明　細　書

発明の名称 ：

抗体－薬物コンジュゲート投与による転移性脳腫瘍の治療

技術分野

[0001] 本発明は、特定の抗体－薬物コンジュゲートを含有する転移性脳腫瘍の治療剤、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートを個体に投与することを特徴とする転移性脳腫瘍の治療方法に関する。

背景技術

[0002] 転移性脳腫瘍は、原発がんが脳へ転移することにより発症する疾患であり、がん患者の２０～４０％で見られることが知られている。脳へのがん転移は予後に大きな影響を及ぼすのみならず、ＱＯＬの著しい低下に繋がるため、転移性脳腫瘍に対する有効な治療法の開発が求められている（非特許文献１、２）。

[0003] 転移性脳腫瘍の原発がんとして、肺がん、乳がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫等を挙げることができる。このうち、特に、肺がん、乳がん、及びメラノーマを原発がんとする転移性脳腫瘍が高い割合で存在することが知られている（非特許文献１、２）。

[0004] 肺がんを原発がんとする転移性脳腫瘍の治療としては、上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害薬であるゲフィチニブ（Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）（非特許文献３）、エルロチニブ（Ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）（非特許文献４）、アファチニブ（Ａｆａｔｉｎｉｂ）（非特許文献５）、及びオシメルチニブ（Ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ）（非特許文献６）や、ＡＬＫ阻害薬であるクリゾチニブ（Ｃｒｉｚｏｔｉｎｉｂ）（非特許文献７）等を用いた臨床研究が知られている。

[0005] 乳がんを原発がんとする転移性脳腫瘍の治療としては、抗ＨＥＲ２抗体で

あるトラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）（非特許文献８）や、ヒト上皮増殖因子受容体２（ＨＥＲ２）チロシンキナーゼ阻害薬であるラパチニブ（Ｌａｐａｔｉｎｉｂ）（非特許文献９）等を用いた臨床研究が知られている。

[0006] メラノーマを原発がんとする転移性脳腫瘍の治療としては、ＢＲＡＦ阻害薬であるベムラフェニブ（Ｖｅｍｕｒａｆｅｎｉｂ）（非特許文献１０）等を用いた臨床研究が知られている。

[0007] しかし、このような薬物療法は標準治療としては確立しておらず、放射線療法や外科療法が第一選択と考えられている。

[0008] がん細胞表面に発現する抗原に結合し、かつ細胞に内在化できる抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体－薬物コンジュゲート（Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ； ＡＤＣ）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることが期待できる（非特許文献１１～１５）。

[0009] 抗体－薬物コンジュゲートの一つの例として、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１～５、非特許文献１６～１９）。これらの抗体－薬物コンジュゲートは、優れた抗腫瘍効果と安全性を有することから、現在、臨床試験が進行中である。

[0010] 抗体－薬物コンジュゲートを用いた転移性脳腫瘍の治療としては、チューブリン阻害剤であるＤＭ１を構成要素とする抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートであるトラスツズマブエムタンシン（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ ｅｍｔａｎｓｉｎｅ）を用いた、乳がんを原発がんとする転移性脳腫瘍の治療に関する非臨床および臨床研究が知られている（非特許文献２０～２３）。

先行技術文献

特許文献

[0011] 特許文献1：国際公開第２０１４／０５７６８７号

特許文献2：国際公開第２０１５／０９８０９９号

特許文献3：国際公開第２０１５／１１５０９１号

特許文献4：国際公開第２０１５／１５５９９８号

特許文献5：国際公開第２０１８／０６６６２６号

非特許文献

[0012] 非特許文献1：Lorenzo R., et al., Ther Adv Med Oncol. 2017 Dec; 9(12): 781-796.

非特許文献2：Rahmathulla G., et al., Journal of Oncology 2012, Article ID 723541.

非特許文献3：Kim J-E., et al., Lung Cancer 2009; 65: 351-354.

非特許文献4：Iuchi T., et al., Cancer 2013; 82: 282-287.

非特許文献5：Hoffknecht P., et al., J. Thorac. Oncol. 2015; 10: 156-163.

非特許文献6：Ahn MJ., et al., Eur. J. Cancer 2015; 51: S625-S626.

非特許文献7：Costa DB., et al., J. Clin. Oncol. 2015; 33: 1881-1888.

非特許文献8：Bartsch R., et al., J. Neurooncol. 2007; 85: 311-317.

非特許文献9：Lin NU., et al., Clin. Cancer Res. 2009; 15: 1452-1459.

非特許文献10：Dummer R., et al., Eur. J. Cancer 2014; 50: 611-621.

非特許文献11：Ducry L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非特許文献12：Alley S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非特許文献13：Damle N. K., Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非特許文献14：Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非特許文献15：Howard A., et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

非特許文献16：Ogitani Y., et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

非特許文献17：Ogitani Y., et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-104

6.

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

非特許文献19：Takegawa N., et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)

非特許文献20：Bartsch R., et al., Clin. Exp. Metastasis (2015) 32:729-737.

非特許文献21：Askoxylakis V., et al., J. Natl. Cancer Inst. (2016) 108(2): djv313.

非特許文献22：Ricciardi GRR., et al., BMC Cancer (2018) 18:97.

非特許文献23：Okines A., et al., Breast J. 2018; 24:253-259.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0013] がん治療剤として、低分子化合物や抗体等が使用されているが、通常、これらは血液脳関門（Ｂｌｏｏｄ－Ｂｒａｉｎ　ｂａｒｒｉｅｒ；ＢＢＢ）を通過することは困難である。特に抗体は分子量が非常に大きいため、血液脳関門を通過することは、ほとんど期待できない（Bendell JC., et al., Cancer 2003;97(12):2972-7）。その一方で、転移性脳腫瘍の治療を目的に静脈内投与された抗体が血液脳関門を通過したという報告もある（Tamura K., et al., J. Nucl. Med. 2013;54(11):1869-75）。その理由として、脳転移した腫瘍によって血液脳関門が破壊されたことにより、抗体の脳移行性が相対的に増したためと考えられている。

[0014] しかし、低分子化合物や抗体の脳内濃度が相当程度の値を示す場合においても、期待されるような治療効果が得られなかったという報告もある。その理由として脳転移した腫瘍が薬剤耐性（例えば、下流シグナルに影響を与える遺伝子変異やＰ糖蛋白等の薬剤排泄機構等）を獲得したためと考えられている（Saunus JM., et al., J. Pathol. 2015;237:363-78、Brastianos PK., et al., Cancer Discov. 2015;5:1164-77）。

[0015] また、脳転移した腫瘍と脳内の正常組織との間に血液腫瘍関門（Ｂｌｏｏ

ｄ－Ｔｕｍｏｒ　ｂａｒｒｉｅｒ；ＢＴＢ）が形成され、薬剤耐性が生じることも知られている（Quail DF. et al., Cancer Cell 2017;31:326-41）。

[0016] 本発明は、エキサテカンの誘導体を構成要素とする特定の抗体－薬物コンジュゲートが、血液脳関門を通過するか否か、また、薬剤耐性を獲得した転移性脳腫瘍に対し所望の抗腫瘍効果を示すか否かを検証することを課題とする。そして、該抗体－薬物コンジュゲートを含む転移性脳腫瘍の治療剤、及び／又は、該抗体－薬物コンジュゲートを個体に投与することを特徴とする転移性脳腫瘍の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

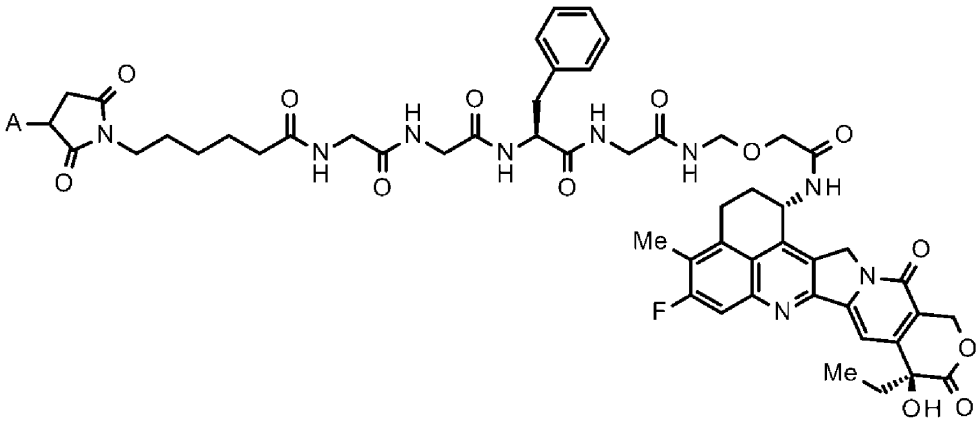
[0017] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討したところ、エキサテカンの誘導体を構成要素とする特定の抗体－薬物コンジュゲートが、転移性脳腫瘍に対し、優れた抗腫瘍効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

[0018] すなわち、本発明は、以下の［１］～［２７２］を提供する。

［１］

式

[0019] [化1]



[0020] （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を有効成分として含有する、転移性脳腫瘍の治療剤。

［２］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［１］に記載の治療剤。

［３］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［１］に記載の治療剤。

［４］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［１］に記載の治療剤。

［５］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［１］に記載の治療剤。

［６］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［１］に記載の治療剤。

［７］

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］～［６］のいずれか１項に記載の治療剤。

［８］

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、［７］に記載の治療剤。

［９］

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、［８］に記載の治療剤。

［１０］

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、［８］に記載の治療剤。

[0021] ［１１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［８］～［１０］のいずれか１項に記載の治療剤。

［１２］

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、［７］に記載の治療剤。

［１３］

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、［１２］に記載の治療剤。

［１４］

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、［１３］に記載の治療剤。

［１５］

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、［１２］～［１４］のいずれか１項に記載の治療剤。

［１６］

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、［７］に記載の治療剤。

［１７］

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、［

１６］に記載の治療剤。

［１８］

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、［１７］に記載の治療剤。

［１９］

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、［１６］から［１８］のいずれか１項に記載の治療剤。

［２０］

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、［７］に記載の治療剤。

[0022] ［２１］

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、［２０］に記載の治療剤。

［２２］

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、［２１］に記載の治療剤。

［２３］

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、［２０］から［２２］のいずれか１項に記載の治療剤。

［２４］

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、［７］に記載の治療剤。

［２５］

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、［２４］に記載の治療剤。

［２６］

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、［２５］に記載の治療剤。

［２７］

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、［２４］から［２６］のいずれか１項に記載の治療剤。

［２８］

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、［７］に記載の治療剤。

［２９］

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、［２８］に記載の治療剤。

［３０］

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、［２９］に記載の治療剤。

[0023] ［３１］

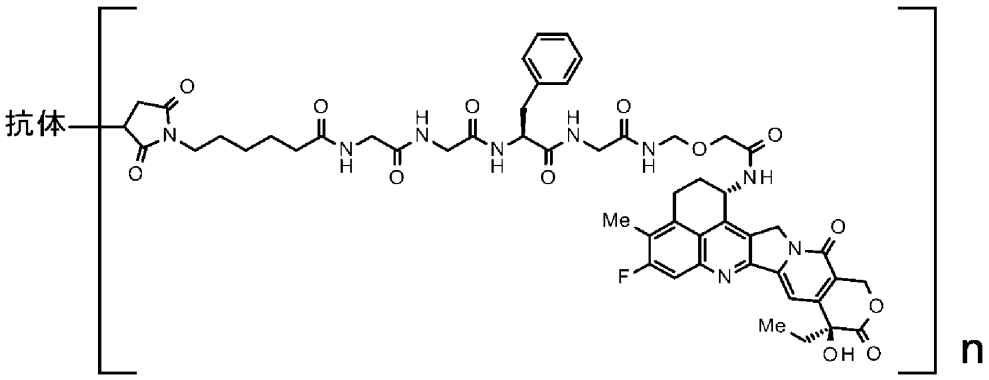
抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２８］から［３０］のいずれか１項に記載の治療剤。

［３２］

式

[0024]

[化2]



[0025] （式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、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を有効成分として含有する、転移性脳腫瘍の治療剤。

［３３］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［３２］に記載の治療剤。

［３４］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［３２］に記載の治療剤。

［３５］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［３２］に記載の治療剤。

［３６］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［３２］に記載の治療剤。

［３７］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［３２］に記載の治療剤。

［３８］

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、［３２］～［３７］のいずれか１項に記載の治療剤。

［３９］

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、［３８］に記載の治療剤。

［４０］

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、［３９］に記載の治療剤。

[0026] ［４１］

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、［３９］に記載の治療剤。

［４２］

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、［３９］～［４１］のいずれか１項に記載の治療剤。

［４３］

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、［３８］に記載の治療剤。

［４４］

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、［４３］に記載の治療剤。

［４５］

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、［４４］に記載の治療剤。

［４６］

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、［４３］～［４５］のいずれか１項に記載の治療剤。

［４７］

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、［３８］に記載の治療剤。

［４８］

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、［４７］に記載の治療剤。

［４９］

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、［４８］に記載の治療剤。

［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３．５から４．５個の範囲である、［４７］から［４９］のいずれか１項に記載の治療剤。

[0027] ［５１］

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、［３８］に記載の治療剤。

［５２］

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、［

５１］に記載の治療剤。

［５３］

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、［５２］に記載の治療剤。

［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３．５から４．５個の範囲である、［５１］から［５３］のいずれか１項に記載の治療剤。

［５５］

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、［３８］に記載の治療剤。

［５６］

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、［５５］に記載の治療剤。

［５７］

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、［５６］に記載の治療剤。

［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７から８個の範囲である、［５５］から［５７］のいずれか１項に記載の治療剤。

［５９］

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、［３８］に記載の治療剤。

［６０］

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、［５９］に記載の治療剤。

[0028] ［６１］

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、［６０］に記載の治療剤。

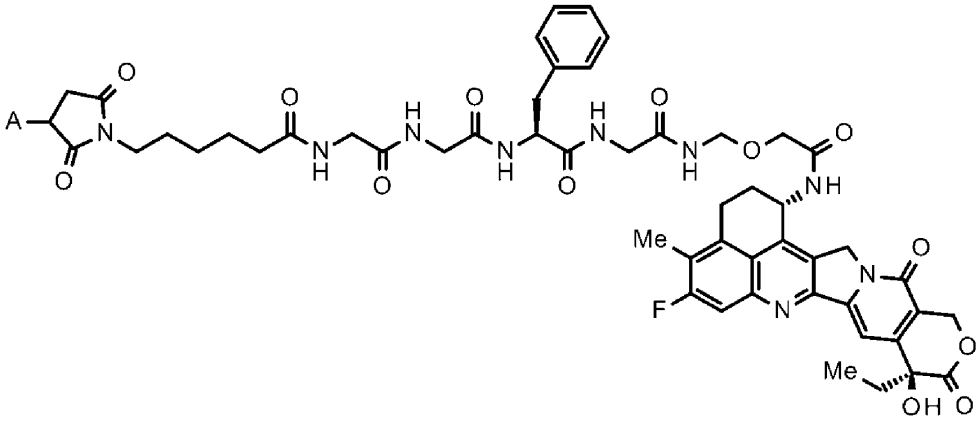
［６２］

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７から８個の範囲である、［５９］から［６１］のいずれか１項に記載の治療剤。

［６３］

式

[0029] [化3]



[0030] （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を転移性脳腫瘍の治療を必要とする個体に投与することを特徴とする、転移性脳腫瘍の治療方法。

［６４］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣が

ん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［６３］に記載の治療方法。

［６５］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［６３］に記載の治療方法。

［６６］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［６３］に記載の治療方法。

［６７］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［６３］に記載の治療方法。

［６８］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［６３］に記載の治療方法。

［６９］

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、［６３］～［６８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７０］

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、［６９］に記載の治療方法。

[0031] ［７１］

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、［７０］に記載の治療方法。

［７２］

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、［７

０］に記載の治療方法。

［７３］

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、［７０］～［７２］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７４］

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、［６９］に記載の治療方法。

［７５］

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、［７４］に記載の治療方法。

［７６］

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、［７５］に記載の治療方法。

［７７］

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、［７４］～［７６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７８］

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、［６９］に記載の治療方法。

［７９］

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、［７８］に記載の治療方法。

［８０］

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、［７９］に記載の治療方法。

[0032] ［８１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［７８］から［８０］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８２］

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、［６９］に記載の治療方法。

［８３］

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、［８２］に記載の治療方法。

［８４］

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、［８３］に記載の治療方法。

［８５］

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、［８２］から［８４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８６］

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、［６９］に記載の治療方法。

［８７］

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、

［８６］に記載の治療方法。

［８８］

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、［８７］に記載の治療方法。

［８９］

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、［８６］から［８８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９０］

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、［６９］に記載の治療方法。

[0033] ［９１］

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、［９０］に記載の治療方法。

［９２］

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、［９１］に記載の治療方法。

［９３］

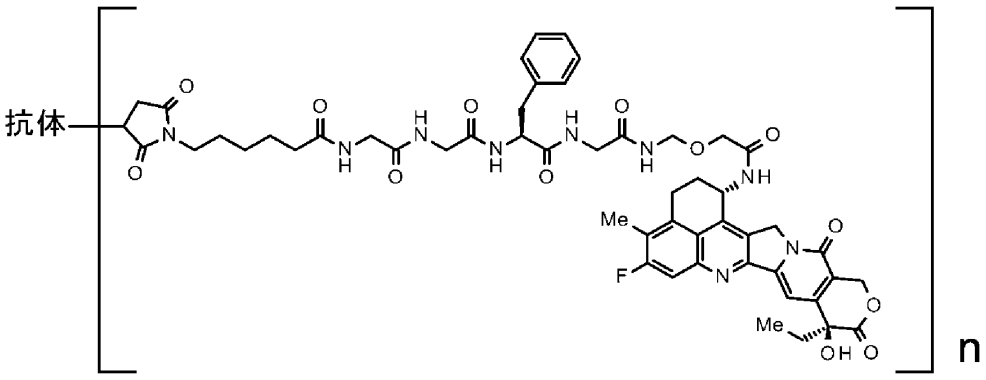
抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［９０］から［９２］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９４］

式

[0034]

[化4]



[0035] （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を転移性脳腫瘍の治療を必要とする個体に投与することを特徴とする、転移性脳腫瘍の治療方法。

［９５］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［９４］に記載の治療方法。

［９６］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［９４］に記載の治療方法。

［９７］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［９４］に記載の治療方法。

［９８］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［９４］に記載の治療方法。

［９９］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［９４］に記載の治療方法。

［１００］

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、［９４］～［９９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0036] ［１０１］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１０２］

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、［１０１］に記載の治療方法。

［１０３］

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、［１０１］に記載の治療方法。

［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７から８個の範囲である、［１０１］～［１０３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１０５］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１０６］

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、［１０５］に記載の治療方法。

［１０７］

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、［１０６］に記載の治療方法。

［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］～［１０７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１０９］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１１０］

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、［１０９］に記載の治療方法。

[0037] ［１１１］

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、［１１０］に記載の治療方法。

［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３．５から４．５個の範囲である、［１０９］から［１１１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１３］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１１４］

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、［

１１３］に記載の治療方法。

［１１５］

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、［１１４］に記載の治療方法。

［１１６］

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、［１１３］から［１１５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１７］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１１８］

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、［１１７］に記載の治療方法。

［１１９］

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、［１１８］に記載の治療方法。

［１２０］

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、［１１７］から［１１９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0038] ［１２１］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１２２］

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、［１２１］に記載の治療方法。

［１２３］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１２４］

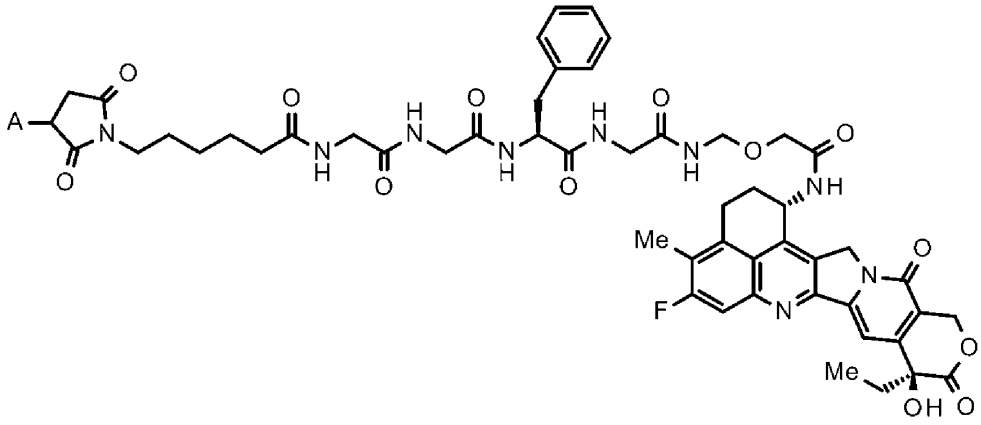
抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１２１］から［１２３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１２５］

転移性脳腫瘍の治療のための、

式

[0039] [化5]



[0040] （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。

［１２６］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣が

ん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［１２５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２７］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［１２５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２８］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［１２５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２９］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［１２５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３０］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［１２５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0041] ［１３１］

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、［１２５］～［１３０］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３２］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［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、［１３２

］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３４］

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、［１３２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３５］

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、［１３２］～［１３４］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３６］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３７］

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、［１３６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３８］

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、［１３７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３９］

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、［１３６］～［１３８］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４０］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0042] ［１４１］

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、［１４０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４２］

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、［１４１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４３］

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、［１４０］から［１４２］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４４］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４５］

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、［１４４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４６］

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、［１４５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４７］

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、［１４４］から［１４６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４８］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４９］

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、［１４８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５０］

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、［１４９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0043] ［１５１］

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、［１４８］から［１５０］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５２］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５３］

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、［１５２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５４］

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、［１５３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５５］

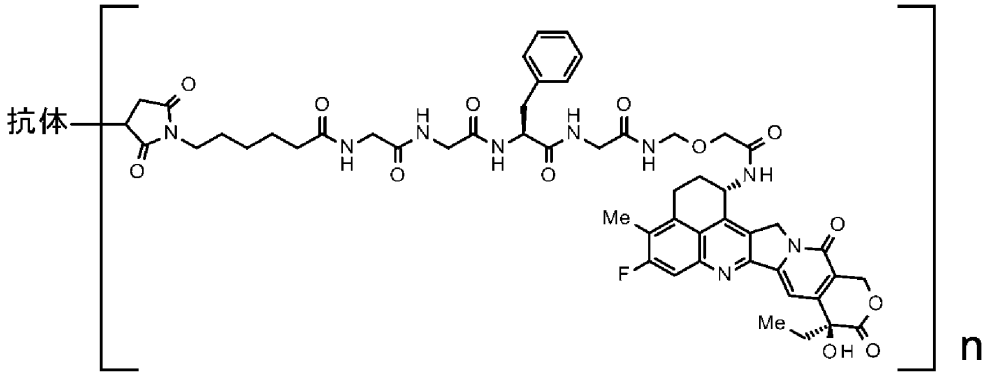
抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１５２］から［１５４］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５６］

転移性脳腫瘍の治療のための、

式

[0044] [化6]



[0045] （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。

［１５７］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［１５６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５８］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［１５６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５９］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［１５６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６０］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［１５６］に記載の抗体－薬

物コンジュゲート。

[0046] ［１６１］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［１５６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６２］

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、［１５６］～［１６１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６３］

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、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６４］

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、［１６３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６５］

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、［１６３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６６］

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、［１６３］～［１６５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６７］

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、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６８］

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、［１６７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６９］

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、［１６８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７０］

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、［１６７］～［１６９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0047] ［１７１］

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、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７２］

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、［１７１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７３］

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、［１７２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７４］

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、［１７１］から［１７３］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７５］

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、［

１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７６］

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、［１７５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７７］

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、［１７６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７８］

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、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７９］

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、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８０］

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、［１７９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0048] ［１８１］

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、［１８０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８２］

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、［１７９］から［１８１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８３］

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、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８４］

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、［１８３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８５］

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、［１８４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８６］

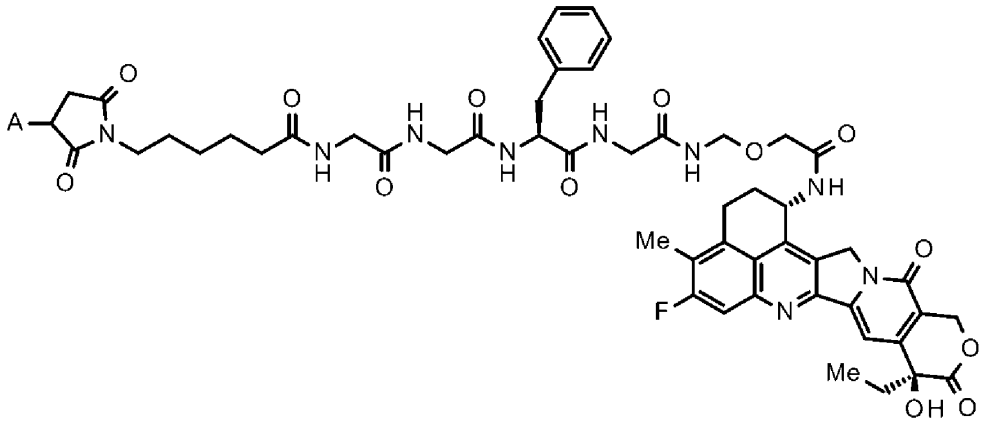
抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１８３］から［１８５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８７］

転移性脳腫瘍の治療用の医薬を製造するための、

式

[0049] [化7]



[0050] （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。

［１８８］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［１８７］に記載の使用。

［１８９］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［１８７］に記載の使用。

［１９０］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［１８７］に記載の使用。

[0051] ［１９１］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［１８７］に記載の使用。

［１９２］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［１８７］に記載の使用。

［１９３］

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、［１８７］～［１９２］のいずれか１項に記載の使用。

［１９４］

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、［１９３］に記載の使用。

［１９５］

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２

１４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、［１９４］に記載の使用。

［１９６］

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、［１９４］に記載の使用。

［１９７］

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、［１９４］～［１９６］のいずれか１項に記載の使用。

［１９８］

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、［１９３］に記載の使用。

［１９９］

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、［１９８］に記載の使用。

［２００］

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、［１９９］に記載の使用。

[0052] ［２０１］

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、［１９８］～［２００］のいずれか１項に記載の使用。

［２０２］

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、［１９３］に記載の使用。

［２０３］

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、［２０２］に記載の使用。

［２０４］

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、［２０３］に記載の使用。

［２０５］

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、［２０２］から［２０４］のいずれか１項に記載の使用。

［２０６］

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、［１９３］に記載の使用。

［２０７］

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、［２０６］に記載の使用。

［２０８］

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、［２０７］に記載の使用。

［２０９］

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、［２０６］から［２０８］のいずれか１項に記載の使用。

［２１０］

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、［

１９３］に記載の使用。

[0053] ［２１１］

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、［２１０］に記載の使用。

［２１２］

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、［２１１］に記載の使用。

［２１３］

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、［２１０］から［２１２］のいずれか１項に記載の使用。

［２１４］

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、［１９３］に記載の使用。

［２１５］

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、［２１４］に記載の使用。

［２１６］

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、［２１５］に記載の使用。

［２１７］

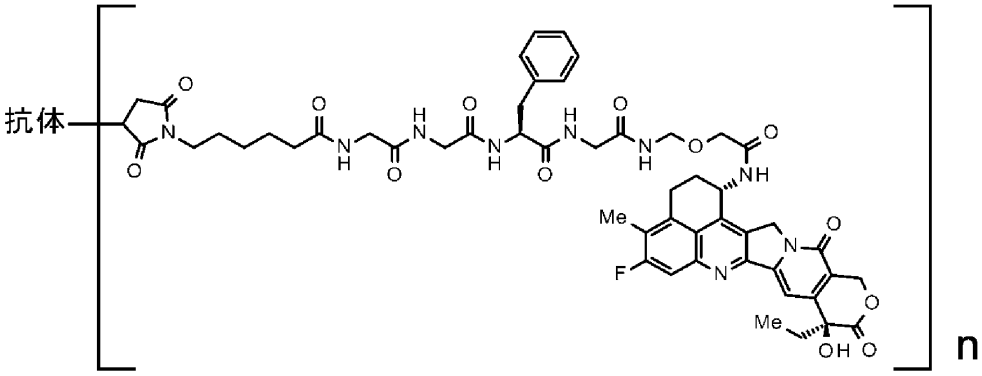
抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２１４］から［２１６］のいずれか１項に記載の使用。

［２１８］

転移性脳腫瘍の治療用の医薬を製造するための、

式

[0054] [化8]



[0055] （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。

［２１９］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、［２１８］に記載の使用。

［２２０］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、［２１８］に記載の使用。

[0056] ［２２１］

転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、［２１８］に記載の使用。

［２２２］

転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、［２１８］に記載の使用。

［２２３］

転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、［２１８］に記載の使用。

［２２４］

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、［２１８］～［２２３］のいずれか１項に記載の使用。

［２２５］

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、［２２４］に記載の使用。

［２２６］

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、［２２５］に記載の使用。

［２２７］

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、［２２５］に記載の使用。

［２２８］

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、［２２５］～［２２７］のいずれか１項に記載の使用。

［２２９］

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、［２２４］に記載の使用。

［２３０］

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、［２

２９］に記載の使用。

[0057] ［２３１］

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、［２３０］に記載の使用。

［２３２］

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、［２２９］～［２３１］のいずれか１項に記載の使用。

［２３３］

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、［２２４］に記載の使用。

［２３４］

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、［２３３］に記載の使用。

［２３５］

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、［２３４］に記載の使用。

［２３６］

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、［２３３］から［２３５］のいずれか１項に記載の使用。

［２３７］

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、［２２４］に記載の使用。

［２３８］

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、［２３７］に記載の使用。

［２３９］

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、［２３８］に記載の使用。

［２４０］

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、［２３７］から［２３９］のいずれか１項に記載の使用。

[0058] ［２４１］

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、［２２４］に記載の使用。

［２４２］

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、［２４１］に記載の使用。

［２４３］

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、［２４２］に記載の使用。

［２４４］

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、［２４１］から［２４３］のいずれか１項に記載の使用。

［２４５］

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、［２４４］に記載の使用。

［２４６］

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、［２４５］に記載の使用。

［２４７］

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、［２４６］に記載の使用。

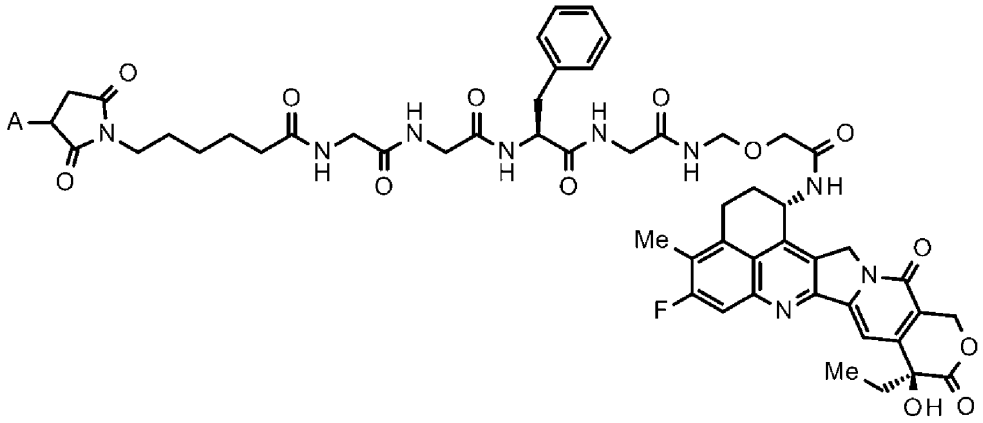
［２４８］

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、［２４５］から［２４７］のいずれか１項に記載の使用。

［２４９］

式

[0059] [化9]



[0060] （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を有効成分として含有する、転移性がんの治療剤。

［２５０］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性

肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２４９］に記載の治療剤。

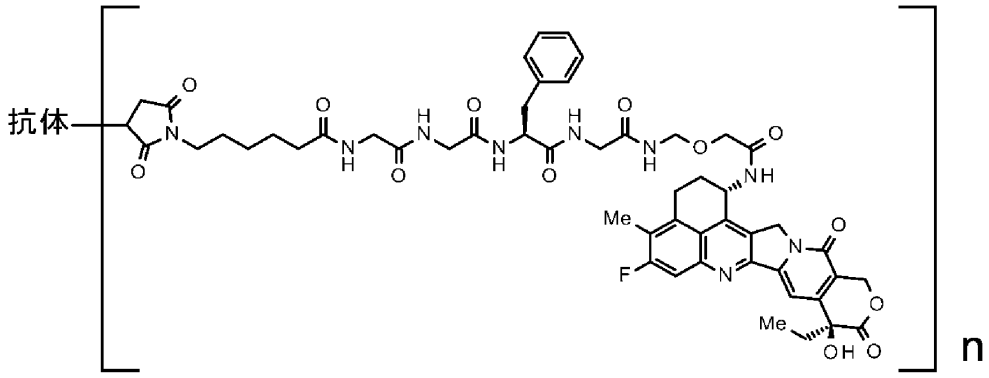
[0061] ［２５１］

転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２５０］に記載の治療剤。

［２５２］

式

[0062] [化10]



[0063] （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を有効成分として含有する、転移性がんの治療剤。

［２５３］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２５２］に記載の治療剤。

［２５４］

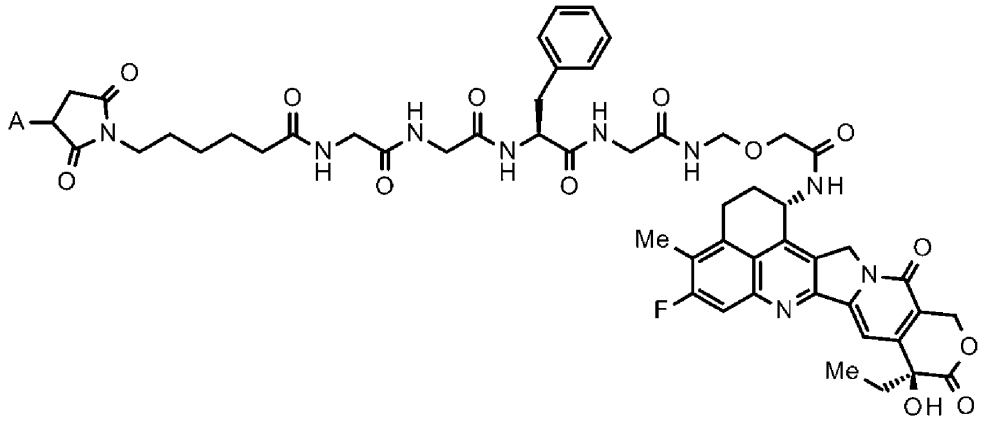
転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２５３］に記載の治療剤。

［２５５］

式

[0064]

[化11]



[0065] （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を転移性がんの治療を必要とする個体に投与することを特徴とする、転移性がんの治療方法。

［２５６］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２５５］に記載の治療方法。

［２５７］

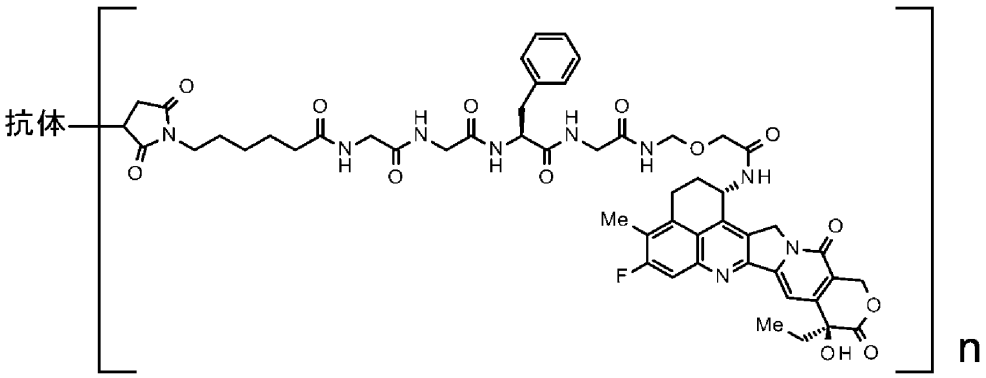
転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２５６］に記載の治療方法。

［２５８］

式

[0066]

[化12]



[0067] （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を転移性がんの治療を必要とする個体に投与することを特徴とする、転移性がんの治療方法。

［２５９］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２５８］に記載の治療方法。

［２６０］

転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２５９］に記載の治療方法。

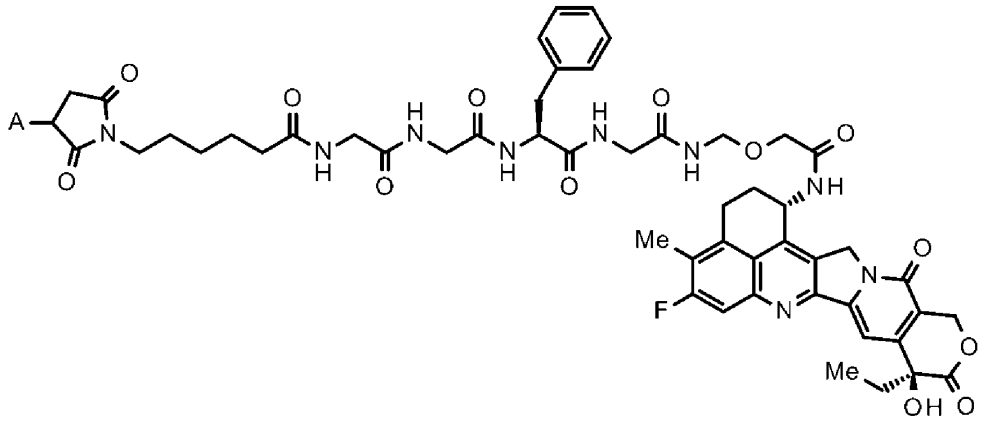
[0068] ［２６１］

転移性がんの治療のための、

式

[0069]

[化13]



[0070] （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。

［２６２］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２６１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６３］

転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

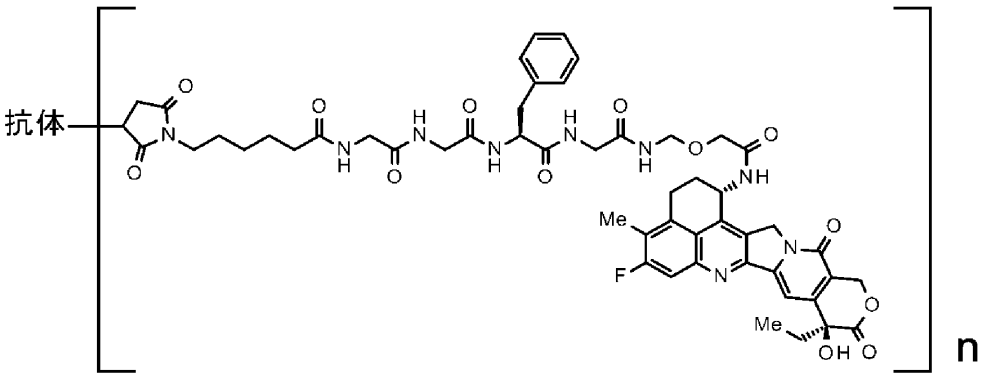
［２６４］

転移性がんの治療のための、

式

[0071]

[化14]



[0072] （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。

［２６５］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２６４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２６６］

転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２６５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

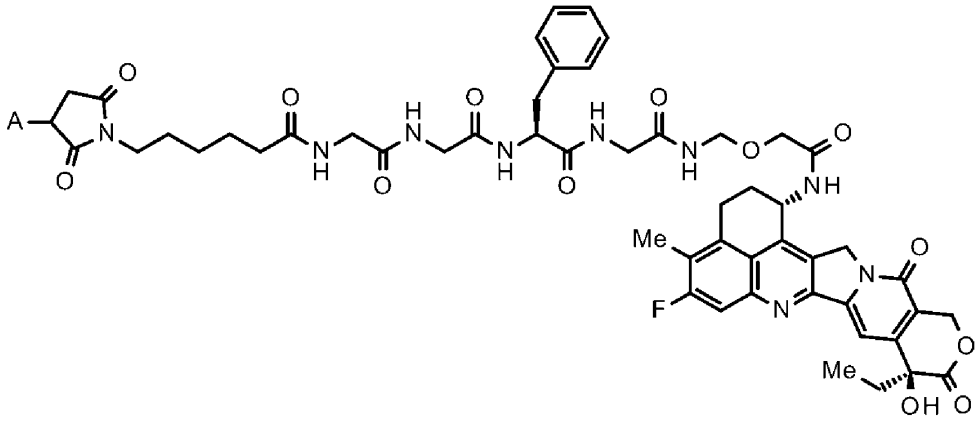
［２６７］

転移性がんの治療用の医薬を製造するための、

式

[0073]

[化15]



[0074] （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。

［２６８］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２６７］に記載の使用。

［２６９］

転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２６８］に記載の使用。

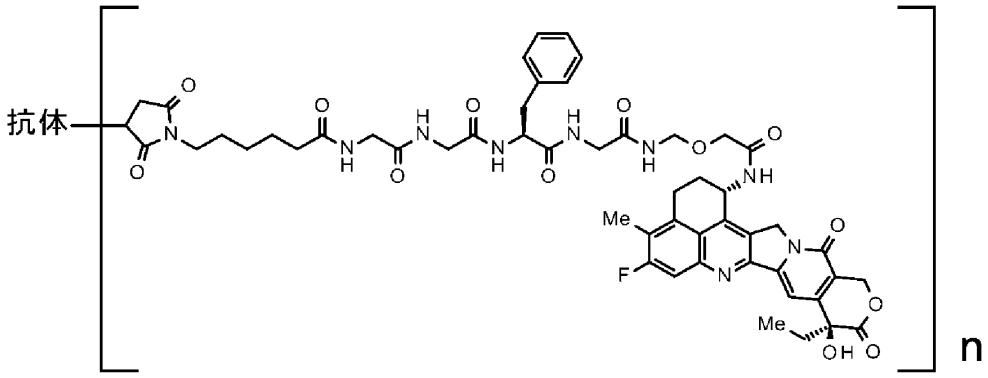
［２７０］

転移性がんの治療用の医薬を製造するための、

式

[0075]

[化16]



[0076] （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。

[0077] ［２７１］

転移性がんが、転移性脳腫瘍、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんからなる群より選択される少なくとも一つである、［２７０］に記載の使用。

［２７２］

転移性がんが、転移性骨腫瘍である、［２７１］に記載の使用。

発明の効果

[0078] 本発明により、特定の抗体－薬物コンジュゲートを含有する転移性脳腫瘍の治療剤、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートを個体に投与することを特徴とする転移性脳腫瘍の治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0079] [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]ＫＰＬ－４－Ｌｕｃを脳内移植されたマウスにおける、抗体－薬物コンジュゲート（１）の延命効果を示した図である。

[図10]ＫＰＬ－４－Ｌｕｃを脳内移植されたマウスにおける、抗体－薬物コンジュゲート（１）の抗腫瘍効果を示した図である。腫瘍量はＫＰＬ－４－Ｌｕｃの発光強度により確認している。

[図11]溶媒投与群のマウス（Ｎｏ．１およびＮｏ．２）のヘマトキシリン・エオジン染色による脳の病理像を示した図である。中央は全体の病理像を示し、左右は拡大した病理像を示している。点線で囲まれた部分あるいは矢印で示した部分に腫瘍塊が認められる。

[図12]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13]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14]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15]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。

発明を実施するための形態

[0080] 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。

[0081] １．転移性脳腫瘍

本発明において、「転移性脳腫瘍」とは、脳以外の生体組織で発生したがん（原発がん）が脳に転移することにより発生した腫瘍を意味する。本発明における転移性脳腫瘍は、脳実質中に転移した腫瘍のみならず、軟膜やくも膜に浸潤した腫瘍（髄膜がん腫症）も含む。転移箇所は、単一の場合もあれば、複数の場合もある。また、転移性脳腫瘍は、原発がんの症状が見られた後に発見されることがほとんどであるが、原発がんの症状が見られる前に発見されることもある。

[0082] 転移性脳腫瘍の症状としては、例えば、頭痛、嘔吐、視力障害、意識障害、痙攣発作、麻痺、及び言語障害等を挙げることができる。これらの症状は、腫瘍による脳組織の直接損傷や、頭蓋内の圧力上昇などにより引き起こされると考えられる。

[0083] 転移性脳腫瘍の検査は、例えば、ＣＴ（Ｃｏｍｐｕｔｅｄ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ）、ＰＥＴ（Ｐｏｓｉｔｒｏｎ Ｅｍｉｓｓｉｏｎ Ｔｏｍｏｇｒａｐｈｙ）、及びＭＲＩ（Ｍａｇｎｅｔｉｃ Ｒｅｓｏｎａｎｃｅ Ｉｍａｇｉｎｇ）等を用いて行うことができる。

[0084] 転移性脳腫瘍の原発がんとしては、例えば、肺がん、乳がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫等を挙げることができる。このうち特に、肺がん、乳がん、及びメラノーマが、転移性脳腫瘍の原発がんとして高い割合で存在する。

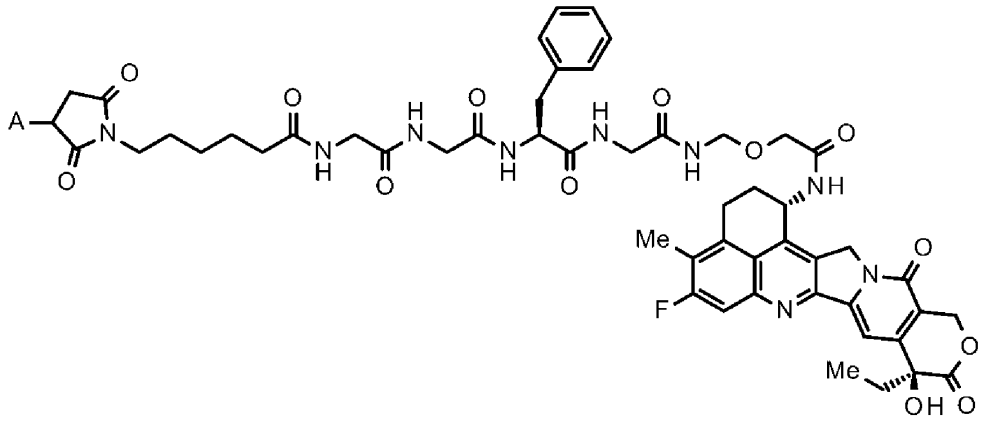
[0085] ２．抗体－薬物コンジュゲート

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

[0086]

[化17]



[0087] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

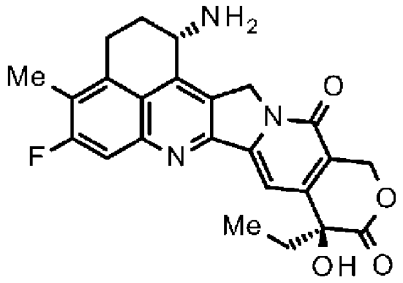
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである。

[0088] 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。

[0089] 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

[0090] [化18]

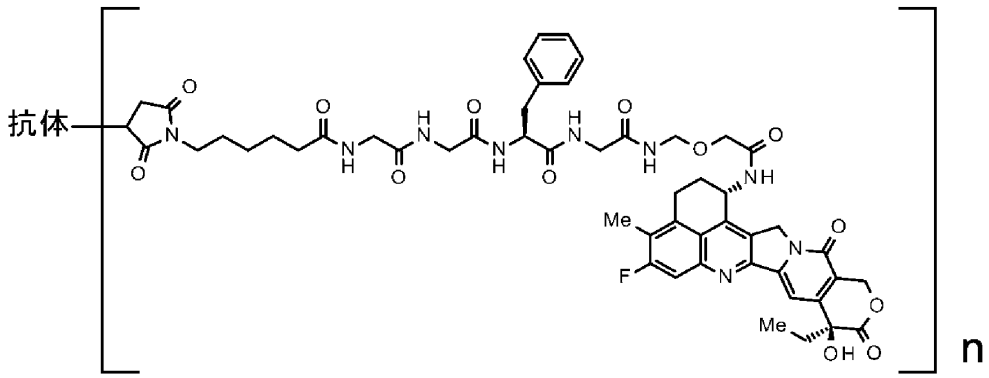


[0091] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

[0092] 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

[0093] [化19]



[0094] で表されることもできる。

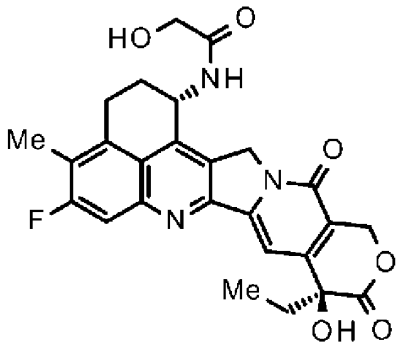
[0095] ここで、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0096] 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、

式

[0097]

[化20]



[0098] で表される化合物を遊離することにより、抗腫瘍効果を発揮する。

[0099] 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）。

[0100] 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）。

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。

[0101] ３．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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] 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。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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。

[0110] 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)）。

[0111] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ；ｃｏｍｐｌｅ

ｍｅｎｔａｒｉｔｙ 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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] また、本発明に係る抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第９９／５４３４２号、国際公開第００／６１７３９号、国際公開第０２／３１１４０号、国際公開第２００７／１３３８５５号、及び国際公開第２０１３／１２００６６号等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明に係る抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0115] 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。

[0116] 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。

[0117] 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、抗ＳＬＣ４４Ａ４抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、及び抗ＣＤＨ６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、より好適には、抗ＨＥＲ２抗体を挙げることができる。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] 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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体としては、例えば、Ｍ３０－Ｈ１－Ｌ４（国際公開第２０１４／０５７６８７号）を挙げることができる。

[0126] 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。

[0127] 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。

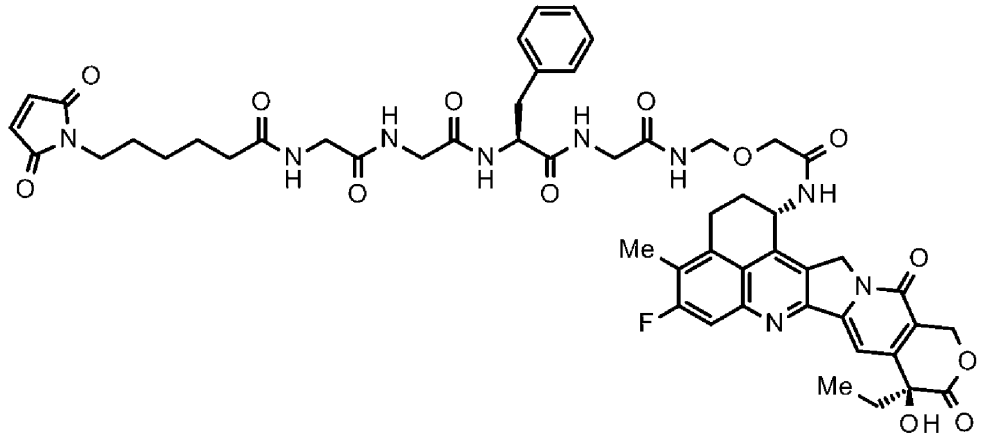
[0128] 本発明において、「抗ＣＤＨ６抗体」とは、ＣＤＨ６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ－６）に特異的に結合し、好ましくは、ＣＤＨ６と結合することによってＣＤＨ６発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0129] 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。

[0130] ４．抗体－薬物コンジュゲートの製造

本発明で使用される抗体－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。

[0131] [化21]



[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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－薬物コンジュゲートを製造することができる。

[0136] 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ＨＥＲ２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。

[0137] 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。

[0138] 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。

[0139] 抗ＨＥＲ２抗体は、好適には、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、又は、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である。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 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、を含む抗体であり、

より好適には、配列番号３においてアミノ酸番号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、を含む抗体であり、

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。

[0144] 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。

[0145] 抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／１５５９９８号等の記載を参考に製造することができる。

[0146] 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。

[0147] 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、を含む抗体であり、

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、を含む抗体であり、

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。

[0148] 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。

[0149] 抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１５／０９８０９９号等の記載を参考に製造することができる。

[0150] 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。

[0151] 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、を含む抗体であり、

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、を含む抗体であり、

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。

[0152] 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。

[0153] 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号等の記載を参考に製造することができる。

[0154] 本発明において、「抗ＧＰＲ２０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ＧＰＲ２０抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0155] 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、を含む抗体であり、

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、を含む抗体であり、

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。

[0156] 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。

[0157] 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。

[0158] 本発明において、「抗ＣＤＨ６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ＣＤＨ６抗体である抗体－薬物コンジュゲートを示す。

[0159] 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、を含む抗体であり、

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、を含む抗体であり、

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。

[0160] 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。

[0161] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１８／２１２１

３６号等の記載を参考に製造することができる。

[0162] ５．治療剤及び／又は治療方法

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

[0163] 本発明の治療剤及び／又は治療方法を使用することができる転移性脳腫瘍の原発がんとしては、脳へ転移する可能性のあるがんであれば特に限定はされないが、例えば、乳がん、肺がん（小細胞肺癌及び非小細胞肺癌を含む）、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、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）、胃がん（胃腺がんと呼ぶこともある）、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫等を挙げることができ、好適には、乳がん、肺がん、及びメラノーマを挙げることができ、より好適には、乳がん、及び肺がんを挙げることができ、更により好適には、乳がんを挙げることができる。

[0164] 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、原発がんの性質や、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、原発がんが乳がん又は肺がんであり、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、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、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、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る。また、原発がんがメラノーマであり、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、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、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る。さらに、原発がんが腎臓がんであり、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。

[0165] 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。

[0166] 本発明の治療剤及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

[0167] 本発明の治療剤及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、原発がん由来のがん細胞に、マーカー遺伝子（例えばルシフェラーゼ遺伝子）を導入したものを被検動物の脳内に移植したモデルを作成し、本発明の治療剤又は治療方法を施すことによる延命効果や、マーカーの発光強度の推移を、任意のイメージング手法により測定することにより確認することができる。例えば、ルシフェラーゼ遺伝子を導入した細胞を移植した場合にルシフェリンを投与して発光強度を調べ、本発明の治療剤又は治療方法を施すことにより発光強度がコントロールに比べ減弱している場合、抗腫瘍効果があると認定することができる。

[0168] また、本発明の治療剤及び治療方法の抗腫瘍効果は、転移性脳腫瘍の患者由来の生検を被検動物に移植したモデル（例えば、ＰＤＸ脳移植モデル）を

作成し、本発明の治療剤又は治療方法を施すことによっても確認することができ、さらに、転移性脳腫瘍の患者に本発明の治療剤を投与又は治療方法を施すことによっても確認することができる。抗腫瘍効果の測定は、例えば、ＣＴ、ＰＥＴ、及び／又はＭＲＩ等を用いて、本発明の治療剤又は治療方法を施す前後での腫瘍体積の変化を確認することによって行うことができる。

[0169] また、本発明の治療剤及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）評価法、ＷＨＯ評価法、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ評価法、体重測定、及びその他の手法により確認することができ、完全奏効（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＣＲ）、部分奏効（Ｐａｒｔｉａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＰＲ）、進行（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、奏効率（Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｒａｔｅ；ＯＲＲ）、奏効期間（Ｄｕｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＤｏＲ）、無憎悪生存期間（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。

[0170] 上述の方法により、本発明の治療剤及び治療方法の転移性脳腫瘍に対する抗腫瘍効果について、既存の抗がん剤に対する優位性を確認することができる。

[0171] なお、本発明の治療剤及び治療方法は、転移性脳腫瘍に対する抗腫瘍効果のみならず、転移性脳腫瘍以外の転移性がんに対しても抗腫瘍効果を示すことができる。転移性脳腫瘍以外の転移性がんとしては、例えば、転移性骨腫瘍、転移性肺腫瘍、及び転移性肝臓がんを挙げることができ、好適には、転移性骨腫瘍を挙げることができる。転移性脳腫瘍以外の転移性がんは、転移性脳腫瘍と併発する場合もあれば、転移性脳腫瘍とは別個に発症する場合もあるが、いずれの場合においても本発明の治療剤及び治療方法は抗腫瘍効果を発揮することができる。

[0172] 本発明の治療剤及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、

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

[0173] 本発明の治療剤は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を期待することができる。

[0174] 本発明の治療剤は、１種以上の薬学的に適合性の成分を含む医薬組成物として投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートの投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。例えば、本発明の治療剤は、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース又はトレハロース等の賦形剤、並びにポリソルベート８０又は２０等の界面活性剤を含む医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」という。）として投与され得る。本発明の医薬組成物は、好適には、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。

[0175] 本発明の医薬組成物が水性注射剤である場合、好適には、適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には５％ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0176] 本発明の医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、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。

[0177] 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。また、本発明の医薬組成物は、脳実質、軟膜、又はくも膜への直接注入によって投与することもできる。

[0178] 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日間に１回の間隔で投与することができ、好適には、１週、２週、３週、又は４週に１回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、３週に１回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗体－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ＥＲ２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、より好適には、１回あたり５．４、６．４、又は７．４ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができ、更により好適には、１回あたり５．４ｍｇ／ｋｇ又は６．４ｍｇ／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、より好適には、１回あたり、４．８ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、又は６．４ｍｇ／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、より好適には、１回あたり、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。

[0179] 本発明の治療剤は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート以外のがん治療剤と併用して投与することもでき、これによって抗腫瘍効果を増強させることができる。この様な目的で使用される他のがん治療剤は、本発明の治療剤と同時に、別々に、或は連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与されてもよい。この様ながん治療剤としては、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはないが、例えば、イリノテカン（Ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ、ＣＰＴ－１１）、シスプラチン（Ｃｉｓｐｌａｔｉｎ）、カルボプラチン（Ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、オキサリプラチン（Ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、フルオロウラシル（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（Ｌｅｕｐｒｏｒ

ｅｌｉｎ）、ゴセレリン（Ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、レトロゾール（Ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、アナストロゾール（Ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、プロゲステロン製剤（Ｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）、トラスツズマブエムタンシン（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ　ｅｍｔａｎｓｉｎｅ）、トラスツズマブ（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ）、ペルツズマブ（Ｐｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、及びラパチニブ（Ｌａｐａｔｉｎｉｂ）からなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0180] 本発明の治療剤は、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。例えば、がん患者は、本発明の治療剤による治療を受ける前及び／又は後、あるいは同時に放射線療法を受ける。放射線療法の方法としては、例えば、全脳照射（Ｗｈｏｌｅ　ｂｒａｉｎ　ｒａｄｉａｔｉｏｎ　ｔｈｅｒａｐｙ；ＷＢＲＴ）や、定位放射線照射（Ｓｔｅｒｅｏｔａｃｔｉｃ　ｉｒｒａｄｉａｔｉｏｎ；ＳＴＩ）、定位手術的照射（Ｓｔｅｒｅｏｔａｃｔｉｃ　ｒａｄｉｏｓｕｒｇｅｒｙ；ＳＲＳ）を挙げることができる。

[0181] 本発明の治療剤は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。外科手術は、例えば、脳腫瘍の全部又は一部を物理的に取り除くことにより行われる。本発明の治療剤は外科手術の前に脳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、脳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

[0182] 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。

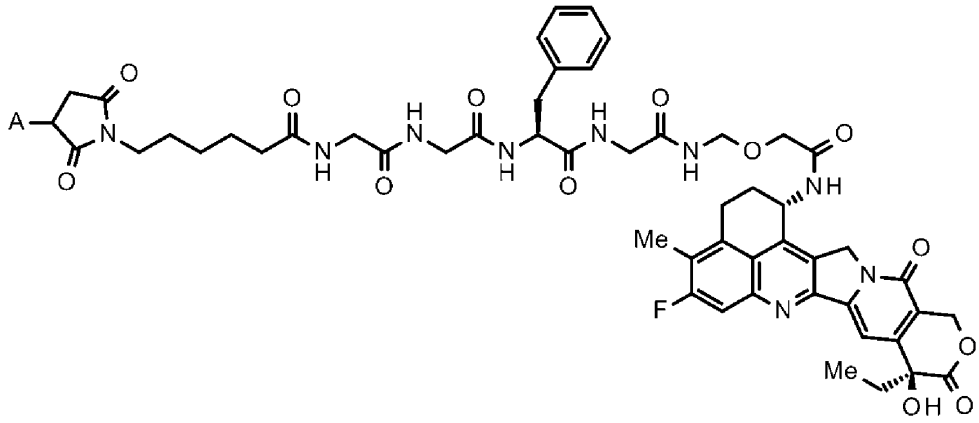
[0183] 実施例１：抗体－薬物コンジュゲートの製造

国際公開第２０１５／１１５０９１号に記載の製造方法に従って、ヒト化抗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

[0184] [化22]



[0185] （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体－薬物コンジュゲート（以下、「抗体－薬物コンジュゲート（１）」と称する）を製造した。抗体－薬物コンジュゲート（１）のＤＡＲは７．８である。

[0186] 実施例２：延命試験

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。

[0187] 抗体－薬物コンジュゲート（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。

[0188] 川崎医科大学・紅林淳一先生（British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6). 707-717）より入手したヒト乳がん株であるＫＰＬ－４細胞にルシフェラーゼ遺伝子を導入したＫＰＬ－４－Ｌｕｃを用いた。ＫＰＬ－４－Ｌｕｃは生理食塩水に懸濁し、１×１０^{4}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスに脳内移植し、移植７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）はＤａｙ０と２１に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与し

た。コントロール群には溶媒を投与した。各群のマウス匹数は５匹とし、Ｄａｙ２８まで生存の有無を観測した。動物倫理の観点から３０％以上の体重減少や異常行動（旋回運動、摂食・飲水障害など）が認められた場合は安楽殺した。また、ＫＰＬ－４－Ｌｕｃのルシフェラーゼ活性を指標に腫瘍の局在及び腫瘍量を確認するため、Ｄａｙ１４、２１、および２８に、各マウスにルシフェリンを腹腔内投与し、Ｉｎ Ｖｉｖｏ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（ＩＶＩＳ）によって頭部の発光を測定した。サテライトに溶媒投与群（２匹）も設定し、Ｄａｙ１４にマウス頭部のホルマリン固定パラフィン包埋切片を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色を実施した。

[0189] 結果を図９～１１に示す。コントロール群はＤａｙ１４から死亡が認められ、Ｄａｙ２６までに全例死亡した。それに対し、抗体－薬物コンジュゲート（１）投与群はＤａｙ２８まで全例生存した（図９）。ＫＰＬ－４－Ｌｕｃによる発光において、抗体－薬物コンジュゲート（１）投与群のマウスはＤａｙ２１まで腫瘍の増殖が認められたが、２回目投与１週間後のＤａｙ２８では発光の減弱が認められ、脳内の腫瘍に対して抗体－薬物コンジュゲート（１）が有効性を示すことが示唆された（図１０）。Ｄａｙ１４の脳の病理像において、２／２例で嗅球周囲、鼻甲介、大脳実質、脳底部、脳室内、及び小脳周囲に腫瘍塊が認められた（図１１）。

[0190] 以上の結果から、抗体－薬物コンジュゲート（１）は転移性脳腫瘍に対して有効性を示し、延命効果を示すことが示唆された。

配列表フリーテキスト

[0191] 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

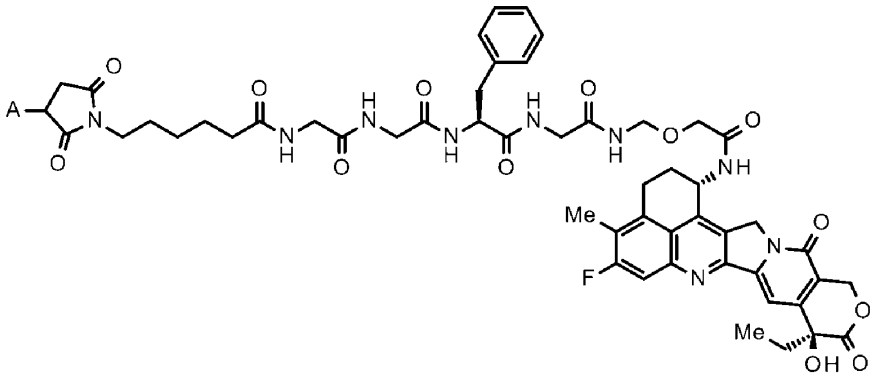
配列番号１１：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列

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] 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を有効成分として含有する、転移性脳腫瘍の治療剤。

[請求項2] 転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項１に記載の治療剤。

[請求項3] 転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、請求項１に記載の治療剤。

[請求項4] 転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、請求項１に記載の治療剤。

[請求項5] 転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、請求項１に記載の治療剤。

[請求項6] 転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、請求項１に記載の治療剤。

[請求項7] 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１～６のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項8] 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７に記載の治療剤。

[請求項9] 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８に記載の治療剤。

[請求項10] 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８に記載の治療剤。

[請求項11] 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８～１０のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項12] 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７に記載の治療剤。

[請求項13] 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１２に記載の治療剤。

[請求項14] 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１３に記載の治療剤。

[請求項15] 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１２～１４のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項16] 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７に記載の治療剤。

[請求項17] 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１６に記載の治療剤。

[請求項18] 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１７に記載の治療剤。

[請求項19] 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１６から１８のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項20] 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７に記載の治療剤。

[請求項21] 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２０に記載の治療剤。

[請求項22] 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２１に記載の治療剤。

[請求項23] 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２０から２２のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項24] 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７に記載の治療剤。

[請求項25] 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２４に記載の治療剤。

[請求項26] 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２５に記載の治療剤。

[請求項27] 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２４から２６のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項28] 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７に記載の治療剤。

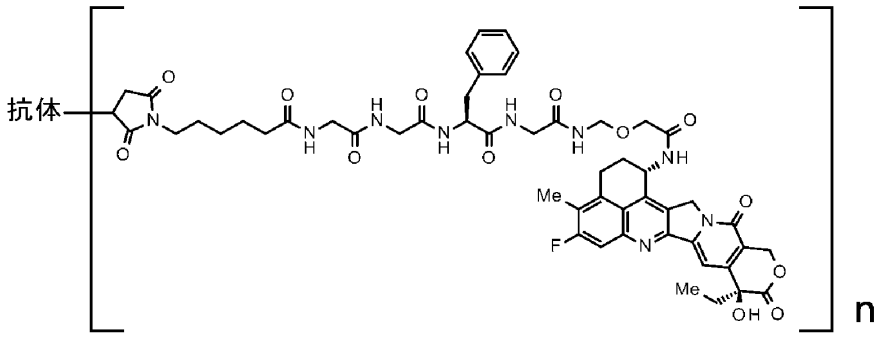
[請求項29] 抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２８に記載の治療剤。

[請求項30] 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２９に記載の治療剤。

[請求項31] 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２８から３０のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項32] 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を有効成分として含有する、転移性脳腫瘍の治療剤。

[請求項33] 転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、メラノーマ、腎細胞がん、腎臓がん、大腸がん、胃がん、頭頸部がん、肝細胞がん、肝臓

がん、卵巣がん、前立腺がん、膀胱がん、膵臓がん、子宮内膜がん、甲状腺がん、悪性リンパ腫、及び肉腫からなる群より選択される少なくとも一つである、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項34] 転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がん、肺がん、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である、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項35] 転移性脳腫瘍の原発がんが、乳がんである、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項36] 転移性脳腫瘍の原発がんが、肺がんである、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項37] 転移性脳腫瘍の原発がんが、メラノーマである、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項38] 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３２～３７のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項39] 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３８に記載の治療剤。

[請求項40] 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３９に記載の治療剤。

[請求項41] 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３９に記載の治療剤。

[請求項42] 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３９～４１のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項43] 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３８に記載の治療剤。

[請求項44] 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４３に記載の治療剤。

[請求項45] 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４４に記載の治療剤。

[請求項46] 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４３～４５のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項47] 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３８に記載の治療剤。

[請求項48] 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４７に記載の治療剤。

[請求項49] 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４８に記載の治療剤。

[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３．５から４．５個の範囲である、請求項４７から４９のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項51] 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３８に記載の治療剤。

[請求項52] 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５１に記載の治療剤。

[請求項53] 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５２に記載の治療剤。

[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３．５から４．５個の範囲である、請求項５１から５３のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項55] 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３８に記載の治療剤。

[請求項56] 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５５に記載の治療剤。

[請求項57] 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５６に記載の治療剤。

[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７から８個の範囲である、請求項５５から５７のいずれか１項に記載の治療剤。

[請求項59] 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３８に記載の治療剤。

[請求項60] 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５９に記載の治療剤。

[請求項61] 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６０に記載の治療剤。

[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７から８個の範囲である、請求項５９から６１のいずれか１項に記載の治療剤。