明　細　書

発明の名称 ：

抗体－薬物コンジュゲートと抗ＳＩＲＰα抗体の組み合わせ

技術分野

[0001] 本発明は、特定の抗体－薬物コンジュゲートと抗ＳＩＲＰα抗体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抗ＳＩＲＰα抗体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] ＳＩＲＰα（ＳＨＰＳ－１）は、マクロファージ、樹上細胞、好中球などのミエロイド細胞、及びグリア細胞に存在するＩｇスーパーファミリーの１回膜貫通型分子である（非特許文献１）。細胞外領域は１つのＩｇＶドメインと２つのＩｇＣドメインからなり、ＣＤ４７との結合部位であるＩｇＶドメインについては、ヒトでは１０種類のバリアントが報告されている（非特許文献２）。一方、細胞内領域はｉｍｍｕｎｏｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｔｙｒｏｓｉｎｅ－ｂａｓｅｄ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　ｍｏｔｉｆｓ（ＩＴＩＭ）を含み、ＣＤ４７との結合によりチロシン脱リン酸化酵素であるＳＨＰ－１、及びＳＨＰ－２への結合が誘導され抑制性のシグナルが伝えられる。

[0003] ＳＩＲＰα－ＣＤ４７相互作用による生理現象としては、マクロファージ上のＳＩＲＰαに赤血球上のＣＤ４７が結合し“Ｄｏｎ’ｔ　ｅａｔ　ｍｅ”シグナルを伝えることで、赤血球の不必要な貪食を回避することが示されている（非特許文献３）。一方、腫瘍微小環境下においても、マクロファージや樹上細胞上のＳＩＲＰαに腫瘍細胞に高発現するＣＤ４７が結合することで、腫瘍細胞に対する貪食能を抑制することが示唆されている。貪食能の抑制は、その後のＴ細胞への腫瘍抗原提示の抑制、更には腫瘍免疫応答の抑制に繋がることが予想される。よって、腫瘍細胞の貪食という免疫現象は、腫瘍抗原の取り込み（エントリー）に対するチェックポイントに当たると考

えられる。

[0004] ＳＩＲＰα－ＣＤ４７は現在証明されている唯一の貪食抑制分子であり、この分子に対する阻害抗体は、Ｔ細胞以外の標的に対する新たなチェックポイント阻害剤としての可能性が予想され、従来の免疫チェックポイント阻害剤に抵抗性の患者に対しても、広く効果を示す可能性も持ち合わせている。

[0005] 近年、各社から抗ＳＩＲＰα抗体に関する特許の報告が相次いでいる（特許文献１、２及び３）。各々の実施例には、各種バリアント、ファミリー分子（ＳＩＲＰβ１、ＳＩＲＰγ等）への結合性の違いや抗体のＩｇＧサブクラスの違い等が示されている。例えば、ＯＳＥ－１７２はＩｇＧ４Ｐｒｏ型の抗体であり、ＳＩＲＰαのＶ１タイプとＳＩＲＰβ１に結合性を示すが、ＳＩＲＰαのＶ２タイプとＳＩＲＰγには結合性を示さない。ＫＷＡＲ２３はＩｇＧ１Ｎ２７９Ａ型の抗体であり、１０種類の全てのＳＩＲＰαバリアント 並びにとファミリー分子ＳＩＲＰβ１及びＳＩＲＰγに結合性を示す。ＡＤＵ－１８０５はＩｇＧ２型の抗体であり、１０種類の全ての ＳＩＲＰαバリアントとＳＩＲＰγへの結合性を示す。、等である。いずれの抗体が医薬として最も適切か未解明であり、優れた抗体を取得する努力が続けられている。このような努力の一例として、特許文献４に記載される抗体を挙げることができる。

[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できる。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５～１１、非特許文献４～７）。

[0007] また、特許文献５～１１には、上記の抗体－薬物コンジュゲートを種々のがん治療剤と共に投与できることが記載されている。

[0008] しかし、上記の抗体－薬物コンジュゲートと抗ＳＩＲＰα抗体を併用した場合に、優れた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公表されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２０１７／１７８６５３号

特許文献2：国際公開第２０１８／０２６６００号

特許文献3：国際公開第２０１８／１９０７１９号

特許文献4：国際公開第２０２０／０１３１７０号

特許文献5：国際公開第２０１４／０５７６８７号

特許文献6：国際公開第２０１４／０６１２７７号

特許文献7：国際公開第２０１５／０９８０９９号

特許文献8：国際公開第２０１５／１１５０９１号

特許文献9：国際公開第２０１５／１４６１３２号

特許文献10：国際公開第２０１５／１５５９７６号

特許文献11：国際公開第２０１５／１５５９９８号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Matozaki et al. Trends in cell biol. 2009(19) 2, 72-80

非特許文献2：Takenaka et al. Nat Immunol. 2007(8)12, 1313-1323

非特許文献3：Matozaki et al. J. Biochem. 2014(155) 6, 335-344

非特許文献4：Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

非特許文献5：Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

非特許文献6：Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

非特許文献7：Takegawa N, et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[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抗ＳＩＲＰα抗体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抗ＳＩＲＰα抗体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抗ＳＩＲＰα抗体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。

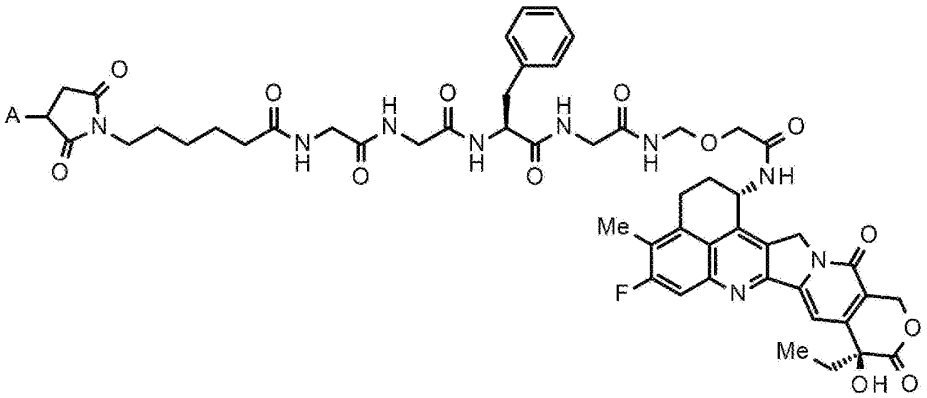
[0014] すなわち、本発明は、以下の［１］～［２３２］を提供する。

[0015] ［１］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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

[0016] [化1]



[0017]（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。

［５］

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。

［６］

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［５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［７］

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。

［８］

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、［７］に記載の医薬組成物。

［９］

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、［８］に記載の医薬組成物。

［１０］

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、［７］～［９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[0018] ［１１］

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。

［１２］

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、［１１］に記載の医薬組成物。

［１３］

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、［１２］に記載の医薬組成物。

［１４］

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、［１１］から［１３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１５］

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。

［１６］

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、［１５］に記載の医薬組成物。

［１７］

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、［１６］に記載の医薬組成物。

［１８］

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、［１５］から［１７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１９］

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。

［２０］

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、［１９］に記載の医薬組成物。

[0019] ［２１］

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、［２０］に記載の医薬組成物。

［２２］

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、［１９］から［２１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２３］

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。

［２４］

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、［２３］に記載の医薬組成物。

［２５］

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、［２４］に記載の医薬組成物。

［２６］

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、［２３］から［２５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。［２７］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［２８］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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［２７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２９］

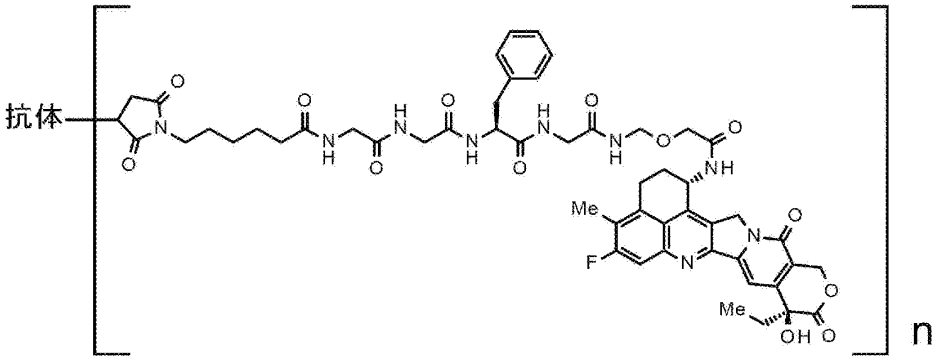
乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１］から［２８］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３０］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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

[0020] [化2]



[0021] （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。

[0022] ［３１］

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、［３０］に記載の医薬組成物。

［３２］

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、［３１］に記載の医薬組成物。

［３３］

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、［３２］に記載の医薬組成物。

［３４］

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、［３２］に記載の医薬組成物。

［３５］

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、［３２］から［３４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３６］

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、［３１］に記載の医薬組成物。

［３７］

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、［３６］に記載の医薬組成物。

［３８］

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、

［３７］に記載の医薬組成物。

［３９］

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、［３６］～［３８］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４０］

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、［３１］に記載の医薬組成物。

[0023] ［４１］

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、［４０］に記載の医薬組成物。

［４２］

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、［４１］に記載の医薬組成物。

［４３］

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、［４０］から［４２］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４４］

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、［３１］に記載の医薬組成物。

［４５］

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、［４４］に記載の医薬組成物。

［４６］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［４５］に記載の医薬組成物。

［４７］

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、［４４］から［４６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４８］

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、［３１］に記載の医薬組成物。

［４９］

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、［４８］に記載の医薬組成物。

［５０］

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、［４９］に記載の医薬組成物。

[0024] ［５１］

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、［４８］から［５０］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［５２］

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、［３１］に記載の医薬組成物。

［５３］

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２

１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［５２］に記載の医薬組成物。

［５４］

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、［５３］に記載の医薬組成物。

［５５］

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、［５２］から［５４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［５６］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、［３０］から［５５］のいずれか１項に記載の医薬組成物：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［５７］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［３０］から［５６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［５８］

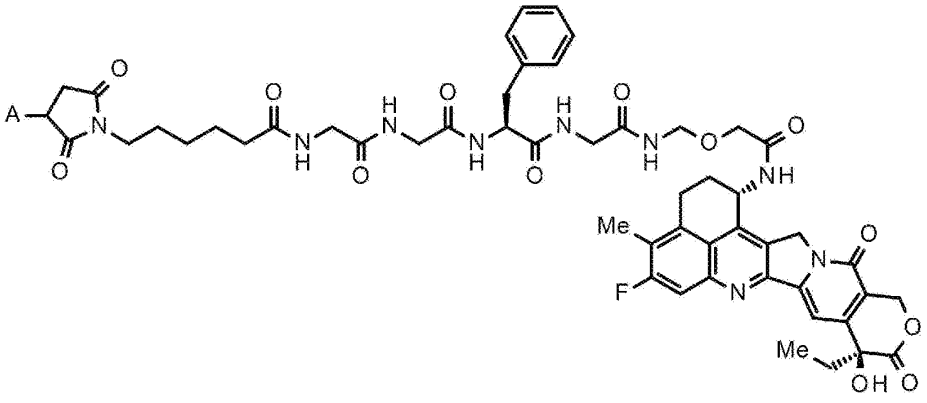
乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３０］から［５７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［５９］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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3]



[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。

［６０］

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、［５９］に記載の治療方法。

[0027] ［６１］

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、［６０］に記載の治療方法。

［６２］

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、［６１］に記載の治療方法。

［６３］

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、［６１］に記載の治療方法。

［６４］

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、［６１］から［６３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６５］

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、［６０］に記載の治療方法。

［６６］

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、［６５］に記載の治療方法。

［６７］

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、［６６］に記載の治療方法。

［６８］

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、［６５］～［６７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［６０］に記載の治療方法。

［７０］

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、［６９］に記載の治療方法。

[0028] ［７１］

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、［７０］に記載の治療方法。

［７２］

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、［６９］から［７１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７３］

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、［６０］に記載の治療方法。

［７４］

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、［７３］に記載の治療方法。

［７５］

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、［７４］に記載の治療方法。

［７６］

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、［７３］から［７５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７７］

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、［６０］に記載の治療方法。

［７８］

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、［７７］に記載の治療方法。

［７９］

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、［７８］に記載の治療方法。

［８０］

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、［７７］から［７９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0029] ［８１］

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、［６０］に記載の治療方法。

［８２］

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、［８１］に記載の治療方法。

［８３］

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、［８２］に記載の治療方法。

［８４］

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、［８１］から［８３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８５］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、［５９］から［８４］のいずれか１項に記載の治療方法：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［８６］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［５９］から［８５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８７］

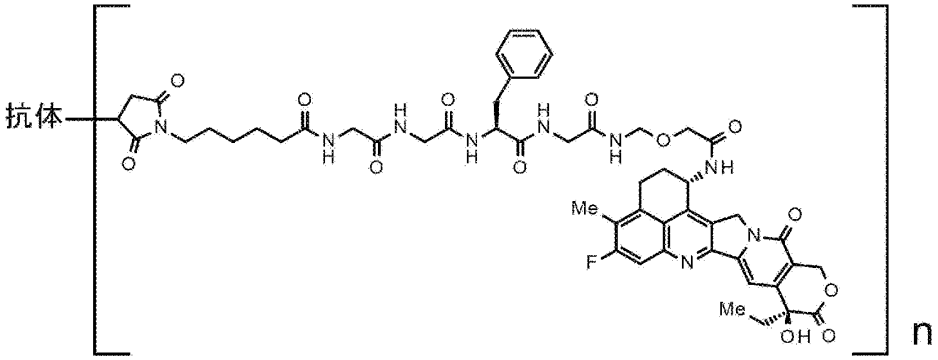
乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［５９］から［８６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８８］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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

[0030] [化4]



[0031] （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。

［８９］

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、［８８］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ＨＥＲ２抗体である、［８９］に記載の治療方法。

[0032] ［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、［９０］に記載の治療方法。

［９２］

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、［９０］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］

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、［８９］に記載の治療方法。

［９５］

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、［９４］に記載の治療方法。

［９６］

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、［９５］に記載の治療方法。

［９７］

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、［９４］～［９６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９８］

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、［８９］に記載の治療方法。

［９９］

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、［９８］に記載の治療方法。

［１００］

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、［９９］に記載の治療方法。

[0033] ［１０１］

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、［９８］から［１００］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１０２］

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、［８９］に記載の治療方法。

［１０３］

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、［１０２］に記載の治療方法。

［１０４］

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、［１０３］に記載の治療方法。

［１０５］

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、［１０２］から［１０４］のいず

れか１項に記載の治療方法。

［１０６］

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、［８９］に記載の治療方法。

［１０７］

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、［１０６］に記載の治療方法。

［１０８］

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、［１０７］に記載の治療方法。

［１０９］

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、［１０６］から［１０８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１０］

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、［８９］に記載の治療方法。

[0034] ［１１１］

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、［１１０］に記載の治療方法。

［１１２］

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、［１１１］に記載の治療方法。

［１１３］

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、［１１０］から［１１２］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１４］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、［８８］から［１１３］のいずれか１項に記載の治療方法：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［１１５］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［８８］から［１１４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１６］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、

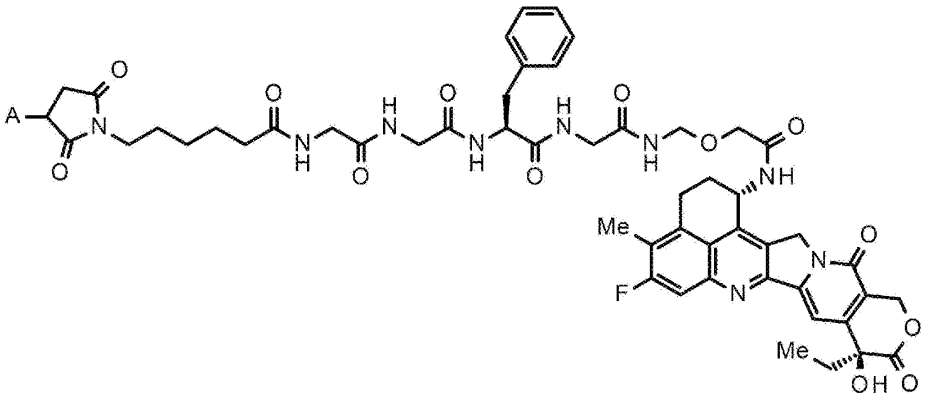
神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［８８］から［１１５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１７］

抗ＳＩＲＰα抗体と、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5]



[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。

［１１８］

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、［１１７］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における抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［１１８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２０］

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、［１１９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0037] ［１２１］

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、［１１９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２２］

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、［１１９］から［１２１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２３］

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、［１１８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２４］

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、［１２３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２５］

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、［１２４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２６］

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、［１２３］～［１２５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２７］

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、［１１８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２８］

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、［１２７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１２９］

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、［１２８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３０］

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、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0038] ［１３１］

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、［１３０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３２］

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、［１３１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３３］

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、［１３２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［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３．５から４．５個の範囲である、［１３１］から［１３３］のいずれか１項に記載の抗体－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抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［

１１８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３６］

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、［１３５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１３７］

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、［１３６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［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抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［１１８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４０］

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、［１３９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0039] ［１４１］

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、［１４０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［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７から８個の範囲である、［１３９］から［１４１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４３］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、［１１７］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：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［１４４］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［１１７］から［１４３］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４５］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病

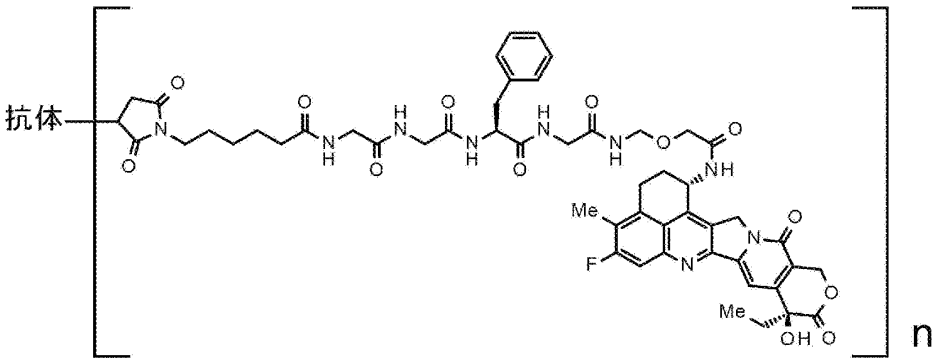
、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１１７］から［１４４］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４６］

抗ＳＩＲＰα抗体と、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

[0040] [化6]



[0041] （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。

［１４７］

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、［１４６］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ＨＥＲ２抗体である、［１４７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１４９］

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、［１４８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５０］

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、［１４８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0042] ［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ＨＥＲ３抗体である、［１４７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５３］

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、［１５２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５４］

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、［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］～［１５４］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５６］

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、［１４７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５７］

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、［１５６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５８］

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、［１５７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１５９］

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、［１５６］から［１５８］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６０］

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、［１４７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0043] ［１６１］

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、［１６０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６２］

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、［１６１］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、［１６０］から［１６２］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６４］

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、［

１４７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６５］

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、［１６４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６６］

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、［１６５］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、［１６４］から［１６６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６８］

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、［１４７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６９］

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、［１６８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７０］

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、［１６９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0044] ［１７１］

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、［１６８］から［１７０］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７２］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である［１４６］から［１７１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［１７３］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［１４６］から［１７２］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７４］

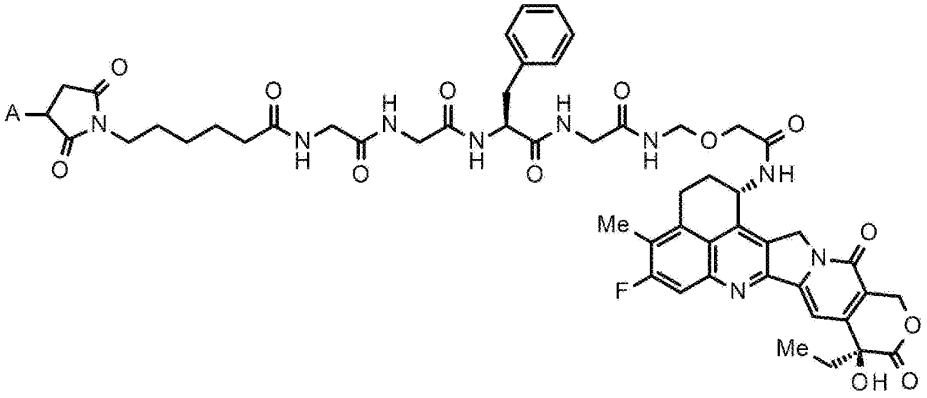
乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病

、及び骨髄異形成症候群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、［１４６］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ＳＩＲＰα抗体と、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

[0045] [化7]



[0046] （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。

［１７６］

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、［１７５］に記載の使用。

［１７７］

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、［１７６］に記載の使用。

［１７８］

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、［１７７

］に記載の使用。

［１７９］

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、［１７７］に記載の使用。

［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項に記載の使用。

[0047] ［１８１］

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、［１７６］に記載の使用。

［１８２］

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、［１８１］に記載の使用。

［１８３］

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、［１８２］に記載の使用。

［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７から８個の範囲である、［１８１］～［１８３］のいずれか１項に記載の使用。

［１８５］

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、［１７６］に記載の使用。

［１８６］

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、［１８５］に記載の使用。

［１８７］

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、［１８６］に記載の使用。

［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項に記載の使用。

［１８９］

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、［１７６］に記載の使用

［１９０］

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、［１８９］に記載の使用。

[0048] ［１９１］

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、［１９０］に記載の使用。

［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３．５から４．５個の範囲である、［１８９］から［１９１］のいずれか１項に記載の使用。

［１９３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［１７６］に記載の使用。

［１９４］

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、［１９３］に記載の使用。

［１９５］

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、［１９４］に記載の使用。

［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項に記載の使用。

［１９７］

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、［１７６］に記載の使用。

［１９８］

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、［１９７］に記載の使用。

［１９９］

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、［１９８］に記載の使用。

［２００］

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、［１９７］から［１９９］のいずれか１項に記載の使用。

[0049] ［２０１］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、[１７５]～[２００]のいずれか１項に記載の使用：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

［２０２］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［１７５］から［２０１］のいずれか１項に記載の使用。

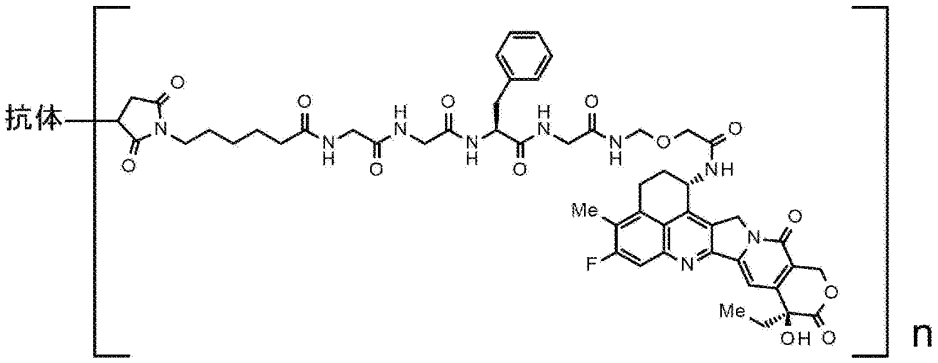
［２０３］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群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、［１７５］から［２０２］のいずれか１項に記載の使用。

［２０４］

抗ＳＩＲＰα抗体と、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

[0050] [化8]



[0051] （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。

［２０５］

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、［２０４］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ＨＥＲ２抗体である、［２０５］に記載の使用。

［２０７］

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、［２０６］に記載の使用。

［２０８］

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、［２

０６］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７から８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ＨＥＲ３抗体である、［２０５］に記載の使用。

[0052] ［２１１］

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、［２１０］に記載の使用。

［２１２］

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、［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］～［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ＴＲＯＰ２抗体である、［２０５］に記載の使用。

［２１５］

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、［２１４］に記載の使用。

［２１６］

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、［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３．５から４．５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］

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、［２０５］に記載の使用。

［２１９］

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、［２１８］に記載の使用。

［２２０］

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、［２１９］に記載の使用。

[0053] ［２２１］

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、［２１８］から［２２０］のいずれか１項に記載の使用。

［２２２］

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、［２０５］に記載の使用。

［２２３］

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、

［２２２］に記載の使用。

［２２４］

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、［２２３］に記載の使用。

［２２５］

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、［２２２］から［２２４］のいずれか１項に記載の使用。

［２２６］

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、［２０５］に記載の使用。

［２２７］

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、［２２６］に記載の使用。

［２２８］

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、［２２７］に記載の使用。

［２２９］

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、［２２６］から［２２８］のいずれか１項に記載の使用。

［２３０］

抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）～（５）のいずれか１項に記載の抗体である、［２０４］から［２２９］のいずれか１項に記載の使用：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

[0054] ［２３１］

抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、［２０４］から［２３０］のいずれか１項に記載の使用。

［２３２］

乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、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、及び子宮がん肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群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、［２０４］から［２３１］のいずれか１項に記載の使用。

発明の効果

[0055] 本発明により、特定の抗体－薬物コンジュゲートと抗ＳＩＲＰα抗体が、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抗ＳＩＲＰα抗体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

[0056] [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]ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体Ｄ１３のｈＨ１重鎖のアミノ酸配列（配列番号１３）を示した図である。

[図14]ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体Ｄ１３のｈＨ２重鎖のアミノ酸配列（配列番号１４）を示した図である。

[図15]ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体Ｄ１３のｈＬ２軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１５）を示した図である。

[図16]ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体Ｄ１３のｈＬ３軽鎖のアミノ酸配列（配列番

号１６）を示した図である。

[図17]ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体Ｄ１３のｈＬ４軽鎖のアミノ酸配列（配列番号１７）を示した図である。

[図18]抗ＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３のＣＤＲ配列（配列番号１８～２３）を示す図である。

[図19]ＯＳＥ－１７２抗体重鎖（ＯＳＥ－１７２＿ｈＧ４Ｐｒｏ）のアミノ酸配列（配列番号２４）及び軽鎖（ＯＳＥ－１７２＿ｈＫ）のアミノ酸配列（配列番号２５）を示す図である。

[図20]ＫＷＡＲ２３抗体重鎖（ＫＷＡＲ２３＿ｈＧ４Ｐｒｏ）のアミノ酸配列（配列番号２６）及び軽鎖（ＫＷＡＲ２３＿ｈＫ）のアミノ酸配列（配列番号２７）を示す図である。

[図21]ＡＤＵ－１８０５抗体重鎖（ＡＤＵ－１８０５＿ｈＧ２）のアミノ酸配列（配列番号２８）及び軽鎖（ＡＤＵ－１８０５＿ｈＫ）のアミノ酸配列（配列番号２９）を示す図である。

[図22]５Ｃ１２抗マウスＳＩＲＰα抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号３０）及び軽鎖のアミノ酸配列（配列番号３１）を示す図である。

[図23]ＹＷ２４３．５５Ｓ７０抗マウス・ヒト抗ＰＤ－Ｌ１抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号３２）及び軽鎖（配列番号３３）を示す図である。

[図24]化合物（Ａ）によるｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＩＣＤ誘導におけるＡＴＰ及びＨＭＧＢ１の放出を示した図である。

[図25]化合物（Ａ）によるｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＩＣＤ誘導における細胞表面上のＣａｌｒｅｔｉｃｕｌｉｎ（ＣＲＴ）の発現を示した図である。

[図26]化合物（Ａ）によるｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＩＣＤ誘導におけるＨＭＧＢ１の放出を示した図である。ＩＣＤが誘導されたマウス大腸がん細胞は、図２７の試験においてマウスに移植されている。

[図27]化合物（Ａ）によるｉｎ　ｖｉｖｏ　ＩＣＤ誘導による腫瘍に対する免疫記憶の形成（ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ効果）を示した図である。

[図28]図２７の試験においてマウス大腸がん細胞を移植したマウスから摘出

された脾臓中のＩＦＮγ産生脾臓細胞数を示した図である。

[図29]図２７の試験においてマウス大腸がん細胞を移植しＰＢＳを投与したマウスから摘出された脾臓中のＴ細胞のｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ解析の結果を示した図である。

[図30]図２７の試験においてマウス大腸がん細胞を移植したマウスから摘出された脾臓中のＴ細胞のｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ解析の結果を示した図である。

[図31]（図３１Ａ）ヒト胃がん細胞に対する抗ＳＩＲＰα抗体及び／又は抗体－薬物コンジュゲート（１）によるＡＤＣＰ活性を示した図である。（図３１Ｂ）ヒト胃がん細胞に対する抗ＳＩＲＰα抗体及び／又は抗体－薬物コンジュゲート（２）によるＡＤＣＰ活性を示した図である。（図３１Ｃ）ヒト胃がん細胞に対する抗ＳＩＲＰα抗体及び抗体－薬物コンジュゲート（１）によるＡＤＣＰ活性の、抗ＳＩＲＰα抗体濃度依存的な増強を示した図である。（図３１Ｄ）ヒト胃がん細胞に対する抗ＳＩＲＰα抗体及び抗体－薬物コンジュゲート（２）によるＡＤＣＰ活性の、抗ＳＩＲＰα抗体濃度依存的な増強を示した図である。

[図32]ＨＥＲ２発現マウス乳がん細胞を移植したマウスにおける抗ＳＩＲＰα抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び／又は抗体－薬物コンジュゲート（１）による抗腫瘍効果を示した図である。

[図33]ＴＲＯＰ２発現マウス大腸がん細胞を移植したマウスにおける抗ＳＩＲＰα抗体及び／又は抗体－薬物コンジュゲート（２）による抗腫瘍効果を示した図である。

[図34]ＨＥＲ３発現マウス大腸がん細胞を移植したマウスにおける抗ＳＩＲＰα抗体及び／又は抗体－薬物コンジュゲート（３）による抗腫瘍効果を示した図である。

発明を実施するための形態

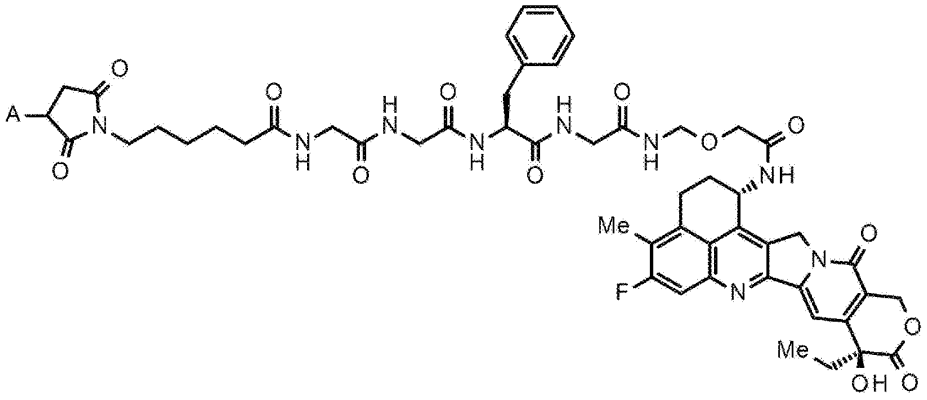
[0057] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであ

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。

[0058] 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

[0059] [化9]



[0060] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

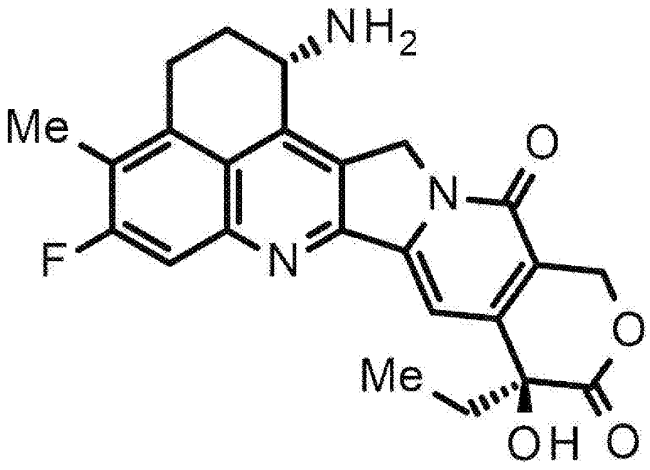
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである。

[0061] 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。

[0062] 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

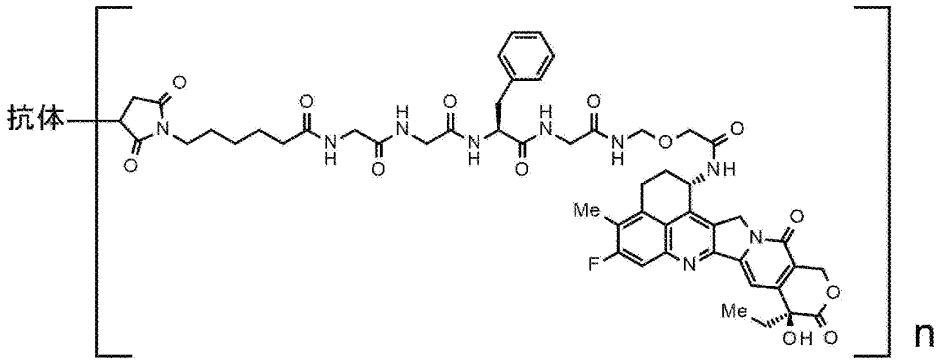
[0063] [化10]



[0064] 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。

[0065] 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。

[0066] [化11]

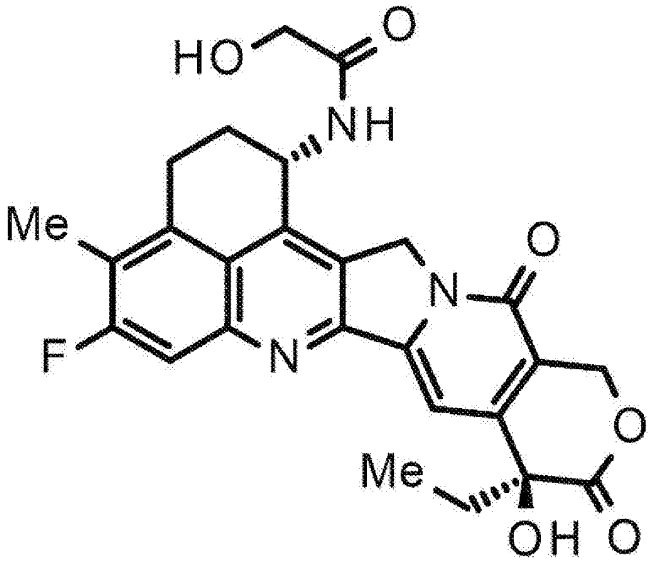


[0067] ここで、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0068] 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

[0069]

[化12]



[0070] で表される化合物を遊離する（以下、化合物（Ａ）と称する）。

[0071] 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）。

[0072] トポイソメラーゼＩは、ＤＮＡの単鎖の切断と再結合を行うことによりＤＮＡの高次構造を変換しＤＮＡの合成に関与する酵素である。従って、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する薬剤は、ＤＮＡの合成を阻害することにより、細胞周期のＳ期（ＤＮＡ合成期）で細胞分裂を停止させ、アポトーシスによる細胞死を誘導することにより、がん細胞の増殖を抑制することができる。

[0073] 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）。

[0074] 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。

[0075] 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、抗ＳＩＲＰα抗体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。

[0076] 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。

[0077] 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。

[0078] 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。

[0079] 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。

[0080] 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。

[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] 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。

[0084] 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。

[0085] 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)）。

[0086] 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。

[0087] 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, Investigativ

e 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。

[0088] 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。

[0089] 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。

[0090] 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、好適には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。

[0091] 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、好適にはＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４を挙げることができる。

[0092] 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る。

[0093] 本発明において、「抗ＨＥＲ２抗体」とは、ＨＥＲ２（Ｈｕｍａｎ Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ ＦａｃｔｏｒＲｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｐｅ ２； ＥｒｂＢ－２）に特異的に結合し、好適には、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。

[0094] 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。

[0095] 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、好適には、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。

[0096] 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。

[0097] 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、好適には、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。

[0098] 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。

[0099] 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、好適には、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。

[0100] 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。

[0101] 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、好適には、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。

[0102] 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。

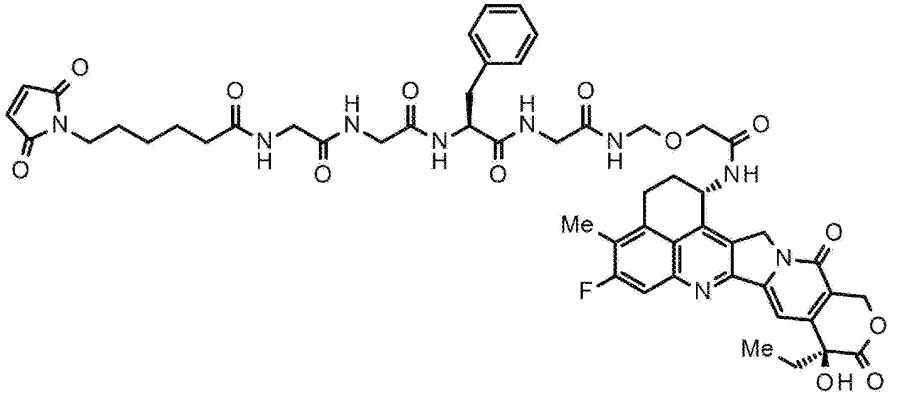
[0103] 本発明において、「抗ＣＤＨ６抗体」とは、ＣＤＨ６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ－６）に特異的に結合し、好適には、ＣＤＨ６と結合することによってＣＤＨ６発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0104] 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。

[0105] 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。

[0106] [化13]



[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] 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。

[0110] 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。

[0111] 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。

[0112] 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。

[0113] 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。

[0114] 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。

[0115] 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。

[0116] 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。

[0117] 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。

[0118] 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。

[0119] 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。

[0120] 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。

[0121] 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。

[0122] 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。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] 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。

[0126] 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。

[0127] 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。

[0128] 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。

[0129] 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。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 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。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] 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。

[0137] ４．抗ＳＩＲＰα抗体

ＳＩＲＰα（ｓｉｇｎａｌ ｒｅｇｕｌａｔｏｒｙ ｐｒｏｔｅｉｎ α）は、マクロファージ、樹上細胞、好中球などのミエロイド細胞、及びグリア細胞に存在するＩｇスーパーファミリーの１回膜貫通型分子である。細胞外領域は１つのＩｇＶドメインと２つのＩｇＣドメインからなり、ＣＤ４７との結合部位であるＩｇＶドメインについては、ヒトではＶ１～Ｖ１０の１０種類のバリアントが報告されている。ＳＩＲＰα蛋白質の細胞外ＩｇＶドメインは、ＳＩＲＰα蛋白質を構成する３つの細胞外Ｉｇ様ドメインのうちの１つのＩｇＶドメインである。このうち、Ｖ１及びＶ２がメジャーなバリ

アントであり、本発明の抗ＳＩＲＰα抗体は、メジャーなバリアントであるＶ１及びＶ２を含むすべてのバリアントに結合する。本発明において、「ＳＩＲＰα」を「ＳＩＲＰＡ」と称する場合がある。

[0138] ヒトＳＩＲＰα蛋白質のアミノ酸配列は、ＧｅｎＢａｎｋ Ａｃｃｅｓｓｉｏｎ Ｎｏ．：ＮＰ＿００１０３５１１１に開示されている。

[0139] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、「２．抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体」に記載の方法と同様な方法によって取得することができる。

[0140] 本発明で用いるモノクローナル抗体は、マウス、ラット、ウサギ、ハムスター、モルモット、ウマ、サル、イヌ、ブタ、ウシ、ヤギ、ヒツジ等の哺乳動物をＳＩＲＰα又はその断片を免疫原として免疫し、脾臓細胞等とミエローマ細胞とを融合し、ハイブリドーマを作製し、ハイブリドーマが産生分泌する抗体として得ることができる。ハイブリドーマは公知の方法で作製することができる。

[0141] 免疫原としてのＳＩＲＰαは配列情報に基づいて化学合成することもでき、又はタンパク質をコードするＤＮＡ配列情報に基づいて公知の方法でリコンビナントタンパク質として得ることもできる。

[0142] 抗体のスクリーニングは任意の方法で行うことができるが、好適には、ＳＩＲＰαをコードするＤＮＡでトランスフェクトした動物細胞を用いたＣｅＩＩ－ＥＬＩＳＡによりスクリーニングすればよい。

[0143] 本発明で用いる抗ＳＩＲＰα抗体は、ＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害する。

[0144] 腫瘍細胞はＣＤ４７を高発現しており、貪食能を有する貪食細胞に発現しているＳＩＲＰαとＣＤ４７が結合し相互作用することにより、貪食細胞に“Ｄｏｎ’ｔ－ｅａｔ－ｍｅ”シグナルを伝達し、貪食細胞による貪食から逃れている。抗ＳＩＲＰα抗体は、ＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害することにより、腫瘍細胞から貪食細胞に“Ｄｏｎ’ｔ－ｅａｔ－ｍｅ”シグナルが伝達されるのを阻害し、貪食細胞による腫瘍細胞の貪食作用を増強する

。その結果、抗腫瘍効果を発揮し得る。貪食能を有する貪食細胞として、Ｍ１型、Ｍ２型マクロファージなどのマクロファージやｉｍＤＣ（未成熟樹状細胞）などの樹状細胞等が挙げられる。

[0145] この際、抗ＳＩＲＰα抗体がエフェクター機能を有し、マクロファージ等の貪食細胞やナチュラルキラー細胞やＴ細胞等のエフェクター細胞のＦｃγレセプター等のＦｃレセプターに結合すると、ＡＤＣＣ（Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｃｙｔｏｔｏｘｉｃｉｔｙ：抗体依存性細胞傷害）やＡＤＣＰ（Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ Ｃｅｌｌｕｌａｒ Ｐｈａｇｏｃｙｔｏｓｉｓ：抗体依存性細胞貪食能）によりＰＢＭＣ（末梢血単核球）やマクロファージ等の自己のエフェクター細胞を攻撃してしまう。

[0146] 自己の細胞への攻撃を避けるため、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、エフェクター機能が低減されている。その結果、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、単にＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を抑制する作用のみを有し、エフェクター細胞のＦｃレセプターには結合せず、エフェクター機能を発揮しない。

[0147] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、自己の免疫細胞を攻撃することがないため、副作用なしに医薬として安全に用いることができる。

[0148] ただし、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、エフェクター機能が低減されているため、単独では十分な抗腫瘍効果を発揮しない。そのため、他の抗腫瘍剤と併用して用いる。

[0149] エフェクター機能を低減させるためには、抗ＳＩＲＰα抗体のＦｃ部分がマクロファージやＴ細胞のＦｃレセプターに結合しないことが必要である。このため、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体のサブクラスはＩｇＧ４由来のものに置換してある。一般的にヒトＩｇＧサブクラスの中で、ＩｇＧ４はＡＤＣＣ活性、ＣＤＣ活性及び／又はＡＤＣＰ活性等のエフェクター機能が低いサブクラスとして知られている（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，１３５１－１３６１，１９８７）。ＩｇＧ４は

、治療用抗体が正常臓器に発現する分子を標的とするために使用される場合に、エフェクター機能を介した細胞障害による毒性を回避するためのＩｇＧフォーマットの一つとして利用される（オプジーボなど）。ただし、ＩｇＧ４サブクラスのエフェクター機能が低いといっても、全く無いわけではない。そこで、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は重鎖定常領域にエフェクター機能をさらに低減させるような変異、すなわちＡＤＣＣ及び／又はＡＤＣＰ活性の低減をもたらす１アミノ酸以上の置換等の変異を導入している。そのような変異として、ＫａｂａｔらによるＥＵインデックス（Ｋａｂａｔ ｅｔ．ａｌ．，Ｓｅｑｕｅｎｃｅｓ ｏｆ ｐｒｏｔｅｉｎｓ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ ｉｎｔｅｒｅｓｔ，１９９１ Ｆｉｆｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ）により示される２３４位のフェニルアラニンのアラニンへの置換（Ｆ２３４Ａ）及び２３５位のロイシンのアラニンへの置換（Ｌ２３５Ａ）が挙げられる（Ｐａｒｅｋｈ ｅｔ ａｌ．，ｍＡｂｓ，３１０－３１８，２０１２）。このような抗体の変異をＦＡＬＡ変異と呼ぶ。

[0150] また、ＩｇＧ４は抗体重鎖間のＳＳ結合の形成が安定していないので、安定性を高めるために、抗体重鎖間のＳＳ結合の形成を促進させる変異を導入する。このような変異として、ＫａｂａｔらによるＥＵインデックスにより示される２２８位のセリンのプロリンへの置換（Ｓ２２８Ｐ）が挙げられる（ＡＮＧＡＬ ｅｔ．ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，１０５－１０８，１９９３）。この抗体の変異をＰＲＯ変異と呼ぶ。

[0151] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体の定常領域には、上記のＦＡＬＡ変異及びＰＲＯ変異が同時に導入されていても良い（Ｖａｆａ ｅｔ．ａｌ．，Ｍｅｔｈｏｄｓ，６５，１１４－１２６，２０１４）。ＦＡＬＡ変異及びＰｒｏ変異の両方の変異を有するＩｇＧ４重鎖を「ＩｇＧ４ｐｒｏＦＡＬＡ」タイプ重鎖、「ＩｇＧ４ＰＦＡＬＡ」タイプ重鎖又は「ＩｇＧ４ｐｆ」タイプ重鎖とも呼ぶ。

[0152] ヒトＩｇＧ１は、ヒトＩｇＧ サブクラスの中で、補体結合を介したＣＤＣ活性、抗体依存的な細胞障害活性といったエフェクター機能が非常に強く

（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，１３５１－１３６１，１９８７）、治療用抗体で癌に高発現する分子を標的とする場合に、エフェクター機能を介した細胞障害による癌細胞の細胞死誘導を促すことで治療効果を示すＩｇＧフォーマットとして利用される（ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ、ｒｉｔｕｘｉｍａｂなど）。本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体のアイソタイプとしてＩｇＧ１を用いる場合は、定常領域のアミノ酸残基の一部を置換することによって、エフェクター機能を調整することが可能である（ＷＯ８８／００７０８９、Ｗ０９４／２８０２７、Ｗ０９４／２９３５１参照）。エフェクター機能を減弱させたＩｇＧ１の変異体としては、ＩｇＧ１　ＬＡＬＡ（ＩｇＧ１－Ｌ２３４Ａ、Ｌ２３５Ａ）、ＩｇＧ１　ＬＡＧＡ（ＩｇＧ１－Ｌ２３５Ａ、Ｇ２３７Ａ）等を挙げることができる。本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体の定常領域として、これらの変異が導入されたＩｇＧ１重鎖定常領域を使用することも可能である。

[0153] ヒトＩｇＧ２は、ヒトＩｇＧ　サブクラスの中で、補体結合を介したＣＤＣ活性、抗体依存的な細胞障害活性といったエフェクター機能が非常に弱く（Ｂｒｕｇｇｅｍａｎｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，１３５１－１３６１，１９８７）、治療用抗体で正常臓器に発現する分子を標的とする場合にエフェクター機能を介した細胞障害による毒性を回避するためのＩｇＧフォーマットの一つとして利用される（ｄｅｎｏｓｕｍａｂ、ｅｖｏｌｏｃｕｍａｂ、ｂｒｏｄａｌｕｍａｂなど）。本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体の定常領域として、ＩｇＧ２重鎖定常領域を使用することも可能である。

[0154] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体には、抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα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、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα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。この様な本発明で使用される抗ＳＩＲＰα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。

[0155] 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、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα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、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα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。本発明で使用される抗ＳＩＲＰα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で使用される抗ＳＩＲＰα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、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、

好適には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。

[0156] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させるために改変したキメラ抗体及びヒト化抗体も含む。ヒト化抗体はＣＤＲ移植抗体ともいう。

[0157] キメラ抗体は、ヒト以外の動物の抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域とヒト抗体の軽鎖定常領域及び重鎖定常領域とからなる抗体をいう。キメラ抗体は、抗ＳＩＲＰα抗体を産生するハイブリドーマより軽鎖可変領域をコードするｃＤＮＡ及び重鎖可変領域をコードするｃＤＮＡを採取し、ヒト抗体の軽鎖定常領域及び重鎖定常領域をコードするｃＤＮＡを有する発現ベクターに挿入してキメラ抗体発現ベクターを構築し、宿主細胞へ導入して発現させることにより作製することができる。

[0158] 重鎖定常領域は、３個のドメインC_H１、C_H２及びC_H３から構成されている。本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体においては、キメラ抗体のヒト重鎖定常領域は、ＩｇＧ４サブクラスの重鎖定常領域であってＰｒｏ変異及びＦＡＬＡ変異を有する重鎖定常領域ＩｇＧ４ｐｒｏＦＡＬＡである。また、軽鎖定常領域としてはヒトＩｇに属すればよく、κ又はλ定常領域である。

[0159] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体のキメラ抗体の例として、特許文献４（国際公開第２０２０／０１３１７０号）に記載のラット抗ヒトＳＩＲＰαモノクローナル抗体Ｄ１３の可変領域を有するキメラ抗体、抗体ｃＤ１３を挙げることができる。ｃＤ１３抗体は、ヒトＳＩＲＰαとの結合性が高い抗体であり、ＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合の阻害活性が高い抗体である。

[0160] 抗体ｃＤ１３は、軽鎖可変領域のＣＤＲ（相補性決定領域）として、配列番号２１で表されるアミノ酸配列（ＧＡＳＫＳＶＲＴＹＭＨ）からなるＣＤＲＬ１、配列番号２２で表されるアミノ酸配列（ＳＡＳＮＬＥＡ）からなるＣＤＲＬ２、配列番号２３で表されるアミノ酸配列（ＱＱＳＮＥＰＰＹＴ）からなるＣＤＲＬ３を含み、さらに、重鎖可変領域のＣＤＲとして、配列番号１８で表されるアミノ酸配列（ＧＦＴＦＳＤＹＧＭＩ）からなるＣＤＲＨ

１、配列番号１９で表されるアミノ酸配列（ＳＩＳＳＳＳＳＹＩＹ）からなるＣＤＲＨ２、配列番号２０で表されるアミノ酸配列（ＲＹＹＧＦＮＹＰＦＤＹ）からなるＣＤＲＨ３を含む（図１８）。

[0161] すなわち、本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、配列番号２１で表されるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２２で表されるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、配列番号２３で表されるアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含み、さらに、重鎖可変領域のＣＤＲとして、配列番号１８で表されるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１９で表されるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、配列番号２０で表されるアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む抗体である。

[0162] 上記の各ＣＤＲは、それぞれに表されるアミノ酸配列において、１若しくは数個、好適には１若しくは２個、さらに好適には１個のアミノ酸が欠失、置換、付加されたアミノ酸配列からなるＣＤＲも含む。

[0163] ヒト化抗体（ＣＤＲ移植抗体）は、ヒト以外の動物の抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域のＣＤＲのアミノ酸配列をヒト抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域の適切な位置に移植した抗体をいう。

[0164] 本発明のヒト化抗ＳＩＲＰα抗体は、ヒトＳＩＲＰαに結合し、かつ、ＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合を阻害することにより、マクロファージの貪食能を増強するモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマから産生されるヒト以外の動物の抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域のＣＤＲのアミノ酸配列を任意のヒト抗体の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域のフレームワーク（ＦＲ：ｆｒａｍｅ　ｗｏｒｋ）領域に移植した可変領域をコードするｃＤＮＡを構築し、ヒト抗体の軽鎖定常領域及び重鎖定常領域をコードする遺伝子を有する動物細胞用発現ベクターにそれぞれ挿入してヒト化抗体発現ベクターを構築し、動物細胞へ導入することにより発現させ、製造することができる。

[0165] 具体的には、抗体ｃＤ１３のＣＤＲとヒト抗体のフレームワーク領域とを連結するように設計したＤＮＡ配列を合成すればよい。ＣＤＲを介して連結

されるヒト抗体のフレームワーク領域は、ＣＤＲが良好な抗原結合部位を形成するように選択される。また、必要な場合は、ヒト化抗体のＣＤＲが適切な抗原結合部位を形成するように、抗体の可変領域におけるフレームワーク領域のアミノ酸を置換してもよい。ヒト化抗体は、公知のＣＤＲグラフティング技術によりＣＤＲを移植して作製することができる。

[0166] 上記の方法で、抗体ｃＤ１３の重鎖及び軽鎖可変領域のＣＤＲ（配列番号１８～２３に示すアミノ酸からなる６つのＣＤＲ）を有するヒト化抗体の重鎖であって、可変領域のフレームワーク領域の一部のアミノ酸が置換された重鎖として、特許文献４（国際公開第２０２０／０１３１７０号）に記載のヒト化抗体重鎖ｈＨ１及びヒト化抗体重鎖ｈＨ２を挙げることができる。また、抗体Ｄ１３の軽鎖可変領域のＣＤＲを有するヒト化抗体の軽鎖であって、可変領域のフレームワーク領域の一部のアミノ酸が置換された軽鎖として、同じく特許文献４（国際公開第２０２０／０１３１７０号）に記載のヒト化抗体軽鎖ｈＬ２、ヒト化抗体軽鎖ｈＬ３及びヒト化抗体軽鎖ｈＬ４を挙げることができる。

[0167] ヒト化抗体重鎖ｈＨ１の全長アミノ酸配列を配列番号１３に示す。また、ヒト化抗体重鎖ｈＨ２の全長アミノ酸配列を配列番号１４に示す。配列番号１３及び１４において、１～１９番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列、２０～１３９番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域、１４０～４６６番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域のアミノ酸配列である。

[0168] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、配列番号１３又は１４の２０～１３９番目のアミノ酸残基からなる重鎖可変領域と１４０～４６６番目のアミノ酸残基からなる重鎖定常領域を有する抗体を含む。

[0169] ヒト化抗体軽鎖ｈＬ２の全長アミノ酸配列を配列番号１５に示す。また、ヒト化抗体軽鎖ｈＬ３の全長アミノ酸配列を配列番号１６に示す。さらに、ヒト化抗体軽鎖ｈＬ４の全長アミノ酸配列を配列番号１７に示す。配列番号１５、１６及び１７において、１～２０番目のアミノ酸残基からなるアミノ

酸配列はシグナル配列、２１～１２７番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域、１２８～２３４番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域のアミノ酸配列である。

[0170] 本発明で使用される抗ＳＩＲＰα抗体は、配列番号１５、１６及び１７の２１～１２７番目のアミノ酸残基からなる可変領域と１２８～２３４番目のアミノ酸残基からなる軽鎖定常領域を有する抗体を含む。

[0171] ヒト化抗体の重鎖定常領域は、ＩｇＧ４サブクラスの重鎖定常領域であってＰｒｏ変異及びＦＡＬＡ変異を有する重鎖定常領域ＩｇＧ４ｐｒｏＦＡＬＡである。

[0172] ヒトＳＩＲＰαとの結合性が高い抗体であり、ＳＩＲＰαとＣＤ４７の結合の阻害活性が高い抗体として、ヒト化抗体重鎖ｈＨ１及びヒト化抗体軽鎖ｈＬ３からなる抗体（ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３抗体）、ヒト化抗体重鎖ｈＨ１及びヒト化抗体軽鎖ｈＬ４からなる抗体（ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ４抗体）、ヒト化抗体重鎖ｈＨ２及びヒト化抗体軽鎖ｈＬ２からなる抗体（ｈＤ１３＿Ｈ２Ｌ２抗体）及びヒト化抗体重鎖ｈＨ２及びヒト化抗体軽鎖ｈＬ３からなる抗体（ｈＤ１３＿Ｈ２Ｌ３抗体）を挙げることができる。

[0173] ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３抗体は、配列番号１３の２０～４６６番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号１６の２１～２３４番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0174] ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ４抗体は、配列番号１３の２０～４６６番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号１７の２１～２３４番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0175] ｈＤ１３＿Ｈ２Ｌ２抗体は、配列番号１４の２０～４６６番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号１５の２１～２３４番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0176] ｈＤ１３＿Ｈ２Ｌ３抗体は、配列番号１４の２０～４６６番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号１６の２１～２３４番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0177] 本発明で使用される他の抗ＳＩＲＰα抗体として、特許文献１乃至３に記載の抗体を挙げることができる。

[0178] 特許文献１（国際公開第２０１７／１７８６５３号）に記載される抗体の一例として、ＯＳＥ－１７２を挙げることができる。ＯＳＥ－１７２の重鎖のアミノ酸配列は配列表の配列番号２４に、ＯＳＥ－１７２の軽鎖のアミノ酸配列は配列番号２５に示されている。ＯＳＥ－１７２は、配列番号２４の２０～４６６番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号２５の２１～２３９番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0179] 特許文献２（国際公開第２０１８／０２６６００号）に記載される抗体の一例として、ＫＷＡＲ２３を挙げることができる。ＫＷＡＲ２３の重鎖のアミノ酸配列は配列番号２６に、ＫＷＡＲ２３の軽鎖のアミノ酸配列は配列番号２７に示されている。ＫＷＡＲ２３は、配列番号２６の２０～４５９番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号２７の２１～２３５番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0180] 特許文献３（国際公開第２０１８／１９０７１９号）に記載される抗体の一例として、ＡＤＵ－１８０５を挙げることができる。ＡＤＵ－１８０５の重鎖のアミノ酸配列は配列番号２８に、ＡＤＵ－１８０５の軽鎖のアミノ酸配列は配列番号２９に示されている。ＡＤＵ－１８０５は、配列番号２８の２０～４６７番目のアミノ酸残基からなる重鎖及び配列番号２９の２１～２３４番目のアミノ酸残基からなる軽鎖を有する抗体である。

[0181] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体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いる（Ｔｓｕｂａｋｉ ｅｔ．ａｌ．，Ｉｎｔ．Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｍａｃｒｏｍｏｌ，１３９－１４７，２０１３）。しかし、この重鎖配列の欠失は、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など）には影響を及ぼさない。従って、本発明には重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失した抗体も含まれる。

[0182] 本発明で使用されるがん治療剤は、治療に有効量の抗ＳＩＲＰα抗体と薬

学上許容可能な担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤、補助剤等を含めることができる。「薬学上許容可能な担体」等は、対象疾患の種類や薬剤の投与形態に応じて広い範囲から適宜選択することができる。本発明の抗腫瘍剤の投与方法は適宜選択することができるが、例えば注射投与することができ、局所注入、腹腔内注入、選択的静脈内注入、静脈注射、皮下注射、臓器灌流液注入等を採用することができる。また、注射用の溶液は、塩溶液、グルコース溶液、又は塩水とグルコース溶液の混合物、各種の緩衝液等からなる担体を用いて製剤化することができる。また粉末状態で製剤化し、使用時に前記液体担体と混合して注射液を調製するようにしてもよい。

[0183] 他の投与方法についても、製剤の開発と共に適宜選択することができる。例えば経口投与の場合には、経口液剤や散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤等を適用することができる。経口液剤の場合には、懸濁剤及びシロップ剤等のような経口液体調整物として、水、シュークロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール等のグリコール類、ごま油、大豆油等の油類、アルキルパラヒドロキシベンゾエート等の防腐剤、ストロベリー・フレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造することができる。散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、シュークロース、マンニトール等の賦形剤、デンプン、アルギニン酸ソーダ等の崩壊剤、マグネシウムステアレート、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製剤化することができる。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという点において、この発明の組成物における好ましい単位投与形態である。錠剤やカプセル剤を製造する際には、固体の製造担体が用いられる。

[0184] ５．Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃ ｃｅｌｌ ｄｅａｔｈと抗ＳＩＲＰα抗体の関係

Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃ ｃｅｌｌ ｄｅａｔｈ （ＩＣＤ）は細胞内分子であるＡＴＰ、ＨＭＧＢ１（Ｈｉｇｈ－ｍｏｂｉｌｉｔｙ ｇｒｏｕｐ

ｂｏｘ１　ｐｒｏｔｅｉｎ）の大量放出や、Ｃａｌｒｅｔｉｃｕｌｉｎ（ＣＲＴ）の細胞表面露出を特徴とする細胞死であり、これらＤａｎｇｅｒ　ｓｉｇｎａｌによって免疫細胞が活性化される。ＡＴＰは樹状細胞（ＤＣ）やマクロファージのｒｅｃｒｕｉｔｉｎｇと活性化、ＨＭＧＢ１はＴｙｐｅｌ　ＩＦＮ等の炎症性サイトカイン産生増強、ＣＲＴはｅａｔ－ｍｅ－ｓｉｇｎａｌとして死細胞からの抗原取り込み増強等についてそれぞれ報告されている（Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ．　２０１７，　１７，　９７－１１１）。すなわち、がん細胞がＩＣＤを起こした場合、がん細胞に対する免疫（抗腫瘍免疫）を誘導することができる。ＩＣＤを誘導する抗がん剤としては、Ａｎｔｈｒａｃｙｃｌｉｎｅ系薬剤、Ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ、Ｃｙｃｌｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ等が知られているが、Ｄｏｃｅｔａｘｅｌ、Ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ　Ｃ等ではＩＣＤが認められていない。ＩＣＤ作用の有無は、薬剤添加によるｉｎ　ｖｉｔｒｏでの上記Ｄａｎｇｅｒ－ｓｉｇｎａｌ　の検出に加え、ｉｎ　ｖｉｖｏ　ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎアッセイで評価できる。後者は、薬剤処理後のがん細胞を免疫正常マウスに移植し、１週間後に薬剤未処理のがん細胞を反対側に移植した際、ＩＣＤを起こしたがん細胞により免疫記憶が成立していると、移植したがん細胞の生着と増殖が阻害されるというものである（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，　２０１７，　７７，　２６８６－２６９８）。

[0185] ＩＣＤによる免疫記憶の成立には樹状細胞やマクロファージといったミエロイド系細胞によるがん抗原の取り込みが重要となる。この際、ミエロイド系細胞とがん細胞間にはＳＩＲＰα－ＣＤ４７によるＤｏｎ’ｔ－ｅａｔ－ｍｅ　ｓｉｇｎａｌが働くことが推測され、抗ＳＩＲＰα抗体投与により、これが阻害できるため貪食活性が増強され、結果的にがん抗原の取り込みも増強される。樹状細胞、マクロファージに取り込まれたがん抗原は細胞内でプロセスされ、８－３０　ｍｅｒのペプチド断片となり、ＭＨＣ上に提示される。ＭＨＣはｃｌａｓｓ　Ｉ、ｃｌａｓｓ　ＩＩという２つのタイプがあり、ＭＨＣ－ｃｌａｓｓ　Ｉに提示された９　ｍｅｒ程度の抗原ペプチドは

ＣＤ８＋Ｔ細胞を活性化し、ＭＨＣ－ｃｌａｓｓ　ＩＩに提示された１５ｍｅｒ程度の抗原ペプチドはＣＤ４＋Ｔを活性化する。一般的に外来抗原はミエロイド細胞内でプロセスされた後、ＭＨＣ－ｃｌａｓｓ　ＩＩに提示されるが、一部のＤＣサブセットは外来抗原をＭＨＣ－ｃｌａｓｓ　Ｉに提示し、がん細胞に対して細胞傷害活性を示すＣＤ８＋Ｔを活性化するｃｒｏｓｓ　ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ能力を持つ。

ＤＣにはｃＤＣ１とｃＤＣ２というサブセットが存在し、ｃＤＣ１はＳＩＲＰα陰性でｃｒｏｓｓ　ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ能を持ち、ｃＤＣ２はＳＩＲＰα陽性でｃｒｏｓｓ　ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ能をもたない。最近、マウスｓｙｎｇｅｎｅｉｃ　ｍｏｄｅｌを用いた抗腫瘍試験において、抗ＳＩＲＰα抗体投与により、ｃＤＣ１サブセットが増える、また、がん細胞とＤＣ、Ｔ細胞との共培養系に抗ＳＩＲＰα抗体を添加することにより、ＣＤ８＋Ｔ細胞へのｃｒｏｓｓ　ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ能が増強する、などの学会報告がある。これらのことから、抗ＳＩＲＰα抗体投与により、がん細胞の貪食・がん抗原の取り込み促進だけでなく、ｃｒｏｓｓ　ｐｒｅｓｅｎｔａｔｉｏｎ能が増強され、結果的に腫瘍免疫の要であるＣＤ８＋Ｔ細胞の誘導が増強される。

[0186] 殺細胞活性を有する薬物を搭載する抗体－薬物コンジュゲートとＩＣＤ誘導の関連については、これまでにＴｕｂｕｌｙｓｉｎ、Ｐｙｒｒｏｌｏｂｅｎｚｏｄｉａｚｅｐｉｎｅ　（ＰＢＤ）、ＭＭＡＥを搭載した抗体－薬物コンジュゲートで報告されているが（Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，　２０１７，　７７，　２６８６－２６９８又はＯＮＣＯＩＭＭＵＮＯＬＯＧＹ，　２０１９，　８　（４），　ｅ１５６５８５９）、Ｔｐｏｌ阻害剤である化合物（Ａ）をｐａｙｌｏａｄとする、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートについては、これまで化合物（Ａ）処理細胞からのＨＭＧＢ１放出と、処理細胞のｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎによる限定的な抗腫瘍効果が報告されたのみであった（Ｃｌｉｎ．　Ｉｎｖｅｓｔ．　２０２０：１３０（１）：３７４－３８８）。今回、１）化合物（Ａ）が、死にゆくがん細胞か

らＨＭＧＢ１だけでなく他のＤａｎｇｅｒ　ｓｉｇｎａｌ放出も誘導すること、２）化合物（Ａ）が、がん微小環境下に存在する免疫細胞を活性化し、がん抗原特異的Ｔ細胞集団を増強することで抗腫瘍免疫を誘導すること、さらには３）化合物（Ａ）で誘導される免疫反応を抗ＳＩＲＰα抗体が高めることが明らかになった。

[0187] ６．医薬

以下、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートと抗ＳＩＲＰα抗体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。

[0188] 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、抗ＳＩＲＰα抗体が、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、抗ＳＩＲＰα抗体が、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。

[0189] 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、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）、胆のうがん、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、腎臓がん、外陰部がん、甲状腺がん、胸腺がん、陰茎がん、白血病、リンパ腫、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、神経膠腫、多型神経膠芽腫、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、唾液腺がん、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、及び子宮が

ん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、更により好適には、乳がん、胃がん、肺がん、及び卵巣がん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。

[0190] 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。

[0191] 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。

[0192] 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。

[0193] 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抗ＳＩＲＰα抗体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抗ＳＩＲＰα抗体の併用効果を確認することができる。

[0194] 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。

[0195] 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。

[0196] 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。

[0197] 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獲得することができる。

[0198] 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抗ＳＩＲＰα抗体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。

[0199] 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。

[0200] 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。

[0201] 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。

[0202] 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、８．０ｍｇ／ｋｇ、又は１０．０ｍｇ／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。 本発明に係る抗ＳＩＲＰα抗体は、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る。また、本発明に係る抗ＳＩＲＰα抗体は、１回あたり約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができる。

[0203] 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抗ＳＩＲＰα抗体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）、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、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）、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。

[0204] 本発明の医薬組成物及び治療方法では、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲート及び抗ＳＩＲＰα抗体以外に併用するがん治療剤として、免疫チェッ

クポイント阻害剤、がん抗原に特異的に結合してＡＤＣＣ及び／又はＡＤＣＰ活性を有する抗体医薬を更に含まれていても良い。免疫チェックポイント阻害剤としては、ＰＤ－１と、そのリガンドであるＰＤ－Ｌ１との結合阻害剤、又はＣＴＬＡ４阻害剤などが挙げられ、具体的には抗ＰＤ－１抗体（Ｎｉｖｏｌｕｍａｂ、Ｐｅｍｂｒｏｌｉｚｕｍａｂ、Ｃｅｍｉｐｌｉｍａｂ、ｓｐａｒｔａｌｉｚｕｍａｂ、ＰＤＲ－００１、又はＢＩ　７５４０９１）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（Ａｔｅｚｏｌｉｚｕｍａｂ、Ａｖｅｌｕｍａｂ、又はＤｕｒｂａｒｕｍａｂ）、抗ＣＴＬＡ４抗体（Ｉｐｉｌｉｍｕｍａｂ、又はＴｒｅｍｅｌｉｍｕｍａｂ）等が挙げられる。また、がん抗原に特異的に反応してＡＤＣＣ及び／又はＡＤＣＰ活性を有する抗体医薬としては、抗ＣＤ２０抗体（Ｒｉｔｕｘｉｍａｂ）、抗ＨＥＲ２抗体（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ、又はＰｅｒｔｕｚｕｍａｂ）、抗ＥＧＦＲ抗体（Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）、抗ＣＤ５２抗体（Ａｌｅｍｕｔｕｚｕｍａｂ）等を挙げることができる。

[0205] ＡＤＣＣは、Ｆｃγレセプターを発現する非特異的細胞傷害性細胞（例えばＮＫ細胞、好中球、及びマクロファージ等）が標的細胞上に結合した抗体を認識して、その後にターゲット細胞の溶解を起こす細胞介在性反応をいう。ＡＤＣＣを担うプライマリー細胞であるＮＫ細胞ではＦｃγＲＩＩＣとＦｃγＲＩＩＩＡが発現しており、単球ではＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＣ及びＦｃγＲＩＩＩＡを発現している。一方、ＡＤＣＰは、Ｆｃレセプターを発現する貪食細胞（例えばマクロファージ、好中球等）が標的細胞上に結合した抗体を認識して、その後、ターゲット細胞を細胞内に貪食する細胞介在性反応をいう。ＡＤＣＰを担うプライマリー細胞である単球ではＦｃγＲＩ、ＦｃγＲＩＩＡ、ＦｃγＲＩＩＣ及びＦｃγＲＩＩＩＡが発現している。

[0206] 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。

[0207] 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）。

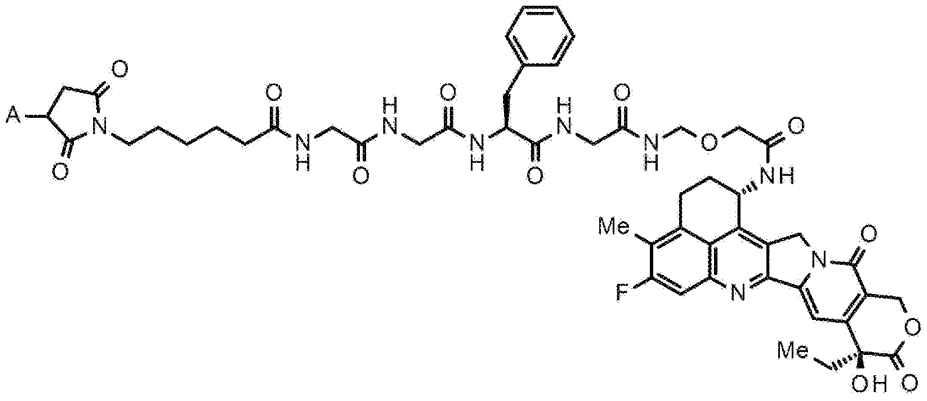
実施例

[0208] 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。

[0209] 製造例１：抗体－薬物コンジュゲート（１）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であり、以下、「ヒト化抗ＨＥＲ２抗体（１）と称する」）を用いて、式

[0210] [化14]



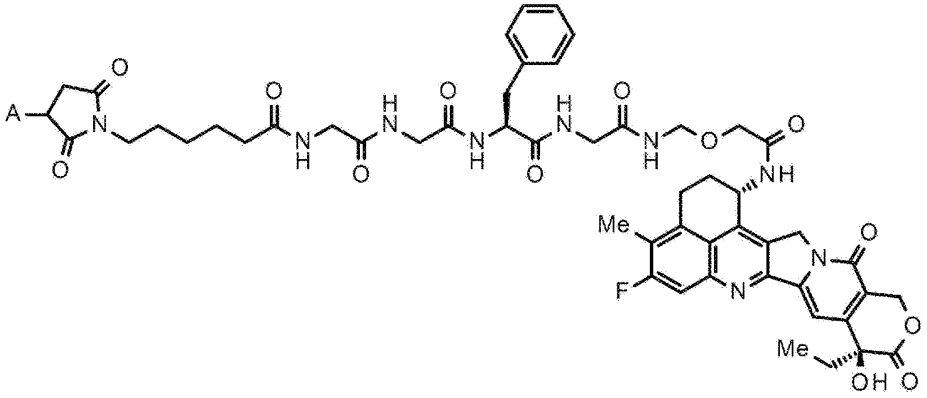
[0211] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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７．７又は７．８である。

[0212] 製造例２：抗体－薬物コンジュゲート（２）の製造

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、ヒト化抗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であり、以下ヒト化抗ＴＲＯＰ２抗体（１）と称する）を用いて、式

[0213] [化15]



[0214] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

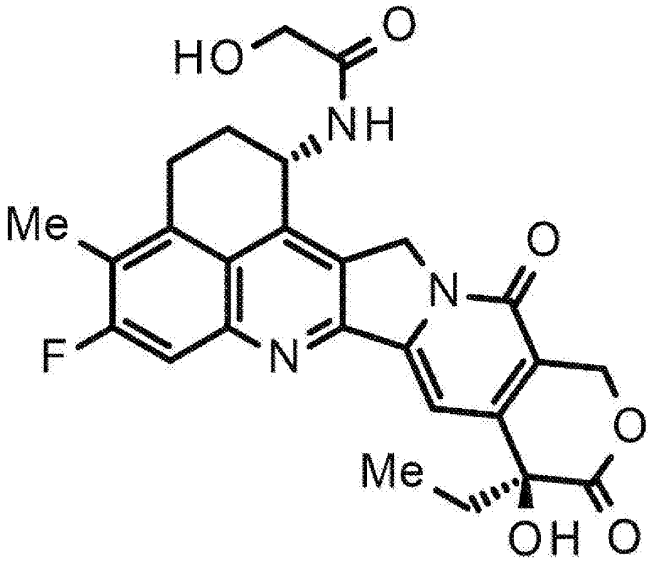
で示される薬物リンカーと、抗ＴＲＯＰ２抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲート（以下、「抗体－薬物コンジュゲート（２）」と称する）を製造した。抗体－薬物コンジュゲート（２）のＤＡＲは０～８の範囲で調節可能であるが、今回は平均薬物結合数３．５～４．５の抗体－薬物コンジュゲートを製造した。

[0215] 製造例３：化合物（Ａ）の調製

国際公開第２０１４／０５７６８７号に記載の製造方法に従って、式

[0216]

[化16]



[0217] で示される化合物（化合物（Ａ））を製造した。

[0218] 製造例４：抗マウスＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：５Ｃ１２）の調製

抗マウスＳＩＲＰα抗体５Ｃ１２は次に示す方法で樹立した。免疫にはＷＫＹ／ｌｚｍ、又はＷｉｓｔｅｒラットの雌（日本ＳＬＣ社）を使用した。マウスＳＩＲＰα蛋白質（Ｓｉｎｏ　Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ社製）とＦｒｅｕｎｄ‘ｓ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　Ａｄｊｕｖａｎｔ（和光純薬社製）を混合したものを尾根部に皮下投与したラットのリンパ節を採取しハイブリドーマ作製に用いた。

[0219] リンパ節細胞とマウスミエローマＳＰ２／０－ａｇ１４細胞（ＡＴＣＣ：ＣＲＬ－１５８１）をポリエチレングリコール法にて細胞融合し、ＨＡＴ選択培地に懸濁したものを、限界希釈法にて培養した。出現したハイブリドーマコロニーを回収することでモノクローンハイブリドーマを作製した。回収された各ハイブリドーマコロニーを培養し、得られたハイブリドーマ培養上清用いてマウスＳＩＲＰα蛋白質への結合性を指標に抗体産生ハイブリドーマのスクリーニングを実施し、５Ｃ１２を選抜した。

[0220] ５Ｃ１２の可変領域をコードするｃＤＮＡを増幅するため、５Ｃ１２産生ハイブリドーマよりＴＲＩｚｏｌ　Ｒｅａｇｅｎｔ（Ａｍｂｉｏｎ社）を用

いてｔｏｔａｌ　ＲＮＡを調製した。これをもとに重鎖、及び軽鎖可変領域をコードするｃＤＮＡの増幅をＳＭＡＲＴｅｒ　ＲＡＣＥ　５’／３’　Ｋｉｔ（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ社）を用いて実施した。５’－ＲＡＣＥ　ＰＣＲで増幅した重鎖、及び軽鎖の可変領域をコードするｃＤＮＡをプラスミドにクローニングし、次に重鎖、及び軽鎖の可変領域をコードするｃＤＮＡのヌクレオチド配列のシークエンス解析を実施した。５Ｃ１２重鎖、及び軽鎖アミノ酸配列は配列番号３０及び３１に示す。

[0221] ＳＩＲＰαはヒトとマウスの相同性が約６割程度と低く、且つＣＤ４７との相互作用部位であるＳＩＲＰαのＩｇＶドメインにヒトでは１０種、マウスでは遺伝的バックグラウンドの違いで少なくとも４種類のバリアントが報告されている。このため、ＳＩＲＰα－ＣＤ４７の相互作用を阻害可能なヒト及びマウスのオーソログに交差性を持つ、機能抗体を取得することは困難と推測され、実際にヒト抗原を免疫したラットからはマウスに交差性を持つ機能抗体は見出されていない。

[0222] ＳＩＲＰαはマクロファージや樹状細胞といったミエロイド細胞に存在する分子である。がんに直接抗がん作用を示す薬物の場合、一般的に免疫不全マウスにヒトのがん細胞株を移植したゼノグラフトモデルを用いた評価が可能である。しかしＳＩＲＰαのように、宿主の免疫細胞に発現する標的分子の抗腫瘍効果を評価するためには、（１）免疫正常マウスに遺伝的バックグラウンドの適合したマウスがん細胞株を移植したモデル、及びマウスＳＩＲＰαに交差性を持つサロゲート抗体を用いる（２）免疫不全マウスにヒトＳＩＲＰα遺伝子を導入し、ヒトがん細胞株を移植したモデル、及び抗ヒトＳＩＲＰα抗体を用いる（３）ＳＩＲＰα標的遺伝子を導入した免疫正常マウスに、ヒトＣＤ４７遺伝子を発現させたマウスのがん細胞株を移植したマウスモデル、及び抗ヒトＳＩＲＰα抗体を用いる、といった何れかの方法を用いる必要がある。このうち、（２）に関しては、Ｔ細胞を欠損する免疫不全マウスを用いるため、ＳＩＲＰαを阻害した際の獲得免疫系（Ｔ細胞を中心とする免疫応答）への影響が評価不可能である。また、（３）については作

製に時間を要し、ＳＩＲＰα遺伝子発現量の調節等が、抗腫瘍効果へどの程度影響するか推測が難しいという側面がある。一方、（１）については、サロゲート抗体を用いるが、一般的なマウスモデルで評価可能であること、さらに、これまでもＭＹ－１やＰ８４といったクローンにおいて、抗がん抗体や免疫チェックポイント抗体との併用効果が報告されている（国際公開第２０１７／１７８６５３号、又はＹａｎａｇｉｔａ　ｅｔ　ａｌ．　ＪＣＩ　Ｉｎｓｉｇｈｔ，　２０１７　（２）　１，　１－１５）ことから、本実験においても抗マウスＳＩＲＰα抗体として５Ｃ１２クローンを取得し、抗腫瘍効果を評価した。５Ｃ１２はマウスＳＩＲＰα抗原に対し高い結合親和性を持ち、その親和性は抗ヒトＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３のヒトＳＩＲＰα抗原に対する結合親和性と同程度であることを確認している。なお、これまでに上市されている複数のＰＤ－１抗体についても、非臨床薬理試験においてはサロゲート抗体を用いて評価しており、その後に臨床試験でもその効果が確認されている。以上より、抗ＳＩＲＰαサロゲート抗体を用いた免疫学的評価、及び抗腫瘍試験等の評価結果は、ヒトにおける結果へと外挿可能である。

[0223] 製造例５：ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３）の調製

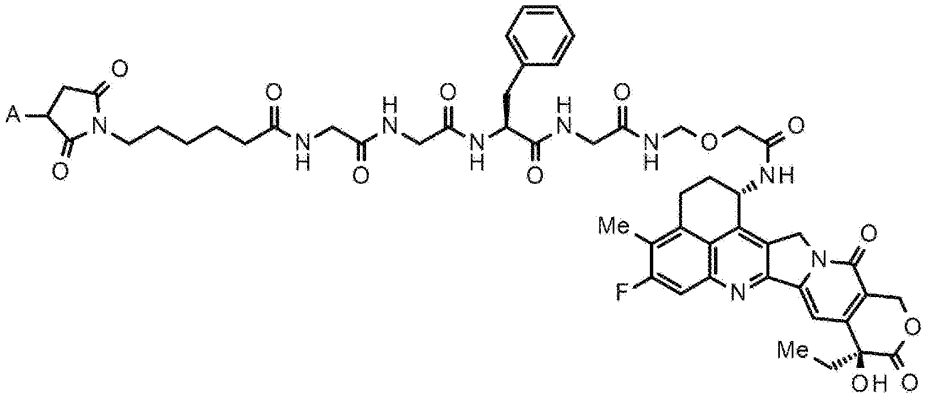
特許文献４（国際公開第２０２０／０１３１７０号）に記載の製造方法に従って、ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３）を製造した。

[0224] 製造例６：抗体－薬物コンジュゲート（３）の製造

国際公開第２０１５／１５５９９８号に記載の製造方法に従って、ヒト化抗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であり、以下、「ヒト化抗ＨＥＲ３抗体（１）と称する」）を用いて、式

[0225]

[化17]



[0226] （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体－薬物コンジュゲート（以下、「抗体－薬物コンジュゲート（３）」と称する）を製造した。抗体－薬物コンジュゲート（３）のＤＡＲは７．７又は７．８である。

[0227] 実施例１：ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＩＣＤ誘導評価：培養上清中のＡＴＰ／ＨＭＧＢ１測定

がん細胞を各種化合物で処置した場合における、Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃ　ｃｅｌｌ　ｄｅａｔｈ　（ＩＣＤ）の指標となるＡＴＰ、及びＨＭＧＢ１の発現量を測定した。マウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ細胞を６　ｗｅｌｌ　ｐｌａｔｅに播種して一晩培養したのち、上清を除いてＰＢＳで２回洗浄した。１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培養液（Ｒ１０）に、化合物（Ａ）を溶解して終濃度０、１、４、１６　μＭの溶液を調製した。陽性対照としてＭｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ（ＭＴＸ）をＤＭＳＯで溶解し、終濃度０．４、１．５、６　μＭで添加した。このとき、コントロール（０　μＭ）にはＤＭＳＯを化合物（Ａ）添加時と同量で添加した（Ｒ１０－ＤＭＳＯ）。２４時間後に培養上清を回収し、ＡＴＰ及びＨＭＧＢ１を測定した。ＡＴＰは培養上清を９６ウェル白色プレートに添加後、等量のＢａｃｋ　ｔｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（ｐｒｏｍｅｇａ社製）を添加し、プレートリーダーにて発光量を測定した。ＨＭＧＢ１はＨＭＧＢ１　ＥＬＩＳＡ－ｋｉｔ（シノテ

スト社製）を用いてサンドウィッチＥＬＩＳＡ法にて検出した。付属のｐｌａｔｅにｔｅｓｔ　ｂｕｆｆｅｒを添加後、ｔｅｓｔ　ｂｕｆｆｅｒで希釈したＨＭＧＢ１標準液、培養上清を添加し、３７℃で２４時間静置した。上清を除き、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０　２００　μＬ／ｗｅｌｌで５回洗浄したのち、付属の二次抗体溶液を１００μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で２時間静置した。上清を除き、ＰＢＳ／Ｔｗｅｅｎ２０　２００　μＬ／ｗｅｌｌで５回洗浄したのち、付属の発色溶液を１００μＬ／ｗｅｌｌで添加し、室温で３０分間静置した。停止液を１００μＬ／ｗｅｌｌで添加し、撹拌したのちプレートリーダーにて４０５ｎｍの吸光度を測定した。コントロール群と化合物（Ａ）群との比較は、ダネットの検定にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を満たす結果を有意とした。

[0228] 結果を図２４Ａ－Ｄに示す。ＭＴＸ処理群ではコントロール（０　μＭ）に比べ、２４時間後の培養上清中に最大で約４倍のＡＴＰと約３倍ＨＭＧＢ１の放出が認められた（Ｐ＜０．０００１）。また、化合物（Ａ）処理群では、Ｒ１０又はＲ１０－ＤＭＳＯに比べ、最大で約４．６倍のＡＴＰとＨＭＧＢ１の放出が認められた（Ｐ＜０．０００１）。

[0229] 以上より、化合物（Ａ）は癌細胞に対し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＩＣＤ誘導の指標であるＡＴＰ、ＨＭＧＢ１の放出を有意に上昇させることが示唆された。

[0230] 実施例２：ｉｎ　ｖｉｔｒｏ　ＩＣＤ誘導評価：細胞表面におけるＣａｌｒｅｔｉｃｕｌｉｎ　（ＣＲＴ）測定

がん細胞を各種化合物で処置した場合における、Ｉｍｍｕｎｏｇｅｎｉｃ　ｃｅｌｌ　ｄｅａｔｈ　（ＩＣＤ）の指標となるＣａｌｒｅｔｉｃｕｌｉｎ　（ＣＲＴ）の発現量を測定した。マウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ細胞を６　ｗｅｌｌ　ｐｌａｔｅに播種して一晩培養したのち、上清を除いてＰＢＳで２回洗浄した。１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培養液（Ｒ１０）に、化合物（Ａ）を４μＭ、又はＭｉｔｏｘａｎｔｒｏｎｅ（ＭＴＸ）を１μＭで添加した。コントロールとしてＤＭＳＯを化合物（Ａ）と同量

で添加した（Ｒ１０－ＤＭＳＯ）。薬剤処理後のＣＴ２６．ＷＴ細胞を回収し、ＰＢＳで懸濁したのち１×１０^{6} ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌとなるように、９６ウェル丸底プレートに播種した。１２００ ｒｐｍ×３分間遠心した後、上清を除き、ＰＢＳで１／１０００希釈したＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ Ｆｉｘａｂｌｅ Ｖｉｏｌｅｔ Ｄｅａｄ Ｃｅｌｌ Ｓｔａｉｎ Ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）、及び１／５０希釈したＭｏｕｓｅ ＦｃγＲ Ｂｌｏｃｋｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ社製）を１００μＬ／ｗｅｌｌずつ添加した。室温で３０分静置したのち、１２００ ｒｐｍ×３分間遠心した。上清を除き、マイルドホルム（Ｗａｋｏ社製）を１００ μＬ／ｗｅｌｌ添加し、３７℃で１０分静置した。遠心後上清を除き、ＦＡＣＳ ｂｕｆｆｅｒ（１ｍＭ ＥＤＴＡ， ５％ ＦＢＳ）２００ μＬ／ｗｅｌｌで１回洗浄した。遠心後上清を除き、ＦＡＣＳ ｂｕｆｆｅｒで希釈した１次抗体溶液（ＰＥ又はＡＦ６４７標識 ａｎｔｉ－ＣＲＴ：いずれもＡｂｃａｍ社製）を５０ μＬ／ｗｅｌｌで添加した。遮光下で４℃、２５分間静置後、１２００ ｒｐｍ×３分間遠心し上清を除いた。ＦＡＣＳ ｂｕｆｆｅｒ ２００ μＬ／ｗｅｌｌで２回洗浄し、遠心後上清を除いた。Ｓｔａｂｉｌｉｚｉｎｇ Ｆｉｘａｔｉｖｅ（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）で懸濁し、室温１０分静置した。フローサイトメトリー（ＦＡＣＳ Ｃａｎｔｏ ＩＩ：Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）にてがん細胞上のＣＲＴ発現量を測定した。データ解析にはＦｌｏｗＪｏ（ＴｒｅｅＳｔａｒ社製）を用いた。なお、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ Ｆｉｘａｂｌｅ Ｖｉｏｌｅｔ陽性細胞を死細胞とし、解析から除外した。ＣＲＴのｍｅａｎ ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ ｉｎｔｅｎｓｉｔｙ（ＭＦＩ）を算出し、染色した細胞におけるＭＦＩからＩｓｏｔｙｐｅ ｃｏｎｔｒｏｌで処理した細胞におけるＭＦＩを引いた値をａｄｊｕｓｔｅｄ ＭＦＩとした。なお、実験はＴｒｉｐｌｉｃａｔｅで実施した。コントロール群（０μＭ）と各薬剤群との比較は、Ｄｕｎｎｅｔｔの検定にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした（＊＊＊：

Ｐ＜０．００１，　＊＊：　Ｐ＜０．０１）。

[0231] 結果を図２５に示す。２４時間後のＣＴ２６．ＷＴ細胞表面において、各コントロール群と比較して、ＭＴＸ処理では約２．６倍（Ｐ＜０．０００１）、化合物（Ａ）処理では約１２．７倍（Ｐ＜０．０００１）と有意なＣＲＴ発現上昇が認められた。

[0232] 以上より、化合物（Ａ）は癌細胞に対し、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでＩＣＤ誘導を促すことがＣＲＴの細胞表面への露出によって示された。

[0233] 実施例３：ｉｎ　ｖｉｖｏ　ＩＣＤ誘導評価

マウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ細胞を細胞培養用フラスコに播種して一晩培養したのち、上清を除いてＰＢＳで２回洗浄した。ＩＣＤを誘導するために、１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培養液（Ｒ１０）に、化合物（Ａ）を４μＭ、又はＭＴＸを１μＭで添加した。２４時間後に、ＩＣＤ誘導確認のため、培養上清中のＨＭＧＢ１を実施例１に示す方法で測定した。

[0234] 図２６に示すように、Ｒ１０に比べ各薬剤処理群では、２４時間後の培養上清中にＨＭＧＢ１の放出が認められた。

ｉｎ　ｖｉｖｏ　ＩＣＤ評価のため、薬剤処理済みの各培養フラスコから培養上清を除き、ＰＢＳで２回洗浄したのち細胞を回収した。上清を除きＰＢＳで１回洗浄後、５．０×１０^{6}　ｃｅｌｌｓ／ｍＬの懸濁液を調製した。コントロールとしては薬剤添加なしの１０％ＦＢＳを含むＲＰＭＩ１６４０培養液で培養したＣＴ２６．ＷＴ細胞を同様の操作で５．０×１０^{6}　ｃｅｌｌｓ／ｍＬに調製し、遠心後上清を除いたのち、ｆｒｅｅｚｅ－ｔｈａｗに３回繰り返し供し、再度ＰＢＳに懸濁してＮｅｃｒｏｔｉｃ　ｃｅｌｌ　ｄｅａｔｈ（ＮＣＤ）細胞とした。

[0235] 前述の各細胞を５．０×１０^{6}　ｃｅｌｌｓで６週齢の雌性ＢＡＬＢ／ｃマウス（ＢＡＬＢ／ｃ　ＡｎＮＣｒｌＣｒｌｊ）（日本チャールス・リバー社製）マウスの右腋窩部に皮下移植した（移植、Ｄａｙ０）。抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：５Ｃ１２）、又は抗ＣＤ４７抗体（ｃｌｏｎｅ：ＭＩＡＰ

４１０、Ｂｉｏ　Ｘ　Ｃｅｌｌ社製）は１０　ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ１、５に計２回腹腔内投与した。コントロールとしては同量のＰＢＳを投与した。７日後に薬剤未処理のＣＴ２６．ＷＴを３．０×１０^{6}　ｃｅｌｌｓで各々のマウスの左腋窩部に皮下移植し（再移植、Ｄａｙ０）、Ｄａｙ１４に腫瘍体積を測定し、ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ効果の判定を行った。なお、各群のマウス匹数は６匹とした。ＮＣＤ－ＰＢＳ群と各群との比較は、Ｄｕｎｎｅｔｔの検定にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした。

[0236] 図２７Ａはｉｎ　ｖｉｖｏ　ＩＣＤ誘導評価の概要を示している。図２７Ｂは縦軸に腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は各群の名称を示している。ＭＴＸ処理群は陽性対照であり、ＮＣＤ処理群は陰性対照として設定した。図２７Ｃ各処置群の概要とＣＲ個体数を示している。図２７Ｂに示す通り、ＮＣＤ群にＣＴ２６．ＷＴ細胞を再移植した場合は、それぞれ腫瘍の増殖が認められた。一方、ＭＴＸ－ＰＢＳ投与群にＣＴ２６．ＷＴ細胞を再移植した場合は、２／６例で腫瘍の生着が拒絶された（ＣＲ）。また、ＭＴＸ－抗ＳＩＲＰα抗体投与群ではＮＣＤに比べ、ＣＲ個体が４／６と有意に増加した（Ｐ＝０．０４８６）。さらに、化合物（Ａ）－ＰＢＳ群にＣＴ２６．ＷＴ細胞を再移植した場合は、ＮＣＤに比べ、５／６例でＣＲ（Ｐ＝０．０３６２）、化合物（Ａ）－抗ＳＩＲＰα抗体投与群又は抗ＣＤ４７抗体投与群では全例がＣＲ（何れもＰ＝０．０３２５）となりＣＲ個体数が有意に増加した。

[0237] 以上より、化合物（Ａ）又はＭＴＸでＣＴ２６．ＷＴ細胞を処理することにより、細胞からのＩＣＤの指標であるＨＭＧＢ１の放出が認められた。さらに、これら薬剤でＩＣＤを誘導した細胞をマウスに移植することで、腫瘍に対する免疫記憶が形成される、ｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ効果を持つこと、加えてそのｖａｃｃｉｎａｔｉｏｎ効果が抗ＳＩＲＰα抗体投与又は抗ＣＤ４７抗体で増強されることが示された。

[0238] 実施例４：ＥＬＩＳＰＯＴ解析

マウス脾臓細胞中におけるＣＴ２６．ＷＴ反応性Ｔ細胞数の定量は、Ｍｕ

ｒｉｎｅ ＩＦＮγ Ｓｉｎｇｌｅ－Ｃｏｌｏｒ Ｅｎｚｙｍａｔｉｃ ＥＬＩＳＰＯＴ Ａｓｓａｙ（ＣＥＬＬＵＬＡＲ ＴＥＣＨＮＯＬＯＧＹ社製）を用いて、各々の脾臓細胞から産生されるＩＦＮγのスポット数を測定することで行った。実施例３で使用したマウスより脾臓を摘出し、脾臓細胞をＣＴＬ ｔｅｓｔ ｍｅｄｉｕｍを用いて１．０ｘ１０^{6} ｃｅｌｌｓ／ｍＬに調製した。また、ＣＴ２６．ＷＴを１０ μｇ／ｍＬのマイトマイシンＣで２時間処置し、洗浄後、細胞を回収してＣＴＬ ｔｅｓｔ ｍｅｄｉｕｍを用いて１．０ｘ１０^{6} ｃｅｌｌｓ／ｍＬに調製し抗原とした。脾臓細胞と抗原を各１００μＬ／ｗｅｌｌで抗ＩＦＮγ抗体コート済みＰＶＤＦ－ｍｅｍｂｒａｎｅプレートに添加し、２４時間、３７℃で共培養したのち、付属の抗体、発色試薬を用いて発色を行い、ＩＦＮγ産生脾臓細胞数を測定した。ＮＣＤ細胞移植群と化合物（Ａ）又はＭＴＸ処理群との比較は、ウィルコクソンの順位和検定にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした。

[0239] 結果を図２８に示す。化合物（Ａ）処理ＣＴ２６．ＷＴ細胞移植－ＰＢＳ投与群［化合物（Ａ）＿ＰＢＳ］マウスの脾臓細胞は、ＮＣＤ細胞移植－ＰＢＳ投与群［ＮＣＤ＿ＰＢＳ］の脾臓細胞と比較して、ＩＦＮγ産生脾臓細胞数の増加傾向を示した。また、化合物（Ａ）＿抗ＳＩＲＰα抗体マウスの脾臓細胞は、ＮＣＤ＿ＰＢＳ投与群の脾臓細胞と比較して有意なＩＦＮγ産生脾臓細胞数の増加を示した（Ｐ＝０．００４３）。化合物（Ａ）＿ＰＢＳと化合物（Ａ）＿αＳＩＲＰα群の比較においても、有意なＩＦＮγ産生脾臓細胞数の増加を示した（Ｐ＝０．０１３）。

[0240] 以上の結果から、化合物（Ａ）処置マウスにおいて、ＣＴ２６．ＷＴ細胞由来の抗原を認識するＴ細胞の誘導が示唆され、これは抗ＳＩＲＰα抗体投与により有意に増強した。また、この抗原特異的Ｔ細胞誘導は、ＭＴＸ処理群に比べて化合物（Ａ）処理群でより増強する傾向が示された。

[0241] 実施例５：脾臓細胞のＦＣＭ解析

実施例３に使用したマウスより脾臓を摘出し、ＰＢＳを用いて脾臓細胞を

調製した。１×１０^{6} ｃｅｌｌｓ／ｗｅｌｌとなるように、９６ウェル丸底プレートに播種した。１２００ ｒｐｍ×３分間遠心した後、上清を除き、ＰＢＳで１／２０希釈したｈｕｍａｎ ＦｃγＲ Ｂｌｏｃｋｅｒ（Ｂｉｏｌｅｇｅｎｄ社製）を１００ μＬ／ｗｅｌｌとなるように添加した。室温で３０分静置したのち、１２００ ｒｐｍ×３分間遠心した。上清を除き、ＦＡＣＳ ｂｕｆｆｅｒ（１ｍＭ ＥＤＴＡ， ５％ ＦＢＳ）で希釈した１次抗体溶液（ＦＩＴＣ ａｎｔｉ－ＣＤ３ε抗体、ＰｅｒＣＰ ａｎｔｉ－ＣＤ４抗体、ＰＥ／Ｃｙ７ ａｎｔｉ－ＣＤ８α抗体、ＡＰＣ ａｎｔｉ－ＣＤ６２Ｌ抗体、及びＡＰＣ／Ｃｙ７ ａｎｔｉ－ＣＤ４４抗体：いずれもＢｉｏｌｅｇｅｎｄ社製）を５０ μＬ／ｗｅｌｌで添加した。遮光下で４℃、２５分間静置後、１２００ ｒｐｍ×３分間遠心し上清を除いた。ＦＡＣＳ ｂｕｆｆｅｒ ２００ μＬ／ｗｅｌｌで２回洗浄した。遠心後上清を除き、Ｓｔａｂｉｌｉｚｉｎｇ Ｆｉｘａｔｉｖｅ（Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）で懸濁し、室温１０分静置した。フローサイトメトリー（ＦＡＣＳ Ｃａｎｔｏ ＩＩ：Ｂｅｃｔｏｎ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）にて測定した。データ解析にはＦｌｏｗＪｏ（ＴｒｅｅＳｔａｒ社製）を用いた。ＮＣＤ群と各薬剤処理群との比較、又は各細胞処理群のＰＢＳ投与群と抗ＳＩＲＰα抗体群、抗ＣＤ４７抗体群との比較は、Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした。

なお、ＣＤ４陽性Ｔ細胞及びＣＤ８陽性Ｔ細胞における各ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎの同定は下記条件で実施した。

Ｔｃｍ：ｃｅｎｔｒａｌ ｍｅｍｏｒｙ Ｔ ｃｅｌｌｓ ［ＣＤ４４（＋） ＣＤ６２Ｌ（＋）］

[0242] 結果を図２９及び３０に示す。図２９Ａに示す通り、ＣＤ４陽性Ｔ細胞に占めるＴｃｍの割合は、ＮＣＤ処理群に比べ、ＭＴＸ処理群（Ｐ＝０．０００５）又は化合物（Ａ）処理群（Ｐ＜０．０００１）で有意に増加した。

[0243] 図２９Ｂに示す通り、ＣＤ８陽性Ｔ細胞に占めるＴｃｍの割合は、ＮＣＤ

処理群に比べ、ＭＴＸ処理群（Ｐ＝０．０００４）又は化合物（Ａ）処理群（Ｐ＜０．０００１）で有意に増加した。

[0244] 図３０Ａに示す通り、ＣＤ４陽性Ｔ細胞に占めるＴｃｍの割合は、ＭＴＸ＿ＰＢＳ群に比べ、ＭＴＸ＿抗ＳＩＲＰα抗体群、ＭＴＸ＿抗ＣＤ４７抗体群では増加傾向を示した。また、化合物（Ａ）＿ＰＢＳ群に比べ、化合物（Ａ）＿抗ＳＩＲＰα抗体群では増加傾向を示し、化合物（Ａ）＿抗ＣＤ４７抗体群では有意に減少した（Ｐ＝０．０００２）。

[0245] 図３０Ｂに示す通り、ＣＤ８陽性Ｔ細胞に占めるＴｃｍの割合は、ＭＴＸ＿ＰＢＳ群に比べ、ＭＴＸ＿抗ＳＩＲＰα抗体群で有意に増加し（Ｐ＝０．０３５）、ＭＴＸ＿抗ＣＤ４７抗体群では増加傾向を示した。また、化合物（Ａ）＿ＰＢＳ群に比べ、化合物（Ａ）＿抗ＳＩＲＰα抗体群ではほぼ同等の値を示し、化合物（Ａ）＿抗ＣＤ４７抗体群では有意に減少した（Ｐ＝０．００１７）。

[0246] 図３０Ｃに示す通り、細胞全体に占めるＣＤ８陽性Ｔ細胞の割合は、ＭＴＸ処理－抗ＳＩＲＰα抗体投与群において有意に増加し（Ｐ＝０．０１５）、化合物（Ａ）＿抗ＳＩＲＰα抗体投与群では増加傾向を示した。また、細胞全体に占めるＣＤ４陽性Ｔ細胞の割合は、ＭＴＸ処理＿抗ＳＩＲＰα抗体投与群において増加傾向を示し、化合物（Ａ）処理＿抗ＳＩＲＰα抗体投与群においては有意に増加した（Ｐ＝０．０２９）。

[0247] ナイーブＣＤ４陽性Ｔ細胞／ＣＤ８陽性Ｔ細胞はがん細胞を抗原特異的に認識することで活性化すると、広汎な免疫応答の司令塔であるＣＤ４陽性Ｔｅｆｆ細胞、又は標的細胞の殺傷能力を持つＣＤ８陽性Ｔｅｆｆ細胞へと分化する。Ｔｃｍ細胞は、一部のＴｅｆｆ細胞が、標的細胞に反応する能力を維持し、且つ長期間生存可能な能力を獲得したＣＤ４／ＣＤ８陽性Ｔ細胞である。これらは一度遭遇した特定の抗原を記憶し、再度同じ抗原に暴露されると迅速で効率の良い免疫応答を惹起する。

[0248] 今回の結果から、ＭＴＸ又は化合物（Ａ）処理により、長期間生存可能なＣＤ４／ＣＤ８陽性Ｔｃｍが有意に増加し（図２９）、生体内での抗腫瘍免

疫を長期間保持できるようなＴ細胞集団の誘導が示された。

[0249] また、これらの作用は抗ＳＩＲＰα抗体投与によって増強されることから、抗ＳＩＲＰα抗体は化合物（Ａ）との併用において、抗腫瘍免疫の誘導の点で有利に働く作用を有することが示された。

[0250] 実施例３、４及び５の結果から、本発明において使用される化合物（Ａ）は、腫瘍細胞に作用してＨＭＧＢ１やＡＴＰ等の産生亢進、ＣＲＴの細胞表面発現亢進を伴うＩＣＤを誘導し、生体内ではこれらのＩＣＤ分子誘導による免疫記憶形成の促進作用を有することが示された。さらに、これらの作用は抗ＣＤ４７抗体及び抗ＳＩＲＰα抗体投与によって増強され、特に抗ＳＩＲＰα抗体投与による増強が顕著であったことから、抗ＳＩＲＰα抗体は化合物（Ａ）との併用において、抗腫瘍免疫の誘導の点で有利に働く作用を有することが示された。

[0251] 実施例６：化合物（Ａ）の抗体－薬物コンジュゲートと抗ヒトＳＩＲＰα抗体の癌細胞株に対するＡＤＣＰ活性

６－１ 標的細胞の調製

ＣＤ４７、ＨＥＲ２、ＴＲＯＰ２陽性ヒト胃癌細胞株ＡＧＳ細胞を回収し、ＰＢＳで２回洗浄後、ＰＢＳで再度懸濁し、生細胞数をトリパンブルー色素排除試験にて計測した。１×１０^{6} ｃｅｌｌｓ／ｍＬあたり１ μＬのＣｅｌｌＴｒａｃｅ Ｆａｒ Ｒｅｄ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）溶液を添加し、室温１０分間静置した。２０ｍＬの１０％ ＦＢＳ含有ＲＰＭＩ１６４０培地（Ｒ１０／ Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）を添加し５分静置した。２０ｍｌのＲ１０を添加し２回洗浄後、１×１０^{6} ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるよう再懸濁したものを標的細胞として用いた。

[0252] ６－２ エフェクター細胞の調製

ＳｅｐＭａｔｅ－５０ ｔｕｂｅ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ社製）にＦｉｃｏｌｌ－Ｐａｑｕｅ ＰＬＵＳ（ＧＥ社製）を１５ ｍＬ／ｔｕｂｅで分注し、２％ ＦＢＳ含有ＰＢＳで２倍希釈した全血を１７ ｍＬ／ｔｕｂｅで重層

した。室温１２００　g×１０分間遠心した。ＰＢＭＣを含む上清をデカントにて新しい５０ｍＬ　ｔｕｂｅに回収し、室温１２００　ｒｐｍ×８分間遠心した。上清除去後、２５ｍＬの２％　ＦＢＳ含有ＰＢＳを添加し、室温３００　g×８分間遠心することで２回洗浄した。１ｍＬのＲｏｂｏｓｅｐ　ｂｕｆｆｅｒ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ社製）に懸濁したのち、ＰＢＭＣの生細胞数をトリパンブルー色素排除試験にて計測した。ＲｏｂｏＳｅｐ　ｂｕｆｆｅｒ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ社製）にて５×１０^{7}細胞／ｍＬになるように調製し、Ｈｕｍａｎ　ｍｏｎｏｃｙｔｅ　Ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　Ｋｉｔ　Ｗｉｔｈｏｕｔ　ＣＤ１６　Ｄｅｐｌｅｔｉｏｎ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ社製）付属のＥａｓｙＳｅｐ　ｈｕｍａｎ　Ｍｏｎｏｃｙｔｅ　ｅｎｒｉｃｈｍｅｎｔ　ｃｏｃｋｔａｉｌをＰＢＭＣ細胞懸濁液１ｍＬあたり５０μＬ添加した。４℃　１０分間反応後、ＥａｓｙＳｅｐ　Ｍａｇｎｅｔｉｃ　ＰａｒｔｉｃｌｅｓをＰＢＭＣ細胞懸濁液１ｍＬあたり５０μＬ添加した。４℃　５分間反応後、２．５ｍＬになるようにＲｏｂｏＳｅｐ　ｂｕｆｆｅｒ（ＳＴＥＭＣＥＬＬ社製）を添加し、ＥａｓｙＳｅｐ　Ｍａｇｎｅｔにセットした。２分３０秒後に上清を回収した後１２００　ｒｐｍ×５分間遠心し、Ｍｏｎｏｃｙｔｅ画分を分取した。Ｒ１０を添加１回洗浄後、２０　ｎｇ／ｍＬ　Ｍ－ＣＳＦ（ＰＥＰＲＯＴＥＣ社製）を含むＲ１０を添加し、浮遊用２２５ｃｍ^{2}フラスコ（住友ベークライト社製）に播種した。３７℃、５％　CO_2の条件下で１１日間培養した。培養上清を除き、２０ｎｇ／ｍＬ　ＩＬ－１０、２０ｎｇ／ｍＬ　Ｍ－ＣＳＦ（ＰＥＰＲＯＴＥＣ社製）を含むＲ１０を添加し、さらに２日間培養した。１３日後、分化誘導されたマクロファージはＴｒｙｐＬＥ　Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社製）を添加し、３７℃　１５分間反応後、剥離した。Ｒ１０を２５ｍＬ添加し回収した。ＰＢＳで２回洗浄後、１×１０^{6}　ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるようにＰＢＳに再懸濁した。標識溶液として１μＬ／１０^{6}　ｃｅｌｌｓ／ｍＬのＣＦＳＥ溶液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社製）を添加し、室温１０分間静置した。２０ｍｌのＲ１０を添加し２回洗浄後、１×１０^{6}　ｃｅｌｌｓ／ｍＬになるよう

再懸濁したものをエフェクター細胞として用いた。

[0253] ６－３　ＡＤＣＰ活性の評価

６－１の方法で調製した標的細胞５０　μＬ／ウェルを超低接着表面９６穴Ｕ底マイクロプレート（住友ベークライト社製）に添加した。そこに終濃度０乃至１０００　ｎｇ／ｍＬとなるようにＲ１０で希釈した抗体－薬物コンジュゲート（１）若しくは（２）、ヒト化抗ＨＥＲ２（１）抗体若しくはヒト化抗ＴＲＯＰ２抗体（１）、又は各種コントロール抗体を５０　μＬ／ウェル添加した。単剤処理群ではＲ１０を５０　μＬ／ウェル添加し、併用処理群では終濃度で２０００　ｎｇ／ｍＬになるようＲ１０で希釈したヒト化抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３）を５０　μＬ／ウェル添加した。別の検討例では、終濃度１０００　ｎｇ／ｍＬとなるようにＲ１０で希釈した抗体－薬物コンジュゲート（１）又は（２）、抗ＨＥＲ２抗体又は抗ＴＲＯＰ２抗体、及び各種コントロール抗体を５０μＬ／ウェル添加した。単剤群ではＲ１０を５０μＬ／ウェル添加し、併用群では終濃度で０乃至２０００　ｎｇ／ｍＬになるようＲ１０で希釈した抗ＳＩＲＰα抗体を５０　μＬ／ウェル添加した。そこに、６－２で調製した１×１０^{6}細胞／ｍＬ、５０　μＬ／ウェルのエフェクター細胞を添加後、３７℃、５％CO_2の条件下で４時間静置した。４℃　１２００ｒｐｍ×５分間遠心、上清除去後、２００μＬ／ウェルのＦＡＣＳ　ｂｕｆｆｅｒで洗浄した。５０μＬ／ウェルの１×ＢＤ　Ｓｔａｂｉｌｉｚｉｎｇ　Ｆｉｘａｔｉｖｅ（Ｂｅｃｔｏｎ　Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ社製）で懸濁し、室温１０分静置した。フローサイトメトリー（ＡｔｔｕｎｅＮｘＴ：Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）にて測定した。データ解析にはＦｌｏｗＪｏ（ＴｒｅｅＳｔａｒ社製）を用いた。ＦＳＣ（前方散乱光）／ＳＳＣ（側方散乱光）で展開したのち、ＡＰＣ陽性（Ａ）、ＡＰＣ、ＦＩＴＣ共に陽性（Ｂ）となる細胞数を算出した。ＡＰＣ、ＦＩＴＣ共に陽性（Ｂ）となった細胞をエフェクター細胞により標的細胞が貪食されたものとした。ＡＤＣＰ活性による細胞貪食率は次式で算出した。

[0254] 細胞貪食率（％）＝Ｂ／（Ａ＋Ｂ）×１００

[0255] 図３１Ａ－Ｄに示す通り、抗体－薬物コンジュゲート（１）又は（２）はＣＤ４７、ＨＥＲ２、ＴＲＯＰ２陽性ヒト胃癌細胞株ＡＧＳ細胞に対し、添加した抗体濃度依存的なＡＤＣＰ活性を示し（図３１Ａ、Ｂ）、ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３併用時においてより高いＡＤＣＰ活性を示した（図３１Ａ、Ｂ）。また、Ｃｏｎｔｒｏｌ＿抗体－薬物コンジュゲートではこれらの作用が認められないことから、何れも標的特異的に誘導される作用であることが示された。なお、薬物コンジュゲートのないｐａｒｅｎｔ抗体であるヒト化抗ＨＥＲ２抗体（１）又はヒト化抗ＴＲＯＰ２抗体（１）と比較した際も同等以上のＡＤＣＰ活性を示したことから、薬物コンジュゲートによる、負の影響はないことが示唆された。一方で、図３１Ｃ、Ｄに示す通り、抗体－薬物コンジュゲート（１）又は（２）の濃度を固定し、ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３＿Ｈ１Ｌ３の濃度を検討した場合にも、添加した抗ＳＩＲＰα抗体の濃度依存的なＡＤＣＰ活性増強が認められた。

[0256] 実施例７：抗腫瘍試験（１）

マウス：６週齢の雌性ＢＡＬＢ／ｃマウス（ＢＡＬＢ／ｃ　ＡｎＮＣｒｌ　Ｃｒｌｊ）（日本チャールス・リバー社製）を実験に供した。

[0257] 測定、計算式：腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ１５－ＣＸ、ミツトヨ社製）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とおり。

[0258] 腫瘍体積（ｍｍ^3）＝０．５×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

[0259] 腫瘍体積が３０００　ｍｍ^{3}を超えた個体については動物実験倫理の観点から安楽殺を行った。

[0260] 抗体－薬物コンジュゲート（１）（Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｒａｔｉｏ：　７．６）はＰＢＳを用いて希釈し、投与の際は１０　ｍＬ／ｋｇの用量を尾静脈内投与した。抗マウスＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：５Ｃ１２）、抗ＰＤ－Ｌ１抗体（ｃｌｏｎｅ：ＹＷ２４３．５５Ｓ７０、米国特許公開広報ＵＳ　２０１３／００４５２０１　Ａ１に従って作製）はＰＢ

Ｓを用いて希釈し、投与の際は１０　ｍＬ／ｋｇの用量を腹腔内投与した。

[0261] Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ社より購入したマウス乳がん細胞株４Ｔ１（ＣＲＬ－２５３９）にレンチウイルスベクターを用いてヒト／マウスキメラＨＥＲ２遺伝子を導入した４Ｔ１－ｈｍＨＥＲ２細胞を用いた。この細胞は細胞膜上にヒト／マウスキメラＨＥＲ２蛋白を発現している。４Ｔ１－ｈｍＨＥＲ２細胞をＰＢＳに懸濁し、１．０×１０^{6}　ｃｅｌｌｓをＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ　０）、４日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ　４）。抗体－薬物コンジュゲート（１）は１０　ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ　４及び１１に計２回尾静脈内投与した。抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：５Ｃ１２）、又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体（ｃｌｏｎｅ：ＹＷ２４３．５５Ｓ７０）は１０　ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ　５、８及び１２に計３回腹腔内投与した。また抗体－薬物コンジュゲート（１）、抗ＳＩＲＰα抗体、及び抗ＰＤ－Ｌ１抗体の併用投与群及びコントロール群としてＰＢＳ投与群を設定した。各群のマウス匹数は５匹とし、Ｄａｙ２１まで腫瘍体積を測定した。コントロール群と各単剤、併用投与群、又は、抗体－薬物コンジュゲート（１）群と各併用群の比較は、Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした。

[0262] 結果を図３２に示す。図３２Ａは抗腫瘍試験の概要を示している。図３２Ｂは各投与群における腫増殖曲線であり、縦軸に腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植日からの日数を示している。図３２Ｃ各処置群の概要、ｔｕｍｏｒ　ｇｒｏｗｔｈ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　（ＴＧＩ／％）とＣＲ例数を示している。Ｄａｙ２１の時点において、コントロール群と比較して、抗体－薬物コンジュゲート（１）群（Ｐ＜０．０００１）、抗ＳＩＲＰα抗体群（Ｐ＝０．００８７）は有意に優れた抗腫瘍効果を示した。コントロール群と比較して、抗体－薬物コンジュゲート（１）抗ＳＩＲＰα抗体併用群、又は３剤併用群は有意に優れた抗腫瘍効果を示した（ともにＰ＜０．０００１）。さらに、抗体－薬物コンジュゲート（１）群と比較して、抗体－薬物コンジ

ュゲート（１）抗ＳＩＲＰα抗体併用群（Ｐ＝０．０４９７）、３剤併用群（Ｐ＝０．０２３７）は、有意に優れた抗腫瘍効果を示した。またこの試験の全群においてマウスの体重減少は観察されなかった。以上より、抗体－薬物コンジュゲート（１）、抗ＳＩＲＰα抗体の単剤投与により抗腫瘍効果が認められ、これらの併用によりその効果は有意に増強した。

[0263] 実施例８：抗腫瘍試験（２）

マウス：６週齢の雌性ＢＡＬＢ／ｃマウス（ＢＡＬＢ／ｃ　ＡｎＮＣｒｌ　Ｃｒｌｊ）（日本チャールス・リバー社製）を実験に供した。

[0264] 測定、計算式：腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ１５－ＣＸ、ミツトヨ社製）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とおり。

[0265] 腫瘍体積（ｍｍ^3）＝０．５×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

[0266] 腫瘍体積が３０００　ｍｍ^{3}を超える個体については動物実験倫理の観点から安楽殺を行った。

[0267] 抗体－薬物コンジュゲート（２）（Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｒａｔｉｏ：　４）はＰＢＳを用いて希釈し、投与の際は１０　ｍＬ／ｋｇの用量を尾静脈内投与した。抗ＳＩＲＰα抗体（５Ｃ１２）はＰＢＳを用いて希釈し、投与の際は１０　ｍＬ／ｋｇの用量を腹腔内投与した。

[0268] Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ社より購入したマウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ（ＣＲＬ２６３８）にレンチウイルスベクターを用いてヒトＴＲＯＰ２遺伝子を導入したＣＴ２６．ＷＴ－ｈＴＲＯＰ２細胞を用いた。この細胞は細胞膜上にヒトＴＲＯＰ２蛋白を発現している。ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＴＲＯＰ２細胞を生理食塩水に懸濁し、２．０×１０^6　ｃｅｌｌｓをＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ　０）、７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ　７）。抗体－薬物コンジュゲート（２）は１０　ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ　７及び１２に計２回尾静脈内投与した。抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：５Ｃ１２）は１０　ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ　８、１１、及び１３に計３回腹腔内

投与した。また抗体－薬物コンジュゲート（２）と抗ＳＩＲＰα抗体の併用投与群及びコントロール群としてＰＢＳ投与群を設定した。各群のマウス匹数は６匹とし、Ｄａｙ１８まで腫瘍体積を測定した。コントロール群と各単剤、併用群の比較は、Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした。

[0269] 結果を図３３に示す。図３３Ａは抗腫瘍試験の概要を示している。図３３Ｂは各投与群における腫増殖曲線であり、縦軸に腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は腫瘍移植日からの日数を示している。図３３Ｃは各処置群の概要、ｔｕｍｏｒ ｇｒｏｗｔｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ （ＴＧＩ／％）を示している。縦軸に腫瘍体積（ｍｍ^3）、横軸は初回投与日からの日数を示している。Ｄａｙ１８の時点において、コントロール群と比較して、抗体－薬物コンジュゲート（２）群、抗ＳＩＲＰα抗体群は部分的な抗腫瘍効果を示した。さらに、併用群は有意に優れた抗腫瘍効果を示した（Ｐ＝ ０．０００７）。またこの試験の全群においてマウスの体重減少は観察されなかった。以上より、両薬剤の単剤投与による抗腫瘍効果が認められ、両薬剤の併用によりその効果は増強した。

[0270] 実施例９：抗腫瘍試験（３）

マウス：６週齢の雌性ＢＡＬＢ／ｃマウス（ＢＡＬＢ／ｃ ＡｎＮＣｒｌ Ｃｒｌｊ）（日本チャールス・リバー社製）を実験に供した。

[0271] 測定、計算式：腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ１５－ＣＸ、ミツトヨ社製）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とおり。

[0272] 腫瘍体積（ｍｍ^3）＝０．５×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

[0273] 腫瘍体積が３０００ ｍｍ^{3}を超える個体については動物実験倫理の観点から安楽殺を行った。

[0274] 抗体－薬物コンジュゲート（３）（Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ： ８）及び抗ＳＩＲＰα抗体（５Ｃ１２）はＰＢＳを用いて希釈し、投与に用いた。

[0275] Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ社より購入したマウス大腸がん細胞株ＣＴ２６．ＷＴ（ＣＲＬ２６３８）にレンチウイルスベクターを用いてヒトＨＥＲ３遺伝子を導入したＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ３細胞を用いた。この細胞は細胞膜上にヒトＨＥＲ３蛋白を発現している。ＣＴ２６．ＷＴ－ｈＨＥＲ３細胞を生理食塩水に懸濁し、２．０×１０^{6} ｃｅｌｌｓをＢＡＬＢ／ｃマウスの右腋窩部に皮下移植し（Ｄａｙ ０）、７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ ７）。抗体－薬物コンジュゲート（３）は１０ ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ ７及び１４に計２回尾静脈内投与した。抗ＳＩＲＰα抗体（ｃｌｏｎｅ：５Ｃ１２）は１０ ｍｇ／ｋｇの用量でＤａｙ ８、１１、及び１５に計３回腹腔内投与した。また抗体－薬物コンジュゲート（３）と抗ＳＩＲＰα抗体の併用投与群及びコントロール群（ＰＢＳ）投与群を設定した。各群のマウス匹数は６匹とし、Ｄａｙ１８まで腫瘍体積を測定した。コントロール群と各単剤、併用群の比較は、Ｄｕｎｎｅｔｔ型多重比較にて行い、Ｐ値は小数点以下４桁で記載し、Ｐ＜０．０５（両側検定）を有意とした。

[0276] 結果を図３４に示す。図３４Ａは抗腫瘍試験の概要を示している。図３４Ｂは各投与群における腫増殖曲線であり、縦軸に腫瘍体積（ｍｍ^{3}）、横軸は腫瘍移植日からの日数を示している。図３４Ｃは各処置群の概要、ｔｕｍｏｒ ｇｒｏｗｔｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ （ＴＧＩ／％）を示している。Ｄａｙ１８の時点において、コントロール群と比較して、抗ＳＩＲＰα抗体単剤群は薬効を示さず、抗体－薬物コンジュゲート（３）群は部分的な抗腫瘍効果を示した。さらに、両薬剤併用群は抗ＳＩＲＰα抗体単剤群に対して有意な抗腫瘍効果の増強を示し（Ｐ＝ ０．０４６）、抗体－薬物コンジュゲート（３）群に対しては抗腫瘍効果の増強傾向を示した。またこの試験の全群においてマウスの体重減少は観察されなかった。

産業上の利用可能性

[0277] 以上の実験結果から、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートは、抗ＳＩＲＰα抗体と組み合わされて投与されることにより、優れた抗腫瘍効果を示

すことが見出された。

配列表フリーテキスト

[0278] 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

配列番号１３：ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３のｈＨ１重鎖のアミノ酸配列

配列番号１４：ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３のｈＨ２重鎖のアミノ酸配列

配列番号１５：ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３のｈＬ２軽鎖のアミノ酸配列

配列番号１６：ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３のｈＬ３軽鎖のアミノ酸配列

配列番号１７：ヒト化抗ＳＩＲＰα抗体ｈＤ１３のｈＬ４軽鎖のアミノ酸配列

配列番号１８：キメラＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３　ＣＤＲ－Ｈ１のアミノ酸配列

配列番号１９：キメラＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３　ＣＤＲ－Ｈ２のアミノ酸配列

配列番号２０：キメラＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３　ＣＤＲ－Ｈ３のアミノ酸配列

配列番号２１：キメラＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３　ＣＤＲ－Ｌ１のアミノ酸配列

配列番号２２：キメラＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３　ＣＤＲ－Ｌ２のアミノ酸配列

配列番号２３：キメラＳＩＲＰα抗体ｃＤ１３　ＣＤＲ－Ｌ３のアミノ酸配列

配列番号２４：ＯＳＥ－１７２抗体重鎖（ＯＳＥ－１７２＿ｈＧ４Ｐｒｏ）のアミノ酸配列

配列番号２５：ＯＳＥ－１７２抗体軽鎖（ＯＳＥ－１７２＿ｈＫ）のアミノ酸配列

配列番号２６：ＫＷＡＲ２３抗体重鎖（ＫＷＡＲ２３＿ｈＧ４Ｐｒｏ）のアミノ酸配列

配列番号２７：ＫＷＡＲ２３抗体軽鎖（ＫＷＡＲ２３＿ｈＫ）のアミノ酸配列

配列番号２８：ＡＤＵ－１８０５抗体重鎖（ＡＤＵ－１８０５＿ｈＧ２）のアミノ酸配列

配列番号２９：ＡＤＵ－１８０５抗体軽鎖（ＡＤＵ－１８０５＿ｈＫ）のアミノ酸配列

配列番号３０：５Ｃ１２抗マウスＳＩＲＰα抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号３１：５Ｃ１２抗マウスＳＩＲＰα抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号３２：ＹＷ２４３．５５Ｓ７０抗マウス・ヒト抗ＰＤ－Ｌ１抗体重鎖のアミノ酸配列

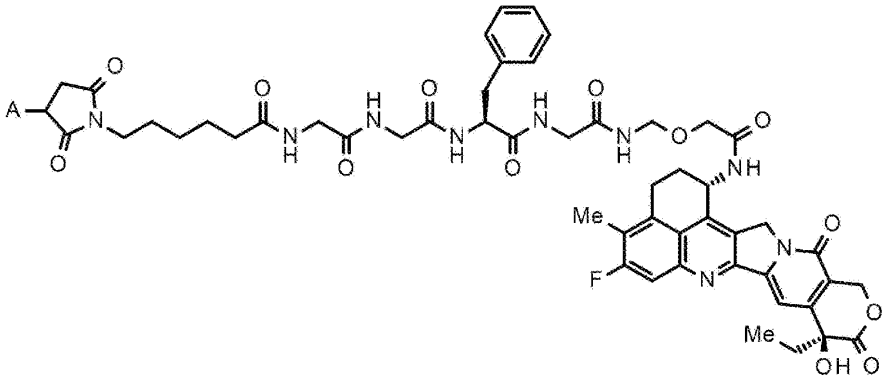
配列番号３３：ＹＷ２４３．５５Ｓ７０抗マウス・ヒト抗ＰＤ－Ｌ１抗体軽鎖のアミノ酸配列

請求の範囲

[請求項1] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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5] 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6] 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５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 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8] 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７に記載の医薬組成物。

[請求項9] 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８に記載の医薬組成物。

[請求項10] 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７から９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 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12] 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１１に記載の医薬組成物。

[請求項13] 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１２に記載の医薬組成物。

[請求項14] 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１１から１３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項15] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項２に記載の医薬組成物。

[請求項16] 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１５に記載の医薬組成物。

[請求項17] 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１６に記載の医薬組成物。

[請求項18] 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１５から１７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項19] 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20] 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１９に記載の医薬組成物。

[請求項21] 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２０に記載の医薬組成物。

[請求項22] 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１９から２１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項23] 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24] 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２３に記載の医薬組成物。

[請求項25] 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２４に記載の医薬組成物。

[請求項26] 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２３から２５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項27] 抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）から（５）のいずれか１項に記載の抗体である、請求項１から２６のいずれか１項に記載の医薬組成物：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

[請求項28] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

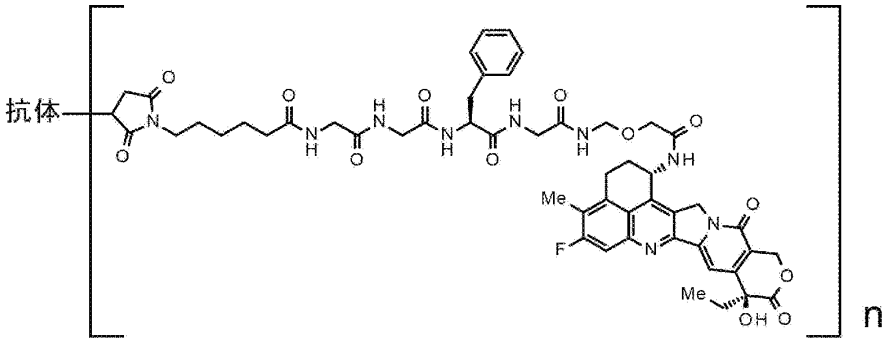
[請求項29] 乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項１から２８のいず

れか１項に記載の医薬組成物。

[請求項30] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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31] 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３０に記載の医薬組成物。

[請求項32] 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３１に記載の医薬組成物。

[請求項33] 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３２に記載の医薬組成物。

[請求項34] 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３２に記載の医薬組成物。

[請求項35] 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３２から３４のいずれ

か１項に記載の医薬組成物。

[請求項36] 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３１に記載の医薬組成物。

[請求項37] 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３６に記載の医薬組成物。

[請求項38] 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３７に記載の医薬組成物。

[請求項39] 抗体－薬物コンジュゲートにおける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３６から３８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項40] 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３１に記載の医薬組成物。

[請求項41] 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４０に記載の医薬組成物。

[請求項42] 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４１に記載の医薬組成物。

[請求項43] 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４０から４２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項44] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項３１に記載の医薬組成物。

[請求項45] 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４４に記載の医薬組成物。

[請求項46] 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４５に記載の医薬組成物。

[請求項47] 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４４から４６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項48] 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３１に記載の医薬組成物。

[請求項49] 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４８に記載の医薬組成物。

[請求項50] 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４９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４８から５０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項52] 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３１に記載の医薬組成物。

[請求項53] 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５２に記載の医薬組成物。

[請求項54] 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５３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５２から５４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項56] 抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）から（５）のいずれか１項に記載

の抗体である、請求項３０から５５のいずれか１項に記載の医薬組成物：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

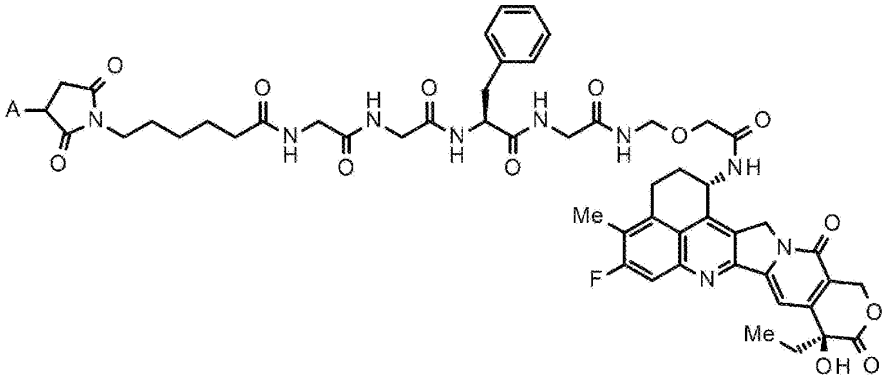
[請求項57] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項３０から５６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項58] 乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群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３０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と、抗ＳＩＲＰα抗体が、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

[化3]



（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。

[請求項60] 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５９に記載の治療方法。

[請求項61] 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６０に記載の治療方法。

[請求項62] 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６１に記載の治療方法。

[請求項63] 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６１に記載の治療方法。

[請求項64] 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６１から６３のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項65] 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６０に記載の治療方法。

[請求項66] 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６５に記載の治療方法。

[請求項67] 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６６に記載の治療方法。

[請求項68] 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６５から６７のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項69] 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６０に記載の治療方法。

[請求項70] 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６９に記載の治療方法。

[請求項71] 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７０に記載の治療方法。

[請求項72] 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６９から７１のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項73] 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６０に記載の治療方法。

[請求項74] 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７３に記載の治療方法。

[請求項75] 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７４に記載の治療方法。

[請求項76] 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７３から７５のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項77] 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６０に記載の治療方法。

[請求項78] 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７７に記載の治療方法。

[請求項79] 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７８に記載の治療方法。

[請求項80] 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７７から７９のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項81] 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６０に記載の治療方法。

[請求項82] 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８１に記載の治療方法。

[請求項83] 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８２に記載の治療方法。

[請求項84] 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８１から８３のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項85] 抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）から（５）のいずれか１項に記載の抗体である、請求項５９から８４のいずれか１項に記載の治療方法：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

[請求項86] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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５９から８５のいずれか１項に記載の治療方法。

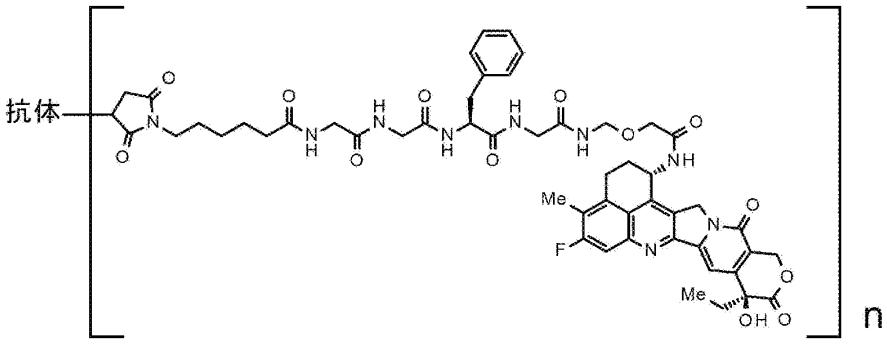
[請求項87] 乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、胃食道接合部腺がん、胆道がん、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、子宮がん、肉腫、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項５９から８６のい

ずれか１項に記載の治療方法。

[請求項88] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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

[化4]



（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。

[請求項89] 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８８に記載の治療方法。

[請求項90] 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８９に記載の治療方法。

[請求項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、請求項９０に記載の治療方法。

[請求項92] 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９０に記載の治療方法。

[請求項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、請求項９０から９２のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項94] 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８９に記載の治療方法。

[請求項95] 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９４に記載の治療方法。

[請求項96] 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９５に記載の治療方法。

[請求項97] 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９４から９６のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項98] 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８９に記載の治療方法。

[請求項99] 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９８に記載の治療方法。

[請求項100] 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９９に記載の治療方法。

[請求項101] 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９８から１００のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項102] 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８９に記載の治療方法。

[請求項103] 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１０２に記載の治療方法。

[請求項104] 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１０３に記載の治療方法。

[請求項105] 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１０２から１０４のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項106] 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８９に記載の治療方法。

[請求項107] 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１０６に記載の治療方法。

[請求項108] 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１０７に記載の治療方法。

[請求項109] 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１０６から１０８のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項110] 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８９に記載の治療方法。

[請求項111] 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１１０に記載の治療方法。

[請求項112] 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１１１に記載の治療方法。

[請求項113] 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１１０から１１２のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項114] 抗ＳＩＲＰα抗体が以下の（１）から（５）のいずれか１項に記載の抗体である、請求項８８から１１３のいずれか１項に記載の治療方法：

（１）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；

（２）配列番号１３においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１７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；

（３）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１５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；

（４）配列番号１４においてアミノ酸番号２０乃至４６６に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１６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；及び

（５）（１）乃至（４）の抗体の、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。

[請求項115] 抗体－薬物コンジュゲートと、抗ＳＩＲＰα抗体が、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８８から１１４のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項116] 乳がん、胃がん、大腸がん、肺がん、食道がん、唾液腺がん、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、頭頸部がん、肝細胞がん、子宮頸がん、脳腫瘍、神経膠腫、眼腫瘍、甲状腺がん、胸腺がん、胆のうがん、リンパ腫、白血病、及び骨髄異形成症候群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８８から１１５のい

ずれか１項に記載の治療方法。