請求の範囲

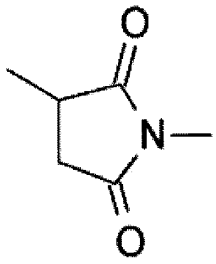
[請求項1] 下式で示されるリンカー及び薬物と、抗HER2抗体と、が結合した抗体－薬物コンジュゲートを含有することを特徴とする、既存の抗HER2薬に対し耐性又は難治性のHER2発現癌の治療剤：

-(Succinimid-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)。

（式中、

-(Succinimid-3-yl-N)-は次式：

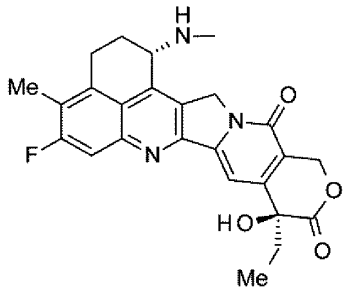
[化1]



で示される構造であり、このものの3位で抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合し、1位の窒素原子上でこれを含むリンカー構造内のメチレン基と結合し、

-(NH-DX)は次式：

[化2]



で示される、1位のアミノ基の窒素原子が結合部位となっている基を示し、

-GGFG-は、-Gly-Gly-Phe-Gly-のテトラペプチド残基を示す。）

[請求項2] 耐性又は難治性が、既存の抗HER2薬による治療によって獲得された耐性又は難治性である、請求項１に記載の治療剤。

[請求項3] 耐性又は難治性が、既存の抗HER2薬による治療によらずに本来備わった耐性又は難治性である、請求項１に記載の治療剤。

[請求項4] 既存の抗HER2薬が、トラスツズマブエムタンシン、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である、請求項１から３のいずれかに記載の治療剤。

[請求項5] 既存の抗HER2薬が、トラスツズマブエムタンシンである、請求項１から３のいずれかに記載の治療剤。

[請求項6] 既存の抗HER2薬が、トラスツズマブである、請求項１から３のいずれかに記載の治療剤。

[請求項7] 既存の抗癌薬による治療歴を有する患者に投与するための、請求項１から６のいずれかに記載の治療剤。

[請求項8] 既存の抗癌薬が、トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、シクロフォスファミド、マイトマイシンC、テガフール・ギメラシル・オテラシル配合剤、セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、トリフルリジン・チピラシル配合剤、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、メトトレキサート、及びペメトレキセドからなる群より選択される少なくとも一つを含む、請求項７に記載の治療剤。

[請求項9] 既存の抗癌薬が、トラスツズマブエムタンシンを含む、請求項７に記載の治療剤。

[請求項10] 既存の抗癌薬が、トラスツズマブを含む、請求項７に記載の治療剤。

[請求項11] 既存の抗癌薬が、イリノテカンを含む、請求項７に記載の治療剤。

[請求項12] 抗体－薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物－リンカー構造の平均結合数が7から8個の範囲である、請求項１から１１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項13] 抗体－薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物－リンカー構造の平均結合数が7.5から8個の範囲である、請求項１から１１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項14] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗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１から１３のいずれかに記載の治療剤。

[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１から１３のいずれかに記載の治療剤。

[請求項16] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が5.4mg/kgから8mg/kgの範囲である、請求項１から１５のいずれかに記載の治療剤。

[請求項17] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が5.4mg/kgである、請求項１から１５のいずれかに記載の治療剤。

[請求項18] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が6.4mg/kgである、請求項１から１５のいずれかに記載の治療剤。

[請求項19] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が7.4mg/kgである、請求項１から１５のいずれかに記載の治療剤。

[請求項20] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が8mg/kgである、請求項１から１５のいずれかに記載の治療剤。

[請求項21] 抗体－薬物コンジュゲートが3週に1回の間隔で投与される、請求項１から２０のいずれかに記載の治療剤。

[請求項22] 乳癌、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、胆管癌、ページェット病、膵臓癌、卵巣癌、及び子宮癌肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項23] 乳癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項24] 胃癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項25] 胃癌及び胃食道接合部腺癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項26] 大腸癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項27] 非小細胞肺癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項28] 唾液腺癌の治療のための、請求項１から２１のいずれかに記載の治療剤。

[請求項29] HER2発現癌が、HER2過剰発現の癌である、請求項１から２８のいずれかに記載の治療剤。

[請求項30] HER2過剰発現の癌が、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定された癌である、請求項２９に記載の治療剤。

[請求項31] HER2過剰発現の癌が、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癌である、請求項２９に記載の治療剤。

[請求項32] HER2発現癌が、HER2低発現の癌である、請求項１から２８のいずれかに記載の治療剤。

[請求項33] HER2低発現の癌が、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癌である、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項34] HER2低発現の癌が、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定された癌である、請求項３２に記載の治療剤。

[請求項35] 手術不能又は再発の癌の治療のための、請求項１から３４に記載の治療剤。

[請求項36] 薬学的に許容される製剤成分を含有する、請求項１から３５に記載の治療剤。

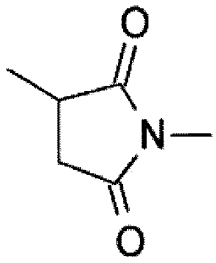
[請求項37] 下式で示されるリンカー及び薬物と、抗HER2抗体と、が結合した抗体－薬物コンジュゲートを、既存の抗HER2薬に対し耐性又は難治性のHER2発現癌の治療を必要とする患者に投与することにより、既存の抗HER2薬に対し耐性又は難治性のHER2発現癌を治療する方法：

-(Succinimid-3-yl-N)-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-C(=O)-GGFG-NH-CH_2-O-CH_2-C(=O)-(NH-DX)。

（式中、

-(Succinimid-3-yl-N)-は次式：

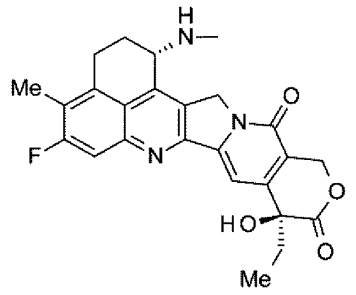
[化3]



で示される構造であり、このものの3位で抗HER2抗体とチオエーテル結合によって結合し、1位の窒素原子上でこれを含むリンカー構造内のメチレン基と結合し、

-(NH-DX)は次式：

[化4]



で示される、1位のアミノ基の窒素原子が結合部位となっている基を示し、

-GGFG-は、-Gly-Gly-Phe-Gly-のテトラペプチド残基を示す。）

[請求項38] 耐性又は難治性が、既存の抗HER2薬による治療によって獲得された耐性又は難治性である、請求項３７に記載の方法。

[請求項39] 耐性又は難治性が、既存の抗HER2薬による治療によらずに本来備わった耐性又は難治性である、請求項３７に記載の方法。

[請求項40] 既存の抗HER2薬が、トラスツズマブエムタンシン、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である、請求項３７から３９のいずれかに記載の方法。

[請求項41] 既存の抗HER2薬が、トラスツズマブエムタンシンである、請求項３７から３９のいずれかに記載の方法。

[請求項42] 既存の抗HER2薬が、トラスツズマブである、請求項３７から３９のいずれかに記載の方法。

[請求項43] 既存の抗癌薬による治療歴を有する患者に行うための、請求項３７から４２のいずれかに記載の方法。

[請求項44] 既存の抗癌薬が、トラスツズマブエムタンシン、トラスツズマブ、ペルツズマブ、ラパチニブ、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ドキソルビシン、エピルビシン、シクロフォスファミド、マイトマイシンC、テガフール・ギ

メラシル・オテラシル配合剤、セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、トリフルリジン・チピラシル配合剤、ゲフィチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、メトトレキサート、及びペメトレキセドからなる群より選択される少なくとも一つを含む、請求項４３に記載の方法。

[請求項45] 既存の抗癌薬が、トラスツズマブエムタンシンを含む、請求項４３に記載の方法。

[請求項46] 既存の抗癌薬が、トラスツズマブを含む、請求項４３に記載の方法。

[請求項47] 既存の抗癌薬が、イリノテカンを含む、請求項４３に記載の方法。

[請求項48] 抗体－薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物－リンカー構造の平均結合数が7から8個の範囲である、請求項３７から４７のいずれかに記載の方法。

[請求項49] 抗体－薬物コンジュゲートの1抗体あたりの薬物－リンカー構造の平均結合数が7.5から8個の範囲である、請求項３７から４７のいずれかに記載の方法。

[請求項50] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗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３７から４９のいずれかに記載の方法。

[請求項51] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗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３７から４９のいずれかに記載の方法。

[請求項52] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が5.4mg/kgから8mg/kgの範囲である、請求項３７から５１のいずれかに記載の方法。

[請求項53] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が5.4mg/kgである

、請求項３７から５１のいずれかに記載の方法。

[請求項54] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が6.4mg/kgである、請求項３７から５１のいずれかに記載の方法。

[請求項55] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が7.4mg/kgである、請求項３７から５１のいずれかに記載の方法。

[請求項56] 抗体－薬物コンジュゲートの１回あたりの投与量が8mg/kgである、請求項３７から５１のいずれかに記載の方法。

[請求項57] 抗体－薬物コンジュゲートを3週に1回の間隔で投与する、請求項３７から５６のいずれかに記載の方法。

[請求項58] 乳癌、胃癌、大腸癌、非小細胞肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、胆管癌、ページェット病、膵臓癌、卵巣癌、及び子宮癌肉腫からなる群より選択される少なくとも一つの癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項59] 乳癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項60] 胃癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項61] 胃癌及び胃食道接合部腺癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項62] 大腸癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項63] 非小細胞肺癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項64] 唾液腺癌の治療のための、請求項３７から５７のいずれかに記載の方法。

[請求項65] HER2発現癌が、HER2過剰発現の癌である、請求項３７から６４のいずれかに記載の方法。

[請求項66] HER2過剰発現の癌が、免疫組織化学法によりHER2の発現が3+と判定

された癌である、請求項６５に記載の方法。

[請求項67] HER2過剰発現の癌が、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癌である、請求項６５に記載の方法。

[請求項68] HER2発現癌が、HER2低発現の癌である、請求項３７から６４のいずれかに記載の方法。

[請求項69] HER2低発現の癌が、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癌である、請求項６８に記載の方法。

[請求項70] HER2低発現の癌が、免疫組織化学法によりHER2の発現が1+と判定された癌である、請求項６８に記載の方法。

[請求項71] 手術不能又は再発の癌の治療のための、請求項３７から７０に記載の方法。

[請求項72] 薬学的に許容される製剤成分とともに抗体－薬物コンジュゲートを投与する、請求項３７から７１に記載の方法。