

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-517908
(P2025-517908A)

(43)公表日 令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/68 (2017.01)	A 6 1 K 47/68	4 C 0 7 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 H 0 4 5
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	Z N A

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全138頁)

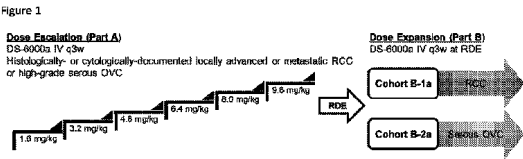
(21)出願番号	特願2024-567538(P2024-567538)	(71)出願人	307010166
(86)(22)出願日	令和5年5月23日(2023.5.23)		第一三共株式会社
(85)翻訳文提出日	令和7年1月10日(2025.1.10)		東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(86)国際出願番号	PCT/IB2023/055316	(74)代理人	230104019
(87)国際公開番号	WO2023/228095		弁護士 大野 聖二
(87)国際公開日	令和5年11月30日(2023.11.30)	(74)代理人	100119183
(31)優先権主張番号	63/345,286		弁理士 松任谷 優子
(32)優先日	令和4年5月24日(2022.5.24)	(74)代理人	100149076
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 梅田 慎介
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV	(74)代理人	100162503
	最終頁に続く		弁理士 今野 智介
		(74)代理人	100144794
			弁理士 大木 信人
		(74)代理人	100204582
			弁理士 大栗 由美
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗C D H 6抗体－薬物コンジュゲートの投薬量レジメン

(57)【要約】

本開示は、抗体－薬物コンジュゲート（ADC）の医薬調製物、投薬量レジメン、および投与の分野に関する。より具体的には、ADCは、トポイソメラーゼⅠ阻害剤等の抗がん剤にリンカーを介して接続された抗カドヘリン－6（CDH6）抗体から構成される。

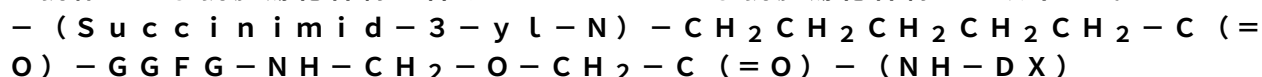
【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートであって、抗体－薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗 C D H 6 抗体および抗腫瘍化合物を含み、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

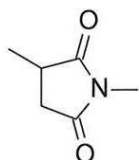


によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

【化 1】

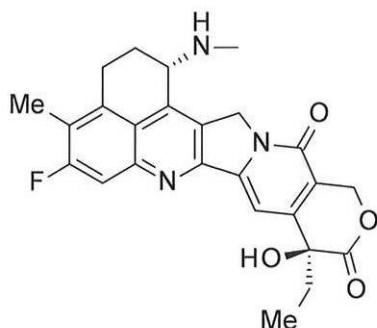
10



によって表される構造を有し、その 3 位で抗体に接続され、1 位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、 (NH-DX) は、以下の式：

【化 2】

20



30

によって表される基を表し、1 位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗 C D H 6 抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号 17 のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 60 のアミノ酸配列からなる C D R H 2、および配列番号 19 のアミノ酸配列からなる C D R H 3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号 12 のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 13 のアミノ酸配列からなる C D R L 2、および配列番号 14 のアミノ酸配列からなる C D R L 3を含む、抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 2】

抗体は、配列番号 71 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号 63 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項 1 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

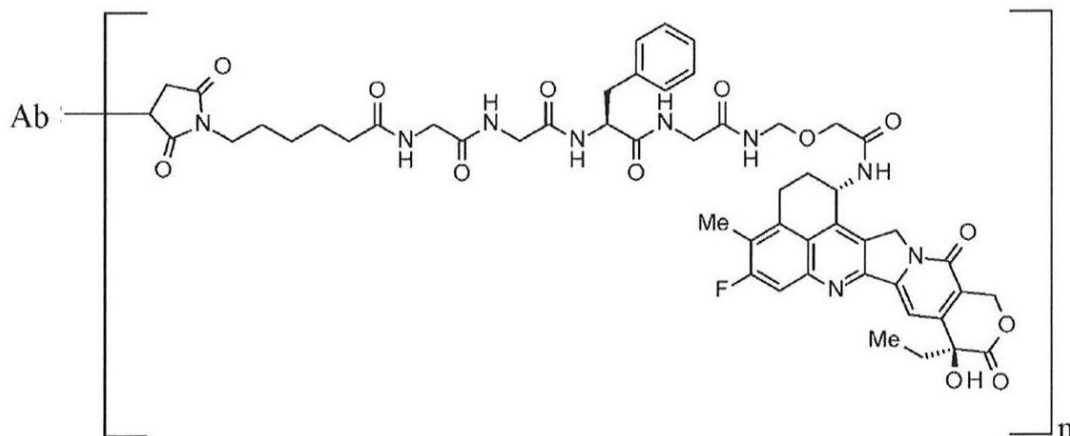
40

【請求項 3】

以下の式：

50

【化 3】



10

によって表される構造を有し、

式中、A b は、配列番号 7 1 を含む重鎖可変領域と配列番号 6 3 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、n は、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は 1 ～ 1 0 の範囲内にある、請求項 1 または 2 に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

20

【請求項 4】

抗体は、配列番号 6 9 における 2 0 ～ 4 7 1 位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 6 1 における 2 1 ～ 2 3 3 位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項 1 から 3 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 5】

重鎖または軽鎖は、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N末端プロセシング、C末端プロセシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの 1 個または 2 個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される 1 種または 2 種以上の種類の修飾を受けている、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

30

【請求項 6】

抗 C D H 6 抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 7】

抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は 2 ～ 8 の範囲内にある、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 8】

抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は 7 ～ 8 である、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

40

【請求項 9】

1 . 6 m g / k g ～ 9 . 6 m g / k g の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 0】

3 . 2 m g / k g ～ 9 . 6 m g / k g の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 1】

50

4. 8 mg / kg ~ 9. 6 mg / kg の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 2】

3. 2 mg / kg ~ 8. 0 mg / kg の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 3】

3. 2 mg / kg ~ 6. 4 mg / kg の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

10

【請求項 1 4】

4. 8 mg / kg ~ 8. 0 mg / kg の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 5】

4. 8 mg / kg ~ 6. 4 mg / kg の範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 6】

約 3. 2 mg / kg、約 4. 8 mg / kg、約 5. 4 mg / kg、約 5. 6 mg / kg、約 6. 4 mg / kg、または約 8. 0 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

20

【請求項 1 7】

約 3. 2 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 1 8】

約 4. 8 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

30

【請求項 1 9】

約 5. 4 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 2 0】

約 5. 6 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 2 1】

約 6. 4 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

【請求項 2 2】

約 8. 0 mg / kg の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

40

【請求項 2 3】

3. 2 mg / kg、3. 3 mg / kg、3. 4 mg / kg、3. 5 mg / kg、3. 6 mg / kg、3. 7 mg / kg、3. 8 mg / kg、3. 9 mg / kg、4. 0 mg / kg、4. 1 mg / kg、4. 2 mg / kg、4. 3 mg / kg、4. 4 mg / kg、4. 5 mg / kg、4. 6 mg / kg、4. 7 mg / kg、4. 8 mg / kg、4. 9 mg / kg、5. 0 mg / kg、5. 1 mg / kg、5. 2 mg / kg、5. 3 mg / kg、5. 4 mg / kg、5. 5 mg / kg、5. 6 mg / kg、5. 7 mg / kg、5. 8 mg / kg、5. 9 mg / kg、6. 0 mg / kg、6. 1 mg / kg、6. 2 mg / kg、

50

6.3 mg/kg、または6.4 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項1から8のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項24】

静脈内投与によって投与される、請求項1から23のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項25】

3週間ごとに1回投与される、請求項1から24のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項26】

がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連したがんからなる群から選択される、請求項1から25のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

10

【請求項27】

がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、または乳頭状腎細胞癌である、請求項26に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

20

【請求項28】

がんは卵巣がんである、請求項26に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項29】

卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんからなる群から選択される、請求項28に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項30】

がんは転移性である、請求項1から29のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項31】

がんは抵抗性または難治性である、請求項1から30のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

30

【請求項32】

抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、請求項31に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項33】

抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、またはVEGFR-TKIである、請求項32に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項34】

対象は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、およびVEGFR-TKIからなる群から選択される1種または2種以上の種類の抗がん薬を用いた治療歴を有する、請求項1から33のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

40

【請求項35】

抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、請求項32に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項36】

プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、請求項35に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項37】

50

がんはC D H 6 発現がんである、請求項 1 から 3 6 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 3 8】

C D H 6 発現がんはC D H 6 過剰発現がんである、請求項 3 7 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 3 9】

がんは手術不能または再発性のがんである、請求項 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 0】

対象は、抗体－薬物コンジュゲートの投与前にがんの再発を呈する、請求項 1 から 3 9 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

10

【請求項 4 1】

がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月未満後または以内に生じる、請求項 4 0 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 2】

がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月未満後または以内に生じる、請求項 4 0 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 3】

がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月後または約 6 カ月経過後に生じる、請求項 4 0 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

20

【請求項 4 4】

がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月後または約 6 カ月経過後に生じる、請求項 4 0 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 5】

対象の客観的奏効率は少なくとも約 2 0 % である、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 6】

対象の客観的奏効率は少なくとも約 3 0 % である、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

30

【請求項 4 7】

対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも 5 カ月である、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 8】

対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも 5 . 5 カ月である、請求項 1 から 4 6 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 4 9】

単剤療法として投与される、請求項 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 5 0】

対象は、第 2 の薬物とともに A D C を投与される、請求項 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

40

【請求項 5 1】

第 2 の薬物の前に、後に、またはそれと同時に投与される、請求項 5 0 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 5 2】

維持療法として投与される、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 5 3】

アジュバント療法として投与される、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－

50

薬物コンジュゲート。

【請求項 5 4】

腫瘍の外科的切除の後に投与される、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 5 5】

ネオアジュバント療法として投与される、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

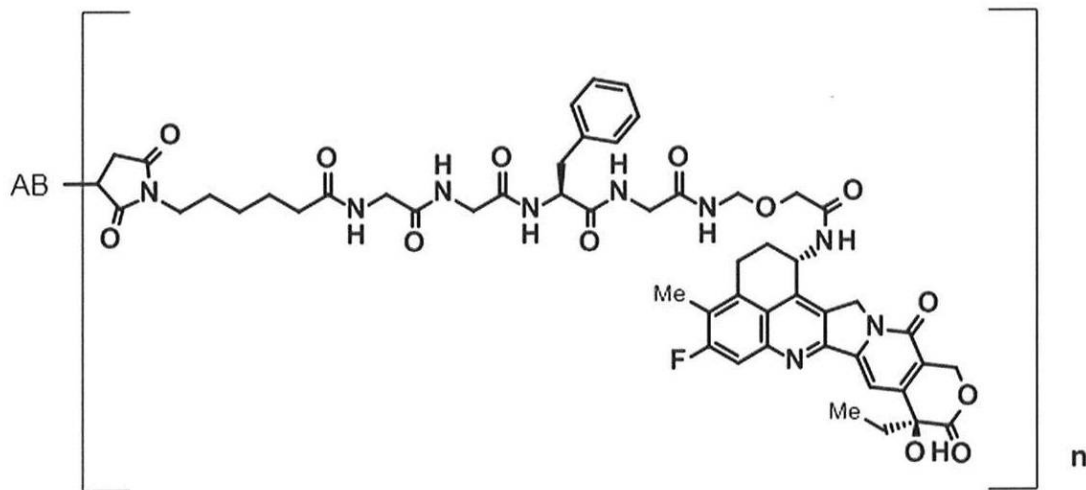
【請求項 5 6】

腫瘍の外科的切除の前に投与される、請求項 1 から 4 4 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 5 7】

以下の式：

【化 4】



によって表される構造を有する、がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートであって、

式中、A B は、抗 C D H 6 抗体または抗体の機能的フラグメントを表し、n は、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体は、抗体に由来するスルフィド基を介してリンカーに接続され；抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートは、その塩、または抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートの水和物もしくは塩であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数は 7 ～ 8 であり、抗体は、配列番号 8 7 によって表される重鎖アミノ酸配列、または 1 個もしくは 2 個のアミノ酸がそのカルボキシル末端から欠失している、配列番号 8 7 によって表されるアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列と；配列番号 8 8 によって表される軽鎖アミノ酸配列とを含み、抗体－薬物コンジュゲートの用量は 1 . 6 m g / k g ～ 9 . 6 m g / k g の範囲内にあり、抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与され、抗体－薬物コンジュゲートは 3 週間ごとに 1 回投与される、抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 5 8】

活性成分としての、請求項 1 から 5 7 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲートまたはその塩、および薬学的に許容される製剤成分を含有する医薬組成物。

【請求項 5 9】

リンカーによって接続された抗 C D H 6 抗体および抗腫瘍化合物を含む抗 C D H 6 抗体－薬物コンジュゲートをがんを有する対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するまたは予防する方法であって、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

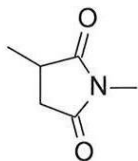
－ (S u c c i n i m i d - 3 - y l - N) - C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ C H ₂ - C (=

O) -GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)

によって表され、

式中、-(Succinimid-3-yl-N)-は、以下の式：

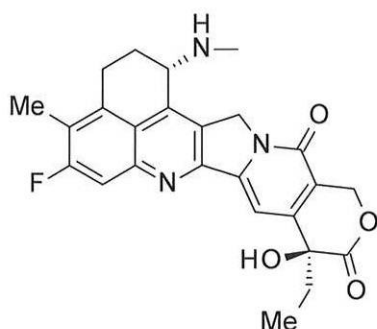
【化5】



10

によって表される構造を有し、その3位で抗体に接続され、1位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、(NH-DX)は、以下の式：

【化6】



20

によって表される基を表し、1位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗CDH6抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号17のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号60のアミノ酸配列からなるCDRH2、および配列番号19のアミノ酸配列からなるCDRH3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号12のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号13のアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号14のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む、方法。

30

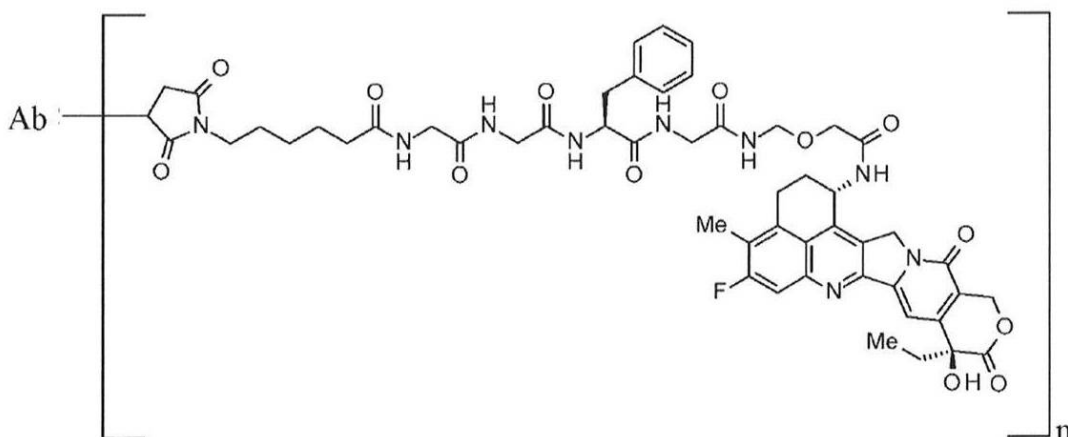
【請求項60】

抗体は、配列番号71のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号63のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、請求項59に記載の方法。

【請求項61】

抗体-薬物コンjugateは、以下の式：

【化7】



40

50

によって表される構造を有し、

式中、A bは、配列番号71を含む重鎖可変領域と配列番号63を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある、請求項59または60に記載の方法。

【請求項62】

抗体は、配列番号69における20～471位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号61における21～233位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、請求項59から61のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

重鎖または軽鎖は、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N末端プロセシング、C末端プロセシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの1個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を受けている、請求項59から62のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、請求項59から63のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は2～8の範囲内にある、請求項59から64のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、請求項59から65のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

1. 6 mg/kg～9.6 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

3. 2 mg/kg～9.6 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

4. 8 mg/kg～9.6 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項70】

3. 2 mg/kg～8.0 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項71】

3. 2 mg/kg～6.4 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項72】

4. 8 mg/kg～8.0 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項73】

4. 8 mg/kg～6.4 mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項74】

約3.2 mg/kg、約4.8 mg/kg、約5.4 mg/kg、約5.6 mg/kg、約6.4 mg/kg、または約8.0 mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項59から66のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 7 5】

約 3.2 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

約 4.8 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

約 5.4 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 8】

約 5.6 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

約 6.4 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 0】

約 8.0 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

3.2 mg / kg、3.3 mg / kg、3.4 mg / kg、3.5 mg / kg、3.6 mg / kg、3.7 mg / kg、3.8 mg / kg、3.9 mg / kg、4.0 mg / kg、4.1 mg / kg、4.2 mg / kg、4.3 mg / kg、4.4 mg / kg、4.5 mg / kg、4.6 mg / kg、4.7 mg / kg、4.8 mg / kg、4.9 mg / kg、5.0 mg / kg、5.1 mg / kg、5.2 mg / kg、5.3 mg / kg、5.4 mg / kg、5.5 mg / kg、5.6 mg / kg、5.7 mg / kg、5.8 mg / kg、5.9 mg / kg、6.0 mg / kg、6.1 mg / kg、6.2 mg / kg、6.3 mg / kg、または 6.4 mg / kg の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、請求項 5 9 から 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与される、請求項 5 9 から 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 3】

抗体－薬物コンジュゲートは 3 週間ごとに 1 回投与される、請求項 5 9 から 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 4】

がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連したがんからなる群から選択される、請求項 5 9 から 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、または乳頭状腎細胞癌である、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

がんは卵巣がんである、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 7】

卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんからなる群から選択される、請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

10

20

30

40

50

がんは転移性である、請求項 59 から 87 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

【請求項 89】

がんは抵抗性または難治性である、請求項 59 から 88 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 90】

抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、請求項 89 に記載の方法。

【請求項 91】

抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、または VEGFR-TKI である、請求項 90 に記載の方法。

10

【請求項 92】

対象は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、および VEGFR-TKI からなる群から選択される 1 種または 2 種以上の種類の抗がん薬を用いた治療歴を有する、請求項 59 から 91 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 93】

抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、請求項 90 に記載の方法。

【請求項 94】

プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、請求項 93 に記載の方法。

20

【請求項 95】

がんは CDH6 発現がんである、請求項 59 から 94 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 96】

CDH6 発現がんは CDH6 過剰発現がんである、請求項 95 に記載の方法。

【請求項 97】

がんは手術不能または再発性のがんである、請求項 59 から 96 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 98】

対象は、抗体－薬物コンジュゲートの投与前にがんの再発を呈する、請求項 59 から 97 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 99】

がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月未満後または以内に生じる、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 100】

がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月未満後または以内に生じる、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 101】

がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月後または約 6 カ月経過後に生じる、請求項 98 に記載の方法。

40

【請求項 102】

がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月後または約 6 カ月経過後に生じる、請求項 98 に記載の方法。

【請求項 103】

対象の客観的奏効率は少なくとも約 20 % である、請求項 59 から 102 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 104】

対象の客観的奏効率は少なくとも約 30 % である、請求項 59 から 102 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 105】

50

対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも５カ月である、請求項５９から１０４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０６】

対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも５．５カ月である、請求項５９から１０４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０７】

抗体－薬物コンジュゲートは単剤療法として投与される、請求項５９から１０６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０８】

対象は、第２の薬物とともにＡＤＣを投与される、請求項５９から１０６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１０９】

抗体－薬物コンジュゲートは、第２の薬物の前に、後に、またはそれと同時に投与される、請求項１０８に記載の方法。

【請求項１１０】

抗体－薬物コンジュゲートは維持療法として投与される、請求項５９から１０２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１１】

抗体－薬物コンジュゲートはアジュバント療法として投与される、請求項５９から１０２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１２】

抗体－薬物コンジュゲートは、腫瘍の外科的切除の後に投与される、請求項５９から１０２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１３】

抗体－薬物コンジュゲートはネオアジュバント療法として投与される、請求項５９から１０２のいずれか一項に記載の方法。

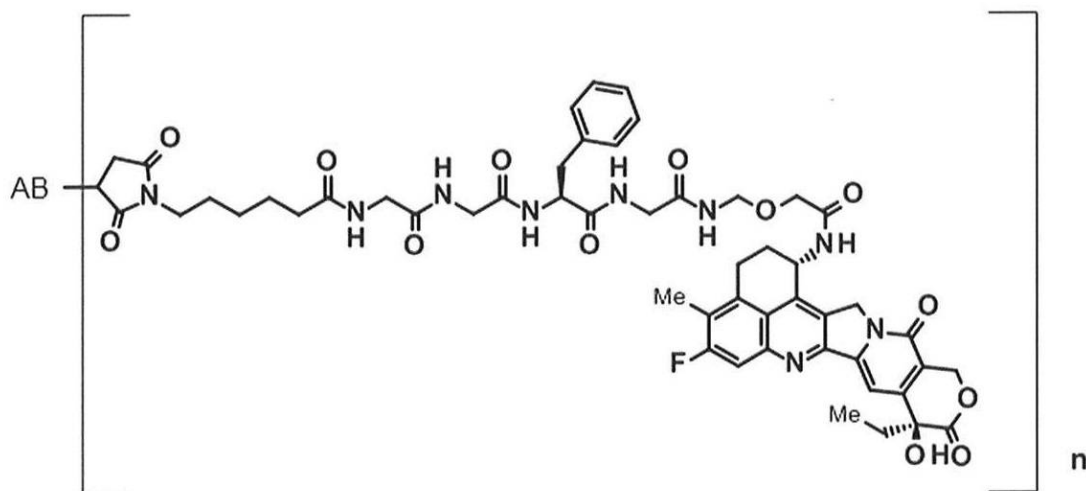
【請求項１１４】

抗体－薬物コンジュゲートは、腫瘍の外科的切除の前に投与される、請求項５９から１０２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１５】

以下の式：

【化８】



によって表される構造を有する抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートをがんを有する対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するまたは予防する方法であって、式中、ＡＢは、抗ＣＤＨ６抗体または抗体の機能的フラグメントを表し、ｎは、抗体あた

りの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体は、抗体に由来するスルフヒドリル基を介してリンカーに接続され；抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、その塩、または抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの水和物もしくは塩であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数は7～8であり、抗体は、配列番号87によって表される重鎖アミノ酸配列、または1個もしくは2個のアミノ酸がそのカルボキシル末端から欠失している、配列番号87によって表されるアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列と；配列番号88によって表される軽鎖アミノ酸配列とを含み、抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内にあり、抗体-薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与され、抗体-薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、方法。

10

【請求項116】

抗体-薬物コンジュゲートは、少なくとも1種の薬学的に許容される製剤成分を含む医薬組成物の状態で投与される、請求項59から115のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

配列表に関する声明

本出願は、XML形式で電子的に提出されており、参照によりその全体として本明細書によって組み込まれる配列表を含有する。2023年5月23日に作成された前記XMLコピーは、098065-0328.xmlと名付けられ、サイズが118kbである。

20

【0002】

本開示は、抗体-薬物コンジュゲート(ADC)の医薬調製物、投薬量レジメン、および投与の分野に関する。より具体的には、ADCは、エキサテカンの誘導体等のトポイソメラーゼI阻害剤にリンカーを介して接続された抗カドヘリン-6(CDH6)抗体から構成される。

【背景技術】

【0003】

カドヘリンは、細胞膜の表面に存在する糖タンパク質であり、それらのN末端細胞外ドメインのカルシウムイオン依存性結合を通じて細胞-細胞接着分子として、または細胞-細胞相互作用に関与するシグナル分子として機能する。古典的カドヘリンは、カドヘリンスーパーファミリーの中にあり、5つの細胞外ドメイン(ECドメイン)、1つの膜貫通領域、および細胞内ドメインから構成される1回膜貫通タンパク質である。古典的カドヘリンは、それらのアミノ酸配列の相同性に従って、E-カドヘリンおよびN-カドヘリンに代表されるI型ファミリー、ならびにII型ファミリーに分類される。

30

【0004】

カドヘリン-6(CDH6)は、790個のアミノ酸から構成される1回膜貫通タンパク質であり、それはII型カドヘリンファミリーに分類され、このタンパク質は、N末端細胞外およびC末端細胞内ドメインを有する。ヒトCDH6遺伝子は、1995年に最初にクローニングされ(非特許文献1)、その配列は、例えばアクセッション番号NM_004932およびNP_004923(NCBI)の下で参照され得る。

40

【0005】

CDH6は、発生の段階で脳または腎臓において特異的に発現され、中枢神経系の回路形成(非特許文献2および3)および腎臓におけるネフロン発生(非特許文献4および5)において重要な役割を果たすことが報告されている。成人の正常組織におけるCDH6の発現は、腎臓の尿細管、胆管上皮細胞等に局在する。

【0006】

その一方で、CDH6は、一部のタイプの成人がんにおいて腫瘍部位で特異的に過剰発現されることが公知である。CDH6発現と予後不良との相関、および腫瘍マーカーとしてのその適用性は、ヒト腎細胞癌、特に腎明細胞癌に関して報告されている(非特許文献6および7)。CDH6の高い発現は、ヒト卵巣がんに関しても報告されている(非特許

50

文献 8)。CDH6 は、ヒト甲状腺がんの上皮間葉移行に関わることも報告されている（非特許文献 9）。さらに、CDH6 は、ヒト胆管がんおよびヒト小細胞肺癌においても発現されることが報告されている（非特許文献 12 および 13）。

【0007】

がんは、死亡の原因で上位に来る。がん患者の数は、集団の老化とともに増加すると予想されるものの、治療ニーズはまだ十分に満たされていない。従来の化学療法薬の問題は、それらの低い選択性に起因して、これらの化学療法薬が腫瘍細胞に対してだけでなく正常細胞に対しても毒性があり、それによって有害反応を有すること；および化学療法薬が十分な量で投与され得ず、ゆえにそれらの効果を十分にもたらし得ないことである。それゆえ、近年、がん細胞において変異もしくは高い発現特徴を呈する分子、または細胞の悪性転換に関わる特異的分子を標的にする、より高度に選択的な分子標的薬または抗体薬が開発されている。

10

【0008】

抗体は、血中で高度に安定であり、それらの標的抗原に特異的に結合する。これらの理由で、有害反応の低下が予想され、がん細胞の表面に高発現される分子に対して、多数の抗体薬が開発されている。抗体の抗原特異的結合能に依存した技法の 1 つは、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）を使用することである。ADC とは、がん細胞の表面に発現される抗原に結合しかつ結合により細胞内に抗原を内在化し得る抗体が、細胞傷害活性を有する薬物にコンジュゲートされているコンジュゲートである。ADC は、がん細胞に薬物を効率的に送達し得、それによって、がん細胞に薬物を蓄積することによってがん細胞を殺滅すると予想され得る（非特許文献 10、ならびに特許文献 1 および 2）。ADC に関して、例えば、モノメチルアウリスチン E にコンジュゲートされた抗 CD30 モノクローナル抗体を含む Adcetris（商標）（ブレントキシマブベドチン）は、ホジキンリンパ腫および未分化大細胞リンパ腫に対する治療薬として認可されている。また、エムタンシンにコンジュゲートされた抗 HER2 モノクローナル抗体を含む Kadcyla（商標）（トラスツズマブエムタンシン）は、HER2 陽性の進行性または再発性乳がんの治療において使用される。

20

【0009】

抗腫瘍薬としての ADC に適切な標的抗原の特質は、抗原が、がん細胞の表面に特異的に高発現されるが、正常細胞では低い発現を有するまたは発現されないこと；抗原が細胞内に内在化され得ること；抗原が細胞表面から分泌されないこと；等である。抗体の内在化能は、標的抗原および抗体の両方の特性に依存する。標的の分子構造から内在化に適切な抗原結合部位を予測すること、または抗体の結合強度、物理的特性等から高い内在化能を有する抗体を予測することは難しい。それゆえ、高い効力を有する ADC を開発することにおける重要な課題は、標的抗原に対して高い内在化能を有する抗体を獲得することである（非特許文献 11）。

30

【0010】

CDH6 の EC ドメイン 5（EC5）に特異的に結合する抗 CDH6 抗体にコンジュゲートされた DM4 を含む ADC は、CDH6 を標的にする ADC として公知である（特許文献 3、非特許文献 14 および 15）。CDH6 の EC ドメイン 3（EC3）に特異的に結合する抗 CDH6 抗体にコンジュゲートされたエキサテカンの誘導体を含む ADC は公知である（特許文献 4 および 5）。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0011】

【特許文献 1】国際公開第 2014／057687 号

【特許文献 2】米国特許公開第 2016／0297890 号

【特許文献 3】国際公開第 2016／024195 号

【特許文献 4】国際公開第 2018／212136 号

【特許文献 5】国際公開第 2023／042097 号

50

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Shimoyama Yら、Cancer Research、2206～2211、55、1995年5月15日

【非特許文献2】Inoue Tら、Developmental Biology、183～194、1997

【非特許文献3】Osterhout J Aら、Neuron、632～639、71、2011年8月25日

【非特許文献4】Cho E Aら、Development、803～812、125、1998

【非特許文献5】Mah S Pら、Developmental Biology、38～53、223、2000

【非特許文献6】Paul Rら、Cancer Research、2741～2748、7月1日、57、1997

【非特許文献7】Shimazui Tら、Cancer、963～968、101(5)、2004年9月1日

【非特許文献8】Koebel Mら、PLOS Medicine、1749～1760、5(12)、e232、2008年12月

【非特許文献9】Gugnoni Mら、Oncogene、667～677、36、2017

【非特許文献10】Polakis P.、Pharmacological Reviews、3～19、68、2016

【非特許文献11】Peters Cら、Bioscience Reports、1～20、35、2015

【非特許文献12】Goepfert Bら、Epigenetics、780～790、11(11)、2016

【非特許文献13】Yokoi Sら、American Journal of Pathology、207～216、161、1、2002

【非特許文献14】Bialuchaら、Cancer Discovery、1030～1045、7、9、2017

【非特許文献15】Schoffskiら、Oncology Research and Treatment、547～556、44、10、2021

【発明の概要】

【0013】

本開示は、特異的投薬量レジメンに従って対象に特異的抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを投与する工程を含む、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法、および投薬量レジメンに従ってがんを治療することにおける使用のための医薬組成物を提供する。本開示は、対象に特異的抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを投与する工程を含む、それを必要とする対象における腎細胞癌または卵巣がんを治療するための方法、および抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを含む、腎細胞癌または卵巣がんを治療することにおける使用のための医薬組成物も提供する。

【0014】

本開示は、以下の態様を含む：

【1】がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートであって、抗体-薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含み、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

$$-(\text{Succinimid}-3-\text{yl}-\text{N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH}-\text{DX})$$

によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid}-3-\text{yl}-\text{N})-$ は、以下の式：

10

20

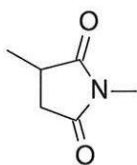
30

40

50

【 0 0 1 5 】

【 化 1 】

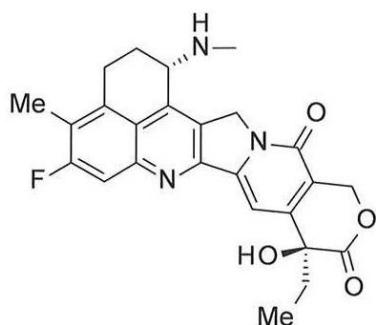


によって表される構造を有し、その 3 位で抗体に接続され、1 位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、(NH-DX) は、以下の式：

10

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】



20

によって表される基を表し、1 位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗 CDH6 抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDRH1、配列番号 60 のアミノ酸配列からなる CDRH2、および配列番号 19 のアミノ酸配列からなる CDRH3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号 12 のアミノ酸配列からなる CDRL1、配列番号 13 のアミノ酸配列からなる CDRL2、および配列番号 14 のアミノ酸配列からなる CDRL3 を含む、抗 CDH6 抗体-薬物コンジュゲート。

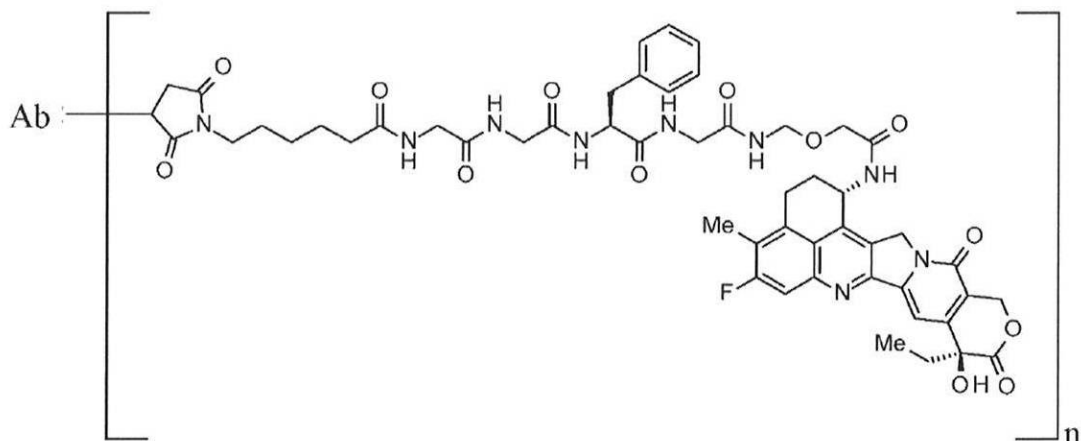
30

〔2〕抗体は、配列番号 71 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号 63 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、〔1〕に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

〔3〕以下の式：

【 0 0 1 7 】

【 化 3 】



40

によって表される構造を有し、

50

式中、A bは、配列番号71を含む重鎖可変領域と配列番号63を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物－リンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある、[1]または[2]に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[4] 抗体は、配列番号69における20～471位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号61における21～233位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、[1]から[3]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[5] 重鎖または軽鎖は、N－結合型グリコシル化、O－結合型グリコシル化、N末端プロセッシング、C末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの1個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を受けている、[1]から[4]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[6] 抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、[1]から[5]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[7] 抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は2～8の範囲内にある、[1]から[6]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[8] 抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、[1]から[7]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[9] 1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[10] 3.2mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[11] 4.8mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[12] 3.2mg/kg～8.0mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[13] 3.2mg/kg～6.4mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[14] 4.8mg/kg～8.0mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[15] 4.8mg/kg～6.4mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[16] 約3.2mg/kg、約4.8mg/kg、約5.4mg/kg、約5.6mg/kg、約6.4mg/kg、または約8.0mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[17] 約3.2mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[18] 約4.8mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1]から[8]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[19] 約5.4mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に

10

20

30

40

50

投与される、〔1〕から〔8〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔20〕約5.6mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔1〕から〔8〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔21〕約6.4mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔1〕から〔8〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔22〕約8.0mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔1〕から〔8〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔23〕3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg、または6.4mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔1〕から〔8〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔24〕静脈内投与によって投与される、〔1〕から〔23〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔25〕3週間ごとに1回投与される、〔1〕から〔24〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔26〕がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺癌、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺癌、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連したがんからなる群から選択される、〔1〕から〔25〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔27〕がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、または乳頭状腎細胞癌である、〔26〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔28〕がんは卵巣がんである、〔26〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔29〕卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんからなる群から選択される、〔28〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔30〕がんは転移性である、〔1〕から〔29〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔31〕がんは抵抗性または難治性である、〔1〕から〔30〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔32〕抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、〔31〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔33〕抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、またはVEGFR-TKIである、〔32〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔34〕対象は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、およびVEGFR-TKIからなる群から選択される1種または2種以上の種類の抗がん薬を用いた治療歴を有する、〔1〕から〔33〕のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔35〕抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、〔32〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔36〕プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、〔35〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

10

20

30

40

50

〔 3 7 〕 がんは C D H 6 発現がんである、〔 1 〕 から〔 3 6 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 3 8 〕 C D H 6 発現がんは C D H 6 過剰発現がんである、〔 3 7 〕 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 3 9 〕 がんは手術不能または再発性のがんである、〔 1 〕 から〔 3 8 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 0 〕 対象は、抗体－薬物コンジュゲートの投与前にがんの再発を呈する、〔 1 〕 から〔 3 9 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 1 〕 がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月未満後または以内に生じる、〔 4 0 〕 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 2 〕 がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月未満後または以内に生じる、〔 4 0 〕 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 3 〕 がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月後または約 6 カ月経過後に生じる、〔 4 0 〕 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 4 〕 がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約 6 カ月後または約 6 カ月経過後に生じる、〔 4 0 〕 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 5 〕 対象の客観的奏効率は少なくとも約 2 0 % である、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 6 〕 対象の客観的奏効率は少なくとも約 3 0 % である、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 7 〕 対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも 5 カ月である、〔 1 〕 から〔 4 6 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 8 〕 対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも 5 . 5 カ月である、〔 1 〕 から〔 4 6 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 4 9 〕 単剤療法として投与される、〔 1 〕 から〔 4 8 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 0 〕 対象は、第 2 の薬物とともに抗体－薬物コンジュゲートを投与される、〔 1 〕 から〔 4 8 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 1 〕 第 2 の薬物の前に、後に、またはそれと同時に投与される、〔 5 0 〕 に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 2 〕 維持療法として投与される、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 3 〕 アジュバント療法として投与される、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 4 〕 腫瘍の外科的切除の後に投与される、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 5 〕 ネオアジュバント療法として投与される、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 6 〕 腫瘍の外科的切除の前に投与される、〔 1 〕 から〔 4 4 〕 のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔 5 7 〕 以下の式：

〔 0 0 1 8 〕

10

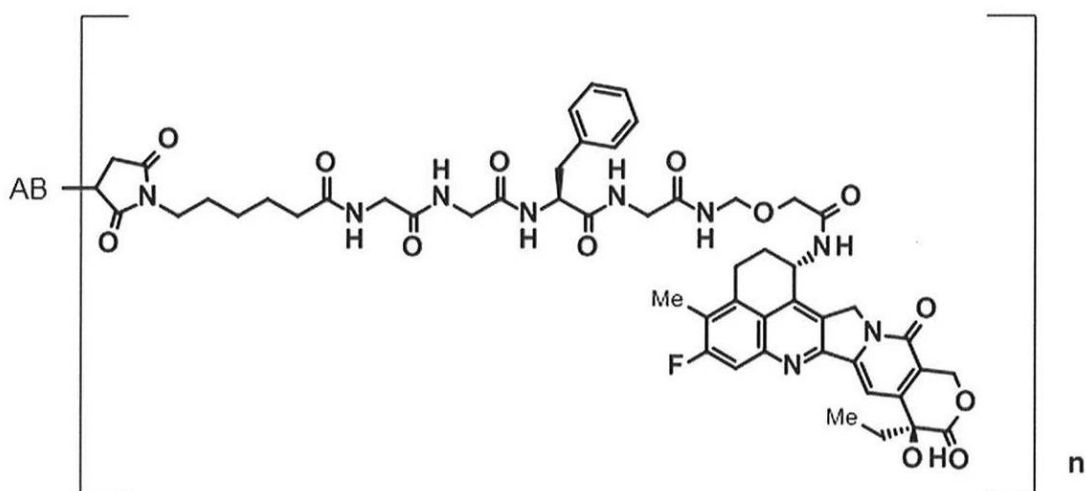
20

30

40

50

【化 4】



10

によって表される構造を有する、がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートであって、

式中、ABは、抗CDH6抗体または抗体の機能的フラグメントを表し、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体は、抗体に由来するスルフィドリル基を介してリンカーに接続され；抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、その塩、または抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの水和物もしくは塩であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数は7～8であり、抗体は、配列番号87によって表される重鎖アミノ酸配列、または1個もしくは2個のアミノ酸がそのカルボキシル末端から欠失している、配列番号87によって表されるアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列と；配列番号88によって表される軽鎖アミノ酸配列とを含み、抗体-薬物コンジュゲートの用量は1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内にあり、抗体-薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与され、抗体-薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート。

20

30

【58】 活性成分としての、【1】から【57】のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲートまたはその塩、および薬学的に許容される製剤成分を含有する医薬組成物。

【59】 リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含む抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートをがんを有する対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するまたは予防する方法であって、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

$$-(\text{Succinimid-3-yl-N})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{GGFG}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-(\text{NH-DX})$$

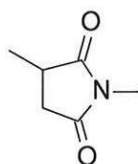
によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

40

【0019】

【化 5】



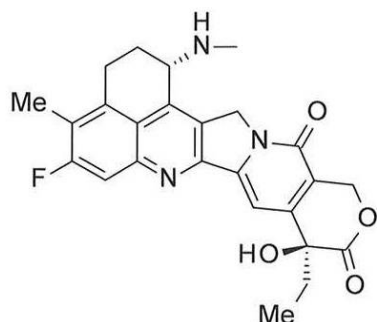
によって表される構造を有し、その3位で抗体に接続され、1位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、(NH-DX)は、以

50

下の式：

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】



10

によって表される基を表し、1 位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗 C D H 6 抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号 1 7 のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 6 0 のアミノ酸配列からなる C D R H 2、および配列番号 1 9 のアミノ酸配列からなる C D R H 3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号 1 2 のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 1 3 のアミノ酸配列からなる C D R L 2、および配列番号 1 4 のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む、方法。

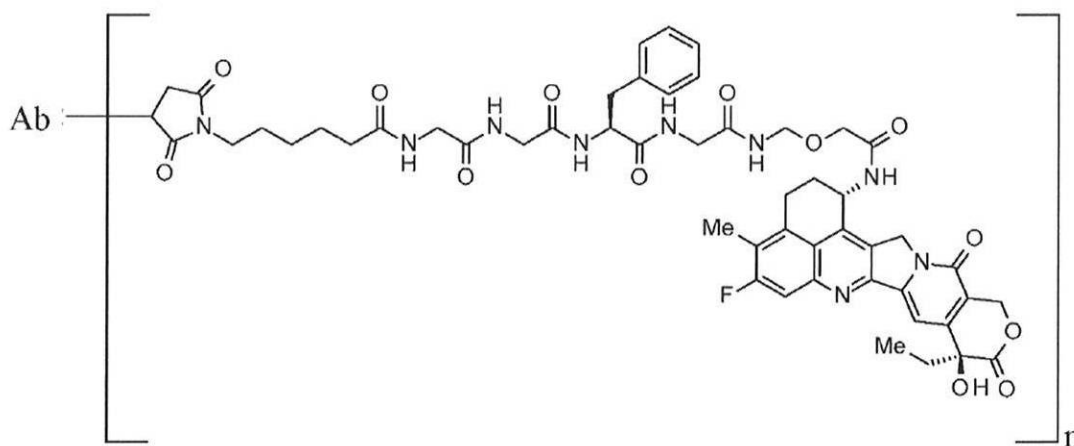
20

【 6 0 】 抗体は、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、【 5 9 】 に記載の方法。

【 6 1 】 抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【 0 0 2 1 】

【 化 7 】



30

によって表される構造を有し、

式中、A b は、配列番号 7 1 を含む重鎖可変領域と配列番号 6 3 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、n は、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物－リンカー構造の単位の平均数は 1 ～ 1 0 の範囲内にある、【 5 9 】 または 【 6 0 】 に記載の方法。

40

【 6 2 】 抗体は、配列番号 6 9 における 2 0 ～ 4 7 1 位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 6 1 における 2 1 ～ 2 3 3 位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、【 5 9 】 から 【 6 1 】 のいずれか一項に記載の方法。

【 6 3 】 重鎖または軽鎖は、N－結合型グリコシル化、O－結合型グリコシル化、N 末端プロセッシング、C 末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N 末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸への N 末端グルタミンまたは N 末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの 1

50

個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を受けている、[59]から[62]のいずれか一項に記載の方法。

[64] 抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、[59]から[63]のいずれか一項に記載の方法。

[65] 抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は2～8の範囲内にある、[59]から[64]のいずれか一項に記載の方法。

[66] 抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、[59]から[65]のいずれか一項に記載の方法。

[67] 1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[68] 3.2mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[69] 4.8mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[70] 3.2mg/kg～8.0mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[71] 3.2mg/kg～6.4mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[72] 4.8mg/kg～8.0mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[73] 4.8mg/kg～6.4mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[74] 約3.2mg/kg、約4.8mg/kg、約5.4mg/kg、約5.6mg/kg、約6.4mg/kg、または約8.0mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[75] 約3.2mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[76] 約4.8mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[77] 約5.4mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[78] 約5.6mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[79] 約6.4mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[80] 約8.0mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[81] 3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg

10

20

30

40

50

g、5.4 mg/kg、5.5 mg/kg、5.6 mg/kg、5.7 mg/kg、5.8 mg/kg、5.9 mg/kg、6.0 mg/kg、6.1 mg/kg、6.2 mg/kg、6.3 mg/kg、または6.4 mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[59]から[66]のいずれか一項に記載の方法。

[82] 抗体-薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与される、[59]か[81]のいずれか一項に記載の方法。

[83] 抗体-薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、[59]から[82]のいずれか一項に記載の方法。

[84] がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連したがんからなる群から選択される、[59]から[83]のいずれか一項に記載の方法。

[85] がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、または乳頭状腎細胞癌である、[84]に記載の方法。

[86] がんは卵巣がんである、[84]に記載の方法。

[87] 卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんからなる群から選択される、[86]に記載の方法。

[88] がんは転移性である、[59]から[87]のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[89] がんは抵抗性または難治性である、[59]から[88]のいずれか一項に記載の方法。

[90] 抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、[89]に記載の方法。

[91] 抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、またはVEGFR-TKIである、[90]に記載の方法。

[92] 対象は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、およびVEGFR-TKIからなる群から選択される1種または2種以上の種類の抗がん薬を用いた治療歴を有する、[59]から[91]のいずれか一項に記載の方法。

[93] 抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、[90]に記載の方法。

[94] プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、[93]に記載の方法。

[95] がんはCDH6発現がんである、[59]から[94]のいずれか一項に記載の方法。

[96] CDH6発現がんはCDH6過剰発現がんである、[95]に記載の方法。

[97] がんは手術不能または再発性のがんである、[59]から[96]のいずれか一項に記載の方法。

[98] 対象は、抗体-薬物コンジュゲートの投与前にがんの再発を呈する、[59]から[97]のいずれか一項に記載の方法。

[99] がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後または以内に生じる、[98]に記載の方法。

[100] がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後または以内に生じる、[98]に記載の方法。

[101] がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後または約6カ月経過後に生じる、[98]に記載の方法。

[102] がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後または約6カ月経過後に生じる、[98]に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔１０３〕対象の客観的奏効率は少なくとも約２０％である、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１０４〕対象の客観的奏効率は少なくとも約３０％である、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１０５〕対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも５カ月である、〔５９〕から〔１０４〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１０６〕対象の無増悪生存期間は、抗体－薬物コンジュゲートの投与後少なくとも５．５カ月である、〔５９〕から〔１０４〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１０７〕抗体－薬物コンジュゲートは単剤療法として投与される、〔５９〕から〔１０６〕のいずれか一項に記載の方法。

10

〔１０８〕対象は、第２の薬物とともに抗体－薬物コンジュゲートを投与される、〔５９〕から〔１０６〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１０９〕抗体－薬物コンジュゲートは、第２の薬物の前に、後に、またはそれと同時に投与される、〔１０８〕に記載の方法。

〔１１０〕抗体－薬物コンジュゲートは維持療法として投与される、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１１１〕抗体－薬物コンジュゲートはアジュバント療法として投与される、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１１２〕抗体－薬物コンジュゲートは、腫瘍の外科的切除の後に投与される、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

20

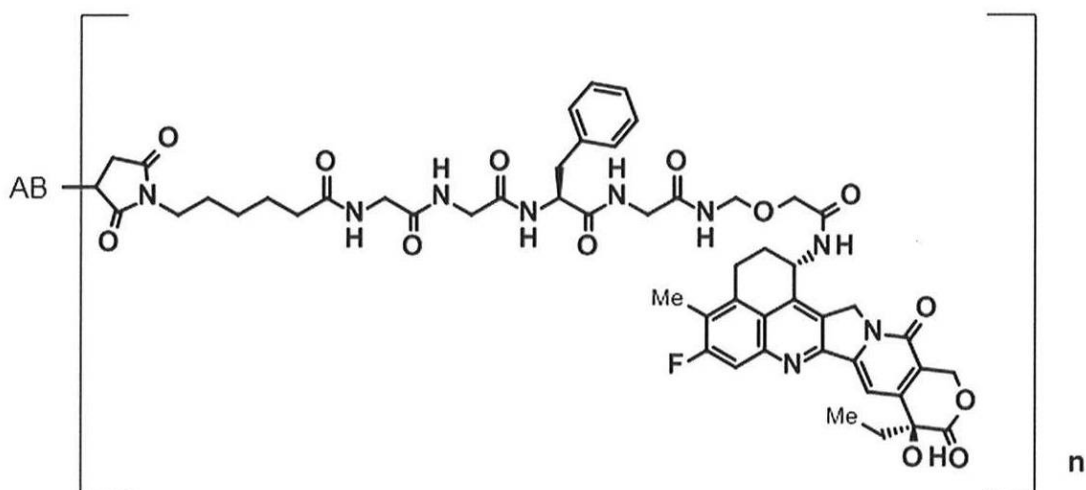
〔１１３〕抗体－薬物コンジュゲートはネオアジュバント療法として投与される、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１１４〕抗体－薬物コンジュゲートは、腫瘍の外科的切除の前に投与される、〔５９〕から〔１０２〕のいずれか一項に記載の方法。

〔１１５〕以下の式：

〔００２２〕

〔化８〕



30

40

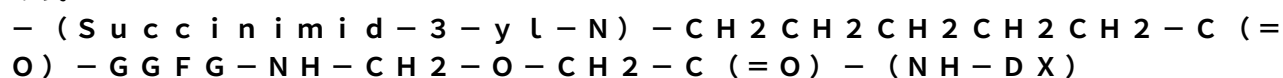
によって表される構造を有する抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートをがんを有する対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するまたは予防する方法であって、式中、ＡＢは、抗ＣＤＨ６抗体または抗体の機能的フラグメントを表し、ｎは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体は、抗体に由来するスルフィド基を介してリンカーに接続され；抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、その塩、または抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの水和物もしくは塩であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数は７～

50

8であり、抗体は、配列番号87によって表される重鎖アミノ酸配列、または1個もしくは2個のアミノ酸がそのカルボキシル末端から欠失している、配列番号87によって表されるアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列と；配列番号88によって表される軽鎖アミノ酸配列とを含み、抗体－薬物コンジュゲートの用量は1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内にあり、抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与され、抗体－薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、方法。

〔116〕抗体－薬物コンジュゲートは、少なくとも1種の薬学的に許容される製剤成分を含む医薬組成物の状態で投与される、〔59〕から〔115〕のいずれか一項に記載の方法。

〔117〕がんを治療するまたは予防するための医薬の製造における抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの使用であって、抗体－薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含み、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

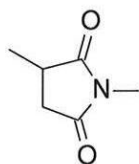


によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

〔0023〕

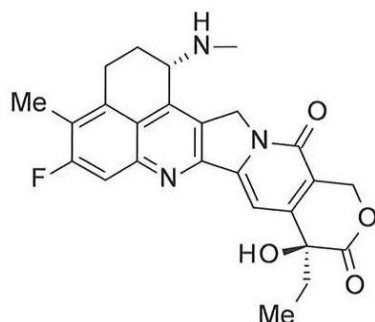
〔化9〕



によって表される構造を有し、その3位で抗体に接続され、1位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、 (NH-DX) は、以下の式：

〔0024〕

〔化10〕



によって表される基を表し、1位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗CDH6抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号17のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号60のアミノ酸配列からなるCDRH2、および配列番号19のアミノ酸配列からなるCDRH3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号12のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号13のアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号14のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む、使用。

〔118〕抗体は、配列番号71のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号63のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、〔117〕に記載の使用。

〔119〕抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

〔0025〕

10

20

30

40

50

10



式中、A bは、配列番号71を含む重鎖可変領域と配列番号63を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物ーリンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物ーリンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある、[117]または[118]に記載の使用。

〔121〕重鎖または軽鎖は、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N末端プロセッシング、C末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの1個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を受けている、〔117〕から〔120〕のいずれか一項に記載の使用。

30

〔124〕抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、〔117〕から〔123〕のいずれか一項に記載の使用。

〔126〕 3.2 mg/kg ～ 9.6 mg/kg の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

40

〔128〕3.2mg/kg～8.0mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔129〕3. 2mg/kg～6. 4mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔130〕 4.8 mg/kg～8.0 mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔131〕 4.8 mg/kg～6.4 mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔132〕 約3.2 mg/kg、約4.8 mg/kg、約5.4 mg/kg、約5.6 mg/kg、約6.4 mg/kg、または約8.0 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

10

〔133〕 約3.2 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔134〕 約4.8 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔135〕 約5.4 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔136〕 約5.6 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔137〕 約6.4 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

20

〔138〕 約8.0 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

〔139〕 3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg、4.0 mg/kg、4.1 mg/kg、4.2 mg/kg、4.3 mg/kg、4.4 mg/kg、4.5 mg/kg、4.6 mg/kg、4.7 mg/kg、4.8 mg/kg、4.9 mg/kg、5.0 mg/kg、5.1 mg/kg、5.2 mg/kg、5.3 mg/kg、5.4 mg/kg、5.5 mg/kg、5.6 mg/kg、5.7 mg/kg、5.8 mg/kg、5.9 mg/kg、6.0 mg/kg、6.1 mg/kg、6.2 mg/kg、6.3 mg/kg、または6.4 mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔117〕から〔124〕のいずれか一項に記載の使用。

30

〔140〕 抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与される、〔117〕から〔139〕のいずれか一項に記載の使用。

〔141〕 抗体－薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、〔117〕から〔140〕のいずれか一項に記載の使用。

〔142〕 がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連したがんからなる群から選択される、〔117〕から〔141〕のいずれか一項に記載の使用。

40

〔143〕 がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、または乳頭状腎細胞癌である、〔142〕に記載の使用。

〔144〕 がんは卵巣がんである、〔142〕に記載の使用。

〔145〕 卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんからなる群から選択される、〔144〕に記載の使用。

〔146〕 がんは転移性である、〔117〕から〔145〕のいずれか一項に記載の使用。

50

〔147〕がんは抵抗性または難治性である、〔117〕から〔146〕のいずれか一項に記載の使用。

〔148〕抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、〔147〕に記載の使用。

〔149〕抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、またはVEGFR-TKIである、〔148〕に記載の使用。

〔150〕対象は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、およびVEGFR-TKIからなる群から選択される1種または2種以上の種類の抗がん薬を用いた治療歴を有する、〔117〕から〔149〕のいずれか一項に記載の使用。

10

〔151〕抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、〔148〕に記載の使用。

〔152〕プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、〔152〕に記載の使用。

〔153〕がんはCDH6発現がんである、〔117〕から〔152〕のいずれか一項に記載の使用。

〔154〕CDH6発現がんはCDH6過剰発現がんである、〔153〕に記載の使用。

〔155〕がんは手術不能または再発性のがんである、〔117〕から〔154〕のいずれか一項に記載の使用。

〔156〕対象は、抗体-薬物コンジュゲートの投与前にがんの再発を呈する、〔117〕から〔155〕のいずれか一項に記載の使用。

20

〔157〕がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後または以内に生じる、〔156〕に記載の使用。

〔158〕がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後または以内に生じる、〔156〕に記載の使用。

〔159〕がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後または約6カ月経過後に生じる、〔156〕に記載の使用。

〔160〕がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後または約6カ月経過後に生じる、〔156〕に記載の使用。

〔161〕対象の客観的奏効率は少なくとも約20%である、〔117〕から〔160〕のいずれか一項に記載の使用。

30

〔162〕対象の客観的奏効率は少なくとも約30%である、〔117〕から〔160〕のいずれか一項に記載の使用。

〔163〕対象の無増悪生存期間は、抗体-薬物コンジュゲートの投与後少なくとも5カ月である、〔117〕から〔162〕のいずれか一項に記載の使用。

〔164〕対象の無増悪生存期間は、抗体-薬物コンジュゲートの投与後少なくとも5.5カ月である、〔117〕から〔162〕のいずれか一項に記載の使用。

〔165〕抗体-薬物コンジュゲートは単剤療法として投与される、〔117〕から〔164〕のいずれか一項に記載の使用。

〔166〕対象は、第2の薬物とともに抗体-薬物コンジュゲートを投与される、〔117〕から〔164〕のいずれか一項に記載の使用。

40

〔167〕抗体-薬物コンジュゲートは、第2の薬物の前に、後に、またはそれと同時に投与される、〔166〕に記載の使用。

〔168〕抗体-薬物コンジュゲートは維持療法として投与される、〔117〕から〔160〕のいずれか一項に記載の使用。

〔169〕抗体-薬物コンジュゲートはアジュバント療法として投与される、〔117〕から〔160〕のいずれか一項に記載の使用。

〔170〕抗体-薬物コンジュゲートは、腫瘍の外科的切除の後に投与される、〔117〕から〔160〕のいずれか一項に記載の使用。

〔171〕抗体-薬物コンジュゲートはネオアジュバント療法として投与される、〔11

50

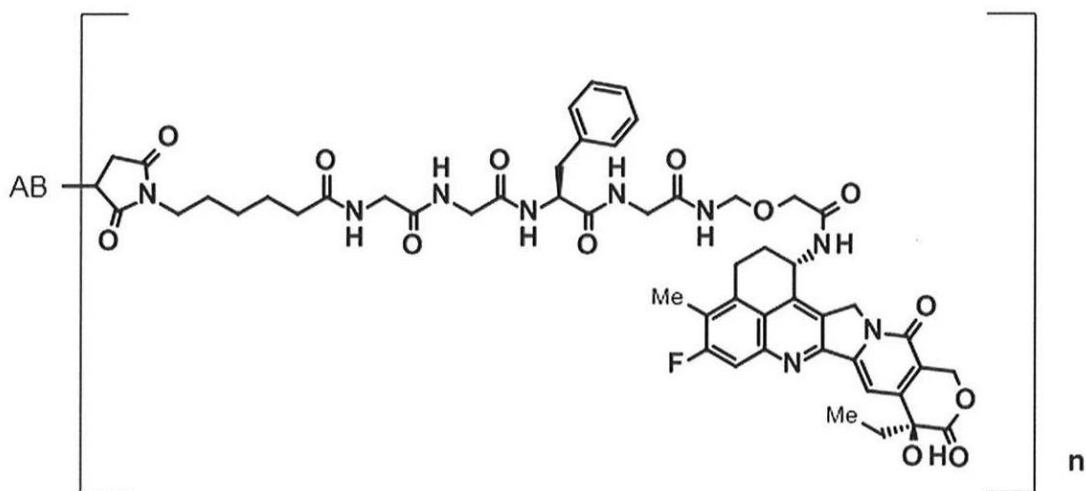
7] から [160] のいずれか一項に記載の使用。

〔172〕抗体-薬物コンジュゲートは、腫瘍の外科的切除の前に投与される、〔117〕から〔160〕のいずれか一項に記載の使用。

〔１７３〕がんを治療するまたは予防するための医薬の製造における抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートの使用であって、抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートは、以下の式：

【 0 0 2 6 】

【化 1 2】



によって表される構造を有し、

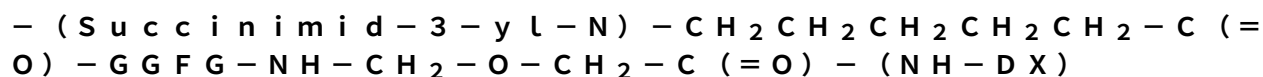
式中、A Bは、抗C D H 6抗体または抗体の機能的フラグメントを表し、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体は、抗体に由来するスルフヒドリル基を介してリンカーに接続され；抗C D H 6抗体－薬物コンジュゲートは、その塩、または抗C D H 6抗体－薬物コンジュゲートの水和物もしくは塩であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数は7～8であり、抗体は、配列番号87によって表される重鎖アミノ酸配列、または1個もしくは2個のアミノ酸がそのカルボキシル末端から欠失している、配列番号87によって表されるアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列と；配列番号88によって表される軽鎖アミノ酸配列とを含み、抗体－薬物コンジュゲートの用量は1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内にあり、抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与され、抗体－薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、使用。

〔174〕抗体－薬物コンジュゲートは、少なくとも1種の薬学的に許容される製剤成分を含む医薬組成物の状態で投与される、〔117〕から〔173〕のいずれか一項に記載の使用。

【 0 0 2 7 】

本発明は、本発明の以下の態様も含む：

〔１Ａ〕がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗ＣＤＨ６抗体－薬物コンジュゲートであって、抗体－薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗ＣＤＨ６抗体および抗腫瘍化合物を含み、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

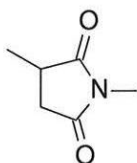


によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

【 0 0 2 8 】

【化 1 3】

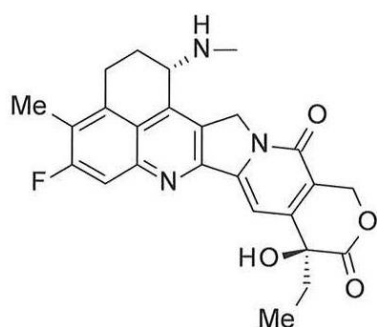


によって表される構造を有し、その 3 位で抗体に接続され、1 位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、(NH-DX) は、以下の式：

10

【0029】

【化 1 4】



20

によって表される基を表し、1 位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗 CDH6 抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDRH1、配列番号 60 のアミノ酸配列からなる CDRH2、および配列番号 19 のアミノ酸配列からなる CDRH3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号 12 のアミノ酸配列からなる CDRL1、配列番号 13 のアミノ酸配列からなる CDRL2、および配列番号 14 のアミノ酸配列からなる CDRL3 を含む、抗 CDH6 抗体-薬物コンジュゲート。

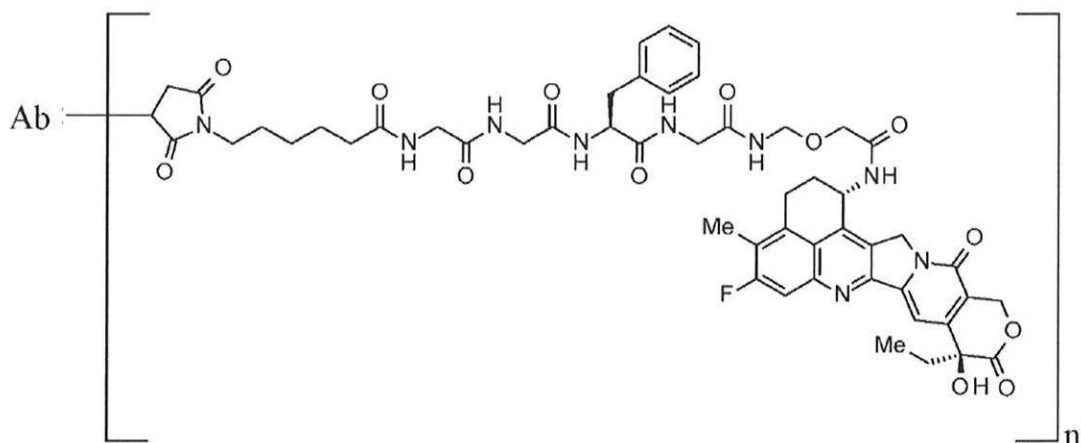
【2A】抗体は、配列番号 71 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号 63 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、【1A】に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

30

【3A】以下の式：

【0030】

【化 1 5】



40

によって表される構造を有し、

式中、Ab は、配列番号 71 を含む重鎖可変領域と配列番号 63 を含む軽鎖可変領域とを

50

含む抗体であり、 n は、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物－リンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある、[1A]または[2A]に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[4A] 抗体は、配列番号69における20～471位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号61における21～233位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、[1A]から[3A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[5A] 重鎖または軽鎖は、N－結合型グリコシル化、O－結合型グリコシル化、N末端プロセッシング、C末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの1個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を受けている、[1A]から[4A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

10

[6A] 抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、[1A]から[5A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[7A] 抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は2～8の範囲内にある、[1A]から[6A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[8A] 抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、[1A]から[7A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

20

[9A] 1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1A]から[8A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[10A] 約3.2mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1A]から[9A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[11A] 約4.8mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1A]から[9A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[12A] 約6.4mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1A]から[9A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

30

[13A] 約8.0mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、[1A]から[9A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[14A] 静脈内投与によって投与される、[1A]から[13A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[15A] 3週間ごとに1回投与される、[1A]から[14A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[16A] がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、または神経芽細胞腫からなる群から選択される、[1A]から[15A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

40

[17A] がんは腎細胞癌である、[16A]に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[18A] がんは卵巣がんである、[16A]に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[19A] がんは抵抗性または難治性である、[1A]から[18A]のいずれか一項に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[20A] 抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、[19A]に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

[21A] 抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法、PARP阻害剤、免疫

50

チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、または VEGFR-TKI である、[20A] に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[22A] 抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、[20A] に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[23A] プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、[22A] に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

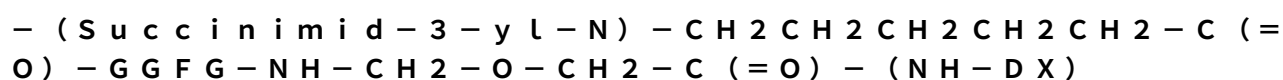
[24A] がんは CDH6 発現がんである、[1A] から [23A] のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[25A] CDH6 発現がんは CDH6 過剰発現がんである、[24A] に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[26A] がんは手術不能または再発性のがんである、[1A] から [25A] のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲート。

[27A] 活性成分としての、[1A] から [26A] のいずれか一項に記載の抗体-薬物コンジュゲートまたはその塩、および薬学的に許容される製剤成分を含有する医薬組成物。

[28A] リンカーによって接続された抗 CDH6 抗体および抗腫瘍化合物を含む抗 CDH6 抗体-薬物コンジュゲートをがんを有する対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するまたは予防する方法であって、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：

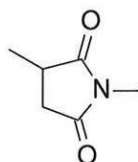


によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

【0031】

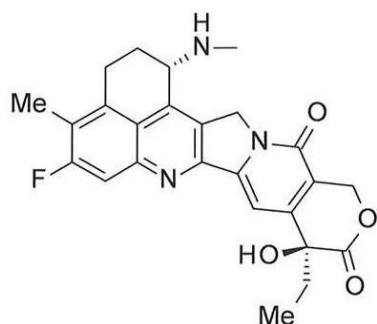
【化16】



によって表される構造を有し、その 3 位で抗体に接続され、1 位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、(NH-DX) は、以下の式：

【0032】

【化17】



によって表される基を表し、1 位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗 CDH6 抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号 17 のアミノ酸配列からなる CDRH1、配列番号 60 のアミノ酸配列からなる CDRH2、および配列番号 19 のアミノ酸配列からなる CDRH3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号 12 のアミノ酸配

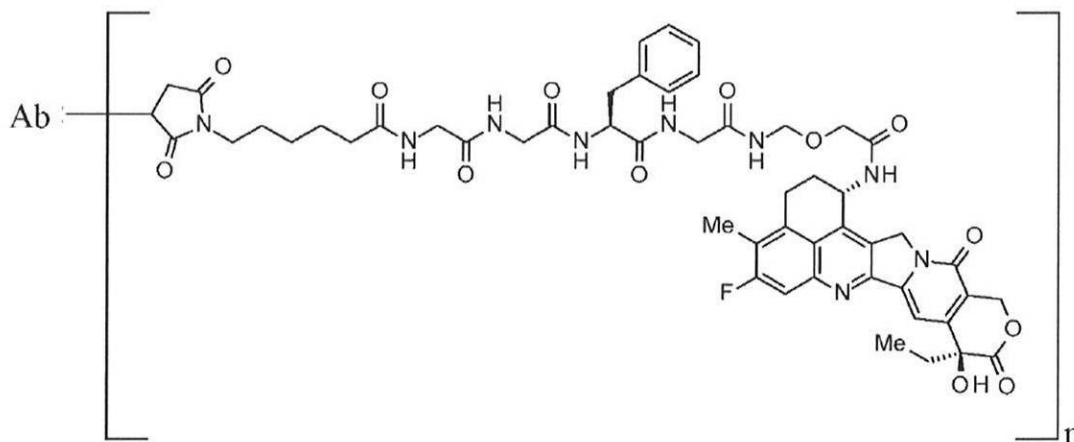
列からなるCDRL1、配列番号13のアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号14のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む、方法。

〔29A〕抗体は、配列番号71のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号63のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、〔28A〕に記載の方法。

〔30A〕抗体-薬物コンジュゲートは、以下の式：

〔0033〕

〔化18〕



によって表される構造を有し、

式中、Abは、配列番号71を含む重鎖可変領域と配列番号63を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある、〔28A〕または〔29A〕に記載の方法。

〔31A〕抗体は、配列番号69における20～471位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号61における21～233位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、〔28A〕から〔30A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔32A〕重鎖または軽鎖は、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N末端プロセッシング、C末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの1個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を受けている、〔28A〕から〔31A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔33A〕抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、〔28A〕から〔32A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔34A〕抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は2～8の範囲内にある、〔28A〕から〔33A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔35A〕抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、〔28A〕から〔33A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔36A〕1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔28A〕から〔35A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔37A〕約3.2mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔28A〕から〔35A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔38A〕約4.8mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔28A〕から〔35A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔39A〕約6.4mg/kgの抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔28A〕から〔35A〕のいずれか一項に記載の方法。

〔４０Ａ〕約８．０ｍｇ／ｋｇの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔２８Ａ〕から〔３５Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

〔４１Ａ〕抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与される、〔２８Ａ〕から〔４０Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

〔４２Ａ〕抗体－薬物コンジュゲートは３週間ごとに１回投与される、〔２８Ａ〕から〔４１Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

〔４３Ａ〕がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルス腫瘍、または神経芽細胞腫からなる群から選択される、〔２８Ａ〕から〔４２Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

10

〔４４Ａ〕がんは腎細胞癌である、〔４３Ａ〕に記載の方法。

〔４５Ａ〕がんは卵巣がんである、〔４３Ａ〕に記載の方法。

〔４６Ａ〕がんは抵抗性または難治性である、〔２８Ａ〕から〔４５Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

〔４７Ａ〕抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、〔４６Ａ〕に記載の方法。

〔４８Ａ〕抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、またはVEGFR-TKIである、〔４７Ａ〕に記載の方法。

20

〔４９Ａ〕抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、〔４７Ａ〕に記載の方法。

〔５０Ａ〕プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、〔４９Ａ〕に記載の方法。

〔５１Ａ〕がんはCDH6発現がんである、〔２８Ａ〕から〔５０Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

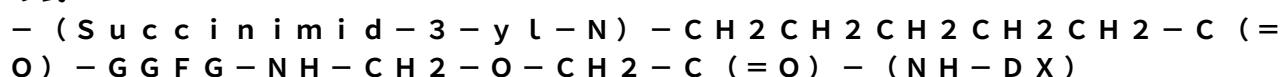
〔５２Ａ〕CDH6発現がんはCDH6過剰発現がんである、〔５１Ａ〕に記載の方法。

〔５３Ａ〕がんは手術不能または再発性のがんである、〔２８Ａ〕から〔５２Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

〔５４Ａ〕抗体－薬物コンジュゲートは、少なくとも１種の薬学的に許容される製剤成分を含む医薬組成物の状態で投与される、〔２８Ａ〕から〔５３Ａ〕のいずれか一項に記載の方法。

30

〔５５Ａ〕がんを治療するまたは予防するための医薬の製造における抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートの使用であって、抗体－薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含み、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：



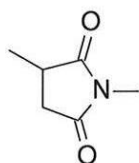
によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

〔００３４〕

〔化１９〕

40

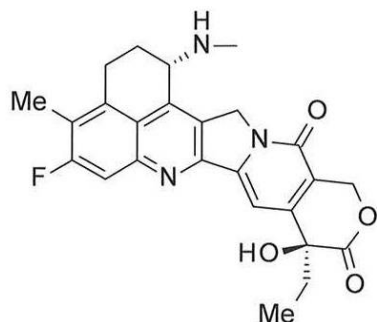


によって表される構造を有し、その３位で抗体に接続され、１位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、 (NH-DX) は、以下の式：

〔００３５〕

50

【化 2 0】



10

によって表される基を表し、1 位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置であり、抗 C D H 6 抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号 1 7 のアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 6 0 のアミノ酸配列からなる C D R H 2、および配列番号 1 9 のアミノ酸配列からなる C D R H 3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号 1 2 のアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 1 3 のアミノ酸配列からなる C D R L 2、および配列番号 1 4 のアミノ酸配列からなる C D R L 3 を含む、使用。

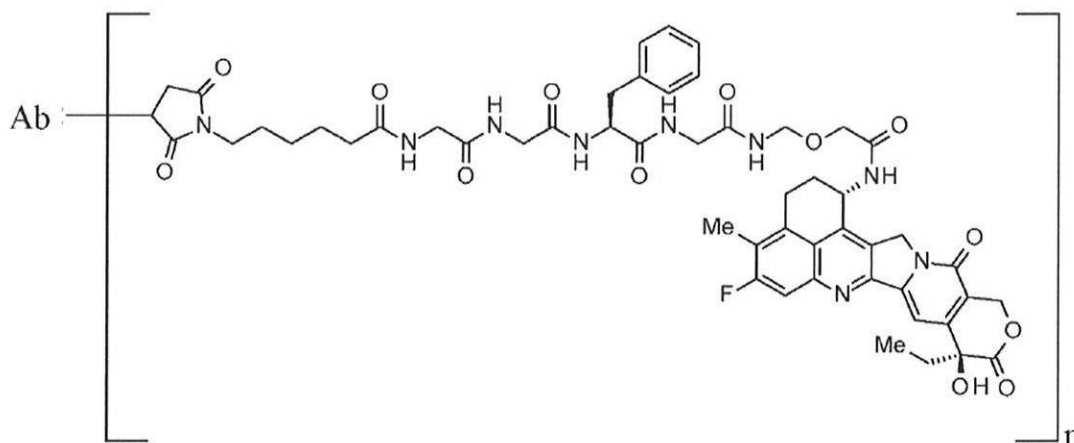
【5 6 A】抗体は、配列番号 7 1 のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号 6 3 のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む、【5 5 A】に記載の使用。

20

【5 7 A】抗体-薬物コンジュゲートは、以下の式：

【0 0 3 6】

【化 2 1】



30

によって表される構造を有し、

式中、A b は、配列番号 7 1 を含む重鎖可変領域と配列番号 6 3 を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、n は、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は 1 ～ 1 0 の範囲内にある、【5 5 A】または【5 6 A】に記載の使用。

40

【5 8 A】抗体は、配列番号 6 9 における 2 0 ～ 4 7 1 位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号 6 1 における 2 1 ～ 2 3 3 位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む、

【5 5 A】から【5 7 A】のいずれか一項に記載の使用。

【5 9 A】重鎖または軽鎖は、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N 末端プロセッシング、C 末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N 末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸への N 末端グルタミンまたは N 末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの 1 個または 2 個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される 1 種または 2 種以上の種類の修飾を受けている、【5 5 A】から【5 8 A】のいずれか一項に記載の使用。

50

〔60A〕抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している、〔55A〕から〔59A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔61A〕抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は2～8の範囲内にある、〔55A〕から〔60A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔62A〕抗体あたりのコンジュゲートされた抗腫瘍化合物の単位の平均数は7～8である、〔55A〕から〔61A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔63A〕1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔55A〕から〔62A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔64A〕約3.2mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔55A〕から〔63A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔65A〕約4.8mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔55A〕から〔63A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔66A〕約6.4mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔55A〕から〔63A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔67A〕約8.0mg/kgの抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される、〔55A〕から〔63A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔68A〕抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与される、〔55A〕から〔67A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔69A〕抗体－薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、〔55A〕から〔68A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔70A〕がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、または神経芽細胞腫からなる群から選択される、〔55A〕から〔69A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔71A〕がんは腎細胞癌である、〔70A〕に記載の使用。

〔72A〕がんは卵巣がんである、〔70A〕に記載の抗体－薬物コンジュゲート。

〔73A〕がんは抵抗性または難治性である、〔55A〕から〔72A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔74A〕抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または難治性である、〔73A〕に記載の使用。

〔75A〕抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、またはVEGFR-TKIである、〔74A〕に記載の使用。

〔76A〕抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である、〔74A〕に記載の使用。

〔77A〕プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む、〔76A〕に記載の使用。

〔78A〕がんはCDH6発現がんである、〔55A〕から〔77A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔79A〕CDH6発現がんはCDH6過剰発現がんである、〔78A〕に記載の使用。

〔80A〕がんは手術不能または再発性のがんである、〔55A〕から〔79A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔81A〕抗体－薬物コンジュゲートは、少なくとも1種の薬学的に許容される製剤成分を含む医薬組成物の状態で投与される、〔55A〕から〔80A〕のいずれか一項に記載の使用。

〔0037〕

一部の態様において、本開示は、がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートであって、抗体－薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含む、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートを提供する。

10

20

30

40

50

【0038】

一部の態様において、本開示は、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含む抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートをがんを有する対象に投与する工程を含む、対象におけるがんを治療するまたは予防する方法を提供する。

【0039】

一部の態様において、本開示は、がんを治療するまたは予防するための医薬の製造における抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの使用であって、抗体-薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含む、使用を提供する。

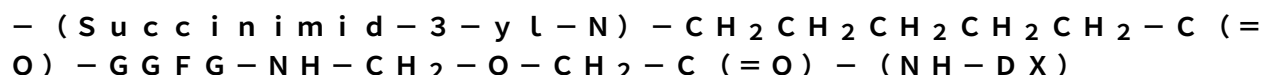
【0040】

一部の態様において、本開示は、活性成分として抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを含む、がんを治療するまたは予防するための医薬組成物であって、抗体-薬物コンジュゲートは、リンカーによって接続された抗CDH6抗体および抗腫瘍化合物を含む、医薬組成物を提供する。

10

【0041】

一部の実施形態において、リンカーおよび抗腫瘍化合物は、以下の式：



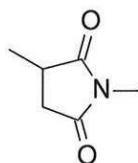
によって表され、

式中、 $-(\text{Succinimid-3-yl-N})-$ は、以下の式：

20

【0042】

【化22】

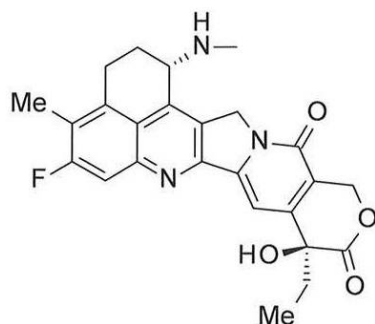


によって表される構造を有し、その3位で抗体に接続され、1位における窒素原子上で、この構造を含有するリンカー構造におけるメチレン基に接続され、 (NH-DX) は、以下の式：

30

【0043】

【化23】



40

によって表される基を表し、1位におけるアミノ基の窒素原子は接続位置である。

【0044】

一部の態様において、抗CDH6抗体は、その重鎖可変領域において、配列番号17のアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号60のアミノ酸配列からなるCDRH2、および配列番号19のアミノ酸配列からなるCDRH3、ならびにその軽鎖可変領域において、配列番号12のアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号13のアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号14のアミノ酸配列からなるCDRL3を含む。

50

【0045】

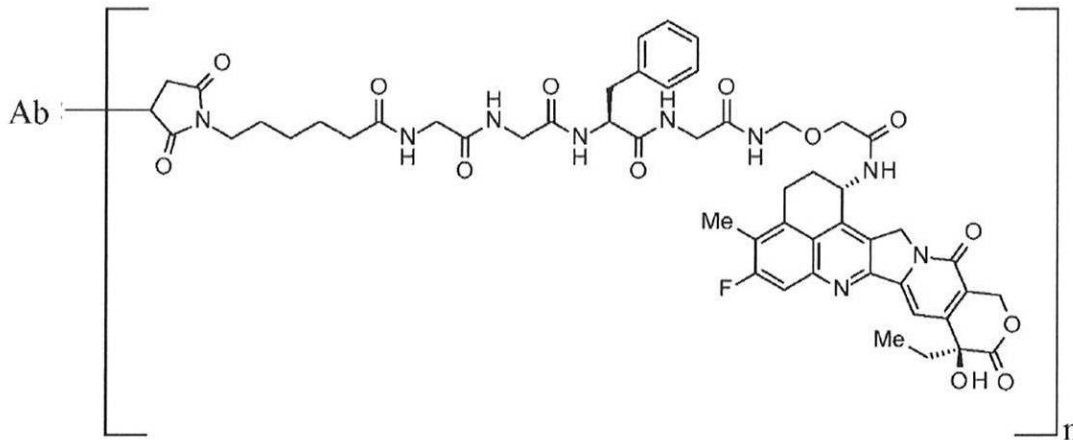
一部の態様において、抗CDH6抗体は、配列番号71のアミノ酸配列を含む重鎖可変領域と配列番号63のアミノ酸配列を含む軽鎖可変領域とを含む。

【0046】

一部の態様において、抗体-薬物コンジュゲートは、以下の式：

【0047】

【化24】



10

20

によって表される構造を有し、

式中、Abは、配列番号71を含む重鎖可変領域と配列番号63を含む軽鎖可変領域とを含む抗体であり、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物-リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある。

【0048】

一部の態様において、抗CDH6抗体は、配列番号69における20～471位におけるアミノ酸配列を含む重鎖と、配列番号61における21～233位におけるアミノ酸配列を含む軽鎖とを含む。

30

【0049】

一部の態様において、重鎖または軽鎖は、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N末端プロセッシング、C末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、ピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端からの1個または2個のアミノ酸の欠失からなる群から選択される2種以上の修飾を受けている。

【0050】

一部の態様において、抗CDH6抗体は、重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基を欠如している。

40

【0051】

一部の態様において、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は1～10の範囲内にある。一部の態様において、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は2～8の範囲内にある。一部の態様において、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は5～8の範囲内にある。一部の態様において、抗体あたりのコンジュゲートされた選択薬物-リンカー構造の単位の平均数は7～8の範囲内にある。

【0052】

一部の態様において、1.6mg/kg～9.6mg/kgの範囲内の抗体-薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、3.2mg

50

／k g ～ 9.6 m g ／k g の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、4.8 m g ／k g ～ 9.6 m g ／k g の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、3.2 m g ／k g ～ 8.0 m g ／k g の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、3.2 m g ／k g ～ 6.4 m g ／k g の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、4.8 m g ／k g ～ 8.0 m g ／k g の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、4.8 m g ／k g ～ 6.4 m g ／k g の範囲内の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 3.2 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 4.8 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 5.4 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 5.6 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 6.4 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 8.0 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。一部の態様において、約 9.6 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。

10

【0053】

20

一部の態様において、3.2 m g ／k g、3.3 m g ／k g、3.4 m g ／k g、3.5 m g ／k g、3.6 m g ／k g、3.7 m g ／k g、3.8 m g ／k g、3.9 m g ／k g、4.0 m g ／k g、4.1 m g ／k g、4.2 m g ／k g、4.3 m g ／k g、4.4 m g ／k g、4.5 m g ／k g、4.6 m g ／k g、4.7 m g ／k g、4.8 m g ／k g、4.9 m g ／k g、5.0 m g ／k g、5.1 m g ／k g、5.2 m g ／k g、5.3 m g ／k g、5.4 m g ／k g、5.5 m g ／k g、5.6 m g ／k g、5.7 m g ／k g、5.8 m g ／k g、5.9 m g ／k g、6.0 m g ／k g、6.1 m g ／k g、6.2 m g ／k g、6.3 m g ／k g、または 6.4 m g ／k g の抗体－薬物コンジュゲートの用量が、がんを有する対象に投与される。

【0054】

30

一部の態様において、抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与される。

【0055】

一部の態様において、抗体－薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される。

【0056】

一部の態様において、がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺癌、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺癌、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連したがんからなる群から選択される。一部の態様において、がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、小細胞肺癌、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、および神経芽細胞腫からなる群から選択される。一部の態様において、がんは卵巣がんである。一部の態様において、卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、または原発性腹膜がんである。一部の態様において、がんは転移性である。一部の態様において、がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、または乳頭状腎細胞癌である。一部の態様において、がんは腎細胞癌である。

40

【0057】

一部の態様において、がんは抵抗性または難治性である。一部の態様において、抵抗性または難治性は、抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性または

50

難治性である。一部の態様において、抗がん薬は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、ポリADP-リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）、血管新生阻害剤、または血管内皮成長因子-チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）である。一部の態様において、抗がん薬はプラチナベースの化学療法薬である。一部の態様において、プラチナベースの化学療法薬は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む。

【0058】

一部の態様において、対象は、プラチナベースの化学療法に抵抗性であるがんを有する。一部の態様において、対象は、ADCの投与前にがんの再発を呈する。一部の態様において、対象は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンに抵抗性または難治性であるがんを有する。

10

【0059】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後または以内に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月以内に生じる。

【0060】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後または以内に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月未満後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月以内に生じる。

20

【0061】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後または約6カ月経過後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の約6カ月経過後に生じる。

【0062】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後または約6カ月経過後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の約6カ月経過後に生じる。

30

【0063】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の6カ月未満後または以内に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の6カ月未満後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の6カ月以内に生じる。

40

【0064】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の6カ月未満後または以内に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の6カ月未満後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の6カ月以内に生じる。

【0065】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の6カ月後または6カ月経過後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラ

50

チナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の6カ月後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物を含む化学療法レジメンの完了の6カ月経過後に生じる。

【0066】

一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の6カ月後または6カ月経過後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の6カ月後に生じる。一部の態様において、がんの再発は、プラチナベースの薬物およびタキサンを含む化学療法レジメンの完了の6カ月経過後に生じる。

【0067】

一部の態様において、対象は、ポリADP-リボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤に抵抗性または難治性であるがんを有する。一部の態様において、対象は、免疫チェックポイント阻害剤（ICI）に抵抗性または難治性であるがんを有する。一部の態様において、対象は、血管新生阻害剤に抵抗性または難治性であるがんを有する。一部の態様において、対象は、血管内皮成長因子-チロシンキナーゼ阻害剤（VEGFR-TKI）に抵抗性または難治性であるがんを有する。

【0068】

一部の態様において、対象は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、およびVEGFR-TKIからなる群から選択される1種または2種以上の種類の抗がん薬を用いた治療歴を有する。

【0069】

一部の態様において、がんは、CDH6を発現する1種または複数の腫瘍を含む。一部の態様において、CDH6発現がんはCDH6過剰発現がんである。一部の態様において、CDH6過剰発現がんは、免疫組織化学法においてCDH6の発現に対して高いスコアを与えられるがんである。一部の態様において、CDH6過剰発現がんは、インサイチュ-ハイブリダイゼーション法においてCDH6の発現に対して高いスコアを与えられるがんである。一部の態様において、CDH6過剰発現がんは、次世代シーケンシング法においてCDH6の発現に対して高いスコアを与えられるがんである。

【0070】

一部の態様において、がんは手術不能または再発性のがんである。

【0071】

一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約20%である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約30%である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約40%である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約50%である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約60%である。

【0072】

一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約5カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約5.5カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約5.6カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約5.8カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約6.0カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約7.0カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約7.9カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約8カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間

10

20

30

40

50

は少なくとも約9カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約10カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約11カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約12カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約13カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも約13.9カ月である。

【0073】

一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約5カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約5.5カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約5.6カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約5.8カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約6.0カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約7.0カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約7.9カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約8カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約9カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約10カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約11カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約12カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約13カ月である。一部の態様において、治療有効量のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも約13.9カ月である。

【0074】

一部の態様において、ADCは、単剤療法として対象に投与される。

【0075】

一部の態様において、対象は、第2の薬物とともにADCを投与される。一部の態様において、ADCは、第2の薬物の前に投与される。一部の態様において、ADCは、第2の薬物の後に投与される。一部の態様において、ADCは、第2の薬物と同時に投与される。

【0076】

一部の態様において、ADCは、維持療法として対象に投与される。

【0077】

一部の態様において、ADCは、アジュバント療法として対象に投与される。一部の態様において、ADCは、腫瘍の外科的切除の後に対象に投与される。

【0078】

一部の態様において、ADCは、ネオアジュバント療法として対象に投与される。一部の態様において、ADCは、腫瘍の外科的切除の前に対象に投与される。

【0079】

一部の態様において、本開示は、概して、がんを治療するまたは予防することにおける使用のための抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート（ADC）であって、ADCは、以下の式：

【0080】

10

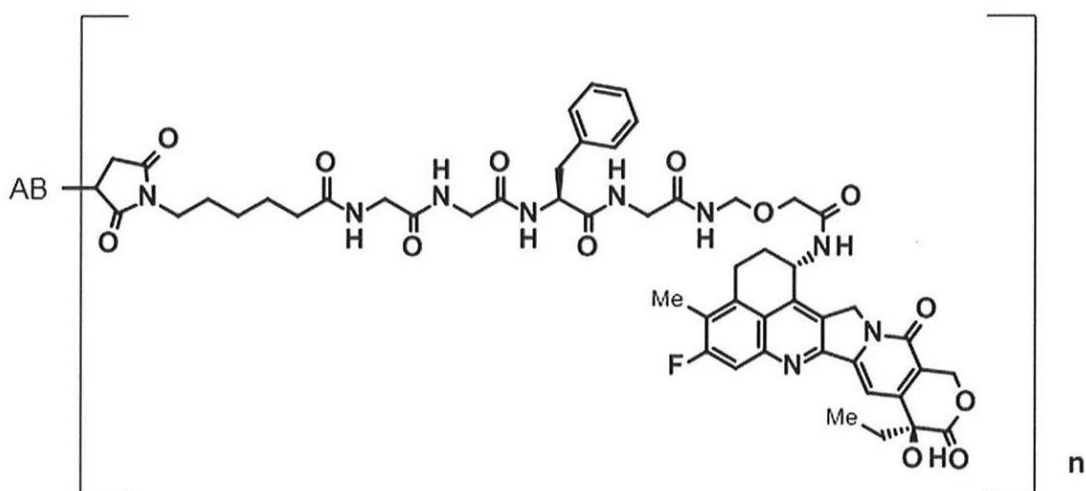
20

30

40

50

【化 2 5】



10

によって表される構造を有し、

式中、A Bは、抗C D H 6抗体または抗体の機能的フラグメントを表し、nは、抗体あたりの、抗体にコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数を表し、抗体は、抗体に由来するスルヒドリル基を介してリンカーに接続され；A D Cは、その塩、またはA D Cの水和物もしくは塩であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物－リンカー構造の単位の平均数は7～8であり、抗体は、配列番号87によって表される重鎖アミノ酸配列、または1個もしくは2個のアミノ酸がそのカルボキシル末端から欠失している、配列番号87によって表されるアミノ酸配列に由来するアミノ酸配列と；配列番号88によって表される軽鎖アミノ酸配列とを含み、抗体－薬物コンジュゲートの用量は1.6 mg / kg ～ 8.0 mg / kg の範囲内にあり、抗体－薬物コンジュゲートは静脈内投与によって投与され、抗体－薬物コンジュゲートは3週間ごとに1回投与される、A D Cに関心を寄せている。

20

【0081】

30

活性成分として、前述の態様もしくは実施形態のいずれか1つに従った抗体－薬物コンジュゲートまたはその塩、および薬学的に許容される製剤成分を含有する医薬組成物も本明細書において提供される。

【0082】

前述の概略的な説明および以下の詳細な説明は、例示的かつ説明的であり、主張される本開示のさらなる説明を提供することを意図される。他の目的、利点、および新規の特質は、以下の図面の簡単な説明および本開示の詳細な説明から、当業者に容易に明白であろう。

【図面の簡単な説明】

【0083】

40

【図1】腎細胞癌（R C C）および卵巣がん（O V C）を治療するための第1相調査設計を示した図である。

【図2】第1相調査の用量漸増パートに関する、患者人口統計およびベースライン特徴を示した表である。

【図3】因果関係にかかわらず、患者の $\geq 10\%$ において生じた、治療により出現した有害事象（T E A E）を有する、第1相調査の用量漸増パートにおける患者の数を示した表である。

【図4】D S - 6 0 0 0 aに関連した、患者の $\geq 10\%$ において生じた、治療により出現した有害事象（T E A E）を有する、第1相調査の用量漸増パートにおける患者の数を示した表である。

50

【図 5】第 1 相調査の用量漸増パートにおける対象 (n = 24) に関する腫瘍奏効を示した表である。

【図 6】第 1 相調査の用量漸増パートにおける、ベースラインからの標的病変の総和の変化パーセントを示したグラフである。上のパネルは、全投薬群を含むスパイダープロットを示す。下のパネルは、各投薬群に分けたスパイダープロットを示す。

【図 7】第 1 相調査の用量漸増パートにおける、OVC 対象 (n = 17) に関する CA-125 奏効を示した表である。

【図 8】第 1 相調査の用量漸増パートにおける、ベースラインからの CA-125 の変化パーセントを示したグラフである。上のパネルは、全投薬群を含むスパイダープロットを示す。下のパネルは、各投薬群に分けたスパイダープロットを示す。

【図 9】3.2 mg/kg の DS-6000a で治療された RCC 患者における、標的病変のサイズの低下を示した図である。

【図 10】6.4 mg/kg の DS-6000a で治療された OVC 患者における、標的病変のサイズの低下を示した図である。

【図 11】第 1 相調査の用量漸増パートにおける、ベースラインからの最長寸法の総和の最良の変化パーセントを示したグラフである。

【図 12】RCC および OVC を治療するための、最新の第 1 相調査設計を示した図である。

【図 13】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、患者人口統計およびベースライン特徴を示した表である。

【図 14】因果関係にかかわらず、患者の $\geq 15\%$ において生じた TEAE を有する、第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける患者の数を示した表である。

【図 15】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象に関するベースラインからの最長寸法の総和の最良の変化パーセントを示したグラフである。

【図 16】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象に関するベースラインからの標的病変の総和の変化パーセントを示したグラフである。上のパネルは、全投薬群を含むスパイダープロットを示す。下のパネルは、各投薬群に分けたスパイダープロットを示す。

【図 17】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象 (n = 44) に関する最良総合腫瘍効果 (best overall tumor response) を示した表である。

【図 18】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象に関するベースラインからの CA-125 の変化パーセントを示したグラフである。上のパネルは、全投薬群を含むスパイダープロットを示す。下のパネルは、各投薬群に分けたスパイダープロットを示す。

【図 19】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象に関するベースラインからの CA-125 の最良の変化パーセントを示したグラフである。

【図 20】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象に関する無増悪生存期間を示した表である。

【図 21】第 1 相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC 対象に関する客観的奏効率を示した表である。

【発明を実施するための形態】

【0084】

実施形態の説明

以降、開示される方法および使用を行うための好ましい実施形態が、図面を参照して記載されるであろう。下で記載される実施形態は、代表的な実施形態を単に例示するにすぎず、本開示の範囲は、これらの例のために狭義に解釈されるものではないことに留意すべきである。

【0085】

方法は、記載される特定の実施形態に限定されず、それゆえに変動し得ることが理解さ

10

20

30

40

50

れるべきである。本明細書において使用される術語は、特定の実施形態のみを記載する目的のためのものであり、限定的であることを意図されないことも理解されるべきである。本技術の範囲は、添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるであろう。

【0086】

別様に定義されない限り、本明細書において使用されるすべての技術的および科学的用語は、当業者によって共通して理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等の任意の方法および材料も、開示される方法および使用の実践または試験において使用され得るものの、代表的な例示的方法および材料がここで記載される。

【0087】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限の間にある、文脈上別様にはっきりと指示されない限り、下限の単位の10分の1までの各介在値、および任意の他の記述される値またはその記述される範囲内の介在値は、本開示の内に包含される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、より小さな範囲に独立して含まれ得、記述される範囲における任意の具体的に除外される限度に従って、また本開示の内に包含される。記述される範囲が限度の一方または両方を含む場合、それらの含まれる限度のいずれかまたは両方を除外した範囲も本開示に含まれる。

【0088】

本明細書および特許請求の範囲において使用するとき、「a」、「an」、および「the」という単数形態は、文脈上別様にはっきりと指示されない限り、単数形および複数形の指示対象を含む。

【0089】

本明細書において使用するとき、「含む (comprising)」という用語は、組成物および方法が、列挙される要素を含むが他のものを除外しないことを意味することを意図される。組成物および方法を規定するために使用される場合の「から本質的になる」とは、組成物または方法にとって本質的に重大な他の要素を除外することを意味するものとする。「からなる」とは、主張される組成物および実質的な方法工程に対して、他の成分の微量より多い要素を除外することを意味するものとする。これらの移行用語のそれぞれによって規定される実施形態は、本開示の範囲内にある。したがって、方法および組成物は、付加的な工程および構成要素を含み得る（含む）、または代替的に、重大ではない工程および組成物を含む（から本質的になる）、または代替的に、記述される方法工程もしくは組成物のみを意図する（からなる）ことが意図される。

【0090】

本明細書において使用するとき、「約」とは、指定される数だけでなく、プラスまたはマイナス10%も意味する。例えば、「約10」は、「10」および「9~11」の両方として理解されるべきである。

【0091】

本明細書において使用するとき、「任意選択の」または「任意選択で」とは、その後に記載される事象または状況が生じても生じなくてもよいこと、ならびに説明は、前記事象または状況が生じる場合、およびそれが生じない場合を含むことを意味する。

【0092】

「個体」、「対象」、および「患者」という用語は、本明細書において互換可能に使用され、開示される方法または使用に従って治療される、任意の個々の哺乳類、例えばウシ、イヌ、ネコ、ウマ、類人猿、ブタ、ラクダ、コウモリ、またはヒトを指す。好ましい実施形態において、対象はヒトである。

【0093】

本明細書において使用するとき、「有効量」、「治療有効量」、および「治療レベル」という語句は、そのために、そのような治療を必要とする、すなわちがん（例えば、腎細胞癌、卵巣がん、CDH6発現がん、または抵抗性もしくは難治性がん）を治療するまたは予防するために、対象においてADCが投与される、特異的な薬理学的効果を提供す

10

20

30

40

50

る、対象における投薬量または濃度を意味する。治療有効量または治療レベルのA D Cは、たとえそのような投薬量が、当業者によって治療有効量であると考えられたとしても、本明細書に記載されるがんを治療することにおいて必ずしも有効であるとは限らないであろうことが強調される。単に便宜上、例示的な投薬量、薬物送達量、治療有効量、および治療レベルが、下で提供される。当業者であれば、必要に応じて、標準的実践に従ってそのような量を調整して、特異的な対象および／または病状を治療し得る。治療有効量は、投与の経路および剤形、対象の年齢および重量、ならびに／またはがんのタイプおよび重症度を含めた対象の病状に基づいて変動し得る。

【0094】

がんに関連して本明細書において使用される「治療」または「治療すること」という用語は、がんを低下させること、抑制すること、もしくは排除すること；がん細胞成長を低下させること、抑制すること、もしくは排除すること；がんの広がりを低下させること、抑制すること、もしくは排除すること；または腫瘍もしくは転移を退縮させることもしくは死滅させることを指す。治療および治療することは、たとえばがん細胞成長が阻害されずかつ／またはがんが死滅しないとしても、対象の生活の質または全生存期間（o v e r a l l s u r v i v a l）を向上させることも任意選択で意味し得る。

【0095】

がんに関連して本明細書において使用される「予防する」または「予防すること」という用語は、転移の発生（すなわち、治療の開始時にがんが存在してない二次的部位におけるがんの成長）を遅延させることまたは予防すること、ならびに対象が寛解に到達したまたはがん／腫瘍が完全に破壊されたもしくは殺滅された場合には、がんの再発を遅延させることまたは予防することを指す。

【0096】

本明細書において使用するとき、「医薬組成物」という用語は、組成物を、インビボまたはエキスビボにおける診断的または治療的使用のためにとりわけ適切にする、活性剤と不活性または活性な担体との組み合わせを指す。

【0097】

本明細書において使用するとき、「薬学的に許容される担体」という用語は、リン酸緩衝生理食塩溶液、水、乳濁液（例えば、油／水型または水／油型乳濁液等）、および様々なタイプの湿潤剤等、標準的な薬学的担体のいずれかを指す。組成物は、安定剤および防腐剤も含み得る。担体、安定剤、およびアジュバントの例に関しては、例えばM a r t i n、R e m i n g t o n ' s P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s、第15編、M a c k P u b l . C o .、E a s t o n、P A [1975]を参照されたい。

【0098】

本明細書において使用される「非経口投与」および「非経口投与される」という語句は、通常では注射による、腸内および局部投与以外の投与の様態を意味し、限定されことなく、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心腔内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内、および胸骨内注射および注入を含む。

【0099】

本明細書において使用される「全身投与」、「全身投与される」、「末梢投与」、および「末梢投与される」という語句は、中枢神経系への直接的以外の、化合物、薬物、または他の材料の、それが患者の身体に入り、ゆえに代謝および他の同様の過程に供されるような投与、例えば皮下投与を意味する。

【0100】

本説明において、「がん」という用語は、「腫瘍」という用語のものと同一意味を有するために使用される。

【0101】

本説明において、「遺伝子」という用語は、DNAだけでなく、そのmRNAおよびcDNA、ならびにそのcRNAも含むために使用される。

10

20

30

40

50

【0102】

本説明において、「ポリヌクレオチド」または「ヌクレオチド」という用語は、核酸のものと同一意味を有するために使用され、DNA、RNA、プローブ、オリゴヌクレオチド、およびプライマーも含む。本説明において、「ポリヌクレオチド」および「ヌクレオチド」という用語は、別様に指定されない限り、互いと互換可能に使用され得る。

【0103】

本説明において、「ポリペプチド」および「タンパク質」という用語は、互いと互換可能に使用され得る。

【0104】

本説明において、「細胞」という用語は、個々の動物における細胞、および培養細胞を含む。

10

【0105】

本説明において、「CDH6」という用語は、CDH6タンパク質のものと同一意味を有するために使用され得る。本説明において、ヒトCDH6は「hCDH6」とも称される。

【0106】

本説明において、「細胞傷害活性」という用語は、任意の所与の手段で病理学的変化が細胞に引き起こされることを意味するために使用される。該用語は、直接的な外傷を意味するだけでなく、DNA切断、塩基二量体の形成、染色体切断、細胞有糸分裂装置への損傷、および様々なタイプの酵素の活性の低下等、細胞に引き起こされるすべてのタイプの構造的または機能的損傷も意味する。

20

【0107】

本説明において、「細胞において毒性を発揮する」という語句は、任意の所与の手段で細胞において毒性が呈されることを意味するために使用される。該用語は、直接的な外傷を意味するだけでなく、DNA切断、塩基二量体の形成、染色体切断、細胞有糸分裂装置への損傷、様々なタイプの酵素の活性の低下、および細胞成長因子の効果の抑制等、細胞に引き起こされるすべてのタイプの構造的、機能的、または代謝的影響も意味する。

【0108】

本説明において、「抗体の抗原結合フラグメント」とも呼ばれる「抗体の機能的フラグメント」という用語は、抗原に対して結合活性を有する抗体の特定のフラグメントを意味するために使用され、抗体フラグメントから形成されるFab、F(ab')₂、scFv、ダイアボディ、線状抗体、および多特異性抗体等を含む。還元条件下でF(ab')₂を処理することによって獲得される抗体可変領域の1価フラグメントであるFab'も、抗体の抗原結合フラグメントに含まれる。しかしながら、抗原結合フラグメントが抗原結合能を有する限りにおいて、抗体の抗原結合フラグメントはこれらの分子に限定されない。これらの抗原結合フラグメントは、抗体タンパク質の全長分子を適当な酵素で処理することによって獲得されるものだけでなく、遺伝子操作された抗体遺伝子を使用して適当な宿主細胞において産生されたタンパク質も含む。

30

【0109】

本説明において、「エピトープ」という用語は、特異的抗CDH6抗体が結合する、CDH6の部分的ペプチドまたは部分的3次元構造を意味するために使用される。CDH6の上記の部分的ペプチドであるそのようなエピトープは、イムノアッセイ等、当業者に周知の方法によって決定され得る。まず、抗原の様々な部分的構造を産生する。そのような部分的構造の産生に関しては、公知のオリゴペプチド合成技法が適用され得る。例えば、CDH6が、そのC末端またはN末端から適当な長さで連続的に切り取られている一連のポリペプチドを、当業者に周知の遺伝子組み換え技法によって産生する。その後、そのようなポリペプチドに対する抗体の反応性を調査し、認識部位をおおよそ決定する。その後、さらに短いペプチドを合成し、次いでこれらのペプチドに対するその反応性を調査して、エピトープを決定し得る。複数の細胞外ドメインを有する膜タンパク質に結合する抗体が、エピトープとしての、複数のドメインから構成される3次元構造へと方向づけられる

40

50

場合、抗体が結合するドメインは、特異的細胞外ドメインのアミノ酸配列を改変し、それによって3次元構造を改変することによって決定され得る。特異的抗体に結合する抗原の部分的3次元構造であるエピトープは、X線構造解析によって、抗体に隣接した抗原のアミノ酸残基を指定することによっても決定され得る。

【0110】

本説明において、「同じエピトープに結合する抗体」という語句は、共通のエピトープに結合する抗体を意味するために使用される。第2の抗体が、第1の抗体が結合する部分的ペプチドまたは部分的3次元構造に結合する場合、第1の抗体および第2の抗体は、同じエピトープに結合すると決定され得る。代替的に、第2の抗体が、抗原への第1の抗体の結合をめぐって第1の抗体と競合する（すなわち、第2の抗体が、抗原への第1の抗体の結合を妨げる）ことを確認することによって、たとえエピトープの特異的配列または構造が決定されていないとしても、第1の抗体および第2の抗体は、同じエピトープに結合すると決定され得る。本説明において、「同じエピトープに結合する」という語句は、これらの決定法のいずれか一方または両方によって、第1の抗体および第2の抗体が共通のエピトープに結合すると決定される場合を指す。第1の抗体および第2の抗体が、同じエピトープに結合し、さらに第1の抗体が、抗腫瘍活性または内在化活性等の特別な効果を有する場合、第2の抗体は、第1の抗体のものと同一活性を有すると予想され得る。

10

【0111】

本説明において、「CDR」という用語は、相補性決定領域を意味するために使用される。抗体分子の重鎖および軽鎖はそれぞれ、3つのCDRを有することが公知である。そのようなCDRは超可変領域とも称され、抗体の重鎖および軽鎖の可変領域に位置する。これらの領域は、特に高度に可変的な一次構造を有し、重鎖および軽鎖のそれぞれにおけるポリペプチド鎖の一次構造上で3つの部位に分離される。本説明において、抗体のCDRに関して、重鎖のCDRは、重鎖のアミノ酸配列のアミノ末端側からそれぞれCDRH1、CDRH2、およびCDRH3と称され、一方で軽鎖のCDRは、軽鎖のアミノ酸配列のアミノ末端側からそれぞれCDRL1、CDRL2、およびCDRL3と称される。これらの部位は、3次元構造で互いに近くに位置し、抗体が結合する抗原に対する抗体の特異性を決定する。

20

【0112】

本開示において、「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」という語句は、ハイブリダイゼーションが、市販のハイブリダイゼーション溶液ExpressHybハイブリダイゼーション溶液（Clontech Laboratories, Inc.によって製造される）中で68℃にて行われること、またはハイブリダイゼーションが、0.7~1.0M NaClの存在下で68℃にてDNA固定化フィルターを使用して行われ、結果として生じたものが、次いで、同定のために、0.1~2倍濃度のSSC溶液（1倍濃度のSSCは、150mM NaClおよび15mMクエン酸ナトリウムからなる）で洗浄される条件下、もしくはそれと等価の条件下でハイブリダイゼーションが行われることを意味するために使用される。

30

【0113】

本説明において、「1~数個」という用語は、1~10、1~9、1~8、1~7、1~6、1~5、1~4、1~3、または1もしくは2を意味するために使用される。

40

【0114】

本説明において、「抗がん薬」という用語は、がん細胞または腫瘍細胞の増殖、成長、および／または広がりを抑制し、阻止し、阻害し、かつ／または減速させる目的のための薬物を意味するために使用される。本説明において、「抗がん薬」という用語は、「抗がん剤」、「抗腫瘍剤」、または「抗腫瘍薬」という用語のものと同一意味を有する。

【0115】

本説明において、「抵抗性」という用語は、抗がん薬を用いた治療に対して非奏効を有することを意味するために使用される。該用語は、「難治性」、「非奏効性」、または「無奏効性」とも表現され得る。さらに、非奏効特性に起因して腫瘍成長が阻止され得ない

50

という理由で、該用語は「不耐性」とも表現され得る。本説明において、「抵抗性」という用語は、対象のがんが、抗がん薬を用いた治療に対して低い感受性を呈し、抗がん薬を用いた治療の後に、がん細胞が消滅せずもしくは縮小せず、CRもしくはPRが達成されず、かつ／またはがん細胞が早期に（例えば、卵巣がんに関しては6カ月未満後または以内に）進行した場合にも使用され得る。

【0116】

本説明において、「抵抗性」という用語は、「抗がん薬を用いた治療に起因して、がんによって得られる抵抗性を有すること」であり得る、または「抗がん薬を用いた治療とは無関係にがん固有の抵抗性を有すること」であり得る。

【0117】

本説明において、「化学療法」という用語は、がんを治療するために使用される1種または複数の化学療法薬を使用した療法を意味するために使用される。

【0118】

本説明において、「化学療法薬」という用語は、がんを治療するために使用される化学療法剤を意味するために使用される。化学療法薬は、アルキル化剤（例えば、メクロレタミン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン）、代謝拮抗物質（例えば、ゲムシタビン、メトトレキサート、フルオロウラシル、ドキシフルリジン、カペシタビン、フロクスウリジン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）、ピンカアルカロイド（例えば、ビンブラスチン、ピンクリスチン）、エピポドフィロトキシン（例えば、エトポシド、テニポシド）、抗生物質（例えば、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン）、プラチナ錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン）、タキサン（例えば、パクリタキセル、ドセタキセル）、アントラセンジオン（例えば、ミトキサントロン）、置換尿素（例えば、ヒドロキシウレア）、メチルヒドラジン（例えば、プロカルバジン塩酸塩）、ビタミンA代謝産物（例えば、トレチノイン）、およびその薬理学的に許容される塩を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0119】

本説明において、「プラチナベースの化学療法」という用語は、他の1種または複数の化学療法薬を伴った／伴わない、1種または複数のプラチナベースの薬物を使用したがん療法を意味するために使用される。

【0120】

本説明において、「プラチナベースの化学療法薬」という用語は、プラチナベースの薬物またはプラチナベースの化学療法において使用される一連の薬物を意味するために使用される。

【0121】

本説明において、「プラチナベースの薬物」という用語は、がんを治療するために使用されるプラチナ錯体を意味するために使用される。プラチナベースの薬物は、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンを含むが、それらに限定されるわけではない。

【0122】

本説明において、「PARP阻害剤」という用語は、PARP（ポリ[アデノシン-5'-ニリン酸（ADP）-リボース]ポリメラーゼ）を阻害する機能を有し、ゆえに一本鎖断裂修復を予防する薬物を意味するために使用される（Benafif Sら、Oncol. Targets Ther. (2015) 8, 519~528.）（Fong PCら、N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123~134.）（Gelmon KAら、Lancet Oncol. (2011) 12, 852~861.）。PARPは複数のサブタイプを含むが、本発明におけるPARP阻害剤は、好ましくはPARP-1およびPARP-2を阻害する。PARP阻害剤は、オラパリブ（Menear

10

20

30

40

50

KAら、J. Med. Chem. (2008) 51、6581～6591.)、ルカパリブ (Gillmore ATら、Org. Process Res. Dev. (2012) 16、1897～1904.)、ニラパリブ (Jones Pら、J. Med. Chem. (2009) 52、7170～7185.)、タラゾパリブ (Shen Yら、Clin. Cancer Res. (2013) 19 (18)、5003～5015.)、ベリパリブ、パミパリブ、およびフルゾパリブ、ならびにその薬理学的に許容される塩を含むが、それらに限定されるわけではない。オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、およびベリパリブ、ならびにその薬理学的に許容される塩が、好ましくは例示され得る。

【0123】

本説明において、「免疫チェックポイント阻害剤」という用語は、免疫抑制システムを阻害して、腫瘍免疫を活性化する作用物質を意味するために使用される。免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、および抗CTLA-4抗体を含むが、それらに限定されるわけではない。抗PD-1抗体および抗PD-L1抗体が、好ましくは例示され得る。

【0124】

本説明において、「抗PD-1抗体」という用語は、PD-1 (プログラム細胞死-1 ; CD279 ; PDCD1) に特異的に結合する抗体または抗体の機能的フラグメントを意味するために使用され、抗体は、PD-1と結合パートナーとしてのPD-L1またはPD-L2との間の相互作用によって引き起こされるシグナル伝達を低下させ、阻害し、かつ／または妨げる活性を有する。抗PD-1抗体は、ニボルマブ (国際公開第WO2006/121168号等)、ペムブロリズマブ (国際公開第WO2008/156712号等)、チスレリズマブ、シンチリマブ、スパルタリズマブ、およびセンプリマブを含むが、それらに限定されるわけではない。

【0125】

本説明において、「抗PD-L1抗体」という用語は、PD-L1 (プログラム細胞死リガンド1 ; CD274 ; B7-H1) に特異的に結合する抗体または抗体の機能的フラグメントを意味するために使用され、抗体は、PD-L1と結合パートナーとしてのPD-1またはB7.1 (CD80) との間の相互作用によって引き起こされるシグナル伝達を低下させ、阻害し、かつ／または妨げる活性を有する。抗PD-L1抗体は、アテゾリズマブ (国際公開第WO2010/077634号等)、デュルバルマブ (国際公開第WO2011/066389号等)、およびアベルマブ (国際公開第WO2013/079174号等) を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0126】

本説明において、「抗CTLA-4抗体」という用語は、CTLA-4 (細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 ; CD152) に特異的に結合する抗体または抗体の機能的フラグメントを意味するために使用され、抗体は、CTLA-4と結合パートナーとしてのB7.1 (CD80) またはB7.2 (CD86) との間の相互作用によって引き起こされるシグナル伝達を低下させ、阻害し、かつ／または妨げる活性を有する。抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ (国際公開第WO2001/014424号等) およびトレメリマブ (国際公開第WO2000/037504号等) を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0127】

本説明において、「血管新生阻害剤」という用語は、メカニズムに関係なく、直接的または間接的に、新しい血管の形成および／または成長を阻害する作用物質を意味するために使用される。VEGF (血管内皮成長因子) 阻害剤が、好ましくは例示され得る。

【0128】

本説明において、「VEGF阻害剤」という用語は、VEGFとVEGF受容体との間の相互作用を阻害する作用物質を意味するために使用される。VEGF阻害剤は、抗VEGF抗体、抗VEGF受容体抗体、VEGF受容体の細胞外ドメインを含む融合タンパク

10

20

30

40

50

質、および VEGF に対する結合特異性を有する多特異性抗体を含むが、それらに限定されるわけではない。

【0129】

本説明において、「抗 VEGF 抗体」という用語は、VEGF に特異的に結合する抗体または抗体の機能的フラグメントを意味するために使用される。抗 VEGF 抗体は、ペバシズマブおよびセバシズマブ (sevacizumab) を含むが、それらに限定されるわけではない。ペバシズマブが好ましくは例示され得る。

【0130】

本説明において、「抗 VEGF 受容体抗体」という用語は、VEGF 受容体に特異的に結合する抗体または抗体の機能的フラグメントを意味するために使用される。抗 VEGF 受容体抗体は、ラムシルマブを含むがそれに限定されるわけではない。

10

【0131】

本説明において、「VEGF 受容体の細胞外ドメインを含む融合タンパク質」という用語は、VEGF に対する結合ドメインを含む融合タンパク質であって、結合ドメインが VEGF 受容体の細胞外ドメインに由来する、融合タンパク質を意味するために使用される。VEGF 受容体の細胞外ドメインを含む融合タンパク質は、アフリベルセプトを含むがそれに限定されるわけではない。

【0132】

本説明において、「VEGF に対する結合特異性を有する多特異性抗体」という用語は、少なくとも 2 つの異なる部位に対する結合特異性を含む抗体であって、結合特異性の一方は VEGF に対するものであり、1 つまたは複数の他方は、任意の他の抗原に対するものである、抗体を意味するために使用される。VEGF に対する結合特異性を有する多特異性抗体は、イボネスシマブ (Esfandiariら、Nat. Rev. Drug Discov. (2022) 21 (6) : 411~412.)、CTX-009 (ABL-001とも称される、Xuら、Cancer Lett. (2022) 538 : 215699.)、BI836880 (Clin. Exp. Metastasis (2020) 37 (6) : 637~648.)、ナビシキシズマブ (Esfandiariら、Nat. Rev. Drug Discov. (2022) 21 (6) : 411~412)、およびバヌシズマブ (Xuら、Cancer Lett. (2022) 538 : 215699.) を含むが、それらに限定されるわけではない。

20

30

【0133】

本説明において、「VEGFR-TKI」という用語は、血管内皮成長因子受容体 (VEGFR) のチロシンキナーゼを阻害する作用物質を意味するために使用される。VEGFR-TKI は、VEGFR チロシンキナーゼ以外のキナーゼを阻害する効果を有し得る。VEGFR-TKI は、レゴラフェニブ、ソラフェニブ、バンデタニブ (米国特許第 7173038 号)、スニチニブ (米国特許第 6573293 号)、アキシチニブ (米国特許第 6534524 号)、パゾパニブ (米国特許第 7105530 号)、レンバチニブ (米国特許第 7253286 号)、ニンテダニブ (以降、「BIBF1120」とも称される) (米国特許第 6762180 号)、カボザンチニブ (米国特許第 7579473 号)、ティボザニブ (国際公開第 WO2002/088110 号)、ブリバニブ (国際公開第 WO2004/009784 号)、リニファニブ (国際公開第 WO2014/022975 号)、ルシタニブ (国際公開第 WO2008/112408 号)、イロラセルチブ、および ENMD-2076、ならびにその薬理学的に許容される塩を含むが、それらに限定されるわけではない。

40

【0134】

本説明において、「がんの再発」という用語は、がんが検出され得なかった期間の後の、原発性腫瘍と同じ場所へのまたは体の別の場所へのがんの戻りを意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「再発 (recurrence)」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「recurrence」、NCI Dictio

50

nary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2022-09-06に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recurrence>から検索。

【0135】

本説明において、「化学療法レジメン」という用語は、薬物、投薬量、頻度等を規定する、化学療法のための治療計画を意味するために使用される。

【0136】

本説明において、「完全奏効 (complete response) (CR)」という用語は、がんの全兆候が、治療に応答して消滅したことを意味するために使用される。

「完全奏効 (CR)」は、必ずしもがんが治癒したことを意味するわけではない。該用語は「完全寛解」とも表現され得る。該用語は、以下の参考文献における「完全奏効 (complete response)」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「complete response」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2022-09-06に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/complete-response>から検索。

【0137】

本説明において、「部分奏効 (partial response) (PR)」という用語は、腫瘍のサイズまたは体内におけるがんの程度が、治療に応答して減少することを意味するために使用される。該用語は「部分寛解」とも表現され得る。該用語は、以下の参考文献における「部分奏効 (partial response)」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「partial response」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2022-09-06に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/partial-response>から検索。

【0138】

本説明において、「安定 (stable disease) (SD)」という用語は、がんの程度または重症度が減少も増加もしていないことを意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「安定 (stable disease)」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「stable disease」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2022-09-06に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/stable-disease>から検索。

【0139】

本説明において、「進行 (progressive disease)」または「PD」という用語は、成長している、広がっている、または悪化しているがんを意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「進行 (progressive disease)」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「progressive disease」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2023-04-02に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progressive-disease>から検索。

【0140】

本説明において、「客観的奏効率」または「ORR」という用語は、ある特定の期間内の、治療に対して部分奏効（PR）または完全奏効（CR）を有する、調査または治療群における人々のパーセンテージを意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「ORR」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「ORR」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2023-04-02に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/orr>から検索。

【0141】

10

本説明において、「無増悪生存期間」または「PFS」という用語は、患者は疾患とともに生きるがそれが悪化しない、がん等の疾患の治療の間および後の時間の長さを意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「PFS」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「PFS」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2023-04-02に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pfs>から検索。

【0142】

20

本説明において、「維持療法」という用語は、初回療法後にそれが消滅した後、がんが戻らないようにするのを助けるために与えられる治療を意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「維持療法（maintenance therapy）」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「maintenance therapy」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2023-04-10に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/maintenance-therapy>から検索。

【0143】

30

本説明において、「アジュバント療法」という用語は、がんが戻るであろうリスクを下げるための、一次治療の後に与えられる付加的ながん治療を意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「アジュバント療法（adjuvant therapy）」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「adjuvant therapy」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2023-04-10に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adjuvant-therapy>から検索。

【0144】

40

本説明において、「ネオアジュバント療法」という用語は、手術等の主たる治療が与えられる前に、腫瘍を縮小させるための第1の工程として与えられる治療を意味するために使用される。該用語は、以下の参考文献における「ネオアジュバント療法（neoadjuvant therapy）」に基づいて定義される。

NCI Dictionaries、「neoadjuvant therapy」、NCI Dictionary of Cancer Terms [オンライン]。National Cancer Institute [2023-04-10に検索]。<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/neoadjuvant-therapy>から検索。

【0145】

50

本明細書におけるアミノ酸置換として、保存的アミノ酸置換が好ましい。保存的アミノ酸置換とは、アミノ酸側鎖に関連したアミノ酸の群内で生じる置換を指す。好ましいアミノ酸群は以下のとおりである：酸性群（アスパラギン酸およびグルタミン酸）；塩基性群（リジン、アルギニン、およびヒスチジン）；非極性群（アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、およびトリプトファン）；および非荷電極性ファミリー（グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、スレオニン、およびチロシン）。より好ましいアミノ酸群は以下のとおりである：脂肪族ヒドロキシル群（セリンおよびスレオニン）；アミド含有群（アスパラギンおよびグルタミン）；脂肪族群（アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン）；および芳香族群（フェニルアラニン、トリプトファン、およびチロシン）。そのようなアミノ酸置換は、好ましくは、元のアミノ酸配列を有する物質の特性を損なわない範囲内で実施される。

10

【0146】

本説明を通して、組成物が特異的な構成要素を有する、含む（including）、もしくは含む（comprising）と記載される場合、または過程および方法が特異的工程を有する、含む（including）、もしくは含む（comprising）と記載される場合、付加的に、列挙される構成要素から本質的になるまたはそれからなる本開示の組成物があること、および列挙される処理工程から本質的になるまたはそれからなる本開示に従った過程および方法があることが企図される。

20

【0147】

一般事項として、パーセンテージを指定する組成物は、別様に指定されない限り、重量によるものである。さらに、変数が定義を伴わない場合には、変数についての以前の定義が制御する。

【0148】

1. CDH6

カドヘリンは、細胞膜の表面に存在する糖タンパク質であり、それらのN末端細胞外ドメインのカルシウムイオン依存性結合を通じて細胞-細胞接着分子として、または細胞-細胞相互作用に関与するシグナル分子として機能する。古典的カドヘリンは、カドヘリンスーパーファミリーの中にあり、5つの細胞外ドメイン（ECDドメイン）、1つの膜貫通領域、および細胞内ドメインから構成される1回膜貫通タンパク質である。

30

【0149】

CDH6（カドヘリン-6）は、790個のアミノ酸から構成される1回膜貫通タンパク質であり、それはII型カドヘリンファミリーに分類され、このタンパク質は、N末端細胞外およびC末端細胞内ドメインを有する。ヒトCDH6遺伝子は、1995年に最初にクローニングされ（非特許文献1）、その配列は、例えばアクセッション番号NM_004932およびNP_004923（NCBI）の下で参照され得る。

【0150】

本開示において使用されるCDH6タンパク質は、ヒトもしくは非ヒト哺乳類（例えば、ラット、マウス、またはサル）のCDH6発現細胞から直接精製され得、次いで使用され得る、または前述の細胞の細胞膜画分が調製され得、CDH6タンパク質として使用され得る。代替的に、CDH6は、それをインビトロで合成することによって、または遺伝子操縦によって宿主細胞にCDH6を産生させることによっても獲得され得る。そのような遺伝子操縦によれば、具体的には、CDH6 cDNAを発現し得るベクターにCDH6 cDNAを組み込み、次いで、転写および翻訳に必要な酵素、基質、およびエネルギー材料を含有する溶液中でCDH6を合成することによって、または他の原核生物もしくは真核生物の宿主細胞を形質転換して、それらにCDH6を発現させることによって、CDH6タンパク質は獲得され得る。また、上記の遺伝子操縦に基づくCDH6発現細胞、またはCDH6を発現する細胞株を使用して、CDH6タンパク質を提示し得る。代替的に、CDH6 cDNAが組み込まれている発現ベクターを、免疫される対象となる動物に直接投与し得、CDH6は、このようにして免疫された動物の体内で発現され得る。

40

50

【0151】

さらには、CDH6の上記のアミノ酸配列における1個または数個のアミノ酸の置換、欠失、および／または付加を含むアミノ酸配列からなり、CDH6タンパク質のものと等価の生物学的活性を有するタンパク質も、「CDH6」という用語の内に含まれる。

【0152】

ヒトCDH6タンパク質は、配列番号1に示されるアミノ酸配列を有する。ヒトCDH6タンパク質の細胞外領域は、配列番号1に示されるアミノ酸配列における54～159位におけるアミノ酸配列を有する細胞外ドメイン1（本説明において、EC1とも称される）、配列番号1に示されるアミノ酸配列における160～268位におけるアミノ酸配列を有する細胞外ドメイン2（本説明において、EC2とも称される）、配列番号1に示されるアミノ酸配列における269～383位におけるアミノ酸配列を有する細胞外ドメイン3（本説明において、EC3とも称される）、配列番号1に示されるアミノ酸配列における384～486位におけるアミノ酸配列を有する細胞外ドメイン4（本説明において、EC4とも称される）、および配列番号1に示されるアミノ酸配列における487～608位におけるアミノ酸配列を有する細胞外ドメイン5（本説明において、EC5とも称される）から構成される。EC1～EC5のアミノ酸配列は、それぞれ配列番号2～6に示される（表1）。

10

【0153】

2. 抗CDH6抗体の産生

本開示の抗CDH6抗体の1つの例は、配列番号4に示されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を認識し、内在化活性を有する抗CDH6抗体を含み得る。本開示の抗CDH6抗体の1つの例は、配列番号4に示されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を特異的に認識し、内在化活性を有する抗CDH6抗体を含み得る。本開示の抗CDH6抗体の1つの例は、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなるアミノ酸配列を認識し、内在化活性を有する抗CDH6抗体を含み得る。本開示の抗CDH6抗体の1つの例は、配列番号4に示されるアミノ酸配列からなるアミノ酸配列を特異的に認識し、内在化活性を有する抗CDH6抗体を含み得る。抗体に適用される「配列番号4に示されるアミノ酸配列を含むアミノ酸配列を特異的に認識する」または「EC3ドメインを特異的に認識する」という語句は、抗体が、CDH6の他の細胞外ドメインと比較して、CDH6のEC3ドメインを強く認識するまたは強く結合することを意味するために使用される。

20

30

【0154】

本開示の抗CDH6抗体は、任意の種に由来し得る。種の好ましい例は、ヒト、サル、ラット、マウス、およびウサギを含み得る。本開示の抗CDH6抗体が、ヒト以外の種に由来する場合、周知の技法によって抗CDH6抗体をキメラ化するまたはヒト化することが好ましい。本開示の抗体はポリクローナル抗体であり得、またはモノクローナル抗体であり得、モノクローナル抗体が好ましい。

【0155】

本開示の抗CDH6抗体は、腫瘍細胞を標的にし得る抗体である。具体的には、本開示の抗CDH6抗体は、腫瘍細胞を認識し得る特性、腫瘍細胞に結合し得る特性、および／または細胞取り込みによって腫瘍細胞内に内在化される特性等を所有する。したがって、本開示の抗CDH6抗体を、リンカーを介して抗腫瘍活性を有する化合物にコンジュゲートして、抗体-薬物コンジュゲートを調製し得る。

40

【0156】

腫瘍細胞に対する抗体の結合活性は、フローサイトメトリーによって確認され得る。腫瘍細胞内への抗体の取り込みは、（1）抗体に結合する二次抗体（蛍光標識された）を使用して、蛍光顕微鏡下で細胞に取り込まれた抗体を可視化するアッセイ（Cell Death and Differentiation、2008、15、751～761）、（2）抗体に結合する二次抗体（蛍光標識された）を使用して、細胞に取り込まれた蛍光の量を測定するアッセイ（Molecular Biology of the Cell、第15巻、5268～5282、2004年12月）、または（3）細胞取り込み

50

があると毒素が放出されて細胞成長を抑制する、抗体に結合する免疫毒素を使用した M a b - Z A P アッセイ (B i o T e c h n i q u e s 28:162~165、2000 年 1 月) によって確認され得る。ジフテリア毒素の触媒領域およびプロテイン G の組み換えコンジュゲートタンパク質は、免疫毒素として使用され得る。

【0157】

本説明において、「高い内在化能」という用語は、前述の抗体およびサポリン標識された抗ラット I g G 抗体が投与されている C D H 6 発現細胞の生存率 (100%として規定される抗体添加なしの細胞生存率と比べた割合によって示される) は、好ましくは 70% 以下、より好ましくは 60% 以下であることを意味する。

【0158】

本開示の抗腫瘍抗体-薬物コンジュゲートは、抗腫瘍効果を発揮するコンジュゲートされた化合物を含む。それゆえ、抗体それ自体が抗腫瘍効果を有することが好ましいが、必須ではない。腫瘍細胞において抗腫瘍化合物の細胞傷害性を特異的かつ／または選択的に発揮する目的のために、抗体は、腫瘍細胞内に内在化されかつ移動する特性を有することが重要でありかつ好ましい。

【0159】

抗 C D H 6 抗体は、この分野において通常実施される方法によって、抗原として働くポリペプチドで動物を免疫し、次いで、その生体において産生された抗体を回収しかつ精製することによって獲得され得る。3次元構造を保持する C D H 6 を抗原として使用することが好ましい。そのような方法の例は、D N A 免疫法を含み得る。

【0160】

抗原の起源はヒトに限定されず、ゆえに、動物は、マウスまたはラット等の非ヒト動物に由来する抗原でも免疫され得る。この場合、ヒトの疾患に適用可能な抗体は、ヒト抗原を用いて、異種抗原に結合する獲得された抗体の交差反応性を検討することによって選択され得る。

【0161】

さらに、抗原に対する抗体を産生する抗体産生細胞を、公知の方法に従って骨髓腫細胞と融合させて (例えば、K o h l e r および M i l s t e i n、N a t u r e (1975) 256、495~497; ならびに K e n n e t、R. 編、M o n o c l o n a l A n t i b o d i e s、365~367、P l e n u m P r e s s、N. Y. (1980))、ハイブリドーマを確立して、モノクローナル抗体を獲得し得る。

【0162】

以降、C D H 6 に対する抗体を獲得するための方法が具体的に記載されるであろう。

【0163】

(1) 抗原の調製

抗原は、遺伝子操縦に従って、抗原タンパク質をコードする遺伝子を宿主細胞に産生させることによって獲得され得る。具体的には、抗原遺伝子を発現し得るベクターを産生し、次いでベクターを宿主細胞に導入し、それにより遺伝子が発現され、その後、発現した抗原は精製され得る。抗体は、上記の遺伝子操縦に基づく抗原発現細胞、または抗原を発現する細胞株で動物を免疫する方法によっても獲得され得る。

【0164】

代替的に、抗体は、発現ベクターに抗原タンパク質の c D N A を組み込み、次いで免疫される対象となる動物に発現ベクターを投与し、このようにして免疫された動物の体内で抗原タンパク質を発現させ、それにより抗原タンパク質に対する抗体がその中で産生されることによって、抗原タンパク質の使用なしでも獲得され得る。

【0165】

(2) 抗 C D H 6 モノクローナル抗体の産生

本開示において使用される抗 C D H 6 抗体は、特に限定されない。例えば、本出願の配列表に示されるアミノ酸配列によって指定される抗体が、適切に使用され得る。本開示において使用される抗 C D H 6 抗体は、望ましくは、以下の特性を有する抗体である：

(1) 以下の特性を有する抗体：

(a) CDH6 に特異的に結合し、

(b) CDH6 に結合することによって、CDH6 発現細胞内に内在化される活性を有する；

(2) 上記 (1) に従った抗体であって、CDH6 はヒト CDH6 である、抗体；または

(3) 上記 (1) もしくは (2) に従った抗体であって、ヒト CDH6 の EC3 を特異的に認識し、内在化活性を有する抗体。

【0166】

本開示の、CDH6 に対する抗体を獲得するための方法は、抗 CDH6 抗体が獲得される限りにおいて、特に限定されない。抗原としてのその立体構造を保持する CDH6 を使用することが好ましい。

【0167】

抗体を獲得するための方法の 1 つの好ましい例は、DNA 免疫法を含み得る。DNA 免疫法とは、動物（例えば、マウスまたはラット）個体に抗原発現プラスミドをトランスフェクトする工程、および、次いで個体において抗原を発現させて、抗原に対する免疫を誘導する工程を伴う手法である。トランスフェクション手法は、筋肉にプラスミドを直接注射する方法、静脈にリポソームまたはポリエチレンイミン等のトランスフェクション試薬を注射する方法、ウイルスベクターを使用する手法、遺伝子銃を使用して、プラスミドと付着した金粒子を注射する手法、静脈に大量のプラスミド溶液を急速に注射する流体力学的方法等を含む。筋肉に発現プラスミドを注射するトランスフェクション法に関しては、プラスミドの筋肉内注射部位にエレクトロポレーションを適用する工程を伴う、インビボエレクトロポレーションと呼ばれる技法が、発現レベルを向上させるための手法として公知である (Aihara H、Miyazaki J. Nat Biotechnol. 1998 年 9 月；16 (9)：867～70 または Mir LM、Bureau MF、Gehl J、Rangara R、Rouy D、Caillaud JM、Delaere P、Branellec D、Schwartz B、Scherman D. Proc Natl Acad Sci U S A. 1999 年 4 月 13 日；96 (8)：4262～7)。この手法は、プラスミドの筋肉内注射の前に筋肉をヒアルロニダーゼで処理することによって、発現レベルをさらに向上させる (McMahon JM1、Signori E、Wells KE、Fazio VM、Wells DJ.、Gene Ther. 2001 年 8 月；8 (16)：1264～70)。さらに、ハイブリドーマ産生は公知の方法によって実施され得、例えば Hybrimmune ハイブリドーマ産生システム (Cytosol Sciences, Inc.) を使用しても実施され得る。

【0168】

モノクローナル抗体を獲得する具体的な方法は、以下の手順を含み得る：

(a) 発現ベクター（例えば、pcDNA3.1；Thermo Fisher Scientific Inc.）に CDH6 cDNA を組み込み、エレクトロポレーションもしくは遺伝子銃等の方法によって、免疫される対象となる動物（例えば、ラットまたはマウス）にベクターを直接投与して、動物の体内で CDH6 を発現させることによって、免疫応答が誘導され得る。抗体力価を増強するために必要であれば、エレクトロポレーション等によるベクターの投与は、1 回もしくは複数の回数、好ましくは複数の回数実施され得る；

(b) 免疫応答が誘導されている前述の動物からの、抗体産生細胞を含有する組織（例えば、リンパ節）の回収；

(c) 骨髓腫細胞の調製（以降、「骨髓腫」と称される）（例えば、マウス骨髓腫 SP2 / 0-agg14 細胞）；

(d) 抗体産生細胞と骨髓腫との間の細胞融合；

(e) 関心対象の抗体を産生するハイブリドーマ群の選択；

(f) 単一細胞クローンへの分割（クローニング）；

10

20

30

40

50

(g) 任意選択で、モノクローナル抗体の大量産生のためのハイブリドーマの培養、もしくはハイブリドーマが接種される動物の飼育；ならびに／または

(h) このようにして産生されたモノクローナル抗体の生理学的活性（内在化活性）および結合特異性についての調査、もしくは標識化試薬としての抗体の特性についての検討。

【0169】

本明細書において使用される抗体力価を測定するための方法の例は、フローサイトメトリおよびCell-ELISAを含み得るが、それらに限定されるわけではない。

【0170】

このようにして確立されたハイブリドーマ系統の例は、抗CDH6抗体産生ハイブリドーマrG019、rG055、rG056、およびrG061を含み得る。本説明において、抗CDH6抗体産生ハイブリドーマrG019によって産生される抗体は、「rG019抗体」または単に「rG019」と称され、ハイブリドーマrG055によって産生される抗体は、「rG055抗体」または単に「rG055」と称され、ハイブリドーマrG056によって産生される抗体は、「rG056抗体」または単に「rG056」と称され、ハイブリドーマrG061によって産生される抗体は、「rG061抗体」または単に「rG061」と称されることに留意すべきである。

10

【0171】

rG019抗体の軽鎖可変領域は、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる。rG019抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号11に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。rG019抗体の軽鎖可変領域は、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号14に示されるアミノ酸配列からなるCDRL3を有する。rG019抗体の重鎖可変領域は、配列番号15に示されるアミノ酸配列からなる。rG019抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号16に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。rG019抗体の重鎖可変領域は、配列番号17に示されるアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号18に示されるアミノ酸配列からなるCDRH2、および配列番号19に示されるアミノ酸配列からなるCDRH3を有する。rG019抗体の配列は、表1に示される。

20

【0172】

rG055抗体の軽鎖可変領域は、配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる。rG055抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号21に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。rG055抗体の軽鎖可変領域は、配列番号22に示されるアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号23に示されるアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号24に示されるアミノ酸配列からなるCDRL3を有する。rG055抗体の重鎖可変領域は、配列番号25に示されるアミノ酸配列からなる。rG055抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号26に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。rG055抗体の重鎖可変領域は、配列番号27に示されるアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号28に示されるアミノ酸配列からなるCDRH2、および配列番号29に示されるアミノ酸配列からなるCDRH3を有する。rG055抗体の配列は、表1に示される。

30

40

【0173】

rG056抗体の軽鎖可変領域は、配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる。rG056抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号31に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。rG056抗体の軽鎖可変領域は、配列番号32に示されるアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号33に示されるアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号34に示されるアミノ酸配列からなるCDRL3を有する。rG056抗体の重鎖可変領域は、配列番号35に示されるアミノ酸配列からなる。rG056抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号36に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。rG056抗体の重鎖可変領域は、配列番号37に示されるアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号38に示されるアミノ酸配列からなるCDRH2、および

50

配列番号 39 に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 3 を有する。r G 0 5 6 抗体の配列は、表 1 に示される。

【0174】

r G 0 6 1 抗体の軽鎖可変領域は、配列番号 40 に示されるアミノ酸配列からなる。r G 0 6 1 抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号 41 に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。r G 0 6 1 抗体の軽鎖可変領域は、配列番号 42 に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 1、配列番号 43 に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 2、および配列番号 44 に示されるアミノ酸配列からなる C D R L 3 を有する。r G 0 6 1 抗体の重鎖可変領域は、配列番号 45 に示されるアミノ酸配列からなる。r G 0 6 1 抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号 46 に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。r G 0 6 1 抗体の重鎖可変領域は、配列番号 47 に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 1、配列番号 48 に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 2、および配列番号 49 に示されるアミノ酸配列からなる C D R H 3 を有する。r G 0 6 1 抗体の配列は、表 1 に示される。

10

【0175】

さらに、上記「2. 抗 C D H 6 抗体の産生」における工程 (a) ~ (h) を再度行って、別個にモノクローナル抗体を独立して獲得する場合、およびまた、モノクローナル抗体を他の方法によって別個に獲得する場合、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体のものと等価の内在化活性を有する抗体が獲得され得る。そのような抗体の 1 つの例は、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体が結合する同じエピトープに結合する抗体を含み得る。新しく調製されたモノクローナル抗体が、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体が結合する部分的ペプチドまたは部分的 3 次元構造に結合する場合、モノクローナル抗体は、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体が結合する同じエピトープに結合すると決定され得る。さらには、モノクローナル抗体が、C D H 6 への抗体の結合において、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体と競合する（すなわち、モノクローナル抗体が、C D H 6 への r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体の結合を妨げる）ことを確認することによって、たとえエピトープの特異的配列または構造が決定されていないとしても、モノクローナル抗体は、抗 C D H 6 抗体が結合する同じエピトープに結合すると決定され得る。モノクローナル抗体が、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体が結合する同じエピトープに結合することが確認された場合には、モノクローナル抗体は、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体のものと等価の抗原結合能、生物学的活性、および／または内在化活性を有するはずであると強く予想される。

20

30

【0176】

(3) 他の抗体

本開示の抗体は、キメラ抗体、ヒト化抗体、およびヒト抗体、ならびに C D H 6 に対する上記のモノクローナル抗体等、ヒトに対する異種抗原性を低下させる目的のために人工的に改変されている遺伝子組み換え抗体も含む。これらの抗体は、公知の方法によって産生され得る。

40

【0177】

キメラ抗体の例は、マウスまたはラット由来の抗体の可変領域をヒト由来の定常領域にコンジュゲートすることによって形成されるキメラ抗体等、可変領域および定常領域が互いに異種である抗体を含み得る (Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.、81、6851~6855、(1984) を参照されたい)。

【0178】

ラット抗ヒト C D H 6 抗体に由来するキメラ抗体の例は、本説明に記載される各ラット抗ヒト C D H 6 抗体 (例えば、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、または r G 0 6 1 抗体) の軽鎖可変領域およびヒト由来の定常領域を含む軽鎖と、その重鎖可

50

変領域およびヒト由来の定常領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。

【0179】

ラット抗ヒトCDH6抗体に由来するキメラ抗体の他の例は、他のアミノ酸残基での、本説明に記載される各ラット抗ヒトCDH6抗体（例えば、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、またはrG061抗体）の軽鎖可変領域におけるアミノ酸の1～数個の残基、1～3個の残基、1個または2個の残基、好ましくは1個の残基の置換を有する軽鎖可変領域を含む軽鎖と、他のアミノ酸残基での、その重鎖可変領域におけるアミノ酸の1～数個の残基、1～3個の残基、1個または2個の残基、好ましくは1個の残基の置換を有する重鎖可変領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

10

【0180】

ラット抗ヒトCDH6抗体に由来するキメラ抗体の他の例は、他のアミノ酸残基での、本説明に記載される各ラット抗ヒトCDH6抗体（例えば、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、またはrG061抗体）の軽鎖可変領域における任意の1～3つのCDRにおけるアミノ酸の1個または2個の残基、好ましくは1個の残基の置換を有する軽鎖可変領域を含む軽鎖と、他のアミノ酸残基での、その重鎖可変領域における任意の1～3つのCDRにおけるアミノ酸の1個または2個の残基、好ましくは1個の残基の置換を有する重鎖可変領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

20

【0181】

rG019抗体に由来するキメラ抗体の例は、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と、配列番号15に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

【0182】

rG019抗体に由来するキメラ抗体の他の例は、他のアミノ酸残基での、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域におけるアミノ酸の1～数個の残基、1～3個の残基、1個または2個の残基、好ましくは1個の残基の置換を有する軽鎖可変領域を含む軽鎖と、他のアミノ酸残基での、配列番号15に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域におけるアミノ酸の1～数個の残基、1～3個の残基、1個または2個の残基、好ましくは1個の残基の置換を有する重鎖可変領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

30

【0183】

rG019抗体に由来するキメラ抗体の他の例は、他のアミノ酸残基での、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域における任意の1～3つのCDRにおけるアミノ酸の1個または2個の残基（好ましくは1個の残基）の置換を有する軽鎖可変領域を含む軽鎖と、他のアミノ酸残基での、配列番号15に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域における任意の1～3つのCDRにおけるアミノ酸の1個または2個の残基（好ましくは1個の残基）の置換を有する重鎖可変領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

40

【0184】

rG019抗体に由来するキメラ抗体の他の例は、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と、配列番号58に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖とからなる抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。配列番号58に示されるアミノ酸配列は、配列番号15に示されるアミノ酸配列におけるCDRH2において、プロリン残基で置換されたシステイン残基を有する配列である。

【0185】

rG019抗体に由来するキメラ抗体の具体的な例は、配列番号53に示される軽鎖全長アミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号56に示される重鎖全長アミノ酸配列からなる

50

重鎖とからなる抗体を含む。本説明において、このキメラ抗ヒトCDH6抗体は、「キメラG019抗体」、「chG019抗体」、または「chG019」と称される。chG019抗体の軽鎖全長アミノ酸配列は、配列番号54に示されるヌクレオチド配列によってコードされ、chG019抗体の重鎖全長アミノ酸配列は、配列番号57に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。

【0186】

chG019抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、rG019抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列と同一であり、配列番号10に示されるアミノ酸配列からなる。chG019抗体の軽鎖は、rG019の軽鎖CDRL1、CDRL2、およびCDRL3とそれぞれ同一である、配列番号12に示されるアミノ酸配列からなるCDRL1、配列番号13に示されるアミノ酸配列からなるCDRL2、および配列番号14に示されるアミノ酸配列からなるCDRL3を有する。chG019抗体の軽鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号55に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。

10

【0187】

chG019抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号58に示されるアミノ酸配列からなる。chG019抗体の重鎖は、配列番号17に示されるアミノ酸配列からなるCDRH1、配列番号60に示されるアミノ酸配列からなるCDRH2、および配列番号19に示されるアミノ酸配列からなるCDRH3を有する。配列番号58に示されるアミノ酸配列は、配列番号15に示されるアミノ酸配列におけるCDRH2において、プロリン残基で置換されたシステイン残基を有する配列である。配列番号60に示されるアミノ酸配列からなるCDRH2は、配列番号18に示されるrG019 CDRH2において、プロリン残基で置換されたシステイン残基を有する配列である。chG019抗体の重鎖可変領域のアミノ酸配列は、配列番号59に示されるヌクレオチド配列によってコードされる。

20

【0188】

chG019抗体の配列は、表1に示される。

【0189】

ラット抗ヒトCDH6抗体rG055抗体に由来するキメラ抗体の例は、配列番号20に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と、配列番号25に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖とからなるキメラ抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

30

【0190】

ラット抗ヒトCDH6抗体rG056抗体に由来するキメラ抗体の例は、配列番号30に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と、配列番号35に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖とからなるキメラ抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

【0191】

ラット抗ヒトCDH6抗体rG061抗体に由来するキメラ抗体の例は、配列番号40に示されるアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と、配列番号45に示されるアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖とからなるキメラ抗体を含む。この抗体は、任意の所与のヒト由来の定常領域を有し得る。

40

【0192】

ヒト化抗体の例は、ヒト由来の抗体に相補性決定領域(CDR)のみを組み込むことによって形成される抗体(Nature(1986)321、522~525頁を参照されたい)、CDRグラフト法に従って、ヒト抗体に一部のフレームワークだけでなくCDR配列由来のアミノ酸残基を組み込むことによって形成される抗体(国際公開第WO90/07861号)、および抗原結合能を維持しながら、一部のCDRのアミノ酸配列を改変することによって形成される抗体を含み得る。

【0193】

本説明において、ヒト化抗体が、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、

50

r G 0 6 1 抗体、または c h G 0 1 9 抗体に固有の 6 つすべての C D R 配列を保持しかつ内在化活性を有する限りにおいて、r G 0 1 9 抗体、r G 0 5 5 抗体、r G 0 5 6 抗体、r G 0 6 1 抗体、または c h G 0 1 9 抗体に由来するヒト化抗体は、特異的なヒト化抗体に限定されない。このヒト化抗体の一部の C D R のアミノ酸配列は、それが内在化活性を有する限りにおいて、さらに改変され得る。

【 0 1 9 4 】

c h G 0 1 9 抗体のヒト化抗体の明確な例は、(1) 配列番号 6 3 または 6 7 に示されるアミノ酸配列、(2) 上記のアミノ酸配列 (1) と少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外において、フレームワーク領域の配列と少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、および (3) 上記のアミノ酸配列 (1) において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、または付加を含むアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 種のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と；(4) 配列番号 7 1、7 5、または 7 9 に示されるアミノ酸配列、(5) 上記のアミノ酸配列 (4) と少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外において、フレームワーク領域の配列と少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、および (6) 上記のアミノ酸配列 (4) において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、または付加を含むアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 種のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖との任意の所与の組み合わせを含み得る。

【 0 1 9 5 】

代替的に、ラット抗体またはキメラ抗体に由来するヒト化重鎖または軽鎖および他の鎖を有する抗体も使用され得る。そのような抗体の例は、(1) 配列番号 6 3 または 6 7 に示されるアミノ酸配列、(2) 上記のアミノ酸配列 (1) と少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外において、フレームワーク領域の配列と少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、および (3) 上記のアミノ酸配列 (1) において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、または付加を含むアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 種のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と；(4) 配列番号 1 5、2 5、3 5、4 5、または 5 8 に示されるアミノ酸配列、(5) 上記のアミノ酸配列 (4) と少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外において、フレームワーク領域の配列と少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、および (6) 上記のアミノ酸配列 (4) において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、または付加を含むアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 種のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖との任意の所与の組み合わせを含み得る。そのような抗体の他の例は、(1) 配列番号 1 0、2 0、3 0、または 4 0 に示されるアミノ酸配列、(2) 上記のアミノ酸配列 (1) と少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外において、フレームワーク領域の配列と少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、および (3) 上記のアミノ酸配列 (1) において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、または付加を含むアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 種のアミノ酸配列からなる軽鎖可変領域を含む軽鎖と；(4) 配列番号 7 1、7 5、または 7 9 に示されるアミノ酸配列、(5) 上記のアミノ酸配列 (4) と少なくとも 9 5 % 以上の同一性を有するアミノ酸配列 (好ましくは、各 C D R 配列以外において、フレームワーク領域の配列と少なくとも 9 5 % 以上の配列同一性を有するアミノ酸配列)、および (6) 上記のアミノ酸配列 (4) において、1 個または数個のアミノ酸の欠失、置換、または付加を含むアミノ酸配列からなる群から選択されるいずれか 1 種のアミノ酸配列からなる重鎖可変領域を含む重鎖との任意の所与の組み合わせを含み得る。

【 0 1 9 6 】

本説明におけるアミノ酸置換は、好ましくは保存的アミノ酸置換である。保存的アミノ酸置換とは、ある特定のアミノ酸側鎖に関連したアミノ酸群内で生じる置換である。好ましいアミノ酸群は以下のものである：酸性群＝アスパラギン酸およびグルタミン酸；塩基

性群＝リジン、アルギニン、およびヒスチジン；非極性群＝アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、プロリン、フェニルアラニン、メチオニン、およびトリプトファン；ならびに非荷電極性ファミリー＝グリシン、アスパラギン、グルタミン、システイン、セリン、スレオニン、およびチロシン。他の好ましいアミノ酸群は以下のものである：脂肪族ヒドロキシ群＝セリンおよびスレオニン；アミド含有群＝アスパラギンおよびグルタミン；脂肪族群＝アラニン、バリン、ロイシン、およびイソロイシン；ならびに芳香族群＝フェニルアラニン、トリプトファン、およびチロシン。そのようなアミノ酸置換は、好ましくは、元のアミノ酸配列を有する物質の特性を損なわずに行われる。

【0197】

上記の軽鎖および重鎖の好ましい組み合わせを有する抗体の例は、配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列（本説明において、hL02軽鎖可変領域アミノ酸配列とも称される）を有する軽鎖、または配列番号67に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列（本説明において、hL03軽鎖可変領域アミノ酸配列とも称される）を有する軽鎖と、配列番号71に示される重鎖可変領域アミノ酸配列（本説明において、hH01重鎖可変領域アミノ酸配列とも称される）を有する重鎖、配列番号75に示される重鎖可変領域アミノ酸配列（本説明において、hH02重鎖可変領域アミノ酸配列とも称される）を有する重鎖、または配列番号79に示される重鎖可変領域アミノ酸配列（本説明において、hH04重鎖可変領域アミノ酸配列とも称される）を有する重鎖とからなる抗体を含む。その好ましい例は、配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号71に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号75に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号79に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；配列番号67に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号71に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；配列番号67に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号75に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；および配列番号67に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号79に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体を含む。そのより好ましい例は、配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号71に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号75に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；配列番号63に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号79に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体；および配列番号67に示される軽鎖可変領域アミノ酸配列を有する軽鎖と、配列番号75に示される重鎖可変領域アミノ酸配列を有する重鎖とからなる抗体を含む。

【0198】

上記の軽鎖および重鎖の好ましい組み合わせを有する抗体の他の例は、配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列（本説明において、hL02軽鎖全長アミノ酸配列とも称される）における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖、または配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列（本説明において、hL03軽鎖全長アミノ酸配列とも称される）における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号69に示される重鎖全長アミノ酸配列（本説明において、hH01重鎖全長アミノ酸配列とも称される）における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列（本説明において、hH02重鎖全長アミノ酸配列とも称される）における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖、または配列番号77に示される重鎖全長アミノ酸配列（本説明において、hH04重鎖全長アミノ酸配列とも称される）における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体を含む。その好ましい例は、配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号69に示される重鎖全長ア

10

20

30

40

50

ミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号77に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号69に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；および配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号77に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体を含む。そのより好ましい例は、配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号69に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体（本説明において、「H01L02抗体」または「H01L02」とも称される）；配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体（本説明において、「H02L02抗体」または「H02L02」とも称される）；配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号77に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体（本説明において、「H04L02抗体」または「H04L02」とも称される）；および配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体（本説明において、「H02L03抗体」または「H02L03」とも称される）を含む。H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体、またはH04L02抗体の配列は、表1に示される。

10

20

30

40

50

【0199】

上記の重鎖アミノ酸配列および軽鎖アミノ酸配列との高い同一性を示す配列と一緒に組み合わせることによって、上記の抗体のそれぞれのものと等価の生物学的活性を有する抗体を選択することが可能である。そのような同一性は、一般的には80%以上、好ましくは90%以上、より好ましくは95%以上、最も好ましくは99%以上の同一性である。さらには、重鎖または軽鎖のアミノ酸配列に対して、その1個または数個のアミノ酸残基の置換、欠失、または付加を含む重鎖および軽鎖のアミノ酸配列を組み合わせることによっても、上記の抗体のそれぞれのものと等価の生物学的活性を有する抗体を選択することが可能である。

【0200】

2種のタイプのアミノ酸配列間の同一性は、Clustal Wバージョン2の初期設定パラメーターを使用して配列をアラインすることによって決定され得る（Larkin MA、Blackshields G、Brown NP、Chenna R、McGettigan PA、McWilliam H、Valentin F、Wallace IM、Wilm A、Lopez R、Thompson JD、Gibson TJ、およびHiggins DG（2007）、「Clustal W and Clustal X version 2.0」、Bioinformatics. 23（21）：2947～2948）。

【0201】

配列番号 61 に示される h L 0 2 軽鎖全長アミノ酸配列において、1～20 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、21～128 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、129～233 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域であることに留意すべきである。配列番号 62 に示される h L 0 2 軽鎖全長ヌクレオチド配列において、1～60 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列はシグナル配列をコードし、61～384 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は可変領域をコードし、385～699 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は定常領域をコードする。

【0202】

配列番号 65 に示される h L 0 3 軽鎖全長アミノ酸配列において、1～20 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、21～128 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、129～233 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号 66 に示される h L 0 3 軽鎖全長ヌクレオチド配列において、1～60 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列はシグナル配列をコードし、61～384 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は可変領域をコードし、385～699 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は定常領域をコードする。

【0203】

配列番号 69 に示される h H 0 1 重鎖全長アミノ酸配列において、1～19 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、20～141 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、142～471 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号 70 に示される h H 0 1 重鎖全長ヌクレオチド配列において、1～57 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列はシグナル配列をコードし、58～423 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は可変領域をコードし、424～1413 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は定常領域をコードする。

【0204】

配列番号 73 に示される h H 0 2 重鎖全長アミノ酸配列において、1～19 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、20～141 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、142～471 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号 74 に示される h H 0 2 重鎖全長ヌクレオチド配列において、1～57 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列はシグナル配列をコードし、58～423 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は可変領域をコードし、424～1413 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は定常領域をコードする。

【0205】

配列番号 77 に示される h H 0 4 重鎖全長アミノ酸配列において、1～19 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列はシグナル配列であり、20～141 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は可変領域であり、142～471 位におけるアミノ酸残基からなるアミノ酸配列は定常領域である。配列番号 78 に示される h H 0 4 重鎖全長ヌクレオチド配列において、1～57 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列はシグナル配列をコードし、58～423 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は可変領域をコードし、424～1413 位におけるヌクレオチドからなるヌクレオチド配列は定常領域をコードする。

【0206】

10

20

30

40

50

【表 1】

[表1-1]

配列 番号		配列
1	ヒトCDH6 OR Fのアミノ酸配 列	MRTYRYFLLLFVVGQPYPTLSTPLSKRTSGFPAKKRALELSGNSKNELNRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPVYILRAQAINRRTGRPVEPESEFI I K I H D I N D N E P I F T K E V Y T A T V P E M SDVGTFFVQVTATDADDPYGNsAKVVYSILQGQPYFSVESETGI I K T A L L N M D R E N REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNI I T L D V N D N P P R F P Q S T Y Q F K T P E S S P P G T PIGRIKASDADVGNAEIEYSI TDGEGLDMFVITDQETQEGII TVKKLLDFEKKKV YTLKVEASNPHYVEPRFLYLGPFKDSATVRI VVEDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRI FNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFVCEKAKADQLIQTLHAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSGTVTVRVCACDHGNGSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLGIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLIISKEDIRDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPFAIE DNKLRRDIVPEALFLPRRTPTARDNTDVRDFINQRLKENDTDPTAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDADQDYDYLSDWGPRFKKLADMYGGVDSKD
2	ヒトCDH6 EC1	SWMWNQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDI QATKRLDREEKPVYILRAQAINRRTGRPVEPESEFI I K I H D I N D N E P I F
3	ヒトCDH6 EC2	TKEVYTATVPESDVGTFFVQVTATDADDPYGNsAKVVYSILQGQPYFSVESETGI IKTALLNMDRENREQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNI I T L D V N D N P P R F
4	ヒトCDH6 EC3	PQSTYQFKTPESSPPGTPIGRIKASDADVGNAEIEYSI TDGEGLDMFVITDQETQ EGII TVKKLLDFEKKKVYTLKVEASNPHYVEPRFLYLGPFKDSATVRI VVEDVDEPPV F
5	ヒトCDH6 EC4	SKLAYILQIREDAQINTTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRI FNIDSGNGS IFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAP
6	ヒトCDH6 EC5	EFAEFYETFVCEKAKADQLIQTLHAVDKDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNK DNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVISDNDYPVQSSGTVTVRVCACDHGNGSCH AEALIHPT
7	マウスCDH6 O RFのアミノ酸 配列	MRTYRYFLLLFVVGQPYPTFSNPLSKRTSGFPAKKRALELSANSRNELSRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPVYILRAQAVNRRRTGRPVEPESEFI I K I H D I N D N E P I F T K D V Y T A T V P E M ADVGTFFVQVTATDADDPYGNsAKVVYSILQGQPYFSVESETGI I K T A L L N M D R E N REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNI I T L D V N D N P P R F P Q S T Y Q F K T P E S S P P G T PIGRIKASDADVGNAEIEYSI TDGEGHEMFVITDQETQEGII TVKKLLDFEKKKV YTLKVEASNPHYVEPRFLYLGPFKDSATVRI VDDVDEPPVFSKLAYILQIREDA IN TTIGSVAAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRI FNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFVCEKAKADQLIQTLRAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSGTVTVRVCACDHGNGSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLGIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLIISKEDIRDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPFAIE DSKSRDIVPEALFLPRRTPTARDNTDVRDFINQRLKENDTDPTAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDGQDYDYLSDWGPRFKKLADMYGGMDSDKD

10

20

30

40

【0207】

50

【表 2】

[表 1-2]

8	ラットCDH6 ORFのアミノ 酸配列	MRTYRYFLLLFVWGQPYPTFSNPLSKRTSGFPAKRRALELSANSRNELSRSKRSWMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPVYILRAQAINRRTGRPVEPESEFIKIHINDNEPIFTKDVYTATVPEM ADVGTFFVQVTATDADDPYGNsAKVVYSILQGQPYFSVESETGIJKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNNITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGNAEIEYSITDGEHDMFDVITDQETQEGIIIVKKLLDFEKKRV YTLKVEASNPHIEPRFLYLGPFKDSATVRIIVDDVDEPPVFSKPAYILQIREDAQIN TTIGSVAADQPDAAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFVCEKAKADQLIQTTHAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKDNNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCADHHGNMQSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLIISKEDIRDNIIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPKPWR QQSRDMVPEALFLPRRTPARDNTDVRDFISQRLKRMNTDPTAPPYDSLATYAYEG TGSVADSLSSLESVTTDGQDYGYLSDWGPFRKKLADMYGGMDSKDS
9	カニクイザル CDH6 ORFの アミノ酸配列	MRTYRYFLLLFVWGQPYPTLSTPLSKRTSGFPAKKRALELSGNSKNELNRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPVYILRAQAINRRTGRPVEPESEFIKIHINDNEPIFTKEVYTATVPEM SDVGTFFVQVTATDADDPYGNsAKVVYSILQGQPYFSVESETGIJKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNNITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGNAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQEGIIIVKKLLDFEKKRV YTLKVEASNPHIEPRFLYLGPFKDSATVRIIVDDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVTAQPDAAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEFAEFYETFVCEKAKADQLIQTTHAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKDNNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCADHHGNMQSCHAEALIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLIISKEDIRDNIIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPKEIE DNKLRRDIVEALFLPRRTPARDNTDVRDFINQRLKENDTPTAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDGQDYGYLSDWGPFRKKLADMYGGVDSKDS
10	rG019軽鎖 可変領域 アミノ酸配列	DIQMTQSPSLLSASVGDVTLNCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG IPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVTNLELKRA
11	rG019軽鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTC ACTCTCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATATTTATAAGAACTTAGCCTGGTATCAGCAA AAGCTTGGAGAAGGTCCCAAACCTCCTGATTTATGATGCAAACACTTTGCAAACGGGC ATCCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGTTCAGATTTCACTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCCAGCAGTACTATAGCGGGTGG GCGTTTCGGTGGAGTCACCAACCTGGAATTGAAACGGGCT
12	rG019 CDRL1	KASQNIYKNLA
13	rG019 CDRL2	DANTLQT
14	rG019 CDRL3	QQYYSGWA

【0208】

10

20

30

40

50

【表 3】

[表1-3]

15	rG019重鎖 可変領域 アミノ酸配列	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFRNFMHWIKQQPGNGLEWIGWIYCGDGE TEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYFCARGVYGGFAGGYDFWQG GVMVTVSS
16	rG019重鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	CAGGTACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAAGTGGTGAAGCCTGGGTCTCAGTGAAA ATTTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGGAACCTTATGCACTGGATAAAA CAGCAGCCTGGAAATGGCCTTGAGTGGATTGGGTGGATTTATTGTGGAGATGGTGAG ACAGAGTACAATCAAAAGTTCAATGGGAAGGCAACACTCACTGCGGACAGATCGTCC AGCACAGCCTATATGGAGCTCAGCAGACTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTC TGTGCAAGAGGGGTTTACGGAGGGTTTGCCGGGGGCTACTTTGATTTCTGGGGCCAA GGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
17	rG019 CDRH1	GYTFRNFMH
18	rG019 CDRH2	WIYCGDGETE
19	rG019 CDRH3	GVYGGFAGGYDF
20	rG055軽鎖 可変領域 アミノ酸配列	DVQMTHTSPSYLAASPGESVSI SCKTSKNISNYLVWYQQKPGEAYKLLIYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFGLYFCQQYYEKPFYFGSGTKLEIKRA
21	rG055軽鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GATGTCCAGATGACCCACTCTCGGTCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGT TCCATCAGTTGCAAGACAAGTAAGAACATTAGTAATTATTAGTCTGGTATCAACAG AAACCTGGGGAAGCATATAAGCTTCTTATCTATTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACTATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTTCTGTCAACAGTATTATGAAAAACCA TTCACGTTCTGGCTCAGGGACGAAGTTGGAATAAAACGGGCT
22	rG055 CDRL1	KTSKNISNYLV
23	rG055 CDRL2	SGSTLQS
24	rG055 CDRL3	QQYYEKPFT
25	rG055重鎖 可変領域 アミノ酸配列	EVQLQESGPGLVPRPSQSLSLSCSVTDYSITSNYWGWIRRFPGNKMEWMGYITYSGYT SYNPSLQSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTAEDTATYYCARSINHGGSYVVDWVGPG ASVTVSS
26	rG055重鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GAGGTGCAACTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAGACCCTCACAGTCACTCTCC CTCTCCTGTTCTGTCACTGATTACTCCATCACTAGTAATTACTGGGGCTGGATCCGG AGGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATACATAACCTATAGTGGTTACACT AGCTACAACCCATCTCTCAAAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGAAGAAT CAGTTCTTCTGCAGTTGAACTCTGTAAGTCTGAGGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATCGATTAACACGGAGGATATAGTTATGTTGTGGATGCCTGGGGTCCGGGA GCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
27	rG055 CDRH1	DYSITSNYWG
28	rG055 CDRH2	YITYSGYTS
29	rG055 CDRH3	SINHGGSYVVDA

【 0 2 0 9 】

10

20

30

40

50

【表 4】

[表1-4]

30	rG056軽鎖 可変領域 アミノ酸配列	DVQMTQSPSSLAASPGESVSISCRATKSIIGIYLAWYQQKPGKTFKLLIYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFGLYFCQQFYENPFTFGSGTKLEIRRA
31	rG056軽鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTCTCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTT TCCATCAGTTGCAGGGCAACTAAGAGCATTGGTATTTATTTAGCCTGGTATCAACAG AAACCTGGGAAACATTTAAGCTTCTTATCTACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGGTCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTTCTGTCAACAGTTTATGAAAACCCA TTCACGTTGGGTCTCAGGGACGAAGTTGGAATAAGACGGGCT
32	rG056 CDRL1	RATKSIIGIYLA
33	rG056 CDRL2	SGSTLQS
34	rG056 CDRL3	QQFYENPFT
35	rG056重鎖 可変領域 アミノ酸配列	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTDISITTYFWGWIRKFPGNKMEWMGYMSYRGGT SYNPSLKSRIISITRDTSKNQFFLQLNSVTEDTATYYCARCPNYGGHSLVFDYWGGG VMVTVSS
36	rG056重鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTAACCCCTCACAGTCACTCTCC CTCACCTGTTCTGTCACTGATTACTCCATCACTACTTATTTCTGGGGCTGGATCCGG AAGTTCACAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATACATGAGCTACCGTGGTGGCACT TCCTACAACCCATCTCTCAAGAGTCGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGAAGAAT CAGTTCTTCTGTCAGTTGAACCTGTAACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATGCCCTAACTACGGAGGGCATTCCCTTGTTTTTGATTACTGGGGCCAAGGA GTCATGGTCACAGTGTCTCA
37	rG056 CDRH1	DYSITTYFWG
38	rG056 CDRH2	YMSYRGGTS
39	rG056 CDRH3	CPNYGGHSLVFDY
40	rG061軽鎖 可変領域 アミノ酸配列	DVQMTQSPSYLAASPGESVSISCKATKSIISNYLAWYQQKPGAYKVLIIYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFGLYSCQQYYEKPLTFGSGTKLEIKRA
41	rG061軽鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTT TCCATCAGTTGCAAGGCAACTAAGAGCATTAGTAATTATTTAGCCTGGTATCAACAG AAACCTGGGGAAGCATATAAGGTTCTTATCTATTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTCAAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTCTGTCAACAGTATTATGAAAACCG CTCACGTTGGTTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGGCT
42	rG061 CDRL1	KATKSIISNYLA
43	rG061 CDRL2	SGSTLQS
44	rG061 CDRL3	QQYYEKPLT

【 0 2 1 0 】

10

20

30

40

50

【表 5】

[表1-5]

45	rG061重鎖 可変領域 アミノ酸配列	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITTTYWGWI RKFPGNKMEWMGYISYSGRT SYNPSLKS RMS ITRDASKNQFFLQLNSVTDDTATYYCARSPINHG GYWFDFWGP G TMVTVSS
46	rG061重鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCTCACAGTCACTCTCC CTCACCTGTTCTGTCACTGGTTACTCCATCACTACTTATTACTGGGGCTGGATCCGG AAGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGGTACATAAGCTACAGTGGTGGCACT AGTTATAACCATCTCTCAAAAGTCGAATGTCCATTACTAGAGACGCATCGAAGAAT CAGTTCCTCCTACAGTTGAACTCTGTAAGTACTGACGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATCCCCAATTAACCACGGAGGGTACTGGTACTTTGACTTCTGGGGCCAGGA ACCATGGTCACCGTGTCTCA
47	rG061 CDRH1	GYSITTTYWG
48	rG061 CDRH2	YISYSGRTS
49	rG061 CDRH3	SPINHG GYWFDF
50	ヒト軽鎖シグ ナル配列およ びヒトκ鎖定 常領域をコー ドするDNA配 列を含むDNA フラグメント	gcctccggactctagagccaccATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCT GCTGTGGATCTCCGGCGCGTACGGCGATATCGTGATGATTAACGTACGGTGGCCGC CCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTC CGTGGTGTGCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAATCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCGTACCAA GAGCTTCAACAGGGGGGAGTGTtaggggccggtttaaacggggaggcta

10

20

【 0 2 1 1 】

30

40

50

【表 6】

[表1-6]

51	ヒト重鎖シグナル配列およびヒトIgG1定常領域をコードするDNA配列を含むDNAフラグメント	gcctccggactctagagccaccATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTGCAATTGTGCAGGCGGTTAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGAGCTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGCTGTCTGCAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATGTATCTCCCGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGGGTGGTCAAGCTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAGGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCGCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACAGCTGACCTGCGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCCGAGAACAATAAGACCACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAAtagatatcgggcccgtttaaacggggagggcta
52	chG019軽鎖をコードするDNA配列を含むDNAフラグメント	ccagcctccggactctagagccaccATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTATCAGCCTGCTGCTGTGGATCAGCGGCGCCTACGGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTGACCCTGAAGTGAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCCCTGCAGACCGGCATCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTACTTTGCCAGCAGTACTACAGCGGCTGGGCTTCCGGCGCGTGACCAACCTGGAACCTGAAGAGAGCCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTGCTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGCGAGGCACAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGTtagttaaacggggagggctaact
53	chG019軽鎖全長アミノ酸配列	MVLQTQVFI SLLLWISGAYGDIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQNIYKNLAWYQKLGEGPKLLIYDANTLQTGIPSRFSGSGSGSDFLT ISSLQPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVTNLELKRAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【 0 2 1 2 】

【表 7】

[表1-7]

54	chG019軽鎖 全長 ヌクレオチド 配列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCAGCCTGCTGCTGTGGATCAGCGGGCCTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGA GTGACCCTGAACTGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAACTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCCTGCAGACC GGCATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCACCCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCCAGGACGTGGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCCTTCGCGGGCGTGACCAACCTGGAAGTGAAGAGAGCCGTGGCCGCTCCCTCC GTGTTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTG TGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAT GCCCTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAAGTGACCAACCAGGGCCTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTC AACCGGGGCGAGTGT
10	chG019軽鎖 可変領域 アミノ酸配列	DIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG IPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVTNLELKRA
55	chG019軽鎖 可変領域 ヌクレオチド 配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTG ACCCTGAACTGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCCTGCAGACCGGC ATCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCACCCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTCGGCGGCGTGACCAACCTGGAAGTGAAGAGAGCC
12	chG019 CDRL1	KASQNIYKNLA
13	chG019 CDRL2	DANTLQT
14	chG019 CDRL3	QQYYSGWA
56	chG019重鎖 全長 アミノ酸配列	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNFMHWIK QQPGNGLEWIGWIYPGDGETEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYF CARGVYGGFAGGYDFWGGVMVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTIISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

40

50

【 0 2 1 3 】

【表 8】

[表1-8]

57	chG019重鎖全長 ヌクレオチド配列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCAGCAGCGTGAAG ATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGGAACCTCATGCACTGGATCAAG CAGCAGCCCGGCAACGGCCTGGAATGGATCGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAGTTCAACGGCAAGGCCACCTGACCGCCGACAGAAGCAGC TCCACCGCCTACATGGAAGTGAGCCGGCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGACTTT TGCGCCAGAGGCGGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCGTGATGGTCACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTG GCACCTCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCACTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAAC CACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGAGCCCTCAGTCTTCTCT TTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGAGCTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACACC CCTCCCGTGTGGACTCCGAGCGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
58	chG019重鎖可変領域 アミノ酸配列	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNFMHWIKQPGNGLEWIGWIYPGDGE TEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYFCARGVYGGFAGGYFDWVGQ GVMVTVSS
59	chG019重鎖可変領域 ヌクレオチド配列	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCAGCAGCGTGAAG ATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGGAACCTCATGCACTGGATCAAG CAGCAGCCCGGCAACGGCCTGGAATGGATCGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAGTTCAACGGCAAGGCCACCTGACCGCCGACAGAAGCAGC TCCACCGCCTACATGGAAGTGAGCCGGCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGACTTT TGCGCCAGAGGCGGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCGTGATGGTCACCGTCAGCTCA
17	chG019 CDRH1	GYTFTRNFMH
60	chG019 CDRH2	WIYPGDGETE
19	chG019 CDRH3	GVYGGFAGGYFDF

10

20

30

【 0 2 1 4 】

40

50

【表 9】

[表1-9]

61	hL02軽鎖全長 アミノ酸配列	MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQNIYKNLAWYQ QKPGKAPKLLIYDANTLQTVPSRFSGSGSGSDFLTISSLPEDFATYFCQQYYSG WAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
62	hL02軽鎖全長 ヌクレオチド 配列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACCCCTGCAGACC GGCGTCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCACCCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCGGCCCTCC GTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTCCGTGGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCGTCACCAAGAGCTTC AACAGGGGGGAGTGT
63	hL02軽鎖可変 領域アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQNIYKNLAWYQKPGKAPKLLIYDANTLQTV PSRFSGSGSGSDFLTISSLPEDFATYFCQQYYSGWAFGGGTKVEIKRT
64	hL02軽鎖可変 領域ヌクレオ チド配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCAAGGCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACCCCTGCAGACCGGC GTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCACCCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACG
65	hL03軽鎖全長 アミノ酸配列	MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVITICKASQNIYKNLAWYQ QKLGEKPKLLIYDANTLQTVPSRFSGSGSGTDFLTISSLPEDFATYFCQQYYSG WAFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

10

20

30

40

50

【 0 2 1 5 】

【表 10】

[表1-10]

66	hL03軽鎖全長 ヌクレオチド 配列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCCGCTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCCCTGCAGACC GGCGTGGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCCTTTGGCCAGGCGACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCTCC GTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTCCGTGGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCTGAGCTCCCCGTACCAAGAGCTTC AACAGGGGGGAGTGT
67	hL03軽鎖可変 領域アミノ酸 配列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYYSGWAFGGGKVEIKRT
68	hL03軽鎖可変 領域ヌクレオ チド配列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCCCTGCAGACCGGC GTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAGGGGCTGG GCCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACG
69	hH01重鎖全長 アミノ酸配列	MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR QAPGGGLEWMGWIPGDGETEYAKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDATVYY CARGVYGGFAGGYFDWGGTLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

【0216】

40

50

【表 1 1】

[表1-11]

70	hH01重鎖全長 ヌクレオチド 配列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATACCGCCGACACCAGCACC TCCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGACTAT TGTGCCAGAGGCGGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCCCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTG GCACCGCTCCTCCAAGAGCAGCTCTGGCGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCGAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACT CACACATGCCACCCCTGCCAGCAGCTGAAGTCTGGGGGGACCCCTCAGTCTTCTC TTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGAGCGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC TACCGGGTGGTGAGCGTCTCACCCTGCTGCACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCACC CCTCCCGTGTGACTCGGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
71	hH01重鎖可変 領域アミノ酸 配列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWLYPGDGE TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDYAVYYCARGVYGGFAGGYFDWQG GTLVTVSS
72	hH01重鎖可変 領域 ヌクレオチド 配列	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATACCGCCGACACCAGCACC TCCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGACTAT TGTGCCAGAGGCGGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCCCTCGTGACCGTCAGCTCA

10

20

30

40

50

【0 2 1 7】

【表 1 2】

[表1-12]

73	hH02重鎖全長 アミノ酸配列	MKHLWFFLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR QAPGGGLEWMGWIIYPGDGETEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYF CARGVYGGFAGGYDFWGGGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
74	hH02重鎖全長 ヌクレオチド 配列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGTACACCTTTACCCGGAACCTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAATTCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCGACAGAAGCACCC AGCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGATACCGCGGTGTAATTC TGTGCCAGAGGCGGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCACTCAGCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTG GCACCTCTCTCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAAGCGC GTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCACTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGACAAAACCT CACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCCTCAGTCTTCTC TTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCTGAGGTCACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGGGTGGTCAAGCTCCTACCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACCTACAAGACCAC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACTACCCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCCGCAAA
75	hH02重鎖可変 領域アミノ酸 配列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGGGLEWMGWIIYPGDGE TEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCARGVYGGFAGGYDFWGG GTLTVSS

【0218】

10

20

30

40

50

【表 1 3】

[表1-13]

76	hH02重鎖可変領域 ヌクレオチド配列	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATACCGCCGACAGAAGCACC AGCAGCGCCTACATGGAAC TGAGCAGCCTGGGGAGCGAGGATACCGCCGTGACTTC TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA
77	hH04重鎖全長 アミノ酸配列	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIR QAPGGGLEWMGW IYPGDGETEYAQKFQGRVLTADRSTSTAYMELSSLRSED TAVVY CARGVYGGFAGGYDFWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGAL TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY I CNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
78	hH04重鎖全長 ヌクレオチド配列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCGGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTCATGCACTGGATCCGG CAGGCCCTGGACAGGGCTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCTGACCGCCGACAGAAGCACC AGCAGCGCCTACATGGAAC TGAGCAGCCTGGGGAGCGAGGACACCGCCGTGACTAT TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTG GCACCTCTCCAAGAGCAGCTCTGGCGGCACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCCGTGACCGTGAGCTGGAAC TGAGCGCCCTGACCAAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCACTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAAC CACACATGCCACCTGCCAGCAGCTGAACTCCTGGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTC TTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACCAAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACCTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAAC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCTGTCTCCCGGCAAA

【0219】

10

20

30

40

50

【表 1 4】

[表1-14]

79	hH04重鎖可変 領域アミノ酸 配列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIRQAPGGGLEWMGWLYPGDGE TEYAQKFQGRVTLADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGVYGGFAGGYFDWQG GTLVTVSS
80	hH04重鎖可変 領域 ヌクレオチド 配列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTTCATGCACTGGATCCGG CAGGCCCTGGACAGGGCTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCTGACCGCGACAGAAGCACC AGCACCGCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGACACCGCGTGTACTAT TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA
81	NOV0712軽鎖 全長アミノ酸 配列	MVLQTQVFI SLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAVSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSGTF PPTTFGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
82	NOV0712軽鎖 全長 ヌクレオチド 配列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCTGAGCGCCAGCGTGGCGACAGA GTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGTACCTGAAGTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCCAACTGCTGATCTACGCCGTGTCCAGACTGCAGAGC GGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTACCCGTGACAATC AGCAGCTGCGAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTGAGCAGTCCGGCACCTTC CCCCCACCACATTTGGCCAGGGCACCAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCC CCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCC GTGGTGTGCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGAGTGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGGAAGTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCTGAGCAGACCCTGACCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGCGCTGAGTCCCCCGTCACCAAG AGCTTCAACAGGGGGAGTGT
83	NOV0712重鎖 全長アミノ酸 配列	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHGMHWVR QAPGKGLEWVSVISGSGSNTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARQWGSYAFDSWGGTLVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK VSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMHENHNY TQKSLSLSPGK

【0 2 2 0】

【表 1 5】

[表1-15]

84	NOV0712重鎖 全長 ヌクレオチド 配列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGTCTTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCCACGGAATGCACTGGGTGCGC CAGGCCCTGGAAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGGCAGCGGCTCCAAT ACCGGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCGGTTACCATCAGCCGGGACAAACAGCAAG AACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCGGTGACTAT TGTGCCAGACAGTGGGGCAGCTACGCCTTCGATTCTTGGGGCCAGGGCACCCCTCGTG ACCGTGAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCCGTGACCGTGAGCTGGAACCTAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTC CCGGTGTCTGCTGAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAATCAGACATGCCCA CCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCCTAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGAC GTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTG AGCGTCTCACCCTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG GTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGC CAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTGAGCTGACCTGCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACCCCTCCGTGCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTACCGTGGAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
----	---------------------------------	---

10

20

【0 2 2 1】

【表 1 6】

[表1-16]

87	シグナル配列 なしの hH01重鎖の 成熟重鎖 アミノ酸配列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWM GWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GYVGGFAGGYFDWVGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVHLQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
88	シグナル配列 なしの hL02軽鎖の 成熟軽鎖 アミノ酸配列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASONIYKNLAWYQKPKGKAPKLLIYDA NTLQGTGVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNREGC

30

40

【0 2 2 2】

本説明において、表 1 - 1 ~ 1 - 1 6 は、集合的に表 1 と称される。

【0 2 2 3】

本開示の抗体のさらなる例は、CDH6 に結合するヒト抗体を含み得る。抗 CDH6 ヒト抗体とは、ヒト染色体に由来する抗体の遺伝子配列のみを有するヒト抗体を意味する。

50

抗CDH6ヒト抗体は、ヒト抗体の重鎖および軽鎖遺伝子を含むヒト染色体フラグメントを有するヒト抗体産生マウスを使用する方法によって獲得され得る (Tomizuka, K. ら、Nature Genetics (1997) 16、133~143頁; Kuroiwa, Y. ら、Nucl. Acids Res. (1998) 26、3447~3448頁; Yoshida, H. ら、Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects、第10巻、69~73頁 (Kitagawa, Y.、Matsuda, T.、およびIijima, S. 編)、Kluwer Academic Publishers、1999; Tomizuka, K. ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97、722~727頁; 等を参照されたい)。

10

【0224】

内因性免疫グロブリン重鎖および軽鎖の遺伝子座が分断されており、次いで、酵母人工染色体 (YAC) ベクター等を使用して、ヒト免疫グロブリン重鎖および軽鎖の遺伝子座がその代わりに導入されている遺伝子改変動物を使用し、次いでそのような遺伝子改変動物からノックアウト動物およびトランスジェニック動物を産生し、次いでそのような動物を互いと交配することによって、そのようなヒト抗体産生マウスは特異的に産生され得る。

【0225】

別様には、抗CDH6ヒト抗体は、遺伝子組み換え技法に従って、そのようなヒト抗体の重鎖および軽鎖のそれぞれをコードするcDNAで、または好ましくはcDNAを含むベクターで真核細胞を形質転換し、次いで、遺伝子改変されたヒトモノクローナル抗体を産生する形質転換細胞を、抗体が培養上清から獲得され得るように培養することによって獲得され得る。

20

【0226】

この文脈において、真核細胞、および好ましくは、CHO細胞、リンパ球、または骨髄腫等の哺乳類細胞が、宿主として例えば使用され得る。

【0227】

さらに、ヒト抗体ライブラリーから選択されているファージディスプレイ由来ヒト抗体を獲得する方法 (Wormstone, I. M. ら、Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002) 43 (7)、2301~2308頁; Carmen, S. ら、Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002)、1 (2)、189~203頁; Siriwardena, D. ら、Ophthalmology (2002) 109 (3)、427~431頁; 等を参照されたい) も公知である。

30

【0228】

例えば、ヒト抗体の可変領域をファージの表面に単鎖抗体 (scFv) として発現させる工程、および次いで、抗原に結合するファージを選択する工程を含むファージディスプレイ法が適用され得る (Nature Biotechnology (2005)、23、(9)、1105~1116頁)。

【0229】

抗原へのその結合能が理由で選択されているファージ遺伝子を解析することによって、抗原に結合するヒト抗体の可変領域をコードするDNA配列が決定され得る。

40

【0230】

抗原に結合するscFvのDNA配列が決定され次第、前述の配列を有する発現ベクターを産生し、産生された発現ベクターを次いで適当な宿主に導入し、その中で発現させ得、それによってヒト抗体を獲得する (国際公開第WO92/01047号、第WO92/20791号、第WO93/06213号、第WO93/11236号、第WO93/19172号、第WO95/01438号、および第WO95/15388号、Annu. Rev. Immunol (1994) 12、433~455頁、Nature Biotechnology (2005) 23 (9)、1105~1116頁)。

50

【0231】

新しく産生されたヒト抗体が、本説明に記載されるいずれか1種のラット抗ヒトCDH6抗体、キメラ抗ヒトCDH6抗体、またはヒト化抗ヒトCDH6抗体（例えば、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体、またはH04L02抗体）が結合する部分的ペプチドまたは部分的3次元構造に結合する場合、ヒト抗体は、ラット抗ヒトCDH6抗体、キメラ抗ヒトCDH6抗体、またはヒト化抗ヒトCDH6抗体が結合する同じエピトープに結合すると決定され得る。代替的に、ヒト抗体が、CDH6への抗体の結合において、本説明に記載されるラット抗ヒトCDH6抗体、キメラ抗ヒトCDH6抗体、またはヒト化抗ヒトCDH6抗体（例えば、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体、またはH04L02抗体）と競合する（例えば、ヒト抗体が、CDH6、好ましくはCDH6のEC3への、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体、またはH04L02抗体の結合を妨げる）ことを確認することによって、たとえエピトープの特異的配列または構造が決定されていないとしても、ヒト抗体は、本説明に記載されるラット抗ヒトCDH6抗体、キメラ抗ヒトCDH6抗体、またはヒト化抗ヒトCDH6抗体が結合する同じエピトープに結合すると決定され得る。本説明において、ヒト抗体は「同じエピトープに結合する」ことが、これらの決定法の少なくとも1つによって決定された場合、新しく調製されたヒト抗体は、本説明に記載されるラット抗ヒトCDH6抗体、キメラ抗ヒトCDH6抗体、またはヒト化抗ヒトCDH6抗体に対するものと「同じエピトープに結合する」と結論付けられる。ヒト抗体が、同じエピトープに結合することが確認された場合には、ヒト抗体は、ラット抗ヒトCDH6抗体、キメラ抗ヒトCDH6抗体、またはヒト化抗ヒトCDH6抗体（例えば、rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体、またはH04L02抗体）のものと等価の生物学的活性を有するはずであると予想される。

【0232】

上記の方法によって獲得されたキメラ抗体、ヒト化抗体、またはヒト抗体は、公知の方法等に従って、抗原に対するそれらの結合活性について評価され、それにより、好ましい抗体が選択され得る。

【0233】

抗体の特性の比較のための別の指標の1つの例は、抗体の安定性を含み得る。示差走査熱量計（DSC）とは、タンパク質の相対的な構造安定性に対する良好な指標として働く熱変性中間点（T_m）を迅速かつ正確に測定し得る装置である。DSCを使用してT_m値を測定し、獲得された値に関して比較することによって、熱安定性の差を比較し得る。抗体の保存安定性は、抗体の熱安定性のある特定の相関を有することが公知であり（Lor Burtonら、Pharmaceutical Development and Technology（2007）12、265～273頁）、ゆえに、好ましい抗体は、指標として熱安定性を使用して選択され得る。抗体の選択のための指標の他の例は、適切な宿主細胞における高い収率、および水溶液中での低い凝集を含み得る。例えば、最も高い収率を有する抗体は、必ずしも最も高い熱安定性を呈するわけではないため、前述の指標に基づいてそれを包括的に決定することによって、ヒトへの投与に最も適切な抗体を選択することが必要である。

【0234】

本開示の抗体は、抗体の修飾も含む。修飾は、化学的または生物学的に修飾される本開示の抗体を意味するために使用される。そのような化学修飾の例は、アミノ酸骨格への化学的部分の結合、およびN-結合型またはO-結合型炭化水素鎖の化学修飾を含む。そのような生物学的修飾の例は、翻訳後修飾（例えば、N-結合型またはO-結合型グリコシル化、N末端またはC末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニ

ンの酸化、およびピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換)を受けている抗体、および原核宿主細胞を使用して発現させた結果として、そのN末端にメチオニン残基が付加される抗体を含む。加えて、そのような修飾は、本開示の抗体、または抗原の検出または単離を可能にするための標識抗体、例えば酵素標識抗体、蛍光標識抗体、およびアフィニティー標識抗体を含むことも意図される。本開示の抗体のそのような修飾は、抗体の血中における安定性および保持の向上；抗原性の低下；抗体または抗原の検出または単離；等に有用である。

【0235】

さらには、本開示の抗体に結合する糖鎖修飾（グリコシル化、脱フコシル化等）を調節することによって、抗体依存性細胞傷害活性が増強され得る。抗体の糖鎖修飾を調節する技法として、国際公開第WO1999/54342号、第WO2000/61739号、および第WO2002/31140号等に記載されるものが公知であるが、とはいえ技法はそれに限定されるわけではない。本開示の抗体は、前述の糖鎖修飾が調節されているという点での抗体も含む。

10

【0236】

抗体遺伝子が単離され次第、宿主および発現ベクターの適当な組み合わせを使用して、遺伝子を適当な宿主に導入して抗体を産生し得る。抗体遺伝子の具体的な例は、本説明に記載される抗体の重鎖配列をコードする遺伝子と、その中に記載される抗体の軽鎖配列をコードする遺伝子との組み合わせであり得る。宿主細胞の形質転換があり次第、そのような重鎖配列遺伝子および軽鎖配列遺伝子は、単一の発現ベクターに挿入され得る、またはその代わりに、これらの遺伝子はそれぞれ、異なる発現ベクターに挿入され得る。

20

【0237】

真核細胞が宿主として使用される場合、動物細胞、植物細胞、または真核微小生物が使用され得る。特に、動物細胞の例は、サル細胞であるCOS細胞（Gluzman, Y., Cell (1981) 23, 175~182頁、ATCC CRL-1650）、マウス線維芽細胞NIH3T3（ATCC番号CRL-1658）、チャイニーズハムスター卵巣細胞のジヒドロ葉酸レダクターゼ欠損細胞株（CHO細胞、ATCC CCL-61）（Urlaub, G. および Chasin, L. A. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. (1980) 77, 4126~4220頁）、およびFreeStyle 293F細胞（Invitrogen Corp.）等の哺乳類細胞を含み得る。

30

【0238】

原核細胞が宿主として使用される場合、例えば、Escherichia coliまたはBacillus subtilisが使用され得る。

【0239】

関心対象の抗体遺伝子を、形質転換のためにこれらの細胞に導入し、形質転換された細胞を次いでインビトロで培養して、抗体を獲得する。前述の培養において、抗体の配列に応じて収率が異なる場合があり、ゆえに、指標として収率を使用して、等価の結合活性を有する抗体から、医薬として産生される抗体を選択することが可能である。したがって、本開示の抗体は、形質転換された宿主細胞を培養する工程、および前述の工程において獲得された培養物から関心対象の抗体または抗体の機能的フラグメントを回収する工程を含む、抗体を産生するための上記の方法によって獲得された抗体も含む。

40

【0240】

培養哺乳類細胞において産生された抗体の重鎖のカルボキシル末端におけるリジン残基は欠失されることが公知であり（Journal of Chromatography A, 705:129~134 (1995)）、また、重鎖カルボキシル末端における2個のアミノ酸残基グリシンおよびリジンが欠失されることが、ならびにカルボキシル末端に新しく配置されるプロリン残基はアミド化されることが公知である（Analytical Biochemistry, 360:75~83 (2007)）。しかしながら、これらの重鎖配列のそのような欠失および修飾は、抗体の抗原結合活性およびエフェクター機能（補体の活性化、抗体依存性細胞傷害等）に対する影響を有しない。したがって、本開示

50

に従った抗体は、前述の修飾を受けている抗体および抗体の機能的フラグメントも含み、そのような抗体の具体的な例は、重鎖カルボキシル末端における1個または2個のアミノ酸の欠失を含む欠失変異体、および前述の欠失変異体をアミド化することによって形成される欠失変異体（例えば、カルボキシル末端部位におけるプロリン残基がアミド化されている重鎖）を含む。しかしながら、本開示に従った抗体の重鎖のカルボキシル末端における欠失を伴う欠失変異体は、それらが、抗原結合活性およびエフェクター機能を保持する限りにおいて、上記の欠失変異体に限定されない。本開示に従った抗体を構成する2本の重鎖は、全長抗体および上記の欠失変異体からなる群から選択されるいずれか1種のタイプの重鎖であり得る、または前述の群から選択されるいずれか2種のタイプの組み合わせであり得る。個々の欠失変異体の割合は、本開示に従った抗体を産生する培養哺乳類細胞のタイプ、および培養条件によって影響され得る。本開示に従った抗体の主な成分の例は、2本の重鎖のカルボキシル末端のそれぞれにおいて、1個のアミノ酸残基が欠失している抗体を含み得る。

10

【0241】

本開示の抗体のアイソタイプの例は、IgG（IgG1、IgG2、IgG3、およびIgG4）を含み得る。数ある中でも、IgG1およびIgG4が好ましい。

【0242】

抗体の生物学的活性の例は、一般的に、抗原結合活性、抗原に結合することによって、抗原を発現する細胞内に内在化される活性、抗原の活性を中和する活性、抗原の活性を増強する活性、抗体依存性細胞傷害（ADCC）活性、補体依存性細胞傷害（CDC）活性、および抗体依存性細胞貪食（ADCP）を含み得る。本開示に従った抗体の機能は、CDH6に対する結合活性であり、好ましくは、CDH6に結合することによってCDH6発現細胞内に内在化される活性である。さらには、本開示の抗体は、ADCC活性、CDC活性、および／またはADCP活性、ならびに細胞内在化活性を有し得る。

20

【0243】

獲得された抗体は、均一な状態に精製され得る。抗体の分離および精製に関しては、通常のタンパク質に使用される分離および精製法が使用され得る。例えば、カラムクロマトグラフィー、濾過、限外濾過、塩析、透析、分取ポリアクリルアミドゲル電気泳動、および等電点電気泳動が適当に選択され、互いと組み合わせられ、それにより抗体は分離され得かつ精製され得るが（Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshakら編、Cold Spring Harbor Laboratory Press（1996）；ならびにAntibodies: A Laboratory Manual, Ed HarlowおよびDavid Lane、Cold Spring Harbor Laboratory（1988））、とはいえ分離および精製法の例はそれに限定されるわけではない。

30

【0244】

クロマトグラフィーの例は、アフィニティークロマトグラフィー、イオン交換クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、ゲル濾過クロマトグラフィー、逆相クロマトグラフィー、および吸着（absorption）クロマトグラフィーを含み得る。

40

【0245】

これらのクロマトグラフィー技法は、HPLCまたはFPLC等の液体クロマトグラフィーを使用して行われ得る。

【0246】

アフィニティークロマトグラフィーにおいて使用されるカラムの例は、プロテインAカラムおよびプロテインGカラムを含み得る。プロテインAの使用を伴うカラムの例は、Hyper D、POROS、およびSepharose F.F.（Pharmacia）を含み得る。

【0247】

また、抗原固定化担体を使用して、抗体は、抗原への抗体の結合活性を利用することに

50

よって精製され得る。

【0248】

3. 抗CDH6抗体－薬物コンジュゲート

(1) 薬物

上記の「2. 抗CDH6抗体の産生」において獲得された抗CDH6抗体を、リンカー構造部分を介して薬物にコンジュゲートして、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートを調製し得る。薬物は、それが、リンカー構造に接続され得る置換基または部分的構造を有する限りにおいて、特に限定されない。抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートは、コンジュゲートされた薬物に従って、様々な目的に使用され得る。そのような薬物の例は、抗腫瘍活性を有する物質、血液疾患に有効な物質、自己免疫疾患に有効な物質、抗炎症物質、抗微生物物質、抗真菌物質、抗寄生虫物質、抗ウイルス物質、および抗麻酔物質を含み得る。

10

【0249】

(1)－1 抗腫瘍化合物

本開示の抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートにおいてコンジュゲートされる対象となる化合物として抗腫瘍化合物を使用する例が、下で記載されるであろう。抗腫瘍化合物は、化合物が、抗腫瘍効果を有しかつリンカー構造に接続され得る置換基または部分的構造を有する限りにおいて、特に限定されない。腫瘍細胞においてリンカーの一部または全体の切断があり次第、抗腫瘍化合物部分は放出され、それにより抗腫瘍化合物は抗腫瘍効果を呈する。リンカーは薬物との接続位置で切断されることから、抗腫瘍化合物はその元の構造で放出されて、その元の抗腫瘍効果を発揮する。

20

【0250】

上記の「2. 抗CDH6抗体の産生」において獲得された抗CDH6抗体を、リンカー構造部分を介して抗腫瘍化合物にコンジュゲートして、抗CDH6抗体－薬物コンジュゲートを調製し得る。

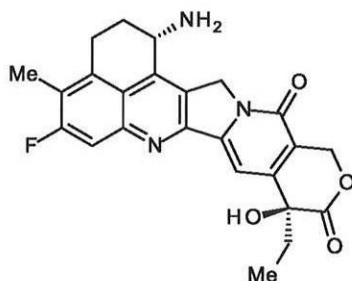
【0251】

本開示において使用される抗腫瘍化合物の1つの例として、カンプトテシン誘導体（以下の式によって表される（1S, 9S）－1－アミノ－9－エチル－5－フルオロ－2, 3－ジヒドロ－9－ヒドロキシ－4－メチル－1H, 12H－ベンゾ[デ]ピラノ[3', 4': 6, 7]インドリジノ[1, 2-b]キノリン－10, 13（9H, 15H）－ジオン）であるエキサテカンが好ましくは使用され得る。

30

【0252】

【化26】



40

【0253】

化合物は、例えば、米国特許公報第US2016/0297890号に記載される方法または他の公知の方法によって獲得され得、1位におけるアミノ基が、リンカー構造への接続位置として好ましくは使用され得る。さらに、エキサテカンは腫瘍細胞において放出され得、一方でリンカーの一部は依然としてそれに付着している。しかしながら、化合物は、そのような状態でさえ、優れた抗腫瘍効果を発揮する。

【0254】

エキサテカンはカンプトテシン構造を有することから、酸性水性媒体（例えば、pH 3

50

台の)では、平衡が、形成されたラクトン環(閉環)を有する構造にシフトし、一方で、塩基性水性媒体(例えば、pH10台の)では、平衡が、開いたラクトン環(開環)を有する構造にシフトすることが公知である。そのような閉じた環構造および開いた環構造に相当するエキサテカン残基が導入されている薬物コンジュゲートも、等価の抗腫瘍効果を有すると予想され、そのような薬物コンジュゲートのいずれかは、本開示の範囲内に含まれることは言うまでもない。

【0255】

抗腫瘍化合物の他の例は、文献(Pharmacological Reviews、68、3~19頁、2016)に記載される抗腫瘍化合物を含み得る。その具体的な例は、ドキシソルピシン、カリケアミシン、ドラスタチン10、モノメチルアウリスタチンE(MMAE)およびモノメチルアウリスタチンF(MMAF)等のアウリスタチン、DM1およびDM4等のメイタンシノイド、ピロロベンゾジアゼピン二量体SG2000(SJG-136)、カンプトテシン誘導体SN-38、CC-1065等のデュオカルマイシン、アマニチン、ダウノルビシン、マイトマイシンC、ブレオマイシン、シクロシチジン、ピンクリスチン、ピンブラスチン、メトトレキサート、プラチナベースの抗腫瘍剤(シスプラチンおよびその誘導体)、ならびにタキソールおよびその誘導体を含み得る。

【0256】

抗体-薬物コンジュゲートにおいて、抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の数は、その効力および安全性に対する影響を有する主要な因子である。抗体-薬物コンジュゲートの産生は、反応に使用される開始材料および試薬の量等の反応条件を指定して、一定数のコンジュゲートされた薬物分子を実現することによって行われる。低分子量化合物の化学反応とは異なり、種々の数のコンジュゲートされた薬物分子を含有する混合物が通常獲得される。抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の数は規定され、平均値、すなわちコンジュゲートされた薬物分子の平均数として示される。別様に指定されない限り、すなわち、種々の数のコンジュゲートされた薬物分子を有する抗体-薬物コンジュゲート混合物に含まれる、特異的な数のコンジュゲートされた薬物分子を有する抗体-薬物コンジュゲートを表す場合を除いて、本開示に従ったコンジュゲートされた薬物分子の数は、原則として平均値も意味する。抗体分子にコンジュゲートされたエキサテカン分子の数は制御可能であり、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数として、およそ1~10個のエキサテカン分子がコンジュゲートされ得る。エキサテカン分子の数は、好ましくは2~8個、3~8個、4~8個、5~8個、6~8個、または7~8個、より好ましくは5~8個、さらに好ましくは7~8個、なおさらに好ましくは8個である。当業者であれば、本出願の実施例の説明に基づいて、要される数の薬物分子を抗体分子にコンジュゲートするための反応を設計し得、制御された数のコンジュゲートされたエキサテカン分子を有する抗体-薬物コンジュゲートを獲得し得ることに留意すべきである。

【0257】

(2) リンカー構造

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートにおける、抗CDH6抗体に薬物をコンジュゲートするリンカー構造が記載されるであろう。

【0258】

本出願の抗体-薬物コンジュゲートにおいて、薬物に抗CDH6抗体をコンジュゲートするリンカー構造は、結果として生じる抗体-薬物コンジュゲートが使用され得る限りにおいて、特に限定されない。リンカー構造は、使用の目的に従って、適当に選択され得かつ使用され得る。リンカー構造の1つの例は、公知の文献(Pharmacol Rev 68:3~19、2016年1月、Protein Cell DOI 10.1007/s13238-016-0323-0等)に記載されるリンカーを含み得る。そのさらに具体的な例は、VC(バリニン-シトルリン)、MC(マレイミドカプロイル)、SMCC(スクシンイミジル4-(N-マレイミドメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート)、SPP(N-スクシンイミジル4-(2-ピリジルジチオ)ペンタノエート、S

S（ジスルフィド）、SPDB（N-スクシンイミジル4-（2-ピリジルジチオ）ブチレート、SS／ヒドラゾン、ヒドラゾン、およびカーボネートを含み得る。

【0259】

別の例は、米国特許公報第US2016／0297890号に記載されるリンカー構造（一例として、その段落【0260】～【0289】に記載されるもの）を含み得る。下で与えられる任意のリンカー構造が、好ましくは使用され得る。構造の左端は抗体への接続位置であり、その右端は薬物への接続位置であることに留意すべきである。さらに、下で与えられるリンカー構造におけるGGFG（配列番号89）は、ペプチド結合を通じて連結されたグリシン-グリシン-フェニルアラニン-グリシン（GGFG）（配列番号89）からなるアミノ酸配列を表す。

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) —、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂ — O — CH₂ — C(=O) —、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —、および

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —

【0260】

より好ましいのは、以下のものである：

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) —、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂ — O — CH₂ — C(=O) —、および

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —

【0261】

さらにより好ましいのは、以下のものである：

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) —、および

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) —

【0262】

抗体は、— (Succinimid-3-yl-N) の末端（例えば、「— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) —」において、— CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — が接続される末端と反対の末端（左端））に接続され、抗腫瘍化合物は、抗体が— (Succinimid-3-yl-N) に接続される末端と反対の末端（上記の例において、右端におけるCH₂ — O — CH₂ — C(=O) — のカルボニル基）に接続される。「— (Succinimid-3-yl-N) —」は、以下の式によって表される構造を有する：

【0263】

10

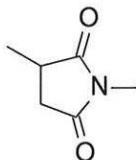
20

30

40

50

【化 2 7】



【0 2 6 4】

この部分的構造の3位は、抗CDH6抗体への接続位置である。3位における抗体へのこの接続は、チオエーテル結合を形成することによって特徴付けられる。この構造部分の1位における窒素原子は、構造を含むリンカー内に存在するメチレンの炭素原子に接続される。

10

【0 2 6 5】

薬物としてエキサテカン有する本開示の抗体-薬物コンジュゲートにおいて、下で与えられる任意の構造を有する薬物-リンカー構造部分が、抗体へのコンジュゲーションに好ましい。これらの薬物-リンカー構造部分に関して、抗体あたりのコンジュゲートされた平均数は1~10であり得、好ましくは2~8、より好ましくは5~8、さらに好ましくは7~8、なおさらに好ましくは8である。

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、

20

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂ — O — CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、および

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — (NH-DX)

30

【0 2 6 6】

より好ましいのは、以下のものである：

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂ — O — CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、および

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — (NH-DX)

40

【0 2 6 7】

さらにより好ましいのは、以下のものである：

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂ — O — CH₂ — C(=O) — (NH-DX)、および

— (Succinimid-3-yl-N) — CH₂CH₂ — C(=O) — NH — CH₂CH₂O — CH₂CH₂O — CH₂CH₂ — C(=O) — GGFG — NH — CH₂CH₂CH₂ — C(=O) — (NH-DX)

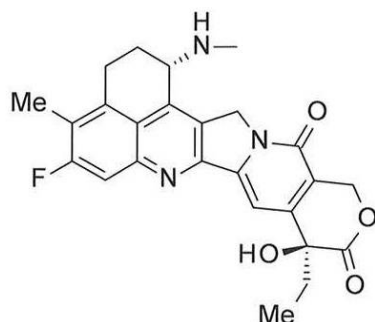
【0 2 6 8】

50

— (NH—DX) は、以下の式：

【0269】

【化28】



10

によって表される構造を有し、それは、エキサテカンの1位におけるアミノ基から1個の水素原子を除去することによって得られる基を表す。

【0270】

(3) 抗体—薬物コンジュゲートを産生するための方法

本開示の抗体—薬物コンジュゲートにおいて使用され得る抗体は、それが、上記の節「2. 抗CDH6抗体の産生」および実施例に記載されるように、内在化活性を有する抗CDH6抗体または抗体の機能的フラグメントである限りにおいて、特に限定されない。

20

【0271】

次に、本開示の抗体—薬物コンジュゲートを産生するための典型的な方法が記載されるであろう。下の説明において、各反応スキームに示される「化合物番号」は、化合物を表すために使用されることに留意すべきである。具体的には、各化合物は、「式(1)の化合物」、「化合物(1)」等と称される。同じことが、他の化合物番号にも当てはまる。

【0272】

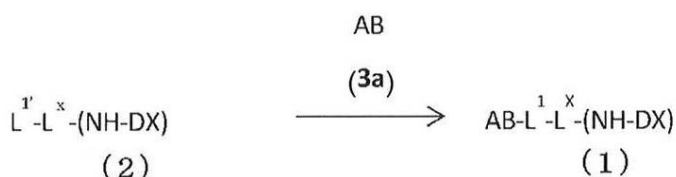
(3) — 1 産生法1

抗CDH6抗体が、チオエーテルを介してリンカー構造に接続されている、下で与えられる式(1)によって表される抗体—薬物コンジュゲートは、抗CDH6抗体の還元によってジスルフィド結合から変換したスルフヒドリル基を有する抗体と、化合物(2)とを反応させることによって産生され得、化合物(2)は、公知の方法によって獲得可能である(例えば、特許公報文献US2016/297890に記載される方法(例えば、段落【0336】～【0374】に記載される方法)によって獲得可能である)。この抗体—薬物コンジュゲートは、例えば以下の方法によって産生され得る。

30

【0273】

【数1】



40

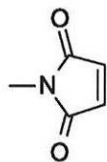
【0274】

式中、ABは、スルフヒドリル基を有する抗体を表し、式中、 L^1 は、—(Succinimid-3-yl-N)—によって表される構造を有し、 L^1 は、以下の式によって表されるマレイミジル基を表す。

【0275】

50

【化 2 9】



【0276】

10

—L¹—L^xは、以下の式のいずれかによって表される構造を有する：

—(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂CH₂—C(=O)—、
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂CH₂—C(=O)—、
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂—O—CH₂—C(=O)—、
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂—O—CH₂—C(=O)—、
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂—C(=O)—NH—CH₂CH₂O—CH₂CH₂O—CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂CH₂—C(=O)—、および
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂—C(=O)—NH—CH₂CH₂O—CH₂CH₂O—CH₂CH₂O—CH₂CH₂O—CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂CH₂—C(=O)—

20

【0277】

それらの中で、より好ましいのは、以下のものである：

—(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂—O—CH₂—C(=O)—、
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂—O—CH₂—C(=O)—、および
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂—C(=O)—NH—CH₂CH₂O—CH₂CH₂O—CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂CH₂—C(=O)—

30

【0278】

さらに好ましいのは、以下のものである：

—(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂—O—CH₂—C(=O)—、および
 —(Succinimid-3-yl-N)—CH₂CH₂—C(=O)—NH—CH₂CH₂O—CH₂CH₂O—CH₂CH₂—C(=O)—GGFG—NH—CH₂CH₂CH₂—C(=O)—

40

【0279】

上記の反応スキームにおいて、抗体—薬物コンジュゲート(1)は、薬物からリンカー末端までの1つの構造部分が1つの抗体に接続されている構造を有すると理解され得る。しかしながら、この説明は便宜上与えられ、実際には、複数の前述の部分が1つの抗体分子に接続されている多くの事例がある。同じことが、下で記載される産生法の説明にも当てはまる。

【0280】

具体的には、抗体—薬物コンジュゲート(1)は、公知の方法によって獲得可能である(例えば、特許公報文献US2016/297890に記載される方法によって獲得可能である(例えば、段落[0336]～[0374]に記載される方法によって獲得可能で

50

ある) 化合物 (2) と、スルフヒドリル基を有する抗体 (3 a) とを反応させることによって産生され得る。

【0281】

スルフヒドリル基を有する抗体 (3 a) は、当業者に周知の方法によって獲得され得る (Hermanson, G. T., *Bioconjugate Techniques*, 56~136頁、456~493頁、Academic Press (1996))。方法の例は、以下を含み得るが、それらに限定されるわけではない：トラウト試薬を抗体のアミノ基と反応させる；N-スクシンイミジルS-アセチルチオアルカノエートを抗体のアミノ基と反応させ、その後にヒドロキシルアミンとの反応が続く；N-スクシンイミジル3- (ピリジルジチオ) プロピオネートを抗体と反応させ、その後に還元剤との反応が続く；抗体を、ジチオトレイトール、2-メルカプトエタノール、またはトリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩 (TCEP) 等の還元剤と反応させて、抗体における鎖間ジスルフィド結合を還元して、スルフヒドリル基を形成する。

10

【0282】

具体的には、部分的または完全に還元された鎖間ジスルフィド結合を有する抗体は、抗体における鎖間ジスルフィド結合あたり0.3~3モル当量のTCEPを還元剤として使用し、キレート剤を含有する緩衝溶液中で還元剤と抗体とを反応させることによって獲得され得る。キレート剤の例は、エチレンジアミン四酢酸 (EDTA) およびジエチレントリアミン五酢酸 (DTPA) を含み得る。キレート剤は、1mM~20mMの濃度で使用され得る。リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等の溶液が、緩衝溶液として使用され得る。具体的な例として、部分的または完全に還元されたスルフヒドリル基を有する抗体 (3 a) は、抗体とTCEPとを4℃~37℃で1~4時間反応させることによって獲得され得る。

20

【0283】

薬物-リンカー部分へのスルフヒドリル基の付加反応を行うことによって、薬物-リンカー部分は、チオエーテル結合によってコンジュゲートされ得ることに留意すべきである。

【0284】

次いで、スルフヒドリル基を有する抗体 (3 a) あたり2~20モル当量の化合物 (2) を使用して、抗体あたり2~8個の薬物分子がコンジュゲートされている抗体-薬物コンジュゲート (1) が産生され得る。具体的には、その中に溶解した化合物 (2) を含有する溶液が、反応のために、スルフヒドリル基を有する抗体 (3 a) を含有する緩衝溶液に添加され得る。この文脈において、酢酸ナトリウム溶液、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム等が、緩衝溶液として使用され得る。反応のためのpHは5~9であり、より好ましくは反応はpH7付近で実施され得る。ジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド (DMA)、またはN-メチル-2-ピロリドン (NMP) 等の有機溶媒が、化合物 (2) を溶解するための溶媒として使用され得る。スルフヒドリル基を有する抗体 (3 a) を含有する緩衝溶液に、1~20% v/vで有機溶媒中に溶解した化合物 (2) を含有する溶液を添加することによって、反応は実施され得る。反応温度は0~37℃、より好ましくは10~25℃であり、反応時間は0.5~2時間である。チオール含有試薬を用いて、未反応化合物 (2) の反応性を不活性化することによって、反応は終結され得る。チオール含有試薬は、例えばシステインまたはN-アセチル-L-システイン (NAC) である。より具体的には、使用される化合物 (2) に、1~2モル当量のNACを添加し、獲得された混合物を室温で10~30分間インキュベートすることによって、反応は終結され得る。

30

40

【0285】

(4) 抗体-薬物コンジュゲートの特定

産生された抗体-薬物コンジュゲート (1) を、下で記載される共通手順に従った、濃縮、緩衝液交換、精製、ならびに抗体濃度および抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数の測定に供して、抗体-薬物コンジュゲート (1) を特定し得る。

50

【0286】

(4) - 1 共通手順A：抗体または抗体-薬物コンジュゲートの水溶液の濃縮

Amicon Ultra (50,000MWCO、Millipore Corporation) 容器に、抗体または抗体-薬物コンジュゲートの溶液を添加し、抗体または抗体-薬物コンジュゲートの溶液を、遠心分離機 (Allegra X-15R、Beckman Coulter, Inc.) を使用した遠心分離 (2000G~3800Gでの5~20分間の遠心分離) によって濃縮した。

【0287】

(4) - 2 共通手順B：抗体濃度の測定

UV検出器 (Nanodrop 1000、Thermo Fisher Scientific Inc.) を使用して、メーカーによって規定される方法に従って、抗体濃度の測定を行った。この点において、抗体によって異なる280nm吸光係数 ($1.3 \text{ mL mg}^{-1} \text{ cm}^{-1} \sim 1.8 \text{ mL mg}^{-1} \text{ cm}^{-1}$) を使用した。

10

【0288】

(4) - 3 共通手順C：抗体に対する緩衝液交換

Sephadex G-25担体を使用したNAP-25カラム (カタログ番号17-0852-02、GE Healthcare Japan Corporation) を、メーカーによって規定される方法に従って、塩化ナトリウム (50mM) およびEDTA (2mM) を含有するリン酸緩衝液 (50mM、pH6.0) (本説明において、PBS6.0/EDTAと称される) で平衡化した。抗体の水溶液を、NAP-25カラムあたり2.5mLの量でアプライし、その後、3.5mLのPBS6.0/EDTAで溶出された画分 (3.5mL) を回収した。この画分を、共通手順Aによって濃縮した。共通手順Bを使用した抗体の濃度の測定後、PBS6.0/EDTAを使用して、抗体濃度を20mg/mLに調整した。

20

【0289】

(4) - 4 共通手順D：抗体-薬物コンジュゲートの精製

NAP-25カラムを、ソルビトール (5%) を含有する酢酸緩衝液 (10mM、pH5.5; 本説明において、ABSと称される) 等の任意の市販の緩衝溶液で平衡化した。抗体-薬物コンジュゲート水性反応溶液 (およそ2.5mL) をNAP-25カラムにアプライし、その後、メーカーによって規定される量の緩衝溶液で溶出を行って、抗体画分を回収した。回収された画分をNAP-25カラムに再度アプライし、緩衝溶液で溶出を行うゲル濾過精製過程を合計2回または3回繰り返して、コンジュゲートされていない薬物リンカーおよび低分子量化合物 (トリス (2-カルボキシエチル) ホスフィン塩酸塩 (TCEP)、N-アセチル-L-システイン (NAC)、およびジメチルスルホキシド) を除外した抗体-薬物コンジュゲートを獲得した。

30

【0290】

(4) - 5 共通手順E：抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体濃度、および抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数の測定

抗体-薬物コンジュゲートにおけるコンジュゲートされた薬物濃度は、抗体-薬物コンジュゲートの水溶液のUV吸光度を280nmおよび370nmの2種の波長で測定し、その後、下で示される計算を実施することによって計算され得る。

40

【0291】

任意の所与の波長における総吸光度は、系に存在するすべての光吸収性化学種の吸光度の総和に等しい [吸光度の加算性]。それゆえ、抗体および薬物のモル吸光係数が、抗体と薬物との間のコンジュゲーションの前と後との間で変動しないという仮説に基づいて、抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体濃度および薬物濃度は、以下の方程式によって表される。

$$A_{280} = A_{D, 280} + A_{A, 280} = \epsilon_{D, 280} C_{D, 280} + \epsilon_{A, 280} C_{A, 280} \quad \text{方程式 (1)}$$

$$A_{370} = A_{D, 370} + A_{A, 370} = \epsilon_{D, 370} C_{D, 370} + \epsilon_{A, 370} C_{A, 370} \quad \text{方程式 (2)}$$

【0292】

50

この文脈において、 A_{280} は、280 nmにおける抗体－薬物コンジュゲートの水溶液の吸光度を表し、 A_{370} は、370 nmにおける抗体－薬物コンジュゲートの水溶液の吸光度を表し、 $A_{A, 280}$ は、280 nmにおける抗体の吸光度を表し、 $A_{A, 370}$ は、370 nmにおける抗体の吸光度を表し、 $A_{D, 280}$ は、280 nmにおけるコンジュゲート前駆体の吸光度を表し、 $A_{D, 370}$ は、370 nmにおけるコンジュゲート前駆体の吸光度を表し、 $\epsilon_{A, 280}$ は、280 nmにおける抗体のモル吸光係数を表し、 $\epsilon_{A, 370}$ は、370 nmにおける抗体のモル吸光係数を表し、 $\epsilon_{D, 280}$ は、280 nmにおけるコンジュゲート前駆体のモル吸光係数を表し、 $\epsilon_{D, 370}$ は、370 nmにおけるコンジュゲート前駆体のモル吸光係数を表し、 C_A は、抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体濃度を表し、 C_D は、抗体－薬物コンジュゲートにおける薬物濃度を表す。

10

【0293】

この文脈において、 $\epsilon_{A, 280}$ 、 $\epsilon_{A, 370}$ 、 $\epsilon_{D, 280}$ 、および $\epsilon_{D, 370}$ に関しては、事前に準備された値（化合物のUV測定によって獲得された計算または測定値に基づく推定値）が使用される。例えば、 $\epsilon_{A, 280}$ は、公知の計算法（Protein Science、1995、第4巻、2411～2423）によって、抗体のアミノ酸配列から推定され得る。 $\epsilon_{A, 370}$ は一般的にゼロである。 $\epsilon_{D, 280}$ および $\epsilon_{D, 370}$ は、使用されるコンジュゲート前駆体が、ある特定のモル濃度で溶解している溶液の吸光度を測定することによって、ランベルト・ベールの法則（吸光度＝モル濃度×モル吸光係数×セル路長）に従って獲得され得る。 C_A および C_D は、抗体－薬物コンジュゲートの水溶液の A_{280} および A_{370} を測定し、次いでこれらの値の代入によって連立方程式（1）および（2）を解くことによって決定され得る。さらに、 C_D を C_A で割ることによって、抗体あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数が決定され得る。

20

【0294】

（4）－6 共通手順F：抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数の測定－（2）

抗体－薬物コンジュゲートにおける抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数は、前述の「（4）－5 共通手順E」に加えて、以下の方法を使用した高速液体クロマトグラフィー（HPLC）解析によっても決定され得る。以降、抗体がジスルフィド結合によって薬物リンカーにコンジュゲートされた場合の、コンジュゲートされた薬物分子の平均数をHPLCによって測定するための方法が記載されるであろう。当業者であれば、この方法に関して、抗体と薬物リンカーとの間の接続様式に応じて、コンジュゲートされた薬物分子の平均数をHPLCによって適当に測定し得る。

30

【0295】

F－1．HPLC解析のためのサンプルの調製（抗体－薬物コンジュゲートの還元）

抗体－薬物コンジュゲート溶液（およそ1 mg/mL、60 μ L）をジチオトレイトール（DTT）（100 mM、15 μ L）の水溶液と混合する。混合物を37℃で30分間インキュベートすることによって、抗体－薬物コンジュゲートの軽鎖と重鎖との間のジスルフィド結合が切断される。結果として生じたサンプルをHPLC解析において使用する。

40

【0296】

F－2．HPLC解析

HPLC解析を、以下の測定条件下で行う。

【0297】

HPLCシステム：Agilent 1290 HPLCシステム（Agilent Technologies, Inc.）

検出器：紫外線吸収分光計（測定波長：280 nm）

カラム：ACQUITY UPLC BEHフェニル（2.1×50 mm、1.7 μ m、130 オングストローム；Waters Corp.、P/N 186002884）

カラム温度：80℃

50

移動相 A : 0 . 1 0 % トリフルオロ酢酸 (T F A) および 1 5 % 2 - プロパノールを含有する水溶液

移動相 B : 0 . 0 7 5 % T F A および 1 5 % 2 - プロパノールを含有するアセトニトリル溶液

勾配プログラム : 1 4 % ~ 3 6 % (0 分 ~ 1 5 分) 、 3 6 % ~ 8 0 % (1 5 分 ~ 1 7 分) 、 8 0 % ~ 1 4 % (1 7 分 ~ 1 7 . 0 1 分) 、 および 1 4 % (1 7 . 0 1 分 ~ 2 5 分)

サンプルインジェクション : 1 0 μ L

【 0 2 9 8 】

F - 3 . データ解析

F - 3 - 1 . コンジュゲートされていない抗体軽 (L 0) および重 (H 0) 鎖と比較して、薬物分子に結合している軽鎖 (i 薬物分子に結合している軽鎖 : L i) および薬物分子に結合している重鎖 (i 薬物分子に結合している重鎖 : H i) は、コンジュゲートされた薬物分子の数に比例してより高い疎水性を呈し、ゆえにより大きな保持時間を有する。それゆえ、これらの鎖は、例えば L 0 および L 1 または H 0 、 H 1 、 H 2 、ならびに H 3 の順序で溶出される。検出ピークは、L 0 および H 0 との保持時間の比較によって、L 0 、 L 1 、 H 0 、 H 1 、 H 2 、および H 3 のうちのいずれかに割り当てられ得る。コンジュゲートされた薬物分子の数は、当業者によって規定され得るが、好ましくは L 0 、 L 1 、 H 0 、 H 1 、 H 2 、および H 3 である。

10

【 0 2 9 9 】

F - 3 - 2 . 薬物リンカーは UV 吸収を有することから、ピーク面積値は、軽鎖または重鎖および薬物リンカーのモル吸光係数を使用した以下の数式に従って、コンジュゲートされた薬物リンカー分子の数に応じて補正される。

20

【 0 3 0 0 】

【数 2】

i 薬物分子に結合している軽鎖のピーク面積の補正值 (A_{Li}) = ピーク面積

$$\times \frac{\text{軽鎖のモル吸光係数}}{\text{軽鎖のモル吸光係数} + \text{コンジュゲートされた薬物分子(i)の数} \times \text{薬物リンカーのモル吸光係数}}$$

30

【 0 3 0 1 】

【数 3】

i 薬物分子に結合している重鎖のピーク面積の補正值 (A_{Hi}) = $\frac{\text{ピーク面積}}{\text{重鎖のモル吸光係数}}$

$$\times \frac{\text{重鎖のモル吸光係数}}{\text{重鎖のモル吸光係数} + \text{コンジュゲートされた薬物分子(i)の数} \times \text{薬物リンカーのモル吸光係数}}$$

40

【 0 3 0 2 】

この文脈において、公知の計算法 (Protein Science 、 1 9 9 5 、 第 4 巻、 2 4 1 1 ~ 2 4 2 3) によって、各抗体の軽鎖または重鎖のアミノ酸配列から推定される値が、抗体の軽鎖または重鎖のモル吸光係数 (2 8 0 nm) として使用され得る。H 0 1 L 0 2 の場合には、抗体のアミノ酸配列に従って、3 1 7 1 0 というモル吸光係数および 7 9 9 9 0 というモル吸光係数を、それぞれ軽鎖および重鎖に対する推定値として使用した。各薬物リンカーとメルカプトエタノールまたは N - アセチルシステインとの反応によって、マレイミド基がスクシンイミドチオエーテルに変換されている化合物の実際に

50

測定されたモル吸光係数（280 nm）を、薬物リンカーのモル吸光係数（280 nm）として使用した。吸光測定の波長は、当業者によって適当に設定され得るが、好ましくは抗体のピークが測定され得る波長、より好ましくは280 nmである。

【0303】

F-3-3. 各鎖のピーク面積比（%）は、以下の数式に従って、ピーク面積の補正値の合計に対して計算される。

【0304】

【数4】

$$i\text{薬物分子に結合している軽鎖のピーク面積比} = \frac{A_{Li}}{A_{L0} + A_{L1}} \times 100 \quad 10$$

$$i\text{薬物分子に結合している重鎖のピーク面積比} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0} + A_{H1} + A_{H2} + A_{H3}} \times 100$$

A_{Li} および A_{Hi} :それぞれ L_i および H_i のピーク面積の補正値

【0305】

F-3-4. 抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の平均数は、以下の数式に従って計算される。

【0306】

コンジュゲートされた薬物分子の平均数 = (L_0 ピーク面積比 $\times 0 + L_1$ ピーク面積比 $\times 1 + H_0$ ピーク面積比 $\times 0 + H_1$ ピーク面積比 $\times 1 + H_2$ ピーク面積比 $\times 2 + H_3$ ピーク面積比 $\times 3$) $\div 100 \times 2$

【0307】

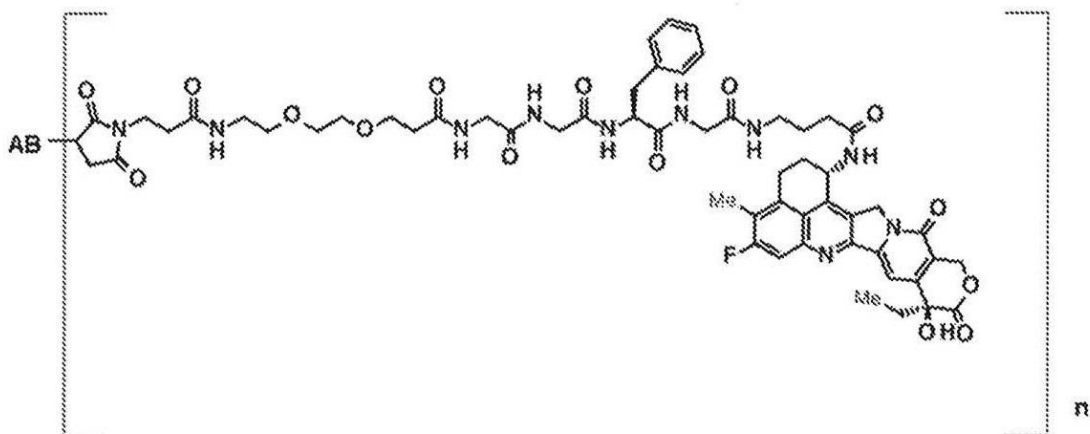
抗体-薬物コンジュゲートの量を確保するために、同様の条件下で産生されている、コンジュゲートされた薬物分子のほぼ同じ平均数（例えば、 ± 1 台での）を有する複数の抗体-薬物コンジュゲートを混合して、新しいロットを調製し得ることに留意すべきである。この場合、新しいロットの薬物分子の平均数は、混合する前の薬物分子の平均数の中間に収まる。

【0308】

本開示の抗体-薬物コンジュゲートの1つの具体的な例は、以下の式：

【0309】

【化30】



【0310】

または以下の式：

10

20

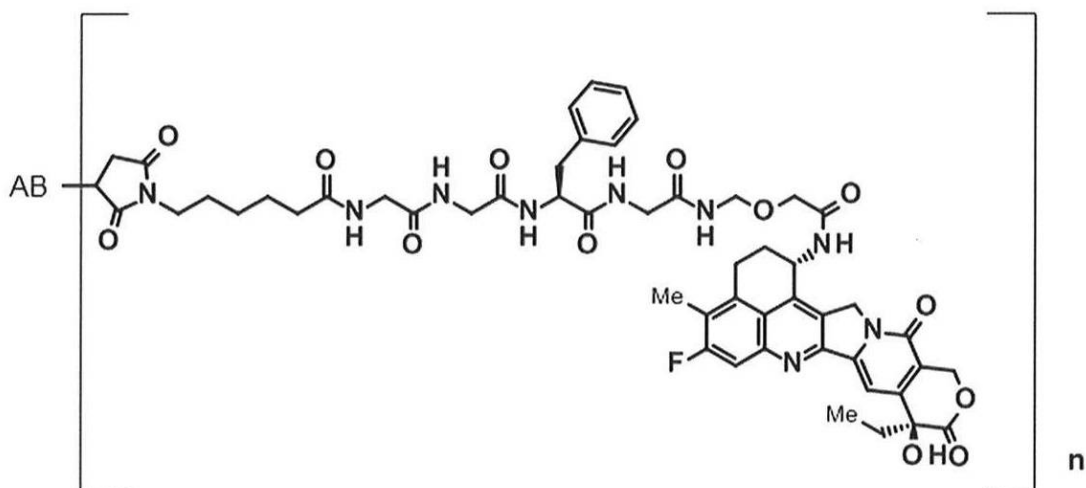
30

40

50

【 0 3 1 1 】

【 化 3 1 】



10

によって表される構造を有する抗体－薬物コンジュゲートを含み得る。

【 0 3 1 2 】

20

この文脈において、A Bは、本説明に開示される抗C D H 6抗体を表し、抗体は、抗体から生じるスルフヒドリル基を介して薬物リンカーにコンジュゲートされている。この文脈において、nは、いわゆるD A R（薬物対抗体比）のものと同一意味を有し、抗体あたりの薬物対抗体比を表す。具体的には、nは、抗体分子あたりのコンジュゲートされた薬物分子の数を表し、それは、平均値として規定されかつ示される数値、すなわちコンジュゲートされた薬物分子の平均数である。本開示の【式17】または【式18】によって表される抗体－薬物コンジュゲートの場合、共通手順Fによる測定において、nは2～8であり得、好ましくは5～8、より好ましくは7～8、さらにより好ましくは8である。

【 0 3 1 3 】

本開示の抗体－薬物コンジュゲートの1つの例は、A Bによって表される抗体が、以下の抗体（a）～（g）からなる群から選択されるいずれか1種の抗体または抗体の機能的フラグメントを含む、上記の式【式17】または【式18】によって表される構造を有する抗体－薬物コンジュゲートまたは抗体－薬物コンジュゲートの薬理学的に許容される塩を含み得る：

30

（a）配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号69に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；

（b）配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；

40

（c）配列番号61に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号77に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；

（d）配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号69に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；

（e）配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号73に示される重鎖全長アミノ酸配列における20～471位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；

（f）配列番号65に示される軽鎖全長アミノ酸配列における21～233位におけるア

50

ミノ酸配列からなる軽鎖と、配列番号 77 に示される重鎖全長アミノ酸配列における 20～471 位におけるアミノ酸配列からなる重鎖とからなる抗体；および

(g) 重鎖または軽鎖が、N-結合型グリコシル化、O-結合型グリコシル化、N末端プロセッシング、C末端プロセッシング、脱アミド、アスパラギン酸の異性化、メチオニンの酸化、N末端へのメチオニン残基の付加、プロリン残基のアミド化、およびピログルタミン酸へのN末端グルタミンまたはN末端グルタミン酸の変換、およびカルボキシル末端における1個または2個のアミノ酸の欠失、に代表される翻訳後修飾からなる群から選択される1種または2種以上の種類の修飾を含む、抗体(a)～(f)からなる群から選択されるいずれか1種の抗体。

【0314】

10

4. 医薬

上記の節「2. 抗CDH6抗体の産生」および実施例に記載される本開示の抗CDH6抗体または抗体の機能的フラグメントは、腫瘍細胞の表面上のCDH6に結合し、内在化活性を有することから、それは、単独でのまたは付加的な薬物との組み合わせでの、医薬として、特に、腎細胞腫瘍または卵巣腫瘍、例えば腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん（例えば、小細胞肺がんまたは非小細胞肺がん）、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、または神経芽細胞腫等のがんに対する治療剤として使用され得る。

【0315】

さらに、本開示の抗CDH6抗体または抗体の機能的フラグメントは、CDH6を発現する細胞の検出において使用され得る。

20

【0316】

さらには、本開示の抗CDH6抗体または抗体の機能的フラグメントは内在化活性を有することから、それは、抗体-薬物コンジュゲートにおける抗体として適用され得る。

【0317】

細胞傷害活性等の抗腫瘍活性を有する薬物が薬物として使用される場合、上記の節「3. 抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート」および実施例に記載される本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、内在化活性を有する抗CDH6抗体および／または抗体の機能的フラグメント、ならびに細胞傷害活性等の抗腫瘍活性を有する薬物のコンジュゲートである。この抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、CDH6を発現するがん細胞に対して抗腫瘍活性を呈することから、それは、医薬として、特にがんに対する治療剤および／または予防剤として使用され得る。

30

【0318】

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、それが空気中に放置されたまたは再結晶化もしくは精製手順に供された場合、例えば水分を吸収してまたは吸着水を有して水和物に変わり得る。水を含有するそのような化合物または薬理学的に許容される塩も、本開示に含まれる。

【0319】

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートが、アミノ基等の塩基性基を有する場合、それは、要望があれば薬理学的に許容される酸付加塩を形成し得る。そのような酸付加塩の例は、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、およびヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩(hydrohalide)；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、およびリン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、およびエタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、およびマレイン酸塩等の有機酸塩；ならびにオルニチン塩、グルタミン酸塩、およびアスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を含み得る。

40

【0320】

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートが、カルボキシ基等の酸性基を有する場

50

合、それは、必要に応じて薬理的に許容される塩基付加塩を形成し得る。そのような塩基付加塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、およびリチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩およびマグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；ならびにジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、およびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩を含み得る。

【0321】

本開示は、抗体-薬物コンジュゲートを構成する1種または複数の原子が、原子の同位体で置き換えられている抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートも含み得る。2種のタイプの同位体：放射性同位体および安定同位体が存在する。同位体の例は、水素の同位体(2Hおよび3H)、炭素の同位体(11C、13C、および14C)、窒素の同位体(13Nおよび15N)、酸素の同位体(15O、17O、および18O)、およびフッ素の同位体(18F)を含み得る。そのような同位体で標識された抗体-薬物コンジュゲートを含む組成物は、例えば治療剤、予防剤、研究試薬、アッセイ試薬、診断剤、およびインビボ診断用イメージング剤として有用である。同位体で標識されたありとあらゆる抗体-薬物コンジュゲート、および任意の所与の割合で同位体で標識された抗体-薬物コンジュゲートの混合物は、本開示に含まれる。同位体で標識された抗体-薬物コンジュゲートは、例えば、当技術分野において公知の方法に従って、後で言及される本開示の産生法のための開始材料の代わりに、同位体で標識された開始材料を使用することによって産生され得る。

【0322】

インビトロ細胞傷害は、例えば、細胞の増殖応答を抑制する活性に基づいて測定され得る。例えば、CDH6を過剰発現するがん細胞株を培養し、抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを、培養系に種々の濃度で添加する。その後、病巣形成、コロニー形成、およびスフェロイド成長に対するその抑制活性が測定され得る。この文脈において、例えば、腎細胞腫瘍由来または卵巣腫瘍由来のがん細胞株を使用することによって、腎細胞腫瘍または卵巣腫瘍に対する細胞成長阻害活性が検討され得る。

【0323】

実験動物におけるがんに対するインビボ治療効果は、例えば、CDH6を高発現する腫瘍細胞株が接種されているヌードマウスに抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを投与し、次いでがん細胞における変化を測定することによって測定され得る。この文脈において、例えば、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、または甲状腺がん由来の細胞の接種によって、免疫不全マウスに由来する動物モデルを使用することによって、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、または甲状腺がんに対する治療効果が測定され得る。

【0324】

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートが適用されるがんのタイプは、がんが、治療される対象となるがん細胞においてCDH6を発現する限りにおいて、特に限定されない。その例は、腎細胞癌(例えば、腎明細胞癌または乳頭状腎細胞癌)、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん(例えば、小細胞肺癌または非小細胞肺癌)、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、および神経芽細胞腫を含み得るが、とはいえ、がんがCDH6を発現する限りにおいて、がんはそれに限定されない。その例は、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺癌、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺癌、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、結腸直腸がん、胃がん、子宮内膜がん、鼻咽頭がん、前立腺がん、またはフォン・ヒッペル・リンドウ病と関連した

10

20

30

40

50

がんも含み得る。その好ましい例は、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、卵巣の明細胞癌、卵巣の類内膜癌、卵巣粘液性腫瘍、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、非小細胞肺がん、頸がん、脳腫瘍、頭頸部がん、肉腫、骨肉腫、小細胞肺がん、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、および神経芽細胞腫を含み得る。がんのより好ましい例は、腎細胞癌（例えば、腎明細胞癌および乳頭状腎細胞癌）および卵巣がんを含み得る。がんのさらに好ましい例は、卵巣がん（例えば、上皮性卵巣がん、卵管がん、および原発性腹膜がん）を含み得る。がんは転移性であり得る。

【0325】

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、好ましくは哺乳類に、より好ましくはヒトに投与され得る。

【0326】

医薬組成物および投与の様態

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを含む医薬組成物において使用される物質は、適用される用量または適用される濃度の観点から、薬学的添加物および本分野において通常使用される他のものから適当に選択され得、次いで使用され得る。

【0327】

本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、1種または複数の薬学的に適合する構成要素を含む医薬組成物として投与され得る。例えば、医薬組成物は、典型的に、1種または複数の薬学的担体（例えば、無菌の液体（例えば、水および油（石油、および動物起源、植物起源、または合成起源の油（例えば、落花生油、大豆油、鉱油、およびゴマ油）を含む））を含む。医薬組成物が静脈内投与される場合、水はより典型的な担体である。水性生理食塩溶液、水性デキストロース溶液、および水性グリセロール溶液も、特に注射液のための液体担体として使用され得る。適切な薬学的ビヒクルは、当技術分野において公知である。必要に応じて、組成物は、微量の保湿剤、乳化剤、またはpH緩衝剤も含み得る。適切な薬学的担体の例は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に開示される。処方投与様態に相当する。

【0328】

一部の態様において、抗体-薬物コンジュゲート（ADC）は式3を含む。一部の態様において、式3を含むADCは、プラチナベースのがん治療に抵抗性を呈する患者に投与される。一部の態様において、式3を含むADCは、プラチナベースのがん治療の完了の2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12カ月以内にがんの再発を有するプラチナ抵抗性がん患者に投与される。一部の態様において、式3を含むADCは、プラチナベースのがん治療の完了の少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12カ月以内に疾患再発を有するプラチナ抵抗性がん患者に対して投与される。一部の態様において、式3を含むADCは、カルボプラチンおよび／またはパクリタキセルレジメンの完了の少なくとも2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12カ月以内に疾患再発を有するプラチナ抵抗性がん患者に対して投与される。

【0329】

一部の態様において、式3を含むADCは、カルボプラチン／ドセタキセル、シスプラチン／パクリタキセル、およびカルボプラチン／パクリタキセル／ペバシズマブレジメン等、プラチナ／タキサン化学療法を用いた治療の後に投与される。

【0330】

一部の態様において、式3を含むADCは、以下のプラチナベースの化学療法、例えばカルボプラチン／リポソームドキソルビシン、カルボプラチン／ゲムシタビン、シスプラチン／ゲムシタビン、カルボプラチン／イホスファミド、シスプラチン／イホスファミド、オキサリプラチン／5-FU／ロイコボリン（Luecovorin）、およびオキサリプラチン／カペシタビンレジメンのうちの1種または複数を用いた治療の後に投与される。

【0331】

一部の態様において、式3を含むADCは、好ましくは、卵巣がん、非小細胞肺癌（NSCLC）、乳がん、膀胱がん、子宮内膜がん、去勢抵抗性前立腺がん（CRPC）、およびCDH6を発現する他のがんの疾患再発を有する、プラチナ抵抗性の治療のためにそれを必要とする患者に投与される。一部の態様において、卵巣がんは、上皮性卵巣がん、卵管がん、および原発性腹膜がんを含む。

【0332】

一部の態様において、式3を含むADCは、疾患が、プラチナベースの化学療法の後に進行しているまたは再発している卵巣がんを有する患者の治療に適応される。一部の態様において、式3を含むADCは、プラチナベースの一次化学療法レジメンに失敗している女性における進行性卵巣がんの治療に適応される。一部の態様において、式3を含むADCは、化学療法後の疾患進行後に卵巣がんを治療するために適応される。

10

【0333】

一部の態様において、式3を含むADCは、単剤として、初回または後続化学療法の際またはその後の疾患進行後に、転移性卵巣がんを有する患者の治療に適応される。一部の態様において、式3を含むADCは、一次または後続療法の失敗後に、卵巣の転移性癌を有する患者の治療に適応される。

【0334】

様々な送達システムが公知であり、それらは、本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを投与するために使用され得る。投与経路の例は、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、および皮下経路を含み得るが、それらに限定されるわけではない。投与は、例えば注射またはボーラス注射によって行われ得る。具体的な好ましい実施形態によれば、上記の抗体-薬物コンジュゲートの投与は、注射によって実施される。非経口投与は、好ましい投与経路である。

20

【0335】

代表的な実施形態によれば、医薬組成物は、従来の手順に従って、ヒトへの静脈内投与に適切な医薬組成物として処方される。静脈内投与のための組成物は、典型的に、無菌でかつ等張の水性緩衝溶液の状態の溶液である。必要に応じて、医薬は、可溶化剤、および注射エリアにおける痛みを和らげるための局所麻酔薬（例えば、リグノカイン）も含有し得る。一般的に、上記の成分は、活性剤の量を示した、例えばアンプルまたは小袋に密封することによって獲得される容器に含有される凍結乾燥粉末または無水濃縮物として、別個にまたは単位剤形における混合物の状態と一緒に提供される。医薬が注射によって投与されるべきである場合、それは、例えば、無菌の医薬品グレードの水または生理食塩水を含有する注射ボトルを使用して投与され得る。医薬が注射によって投与されるべきである場合、注射用の滅菌水または生理食塩水のアンプルは、上記の成分が投与前に互いと混和されるように提供され得る。

30

【0336】

本開示の医薬組成物は、本出願の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートのみを含む医薬組成物であり得る、または抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートおよびがんに対する少なくとも1種の他の治療剤を含む医薬組成物であり得る。本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、がんに対する付加的な治療剤と一緒に投与され得、それによって抗がん効果を増強し得る。そのような目的に使用される付加的な抗がん剤は、抗体-薬物コンジュゲートと一緒に、同時に、別個に、または連続的に個体に投与され得る。別様には、付加的な抗がん剤および抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートはそれぞれ、異なる投与間隔で対象に投与され得る。本開示において、「第2の薬物」という語句は、本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲート以外の治療剤を意味する。付加的な抗がん剤は「第2の薬物」であり得る。しかしながら、本開示において、「第2の薬物」は、いわゆる「二次療法」に使用される薬物である必要はない。がんに対するそのような治療剤もしくは第2の薬物、または付加的な抗がん剤の例は、イマチニブ、スニチニブ、およびレゴラフェニブを含めたチロシンキナーゼ阻害剤、パルボシクリブを含めたCDK4/6阻害剤、TAS-116を含めたHSP90阻害剤、MEK162を含めたMEK阻害剤、ならびにニ

40

50

ボルマブ、ペムブロリズマブ、およびイピリムマブを含めた免疫チェックポイント阻害剤を含み得るが、とはいえがんに対する治療剤は、薬物が抗腫瘍活性を有する限りにおいて、それに限定されない。がんが特定の抗がん剤に抵抗性である場合、第2の薬物は、特定の治療剤以外の抗がん剤から選択され得る。

【0337】

そのような医薬組成物は、凍結乾燥製剤または液体製剤の形態で、選択された組成および必要な純度を有する製剤として調製され得る。凍結乾燥製剤として調製される医薬組成物は、本分野において使用される適当な薬学的添加物を含有する製剤であり得る。同様に、液体製剤が、本分野において使用される様々な薬学的添加物を含有するように、液体製剤は調製され得る。

【0338】

医薬組成物の組成および濃度は、投与法に応じて変動する。抗原に対する、本開示の医薬組成物に含まれる抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートのアフィニティー、すなわち、抗原に対する抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートの解離定数（ K_d 値）に関しては、アフィニティーが増加する（すなわち、 K_d 値が低い）につれて、医薬組成物は、たとえその適用用量が減少するとしても、薬効を発揮し得る。したがって、抗体-薬物コンジュゲートの適用用量は、抗原に対する抗体-薬物コンジュゲートのアフィニティーの状態に基づいて適用用量を設定することによっても決定され得る。本開示の抗体-薬物コンジュゲートがヒトに投与される場合、それは、例えば、1～180日間の間隔で1回または複数の回数、およそ0.001～100mg/kgの用量で投与され得る。

【0339】

治療の方法および使用

本開示は、本明細書に開示される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートを投与する工程を含む、がんを治療する方法を提供する。がんを治療することにおける使用のための、開示される抗CDH6 ADCのいずれかも本明細書において提供される。

【0340】

一部の実施形態において、がんはCDH6発現がんである。CDH6発現がんは、腎細胞癌、腎明細胞癌、乳頭状腎細胞癌、卵巣がん、卵巣漿液性腺癌、甲状腺がん、胆管がん、肺がん、小細胞肺癌、膠芽腫、中皮腫、子宮がん、膵臓がん、ウィルムス腫瘍、および神経芽細胞腫を含み得るが、それらに限定されるわけではない。

【0341】

本開示の目的上、「CDH6過剰発現がん」という用語は、それが、当業者によってCDH6過剰発現がんとして認められる限りにおいて、特に限定されない。CDH6過剰発現がんの好ましい例は、免疫組織化学法（IHC）またはインサイチューハイブリダイゼーション法（ISH）または次世代シーケンシング法（NGS）において、CDH6の発現に対して高いスコアを与えられるがんを含み得る。本開示のインサイチューハイブリダイゼーション法は、蛍光インサイチューハイブリダイゼーション法（FISH）およびデュアルカラーインサイチューハイブリダイゼーション法（DISH）を含む。

【0342】

免疫組織化学法によってCDH6発現の程度を採点するための方法、またはインサイチューハイブリダイゼーション法によってCDH6発現に対する陽性もしくは陰性を決定するための方法は、それが当業者によって認められる限りにおいて、特に限定されない。

【0343】

一部の実施形態において、本開示のADCおよび治療法および使用は、活性成分としての本開示において使用される抗体-薬物コンジュゲート、その塩、またはその水和物、および薬学的に許容される製剤成分を含む、がんの治療のための医薬組成物としても使用され得る。

【0344】

一部の実施形態において、本開示のADCおよび治療法および使用は、既存の抗がん薬に抵抗性を呈するがん（すなわち、抵抗性がん）、特に、既存の抗がん薬に獲得抵抗性を

10

20

30

40

50

有するがん（すなわち、二次抵抗性がん）に対する優れた抗腫瘍活性を呈する。ゆえに、本開示の治療のためのADCは、がん患者の中でも、既存の抗がん薬に抵抗性を有するがんを有する患者群（既存の抗がん薬を用いた治療歴を有する患者）に適用された場合に、著しい抗腫瘍効果を発揮する。特に、治療されるがんは、プラチナベースの化学療法薬（すなわち、シスプラチン、カルボプラチン）、化学療法薬（すなわち、ドセタキセル、ゲムシタビン、リポソームドキソルビシン、パクリタキセル、トポテカン）、PARP阻害剤治療（すなわち、ニラパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、タラゾパリブ）、免疫チェックポイント阻害剤治療（すなわち、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、シンチリマブ、センプリマブ）、血管新生阻害剤治療（すなわち、ベバシズマブ、エベロリムス）、および／または VEGFR-TKI 治療（すなわち、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、アキシチニブ）を用いた治療に抵抗性または難治性であり得る。

10

【0345】

本開示のADCおよび治療法および使用は、好ましくは、手術不能または再発性のがんの治療に使用され得る。

【0346】

本開示の治療のためのADCおよび方法または使用は、がん細胞の発生を遅延させ得、その成長を阻害し得、さらにがん細胞を殺滅し得る。これらの効果は、がん患者が、がんによって引き起こされる症状から免れるのを、またはがん患者の生活の質（QOL）の向上を達成するのを可能にし得、がん患者の生命を支えることによって治療効果を実現し得る。たとえ本開示の抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートががん細胞を殺滅することを成し遂げないとしても、それは、がん細胞の成長を阻害するまたは制御することによって、がん患者のより高いQOLを提供し得、同時により長期の生存期間を達成する。

20

【0347】

方法および使用の一部の実施形態において、がん（例えば、CDH6発現がん）を有する対象は、約0.1～約15mg/kg、約0.5～約12mg/kg、約1.0～約10mg/kg、または約4～約8mg/kgを投与され得る。一部の実施形態において、用量は、約1.0mg/kg～約12mg/kg、約1.6mg/kg～約3.2mg/kg、約1.6mg/kg～約4.8mg/kg、約1.6mg/kg～約5.4mg/kg、約1.6mg/kg～約5.6mg/kg、約1.6mg/kg～約6.4mg/kg、約1.6mg/kg～約8.0mg/kg、約1.6mg/kg～約9.6mg/kg、約3.2mg/kg～約4.8mg/kg、約3.2mg/kg～約5.4mg/kg、約3.2mg/kg～約5.6mg/kg、約3.2mg/kg～約6.4mg/kg、約3.2mg/kg～約8.0mg/kg、約3.2mg/kg～約9.6mg/kg、約4.8mg/kg～約5.4mg/kg、約4.8mg/kg～約5.6mg/kg、約4.8mg/kg～約6.4mg/kg、約4.8mg/kg～約8.0mg/kg、約4.8mg/kg～約9.6mg/kg、約5.4mg/kg～約5.6mg/kg、約5.4mg/kg～約6.4mg/kg、約5.4mg/kg～約8.0mg/kg、約5.4mg/kg～約9.6mg/kg、約5.6mg/kg～約6.4mg/kg、約5.6mg/kg～約8.0mg/kg、約5.6mg/kg～約9.6mg/kg、約6.4mg/kg～約8.0mg/kg、または約8.0mg/kg～約9.6mg/kgであり得る。一部の実施形態において、対象に投与されるADCの用量は、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

30

40

50

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、もしくは約12. 0 mg / kg、またはそれを上回る量であり得る。好ましい実施形態において、用量は、約1. 6 mg / kg、約3. 2 mg / kg、約4. 8 mg / kg、約5. 4 mg / kg、約5. 6 mg / kg、約6. 4 mg / kg、約8. 0 mg / kg、または約9. 6 mg / kg、しかしより好ましくは約3. 2 mg / kg、約4. 8 mg / kg、約5. 4 mg / kg、約5. 6 mg / kg、約6. 4 mg / kg、約8. 0 mg / kg、または約9. 6 mg / kg、しかしさらに好ましくは約4. 8 mg / kg、約5. 4 mg / kg、約5. 6 mg / kg、約6. 4 mg / kg、または約8. 0 mg / kg、しかしさらにより好ましくは約4. 8 mg / kg、約5. 6 mg / kg、約6. 4 mg / kg、または約8. 0 mg / kgであり得る。

【0348】

好ましい実施形態において、用量は、約3. 2 mg / kg、約3. 3 mg / kg、約3. 4 mg / kg、約3. 5 mg / kg、約3. 6 mg / kg、約3. 7 mg / kg、約3. 8 mg / kg、約3. 9 mg / kg、約4. 0 mg / kg、約4. 1 mg / kg、約4. 2 mg / kg、約4. 3 mg / kg、約4. 4 mg / kg、約4. 5 mg / kg、約4. 6 mg / kg、約4. 7 mg / kg、約4. 8 mg / kg、約4. 9 mg / kg、約5. 0 mg / kg、約5. 1 mg / kg、約5. 2 mg / kg、約5. 3 mg / kg、約5. 4 mg / kg、約5. 5 mg / kg、約5. 6 mg / kg、約5. 7 mg / kg、約5. 8 mg / kg、約5. 9 mg / kg、約6. 0 mg / kg、約6. 1 mg / kg、約6. 2 mg / kg、約6. 3 mg / kg、約6. 4 mg / kg、または約6. 4 mg / kg、しかしより好ましくは約4. 8 mg / kg、約4. 9 mg / kg、約5. 0 mg / kg、約5. 1 mg / kg、約5. 2 mg / kg、約5. 3 mg / kg、約5. 4 mg / kg、約5. 5 mg / kg、約5. 6 mg / kg、約5. 7 mg / kg、約5. 8 mg / kg、約5. 9 mg / kg、約6. 0 mg / kg、約6. 1 mg / kg、約6. 2 mg / kg、約6. 3 mg / kg、または約6. 4 mg / kgであり得る。

【0349】

方法および使用の一部の実施形態において、がん（例えば、CDH6発現がん）を有する対象は、0. 1～15 mg / kg、0. 5～12 mg / kg、1. 0～10 mg / kg、または4～8 mg / kgを投与され得る。一部の実施形態において、用量は、1. 0 mg / kg～12 mg / kg、1. 6 mg / kg～3. 2 mg / kg、1. 6 mg / kg～4. 8 mg / kg、1. 6 mg / kg～5. 4 mg / kg、1. 6 mg / kg～5. 6 mg / kg、1. 6 mg / kg～6. 4 mg / kg、1. 6 mg / kg～8. 0 mg / kg、1. 6 mg / kg～9. 6 mg / kg、3. 2 mg / kg～4. 8 mg / kg、3. 2 mg / kg～5. 4 mg / kg、3. 2 mg / kg～5. 6 mg / kg、3. 2 mg / kg～6. 4 mg / kg、3. 2 mg / kg～8. 0 mg / kg、3. 2 mg / kg～9. 6 mg / kg、4. 8 mg / kg～5. 4 mg / kg、4. 8 mg / kg～5. 6 mg / kg、4. 8 mg / kg～6. 4 mg / kg、4. 8 mg / kg～8. 0 mg / kg、4. 8 mg / kg～9. 6 mg / kg、5. 4 mg / kg～5. 6 mg / kg、5. 4 mg / kg～6. 4 mg / kg、5. 4 mg / kg～8. 0 mg / kg、5. 4 mg / kg～9. 6 mg / kg、5. 6 mg / kg～6. 4 mg / kg、5. 6 mg / kg～8. 0 mg / kg、5. 6 mg / kg～9. 6 mg / kg、6. 4 mg / kg～9. 6 mg / kg、6. 4 mg / kg～8. 0 mg / kg、または8. 0 mg / kg～9. 6 mg / kgであり得る。一部の実施形態において、対象に投与されるADCの用量は、0. 1、0. 2

10

20

30

40

50

、 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、 もしくは 12 . 0 mg / kg、またはそれを上回る量であり得る。好ましい実施形態において、用量は、1 . 6 mg / kg、3 . 2 mg / kg、4 . 8 mg / kg、5 . 4 mg / kg、5 . 6 mg / kg、6 . 4 mg / kg、8 . 0 mg / kg、9 . 6 mg / kg、しかしより好ましくは 3 . 2 mg / kg、4 . 8 mg / kg、5 . 4 mg / kg、5 . 6 mg / kg、6 . 4 mg / kg、8 . 0 mg / kg、または 9 . 6 mg / kg、しかしさらに好ましくは 4 . 8 mg / kg、5 . 4 mg / kg、5 . 6 mg / kg、6 . 4 mg / kg、または 8 . 0 mg / kg、しかしさらにより好ましくは 4 . 8 mg / kg、5 . 6 mg / kg、6 . 4 mg / kg、または 8 . 0 mg / kg であり得る。

10

20

30

40

50

【0350】

好ましい実施形態において、用量は、3 . 2 mg / kg、3 . 3 mg / kg、3 . 4 mg / kg、3 . 5 mg / kg、3 . 6 mg / kg、3 . 7 mg / kg、3 . 8 mg / kg、3 . 9 mg / kg、4 . 0 mg / kg、4 . 1 mg / kg、4 . 2 mg / kg、4 . 3 mg / kg、4 . 4 mg / kg、4 . 5 mg / kg、4 . 6 mg / kg、4 . 7 mg / kg、4 . 8 mg / kg、4 . 9 mg / kg、5 . 0 mg / kg、5 . 1 mg / kg、5 . 2 mg / kg、5 . 3 mg / kg、5 . 4 mg / kg、5 . 5 mg / kg、5 . 6 mg / kg、5 . 7 mg / kg、5 . 8 mg / kg、5 . 9 mg / kg、6 . 0 mg / kg、6 . 1 mg / kg、6 . 2 mg / kg、6 . 3 mg / kg、または 6 . 4 mg / kg、しかしより好ましくは 4 . 8 mg / kg、4 . 9 mg / kg、5 . 0 mg / kg、5 . 1 mg / kg、5 . 2 mg / kg、5 . 3 mg / kg、5 . 4 mg / kg、5 . 5 mg / kg、5 . 6 mg / kg、5 . 7 mg / kg、5 . 8 mg / kg、5 . 9 mg / kg、6 . 0 mg / kg、6 . 1 mg / kg、6 . 2 mg / kg、6 . 3 mg / kg、または 6 . 4 mg / kg であり得る。

【0351】

方法および使用の一部の実施形態において、がん（例えば、CDH6発現がん）を有する対象は、約 5 ~ 3000 mg、約 5 ~ 2500 mg、約 5 ~ 2000 mg、約 5 ~ 約 1500 mg、約 5 ~ 約 1000 mg、約 10 ~ 約 3000 mg、約 10 ~ 約 2500 mg、約 10 ~ 約 2000 mg、約 10 ~ 約 1500 mg、約 10 ~ 約 1000 mg、約 25 ~ 約 2500 mg、約 25 ~ 約 2000 mg、約 25 ~ 約 1500 mg、約 25 ~ 約 1000 mg、約 50 ~ 約 2500 mg、約 50 ~ 約 2000 mg、約 50 ~ 約 1500 mg、約 50 ~ 約 1000 mg、約 50 ~ 約 950 mg、約 50 ~ 約 900 mg、約 50 ~ 約 850 mg、約 50 ~ 約 800 mg、約 50 ~ 約 750 mg、約 50 ~ 約 700 mg、約 50 ~ 約 650 mg、約 50 ~ 約 600 mg、約 50 ~ 約 550 mg、約 50 ~ 約 500 mg、約 50 ~ 約 450 mg、約 50 ~ 約 400 mg、約 50 ~ 約 350 mg、約 50 ~ 約 300 mg、約 50 ~ 約 250 mg、約 100 ~ 約 2500 mg、約 100 ~ 約 2000 mg、約 100 ~ 約 1500 mg、約 100 ~ 約 1000 mg、約 100 ~ 約 950 mg、約 100 ~ 約 900 mg、約 100 ~ 約 850 mg、約 100 ~ 約 800 mg、約 100 ~ 約 750 mg、約 100 ~ 約 700 mg、約 100 ~ 約 650 mg、約 100 ~ 約 600 mg、約 100 ~ 約 550 mg、約 100 ~ 約 500 mg、約 100 ~ 約 450 mg

g、約100～約400mg、約100～約350mg、約100～約300mg、約100～約250mg、約150～約2000mg、約150～約1500mg、約150～約1000mg、約150～約950mg、約150～約900mg、約150～約850mg、約150～約800mg、約150～約750mg、約150～約700mg、約150～約650mg、約150～約600mg、約150～約550mg、約150～約500mg、約150～約450mg、約150～約400mg、約150～約350mg、約150～約300mg、約150～約250mg、約200～約1000mg、約200～約950mg、約200～約900mg、約200～約850mg、約200～約800mg、約200～約750mg、約200～約700mg、約200～約650mg、約200～約600mg、約200～約550mg、約200～約500mg、約200～約450mg、約200～約400mg、約200～約350mg、約200～約300mg、約200～約250mg、約250～約1000mg、約250～約950mg、約250～約900mg、約250～約850mg、約250～約800mg、約250～約750mg、約250～約700mg、約250～約650mg、約250～約600mg、約250～約550mg、約250～約500mg、約250～約450mg、約250～約400mg、約250～約350mg、約250～約300mg、約300～約1000mg、約300～約950mg、約300～約900mg、約300～約850mg、約300～約800mg、約300～約750mg、約300～約700mg、約300～約650mg、約300～約600mg、約300～約550mg、約300～約500mg、約300～約450mg、約300～約400mg、約300～約350mg、約350～約1000mg、約350～約950mg、約350～約900mg、約350～約850mg、約350～約800mg、約350～約750mg、約350～約700mg、約350～約650mg、約350～約600mg、約350～約550mg、約350～約500mg、約350～約450mg、約350～約400mg、約400～約1000mg、約400～約950mg、約400～約900mg、約400～約850mg、約400～約800mg、約400～約750mg、約400～約700mg、約400～約650mg、約400～約600mg、約400～約550mg、約400～約500mg、約400～約450mg、約450～約1000mg、約450～約950mg、約450～約900mg、約450～約850mg、約450～約800mg、約450～約750mg、約450～約700mg、約450～約650mg、約450～約600mg、約450～約550mg、約450～約500mg、約500～約1000mg、約500～約950mg、約500～約900mg、約500～約850mg、約500～約800mg、約500～約750mg、約500～約700mg、約500～約650mg、約500～約600mg、または約500～約550mg投与され得る。言い換えれば、一部の実施形態において、対象に投与されるADCの用量は、約5mg、約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、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、約1000mg、約1025mg、約1050mg、約1075mg、約1100mg、約1125mg、約1150mg、約1175mg、約1200mg、約1225mg、約1250mg、約1275mg、約1300mg、約1325mg、約1350mg、約1375mg、約1400mg、約1425mg、約1450mg、約1475mg、約1500mg、約1525mg、約1550mg、約1575mg、約1600mg、約1625mg、約1650mg、約1675mg、約1700mg、約1725mg、約1750mg、約1775mg、約1800mg、約1825mg、約1850mg、約1875mg、約1900mg、約1925mg、約1950mg、約1975mg、もしくは約2000mg、またはその間の任意の値であり得る。

10

20

30

40

50

【0352】

好ましい実施形態において、対象に投与されるADCの用量は、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、または約1000mgであり得る。

【0353】

方法および使用の一部の実施形態において、がん（例えば、CDH6発現がん）を有する対象は、5～3000mg、5～2500mg、5～2000mg、5～1500mg、5～1000mg、10～3000mg、10～2500mg、10～2000mg、10～1500mg、10～1000mg、25～2500mg、25～2000mg、25～1500mg、25～1000mg、50～2500mg、50～2000mg、50～1500mg、50～1000mg、50～950mg、50～900mg、50～850mg、50～800mg、50～750mg、50～700mg、50～650mg、50～600mg、50～550mg、50～500mg、50～450mg、50～400mg、50～350mg、50～300mg、50～250mg、100～2500mg、100～2000mg、100～1500mg、100～1000mg、100～950mg、100～900mg、100～850mg、100～800mg、100～750mg、100～700mg、100～650mg、100～600mg、100～550mg、100～500mg、100～450mg、100～400mg、100～350mg、100～300mg、100～250mg、150～2000mg、150～1500mg、150～1000mg、150～950mg、150～900mg、150～850mg、150～800mg、150～750mg、150～700mg、150～650mg、150～600mg、150～550mg、150～500mg、150～450mg、150～400mg、150～350mg、150～300mg、150～250mg、200～1000mg、200～950mg、200～900mg、200～850mg、200～800mg、200～750mg、200～700mg、200～650mg、200～600mg、200～550mg、200～500mg、200～450mg、200～400mg、200～350mg、200～300mg、200～250mg、250～1000mg、250～950mg、250～900mg、250～850mg、250～800mg、250～750mg、250～700mg、250～650mg、250～600mg、250～550mg、250～500mg、250～450mg、250～400mg、250～350mg、250～300mg、300～1000mg、300～950mg、300～900mg、300～850mg、300～800mg、300～750mg、300～700mg、300～650mg、300～600mg、300～550mg、300～500mg、300～450mg、300～400mg、300～350mg、350～1000mg、350～950mg、350～900mg、350～850mg、350～800mg、350～750mg、350～700mg、350～650mg、350～600mg、350～550mg、350～500mg、350～450mg、350～400mg、400～1000mg、400～950mg、400～900mg、400～850mg、400～800mg、400～750mg、400～700mg、400～650mg、400～600mg、400～550mg、400～500mg、400～450mg、450～1000mg、450～950mg、450～900mg、450～850mg、450～800mg、450～750mg、450～700mg、450～650mg、450～600mg、450～550mg、450～500mg、500～1000mg、500～950mg、500～900mg、500～850mg、500～800mg、500～750mg、500～700mg、500～650mg、500～600mg、または500～550mg投与され得る。言い換えれば、一部の実施形態において、対象に

10

20

30

40

50

投与されるADCの用量は、5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、125mg、150mg、175mg、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、1000mg、1025mg、1050mg、1075mg、1100mg、1125mg、1150mg、1175mg、1200mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg、もしくは2000mg、またはその間の任意の値であり得る。

【0354】

好ましい実施形態において、対象に投与されるADCの用量は、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、64

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

10

【0355】

方法および使用の一部の実施形態において、抗CDH6 ADCまたはその医薬組成物は、非経口投与を介してがんを有する対象に投与される。投与する好ましい非経口経路は、静脈内、筋肉内、および皮下注射等の注射を含むが、それらに限定されるわけではない。本開示において使用される抗CDH6抗体-薬物コンジュゲートは、患者への全身療法としての適用によって、および付加的にがん組織への局所適用によって、治療効果を発揮すると予想され得る。

【0356】

投与のタイミングまたはレジメンは、1週間ごとに1回（q1w）、2週間ごとに1回（q2w）、3週間ごとに1回（q3w）、4週間ごとに1回（q4w）、5週間ごとに1回（q5w）、6週間ごとに1回（q6w）、7週間ごとに1回（q7w）、8週間ごとに1回（q8w）、9週間ごとに1回（q9w）、または10週間ごとに1回（q10w）であり得、しかし好ましくは3または4週間ごとに1回であり、しかしより好ましくは3週間ごとに1回である。

20

【0357】

投薬量レジメンは、最適な所望の奏効（例えば、腫瘍退縮または寛解のような治療奏効）を提供するように調整され得る。下の投薬量は、3週間ごとに1回に対して示されるが、q1w、q2w、q4w、q5w、q6w、q7w、q8w、q9w、またはq10wでも提供され得る。例えば、一部の実施形態において、投薬量レジメンは、0.1 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.2 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.3 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.4 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.5 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.6 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.7 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.8 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、0.9 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.0 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.1 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.2 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.3 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.4 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.5 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.6 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.7 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.8 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、1.9 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.0 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.1 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.2 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.3 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.4 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.5 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.6 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.7 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.8 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、2.9 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、3.0 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、3.1 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、3.2 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、3.3 mg/kgを3週間ごとに1回（q3w）、3.4 mg/kg

30

40

50

50

／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）であり得る。好ましい実施形態において、投薬量レジメンは、1．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、8．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、9．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、しかしより好ましくは3．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、8．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、または9．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、しかしさらに好ましくは6．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）または8．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、しかしさらにより好ましくは8．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）であり得る。

10

【0358】

好ましい実施形態において、投薬量レジメンは、3．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．3 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．5 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．7 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、3．9 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．1 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．3 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．5 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．7 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．9 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．1 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．3 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．5 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．7 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．9 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．1 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．3 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、または6．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、しかしより好ましくは4．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、4．9 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．1 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．3 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．5 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．6 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．7 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．8 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、5．9 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．0 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．1 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．2 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、6．3 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）、または6．4 m g／k gを3週間ごとに1回（q 3 w）であり得る。

20

30

40

【0359】

一部の実施形態において、投薬量レジメンは、5 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、10 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、15 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、20 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、25 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、30 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、35 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、40 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、45 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、50 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、55 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、60 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、65 m gを3週間ごとに1回（q 3 w）、70 m gを3週間ごとに1

50

50

50

【 0 3 6 0 】

[illegible]

)、615mgを3週間ごとに1回(q3w)、620mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、625mgを3週間ごとに1回(q3w)、630mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、635mgを3週間ごとに1回(q3w)、640mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、645mgを3週間ごとに1回(q3w)、650mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、655mgを3週間ごとに1回(q3w)、660mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、665mgを3週間ごとに1回(q3w)、670mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、675mgを3週間ごとに1回(q3w)、680mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、685mgを3週間ごとに1回(q3w)、690mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、695mgを3週間ごとに1回(q3w)、700mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、705mgを3週間ごとに1回(q3w)、710mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、715mgを3週間ごとに1回(q3w)、720mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、725mgを3週間ごとに1回(q3w)、730mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、735mgを3週間ごとに1回(q3w)、740mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、745mgを3週間ごとに1回(q3w)、750mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、755mgを3週間ごとに1回(q3w)、760mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、765mgを3週間ごとに1回(q3w)、770mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、775mgを3週間ごとに1回(q3w)、780mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、785mgを3週間ごとに1回(q3w)、790mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、795mgを3週間ごとに1回(q3w)、800mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、805mgを3週間ごとに1回(q3w)、810mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、815mgを3週間ごとに1回(q3w)、820mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、825mgを3週間ごとに1回(q3w)、830mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、835mgを3週間ごとに1回(q3w)、840mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、845mgを3週間ごとに1回(q3w)、850mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、855mgを3週間ごとに1回(q3w)、860mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、865mgを3週間ごとに1回(q3w)、870mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、875mgを3週間ごとに1回(q3w)、880mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、885mgを3週間ごとに1回(q3w)、890mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、895mgを3週間ごとに1回(q3w)、900mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、905mgを3週間ごとに1回(q3w)、910mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、915mgを3週間ごとに1回(q3w)、920mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、925mgを3週間ごとに1回(q3w)、930mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、935mgを3週間ごとに1回(q3w)、940mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、945mgを3週間ごとに1回(q3w)、950mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、955mgを3週間ごとに1回(q3w)、960mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、965mgを3週間ごとに1回(q3w)、970mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、975mgを3週間ごとに1回(q3w)、980mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、985mgを3週間ごとに1回(q3w)、990mgを3週間ごとに1回(q3w)
)、995mgを3週間ごとに1回(q3w)、1000mgを3週間ごとに1回(q3w)であり得る。また一部の実施形態において、単回ボラスが投与され得、一方で一部の実施形態において、数回の分割用量が経時的に投与され得る、または用量は、状況によって示されるように、比例的に低下し得るもしくは増加し得る。

10

20

30

40

【0361】

さらに、方法および使用の対象は、大抵がん患者であるが、患者の年齢は限定されない。開示される方法および使用は、すべての年齢群およびコホートにわたって様々な再発および予後転帰を有する、がん、悪性疾患、またはがん細胞増殖を治療するのに有用である。ゆえに、一部の実施形態において、対象は小児対象であり得、一方で他の実施形態において、対象は成人対象であり得る。

【0362】

一部の実施形態において、本開示のADCを投与された対象の客観的奏効率は、少なく

50

とも約 10%、約 20%、約 30%、約 40%、約 50%、約 60%、約 70%、または約 80%である。好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 20%である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 30%である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 40%である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 50%である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 60%である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 70%である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の客観的奏効率は少なくとも約 80%である。

10

【0363】

一部の実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は、少なくとも 3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.5、15.0 力月である。好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 4.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 4.5 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 5.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 5.5 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 6.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 6.5 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 7.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 7.5 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 8.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 8.5 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 9.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 9.5 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は少なくとも 10.0 力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間は、少なくとも 5.6、5.8、7.9、または 13.9 力月である。

20

30

40

【0364】

一部の実施形態において、本開示の ADC を投与された対象の無増悪生存期間中央値は、少なくとも 3.0、3.5、4.0、4.5、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.

50

4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.5、15.0力月である。好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも4.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも4.5力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも5.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも5.5力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも6.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも6.5力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも7.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも7.5力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも8.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも8.5力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも9.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも9.5力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は少なくとも10.0力月である。さらに好ましい実施形態において、本開示のADCを投与された対象の無増悪生存期間中央値は、少なくとも5.6、5.8、7.9、または13.9力月である。

【0365】

一部の実施形態において、本開示のADCは、外科的手順との組み合わせでの療法として投与され得る。一部の態様において、本開示のADCは、外科的手順の前に腫瘍のサイズを軽減する目的のために投与され得る（術前アジュバント療法またはネオアジュバント療法と称される）、または腫瘍の再発を予防する目的のために外科的手順の後に使用され得る（術後アジュバント療法またはアジュバント療法と称される）。

【0366】

一部の実施形態において、本開示のADCは、維持療法として投与され得る。一部の実施形態において、本開示のADCは、初回化学療法後の腫瘍の再発を予防する目的のために投与され得る。

【0367】

アジュバント療法、ネオアジュバント療法、または維持療法に関する一部の実施形態において、用量レジメンは、1.6mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、1.7mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、1.8mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、1.9mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.0mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.1mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.2mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.3mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.4mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.5mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.6mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.7mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.8mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、2.9mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、3.0mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、3.1mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）、3.2mg/kgを1週間ごとに1回（q1w）

[illegible]

50

10

20

30

40

50

50

(q 3 w)、5. 1 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 2 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 3 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 4 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 5 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 6 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 7 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 8 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、5. 9 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、6. 0 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、6. 1 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、6. 2 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、6. 3 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w)、または 6. 4 mg / k g を 3 週間ごとに 1 回 (q 3 w) であり得る。

【0368】

以下の実施例は、本開示を例示するために与えられる。しかしながら、本開示は、これらの実施例に記載される具体的な条件または詳細に限定されるべきではないことが理解されるべきである。

【実施例】

【0369】

以降、本開示は、以下の実施例に具体的に記載されるであろう。しかしながら、これらの実施例は、本開示の範囲を限定することを意図されるわけではない。さらに、これらの実施例は、決して限定された様式で捉えられるべきではない。以下の実施例において、別様に指定されない限り、遺伝子操縦に関する個々の作業は、「Molecular Cloning」(Sambrook, J., Fritsch, E. F., および Maniatis, T., 1989年に Cold Spring Harbor Laboratory Press によって刊行された) に記載される方法、もしくは当業者によって使用される実験マニュアルに記載される他の方法に従って行われていること、または市販の試薬もしくはキットが使用されている場合、実施例は、市販の製品に含まれる使用説明書に従って行われていることに留意すべきである。本説明において、試薬、溶媒、および開始材料は、別様に指定されない限り、市販の供給元から容易に入手可能である。

【実施例 1】

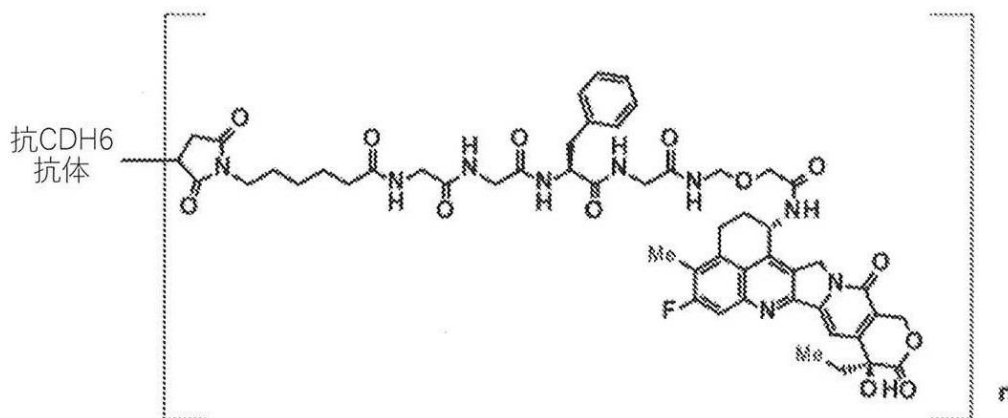
【0370】

抗体薬物コンジュゲートの産生

国際公開第 WO 2018 / 212136 号に開示される産生法に従って、抗 CDH6 抗体 (配列番号 69 におけるアミノ酸 20 ~ 471 位におけるアミノ酸配列からなる重鎖と、配列番号 61 におけるアミノ酸 21 ~ 233 位におけるアミノ酸配列からなる軽鎖とを含む抗体) を使用して、以下の式：

【0371】

【化 32】



によって表される、抗 CDH6 抗体が、チオエーテル結合を介して薬物リンカーに結合し

ている、抗体－薬物コンジュゲート（H 1 L 2－D x d）（以降、「D S－6 0 0 0 a」とも称される）を産生した、

式中、n は、単一抗体分子あたりの平均薬物対抗体比（D A R）を表し；抗体－薬物コンジュゲート（H 1 L 2－D x d）のn の値は、7 ～ 8 の範囲に収まる。

【実施例 2】

【0 3 7 2】

初回第 1 相臨床調査

第 1 相調査は、図 1 に示されるように、用量漸増パートおよび用量拡大パートの両方を含んだ。

【実施例 2－1】

【0 3 7 3】

第 1 相調査の用量漸増パート

【0 3 7 4】

第 1 相調査の用量漸増パートは、米国における対象を登録した、D S－6 0 0 0 a の多施設非盲検複数回投薬ファーストインヒューマン調査であった（c l i n i c a l t r i a l s . g o v 識別番号 N C T 0 4 7 0 7 2 4 8 を参照されたい）。D S－6 0 0 0 a を 3 週間ごとに静脈内投与した。用量漸増パートでは、R C C および O V C 対象が登録され、用量規制毒性（D L T）をサイクル 1 の間に査定した。

【0 3 7 5】

用量漸増パートの主目的は、安全性および忍容性を調べ、最大耐用量（M T D）および／または拡大の推奨用量（R D E）を決定することであった。

【0 3 7 6】

副次的目的は、D S－6 0 0 0 a、全抗 C D H 6 抗体、薬物構成要素の薬物動態（P K）特性を特徴付けすること、および免疫原性を査定することを含んだ。探索的目的は、婦人科がんインターグループ（G C I G）基準を使用して、O V C における効力および疾患査定と相関するバイオマーカーを評価することを含んだ。

【0 3 7 7】

組み入れ基準は、以下を含んだ：≥ 1 8 歳の患者；米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス（E a s t e r n C o o p e r a t i v e O n c o l o g y G r o u p p e r f o r m a n c e s t a t u s）0 または 1；十分な臓器機能を有する；局所進行性または転移性 R C C（明細胞 [C C] または非 C C）；卵管および原発性腹膜癌を含めた進行性高悪性度漿液性 O V C、プラチナ＋タキサン療法を用いた先行治療を有した；ならびに免疫組織化学による C D H 6 レベルの測定のための使用可能な腫瘍組織。

【0 3 7 8】

除外基準は、以下を含んだ：他の C D H 6 標的剤を用いた先行治療を有したことがある；エキサテカン誘導体からなる A D C を用いた先行治療を有したことがある；複数の原発性悪性腫瘍を有する；またはコルチコステロイドを要する間質性肺疾患（I L D）／肺炎の病歴を有する。

【0 3 7 9】

患者査定は、事前に指定された来院時における、心エコー図または心臓マルチゲート収集スキャン（m u l t i g a t e d a c q u i s i t i o n s c a n）、1 2 誘導心電図、A E、P K、ヒト抗ヒト抗体、バイオマーカー、および腫瘍査定を含んだ。第 1 相調査のこの用量漸増パートに登録された患者の人口統計的およびベースライン特徴は、図 2 に示される。

【0 3 8 0】

第 1 相調査のこの用量漸増パートに関しては、ベイズ最適区間（B O I N）設計を使用して、M T D を推定した。D S－6 0 0 0 a におそらく関連する（注入関連反応を除外する）任意の D L T または ≥ グレード 2 の A E がサイクル 1 の間に観察されるまで、各用量レベルにおいて単一対象を治療する加速滴定を実施した。客観的奏効率（O R R）、臨床

10

20

30

40

50

的有用率（C B R）、および病勢コントロール率（D C R）を、クローパー・ピアソン法を使用して95%信頼区間（C I）を用いて要約し；奏効期間（*d u r a t i o n o f r e s p o n s e*）（D O R）および無増悪生存期間（P F S）を、カプラン・マイヤー法を使用して要約した。安全性評価項目、P Kパラメーター、および血漿抗薬物抗体を、記述統計学を使用して要約した。

【0381】

結果

30人の患者を、6つのDS-6000a投薬群の間でデータカットオフで登録した。患者（N=30）を、12.07（3.0～54.1）週間の継続期間中央値（範囲）にわたって、DS-6000aを用いた4.0（1～18）回の中央値（範囲）の治療サイクルに曝露した。

10

【0382】

全体として、患者の86.7%（26/30）が、 ≥ 1 のTEAEを報告した（図3）。最も高頻度のTEAE（ $\geq 20\%$ ）は、倦怠感（63.3%）、吐き気（60.0%）、嘔吐（46.7%）、食欲減少（40.0%）、好中球数減少（23.3%）、および下痢（20.0%）であった。患者の33.3%（10/30）は、グレード ≥ 3 のTEAEを報告し、最も高頻度のグレード ≥ 3 のTEAE（ $\geq 10\%$ ）は、好中球数減少（16.7%）、貧血（10.0%）、および低カリウム血症（10.0%）であった。

【0383】

図4に示されるように、薬物関連TEAEは、25人の患者（83.3%）において報告された。最も高頻度の関連TEAE（ $\geq 20\%$ ）は、吐き気（60.0%）、倦怠感（56.7%）、嘔吐（30.0%）、好中球数減少（23.3%）、および食欲減少（20.0%）であった。患者の23.3%（7/30）は、グレード ≥ 3 の関連TEAEを報告し、最も高頻度のグレード ≥ 3 のTEAE（ $\geq 10\%$ ）は、好中球数減少（16.7%）であった。

20

【0384】

9人の患者は、DS-6000a投薬中断を要し（ $n=3$ [6.4 mg/kg]；それぞれ $n=2$ [9.6 mg/kgおよび4.8 mg/kg]；それぞれ $n=1$ [8.0 mg/kgおよび3.2 mg/kg]）、3人の患者は、DS-6000a用量低下を要した（ $n=2$ [9.6 mg/kg]； $n=1$ [8.0 mg/kg]）。全体として、13人（43.3%）の患者が、DS-6000a治療を中止した。中止の主な理由は、5人の患者におけるRECIST V1.1によるPDであった（それぞれ $n=2$ [6.4および8.0 mg/kg]； $n=1$ [1.6 mg/kg]）。4人の患者は、臨床的進行に起因して中止した（それぞれ $n=1$ [3.2、4.8、6.4、および8.0 mg/kg]）。有害事象（9.6 mg/kg）、死亡（3.2 mg/kg）、インフォームドコンセント撤回（6.4 mg/kg）、およびその他（4.8 mg/kg）に起因して、それぞれ1人の患者が中止された。

30

【0385】

重篤なTEAEが、4/30人（13.3%）の患者において報告され；すべての事象がグレード3である。2件の重篤なTEAEは、薬物関連（9.6 mg/kgにおいて、グレード3の貧血およびグレード3の発熱性好中球減少症）と見なされた。

40

【0386】

2件のDLTが9.6 mg/kgで生じた；Gr3の発熱性好中球減少症およびGr4の血小板数減少。

【0387】

24人の効力評価可能な患者の中で、図5に示されるように、RECIST V1.1に基づいて、6人のPR（まだ確定されていない奏効である、単地点PRを含む）が観察された；1人のRCCおよび5人のプラチナ抵抗性OVC。図6に示されるように、奏効は持続的であった。加えて、12人の安定（SD）および2人の非CR/非PDが観察され（図5）、SDを有する1人の患者は、8.0 mg/kgでの180日間を上回る治療

50

にとどまっていた。

【0388】

図7に示されるように、17人の効力評価可能なOVC患者の中で、8人の患者は、CA-125レスポnderを示した（治療を開始する前2週間以内に、CA-125ベースラインが $\geq 2 \times$ 正常の上限、かつベースラインからのCA-125レベルの少なくとも50%の低下として規定される。奏効は、確定されなければならずかつ少なくとも28日間維持されなければならない）。より高いCA-125奏効率が、 $4.8 \sim 9.6 \text{ mg/kg}$ の用量レベルで観察された。図8に示されるように、奏効は持続的であった。RECIST奏効に先行して、好ましい前兆となるCA-125減少が起こることが報告されている（Gynecologic Oncology、350～355、122、2011）。

10

【0389】

コンピューター断層撮影スキャンを2人の患者において撮影した。 3.2 mg/kg 群における、ICIおよびVEGFR-TKIを含めた3回の先行療法を受けた1人の明細胞RCC患者は、DS-6000aを用いた治療の始動の51.4週間後に腫瘍サイズの最大64.3%の減少を示した（図9）。 6.4 mg/kg 群における、ベバシズマブおよびPARP阻害剤を含めた3回の先行療法を受けた別のプラチナ抵抗性OVC患者は、DS-6000aを用いた治療の始動の40.4週間後に腫瘍サイズの最大35.7%の減少を示した（図10）。

【0390】

標的病変におけるベースラインからの最長寸法の総和の最良の変化パーセントが、図11に例示される。腫瘍縮小は、3.2、4.8、6.4、8.0、および 9.6 mg/kg 用量レベルで観察され、最良の変化パーセント（68.8%腫瘍低下）は、 9.6 mg/kg 投薬群における患者において観察された。

20

【0391】

要約

データカットオフの時点で、DS-6000aは概して忍容性良好であり、RDEは 8.0 mg/kg と決定された。DS-6000aは、進行性RCCおよびOVCを有する多くの事前治療を受けた（heavily pretreated）患者において、早期臨床シグナルを示した。

【実施例2-2】

30

【0392】

第1相調査の用量拡大パート

【0393】

第1相調査の用量拡大パートは、米国における対象を登録した、DS-6000aの多施設非盲検複数回投薬ファーストインヒューマン調査であった（clinicaltrials.gov識別番号NCT 04707248を参照されたい）。DS-6000aを3週間ごとに静脈内投与した。用量拡大パートは、RDEでRCCおよびOVC対象に投与することを含んだ。初めに、 8.0 mg/kg の用量を拡大し、その後6.4、5.6、および 4.8 mg/kg 用量をRDEとして加えた（図12）。

【0394】

40

用量拡大パートの主目的は、RDEでの安全性、忍容性、および効力を評価することであった。

【0395】

副次的目的は、DS-6000a、全抗CDH6抗体、薬物構成要素の薬物動態（PK）特性を特徴付けすること、および免疫原性を査定することを含んだ。探索的目的は、婦人科がんインターグループ（GCI G）基準を使用して、OVCにおける効力および疾患査定と相関するバイオマーカーを評価することを含んだ。

【0396】

組み入れ基準は、以下を含んだ： ≥ 18 歳の患者；米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス0または1；十分な臓器機能を有する；局所進行性または転移性R

50

CC（明細胞〔CC〕または非CC）；卵管および原発性腹膜癌を含めた進行性高悪性度漿液性OVC、プラチナ＋タキサン療法を用いた先行治療を有した；ならびに免疫組織化学によるCDH6レベルの測定のための使用可能な腫瘍組織。

【0397】

除外基準は、以下を含んだ：他のCDH6標的剤を用いた先行治療を有したことがある；エキサテカン誘導体からなるADCを用いた先行治療を有したことがある；複数の原発性悪性腫瘍を有する；またはコルチコステロイドを要する間質性肺疾患（ILD）／肺炎の病歴を有する。

【0398】

患者査定は、事前に指定された来院時における、心エコー図または心臓マルチゲート収集スキャン、12誘導心電図、AE、PK、ヒト抗ヒト抗体、バイオマーカー、および腫瘍査定を含んだ。

【0399】

客観的奏効率（ORR）、臨床的有用率（CBR）、および病勢コントロール率（DCR）を、クロッパー・ピアソン法を使用して95%信頼区間（CI）を用いて要約し；奏効期間（DOR）および無増悪生存期間（PFS）を、カプラン・マイヤー法を使用して要約した。安全性評価項目、PKパラメーター、および血漿抗薬物抗体を、記述統計学を使用して要約した。

【実施例2-3】

【0400】

新しいカットオフ日の時点における第1相臨床調査

【0401】

初回データカットの後、付加的な患者を第1相（漸増および拡大の両方）に登録し、参加者の総数を67人にした（N=67）。新しいカットオフ日の時点における、第1相調査の用量漸増および拡大パートに登録された患者の人口統計的およびベースライン特徴は、図13に示される。対象は、34～83歳の年齢の範囲であり、年齢中央値は63歳だった。4回の先行ラインの中央値の療法が投与された。先行ラインの療法は、プラチナベースの化学療法薬、化学療法薬、PARP阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、血管新生阻害剤、およびVEGFR-TKIを含む。対象は、25.4% RCC、74.6% OVCであり、64.2%は、1の米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG PS）を有した。

【0402】

対象は、単剤療法としてのDS-6000aを受け、治療継続期間中央値は15.4週間（3.0～93.9週間の範囲）であった。因果関係にかかわらず、患者の≥15%において生じたTEAEを有する、新しいカットオフ日の時点における第1相調査の用量漸増および拡大パートにおける患者の数は、図14に示される。最も高頻度に報告されたTEAEは、胃腸事象（吐き気、嘔吐、および下痢）、倦怠感、食欲減少、および血液学的事象（貧血、好中球数減少、および血小板数減少）であった。最も高頻度に報告されたグレード≥3の事象は血液学的事象であり；胃腸事象の大多数は、重症度がグレード1または2であった。

【0403】

図15は、新しいカットオフ日の時点における第1相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC対象の標的病変におけるベースラインからの最長寸法の総和の最良の変化パーセンテージを示し；図16は、より高い投薬群におけるそれらの患者が、腫瘍サイズの一貫したかつ顕著な低下を示す傾向があるように、新しいカットオフ日の時点における第1相調査の用量漸増および拡大パートにおける、OVC対象に関する効力に対する用量効果を示す。1人の確定されたCRおよび14人の確定されたPRが、1.6～9.6 mg/kgの範囲である用量で、44人の評価可能なOVC対象の間で観察された。SDが24人の対象に対して報告された（図17）。

【0404】

図 21 に示されるように、ORR は、ベースライン時に測定可能な疾患を有し、1.6～9.6 mg/kg の範囲である用量を受けた 41 人の評価可能な OVC 対象の中で 36.6% であった。単剤化学療法である、プラチナ抵抗性卵巣がんにおける現在の標準ケアと比較して、より高い ORR が観察された (Pujade-Lauraine E ら、J. Clin. Oncol. (2014) 32 (13)、1302～1308)。

【0405】

図 18 に示されるように、CA-125 低下は深くかつ持続的であった。図 19 は、対象のベースラインからの CA-125 の最良の変化パーセンテージを示す。28 人の効力評価可能な OVC 患者の中で、15 人の患者は、CA-125 レスポンダーを示した (治療を開始する前 2 週間以内に、CA-125 ベースラインが $\geq 2 \times$ 正常の上限、かつベースラインからの CA-125 レベルの少なくとも 50% の低下として規定される。奏効は、確定されなければならずかつ少なくとも 28 日間維持されなければならない)。高い CA-125 奏効率が、用量レベルの中で観察された。

【0406】

PFS 中央値は、1.6～9.6 mg/kg の範囲である用量で OVC 対象において 5.8 カ月であった；3.2、4.8、6.4、および 8.0 mg/kg 用量レベルで、それぞれ 13.9 カ月、7.9 カ月、5.8 カ月、および 5.6 カ月 (図 20)。単剤化学療法である、プラチナ抵抗性卵巣がんにおける現在の標準ケアと比較して、より長い PFS が観察された (Pujade-Lauraine E ら、J. Clin. Oncol. (2014) 32 (13)、1302～1308)。

【0407】

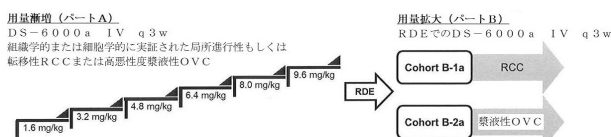
要約すると、DS-6000a は、最高 6.4 mg/kg までの用量において忍容性良好であった。8.0 mg/kg は、3 件の致死症例、およびより低い用量と比較して高頻度の用量低下/中断を伴い、忍容されなかった。サンプルサイズは小さいものの、4.8 および 6.4 mg/kg は、8.0 mg/kg と比較して良好な予備的効力シグナルを示した。結果は、プラチナ抵抗性卵巣がんにおける標準ケアとしての単剤化学療法 (すなわち、パクリタキセル、PLD、ゲムシタビン、またはトポテカン) よりも秀でている (Pujade-Lauraine E ら、J. Clin. Oncol. (2014) 32 (13)、1302～1308)。まとめると、DS-6000a は、多くの事前治療を受けた OVC 対象において、許容される安全性および有望な効力を示した。

【0408】

4.8、5.6、6.4、および 8.0 mg/kg についての安全性および効力は、第 I 相調査において連続的に評価されているところである。

【図面】

【図 1】



【図 2】

パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						漸増全体 (N=30)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=6)	4.8 (N=6)	6.4 (N=8)	8.0 (N=6)	9.6 (N=3)	
年齢、 $\bar{y}$ 、 中央値 (範囲)	63.0 (63-63)	59.5 (54-66)	71.0 (66-78)	65.5 (41-74)	64.0 (57-72)	59.0 (51-65)	64.5 (41-78)
先行レジメンの 数、中央値 (範囲)	8.0 (8-8)	3.5 (1-9)	4.5 (2-9)	2.5 (1-12)	2.5 (2-7)	6.0 (4-8)	3.0 (1-12)
腫瘍タイプ、 n (%)							
ccRCC	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (16.7)	0	8 (26.7)
Non-ccRCC	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.3)
OVC	1 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (50.0)	5 (83.3)	3 (100)	20 (66.7)
不明	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
ECOG PS, n (%)							
0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (62.5)	4 (66.7)	2 (66.7)	16 (53.3)
1	1 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (37.5)	2 (33.3)	1 (33.3)	14 (46.7)

ECOG PS、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス不明、データカットオフの時点で腫瘍タイプが記入されなかった。

10

20

30

40

50

【図 3】

TEAE, n (%)	N=30	
	All grades	Grade ≥3
任意のTEAE	26 (86.7)	10 (33.3)
基本群によるTEAE (患者の≥10%)		
倦怠感	19 (63.3)	0
吐き気	18 (60.0)	0
嘔吐	14 (46.7)	0
食欲減少	12 (40.0)	0
好中球数減少	7 (23.3)	5 (16.7)
下痢	6 (20.0)	0
脱水	5 (16.7)	0
低カリウム血症	5 (16.7)	3 (10.0)
腹痛	4 (13.3)	0
貧血	4 (13.3)	3 (10.0)
便秘	3 (10.0)	0
咳	3 (10.0)	0
頭痛	3 (10.0)	0
筋力減退	3 (10.0)	0
洞性頻脈	3 (10.0)	0
尿路感染症	3 (10.0)	0

【図 4】

TEAE, n (%)	N=30	
	All grades	Grade ≥3
任意の関連TEAE	25 (83.3)	7 (23.3)
基本群による関連TEAE (患者の≥10%)		
吐き気	18 (60.0)	0
倦怠感	17 (56.7)	0
嘔吐	9 (30.0)	0
好中球数減少	7 (23.3)	5 (16.7)
食欲減少	6 (20.0)	1 (3.3)
下痢	4 (13.3)	0

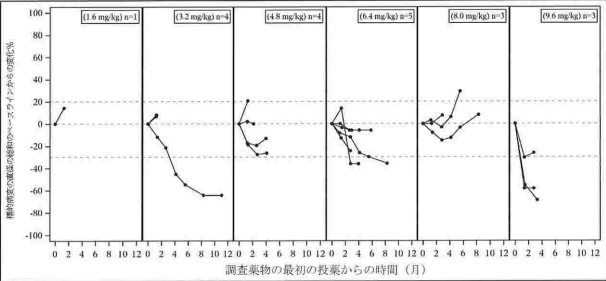
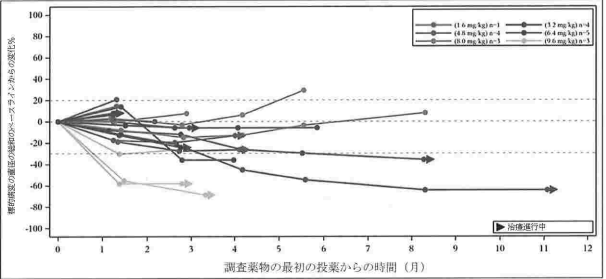
【図 5】

パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						漸増全体 (N=24)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=5)	4.8 (N=4)	6.4 (N=7)	8.0 (N=4)	9.6 (N=3)	
最良の単一奏効, n (%)							
CR	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0	3 (100)	6 (25.0)
Non- CR/Non- PD	0	1 (20.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (8.3)
SD	0	3 (60.0)	3 (75.0)	3 (42.9)	3 (75.0)	0	12 (50.0)
PD	1 (100)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	0	3 (12.5)
NE	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.2)

注記：調査治療の少なくとも1回の投薬を受け、少なくとも1回のベースライン後腫瘍査定を完了しているまたは最初のベースライン後腫瘍査定の前に任意の理由で起因して治療を中止している全対象を含む。

CR、完全奏効；PR、部分奏効；SD、安定；PD、進行；NE、評価不能

【図 6】



注記：調査治療の少なくとも1回の投薬を受け、少なくとも1回のベースライン後腫瘍査定を完了している対象のみが含まれる。

10

20

30

40

50

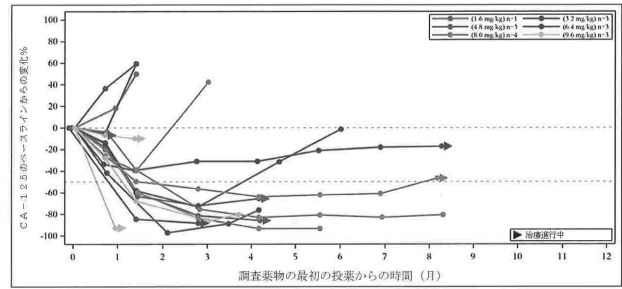
【図 7】

パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						漸増全体 (N = 17)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=3)	4.8 (N=3)	6.4 (N=3)	8.0 (N=4)	9.6 (N=3)	
CA-125 奏効率, n (%)	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (33.3)	8 (47.1)
レスポンス	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (33.3)	8 (47.1)

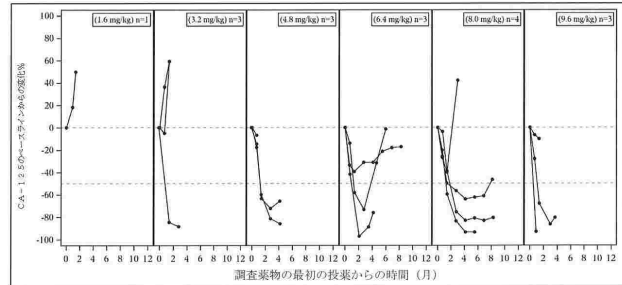
注記：ベースライン時の測定可能なCA-125、および少なくとも1回のベースライン後の値を有する対象のみが含まれる。

対象は、彼らが、治療を開始する前2週間以内に $\geq 2 \times$ 正常の上限であるベースラインサンプルを有する場合のみ、奏効について評価され得る。CA-125奏効は、治療前サンプルからのCA-125レベルの少なくとも50%の低下として規定される。奏効は、確定されなければならないかつ少なくとも28日間維持されなければならない。

【図 8】



10



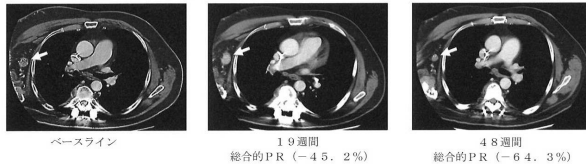
注記：ベースライン時の測定可能なCA-125、および少なくとも1回のベースライン後のCA-125値を有する対象のみが含まれる。

20

【図 9】

症例要約：明細胞RCCを有する患者

- ・ステージIVのRCCを有する60歳男性
- ・q3wで静脈内にDS-6000a 3.2 mg/kgで治療された
- ・3回の先行療法
 - ・ソラフェニブ
 - ・ニボルマブ
 - ・テラグレナスタット+カボザンチニブ
- ・サイクル18の治療進行中



【図 10】

症例要約：漿液性OVCを有する患者

- ・ステージIVのプラチナ抵抗性OVCを有する67歳女性
- ・q3wで静脈内にDS-6000a 6.4 mg/kgで治療された
- ・3回の先行療法
 - ・オラパリブ維持と合わせた、パクリタキセル+カルボプラチン
 - ・カルボプラチン+ゲムシタビン+ペバズマブ
 - ・ベグ化リボソームドキシソルビン
- ・サイクル14の治療進行中

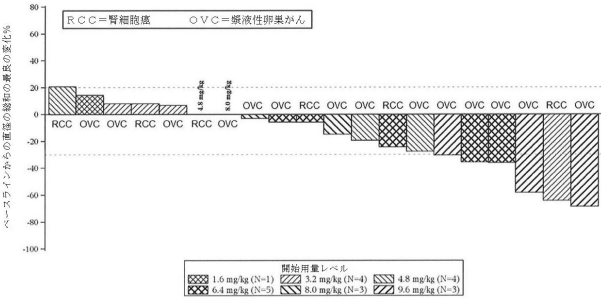


30

40

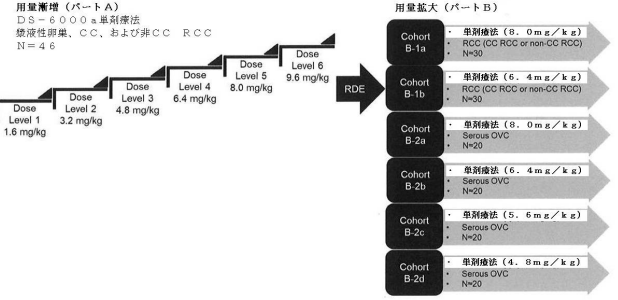
50

【図 1 1】



注記：ベースライン時の測定可能な疾患、および少なくとも1回のベースライン後腫瘍スキャンを有する対象のみが、ウォーターフォールグラフに含まれる。

【図 1 2】



10

【図 1 3】

パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						Total N=67
	1.6 (N=1)	3.2 (N=6)	4.8 (N=9)	6.4 (N=27)	8.0 (N=21)	9.6 (N=3)	
年齢、γ、中央値 (範囲)	63.0 (63-63)	59.5 (54-66)	70.0 (54-78)	63.0 (41-83)	65.0 (34-77)	59.0 (51-65)	63.0 (34-83)
先行レジメンの数、 中央値 (範囲)	6.0 (6-6)	3.0 (1-9)	3.0 (1-9)	3.5 (1-12)	3.5 (1-13)	6.0 (4-8)	4.0 (1-13)
腫瘍タイプ、n (%)							
ccRCC	0	2 (33.3)	2 (22.2)	5 (18.5)	4 (19.1)	0	13 (19.4)
Non-ccRCC	0	0	0	2 (7.4)	2 (9.5)	0	4 (6.0)
OVC	1 (100)	4 (66.7)	7 (77.8)	20 (74.1)	15 (71.4)	3 (100)	50 (74.6)
ECOG PS, n (%)							
0	0	2 (33.3)	5 (55.6)	10 (37.0)	5 (23.8)	2 (66.7)	24 (35.8)
1	1 (100)	4 (66.7)	4 (44.4)	17 (63.0)	16 (76.2)	1 (33.3)	43 (64.2)

注記：ECOG PS、米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス

【図 1 4】

	Study Total (N=67)	
	All Grades	Grade ≥3
任意のTAEを有する対象、n (%)	41 (61.2)	20 (29.9)
吐き気	39 (58.2)	0
倦怠感	33 (49.3)	4 (6.0)
嘔吐	27 (40.3)	1 (1.5)
食欲減少	22 (32.8)	2 (3.0)
貧血	21 (31.3)	15 (22.4)
下痢	18 (26.9)	1 (1.5)
好中球数減少	18 (26.9)	5 (7.5)
脱水	16 (23.9)	4 (6.0)
血小板数減少	12 (17.9)	0

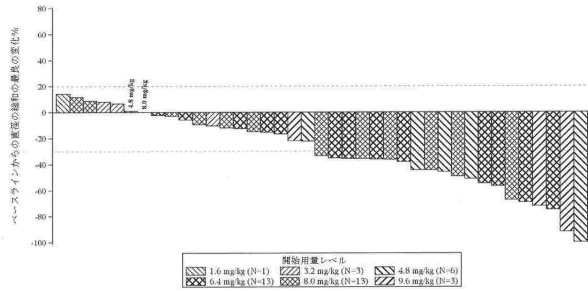
20

30

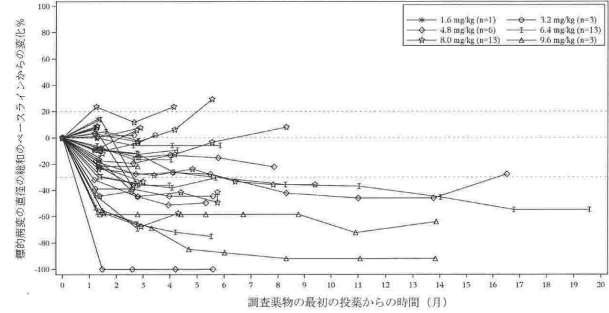
40

50

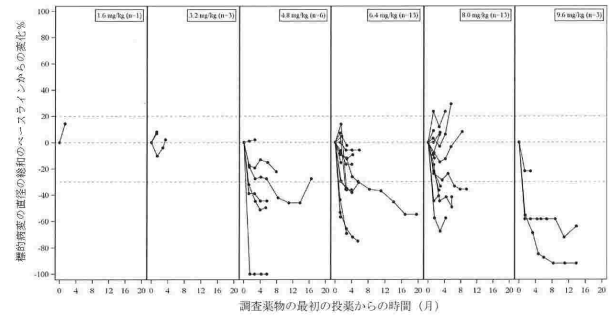
【図 15】



【図 16】



10



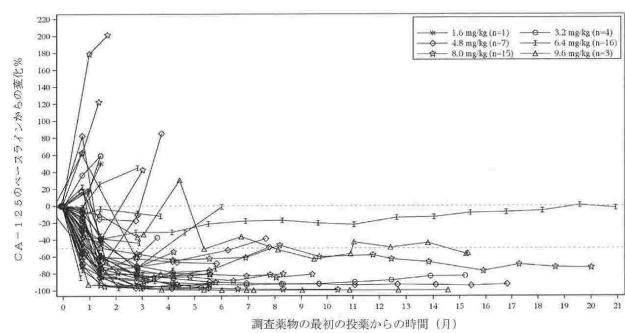
20

【図 17】

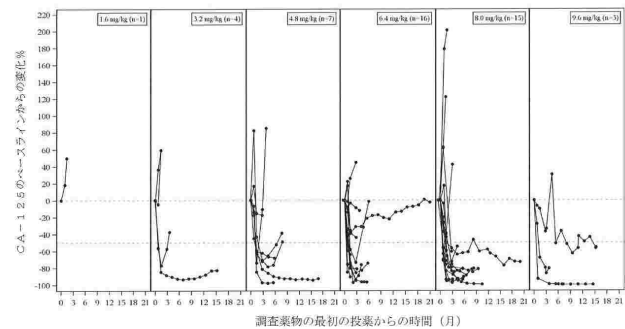
パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						Study Total (N=44)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=4)	4.8 (N=7)	6.4 (N=15)	8.0 (N=14)	9.6 (N=3)	
最良総合効果, n (%)							
完全奏効 (CR)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)
部分奏効 (PR)	0	0	3 (42.9)	5 (33.3)	4 (28.6)	2 (66.7)	14 (31.8)
Non-CR/Non-PD	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	3 (6.8)
安定 (SD)	0	3 (75.0)	2 (28.6)	9 (60.0)	9 (64.3)	1 (33.3)	24 (54.5)
進行 (PD)	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
評価不能 (NE)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (2.3)

注記：調査治療の少なくとも1回の投薬を受け、少なくとも1回のベースライン後腫瘍査定を完了しているまたは最初のベースライン後腫瘍査定の前に任意の理由に起因して治療を中止している全対象を含む。

【図 18】



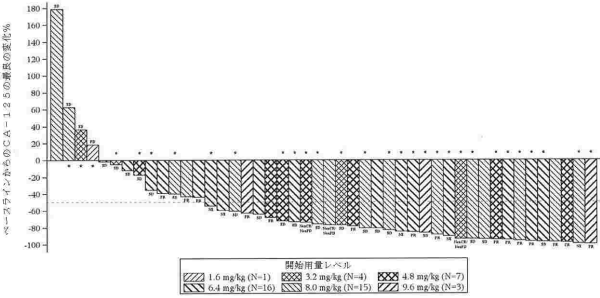
30



40

50

【図 1 9】



注記：ベースライン時の測定可能なCA-125、および少なくとも1回のベースライン後の値を有する対象のみが、ウォーターフォールグラフに含まれる。

* 治療を開始する前2週間以内に ≥ 2 ×正常の上限のベースラインCA-125を有する対象に相当する。

【図 2 1】

パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						Total N=41
	1.6 (N=1)	3.2 (N=3)	4.8 (N=6)	6.4 (N=15)	8.0 (N=13)	9.6 (N=3)	
ORR, n (%)	0	0	4 (66.7)	5 (33.3)	4 (30.8)	2 (66.7)	15 (36.6)
95% CI	0.0-97.7	0.0-70.8	22.3-95.7	11.8-61.6	9.1-61.4	9.4-99.2	22.1-53.1

注記：調査治療の少なくとも1回の投薬を受け、少なくとも1回のベースライン後腫瘍査定を完了しているまたは最初のベースライン後腫瘍査定の前に任意の理由に起因して治療を中止している、ベースライン時の測定可能な疾患を有する対象を含む。95%CI、95%信頼区間。

【配列表】

2025517908000001.xml

【図 2 0】

パラメーター	DS-6000a dose, mg/kg						Total N=60
	1.6 (N=1)	3.2 (N=4)	4.8 (N=7)	6.4 (N=20)	8.0 (N=15)	9.6 (N=3)	
DFS 中央値 月 (95%CI)	1.3 (NE)	13.9 (2.9-NE)	7.9 (3.7-NE)	5.8 (4.0-NE)	5.6 (3.2-8.3)	NE	5.8 (4.3-13.9)
3か月の時点でのDFS率, % (95%CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	100 (100-100)	100 (100-100)	84.6 (51.2-95.9)	100 (100-100)	88.6 (72.1-95.6)
6か月の時点でのDFS率, % (95%CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	83.3 (27.3-97.5)	28.6 (1.0-71.1)	25.4 (4.0-55.7)	100 (100-100)	47.0 (24.9-66.4)
9か月の時点でのDFS率, % (95%CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	41.7 (1.1-84.3)	28.6 (1.0-71.1)	12.7 (0.7-42.4)	100 (100-100)	35.3 (15.4-56.0)
12か月の時点でのDFS率, % (95%CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	41.7 (1.1-84.3)	28.6 (1.0-71.1)	NE	100 (100-100)	35.3 (15.4-56.0)

注記：NE、評価不能；95%CI、95%信頼区間

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2023/055316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. **A61K47/68 A61P35/00 C07K5/103**
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P C07K

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

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

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 11 077 202 B2 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 3 August 2021 (2021-08-03)	1-28, 37, 38, 57-86, 95, 96, 115, 116
A	formula 4; column 71, line 26 - line 49; sequences 12-14, 17, 19, 60, 61, 69	29-36, 39-56, 87-94, 97-114
X	EP 3 903 828 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 3 November 2021 (2021-11-03)	1, 58, 59, 116
A	formula 1; claims 112-114	2-57, 60-115
	----- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 August 2023

Date of mailing of the international search report

09/08/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 540-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Jetter, Sonya

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2023/055316

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☒ forming part of the international application as filed.
- b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2023/055316

G(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	EP 3 834 843 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 16 June 2021 (2021-06-16) formula 1; claims 23-25 -----	1, 58, 59, 116 2-57, 60-115
X A	EP 3 828 206 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 2 June 2021 (2021-06-02) formula 1; claims 33-36 -----	1, 58, 59, 116 2-57, 60-115
X A	CA 3 198 330 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 19 May 2022 (2022-05-19) formula 1; claims 23-25 -----	1, 58, 59, 116 2-57, 60-115
X A	EP 3 831 412 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 9 June 2021 (2021-06-09) formula 1; claims 28-30 -----	1, 58, 59, 116 2-57, 60-115
X A	EP 3 909 580 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 17 November 2021 (2021-11-17) formula 1; claims 25-27 -----	1, 58, 59, 116 2-57, 60-115
A	EP 3 831 853 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 9 June 2021 (2021-06-09) formula 2, formula 5; claim 9; sequences 34, 35 -----	1-116

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2023/055316

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 11077202	B2	03-08-2021	AU 2018270961 A1
			19-12-2019
			BR 112019023832 A2
			28-07-2020
			CA 3063827 A1
			09-12-2019
			CN 110651045 A
			03-01-2020
			CO 2019013020 A2
			17-01-2020
			EP 3626825 A1
			25-03-2020
			JP 6827534 B2
			10-02-2021
			JP 7064629 B2
			10-05-2022
			JP 2021059599 A
			15-04-2021
EP 3903828	A1	03-11-2021	JP 2022090057 A
			16-06-2022
			JP WO2018212136 A1
			27-02-2020
			KR 20200006061 A
			17-01-2020
			PH 12019502545 A1
			25-01-2021
			TW 201900683 A
			01-01-2019
			US 2020171163 A1
			04-06-2020
			US 2020390900 A1
			17-12-2020
			US 2023226205 A1
			20-07-2023
			WO 2018212136 A1
			22-11-2019
EP 3903828	A1	03-11-2021	AU 2019407426 A1
			22-07-2021
			BR 112021011894 A2
			08-09-2021
			CA 3124330 A1
			25-06-2020
			CN 113195000 A
			30-07-2021
			EP 3903828 A1
			03-11-2021
			JP WO2020130125 A1
			04-11-2021
			KR 20210107069 A
			31-08-2021
			SG 11202106635W A
			29-07-2021
			TW 202038957 A
			01-11-2020
EP 3834843	A1	16-06-2021	US 2022040324 A1
			10-02-2022
			WO 2020130125 A1
			25-06-2020
			AU 2019320336 A1
			04-03-2021
			BR 112021001750 A2
			27-04-2021
			CA 3108754 A1
			13-02-2020
			CN 112512587 A
			16-03-2021
			EA 202190471 A1
			24-05-2021
			EP 3834843 A1
			16-06-2021
			JP WO2020031936 A1
			10-08-2021
EP 3828206	A1	02-06-2021	KR 20210042120 A
			16-04-2021
			TW 202019487 A
			01-06-2020
			US 2021290775 A1
			23-09-2021
			WO 2020031936 A1
			13-02-2020
			AU 2019311557 A1
			04-02-2021
			BR 112021001194 A2
			27-04-2021
			CA 3107417 A1
			30-01-2020
			CN 112566942 A
			26-03-2021
			EP 3828206 A1
			02-06-2021
EP 3828206	A1	02-06-2021	IL 280295 A
			25-03-2021
			JP WO2020022363 A1
			02-08-2021
			KR 20210038904 A
			08-04-2021
			SG 11202100653Y A
			25-02-2021
			TW 202019972 A
			01-06-2020
			US 2021283269 A1
			16-09-2021
			WO 2020022363 A1
			30-01-2020
			CA 3198330 A1
			22-06-2023
			CA 3198330 A1
			19-05-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2023/055316

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		IL 302812 A	01-07-2023	
		JP WO2022102634 A1	19-05-2022	
		KR 20230106645 A	13-07-2023	
		TW 202227140 A	16-07-2022	
		WO 2022102634 A1	19-05-2022	

EP 3831412	A1	09-06-2021	AU 2019315177 A1	25-02-2021
			BR 112021001509 A2	27-04-2021
			CA 3108044 A1	06-02-2020
			CN 112805036 A	14-05-2021
			EA 202190403 A1	24-05-2021
			EP 3831412 A1	09-06-2021
			IL 280510 A	25-03-2021
			JP WO2020027100 A1	02-08-2021
			KR 20210038625 A	07-04-2021
			SG 112021009478 A	30-03-2021
			TW 202011998 A	01-04-2020
			US 2021290777 A1	23-09-2021
			WO 2020027100 A1	06-02-2020

EP 3909580	A1	17-11-2021	AU 2019396895 A1	08-07-2021
			BR 112021011119 A2	25-01-2022
			CA 3122946 A1	18-06-2020
			CN 113271942 A	17-08-2021
			EA 202191641 A1	13-09-2021
			EP 3909580 A1	17-11-2021
			JP WO2020122034 A1	28-10-2021
			KR 20210102341 A	19-08-2021
			SG 11202106248X A	29-07-2021
			TW 202034959 A	01-10-2020
			US 2022023436 A1	27-01-2022
			WO 2020122034 A1	18-06-2020

EP 3831853	A1	09-06-2021	AU 2019311596 A1	28-01-2021
			CA 3107732 A1	30-01-2020
			CN 112533958 A	19-03-2021
			EP 3831853 A1	09-06-2021
			IL 280296 A	25-03-2021
			JP WO2020022475 A1	12-08-2021
			KR 20210040059 A	12-04-2021
			TW 202019973 A	01-06-2020
			US 2021169852 A1	10-06-2021
			WO 2020022475 A1	30-01-2020

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

特許法第30条第2項適用申請有り ウェブサイトの掲載日： 2022年5月27日（日本時間） ウェブサイトのアドレス：<https://meetings.asco.org/abstracts-presentations/207862> 学会開催日： 2022年6月8日（日本時間） 集会名及び開催場所： 2022 ASCO Annual Meeting、McCormick Place、Chicago、Illinois

(74)代理人 100155125

弁理士 池田 直俊

(72)発明者 マクラウド、ロバート

アメリカ合衆国 07920-2311 ニュージャージー州、バスキングリッジ、マウント エアリー ロード 211、ダイイチ サンキョウ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 明畠 佑典

アメリカ合衆国 07920-2311 ニュージャージー州、バスキングリッジ、マウント エアリー ロード 211、ダイイチ サンキョウ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 石坂 智路

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 西矢 由美

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 齊藤 智枝美

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 鈴木 宏和

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 長瀬 翔太郎

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 クラヴェイロ、トゥイ ヴー

アメリカ合衆国 07920-2311 ニュージャージー州、バスキングリッジ、マウント エアリー ロード 211、ダイイチ サンキョウ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 スブラマニアン、クランダヤン

アメリカ合衆国 07920-2311 ニュージャージー州、バスキングリッジ、マウント エアリー ロード 211、ダイイチ サンキョウ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 リン、ジェ

アメリカ合衆国 07920-2311 ニュージャージー州、バスキングリッジ、マウント エアリー ロード 211、ダイイチ サンキョウ、インコーポレイテッド内

(72)発明者 浅野 大悟

東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

(72)発明者 ケラーマン ウルタード、フェリペ

アメリカ合衆国 07920-2311 ニュージャージー州、バスキングリッジ、マウント エアリー ロード 211、ダイイチ サンキョウ、インコーポレイテッド内

Fターム（参考） 4C076 AA12 AA95 BB13 CC27

4C085 AA14 DD62 EE01 GG02

4H045 AA10 AA11 AA30 BA72 CA40 DA76 EA20 FA74 GA26