さらに１０％ウシ胎児血清（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ）を含むＲＰＭＩ１６４０ Ｍｅｄｉｕｍ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）で６０ｎＭ、２４ｎＭ、９．６ｎＭ、３．８ｎＭ、１．５ｎＭ、０．６１ｎＭに調製したＣｏｍｐｏｕｎｄ（１）、もしくは３２ｎＭ、１１ｎＭ、３．６ｎＭ、１．２ｎＭ、０．４０ｎＭ、０．１３ｎＭに調製したＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）、もしくは８．０ｎＭ、２．７ｎＭ、０．８９ｎＭ、０．３０ｎＭ、０．１０ｎＭ、０．０３３ｎＭに調製したＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、それぞれ２．５μＬ／ｗｅｌｌで添加した。次に１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０ Ｍｅｄｉｕｍで4×10^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬに懸濁したＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、２．５μＬ／ｗｅｌｌで播種し、３７℃、５％CO_2下で６日間培養した。

[0251] 培養後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ ２．０ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を等量のＧｌｏ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒ，１×（Ｐｒｏｍｅｇａ）で希釈した溶液を２μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で１時間インキュベーション後に各ｗｅｌｌの発光強度を測定した。

[0252] 各条件における細胞増殖阻害率（％）は、以下の計算式を用いて算出した。

細胞増殖阻害率（％）＝１００×（Ｔ－Ｂ）／（Ｃ－Ｂ）－１００

Ｔ：各検体添加ウェルの平均発光強度

Ｂ：ＤＭＳＯ及び培地を添加したウェルの平均発光強度

Ｃ：ＤＭＳＯ及び細胞を添加したウェルの平均発光強度

[0253] また各併用条件における濃度依存的な細胞増殖阻害率の推移について、Ｇｅｎｅｄａｔａ Ｓｃｒｅｅｎｅｒ Ａｎａｌｙｚｅｒ Ｖｅｒｓｉｏｎ １４（Ｇｅｎｅｄａｔａ，以下Ｓｃｒｅｅｎｅｒ）を用いてシグモイドフィッテ

ィングを実施した。

[0254] 併用効果については、Ｌｏｅｗｅモデル（Greco WR. et al., Pharmacol. Rev. 1995 Jun;47(2):331-85）による相加効果の推定値とシグモイドフィッティングした細胞増殖阻害率（％）との差を行列化し、その行列成分から文献（Lehar J. et al., Nat Biotechnol. 2009 Jul;27(7):659-66）に示される手法を用いてＳｙｎｅｒｇｙ　ｓｃｏｒｅを算出した。なお、Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ＝０で相加作用、Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ＞０で相乗作用、Ｓｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ＜０で拮抗作用を示す指標となる。

[0255] 各組み合わせにおけるＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅを表１に示す。ＮＣＩ－Ｎ８７細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ（１）、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

[0256] [表1]

ＮＣＩ－Ｎ８７細胞株における各組み合わせのＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ

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

[0257] 実施例５：細胞増殖阻害試験（２）

川崎医科大学・紅林淳一先生より入手したヒト乳がん細胞株ＫＰＬ－４（British Journal of Cancer,(1999)79(5/6).707-717）を評価に使用した。１５３６ウェル細胞培養用プレートに、ＤＭＳＯで２ｍＭ、４００μＭ、８０μＭ、１６μＭ、３．２μＭ、６４０ｎＭに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、ニラパリブ、もしくはＤＭＳＯをそれぞれ２５ｎＬ／ｗｅｌｌで添加した。さらに１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで３６ｎＭ、２０ｎＭ、１１ｎＭ、６．２ｎＭ、３．４ｎＭ、１．９ｎＭに調製したＣｏｍｐｏｕｎｄ（１）、もし

くは４０ｎＭ、１３ｎＭ、４．４ｎＭ、１．５ｎＭ、０．４９ｎＭ、０．１６ｎＭに調製したＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）、もしくは３．７ｎＭ、１．３ｎＭ、０．４８ｎＭ、０．１７ｎＭ、０．０６１ｎＭ、０．０２２ｎＭに調製したＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）を、それぞれ２．５μＬ／ｗｅｌｌで添加した。次に１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで１×10^4ｃｅｌｌｓ／ｍＬに懸濁したＫＰＬ－４細胞を、２．５μＬ／ｗｅｌｌで播種し、３７℃、５％CO_2下で６日間培養した。培養後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ ２．０ Ａｓｓａｙを等量のＧｌｏ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒ，１×で希釈した溶液を２μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で１時間インキュベーション後に各ｗｅｌｌの発光強度を測定した。

[0258] 各条件における細胞増殖阻害率（％）及び併用効果の解析は実施例４と同様に実施した。

[0259] 各組み合わせにおけるＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅを表２に示す。ＫＰＬ－４細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ（１）、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）、及びＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

[0260] [表2]

ＫＰＬ－４細胞株における各組み合わせのＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ

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

[0261] 実施例６：細胞増殖阻害試験（３）

ヒューマンサイエンス研究資源バンク（現Ｊａｐａｎｅｓｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｂｉｏｒｅｓｏｕｒｃｅｓ（ＪＣＲＢ）細胞バンク）より入手したヒト肺がん細胞株ＥＢＣ－１を評価に使用した。１５３６ウェル細胞培養用プレートに、ＤＭＳＯで２ｍＭ、４００μＭ

、８０μM、１６μM、３．２μM、６４０ｎMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、ニラパリブ、もしくはＤＭＳＯをそれぞれ２５ｎＬ／ｗｅｌｌで添加した。さらに１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで１６ｎM、８．０ｎM、４．０ｎM、２．０ｎM、１．０ｎM、０．５０ｎMに調製したＣｏｍｐｏｕｎｄ（１）、もしくは４０ｎM、１３ｎM、４．４ｎM、１．５ｎM、０．４９ｎM、０．１６ｎMに調製したＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）を、それぞれ２．５μＬ／ｗｅｌｌで添加した。次に１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで２×１０^{4}ｃｅｌｌｓ／ｍＬに懸濁したＥＢＣ－１細胞を、２．５μＬ／ｗｅｌｌで播種し、３７℃、５％CO_2下で６日間培養した。培養後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ ２．０ Ａｓｓａｙを等量のＧｌｏ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒ，１×で希釈した溶液を２μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で１時間インキュベーション後に各ｗｅｌｌの発光強度を測定した。

[0262] 各条件における細胞増殖阻害率（％）及び併用効果の解析は実施例４と同様に実施した。各組み合わせにおけるＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅを表３に示す。ＥＢＣ－１細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ（１）及びＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

[0263] [表3]

ＥＢＣ－１細胞株における各組み合わせのＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ

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

[0264] 実施例７：細胞増殖阻害試験（４）

ＡＴＣＣより入手したヒト乳がん細胞株ＨＣＣ７０を評価に使用した。１５３６ウェル細胞培養用プレートに、ＤＭＳＯで２ｍM、４００μM、８０μM、１６μM、３．２μM、６４０ｎMに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、ニラパリブ、もしくはＤＭＳＯ

をそれぞれ２５ｎＬ／ｗｅｌｌで添加した。さらに１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで８００ｎＭ、２００ｎＭ、５０ｎＭ、１３ｎＭ、３．１ｎＭ、０．７８ｎＭに調製したＣｏｍｐｏｕｎｄ（１）、もしくは５．６ｎＭ、２．０ｎＭ、０．７１ｎＭ、０．２６ｎＭ、０．０９１ｎＭ、０．０３３ｎＭに調製したＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）を、それぞれ２．５μＬ／ｗｅｌｌで添加した。次に１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで４×10^4ｃｅｌｌｓ／ｍＬに懸濁したＨＣＣ７０細胞を、２．５μＬ／ｗｅｌｌで播種し、３７℃、５％CO_2下で６日間培養した。培養後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ ２．０ Ａｓｓａｙを等量のＧｌｏ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒ，１×で希釈した溶液を２μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で１時間インキュベーション後に各ｗｅｌｌの発光強度を測定した。

[0265] 各条件における細胞増殖阻害率（％）及び併用効果の解析は実施例４と同様に実施した。各組み合わせにおけるＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅを表４に示す。ＨＣＣ７０細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ（１）及びＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

[0266] [表4]

ＨＣＣ７０細胞株における各組み合わせのＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ

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

[0267] 実施例８：細胞増殖阻害試験（５）

ＡＴＣＣより入手したヒト膵臓がん細胞株ＢｘＰＣ－３を評価に使用した。１５３６ウェル細胞培養用プレートに、ＤＭＳＯで２ｍＭ、４００μＭ、８０μＭ、１６μＭ、３．２μＭ、６４０ｎＭに調製したオラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ）、ニラパリブ、もしくはＤＭ

ＳＯをそれぞれ２５ｎＬ／ｗｅｌｌで添加した。さらに１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで８０ｎＭ、３２ｎＭ、１３ｎＭ、５．１ｎＭ、２．０ｎＭ、０．８２ｎＭに調製したＣｏｍｐｏｕｎｄ（１）、もしくは１６ｎＭ、５．３ｎＭ、１．８ｎＭ、０．５９ｎＭ、０．２０ｎＭ、０．０６６ｎＭに調製したＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）を、それぞれ２．５μＬ／ｗｅｌｌで添加した。次に１０％ウシ胎児血清を含むＲＰＭＩ１６４０　Ｍｅｄｉｕｍで４×10^4ｃｅｌｌｓ／ｍＬに懸濁したＢｘＰＣ－３細胞を、２．５μＬ／ｗｅｌｌで播種し、３７℃、５％CO_2下で６日間培養した。培養後、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ ２．０ Ａｓｓａｙ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を等量のＧｌｏ Ｌｙｓｉｓ ｂｕｆｆｅｒ，１×（Ｐｒｏｍｅｇａ）で希釈した溶液を２μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で１時間インキュベーション後に各ｗｅｌｌの発光強度を測定した。

[0268] 各条件における細胞増殖阻害率（％）及び併用効果の解析は実施例４と同様に実施した。各組み合わせにおけるＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅを表５に示す。ＢｘＰＣ－３細胞株に対する細胞増殖阻害試験において、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ（１）及びＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）は、オラパリブ、タラゾパリブ、ルカパリブ、及びニラパリブとの全ての組み合わせで相乗作用を示した。

[0269] [表5]

ＢｘＰＣ－３細胞株における各組み合わせのＳｙｎｅｒｇｙ Ｓｃｏｒｅ

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

[0270] 実施例９：抗腫瘍試験（１）

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

[0271] 測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ－１５ＣＸ，Ｍｉｔｕｔｏｙｏ　Ｃｏｒｐ．）で１週間に２回測定し、腫瘍体積（mm^3）を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＡＢＳ　ｂｕｆｆｅｒ　（１０ｍＭ酢酸緩衝液（ｐＨ５．５），　５％ソルビトール）で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。オラパリブはＤｉｍｅｔｈｙｌ　ｓｕｌｆｏｘｉｄｅ（ＤＭＳＯ）で溶解し、１０％　２－ｈｙｄｒｏｘｙ－ｐｒｏｐｙｌ－β－ｃｙｃｌｏｄｅｘｔｒｉｎ／Ｄｕｌｂｅｃｃｏ‘ｓ　Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ－Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅで希釈した後に１０ｍＬ／ｋｇの液量を腹腔内投与した。タラゾパリブはＤＭＳＯで溶解し、０．５％　ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｙｌ　ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。ルカパリブ（ｃａｍｓｙｌａｔｅ）とニラパリブはＤＭＳＯで溶解し、０．５％　ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。以上の方法は、実施例９～１２で共通である。

[0272] 川崎医科大学・紅林淳一先生より入手したヒト乳がん株であるＫＰＬ－４細胞（British Journal of Cancer,(1999)79(5/6).707-717）を生理食塩水に懸濁し、１．５×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に７．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、２週間、オラパリブとニラパリブは５０ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇ、ルカパリブは１５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0273] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図１３に示す。オラパリブ単剤投与の試験最終日における腫瘍増殖抑制率（Ｔｕｍｏｒ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ，ＴＧＩ）は２１％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８３％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０００１（Ｄｕｎｎｅ

ｔｔ‘ｓ　ｔｅｓｔにより算出。以下同様。））。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，９５％）、強い併用効果が認められた。なお、図中、横軸は細胞移植後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。なお、以下の抗腫瘍試験に関する評価例において、特に記載のない場合、本評価例で使用した手法で試験が実施されている。

[0274] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図１４に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは３１％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８３％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０００１）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，９９％）、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0275] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とニラパリブとの併用結果を図１５に示す。ニラパリブ単剤投与によるＴＧＩは３９％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８３％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とニラパリブとの併用投与では、ニラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．０００１）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，９７％）、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0276] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用結果を図１６に示す。ルカパリブ単剤投与によるＴＧＩは４２％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８３％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用投与では、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０００１）。また、ＨＥＲ２－ＡＤ

Ｃ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，１００％）、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0277] 実施例１０：抗腫瘍試験（２）

ＤＳＭＺ（Ｄｅｕｔｓｃｈｅ Ｓａｍｍｌｕｎｇ ｖｏｎ Ｍｉｋｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨ)から購入したヒト乳がん株ＪＩＭＴ－１細胞を生理食塩水に懸濁して５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１０日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、３週間、オラパリブは５０ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇ、ルカパリブは１５０ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0278] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図１７に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは２６％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８０％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０００１）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった（ＴＧＩ，８４％）。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0279] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図１８に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは１３％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８０％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０００１）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，９３％）、強い併用効果が認められた。いずれの単剤および併用投与群において、

体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0280] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用結果を図１９に示す。ルカパリブ単剤投与によるＴＧＩは３０％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８０％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用投与では、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．０００２）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった（ＴＧＩ，８４％）。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0281] 実施例１１：抗腫瘍試験（３）

ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から購入したヒト胃がん株ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、生理食塩水に懸濁し１×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植６日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、２週間、オラパリブは５０ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0282] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図２０に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは２６％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは４５％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与あるいはＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった（ＴＧＩ，４８％）。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0283] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図２１に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは－２％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１

）の単剤投与によるＴＧＩは４５％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０００１）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，６７％）、有意に優れた併用効果が認められた（Ｐ＝０．０１０３）。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0284] 実施例１２：抗腫瘍試験（４）

ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から購入したヒト卵巣がん株ＳＫ－ＯＶ－３細胞を、ヌードマウス移植により維持し、固形腫瘍の腫瘍片（３ × ３ × ３ ｍｍ）を雌性ヌードマウスの右側腹部に皮下移植し、移植１９日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０とＤａｙ１４に３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、３週間、オラパリブは６０ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0285] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図２２に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは１５％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは３９％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．０１６）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった（ＴＧＩ，６１％）。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

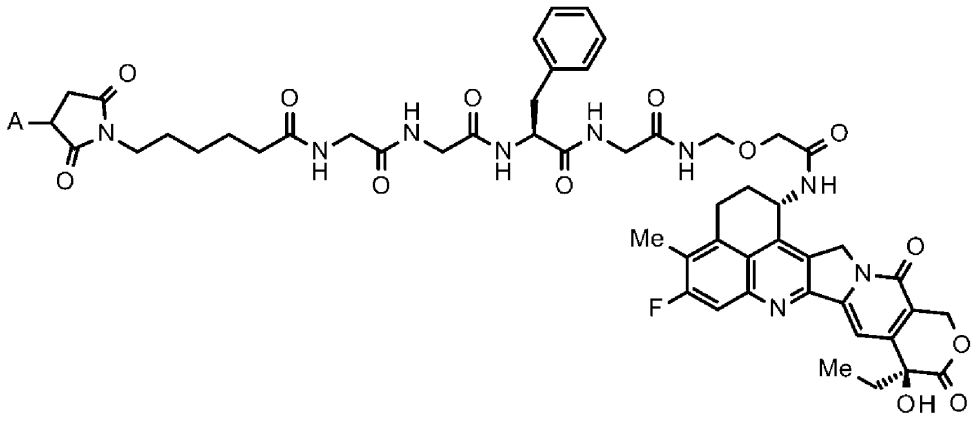
[0286] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図２３に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは１２％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１

）の単剤投与によるＴＧＩは３９％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．０００４）。また、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，８８％）、有意に優れた併用効果が認められた（Ｐ＝０．０１３６）。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0287] 実施例１３：抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートの製造（１）

国際公開第２０１５／１５５９９８号に記載の製造方法に従って、抗ＨＥＲ３抗体（配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0288] [化26]



[0289] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

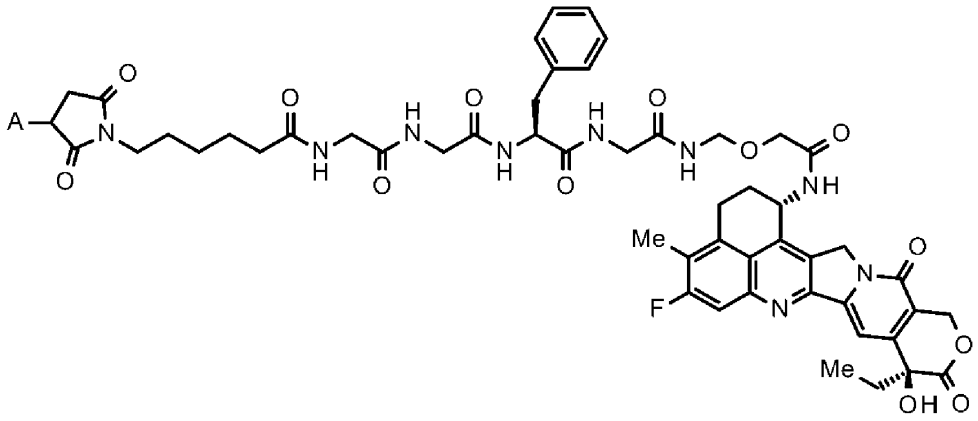
で示される薬物リンカーと、抗ＨＥＲ３抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）」と称する）を製造した。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．６である。

[0290] 実施例１４：抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの製造（１）

国際公開第２０１８／２１２１３６号に記載の製造方法に従って、抗ＣＤＨ６抗体（配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミ

ノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0291] [化27]



[0292] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（以下、「ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）」と称する）を製造した。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）のＤＡＲは７．８である。

[0293] 実施例１５：抗腫瘍試験（５）

実施例１５～１７において、オラパリブは０．５％ ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｙｌ ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅ，０．１％ Ｔｗｅｅｎ８０に懸濁し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。タラゾパリブはｄｉｍｅｔｈｙｌ ａｃｅｔａｍｉｄｅで溶解し、５％ Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ ＨＳ１５／Ｄｕｌｂｅｃｃｏ‘ｓ ｐｈｏｓｐｈａｔｅ－ｂｕｆｆｅｒｅｄ ｓａｌｉｎｅで希釈した後に１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。

[0294] ＣＬＳ（Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅｓ Ｓｅｒｖｉｃｅ）から購入したヒト乳がん株ＭＸ－１細胞を、５０％ Ｍａｔｒｉｇｅｌ ｍａｔｒｉｘに懸濁し５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１３日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回

、週に５回、２週間、オラパリブは１００ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0295] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図２４に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは４４％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは７８％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）、およびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＝０．０００１）、ＴＧＩは９７％であった。

[0296] ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図２５に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは４７％であった。ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは７８％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）、およびＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＝０．０００１）が認められ、ＴＧＩは１００％であった。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0297] 実施例１６：抗腫瘍試験（６）

実施例１６～１７において、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）はＡＢＳ ｂｕｆｆｅｒ （１０ｍＭ酢酸緩衝液 （ｐＨ５．５）、 ５％ソルビトール）で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。

[0298] ヒト乳がん株ＭＸ－１細胞を、５０％ Ｍａｔｒｉｇｅｌ ｍａｔｒｉｘに懸濁し５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１３日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０、Ｄａｙ７、Ｄａｙ１５に３ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、２週間、オラパリブは１００ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞ

れの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0299] ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図２６に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは２３％であった。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは５９％であった。一方、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）、およびＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＝０．００１８）、ＴＧＩは９４％であった。

[0300] ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図２７に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは４９％であった。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは５９％であった。一方、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）、およびＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）が認められ、ＴＧＩは９９％であった。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0301] 実施例１７：抗腫瘍試験（７）

ヒト乳がん株ＨＣＣ７０細胞を、生理食塩水に懸濁し１×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１３日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０、Ｄａｙ７、Ｄａｙ１４に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、２週間、オラパリブは１００ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0302] ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図２８に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは１８％であった。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８６％であった。一方、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）と

オラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）が認められ、ＴＧＩは９７％であった。

[0303] ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図２９に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは１９％であった。ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８６％であった。一方、ＨＥＲ３－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果（Ｐ＜０．０００１）、が認められ、ＴＧＩは９７％であった。いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0304] 実施例１８：抗腫瘍試験（８）

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

[0305] 測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ－１５ＣＸ，Ｍｉｔｕｔｏｙｏ　Ｃｏｒｐ．）で１週間に２回測定し、腫瘍体積（ｍｍ^3）を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積（ｍｍ^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

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

腫瘍増殖抑制率（％）＝100×(1-T/C)

Ｔ：被験物質投与群マウスの平均腫瘍体積

Ｃ：コントロール群マウスの平均腫瘍体積

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

の液量を経口投与した。タラゾパリブはＤＭＳＯで溶解し、１０％　Ｎ，Ｎ－Ｄｉｍｅｔｈｙｌａｃｅｔａｍｉｄｅ／５％　Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ　ＨＳ１５／Ｄｕｌｂｅｃｃｏ‘ｓ　Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ－Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。

[0306]　ＡＴＣＣから購入したヒト乳がん株ＨＣＣ１８０６細胞を、生理食塩水に懸濁し１×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１０日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に３ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、２週間、オラパリブは５０ｍｇ／ｋｇ、ルカパリブは１５０ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．８ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定し、Ｄａｙ２１における腫瘍増殖抑制率（ＴＧＩ）を算出した。また、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0307]　ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図３０に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは－９％、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８２％であった。一方、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与によるＴＧＩは９３％であり、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０００１；Ｄｕｎｎｅｔｔ‘ｓ　ｔｅｓｔにより算出。以下同様。）、且つＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった。

[0308]　ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用結果を図３１に示す。ルカパリブ単剤投与によるＴＧＩは９％、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８２％であった。一方、ＨＥＲ２－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用投与によるＴＧＩは９７％であり、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０００１）、且つＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高かった。

[0309]　ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図３２に示す。

タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは２７％、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは８２％であった。一方、ＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与によるＴＧＩは９８％であり、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０００１）、且つＴＲＯＰ２－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍抑制効果が認められた（Ｐ＝０．０２０９）。

[0310] 実施例１９：抗腫瘍試験（９）

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

[0311] 測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ－１５ＣＸ，Ｍｉｔｕｔｏｙｏ　Ｃｏｒｐ．）で１週間に２回測定し、腫瘍体積（mm^3）を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積（mm^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

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

腫瘍増殖抑制率（％）＝１００×（１－Ｔ／Ｃ）

Ｔ：被験物質投与群マウスの平均腫瘍体積

Ｃ：コントロール群マウスの平均腫瘍体積

[0312] ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）はＡＢＳ　ｂｕｆｆｅｒで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。オラパリブはＤＭＳＯで溶解し、１０％　２－ｈｙｄｒｏｘｙ－ｐｒｏｐｙｌ－β－ｃｙｃｌｏｄｅｘｔｒｉｎ／Ｄｕｌｂｅｃｃｏ‘ｓ　Ｐｈｏｓｐｈａｔｅ－Ｂｕｆｆｅｒｅｄ　Ｓａｌｉｎｅで希釈した後に１０ｍＬ／ｋｇの液量を腹腔内投与した。タラゾパリブはＤＭＳＯで溶解し、０．５％　ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐｙｌ　ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。ルカパリブ（ｃａｍｓｙｌａｔｅ）とニラパリブはＤＭＳＯで溶解し、０．５％　ｍｅｔｈｙｌｃｅｌｌｕｌｏｓｅで希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。ベリパリブは０．０５Ｍ　CH_3COOH溶液で溶解し、１０ｍＬ／ｋ

ｇの液量を経口投与した。

[0313] ＡＴＣＣから購入したヒト卵巣がん株ＯＶ－９０細胞を、生理食塩水に懸濁し１×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１４日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）はＤａｙ０に１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰＡＲＰ阻害剤は１日１回、週に５回、２週間、オラパリブは５０ｍｇ／ｋｇ、タラゾパリブは０．４ｍｇ／ｋｇ、ルカパリブは１５０ｍｇ／ｋｇ、ニラパリブは５０ｍｇ／ｋｇ、ベリパリブは１００ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群として溶媒投与群を設定した。ＯＶ－９０モデルは腫瘍サイズが１５００ｍｍ^{3}を越えるとカヘキシア様の体重減少を呈する個体が出現するため、投与後Ｄａｙ１７の時点でコントロール群が６例中２例、ルカパリブ単剤群が６例中１例、ニラパリブ単剤群が６例中１例のマウスを体重減少のため安楽殺した。ＣＤＨ６－ＡＤＣ投与群は単剤群、併用群いずれも体重減少や安楽殺を実施した個体は無かった。

[0314] ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用結果を図３３に示す。タラゾパリブ単剤投与によるＴＧＩは１２％であった。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは６６％であった。一方、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とタラゾパリブとの併用投与では、タラゾパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．０００４；Ｄｕｎｎｅｔｔ‘ｓ　ｔｅｓｔにより算出。以下同様。）。また、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，８８％）、強い併用効果が認められた。

[0315] ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用結果を図３４に示す。ルカパリブ単剤投与によるＴＧＩは６％であった。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは６６％であった。一方、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とルカパリブとの併用投与では、ルカパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．００４）。また、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，８３％）、強い併用

効果が認められた。

[0316] ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とニラパリブとの併用結果を図３５に示す。ニラパリブ単剤投与によるＴＧＩは１０％であった。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは６６％であった。一方、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とニラパリブとの併用投与では、ニラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．００２５）。また、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，７６％）、強い併用効果が認められた。

[0317] ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とベリパリブとの併用結果を図３６に示す。ベリパリブ単剤投与によるＴＧＩは４．４％であった。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは６６％であった。一方、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とベリパリブとの併用投与では、ベリパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．００１３）。また、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，８２％）、強い併用効果が認められた。

[0318] ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用結果を図３７に示す。オラパリブ単剤投与によるＴＧＩは１０％であった。ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与によるＴＧＩは６６％であった。一方、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）とオラパリブとの併用投与では、オラパリブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＝０．００２５）。また、ＣＤＨ６－ＡＤＣ（１）の単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，７９％）、強い併用効果が認められた。

配列表フリーテキスト

[0319] 配列番号１：抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号２：抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３：抗ＨＥＲ３抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号４：抗ＨＥＲ３抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号５：抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号６：抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号７：抗Ｂ７－Ｈ３抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号８：抗Ｂ７－Ｈ３抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号９：抗ＧＰＲ２０抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号１０：抗ＧＰＲ２０抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号１１：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列

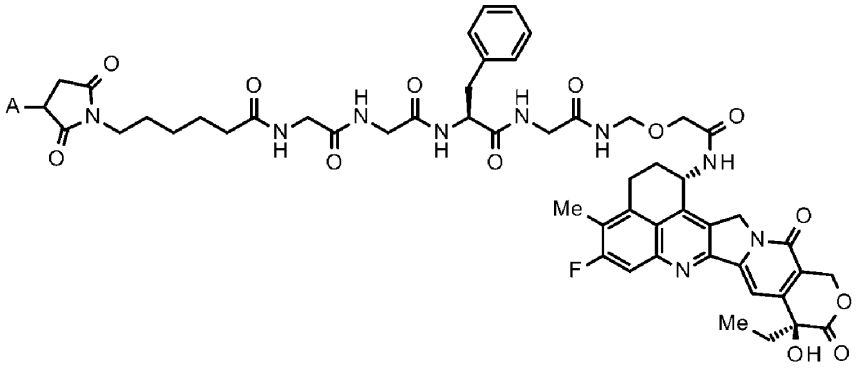
配列番号１２：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のアミノ酸配列

請求の範囲

[請求項1] 抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化1]



（式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

[請求項2] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項4] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号２６乃至３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１においてアミノ酸番号５１乃至５８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１においてアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至

９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項３に記載の医薬組成物。

[請求項5] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項３に記載の医薬組成物。

[請求項6] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項３に記載の医薬組成物。

[請求項7] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項３に記載の医薬組成物。

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

[請求項9] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項10] 抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項９に記載の医薬組成物。

[請求項11] 抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項１０に記載の医薬組成物。

[請求項12] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項９から１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項13] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体であ

る、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項14] 抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項１３に記載の医薬組成物。

[請求項15] 抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項１４に記載の医薬組成物。

[請求項16] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、請求項１３から１５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項17] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項18] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項１７に記載の医薬組成物。

[請求項19] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項１８に記載の医薬組成物。

[請求項20] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、請求項１７から１９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項21] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項22] 抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２１に記載の医薬組成物。

[請求項23] 抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失し

ている、請求項２２に記載の医薬組成物。

[請求項24] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項２１から２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項25] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項26] 抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２５に記載の医薬組成物。

[請求項27] 抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項２６に記載の医薬組成物。

[請求項28] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項２５から２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項29] ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、請求項１から２８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項30] ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項２９に記載の医薬組成物。

[請求項31] ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項２９に記載の医薬組成物。

[請求項32] ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項２９に記載の医薬組成物。

[請求項33] ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項２９に記載の医薬組成物。

[請求項34] ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項２９に記載の医薬組成物。

[請求項35] 抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項１から３４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項36] 乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頸部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項１から３５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項37] 乳がんの治療のための、請求項３６に記載の医薬組成物。

[請求項38] ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、請求項３７に記載の医薬組成物。

[請求項39] 胃がんの治療のための、請求項３６に記載の医薬組成物。

[請求項40] 卵巣がんの治療のための、請求項３６に記載の医薬組成物。

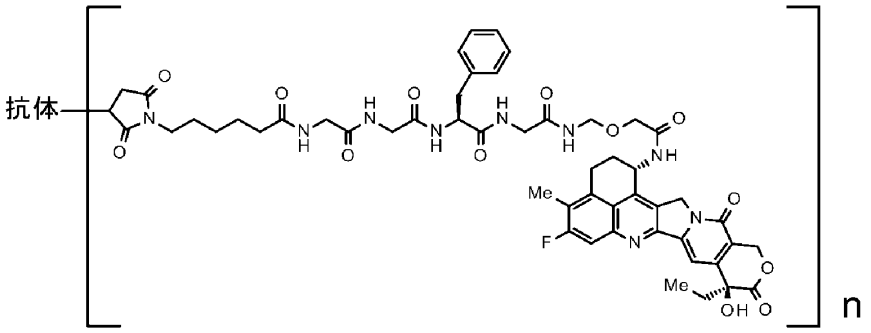
[請求項41] 肺がんの治療のための、請求項３６に記載の医薬組成物。

[請求項42] 膵臓がんの治療のための、請求項３６に記載の医薬組成物。

[請求項43] 抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化2]



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

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[請求項44] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、請求項４３に記載の医薬組成物。

[請求項45] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項46] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号２６乃至３３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１においてアミノ酸番号５１乃至５８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１においてアミノ酸番号９７乃至１０９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２においてアミノ酸番号２７乃至３２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２においてアミノ酸番号５０乃至５２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２においてアミノ酸番号８９乃至９７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項４５に記載の医薬組成物。

[請求項47] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至１２０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖、及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至１０７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖、を含んでなる抗体である、請求項４５に記載の医薬組成物。

[請求項48] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項４５に記載の医薬組成物。

[請求項49] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項４５に記載の医薬組成物。

[請求項50] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項４５から４９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項51] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項52] 抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５１に記載の医薬組成物。

[請求項53] 抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項５２に記載の医薬組成物。

[請求項54] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項５１から５３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項55] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項56] 抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５５に記載の医薬組成物。

[請求項57] 抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項５６に記載の医薬組成物。

[請求項58] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、請求項５５から５７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項59] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項60] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミ

ノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５９に記載の医薬組成物。

[請求項61] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項６０に記載の医薬組成物。

[請求項62] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、請求項５９から６１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項63] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項64] 抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項６３に記載の医薬組成物。

[請求項65] 抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項６４に記載の医薬組成物。

[請求項66] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項６３から６５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項67] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項68] 抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項６７に記載の医薬組成物。

[請求項69] 抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項６８に記載の医薬組成物。

[請求項70] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項６７から６９のいずれ

か１項に記載の医薬組成物。

[請求項71] ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、若しくはベリパリブ、又はそれらの薬理上許容される塩である、請求項４３から７０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項72] ＰＡＲＰ阻害剤が、オラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項７１に記載の医薬組成物。

[請求項73] ＰＡＲＰ阻害剤が、ルカパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項７１に記載の医薬組成物。

[請求項74] ＰＡＲＰ阻害剤が、ニラパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項７１に記載の医薬組成物。

[請求項75] ＰＡＲＰ阻害剤が、タラゾパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項７１に記載の医薬組成物。

[請求項76] ＰＡＲＰ阻害剤が、ベリパリブ、又はその薬理上許容される塩である、請求項７１に記載の医薬組成物。

[請求項77] 抗体－薬物コンジュゲートと、ＰＡＲＰ阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項４３から７６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項78] 乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、頭頚部がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、消化管間質腫瘍、腎がん、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項４３から７７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項79] 乳がんの治療のための、請求項７８に記載の医薬組成物。

[請求項80] ＨＥＲ２低発現乳がんの治療のための、請求項７９に記載の医薬組成物。

[請求項81] 胃がんの治療のための、請求項７８に記載の医薬組成物。

[請求項82] 卵巣がんの治療のための、請求項７８に記載の医薬組成物。

[請求項83] 肺がんの治療のための、請求項７８に記載の医薬組成物。

[請求項84] 膵臓がんの治療のための、請求項７８に記載の医薬組成物。