202444427

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 202444427 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 11 月 16 日

(21)申請案號：113112019 (22)申請日： 中華民國 113 (2024) 年 03 月 29 日

(51)Int. Cl.： *A61K47/68 (2017.01)* *A61K39/395 (2006.01)*
A61K31/40 (2006.01) *A61K31/16 (2006.01)*
A61K31/435 (2006.01) *A61K31/35 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2023/03/31 日本 2023-058171

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

(72)發明人：鈴木宏和 SUZUKI, HIROKAZU (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：62 項 圖式數：15 共 175 頁

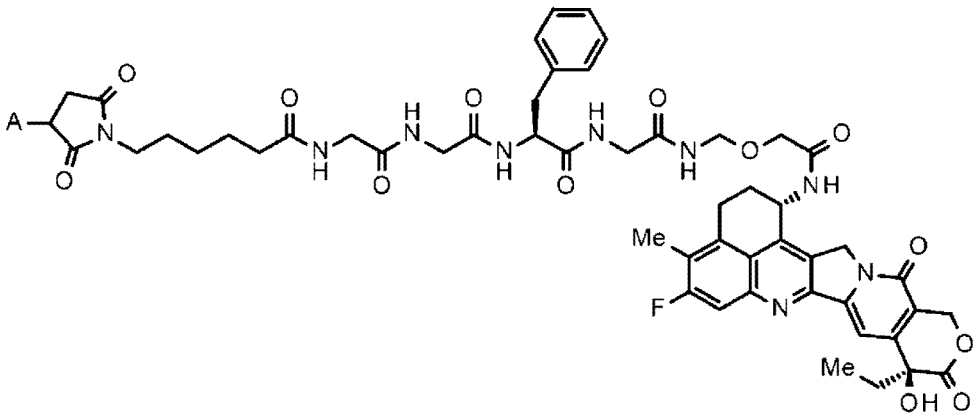
(54)名稱

抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑之組合

(57)摘要

本發明提供一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物及治療方法。

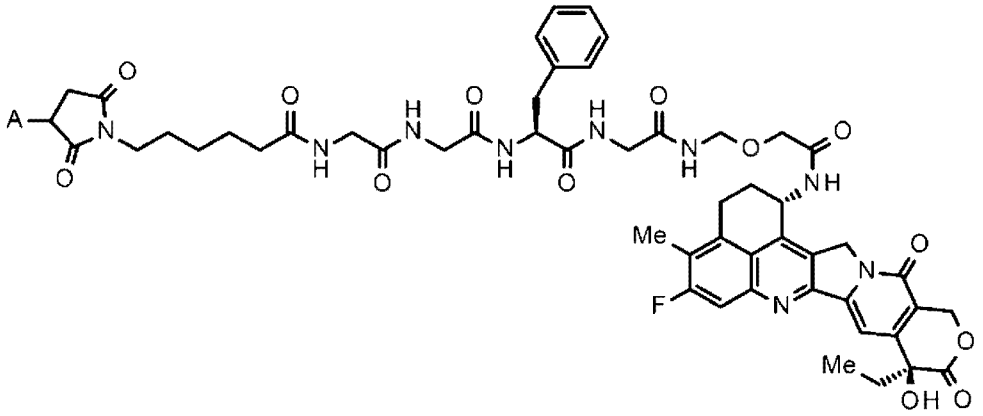
提供一種特徵為抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物及治療方法，該抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子(linker)與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

特徵化學式：

TW 202444427 A



【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑之組合

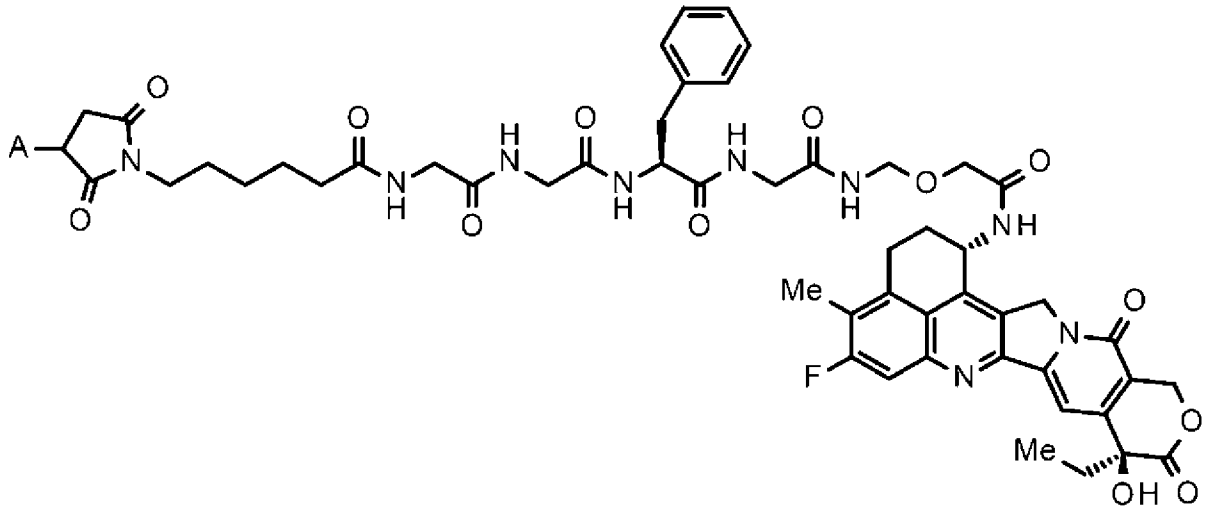
【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND HIF-2α INHIBITOR

【中文】

本發明提供一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物及治療方法。

提供一種特徵為抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物及治療方法，該抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子(linker)與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

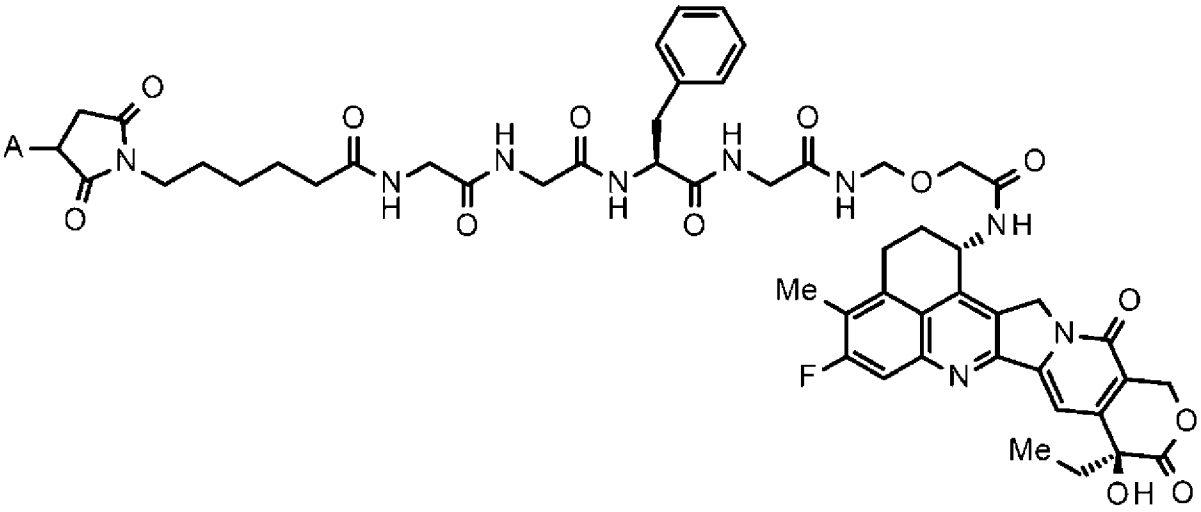
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND HIF-2α INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明關於一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物、及/或一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予至個體的治療方法。

【先前技術】

【0002】腫瘤內缺氧環境促進癌症的惡化，與患者的預後不良或對化學療法之抗性有密切關連。為缺氧誘導因子之一的 HIF-2α(Hypoxia-Inducible Factor 2α)，係於缺氧反應途徑中擔任核心角色的轉錄因子，控制調節血管新生、細胞增殖、細胞生存、細胞外基質重塑、pH 恆定性等之基因的表現(非專利文獻 1)。

【0003】HIF-2α 抑制劑，係已知為藉由抑制例如 HIF-2α 的轉錄活性而顯示抗腫瘤作用之藥劑。就 HIF-2α 抑制劑而言，已知貝珠替凡(Belzutifan)、PT2385、PT2399 等(非專利文獻 2、3)。

【0004】結合具有細胞毒性之藥物及會與在癌細胞表面表現且可內化至細胞的抗原結合之抗體而成的抗體

-藥物結合物(Antibody-Drug Conjugate；ADC)，係藉由可選擇性地將藥物送達癌細胞，而可使藥物蓄積於癌細胞內，使癌細胞滅亡。作為抗體-藥物結合物之一，而已知以抗 CDH6 抗體與為拓樸異構酶 I 抑制劑的依喜替康(Exatecan)之衍生物作為構成要素的抗體-藥物結合物(專利文獻 1)。

【0005】但是，並未知悉將抗 CDH6 抗體-藥物結合物(包含上述抗 CDH6 抗體-藥物結合物)與 HIF-2α 抑制劑併用之情形、或將抗 CDH6 抗體與 HIF-2α 抑制劑併用之情形的效果。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0006】

專利文獻 1：國際公開第 2018/212136 號

[非專利文獻]

【0007】

非專利文獻 1：Keith et al., Nat. Rev. Cancer. (2011) 12(1): 9-22.

非專利文獻 2：Martinez-Saez et al. Crit Rev Oncol Hematol. (2017) 111:117-123.

非專利文獻 3：Xu et al., J. Med. Chem. (2019) 62(15): 6876-6893.

【發明內容】

[發明欲解決之課題]

【0008】已確認本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物

結合物(包含依喜替康之衍生物作為構成要素的抗 CDH6 抗體-藥物結合物)，係即使單劑亦顯示優異的抗腫瘤效果。但是，可望藉由將該抗體-藥物結合物與作用機制不同的其他的抗癌劑組合使用，而獲得複合地抑制癌細胞增殖且能夠發揮更優異的抗腫瘤效果之治療法。

【0009】本發明之課題係提供一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物、及/或一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行至個體的治療方法。

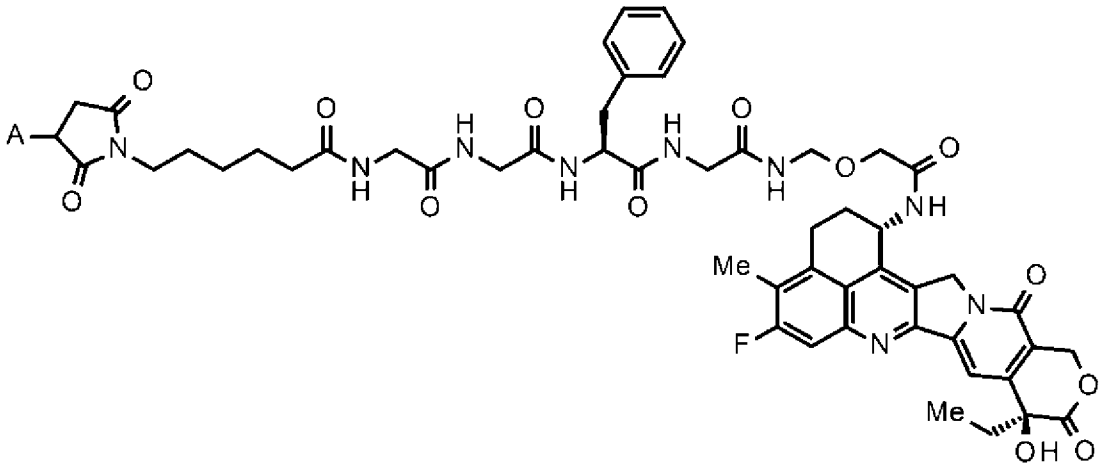
[用以解決課題之手段]

【0010】本發明人等為了解決上述課題而專心致力進行研究的結果，發現藉由特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予，會顯示優異的併用效果(安全性高且顯著的抗腫瘤效果)，而完成了本發明。

【0011】亦即，本發明提供以下之[1]～[221]。

[1]一種醫藥組成物，係包含抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子(linker)與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物

【0012】



【0013】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

[2]如[1]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的抗體或該抗體之功能性片段。

[3]如[1]或[2]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的CDRH3、

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

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

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

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

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

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

CDRL3、及

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

[4]如[1]至[3]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列構成的

CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、及由序列識別號 12 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3、

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

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

[5]如[1]至[4]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載

之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段。

[6]如[1]至[5]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係經人類化的抗體或該抗體之功能性片段。

[7]如[1]至[6]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之重鏈可變區、以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

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

(5)於(1)～(4)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列；

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

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

(9)於(6)～(8)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[8]如[1]至[7]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含(1)～(4)之任一者之重鏈可變區及輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

[9]如[1]至[8]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗

CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段。

[10]如[1]至[9]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者而成的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

[11]如[1]至[10]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體或該抗體之功能性片段。

[12]如[1]至[11]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自包含下述之群組的 1 或 2 種以上之修飾的抗體或該抗體之功能性片段：

N-鍵結型糖鏈附加、O-鍵結型糖鏈附加、N 末端之

加工處理、C 末端之加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化、對 N 末端附加甲硫胺酸殘基、脯胺酸殘基之醯胺化、N 末端麩醯胺酸或者是 N 末端麩胺酸之焦麩胺酸化、及羧基末端中的 1 個或 2 個胺基酸缺失。

[13]如[12]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係於重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[14]如[13]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係在 2 條重鏈雙方於羧基末端有 1 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

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

[16]如[12]至[15]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步經醯胺化的抗體或該抗體之功能性片段。

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

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

[19]如[1]至[16]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的

平均結合數為 5 至 8 個之範圍。

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

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

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

[22-2]如[1]至[16]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 1 至 10 個之範圍的整數。

[22-3]如[1]至[16]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2 至 8 個之範圍的整數。

[22-4]如[1]至[16]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2、4、6 或 8 個。

[22-5]如[1]至[16]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 8 個。

[23]如[1]至[22-5]之任一項記載之醫藥組成物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

[24]如[1]至[22-5]之任一項記載之醫藥組成物，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[25]如[1]至[24]之任一項記載之醫藥組成物，其特徵為：抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[26]如[1]至[24]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[27]如[1]至[26]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療癌症。

[28]如[1]至[26]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤(Wilms' tumor)、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群(von Hippel-Lindau Disease)有關連的癌症。

[29]如[1]至[26]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢

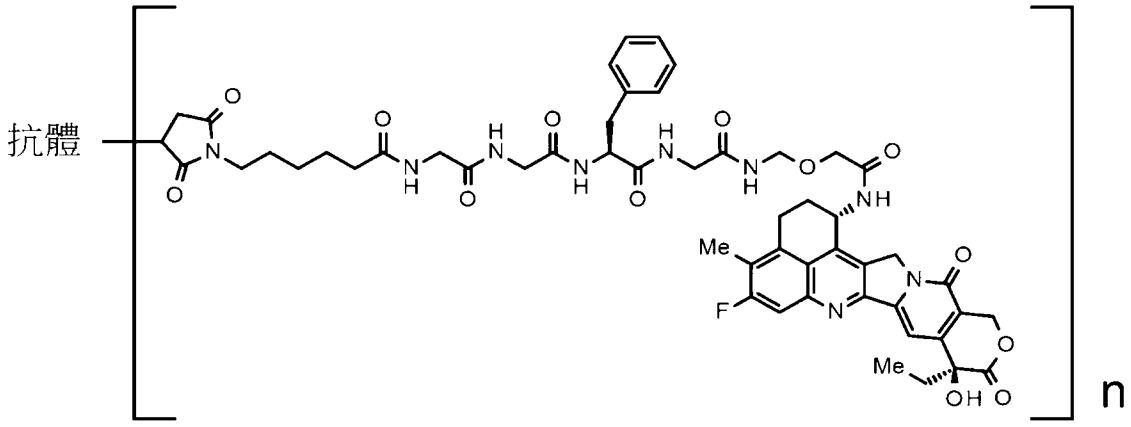
癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤及神經母細胞瘤。

[30]如[1]至[26]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[31]一種醫藥組成物，係包含抗CDH6抗體-藥物結合物的醫藥組成物，其中該抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑組合而進行投予，該抗CDH6抗體-藥物結合物為下式所示之抗體-藥物結合物

【0014】



【0015】(式中，抗體為抗CDH6抗體，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而結合，n表示每1抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[32]如[31]記載之醫藥組成物，其中抗CDH6抗體，係包含由序列識別號29記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號38記載之胺基酸序列構成的輕鏈

而成的抗體。

[33]如[31]或[32]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[34]如[31]至[33]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

[35]如[31]至[33]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個之範圍。

[36]如[31]至[33]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個之範圍。

[37]如[31]至[33]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[38]如[31]至[33]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個之範圍。

[39]如[31]至[33]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[40]如[31]至[39]之任一項記載之醫藥組成物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

[41]如[31]至[39]之任一項記載之醫藥組成物，其

中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[42]如[31]至[41]之任一項記載之醫藥組成物，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[43]如[31]至[41]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[44]如[31]至[43]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療癌症。

[45]如[31]至[43]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[46]如[31]至[43]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非

小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤及神經母細胞瘤。

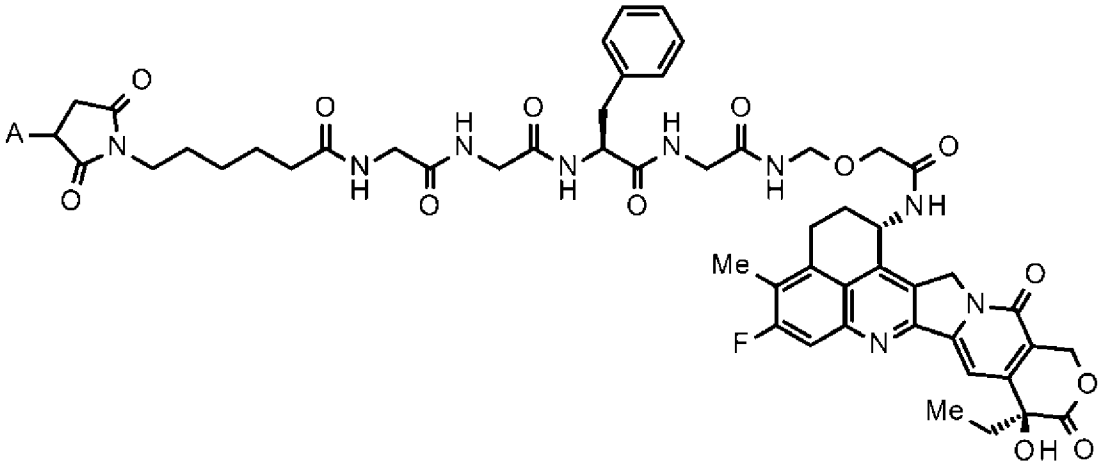
[47]如[31]至[43]之任一項記載之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[48]如[1]至[47]之任一項記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(raludotatug deruxtecan)(DS-6000a)。

[49]一種治療方法，係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予至須治療之個體的治療方法，該抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物

【0016】



【0017】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

[50]如[49]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或

該抗體之功能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的抗體或該抗體之功能性片段。

[51]如[49]或[50]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及選自由以下之(6)～(9)所組成的任一者中記載之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[52]如[49]至[51]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的 CDRH1、CDRH2 及CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列構成的CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列構成的CDRH2 及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列構成的CDRH3、及由序列識別號 18 記載之胺基酸序列構成的

CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3、及

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

[53]如[49]至[52]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段。

[54]如[49]至[53]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係經人類化的抗體或該抗體之功能性片段。

[55]如[49]至[54]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之重鏈可變區、以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者

中記載之輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

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

(5)於(1)～(4)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列；

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

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

(9)於(6)～(8)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[56]如[49]至[55]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含以下之(1)

～(4)之任一者之重鏈可變區及輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

[57]如[49]至[56]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段。

[58]如[49]至[57]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者而成的抗體或該抗體之功能性片段，

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

(2)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列構成的重鏈

及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈、

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

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

[59]如[49]至[58]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體或該抗體之功能性片段。

[60]如[49]至[59]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自包含下述之群組的 1 或 2 種以上之修飾的抗體或該抗體之功能性片段：

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

[61]如[60]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係於重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[62]如[61]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係在 2 條重鏈雙方於羧基末端有

1個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[63]如[60]至[62]之任一項記載之治療方法，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

[64]如[60]至[63]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步經醯胺化的抗體或該抗體之功能性片段。

[65]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為1至10個之範圍。

[66]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為2至8個之範圍。

[67]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為5至8個之範圍。

[68]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7至8個之範圍。

[69]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7.5至8個之範圍。

[70]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為約8個。

[70-2]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 1 至 10 個之範圍的整數。

[70-3]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2 至 8 個之範圍的整數。

[70-4]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2、4、6 或 8 個。

[70-5]如[49]至[64]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 8 個。

[71]如[49]至[70-5]之任一項記載之治療方法，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

[72]如[49]至[70-5]之任一項記載之治療方法，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[73]如[49]至[72]之任一項記載之治療方法，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[74]如[49]至[72]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[75]如[49]至[74]之任一項記載之治療方法，其用

於治療癌症。

[76]如[49]至[74]之任一項記載之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[77]如[49]至[74]之任一項記載之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

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

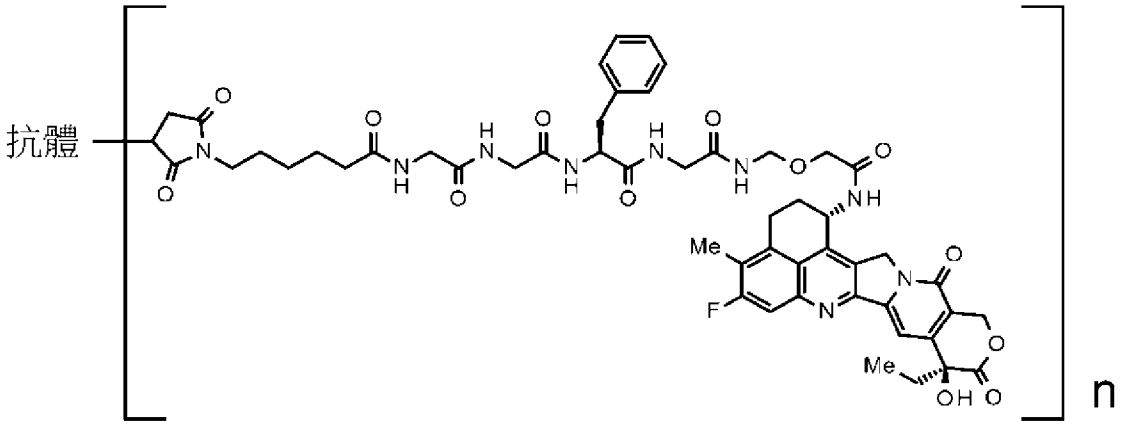
[78]如[49]至[74]之任一項記載之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[79]一種治療方法，係特徵為抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑組合而進行投予至須治療之個體的治療方法，該抗CDH6抗體-藥物結合物為下式所示之

抗體-藥物結合物

【0018】



【0019】(式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[80]如[79]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體。

[81]如[79]或[80]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[82]如[79]至[81]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

[83]如[79]至[81]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個之範圍。

[84]如[79]至[81]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的

平均結合數為5至8個之範圍。

[85]如[79]至[81]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7至8個之範圍。

[86]如[79]至[81]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7.5至8個之範圍。

[87]如[79]至[81]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為約8個。

[88]如[79]至[87]之任一項記載之治療方法，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是BPI-452080或彼等之藥學上容許之鹽。

[89]如[79]至[87]之任一項記載之治療方法，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[90]如[79]至[89]之任一項記載之治療方法，其特徵為：抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[91]如[79]至[89]之任一項記載之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[92]如[79]至[91]之任一項記載之治療方法，其用於治療癌症。

[93]如[79]至[91]之任一項記載之治療方法，其用

於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[94]如[79]至[91]之任一項記載之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

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

[95]如[79]至[91]之任一項記載之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

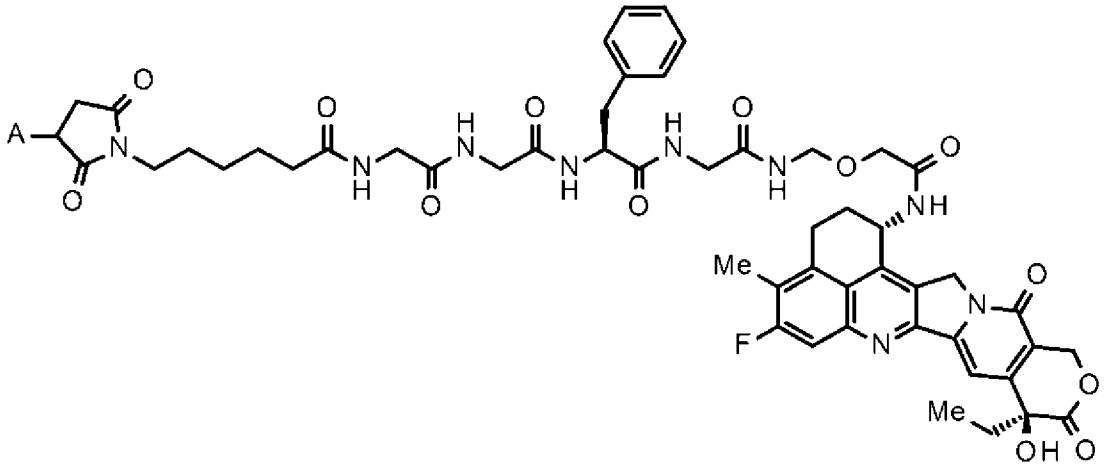
腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[96]如[49]至[95]之任一項記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[97]一種抗 CDH6 抗體-藥物結合物，係下式所示之藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由

硫醚鍵而結合而成，其係與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予以用於治療疾病

【0020】



【0021】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

[98]如[97]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的抗體或該抗體之功能性片段。

[99]如[97]或[98]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

CDRH3、

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

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

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

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

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

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

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

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

[100]如[97]至[99]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列構成的CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的

CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3、

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

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

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

[101]如[97]至[100]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片

段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段。

[102]如[97]至[101]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係經人類化的抗體或該抗體之功能性片段。

[103]如[97]至[102]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之重鏈可變區、以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

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

(5)於(1)～(4)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列；

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

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

(9)於(6)～(8)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[104]如[97]至[103]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者之重鏈可變區及輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

鏈可變區、或

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

[105]如[97]至[104]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段。

[106]如[97]至[105]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含以下之(1)～(4)之任一者而成的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

[107]如[97]至[106]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈

而成的抗體或該抗體之功能性片段。

[108]如[97]至[107]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由下述所組成之群組的 1 或 2 種以上之修飾的抗體或該抗體之功能性片段：

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

[109]如[108]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係於重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[110]如[109]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係在 2 條重鏈雙方於羧基末端有 1 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[111]如[108]至[110]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

[112]如[108]至[111]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步經醯胺化的抗體或該抗體之功能性片段。

[113]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

[114]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個之範圍。

[115]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個之範圍。

[116]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[117]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個之範圍。

[118]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[118-2]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 1 至 10 個之範圍的整數。

[118-3]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2 至 8 個之範圍

的整數。

[118-4]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2、4、6 或 8 個。

[118-5]如[97]至[112]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 8 個。

[119]如[97]至[118-5]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

[120]如[97]至[118-5]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[121]如[97]至[120]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[122]如[97]至[120]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[123]如[97]至[122]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療癌症。

[124]如[97]至[122]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[125]如[97]至[122]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

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

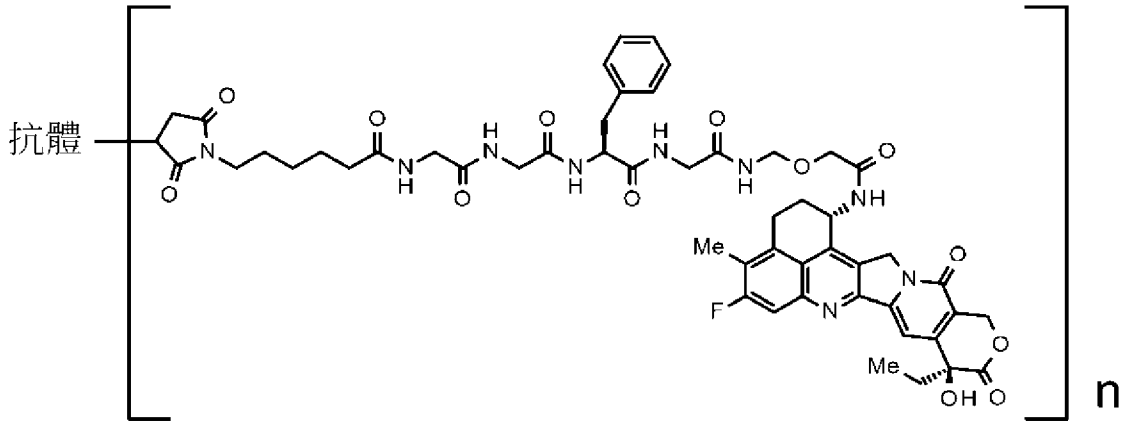
[126]如[97]至[122]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[127]一種抗 CDH6 抗體-藥物結合物，係下式所示

之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其係與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予以用於治療疾病

【0022】



【0023】(式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[128]如[127]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體。

[129]如[127]或[128]記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[130]如[127]至[129]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

[131]如[127]至[129]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗

體之藥物連接子的平均結合數為2至8個之範圍。

[132]如[127]至[129]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為5至8個之範圍。

[133]如[127]至[129]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7至8個之範圍。

[134]如[127]至[129]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7.5至8個之範圍。

[135]如[127]至[129]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為約8個。

[136]如[127]至[135]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是BPI-452080或彼等之藥學上容許之鹽。

[137]如[127]至[135]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[138]如[127]至[137]之任一項記載之抗CDH6抗體-藥物結合物，其特徵為：抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[139]如[127]至[137]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[140]如[127]至[139]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療癌症。

[141]如[127]至[139]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[142]如[127]至[139]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

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

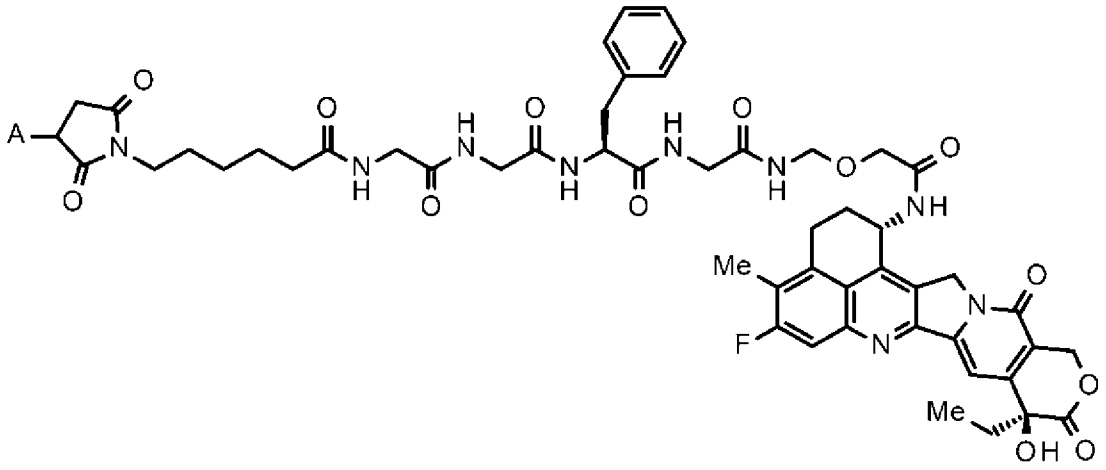
[143]如[127]至[139]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[144]如[97]至[143]之任一項記載之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[145]一種抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，係用以製造與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予以用於治療疾病之醫藥，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物

【0024】



【0025】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

[146]如[145]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的

抗體或該抗體之功能性片段。

[147]如[145]或[146]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列構成的

CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列構成的CDRH3；

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

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

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

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

[148]如[145]至[147]之任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3、以及 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段，

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

CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的CDRL3、

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

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

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

CDRL3、及

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

[149]如[145]至[148]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段。

[150]如[145]至[149]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係經人類化的抗體或該抗體之功能性片段。

[151]如[145]至[150]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含選自由以下之(1)～(5)所組成之群組的任一者中記載之重鏈可變區、及以及選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

(1)由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈

可變區、

(2)由序列識別號 31 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

(3)由序列識別號 34 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區、

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

(5)於(1)～(4)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列；

(6)由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

(7)由序列識別號 40 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區、

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

(9)於(6)～(8)之胺基酸序列在各 CDR 序列以外的框架區之序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

[152]如[145]至[151]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含(1)～(4)之任一者之重鏈可變區及輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

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

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

[153]如[145]至[152]之任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區及由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段。

[154]如[145]至[153]之任一項記載之用途，其中抗CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含(1)～(4)之任一者而成的抗體或該抗體之功能性片段，

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

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

(3)由序列識別號 32 記載之胺基酸序列構成的重鏈

及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列構成的輕鏈、或

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

[155]如[145]至[154]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體或該抗體之功能性片段。

[156]如[145]至[155]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自包含下述之群組的 1 或 2 種以上之修飾的抗體或該抗體之功能性片段：

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

[157]如[156]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係於重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[158]如[157]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係在 2 條重鏈雙方於羧基末端有 1 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

[159]如[156]至[158]之任一項記載之用途，其中缺

失的胺基酸為離胺酸。

[160]如[156]至[159]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步經醯胺化的抗體或該抗體之功能性片段。

[161]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為1～10個之範圍。

[162]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為2至8個之範圍。

[163]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為5至8個之範圍。

[164]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7至8個之範圍。

[165]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7.5至8個之範圍。

[166]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為約8個。

[166-2]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每1

抗體的平均結合數為 1 至 10 個之範圍的整數。

[166-3]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2 至 8 個之範圍的整數。

[166-4]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 2、4、6 或 8 個。

[166-5]如[145]至[160]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 8 個。

[167]如[145]至[166-5]之任一項記載之用途，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

[168]如[145]至[166-5]之任一項記載之用途，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[169]如[145]至[168]之任一項記載之用途，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[170]如[145]至[168]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[171]如[145]至[170]之任一項記載之用途，其用於治療癌症。

[172]如[145]至[170]之任一項記載之用途，其用於

治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[173]如[145]至[170]之任一項記載之用途，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

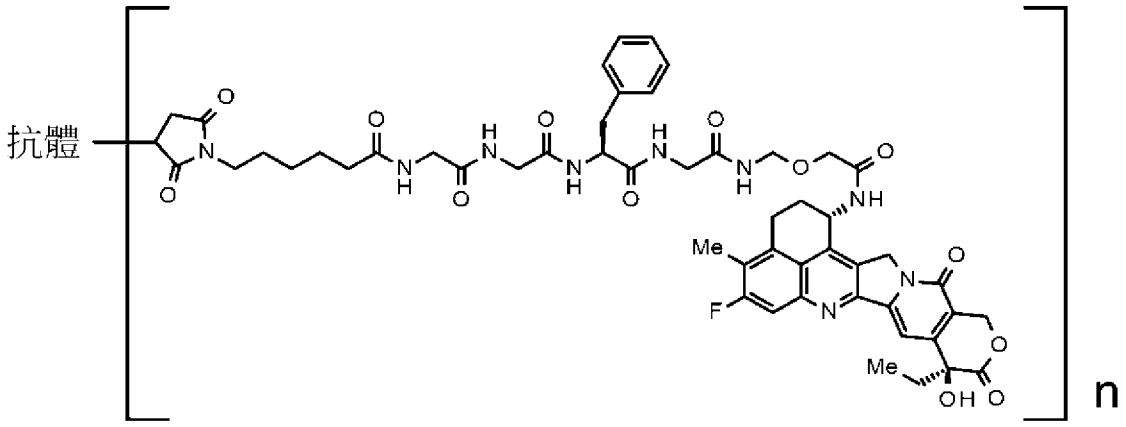
腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤及神經母細胞瘤。

[174]如[145]至[170]之任一項記載之用途，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[175]一種抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，係用以製造與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予以用於治療疾病之醫藥，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示之抗 CDH6 抗體-藥物結合物

【0026】



【0027】(式中，抗體為抗 CDH6 抗體，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而結合，n 表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數)。

[176]如[175]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體。

[177]如[175]或[176]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

[178]如[175]至[177]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

[179]如[175]至[177]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 2 至 8 個之範圍。

[180]如[175]至[177]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 5 至 8 個之範圍。

[181]如[175]至[177]之任一項記載之用途，其中抗

CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[182]如[175]至[177]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7.5 至 8 個之範圍。

[183]如[175]至[177]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為約 8 個。

[184]如[175]至[183]之任一項記載之用途，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

[185]如[175]至[183]之任一項記載之用途，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

[186]如[175]至[185]之任一項記載之用途，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[187]如[175]至[185]之任一項記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[188]如[175]至[187]之任一項記載之用途，其用於治療癌症。

[189]如[175]至[187]之任一項記載之用途，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢

癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

[190]如[175]至[187]之任一項記載之用途，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

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

[191]如[175]至[187]之任一項記載之用途，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

[192]如[145]至[191]之任一項記載之用途，其中抗CDH6抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[193]一種醫藥製品，係用於組合投予之含有抗CDH6抗體-藥物結合物及HIF-2α抑制劑的醫藥製品，其中CDH6抗體-藥物結合物及HIF-2α抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[194]如[193]記載之醫藥製品，其用於治療如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義的疾病。

[195]如[193]或[194]記載之醫藥製品，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[196]如[193]或[194]記載之醫藥製品，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[197]一種組合醫藥，係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的組合醫藥，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[198]如[197]記載之組合醫藥，其用於治療如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義的疾病。

[199]如[197]或[198]記載之組合醫藥，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[200]如[197]或[198]記載之組合醫藥，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[201]一種藥學上的組合，係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑之藥學上的組合，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑係如[1]至

[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[202]如[201]記載之藥學上的組合，其用於治療如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義的疾病。

[203]如[201]或[202]記載之藥學上的組合，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[204]如[201]或[202]記載之藥學上的組合，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[205]一種與 HIF-2α 抑制劑組合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其用於治療疾病，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[206]如[205]記載之用途，其中疾病係如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義。

[207]如[205]或[206]記載之用途，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[208]如[205]或[206]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[209]一種醫藥，係含有抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的醫藥，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結

合物與該 VEGF 抑制劑係組合而進行投予，抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[210]如[209]記載之醫藥，其用於治療如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義的疾病。

[211]如[209]或[210]記載之醫藥，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[212]如[209]或[210]記載之醫藥，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[213]一種醫藥組成物，係包含(i)抗 CDH6 抗體-藥物結合物及(ii)HIF-2α 抑制劑的醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予，抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[214]如[213]記載之醫藥組成物，其用於治療如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義的疾病。

[215]如[213]或[214]記載之醫藥組成物，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[216]如[213]或[214]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同

一製劑中(作為有效成分)。

[217]一種套組，係包含(i)含抗 CDH6 抗體-藥物結合物之第一組成物及(ii)含 HIF-2α 抑制劑之第二組成物的套組，其中該該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物及該 HIF-2α 抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[218]如[217]記載之套組，其用於治療如[27]至[30]及[44]至[47]之任一者中所定義的疾病。

[219]如[217]或[218]記載之套組，其特徵為：抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中(作為有效成分)，且於同時(於幾乎同時)或於不同的時間進行投予。

[220]如[217]或[218]記載之套組，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中(作為有效成分)。

[221]一種治療方法，係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予至須治療之個體的癌症之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑係如[1]至[24]、[31]至[41]及[48]之任一者中所定義。

[發明之效果]

【0028】可藉由本發明，而提供一種特徵為特定之抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物、及/或一種特徵為特定之抗 CDH6 抗

體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予至個體的治療方法。

【圖式簡單說明】

【0029】

圖 1 為呈示人類 CDH6 EC3 之胺基酸序列(序列識別號 1)的圖。

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

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

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

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

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

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

圖 8 為呈示抗 CDH6 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 27)的圖。

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

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

圖 11 為呈示抗 CDH6 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列

識別號 36)的圖。

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

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

圖 14 為呈示經皮下移植 786-O 細胞之小鼠中的抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)、及貝珠替凡(Belzutifan)各自的單劑投予組、及以及抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝珠替凡的併用投予組(組合)之腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 15 為呈示經皮下移植 786-O 細胞之小鼠中的抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)、及貝珠替凡(Belzutifan)各自的單劑投予組、及以及抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝珠替凡的併用投予組(組合)之以第 0 天的平均腫瘤體積為基線之第 21 天的平均腫瘤體積之變化率的圖。

【實施方式】

[用以實施發明的形態]

【0030】以下，針對用以實施本發明之較佳形態進行說明。再者，以下說明之實施形態係呈示本發明之代表性的實施形態之一例者，並不因此而狹義地解釋本發明之範圍。

【0031】

1.定義

鈣黏蛋白(cadherin)係存在於細胞膜表面的糖蛋白質，因鈣離子依賴性地 N 末端側的細胞外域彼此結合，

而作為細胞間接著分子發揮作用，還作為擔任細胞間相互作用的訊息分子發揮作用。鈣黏蛋白超家族之中，被分類為傳統鈣黏蛋白的分子群，係由細胞外的 5 個細胞外域(EC 域)與 1 個跨膜區域、及細胞內域所構成之 1 次跨膜蛋白質。CDH6(Cadherin-6)係被分類為第 II 型鈣黏蛋白家族之由 790 個胺基酸構成的 1 次跨膜蛋白質，於細胞外持有 N 末端側，於細胞內持有 C 末端側。人類 CDH6 基因於 1995 年初次被選殖(Shimoyama Y, et al., Cancer Research, 2206-2211, 55, May 15,1995)，能夠參照 NM_004932、NP_004923(NCBI)等登錄號。序列識別號 1 記載之胺基酸序列為人類 CDH6 之細胞外域 3(本說明書中，亦稱為 EC 域 3 或 EC3)的胺基酸序列。本說明書中，「癌症」與「腫瘤」係以相同的意義使用。本說明書中，所謂的「基因」一詞，不僅包含 DNA，亦包含其 mRNA、cDNA 及其 cRNA。

【0032】本說明書中，「CDH6」可與 CDH6 蛋白質以相同的意義使用。

本說明書中，所謂「抗 CDH6 抗體」，係表示會與 CDH6(Cadherin-6)特異性地結合之抗體。抗 CDH6 抗體係較佳為具有藉由與 CDH6 結合而內化至 CDH6 表現細胞之活性的抗體。本說明書中，所謂「抗體之功能性片段」，亦稱為「抗體之抗原結合片段」，意指具有與抗原之結合活性的抗體之部分片段，包含 Fab、F(ab')2、Fv、scFv、diabody、線狀抗體及由抗體片段所形成的多特異性抗體等。又，在還原條件下處理 F(ab')2 而成

之為抗體之可變區的一價片段的 Fab'，也包含在抗體之抗原結合片段中。但是，只要具有與抗原之結合能力，則不限於此等之分子。又，於此等之抗原結合片段，不僅包含將抗體蛋白質的全長分子以適當酵素處理而成者，亦包含使用經基因工程改變的抗體基因而於適當宿主細胞中產生的蛋白質。

【0033】本說明書中，所謂「CDR」，意指互補性決定區(CDR；Complementarity Determining Region)。已知於抗體分子之重鏈及輕鏈分別有 3 處的 CDR。CDR 亦稱為超可變區(hypervariable region)，位於抗體之重鏈及輕鏈的可變區內，為一次結構之變異性特別高的部位，於重鏈及輕鏈之多肽鏈的一次結構上，分別分離在 3 處。於本說明書中，係針對抗體的 CDR，而將重鏈的 CDR 由重鏈胺基酸序列之胺基端側起標記為 CDRH1、CDRH2、CDRH3，將輕鏈的 CDR 由輕鏈胺基酸序列之胺基末端側起標記為 CDRL1、CDRL2、CDRL3。此等之部位在立體結構上相互接近，且決定對於結合之抗原的特異性。

【0034】本說明書中，所謂「約」，係表示對於基準值而變動至分別加或減 10%、8%、6%、5%、4%、3%、2%或 1%之值。較佳為「約」表示對於基準值而分別加或減 10%、5%或 1%的範圍。

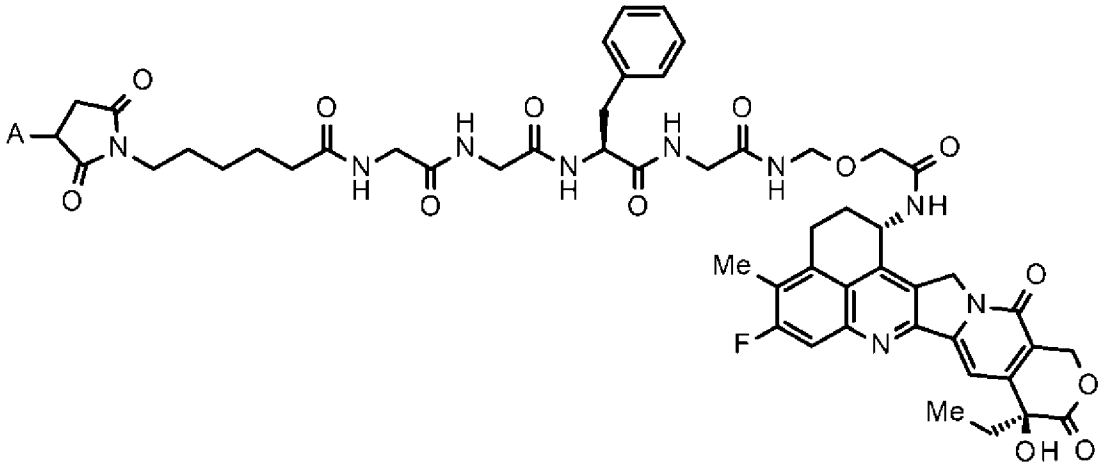
【0035】

2.抗 CDH6 抗體-藥物結合物

本發明中所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物，係下

式所示之藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物

【0036】



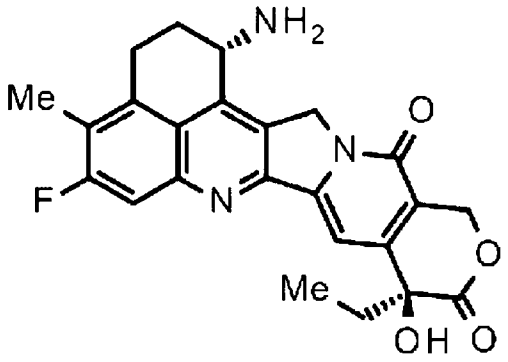
【0037】(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

【0038】於本發明中，將抗體-藥物結合物中包含連接子及藥物的部分結構稱為「藥物連接子」。此藥物連接子係與抗體之鏈間的雙硫鍵部位(2 處的重鏈-重鏈間、及 2 處的重鏈-輕鏈間)所產生的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基之硫原子)結合。

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

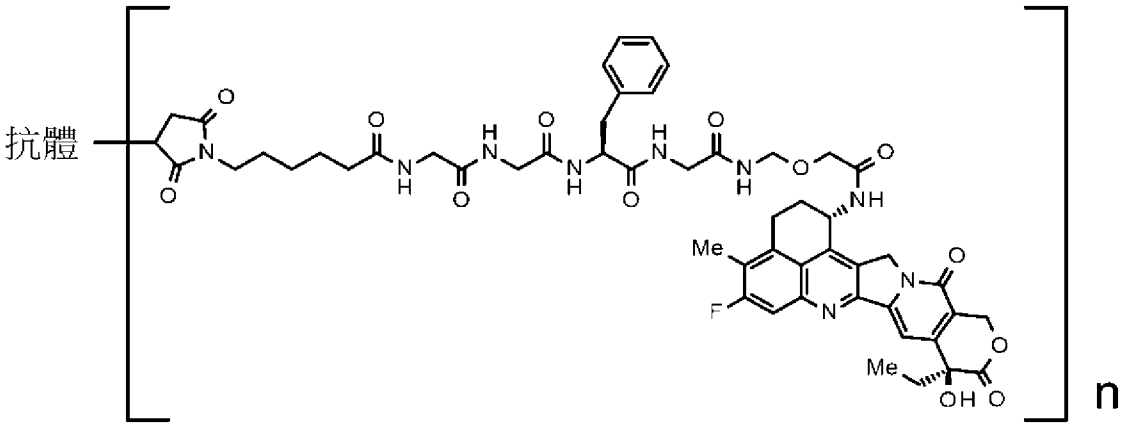
【0040】依喜替康為下式所示之具有抗腫瘤效果的喜樹鹼(camptothecin)衍生物。

【0041】



【0042】本發明中所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物亦可以下式表示。

【0043】



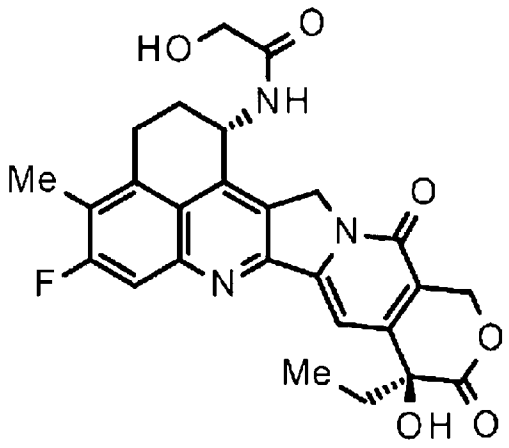
【0044】此處，抗體為抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段(較佳為抗 CDH6 抗體)，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而結合(以式中之括弧內所示結構所表示的各個藥物連接子透過硫醚鍵而與前述抗體結合)。又，n 與所謂的平均藥物結合數(DAR； Drug-to-Antibody Ratio)同意義，表示每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數。

【0045】於本說明書中，所謂「平均藥物結合

數」，亦稱為藥物抗體比(Drug-to-Antibody Ratio(DAR))，意指抗體-藥物結合物之組成物中的對於抗體1分子而結合之藥物(或藥物連接子)的平均數。於幾個實施形態中，抗CDH6抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(亦稱為R-DXd或DS-6000a)。

【0046】本發明中使用之抗CDH6抗體-藥物結合物，連接子部分於移行至癌細胞內之後被切斷，游離出以下式所表示的化合物

【0047】



【0048】(以下，稱為化合物(A))。

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

【0050】拓樸異構酶I係藉由進行DNA之單股的切斷與再結合而變換DNA的高級結構(higher order structure)，且為參與DNA合成的酵素。所以，具有拓

樸異構酶 I 抑制作用的藥劑可藉由抑制 DNA 合成，而在細胞週期的 S 期(DNA 合成期)使細胞分裂停止，且藉由誘導因細胞凋亡所致的細胞死亡，而抑制癌細胞增殖。再者，本發明中使用之抗體-藥物結合物亦已知具有旁觀者(bystander)抗腫瘤效果(Suzuki H, et al., Molecular Cancer Therapeutics, (2024) 23(3):257-271)。

【0051】此旁觀者抗腫瘤效果，係藉由本發明中使用之抗體-藥物結合物內化至標的表現癌細胞之後，游離出上述化合物，對於並未表現標的之近鄰的癌細胞亦造成抗腫瘤效果而發揮。

【0052】此旁觀者抗腫瘤效果即使於本發明中之抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而使用之情形，亦發揮優異的抗腫瘤效果。

【0053】就抗 CDH6 抗體-藥物結合物之其他的例子而言，若為使抗腫瘤化合物透過連接子結構部分與抗 CDH6 抗體結合而成者，則不特別限定，但可舉出例如 CUSP06、BSI-709、國際公開 2023/102875 或國際公開 2023/104188 中記載者等。

【0054】3.抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗體

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體可源自於任一物種，但較佳為源自人類、大鼠、小鼠、及兔的抗 CDH6 抗體。抗 CDH6 抗體源自人類以外的物種之情形，較佳為使用周知技術而嵌合化或人類化。本發明之抗 CDH6 抗體可為多株抗體，亦可為單株抗體，但較佳為單株抗體。

【0055】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較佳為具有能以癌細胞為標的之性質者，較佳為具備可辨識癌細胞之特性、可與癌細胞結合之特性、被攝入至癌細胞內而內化之特性、及/或對於癌細胞之殺細胞活性等者。

【0056】抗體對癌細胞的結合性可使用流式細胞分析技術來確認。抗體對癌細胞內的攝入可使用以下(1)、(2)或(3)來確認。(1)使用會與治療抗體結合之二次抗體(螢光標識)而以螢光顯微鏡將被攝入至細胞內的抗體可視化之分析(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)。(2)使用會與治療抗體結合之二次抗體(螢光標識)而測定被攝入至細胞內的螢光量之分析(Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004)。(3)Mab-ZAP 分析，其係使用會與治療抗體結合之免疫毒素，若被攝入至細胞內則毒素被釋出而抑制細胞增殖(Bio Techniques 28:162-165, January 2000)。就免疫毒素而言，亦能夠使用白喉毒素的催化活性區(catalytic region)與蛋白質 G 之重組複合蛋白質。

【0057】抗體的抗腫瘤活性，在活體外可藉由測定細胞增殖之抑制活性來確認。例如，可培養過度表現抗體之標的蛋白質的癌細胞株，以各種濃度對培養系添加抗體，測定對於病灶形成、群落形成及球形體(spheroid)增殖之抑制活性。在活體內，則例如藉由對經移植高度表現標的蛋白質之癌細胞株的裸鼠投予抗

體，且測定癌細胞的變化，而可確認抗腫瘤活性。

【0058】較佳為抗體本身具有抗腫瘤效果，但抗體-藥物結合物由於已結合會發揮抗腫瘤效果的化合物，因此抗體本身的抗腫瘤效果並非必要。從使抗腫瘤性化合物的細胞毒性(cytotoxicity)於癌細胞中特異性/選擇性地發揮之目的來看，抗體具有內化而移行至癌細胞內之性質為重要的且較佳。

【0059】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，可藉由習知手段取得。例如，可藉由使用此領域中通常實施的方法，將為抗原之多肽對動物進行免疫，且採集、純化活體內所產生的抗體而獲得。抗原的來源並不限於人類，亦可將源自小鼠、大鼠等人類以外的動物之抗原對動物進行免疫。於此情形，藉由試驗會與所取得之異種抗原結合的抗體和人類抗原之交叉性，而可篩選能夠應用於人類之疾病的抗體。

【0060】又，亦可依照習知方法(例如，Kohler and Milstein, Nature (1975) 256, p.495-497；Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，藉由使會產生對抗抗原之抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，而建立融合瘤，獲得單株抗體。

【0061】再者，抗原可藉由將編碼抗原蛋白質之基因利用基因操作來使宿主細胞產生而獲得。具體而言，製作能夠表現抗原基因之載體，將其導入宿主細胞而使該基因表現，且純化表現之抗原即可。藉由使用將上述

利用基因操作而得之抗原表現細胞、或者是表現抗原之細胞株對動物進行免疫的方法，亦可取得抗體。

【0062】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較佳為以使對於人類之異種抗原性降低等作為目的而經人為性地改變之基因重組型抗體，例如嵌合(Chimeric)抗體、人類化(Humanized)抗體，或較佳為僅具有源自人類之抗體的基因序列之抗體，亦即人類抗體。此等之抗體可使用既知方法來製造。

【0063】就嵌合抗體而言，可舉出抗體的可變區與恆定區互為異種之抗體，例如於源自人類的恆定區接合源自小鼠或大鼠之抗體的可變區而成之嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855,(1984))。

【0064】就人類化抗體而言，可舉出：對源自人類的抗體僅併入異種抗體的互補性決定區(CDR；complementarity determining region)而成之抗體(Nature(1986) 321, p.522-525)；藉由 CDR 移植法，對人類抗體除了移植異種抗體的 CDR 之序列以外，亦移植異種抗體之一部分框架的胺基酸殘基而成之抗體(國際公開第 90/07861 號)；使用基因轉換突變誘發(gene conversion mutagenesis)策略而人類化而成之抗體(美國專利第 5821337 號)。

【0065】就人類抗體而言，可舉出使用具有包含人類抗體的重鏈與輕鏈之基因的人類染色體片段之人類抗體產生小鼠而製作之抗體(參照 Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143；Kuroiwa, Y. et.

al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448；Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999；Tomizuka, K.et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727 等。)。或者，亦可舉出藉由自人類抗體庫所篩選之噬菌體展示而取得之抗體(參照 Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002)43 (7), p.2301-2308；Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002), 1(2), p.189-203；Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology(2002) 109(3), p.427-431 等。)。

【0066】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，可舉出較佳為會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的抗體。就該種抗 CDH6 抗體而言，可舉出例如國際公開第 2018/212136 號中所記載之抗體(H01L02、H02L02、H02L03、H04L02 等)。

所謂抗體會「與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合」，係指與 CDH6 的其他的細胞外域比較，該抗體會更強地結合 CDH6 的 EC3 域。

抗體的內化活性(內化能力)，例如可使用結合會抑制蛋白質合成之毒素(皂草素(saporin))而成的試藥(例如，抗大鼠 IgG 試藥 Rat-ZAP(ADVANCED TARGETING SYSTEMS)、抗人類 IgG 試藥 Hum-ZAP(ADVANCED

TARGETING SYSTEMS)等)來評價(參照國際公開第2018/212136號)。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗CDH6 抗體，較佳為經投予該抗體與皂草素標識抗大鼠IgG 抗體或皂草素標識抗人類 IgG 抗體的 CDH6 表現細胞之生存率(以抗體未添加時之細胞生存率為 100%的相對率所表示者)顯示 80%以下之抗體，更佳為顯示 70%以下之抗體，進一步更佳為顯示 60%以下之抗體。

【0067】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，較佳為包含下述重鏈以及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含選自由以下之(1)至(5)所組成之群組的任一者中記載之 CDRH1、CDRH2 及 CDRH3 的重鏈，該輕鏈係包含選自由以下之(6)～(9)所組成之群組的任一者中記載之 CDRL1、CDRL2 及 CDRL3 的輕鏈：(1)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、(2)由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、(3)由序列識別號 9 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、(4)由序列識別號 15 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 17 記載

之胺基酸序列構成的 CDRH3、及(5)由序列識別號 21 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3；(6)由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3、(7)由序列識別號 12 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3、(8)由序列識別號 18 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3、及(9)由序列識別號 24 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3。

【0068】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更佳為包含下述重鏈以及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2、及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3 的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2、及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的輕鏈。

【0069】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更佳為包含下述重鏈以及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 8 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2、及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3 的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2、及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的輕鏈。

【0070】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更佳為包含下述重鏈以及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 9 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 10 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2、及由序列識別號 11 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3 的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 12 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 13 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2、及由序列識別號 14 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的輕鏈。

【0071】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更佳為包含下述重鏈以及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 15 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 16 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2、及由序列識別號 17 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3 的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 18 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 19 記

載之胺基酸序列構成的 CDRL2、及由序列識別號 20 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的輕鏈。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體更佳為包含下述重鏈以及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 21 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 22 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2、及由序列識別號 23 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3 的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 24 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 25 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2、及由序列識別號 26 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的輕鏈。

【0072】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，可舉出進一步更佳為包含下述之重鏈以及輕鏈的任意之組合而成的抗體，該重鏈係包含選自由以下之(1)至(3) 所組成之群組的任一者中記載之重鏈可變區的重鏈，該輕鏈係包含選自由以下之(4)至(6)所組成之群組的任一者中記載之輕鏈可變區的輕鏈：(1)序列識別號 28、31 或 34 記載之胺基酸序列、(2)對於上述(1)之胺基酸序列具有至少 95%以上之同一性的胺基酸序列(較佳為對於各 CDR 序列以外的框架區之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列)、及(3)在上述(1)之胺基酸序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列；(4)序列識別號 37 或 40 記載之胺基酸序列、(5)對於上述(4)之胺基酸序列具有至少 95%以上之同一性的胺基酸序列(較佳為對於各 CDR 序列以

外的框架區之序列具有至少 95%以上之序列同一性的胺基酸序列)、及(6)在上述(4)之胺基酸序列中有 1 或數個胺基酸缺失、取代或附加的胺基酸序列。

【0073】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體，可舉出進一步更佳為包含下述重鏈及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含序列識別號 28 所示之重鏈可變區胺基酸序列的重鏈、包含序列識別號 31 所示之重鏈可變區胺基酸序列的重鏈、或包含序列識別號 34 所示之重鏈可變區胺基酸序列的重鏈，該輕鏈係包含序列識別號 37 所示之輕鏈可變區胺基酸序列的輕鏈或包含序列識別號 40 所示之輕鏈可變區胺基酸序列的輕鏈。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含下述重鏈及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 28 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的輕鏈。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含下述重鏈及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 31 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的輕鏈。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗

CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含下述重鏈及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 34 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 37 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的輕鏈。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含下述重鏈及輕鏈而成的抗體，該重鏈係包含由序列識別號 31 記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區的重鏈，該輕鏈係包含由序列識別號 40 記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的輕鏈。

【0074】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體；或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失的抗體。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 32 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體；或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失的抗體。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 35 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別

號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體；或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失的抗體。

本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗 CDH6 抗體進一步更佳為：抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 32 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 41 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體；或該抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失的抗體。

能夠藉由組合與上述之重鏈胺基酸序列及輕鏈胺基酸序列顯示高同一性之序列，而選擇與上述之各抗體具有同等生物活性的抗體。此種同一性，一般而言為 80%以上之同一性，較佳為 85%以上之同一性，更佳為 90%以上之同一性，進一步更佳為 95%以上之同一性，最佳為 99%以上之同一性。

【0075】二種類之胺基酸序列間的同一性，可藉由使用 Clustal W 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)的系統內定參數(default parameter)，使序列對齊而決定。

【0076】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的抗體亦包含抗體之修飾體。該修飾體，係意指對本發明中之抗體施予化學性或生物學性的修飾而成者。化學性的修飾體包含具有對胺基酸骨架化學部分之鍵結、

對 N-鍵結或 O-鍵結碳水化物鏈的化學部分之鍵結的化學修飾體等。生物學性的修飾體包含經轉譯後修飾(例如，N-鍵結或 O-鍵結型糖鏈之附加、N 末端或 C 末端之加工處理、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化等)者、藉由使用原核生物宿主細胞使其表現而於 N 末端附加有甲硫胺酸殘基者等。又，為了使本發明中之抗體或抗原能夠檢測或單離而經標識者，例如酵素標識體、螢光標識體、親和性標識體，也包含在該修飾體之意義中。此種本發明中之抗體的修飾體，對抗體之安定性及血中滯留性的改善、抗原性的減輕、抗體或抗原的檢測或單離等有用。

【0077】又，能夠藉由調節與本發明中之抗體結合之糖鏈修飾(糖苷化(glycosylation)、脫岩藻糖(fucose)化等)，而增強抗體依賴性細胞毒殺活性。就抗體之糖鏈修飾的調節技術而言，已知國際公開第 99/54342 號、國際公開第 00/61739 號、國際公開第 02/31140 號、國際公開第 2007/133855 號、及國際公開第 2013/120066 號等，但並不限於此等。

本發明中之抗體亦包含該糖鏈修飾經調節之抗體。

【0078】再者，已知哺乳類培養細胞所生產之抗體，其重鏈之羧基末端的離胺酸殘基缺失(Journal of Chromatography A, 705: 129-134(1995))，又已知同樣地重鏈羧基末端的甘胺酸、離胺酸之 2 胺基酸殘基缺失，且新位於羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化(Analytical Biochemistry, 360: 75-83(2007))。但是，此等之重鏈序

列的缺失及修飾對抗體的抗原結合能力及效應子功能(補體之活性化或抗體依賴性細胞毒殺作用等)並不造成影響。是以，本發明中之抗體亦包含該受到修飾的抗體及該抗體之功能性片段，亦包含於重鏈羧基末端有 1 或 2 個胺基酸缺失的缺失體、及經醯胺化的該缺失體(例如，羧基末端部位的脯胺酸殘基經醯胺化的重鏈)等。但是，只要保持抗原結合能力及效應子功能，本發明中之抗體的重鏈之羧基末端的缺失體並不限於上述種類。

構成本發明中之抗體的 2 條重鏈，可為選自包含完全長及上述缺失體之群組的重鏈之任意一種，亦可為組合任意二種而成者。各缺失體之量比會受到產生本發明中之抗體的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但本發明中之抗體，可舉出較佳為在 2 條重鏈雙方羧基末端的 1 個胺基酸殘基缺失者。

本發明中之抗體的重鏈羧基末端之缺失的胺基酸，可舉出較佳為離胺酸殘基。

【0079】就本發明中之抗體的同型而言，可舉出例如 IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)等，但可舉出較佳為 IgG1、IgG2 或 IgG4。

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

序列識別號 30 所示之 hH02 重鏈全長胺基酸序列

中，由第 1～19 號之胺基酸殘基構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 20～141 號之胺基酸殘基構成的胺基酸序列為可變區，由第 142～471 號之胺基酸殘基構成的胺基酸序列為恆定區。

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

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

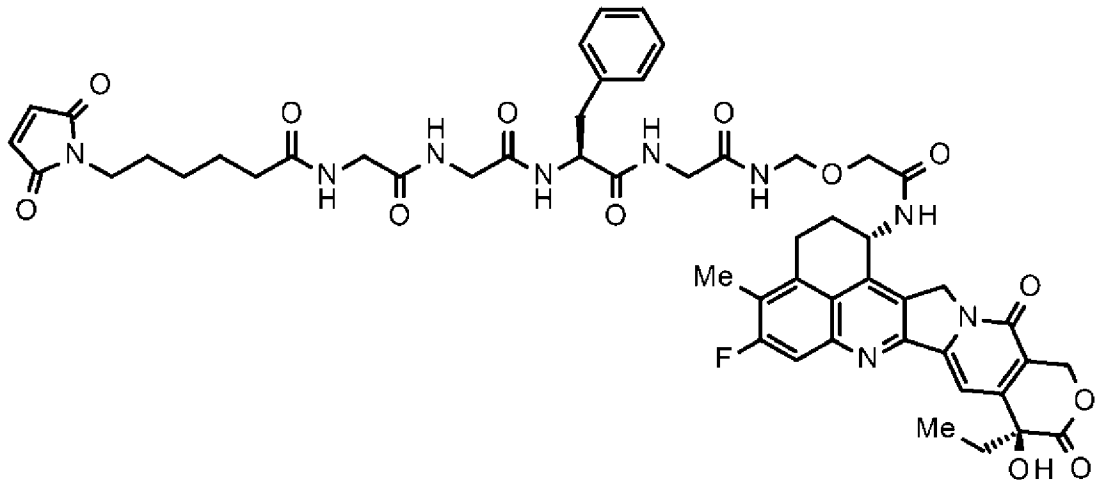
序列識別號 39 所示之 hL03 輕鏈全長胺基酸序列中，由第 1～20 號之胺基酸殘基構成的胺基酸序列為訊息序列，由第 21～128 號之胺基酸殘基構成的胺基酸序列為可變區，由第 129～233 號之胺基酸殘基構成的胺基酸序列為恆定區。

【0080】

4.抗 CDH6 抗體-藥物結合物之製造

本發明中之抗 CDH6 抗體-藥物結合物之製造所使用的藥物連接子中間體，係以下式表示。

【0081】



【0082】上述藥物連接子中間體可以所謂 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4': 6,7]吲咔并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺之化學名表示，且可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號、及國際公開第 2019/044947 號等之記載來製造。

【0083】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可藉由使前述藥物連接子中間體與具有硫醇基(或亦稱為硫氫基)的抗 CDH6 抗體反應而製造。

【0084】具有硫氫基的抗 CDH6 抗體，可藉由所屬技術領域中具有通常知識者周知的方法獲得(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996))。例如，可藉由相對於每 1 個抗體內鏈間雙硫鍵使用 0.3 至 3 莫耳當量之參

(2-羧基乙基)膦鹽酸鹽(TCEP)等還原劑，在含乙二胺四乙酸(EDTA)等螯合劑的緩衝液中，使其與抗 CDH6 抗體反應，而獲得抗體內鏈間雙硫鍵經部分或者是完全地還原之具有硫氫基的抗 CDH6 抗體。

【0085】進而，可對每 1 個具有硫氫基的抗 CDH6 抗體，使用 2 至 20 莫耳當量之藥物連接子中間體，而製造每 1 個抗 CDH6 抗體有 2 個至 8 個藥物結合的抗 CDH6 抗體-藥物結合物。

【0086】所製造之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的每一分子抗體之平均藥物結合數的算出，例如可藉由以下方法進行：藉由測定 280nm 及 370nm 之二波長中的抗體-藥物結合物與其結合前驅體之 UV 吸光度來算出的方法(UV 法)；或以還原劑處理抗體-藥物結合物，且藉由 HPLC 測定來定量所得之各片段而算出的方法(HPLC 法)。

【0087】抗體與藥物連接子中間體的結合、及抗體-藥物結合物的每一分子抗體之平均藥物結合數的算出，可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號、國際公開第 2018/135501 號、及國際公開第 2018/212136 號等之記載來實施。

【0088】於某實施形態中，本發明中所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體分子之藥物連接子的平均結合數，較佳為 1 至 10，更佳為 2 至 8，進一步更佳為 5 至 8，進一步更佳為 7 至 8，進一步更佳為 7.5

至 8，進一步更佳為約 8。於其他的實施形態中，本發明中所使用的抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體分子之藥物或所結合之藥物連接子的數目，較佳為 2 至 8 之範圍內的整數，更佳為 2、4、6 或 8，進一步更佳為 8。抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可參考國際公開第 2018/212136 號等之記載來製造。

【0089】

5.缺氧誘導因子-2α(HIF-2α)抑制劑

於本發明中，所謂「HIF-2α 活性」，係表示藉由 HIF-2α 所媒介之生理學上及/或生物學上的活性，可舉出例如藉由 HIF-2α 所媒介之基因轉錄的活性等。

【0090】於本發明中，所謂「HIF-2α 抑制劑」，係表示會延遲、降低、變更、完全除去及/或妨礙 HIF-2α 活性(例如，HIF-2α 之轉錄活性)的藥劑。本發明中的 HIF-2α 抑制劑若為具有上述性質之藥劑，則不特別被限制，但可為低分子化合物、抗體、抗體之功能性片段、融合蛋白質、免疫黏附素(immunoadhesin)、核酸、寡核苷酸、適體或多肽，較佳為低分子化合物。於本發明中，低分子化合物較佳為分子量為 1000 以下之有機化合物，更佳為分子量為 900 以下，進一步更佳為分子量為 800 以下，進一步更佳為分子量為 700 以下，進一步更佳為分子量為 600 以下，進一步更佳為分子量為 500 以下，進一步更佳為分子量為 50 至 500，進一步較佳為分子量為 100 至 500。

【0091】本發明中的 HIF-2α 抑制劑，可舉出較佳為

貝珠替凡(亦有時稱為 Belzutifan、MK-6482、PT2977、或貝組替凡)、NKT2152(例如，參照後述文獻 A)、DFF332(例如，參照後述文獻 B)、AB521(例如，參照後述文獻 C)、BPI-452080(例如，參照後述文獻 D)、PT2385 或者是 PT2399、或彼等之藥學上容許之鹽。更佳為：HIF-2α 抑制劑可舉出貝珠替凡、NKT2152、DFF332 或者是 AB521、BPI-452080、或彼等之藥學上容許之鹽。進一步更佳為：HIF-2α抑制劑可舉出貝珠替凡或者是 NKT2152、或其藥學上容許之鹽。進一步更佳為：HIF-2α抑制劑可舉出貝珠替凡、或其藥學上容許之鹽。

【0092】A：A Study of NKT2152, a HIF2α Inhibitor, in Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma，[線上]，2021 年 11 月 15 日(第一次刊登)，National Library of Medicine(National Instututes of Health)，[2023 年 2 月 10 日檢索]，網際網路<URL:clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05119335>

B：DFF332 as a Single Agent and in Combination With Everolimus & Immuno-Oncology Agents in Advanced/Relapsed Renal Cancer & Other Malignancies，[線上]，2021 年 5 月 20 日(第一次刊登)，National Library of Medicine(National Instututes of Health)，[2023 年 2 月 10 日檢索]，網際網路<URL:clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04895748>

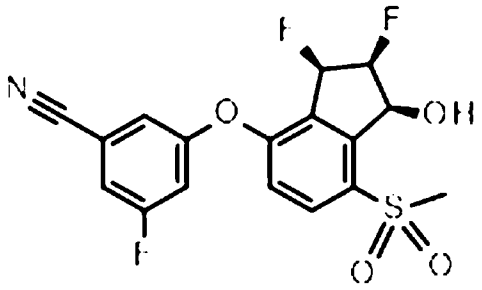
C：A Phase 1 Study of AB521 in Renal Cell

Carcinoma and Other Solid Tumors(ARC-20)，[線上]，2022 年 9 月 10 日(第一次刊登)，National Library of Medicine(National Instututes of Health)，[2023 年 2 月 10 日檢索]，網際網路 <URL:clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05536141>

D：Wang et al., Cancer Res (2023) 83 (7_Supplement):494.

【0093】貝珠替凡表示以後述式所表示的化合物(非專利文獻 3)。

【0094】



【0095】本發明中使用之 HIF-2α 抑制劑的「藥學上容許之鹽」，可為酸附加鹽與鹼附加鹽之任一者。就酸附加鹽而言，可舉出例如樟磺酸鹽(camsilate)(樟腦磺酸鹽)、甲磺酸鹽(mesilate)(甲烷磺酸鹽)、三氟甲磺酸鹽、及乙磺酸鹽等低級烷磺酸鹽；甲苯磺酸鹽(tosylate)(對甲苯磺酸鹽)、及苯磺酸鹽等芳基磺酸鹽；磷酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、及硫酸鹽等無機酸鹽；鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、及氫氟酸鹽等氫鹵酸鹽；醋酸鹽、蘋果酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、及馬來酸鹽等有機酸鹽；以及鳥胺

酸鹽、麩胺酸鹽、及天冬胺酸鹽等胺基酸鹽。就鹼附加鹽而言，可舉出例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等鹼土類金屬鹽；銨鹽等無機鹽；二苄基胺鹽、味啉鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡糖胺(N-methylglucamine)鹽、二乙胺鹽、三乙胺鹽、環己胺鹽、二環己胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-N-(2-苯基乙氧基)胺鹽、哌啉鹽、四甲基銨鹽、參(羥甲基)胺基甲烷鹽等有機胺鹽；精胺酸鹽等胺基酸鹽。

【0096】又，本發明中使用之 HIF-2α 抑制劑及其藥學上容許之鹽有時亦作為溶媒合物而存在，此等之溶媒合物也包含在本發明中使用之 HIF-2α 抑制劑及其藥學上容許之鹽中。

【0097】本發明之醫藥組成物可作為包含藥學上可容許之載劑、稀釋劑、助溶劑、乳化劑、保存劑、輔助劑等之藥學的組成物來投予。「藥學上可容許之載劑」等，可因應對象疾病的種類或藥劑的投予形態，而從廣泛範圍來適當選擇。就「藥學上可容許之載劑」等而言，可舉出例如經滅菌的液體。此處，液體包含例如水及油(石油、動物起源、植物起源、或合成起源之油)。油可為例如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。於上述藥學的組成物被靜脈內投予之情形，水更有代表性。作為前述液體，食鹽水溶液、以及右旋糖水溶液及甘油水溶液，亦可特別使用來用於注射用溶液。適當的藥學的賦形劑，可從此領域中習知者來適當選擇。

適當的「藥學上可容許之載劑」等的例子，係記載於 E. W. Martin 所著的「Remington's Pharmaceutical Sciences」。其處方係對應於投予態樣。投予方法可適當選擇，但例如可進行注射投予，可採用局部注入、腹腔內注入、選擇性靜脈內注入、靜脈注射、皮下注射、臟器灌流液注入等。投予可為例如藉由注入或一次全劑量注射(bolus injection)者。又，注射用的溶液可使用包含鹽溶液、葡萄糖溶液、或鹽水和葡萄糖溶液的混合物、各種緩衝液等之載劑而製劑化。又，亦可以如以粉末狀態來製劑化，且於使用時與前述液體載劑混合而調製注射液之方式進行。於特定之較佳的實施形態中，本發明中所使用的醫藥組成物之投予，係藉由注入者。非經口性投予為較佳的投予途徑。

【0098】關於其他的投予方法，亦可與製劑開發一起來適當選擇。例如，於經口投予之情形，可應用經口液劑或散劑、丸劑、膠囊劑及錠劑等。於經口液劑之情形，可作為如懸浮劑及糖漿劑等的經口液體調製物，而使用水、蔗糖、山梨醇、果糖等醣類、聚乙二醇等二醇類、芝麻油、大豆油等油類、對羥基苯甲酸烷基酯等防腐劑、草莓風味、薄荷等風味劑類等來製造。散劑、丸劑、膠囊劑及錠劑，可使用乳糖、葡萄糖、蔗糖、甘露醇等賦形劑、澱粉、海藻酸鈉等崩散劑、硬脂酸鎂、滑石等滑澤劑、聚乙烯醇、羥丙基纖維素、明膠等結合劑、脂肪酸酯等表面活性劑、甘油等塑化劑等來製劑化。於所謂容易投予的觀點，錠劑及膠囊劑為佳的單位

投予形態。於製造錠劑或膠囊劑之際，係使用固體之製劑載劑。

【0099】

6.醫藥

以下，針對本發明中之特徵為抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑組合而進行投予的醫藥組成物及治療方法進行說明。

本發明包含：組合HIF-2α抑制劑而使用之包含抗CDH6抗體-藥物結合物的醫藥組成物、或與HIF-2α抑制劑組合而進行投予之包含抗CDH6抗體-藥物結合物的醫藥組成物。

【0100】本發明之醫藥組成物及治療方法，可以是特徵為抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑作為有效成分而被各別包含在不同的製劑中，且於同時(若為所屬技術領域中具有通常知識者，則當然應可理解「於同時」有為「於幾乎同時」之情形亦有為非「於幾乎同時」之情形。)、或於不同的時間進行投予者，也可以是特徵為抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑作為有效成分而包含在單一製劑中且進行投予者。

【0101】又，本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可於本發明中使用之HIF-2α抑制劑中，將2種類以上組合而進行投予。

【0102】本發明之醫藥組成物及治療方法，可使用於用以治療癌症，較佳為可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢

漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症所組成之群組的至少一個，更佳為可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤及神經母細胞瘤所組成之群組的至少一個，進一步更佳為可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌及卵巢黏液性腫瘤所組成之群組的至少一個癌症，進一步更佳為可使用於用以治療選自由腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌所組成之群組的至少一個癌症。

【0103】與逢希伯-林道症候群有關連的癌症，較佳為與逢希伯-林道症候群有關連的腎細胞癌、與逢希伯-林道症候群有關連的中樞神經系統血管母細胞瘤或與逢希伯-林道症候群有關連的胰臟神經內分泌腫瘤，更佳為與逢希伯-林道症候群有關連的腎細胞癌(該腎細胞癌

無須立即手術)、與逢希伯-林道症候群有關連的中樞神經系統血管母細胞瘤(該中樞神經系統血管母細胞瘤無須立即手術)或與逢希伯-林道症候群有關連的胰臟神經內分泌腫瘤(該胰臟神經內分泌腫瘤無須立即手術)。

本發明之醫藥組成物及治療方法，可使用於用以治療具有 VHL 基因之變異的癌症，較佳為可使用於用以治療腎細胞癌、腎透明細胞癌或乳突狀腎細胞癌(該腎細胞癌、腎透明細胞癌或乳突狀腎細胞癌具有 VHL 基因之變異)。

本發明之醫藥組成物及治療方法，可使用於用以治療不具有 VHL 基因變異的癌症，較佳為可使用於用以治療腎細胞癌、腎透明細胞癌或乳突狀腎細胞癌(該腎細胞癌、腎透明細胞癌或乳突狀腎細胞癌不具有 VHL 基因之變異)。

所謂 VHL 基因，係編碼逢希伯-林道(von Hippel-Lindau)腫瘤抑制因子(亦稱為 pVHL)之基因。

【0104】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可較佳地使用於癌症中確認有 CDH6 表現之情形。有無 CDH6 之腫瘤標記，係例如可藉由自癌症患者採集腫瘤組織，且將經福馬林固定石蠟包埋的檢體(FFPE)，以利用免疫組織化學(IHC)法、流式細胞儀、西方墨點法等之基因產物(蛋白質)層級的檢查、或以利用原位雜交法(ISH)、定量 PCR 法(q-PCR)、微陣列分析等之基因轉錄層級的檢查來確認，或者亦可自癌症患者採集無細胞血中循環腫瘤 DNA(ctDNA)，藉由使用次世代定序

(NGS)等方法的檢查來確認。

【0105】本發明之醫藥組成物及治療方法可較佳地對於哺乳動物使用，但更佳為可對於人類使用。

【0106】本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果，係例如可藉由製作對被檢動物移植癌細胞而成的模型，且測定藉由施予本發明之醫藥組成物及治療方法所獲得的腫瘤體積減少或延命效果來確認。然後，可藉由與以本發明中使用之抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑各自的單獨投予之抗腫瘤效果進行比較，而確認本發明中使用之抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的併用效果。

【0107】又，本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果，可於臨床試驗中，藉由固體腫瘤的療效評價標準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST))評價法、WHO 評價法、Macdonald 評價法、體重測定、及其他的手法來確認，可藉由完全緩解 (Complete response；CR)、部分緩解 (Partial response；PR)、惡化 (Progressive disease；PD)、客觀緩解率 (Objective Response Rate；ORR)、緩解持續時間 (Duration of response；DoR)、無進展生存期 (Progression-Free Survival；PFS)、總生存期 (Overall Survival；OS)等指標來判定。

【0108】可藉由上述方法，而針對本發明之醫藥組成物及治療方法的抗腫瘤效果，確認相對於既存之癌症治療用醫藥組成物及治療方法的優位性。

【0109】本發明之醫藥組成物及治療方法，可延遲癌細胞的成長，抑制增殖，進而破壞癌細胞。藉由此等之作用，可於癌症患者達成自癌症造成之症狀的解脫、或 QOL 的改善，且保護癌症患者的生命而達成治療效果。即便未到達破壞癌細胞之情形，亦可藉由抑制或控制癌細胞增殖，而於癌症患者一面達成更高的 QOL 並達成更長期的生存。

【0110】本發明之醫藥組成物，除了對於患者作為全身療法而應用以外，還可局部性地應用於癌組織而獲得治療效果。

【0111】本發明之醫藥組成物，可包含 1 種以上之藥學上適合性的成分而投予。藥學上適合性的成分，可因應本發明中使用之抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的投予量或投予濃度等，而自此領域中所通常使用的製劑添加物、其他來適當選擇而應用。例如，本發明中使用之抗體-藥物結合物，可作為包含組胺酸緩衝劑等緩衝劑、蔗糖或海藻糖等賦形劑、以及聚山梨醇酯 80 或 20 等界面活性劑的醫藥組成物來投予。包含本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，較佳為可作為注射劑來使用，更佳為可作為水性注射劑或冷凍乾燥注射劑來使用，進一步更佳為可作為冷凍乾燥注射劑來使用。

【0112】包含本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物為水性注射劑之情形，較佳為可以適當的稀釋液稀釋之後點滴投予至靜脈內。就稀釋液而

言，可舉出葡萄糖溶液或生理食鹽水等，可舉出較佳為葡萄糖溶液，可舉出更佳為5%葡萄糖溶液。

【0113】包含本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物為冷凍乾燥注射劑之情形，較佳為可藉由注射用水來溶解之後，將需要量以適當的稀釋液稀釋之後點滴投予至靜脈內。就稀釋液而言，可舉出葡萄糖溶液或生理食鹽水等，可舉出較佳為葡萄糖溶液，可舉出更佳為5%葡萄糖溶液。

【0114】就可為了投予本發明之醫藥組成物而使用的導入途徑而言，可舉出例如靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、及腹腔內之途徑，可舉出較佳為靜脈內之途徑。

【0115】本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可對於人類以 1～180 天 1 次的間隔來投予，較佳為可以 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週、6 週、7 週、8 週、9 週或 10 週 1 次的間隔來投予，更佳為可以 3 週或 4 週 1 次的間隔來投予，進一步更佳為可以 3 週 1 次的間隔來投予。

又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可每 1 次以約 0.001～100mg/kg 的投予量來投予，較佳為可每 1 次以約 0.1～約 15mg/kg、更佳為以約 0.5～約 12mg/kg、進一步更佳為以約 1.0～約 10mg/kg、進一步更佳為以約 1.6～約 9.6mg/kg、進一步更佳為以約 4.8～約 8.0mg/kg 來投予。

又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可每 1 次以約 0.1、約 0.2、約 0.3、約 0.4、約 0.5、約

0.6、約 0.7、約 0.8、約 0.9、約 1.0、約 1.1、約 1.2、約 1.3、約 1.4、約 1.5、約 1.6、約 1.7、約 1.8、約 1.9、約 2.0、約 2.1、約 2.2、約 2.3、約 2.4、約 2.5、約 2.6、約 2.7、約 2.8、約 2.9、約 3.0、約 3.1、約 3.2、約 3.3、約 3.4、約 3.5、約 3.6、約 3.7、約 3.8、約 3.9、約 4.0、約 4.1、約 4.2、約 4.3、約 4.4、約 4.5、約 4.6、約 4.7、約 4.8、約 4.9、約 5.0、約 5.1、約 5.2、約 5.3、約 5.4、約 5.5、約 5.6、約 5.7、約 5.8、約 5.9、約 6.0、約 6.1、約 6.2、約 6.3、約 6.4、約 6.5、約 6.6、約 6.7、約 6.8、約 6.9、約 7.0、約 7.1、約 7.2、約 7.3、約 7.4、約 7.5、約 7.6、約 7.7、約 7.8、約 7.9、約 8.0、約 8.1、約 8.2、約 8.3、約 8.4、約 8.5、約 8.6、約 8.7、約 8.8、約 8.9、約 9.0、約 9.1、約 9.2、約 9.3、約 9.4、約 9.5、約 9.6、約 9.7、約 9.8、約 9.9、約 10.0、約 10.1、約 10.2、約 10.3、約 10.4、約 10.5、約 10.6、約 10.7、約 10.8、約 10.9、約 11.0、約 11.1、約 11.2、約 11.3、約 11.4、約 11.5、約 11.6、約 11.7、約 11.8、約 11.9、約 12.0mg/kg 或彼等以上來投予。

【0116】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，較佳為可每 1 次以約 1.6mg/kg、約 3.2mg/kg、約 4.8mg/kg、約 5.4mg/kg、約 5.6mg/kg、約 6.4mg/kg、約 8.0mg/kg 或約 9.6mg/kg 來投予，更佳為可以約 3.2mg/kg、約 4.8mg/kg、約 5.4mg/kg、約 5.6mg/kg、約 6.4mg/kg、約 8.0mg/kg 或約 9.6mg/kg 來投予，進一步更佳為可以約 4.8mg/kg、約 5.4mg/kg、約 5.6mg/kg、約

6.4mg/kg 或約 8.0mg/kg 來投予。

【0117】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可每 1 次以 0.001～100mg/kg 的投予量來投予，較佳為可每 1 次以 0.1～15mg/kg、更佳為 0.5～12mg/kg、進一步更佳為 1.0～10mg/kg、進一步更佳 1.6～9.6mg/kg、進一步更佳為 4.8～8.0mg/kg 來投予。

【0118】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可每 1 次以 0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0mg/kg 或彼等以上來投予。

【0119】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，較佳為可每 1 次以 1.6mg/kg、3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg 或 9.6mg/kg 來投予，更佳為可以 3.2mg/kg、4.8mg/kg、

5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg 或 8.0mg/kg 來投予，進一步更佳為可以 4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg 或 8.0mg/kg 來投。又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，可每 1 次以約 5 至約 3000mg 的投予量來投予，較佳為可以約 10 至約 2000mg 的投予量來投予，更佳為可以約 100 至約 1500mg 的投予量來投予，進一步更佳為可以約 200 至約 1000mg 的投予量來投予。

【0120】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，較佳為可每 1 次以約 200mg、約 205mg、約 210mg、約 215mg、約 220mg、約 225mg、約 230mg、約 235mg、約 240mg、約 245mg、約 250mg、約 255mg、約 260mg、約 265mg、約 270mg、約 275mg、約 280mg、約 285mg、約 290mg、約 295mg、約 300mg、約 305mg、約 310mg、約 315mg、約 320mg、約 325mg、約 330mg、約 335mg、約 340mg、約 345mg、約 350mg、約 355mg、約 360mg、約 365mg、約 370mg、約 375mg、約 380mg、約 385mg、約 390mg、約 395mg、約 400mg、約 405mg、約 410mg、約 415mg、約 420mg、約 425mg、約 430mg、約 435mg、約 440mg、約 445mg、約 450mg、約 455mg、約 460mg、約 465mg、約 470mg、約 475mg、約 480mg、約 485mg、約 490mg、約 495mg、約 500mg、約 505mg、約 510mg、約 515mg、約 520mg、約 525mg、約 530mg、約 535mg、約 540mg、約 545mg、約 550mg、約 555mg、約 560mg、約 565mg、約 570mg、約 575mg、約 580mg、

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

【0121】又，本發明中使用之抗CDH6抗體-藥物結合物，較佳為可每1次以200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、

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

【0122】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的投予方案，亦可為例如 0.1mg/kg(3 週之間隔，以下稱「q3w」。)、0.2mg/kg(q3w)、0.3mg/kg(q3w)、

0.4mg/kg(q3w)、0.5mg/kg(q3w)、0.6mg/kg(q3w)、
0.7mg/kg(q3w)、0.8mg/kg(q3w)、0.9mg/kg(q3w)、
1.0mg/kg(q3w)、1.1mg/kg(q3w)、1.2mg/kg(q3w)、
1.3mg/kg(q3w)、1.4mg/kg(q3w)、1.5mg/kg(q3w)、
1.6mg/kg(q3w)、1.7mg/kg(q3w)、1.8mg/kg(q3w)、
1.9mg/kg(q3w)、2.0mg/kg(q3w)、2.1mg/kg(q3w)、
2.2mg/kg(q3w)、2.3mg/kg(q3w)、2.4mg/kg(q3w)、
2.5mg/kg(q3w)、2.6mg/kg(q3w)、2.7mg/kg(q3w)、
2.8mg/kg(q3w)、2.9mg/kg(q3w)、3.0mg/kg(q3w)、
3.1mg/kg(q3w)、3.2mg/kg(q3w)、3.3mg/kg(q3w)、
3.4mg/kg(q3w)、3.5mg/kg(q3w)、3.6mg/kg(q3w)、
3.7mg/kg(q3w)、3.8mg/kg(q3w)、3.9mg/kg(q3w)、
4.0mg/kg(q3w)、4.1mg/kg(q3w)、4.2mg/kg(q3w)、
4.3mg/kg(q3w)、4.4mg/kg(q3w)、4.5mg/kg(q3w)、
4.6mg/kg(q3w)、4.7mg/kg(q3w)、4.8mg/kg(q3w)、
4.9mg/kg(q3w)、5.0mg/kg(q3w)、5.1mg/kg(q3w)、
5.2mg/kg(q3w)、5.3mg/kg(q3w)、5.4mg/kg(q3w)、
5.5mg/kg(q3w)、5.6mg/kg(q3w)、5.7mg/kg(q3w)、
5.8mg/kg(q3w)、5.9mg/kg(q3w)、6.0mg/kg(q3w)、
6.1mg/kg(q3w)、6.2mg/kg(q3w)、6.3mg/kg(q3w)、
6.4mg/kg(q3w)、6.5mg/kg(q3w)、6.6mg/kg(q3w)、
6.7mg/kg(q3w)、6.8mg/kg(q3w)、6.9mg/kg(q3w)、
7.0mg/kg(q3w)、7.1mg/kg(q3w)、7.2mg/kg(q3w)、
7.3mg/kg(q3w)、7.4mg/kg(q3w)、7.5mg/kg(q3w)、
7.6mg/kg(q3w)、7.7mg/kg(q3w)、7.8mg/kg(q3w)、

7.9mg/kg(q3w)、8.0mg/kg(q3w)、8.1mg/kg(q3w)、8.2mg/kg(q3w)、8.3mg/kg(q3w)、8.4mg/kg(q3w)、8.5mg/kg(q3w)、8.6mg/kg(q3w)、8.7mg/kg(q3w)、8.8mg/kg(q3w)、8.9mg/kg(q3w)、9.0mg/kg(q3w)、9.1mg/kg(q3w)、9.2mg/kg(q3w)、9.3mg/kg(q3w)、9.4mg/kg(q3w)、9.5mg/kg(q3w)、9.6mg/kg(q3w)、9.7mg/kg(q3w)、9.8mg/kg(q3w)、9.9mg/kg(q3w)、10.0mg/kg(q3w)、10.1mg/kg(q3w)、10.2mg/kg(q3w)、10.3mg/kg(q3w)、0.4mg/kg(q3w)、10.5mg/kg(q3w)、10.6mg/kg(q3w)、10.7mg/kg(q3w)、10.8mg/kg(q3w)、10.9mg/kg(q3w)、11.0mg/kg(q3w)、11.1mg/kg(q3w)、11.2mg/kg(q3w)、11.3mg/kg(q3w)、11.4mg/kg(q3w)、11.5mg/kg(q3w)、11.6mg/kg(q3w)、11.7mg/kg(q3w)、11.8mg/kg(q3w)、11.9mg/kg(q3w)、或 12.0mg/kg(q3w)。

【0123】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的投予方案，較佳為 1.6mg/kg(q3w)、3.2mg/kg(q3w)、4.8mg/kg(q3w)、5.4mg/kg(q3w)、5.6mg/kg(q3w)、6.4mg/kg(q3w)、8.0mg/kg(q3w)、或 9.6mg/kg(q3w)，更佳為 3.2mg/kg(q3w)、4.8mg/kg(q3w)、5.4mg/kg(q3w)、5.6mg/kg(q3w)、6.4mg/kg(q3w)、或 8.0mg/kg(q3w)，進一步更佳為 4.8mg/kg(q3w)、5.4mg/kg(q3w)、5.6mg/kg(q3w)、6.4mg/kg(q3w)、或 8.0mg/kg(q3w)。

【0124】又，本發明中使用之抗 CDH6 抗體-藥物結合物的投予方案，較佳為 200mg(q3w)、205mg(q3w)、

210mg(q3w)、215mg(q3w)、220mg(q3w)、
225mg(q3w)、230mg(q3w)、235mg(q3w)、
240mg(q3w)、245mg(q3w)、250mg(q3w)、
255mg(q3w)、260mg(q3w)、265mg(q3w)、
270mg(q3w)、275mg(q3w)、280mg(q3w)、
285mg(q3w)、290mg(q3w)、295mg(q3w)、
300mg(q3w)、305mg(q3w)、310mg(q3w)、
315mg(q3w)、320mg(q3w)、325mg(q3w)、
330mg(q3w)、335mg(q3w)、340mg(q3w)、
345mg(q3w)、350mg(q3w)、355mg(q3w)、
360mg(q3w)、365mg(q3w)、370mg(q3w)、
375mg(q3w)、380mg(q3w)、385mg(q3w)、
390mg(q3w)、395mg(q3w)、400mg(q3w)、
405mg(q3w)、410mg(q3w)、415mg(q3w)、
420mg(q3w)、425mg(q3w)、430mg(q3w)、
435mg(q3w)、440mg(q3w)、445mg(q3w)、
450mg(q3w)、455mg(q3w)、460mg(q3w)、
465mg(q3w)、470mg(q3w)、475mg(q3w)、
480mg(q3w)、485mg(q3w)、490mg(q3w)、
495mg(q3w)、500mg(q3w)、505mg(q3w)、
510mg(q3w)、515mg(q3w)、520mg(q3w)、
525mg(q3w)、530mg(q3w)、535mg(q3w)、
540mg(q3w)、545mg(q3w)、550mg(q3w)、
555mg(q3w)、560mg(q3w)、565mg(q3w)、
570mg(q3w)、575mg(q3w)、580mg(q3w)、

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

960mg(q3w)、965mg(q3w)、970mg(q3w)、975mg(q3w)、980mg(q3w)、985mg(q3w)、990mg(q3w)、995mg(q3w)、或 1000mg(q3w)。

【0125】本發明中之 HIF-2α 抑制劑，可對於人類以 1～7 日 1～2 次的間隔來經口投予，較佳為可以 1 日 1 次、或 1 日 2 次的間隔來經口投予。又，本發明中使用之 HIF-2α 抑制劑，可每 1 次以 0.1mg～3000mg 的投予量來經口投予，較佳為可每 1 次以 2.5mg～600mg 的投予量來經口投予。又，本發明中之 HIF-2α 抑制劑，可對於人類以 1～180 日 1 次的間隔來點滴投予至靜脈內，較佳為可以 1 週、2 週、3 週、或 4 週 1 次的間隔來點滴投予至靜脈內。又，本發明中使用之 HIF-2α 抑制劑，可每 1 次以 0.1mg～3000mg 的投予量來點滴投予至靜脈內，較佳為可每 1 次以 10mg～100mg 的投予量來點滴投予至靜脈內。

【0126】本發明中使用之 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽之情形，可舉出以下述用法/用量投予之方法作為例子，但不限於此等。例如，可以貝珠替凡計，將每 1 次 5 至 1000mg 的投予量以 1 日 1 次、2 次、3 次、4 次或 5 次的間隔來投予。

【0127】就其他用法/用量而言，可以貝珠替凡計，將每 1 次 20 至 240mg 的投予量以 1 日 1 次的間隔來經口投予。

【0128】就其他用法/用量而言，可以貝珠替凡計，將每 1 次 20、40、80、120、160 或 240mg 的投予量(較

佳為 40、80、或 120mg)以 1 日 1 次的間隔來經口投予。

【0129】就其他用法/用量而言，可以貝珠替凡計，將每 1 次 120mg 的投予量以 1 日 1 次的間隔來經口投予。

【0130】就其他用法/用量而言，可以貝珠替凡計，將每 1 次 80mg 的投予量以 1 日 1 次的間隔來經口投予。

【0131】就其他用法/用量而言，可以貝珠替凡計，將每 1 次 40mg 的投予量以 1 日 1 次的間隔來經口投予。

【0132】本發明之醫藥組成物及治療方法，可進一步包含本發明中之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑以外的癌症治療劑。本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可與其他的癌症治療劑併用而投予，可藉此而增強抗腫瘤效果。以此種目的所使用之其他的癌症治療劑，可與本發明之醫藥組成物於同時(於幾乎同時)、分別地、或者是連續地投予至個體，亦可變更各自的投予間隔而投予。就此種癌症治療劑而言，若為具有抗腫瘤活性的藥劑，則不限定，但可舉出例如選自由下列所組成之群組的至少一個：伊利替康(Irinotecan、CPT-11)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶(Fluorouracil、5-FU)、吉西他濱(Gemcitabine)、卡培他濱(Capecitabine)、阿黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、絲裂黴素 C(Mitomycin C)、替加氟(Tegafur)/吉美嘧啶(Gimeracil)/奧替拉西(Oteracil)摻合劑、帕尼單抗(Panitumumab)、貝伐單抗

(Bevacizumab)、雷莫司單抗(Ramucirumab)、瑞格非尼(Regorafenib)、曲氟尿苷(Trifluridine)/替吡嘧啶(Tipiracil)摻合劑、吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、胺甲喋呤(Methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)、泰莫西芬(Tamoxifen)、托瑞米芬(Toremifene)、氟維司群(Fulvestrant)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、戈舍瑞林(Goserelin)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、助孕酮製劑(Progesterone formulation)、及拉帕替尼(Lapatinib)。

【0133】本發明之醫藥組成物及治療方法亦可與放射線療法組合使用。例如，癌症患者於接受藉由本發明之醫藥組成物的治療之前及/或後、或者於同時(於幾乎同時)接受放射線療法。

【0134】本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可作為與外科手術組合的輔助化學療法來使用。本發明之醫藥組成物，可以於外科手術之前使腫瘤的大小減少之目的而投予(稱為術前輔助化學療法、或新輔助療法(neoadjuvant therapy))，亦可以於外科手術後防止腫瘤復發之目的而投予(稱為術後輔助化學療法、或輔助療法)。本發明之醫藥組成物及治療方法，亦可作為維持療法或維護(maintenance)療法來使用。例如，以於初次化學療法後預防復發之目的而繼續接受治療。

【0135】本發明包含：一種疾病的治療方法，其特徵為 HIF-2α 抑制劑與本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物

組合而進行投予至須治療之個體。

本發明包含：用於與 HIF-2α 抑制劑組合之用途的本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物，其用於治療疾病。

本發明包含：與 HIF-2α 抑制劑組合的本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其用於製造治療疾病的醫藥。

本發明包含：含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的醫藥製品。

本發明包含：含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的組合醫藥。

本發明包含：含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑之藥學上的組合。

本發明包含：與 HIF-2α 抑制劑組合的本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物之用途，其用於治療疾病。

本發明包含：含有本案之抗 CDH6 抗體-藥物結合物及 HIF-2α 抑制劑的醫藥。

[實施例]

【0136】藉由以下所示之例而具體地說明本發明，但本發明並不限於此等。又，此等不在任何意義上被限定性地解釋。

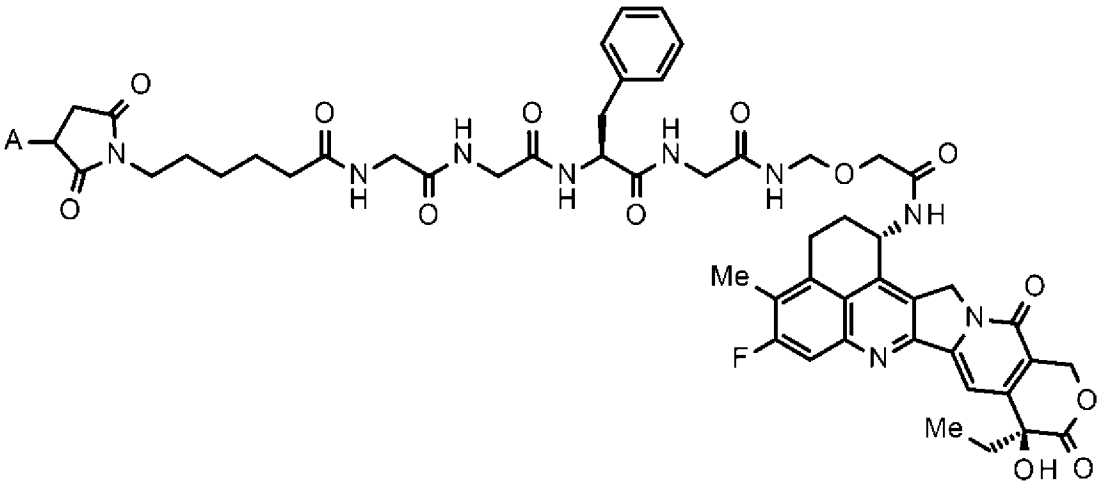
【0137】

製造例 1：抗 CDH6 抗體-藥物結合物之製造

依照國際公開第 2018/212136 號記載之製造方法，使用人類化抗 CDH6 抗體(包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基

酸序列構成的輕鏈而成的抗體)，製造下式所示之藥物連接子與抗 CDH6 抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物(以下，稱為「抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)」)

【0138】



【0139】(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)的 DAR 為 7.9。

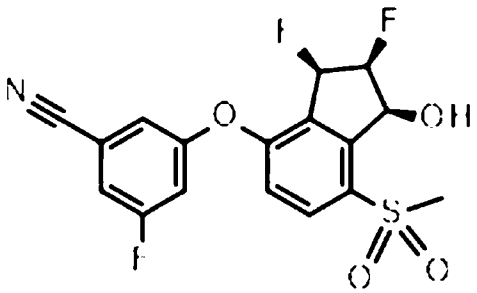
【0140】

製造例 2：化合物(B)之調製

依照論文 J. Med. Chem. 2019, 62, 6876-6893 記載之製造方法，

【0141】而製造下式所示之化合物(B)(貝珠替凡)。

【0142】



【0143】

實施例 1：抗腫瘤試驗(1)

小鼠：對實驗供應 6 週齡的雌 BALB/c 裸鼠(The Jackson Laboratory Japan, Inc.)。

【0144】測定/計算式：以電子式數位測徑器(CD-15CX、Mitutoyo Corp.)，於 1 週中測定腫瘤之長徑及短徑 2 次，計算腫瘤體積(mm^3)。計算式如以下所示。

【0145】

[數學式 1]

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

【0146】抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)係以 ABS 緩衝液(10mM 醋酸緩衝液(pH5.5)、5%山梨醇)稀釋，且將 10mL/kg 之液量進行尾靜脈內投予。貝珠替凡係懸浮於 10%二甲基亞碸、40%聚乙二醇 PEG300、5% Tween-80、45%生理食鹽水，且將 10mL/kg 之液量進行經口投予。

【0147】將由 ATCC(美國典型菌種保存中心(American Type Culture Collection))購入的人類腎臟癌株 786-O 細胞懸浮於 Matrigel®基底膜 Matrix，將 4×10^6 個細胞皮下移植至雌裸鼠的右體側部，於移植 31 日後實施隨機分組(第 0 天)。抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)係於第 0 天以 1mg/kg 之用量投予。貝珠替凡係 1 日 1 次，一週 5 次於 3 週中以 0.3mg/kg 之用量投予。設定各自的單劑與併用投予組、及作為對照組之 ABS 緩衝液投予組。

【0148】將抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝珠替凡的併用結果呈示於圖 14。圖 14 中，橫軸表示投予開始

後的天數，縱軸表示腫瘤體積。藉由以下所示之計算式而算出腫瘤增殖抑制率(Tumor Growth Inhibition、TGI)。

【0149】

[數學式 2]

TGI(%)=[1-(藥劑投予組的平均腫瘤體積/對照組的平均腫瘤體積)]×100

【0150】在貝珠替凡單劑投予的效果判定日(第 21 天)之腫瘤增殖抑制率(Tumor Growth Inhibition、TGI)為 29%。抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)的單劑投予所致的 TGI 為 43%。另一方面，在抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)與貝珠替凡的併用投予，則確認有比抗 CDH6 抗體-藥物結合物(1)的單劑投予及貝珠替凡的單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果(分別 P=0.0325 及 P=0.0028。藉由使用腫瘤體積之常用對數變換值的 Dunnett 檢定而算出)。又，腫瘤增殖抑制率比各自的單劑投予更高(TGI，68%)，顯示藉由併用而抗腫瘤效果會增強。又，藉由以下所示之計算式而算出以第 0 天的平均腫瘤體積為基線之第 21 天的平均腫瘤體積之變化率[與基線相比之變化(%)]，且呈示於圖 15。

【0151】

[數學式 3]

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

【0152】此外，將各組的與基線相比之變化(%)記載於表1。如圖15及表1所示，在併用投予組，如與基線相比之變化(%)為負值所示地，確認有伴隨消退(regression)之強力的併用效果。

【0153】[表1]

化合物	與基線相比之變化(%)
抗CDH6抗體-藥物結合物(1)	25
貝珠替凡	53
抗CDH6抗體-藥物結合物(1) + 貝珠替凡	-31

【0154】再者，在任一單劑及併用投予組中，並未確認有體重減少等特別明顯的發現。故，抗CDH6抗體-藥物結合物(1)及貝珠替凡之組合並不使毒性增加而使有效性增加。

[產業上利用之可能性]

【0155】由以上的實驗結果發現：本發明中之抗體-藥物結合物係藉由與HIF-2α抑制劑組合而進行投予，而顯示優異的抗腫瘤效果。

[序列表非關鍵詞文字]

【0156】

序列識別號1：人類CDH6 EC3之胺基酸序列

序列識別號2：chG019的CDRH1之胺基酸序列

序列識別號3：chG019的CDRH2之胺基酸序列

序列識別號4：chG019的CDRH3之胺基酸序列

序列識別號5：chG019的CDRL1之胺基酸序列

序列識別號 6：chG019 的 CDRL2 之胺基酸序列

序列識別號 7：chG019 的 CDRL3 之胺基酸序列

序列識別號 8：rG019 的 CDRH2 之胺基酸序列

序列識別號 9：rG055 的 CDRH1 之胺基酸序列

序列識別號 10：rG055 的 CDRH2 之胺基酸序列

序列識別號 11：rG055 的 CDRH3 之胺基酸序列

序列識別號 12：rG055 的 CDRL1 之胺基酸序列

序列識別號 13：rG055 的 CDRL2 之胺基酸序列

序列識別號 14：rG055 的 CDRL3 之胺基酸序列

序列識別號 15：rG056 的 CDRH1 之胺基酸序列

序列識別號 16：rG056 的 CDRH2 之胺基酸序列

序列識別號 17：rG056 的 CDRH3 之胺基酸序列

序列識別號 18：rG056 的 CDRL1 之胺基酸序列

序列識別號 19：rG056 的 CDRL2 之胺基酸序列

序列識別號 20：rG056 的 CDRL3 之胺基酸序列

序列識別號 21：rG061 的 CDRH1 之胺基酸序列

序列識別號 22：rG061 的 CDRH2 之胺基酸序列

序列識別號 23：rG061 的 CDRH3 之胺基酸序列

序列識別號 24：rG061 的 CDRL1 之胺基酸序列

序列識別號 25：rG061 的 CDRL2 之胺基酸序列

序列識別號 26：rG061 的 CDRL3 之胺基酸序列

序列識別號 27：hH01 重鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 28：hH01 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 29：從 hH01 重鏈全長移除了訊息序列之胺基酸序列

序列識別號 30：hH02 重鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 31：hH02 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 32：從 hH02 重鏈全長移除了訊息序列之胺基酸序列

序列識別號 33：hH04 重鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 34：hH04 重鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 35：從 hH04 重鏈全長移除了訊息序列之胺基酸序列

序列識別號 36：hL02 輕鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 37：hL02 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 38：從 hL02 輕鏈全長移除了訊息序列之胺基酸序列

序列識別號 39：hL03 輕鏈全長之胺基酸序列

序列識別號 40：hL03 輕鏈可變區之胺基酸序列

序列識別號 41：從 hL03 輕鏈全長移除了訊息序列之胺基酸序列

【符號說明】

無。

```
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8"?>
<!DOCTYPE ST26SequenceListing PUBLIC "-//WIPO//DTD Sequence Listing 1.3//EN"
"ST26SequenceListing_V1_3.dtd">
<ST26SequenceListing  nonEnglishFreeTextLanguageCode="zh" dtdVersion="V1_3"
fileName="PD1248493_Sequence.xml" softwareName="WIPO Sequence"
softwareVersion="2.3.0" productionDate="2024-05-22">
 <ApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>TW</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>113112019</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2024-03-29</FilingDate>
 </ApplicationIdentification>
 <ApplicantFileReference>PD1248493_Sequence</ApplicantFileReference>
 <EarliestPriorityApplicationIdentification>
  <IPOfficeCode>JP</IPOfficeCode>
  <ApplicationNumberText>2023-058171</ApplicationNumberText>
  <FilingDate>2023-03-31</FilingDate>
 </EarliestPriorityApplicationIdentification>
 <ApplicantName languageCode="zh">日商第一三共股份有限公司</ApplicantName>
 <ApplicantNameLatin>DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED</ApplicantNameLatin>
 <InventionTitle languageCode="zh">抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑之組合
</InventionTitle>
 <InventionTitle languageCode="en">COMBINATION OF ANTI-CDH6 ANTIBODY-DRUG
CONJUGATE AND HIF-2 alpha inhibitor</InventionTitle>
 <SequenceTotalQuantity>41</SequenceTotalQuantity>
 <SequenceData sequenceIDNumber="1">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>115</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q4">
```

```
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Homo sapiens</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..115</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q163">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Human CDH6 EC3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>PQSTYQFKTPESSPPGTPIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQEGIIT
VKKLLDFEKKKVYTLKVEASNPYVEPRFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPVF</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="2">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q164">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
```

```
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q165">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRH1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GYTFTRNFMH</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="3">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q166">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRH2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
```

```
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q167">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WIYPGDGETE</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="4">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q168">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q169">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRH3</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>GVYGGFAGGYFDF</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="5">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q170">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q171">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRL1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDSeq_sequence>KASQNIYKNLA</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="6">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q172">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q173">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRL2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DANTLQT</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="7">
```

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>8</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q174">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..8</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q175">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of chG019
CDRL3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>QQYYSGWA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="8">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
```

```
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q176">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q177">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG019
CDRH2</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>WIYCGDGETE</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="9">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>10</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
```

```
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q178">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..10</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q179">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRH1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>DYSITSNYWG</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="10">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q180">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q181">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRH2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>YITYSGYTS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="11">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q182">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
```

```
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q183">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRH3</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SINHGGYSYVVDA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="12">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q184">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
```

```
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q185">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG055
CDRL1</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>KTSKNISNYLV</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="13">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q186">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q187">
```

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

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

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

```
    <INSDSeq_length>13</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q194">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..13</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q195">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRH3</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
    <INSDSeq_sequence>CPNYGGHSLVFDY</INSDSeq_sequence>
   </INSDSeq>
  </SequenceData>
  <SequenceData sequenceIDNumber="18">
   <INSDSeq>
    <INSDSeq_length>11</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
```

```
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q196">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..11</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q197">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRL1</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>RATKSIGIYLA</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="19">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>7</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
```

```
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q198">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>Rattus norvegicus</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..7</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q199">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of rG056
CDRL2</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
   <INSDSeq_sequence>SGSTLQS</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="20">
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>9</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..9</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
```

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

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

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

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

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

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

```
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q214">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH01 heavy chain full-
length</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q215">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
 <SequenceData sequenceIDNumber="28">
```

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

<INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
<INSDSeq_feature-table>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier id="q218">
<INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>Matured heavy chain amino acid sequence of hH01 heavy chain, without a signal sequence</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
<INSDFeature>
<INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
<INSDFeature_location>1..452</INSDFeature_location>
<INSDFeature_quals>
<INSDQualifier>
<INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
<INSDQualifier id="q219">
<INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
<INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
</INSDQualifier>
</INSDFeature_quals>
</INSDFeature>
</INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGETEYAQ
KFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG
GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEP
KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK</INSDSeq_
sequence>
</INSDSeq>
</SequenceData>
<SequenceData sequenceIDNumber="30">
<INSDSeq>

```
    <INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
    <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
    <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
    <INSDSeq_feature-table>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier id="q220">
        <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH02 heavy chain full-
length</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
     <INSDFeature>
      <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
      <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
      <INSDFeature_quals>
       <INSDQualifier>
        <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
       <INSDQualifier id="q221">
        <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
        <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
       </INSDQualifier>
      </INSDFeature_quals>
     </INSDFeature>
    </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
 </SequenceData>
```

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

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

```
  <INSDSeq>
   <INSDSeq_length>471</INSDSeq_length>
   <INSDSeq_moltype>AA</INSDSeq_moltype>
   <INSDSeq_division>PAT</INSDSeq_division>
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q226">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid sequence of hH04 heavy chain full-
length</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>source</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..471</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier>
       <INSDQualifier_name>mol_type</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>protein</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
      <INSDQualifier id="q227">
       <INSDQualifier_name>organism</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>synthetic construct</INSDQualifier_value>
      </INSDQualifier>
     </INSDFeature_quals>
    </INSDFeature>
   </INSDSeq_feature-table>
<INSDSeq_sequence>MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIRQAPGQ
GLEWMGWIYPGDGETEYAQKFQGRVTLTADRSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSA
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY
ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY
VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQ
KSLSLSPGK</INSDSeq_sequence>
  </INSDSeq>
```

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

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

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

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

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

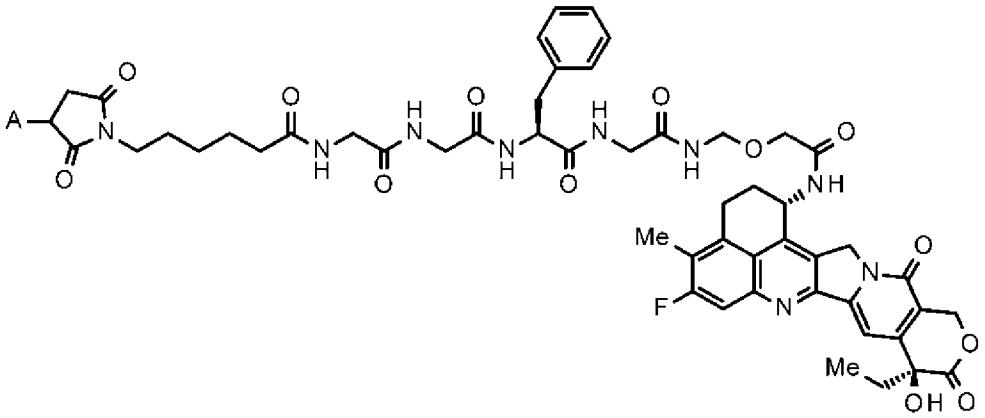
```
   <INSDSeq_feature-table>
    <INSDFeature>
     <INSDFeature_key>REGION</INSDFeature_key>
     <INSDFeature_location>1..233</INSDFeature_location>
     <INSDFeature_quals>
      <INSDQualifier id="q238">
       <INSDQualifier_name>note</INSDQualifier_name>
       <INSDQualifier_value>amino acid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

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

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

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥組成物，其係包含抗 CDH6 抗體-藥物結合物的醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予，該抗 CDH6 抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子(linker)與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

【請求項 2】如請求項 1 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項 3】如請求項 1 或 2 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺

基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段。

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

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

【請求項 6】如請求項 1 至 5 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由下述所組成之群組的 1 或 2 種以上之修飾的抗體或該抗體之功能性片段：

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

【請求項 7】如請求項 6 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係於重鏈之羧基末端有 1 個或 2 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項 8】如請求項 7 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係在 2 條重鏈雙方於羧基末端有 1 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

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

【請求項 10】如請求項 6 至 9 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步經醯胺化的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項 11】如請求項 1 至 10 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

【請求項 12】如請求項 1 至 10 中任一項之醫藥組成物，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【請求項 13】如請求項 1 至 12 中任一項之醫藥組成物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡 (Belzutifan)、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

【請求項 14】如請求項 1 至 12 中任一項之醫藥組成物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

【請求項 15】如請求項 1 至 14 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同的時間進行投予。

【請求項16】如請求項1至14中任一項之醫藥組成物，其中抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被包含在同一製劑中。

【請求項17】如請求項1至16中任一項之醫藥組成物，其用於治療癌症。

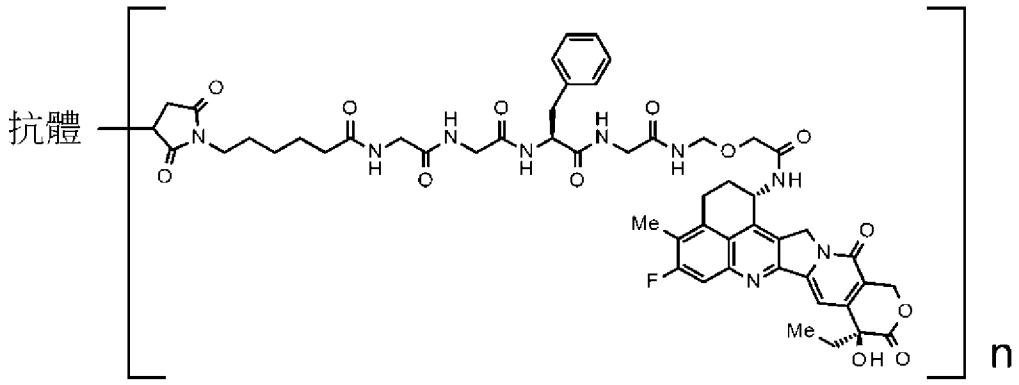
【請求項18】如請求項1至16中任一項之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤(Wilms' tumor)、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群(von Hippel-Lindau Disease)有關連的癌症。

【請求項19】如請求項1至16中任一項之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項20】一種醫藥組成物，其係包含抗CDH6抗體-藥物結合物的醫藥組成物，其中該抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑組合而進行投予，該抗CDH6抗體-藥物結合物為下式所示之抗體-藥物結合物



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

【請求項 21】如請求項 20 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體，係包含由序列識別號 29 記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號 38 記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體。

【請求項 22】如請求項 20 或 21 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【請求項 23】如請求項 20 至 22 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的每 1 抗體之藥物連接子的平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【請求項 24】如請求項 20 至 23 中任一項之醫藥組成物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

【請求項 25】如請求項 20 至 23 中任一項之醫藥組成物，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

【請求項 26】如請求項 20 至 25 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同的時間進行投予。

【請求項 27】如請求項 20 至 25 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中。

【請求項 28】如請求項 20 至 27 中任一項之醫藥組成物，其用於治療癌症。

【請求項 29】如請求項 20 至 27 中任一項之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

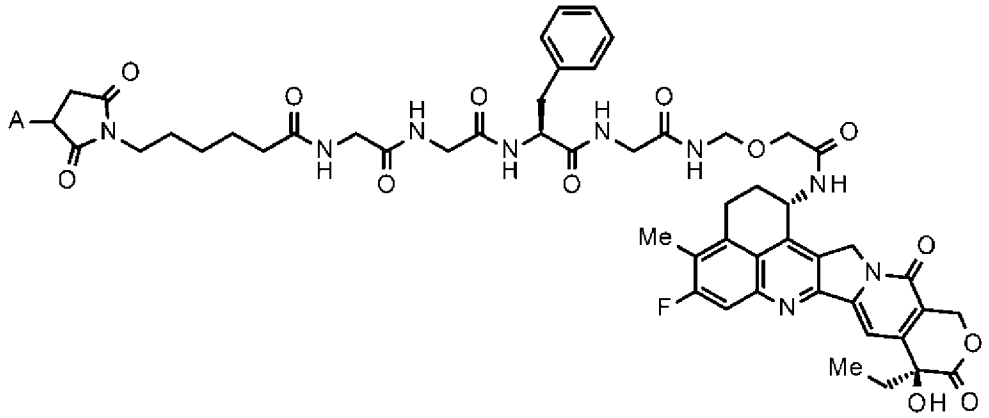
腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

【請求項 30】如請求項 20 至 27 中任一項之醫藥組成物，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項 31】如請求項 1 至 30 中任一項之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(raludotatug deruxtecan)(DS-6000a)。

【請求項 32】一種治療方法，係特徵為抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑組合而進行投予至須治療之個體的治療方法，該抗體-藥物結合物為下式所示之藥物連接子與抗 CDH6 抗體或該抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物



(式中，A 表示與抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段的結合位置)。

【請求項 33】如請求項 32 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係會與序列識別號 1 記載之胺基酸序列特異性地結合且具有被攝入至細胞內之內化能力的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項 34】如請求項 32 或 33 之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號 2 記載之胺基酸序列構成的 CDRH1、由序列識別號 3 記載之胺基酸序列構成的 CDRH2 及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列構成的 CDRH3、及由序列識別號 5 記載之胺基酸序列構成的 CDRL1、由序列識別號 6 記載之胺基酸序列構成的 CDRL2 及由序列識別號 7 記載之胺基酸序列構成的 CDRL3 的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項35】如請求項32至34中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號28記載之胺基酸序列構成的重鏈可變區及由序列識別號37記載之胺基酸序列構成的輕鏈可變區的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項36】如請求項32至35中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係包含由序列識別號29記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號38記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項37】如請求項32至36中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈或輕鏈受到選自由下述所組成之群組的1或2種以上之修飾的抗體或該抗體之功能性片段：

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

【請求項38】如請求項37之治療方法，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係於重鏈之羧基末端有1個或2個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項39】如請求項38之治療方法，其中抗CDH6抗體或該抗體之功能性片段，係在2條重鏈雙方於羧基

末端有 1 個胺基酸缺失的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項 40】如請求項 37 至 39 中任一項之治療方法，其中缺失的胺基酸為離胺酸。

【請求項 41】如請求項 37 至 40 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體或該抗體之功能性片段，係重鏈之羧基末端的脯胺酸殘基進一步經醯胺化的抗體或該抗體之功能性片段。

【請求項 42】如請求項 32 至 41 中任一項之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 1 至 10 個之範圍。

【請求項 43】如請求項 32 至 41 中任一項之治療方法，其中該抗 CDH6 抗體-藥物結合物中的藥物-連接子結構之每 1 抗體的平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【請求項 44】如請求項 32 至 43 中任一項之治療方法，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是 BPI-452080 或彼等之藥學上容許之鹽。

【請求項 45】如請求項 32 至 43 中任一項之治療方法，其中 HIF-2α 抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

【請求項 46】如請求項 32 至 45 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同的時間進行投予。

【請求項 47】如請求項 32 至 45 中任一項之治療方法，其中抗 CDH6 抗體-藥物結合物與 HIF-2α 抑制劑係被包含在同一製劑中。

【請求項48】如請求項32至47中任一項之治療方法，其用於治療癌症。

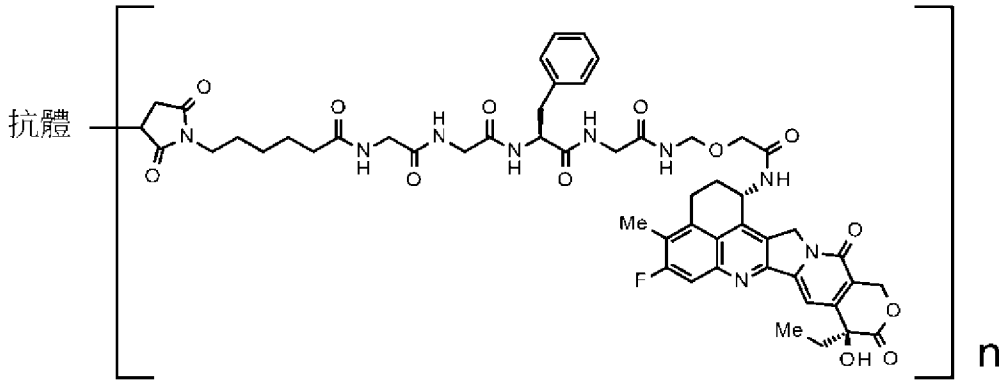
【請求項49】如請求項32至47中任一項之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

【請求項50】如請求項32至47中任一項之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項51】一種治療方法，其係特徵為抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑被組合進行投予至須治療之個體的治療方法，該抗CDH6抗體-藥物結合物為下式所示之抗體-藥物結合物



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

【請求項52】如請求項51之治療方法，其中抗CDH6抗體，係包含由序列識別號29記載之胺基酸序列構成的重鏈及由序列識別號38記載之胺基酸序列構成的輕鏈而成的抗體。

【請求項53】如請求項51或52之治療方法，其中抗CDH6抗體之重鏈羧基末端的離胺酸殘基缺失。

【請求項54】如請求項51至53中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物中的每1抗體之藥物連接子的平均結合數為7至8個之範圍。

【請求項55】如請求項51至54中任一項之治療方法，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡、NKT2152、DFF332、AB521、或者是BPI-452080或彼等之藥學上容許之鹽。

【請求項56】如請求項51至54中任一項之治療方法，其中HIF-2α抑制劑為貝珠替凡或其藥學上容許之鹽。

【請求項57】如請求項51至56中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被各別包含在不同的製劑中，且於同時或於不同的時間進行投予。

【請求項58】如請求項51至56中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物與HIF-2α抑制劑係被包含在同一製劑中。

【請求項59】如請求項51至58中任一項之治療方法，

其用於治療癌症。

【請求項60】如請求項51至58中任一項之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌、乳突狀腎細胞癌、卵巢癌、卵巢漿液性腺癌、卵巢透明細胞癌、子宮內膜樣卵巢癌、卵巢黏液性腫瘤、甲狀腺癌、膽管癌、肺癌、非小細胞肺癌、子宮頸癌、腦腫瘤、頭頸部癌、肉瘤、骨肉瘤、小細胞肺癌、神經膠質母細胞瘤、間皮瘤、子宮癌、胰臟癌、威爾姆斯瘤、神經母細胞瘤、大腸癌、胃癌、子宮內膜癌、子宮體癌、鼻咽癌、攝護腺癌及與逢希伯-林道症候群有關連的癌症。

【請求項61】如請求項51至58中任一項之治療方法，其用於治療選自由以下所組成之群組的至少一個：

腎細胞癌、腎透明細胞癌及乳突狀腎細胞癌。

【請求項62】如請求項32至61中任一項之治療方法，其中抗CDH6抗體-藥物結合物為瑞魯妥塔單抗-德魯替康(DS-6000a)。

[發明圖式]

序列識別號1：人源CD16 ECD之胺基酸序列
PQSTYQLPKTPIISSPPQTTPTGRTKASDADVGENAEIEYS
ITPGIGLDMIPDVITDQHTQLQLITVKKLLDFTLKKKVYT
LKVHASNPYVIFRPLYLGPTKDSATVRLVVEDVDLIFPV
P

[圖 1]

序列識別號2：抗CD16抗體重鏈的CDRH1之胺基酸序列
(chG019的CDRH1之胺基酸序列)
GYTFTDYEMH

[圖 2]

序列識別號3：抗CD16抗體重鏈的CDRH2之胺基酸序列
(chG019的CDRH2之胺基酸序列)
AITPDSGGTSYNQKFKG

[圖 3]

序列識別號4：抗CD16抗體重鏈的CDRH3之胺基酸序列
(chG019的CDRH3之胺基酸序列)
TRFDWYFDVWGQGTTVTV

[圖 4]

序列識別號5：抗CD16抗體輕鏈的CDRL1之胺基酸序列
(chG019的CDRL1之胺基酸序列)
RASQSISDYLH

[圖 5]

序列識別號6：抗CD16抗體輕鏈的CDRL2之胺基酸序列
(chG019的CDRL2之胺基酸序列)
YASQSIS

[圖 6]

序列識別號7：抗CD16抗體輕鏈的CDRL3之胺基酸序列
(chG019的CDRL3之胺基酸序列)
QNGHSFPLT

[圖 7]

配列番号27：前CDR16抗体可変領域をコードする核酸配列
(前CDR16可変領域をコードする核酸配列)

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLDWMGWIYPGDGS
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK
(配列番号1-19) - (配列番号20-141) - (配列番号142-471)

配列番号28：前CDR16抗体可変領域をコードする核酸配列
(前CDR16可変領域をコードする核酸配列)

EVQLVQSGAEVKKPGASVKMSCKASGYTFTRNFMHWVR
QAPGQGLDWMGWIYPGDGFTEYAQKFQGRVTITADTST
STAYMELSSLRSEDTAVYYCARGVYGGFAGGYFDFWGQ
GTLVTVSS

PD12/8493(C)

序列辨別號29：抗CD16抗體或其片段之胺基酸序列
(依照IUPAC單一字母胺基酸表示)

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

|(圖 10)|

序列辨別號36：抗CD16抗體輕鏈之胺基酸序列
(h1202輕鏈可變區之胺基酸序列)

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDIATYYCQQYYSG
WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC.
輕鏈序列(1-20)、可變區(21-128)、恆定區(129-233)

|(圖 11)|

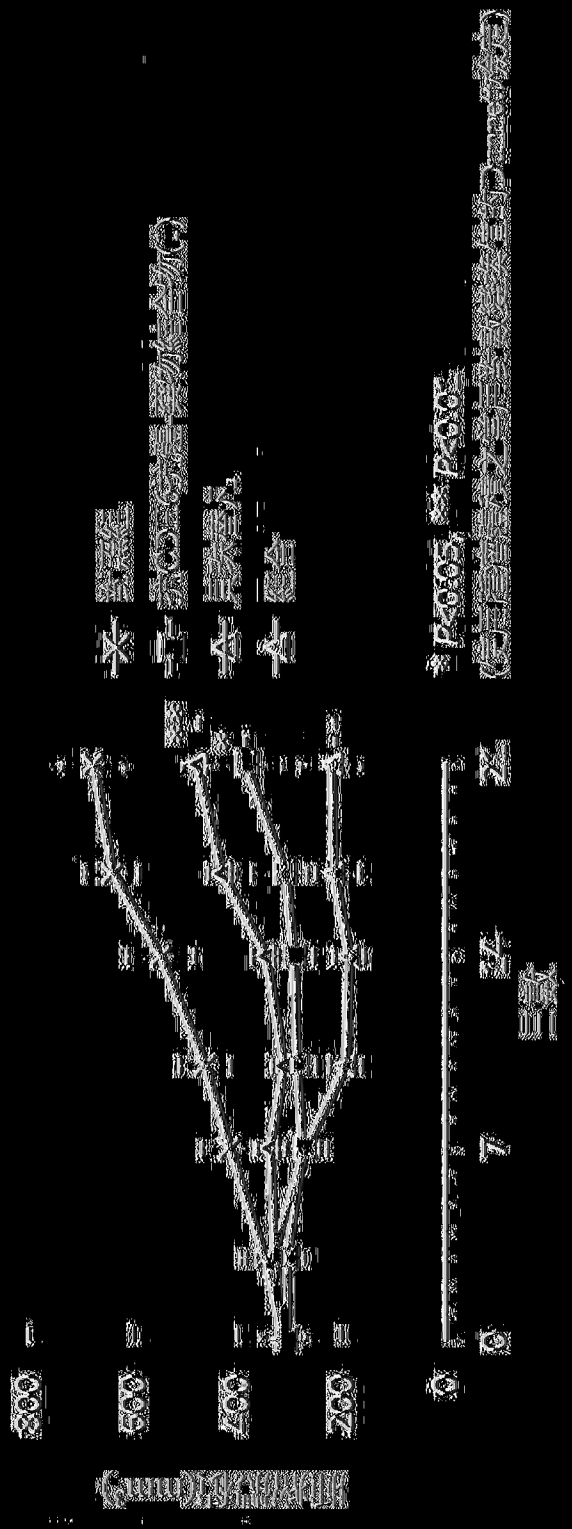
序列辨別號37：抗CD16抗體輕鏈可變區之胺基酸序列
(h1202輕鏈可變區之胺基酸序列)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNIYKNLAWYQQ
KPGKAPKLLIYDANTLQTGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS
SLQPEDIATYYCQQYYSGWAFGQGTKVEIKRT

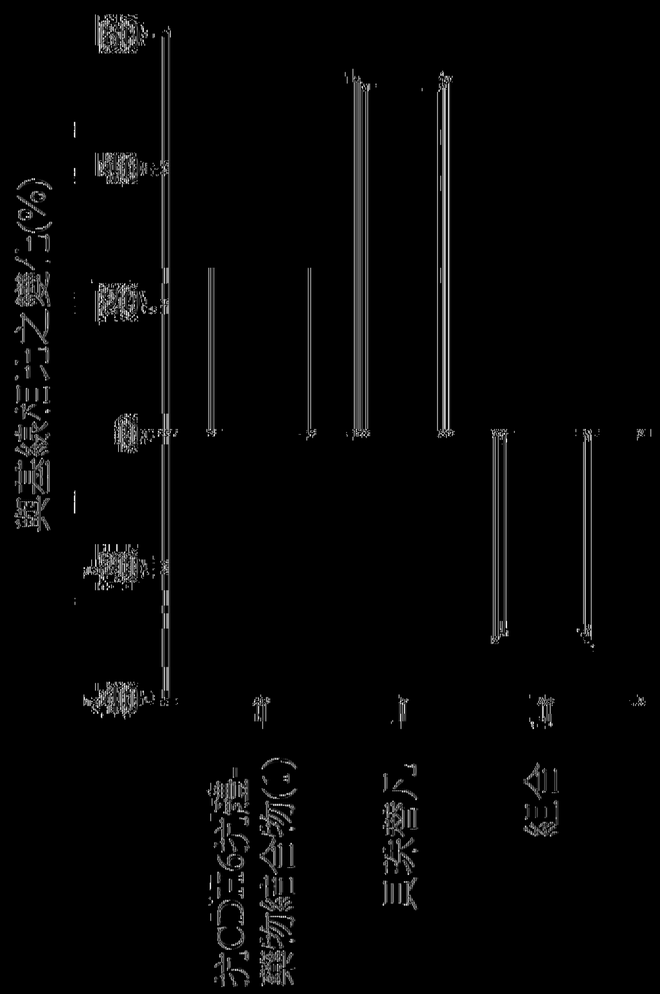
[発明の効果]本発明によれば、[化2]で表される新規な化合物又はその塩を提供することができる。

[発明を実施するための形態]以下、本発明の実施形態について説明する。

PIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQKASQNIYKNLAWYQQ
KPGKAPKLLIYDANTLQTGVPSRFSGSGSGSDFTLTIS
SLQPEDFATYFCQQGYSGWAFGQGTKVEIKRTVAAPSV
FIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKV
YACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC



|(圖 14)|



【圖 15】