202400140

(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 202400140 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：112115581 (22)申請日： 中華民國 112 (2023) 年 04 月 26 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/40 (2006.01)* *A61K31/435 (2006.01)*
A61K31/35 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
A61K47/68 (2017.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2022/04/27 美國 63/335,558

(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：本間大輔 HONMA, DAISUKE (JP) ；鎌井泰樹 KAMAI, YASUKI (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

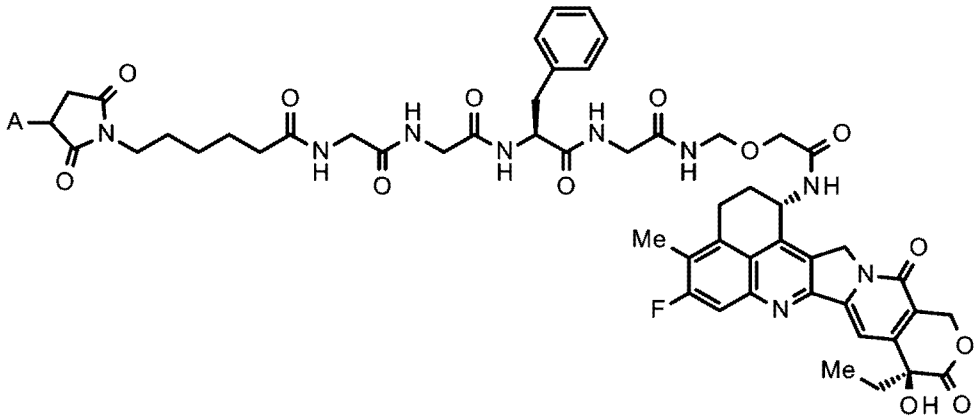
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：132 項 圖式數：45 共 296 頁

(54)名稱

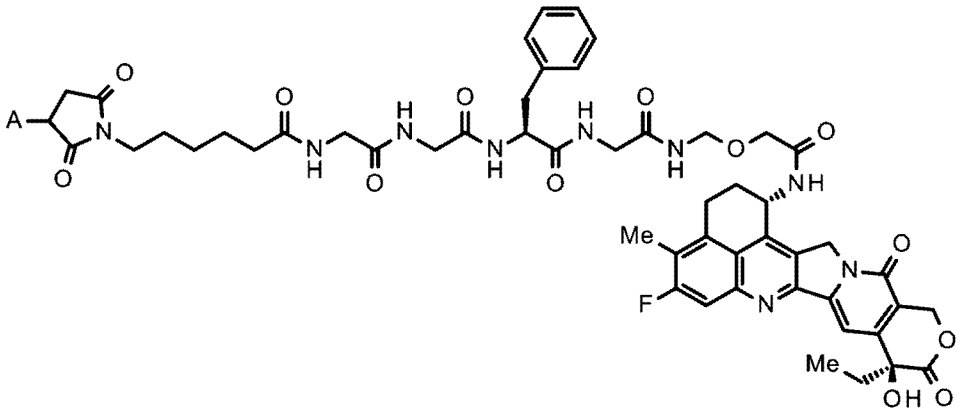
抗體-藥物結合物與 EZH1 及/或 EZH2 抑制劑之組合

(57)摘要

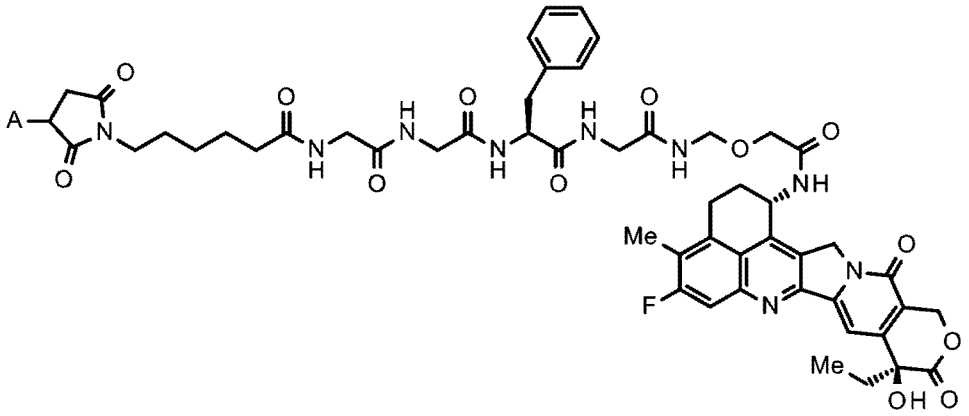
一種醫藥產品，其中抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子(其中 A 表示與抗體的連結位置)經由硫醚鍵而與該抗體結合；及/或一種治療方法，其中該抗體-藥物結合物及抑制劑被組合投予至受試者。



A pharmaceutical product, wherein an antibody-drug conjugate in which a drug-linker represented by the following formula (wherein A represents a connecting position to an antibody) is conjugated to the antibody via a thioether bond, and an inhibitor selected from the group consisting of an EZH1 inhibitor, an EZH2 inhibitor and an EZH1/2 dual inhibitor are administered in combination, and/or a method of treatment, wherein the antibody-drug conjugate and the inhibitor are administrated in combination to a subject.



特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

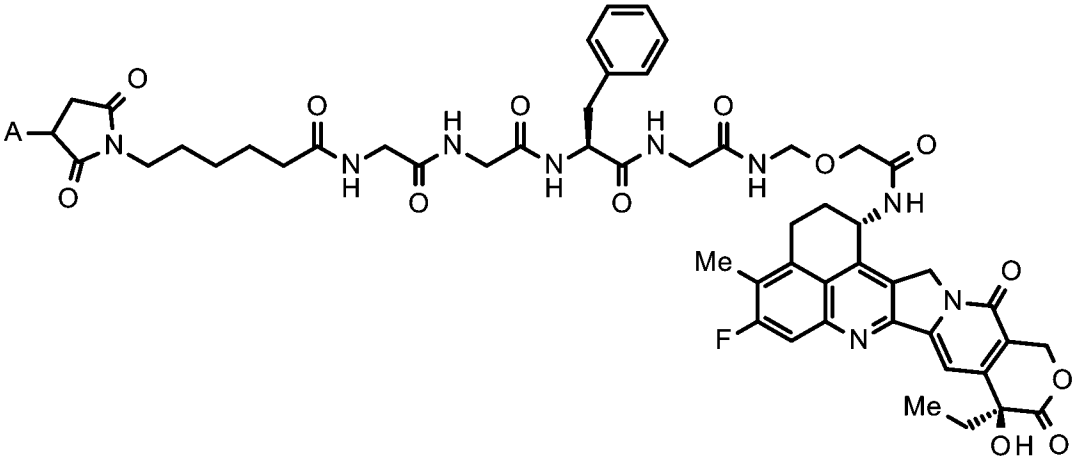
抗體-藥物結合物與 EZH1 及/或 EZH2 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE WITH EZH1 AND/OR EZH2 INHIBITOR

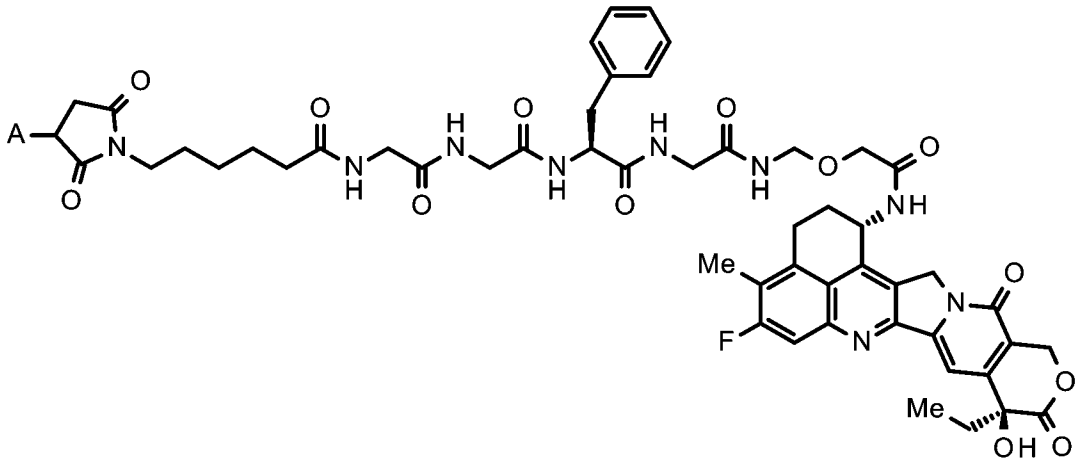
【中文】

一種醫藥產品，其中抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子(其中 A 表示與抗體的連結位置)經由硫醚鍵而與該抗體結合；及/或一種治療方法，其中該抗體-藥物結合物及抑制劑被組合投予至受試者。



【英文】

A pharmaceutical product, wherein an antibody-drug conjugate in which a drug-linker represented by the following formula (wherein A represents a connecting position to an antibody) is conjugated to the antibody via a thioether bond, and an inhibitor selected from the group consisting of an EZH1 inhibitor, an EZH2 inhibitor and an EZH1/2 dual inhibitor are administered in combination, and/or a method of treatment, wherein the antibody-drug conjugate and the inhibitor are administrated in combination to a subject.



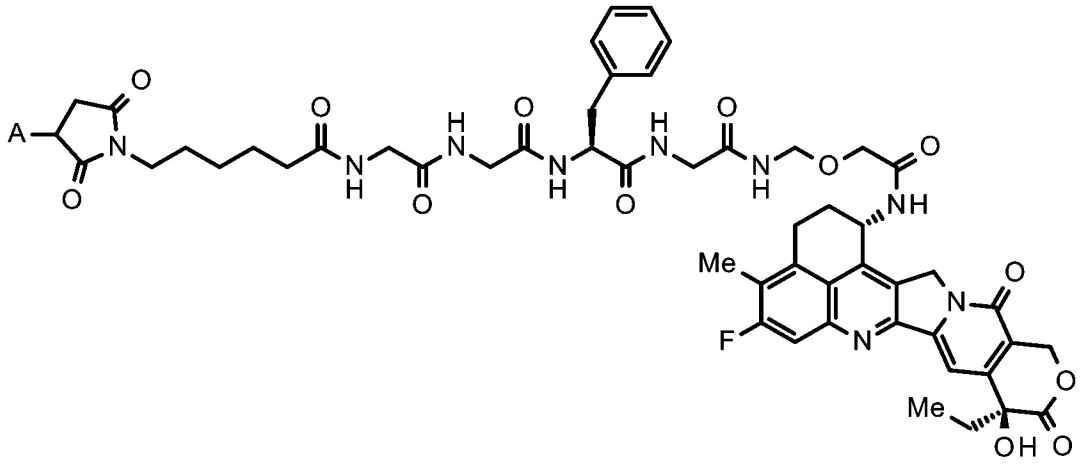
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗體-藥物結合物與 EZH1 及/或 EZH2 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE WITH EZH1 AND/OR EZH2 INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種醫藥產品，其中特定抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予；及/或係關於一種治療方法，其中特定抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予至受試者。

【先前技術】

【0002】多梳(polycomb)家族通過藉由組蛋白修飾介導的染色質控制，而負向調節基因表現。Zeste 增強子同源物 1/2(Enhancer of zeste homologue 1/2(EZH1/2))為多梳抑制性複合物 2(Polycomb repressive complex 2(PRC2))的活性中心，其將組蛋白 H3K27 進行三甲基化。EZH1 與 EZH2 互相補償彼此之功能並維持細胞中的表觀基因體(epigenome)。EZH2 之抑制減少整個細胞的 H3K27 之甲基化水平；然而，作用受限於 EZH1 的補償效應。若同時抑制 EZH1 與 EZH2，甲基化會更有效地被消除(非專利文獻 1)。PRC2 的組分異常會引起癌症或幹細胞功能異常。具體地，EZH2 基因的異常及其升高的

表現會誘導甲基化 H3K27me3 的蓄積，該甲基化 H3K27me3 在許多癌症中被識別。已積極地進行研究著眼於以 EZH2 為癌症的新分子標靶(非專利文獻 2、3)。

【0003】作為具有 EZH1 及/或 EZH2 抑制活性的化合物之例，已知一種 EZH1/2 雙重抑制劑，(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺及其醫藥上可接受的鹽(專利文獻 1)。

【0004】Schlafen 11 (SLFN11)為一種推定的 DNA/RNA 解旋酶，被招募至受壓制的複製叉且不可逆地觸發複製阻斷及細胞死亡，已顯露出作為細胞毒性化療敏感性的有前途的預測指標，特別是 DNA 損傷劑(DNA-damaging agent (DDA))，諸如拓撲異構酶(TOP) I 及 TOP II (分別為伊立替康(irinotecan)及依托泊苷(etoposide))、DNA 合成抑制劑(例如，吉西他濱(gemcitabine))及 DNA 交叉連接子(DNA cross-linker)及烷基化劑(alkylating agent)(例如，順鉑(cisplatin))(非專利文獻 4)。

【0005】一項研究發現 EZH1/2 抑制劑可逆轉由 SLFN11 的表觀遺傳沉默(epigenetic silencing)引起的獲得性化學抗性的表觀遺傳機制。於此情形，EZH1/2 之抑制可恢復 SLFN11 表現並在體外(in vitro)和體內(in vivo)與多種 DNA 損傷劑協同作用(非專利文獻 5)。

【0006】就癌症治療而言，已知使用多種抗癌劑的組合之治療係有效的，且已積極進行各種研究(對於組

合治療(combination therapy))。例如，一專利申請案揭示一種組合藥物，其含有 EZH1/2 雙重抑制劑與另一醫療劑組合發揮優異的抗癌作用(專利文獻 12)。此外，在具復發性 SCLC(NCT03879798)的患者中評估一種為有效的雙重 EZH1/2 抑制劑之瓦樂美托司塔特(valemetostat)(DS-3201b)與伊立替康的組合之安全性和耐受性的第 I 及 II 期試驗正在進行。

【0007】抗體-藥物結合物(ADC)，其為具有具細胞毒性的藥物與能夠與在癌細胞表面上表現的抗原結合且進行細胞內化的抗體結合，可選擇性地將藥物遞送至癌細胞，因此可期待會造成藥物蓄積在癌細胞內並殺死癌細胞(非專利文獻 6 至 10)。

【0008】作為一種這樣的抗體-藥物結合物，已知一種抗體-藥物結合物，其包含作為其組分之抗體和為拓撲異構酶 I 抑制劑的依喜替康(exatecan)的衍生物(專利文獻 2 至 10、非專利文獻 11 至 15)。此外，一專利申請案揭示 hTROP2 基因與 SLFN11 基因在 mRNA 水平的表現量的組合使得可能更準確地識別需要給予含有抗 hTROP2 抗體的醫藥品(medicament)的受試者(專利文獻 11)。

【0009】然而，無一參考文獻描述顯示前述抗體-藥物結合物與 EZH1 及/或 EZH2 抑制劑的組合作用的任何試驗結果，或暗示此種試驗結果的任何科學依據。

[引用文獻列表]

[專利文獻]

【0010】

專利文獻 1：國際公開號 WO 2015/141616

專利文獻 2：國際公開號 WO 2014/057687

專利文獻 3：國際公開號 WO 2014/061277

專利文獻 4：國際公開號 WO 2015/098099

專利文獻 5：國際公開號 WO 2015/115091

專利文獻 6：國際公開號 WO 2015/146132

專利文獻 7：國際公開號 WO 2015/155976

專利文獻 8：國際公開號 WO 2015/155998

專利文獻 9：國際公開號 WO 2018/135501

專利文獻 10：國際公開號 WO 2018/212136

專利文獻 11：國際公開號 WO 2020/040245

專利文獻 12：國際公開號 WO 2020/111234

[非專利文獻]

【0011】

非專利文獻 1: Shen, X et al., Mol Cell 2008；32(4): 491-502.

非專利文獻 2: Sparmann A, van Lohuizen M., Nat Rev Cancer 2006；6: 846.

非專利文獻 3: Lund, Adams, Copland., Leukemia 2014；28(1): 44-9.

非專利文獻 4: Coleman, N., et al., British Journal of Cancer. (2021) 124: 857–859

非專利文獻 5: Poirier, J. T., et. Al., Journal of Thoracic Oncology (2020) 15, 4: 520-540

非專利文獻 6: Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非專利文獻 7: Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非專利文獻 8: Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非專利文獻 9: Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非專利文獻 10: Burris HA et al., J. Clin. Oncol. (2011) 29(4): 398-405.

非專利文獻 11: Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22 (20), 5097-5108.

非專利文獻 12: Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

非專利文獻 13: Doi T, et al., Lancet Oncol. (2017) 18, 1512-22.

非專利文獻 14: Takegawa N, et al., Int. J. Cancer (2017) 141, 1682-1689.

非專利文獻 15: Yonesaka K, et al., Oncogene (2019) 38: 1398-1409.

【發明內容】

[技術問題]

【0012】本發明中使用的抗體-藥物結合物(含有依喜替康衍生物作為一組分的抗體-藥物結合物)已被證實即使作為單一劑仍發揮優異的抗腫瘤效果。然而，一直

有獲得一治療方法的需求，該治療方法藉由將抗體-藥物結合物與具有不同作用機制的另一種抗癌劑組合使用，而能以多種方式抑制癌細胞的生長並發揮更優異的抗腫瘤效果。

【0013】本發明之一目的係提供一種醫藥產品，用於投予特定抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑的組合，及/或一種治療用途及方法，其中該特定抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予至受試者。

[問題的解決方案]

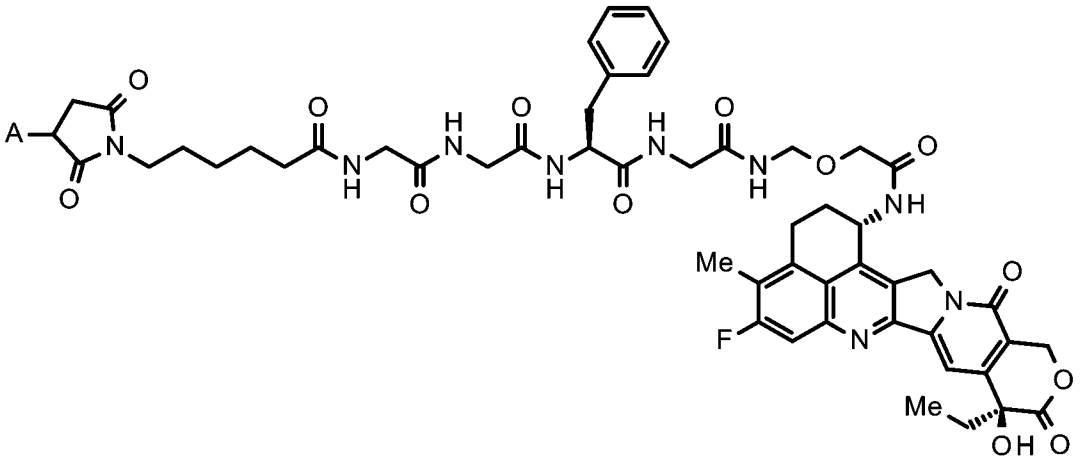
【0014】作為用以解決上述問題而致力研究的結果，本發明人等已發現組合投予特定抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，顯現出優異的組合效果，因而完成本發明。

【0015】如此，本發明提供下列[1]至[261]。

【0016】

[1]一種醫藥產品，其包含組合投予用之抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，其中

該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0017】

[2]如[1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、或抗 MUC1 抗體。

【0018】

[3]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0019】

[4]如[3]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0020】

[5]如[3]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0021】

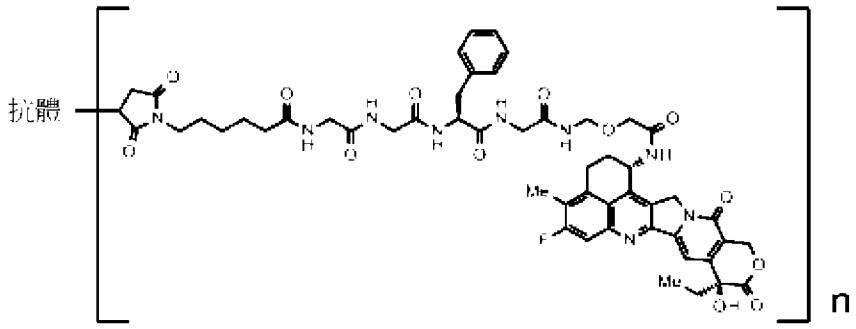
[6]如[3]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0022】

[7]如[3]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0023】

[8]如[3]至[7]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0024】

[9]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0025】

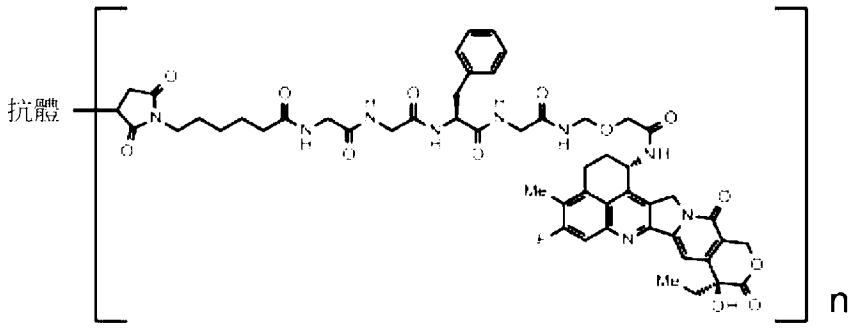
[10]如[9]之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0026】

[11]如[10]之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0027】

[12]如[9]至[11]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0028】

[13]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0029】

[14]如[13]之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0030】

[15]如[13]之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0031】

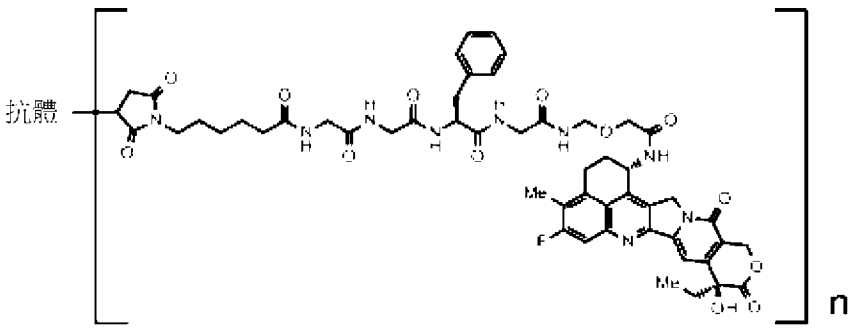
[16]如[13]之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0032】

[17]如[16]之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0033】

[18]如[13]至[17]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0034】

[19]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0035】

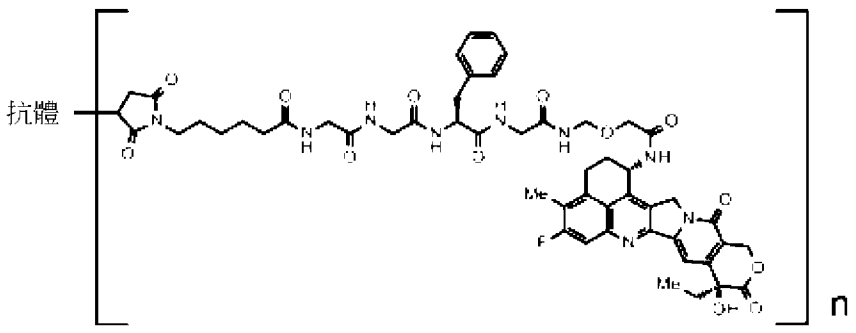
[20]如[19]之醫藥產品，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0036】

[21]如[20]之醫藥產品，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0037】

[22]如[19]至[21]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0038】

[23]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0039】

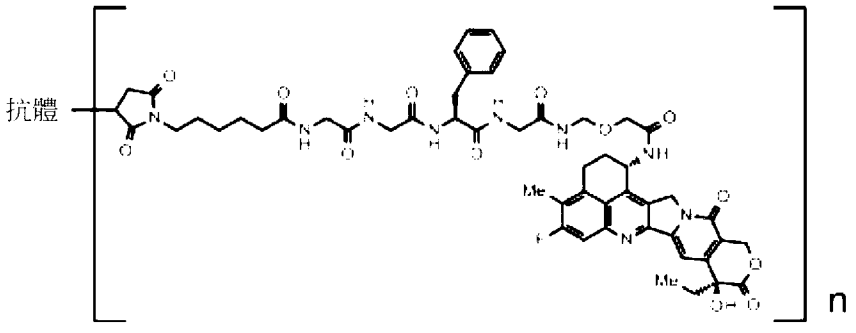
[24]如[23]之醫藥產品，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0040】

[25]如[24]之醫藥產品，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0041】

[26]如[23]至[25]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0042】

[27]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0043】

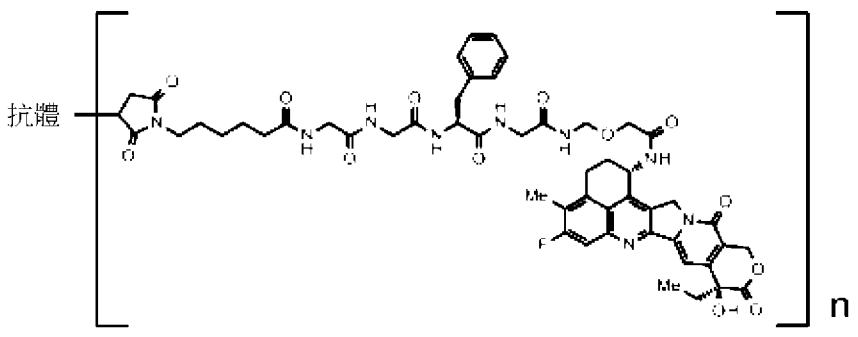
[28]如[27]之醫藥產品，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0044】

[29]如[28]之醫藥產品，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0045】

[30]如[27]至[29]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0046】

[31]如[2]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0047】

[32]如[31]之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0048】

[33]如[32]之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0049】

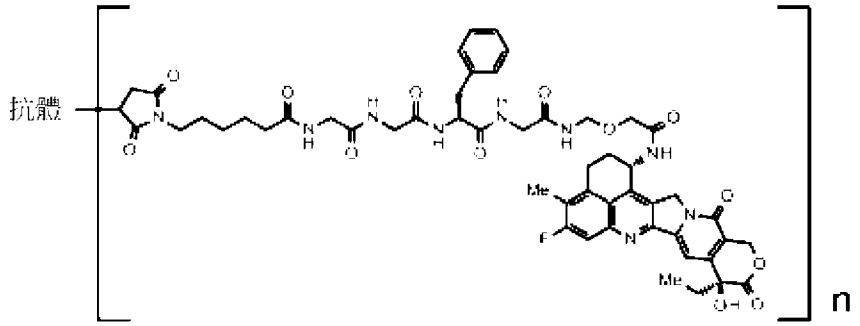
[34]如[31]之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0050】

[35]如[34]之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0051】

[36]如[31]至[35]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗MUC1抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0052】

[37]如[1]至[8]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan)(DS-8201a)。

【0053】

[38]如[1]至[2]及[13]至[18]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(datopotamab deruxtecan)(DS-1062)。

【0054】

[39]如[1]至[38]中任一項之醫藥產品，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0055】

[40]如[39]之醫藥產品，其中該抑制劑為他澤司他(tazemetostat)或其醫藥上可接受的鹽。

【0056】

[41]如[1]至[38]中任一項之醫藥產品，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【0057】

[42]如[41]之醫藥產品，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0058】

[43]如[41]或[42]之醫藥產品，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0059】

[44]如[1]至[43]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0060】

[45]如[1]至[44]及[257]中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌(gastroesophageal 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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0061】

[46]如[45]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療乳癌。

【0062】

[47]如[46]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療三陰性乳癌(triple-negative breast cancer)。

【0063】

[48]如[45]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療胃癌。

【0064】

[49]如[45]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療卵巢癌。

【0065】

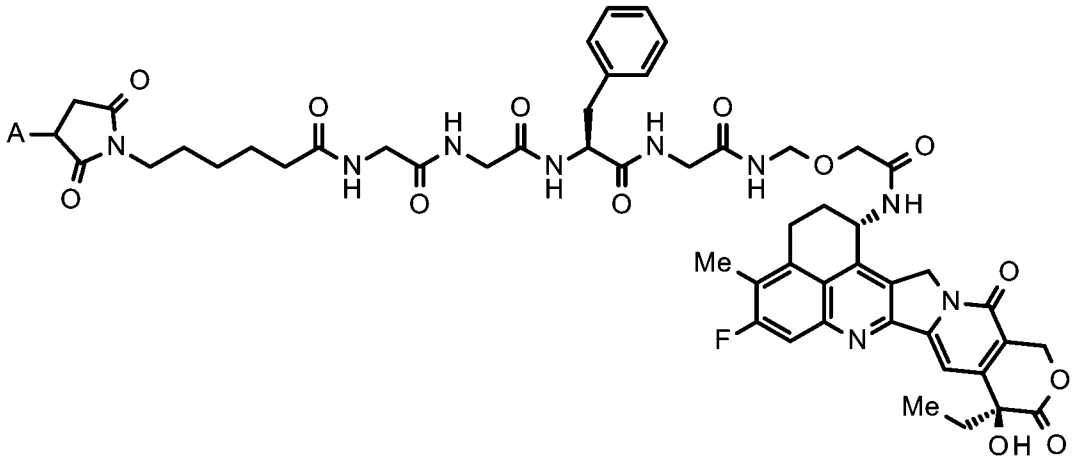
[50]如[45]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療肺癌。

【0066】

[51]如[45]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療胰臟癌。

【0067】

[52]一種治療方法，其包含組合投予抗體-藥物結合物及選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑至需要治療的受試者，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0068】

[53]如[52]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、或抗 MUC1 抗體。

【0069】

[54]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0070】

[55]如[54]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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

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。

【0071】

[56]如[54]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 EQ 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。

【0072】

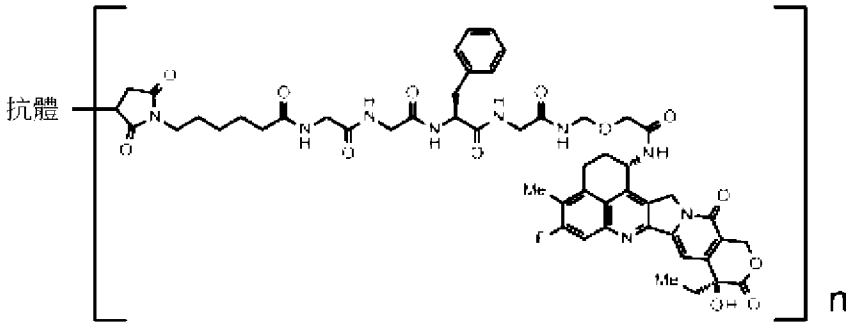
[57]如[54]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0073】

[58]如[54]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0074】

[59]如[54]至[58]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0075】

[60]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0076】

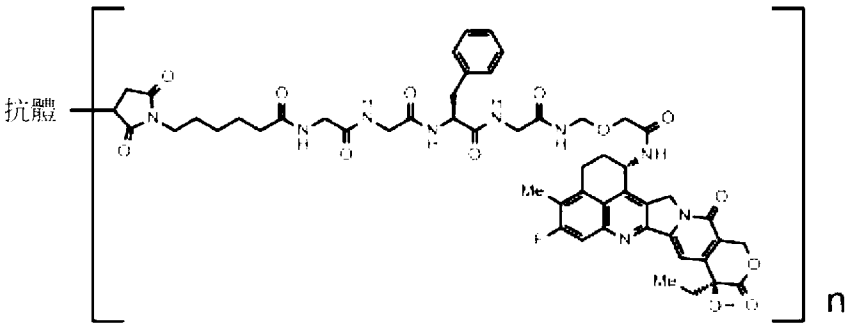
[61]如[60]之治療方法，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0077】

[62]如[61]之治療方法，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0078】

[63]如[60]至[62]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0079】

[64]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0080】

[65]如[64]之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0081】

[66]如[64]之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0082】

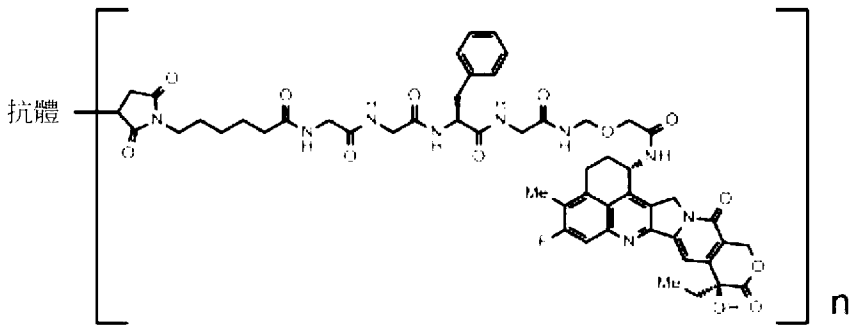
[67]如[64]之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0083】

[68]如[67]之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0084】

[69]如[64]至[68]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0085】

[70]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0086】

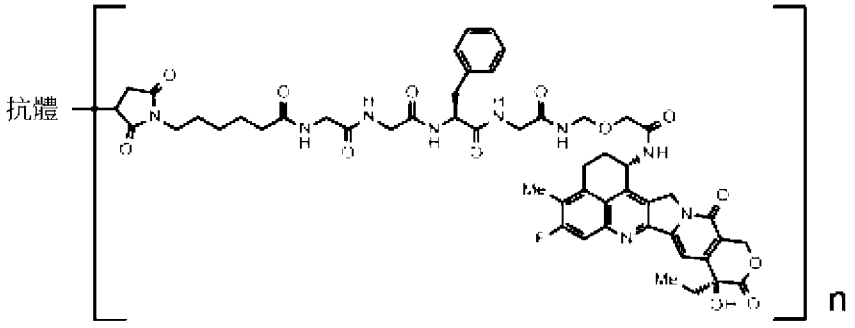
[71]如[70]之治療方法，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0087】

[72]如[71]之治療方法，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0088】

[73]如[70]至[72]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0089】

[74]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0090】

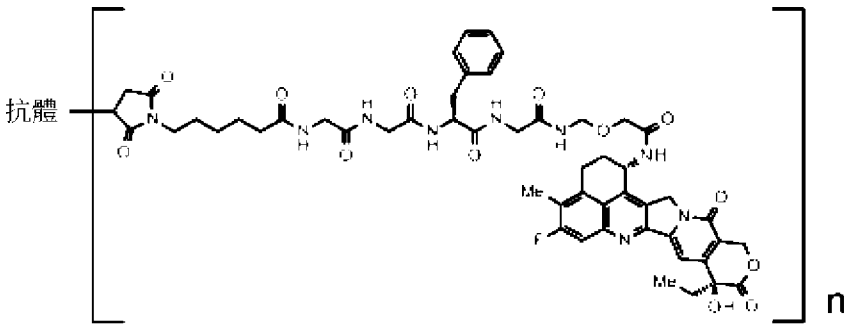
[75]如[74]之治療方法，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0091】

[76]如[75]之治療方法，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0092】

[77]如[74]至[76]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0093】

[78]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0094】

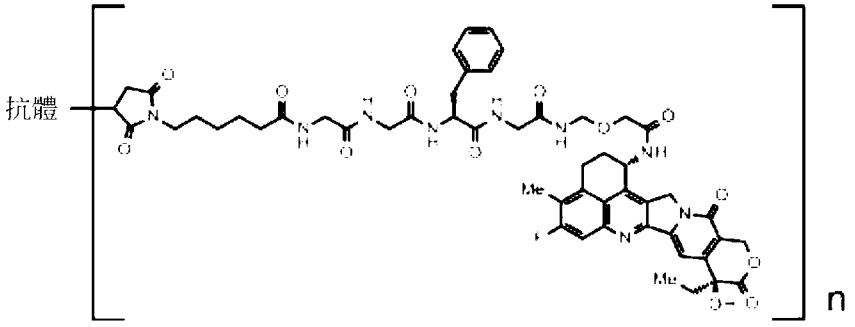
[79]如[78]之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0095】

[80]如[79]之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0096】

[81]如[78]至[80]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0097】

[82]如[53]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0098】

[83]如[82]之治療方法，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0099】

[84]如[83]之治療方法，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0100】

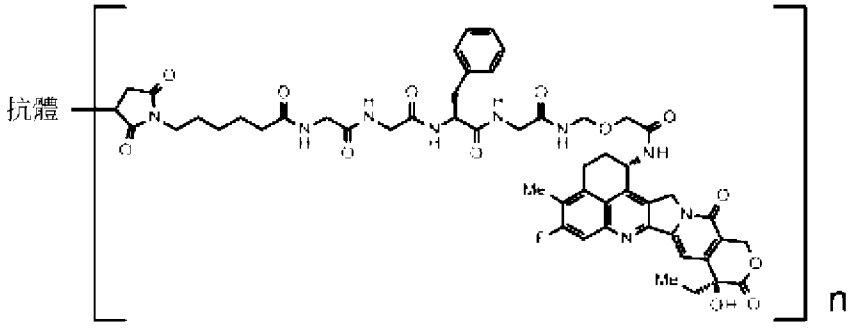
[85]如[82]之治療方法，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0101】

[86]如[85]之治療方法，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0102】

[87]如[82]至[86]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗MUC1抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0103】

[88]如[52]至[59]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0104】

[89]如[52]至[53]及[64]至[69]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0105】

[90]如[52]至[89]中任一項之治療方法，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0106】

[91]如[90]之治療方法，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0107】

[92]如[52]至[89]中任一項之治療方法，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【0108】

[93]如[92]之治療方法，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0109】

[94]如[92]或[93]之治療方法，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0110】

[95]如[52]至[94]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0111】

[96]如[52]至[95]及[258]中任一項之治療方法，其中該治療方法係用於治療選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0112】

[97]如[96]之治療方法，其中該治療方法係用於治療乳癌。

【0113】

[98]如[97]之治療方法，其中該治療方法係用於治療三陰性乳癌。

【0114】

[99]如[96]之治療方法，其中該治療方法係用於治療胃癌。

【0115】

[100]如[96]之治療方法，其中該治療方法係用於治療卵巢癌。

【0116】

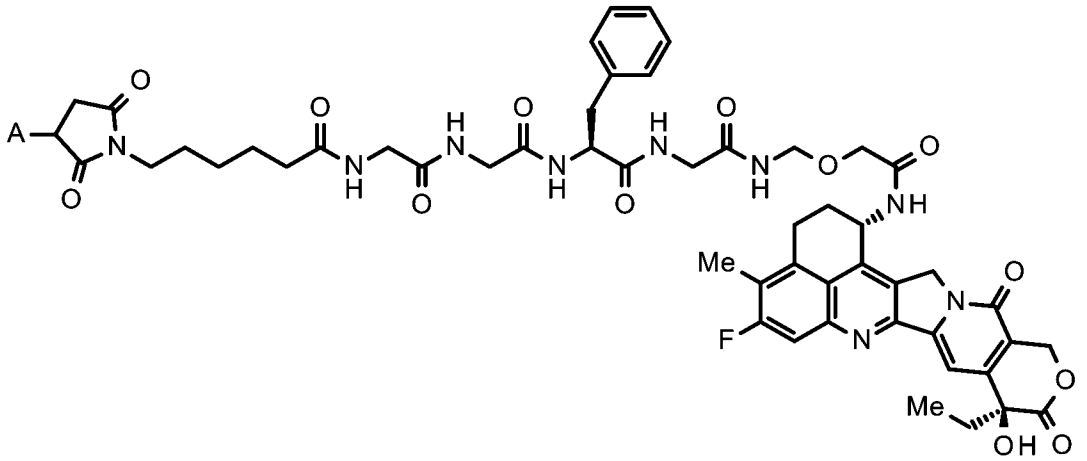
[101]如[96]之治療方法，其中該治療方法係用於治療肺癌。

【0117】

[102]如[96]之治療方法，其中該治療方法係用於治療胰臟癌。

【0118】

[103]一種於治療疾病之方法中使用的抗體-藥物結合物，其中該方法包含組合投予該抗體-藥物結合物與選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0119】

[104]如[103]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、或抗 MUC1 抗體。

【0120】

[105]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0121】

[106]如[105]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0122】

[107]如[105]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0123】

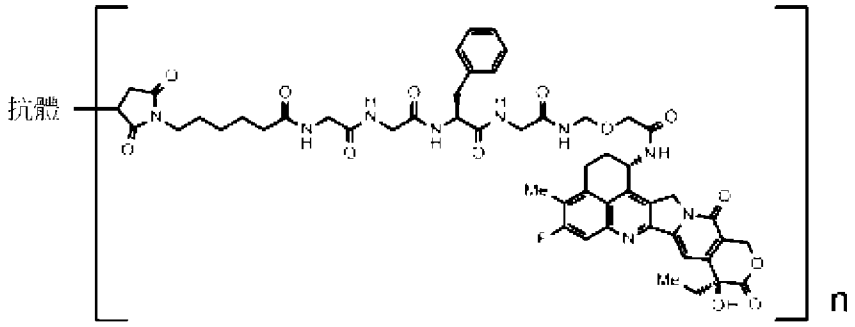
[108]如[105]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0124】

[109]如[105]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0125】

[110]如[105]至[109]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0126】

[111]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0127】

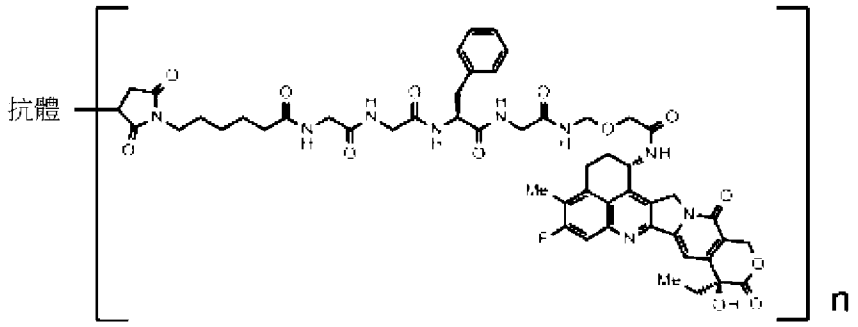
[112]如[111]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0128】

[113]如[112]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0129】

[114]如[111]至[113]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0130】

[115]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0131】

[116]如[115]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0132】

[117]如[115]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【0133】

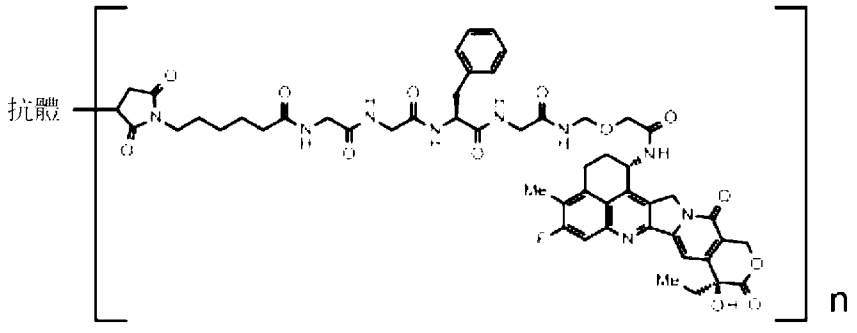
[118]如[115]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含由由SEQ ID NO: 5之胺基酸殘基20至470所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 6之胺基酸殘基21至234所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0134】

[119]如[118]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0135】

[120]如[115]至[119]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0136】

[121]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0137】

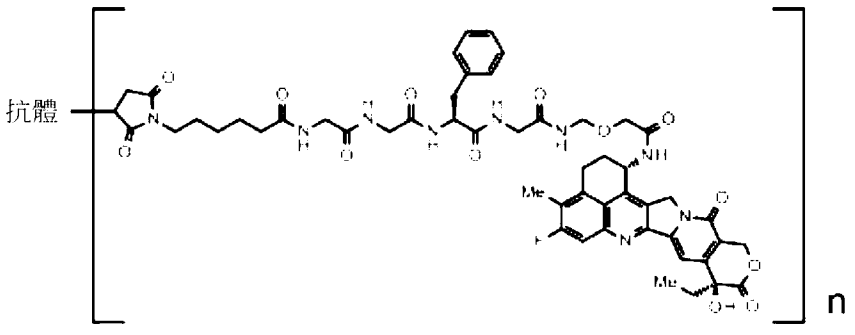
[122]如[121]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0138】

[123]如[122]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0139】

[124]如[121]至[123]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0140】

[125]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0141】

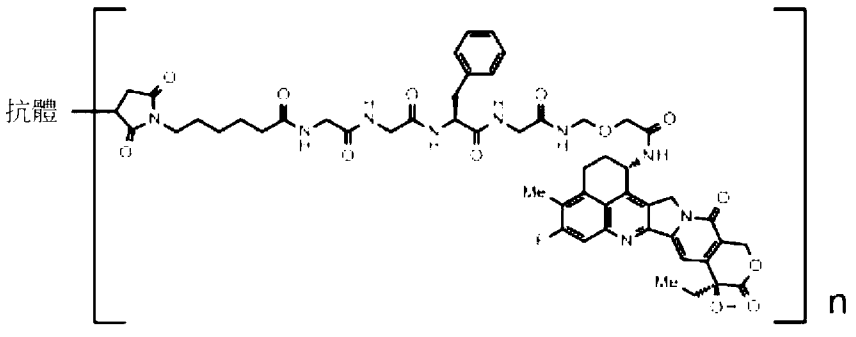
[126]如[125]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0142】

[127]如[126]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0143】

[128]如[125]至[127]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0144】

[129]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0145】

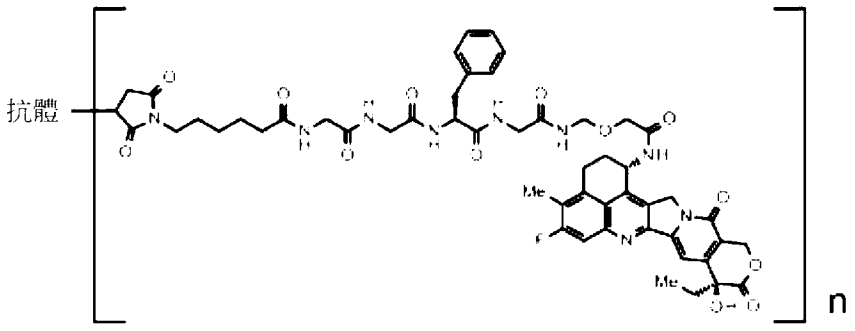
[130]如[129]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0146】

[131]如[130]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0147】

[132]如[129]至[131]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0148】

[133]如[104]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0149】

[134]如[133]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0150】

[135]如[134]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0151】

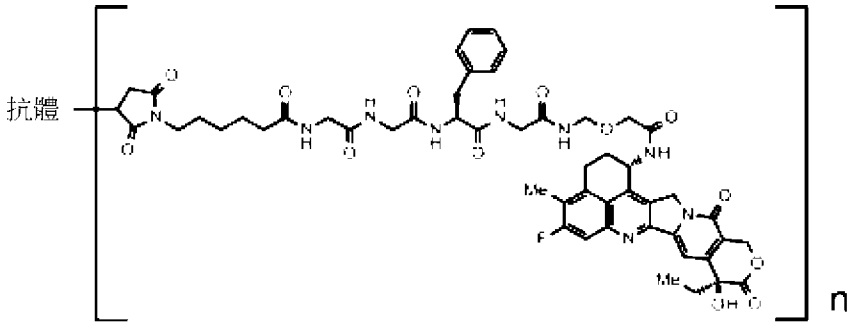
[136]如[133]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0152】

[137]如[136]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0153】

[138]如[133]至[137]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0154】

[139]如[103]至[110]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0155】

[140]如[103]至[104]及[115]至[120]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0156】

[141]如[103]至[140]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為 EZH2 抑制劑。

【0157】

[142]如[141]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0158】

[143]如[103]至[140]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為 EZH1/2 雙重抑制劑。

【0159】

[144]如[143]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0160】

[145]如[143]或[144]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0161】

[146]如[103]至[145]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0162】

[147]如[103]至[146]及[259]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病係選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0163】

[148]如[147]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為乳癌。

【0164】

[149]如[148]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為三陰性乳癌。

【0165】

[150]如[147]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為胃癌。

【0166】

[151]如[147]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為卵巢癌。

【0167】

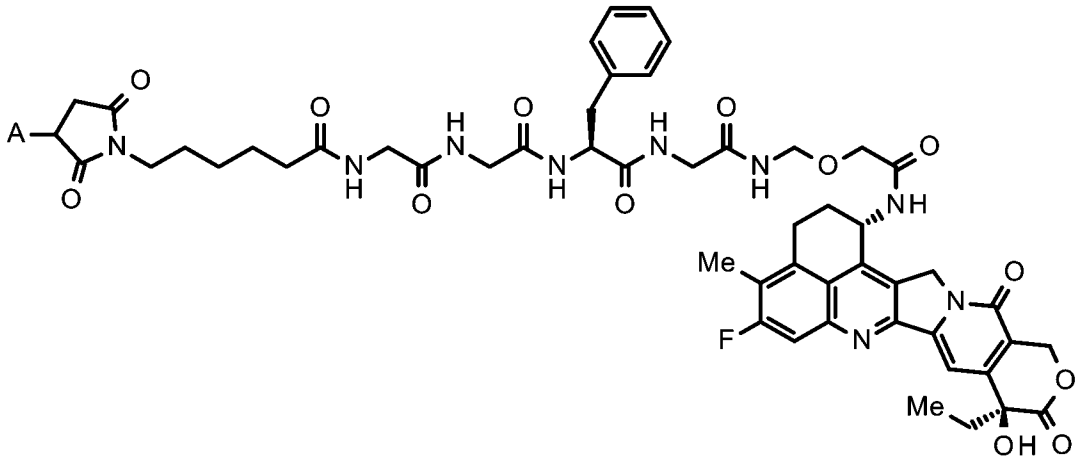
[152]如[147]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為肺癌。

【0168】

[153]如[147]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為胰臟癌。

【0169】

[154]一種抗體-藥物結合物或選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑之用途，其係用於製造藉由組合投予該抗體-藥物結合物及該抑制劑而治療疾病的醫藥品，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0170】

[155]如[154]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、或抗 MUC1 抗體。

【0171】

[156]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0172】

[157]如[156]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0173】

[158]如[156]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0174】

[159]如[156]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

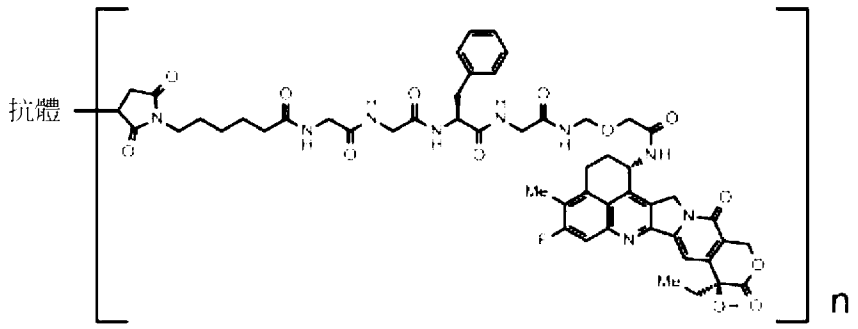
【0175】

[160]如[156]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0176】

[161]如[156]至[160]中任一項之用途，

其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0177】

[162]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0178】

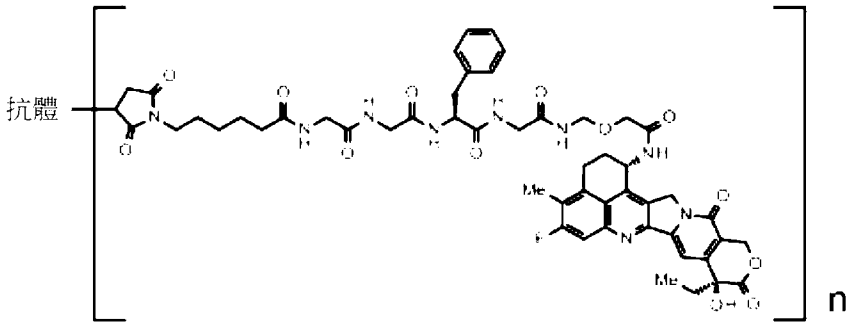
[163]如[162]之用途，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0179】

[164]如[163]之用途，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0180】

[165]如[162]至[164]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0181】

[166]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0182】

[167]如[166]之用途，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0183】

[168]如[166]之用途，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0184】

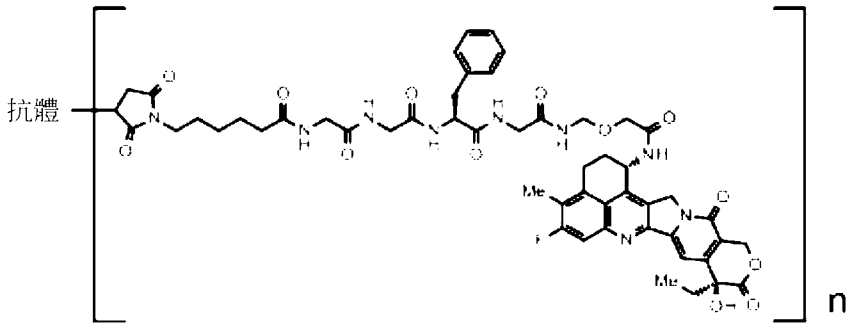
[169]如[166]之用途，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0185】

[170]如[169]之用途，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0186】

[171]如[166]至[170]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0187】

[172]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0188】

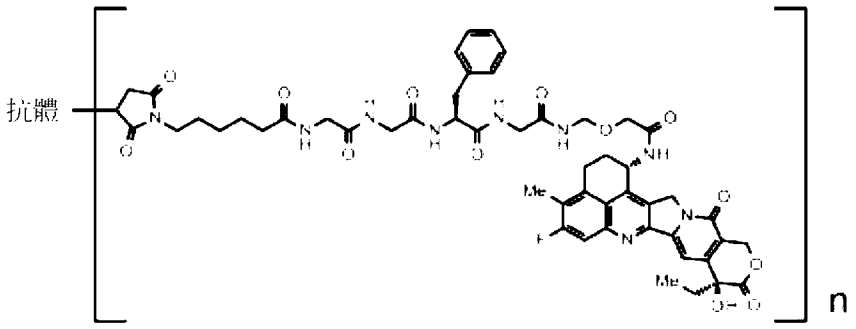
[173]如[172]之用途，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0189】

[174]如[173]之用途，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0190】

[175]如[172]至[174]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0191】

[176]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0192】

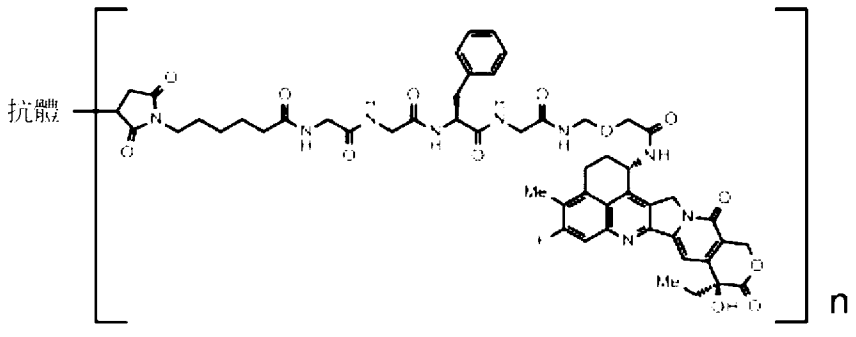
[177]如[176]之用途，其中該抗 GPR20 抗體為包含由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0193】

[178]如[177]之用途，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0194】

[179]如[176]至[178]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0195】

[180]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0196】

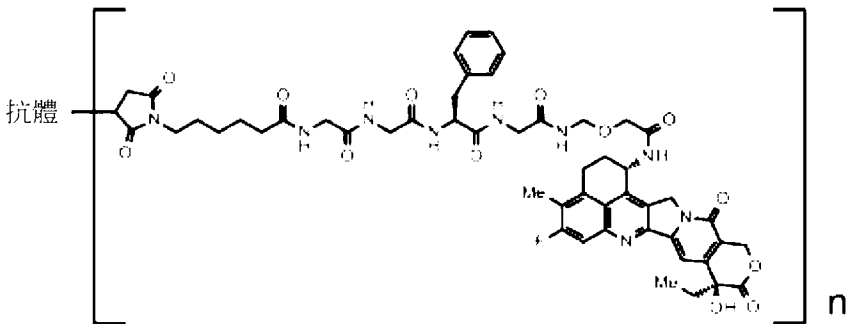
[181]如[180]之用途，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0197】

[182]如[181]之用途，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0198】

[183]如[180]至[182]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0199】

[184]如[155]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0200】

[185]如[184]之用途，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0201】

[186]如[185]之用途，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0202】

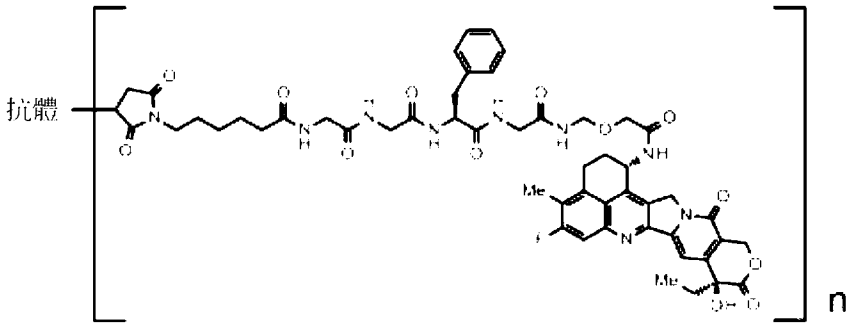
[187]如[184]之用途，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0203】

[188]如[187]之用途，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0204】

[189]如[184]至[188]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗MUC1抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0205】

[190]如[154]至[161]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0206】

[191]如[154]至[155]及[166]至[171]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0207】

[192]如[154]至[191]中任一項之用途，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0208】

[193]如[192]之用途，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0209】

[194]如[154]至[191]中任一項之用途，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【0210】

[195]如[194]之用途，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0211】

[196]如[194]或[195]之用途，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0212】

[197]如[154]至[196]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0213】

[198]如[154]至[197]及[260]中任一項之用途，其中該疾病為選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0214】

[199]如[198]之用途，其中該疾病為乳癌。

【0215】

[200]如[199]之用途，其中該疾病為三陰性乳癌。

【0216】

[201]如[198]之用途，其中該疾病為胃癌。

【0217】

[202]如[198]之用途，其中該疾病為卵巢癌。

【0218】

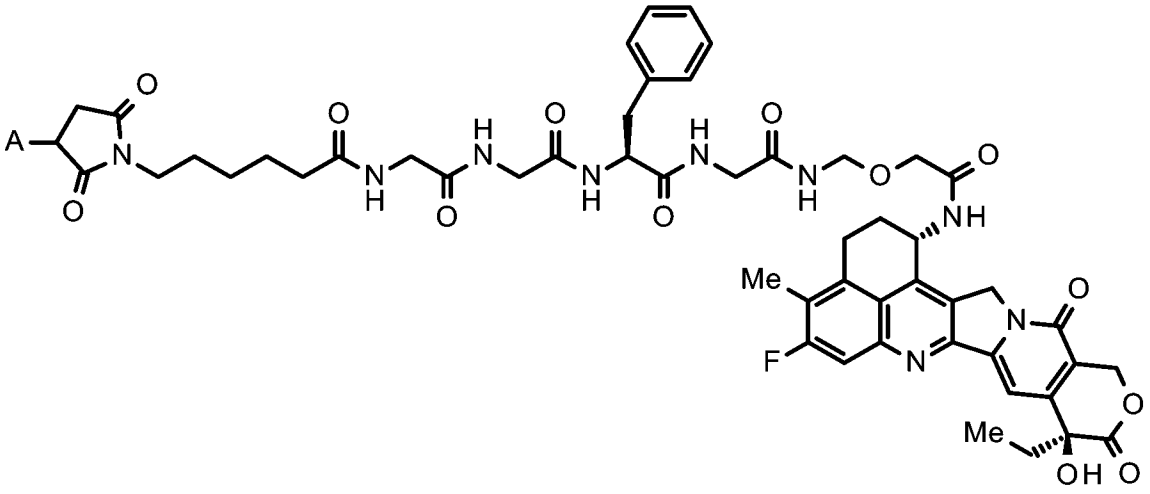
[203]如[198]之用途，其中該疾病為肺癌。

【0219】

[204]如[198]之用途，其中該疾病為胰臟癌。

【0220】

[205]一種於治療疾病之方法中使用的抑制劑，該抑制劑係選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組，其中該方法包含組合投予該抑制劑與抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0221】

[206]如[205]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、或抗 MUC1 抗體。

【0222】

[207]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0223】

[208]如[207]之使用的抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0224】

[209]如[207]之使用的抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0225】

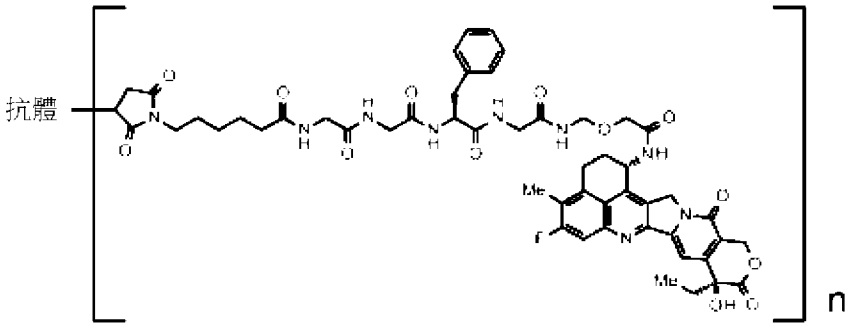
[210]如[207]之使用的抑制劑，其中該抗HER2抗體為包含由SEQ ID NO: 1表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 2表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0226】

[211]如[207]之使用的抑制劑，其中該抗HER2抗體為包含由由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。

【0227】

[212]如[207]至[211]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗HER2抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0228】

[213]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0229】

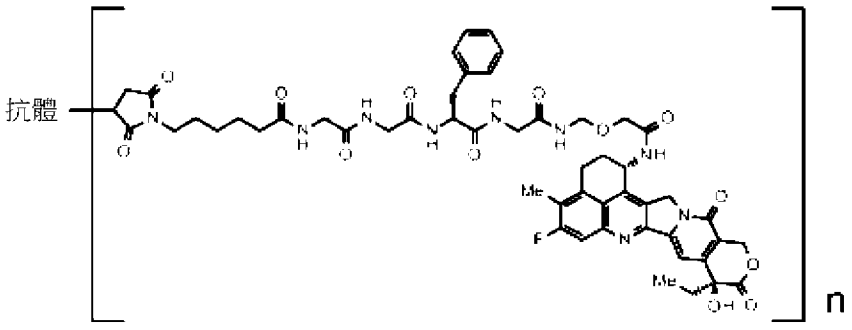
[214]如[213]之使用的抑制劑，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0230】

[215]如[214]之使用的抑制劑，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0231】

[216]如[213]至[215]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0232】

[217]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0233】

[218]如[217]之使用的抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0234】

[219]如[217]之使用的抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0235】

[220]如[217]之使用的抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所

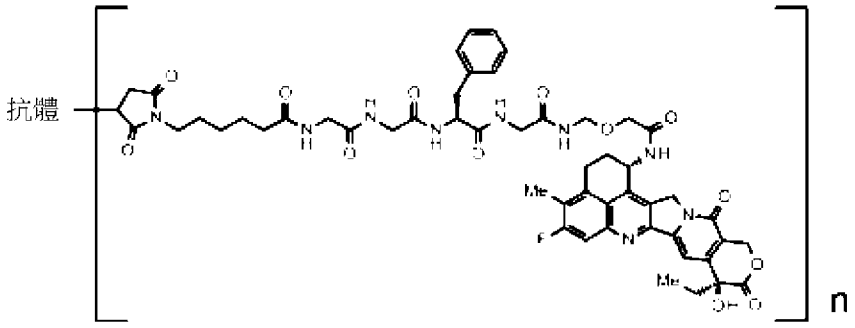
組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0236】

[221]如[220]之使用的抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0237】

[222]如[217]至[221]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0238】

[223]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0239】

[224]如[223]之使用的抑制劑，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所

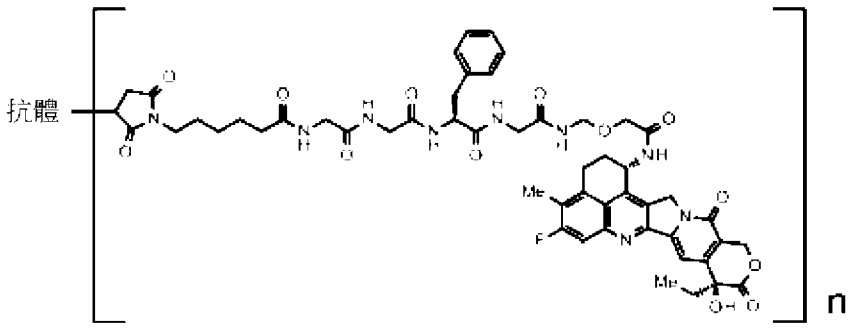
組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0240】

[225]如[224]之使用的抑制劑，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0241】

[226]如[223]至[225]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0242】

[227]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0243】

[228]如[227]之使用的抑制劑，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所

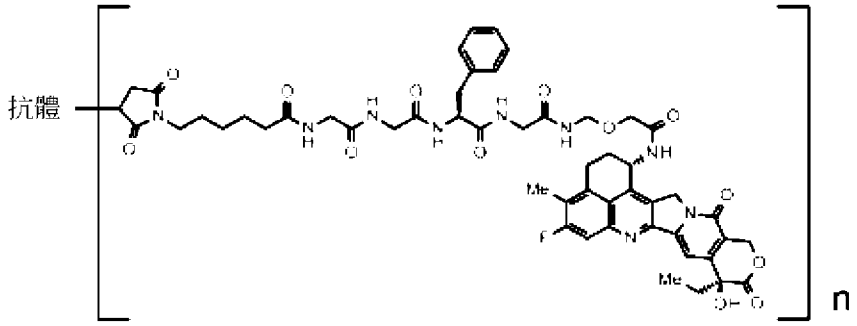
組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0244】

[229]如[228]之使用的抑制劑，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0245】

[230]如[227]至[229]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0246】

[231]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0247】

[232]如[231]之使用的抑制劑，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

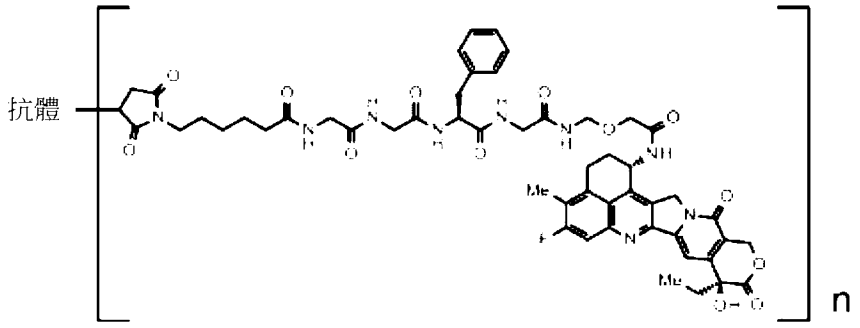
成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0248】

[233]如[232]之使用的抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0249】

[234]如[231]至[233]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0250】

[235]如[206]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0251】

[236]如[235]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的

重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0252】

[237]如[236]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0253】

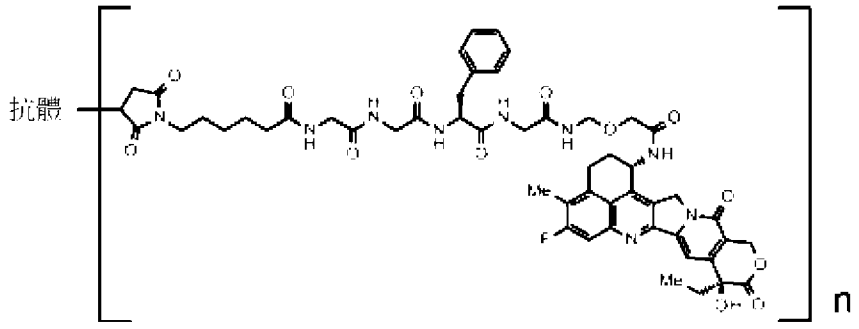
[238]如[235]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0254】

[239]如[238]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0255】

[240]如[235]至[239]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0256】

[241]如[205]至[212]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0257】

[242]如[205]至[206]及[217]至[222]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0258】

[243]如[205]至[242]中任一項之使用的抑制劑，其中該抑制劑為 EZH2 抑制劑。

【0259】

[244]如[243]之使用的抑制劑，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0260】

[245]如[205]至[242]中任一項之使用的抑制劑，其中該抑制劑為 EZH1/2 雙重抑制劑。

【0261】

[246]如[245]之使用的抑制劑，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0262】

[247]如[245]或[246]之使用的抑制劑，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0263】

[248]如[205]至[247]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0264】

[249]如[205]至[248]及[261]中任一項之使用的抑制劑，其中該疾病為選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0265】

[250]如[249]之使用的抑制劑，其中該疾病為乳癌。

【0266】

[251]如[250]之使用的抑制劑，其中該疾病為三陰性乳癌。

【0267】

[252]如[249]之使用的抑制劑，其中該疾病為胃癌。

【0268】

[253]如[249]之使用的抑制劑，其中該疾病為卵巢癌。

【0269】

[254]如[249]之使用的抑制劑，其中該疾病為肺癌。

【0270】

[255]如[249]之使用的抑制劑，其中該疾病為胰臟癌。

【0271】

[256]如[1]至[51]及[257]中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品為醫藥組成物。

【0272】

[257]如[1]至[44]中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療癌症。

【0273】

[258]如[52]至[95]中任一項之治療方法，其中該治療方法係用於治療癌症。

【0274】

[259]如[103]至[146]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為癌症。

【0275】

[260]如[154]至[197]中任一項之用途，其中該疾病為癌症。

【0276】

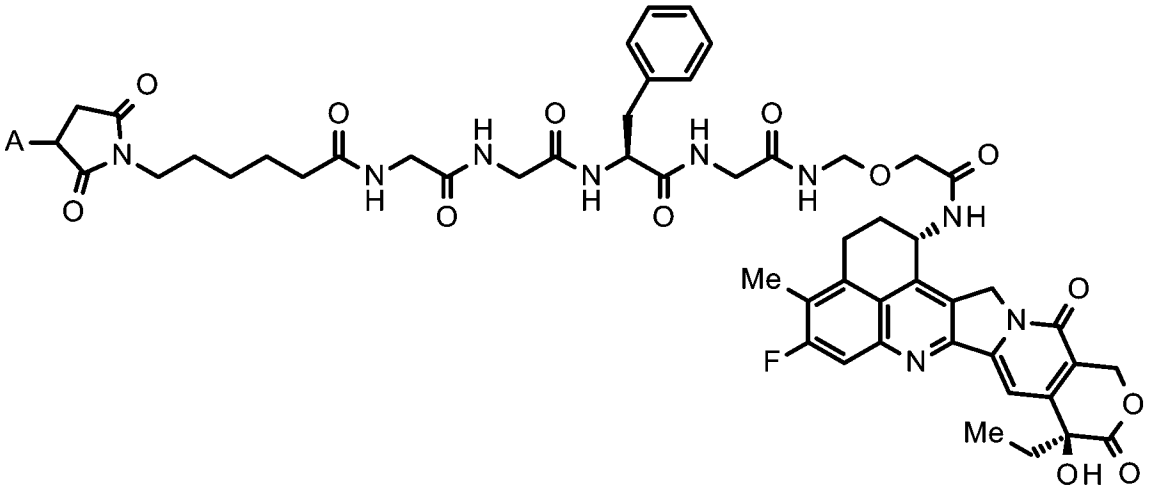
[261]如[205]至[248]中任一項之使用的抑制劑，其中該疾病為癌症。

【0277】本發明之其他具體實施例描述如下。

【0278】

[1-1]一種醫藥產品，其包含組合投予用之抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，其中

該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0279】

[2-1]如[1-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、抗 MUC1 抗體、或抗 CD37 抗體。

【0280】

[3-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0281】

[4-1]如[3-1]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0282】

[5-1]如[3-1]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0283】

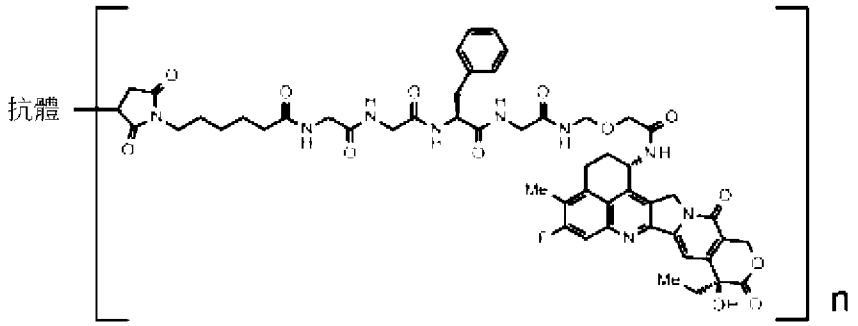
[6-1]如[3-1]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0284】

[7-1]如[3-1]之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0285】

[8-1]如[3-1]至[7-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0286】

[9-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0287】

[A1]如[9-1]之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0288】

[A2]如[9-1]之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0289】

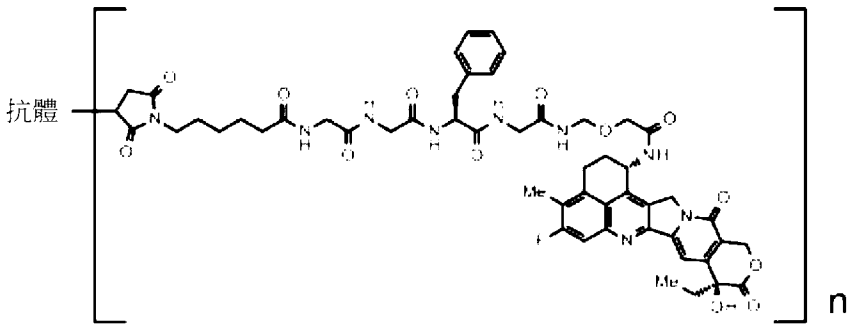
[10-1]如[9-1]之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0290】

[11-1]如[10-1]之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0291】

[12-1]如[9-1]至[11-1]及[A1]至[A2]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗

體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0292】

[13-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗TROP2抗體。

【0293】

[14-1]如[13-1]之醫藥產品，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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，該輕鏈包含由由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。

【0294】

[15-1]如[13-1]之醫藥產品，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【0295】

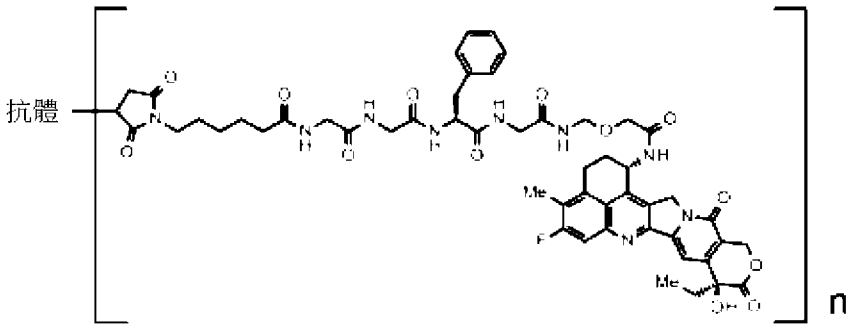
[16-1]如[13-1]之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0296】

[17-1]如[16-1]之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0297】

[18-1]如[13-1]至[17-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0298】

[19-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0299】

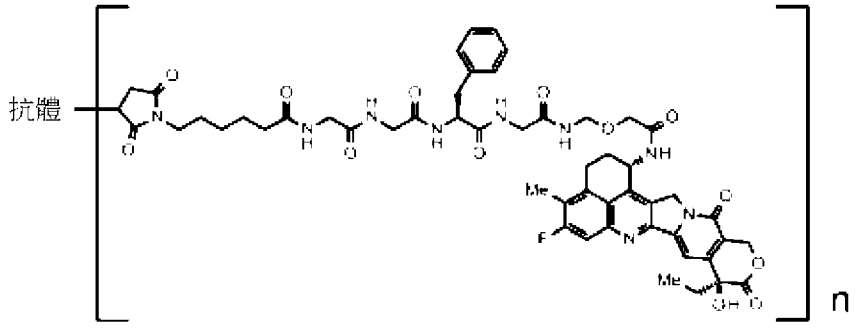
[20-1]如[19-1]之醫藥產品，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0300】

[21-1]如[20-1]之醫藥產品，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0301】

[22-1]如[19-1]至[21-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0302】

[23-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0303】

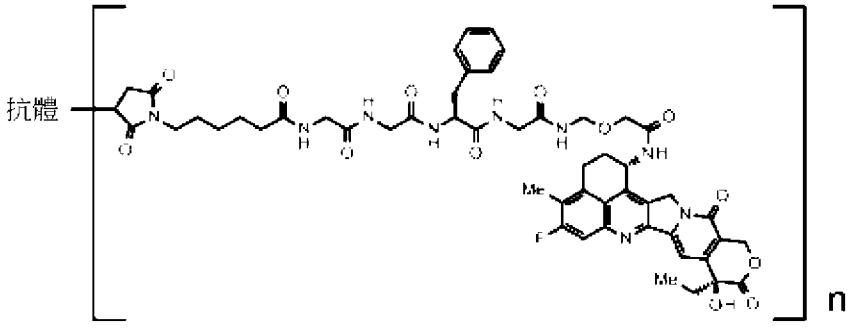
[24-1]如[23-1]之醫藥產品，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0304】

[25-1]如[24-1]之醫藥產品，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0305】

[26-1]如[23-1]至[25-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0306】

[27-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0307】

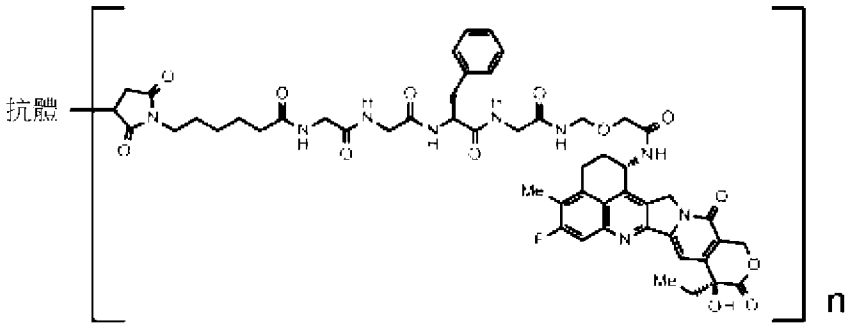
[28-1]如[27-1]之醫藥產品，其中該抗CDH6抗體為包含由由SEQ ID NO: 11之胺基酸殘基20至471所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 12之胺基酸殘基21至233所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0308】

[29-1]如[28-1]之醫藥產品，其中該抗CDH6抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0309】

[30-1]如[27-1]至[29-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CDH6抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0310】

[31-1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗MUC1抗體。

【0311】

[32-1]如[31-1]之醫藥產品，其中該抗MUC1抗體為包含由SEQ ID NO: 13表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 15表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0312】

[33-1]如[32-1]之醫藥產品，其中該抗MUC1抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0313】

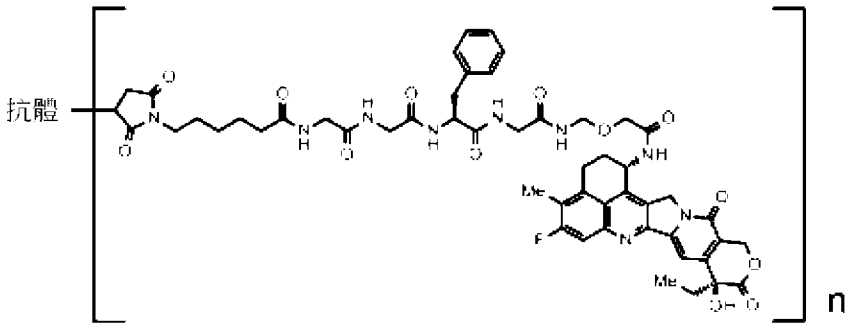
[34-1]如[31-1]之醫藥產品，其中該抗MUC1抗體為包含由SEQ ID NO: 14表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 15表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0314】

[35-1]如[34-1]之醫藥產品，其中該抗MUC1抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0315】

[36-1]如[31-1]至[35-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0316】

[B1]如[2-1]之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【0317】

[B2]如[B1]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0318】

[B3]如[B1]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0319】

[B4]如[B1]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為包含由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 19 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。

【0320】

[B5]如[B4]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0321】

[B6]如[B4]或[B5]之醫藥產品，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0322】

[B7]如[B1]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0323】

[B8]如[B7]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0324】

[B9]如[B7]或[B8]之醫藥產品，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0325】

[B10]如[B1]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0326】

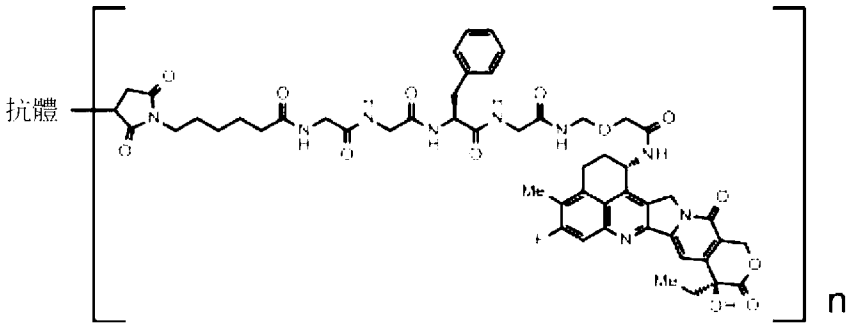
[B11]如[B10]之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0327】

[B12]如[B10]或[B11]之醫藥產品，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0328】

[B13]如[B1]至[B12]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CD37抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0329】

[37-1]如[1-1]至[8-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

[38-1]如[1-1]至[2-1]及[13-1]至[18-1]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0330】

[39-1]如[1-1]至[38-1]、[A1]至[A2]及[B1]至[B13]中任一項之醫藥產品，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0331】

[40-1]如[39-1]之醫藥產品，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0332】

[41-1]如[1-1]至[38-1]、[A1]至[A2]及[B1]至[B13]中任一項之醫藥產品，其中該抑制劑為 EZH1/2 雙重抑制劑。

【0333】

[42-1]如[41-1]之醫藥產品，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0334】

[43-1]如[41-1]或[42-1]之醫藥產品，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0335】

[44-1]如[1-1]至[43-1]、[A1]至[A2]或[B1]至[B13]中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0336】

[45-1]如[1-1]至[44-1]、[A1]至[A2]、[B1]至[B13]、或[257-1]中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0337】

[46-1]如[45-1]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療乳癌。

【0338】

[47-1]如[46-1]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療三陰性乳癌。

【0339】

[48-1]如[45-1]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療胃癌。

【0340】

[49-1]如[45-1]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療卵巢癌。

【0341】

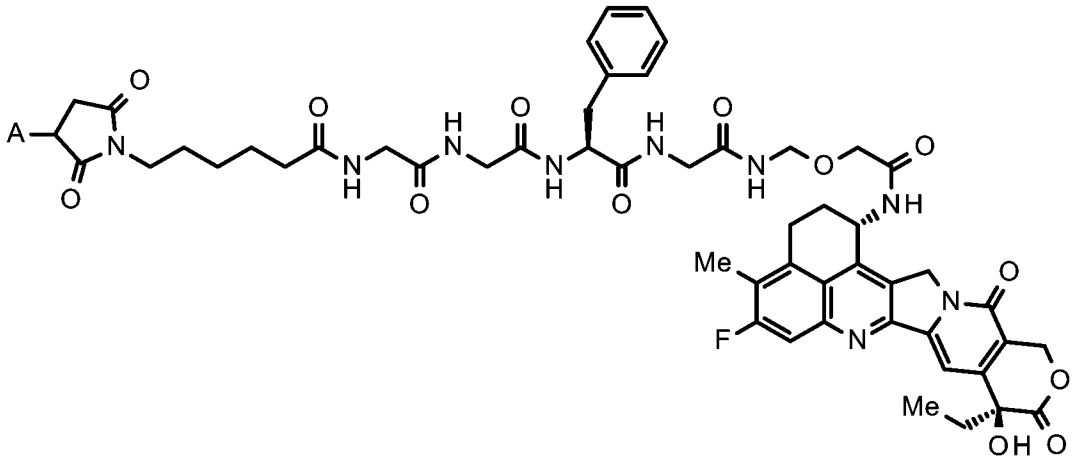
[50-1]如[45-1]或之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療肺癌。

【0342】

[51-1]如[45-1]之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療胰臟癌。

【0343】

[52-1]一種治療方法，其包含組合投予抗體-藥物結合物及選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑至需要治療的受試者，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0344】

[53-1]如[52-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、抗 MUC1 抗體、或抗 CD37 抗體。

【0345】

[54-1]如[53-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0346】

[55-1]如[54-1]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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

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。

【0347】

[56-1]如[54-1]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0348】

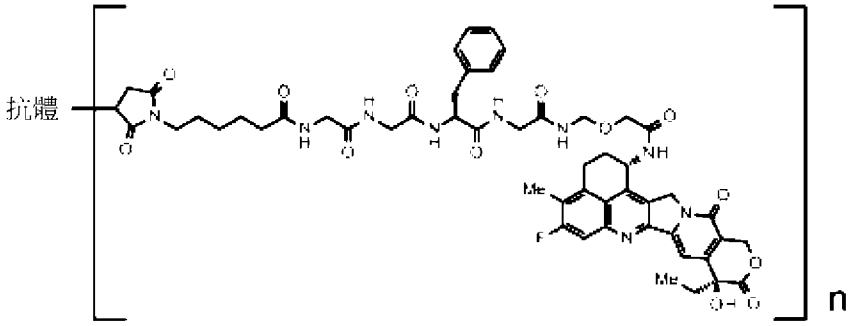
[57-1]如[54-1]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0349】

[58-1]如[54-1]之治療方法，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0350】

[59-1]如[54-1]至[58-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0351】

[60-1]如[53-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0352】

[C1]如[60-1]之方法，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0353】

[C2]如[60-1]之方法，其中該抗HER3抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【0354】

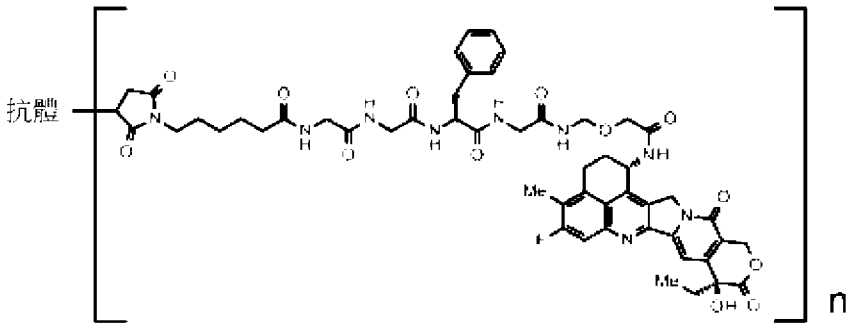
[61-1]如[60-1]之治療方法，其中該抗HER3抗體為包含由SEQ ID NO: 3表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 4表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0355】

[62-1]如[61-1]之治療方法，其中該抗HER3抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0356】

[63-1]如[60-1]至[62-1]或[C1]至[C2]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗HER3抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗

體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0357】

[64-1]如[53-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗TROP2抗體。

【0358】

[65-1]如[64-1]之治療方法，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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，該輕鏈包含由由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。

【0359】

[66-1]如[64-1]之治療方法，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【0360】

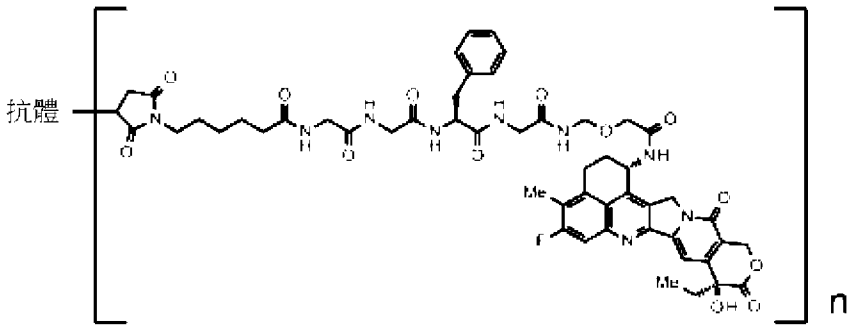
[67-1]如[64-1]之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0361】

[68-1]如[67-1]之治療方法，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0362】

[69-1]如[64-1]至[68-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0363】

[70-1]如[53-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0364】

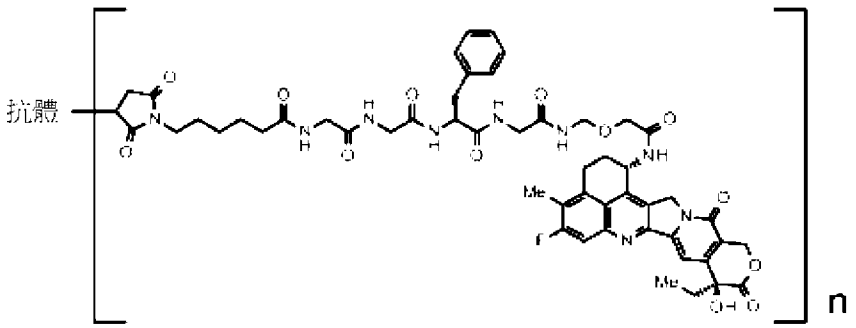
[71-1]如[70-1]之治療方法，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0365】

[72-1]如[71-1]之治療方法，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0366】

[73-1]如[70-1]至[72-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0367】

[74-1]如[53-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0368】

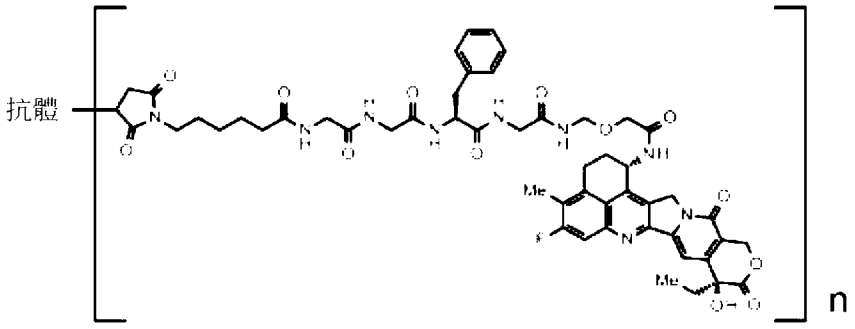
[75-1]如[74-1]之治療方法，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0369】

[76-1]如[75-1]之治療方法，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0370】

[77-1]如[74-1]至[76-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0371】

[78-1]如[53-1]之治療方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0372】

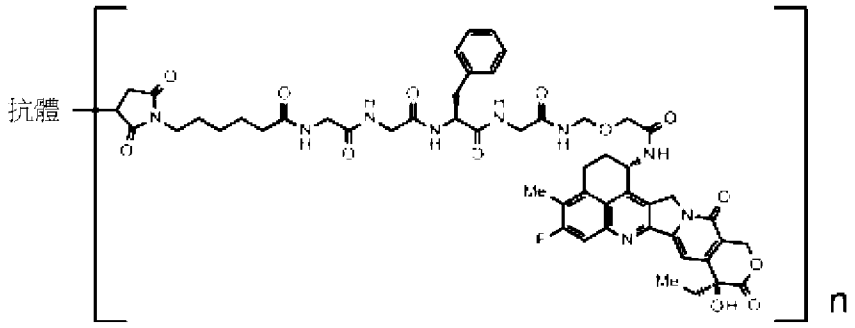
[79-1]如[78-1]之治療方法，其中該抗CDH6抗體為包含由由SEQ ID NO: 11之胺基酸殘基20至471所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 12之胺基酸殘基21至233所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0373】

[80-1]如[79-1]之治療方法，其中該抗CDH6抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0374】

[81-1]如[78-1]至[80-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CDH6抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0375】

[82-1]如[53-1]之方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗MUC1抗體。

【0376】

[83-1]如[82-1]之方法，其中該抗MUC1抗體為包含由SEQ ID NO: 13表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 15表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0377】

[84-1]如[83-1]之方法，其中該抗MUC1抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0378】

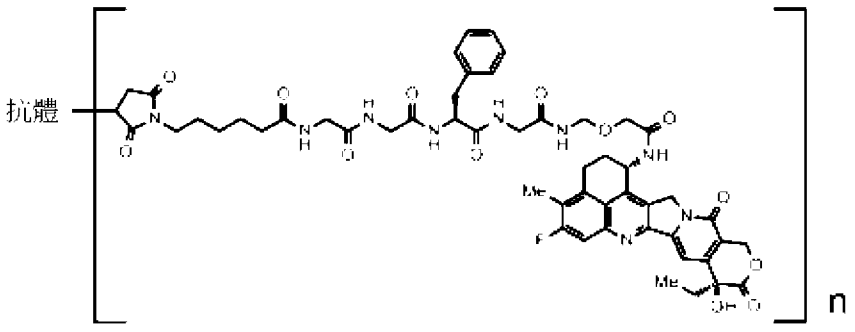
[85-1]如[82-1]之方法，其中該抗MUC1抗體為包含由SEQ ID NO: 14表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 15表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0379】

[86-1]如[85-1]之方法，其中該抗MUC1抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0380】

[87-1]如[82-1]至[86-1]中任一項之方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0381】

[D1]如[53-1]之方法，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【0382】

[D2]如[D1]之方法，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0383】

[D3]如[D1]之方法，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0384】

[D4]如[D1]之方法，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0385】

[D5]如[D4]之方法，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0386】

[D6]如[D4]或[D5]之方法，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0387】

[D7]如[D1]之方法，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0388】

[D8]如[D7]之方法，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0389】

[D9]如[D7]或[D8]之方法，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0390】

[D10]如[D1]之方法，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0391】

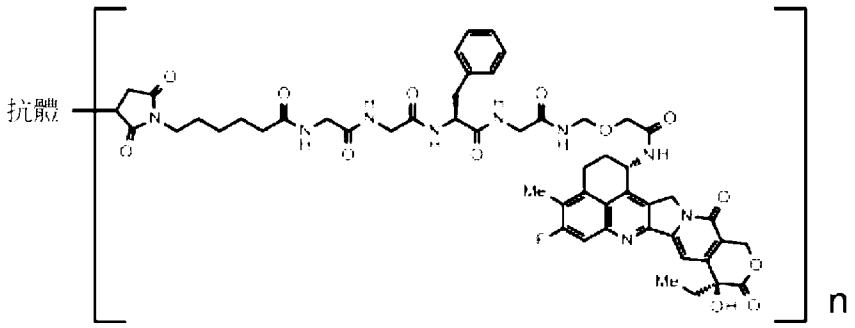
[D11]如[D10]之方法，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0392】

[D12]如[D10]或[D11]之方法，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0393】

[D13]如[D1]至[D12]中任一項之方法，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CD37抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0394】

[88-1]如[52-1]至[59-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0395】

[89-1]如[52-1]至[53-1]及[64-1]至[69-1]中任一項之治療方法，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0396】

[90-1]如[52-1]至[89-1]、[C1]至[C2]及[D1]至[D13]中任一項之方法，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0397】

[91-1]如[90-1]之方法，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0398】

[92-1]如[52-1]至[89-1]、[C1]至[C2]及[D1]至[D13]中任一項之方法，其中該抑制劑為 EZH1/2 雙重抑制劑。

【0399】

[93-1]如[92-1]之方法，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0400】

[94-1]如[92-1]或[93-1]之方法，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0401】

[95-1]如[52-1]至[94-1]、[C1]至[C2]及[D1]至[D13]中任一項之方法，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0402】

[96-1]如[52-1]至[95-1]、[C1]至[C2]、[D1]至[D13]、及[258-1]中任一項之方法，其中治療方法係使用於治療選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0403】

[97-1]如[96-1]之方法，其中該治療方法係使用於治療乳癌。

【0404】

[98-1]如[97-1]之方法，其中該治療方法係使用於治療三陰性乳癌。

【0405】

[99-1]如[96-1]之方法，其中該治療方法係使用於治療胃癌。

【0406】

[100-1]如[96-1]之方法，其中該治療方法係使用於治療卵巢癌。

【0407】

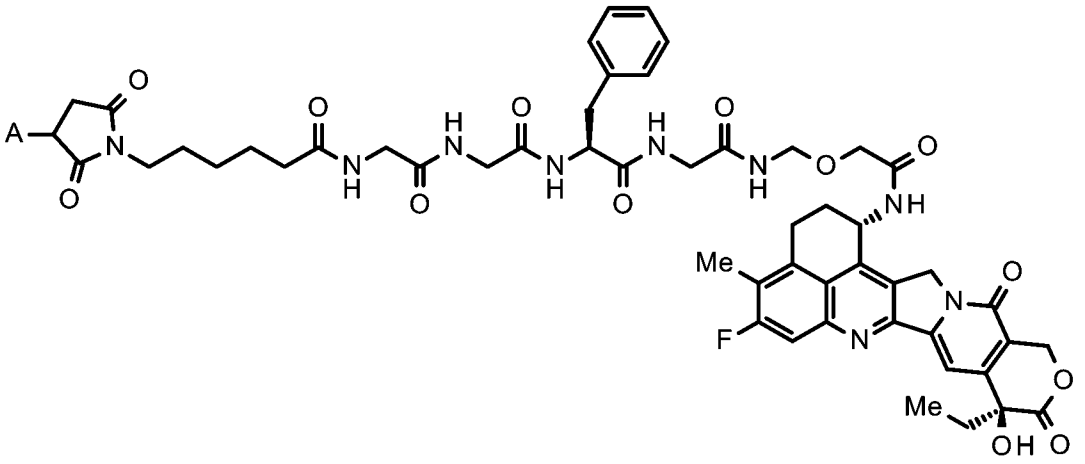
[101-1]如[96-1]之方法，其中該治療方法係使用於治療肺癌。

【0408】

[102-1]如[96-1]之方法，其中該治療方法係使用於治療胰臟癌。

【0409】

[103-1]一種於治療疾病之方法中使用的抗體-藥物結合物，其中該方法包含組合投予該抗體-藥物結合物與選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0410】

[104-1]如[103-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、抗 MUC1 抗體、或抗 CD37 抗體。

【0411】

[105-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0412】

[106-1]如[105-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0413】

[107-1]如[105-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0414】

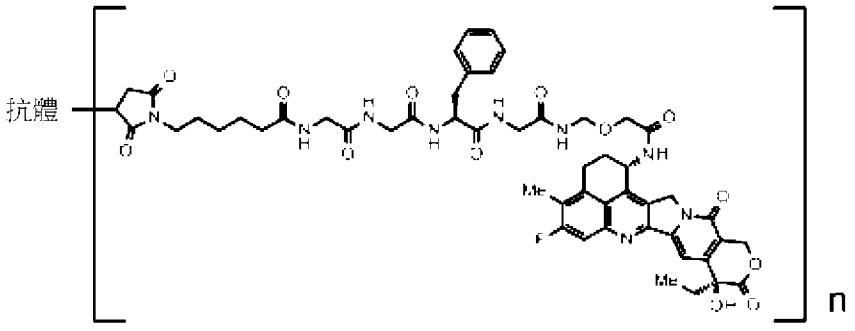
[108-1]如[105-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0415】

[109-1]如[105-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0416】

[110-1]如[105-1]至[109-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0417】

[111-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0418】

[E1]如[111-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0419】

[E2]如[111-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0420】

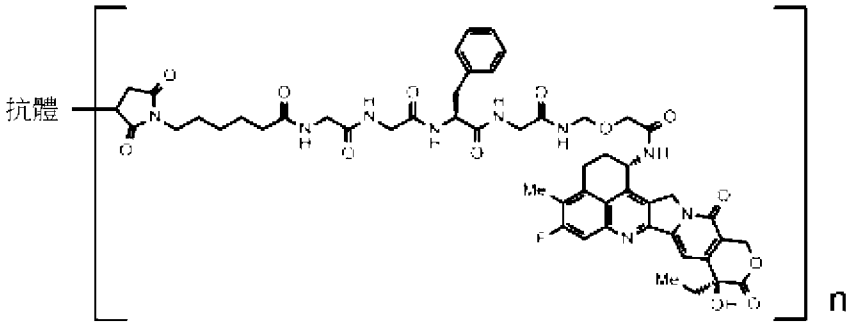
[112-1]如[111-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0421】

[113-1]如[112-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0422】

[114-1]如[111-1]至[113-1]或[E1]至[E2]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0423】

[115-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0424】

[116-1]如[115-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0425】

[117-1]如[115-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【0426】

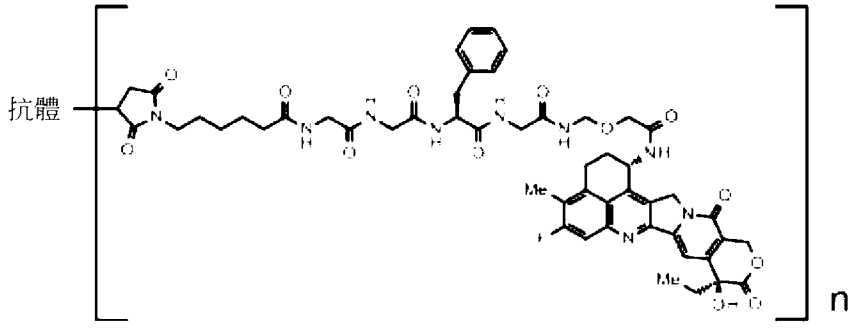
[118-1]如[115-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含由由SEQ ID NO: 5之胺基酸殘基20至470所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 6之胺基酸殘基21至234所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0427】

[119-1]如[118-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0428】

[120-1]如[115-1]至[119-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0429】

[121-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0430】

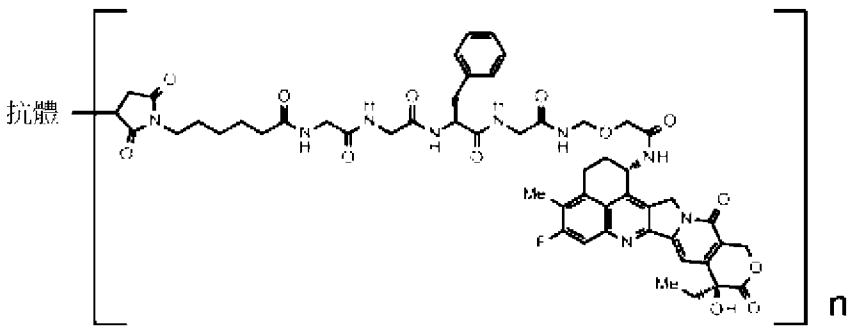
[122-1]如[121-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 B7-H3 抗體 為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0431】

[123-1]如[122-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0432】

[124-1]如[121-1]至[123-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0433】

[125-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0434】

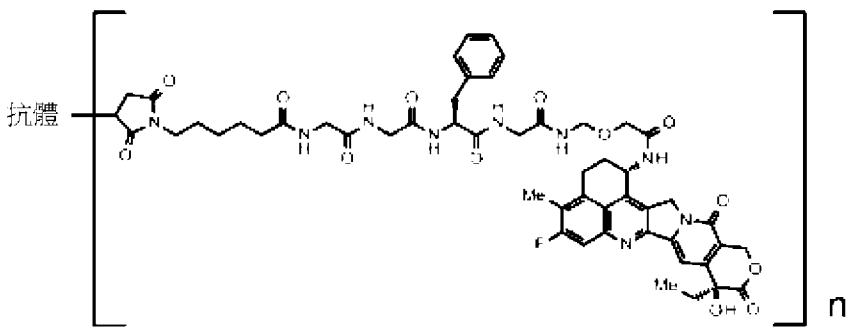
[126-1]如[125-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0435】

[127-1]如[126-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0436】

[128-1]如[125-1]至[127-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0437】

[129-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0438】

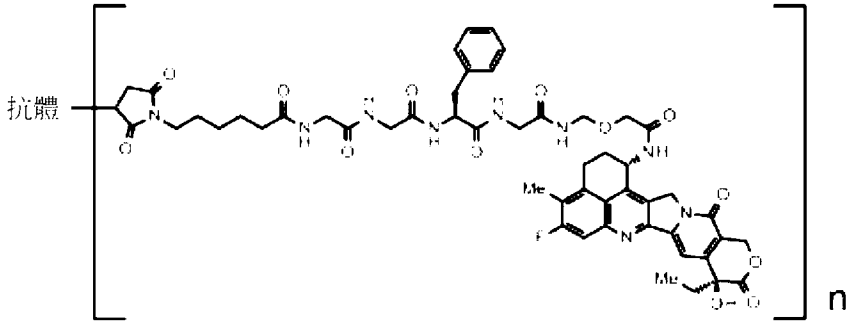
[130-1]如[129-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0439】

[131-1]如[130-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0440】

[132-1]如[129-1]至[131-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0441】

[133-1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0442】

[134-1]如[133-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0443】

[135-1]如[134-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0444】

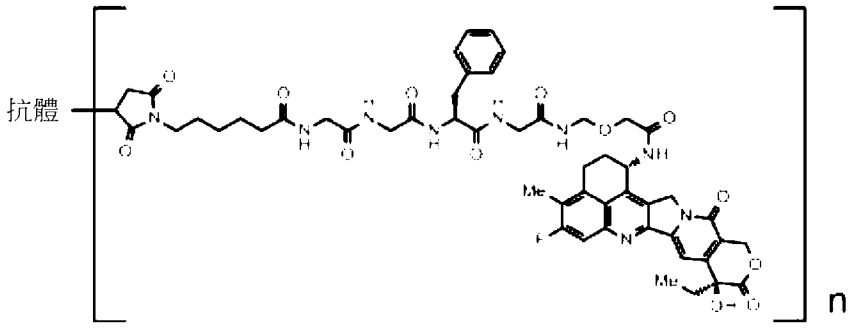
[136-1]如[133-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0445】

[137-1]如[136-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0446】

[138-1]如[133-1]至[137-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0447】

[F1]如[104-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【0448】

[F2]如[F1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列

所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0449】

[F3]如[F1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0450】

[F4]如[F1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗CD37抗體為包含由由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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。

【0451】

[F5]如[F4]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0452】

[F6]如[F4]或[F5]之使用的抗體-藥物結合物，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0453】

[F7]如[F1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗CD37抗體為包含由由SEQ ID NO: 17之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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。

【0454】

[F8]如[F7]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0455】

[F9]如[F7]或[F8]之使用的抗體-藥物結合物，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0456】

[F10]如[F1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗CD37抗體為包含由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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。

【0457】

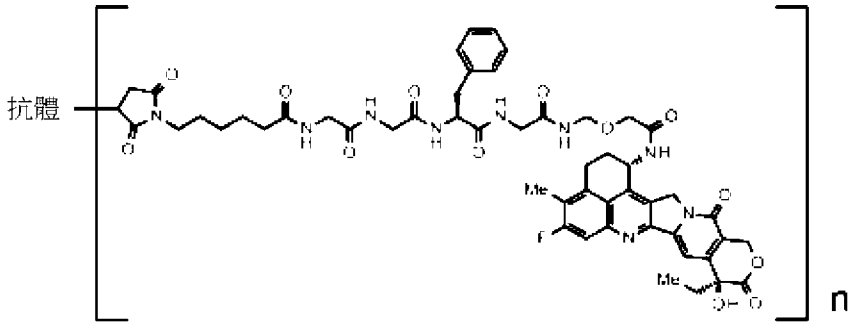
[F11]如[F10]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0458】

[F12]如[F10]或[F11]之使用的抗體-藥物結合物，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0459】

[F13]如[F1]至[F12]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CD37抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0460】

[139-1]如[103-1]至[110-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0461】

[140-1]如[103-1]至[104-1]及[115-1]至[120-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0462】

[141-1]如[103-1]至[140-1]、[E1]至[E2]及[F1]至[F13]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0463】

[142-1]如[141-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0464】

[143-1]如[103-1]至[140-1]、[E1]至[E2]及[F1]至[F13]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【0465】

[144-1]如[143-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0466】

[145-1]如[143-1]或[144-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0467】

[146-1]如[103-1]至[145-1]、[E1]至[E2]、及[F1]至[F13]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0468】

[147-1]如[103-1]至[146-1]、[E1]至[E2]、[F1]至[F13]、及[259-1]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0469】

[148-1]如[147-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為乳癌。

【0470】

[149-1]如[148-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為三陰性乳癌。

【0471】

[150-1]如[147-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為胃癌。

【0472】

[151-1]如[147-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為卵巢癌。

【0473】

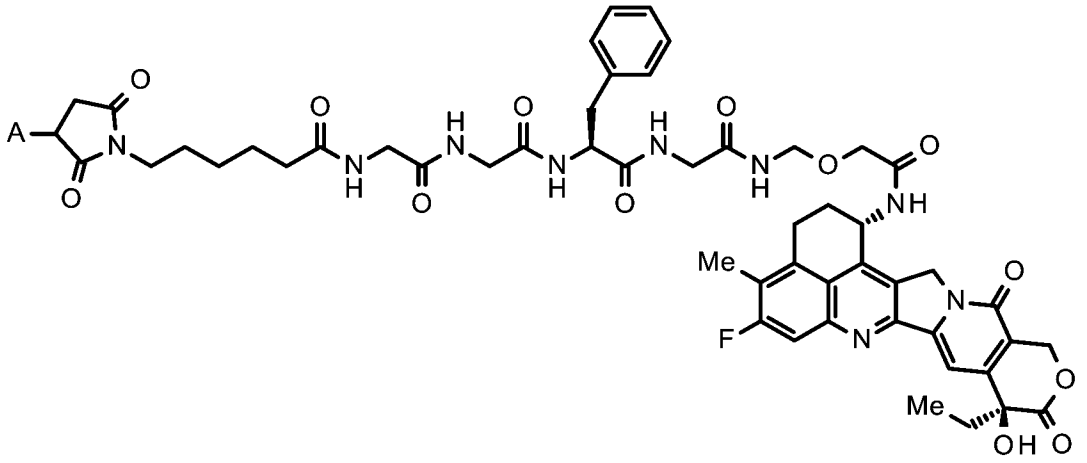
[152-1]如[147-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為肺癌。

【0474】

[153-1]如[147-1]之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為胰臟癌。

【0475】

[154-1]一種抗體-藥物結合物或選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑之用途，其係用於製造藉由組合投予該抗體-藥物結合物及該抑制劑而治療疾病的醫藥品，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0476】

[155-1]如[154-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、抗 MUC1 抗體、或抗 CD37 抗體。

【0477】

[156-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0478】

[157-1]如[156-1]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0479】

[158-1]如[156-1]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0480】

[159-1]如[156-1]之用途，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

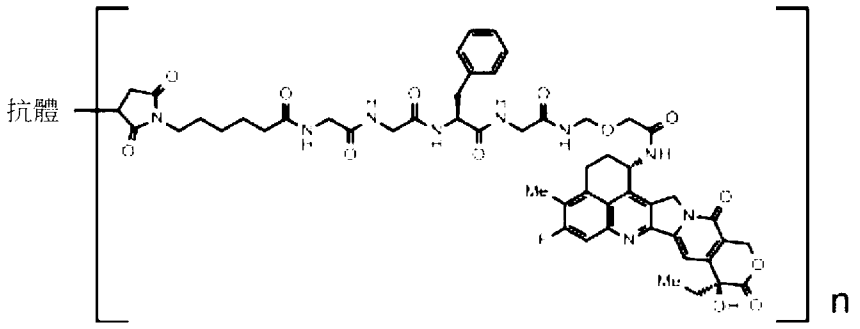
【0481】

[160-1]如[156-1]之用途，其中該抗HER2抗體為包含由由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。

【0482】

[161-1]如[156-1]至[160-1]中任一項之用途，

其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗HER2抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【0483】

[162-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗HER3抗體。

【0484】

[G1]如[162-1]之用途，其中該抗HER3抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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，該輕鏈包含由由 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。

【0485】

[G2]如[162-1]之用途，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0486】

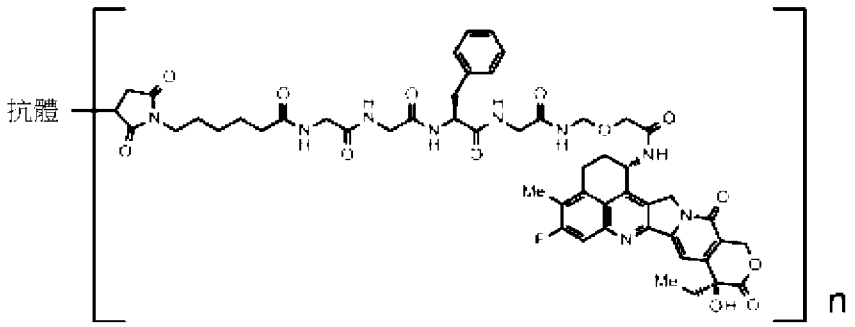
[163-1]如[162-1]之用途，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0487】

[164-1]如[163-1]之用途，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0488】

[165-1]如[162-1]至[164-1]及[G1]至[G2]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0489】

[166-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0490】

[167-1]如[166-1]之用途，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0491】

[168-1]如[166-1]之用途，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0492】

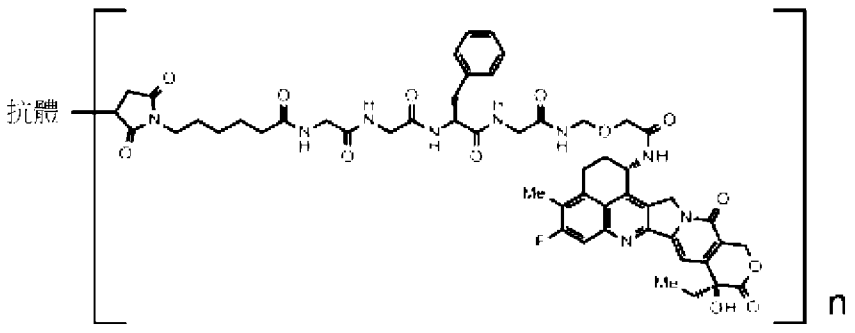
[169-1]如[166-1]之用途，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 20 至 470 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0493】

[170-1]如[169-1]之用途，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0494】

[171-1]如[166-1]至[170-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0495】

[172-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0496】

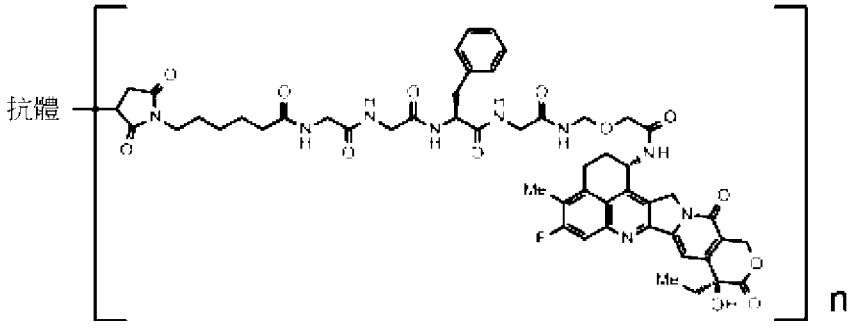
[173-1]如[172-1]之用途，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0497】

[174-1]如[173-1]之用途，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0498】

[175-1]如[172-1]至[174-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0499】

[176-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0500】

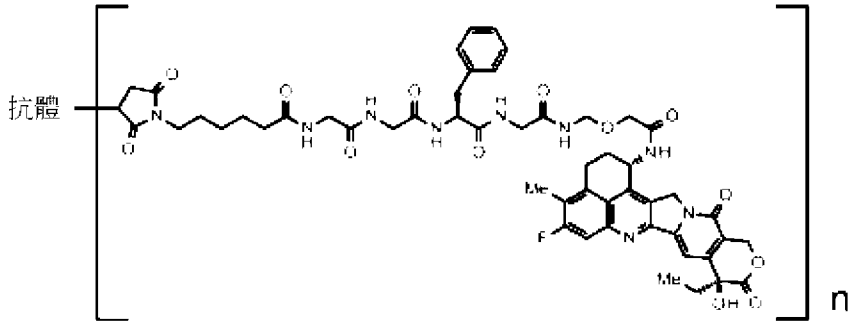
[177-1]如[176-1]之用途，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0501】

[178-1]如[177-1]之用途，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0502】

[179-1]如[176-1]至[178-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0503】

[180-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0504】

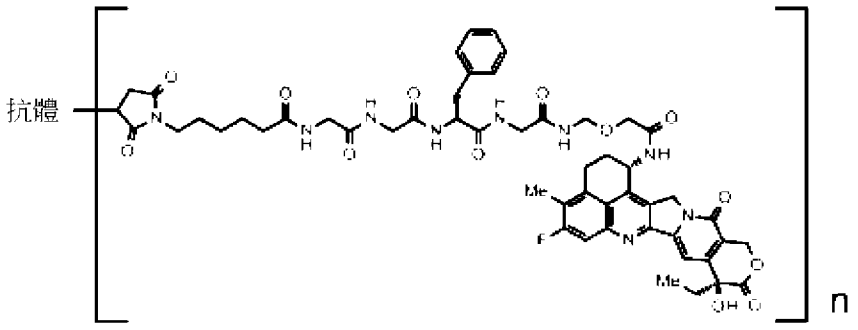
[181-1]如[180-1]之用途，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0505】

[182-1]如[181-1]之用途，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0506】

[183-1]如[180-1]至[182-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0507】

[184-1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0508】

[185-1]如[184-1]之用途，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0509】

[186-1]如[185-1]之用途，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0510】

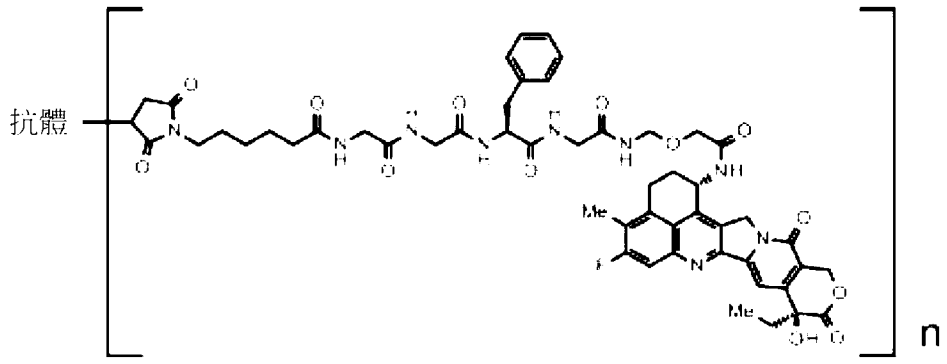
[187-1]如[184-1]之用途，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0511】

[188-1]如[187-1]之用途，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0512】

[189-1]如[184-1]至[188-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0513】

[H1]如[155-1]之用途，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【0514】

[H2]如[H1]之用途，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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，

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0515】

[H3]如[H1]之用途，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0516】

[H4]如[H1]之用途，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0517】

[H5]如[H4]之用途，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0518】

[H6]如[H4]或[H5]之用途，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0519】

[H7]如[H1]之用途，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0520】

[H8]如[H7]之用途，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0521】

[H9]如[H7]或[H8]之用途，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0522】

[H10]如[H1]之用途，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基

酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0523】

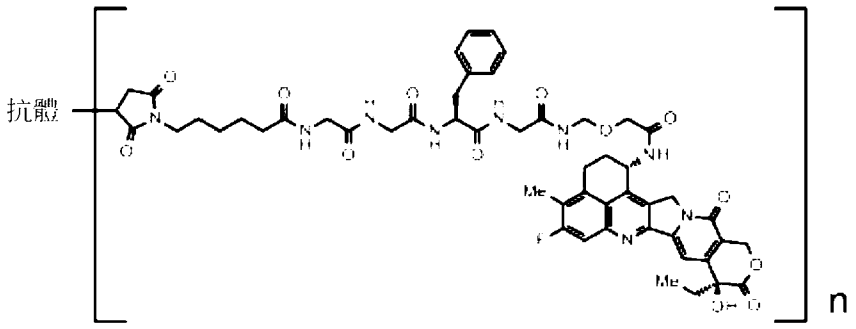
[H11]如[H10]之用途，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0524】

[H12]如[H10]或[H11]之用途，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0525】

[H13]如[H1]至[H12]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CD37 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0526】

[190-1]如[154-1]至[161-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0527】

[191-1]如[154-1]至[155-1]及[166-1]至[171-1]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0528】

[192-1]如[154-1]至[191-1]、[G1]至[G2]及[H1]至[H13]中任一項之用途，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【0529】

[193-1]如[192-1]之用途，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0530】

[194-1]如[154-1]至[191-1]、[G1]至[G2]及[H1]至[H13]中任一項之用途，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【0531】

[195-1]如[194-1]之用途，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0532】

[196-1]如[194-1]或[195-1]之用途，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0533】

[197-1]如[154-1]至[196-1]、[G1]至[G2]及[H1]至[H13]中任一項之用途，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0534】

[198-1]如[154-1]至[197-1]、[G1]至[G2]、[H1]至[H13]、及[260-1]中任一項之用途，其中該疾病為選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0535】

[199-1]如[198-1]之用途，其中該疾病為乳癌。

【0536】

[200-1]如[199-1]之用途，其中該疾病為三陰性乳癌。

【0537】

[201-1]如[198-1]之用途，其中該疾病為胃癌。

【0538】

[202-1]如[198-1]之用途，其中該疾病為卵巢癌。

【0539】

[203-1]如[198-1]之用途，其中該疾病為肺癌。

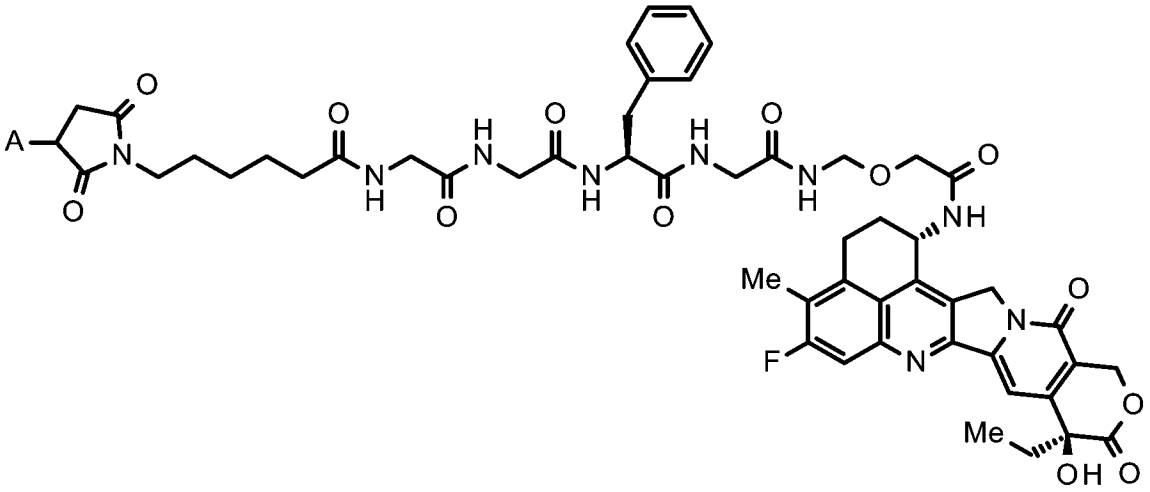
【0540】

[204-1]如[198-1]之用途，其中該疾病為胰臟癌。

【0541】

[205-1]一種於治療疾病之方法中使用的抑制劑，該抑制劑係選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組，其中該方法包含組合投予該抑制劑及抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係

以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0542】

[206-1]如[205-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、抗 MUC1 抗體、或抗 CD37 抗體。

【0543】

[207-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0544】

[208-1]如[207-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0545】

[209-1]如[207-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0546】

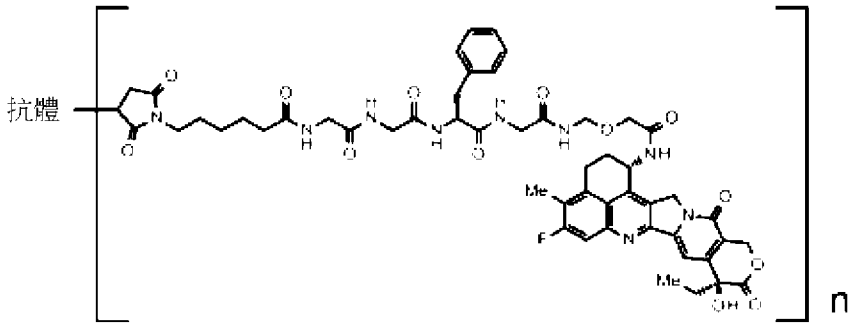
[210-1]如[207-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0547】

[211-1]如[207-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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。

【0548】

[212-1]如[207-1]至[211-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0549】

[213-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0550】

[I1]如[213-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0551】

[I2]如[213-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【0552】

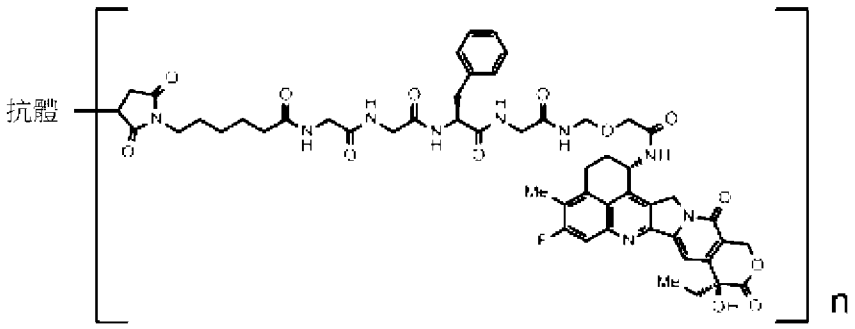
[214-1]如[213-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0553】

[215-1]如[214-1]之使用的抑制劑，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0554】

[216-1]如[213-1]至[215-1]及[I1]至[I2]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0555】

[217-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0556】

[218-1]如[217-1]之使用的抑制劑，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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。

【0557】

[219-1]如[217-1]之使用的抑制劑，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【0558】

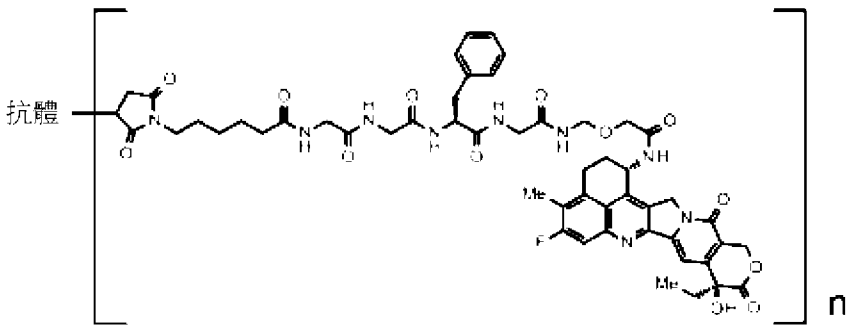
[220-1]如[217-1]之使用的抑制劑，其中該抗TROP2抗體為包含由由SEQ ID NO: 5之胺基酸殘基20至470所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 6之胺基酸殘基21至234所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0559】

[221-1]如[220-1]之使用的抑制劑，其中該抗TROP2抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0560】

[222-1]如[217-1]至[221-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0561】

[223-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0562】

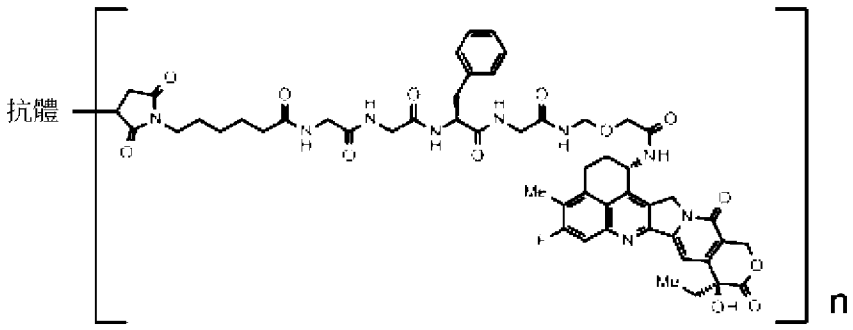
[224-1]如[223-1]之使用的抑制劑，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 7 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0563】

[225-1]如[224-1]之使用的抑制劑，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0564】

[226-1]如[223-1]至[225-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【0565】

[227-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0566】

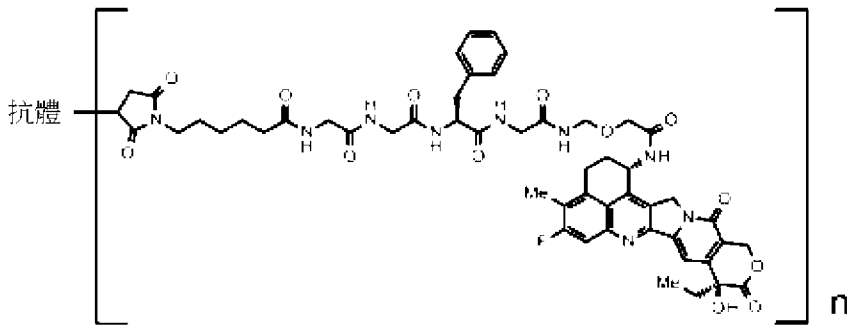
[228-1]如[227-1]之使用的抑制劑，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 9 之胺基酸殘基 20 至 472 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 10 之胺基酸殘基 21 至 234 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0567】

[229-1]如[228-1]之使用的抑制劑，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0568】

[230-1]如[227-1]至[229-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0569】

[231-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0570】

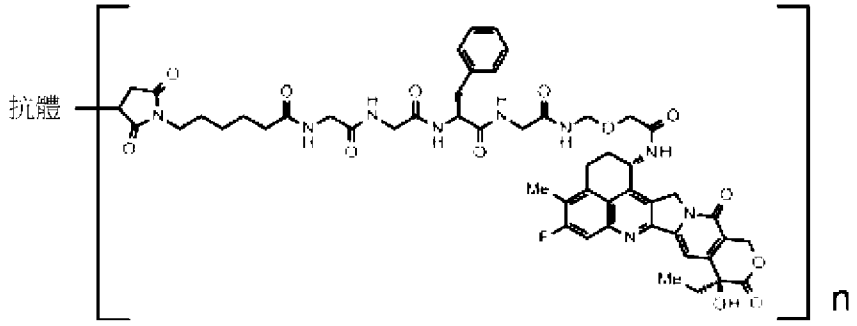
[232-1]如[231-1]之使用的抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 11 之胺基酸殘基 20 至 471 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 12 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0571】

[233-1]如[232-1]之使用的抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0572】

[234-1]如[231-1]至[233-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0573】

[235-1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0574】

[236-1]如[235-1]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0575】

[237-1]如[236-1]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0576】

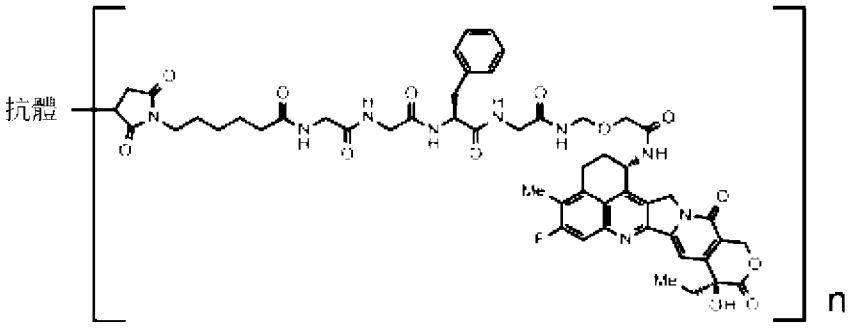
[238-1]如[235-1]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【0577】

[239-1]如[238-1]之使用的抑制劑，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【0578】

[240-1]如[235-1]至[239-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0579】

[J1]如[206-1]之使用的抑制劑，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【0580】

[J2]如[J1]之使用的抑制劑，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列

所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0581】

[J3]如[J1]之使用的抑制劑，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0582】

[J4]如[J1]之使用的抑制劑，其中該抗CD37抗體為包含由由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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。

【0583】

[J5]如[J4]之使用的抑制劑，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0584】

[J6]如[J4]或[J5]之使用的抑制劑，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0585】

[J7]如[J1]之使用的抑制劑，其中該抗CD37抗體為包含由由SEQ ID NO: 17之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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。

【0586】

[J8]如[J7]之使用的抑制劑，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0587】

[J9]如[J7]或[J8]之使用的抑制劑，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0588】

[J10]如[J1]之使用的抑制劑，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

【0589】

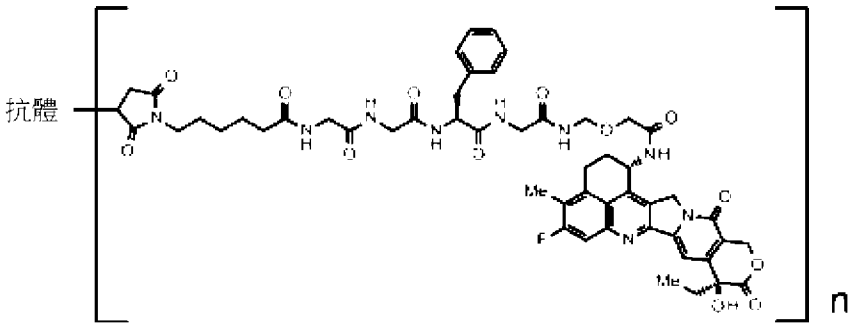
[J11]如[J10]之使用的抑制劑，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【0590】

[J12]如[J10]或[J11]之使用的抑制劑，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【0591】

[J13]如[J1]至[J12]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CD37 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【0592】

[241-1]如[205-1]至[212-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【0593】

[242-1]如[205-1]至[206-1]及[217-1]至[222-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【0594】

[243-1]如[205-1]至[242-1]、[I1]至[I2]及[J1]至[J13]中任一項之使用的抑制劑，其中該抑制劑為 EZH2 抑制劑。

【0595】

[244-1]如[243-1]之使用的抑制劑，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【0596】

[245-1]如[205-1]至[242-1]、[I1]至[I2]及[J1]至[J13]中任一項之使用的抑制劑，其中該抑制劑為 EZH1/2 雙重抑制劑。

【0597】

[246-1]如[245-1]之使用的抑制劑，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【0598】

[247-1]如[245-1]或[246-1]之使用的抑制劑，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【0599】

[248-1]如[205-1]至[247-1]、[I1]至[I2]及[J1]至[J13]中任一項之使用的抑制劑，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【0600】

[249-1]如[205-1]至[248-1]、[I1]至[I2]、[J1]至[J13]、及[261-1]中任一項之使用的抑制劑，其中該疾病為選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【0601】

[250-1]如[249-1]之使用的抑制劑，其中該疾病為乳癌。

【0602】

[251-1]如[250-1]之使用的抑制劑，其中該疾病為三陰性乳癌。

【0603】

[252-1]如[249-1]之使用的抑制劑，其中該疾病為胃癌。

【0604】

[253-1]如[249-1]之使用的抑制劑，其中該疾病為卵巢癌。

【0605】

[254-1]如[249-1]之使用的抑制劑，其中該疾病為肺癌。

【0606】

[255-1]如[249-1]之使用的抑制劑，其中該疾病為胰臟癌。

【0607】

[256-1]如[1-1]至[51-1]、[A1]至[A2]、[B1]至[B13]、及[257-1]中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品為醫藥組成物。

【0608】

[257-1]如[1-1]至[44-1]、[A1]至[A2]及[B1]至[B13]中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療癌症。

【0609】

[258-1]如[52-1]至[95-1]、[C1]至[C2]及[D1]至[D13]中任一項之治療方法，其中該治療方法係用於治療癌症。

【0610】

[259-1]如[103-1]至[146-1]、[E1]至[E2]及[F1]至[F13]中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為癌症。

【0611】

[260-1]如[154-1]至[197-1]、[G1]至[G2]及[H1]至[H13]中任一項之用途，其中該疾病為癌症。

【0612】

[261-1]如[205-1]至[248-1]、[I1]至[I2]及[J1]至[J13]中任一項之使用的抑制劑，其中該疾病為癌症。

[發明的有利效果]

【0613】本發明提供：一種醫藥產品，其中特定抗體-藥物結合物及選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予；及/或一種治療方法，其中該特定抗體-藥物結合物及該抑制劑被組合投予至受試者，該抑制劑係選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組。

【圖式簡單說明】

【0614】

圖1顯示抗HER2抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 1)。

圖2顯示抗HER2抗體之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 2)。

圖3顯示抗HER3抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 3)。

圖4顯示抗HER3抗體之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 4)。

圖5顯示抗TROP2抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 5)。

圖6顯示抗TROP2抗體之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 6)。

圖 7 顯示抗 B7-H3 抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 7)。

圖 8 顯示抗 B7-H3 抗體之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 8)。

圖 9 顯示抗 GPR20 抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 9)。

圖 10 顯示抗 GPR20 抗體之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 10)。

圖 11 顯示抗 CDH6 抗體之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 11)。

圖 12 顯示抗 CDH6 抗體之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 12)。

圖 13 顯示抗 MUC1 抗體(PM N54Q)之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 13)。

圖 14 顯示抗 MUC1 抗體(PankoMab)之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 14)。

圖 15 顯示抗 MUC1 抗體(PM N54Q 及 PankoMab)之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 15)。

圖 16 為顯示在分別 HER2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 NCI-N87 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 17 為顯示在分別 HER2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 JIMT-1 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 18 為顯示在分別 HER2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 MDA-MB-453 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 19 為顯示在分別 HER2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 MX-1 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 20 顯示抗 CD37 抗體(hmAb-H541)之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 16)。

圖 21 顯示抗 CD37 抗體(hmAb-H551)之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 17)。

圖 22 顯示抗 CD37 抗體(hmAb-H11a)之重鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 18)。

圖 23 顯示抗 CD37 抗體(hmAb-L11)之輕鏈的胺基酸序列(SEQ ID NO: 19)。

圖 24 為顯示在分別 HER2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 ZR-75-1 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 25 為顯示在分別 HER2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 Calu-3 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 26 為顯示在分別 TROP2-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 TROP2-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 NCI-H358 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 27 為顯示在分別 HER3-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 HER3-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 JIMT-1 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 28 為顯示在分別 CD37-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 CD37-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 WSU-DLCL2 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 29 為顯示在分別 B7-H3-ADC(1)與化合物 A 之單獨投予組、及 B7-H3-ADC(1)與化合物 A 之組合投予組中具有皮下移植的 NCI-H660 細胞的小鼠中之腫瘤生長抑制效果的圖。

圖 30 顯示抗 HER2 抗體之重鏈的 CDRH1 之胺基酸序列。

圖 31 顯示抗 HER2 抗體之重鏈的 CDRH2 之胺基酸序列。

圖 32 顯示抗 HER2 抗體之重鏈的 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 33 顯示抗 HER2 抗體之輕鏈的 CDRL1 之胺基酸序列。

圖 34 顯示抗 HER2 抗體之輕鏈的 CDRL2 之胺基酸序列。

圖 35 顯示抗 HER2 抗體之輕鏈的 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 36 顯示抗 HER2 抗體之重鏈可變區的胺基酸序列。

圖 37 顯示抗 HER2 抗體之輕鏈可變區的胺基酸序列。

圖 38 顯示抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH1 之胺基酸序列。

圖 39 顯示抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH2 之胺基酸序列。

圖 40 顯示抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH3 之胺基酸序列。

圖 41 顯示抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL1 之胺基酸序列。

圖 42 顯示抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL2 之胺基酸序列。

圖 43 顯示抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL3 之胺基酸序列。

圖 44 顯示抗 TROP2 抗體之重鏈可變區的胺基酸序列。

圖 45 顯示抗 TROP2 抗體之輕鏈可變區的胺基酸序列。

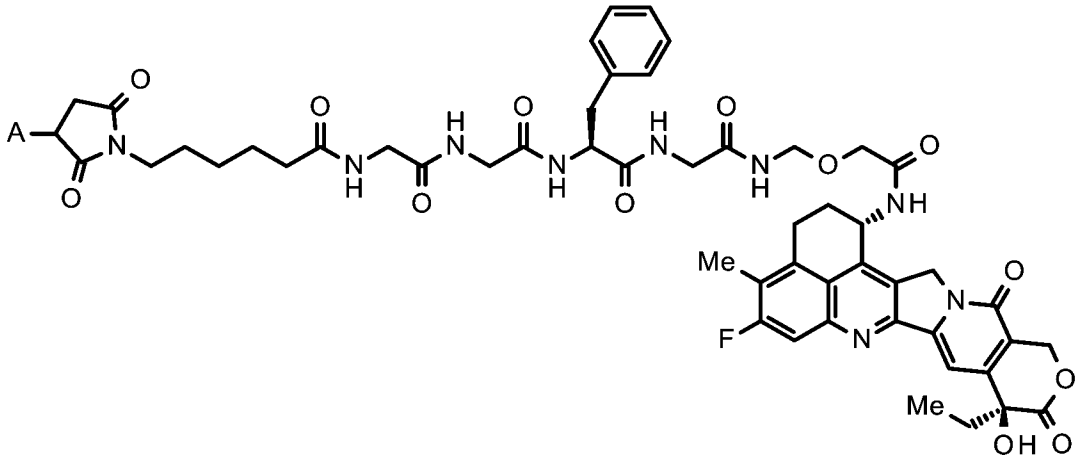
【實施方式】

[實施方式的描述]

【0615】以下描述用於實施本發明之較佳方式。下列描述提供的實施方式僅為了說明本發明的典型實施方式之一個實例，並未意圖限制本發明之範圍。

1.抗體-藥物結合物

【0616】本發明中使用的抗體-藥物結合物為一種抗體-藥物結合物，其中以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合：

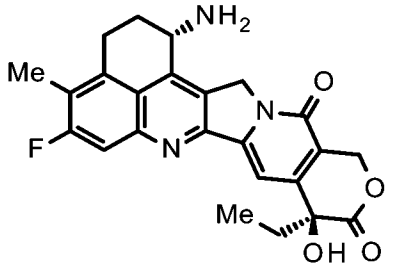


其中 A 表示與抗體的連結位置。

【0617】在本發明中，抗體-藥物結合物中之由連接子及藥物所組成的部分結構稱為「藥物-連接子」。藥物-連接子與在抗體中的鏈間雙硫鍵位點(重鏈間的兩個位點，及重鏈與輕鏈間的兩個位點)處形成的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基的硫原子)連結。

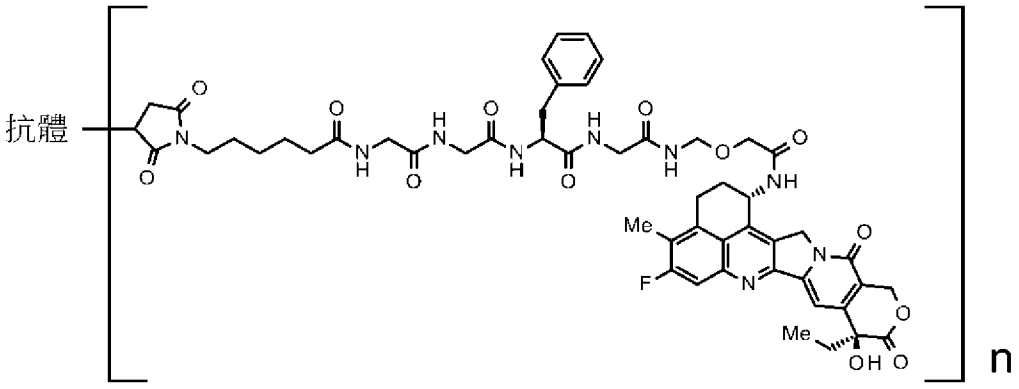
【0618】本發明之藥物-連接子包括為拓撲異構酶 I 抑制劑之依喜替康(IUPAC 名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氫-9-羥基-4-甲基-10H,13H-苯并

[de]哌喃并[3',4'：6,7]吲哄并[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]吲哄并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作為組分。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：



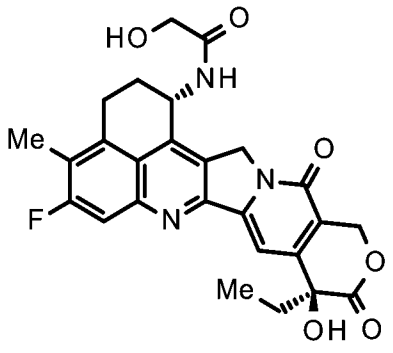
。

【0619】本發明中使用的抗體-藥物結合物亦可由下式表示：



其中，該藥物-連接子經由硫醚鍵與抗體結合。n的意義與所謂之結合的藥物分子的平均數(DAR；藥物對抗體的比(Drug-to-Antibody Ratio))的含義相同，表示每個抗體分子結合的藥物-連接子的平均單元數。

【0620】移行至癌細胞後，本發明中使用的抗體-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：



。

【0621】前述化合物被推斷係本發明中使用的抗體-藥物結合物的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)。

【0622】本發明中使用的抗體-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)。

【0623】通過一方法發揮旁觀者效應，使得本發明中使用的抗體-藥物結合物在表現標靶之癌細胞中內化，且前述化合物被釋放並然後亦對存在於其周圍但不表現標靶的癌細胞發揮抗腫瘤效果。

【0624】當根據本發明之抗體-藥物結合物被用於與選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑組合而使用時，旁觀者效應亦作為優異的抗腫瘤效果而發揮。

2.抗體-藥物結合物中的抗體

【0625】本發明中使用的抗體-藥物結合物中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。於當抗體衍生自人類物種以外的物種時，其

較佳為使用熟知技術而嵌合或人源化。本發明之抗體可為多株抗體或單株抗體且較佳為單株抗體。

【0626】本發明中使用的抗體-藥物結合物中的抗體為較佳具有能夠靶向癌細胞的特性之抗體，且較佳為具有例如能辨識癌細胞的性質、能與癌細胞結合的性質、內化於癌細胞中的性質、及/或對抗癌細胞的殺細胞活性之抗體。

【0627】可使用流動式細胞測量術確認抗體對癌細胞之結合活性。可使用下列的分析確認抗體內化至腫瘤細胞：(1)使用與治療性抗體結合的二級抗體(經螢光標識)於螢光顯微鏡下可視化併入細胞中的抗體之分析(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)；(2)使用與治療性抗體結合的二級抗體(經螢光標識)測量併入細胞中的螢光強度的分析(Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 5268-5282, December 2004)；或(3)使用與治療性抗體結合的免疫毒素的Mab-ZAP分析，其中該毒素在併入至細胞後被釋放以抑制細胞生長(Bio Techniques 28：162-165, January 2000)。作為免疫毒素，可使用白喉毒素催化域及蛋白質 G 之重組複合蛋白。

【0628】可藉由測定對細胞生長的抑制活性在活體外確認抗體之抗腫瘤活性。例如，培養過度表現抗體之目標蛋白質的癌細胞株，並將抗體以不同濃度添加至培養系統中，以確定對病灶形成、群落形成及球狀生長的抑制活性。抗腫瘤活性可例如藉由如下在體內確認：投

予抗體至帶有移植高表現目標蛋白質的癌細胞株裸鼠，並測定在癌細胞中的變化。

【0629】由於在抗體-藥物結合物中結合的化合物發揮抗腫瘤效果，所以抗體本身應具有抗腫瘤效果為較佳但非必需的。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的目的，重要且亦較佳為抗體應具有會被內化以移行至癌細胞的性質。

【0630】本發明中使用的抗體-藥物結合物中的抗體可藉由本技術領域已知程序獲得。例如，本發明之抗體可使用本技術領域通常進行的方法獲得，該方法涉及以抗原性多肽對動物進行免疫並收集及純化活體內產生的抗體。抗原之來源不限於人類，可用衍生自如小鼠、大鼠等非人類動物的抗原對動物進行免疫。於此種情形，可測試結合獲得的異源抗原的抗體與人類抗原的交叉反應性，以篩選適用於人類疾病的抗體。

【0631】或者，根據本領域已知之方法，將產生針對抗原的抗體的產生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))，以建立融合瘤，而可從中獲得單株抗體。

【0632】可藉由基因工程化宿主細胞以產生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，因而表現該基因。可純化如此表現的抗原。抗體亦可藉由以上述基

因工程化的抗原表現細胞或表現抗原的細胞株對動物進行免疫的方法而獲得。

【0633】本發明中使用的抗體-藥物結合物中的抗體較佳為以降低對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，諸如嵌合抗體或人類化抗體；或者較佳為僅具有衍生自人類的抗體的基因序列的抗體，即人類抗體。此等抗體可使用已知方法生產。

【0634】作為嵌合抗體，可舉例其中抗體可變區及恆定區衍生自不同物種的抗體，例如，其中小鼠或大鼠衍生的抗體可變區與人類衍生的抗體恆定區連結的嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81, 6851-6855, (1984))。

【0635】作為人類化抗體，可舉例藉由僅將異源抗體之互補性決定區(CDR)整合至人類衍生的抗體而獲得的抗體(Nature (1986) 321, pp. 522-525)；藉由經由CDR-移植法將異源抗體框架(framework)的胺基酸殘基之一部分以及異源抗體的 CDR 序列移植到人類抗體而獲得的抗體(WO 90/07861)、及使用基因轉換誘變策略而人類化的抗體(美國專利號 5821337)。

【0636】作為人類抗體，可舉例藉由使用具有人類染色體片段之產生人類抗體的小鼠所產生的抗體，其中該片段包括人類抗體之重鏈及輕鏈基因(參見 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)。作為替代，可舉例藉由噬菌體展示(phage display)獲得的抗體，該抗體選自人類抗體庫(參見 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)。

【0637】在本發明中使用的抗體-藥物結合物中的抗體，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依據本發明之抗體經歷化學或生物學修飾而獲得的變異體。經化學修飾的變異體之例包括下列變異體：包括化學部分(moiety)鍵結至胺基酸骨架的變異體、包括化學部分鍵結至 N-鍵結或 O-鍵結的碳水化合物鏈的變異體等。經生物學修飾的變異體之例包括：藉由轉譯後修飾(諸如 N-鍵結或 O-鍵結的醣基化、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已將甲硫胺酸殘基加成到 N 端的變異體。再者，經修飾的變異體的意義中亦包括標識以使得能夠檢測或分離依據本發明之抗體或抗原的抗體，例如酶標識抗體、螢光標識抗體、及親和標識抗體。此種依據本發明之抗體的修

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、檢測或分離抗體或抗原等。

【0638】再者，藉由調節與根據本發明之抗體鍵結的聚醣的修飾(醣基化、去岩藻醣基化(defucosylation)等)，增強抗體依賴性細胞毒性活性為可能。作為調節抗體的聚醣之修飾的技術，國際公開號 WO 99/54342、國際公開號 WO 00/61739、國際公開號 WO 02/31140、國際公開號 WO 2007/133855、國際公開號 WO 2013/120066 等為已知。然而，該技術並未限於彼等。於依據本發明之抗體中，亦包括聚醣之修飾被調節的抗體。

【0639】已知將在培養的哺乳類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))，且亦已知將在培養的哺乳類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)缺失並將新位於羧基末端的脯胺酸殘基醯胺化(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子功能(補體的活化、抗體依賴性細胞毒性等)。因此，於依據本發明之抗體中，亦包括經過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，藉由缺失變異體的醯胺化所獲得的變異體(例如，其中羧基末端脯胺酸殘基已被醯胺化的重鏈)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子功能被保留即可。構成依據本發明之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例可受到產生依據本發明之抗體的經培養哺乳類動物細胞的類型及培養條件的影響；然而，較佳可示例在依據本發明之抗體的兩條重鏈兩者中羧基末端的一個胺基酸殘基缺失的抗體。

【0640】作為依據本發明之抗體的同型(isotype)，可例示例如，IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。較佳可例示 IgG1 或 IgG2。

【0641】本發明中使用的抗體-藥物結合物中的抗體之例可包括(但未特別限於)抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 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(anti-Mesothelin antibody)、抗 A33 抗體、抗 CanAg 抗體、抗 Cripto 抗體、抗 G250 抗體、抗 MUC1 抗體、抗 GPNMB 抗體、抗整合蛋白抗體(anti-Integrin antibody)、抗肌腱蛋白-C 抗體(anti-Tenascin-C antibody)、及抗 SLC44A4 抗體。此外，可較佳例示抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗

TROP2抗體、抗B7-H3抗體、抗GPR20抗體、抗CDH6抗體、抗MUC1抗體、及抗CD37抗體。再者，可較佳例示抗HER2抗體、抗HER3抗體、抗TROP2抗體、抗B7-H3抗體、抗GPR20抗體、抗CDH6抗體、及抗MUC1抗體。

【0642】在本發明中，術語「抗HER2抗體」係表示特異性地結合至HER2(人類上皮生長因子受體第2型(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2);ErbB-2)且較佳為具有藉由與HER2結合而於表現HER2的細胞中內化之活性的抗體。

【0643】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)(國際公開號WO 01/00245)。較佳地，可例示曲妥珠單抗。

【0644】在本發明中，術語「抗HER3抗體」係表示特異性地結合至HER3(人類上皮生長因子受體第3型(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 3);ErbB-3)且較佳為具有藉由與HER3結合而於表現HER3的細胞中內化之活性的抗體。

【0645】抗HER3抗體之例包括派崔單抗(patritumab)(U3-1287)、U1-59(國際公開號WO 2007/077028)、MM-121(瑟瑞妥單抗(seribantumab))、國際公開號WO 2008/100624描述的抗ERBB3抗體、RG-7116(倫雷珠單抗(lumretuzumab))、及LJM-716(艾吉單抗(elgemtumab))。較佳可例示派崔單抗及U1-59。

【0646】在本發明中，術語「抗 TROP2 抗體」係表示特異性地結合至 TROP2(TACSTD2：腫瘤相關的鈣訊息傳導子 2(Tumor-associated calcium signal transducer 2)；EGP-1)且較佳為具有藉由與 TROP2 結合而於表現 TROP2 的細胞中內化之活性的抗體。

【0647】抗 TROP2 抗體之例包括 hTINA1-H1L1 (國際公開號 WO 2015/098099)。

【0648】在本發明中，術語「抗 B7-H3 抗體」係表示特異性地結合至 B7-H3(B 細胞抗原#7 同源物 3；PD-L3；CD276)且較佳為具有藉由與 B7-H3 結合而於表現 B7-H3 的細胞中內化之活性的抗體。

【0649】抗 B7-H3 抗體之例包括 M30-H1-L4 (國際公開號 WO 2014/057687)。

【0650】在本發明中，術語「抗 GPR20 抗體」係表示特異性地結合至 GPR20 (G 蛋白偶合受體 20(G Protein-coupled receptor 20))且較佳為具有藉由與 GPR20 結合而於表現 GPR20 的細胞中內化之活性的抗體。

【0651】抗 GPR20 抗體之例包括 h046-H4e/L7 (國際公開號 WO 2018/135501)。

【0652】在本發明中，術語「抗 CDH6 抗體」係表示特異性地結合至 CDH6(鈣黏蛋白-6(Cadherin-6))且較佳為具有藉由與 CDH6 結合而於表現 CDH6 的細胞中內化之活性的抗體。

【0653】抗 CDH6 抗體之例包括 H01L02 (國際公開號 WO 2018/212136)。

【0654】在本發明中，術語「抗 MUC1 抗體」係表示特異性地結合至 MUC1 (黏蛋白 1(Mucin 1))且較佳為具有藉由與 MUC1 結合而於表現 MUC1 的細胞中內化之活性的抗體。

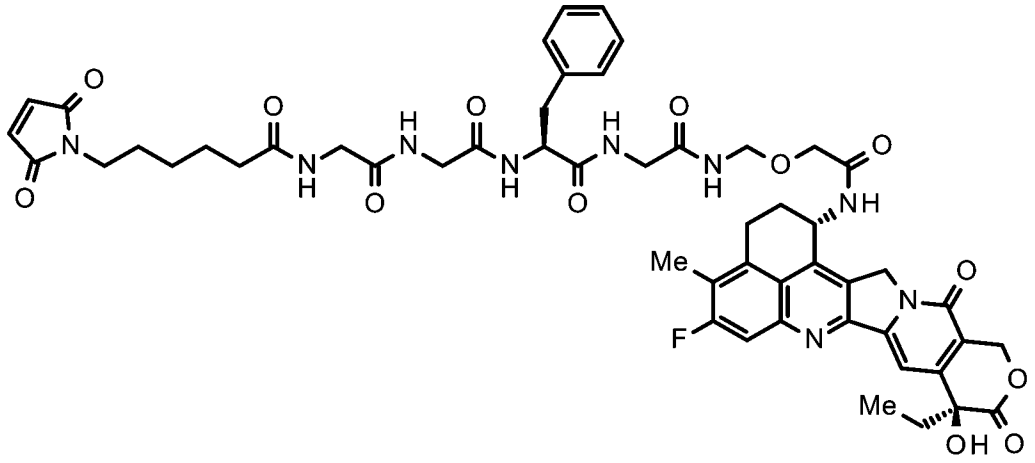
【0655】抗 MUC1 抗體之例包括 PankoMab (Danielczyk, A. et al. (2006) Cancer Immunol. Immunother. 55, 1337-1347)及揭示於國際公開號 WO 2019/21989 中的 PankoMab 變異體(PM-N54Q)。

【0656】在本發明中，術語「抗 CD37 抗體」係表示特異性地結合至 CD37 且較佳為具有藉由與 CD37 結合而於表現 CD37 的細胞中內化之活性的抗體。

【0657】抗 CD37 抗體之例包括但未限於：包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，或包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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。

3.抗體-藥物結合物之生產

【0658】用於生產根據本發明抗體-藥物結合物之藥物-連接子中間體係由下式表示。



【0659】藥物-連接子中間體可表示為化學名 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-苯基丙胺醯基-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]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺，且可參考國際公開號 WO 2014/057687、國際公開號 WO 2015/098099、國際公開號 WO 2015/115091、國際公開號 WO 2015/155998、國際公開號 WO 2019/044947 等中的說明而製造。

【0660】可藉由使上述藥物-連接子中間體與具有硫醇基(或亦稱為氫硫基(sulfhydryl))的抗體反應而製造本發明中使用的抗體-藥物結合物。

【0661】具有氫硫基的抗體可藉由本領域周知的方法而獲得(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.

56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996))。例如，藉由在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氫硫基的抗體。

【0662】再者，藉由每個具有氫硫基的抗體使用 2 至 20 莫耳當量之藥物-連接子中間體，可製造其中每個抗體分子結合 2 至 8 個藥物分子的抗體-藥物結合物。

【0663】所製造的抗體-藥物結合物之每個抗體分子結合的藥物分子之平均數可例如藉由如下測定：基於測量抗體-藥物結合物及其結合前驅物在 280nm 和 370nm 兩個波長的 UV 吸光度的計算方法(UV 法)、或基於通過 HPLC 測量對以還原劑處理抗體-藥物結合物獲得的片段進行定量的計算方法(HPLC 方法)。

【0664】抗體與藥物-連接子中間體之間的結合及抗體-藥物結合物之每個抗體分子的結合藥物分子的平均數之計算，可參考國際公開號 WO 2014/057687、國際公開號 WO 2015/098099、國際公開號 WO 2015/115091、國際公開號 WO 2015/155998、國際公開號 WO 2018/135501、及國際公開號 WO 2018/212136 等中的說明而進行。

【0665】在本發明中，術語「抗 HER2 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【0666】抗 HER2 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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 (SEQ ID NO: 20)、由由 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 (SEQ ID NO: 21)、及由由 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 (SEQ ID NO: 22)，該輕鏈包含由由 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 (SEQ ID NO: 23)、由由 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 (SEQ ID NO: 24)、及由由 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 (SEQ ID NO: 25)；更佳地為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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(SEQ ID NO: 26)，該輕鏈包含由由 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(SEQ ID NO: 27)；又更佳地為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈之抗體、或包含由由 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。

【0667】在抗 HER2 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更

佳為3至8，又更佳為7至8，又再更佳為7.5至8，又再更佳為約8。

【0668】抗 HER2 抗體-藥物結合物可參考國際公開號 WO 2015/115091 等中的說明而製造。

【0669】一此種抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)，其係由 HER2-靶向抗體及依喜替康之衍生物所構成。尤其，WO 2015/115091 提供例示的 HER2-靶向抗體-藥物結合物(包括曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a))之詳細說明。

【0670】在本發明中，術語「抗 HER3 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【0671】抗 HER3 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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；更佳地為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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；又更佳地為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體、或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0672】在抗 HER3 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳為 7 至 8，又再更佳為 7.5 至 8，又再更佳為約 8。

【0673】抗 HER3 抗體-藥物結合物可參考國際公開號 WO 2015/155998 等中的說明而製造。

【0674】在本發明中，術語「抗 TROP2 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【0675】抗 TROP2 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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 (SEQ ID NO: 28)、由由 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 (SEQ ID NO: 29)、及由由 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 (SEQ ID NO: 30)，該輕鏈包含由由 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 (SEQ ID NO: 31)、由由 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 (SEQ ID NO: 32)、及由由 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(SEQ ID NO: 33)；更佳地為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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(SEQ ID NO: 34)，該輕鏈包含由由 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(SEQ ID NO: 35)；又更佳地為包含由由 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，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0676】在抗 TROP2 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 5，又更佳為 3.5 至 4.5，又再更佳為 4。

【0677】抗 TROP2 抗體-藥物結合物可參考國際公開號 WO 2015/098099 及國際公開號 WO 2017/002776 中的說明而製造。

【0678】一此種抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎，其係由 TROP2-靶向抗體及依喜替康之衍生物所構成。尤其，WO 2015/098099 及 WO 2020/240467 提供例示的 TROP2-靶向抗體-藥物結合物(包括達托波他單抗德魯特坎(DS-1062))之詳細說明。

【0679】在本發明中，術語「抗 B7-H3 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【0680】抗 B7-H3 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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；更佳地為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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；又更佳地為包含由由 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由 SEQ ID NO: 8 之胺基酸殘基 21 至 233 所組成的胺基酸序列的輕鏈的抗體、或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0681】在抗 B7-H3 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 5，又更佳為 3.5 至 4.5，又再更佳為約 4。

【0682】本發明中使用的抗 B7-H3 抗體-藥物結合物可參考國際公開號 WO 2014/057687 及國際公開號 WO 2017/002776 中的說明而製造。

【0683】在本發明中，術語「抗 GPR20 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【0684】抗 GPR20 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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；更佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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；又更佳地為包含由由 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，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0685】在本發明所使用的抗 GPR20 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳地為 7 至 8，又更佳地為 7.5 至 8，且又更佳地為約 8。

【0686】在本發明所使用的抗 GPR20 抗體-藥物結合物可參考國際公開號 WO 2018/135501 等中的說明而製造。

【0687】在本發明中，術語「抗 CDH6 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【0688】抗 CDH6 抗體較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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，該輕鏈包含由由 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；更佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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；又更

佳地為包含由由 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，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0689】在本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳地為 7 至 8，又更佳地為 7.5 至 8，又更佳地為約 8。

【0690】在本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物可參考國際公開號 WO 2018/212136 等中的說明而製造。

【0691】在本發明中，術語「抗 MUC1 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得依據本發明之抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

【0692】抗 MUC1 抗體係較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 13 之胺基酸殘基 31 至 35 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由由 SEQ ID NO: 13 之胺基酸殘基 50 至 65 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由由 SEQ ID NO: 13 之胺基酸殘基 101 至 106 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 15 之胺基酸殘基 24 至 39 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由由 SEQ ID NO: 15 之胺基酸殘基 55 至 61 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由由 SEQ ID NO: 15 之胺基酸殘基 94 至 102

所組成的胺基酸序列所組成的CDRL3；更佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 13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，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 15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；又更佳地為包含由由SEQ ID NO: 13之胺基酸殘基1至447所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 15之胺基酸殘基1至219所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0693】或者，抗MUC1抗體係較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 14之胺基酸殘基31至35所組成的胺基酸序列所組成的CDRH1、由由SEQ ID NO: 14之胺基酸殘基50至65所組成的胺基酸序列所組成的CDRH2、及由由SEQ ID NO: 14之胺基酸殘基101至106所組成的胺基酸序列所組成的CDRH3，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 15之胺基酸殘基24至39所組成的胺基酸序列所組成的CDRL1、由由SEQ ID NO: 15之胺基酸殘基55至61所組成的胺基酸序列所組成的CDRL2、及由由SEQ ID NO: 15之胺基酸殘基94至102所組成的胺基酸序列所組成的CDRL3；更佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 14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，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 15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；又更佳地為包含由由 SEQ ID NO: 14 之胺基酸殘基 1 至 447 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 15 之胺基酸殘基 1 至 219 所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0694】在抗 MUC1 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，又更佳地為 7 至 8，又更佳地為 7.5 至 8，又更佳地為約 8。

【0695】抗 MUC1 抗體-藥物結合物可參考在國際公開號 WO 2019/219891 等中的說明而製造。

【0696】在本發明中，術語「抗 CD37 抗體-藥物結合物」係指一種抗體-藥物結合物，使得在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【0697】抗 CD37 抗體係較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 45 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 69 至 78 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 118 至 127 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 之胺基酸殘基 44 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由由 SEQ ID NO: 19 之胺基酸殘基 70 至 76 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由由 SEQ ID NO: 19 之胺基酸殘基 109 至 117 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL；更佳為包含重鏈

及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；又更佳地為包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0698】或者，抗 CD37 抗體係較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 45 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 69 至 78 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 118 至 127 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 之胺基酸殘基 44 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由由 SEQ ID NO: 19 之胺基酸殘基 70 至 76 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由由 SEQ ID NO: 19 之胺基酸殘基 109 至 117 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3；更佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；又更佳地為包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基

20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的一離胺酸殘基被刪除。

【0699】此外，抗CD37抗體係較佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基45至54所組成的胺基酸序列所組成的CDRH1、由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基69至78所組成的胺基酸序列所組成的CDRH2、及由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基118至127所組成的胺基酸序列所組成的CDRH3，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基44至54所組成的胺基酸序列所組成的CDRL1、由由SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基70至76所組成的胺基酸序列所組成的CDRL2、及由由SEQ ID NO: 19之胺基酸殘基109至117所組成的胺基酸序列所組成的CDRL3；更佳為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基20至138所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 19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；又更佳地為包含由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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，或該抗體之變異體，其中在重鏈之羧基末端的離胺酸殘基被刪除。

【0700】在抗 CD37 抗體-藥物結合物中每個抗體分子結合的藥物-連接子之平均單元數係較佳為 2 至 8，更佳為 5 至 8，又更佳地為 7 至 8，又更佳地為 7.5 至 8，又更佳地為約 8。

【0701】抗 CD37 抗體-藥物結合物可用與前述關於所述抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、及抗 MUC1 抗體的章節中提及的彼等專利說明書中所述的生產方法相似的生產方法製備。

【0702】抗 CD37 抗體-藥物結合物可用於治療在癌症中 CD37 被表現的任何癌症。癌症之例包括但不限於 B 細胞非何杰金氏淋巴瘤(B-cell non-Hodgkin lymphoma (NHL))(例如，瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、緣帶淋巴瘤(MZL)、及伯基特淋巴瘤(Burkitt lymphoma)(BL))、慢性淋巴細胞白血病(CLL)、T 細胞淋巴瘤(TCL)(例如，外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、及皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL))、骨髓造血不良症候群(MDS)及急性骨髓性白血病(AML)。癌症之其他例包括但未限於瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、及慢性淋巴細胞白血病(CLL)。

4. EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑

【0703】在本發明中，「EZH1 抑制劑」為一種具有抑制 EZH1 (Zeste 增強子同源物 1(Enhancer of zeste homologue 1)的功能之藥物。

【0704】於本發明之一具體實施例中，EZH1 抑制劑具有抗人類 EZH1 之組織蛋白甲基轉移酶活性的抑制作用，且其 IC_{50} 可為 1 μM 或以下、500 nM 或以下、400 nM 或以下、300 nM 或以下、200 nM 或以下、150 nM 或以下、100 nM 或以下、90 nM 或以下、80 nM 或以下、70 nM 或以下、60 nM 或以下、50 nM 或以下、40 nM 或以下、30 nM 或以下、20 nM 或以下、15 nM 或以下、或 10 nM 或以下。IC_{50} 值可基於下述方法測定，例如，WO2015/141616 之試驗例 1；例如，藉由檢測對 EZH1 將氚標記的 S-腺苷甲硫胺酸轉移到具有 EZH1 標靶序列(例如，人類組織蛋白 H3 蛋白質的第 12 至 40 位胺基酸的序列；至於人類組織蛋白 H3 蛋白質的胺基酸序列，例如參見 GenBank 註冊號：CAB02546.1)的肽的活性之抑制作用。可藉由使用 PRC2-EZH1 複合物測量 EZH1 之甲基轉移酶活性。

【0705】可用於本發明之 EZH1 抑制劑之例包括但未特別限於：

(2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺；

瓦樂美托司塔特(valemetostat)(IUPAC 名：(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺)，及

此等之醫藥上可接受的鹽類。

【0706】在本發明中，「EZH2 抑制劑」為一種具有抑制 EZH2 抑制的功能之藥物。

【0707】於本發明之一具體實施例中，EZH2 抑制劑具有抗人類 EZH2 之組織蛋白甲基轉移酶活性的抑制作用，且其 IC_{50} 可為 1 μM 或以下、500 nM 或以下、400 nM 或以下、300 nM 或以下、200 nM 或以下、150 nM 或以下、100 nM 或以下、90 nM 或以下、80 nM 或以下、70 nM 或以下、60 nM 或以下、50 nM 或以下、40 nM 或以下、30 nM 或以下、20 nM 或以下、15 nM 或以下、或 10 nM 或以下。IC_{50} 值可基於下述方法測定，例如，WO2015/141616 之試驗例 2；例如，藉由檢測對 EZH2 將氚標記的 S-腺苷甲硫胺酸轉移到具有 EZH2 標靶序列(例如，人類組織蛋白 H3 蛋白質的第 12 至 40 位胺基酸的序列；至於人類組織蛋白 H3 蛋白質的胺基酸序列，GenBank 註冊號：CAB02546.1)的肽的活性之抑制作用。可藉由使用 PRC2-EZH2 複合物測量 EZH2 甲基轉移酶活性。

【0708】可用於本發明之 EZH2 抑制劑之例包括但未特別限於：

N-[(1,2-二氫-4,6-二甲基-2-側氧基-3-吡啶基)甲基]-3-甲基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-6-[6-(1-哌啡基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-4-甲醯胺；

N-((4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-4-甲基-4'-(味啉基甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺；

(2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺；

瓦樂美托司塔特(IUPAC 名：(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺)，及

此等之醫藥上可接受的鹽類。

【0709】可用於本發明之 EZH2 抑制劑之例包括(1S,2R,5R)-5-(4-胺基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-(羥基甲基)環戊-3-烯-1,2-二醇及其醫藥上可接受的鹽。

【0710】可用於本發明之 EZH2 抑制劑之例又包括N-[(6-甲基-2-側氧基-4-丙基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1-丙烷-2-基-6-[6-(4-丙烷-2-基哌呾-1-基)吡啶-3-基]吲唑-4-甲醯胺及其醫藥上可接受的鹽。

【0711】EZH2 抑制劑之例又包括他澤司他(IUPAC 名：N-((4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氫-2H-哌喃-4-基)胺基)-4-甲基-4'-(味啉基甲基)-[1,1'-聯苯基]-3-甲醯胺)(E7438 或 EPZ-6438)及其醫藥上可接受的鹽。此化合物被揭示於 WO2012/142504 之實施例 44。

【0712】EZH2 抑制劑之例又包括：

利拉美托司塔特(Lirametostat)(CPI-1205)及其醫藥上可接受的鹽。

【0713】EZH2抑制劑之例又包括揭示於WO2011/140324之實施例270之N-[(1,2-二氫-4,6-二甲基-2-側氧基-3-吡啶基)甲基]-3-甲基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-6-[6-(1-哌啡基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-4-甲醯胺(GSK126)及其醫藥上可接受的鹽。

【0714】可用於本發明之EZH2抑制劑之例又包括N-[(1,2-二氫-6-甲基-2-側氧基-4-丙基-3-吡啶基)甲基]-1-)1-甲基乙基)-6-[2-(4-甲基-1-哌啡基)-4-吡啶基]-1H-吲唑-4-甲醯胺及其醫藥上可接受的鹽。

【0715】可用於本發明之EZH2抑制劑之例又包括描述於Stazi, G. et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 27：7, 797-813, 2017中的多種化合物。EZH2抑制劑為已知；例如，可用於本發明之EZH2抑制劑描述於下：WO2014/100646、WO2015/057859、WO2016/081523、WO2014/144747、WO2015/010078、WO2015/010049、WO2015/200650、WO2015/132765、WO2015/004618、WO2016/066697、WO2014/124418、WO2015/023915、WO2016/130396、WO2015/077193、WO2015/077194、WO2015/193768、WO2016/073956、WO2016/073903、WO2016/102493、WO2016/089804、WO2014/151369。

【0716】在本發明中，EZH2抑制劑可又具有EZH1抑制作用，且可為例如，EZH1/2雙重抑制劑。例如，前述的N-[(6-甲基-2-側氧基-4-丙基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1-丙烷-2-基-6-[6-(4-丙烷-2-基哌啡-1-基)吡啶-3-基]吲唑-4-甲醯胺及其醫藥上可接受的鹽可為EZH1/2雙重抑制劑。

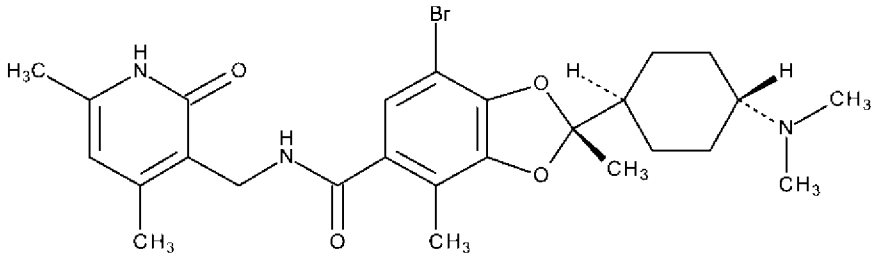
【0717】於本發明之一具體實施例中，EZH1/2 雙重抑制劑具有抗人類 EZH1 之組織蛋白甲基轉移酶活性的抑制作用，且其 IC_{50} 可為 1 μM 或以下、500 nM 或以下、400 nM 或以下、300 nM 或以下、200 nM 或以下、150 nM 或以下、100 nM 或以下、90 nM 或以下、80 nM 或以下、70 nM 或以下、60 nM 或以下、50 nM 或以下、40 nM 或以下、30 nM 或以下、20 nM 或以下、15 nM 或以下、或 10 nM 或以下，且具有抗人類 EZH2 之組織蛋白甲基轉移酶活性的抑制作用，且其 IC_{50} 可為 1 μM 或以下、500 nM 或以下、400 nM 或以下、300 nM 或以下、200 nM 或以下、150 nM 或以下、100 nM 或以下、90 nM 或以下、80 nM 或以下、70 nM 或以下、60 nM 或以下、50 nM 或以下、40 nM 或以下、30 nM 或以下、20 nM 或以下、15 nM 或以下、或 10 nM 或以下。EZH1 及 EZH2 各自的 IC_{50} 值可如上述確定。

【0718】可用於本發明之 EZH1/2 雙重抑制劑之例包括但未特別限於：

(2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺；

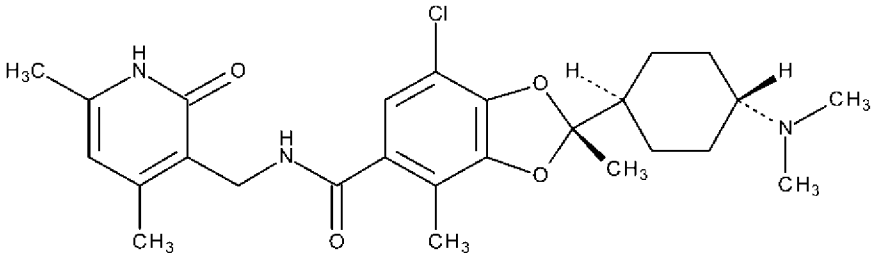
瓦樂美托司塔特(IUPAC 名：(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺)及此等之醫藥上可接受的鹽類。

【0719】(2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺被揭示於WO2015/141616之實施例15，且為具有下列結構之化合物：



。

【0720】瓦樂美托司塔特(IUPAC名：(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺)(DS-3201a)被揭示於WO2015/141616之實施例35，且為具有下列結構之化合物：



。

【0721】瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽(IUPAC名：(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基胺基)環己基]-N-[(4,6-二甲基-2-側氧基-1,2-二氫吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二噁呃-5-甲醯胺對甲苯磺酸鹽)(DS-3201b)(於本專利說明書中亦稱為「化合物A」)被揭示於WO2015/141616之實施例80。化合物A可參考WO2015/141616中所述合成方法製備。

【0722】本發明中選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑可以醫藥上可接受的鹽的形式存在。醫藥上可接受的鹽包括酸加成鹽或具鹼基的鹽，但係較佳為酸加成鹽，其例可包括低級鏈烷磺酸鹽，諸如樟磺酸鹽(camsilate)(樟腦磺酸鹽)、甲磺酸鹽、三氟甲烷磺酸鹽、及乙烷磺酸鹽；芳基磺酸鹽，諸如甲苯磺酸鹽(對甲苯磺酸鹽)、及苯磺酸鹽；無機酸鹽，諸如磷酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、及硫酸氫鹽(hydrosulfate)；鹵化氫酸鹽，諸如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、及氫氟酸鹽；有機酸鹽，諸如乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、及順丁烯二酸鹽；及胺基酸鹽，諸如鳥胺酸鹽、麩胺酸鹽、及天冬胺酸鹽。

【0723】此外，選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑及其醫藥上可接受的鹽所組成的群組之抑制劑亦可以溶劑合物的形式存在。為清楚起見，溶劑合物可為選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組的抑制劑之醫藥上可接受的鹽的溶劑合物。

5.醫藥品

【0724】下列所述者為依據本發明之醫藥產品及治療方法，其中抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被組合投予。

【0725】本發明之醫藥產品及治療方法可為彼等中抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被各自含於不同調配物中作為活性成分者並被同時或於不同時間投予，或可為彼等中抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被含於單一調配物中作為活性成分者並投予。當抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑被各自含於不同調配物中作為活性成分時，抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑可以在不同的時間間隔投予。

【0726】術語「醫藥產品」係指一種製劑，其為允許活性成分之生物活性的形式，作為含有所有活性成分的組成物(用於同時投予)，或者作為各自含有至少一種但非全部活性成分之分開的組成物的組合(組合的製劑)(用於依序或同時投予)，且不含有對將要投予該產品的受試者有不可接受的毒性的額外成分。此種產品可為無菌。

【0727】本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療癌症，且可較佳用於治療至少一種疾病，該疾病係選自由下列組成的群組：乳癌(包括三陰性乳癌及管腔乳癌(luminal breast cancer))、胃癌(亦稱為胃腺癌)、結腸直腸癌(亦稱為結腸及直腸癌，且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)、胃食道接合處腺癌、膽道癌(包括膽管癌)、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、泌尿道上皮癌、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、肝癌、肝細胞癌、子宮體癌、腎臟癌、外陰癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、非何杰金氏淋巴瘤(例如，瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、緣帶淋巴瘤(MZL)、伯基特淋巴瘤(BL))、慢性淋巴細胞白血病、T 細胞淋巴瘤(TCL)(例如，外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚細胞淋巴瘤(CTCL))、急性骨髓性白血病(AML)、漿細胞瘤、骨髓瘤、多形性神經膠質母細胞瘤、肉瘤、骨肉瘤、及黑色素瘤；且更佳可用於治療至少一種癌症，選自由下列組成的群組：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌、及肉瘤；且更佳可用於治療至少一種癌症，選自由下列組成的群組：非何杰金氏淋巴瘤(例如，瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、緣帶淋巴瘤(MZL)、伯基特淋巴瘤 (BL))及慢性淋巴細胞白血病；且更佳可用於治療至少一種癌症，選自由下列組成的群組：T 細胞淋巴瘤(TCL)(例如，外周 T 細胞淋巴瘤(PTCL)、皮膚 T 細胞淋巴瘤(CTCL))及急性骨髓性白血病(AML)。

【0728】在一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療乳癌。在另一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療三陰性乳癌。在另一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療 HER2 低表現乳癌。

【0729】在一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療肺癌。在另一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療非小細胞肺癌。

【0730】在一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療非何杰金氏淋巴瘤。在另一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0731】在一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療前列腺癌症。

【0732】在一具體實施例中，本發明之醫藥產品及治療方法可用於治療卵巢癌。

【0733】在本發明使用的抗體-藥物結合物中，抗體-藥物結合物中較佳使用的抗體種類可藉由檢查癌症類型及腫瘤標記而確定。例如，在癌症中發現 HER2 表現的情形，可較佳使用抗 HER2 抗體-藥物結合物；在癌症中發現 HER3 表現的情形，可較佳使用抗 HER3 抗體-藥物結合物；在癌症中發現 TROP2 表現的情形，可較佳使用抗 TROP2 抗體-藥物結合物；在癌症中發現 B7-H3 表現的情形，可較佳使用抗 B7-H3 抗體-藥物結合物；在癌症中發現 GPR20 表現的情形，可較佳使用抗 GPR20

抗體-藥物結合物；在癌症中發現CDH6表現的情形，可較佳使用抗 CDH6 抗體-藥物結合物；在癌症中發現MUC1表現的情形，可較佳使用抗 MUC1 抗體-藥物結合物；在癌症中發現 CD37 表現的情形，可較佳使用抗CD37 抗體-藥物結合物。

【0734】HER2、HER3、TROP2、B7-H3、GPR20、CDH6、及 MUC1、以及其他腫瘤標記之存在或不存在可藉由下列檢查，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)在基因產物(蛋白質)層級進行檢查，諸如免疫組織化學(IHC)法、或流式細胞分析技術、西方墨點法，或在基因轉錄層級進行檢查，諸如原位雜交法(ISH)、定量的 PCR 法(q-PCR)、或微陣列分析；或者，其亦可藉由自癌症患者收集無細胞血中循環腫瘤 DNA(ctDNA)並使經歷檢查，其使用諸如次世代定序(NGS)的方法。此等方法可應用於 CD37的存在或不存在。

【0735】在本發明中使用的抗體-藥物結合物為抗 HER2 抗體-藥物結合物的情形，本發明之醫藥產品及治療方法較佳可用於不僅 HER2 過度表現的癌症，而且亦適用於 HER2 低表現癌症及 HER2 突變的癌症。

【0736】在本發明中，術語「HER2 過度表現的癌症」未特別限定，只要為所屬技術領域中具通常知識者所認可之 HER2 過度表現的癌症即可。HER2 過度表現的癌症之較佳例可包括在免疫組織化學法中 HER2 的表現評定為 3+的評分之癌症，及在免疫組織化學法中

HER2 的表現評定為 2+的評分且於原位雜交法中確定為 HER2 表現為陽性之癌症。在本發明之原位雜交法中，包含螢光原位雜交法(fluorescence in situ hybridization method (FISH))與雙色原位雜交法(dual color in situ hybridization)(DISH)。

【0737】在本發明中，術語「HER2 低表現癌症」未特別限定，只要為所屬技術領域中具通常知識者所認可之 HER2 低表現癌症即可。HER2 低表現癌症之較佳例可包括在免疫組織化學法中 HER2 的表現評定為 2+的評分且於原位雜交法中確定為 HER2 表現為陰性之癌症、以及在免疫組織化學法中 HER2 的表現評定為 1+的評分。HER2 低表現癌症之另一例可包括但未特別限定於在免疫組織化學法中 HER2 的表現評定為>0 且<1+的癌症。

【0738】藉由免疫組織化學法對 HER2 表現程度進行評分的方法，或藉由原位雜交法確定 HER2 表現的陽性或陰性的方法並未特別限制，只要其被所屬技術領域中具通常知識者認可即可。此方法之例可包括乳癌之 HER2 檢測指南第 4 版中描述的方法(由日本病理學協會對於 HER2 用於乳癌的最佳使用所開發)。

【0739】可使用本發明之醫藥產品及治療方法的 HER2 低表現癌症係較佳為 HER2 低表現乳癌、HER2 低表現胃癌、HER2 低表現結腸直腸癌、或 HER2 低表現非小細胞肺癌，更佳為 HER2 低表現乳癌。

【0740】本發明之醫藥產品及治療方法可較佳用於哺乳動物，且可更佳用於人類。

【0741】本發明之醫藥產品及治療方法可較佳用於維持治療。本發明之醫藥產品及治療方法可用於預防初始化療後腫瘤復發之目的。

【0742】在本發明中，術語「維持治療」係用於意指治療被給予而有助於預防癌症在初始治療後消失之後再出現。此術語係根據下列參考文獻中的「維持治療」而定義。

【0743】NCI 詞典，「維持治療」，癌症項目之 NCI 詞典[線上]。國家癌症研究所[於 2023-04-10 檢索]。自<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/maintenance-therapy>檢索。

【0744】本發明之醫藥產品及治療方法之抗腫瘤效果可藉由下列確認，例如，製作將癌細胞移植到試驗動物的模型、測定由於應用本發明之醫藥產品及治療方法而產生的腫瘤體積縮小、壽命延長效果。此外，與單次投予個別之本發明使用的抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑的抗腫瘤效果比較，可提供證實本發明中使用的抗體-藥物結合物與選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑之組合效果。

【0745】此外，本發明之醫藥產品及治療方法之抗腫瘤效果可於臨床研究中以實體腫瘤反應評估標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST))評估法、WHO評估法、Macdonald評估法、體重測量、及其他方法確認；且可藉由指標來確認，諸如完全緩解(Complete response(CR))、部分緩解(Partial response(PR))、惡化(Progressive disease(PD))、客觀緩解率(Objective Response Rate(ORR))、緩解持續時間(Duration of response(DoR))、無進展生存期(Progression-Free Survival(PFS))、總生存期(Overall Survival(OS))。

【0746】前述方法可提供本發明之醫藥產品及治療方法與現存癌症之醫藥產品及治療方法相比，在抗腫瘤效果方面的優異性。

【0747】本發明之醫藥產品及治療方法可延緩癌細胞的生長，抑制它們的增殖，進而可殺死癌細胞。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 QOL 的改善並藉由維持癌症患者的生命而獲得治療效果。即使醫藥產品及治療方法未完成殺死癌細胞，藉由抑制或控制癌細胞生長，其仍可達成癌症患者之 QOL 而實現更長期的生存。此外，本發明之醫藥產品及治療方法可顯示持續的抗腫瘤效果。

【0748】本發明之醫藥產品及治療方法與嚴重的體重減輕無關。

【0749】可預期本發明之醫藥產品藉由作為全身治療應用於患者以及另外藉由局部應用於癌症組織而發揮治療效果。

【0750】本發明之醫藥產品包括含有至少一種醫藥上適合的成分之醫藥組成物。該醫藥上適合的成分可依據本發明中使用的抗體-藥物結合物與選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑的劑量、投予濃度等，自此領域中所通常使用的製劑添加物等適當選擇來應用。例如，本發明中使用的抗體-藥物結合物可呈含有諸如組胺酸緩衝劑的緩衝劑、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被投予。本發明中使用的含有抗體-藥物結合物之醫藥產品可較佳作為注射劑使用，可更佳作為水性注射劑或冷凍乾燥注射劑使用，且可又更佳地作為冷凍乾燥注射劑使用。

【0751】在本發明中使用的含有抗體-藥物結合物之醫藥產品為水性注射劑的情形，其可較佳以適當稀釋劑稀釋，然後提供作為靜脈內輸注液。就稀釋液而言，可較佳例示葡萄糖溶液、生理食鹽液等，可較佳例示葡萄糖溶液，且可更佳例示5%葡萄糖溶液。

【0752】在本發明中使用的含有抗體-藥物結合物之醫藥產品為冷凍乾燥注射劑的情形，其可較佳被溶解於注射用水中，隨後能以適當的稀釋劑稀釋所需量，然後作為靜脈內輸注液給予。就稀釋液而言，可較佳例示葡萄糖溶液、生理食鹽液等，可較佳例示葡萄糖溶液，且可更佳例示5%葡萄糖溶液。

【0753】可用於投予本發明之醫藥產品的投予途徑之例包括靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、及腹腔內之途徑；且較佳包括靜脈內途徑。

【0754】本發明中使用的抗體-藥物結合物可以1~180日的間隔對人類投予一次，且可較佳每週一次、每2週一次、每3週一次、或每4週一次，且可又更佳地為每3週一次投予。又，本發明中使用的抗體-藥物結合物可以約0.001至100 mg/kg之劑量投予，且較佳可以0.8至12.4 mg/kg之劑量投予。在本發明中使用的抗體-藥物結合物為抗HER2抗體-藥物結合物的情形，其可較佳每3週一次投予，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。在本發明中使用的抗體-藥物結合物為抗HER3抗體-藥物結合物的情形，其可較佳每3週一次投予，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。在本發明中使用的抗體-藥物結合物為抗TROP2抗體-藥物結合物的情形，其可較佳每3週一次投予，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、或8.0 mg/kg之劑量。

【0755】依據本發明之選自由EZH1抑制劑、EZH2抑制劑及EZH1/2雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑的劑量並未特別被限定，只要其為治療目標疾病的有效量即可，且取決於患者的年齡、體重、症狀、健康狀況和疾病進展情況而適當選擇。投予頻率並未特別被限定且

可取決於目的而適當選擇。例如，每日劑量被一日一次投予，或分成數次劑並分開投予。當本發明之醫療劑被投予至人類，活性成分之劑量範圍為約 0.01 mg/kg(體重)至約 500 mg/kg (體重)，且較佳地，約 0.1 mg/kg(體重)至約 100 mg/kg(體重)。就投予至人類而言，每日劑量係較佳為一日一次投予或分成 2 至 4 份投予，其可以適當間隔分開被投予。

【0756】本發明之醫藥產品及治療方法可進一步含有除了依據本發明之抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑以外之癌症治療劑。本發明之醫藥產品及治療方法亦可與另一癌症治療劑組合投予，因而增進抗腫瘤效果。於此種目的使用的其他癌症治療劑亦可與本發明之醫藥組成物被同時地、分別地、或連續地投予至受試者，或可改變個別之劑量間隔而投予。此種癌症治療劑並未限定，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組成的群組之至少一種：伊立替康(CPT-11)、順鉑、卡鉑(carboplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他濱、卡培他濱(capecitabine)、紫杉醇(paclitaxel)、歐洲紫杉醇(docetaxel)、阿黴素(doxorubicin)、泛艾黴素(epirubicin)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、絲裂黴素C(mitomycin C)、替加氟·吉美嘧啶·奧替拉西(tegafur-gimeracil-oteracil)合劑、西妥昔單抗(cetuximab)、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)合劑、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)、來曲唑(letrozole)、阿那曲唑(anastrozole)、助孕酮製劑(progesterone formulation)、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、及拉帕替尼(lapatinib)。

【0757】本發明之醫藥產品及治療方法亦可與放射線療法組合而使用。例如，癌症患者可在接受本發明之醫藥產品治療之前及/或之後或同時接受放射線療法。

【0758】本發明之醫藥產品及治療方法亦可作為與外科手術(surgical procedure)組合之輔助化學療法而使用。本發明之醫藥產品可於外科手術之前以使腫瘤的大小縮小之目的被投予(稱為術前輔助化學療法、或新輔助療法)，或可於外科手術後，以防止腫瘤的復發之目的被投予(稱為術後輔助化學療法、或輔助療法)。

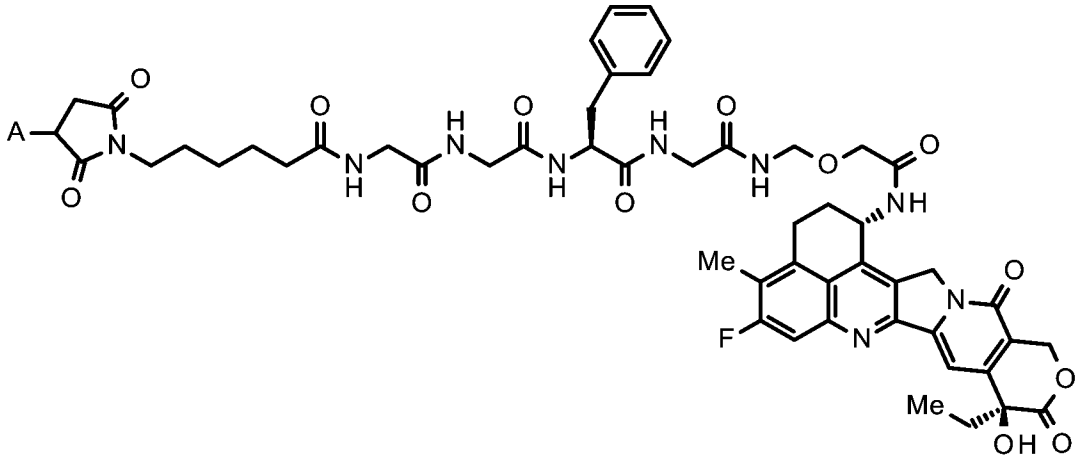
[實施例]

【0759】鑑於下列所示之實施例而具體描述本發明。然而，本發明並未限於此等例。再者，絕不能以受限的方式對其進行解釋。

【0760】

實施例1：抗HER2抗體-藥物結合物(1)之生產

按照國際公開號 WO 2015/115091 所述之生產方法，使用抗 HER2 抗體(包含由由 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)，產生了抗 HER2 抗體-藥物結合物，其中以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗 HER2 抗體結合：



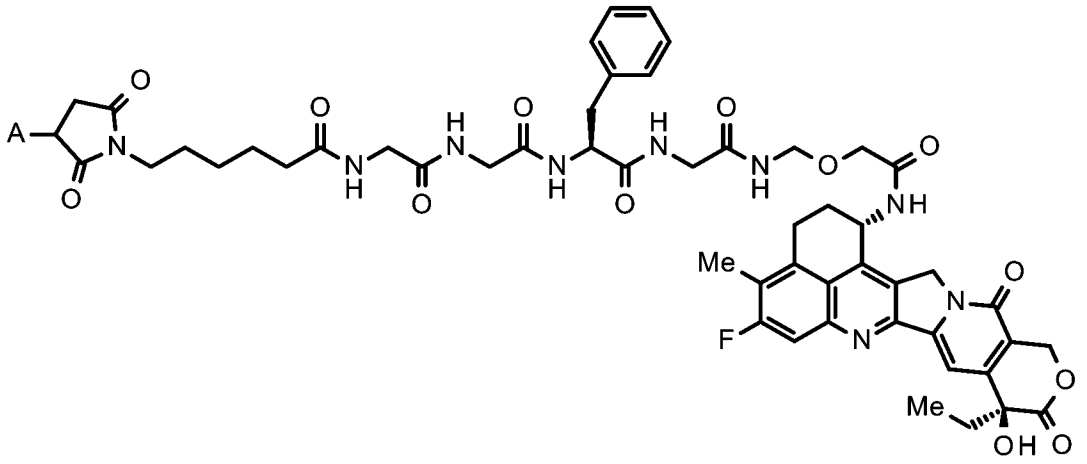
其中 A 表示與抗體的連結位置，

(下文稱為「HER2-ADC (1)」(曲妥珠單抗德魯特坎/DS-8201a))。HER2-ADC (1)之 DAR 為 7.7 或 7.8。

【0761】

實施例 2：抗 TROP2 抗體-藥物結合物(1)之生產

按照國際公開號 WO 2015/098099 及國際公開號 2017/002776 所述之生產方法，使用抗 TROP2 抗體(包含由由 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)，產生了抗 TROP2 抗體-藥物結合物，其中以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗 TROP2 抗體結合：



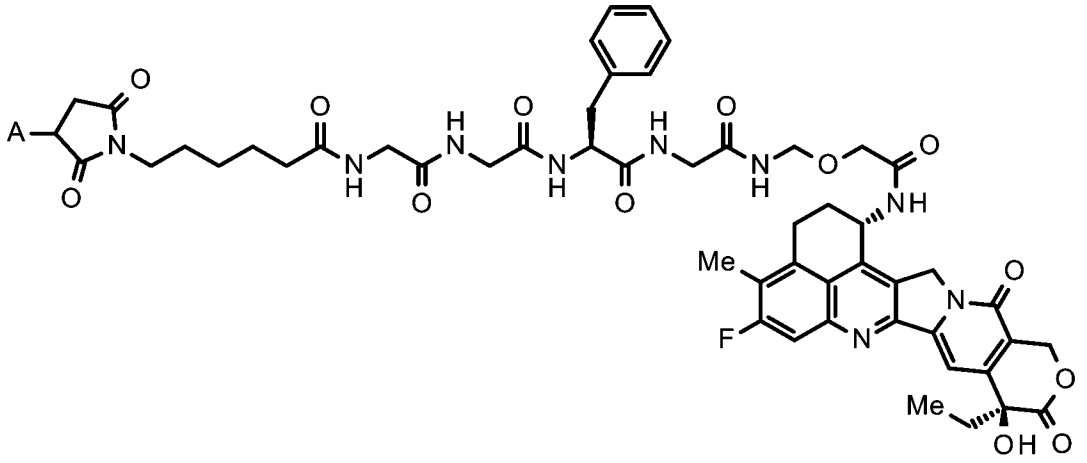
其中 A 表示與抗體的連結位置，

(下文稱為「TROP2-ADC (1)」)。TROP2-ADC (1)之 DAR 為 3.5 至 4.5。

【0762】

實施例 3：抗 HER3 抗體-藥物結合物(1)之生產

按照國際公開號 WO 2015/155998 所述之生產方法，使用抗 HER3 抗體(包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體)，產生了抗 HER3 抗體-藥物結合物，其中以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗 HER3 抗體結合：



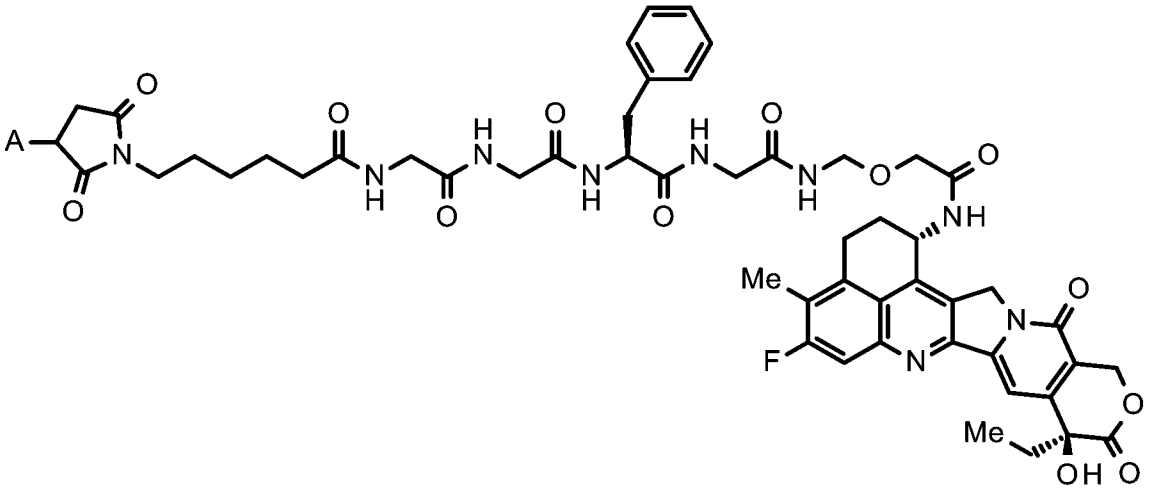
其中 A 表示與抗體的連結位置，

(下文稱為「HER3-ADC (1)」)。HER3-ADC (1)之 DAR 為 7.6。

【0763】

實施例 4：抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)之生產

按照國際公開號 WO 2018/212136 所述之生產方法，使用抗 CDH6 抗體(包含由由 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)，產生了抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗 CDH6 抗體結合：



其中 A 表示與抗體的連結位置，

(下文稱為「CDH6-ADC (1)」)。CDH6-ADC (1)之 DAR 為 7.8。

【0764】

實施例 5：抗腫瘤研究(1)

測量及計算式：在所有研究中，均以電子數位卡尺每週一次或每週兩次測量腫瘤的長軸和短軸，並計算估計腫瘤體積(mm^3)。計算式如下所示。

估計腫瘤體積(mm^3)=1/2×長軸(mm)×[短軸(mm)]^2

按照下列計算式計算腫瘤生長抑制(TGI)。

腫瘤生長抑制(%)=100×(1-T/C)

T：測試物投予組之小鼠的平均估計腫瘤體積

C：對照組之小鼠的平均估計腫瘤體積

HER2-ADC (1)以 ABS 緩衝液(10mM 乙酸緩衝劑(pH5.5)、5%山梨糖醇)稀釋，並以 10 mL/kg 之液體體積靜脈內投予至尾靜脈。藉由含 0.3%之化合物 A 的飼料混合物，經口投予化合物 A。

此等方法與實施例 5 至 8 及實施例 11 至 16 共通。在實施例 12 至實施例 16 中，於此評估中使用 TROP2-ADC (1)、HER3-ADC (1)、CD37-ADC (1)、或 B7-H3-ADC (1)。此外，在實施例 12 至實施例 16 中藉由含 0.25%之化合物 A 的飼料混合物，經口投予化合物 A。

【0765】將購自 ATCC(美國菌種保存中心(American Type Culture Collection))的人類胃癌細胞株 NCI-N87 懸浮於 DPBS (Dulbecco's phosphate-buffered saline)並以 1×10^7 個細胞皮下移植至每一雌 SCID(嚴重複合型免疫缺陷(Severe Combined Immunodeficient))小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。6 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 6 日至第 34 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.3%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合

物 A。在第 10 日以 2 mg/kg 之劑量將 HER2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 16。在第 63 日，化合物 A 之單獨投予顯示 38%之 TGI，且 HER2-ADC (1)之單獨投予顯示 82%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 HER2-ADC (1)之組合投予顯示 97%之 TGI。與 HER2-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0766】

實施例 6：抗腫瘤研究(2)

將購自 DSMZ (德國微生物與細胞保藏中心(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH))的人類乳癌細胞株 JIMT-1 懸浮於 DPBS 並以 5×10^6 個細胞皮下移植至每一雌 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。14 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 14 日至第 42 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.3%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。在第 18 日以 10 mg/kg 之劑量將 HER2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 17。在第 52 日，化合物 A 之單獨投予顯示 19%之 TGI，且 HER2-ADC (1)之單獨投予顯示 52%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 HER2-ADC (1)之組合投予顯示 94%之 TGI。與 HER2-ADC (1)單獨及化

合物 A 單獨相比，HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0767】

實施例 7：抗腫瘤研究(3)

將購自 ATCC 的人類乳癌細胞株 MDA-MB-453 懸浮於 50% Matrigel 基質並以 1×10^7 個細胞皮下移植至每一雌 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。18 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 18 日至第 46 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.3%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。在第 22 日以 1 mg/kg 的劑量將 HER2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 18。在第 74 日，化合物 A 之單獨投予顯示 41%之 TGI，且 HER2-ADC (1)之單獨投予顯示顯示 98%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 HER2-ADC (1)之組合投予顯示 100%之 TGI。與 HER2-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0768】

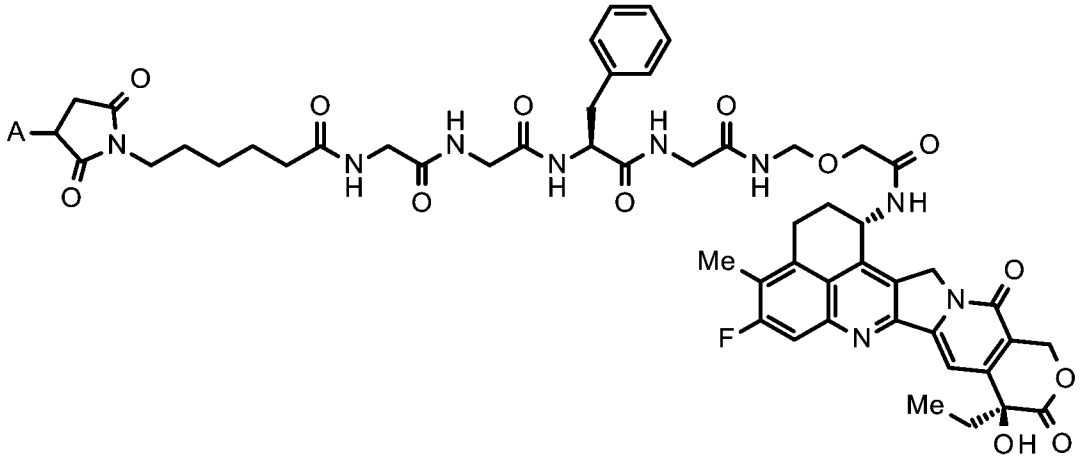
實施例 8：抗腫瘤研究(4)

將購自 CLS (Cell Lines Service)的人類乳癌細胞株 MX-1 懸浮於 50% Matrigel 基質並以 5×10^6 個細胞皮下移植至每一雌 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。13 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第

13日至第41日連續28日，酌情藉由含有0.3%化合物A的飼料混合物經口服投予化合物A。在第17日以3 mg/kg的劑量將HER2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER2-ADC (1)與化合物A之組合的結果示於圖19。在第51日，化合物A之單獨投予顯示9%之TGI，且HER2-ADC (1)之單獨投予顯示70%之TGI。另一方面，化合物A與HER2-ADC (1)之組合投予顯示85%之TGI。與HER2-ADC (1)單獨及化合物A單獨相比，HER2-ADC (1)與化合物A之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

實施例9：抗CD37抗體-藥物結合物(1)之生產

按照相似於彼等述於實施例1-4之生產方法，使用抗CD37抗體(包含由由SEQ ID NO: 16之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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)，產生了抗CD37抗體-藥物結合物，其中以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗CD37抗體結合：



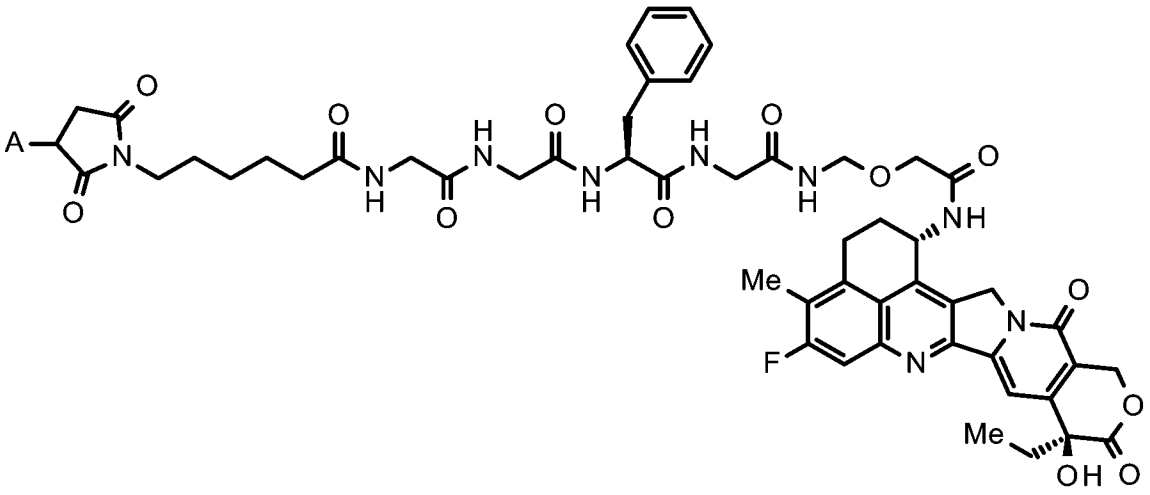
其中 A 表示與抗體的連結位置，

(下文稱為「CD37-ADC (1)」)。CD37-ADC (1)之 DAR 為 7.8。

【0769】

實施例 10：抗 B7-H3 抗體-藥物結合物(1)之生產

按照國際公開號 WO 2014/057687 所述之生產方法，使用抗 B7-H3 抗體(包含由由 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)，產生了抗 B7-H3 抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置，

(下文稱為「B7-H3-ADC (1)」)。B7-H3-ADC (1)之 DAR 為 4.0。

【0770】

實施例 11：抗腫瘤研究(5)

將購自 ATCC(美國菌種保存中心)的人類乳癌細胞株 ZR-75-1 懸浮於 Matrigel 基質並以 1×10^7 個細胞皮下

移植至每一雌 NSG 小鼠(The Jackson Laboratory Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)，從第 0 日每隻每週皮下投予 0.02 mg 之雌二醇環戊丙酸酯(estradiol cypionate)進行治療。14 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 14 日至第 42 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.3%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。於 14 日以 5 mg/kg 之劑量將 HER2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 24。在第 49 日，化合物 A 之單獨投予顯示 53%之 TGI，且 HER2-ADC (1)之單獨投予顯示 61%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 HER2-ADC (1)之組合投予顯示 76%之 TGI。與 HER2-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0771】

實施例 12：抗腫瘤研究(6)

將購自 ATCC(美國菌種保存中心)的人類非小肺癌細胞株 Calu-3 懸浮於 Matrigel 基質並以 3×10^6 個細胞皮下移植至每一雌 SCID 小鼠(The Jackson Laboratory Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。14 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 14 日至第 42 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.3%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。在第 14 日以 1 mg/kg 之劑量將 HER2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任

何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 25。在第 35 日，化合物 A 之單獨投予顯示 20%之 TGI，且 HER2-ADC (1)之單獨投予顯示 76%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 HER2-ADC (1)之組合投予顯示 95%之 TGI。與 HER2-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，HER2-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0772】

實施例 13：抗腫瘤研究(7)

將購自 ATCC(美國菌種保存中心)的人類非小肺癌細胞株 NCI-H358 懸浮於 50%基質並以 3×10^6 個細胞皮下移植至每一雌 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。24 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 24 日至第 66 日連續 42 日，酌情藉由含有 0.25%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物。在 24 日及第 45 日，以 10 mg/kg 之劑量將 TROP2-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。TROP2-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 26。在第 115 日，化合物 A 之單獨投予顯示 20%之 TGI，且 TROP2-ADC (1)之單獨投予顯示 78%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 TROP2-ADC (1)之組合投予顯示 93%之 TGI。與 TROP2-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，TROP2-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0773】

實施例 14：抗腫瘤研究(8)

將購自 DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)的人類乳癌細胞株 JIMT-1 懸浮於鹽水中並皮下移植 5×10^6 個細胞至每一雌 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。11 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 11 日至第 39 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.25%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。在第 11 日以 10 mg/kg 之劑量將 HER3-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。HER3-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 27。在第 46 日，化合物 A 之單獨投予顯示 41%之 TGI，且 HER3-ADC (1)之單獨投予顯示 66%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 HER3-ADC (1)之組合投予顯示 77%之 TGI。與 HER3-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，HER3-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0774】

實施例 15：抗腫瘤研究(9)

將購自 DSMZ (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)的人類瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤細胞株 WSU-DLCL2 懸浮於 DPBS 並以 1×10^7 個細胞皮下移植至每一雌 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。16 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 16 日至第 44 日連續 28 日，酌情藉由含有 0.25%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。在 16 日以 1 mg/kg

之劑量將 CD37-ADC (1)靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。CD37-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 28。在第 44 日，化合物 A 之單獨投予顯示 31%之 TGI，且 CD37-ADC (1)之單獨投予顯示 43%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 CD37-ADC (1)之組合投予顯示 78%之 TGI。與 CD37-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，CD37-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

【0775】

實施例 16：抗腫瘤研究(10)

將購自 ATCC(美國菌種保存中心(American Type Culture Collection))的人類神經內分泌前列腺癌細胞株 NCI-H660 懸浮於 50% Matrigel 基質並以 2×10^6 個細胞皮下移植至每一隻閹割的雄性 SCID 小鼠(CLEA Japan, Inc.)之右側部(第 0 日)。29 日後，基於估計腫瘤體積將小鼠分組。從第 29 日至第 58 日連續 29 日，酌情藉由含有 0.25%化合物 A 的飼料混合物經口服投予化合物 A。在第 29 日及第 43 日將 B7-H3-ADC (1)以 0.3 mg/kg 之劑量靜脈內投予至尾靜脈。單獨及組合投予組皆未表現出任何特別顯著的發現，諸如嚴重體重減輕。B7-H3-ADC (1)與化合物 A 之組合的結果示於圖 29。在第 58 日，化合物 A 之單獨投予顯示 80%之 TGI，且 B7-H3-ADC (1)之單獨投予顯示 37%之 TGI。另一方面，化合物 A 與 B7-H3-ADC (1)之組合投予顯示 91%之 TGI。與 B7-

H3-ADC (1)單獨及化合物 A 單獨相比，B7-H3-ADC (1)與化合物 A 之組合發揮持續優異的抗腫瘤效果。

[序列表非關鍵詞文字]

【0776】

SEQ ID NO: 1-抗 HER2 抗體之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 2-抗 HER2 抗體之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 3-抗 HER3 抗體之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 4-抗 HER3 抗體之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 5-抗 TROP2 抗體之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 6-抗 TROP2 抗體之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 7-抗 B7-H3 抗體之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 8-抗 B7-H3 抗體之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 9-抗 GPR20 抗體之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 10-抗 GPR20 抗體之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 11-抗 CDH6 抗體之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 12-抗 CDH6 抗體之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 13-抗 MUC1 抗體(N54Q)之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 14-抗 MUC1 抗體(PankoMab)之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 15-MUC1 抗體(N54Q 及 PankoMab)之輕鏈的胺基酸序列抗

SEQ ID NO: 16-抗 CD37 抗體(hmAb-H541)之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 17-抗 CD37 抗體(hmAb-H551)之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 18-抗 CD37 抗體(hmAb-H11a)之重鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 19-抗 CD37 抗體(hmAb-L11)之輕鏈的胺基酸序列

SEQ ID NO: 20-抗 HER2 抗體之重鏈的 CDRH1 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 21-抗 HER2 抗體之重鏈的 CDRH2 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 22-抗 HER2 抗體之重鏈的 CDRH3 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 23-抗 HER2 抗體之輕鏈的 CDRL1 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 24-抗 HER2 抗體之輕鏈的 CDRL2 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 25-抗 HER2 抗體之輕鏈的 CDRL3 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 26-抗 HER2 抗體之重鏈可變區的胺基酸序列

SEQ ID NO: 27-抗 HER2 抗體之輕鏈可變區的胺基酸序列

SEQ ID NO: 28-抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH1 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 29-抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH2 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 30-抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH3 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 31-抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL1 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 32-抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL2 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 33-抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL3 之胺基酸序列

SEQ ID NO: 34-抗 TROP2 抗體之重鏈可變區的胺基酸序列

SEQ ID NO: 35-抗 TROP2 抗體之輕鏈可變區的胺基酸序列

【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="PD1237840_Sequence.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2023-07-24">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>112115581</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-04-26</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>PN845549TW</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>US</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>63/335558</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2022-04-27</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">第一三共股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED</ApplicantNameLatin>
 <InventorName languageCode="zh">本間,大輔</InventorName>
 <InventorNameLatin>HONMA,DAISUKE</InventorNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗體-藥物結合物與EZH1及/或EZH2抑制劑之組合
</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>35</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_quals>
      <INSDQualifier id="q31">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..450</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q32">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT
AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</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_quals>
      <INSDQualifier id="q33">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>Light chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..214</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q34">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</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_quals>
      <INSDQualifier id="q35">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-HER3
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q36">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPS
LKSRVTISVETSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</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_quals>
      <INSDQualifier id="q37">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>Light chain of anti-HER3
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..220</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q38">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNYLAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRES
GVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</
INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>470</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..470</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q39">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..470</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q40">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQ
GLEWMGWINTHSGVPKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSAS
TKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI
CNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQK
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_quals>
      <INSDQualifier id="q41">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>Light chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q42">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGK
APKLLIYSASYRYTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
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_quals>
      <INSDQualifier id="q43">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-B7-H3
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q44">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQ
GLEWMGYINPYNDDVKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARWGYYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
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_quals>
      <INSDQualifier id="q45">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>Light chain of anti-B7-H3
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q46">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQA
PRPLIYATSNLASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
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_quals>
      <INSDQualifier id="q47">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-GPR20
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..472</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q48">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYYISWIRQAPGQ
GLKYMGFINPGSGHTNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYYCARGAGGFLRIITKFDYWGQGTLVTVSS
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQT
YICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW
YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYT
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_quals>
      <INSDQualifier id="q49">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>Light chain of anti-GPR20
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q50">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGK
QPKLLIYSAGNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINELPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
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_quals>
      <INSDQualifier id="q51">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of anti-CDH6
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q52">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
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_quals>
      <INSDQualifier id="q53">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>Light chain of anti-CDH6
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q54">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGK
APKLLIYDANTLQTGVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <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_quals>
      <INSDQualifier id="q55">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>heavy chain</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q56">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNQYTTHY
AESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <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_quals>
      <INSDQualifier id="q57">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

<INSDQualifier_value>heavy chain</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..447</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q58">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNNYTTHY
AESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE
SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_seque
nce>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>219</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q59">

```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>light chain</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..219</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q60">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIVMTQSPLSNPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYFFWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLASG
VPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</I
NSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="16">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q94">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q131">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain of an anti-CD37 antibody (hmAb-
H541)</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVRQAPGQ
SLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
```

```
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q132">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q133">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain of an anti-CD37 antibody (hmAb-
H551)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVRQAPGQ
SLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>468</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q134">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..468</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q135">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain of an anti-CD37 antibody (hmAb-
H11a)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVRQAPGQ
SLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTITADKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARSPYGHYAMDYWGQGTLVTVSSASTK
GPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN
QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="19">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>234</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q136">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..234</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q137">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain of the anti-CD37 antibodies (hmAb-
L11)</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQQKPGK
APKLLINWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQHYSTPFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSD
EQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLS
SPVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="20">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q138">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRH1 of heavy chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q139">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>GFNIKDTY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="21">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q140">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```
       <INSDQualifier_value>CDRH2 of heavy chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q141">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>IYPTNGYT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q142">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CDRH3 of heavy chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q143">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SRWGGDGFYAMDY</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="23">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>6</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q144">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CDRL1 of light chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..6</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q145">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QDVNTA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="24">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length/>
    <INSDSeq_moltype/>
    <INSDSeq_division/>
    <INSDSeq_sequence>000</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="25">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q146">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRL3 of light chain of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q147">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQHYTTPPT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="26">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>120</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q148">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..120</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q149">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYAD
SVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="27">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>107</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q150">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region of anti-HER2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..107</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q151">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRF
SGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>5</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q152">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>CDRH1 of heavy chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..5</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q153">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>TAGMQ</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="29">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>17</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q154">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRH2 of heavy chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..17</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q155">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>WINTHSGVPKYAEDFKG</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
   </SequenceData>
   <SequenceData sequenceIDNumber="30">
    <INSDSeq>
     <INSDSeq_length>12</INSDSeq_length>
     <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
     <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
     <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier id="q156">
         <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>CDRH3 of heavy chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
       <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
       <INSDFeature_location>1..12</INSDFeature_location>
       <INSDFeature_quals>
        <INSDQualifier>
         <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q157">
         <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
         <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
       </INSDFeature_quals>
      </INSDFeature>
     </INSDSeq_feature-table>
     <INSDSeq_sequence>SGFGSSYWYFDV</INSDSeq_sequence>
    </INSDSeq>
```

```
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="31">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q158">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRL1 of light chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q159">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KASQDVSTAVA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="32">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
```

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q160">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRL2 of light chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q161">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SASYRYT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="33">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q162">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>CDRL3 of light chain of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q163">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQHYITPLT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="34">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>121</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q164">
```

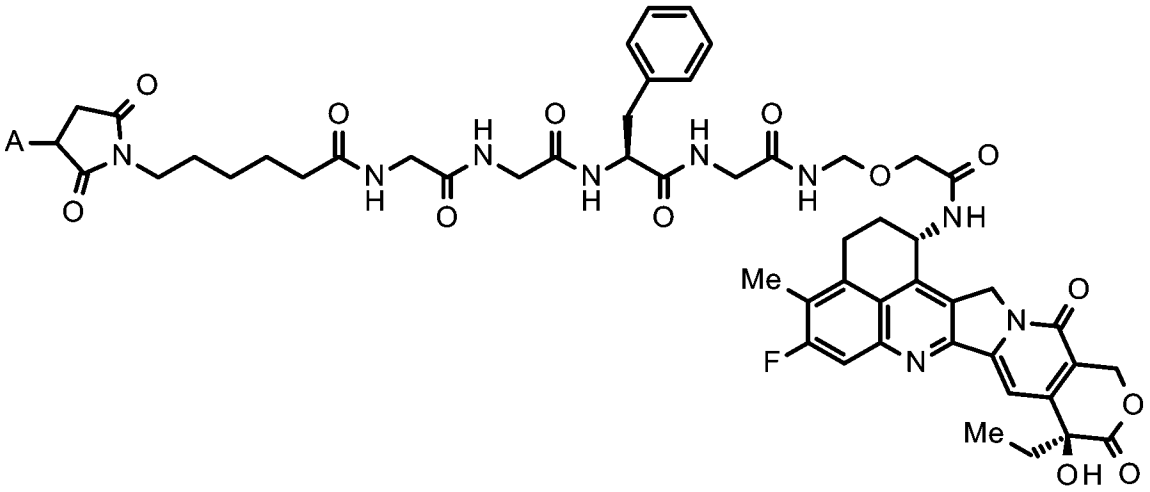
```
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Heavy chain variable region of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..121</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q165">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGVPKYAE
DFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSS</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="35">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>109</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q166">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Light chain variable region of anti-TROP2
antibody</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..109</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q167">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥產品，其包含組合投予用之抗體-藥物結合物及選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，其中

該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、抗 CDH6 抗體、抗 MUC1 抗體、或抗 CD37 抗體。

【請求項 3】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【請求項 4】如請求項 3 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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

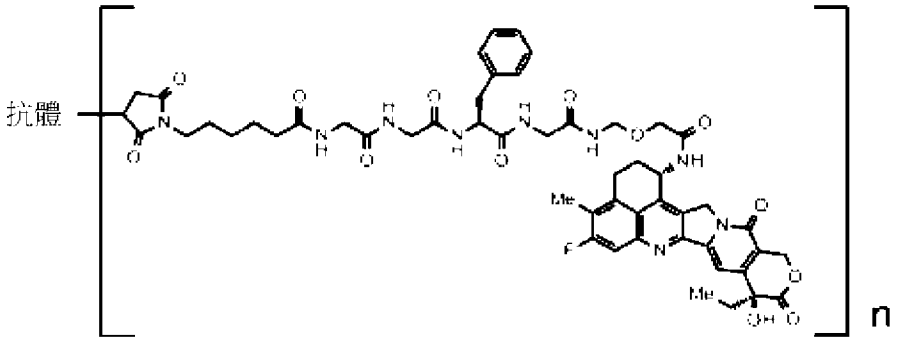
ID NO: 1 之胺基酸殘基 97 至 109 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 27 至 32 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 50 至 52 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL2、及由由 SEQ ID NO: 2 之胺基酸殘基 89 至 97 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL3。

【請求項 5】如請求項 3 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【請求項 6】如請求項 3 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由 SEQ ID NO: 1 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 2 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 7】如請求項 3 之醫藥產品，其中該抗 HER2 抗體為包含由由 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 8】如請求項 3 至 7 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 9】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

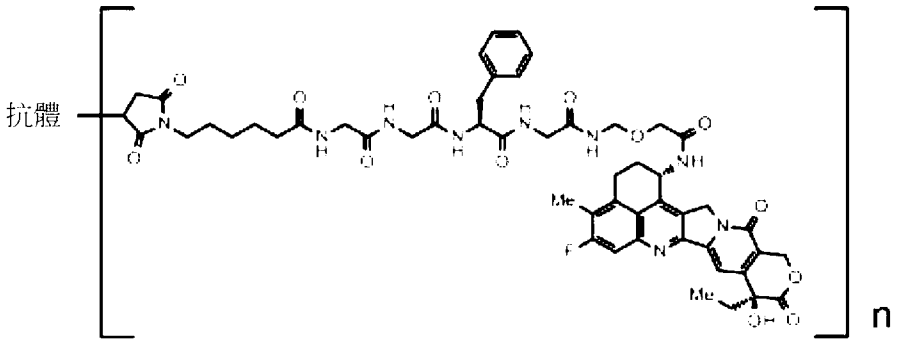
【請求項 10】如請求項 9 之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸殘基 26 至 35 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸殘基 50 至 65 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由由 SEQ ID NO: 3 之胺基酸殘基 98 至 106 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 4 之胺基酸殘基 24 至 39 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由由 SEQ ID NO: 4 之胺基酸殘基 56 至 62 所組成的胺基酸序列所組成的 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。

【請求項 11】如請求項 9 之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【請求項 12】如請求項 9 之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體為包含由 SEQ ID NO: 3 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 4 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 13】如請求項 12 之醫藥產品，其中該抗 HER3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 14】如請求項 9 至 13 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 HER3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 15】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

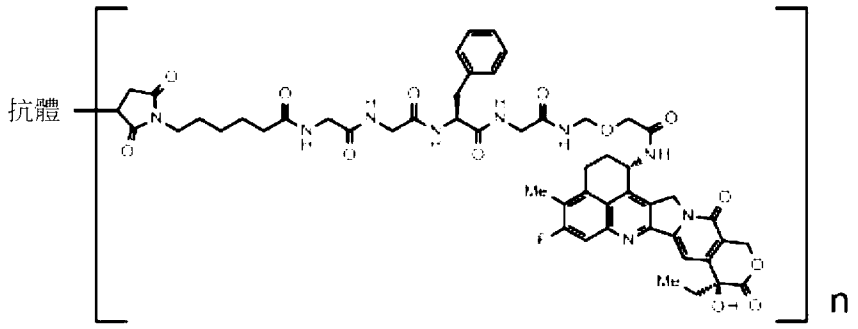
【請求項 16】如請求項 15 之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 50 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH1、由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 69 至 85 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH2、及由由 SEQ ID NO: 5 之胺基酸殘基 118 至 129 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 44 至 54 所組成的胺基酸序列所組成的 CDRL1、由由 SEQ ID NO: 6 之胺基酸殘基 70 至 76 所組成的胺基酸序列所組成的 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。

【請求項 17】如請求項 15 之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 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。

【請求項 18】如請求項 15 之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體為包含由由 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 19】如請求項 18 之醫藥產品，其中該抗 TROP2 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 20】如請求項 15 至 19 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



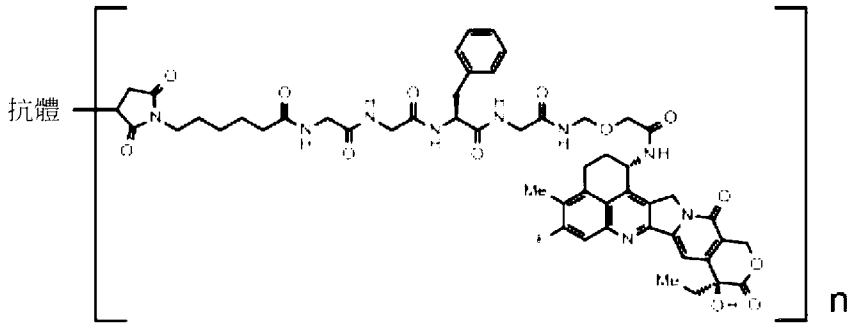
其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 TROP2 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【請求項 21】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【請求項 22】如請求項 21 之醫藥產品，其中該抗 B7-H3 抗體為包含由由 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 23】如請求項 22 之醫藥產品，其中該抗 B7-H3 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 24】如請求項 21 至 23 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



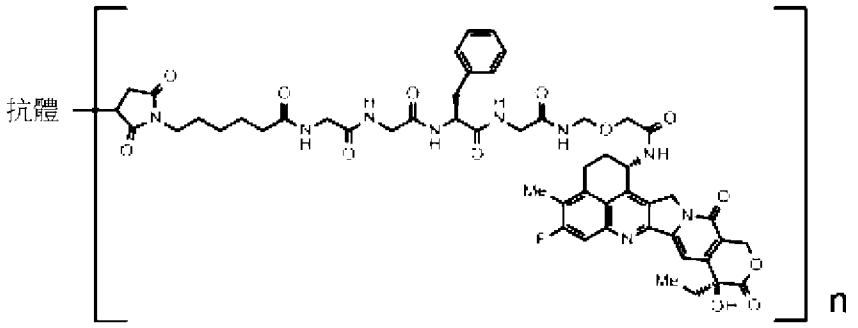
其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 B7-H3 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 3.5 至 4.5 之範圍內。

【請求項 25】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【請求項 26】如請求項 25 之醫藥產品，其中該抗 GPR20 抗體為包含由由 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 27】如請求項 26 之醫藥產品，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 28】如請求項 25 至 27 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



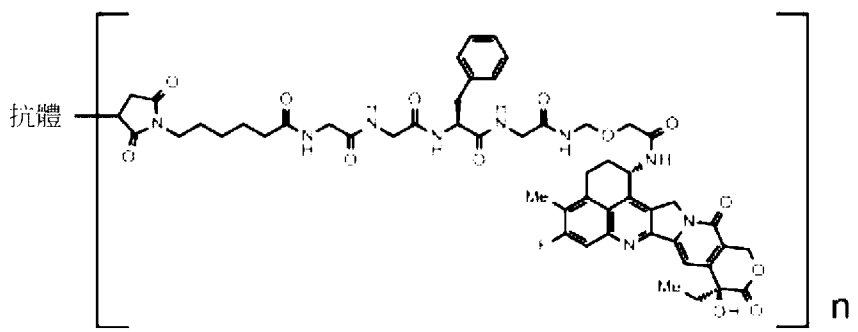
其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 29】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【請求項 30】如請求項 29 之醫藥產品，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 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 31】如請求項 30 之醫藥產品，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 32】如請求項 29 至 31 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CDH6 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 33】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 MUC1 抗體。

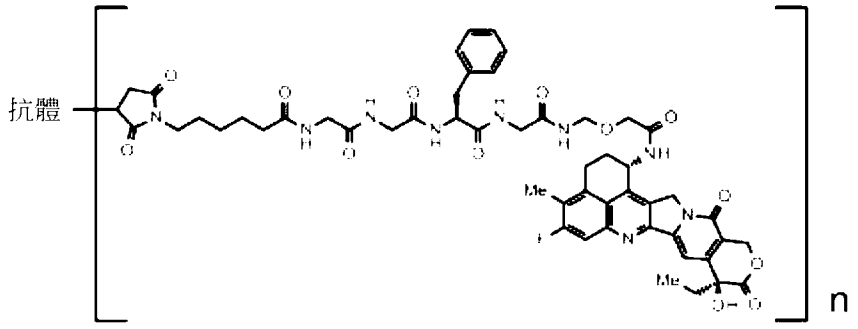
【請求項 34】如請求項 33 之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 13 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 35】如請求項 34 之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 36】如請求項 33 之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體為包含由 SEQ ID NO: 14 表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由 SEQ ID NO: 15 表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 37】如請求項 36 之醫藥產品，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 38】如請求項 33 至 37 中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 39】如請求項 2 之醫藥產品，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【請求項 40】如請求項 39 之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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；

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【請求項 41】如請求項 39 之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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 42】如請求項 39 之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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 43】如請求項 42 之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【請求項 44】如請求項 42 或請求項 43 之醫藥產品，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【請求項 45】如請求項 39 之醫藥產品，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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46】如請求項45之醫藥產品，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

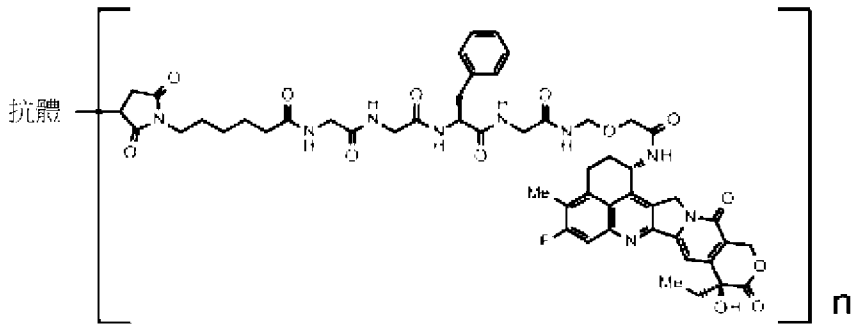
【請求項47】如請求項45或請求項46之醫藥產品，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【請求項48】如請求項39之醫藥產品，其中該抗CD37抗體為包含由由SEQ ID NO: 18之胺基酸殘基20至468所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由SEQ ID NO: 19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49】如請求項48之醫藥產品，其中該抗CD37抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【請求項50】如請求項48或請求項49之醫藥產品，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【請求項51】如請求項39至50中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CD37抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【請求項52】如請求項1至8中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(trastuzumab deruxtecan)(DS-8201a)。

【請求項53】如請求項1、2及15至20中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(datopotamab deruxtecan)(DS-1062)。

【請求項54】如請求項1至53中任一項之醫藥產品，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【請求項55】如請求項54之醫藥產品，其中該抑制劑為他澤司他(tazemetostat)或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項56】如請求項1至53中任一項之醫藥產品，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【請求項57】如請求項56之醫藥產品，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特(valemetostat)或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項58】如請求項56或請求項57之醫藥產品，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【請求項59】如請求項1至58中任一項之醫藥產品，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【請求項60】如請求項1至59中任一項之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【請求項 61】如請求項 60 之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療乳癌。

【請求項 62】如請求項 61 之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療三陰性乳癌。

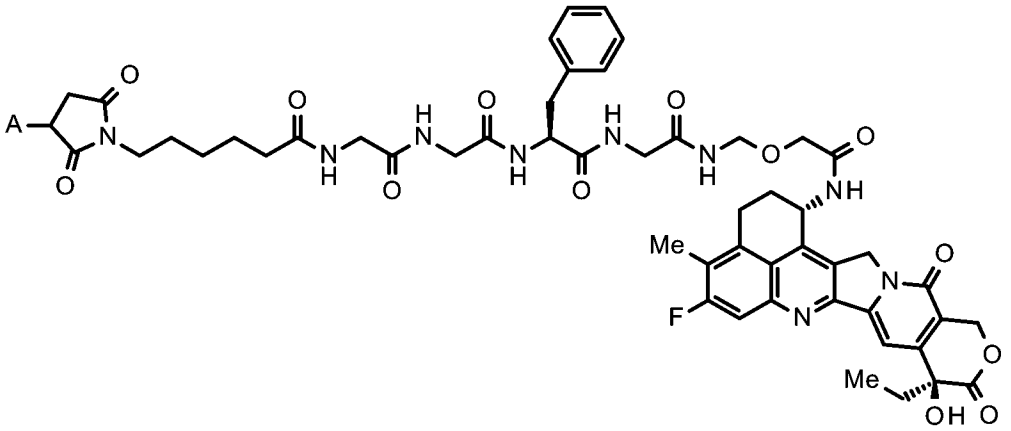
【請求項 63】如請求項 60 之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療胃癌。

【請求項 64】如請求項 60 之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療卵巢癌。

【請求項 65】如請求項 60 之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療肺癌。

【請求項 66】如請求項 60 之醫藥產品，其中該醫藥產品係使用於治療胰臟癌。

【請求項 67】一種於治療疾病之方法中使用的抗體-藥物結合物，其中該方法包含組合投予該抗體-藥物結合物與選自由 EZH1 抑制劑、EZH2 抑制劑及 EZH1/2 雙重抑制劑所組成的群組之抑制劑，其中該抗體-藥物結合物係以下式表示的藥物-連接子經由硫醚鍵而與抗體結合之抗體-藥物結合物：



其中 A 表示與抗體的連結位置。

【請求項68】如請求項67之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗HER2抗體、抗HER3抗體、抗TROP2抗體、抗B7-H3抗體、抗GPR20抗體、抗CDH6抗體、抗MUC1抗體、或抗CD37抗體。

【請求項69】如請求項68之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗HER2抗體。

【請求項70】如請求項69之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

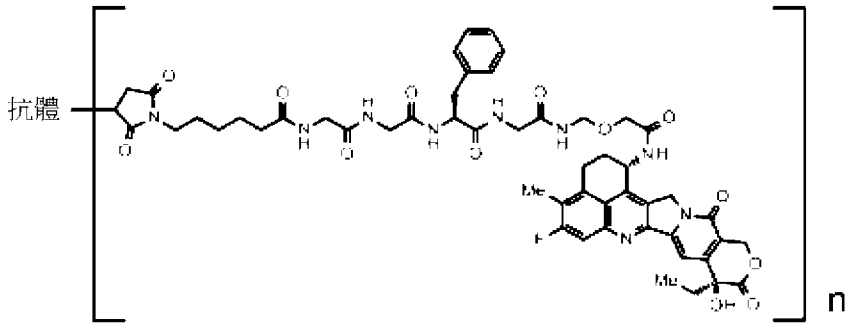
【請求項71】如請求項69使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 1之胺基酸殘基1至120所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 2之胺基酸殘基1至107所組成的胺基酸序列所組成的輕鏈可變區。

【請求項72】如請求項69之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER2抗體為包含由SEQ ID NO: 1表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 2表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項73】如請求項69之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER2抗體為包含由由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74】如請求項69至73中任一項之使用的抗體-藥物結合物，

其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗HER2抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【請求項75】如請求項68之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗HER3抗體。

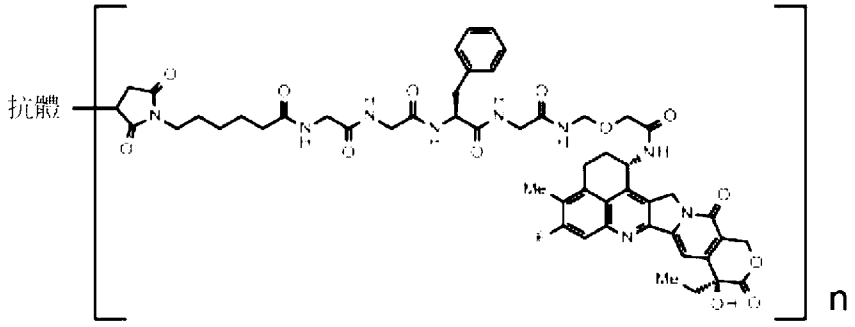
【請求項76】如請求項75之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER3抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 3之胺基酸殘基26至35所組成的胺基酸序列所組成的CDRH1、由由SEQ ID NO: 3之胺基酸殘基50至65所組成的胺基酸序列所組成的CDRH2、及由由SEQ ID NO: 3之胺基酸殘基98至106所組成的胺基酸序列所組成的CDRH3，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 4之胺基酸殘基24至39所組成的胺基酸序列所組成的CDRL1、由由SEQ ID NO: 4之胺基酸殘基56至62所組成的胺基酸序列所組成的CDRL2、及由由SEQ ID NO: 4之胺基酸殘基95至103所組成的胺基酸序列所組成的CDRL3。

【請求項77】如請求項75之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER3抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【請求項78】如請求項75之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER3抗體為包含由SEQ ID NO: 3表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 4表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項79】如請求項78之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗HER3抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項80】如請求項75至79中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗HER3抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【請求項81】如請求項68之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗TROP2抗體。

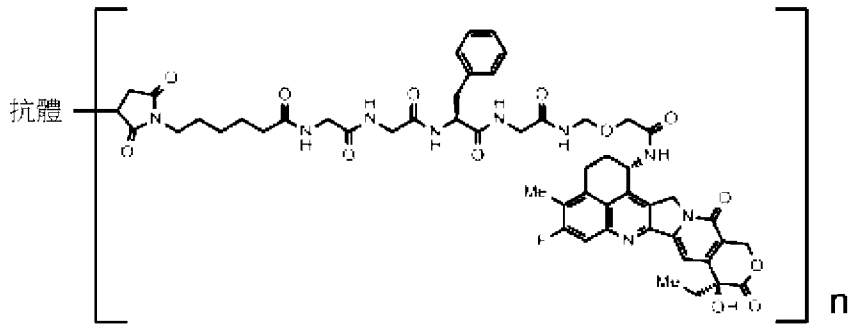
【請求項82】如請求項81之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由SEQ ID NO: 5之胺基酸殘基50至54所組成的胺基酸序列所組成的CDRH1、由由SEQ ID NO: 5之胺基酸殘基69至85所組成的胺基酸序列所組成的CDRH2、及由由SEQ ID NO: 5之胺基酸殘基118至129所組成的胺基酸序列所組成的 CDRH3，該輕鏈包含由由SEQ ID NO: 6之胺基酸殘基44至54所組成的胺基酸序列所組成的CDRL1、由由SEQ ID NO: 6之胺基酸殘基70至76所組成的胺基酸序列所組成的CDRL2、及由由SEQ ID NO: 6之胺基酸殘基109至117所組成的胺基酸序列所組成的CDRL3。

【請求項83】如請求項81之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由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。

【請求項84】如請求項81之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體為包含由由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85】如請求項84之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗TROP2抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項86】如請求項81至85中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



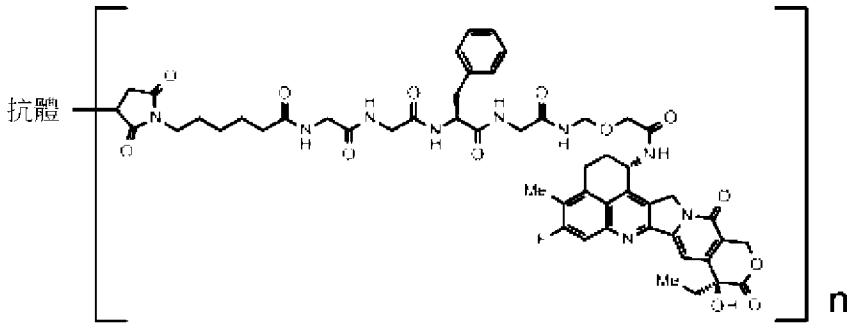
其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗TROP2抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在3.5至4.5之範圍內。

【請求項87】如請求項68之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗B7-H3抗體。

【請求項88】如請求項87之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗B7-H3抗體為包含由由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89】如請求項88之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗B7-H3抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項90】如請求項87至89中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗B7-H3抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在3.5至4.5之範圍內。

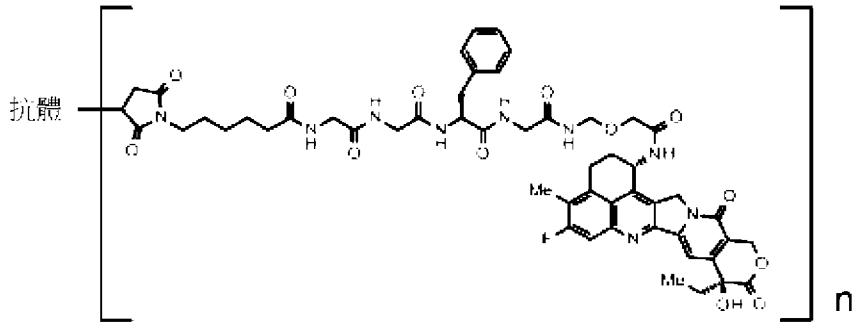
【請求項91】如請求項68之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗GPR20抗體。

【請求項92】如請求項91之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗GPR20抗體為包含由由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 93】如請求項 92 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 GPR20 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 94】如請求項 91 至 93 中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



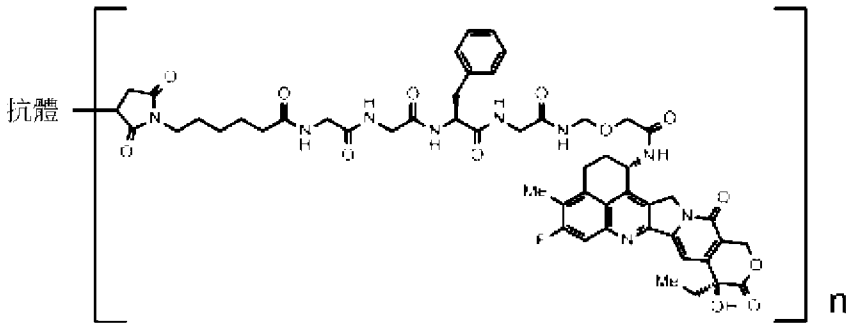
其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 GPR20 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 95】如請求項 68 之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【請求項 96】如請求項 95 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CDH6 抗體為包含由由 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 97】如請求項 96 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CDH6 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項98】如請求項95至97中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗CDH6抗體，且n表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中n係在7至8之範圍內。

【請求項99】如請求項68之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗MUC1抗體。

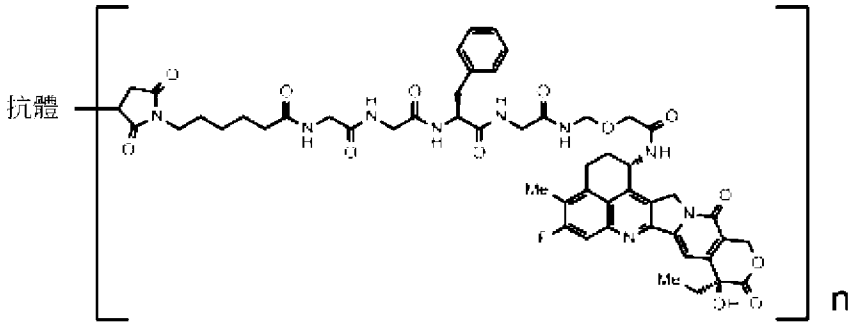
【請求項100】如請求項99之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗MUC1抗體為包含由SEQ ID NO: 13表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 15表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項101】如請求項100之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗MUC1抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項102】如請求項99之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗MUC1抗體為包含由SEQ ID NO: 14表示的胺基酸序列所組成的重鏈及由SEQ ID NO: 15表示的胺基酸序列所組成的輕鏈的抗體。

【請求項 103】如請求項 102 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 MUC1 抗體在重鏈羧基末端缺少離胺酸殘基。

【請求項 104】如請求項 99 至 103 中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 MUC1 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項 105】如請求項 68 之使用的抗體-藥物結合物，其中在該抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CD37 抗體。

【請求項 106】如請求項 105 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(a)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19

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；

(b)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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

(c)包含重鏈及輕鏈的抗體，該重鏈包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 138 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈可變區，該輕鏈包含由由 SEQ ID NO: 19 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。

【請求項 107】如請求項 105 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為選自由下列組成的群組的抗體：

(d)包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，

(e)包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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，及

(f)包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO:

19 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 108】如請求項 105 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 16 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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 109】如請求項 108 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【請求項 110】如請求項 108 或請求項 109 之使用的抗體-藥物結合物，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【請求項 111】如請求項 105 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 17 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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 112】如請求項 111 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

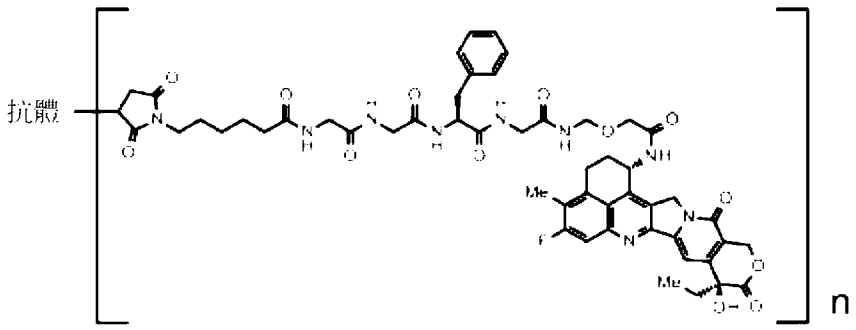
【請求項 113】如請求項 111 或請求項 112 之使用的抗體-藥物結合物，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【請求項 114】如請求項 105 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體為包含由由 SEQ ID NO: 18 之胺基酸殘基 20 至 468 所組成的胺基酸序列所組成的重鏈及由由 SEQ ID NO: 19 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 115】如請求項 114 之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗 CD37 抗體在重鏈羧基末端缺少一個或二個胺基酸殘基。

【請求項 116】如請求項 114 或請求項 115 之使用的抗體-藥物結合物，其中在重鏈羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化。

【請求項 117】如請求項 105 至 116 中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物係由下式表示：



其中「抗體」表示經由硫醚鍵而與藥物-連接子結合的抗 CD37 抗體，且 n 表示抗體-藥物結合物中每個抗體分子所結合的藥物-連接子之平均單元數，其中 n 係在 7 至 8 之範圍內。

【請求項118】如請求項67至74中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物為曲妥珠單抗德魯特坎(DS-8201a)。

【請求項119】如請求項67至68及81至86中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物為達托波他單抗德魯特坎(DS-1062)。

【請求項120】如請求項67至119中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為EZH2抑制劑。

【請求項121】如請求項120之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為他澤司他或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項122】如請求項67至119中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為EZH1/2雙重抑制劑。

【請求項123】如請求項122之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特或其醫藥上可接受的鹽。

【請求項124】如請求項122或請求項123之使用的抗體-藥物結合物，其中該抑制劑為瓦樂美托司塔特甲苯磺酸鹽。

【請求項125】如請求項67至124中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該抗體-藥物結合物及該抑制劑分別作為活性成分含於不同的製劑中，且被同時或在不同時間投予。

【請求項126】如請求項67至125中任一項之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為選自由下列所組成的群組之至少一者：乳癌、胃癌、結腸直腸癌、肺癌、食道

癌、頭頸部癌、胃食道接合處腺癌、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、胃腸道間質瘤、腎臟癌及肉瘤。

【請求項 127】如請求項 126 之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為乳癌。

【請求項 128】如請求項 127 之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為三陰性乳癌。

【請求項 129】如請求項 126 之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為胃癌。

【請求項 130】如請求項 126 之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為卵巢癌。

【請求項 131】如請求項 126 之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為肺癌。

【請求項 132】如請求項 126 之使用的抗體-藥物結合物，其中該疾病為胰臟癌。

[發明圖式]

SEQ ID No: 1 ：抗DR2抗體之重鏈胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[圖 1]

SEQ ID No: 2 ：抗DR2抗體之輕鏈胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[圖 2]

SEQ ID NO: 3 -- 抗IL6R抗體之重鏈可變區胺基酸序列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKN
QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

(配列番号3)

SEQ ID NO: 4 -- 抗IL6R抗體之輕鏈可變區胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTINCRSSQSIVHSNGNTY
LEWYQQKPGKAPKLLIYKVSNRFSGVPSRFSGSGSGTD
FTLTISSLQPEDFATYYCFQGSHVPYTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

(配列番号4)

SEQ ID No: 5 - 抗HER2抗體之重鏈胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYAMHWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTFSADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARRGLGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

輕鏈序列(1-19)，可變區(20-140)，恆定區(141-470)

(表 5)

SEQ ID No: 6 - 抗HER2抗體之輕鏈胺基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

輕鏈序列(1-20)，可變區(21-129)，恆定區(130-234)

(表 6)

SEQ ID NO: 7 - 抗-B7-H3 抗體之重鏈可變區胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYTFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSRGK

輕鏈序列 (1-107)，可變區 (20-140)，恆定區 (142-474)

(圖 7)

SEQ ID NO: 8 - 抗-B7-H3 抗體之輕鏈可變區胺基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMIWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

輕鏈序列 (1-20)，可變區 (21-129)，恆定區 (129-236)

(圖 8)

SEQ ID NO: 9 - 抗CD20抗體之輕鏈可變區序列

MKTPAQLLGLLMLWLSGSRCDIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMSNLVSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCAQNLELPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

輕鏈序列 [1-214]，可變區 [23-128]，CDR [44-54]，[70-76]，[109-117]

[表 9]

SEQ ID NO: 10 - 抗CD20抗體之輕鏈可變區序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKSVSTYLHWYQQKPGKGPKLLIYSAGNLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQGTNLPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

輕鏈序列 [1-214]，可變區 [21-129]，CDR [44-54]，[70-76]，[109-117]

[表 10]

SEQ ID NO: 11 -- 抗-CD19抗體之重鏈可變區胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSLVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGS
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARRGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

輕鏈序列(1-195)，重鏈(20-141)，Fc區(142-471)

圖(Fig. 11)

SEQ ID NO: 12 -- 抗-CD19抗體之輕鏈可變區胺基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTFTISSLQPEDIATYYCQQYYSG
WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

輕鏈序列(1-209)，重鏈(20-138)，Fc區(139-233)

圖(Fig. 12)

SEQ ID NO: 13 - 抗 MUC1 抗體 (N54Q) 之重鏈可胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNQ
YTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

可變區：aa 1-117，恆定區：aa 118-447

圖 13

SEQ ID NO: 14 - 抗 MUC1 抗體 (PankoMab) 之重鏈可胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNN
YTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTTVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

可變區：aa 1-117，恆定區：aa 118-447

圖 14

SEQ ID NO: 15 - 抗MUC1抗體(N54Q及PankoMab)之輕鏈可變區胺基酸序列

DIVMTQSPLSNPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYLYWYLQKPGQSPQLLIYQMS

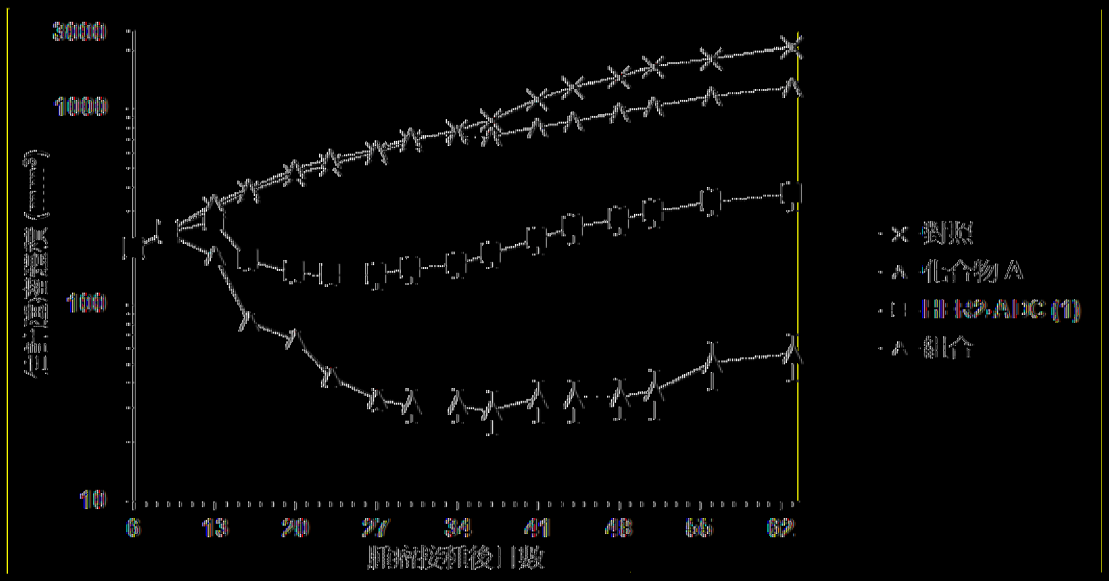
NLASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGQGTKVEIKRT

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ

DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

可變區：aa 1-113，恆定區：aa 114-219

[圖15]



[圖16]

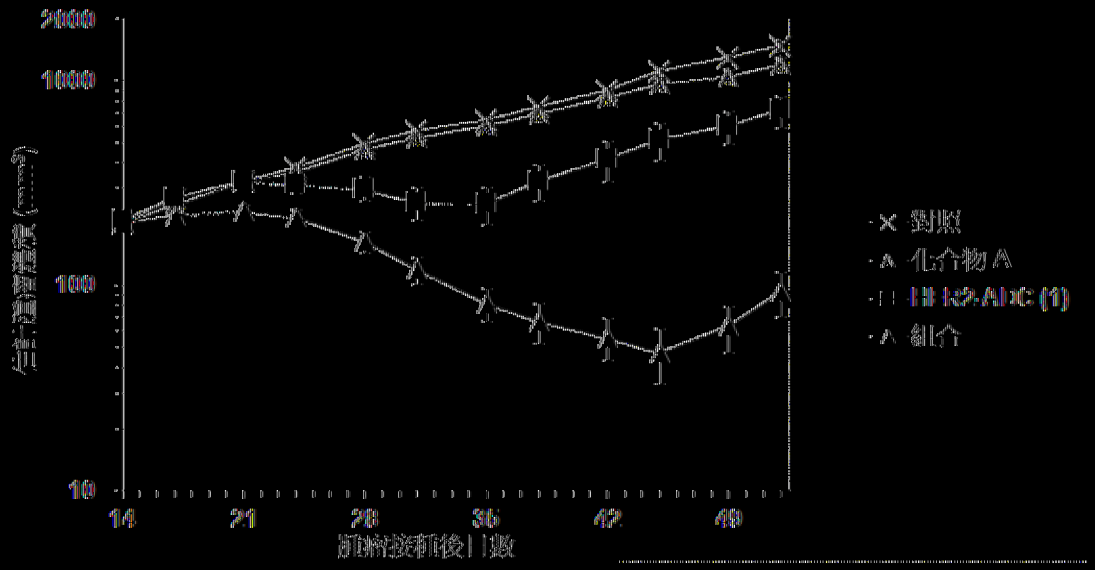

2000
1000
100
10
14
21
28
35
42
49
腫瘍接種後日数
対照
化合物A
抗B7-H3-ADC (1)
組合

図17

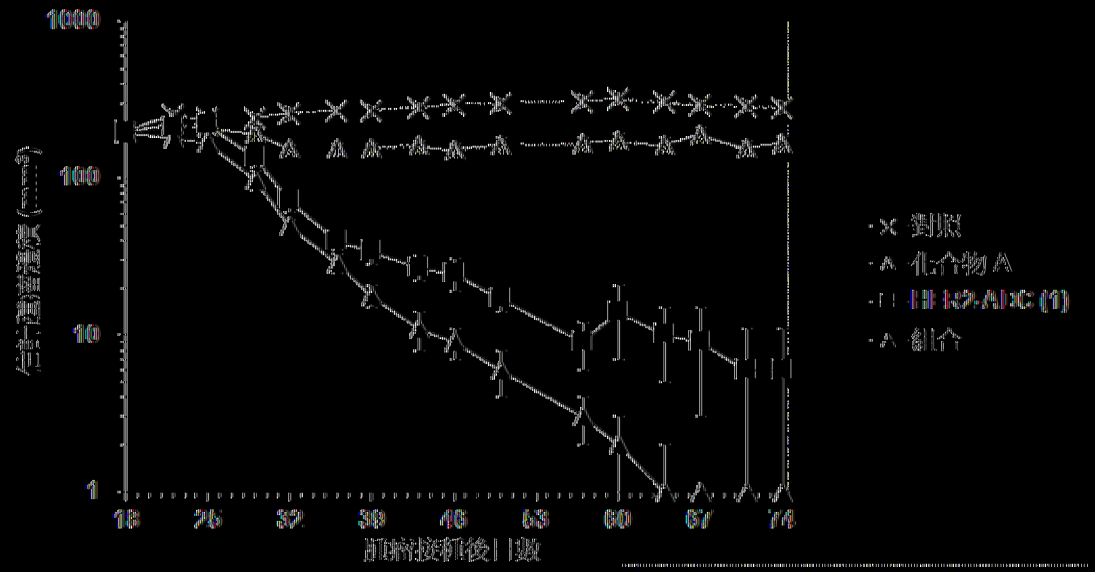
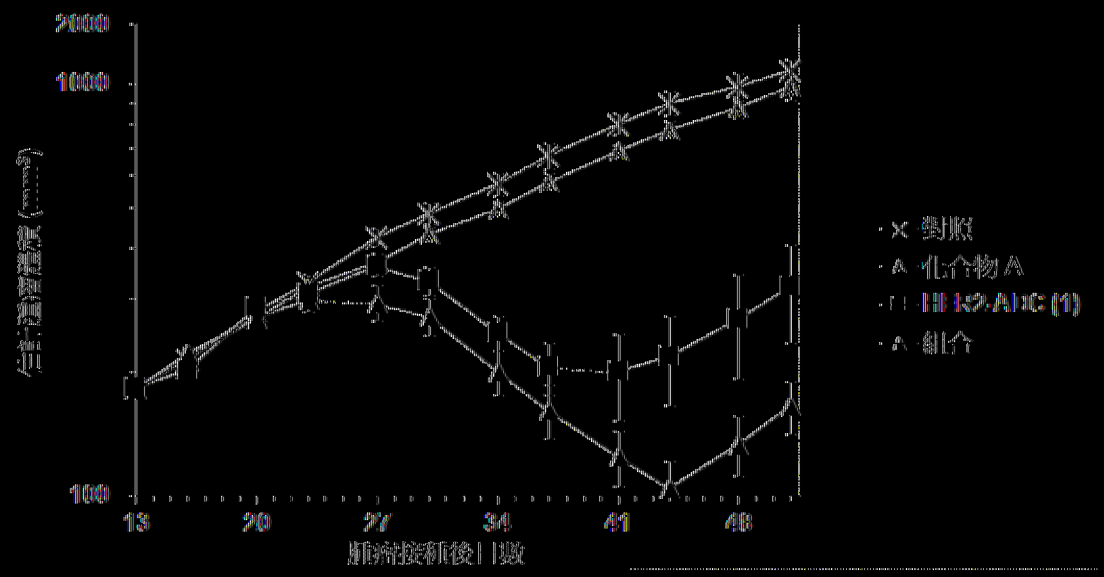

1000
100
10
1
18
25
32
39
46
53
60
67
74
腫瘍接種後日数
対照
化合物A
抗B7-H3-ADC (1)
組合

図18



[圖 19]

SEQ ID NO: 16 - 抗 CD37 抗體 (bmAb-D541) 之重鏈可變區胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR

QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY

CARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPGK

訊息序列 (1-19)，可變區 (20-138)，恆定區 (139-468)

[圖 20]

SEQ ID NO: 17 - 抗CD37抗體(hmAb-11551)之重鏈的胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR

QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYY

CARSPYGIYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPGK

訊息序列(1-19)，可變區(20-138)，恆定區(139-468)

[圖21]

SEQ ID NO: 18 - 抗CD37抗體(hmAb-11a)之重鏈的胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR

QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTLTADKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYY

CARSPYGIYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF

PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS

NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV

DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC

KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA

VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH

YTQKSLSLSPGK

訊息序列(1-19)，可變區(20-138)，恆定區(139-468)

[圖22]

SEQ ID NO: 19 - 抗CD37抗體(hmAb 1.11)之輕鏈的胺基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQ

QKPGKAPKLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYST

PPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD

NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS

FNRGEC

訊號序列(1-20)，可變區(21-128)，恆定區(129-234)

|(圖23)|

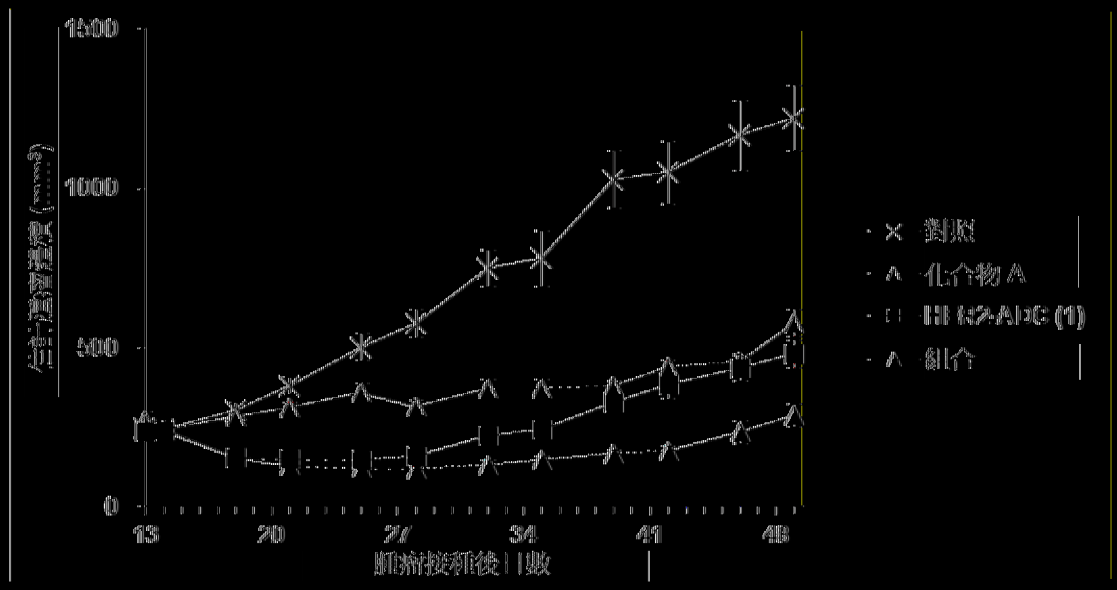

腫瘍体積 (mm³)
1500
1000
500
0
13
20
27
34
41
48
皮下接種後日数
対照
化合物A
BBRC-ADC (1)
組合

図24

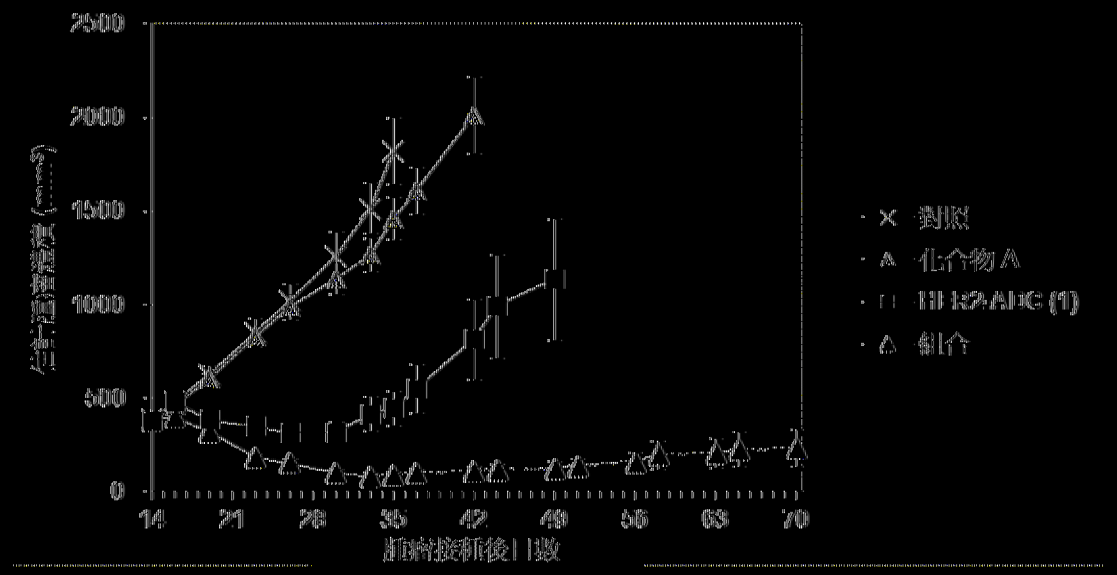

腫瘍体積 (mm³)
2500
2000
1500
1000
500
0
14
21
28
35
42
49
56
63
70
皮下接種後日数
対照
化合物A
BBRC-ADC (1)
組合

図25

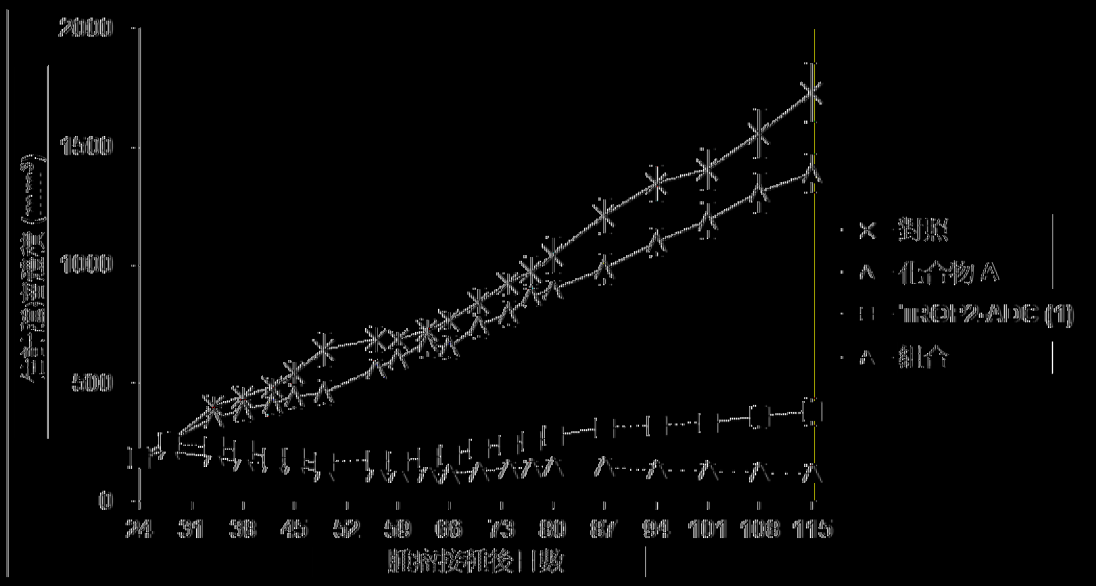

2000
1500
1000
500
0
24 31 38 45 52 59 66 73 80 87 94 101 108 115
腫瘍接種後日数
対照
化合物A
HER2-ADC(1)
組合

図26

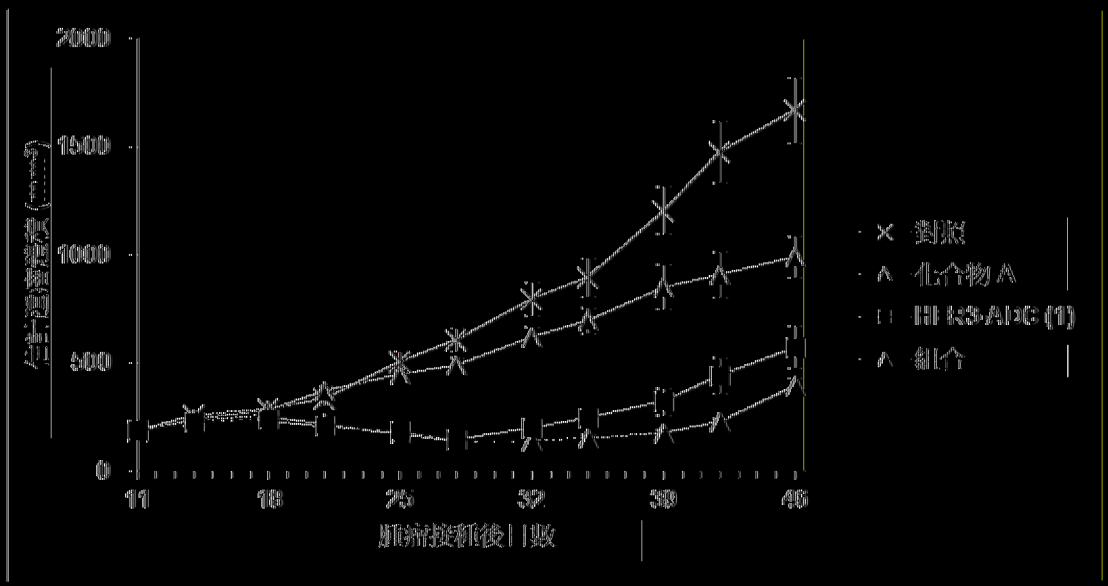

2000
1500
1000
500
0
11 18 25 32 39 46
腫瘍接種後日数
対照
化合物A
HER3-ADC(1)
組合

図27

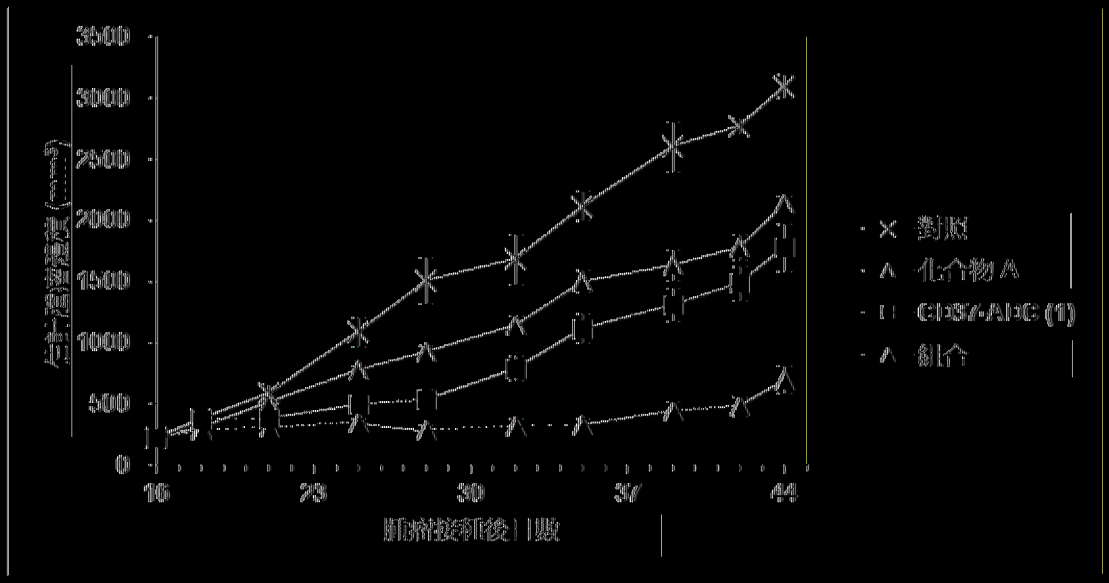

3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
10
23
30
37
44
腫瘤接種後日數
對照
化合物A
GEM-ADC (1)
組合

圖 28

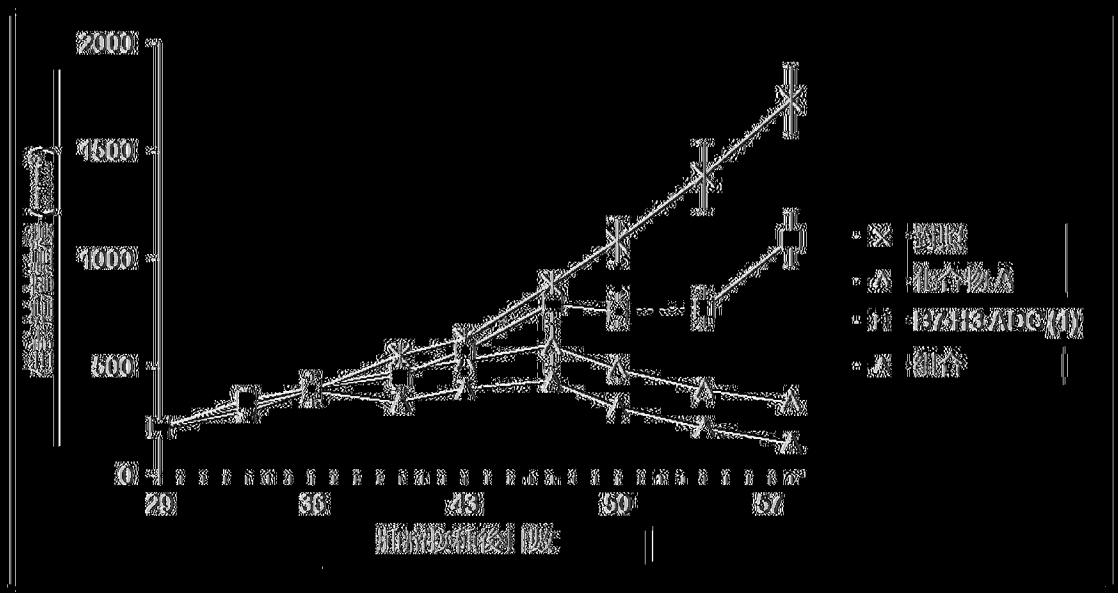

2000
1500
1000
500
0
29
36
43
50
57
腫瘤接種後日數
對照
化合物A
GEM-ADC (1)
組合

圖 29

SEQ ID NO: 20 - 抗 DDR2 抗體之重鏈的 CDR1 之胺基酸序列

GFNIKDTY

|(表 30)|

SEQ ID NO: 21 - 抗 DDR2 抗體之重鏈的 CDR2 之胺基酸序列

IYPTNGYT

|(表 31)|

SEQ ID NO: 22 - 抗 DDR2 抗體之重鏈的 CDR3 之胺基酸序列

SRWGGDGFYAMDY

|(表 32)|

SEQ ID NO: 23 - 抗 DDR2 抗體之輕鏈的 CDR1 之胺基酸序列

QDVNTA

|(表 33)|

SEQ ID NO: 24 - 抗 DDR2 抗體之輕鏈的 CDR2 之胺基酸序列

SAS

|(表 34)|

SEQ ID NO: 25 -- 抗 DDR2 抗體之輕鏈的 CDR3 之胺基酸序列

QQDYTTPPT

[圖 35]

SEQ ID NO: 26 -- 抗 DDR2 抗體之重鏈可變區的胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIDWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY

TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT

LVTVSS

[圖 36]

SEQ ID NO: 27 -- 抗 DDR2 抗體之輕鏈可變區的胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG

VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDYTTPPTFGQGTKVEIK

[圖 37]

SEQ ID NO: 28 -- 抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDR1 之胺基酸序列

TAGMQ

[圖 38]

SEQ ID NO: 29 - 抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH2 之胺基酸序列

WINTDSGVPKYADDFKG

|(同 39)|

SEQ ID NO: 30 - 抗 TROP2 抗體之重鏈的 CDRH3 之胺基酸序列

SGFGSSYWYFDV

|(同 40)|

SEQ ID NO: 31 - 抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL1 之胺基酸序列

KASQDVSTAVA

|(同 41)|

SEQ ID NO: 32 - 抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL2 之胺基酸序列

SASYRYT

|(同 42)|

SEQ ID NO: 33 - 抗 TROP2 抗體之輕鏈的 CDRL3 之胺基酸序列

QQHYITPPLT

|(同 43)|

SEQ ID NO: 34 ··抗 TROP2 抗體之重鏈可變區的胺基酸序列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTYAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV

PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWYFDVWGQG

TLVTVSS

|(圖 44)|

SEQ ID NO: 35 ··抗 TROP2 抗體之輕鏈可變區的胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG

VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYTTPLTFGQGTKLEIKRT

|(圖 45)|