

(21)申請案號：113109250

(22)申請日：中華民國 113 (2024) 年 03 月 13 日

(51)Int. Cl. : **A61K47/68 (2017.01)**

A61K39/395 (2006.01)

A61K38/17 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/03/14 日本

2023-039600

(71)申請人：日商第一三共股份有限公司(日本)DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
(JP)

日本

(72)發明人：長瀬翔太郎 NAGASE, SHOTARO (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

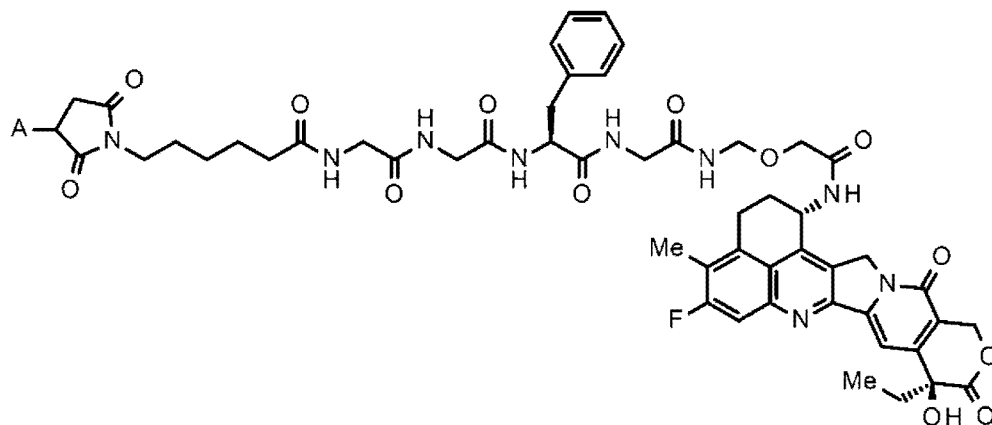
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：106 項 圖式數：15 共 192 頁

(54)名稱

抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑之組合

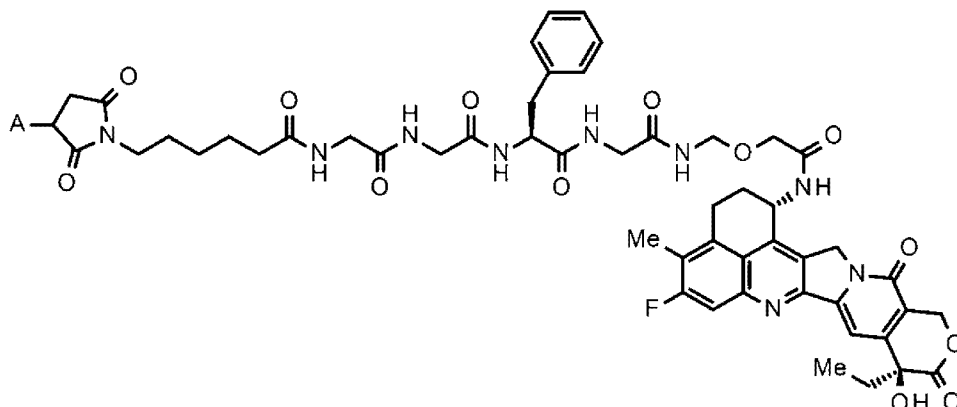
(57)摘要

本發明係提供醫藥組成物及治療方法，其特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予。提供醫藥組成物及治療方法，其特徵為下式所示的藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物、與 VEGF 抑制劑被組合而投予。



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】

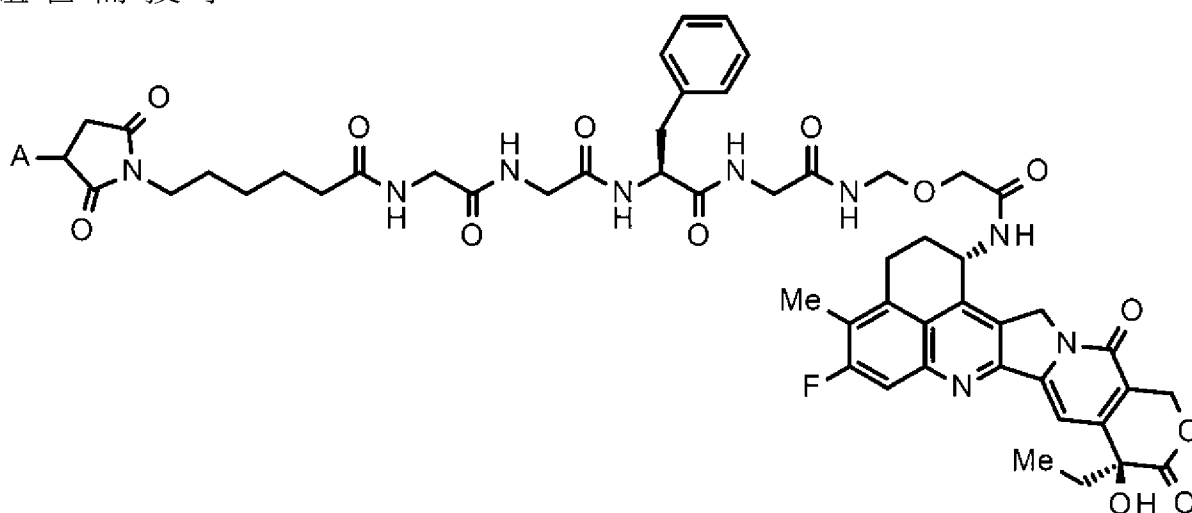
抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
AND VEGF INHIBITOR

【中文】

本發明係提供醫藥組成物及治療方法，其特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予。提供醫藥組成物及治療方法，其特徵為下式所示的藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物、與 VEGF 抑制劑被組合而投予。



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

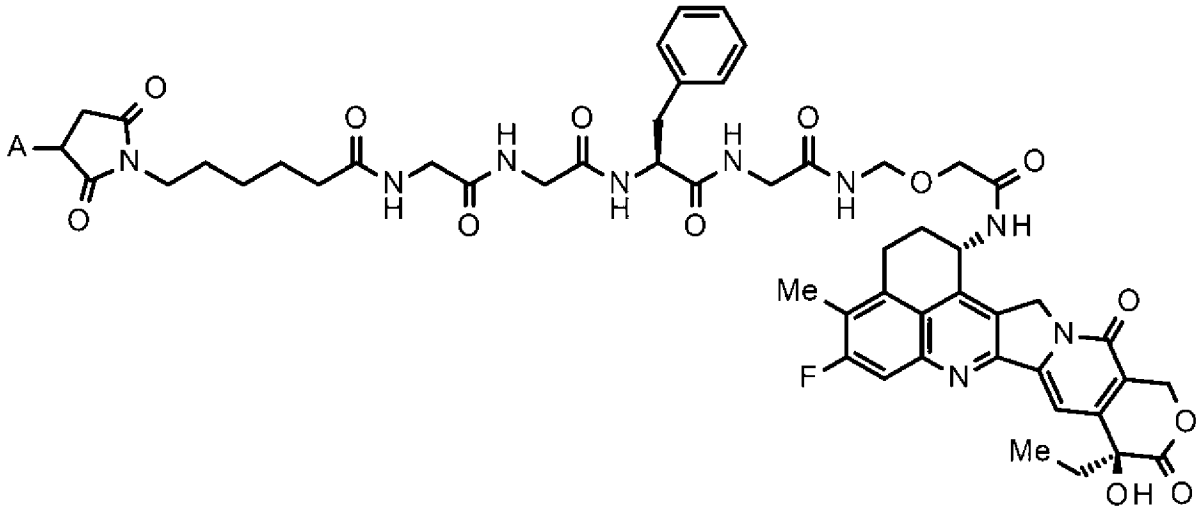
【指定代表圖】

無。

【 代 表 圖 之 符 號 簡 單 說 明 】

無 。

【 特 徵 化 學 式 】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
AND VEGF INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予的醫藥組成物、及/或一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至個體的治療方法。

【先前技術】

【0002】對於實體腫瘤的增殖，有助於營養物或氧供給及代謝老廢物排出之血管新生係重要的。血管內皮增殖因子 (Vascular Endothelial Growth Factor、VEGF)，特別是 VEGF-A，已被鑑定為用以誘導腫瘤血管新生的重要因子。VEGF 可藉由與 VEGF 受體的相互作用而活化內皮細胞之 VEGF 訊息傳遞，以刺激內皮細胞的增殖及生存，使血管的滲透性增加，並支持增殖腫瘤的代謝需求。已知 VEGF 抑制劑係藉由阻礙 VEGF 與 VEGF 受體之相互作用而阻礙血管新生並顯示抗腫瘤作用的藥劑。就此種 VEGF 抑制劑而言，可列舉抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質、包含抗 VEGF 結合域的雙特異性抗體等(非專利文獻 1~4)。

【0003】使具有細胞毒性之藥物與會與於癌細胞表面表現且可內化至細胞之抗原結合之抗體結合而成的抗體-藥物結合物(Antibody-Drug Conjugate；ADC)，因可將藥物選擇性地送達癌細胞，而可使藥物蓄積於癌細胞內且使癌細胞死亡。作為抗體-藥物結合物之一者，已知以抗 CDH6 抗體與為拓撲異構酶 I 抑制劑的依喜替康(exatecan)之衍生物作為構成要素的抗體-藥物結合物(專利文獻 1)。

【0004】然而，尚未公開發表在將上述之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑併用的情形有顯示優異的併用效果的試驗結果、或暗示該試驗結果之類的科學根據。

先前技術文獻

專利文獻

【0005】

專利文獻 1：國際公開第 2018/212136 號

非專利文獻

【0006】

非專利文獻 1：Garcia et al., Cancer Treat. Rev. (2020) 86: 102017.

非專利文獻 2：Geindreau et al. Int. J. Mol. Sci. (2021) 22(9): 4871.

非專利文獻 3：Esfandiari et al., Nat. Rev. Drug Discov. (2022) 21(6): 411-412.

非專利文獻 4：Xu et al., Cancer Lett. (2022) 538: 215699.

【發明內容】

發明概要

發明所欲解決的課題

【0007】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物(以依喜替康之衍生物作為構成要素的抗 CDH6 抗體-藥物結合物)已被確認及使單劑亦顯示優異的抗腫瘤效果。然而，期待獲得一種藉由與作用機制不同的其他抗癌劑組合使用，而複合地抑制癌細胞之增殖且能發揮更優異的抗腫瘤效果的治療法。

【0008】本發明之課題係提供：一種醫藥組成物，其特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予；及/或一種治療方法，其特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至個體。

用以解決課題之手段

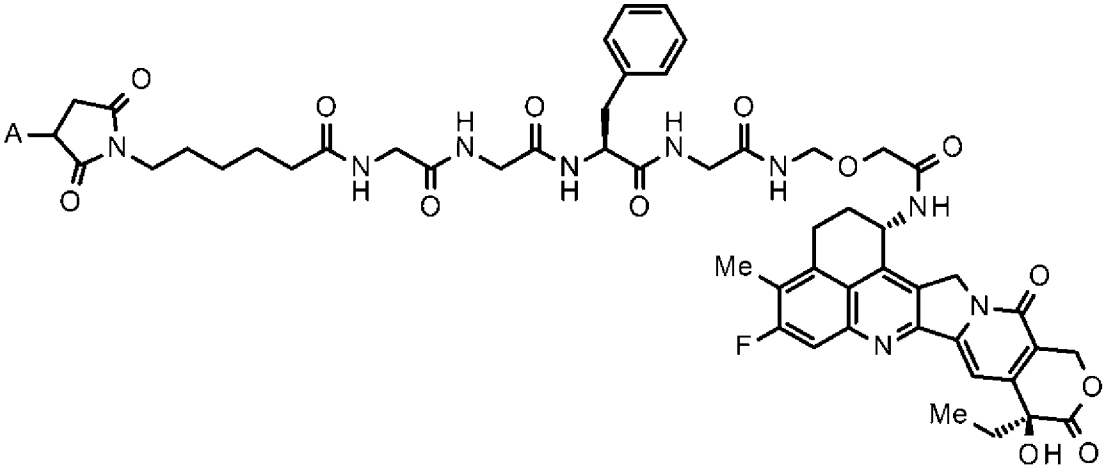
【0009】本發明人等為了解決上述課題而專心致力進行研討的結果，發現藉由特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，顯示出優異的併用效果(安全性高且顯著的抗腫瘤效果)，而完成了本發明。

【0010】即，本發明提供以下之[1]～[309]。

[1]一種醫藥組成物，其係包含抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，

該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體之機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物

【 0 0 1 1 】



【0012】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

[2]如[1]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入至細胞內的內化能力之抗體或該抗體的機能性片段。

[3]如[1]或[2]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 為選自由以下之(1)~(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的

CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，

該 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(7)由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(8)由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(9)由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[4]如[1]至[3]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(1)~(5)所組成的群組者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成

的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[5]如[1]至[4]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段。

[6]如[1]至[5]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係經人類化之抗體或該抗體的機能性片段。

[7]如[1]至[6]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含重鏈可變區以及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段，

該重鏈可變區為選自由以下之(1)～(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(4)對於在(1)～(3)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(5)在(1)～(4)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列，

該輕鏈可變區為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(8)對於在(6)～(7)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(9)在(6)～(8)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[8]如[1]至[7]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者的重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(3)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；或

(4)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

[9]如[1]至[8]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段。

[10]如[1]至[9]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者而成之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(2)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(3)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；或

(4)由序列識別號 35 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

[11]如[1]至[10]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段。

[12]如[1]至[11]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由以下所組成的群組之 1 或 2 個以上的修飾之抗體或該抗體的機能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端的加工處理、C 末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

[13]如[12]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係在重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[14]如[13]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係於 2 條重鏈的雙方在羧基末端有 1 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[15]如[12]至[14]中任一項記載之醫藥組成物，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

[16]如[12]至[15]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步被醯胺化之抗體或該抗體的機能性片段。

[17]如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組成物，其抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[18]如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[19]如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[20]如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[21]如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[22]如[1]至[16]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[23]如[1]至[22]中任一項記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[24]如[23]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[25]如[24]記載之醫藥組成物，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗(Bevacizumab)。

[26]如[23]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[27]如[26]記載之醫藥組成物，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗(Ramucirumab)。

[28]如[23]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[29]如[28]記載之醫藥組成物，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普(Aflibercept)。

[30]如[23]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[31]如[30]記載之醫藥組成物，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[32]如[1]至[31]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在

不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[33]如[1]至[31]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[34]如[1]至[33]中任一項記載之醫藥組成物，其用於癌症之治療。

[35]如[1]至[33]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[36]如[1]至[33]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤(Wilms' tumor)及神經母細胞瘤。

[37]如[1]至[33]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[38]如[1]至[33]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

[39]如[1]至[33]中任一項記載之醫藥組成物，其用於卵巢癌症之治療。

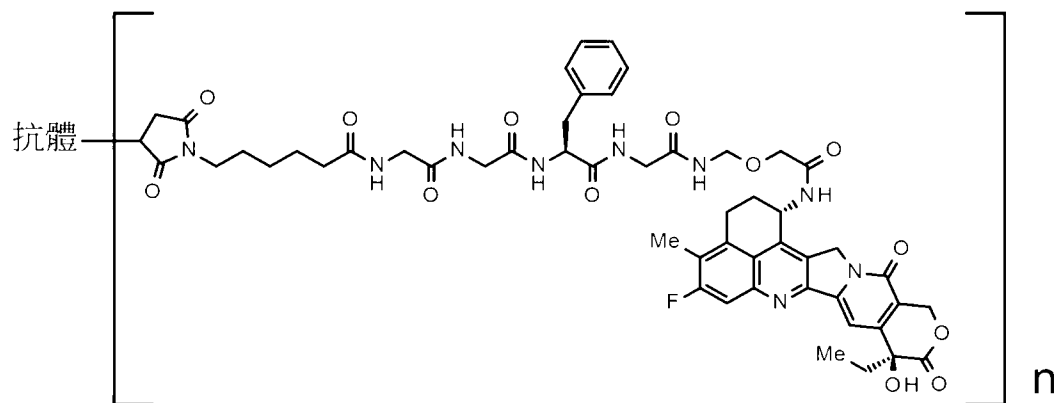
[40]如[39]記載之醫藥組成物，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[41]如[39]或[40]記載之醫藥組成物，其中卵巢癌為轉移性。

[42]一種醫藥組成物，其係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，

該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示的抗體-藥物結合物

【 0 0 1 3 】



【0014】(式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子藉由硫醚鍵而與抗體結合， n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[43]如[42]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體。

[44]如[42]或[43]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[45]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[46]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[47]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[48]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[49]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[50]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[51]如[42]至[50]中任一項記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、或包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[52]如[51]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[53]如[52]記載之醫藥組成物，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[54]如[51]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[55]如[54]記載之醫藥組成物，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[56]如[51]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[57]如[56]記載之醫藥組成物，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[58]如[51]記載之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[59]如[58]記載之醫藥組成物，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[60]如[42]至[59]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別

包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[61]如[42]至[59]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[62]如[42]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其用於癌症之治療。

[63]如[42]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[64]如[42]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[65]如[42]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[66]如[42]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

[67]如[42]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其用於卵巢癌症之治療。

[68]如[67]記載之醫藥組成物，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

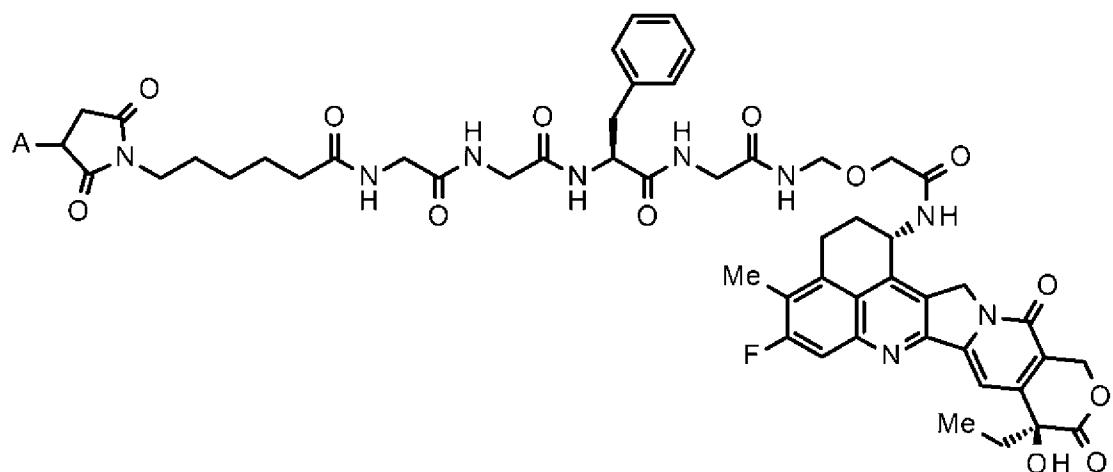
[69]如[67]或[68]記載之醫藥組成物，其中卵巢癌為轉移性。

[70]如[1]至[69]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(raludotatug deruxtecan)(DS-6000a)。

[71]一種治療方法，其係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至有必要治療的個體之治療方法，

該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物

【 0015 】



【 0016 】 (式 中 ， A 表 示 與 抗 CDH6 抗 體 或 該 抗 體 的 機 能 性 片 段 之 結 合 位 置) 。

[72]如 [71]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入至細胞內的內化能力之抗體或該抗體的機能性片段。

[73]如 [71]或 [72]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 為選自由以下之 (1) ~ (5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的

CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，

該 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(7)由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(8)由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(9)由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[74]如 [71]至 [73]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(1)~(5)所組成的群組者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的

CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[75]如[71]至[74]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段。

[76]如[71]至[75]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係經人類化之抗體或該抗體的機能性片段。

[77]如[71]至[76]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含重鏈可變區以及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段，

該重鏈可變區為選自由以下之(1)～(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(4)對於在(1)～(3)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(5)在(1)~(4)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列，

該輕鏈可變區為選自由以下之(6)~(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(8)對於在(6)~(7)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(9)在(6)~(8)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[78]如[71]至[77]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)~(4)之任一者的重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(3)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；或

(4)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

[79]如[71]至[78]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段。

[80]如[71]至[79]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者而成之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(2)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(3)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；或

(4)由序列識別號 35 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

[81]如[71]至[80]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段。

[82]如[71]至[81]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由以下所組成的群組之 1 或 2 個以上的修飾之抗體或該抗體的機能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端的加工處理、C 末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

[83]如[82]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係在重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[84]如[83]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係於 2 條重鏈的雙方在羧基末端有 1 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[85]如[82]至[84]中任一項記載之治療方法，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

[86]如[82]至[85]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈之羧基末

端的脯胺酸殘基進一步被醯胺化之抗體或該抗體的機能性片段。

[87]如[71]至[86]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[88]如[71]至[86]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[89]如[71]至[86]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[90]如[71]至[86]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[91]如[71]至[86]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[92]如[71]至[86]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[93]如[71]至[92]中任一項記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或含包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體的融合蛋白質。

[94]如[93]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[95]如[94]記載之治療方法，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[96]如[93]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[97]如[96]記載之治療方法，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[98]如[93]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[99]如[98]記載之治療方法，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[100]如[93]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[101]如[100]記載之治療方法，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[102]如[71]至[101]中任一項記載之治療方法，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑(作為有效成分)中，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[103]如[71]至[101]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[104]如[71]至[103]中任一項記載之治療方法，其用於癌症之治療。

[105]如 [71]至 [103]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[106]如 [71]至 [103]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[107]如 [71]至 [103]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[108]如 [71]至 [103]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

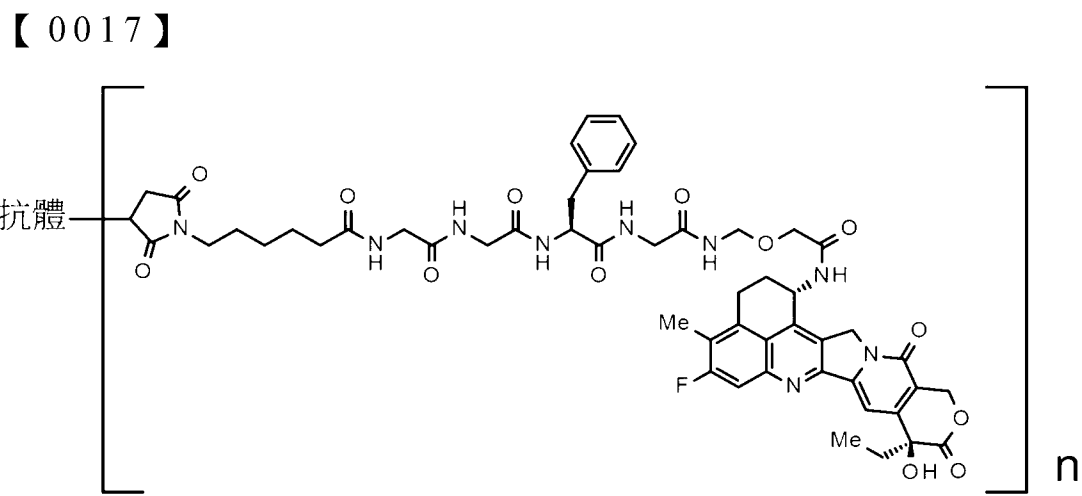
[109]如 [71]至 [103]中任一項記載之治療方法，其用於卵巢癌症之治療。

[110]如 [109]記載之治療方法，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[111]如 [109]或 [110]記載之治療方法，其中卵巢癌為轉移性。

[112]一種治療方法，其係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至有必要治療的個體之治療方法，

該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示的抗體-藥物結合物



【 0018 】 (式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子藉由硫醚鍵而與抗體結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[113]如 [112]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體。

[114]如[112]或[113]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[115]如[112]至[114]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[116]如[112]至[114]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[117]如[112]至[114]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[118]如[112]至[114]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[119]如[112]至[114]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[120]如[112]至[114]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[121]如[112]至[120]中任一項記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或含包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體的融合蛋白質。

[122]如[121]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[123]如[122]記載之治療方法，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[124]如[121]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[125]如[124]記載之治療方法，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[126]如[121]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[127]如[126]記載之治療方法，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[128]如[121]記載之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[129]如[128]記載之治療方法，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[130]如[112]至[129]中任一項記載之治療方法，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[131]如[112]至[129]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[132]如[112]至[131]中任一項記載之治療方法，其用於癌症之治療。

[133]如[112]至[131]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[134]如[112]至[131]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[135]如[112]至[131]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[136]如[112]至[131]中任一項記載之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

[137]如[112]至[131]中任一項記載之治療方法，其用於卵巢癌症之治療。

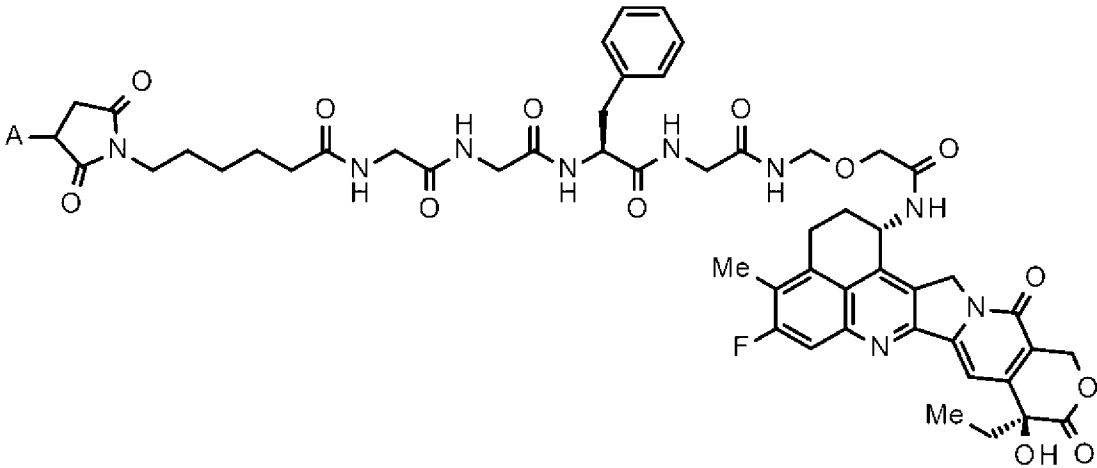
[138]如[137]記載之治療方法，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[139]如[137]或[138]記載之治療方法，其中卵巢癌為轉移性。

[140]如[71]至[139]中任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[141]一種抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其係下式所示藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其藉由與 VEGF 抑制劑組合投予而用以治療疾病

【 0 0 1 9 】



【0020】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

[142]如[141]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係會與序列識

別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入至細胞內的內化能力之抗體或該抗體的機能性片段。

[143]如[141]或[142]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 為選自由以下之(1)～(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，

該 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(7)由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(8)由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(9)由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[144]如[141]至[143]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(1)~(5)所組成的群組者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[145]如[141]至[144]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段。

[146]如[141]至[145]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係經人類化之抗體或該抗體的機能性片段。

[147]如[141]至[146]中任一項記載之抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含重鏈可變區以及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段，

該重鏈可變區為選自由以下之(1)～(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(4)對於在(1)～(3)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(5)在(1)～(4)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列，

該輕鏈可變區為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(8)對於在(6)～(7)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(9)在(6)～(8)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[148]如[141]至[147]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者的重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(3)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；或

(4)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

[149]如[141]至[148]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成

的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段。

[150]如[141]至[149]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者的重鏈及輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(2)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(3)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；或

(4)由序列識別號 35 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

[151]如[141]至[150]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段。

[152]如[141]至[151]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片

段，係重鏈或輕鏈受到選自由以下所組成的群組之 1 或 2 個以上的修飾之抗體或該抗體的機能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端的加工處理、C 末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

[153]如[152]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係在重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[154]如[153]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係於 2 條重鏈的雙方在羧基末端有 1 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[155]如[152]至[154]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

[156]如[152]至[155]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步被醯胺化之抗體或該抗體的機能性片段。

[157]如[141]至[156]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[158]如[141]至[156]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[159]如[141]至[156]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[160]如[141]至[156]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[161]如[141]至[156]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[162]如[141]至[156]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[163]如[141]至[162]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或含包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體的融合蛋白質。

[164]如[163]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[165]如[164]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[166]如[163]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[167]如[166]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[168]如[163]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[169]如[168]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[170]如[163]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[171]如[170]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[172]如[141]至[171]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[173]如[141]至[171]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[174]如[141]至[173]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於癌症之治療。

[175]如[141]至[173]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[176]如[141]至[173]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[177]如[141]至[173]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[178]如[141]至[173]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

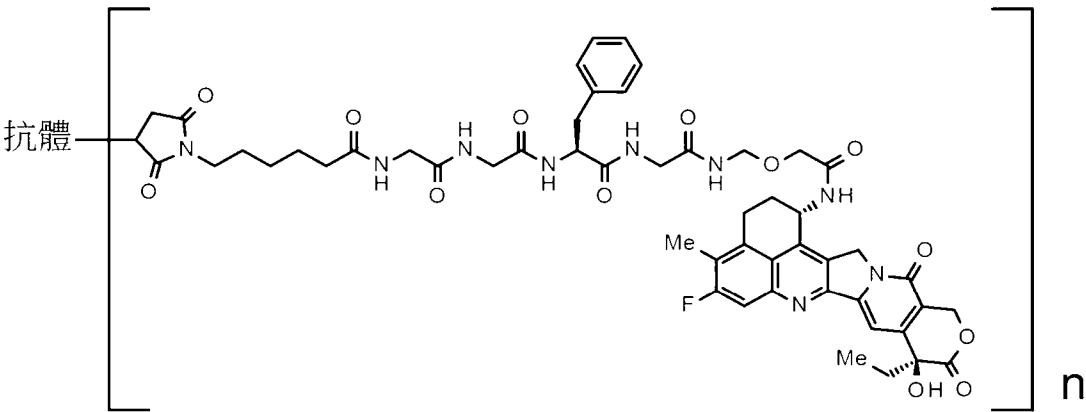
[179]如[141]至[173]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於卵巢癌症之治療。

[180]如[179]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[181]如[179]或[180]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中卵巢癌為轉移性。

[182]一種藉由與 VEGF 抑制劑組合投予而用以治療疾病之下式所示的抗 CDH6 抗體-藥物結合物

【 0021 】



【 0022 】 (式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子藉由硫醚鍵而與抗體結合， n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[183]如[182]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體。

[184]如[182]或[183]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[185]如[182]至[184]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[186]如[182]至[184]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[187]如[182]至[184]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[188]如[182]至[184]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[189]如[182]至[184]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[190]如[182]至[184]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[191]如[182]至[190]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[192]如[191]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[193]如[192]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[194]如[191]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[195]如[194]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[196]如[191]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[197]如[196]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[198]如[191]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[199]如[198]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[200]如[182]至[199]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[201]如[182]至[199]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[202]如[182]至[201]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於癌症之治療。

[203]如[182]至[201]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[204]如[182]至[201]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[205]如[182]至[201]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[206]如[182]至[201]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

[207]如[182]至[201]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於卵巢癌症之治療。

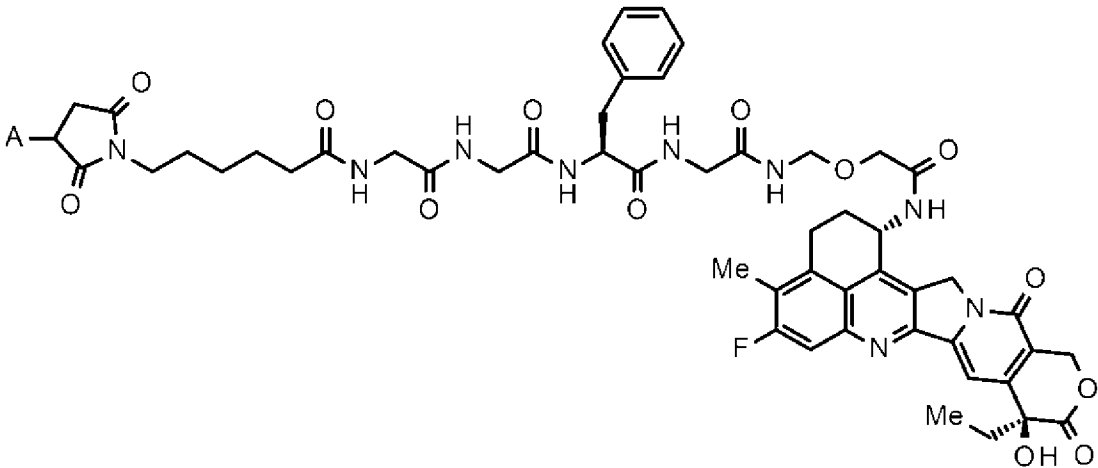
[208]如[207]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[209]如[207]或[208]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合
物，其中卵巢癌為轉移性。

[210]如[141]至[209]中任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[211]一種抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其用於製造藉由與 VEGF 抑制劑組合投予而用以治療疾病之醫藥，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物，係下式表示的藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物

【 0 0 2 3 】



【0024】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

[212]如[211]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入至細胞內的內化能力之抗體或該抗體的機能性片段。

[213]如[211]或[212]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 為選自由以下之(1)～(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，

該 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(7)由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(8)由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(9)由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[214]如[211]至[213]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段，

該 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 為選自由以下之(1)~(5)所組成的群組者：

(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成

的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3、及由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

[215]如 [211]至 [214]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段。

[216]如[211]至[215]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係經人類化之抗體或該抗體的機能性片段。

[217]如[211]至[216]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含重鏈可變區以及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段，

該重鏈可變區為選自由以下之(1)～(5)所組成的群組之任一者所記載者：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區；

(4)對於在(1)～(3)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(5)在(1)～(4)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列，

該輕鏈可變區為選自由以下之(6)～(9)所組成的群組之任一者所記載者：

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(8)對於在(6)～(7)之胺基酸序列中各 CDR 序列以外的框架區的序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列；及

(9)在(6)～(8)之胺基酸序列中於各 CDR 序列以外的框架區的序列有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[218]如[211]至[217]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者的重鏈可變區及輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

(3)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；或

(4)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

[219]如[211]至[218]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段。

[220]如[211]至[219]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含以下之(1)~(4)之任一者的重鏈及輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段：

(1)由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(2)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；

(3)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈；或

(4)由序列識別號 35 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

[221]如[211]至[220]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段。

[222]如[211]至[221]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由以下所組成的群組之 1 或 2 個以上的修飾之抗體或該抗體的機能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端的加工處理、C 末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

[223]如[222]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係在重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

[224]如[223]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係於 2 條重鏈的雙方在羧基末端有 1 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之機能性片段。

[225]如[222]至[224]中任一項記載之用途，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

[226]如[222]至[225]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步被醯胺化之抗體或該抗體的機能性片段。

[227]如[211]至[226]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1～10 個的範圍。

[228]如[211]至[226]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[229]如[211]至[226]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[230]如[211]至[226]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[231]如[211]至[226]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[232]如[211]至[226]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[233]如[211]至[232]中任一項記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[234]如[233]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[235]如[234]記載之用途，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[236]如[233]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[237]如[236]記載之用途，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[238]如[233]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[239]如[238]記載之用途，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[240]如[233]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[241]如[240]記載之用途，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[242]如[211]至[241]中任一項記載之用途，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[243]如[211]至[241]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[244]如[211]至[243]中任一項記載之用途，其用於癌症之治療。

[245]如[211]至[243]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨

肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[246]如[211]至[243]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[247]如[211]至[243]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[248]如[211]至[243]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

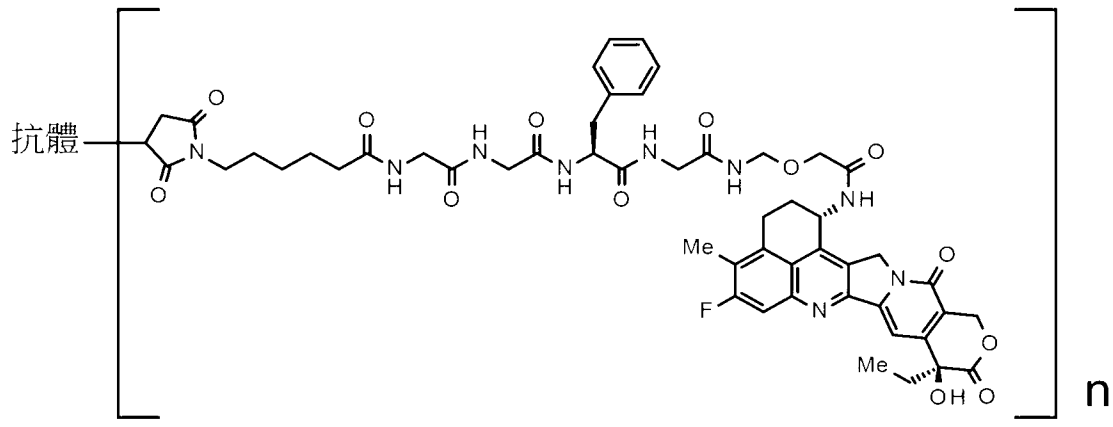
[249]如[211]至[243]中任一項記載之用途，其用於卵巢癌症之治療。

[250]如[249]記載之用途，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[251]如[249]或[250]記載之用途，其中卵巢癌為轉移性。

[252]一種下式所表示的抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其用於製造藉由與 VEGF 抑制劑組合投予而用以治療疾病之醫藥

【 0025 】



【 0026 】 (式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子藉由硫醚鍵而與抗體結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[253]如 [252]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體。

[254]如 [252]或 [253]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[255]如 [252]至 [254]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

[256]如 [252]至 [254]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個的範圍。

[257]如[252]至[254]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個的範圍。

[258]如[252]至[254]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

[259]如[252]至[254]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個的範圍。

[260]如[252]至[254]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[261]如[252]至[260]中任一項記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[262]如[261]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

[263]如[262]記載之用途，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

[264]如[261]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

[265]如[264]記載之用途，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

[266]如[261]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

[267]如[266]記載之用途，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

[268]如[261]記載之用途，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

[269]如[268]記載之用途，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

[270]如[252]至[269]中任一項記載之用途，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[271]如[252]至[269]中任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[272]如[252]至[271]中任一項記載之用途，其用於癌症之治療。

[273]如[252]至[271]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌。

[274]如[252]至[271]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

[275]如[252]至[271]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[276]如[252]至[271]中任一項記載之用途，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

[277]如[252]至[271]中任一項記載之用途，其用於卵巢癌症之治療。

[278]如[277]記載之用途，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

[279]如[277]或[278]記載之用途，其中卵巢癌為轉移性。

[280]如[211]至[279]中任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[281]一種醫藥製品，其係用以組合投予之含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的醫藥製品，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如 [1]至 [31]、[42]至 [59]及 [70]中任一項所定義。

[282]如 [281]記載之醫藥製品，其用於治療如 [34]至 [41]及 [62]至 [69]中任一項所定義的疾病。

[283]如 [281]或 [282]記載之醫藥製品，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[284]如 [281]或 [282]記載之醫藥製品，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[285]一種組合醫藥，其係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的組合醫藥，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如 [1]至 [31]、[42]至 [59]及 [70]中任一項所定義。

[286]如 [285]記載之醫藥製品，其用於治療如 [34]至 [41]及 [62]至 [69]中任一項所定義的疾病。

[287]如 [285]或 [286]記載之組合醫藥，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[288]如 [285]或 [286]記載之組合醫藥，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[289]一種醫藥的組合，其係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑之醫藥的組合，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如[1]至[31]、[42]至[59]及[70]中任一項所定義。

[290]如[289]記載之醫藥的組合，其用於治療如[34]至[41]及[62]至[69]中任一項所定義的疾病。

[291]如[289]或[290]記載之醫藥的組合，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[292]如[289]或[290]記載之醫藥的組合，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[293]一種用途，其係用以治療疾病之與 VEGF 抑制劑組合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如[1]至[31]、[42]至[59]及[70]中任一項所定義。

[294]如[293]記載之用途，其中疾病係如[34]至[41]及[62]至[69]中任一項所定義。

[295]如[293]或[294]記載之用途，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[296]如[293]或[294]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[297]一種醫藥，其係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的醫藥，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，且抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如[1]至[31]、[42]至[59]及[70]中任一項所定義。

[298]如[297]記載之醫藥，其用於治療如[34]至[41]及[62]至[69]中任一項所定義的疾病。

[299]如[297]或[298]記載之醫藥，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[300]如[297]或[298]記載之醫藥，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[301]一種醫藥組成物，其係含有(i)抗 CDH6 抗體-藥物結合物及(ii)VEGF 抑制劑的醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，且抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如[1]至[31]、[42]至[59]及[70]中任一項所定義。

[302]如[301]記載之醫藥組成物，其用於治療如[34]至[41]及[62]至[69]中任一項所定義的疾病。

[303]如[301]或[302]記載之醫藥組成物，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[304]如[301]或[302]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[305]一種套組，其係含有(i)包含抗 CDH6 抗體-藥物結合物的第一組成物及(ii)包含 VEGF 抑制劑的第二組成物之套組，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，且抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑係如[1]至[31]、[42]至[59]及[70]中任一項所定義。

[306]如[305]記載之套組，其用於治療如[34]至[41]及[62]至[69]中任一項所定義的疾病。

[307]如[305]或[306]記載之套組，其特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同時間被投予。

[308]如[305]或[306]記載之套組，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[309]一種治療方法，其係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至有必要治療的個體之癌症的治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物

及 VEGF 抑制劑係如 [1]至 [31]、[42]至 [59]及 [70]中任一項所定義。

發明之效果

【0027】依據本發明，可提供特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予之醫藥組成物、及/或特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至個體之治療方法。

【圖式簡單說明】

【0028】

圖 1 為呈示人類 CDH6 EC3 之胺基酸序列(序列識別號 1)的圖。

圖 2 為呈示抗 CDH6 抗體重鏈的 CDRH1 之胺基酸序列(序列識別號 2)的圖。

圖 3 為呈示抗 CDH6 抗體重鏈的 CDRH2 之胺基酸序列(序列識別號 3)的圖。

圖 4 為呈示抗 CDH6 抗體重鏈的 CDRH3 之胺基酸序列(序列識別號 4)的圖。

圖 5 為呈示抗 CDH6 抗體輕鏈的 CDRL1 之胺基酸序列(序列識別號 5)的圖。

圖 6 為呈示抗 CDH6 抗體輕鏈的 CDRL2 之胺基酸序列(序列識別號 6)的圖。

圖 7 為呈示抗 CDH6 抗體輕鏈的 CDRL3 之胺基酸序列(序列識別號 7)的圖。

圖 8 為呈示抗 CDH6 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 27)的圖。

圖 9 為呈示抗 CDH6 抗體重鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號 28)的圖。

圖 10 為呈示抗 CDH6 抗體成熟重鏈之胺基酸序列(序列識別號 29)的圖。

圖 11 為呈示抗 CDH6 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 36)的圖。

圖 12 為呈示抗 CDH6 抗體輕鏈可變區之胺基酸序列(序列識別號 37)的圖。

圖 13 為呈示抗 CDH6 抗體成熟輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 38)的圖。

圖 14 為呈示經皮下移植 OV-90 細胞的小鼠中，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)、及貝伐單抗各自的單劑投予組、以及抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用投予組之腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 15 為呈示經皮下移植 OV-90 細胞的小鼠中，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)、及貝伐單抗各自的單劑投予組、以及抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用投予組之以第 0 日的平均腫瘤體積作為基線之第 21 日的平均腫瘤體積之變化率的圖。

【實施方式】

用以實施發明之形態

【0029】以下，針對用以實施本發明之適合的形態進行說明。又，以下說明的實施形態係表示本發明之代表性的實施形態之一例，並不因此等而狹義解釋本發明的範圍。

【 0030 】

1. 定義

鈣黏蛋白 (cadherin) 係存在於細胞膜表面的糖蛋白質，因 N 末端側之細胞外域會鈣離子依賴性地彼此結合，而作為細胞間的接著分子發揮作用，又作為擔任細胞之間相互作用的訊息分子發揮作用。鈣黏蛋白超家族 (superfamily) 之中，被分類為傳統鈣黏蛋白的分子群係由細胞外 5 個細胞外域 (EC 域) 與 1 個跨膜區域、及細胞內域所構成的 1 次跨膜蛋白質。

CDH6 (Cadherin-6) 被分類於第 II 型鈣黏蛋白家族，為由 790 個胺基酸所構成的 1 次跨膜蛋白質，於細胞外持有 N 末端側，於細胞內持有 C 末端側。人類 CDH6 基因係於 1995 年首次被選殖 (Shimoyama Y, et al., Cancer Research, 2206-2211, 55, May 15, 1995)，可參照 NM_004932、NP_004923 (NCBI) 等之登錄號。序列識別號 1 記載之胺基酸序列為人類 CDH6 之細胞外域 3 (本說明書中，亦稱為 EC 域 3 或 EC 3) 之胺基酸序列。

【 0031 】本說明書中，「癌」與「腫瘤」係以相同意義使用。

本說明書中，所謂「基因」之用語不僅包含 DNA，亦包含其 mRNA、cDNA、及其 cRNA。

本說明書中，「CDH6」係可與 CDH6 蛋白質以相同意義使用。

本說明書中，「抗 CDH6 抗體」係表示會與 CDH6 (Cadherin-6) 特異性結合的抗體。抗 CDH6 抗體係

適合地為具有藉由與 CDH6 結合而內化至 CDH6 表現細胞的活性之抗體。

本說明書中，「抗體的機能性片段」係指亦稱為「抗體之抗原結合片段」，且具有與抗原之結合活性的抗體之部分片段，包含 Fab、F(ab')₂、Fv、scFv、diabody、線狀抗體及由抗體片段所形成的多特異性抗體等。又，Fab'，即將 F(ab')₂ 於還原條件下處理而成的抗體之可變區之一價片段，亦包含在抗體之抗原結合片段中。惟，只要具有與抗原的結合能力即可，並未限定於此等之分子。又，此等之抗原結合片段不僅包含將抗體蛋白質之全長分子以適當酵素處理者，亦包含使用經基因工程改變的抗體基因而於適當宿主細胞所產生的蛋白質。

【0032】本說明書中，「CDR」係意指互補性決定區(CDR；Complementarity Determining Region)。已知於抗體分子之重鏈及輕鏈分別有 3 處的 CDR。CDR 亦被稱為超可變區(hypervariable region)，位於抗體之重鏈及輕鏈的可變區內，為一次結構之變異性特別高的部位，於重鏈及輕鏈之多肽鏈的一次結構上，分別分離於 3 處。

在本說明書中，針對抗體之 CDR，將重鏈之 CDR 從重鏈胺基酸序列之胺基末端側標記為 CDRH1、CDRH2、CDRH3，將輕鏈之 CDR 從輕鏈胺基酸序列之胺基末端側標記為 CDRL1、CDRL2、CDRL3。此等之部位在立體結構上相互接近，且決定對於所結合之抗原的特異性。

本說明書中，「約」係表示相對於基準值而各自變動為加或減 10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%或 1%之值。適合地，「約」係表示相對於基準值而各自加或減 10%、5%或 1%的範圍。

本說明書中，「抵抗性」係指表示對利用抗癌劑的治療無反應的性質，亦可表現為「耐性」、「難治性」、「無反應性」、「不回應性」，又，因由於無反應而無法防止腫瘤的增殖，所以亦可表現為「不耐性」。又，在本發明中，「抵抗性」包含實施利用抗癌劑的治療後，患者的癌症對利用抗癌劑的治療為低感受性的情形、癌細胞並未消失或縮小的情形、無法獲得完全緩解(CR:Complete Response)或部分緩解(PR:Partial Response)的情形、及/或癌症在早期惡化的情形(例如，於卵巢癌 6 個月以內或未滿 6 個月)。

【0033】本說明書中，「化學療法」係表示使用為了治療癌症而使用之一種或多種化學療法劑的治療。

本說明書中，「化學療法劑」係表示用於為了治療癌症而使用之化學療法的藥劑。在化學療法劑中可列舉烷基化劑(例如，雙(2-氯乙基)甲胺(mechlorethamine)、環磷醯胺、依弗醯胺(ifosfamide)、黴法蘭(melphalan)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、六甲蜜胺(hexamethylmelamine)、噻替哌(thiotepa)、白消安(busulfan)、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈佐黴素(streptozotocin)、達卡巴仁(dacarbazine))；代謝拮抗劑

(例如，吉西他濱 (gemcitabine)、胺甲喋呤 (methotrexate)、氟尿嘧啶 (fluorouracil)、去氧氟尿苷 (doxifluridine)、卡培他濱 (capecitabine)、氟尿苷 (floxuridine)、阿糖胞苷 (cytarabine)、巯嘌呤 (mercaptopurine)、硫鳥嘌呤 (thioguanine)、噴司他丁 (pentostatin))；長春花生物鹼 (vinca alkaloids)(例如，長春花鹼 (vinblastine)、長春新鹼 (vincristine))；表鬼臼毒素 (epipodophyllotoxin)(例如，依托泊 (etoposide)、替尼泊甙 (teniposide))；抗生素 (例如，達克黴素 (dactinomycin)、正定黴素 (daunorubicin)、多柔比星 (doxorubicin)、博來黴素 (bleomycin)、普卡黴素 (plicamycin)、絲裂黴素 (mitomycin))；鉑化合物 (例如，順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (carboplatin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin))；紫杉烷 (例如，太平洋紫杉醇 (paclitaxel)、歐洲紫杉醇 (docetaxel))；蔥醌類 (例如，雙羥蔥醌 (mitoxantrone))；經取代脲類 (例如，羥基脲)；甲胍類 (例如，丙卡巴胍鹽酸鹽 (procarbazine hydrochloride))；維生素 A 代謝物 (例如，維 A 酸 (tretinoin))及其藥學上可容許的鹽等，若是為了化學療法而使用的藥劑則未特別限定。

【0034】本說明書中，「使用鉑的化學療法」係表示將一種或多種使用鉑的藥物與/不與使用鉑的藥物以外之一種或多種化學療法劑一起使用的癌症治療。

本說明書中，「使用鉑的藥物」係表示為了治療癌症而使用的鉑化合物。就使用鉑的藥物而言，可列舉順鉑、卡鉑及奧沙利鉑，但未限定於此等。

本說明書中，「癌症的復發」係表示在無法檢測到癌症的期間之後，癌症又回到與原發性腫瘤相同處或體內的別處。「癌症的復發」係基於以下之參考文獻而定義。

NCI 辭典，「復發(recurrence)」，NCI 辭典之術語：癌症(Cancer)[線上]，美國國家癌症研究所[2023-12-27 檢索]。由<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recurrence>檢索。

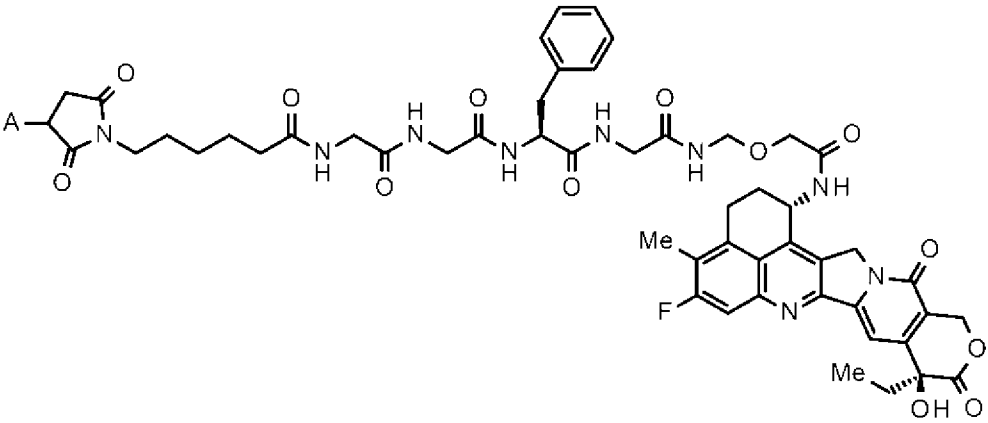
本說明書中，「化學療法方案」係表示定義藥物、投予量、頻率等之用於化學療法的治療計畫。例如，「包含使用鉑的藥劑之化學療法方案」係表示包含投予使用鉑的藥劑之化學療法方案，「包含使用鉑的藥劑及紫杉烷之化學療法方案」係表示包含投予使用鉑的藥劑及紫杉烷之化學療法方案。

【 0035 】

2.抗 CDH6 抗體-藥物結合物

於本發明所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，係下式所示的藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物

【 0036 】



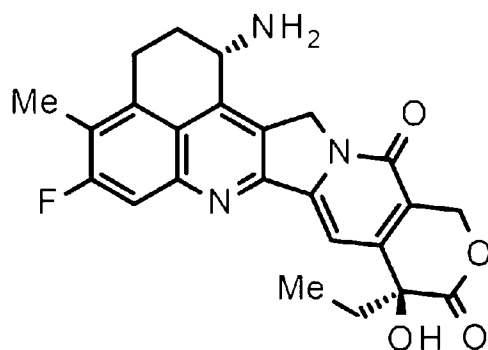
【0037】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

【0038】於本發明中，將抗體-藥物結合物之中由連接子及藥物所構成的部分結構稱為「藥物連接子」。此藥物連接子係與在抗體的鏈間之雙硫鍵部位(2 處的重鏈-重鏈間、及 2 處的重鏈-輕鏈間)產生的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基之硫原子)結合。

【0039】本發明之藥物連接子，係以為拓撲異構酶 I 抑制劑的依喜替康(IUPAC 名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氫-9-羥基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(亦可表示為化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作為構成要素。

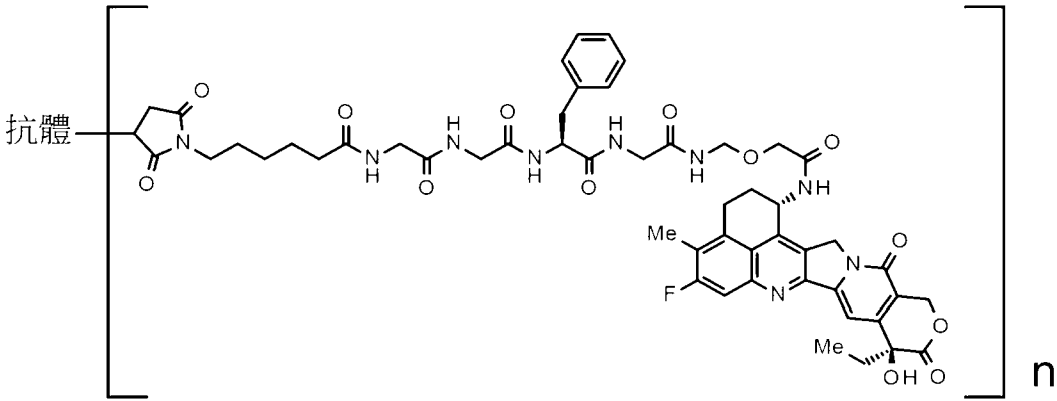
【0040】依喜替康係下式所示之具有抗腫瘤效果的喜樹鹼(camptothecin)衍生物。

【0041】



【0042】於本發明所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物亦可以下式表示。

【 0043 】

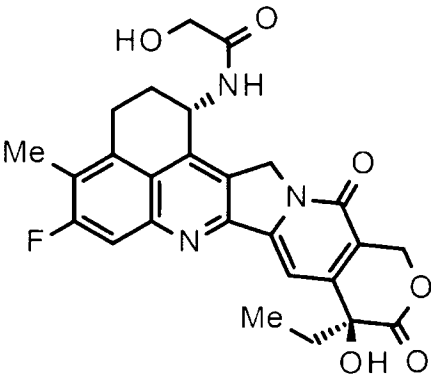


【 0044 】 此處，抗體為抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段(較佳為抗 CDH6 抗體)，藥物連接子藉由硫醚鍵與抗體結合(由式中的括弧內所示結構所表示的各個藥物連接子透過硫醚鍵而與前述抗體結合)。又，n 與所謂的平均藥物結合數(DAR；藥物對抗體比(Drug-to-Antibody Ratio))同意義，表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數。

【 0045 】 在一些實施形態中，抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(亦稱為 R-DXd 或 DS-6000a)。

【 0046 】 本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，於移行至癌細胞內之後連接子部分被切斷，

【 0047 】



【0048】而游離出上式所表示的化合物(以下，稱為化合物(A))。

【0049】上述化合物被認為是本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物之抗腫瘤活性的本體，已確認具有拓樸異構酶 I 抑制作用(Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

【0050】拓樸異構酶 I 藉由進行 DNA 之單股的切斷與再結合，而將 DNA 的高級結構(higher order structure)變換，為參與 DNA 的合成之酵素。所以，具有拓樸異構酶 I 抑制作用的藥劑，可藉由抑制 DNA 的合成，而在細胞週期的 S 期(DNA 合成期)使細胞分裂停止，且藉由誘導細胞凋亡所致細胞死亡，而抑制癌細胞增殖。

【0051】再者，本發明中使用的抗體-藥物結合物，亦已知具有旁觀者(bystander)抗腫瘤效果(Suzuki H, et al., Molecular Cancer Therapeutics, (2024) 23(3):257-271)。

【0052】此旁觀者抗腫瘤效果，係藉由本發明中使用的抗體-藥物結合物內化至標的表現癌細胞之後，上述化合物被游離，對於並未表現標的之近鄰的癌細胞亦造成抗腫瘤效果而發揮。

【0053】此旁觀者抗腫瘤效果，在本發明相關之抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑組合而使用的情形下，亦發揮優異的抗腫瘤效果。

【0054】就抗 CDH6 抗體-藥物結合物之其他例而言，若為會透過連接子結構部分使抗腫瘤化合物與抗 CDH6 抗體結合者則未特別限定，但可列舉例如 CUSP06、BSI-709、國際公開 2023/102875、國際公開 2023/104188 中記載者等。

【0055】

3.抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗體

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的 CDH6 抗體，可源自於任意之物種，但較適合地為源自人類、大鼠、小鼠、及兔的抗 CDH6 抗體。抗 CDH6 抗體源自人類以外的物種之情形，較佳為使用周知的技術而嵌合化或人類化。本發明之抗 CDH6 抗體可為多株抗體，亦可為單株抗體，但以單株抗體為較佳。

【0056】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較適合地為具有能以癌細胞為標的之性質者，且較佳為具備可辨識癌細胞之特性、可與癌細胞結合之特性、被攝入癌細胞內而內化之特性、及/或對於癌細胞之殺細胞活性等者。

【0057】抗體對癌細胞之結合性，可使用流式細胞分析技術來確認。往癌細胞內的抗體之攝入，可使用以下分析來確認：(1)使用會與治療抗體結合之二級抗體(螢光標識)，而將被攝入細胞內的抗體以螢光顯微鏡進行可視化之分析(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)；(2)使用會與治療抗體結合之二級抗體(螢光標識)，而測定被攝入細胞內的螢光量之分析

(Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004); 或(3)Mab-ZAP 分析，其係使用會與治療抗體結合之免疫毒素，而若被攝入細胞內則會釋出毒素，抑制細胞增殖(Bio Techniques 28: 162-165, January 2000)。就免疫毒素而言，亦能夠使用白喉毒素的催化活性區(catalytic region)與蛋白質 G 之重組複合蛋白質。

【0058】抗體之抗腫瘤活性，在活體外可藉由測定細胞增殖的抑制活性來確認。例如，可培養過度表現抗體之標的蛋白質的癌細胞株，以各種濃度對培養系統添加抗體，測定對於病灶形成、群落形成及球形體(spheroid)增殖的抑制活性。在活體內，則例如藉由對經移植高度表現標的蛋白質的癌細胞株之裸鼠投予抗體，且測定癌細胞的變化，而可確認抗腫瘤活性。

【0059】抗體本身具有抗腫瘤效果為較佳，但抗體-藥物結合物由於已結合會發揮抗腫瘤效果之化合物，因此抗體本身的抗腫瘤效果並非必要。從使抗腫瘤性化合物之細胞毒性(cytotoxicity)於癌細胞中特異性·選擇性地發揮之目的來看，抗體具有內化而移行至癌細胞內之性質為重要且較佳。

【0060】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，可藉由周知手段而取得。例如，可藉由使用此領域中通常實施的方法，將為抗原之多肽對動物進行免疫，且採集於活體內所產生的抗體並純化而獲得。抗原的來源並不限定於人類，亦可將源自小鼠、

大鼠等之人類以外的動物之抗原對動物進行免疫。於此情形，係藉由試驗會與所取得的異種抗原結合之抗體和人類抗原的交叉性，而可篩選能夠應用於人類之疾病的抗體。

【0061】又，亦可依照周知之方法(例如，Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p.495-497; Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，藉由使產生對抗抗原的抗體之抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合而建立融合瘤，得到單株抗體。

【0062】再者，可將編碼抗原蛋白質之基因利用基因操作而使宿主細胞產生，藉此獲得抗原。具體而言，如製作能夠表現抗原基因之載體，將其導入宿主細胞而使該基因表現，並純化所表現之抗原即可。藉由使用將利用上述基因操作而得之抗原表現細胞、或是表現抗原之細胞株對動物進行免疫的方法，亦可取得抗體。

【0063】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，係較佳為以使對於人類的異種抗原性下降等為目的而經人為性地改變之基因重組型抗體，例如嵌合(Chimeric)抗體、人類化(Humanized)抗體，或較佳為僅具有源自人類之抗體的基因序列之抗體，即人類抗體。此等之抗體可使用既知方法來製造。

【0064】就嵌合抗體而言，可列舉抗體的可變區與恆定區互為異種之抗體，例如於源自人類的恆定區接合源自小鼠或大鼠之抗體的可變區而成之嵌合抗體(*Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81, 6851-6855, (1984))。

【0065】就人類化抗體而言，可列舉僅將異種抗體的互補性決定區(CDR；complementarity determining region)併入源自人類之抗體而成的抗體(Nature(1986) 321, p.522-525)；藉由CDR移植法，而除了異種抗體之CDR的序列以外，亦將異種抗體之一部分的框架的胺基酸殘基移植至人類抗體而成的抗體(國際公開第90/07861號)；使用基因轉換突變誘發(gene conversion mutagenesis)策略而人類化而成的抗體(美國專利第5821337號)。

【0066】就人類抗體而言，可列舉使用具有包含人類抗體的重鏈與輕鏈之基因的人類染色體片段之人類抗體產生小鼠而作成的抗體(參照 Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等)。或者，亦可列舉藉由自人類抗體庫篩選之噬菌體展示所取得的抗體(參照 Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43(7), p.2301-2308；Carmen,S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203；Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p. 427-431等)。

【0067】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較適合地可列舉會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入細胞內的內化能力之抗體。就此種抗 CDH6 抗體而言，可列舉例如國際公開第 2018/212136 號中記載的抗體(H01L02、H02L02、H02L03、H04L02 等)。抗體「會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合」，係指與 CDH6 的其他細胞外域比較，該抗體會較強地結合 CDH6 的 EC3 域。

抗體之內化活性(內化能力)，可使用例如結合抑制蛋白質合成的毒素(皂草素(saporin))而成的試藥(例如，抗大鼠 IgG 試藥 Rat-ZA P(ADVANCED TARGETING SYSTEMS)、抗人類 IgG 試藥 Hum-ZAP(ADVANCED TARGETING SYSTEMS)等)來進行評價(參照國際公開第 2018/212136 號)。

【0068】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較適合地為經投予該抗體與皂草素標識抗大鼠 IgG 抗體或皂草素標識抗人類 IgG 抗體的 CDH6 表現細胞之生存率(以抗體未添加時之細胞生存率設為 100%的相對率所表示者)顯示 80%以下的抗體，更適合地為顯示 70%以下的抗體，進一步更適合地為顯示 60%以下的抗體。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較適合地為包含選自由以下(1)至(5)所組成的群組任一者記載之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的重

鏈、以及選自以下之(6)~(9)所組成的群組的任一者記載之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 輕鏈而成的抗體，：

(1) 由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(2) 由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(3) 由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(4) 由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

及(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；

(6)由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(7)由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

(8)由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；及(9)由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

【0069】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更適合地為包含以下重鏈以及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

【0070】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更較適合地為包含以下重鏈以及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

【0071】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更適合地為包含以下重鏈以及輕鏈

而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 9 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 12 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

【0072】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更較適合地為包含以下重鏈以及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 15 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 18 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更較適合地為包含以下重鏈以及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 21 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 24 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3。

【0073】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更進一步較適合地可列舉包含選自以下之(1)至(3)所組成的群組任一者記載之重鏈可變區的重鏈、以及選自以下之(4)至(6)所組成的群組任一者記載之輕鏈可變區的輕鏈之任意組合而成的抗體：(1)序列識別號 28、31 或 34 記載之胺基酸序列；(2)相對於上述(1)之胺基酸序列具有至少 95%以上的同一性的胺基酸序列(較佳為、相對於各 CDR 序列以外之框架區的序列具有至少 95%以上的序列同一性的胺基酸序列)；及(3)在上述(1)之胺基酸序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加而成的胺基酸序列；(4)序列識別號 37 或 40 記載之胺基酸序列；(5)相對於上述(4)之胺基酸序列具有至少 95%以上的同一性的胺基酸序列(較佳為相對於各 CDR 序列以外之框架區的序列具有至少 95%以上的序列同一性的胺基酸序列)；及(6)在上述(4)之胺基酸序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加而成的胺基酸序列。

【0074】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，更進一步較適合地可列舉包含以下重鏈及輕鏈而成之抗體：該重鏈為包含序列識別號 28 所示的重鏈可變區胺基酸序列的重鏈、包含序列識別號 31 所示的重鏈可變區胺基酸序列的重鏈、或包含序列識別號 34 所示的重鏈可變區胺基酸序列的重鏈，該輕鏈為包含序列識別號 37 所示的輕鏈可變區胺基酸序列的輕鏈或具有序列識別號 40 所示的輕鏈可變區胺基酸序列的輕鏈。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含以下重鏈及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含以下重鏈及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

【0075】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含以下重鏈及輕鏈而成之抗體：該重鏈包含由序列識別號 34 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含以下重鏈及輕鏈而成之抗體，該重鏈包含由序列識別號 31 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 40 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體、或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失之抗體。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體、或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失之抗體。

【0076】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含由序列識別號 35 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體、或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失之抗體。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更進一步較適合地，抗 CDH6 抗體為包含由序列識別號 32 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體、或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失之抗體。

藉由組合與上述之重鏈胺基酸序列及輕鏈胺基酸序列顯示高同一性的序列，而可選擇具有與上述之各抗體同等之生物活性的抗體。此種同一性，一般而言為 80% 以上之同一性，較適合地為 85% 以上之同一性，更適合地為 90% 以上之同一性，進一步較適合地為 95% 以上之同一性，最適合地為 99% 以上之同一性。

二種類之胺基酸序列間之同一性，可藉由使用 ClustalW version2 (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 version2.0」, Bioinformatics. 23(21):2947-2948)之系統內定參數(default parameter)來使序列對齊而決定。

【0077】在本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗體亦包含抗體之修飾體。該修飾體意指對本發明之抗體施予化學或生物學的修飾而成者。化學的修飾體中包含具有對胺基酸骨架的化學部分之鍵結、對 N-鍵結或 O-鍵結碳水化合物鏈的化學部分之鍵結的化學修飾體等。生物學的修飾體中包含經轉譯後修飾(例如，N 鍵結型或 O 鍵結型糖鏈附加、胺基末端或羧基末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化等)者，藉由使用原核生物宿主細胞使其表現而於 N 末端附加有甲硫胺酸殘基者等。又，為了可進行本發明相關之抗體或抗原的檢測或單離而被標識者，例如酵素標識體、螢光標識體、親和性標識體，亦包含於該修飾物

之意義中。此種本發明之抗體之修飾物係有用於抗體的安定性及血中滯留性之改善、抗原性之減輕、抗體或抗原之檢測或單離等。

【0078】又，能夠藉由調節與本發明之抗體結合的糖鏈修飾(糖苷化(glycosylation)、脫岩藻糖(fucose)化等)，而增強抗體依賴性細胞毒殺活性。就抗體之糖鏈修飾之調節技術而言，已知有國際公開第 99/54342 號、國際公開第 00/61739 號、國際公開第 02/31140 號、國際公開第 2007/133855 號、國際公開第 2013/120066 號等，但未限定於此等。本發明之抗體中亦包含該糖鏈修飾經調節的抗體。

【0079】又，已知哺乳類培養細胞所生產的抗體中，其重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失(Journal of Chromatography A, 705 : 129-134(1995))，又已知相同地，重鏈羧基末端之甘胺酸、離胺酸之 2 個胺基酸殘基缺失，且新位於羧基末端的脯胺酸殘基經醯胺化者(Analytical Biochemistry, 360 : 75-83(2007))。然而，此等重鏈序列之缺失及修飾對於抗體之抗原結合能力及效應機能(補體之活性化或抗體依賴性細胞毒殺作用等)並不造成影響。所以，本發明之抗體中亦包含受該修飾的抗體及該抗體之機能性片段，亦包含於重鏈羧基末端 1 或 2 個之胺基酸缺失的缺失體、及經醯胺化的該缺失體(例如，羧基末端部位之脯胺酸殘基經醯胺化的重鏈)等。但，只要保持抗原結合能力及效應機能，則本發明之抗體之重鏈之羧基末端的缺失體並未限於上述種類。

構成本發明相關之抗體的 2 條重鏈，可為選自包含完全長度及上述之缺失體之群組的重鏈之任一種，亦可為組合成任二種者。各缺失體之量比會受到產生本發明之抗體的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但本發明相關之抗體較適合地可列舉 2 條重鏈兩者中羧基末端的一個胺基酸殘基缺失者。本發明相關之抗體的重鏈羧基末端缺失的胺基酸較適合地可列舉離胺酸殘基。

【0080】就本發明之抗體的同型而言，可列舉例如 IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)等，但較適合地為 IgG1、IgG2 或 IgG4。

序列識別號 27 所示的 hH01 重鏈全長胺基酸序列中，由第 1～19 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 20～141 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為可變區，由第 142～471 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為恆定區。

序列識別號 30 所示的 hH02 重鏈全長胺基酸序列中，由第 1～19 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 20～141 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為可變區，由第 142～471 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為恆定區。

序列識別號 33 所示的 hH04 重鏈全長胺基酸序列中，第 1～19 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 20～141 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為可變區，由第 142～471 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為恆定區。

序列識別號 36 所示的 hL02 輕鏈全長胺基酸序列中，由第 1～20 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 21～128 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為可變區，由第 129～233 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為恆定區。

序列識別號 39 所示的 hL03 輕鏈全長胺基酸序列中，由第 1～20 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 21～128 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為可變區，由第 129～233 號之胺基酸殘基所構成的胺基酸序列為恆定區。

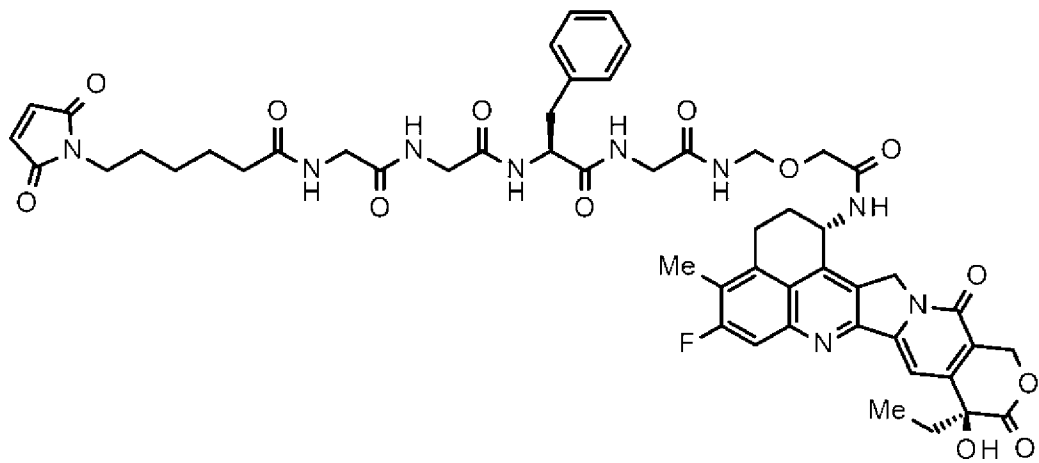
【 0081 】 在一些實施形態中，本發明中使用的抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物中的抗體為瑞魯妥塔單抗 (raludotatug)。

【 0082 】

4. 抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物之製造

本發明之抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物之製造所使用的藥物連接子中間體為下式所示。

【 0083 】



【0084】上述之藥物連接子中間體可以所謂 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯基丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺酸醯胺的化學名表示，且可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號、及國際公開第 2019/044947 號等之記載而製造。

【0085】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物係可藉由使前述之藥物連接子中間體與具有硫醇基(或亦稱為硫氫基)的抗 CDH6 抗體反應而製造。

【0086】具有硫氫基的抗 CDH6 抗體可藉由所屬技術領域中具有通常知識者周知之方法獲得(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996))。例如，可相對於抗體內鏈間雙硫鍵每 1 個，而使用 0.3 至 3 莫耳當量之參(2-羧基乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)等之還原劑，在含乙二胺四乙酸(EDTA)等之螯合劑的緩衝液中，使與抗 CDH6 抗體反應，以獲得具有抗體內鏈間雙硫鍵部分或完全被還原的硫氫基的抗 CDH6 抗體。

【0087】再者，可對具有硫氫基的抗 CDH6 抗體每 1 個，使用 2 至 20 莫耳當量之藥物連接子中間體，而製造每 1 個抗 CDH6 抗體有 2 個至 8 個之藥物結合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物。

【0088】所製造的抗 CDH6 抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥物結合數的算出，例如可藉由以下方法進行：藉由測量 280nm 及 370nm 之二波長中的抗體-藥物結合物與其之結合前驅體的 UV 吸光度而算出的方法(UV 法)；將抗體-藥物結合物以還原劑處理，並將獲得的各片段藉由 HPLC 測定來定量而算出的方法(HPLC 法)。

【0089】抗體與藥物連接子中間體之結合，及抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥物結合數的算出，可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號、國際公開第 2018/135501 號、及國際公開第 2018/212136 號等之記載而實施。

【0090】在某實施形態中，於本發明所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體分子的藥物連接子之平均結合數，較適合地為 1 至 10，更適合地為 2 至 8，進一步較適合地為 5 至 8，更進一步較適合地為 7 至 8，更進一步較適合地為 7.5 至 8，更進一步較適合地為約 8。

【0091】在其他之實施形態中，於本發明所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體分子的藥物或結合的藥物連接子之數目，較適合地為 2 至 8 的範圍內之整數，更適合地為 2、4、6 或 8，更進一步較適合地為 8。

抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物可參考國際公開第 2018/212136 號等之記載而製造。

【0092】

5. VEGF 抑制劑

於本發明中，「VEGF 抑制劑」係表示抑制 VEGF 與 VEGF 受體之相互作用的藥劑。

【0093】本發明中的 VEGF 抑制劑，若為具有上述之性質的藥劑則未特別限制，但可為抗體、抗體的機能性片段、融合蛋白質、免疫黏附素 (immunoadhesin)、核酸、寡核苷酸、適體 (aptamer)、多肽或低分子化合物。本發明中的 VEGF 抑制劑較適合地為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。於本發明中，「抗 VEGF 抗體」係表示會與 VEGF 特異性結合的抗體或該抗體的機能性片段。

於本發明中，「抗 VEGF 受體抗體」係表示會與 VEGF 受體特異性結合的抗體或該抗體的機能性片段。

於本發明中，「包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質」係表示具有源自 VEGF 受體細胞外域之 VEGF 結合域 (亦包含該 VEGF 結合域的變異體) 的融合蛋白質。

於本發明中，「包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體」係表示具有對至少 2 個不同部位的結合特異性的抗體或該抗體的機能性片段，且該結合特異性之至少一者為對 VEGF 之結合特異性的抗體或該抗體的機能性片段。

【0094】於本發明中，「包含抗 VEGF 結合域的雙特異性抗體」係表示具有對 2 個不同部位的結合特異性的抗體或該抗體的機能性片段，且該結合特異性之至少一者為對 VEGF 之結合特異性的抗體或該抗體的機能性片段。

本發明中的 VEGF 抑制劑更適合地為抗 VEGF 抗體。

本發明中的抗 VEGF 抗體較適合地為貝伐單抗或賽伐珠單抗(Sevacizumab)，更適合地為貝伐單抗。

本發明中的 VEGF 抑制劑更適合地為抗 VEGF 受體抗體。

本發明中的抗 VEGF 受體抗體較適合地為雷莫司單抗。

本發明中的 VEGF 抑制劑更適合地為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。本發明中的包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質較適合地為阿柏西普(Aflibercept)。

本發明中的 VEGF 抑制劑更適合地為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體，進一步更適合地為包含抗 VEGF 結合域的雙特異性抗體。

本發明中的包含抗 VEGF 結合域的雙特異性抗體係適合地為依沃西單抗(Ivonescimab)(非專利文獻 3)、CTX-009(亦稱為 ABL-001，非專利文獻 4)、BI836880(Clin. Exp. Metastasis (2020) 37(6):637-648.)、那賽昔珠單抗(Navicixizumab)(非專利文獻 3)、伐努賽珠單抗

(Vanucizumab)(非專利文獻 4)、PM8002(Journal of Clinical Oncology 41, no. 16_suppl (June 01, 2023) 2536-2536.)。

【0095】本發明之醫藥組成物可作為包含藥學上可容許的載劑、稀釋劑、助溶劑、乳化劑、保存劑、輔助劑等的藥學的組成物而被投予。「藥學上可容許的載劑」等可因應對象疾病的種類、藥劑的投予形態而自廣泛範圍適當選擇。就「藥學上可容許的載劑」等而言，可列舉例如經滅菌液體。在此處於液體中，可包含例如，水及油(石油、動物起源、植物起源、或合成起源的油)。油可為例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。在上述藥學的組成物被靜脈內投予的情形，水為較代表性者。食鹽水溶液、以及右旋糖水溶液及甘油水溶液亦可作為前述液體，特別是用於注射用溶液來使用。適當的藥學的賦形劑可從此領域中周知者適當選擇。適當的「藥學上可容許的載劑」等之例，係記載於 E. W. Martin 的「Remington's Pharmaceutical Sciences」。該調配係對應投予態樣。

【0096】本發明之抗腫瘤劑的投予方法可適當選擇，但可採用例如注射投予、局部注入、腹腔內注入、選擇性靜脈內注入、靜脈注射、皮下注射、臟器灌流液注入等。投予係例如可為利用注入或單次快速注射(bolus injection)者。又，注射用之溶液可使用包含鹽溶液、葡萄糖溶液、或鹽水與葡萄糖溶液的混合物、各種之緩衝液等的載劑而製劑化。又亦可利用以粉末狀態進

行製劑化，且於使用時與前述液體載劑混合而調製注射液的方式。在特定的較佳實施形態中，本發明中所使用的抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑之投予為利用注入者。非經口的投予為較佳投予途徑。

【0097】關於其他投予方法，亦可與製劑開發一同適當選擇。例如，於經口投予之情形，可應用經口液劑或散劑、丸劑、膠囊劑及錠劑等。於經口液劑之情形，作為如懸浮劑及糖漿劑等之經口液體調整物，可使用水、蔗糖、山梨醇、果糖等之醣類；聚乙二醇等之二醇類；芝麻油、大豆油等之油類；對羥苯甲酸烷酯等之防腐劑；草莓風味、薄荷等之風味劑類等而製造。散劑、丸劑、膠囊劑及錠劑可使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇等之賦形劑；澱粉、海藻酸鈉等之崩散劑；硬脂酸鎂、滑石等之潤滑劑；聚乙烯醇、羥丙基纖維素、明膠等之結合劑；脂肪酸酯等之表面活性劑；甘油等之塑化劑等而製劑化。於容易投予的觀點，錠劑及膠囊劑為較佳的單位投予形態。於製造錠劑或膠囊劑之際，係使用固體之製劑載劑。

【0098】

6.醫藥

以下，針對特徵為本發明相關之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予之醫藥組成物及治療方法進行說明。

本發明包含一種醫藥組成物，其包含組合 VEGF 抑制劑而使用、或與 VEGF 抑制劑被組合而投予之抗 CDH6 抗體-藥物結合物。

【0099】本發明之醫藥組成物及治療方法，可特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在各別不同的製劑中作為有效成分，且於同時(若為所屬技術領域中具通常知識者當可理解「於同時」有為「於幾乎同時」之情形，亦有並非「於幾乎同時」之情形)或於不同時間被投予，亦可特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在單一製劑中作為有效成分而投予。

【0100】又，本發明之醫藥組成物及治療方法亦可組合本發明中使用的 VEGF 抑制劑中的 2 種類以上而投予。

【0101】本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於用以治療癌症，較適合地可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌及鼻咽癌所組成的群組之至少一者，更適合地可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經

膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤所組成的群組之至少一者，更進一步較適合地可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤所組成的群組之至少一者之癌症。

【0102】本發明之醫藥組成物及治療方法，更進一步較適合地可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌所組成的群組的至少一者之癌症。

本發明之醫藥組成物及治療方法，更進一步較適合地可使用於用以治療選自由卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤所組成的群組之至少一者之癌症，更進一步較適合地可使用於用以治療卵巢癌症，更進一步較適合地可使用於用以治療上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌症。

成為本發明之醫藥組成物及治療方法之對象的癌症，較適合地可列舉轉移性之癌症。

本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於用以治療HRD(同源重組修復缺失(homologous recombination deficiency)，亦有時稱為相同重組修復缺損、相同重組修復異常等)之癌症，較適合地可使用於用以治療HRD之卵巢癌症。HRD之癌症係表示呈現透過相同重組來修復DNA雙股切斷之能力受損的癌症。HRD之卵巢癌係指呈現透過相同重組來修復DNA雙股切斷之能力受損的卵巢癌。

【0103】本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於用以治療 HRP(同源重組能力(homologous recombination proficiency)，亦有時稱為 HRD-negative、相同重組熟練等)之癌症，較適合地可使用於用以治療 HRP 之卵巢癌症。HRP 之癌症係表示保持透過相同重組來適當進行 DNA 修復(亦稱為 homologous recombination DNA repair、homologous recombination repair)之能力的癌症。HRP 之卵巢癌係表示保持透過相同重組來適當進行 DNA 修復(亦稱為 homologous recombination DNA repair、homologous recombination repair、HRR)之能力的卵巢癌。

【0104】本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於用以治療對使用鉑的化學療法有抵抗性的癌症。

本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於用以治療對使用鉑的藥劑及含紫杉烷的化學療法有抵抗性的癌症。

本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於用以治療在本發明之醫藥組成物之投予或治療前顯示復發的癌症。

前述癌症之復發可發生在包含使用鉑的藥劑之化學療法方案結束後起 6 個月(或約 6 個月)以內。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑之化學療法方案結束後起未滿 6 個月(或約 6 個月)。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑及紫杉烷之化學療法方案結束後起 6 個月(或約 6 個月)以內。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑及紫杉烷之化學療法方案結束後起未滿 6 個月(或約 6 個月)。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑之化學療法方案結束後起 6 個月(或約 6 個月)以後。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑之化學療法方案結束後起 6 個月(或約 6 個月)後。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑及紫杉烷之化學療法方案結束後起 6 個月(或約 6 個月)以後。

前述癌症之復發可發生於包含使用鉑的藥劑及紫杉烷之化學療法方案結束後起 6 個月(或約 6 個月)後。

【0105】本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物可適合使用於癌症中已確認 CDH6 的表現之情形。

CDH6 的腫瘤標記之有無，可藉由下列確認，例如，從癌患者採集腫瘤組織，將經福馬林固定石蠟包埋的檢體(FFPE)，以利用免疫組織化學(IHC)法或流式細胞儀、西方墨點法等基因產物(蛋白質)層級的檢查、或利用原位雜交法(ISH)或定量的 PCR 法(q-PCR)、微陣列解析等的基因之轉錄層級的檢查，或者亦可從癌患者採集無細胞血中循環腫瘤 DNA(ctDNA)，藉由使用次世代定序(NGS)等的方法的檢查而確認。

【0106】本發明之醫藥組成物及治療方法係可適合對哺乳動物使用，但更適合地為對人類使用。

【0107】本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果可藉由下列確認，例如，作成將癌細胞移植至被檢動物的模型，測量施予本發明之醫藥組成物及治療方法

的腫瘤體積的減少或延命效果。而且，藉由與本發明中使用的抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑各自之單獨投予的抗腫瘤效果作比較，可確認本發明中使用的抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的併用效果。

【0108】又，本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果係可於臨床試驗中，藉由固體腫瘤的療效評價標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)) 評價法、WHO 評價法、Macdonald 評價法、體重測定、及其他手法而確認，可藉由完全緩解 (Complete response ; CR)、部分緩解 (Partial response ; PR)、惡化 (Progressive disease ; PD)、客觀緩解率 (Objective Response Rate ; ORR)、緩解持續時間 (Duration of response ; DoR)、無進展生存期 (Progression-Free Survival ; PFS)、總生存期 (Overall Survival ; OS) 等之指標來判定。

【0109】可藉由上述之方法，而針對本發明之醫藥組成物及治療方法之抗腫瘤效果，確認相對於現存的癌治療用醫藥組成物及治療方法的優位性。

【0110】本發明之醫藥組成物及治療方法可延遲癌細胞的成長，且抑制增殖，進而破壞癌細胞。可藉由此等之作用，而於癌症患者達成自癌所致的症狀的解放、或 QOL 的改善，且保護癌症患者的生命而達成治療效果。即使於未到達癌細胞的破壞的情形，亦可藉由抑制或控制癌細胞的增殖而於癌症患者達成較高 QOL，並同時達成更長期的生存。

【0111】本發明之醫藥組成物對於患者除了以全身療法應用之外，亦可局部應用於癌組織而獲得治療效果。

【0112】本發明之醫藥組成物可含有 1 種以上之藥學上適合性的成分而被投予。藥學上適合性之成分，係可因應於本發明所使用的抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑之投予量、投予濃度等，自此領域通常使用的各種其他製劑添加物適當選擇而應用。例如，本發明中使用的抗體-藥物結合物可作為含有組胺酸緩衝劑等之緩衝劑、蔗糖或海藻糖等之賦形劑、以及聚山梨醇酯 80 或 20 等之界面活性劑的醫藥組成物而被投予。

包含本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，較適合地可作為注射劑使用，更適合地可作為水性注射劑或冷凍乾燥注射劑使用，更進一步較適合地可作為冷凍乾燥注射劑使用。

【0113】包含本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物為水性注射劑的情形，較適合地可以適當稀釋液進行稀釋後，點滴投予至靜脈內。就稀釋液而言，可列舉葡萄糖溶液、生理食鹽液等，較適合地可列舉葡萄糖溶液，更適合地可列舉 5%葡萄糖溶液。

【0114】包含本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物為冷凍乾燥注射劑的情形，較適合地可藉由注射用水溶解後，將必要量以適當稀釋液稀釋後，點滴投予至靜脈內。就稀釋液而言，可列舉葡萄糖溶液、生理食鹽液等，較適合地可列舉葡萄糖溶液，更適合地可列舉 5%葡萄糖溶液。

【0115】就可為了投予本發明之醫藥組成物而使用的導入途徑而言，可列舉例如，靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、及腹腔內的途徑，較適合地可列舉靜脈內的途徑。

本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可對於人類以 1～180 日 1 次的間隔而投予，較適合地為 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週或 10 週 1 次的間隔進行投予，更適合地可以 3 週或 4 週 1 次的間隔進行投予，更進一步較適合地可以 3 週 1 次的間隔進行投予。

又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可以每 1 次約 0.001～100mg/kg 的投予量進行投予，較適合地可以每 1 次約 0.1～約 15mg/kg，更較適合地可以約 0.5～約 12mg/kg，更進一步較適合地可以約 1.0～約 10mg/kg，更進一步較適合地可以約 1.6～約 9.6mg/kg，更進一步較適合地可以約 4.8～約 8.0mg/kg 進行投予。

又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可以每 1 次約 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 或彼等以上進行投予。

【0116】又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，較適合地可以每 1 次約 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 或約 9.6mg/kg 進行投予，更適合地為以約 3.2mg/kg、約 4.8mg/kg、約 5.4mg/kg、約 5.6mg/kg、約 6.4mg/kg、約 8.0mg/kg 或約 9.6mg/kg 進行投予，且進一步更適合地可以約 4.8mg/kg、約 5.4mg/kg、約 5.6mg/kg、約 6.4mg/kg 或約 8.0mg/kg 進行投予。

又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可以每 1 次 0.001~100mg/kg 的投予量進行投予，較適合地可以每 1 次 0.1~15mg/kg，更適合地可以 0.5~12mg/kg，更進一步較適合地可以 1.0~10mg/kg，進一步更適合地可以 1.6~9.6mg/kg，更進一步較適合地可以 4.8~8.0mg/kg 進行投予。

【0117】又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可以每 1 次 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 或彼等以上進行投予。

【0118】又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，較適合地可以每 1 次 1.6mg/kg、3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg 或 9.6mg/kg 進行投予，更適合地可以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg 或 8.0mg/kg 進行投予，進一步又更適合地可以 4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg 或 8.0mg/kg 進行投予。

又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可以每 1 次約 5 至約 3000mg 的投予量進行投予，較適合地可以約 10 至約 2000mg 的投予量進行投予，更適合地

為可以約 100 至約 1500mg 的投予量進行投予，更進一步較適合地為可以約 200 至約 1000mg 的投予量進行投予。

【0119】又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，較適合地可以每 1 次約 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 或約 1000mg 的投予量
進行投予。

【0120】又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結
合物，較適合地可以每 1 次 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、360mg、
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 或 1000mg 的投予量進行投予。

【0121】又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結
合物之投予方案，可為例如 0.1mg/kg(3 週間隔，以下寫
成「q3w」)、0.2mg/kg(q3w)、0.3mg/kg(q3w)、
0.4mg/kg(q3w)、0.5mg/kg(q3w)、0.6mg/kg(q3w)、
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)、

1.9 m g / k g (q 3 w) 、 2.0 m g / k g (q 3 w) 、 2.1 m g / k g (q 3 w) 、
2.2 m g / k g (q 3 w) 、 2.3 m g / k g (q 3 w) 、 2.4 m g / k g (q 3 w) 、
2.5 m g / k g (q 3 w) 、 2.6 m g / k g (q 3 w) 、 2.7 m g / k g (q 3 w) 、
2.8 m g / k g (q 3 w) 、 2.9 m g / k g (q 3 w) 、 3.0 m g / k g (q 3 w) 、
3.1 m g / k g (q 3 w) 、 3.2 m g / k g (q 3 w) 、 3.3 m g / k g (q 3 w) 、
3.4 m g / k g (q 3 w) 、 3.5 m g / k g (q 3 w) 、 3.6 m g / k g (q 3 w) 、
3.7 m g / k g (q 3 w) 、 3.8 m g / k g (q 3 w) 、 3.9 m g / k g (q 3 w) 、
4.0 m g / k g (q 3 w) 、 4.1 m g / k g (q 3 w) 、 4.2 m g / k g (q 3 w) 、
4.3 m g / k g (q 3 w) 、 4.4 m g / k g (q 3 w) 、 4.5 m g / k g (q 3 w) 、
4.6 m g / k g (q 3 w) 、 4.7 m g / k g (q 3 w) 、 4.8 m g / k g (q 3 w) 、
4.9 m g / k g (q 3 w) 、 5.0 m g / k g (q 3 w) 、 5.1 m g / k g (q 3 w) 、
5.2 m g / k g (q 3 w) 、 5.3 m g / k g (q 3 w) 、 5.4 m g / k g (q 3 w) 、
5.5 m g / k g (q 3 w) 、 5.6 m g / k g (q 3 w) 、 5.7 m g / k g (q 3 w) 、
5.8 m g / k g (q 3 w) 、 5.9 m g / k g (q 3 w) 、 6.0 m g / k g (q 3 w) 、
6.1 m g / k g (q 3 w) 、 6.2 m g / k g (q 3 w) 、 6.3 m g / k g (q 3 w) 、
6.4 m g / k g (q 3 w) 、 6.5 m g / k g (q 3 w) 、 6.6 m g / k g (q 3 w) 、
6.7 m g / k g (q 3 w) 、 6.8 m g / k g (q 3 w) 、 6.9 m g / k g (q 3 w) 、
7.0 m g / k g (q 3 w) 、 7.1 m g / k g (q 3 w) 、 7.2 m g / k g (q 3 w) 、
7.3 m g / k g (q 3 w) 、 7.4 m g / k g (q 3 w) 、 7.5 m g / k g (q 3 w) 、
7.6 m g / k g (q 3 w) 、 7.7 m g / k g (q 3 w) 、 7.8 m g / k g (q 3 w) 、
7.9 m g / k g (q 3 w) 、 8.0 m g / k g (q 3 w) 、 8.1 m g / k g (q 3 w) 、
8.2 m g / k g (q 3 w) 、 8.3 m g / k g (q 3 w) 、 8.4 m g / k g (q 3 w) 、
8.5 m g / k g (q 3 w) 、 8.6 m g / k g (q 3 w) 、 8.7 m g / k g (q 3 w) 、
8.8 m g / k g (q 3 w) 、 8.9 m g / k g (q 3 w) 、 9.0 m g / k g (q 3 w) 、
9.1 m g / k g (q 3 w) 、 9.2 m g / k g (q 3 w) 、 9.3 m g / k g (q 3 w) 、

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)或 12.0mg/kg(q3w) 。

【 0122 】 又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結
合物之投予方案，較適合地為 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) 或
9.6mg/kg(q3w) ，更適合地為 3.2mg/kg(q3w) 、
4.8mg/kg(q3w) 、 5.4mg/kg(q3w) 、 5.6mg/kg(q3w) 、
6.4mg/kg(q3w)或 8.0mg/kg(q3w) ，更進一步較適合地為
4.8mg/kg(q3w) 、 5.4mg/kg(q3w) 、 5.6mg/kg(q3w) 、
6.4mg/kg(q3w)或 8.0mg/kg(q3w) 。

【 0123 】 又，本發明中使用的抗 CDH6 抗體-藥物結
合物之投予方案，較適合地為 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) 、

280m g (q3 w)	、	285m g (q3 w)	、	290m g (q3 w)	、
295m g (q3 w)	、	300m g (q3 w)	、	305m g (q3 w)	、
310m g (q3 w)	、	315m g (q3 w)	、	320m g (q3 w)	、
325m g (q3 w)	、	330m g (q3 w)	、	335m g (q3 w)	、
340m g (q3 w)	、	345m g (q3 w)	、	350m g (q3 w)	、
355m g (q3 w)	、	360m g (q3 w)	、	365m g (q3 w)	、
370m g (q3 w)	、	375m g (q3 w)	、	380m g (q3 w)	、
385m g (q3 w)	、	390m g (q3 w)	、	395m g (q3 w)	、
400m g (q3 w)	、	405m g (q3 w)	、	410m g (q3 w)	、
415m g (q3 w)	、	420m g (q3 w)	、	425m g (q3 w)	、
430m g (q3 w)	、	435m g (q3 w)	、	440m g (q3 w)	、
445m g (q3 w)	、	450m g (q3 w)	、	455m g (q3 w)	、
460m g (q3 w)	、	465m g (q3 w)	、	470m g (q3 w)	、
475m g (q3 w)	、	480m g (q3 w)	、	485m g (q3 w)	、
490m g (q3 w)	、	495m g (q3 w)	、	500m g (q3 w)	、
505m g (q3 w)	、	510m g (q3 w)	、	515m g (q3 w)	、
520m g (q3 w)	、	525m g (q3 w)	、	530m g (q3 w)	、
535m g (q3 w)	、	540m g (q3 w)	、	545m g (q3 w)	、
550m g (q3 w)	、	555m g (q3 w)	、	560m g (q3 w)	、
565m g (q3 w)	、	570m g (q3 w)	、	575m g (q3 w)	、
580m g (q3 w)	、	585m g (q3 w)	、	590m g (q3 w)	、
595m g (q3 w)	、	600m g (q3 w)	、	605m g (q3 w)	、
610m g (q3 w)	、	615m g (q3 w)	、	620m g (q3 w)	、
625m g (q3 w)	、	630m g (q3 w)	、	635m g (q3 w)	、
640m g (q3 w)	、	645m g (q3 w)	、	650m g (q3 w)	、

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) 或
1000mg(q3w) 。

【0124】在本發明中使用的 VEGF 抑制劑為貝伐單抗的情形，可列舉以下列之用法・用量來進行投予的方法為例，但未限定於此等。例如，以貝伐單抗 1 次 5mg/kg(體重)或 10mg/kg(體重)進行點滴靜脈內注射。投予間隔設為 2 週以上。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 7.5mg/kg(體重)進行點滴靜脈內注射。投予間隔設為 3 週以上。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 15mg/kg(體重)進行點滴靜脈內注射。投予間隔設為 3 週以上。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 10mg/kg(體重)進行點滴靜脈內注射。投予間隔設為 2 週以上。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 10mg/kg(體重)以 2 週間隔或 1 次 15mg/kg(體重)以 3 週間隔進行點滴靜脈內注射。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 5mg/kg 或 10mg/kg 以 2 週間隔進行點滴靜脈內注射。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 15mg/kg 以 3 週間隔進行點滴靜脈內注射。

作為其他用法・用量，而以貝伐單抗 1 次 10mg/kg 以 2 週間隔進行點滴靜脈內注射。

【0125】在本發明中使用的 VEGF 抑制劑為雷莫司單抗的情形，可列舉以下列之用法・用量來進行投予的

方法為例，但未限定於此等。例如，以雷莫司單抗每 2 週 1 次，1 次 8mg/kg(體重)歷時大約 60 分鐘進行點滴靜脈注射。第 2 次以後的投予時間可縮短至 30 分鐘。

作為其他用法・用量，而以雷莫司單抗每 3 週 1 次，1 次 10mg/kg(體重)歷時大約 60 分進行點滴靜脈注射。第 2 次以後的投予時間可縮短至 30 分鐘。

作為其他用法・用量，而以雷莫司單抗每 2 週 1 次，1 次 10mg/kg(體重)歷時大約 60 分鐘進行點滴靜脈注射。第 2 次以後的投予時間可縮短至 30 分鐘。

在本發明中使用的 VEGF 抑制劑為阿柏西普的情形，可列舉以下列之用法・用量來進行投予的方法為例，但未限定於此等。例如，以阿柏西普每 2 週 1 次，1 次 4mg/kg(體重)歷時 60 分鐘點滴靜脈注射。

【0126】本發明之醫藥組成物及治療方法，可進一步包含本發明之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑以外的癌治療劑。

本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可與其他癌治療劑併用而投予，藉此可使抗腫瘤效果增強。以此種目的而使用的其他之癌治療劑，可與本發明之醫藥組成物於同時(於幾乎同時)、分別地、或連續地被投予至個體，且可改變各自的投予間隔而投予。就此種癌治療劑而言，若為具有抗腫瘤活性的藥劑則未限定，但可列舉例如，選自由以下所組成的群組的至少一者：愛萊諾迪肯(Irinotecan、CPT-11)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶

(Fluorouracil、5-FU)、吉西他濱(Gemcitabine)、卡培他濱(Capecitabine)、阿黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、絲裂黴素C(Mitomycin C)、替加氟(Tegafur)·吉美嘧啶(Gimeracil)·奧替拉西(Oteracil)摻合劑、帕尼單抗(Panitumumab)、瑞格非尼(Regorafenib)、曲氟尿苷(Trifluridine)·替吡嘧啶(Tipiracil)摻合劑、吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、胺甲喋呤(Methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)、泰莫西芬(Tamoxifen)、托瑞米芬(Toremifene)、氟維司群(Fulvestrant)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、戈舍瑞林(Goserelin)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、助孕酮製劑(Progesterone formulation)、及拉帕替尼(Lapatinib)。

【0127】本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可與放射線療法組合而使用。例如，癌症患者於接受本發明之醫藥組成物的治療前及/或後、或者於同時(於幾乎同時)接受放射線療法。

【0128】本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可作為與外科手術組合的輔助化學療法而使用。

本發明之醫藥組成物可在外科手術之前以使腫瘤的大小減少之目的被投予(稱為術前輔助化學療法、或新輔助療法(neoadjuvant therapy))，亦可在外科手術後，以防止腫瘤的復發的目的被投予(稱為術後輔助化學療法、或輔助療法)。

本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可作為維持療法或 Maintenance therapy 而使用。例如，初次化學療法後以預防復發為目的而繼續接受治療。

【0129】本發明包含一種疾病之治療方法，其特徵為將本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑組合而投予至需要治療的個體。

本發明包含用以治療疾病之與 VEGF 抑制劑組合使用的本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物。

本發明包含與 VEGF 抑制劑組合的本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其係用於製造用以治療疾病之醫藥。

本發明包含含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的醫藥製品。

本發明包含含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的組合醫藥。

本發明包含含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑之醫藥的組合。

本發明包含用以治療疾病之與 VEGF 抑制劑組合的本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途。

本發明包含含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 VEGF 抑制劑的醫藥。

實施例

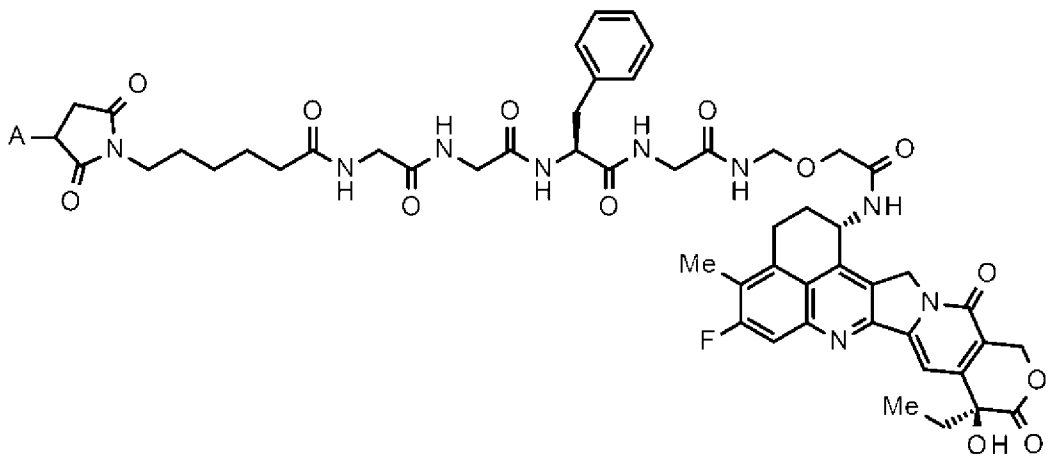
【0130】藉由以下所示例而具體地說明本發明，但本發明並未限定於此等例。又，此等亦不應在任何意義被限定地解釋。

【 0131 】

製造例 1：抗 CDH6 抗體-藥物結合物之製造

按照國際公開第 2018/212136 號記載之製造方法，使用人類化抗 CDH6 抗體(包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體)，製造下式所示的藥物連接子、與抗 CDH6 抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物(以下，稱為「抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)」)

【 0132 】



【 0133 】(式中，A 表示與抗體的結合位置)。抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)的 DAR 為 7.9。

【 0134 】

實施例 1：抗腫瘤試驗(1)

小鼠：將 6 週齡的雌 BALB/c 裸鼠(日本 Charles River 股份有限公司)供給於實驗。

【 0135 】測定・計算式：將腫瘤的長徑及短徑以電子式數位測徑器(CD-15CX，Mitutoyo Corp.)在 1 週測定 2 或 3 次，計算腫瘤體積(mm³)。計算式如以下所示

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{長徑 (mm)} \times [\text{短徑 (mm)}]^2$$

抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)係以 ABS 緩衝液 (10mM 乙酸緩衝液 (pH5.5)，5%山梨醇)稀釋，且將 10mL/kg 的液量進行尾靜脈內投予。貝伐單抗 (Avastin(註冊商標)100mg/4mL)係以生理食鹽水稀釋，且將 10mL/kg 的液量進行腹腔內投予。

【0136】將從 ATCC(American Type Culture Collection)購入的人類卵巢癌株 OV-90 細胞懸浮於 Matrigel® 基底膜 Matrix，將 2.5×10^6 個細胞皮下移植至雌裸鼠的右體側部，於移植 17 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)係在第 0 日以 3mg/kg 的用量投予。貝伐單抗係在第 0 日以 5mg/kg 的用量投予。設定各自的單劑與併用投予組、及作為對照組之 ABS 緩衝液投予組。

【0137】將抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用結果示於圖 14。圖 14 中，橫軸表示投予開始後的日數，縱軸表示腫瘤體積。

藉由以下所示計算式算出腫瘤增殖抑制率(Tumor Growth inhibition, TGI)。

【0138】

$$\text{TGI(\%)} = [1 - (\text{藥劑投予組的平均腫瘤體積} / \text{對照組的平均腫瘤體積})] \times 100$$

在第 21 日之時間點，貝伐單抗單劑投予所致的腫瘤增殖抑制率(Tumor Growth Inhibition, TGI)為 35%。抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)的單劑投予所致的 TGI 為

79%。另一方面，在抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用投予中，觀察到比抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)的單劑投予及貝伐單抗的單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果(各別為 $P=0.0045$ 及 $P<0.0001$ 。藉由使用腫瘤體積的常用對數變換值的 Dunnett 檢定算出)。又，腫瘤增殖抑制率比各自的單劑投予更高(TGI，92%)，顯示藉由併用而抗腫瘤效果增強。

又，利用以下所示的計算式，而算出以第 0 日的平均腫瘤體積作為基線之第 21 日的平均腫瘤體積的變化率(與基線相比之變化(Change from baseline)(%))，並示於圖 15。

【 0139 】

與基線相比之變化 (%) =
$$\frac{\text{第 21 日的平均腫瘤體積} - \text{第 0 日的平均腫瘤體積}}{\text{第 0 日的平均腫瘤體積}} \times 100$$

【 0140 】除此之外，將各組之與基線相比之變化(%)記載於表 1。如圖 15 及表 1 所示，在併用投予組中，如與基線相比之變化(%)為負值所示，觀察到伴隨退縮之強的併用效果。

【 0141 】 [表 1]

化合物	與基線相比之變化(%)
抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)	78
貝伐單抗	440
抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1) + 貝伐單抗	-31

【 0142 】 再者，抗腫瘤活性係如 Bissery et al., Cancer Res., 51:4845-4852(1991)記載進行評價。即，在對照組的腫瘤體積之中央值為 750 至 1500mm³ 的時間點，利用下述式計算 T/C(%)，T/C 超過 42%的情形係評價為「不活性」，T/C 為 42%以下的情形係評價為「活性」，T/C 為低於 10%的情形係評價為「高度活性」。

【 0143 】

$$T/C(\%) = \frac{\text{藥劑投予組的腫瘤體積之中央值}}{\text{對照組的腫瘤體積之中央值}} \times 100$$

【 0144 】 在第 10 日，對照組的腫瘤體積之中央值為 885mm³，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)單劑投予的腫瘤體積之中央值為 231mm³(T/C=26%)，貝伐單抗單劑投予的腫瘤體積之中央值為 630mm³(T/C=71%)，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用投予的腫瘤體積之中央值為 129mm³(T/C=15%)。

在第 14 日，對照組的腫瘤體積之中央值為 1357mm³，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)單劑投予的腫瘤體積之中央值為 169mm³(T/C=12%)，貝伐單抗單劑投予的腫瘤體積之中央值為 852mm³(T/C=63%)，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用投予的腫瘤體積之中央值為 78mm³(T/C=6%)。

由以上，觀察到在第 14 日之時間點，在抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)單劑投予為「活性」，在貝伐單抗單劑投予為「不活性」，相對於此，在抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝伐單抗的併用投予組則顯示「高度活性」(表 2)。

【 0145 】 [表 2]

化合物	第 14 日的 T/C(%)	結果
抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)	12	活性
貝伐單抗	63	不活性
抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1) + 貝伐單抗	6	高度活性

【 0146 】 又，在任一單劑及併用投予組中，並未觀察到體重減少等之特別明顯的發現。因此，抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)及貝伐單抗的組合並不使毒性增加而使有效性增加。

產業上之可利用性

【 0147 】 由以上的實驗結果發現：本發明相關之抗體-藥物結合物，係藉由與 VEGF 抑制劑組合而投予，而顯示優異的抗腫瘤效果。

序列表非關鍵詞文字

【 0148 】

- 序列識別號 1：人類 CDH6 EC3 之胺基酸序列
- 序列識別號 2：chG019 的 CDRH1 之胺基酸序列
- 序列識別號 3：chG019 的 CDRH2 之胺基酸序列
- 序列識別號 4：chG019 的 CDRH3 之胺基酸序列
- 序列識別號 5：chG019 的 CDRL1 之胺基酸序列
- 序列識別號 6：chG019 的 CDRL2 之胺基酸序列
- 序列識別號 7：chG019 的 CDRL3 之胺基酸序列
- 序列識別號 8：rG019 的 CDRH2 之胺基酸序列

- 序列識別號 9：rG055 的 CDRH1 之胺基酸序列
- 序列識別號 10：rG055 的 CDRH2 之胺基酸序列
- 序列識別號 11：rG055 的 CDRH3 之胺基酸序列
- 序列識別號 12：rG055 的 CDRL1 之胺基酸序列
- 序列識別號 13：rG055 的 CDRL2 之胺基酸序列
- 序列識別號 14：rG055 的 CDRL3 之胺基酸序列
- 序列識別號 15：rG056 的 CDRH1 之胺基酸序列
- 序列識別號 16：rG056 的 CDRH2 之胺基酸序列
- 序列識別號 17：rG056 的 CDRH3 之胺基酸序列
- 序列識別號 18：rG056 的 CDRL1 之胺基酸序列
- 序列識別號 19：rG056 的 CDRL2 之胺基酸序列
- 序列識別號 20：rG056 的 CDRL3 之胺基酸序列
- 序列識別號 21：rG061 的 CDRH1 之胺基酸序列
- 序列識別號 22：rG061 的 CDRH2 之胺基酸序列
- 序列識別號 23：rG061 的 CDRH3 之胺基酸序列
- 序列識別號 24：rG061 的 CDRL1 之胺基酸序列
- 序列識別號 25：rG061 的 CDRL2 之胺基酸序列
- 序列識別號 26：rG061 的 CDRL3 之胺基酸序列
- 序列識別號 27：hH01 重鏈全長之胺基酸序列
- 序列識別號 28：hH01 重鏈可變區之胺基酸序列
- 序列識別號 29：從 hH01 重鏈全長移除訊息序列的
胺基酸序列
- 序列識別號 30：hH02 重鏈全長之胺基酸序列
- 序列識別號 31：hH02 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 32：從 hH02 重鏈全長移除訊息序列的
胺基酸序列

序列識別號 33：hH04 重鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 34：hH04 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 35：從 hH04 重鏈全長移除訊息序列的
胺基酸序列

序列識別號 36：hL02 輕鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 37：hL02 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 38：從 hL02 輕鏈全長移除訊息序列的
胺基酸序列

序列識別號 39：hL03 輕鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 40：hL03 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 41：從 hL03 輕鏈全長移除訊息序列的
胺基酸序列

【符號說明】

無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="PD1248465(7)_Sequence.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-07-01">
  <ApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>113109250</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2024-03-13</FilingDate>
  </ApplicationIdentification>
  <ApplicantFileReference>FP2321</ApplicantFileReference>
  <EarliestPriorityApplicationIdentification>
    <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
    <ApplicationNumberText>2023-039600</ApplicationNumberText>
    <FilingDate>2023-03-14</FilingDate>
  </EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <ApplicantName languageCode="zh">日商第一三共股份有限公司</ApplicantName>
  <ApplicantNameLatin>DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED</ApplicantNameLatin>
  <InventionTitle languageCode="zh">抗CDH6抗體-藥物結合物與VEGF抑制劑之組合</InventionTitle>
  <InventionTitle languageCode="en">COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG
CONJUGATE AND VEGF INHIBITOR</InventionTitle>
  <SequenceTotalQuantity>41</SequenceTotalQuantity>
  <SequenceData sequenceIDNumber="1">
    <INSDSeq>
      <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
      <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
      <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
      <INSDSeq_feature-table>
        <INSDFeature>
          <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
          <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
          <INSDFeature_qual>
            <INSDQualifier>
              <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
              <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
            </INSDQualifier>
            <INSDQualifier id="q4">
```

```

    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql63">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Human CDH6 EC3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PQSTYQFKTPPESSPPGTPIGRIKASDADVGNAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQEGIIIT
VKKLLDFEKKKVYTLKVEASNPYVEPRFLYLGPFKDSATVRIIVVEDVDEPPVF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="2">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql64">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql65">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRH1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYTFTRNFMH</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="ql66">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRH2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```

    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql67">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WIYPGDGETE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="4">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql68">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="ql69">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRH3</INSDQualifier_value>

```



```
<INSDSeq_sequence>KASQNIYKNLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 6" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql72">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="ql73">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRL2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DANTLQT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 7" >
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="ql74">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="ql75">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRL3</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>QQYYSGWA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql76">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="ql77">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG019
CDRH2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>WIYCGDGETE</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="9">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier>
    <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
  <INSDQualifier id="ql78">
    <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql79">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRH1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DYSITSNYWG</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="10">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="ql80">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql81">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRH2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YITYSGYTS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql82">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
```

```

    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql83">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRH3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SINHGGYSYVVDA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql84">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq>

```

```
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="ql85">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRL1</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>KTSKNISNYLV</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="13">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="ql86">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="ql87">
```

```

    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRL2</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSTLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="14">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q188">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q189">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRL3</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>

```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQYYEKPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="15">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q190">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q191">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRH1</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYSITTYFWG</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>

```

```
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="16">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q192">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q193">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRH2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>YMSYRGGTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="17">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="ql94">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="ql95">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRH3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>CPNYGGHSLVFDY</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="18">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="ql96">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql97">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRL1</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>RATKSGIGIYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
```

```
<INSDQualifier>
  <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="ql98">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="ql99">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRL2</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SGSTLQS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```
<INSDQualifier id="q200">
  <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
  <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q201">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRL3</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QQFYENPFT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="21">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q202">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
```

```

    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q203">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG061
CDRH1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>GYSITTYW</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="22">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q204">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
```

```
<INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q205">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG061
CDRH2</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>YISYSGRTS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 23" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q206">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q207">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
```

```

<INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG061
CDRH3</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>SPINHGGYWYFDF</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="24">
<INSDSeq>
<INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q208">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
<INSDFeature_qual>
<INSDQualifier id="q209">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG061
CDRL1</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>

```

```

    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>KATKSISNYLA</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 25" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q210">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q211">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG061
CDRL2</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>SGSTLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>

```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 26" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q212">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q213">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG061
CDRL3</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QQYYEKPLT</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 27" >
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q214">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH01 heavy chain full-
length</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q215">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDWVGQGLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVTLHQDLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="28">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q216">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH01 heavy chain variable
region</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q217">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQ
KFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDWVGQGLVTVSS</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="29">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q218">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Matured heavy chain amino acid sequence of hH01
heavy chain, without a signal sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q219">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQ
KFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGVYGGFAGGYFDWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVTLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hh02 heavy chain full-
length</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q221">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVKDRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 31">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q222">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH02 heavy chain variable
region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q223">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYNQ
KFQGRVTITADRTSTAYMELSSLRSEDYAVYFCARGVYGGFAGGYFDYWGQGTLLTVSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 32">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
```

```
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..451</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q224">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Matured heavy chain amino acid sequence of hH02
heavy chain, without a signal sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q225">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYNQ
KFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCARGVYGGFAGGYFDWVGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="33">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q226">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH04 heavy chain full-
length</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q227">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQGT LVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLT VLVHQLDNLGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
```

```
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 34">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>122</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q228">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH04 heavy chain variable
region</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..122</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q229">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQ
KFQGRVTLTADRSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGVYGGFAGGYFD FVGQGT LVT VSS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 35">
  <INSDSeq>
```

```
<INSDSeq_length>452</INSDSeq_length>
<INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q230">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Matured heavy chain amino acid sequence of hH04
heavy chain, without a signal sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q231">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQ
KFQGRVTLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAIVYYCARGVYGGFAGGYFDWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
```

```
<SequenceData sequenceIDNumber=" 36">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier id="q232">
            <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hL02 light chain full-
length</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
        <INSDFeature_qual>
          <INSDQualifier>
            <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
          <INSDQualifier id="q233">
            <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
            <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
          </INSDQualifier>
        </INSDFeature_qual>
      </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGK
APKLLIYDANTLQTGVPSPRSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 37">
```

```
<INSDSeq>
  <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
  <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
  <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
  <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier id="q234">
          <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hL02 light chain variable
region</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_qual>
        <INSDQualifier>
          <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
        <INSDQualifier id="q235">
          <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
          <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
        </INSDQualifier>
      </INSDFeature_qual>
    </INSDFeature>
  </INSDSeq_feature-table>
  <INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQTGVPSRF
SGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGGGTKVEIKRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber=" 38">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
```

```
<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q236">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Matured light chain amino acid sequence of hL02
light chain, without a signal sequence</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q237">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQTGVPSRF
SGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="39">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>233</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
<INSDSeq_feature-table>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier id="q238">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hL03 light chain full-
length</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
  <INSDFeature>
    <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
    <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
    <INSDFeature_qual>
      <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q239">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
    </INSDFeature_qual>
  </INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKLGE
GPKLLIYDANTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYSGWAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNFPYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="40">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>108</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

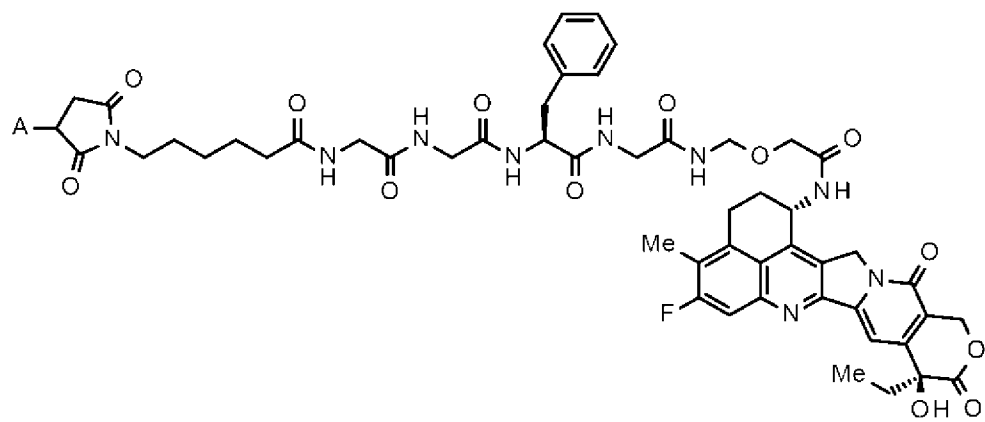
```
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier id="q240">
      <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hL03 light chain variable
region</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..108</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q241">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKLGEKPKLLIYDANTLQGTGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWAFGGGTKVEIKRT</INSDSeq_sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="41">
  <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>213</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
      <INSDFeature>
        <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
        <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
```

```
<INSDFeature_qual>
  <INSDQualifier id="q242">
    <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
    <INSDQualifier_value>Matured light chain amino acid sequence of hL03
light chain, without a signal sequence</INSDQualifier_value>
  </INSDQualifier>
</INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
  <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
  <INSDFeature_location>1..213</INSDFeature_location>
  <INSDFeature_qual>
    <INSDQualifier>
      <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
    <INSDQualifier id="q243">
      <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
      <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
    </INSDQualifier>
  </INSDFeature_qual>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKLGEKPKLLIYDANTLQTGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSGWAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE
AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</INSDSeq
_sequence>
  </INSDSeq>
</SequenceData>
</ST26SequenceListing>
```

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥組成物，其係包含抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物的醫藥組成物，該抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，

該抗 CDH6 抗體 - 藥物結合物為下式所示藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體之機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體 - 藥物結合物



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入至細胞內的內化能力之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及由序列識別號 5

記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 5】如請求項 1 至 4 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 6】如請求項 1 至 5 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由以下所組成的群組之 1 或 2 個以上的修飾之抗體或該抗體的機能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端的加工處理、C 末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

【請求項 7】如請求項 6 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係在重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 8】如請求項 7 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係於 2 條重鏈的雙方在羧基末端有 1 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 9】如請求項 6 至 8 中任一項之醫藥組成物，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

【請求項 10】如請求項 6 至 9 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步被醯胺化之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 11】如請求項 1 至 10 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

【請求項 12】如請求項 1 至 10 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個。

【請求項 13】如請求項 1 至 12 中任一項之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 14】如請求項 13 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

【請求項 15】如請求項 14 之醫藥組成物，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗(Bevacizumab)。

【請求項 16】如請求項 13 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

【請求項 17】如請求項 16 之醫藥組成物，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗(Ramucirumab)。

【請求項 18】如請求項 13 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

【請求項 19】如請求項 18 之醫藥組成物，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普(Aflibercept)。

【請求項 20】如請求項 13 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 21】如請求項 20 之醫藥組成物，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

【請求項 22】如請求項 1 至 21 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同時間被投予。

【請求項 23】如請求項 1 至 21 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中。

【請求項 24】如請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物，其用於癌症之治療。

【請求項 25】如請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤(Wilms' tumor)、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌及鼻咽癌。

【請求項 26】如請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項 27】如請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

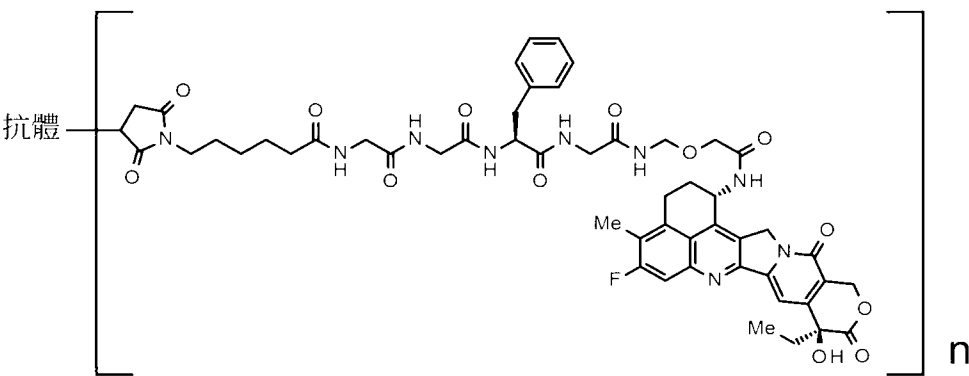
【請求項 28】如請求項 1 至 23 中任一項之醫藥組成物，其用於卵巢癌症之治療。

【請求項 29】如請求項 28 之醫藥組成物，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

【請求項 30】如請求項 28 或 29 之醫藥組成物，其中卵巢癌為轉移性。

【請求項 31】一種醫藥組成物，其係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予，

該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示的抗體-藥物結合物



(式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子藉由硫醚鍵而與抗體結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

【請求項 32】如請求項 31 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體。

【請求項 33】如請求項 31 或 32 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【請求項 34】如請求項 31 至 33 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

【請求項 35】如請求項 31 至 34 中任一項之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 36】如請求項 35 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

【請求項 37】如請求項 36 之醫藥組成物，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

【請求項 38】如請求項 35 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

【請求項 39】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

【請求項 40】如請求項 35 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

【請求項 41】如請求項 40 之醫藥組成物，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

【請求項 42】如請求項 35 之醫藥組成物，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 43】如請求項 42 之醫藥組成物，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

【請求項 44】如請求項 31 至 43 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同時間被投予。

【請求項 45】如請求項 31 至 43 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中。

【請求項 46】如請求項 31 至 45 中任一項之醫藥組成物，其用於癌症之治療。

【請求項 47】如請求項 31 至 45 中任一項之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

【請求項 48】如請求項 31 至 45 中任一項之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項 49】如請求項 31 至 45 中任一項之醫藥組成物，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

【請求項 50】如請求項 31 至 45 中任一項之醫藥組成物，其用於卵巢癌症之治療。

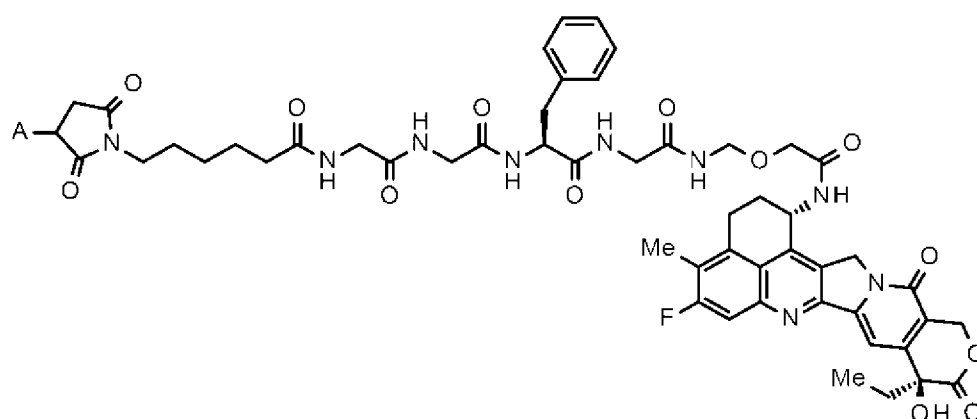
【請求項 51】如請求項 50 之醫藥組成物，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

【請求項 52】如請求項 50 或 51 之醫藥組成物，其中卵巢癌為轉移性。

【請求項 53】如請求項 1 至 52 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(raludotatug deruxtecan)(DS-6000a)。

【請求項 54】一種治療方法，其係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至有必要治療的個體之治療方法，

該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子、與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段之結合位置)。

【請求項 55】如請求項 54 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性結合且具有被攝入至細胞內的內化能力之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 56】如請求項 54 或 55 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3；及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3 之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 57】如請求項 54 至 56 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 58】如請求項 54 至 57 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 59】如請求項 54 至 58 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由以下所組成的群組之 1 或 2 個以上的修飾之抗體或該抗體的機能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端的加工處理、C 末端的加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

【請求項 60】如請求項 59 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係在重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 61】如請求項 60 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係於 2 條重鏈的雙方在羧基末端有 1 個胺基酸缺失之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 62】如請求項 59 至 61 中任一項之治療方法，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

【請求項 63】如請求項 59 至 62 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體的機能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步被醯胺化之抗體或該抗體的機能性片段。

【請求項 64】如請求項 54 至 63 中任一項之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個的範圍。

【請求項 65】如請求項 54 至 63 中任一項之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個。

【請求項 66】如請求項 54 至 65 中任一項之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 67】如請求項 66 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

【請求項 68】如請求項 67 之治療方法，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

【請求項 69】如請求項 66 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

【請求項 70】如請求項 69 之治療方法，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

【請求項 71】如請求項 66 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

【請求項 72】如請求項 71 之治療方法，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

【請求項 73】如請求項 66 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 74】如請求項 73 之治療方法，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

【請求項 75】如請求項 54 至 74 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同時間被投予。

【請求項 76】如請求項 54 至 74 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中。

【請求項 77】如請求項 54 至 76 中任一項之治療方法，其用於癌症之治療。

【請求項 78】如請求項 54 至 76 中任一項之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

【請求項 79】如請求項 54 至 76 中任一項之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項 80】如請求項 54 至 76 中任一項之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

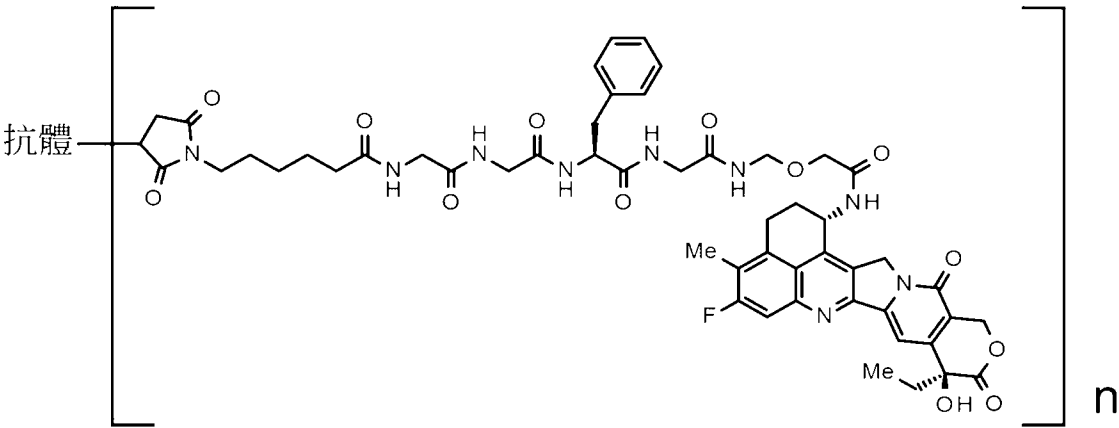
【請求項 81】如請求項 54 至 76 中任一項之治療方法，其用於卵巢癌症之治療。

【請求項 82】如請求項 81 之治療方法，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

【請求項 83】如請求項 81 或 82 之治療方法，其中卵巢癌為轉移性。

【請求項 84】一種治療方法，其係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被組合而投予至有必要治療的個體之治療方法，

該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示的抗體-藥物結合物



(式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子藉由硫醚鍵而與抗體結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

【請求項 85】如請求項 84 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成之抗體。

【請求項 86】如請求項 84 或 85 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【請求項 87】如請求項 84 至 86 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個的範圍。

【請求項 88】如請求項 84 至 87 中任一項之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體、抗 VEGF 受體抗體、包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質或包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 89】如請求項 88 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 抗體。

【請求項 90】如請求項 89 之治療方法，其中抗 VEGF 抗體為貝伐單抗。

【請求項 91】如請求項 88 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為抗 VEGF 受體抗體。

【請求項 92】如請求項 91 之治療方法，其中抗 VEGF 受體抗體為雷莫司單抗。

【請求項 93】如請求項 88 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質。

【請求項 94】如請求項 93 之治療方法，其中包含 VEGF 受體細胞外域的融合蛋白質為阿柏西普。

【請求項 95】如請求項 88 之治療方法，其中 VEGF 抑制劑為包含抗 VEGF 結合域的多特異性抗體。

【請求項 96】如請求項 95 之治療方法，其中多特異性抗體為雙特異性抗體。

【請求項 97】如請求項 84 至 96 中任一項之治療方法，其中抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同時間被投予。

【請求項 98】如請求項 84 至 96 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 VEGF 抑制劑被包含在同一製劑中。

【請求項 99】如請求項 84 至 98 中任一項之治療方法，其用於癌症之治療。

【請求項 100】如請求項 84 至 98 中任一項之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威耳姆士瘤及神經母細胞瘤。

【請求項 101】如請求項 84 至 98 中任一項之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項 102】如請求項 84 至 98 中任一項之治療方法，其用於選自由以下所組成的群組之至少一者之治療：

卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤。

【請求項 103】如請求項 84 至 98 中任一項之治療方法，其用於卵巢癌症之治療。

【請求項 104】如請求項 103 之治療方法，其中卵巢癌為上皮性卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌。

【請求項 105】如請求項 103 或 104 之治療方法，其中卵巢癌為轉移性。

【請求項 106】如請求項 54 至 105 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

|(發明圖式)|

序列識別號1：人類CDH6-EC3之胺基酸序列

PQSTYQFKTPFESSPPGTFPIGRFKASDADVGENAETIYS
ITDQIEGIDMPDVITDQETQEGITTVKKILDFEKKKKVYT
LKVEASNPYVEPRELYLGPFEKDSATVRIVVIEDVDEPPV
E

| (圖 1) |

序列識別號2：抗CDH6抗體重鏈的CDRH1之胺基酸序列 (c h G 0 1 9 的CDRH1之胺基酸序列)

GYTETTRNFMH

| (圖 2) |

序列識別號3：抗CDH6抗體重鏈的CDRH2之胺基酸序列 (c h G 0 1 9 的CDRH2之胺基酸序列)

WLYPGDGFTT

| (圖 3) |

序列識別號4：抗CDH6抗體重鏈的CDRH3之胺基酸序列 (c h G 0 1 9 的CDRH3之胺基酸序列)

GVYGGFAGGYEDF

| (圖 4) |

序列識別號5：抗CDH6抗體輕鏈的CDRL1之胺基酸序列 (c h G 0 1 9 的CDRL1之胺基酸序列)

KASQNIYKNIA

| (圖 5) |

序列識別號6：抗CDH6抗體輕鏈的CDRL2之胺基酸序列 (c h G 0 1 9 的CDRL2之胺基酸序列)

DANTLQIT

| (圖 6) |

序列識別號7：抗CDH6抗體輕鏈的CDRL3之胺基酸序列 (c h G 0 1 9 的CDRL3之胺基酸序列)

QQYYSGWA

| (圖 7) |

序列識別號 2.7：抗CD116抗體重鏈之胺基酸序列（hH01重鏈全長之胺基酸序列）

MKHLWFELLLVAAPRWVLSLVQLVQSGAEVKKPGASVK
 VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWLYPGDGE
 THYAQKEQGRVTITADTSTSTAYMELSSIRSEDTAVYY
 CARQVYGGFAGGYFDIEWGQGTLVTVSSASTKGPSVPEP
 APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
 VHTFPAVLQSSGLYSISLVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
 KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPHEFLGGPSVFL
 FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
 GVHVNAAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
 YKCKVSNKALPAPTEKTIISKAKGQPREPQVYTIIPPSRE
 EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
 PPVLDSDGSFFLYSKITVDKSRWQQGNVFSOSVMHFAE
 HNHYTQKSTSLSPQK

訊息序列（1-19）、可變區（20-141）、恆定區（142-471）

[(圖 8)]

序列識別號 2.8：抗CD116抗體重鏈可變區之胺基酸序列（hH01重鏈可變區之
 胺基酸序列）

ELVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR
 QAPGQGLEWMGWLYPGDGETHYAQKEQGRVTITADTST
 STAYMELSSIRSEDTAVYYCARQVYGGFAGGYFDIEWGQ
 GTLVTVSS

[(圖 9)]

序列識別號 29：抗 CD116 抗體成熟重鏈之胺基酸序列（訊息序列除外）（從 h1101 重鏈全長移除訊息序列之胺基酸序列）

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR
QAPGGGLFWMGWLYPGDGFTTYYAQKFGGRVTITADTST
STAYMELSSIRSEDTAVYYCARQVYGGFAGGYFDIWQQ
GTLVTVSSASTKQPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGGIVK
DYEPPEPVTVSWNSGALTSGVHTTTPAVLQSSGLYSISSV
VTVPSSSLGTTQTYTGNVNIHKPSNTKVDKRVLEPKSGDKT
HTCPPCPAPFELGGPSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDQGVFNNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTFLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPTEKTTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRTEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVIEWESNGQPENNYKTITPPVLDSDGSFFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFNCSVMHEDALHNHYTQKSTLSLSPGK

[(圖 10)]

序列識別號 36：抗 CD116 抗體輕鏈之胺基酸序列（h1102 輕鏈全長之胺基酸序列）

MVLQTTQVFITSLFLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGR
VTITCKASQNIYKNILAWYQQKPKGKAPKLLIYDANTFLQT
GVPSRFSQSGSGSDFTLTISSTLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGGQGTKVETKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLINNFYPRFAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSISSITLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

訊息序列（1-20）、可變區（21-128）、恆定區（129-233）

[(圖 11)]

序列識別號 37：抗 CD116 抗體輕鏈可變區之胺基酸序列（h1102 輕鏈可變區之胺基酸序列）

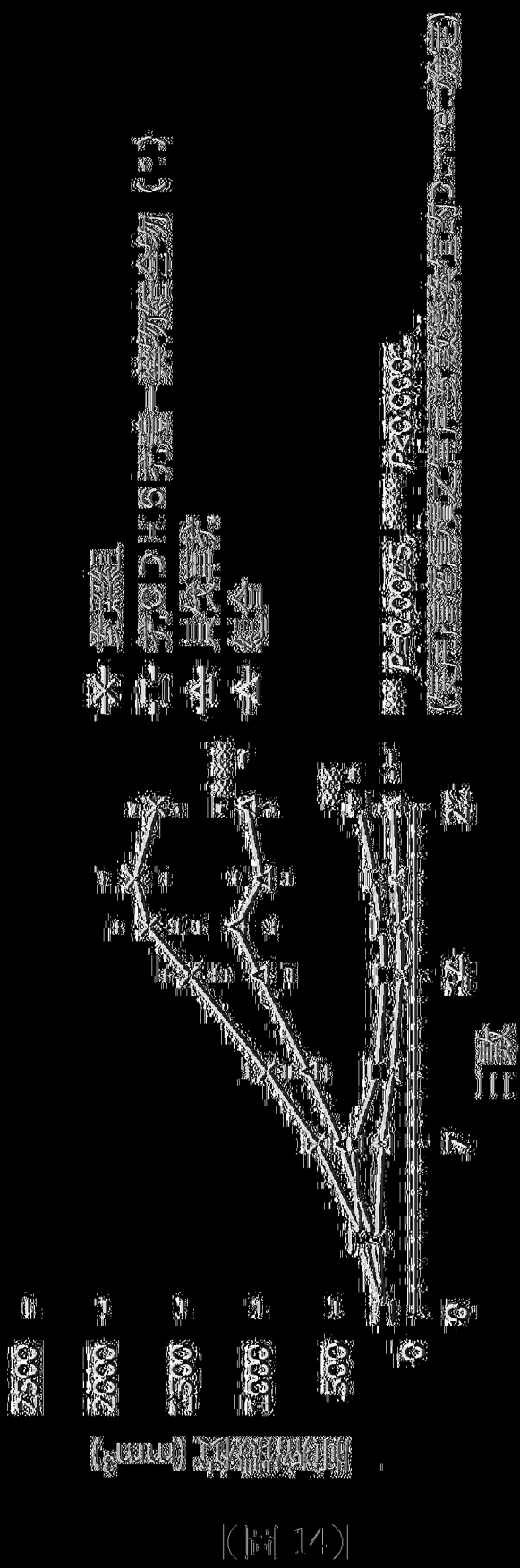
DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQNIYKNILAWYQQ
KPKGKAPKLLIYDANTFLQTGVPSRFSQSGSGSDFTLTIS
SLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGGQGTKVETKRT

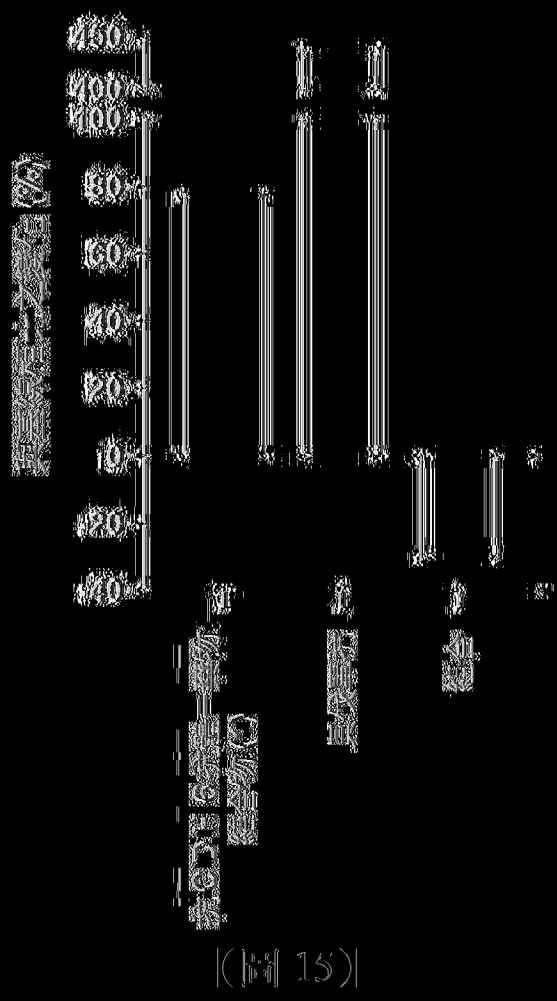
[(圖 12)]

序列識別號38：抗CD116抗體成熟輕鏈之胺基酸序列（訊息序列除外）（從HL-02輕鏈全長移除訊息序列之胺基酸序列）

D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C K A S Q N I Y K N I A W Y Q Q
K P G K A P K I L I Y D A N T I Q T Q V P S R F S G S G S G S D F T I T I S
S L Q P I D F A T Y F C Q Q Y Y S G W A F Q Q Q T K V E I K R T V A A P S V
F I F P P S D E Q I K S G T A S V V C I L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A
I Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S I S S T I T I S K A D Y E K I I K V
Y A C H V T I Q G L S S P V T K S E N R G E C

[(Fig 13)]





|(15)| 15)