明　細　書

発明の名称 ：

抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤の組み合わせ

技術分野

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

背景技術

[0002] チューブリン阻害剤は、微小管ダイナミクスに影響を及ぼすことにより、細胞周期のＧ$_2$期（分裂準備期）及び／又はＭ期（分裂期）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薬剤である（非特許文献１、２）。

[0003] チューブリン阻害剤には、チューブリンの重合を促進することにより微小管ダイナミクスに影響を及ぼす薬剤（チューブリン重合促進薬）と、チューブリンの重合を阻害することにより微小管ダイナミクスに影響を及ぼす薬剤（チューブリン重合阻害薬）が存在する。

[0004] チューブリン重合促進薬としては、パクリタキセル（Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ）、ドセタキセル（Ｄｏｃｅｔａｘｅｌ）、及び、カバジタキセル（Ｃａｂａｚｉｔａｘｅｌ）等が知られている。また、チューブリン重合阻害薬としては、エリブリン（Ｅｒｉｂｕｌｉｎ）、ビンクリスチン（Ｖｉｎｃｒｉｓｔｉｎｅ）、ビンブラスチン（Ｖｉｎｂｌａｓｔｉｎｅ）、ビノレルビン（Ｖｉｎｏｒｅｌｂｉｎｅ）、ビンデシン（Ｖｉｎｄｅｓｉｎｅ）、モノメチルオーリスタチンＥ（Ｍｏｎｏｍｅｔｈｙｌ ａｕｒｉｓｔａｔｉｎ Ｅ；ＭＭＡＥ）を構成要素とする抗体－薬物コンジュゲートであるブレンツキシマブベドチン（Ｂｒｅｎｔｕｘｉｍａｂ　Ｖｅｄｏｔｉｎ）、及び、ＤＭ１を構成要素とする抗体－薬物コンジュゲートであるトラスツズマブエムタン

シン（Ｔｒａｓｔｕｚｕｍａｂ　Ｅｍｔａｎｓｉｎｅ）等が知られている。

[0005] がん細胞表面に発現し、かつ細胞に内在化できる抗原に結合する抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体－薬物コンジュゲート（Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ；　ＡＤＣ）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることが期待できる（非特許文献３～７）。

[0006] 抗体－薬物コンジュゲートの一つとして、抗体とトポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体－薬物コンジュゲートが知られている（特許文献１～７、非特許文献８～１１）。

[0007] また、特許文献１～７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チューブリン阻害剤を併用した場合に、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記載されていない。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：国際公開第２０１４／０５７６８７号

特許文献2：国際公開第２０１４／０６１２７７号

特許文献3：国際公開第２０１５／０９８０９９号

特許文献4：国際公開第２０１５／１１５０９１号

特許文献5：国際公開第２０１５／１４６１３２号

特許文献6：国際公開第２０１５／１５５９７６号

特許文献7：国際公開第２０１５／１５５９９８号

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10): 790-803.

非特許文献2：Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb: 13(2): 275-284.

非特許文献3：Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非特許文献4：Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非特許文献5：Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非特許文献6：Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非特許文献7：Howard A. et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

非特許文献8：Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.

非特許文献9：Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

非特許文献10：Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

非特許文献11：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チューブリン阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0013] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、特定の抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤が組み合わされて投与さ

れることにより、優れた併用効果を示すことを見出し、本発明を完成した。

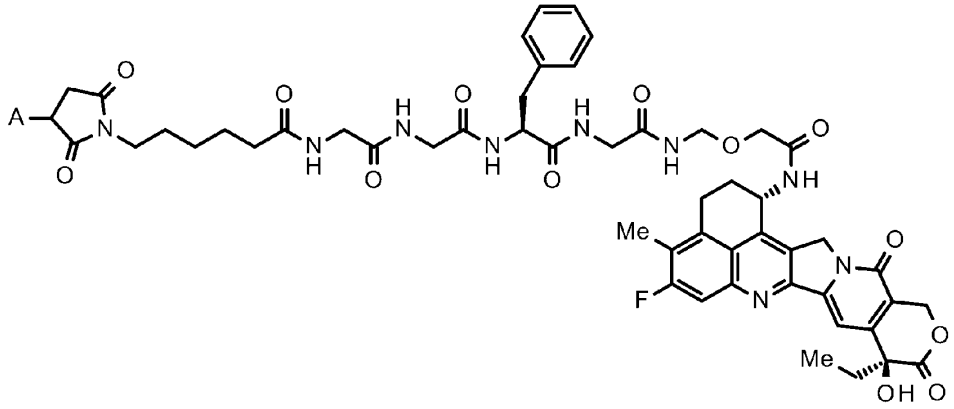
[0014] すなわち、本発明は、以下の［１］～［３４４］を提供する。

［１］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0015] [化1]



[0016] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

［２］

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

［３］

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

［４］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号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。

[0017] ［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。

[0018] ［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］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［２７］に記載の医薬組成物。

［２９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［２９］に記載の医薬組成物。

[0019] ［３１］

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

［３２］

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治療のための、［１］から［３１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３３］

乳がんの治療のための、［３２］に記載の医薬組成物。

［３４］

胃がんの治療のための、［３２］に記載の医薬組成物。

［３５］

肺がんの治療のための、［３２］に記載の医薬組成物。

［３６］

卵巣がんの治療のための、［３２］に記載の医薬組成物。

［３７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［１］から［３６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［３７］に記載の医薬組成物。

［３９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［１］から［３６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４０］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［３９］に記載の医薬組成物。

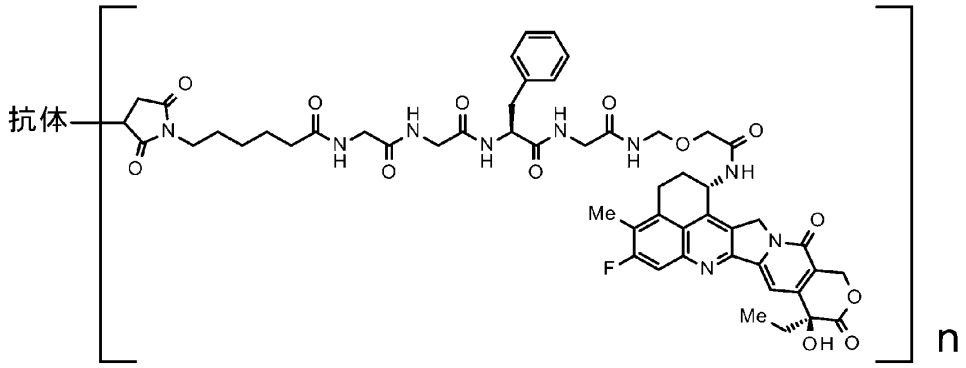
［４１］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[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。

［４２］

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、［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抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［４２］に記載の医薬組成物。

［４４］

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、［４３］に記載の医薬組成物。

［４５］

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、［４

３］に記載の医薬組成物。

［４６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［４３］から［４５］のいずれか１項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抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［４２］に記載の医薬組成物。

［４８］

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、［４７］に記載の医薬組成物。

［４９］

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、［４８］に記載の医薬組成物。

［５０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［４７］～［４９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[0022] ［５１］

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、［４２］に記載の医薬組成物。

［５２］

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、［５１］に記載の医薬組成物。

［５３］

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、［５２］に記載の医薬組成物。

［５４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［５１］から［５３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［５５］

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、［４２］に記載の医薬組成物。

［５６］

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、［５５］に記載の医薬組成物。

［５７］

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、［５６］に記載の医薬組成物。

［５８］

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

［５９］

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、［４２］に記載の医薬組成物。

［６０］

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、

［５９］に記載の医薬組成物。

[0023] ［６１］

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、［６０］に記載の医薬組成物。

［６２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［５９］から［６１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［６３］

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、［４２］に記載の医薬組成物。

［６４］

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、［６３］に記載の医薬組成物。

［６５］

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、［６４］に記載の医薬組成物。

［６６］

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

［６７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［４１］から［６６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［６８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［６７］に記載の医薬組成物。

［６９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［４１］から［６６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［７０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［６９］に記載の医薬組成物。

[0024] ［７１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［４１］から［７０］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［７２］

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治療のための、［４１］から［７１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［７３］

乳がんの治療のための、［７２］に記載の医薬組成物。

［７４］

胃がんの治療のための、［７２］に記載の医薬組成物。

［７５］

肺がんの治療のための、［７２］に記載の医薬組成物。

［７６］

卵巣がんの治療のための、［７２］に記載の医薬組成物。

［７７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下

を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［４１］から［７６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［７８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［７７］に記載の医薬組成物。

［７９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［４１］から［７６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［８０］

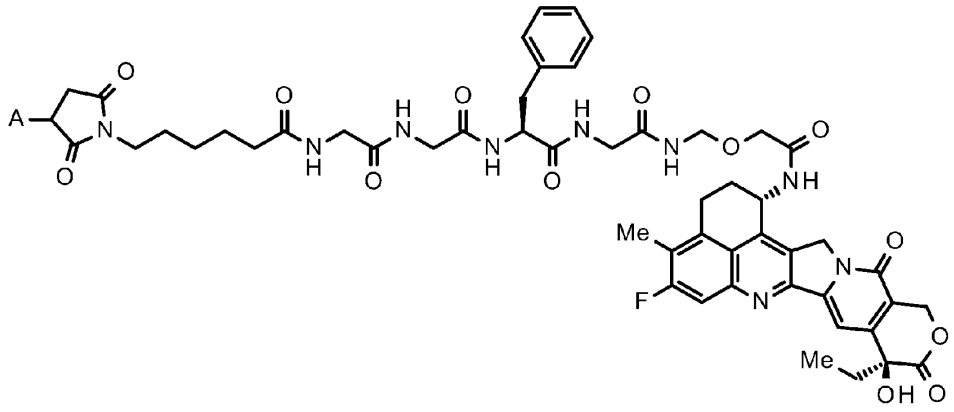
薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［７９］に記載の医薬組成物。

［８１］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0025] [化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。

［８２］

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、［８１］に記載の治療方法。

［８３］

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、［８２］に記載の治療方法。

［８４］

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、［８３］に記載の治療方法。

［８５］

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、［８３］に記載の治療方法。

［８６］

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、［８３］から［８５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８７］

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、［８２］に記載の治療方法。

［８８］

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、［８７］に記載の治療方法。

［８９］

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、［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１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［８７］～［８９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0027] ［９１］

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、［８２］に記載の治療方法。

［９２］

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、［９１］に記載の治療方法。

［９３］

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、［９２］に記載の治療方法。

［９４］

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、［９１］から［９３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９５］

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、［８２］に記載の治療方法。

［９６］

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、［

９５］に記載の治療方法。

［９７］

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、［９６］に記載の治療方法。

［９８］

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、［９５］から［９７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９９］

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、［８２］に記載の治療方法。

［１００］

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、［９９］に記載の治療方法。

[0028] ［１０１］

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、［１００］に記載の治療方法。

［１０２］

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、［９９］から［１０１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１０３］

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、［８２］に記載の治療方法。

［１０４］

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、［１０３］に記載の治療方法。

［１０５］

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、［１０４］に記載の治療方法。

［１０６］

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、［１０３］から［１０５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１０７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［８１］から［１０６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１０８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［１０７］に記載の治療方法。

［１０９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［８１］から［１０６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［１０９］に記載の治療方法。

[0029] ［１１１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［８１］から［１１０］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１２］

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治療のための、［８１］から［１１１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１３］

乳がんの治療のための、［１１２］に記載の治療方法。

［１１４］

胃がんの治療のための、［１１２］に記載の治療方法。

［１１５］

肺がんの治療のための、［１１２］に記載の治療方法。

［１１６］

卵巣がんの治療のための、［１１２］に記載の治療方法。

［１１７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［８１］から［１１６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１１８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［１１７］に記載の治療方法。

［１１９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［８１］から［１１６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１２０］

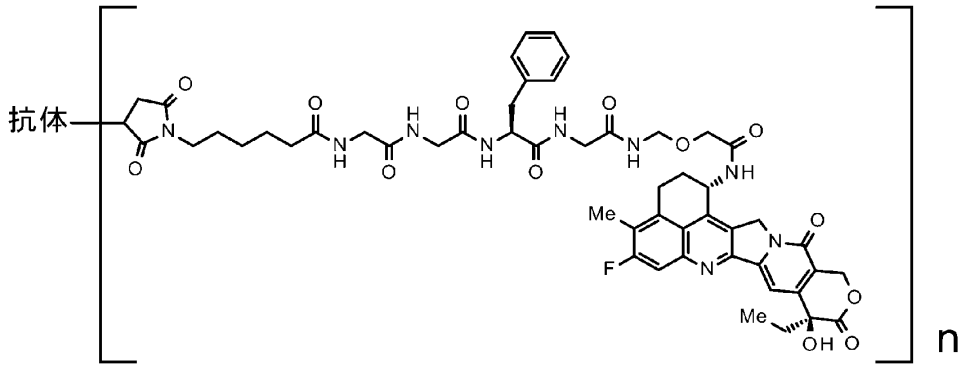
薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［１１９］に記載の治療方法。

［１２１］

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[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。

［１２２］

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、［１２１］に記載の治療方法。

［１２３］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１２４］

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、［１２３］に記載の治療方法。

［１２５］

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、［１２３］に記載の治療方法。

［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］から［１２５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１２７］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１２８］

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、［１２７］に記載の治療方法。

［１２９］

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、［１２８］に記載の治療方法。

［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７から８個の範囲である、［１２７］～［１２９］のいずれか１項に記載の治療方法。

[0032] ［１３１］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１３２］

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、［１３１］に記載の治療方法。

［１３３］

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、［１３２］に記載の治療方法。

［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項に記載の治療方法。

［１３５］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１３６］

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、［１３５］に記載の治療方法。

［１３７］

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、［１３６］に記載の治療方法。

［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３．５から４．５個の範囲である、［１３５］から［１３７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１３９］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１４０］

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２

１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１３９］に記載の治療方法。

[0033] ［１４１］

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、［１４０］に記載の治療方法。

［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項に記載の治療方法。

［１４３］

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、［１２２］に記載の治療方法。

［１４４］

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、［１４３］に記載の治療方法。

［１４５］

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、［１４４］に記載の治療方法。

［１４６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１４３］から［１４５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１４７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［１２１］から［１４６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１４８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［１４７］に記載の治療方法。

［１４９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［１２１］から［１４６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１５０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［１４９］に記載の治療方法。

[0034] ［１５１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１２１］から［１５０］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１５２］

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治療のための、［１２１］から［１５１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１５３］

乳がんの治療のための、［１５２］に記載の治療方法。

［１５４］

胃がんの治療のための、［１５２］に記載の治療方法。

［１５５］

肺がんの治療のための、［１５２］に記載の治療方法。

［１５６］

卵巣がんの治療のための、［１５２］に記載の治療方法。

［１５７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［１２１］から［１５６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１５８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［１５７］に記載の治療方法。

［１５９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［１２１］から［１５６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［１６０］

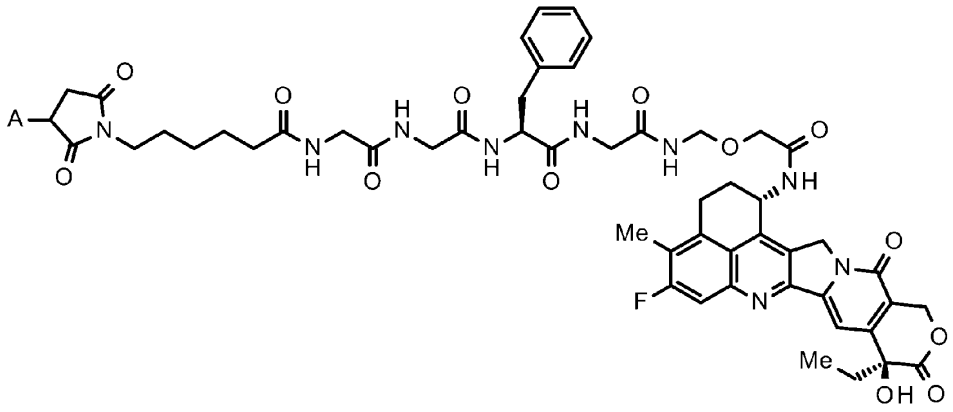
薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［１５９］に記載の治療方法。

［１６１］

チューブリン阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための

式

[0035] [化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。

［１６２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、［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抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６４］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１６３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６５］

抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１６３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１６３］から［１６５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６７］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６８］

抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１６７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１６９］

抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１６８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１６７］～［１６９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0037] ［１７１］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７２］

抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７３］

抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１７２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１７１］から［１７３］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７５］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７６］

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

乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７７］

抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１７６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１７９］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８０］

抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0038] ［１８１］

抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１８０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１７９］から［１８１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［１６２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８４］

抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１８３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８５］

抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１８４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８６］

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

［１８７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［１６１］から［１８６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［１８７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１８９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［１６１］から［１８６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［１８９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0039] ［１９１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１６１］から［１９０］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９２］

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治療のための、［１６１］から［１９１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９３］

乳がんの治療のための、［１９２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９４］

胃がんの治療のための、［１９２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９５］

肺がんの治療のための、［１９２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９６］

卵巣がんの治療のための、［１９２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［１６１］から［１９６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［１９７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［１９９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を

、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［１６１］から［１９６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２００］

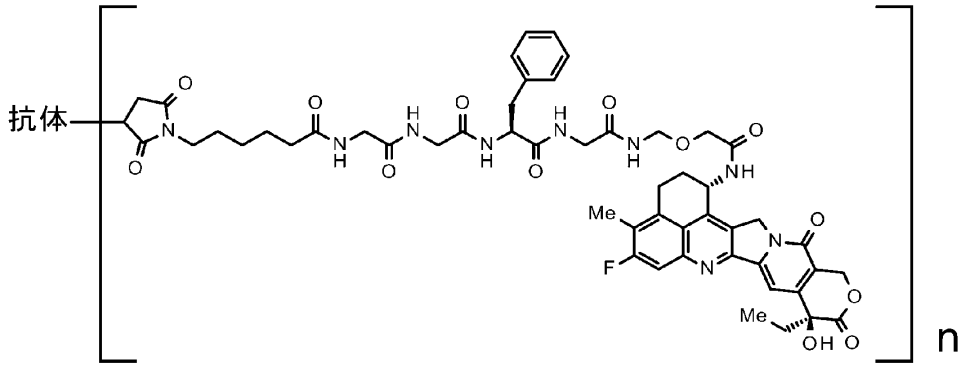
薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［１９９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０１］

チューブリン阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための

式

[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。

［２０２］

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、［２０１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０３］

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

０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０４］

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、［２０３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０５］

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、［２０３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０６］

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、［２０３］から［２０５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０７］

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、［２０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０８］

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、［２０７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２０９］

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、［２０８］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１０］

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、［２０７］～［２０９］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0042] ［２１１］

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、［２０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１２］

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、［２１１］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１３］

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、［２１２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１４］

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、［２１１］から［２１３］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１５］

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、［２０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１６］

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、［２１５］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１７］

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、［２１６］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１８］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結

合数が３．５から４．５個の範囲である、［２１５］から［２１７］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２１９］

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、［２０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２０］

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、［２１９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0043] ［２２１］

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、［２２０］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２２］

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

［２２３］

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、［２０２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２４］

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、［２２３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２５］

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、［２２４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２２３］から［２２５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［２０１］から［２２６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［２２７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２２９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［２０１］から［２２６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［２２９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[0044] ［２３１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２０１］から［２３０］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［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、［２０１］から［２３１］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３３］

乳がんの治療のための、［２３２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３４］

胃がんの治療のための、［２３２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３５］

肺がんの治療のための、［２３２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３６］

卵巣がんの治療のための、［２３２］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［２０１］から［２３６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［２３７］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２３９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［２０１］から［２３６］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［２４０］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［２３９］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

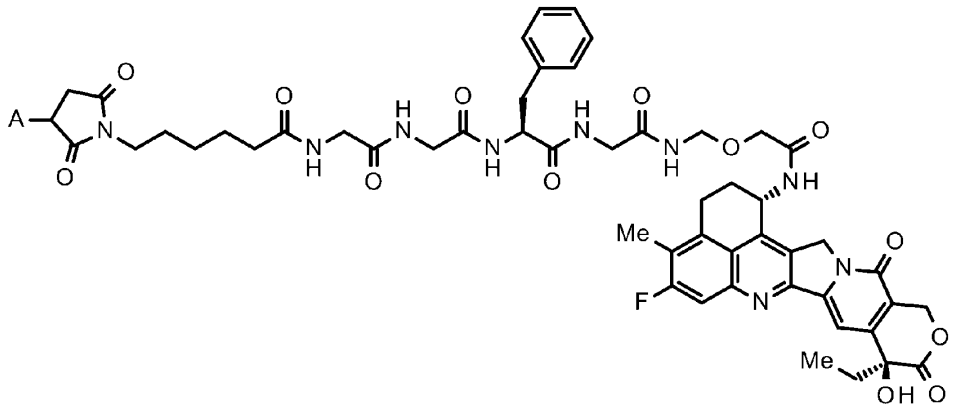
［２４１］

チューブリン阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治

療するための医薬の製造のための

式

[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。

［２４２］

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、［２４１］に記載の使用。

［２４３］

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、［２４２］に記載の使用。

［２４４］

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、［２４３］に記載の使用。

［２４５］

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、［２４３］に記載の使用。

［２４６］

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、［２４３］から［２４５］のいずれか１項に記載の使用。

［２４７］

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、［２４２］に記載の使用。

［２４８］

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、［２４７］に記載の使用。

［２４９］

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、［２４８］に記載の使用。

［２５０］

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、［２４７］～［２４９］のいずれか１項に記載の使用。

[0047] ［２５１］

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、［２４２］に記載の使用。

［２５２］

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、［２５１］に記載の使用。

［２５３］

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、［２５２］に記載の使用。

［２５４］

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、［２５１］から［２５３］のいずれか１項に記載の使用。

［２５５］

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、［２４２］に記載の使用

［２５６］

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、［２５５］に記載の使用。

［２５７］

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、［２５６］に記載の使用。

［２５８］

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、［２５５］から［２５７］のいずれか１項に記載の使用。

［２５９］

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、［２４２］に記載の使用。

［２６０］

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、［２５９］に記載の使用。

[0048] ［２６１］

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、［２６０］に記載の使用。

［２６２］

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、［２５９］から［２６１］のいずれか１項に記載の使用。

［２６３］

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、［２４２］に記載の使用。

［２６４］

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、［２６３］に記載の使用。

［２６５］

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、［２６４］に記載の使用。

［２６６］

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、［２６３］から［２６５］のいずれか１項に記載の使用。

［２６７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル

、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［２４１］から［２６６］のいずれか１項に記載の使用。

［２６８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［２６７］に記載の使用。

［２６９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［２４１］から［２６６］のいずれか１項に記載の使用。

［２７０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［２６９］に記載の使用。

[0049] ［２７１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２４１］から［２７０］のいずれか１項に記載の使用。

［２７２］

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治療のための、［２４１］から［２７１］のいずれか１項に記載の使用。

［２７３］

乳がんの治療のための、［２７２］に記載の使用。

［２７４］

胃がんの治療のための、［２７２］に記載の使用。

［２７５］

肺がんの治療のための、［２７２］に記載の使用。

［２７６］

卵巣がんの治療のための、［２７２］に記載の使用。

［２７７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［２４１］から［２７６］のいずれか１項に記載の使用。

［２７８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［２７７］に記載の使用。

［２７９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［２４１］から［２７６］のいずれか１項に記載の使用。

［２８０］

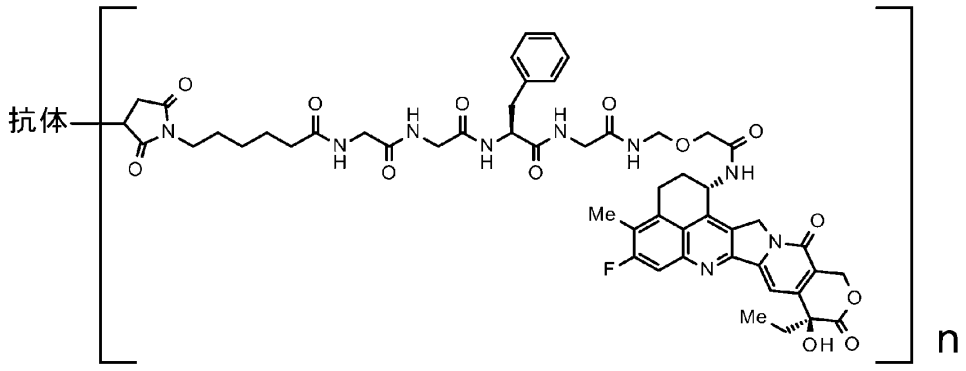
薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［２７９］に記載の使用。

［２８１］

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

式

[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。
［２８２］
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、［２８１］に記載の使用。
［２８３］
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、［２８２］に記載の使用。
［２８４］
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、［２８３］に記載の使用。
［２８５］
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、［２８３］に記載の使用。
［２８６］
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、［２８３］から［２８５］のいずれか１項に記載の使用。
［２８７］
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、［２８２］に記載の使用。
［２８８］
抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［２

８７］に記載の使用。

［２８９］

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、［２８８］に記載の使用。

［２９０］

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、［２８７］～［２８９］のいずれか１項に記載の使用。

[0052] ［２９１］

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、［２８２］に記載の使用。

［２９２］

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、［２９１］に記載の使用。

［２９３］

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、［２９２］に記載の使用。

［２９４］

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、［２９１］から［２９３］のいずれか１項に記載の使用。

［２９５］

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、［２８２］に記載の使用。

［２９６］

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、［２９５］に記載の使用。

［２９７］

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、［２９６］に記載の使用。

［２９８］

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、［２９５］から［２９７］のいずれか１項に記載の使用。

［２９９］

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、［２８２］に記載の使用。

［３００］

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、［２９９］に記載の使用。

[0053] ［３０１］

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、［３００］に記載の使用。

［３０２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［２９９］から［３０１］のいずれか１項に記載の使用。

［３０３］

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、［２８２］に記載の使用。

［３０４］

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、［３０３］に記載の使用。

［３０５］

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、［３０４］に記載の使用。

［３０６］

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

［３０７］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、［２８１］から［３０６］のいずれか１項に記載の使用。

［３０８］

チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、［３０７］に記載の使用。

［３０９］

チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［２８１］から［３０６］のいずれか１項に記載の使用。

［３１０］

チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、［３０９］に記載の使用。

[0054] ［３１１］

抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製

剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２８１］から［３１０］のいずれか１項に記載の使用。

［３１２］

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治療のための、［２８１］から［３１１］のいずれか１項に記載の使用。

［３１３］

乳がんの治療のための、［３１２］に記載の使用。

［３１４］

胃がんの治療のための、［３１２］に記載の使用。

［３１５］

肺がんの治療のための、［３１２］に記載の使用。

［３１６］

卵巣がんの治療のための、［３１２］に記載の使用。

［３１７］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［２８１］から［３１６］のいずれか１項に記載の使用。

［３１８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［３１７］に記載の使用。

［３１９］

抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することを特徴とする、［２８１］から［３１６］のいずれか１項に記載の使用。

［３２０］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［３１９］に記載の使用。

[0055] ［３２１］

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

１）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、及び／又は、

２）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、

を特徴とする、医薬組成物。

［３２２］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［３２１］に記載の医薬組成物。

［３２３］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［３２１］又は［３２２］に記載の医薬組成物。

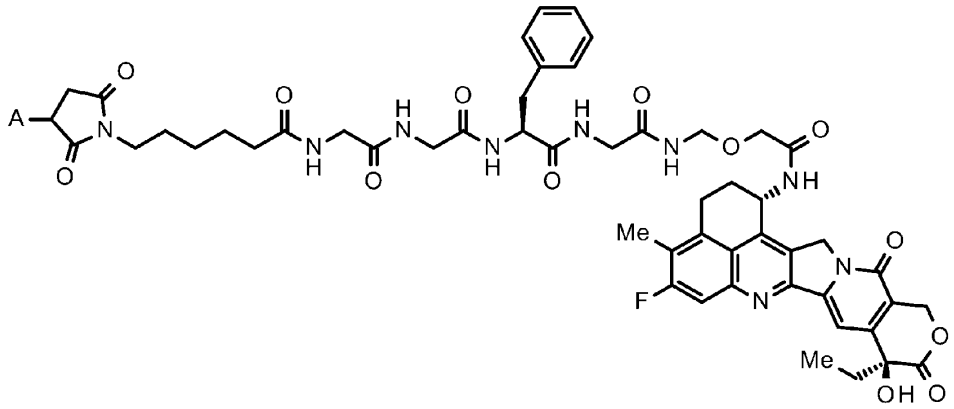
［３２４］

抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物が、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する、［３２１］から［３２３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３２５］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0056] [化9]



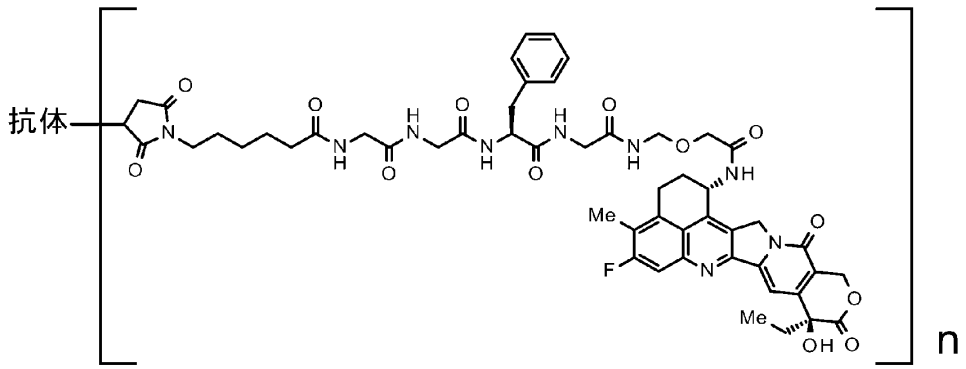
[0057]（式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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、［３２１］から［３２３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３２６］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0058][化10]



[0059]（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、［３２１］から［３２３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３２７］

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

１）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、及び／又は、

２）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、

を特徴とする、治療方法。

［３２８］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［３２７］に記載の治療方法。

［３２９］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［３２７］又は［３２８］に記載の治療方法。

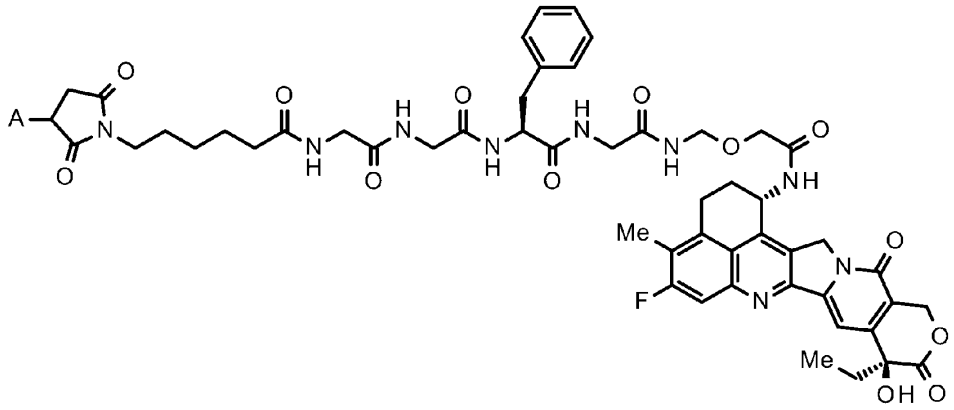
［３３０］

抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物が、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する、［３２７］から［３２９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［３３１］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0060] [化11]



[0061] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

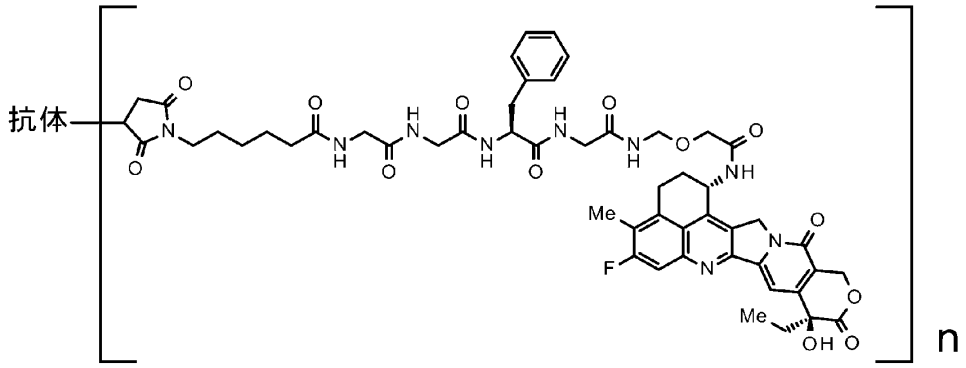
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［３２７］から［３２９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［３３２］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0062]

[化12]



[0063]（式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）
で示される抗体－薬物コンジュゲートである、［３２７］から［３２９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［３３３］

チューブリン阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための抗体－薬物コンジュゲートであって、

１）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、及び／又は、

２）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、

を特徴とする、抗体－薬物コンジュゲート。

［３３４］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［３３３］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［３３５］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［３３３］又は［３３４］に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

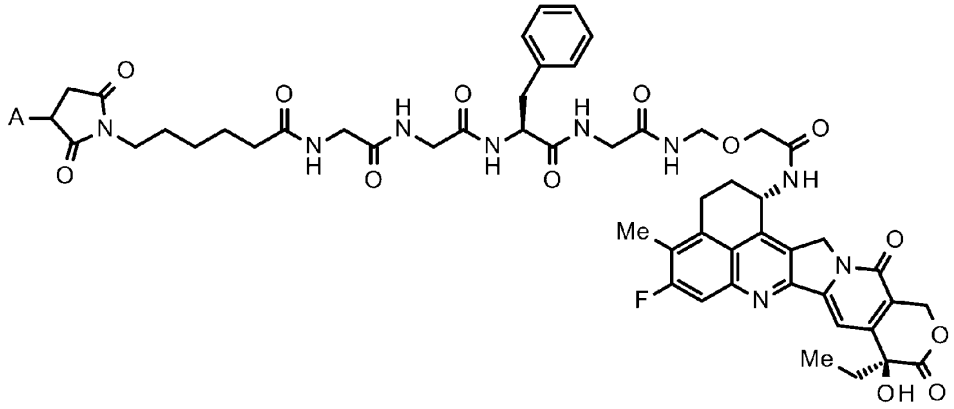
［３３６］

抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物が、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する、［３３３］から［３３５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［３３７］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0064] [化13]



[0065] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

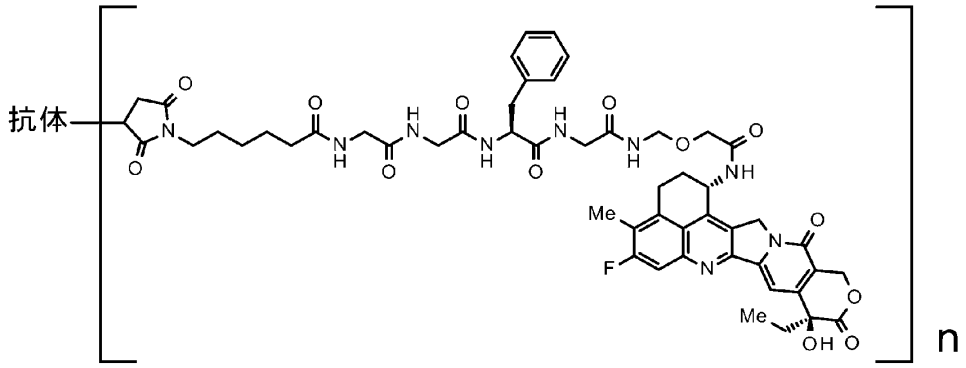
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［３３３］から［３３５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［３３８］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0066]

[化14]



[0067]（式中、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）
で示される抗体－薬物コンジュゲートである、［３３３］から［３３５］のいずれか１項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

［３３９］

チューブリン阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための抗体－薬物コンジュゲートの使用であって、

１）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、及び／又は、

２）該抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、該チューブリン阻害剤が抑制すること、

を特徴とする、使用。

［３４０］

薬物感受性因子がＳＬＦＮ１１である、［３３９］に記載の使用。

［３４１］

薬物耐性因子がＡＢＣＧ２である、［３３９］又は［３４０］に記載の使用。

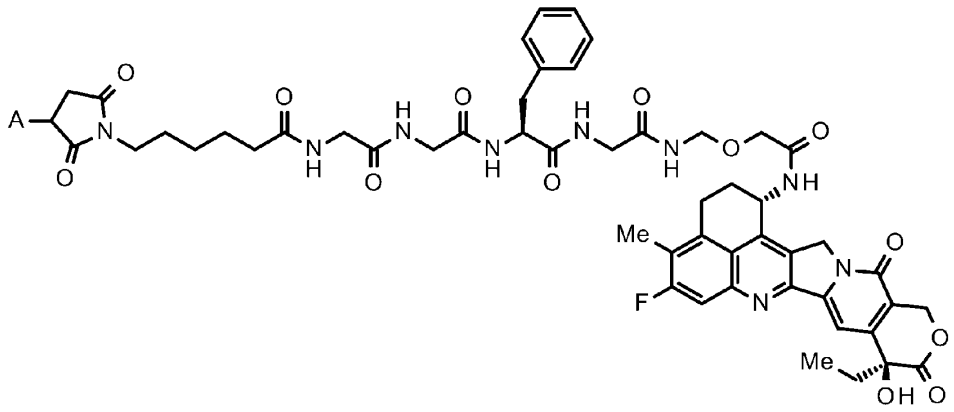
［３４２］

抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物が、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する、［３３９］から［３４１］のいずれか１項に記載の使用。

［３４３］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0068] [化15]



[0069] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

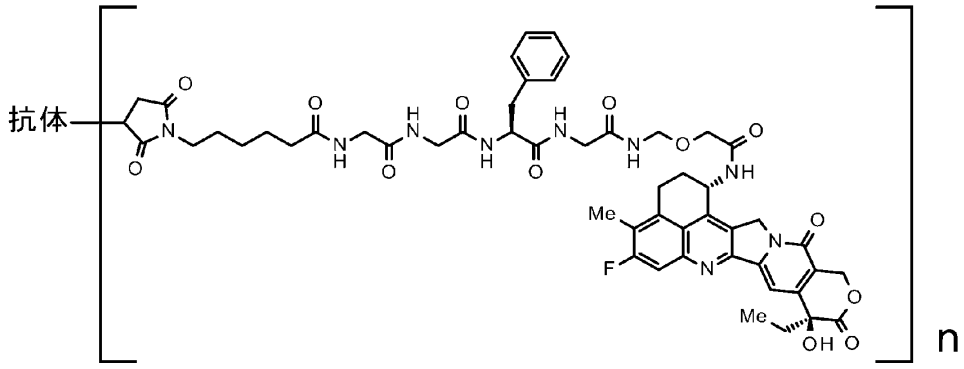
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、［３３９］から［３４１］のいずれか１項に記載の使用。

［３４４］

抗体－薬物コンジュゲートが、式

[0070]

[化16]



[0071] （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、［３３９］から［３４１］のいずれか１項に記載の使用。

発明の効果

[0072] 本発明により、特定の抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする、医薬組成物、及び／又は、特定の抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0073] [図1]抗ＨＥＲ２抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号１）を示した図である。
[図2]抗ＨＥＲ２抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号２）を示した図である。
[図3]抗ＨＥＲ３抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号３）を示した図である。
[図4]抗ＨＥＲ３抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号４）を示した図である。
[図5]抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号５）を示した図である。
[図6]抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号６）を示した図である。

[図7]抗Ｂ７－Ｈ３抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号７）を示した図である。

[図8]抗Ｂ７－Ｈ３抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号８）を示した図である。

[図9]ＫＰＬ－４細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図10]ＫＰＬ－４細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図11]ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図12]ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図13]ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図14]ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図15]ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図16]ＳＮＵ－１細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図17]ＮＣＩ－Ｈ４４１細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図18]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19]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20]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21]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22]ＪＩＭＴ－１細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（２）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（２）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図23]ＯＶ－９０細胞を皮下移植したマウスにおける抗体－薬物コンジュゲート（３）、及びＰａｃｌｉｔａｘｅｌそれぞれの単剤投与群、並びに、抗体－薬物コンジュゲート（３）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与群の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

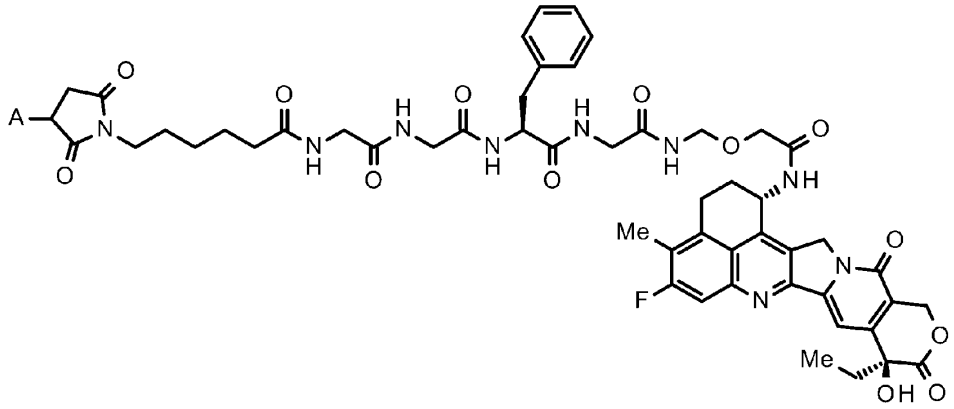
発明を実施するための形態

[0074] 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。

[0075] 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

[0076] [化17]



[0077] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

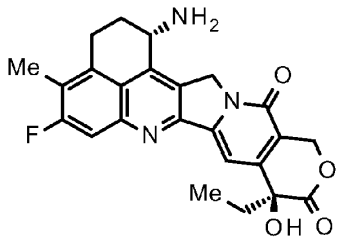
で示される薬物リンカーと、抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである。

[0078] 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。

[0079] 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

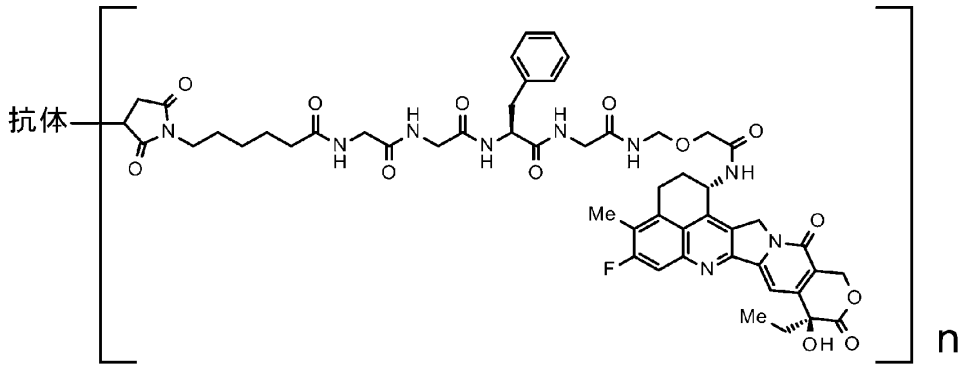
[0080] [化18]



[0081] 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。

[0082] 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。

[0083] [化19]

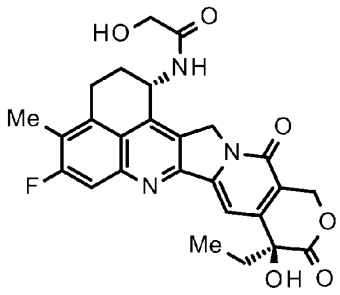


[0084] ここで、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合している。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0085] 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

[0086] [化20]



[0087] で表される化合物を遊離する。

[0088] 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）。

[0089] 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。

[0090] 一方、チューブリン阻害剤は、微小管ダイナミクスに影響を及ぼすことに

より、細胞周期のG$_2$期（分裂準備期）及び／又はM期（分裂期）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（Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10): 790-803.）（Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb: 13(2): 275-284.）。

[0091] 従って、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート（トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する薬剤を抗腫瘍活性の本体とする）は、チューブリン阻害剤と組み合わせて投与されることにより、細胞周期のＳ期且つG$_2$期及び／又はM期において複合的に細胞分裂を停止させるため、優れた併用効果（抗腫瘍効果）を発揮することができる。

[0092] 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）。

[0093] 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。

[0094] 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、チューブリン阻害剤と組み合わせて使用される場合においても、優れた抗腫瘍効果として発揮される。

[0095] 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。

[0096] 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。

[0097] 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。

[0098] 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。

[0099] 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。

[0100] 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。

[0101] 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。

[0102] 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。

[0103] 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。

[0104] 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)）。

[0105] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ；ｃｏｍｐｌｅ

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

[0106] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体（Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。）を挙げることができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体（Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308；Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203;Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431等参照。）も挙げることができる。

[0107] 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。

[0108] 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。

[0109] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの２アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用等）には影響を及ぼさない。したがって、本発明に係る抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において１又は２のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明に係る抗体を構成する２本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明

に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体は、好ましくは２本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げることができる。

[0110] 本発明に係る抗体のアイソタイプとしては、例えばＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）等を挙げることができるが、好ましくはＩｇＧ１又はＩｇＧ２を挙げることができる。

[0111] 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。

[0112] 本発明において、「抗ＨＥＲ２抗体」とは、ＨＥＲ２（Ｈｕｍａｎ Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｐｅ ２； ＥｒｂＢ－２）に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ２と結合することによってＨＥＲ２発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0113] 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。

[0114] 本発明において、「抗ＨＥＲ３抗体」とは、ＨＥＲ３（Ｈｕｍａｎ Ｅｐ

ｉｄｅｒｍａｌ Ｇｒｏｗｔｈ Ｆａｃｔｏｒ Ｒｅｃｅｐｔｏｒ Ｔｙｐｅ ３； ＥｒｂＢ－３）に特異的に結合し、好ましくは、ＨＥＲ３と結合することによってＨＥＲ３発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0115] 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。

[0116] 本発明において、「抗ＴＲＯＰ２抗体」とは、ＴＲＯＰ２（ＴＡＣＳＴＤ２：Ｔｕｍｏｒ－ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｃａｌｃｉｕｍ ｓｉｇｎａｌ ｔｒａｎｓｄｕｃｅｒ ２； ＥＧＰ－１）に特異的に結合し、好ましくは、ＴＲＯＰ２と結合することによってＴＲＯＰ２発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0117] 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。

[0118] 本発明において、「抗Ｂ７－Ｈ３抗体」とは、Ｂ７－Ｈ３（Ｂ ｃｅｌｌ ａｎｔｉｇｅｎ ＃７ ｈｏｍｏｌｏｇ ３； ＰＤ－Ｌ３； ＣＤ２７６）に特異的に結合し、好ましくは、Ｂ７－Ｈ３と結合することによってＢ７－Ｈ３発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0119] 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。

[0120] 本発明において、「抗ＧＰＲ２０抗体」とは、ＧＰＲ２０（Ｇ Ｐｒｏｔｅｉｎ－ｃｏｕｐｌｅｄ ｒｅｃｅｐｔｏｒ ２０）に特異的に結合し、好ましくは、ＧＰＲ２０と結合することによってＧＰＲ２０発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0121] 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。

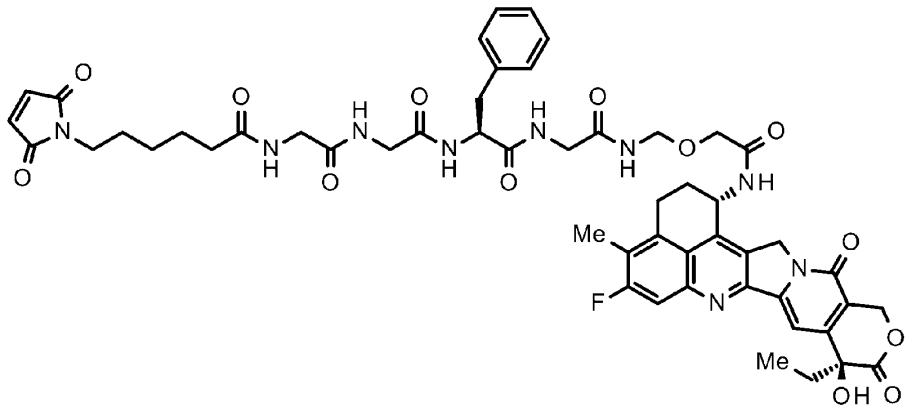
[0122] 本発明において、「抗ＣＤＨ６抗体」とは、ＣＤＨ６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ－６）に特異的に結合し、好ましくは、ＣＤＨ６と結合することによってＣＤＨ６発現細胞に内在化する活性を有する抗体を示す。

[0123] 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。

[0124] 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。

[0125] [化21]



[0126] 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。

[0127] 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。

[0128] 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。

[0129] さらに、スルフヒドリル基を有する抗体１個あたり、２乃至２０モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗体１個当たり２個乃至８個の薬物が結合した抗体ー薬物コンジュゲートを製造することができる。

[0130] 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。

[0131] 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。

[0132] 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。

[0133] 抗ＨＥＲ２抗体は、好適には、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である。

[0134] 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。

[0135] 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。

[0136] 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。

[0137] 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。

[0138] 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。

[0139] 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。

[0140] 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。

[0141] 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。

[0142] 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。

[0143] 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。

[0144] 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。

[0145] 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。

[0146] 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。

[0147] 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。

[0148] 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。

[0149] 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。

[0150] 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。

[0151] 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。

[0152] 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。

[0153] 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。

[0154] 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。

[0155] 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。

[0156] ４．チューブリン阻害剤

本発明において「チューブリン阻害剤」とは、微小管ダイナミクスに影響を及ぼすことにより、細胞周期のＧ$_2$期（分裂準備期）及び／又はＭ期（分裂期）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薬剤である（Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10): 790-803.）（Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb: 13(2): 275-284.）。

[0157] チューブリン阻害剤には、チューブリンの重合を促進することにより微小管ダイナミクスに影響を及ぼす薬剤（本発明において「チューブリン重合促進薬」という）と、チューブリンの重合を阻害することにより微小管ダイナミクスに影響を及ぼす薬剤（本発明において「チューブリン重合阻害薬」という）が存在する。

[0158] チューブリン重合促進薬としては、タキサン類（パクリタキセル、ドセタキセル、及び、カバジタキセル等）等が知られている。チューブリン重合阻害薬としては、ハリコンドリン類（エリブリン等）、ビンカアルカロイド類（ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン等）、ドラスタチン類（ＭＭＡＥ及びＭＭＡＦ等）、及びメイタンシノイド類（ＤＭ１及びＤＭ４等）等が知られている。これらの薬剤及びその薬理上許容される塩は本発明のチューブリン阻害剤として使用することができる。また、これらの薬剤のいずれかとアルブミンとの結合体（例えば、パクリタキセルとアルブミンとの結合体であるｎａｂ－パクリタキセル等）、及び、これらの薬剤のいずれかと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲート（例えば、ＭＭＡＥと抗ＣＤ３０抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるブレンツキシマブベドチン、ＤＭ１と抗ＨＥＲ２抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるトラスツズマブエムタンシン、ＭＭＡＥと抗ＧＰＭＮＢ抗体とをリンカーを介し

て結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＣＤＸ－０１１（国際公開第２００６／０７１４４１号等）、ＤＭ４と抗ＦＯＬＲ１抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＩＭＧＮ－８５３（国際公開第２０１７／０４９１４９号等）、ＭＭＡＥと抗ＣＤ７９ｂ抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＲＧ－７５９６（米国公開第２０１７／３０４４３８号等）、ＤＭ４と抗ＣＤ１９抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＳＡＲ－３４１９（米国公開第２０１５／０７１９４９号等）、ＭＭＡＥと抗ＰＳＭＡ抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＰＳＭＡ－ＡＤＣ（国際公開第２００７／００２２２２号等）、ＤＭ４と抗ＣＤ１３８抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＢＴ－０６２（米国公開第２００７／１８３９７１号等）、ＤＭ４と抗ｍｅｓｏｔｈｅｌｉｎ抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＢＡＹ－９４－９３４３（国際公開第２０１０／１２４７９７号等）、ＭＭＡＦと抗ＣＤ１９抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＳＧＮ－ＣＤ１９Ａ（国際公開第２００９／０５２４３１号等）、ＭＭＡＦと抗ＥＮＰＰ３抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＡＧＳ－１６Ｃ３Ｆ）等も、本発明のチューブリン阻害剤として使用することができる。

[0159] 本発明で好適に使用されるチューブリン阻害剤のうち、チューブリン重合促進薬としては、タキサン類若しくはそれらの薬理上許容される塩、又はタキサン類とアルブミンとの結合体を挙げることができ、より好適には、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはそれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルを挙げることができ、更により好適には、パクリタキセル、ドセタキセル３水和物、若しくはカバジタキセルアセトン和物、又はｎａｂ－パクリタキセルを挙げることができ、更により好適には、更により好適には、パクリタキセルを挙げることができる。

[0160] 本発明で好適に使用されるチューブリン阻害剤のうち、チューブリン重合

阻害薬としては、ハリコンドリン類若しくはそれらの薬理上許容される塩、又はハリコンドリン類と抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートを挙げることができ、より好適には、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲート（例えば、エリブリンと抗ＦＯＬＲ１抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートであるＭＯＲＡｂ－２０２（米国公開第２０１７／２５２４５８号等））を挙げることができ、更により好適には、エリブリンメシル酸塩（Ｅｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅ）を挙げることができる。

[0161] なお、本発明における「薬理上許容される塩」は、酸付加塩と塩基付加塩のどちらであってもよい。酸付加塩としては、例えば、カンシル酸塩（カンファースルホン酸塩）、メシル酸塩（メタンスルホン酸塩）、トリフルオロメタンスルホン酸塩、及びエタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；トシル酸塩（ｐ－トルエンスルホン酸塩）、及びベンゼンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；リン酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、及び硫酸塩等の無機酸塩；塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、及びフッ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、及びマレイン酸塩等の有機酸塩；並びにオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、及びアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができる。塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジル－Ｎ－（２－フェニルエトキシ）アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩等の有機アミン塩；アルギニン塩等のア

ミノ酸塩を挙げることができる。

[0162] また、薬理上許容される塩は、溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明における「薬理上許容される塩」に含まれる。かかる溶媒和物としては、例えば、水和物（例えば、０．５水和物、１水和物、２水和物、３水和物）、エタノール和物、及びアセトン和物を挙げることができる。

[0163] ５．医薬

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

[0164] 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、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とするものであってもよいし、抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とするものであってもよい。

[0165] 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、頭頸部がん（唾液腺がん及び咽頭がんを含む）、胃食道接合部腺がん、胆道がん（胆管がんを含む）、ページェット病、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん肉腫、尿路上皮がん、前立腺がん、膀胱がん、消化管間質腫瘍、子宮頸がん、扁平上皮がん、腹膜がん、肝臓がん、肝細胞がん、子宮体がん、腎臓がん、外陰部がん、甲状腺がん、陰茎がん、白血病、悪性リンパ腫、形質細胞腫、骨髄腫、多型神経膠芽腫、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。

[0166] 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。

[0167] 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。

[0168] 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。

[0169] 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チューブリン阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びチューブリン阻害剤の併用効果を確認することができる。

[0170] 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。

[0171] さらに、本発明の医薬組成物及び治療方法の併用効果は、薬物感受性因子及び／又は薬物耐性因子の発現量の変動から判定することもできる。例えば、被検体に、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びチューブリン阻害剤それぞれの単独投与を行った場合、併用投与を行った場合、又は未投与の場合（コントロール）での薬物感受性因子及び／又は薬物耐性因子の発現量を比較する。そして、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物感受性因子の発現低下を、チューブリン阻害剤が抑制することが確認できれば、抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤の併用効果があると判定することができる。このような薬物感受性因子と

しては、例えばＳＬＦＮ１１を挙げることができる。ＳＬＦＮ１１は、トポイソメラーゼＩ阻害剤の感受性因子であることが知られている（Zoppoli G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(39): 15030-5）。あるいは、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートの投与により生じる薬物耐性因子の発現上昇を、チューブリン阻害剤が抑制することが確認できれば、抗体－薬物コンジュゲートとチューブリン阻害剤の併用効果があると判定することができる。このような薬物耐性因子としては、例えばＡＢＣＧ２を挙げることができる。ＡＢＣＧ２は、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートから遊離される薬物の耐性因子（トランスポーター）であることが知られている（Nagai Y. et al., Xenobiotica. 2019;49(9):1086-96）。なお、薬物感受性因子及び／又は薬物耐性因子は、遺伝子（ＲＮＡ等）レベルでの発現量を比較することができ、また、タンパク質レベルでの発現量を比較することもできる。

[0172] 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。

[0173] 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。

[0174] 本発明の医薬組成物は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を期待することができる。

[0175] 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チューブリン阻害剤の投与量や投与濃度等に応じて、この分野にお

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

[0176] 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。

[0177] 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。

[0178] 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。

[0179] 本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、１～１８０日間に１回の間隔で投与することができ、好適には、１週、２週、３週、又は４週に１回の間隔で投与することができ、さらにより好適には、３週に１回の間隔で投与することができる。また、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができ、好適には、１回あたり０．８～１２．４ｍｇ／ｋｇ

の投与量で投与することができる。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが抗ＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、好適には、１回あたり、０．８ｍｇ／ｋｇ、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、７．４ｍｇ／ｋｇ、又は８ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが抗ＨＥＲ３抗体－薬物コンジュゲートである場合、好適には、１回あたり、１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、４．８ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ、９．６ｍｇ／ｋｇ、又は１２．８ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが抗ＴＲＯＰ２抗体－薬物コンジュゲートである場合、好適には、１回あたり、０．２７ｍｇ／ｋｇ、０．５ｍｇ／ｋｇ、１．０ｍｇ／ｋｇ、２．０ｍｇ／ｋｇ、４．０ｍｇ／ｋｇ、６．０ｍｇ／ｋｇ、又は８．０ｍｇ／ｋｇの投与量を３週に１回の間隔で投与することができる。

[0180] 本発明に係るチューブリン阻害剤は、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、本発明に係るチューブリン阻害剤は、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。本発明に係るチューブリン阻害剤が、パクリタキセルである場合、好適には、１回あたり１００、１２５、１３５、１７５、又は２６０ｍｇ／ｍ^2（体表面積）の投与量を１週間又は３週間に１回の間隔で静脈内投与（点滴静注）することができる（１週間に１回の間隔で投与する場合は、３週連続で投与した後、４週目は休薬する）。本発明に係るチューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である場合、好適には、１回あたり１．４ｍｇ／ｍ^2（体表面積）の投与量を１週間に１回の間隔で静脈内投与することができる（２週連続で投与した後、３週目は休薬する）。

[0181] 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チューブリン阻害剤以外のがん治療剤を更に含んでいてもよい。本

発明の医薬組成物及び治療方法は、他のがん治療剤と併用して投与することもでき、これによって抗腫瘍効果を増強させることができる。この様な目的で使用される他のがん治療剤は、本発明の医薬組成物と同時に、別々に、或は連続して個体に投与されてもよいし、それぞれの投与間隔を変えて投与されてもよい。この様ながん治療剤としては、抗腫瘍活性を有する薬剤であれば限定されることはないが、例えば、イリノテカン（Ｉｒｉｎｏｔｅｃａｎ、ＣＰＴ－１１）、シスプラチン（Ｃｉｓｐｌａｔｉｎ）、カルボプラチン（Ｃａｒｂｏｐｌａｔｉｎ）、オキサリプラチン（Ｏｘａｌｉｐｌａｔｉｎ）、フルオロウラシル（Ｆｌｕｏｒｏｕｒａｃｉｌ、５－ＦＵ）、ゲムシタビン（Ｇｅｍｃｉｔａｂｉｎｅ）、カペシタビン（Ｃａｐｅｃｉｔａｂｉｎｅ）、ドキソルビシン（Ｄｏｘｏｒｕｂｉｃｉｎ）、エピルビシン（Ｅｐｉｒｕｂｉｃｉｎ）、シクロフォスファミド（Ｃｙｃｌｏｐｈｏｓｐｈａｍｉｄｅ）、マイトマイシンＣ（Ｍｉｔｏｍｙｃｉｎ　Ｃ）、テガフール（Ｔｅｇａｆｕｒ）・ギメラシル（Ｇｉｍｅｒａｃｉｌ）・オテラシル（Ｏｔｅｒａｃｉｌ）配合剤、セツキシマブ（Ｃｅｔｕｘｉｍａｂ）、パニツムマブ（Ｐａｎｉｔｕｍｕｍａｂ）、ベバシズマブ（Ｂｅｖａｃｉｚｕｍａｂ）、ラムシルマブ（Ｒａｍｕｃｉｒｕｍａｂ）、レゴラフェニブ（Ｒｅｇｏｒａｆｅｎｉｂ）、トリフルリジン（Ｔｒｉｆｌｕｒｉｄｉｎｅ）・チピラシル（Ｔｉｐｉｒａｃｉｌ）配合剤、ゲフィチニブ（Ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）、エルロチニブ（Ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）、アファチニブ（Ａｆａｔｉｎｉｂ）、メトトレキサート（Ｍｅｔｈｏｔｒｅｘａｔｅ）、ペメトレキセド（Ｐｅｍｅｔｒｅｘｅｄ）、タモキシフェン（Ｔａｍｏｘｉｆｅｎ）、トレミフェン（Ｔｏｒｅｍｉｆｅｎｅ）、フルベストラント（Ｆｕｌｖｅｓｔｒａｎｔ）、リュープロレリン（Ｌｅｕｐｒｏｒｅｌｉｎ）、ゴセレリン（Ｇｏｓｅｒｅｌｉｎ）、レトロゾール（Ｌｅｔｒｏｚｏｌｅ）、アナストロゾール（Ａｎａｓｔｒｏｚｏｌｅ）、プロゲステロン製剤（Ｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）、トラスツズマブ、ペルツズマブ、及びラパチニブからなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0182] 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。

[0183] 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）。

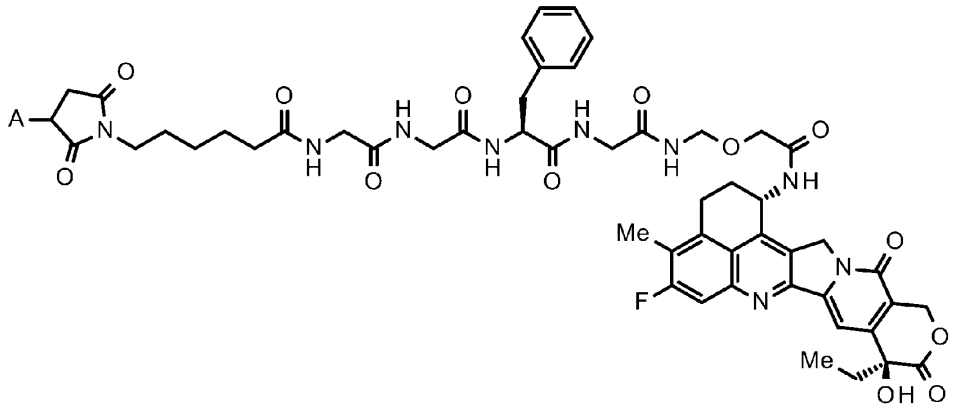
実施例

[0184] 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。

[0185] 実施例１：抗体－薬物コンジュゲートの製造

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

[0186] [化22]



[0187] （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。

[0188] 実施例２：抗腫瘍試験（１）

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

[0189] 測定・計算式：全ての研究において、腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ－１５ＣＸ，Ｍｉｔｕｔｏｙｏ　Ｃｏｒｐ．）で１週間に２回測定し、腫瘍体積（mm^3）を計算した。計算式は以下に示す通り。

腫瘍体積（mm^3）＝１／２×長径（ｍｍ）×［短径（ｍｍ）］^{2}

抗体－薬物コンジュゲート（１）はＡＢＳ　ｂｕｆｆｅｒ　（１０ｍＭ酢酸緩衝液　（ｐＨ５．５），　５％ソルビトール）で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌはクレモフォールとエタノール（１：１）で溶解し、生理食塩水で希釈した後に１０あるいは２０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。Ｅｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅは生理食塩水で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。

[0190] 川崎医科大学・紅林淳一先生（British Journal of Cancer,(1999)79(5/6).707-717）より入手したヒト乳がん株であるＫＰＬ－４細胞を生理食塩水に懸濁し、１．５×10^7ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）（ＤＡＲ：７．８）はＤａｙ０に７．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０とＤａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与し、Ｅｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅはＤａｙ０とＤａｙ４に０．８ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0191] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を

図９に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ単剤投与の試験最終日における腫瘍増殖抑制率（Ｔｕｍｏｒ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ；ＴＧＩ）は４８％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは８７％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０１（Ｄｕｎｎｅｔｔ‘ｓ　ｔｅｓｔにより算出。以下同様。））、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０５）、その併用効果は全例で腫瘍の消失が認められる非常に強いものであった（ＴＧＩ，１００％）。なお、図中、横軸は細胞移植後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。なお、以下の抗腫瘍試験に関する評価例において、特に記載のない場合、本評価例で使用した手法で試験が実施されている。

[0192] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅとの併用結果を図１０に示す。Ｅｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの単剤投与によるＴＧＩは９１％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは８７％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与では、Ｅｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０５）、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０５）、その併用効果は全例で腫瘍の消失が認められる非常に強いものであった（ＴＧＩ，１００％）。なお、図中、横軸は細胞移植後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0193] 実施例３：抗腫瘍試験（２）

ＤＳＭＺ（Ｄｅｕｔｓｃｈｅ　Ｓａｍｍｌｕｎｇ　ｖｏｎ　Ｍｉｋｒｏｏｒｇ

ａｎｉｓｍｅｎ ｕｎｄ Ｚｅｌｌｋｕｌｔｕｒｅｎ ＧｍｂＨ)から購入したヒト乳がん株ＪＩＭＴ－１細胞を生理食塩水に懸濁して５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１３日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）（ＤＡＲ：７．７）はＤａｙ０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０、Ｄａｙ７、及びＤａｙ１４に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。Ｅｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅはＤａｙ０とＤａｙ３に０．８ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0194] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図１１に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧＩは３０％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは７３％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、ＴＧＩは９７％であった。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0195] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅとの併用結果を図１２に示す。Ｅｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの単剤投与によるＴＧＩは７３％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは７３％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与では、Ｅｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０５）、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、ＴＧＩは９７％であった。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0196] 実施例４：抗腫瘍試験（３）

ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から購入したヒト胃がん株ＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、生理食塩水に懸濁し１×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植６日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）（ＤＡＲ：７．８）はＤａｙ０に１ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０とＤａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与し、Ｅｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅはＤａｙ０とＤａｙ４に０．４ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0197] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図１３に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧＩは５０％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは４５％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、ＴＧＩは８２％であった。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0198] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅとの併用結果を図１４に示す。Ｅｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの単剤投与によるＴＧＩは６４％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは４５％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与では、Ｅｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０１）、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、ＴＧＩは７７％であった。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体

重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0199] 実施例５：抗腫瘍試験（４）

ＡＴＣＣから購入したヒト乳がん株ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞をマトリゲル基底膜マトリックス（マトリゲル）に懸濁して１×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）（ＤＡＲ：７．８）はＤａｙ０に０．５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌは Ｄａｙ０とＤａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0200] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図１５に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧｌは９６％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧｌは７５％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０１）、ＴＧｌは１００％であった。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0201] 実施例６：抗腫瘍試験（５）

ＡＴＣＣから購入したヒト胃がん株ＳＮＵ－１細胞をマトリゲルに懸濁して１×１０^{7}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植２８日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）（ＤＡＲ：７．８）はＤａｙ０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０とＤａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0202] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図１６に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧｌは５８％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧｌは７９％で

あった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０１）、ＴＧＩは８７％であった。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0203] 実施例７：抗腫瘍試験（６）

ＡＴＣＣから購入したヒト肺がん株ＮＣＩ－Ｈ４４１細胞をマトリゲルに懸濁して５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植７日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（１）（ＤＡＲ：７．８）はＤａｙ０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０とＤａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

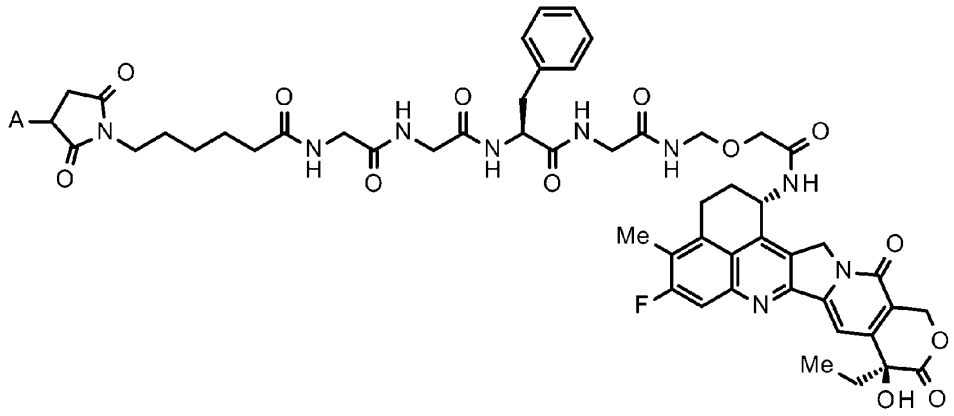
[0204] 抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図１７に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧＩは５５％であった。抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは９２％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、また、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．０１）、ＴＧＩは９９％であった。いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0205] 実施例８：抗体－薬物コンジュゲートの製造（２）

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

[0206]

[化23]



[0207] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

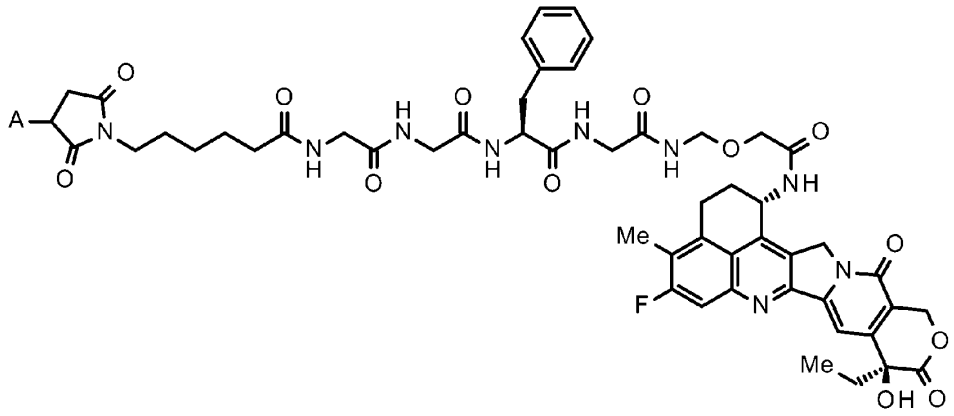
で示される薬物リンカーと、抗ＨＥＲ３抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲート（以下、「抗体－薬物コンジュゲート（２）」と称する）を製造した。抗体－薬物コンジュゲート（２）のＤＡＲは７．６である。

[0208] 実施例９：抗体－薬物コンジュゲートの製造（３）

国際公開第２０１８／２１２１３６号に記載の製造方法に従って、抗ＣＤＨ６抗体（配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0209]

[化24]



[0210] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－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７．８である。

[0211] 実施例１０：抗腫瘍試験（７）

ＤＳＭＺから購入したヒト乳がん株ＪＩＭＴ－１細胞を生理食塩水に懸濁して５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１０日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（２）（ＤＡＲ：７．６）はＤａｙ０、Ｄａｙ７、及びＤａｙ１４に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０とＤａｙ７に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0212] 抗体－薬物コンジュゲート（２）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図２２に示す。Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧＩは３６％であった。抗体－薬物コンジュゲート（２）の単剤投与によるＴＧＩは６９％であった。一方、抗体－薬物コンジュゲート（２）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌと

の併用投与では、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、また、抗体－薬物コンジュゲート（２）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められ（Ｐ＜０．００１）、ＴＧＩは９７％であった。いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0213] 実施例１１：抗腫瘍試験（８）

ＡＴＣＣから購入したヒト卵巣がん株ＯＶ－９０細胞を、マトリゲルに懸濁して２．５×１０^{6}ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植１５日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。抗体－薬物コンジュゲート（３）（ＤＡＲ：７．８）はＤａｙ０に１０ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈内投与した。ＰａｃｌｉｔａｘｅｌはＤａｙ０、Ｄａｙ７、及びＤａｙ１４に１５ｍｇ／ｋｇの用量で尾静脈投与した。それぞれの単剤と併用投与群、及びコントロール群として溶媒投与群を設定した。

[0214] 抗体－薬物コンジュゲート（３）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用結果を図２３に示す。Ｄａｙ１７におけるＰａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与によるＴＧＩは８０％、抗体－薬物コンジュゲート（３）の単剤投与によるＴＧＩは９７％、抗体－薬物コンジュゲート（３）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与によるＴＧＩは９９％であった。また、抗体－薬物コンジュゲート（３）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与では、Ｄａｙ２７においてＰａｃｌｉｔａｘｅｌの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．００１）。さらに、Ｄａｙ３８において抗体－薬物コンジュゲート（３）の単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（Ｐ＜０．０１（Ｓｔｕｄｅｎｔ‘ｓ　ｔ－ｔｅｓｔにより算出。））。また、いずれの単剤及び併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。

[0215] 実施例１２：ＲＮＡ発現解析

ヒト乳がん株ＪＩＭＴ－１細胞をヌードマウスに移植し、抗体－薬物コンジュゲート（１）、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ、あるいはＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍ

ｅｓｙｌａｔｅそれぞれの単独投与群、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌ、あるいは抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与群、及び、Ｃｏｎｔｒｏｌ群を設定する。薬剤投与前及び薬剤投与後の腫瘍を採材し、ＲＮＡ発現解析に用いる。腫瘍は重量測定後にＲＮＡｌａｔｅｒ　ＲＮＡ　Ｓｔａｂｉｌｉｚａｔｉｏｎ　Ｒｅａｇｅｎｔ中で一晩インキュベーションし、ＲＮＡｌａｔｅｒ除去後に－８０℃で保管する。ＲＮＡはＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉ　Ｋｉｔ（ＱＩＡＧＥＮ）を用いてＱＩＡＣｕｂｅにより抽出し、得られたＲＮＡから、ＮＥＢＮｅｘｔ　Ｐｏｌｙ（Ａ）ｍＲＮＡ　Ｍａｇｎｅｔｉｃ　ＭｏｄｕｌｅとＮＥＢＮｅｘｔ　Ｕｌｔｒａ　ＲＮＡ　Ｌｉｂｒａｒｙ　Ｐｒｅｐ　Ｋｉｔ　ｆｏｒ　ＩｌｌｕｍｉｎａｓｅＩｌｌｍｉｎａ　ＮｅｘｔＳｅｑ５００／５５０　Ｈｉｇｈ　Ｏｕｔｐｕｔ　Ｋｉｔ　ｖ２．５を用いてＩｌｌｍｉｎａ　ＮｅｘｔＳｅｑ５００または５５０シーケンサーで解析し、ベースコールファイルを出力する。得られたベースコールファイルは、ｂｃｌ２ｆａｓｔｑ　ｖｅｒ．２．２０．０．４２２を使用してｆａｓｔｑファイルに変換する。ｆａｓｔｑファイルのリードは、ヒト参照ゲノムＧＲＣｈ３７アセンブリに基づく転写物のレファレンス配列に対して、ＳＴＡＲ　ｖｅｒ．２．５．３ａ１５を用いてアライメントされ、各遺伝子のリード数はＲＳＥＭ　ｖｅｒ．１．３．０１６によって推定する。遺伝子発現レベルは、ＥＢＳｅｑ　ｖｅｒ．１．２２．０を使用して、サンプル間中央値比正規化法を用いたｎｏｒｍａｌｉｚｅｄ　Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｓ　Ｐｅｒ　Ｋｉｌｏｂａｓｅ　Ｍｉｌｌｉｏｎ（ＴＰＭ）値として示す。

[0216] Ｃｏｎｔｒｏｌ群の腫瘍におけるＳＬＦＮ１１遺伝子のＴＰＭ平均値よりも、抗体－薬物コンジュゲート（１）単剤投与後におけるＳＬＦＮ１１遺伝子のＴＰＭ平均値のほうが低い値を示すことを確認する。また、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与後あるいは抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投

与後におけるＳＬＦＮ１１遺伝子のＴＰＭ平均値のほうが、抗体－薬物コンジュゲート（１）単剤投与後におけるＳＬＦＮ１１遺伝子のＴＰＭ平均値よりも高い値を示すことを確認する。

[0217] さらに、Ｃｏｎｔｒｏｌ群の腫瘍におけるＡＢＣＧ２遺伝子のＴＰＭ平均値よりも、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与後におけるＡＢＣＧ２遺伝子のＴＰＭ平均値のほうが高い値を示すことを確認する。また、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌの併用投与後あるいは抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与後におけるＡＢＣＧ２遺伝子のＴＰＭ平均値のほうが、抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与後におけるＡＢＣＧ２遺伝子のＴＰＭ平均値よりも低い値を示すことを確認する。

[0218] 実施例１３：タンパク質発現解析

ヒト乳がん株ＪＩＭＴ－１細胞をヌードマウスに移植し、抗体－薬物コンジュゲート（１）、Ｐａｃｌｉｔａｘｅｌ、あるいはＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅそれぞれの単独投与群、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌ、あるいは抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ ｍｅｓｙｌａｔｅの併用投与群、及び、Ｃｏｎｔｒｏｌ群を設定する。薬剤投与前及び薬剤投与後の腫瘍を採材し、タンパク質発現解析に用いる。マウスより摘出した腫瘍はＲＩＰＡバッファー中にて破砕および溶解し、遠心分離後の上清を腫瘍ライセートとして回収する。得られた腫瘍ライセート中のＳＬＦＮ１１タンパク質発現およびβ－Ａｃｔｉｎ発現を、シンプルウエスタンシステム（ＷｅｓもしくはＰｅｇｇｙ Ｓｕｅ）を用いて検出し、Ｃｏｍｐａｓｓ ｆｏｒ ＳＷ ｖｅｒ．４．０．０を用いてピークエリア値を算出する。各腫瘍ライセートのＳＬＦＮ１１タンパク質発現レベル比を以下の式で計算する。

[0219] ＳＬＦＮ１１タンパク質発現レベル比＝（各時点のＳＬＦＮ１１タンパク質のピークエリア値／各時点のβ－Ａｃｔｉｎのピークエリア値）／（Ｄａｙ０のＳＬＦＮ１１タンパク質のピークエリア値／Ｄａｙ０のβ－Ａｃｔｉ

ｎのピークエリア値）

抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与群におけるＳＬＦＮ１１タンパク質発現レベルよりも、抗体－薬物コンジュゲート（１）とＰａｃｌｉｔａｘｅｌとの併用投与群あるいは抗体－薬物コンジュゲート（１）とＥｒｉｂｕｌｉｎ　ｍｅｓｙｌａｔｅとの併用投与群におけるＳＬＦＮ１１タンパク質発現レベルのほうが高い値を示すことを確認する。

配列表フリーテキスト

[0220] 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抗体の重鎖のアミノ酸配列

配列番号４：抗ＨＥＲ３抗体の軽鎖のアミノ酸配列

配列番号５：抗ＴＲＯＰ２抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号６：抗ＴＲＯＰ２抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号７：抗Ｂ７－Ｈ３抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号８：抗Ｂ７－Ｈ３抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号９：抗ＧＰＲ２０抗体重鎖のアミノ酸配列

配列番号１０：抗ＧＰＲ２０抗体軽鎖のアミノ酸配列

配列番号１１：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列

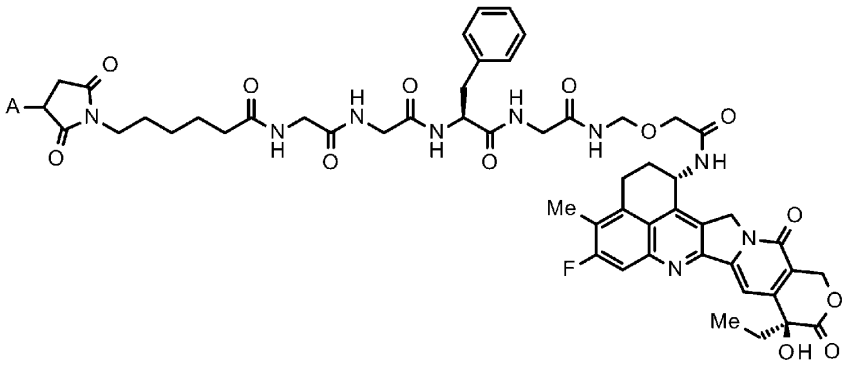
配列番号１２：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のアミノ酸配列

請求の範囲

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

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化1]



（式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

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

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

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

[請求項4] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号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７～９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４

７１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] チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、請求項１から２６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項28] チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、請求項２７に記載の医薬組成物。

[請求項29] チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、請求項１から２６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項30] チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、請求項２９に記載の医薬組成物。

[請求項31] 抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項１から３０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項32] 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治療のための、請求項１から３１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項33] 乳がんの治療のための、請求項３２に記載の医薬組成物。

[請求項34] 胃がんの治療のための、請求項３２に記載の医薬組成物。

[請求項35] 肺がんの治療のための、請求項３２に記載の医薬組成物。

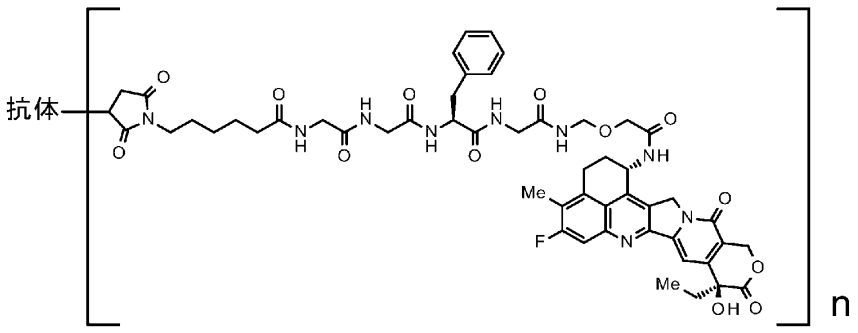
[請求項36] 卵巣がんの治療のための、請求項３２に記載の医薬組成物。

[請求項37] 抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、組み合わさ

れて投与されることを特徴とする医薬組成物であって、

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化2]



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

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[請求項38] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＨＥＲ２抗体、抗ＨＥＲ３抗体、抗ＴＲＯＰ２抗体、抗Ｂ７－Ｈ３抗体、抗ＧＰＲ２０抗体、又は抗ＣＤＨ６抗体である、請求項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抗体が、抗ＨＥＲ２抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。

[請求項40] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１においてアミノ酸番号１乃至４４９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２においてアミノ酸番号１乃至２１４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項３９に記載の医薬組成物。

[請求項41] 抗ＨＥＲ２抗体が、配列番号１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号２に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項３９に記載の医薬組成物。

[請求項42] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項３９から４１のいずれ

か１項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抗体が、抗ＨＥＲ３抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。

[請求項44] 抗ＨＥＲ３抗体が、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項４３に記載の医薬組成物。

[請求項45] 抗ＨＥＲ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項４４に記載の医薬組成物。

[請求項46] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項４３～４５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項47] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＴＲＯＰ２抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。

[請求項48] 抗ＴＲＯＰ２抗体が、配列番号５においてアミノ酸番号２０乃至４７０に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号６においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項４７に記載の医薬組成物。

[請求項49] 抗ＴＲＯＰ２抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項４８に記載の医薬組成物。

[請求項50] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、請求項４７から４９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項51] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗Ｂ７－Ｈ３抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。

[請求項52] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体が、配列番号７においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号８においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５１に記載の医薬組成物。

[請求項53] 抗Ｂ７－Ｈ３抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項５２に記載の医薬組成物。

[請求項54] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が３．５から４．５個の範囲である、請求項５１から５３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項55] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＧＰＲ２０抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。

[請求項56] 抗ＧＰＲ２０抗体が、配列番号９においてアミノ酸番号２０乃至４７２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１０においてアミノ酸番号２１乃至２３４に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５５に記載の医薬組成物。

[請求項57] 抗ＧＰＲ２０抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項５６に記載の医薬組成物。

[請求項58] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項５５から５７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項59] 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体が、抗ＣＤＨ６抗体である、請求項３８に記載の医薬組成物。

[請求項60] 抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号１１においてアミノ酸番号２０乃至４７１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号１２においてアミノ酸番号２１乃至２３３に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５９に記載の医薬組成物。

[請求項61] 抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項６０に記載の医薬組成物。

[請求項62] 抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項５９から６１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項63] チューブリン阻害剤が、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタ

キセル、若しくはこれらの薬理上許容される塩、又はｎａｂ－パクリタキセルである、請求項３７から６２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項64] チューブリン阻害剤が、パクリタキセルである、請求項６３に記載の医薬組成物。

[請求項65] チューブリン阻害剤が、エリブリン若しくはその薬理上許容される塩、又はエリブリンと抗体とをリンカーを介して結合した抗体－薬物コンジュゲートである、請求項３７から６２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項66] チューブリン阻害剤が、エリブリンメシル酸塩である、請求項６５に記載の医薬組成物。

[請求項67] 抗体－薬物コンジュゲートと、チューブリン阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項３７から６６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項68] 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治療のための、請求項３７から６７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項69] 乳がんの治療のための、請求項６８に記載の医薬組成物。

[請求項70] 胃がんの治療のための、請求項６８に記載の医薬組成物。

[請求項71] 肺がんの治療のための、請求項６８に記載の医薬組成物。

[請求項72] 卵巣がんの治療のための、請求項６８に記載の医薬組成物。