(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年10月3日(03.10.2024)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2024/204679 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 47/68 (2017.01) *A61P 13/12* (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 17/00* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 19/08* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 25/00* (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) *C07K 1/107* (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) *C07K 7/06* (2006.01)
A61P 5/14 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/012972

(22) 国際出願日： 2024年3月29日(29.03.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2023-058171 2023年3月31日(31.03.2023) JP

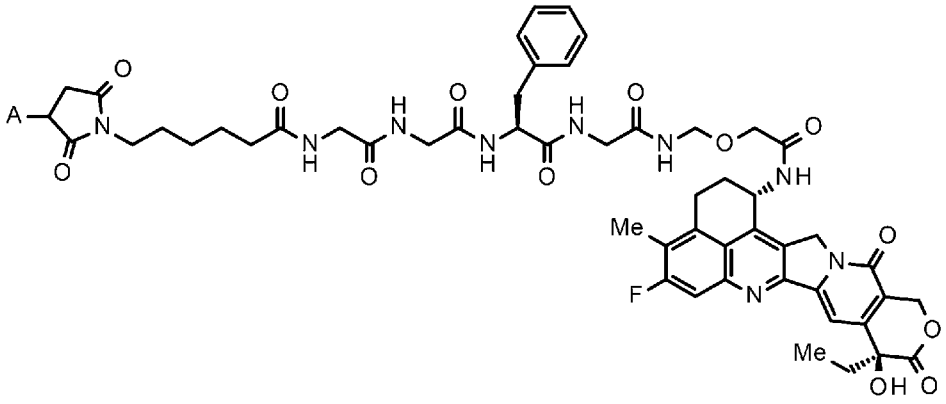
(71) 出願人: 第一三共株式会社(**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 鈴木 宏和 (**SUZUKI Hirokazu**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 石橋 公樹，外(**ISHIBASHI Koki** et al.); 〒1400005 東京都品川区広町一丁目２番５８号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

(54) **Title:** COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND HIF-2A INHIBITOR

(54) 発明の名称： 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤の組み合わせ



(57) **Abstract:** The present invention provides a pharmaceutical composition and a treatment method characterized in that a specific anti-CDH6 antibody-drug conjugate is administered in combination with an HIF-2α inhibitor. Provided are a pharmaceutical composition and a treatment method characterized in that an antibody-drug conjugate in which a drug linker represented by the formula (in the formula, A represents a binding site with an anti-CDH6 antibody or with a functional fragment of the antibody) is bound with an anti-CDH6 antibody or with a functional fragment of the antibody by a thioether bond is administered in combination with an HIF-2α inhibitor.

(57) 要約：本発明は、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする、医薬組成物及び治療方法を提供する。下式（式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）で示される薬物リンカーと抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物及び治療方法を提供する。

WO 2024/204679 A1

［続葉有］

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

明　細　書

発明の名称 ：

抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤の組み合わせ

技術分野

[0001]　本発明は、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法に関する。

背景技術

[0002]　腫瘍内低酸素環境は、がんの進行を促進し、患者の予後不良や化学療法に対する抵抗性と密接に関連している。低酸素誘導因子のひとつであるＨＩＦ－２α（Ｈｙｐｏｘｉａ－Ｉｎｄｕｃｉｂｌｅ　Ｆａｃｔｏｒ　２α）は、低酸素応答経路において中心的な役割を果たす転写因子であり、血管新生、細胞増殖、細胞生存、細胞外マトリックスリモデリング、ｐＨ恒常性などを調節する遺伝子の発現を制御する（非特許文献１）。

[0003]　ＨＩＦ－２α阻害剤は、例えば、ＨＩＦ－２αの転写活性を阻害することにより抗腫瘍作用を示す薬剤として知られている。ＨＩＦ－２α阻害剤としては、ベルズチファン、ＰＴ２３８５、ＰＴ２３９９等が知られている（非特許文献２、３）。

[0004]　がん細胞表面に発現し、かつ細胞に内在化できる抗原に結合する抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体－薬物コンジュゲート（Ａｎｔｉｂｏｄｙ－Ｄｒｕｇ　Ｃｏｎｊｕｇａｔｅ；　ＡＤＣ）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることができる。抗体－薬物コンジュゲートの一つとして、抗ＣＤＨ６抗体とトポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成要素とする抗体－薬物コンジュゲートが知られている（特許文献１）。

[0005]　しかし、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（上記の抗ＣＤＨ６抗体－

薬物コンジュゲートを含む）とＨＩＦ－２α阻害剤を併用した場合や、抗ＣＤＨ６抗体とＨＩＦ－２α阻害剤を併用した場合の効果は知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２０１８／２１２１３６号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Keith et al., Nat. Rev. Cancer. (2011) 12(1): 9-22.

非特許文献2：Martinez-Saez et al. Crit Rev Oncol Hematol. (2017) 111: 117-123.

非特許文献3：Xu et al., J. Med. Chem. (2019) 62(15): 6876-6893.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（エキサテカンの誘導体を構成要素として含む抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート）は、単剤でも優れた抗腫瘍効果を示すことが確認されている。しかし、作用メカニズムの異なる他の抗がん剤と当該抗体－薬物コンジュゲートを組み合わせて使用することにより、がん細胞の増殖を複合的に抑制し、より優れた抗腫瘍効果を発揮し得る治療法の獲得が望まれる。

[0009] 本発明は、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて投与されることにより、優れた併用効果（安全性が高くかつ顕著な抗腫

瘍効果）を示すことを見出し、本発明を完成した。

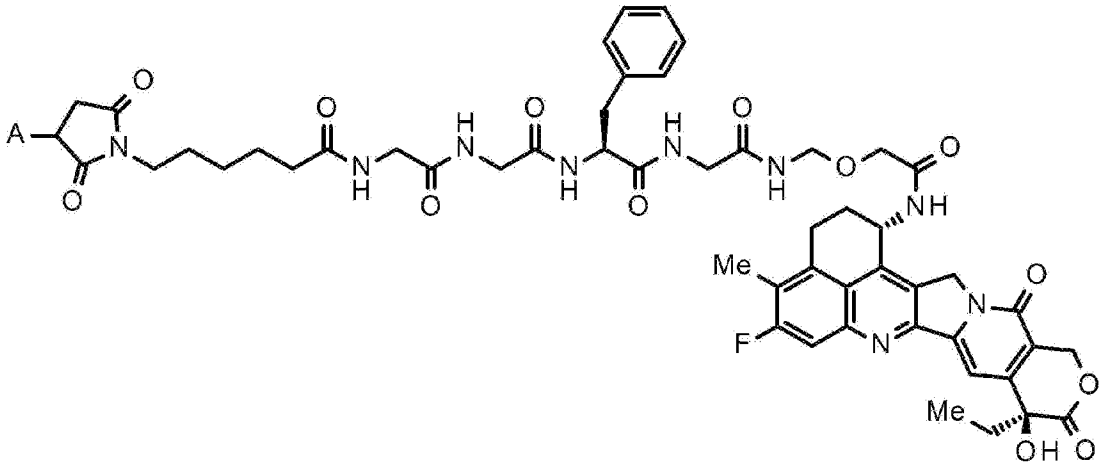
[0011] すなわち、本発明は、以下の［１］～［２２１］を提供する。

［１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物であって、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与され、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0012] [化1]



[0013] （式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

［２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］に記載の医薬組成物。

［３］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配

列からなるＣＤＲＨ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（７）配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（８）配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（９）配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］又は［２］に記載の医薬組成物。

［４］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断

片である、［１］から［３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［５］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［６］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［７］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（３）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（４）（１）～（３）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（５）（１）～（４）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の重鎖可変領域、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（７）配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（８）（６）～（７）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（９）（６）～（８）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列
からなる群から選択されるいずれか１つに記載の軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［８］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：
（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
（３）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、又は
（４）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［９］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［８］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１０］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：

（１）配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
（２）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（３）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、又は

（４）配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１１］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［１０］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、

重鎖又は軽鎖が、Ｎ－結合型糖鎖付加、Ｏ－結合型糖鎖付加、Ｎ末のプロセッシング、Ｃ末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、Ｎ末グルタミンもしくはＮ末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における１つ又は２つのアミノ酸欠失からなる群より選択される１又は２以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、［１］から［１１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１３］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［１２］に記載の医薬組成物。

［１４］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［１３］に記載の医薬組成物。

［１５］欠失しているアミノ酸がリシンである、［１２］から［１４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１６］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片で

ある、［１２］から［１５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［１９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２２－２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が１から１０個の範囲の整数である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２２－３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２から８個の範囲の整数である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２２－４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２、４、６又は８個である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２２－５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が８個である［１］から［１６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２３］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［１］から［２２－５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２４］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［１］から［２２－５］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１］から［２４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［１］から［２４］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２７］がんの治療のための［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２８］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［２９］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、

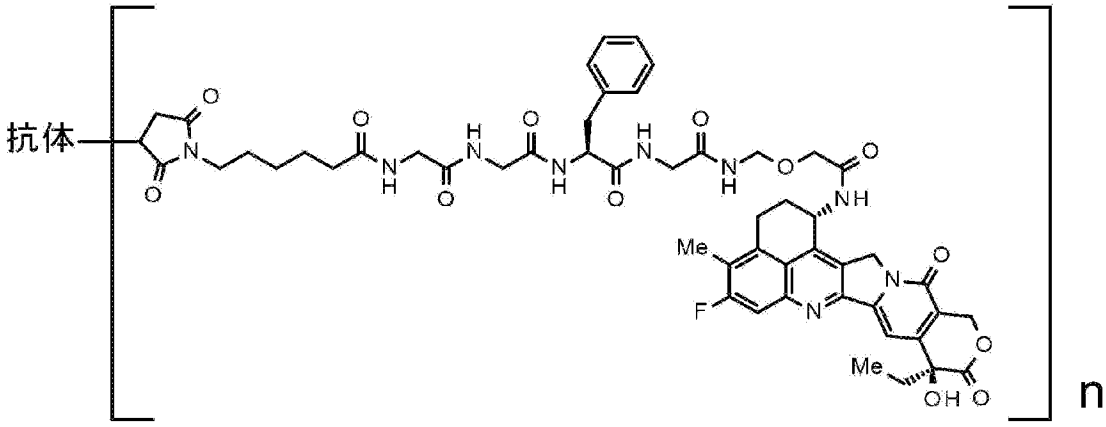
甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３０］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１］から［２６］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物であって、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与され、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0014] [化2]



[0015] （式中、抗体は抗ＣＤＨ６抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

［３２］抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［３１］に記載の医薬組成物。

［３３］抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［３１］又は［３２］に記載の医薬組成物。

［３４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である、［３１］から［３３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である、［３１］から［３３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である、［３１］から［３３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［３１］から［３３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、［３１］から［３３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［３９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である、［３１］から［３３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４０］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［３１］から［３９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４１］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［３１］から［３９］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）

又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［３１］から［４１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［３１］から［４１］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４４］がんの治療のための［３１］から［４３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４５］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３１］から［４３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４６］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３１］から［４３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

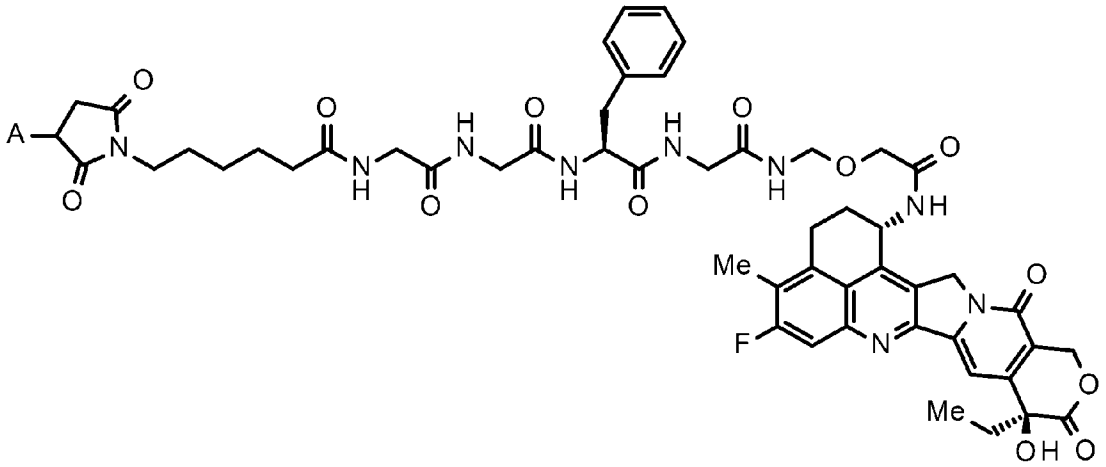
［４７］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［３１］から［４３］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、ｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（ＤＳ－６０００ａ）である、［１］から［４７］のいずれか１項に記載の医薬組成物。

［４９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0016] [化3]



[0017] （式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

［５０］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］に記載の治療方法。

［５１］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配

列からなるＣＤＲＨ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（７）配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（８）配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（９）配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］又は［５０］に記載の治療方法。

［５２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに

、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５３］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５２］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５４］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５５］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（３）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（４）（１）～（３）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（５）（１）～（４）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の重鎖可変領域、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（７）配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（８）（６）～（７）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレーム

ワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（９）（６）～（８）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５６］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：

（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（３）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、又は

（４）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５７］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５６］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５８］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：

（１）配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に

記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（２）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

（３）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、又は

（４）配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［５９］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５８］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６０］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、

重鎖又は軽鎖が、Ｎ－結合型糖鎖付加、Ｏ－結合型糖鎖付加、Ｎ末のプロセッシング、Ｃ末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、Ｎ末グルタミンもしくはＮ末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における１つ又は２つのアミノ酸欠失からなる群より選択される１又は２以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、［４９］から［５９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６１］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［６０］に記載の治療方法。

［６２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［６１］に記載の治療方法。

［６３］欠失しているアミノ酸がリシンである、［６０］から［６２］のい

ずれか１項に記載の治療方法。

［６４］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［６０］から［６３］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［６９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７０－２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が１から１０個の範囲の整数である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７０－３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２から８個の範囲の整数である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７０－４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２、４、６又は８個である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７０－５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が８個である［４９］から［６４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７１］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［４９］から［７０－５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７２］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［４９］から［７０－５］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［４９］から［７２］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［４９］から［７２］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７５］がんの治療のための［４９］から［７４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７６］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のた

めの、［４９］から［７４］のいずれか１項に記載の治療方法 。

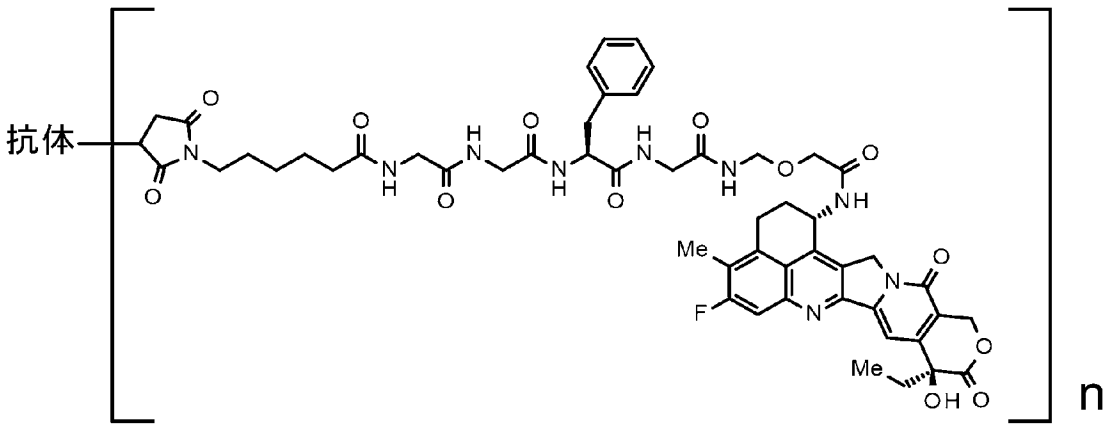
［７７］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［４９］から［７４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７８］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［４９］から［７４］のいずれか１項に記載の治療方法。

［７９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0018] [化4]



[0019] （式中、抗体は抗ＣＤＨ６抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

［８０］抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重

鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［７９］に記載の治療方法。

［８１］抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［７９］又は［８０］に記載の治療方法。

［８２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である、［７９］から［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である、［７９］から［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である、［７９］から［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［７９］から［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、［７９］から［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である、［７９］から［８１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８８］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［７９］から［８７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［８９］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［７９］から［８７］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、

それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［７９］から［８９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［７９］から［８９］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９２］がんの治療のための［７９］から［９１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９３］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［７９］から［９１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９４］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［７９］から［９１］のいずれか１項に記載の治療方法。

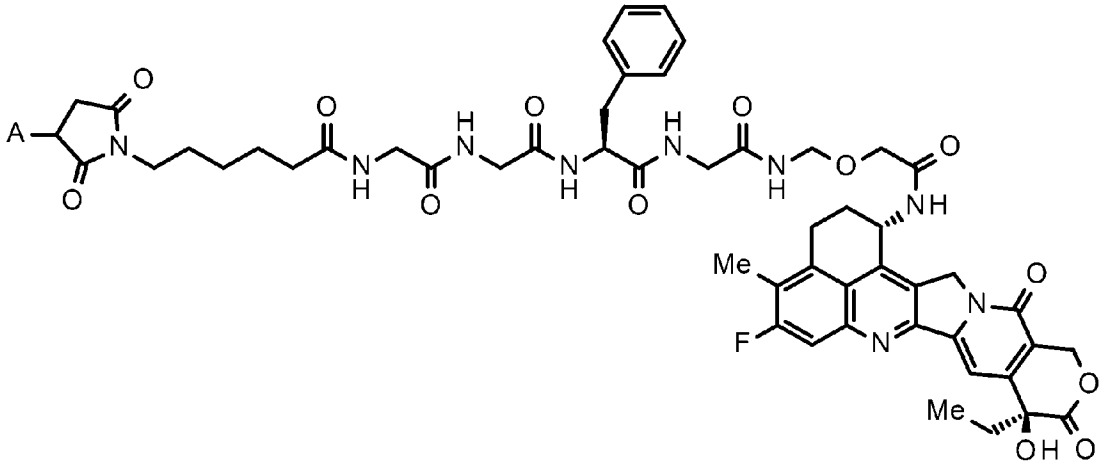
［９５］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［７９］から［９１］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、ｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（ＤＳ－６０００ａ）である、［４９］から［９５

］のいずれか１項に記載の治療方法。

［９７］ＨＩＦ－２α阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための式

[0020] [化5]



[0021] （式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［９８］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［９９］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０

に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（７）配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（８）配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（９）配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］又は［９８］に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１００］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［９９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－

薬物コンジュゲート。

［１０１］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１００］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１０２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０１］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１０３］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（３）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（４）（１）～（３）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（５）（１）～（４）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の重鎖可変領域、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（７）配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（８）（６）～（７）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレーム

ワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（９）（６）～（８）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１０４］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：

（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（３）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、又は

（４）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０３］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１０５］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０４］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１０６］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：

（１）配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
（２）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
（３）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、又は
（４）配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０５］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。
［１０７］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０６］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。
［１０８］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、
重鎖又は軽鎖が、Ｎ－結合型糖鎖付加、Ｏ－結合型糖鎖付加、Ｎ末のプロセッシング、Ｃ末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、Ｎ末グルタミンもしくはＮ末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における１つ又は２つのアミノ酸欠失からなる群より選択される１又は２以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、［９７］から［１０７］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。
［１０９］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［１０８］に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。
［１１０］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の

機能性断片である、［１０９］に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１１］欠失しているアミノ酸がリシンである、［１０８］から［１１０］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［１０８］から［１１１］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８－２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が１から１０個の範囲の整数である［９７］

から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８－３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２から８個の範囲の整数である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８－４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２、４、６又は８個である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１８－５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が８個である［９７］から［１１２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１１９］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［９７］から［１１８－５］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２０］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［９７］から［１１８－５］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［９７］から［１２０］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［９７］から［１２０］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２３］がんの治療のための［９７］から［１２２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２４］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［９７］から［１２２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート 。

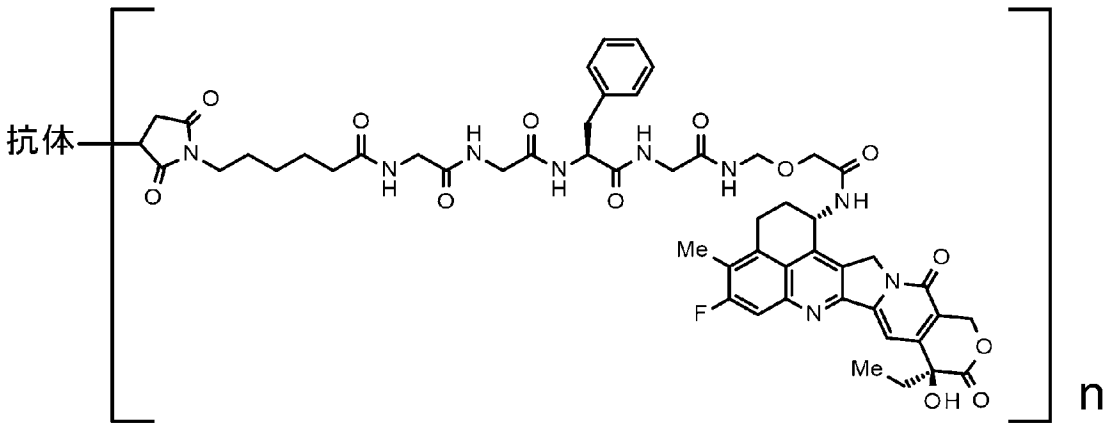
［１２５］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［９７］から［１２２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２６］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［９７］から［１２２］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２７］ＨＩＦ－２α阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための式

[0022]

[化6]



[0023] （式中、抗体は抗ＣＤＨ６抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２８］抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１２７］に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１２９］抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１２７］又は［１２８］に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である、［１２７］から［１２９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３６］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［１２７］から［１３５］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３７］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［１２７］から［１３５］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１２７］から［１３７］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１３９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［１２７］から［１３７］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１４０］がんの治療のための［１２７］から［１３９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１４１］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、

頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１２７］から［１３９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１４２］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１２７］から［１３９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

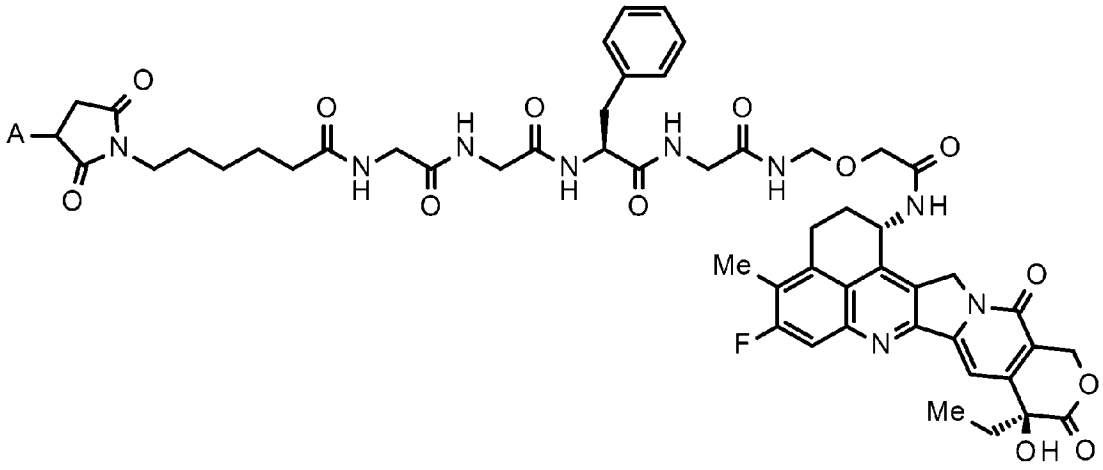
［１４３］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１２７］から［１３９］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１４４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、ｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇ　ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（ＤＳ－６０００ａ）である、［９７］から［１４３］のいずれか１項に記載の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート。

［１４５］ＨＩＦ－２α阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための式

[0024]

[化7]



[0025] （式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの使用。

［１４６］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］に記載の使用。

［１４７］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１

６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（７）配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（８）配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（９）配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］又は［１４６］に記載の使用。

［１４８］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣ

ＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び

（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、

からなる群から選択されるＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３、並びに、ＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１４７］のいずれか１項に記載の使用。

［１４９］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及

び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１４８］いずれか１項に記載の使用。

［１５０］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１４９］のいずれか１項に記載の使用。

［１５１］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（５）：

（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（３）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、

（４）（１）～（３）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（５）（１）～（４）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の重鎖可変領域、並びに、

以下の（６）～（９）：

（６）配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（７）配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

（８）（６）～（７）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

（９）（６）～（８）のアミノ酸配列において各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか１つに記載の軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１５０］のいずれか１項に記載の使用。
［１５２］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：
（１）配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
（２）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
（３）配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号４０に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、又は
（４）配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１５１］のいずれか１項に記載の使用。
［１５３］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１５２］のいずれか１項に記載の使用。
［１５４］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（１）～（４）：
（１）配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
（２）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
（３）配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、又は

（４）配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、
のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１５３］のいずれか１項に記載の使用。
［１５５］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１５４］のいずれか１項に記載の使用。
［１５６］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、
重鎖又は軽鎖が、Ｎ－結合型糖鎖付加、Ｏ－結合型糖鎖付加、Ｎ末のプロセッシング、Ｃ末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、Ｎ末グルタミンもしくはＮ末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における１つ又は２つのアミノ酸欠失からなる群より選択される１又は２以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、［１４５］から［１５５］のいずれか１項に記載の使用。
［１５７］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［１５６］に記載の使用。
［１５８］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、［１５７］に記載の使用。
［１５９］欠失しているアミノ酸がリシンである、［１５６］から［１５８］のいずれか１項に記載の使用。
［１６０］抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、［１５６］から［１５９］のいずれか１項に記載の使用。
［１６１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬

物リンカーの平均結合数が１～１０個の範囲である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６６－２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が１から１０個の範囲の整数である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６６－３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２から８個の範囲の整数である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６６－４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が２、４、６又は８個である［１４５］から［１６０］のいずれか１項に記載の使用。

［１６６－５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの結合数が８個である［１４５］から［１６０］のい

ずれか１項に記載の使用。

［１６７］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［１４５］から［１６６－５］のいずれか１項に記載の使用。

［１６８］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［１４５］から［１６６－５］のいずれか１項に記載の使用。

［１６９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１４５］から［１６８］のいずれか１項に記載の使用。

［１７０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［１４５］から［１６８］のいずれか１項に記載の使用。

［１７１］がんの治療のための［１４５］から［１７０］のいずれか１項に記載の使用。

［１７２］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１４５］から［１７０］のいずれか１項に記載の使用。

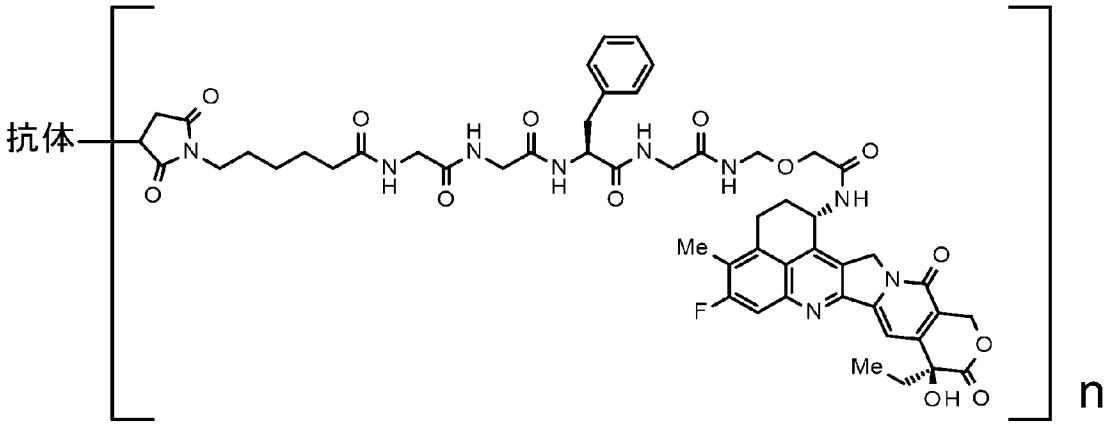
［１７３］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん

、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１４５］から［１７０］のいずれか１項に記載の使用。

［１７４］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１４５］から［１７０］のいずれか１項に記載の使用。

［１７５］ＨＩＦ－２α阻害剤と、組み合わされて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための式

[0026] [化8]



[0027] （式中、抗体は抗ＣＤＨ６抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの使用。

［１７６］抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、［１７５］に記載の使用。

［１７７］抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、［１７５］又は［１７６］に記載の使用。

［１７８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が１から１０個の範囲である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の使用。

［１７９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が２から８個の範囲である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の使用。

［１８０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が５から８個の範囲である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の使用。

［１８１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の使用。

［１８２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７．５から８個の範囲である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の使用。

［１８３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約８個である、［１７５］から［１７７］のいずれか１項に記載の使用。

［１８４］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、［１７５］から［１８３］のいずれか１項に記載の使用。

［１８５］ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、［１７５］から［１８３］のいずれか１項に記載の使用。

［１８６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１７５］から［１８５］のいずれか１項に記載の使用。

［１８７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［１７５］から［１８５］のいずれか１項に記載の使用。

［１８８］がんの治療のための［１７５］から［１８７］のいずれか１項に記載の使用。

［１８９］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１７５］から［１８７］のいずれか１項に記載の使用。

［１９０］腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１７５］から［１８７］のいずれか１項に記載の使用。

［１９１］腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、［１７５］から［１８７］のいずれか１項に記載の使用。

［１９２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、ｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇ　ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（ＤＳ－６０００ａ）である、［１４５］から［１９１］のいずれか１項に記載の使用。

［１９３］組み合わせでの投与のための、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する医薬製品であって、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、医薬製品。

［１９４］［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つで定義されている疾患の治療のための、［１９３］に記載の医薬製品。

［１９５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１９３］又は［１９４］に記載の医薬製品。

［１９６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［１９３］又は［１９４］に記載の医薬製品。

［１９７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する組み合わせ医薬であって、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、組み合わせ医薬。

［１９８］［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つで定義されている疾患の治療のための、［１９７］に記載の組み合わせ医薬。

［１９９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［１９７］又は［１９８］に記載の組み合わせ医薬。

［２００］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［１９７］又は［１９８］に記載の組み合わせ医薬。

［２０１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する薬学的組み合わせであって、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、薬学的組み合わせ。

［２０２］［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つ

で定義されている疾患の治療のための、［２０１］に記載の薬学的組み合わせ。

［２０３］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２０１］又は［２０２］に記載の薬学的組み合わせ。

［２０４］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［２０１］又は［２０２］に記載の薬学的組み合わせ。

［２０５］疾患の治療のための、ＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わせた抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの使用であって、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、使用。

［２０６］疾患が、［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つで定義されている通りである、［２０５］に記載の使用。

［２０７］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２０５］又は［２０６］に記載の使用。

［２０８］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［２０５］又は［２０６］に記載の使用。

［２０９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する医薬であって、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、該ＶＥＧＦ阻害剤が、組み合わされて投与され、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、医薬。

［２１０］［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つ

で定義されている疾患の治療のための、［２０９］に記載の医薬。

［２１１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２０９］又は［２１０］に記載の医薬。

［２１２］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［２０９］又は［２１０］に記載の医薬。

［２１３］（ｉ）抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及び（ｉｉ）ＨＩＦ－２α阻害剤を含む医薬組成物であって、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与され、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、医薬組成物。

［２１４］［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つで定義されている疾患の治療のための、［２１３］に記載の医薬組成物。

［２１５］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２１３］又は［２１４］に記載の医薬組成物。

［２１６］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［２１３］又は［２１４］に記載の医薬組成物。

［２１７］（ｉ）抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む第一の組成物及び（ｉｉ）ＨＩＦ－２α阻害剤を含む第二の組成物を含むキットであって、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、該ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与され、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及び該ＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］

のいずれか１つで定義されている通りである、キット。

［２１８］［２７］から［３０］及び［４４］から［４７］のいずれか１つで定義されている疾患の治療のための、［２１７］に記載のキット。

［２１９］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、［２１７］又は［２１８］に記載のキット。

［２２０］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、［２１７］又は［２１８］に記載のキット。

［２２１］抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とするがんの治療方法であって、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤が［１］から［２４］、［３１］から［４１］及び［４８］のいずれか１つで定義されている通りである、治療方法。

発明の効果

[0028] 本発明により、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする、医薬組成物、及び／又は、特定の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0029] [図1]ヒトＣＤＨ６　ＥＣ３のアミノ酸配列（配列番号１）を示した図である。

[図2]抗ＣＤＨ６抗体重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列（配列番号２）を示した図である。

[図3]抗ＣＤＨ６抗体重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列（配列番号３）を示した図である。

[図4]抗ＣＤＨ６抗体重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列（配列番号４）を示した図である。

[図5]抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列（配列番号５）を示した図である。

[図6]抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列（配列番号６）を示した図である。

[図7]抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列（配列番号７）を示した図である。

[図8]抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号２７）を示した図である。

[図9]抗ＣＤＨ６抗体重鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号２８）を示した図である。

[図10]抗ＣＤＨ６抗体成熟重鎖のアミノ酸配列（配列番号２９）を示した図である。

[図11]抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のアミノ酸配列（配列番号３６）を示した図である。

[図12]抗ＣＤＨ６抗体軽鎖可変領域のアミノ酸配列（配列番号３７）を示した図である。

[図13]抗ＣＤＨ６抗体成熟軽鎖のアミノ酸配列（配列番号３８）を示した図である。

[図14]７８６－Ｏ細胞を皮下移植したマウスにおける抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びベルズチファン（Ｂｅｌｚｕｔｉｆａｎ）それぞれの単剤投与群、並びに、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）とベルズチファンの併用投与群（Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ）の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図15]７８６－Ｏ細胞を皮下移植したマウスにおける抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）、及びベルズチファン（Ｂｅｌｚｕｔｉｆａｎ）それぞれの単剤投与群、並びに、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）と

ベルズチファンの併用投与群（Ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ）の、Ｄａｙ０の平均腫瘍体積をベースラインとしたＤａｙ２１の平均腫瘍体積の変化率を示した図である。

発明を実施するための形態

[0030] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0031] １．定義

カドヘリンは、細胞膜表面に存在する糖タンパク質で、カルシウムイオン依存的にＮ末端側の細胞外ドメイン同士が結合することで、細胞間接着分子として、また細胞間相互作用を担うシグナル分子として機能する。カドヘリンスーパーファミリーの内、クラシックカドヘリンに分類される分子群は、細胞外に５個の細胞外ドメイン（ＥＣドメイン）と１個の膜貫通領域、及び細胞内ドメインから構成される１回膜貫通タンパク質である。

ＣＤＨ６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ－６） は、タイプIIカドヘリンファミリーに分類される、７９０アミノ酸からなる１回膜貫通タンパク質であり、Ｎ末端側を細胞外、Ｃ末端側を細胞内に持つ。ヒトＣＤＨ６遺伝子は１９９５年に初めてクローニングされ（Ｓｈｉｍｏｙａｍａ Ｙ，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２２０６－２２１１，５５，Ｍａｙ １５，１９９５）、ＮＭ＿００４９３２、ＮＰ＿００４９２３（ＮＣＢＩ）等のアクセッション番号により参照可能である。配列番号１に記載のアミノ酸配列は、ヒトＣＤＨ６の細胞外ドメイン３（本明細書中、ＥＣドメイン３又はＥＣ３とも称する）のアミノ酸配列である。

本明細書中、「がん」と「腫瘍」は同じ意味に用いられる。

本明細書中、「遺伝子」という語には、ＤＮＡのみならずそのｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ及びそのｃＲＮＡも含まれる。

[0032] 本明細書中、「ＣＤＨ６」は、ＣＤＨ６タンパク質と同じ意味で使用され得る。

本明細書中、「抗ＣＤＨ６抗体」とは、ＣＤＨ６（Ｃａｄｈｅｒｉｎ－６）に特異的に結合する抗体を示す。抗ＣＤＨ６抗体は、好適には、ＣＤＨ６と結合することによってＣＤＨ６発現細胞に内在化する活性を有する抗体である。

本明細書中、「抗体の機能性断片」とは、「抗体の抗原結合断片」とも呼ばれ、抗原との結合活性を有する抗体の部分断片を意味しており、Ｆａｂ、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｄｉａｂｏｄｙ、線状抗体及び抗体断片より形成された多特異性抗体等を含む。また、Ｆ（ａｂ’）２を還元条件下で処理した抗体の可変領域の一価の断片であるＦａｂ’も抗体の抗原結合断片に含まれる。但し、抗原との結合能を有している限りこれらの分子に限定されない。また、これらの抗原結合断片には、抗体蛋白質の全長分子を適当な酵素で処理したもののみならず、遺伝子工学的に改変された抗体遺伝子を用いて適当な宿主細胞において産生された蛋白質も含まれる。

[0033] 本明細書中、「ＣＤＲ」とは、相補性決定領域（ＣＤＲ；Ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ　Ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ　Ｒｅｇｉｏｎ）を意味する。抗体分子の重鎖及び軽鎖にはそれぞれ３箇所のＣＤＲがあることが知られている。ＣＤＲは、超可変領域（ｈｙｐｅｒｖａｒｉａｂｌｅ　ｒｅｇｉｏｎ）とも呼ばれ、抗体の重鎖及び軽鎖の可変領域内にあって、一次構造の変異性が特に高い部位であり、重鎖及び軽鎖のポリペプチド鎖の一次構造上において、それぞれ３ヶ所に分離している。

本明細書中においては、抗体のＣＤＲについて、重鎖のＣＤＲを重鎖アミノ酸配列のアミノ末端側からＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２、ＣＤＲＨ３と表記し、軽鎖のＣＤＲを軽鎖アミノ酸配列のアミノ末端側からＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２、ＣＤＲＬ３と表記する。これらの部位は立体構造の上で相互に近接し、結合する抗原に対する特異性を決定している。

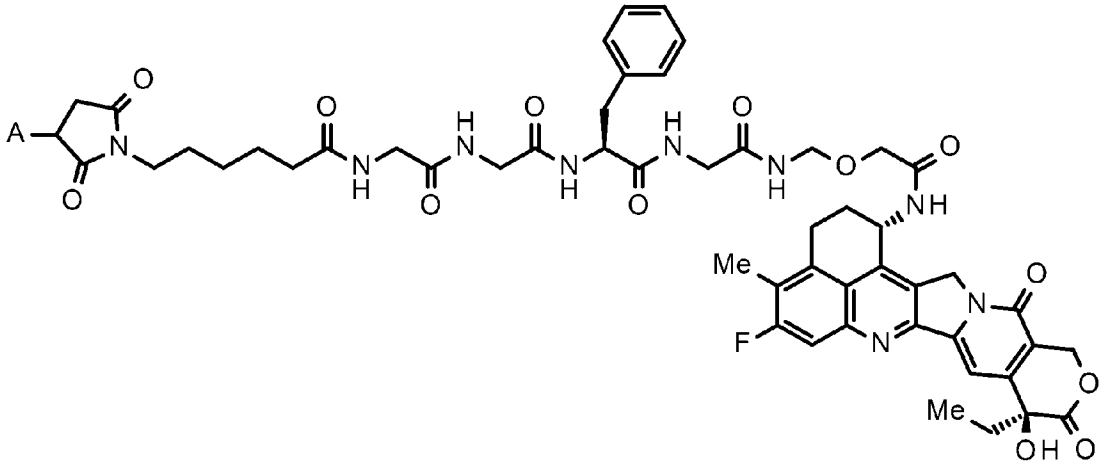
[0034] 本明細書中、「約」とは、基準値に対してプラス又はマイナスそれぞれ１０％、８％、６％、５％、４％、３％、２％又は１％まで変動する値を示す。好適には、「約」は、基準値に対してプラス又はマイナスそれぞれ１０％

、５％又は１％の範囲を示す。

[0035] ２．抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0036] [化9]



[0037] （式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）

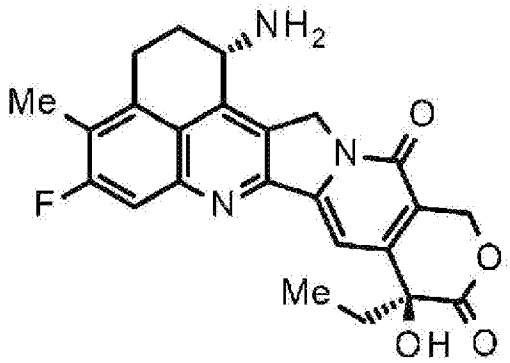
で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである。

[0038] 本発明においては、抗体－薬物コンジュゲートのうち、リンカー及び薬物からなる部分構造を「薬物リンカー」と称する。この薬物リンカーは抗体の鎖間のジスルフィド結合部位（２箇所の重鎖－重鎖間、及び２箇所の重鎖－軽鎖間）において生じたチオール基（言い換えれば、システイン残基の硫黄原子）に結合している。

[0039] 本発明の薬物リンカーは、トポイソメラーゼＩ阻害剤であるエキサテカン（ＩＵＰＡＣ名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－１，２，３，９，１２，１５－ヘキサヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０Ｈ，１３Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３－ジオン、（化学名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１０，１３（９Ｈ，１

５Ｈ）－ジオンとして表すこともできる））を構成要素としている。エキサテカンは、式

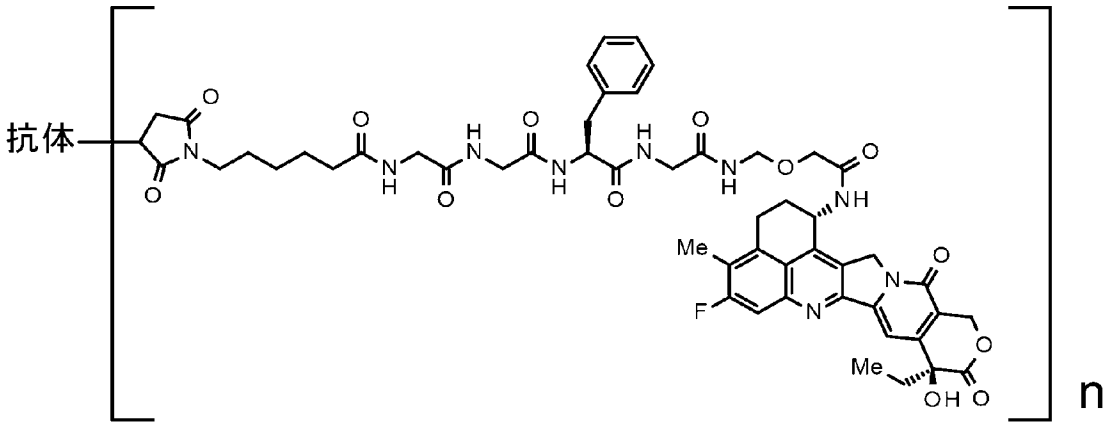
[0040] [化10]



[0041] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

[0042] 本発明において使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、次式で示すこともできる。

[0043] [化11]



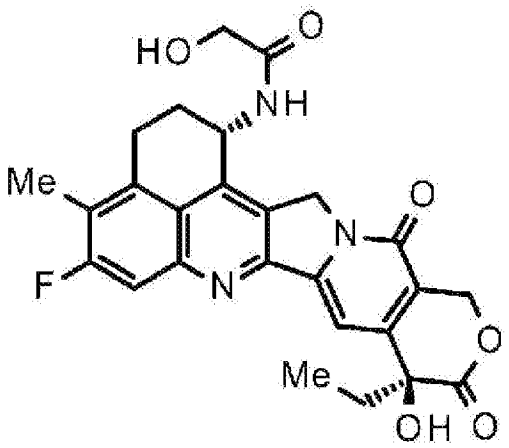
[0044] ここで、抗体は抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片（好ましくは、抗ＣＤＨ６抗体）であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合している（式中の括弧内に示される構造によって表される各々の薬物リンカーがチオエーテル結合を介して前記抗体へ結合している）。また、ｎはいわゆる平均薬物結合数（ＤＡＲ； Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ Ｒａｔｉｏ）と同義であり、１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す。

[0045] 本明細書において、「平均薬物結合数」とは、薬物抗体比（Ｄｒｕｇ－ｔｏ－Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｒａｔｉｏ（ＤＡＲ））とも呼ばれ、抗体－薬物コンジュゲートの組成物における、抗体１分子に対して結合する薬物（又は薬物リンカー）の平均数を意味する。

いくつかの実施形態において、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートはｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇ　ｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（Ｒ－ＤＸｄ又はＤＳ－６０００ａとも称される）である。

[0046] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、がん細胞内に移行した後にリンカー部分が切断され、式

[0047] [化12]



[0048] で表される化合物を遊離する（以下、化合物（Ａ）と称する）。

[0049] 上記化合物は、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの抗腫瘍活性の本体であると考えられ、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有することが確認されている（Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29）。

[0050] トポイソメラーゼＩは、ＤＮＡの単鎖の切断と再結合を行うことによりＤＮＡの高次構造を変換しＤＮＡの合成に関与する酵素である。従って、トポイソメラーゼＩ阻害作用を有する薬剤は、ＤＮＡの合成を阻害することにより、細胞周期のＳ期（ＤＮＡ合成期）で細胞分裂を停止させ、アポトーシスによる細胞死を誘導することにより、がん細胞の増殖を抑制することができ

る。

なお、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、バイスタンダー抗腫瘍効果を有することも知られている（Suzuki H, et al., Molecular Cancer Therapeutics, (2024) 23(3): 257-271）。

[0051] このバイスタンダー抗腫瘍効果は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが、標的発現がん細胞に内在化した後、上記化合物が遊離され、標的を発現していない近傍のがん細胞に対しても抗腫瘍効果を及ぼすことにより発揮される。

[0052] このバイスタンダー抗腫瘍効果は、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートが、ＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わせて使用される場合においても、優れた抗腫瘍効果として発揮される。

[0053] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの他の例としては、抗ＣＤＨ６抗体にリンカー構造部分を介して抗腫瘍化合物を結合させたものであれば特に限定されないが、例えば、ＣＵＳＰ０６、ＢＳＩ－７０９、国際公開２０２３／１０２８７５や国際公開２０２３／１０４１８８に記載のもの等を挙げることができる。

[0054] ３．抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、いずれの種に由来してもよいが、好適には、ヒト、ラット、マウス、及びウサギに由来する抗ＣＤＨ６抗体である。抗ＣＤＨ６抗体がヒト以外の種に由来する場合は、周知の技術を用いて、キメラ化又はヒト化することが好ましい。本発明の抗ＣＤＨ６抗体は、ポリクローナル抗体であっても、モノクローナル抗体であってもよいが、モノクローナル抗体が好ましい。

[0055] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、好適にはがん細胞を標的にできる性質を有するものであり、がん細胞を認識できる特性、がん細胞に結合できる特性、がん細胞内に取り込まれて内在化する特性、及び／又はがん細胞に対する殺細胞活性等を備えて

いるものが好ましい。

[0056] 抗体のがん細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。がん細胞内への抗体の取り込みは、（１）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ（Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761）、（２）治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ（Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004）、又は（３）治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるというＭａｂ－ＺＡＰアッセイ（Bio Techniques 28:162-165, January 2000)を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテテリア毒素の触媒領域とプロテインＧとのリコンビナント複合蛋白質も使用可能である。

[0057] 抗体の抗腫瘍活性は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏでは、細胞の増殖の抑制活性を測定することで確認できる。例えば、抗体の標的蛋白質を過剰発現しているがん細胞株を培養し、培養系に種々の濃度で抗体を添加し、フォーカス形成、コロニー形成及びスフェロイド増殖に対する抑制活性を測定することができる。ｉｎ　ｖｉｖｏでは、例えば、標的蛋白質を高発現しているがん細胞株を移植したヌードマウスに抗体を投与し、がん細胞の変化を測定することによって、抗腫瘍活性を確認できる。

[0058] 抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、抗体－薬物コンジュゲートは抗腫瘍効果を発揮する化合物を結合させてあるので、抗体自体の抗腫瘍効果は必須ではない。抗腫瘍性化合物の細胞障害性をがん細胞において特異的・選択的に発揮させる目的からは、抗体が内在化してがん細胞内に移行する性質のあることが重要であり、好ましい。

[0059] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、生体内に産生される抗体を採取、精製することによって得ることができる。

抗原の由来はヒトに限定されず、マウス、ラット等のヒト以外の動物に由来する抗原を動物に免疫することもできる。この場合には、取得された異種抗原に結合する抗体とヒト抗原との交差性を試験することによって、ヒトの疾患に適用可能な抗体を選別できる。

[0060] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497；Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980)）に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0061] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、或は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによっても抗体を取得できる。

[0062] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ（Ｃｈｉｍｅｒｉｃ）抗体、ヒト化（Ｈｕｍａｎｉｚｅｄ）抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

[0063] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げることができる（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855,(1984)）。

[0064] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（ＣＤＲ；ｃｏｍｐｌｅｍｅｎｔａｒｉｔｙ ｄｅｔｅｒｍｉｎｉｎｇ ｒｅｇｉｏｎ）のみをヒト由来の抗体に組み込んだ抗体（Nature(1986) 321, p.522-525）、ＣＤＲ移植

法によって、異種抗体のＣＤＲの配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体（国際公開第９０／０７８６１号）、遺伝子変換突然変異誘発（ｇｅｎｅ　ｃｏｎｖｅｒｓｉｏｎ　ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ）ストラテジーを用いてヒト化した抗体（米国特許第５８２１３３７号）を挙げることができる。

[0065] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体（Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。）を挙げることができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体（Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308；Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203;Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431等参照。）も挙げることができる。

[0066] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、好適には、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体を挙げることができる。そのような抗ＣＤＨ６抗体としては、例えば、国際公開第２０１８／２１２１３６号に記載された抗体（Ｈ０１Ｌ０２、Ｈ０２Ｌ０２、Ｈ０２Ｌ０３、Ｈ０４Ｌ０２等）を挙げることができる。

抗体が「配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合」するとは、該抗体が、ＣＤＨ６のＥＣ３ドメインをＣＤＨ６の他の細胞外ドメインと比較して強く結合することをいう。

抗体の内在化活性（内在化能）は、例えば、タンパク質合成を阻害する毒

素（サポリン）を結合させた試薬（例えば、抗ラットＩｇＧ試薬Ｒａｔ－ＺＡＰ（ＡＤＶＡＮＣＥＤ　ＴＡＲＧＥＴＩＮＧ　ＳＹＳＴＥＭＳ）、抗ヒトＩｇＧ試薬Ｈｕｍ－ＺＡＰ（ＡＤＶＡＮＣＥＤ　ＴＡＲＧＥＴＩＮＧ　ＳＹＳＴＥＭＳ）等）を用いて評価することができる（国際公開第２０１８／２１２１３６号を参照）。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、好適には、該抗体とサポリン標識抗ラットＩｇＧ抗体又はサポリン標識抗ヒトＩｇＧ抗体を投与したＣＤＨ６発現細胞の生存率（抗体未添加時の細胞生存率を１００％とした相対率で表したもの）が８０％以下を示す抗体であり、より好適には７０％以下を示す抗体であり、さらにより好適には６０％以下を示す抗体である。

[0067] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、好適には、以下の（１）から（５）：（１）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、（２）配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、（３）配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、（４）配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び（５）配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＨ１、ＣＤＲＨ２及びＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、

以下の（６）～（９）：（６）配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣ

ＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、（７）配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、（８）配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、及び（９）配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３、からなる群から選択されるいずれか１つに記載のＣＤＲＬ１、ＣＤＲＬ２及びＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0068] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、より好適には、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0069] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、より好適には、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0070] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、より好適には、配列番号９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列

番号１１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号１２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号１４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0071] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、より好適には、配列番号１５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号１６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号１７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号１８に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号１９に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２０に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、より好適には、配列番号２１に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号２２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２、及び配列番号２３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３を含む重鎖、並びに、配列番号２４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号２５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２、及び配列番号２６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0072] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、以下の（１）から（３）：（１）配列番号２８、３１又は３４に記載のアミノ酸配列、（２）上記（１）のアミノ酸配列に対して少なくとも９５％以上の同一性を有するアミノ酸配列（好ましくは、各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列）、及び（３）上記（１）のアミノ酸配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか１つに記載の重鎖可変領域を含む重鎖、並びに、以下の（４）から（６）：（４）配列番号３７又は４０に記載のアミノ酸配列、（５）上記（４）のアミノ酸配列に対して少なくとも９

５％以上の同一性を有するアミノ酸配列（好ましくは、各ＣＤＲ配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも９５％以上の配列同一性を有するアミノ酸配列）、及び（６）上記（４）のアミノ酸配列において１又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか１つに記載の軽鎖可変領域を含む軽鎖、の任意の組合せを含んでなる抗体を挙げることができる。

[0073] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、配列番号２８に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３１に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖、又は配列番号３４に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖、及び、配列番号３７に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖又は配列番号４０に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖を含んでなる抗体が挙げられる。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含んでなる抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含んでなる抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含んでなる抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３１に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号４０に記載のア

ミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含んでなる抗体である。

[0074] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３５に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３２に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号４１に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

上記の重鎖アミノ酸配列及び軽鎖アミノ酸配列と高い同一性を示す配列を組み合わせることによって、上記の各抗体と同等の生物活性を有する抗体を選択することが可能である。このような同一性は、一般的には８０％以上の同一性であり、好適には８５％以上の同一性であり、より好適には９０％以上の同一性であり、更により好適には９５％以上の同一性であり、最も好適には９９％以上の同一性である。

[0075] 二種類のアミノ酸配列間の同一性は、ＣｌｕｓｔａｌＷ　ｖｅｒｓｉｏｎ

２（Ｌａｒｋｉｎ ＭＡ，Ｂｌａｃｋｓｈｉｅｌｄｓ Ｇ，Ｂｒｏｗｎ ＮＰ，Ｃｈｅｎｎａ Ｒ，ＭｃＧｅｔｔｉｇａｎ ＰＡ，ＭｃＷｉｌｌｉａｍ Ｈ，Ｖａｌｅｎｔｉｎ Ｆ，Ｗａｌｌａｃｅ ＩＭ，Ｗｉｌｍ Ａ，Ｌｏｐｅｚ Ｒ，Ｔｈｏｍｐｓｏｎ ＪＤ，Ｇｉｂｓｏｎ ＴＪ ａｎｄ Ｈｉｇｇｉｎｓ ＤＧ（２００７），「Ｃｌｕｓｔａｌ Ｗ ａｎｄ Ｃｌｕｓｔａｌ Ｘ ｖｅｒｓｉｏｎ ２．０」，Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．２３（２１）：２９４７－２９４８）のデフォルトパラメーターを使用して配列を整列させることによって決定することができる。

[0076] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体には、抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明に係る抗体に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、Ｎ－結合又はＯ－結合炭水化物鎖への化学部分の結合を有する化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾（例えば、Ｎ－結合又はＯ－結合型糖鎖の付加、Ｎ末端又はＣ末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化等）されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによってＮ末にメチオニン残基が付加されたもの等が含まれる。また、本発明に係る抗体又は抗原の検出又は単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、アフィニティ標識体もかかる修飾体の意味に含まれる。この様な本発明に係る抗体の修飾体は、抗体の安定性及び血中滞留性の改善、抗原性の低減、抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

[0077] また、本発明に係る抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第９９／５４３４２号、国際公開第００／６１７３９号、国際公開第０２／３１１４０号、国際公開第２００７／１３３８５５号、及び国際公開第２０１３／１２００６６号等が知られているが、これらに限定されるものではない。

本発明に係る抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0078] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの２アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用等）には影響を及ぼさない。したがって、本発明に係る抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において１又は２のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。

本発明に係る抗体を構成する２本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体は、好適には２本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げることができる。

本発明に係る抗体の重鎖カルボキシル末端の欠失しているアミノ酸は、好適にはリシン残基を挙げることができる。

[0079] 本発明に係る抗体のアイソタイプとしては、例えばＩｇＧ（ＩｇＧ１、ＩｇＧ２、ＩｇＧ３、ＩｇＧ４）等を挙げることができるが、好適にはＩｇＧ１、ＩｇＧ２又はＩｇＧ４を挙げることができる。

配列番号２７に示されるｈＨ０１重鎖全長アミノ酸配列中、１～１９番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２０～１４１

番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１４２～４７１番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。

配列番号３０に示されるｈＨ０２重鎖全長アミノ酸配列中、１～１９番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２０～１４１番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１４２～４７１番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。

配列番号３３に示されるｈＨ０４重鎖全長アミノ酸配列中、１～１９番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２０～１４１番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１４２～４７１番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。

配列番号３６に示されるｈＬ０２軽鎖全長アミノ酸配列中、１～２０番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２１～１２８番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１２９～２３３番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。

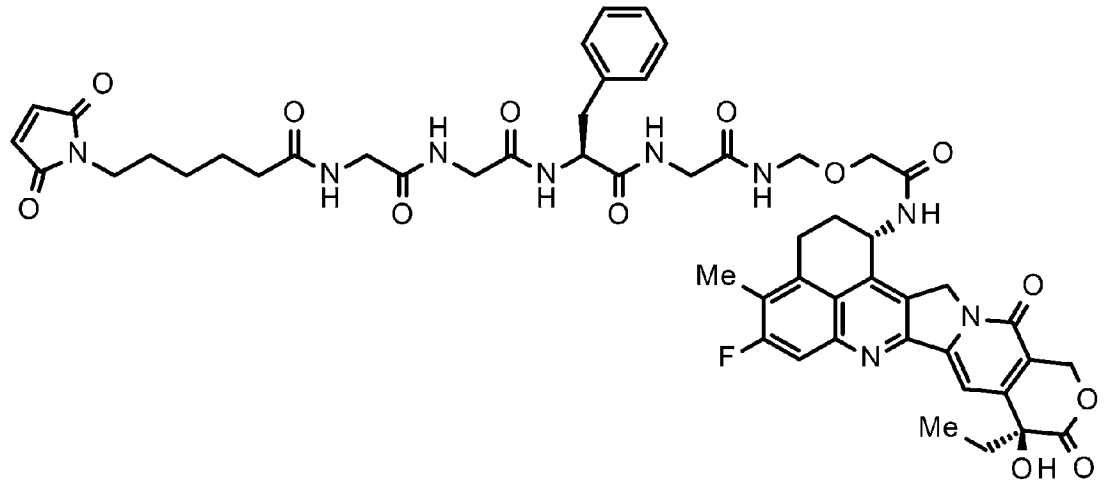
配列番号３９に示されるｈＬ０３軽鎖全長アミノ酸配列中、１～２０番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、２１～１２８番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、１２９～２３３番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。

[0080] ４．抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの製造

本発明に係る抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの製造に使用される薬物リンカー中間体は、次式で示される。

[0081]

[化13]



[0082] 上記の薬物リンカー中間体は、Ｎ－［６－（２，５－ジオキソ－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－１－イル）ヘキサノイル］グリシルグリシル－Ｌ－フェニルアラニル－Ｎ－［（２－｛［（１Ｓ，９Ｓ）－９－エチル－５－フルオロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１０，１３－ジオキソ－２，３，９，１０，１３，１５－ヘキサヒドロ－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ［ｄｅ］ピラノ［３’，４’：６，７］インドリジノ［１，２－ｂ］キノリン－１－イル］アミノ｝－２－オキソエトキシ）メチル］グリシンアミド、という化学名で表すことができ、国際公開第２０１４／０５７６８７号、国際公開第２０１５／０９８０９９号、国際公開第２０１５／１１５０９１号、国際公開第２０１５／１５５９９８号、及び国際公開第２０１９／０４４９４７号等の記載を参考に製造することができる。

[0083] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、前述の薬物リンカー中間体と、チオール基（又はスルフヒドリル基とも言う）を有する抗ＣＤＨ６抗体を反応させることによって製造することができる。

[0084] スルフヒドリル基を有する抗ＣＤＨ６抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（２－カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（ＴＣＥＰ）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド１個当たりに対して０．３乃至３モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（Ｅ

ＤＴＡ）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗ＣＤＨ６抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗ＣＤＨ６抗体を得ることができる。

[0085] さらに、スルフヒドリル基を有する抗ＣＤＨ６抗体１個あたり、２乃至２０モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗ＣＤＨ６抗体１個当たり２個乃至８個の薬物が結合した抗ＣＤＨ６抗体ー薬物コンジュゲートを製造することができる。

[0086] 製造した抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、２８０ｎｍ及び３７０ｎｍの二波長における抗体－薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体のＵＶ吸光度を測定することにより算出する方法（ＵＶ法）や、抗体－薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントをＨＰＬＣ測定により定量し算出する方法（ＨＰＬＣ法）により行うことができる。

[0087] 抗体と薬物リンカー中間体のコンジュゲーション、及び抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、国際公開第２０１４／０５７６８７号、国際公開第２０１５／０９８０９９号、国際公開第２０１５／１１５０９１号、国際公開第２０１５／１５５９９８号、国際公開第２０１８／１３５５０１号、及び国際公開第２０１８／２１２１３６号等の記載を参考に実施することができる。

[0088] ある実施形態において、本発明において使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体分子あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には１から１０であり、より好適には２から８であり、更により好適には５から８であり、更により好適には７から８であり、更により好適には７．５から８であり、更により好適には約８である。

他の実施形態において、本発明において使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体分子あたりの薬物又は結合された薬物リンカーの数は、好適には２から８の範囲内の整数であり、より好適には２、４、６又は８であり、更により好適には８である。

抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、国際公開第２０１８／２１２１３６号等の記載を参考に製造することができる。

[0089] ５．低酸素誘導因子－２α（ＨＩＦ－２α）阻害剤

本発明において、「ＨＩＦ－２α活性」とは、ＨＩＦ－２αによって媒介される生理学的及び／又は生物学的な活性を示し、例えばＨＩＦ－２αによって媒介される遺伝子転写の活性等を挙げることができる。

[0090] 本発明において「ＨＩＦ－２α阻害剤」とは、ＨＩＦ－２α活性（例えば、ＨＩＦ－２αの転写活性）を遅くする、低下させる、変更する、完全に排除する及び／又は妨げる薬剤を示す。

本発明におけるＨＩＦ－２α阻害剤は、上記の性質を有する薬剤であれば特に制限はされないが、低分子化合物、抗体、抗体の機能性断片、融合タンパク質、イムノアドヘシン、核酸、オリゴヌクレオチド、アプタマー又はポリペプチドであってもよく、好適には、低分子化合物である。

本発明において低分子化合物は、好適には分子量が１０００以下の有機化合物であり、より好適には分子量が９００以下であり、更により好適には分子量が８００以下であり、更により好適には分子量が７００以下であり、更により好適には分子量が６００以下であり、更により好適には分子量が５００以下であり、更により好適には分子量が５０から５００であり、更に好適には分子量が１００から５００である。

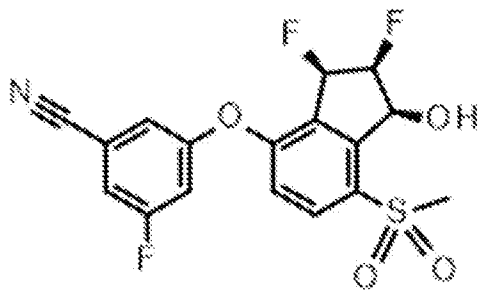
[0091] 本発明におけるＨＩＦ－２α阻害剤は、好適には、ベルズチファン（Ｂｅｌｚｕｔｉｆａｎ、ＭＫ－６４８２、ＰＴ２９７７、又はベルツチファンと称されることもある）、ＮＫＴ２１５２（例えば、下記文献Ａを参照）、ＤＦＦ３３２（例えば、下記文献Ｂを参照）、ＡＢ５２１（例えば、下記文献Ｃを参照）、ＢＰＩ－４５２０８０（例えば、下記文献Ｄを参照）、ＰＴ２３８５若しくはＰＴ２３９９、又はそれらの薬学上許容される塩を挙げることができる。より好適には、ＨＩＦ－２α阻害剤は、ベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２若しくはＡＢ５２１、ＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩を挙げることができる。更により好適には、Ｈ

ＩＦ－２α阻害剤は、ベルズチファン若しくはＮＫＴ２１５２又はその薬学上許容される塩を挙げることができる。更により好適には、ＨＩＦ－２α阻害剤は、ベルズチファン又はその薬学上許容される塩を挙げることができる。

[0092] A, A Study of NKT2152, a HIF2α Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma、[online]、2021年11月15日(First Posted)、National Library of Medicine (National Instututes of Health)、[2023年2月10日検索]、インターネット
<URL: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05119335>
B, DFF332 as a Single Agent and in Combination With Everolimus & Immuno-Oncology Agents in Advanced/Relapsed Renal Cancer & Other Malignancies、 [online]、2021年5月20日(First Posted)、National Library of Medicine (National Instututes of Health)、[2023年2月10日検索]、インターネット
<URL: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04895748>
C, A Phase 1 Study of AB521 in Renal Cell Carcinoma and Other Solid Tumors (ARC-20)、 [online]、2022年9月10日(First Posted)、National Library of Medicine (National Instututes of Health)、[2023年2月10日検索]、インターネット
<URL: clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05536141>
D, Wang et al., Cancer Res (2023) 83 (7_Supplement): 494.

[0093] ベルズチファンは、下記式

[0094] [化14]



[0095] で表される化合物を示す（非特許文献３）。

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

[0096] また、本発明で使用されるＨＩＦ－２α阻害剤及びその薬学上許容される塩は、溶媒和物として存在することもあり、これらの溶媒和物も本発明で使用されるＨＩＦ－２α阻害剤及びその薬学上許容される塩に含まれる。

[0097] 本発明の医薬組成物は薬学上許容可能な担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤、補助剤等を含む薬学的組成物として投与され得る。「薬学上許容可能な担体」等は、対象疾患の種類や薬剤の投与形態に応じて広い範囲から適宜選択することができる。「薬学上許容可能な担体」等としては、例えば

滅菌した液体が挙げられる。ここで液体には、例えば、水及び油（石油、動物起源、植物起源、又は合成起源の油）が含まれる。油は、例えば、ラッカセイ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等であってよい。水は、上記薬学的組成物が静脈内投与される場合に、より代表的である。食塩水溶液、並びにデキストロース水溶液及びグリセロール水溶液もまた、前記液体として、特に、注射用溶液のために使用され得る。適切な薬学的賦形剤は、この分野で公知のものから適宜選択することができる。

適切な「薬学上許容可能な担体」等の例は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載される。その処方は、投与の態様に対応する。投与方法は適宜選択することができるが、例えば注射投与することができ、局所注入、腹腔内注入、選択的静脈内注入、静脈注射、皮下注射、臓器灌流液注入等を採用することができる。投与は、例えば、注入又はボーラス注射によるものであり得る。また、注射用の溶液は、塩溶液、グルコース溶液、又は塩水とグルコース溶液の混合物、各種の緩衝液等からなる担体を用いて製剤化することができる。また粉末状態で製剤化し、使用時に前記液体担体と混合して注射液を調製するようにしてもよい。 特定の好ましい実施形態において、本発明において使用される医薬組成物の投与は、注入によるものである。非経口的投与は、好ましい投与経路である。

[0098] 他の投与方法についても、製剤の開発と共に適宜選択することができる。例えば経口投与の場合には、経口液剤や散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤等を適用することができる。 経口液剤の場合には、懸濁剤及びシロップ剤等のような経口液体調製物として、水、スクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール等のグリコール類、ごま油、大豆油等の油類、アルキルパラヒドロキシベンゾエート等の防腐剤、ストロベリー・フレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造することができる。散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール等の賦形剤、デンプン、アルギニン酸ソーダ等の崩壊剤、マグネシウムステアレート、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコー

ル、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製剤化することができる。錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという点において、好ましい単位投与形態である。錠剤やカプセル剤を製造する際には、固体の製剤担体が用いられる。

[0099] ６．医薬

以下、本発明に係る抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートとＨＩＦ－２α阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物及び治療方法について説明する。

本発明は、ＨＩＦ－２α阻害剤を組み合わせて使用される、又はＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わせて投与される、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物を含む。

[0100] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、同時（当業者であれば、「同時に」が「ほぼ同時に」である場合もあればそうでない場合もあることを当然に理解するであろう。）に又は異なる時間に投与されることを特徴とするものであってもよいし、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有され、投与されることを特徴とするものであってもよい。

[0101] また、本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明で使用されるＨＩＦ－２α阻害剤のうち、２種類以上が組み合わされて投与されることもできる。

[0102] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がんの治療のために使用することができ、好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－

Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のために使用することができ、より好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のために使用することができ、更により好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができ、更により好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができる。

[0103] ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんは、好適には、ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連した腎細胞がん、ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連した中枢神経系血管芽腫又はｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連した膵神経内分泌腫瘍であり、より好適には、ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連した腎細胞がん（該腎細胞がんは直ちに手術を必要としない）、ｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連した中枢神経系血管芽腫（該中枢神経系血管芽腫は直ちに手術を必要としない）又はｖｏｎ Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連した膵神経内分泌腫瘍（該膵神経内分泌腫瘍は直ちに手術を必要とはしない）である。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、ＶＨＬ遺伝子の変異を有するがんの治療のために使用することができ、好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん又は乳頭状腎細胞がん（該腎細胞がん、腎淡明細胞がん又は乳頭状腎細胞がんは、ＶＨＬ遺伝子の変異を有する）の治療のために使用することができる。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、ＶＨＬ遺伝子変異を有さないがんの治療のために使用することができ、好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん又は乳頭状腎細胞がん（該腎細胞がん、腎淡明細胞がん又は乳頭状腎細胞がんは、ＶＨＬ遺伝子の変異を有さない）の治療のために使用することができる。

ＶＨＬ遺伝子とは、ｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ腫瘍抑制因子（ｐＶＨＬとも称される）をコードする遺伝子である。

[0104] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、がんにＣＤＨ６の発現が確認された場合、好適に使用することができる。

ＣＤＨ６の腫瘍マーカーの有無は、例えば、がん患者から腫瘍組織を採取し、ホルマリン固定パラフィン包埋された検体（ＦＦＰＥ）を、免疫組織化学（ＩＨＣ）法や、フローサイトメーター、ｗｅｓｔｅｒｎ　ｂｌｏｔ法等による遺伝子産物（蛋白質）レベルでの検査、又は、ｉｎ　ｓｉｔｕ ハイブリダイゼーション法（ＩＳＨ）や定量的ＰＣＲ法（ｑ－ＰＣＲ）、マイクロアレイ解析等による遺伝子の転写レベルでの検査により確認することができ、あるいは、がん患者から無細胞血中循環腫瘍ＤＮＡ（ｃｔＤＮＡ）を採取し、次世代シークエンス（ＮＧＳ）等の方法を用いた検査により確認することもできる。

[0105] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

[0106] 本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞を被検動物に移植したモデルを作成し、本発明の医薬組成物及び治療方法を施すことによる腫瘍体積の減少や延命効果を測定することにより確認することができる。そして、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤の併用効果を確認することができる。

[0107] また、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験におい

て、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）評価法、ＷＨＯ評価法、Ｍａｃｄｏｎａｌｄ評価法、体重測定、及びその他の手法により確認することができ、完全奏効（Ｃｏｍｐｌｅｔｅ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＣＲ）、部分奏効（Ｐａｒｔｉａｌ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＰＲ）、進行（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｖｅ ｄｉｓｅａｓｅ；ＰＤ）、奏効率（Ｏｂｊｅｃｔｉｖｅ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｒａｔｅ；ＯＲＲ）、奏効期間（Ｄｕｒａｔｉｏｎ ｏｆ ｒｅｓｐｏｎｓｅ；ＤｏＲ）、無憎悪生存期間（Ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ－Ｆｒｅｅ Ｓｕｒｖｉｖａｌ；ＰＦＳ）、全生存期間（Ｏｖｅｒａｌｌ Ｓｕｒｖｉｖａｌ；ＯＳ）等の指標により判定することができる。

[0108] 上述の方法により、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果について、既存のがん治療用医薬組成物及び治療方法に対する優位性を確認することができる。

[0109] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、さらにはがん細胞を破壊することができる。これらの作用によって、がん患者において、がんによる症状からの解放や、ＱＯＬの改善を達成でき、がん患者の生命を保って治療効果が達成される。がん細胞の破壊には至らない場合であっても、がん細胞の増殖の抑制やコントロールによってがん患者においてより高いＱＯＬを達成しつつより長期の生存を達成させることができる。

[0110] 本発明の医薬組成物は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を獲得することができる。

[0111] 本発明の医薬組成物は、１種以上の薬学的に適合性の成分を含み投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤の投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。例えば、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース又はトレハロース等の賦形剤、並びにポリソ

ルベート８０又は２０等の界面活性剤を含む医薬組成物として投与され得る。

本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物は、好適には、注射剤として使用することができ、より好適には、水性注射剤又は凍結乾燥注射剤として使用することができ、更により好適には、凍結乾燥注射剤として使用することができる。

[0112] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が水性注射剤である場合、好適には、適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には５％ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0113] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には５％ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0114] 本発明の医薬組成物を投与するために使用され得る導入経路としては、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、及び腹腔内の経路を挙げることができ、好適には、静脈内の経路を挙げることができる。

[0115] 本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、ヒトに対して、１～１８０日間に１回の間隔で投与することができ、好適には、１週、２週、３週、４週、５週、６週、７週、８週、９週又は１０週に１回の間隔で投与することができ、より好適には、３週又は４週に１回の間隔で投与することができ、更により好適には、３週に１回の間隔で投与することができる。

また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり約０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができ、好

適には、１回あたり約０．１～約１５ｍｇ／ｋｇ、より好適には約０．５～約１２ｍｇ／ｋｇ、更により好適には約１．０～約１０ｍｇ／ｋｇ、更により好適には約１．６～約９．６ｍｇ／ｋｇ、更により好適には約４．８～約８．０ｍｇ／ｋｇで投与することができる。

また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり約０．１、約０．２、約０．３、約０．４、約０．５、約０．６、約０．７、約０．８、約０．９、約１．０、約１．１、約１．２、約１．３、約１．４、約１．５、約１．６、約１．７、約１．８、約１．９、約２．０、約２．１、約２．２、約２．３、約２．４、約２．５、約２．６、約２．７、約２．８、約２．９、約３．０、約３．１、約３．２、約３．３、約３．４、約３．５、約３．６、約３．７、約３．８、約３．９、約４．０、約４．１、約４．２、約４．３、約４．４、約４．５、約４．６、約４．７、約４．８、約４．９、約５．０、約５．１、約５．２、約５．３、約５．４、約５．５、約５．６、約５．７、約５．８、約５．９、約６．０、約６．１、約６．２、約６．３、約６．４、約６．５、約６．６、約６．７、約６．８、約６．９、約７．０、約７．１、約７．２、約７．３、約７．４、約７．５、約７．６、約７．７、約７．８、約７．９、約８．０、約８．１、約８．２、約８．３、約８．４、約８．５、約８．６、約８．７、約８．８、約８．９、約９．０、約９．１、約９．２、約９．３、約９．４、約９．５、約９．６、約９．７、約９．８、約９．９、約１０．０、約１０．１、約１０．２、約１０．３、約１０．４、約１０．５、約１０．６、約１０．７、約１０．８、約１０．９、約１１．０、約１１．１、約１１．２、約１１．３、約１１．４、約１１．５、約１１．６、約１１．７、約１１．８、約１１．９、約１２．０ｍｇ／ｋｇ又はそれら以上で投与することができる。

[0116] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、好適には、１回あたり約１．６ｍｇ／ｋｇ、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約５．４ｍｇ／ｋｇ、約５．６ｍｇ／ｋｇ、約６．４ｍｇ／ｋｇ、

約８．０ｍｇ／ｋｇ又は約９．６ｍｇ／ｋｇで投与することができ、より好適には、約３．２ｍｇ／ｋｇ、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約５．４ｍｇ／ｋｇ、約５．６ｍｇ／ｋｇ、約６．４ｍｇ／ｋｇ、約８．０ｍｇ／ｋｇ又は約９．６ｍｇ／ｋｇで投与することができ、さらにより好適には、約４．８ｍｇ／ｋｇ、約５．４ｍｇ／ｋｇ、約５．６ｍｇ／ｋｇ、約６．４ｍｇ／ｋｇ又は約８．０ｍｇ／ｋｇで投与することができる。

[0117] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり０．００１～１００ｍｇ／ｋｇの投与量で投与することができ、好適には、１回あたり０．１～１５ｍｇ／ｋｇ、より好適には０．５～１２ｍｇ／ｋｇ、更により好適には１．０～１０ｍｇ／ｋｇ、さらにより好適には１．６～９．６ｍｇ／ｋｇ、更により好適には４．８～８．０ｍｇ／ｋｇで投与することができる。

[0118] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり０．１、０．２、０．３、０．４、０．５、０．６、０．７、０．８、０．９、１．０、１．１、１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２．０、２．１、２．２、２．３、２．４、２．５、２．６、２．７、２．８、２．９、３．０、３．１、３．２、３．３、３．４、３．５、３．６、３．７、３．８、３．９、４．０、４．１、４．２、４．３、４．４、４．５、４．６、４．７、４．８、４．９、５．０、５．１、５．２、５．３、５．４、５．５、５．６、５．７、５．８、５．９、６．０、６．１、６．２、６．３、６．４、６．５、６．６、６．７、６．８、６．９、７．０、７．１、７．２、７．３、７．４、７．５、７．６、７．７、７．８、７．９、８．０、８．１、８．２、８．３、８．４、８．５、８．６、８．７、８．８、８．９、９．０、９．１、９．２、９．３、９．４、９．５、９．６、９．７、９．８、９．９、１０．０、１０．１、１０．２、１０．３、１０．４、１０．５、１０．６、１０．７、１０．８、１０．９、１１．０、１１．１、１１．２、１１．３、１１．４、１１．５、１１．６、１１．７、１１．８、１１．９、１２．０ｍｇ／ｋｇ又は

それら以上で投与することができる。

[0119] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、好適には、１回あたり１．６ｍｇ／ｋｇ、３．２ｍｇ／ｋｇ、４．８ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ、８．０ｍｇ／ｋｇ又は９．６ｍｇ／ｋｇで投与することができ、より好適には、３．２ｍｇ／ｋｇ、４．８ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ又は８．０ｍｇ／ｋｇで投与することができ、さらにより好適には４．８ｍｇ／ｋｇ、５．４ｍｇ／ｋｇ、５．６ｍｇ／ｋｇ、６．４ｍｇ／ｋｇ又は８．０ｍｇ／ｋｇで投与することができる。

また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、１回あたり約５から約３０００ｍｇの投与量で投与することができ、好適には、約１０から約２０００ｍｇの投与量で投与することができ、より好適には約１００から約１５００ｍｇの投与量で投与することができ、更により好適には約２００から約１０００ｍｇの投与量で投与することができる。

[0120] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、好適には、１回あたり約２００ｍｇ、約２０５ｍｇ、約２１０ｍｇ、約２１５ｍｇ、約２２０ｍｇ、約２２５ｍｇ、約２３０ｍｇ、約２３５ｍｇ、約２４０ｍｇ、約２４５ｍｇ、約２５０ｍｇ、約２５５ｍｇ、約２６０ｍｇ、約２６５ｍｇ、約２７０ｍｇ、約２７５ｍｇ、約２８０ｍｇ、約２８５ｍｇ、約２９０ｍｇ、約２９５ｍｇ、約３００ｍｇ、約３０５ｍｇ、約３１０ｍｇ、約３１５ｍｇ、約３２０ｍｇ、約３２５ｍｇ、約３３０ｍｇ、約３３５ｍｇ、約３４０ｍｇ、約３４５ｍｇ、約３５０ｍｇ、約３５５ｍｇ、約３６０ｍｇ、約３６５ｍｇ、約３７０ｍｇ、約３７５ｍｇ、約３８０ｍｇ、約３８５ｍｇ、約３９０ｍｇ、約３９５ｍｇ、約４００ｍｇ、約４０５ｍｇ、約４１０ｍｇ、約４１５ｍｇ、約４２０ｍｇ、約４２５ｍｇ、約４３０ｍｇ、約４３５ｍｇ、約４４０ｍｇ、約４４５ｍｇ、約４５０ｍｇ、約４５５ｍｇ、約４６０ｍｇ、約４６５ｍｇ、約４７０ｍｇ、約４７５ｍｇ、約４８０ｍｇ、約４８５ｍｇ、約４９０ｍｇ、約４９５ｍｇ、約５００ｍｇ、約５０５ｍｇ、

約５１０ｍｇ、約５１５ｍｇ、約５２０ｍｇ、約５２５ｍｇ、約５３０ｍｇ、約５３５ｍｇ、約５４０ｍｇ、約５４５ｍｇ、約５５０ｍｇ、約５５５ｍｇ、約５６０ｍｇ、約５６５ｍｇ、約５７０ｍｇ、約５７５ｍｇ、約５８０ｍｇ、約５８５ｍｇ、約５９０ｍｇ、約５９５ｍｇ、約６００ｍｇ、約６０５ｍｇ、約６１０ｍｇ、約６１５ｍｇ、約６２０ｍｇ、約６２５ｍｇ、約６３０ｍｇ、約６３５ｍｇ、約６４０ｍｇ、約６４５ｍｇ、約６５０ｍｇ、約６５５ｍｇ、約６６０ｍｇ、約６６５ｍｇ、約６７０ｍｇ、約６７５ｍｇ、約６８０ｍｇ、約６８５ｍｇ、約６９０ｍｇ、約６９５ｍｇ、約７００ｍｇ、約７０５ｍｇ、約７１０ｍｇ、約７１５ｍｇ、約７２０ｍｇ、約７２５ｍｇ、約７３０ｍｇ、約７３５ｍｇ、約７４０ｍｇ、約７４５ｍｇ、約７５０ｍｇ、約７５５ｍｇ、約７６０ｍｇ、約７６５ｍｇ、約７７０ｍｇ、約７７５ｍｇ、約７８０ｍｇ、約７８５ｍｇ、約７９０ｍｇ、約７９５ｍｇ、約８００ｍｇ、約８０５ｍｇ、約８１０ｍｇ、約８１５ｍｇ、約８２０ｍｇ、約８２５ｍｇ、約８３０ｍｇ、約８３５ｍｇ、約８４０ｍｇ、約８４５ｍｇ、約８５０ｍｇ、約８５５ｍｇ、約８６０ｍｇ、約８６５ｍｇ、約８７０ｍｇ、約８７５ｍｇ、約８８０ｍｇ、約８８５ｍｇ、約８９０ｍｇ、約８９５ｍｇ、約９００ｍｇ、約９０５ｍｇ、約９１０ｍｇ、約９１５ｍｇ、約９２０ｍｇ、約９２５ｍｇ、約９３０ｍｇ、約９３５ｍｇ、約９４０ｍｇ、約９４５ｍｇ、約９５０ｍｇ、約９５５ｍｇ、約９６０ｍｇ、約９６５ｍｇ、約９７０ｍｇ、約９７５ｍｇ、約９８０ｍｇ、約９８５ｍｇ、約９９０ｍｇ、約９９５ｍｇ又は約１０００ｍｇの投与量で投与することができる。

[0121] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、好適には、１回あたり２００ｍｇ、２０５ｍｇ、２１０ｍｇ、２１５ｍｇ、２２０ｍｇ、２２５ｍｇ、２３０ｍｇ、２３５ｍｇ、２４０ｍｇ、２４５ｍｇ、２５０ｍｇ、２５５ｍｇ、２６０ｍｇ、２６５ｍｇ、２７０ｍｇ、２７５ｍｇ、２８０ｍｇ、２８５ｍｇ、２９０ｍｇ、２９５ｍｇ、３００ｍｇ、３０５ｍｇ、３１０ｍｇ、３１５ｍｇ、３２０ｍｇ、３２５ｍｇ、３３０ｍｇ、３３５ｍｇ、３４０ｍｇ、３４５ｍｇ、３５０ｍｇ、３５５ｍｇ、３６０ｍ

ｇ、３６５ｍｇ、３７０ｍｇ、３７５ｍｇ、３８０ｍｇ、３８５ｍｇ、３９０ｍｇ、３９５ｍｇ、４００ｍｇ、４０５ｍｇ、４１０ｍｇ、４１５ｍｇ、４２０ｍｇ、４２５ｍｇ、４３０ｍｇ、４３５ｍｇ、４４０ｍｇ、４４５ｍｇ、４５０ｍｇ、４５５ｍｇ、４６０ｍｇ、４６５ｍｇ、４７０ｍｇ、４７５ｍｇ、４８０ｍｇ、４８５ｍｇ、４９０ｍｇ、４９５ｍｇ、５００ｍｇ、５０５ｍｇ、５１０ｍｇ、５１５ｍｇ、５２０ｍｇ、５２５ｍｇ、５３０ｍｇ、５３５ｍｇ、５４０ｍｇ、５４５ｍｇ、５５０ｍｇ、５５５ｍｇ、５６０ｍｇ、５６５ｍｇ、５７０ｍｇ、５７５ｍｇ、５８０ｍｇ、５８５ｍｇ、５９０ｍｇ、５９５ｍｇ、６００ｍｇ、６０５ｍｇ、６１０ｍｇ、６１５ｍｇ、６２０ｍｇ、６２５ｍｇ、６３０ｍｇ、６３５ｍｇ、６４０ｍｇ、６４５ｍｇ、６５０ｍｇ、６５５ｍｇ、６６０ｍｇ、６６５ｍｇ、６７０ｍｇ、６７５ｍｇ、６８０ｍｇ、６８５ｍｇ、６９０ｍｇ、６９５ｍｇ、７００ｍｇ、７０５ｍｇ、７１０ｍｇ、７１５ｍｇ、７２０ｍｇ、７２５ｍｇ、７３０ｍｇ、７３５ｍｇ、７４０ｍｇ、７４５ｍｇ、７５０ｍｇ、７５５ｍｇ、７６０ｍｇ、７６５ｍｇ、７７０ｍｇ、７７５ｍｇ、７８０ｍｇ、７８５ｍｇ、７９０ｍｇ、７９５ｍｇ、８００ｍｇ、８０５ｍｇ、８１０ｍｇ、８１５ｍｇ、８２０ｍｇ、８２５ｍｇ、８３０ｍｇ、８３５ｍｇ、８４０ｍｇ、８４５ｍｇ、８５０ｍｇ、８５５ｍｇ、８６０ｍｇ、８６５ｍｇ、８７０ｍｇ、８７５ｍｇ、８８０ｍｇ、８８５ｍｇ、８９０ｍｇ、８９５ｍｇ、９００ｍｇ、９０５ｍｇ、９１０ｍｇ、９１５ｍｇ、９２０ｍｇ、９２５ｍｇ、９３０ｍｇ、９３５ｍｇ、９４０ｍｇ、９４５ｍｇ、９５０ｍｇ、９５５ｍｇ、９６０ｍｇ、９６５ｍｇ、９７０ｍｇ、９７５ｍｇ、９８０ｍｇ、９８５ｍｇ、９９０ｍｇ、９９５ｍｇ又は１０００ｍｇの投与量で投与することができる。

[0122] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの投与レジメンは、例えば０．１ｍｇ／ｋｇ（３週間間隔、以下「ｑ３ｗ」とする。）、０．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、０．３ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、０．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、０．５ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、０．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ

3w)、0.7mg/kg(q3w)、0.8mg/kg(q3w)、0.9mg/kg(q3w)、1.0mg/kg(q3w)、1.1mg/kg(q3w)、1.2mg/kg(q3w)、1.3mg/kg(q3w)、1.4mg/kg(q3w)、1.5mg/kg(q3w)、1.6mg/kg(q3w)、1.7mg/kg(q3w)、1.8mg/kg(q3w)、1.9mg/kg(q3w)、2.0mg/kg(q3w)、2.1mg/kg(q3w)、2.2mg/kg(q3w)、2.3mg/kg(q3w)、2.4mg/kg(q3w)、2.5mg/kg(q3w)、2.6mg/kg(q3w)、2.7mg/kg(q3w)、2.8mg/kg(q3w)、2.9mg/kg(q3w)、3.0mg/kg(q3w)、3.1mg/kg(q3w)、3.2mg/kg(q3w)、3.3mg/kg(q3w)、3.4mg/kg(q3w)、3.5mg/kg(q3w)、3.6mg/kg(q3w)、3.7mg/kg(q3w)、3.8mg/kg(q3w)、3.9mg/kg(q3w)、4.0mg/kg(q3w)、4.1mg/kg(q3w)、4.2mg/kg(q3w)、4.3mg/kg(q3w)、4.4mg/kg(q3w)、4.5mg/kg(q3w)、4.6mg/kg(q3w)、4.7mg/kg(q3w)、4.8mg/kg(q3w)、4.9mg/kg(q3w)、5.0mg/kg(q3w)、5.1mg/kg(q3w)、5.2mg/kg(q3w)、5.3mg/kg(q3w)、5.4mg/kg(q3w)、5.5mg/kg(q3w)、5.6mg/kg(q3w)、5.7mg/kg(q3w)、5.8mg/kg(q3w)、5.9mg/kg(q3w)、6.0mg/kg(q3w)、6.1mg/kg(q3w)、6.2mg/kg(q3w)、6.3mg/kg(q3w)、6.4mg/kg(q3w)、6.5mg/kg(q3w)、6.6mg/kg(q3w)、6.7mg/kg(q3w)、6.8mg/kg(q3w)、6.9mg/kg(q3w)、7.0mg/kg(q3w)、7.1mg/kg(q3w)、7.2mg/kg(q3w)、7.3mg/kg(q3w)、7.4mg/kg(q

３ｗ）、７．５ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、７．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、７．７ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、７．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、７．９ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．１ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．３ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．５ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．７ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．９ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．１ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．３ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．５ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．７ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、９．９ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．１ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．３ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．５ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．７ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１０．９ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．１ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．３ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．５ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．７ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、１１．９ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）又は１２．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）であってもよい。

[0123] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの投与レジメンは、好適には、１．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、３．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、４．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、５．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、５．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、６．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、８．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）又は９．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、であり、より好適には、３．２ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、４．８ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、５．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、５．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、６．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）又は８．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）であり、更により好適には、４．８ｍｇ／ｋ

ｇ（ｑ３ｗ）、５．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、５．６ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）、６．４ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）又は８．０ｍｇ／ｋｇ（ｑ３ｗ）である。

[0124] また、本発明で使用される抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの投与レジメンは、好適には、２００ｍｇ（ｑ３ｗ）、２０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、２９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、２９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３００ｍｇ（ｑ３ｗ）、３０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、３９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、３９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４００ｍｇ（ｑ３ｗ）、４０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、４９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、４９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５００ｍｇ（ｑ３ｗ）、５０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５８０ｍ

ｇ（ｑ３ｗ）、５８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、５９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、５９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６００ｍｇ（ｑ３ｗ）、６０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、６９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、６９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７００ｍｇ（ｑ３ｗ）、７０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、７９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、７９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８００ｍｇ（ｑ３ｗ）、８０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、８９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、８９５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９００ｍｇ（ｑ３ｗ）、９０５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９１０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９１５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９２０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９２５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９３０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９３５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９４０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９４５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９５０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９５５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９６０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９６５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９７０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９７５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９８０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９８５ｍｇ（ｑ３ｗ）、９９０ｍｇ（ｑ３ｗ）、９９５ｍｇ（ｑ３ｗ）又は１０００ｍｇ（ｑ３ｗ）である。

[0125] 本発明に係るＨＩＦ－２α阻害剤は、ヒトに対して、１～７日に１～２回の間隔で経口投与することができ、好適には、１日に１回、又は１日に２回の間隔で経口投与することができる。また、本発明で使用されるＨＩＦ－２α阻害剤は、１回あたり０．１ｍｇ～３０００ｍｇの投与量で経口投与することができ、好適には、１回あたり２．５ｍｇ～６００ｍｇの投与量で経口投与することができる。また、本発明に係るＨＩＦ－２α阻害剤は、ヒトに対して、１～１８０日に１回の間隔で静脈内に点滴投与することができ、好適には、１週、２週、３週、又は４週に１回の間隔で静脈内に点滴投与することができる。また、本発明で使用されるＨＩＦ－２α阻害剤は、１回あたり０．１ｍｇ～３０００ｍｇの投与量で静脈内に点滴投与することができ、好適には、１回あたり１０ｍｇ～１００ｍｇの投与量で静脈内に点滴投与することができる。

[0126] 本発明で使用されるＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である場合、次の用法・用量にて投与する方法が例として挙げられるがこれらに限定されない。例えば、ベルズチファンとして１回あたり、５から１０００ｍｇの投与量を１日に１回、２回、３回、４回又は５回の間隔で投与することができる。

[0127] 別の用法・用量として、ベルズチファンとして１回あたり、２０から２４０ｍｇの投与量を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0128] 別の用法・用量として、ベルズチファンとして１回あたり、２０、４０、８０、１２０、１６０又は２４０ｍｇの投与量（好適には、４０、８０、又は１２０ｍｇ）を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0129] 別の用法・用量として、ベルズチファンとして１回あたり、１２０ｍｇの投与量を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0130] 別の用法・用量として、ベルズチファンとして１回あたり、８０ｍｇの投与量を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0131] 別の用法・用量として、ベルズチファンとして１回あたり、４０ｍｇの投与量を１日に１回の間隔で経口投与することができる。

[0132] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明に係る抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤以外のがん治療剤を更に含んでいてもよい。

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

）、プロゲステロン製剤（Ｐｒｏｇｅｓｔｅｒｏｎｅ　ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ）、及びラパチニブ（Ｌａｐａｔｉｎｉｂ）からなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0133] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。例えば、がん患者は、本発明の医薬組成物による治療を受ける前及び／又は後、あるいは同時に（ほぼ同時に）放射線療法を受ける。

[0134] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。

本発明の医薬組成物は外科手術の前に腫瘍の大きさを減じさせる目的で投与されてもよい（術前補助化学療法、又はネオアジュバント療法という）し、外科手術後に、腫瘍の再発を防ぐ目的で投与されてもよい（術後補助化学療法、又はアジュバント療法という）。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、維持療法又はメンテナンス療法として使用することもできる。例えば、初回の化学療法後に再発予防を目的に引き続き治療を受ける。

[0135] 本発明は、本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、治療を必要とする個体に組み合わせて投与されることを特徴とする、疾患の治療方法を含む。

本発明は、疾患の治療のための、ＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わせた使用のための本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む。

本発明は、疾患の治療のための医薬の製造における、ＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わせた本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの使用を含む。

本発明は、本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する医薬製品を含む。

本発明は、本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する組み合わせ医薬を含む。

本発明は、本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する薬学的組み合わせを含む。

本発明は、疾患の治療のための、ＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わせた本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの使用を含む。

本発明は、本願の抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート及びＨＩＦ－２α阻害剤を含有する医薬を含む。

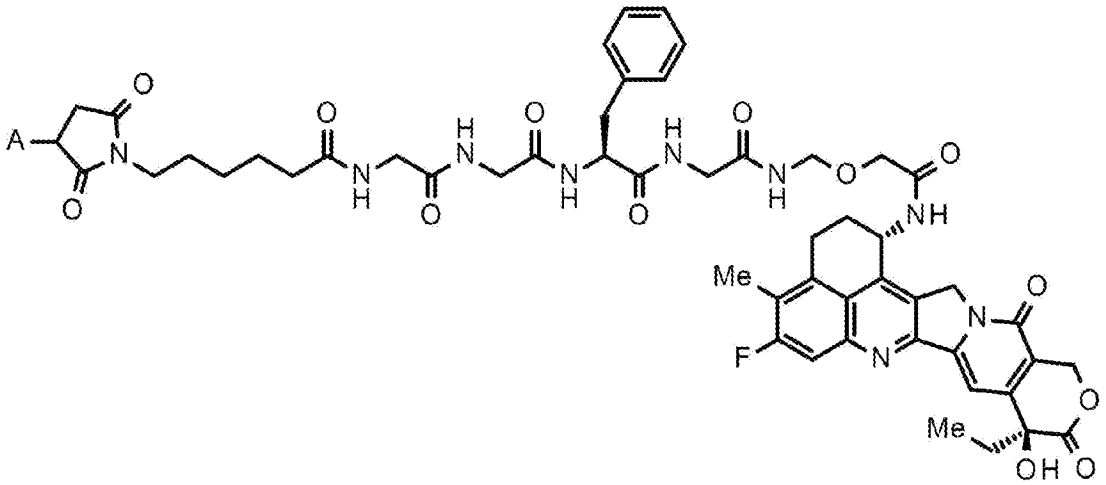
実施例

[0136] 以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

[0137] 製造例１：抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの製造

国際公開第２０１８／２１２１３６号に記載の製造方法に従って、ヒト化抗ＣＤＨ６抗体（配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体）を用いて、式

[0138] [化15]



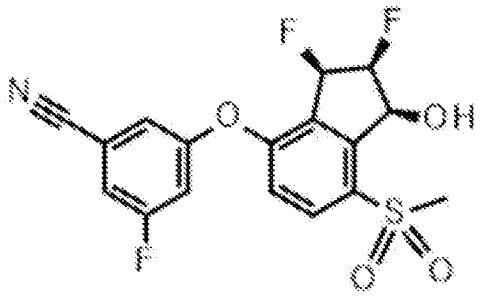
[0139] （式中、Ａは抗体との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲート（以下、「抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）」と称する）を製造した。抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）のＤＡＲは７．９であった。

[0140] 製造例２：化合物（Ｂ）の調製

論文Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．　２０１９，　６２，　６８７６－６８９３に記載の製造方法に従って、式

[0141] [化16]



[0142] で示される化合物（Ｂ）（ベルズチファン）を製造した。

[0143] 実施例１：抗腫瘍試験（１）

マウス：６週齢の雌ＢＡＬＢ／ｃ　ヌードマウス（ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社）を実験に供した。

[0144] 測定・計算式：腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（ＣＤ－１５ＣＸ，Ｍｉｔｕｔｏｙｏ　Ｃｏｒｐ．）で１週間に２回測定し、腫瘍体積（mm^3）を計算した。計算式は以下に示す通り。

[0145] [数1]

$$腫瘍体積（mm^3）＝１／２\times長径（mm）\times［短径（mm）］^2$$

[0146] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）はＡＢＳ　ｂｕｆｆｅｒ（１０ｍＭ酢酸緩衝液　（ｐＨ５．５），　５％ソルビトール）で希釈し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を尾静脈内投与した。ベルズチファンは１０％　ｄｉｍｅｔｈｙｌ　ｓｕｌｆｏｘｉｄｅ、４０％　ｐｏｌｙｅｔｈｙｌｅｎｅ　ｇｌｙｃｏｌ　３００、５％　Ｔｗｅｅｎ－８０、４５％　生理食塩水に懸濁し、１０ｍＬ／ｋｇの液量を経口投与した。

[0147] ＡＴＣＣ（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｔｙｐｅ　Ｃｕｌｔｕｒｅ　Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ）から購入したヒト腎がん株である７８６－Ｏ細胞をマトリゲル基底膜マトリックスに懸濁し、４×10^6ｃｅｌｌｓを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植３１日後に無作為に群分けを実施した（Ｄａｙ０）。

抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）はＤａｙ０に１ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。ベルズチファンは１日１回、週に５回、３週間、０．３ｍｇ／ｋｇの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群としてＡＢＳ　ｂｕｆｆｅｒ投与群を設定した。

[0148] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）とベルズチファンとの併用結果を図１４に示す。図１４中、横軸は投与開始後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

腫瘍増殖抑制率（Ｔｕｍｏｒ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ，ＴＧＩ）を以下に示す計算式により算出した。

[0149] [数2]

$$\mathrm{TGI}\ (\%) = [1 - (\text{薬剤投与群の平均腫瘍体積} / \text{コントロール群の平均腫瘍体積})] \times 100$$

[0150] ベルズチファン単剤投与の効果判定日（Ｄａｙ２１）における腫瘍増殖抑制率（Ｔｕｍｏｒ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ，ＴＧＩ）は２９％であった。抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与によるＴＧＩは４３％であった。一方、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）とベルズチファンとの併用投与では、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲート（１）の単剤投与およびベルズチファンの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた（それぞれＰ＝０．０３２５およびＰ＝０．００２８。腫瘍体積の常用対数変換値を用いたＤｕｎｎｅｔｔ‘ｓ　ｔｅｓｔにより算出）。また、それぞれの単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く（ＴＧＩ，６８％）、併用により抗腫瘍効果が増強されることが示された。

また、Ｄａｙ０の平均腫瘍体積をベースラインとしたＤａｙ２１の平均腫瘍体積の変化率Ｃｈａｎｇｅ　ｆｒｏｍ　ｂａｓｅｌｉｎｅ（％）を以下に示す計算式により算出し、図１５に示した。

[0151] [数3]

$$\mathrm{Change\ from\ baseline}\ (\%) = \frac{\text{Ｄａｙ２１における平均腫瘍体積} - \text{Ｄａｙ０における平均腫瘍体積}}{\text{Ｄａｙ０における平均腫瘍体積}} \times 100$$

[0152] 加えて、各群のＣｈａｎｇｅ ｆｒｏｍ ｂａｓｅｌｉｎｅ（％）を表１に記載した。図１５及び表１に示すように、併用投与群ではＣｈａｎｇｅ ｆｒｏｍ ｂａｓｅｌｉｎｅ（％）が負の値であることが示す通り退縮を伴う強い併用効果が認められた。

[0153] [表1]

化合物	Change from baseline(%)
抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1)	25
ベルズチファン	53
抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1) ＋ ベルズチファン	-31

[0154] なお、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。ゆえに、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1)及びベルズチファンの組み合わせは、毒性を増加させずに有効性を増加させた。

産業上の利用可能性

[0155] 以上の実験結果から、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートは、ＨＩＦ－２α阻害剤と組み合わされて投与されることにより、優れた抗腫瘍効果を示すことが見出された。

配列表フリーテキスト

[0156] 配列番号１：ヒトＣＤＨ６　ＥＣ３のアミノ酸配列

配列番号２：ｃｈＧ０１９のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号３：ｃｈＧ０１９のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号４：ｃｈＧ０１９のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号５：ｃｈＧ０１９のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

配列番号６：ｃｈＧ０１９のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

配列番号７：ｃｈＧ０１９のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号８：ｒＧ０１９のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号９：ｒＧ０５５のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号１０：ｒＧ０５５のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号１１：ｒＧ０５５のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号１２：ｒＧ０５５のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

配列番号１３：ｒＧ０５５のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

配列番号１４：ｒＧ０５５のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号１５：ｒＧ０５６のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号１６：ｒＧ０５６のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号１７：ｒＧ０５６のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号１８：ｒＧ０５６のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

配列番号１９：ｒＧ０５６のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

配列番号２０：ｒＧ０５６のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号２１：ｒＧ０６１のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列

配列番号２２：ｒＧ０６１のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列

配列番号２３：ｒＧ０６１のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列

配列番号２４：ｒＧ０６１のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列

配列番号２５：ｒＧ０６１のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列

配列番号２６：ｒＧ０６１のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列

配列番号２７：ｈＨ０１重鎖全長のアミノ酸配列

配列番号２８：ｈＨ０１重鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号２９：ｈＨ０１重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

配列番号３０：ｈＨ０２重鎖全長のアミノ酸配列

配列番号３１：ｈＨ０２重鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号３２：ｈＨ０２重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

配列番号３３：ｈＨ０４重鎖全長のアミノ酸配列

配列番号３４：ｈＨ０４重鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号３５：ｈＨ０４重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

配列番号３６：ｈＬ０２軽鎖全長のアミノ酸配列

配列番号３７：ｈＬ０２軽鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号３８：ｈＬ０２軽鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

配列番号３９：ｈＬ０３軽鎖全長のアミノ酸配列

配列番号４０：ｈＬ０３軽鎖可変領域のアミノ酸配列

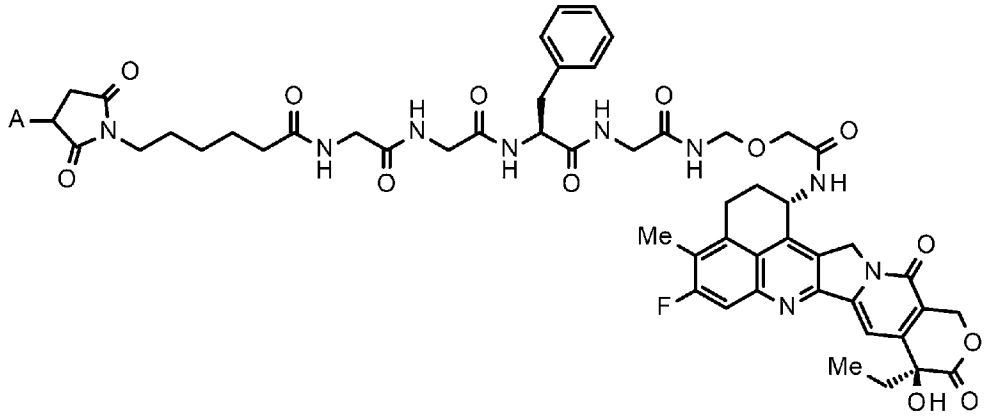
配列番号４１：ｈＬ０３軽鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

請求の範囲

[請求項1] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物であって、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与され、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化1]



（式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[請求項2] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の

機能性断片である、請求項１又は２に記載の医薬組成物。

[請求項4] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項１から３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項5] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項１から４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、

重鎖又は軽鎖が、Ｎ－結合型糖鎖付加、Ｏ－結合型糖鎖付加、Ｎ末のプロセッシング、Ｃ末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、Ｎ末グルタミンもしくはＮ末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における１つ又は２つのアミノ酸欠失からなる群より選択される１又は２以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項１から５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項7] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項６に記載の医薬組成物。

[請求項8] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項７に記載の医薬組成物。

[請求項9] 欠失しているアミノ酸がリシンである、請求項６から８のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項10] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性

断片である、請求項６から９のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 前記抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの平均結合数が１から１０個の範囲である請求項１から１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 前記抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの平均結合数が７から８個の範囲である請求項１から１０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項13] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、請求項１から１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項14] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、請求項１から請求項１２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項15] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項１から１４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項16] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項１から１４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項17] がんの治療のための請求項１から１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項18] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん

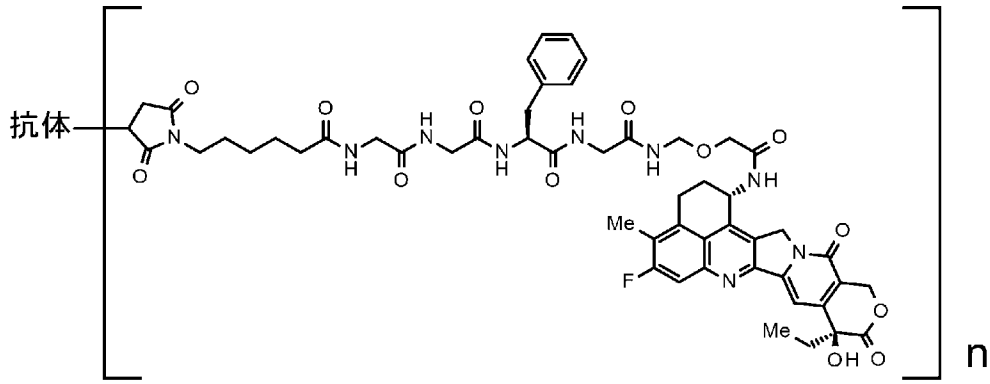
、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項１から１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項19]　腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項１から１６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項20]　抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートを含む医薬組成物であって、該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて投与され、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化2]



（式中、抗体は抗ＣＤＨ６抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[請求項21]　抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項２０に記載の医薬組成物。

[請求項22]　抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項２０又は２１に記載の医薬組成物。

[請求項23]　抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物

リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項２０から２２のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項24] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、請求項２０から２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項25] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、請求項２０から２３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項26] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項２０から２５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項27] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項２０から２５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項28] がんの治療のための請求項２０から２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項29] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項２０から２７のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項30] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項２０から２７のい

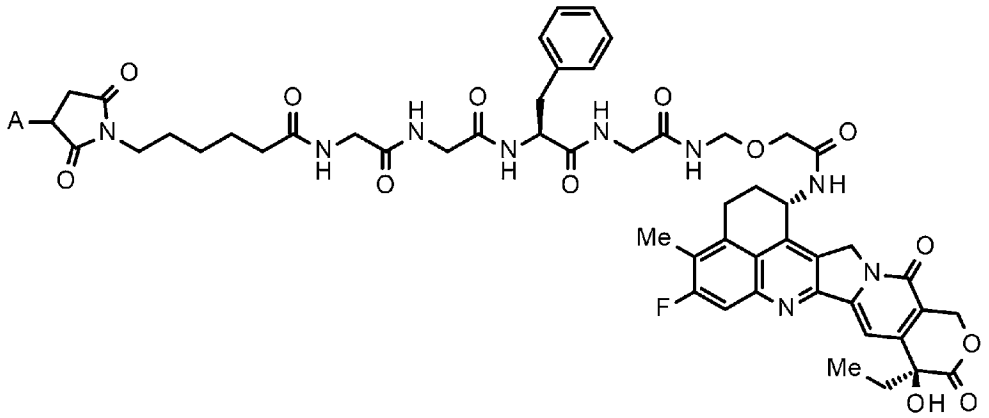
ずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項31] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、ｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（ＤＳ－６０００ａ）である、請求項１から３０のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項32] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化3]



（式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）

で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

[請求項33] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号１に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３２に記載の治療方法。

[請求項34] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ１、配列番号３に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＨ２及び配列番号４に記載のアミノ酸配列からなるＣＤ

ＲＨ３、及び、配列番号５に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ１、配列番号６に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ２及び配列番号７に記載のアミノ酸配列からなるＣＤＲＬ３を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３２又は３３に記載の治療方法。

[請求項35] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２８に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３２から３４のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項36] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３２から３５のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項37] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、
重鎖又は軽鎖が、Ｎ－結合型糖鎖付加、Ｏ－結合型糖鎖付加、Ｎ末のプロセッシング、Ｃ末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、Ｎ末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、Ｎ末グルタミンもしくはＮ末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における１つ又は２つのアミノ酸欠失からなる群より選択される１又は２以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３２から３６のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項38] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において１つ又は２つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３７に記載の治療方法。

[請求項39] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、２本の重鎖の双方でカルボキシル末端において１つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３８に記載の治療方法。

[請求項40] 欠失しているアミノ酸がリシンである、請求項３７から３９のいず

れか１項に記載の治療方法。

[請求項41] 抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項３７から４０のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項42] 前記抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの平均結合数が１から１０個の範囲である請求項３２から４１のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項43] 前記抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の１抗体あたりの平均結合数が７から８個の範囲である請求項３２から４１のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項44] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、請求項３２から４３のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項45] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、請求項３２から請求項４３のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項46] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項３２から４５のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項47] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項３２から４５のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項48] がんの治療のための請求項３２から４７のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項49] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性

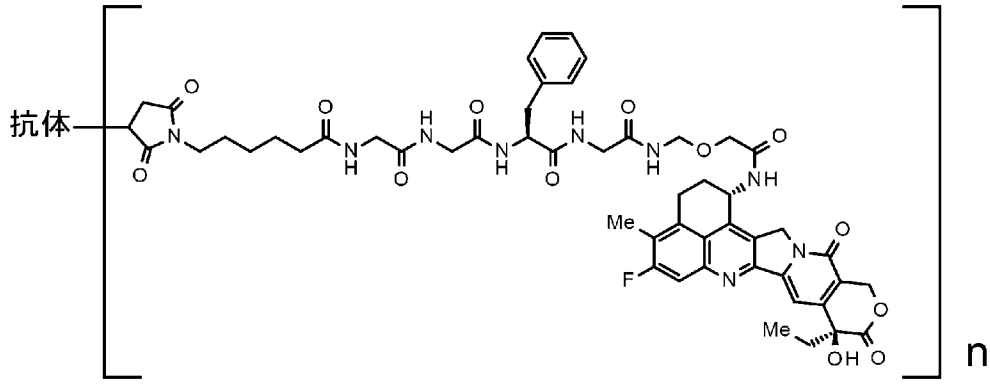
腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項３２から４７のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項50]　腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項３２から４７のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項51]　抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化4]



（式中、抗体は抗ＣＤＨ６抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、ｎは１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

[請求項52]　抗ＣＤＨ６抗体が、配列番号２９に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号３８に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項５１に記載の治療方法。

[請求項53] 抗ＣＤＨ６抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項５１又は５２に記載の治療方法。

[請求項54] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける１抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が７から８個の範囲である、請求項５１から５３のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項55] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン、ＮＫＴ２１５２、ＤＦＦ３３２、ＡＢ５２１、若しくはＢＰＩ－４５２０８０又はそれらの薬学上許容される塩である、請求項５１から５４のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項56] ＨＩＦ－２α阻害剤がベルズチファン又はその薬学上許容される塩である、請求項５１から５４のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項57] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項５１から５６のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項58] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＨＩＦ－２α阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項５１から５６のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項59] がんの治療のための請求項５１から５８のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項60] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん、上咽頭がん、前立腺がん及びｖｏｎ　Ｈｉｐｐｅｌ－Ｌｉｎｄａｕ病に関連したがんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項５１から５８の

いずれか１項に記載の治療方法。

[請求項61] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項５１から５８のいずれか１項に記載の治療方法。

[請求項62] 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、ｒａｌｕｄｏｔａｔｕｇｄｅｒｕｘｔｅｃａｎ（ＤＳ－６０００ａ）である、請求項３２から６１のいずれか１項に記載の治療方法。

[図1]
配列番号１：ヒトＣＤＨ６　ＥＣ３のアミノ酸配列

ＰＱＳＴＹＱＦＫＴＰＥＳＳＰＰＧＴＰＩＧＲＩＫＡＳＤＡＤＶＧＥＮＡＥＩＥＹＳＩＴＤＧＥＧＬＤＭＦＤＶＩＴＤＱＥＴＱＥＧＩＩＴＶＫＫＬＬＤＦＥＫＫＫＶＹＴＬＫＶＥＡＳＮＰＹＶＥＰＲＦＬＹＬＧＰＦＫＤＳＡＴＶＲＩＶＶＥＤＶＤＥＰＰＶＦ

[図2]
配列番号２：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列（ｃｈＧ０１９のＣＤＲＨ１のアミノ酸配列）

ＧＹＴＦＴＲＮＦＭＨ

[図3]
配列番号３：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列（ｃｈＧ０１９のＣＤＲＨ２のアミノ酸配列）

ＷＩＹＰＧＤＧＥＴＥ

[図4]
配列番号４：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列（ｃｈＧ０１９のＣＤＲＨ３のアミノ酸配列）

ＧＶＹＧＧＦＡＧＧＹＦＤＦ

[図5]
配列番号５：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列（ｃｈＧ０１９のＣＤＲＬ１のアミノ酸配列）

ＫＡＳＱＮＩＹＫＮＬＡ

[図6]
配列番号６：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列（ｃｈＧ０１９のＣＤＲＬ２のアミノ酸配列）

ＤＡＮＴＬＱＴ

[図7]
配列番号７：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列（ｃｈＧ０１９のＣＤＲＬ３のアミノ酸配列）

ＱＱＹＹＳＧＷＡ

[図8]

配列番号２７：抗ＣＤＨ６抗体重鎖のアミノ酸配列（ｈＨ０１重鎖全長のアミノ酸配列）

ＭＫＨＬＷＦＦＬＬＬＶＡＡＰＲＷＶＬＳＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫ
ＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＲＮＦＭＨＷＶＲＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＹＰＧＤＧＥ
ＴＥＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹ
ＣＡＲＧＶＹＧＧＦＡＧＧＹＦＤＦＷＧＱＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬ
ＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧ
ＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨ
ＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬ
ＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤ
ＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥ
ＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥ
ＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴ
ＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬ
ＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

シグナル配列（１－１９）、可変領域（２０－１４１）、定常領域（１４２－４７１）

[図9]

配列番号２８：抗ＣＤＨ６抗体重鎖可変領域のアミノ酸配列（ｈＨ０１重鎖可変領域のアミノ酸配列）

ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＲＮＦＭＨＷＶＲ
ＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＹＰＧＤＧＥＴＥＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴ
ＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＶＹＧＧＦＡＧＧＹＦＤＦＷＧＱ
ＧＴＬＶＴＶＳＳ

[図10]

配列番号２９：抗ＣＤＨ６抗体成熟重鎖のアミノ酸配列（シグナル配列を除く）（ｈＨ０１重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列）

ＥＶＱＬＶＱＳＧＡＥＶＫＫＰＧＡＳＶＫＶＳＣＫＡＳＧＹＴＦＴＲＮＦＭＨＷＶＲ
ＱＡＰＧＱＧＬＥＷＭＧＷＩＹＰＧＤＧＥＴＥＹＡＱＫＦＱＧＲＶＴＩＴＡＤＴＳＴ
ＳＴＡＹＭＥＬＳＳＬＲＳＥＤＴＡＶＹＹＣＡＲＧＶＹＧＧＦＡＧＧＹＦＤＦＷＧＱ
ＧＴＬＶＴＶＳＳＡＳＴＫＧＰＳＶＦＰＬＡＰＳＳＫＳＴＳＧＧＴＡＡＬＧＣＬＶＫ
ＤＹＦＰＥＰＶＴＶＳＷＮＳＧＡＬＴＳＧＶＨＴＦＰＡＶＬＱＳＳＧＬＹＳＬＳＳＶ
ＶＴＶＰＳＳＳＬＧＴＱＴＹＩＣＮＶＮＨＫＰＳＮＴＫＶＤＫＲＶＥＰＫＳＣＤＫＴ
ＨＴＣＰＰＣＰＡＰＥＬＬＧＧＰＳＶＦＬＦＰＰＫＰＫＤＴＬＭＩＳＲＴＰＥＶＴＣ
ＶＶＶＤＶＳＨＥＤＰＥＶＫＦＮＷＹＶＤＧＶＥＶＨＮＡＫＴＫＰＲＥＥＱＹＮＳＴ
ＹＲＶＶＳＶＬＴＶＬＨＱＤＷＬＮＧＫＥＹＫＣＫＶＳＮＫＡＬＰＡＰＩＥＫＴＩＳ
ＫＡＫＧＱＰＲＥＰＱＶＹＴＬＰＰＳＲＥＥＭＴＫＮＱＶＳＬＴＣＬＶＫＧＦＹＰＳ
ＤＩＡＶＥＷＥＳＮＧＱＰＥＮＮＹＫＴＴＰＰＶＬＤＳＤＧＳＦＦＬＹＳＫＬＴＶＤ
ＫＳＲＷＱＱＧＮＶＦＳＣＳＶＭＨＥＡＬＨＮＨＹＴＱＫＳＬＳＬＳＰＧＫ

[図11]

配列番号３６：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖のアミノ酸配列（ｈＬ０２軽鎖全長のアミノ酸配列）

ＭＶＬＱＴＱＶＦＩＳＬＬＬＷＩＳＧＡＹＧＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲ
ＶＴＩＴＣＫＡＳＱＮＩＹＫＮＬＡＷＹＱＱＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＮＴＬＱＴ
ＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＳＤＦＴＬＴＩＳＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＹＹＳＧ
ＷＡＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶ
ＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳ
ＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦ
ＮＲＧＥＣ

シグナル配列（１－２０）、可変領域（２１－１２８）、定常領域（１２９－２３３）

[図12]

配列番号３７：抗ＣＤＨ６抗体軽鎖可変領域のアミノ酸配列（ｈＬ０２軽鎖可変領域のアミノ酸配列）

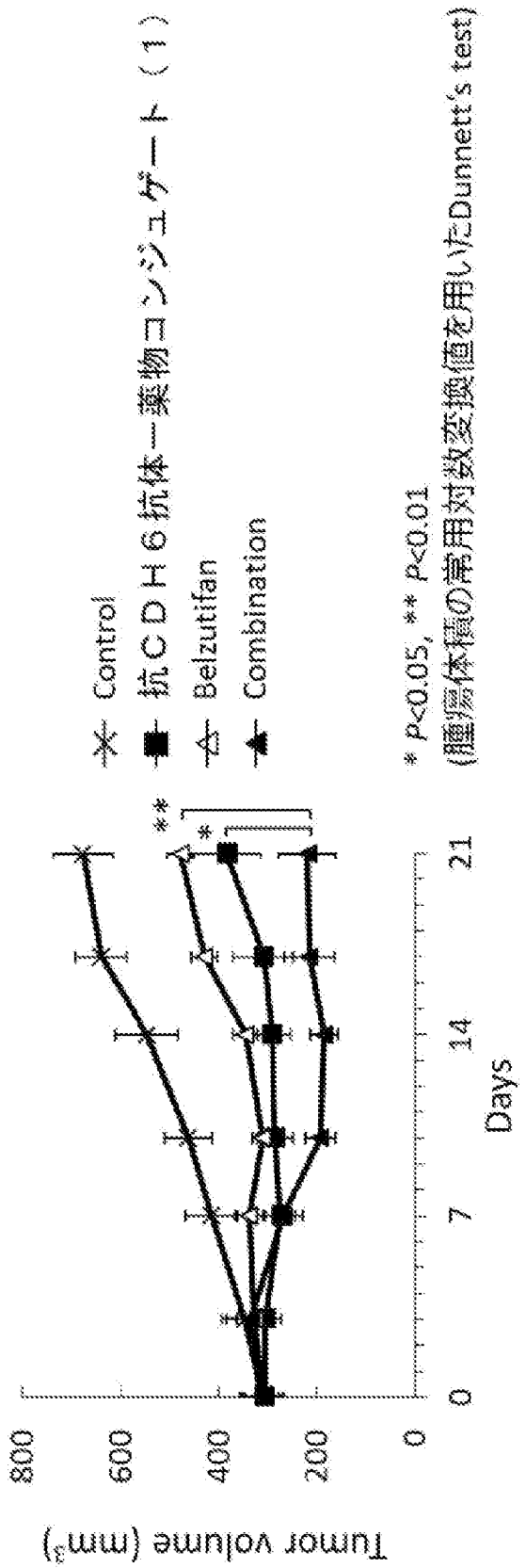
ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＫＡＳＱＮＩＹＫＮＬＡＷＹＱＱ
ＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＮＴＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＳＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＹＹＳＧＷＡＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴ

[図13]

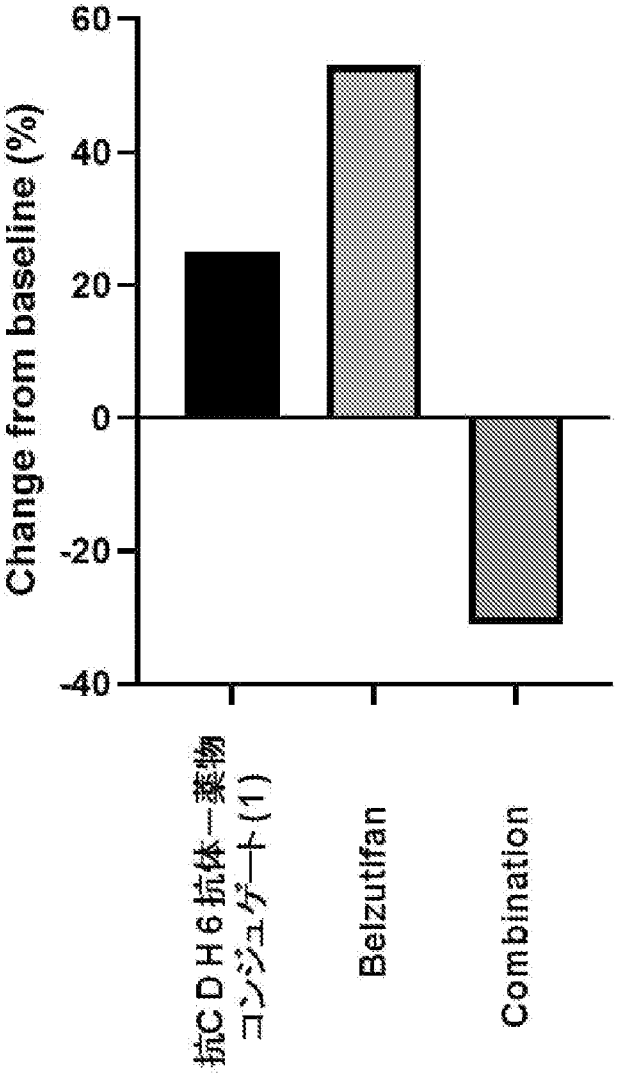
配列番号３８：抗ＣＤＨ６抗体成熟軽鎖のアミノ酸配列（シグナル配列を除く）（ｈＬ０２軽鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列）

ＤＩＱＭＴＱＳＰＳＳＬＳＡＳＶＧＤＲＶＴＩＴＣＫＡＳＱＮＩＹＫＮＬＡＷＹＱＱ
ＫＰＧＫＡＰＫＬＬＩＹＤＡＮＴＬＱＴＧＶＰＳＲＦＳＧＳＧＳＧＳＤＦＴＬＴＩＳ
ＳＬＱＰＥＤＦＡＴＹＦＣＱＱＹＹＳＧＷＡＦＧＱＧＴＫＶＥＩＫＲＴＶＡＡＰＳＶ
ＦＩＦＰＰＳＤＥＱＬＫＳＧＴＡＳＶＶＣＬＬＮＮＦＹＰＲＥＡＫＶＱＷＫＶＤＮＡ
ＬＱＳＧＮＳＱＥＳＶＴＥＱＤＳＫＤＳＴＹＳＬＳＳＴＬＴＬＳＫＡＤＹＥＫＨＫＶ
ＹＡＣＥＶＴＨＱＧＬＳＳＰＶＴＫＳＦＮＲＧＥＣ

[図14]


Control
抗ＣＤＨ６抗体―薬物コンジュゲート（１）
Belzutifan
Combination
* P<0.05, ** P<0.01
(腫瘍体積の常用対数変換値を用いたDunnett's test)
Tumor volume (mm3)
800
600
400
200
0
0
7
14
21
Days
**
*

[図15]


60
40
20
0
-20
-40
Change from baseline (%)
抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1)
Belzutifan
Combination

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/012972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i; ***A61K 31/277***(2006.01)i; ***A61K 31/4745***(2006.01)i; ***A61K 39/395***(2006.01)i; ***A61K 45/00***(2006.01)i; ***A61P 1/00***(2006.01)i; ***A61P 1/16***(2006.01)i; ***A61P 1/18***(2006.01)i; ***A61P 5/14***(2006.01)i; ***A61P 11/00***(2006.01)i; ***A61P 13/08***(2006.01)i; ***A61P 13/12***(2006.01)i; ***A61P 15/00***(2006.01)i; ***A61P 17/00***(2006.01)i; ***A61P 19/08***(2006.01)i; ***A61P 25/00***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***C07K 1/107***(2006.01)i; ***C07K 7/06***(2006.01)i; ***C07K 16/28***(2006.01)i; ***C12N 15/13***(2006.01)i

FI: A61K47/68; A61P17/00; A61K31/277; A61P35/00; A61P13/12; A61P15/00; A61P5/14; A61P1/16; A61P11/00; A61P25/00; A61P19/08; A61K45/00; A61P1/18; A61P1/00; A61P13/08; C07K16/28; C07K1/107; C07K7/06; C12N15/13; A61K39/395 D ZNA; A61K39/395 N; A61K31/4745

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/68; A61K31/277; A61K31/4745; A61K39/395; A61K45/00; A61P1/00; A61P1/16; A61P1/18; A61P5/14; A61P11/00; A61P13/08; A61P13/12; A61P15/00; A61P17/00; A61P19/08; A61P25/00; A61P35/00; C07K1/107; C07K7/06; C07K16/28; C12N15/13

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/130125 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 25 June 2020 (2020-06-25) claims, examples	1-62
Y	WO 2020/122034 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 18 June 2020 (2020-06-18) claims, examples	1-62

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 June 2024	**18 June 2024**

Name and mailing address of the ISA/JP	Authorized officer
Japan Patent Office (ISA/JP) **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/031936 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 13 February 2020 (2020-02-13) claims, examples	1-62
Y	WO 2018/212136 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 22 November 2018 (2018-11-22) claims, examples	1-62
Y	WO 2021/262563 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 30 December 2021 (2021-12-30) claims, examples	1-62
Y	WO 2020/097336 A1 (BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER) 14 May 2020 (2020-05-14) claims	1-62

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/012972

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
   a. ☑ forming part of the international application as filed.
   b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13*ter*.1(a)),
      ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.

2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/012972

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2020/130125 A1	25 June 2020	US 2022/0040324 A1	
		claims, examples	
		EP 3903828 A1	
		CN 113195000 A	
		KR 10-2021-0107069 A	
WO 2020/122034 A1	18 June 2020	US 2022/0023436 A1	
		claims, examples	
		EP 3909580 A1	
		CN 113271942 A	
		KR 10-2021-0102341 A	
WO 2020/031936 A1	13 February 2020	US 2021/0290775 A1	
		claims, examples	
		EP 3834843 A1	
		CN 112512587 A	
		KR 10-2021-0042120 A	
WO 2018/212136 A1	22 November 2018	US 2020/0171163 A1	
		claims, examples	
		EP 3626825 A1	
		CN 110651045 A	
		KR 10-2020-0006061 A	
WO 2021/262563 A1	30 December 2021	JP 2023-531675 A	
		US 2023/0210838 A1	
		EP 4168008 A1	
		KR 10-2023-0026493 A	
		CN 115803629 A	
WO 2020/097336 A1	14 May 2020	JP 2022-507294 A	
		US 2022/0119545 A1	
		EP 3876988 A1	
		CN 113382750 A	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/012972

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/277(2006.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 1/16(2006.01)i; A61P 1/18(2006.01)i; A61P 5/14(2006.01)i; A61P 11/00(2006.01)i; A61P 13/08(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 17/00(2006.01)i; A61P 19/08(2006.01)i; A61P 25/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07K 1/107(2006.01)i; C07K 7/06(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i

FI: A61K47/68; A61P17/00; A61K31/277; A61P35/00; A61P13/12; A61P15/00; A61P5/14; A61P1/16; A61P11/00; A61P25/00; A61P19/08; A61K45/00; A61P1/18; A61P1/00; A61P13/08; C07K16/28; C07K1/107; C07K7/06; C12N15/13; A61K39/395 D ZNA; A61K39/395 N; A61K31/4745

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K47/68; A61K31/277; A61K31/4745; A61K39/395; A61K45/00; A61P1/00; A61P1/16; A61P1/18; A61P5/14; A61P11/00; A61P13/08; A61P13/12; A61P15/00; A61P17/00; A61P19/08; A61P25/00; A61P35/00; C07K1/107; C07K7/06; C07K16/28; C12N15/13

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2020/130125 A1 (第一三共株式会社) 25.06.2020 (2020-06-25) 請求の範囲、実施例	1-62
Y	WO 2020/122034 A1 (第一三共株式会社) 18.06.2020 (2020-06-18) 請求の範囲、実施例	1-62
Y	WO 2020/031936 A1 (第一三共株式会社) 13.02.2020 (2020-02-13) 請求の範囲、実施例	1-62

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
05.06.2024	18.06.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
三上　晶子 4C 4042

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Y	WO 2018/212136 A1 (第一三共株式会社) 22.11.2018 (2018-11-22) 請求の範囲、実施例	1-62
Y	WO 2021/262563 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.) 30.12.2021 (2021-12-30) claims, Example	1-62
Y	WO 2020/097336 A1 (BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER) 14.05.2020 (2020-05-14) claims	1-62

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/012972

第Ⅰ欄　　ヌクレオチド又はアミノ酸配列（第１ページの１．ｃの続き）

1. この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下の配列表に基づき国際調査を行った。

a. ☑ 出願時における国際出願の一部を構成する配列表
b. ☐ 国際出願日後に、国際調査のために提出された配列表（ＰＣＴ規則13の3.1(a)）
☐ 配列表が出願時の国際出願の開示の範囲を超えるものではない旨の陳述書が添付されていた。

2. ☐ この国際出願で開示されたヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、この国際調査報告は、WIPO標準ST.26に準拠する配列表なしで有意義な国際調査をすることができる限度において作成された。

3. 補足意見:

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/012972

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2020/130125 A1	25.06.2020	US 2022/0040324 A1 claims, Example EP 3903828 A1 CN 113195000 A KR 10-2021-0107069 A	
WO 2020/122034 A1	18.06.2020	US 2022/0023436 A1 claims, Example EP 3909580 A1 CN 113271942 A KR 10-2021-0102341 A	
WO 2020/031936 A1	13.02.2020	US 2021/0290775 A1 claims, Example EP 3834843 A1 CN 112512587 A KR 10-2021-0042120 A	
WO 2018/212136 A1	22.11.2018	US 2020/0171163 A1 claims, Example EP 3626825 A1 CN 110651045 A KR 10-2020-0006061 A	
WO 2021/262563 A1	30.12.2021	JP 2023-531675 A US 2023/0210838 A1 EP 4168008 A1 KR 10-2023-0026493 A CN 115803629 A	
WO 2020/097336 A1	14.05.2020	JP 2022-507294 A US 2022/0119545 A1 EP 3876988 A1 CN 113382750 A	