



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202400650 A

(43)公開日：中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112117337 (22)申請日：中華民國 112 (2023) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
A61K31/435 (2006.01) A61K31/40 (2006.01)
A61K31/35 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2022/05/11 美國 63/340,745

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司 (日本) DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED (JP)
日本
英商阿斯特捷利康英國股份有限公司 (英國) ASTRAZENECA UK LIMITED (GB)
英國

(72)發明人：河崎德人 KAWASAKI, NORIHITO (JP) ； 石田佐央里 ISHIDA, SAORI (JP) ； 須江真由美 SUE, MAYUMI (JP) ； 大塚貴文 OTSUKA, TAKAFUMI (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：121 項 圖式數：20 共 131 頁

(54)名稱
抗體與 CD47 抑制劑之組合

(57)摘要

本發明係關於在治療或預防癌症中使用的 CD47 抑制劑，其與對腫瘤抗原具有特異性的抗體同時或依序投予。本發明亦關於一種醫藥組成物，其包含：CD47 抑制劑；及對腫瘤抗原具有特異性的抗體。

The present invention relates to a CD47 inhibitor for use in the treatment or prevention of cancer by simultaneous or sequential administration with an antibody specific for a tumor antigen. The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising: a CD47 inhibitor; and an antibody specific for a tumor antigen.

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗體與 CD47 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF AN ANTIBODY AND CD47 INHIBITOR

【中文】

本發明係關於在治療或預防癌症中使用的 CD47 抑制劑，其與對腫瘤抗原具有特異性的抗體同時或依序投予。本發明亦關於一種醫藥組成物，其包含：CD47 抑制劑；及對腫瘤抗原具有特異性的抗體。

【英文】

The present invention relates to a CD47 inhibitor for use in the treatment or prevention of cancer by simultaneous or sequential administration with an antibody specific for a tumor antigen. The invention also relates to a pharmaceutical composition comprising: a CD47 inhibitor; and an antibody specific for a tumor antigen.

【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】

無。

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗體與 CD47 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF AN ANTIBODY AND CD47 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種包含 CD47 抑制劑之醫藥組成物。本發明亦關於一種在治療或預防癌症中使用的 CD47 抑制劑，且亦關於一種包含投予 CD47 抑制劑之治療方法。

【先前技術】

【0002】CD47(亦已知為整合素關聯蛋白(integrin-associated protein) - IAP)為具有細胞外 N 端 IgV 域、五個跨膜域及一短的 C 端細胞內尾之 50 kDa 跨膜蛋白受體。CD47 係在紅血球上表現作為「自身」的標記，在腫瘤細胞上亦高度表現。已觀察到在急性骨髓性白血病及幾種實性瘤癌症中，腫瘤細胞上的高 CD47 表現可作為存活的負面預後因子(專利文獻 1)。

【0003】SIRP α (SHPS-1)為存在於諸如巨噬細胞、樹突細胞及嗜中性球的骨髓細胞以及神經膠細胞中之屬於 Ig 超家族的一次跨膜分子(非專利文獻 1)。其細胞外區域係由一單獨 IgV 域及二個 IgC 域所組成。IgV 域(亦稱為「D1 域」(非專利文獻 2))為與 CD47 的連結位置，在人類已報告有 10 種變異型(非專利文獻 3)。另一方面，其細胞內區域含有免疫受體酪胺酸系抑制模體

(immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs ; ITIM)。於 SIRP α 的細胞外區域與 CD47 結合時，誘導與酪胺酸去磷酸酶 SHP-1 及 SHP-2 結合，並傳遞抑制性訊息。

【0004】已報告 SIRP α -CD47 相互作用引起一種生理現象，即在紅血球上的 CD47 結合至巨噬細胞上的 SIRP α 以傳遞「不要吃我(Don't eat me)」訊息，結果可避免紅血球之不需要的吞噬作用(非專利文獻 4)。又，在腫瘤微環境下，已暗示當如上所述在腫瘤細胞上高度表現的 CD47 與巨噬細胞及樹突細胞上的 SIRP α 結合時，會抑制吞噬腫瘤細胞的吞噬活性(phagocytic activity)。當吞噬活性被抑制時，會抑制隨後的對 T 細胞的腫瘤抗原呈現及進一步隨後的腫瘤免疫反應。如此，免疫現象，即腫瘤細胞的吞噬作用，被認為是腫瘤抗原進入的檢查點。

【0005】專利文獻 1 揭示一種用於癌症療法之構築體，其會結合至 CD47 蛋白質。該構築體為一種多肽，該多肽包含 SIRP α D1 域及與其 N 端或 C 端連接的 Fc 域單體。

【0006】抗體 - 藥物結合物 (antibody-drug conjugate ; ADC) 包含與抗體結合之具有細胞毒性的藥物，該抗體的抗原在癌細胞表面上表現，且該抗體亦會結合至能夠細胞內化的抗原。因此 ADC 可選擇性地遞送藥物至癌細胞以便引起藥物在癌細胞內的累積並殺死癌細胞。

【0007】作為此種抗體-藥物結合物之一者，已知一種包含抗體及為拓撲異構酶 I 抑制劑的依喜替康(exatecan)衍生物作為其成分的抗體-藥物結合物(專利文獻 2 至 8、非專利文獻 5 至 8)。

【0008】專利文獻 2 至 8 揭示如上述的抗體-藥物結合物可與各種癌症治療劑之任一種組合投予。

【0009】然而，當前述抗體-藥物結合物與 CD47 抑制劑組合使用時，無試驗結果顯示優異的組合效果，亦無任何科學依據的揭示暗示此種結果。

【0010】

[引用文獻目錄]

[專利文獻]

[專利文獻 1] 國際公開案號 WO 2017/027422

[專利文獻 2] 國際公開案號 WO 2014/057687

[專利文獻 3] 國際公開案號 WO 2014/061277

[專利文獻 4] 國際公開案號 WO 2015/098099

[專利文獻 5] 國際公開案號 WO 2015/115091

[專利文獻 6] 國際公開案號 WO 2015/146132

[專利文獻 7] 國際公開案號 WO 2015/155976

[專利文獻 8] 國際公開案號 WO 2015/155998

【0011】

[非專利文獻]

[非專利文獻 1] Matozaki et al. Trends in cell biol. 2009 (19) 2, 72-80

[非專利文獻 2] Lee WY, J Immunol, 2007, 7741-7750

[非專利文獻 3] Takenaka et al. Nat Immunol. 2007 (8) 12, 1313-1323

[非專利文獻 4] Matozaki et al. J. Biochem. 2014 (155) 6, 335-344

[非專利文獻 5] Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22 (20), 5097-5108.

[非專利文獻 6] Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

[非專利文獻 7] Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

[非專利文獻 8] Takegawa N, et al., Int. J. Cancer: 141, 1682-1689 (2017)

【發明內容】

[技術課題]

【0012】已知對腫瘤相關抗原具有特異性的抗體在癌症患者中具有治療效果。然而，無論是在此類抗體單獨不會引起患者完全緩解的情形，或是期望減少此類抗體為了呈治療性的必要劑量的情形，皆對於治療癌症的改善療法有需求。因此，需要從此類抗體獲得優異的抗腫瘤作用。

【0013】本發明之一目標係提供一種醫藥組成物，其中組合提供 CD47 蛋白質之抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體；及/或一種治療方法，其包含組合投予 CD47 蛋白質之抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體至對象。

[課題之解決手段]

【0014】為了解決上述課題而致力研究的結果，本發明人等已發現組合投予 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體展現優異的組合效果，並完成本發明。具體而言，本發明包括下列發明之態樣。

【0015】

(1)一種醫藥組成物，其包含：

- i. CD47 抑制劑；及
- ii. 對腫瘤抗原具有特異性的抗體。

(2)如(1)之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑包含 SIRP α 或 SIRP α 衍生物。

(3)如(2)之醫藥組成物，其中 SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

(4)如(1)或(2)之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑為融合蛋白質且進一步包含 Fc 區域。

(5)如(4)之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

(6)如(1)至(5)中任一項之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑為依沃帕西普(Evorpaccept)。

(7)如(2)之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

(8)如(1)之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中抗體係對 CD47 具有特異性的抗體。

(9)如(8)之醫藥組成物，其中對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單抗(Magrolimab)、利佐帕單抗(Lemsoparlimab)、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗(Ligufalimab))及 IMM-0306。

(10)如(1)之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

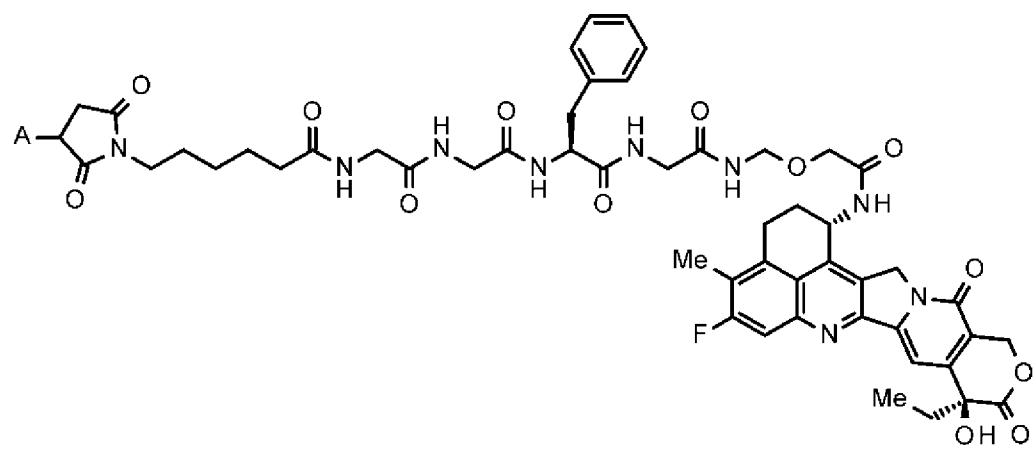
(11)如(10)之醫藥組成物，其中小分子藥劑係選自由 RRx-001 及 IMM-01 所組成的群組。

(12)如(1)至(11)中任一項之醫藥組成物，其中 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

(13)如(1)至(12)中任一項之醫藥組成物，其進一步包含抗體-藥物結合物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分，且其中抗體-藥物結合物進一步包含連接子(linker)及藥物，該對腫瘤抗原具有特異性的抗體經由該連接子連結至該藥物，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

(13a)如(1)至(12)中任一項之醫藥組成物，其進一步包含抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物包含經由連接子連結至藥物之對腫瘤抗原具有特異性的抗體，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

(14)如(13)或(13a)之醫藥組成物，其中藥物-連接子係如下式所示，



其中 A 表示與抗體的連結位置，
且其中藥物-連接子係經由硫醚鍵與對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

(15)如(1)至(14)中任一項之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

(16)如(15)之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

(17)如(16)之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(18)如(16)之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(19)如依附於(14)之(16)至(18)中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(20)如(15)之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

(21)如(20)之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(22)如(21)之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(23)如依附於(14)之(20)至(22)中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(24)如(15)之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

(25)如(24)之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(26)如(25)之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(27)如依附於(14)之(24)至(26)中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(28)如(15)之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

(29)如(28)之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(30)如(29)之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(31)如依附於(14)之(28)至(30)中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(32)如(15)之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

(33)如(32)之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(34)如(33)之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(35)如依附於(14)之(32)至(34)中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(36)如(15)之醫藥組成物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

(37)如(36)之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(38)如(37)之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(39)如依附於(14)之(36)至(38)中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(40)一種藉由與對腫瘤抗原具有特異性的抗體同時或依序投予而在治療或預防癌症中使用的 CD47 抑制劑。

(41)如(40)之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑包含 SIRP α 或 SIRP α 衍生物。

(42)如(41)之使用的 CD47 抑制劑，其中 SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99% 或 100% 序列同一性。

(43)如(40)或(41)之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑為融合蛋白質且進一步包含 Fc 區域。

(44)如(43)之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99% 或 100% 序列同一性。

(45)如(40)至(44)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑為依沃帕西普。

(46)如(41)之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

(47)如(40)之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中抗體為對 CD47 具有特異性的抗體。

(48)如(47)之使用的 CD47 抑制劑，其中對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單抗、利佐帕單抗、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗)及 IMM-0306。

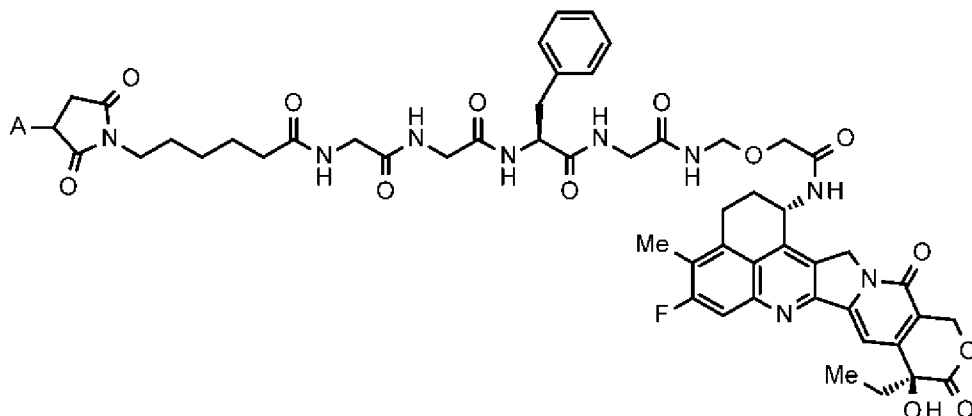
(49)如(40)之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

(50)如(49)之使用的 CD47 抑制劑，其中小分子藥劑係選自由 RRx-001 及 IMM-01 所組成的群組。

(51)如(40)至(50)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

(52)如(40)至(51)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分且其中抗體-藥物結合物包含經由連接子連結至藥物之對腫瘤抗原具有特異性的抗體，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

(53)如(52)之使用的 CD47 抑制劑，其中藥物-連接子係如下式所示，



其中 A 表示與抗體的連結位置，

且其中藥物-連接子係經由硫醚鍵與對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

(54)如(40)至(53)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

(55)如(54)之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

(56)如(55)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(57)如(55)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(58)如依附於(53)之(55)至(57)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(59)如(54)之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

(60)如(59)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(61)如(60)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(62)如依附於(53)之(59)至(61)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(63)如(54)之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

(64)如(63)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(65)如(64)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(66)如依附於(53)之(63)至(65)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(67)如(54)之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

(68)如(67)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(69)如(68)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(70)如依附於(53)之(67)至(69)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(71)如(54)之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

(72)如(71)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(73)如(72)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(74)如依附於(53)之(71)至(73)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(75)如(54)之使用的 CD47 抑制劑，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

(76)如(75)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(77)如(76)之使用的 CD47 抑制劑，其中抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(78)如依附於(53)之(75)至(77)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(79)如(40)至(78)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體為分別含於不同調配物中的活性成分。

(80)如(40)至(79)中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中癌症為選自由下列組成的群組的至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌(esophagogastric junction adenocarcinoma)、膽道癌、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、肉瘤、頭頸部癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、眼腫瘤、甲狀腺癌、胸腺癌、膽囊癌、淋巴瘤、白血病、及骨髓發育不良症候群。

(81)一種治療方法，其包含組合投予 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體至需要治療的對象。

(82)如(81)之治療方法，其中 CD47 抑制劑包含 SIRP α 或 SIRP α 衍生物。

(83)如(82)之治療方法，其中 SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

(84)如(81)或(82)之治療方法，其中 CD47 抑制劑為融合蛋白質且進一步包含 Fc 區域。

(85)如(84)之治療方法，其中 CD47 抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

(86)如(81)至(85)中任一項之治療方法，其中 CD47 抑制劑為依沃帕西普。

(87)如(82)之治療方法，其中 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

(88)如(81)之治療方法，其中 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中抗體為對 CD47 具有特異性的抗體。

(89)如(88)之治療方法，其中對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單抗、利佐帕單抗、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗)及 IMM-0306。

(90)如(81)之治療方法，其中 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

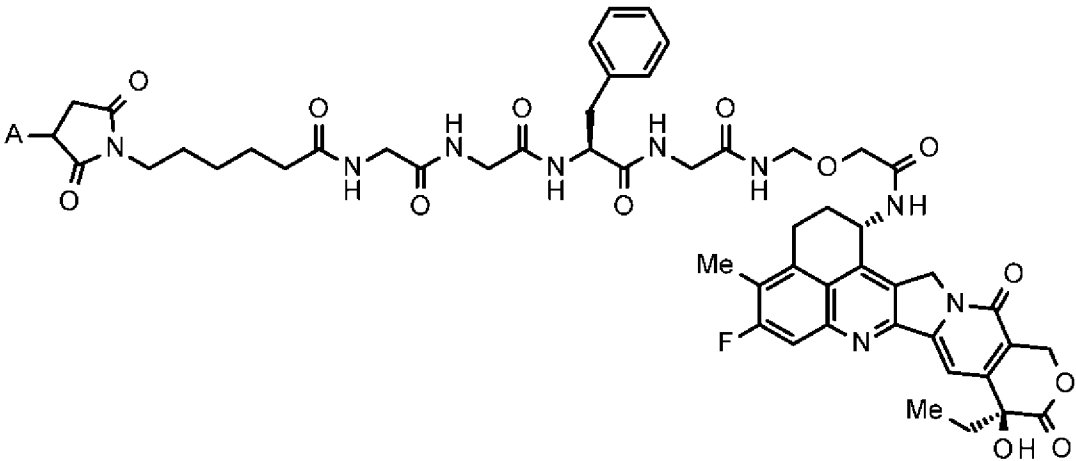
(91)如(90)之治療方法，其中小分子藥劑係選自由 RR_x-001 及 IMM-01 所組成的群組。

(92)如(81)至(91)中任一項之治療方法，其中 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

(93)如(81)至(92)中任一項之治療方法，其進一步包含投予抗體-藥物結合物，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分，且其中抗體-藥物結合物進一步包含連接子及藥物，該對腫瘤抗原具有特異性的抗體經由該連接子連結至該藥物，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

(93a)如(81)至(92)中任一項之治療方法，其進一步包含投予抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物包含經由連接子連結至藥物之對腫瘤抗原具有特異性的抗體，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

(94)如(93)或(93a)之治療方法，其中該藥物-連接子係如下式所示，



其中 A 表示與抗體的連結位置，

且其中藥物-連接子係經由硫醚鍵與對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

(95)如(81)至(94)中任一項之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

(96)如(95)之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

(97)如(96)之治療方法，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(98)如(96)之治療方法，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(99)如依附於(94)之(96)至(98)中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(100)如(95)之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

(101)如(100)之治療方法，其中抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(102)如(101)之治療方法，其中抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(103)如依附於(94)之(100)至(102)中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(104)如(95)之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

(105)如(104)之治療方法，其中抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(106)如(105)之治療方法，其中抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(107)如依附於(94)之(104)至(106)中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(108)如(95)之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

(109)如(108)之治療方法，其中抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(110)如(109)之治療方法，其中抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(111)如依附於(94)之(108)至(110)中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(112)如(95)之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

(113)如(112)之治療方法，其中抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(114)如(113)之治療方法，其中抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(115)如依附於(94)之(112)至(114)中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(116)如(95)之治療方法，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

(117)如(116)之治療方法，其中抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(118)如(117)之治療方法，其中抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(119)如依附於(94)之(116)至(118)中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(120)如(81)至(119)中任一項之治療方法，其中CD47抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體為分別含於不同調配物中的活性成分。

(121)如(81)至(120)中任一項之治療方法，其中該方法用於治療選自由下列組成的群組的至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌肉瘤、頭頸部癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、眼腫瘤、甲狀腺癌、胸腺癌、膽囊癌、淋巴瘤、白血病、及骨髓發育不良症候群。

(122)一種藉由與CD47抑制劑同時或依序投予而在治療或預防癌症中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體。

(123)如(122)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中CD47抑制劑包含SIRP α 或SIRP α 衍生物。

(124)如(123)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與SEQ ID NO: 15或16之殘基1至149具有至少80%、90%、95%、99%或100%序列同一性。

(125)如(122)或(123)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中CD47抑制劑為融合蛋白質且進一步包含Fc區域。

(126)如(125)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中CD47抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序

列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

(127)如(122)至(126)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中 CD47 抑制劑為依沃帕西普。

(128)如(123)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

(129)如(122)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中抗體為對 CD47 具有特異性的抗體。

(130)如(129)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單抗、利佐帕單抗、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗)及 IMM-0306。

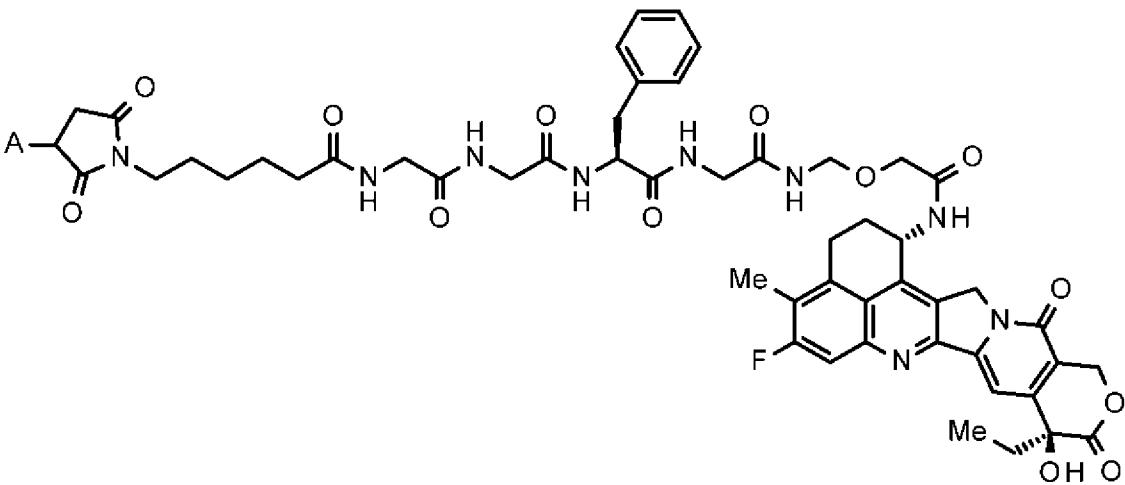
(131)如(122)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

(132)如(131)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中小分子藥劑係選自由 RRx-001 及 IMM-01 所組成的群組。

(133)如(122)至(132)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

(134)如(122)至(133)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分且其中抗體-藥物結合物包含經由連接子連結至藥物之對腫瘤抗原具有特異性的抗體，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

(135)如(134)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中藥物-連接子係如下式所示，



其中 A 表示與抗體的連結位置，
且其中藥物-連接子係經由硫醚鍵與對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

(136)如(133)至(135)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

(137)如(136)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

(138)如(137)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(139)如(137)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(140)如依附於(135)之(137)至(139)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(141)如(136)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

(142)如(141)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(143)如(142)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(144)如依附於(135)之(141)至(143)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗體-藥物結合

物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(145)如(136)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

(146)如(145)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(147)如(146)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(148)如依附於(135)之(145)至(147)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(149)如(136)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

(150)如(149)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(151)如(150)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(152)如依附於(135)之(149)至(151)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

(153)如(136)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

(154)如(153)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(155)如(154)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(156)如依附於(135)之(153)至(155)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(157)如(136)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

(158)如(157)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

(159)如(158)之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

(160)如依附於(135)之(157)至(159)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

(161)如(122)至(160)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體為分別含於不同調配物中的活性成分。

(162)如(122)至(161)中任一項之使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體，其中癌症為選自由下列組成的群組的至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、肉瘤、頭頸部癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、眼腫瘤、甲狀腺癌、胸腺癌、膽囊癌、淋巴瘤、白血病、及骨髓發育不良症候群。

[發明之有利效果]

【0016】本發明可提供一種醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體被組合投予；及/或一種治療方法，其包含組合投予 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體至對象。

[定義]

【0017】在本說明書中，「腫瘤抗原」為一種在腫瘤細胞中產生的抗原性物質。其包括「腫瘤特異性抗原」(即，僅存在於腫瘤細胞上且不存在於任何其他細胞類型上的抗原)及「腫瘤相關抗原」(即，存在於一些腫瘤細胞上且亦存在於一些正常細胞上，但在腫瘤細胞上的表現程度升高的抗原)兩者。其包括 HER2、HER3、TROP2、B7-H3、GPR20 及 CDH6。

【0018】在本說明書中，術語「SIRP α 」意指訊息調節蛋白 α 。在一些具體實施例中，SIRP α 之胺基酸序列為被揭示於 GenBank 登錄號：NP_001035111 且列於 SEQ ID NO: 14 之人類 SIRP α 蛋白質之序列。

【0019】在本說明書中，術語「CD47」意指分化簇 47 蛋白質(Cluster of Differentiation 47 protein)。在一些具體實施例中，CD47 之胺基酸序列為列於 SEQ ID NO: 13 的序列。

【0020】在本說明書中，術語「小分子」意指具有諸如少於 1000 Da 的低分子量之有機分子。

【0021】在本說明書中，術語抗體之「抗原結合片段」意指具有抗原結合活性之抗體的部分片段且包括

Fab、F(ab')₂、scFv 等。此術語亦涵括 Fab'，其為藉由在還原條件下處理 F(ab')₂ 而獲得的抗體之可變區中的單價片段。然而，此術語並未限於此等分子，只要此片段具有對抗原的結合親和力即可。再者，此等抗原結合片段不僅包括藉由以適當的酵素處理抗體蛋白質的全長分子而獲得的片段，而且還包括使用基因修飾的抗體基因在適當的宿主細胞中產生的蛋白質。

【0022】在本說明書中，在兩個胺基酸序列之間的「同一性」具有以下意義。具有完全相同的胺基酸序列之兩個胺基酸序列之間的同一性為 100%。只要其中一個胺基酸序列與另一個胺基酸序列相比而具有一個或兩個或更多個胺基酸或胺基酸殘基的取代、缺失或附加，則此等兩個胺基酸序列之間的同一性會低於 100%。考慮間隙而確定兩個序列之間的同一性的演算法或程式之例可包括彼等本領域技術人員已知者，諸如 BLAST (Altschul, et al., Nucleic Acids Res., Vol. 25, p. 3389-3402, 1997)、BLAST2 (Altschul, et al., J. Mol. Biol., Vol. 215, p. 403-410, 1990)、及 Smith-Waterman (Smith, et al., J. Mol. Biol., Vol. 147, p. 195-197, 1981)。

【0023】在本說明書中，術語「對目標抗原具有特異性的抗體」意指與無關目標抗原相比，抗體優先結合至目標抗原。

【圖式簡單說明】

【0024】

圖 1 為顯示抗 HER2 抗體的重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 1) 的圖示。

圖 2 為顯示抗 HER2 抗體之輕鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 2) 的圖示。

圖 3 為顯示抗 HER3 抗體之重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 3) 的圖示。

圖 4 為顯示抗 HER3 抗體之輕鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 4) 的圖示。

圖 5 為顯示抗 TROP2 抗體之重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 5) 的圖示。

圖 6 為顯示抗 TROP2 抗體之輕鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 6) 的圖示。

圖 7 為顯示抗 B7-H3 抗體之重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 7) 的圖示。

圖 8 為顯示抗 B7-H3 抗體之輕鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 8) 的圖示。

圖 9 為顯示抗 GPR20 抗體之重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 9) 的圖示。

圖 10 為顯示抗 GPR20 抗體之輕鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 10) 的圖示。

圖 11 為顯示抗 CDH6 抗體之重鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 11) 的圖示。

圖 12 為顯示抗 CDH6 抗體之輕鏈之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 12) 的圖示。

圖 13 為顯示 CD47 蛋白質之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 13) 的圖示。

圖 14 為顯示 GenBank 登錄號：NP_001035111 之 SIRP α 蛋白質之胺基酸序列 (SEQ ID NO: 14) 的圖示。

圖 15 為顯示 ALX148_hIgG1 構築體之胺基酸序列的圖示。

圖 16 為顯示 ALX148_mIgG1 構築體之胺基酸序列的圖示。

圖 17 為顯示下述之 ADCP (%) 活性的圖表：(A) 抗體-藥物結合物 (1) 在 JIMT-1 細胞中之 ADCP (%) 活性及 (B) 抗體-藥物結合物 (2) 在 AGS 細胞中之 ADCP (%) 活性。

圖 18 為顯示抗體-藥物結合物 (3) 在 NCI-H322 細胞中的 ADCP (%) 活性的圖表。

圖 19A 為顯示抗體-藥物結合物 (1) 及 / 或 ALX148_mIgG1 之治療日程的圖示。圖 19B 為在所指治療組中第 27 日完全緩解的動物數量之彙總。

圖 20A 為顯示抗體-藥物結合物 (2) 及 / 或 ALX148_mIgG1 之治療日程的圖示。圖 20B 為顯示以媒劑、ALX148 單一療法、抗體-藥物結合物 (2) 單一療法、或抗體-藥物結合物 (2) 及 ALX148 組合療法接種後之腫瘤體積的圖表。

【實施方式】

【0025】以下，對實施本發明之較佳模式進行說明。下述具體實施例僅用於說明本發明之典型的具體實施例之一例，並未意圖用以限定本發明之範疇。

【0026】

1. CD47 抑制劑

CD47 抑制劑為一種阻斷 CD47 與 SIRP α 之間的結合之藥劑。腫瘤細胞高度表現 CD47。當在具有吞噬活性的吞噬細胞上表現的 SIRP α 與 CD47 結合並且彼等相互作用時，「不要吃我」訊息被傳遞到吞噬細胞。以此方式，腫瘤細胞從吞噬細胞的吞噬作用中逃脫。CD47 抑制劑會抑制 CD47 與 SIRP α 之間的結合，從而抑制從腫瘤細胞向吞噬細胞傳遞「不要吃我」訊息，因而增強吞噬細胞吞噬腫瘤細胞的吞噬作用。結果，可發揮抗腫瘤作用。具有吞噬活性的吞噬細胞之例包括：巨噬細胞，諸如 M1 及 M2 巨噬細胞；以及樹突細胞，諸如未成熟樹突細胞(imDC)。

【0027】在本發明之一些具體實施例中，CD47 抑制劑為包含 SIRP α 蛋白質之多肽。例如，在一些具體實施例中，CD47 抑制劑為包含 SEQ ID NO: 14 之序列的多肽。在其他具體實施例中，CD47 抑制劑包含 SIRP α 蛋白質之衍生物，亦即，包含 SIRP α 蛋白質之片段的蛋白質及/或與 SEQ ID NO: 14 具有至少 80%、90%、95%或 99%序列同一性的蛋白質。SIRP α 蛋白質之衍生物保留對 CD47 蛋白質之結合特異性。例如，在一些具體實施例中，SIRP α 蛋白質之衍生物包含 SIRP α 蛋白質之 D1 域，尤其，於一例中，CD47 抑制劑包含與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性的多肽。

【0028】在一些替代的具體實施例中，CD47 抑制劑為一種融合蛋白質且包含 SIRP α 蛋白質或其衍生物，其在 SIRP α 蛋白質或其衍生物之 N 端或 C 端連接至另一多肽。在較佳具體實施例中，此另一多肽包含 Fc 域之區域。在此具體實施例的一些變異型中，與其野生型版本相比，Fc 域突變，以便消除或減少與 Fc γ 受體的結合。在一些包含 SIRP α 蛋白質及 Fc 域的具體實施例中，SIRP α 蛋白質直接與 Fc 域結合，而在其他具體實施例中，SIRP α 蛋白質經由之間的連接子(例如，間隔子(spacer))連結至 Fc 域。在一些另外的具體實施例中，CD47 抑制劑進一步與一或多個額外的組分諸如聚合物(例如，PEG 聚合物)連接以便改善其藥物動力學性質。

【0029】在特佳的具體實施例中，CD47 抑制劑包含一多肽，該多肽包含 SEQ ID NO: 15 之序列。應理解 SEQ ID NO: 15 之胺基酸殘基 1 至 149 對應於 SIRP α 蛋白質，而 SEQ ID NO: 15 之殘基 150 至 376 之區域對應於人類 IgG1 Fc 蛋白質。因此，在此具體實施例的一些變異型中，CD47 抑制劑包含一多肽，該多肽具有與第二區域連接的第一區域，該第一區域與 SEQ ID NO: 15 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%或 99%序列同一性，該第二區域與 SEQ ID NO: 15 之殘基 150 至 376 具有至少 80%、90%、95%或 99%序列同一性，且該多肽保留與 CD47 蛋白質的結合。

【0030】在另一較佳具體實施例中，CD47 抑制劑包含一多肽，該多肽包含 SEQ ID NO: 16 之序列。應理解

SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 1 至 149 對應於 SIRP α 蛋白質且 SEQ ID NO: 16 之殘基 150 至 371 的區域對應於小鼠 IgG1 Fc 蛋白質。因此，在此具體實施例的一些變異型中，CD47 抑制劑包含一多肽，該多肽具有與第二區域連接的第一區域，該第一區域與 SEQ ID NO: 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%或 99%序列同一性，該第二區域與 SEQ ID NO: 16 之殘基 150 至 371 具有至少 80%、90%、95%或 99%序列同一性，且該多肽保留與 CD47 蛋白質的結合。

【0031】在一特佳的具體實施例中，CD47 抑制劑為依沃帕西普，其亦已知為 ALX148。

【0032】在又另外的具體實施例中，CD47 抑制劑為 TTI-621 (WO2014/094122)、TTI-622 (WO2014/094122)、DSP-107 (WO2018/127919)及 SL-172154 之一者。

【0033】在本發明之其他具體實施例中，CD47 抑制劑為小分子藥劑。在特別的具體實施例中，小分子藥劑為 RRx-001 (J. Med. Chem. 2021, 64, 11, 7261-7271)或 IMM-01。

【0034】在一些具體實施例中，CD47 抑制劑為抗 CD47 抗體。在此種具體實施例中，抗體能以與「2. 對腫瘤抗原具有特異性的抗體」中描述的相同的方式獲得。

【0035】尤其，為單株抗體之抗 CD47 抗體可藉由下列獲得：使用 CD47 或其片段作為免疫原將哺乳動物進行免疫，諸如小鼠、大鼠、兔、倉鼠、豚鼠、馬、猴、

狗、豬、牛、山羊、綿羊，將脾臟細胞及骨髓瘤細胞融合而獲得融合瘤，並使融合瘤產生並分泌抗體。融合瘤可藉由本領域中已知的方法製造。

【0036】用作免疫原的 CD47 可基於序列資訊而化學合成或者可作為重組蛋白而獲得，其基於編碼蛋白質的 DNA 序列並根據本領域中已知的方法製造。

【0037】能以任何方法篩選抗體；較佳為藉由 Cell-ELISA，其使用以編碼 CD47 的 DNA 轉染的動物細胞。

【0038】在本發明之具體實施例中使用的抗 CD47 抗體，亦包括抗體之經修飾的變異體。此經修飾的變異體係指藉由使在本發明中使用的抗 CD47 抗體歷經化學或生物學修飾而獲得的變異體。化學修飾的變異體之例包括具有化學部分 (moiety) 與胺基酸骨架鍵聯的變異體、及具有化學部分與 N-連結型或 O-連結型碳水化合物鏈鍵聯的變異體。生物學修飾的變異體之例包括藉由轉譯後修飾 (諸如 N-連結型或 O-連結型糖苷化、N 端或 C 端加工、脫醯胺、天冬胺酸之異構化、或甲硫胺酸之氧化) 獲得的變異體、及藉由使用原核生物宿主細胞來表現而對 N 端附加甲硫胺酸殘基的變異體。再者，以便能夠檢測或單離在本發明之此種具體實施例中使用的抗 CD47 抗體而經標識的抗體，例如，酵素標識的抗體、螢光標識的抗體及親和力標識的抗體，亦被包括於經修飾的變異體的意義中。在本發明中使用的抗 CD47 抗體之此種經修飾的變異體係有用於例如改善抗體之穩定性及血液滯留、降低其抗原性、或者檢測或單離抗體。

【0039】注意，已知在培養的哺乳動物細胞中產生的抗體之重鏈的羧基末端的離胺酸殘基缺失(*Journal of Chromatography A*, 705: 129-134 (1995))。亦已知在培養的哺乳動物細胞中產生的抗體之重鏈的羧基末端的二個胺基酸殘基(甘胺酸及離胺酸)缺失且新位於羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化(*Analytical Biochemistry*, 360: 75-83 (2007))。然而，此種重鏈序列的缺失及修飾不影響抗體的抗原結合親和力及效應功能(例如，補體的活化、抗體依賴性細胞毒殺作用)。因此，在本發明之具體實施例中使用的抗 CD47 抗體中，亦包括歷經此種修飾的抗體及其功能性片段，且亦包含在重鏈羧基末端有一個或二個胺基酸缺失的缺失變異體、具有醯胺化的殘基的缺失變異體(例如，羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化的重鏈)。注意，在本發明之具體實施例中使用的抗 CD47 抗體之重鏈的羧基末端具有缺失的缺失變異體的類型不限於上述變異體，只要抗原結合親和力及效應功能被保留即可。構成本發明中使用的抗 CD47 抗體的兩條重鏈可為選自由全長重鏈及上述具有缺失的重鏈所組成的群組之一者，或可為選自此群組的兩種類型的組合。各缺失變異體之量的比率可受到產生本發明中使用的抗 CD47 抗體的培養的哺乳動物細胞的類型及培養條件的影響；然而，較佳可例示在本發明中使用的抗 CD47 抗體兩條重鏈兩者中羧基末端的 1 個胺基酸殘基缺失的抗體。

【0040】本發明中使用的抗 CD47 抗體包括為了降低對人類的異種抗原性而修飾的嵌合抗體及人源化抗體。人源化抗體亦稱為 CDR 移植的抗體。

【0041】嵌合抗體係指由非人類動物之抗體的輕鏈可變區及重鏈可變區、以及人類抗體的輕鏈恆定區及重鏈恆定區所組成的抗體。嵌合抗體可藉由下述方法製備：從產生抗 CD47 抗體之融合瘤取得編碼輕鏈可變區之 cDNA 及編碼重鏈可變區之 cDNA，將 cDNA 插入至具有編碼人類抗體的輕鏈恆定區及重鏈恆定區之 cDNA 的表現載體，以構築嵌合抗體表現載體，將嵌合抗體表現載體導入至宿主細胞並使抗體表現。

【0042】已知培養的哺乳動物細胞中生產的抗體中，在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失 (Tsubaki et.al., Int. J. Biol. Macromol, 139-147, 2013)。然而，該重鏈序列的缺失不影響抗體之抗原結合親和力及效應功能(例如，補體的活化及抗體依賴性細胞毒殺作用)。因此，在本發明中，包含重鏈之羧基末端缺少離胺酸殘基的抗體。

【0043】抗 CD47 抗體之具體例包括：馬格利單抗 (INN RN：2169232-81-7)、利佐帕單抗 (INN RN：2377483-71-9)、AO-176 (WO20198370)、SRF-231 (WO18236904)、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗)及 IMM-0306。

【0044】

2.對腫瘤抗原具有特異性的抗體

本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體可衍生自任何物種且較佳為衍生自人類、大鼠、小鼠或兔的抗體。在抗體源自人類物種以外的物種之情形，較佳為使用周知技術而進行嵌合化或人源化。對腫瘤抗原具有特異性的抗體可為多株抗體或單株抗體，且較佳為單株抗體。

【0045】對腫瘤抗原具有特異性的抗體為具有能夠靶向癌細胞的特徵的抗體且較佳為具備例如辨識癌細胞的特性、與癌細胞結合的特性、內化至癌細胞內的特性、及/或對於癌細胞的殺細胞活性之抗體。

【0046】抗體對癌細胞之結合活性可使用流式細胞測量術而確認。使用下列可確認抗體內化至腫瘤細胞中：(1)使用會與治療抗體結合之二級抗體(經螢光標識)，在螢光顯微鏡下將被併入細胞內的抗體可視化之測定(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)；(2)使用會與治療抗體結合之二級抗體(經螢光標識)而測量被併入細胞內的螢光強度之測定(Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 5268-5282, December 2004)；或(3)使用會與治療抗體結合之免疫毒素之 Mab-ZAP 測定，其中在被併入細胞內時釋出毒素而抑制細胞生長(Bio Techniques 28: 162-165, January 2000)。就免疫毒素而言，可使用白喉毒素催化域與 G 蛋白之重組複合蛋白質。

【0047】可藉由確定對細胞生長之抑制活性而活體外確認抗體的抗腫瘤活性。例如培養過度表現抗體之目標蛋白質的癌細胞株，以不同的濃度對培養系統添加抗體，確定對於灶(focus)形成、群落(colony)形成及球形體(spheroid)生長的抑制活性。可活體內確認抗腫瘤活性，例如藉由對具有移植的高度表現目標蛋白質的癌細胞株之裸鼠投予抗體，並確定癌細胞的變化。

【0048】對腫瘤抗原具有特異性的抗體本身具有抗腫瘤效果為較佳，但並非必要。在具體實施例中，對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分，還需另外考慮的是，為了特異性及選擇性地發揮抗腫瘤化合物對癌細胞的細胞毒性活性之目的，重要且亦較佳為抗體應具有內化以移行至癌細胞中的特性。

【0049】本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體可藉由本領域中已知的程序而獲得。例如，抗體可使用本領域中通常實施的方法而獲得，其涉及將抗原性多肽(即，腫瘤抗原)對動物進行免疫，並收集及純化於活體內所產生的抗體。抗原的來源並未限於人類，可將源自諸如小鼠、大鼠等之非人類動物之抗原對動物進行免疫。在此情形中，可測試會結合至所獲得的異源抗原之抗體與人類抗原之交叉反應性，而篩選出可應用於人類疾病的抗體。

【0050】或者，依據本領域中已知的方法將生產對抗原的抗體之生產抗體的細胞與骨髓瘤細胞融合(例如，Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497；

Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p.365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)), 而建立融合瘤，進而可由其獲得單株抗體。

【0051】可藉由將宿主細胞進行基因工程以生產編碼抗原性蛋白質的基因而獲得抗原。具體而言，製備允許表現抗原基因的載體並將其轉移至宿主細胞而表現該基因。可純化如此表現的抗原。亦可藉由以經上述基因工程之表現抗原的細胞、或者表現該抗原的細胞株將動物進行免疫的方法而獲得抗體。

【0052】對腫瘤抗原具有特異性的抗體較佳為以降低對於人類的異源抗原性為目的而藉由人工修飾獲得的重組抗體，諸如嵌合抗體或人源化抗體；或者較佳為僅具有源自人類之抗體的基因序列之抗體，即人類抗體。此等抗體可使用已知的方法製造。

【0053】就嵌合抗體而言，可例示抗體可變區及恆定區源自不同物種的抗體，例如，源自小鼠或大鼠的抗體可變區與源自人類的抗體恆定區連結的嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 6851-6855, (1984))。

【0054】就人源化抗體而言，可例示：藉由僅將異源抗體的互補性決定區(complementarity determining region；CDR)併入至源自人類的抗體中而獲得的抗體(Nature (1986) 321, pp. 522-525)；及藉由將異源抗體之框架的部分胺基酸殘基以及異源抗體的 CDR 序列以 CDR 移植法(CDR-grafting method)移植到人類抗體上而獲得的抗體(WO 90/07861)；以及使用基因轉換誘變

(gene conversion mutagenesis)策略的人源化抗體(美國專利第 5821337 號)。

【0055】就人類抗體而言，可例示藉由使用具有包括人類抗體的重鏈與輕鏈之基因的人類染色體片段之產生人類抗體的小鼠而產生的抗體(參照 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)。或者，可例示自人類抗體庫選出的抗體之藉由噬菌體展示(phage display)所獲得的抗體(參照 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)。

【0056】在對腫瘤抗原具有特異性的抗體中，亦包括抗體之經修飾的變異體。經修飾的變異體係指藉由使對腫瘤抗原具有特異性的抗體經歷化學或生物學修飾而獲得的變異體。化學修飾的變異體之例包括下列變異體：包括化學部分與胺基酸骨架鍵聯的變異體、包括化學部分與 N-連結型或 O-連結型碳水化合物鏈鍵聯的變

異體等。生物學修飾的變異體之例包括：藉由轉譯後修飾(諸如 N-連結型或 O-連結型醣苷化、N-或 C-端加工、脫醯胺、天冬胺酸的異構化、或甲硫胺酸的氧化)獲得的變異體、及藉由在原核宿主細胞中表現而將甲硫胺酸殘基附加到 N 端的變異體。再者，以便能夠檢測或單離依據本發明之抗體或抗原而經標識的抗體，例如酵素標識的抗體、螢光標識的抗體、及親和力標識抗體，亦包括於經修飾的變異體的意義中。對腫瘤抗原具有特異性的抗體之此種經修飾的變異體係有用於改善抗體的穩定性及血液滯留、減少其抗原性、檢測或單離抗體或抗原等。

【0057】再者，藉由調節與對腫瘤抗原具有特異性的抗體連接的聚醣的修飾(醣苷化、去岩藻醣苷化(defucosylation)等)，可增強抗體依賴性細胞毒性活性。作為調節抗體的聚醣之修飾的技術，已知國際公開案號 WO 99/54342、國際公開案號 WO 00/61739、國際公開案號 WO 02/31140、國際公開案號 WO 2007/133855、及國際公開案號 WO 2013/120066 等。然而，該技術並未限於彼等。在對腫瘤抗原具有特異性的抗體中，亦包括聚醣之修飾被調節的抗體。

【0058】已知在培養的哺乳動物細胞中產生的抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失(Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995))，並且亦已知在培養的哺乳動物細胞中產生的抗體重鏈羧基末端的兩個胺基酸殘基(甘胺酸及離胺酸)缺失且新位於羧基末端的

脯胺酸殘基被醯胺化 (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007))。然而，此種重鏈序列的缺失及修飾不影響抗體的抗原結合親和力及效應功能(補體的活化、抗體依賴性細胞毒殺作用等)。因此，在對腫瘤抗原具有特異性的抗體中，亦包括歷經此種修飾的抗體及抗體的功能片段，且亦包括在重鏈的羧基末端缺失一個或兩個胺基酸的缺失變異體、具有醯胺化殘基的缺失變異體(例如，羧基末端脯胺酸殘基已被醯胺的重鏈)等。依據本發明之抗體的重鏈羧基末端具有缺失的缺失變異體的類型並未限於上述變異體，只要抗原結合親和力及效應功能被保留即可。構成對腫瘤抗原具有特異性的抗體的兩條重鏈可為選自由全長重鏈及上述缺失變異體所組成的群組之一種類型，或可為從中選擇的兩種類型的組合。每個缺失變異體的量的比率可受到產生依據本發明之抗體的培養的哺乳動物細胞的類型及培養條件的影響；然而，較佳可例示在對腫瘤抗原具有特異性的抗體兩條重鏈兩者中羧基末端的一個胺基酸殘基缺失的抗體。

【0059】作為對腫瘤抗原具有特異性的抗體的同型(isotype)，可例示例如 IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)，較佳可例示 IgG1、IgG2 或 IgG4。

【0060】對腫瘤抗原具有特異性的抗體之例可包括但未特別限於抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 CD3 抗體、抗 CD30 抗體、抗 CD33 抗體、抗 CD37 抗體、抗 CD56 抗體、抗 CD98 抗體、抗 DR5 抗體、抗 EGFR 抗體、抗 EPHA2 抗體、抗

FGFR2 抗體、抗 FGFR4 抗體、抗 FOLR1 抗體、抗 VEGF 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CD22 抗體、抗 CD70 抗體、抗 PSMA 抗體、抗 CEA 抗體、抗間皮素(Mesothelin)抗體、抗 A33 抗體、抗 CanAg 抗體、抗 Cripto 抗體、抗 G250 抗體、抗 MUC1 抗體、抗 GPNMB 抗體、抗整合素抗體、抗肌腱蛋白-C (Tenascin-C)抗體、抗 SLC44A4 抗體、抗 GPR20 抗體、及抗 CDH6 抗體，且較佳可例示抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、及抗 CDH6 抗體。

【0061】在一些具體實施例中，對腫瘤相關抗原具有特異性的抗體包含多重抗體，各抗體對不同腫瘤抗原具有特異性。例如，在一些具體實施例中，提供兩種抗體，各對不同腫瘤相關抗原具有特異性。更一般而言，在一些具體實施例中，提供多重抗體，各抗體對不同腫瘤抗原具有特異性且各抗體獨立選自下列群組：抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 CD3 抗體、抗 CD30 抗體、抗 CD33 抗體、抗 CD37 抗體、抗 CD56 抗體、抗 CD98 抗體、抗 DR5 抗體、抗 EGFR 抗體、抗 EPHA2 抗體、抗 FGFR2 抗體、抗 FGFR4 抗體、抗 FOLR1 抗體、抗 VEGF 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CD22 抗體、抗 CD70 抗體、抗 PSMA 抗體、抗 CEA 抗體、抗間皮素抗體、抗 A33 抗體、抗 CanAg 抗體、抗 Cripto 抗體、抗 G250 抗體、抗 MUC1 抗體、抗 GPNMB 抗體、抗整合素抗體、抗肌腱蛋白-C 抗體、抗 SLC44A4 抗體、抗 GPR20 抗體、及抗 CDH6

抗體；以及抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、及抗 CDH6 抗體。

【0062】在本說明書中，術語「抗 HER2 抗體」係指會特異性地結合至 HER2(人類上皮生長因子受體第 2 型 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2)；ErbB-2)的抗體，較佳具有藉由與 HER2 結合而內化於表現 HER2 的細胞中之活性。

【0063】抗 HER2 抗體之例包括曲妥珠單抗 (trastuzumab) (美國專利第 5821337 號)及帕妥珠單抗 (pertuzumab) (國際公開案號 WO 01/00245)，且較佳可例示曲妥珠單抗。

【0064】抗 HER2 抗體較佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 26 至 33 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 51 至 58 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2 及由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 97 至 109 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 27 至 32 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 50 至 52 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2 及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 89 至 97 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3；且更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 120 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 107 所組成的胺基酸

序列所組成的輕鏈可變區；且又更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成；或一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成。

【0065】在本說明書中，術語「抗 HER3 抗體」係指會特異性地結合至 HER3(人類上皮生長因子受體第 3 型；ErbB-3)的抗體，較佳具有藉由與 HER3 結合而內化於表現 HER3 的細胞中之活性。

【0066】抗 HER3 抗體之例包括派崔單抗(patritumab) (U3-1287)、U1-59(國際公開案號 WO 2007/077028)、MM-121(瑟瑞妥單抗(seribantumab))、國際公開案號 WO 2008/100624 描述的抗 ERBB3 抗體、RG-7116(倫雷珠單抗(lumretuzumab))、及 LJM-716(埃吉妥單抗(elgemtumab))，且較佳可例示派崔單抗及 U1-59。

【0067】抗 HER3 抗體較佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸殘基 26 至 35 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸殘基 50 至 65 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸殘基 98 至 106 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 4 之胺

基 酸 殘 基 24 至 39 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 CDRL1、由 SEQ ID NO: 4 之 胺 基 酸 殘 基 56 至 62 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 CDRL2、及 由 SEQ ID NO: 4 之 胺 基 酸 殘 基 95 至 103 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 CDRL3；

更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 3 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 117 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 重 鏈 可 變 區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 4 之 胺 基 酸 殘 基 1 至 113 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的 輕 鏈 可 變 區；及

又更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體或該抗體之變異體，該重鏈由 SEQ ID NO: 3 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 4 所 表 示 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成，該變異體中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【0068】在本說明書中，術語「抗 TROP2 抗體」係指會特異性結合至 TROP2 (TACSTD2：腫瘤鈣訊息傳遞蛋白 2 (Tumor calcium signal transducer 2)；EGP-1)的抗體，且較佳具有藉由與 TROP2 結合而內化於表現 TROP2 的細胞中之活性。

【0069】抗 TROP2 抗體之例包括 hTINA1-H1L1(國際公開案號 WO 2015/098099)。

【0070】抗 TROP2 抗體較佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 5 之 胺 基 酸 殘 基 50 至 54 所 組 成 的 胺 基 酸 序 列 所 組 成 的

CDRH1、由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 69 至 85 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 118 至 129 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 44 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 70 至 76 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 109 至 117 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3；

更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 140 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 129 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區；及

又更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體或該抗體之變異體，該重鏈由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成，該變異體中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【0071】在本說明書中，術語「抗 B7-H3 抗體」係指會特異性結合至 B7-H3 (B 細胞抗原 #7 同源物 3 (B cell antigen #7 homolog 3)；PD-L3；CD276)的抗體，且較佳具有藉由與 B7-H3 結合而內化於表現 B7-H3 的細胞中之活性。

【0072】抗 B7-H3 抗體之例包括 M30-H1-L4(國際公開案號 WO 2014/057687)。

【0073】抗 B7-H3 抗體較佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 50 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 69 至 85 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 118 至 130 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 44 至 53 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 69 至 75 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 108 至 116 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3；

更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 141 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 128 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區；及

又更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體或該抗體之變異體，該重鏈由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成，該變異體中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【0074】在本說明書中，術語「抗 GPR20 抗體」係指會特異性結合至 GPR20 (G 蛋白質偶合受體 20 (G Protein-coupled receptor 20))的抗體，且較佳具有藉由與 GPR20 結合而內化於表現 GPR20 的細胞中之活性。

【0075】抗 GPR20 抗體之例包括 h046-H4e/L7(國際公開案號 WO 2018/135501)。

【0076】抗 GPR20 抗體較佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 45 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 69 至 78 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 118 至 131 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 44 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 70 至 76 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 109 至 117 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3；

更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 142 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 129 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區；及

又更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體或該抗體之變異體，該重鏈由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至

472 所組成的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成，該變異體中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【0077】在本說明書中，術語「抗 CDH6 抗體」係指會特異性結合至 CDH6(鈣黏蛋白-6)的抗體，且較佳具有藉由與 CDH6 結合而內化於表現 CDH6 的細胞中之活性。

【0078】抗 CDH6 抗體之例包括 H01L02(國際公開案號 WO 2018/212136)。

【0079】抗 CDH6 抗體較佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 45 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 69 至 78 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 118 至 130 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈係由下列組成：由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 44 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 70 至 76 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2 及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 109 至 116 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3；

更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 141 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 128 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區；及

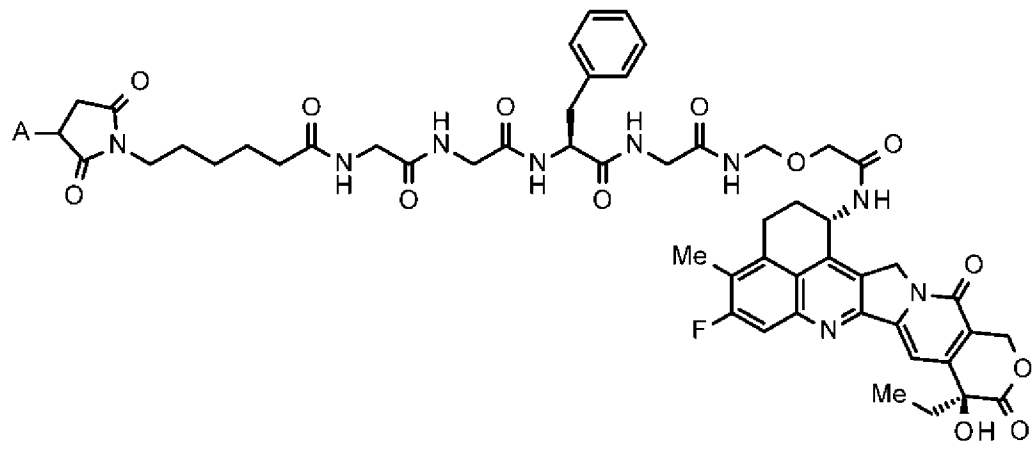
又更佳為一種包含下述重鏈及輕鏈的抗體或該抗體之變異體，該重鏈由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成，該輕鏈由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成，該變異體中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【 0080 】

3. 抗體-藥物結合物

在本發明之一些具體實施例中，對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分，該抗體-藥物結合物包含經由連接子與藥物連結之對腫瘤抗原具有特異性的抗體。在抗體-藥物結合物中由連接子及藥物所組成的部分結構稱為「藥物-連接子」。

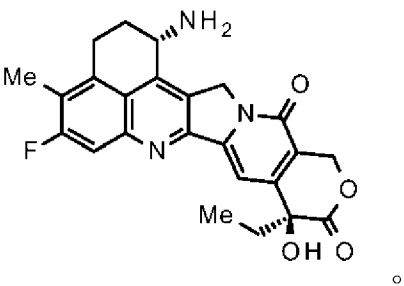
【 0081 】 特佳為抗體-藥物結合物係一種抗體-藥物結合物，其中由下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵結合至對腫瘤抗原具有特異性的抗體，



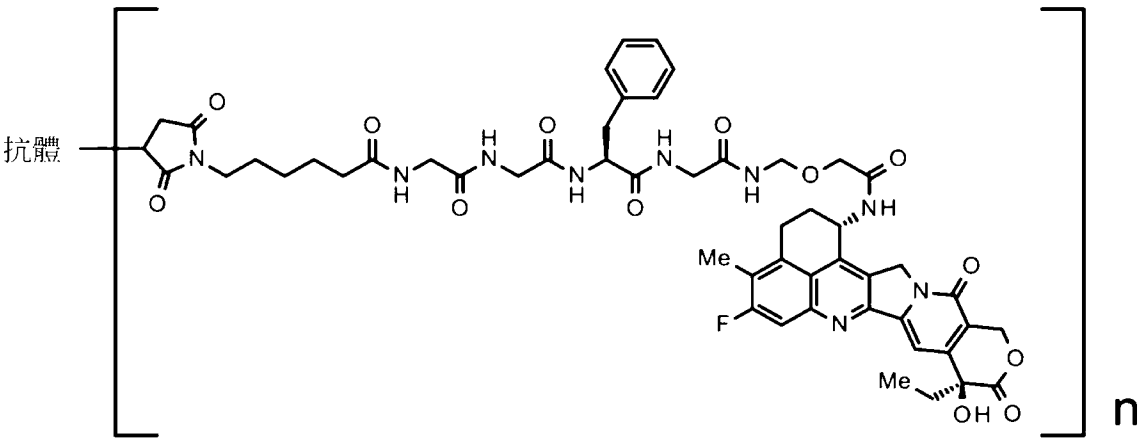
其中 A 表示與抗體的連結位置。

【 0082 】 藥物-連接子連結至在抗體之鏈間雙硫鍵位點(重鏈之間的 2 個位點、及重鏈與輕鏈之間的 2 個位點)上形成的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基的硫原子)。

【 0083 】 藥物 - 連接子之具體實施例包括作為組件的依喜替康 (IUPAC 名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氫-9-羥基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(亦表示為化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))，其為拓撲異構酶 I 抑制劑。依喜替康為具有抗腫瘤效果之喜樹鹼 (camptothecin) 衍生物，由下式表示，



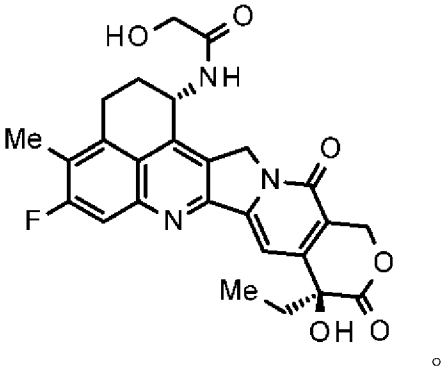
【 0084 】 本發明之具體實施例中使用的抗體 - 藥物結合物亦可由下式表示，



其中，藥物 - 連接子經由硫醚鍵結合至對腫瘤抗原具有特異性的抗體。n 的意義與所謂的結合的藥物分子的平均數 (DAR；藥物對抗體比 (Drug-to-Antibody

Ratio))相同，表明每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數。

【0085】移行至癌細胞中後，本發明之具體實施例中使用的抗體-藥物結合物在連接子部分被切割以釋放由下式表示的化合物(下文稱為化合物(A))，



【0086】前述化合物被推斷係本發明之此種具體實施例中使用的抗體-藥物結合物的至少一些抗腫瘤活性的原始來源，且已被證實具有拓樸異構酶 I 抑制效果 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22 (20) :5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

【0087】拓樸異構酶 I 為一種酵素，其切割 DNA 單股並將所切割的片段再接合，涉及 DNA 高級結構 (higher order structure) 的轉換及 DNA 的合成。如此，具有拓樸異構酶 I 抑制效果的藥物會抑制 DNA 合成以在細胞週期的 S 期 (DNA 合成期) 停止細胞分裂並誘導細胞凋亡 (細胞死亡) 以抑制癌細胞增殖。

【0088】本發明之具體實施例中使用的抗體-藥物結合物亦已知具有旁觀者效應 (bystander effect) (Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。

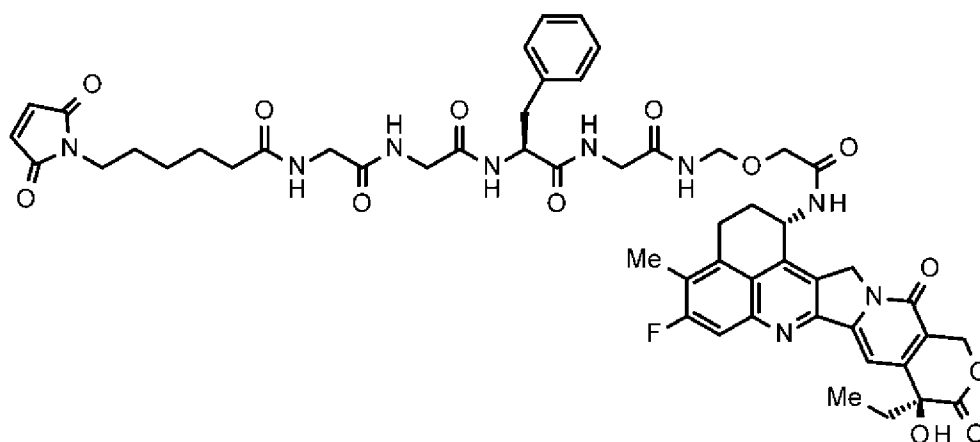
【0089】旁觀者效應係通過本發明之此種具體實施例中使用的抗體-藥物結合物內化於表現目標之癌細胞中的過程而發揮，前述化合物被釋放然後亦對存在於其周圍但不表現目標的癌細胞發揮抗腫瘤效果。

【0090】當依據本發明之此種具體實施例之抗體-藥物結合物係與 CD47 抑制劑組合使用時，此旁觀者效應亦發揮作為優異的抗腫瘤效果。

【0091】

4. 抗體-藥物結合物之生產

在生產依據本發明之抗體-藥物結合物中使用的藥物-連接子中間體係由下式表示。



【0092】藥物-連接子可表示為化學名 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺，可參考國際公開案號 WO 2014/057687、國際公開案號 WO 2015/098099、國

際公開案號 WO 2015/115091、國際公開案號 WO 2015/155998、及國際公開案號 WO 2019/044947 中的說明而生產。

【0093】可藉由使上述藥物-連接子中間體與具有硫醇基(或亦稱為硫氫基(sulfhydryl))的抗體反應而生產本發明之具體實施例中使用的抗體-藥物結合物，該抗體係對腫瘤抗原具有特異性。

【0094】具有硫氫基的抗體可藉由本領域中周知的方法而獲得(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996))。例如，藉由抗體中的每個鏈間雙硫鍵使用 0.3 至 3 莫耳當量之還原劑，諸如參(2-羧基乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)，並在含有諸如乙二胺四乙酸(EDTA)之螯合劑的緩衝溶液中與抗體反應，可獲得抗體中的鏈間雙硫鍵部分或完全還原之具有硫氫基的抗體。

【0095】再者，藉由每個具有硫氫基的抗體使用 2 至 20 莫耳當量之藥物-連接子中間體，可製造每抗體分子結合 2 個至 8 個藥物分子的抗體-藥物結合物。

【0096】可藉由例如下述方法確定所生產的抗體-藥物結合物之每抗體分子結合的藥物分子之平均數：基於測量抗體-藥物結合物及其結合前驅物在 280 nm 及 370 nm 兩個波長的 UV 吸光度的計算方法(UV 法)、或基於通過 HPLC 測量對藉由以還原劑處理抗體-藥物結合物所獲得的片段進行定量的計算方法(HPLC 方法)。

【0097】抗體與藥物-連接子中間體之間的結合及抗體-藥物結合物之每抗體分子結合的藥物分子的平均數之計算，可參考國際公開案號 WO 2014/057687、國際公開案號 WO 2015/098099、國際公開案號 WO 2015/115091、國際公開案號 WO 2015/155998、國際公開案號 WO 2018/135501、及國際公開案號 WO 2018/212136 等中的說明而進行。

【0098】在本發明中，「抗 HER2 抗體-藥物結合物」表示依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物。

【0099】在抗 HER2 抗體-藥物結合物中每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳為 7 至 8，又更佳為 7.5 至 8，且又更佳為約 8。

【0100】抗 HER2 抗體-藥物結合物可參考國際公開案號 WO 2015/115091 等中的說明而生產。

【0101】在本發明中，術語「抗 HER3 抗體-藥物結合物」係指使在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體之抗體-藥物結合物。

【0102】在抗 HER3 抗體-藥物結合物中每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳為 7 至 8，又更佳為 7.5 至 8，且又更佳為約 8。

【0103】抗 HER3 抗體-藥物結合物可參考國際公開案號 WO 2015/155998 等中的說明而生產。

【0104】在本發明中，術語「抗 TROP2 抗體-藥物結合物」係指使在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體之抗體-藥物結合物。

【0105】在抗 TROP2 抗體-藥物結合物中每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 5，又更佳為 3.5 至 4.5，且又更佳為約 4。

【0106】抗 TROP2 抗體-藥物結合物可參考國際公開案號 WO 2015/098099 等中的說明而生產。

【0107】在本發明中，術語「抗 B7-H3 抗體-藥物結合物」係指使在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體之抗體-藥物結合物。

【0108】在抗 B7-H3 抗體-藥物結合物中每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 5，又更佳為 3.5 至 4.5，且又更佳為約 4。

【0109】本發明中使用的抗 B7-H3 抗體-藥物結合物可參考國際公開案號 WO 2014/057687 等中的說明而生產。

【0110】在本發明中，術語「抗 GPR20 抗體-藥物結合物」係指使在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體之抗體-藥物結合物。

【0111】在抗 GPR20 抗體-藥物結合物中每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳為 7 至 8，又更佳為 7.5 至 8，且又更佳為約 8。

【0112】抗 GPR20 抗體-藥物結合物可參考國際公開案號 WO 2018/135501 等中的說明而生產。

【0113】在本發明中，術語「抗 CDH6 抗體-藥物結合物」係指使在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體之抗體-藥物結合物。

【0114】在抗 CDH6 抗體-藥物結合物中每抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳為 7 至 8，又更佳為 7.5 至 8，且又更佳為約 8。

【0115】抗 CDH6 抗體-藥物結合物可參考國際公開案號 WO 2018/212136 等中的說明而生產。

【0116】

5.免疫原性細胞死亡(immunogenic cell death)與 CD47 抑制劑之間的關係

免疫原性細胞死亡(ICD)係以下述為特徵的細胞死亡：細胞內分子諸如 ATP 及 HMGB1(高遷移率族 box1 蛋白(High-mobility group box1 protein))的大量釋放；以及細胞表面上鈣網伴護蛋白(calreticulin；CRT)的暴露。此等為危險訊息，會活化免疫細胞。已報告 ATP 負責募集並活化樹突細胞(DC)及巨噬細胞；HMGB1 負責增強諸如 I 型 IFN 的發炎細胞激素的產生；且 CRT 作為「吃我訊息(eat-me-signal)」並增強自死亡的細胞攝取抗原(Nature Reviews Immunology. 2017, 17, 97-111)。簡而言之，癌細胞發生 ICD，並可誘發針對癌細胞的免疫力(抗腫瘤免疫力)。作為誘發 ICD 的抗癌劑，已知例如蔥環

藥物、奧沙利鉑 (Oxaliplatin) 及環磷醯胺 (Cyclophosphamide)；然而，例如歐洲紫杉醇 (Docetaxel)、絲裂黴素 C (Mitomycin C) 未證實會誘發 ICD。ICD 效應的存在與否不僅可基於藉由添加藥劑是否檢測到危險訊息進行體外評估，還可基於疫苗接種測定進行體內評估。在後者中，以藥劑處理癌細胞並將其移植到免疫活性的小鼠 (immunocompetent mouse) 內。一週後，未經藥劑處理的癌細胞被移植到對側。此時，若已藉由癌細胞形成免疫記憶，則會引起 ICD，抑制所移植的癌細胞的植入及增殖 (Cancer Research, 2017, 77, 2686-2698)。

【0117】為了藉由 ICD 形成免疫記憶，重要的是骨髓細胞諸如樹突細胞及巨噬細胞攝取癌抗原。於此時，推測骨髓細胞與癌細胞之間藉由 SIRP α -CD47 傳遞了「不要吃我訊息」。若投予 CD47 抑制劑，可抑制訊息傳遞並增強吞噬作用。結果，可增強癌抗原的攝取。樹突細胞及/或巨噬細胞攝取的癌抗原在細胞內被加工成 8-30 個單體單元 (mer) 的肽片段，其被呈現在 MHC 上。MHC 有兩類，I 類及 II 類。呈現至 MHC I 類的約 9 個單體單元抗原肽活化 CD8+T 細胞；而呈現至 MHC II 類的約 15 個單體單元抗原肽活化 CD4+T。通常，外來抗原在骨髓細胞中被加工並呈現至 MHC II 類；然而，部分 DC 子集將外源抗原呈現至 MHC I 類並活化對癌細胞發揮細胞毒性活性的 CD8+T；簡而言之，部分 DC 子集具有交叉呈現能力。

【0118】具有在其中整合有特布利辛(Tubulysin)、吡咯并苯并二氮呋(PBD)及 MMAE 的抗體-藥物結合物的情形，過去已報告其中整合具有殺細胞活性的藥物之抗體-藥物結合物與 ICD 誘導的關係(Cancer Research, 2017, 77, 2686-2698 或 ONCOIMMUNOLOGY, 2019, 8(4), e1565859)。關於本發明中使用的含有 TpoI 抑制劑(化合物(A))作為有效負載(payload)之抗體-藥物結合物，僅已報告 HMGB1 從以化合物(A)處理的細胞中被釋放且有限的抗腫瘤作用係藉由經處理的細胞之接種而發揮(Clin. Invest. 2020: 130(1): 374-388)。此次發現下列：1) 化合物(A)不僅誘導 HMGB1 之釋放，而且還誘導其他危險訊息從垂死癌細胞之釋放；及 2) 化合物(A)活化存在於癌症微環境下的免疫細胞並增強癌抗原特異性 T 細胞群誘導抗腫瘤免疫力。

【0119】現解釋本發明之作用機制。首先，對腫瘤抗原具有特異性的抗體會與癌細胞結合。抗體因此經由附近的免疫細胞誘導 ADCP。其次，CD47 抑制劑藉由消除癌細胞呈現的「不要吃我訊息」而增強 ADCP 活性。第三，在對腫瘤抗原具有特異性的抗體為 ADC 的一部分之具體實施例中，抗體將藥物遞送至癌細胞，藥物有效負載從而誘導癌細胞的免疫原性細胞死亡(達到細胞亦未被吞噬的程度)，其釋放諸如 ATP 及 HMGB1 的發炎分子。此等分子可活化免疫細胞。因此，在 CD47 抑制劑存在下，由藥物有效負載及抗體-藥物結合物的抗體部分增強的 ADCP 所致的免疫原性細胞死亡有助於抗腫瘤免疫力。

【 0120 】

6. 治療、劑量及組合

根據本發明之治療方法，將 CD47 抑制劑與對腫瘤抗原具有特異性的抗體組合投予。

【 0121 】 在本發明之治療方法的一些具體實施例中，CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體作為活性成分被分別含於不同調配物中。在一些具體實施例中，CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體被同時投予，而於其他具體實施例中，彼等在不同時間被投予(即，依序地)。在又另外的具體實施例中，CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體作為活性成分被含於單一調配物中且被一起投予。

【 0122 】 本發明之醫藥組成物或治療方法可用於治療癌症，較佳用於治療選自由下列組成的群組之至少一種疾病：乳癌、胃癌(亦稱為胃腺癌)、結腸直腸癌(亦稱為結腸及直腸癌，包括結腸癌及直腸癌)、肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、食道癌、頭頸部癌(包括唾液腺癌及咽癌)、胃食道接合部腺癌、膽道癌(包括膽管癌)、膽囊癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、尿道上皮癌(urothelial cancer)、前列腺癌、膀胱癌、胃腸道間質瘤、子宮頸癌、鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、胸腺癌、陰莖癌、白血病、淋巴瘤、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、骨髓發育不良症候群、腦腫瘤、神經膠質瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、骨肉瘤、

及黑色素瘤；更佳為用於治療選自由下列組成的群組之至少一種癌症：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤；且又更佳為用於治療選自由下列組成的群組之至少一種癌症：乳癌、胃癌、肺癌、及卵巢癌。

【0123】在較佳具體實施例中，藉由檢驗癌症類型及/或存在的腫瘤標記而確定對腫瘤抗原具有特異性的抗體之特異性。例如，若在癌症中發現 HER2 表現，較佳可使用抗 HER2 抗體；若在癌症中發現 HER3 表現，較佳可使用抗 HER3 抗體；若在癌症中發現 TROP2 表現，較佳可使用抗 TROP2 抗體；若在癌症中發現 B7-H3 表現，較佳可使用抗 B7-H3 抗體；若在癌症中發現 GPR20 表現，較佳可使用抗 GPR20 抗體；若在癌症中發現 CDH6 表現，較佳可使用抗 CDH6 抗體。

【0124】HER2、HER3、TROP2、B7-H3、GPR20、及 CDH6 以及其他的腫瘤標記之存在或不存在可藉由下述而檢查，例如，自癌症患者收集腫瘤組織，使經福馬林固定之石蠟包埋檢體 (FFPE) 進行基因產物 (蛋白質) 層級的檢驗，諸如免疫組織化學 (IHC) 法、流式細胞測量術、西方墨點法，或進行基因轉譯層級的檢驗，諸如原位雜交法 (ISH)、定量的 PCR 法 (q-PCR)、微陣列分析；或者，亦可藉由下述而檢查，自癌症患者收集無細胞血液循環性腫瘤 DNA (ctDNA) 並使其進行使用諸如次世代定序 (NGS) 的方法的檢驗。

【0125】本發明之醫藥組成物及治療方法較佳可使用於哺乳動物，且更佳可使用於人類。

【0126】本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果可藉由下述來確認，例如，產生將癌細胞移植至試驗動物的模式，並測量由以本發明之醫藥組成物及治療方法處理所致的腫瘤體積的減少、延命效果。再者，與本發明中使用的 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體個別單獨投予之抗腫瘤效果比較，可提供本發明中使用的 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體之組合效果的確認。

【0127】此外，本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果可於臨床研究中以實性瘤的反應評估基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ; RECIST) 評估法、WHO 評估法、Macdonald 評估法、體重測量、及其他方法來確認；且可藉由指標來確定，諸如完全反應 (Complete response ; CR)、部分反應 (Partial response ; PR)、疾病惡化 (Progressive disease ; PD)、客觀反應率 (Objective response rate ; ORR)、反應持續時間 (Duration of response ; DoR)、疾病無惡化存活期 (Progression-free survival ; PFS)、整體存活期 (Overall survival ; OS)。

【0128】前述方法可提供對於現存癌症療法之醫藥組成物及治療方法，本發明之醫藥組成物及治療方法在抗腫瘤效果方面的優異性的確認。

【0129】本發明之醫藥組成物及治療方法可延緩癌細胞生長、抑制它們的增殖，且進一步可破壞癌細胞。此等效果可使癌症患者擺脫由癌症引起的症狀，或者可達成癌症患者的 QOL 的改善並藉由維持癌症患者的生命而獲得治療效果。即使本發明之醫藥組成物及治療方法未完成殺死癌細胞，藉由抑制、控制或預防癌細胞生長，其仍可達成癌症患者之較高 QOL 並達成更長期的存活。

【0130】藉由作為全身療法應用於患者以及另外藉由局部應用於癌組織，本發明之醫藥組成物可發揮治療效果。

【0131】本發明之醫藥組成物可含有至少一種醫藥上適合的成分而投予。鑒於本發明中使用的 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體之劑量、投予濃度等，此醫藥上適合的成分可從本領域常使用的調配物添加劑等中適合地選擇並應用。例如，本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體可作為含有諸如組胺酸緩衝液的緩衝液、諸如蔗糖或海藻糖的賦形劑、以及諸如聚山梨醇酯 80 或 20 的界面活性劑之醫藥組成物而投予。含有本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體之醫藥組成物較佳可作為注射劑使用，更佳可作為水性注射劑或冷凍乾燥注射劑使用，且又更佳可作為冷凍乾燥注射劑使用。

【0132】在含有本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體之醫藥組成物為水性注射劑的情形，其較佳

能以適合的稀釋劑稀釋，然後作為靜脈輸液給予。對於稀釋劑，可例示右旋糖溶液、生理食鹽水等，較佳可例示右旋糖溶液，且更佳可例示 5%右旋糖溶液。

【0133】在含有本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體之醫藥組成物為冷凍乾燥注射劑的情形，其較佳可溶於注射用水，隨後所需的量能以適合的稀釋劑稀釋，然後作為靜脈輸液給予。對於稀釋劑，可例示右旋糖溶液、生理食鹽水等，較佳可例示右旋糖溶液，且更佳可例示 5%右旋糖溶液。

【0134】可用於投予本發明之醫藥組成物的投予途徑之例包括靜脈內、皮內、皮下、肌內、及腹腔內途徑；且較佳包括靜脈內途徑。

【0135】本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體-藥物結合物對於人類能以 1~180 日一次的間隔投予，且較佳可 1 週投予一次、每 2 週投予一次、每 3 週投予一次、或每 4 週投予一次，且又更佳可每 3 週投予一次。又，本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體-藥物結合物能以約 0.001 至 100 mg/kg 之劑量投予，且較佳能以 0.8 至 12.4 mg/kg 之劑量投予。在本發明中對腫瘤抗原具有特異性的抗體-藥物結合物為抗 HER2 抗體-藥物結合物的情形，其較佳可每 3 週以 0.8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、7.4 mg/kg、或 8 mg/kg 之劑量投予一次。在本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體-藥物結合物為抗 HER3 抗體-藥物結合物的情形，其較佳可每 3 週以 1.6 mg/kg、

3.2 mg/kg、4.8 mg/kg、5.6 mg/kg、6.4 mg/kg、8.0 mg/kg、9.6 mg/kg、或 12.8 mg/kg 之劑量投予一次。在本發明中使用的對腫瘤抗原具有特異性的抗體-藥物結合物為抗 TROP2 抗體-藥物結合物的情形，其較佳可每 3 週以 0.27 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg、6.0 mg/kg、8.0 mg/kg、或 10.0 mg/kg 之劑量投予一次。依據本發明之 CD47 抑制劑對於人類能以 1~180 日一次的間隔投予，且較佳可 1 週投予一次、每 2 週投予一次、每 3 週投予一次、或每 4 週投予一次。又，依據本發明之 CD47 抑制劑能以每劑約 0.001 至 100 mg/kg 的劑量投予。

【0136】本發明之醫藥組成物及治療方法可進一步含有依據本發明之 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體以外的癌症治療劑。本發明之醫藥組成物及治療方法亦可與其他癌症治療劑組合投予，因而增強抗腫瘤效果。為了此種目的所使用的其他癌症治療劑可與本發明之醫藥組成物同時地、分別地、或依序地投予至對象，或者能以不同的劑量間隔投予。此種癌症治療劑未被限定，只要其為具有抗腫瘤活性的藥劑即可，且可例示選自由下列所組成的群組之至少一者：伊立替康 (irinotecan；CPT-11)、順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、奧沙利鉑、氟尿嘧啶 (fluorouracil；5-FU)、吉西他濱 (gemcitabine)、卡培他濱 (capecitabine)、阿黴素 (doxorubicin)、泛艾黴素 (epirubicin)、環磷醯胺、絲裂黴素 C、替加氟-吉美嘧啶-奧替拉西 (tegafur-

gimeracil-oteracil)組合、帕尼單抗(panitumumab)、貝伐單抗(bevacizumab)、雷莫司單抗(ramucirumab)、瑞格非尼(regorafenib)、曲氟尿苷-替吡嘧啶(trifluridine-tipiracil)組合、吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)、阿法替尼(afatinib)、胺甲喋呤(methotrexate)、培美曲塞(pemetrexed)、泰莫西芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、氟維司群(fulvestrant)、亮丙瑞林(leuprorelin)、戈舍瑞林(goserelin)、利妥唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、助孕酮調配物(progesterone formulation)、及拉帕替尼(lapatinib)。

【0137】在本發明之醫藥組成物及治療方法中，除了依據本發明之 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體之外，可進一步含有免疫檢查點抑制劑及會與癌抗原特異性結合且具有 ADCC 及/或 ADCP 活性的抗體-藥物作為組合使用的癌症治療劑。作為免疫檢查點抑制劑，例示 PD-1 與其配體 PD-L1 之間的結合的抑制劑、或 CTLA4 抑制劑。其具體例包括抗 PD-1 抗體(納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、西米普利單抗(cemiplimab)、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、PDR-001、或 BI 754091)、抗 PD-L1 抗體(阿特珠單抗(atezolizumab)、阿維魯單抗(avelumab)、或度巴拉單抗(durbarumab))、及抗 CTLA4 抗體(伊匹單抗(ipilimumab)或托美利姆單抗(tremelimumab))。會與癌抗原特異性結合且具有 ADCC 及/或 ADCP 活性的抗體-藥物之例包括

抗 CD20 抗體(利妥昔單抗(rituximab))、抗 HER2 抗體(曲妥珠單抗或帕妥珠單抗)、抗 EGFR 抗體(西妥昔單抗(cetuximab))、及抗 CD52 抗體(阿倫單抗(alemtuzumab))。

【0138】ADCC 係指一種細胞媒介反應，其中表現 Fc γ 受體的非特異性胞毒型細胞(例如 NK 細胞、嗜中性球及巨噬細胞)辨識結合在目標細胞上的抗體，然後引起目標細胞的溶解。在為負責 ADCC 之主要細胞的 NK 細胞中，表現 Fc γ RIIC 及 Fc γ RIIIA。在單核球中，表現 Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIC 及 Fc γ RIIIA。另一方面，ADCP 係指一種細胞媒介反應，其中表現 Fc 受體的吞噬細胞(例如巨噬細胞、嗜中性球)辨識結合在目標細胞上的抗體，然後將目標細胞吞噬至細胞內。在為負責 ADCP 之主要細胞的單核球中，表現 Fc γ RI、Fc γ RIIA、Fc γ RIIC 及 Fc γ RIIIA。

【0139】本發明之醫藥組成物及治療方法亦可與放射線療法組合使用。例如，癌症患者在接受使用本發明之醫藥組成物的療法之前及/或之後或者同時接受放射線療法。

【0140】本發明之醫藥組成物及治療方法亦可作為與外科手術組合之輔助化學療法而使用。本發明之醫藥組成物可為了於外科手術前使腫瘤的大小縮小之目的而投予(稱為術前輔助化學療法或新輔助療法(neoadjuvant therapy))，或者可於外科手術後為了預防任何腫瘤的復發之目的而投予(稱為術後輔助化學療法或輔助療法)。

【0141】在一些具體實施例中，CD47 抑制劑及/或對腫瘤抗原具有特異性的抗體係與醫藥上可接受的載劑、稀釋劑、增溶劑、乳化劑、防腐劑、助劑等一起調配。「醫藥上可接受的載劑」等可根據目標疾病的類型及藥物的劑型而自廣範圍適當選擇。可適當選擇投予依據本發明之 CD47 抑制劑及/或對腫瘤抗原具有特異性的抗體的方法，例如，可選擇藉由注射而投予。可運用的注射之例包括局部注射、腹腔內注射、選擇性的靜脈注射、靜脈注射、皮下注射、及器官灌注液注射。可藉由使用由鹽溶液、葡萄糖溶液、或鹽溶液與葡萄糖溶液的混合物、及緩衝液之任一者所組成的載劑而調配注射溶液。或者，注射溶液可藉由調配粉末製劑並於使用時將粉末製劑與上述液體載劑混合而製備。

【0142】可隨著調配物的發展而適當選擇其他投予方法。例如，對於口服投予，可應用口服液、粉劑、丸劑、膠囊劑及錠劑。在口服液的情形，諸如懸浮液及糖漿之口服液製劑可藉由使用下列而製造：水；糖，諸如蔗糖、山梨醇及果糖；二醇，諸如聚乙二醇；油，諸如芝麻油及大豆油；防腐劑，諸如對羥基苯甲酸烷酯；及風味劑，諸如草莓風味劑、薄荷風味劑。粉劑、丸劑、膠囊劑及錠劑可藉由使用例如下列而調配：賦形劑，諸如乳糖、葡萄糖、蔗糖及甘露醇；崩散劑，諸如澱粉、海藻酸鈉(soda alginate)；潤滑劑，諸如硬脂酸鎂及滑石；結合劑，諸如聚乙烯醇、羥丙基纖維素及明膠；界面活性劑，諸如脂肪酸酯；及塑化劑，諸如甘油。錠劑

及膠囊劑容易投予。於此態樣，彼等為本發明之組成物的較佳單位劑型。於製造錠劑或膠囊劑時，使用固體製造載劑。

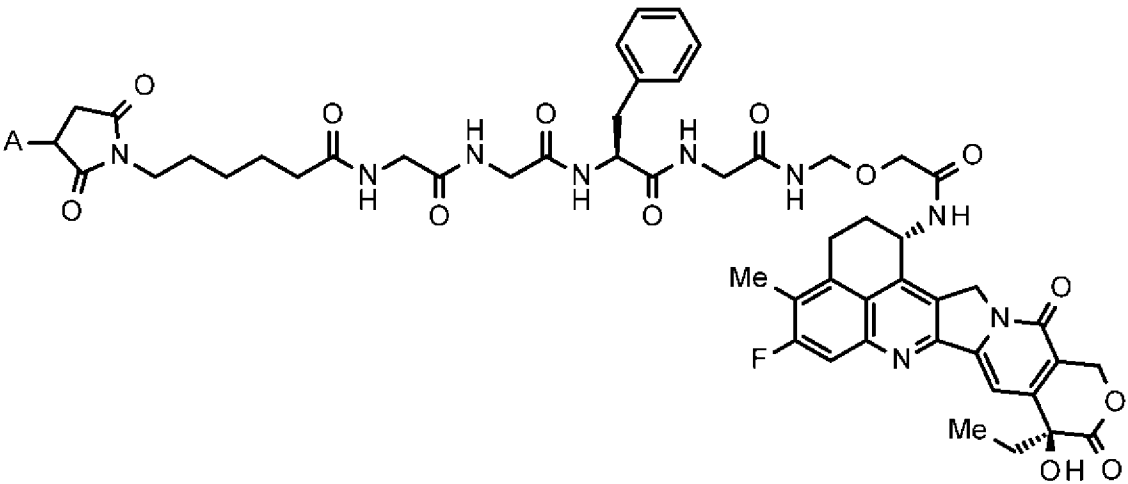
[實施例]

【0143】鑒於以下所示實施例而具體描述本發明。然而，本發明並不限於此等。再者，不能以有限的方式對其進行解釋。

【0144】

製造例 1：抗體-藥物結合物(1)之製造

根據國際公開案號 WO 2015/115091 所述之製造方法，使用人源化抗 HER2 抗體(包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈之抗體，下文將「稱為人源化抗 HER2 抗體(1)」)，製造其中由下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵結合至抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物(下文稱為「抗體-藥物結合物(1)」)，

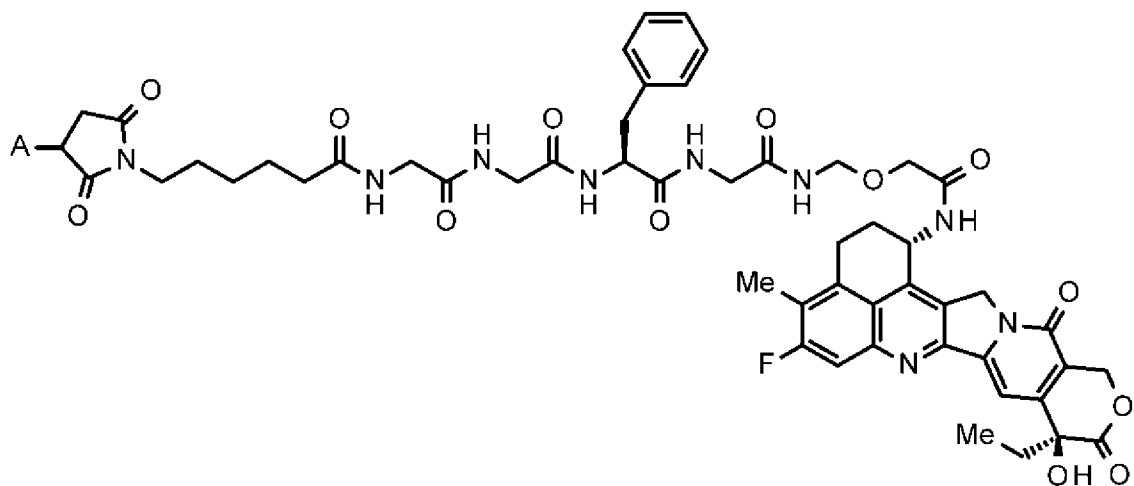


其中 A 表示與抗體的連結位置。抗體-藥物結合物 (1) 之 DAR 為 7.7 或 7.8。

【 0 1 4 5 】

製造例 2：抗體-藥物結合物(2)之製造

根據國際公開案號 WO 2015/098099 及 2017/002776 所述之製造方法，使用人源化抗 TROP2 抗體(包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體，下文將稱為人源化抗 TROP2 抗體(1))，製造其中由下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵結合至抗 TROP2 抗體之抗體-藥物結合物(下文稱為「抗體-藥物結合物(2)」)，

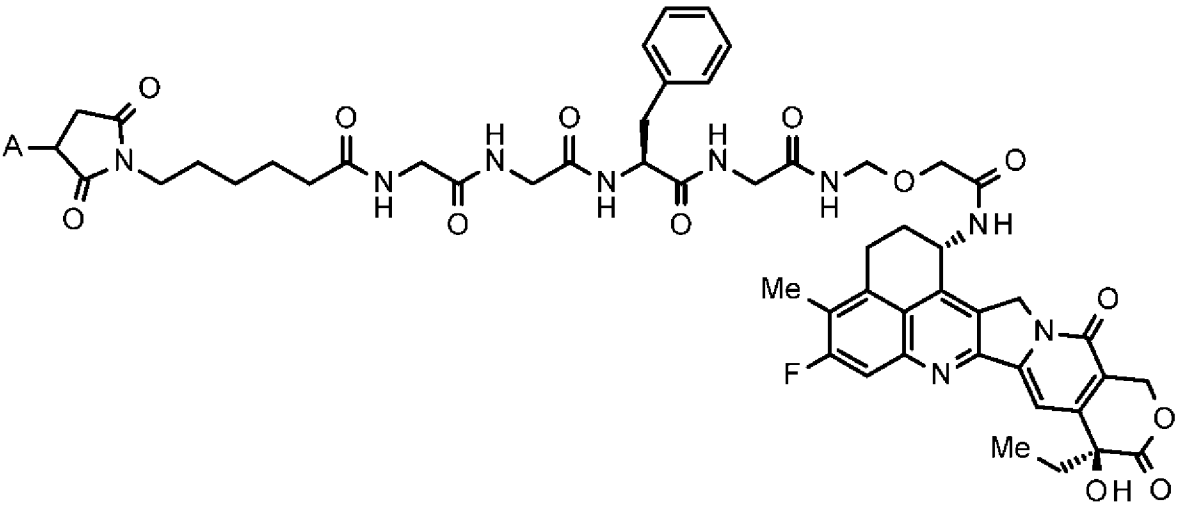


其中 A 表示與抗體的連結位置。儘管抗體-藥物結合物(2)之 DAR 可被控制在 0 至 8 之範圍內，但於此係製造具有 3.5 至 4.5 之結合的藥物分子平均數的抗體-藥物結合物。

【 0 1 4 6 】

製造例 3：抗體-藥物結合物(3)之製造

根據國際公開案號 WO 2014/057867 及 2017/002776 所述之製造方法，使用人源化抗 B7-H3 抗體(包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體，下文將稱為人源化抗 B7-H3 抗體(3))，製造其中由下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵結合至抗 B7-H3 抗體之抗體-藥物結合物(下文稱為「抗體-藥物結合物(3)」)，



其中 A 表示與抗體的連結位置。儘管抗體-藥物結合物(3)之 DAR 可被控制在 0 至 8 之範圍內，但於此係製造具有 3.5 至 4.5 之結合的藥物分子平均數的抗體-藥物結合物。

【 0147 】

實施例 1：化合物(A)之抗體-藥物結合物及抗 CD47 阻斷劑對 HER2 陽性及 TROP2 陽性癌細胞株的 ADCP 活性

1-1 目標細胞之製備

收集人類胃癌細胞株 AGS (CD47 及 TROP2 陽性)及人類乳癌細胞株 JIMT-1 (CD47 及 HER2 陽性)，以 PBS 洗滌 2 次並再懸浮於 PBS 中。根據台盼藍排除試驗 (trypan blue exclusion test)計數活細胞數。以每 1×10^6 個細胞/mL 為 1 μ L 的體積添加 CellTrace Violet (CTV, Thermo Fisher Scientific)溶液。將混合物在室溫下黑暗中靜置 10 分鐘。培養後，以 10 mL 之含 10% FBS 的 RPMI1640 培養基(R10)洗滌細胞 2 次。最後，製成細胞懸浮液使其為 1×10^6 個細胞/mL，並使用作為目標細胞。

【 0148 】

1-2 效應細胞之製備

在第 0 日，將 Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare)以 15 mL/管的量分注於 SepMate-50 管 (STEMCELL Technologies)中。以 33-34 mL/管的量疊加經含 2% FBS 的 PBS 稀釋 2 倍的全血。於室溫在 1200 g 下進行離心 10 分鐘。藉由傾析將含有 PBMC 的上清液收集至新的 50 mL 試管，添加 10 mL 之含 2% FBS 的 PBS，並於室溫在 300 g 下離心 5-8 分鐘。移除上清液後，以 10 mL 之含 2% FBS 的 PBS 洗滌 PBMC 2 次。計數活的 PBMC 的數量並將 PBMC 以 5×10^7 個細胞/mL 懸浮於 RoboSep 緩衝液 (STEMCELL Technologies)。以每 5×10^7 個 PBMC 為 50 μ L 之量添加 EasySep Human Monocyte enrichment cocktail in Human monocyte Enrichment Kit without

CD16 Depletion (STEMCELL Technologies)。於 4°C 反應 10 分鐘後，以每 5×10^7 個 PBMC 為 50 μ L 的量在 PBMC 懸浮液中添加 EasySep Magnetic Particles (STEMCELL Technologies)。於 4°C 反應 5 分鐘後，添加 RoboSep 緩衝液至 PBMC 直到 2.5 mL。將 PBMC 轉移至 5 mL 試管並置於 EasySep Magnet (STEMCELL Technologies) 之磁場。2 分 30 秒後，藉由傾析及離心收集含有人類周邊血液單核球的上清液。為了生產巨噬細胞，將單離的單核球懸浮於含 20 ng/mL M-CSF (PEPROTEC) 的 R10 中，接種於 225 cm² 燒瓶中，並在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 7 日。於第 7 日，移除培養上清液，並添加含 20 ng/mL M-CSF 的 R10。於第 11 日，移除培養上清液，添加含 20 ng/mL M-CSF 及 20 ng/mL IL-10 (PEPROTEC) 的 R10。於第 13 日，以 PBS 洗滌巨噬細胞，添加 TrypLE Express (Thermo Fisher Scientific) 並保持於 37°C 10-30 分鐘。收取後，巨噬細胞以 1×10^6 個細胞/mL 懸浮於 PBS 中。將 CellTrace Far Red 溶液 (Thermo Fisher Scientific) 以每 10^6 個細胞/mL 為 1 μ L 而添加到巨噬細胞中。在室溫下黑暗中培養 10 分鐘後，以 10 mL 之 R10 洗滌巨噬細胞 2 次。將細胞以 1×10^6 個細胞/mL 懸浮於 R10 中，並使用作為效應細胞。

【 0149 】

1-3 ADCP 活性之評估

首先，於 U 形底 96 孔微量盤，添加 100 μ L 之圖 17 中所示之各指示的藥劑至細胞。簡而言之，以 5 nM 之

最終濃度添加經 R10 稀釋的抗體-藥物結合物(1)或(2)、或對照抗體-藥物結合物。以 50 nM 之最終濃度添加經 R10 稀釋的 ALX148_hIgG1 或同型匹配對照 Ab。ALX148_hIgG1 參考 US 公開案 US 2019/0169266 A1 而製備。ALX148_hIgG1 之胺基酸序列陳列於序列表中的 SEQ ID NO: 15。其次，添加如上述步驟 1-2 製備的 50 μ L 之效應細胞(1×10^6 個細胞/mL)至孔中。最後，添加如上述步驟 1-1 製備的 50 μ L 之目標細胞(1×10^6 個細胞/mL)至孔中，藉由溫和的移液而混合細胞。細胞在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 4 小時。在 510 g 下離心 3 分鐘後，移除上清液。將細胞以 200 μ L 之含 0.1% BSA 的 Hanks' Balanced Salt Solution 洗滌一次。將細胞懸浮於 50 μ L 之 1 $\times$ BD Stabilizing Fixative (BD Biosciences)並於黑暗中保持於 4°C 直到進行流式細胞測量術分析。藉由 BD LSRFortessa X-20 流式細胞儀 (BD Biosciences) 評估 ADCP。獲取的數據藉由 Flowjo (TreeStar) 進行分析。癌細胞被確定為 CTV 陽性 (CTV+) 細胞。在癌細胞群中，被巨噬細胞吞噬的癌細胞定義為 CTV+ 且 Far Red 陽性 (Far Red+)，以下稱為 CTV+ Far Red+ 細胞。如下計算 ADCP (%)：

$$\text{ADCP (\%)} = 100 \times [(\text{CTV+Far Red+細胞計數}) \div (\text{CTV+細胞計數})]$$

【0150】於 GraphPad Prism 9.1.0 (GraphPad Software) 分析數據，並於 SAS System Release 9.2 (SAS Institute) 進行統計分析。

【0151】如圖 17 中所示，抗體-藥物結合物(1)或(2)分別對 JIMT-1 及 AGS 細胞顯示 ADCP 活性，且在 ALX148_hIgG1 存在下顯示較高的 ADCP 活性(圖 17A 及 17B)。

【0152】

實施例 2：化合物(A)之抗體-藥物結合物及抗 CD47 阻斷劑對 B7-H3 陽性癌細胞株的 ADCP 活性

【0153】

2-1 目標細胞之製備

收集人類肺癌細胞株 NCI-H322 (CD47 及 B7-H3 陽性)，以 PBS 洗滌 2 次並再懸浮於 PBS 中。根據台盼藍排除試驗計數活細胞數。以每 1×10^6 個細胞/mL 為 1 μ L 的體積添加 CellTrace Violet (CTV, Thermo Fisher Scientific)溶液。將混合物在室溫下黑暗中靜置 10 分鐘。培養後，以 10 mL 之含 10% FBS 的 RPMI1640 培養基(R10)洗滌細胞 2 次。最後，製成細胞懸浮液使其為 1×10^6 個細胞/mL，並使用作為目標細胞。

【0154】

2-2 效應細胞之製備

在第 0 日，將 Ficoll-Paque PLUS (GE Healthcare)以 15 mL/管的量分注於 SepMate-50 管 (STEMCELL Technologies)中。以 33-34 mL/管的量疊加經含 2% FBS 的 PBS 稀釋 2 倍的全血。於室溫在 1200 g 下進行離心 10 分鐘。藉由傾析將含有 PBMC 的上清液收集至新的 50 mL 試管，添加 10 mL 之含 2% FBS 的 PBS，並於室溫在

300 g 下離心 5 分鐘。移除上清液後，以 10 mL 之含 2% FBS 的 PBS 洗滌 PBMC 2 次。計數活的 PBMC 的數量並將 PBMC 以 5×10^7 個細胞/mL 懸浮於 RoboSep 緩衝液 (STEMCELL Technologies)。以每 5×10^7 個 PBMC 為 50 μ L 之量添加 EasySep Human Monocyte enrichment cocktail in Human monocyte Enrichment Kit without CD16 Depletion (STEMCELL Technologies)。於 4°C 反應 10 分鐘後，以每 5×10^7 個 PBMC 為 50 μ L 的量在 PBMC 懸浮液中添加 EasySep Magnetic Particles (STEMCELL Technologies)。於 4°C 反應 5 分鐘後，添加 RoboSep 緩衝液至 PBMC 直到 2.5 mL。將 PBMC 轉移至 5 mL 試管並置於 EasySep Magnet (STEMCELL Technologies) 之磁場。2 分 30 秒後，藉由傾析及離心收集含有人類周邊血液單核球的上清液。為了生產巨噬細胞，將單離的單核球懸浮於含 20 ng/mL M-CSF (PEPROTEC) 的 R10 中，接種於 225 cm² 燒瓶中，並在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 7 日。於第 7 日，移除培養上清液，並添加含 20 ng/mL M-CSF 的 R10。於第 11 日，移除培養上清液，添加含 20 ng/mL M-CSF 及 20 ng/mL IL-10 (PEPROTEC) 的 R10。於第 13 日，以 PBS 洗滌巨噬細胞，添加 TrypLE Express (Thermo Fisher Scientific) 並保持於 37°C 10 分鐘。收取後，巨噬細胞以 1×10^6 個細胞/mL 懸浮於 PBS 中。將 CellTrace Far Red 溶液 (Thermo Fisher Scientific) 以每 10^6 個細胞/mL 為 1 μ L 而添加到巨噬細胞中。在室溫下黑暗中培養 10 分鐘後，以 10 mL 之 R10 洗滌巨噬細胞

2 次。將細胞以 1×10^6 個細胞/mL 懸浮於 R10 中，並使用作為效應細胞。

【 0155 】

2-3 ADCP 活性之評估

首先，將 100 μ L 之圖 18 中所示的各指示的藥劑添加至 U 形底 96 孔微量盤。簡而言之，以 5 nM 之最終濃度添加經 R10 稀釋的抗體-藥物結合物(3)、或對照抗體-藥物結合物。以 50 nM 之最終濃度添加經 R10 稀釋的 ALX148_hIgG1 或同型匹配對照 Ab。ALX148_hIgG1 參考 US 公開案 US 2019/0169266 A1 而製備。ALX148_hIgG1 之胺基酸序列陳列於序列表中的 SEQ ID NO: 15。其次，添加如上述步驟 2-2 製備的 50 μ L 之效應細胞(1×10^6 個細胞/mL)至孔中。最後，添加如上述步驟 2-1 製備的 50 μ L 之目標細胞(1×10^6 個細胞/mL)至孔中，藉由溫和的移液而混合細胞。細胞在 37°C 及 5% CO₂ 下培養 4 小時。在 510 g 下離心 3 分鐘後，移除上清液。將細胞以 200 μ L 之含 0.1% BSA 的 Hanks' Balanced Salt Solution 洗滌一次。將細胞懸浮於 50 μ L 之 1 $\times$ BD Stabilizing Fixative (BD Biosciences)並於黑暗中保持於 4°C 直到進行流式細胞測量術分析。藉由 BD LSRFortessa X-20 流式細胞儀 (BD Biosciences) 評估 ADCP。獲取的數據藉由 Flowjo (TreeStar) 進行分析。癌細胞被確定為 CTV 陽性 (CTV+) 細胞。在癌細胞群中，被巨噬細胞吞噬的癌細胞定義為 CTV+ 且 Far Red 陽性 (Far Red+)，以下稱為 CTV+ Far Red+ 細胞。如下計算 ADCP (%)：

$ADCP (\%) = 100 \times [(CTV + Far \text{ Red} + \text{細胞計數}) \div (CTV + \text{細胞計數})]$

【0156】於 GraphPad Prism 9.1.0 (GraphPad Software) 分析數據，並於 SAS System Release 9.2 (SAS Institute) 進行統計分析。

【0157】如圖 18 中所示，抗體-藥物結合物(3)顯示對 NCI-H322 細胞的 ADCP 活性並在 ALX148_hIgG1 存在下顯示較高 ADCP 活性。

【0158】

實施例 3：抗腫瘤研究(1)

小鼠：使 6 週齡的雌性 BALB/c 小鼠 (BALB/c AnNCr1Cr1j) (The Jackson Laboratory Japan, INC.) 經歷實驗。

測量及計算式：腫瘤的長徑及短徑係以電子數位卡尺 (Mitutoyo Corp) 1 週測量 2 次，並如下計算腫瘤體積 (mm^3)：

$$\text{腫瘤體積} (\text{mm}^3) = 0.5 \times \text{長徑} (\text{mm}) \times [\text{短徑} (\text{mm})]^2$$

抗體-藥物結合物(1) (藥物對抗體比：7.8) 以緩衝液稀釋，並靜脈內投予 10 mL/kg 之劑量至尾靜脈。參考 US 公開案 US 2019/0169266 A1 製備 ALX148_mIgG1。ALX148_mIgG1 之胺基酸序列陳列於序列表中的 SEQ ID NO: 16。ALX148_mIgG1 以食鹽水稀釋，並腹腔內投予 10 mL/kg 之劑量。

小鼠結腸癌細胞株 CT26.WT (CRL-2638) 購自美國典型培養物保藏中心 (American Type Culture Collection)

並使用反轉錄病毒載體以人類 HER2 基因轉導。使用建立的 CT26.WT-hHER2 進行實驗。在以 CT26.WT-hHER2 細胞對小鼠接種之日，收取 CT26.WT-hHER2 細胞，懸浮於 PBS(-)，以 3.0×10^6 個細胞/頭，皮下移植至每隻動物的右腹區域(第 0 日)。六日後，基於腫瘤體積將小鼠隨機分組(第 6 日)。在第 6 及 13 日以 10 mg/kg 之劑量靜脈內投予抗體-藥物結合物(1) (總共投予 2 次)至尾靜脈。在第 7、10 及 14 日以 30 mg/kg 之劑量腹腔內投予 ALX148_mIgG1(總共投予 3 次)。設置抗體-藥物結合物(1)及重組 ALX148_mIgG1 之組合投予組；並設置媒劑投予組作為對照組。每組小鼠的數量為 8 隻。持續腫瘤體積之測量直到第 27 日。根據 Dunnett 多重比較進行各單獨投予組及組合投予組之比較。P 值小於 0.05 被定義為統計學上顯著的。

結果示於圖 19。圖 19A 顯示實驗之處理日程。圖 19B 彙總第 27 日完全緩解的動物數量。ADC (1)與 ALX148_mIgG1 的組合誘導某些動物完全緩解(八隻小鼠中兩隻)，而 ADC (1)或 ALX148_mIgG1 的單一療法則沒有(八隻小鼠中零隻)。

【 0159 】

實施例 4：抗腫瘤研究(2)

小鼠：使 6 週齡的雌性 B6J 小鼠(C57BL/6J) (The Jackson Laboratory Japan, INC.)經歷實驗。

測量及計算式：腫瘤的長徑及短徑係以電子數位卡尺(Mitutoyo Corp) 1 週測量 2 次，並如下計算腫瘤體積 [mm³]：

腫瘤體積 [mm^3] $=0.5 \times \text{長徑}[\text{mm}] \times [\text{短徑}[\text{mm}]]^2$ 。

抗體-藥物結合物(2)(藥物對抗體比：3.9)以 ABS 稀釋，並靜脈內投予 10 mL/kg 之劑量至尾靜脈。重組 ALX148_mIgG1 以 PBS 稀釋，並腹腔內投予 10 mL/kg 之劑量。

小鼠結腸癌 MC38 細胞株獲自美國國家癌症研究院 (National Cancer Institute) 並使用反轉錄病毒載體以人類 TROP2 基因轉導。將 MC38-hTROP2 細胞懸浮於食鹽水中，並將 0.5×10^6 個細胞皮下移植於每隻 B6J 小鼠的右腋窩(第 0 日)。四日後，基於腫瘤體積將小鼠隨機分組(第 4 日)。在第 4 及 11 日以 1 mg/kg 之劑量靜脈內投予抗體-藥物結合物(2)(總共投予 2 次)至尾靜脈。在第 5、8 及 12 日以 30 mg/kg 之劑量腹腔內投予 ALX148_mIgG1(總共投予 3 次)。設置抗體-藥物結合物(2)及 ALX148_mIgG1 之組合投予組及媒劑投予組。每組小鼠的數量為 12 隻。持續腫瘤體積之測量直到第 18 日。根據 Dunnett 多重比較進行各單獨投予組及組合投予組之比較。p 值小於 0.05 被定義為統計學上顯著的。

結果示於圖 20。圖 20A 顯示實驗之處理日程。圖 20B 顯示個別投予組之腫瘤生長。縱軸表示腫瘤體積 [mm^3] 且橫軸表示腫瘤接種後的日數。在第 18 日，ADC (2) 與 ALX148_mIgG1 之組合顯示分別優於 ADC (2) 及 ALX148_mIgG1 單一療法的抗腫瘤效果(圖 20B)。

【0160】從上述實施例，發現若與 ALX148_mIgG1 組合投予，依據本發明的 ADC 顯示出優異的抗腫瘤效果。

【 0161 】 由於 ALX148 的作用機制係基於 CD47-SIRP α 相互作用的阻斷活性，而可合理預期具有阻斷活性的其他靶向 CD47 的藥劑會具有相同的組合效果。

【 符號說明 】

無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing originalFreeTextLanguageCode="en"
nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="PD1237965_Sequence.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-13">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>112117337</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-05-10</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>PN845255W0</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>63/340745</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2022-05-11</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">第一三共股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>Daiichi Sankyo Company, Limited</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">抗體與CD47抑制劑之組合</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">Combination of an Antibody and CD47
Inhibitor</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>16</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>450</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier id="q1">
              <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
          </INSDFeature_qual>
        </INSDFeature>
      </INSDSeq_feature-table>
    </INSDSeq>
  </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q2">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIDQYIHWRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHCTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVHLQDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCFVSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_se
quence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>214</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q3">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q4">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSe
q_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>447</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q5">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-HER3
antibody</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q6">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYPNPS
LKSRTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>220</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q7">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain of anti-HER3
antibody</INSDQualifier_value>
```



```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..470</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q10">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQ
GLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSFGSSYWFYFDVWGQGLTVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQK
SLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="6">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q11">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q12">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGK
APKLLIYSASYRYTGVPSTRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="7">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q13">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-B7-H3
antibody</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q14">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQ
GLEWMGYINPYNDVKYNEKFGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYSPLYFFDYWGQGTLLTVTSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q15">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain of anti-B7-H3
antibody</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q16">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQA
PRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>472</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..472</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q17">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-GPR20
antibody</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..472</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql8">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYIISWIRQAPGQ
GLKYMGINPGSGHTNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYYCARGAGGFLRIITKFDYWGGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVQLHQLDNLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFNCSVMHEALHNHYT
QKSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="ql9">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain of anti-GPR20
antibody</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q20">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGK
QPKLLIYSAGNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFANYYCQQINELPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q21">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-CDH6
antibody</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>

```

```
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q22">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLLTVVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q23">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Light chain of anti-CDH6
antibody</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q24">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGK
APKLLIYDANTLQTGVPSPRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>323</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..323</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q25">
```

```
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MWPLVAALLLGSACCGSAQLLFNKTKSVEFTFCNDTVVIPCFTVNMEAQNTTEVYVVKWKFKG
RDIYTFDGALNKSTVPTDFSSAKIEVSQLLKGDASLKMDKSDAVSHTGNYTCEVTELTREGETI IELKYRVVSWFSPNEN
ILIVIFPIFAILLFWGQFGIKTLKYRSGGMDEKTIALLVAGLVITVIVIVGAILFVPGEYSLKNATGLGLIVTSTGILIL
LHYVVFSTAIGLTSFVIAILVIQVIAYILAVVGLSLCIAACIPMHGPLLISGLSILALAQLLGLVYMKFVASNQKTIQPP
RKAVEEPLNAFKESKGMNDE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>504</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..504</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q26">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQVIQPKSVLVAAGETATLRCTATSLIP
VGPIQWFRGAGPGRELIYNQKEGHFPRVTTVSDLTRNNMDFSIRIGNITPADAGTYICVKFRKGSPDDVEFKSGAGTEL
SVRAKPSAPVVS GPAARATPQHTVSFTCESHGFSRPDITLKWFKNGNELSDFQTNVDPVGESVSYSIHSTAKVVLTRADV
HSQVICEVAHVTLQGDPLRG TANLSETIRVPPTLEVTQQPVRAENQVNVTCQVRKFYPQRLQLTWLENGNVSR TETASTV
TENKDGTYNWM SWLLVNVSAHRDDVKLTCQVEHDGQPAVSKSHDLKVS AHPKEQGSNTAAENTGSNERNIYIVVGVVCTL
LVALLMAALYLVRIRQKKAQGSTSSTRLHEPEKNAREITQDTNDITYADLNLPGKPKPAPQAAEPNNHTEYASIQTSPQP
```

```
ASEDTLTYADLDMVHLNRTPKQPAPKPEPSFSEYASVQVPRK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>376</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..376</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q27">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Sequence of ALX148_hIgG1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..376</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q28">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQIIQPDKSVLVAAGETATLRCTITSLFP
    VGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYCYVKFRKGSPDDVEFKSGAGTEL
    SVRAKPSDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE
    EQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
    PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSD
    Seq_sequence>
```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>371</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..371</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q29">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Sequence of ALX148_mIgG1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..371</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q30">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MEPAGPAPGRLGPLLCLLLAASCAWSGVAGEEELQIIQPKSVLVAAGETATLRCTITSLFP
    VGPIQWFRGAGPGRELIYNQREGPFPRVTTVSDTTKRNNMDFSIRIGAITPADAGTYICVKFRKGSPDDVEFKSGAGTEL
    SVRAKPSGCKPCICTVPEVSSVFIFFPKPKDVLTTITLTPKVTCTVVAISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTTPREEQINS
    TFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFPAPIEKTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMITNFFPEDIT
    VEWQWNGQPAENYKNTQPIMDTDGSYFVYSKLVNQSWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHTTEKSLSHSPGK</INSDSeq_s
    equence>
```

</INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥組成物，其包含：

- i. CD47 抑制劑；及
- ii. 對腫瘤抗原具有特異性的抗體。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥組成物，其中該 CD47 抑制劑包含 SIRP α 或 SIRP α 衍生物。

【請求項 3】如請求項 2 之醫藥組成物，其中該 SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

【請求項 4】如請求項 1 或請求項 2 之醫藥組成物，其中該 CD47 抑制劑為融合蛋白質且進一步包含 Fc 區域。

【請求項 5】如請求項 4 之醫藥組成物，其中該 CD47 抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

【請求項 6】如前述請求項中任一項之醫藥組成物，其中 CD47 抑制劑為依沃帕西普(Evorpacept)。

【請求項 7】如請求項 2 之醫藥組成物，其中該 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

【請求項 8】如請求項 1 之醫藥組成物，其中該 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為對 CD47 具有特異性的抗體。

【請求項 9】如請求項 8 之醫藥組成物，其中該對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單抗 (Magrolimab)、利佐帕單抗 (Lemsoparlimab)、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗 (Ligufalimab))及 IMM-0306。

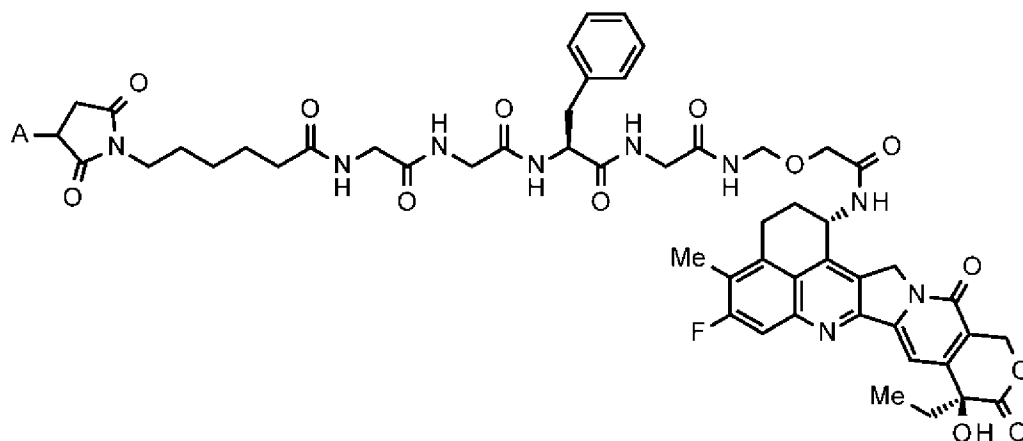
【請求項 10】如請求項 1 之醫藥組成物，其中該 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

【請求項 11】如請求項 10 之醫藥組成物，其中該小分子藥劑係選自由 RRx-001 及 IMM-01 所組成的群組。

【請求項 12】如前述請求項中任一項之醫藥組成物，其中 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

【請求項 13】如前述請求項中任一項之醫藥組成物，其進一步包含抗體 - 藥物結合物 (antibody-drug conjugate)，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為該抗體 - 藥物結合物之一部分，且其中該抗體 - 藥物結合物進一步包含連接子 (linker) 及藥物，該對腫瘤抗原具有特異性的抗體經由該連接子連結至該藥物，該連接子及該藥物形成藥物 - 連接子。

【請求項 14】如請求項 13 之醫藥組成物，其中該藥物 - 連接子係如下式所示，



其中 A 表示與該抗體的連結位置，

且其中該藥物-連接子係經由硫醚鍵與該對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

【請求項 15】如前述請求項中任一項之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

【請求項 16】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

【請求項 17】如請求項 16 之醫藥組成物，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 18】如請求項 16 之醫藥組成物，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 19】如依附於請求項 14 之請求項 16 至 18 中任一項之醫藥組成物，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 20】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

【請求項 21】如請求項 20 之醫藥組成物，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 22】如請求項 21 之醫藥組成物，其中該抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 23】如依附於請求項 14 之請求項 20 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 24】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

【請求項 25】如請求項 24 之醫藥組成物，其中該抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 26】如請求項 25 之醫藥組成物，其中該抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 27】如依附於請求項 14 之請求項 24 至 26 中任一項之醫藥組成物，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

【請求項 28】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【請求項 29】如請求項 28 之醫藥組成物，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 30】如請求項 29 之醫藥組成物，其中該抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 31】如依附於請求項 14 之請求項 28 至 30 中任一項之醫藥組成物，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

【請求項 32】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

【請求項 33】如請求項 32 之醫藥組成物，其中該抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 34】如請求項 33 之醫藥組成物，其中該抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 35】如依附於請求項 14 之請求項 32 至 34 中任一項之醫藥組成物，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 36】如請求項 15 之醫藥組成物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

【請求項 37】如請求項 36 之醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 38】如請求項 37 之醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 39】如依附於請求項 14 之請求項 36 至 38 中任一項之醫藥組成物，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 40】一種在治療或預防癌症中使用的 CD47 抑制劑，其係藉由與對腫瘤抗原具有特異性的抗體同時或依序投予。

【請求項 41】如請求項 40 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑包含 SIRP α 或 SIRP α 衍生物。

【請求項 42】如請求項 41 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

【請求項 43】如請求項 40 或請求項 41 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑為融合蛋白質且進一步包含 Fc 區域。

【請求項 44】如請求項 43 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

【請求項 45】如請求項 40 至 44 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑為依沃帕西普。

【請求項 46】如請求項 41 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

【請求項 47】如請求項 40 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為對 CD47 具有特異性的抗體。

【請求項 48】如請求項 47 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單抗、利佐帕單抗、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗)及 IMM-0306。

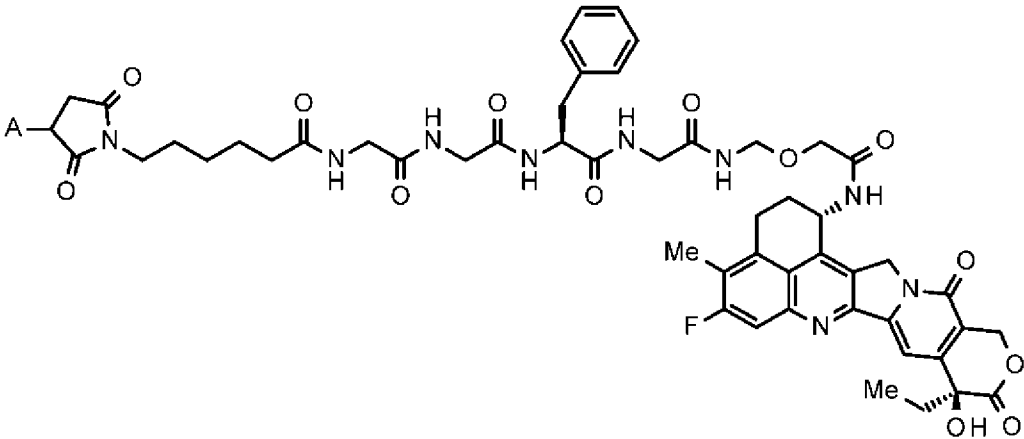
【請求項 49】如請求項 40 之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

【請求項 50】如請求項 49 之使用的 CD47 抑制劑，其中該小分子藥劑係選自由 RRx-001 及 IMM-01 所組成的群組。

【請求項 51】如請求項 40 至 50 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

【請求項 52】如請求項 40 至 51 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗體-藥物結合物之一部分且其中該抗體-藥物結合物包含經由連接子連結至藥物之對腫瘤抗原具有特異性的抗體，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

【請求項 53】如請求項 52 之使用的 CD47 抑制劑，其中該藥物-連接子係如下式所示，



其中 A 表示與該抗體的連結位置，

且其中該藥物-連接子係經由硫醚鍵與該對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

【請求項 54】如請求項 40 至 53 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

【請求項 55】如請求項 54 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

【請求項 56】如請求項 55 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 57】如請求項 55 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 58】如依附於請求項 53 之請求項 55 至 57 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 59】如請求項 54 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

【請求項 60】如請求項 59 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 61】如請求項 60 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 62】如依附於請求項 53 之請求項 59 至 61 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 63】如請求項 54 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

【請求項 64】如請求項 63 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 65】如請求項 64 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 66】如依附於請求項 53 之請求項 63 至 65 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

【請求項 67】如請求項 54 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【請求項 68】如請求項 67 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 69】如請求項 68 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 70】如依附於請求項 53 之請求項 67 至 69 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

【請求項 71】如請求項 54 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

【請求項 72】如請求項 71 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 73】如請求項 72 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 74】如依附於請求項 53 之請求項 71 至 73 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 75】如請求項 54 之使用的 CD47 抑制劑，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

【請求項 76】如請求項 75 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 77】如請求項 76 之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 78】如依附於請求項 53 之請求項 75 至 77 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 79】如請求項 40 至 78 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該 CD47 抑制劑及該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為分別含於不同調配物中的活性成分。

【請求項 80】如請求項 40 至 79 中任一項之使用的 CD47 抑制劑，其中該癌症為選自由下列組成的群組的至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌 (esophagogastric junction adenocarcinoma)、膽道癌、佩吉特氏病 (Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌、肉瘤、頭頸部癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、眼腫瘤、甲狀腺癌、胸腺癌、膽囊癌、淋巴瘤、白血病、及骨髓發育不良症候群。

【請求項 81】一種治療方法，其包含組合投予 CD47 抑制劑及對腫瘤抗原具有特異性的抗體至需要治療的對象。

【請求項 82】如請求項 81 之治療方法，其中該 CD47 抑制劑包含 SIRP α 或 SIRP α 衍生物。

【請求項 83】如請求項 82 之治療方法，其中該 SIRP α 衍生物包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 之殘基 1 至 149 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

【請求項 84】如請求項 81 或請求項 82 之治療方法，其中該 CD47 抑制劑為融合蛋白質且進一步包含 Fc 區域。

【請求項 85】如請求項 84 之治療方法，其中該 CD47 抑制劑包含具有下述序列的多肽，該序列與 SEQ ID NO: 15 或 16 具有至少 80%、90%、95%、99%或 100%序列同一性。

【請求項 86】如請求項 81 至 85 中任一項之治療方法，其中該 CD47 抑制劑為依沃帕西普。

【請求項 87】如請求項 82 之治療方法，其中該 CD47 抑制劑係選自由下列組成的群組：TTI-621、TTI-622、DSP-107 及 SL-172154。

【請求項 88】如請求項 81 之治療方法，其中該 CD47 抑制劑包含抗體或其抗原結合片段，其中該抗體為對 CD47 具有特異性的抗體。

【請求項 89】如請求項 88 之治療方法，其中該對 CD47 具有特異性的抗體係選自由下列組成的群組：馬格利單

抗、利佐帕單抗、AO-176、SRF-231、IBI-188、IBI-322、IMC-002、MIL-95、TG-1801、ZL-1201、AK-117(利古法利單抗)及 IMM-0306。

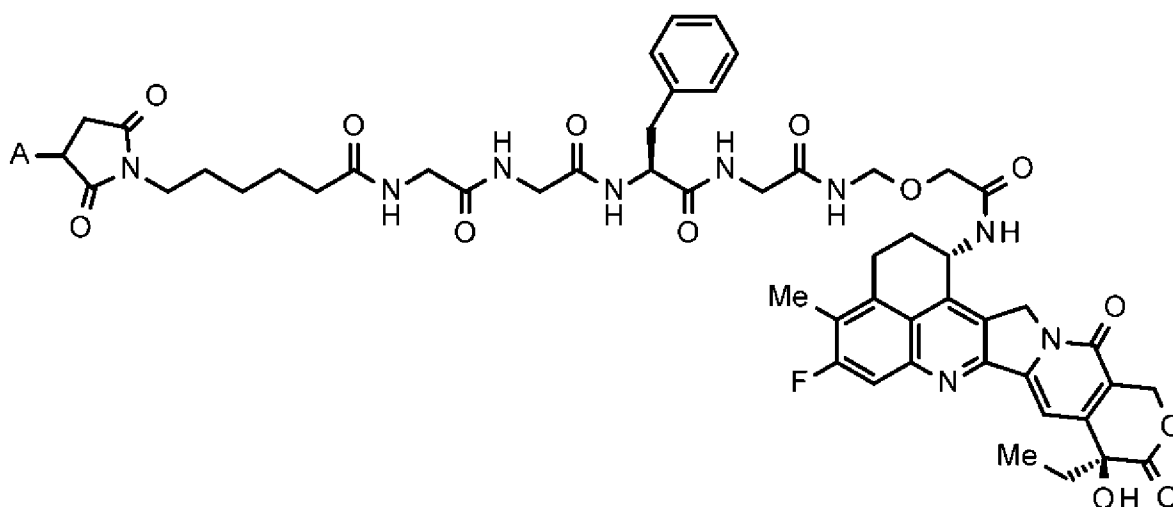
【請求項 90】如請求項 81 之治療方法，其中該 CD47 抑制劑包含能夠與 CD47 結合的小分子藥劑。

【請求項 91】如請求項 90 之治療方法，其中該小分子藥劑係選自由 RRx-001 及 IMM-01 所組成的群組。

【請求項 92】如請求項 81 至 91 中任一項之治療方法，其中該 CD47 包含由 SEQ ID NO: 13 所表示的多肽序列。

【請求項 93】如請求項 81 至 92 中任一項之治療方法，其進一步包含投予抗體-藥物結合物，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為該抗體-藥物結合物之一部分，且其中該抗體-藥物結合物進一步包含連接子及藥物，該對腫瘤抗原具有特異性的抗體經由該連接子連結至該藥物，該連接子及該藥物形成藥物-連接子。

【請求項 94】如請求項 93 之治療方法，其中該藥物-連接子係如下式所示，



其中 A 表示與該抗體的連結位置，

且其中該藥物-連接子係經由硫醚鍵與該對腫瘤抗原具有特異性的抗體結合。

【請求項 95】如請求項 81 至 94 中任一項之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

【請求項 96】如請求項 95 之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER2 抗體。

【請求項 97】如請求項 96 之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 之胺基酸殘基 1 至 449 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 1 至 214 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 98】如請求項 96 之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 99】如依附於請求項 94 之請求項 96 至 98 中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 100】如請求項 95 之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 HER3 抗體。

【請求項 101】如請求項 100 之治療方法，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 所表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 所表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 102】如請求項 101 之治療方法，其中該抗 HER3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 103】如依附於請求項 94 之請求項 100 至 102 中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 104】如請求項 95 之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 TROP2 抗體。

【請求項 105】如請求項 104 之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 106】如請求項 105 之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 107】如依附於請求項 94 之請求項 104 至 106 中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

【請求項 108】如請求項 95 之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【請求項 109】如請求項 108 之治療方法，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 110】如請求項 109 之治療方法，其中該抗 B7-H3 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 111】如依附於請求項 94 之請求項 108 至 110 中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 3.5 至 4.5 之範圍。

【請求項 112】如請求項 95 之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 GPR20 抗體。

【請求項 113】如請求項 112 之治療方法，其中該抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 114】如請求項 113 之治療方法，其中該抗 GPR20 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 115】如依附於請求項 94 之請求項 112 至 114 中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 116】如請求項 95 之治療方法，其中該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為抗 CDH6 抗體。

【請求項 117】如請求項 116 之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體為包含由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 118】如請求項 117 之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體缺乏在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基。

【請求項 119】如依附於請求項 94 之請求項 116 至 118 中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物中之每抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數在 7 至 8 之範圍。

【請求項 120】如請求項 81 至 119 中任一項之治療方法，其中該 CD47 抑制劑及該對腫瘤抗原具有特異性的抗體為分別含於不同調配物中的活性成分。

【請求項 121】如請求項 81 至 120 中任一項之治療方法，其中該方法用於治療選自由下列組成的群組的至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宮癌肉瘤、頭頸部癌、肝細胞癌、子宮頸癌、腦腫瘤、神經膠質瘤、眼腫瘤、甲狀腺癌、胸腺癌、膽囊癌、淋巴瘤、白血病、及骨髓發育不良症候群。

|(發明|式)|

SEQ ID NO: 1: 抗H1R2抗體的重鏈之胺基酸序列

I:VQI:V:SGGG:VQPCGST:R:SCAA:SG:NI:KDI:Y:IIWVRQAI:PGKGI:WVA:RI:YPI:NGY:IR
YADSVKGR:I:TI:SAI:PI:SKNI:AYT:QMNST:RAI:DI:AVYYCSRWGGIDGI:YAMDYWGQG:TI:VIV
SSAS:IKG:PSV:I:PI:APSSKS:ISGG:IAAI:GCI:VKDY:I:PI:DV:IVSWNSGAI:ISGV:II:PI:PAVI:
QSSGI:YST:SSVV:IV:SSSI:GI:Q:Y:ICNVNIIK:PSNI:KVIDKKV:IKPKSCIDK:TI:ICPPC:PAI:PI:
II:GGI:PSV:TI:DI:PIPK:PKDI:TI:MI:SR:PI:KV:ICVVVIDVSII:DI:PI:VKI:NWYVIDGV:V:IIINAK:IKPK:
IK:QYNS:IRVVSVI:TI:V:IIQDWT:NGK:HYKCKVSNKAI:PAI:PI:IK:TI:SKAKGQ:PI:PI:QVY:TI:
PI:SR:GI:MI:KNQVSI:TI:CI:VKGI:Y:PSDI:AVI:WI:ISNGQ:PI:NNYK:TI:PI:PI:V:ISIDGS:TI:Y:SK:
I:V:DKSRWQQGNV:ISCSVM:DI:AI:IIIIY:IQKSI:SI:SPI:GK

|(Seq 1)|

SEQ ID NO: 2: 抗H1R2抗體的輕鏈之胺基酸序列

DI:QMI:QSPSSI:SA:SVGD:RV:TI:TI:CRASQIDVN:IAVAWYQQK:PGKAPK:TI:Y:SA:SI:TI:Y:SGV:PI:
SR:ISGSRSG:TI:DI:TI:SS:IQ:PI:DI:AI:YYCQQI:Y:TI:PI:PI:IGQG:IKV:MI:KR:IVAA:PSV:TI:PI:
PI:PSI:DI:Q:IKSG:IASVVC:TI:NN:Y:PI:IK:AKVQWKVIDNAI:QSGNSQ:ISV:TI:Q:DSK:DI:SI:Y:SI:SS:
TI:TI:SKADY:IK:IKVYACI:V:TI:QGI:SS:PI:IKSI:NRG:IC

|(Seq 2)|

SI Q ID NO: 3: 抗H-R3抗體的重鏈之胺基酸序列

QVQTQQWGAGTJJKPSIEITSTIICAVYCGSIISGTYWSTIRQIPPGKGIJWIGKINISGSINYNPSTKSRVITISVITISKNQISIKTSSVITAAIDIAVYYCARIDKWITWYIDITWGRGITIVIVSSASTIKGIPSVITPIAPSSKSTISGGITAAIGCITVKIDYITPIQVITVSWNSGAIISGVIITITPIAVIQSSGITYSTSSVVITVPSSSTGITQITITCNVNIDKIPSNITKVIDKRVIDPKSCIDKITITCIPPCPAIPITIGGIPSVITITPIPKIPKIDITMITSRITPKVITCVVVIDVSIIDIDPKVKINWYVIDCVITVINAKITKIPRIDQYNSITIRVVSVITITVITIQDWTNGKIDYKCKVSNKAITAPITIDKITISKAKCQIPKIPQVYITIDPSSRIDMITKNQVSTITCITVKGIDYPSDITAVITWISNGQPIANNYKITITPIVITDSDGSIITITYSKITITVIDKSRWQQCNVIDSCSVMIIDAITINITYITQKSTISISPGK

$$(|\vec{b}| \approx 3)$$

SI Q ID NO: 4: 抗H-R3抗體的輕鏈之胺基酸序列

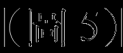
IDITMITQSIIDSTIAVSTIGIDRAITINCRSSQSVITYSSSNIRNYIAWYQQNIPCGIPPKITITITYWASTIRKSGVITIDRISGSGSGITIDITITISSTQAIDIVAVYYCQQYYSTIPRITITCGGITKVIDIKRITVAAIPSVITITPIPSIDIKQITKSGITASVVCTITNNITYIPRITAKVQWKVIDNATQSCNSQIPSVITIQDIDSKIDSITYSTSSVITITISKADYITKIDKVVACITVITIQGITSSITVITKSTINRGIIC

$$(|\vec{b}| \approx 4)$$

SI-Q ID NO: 5: 抗HROF2抗體的重鏈之胺基酸序列

MKIII₁WIT₁IIJ₁VAA₁PRW₁ISQVQ₁IVQSGA₁IVKK₁PCASV₁KVSC₁KASGY₁IT₁IT₁ACMQWVRQA₁
PGQG₁IIW₁MGW₁IN₁IIISGV₁PKYA₁MD₁KGRV₁IT₁SA₁IT₁ST₁ST₁AY₁IT₁SS₁IKS₁MD₁AVYYCARS₁
G₁PCSSYWY₁MD₁VWGQG₁IT₁V₁IVSSA₁ST₁KCP₁SV₁IT₁PI₁APSSK₁ST₁SGG₁IAA₁IGC₁IVK₁DY₁IT₁PI₁PV₁
IT₁VSWN₁SGA₁IT₁SGV₁IT₁PI₁AV₁IQSSG₁IT₁ST₁SSV₁IT₁VPSS₁ST₁GI₁Q₁IT₁YC₁NVNI₁K₁PSN₁IT₁KV₁DK₁
RV₁MD₁PKSC₁DK₁IT₁IT₁CP₁PC₁PA₁IT₁IGG₁PSV₁IT₁PI₁PK₁PK₁MD₁IT₁MT₁SR₁IT₁PI₁AV₁IT₁CVV₁IT₁VS₁MD₁DP₁K₁
VK₁IT₁NWY₁VIDG₁IT₁V₁INAK₁IT₁K₁PI₁IT₁K₁QYN₁ST₁IT₁RV₁VS₁IT₁V₁IT₁IQ₁DW₁IT₁NEK₁IT₁K₁CK₁V₁SNK₁AT₁PI₁AP₁
IT₁K₁IT₁ISK₁AKCQ₁PI₁MD₁QVY₁IT₁PI₁PS₁IT₁MD₁IT₁KNQV₁ST₁IT₁CT₁IVK₁GI₁IT₁YP₁SD₁IT₁AV₁IT₁W₁IT₁SN₁CQ₁PI₁ANN₁
YK₁IT₁PI₁PI₁IT₁SD₁GS₁IT₁IT₁YSK₁IT₁IT₁VDK₁SRWQ₁QGNV₁IT₁SCSV₁MD₁IA₁IT₁IN₁IT₁YT₁QK₁ST₁IT₁SP₁GK₁

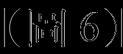
訊息序列(1-19)，可變區(20-140)，恆定區(141-470)



SI-Q ID NO: 6: 抗HROF2抗體的輕鏈之胺基酸序列

MV₁IT₁Q₁TQV₁IT₁ST₁II₁W₁IT₁SGAYG₁DM₁IT₁QSPSS₁IT₁SASV₁GDRV₁IT₁IT₁CKASQ₁IVS₁IT₁AVAWYQ₁QK₁
PGKA₁PK₁IT₁IT₁YSASY₁RY₁IT₁GV₁PSR₁IT₁SGSGSG₁MD₁IT₁IT₁IT₁SS₁IT₁Q₁PI₁MD₁AVYYCQ₁QNY₁IT₁PI₁IT₁IT₁
GQG₁IT₁K₁IT₁K₁IT₁VAA₁PSV₁IT₁PI₁PS₁MD₁Q₁IT₁KSG₁IT₁ASVVC₁IT₁IT₁ANN₁IT₁YP₁PI₁IT₁AKVQ₁WKV₁DNAT₁QSG₁
NSQ₁ASV₁IT₁Q₁DSK₁DS₁IT₁YS₁SS₁IT₁IT₁IT₁SKA₁IT₁IT₁IT₁K₁IT₁KVYAC₁IT₁IT₁QGG₁SS₁IT₁VT₁IT₁KS₁IT₁NRGKC₁

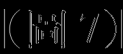
訊息序列(1-20)，可變區(21-129)，恆定區(130-234)



SEQ ID NO: 7: 抗37-H3抗體的重鏈之胺基酸序列

MKIIIWIDITIVAAIPRWVLSQVQIVQSCAIKVKKPGSSVKVSCKASGYDDITNYVMIIWVRQA
PGQGITWIMGYINPYNDIDVKYNIKKIKGRVPIITADISITSTAYMDISSTIRSIKDTAVYYCARW
GYGSGITLYYIDYWGQCITIVIVSSASIKGPSVITPIAPSSKSTISGCTAAAGCTIVKIDYITPKP
VIVSWNSGAITISGVITITPAVITQSSGITYSTISSVVIVPSSSTIGITQITTCNVNIIKPSNITKVDD
KRVIKPKSCDKITITCPPCPAIPKDTIGGPSVITITPPKIPKIDITMITSRITPIAVITCVVVIDVSIIDIDP
IKVKITWYVIDCVITVINAKITKIPRIKQYNSITIRVSVITAVITIQDWTNCKIKYCKVSNKAITPA
PIPKITISKAKGQPRIKQVYITIPPSRIKIMIKNQVSTITCTIVKGIYTPSDITAVITWISNGQPKN
NYKITITPIPIIDSDGSIITITYSKITIVIDKSRWQQGNVITSCSVMIIDKATIDNIYTQKSTISTISPEK

訊息序列(1-19)，可變區(20-141)，恆定區(142-471)



SEQ ID NO: 8: 抗37-H3抗體的輕鏈之胺基酸序列

MVITQTQVITISITJWISGAYGKIVITQSPAITISTISPGIKRAITISCRASSRIITVMWYQQKIP
GQAPRIPIITYAITSNITASGITPAKISGSGSGITIDITITISSTIKPIKDTAVYYCQQWNSNIPPIKIG
QGITKVKIKRITVAAPSVITITPPSIDKQIKSGITASVVCITANNITYPRITAKVQWKVIDNAITQSGN
SQPKSVITKQIDSKIDSTIYSTISSTITITSKADYIDKIKVYACIKVITIQGITSSIPVITKSTINRGKIC

訊息序列(1-20)，可變區(21-128)，恆定區(129-233)



SI Q ID NO: 9: 抗GIR20抗體的重鏈之胺基酸序列

MKMTWQITITVAAPRWVTSIVQIVQSGAIKVKKPGASVKVSCKASGYTITISYYISWTRQA
PCQGITKYMGITINPGSGITINYNIKIKGRVITITADKSSSTITATMTQSSIRSDITAVYYCARG
AGGITRITITIKITDYWGQGITIVIVSSASITKGPSVITITLAPSSKSTISGGITAAIGCTVKDYYITPK
PVIVSWNSGAIITSGVITITPAVITQSSGITYSTISSVVIVPSSSTIGITQITITCNVNIIKPSNITKV
IDKRVITPKSCIDKIMTICPPCPAPITITGGPSVITITPPKPKDITITMISRTITKVTICVVVIDVSDITD
ITVKITNWWVIDGVITVIDNAKITKPRITDQYNSITITRVVSVITITVITIQIDWITNGKITKCKVSNKAITP
AITIKKITISKAKGQPRITPQVYITITPPSIRITDMITKNQVSIITCTVKGITPYPSDITAVITWISNGQPR
NNYKITITPVTITSDGSIITITYSKITITVDKSRWQQGNVITSCSVMTITAITNNIYITQKSTITISPEK

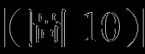
訊息序列(1-19)，可變區(20-142)，恒定區(143-472)



SI Q ID NO: 10: 抗GIR20抗體的輕鏈之胺基酸序列

MVITQITQVITISITJTWISCAYGIDITQITITQSPSSISASVGDNRVITITCRASKSVSTIYITWYQQK
PEKQITKIDITYSAGNITKSGVITSRITSGSGSGITIDITITITSSITQITIDITANYYCQQITNITIPYIT
GQGITKVKITKRITVAAPSVITITPPSDITQITKSGITASVVCITJNNIYIPKIAKVQWQKVDNAITQSG
NSQITSVITIQIDSKIDSTIYSTISSITITITSKADYITKIKVYACITVITIQGITSSIPVITKSTITNRGITC

訊息序列(1-20)，可變區(21-129)，恒定區(130-234)



SI-Q ID NO: 11: 抗CD116抗體的重鏈之胺基酸序列

MKNNWVDTJIVAAAPRWVLSIVQIVQSGAIYKKPGASVKVSCKASGYTFTKNDIMNWVRQA
PCQGTJRWMGWITYPGDGPIDYAAQKIQGRVFTTADTSITSTAYMDSSIRSDIDYAVYYCARG
VYGGTACGYNDWQCQTIVIVSSASTKGPSTVPTAPSSKSTSGGTAAAGCTVKIDYDPTD
VIVSWNSGAIITSGVIDDPAVTQSSGITYSTSSVVIVPSSSTGITQITYTGNVNIKPSNITKVID
KRVKPKSCDKITITCPPCPAPIPTAGGPSVITDPPPKPKIDITMTSRITPKVITCVVVIDVSIIDDP
YVKITNWYVIDGVIVINAKITKPIRDTQYNSTYKRVSVITIVTJIQDWTNGKITYKCKVSNKAITPA
PIIDKITTSAKKGQPIKIQQVYITDPSIRIQMDIKNQVSTITCTVKGITYPSDITAVTQWPSNGQPIIN
NYKITPTPTVITDSIDGSIPTIYSKITIVDKSRWQQGNVITSCSVMIIDPAITNNIYITQKSTSTISPEK

訊息序列(1-19)，可變區(20-141)，恆定區(142-471)

$$|(\text{SEQ ID NO: 11})|$$

SI-Q ID NO: 12: 抗CD116抗體的輕鏈之胺基酸序列

MVTQTQVPTSTITWTSGAYGDIQMTQSPSSISASVGDRTVITITCKASQNTLYKNTAWYQQK
PKKATKTITIDYDANTITQITGVPSRISSGSGSGSDITITITSSITQIPDIDYAVYYCQQYYSGWADG
QGITKVKIKRITVAAAPSVITDPTPSDITQITKSGITASVVCITNNIYTPRIKAKVQWIKVIDNAITQSCN
SQISVITKQIDSKIDSTIYSTSSITITITSAKIDYDKIKVYACIVITDQGITSSITVITKSTINRGGTC

訊息序列(1-20)，可變區(21-128)，恆定區(129-233)

$$|(\text{SEQ ID NO: 12})|$$

$$|(1_{\mathbb{H}}^{\mathbb{H}} \otimes R)| \quad (13)$$
$$\left| \left(\left[\begin{array}{c} \mathbb{H} \\ \mathbb{H} \end{array} \right] \begin{array}{c} R \\ \mathbb{H} \end{array} \right) \right| 14$$

SI-Q ID NO: 15: AI-X148_hlgG1之胺基酸序列

MMKIPAGPAPGRIGPIJICJJJAASCAWSGVAGIQQQIQIJJQPDKSVIIVAAGHETATJRCITPIS
TJFPVGPITQWIFRGAGPGRIGJJYNGQRIKGPJPRVJITVSDITTKRNNMDDISIRIICATTPADAGH
YYCVKIRKGSPIDDVJIKSGAGIDJISVRAKPSIDKTIITCIPCPAJPIAAGAPSVITJIPPKIPK
DDJIMLSRITPIKVTICVVVDVSDIDDDPKVKIINWYVVDGVIIVINAKTIKIPRIKQYASITPRVSVITJ
VTJIQDWIINGKIKYKCKVSNKATIPAJPIKKTISKAKGQPIKIPQVYITJIPPSRIJIMIKNQVSDIT
CIIVKCIYPSIDIAVIFWISNGQPIKNNYKTIITPIPVIDSDGSIJITYSKJITVINDKSRWQQQENVISCS
SVMDDKATJNNIYITQKSTISISPGK

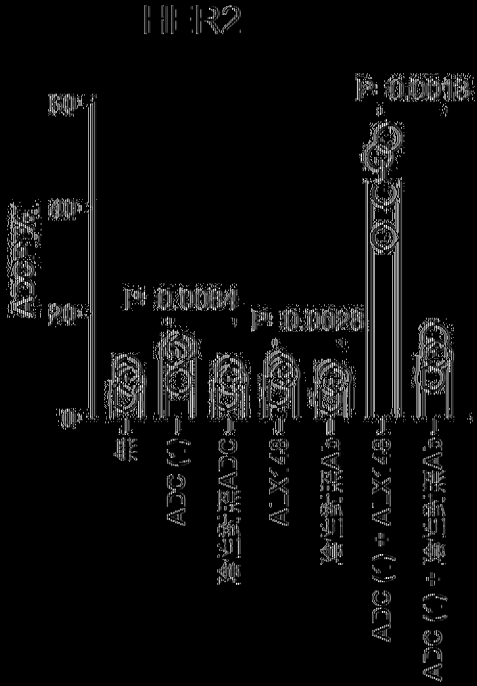
$$|(\|_{\text{h}}| 15)|$$

SI-Q ID NO: 16: AI-X148_mlgG1之胺基酸序列

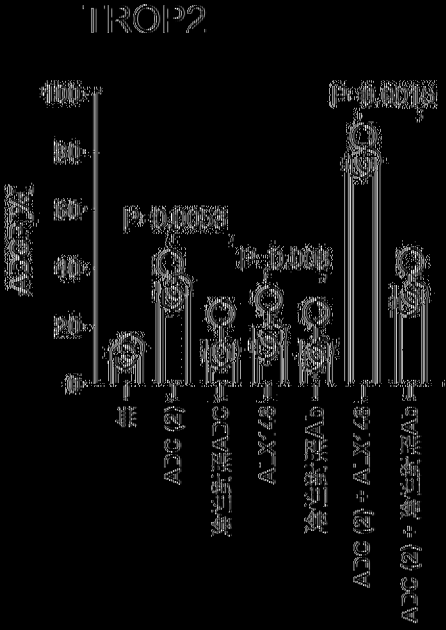
MMKIPAGPAPGRIGPIJICJJJAASCAWSGVAGIQQQIQIJJQPDKSVIIVAAGHETATJRCITPIS
TJFPVGPITQWIFRGAGPGRIGJJYNGQRIKGPJPRVJITVSDITTKRNNMDDISIRIICATTPADAGH
YYCVKIRKGSPIDDVJIKSGAGIDJISVRAKPSGCKIPCTCIIVPIVSSVITJIPPKIPKIDVTITJ
ITJIPKVTICVVVAJISKDDPKVQISWIIVDDVIVITTAQIKIPRIKQJNSTIRSVSKJIPJIMIQD
WIINGKIKKCRVNSAATIPAJPIKKTISKIKGRPKAJQVYITJIPPKIQMAKIDKVSTIICMIDTN
IPPKIDJIVFWQWNCQPAJKNYKNTIQPIIMIDIDGSYIVVYSKJINVQKSNWIFACNITJICSVITJIK
GTJNNNNITIKSTISISPGK

$$|(\|_{\text{h}}| 16)|$$

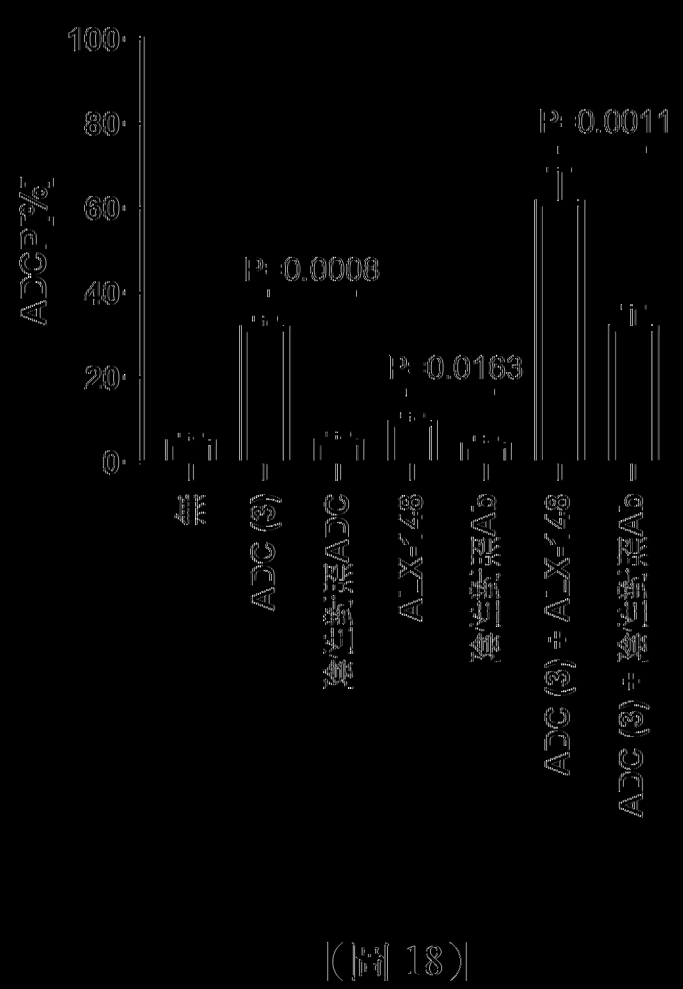
A



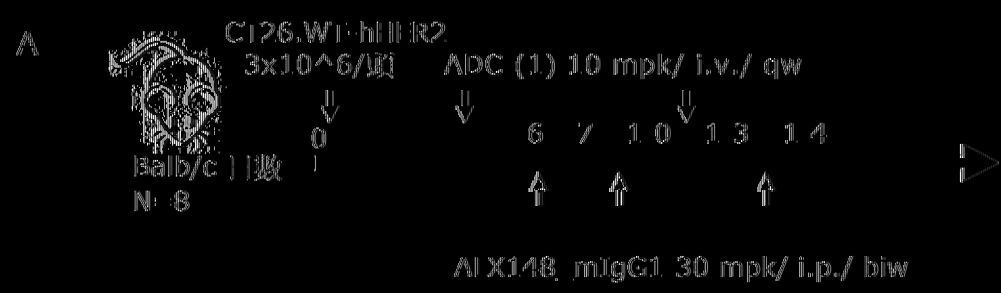
B



[(1/1) 1/1]



|(18)|



B

處理	完全緩解的動物數量
媒劑	0/8
ADC (1)	0/8
AIX148, mIgG1	0/8
ADC (1) with AIX148, mIgG1	2/8

(Figure 19)

