



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I862473 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 11 月 21 日

(21)申請案號：106143299

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 12 月 11 日

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

A61K31/437 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/12/12 日本

2016-240442

2017/05/16 日本

2017-097067

2017/09/25 日本

2017-183149

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

日本

(72)發明人：岩田知美 IWATA, TOMOMI (JP)；石井千晶 ISHII, CHIAKI (JP)；和田悌司 WADA, TEIJI (JP)；石田佐央里 ISHIDA, SAORI (JP)；鎌井泰樹 KAMAI, YASUKI (JP)

(74)代理人：王彥評；賴碧宏

(56)參考文獻：

網路文獻 Y. Ogitani ET AL., DS-8201a, A Novel HER2-Targeting ADC with a Novel DNA Topoisomerase I Inhibitor, Demonstrates a Promising Antitumor Efficacy with Differentiation from T-DM1. Clinical Cancer Research, (2016). 22(20), 5097-5108

網路文獻 P. Müller ET AL., Trastuzumab emtansine (T-DM1) renders HER2 + breast cancer highly susceptible to CTLA-4/PD-1 blockade . Science Translational Medicine, (2015) 7(315), 315ra188-315ra188.

審查人員：吳祖漢

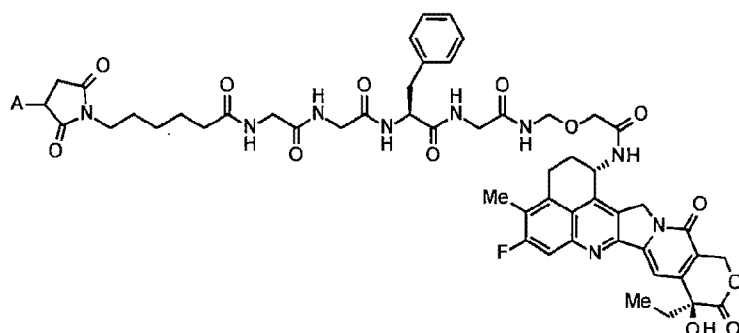
申請專利範圍項數：64 項 圖式數：32 共 116 頁

(54)名稱

抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑之組合、以及醫藥組成物之用途

(57)摘要

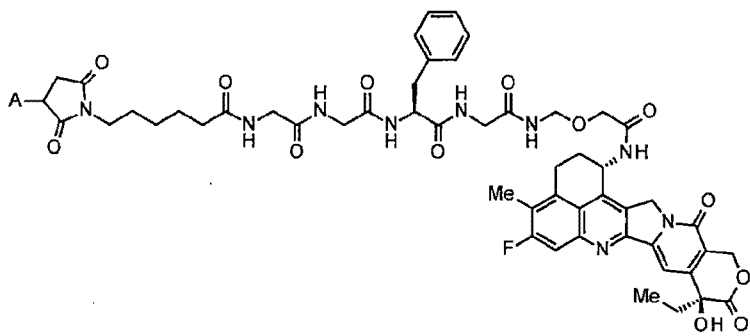
一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為將下式(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)所示的藥物連接子(linker)與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物(antibody-drug conjugate)、及免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor)組合而投予；以及一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為含有該抗體-藥物結合物，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病。



I862473

TW I862473 B

特徵化學式：



I862473

發明摘要

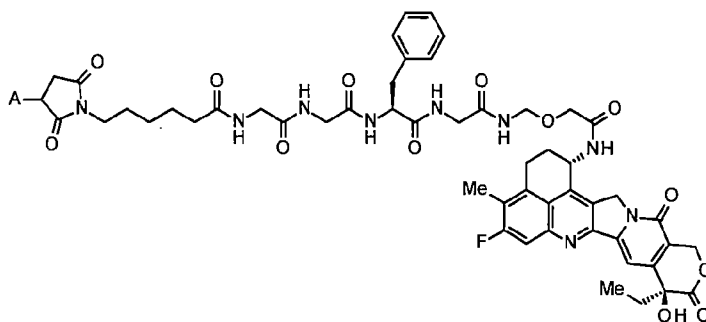
【發明名稱】(中文/英文)

抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑之組合、以及醫藥組成物之用途

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR AND USE OF PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【中文】

一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為將下式(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)所示的藥物連接子(linker)與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物(antibody-drug conjugate)、及免疫檢查點抑制劑(immune checkpoint inhibitor)組合而投予；以及一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為含有該抗體-藥物結合物，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病。



【英文】

無。

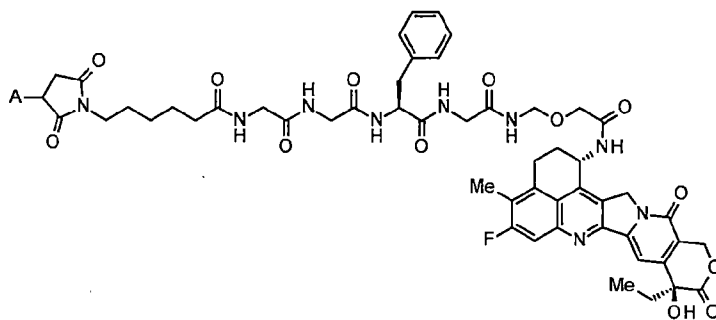
【代表圖】

【本案指定代表圖】：無。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無。

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】(中文/英文)

抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑之組合、以及醫藥組成物之用途

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND
IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR AND USE OF
PHARMACEUTICAL COMPOSITION

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為將特定之抗體-藥物結合物(antibody-drug conjugate)與免疫檢查點抑制劑組合而投予；以及一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為含有特定之抗體-藥物結合物，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病。

【先前技術】

【0002】在與表現於癌細胞表面且可內化至細胞中的抗原結合之抗體上，鍵結具有細胞毒性的藥物而成之抗體-藥物結合物(Antibody-Drug Conjugate; ADC)，藉由可選擇性地將藥物送達至癌細胞，而可期待使藥物蓄積於癌細胞內，使癌細胞死亡(非專利文獻 1~5)。

【0003】就抗體-藥物結合物之一者而言，已知將抗體及為拓撲異構酶 I(topoisomerase I)抑制劑的依喜替康(exatecan)作為構成要素的抗體-藥物結合物(專利文獻 1~7)。其中，關於具有特別優異的抗腫瘤效果與安全性之抗 HER2 抗體-藥物結合物(非專利文獻 6、7)，現在臨床試驗係進行中。

【0004】免疫檢查點抑制劑係抑制免疫抑制系統，將抗腫瘤免疫加以活化的藥劑(非專利文獻 8~10)。就免疫檢查點抑制劑而言，已知為抗 PD-1 抗體的納武單抗(Nivolumab)(專利文獻 8)、派姆單抗(Pembrolizumab)(專利文獻 9)、為抗 PD-L1 抗體的阿特珠單抗(Atezolizumab)(專利文獻 10)、度伐魯單抗(Durvalumab)(專利文獻 11)、阿維魯單抗(Avelumab)(專利文獻 12)、為抗 CTLA-4 抗體的伊匹單抗(Ipilimumab)(專利文獻 13)、托美利姆單抗(Tremelimumab)(專利文獻 14)等。

【0005】就將抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予的事例而言，已知關於曲妥珠單抗依坦辛(Trastuzumab emtansine, T-DM1)與抗 CTLA-4/PD-1 抗體之併用的研究(非專利文獻 11)。

先前技術文獻

專利文獻

【0006】

- 專利文獻 1 國際公開第 2014/057687 號
- 專利文獻 2 國際公開第 2014/061277 號
- 專利文獻 3 國際公開第 2015/098099 號
- 專利文獻 4 國際公開第 2015/115091 號
- 專利文獻 5 國際公開第 2015/146132 號
- 專利文獻 6 國際公開第 2015/155976 號
- 專利文獻 7 國際公開第 2015/155998 號
- 專利文獻 8 國際公開第 2006/121168 號

專利文獻 9 國際公開第 2008/156712 號
 專利文獻 10 國際公開第 2010/077634 號
 專利文獻 11 國際公開第 2011/066389 號
 專利文獻 12 國際公開第 2013/079174 號
 專利文獻 13 國際公開第 2001/014424 號
 專利文獻 14 國際公開第 2000/037504 號

【0007】

非專利文獻

非專利文獻 1 Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.
 非專利文獻 2 Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.
 非專利文獻 3 Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.
 非專利文獻 4 Senter P. D., et al., Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.
 非專利文獻 5 Howard A. et al., J Clin Oncol 29: 398-405.
 非專利文獻 6 Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research (2016) 22(20), 5097-5108.
 非專利文獻 7 Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.
 非專利文獻 8 Menon S. et al., Cancers (2016) 8, 106.
 非專利文獻 9 Pardoll DM., Nat Rev Cancer (2012) 12, 252-264.
 非專利文獻 10 Wolchok JD., Cell (2015) 162, 937.

非專利文獻 11 Muller P. et al., Science Translational Medicine (2015) 7(315), 315ra188.

【發明內容】

發明概要

發明所欲解決的課題

【0008】本發明之課題係提供一種醫藥組成物及治療方法，其藉由將抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予，而具有更優異的抗腫瘤效果及安全性。又，本發明之課題係提供一種醫藥組成物及治療方法，其特徵為含有特定之抗體-藥物結合物，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病。

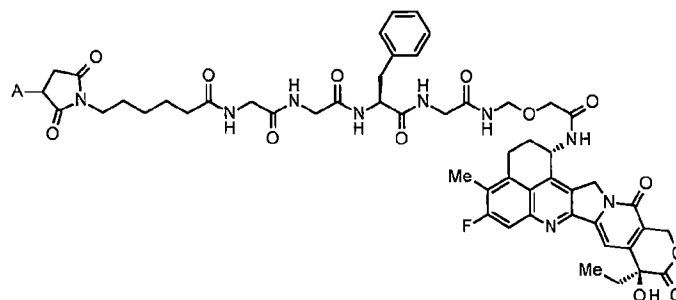
用以解決課題之手段

【0009】本發明者等發現，藉由將特定之抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予，顯示更優異的抗腫瘤效果。又，發現該抗體-藥物結合物具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。

【0010】即，本發明係關於：

[1]一種醫藥組成物，其係以將抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予作為特徵的醫藥組成物，

其中該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子(linker)



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物。

[2]如[1]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[3]如[2]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[4]如[2]或[3]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[5]如[2]或[3]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[6]如[1]至[5]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[7]如[1]至[5]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

[8]如[1]至[5]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[9]如[1]至[8]中任一項記載之醫藥組成物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體。

[10]如[9]記載之醫藥組成物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。

[11]如[9]記載之醫藥組成物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。

[12]如[9]記載之醫藥組成物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。

[13]如[1]至[12]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係各自被含於相異的製劑中作為有效成分，而於同時或不同時間進行投予。

[14]如[1]至[12]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係被含於單一製劑中作為有效成分而進行投予。

[15]如[1]至[14]中任一項記載之醫藥組成物，其係用於癌症之治療。

[16]如[15]記載之醫藥組成物，其中癌症為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌(urothelial carcinoma)、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌(adenocarcinoma of the gastroesophageal junction)、胃腸基質腫瘤(gastrointestinal stromal tumor)、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌(squamous carcinoma)、腹膜癌、肝臟癌、肝細

胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤(plasmacytoma)、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤(mesothelioma)、佩吉特氏病(Paget's disease)、及肉瘤。

[17]如[16]記載之醫藥組成物，其中癌症為大腸癌。

[18]如[16]記載之醫藥組成物，其中癌症為乳癌。

[19]如[1]至[18]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。

[20]如[1]至[19]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[21]如[1]至[20]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[22]如[21]記載之醫藥組成物，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

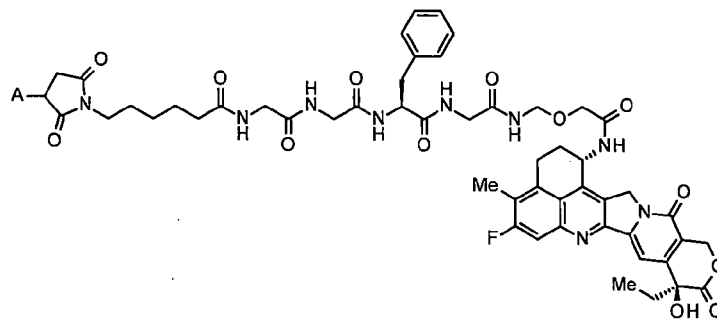
[23]如[21]記載之醫藥組成物，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[24]如[1]至[23]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型(MHC class I)表現量增加的作用。

[25]如[1]至[24]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為：免疫檢查點抑制劑將藉由抗體-藥物結合物促進癌細胞上之 PD-L1 表現量的增加所產生的免疫抑制性訊息加以解除，藉此該抗體-藥物結合物顯示更強的抗腫瘤效果。

[26]一種醫藥組成物，其特徵為含有下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病。

[27]如[26]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[28]如[26]或[27]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[29]如請求項[28]記載之醫藥組成物，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[30]如[28]記載之醫藥組成物，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[31]如[26]至[30]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[32]如[26]至[31]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[33]如[32]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[34]如[32]或[33]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[35]如[32]或[33]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[36]如[26]至[35]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[37]如[26]至[35]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

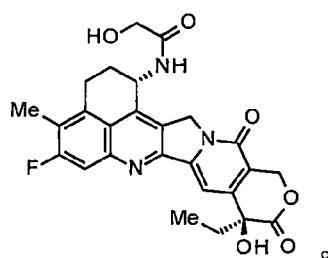
[38]如[26]至[35]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[39]如[26]至[38]中任一項記載之醫藥組成物，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[40]如[39]記載之醫藥組成物，其中疾病為大腸癌。

[41]如[39]記載之醫藥組成物，其中疾病為乳癌。

[42]一種醫藥組成物，其特徵為將下式所示的化合物於腫瘤內釋出，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病，



[43]如[42]記載之醫藥組成物，其中化合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

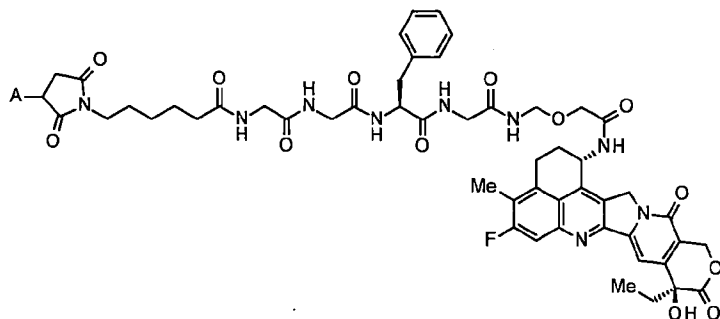
[44]如[42]或[43]記載之醫藥組成物，其中化合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[45]如[42]至[44]中任一項記載之醫藥組成物，其中化合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[46]如[42]至[45]中任一項記載之醫藥組成物，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[47]一種治療方法，其係以將抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予作為特徵的治療方法，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物。

[48]如[47]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[49]如[48]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[50]如[48]或[49]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[51]如[48]或[49]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[52]如[47]至[51]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[53]如[47]至[51]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

[54]如[47]至[51]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[55]如[47]至[54]中任一項記載之治療方法，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體。

[56]如[55]記載之治療方法，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。

[57]如[55]記載之治療方法，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。

[58]如[55]記載之治療方法，其中免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。

[59]如[47]至[58]中任一項記載之治療方法，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係各自被含於相異的製劑中作為有效成分，而於同時或不同時間進行投予。

[60]如[47]至[58]中任一項記載之治療方法，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係被含於單一製劑中作為有效成分而進行投予。

[61]如[47]至[60]中任一項記載之治療方法，其係用於癌症之治療。

[62]如[61]記載之治療方法，其中癌症為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[63]如[62]記載之治療方法，其中癌症為大腸癌。

[64]如[62]記載之治療方法，其中癌症為乳癌。

[65]如[47]至[64]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。

[66]如[47]至[65]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

(1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及

(2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[67]如[47]至[66]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[68]如[67]記載之治療方法，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

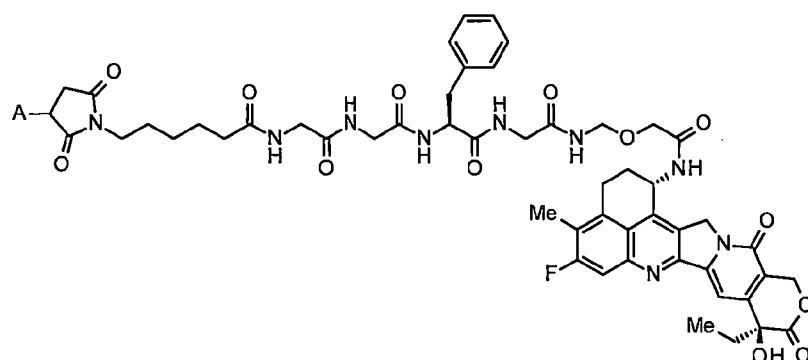
[69]如[67]記載之治療方法，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[70]如[47]至[69]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[71]如[47]至[70]中任一項記載之治療方法，其特徵為：免疫檢查點抑制劑將藉由抗體-藥物結合物促進癌細胞上之 PD-L1 表現量的增加所產生的免疫抑制性訊息加以解除，藉此該抗體-藥物結合物顯示更強的抗腫瘤效果。

[72]一種治療方法，其特徵為投予下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物，且係對藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病作使用。

[73]如[72]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[74]如[72]或[73]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[75]如[74]記載之治療方法，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[76]如[74]記載之治療方法，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[77]如[72]至[76]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[78]如[72]至[77]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[79]如[78]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[80]如[78]或[79]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載中胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 之胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[81]如[78]或[79]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[82]如[72]至[81]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[83]如[72]至[81]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

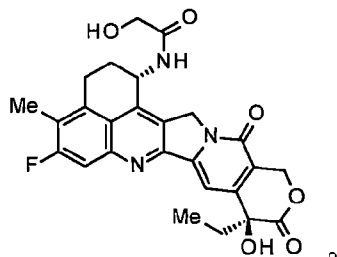
[84]如[72]至[81]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[85]如[72]至[84]中任一項記載之治療方法，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[86]如[85]記載之治療方法，其中疾病為大腸癌。

[87]如[85]記載之治療方法，其中疾病為乳癌。

[88]一種治療方法，其特徵為將下式所示的化合物於腫瘤內釋出，且係對藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病作使用，



[89]如[88]記載之治療方法，其中化合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[90]如[88]或[89]記載之治療方法，其中化合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

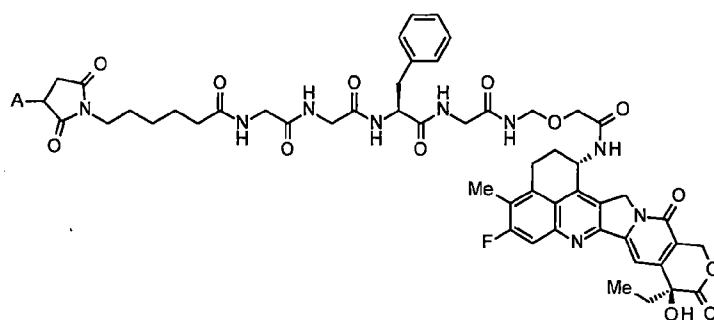
[91]如[88]至[90]中任一項記載之治療方法，其中化合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[92]如[88]至[91]中任一項記載之治療方法，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、

骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[93]一種抗體-藥物結合物，其係藉由與免疫檢查點抑制劑組合而投予，而用於治療疾病之下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物。

[94]如[93]記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[95]如[94]記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[96]如[94]或[95]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[97]如[94]或[95]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列

識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[98]如[93]至[97]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[99]如[93]至[97]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

[100]如[93]至[97]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[101]如[93]至[100]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體。

[102]如[101]記載之抗體-藥物結合物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。

[103]如[101]記載之抗體-藥物結合物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。

[104]如[101]記載之抗體-藥物結合物，其中免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。

[105]如[93]至[104]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係各自被含於相異的製劑中作為有效成分，而於同時或不同時間進行投予。

[106]如[93]至[104]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係被含於單一製劑中作為有效成分而進行投予。

[107]如[93]至[106]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其係用於癌症之治療。

[108]如[107]記載之抗體-藥物結合物，其中癌症為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[109]如[108]記載之抗體-藥物結合物，其中癌症為大腸癌。

[110]如[108]記載之抗體-藥物結合物，其中癌症為乳癌。

[111]如[93]至[110]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。

[112]如[93]至[111]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[113]如[93]至[112]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[114]如[113]記載之抗體-藥物結合物，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

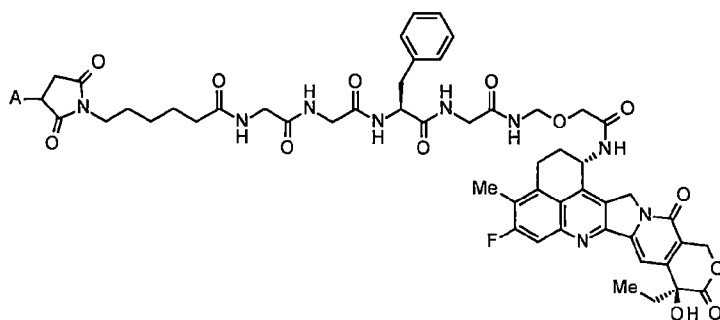
[115]如[113]記載之抗體-藥物結合物，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[116]如[93]至[115]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[117]如[93]至[116]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為：將藉由促進癌細胞上之 PD-L1 表現量的增加所產生的免疫抑制性訊息，以免疫檢查點抑制劑加以解除，藉此該抗體-藥物結合物顯示更強的抗腫瘤效果。

[118]一種抗體-藥物結合物，其係用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病，且係下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物。

[119]如[118]記載之抗體-藥物結合物，其具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[120]如[118]或[119]記載之抗體-藥物結合物，其具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[121]如請求項[120]記載之抗體-藥物結合物，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[122]如[120]記載之抗體-藥物結合物，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[123]如[118]至[122]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其係用於治療藉由選自包含下列的群組中之至少一者的作用而被改善的疾病：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[124]如[118]至[123]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[125]如[124]記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[126]如[124]或[125]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[127]如[124]或[125]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[128]如[118]至[127]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[129]如[118]至[127]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

[130]如[118]至[127]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

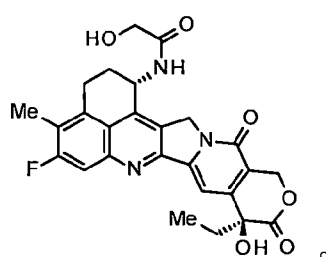
[131]如[118]至[130]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、

漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[132]如[131]記載之抗體-藥物結合物，其中疾病為大腸癌。

[133]如[131]記載之抗體-藥物結合物，其中疾病為乳癌。

[134]一種下式所示的化合物，其係藉由於腫瘤內釋出，而用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病，



[135]如[134]記載之化合物，其具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

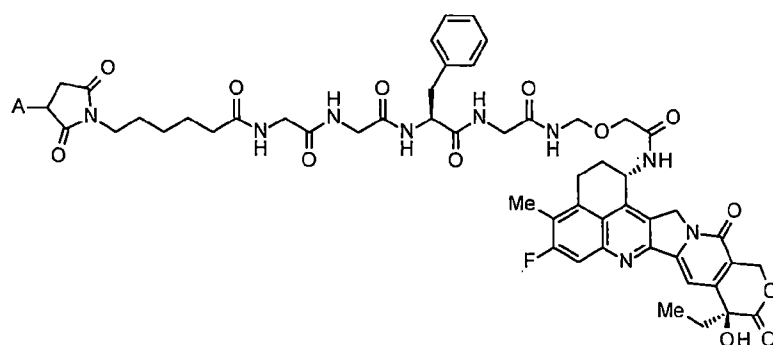
[136]如[134]或[135]記載之化合物，其具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[137]如[134]至[136]中任一項記載之化合物，其具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[138]如[134]至[137]中任一項記載之化合物，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[139]一種抗體-藥物結合物之用途，該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物，其係用於製造醫藥，該醫藥係用於藉由與免疫檢查點抑制劑組合而投予來治療疾病。

[140]如[139]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[141]如[140]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[142]如[140]或[141]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[143]如[140]或[141]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[144]如[139]至[143]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[145]如[139]至[143]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

[146]如[139]至[143]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[147]如[139]至[146]中任一項記載之用途，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體。

[148]如[147]記載之用途，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。

[149]如[147]記載之用途，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。

[150]如[147]記載之用途，其中免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。

[151]如[139]至[150]中任一項記載之用途，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係各自被含於相異的製劑中作為有效成分，而於同時或不同時間進行投予。

[152]如[139]至[150]中任一項記載之用途，其特徵為：抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係被含於單一製劑中作為有效成分而進行投予。

[153]如[139]至[152]中任一項記載之用途，其係用於癌症之治療。

[154]如[153]記載之用途，其中癌症為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[155]如[154]記載之用途，其中癌症為大腸癌。

[156]如[154]記載之用途，其中癌症為乳癌。

[157]如[139]至[156]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。

[158]如[139]至[157]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[159]如[139]至[158]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[160]如[159]記載之用途，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

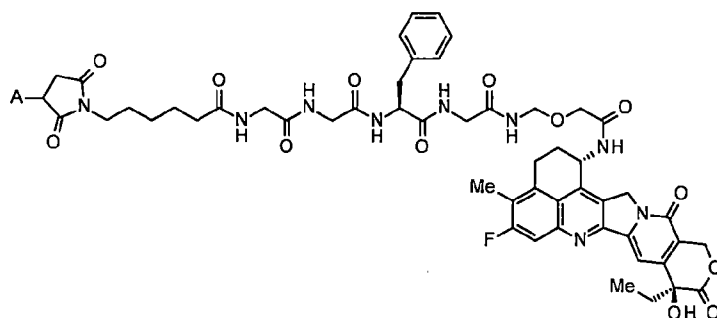
[161]如[159]記載之用途，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[162]如[139]至[161]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[163]如[139]至[162]中任一項記載之用途，其特徵為：將藉由抗體-藥物結合物促進癌細胞上之 PD-L1 表現量的增加所產生的免疫抑制性訊息，以免疫檢查點抑制劑加以解除，藉此該抗體-藥物結合物顯示更強的抗腫瘤效果。

[164]一種抗體-藥物結合物之用途，該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)，

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物，其係用於製造醫藥，該醫藥的特徵為：用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病。

[165]如[164]記載之用途，其中抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[166]如[164]或[165]記載之用途，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[167]如請求項[166]記載之用途，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[168]如[166]記載之用途，其中腫瘤之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

[169]如[164]至[168]中任一項記載之用途，其係用於製造醫藥，該醫藥係用於治療藉由選自包含下列之群組中的至少一種作用而被改善的疾病：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[170]如[164]至[169]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、或抗 B7-H3 抗體。

[171]如[170]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[172]如[170]或[171]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[173]如[170]或[171]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

[174]如[164]至[173]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

[175]如[164]至[173]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

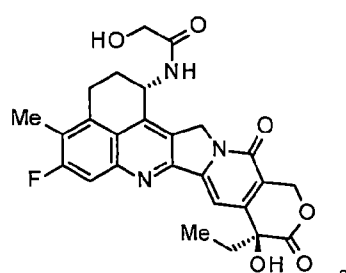
[176]如[164]至[173]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

[177]如[164]至[176]中任一項記載之用途，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

[178]如[177]記載之用途，其中疾病為大腸癌。

[179]如[177]記載之用途，其中疾病為乳癌。

[180]一種如下式所示的化合物之用途，其係用於製造醫藥，該醫藥的特徵為：藉由將該化合物於腫瘤內釋出，而用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病，



[181]如[180]記載之用途，其中化合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

[182]如[180]或[181]記載之用途，其中化合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

[183]如[180]至[182]中任一項記載之用途，其中化合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

[184]如[180]至[183]中任一項記載之用途，其中疾病為選自包含下列的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

發明之效果

【0011】依據本發明，可提供一種醫藥組成物及治療方法，其藉由將特定之抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予，於抗腫瘤效果及安全性面為優異。又，依據本發明，可提供一種治療藉由促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用而被改善的疾病用之醫藥組成物及治療方法，其特徵為含有特定之抗體-藥物結合物。

【圖式簡單說明】**【0012】**

圖 1 顯示人源化(humanized)抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 1)。

圖 2 顯示人源化抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 2)。

圖 3 係顯示各藥劑對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之延長壽命效果的圖。於抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-1 抗體(選植株(clone)RMP1-14)各自之單劑投予組與併用組進行延長壽命效果之比較。

圖 4 係顯示各藥劑對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之延長壽命效果的圖。於抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-1 抗體(選植株 RMP1-14)各自之單劑投予組與併用組進行延長壽命效果之比較。

圖 5 係顯示在分別對抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠、及對照組小鼠皮下移植(再移植)CT26.WT-hHER2 細胞、或 CT26.WT-mock 細胞的情形中之腫瘤體積變遷的圖。

圖 6 係顯示在分別對抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠、及對照組小鼠皮下移植(再移植)CT26.WT-hHER2 細胞的情形中，對源自 CT26.WT-hHER2 細胞之抗原的免疫反應(產生 IFN γ 的脾臟細胞數)的圖。

圖 7 係顯示在分別對抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠、及對照組小鼠皮下移植(再移植)CT26.WT-hHER2 細胞的情形中，對源自 CT26.WT-mock 細胞之抗原的免疫反應(產生 IFN γ 的脾臟細胞數)的圖。

圖 8 係顯示在分別對抗體-藥物結合物(1)處置治療小鼠、及對照組小鼠皮下移植(再移植)CT26.WT-mock 細胞的情形中，對源自 CT26.WT-hHER2 細胞之抗原的免疫反應(產生 IFN γ 的脾臟細胞數)的圖。

圖 9 係顯示在分別對抗體-藥物結合物(1)處置治療小鼠、及對照組小鼠皮下移植(再移植)CT26.WT-mock 細胞的情形中，對源自 CT26.WT-mock 細胞之抗原的免疫反應(產生 IFN γ 的脾臟細胞數)的圖。

圖 10 係以流動式細胞測量術來測定將源自骨髓的樹狀細胞以化合物(A)及 DMSO 處置的情形中的 CD86 表現量的圖。

圖 11 係以流動式細胞測量術來測定將源自骨髓的樹狀細胞以化合物(A)及 DMSO 處置的情形中的 MHC 第二型(MHC class II)表現量的圖。

圖 12 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定樹狀細胞在腫瘤內淋巴球中所占的數量的圖。

圖 13 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定 CD86 陽性細胞在腫瘤內樹狀細胞中所占的數量的圖。

圖 14 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定腫瘤內樹狀細胞上之 CD86 表現量並以 MFI 表示的圖。

圖 15 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定癌細胞(人類 HER2 陽性細胞)上之 MHC 第一型表現量並以 MFI 表示的圖。

圖 16 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定癌細胞(人類 HER2 陽性細胞)上之 PD-L1 表現量並以 MFI 表示的圖。

圖 17 係以流動式細胞測量術來測定將癌細胞以化合物(A)及 DMSO 處置的情形中的 MHC 第一型表現量的圖。

圖 18 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞於裸鼠的小鼠模式中之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，顯示腫瘤體積變遷的圖。

圖 19 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)投予組、對照抗體-藥物結合物投予組、及對照組，顯示腫瘤體積變遷的圖。

圖 20 係針對皮下移植 EMT6-hHER2 細胞的小鼠中之抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-1 抗體(選殖株 RMP1-14)各自之單劑投予組與併用組，顯示腫瘤體積變遷的圖。

圖 21 係顯示各藥劑對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之延長壽命效果的圖。於抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-L1 抗體(選殖株 10F.9G2)各自之單劑投予組與併用組進行延長壽命效果之比較。

圖 22 係顯示各藥劑對皮下移植 EMT6-hHER2 細胞的小鼠之延長壽命效果的圖。於抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-L1 抗體(選殖株 10F.9G2)各自之單劑投予組與併用組進行延長壽命效果之比較。

圖 23 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)及抗 CD4 抗體各自之單劑投予組與併用組，顯示腫瘤體積變遷的圖。

圖 24 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)及抗 CD8 抗體各自之單劑投予組與併用組，顯示腫瘤體積變遷的圖。

圖 25 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定 CD8 陽性 T 細胞在腫瘤內活細胞中所占的比率的圖。

圖 26 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定顆粒酶(Granzyme)B 陽性細胞在腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞中所占的比率的圖。

圖 27 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定顆粒酶 B 陽性之 CD8 陽性 T 細胞在腫瘤內活細胞中所占的比率的圖。

圖 28 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，以流動式細胞測量術來測定 CD4 陽性 T 細胞在腫瘤內活細胞中所占的比率的圖。

圖 29 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，顯示將摘出的腫瘤以抗 CD8 抗體染色的影像的圖。

圖 30 係針對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)投予組及對照組，藉由解析將摘出的腫瘤以抗 CD8 抗體染色的影像，而測定腫瘤內之每單位面積之 CD8 陽性細胞數的圖。

圖 31 係以流動式細胞測量術來測定將癌細胞以化合物(A)、DM1-SMe、DM4-SMe、MMAE 及 DMSO 處置的情形中的 MHC 第一型表現量的圖。

圖 32 係針對皮下移植 EMT6-hHER2 細胞的小鼠之抗體-藥物結合物(1)及抗 CTLA-4 抗體(選殖株 9H10)各自之單劑投予組與併用組，顯示腫瘤體積變遷的圖。

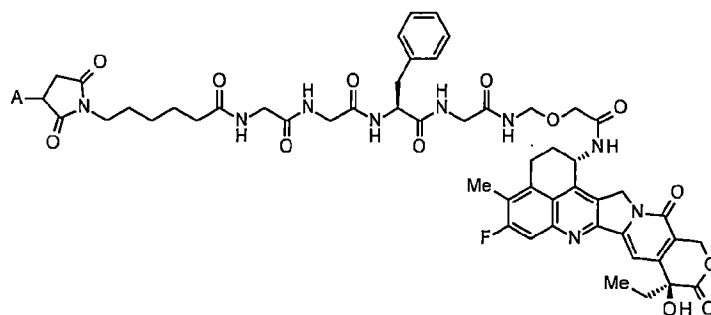
【實施方式】

用以實施發明之形態

【0013】以下，一邊參照圖式一邊說明關於用以實施本發明之較佳形態。此外，以下說明的實施形態係顯示本發明之代表性實施形態之一例，並不因此而狹義地解釋本發明之範圍。

【0014】[抗體-藥物結合物]

本發明所使用的抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子



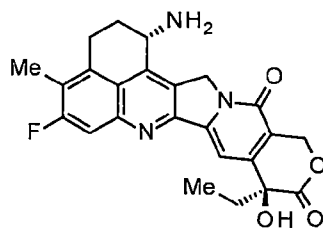
(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物。

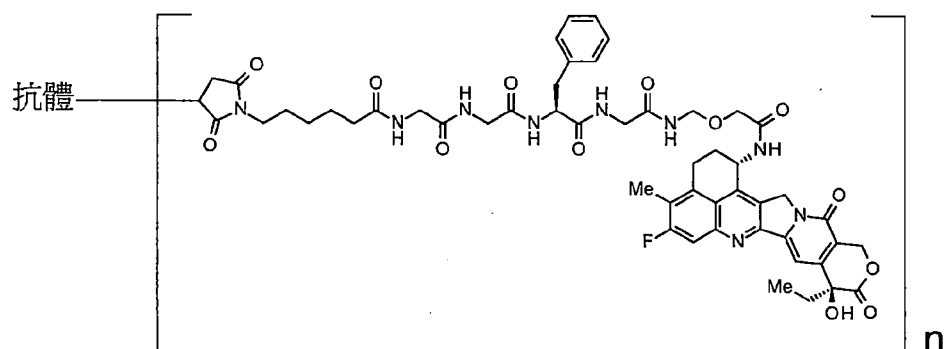
【0015】於本發明，將抗體-藥物結合物之中由連接子及藥物所構成的部分構造稱為「藥物連接子」。此藥物連接子係與抗體之鏈間雙硫鍵部位(2 處的重鏈-重鏈間、及 2 處的重鏈-輕鏈間)中所產生的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基之硫原子)鍵結。

【0016】本發明之藥物連接子係將為拓模異構酶 I 抑制劑的依喜替康(IUPAC 名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氫-9-羥基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮((1S,9S)-1-amino-9-ethyl-5-fluoro-1,2,3,9,12,15-hexahydro-9-hydroxy-4-methyl-10H,13H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-10,13-dione)(亦可表示為化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作為構成要素。依喜替康係下式所示之具有抗腫瘤效果的喜樹鹼(camptothecin)衍生物。

【0017】



【0018】本發明所使用的抗體-藥物結合物亦可以下式表示。



其中，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而鍵結。又， n 係與所謂的平均藥物鍵結數 (DAR；藥物對抗體比率 (Drug-to-Antibody Ratio)) 同義，表示每 1 抗體之藥物連接子之平均鍵結數。

【0019】本發明所使用的抗體-藥物結合物具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。

【0020】於本發明，「將抗腫瘤免疫加以活化」係指藉由將選自包含 T 細胞及 B 細胞的群組中的至少一者加以活化，而促進抗腫瘤效果之發揮 (Bracci L. et al., Cell Death Differ. (2014) 21, 15-25 ; Chen DS. Et al., Immunity (2013) 39, 1-10 ; Andersen MH. et al., Journal of Investigative Dermatology (2006) 126, 32-41)。

【0021】本發明所使用的抗體-藥物結合物係藉由將選自包含 T 細胞及 B 細胞的群組中的至少一者加以活

化，而促進抗腫瘤效果之發揮，此可藉由針對本發明所使用的抗體-藥物結合物，比較在免疫機能為正常的小鼠中的抗腫瘤效果、及在 T 細胞及 B 細胞之免疫機能受損的小鼠(裸鼠)中的抗腫瘤效果來確認。

【0022】本發明所使用的抗體-藥物結合物具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

【0023】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用」，例如，可藉由針對荷瘤小鼠(tumor-bearing mouse)之抗體-藥物結合物投予組及對照組，使用流動式細胞測量術來測定 CD45、CD3、CD8 陽性細胞(CD8 陽性 T 細胞)在活細胞中所占的比率而加以確認。又，亦可藉由解析將摘出的腫瘤以抗 CD8 抗體染色的影像，測定腫瘤內之每單位面積的 CD8 陽性細胞數來確認。

【0024】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用」，例如，可藉由針對荷瘤小鼠之抗體-藥物結合物投予組及對照組，使用流動式細胞測量術來測定顆粒酶 B 陽性細胞在 CD8 陽性 T 細胞中所占的比率而加以確認。又，亦可藉由使用流動式細胞測量術測定顆粒酶 B 陽性細胞在活細胞中所占的比率來確認。

【0025】本發明所使用的抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。此作用有助於上述之「將抗腫瘤免疫加以活化的作用」。

【0026】T 細胞係從樹狀細胞或癌細胞受到源自腫瘤的抗原呈現，而被活化，藉此造成免疫反應，並發揮抗腫瘤效果。

【0027】於本發明，「抗腫瘤的免疫記憶形成」係指受到源自腫瘤的抗原呈現，藉由自 T 細胞產生記憶 T 細胞，而形成對相同抗原的免疫反應的記憶。因此，對具有相同抗原的腫瘤可發揮持續的抗腫瘤效果，又，於具有相同抗原的腫瘤再發病之際，可再次發揮抗腫瘤效果。

【0028】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用」，例如，可藉由將抗體-藥物結合物投予至荷瘤小鼠，對於腫瘤完全消退的小鼠再次移植腫瘤，測定腫瘤增殖(再發)之抑制度而加以確認。又，亦可藉由自上述小鼠摘出脾臟，添加源自腫瘤的抗原，測定免疫反應(例如產生 $\text{IFN}\gamma$ 的脾臟細胞數)來確認。

【0029】此外，本發明所使用的抗體-藥物結合物不僅對表現相對於該抗體-藥物結合物的抗體之抗原的腫瘤具有促進免疫記憶形成的作用，對相同個體內之未表現相對於該抗體-藥物結合物中的抗體之抗原的腫瘤，亦具有促進免疫記憶形成的作用。

【0030】例如，抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體的情形，不僅具有促進抗表現 HER2 的腫瘤的免疫記憶形成的作用，亦具有促進抗同一個體內之未表現 HER2 的腫瘤的免疫記憶形成的作用。

【0031】又，本發明所使用的抗體-藥物結合物，具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

【0032】此等之作用不但有助於上述之「促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用」，進而有助於上述之「將抗腫瘤免疫加以活化的作用」。

【0033】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用」，例如，可藉由針對荷瘤小鼠之抗體-藥物結合物投予組及對照組，使用流動式細胞測量術來測定 CD11c、MHC 第二型、CD45 陽性細胞(樹狀細胞、DC)在 CD45 陽性細胞(淋巴球細胞)中所占的比率而加以確認。

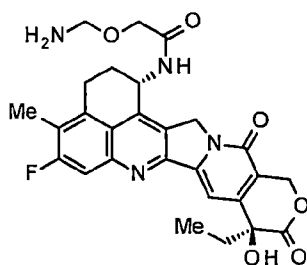
【0034】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「活化樹狀細胞的作用」，例如，可藉由針對荷瘤小鼠之抗體-藥物結合物投予組及對照組，使用流動式細胞測量術測定表現 CD86(活化標記)的樹狀細胞之比率的增加而加以確認。又，亦可藉由以流動式細胞測量術測定樹狀細胞上之 CD86 之表現量(MFI，平均螢光強度(mean fluorescence intensity))而加以確認。

【0035】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用」，例如，可藉由針對荷瘤小鼠之抗體-藥物結合物投予組及對照組，以流動式細胞測量術測定癌細胞上之 MHC 第一型的表現量(MFI)而加以確認。

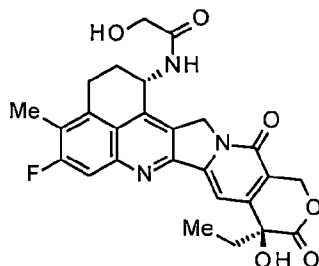
【0036】本發明所使用的抗體-藥物結合物亦具有促進癌細胞上之 PD-L1 表現量增加的作用。將因此所產生的免疫抑制性訊息，以免疫檢查點抑制劑加以解除，藉此該抗體-藥物結合物可顯示更強的抗腫瘤效果。因此，本發明所使用的抗體-藥物結合物藉由與免疫檢查點抑制劑組合來使用，可期待更強的抗腫瘤效果。

【0037】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「促進癌細胞上之 PD-L1 表現量增加的作用」，例如，例如，可藉由針對荷瘤小鼠之抗體-藥物結合物投予組及對照組，以流動式細胞測量術測定癌細胞上之 PD-L1 表現量(MFI)而加以確認。

【0038】本發明所使用的抗體-藥物結合物亦可在移動至癌細胞內後，連接子部分被切斷，而使下式所表示的藥物游離。



【0039】又，該化合物因具有不安定的胺縮醛(aminol)構造，而進一步被水解，生成下式表示的化合物(以下，稱為「化合物(A)」)，並發揮抗腫瘤效果。



【0040】化合物(A)具有活化樹狀細胞的作用、及促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

【0041】化合物(A)所具有的「活化樹狀細胞的作用」，例如，可藉由以流動式細胞測量術測定將源自骨髓的樹狀細胞以化合物(A)及 DMSO 處置的情形中的 CD86 表現量而加以確認。

【0042】化合物(A)所具有的「促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用」，例如，可藉由以流動式細胞測量術測定將癌細胞以化合物(A)及 DMSO 處置的情形中的 MHC 第一型表現量而加以確認。

【0043】化合物(A)所具有的「活化樹狀細胞的作用」及「促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用」係與本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「活化樹狀細胞的作用」及「促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用」為共通的作用。又，如前述，化合物(A)係於本發明所使用的抗體-藥物結合物移行至癌細胞後，由本發明所使用的抗體-藥物結合物所生成的化合物。

【0044】因此，於腫瘤內釋出化合物(A)的醫藥組成物，係被期待與本發明所使用的抗體-藥物結合物同樣地，具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

【0045】再者，於腫瘤內釋出化合物(A)的醫藥組成物係被期待與本發明所使用的抗體-藥物結合物同樣地，具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。

【0046】又，如前述，化合物(A)係於本發明所使用的抗體-藥物結合物移行至癌細胞後，由本發明所使用的抗體-藥物結合物生成的化合物。

【0047】因此，於腫瘤內釋出化合物(A)的醫藥組成物係被期待與本發明所使用的抗體-藥物結合物同樣地，具有選自包含下列的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用；

進而被期待具有「將抗腫瘤免疫加以活化的作用」。

【0048】此外，本發明所使用的抗體-藥物結合物亦已知具有旁觀者效應(bystander effect)(Ogitani Y. et al., Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。

【0049】此旁觀者效應係藉由在本發明所使用的抗體-藥物結合物內化至標的表現癌細胞後，釋出的化合物(A)對於不表現標的之附近的癌細胞亦造成抗腫瘤效果而發揮。

【0050】本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的旁觀者效應即使於與免疫檢查點抑制劑組合而使用的情形亦作為優異的抗腫瘤效果而發揮。

【0051】[使用於抗體-藥物結合物之製造的抗體]

與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用的抗體，可源自任一物種，但較佳為源自人類、大鼠、小鼠、及兔的抗體。抗體為源自人類以外的物種之情形中，較佳為使用周知之技術進行嵌合化或人源化。本發明之抗體可為多株抗體亦可為單株抗體，但較佳為單株抗體。

【0052】與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用的抗體，適合為具有可將癌細胞作為標的之性質者，較佳為具備可辨識癌細胞的特性、可與癌細胞結合的特性、可被攝入癌細胞內而內化的特性、及/或對癌細胞的殺細胞活性等者。

【0053】抗體之對癌細胞的結合性可使用流動式細胞測量術進行確認。至癌細胞內之抗體的攝入可使用以下進行確認：(1)使用與治療抗體結合的二級抗體(secondary antibody)(螢光標示)，以螢光顯微鏡將被攝入細胞內的抗體加以可視化的分析(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761)；(2)使用與治療抗體結合的二級抗體(螢光標示)，測定被攝入細胞內的螢光量的分析(Molecular Biology of the Cell Vol. 15, 5268-5282, December 2004)；或(3)使用與治療抗體結合的免疫毒素，若被攝入細胞內則釋出毒素而抑制細胞增殖的 Mab-ZAP 分析(Bio Techniques 28: 162-165, January 2000)。就免疫毒素而言，亦可使用白喉毒素的觸媒區域與蛋白質 G(Protein G)之重組複合蛋白質。

【0054】抗體之抗腫瘤活性，於活體外(in vitro)可藉由測定細胞增殖之抑制活性而確認。例如，可培養過度表現抗體之標的蛋白質的癌細胞株，以各種濃度添加抗體至培養系統中，並測定對於灶(focus)形成、群落(colony)形成以及球形體(spheroid)增殖之抑制活性。於活體內(in vivo)，例如可藉由將抗體投予至已移植有高表現標的蛋白質之癌細胞株的裸鼠，測定癌細胞的變化而確認抗腫瘤活性。

【0055】雖然較佳為抗體本身具有抗腫瘤效果，但因抗體-藥物結合物係鍵結有發揮抗腫瘤效果的化合物，故抗體本身的抗腫瘤效果並非必須。使抗腫瘤性化合物之細胞毒性(cytotoxicity)於癌細胞中特異性・選擇性地發揮的目的來看，重要且較佳的是抗體有內化而移行至癌細胞內的性質。

【0056】與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用的抗體，可藉由眾所周知之手段而取得。例如，可藉由使用於此領域中通常實施之方法，將作為抗原之多肽對動物進行免疫，將活體內所產生之抗體加以採取、純化而獲得。抗原的來源並未限定於人類，亦可將源自小鼠、大鼠等之人類以外的動物之抗原對動物進行免疫。於此情形中，藉由試驗結合至所取得之異種抗原的抗體與人類抗原之交叉反應性，可挑選可應用於人類疾病的抗體。

【0057】又，亦可藉由按照眾所周知之方法(例如，Kohler and Milstein, *Nature* (1975) 256, p.495-497; Kennet, R. ed., *Monoclonal Antibodies*, p.365-367, Plenum Press, N. Y. (1980))，使產生針對抗原的抗體之抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合，而建立融合瘤，獲得單株抗體。

【0058】此外，抗原可藉由利用基因操作而使編碼抗原蛋白質的基因於宿主細胞中產生而獲得。具體而言，只要製作可表現抗原基因的載體，將其導入宿主細胞而使該基因表現，並純化所表現的抗原即可。藉由使用利

用上述之基因操作的抗原表現細胞、或表現抗原的細胞株來免疫動物的方法，亦可取得抗體。

【0059】與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用的抗體，較佳為以使對人類的異種抗原性降低等為目的而人為性地改變的基因重組型抗體，例如，嵌合(Chimeric)抗體、人源化(Humanized)抗體；或較佳為僅具有源自人類之抗體的基因序列的抗體，即人類抗體。此等之抗體可使用已知之方法來製造。

【0060】就嵌合抗體而言，可列舉抗體之可變區與恒定區互為異種的抗體，例如將源自小鼠或大鼠的抗體之可變區與源自人類的恒定區接合的嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855, (1984))。

【0061】就人源化抗體而言，可列舉僅將異種抗體之互補決定區(CDR; complementarity determining region)併入源自人類的抗體而成的抗體(Nature (1986) 321, p.522-525)；藉由 CDR 移植法，除了異種抗體之 CDR 序列，更將異種抗體之一部分的框架(framework)之胺基酸殘基亦移植至人類抗體而成的抗體(國際公開第 90/07861 號)；使用基因轉換突變誘發(gene conversion mutagenesis)策略而進行人源化而成的抗體(美國專利第 5821337 號)。

【0062】就人類抗體而言，可列舉使用人類抗體產生小鼠而作成的抗體，該人類抗體產生小鼠具有包含人類抗體之重鏈與輕鏈之基因的人類染色體片段(參照 Tomizuka, K. et al., Nature Genetics (1997) 16,

p.133-143 ; Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res. (1998) 26, p.3447-3448 ; Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999 ; Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (2000) 97, p.722-727 等)。或者，亦可列舉自人類抗體庫挑選之藉由噬菌體展示 (phage display) 而取得的抗體 (參照 Wormstone, I. M. et. al, Investigative Ophthalmology & Visual Science. (2002) 43(7), p.2301-2308 ; Carmen, S. et. al., Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002), 1(2), p.189-203 ; Siriwardena, D. et. al., Ophthalmology (2002) 109(3), p.427-431 等)。

【0063】與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用的抗體，亦包含抗體之修飾體。該修飾體係意指對與本發明有關的抗體施予化學或生物學的修飾而成者。化學的修飾體中包含對胺基酸骨架之化學部分之鍵結、具有對 N-鍵結或 O-鍵結碳水化合物鏈之化學部分的鍵結之化學修飾體等。生物學的修飾體中包含經轉譯後修飾 (例如，N-鍵結或 O-鍵結型糖鏈之附加、N 末端或 C 末端之加工、脫醯胺化、天冬胺酸之異構化、甲硫胺酸之氧化) 者；藉由使用原核生物宿主細胞表現，而於 N 末端附加甲硫胺酸殘基者等。又，爲了可進行與本發明有關的抗體或抗原之檢測或單離而被標示者，例如，酵素標示體、螢光標示體、親和性標示體亦包含於該修飾體之

意義中。此種與本發明有關的抗體之修飾體系有用於抗體之安定性及血中滯留性之改善、抗原性之減輕、抗體或抗原之檢出或單離等。

【0064】又，藉由調節與本發明有關的抗體結合的糖鏈修飾（糖苷化 (glycosylation)、脫岩藻糖化 (defucosylation)等），可增強抗體依賴性細胞毒殺活性。就抗體之糖鏈修飾的調節技術而言，已知國際公開第 99/54342 號、國際公開第 00/61739 號、國際公開第 02/31140 號等，但並未限定於此等，與本發明有關的抗體亦包含該糖鏈修飾經調節的抗體。

【0065】此外，已知哺乳類培養細胞所生產的抗體，其重鏈之羧基末端之離胺酸殘基缺失 (Journal of Chromatography A, 705: 129-134 (1995))，又，已知相同重鏈羧基末端之甘胺酸、離胺酸之 2 個胺基酸殘基缺失，且新位於羧基末端的脯胺酸殘基被醯胺化 (Analytical Biochemistry, 360: 75-83 (2007))。然而，此等重鏈序列之缺失及修飾對於抗體之抗原結合能力及效應機能 (effector function) (補體之活化、抗體依賴性細胞毒殺作用等) 並無影響。因此，與本發明有關的抗體中，亦包含受該修飾的抗體及該抗體之機能性片段，且亦包含於重鏈羧基末端有 1 或 2 個胺基酸缺失的缺失體、及經醯胺化的該缺失體 (例如，羧基末端部位之脯胺酸殘基經醯胺化的重鏈) 等。惟，只要保有抗原結合能力及效應機能，與本發明有關的抗體之重鏈羧基末端的缺欠體並未限定於上述之種類。構成與本發明有關的抗體的 2 股

重鏈可為選自包含完全長度及上述之缺失體的群組中的重鏈之任一種，亦可組合任二種。各缺失體之量比係受產生與本發明有關的抗體的哺乳類培養細胞之種類及培養條件的影響，但與本發明有關的抗體，較佳可列舉 2 股之重鏈雙方的羧基末端之一個胺基酸殘基缺失者。

【0066】就與本發明有關的抗體之同型(isotype)而言，可列舉例如 IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)等，但較佳可列舉 IgG1 或 IgG2。

【0067】與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造可使用的抗體並未特別限制，可列舉例如：抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 CD3 抗體、抗 CD30 抗體、抗 CD33 抗體、抗 CD37 抗體、抗 CD56 抗體、抗 CD98 抗體、抗 DR5 抗體、抗 EGFR 抗體、抗 EPHA2 抗體、抗 FGFR2 抗體、抗 FGFR4 抗體、抗 FOLR1 抗體、抗 VEGF 抗體、抗 CD20 抗體、抗 CD22 抗體、抗 CD70 抗體、抗 PSMA 抗體、抗 CEA 抗體、及抗間皮素(Mesothelin)抗體，較佳可列舉抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、及抗 B7-H3 抗體，更佳可列舉抗 HER2 抗體。

【0068】於本發明，「抗 HER2 抗體」係表示與 HER2(人類表皮生長因子受體第二型(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2)；ErbB-2)特異性結合，較佳為具有藉由與 HER2 結合而內化至 HER2 表現細胞的活性的抗體。

【0069】就抗 HER2 抗體而言，可列舉例如曲妥珠單抗(Trastuzumab)(美國專利第 5821337 號)及帕妥珠單抗(Pertuzumab)(國際公開第 01/00245 號)，較佳可列舉曲妥珠單抗。

【0070】於本發明，「曲妥珠單抗」有時亦稱為 HERCEPTIN(註冊商標)、huMAb4D5-8、rhuMAb4D5-8，其係包含下列重鏈及輕鏈而成的人源化抗 HER2 抗體：包含序列識別號 1(圖 1)中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2(圖 2)中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈。

【0071】與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用之較佳抗 HER2 抗體係：

(1)包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列的輕鏈；或

(2)包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：包含序列識別號 1 記載之胺基酸序列的重鏈及包含序列識別號 2 記載之胺基酸序列的輕鏈。

【0072】於本發明，「抗 HER3 抗體」係表示與 HER3(人類表皮生長因子受體第三型(Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 3)；ErbB-3)特異性結合，較佳為具有藉由與 HER3 結合而內化至 HER3 表現細胞的活性的抗體。

【0073】就抗 HER3 抗體而言，可列舉例如：派崔單抗 (Patritumab；U3-1287)、U1-59(國際公開第 2007/077028 號)、MM-121(西利班珠單抗 (Seribantumab))、國際公開 2008/100624 號記載之抗 ERBB3 抗體、RG-7116(倫雷珠單抗 (Lumretuzumab))、及 LJM-716(依根妥單抗 (Elgemtumab))，較佳可列舉派崔單抗及 U1-59。

【0074】於本發明，「抗 TROP2 抗體」係表示與 TROP2(TACSTD2：腫瘤關聯鈣訊息傳遞因子 2(Tumor-associated calcium signal transducer 2)；EGP-1) 特異性結合，較佳為具有藉由與 TROP2 結合而內化至 TROP2 表現細胞的活性的抗體。

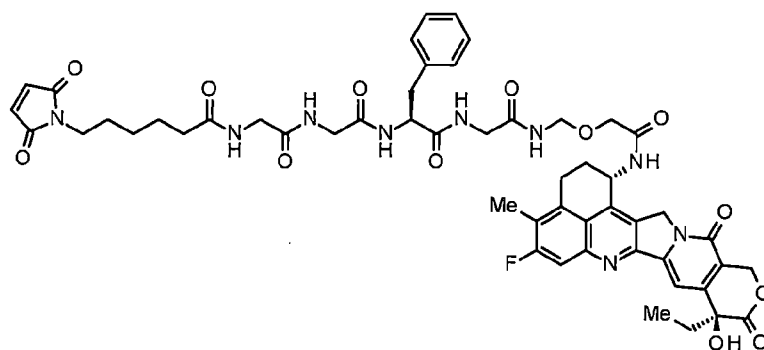
【0075】就抗 TROP2 抗體而言，可列舉例如 hTINA1-H1L1(國際公開第 2015/098099 號)。

【0076】於本發明，「抗 B7-H3 抗體」係表示與 B7-H3 特異性結合，較佳為具有藉由與 B7-H3 結合而內化至 B7-H3 表現細胞的活性的抗體。

【0077】就抗 B7-H3 抗體而言，可列舉例如 M30-H1-L4(國際公開第 2014/057687 號)。

【0078】[使用於抗體-藥物結合物之製造的藥物連接子中間體]

與本發明有關的抗體-藥物結合物之製造所使用的藥物連接子中間體係如下式所示。



【 0079 】 上述之藥物連接子中間體可藉由所謂 N-[6-(2,5-二側氧基-2,5-二氫-1H-吡咯-1-基)己醯基]甘胺醯基甘胺醯基-L-苯基丙胺醯基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羥基-4-甲基-10,13-二側氧基-2,3,9,10,13,15-六氫-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基}-2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺 (N-[6-(2,5-dioxo-2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)hexanoyl]glycylglycyl-L-phenylalanyl-N-[(2-{[(1S,9S)-9-ethyl-5-fluoro-9-hydroxy-4-methyl-10,13-dioxo-2,3,9,10,13,15-hexahydro-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-1-yl]amino}-2-oxo-ethoxy)methyl]glycinamide) 的化學名表示，可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號等之記載來製造。

【 0080 】 [抗體與藥物連接子中間體之結合 (conjugation)]

本發明所使用的抗體-藥物結合物可藉由使前述之藥物連接子中間體與具有硫醇基(或亦稱為硫氫基(sulfhydryl))的抗體反應而製造。

【0081】具有硫氫基的抗體可藉由當業者周知之方法獲得 (Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press (1996))。例如，將參(2-羧乙基)膦鹽酸鹽(tris(2-carboxyethyl)phosphine hydrochloride)(TCEP)等之還原劑，相對於每 1 個抗體內鏈間雙硫鍵，使用 0.3 至 3 莫耳當量，於含乙二胺四乙酸(EDTA)等之螯合劑的緩衝液中，使其與抗體反應，藉此可獲得抗體內鏈間雙硫鍵被部分或完全還原之具有硫氫基的抗體。

【0082】再者，每 1 個具有硫氫基的抗體，使用 2 至 20 莫耳當量之藥物連接子中間體，可製造每 1 個抗體有 2 個至 8 個之藥物鍵結的抗體-藥物結合物。

【0083】製造的抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥物鍵結數，可藉由例如下列方法進行：藉由測定 280nm 及 370nm 之二波長下的抗體-藥物結合物與其結合前驅體之 UV 吸光度而算出的方法(UV 法)；將以還原劑處理抗體-藥物結合物而獲得的各片段藉由 HPLC 測定而進行定量並算出的方法(HPLC 法)。

【0084】抗體與藥物連接子中間體之結合、及抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥物鍵結數的算出，可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號等之記載而實施。

【0085】於本發明，「抗 HER2 抗體-藥物結合物」係表示抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體之抗體-藥物結合物。

【0086】本發明中使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子的平均鍵結數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，進一步較佳為 7 至 8，進一步更佳為 7.5 至 8，再進一步較佳為約 8。

【0087】本發明中使用的抗 HER2 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2015/115091 號等之記載進行製造。

【0088】於本發明，「抗 HER3 抗體-藥物結合物」係表示抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體之抗體-藥物結合物。

【0089】本發明中使用的抗 HER3 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子的平均鍵結數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 8，進一步較佳為 7 至 8，進一步更佳為 7.5 至 8，再進一步較佳為約 8。

【0090】本發明中使用的抗 HER3 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2015/155998 號等之記載進行製造。

【0091】於本發明，「抗 TROP2 抗體-藥物結合物」係表示抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體之抗體-藥物結合物。

【0092】本發明中使用的抗 TROP2 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子的平均鍵結數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 5，進一步較佳為 3.5 至 4.5，進一步更佳為約 4。

【0093】本發明中使用的抗 TROP2 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2015/098099 號等之記載進行製造。

【0094】於本發明，「抗 B7-H3 抗體-藥物結合物」係表示抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體之抗體-藥物結合物。

【0095】本發明中使用的抗 B7-H3 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子的平均鍵結數較佳為 2 至 8，更佳為 3 至 5，進一步較佳為 3.5 至 4.5，進一步更佳為約 4。

【0096】本發明中使用的抗 B7-H3 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2014/057687 號等之記載進行製造。

【0097】[免疫檢查點抑制劑]

於本發明，「免疫檢查點抑制劑」係表示抑制免疫抑制系統，並將腫瘤免疫加以活化的藥劑。

【0098】本發明中使用的免疫檢查點抑制劑並未特別限制，但較佳可列舉抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、及抗 CTLA-4 抗體，更佳可列舉抗 PD-1 抗體及抗 PD-L1 抗體。

【0099】於本發明，「抗 PD-1 抗體」係表示藉由與 PD-1(程式性細胞死亡-1(Programmed cell death-1)；CD279；PDCD1)特異性結合，而具有降低、抑制及/或干擾由 PD-1 與為其結合對象的 PD-L1 或 PD-L2 之相互作用所產生的訊息傳遞的作用的抗體。就本發明中使用的抗 PD-1 抗體而言，若臨床上的有效性及安全性被確認則未特別限制，但較佳可列舉納武單抗(Nivolumab)(國際公開第 2006/121168 號等)及派姆單抗(Pembrolizumab)(國際公開第 2008/156712 號等)。又，以於前臨床研究中確

認與本發明所使用的抗體-藥物結合物之併用效果為目的，亦可使用市售的研究用抗 PD-1 抗體(例：選殖株 RMP1-14)等。

【0100】於本發明，「抗 PD-L1 抗體」係表示藉由與 PD-L1(程式性細胞死亡配位體 1(Programmed cell death ligand 1)；CD274；B7-H1)特異性結合，而具有降低、抑制及/或干擾由 PD-L1 與為其結合對象的 PD-1 或 B7.1(CD80)之相互作用所產生的訊息傳遞的作用的抗體。就本發明中使用的抗 PD-L1 抗體而言，若臨床上的有效性及安全性被確認則未特別限制，但較佳可列舉阿特珠單抗(Atezolizumab)(國際公開第 2010/077634 號等)、度伐魯單抗(Durvalumab)(國際公開第 2011/066389 號等)、及阿維魯單抗(Avelumab)(國際公開第 2013/079174 號等)。又，以於前臨床研究中確認與本發明所使用的抗體-藥物結合物之併用效果為目的，亦可使用市售的研究用抗 PD-L1 抗體(例：選殖株 10F.9G2)等。

【0101】於本發明，「抗 CTLA-4 抗體」係表示藉由與 CTLA-4(細胞毒性 T 細胞相關蛋白 4(Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)；CD152)特異性結合，而具有降低、抑制及/或干擾由 CTLA-4 與為其結合對象的 B7.1(CD80)或 B7.2(CD86)之相互作用所產生的訊息傳遞的作用的抗體。就本發明中使用的抗 CTLA-4 抗體而言，若臨床上的有效性及安全性被確認則未特別限制，但較佳可列舉伊匹單抗(Ipilimumab)(國際公開第 2001/014424 號等)、及托美利姆單抗(Tremelimumab)(國

際公開第 2000/037504 號等)。又，以於前臨床研究中確認與本發明所使用的抗體-藥物結合物之併用效果為目的，亦可使用市售的研究用抗 CTLA-4 抗體(例：選殖株 9H10)等。

【0102】[醫藥]

以下，說明關於以將與本發明有關的抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予作為特徵的醫藥組成物及治療方法；以及，以含有與本發明有關的抗體-藥物結合物，且用於治療藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病作為特徵之醫藥組成物及治療方法。

【0103】本發明之醫藥組成物及治療方法，可以抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係各自被含於相異的製劑中作為有效成分，而於同時或不同時間進行投予作為特徵；亦可以抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係被含於單一製劑中作為有效成分而進行投予作為特徵。又，於藉由將抗腫瘤免疫加以活化的作用而被改善的疾病之治療用，亦可為與本發明有關的抗體-藥物結合物被含於單一製劑作為有效成分而進行投予者。

【0104】本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於癌症的治療，較佳可使用於選自包含下列的群組中之至少一者之疾病的治療：肺癌(包含非小細胞肺癌(non-small cell lung cancer))、尿道上皮癌、大腸癌(有時亦稱為結腸直腸癌，包含結腸癌及直腸癌)、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌(有時亦稱為胃腺癌)、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗

狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

【0105】本發明之醫藥組成物及治療方法可被選擇作為癌治療之主要治療法的藥物療法用之藥劑而使用，就其結果而言，可使癌細胞之成長遲緩、抑制增殖、進而破壞癌細胞。藉由此等作用，於癌患者，可達成自因癌所致的症狀之解放、生活品質(Quality of Life)(QOL)之改善，保持癌患者之生命而達成治療效果。即使為未達到癌細胞之破壞的情形，亦可藉由抑制或控制癌細胞之增殖，而於癌患者達成較高的 QOL 的同時達成更長期之生存。

【0106】除了於此類藥物療法中以藥物單獨使用之外，本發明之醫藥組成物及治療方法亦可於輔助療法中作為與其他療法組合的藥劑來使用，可與外科手術、或放射線療法、荷爾蒙療法等組合。再者，亦可作為新輔助療法(neoadjuvant therapy)中藥物療法之藥劑來使用。

【0107】除了如以上的治療用途之外，本發明之醫藥組成物及治療方法亦可期待壓制微細轉移癌細胞之增殖，進而破壞這樣的預防效果。例如，可期待抑制、破壞在轉移過程位於體液中的癌細胞的效果；或對於剛在任一組織著床的微細癌細胞的抑制、破壞等之效果。因此，尤其可期待在外科性的癌去除後之癌轉移的抑制、預防效果。

【0108】本發明之醫藥組成物及治療方法，對患者除了應用作為全身療法之外，局部應用於癌組織亦可期待治療效果。

【0109】本發明之醫藥組成物及治療方法較佳可對哺乳動物使用，但更佳可對人類使用。

【0110】本發明之醫藥組成物可作為包含 1 種以上之藥學上適合性之成分的藥學組成物而進行投予。就本發明之醫藥組成物所使用的物質而言，關於投予量、投予濃度，可由此領域通常使用的製劑添加物等適當選擇而應用。例如，上述藥學組成物，就代表而言，含有 1 種以上之藥學載劑(carrier)(例如，經滅菌的液體)。其中，液體包含例如水及油(石油、動物來源、植物來源、或合成來源的油)。油可為例如，花生油、大豆油、礦物油、芝麻油等。於上述藥學組成物係進行靜脈內投予的情形，水為更代表性的載劑。食鹽水溶液、以及右旋糖(dextrose)水溶液及甘油水溶液亦可作為液體載劑，尤其可用於注射用溶液。適當的藥學賦形劑可自此領域中眾所周知者適宜選擇。又，上述組成物，若需要亦可包含微量的濕潤劑或乳化劑、或 pH 緩衝化劑。適當之藥學載劑之例係記載於 E.W. Martin 之「Remington's Pharmaceutical Sciences」。其處方係對應投予之態樣。

【0111】各種遞輸系統為眾所周知的，可使用於投予本發明之醫藥組成物。就導入路徑而言，可列舉皮內、肌肉內、腹腔內、靜脈內、及皮下之路徑，但並未限定於此等。投予可為例如利用注入或彈丸注射(bolus

injection)者。於特定之較佳實施形態，本發明所使用的抗體-藥物結合物及免疫檢查點抑制劑之投予係利用注入者。非經口的投予係較佳的投予路徑。

【0112】於代表的實施形態，上述藥學組成物係作為適合對人類靜脈內投予的藥學組成物，按照常用程序而進行配方。代表性地，靜脈內投予用之組成物係滅菌之等張性之水性緩衝液中的溶液。必要的情形，上述藥學組成物亦可包含助溶劑及用以緩和注射部位之疼痛的局部麻醉劑(例如，利卡多因(lignocaine))。一般而言，上述成分係例如作為密封於顯示活性劑的量的安瓿或小袋(sachet)等而經封口的容器中之乾燥冷凍乾燥粉末或無水之濃縮物，而以各別、或於單位劑型中一起混合之任一種方式供給。上述藥學組成物係藉由注入而進行投予的形態的情形，其可例如以包含滅菌之製藥等級的水或食鹽水的注入瓶而進行投藥。上述藥學組成物係藉由注射而進行投予的情形，注射用滅菌水或食鹽水之安瓿可以例如將上述成分於投予前混合的方式提供。

【0113】本發明之醫藥組成物及治療方法亦可包含與本發明有關的抗體-藥物結合物及免疫檢查點抑制劑以外之癌治療劑。本發明之醫藥組成物及治療方法亦可與其他癌治療劑併用而投予，藉此可使抗腫瘤效果增強。以如此之目的而使用的其他癌治療劑可與本發明之醫藥組成物同時、各別、或連續投予至個體，亦可變換各自之投予間隔來投予。就此種癌治療劑而言，可列舉 5-氟脲嘧啶 (5-fluorouracil)(5-FU)、帕妥珠單抗

(Pertuzumab)、曲妥珠單抗(Trastuzumab)、紫杉醇(Paclitaxel)、卡鉑(Carboplatin)、順鉑(Cisplatin)、吉西他濱(Gemcitabine)、卡培他濱(Capecitabine)、愛萊諾迪肯(Irinotecan)(CPT-11)、多西他賽(Docetaxel)、培美曲塞(Pemetrexed)、索拉非尼(Sorafenib)、長春鹼(Vinblastin)、溫諾平(Vinorelbine)、依維莫司(Everolims)、坦螺旋黴素(Tanespimycin)、貝伐單抗(Bevacizumab)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、拉帕替尼(Lapatinib)、曲妥珠單抗依坦辛(Trastuzumab emtansine)(T-DM1)或國際公開第 2003/038043 號記載之藥劑，又可列舉 LH-RH 類似物(亮丙瑞林(Leuprorelin)、戈舍瑞林(Goserelin)等)、雌二醇氮芥磷酸酯(Estramustine Phosphate)、雌激素(estrogen)拮抗藥(他莫昔芬(Tamoxifen)、雷洛昔芬(Raloxifene)等)、芳香酶(aromatase)抑制劑(阿那曲唑(Anastrozole)、利妥唑(Letrozole)、依西美坦(Exemestane)等)等，但只要為具有抗腫瘤活性的藥劑則並未限定。

【0114】此類醫藥組成物，作為具有所選擇的組成及必要純度的製劑，可製劑化為冷凍乾燥製劑或液狀製劑。製劑化為冷凍乾燥製劑之際，可為包含此領域使用的適當製劑添加物的製劑。又，於液劑亦同樣地可製劑化為包含此領域所使用的各種製劑添加物的液狀製劑。

【0115】醫藥組成物之組成及濃度亦依投予方法而變化，但本發明之醫藥組成物所含的抗體-藥物結合物及免疫檢查點抑制劑，於對抗原的親和性，即對抗原的解離

常數(K_d 值)的點，係親和性越高(K_d 值越低)越能即使為少量的投予量亦發揮藥效。因此，抗體-藥物結合物及免疫檢查點抑制劑之投予量，亦可基於與抗原之親和性的狀況而設定。將與本發明有關的抗體-藥物結合物及免疫檢查點抑制劑對人類投予之際，例如，只要將約0.001~100mg/kg以1次或以1~180日1次之間隔作複數次投予即可。

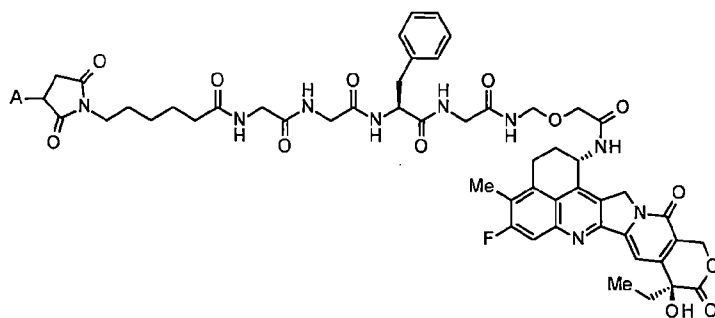
【0116】與本發明有關的抗體-藥物結合物的情形，例如，就投予方法而言，可列舉將0.8mg/kg~8mg/kg於3週投予1次的方法。投予量可列舉例如0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg、8mg/kg。又，投予只要為3週1次(q3w)即可，但亦可為1週1次(q1w)、2週1次(q2w)、或4週1次(q4w)。

[實施例]

【0117】藉由以下所示之例而具體說明本發明，但本發明並未限定於此等。又，此等於任何的意義上皆非作限定解釋者。

【0118】[製造例1：抗體-藥物結合物之調製]

按照國際公開第2015/115091號記載之製造方法，使用人源化抗HER2抗體(曲妥珠單抗)，製造下式所示的藥物連接子

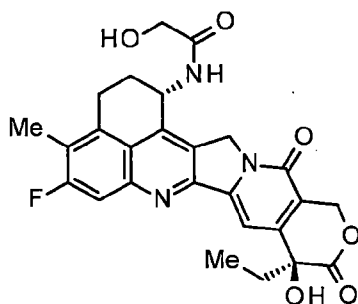


(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物(以下，稱為「抗體-藥物結合物(1)」)。

【0119】[製造例 2：化合物(A)之調製]

按照國際公開第 2014/057687 號記載之製造方法，製造下式所示的化合物(化合物(A))。



【0120】[評價例 1：延長壽命試驗]

小鼠：將 6 週齡之雌性 BALB/c 小鼠(BALB/c AnNCr1Cr1j)(Charles River Japan 公司)供予實驗。

【0121】測定、計算式：以電子式數位卡尺(electronic digital caliper)(CD15-CX，MITUTOYO 股份有限公司)，一週二次，測定腫瘤之長徑及短徑，並計算腫瘤體積(mm³)。計算式係如下所示。

$$\text{腫瘤體積 (mm}^3\text{)} = 0.5 \times \text{長徑 (mm)} \times [\text{短徑 (mm)}]^2$$

【0122】對於腫瘤體積超過 3000 mm³ 的個體，由動物實驗倫理的觀點，進行安樂死。

【0123】抗體-藥物結合物(1)(藥物對抗體比率：7.6)係藉由專用溶媒(10 mM 組胺酸，10%繭糖，0.02%聚山梨醇酯 20，pH 5.5)進行稀釋而使用。抗 PD-1 抗體(選殖株 RMP1-14)係購自 Bio X Cell 公司，以 DPBS(SIGMA-ALDRICH 公司)稀釋來使用。投予之際，將 10 mL/kg 之用量進行尾靜脈內投予。

【0124】使用對購自美國菌種保存中心(American Type Culture Collection)公司的小鼠大腸癌細胞株 CT26.WT(CRL2638)使用反轉錄病毒載體而導入人類 HER2 基因而成的 CT26.WT-hHER2 細胞。此細胞係於細胞膜上表現人類 HER2 蛋白。將 CT26.WT-hHER2 細胞懸浮於生理食鹽水，將 5.0×10^6 個細胞皮下移植至 BALB/c 小鼠之右腋窩部，6 日後，實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量於第 0 日及第 7 日進行共計 2 次尾靜脈內投予。抗 PD-1 抗體係以 2.5 mg/kg 之用量，於第 0、3、7、10 及 14 日進行共計 5 次尾靜脈內投予。又設定抗體-藥物結合物(1)與抗 PD-1 抗體之併用投予組、及作為對照組之投予抗體-藥物結合物(1)的專用溶媒的組。各組的小鼠隻數設為 6 隻，至第 43 日為止測定腫瘤體積。

【0125】將結果示於圖 3。記載將腫瘤體積超過 3000mm^3 的時點設為終點時之卡本-麥爾(Kaplan-Meier)曲線。縱軸表示生存率(%), 橫軸表示自初次投予日起之日數。對照組係自第 17 日減少數量，至第 24 日為止全部例成為安樂死的對象。相對於此，抗體-藥物結合物(1)

組係自第 28 日減少數量，至第 43 日為止有 3 例生存。抗 PD-1 抗體組係自第 21 日減少數量，至第 43 日為止有 2 例生存。再者，此等 2 劑之併用組係至第 43 日為止全例為生存。又於此試驗的全部組別，未觀察到小鼠之體重減少。由以上而確認因兩藥劑之單劑投予所致的抗腫瘤效果，且確認藉由 2 劑之併用，其效果係飛躍性地增強。

【0126】[評價例 2：延長壽命試驗]

與評價例 1 同樣地實施試驗。此外，抗 PD-1 抗體係以 5 mg/kg 之用量，於第 0、3、7 及 10 日進行共計 4 次尾靜脈內投予，各組之小鼠隻數為 20 隻，至第 38 日為止測定腫瘤體積。使用卡本-麥爾法・對數秩檢定(多組之比較)來實施對照組與抗體-藥物結合物(1)組及抗 PD-1 抗體組的藥效比較、抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-1 抗體組與兩劑併用組之藥效比較。將推定腫瘤體積超過 3000mm^3 之日(進行安樂死之日)設為事件發生日(死亡日)。多重性調整完畢的 P 值以小數點後 4 位記載，以 $P<0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0127】將結果示於圖 4。與對照組比較，抗體-藥物結合物(1)組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0001$)。又，與對照組比較，抗 PD-1 抗體組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0010$)。再者，與抗體-藥物結合物(1)組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0006$)。又，與抗 PD-1 抗體組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P<0.0001$)。

【0128】[評價例 3：再移植試驗]

與評價例 1 同樣地，對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠，投予抗體-藥物結合物(1)。此外，移植後第 5 日實施隨機分組。挑選此等小鼠中腫瘤完全消失的小鼠(以下，稱為「抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠」)。又，使用無處置之小鼠作為對照組(以下，稱為「對照組小鼠」)。

【0129】其次，於抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠、及對照組小鼠各自之左腋窩部，將 5.0×10^6 個細胞之 CT26.WT-hHER2 細胞、或 CT26.WT-mock 細胞進行皮下移植(再移植，第 0 日)，至第 17 日為止測定腫瘤體積。又，各組之小鼠隻數設為 9 隻。

【0130】將結果示於圖 5。於縱軸表示腫瘤體積(mm^3)，橫軸表示自再移植後的日數。於對照組小鼠再移植 CT26.WT-hHER2 細胞、或 CT26.WT-mock 細胞的情形，觀察到各自腫瘤的增殖。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠再移植 CT26.WT-hHER2 細胞、或 CT26.WT-mock 細胞的情形，任一者皆未觀察到腫瘤的增殖，可認為被排斥。由以上而確認藉由抗體-藥物結合物(1)投予，形成抗腫瘤的免疫記憶。

【0131】[評價例 4：ELISPOT 解析]

使用鼠 IFN γ 單色酵素性 ELISPOT 試驗(Murine IFN γ Single-Color Enzymatic ELISPOT Assay)來實施。自評價例 3 所使用的小鼠摘出脾臟，將脾臟細胞使用 CTL 試驗培養基(CTL test medium)而調製成 1.0×10^6 個細胞/mL。

又，將 CT26.WT-hHER2 細胞、及 CT26.WT-mock 細胞各自以 $10\mu\text{g/mL}$ 之絲裂黴素 C 處理 2 小時，洗淨後，將細胞回收，使用 CTL 試驗培養基而調製成 1.0×10^6 個細胞/mL，作為抗原。將脾臟細胞與抗原各以 $100\mu\text{L/孔}$ ，添加於抗 $\text{IFN}\gamma$ 抗體塗布完畢的 PVDF-膜盤，於 24 小時、 37°C 共培養後，測定產生 $\text{IFN}\gamma$ 的脾臟細胞數。對照組與抗體-藥物結合物(1)組之比較，以威爾卡森秩和檢定 (Wilcoxon rank sum test) 進行，P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P<0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0132】將結果示於圖 6 至 9。再移植 CT26.WT-hHER2 細胞的抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠之脾臟細胞，與對照組小鼠之脾臟細胞比較，藉由源自 CT26.WT-hHER2 細胞的抗原，而確認顯著較多之產生 $\text{IFN}\gamma$ 的脾臟細胞數 ($P=0.0012$ ，圖 6)。又，藉由源自 CT26.WT-mock 細胞的抗原，亦確認顯著較多之產生 $\text{IFN}\gamma$ 的脾臟細胞數 ($P=0.0008$ ，圖 7)。

【0133】再者，即使於再移植 CT26.WT-mock 細胞的情形，抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠之脾臟細胞與對照組小鼠之脾臟細胞比較，藉由源自 CT26.WT-hHER2 細胞的抗原，亦確認顯著較多之產生 $\text{IFN}\gamma$ 的脾臟細胞數 ($P=0.0116$ ，圖 8)。又，藉由源自 CT26.WT-mock 細胞的抗原，亦確認顯著較多之產生 $\text{IFN}\gamma$ 的脾臟細胞數 ($P=0.0052$ ，圖 9)。

【0134】由以上之結果暗示：於抗體-藥物結合物(1)處置治癒小鼠中，辨識源自人類 HER2 以外之 CT26.WT 細胞的抗原的 T 細胞被誘導。

【0135】由評價例 3 及 4 之結果顯示：抗體-藥物結合物(1)具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。又，其作用被認為不僅對表現 HER2 的腫瘤，亦對未表現 HER2 的來源相同的腫瘤有作用。

【0136】因此，本發明所使用的抗體-藥物結合物係顯示不僅對表現相對於該抗體-藥物結合物中的抗體之抗原的腫瘤具有促進免疫記憶形成的作用，對同一個體內之未表現相對於該抗體-藥物結合物中的抗體之抗原的腫瘤亦具有促進免疫記憶形成的作用。

【0137】[評價例 5：活體外對樹狀細胞的作用評價]

將 BALB/c 小鼠安樂死後，自大腿骨分取骨髓細胞，以含有 10% FBS、55 μ M 2-巰基乙醇、100 U/mL 青黴素、100 U/mL 鏈黴素、1 mM 丙酮酸鈉、1×非必需胺基酸、2mM L-麩醯胺酸、10 ng/mL 小鼠 GM-CSF 的 RPMI 1640 培養基培養 11 日，誘導源自骨髓的樹狀細胞。於經誘導的樹狀細胞之培養液中，以 0.0625 μ M、0.125 μ M、0.25 μ M、0.5 μ M、1 μ M 添加化合物(A)。又，添加與化合物(A)同量的 DMSO 作為對照組。24 小時後，使用經 Pacific Blue 標示的抗小鼠 CD45 抗體(103126, BioLegend)、經 PE 標示的抗小鼠 CD86(B7-2)(553692, Becton Dickinson)、經 APC 標示的抗小鼠 CD11c(550261, Becton Dickinson)、經 FITC 標示的抗小鼠 MHC 第二型(I-A/I-E)(11-5321-85, Thermo Fisher Scientific)進行染色，以 FACS Canto II 實施解析。此外，死細胞係以購自 Thermo Fisher Scientific 公司的 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit 進行染色，自解析加以排除。

【0138】對於 CD11c 陽性細胞，以流動式細胞測量術測定 CD86 及 MHC 第二型之表現量的結果係示於圖 10 及圖 11。與為對照組的 DMSO 比較，確認藉由化合物(A)之處置，而為樹狀細胞之成熟・活化標記的 CD86 及 MHC 第二型的表現量皆增加。

【0139】由評價例 5 之結果顯示：化合物(A)具有活化樹狀細胞的作用。

【0140】[評價例 6：腫瘤內樹狀細胞解析]

與評價例 1 同樣地，將 CT26.WT-hHER2 移植至小鼠後，8 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量於第 0 日進行尾靜脈內投予。將投予抗體-藥物結合物(1)之專用溶媒的組設定為對照組。各組之小鼠隻數設為 7 隻，於第 8 日將小鼠安樂死後，摘出腫瘤。使用自 Miltenyi Biotec 公司購入的腫瘤分解套組-小鼠(Tumor Dissociation Kit, mouse)，自腫瘤調製單細胞懸浮液，與評價例 5 同樣地進行染色、解析。對照組與抗體-藥物結合物(1)組之比較係以司徒頓 t(Student's t)檢定進行，P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0141】將結果示於圖 12 至 14。

【0142】腫瘤內之在 CD45 陽性細胞(淋巴球細胞)中所占的 CD11c、MHC 第二型、CD45 陽性細胞(樹狀細胞，DC)，確認藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著的增加(圖 12)。

【0143】又，表現 CD86(活化標記)的樹狀細胞，確認藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著的增加(圖 13)。

【0144】再者，以 MFI(平均螢光強度(mean fluorescence intensity))測定的樹狀細胞上之 CD86 的表現量，亦確認藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著地增加(圖 14)。

【0145】由以上之結果確認：藉由對荷瘤小鼠投予抗體-藥物結合物(1)，而樹狀細胞在腫瘤內淋巴球中所占的數量之增加、在腫瘤內樹狀細胞中所占的 CD86 陽性細胞之增加、樹狀細胞上之 CD86 的表現量之增加。

【0146】此外，由評價例 5 之結果顯示：為自抗體-藥物結合物(1)游離的藥物的化合物(A)本身具有活化樹狀細胞的作用。化合物(A)所具有的「活化樹狀細胞的作用」係與本發明所使用的抗體-藥物結合物所具有的「活化樹狀細胞的作用」為共通的作用。又，化合物(A)係於本發明所使用的抗體-藥物結合物移行至癌細胞後，由本發明所使用的抗體-藥物結合物所生成的化合物。因此，即使係抗體部分為抗 HER2 抗體以外之抗體-藥物結合物，亦認為具有同樣的作用。

【0147】[評價例 7：腫瘤內癌細胞解析]

與評價例 6 同樣地調製細胞懸浮液後，以經 PE 標示的抗人類 Her2/neu(340552, Becton Dickinson)、經 APC 標示的抗小鼠 CD274(B7-H1, PD-L1)(124312, BioLegend)、經 FITC 標示的抗小鼠 H-2Dd(110606, BioLegend)實施染色，以流動式細胞測量術測定癌細胞

上之 MHC 第一型之表現量及 PD-L1 之表現量。此外，死細胞係以購自 Thermo Fisher Scientific 公司的 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit 染色，自解析加以排除。對照組與抗體-藥物結合物(1)組之比較，係以司徒頓 t 檢定進行，P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定) 為顯著。

【0148】將結果示於圖 15 及 16。

【0149】確認癌細胞(人類 HER2 陽性細胞)上之 MHC 第一型之表現量係藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著地增加(圖 15)。MHC 第一型係 T 細胞辨識癌細胞之際必要的分子。因此，暗示抗體-藥物結合物(1)係藉由促進癌細胞上之 MHC 第一型之表現量的增加，而將抗腫瘤免疫加以活化。

【0150】又，癌細胞上之 PD-L1 之表現量亦被確認藉由抗體-藥物結合物(1)而顯著地增加(圖 16)。已知 PD-L1 係對 T 細胞上之 PD-1 作用，而使免疫抑制性之訊息進入。因此，暗示抗體-藥物結合物(1)係藉由促進癌細胞上之 PD-L1 表現量的增加，而抑制抗腫瘤免疫，認為藉由與 PD-1 抗體併用，而其抑制性訊息被解除，顯示更強的抗腫瘤效果。

【0151】[評價例 8：活體外癌細胞解析]

於 CT26.WT-hHER2 細胞之培養液，以 $0.0625 \mu\text{M}$ 、 $0.125 \mu\text{M}$ 、 $0.25 \mu\text{M}$ 、 $0.5 \mu\text{M}$ 、 $1 \mu\text{M}$ 添加化合物(A)。又，以與化合物(A)為同量而添加 DMSO 作為對照組。24 小時後，以經 PE 標示的抗人類 Her2/neu(340552, Becton

Dickinson)、經 FITC 標示的抗小鼠 H-2Dd(110606, BioLegend)實施染色,以流動式細胞測量術測定癌細胞上之 MHC 第一型之表現量。此外,死細胞係以購自 Thermo Fisher Scientific 公司的 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit 染色,自解析加以排除。算出 MHC 第一型之平均螢光強度(MFI),將自經染色的細胞之 MFI 減去經同型對照(Isotype control)處理的細胞之 MFI 的值作為經調整的 MFI。對照組與化合物(A)組之比較,以鄧奈特氏檢定(Dunnett's test)進行,P 值係以小數點後 4 位記載,以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0152】將結果示於圖 17。

【0153】確認 CT26.WT-hHER2 細胞上之 MHC 第一型之表現量藉由化合物(A)而顯著地增加(圖 17)。因此,暗示化合物(A)係藉由促進癌細胞上之 MHC 第一型之表現量增加,而將抗腫瘤免疫加以活化。

【0154】[評價例 9: 使用裸鼠的抗腫瘤試驗]

小鼠: 將 6 週齡之雌性 BALB/c-nu 小鼠(CAnN.Cg-Foxn1[nu]/CrlCrlj[Foxn1nu/Foxn1nu])(Charles River Japan 公司)供予實驗。

【0155】測定、計算式: 以電子式數位卡尺(electronic digital caliper)(CD15-CX, MITUTOYO 股份有限公司),一週二次,測定腫瘤之長徑及短徑,並計算腫瘤體積(mm^3)。計算式係如下所示。

$$\text{腫瘤體積}(\text{mm}^3) = 0.5 \times \text{長徑}(\text{mm}) \times [\text{短徑}(\text{mm})]^2$$

【0156】對於腫瘤體積超過 3000 mm^3 的個體，由動物實驗倫理的觀點，進行安樂死。

【0157】抗體-藥物結合物(1)係以 10 mL/kg 之用量進行尾靜脈內投予。

【0158】將 CT26.WT-hHER2 細胞懸浮於生理食鹽水，將 5.0×10^6 個細胞皮下移植至 BALB/c-nu 小鼠之右腋窩部，3 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量於第 0 及 7 日進行共計 2 次尾靜脈內投予。設定投予抗體-藥物結合物(1)之溶媒的組作為對照組。各組之小鼠隻數設為 12 隻，至第 13 日為止測定腫瘤體積。

【0159】將結果示於圖 18。縱軸表示腫瘤體積(mm^3)，橫軸表示自初次投予日起之日數。於 BALB/c 小鼠觀察到的因抗體-藥物結合物(1)投予所致的抗腫瘤效果於 BALB/c-nu 未被觀察到。於 BALB/c-nu，由於 T 細胞及 B 細胞之數目減少，其機能亦受損，而認為此等細胞於抗體-藥物結合物(1)之抗腫瘤效果擔任重要的任務。

【0160】[評價例 10：抗腫瘤試驗]

針對抗體-藥物結合物(1)投予組、對照抗體-藥物結合物投予組、及對照組，藉由與評價例 1 相同之方法，測定皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中的腫瘤體積變遷。

【0161】使用與源自小鼠、人類的分子以外結合的人類 IgG1 抗體之對照抗體-藥物結合物(藥物對抗體比率：7.8)係藉由專用溶媒進行稀釋來使用。又，分組係於移

植 5 日後實施(第 0 日)。對照抗體-藥物結合物及抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量，於第 0 及 7 日進行共計 2 次尾靜脈內投予。各組之小鼠隻數設為 10 隻，至第 10 日為止測定腫瘤體積。對照抗體-藥物結合物組與抗體-藥物結合物(1)組之藥效的比較係使用威爾卡森秩和檢定來實施。P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0162】將結果示於圖 19。縱軸表示腫瘤體積(mm^3)，橫軸表示自初次投予日起之日數。於第 10 日之時點，與對照抗體-藥物結合物組比較，抗體-藥物結合物(1)組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P = 0.0003$)。由以上而確認抗體-藥物結合物(1)之抗腫瘤效果係目標依賴性的。

【0163】[評價例 11：抗腫瘤試驗]

針對抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-1 抗體(選殖株 RMP1-14)各自之單劑投予組與併用組，藉由與評價例 1 同樣的方法，測定皮下移植 EMT6-hHER2 細胞的小鼠中的腫瘤體積變遷。此外，EMT6-hHER2 細胞係藉由對購自美國菌種保存中心公司的小鼠乳癌細胞株 EMT6(CRL-2755)使用反轉錄病毒載體來導入人類 HER2 基因而作成。此細胞係於細胞膜上表現人類 HER2 蛋白。將 EMT6-hHER2 細胞懸浮於生理食鹽水，將 1.0×10^6 個細胞皮下移植至 5 週齡之 BALB/c 小鼠之右腋窩部，移植 4 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量於第 0 日進行 1 次尾靜脈內投予。抗 PD-1 抗體(選殖株 RMP1-14)係以 D-PBS(-)(WAKO)調

製，以 5.0 mg/kg 之用量於第 0、3、7 及 10 進行共計 4 次尾靜脈內投予。又設定抗體-藥物結合物(1)與抗 PD-1 抗體之併用投予組、及作為對照組的投予抗體-藥物結合物(1)之專用溶媒的組。各組之小鼠隻數設為 11 隻，至第 17 日為止測定腫瘤體積。對照組與抗體-藥物結合物(1)組及抗 PD-1 抗體組之藥效比較、抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-1 抗體組與兩劑併用組之藥效比較，係使用鄧奈特氏檢定(多組之比較)來實施。多重性調整完畢之 P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0164】將結果示於圖 20。縱軸表示腫瘤體積(mm^3)，橫軸表示自初次投予日起之日數。於第 17 日之時點，與對照組比較，抗體-藥物結合物(1)組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P < 0.0001$)。又，與對照組比較，抗 PD-1 抗體組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P < 0.0001$)。再者，與抗體-藥物結合物(1)組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P = 0.0136$)。又，與抗 PD-1 抗體組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P = 0.0372$)。又於此試驗的全部組別，未觀察到小鼠之體重減少。由以上而確認因兩藥劑之單劑投予所致的抗腫瘤效果，且確認藉由 2 劑之併用，其效果係飛躍性地增強。

【0165】[評價例 12：延長壽命試驗]

針對抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-L1 抗體各自之單劑投予組與併用組，以與評價例 1 同樣之方法，測定對於皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠的延長壽命效果。抗 PD-L1 抗體(選殖株 10F.9G2)係購自 Bio X Cell

公司，以 InVivoPure pH6.5 稀釋緩衝液(Bio X Cell 公司)進行稀釋而使用。移植 6 日後實施隨機分組(第 0 日)，抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量，於第 0 及 7 進行共計 2 次尾靜脈內投予。抗 PD-L1 抗體係以 5 mg/kg 之用量，於第 0 及 3 日進行共計 2 次尾靜脈內投予。又，設定抗體-藥物結合物(1)與抗 PD-L1 抗體之併用投予組、及作為對照組之投予抗體-藥物結合物(1)之專用溶媒的組。各組之小鼠隻數係設為 15 隻，至第 38 日為止測定腫瘤體積。將推定腫瘤體積超過 3000 mm³ 之日(安樂死之日)設為事件發生日(死亡日)，使用卡本-麥爾法・對數秩檢定(Log-rank test)(多組之比較)來實施對照組與抗體-藥物結合物(1)組及抗 PD-L1 抗體組之生存時間的比較、抗體-藥物結合物(1)組及抗 PD-L1 抗體組與兩劑併用組之生存時間的比較。多重性調整完畢之 P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0166】將結果示於圖 21。與對照組比較，抗體-藥物結合物(1)組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0069$)。又，與對照組比較，抗 PD-L1 抗體組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0037$)。再者，與抗體-藥物結合物(1)組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0059$)。又，與抗 PD-L1 抗體組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0091$)。又，於此試驗的全部組別，未觀察到小鼠之體重減少。由以上而確認因兩藥劑之單劑投予所致的抗腫瘤效果，且確認藉由 2 劑之併用，其效果係飛躍性地增強。

【0167】[評價例 13：延長壽命試驗]

以與評價例 11 同樣之方法，將 EMT6-hHER2 細胞皮下移植於小鼠，針對抗體-藥物結合物(1)及抗 PD-L1 抗體各自之單劑投予組與併用組，與評價例 12 同樣地測定延長壽命效果。移植 5 日後實施隨機分組(第 0 日)，抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量，於第 0 日進行 1 次尾靜脈內投予。抗 PD-L1 抗體係以 5 mg/kg 之用量，於第 0 及 3 日進行共計 2 次尾靜脈內投予。又，設定抗體-藥物結合物(1)與抗 PD-L1 抗體之併用投予組、及作為對照組之投予抗體-藥物結合物(1)之專用溶媒的組。各組之小鼠隻數設為 6 隻，至第 60 日為止測定腫瘤體積。使用卡本-麥爾法・對數秩檢定(多組之比較)來實施對照組與抗體-藥物結合物(1)組及抗 PD-L1 抗體組之生存時間的比較、抗體-藥物結合物(1)組及抗 PD-L1 抗體組與兩劑併用組之生存時間的比較。多重性調整完畢之 P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0168】將結果示於圖 22。與對照組比較，抗體-藥物結合物(1)組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0006$)。又，與對照組比較，抗 PD-L1 抗體組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0227$)。再者，與抗體-藥物結合物(1)組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0039$)。又，於此試驗的全部組別，未觀察到小鼠之體重減少。由以上而確認因兩藥劑之單劑投予所致的抗腫瘤效果，且確認藉由 2 劑之併用，其效果係飛躍性地增強。

【0169】[評價例 14：活體內 CD4/8 消耗(depletion)試驗]

針對抗體-藥物結合物(1)及抗 CD4 抗體各自之單劑投予組與併用組、以及抗體-藥物結合物(1)及抗 CD8 抗體各自之單劑投予組與併用組，以與評價例 1 同樣之方法，測定皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠中的腫瘤體積變遷。抗體-藥物結合物(1)係調製為 10 mg/kg，為消耗抗體的抗 CD4 抗體(Bio X Cell 公司，選殖株 GK1.5)及抗 CD8 抗體(Bio X Cell 公司，選殖株 53.6.7)係於即將投予之前使用 D-PBS(-)而調製為 1 mg/mL，各自對小鼠以 200 μ g/隻，於第 0 及 7 日進行尾靜脈內投予。又設定投予抗體-藥物結合物(1)之專用溶媒的組作為對照組。此外，分組係於移植後第 5 日(第 0 日)實施，至第 11 日為止測定腫瘤體積。

【0170】將結果示於圖 23 及 24。第 11 日的抗體-藥物結合物(1)組之腫瘤體積為 651 mm^3 ，抗體-藥物結合物(1)與抗 CD4 抗體併用組為 561 mm^3 ，認為 CD4 陽性細胞對抗體-藥物結合物(1)之抗腫瘤效果並無貢獻(圖 23)。第 11 日的抗體-藥物結合物(1)組之腫瘤體積為 651 mm^3 ，抗體-藥物結合物(1)與抗 CD8 抗體併用組為 2247 mm^3 ，認為 CD8 陽性細胞對抗體-藥物結合物(1)之抗腫瘤效果有貢獻(圖 24)。此外，關於抗 CD4 抗體組、抗 CD8 抗體組，一部分個體因腫瘤體積超過 3000 mm^3 ，而於試驗途中實施安樂死。因此，腫瘤的增殖曲線於實施安樂死的時點被中斷。於使用評價例 9 中的免疫不全裸鼠的

腫瘤模式，顯示抗體-藥物結合物(1)之藥效的一部分有 T 細胞或 B 細胞參與，再者，基於此次的結果，暗示 CD8 陽性 T 細胞對抗體-藥物結合物(1)之抗腫瘤效果有貢獻。

【0171】[評價例 15：腫瘤內 T 細胞解析]

對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠投予抗體-藥物結合物(1)的情形中之 CD8 陽性 T 細胞在腫瘤內活細胞中所占的比率、顆粒酶 B 陽性細胞在腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞中所占的比率、顆粒酶 B 陽性之 CD8 陽性 T 細胞在腫瘤內活細胞中所占的比率、及 CD4 陽性 T 細胞在腫瘤內活細胞中所占的比率，係以流動式細胞測量術測定。以與評價例 6 同樣的方法調製細胞懸浮液後，以經 Pacific Blue 標示的抗小鼠 CD45 抗體(103126，BioLegend)、經 PE 標示的抗小鼠 CD3e 抗體(553064，Becton Dickinson)、經 PerCP/Cy5.5 標示的抗小鼠 CD4 抗體(100434，BioLegend)、經 PE-Cy 7 標示的抗小鼠 CD8a 抗體(552877，Becton Dickinson)、經 Alexa FluorR 647 標示的抗人類/小鼠顆粒酶 B 抗體(515405，BioLegend)實施染色，以流動式細胞測量術測定。此外，死細胞係以購自 Thermo Fisher Scientific 公司的 LIVE/DEAD Fixable Near-IR Dead Cell Stain Kit 染色，自解析加以排除。對照組與抗體-藥物結合物(1)組之比較，以司徒頓 t 檢定進行，P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0172】將結果示於圖 25 至 28。確認 CD45、CD3、CD8 陽性細胞(CD8 陽性 T 細胞)在活細胞中所占的比率

係藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著地增加(圖 25)。顆粒酶 B 陽性細胞在 CD8 陽性 T 細胞中所占的比率係藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著地增加(圖 26)。確認顆粒酶 B 陽性之 CD8 陽性 T 細胞在活細胞中所占的比率係藉由抗體-藥物結合物(1)投予而顯著地增加(圖 27)。CD45、CD3、CD4 陽性細胞(CD4 陽性 T 細胞)在活細胞中所占的比率，藉由抗體-藥物結合物(1)投予雖有增加傾向，但其差並不顯著(圖 28)。

【0173】因此，暗示抗體-藥物結合物(1)藉由使腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加、又促進其活化，而將抗腫瘤免疫加以活化。

【0174】[評價例 16：CD8 IHC 解析]

對皮下移植 CT26.WT-hHER2 細胞的小鼠投予抗體-藥物結合物(1)的情形中的腫瘤內之每單位面積的 CD8 陽性細胞數，係以 IHC 測定。以與評價例 6 同樣之方法，投予對照組及抗體-藥物結合物(1)，投予 8 日後，將小鼠安樂死。此外，各組之小鼠隻數設為 5 隻，摘出為其中中央值的 3 隻的腫瘤，浸潤於 4%聚甲醛(paraformaldehyde)・磷酸緩衝液，製作石蠟塊(paraffin block)。以抗 CD8 抗體(選殖株：4SM16)染色，使用 NanoZoomer 2.0-HT(Hamamatsu Photonics)讀取標本圖像，以圖像解析軟體 Tissue Studio3.0(Definiens)，將組織全區域作為對象，實施解析。

【0175】將結果示於圖 29 及 30。確認藉由抗體-藥物結合物(1)，而腫瘤內之每單位面積的 CD8 陽性細胞數有增加的傾向。

【0176】[評價例 17：活體外癌細胞解析]

測定將癌細胞以各種化合物處置的情形中的 MHC 第一型之表現量。以與評價例 8 同樣的方法，以 20 nM、100 nM、500 nM 添加化合物(A)、DM1-SMe、DM4-SMe(J. Med. Chem. (2014), 57, 16, 6949-6964) 及 MMAE(Molecular Cancer Therapeutics (2011), 10, 9, 1728-1739)，並以流動式細胞測量術測定癌細胞上之 MHC 第一型的表現量。此外，實驗係以三重複實施。對照組與各濃度之藥劑組的比較係以鄧奈特氏檢定進行，P 值係以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定) 為顯著 (***)： $P < 0.001$ ，**： $P < 0.01$)。

【0177】將結果示於圖 31。檢討的濃度(20 nM、100 nM、500 nM)之中，確認評價的藥劑全部與對照組相比，係顯著地使 CT26.WT-hHER2 細胞上之 MHC 第一型表現上升。確認其中尤以化合物(A)顯示 CT26.WT-hHER2 細胞上之最大 MHC 第一型表現上升作用。

【0178】[評價例 18：抗腫瘤試驗]

針對抗體-藥物結合物(1)及抗 CTLA-4 抗體各自之單劑投予組與併用組，以與評價例 11 同樣之方法，測定皮下移植 EMT6-hHER2 細胞的小鼠中的腫瘤體積變遷。抗 CTLA-4 抗體(選殖株 9H10)係購自 Bio X Cell 公司，以 D-PBS(-)稀釋來使用。此外，分組係於移植後第 5 日實施(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)係以 10 mg/kg 之用量於第 0 日進行 1 次尾靜脈內投予。抗 CTLA-4 抗體係以 5.0 mg/kg 之用量於第 0、3 及 7 日進行共計 3 次尾靜

脈內投予。又設定抗體-藥物結合物(1)與抗 CTLA-4 抗體之併用投予組、及作為對照組之投予抗體-藥物結合物(1)之專用溶媒的組。各組之小鼠隻數設為 10 隻，至第 14 日為止測定腫瘤體積。使用鄧奈特氏檢定(多組之比較)來實施對照組與抗體-藥物結合物(1)組及抗 CTLA-4 抗體組之藥效比較、抗體-藥物結合物(1)及抗 CTLA-4 抗體組與兩劑併用組之藥效比較。多重性調整完畢之 P 值以小數點後 4 位記載，以 $P < 0.05$ (雙側檢定)為顯著。

【0179】將結果示於圖 32。縱軸表示腫瘤體積(mm^3)，橫軸表示自初次投予日起之日數。於第 14 日之時點，與對照組比較，抗體-藥物結合物(1)組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0011$)。又，與對照組比較，抗 CTLA-4 抗體群顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0006$)。再者，與抗體-藥物結合物(1)組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0115$)。又，與抗 CTLA-4 抗體組比較，併用組顯示顯著優異的抗腫瘤效果($P=0.0309$)。由以上而確認因兩藥劑之單劑投予所致的抗腫瘤效果，且確認藉由 2 劑之併用，其效果係飛躍性地增強。

【0180】由以上之實驗結果發現：與本發明有關的抗體-藥物結合物，藉由與免疫檢查點抑制劑組合而投予，顯示飛躍性優異的抗腫瘤效果。又，與本發明有關的抗體-藥物結合物係顯示具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。因此，可提供抗腫瘤效果及安全性面為優異的醫藥組成物及治療方法。

【 0181】 [序列表非關鍵詞文字]

序列識別號 1: 人源化抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列

序列識別號 2: 人源化抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列

【符號說明】

無。

序列表

- <110> 第一三共股份有限公司
- <120> 抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑之組合
- <130> FP1725
- <150> JP2016-240442
- <151> 2016-12-12
- <150> JP2017-097067
- <151> 2017-05-16
- <150> JP2017-183149
- <151> 2017-09-25
- <160> 2
- <170> PatentIn 版本 3.5
- <210> 1
- <211> 450
- <212> PRT
- <213> 人工序列
- <220>
- <223> 人源化抗-HER2 抗體之重鏈

<400> 1

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Tyr Pro Thr Asn Gly Tyr Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

- <210> 2
- <211> 214
- <212> PRT
- <213> 人工序列

- <220>
- <223> 人源化抗-HER2 抗體之輕鏈

<400> 2

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Asn Thr Ala
20 25 30

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

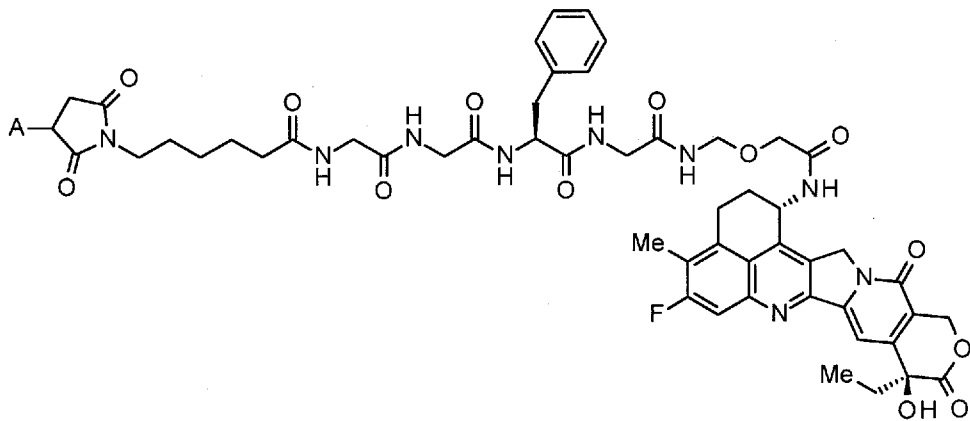
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合，其係特徵為將抗體-藥物結合物 (antibody-drug conjugate) 與免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitor) 組合而投予的醫藥組合，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子 (linker)



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)
與抗體藉由硫醚鍵而鍵結的抗體-藥物結合物；
其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體，且
免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或
抗 CTLA-4 抗體。

2. 如請求項 1 之醫藥組合，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

3. 如請求項 1 之醫藥組合，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 2 記載之胺基

酸序列所構成的輕鏈。

- 4.如請求項 1 之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。
- 5.如請求項 1 之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。
- 6.如請求項 1 之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。
- 7.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。
- 8.如請求項 7 之醫藥組合，其中該抗 PD-1 抗體為納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、或選殖株 RMP1-14。
- 9.如請求項 7 之醫藥組合，其中該抗 PD-1 抗體為納武單抗。
- 10.如請求項 7 之醫藥組合，其中該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。
- 11.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。
- 12.如請求項 11 之醫藥組合，其中該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗(atezolizumab)、度伐魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、或選殖株 10F.9G2。
- 13.如請求項 11 之醫藥組合，其中該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗。
- 14.如請求項 11 之醫藥組合，其中該抗 PD-L1 抗體為度伐魯單抗。

- 15.如請求項 11 之醫藥組合，其中該抗 PD-L1 抗體為阿維魯單抗。
- 16.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。
- 17.如請求項 16 之醫藥組合，其中該抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗(ipilimumab)、托美利姆單抗(tremelimumab)、或選殖株 9H10。
- 18.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係各自被含於相異的製劑中作為有效成分，而於同時或不同時間進行投予。
- 19.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑係被含於單一製劑中作為有效成分而進行投予。
- 20.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中該組合係用於癌症之治療。
- 21.如請求項 20 之醫藥組合，其中癌症為選自由下列組成的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌 (adenocarcinoma of the gastroesophageal junction)、胃腸基質腫瘤 (gastrointestinal stromal tumor)、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤 (plasmacytoma)、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經

鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤 (mesothelioma)、佩吉特氏病 (Paget's disease)、及肉瘤。

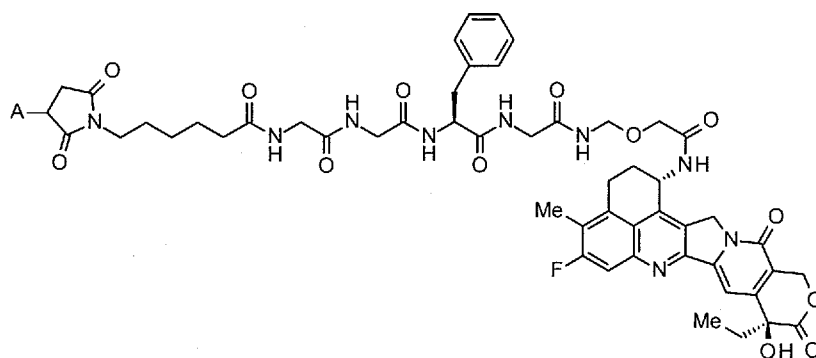
- 22.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為大腸癌。
- 23.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為乳癌。
- 24.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為肺癌。
- 25.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為尿道上皮癌。
- 26.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為膀胱癌。
- 27.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為胃癌。
- 28.如請求項 21 之醫藥組合，其中癌症為胃食道接合部腺癌。
- 29.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物具有將抗腫瘤免疫加以活化的作用。
- 30.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物具有選自由下列組成的群組中之至少一者之作用：
 - (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
 - (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。
- 31.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用。
- 32.如請求項 31 之醫藥組合，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。
- 33.如請求項 31 之醫藥組合，其中腫瘤細胞之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。
- 34.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中抗體-藥

物結合物具有選自由下列組成的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤中之樹狀細胞數之增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型(MHC class I)表現量增加的作用。

35.如請求項 1 至 6 中任一項之醫藥組合，其中免疫檢查點抑制劑將藉由抗體-藥物結合物促進癌細胞上之 PD-L1 表現量的增加所產生的免疫抑制性訊息加以解除，藉此該抗體-藥物結合物顯示更強的抗腫瘤效果。

36.一種醫藥組成物於製造醫藥之用途，該醫藥係用於治療通過抗腫瘤免疫活化作用而可被改善的疾病，其中該醫藥組成物含有：下式所示的藥物連接子



(式中，A 表示與抗體的鍵結位置)

與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物；

其中抗體-藥物結合物具有促進抗腫瘤的免疫記憶形成的作用，且

抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體；

其中抗體-藥物結合物與免疫檢查點抑制劑組合而投予；

其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、或抗 CTLA-4 抗體。

37.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗體-藥物結合物具有選自由下列組成的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞增加的作用、及
- (2)活化腫瘤內 CD8 陽性 T 細胞的作用。

38.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中腫瘤表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

39.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中腫瘤細胞之一部分並未表現相對於抗體-藥物結合物中的抗體之抗原。

40.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗體-藥物結合物具有選自由下列組成的群組中之至少一者之作用：

- (1)促進腫瘤內之樹狀細胞數增加的作用、
- (2)活化樹狀細胞的作用、及
- (3)促進癌細胞上之 MHC 第一型表現量增加的作用。

41.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1 中胺基酸編號 1 至 449 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 2 中胺基酸編號 1 至 214 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

42.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗 HER2 抗體係包含下列重鏈及輕鏈而成的抗體：由序列識別號 1

記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 2 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈。

43.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 2 至 8 個的範圍。

44.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7 至 8 個的範圍。

45.如請求項 36 之醫藥組成物之用途，其中抗體-藥物結合物中每一抗體之藥物連接子的平均鍵結數為 7.5 至 8 個的範圍。

46.如請求項 36 至 45 中任一項之醫藥組成物之用途，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-1 抗體。

47.如請求項 46 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-1 抗體為納武單抗、派姆單抗、或選殖株 RMP1-14。

48.如請求項 46 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-1 抗體為納武單抗。

49.如請求項 46 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-1 抗體為派姆單抗。

50.如請求項 36 至 45 中任一項之醫藥組成物之用途，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 PD-L1 抗體。

51.如請求項 50 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-L1 抗體為阿特珠單抗、度伐魯單抗、阿維魯單抗、或選殖株 10F.9G2。

52.如請求項 50 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-L1

抗體為阿特珠單抗。

53.如請求項 50 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-L1 抗體為度伐魯單抗。

54.如請求項 50 之醫藥組成物之用途，其中該抗 PD-L1 抗體為阿維魯單抗。

55.如請求項 36 至 45 中任一項之醫藥組成物之用途，其中該免疫檢查點抑制劑為抗 CTLA-4 抗體。

56.如請求項 55 之醫藥組成物之用途，其中該抗 CTLA-4 抗體為伊匹單抗、托美利姆單抗、或選殖株 9H10。

57.如請求項 36 至 45 中任一項之醫藥組成物之用途，其中疾病為選自由下列所組成的群組中之至少一者：肺癌、尿道上皮癌、大腸癌、前列腺癌、卵巢癌、胰癌、乳癌、膀胱癌、胃癌、胃食道接合部腺癌、胃腸基質腫瘤、子宮頸癌、食道癌、鱗狀上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮內膜癌、子宮癌、唾液腺癌、腎臟癌、外陰部癌、甲狀腺癌、陰莖癌、白血病、惡性淋巴瘤、漿細胞瘤、骨髓瘤、神經上皮組織性腫瘤、神經鞘性腫瘤、頭頸部癌、皮膚癌、咽癌、膽囊癌、膽管癌、間皮瘤、佩吉特氏病、及肉瘤。

58.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中疾病為大腸癌。

59.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中疾病為乳癌。

60.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中癌症為肺癌。

61.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中癌症為尿道上皮癌。

62.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中癌症為膀胱癌。

63.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中癌症為胃癌。

64.如請求項 57 之醫藥組成物之用途，其中癌症為胃食道接合部腺癌。

圖式

序列識別號 1：人源化抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSV
KGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSV
FPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW
ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP
GK

圖 1

序列識別號 2：人源化抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSG
SRSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSG
TASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

圖 2

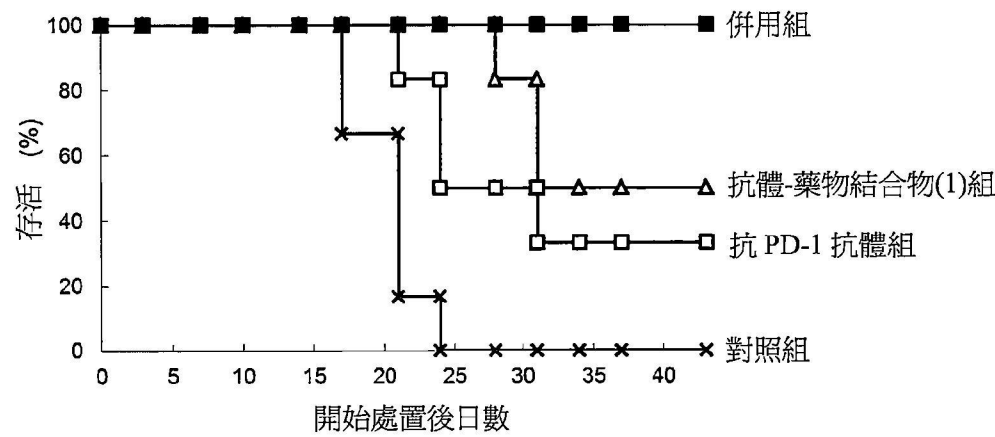


圖 3

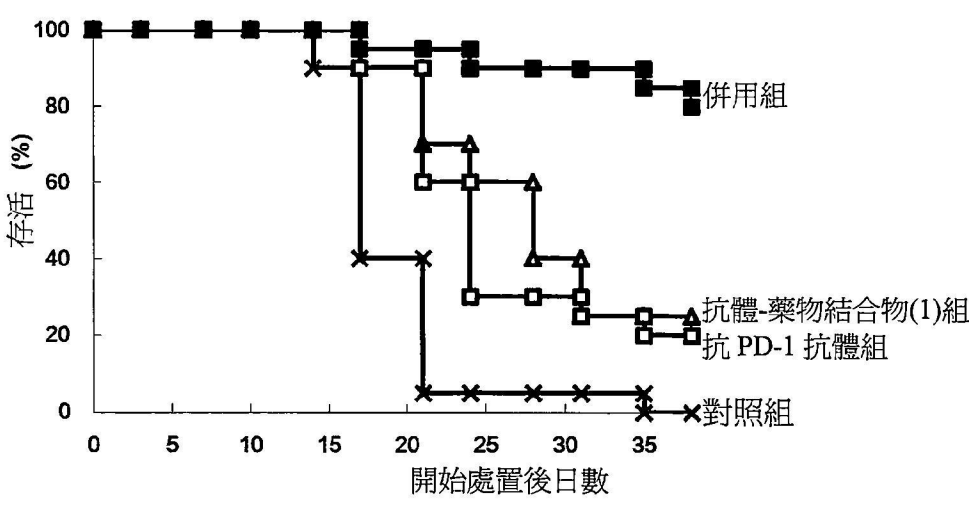


圖 4

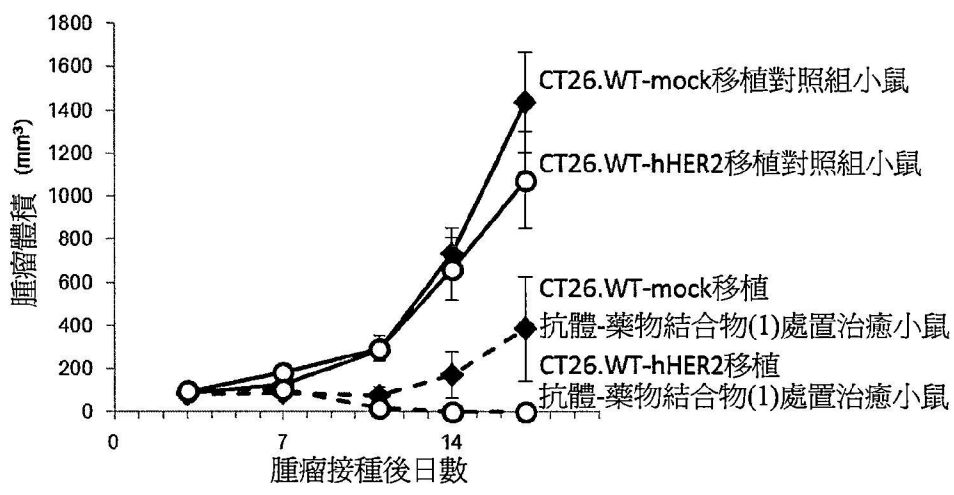


圖 5

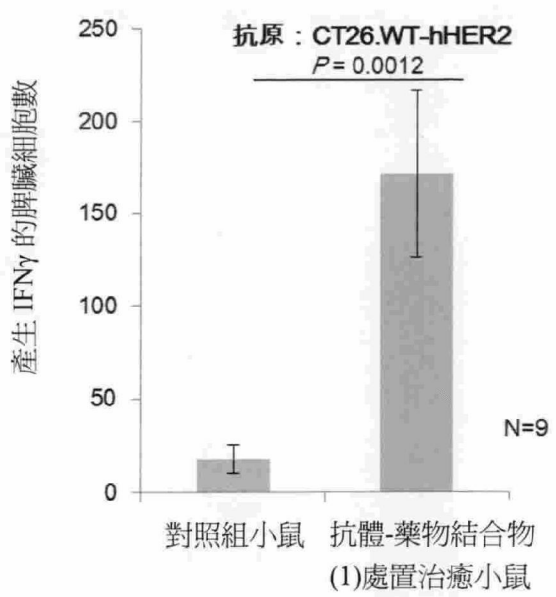


圖 6

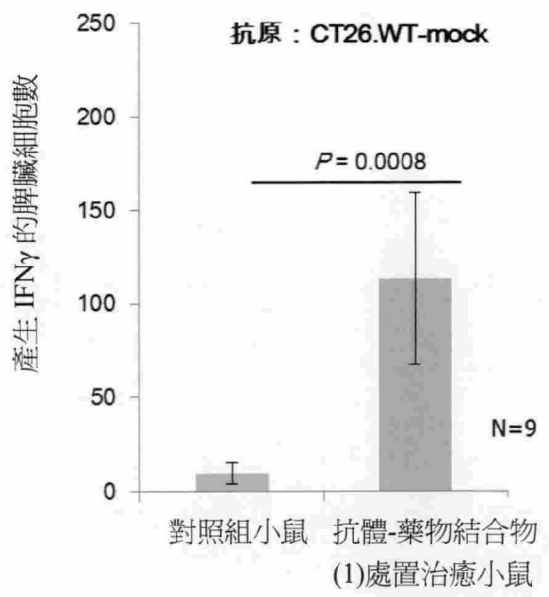


圖 7

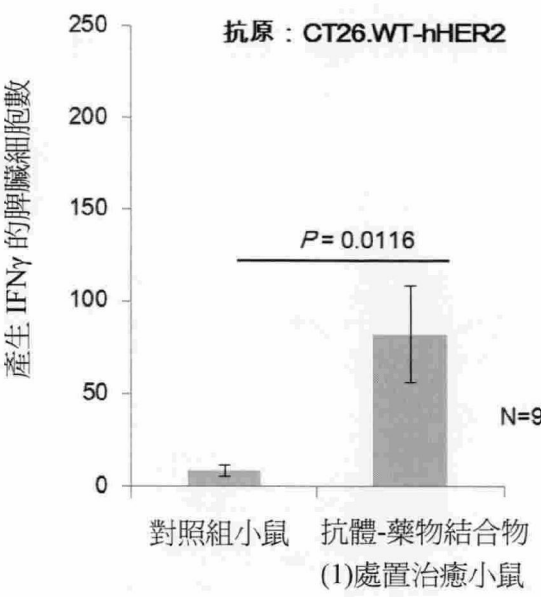


圖 8

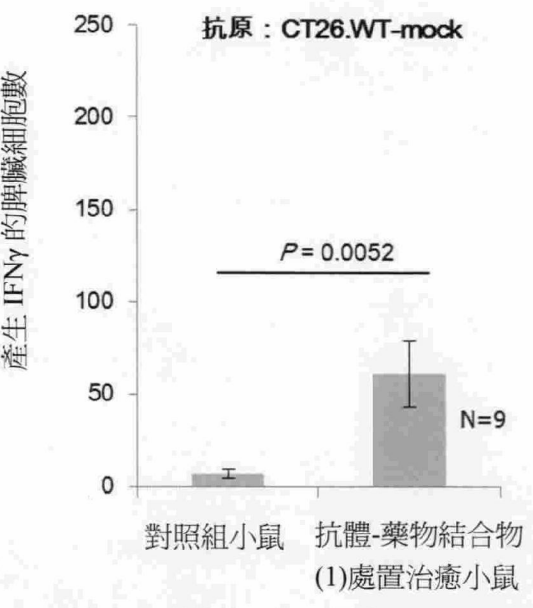


圖 9

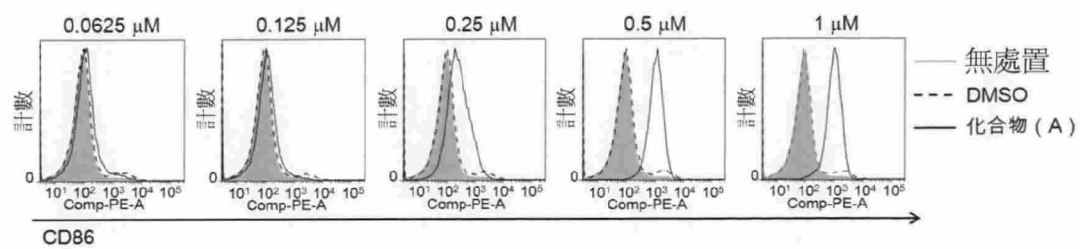


圖 10

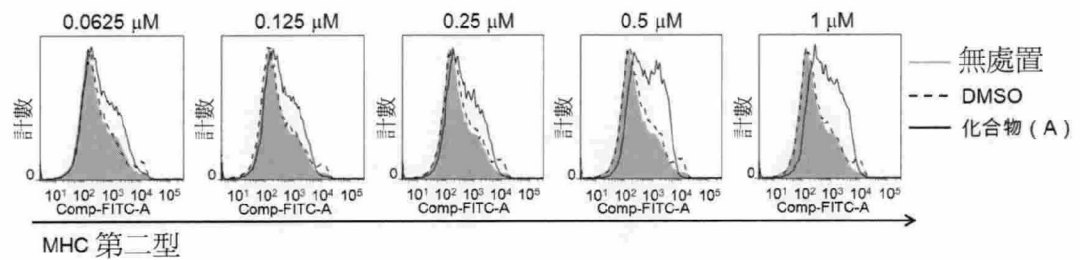


圖 11

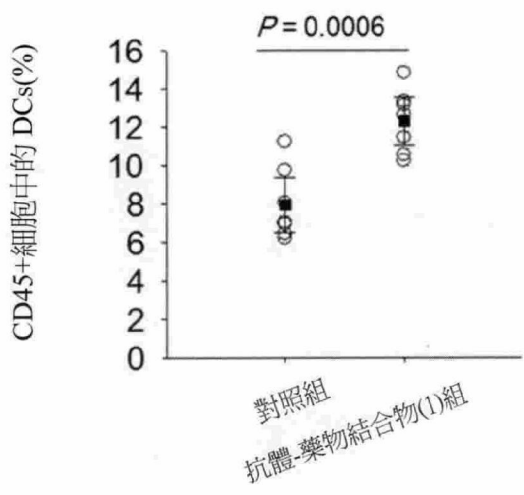


圖 12

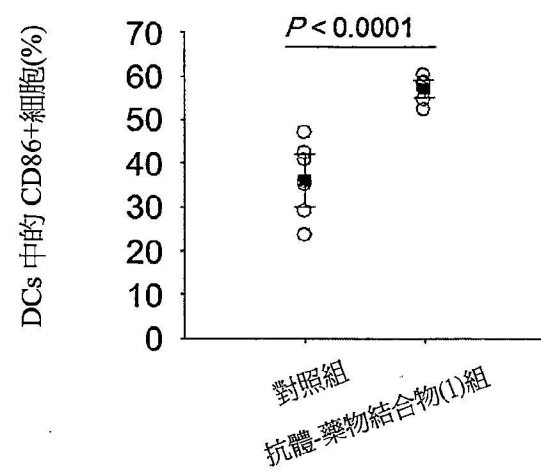


圖 13

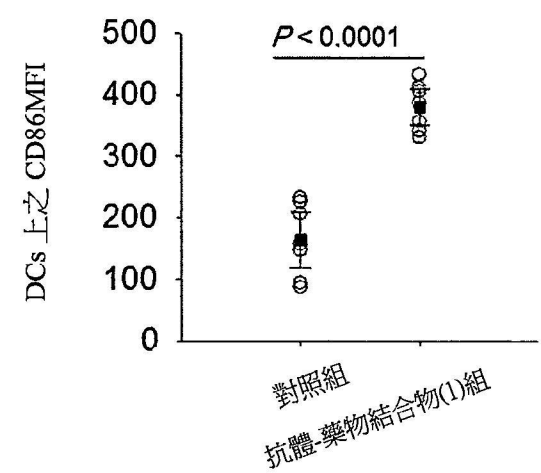


圖 14

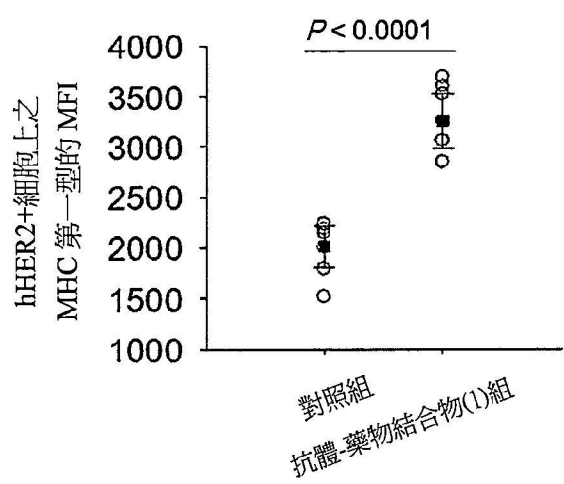


圖 15

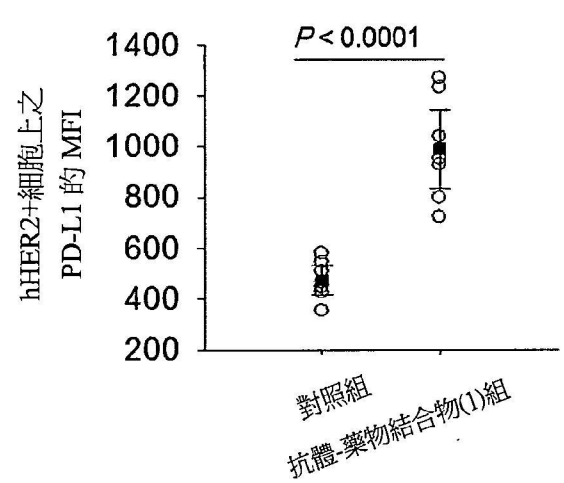


圖 16

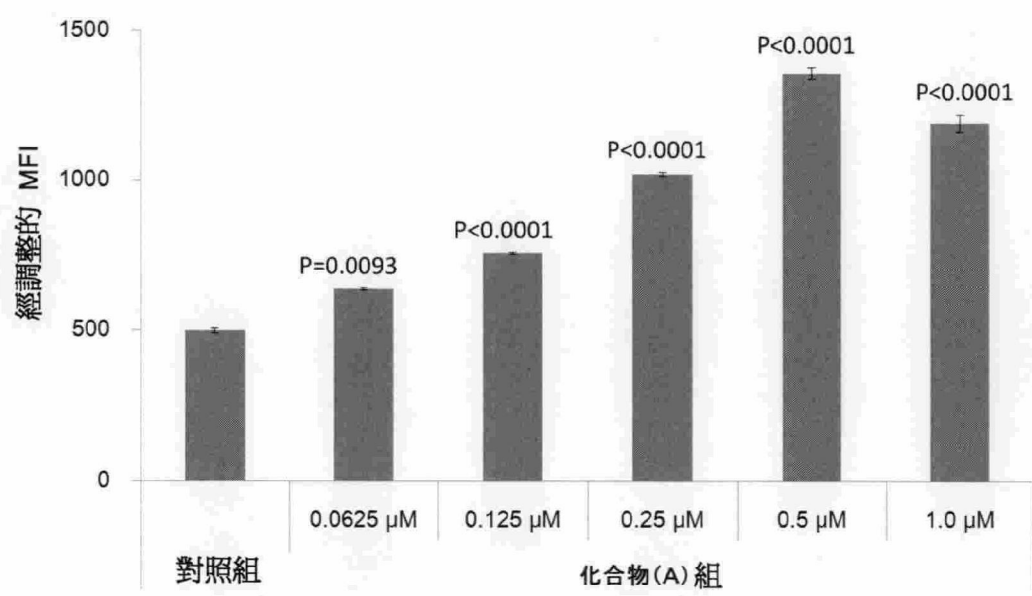


圖 17

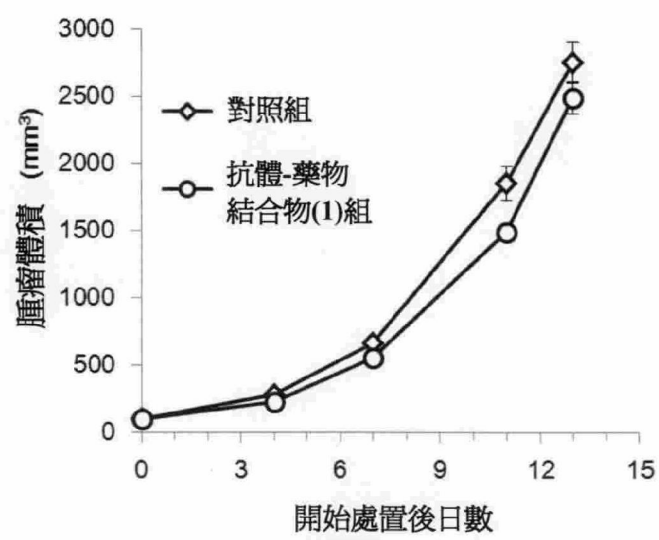


圖 18

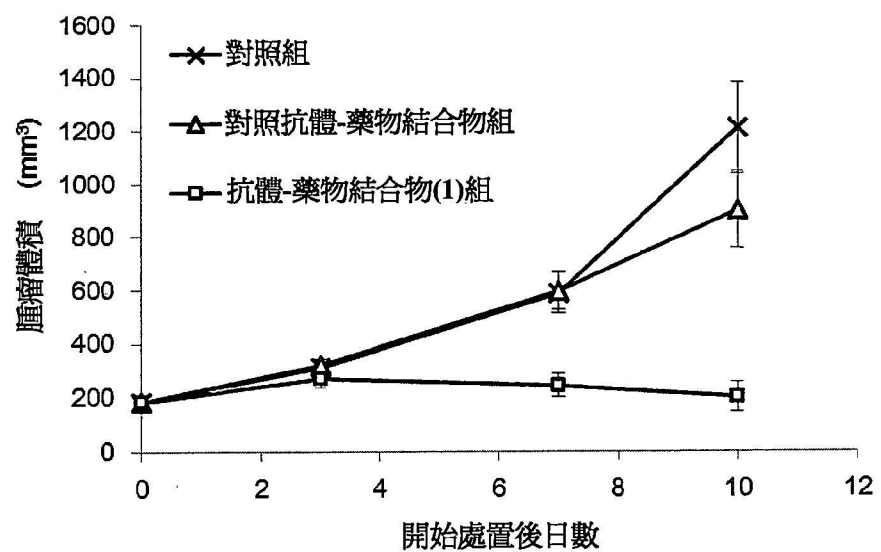


圖 19

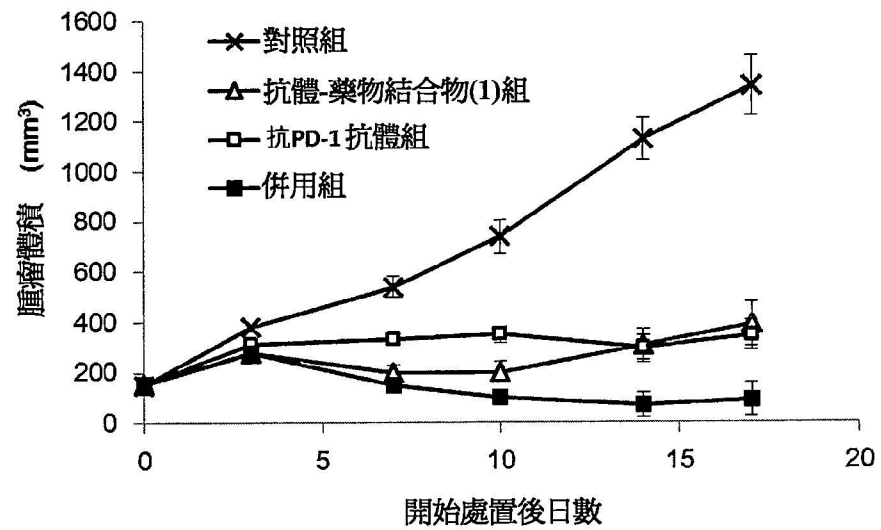


圖 20

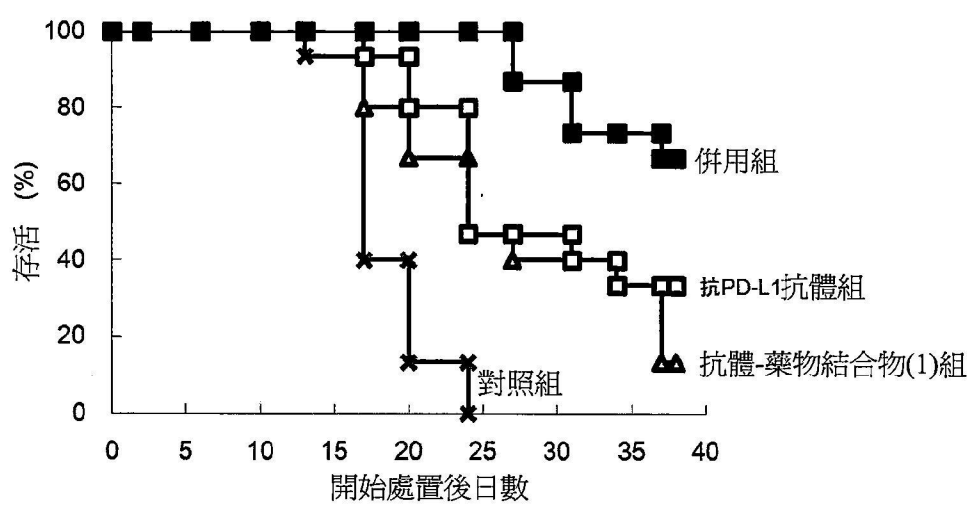


圖 21

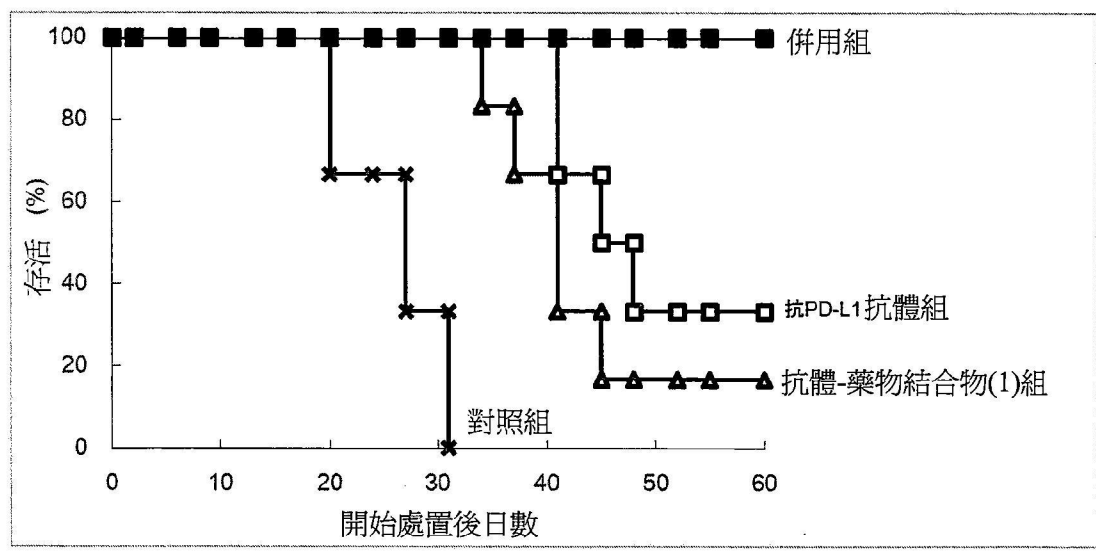


圖 22

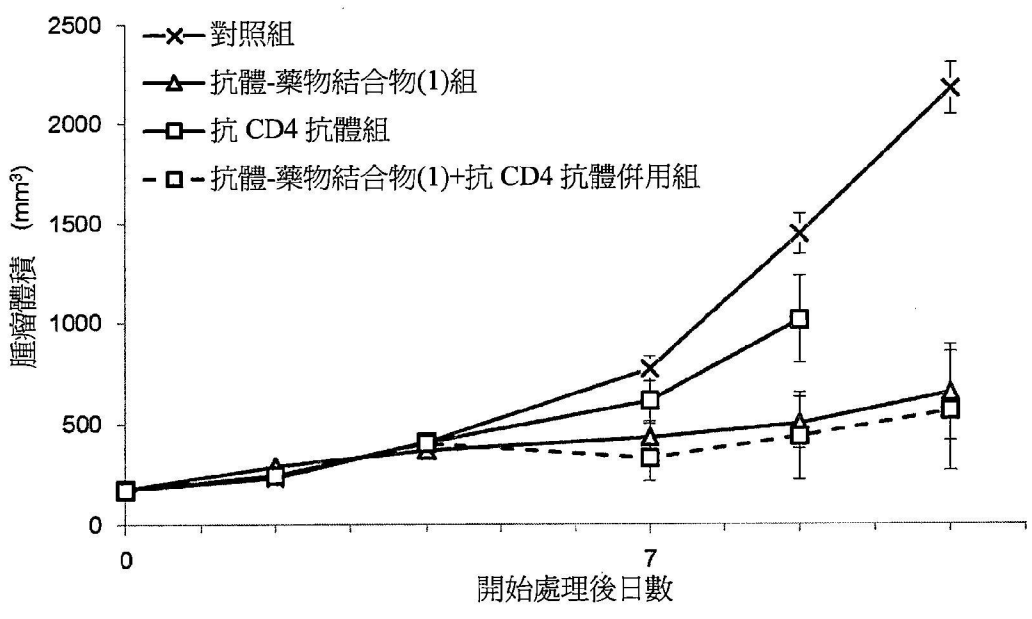


圖 23

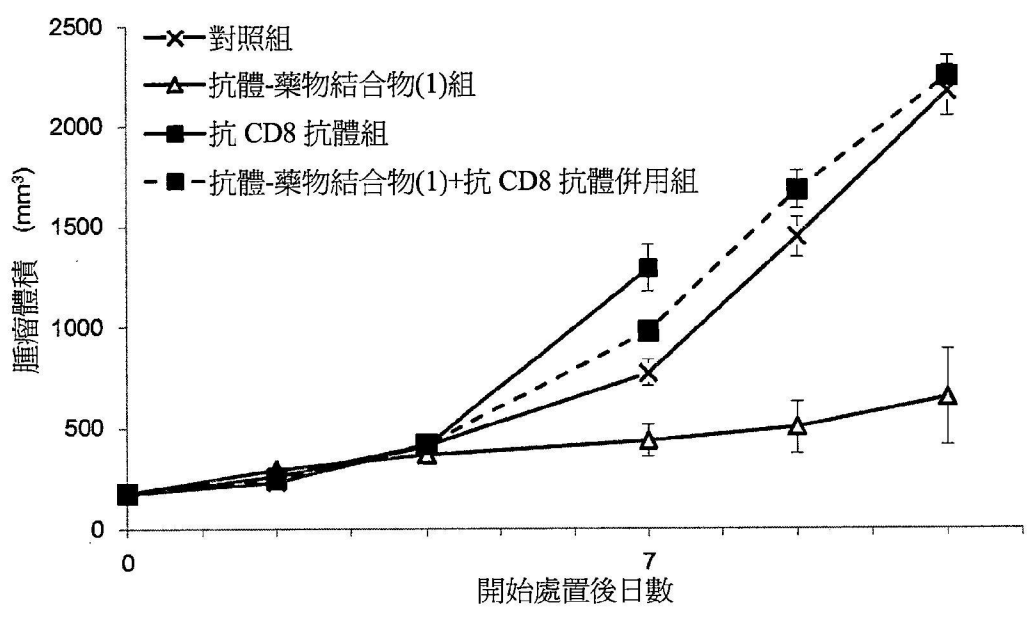


圖 24

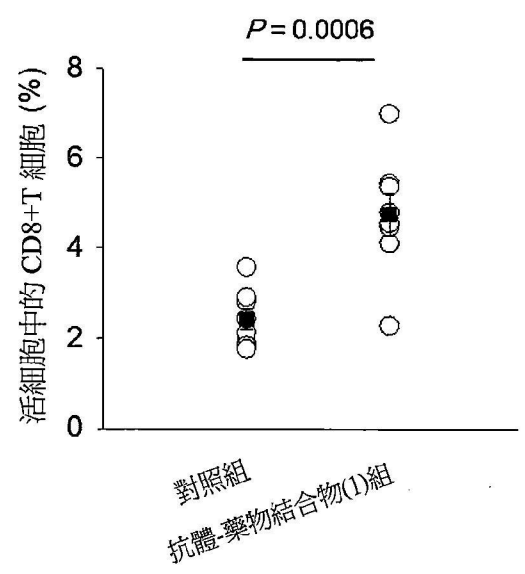


圖 25

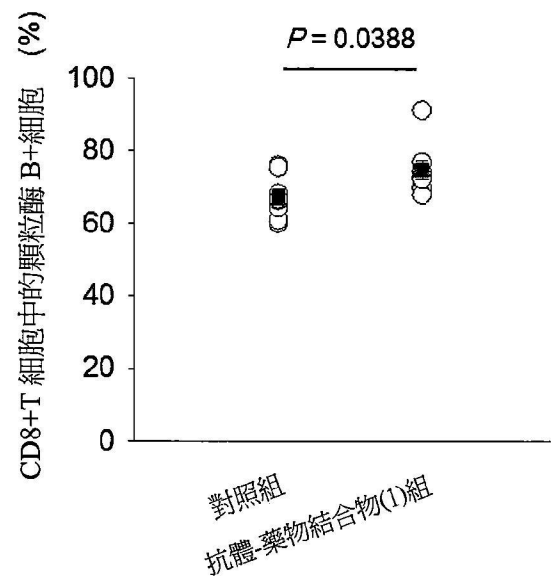


圖 26

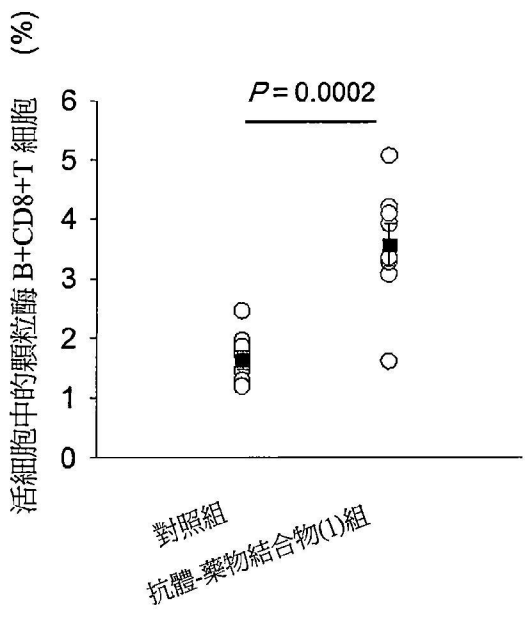


圖 27

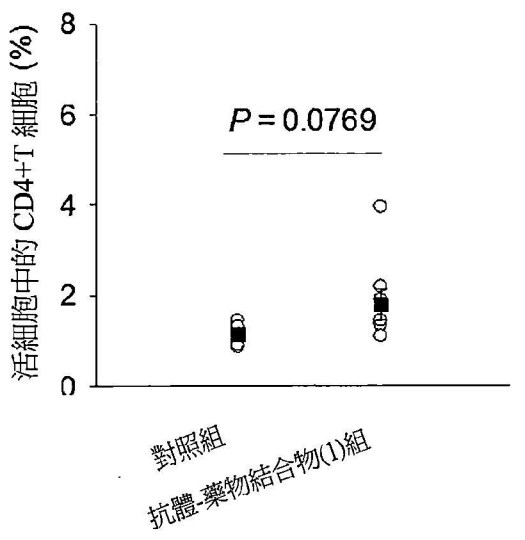


圖 28

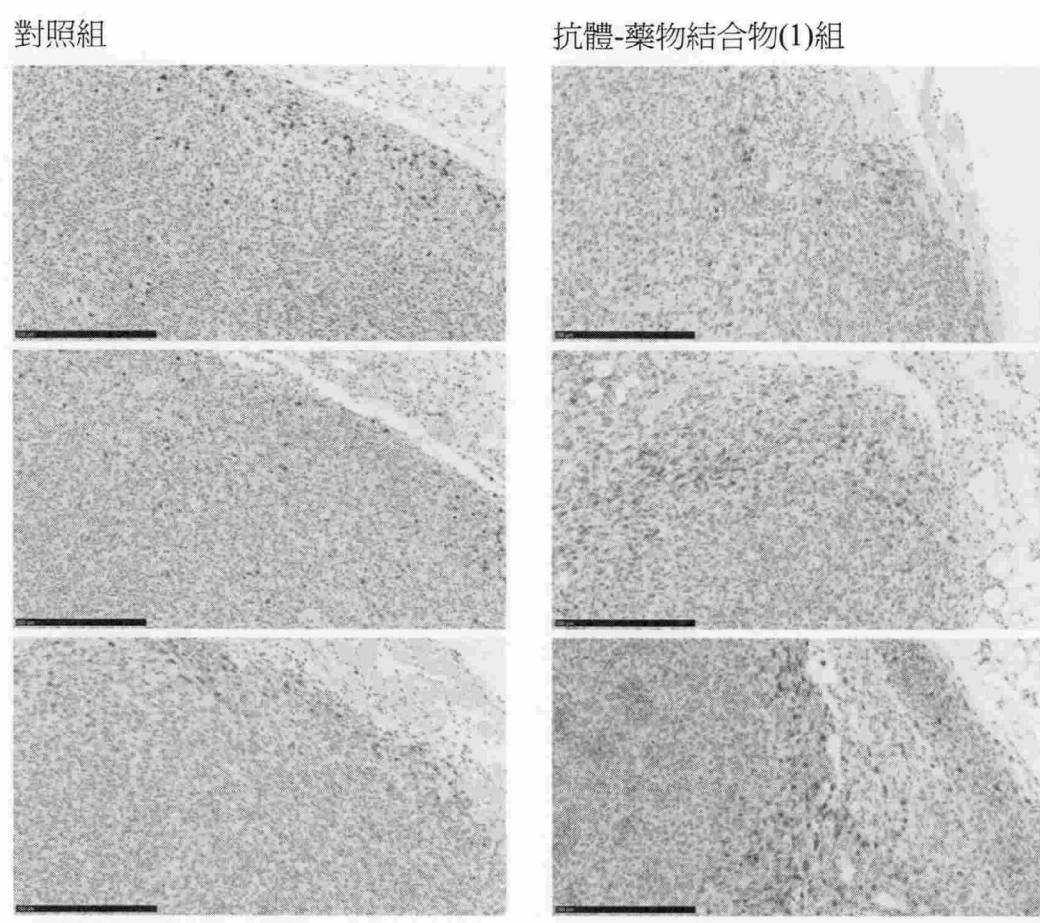


圖 29

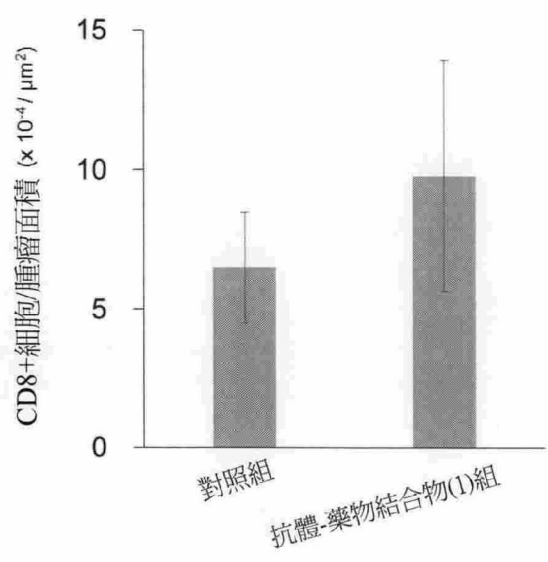


圖 30

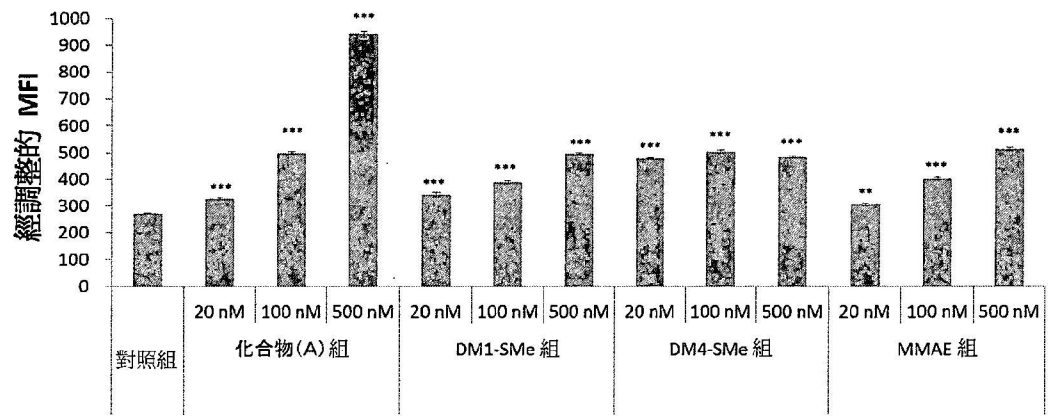


圖 31

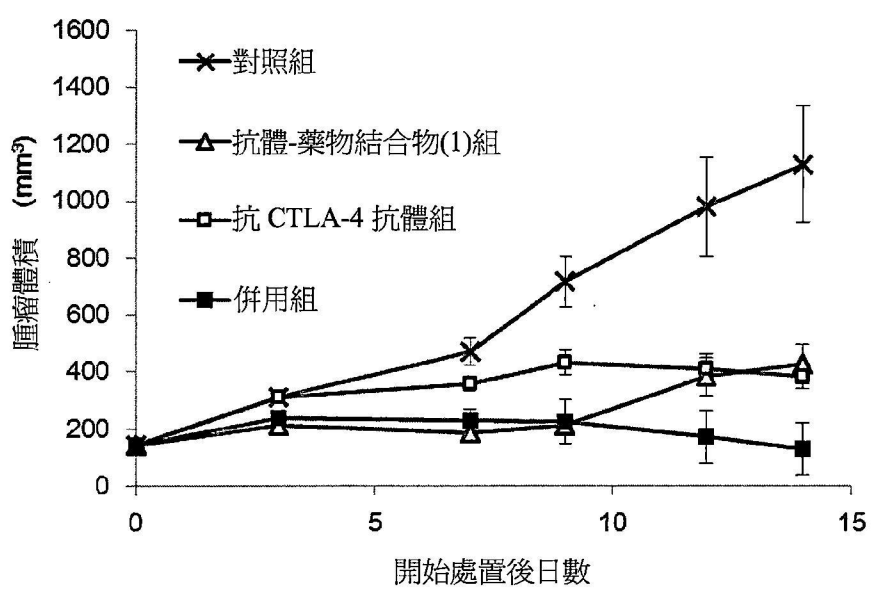


圖 32