

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2024年9月19日(19.09.2024)



(10) 国際公開番号

WO 2024/190815 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 47/68 (2017.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) C07K 7/02 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) C07K 16/30 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2024/009716

(22) 国際出願日: 2024年3月13日(13.03.2024)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2023-039600 2023年3月14日(14.03.2023) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(DAIICHI SANKYO
COMPANY, LIMITED) [JP/JP]; 〒1038426 東

京 都 中 央 区 日 本 橋 本 町 三 丁 目 5 番
1 号 Tokyo (JP).

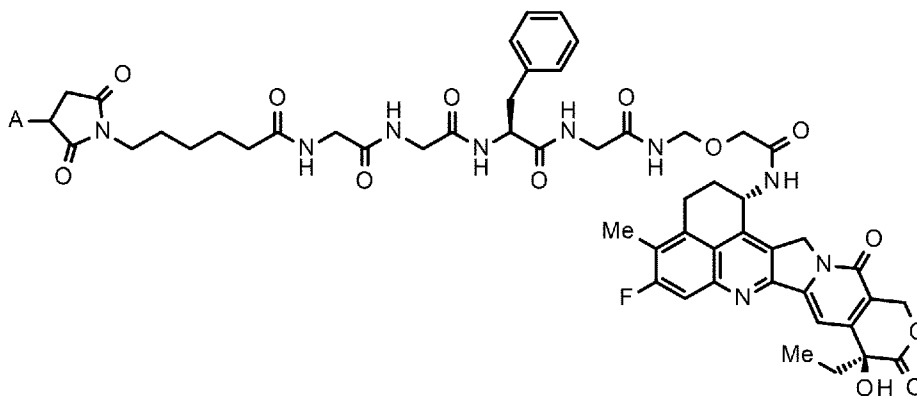
(72) 発明者: 長瀬 翔太郎 (NAGASE Shotaro);
〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目5番
1号 第一三共株式会社内 Tokyo (JP).

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

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,
HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG,
KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY,

(54) Title: COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE WITH VEGF INHIBITOR

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



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

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

MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL,
PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

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

添付公開書類:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))
- 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

明 細 書

発明の名称：

抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤の組み合わせ

技術分野

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

背景技術

[0002] 固形腫瘍の増殖には、栄養物や酸素の供給および代謝老廃物の排出に寄与する血管新生が重要である。血管内皮増殖因子（Vascular Endothelial Growth Factor、VEGF）、特にVEGF-Aは、腫瘍血管新生を誘導するための重要な因子として同定されている。VEGFは、VEGF受容体との相互作用により内皮細胞のVEGFシグナル伝達を活性化することで、内皮細胞の増殖および生存を刺激し、血管の透過性を増加させることができ、増殖腫瘍の代謝要求を支持する。VEGF阻害剤は、VEGFとVEGF受容体の相互作用を阻害することにより血管新生を阻害し、抗腫瘍作用を示す薬剤として知られている。このようなVEGF阻害剤としては、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質、抗VEGF結合ドメインを含む二重特異性抗体等を挙げることができる（非特許文献1～4）。

[0003] がん細胞表面に発現し、かつ細胞に内在化できる抗原に結合する抗体に、細胞毒性を有する薬物を結合させた抗体－薬物コンジュゲート（Antibody-Drug Conjugate；ADC）は、がん細胞に選択的に薬物を送達できることによって、がん細胞内に薬物を蓄積させ、がん細胞を死滅させることができる。抗体－薬物コンジュゲートの一つとして、抗CDH6抗体とトポイソメラーゼⅠ阻害剤であるエキサテカンの誘導体を構成

要素とする抗体－薬物コンジュゲートが知られている（特許文献１）。

[0004] しかし、上記の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤を併用した場合に、優れた併用効果を示した試験結果や、その試験結果を示唆するような科学的根拠は公表されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2018／212136号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Garcia et al., Cancer Treat. Rev. (2020) 86: 102017.

非特許文献2：Geindreau et al. Int. J. Mol. Sci. (2021) 22(9): 4871.

非特許文献3：Esfandiari et al., Nat. Rev. Drug Discov. (2022) 21(6): 411-412.

非特許文献4：Xu et al., Cancer Lett. (2022) 538: 215699.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明で使用される抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート（エキサテカンの誘導体を構成要素とする抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート）は、単剤でも優れた抗腫瘍効果を示すことが確認されている。しかし、作用メカニズムの異なる他の抗がん剤と組み合わせて使用することにより、がん細胞の増殖を複合的に抑制し、より優れた抗腫瘍効果を発揮し得る治療法の獲得が望まれる。

[0008] 本発明は、特定の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤が組み合わされて投与されることを特徴とする医薬組成物、及び／又は、特定の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

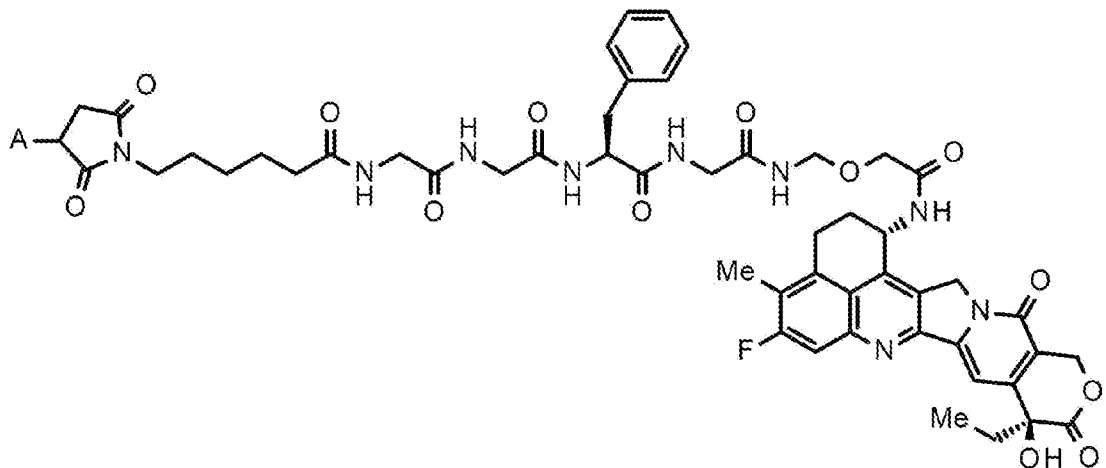
[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を行ったところ、特定の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤が組み合わされて投与されることにより、優れた併用効果（安全性が高くかつ顕著な抗腫瘍効果）を示すことを見出し、本発明を完成した。

[0010] すなわち、本発明は、以下の[1]～[309]を提供する。

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

該抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0011] [化1]



[0012] （式中、Aは抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）
で示される薬物リンカーと、抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

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

[3] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(5)：

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

列からなるCDRH3、

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

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

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

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

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

以下の(6)～(9)：

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

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

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

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

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

[4] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(5)：

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

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

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

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

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

及び配列番号 26 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、
からなる群から選択される C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3、並びに
、C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[1] から [3] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

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

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

[7] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ~ (5) :

(1) 配列番号 28 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
(2) 配列番号 31 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
(3) 配列番号 34 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
(4) (1) ~ (3) のアミノ酸配列において各 C D R 配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも 95% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

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

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の重鎖可変領域、並びに、
以下の (6) ~ (9) :

(6) 配列番号 37 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

(7) 配列番号 40 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

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

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

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[1] から [6] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[8] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ~ (4) :

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

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

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

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

のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[1] から [7] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[9] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号 28 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号 37 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[1] から [8] のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[10] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ~ (4) :

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

記載のアミノ酸配列からなる軽鎖、

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

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

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

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

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

[12] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖又は軽鎖が、N-結合型糖鎖付加、O-結合型糖鎖付加、N末のプロセッシング、C末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、N末グルタミンもしくはN末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における1つ又は2つのアミノ酸欠失からなる群より選択される1又は2以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、[1]から[11]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

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

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

[15] 欠失しているアミノ酸がリシンである、[12]から[14]のい

ずれか 1 項に記載の医薬組成物。

〔16〕抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、〔12〕から〔15〕のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

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

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

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

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

〔21〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7.5 から 8 個の範囲である〔1〕から〔16〕のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

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

〔23〕VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔1〕から〔22〕のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

〔24〕VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体である、〔23〕に記載の医薬組成物。

〔25〕抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、〔24〕に記載の医薬組成物。

〔26〕VEGF阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、〔23〕に記載の医薬組成物。

〔27〕抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、〔26〕に記載の医薬組成物。

〔28〕VEGF阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、〔23〕に記載の医薬組成物。

〔29〕VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、〔28〕に記載の医薬組成物。

〔30〕VEGF阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔23〕に記載の医薬組成物。

〔31〕多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、〔30〕に記載の医薬組成物。

〔32〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔1〕から〔31〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

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

〔34〕がんの治療のための〔1〕から〔33〕のいずれか1項に記載の医薬組成物。

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

子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1]から[33]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[36] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1]から[33]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[37] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1]から[33]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[38] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[1]から[33]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[39] 卵巣がんの治療のための、[1]から[33]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[40] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、[39]に記載の医薬組成物。

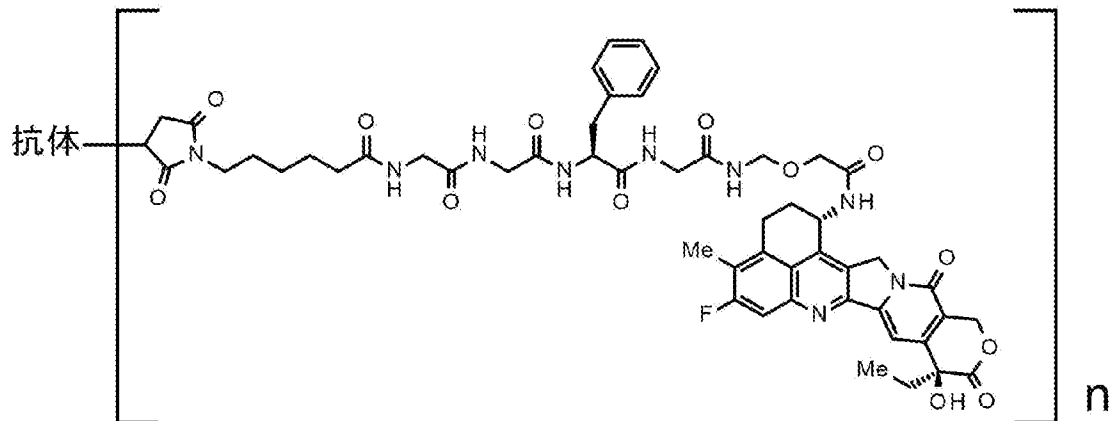
[41] 卵巣がんが、転移性である、[39]又は[40]に記載の医薬組成物。

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

該抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、式

[0013]

[化2]



[0014] (式中、抗体は抗CDH6抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

[43] 抗CDH6抗体が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[42]に記載の医薬組成物。

[44] 抗CDH6抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[42]又は[43]に記載の医薬組成物。

[45] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が1から10個の範囲である、[42]から[44]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[46] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が2から8個の範囲である、[42]から[44]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[47] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が5から8個の範囲である、[42]から[44]のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[48] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、[42]から[44]の

いずれか 1 項に記載の医薬組成物。

〔49〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7.5 から 8 個の範囲である、〔42〕から〔44〕のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

〔50〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約 8 個である、〔42〕から〔44〕のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

〔51〕VEGF 阻害剤が、抗VEGF 抗体、抗VEGF 受容体抗体、又は VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔42〕から〔50〕のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

〔52〕VEGF 阻害剤が、抗VEGF 抗体である、〔51〕に記載の医薬組成物。

〔53〕抗VEGF 抗体が、ベバシズマブである、〔52〕に記載の医薬組成物。

〔54〕VEGF 阻害剤が、抗VEGF 受容体抗体である、〔51〕に記載の医薬組成物。

〔55〕抗VEGF 受容体抗体が、ラムシルマブである、〔54〕に記載の医薬組成物。

〔56〕VEGF 阻害剤が、VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、〔51〕に記載の医薬組成物。

〔57〕VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、〔56〕に記載の医薬組成物。

〔58〕VEGF 阻害剤が、抗VEGF 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔51〕に記載の医薬組成物。

〔59〕多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、〔58〕に記載の医薬組成物。

〔60〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF 阻害剤が、それ

ぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔４２〕から〔５９〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６１〕抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＶＥＧＦ阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔４２〕から〔５９〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６２〕がんの治療のための〔４２〕から〔６１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６３〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔４２〕から〔６１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６４〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔４２〕から〔６１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６５〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔４２〕から〔６１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６６〕卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔４２〕から〔６１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６７〕 卵巣がんの治療のための、〔４２〕から〔６１〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔６８〕 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、〔６７〕に記載の医薬組成物。

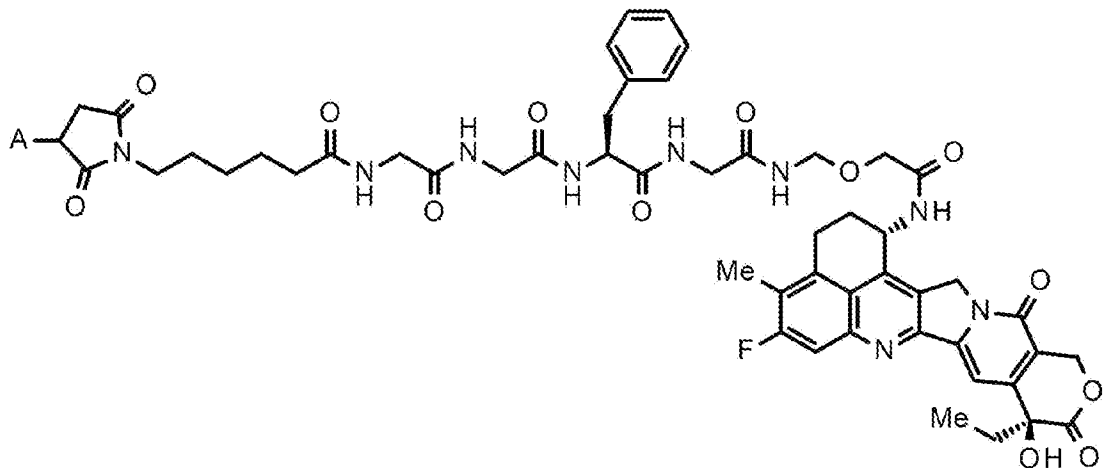
〔６９〕 卵巣がんが、転移性である、〔６７〕又は〔６８〕に記載の医薬組成物。

〔７０〕 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートが、raludotatug deruxtecan (DS-6000a) である、〔１〕から〔６９〕のいずれか１項に記載の医薬組成物。

〔７１〕 抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートと、ＶＥＧＦ阻害剤が、組み合わせられて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、

該抗体－薬物コンジュゲートは、式

〔００１５〕 〔化３〕



〔００１６〕 （式中、Ａは抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す）
で示される薬物リンカーと、抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

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

又は該抗体の機能性断片である、〔 7 1 〕に記載の治療方法。

〔 7 3 〕 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（ 1 ）～（ 5 ）

:

（ 1 ） 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

（ 2 ） 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

（ 3 ） 配列番号 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 1 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

（ 4 ） 配列番号 1 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び

（ 5 ） 配列番号 2 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3、並びに、

以下の（ 6 ）～（ 9 ）:

（ 6 ） 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

（ 7 ） 配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 1 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

（ 8 ） 配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 1

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

(5) 配列番号21に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号22に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2及び配列番号23に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3、及び、配列番号24に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号25に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2及び配列番号26に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3、からなる群から選択されるCDRH1、CDRH2及びCDRH3、並びに、CDRL1、CDRL2及びCDRL3を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[71]から[73]のいずれか1項に記載の治療方法。

[75] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号2に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2及び配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3、及び、配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2及び配列番号7に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[71]から[74]のいずれか1項に記載の治療方法。

[76] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、[71]から[75]のいずれか1項に記載の治療方法。

[77] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(5)：

- (1) 配列番号28に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
- (2) 配列番号31に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
- (3) 配列番号34に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
- (4) (1)～(3)のアミノ酸配列において各CDR配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

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

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の重鎖可変領域、並びに、以下の (6) ~ (9) :

(6) 配列番号 37 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

(7) 配列番号 40 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

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

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

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[71] から [76] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[78] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ~ (4) :

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

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

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

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

のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[71] から [77] のいずれ

か1項に記載の治療方法。

[79] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号28に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号37に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[71]から[78]のいずれか1項に記載の治療方法。

[80] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(4)：

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

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

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

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

のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、[71]から[79]のいずれか1項に記載の治療方法。

[81] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、[71]から[80]のいずれか1項に記載の治療方法。

[82] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖又は軽鎖が、N-結合型糖鎖付加、O-結合型糖鎖付加、N末のプロセッシング、C末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、N末グルタミンもしくはN末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における1つ又は2つのアミノ酸欠失からなる群より選択される1又は2以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、[7

〔 1 〕 から 〔 8 1 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 8 3 〕 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において 1 つ又は 2 つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、〔 8 2 〕 に記載の治療方法。

〔 8 4 〕 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、2 本の重鎖の双方でカルボキシル末端において 1 つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、〔 8 3 〕 に記載の治療方法。

〔 8 5 〕 欠失しているアミノ酸がリシンである、〔 8 2 〕 から 〔 8 4 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 8 6 〕 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、〔 8 2 〕 から 〔 8 5 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 8 7 〕 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 1 から 1 0 個の範囲である〔 7 1 〕 から 〔 8 6 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 8 8 〕 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 2 から 8 個の範囲である〔 7 1 〕 から 〔 8 6 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 8 9 〕 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 5 から 8 個の範囲である〔 7 1 〕 から 〔 8 6 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 9 0 〕 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である〔 7 1 〕 から 〔 8 6 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 9 1 〕 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7. 5 から 8 個の範囲である〔 7 1 〕 から 〔 8 6 〕 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

〔 9 2 〕 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物

リンカーの平均結合数が約8個である〔71〕から〔86〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔93〕 VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体を含む融合タンパク質である、〔71〕から〔92〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔94〕 VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体である、〔93〕に記載の治療方法。

〔95〕 抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、〔94〕に記載の治療方法。

〔96〕 VEGF阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、〔93〕に記載の治療方法。

〔97〕 抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、〔96〕に記載の治療方法。

〔98〕 VEGF阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、〔93〕に記載の治療方法。

〔99〕 VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、〔98〕に記載の治療方法。

〔100〕 VEGF阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔93〕に記載の治療方法。

〔101〕 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、〔100〕に記載の治療方法。

〔102〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔71〕から〔101〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔103〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔71〕から〔101〕のい

れか1項に記載の治療方法。

〔104〕がんの治療のための〔71〕から〔103〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔105〕腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔71〕から〔103〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔106〕腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔71〕から〔103〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔107〕腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔71〕から〔103〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔108〕卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔71〕から〔103〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔109〕卵巣がんの治療のための、〔71〕から〔103〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔110〕卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、〔109〕に記載の治療方法。

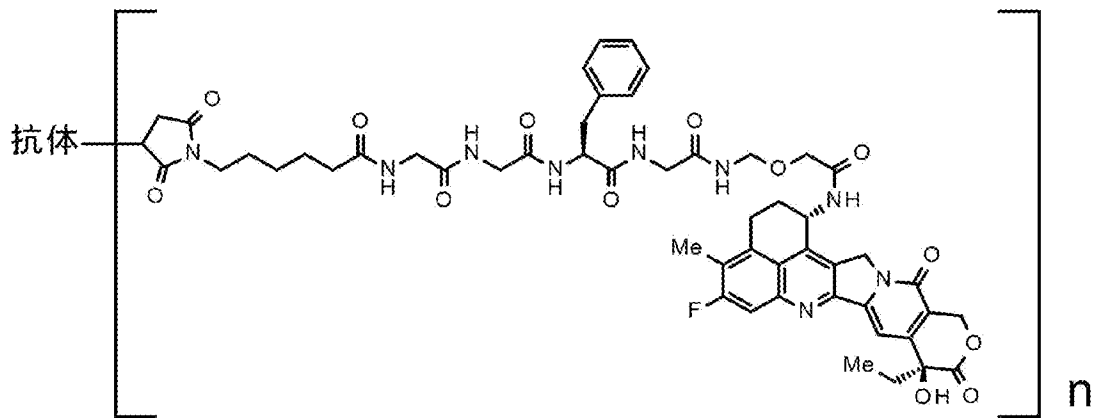
〔111〕卵巣がんが、転移性である、〔109〕又は〔110〕に記載の

治療方法。

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

該抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートは、式

〔0017〕〔化4〕



〔0018〕（式中、抗体は抗CDH6抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す）

で示される抗体－薬物コンジュゲートである、治療方法。

〔113〕抗CDH6抗体が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、〔112〕に記載の治療方法。

〔114〕抗CDH6抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、〔112〕又は〔113〕に記載の治療方法。

〔115〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が1から10個の範囲である、〔112〕から〔114〕のいずれか1項に記載の治療方法。

〔116〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が2から8個の範囲である、〔112〕から〔11

4] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[117] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 5 から 8 個の範囲である、[112] から [114] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[118] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7 から 8 個の範囲である、[112] から [114] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[119] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7.5 から 8 個の範囲である、[112] から [114] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[120] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約 8 個である、[112] から [114] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[121] VEGF 阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体を含む融合タンパク質である、[112] から [120] のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[122] VEGF 阻害剤が、抗VEGF抗体である、[121] に記載の治療方法。

[123] 抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、[122] に記載の治療方法。

[124] VEGF 阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、[121] に記載の治療方法。

[125] 抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、[124] に記載の治療方法。

[126] VEGF 阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、[121] に記載の治療方法。

[127] VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリ

ベルセプトである、[126]に記載の治療方法。

[128] VEGF阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、[121]に記載の治療方法。

[129] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、[128]に記載の治療方法。

[130] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[112] から [129] のいずれか1項に記載の治療方法。

[131] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、[112] から [129] のいずれか1項に記載の治療方法。

[132] がんの治療のための [112] から [131] のいずれか1項に記載の治療方法。

[133] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[112] から [131] のいずれか1項に記載の治療方法。

[134] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[112] から [131] のいずれか1項に記載の治療方法。

[135] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[112] から [131] のいずれか1項に記載の治療方法。

[136] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[112] から [131] のいずれか1項に記載の治療方法。

[137] 卵巣がんの治療のための、[112] から [131] のいずれか1項に記載の治療方法。

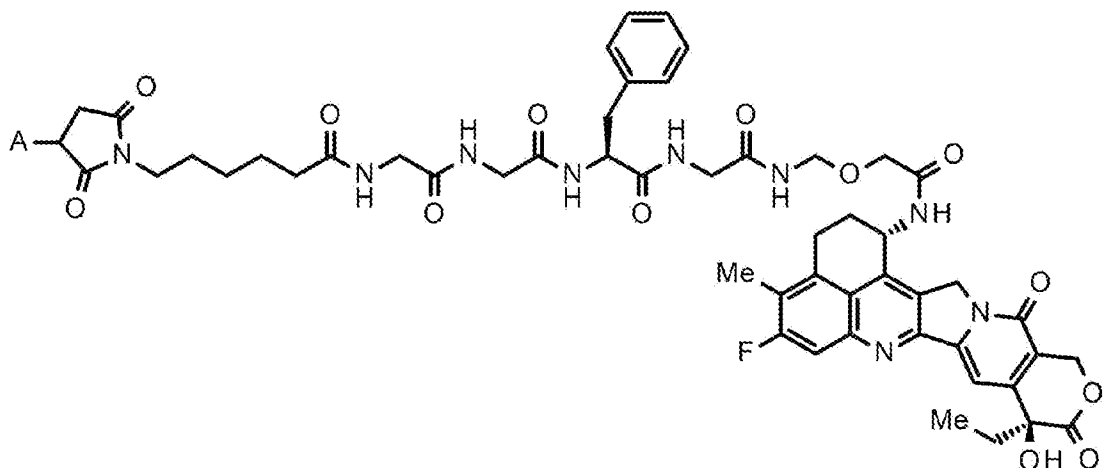
[138] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、[137] に記載の治療方法。

[139] 卵巣がんが、転移性である、[137] 又は [138] に記載の治療方法。

[140] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートが、raludotatug deruxtecan (DS-6000a) である、[71] から [139] のいずれか1項に記載の治療方法。

[141] VEGF阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための式

[0019] [化5]



[0020] (式中、Aは抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す)で示される薬物リンカーと、抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片とがチ

オエーテル結合によって結合した抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔142〕抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号1に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、〔141〕に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔143〕抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の（1）～（5）：

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

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

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

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

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

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

以下の（6）～（9）：

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

(7) 配列番号 12 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 14 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

(8) 配列番号 18 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、及び

(9) 配列番号 24 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 26 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] 又は [142] に記載の抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲート。

[144] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ～ (5) :

(1) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

(2) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

(3) 配列番号 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 11 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び、配列番号 12 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及

び配列番号 14 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

(4) 配列番号 15 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 16 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 17 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び、配列番号 18 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、及び

(5) 配列番号 21 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 22 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 23 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び、配列番号 24 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 26 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

からなる群から選択される C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3、並びに、C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [143] のいずれか 1 項に記載の抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲート。

[145] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [144] のいずれか 1 項に記載の抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲート。

[146] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [145] のいずれか 1 項に記載の抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲート。

[147] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ～ (5) :

(1) 配列番号 28 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
(2) 配列番号 31 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
(3) 配列番号 34 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
(4) (1) ~ (3) のアミノ酸配列において各 C D R 配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも 95% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

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

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の重鎖可変領域、並びに、
以下の (6) ~ (9) :

(6) 配列番号 37 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
(7) 配列番号 40 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
(8) (6) ~ (7) のアミノ酸配列において各 C D R 配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも 95% 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び

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

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [146] のいずれか 1 項に記載の抗 C D H 6 抗体-薬物コンジュゲート。

[148] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ~ (4) :

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

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

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

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

を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [147] のいずれか 1 項に記載の抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[149] 抗 CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号 28 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号 37 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [148] のいずれか 1 項に記載の抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[150] 抗 CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ～ (4) :

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

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

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

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

のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [149] のいずれか 1 項に記載の抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[151] 抗 CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号 29 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 38 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [

150] のいずれか 1 項に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[152] 抗CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖又は軽鎖が、N－結合型糖鎖付加、O－結合型糖鎖付加、N末のプロセッシング、C末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、N末グルタミンもしくはN末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における 1 つ又は 2 つのアミノ酸欠失からなる群より選択される 1 又は 2 以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、[141] から [151] のいずれか 1 項に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[153] 抗CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において 1 つ又は 2 つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、[152] に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[154] 抗CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、2 本の重鎖の双方でカルボキシル末端において 1 つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、[153] に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[155] 欠失しているアミノ酸がリシンである、[152] から [154] のいずれか 1 項に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[156] 抗CDH6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、[152] から [155] のいずれか 1 項に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[157] 抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 1 から 10 個の範囲である [141] から [156] のいずれか 1 項に記載の抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲート。

[158] 抗CDH6 抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 2 から 8 個の範囲である [141] から [156]

】のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【159】抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が5から8個の範囲である【141】から【156】のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【160】抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である【141】から【156】のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【161】抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7.5から8個の範囲である【141】から【156】のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【162】抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約8個である【141】から【156】のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【163】VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体を含む融合タンパク質である、【141】から【162】のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【164】VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体である、【163】に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【165】抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、【164】に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【166】VEGF阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、【163】に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【167】抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、【166】に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

【168】VEGF阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、【163】に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔169〕 VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、〔168〕に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔170〕 VEGF 阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔163〕に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔171〕 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、〔170〕に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔172〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔141〕から〔171〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔173〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔141〕から〔171〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔174〕 がんの治療のための〔141〕から〔173〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔175〕 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔141〕から〔173〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

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

、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[141] から [173] のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[177] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[141] から [173] のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[178] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[141] から [173] のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

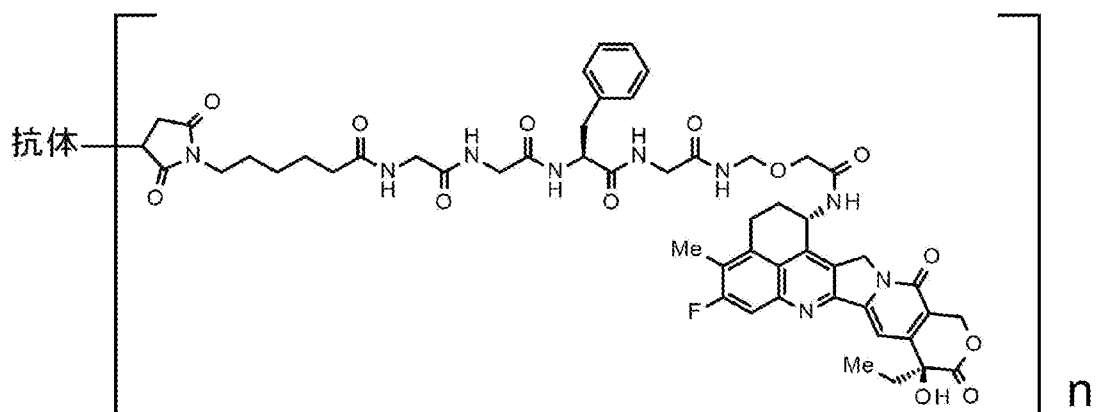
[179] 卵巣がんの治療のための、[141] から [173] のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[180] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、[179] に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[181] 卵巣がんが、転移性である、[179] 又は [180] に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

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

[0021] [化6]



[0022] (式中、抗体は抗CDH6抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル

結合によって結合しており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[183] 抗CDH6抗体が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[182]に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[184] 抗CDH6抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[182]又は[183]に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[185] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が1から10個の範囲である、[182]から[184]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[186] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が2から8個の範囲である、[182]から[184]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[187] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が5から8個の範囲である、[182]から[184]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[188] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、[182]から[184]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[189] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7.5から8個の範囲である、[182]から[184]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[190] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約8個である、[182]から[184]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

[191] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、V

VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、[182]から[190]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[192] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体である、[191]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[193] 抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、[192]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[194] VEGF阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、[191]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[195] 抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、[194]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[196] VEGF阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、[191]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[197] VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、[196]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[198] VEGF阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、[191]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[199] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、[198]に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[200] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[182]から[199]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[201] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、[182]から[199]のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔202〕がんの治療のための〔182〕から〔201〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔203〕腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔182〕から〔201〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔204〕腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔182〕から〔201〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔205〕腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔182〕から〔201〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔206〕卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔182〕から〔201〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

〔207〕卵巣がんの治療のための、〔182〕から〔201〕のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

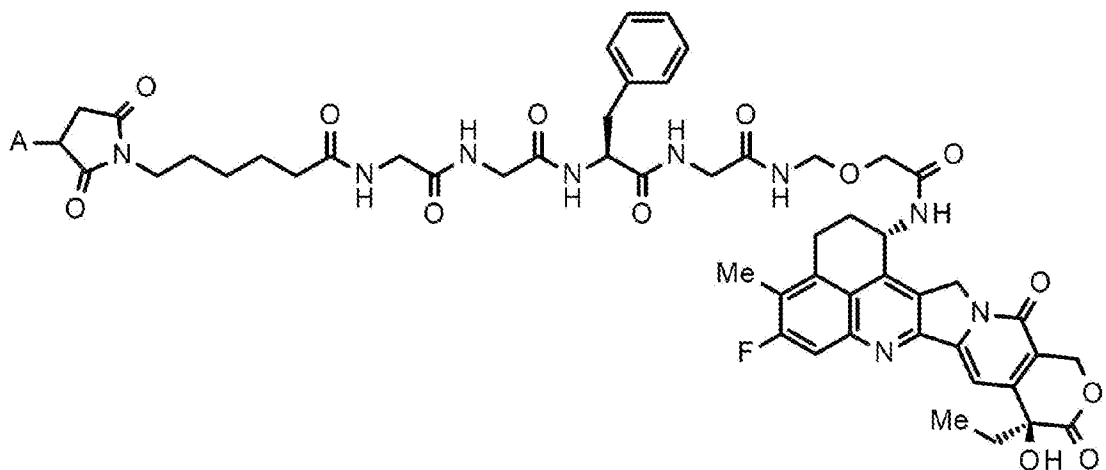
〔208〕卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、〔207〕に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[209] 卵巣がんが、転移性である、[207] 又は [208] に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[210] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートが、raludotatug deruxtecán (DS-6000a) である、[141] から [209] のいずれか1項に記載の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート。

[211] VEGF阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための式

[0023] [化7]



[0024] (式中、Aは抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す)で示される薬物リンカーと、抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの使用。

[212] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号1に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]に記載の使用。

[213] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(5)：

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

(2) 配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

(3) 配列番号 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 11 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

(4) 配列番号 15 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 16 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 17 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、及び

(5) 配列番号 21 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 22 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2 及び配列番号 23 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3、並びに、

以下の (6) ~ (9) :

(6) 配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

(7) 配列番号 12 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 14 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

(8) 配列番号 18 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、及び

(9) 配列番号 24 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 26 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の C D R L 1、C D R L 2 及

びCDRL3を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]又は[212]に記載の使用。

[214]抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(5)：

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

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

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

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

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

及び配列番号 26 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、
からなる群から選択される C D R H 1、C D R H 2 及び C D R H 3、並びに
、C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む抗体又は該抗体の機能性断
片である、[211] から [213] のいずれか 1 項に記載の使用。

[215] 抗 C D H 6 抗体又は当該抗体の機能性断片が、配列番号 2 に記載
のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列から
なる C D R H 2 及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3、
及び、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に
記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配
列からなる C D R L 3 を含む抗体又は当該抗体の機能性断片である、[21
1] から [214] のいずれか 1 項に記載の使用。

[216] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、ヒト化されている抗
体又は該抗体の機能性断片である、[211] から [215] のいずれか 1
項に記載の使用。

[217] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の (1) ~ (5)
):

- (1) 配列番号 28 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
- (2) 配列番号 31 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
- (3) 配列番号 34 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域、
- (4) (1) ~ (3) のアミノ酸配列において各 C D R 配列以外のフレーム
ワーク領域の配列に対して少なくとも 95% 以上の配列同一性を有するアミ
ノ酸配列、及び
- (5) (1) ~ (4) のアミノ酸配列において各 C D R 配列以外のフレーム
ワーク領域の配列において 1 又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加され
たアミノ酸配列

からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の重鎖可変領域、並びに、
以下の (6) ~ (9) :

- (6) 配列番号 37 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、

(7) 配列番号40に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
(8) (6)～(7)のアミノ酸配列において各CDR配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも95%以上の配列同一性を有するアミノ酸配列、及び
(9) (6)～(8)のアミノ酸配列において各CDR配列以外のフレームワーク領域の配列において1又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列
からなる群から選択されるいずれか1つに記載の軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]から[216]のいずれか1項に記載の使用。

[218] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(4)：

(1) 配列番号28に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号37に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
(2) 配列番号31に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号37に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
(3) 配列番号31に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号40に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、又は
(4) 配列番号34に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号37に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域、
のいずれかの重鎖可変領域及び軽鎖可変領域、
を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]から[217]のいずれか1項に記載の使用。

[219] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号28に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号37に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]から[218]のいずれか1項に記載の使用。

[220] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、以下の(1)～(4)

) :

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

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

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

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

のいずれかを含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]から[219]のいずれか1項に記載の使用。

[221] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は当該抗体の機能性断片である、[211]から[220]のいずれか1項に記載の使用。

[222] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖又は軽鎖が、N-結合型糖鎖付加、O-結合型糖鎖付加、N末のプロセッシング、C末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、N末グルタミンもしくはN末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における1つ又は2つのアミノ酸欠失からなる群より選択される1又は2以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、[211]から[221]のいずれか1項に記載の使用。

[223] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において1つ又は2つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、[222]に記載の使用。

[224] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、2本の重鎖の双方でカルボキシル末端において1つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の

機能性断片である、[223]に記載の使用。

[225] 欠失しているアミノ酸がリシンである、[222] から [224] のいずれか1項に記載の使用。

[226] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は当該抗体の機能性断片である、[222] から [225] のいずれか1項に記載の使用。

[227] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が1～10個の範囲である [211] から [226] のいずれか1項に記載の使用。

[228] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が2から8個の範囲である [211] から [226] のいずれか1項に記載の使用。

[229] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が5から8個の範囲である [211] から [226] のいずれか1項に記載の使用。

[230] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である [211] から [226] のいずれか1項に記載の使用。

[231] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7.5から8個の範囲である [211] から [226] のいずれか1項に記載の使用。

[232] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約8個である [211] から [226] のいずれか1項に記載の使用。

[233] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、[211] から [232] のいずれか1項に記載の使用。

〔234〕 VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 抗体である、〔233〕に記載の使用。

〔235〕抗 VEGF 抗体が、ベバシズマブである、〔234〕に記載の使用。

〔236〕 VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 受容体抗体である、〔233〕に記載の使用。

〔237〕抗 VEGF 受容体抗体が、ラムシルマブである、〔236〕に記載の使用。

〔238〕 VEGF 阻害剤が、VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、〔233〕に記載の使用。

〔239〕 VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、〔238〕に記載の使用。

〔240〕 VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、〔233〕に記載の使用。

〔241〕多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、〔240〕に記載の使用。

〔242〕抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔211〕から〔241〕のいずれか1項に記載の使用。

〔243〕抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF 阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔211〕から〔241〕のいずれか1項に記載の使用。

〔244〕がんの治療のための〔211〕から〔243〕のいずれか1項に記載の使用。

〔245〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、

頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[211] から [243] のいずれか1項に記載の使用。

[246] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[211] から [243] のいずれか1項に記載の使用。

[247] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[211] から [243] のいずれか1項に記載の使用。

[248] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、[211] から [243] のいずれか1項に記載の使用。

[249] 卵巣がんの治療のための、[211] から [243] のいずれか1項に記載の使用。

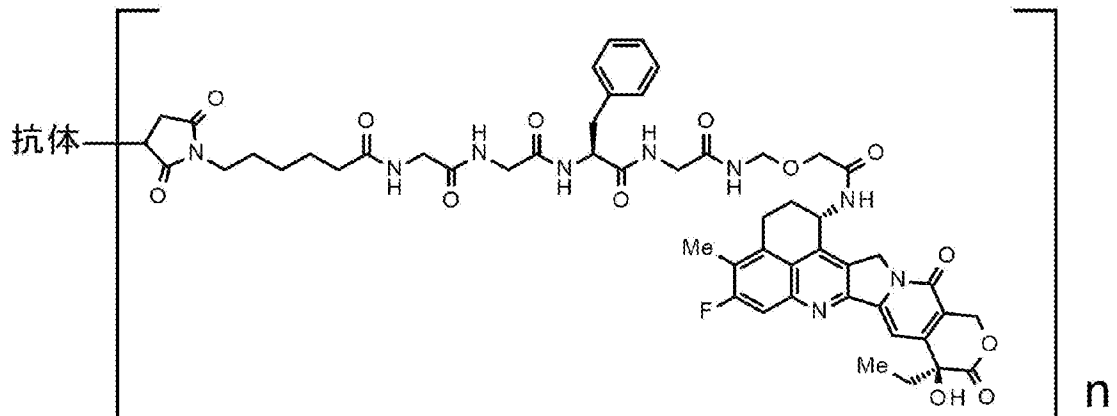
[250] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、[249] に記載の使用。

[251] 卵巣がんが、転移性である、[249] 又は [250] に記載の使用。

[252] VEGF阻害剤と、組み合わせられて投与されることにより、疾患を治療するための医薬の製造のための式

[0025]

[化8]



[0026] (式中、抗体は抗CDH6抗体であり、薬物リンカーは抗体とチオエーテル結合によって結合しており、 n は1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数を示す)

で示される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの使用。

[253] 抗CDH6抗体が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、[252]に記載の使用。

[254] 抗CDH6抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、[252]又は[253]に記載の使用。

[255] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が1から10個の範囲である、[252]から[254]のいずれか1項に記載の使用。

[256] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が2から8個の範囲である、[252]から[254]のいずれか1項に記載の使用。

[257] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が5から8個の範囲である、[252]から[254]のいずれか1項に記載の使用。

[258] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、[252]から[25

4] のいずれか 1 項に記載の使用。

[259] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が 7.5 から 8 個の範囲である、[252] から [254] のいずれか 1 項に記載の使用。

[260] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける 1 抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が約 8 個である、[252] から [254] のいずれか 1 項に記載の使用。

[261] VEGF 阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、[252] から [260] のいずれか 1 項に記載の使用。

[262] VEGF 阻害剤が、抗VEGF抗体である、[261] に記載の使用。

[263] 抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、[262] に記載の使用。

[264] VEGF 阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、[261] に記載の使用。

[265] 抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、[264] に記載の使用。

[266] VEGF 阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、[261] に記載の使用。

[267] VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、[266] に記載の使用。

[268] VEGF 阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、[261] に記載の使用。

[269] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、[268] に記載の使用。

[270] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、そ

れぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔252〕から〔269〕のいずれか1項に記載の使用。

〔271〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔252〕から〔269〕のいずれか1項に記載の使用。

〔272〕がんの治療のための〔252〕から〔271〕のいずれか1項に記載の使用。

〔273〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔252〕から〔271〕のいずれか1項に記載の使用。

〔274〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔252〕から〔271〕のいずれか1項に記載の使用。

〔275〕腎細胞がん、腎臓明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔252〕から〔271〕のいずれか1項に記載の使用。

〔276〕卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、〔252〕から〔271〕のいずれか1項に記載の使用。

〔277〕 卵巣がんの治療のための、〔252〕 から〔271〕 のいずれか1項に記載の使用。

〔278〕 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、〔277〕 に記載の使用。

〔279〕 卵巣がんが、転移性である、〔277〕 又は〔278〕 に記載の使用。

〔280〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートが、raludotatug deruxtecán (DS-6000a) である、〔211〕 から〔279〕 のいずれか1項に記載の使用。

〔281〕 組み合わせでの投与のための、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤を含有する医薬製品であって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が〔1〕 から〔31〕、〔42〕 から〔59〕 及び〔70〕 のいずれか1つで定義されている通りである、医薬製品。

〔282〕 〔34〕 から〔41〕 及び〔62〕 から〔69〕 のいずれか1つで定義されている疾患の治療のための、〔281〕 に記載の医薬製品。

〔283〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔281〕 又は〔282〕 に記載の医薬製品。

〔284〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔281〕 又は〔282〕 に記載の医薬製品。

〔285〕 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤を含有する組み合わせ医薬であって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が〔1〕 から〔31〕、〔42〕 から〔59〕 及び〔70〕 のいずれか1つで定義されている通りである、組み合わせ医薬。

〔286〕 〔34〕 から〔41〕 及び〔62〕 から〔69〕 のいずれか1つ

で定義されている疾患の治療のための、〔285〕に記載の組み合わせ医薬。

〔287〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔285〕又は〔286〕に記載の組み合わせ医薬。

〔288〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔285〕又は〔286〕に記載の組み合わせ医薬。

〔289〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤を含有する薬学的組み合わせであって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が〔1〕から〔31〕、〔42〕から〔59〕及び〔70〕のいずれか1つで定義されている通りである、薬学的組み合わせ。

〔290〕〔34〕から〔41〕及び〔62〕から〔69〕のいずれか1つで定義されている疾患の治療のための、〔289〕に記載の薬学的組み合わせ。

〔291〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔289〕又は〔290〕に記載の薬学的組み合わせ。

〔292〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔289〕又は〔290〕に記載の薬学的組み合わせ。

〔293〕疾患の治療のための、VEGF阻害剤と組み合わせた抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの使用であって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が〔1〕から〔31〕、〔42〕から〔59〕及び〔70〕のいずれか1つで定義されている通りである、使用。

〔294〕疾患が、〔34〕から〔41〕及び〔62〕から〔69〕のい

れか1つで定義されている通りである、[293]に記載の使用。

[295] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[293]又は[294]に記載の使用。

[296] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、[293]又は[294]に記載の使用。

[297] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤を含有する医薬であって、該抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、組み合わされて投与され、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が[1]から[31]、[42]から[59]及び[70]のいずれか1つで定義されている通りである、医薬。

[298] [34]から[41]及び[62]から[69]のいずれか1つで定義されている疾患の治療のための、[297]に記載の医薬。

[299] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、[297]又は[298]に記載の医薬。

[300] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、[297]又は[298]に記載の医薬。

[301] (i) 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及び(ii) VEGF阻害剤を含む医薬組成物であって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、組み合わされて投与され、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が[1]から[31]、[42]から[59]及び[70]のいずれか1つで定義されている通りである、医薬組成物。

〔302〕〔34〕から〔41〕及び〔62〕から〔69〕のいずれか1つで定義されている疾患の治療のための、〔301〕に記載の医薬組成物。

〔303〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔301〕又は〔302〕に記載の医薬組成物。

〔304〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔301〕又は〔302〕に記載の医薬組成物。

〔305〕（i）抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートを含む第一の組成物及び（ii）VEGF阻害剤を含む第二の組成物を含むキットであって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、組み合わせられて投与され、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が〔1〕から〔31〕、〔42〕から〔59〕及び〔70〕のいずれか1つで定義されている通りである、キット。

〔306〕〔34〕から〔41〕及び〔62〕から〔69〕のいずれか1つで定義されている疾患の治療のための、〔305〕に記載のキット。

〔307〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に（有効成分として）含有され、同時に（ほぼ同時に）又は異なる時間に投与されることを特徴とする、〔305〕又は〔306〕に記載のキット。

〔308〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に（有効成分として）含有される、〔305〕又は〔306〕に記載のキット。

〔309〕抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、組み合わせられて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とするがんの治療方法であって、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤が〔1〕から〔31〕、〔42〕から〔59〕及び〔70〕のいずれか1つ

で定義されている通りである、治療方法。

発明の効果

[0027] 本発明により、特定の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤が、組み合わされて投与されることを特徴とする、医薬組成物、及び／又は、特定の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートとVEGF阻害剤が組み合わされて個体に投与されることを特徴とする治療方法を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]ヒトCDH6 EC3のアミノ酸配列（配列番号1）を示した図である。

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

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

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

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

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

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

[図8]抗CDH6抗体重鎖のアミノ酸配列（配列番号27）を示した図である。

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

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

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

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

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

[図14]OV-90細胞を皮下移植したマウスにおける抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（1）、及びベバシズマブ（Bevacizumab）それぞれの単剤投与群、並びに、抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（1）とベバシズマブの併用投与群（Combination）の腫瘍増殖抑制効果を示した図である。

[図15]OV-90細胞を皮下移植したマウスにおける抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（1）、及びベバシズマブ（Bevacizumab）それぞれの単剤投与群、並びに、抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（1）とベバシズマブの併用投与群（Combination）の、Day0の平均腫瘍体積をベースラインとしたDay21の平均腫瘍体積の変化率を示した図である。

発明を実施するための形態

[0029] 以下、本発明を実施するための好適な形態について説明する。なお、以下に説明する実施形態は、本発明の代表的な実施形態の一例を示したものであり、これによって本発明の範囲が狭く解釈されることはない。

[0030] 1. 定義

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

CDH6 (Cadherin-6) は、タイプIIカドヘリンファミリーに分類される、790アミノ酸からなる1回膜貫通タンパク質であり、N末端側を細胞外、C末端側を細胞内に持つ。ヒトCDH6遺伝子は1995年に初めてクローニングされ (Shimoyama Y, et al., Cancer Research, 2206-2211, 55, May 15, 1995)、NM_004932、NP_004923 (NCBI) 等のアクセッション番号により参照可能である。配列番号1に記載のアミノ酸配列は、ヒトCDH6の細胞外ドメイン3 (本明細書中、ECドメイン3又はEC3とも称する) のアミノ酸配列である。

[0031] 本明細書中、「がん」と「腫瘍」は同じ意味に用いられる。

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

本明細書中、「CDH6」は、CDH6タンパク質と同じ意味で使用され得る。

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

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

[0032] 本明細書中、「CDR」とは、相補性決定領域 (CDR ; Complement

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

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

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

本明細書中、「抵抗性」とは、抗がん剤による治療に対し無応答である性質を示し、「耐性」、「難治性」、「無応答性」、「不応性」とも表現することができ、また、無応答であることにより腫瘍の増殖を防ぐことができないことから、「不耐性」とも表現することができる。また、本発明では、「抵抗性」は、抗がん剤による治療を実施した後に、患者のがんが抗がん剤による治療に対して低感受性である場合、がん細胞が消失若しくは縮小しない場合、完全奏功(CR: Complete Response)又は部分奏功(PR: Partial Response)が得られない場合、及び／又はがんが早期に進行する場合(例えば、卵巣がんにおいて6カ月以内又は未満)を含む。

[0033] 本明細書中、「化学療法」とは、がんを治療するために使用される1又は複数の化学療法剤を使用する治療を示す。

本明細書中、「化学療法剤」は、がんを治療するために使用される化学療法のための薬剤を示す。化学療法剤には、アルキル化剤(例えば、メクロレタ

ミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン)、代謝拮抗剤(例えば、ゲムシタビン、メトトレキサート、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン、フロクスウリジン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン)、ビンカアルカロイド類(例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン)、エピポドフィロトキシン(例えば、エトポシド、テニポシド)、抗生物質(例えば、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン)、白金化合物(例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン)、タキサン類(例えば、パクリタキセル、ドセタキセル)、アントラセンジオン類(例えば、ミトキサントロン)、置換尿素類(例えば、ヒドロキシ尿素)、メチルヒドラジン類(例えば、プロカルバジン塩酸塩)、ビタミンA代謝物(例えば、トレチノイン)及びその薬学上許容される塩等を挙げることができるが、化学療法のために用いられる薬剤であれば特に限定されない。

[0034] 本明細書中、「白金を用いた化学療法」は、1又は複数の白金を用いた薬物を、白金を用いた薬物以外の1又は複数の化学療法剤と共に／なしで使用するがん治療を示す。

本明細書中、「白金を用いた薬物」は、がんを治療するために使用される白金化合物を示す。白金を用いた薬物としては、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチンが挙げられるが、これらに限定されない。

本明細書中、「がんの再発」とは、がんが検出され得なかった期間の後に、原発腫瘍と同じ場所または体内の別の場所にがんが戻ることを示す。「がんの再発」は、以下の参考文献に基づいて定義される。

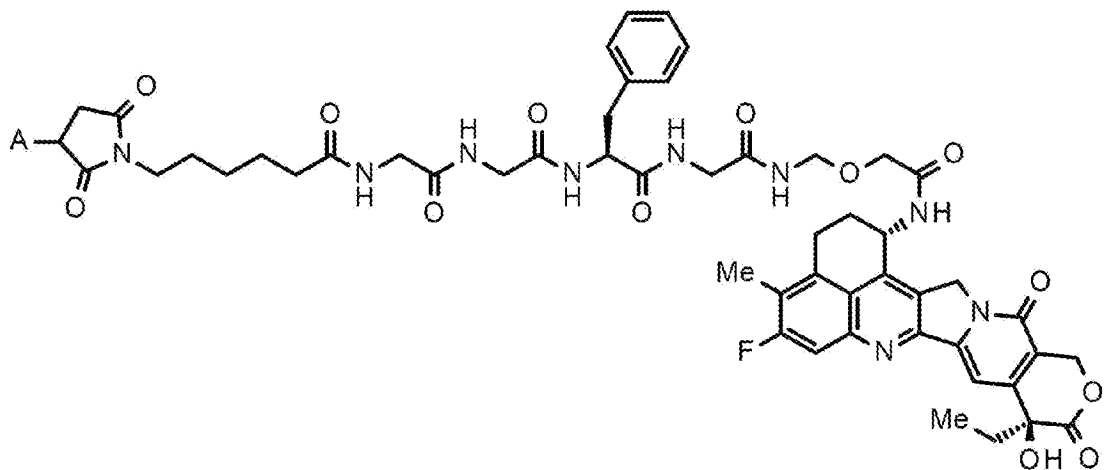
NCI Dictionaries, “recurrence”, NCI Dictionary of Cancer Terms [online]. National Cancer Institute [retrieved on 2023-12-27]. Retrieved from <cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recurrence>.

本明細書中、「化学療法レジメン」は、薬物、投与量、頻度等を定義する化学療法のための治療計画を示す。例えば、「白金を用いた薬剤を含む化学療法レジメン」は、白金を用いた薬剤を投与することを含む化学療法レジメンを示し、「白金を用いた薬剤及びタキサンを含む化学療法レジメン」は、白金を用いた薬剤及びタキサンを投与することを含む化学療法レジメンを示す。

[0035] 2. 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート

本発明において使用される抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートは、式

[0036] [化9]



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

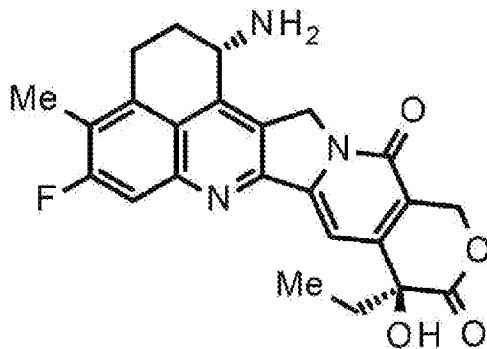
で示される薬物リンカーと、抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片とがチオエーテル結合によって結合した抗体－薬物コンジュゲートである。

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

[0039] 本発明の薬物リンカーは、トポイソメラーゼⅠ阻害剤であるエキサテカン（IUPAC名：（1S, 9S）－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－1, 2, 3, 9, 12, 15－ヘキサヒドロ－9－ヒドロキシ－4－メチ

ルー１０Ｈ，１３Ｈ－ベンゾ〔ｄ ｅ〕ピラノ〔３′，４′：６，７〕インドリジノ〔１，２－ｂ〕キノリン－１０，１３－ジオン、（化学名：（１Ｓ，９Ｓ）－１－アミノ－９－エチル－５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－９－ヒドロキシ－４－メチル－１Ｈ，１２Ｈ－ベンゾ〔ｄ ｅ〕ピラノ〔３′，４′：６，７〕インドリジノ〔１，２－ｂ〕キノリン－１０，１３（９Ｈ，１５Ｈ）－ジオンとして表すこともできる）を構成要素としている。エキサテカンは、式

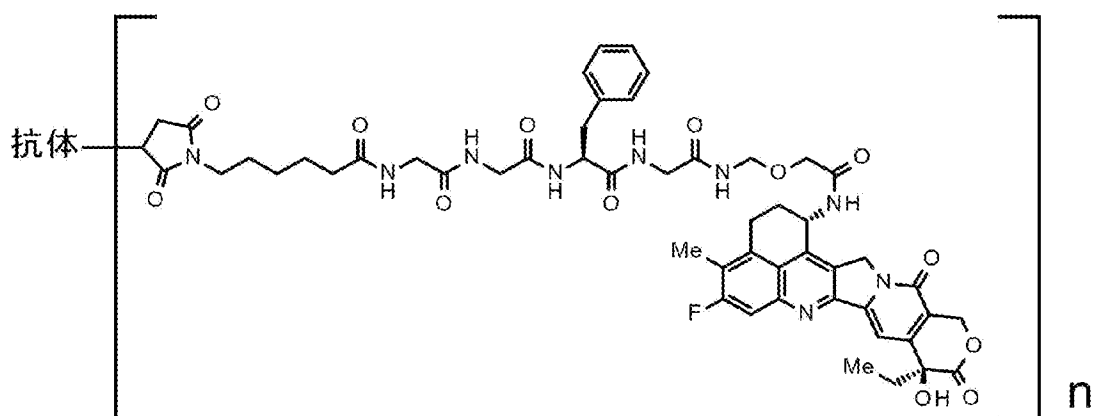
[0040] [化10]



[0041] で示される、抗腫瘍効果を有するカンプトテシン誘導体である。

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

[0043] [化11]



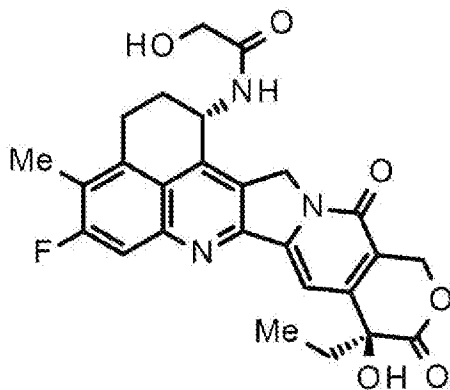
[0044] ここで、抗体は抗ＣＤＨ６抗体又は該抗体の機能性断片（好ましくは、抗

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

[0045] いくつかの実施形態において、抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは *raludotatug deruxtecan* (R-DXd又はDS-6000aとも称される)である。

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

[0047] [化12]



[0048] で表される化合物を遊離する(以下、化合物(A)と称する)。

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

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

による細胞死を誘導することにより、がん細胞の増殖を抑制することができる。

[0051] なお、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートは、バイスタンダー抗腫瘍効果を有することも知られている（Suzuki H, et al., *Molecular Cancer Therapeutics*, (2024) 23 (3): 257-271）。

[0052] このバイスタンダー抗腫瘍効果は、本発明で使用される抗体－薬物コンジュゲートが、標的発現がん細胞に内在化した後、上記化合物が遊離され、標的を発現していない近傍のがん細胞に対しても抗腫瘍効果を及ぼすことにより発揮される。

[0053] このバイスタンダー抗腫瘍効果は、本発明に係る抗体－薬物コンジュゲートが、VEGF阻害剤と組み合わせて使用される場合においても、優れた抗腫瘍効果として発揮される。

[0054] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの他の例としては、抗CDH6抗体にリンカー構造部分を介して抗腫瘍化合物を結合させたものであれば特に限定されないが、例えば、CUSP06、BSI-709、国際公開2023/102875や国際公開2023/104188に記載のもの等を挙げることができる。

[0055] 3. 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体

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

[0056] 本発明で使用される抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける抗CDH6抗体は、好適にはがん細胞を標的にできる性質を有するものであり、がん細胞を認識できる特性、がん細胞に結合できる特性、がん細胞内に取り込

まれて内在化する特性、及び／又はがん細胞に対する殺細胞活性等を備えているものが好ましい。

[0057] 抗体のがん細胞への結合性は、フローサイトメトリーを用いて確認できる。がん細胞内への抗体の取り込みは、(1) 治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた抗体を蛍光顕微鏡で可視化するアッセイ（Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761）、(2) 治療抗体に結合する二次抗体（蛍光標識）を用いて細胞内に取り込まれた蛍光量を測定するアッセイ（Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004）、又は(3) 治療抗体に結合するイムノトキシンを用いて、細胞内に取り込まれると毒素が放出されて細胞増殖が抑制されるというMab-ZAPアッセイ（Bio Techniques 28:162-165, January 2000）を用いて確認できる。イムノトキシンとしては、ジフテテリア毒素の触媒領域とプロテインGとのリコンビナント複合蛋白質も使用可能である。

[0058] 抗体の抗腫瘍活性は、*in vitro*では、細胞の増殖の抑制活性を測定することで確認できる。例えば、抗体の標的蛋白質を過剰発現しているがん細胞株を培養し、培養系に種々の濃度で抗体を添加し、フォーカス形成、コロニー形成及びスフェロイド増殖に対する抑制活性を測定することができる。*in vivo*では、例えば、標的蛋白質を高発現しているがん細胞株を移植したヌードマウスに抗体を投与し、がん細胞の変化を測定することによって、抗腫瘍活性を確認できる。

[0059] 抗体自体が抗腫瘍効果を有することは、好ましいが、抗体-薬物コンジュゲートは抗腫瘍効果を発揮する化合物を結合させてあるので、抗体自体の抗腫瘍効果は必須ではない。抗腫瘍性化合物の細胞障害性をがん細胞において特異的・選択的に発揮させる目的からは、抗体が内在化してがん細胞内に移行する性質のあることが重要であり、好ましい。

[0060] 本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける抗CDH6抗体は、公知の手段によって取得することができる。例えば、この分野で通常実施される方法を用いて、抗原となるポリペプチドを動物に免疫し、

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

[0061] また、公知の方法（例えば、Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p. 495-497 ; Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y. (1980)) に従って、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞とミエローマ細胞とを融合させることによってハイブリドーマを樹立し、モノクローナル抗体を得ることもできる。

[0062] なお、抗原は抗原蛋白質をコードする遺伝子を遺伝子操作によって宿主細胞に産生させることによって得ることができる。具体的には、抗原遺伝子を発現可能なベクターを作製し、これを宿主細胞に導入して該遺伝子を発現させ、発現した抗原を精製すればよい。上記の遺伝子操作による抗原発現細胞、或は抗原を発現している細胞株、を動物に免疫する方法を用いることによっても抗体を取得できる。

[0063] 本発明で使用する抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける抗CDH6抗体は、ヒトに対する異種抗原性を低下させること等を目的として人為的に改変した遺伝子組換え型抗体、例えば、キメラ（Chimeric）抗体、ヒト化（Humanized）抗体であることが好ましく、又はヒト由来の抗体の遺伝子配列のみを有する抗体、すなわちヒト抗体であることが好ましい。これらの抗体は、既知の方法を用いて製造することができる。

[0064] キメラ抗体としては、抗体の可変領域と定常領域が互いに異種である抗体、例えばマウス又はラット由来抗体の可変領域をヒト由来の定常領域に接合したキメラ抗体を挙げることができる（Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984)）。

[0065] ヒト化抗体としては、異種抗体の相補性決定領域（CDR ; complementarity determining region）のみをヒト

由来の抗体に組み込んだ抗体 (Nature(1986) 321, p.522-525)、C D R 移植法によって、異種抗体のC D R の配列に加えて、異種抗体の一部のフレームワークのアミノ酸残基もヒト抗体に移植した抗体 (国際公開第 9 0 / 0 7 8 6 1 号)、遺伝子変換突然変異誘発 (gene conversion mutagenesis) ストラテジーを用いてヒト化した抗体 (米国特許第 5 8 2 1 3 3 7 号) を挙げることができる。

[0066] ヒト抗体としては、ヒト抗体の重鎖と軽鎖の遺伝子を含むヒト染色体断片を有するヒト抗体産生マウスを用いて作成した抗体 (Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727等を参照。) を挙げることができる。或いは、ヒト抗体ライブラリーより選別したファージディスプレイにより取得した抗体 (Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308 ; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203;Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p. 427-431等参照。) も挙げることができる。

[0067] 本発明で使用される抗C D H 6 抗体-薬物コンジュゲートにおける抗C D H 6 抗体は、好適には、配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体を挙げることができる。そのような抗C D H 6 抗体としては、例えば、国際公開第 2 0 1 8 / 2 1 2 1 3 6 号に記載された抗体 (H O 1 L O 2、H O 2 L O 2、H O 2 L O 3、H O 4 L O 2 等) を挙げることができる。抗体が「配列番号 1 に記載のアミノ酸配列に特異的に結合」するとは、当該抗体が、C D H 6 の E C 3 ドメインを C D H 6 の他の細胞外ドメインと比較して強く結合することをいう。

抗体の内在化活性 (内在化能) は、例えば、タンパク質合成を阻害する毒素

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

[0068] 本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける抗CDH6抗体は、好適には、該抗体とサポリン標識抗ラットIgG抗体又はサポリン標識抗ヒトIgG抗体を投与したCDH6発現細胞の生存率(抗体未添加時の細胞生存率を100%とした相対率で表したもの)が80%以下を示す抗体であり、より好適には70%以下を示す抗体であり、さらにより好適には60%以下を示す抗体である。

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

以下の(6)～(9)：(6)配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるC

D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、(7) 配列番号 12 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 13 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 14 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、(8) 配列番号 18 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 19 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 20 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、及び(9) 配列番号 24 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 25 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2 及び配列番号 26 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3、からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の C D R L 1、C D R L 2 及び C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0069] 本発明で使用する抗 C D H 6 抗体-薬物コンジュゲートにおける抗 C D H 6 抗体は、より好適には、配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0070] 本発明で使用する抗 C D H 6 抗体-薬物コンジュゲートにおける抗 C D H 6 抗体は、より好適には、配列番号 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0071] 本発明で使用する抗 C D H 6 抗体-薬物コンジュゲートにおける抗 C D H 6 抗体は、より好適には、配列番号 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 10 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列

番号 1 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 1 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 1 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 1 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0072] 本発明で使用する抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗 C D H 6 抗体は、より好適には、配列番号 1 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 1 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 1 7 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 1 8 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 1 9 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 0 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

本発明で使用する抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗 C D H 6 抗体は、より好適には、配列番号 2 1 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 2 2 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 2、及び配列番号 2 3 に記載のアミノ酸配列からなる C D R H 3 を含む重鎖、並びに、配列番号 2 4 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 2 5 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 2、及び配列番号 2 6 に記載のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む軽鎖、を含んでなる抗体である。

[0073] 本発明で使用する抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける抗 C D H 6 抗体は、更により好適には、以下の (1) から (3) : (1) 配列番号 2 8、3 1 又は 3 4 に記載のアミノ酸配列、(2) 上記 (1) のアミノ酸配列に対して少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外のフレームワーク領域の配列に対して少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、及び (3) 上記 (1) のアミノ酸配列において 1 又は数個のアミノ酸が欠失、置換又は付加されたアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 つに記載の重鎖可変領域を含む重鎖、並びに、以下の (4) から (6) : (4) 配列番号 3 7 又は 4 0 に記載のアミノ酸配列、(5) 上記 (4) のアミノ酸配列に対して少なくとも 9

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

[0074] 本発明で使用する抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、配列番号２８に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖、配列番号３１に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖、又は配列番号３４に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を含む重鎖、及び、配列番号３７に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を含む軽鎖又は配列番号４０に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖を含んでなる抗体が挙げられる。

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

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

[0075] 本発明で使用する抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートにおける抗ＣＤＨ６抗体は、更により好適には、抗ＣＤＨ６抗体は、配列番号３４に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖及び配列番号３７に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含んでなる抗体である。

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

ミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖を含んでなる抗体である。

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

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

[0076] 本発明で使用される抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける抗CDH6抗体は、更により好適には、抗CDH6抗体は、配列番号35に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体、又は該抗体の重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している抗体である。

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

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

二種類のアミノ酸配列間の同一性は、ClustalW version 2

(Larkin MA, Blackshields G, Brown NP, Chenna R, McGettigan PA, McWilliam H, Valentin F, Wallace IM, Wilm A, Lopez R, Thompson JD, Gibson TJ and Higgins DG (2007), 「Clustal W and Clustal X version 2.0」, Bioinformatics. 23 (21) : 2947-2948) のデフォルトパラメーターを使用して配列を整列させることによって決定することができる。

[0077] 本発明で使用する抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体には、抗体の修飾体も含まれる。当該修飾体とは、本発明に係る抗体に化学的又は生物学的な修飾が施されてなるものを意味する。化学的な修飾体には、アミノ酸骨格への化学部分の結合、N-結合又はO-結合炭水化物鎖への化学部分の結合を有する化学修飾体等が含まれる。生物学的な修飾体には、翻訳後修飾（例えば、N-結合又はO-結合型糖鎖の付加、N末端又はC末端のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化等）されたもの、原核生物宿主細胞を用いて発現させることによってN末にメチオニン残基が付加されたもの等が含まれる。また、本発明に係る抗体又は抗原の検出又は単離を可能にするために標識されたもの、例えば、酵素標識体、蛍光標識体、アフィニティ標識体もかかる修飾体の意味に含まれる。この様な本発明に係る抗体の修飾体は、抗体の安定性及び血中滞留性の改善、抗原性の低減、抗体又は抗原の検出又は単離等に有用である。

[0078] また、本発明に係る抗体に結合している糖鎖修飾を調節すること（グリコシル化、脱フコース化等）によって、抗体依存性細胞傷害活性を増強することが可能である。抗体の糖鎖修飾の調節技術としては、国際公開第99/54342号、国際公開第00/61739号、国際公開第02/31140号、国際公開第2007/133855号、及び国際公開第2013/120066号等が知られているが、これらに限定されるものではない。本発明

に係る抗体には当該糖鎖修飾が調節された抗体も含まれる。

[0079] なお、哺乳類培養細胞で生産される抗体では、その重鎖のカルボキシル末端のリシン残基が欠失することが知られており（Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995)）、また、同じく重鎖カルボキシル末端のグリシン、リシンの2アミノ酸残基が欠失し、新たにカルボキシル末端に位置するプロリン残基がアミド化されることが知られている（Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007)）。しかし、これらの重鎖配列の欠失及び修飾は、抗体の抗原結合能及びエフェクター機能（補体の活性化や抗体依存性細胞障害作用等）には影響を及ぼさない。したがって、本発明に係る抗体には、当該修飾を受けた抗体及び当該抗体の機能性断片も含まれ、重鎖カルボキシル末端において1又は2のアミノ酸が欠失した欠失体、及びアミド化された当該欠失体（例えば、カルボキシル末端部位のプロリン残基がアミド化された重鎖）等も包含される。但し、抗原結合能及びエフェクター機能が保たれている限り、本発明に係る抗体の重鎖のカルボキシル末端の欠失体は上記の種類に限定されない。本発明に係る抗体を構成する2本の重鎖は、完全長及び上記の欠失体からなる群から選択される重鎖のいずれか一種であってもよいし、いずれか二種を組み合わせたものであってもよい。各欠失体の量比は本発明に係る抗体を産生する哺乳類培養細胞の種類及び培養条件に影響を受け得るが、本発明に係る抗体は、好適には2本の重鎖の双方でカルボキシル末端のひとつのアミノ酸残基が欠失しているものを挙げることができる。本発明に係る抗体の重鎖カルボキシル末端の欠失しているアミノ酸は、好適にはリシン残基を挙げることができる。

[0080] 本発明に係る抗体のアイソタイプとしては、例えばIgG（IgG1、IgG2、IgG3、IgG4）等を挙げることができるが、好適にはIgG1、IgG2又はIgG4を挙げることができる。

配列番号27に示されるhH01重鎖全長アミノ酸配列中、1～19番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、20～141番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、142～47

1 番目のアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。

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

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

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

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

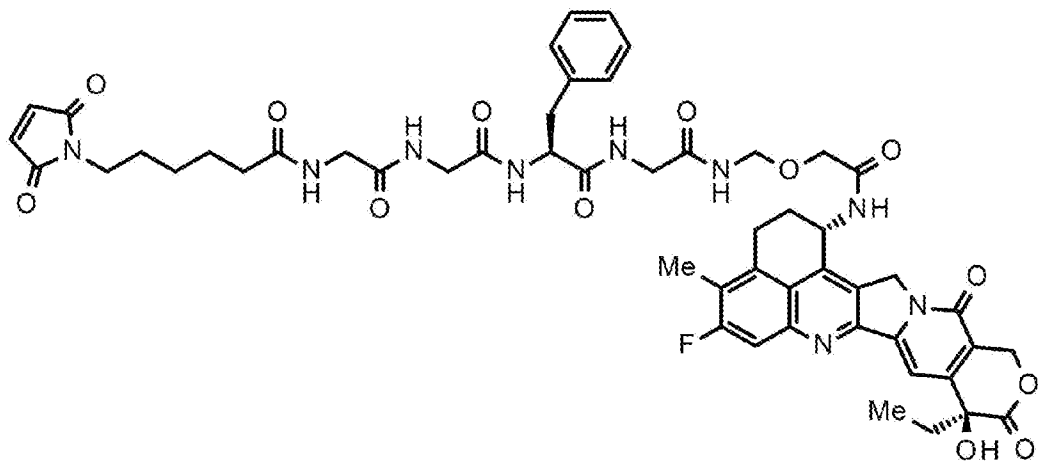
[0081] いくつかの実施形態において、本発明で使用する抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体は *raludotatug* である。

[0082] 4. 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの製造

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

[0083]

[化13]



[0084] 上記の薬物リンカー中間体は、N-〔6-（2，5-ジオキソ-2，5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル）ヘキサノイル〕グリシルグリシル-
 L-フェニルアラニル-N-〔（2-〔（1S，9S）-9-エチル-5-フルオロ-9-ヒドロキシ-4-メチル-10，13-ジオキソ-2，3，9，10，13，15-ヘキサヒドロ-1H，12H-ベンゾ〔de〕ピラノ〔3'，4'：6，7〕インドリジノ〔1，2-b〕キノリン-1-イル〕アミノ〕-2-オキソエトキシ）メチル〕グリシンアミド、という化学名で表すことができ、国際公開第2014/057687号、国際公開第2015/098099号、国際公開第2015/115091号、国際公開第2015/155998号、及び国際公開第2019/044947号等の記載を参考に製造することができる。

[0085] 本発明で使用する抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、前述の薬物リンカー中間体と、チオール基（又はスルフヒドリル基とも言う）を有する抗CDH6抗体を反応させることによって製造することができる。

[0086] スルフヒドリル基を有する抗CDH6抗体は、当業者周知の方法で得ることができる（Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996)）。例えば、トリス（2-カルボキシエチル）ホスフィン塩酸塩（TCEP）等の還元剤を、抗体内鎖間ジスルフィド1

個当たりに対して0.3乃至3モル当量用い、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）等のキレート剤を含む緩衝液中で、抗CDH6抗体と反応させることで、抗体内鎖間ジスルフィドが部分的若しくは完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗CDH6抗体を得ることができる。

[0087] さらに、スルフヒドリル基を有する抗CDH6抗体1個あたり、2乃至20モル当量の薬物リンカー中間体を使用して、抗CDH6抗体1個あたり2個乃至8個の薬物が結合した抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートを製造することができる。

[0088] 製造した抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、例えば、280nm及び370nmの二波長における抗体－薬物コンジュゲートとそのコンジュゲーション前駆体のUV吸光度を測定することにより算出する方法（UV法）や、抗体－薬物コンジュゲートを還元剤で処理し得られた各フラグメントをHPLC測定により定量し算出する方法（HPLC法）により行うことができる。

[0089] 抗体と薬物リンカー中間体のコンジュゲーション、及び抗体－薬物コンジュゲートの抗体一分子あたりの平均薬物結合数の算出は、国際公開第2014/057687号、国際公開第2015/098099号、国際公開第2015/115091号、国際公開第2015/155998号、国際公開第2018/135501号、及び国際公開第2018/212136号等の記載を参考に実施することができる。

[0090] ある実施形態において、本発明において使用される抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体分子あたりの薬物リンカーの平均結合数は、好適には1から10であり、より好適には2から8であり、更により好適には5から8であり、更により好適には7から8であり、更により好適には7.5から8であり、更により好適には約8である。

[0091] 他の実施形態において、本発明において使用される抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおける1抗体分子あたりの薬物又は結合された薬物リンカーの数は、好適には2から8の範囲内の整数であり、より好適には2、4、

6又は8であり、更により好適には8である。

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

[0092] 5. VEGF阻害剤

本発明において「VEGF阻害剤」とは、VEGFとVEGF受容体の相互作用を阻害する薬剤を示す。

[0093] 本発明におけるVEGF阻害剤は、上記の性質を有する薬剤であれば特に制限はされないが、抗体、抗体の機能性断片、融合タンパク質、イムノアドヘシン、核酸、オリゴヌクレオチド、アプタマー、ポリペプチド又は低分子化合物であってもよい。本発明におけるVEGF阻害剤は、好適には、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である。

本発明において、「抗VEGF抗体」とは、VEGFに特異的に結合する抗体又は該抗体の機能性断片を示す。

本発明において、「抗VEGF受容体抗体」とは、VEGF受容体に特異的に結合する抗体又は該抗体の機能性断片を示す。

本発明において、「VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質」とは、VEGF受容体細胞外ドメイン由来のVEGF結合ドメイン（該VEGF結合ドメインの変異体も含む。）を有する融合タンパク質を示す。

本発明において、「抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体」とは、少なくとも2つの異なる部位に対する結合特異性を有する抗体又は該抗体の機能性断片であって、該結合特異性の少なくとも一方がVEGFに対するものである抗体又は該抗体の機能性断片を示す。

[0094] 本発明において、「抗VEGF結合ドメインを含む二重特異性抗体」とは、2つの異なる部位に対する結合特異性を有する抗体又は該抗体の機能性断片であって、該結合特異性の少なくとも一方がVEGFに対するものである抗体又は該抗体の機能性断片を示す。

本発明におけるVEGF阻害剤は、より好適には、抗VEGF抗体である

。

本発明における抗VEGF抗体は、好適には、ベバシズマブ（Bevacizumab）又はセバシズマブ（Sevacizumab）であり、より好適には、ベバシズマブである。

本発明におけるVEGF阻害剤は、より好適には、抗VEGF受容体抗体である。

本発明における抗VEGF受容体抗体は、好適には、ラムシルマブ（Ramucirumab）である。

本発明におけるVEGF阻害剤は、より好適には、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である。本発明におけるVEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質は、好適には、アフリベルセプト（Aflibercept）である。

本発明におけるVEGF阻害剤は、より好適には、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体であり、さらにより好適には、抗VEGF結合ドメインを含む二重特異性抗体である。

本発明における抗VEGF結合ドメインを含む二重特異性抗体は、好適には、Ivonescimab（非特許文献3）、CTX-009（ABL-001とも称する。非特許文献4）、BI836880（Clin. Exp. Metastasis (2020) 37(6): 637-648.）、Navicixizumab（非特許文献3）、Vanucizumab（非特許文献4）、PM8002（Journal of Clinical Oncology 41, no. 16_suppl (June 01, 2023) 2536-2536.）である。

[0095] 本発明の医薬組成物は、薬学上許容可能な担体、希釈剤、可溶化剤、乳化剤、保存剤、補助剤等を含む薬学的組成物として投与され得る。「薬学上許容可能な担体」等は、対象疾患の種類や薬剤の投与形態に応じて広い範囲から適宜選択することができる。「薬学上許容可能な担体」等としては、例えば滅菌した液体が挙げられる。ここで液体には、例えば、水及び油（石油、動物起源、植物起源、又は合成起源の油）が含まれる。油は、例えば、ラッ

カセイ油、大豆油、鉱油、ゴマ油等であってよい。水は、上記薬学的組成物が静脈内投与される場合に、より代表的である。食塩水溶液、並びにデキストロース水溶液及びグリセロール水溶液もまた、前記液体として、特に、注射用溶液のために使用され得る。適切な薬学的賦形剤は、この分野で公知のものから適宜選択することができる。適切な「薬学上許容可能な担体」等の例は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載される。その処方は、投与の態様に対応する。

[0096] 本発明の抗腫瘍剤の投与方法は適宜選択することができるが、例えば注射投与することができ、局所注入、腹腔内注入、選択的静脈内注入、静脈注射、皮下注射、臓器灌流液注入等を採用することができる。投与は、例えば、注入又はボーラス注射によるものであり得る。また、注射用の溶液は、塩溶液、グルコース溶液、又は塩水とグルコース溶液の混合物、各種の緩衝液等からなる担体を用いて製剤化することができる。また粉末状態で製剤化し、使用時に前記液体担体と混合して注射液を調製するようにしてもよい。特定の好ましい実施形態において、本発明において使用される抗体-薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤の投与は、注入によるものである。非経口的投与は、好ましい投与経路である。

[0097] 他の投与方法についても、製剤の開発と共に適宜選択することができる。例えば経口投与の場合には、経口液剤や散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤等を適用することができる。経口液剤の場合には、懸濁剤及びシロップ剤等のような経口液体調整物として、水、スクロース、ソルビトール、フラクトース等の糖類、ポリエチレングリコール等のグリコール類、ごま油、大豆油等の油類、アルキルパラヒドロキシベンゾエート等の防腐剤、ストロベリー・フレーバー、ペパーミント等のフレーバー類等を使用して製造することができる。散剤、丸剤、カプセル剤及び錠剤は、ラクトース、グルコース、スクロース、マンニトール等の賦形剤、デンプン、アルギニン酸ソーダ等の崩壊剤、マグネシウムステアレート、タルク等の滑沢剤、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチン等の結合剤、脂肪酸エステル等

の表面活性剤、グリセリン等の可塑剤等を用いて製剤化することができる。
錠剤及びカプセル剤は、投与が容易であるという点において、好ましい単位
投与形態である。錠剤やカプセル剤を製造する際には、固体の製剤担体を用
いられる。

[0098] 6. 医薬

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

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

[0099] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲ
ートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に有効成分として含有され、
同時に（当業者であれば、「同時に」が「ほぼ同時に」である場合もあれば
そうでない場合もあることを当然に理解するであろう。）又は異なる時間に
投与されることを特徴とするものであってもよいし、抗CDH6抗体－薬物
コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、単一の製剤に有効成分として含有さ
れ、投与されることを特徴とするものであってもよい。

[0100] また、本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明で使用されるVEGF
阻害剤のうち、2種類以上が組み合わされて投与されることもできる。

[0101] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がんの治療のために使用すること
ができ、好適には、腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣が
ん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液
性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳
腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子
宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内
膜がん、子宮体がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一
つの治療のために使用することができ、より好適には、腎細胞がん、腎臓明

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

[0102] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、更により好適には、腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができる。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、更により好適には、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つのがんの治療のために使用することができ、更により好適には、卵巣がんの治療のために使用することができ、更により好適には、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんの治療のために使用することができる。

本発明の医薬組成物及び治療方法の対象となるがんは、好適には、転移性のがんを挙げることができる。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、HRD (homologous recombination deficiency、相同組換え修復欠損、相同組換え修復異常等と称されることもある) のがんの治療のために使用することができ、好適には、HRDの卵巣がんの治療のために使用することができる。HRDのがんとは、相同組換えを介してDNA二本鎖切断を修復する能力の障害を示すがんを示す。HRDの卵巣がんとは、相同組換えを介してDNA二本鎖切断を修復する能力の障害を示す卵巣がんを示す。

[0103] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、HRP (homologous r

ecombination proficiency、HRD-negative、相同組換え熟達等と称されることもある) のがんの治療のために使用することができ、好適には、HRPの卵巣がんの治療のために使用することができる。HRPのがんとは、相同組換えを介してDNA修復(homologous recombination DNA repair、homologous recombination repairとも称される)を適切に行う能力を保持するがんを示す。HRPの卵巣がんとは、相同組換えを介してDNA修復(homologous recombination DNA repair、homologous recombination repair、HRRとも称される)を適切に行う能力を保持する卵巣がんを示す。

[0104] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、白金を用いた化学療法に対して抵抗性を有するがんの治療のために使用することができる。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、白金を用いた薬剤及びタキサンを含む化学療法に対して抵抗性を有するがんの治療のために使用することができる。

本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明の医薬組成物の投与又は治療の前に、再発を示すがんの治療のために使用することができる。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤を含む化学療法レジメンの完了から6か月(又は約6か月)以内に起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤を含む化学療法レジメンの完了から6か月(又は約6か月)未満で起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤及びタキサンを含む化学療法レジメンの完了から6か月(又は約6か月)以内に起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤及びタキサンを含む化学療法レジメンの完了から6か月(又は約6か月)未満で起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤を含む化学療法レジメンの完了から6か月(又は約6か月)以降に起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤を含む化学療法レジメンの完了から6か月（又は約6か月）より後に起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤及びタキサンを含む化学療法レジメンの完了から6か月（又は約6か月）以降に起こってもよい。

前記がんの再発は、白金を用いた薬剤及びタキサンを含む化学療法レジメンの完了から6か月（又は約6か月）より後に起こってもよい。

[0105] 本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、がんにCDH6の発現が確認された場合、好適に使用することができる。

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

[0106] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、哺乳動物に対して好適に使用することができるが、より好適にはヒトに対して使用することができる。

[0107] 本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、例えば、がん細胞を被験動物に移植したモデルを作成し、本発明の医薬組成物及び治療方法を施すことによる腫瘍体積の減少や延命効果を測定することにより確認することができる。そして、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤それぞれの単独投与での抗腫瘍効果と比較することにより、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤の併用効果を確認することができる。

[0108] また、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果は、臨床試験において、Response Evaluation Criteria in

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

[0109] 上述の方法により、本発明の医薬組成物及び治療方法の抗腫瘍効果について、既存のがん治療用医薬組成物及び治療方法に対する優位性を確認することができる。

[0110] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、がん細胞の成長を遅らせ、増殖を抑え、さらにはがん細胞を破壊することができる。これらの作用によって、がん患者において、がんによる症状からの解放や、QOLの改善を達成でき、がん患者の生命を保って治療効果が達成される。がん細胞の破壊には至らない場合であっても、がん細胞の増殖の抑制やコントロールによってがん患者においてより高いQOLを達成しつつより長期の生存を達成させることができる。

[0111] 本発明の医薬組成物は、患者に対しては全身療法として適用する他、がん組織に局所的に適用して治療効果を獲得することができる。

[0112] 本発明の医薬組成物は、1種以上の薬学的に適合性の成分を含み投与され得る。薬学的に適合性の成分は、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤の投与量や投与濃度等に応じて、この分野において通常使用される製剤添加物その他から適宜選択して適用することができる。例えば、本発明で使用される抗体-薬物コンジュゲートは、ヒスチジン緩衝剤等の緩衝剤、スクロース又はトレハロース等の賦形剤、並びにポリソルベート80又は20等の界面活性剤を含む医薬組成物として投与され得る。

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

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

[0114] 本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物が凍結乾燥注射剤である場合、好適には、注射用水により溶解した後、必要量を適切な希釈液で希釈した後、静脈内に点滴投与することができる。希釈液としては、ブドウ糖溶液や、生理食塩液、等を挙げることができ、好適には、ブドウ糖溶液を挙げることができ、より好適には5%ブドウ糖溶液を挙げることができる。

[0115] 本発明の医薬組成物を投与するために使用され得る導入経路としては、例えば、静脈内、皮内、皮下、筋肉内、及び腹腔内の経路を挙げることができ、好適には、静脈内の経路を挙げることができる。

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

また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり約0.001~100mg/kgの投与量で投与することができ、好適には、1回あたり約0.1~約15mg/kg、より好適には約0.5~約12mg/kg、更により好適には約1.0~約10mg/kg、更によ

り好適には約1.6～約9.6mg/kg、更により好適には約4.8～約8.0mg/kgで投与することができる。

また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.7、約0.8、約0.9、約1.0、約1.1、約1.2、約1.3、約1.4、約1.5、約1.6、約1.7、約1.8、約1.9、約2.0、約2.1、約2.2、約2.3、約2.4、約2.5、約2.6、約2.7、約2.8、約2.9、約3.0、約3.1、約3.2、約3.3、約3.4、約3.5、約3.6、約3.7、約3.8、約3.9、約4.0、約4.1、約4.2、約4.3、約4.4、約4.5、約4.6、約4.7、約4.8、約4.9、約5.0、約5.1、約5.2、約5.3、約5.4、約5.5、約5.6、約5.7、約5.8、約5.9、約6.0、約6.1、約6.2、約6.3、約6.4、約6.5、約6.6、約6.7、約6.8、約6.9、約7.0、約7.1、約7.2、約7.3、約7.4、約7.5、約7.6、約7.7、約7.8、約7.9、約8.0、約8.1、約8.2、約8.3、約8.4、約8.5、約8.6、約8.7、約8.8、約8.9、約9.0、約9.1、約9.2、約9.3、約9.4、約9.5、約9.6、約9.7、約9.8、約9.9、約10.0、約10.1、約10.2、約10.3、約10.4、約10.5、約10.6、約10.7、約10.8、約10.9、約11.0、約11.1、約11.2、約11.3、約11.4、約11.5、約11.6、約11.7、約11.8、約11.9、約12.0mg/kg又はそれら以上で投与することができる。

[0116] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、好適には、1回あたり約1.6mg/kg、約3.2mg/kg、約4.8mg/kg、約5.4mg/kg、約5.6mg/kg、約6.4mg/kg、約8.0mg/kg又は約9.6mg/kgで投与することができ、より好適には、約3.2mg/kg、約4.8mg/kg、約5.4mg/kg、約5.6mg/kg、約6.4mg/kg、約8.0mg/kg又は約9.

6 mg/kg で投与することができ、さらにより好適には、約 4.8 mg/kg、約 5.4 mg/kg、約 5.6 mg/kg、約 6.4 mg/kg 又は約 8.0 mg/kg で投与することができる。

また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり0.001~100 mg/kgの投与量で投与することができ、好適には、1回あたり0.1~15 mg/kg、より好適には0.5~12 mg/kg、更により好適には1.0~10 mg/kg、さらにより好適には1.6~9.6 mg/kg、更により好適には4.8~8.0 mg/kgで投与することができる。

[0117] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、1回あたり0.1、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、12.0 mg/kg 又はそれら以上で投与することができる。

[0118] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、好適には、1回あたり1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、4.8 mg/kg

、5.4 mg/kg、5.6 mg/kg、6.4 mg/kg、8.0 mg/kg又は9.6 mg/kgで投与することができ、より好適には、3.2 mg/kg、4.8 mg/kg、5.4 mg/kg、5.6 mg/kg、6.4 mg/kg又は8.0 mg/kgで投与することができ、さらにより好適には4.8 mg/kg、5.4 mg/kg、5.6 mg/kg、6.4 mg/kg又は8.0 mg/kgで投与することができる。

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

[0119] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、好適には、1回あたり約200 mg、約205 mg、約210 mg、約215 mg、約220 mg、約225 mg、約230 mg、約235 mg、約240 mg、約245 mg、約250 mg、約255 mg、約260 mg、約265 mg、約270 mg、約275 mg、約280 mg、約285 mg、約290 mg、約295 mg、約300 mg、約305 mg、約310 mg、約315 mg、約320 mg、約325 mg、約330 mg、約335 mg、約340 mg、約345 mg、約350 mg、約355 mg、約360 mg、約365 mg、約370 mg、約375 mg、約380 mg、約385 mg、約390 mg、約395 mg、約400 mg、約405 mg、約410 mg、約415 mg、約420 mg、約425 mg、約430 mg、約435 mg、約440 mg、約445 mg、約450 mg、約455 mg、約460 mg、約465 mg、約470 mg、約475 mg、約480 mg、約485 mg、約490 mg、約495 mg、約500 mg、約505 mg、約510 mg、約515 mg、約520 mg、約525 mg、約530 mg、約535 mg、約540 mg、約545 mg、約550 mg、約555 mg、約560 mg、約565 mg、約570 mg、約575 mg、約580

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

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

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

[0121] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの投与レジメンは、例えば0.1mg/kg（3週間間隔、以下「q3w」とする。）、0.2mg/kg（q3w）、0.3mg/kg（q3w）、0.4mg/kg（q3w）、0.5mg/kg（q3w）、0.6mg/kg（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. 4 mg/kg (q 3 w)、1. 5 mg/kg (q 3 w)、1. 6 mg/kg (q 3 w)、1. 7 mg/kg (q 3 w)、1. 8 mg/kg (q 3 w)、1. 9 mg/kg (q 3 w)、2. 0 mg/kg (q 3 w)、2. 1 mg/kg (q 3 w)、2. 2 mg/kg (q 3 w)、2. 3 mg/kg (q 3 w)、2. 4 mg/kg (q 3 w)、2. 5 mg/kg (q 3 w)、2. 6 mg/kg (q 3 w)、2. 7 mg/kg (q 3 w)、2. 8 mg/kg (q 3 w)、2. 9 mg/kg (q 3 w)、3. 0 mg/kg (q 3 w)、3. 1 mg/kg (q 3 w)、3. 2 mg/kg (q 3 w)、3. 3 mg/kg (q 3 w)、3. 4 mg/kg (q 3 w)、3. 5 mg/kg (q 3 w)、3. 6 mg/kg (q 3 w)、3. 7 mg/kg (q 3 w)、3. 8 mg/kg (q 3 w)、3. 9 mg/kg (q 3 w)、4. 0 mg/kg (q 3 w)、4. 1 mg/kg (q 3 w)、4. 2 mg/kg (q 3 w)、4. 3 mg/kg (q 3 w)、4. 4 mg/kg (q 3 w)、4. 5 mg/kg (q 3 w)、4. 6 mg/kg (q 3 w)、4. 7 mg/kg (q 3 w)、4. 8 mg/kg (q 3 w)、4. 9 mg/kg (q 3 w)、5. 0 mg/kg (q 3 w)、5. 1 mg/kg (q 3 w)、5. 2 mg/kg (q 3 w)、5. 3 mg/kg (q 3 w)、5. 4 mg/kg (q 3 w)、5. 5 mg/kg (q 3 w)、5. 6 mg/kg (q 3 w)、5. 7 mg/kg (q 3 w)、5. 8 mg/kg (q 3 w)、5. 9 mg/kg (q 3 w)、6. 0 mg/kg (q 3 w)、6. 1 mg/kg (q 3 w)、6. 2 mg/kg (q 3 w)、6. 3 mg/kg (q 3 w)、6. 4 mg/kg (q 3 w)、6. 5 mg/kg (q 3 w)、6. 6 mg/kg (q 3 w)、6. 7 mg/kg (q 3 w)、6. 8 mg/kg (q 3 w)、6. 9 mg/kg (q 3 w)、7. 0 mg/kg (q 3 w)、7. 1 mg/kg (q 3 w)、7. 2 mg/kg (q 3 w)、7. 3 mg/kg (q 3 w)、7. 4 mg/kg (q 3 w)、7. 5 mg/kg (q 3 w)、7. 6 mg/kg (q 3 w)、7. 7 mg/kg (q 3 w)、7. 8 mg/kg (q 3 w)、7. 9 mg/kg (q 3 w)、8. 0 mg/kg (q 3 w)、8. 1 mg/kg (q 3 w)、

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

[0122] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの投与レジメンは、好適には、1. 6 mg/kg (q 3 w)、3. 2 mg/kg (q 3 w)、4. 8 mg/kg (q 3 w)、5. 4 mg/kg (q 3 w)、5. 6 mg/kg (q 3 w)、6. 4 mg/kg (q 3 w)、8. 0 mg/kg (q 3 w) 又は 9. 6 mg/kg (q 3 w)、であり、より好適には、3. 2 mg/kg (q 3 w)、4. 8 mg/kg (q 3 w)、5. 4 mg/kg (q 3 w)、5. 6 mg/kg (q 3 w)、6. 4 mg/kg (q 3 w) 又は 8. 0 mg/kg (q 3 w) であり、更により好適には、4. 8 mg/kg (q 3 w)、5. 4 mg/kg (q 3 w)、5. 6 mg/kg (q 3 w)、6. 4 mg/kg (q 3 w) 又は 8. 0 mg/kg (q 3 w) である。

[0123] また、本発明で使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの投与レ

ジメンは、好適には、200mg (q 3w)、205mg (q 3w)、210mg (q 3w)、215mg (q 3w)、220mg (q 3w)、225mg (q 3w)、230mg (q 3w)、235mg (q 3w)、240mg (q 3w)、245mg (q 3w)、250mg (q 3w)、255mg (q 3w)、260mg (q 3w)、265mg (q 3w)、270mg (q 3w)、275mg (q 3w)、280mg (q 3w)、285mg (q 3w)、290mg (q 3w)、295mg (q 3w)、300mg (q 3w)、305mg (q 3w)、310mg (q 3w)、315mg (q 3w)、320mg (q 3w)、325mg (q 3w)、330mg (q 3w)、335mg (q 3w)、340mg (q 3w)、345mg (q 3w)、350mg (q 3w)、355mg (q 3w)、360mg (q 3w)、365mg (q 3w)、370mg (q 3w)、375mg (q 3w)、380mg (q 3w)、385mg (q 3w)、390mg (q 3w)、395mg (q 3w)、400mg (q 3w)、405mg (q 3w)、410mg (q 3w)、415mg (q 3w)、420mg (q 3w)、425mg (q 3w)、430mg (q 3w)、435mg (q 3w)、440mg (q 3w)、445mg (q 3w)、450mg (q 3w)、455mg (q 3w)、460mg (q 3w)、465mg (q 3w)、470mg (q 3w)、475mg (q 3w)、480mg (q 3w)、485mg (q 3w)、490mg (q 3w)、495mg (q 3w)、500mg (q 3w)、505mg (q 3w)、510mg (q 3w)、515mg (q 3w)、520mg (q 3w)、525mg (q 3w)、530mg (q 3w)、535mg (q 3w)、540mg (q 3w)、545mg (q 3w)、550mg (q 3w)、555mg (q 3w)、560mg (q 3w)、565mg (q 3w)、570mg (q 3w)、575mg (q 3w)、580mg (q 3w)、585mg (q 3w)、590mg (q 3w)、595mg (q 3w)、600mg (q 3w)、605mg (q 3w)、610mg (q 3w)、615mg (q 3w)、620mg (q 3w)、625mg (q

3 w)、630 mg (q 3 w)、635 mg (q 3 w)、640 mg (q 3 w)、645 mg (q 3 w)、650 mg (q 3 w)、655 mg (q 3 w)、660 mg (q 3 w)、665 mg (q 3 w)、670 mg (q 3 w)、675 mg (q 3 w)、680 mg (q 3 w)、685 mg (q 3 w)、690 mg (q 3 w)、695 mg (q 3 w)、700 mg (q 3 w)、705 mg (q 3 w)、710 mg (q 3 w)、715 mg (q 3 w)、720 mg (q 3 w)、725 mg (q 3 w)、730 mg (q 3 w)、735 mg (q 3 w)、740 mg (q 3 w)、745 mg (q 3 w)、750 mg (q 3 w)、755 mg (q 3 w)、760 mg (q 3 w)、765 mg (q 3 w)、770 mg (q 3 w)、775 mg (q 3 w)、780 mg (q 3 w)、785 mg (q 3 w)、790 mg (q 3 w)、795 mg (q 3 w)、800 mg (q 3 w)、805 mg (q 3 w)、810 mg (q 3 w)、815 mg (q 3 w)、820 mg (q 3 w)、825 mg (q 3 w)、830 mg (q 3 w)、835 mg (q 3 w)、840 mg (q 3 w)、845 mg (q 3 w)、850 mg (q 3 w)、855 mg (q 3 w)、860 mg (q 3 w)、865 mg (q 3 w)、870 mg (q 3 w)、875 mg (q 3 w)、880 mg (q 3 w)、885 mg (q 3 w)、890 mg (q 3 w)、895 mg (q 3 w)、900 mg (q 3 w)、905 mg (q 3 w)、910 mg (q 3 w)、915 mg (q 3 w)、920 mg (q 3 w)、925 mg (q 3 w)、930 mg (q 3 w)、935 mg (q 3 w)、940 mg (q 3 w)、945 mg (q 3 w)、950 mg (q 3 w)、955 mg (q 3 w)、960 mg (q 3 w)、965 mg (q 3 w)、970 mg (q 3 w)、975 mg (q 3 w)、980 mg (q 3 w)、985 mg (q 3 w)、990 mg (q 3 w)、995 mg (q 3 w) 又は1000 mg (q 3 w) である。

[0124] 本発明で使用するVEGF阻害剤がベバシズマブの場合には、次の用法・用量にて投与する方法が例として挙げられるがこれらに限定されない。例えば、ベバシズマブとして1回5 mg/kg (体重) 又は10 mg/kg (

体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回7.5 mg/kg (体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回15 mg/kg (体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は3週間以上とする。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回10 mg/kg (体重)を点滴静脈内注射する。投与間隔は2週間以上とする。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回10 mg/kg (体重)を2週間間隔又は1回15 mg/kg (体重)を3週間間隔で点滴静脈内注射する。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回5 mg/kg又は10 mg/kgを2週間間隔で点滴静脈内注射する。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回15 mg/kgを3週間間隔で点滴静脈内注射する。

別の用法・用量として、ベバシズマブとして1回10 mg/kgを2週間間隔で点滴静脈内注射する。

[0125] 本発明で使用されるVEGF阻害剤がラムシルマブの場合には、次の用法・用量にて投与する方法が例として挙げられるがこれらに限定されない。例えば、ラムシルマブとして、2週間に1回、1回8 mg/kg (体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

別の用法・用量として、ラムシルマブとして、3週間に1回、1回10 mg/kg (体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

別の用法・用量として、ラムシルマブとして、2週間に1回、1回10 mg/kg (体重)をおよそ60分かけて点滴静注する。2回目以降の投与時間は30分間まで短縮できる。

本発明で使用されるVEGF阻害剤がアフリベルセプトの場合には、次の

用法・用量にて投与する方法が例として挙げられるがこれらに限定されない。例えば、アフリベルセプトとして、2週間に1回、1回4mg/kg（体重）を60分かけて点滴静注する。

[0126] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、本発明に係る抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート及びVEGF阻害剤以外のがん治療剤を更に含んでもよい。

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

relin)、ゴセリン (Goserelin)、レトロゾール (Letrozole)、アナストロゾール (Anastrozole)、プロゲステロン製剤 (Progesterone formulation)、及びラパチニブ (Lapatinib) からなる群より選択される少なくとも一つを挙げることができる。

[0127] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、放射線療法と組み合わせて使用することもできる。例えば、がん患者は、本発明の医薬組成物による治療を受ける前及び／又は後、あるいは同時に（ほぼ同時に）放射線療法を受ける。

[0128] 本発明の医薬組成物及び治療方法は、外科手術と組み合わせた補助化学療法として使用することもできる。

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

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

[0129] 本発明は、本願の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、治療を必要とする個体に組み合わせて投与されることを特徴とする、疾患の治療方法を含む。

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

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

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

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

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

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

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

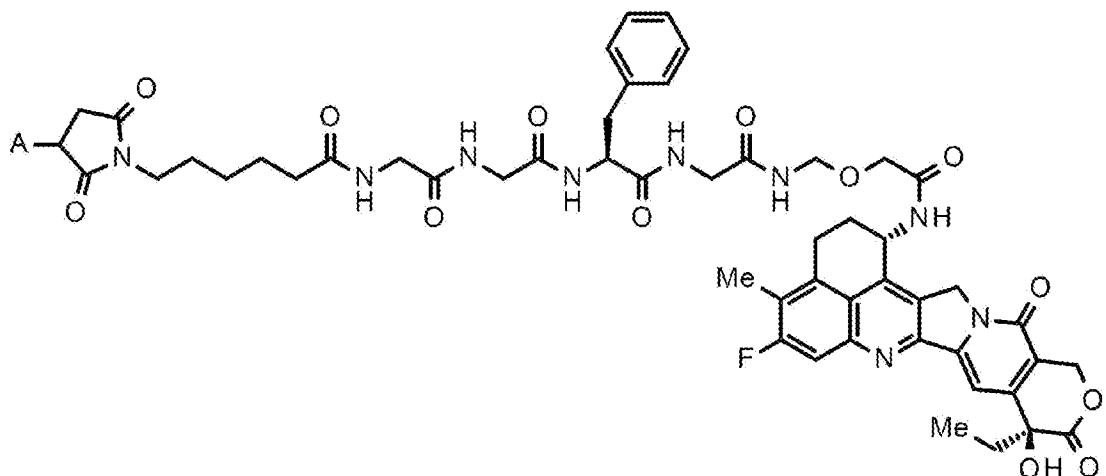
実施例

[0130] 以下に示す例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。また、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されるものではない。

[0131] 製造例1：抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの製造

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

[0132] [化14]



[0133] （式中、Aは抗体との結合位置を示す）

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

ート（１）のDARは7.9であった。

[0134] 実施例１：抗腫瘍試験（１）

マウス：6週齢の雌BALB/cヌードマウス（日本チャールスリバー株式会社）を実験に供した。

[0135] 測定・計算式：腫瘍の長径及び短径を電子式デジタルキャリパー（CD-15CX, Mitutoyo Corp.）で1週間に2または3回測定し、腫瘍体積（mm³）を計算した。計算式は以下に示す通り。

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

抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（１）はABS buffer（10mM酢酸緩衝液（pH5.5）、5%ソルビトール）で希釈し、10mL/kgの液量を尾静脈内投与した。ベバシズマブ（アバスチン（登録商標）100mg/4mL）は生理食塩水で希釈し、10mL/kgの液量を腹腔内投与した。

[0136] ATCC（American Type Culture Collection）から購入したヒト卵巣がん株であるOV-90細胞をマトリゲル基底膜マトリックスに懸濁し、 2.5×10^6 cellsを雌ヌードマウスの右体側部に皮下移植し、移植17日後に無作為に群分けを実施した（Day 0）。抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（１）はDay 0に3mg/kgの用量で投与した。ベバシズマブはDay 0に5mg/kgの用量で投与した。それぞれの単剤と併用投与群、およびコントロール群としてABS buffer投与群を設定した。

[0137] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（１）とベバシズマブとの併用結果を図14に示す。図14中、横軸は投与開始後の日数、縦軸は腫瘍体積を示す。

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

[0138] $TGI (\%) = [1 - (\text{薬剤投与群の平均腫瘍体積} / \text{コントロール群の平均})]$

腫瘍体積)] × 100

Day 21 時点でベバシズマブ単剤投与による腫瘍増殖抑制率 (Tumor Growth Inhibition, TGI) は 35% であった。抗 CDH6 抗体-薬物コンジュゲート (1) の単剤投与による TGI は 79% であった。一方、抗 CDH6 抗体-薬物コンジュゲート (1) とベバシズマブとの併用投与では、抗 CDH6 抗体-薬物コンジュゲート (1) の単剤投与およびベバシズマブの単剤投与よりも有意に優れた腫瘍増殖抑制効果が認められた (それぞれ $P = 0.0045$ および $P < 0.0001$ 。腫瘍体積の常用対数変換値を用いた Dunnett's test により算出)。また、それぞれの単剤投与よりも腫瘍増殖抑制率は高く (TGI, 92%)、併用により抗腫瘍効果が増強されることが示された。

また、Day 0 の平均腫瘍体積をベースラインとした Day 21 の平均腫瘍体積の変化率 Change from baseline (%) を以下に示す計算式により算出し、図 15 に示した。

[0139] [数1]

$$\text{Change from baseline (\%)} = \frac{\text{Day 21 における平均腫瘍体積} - \text{Day 0 における平均腫瘍体積}}{\text{Day 0 における平均腫瘍体積}} \times 100$$

[0140] 加えて、各群の Change from baseline (%) を表 1 に記載した。図 15 及び表 1 に示すように、併用投与群では Change from baseline (%) が負の値であることが示す通り退縮を伴う強い併用効果が認められた。

[0141]

[表1]

化合物	Change from baseline(%)
抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲート (1)	78
ベバシズマブ	440
抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲート (1) ＋ ベバシズマブ	-31

[0142] 更に、抗腫瘍活性はBissery et al., Cancer Res., 51: 4845-4852(1991)に記載の通りに評価した。すなわち、コントロール群における腫瘍体積の中央値が750から1500 mm³の時点で、T/C (%) を下記式により計算し、T/Cが42%を超える場合は「不活性」、T/Cが42%以下の場合は「活性」、T/Cが10%未満の場合は「高度に活性」と評価した。

[0143] [数2]

$$T/C (\%) = \frac{\text{薬剤投与群における腫瘍体積の中央値}}{\text{コントロール群における腫瘍体積の中央値}} \times 100$$

[0144] Day 10では、コントロール群における腫瘍体積の中央値が885 mm³であり、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1)単剤投与における腫瘍体積の中央値は231 mm³ (T/C=26%)、ベバシズマブ単剤投与における腫瘍体積の中央値は630 mm³ (T/C=71%)、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1)とベバシズマブとの併用投与における腫瘍体積の中央値は129 mm³ (T/C=15%)であった。

Day 14では、コントロール群における腫瘍体積の中央値が1357 mm³であり、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート(1)単剤投与における腫瘍体積の中央値は169 mm³ (T/C=12%)、ベバシズマブ単剤投与における腫瘍体積の中央値は852 mm³ (T/C=63%)、抗CDH6抗体

ー薬物コンジュゲート（１）とベバシズマブとの併用投与における腫瘍体積の中央値は 78 mm^3 （ $T/C=6\%$ ）であった。

以上より、Day 14時点で、抗CDH6抗体ー薬物コンジュゲート（１）単剤投与で「活性」、ベバシズマブ単剤投与で「不活性」であるのに対して、抗CDH6抗体ー薬物コンジュゲート（１）とベバシズマブとの併用投与群では「高度に活性」を示すことが認められた（表２）。

[0145] [表2]

化合物	Day14における T/C (%)	結果
抗 CDH6 抗体ー薬物コンジュゲート (1)	12	活性
ベバシズマブ	63	不活性
抗 CDH6 抗体ー薬物コンジュゲート (1) ＋ ベバシズマブ	6	高度に活性

[0146] なお、いずれの単剤および併用投与群において、体重減少等の特に目立った所見は認められなかった。ゆえに、抗CDH6抗体ー薬物コンジュゲート（１）及びベバシズマブの組み合わせは、毒性を増加させずに有効性を増加させた。

産業上の利用可能性

[0147] 以上の実験結果から、本発明に係る抗体ー薬物コンジュゲートは、VEGF阻害剤と組み合わせられて投与されることにより、優れた抗腫瘍効果を示すことが見出された。

配列表フリーテキスト

[0148] 配列番号１：ヒトCDH6 EC3のアミノ酸配列

配列番号２：chG019のCDRH1のアミノ酸配列

配列番号３：chG019のCDRH2のアミノ酸配列

配列番号４：chG019のCDRH3のアミノ酸配列

- 配列番号5 : c h G 0 1 9 の C D R L 1 の アミノ酸配列
- 配列番号6 : c h G 0 1 9 の C D R L 2 の アミノ酸配列
- 配列番号7 : c h G 0 1 9 の C D R L 3 の アミノ酸配列
- 配列番号8 : r G 0 1 9 の C D R H 2 の アミノ酸配列
- 配列番号9 : r G 0 5 5 の C D R H 1 の アミノ酸配列
- 配列番号10 : r G 0 5 5 の C D R H 2 の アミノ酸配列
- 配列番号11 : r G 0 5 5 の C D R H 3 の アミノ酸配列
- 配列番号12 : r G 0 5 5 の C D R L 1 の アミノ酸配列
- 配列番号13 : r G 0 5 5 の C D R L 2 の アミノ酸配列
- 配列番号14 : r G 0 5 5 の C D R L 3 の アミノ酸配列
- 配列番号15 : r G 0 5 6 の C D R H 1 の アミノ酸配列
- 配列番号16 : r G 0 5 6 の C D R H 2 の アミノ酸配列
- 配列番号17 : r G 0 5 6 の C D R H 3 の アミノ酸配列
- 配列番号18 : r G 0 5 6 の C D R L 1 の アミノ酸配列
- 配列番号19 : r G 0 5 6 の C D R L 2 の アミノ酸配列
- 配列番号20 : r G 0 5 6 の C D R L 3 の アミノ酸配列
- 配列番号21 : r G 0 6 1 の C D R H 1 の アミノ酸配列
- 配列番号22 : r G 0 6 1 の C D R H 2 の アミノ酸配列
- 配列番号23 : r G 0 6 1 の C D R H 3 の アミノ酸配列
- 配列番号24 : r G 0 6 1 の C D R L 1 の アミノ酸配列
- 配列番号25 : r G 0 6 1 の C D R L 2 の アミノ酸配列
- 配列番号26 : r G 0 6 1 の C D R L 3 の アミノ酸配列
- 配列番号27 : h H 0 1 重鎖全長のアミノ酸配列
- 配列番号28 : h H 0 1 重鎖可変領域のアミノ酸配列
- 配列番号29 : h H 0 1 重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列
- 配列番号30 : h H 0 2 重鎖全長のアミノ酸配列
- 配列番号31 : h H 0 2 重鎖可変領域のアミノ酸配列
- 配列番号32 : h H 0 2 重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

配列番号 33 : h H O 4 重鎖全長のアミノ酸配列

配列番号 34 : h H O 4 重鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号 35 : h H O 4 重鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

配列番号 36 : h L O 2 軽鎖全長のアミノ酸配列

配列番号 37 : h L O 2 軽鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号 38 : h L O 2 軽鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

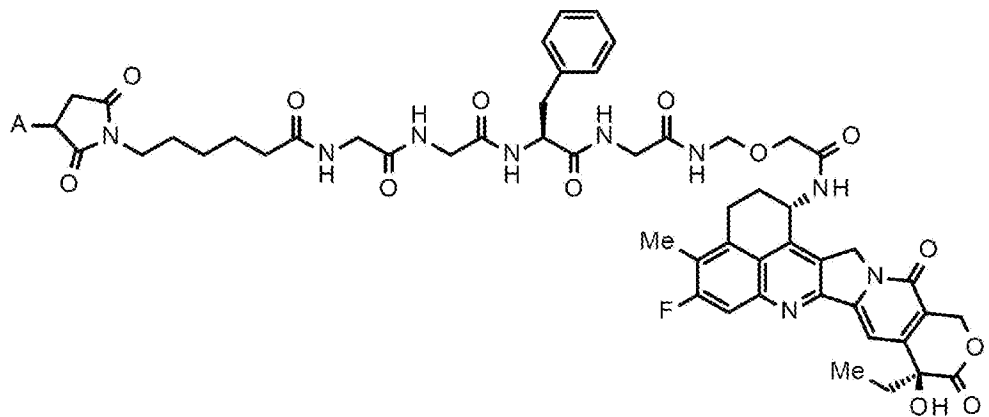
配列番号 39 : h L O 3 軽鎖全長のアミノ酸配列

配列番号 40 : h L O 3 軽鎖可変領域のアミノ酸配列

配列番号 41 : h L O 3 軽鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列

請求の範囲

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



(式中、Aは抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す)

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

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

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

機能性断片である、請求項 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

[請求項4] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号 2 8 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号 3 7 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項5] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号 2 9 に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号 3 8 に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項6] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖又は軽鎖が、N-結合型糖鎖付加、O-結合型糖鎖付加、N末のプロセッシング、C末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、N末グルタミンもしくはN末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における 1 つ又は 2 つのアミノ酸欠失からなる群より選択される 1 又は 2 以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

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

[請求項8] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、2 本の重鎖の双方でカルボキシル末端において 1 つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

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

[請求項10] 抗 C D H 6 抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性

断片である、請求項 6 から 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項11] 前記抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の 1 抗体あたりの平均結合数が 1 から 1 0 個の範囲である請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項12] 前記抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物－リンカー構造の 1 抗体あたりの平均結合数が 7 から 8 個である請求項 1 から 1 0 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項13] V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 抗体、抗 V E G F 受容体抗体、V E G F 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗 V E G F 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項 1 から 1 2 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項14] V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 抗体である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

[請求項15] 抗 V E G F 抗体が、ベバシズマブである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

[請求項16] V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 受容体抗体である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

[請求項17] 抗 V E G F 受容体抗体が、ラムシルマブである、請求項 1 6 に記載の医薬組成物。

[請求項18] V E G F 阻害剤が、V E G F 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

[請求項19] V E G F 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、請求項 1 8 に記載の医薬組成物。

[請求項20] V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

[請求項21] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項 2 0 に記載の医薬組成物。

[請求項22] 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートと、V E G F 阻害剤が、それ

ぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 1 から 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項23] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項 1 から 21 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項24] がんの治療のための請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項25] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽腫、大腸がん、胃がん、子宮内膜がん及び上咽頭がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項26] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項27] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

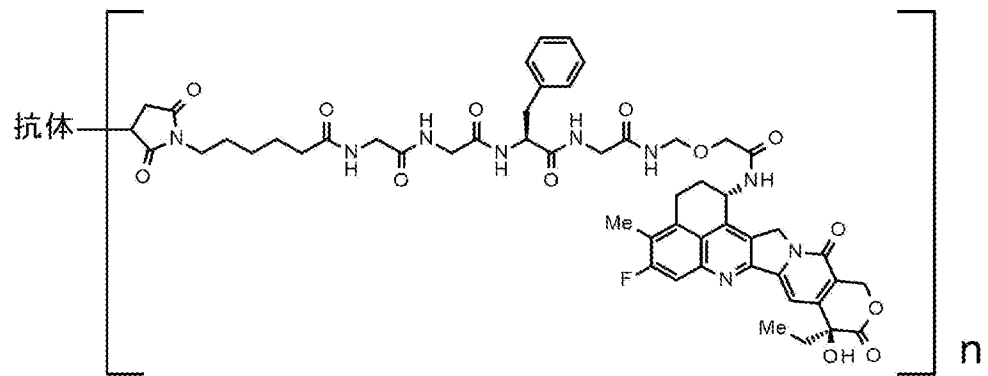
[請求項28] 卵巣がんの治療のための、請求項 1 から 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項29] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、請求項 28 に記載の医薬組成物。

[請求項30] 卵巣がんが、転移性である、請求項 28 又は 29 に記載の医薬組成

物。

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



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

で示される抗体-薬物コンジュゲートである、医薬組成物。

- [請求項32] 抗CDH6抗体が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項31に記載の医薬組成物。
- [請求項33] 抗CDH6抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項31又は32に記載の医薬組成物。
- [請求項34] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、請求項31から33のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項35] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合

ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項 31 から 34 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項36] VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 抗体である、請求項 35 に記載の医薬組成物。

[請求項37] 抗 VEGF 抗体が、ベバシズマブである、請求項 36 に記載の医薬組成物。

[請求項38] VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 受容体抗体である、請求項 35 に記載の医薬組成物。

[請求項39] 抗 VEGF 受容体抗体が、ラムシルマブである、請求項 38 に記載の医薬組成物。

[請求項40] VEGF 阻害剤が、VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、請求項 35 に記載の医薬組成物。

[請求項41] VEGF 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、請求項 40 に記載の医薬組成物。

[請求項42] VEGF 阻害剤が、抗 VEGF 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項 35 に記載の医薬組成物。

[請求項43] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項 42 に記載の医薬組成物。

[請求項44] 抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 31 から 43 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項45] 抗 CDH6 抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF 阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項 31 から 43 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項46] がんの治療のための請求項 31 から 45 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項47] 腎細胞がん、腎臓明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣

漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項31から45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項48] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項31から45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項49] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項31から45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項50] 卵巣がんの治療のための、請求項31から45のいずれか1項に記載の医薬組成物。

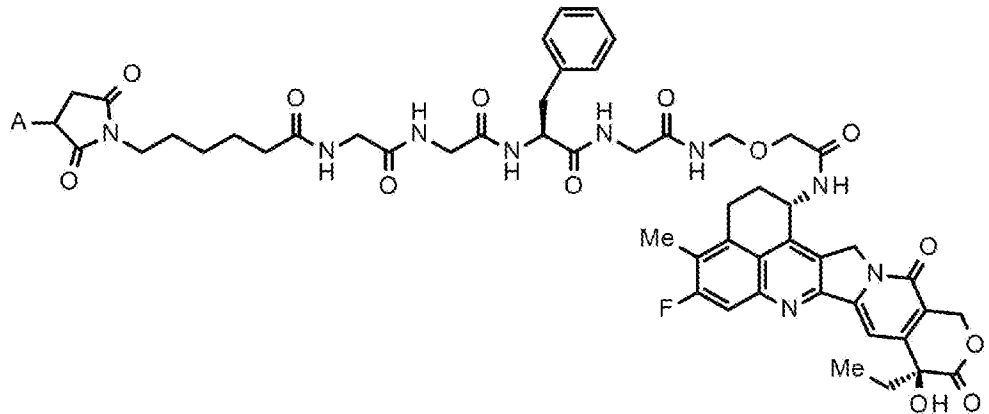
[請求項51] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、請求項50に記載の医薬組成物。

[請求項52] 卵巣がんが、転移性である、請求項50又は51に記載の医薬組成物。

[請求項53] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートが、raludotatug deruxtecane (DS-6000a)である、請求項1から52のいずれか1項に記載の医薬組成物。

[請求項54] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、
該抗体-薬物コンジュゲートは、式

[化3]



(式中、Aは抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片との結合位置を示す)

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

[請求項55] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号1に記載のアミノ酸配列に特異的に結合し、細胞内に取り込まれる内在化能を有する抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項54に記載の治療方法。

[請求項56] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号2に記載のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号3に記載のアミノ酸配列からなるCDRH2及び配列番号4に記載のアミノ酸配列からなるCDRH3、及び、配列番号5に記載のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号6に記載のアミノ酸配列からなるCDRL2及び配列番号7に記載のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項54又は55に記載の治療方法。

[請求項57] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号28に記載のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域及び配列番号37に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項54から56のいずれか1項に記載の治療方法。

- [請求項58] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項54から57のいずれか1項に記載の治療方法。
- [請求項59] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖又は軽鎖が、N-結合型糖鎖付加、O-結合型糖鎖付加、N末のプロセッシング、C末のプロセッシング、脱アミド化、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末にメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、N末グルタミンもしくはN末グルタミン酸のピログルタミン酸化、及びカルボキシル末端における1つ又は2つのアミノ酸欠失からなる群より選択される1又は2以上の修飾をうけた抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項54から58のいずれか1項に記載の治療方法。
- [請求項60] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端において1つ又は2つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項59に記載の治療方法。
- [請求項61] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、2本の重鎖の双方でカルボキシル末端において1つのアミノ酸が欠失している抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項60に記載の治療方法。
- [請求項62] 欠失しているアミノ酸がリシンである、請求項59から61のいずれか1項に記載の治療方法。
- [請求項63] 抗CDH6抗体又は該抗体の機能性断片が、重鎖のカルボキシル末端のプロリン残基が更にアミド化されている抗体又は該抗体の機能性断片である、請求項59から62のいずれか1項に記載の治療方法。
- [請求項64] 前記抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける薬物-リンカー構造の1抗体あたりの平均結合数が1から10個の範囲である請求項54から63のいずれか1項に記載の治療方法。
- [請求項65] 前記抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける薬物-リンカー

構造の1抗体あたりの平均結合数が7から8個である請求項54から63のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項66] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項54から65のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項67] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体である、請求項66に記載の治療方法。

[請求項68] 抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、請求項67に記載の治療方法。

[請求項69] VEGF阻害剤が、抗VEGF受容体抗体である、請求項66に記載の治療方法。

[請求項70] 抗VEGF受容体抗体が、ラムシルマブである、請求項69に記載の治療方法。

[請求項71] VEGF阻害剤が、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、請求項66に記載の治療方法。

[請求項72] VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、請求項71に記載の治療方法。

[請求項73] VEGF阻害剤が、抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項66に記載の治療方法。

[請求項74] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項73に記載の治療方法。

[請求項75] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項54から74のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項76] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項54から74のいずれか1項に記載の治

療方法。

[請求項77] がんの治療のための請求項54から76のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項78] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項54から76のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項79] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項54から76のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項80] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項54から76のいずれか1項に記載の治療方法。

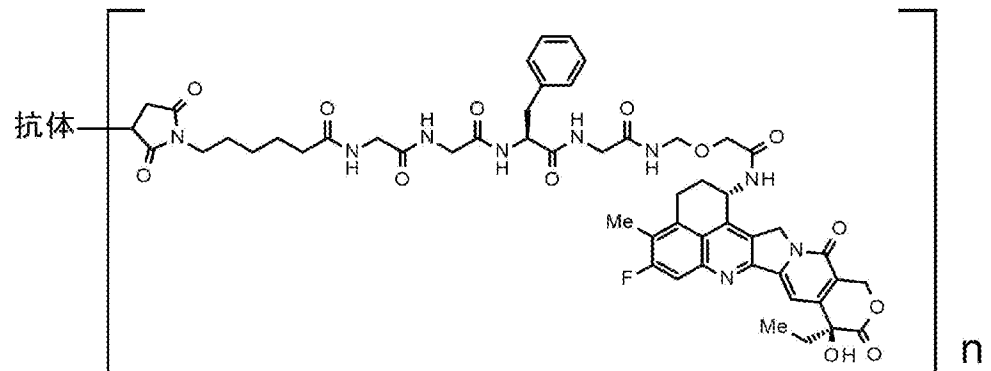
[請求項81] 卵巣がんの治療のための、請求項54から76のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項82] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、請求項81に記載の治療方法。

[請求項83] 卵巣がんが、転移性である、請求項81又は82に記載の治療方法。

[請求項84] 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートと、VEGF阻害剤が、組み合わされて治療を必要とする個体に投与されることを特徴とする治療方法であって、
該抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートは、式

[化4]



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

で示される抗体-薬物コンジュゲートである、治療方法。

[請求項85] 抗CDH6抗体が、配列番号29に記載のアミノ酸配列からなる重鎖及び配列番号38に記載のアミノ酸配列からなる軽鎖を含んでなる抗体である、請求項84に記載の治療方法。

[請求項86] 抗CDH6抗体の、重鎖カルボキシル末端のリシン残基が欠失している、請求項84又は85に記載の治療方法。

[請求項87] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける1抗体あたりの薬物リンカーの平均結合数が7から8個の範囲である、請求項84から86のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項88] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質又は抗VEGF結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項84から87のいずれか1項に記載の治療方法。

[請求項89] VEGF阻害剤が、抗VEGF抗体である、請求項88に記載の治療方法。

[請求項90] 抗VEGF抗体が、ベバシズマブである、請求項89に記載の治療方法。

- [請求項91] V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 受容体抗体である、請求項 8 8 に記載の治療方法。
- [請求項92] 抗 V E G F 受容体抗体が、ラムシルマブである、請求項 9 1 に記載の治療方法。
- [請求項93] V E G F 阻害剤が、V E G F 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質である、請求項 8 8 に記載の治療方法。
- [請求項94] V E G F 受容体細胞外ドメインを含む融合タンパク質が、アフリベルセプトである、請求項 9 3 に記載の治療方法。
- [請求項95] V E G F 阻害剤が、抗 V E G F 結合ドメインを含む多重特異性抗体である、請求項 8 8 に記載の治療方法。
- [請求項96] 多重特異性抗体が、二重特異性抗体である、請求項 9 5 に記載の治療方法。
- [請求項97] 抗体－薬物コンジュゲートと、V E G F 阻害剤が、それぞれ別異の製剤に含有され、同時に又は異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 8 4 から 9 6 のいずれか 1 項に記載の治療方法。
- [請求項98] 抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートと、V E G F 阻害剤が、同一の製剤に含有される、請求項 8 4 から 9 6 のいずれか 1 項に記載の治療方法。
- [請求項99] がんの治療のための請求項 8 4 から 9 8 のいずれか 1 項に記載の治療方法。
- [請求項100] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん、乳頭状腎細胞がん、卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、子宮頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、神経膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍及び神経芽腫からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 8 4 から 9 8 のいずれか 1 項に記載の治療方法。
- [請求項101] 腎細胞がん、腎淡明細胞がん及び乳頭状腎細胞がんからなる群より

選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 84 から 98 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項102] 卵巣がん、卵巣漿液性腺がん、卵巣淡明細胞がん、子宮内膜様卵巣がん及び卵巣粘液性腫瘍からなる群より選択される少なくとも一つの治療のための、請求項 84 から 98 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項103] 卵巣がんの治療のための、請求項 84 から 98 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[請求項104] 卵巣がんが、上皮性卵巣がん、卵管がん又は原発性腹膜がんである、請求項 103 に記載の治療方法。

[請求項105] 卵巣がんが、転移性である、請求項 103 又は 104 に記載の治療方法。

[請求項106] 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートが、raludotatug deruxtecán (DS-6000a) である、請求項 54 から 105 のいずれか 1 項に記載の治療方法。

[図1]

配列番号1：ヒトCDH6 EC3のアミノ酸配列

PQSTYQFKTP ESSPPGTP IGR IKASDADVGENAEIEYS
ITDGEGLDMFDVITDQETQEGIITVKKLLDFEKKKVYT
LKVEASNPYVEPRFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPV
F

[図2]

配列番号2：抗CDH6抗体重鎖のCDRH1のアミノ酸配列（c h G 0 1 9のCDRH1のアミノ酸配列）

GYTFTRNFMH

[図3]

配列番号3：抗CDH6抗体重鎖のCDRH2のアミノ酸配列（c h G 0 1 9のCDRH2のアミノ酸配列）

WIYPGDGETE

[図4]

配列番号4：抗CDH6抗体重鎖のCDRH3のアミノ酸配列（c h G 0 1 9のCDRH3のアミノ酸配列）

GVYGGFAGGYFDF

[図5]

配列番号5：抗CDH6抗体軽鎖のCDRL1のアミノ酸配列（c h G 0 1 9のCDRL1のアミノ酸配列）

KASQNIYKNLA

[図6]

配列番号6：抗CDH6抗体軽鎖のCDRL2のアミノ酸配列（c h G 0 1 9のCDRL2のアミノ酸配列）

DANTLQT

[図7]

配列番号7：抗CDH6抗体軽鎖のCDRL3のアミノ酸配列（c h G 0 1 9のCDRL3のアミノ酸配列）

QQYYSGWA

[図8]

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

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

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

[図9]

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

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR
QAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQ
GTLVT VSS

[図10]

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

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR
QAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQ
GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK
DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV
VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT
HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC
VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNST
YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[図11]

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

MVLQQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGQGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

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

[図12]

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

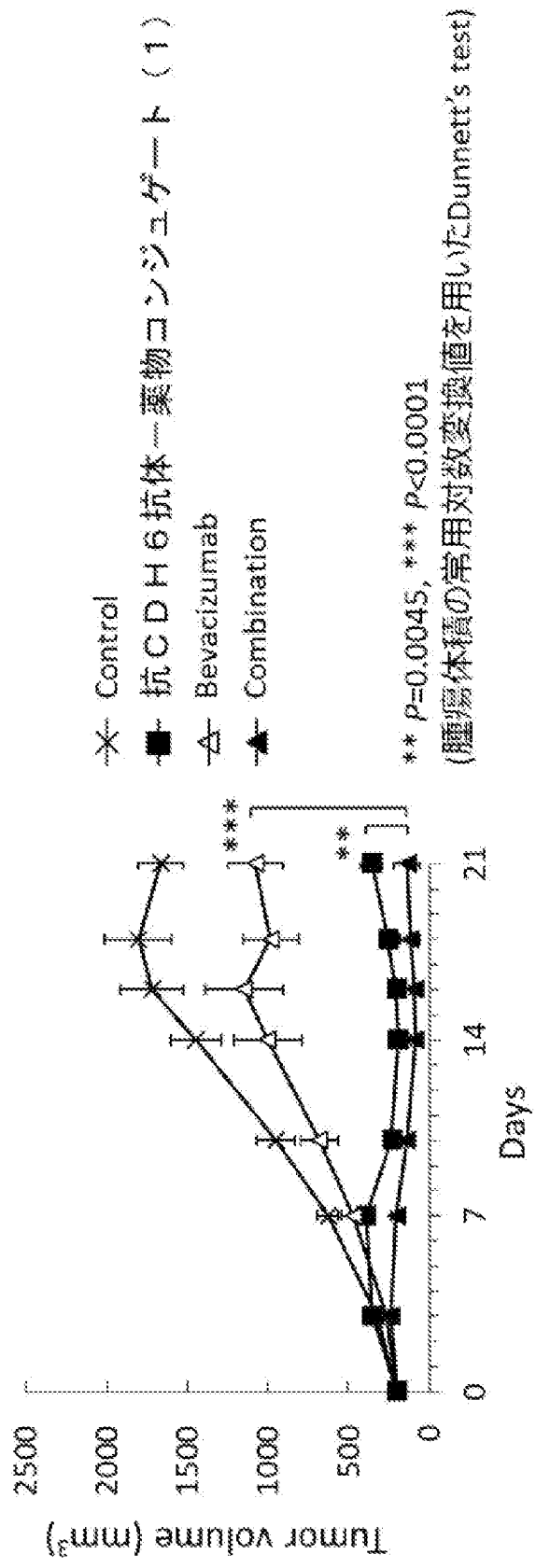
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQ
KPGKAPKLLIYDANTLQTGVPSRFSGSGSGSDFTLTIS
SLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGQGGTKVEIKRT

[図13]

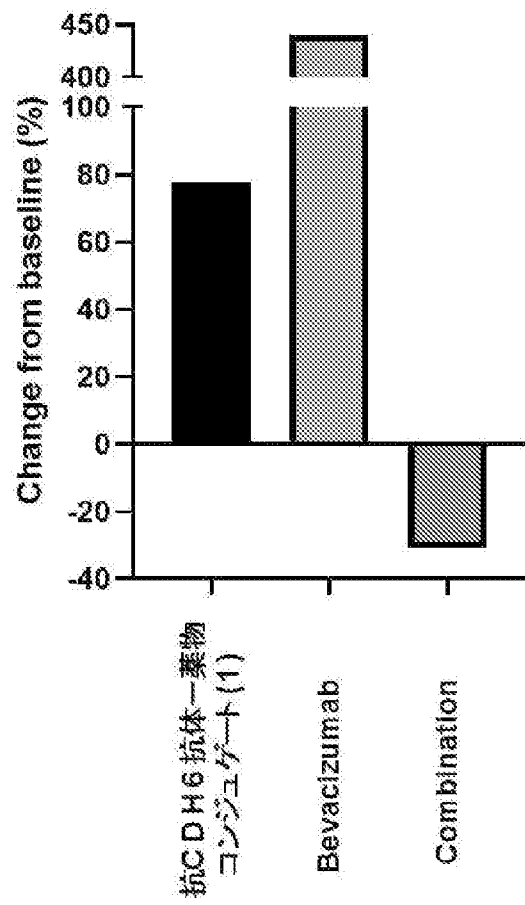
配列番号 38 : 抗CDH6抗体成熟軽鎖のアミノ酸配列（シグナル配列を除く）（h L O 2 軽鎖全長からシグナル配列を除いたアミノ酸配列）

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 L A W Y Q Q
K P G K A P K L L I Y D A N T L Q T G V P S R F S G S G S G S D F T L T I S
S L Q P E D F A T Y F C Q Q Y Y S G W A F G Q G T K V E I K R T V A A P S V
F I F P P S D E Q L K S G T A S V V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A
L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S T L T L S K A D Y E K H K V
Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C

[図14]



[図15]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/009716

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 47/68(2017.01)i; **A61K 31/4745**(2006.01)i; **A61K 39/395**(2006.01)i; **A61K 45/00**(2006.01)i; **A61P 13/12**(2006.01)i; **A61P 15/00**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61P 43/00**(2006.01)i; **C07K 7/02**(2006.01)i; **C07K 16/30**(2006.01)i; **C12N 15/13**(2006.01)i

FI: A61K47/68; A61P13/12; A61P35/00; A61P43/00 121; A61K45/00; A61K39/395 N; A61K39/395 L; A61K39/395 T; C07K7/02; C07K16/30; C12N15/13; A61P15/00 ZNA; A61K31/4745

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K47/68; A61K31/4745; A61K39/395; A61K45/00; A61P13/12; A61P15/00; A61P35/00; A61P43/00; C07K7/02; C07K16/30; C12N15/13

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

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

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/130125 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 25 June 2020 (2020-06-25) claims, paragraph [0356], examples 10, 11	1-106
Y	WO 2020/122034 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 18 June 2020 (2020-06-18) claims, paragraph [0237], example 19	1-106
Y	WO 2020/031936 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 13 February 2020 (2020-02-13) claims, paragraph [0181], examples 9, 10	1-106



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 May 2024

Date of mailing of the international search report

21 May 2024

Name and mailing address of the ISA/JP

**Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan**

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/009716

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018/212136 A1 (DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED) 22 November 2018 (2018-11-22) claims, examples	1-106
Y	WO 2021/182573 A1 (TORAY INDUSTRIES, INC.) 16 September 2021 (2021-09-16) claims, example 2	1-106

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2024/009716

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2024/009716

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2020/130125	A1	25 June 2020	US 2022/0040324	A1
				claims, paragraph [0281], examples 10, 11	
				EP 3903828	A1
				CN 113195000	A
WO	2020/122034	A1	18 June 2020	KR 10-2021-0107069	A
				US 2022/0023436	A1
				claims, paragraph [0573], example 19	
				EP 3909580	A1
WO	2020/031936	A1	13 February 2020	CN 113271942	A
				KR 10-2021-0102341	A
				US 2021/0290775	A1
				claims, paragraph [0414], examples 9, 10	
WO	2018/212136	A1	22 November 2018	EP 3834843	A1
				CN 112512587	A
				KR 10-2021-0042120	A
				US 2020/0171163	A1
WO	2021/182573	A1	16 September 2021	claims, examples	
				EP 3626825	A1
				CN 110651045	A
				KR 10-2020-0006061	A
WO	2021/182573	A1	16 September 2021	US 2023/0129035	A1
				claims, example 2	
				EP 4119156	A1
WO	2021/182573	A1	16 September 2021	KR 10-2022-0152318	A

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

A61K 47/68(2017.01)i; A61K 31/4745(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 13/12(2006.01)i; A61P 15/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07K 7/02(2006.01)i; C07K 16/30(2006.01)i; C12N 15/13(2006.01)i
FI: A61K47/68; A61P13/12; A61P35/00; A61P43/00 121; A61K45/00; A61K39/395 N; A61K39/395 L; A61K39/395 T; C07K7/02; C07K16/30; C12N15/13; A61P15/00 ZNA; A61K31/4745

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

A61K47/68; A61K31/4745; A61K39/395; A61K45/00; A61P13/12; A61P15/00; A61P35/00; A61P43/00; C07K7/02; C07K16/30; C12N15/13

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

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

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

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

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	WO 2020/130125 A1（第一三共株式会社）25.06.2020（2020-06-25） 請求の範囲、[0356]、実施例10,11	1-106
Y	WO 2020/122034 A1（第一三共株式会社）18.06.2020（2020-06-18） 請求の範囲、[0237]、実施例19	1-106
Y	WO 2020/031936 A1（第一三共株式会社）13.02.2020（2020-02-13） 請求の範囲、[0181]、実施例9,10	1-106
Y	WO 2018/212136 A1（第一三共株式会社）22.11.2018（2018-11-22） 請求の範囲、実施例	1-106
Y	WO 2021/182573 A1（東レ株式会社）16.09.2021（2021-09-16） 請求の範囲、実施例2	1-106

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技术水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献

“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
08.05.2024

国際調査報告の発送日
21.05.2024

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

権限のある職員（特許庁審査官）

三上 晶子 4C 4042

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

様式 PCT/ISA/210（第2ページ）（2022年7月）

第 I 欄 スクレオチド又はアミノ酸配列（第 1 ページの 1. c の続き）

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

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

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

3. 補足意見：

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2024/009716

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2020/130125	A1	25.06.2020	US	2022/0040324	A1	
				claims, [0281], Example 10, 11			
				EP	3903828	A1	
				CN	113195000	A	
				KR	10-2021-0107069	A	

WO	2020/122034	A1	18.06.2020	US	2022/0023436	A1	
				claims, [0573], Example 19			
				EP	3909580	A1	
				CN	113271942	A	
				KR	10-2021-0102341	A	

WO	2020/031936	A1	13.02.2020	US	2021/0290775	A1	
				claims, [0414], Exapmle 9,10			
				EP	3834843	A1	
				CN	112512587	A	
				KR	10-2021-0042120	A	

WO	2018/212136	A1	22.11.2018	US	2020/0171163	A1	
				claims, Example			
				EP	3626825	A1	
				CN	110651045	A	
				KR	10-2020-0006061	A	

WO	2021/182573	A1	16.09.2021	US	2023/0129035	A1	
				claims, Example 2			
				EP	4119156	A1	
				KR	10-2022-0152318	A	
