



(21)申請案號：108127750

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 05 日

(51)Int. Cl.：

*A61K45/06 (2006.01)**A61K31/337 (2006.01)**A61K31/357 (2006.01)**A61K31/4745 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61K47/65 (2017.01)**A61K47/68 (2017.01)**A61P35/00 (2006.01)**A61P43/00 (2006.01)*

(30)優先權：2018/08/06 日本

2018-147582

(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：扇谷祐輔 OGITANI, YUSUKE (JP)；石井千晶 ISHII, CHIAKI (JP)；鎌井泰樹 KAMAI, YASUKI (JP)；杉原潔 SUGIHARA, KIYOSHI (JP)；長瀬翔太郎 NAGASE, SHOTARO (JP)

(74)代理人：丁國隆；黃政誠

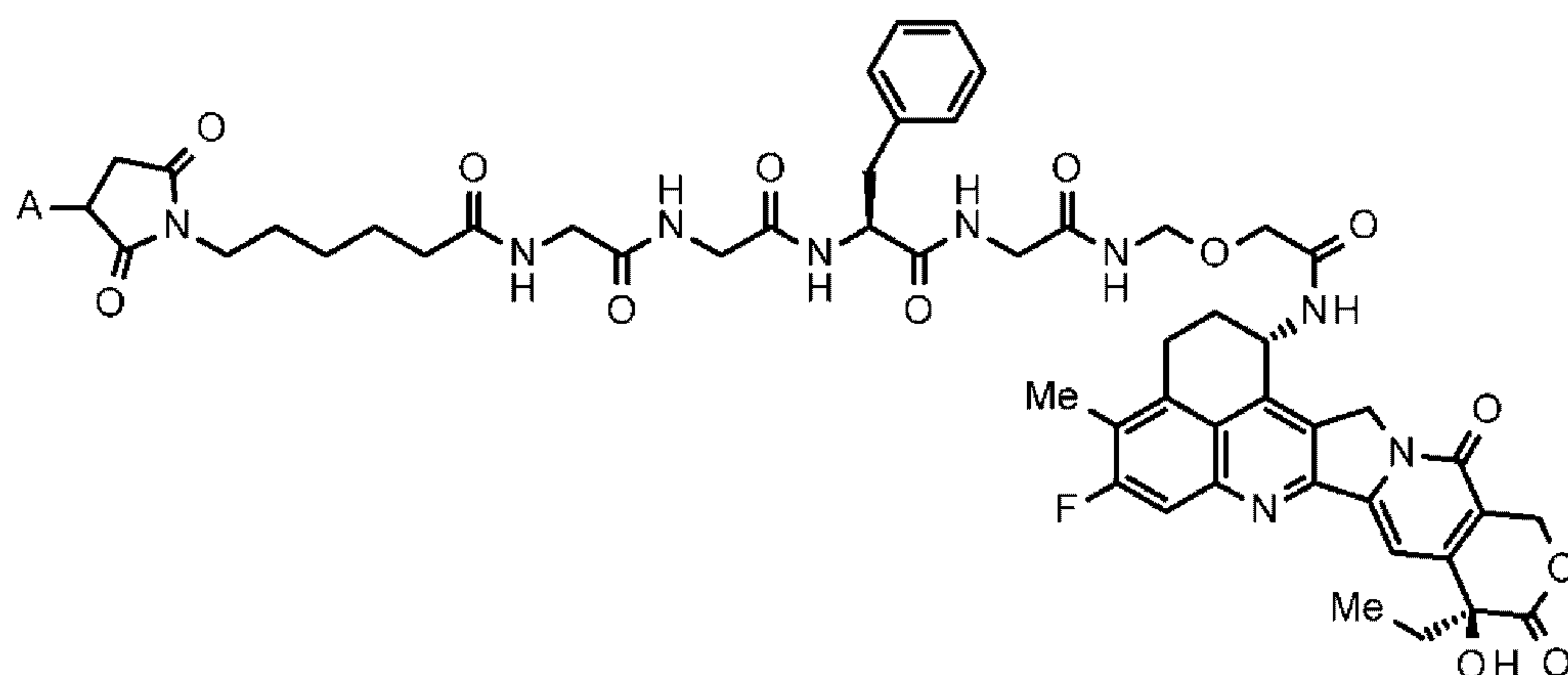
申請實體審查：無 申請專利範圍項數：72 項 圖式數：23 共 135 頁

(54)名稱

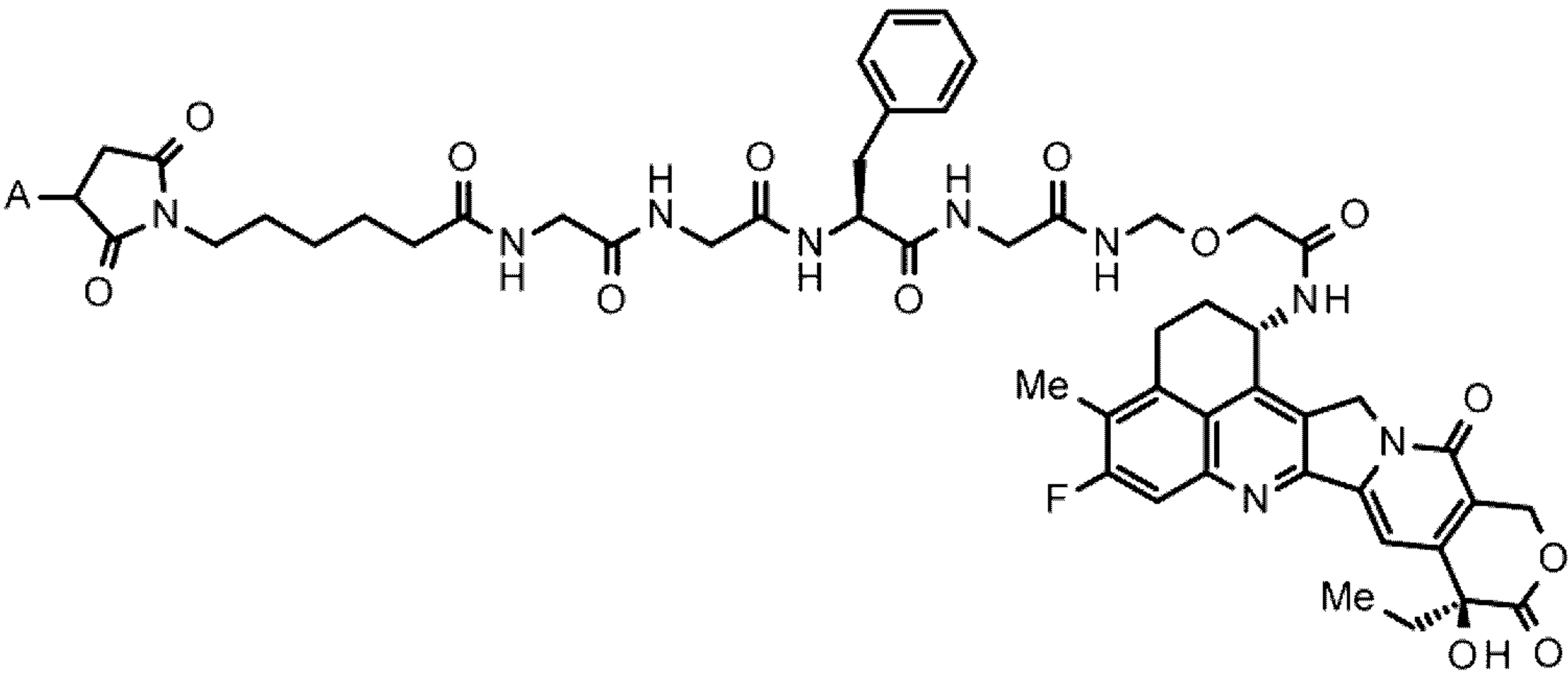
抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之組合

(57)摘要

一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予，其中該抗體-藥物結合物係下式(式中，A 表示與抗體的結合位置)所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合；及/或一種治療方法，其特徵為該抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑組合而投予至個體。



特徵化學式：





202019487

【發明摘要】

【中文發明名稱】

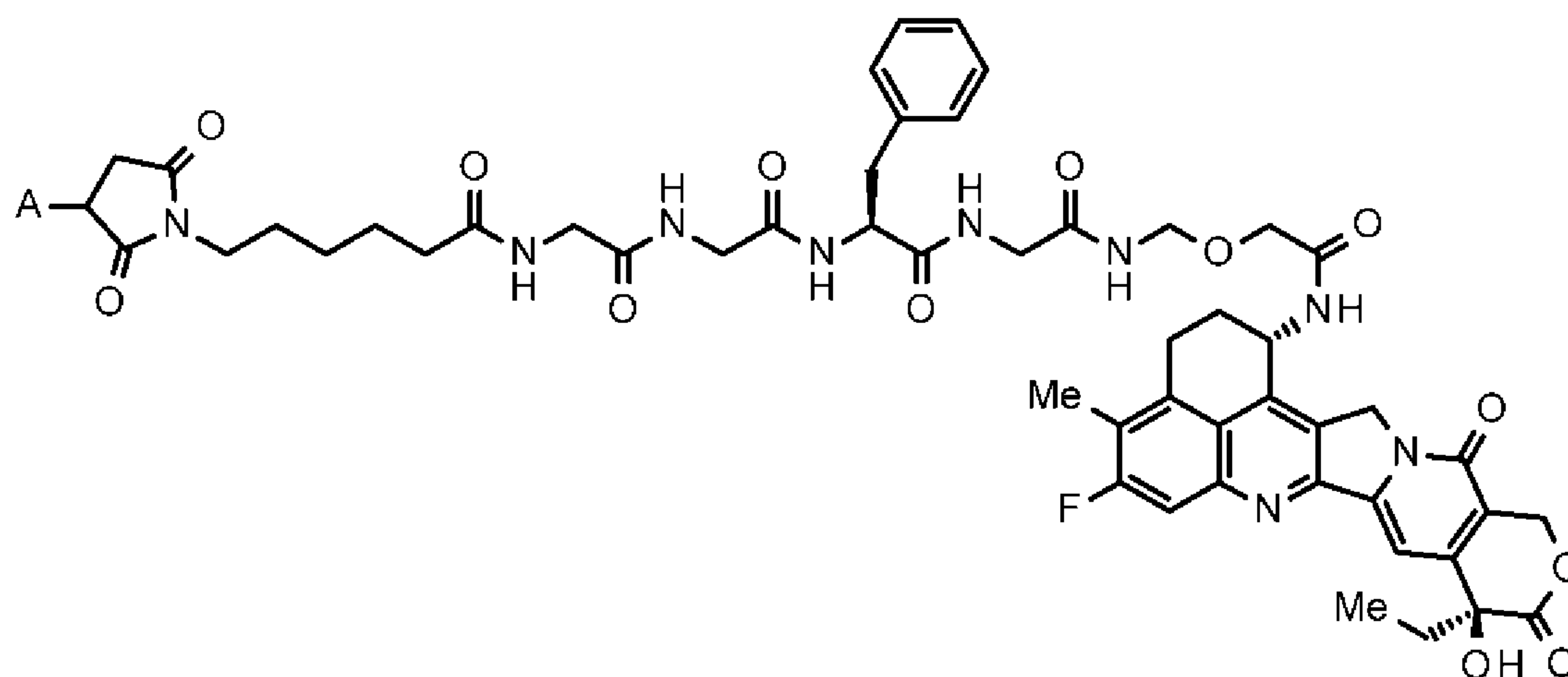
抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
AND TUBULIN INHIBITOR

【中文】

一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予，其中該抗體-藥物結合物係下式(式中，A 表示與抗體的結合位置)所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合；及/或一種治療方法，其特徵為該抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑組合而投予至個體。



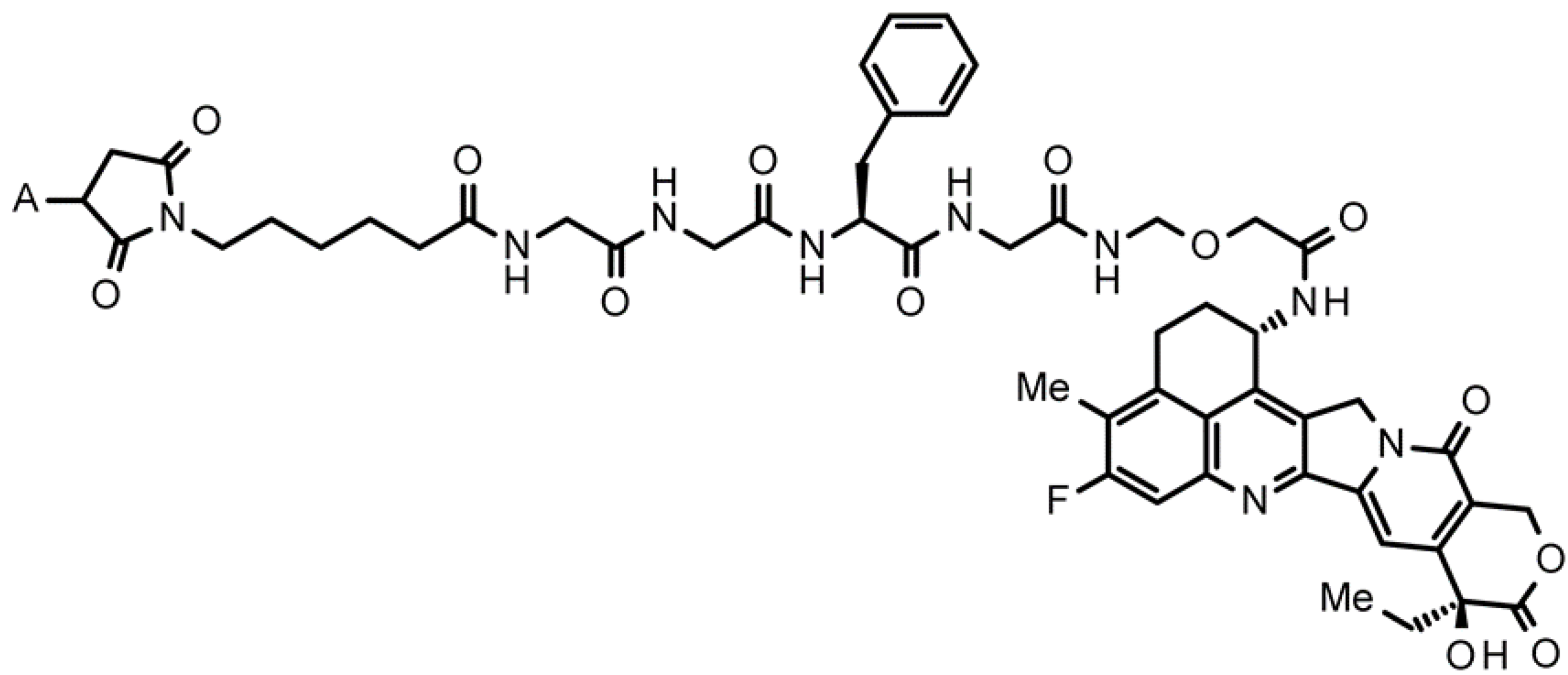
【指定代表圖】

無。

【代表圖之符號簡單說明】

無。

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之組合

【英文發明名稱】

COMBINATION OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE
AND TUBULIN INHIBITOR

【技術領域】

【0001】本發明係關於一種醫藥組成物，其特徵為特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白(tubulin)抑制劑被組合而投予；及/或一種治療方法，其特徵為特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑被組合而投予至個體。

【先前技術】

【0002】微管蛋白抑制劑係藉由對微小管動力學產生影響，於細胞周期之 G₂ 期(分裂準備期)及/或 M 期(分裂期)使細胞分裂停止，並誘導細胞凋亡所致的細胞死亡，而抑制癌細胞的增殖的藥劑(非專利文獻 1、2)。

【0003】於微管蛋白抑制劑，存有藉由促進微管蛋白之聚合而對微小管動力學產生影響的藥劑(微管蛋白聚合促進藥)、及藉由抑制微管蛋白之聚合而對微小管動力學產生影響的藥劑(微管蛋白聚合抑制藥)。

【0004】就微管蛋白聚合促進藥而言，已知有紫杉醇(Paclitaxel)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)、及卡巴他賽(Cabazitaxel)等。又，就微管蛋白聚合抑制藥而言，已知艾日布林(Eribulin)、長春花新鹼(Vincristine)、長春花鹼(Vinblastine)、溫諾平(Vinorelbine)、長春地辛

(Vindesine)、以單甲基澳瑞他汀 E(Monomethyl auristatin E；MMAE)作為構成要素的抗體-藥物結合物的本妥昔單抗(Brentuximab Vedotin)、及以 DM1 作為構成要素的抗體-藥物結合物的曲妥珠單抗美坦新(Trastuzumab Emtansine)等。

【0005】使與在癌細胞表面表現且可內化至細胞中的抗原結合之抗體與具有細胞毒性的藥物結合之抗體-藥物結合物(Antibody-Drug Conjugate；ADC)，因可選擇性地將藥物送達至癌細胞，可期待使藥物蓄積於癌細胞內，並使癌細胞消滅(非專利文獻 3～7)。

【0006】作為抗體-藥物結合物之一者，已知以抗體與為拓樸異構酶 I 抑制劑的依沙替康之衍生物作為構成要素的抗體-藥物結合物(專利文獻 1～7、非專利文獻 8～11)。

【0007】又，於專利文獻 1～7 已記載，可將上述之抗體-藥物結合物與各種癌症治療劑一起投予。

【0008】然而，並未記載：於併用上述之抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑的情形，顯示優異併用效果的試驗結果、或暗示該試驗結果的科學根據。

[先前技術文獻]

[專利文獻]

【0009】

[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

【0010】

[非專利文獻]

[非專利文獻 1]Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10): 790-803.

[非專利文獻 2]Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb; 13(2): 275-284.

[非專利文獻 3]Ducry, L., et al., Bioconjugate Chem.(2010) 21, 5-13.

[非專利文獻 4]Alley, S. C., et al., Current Opinion in Chemical Biology(2010) 14, 529-537.

[非專利文獻 5]Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther.(2004) 4, 1445-1452.

[非專利文獻 6]Senter P. D., et al., Nature Biotechnology(2012) 30, 631-637.

[非專利文獻 7]Howard A. et al., J Clin Oncol 29: 398-405.

[非專利文獻 8]Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research(2016) 22(20), 5097-5108.

[非專利文獻 9]Ogitani Y. et al., Cancer Science(2016) 107, 1039-1046.

[非專利文獻 10]Doi T, et al., Lancet Oncol 2017; 18: 1512-22.

[非專利文獻 11]Takegawa N, et al., Int. J. Cancer:

141, 1682-1689(2017)

【發明內容】

[發明概要]

[發明欲解決之課題]

【0011】於本發明所使用的抗體-藥物結合物(以依沙替康之衍生物作為構成要素的抗體-藥物結合物)已確認即使單劑亦顯示優異的抗腫瘤效果。然而，希望藉由與作用機制不同的其他抗癌劑組合使用，獲得可複合地抑制癌細胞的增殖，發揮更優異的抗腫瘤效果的治療法。

【0012】本發明係以提供一種醫藥組成物、及/或治療方法為課題，該醫藥組成物之特徵為特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予，該治療方法之特徵為特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予至個體。

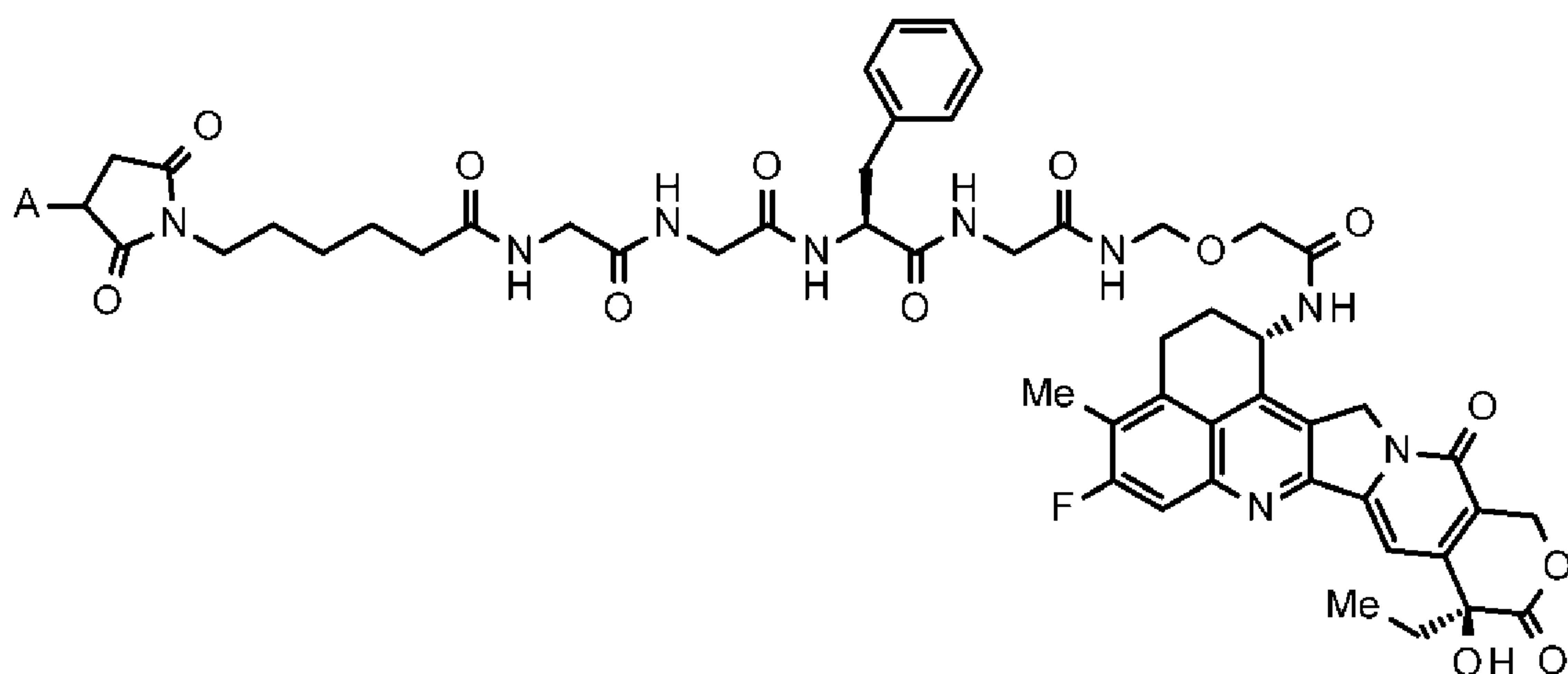
[用以解決課題之手段]

【0013】本發明者等人，為了解決上述課題而專心進行檢討的結果，發現藉由特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合投予，顯示優異的併用效果，而完成本發明。

【0014】即，本發明提供以下之[1]至[344]。

[1]一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予，

其中該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 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[3]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[5]如[3]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[6]如[3]至[5]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[7]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 HER3 抗體。

[8]如[7]記載之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[9]如[8]記載之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[10]如[7]至[9]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[11]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 TROP2 抗體。

[12]如[11]記載之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[13]如[12]記載之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[14]如[11]至[13]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[15]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 B7-H3 抗體。

[16]如[15]記載之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[17]如[16]記載之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[18]如[15]至[17]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[19]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 GPR20 抗體。

[20]如[19]記載之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[21]如[20]記載之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[22]如[19]至[21]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[23]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 CDH6 抗體。

[24]如[23]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[25]如[24]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[26]如[23]至[25]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-

藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[27]如[1]至[26]中任一項記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係紫杉醇(Paclitaxel)、歐洲紫杉醇(Docetaxel)、卡巴他賽(Cabazitaxel)、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[28]如[27]記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[29]如[1]至[26]中任一項記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[30]如[29]記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係艾日布林甲磺酸鹽。

[31]如[1]至[30]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

[32]如[1]至[31]中任一項記載之醫藥組成物，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病(Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[33]如[32]記載之醫藥組成物，其係用於乳癌之治療。

[34]如[32]記載之醫藥組成物，其係用於胃癌之治療。

[35]如[32]記載之醫藥組成物，其係用於肺癌之治療。

[36]如[32]記載之醫藥組成物，其係用於卵巢癌之治療。

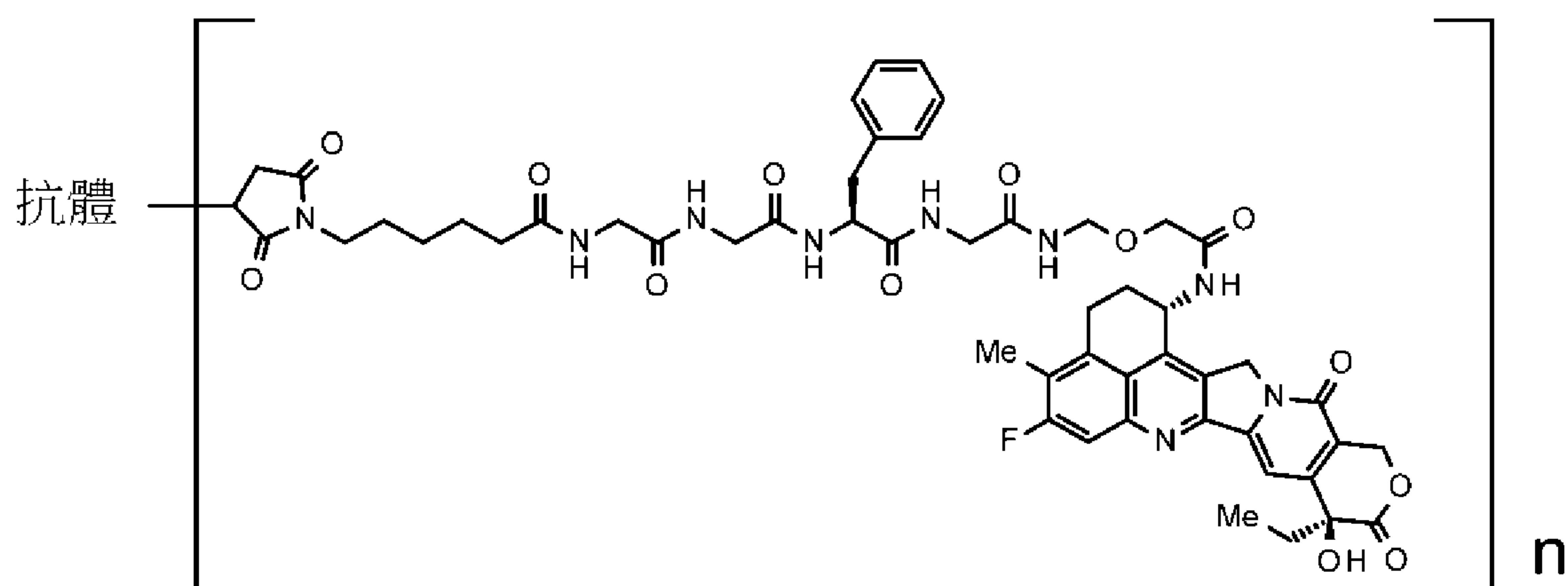
[37]如[1]至[36]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

[38]如[37]記載之醫藥組成物，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[39]如[1]至[36]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[40]如[39]記載之醫藥組成物，其中藥物耐性因子為ABCG2。

[41]一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的抗體-藥物結合物：



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合， n 表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[42]如[41]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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

[43]如[42]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。

[44]如[43]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[45]如[43]記載之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[46]如[43]至[45]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[47]如[42]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

[48]如[47]記載之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[49]如[48]記載之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[50]如[47]至[49]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[51]如[42]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

[52]如[51]記載之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構

成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[53]如[52]記載之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[54]如[51]至[53]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[55]如[42]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

[56]如[55]記載之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[57]如[56]記載之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[58]如[55]至[57]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[59]如[42]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

[60]如[59]記載之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[61]如[60]記載之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體之重鏈

羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[62]如[59]至[61]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[63]如[42]記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

[64]如[63]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[65]如[64]記載之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[66]如[63]至[65]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[67]如[41]至[66]中任一項記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[68]如[67]記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[69]如[41]至[66]中任一項記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[70]如[69]記載之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[71]如[41]至[70]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

[72]如[41]至[71]中任一項記載之醫藥組成物，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[73]如[72]記載之醫藥組成物，其係用於乳癌之治療。

[74]如[72]記載之醫藥組成物，其係用於胃癌之治療。

[75]如[72]記載之醫藥組成物，其係用於肺癌之治療。

[76]如[72]記載之醫藥組成物，其係用於卵巢癌之治療。

[77]如[41]至[76]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

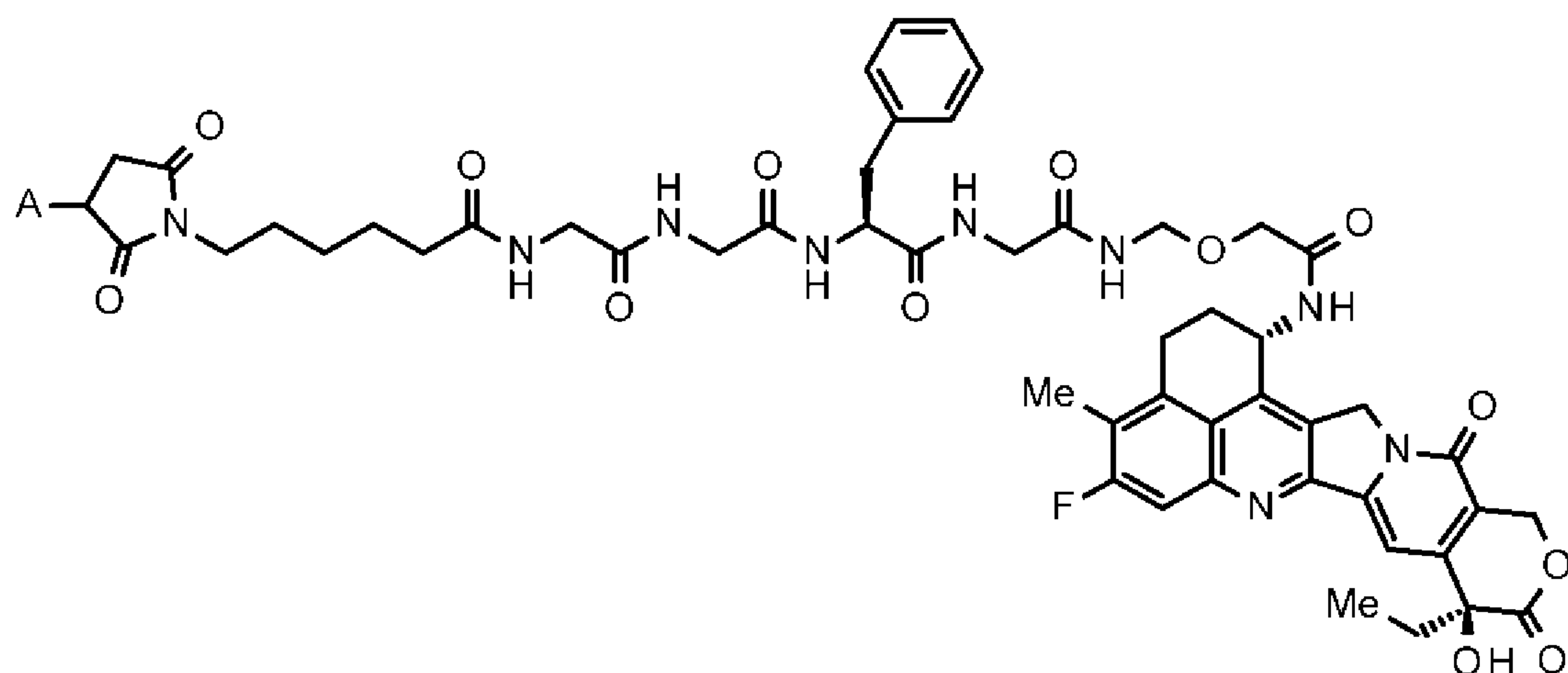
[78]如[77]記載之醫藥組成物，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[79]如[41]至[76]中任一項記載之醫藥組成物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[80]如[79]記載之醫藥組成物，其中藥物耐性因子為ABCG2。

[81]一種治療方法，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予至需要治療的個體，

該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[82]如[81]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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

[83]如[82]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。

[84]如[83]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[85]如[83]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[86]如[83]至[85]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[87]如[82]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

[88]如[87]記載之治療方法，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[89]如[88]記載之治療方法，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[90]如[87]至[89]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[91]如[82]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

[92]如[91]記載之治療方法，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[93]如[92]記載之治療方法，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[94]如[91]至[93]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[95]如[82]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

[96]如[95]記載之治療方法，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[97]如[96]記載之治療方法，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[98]如[95]至[97]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[99]如[82]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

[100]如[99]記載之治療方法，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[101]如[100]記載之治療方法，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[102]如[99]至[101]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[103]如[82]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

[104]如[103]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[105]如[104]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[106]如[103]至[105]中任一項記載之治療方法，其中抗體

-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[107]如[81]至[106]中任一項記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[108]如[107]記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[109]如[81]至[106]中任一項記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[110]如[109]記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[111]如[81]至[110]中任一項記載之治療方法，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間被投予。

[112]如[81]至[111]中任一項記載之治療方法，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[113]如[112]記載之治療方法，其係用於乳癌之治療。

[114]如[112]記載之治療方法，其係用於胃癌之治療。

[115]如[112]記載之治療方法，其係用於肺癌之治療。

[116]如[112]記載之治療方法，其係用於卵巢癌之治療。

[117]如[81]至[116]中任一項記載之治療方法，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥

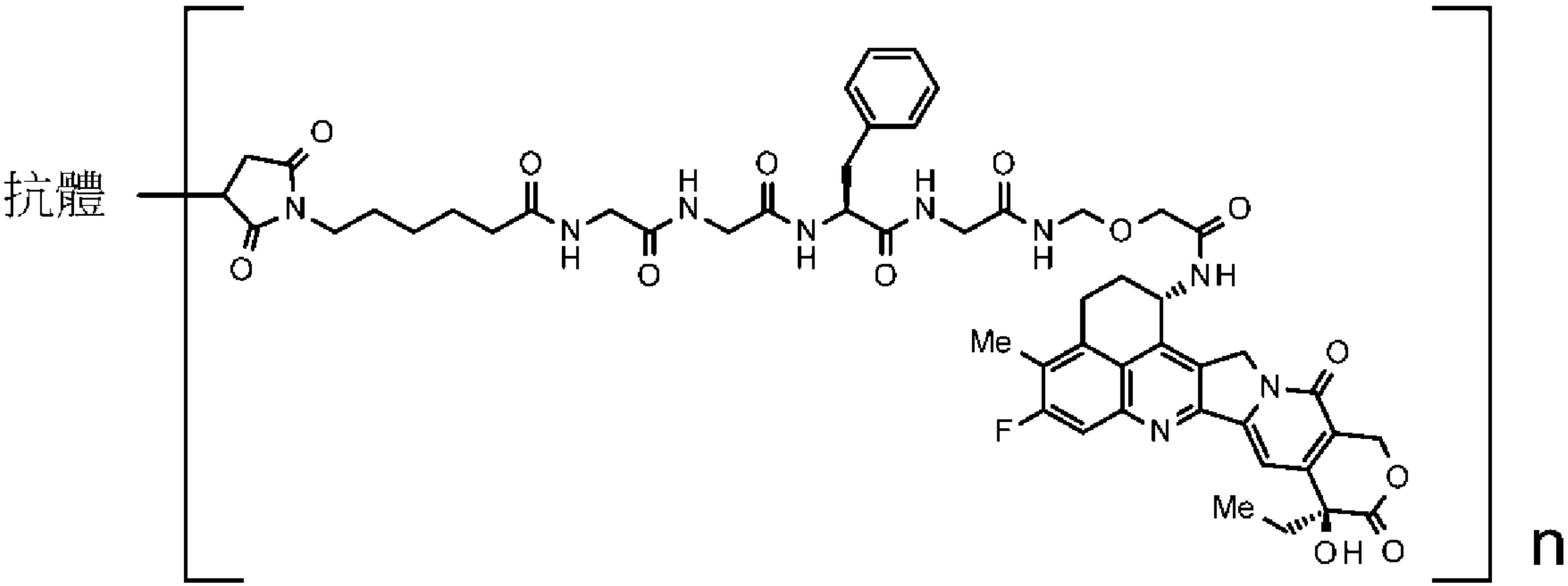
物感受性因子的表現降低。

[118]如[117]記載之治療方法，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[119]如[81]至[116]中任一項記載之治療方法，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[120]如[119]記載之治療方法，其中藥物耐性因子為ABCG2。

[121]一種治療方法，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑被組合而投予至需要治療的個體，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的抗體-藥物結合物



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合，n 表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[122]如[121]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、抗B7-H3抗體、抗GPR20抗體、或抗CDH6抗體。

[123]如[122]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。

[124]如[123]記載之治療方法，其中抗HER2抗體係包含

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而成的抗體。

[125]如[123]記載之治療方法，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[126]如[123]至[125]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[127]如[122]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

[128]如[127]記載之治療方法，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[129]如[128]記載之治療方法，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[130]如[127]至[129]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[131]如[122]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

[132]如[131]記載之治療方法，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[133]如[132]記載之治療方法，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[134]如[131]至[133]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[135]如[122]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

[136]如[135]記載之治療方法，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[137]如[136]記載之治療方法，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[138]如[135]至[137]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[139]如[122]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

[140]如[139]記載之治療方法，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[141]如[140]記載之治療方法，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[142]如[139]至[141]中任一項記載之治療方法，其中抗體

-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[143]如[122]記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

[144]如[143]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[145]如[144]記載之治療方法，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[146]如[143]至[145]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[147]如[121]至[146]中任一項記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[148]如[147]記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[149]如[121]至[146]中任一項記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[150]如[149]記載之治療方法，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[151]如[121]至[150]中任一項記載之治療方法，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為

有效成分，並於同時或不同時間投予。

[152]如[121]至[151]中任一項記載之治療方法，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[153]如[152]記載之治療方法，其係用於乳癌之治療。

[154]如[152]記載之治療方法，其係用於胃癌之治療。

[155]如[152]記載之治療方法，其係用於肺癌之治療。

[156]如[152]記載之治療方法，其係用於卵巢癌之治療。

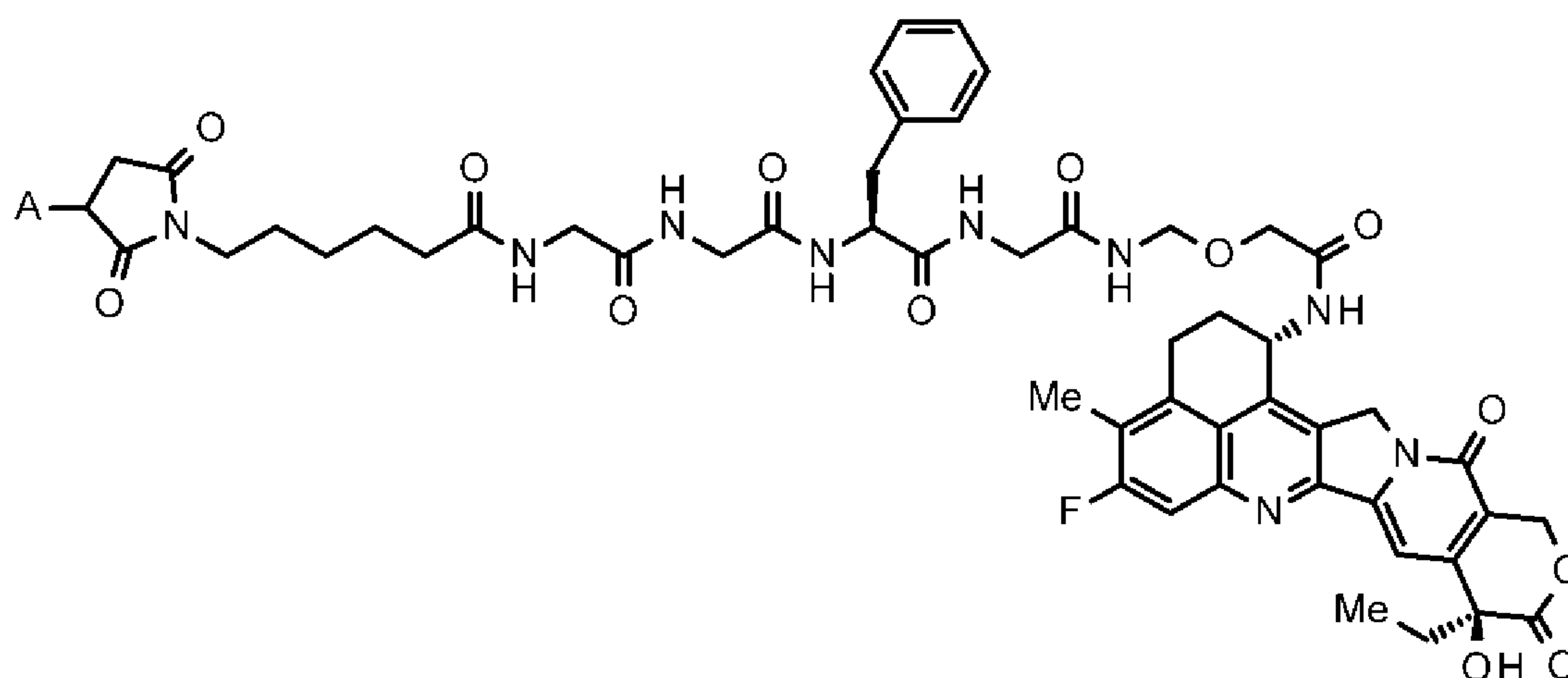
[157]如[121]至[156]中任一項記載之治療方法，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

[158]如[157]記載之治療方法，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[159]如[121]至[156]中任一項記載之治療方法，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[160]如[159]記載之治療方法，其中藥物耐性因子為ABCG2。

[161]一種抗體-藥物結合物，其係用於藉由與微管蛋白抑制劑組合被投予，而治療疾病，該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[162]如[161]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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

[163]如[162]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。

[164]如[163]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[165]如[163]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[166]如[163]至[165]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[167]如[162]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 HER3 抗體。

[168]如[167]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[169]如[168]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[170]如[167]至[169]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[171]如[162]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 TROP2 抗體。

[172]如[171]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[173]如[172]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[174]如[171]至[173]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[175]如[162]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 B7-H3 抗體。

[176]如[175]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[177]如[176]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[178]如[175]至[177]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[179]如[162]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 GPR20 抗體。

[180]如[179]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[181]如[180]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[182]如[179]至[181]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[183]如[162]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 CDH6 抗體。

[184]如[183]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[185]如[184]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[186]如[183]至[185]中任一項記載之抗體-藥物結合物，

其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[187]如[161]至[186]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[188]如[187]記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[189]如[161]至[186]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[190]如[189]記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[191]如[161]至[190]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

[192]如[161]至[191]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[193]如[192]記載之抗體-藥物結合物，其係用於乳癌之治療。

[194]如[192]記載之抗體-藥物結合物，其係用於胃癌之治療。

[195]如[192]記載之抗體-藥物結合物，其係用於肺癌之治

療。

[196]如[192]記載之抗體-藥物結合物，其係用於卵巢癌之治療。

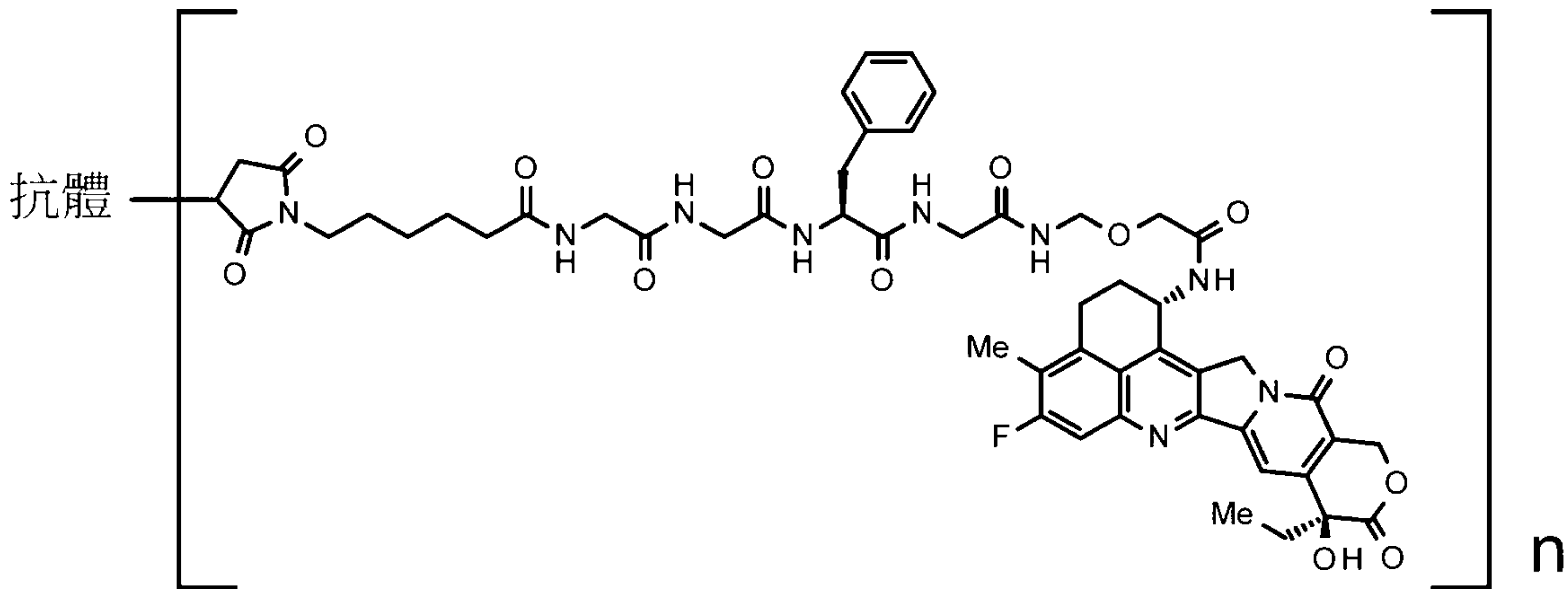
[197]如[161]至[196]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

[198]如[197]記載之抗體-藥物結合物，其中藥物感受性因子為 SLFN11。

[199]如[161]至[196]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[200]如[199]記載之抗體-藥物結合物，其中藥物耐性因子為 ABCG2。

[201]一種下式所示的抗體-藥物結合物，其係藉由與微管蛋白抑制劑組合被投予，而用以治療疾病，



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合，n 表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[202]如[201]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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

[203]如[202]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。

[204]如[203]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[205]如[203]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[206]如[203]至[205]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[207]如[202]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 HER3 抗體。

[208]如[207]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[209]如[208]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[210]如[207]至[209]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[211]如[202]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 TROP2 抗體。

[212]如[211]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[213]如[212]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[214]如[211]至[213]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[215]如[202]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 B7-H3 抗體。

[216]如[215]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[217]如[216]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[218]如[215]至[217]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[219]如[202]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 GPR20 抗體。

[220]如[219]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸

序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[221]如[220]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[222]如[219]至[221]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[223]如[202]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 CDH6 抗體。

[224]如[223]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[225]如[224]記載之抗體-藥物結合物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[226]如[223]至[225]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[227]如[201]至[226]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[228]如[227]記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[229]如[201]至[226]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾

日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[230]如[229]記載之抗體-藥物結合物，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[231]如[201]至[230]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

[232]如[201]至[231]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[233]如[232]記載之抗體-藥物結合物，其係用於乳癌之治療。

[234]如[232]記載之抗體-藥物結合物，其係用於胃癌之治療。

[235]如[232]記載之抗體-藥物結合物，其係用於肺癌之治療。

[236]如[232]記載之抗體-藥物結合物，其係用於卵巢癌之治療。

[237]如[201]至[236]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

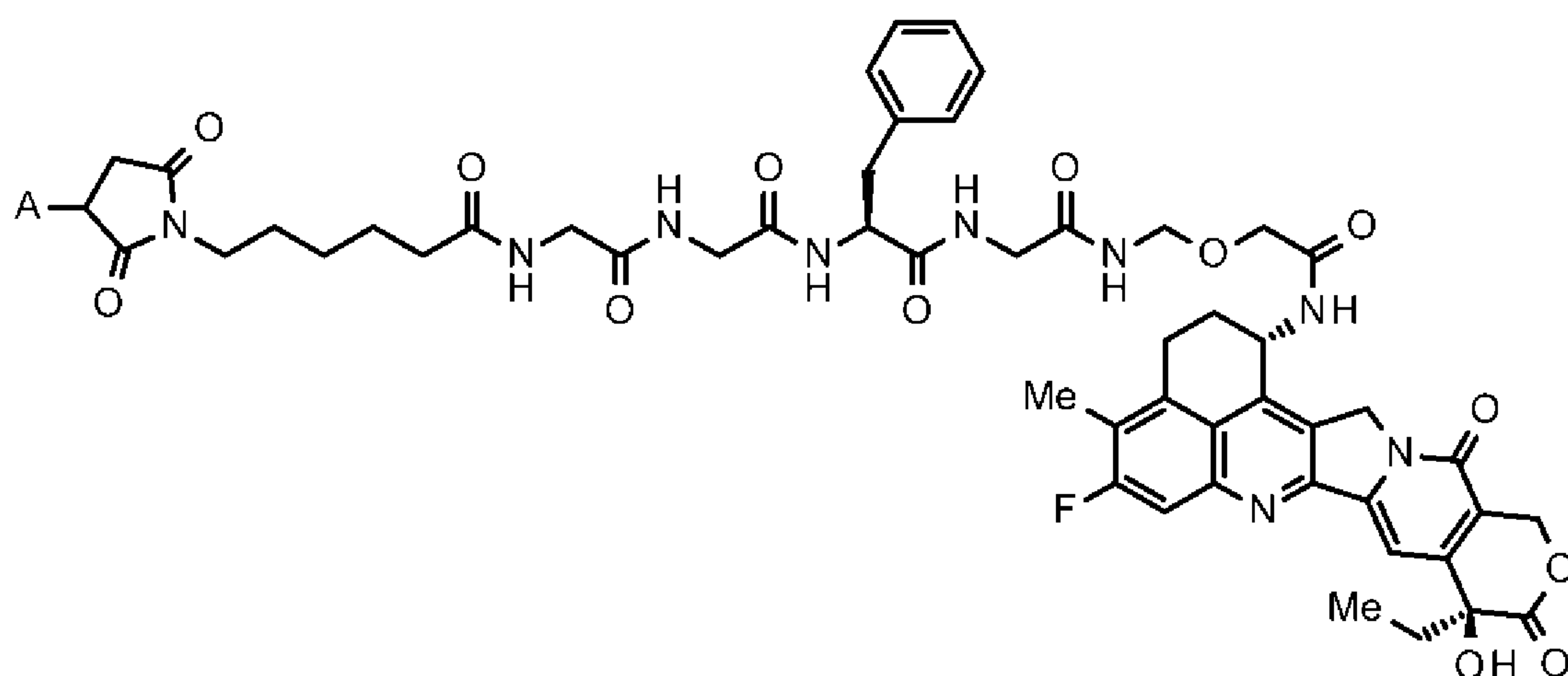
[238]如[237]記載之抗體-藥物結合物，其中藥物感受性因子為 SLFN11。

[239]如[201]至[236]中任一項記載之抗體-藥物結合物，

其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[240]如[239]記載之抗體-藥物結合物，其中藥物耐性因子為 ABCG2。

[241]一種抗體-藥物結合物之用途，其係用於製造藉由與微管蛋白抑制劑組合投予而用以治療疾病之醫藥，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[242]如[241]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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

[243]如[242]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[244]如[243]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[245]如[243]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[246]如[243]至[245]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[247]如[242]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

[248]如[247]記載之用途，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[249]如[248]記載之用途，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[250]如[247]至[249]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[251]如[242]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

[252]如[251]記載之用途，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[253]如[252]記載之用途，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[254]如[251]至[253]中任一項記載之用途，其中抗體-藥

物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[255]如[242]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

[256]如[255]記載之用途，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[257]如[256]記載之用途，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[258]如[255]至[257]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[259]如[242]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

[260]如[259]記載之用途，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[261]如[260]記載之用途，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[262]如[259]至[261]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[263]如[242]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體

為抗 CDH6 抗體。

[264]如[263]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[265]如[264]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[266]如[263]至[265]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[267]如[241]至[266]中任一項記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[268]如[267]記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[269]如[241]至[266]中任一項記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[270]如[269]記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[271]如[241]至[270]中任一項記載之用途，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

[272]如[241]至[271]中任一項記載之用途，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道

接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[273]如[272]記載之用途，其係用於乳癌之治療。

[274]如[272]記載之用途，其係用於胃癌之治療。

[275]如[272]記載之用途，其係用於肺癌之治療。

[276]如[272]記載之用途，其係用於卵巢癌之治療途。

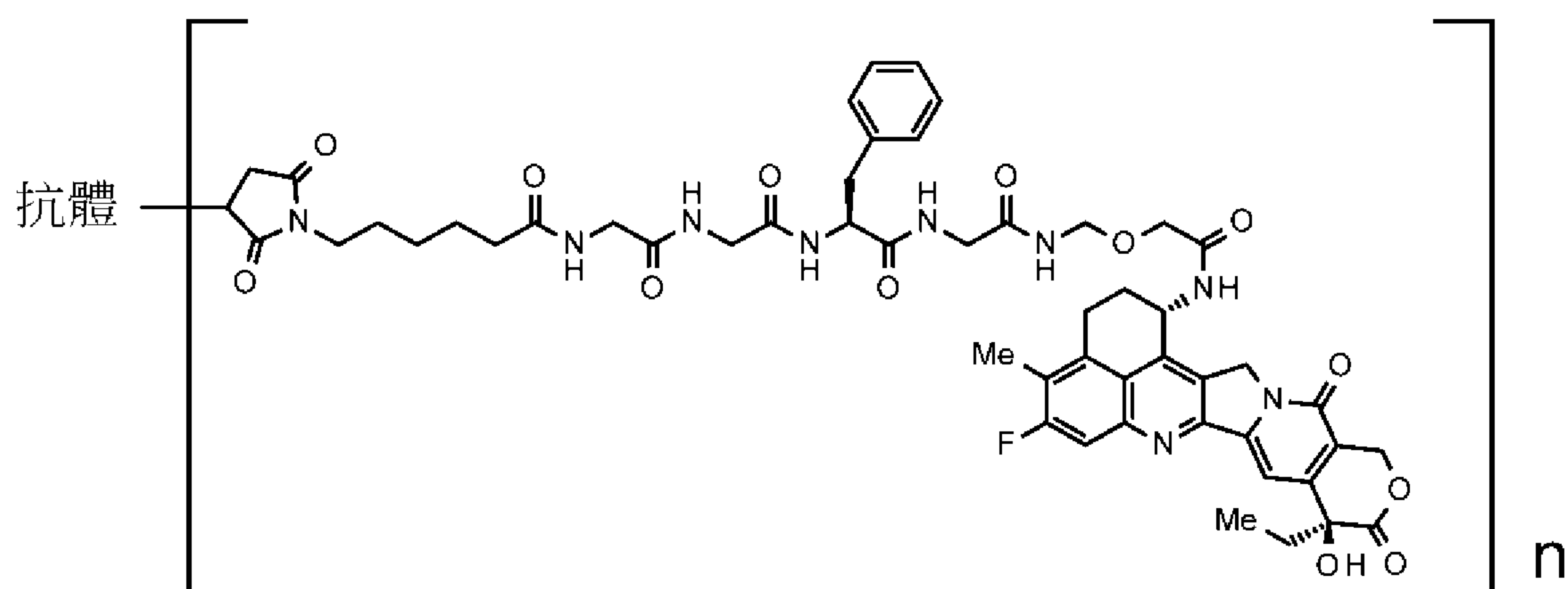
[277]如[241]至[276]中任一項記載之用途，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

[278]如[277]記載之用途，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[279]如[241]至[276]中任一項記載之用途，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[280]如[279]記載之用途，其中藥物耐性因子為ABCG2。

[281]一種下式所示的抗體-藥物結合物之用途，其係用於製造藉由與微管蛋白抑制劑組合投予而用以治療疾病之醫藥，



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合， n 表示每 1

抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[282]如[281]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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

[283]如[282]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

[284]如[283]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[285]如[283]記載之用途，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

[286]如[283]至[285]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[287]如[282]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

[288]如[287]記載之用途，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[289]如[288]記載之用途，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[290]如[287]至[289]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之

範圍。

[291]如[282]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

[292]如[291]記載之用途，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[293]如[292]記載之用途，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[294]如[291]至[293]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[295]如[282]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

[296]如[295]記載之用途，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[297]如[296]記載之用途，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[298]如[295]至[297]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

[299]如[282]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

[300]如[299]記載之用途，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[301]如[300]記載之用途，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[302]如[299]至[301]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[303]如[282]記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

[304]如[303]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

[305]如[304]記載之用途，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

[306]如[303]至[305]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

[307]如[281]至[306]中任一項記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

[308]如[307]記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

[309]如[281]至[306]中任一項記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

[310]如[309]記載之用途，其中微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽。

[311]如[281]至[310]中任一項記載之用途，其特徵為於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

[312]如[281]至[311]中任一項記載之用途，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

[313]如[312]記載之用途，其係用於乳癌之治療。

[314]如[312]記載之用途，其係用於胃癌之治療。

[315]如[312]記載之用途，其係用於肺癌之治療。

[316]如[312]記載之用途，其係用於卵巢癌之治療。

[317]如[281]至[316]中任一項記載之用途，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低。

[318]如[317]記載之用途，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[319]如[281]至[316]中任一項記載之用途，其特徵為微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[320]如[319]記載之用途，其中藥物耐性因子為

ABCG2。

[321]一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合投予的醫藥組成物，其特徵為：

1) 該微管蛋白抑制劑抑制了藉由該抗體-藥物結合物之投予所產生的藥物感受性因子的表現降低、及/或

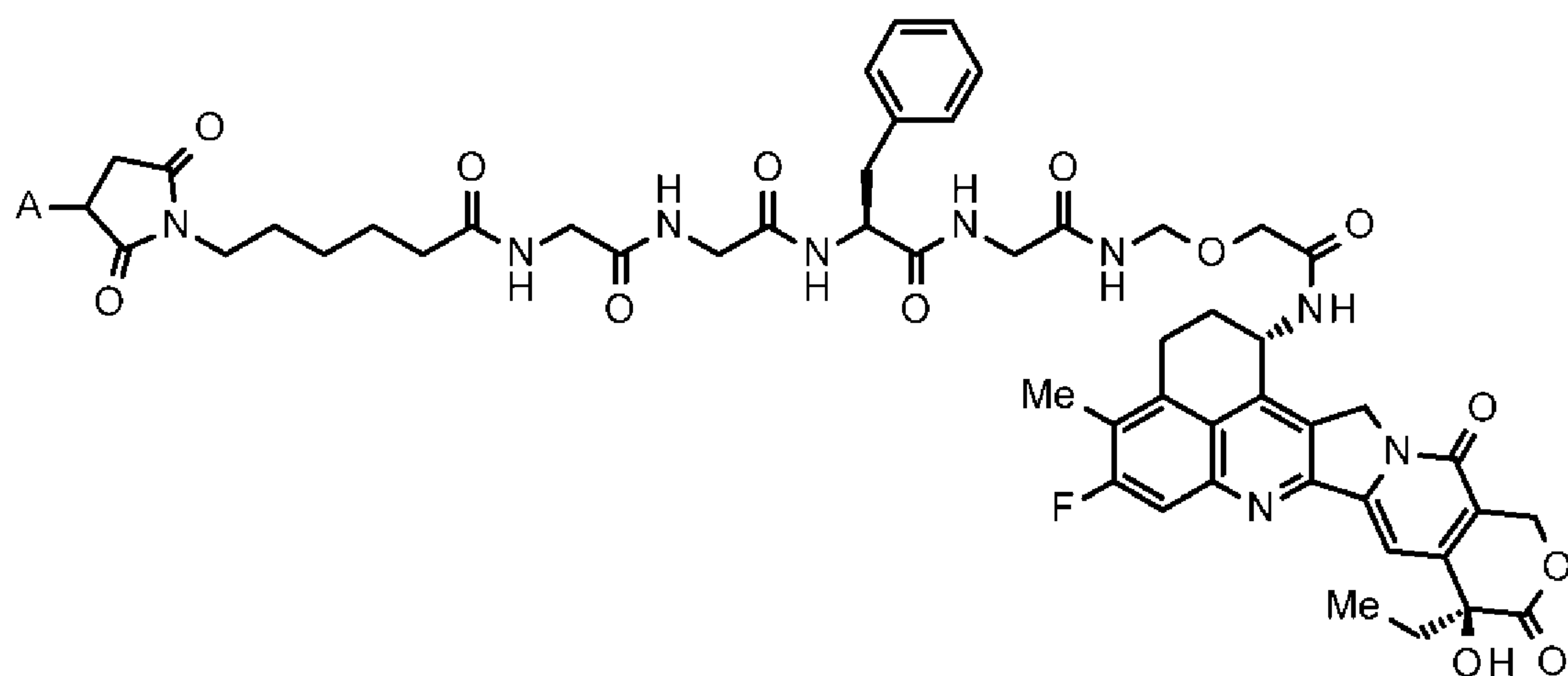
2) 該微管蛋白抑制劑抑制了藉由該抗體-藥物結合物之投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[322]如[321]記載之醫藥組成物，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[323]如[321]或[322]記載之醫藥組成物，其中藥物耐性因子為 ABCG2。

[324]如[321]至[323]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的藥物具有拓樸異構酶 I 抑制作用。

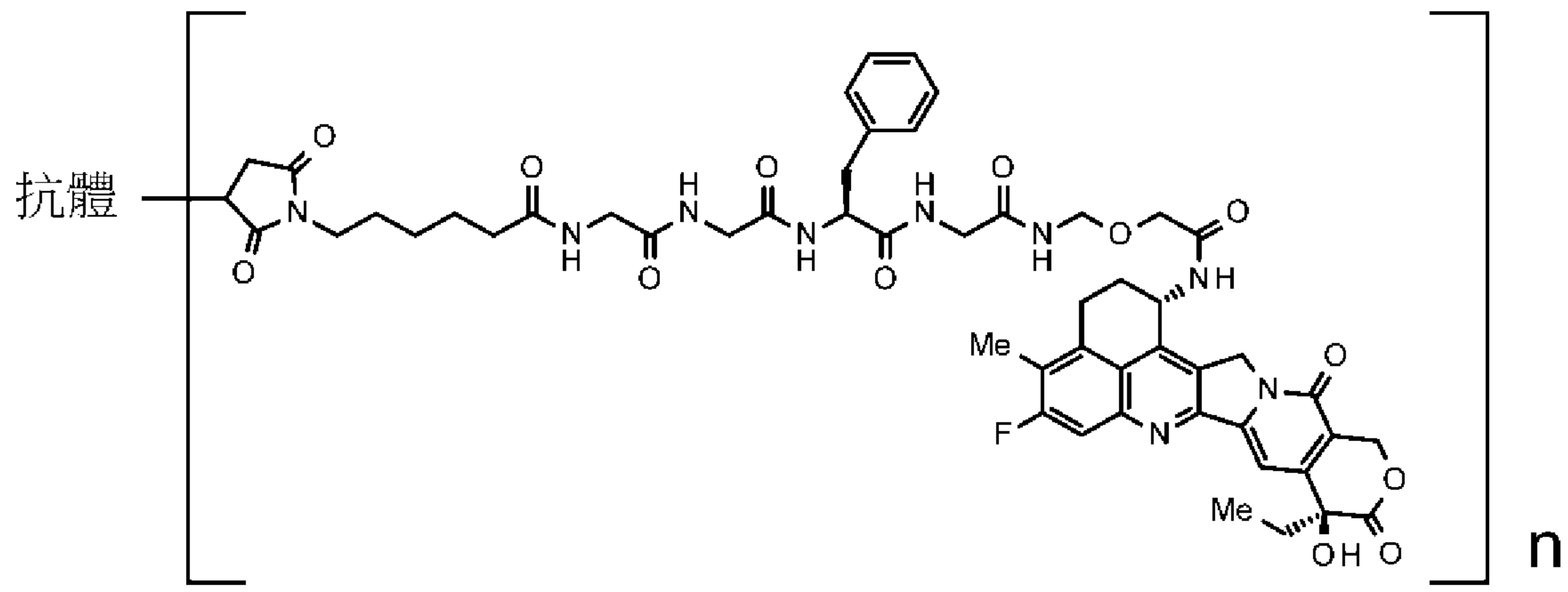
[325]如[321]至[323]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[326]如[321]至[323]中任一項記載之醫藥組成物，其中抗

體-藥物結合物係下式所示的抗體-藥物結合物，



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合， n 表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[327]一種治療方法，其係特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑被組合而投予至需要治療的個體之治療方法，其特徵為：

- 1) 該微管蛋白抑制劑抑制了該抗體-藥物結合物之投予所產生的藥物感受性因子的表現降低，及/或
- 2) 該微管蛋白抑制劑抑制了藉由該抗體-藥物結合物之投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[328]如[327]記載之治療方法，其中藥物感受性因子為 SLFN11。

[329]如[327]或[328]記載之治療方法，其中藥物耐性因子為 ABCG2。

[330]如[327]至[329]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物中的藥物具有拓撲異構酶 I 抑制作用。

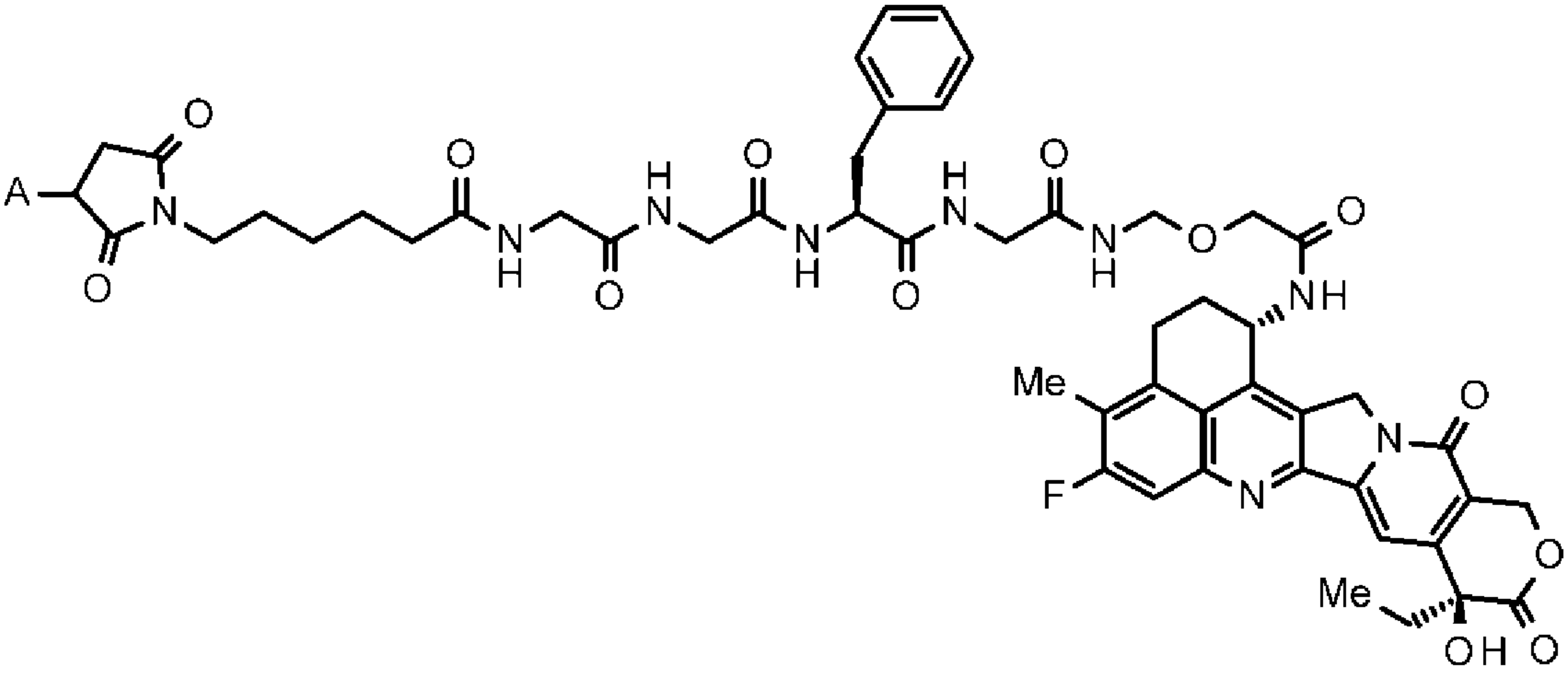
[331]如[327]至[329]中任一項記載之治療方法，其中抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，

子為 SLFN11。

[335]如[333]或[334]記載之抗體-藥物結合物，其中藥物耐性因子為 ABCG2。

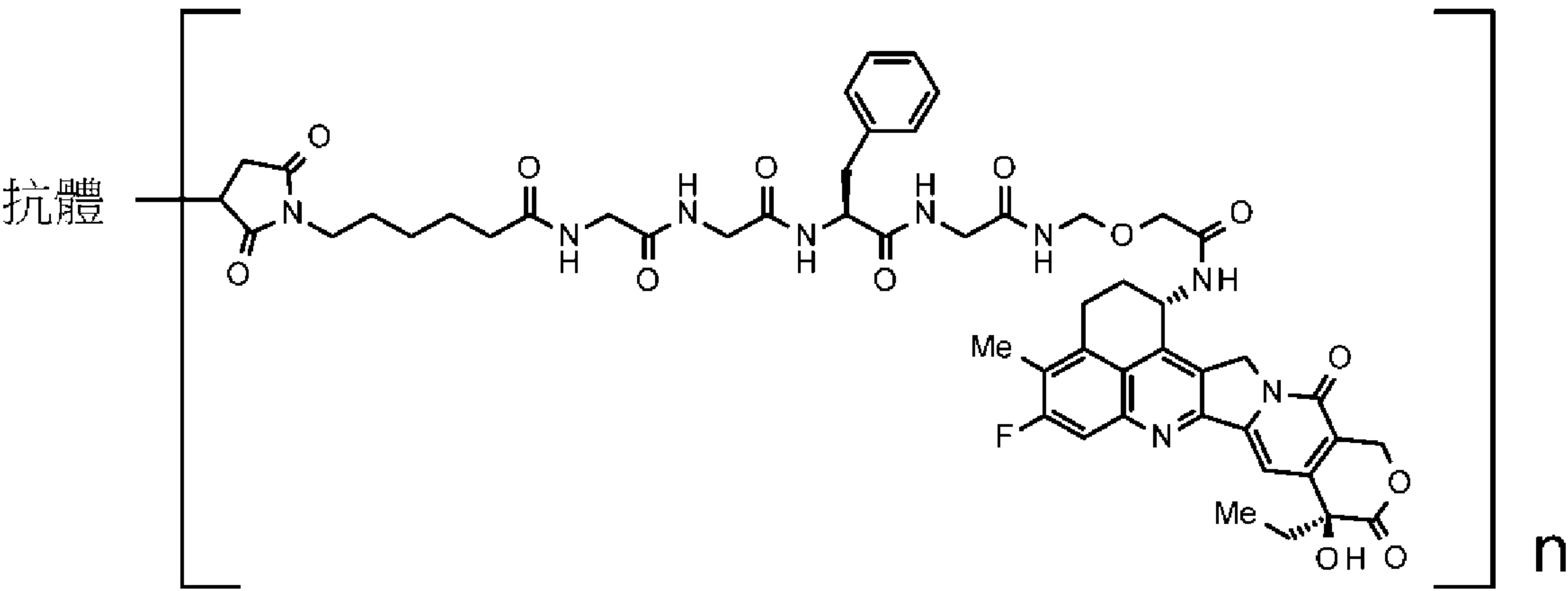
[336]如[333]至[335]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物中的藥物具有拓樸異構酶 I 抑制作用。

[337]如[333]至[335]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[338]如[333]至[335]中任一項記載之抗體-藥物結合物，其中抗體-藥物結合物係下式所示的抗體-藥物結合物，



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合，n 表示每 1

抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[339]一種用途，其係抗體-藥物結合物之用途，用以製造藉由與微管蛋白抑制劑組合投予而用以治療疾病之醫藥，其特徵為：

1)該微管蛋白抑制劑抑制了藉由該抗體-藥物結合物之投予所產生的藥物感受性因子的表現降低，及/或

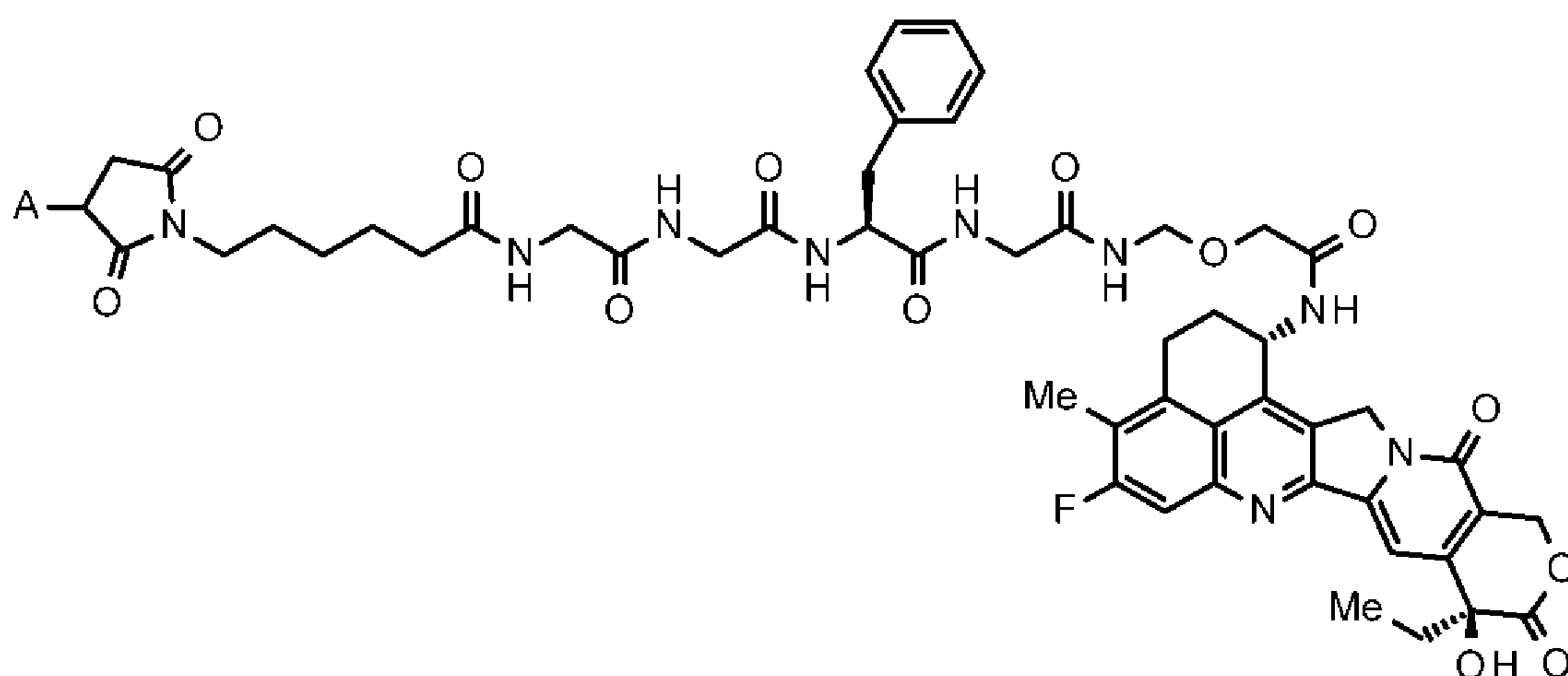
2)該微管蛋白抑制劑抑制了藉由該抗體-藥物結合物之投予所產生的藥物感受性因子的表現上升。

[340]如[339]記載之用途，其中藥物感受性因子為SLFN11。

[341]如[339]或[340]記載之用途，其中藥物耐性因子為ABCG2。

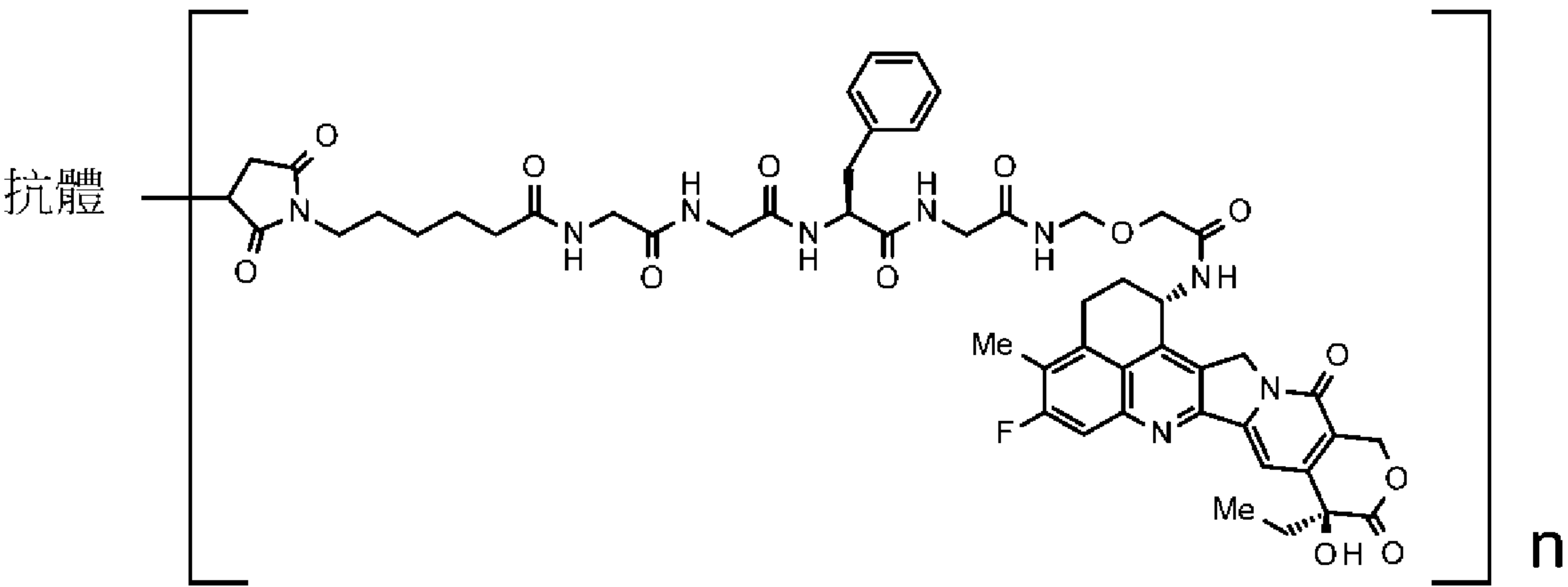
[342]如[339]至[341]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物中的藥物具有拓撲異構酶 I 抑制作用。

[343]如[339]至[341]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

[344]如[339]至[341]中任一項記載之用途，其中抗體-藥物結合物係下式所示的抗體-藥物結合物，



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合，n 表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數)。

[發明之效果]

【0015】依據本發明，可提供一種醫藥組成物及/或治療方法，其中該醫藥組成物係特徵為特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合投予，該治療方法係特徵為特定的抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予至個體。

【圖式簡單說明】

【0016】

圖 1 呈示抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 1)的圖。

圖 2 呈示抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 2)的圖。

圖 3 呈示抗 HER3 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 3)的圖。

圖 4 呈示抗 HER3 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 4)的圖。

圖 5 呈示抗 TROP2 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 5)的圖。

圖 6 呈示抗 TROP2 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 6)的圖。

圖 7 呈示抗 B7-H3 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 7)的圖。

圖 8 呈示抗 B7-H3 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 8)的圖。

圖 9 呈示皮下移植 KPL-4 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 10 呈示皮下移植 KPL-4 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate)各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 11 呈示皮下移植 JIMT-1 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 12 呈示皮下移植 JIMT-1 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及甲磺酸艾日布林各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 13 呈示皮下移植 NCI-N87 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 14 呈示皮下移植 NCI-N87 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及甲磺酸艾日布林各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 15 呈示皮下移植 MDA-MB-453 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 16 呈示皮下移植 SNU-1 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 17 呈示皮下移植 NCI-H441 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(1)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 18 呈示抗 GPR20 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 9)的圖。

圖 19 呈示抗 GPR20 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 10)的圖。

圖 20 呈示抗 CDH6 抗體重鏈之胺基酸序列(序列識別號 11)的圖。

圖 21 呈示抗 CDH6 抗體輕鏈之胺基酸序列(序列識別號 12)的圖。

圖 22 呈示皮下移植 JIMT-1 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(2)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(2)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

圖 23 呈示皮下移植 OV-90 細胞的小鼠中的抗體-藥物結合物(3)、及紫杉醇各自投予之單劑投予組、以及抗體-藥物結合物(3)與紫杉醇之併用投予組的腫瘤增殖抑制效果的圖。

【實施方式】

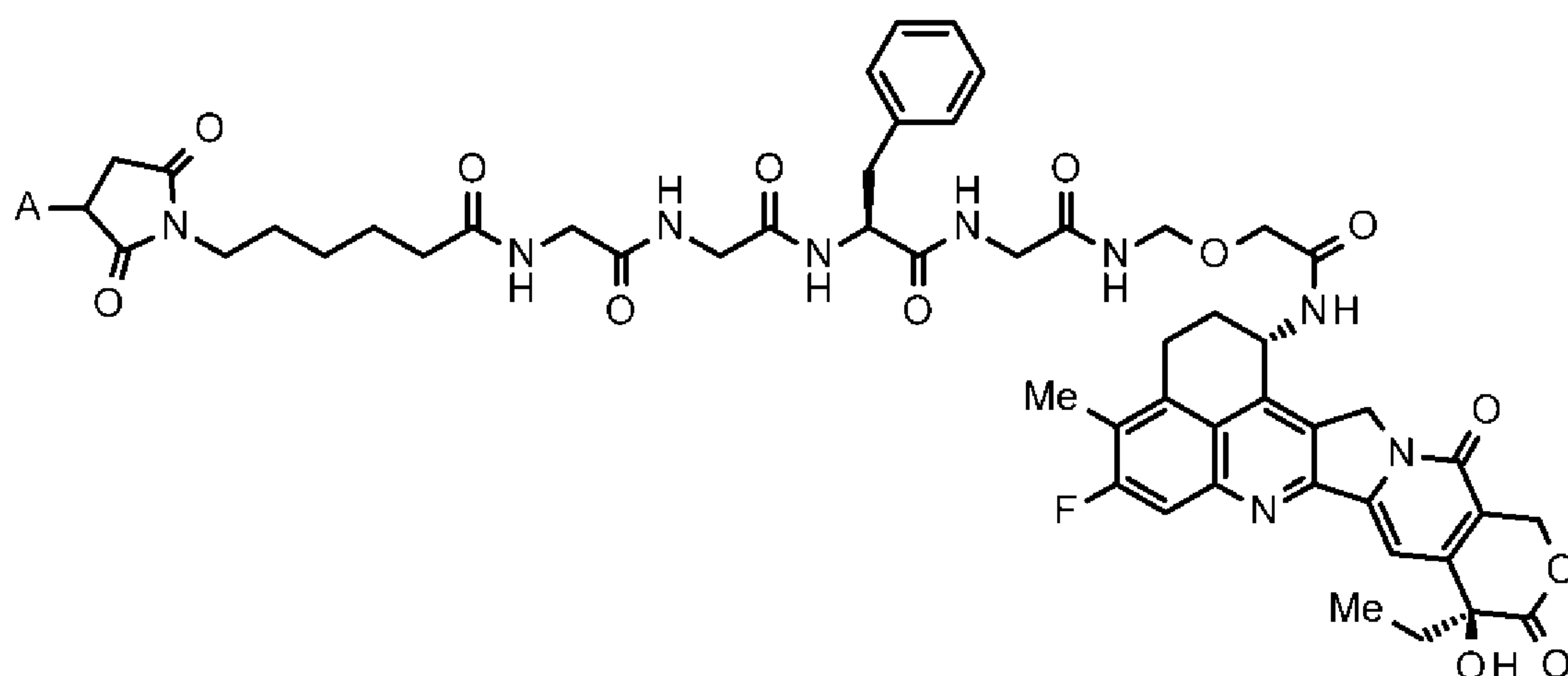
[用以實施發明的形態]

【0017】以下，針對用以實施本發明的適當形態進行說明。又，以下說明的實施形態為呈示本發明之代表性的實施形態之一例，並非藉由此等例狹義解釋本發明之範圍。

【0018】

1. 抗體-藥物結合物

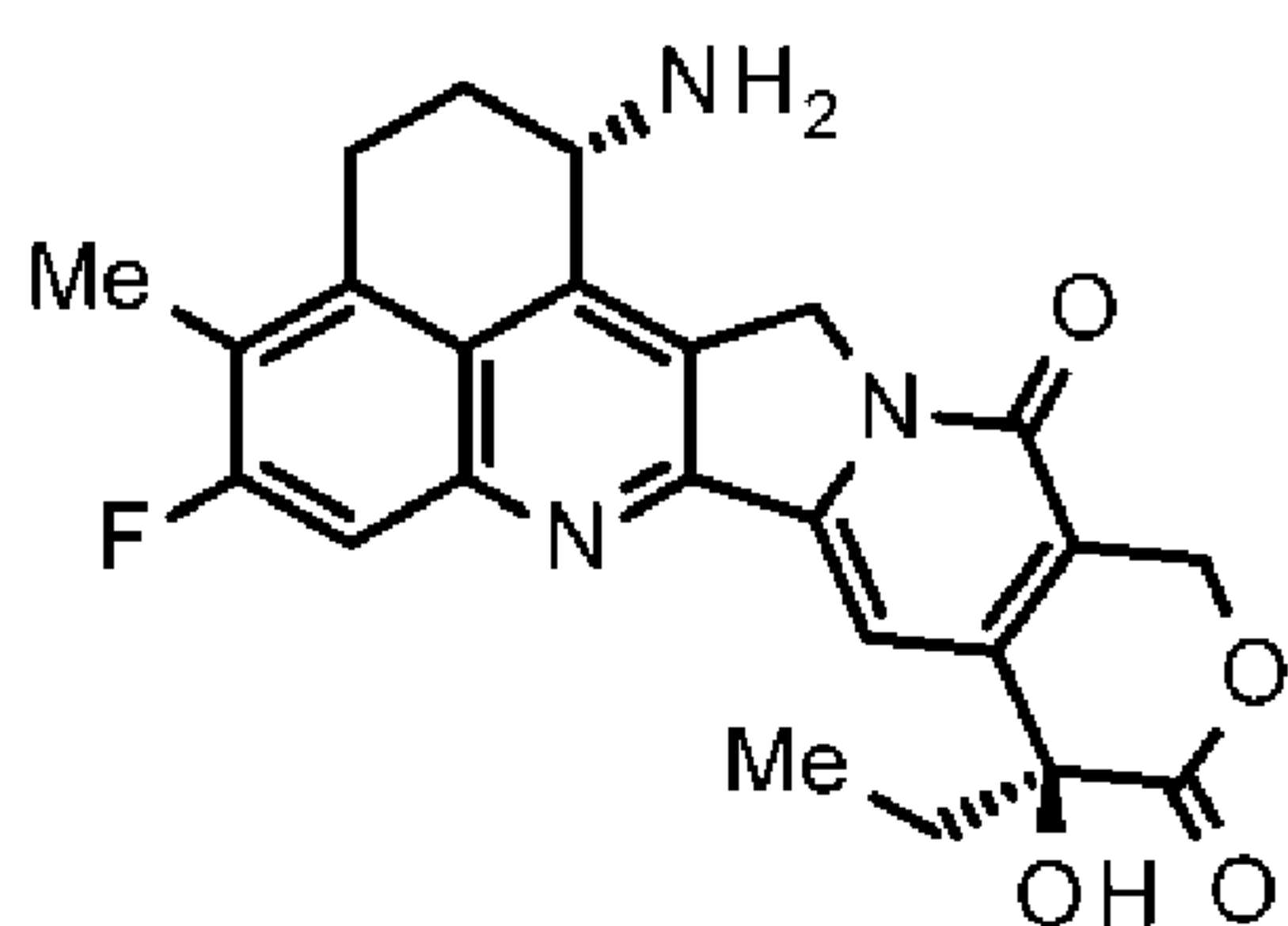
於本發明所使用的抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



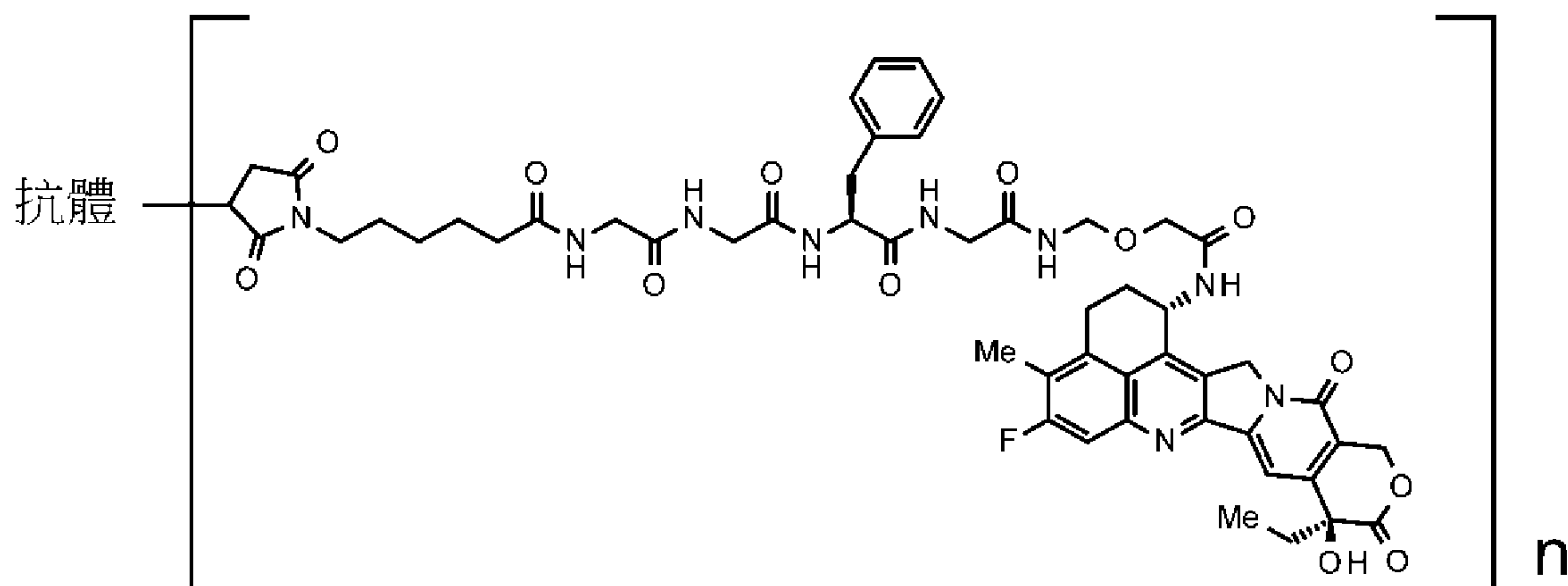
(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

【0019】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結構稱為「藥物連接子」。此藥物連接子係與於抗體的鏈間之雙硫鍵部位(2 處的重鏈-重鏈間、及 2 處的重鏈-輕鏈間)所產生的硫醇基(換言之，半胱胺酸殘基之硫原子)結合。

【0020】本發明之藥物連接子係以為拓撲異構酶 I 抑制劑的依沙替康 (IUPAC 名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氫-9-羥基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮，(亦可表示為化學名：(1S,9S)-1-胺基-9-乙基-5-氟-2,3-二氫-9-羥基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]哌喃并[3',4':6,7]吲哚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作為構成要素。依沙替康係下式所示的具有抗腫瘤效果的喜樹鹼(camptothecin)衍生物。



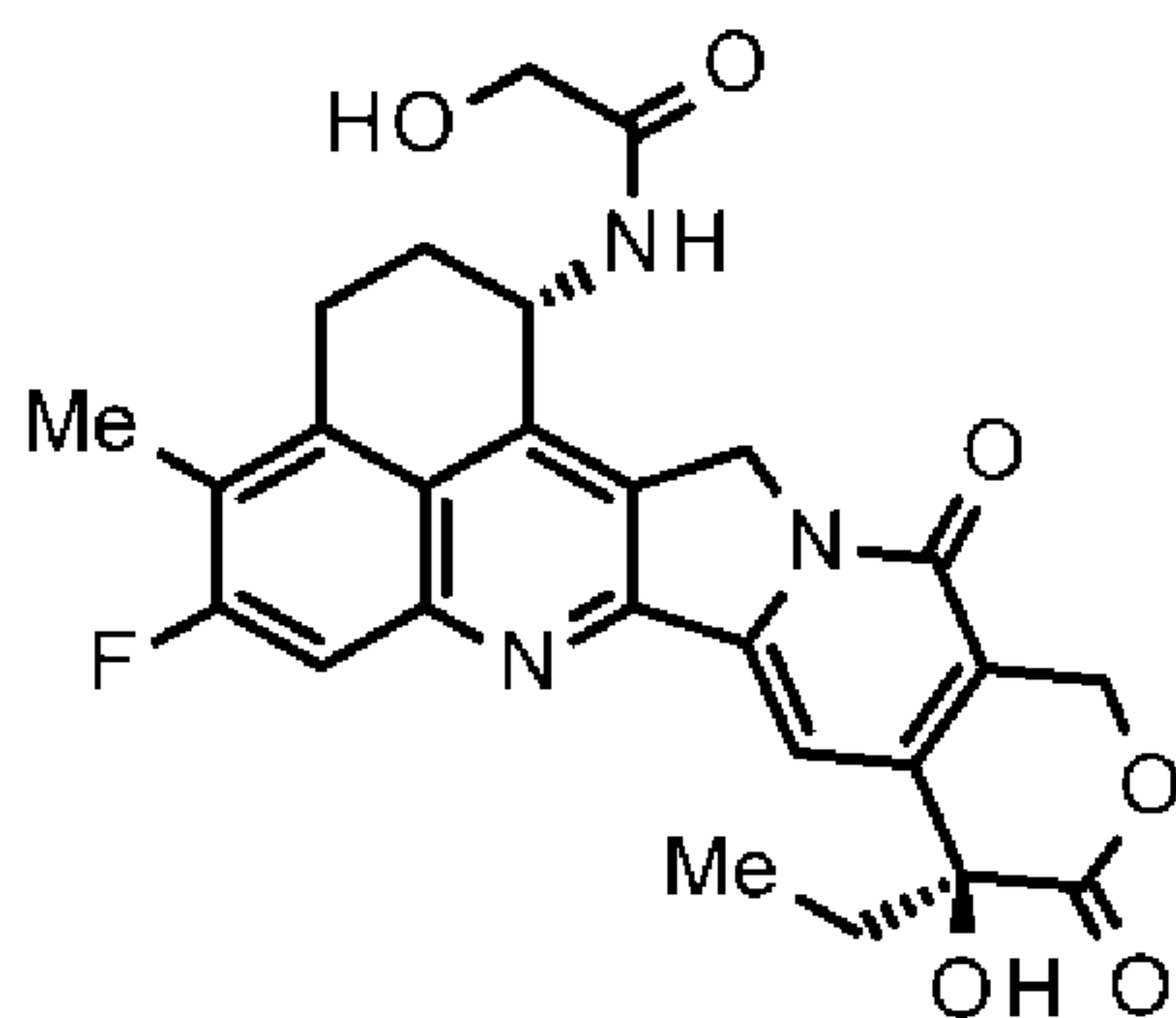
【0021】於本發明所使用的抗體-藥物結合物亦可以下式表示。



其中，藥物連接子係與抗體藉由硫醚鍵而結合。又， n 係與所謂的平均藥物結合數 (DAR；藥物抗體比 (Drug-to-Antibody Ratio)) 同意義，表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數。

【0022】於本發明所使用的抗體-藥物結合物係移行至癌細

胞內後，連接子部分被切斷，而游離出下式所表示的化合物。



【0023】上述化合物被認為是於本發明所使用的抗體-藥物結合物之抗腫瘤活性的本體，確認具有拓樸異構酶 I 抑制作用 (Ogitani Y. et al., Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22(20):5097-5108, Epub 2016 Mar 29)。

【0024】拓樸異構酶 I 係參與藉由進行 DNA 之單鏈之切斷及再結合而變換 DNA 的高次結構及 DNA 之合成的酵素。因此，具有拓樸異構酶 I 抑制作用的藥劑可藉由抑制 DNA 之合成，而於細胞周期之 S 期(DNA 合成期)使細胞分裂停止，並藉由誘導細胞凋亡所致的細胞死亡，而抑制癌細胞之增殖。

【0025】另一方面，微管蛋白抑制劑係可藉由影響微小管動力學，於細胞周期之 G₂ 期(分裂準備期)及/或 M 期(分裂期)使細胞分裂停止，並藉由誘導細胞凋亡所致的細胞死亡，而抑制癌細胞之增殖(Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10): 790-803.)(Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb: 13(2): 275-284.)。

【0026】因此，於本發明所使用的抗體-藥物結合物(將具有拓樸異構酶 I 抑制作用的藥劑作為抗腫瘤活性的本體)藉由與微管蛋白抑制劑組合投予，於細胞周期之 S 期且 G₂ 期及/或 M 期使複合性地停止細胞分裂，因而可發揮優異的併用效果(抗腫

瘤效果)。

【0027】又，於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)。

【0028】此旁觀者效應係藉由下列發揮:本發明所使用的抗體-藥物結合物內化於標的表現癌細胞中之後，上述化合物游離，而對未表現標的之附近的癌細胞亦發揮抗腫瘤效果。

【0029】此旁觀者效應，於本發明該抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而被使用的情形，亦發揮優異的抗腫瘤效果。

【0030】

2.抗體-藥物結合物中的抗體

於本發明所使用的抗體-藥物結合物中的抗體係可源自任一物種，但適合地為源自人類、大鼠、小鼠及兔的抗體。抗體源自人類以外的物種的情形，使用周知之技術，而嵌合化或人源化者為較佳。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。

【0031】於本發明所使用的抗體-藥物結合物中的抗體係適合地具有可以癌細胞為標的的性質者，較佳為具備可辨識癌細胞的特性、可與癌細胞結合的特性、可被攝入至癌細胞內而內化的特性、及/或對癌細胞的殺細胞活性等。

【0032】抗體之對癌細胞的結合性可使用流式細胞儀(flow cytometry)來確認。抗體進入至癌細胞內可以使用下列確認:(1)使用與治療抗體結合的二次抗體(螢光標識)而以螢光顯微鏡將已進入至細胞內的抗體可視化的試驗(Cell Death and

Differentiation(2008) 15, 751–761)；(2) 使用與治療抗體結合的二次抗體(螢光標識)而測量進入至細胞內的螢光量的試驗(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，進入至細胞內時會釋放出毒素而抑制細胞增殖的 Mab-ZAP 試驗(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 的重組複合蛋白質。

【0033】抗體之抗腫瘤活性，於活體外，可藉由測量細胞的增殖之抑制活性而確認。例如，培養過度表現抗體的標的蛋白質的癌細胞株，以各種濃度添加抗體於培養系統中，可測量對病灶形成、群落形成及球狀體增殖的抑制活性。於活體內，例如，對移植高度表現標的蛋白質的癌細胞株的裸鼠投予抗體，藉由測量癌細胞的變化，可確認抗腫瘤活性。

【0034】抗體自身具有抗腫瘤效果雖較佳，但由於抗體-藥物結合物結合發揮抗腫瘤效果的化合物，故抗體自身的抗腫瘤效果並非必須。為了特異性・選擇性地於癌細胞發揮抗腫瘤性化合物的細胞毒性，較佳為抗體具有內化而移行至癌細胞內的性質為重要的。

【0035】於本發明所使用之抗體-藥物結合物中的抗體可藉由周知的手段而獲得。例如，使用於此領域通常實施的方法，可將成為抗原的多肽對動物進行免疫，藉由採取、純化於活體內產生的抗體而獲得。抗原的來源不限於人類，亦可將源自小鼠、大鼠等之人類以外的動物的抗原對動物進行免疫。於此情形，藉由試驗取得的異種抗原結合的抗體與人類抗原的交叉

性，可篩選可適用於人類疾病的抗體。

【0036】又，亦可按照周知之方法(例如，Kohler and Milstein, Nature(1975) 256, p.495-497；Kennet, R. ed., Monoclonal Antibodies, p.365-367, Plenum Press, N.Y.(1980))，藉由使產生對抗抗原的抗體的抗體產生細胞與骨髓瘤細胞融合而建立融合瘤，獲得單株抗體。

【0037】又，抗原可藉由利用遺傳工程操作使宿主細胞產生編碼抗原蛋白質的基因而獲得。具體而言，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，純化表現的抗原即可。亦可藉由使用利用上述的基因操作的抗原表現細胞、或表現抗原的細胞株對動物進行免疫的方法而取得抗體。

【0038】於本發明所使用的抗體-藥物結合物中的抗體，較佳為以降低對人類的異種抗原性等為目的而進行了人為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的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方法而製造。

【0039】就嵌合抗體而言，可列舉抗體的可變區與恆定區彼此為異種的抗體，例如將源自小鼠或大鼠的抗體的可變區與源自人類的恆定區接合的嵌合抗體(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 81, 6851-6855,(1984))。

【0040】就人源化抗體而言，可列舉僅將異種抗體的互補性決定區(CDR；complementarity determining region)併入源自人類的抗體的抗體(Nature(1986) 321, p.522-525)；藉由 CDR 移植法，除了異種抗體的 CDR 序列，亦將異種抗體的一部分的框架區的胺基酸殘基移植至人類抗體的抗體(國際公開

第 90/07861 號)；使用基因轉換突變異誘發(gene conversion mutagenesis)策略而人源化的抗體(美國專利第 5821337 號)。

【0041】就人類抗體而言，可列舉使用具有包含人類抗體的重鏈及輕鏈基因的人類染色體片段的人類抗體產生小鼠而作成的抗體(參照 Tomizuka, K. et al., Nature Genetics(1997) 16, p.133-143;Kuroiwa, Y. et. al., Nucl. Acids Res.(1998) 26, p.3447-3448;Yoshida, H. et. al., Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects vol.10, p.69-73(Kitagawa, Y., Matsuda, T. and Iijima, S. eds.), Kluwer Academic Publishers, 1999;Tomizuka, K. et. al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA(2000) 97, p.722-727 等)。或者，亦可列舉由人類抗體庫篩選的噬菌體展示而取得的抗體(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)。

【0042】於本發明所使用的抗體-藥物結合物中的抗體，亦包含抗體之修飾體。該修飾體意指對本發明之抗體施加化學的或生物學的修飾者。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而使表現，而於 N 末端附加甲硫胺酸殘基者

等。為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係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。

【0043】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、國際公開第 2007/133855 號、及國際公開第 2013/120066 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。

【0044】又，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子功能(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功能性片段，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子功能，與本發明有關

的抗體之重鏈羧基末端的缺失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。

【0045】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。

【0046】於本發明所使用的抗體-藥物結合物中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、抗間皮素(Mesothelin)抗體、抗 A33 抗體、抗 CanAg 抗體、抗 Cripto 抗體、抗 G250 抗體、抗 MUC1 抗體、抗 GPNMB 抗體、抗整合素(Integrin)抗體、抗肌腱蛋白-C(Tenascin-C)抗體、抗 SLC44A4 抗體、抗 GPR20 抗體、及抗 CDH6 抗體，適當地可列舉抗 HER2 抗體、抗 HER3 抗體、抗 TROP2 抗體、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、及抗 CDH6 抗體。

【0047】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。

【0048】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)、帕妥珠單抗 (Pertuzumab)(國際公開第 01/00245 號)，較適合地可列舉曲妥珠單抗。

【0049】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； 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。

【0050】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(絲里班圖單抗 (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))，適合地可列舉派崔單抗、及 U1-59。

【0051】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。

【0052】抗 TROP2 抗體而言，可列舉例如 hTINA1-H1L1(國際公開第 2015/098099 號)。

【0053】於本發明，「抗 B7-H3 抗體」係表示與 B7-H3(B 細胞抗原 #7 同源物 3； PD-L3； CD276)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。

【0054】就抗 B7-H3 抗體而言，可列舉例如，M30-H1-L4(國際公開第 2014/057687 號)。

【0055】於本發明，「抗 GPR20 抗體」係表示與 GPR20(G 蛋白偶聯受體 20(G Protein-coupled receptor 20))特異性結合，較佳為具有藉由與 GPR20 結合而內化至 GPR20 表現細胞的活性的抗體。

【0056】就抗 GPR20 抗體而言，可列舉例如，h046-H4e/L7(國際公開第 2018/135501 號)。

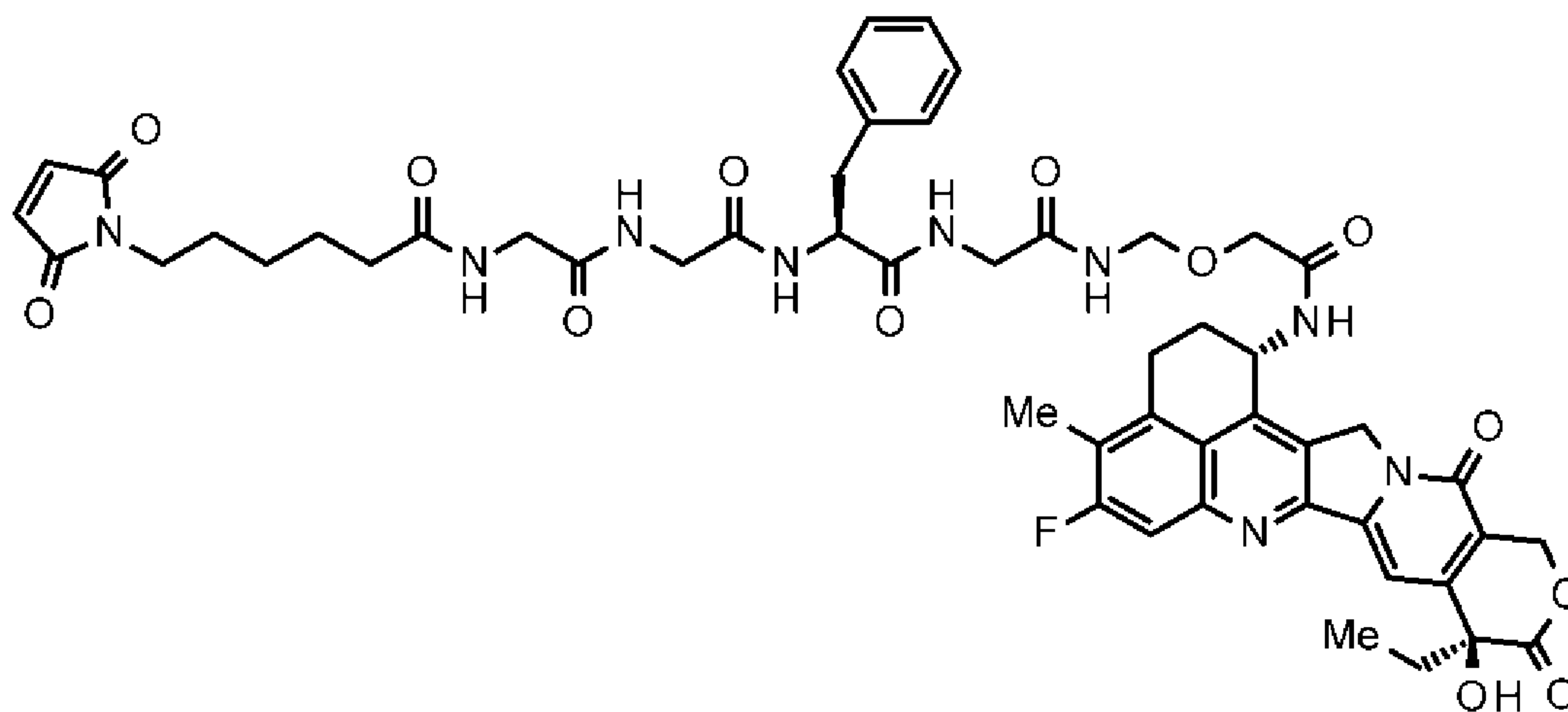
【0057】於本發明，「抗 CDH6 抗體」係表示與 CDH6(黏附蛋白-6(Cadherin-6))特異性結合，較佳為具有藉由與 CDH6 結合而內化至 CDH6 表現細胞的活性的抗體。

【0058】就抗 CDH6 抗體而言，可列舉例如，H01L02(國際公開第 2018/212136 號)。

【0059】

3. 抗體-藥物結合物之製造

於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下式所示者。



【0060】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]哌喃并[3',4' : 6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-1-基]胺基 } -2-側氧基乙氧基)甲基]甘胺醯胺的化學名表示，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、及國際公開第 2019/044947 號等之記載而製造。

【0061】於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。

【0062】具有硫氫基的抗體可藉由所屬技術領域中具通常知識者周知之方法獲得(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996))。例如，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。

【0063】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 個之藥物結合的抗體-藥物結合物。

【0064】製造的抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥

物結合數的算出，可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物的 UV 吸光度而算出的方法(UV 法)；將抗體-藥物結合物以還原劑處理而獲得的各片段藉由 HPLC 測定而定量並算出的方法(HPLC 法)。

【0065】抗體與藥物連接子中間體之結合、及抗體-藥物結合物之抗體每一分子的平均藥物結合數之算出，可參考國際公開第 2014/057687 號、國際公開第 2015/098099 號、國際公開第 2015/115091 號、國際公開第 2015/155998 號、國際公開第 2018/135501 號、及國際公開第 2018/212136 號等之記載而實施。

【0066】於本發明，「抗 HER2 抗體-藥物結合物」係表示與本發明有關的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體的抗體-藥物結合物。

【0067】抗 HER2 抗體，適合地為包含由序列識別號 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而成的抗體；或包含由序列識別號 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而成的抗體。

【0068】抗 HER2 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數，適合地為 2 至 8，更適合為 3 至 8，進一步較適合為 7 至 8，進一步更適合為 7.5 至 8，再進一步較適合為約 8。

【0069】抗 HER2 抗體-藥物結合物可參考國際公開第

2015/115091 號等之記載而製造。

【0070】於本發明，「抗 HER3 抗體-藥物結合物」係表示與本發明有關的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體的抗體-藥物結合物。

【0071】抗 HER3 抗體，適合地為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 3 中胺基酸編號 26 至 35 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 3 中胺基酸編號 50 至 65 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 3 中胺基酸編號 98 至 106 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 4 中胺基酸編號 24 至 39 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 4 中胺基酸編號 56 至 62 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 4 中胺基酸編號 95 至 103 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

更適合地，包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 3 中胺基酸編號 1 至 117 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 4 中胺基酸編號 1 至 113 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

進一步更適合地，包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈的抗體，或該抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失的抗體。

【0072】抗 HER3 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數，適合地為 2 至 8，更適合為 3 至 8，進一步較適合為 7 至 8，進一步更適合為 7.5 至 8，再進一步較適合為約 8。

【0073】抗 HER3 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2015/155998 號等之記載而製造。

【0074】於本發明，「抗 TROP2 抗體-藥物結合物」係表示與本發明有關的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體的抗體-藥物結合物。

【0075】抗 TROP2 抗體，適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 50 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 5 中胺基酸編號 69 至 85 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 5 中胺基酸編號 118 至 129 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 6 中胺基酸編號 44 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 6 中胺基酸編號 70 至 76 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 6 中胺基酸編號 109 至 117 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

更適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 140 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 129 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

進一步更適合地，為包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體、或該抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失的抗體。

【0076】抗 TROP2 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數，適合地為 2 至 8，更適合為 3 至 5，進一步

較適合為 3.5 至 4.5，進一步更適合為約 4。

【0077】抗 TROP2 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2015/098099 號等之記載而製造。

【0078】於本發明，「抗 B7-H3 抗體-藥物結合物」係表示與本發明有關的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體的抗體-藥物結合物。

【0079】抗 B7-H3 抗體，適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 50 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 7 中胺基酸編號 69 至 85 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 7 中胺基酸編號 118 至 130 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 8 中胺基酸編號 44 至 53 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 8 中胺基酸編號 69 至 75 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 8 中胺基酸編號 108 至 116 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

更適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 141 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 128 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

進一步更適合地，為包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體、或該抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失的抗體。

【0080】抗 B7-H3 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連

接子之平均結合數，適合地為 2 至 8，更適合為 3 至 5，進一步較適合為 3.5 至 4.5，進一步更適合為約 4。

【0081】於本發明所使用的抗 B7-H3 抗體-藥物結合物，可參考國際公開第 2014/057687 號等之記載而製造。

【0082】於本發明，「抗 GPR20 抗體-藥物結合物」係表示與本發明有關的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體的抗體-藥物結合物。

【0083】抗 GPR20 抗體，適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 45 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 9 中胺基酸編號 69 至 78 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 9 中胺基酸編號 118 至 131 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 10 中胺基酸編號 44 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 10 中胺基酸編號 70 至 76 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 10 中胺基酸編號 109 至 117 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3，

更適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 142 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 129 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

進一步更適合地，為包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體、或該抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失的抗體。

【0084】抗 GPR20 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數，適合地為 2 至 8，更適合為 3 至 8，進一步較適合為 7 至 8，進一步更適合為 7.5 至 8，再進一步較適合為約 8。

【0085】抗 GPR20 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2018/135501 號等之記載而製造。

【0086】於本發明，「抗 CDH6 抗體-藥物結合物」係表示與本發明有關的抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體的抗體-藥物結合物。

【0087】抗 CDH6 抗體，適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 45 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH1、由序列識別號 11 中胺基酸編號 69 至 78 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH2、及由序列識別號 11 中胺基酸編號 118 至 130 記載之胺基酸序列所構成的 CDRH3，該輕鏈包含由序列識別號 12 中胺基酸編號 44 至 54 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL1、由序列識別號 12 中胺基酸編號 70 至 76 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL2、及由序列識別號 12 中胺基酸編號 109 至 116 記載之胺基酸序列所構成的 CDRL3；

更適合地，為包含下述重鏈以及下述輕鏈之抗體，該重鏈包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 141 記載之胺基酸序列所構成的重鏈可變區，該輕鏈包含由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 128 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈可變區；

進一步更適合地，為包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺

基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體、或該抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失的抗體。

【0088】抗 CDH6 抗體-藥物結合物之每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數，適合地為 2 至 8，更適合為 3 至 8，進一步較適合為 7 至 8，進一步更適合為 7.5 至 8，再進一步較適合為約 8。

【0089】抗 CDH6 抗體-藥物結合物可參考國際公開第 2018/212136 號等之記載而製造。

【0090】

4. 微管蛋白抑制劑

於本發明，「微管蛋白抑制劑」係指藉由影響微小管動力學，而於細胞周期之 G₂ 期(分裂準備期)及/或 M 期(分裂期)使細胞分裂停止，並藉由誘導細胞凋亡所致的細胞死亡，而抑制癌細胞之增殖的藥劑(Dumontet C, et al., Nat Rev Drug Discov. 2010 Oct;9(10): 790-803.)(Mukhtar E, et al., Mol Cancer Ther. 2014 Feb; 13(2): 275-284.)。

【0091】於微管蛋白抑制劑，存有藉由促進微管蛋白之聚合而影響微小管動力學的藥劑(於本發明中稱為「微管蛋白聚合促進藥」)、及藉由抑制微管蛋白之聚合而影響微小管動力學的藥劑(於本發明中稱為「微管蛋白聚合抑制藥」)。

【0092】就微管蛋白聚合促進藥而言，已知有紫杉烷(taxane)類(紫杉醇、歐洲紫杉醇、及、卡巴他賽等)等。就微管蛋白聚合抑制藥而言，已知有軟海綿素(halichondrin)類(艾日布林等)、長春花屬生物鹼(vinca alkaloid)類(長春花新鹼、長春花鹼、溫諾平、長春地辛等)、尾海兔素(dolastatin)類

(MMAE 及 MMAF 等)、及美登素(maytansinoid)類(DM1 及 DM4 等)等。此等之藥劑及其藥理上可容許的鹽可使用作為本發明之微管蛋白抑制劑。又，此等之藥劑之任一者與白蛋白之結合體(例如，為紫杉醇與白蛋白之結合體的 nab-紫杉醇等)、及此等之藥劑之任一者與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物(例如，MMAE 與抗 CD30 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的本妥昔單抗、DM1 與抗 HER2 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的曲妥珠單抗美坦新、MMAE 與抗 GPMNB 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 CDX-011(國際公開第 2006/071441 號等)、DM4 與抗 FOLR1 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 IMGN-853(國際公開第 2017/049149 號等)、MMAE 與抗 CD79b 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 RG-7596(美國公開第 2017/304438 號等)、DM4 與抗 CD19 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 SAR-3419(美國公開第 2015/071949 號等)、MMAE 與抗 PSMA 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 PSMA-ADC(國際公開第 2007/002222 號等)、DM4 與抗 CD138 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 BT-062(美國公開第 2007/183971 號等)、DM4 與抗間皮素抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 BAY-94-9343(國際公開第 2010/124797 號等)、MMAF 與抗 CD19 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 SGN-CD19A(國際公開第 2009/052431 號等)、MMAF 與抗 ENPP3 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 AGS-16C3F)等，亦可使用作為本發明之微管蛋白抑制劑。

【0093】於本發明適合使用的微管蛋白抑制劑中，就微管蛋白聚合促進藥而言，可列舉紫杉烷類或此等之藥理上可容許的鹽、或紫杉烷類與白蛋白之結合體，更適當地可列舉為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇，進一步更適合地可列舉為紫杉醇、歐洲紫杉醇 3 水合物、或卡巴他賽丙酮合物、或 nab-紫杉醇，又更適合地可列舉為紫杉醇。

【0094】於本發明適合使用的微管蛋白抑制劑之中，就微管蛋白聚合抑制藥而言，可列舉軟海綿素類或此等之藥理上可容許的鹽、或軟海綿素類與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物，更適合地可列舉為艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物(例如，艾日布林與抗 FOLR1 抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物的 MORAb-202(美國公開第 2017/252458 號等))，進一步更適合地可列舉為艾日布林甲磺酸鹽(甲磺酸艾日布林(Eribulin mesylate))。

【0095】又，本發明中的「藥理上可容許的鹽」可為酸加成鹽及鹼加成鹽之任一者。就酸加成鹽而言，可列舉例如，樟磺酸鹽(camsylate)(樟腦磺酸鹽)、甲磺酸鹽(甲烷磺酸鹽)、三氟甲烷磺酸鹽、及乙烷磺酸鹽等之低級鏈烷磺酸鹽；甲苯磺酸鹽(tosilate)(對甲苯磺酸鹽)、及苯磺酸鹽等之芳基磺酸鹽；磷酸鹽、硝酸鹽、過氯酸鹽、及硫酸鹽等之無機酸鹽；鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、及氫氟酸鹽等之鹵化氫酸鹽；乙酸鹽、蘋果酸鹽、反丁烯二酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、草酸鹽、及順丁烯二酸鹽等之有機酸鹽；以及鳥胺酸鹽、麩胺

酸鹽、及天冬胺酸鹽等之胺基酸鹽。就鹼加成鹽而言，可列舉例如鈉鹽、鉀鹽、鋰鹽等之鹼金屬鹽；鈣鹽、鎂鹽等之鹼土類金屬鹽；銨鹽等之無機鹽；二苄基胺鹽、味啉鹽、苯基甘胺酸烷基酯鹽、乙二胺鹽、N-甲基還原葡萄糖胺鹽(N-methylglucamine salt)、二乙基胺鹽、三乙基胺鹽、環己基胺鹽、二環己基胺鹽、N,N'-二苄基乙二胺鹽、二乙醇胺鹽、N-苄基-N-(2-苯基乙氧基)胺鹽、哌啶鹽、四甲基銨鹽、參(羥基甲基)胺基甲烷鹽等之有機胺鹽；精胺酸鹽等之胺基酸鹽。

【0096】又，藥理上可容許的鹽亦有時呈溶劑合物存在，此等之溶劑合物亦包含於本發明中的「藥理上可容許的鹽」。就該溶劑合物而言，可列舉例如，水合物(例如，0.5 水合物、1 水合物、2 水合物、3 水合物)、乙醇合物、及丙酮合物。

【0097】

5. 醫藥

以下，針對以與本發明有關的抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑組合投予為特徵的醫藥組成物及治療方法加以說明。

【0098】本發明之醫藥組成物及治療方法可為特徵為如下者：於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，而於同時或不同時間被投予，亦可為特徵為如下者：抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑含於單一製劑中作為有效成分被投予。

【0099】本發明之醫藥組成物及治療方法可使用於癌症之治療，適合地可使用於選自包含乳癌、胃癌(亦有時稱為胃腺癌)、大腸癌(亦有時稱為結腸直腸癌，包含結腸癌及直腸癌)、肺癌(包含小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、食道癌、頭頸部癌(包

含唾液腺癌及咽頭癌)、胃食道接合部腺癌、膽道癌(包含膽管癌)、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、子宮癌肉瘤、尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、消化道間質腫瘤、子宮頸癌、扁平上皮癌、腹膜癌、肝臟癌、肝細胞癌、子宮體癌、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、多形性膠質母細胞瘤、骨肉瘤、及黑色素瘤的群組的至少一者之治療，更適合地可使用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一個癌症之治療，進一步更適合地可使用於選自包含乳癌、胃癌、肺癌、及卵巢癌的群組的至少一個癌症之治療。

【0100】於本發明所使用的抗體-藥物結合物中，特別地可藉由檢查癌症之種類、腫瘤標記來確定具有怎樣的抗體的抗體-藥物結合物為適合的。例如，於癌中確認有 HER2 表現的情形，可適合使用抗 HER2 抗體-藥物結合物，於癌中確認有 HER3 表現的情形，可適合使用抗 HER3 抗體-藥物結合物，於癌中確認有 TROP2 表現的情形，可適合使用抗 TROP2 抗體-藥物結合物，於癌中確認有 B7-H3 表現的情形，可適合使用抗 B7-H3 抗體-藥物結合物，於癌中確認有 GPR20 表現的情形，可適合使用抗 GPR20 抗體-藥物結合物，於癌中確認有 CDH6 表現的情形，可適合使用抗 CDH6 抗體-藥物結合物。

【0101】HER2、HER3、TROP2、B7-H3、GPR20、及 CDH6 以及其他之腫瘤標記的有無，可藉由下列確認，例如，自癌症患者採取腫瘤組織，將經福馬林固定石蠟包埋的檢體

(FFPE)，以利用免疫組織化學(IHC)法、流式細胞儀、西方墨點法(western blot)法等之基因產物(蛋白質)水平的檢查、或以利用原位雜交法(ISH)或定量的 PCR 法(q-PCR)、微陣列解析等的基因之轉錄水平的檢查，或者，亦可藉由下列確認：自癌症患者採取無細胞血中循環腫瘤 DNA(ctDNA)，使用次世代定序(NGS)等之方法的檢查。

【0102】本發明之醫藥組成物及治療方法可適合地對哺乳動物使用，但更適合地可對人類使用。

【0103】本發明之醫藥組成物及治療方法之抗腫瘤效果，可藉由下列確認，例如，作成將癌細胞移植至被驗動物的模型，藉由測定施予本發明之醫藥組成物及治療方法所致的腫瘤體積的減少或延長壽命效果而確認。而且，藉由與於本發明所使用的抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑各自單獨投予下之抗腫瘤效果作比較，可確認於本發明所使用的抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之併用效果。

【0104】又，本發明之醫藥組成物及治療方法之抗腫瘤效果，於臨床試驗，可藉由固體腫瘤的療效評價標準(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors(RECIST))評價法、WHO 評價法、Macdonald 評價法、體重測定、及其他手法而確認，可藉由完全奏效(Complete response；CR)、部分奏效(Partial response；PR)、疾病進展(Progressive disease；PD)、奏效率(Objective Response Rate(客觀反應率)；ORR)、奏效期間(Duration of response；DoR)、無惡化存活期(Progression-Free Survival；PFS)、整體存活期間(Overall Survival；OS)等之指標來判定。

【0105】又，本發明之醫藥組成物及治療方法之併用效果亦可由藥物感受性因子及/或藥物耐性因子之表現量的變動來判定。例如，於被檢體，比較進行於本發明所使用的抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑各自單獨投予的情形，進行併用投予的情形、或於未投予的情形(對照組)的藥物感受性因子及/或藥物耐性因子之表現量。而且，若可確認微管蛋白抑制劑抑制了經由本發明所使用的抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現降低，可判定有抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之併用效果。就此種藥物感受性因子而言，可列舉例如 SLFN11。已知 SLFN11 為拓撲異構酶 I 抑制劑之感受性因子(Zoppoli G. et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109(39): 15030-5)。或者，若可確認於本發明所使用的微管蛋白抑制劑抑制了經由抗體-藥物結合物的投予所產生的藥物感受性因子的表現上升，可判定有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑之併用效果。就此種藥物耐性因子而言，可列舉例如 ABCG2。已知 ABCG2 為自與本發明有關的抗體-藥物結合物游離的藥物之耐性因子(轉運子(transporter))(Nagai Y. et al., Xenobiotica. 2019;49(9):1086-96)。又，藥物感受性因子及/或藥物耐性因子係可比較於基因(RNA 等)程度上之表現量，又，亦可比較於蛋白質程度上之表現量。

【0106】藉由上述之方法，對於本發明之醫藥組成物及治療方法之抗腫瘤效果，可確認相對於現存之癌症治療用醫藥組成物及治療方法的優越性。

【0107】本發明之醫藥組成物及治療方法可延遲癌細胞的成長、抑制增殖，進而破壞癌細胞。藉由此等之作用，於癌症

患者，可達成自癌所致的症狀的解放、QOL 的改善，維持癌症患者的生命，而達成治療效果。即使於未到癌細胞的破壞的情形，亦可藉由抑制或控制癌細胞的增殖而於癌症患者達成較高 QOL 的同時，可使達成更長期的生存。

【0108】本發明之醫藥組成物除了對患者以全身療法應用之外，對癌組織局部應用亦可期待治療效果。

【0109】本發明之醫藥組成物可作為含有 1 種以上之藥學上適合性的成分的醫藥組成物而被投予。藥學上適合性之成分可因應於本發明所使用的抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之投予量、投予濃度等，自此領域通常使用的各種製劑添加物適當選擇而應用。例如，於本發明所使用的抗體-藥物結合物可作為含有組胺酸緩衝劑等之緩衝劑、蔗糖或海藻糖等之賦形劑、以及聚山梨醇酯 80 或 20 等之界面活性劑的醫藥組成物被投予。包含於本發明所使用的抗體-藥物結合物的醫藥組成物，可適合地作為注射劑使用，更適合地可作為水性注射劑或冷凍乾燥注射劑使用，進一步更適合地可作為冷凍乾燥注射劑使用。

【0110】包含於本發明所使用的抗體-藥物結合物的醫藥組成物為水性注射劑的情形，適合地可以適當稀釋液稀釋後，點滴投予至靜脈內。就稀釋液而言，可列舉葡萄糖溶液、生理食鹽液等，適當地可列舉葡萄糖溶液，更適當地可列舉 5% 葡萄糖溶液。

【0111】於包含本發明所使用的抗體-藥物結合物的醫藥組成物為冷凍乾燥注射劑的情形，適合地可藉由注射用水溶解後，將必要量以適當稀釋液稀釋後，點滴投予至靜脈內。就稀釋液而言，可列舉葡萄糖溶液、生理食鹽液等，適合地可列舉

葡萄糖溶液，更適合地可列舉 5% 葡萄糖溶液。

【0112】就為了投予本發明之醫藥組成物可使用的導入路徑而言，可列舉例如，靜脈內、皮內、皮下、肌肉內、及腹腔內之路徑，適合地可列舉靜脈內之路徑。

【0113】於本發明所使用的抗體-藥物結合物，對於人類，可以於 1~180 日 1 次的間隔投予，適合地為可以 1 週、2 週、3 週、或 4 週 1 次的間隔投予，又更適合地為可以 3 週 1 次的間隔投予。又，於本發明所使用的抗體-藥物結合物可以每 1 次約 0.001~100mg/kg 之投予量投予，適合地為可以每 1 次 0.8~12.4mg/kg 之投予量投予。於本發明所使用的抗體-藥物結合物為抗 ER2 抗體-藥物結合物的情形，適合地為每 1 次可將 0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg、或 8mg/kg 之投予量以每 3 週 1 次的間隔投予。於本發明所使用的抗體-藥物結合物為抗 HER3 抗體-藥物結合物的情形，適合地可將每 1 次 1.6mg/kg、3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg、9.6mg/kg、或 12.8mg/kg 之投予量以每 3 週 1 次的間隔投予。於本發明所使用的抗體-藥物結合物為抗 TROP2 抗體-藥物結合物的情形，適合地可以每 1 次、0.27mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg、6.0mg/kg、或 8.0mg/kg 之投予量以 3 週 1 次的間隔投予。

【0114】與本發明有關的微管蛋白抑制劑，對於人類，可以 1~180 日 1 次的間隔投予，適合地可以 1 週、2 週、3 週、或 4 週 1 次的間隔投予。又，與本發明有關的微管蛋白抑制劑，可以每 1 次約 0.001~100mg/kg 之投予量投予。與本發明有關

的微管蛋白抑制劑為紫杉醇的情形，適當地可以每 1 次 100、125、135、175、或 260mg/m²(體表面積)之投予量以 1 週或 3 週 1 次的間隔作靜脈內投予(點滴靜注)(以 1 週 1 次的間隔投予的情形，連續投予 3 週後，第 4 週停藥)。與本發明有關的微管蛋白抑制劑為艾日布林甲磺酸鹽的情形，適當地可以每 1 次 1.4mg/m²(體表面積)之投予量以 1 週 1 次的間隔作靜脈內投予(連續 2 週而投予後，第 3 週停藥)。

【0115】本發明之醫藥組成物及治療方法可進一步含有與本發明有關的抗體-藥物結合物及微管蛋白抑制劑以外之癌症治療劑。本發明之醫藥組成物及治療方法亦可與其他之癌症治療劑併用而投予，藉此可使抗腫瘤效果增強。於此種目的下使用的其他之癌症治療劑，可與本發明之醫藥組成物同時、各別、或連續被投予至個體，可變換各自的投予間隔而被投予。就此種癌症治療劑而言，只要具有抗腫瘤活性的藥劑即可，並未限定，但可列舉例如，選自包含愛萊諾迪肯(Irinotecan、CPT-11)、順鉑(Cisplatin)、卡鉑(Carboplatin)、奧沙利鉑(Oxaliplatin)、5-氟尿嘧啶(Fluorouracil、5-FU)、吉西他濱(Gemcitabine)、卡培他濱(Capecitabine)、阿黴素(Doxorubicin)、泛艾黴素(Epirubicin)、環磷醯胺(Cyclophosphamide)、絲裂黴素 C(Mitomycin C)、替加氟(Tegafur)、吉美嘧啶(Gimeracil)、奧替拉西(Oteracil)摻合劑、西妥昔單抗(Cetuximab)、帕尼單抗(Panitumumab)、貝伐單抗(Bevacizumab)、雷莫司單抗(Ramucirumab)、瑞格非尼(Regorafenib)、曲氟尿苷(Trifluridine)、替吡嘧啶(Tipiracil)摻合劑、吉非替尼(Gefitinib)、厄洛替尼

(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、胺甲喋呤(Methotrexate)、培美曲塞(Pemetrexed)、泰莫西芬(Tamoxifen)、托瑞米芬(Toremifene)、氟維司群(Fulvestrant)、亮丙瑞林(Leuprorelin)、戈舍瑞林(Goserelin)、來曲唑(Letrozole)、阿那曲唑(Anastrozole)、助孕酮製劑(Progesterone formulation)、曲妥珠單抗、帕妥珠單抗、及拉帕替尼的群組的至少一者。

【0116】本發明之醫藥組成物及治療方法亦可與放射線療法組合而使用。例如，癌症患者於接受本發明之醫藥組成物所致的治療之前及/或之後，或者同時接受放射線療法。

【0117】本發明之醫藥組成物及治療方法亦可作為與外科手術組合的輔助化學療法來使用。本發明之醫藥組成物可於外科手術之前以使腫瘤大小減少的目的而被投予(稱為術前輔助化學療法、或新輔助療法)，亦可於外科手術後，以防止腫瘤復發的目的被投予(稱為術後輔助化學療法、或輔助療法)。

[實施例]

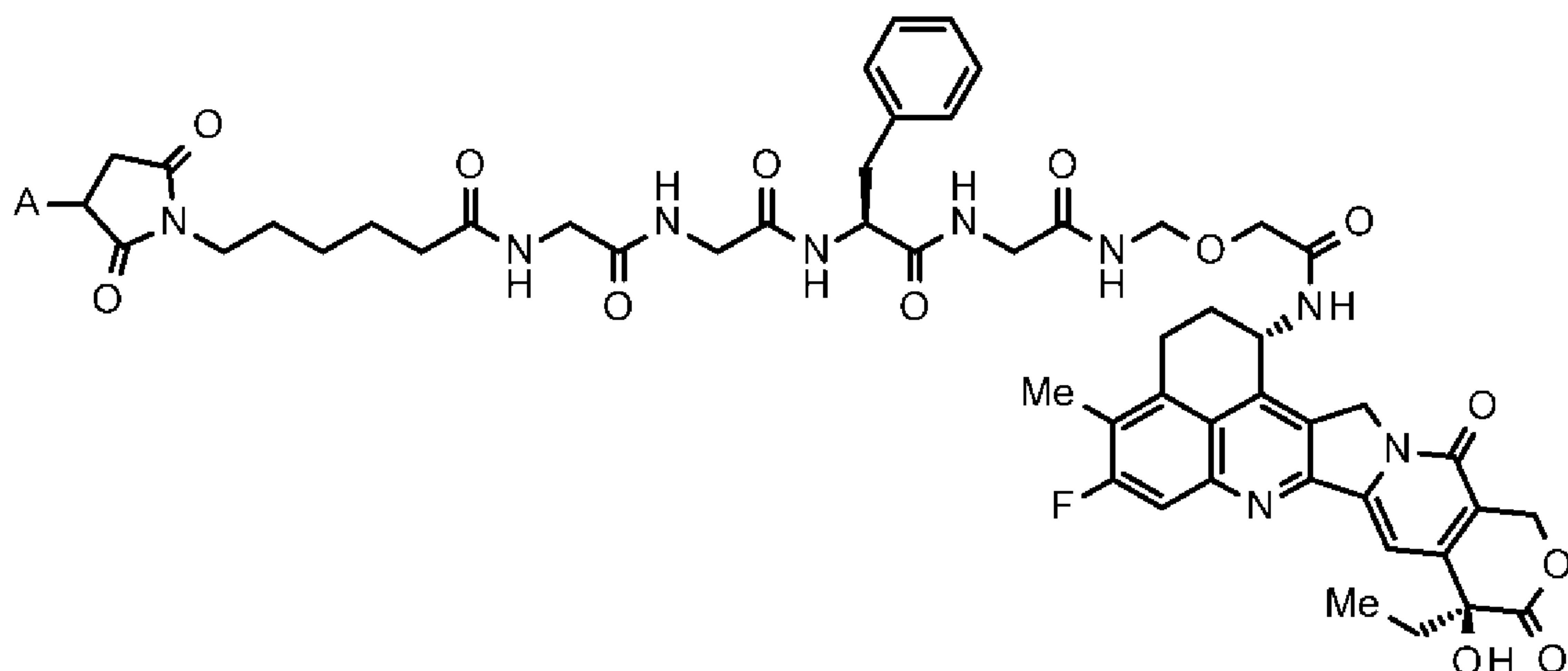
【0118】藉由以下所示的例子具體說明本發明，但本發明並未限定於此等。又，此等並未以任何方式被限定解釋。

【0119】

實施例 1：抗體-藥物結合物之製造

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(包含由序列識別號 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而成的抗體)，製造：下式所示的藥物連接子與抗 HER2 抗體藉由硫醚鍵而結合的抗

體-藥物結合物(以下，稱為「抗體-藥物結合物(1)」)，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。抗體-藥物結合物(1)之 DAR 為 7.7 或 7.8。

【0120】

實施例 2：抗腫瘤試驗(1)

小鼠：將 5-6 週齡之雌 BALB/c 裸鼠(日本 Charles River 公司)供給於實驗。

測定・計算式：於全部的研究，將腫瘤之長徑及短徑以電子式數位卡尺(CD-15CX，Mitutoyo Corp.)，1 週測量 2 次，計算腫瘤體積(mm³)。計算式係如以下所示。

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

抗體-藥物結合物(1)以 ABS 緩衝液(10mM 乙酸緩衝液(pH5.5)，5%山梨糖醇)稀釋，將 10mL/kg 之液量進行尾靜脈內投予。紫杉醇係以 Cremophor 與乙醇(1：1)溶解，以生理食鹽水稀釋後，將 10 或 20mL/kg 之液量進行尾靜脈內投予。甲磺酸艾日布林係以生理食鹽水稀釋，將 10mL/kg 之液量進行尾靜脈內投予。

將獲自川崎醫科大學・紅林淳一先生(British Journal of

Cancer,(1999)79(5/6).707-717)的人類乳癌株之 KPL-4 細胞懸浮於生理食鹽水中，將 1.5×10^7 個細胞皮下移植至雌裸鼠的右體側部，移植 17 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)(DAR：7.8)係於第 0 日以 7.5mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇係於第 0 日及第 7 日以 15mg/kg 之用量進行尾靜脈投予，甲磺酸艾日布林係於第 0 日及第 4 日以 0.8mg/kg 之用量進行尾靜脈投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用結果示於圖 9。紫杉醇單劑投予之試驗最終日的腫瘤增殖抑制率(Tumor Growth Inhibition；TGI)為 48%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 87%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予，觀察到較紫杉醇之單劑投予為顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.01$ (藉由鄧奈特檢定(Dunnett's test)算出；以下相同))，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予為顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.05$)，該併用效果係於全部例中觀察到腫瘤的消失而為非常強者(TGI，100%)。又，圖中，橫軸表示細胞移植後之日數，縱軸表示腫瘤體積。又，於任一之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別明顯的發現。又，於以下之關於抗腫瘤試驗的評價例，在未特別記載的情形，是以本評價例所使用的手法實施試驗。

將抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用結果示於圖 10。甲磺酸艾日布林之單劑投予所致的 TGI 為 91%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 87%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予，觀察到較甲

磺酸艾日布林之單劑投予顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.05$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.05$)，其併用效果於全部例中觀察到腫瘤的消失而為非常強者(TGI, 100%)。又，圖中，橫軸表示細胞移植後之日數，縱軸表示腫瘤體積。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0121】

實施例 3：抗腫瘤試驗(2)

將購自 DSMZ(德國微生物菌種保存中心(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH))的人類乳癌株 JIMT-1 細胞懸浮於生理食鹽水中，將 5×10^6 個細胞皮下移植至雌裸鼠的右體側部，移植 13 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)(DAR: 7.7)係於第 0 日以 10mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇係於第 0 日、第 7 日、及第 14 日以 15mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。甲磺酸艾日布林係於第 0 日及第 3 日以 0.8mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用結果示於圖 11。紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 30%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 73%。另一方面，抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予，觀察到較紫杉醇之單劑投予為顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予為顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，TGI 為 97%。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體

重減少等之特別顯著的發現。

將抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用結果示於圖 12。甲磺酸艾日布林之單劑投予所致的 TGI 為 73%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 73%。另一方面，抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予，觀察到較甲磺酸艾日布林之單劑投予為顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.05$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予為顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)、TGI 為 97%。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0122】

實施例 4：抗腫瘤試驗(3)

將購自 ATCC(美國菌種保存中心(American Type Culture Collection))的人類胃癌株 NCI-N87 細胞懸浮於生理食鹽水，將 1×10^7 個細胞皮下移植至雌裸鼠之右體側部，於移植 6 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)(DAR：7.8)係第 0 日以 1mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇係於第 0 日及第 7 日以 15mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予，甲磺酸艾日布林係於第 0 日及第 4 日以 0.4mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用結果示於圖 13。紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 50%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 45%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予，觀察到較紫杉醇之單劑投予顯著優異的

腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，TGI 為 82%。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

將抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用結果示於圖 14。甲磺酸艾日布林之單劑投予所致的 TGI 為 64%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 45%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予，觀察到較甲磺酸艾日布林之單劑投予顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.01$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，TGI 為 77%。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0123】

實施例 5：抗腫瘤試驗(4)

將購自 ATCC 的人類乳癌株 MDA-MB-453 細胞懸浮於 matrigel 基底膜基質(matrigel)，將 1×10^7 個細胞皮下移植至雌裸鼠之右體側部，移植 7 日後，實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)(DAR：7.8)於第 0 日以 0.5 mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇於第 0 日及第 7 日以 15 mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用結果示於圖 15。紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 96%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 75%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)

與紫杉醇之併用投予，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.01$)，TGI 為 100%。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0124】

實施例 6：抗腫瘤試驗(5)

將自 ATCC 購入的人類胃癌株 SNU-1 細胞懸浮於 matrigel，而將 1×10^7 個細胞皮下移植至雌裸鼠之右體側部，移植 28 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)(DAR：7.8)於第 0 日以 10mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇於第 0 日及第 7 日以 15mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用結果示於圖 16。紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 58%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 79%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予，觀察到較紫杉醇之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.01$)，TGI 為 87%。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0125】

實施例 7：抗腫瘤試驗(6)

將自 ATCC 購入的人類肺癌株 NCI-H441 細胞懸浮於 matrigel，而將 5×10^6 個細胞皮下移植至雌裸鼠之右體側部，移植 7 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(1)(DAR：7.8)於第 0 日以 10mg/kg 之用量進行尾靜脈內投

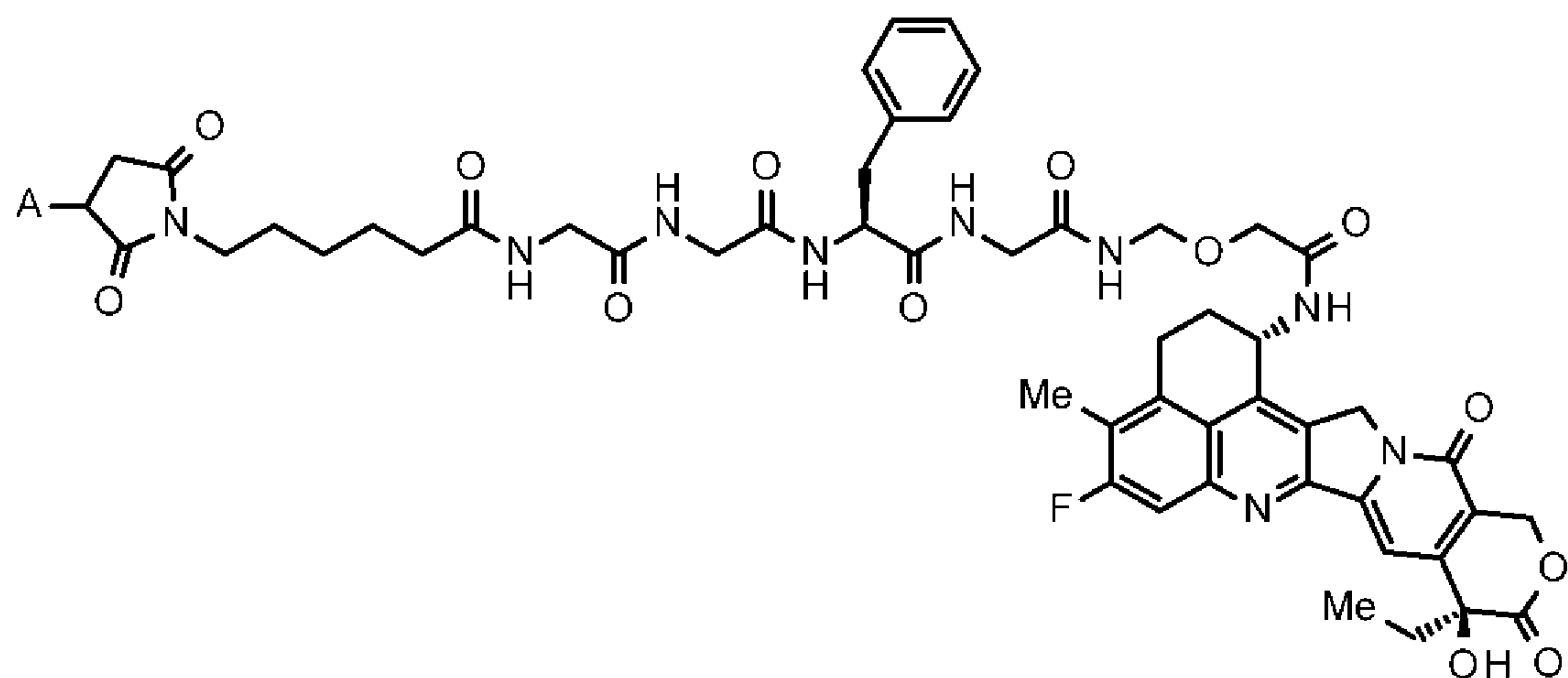
予。紫杉醇於第 0 日及第 7 日以 15 mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用結果示於圖 17。紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 55%。抗體-藥物結合物(1)之單劑投予所致的 TGI 為 92%。另一方面，於抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予，觀察到較紫杉醇之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.01$)，TGI 為 99%。於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0126】

實施例 8：抗體-藥物結合物之製造(2)

按照國際公開第 2015/155998 號記載之製造方法，使用抗 HER3 抗體(包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體)，製造：下式所示的藥物連接子與抗 HER3 抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物(以下，稱為「抗體-藥物結合物(2)」)，

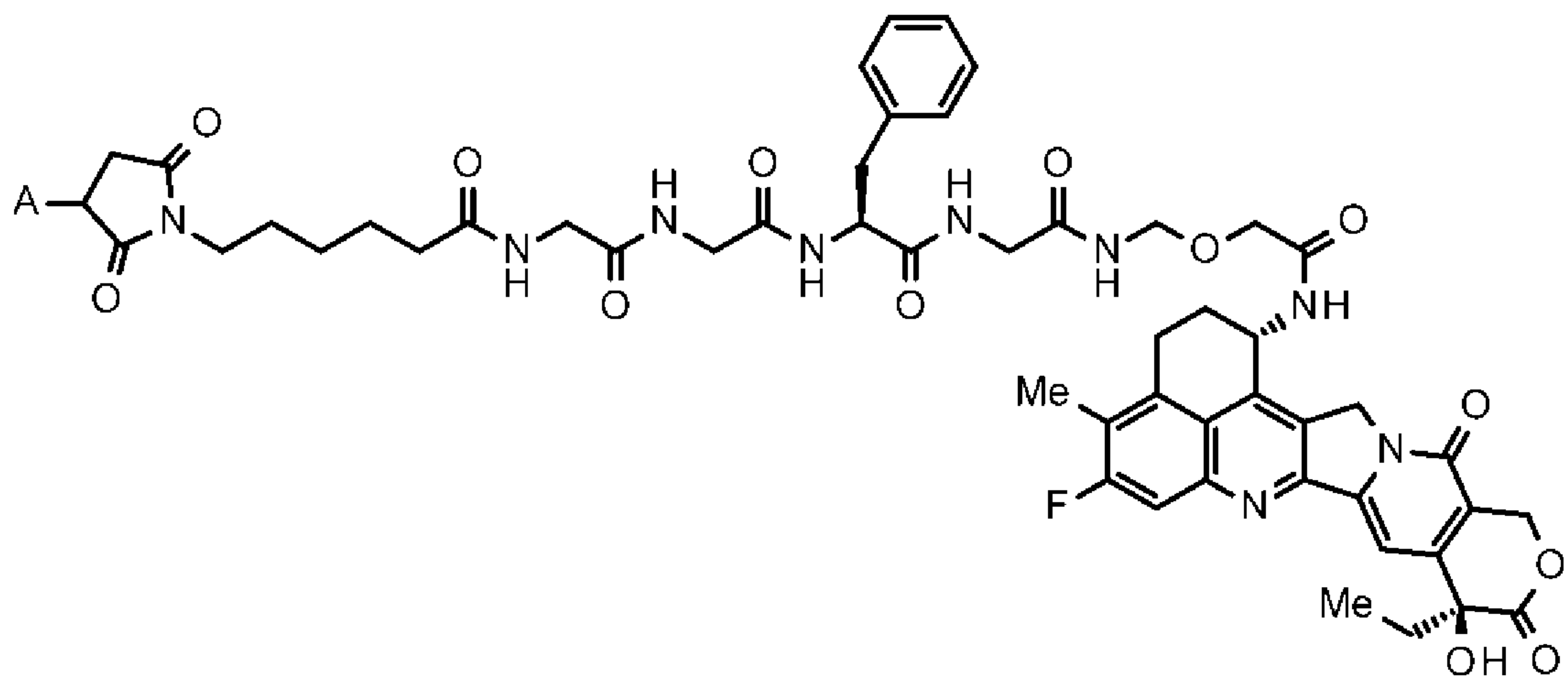


(式中，A 表示與抗體的結合位置)。抗體-藥物結合物(2)之 DAR 為 7.6。

【0127】

實施例 9：抗體-藥物結合物之製造(3)

按照國際公開第 2018/212136 號記載之製造方法，使用抗 CDH6 抗體(包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體)，製造：下式所示的藥物連接子與抗 CDH6 抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物(以下，稱為「抗體-藥物結合物(3)」)，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。抗體-藥物結合物(3)之

DAR 為 7.8。

【0128】

實施例 10：抗腫瘤試驗(7)

將自 DSMZ 購入的人類乳癌株 JIMT-1 細胞懸浮於生理食鹽水，而將 5×10^6 個細胞皮下移植至雌裸鼠之右體側部，移植 10 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(2)(DAR：7.6)於第 0 日、第 7 日、及第 14 日以 10 mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇於第 0 日及第 7 日以 15 mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(2)與紫杉醇之併用結果示於圖 22。紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 36%。抗體-藥物結合物(2)之單劑投予所致的 TGI 為 69%。另一方面，於抗體-藥物結合物(2)與紫杉醇之併用投予，觀察到較紫杉醇之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，又，觀察到較抗體-藥物結合物(2)之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)，TGI 為 97%。於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0129】

實施例 11：抗腫瘤試驗(8)

將自 ATCC 購入的人類卵巢癌株 OV-90 細胞懸浮於 matrigel，而將 2.5×10^6 個細胞皮下移植至雌裸鼠之右體側部，移植 15 日後實施隨機分組(第 0 日)。抗體-藥物結合物(3)(DAR：7.8)於第 0 日以 10 mg/kg 之用量進行尾靜脈內投予。紫杉醇於第 0 日、第 7 日、及第 14 日以 15 mg/kg 之用量

進行尾靜脈內投予。設定各自之單劑與併用投予組、及作為對照組之溶劑投予組。

將抗體-藥物結合物(3)與紫杉醇之併用結果示於圖 23。於第 17 日的紫杉醇之單劑投予所致的 TGI 為 80%、抗體-藥物結合物(3)之單劑投予所致的 TGI 為 97%，抗體-藥物結合物(3)與紫杉醇之併用投予所致的 TGI 為 99%。又，於抗體-藥物結合物(3)與紫杉醇之併用投予，於第 27 日觀察到較紫杉醇之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.001$)。再者，於第 38 日觀察到較抗體-藥物結合物(3)之單劑投予更顯著優異的腫瘤增殖抑制效果($P < 0.01$ (利用學生 t 檢定(Student's t-test)算出。))。又，於任一者之單劑及併用投予組，未觀察到體重減少等之特別顯著的發現。

【0130】

實施例 12：RNA 表現解析

將人類乳癌株 JIMT-1 細胞移植至裸鼠，設定抗體-藥物結合物(1)、紫杉醇、或甲磺酸艾日布林各別之單獨投予組、抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇、或抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予組、及對照組。取樣藥劑投予前及藥劑投予後之腫瘤，用於 RNA 表現解析。腫瘤係於重量測定後於 RNeasy RNeasy RNA 穩定試劑中培育一晚，去除 RNeasy RNeasy 後，於-80℃中保存。RNA 使用 RNeasy 迷你套組(RNeasy Mini Kit)(QIAGEN)，利用 QIAcube 萃取，自獲得的 RNA，使用 NEBNext Poly(A)mRNA Magnetic Module 與 NEBNext Ultra RNA Library Prep Kit for Illumina 而製作庫(library)。庫使用 Illumina NextSeq500/550 High Output

Kit v2.5 而以 Illumina NextSeq500 或 550 定序儀解析，輸出鹼基讀出檔(base call file)。獲得的鹼基讀出檔使用 bcl2fastq ver.2.20.0.422，轉換成 fastq 檔。Fastq 檔的讀取，基於人類參考基因體 GRCh37 組裝(Human reference genome GRCh37 assembly)，對於轉錄物的參考序列，使用 STAR ver.2.5.3a15 而排列，各基因的讀取數係藉由 RSEM ver.1.3.016 來推定。基因表現程度使用 EBSeq ver.1.22.0，表示為樣品間中央值比歸一化法(normalization method)的規一化的每百萬的讀取每仟個鹼基的轉錄本(Transcripts Per Kilobase Million(TPM)值。

確認顯示抗體-藥物結合物(1)單劑投予後 SLFN11 基因的 TPM 平均值低於對照組腫瘤中 SLFN11 基因的平均 TPM 值。又，確認抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予後或抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予後中的 SLFN11 基因之 TPM 平均值，顯示較抗體-藥物結合物(1)單劑投予後中的 SLFN11 基因之 TPM 平均值高的值。

再者，確認顯示抗體-藥物結合物(1)單劑投予後 ABCG2 基因之 TPM 平均值高於對照組之腫瘤中的 ABCG2 基因之 TPM 平均值的值。又，確認顯示抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予後或抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予後的 ABCG2 基因之 TPM 平均值，較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予後的 ABCG2 基因之 TPM 平均值還低的值。

【0131】

實施例 13：蛋白質表現解析

將人類乳癌株 JIMT-1 細胞移植至裸鼠，設定抗體-藥物結

合物(1)、紫杉醇、或甲磺酸艾日布林各別之單獨投予組、抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇、或抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予組、及對照組。採樣藥劑投予前及藥劑投予後之腫瘤，用於蛋白質表現解析。自小鼠摘出的腫瘤於 RIPA 緩衝液中破碎及溶解，將離心分離後之上清液作為腫瘤溶解產物回收。獲得的腫瘤溶解產物中之 SLFN11 蛋白質表現及 β-肌動蛋白表現，使用 Simple western system (Wes 或 Peggy Sue) 檢測，使用 Compass for SW ver.4.0.0 算出峰面積值。各腫瘤溶解產物之 SLFN11 蛋白質表現程度比以下列式計算。

SLFN11 蛋白質表現程度比 = (各時點之 SLFN11 蛋白質之峰面積值 / 各時點之 β-肌動蛋白之峰面積值) / (第 0 日之 SLFN11 蛋白質之峰面積值 / 第 0 日之 β-肌動蛋白之峰面積值)

確認抗體-藥物結合物(1)與紫杉醇之併用投予組或抗體-藥物結合物(1)與甲磺酸艾日布林之併用投予組中的 SLFN11 蛋白質表現程度，較抗體-藥物結合物(1)之單劑投予組中的 SLFN11 蛋白質表現程度顯示較高的值。

【0132】

[序列表非關鍵詞文字]

- 序列識別號 1：抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列
- 序列識別號 2：抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列
- 序列識別號 3：抗 HER3 抗體之重鏈之胺基酸序列
- 序列識別號 4：抗 HER3 抗體之輕鏈之胺基酸序列
- 序列識別號 5：抗 TROP2 抗體重鏈之胺基酸序列
- 序列識別號 6：抗 TROP2 抗體輕鏈之胺基酸序列
- 序列識別號 7：抗 B7-H3 抗體重鏈之胺基酸序列

序列識別號 8：抗 B7-H3 抗體輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 9：抗 GPR20 抗體重鏈之胺基酸序列

序列識別號 10：抗 GPR20 抗體輕鏈之胺基酸序列

序列識別號 11：抗 CDH6 抗體重鏈之胺基酸序列

序列識別號 12：抗 CDH6 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-藥物結合物及微管蛋白抑制劑之組合
<130> FP1915
<150> JP2018-147582
<151> 2018-08-06
<160> 12
<170> PatentIn 版本 3.5
<210> 1
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 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
385 390 400

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> 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															

<210> 3
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 HER3 抗體之重鏈

<400> 3

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Trp	Gly	Ala	Gly	Leu	Leu	Lys	Pro	Ser	Glu	
1				5					10					15		
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ala	Val	Tyr	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Gly	Tyr	
			20					25					30			

Tyr	Trp	Ser	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	
		35					40					45				
Gly	Glu	Ile	Asn	His	Ser	Gly	Ser	Thr	Asn	Tyr	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	
	50					55					60					
Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Glu	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe	Ser	Leu	
65					70					75					80	
Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	
				85					90					95		
Arg	Asp	Lys	Trp	Thr	Trp	Tyr	Phe	Asp	Leu	Trp	Gly	Arg	Gly	Thr	Leu	
			100					105					110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	
		115					120					125				
Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	
	130					135					140					
Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	
145					150					155					160	
Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	
				165					170					175		
Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	
			180					185					190			
Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	
		195					200					205				
Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	
	210					215					220					
Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	
225					230					235					240	
Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	
				245					250					255		

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

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

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

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

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

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

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

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

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

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

Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

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

<210> 4
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 HER3 抗體之輕鏈

<400> 4

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Ser
20 25 30

Ser Ser Asn Arg Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Asn Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

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

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210	215	220
<210> 5		
<211> 470		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 抗 TROP2 抗體之重鏈		
<400> 5		
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp		
1 5 10 15		
Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys		
20 25 30		
Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe		
35 40 45		
Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu		
50 55 60		
Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala		
65 70 75 80		
Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr Ser		
85 90 95		
Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val		
100 105 110		
Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp		
115 120 125		
Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
130 135 140		
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly		
145 150 155 160		
Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
165 170 175		

Val	Thr	Val	Ser 180	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala 185	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 190	His	Thr
Phe	Pro	Ala 195	Val	Leu	Gln	Ser	Ser 200	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 205	Ser	Ser	Val
Val	Thr 210	Val	Pro	Ser	Ser	Ser 215	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr 220	Tyr	Ile	Cys	Asn
Val 225	Asn	His	Lys	Pro	Ser 230	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 235	Lys	Arg	Val	Glu	Pro 240
Lys	Ser	Cys	Asp	Lys 245	Thr	His	Thr	Cys	Pro 250	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 255	Glu
Leu	Leu	Gly	Gly 260	Pro	Ser	Val	Phe	Leu 265	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 270	Lys	Asp
Thr	Leu	Met 275	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro 280	Glu	Val	Thr	Cys	Val 285	Val	Val	Asp
Val	Ser 290	His	Glu	Asp	Pro	Glu 295	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 300	Tyr	Val	Asp	Gly
Val 305	Glu	Val	His	Asn	Ala 310	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 315	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 320
Ser	Thr	Tyr	Arg	Val 325	Val	Ser	Val	Leu	Thr 330	Val	Leu	His	Gln	Asp 335	Trp
Leu	Asn	Gly	Lys 340	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 345	Val	Ser	Asn	Lys	Ala 350	Leu	Pro
Ala	Pro	Ile 355	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser 360	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln 365	Pro	Arg	Glu
Pro	Gln 370	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro 375	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 380	Met	Thr	Lys	Asn
Gln 385	Val	Ser	Leu	Thr	Cys 390	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 395	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 400

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
405 410 415

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
420 425 430

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
435 440 445

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
450 455 460

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 6
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 TROP2 抗體之輕鏈

<400> 6

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp
35 40 45

Val Ser Thr Ala Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr

100							105						110			
Ile	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Arg	
		115					120					125				
Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp	Glu	Gln	
	130					135					140					
Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr	
145					150					155					160	
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln	Ser	
				165					170					175		
Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	
			180					185					190			
Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	
		195					200					205				
His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	
	210					215					220					
Val	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys							
225					230											

<210> 7
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 B7-H3 抗體之重鏈

<400> 7

Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
1				5					10					15	
Val	Leu	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
		35					40					45			

Thr	Asn	Tyr	Val	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Met	Gly	Tyr	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Asp	Asp	Val	Lys	Tyr	Asn
65					70					75					80
Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Ser
				85					90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
			100					105					110		
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Trp	Gly	Tyr	Tyr	Gly	Ser	Pro	Leu	Tyr	Tyr	Phe
		115					120					125			
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
	130					135					140				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
145					150					155					160
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
				165					170					175	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			180					185					190		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
		195					200					205			
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
	210					215					220				
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
225					230					235					240
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
				245					250					255	
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
			260					265					270		

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
275 280 285

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
290 295 300

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
305 310 315 320

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
325 330 335

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
340 345 350

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
355 360 365

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
370 375 380

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
385 390 395 400

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
405 410 415

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
420 425 430

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
435 440 445

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
450 455 460

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 8
<211> 233
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗 B7-H3 抗體之輕鏈

<400> 8

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
50 55 60

Pro Leu Ile Tyr Ala Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg
65 70 75 80

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser
85 90 95

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Asn Ser
100 105 110

Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
165 170 175

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
180 185 190

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His

195200205

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
210215220

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225230

<210> 9
<211> 472
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 GPR20 抗體之重鏈

<400> 9

Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp
151015

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
202530

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
354045

Thr Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
505560

Lys Tyr Met Gly Phe Ile Asn Pro Gly Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn
65707580

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser
859095

Thr Ala Thr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100105110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Leu Arg Ile Ile Thr Lys
115120125

Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130135140

Thr 145	Lys	Gly	Pro	Ser	Val 150	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro 155	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr 160
Ser	Gly	Gly	Thr	Ala 165	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu 170	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe 175	Pro
Glu	Pro	Val	Thr 180	Val	Ser	Trp	Asn	Ser 185	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser 190	Gly	Val
His	Thr	Phe 195	Pro	Ala	Val	Leu	Gln 200	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr 205	Ser	Leu	Ser
Ser	Val 210	Val	Thr	Val	Pro	Ser 215	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr 220	Gln	Thr	Tyr	Ile
Cys 225	Asn	Val	Asn	His	Lys 230	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys 235	Val	Asp	Lys	Arg	Val 240
Glu	Pro	Lys	Ser	Cys 245	Asp	Lys	Thr	His	Thr 250	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 255	Ala
Pro	Glu	Leu	Leu 260	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 265	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro 270	Lys	Pro
Lys	Asp	Thr 275	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 280	Thr	Pro	Glu	Val	Thr 285	Cys	Val	Val
Val	Asp 290	Val	Ser	His	Glu	Asp 295	Pro	Glu	Val	Lys	Phe 300	Asn	Trp	Tyr	Val
Asp 305	Gly	Val	Glu	Val	His 310	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys 315	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 320
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr 325	Arg	Val	Val	Ser	Val 330	Leu	Thr	Val	Leu	His 335	Gln
Asp	Trp	Leu	Asn 340	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 345	Cys	Lys	Val	Ser	Asn 350	Lys	Ala
Leu	Pro	Ala 355	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr 360	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys 365	Gly	Gln	Pro

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
370 375 380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
385 390 395 400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
405 410 415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 10
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 GPR20 抗體之輕鏈

<400> 10

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Thr Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Ser
35 40 45

Val Ser Thr Tyr Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Gln Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Ser Ala Gly Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser

65					70					75					80
Arg	Phe	Ser	Gly	Ser 85	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp 90	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile 95	Ser
Ser	Leu	Gln	Pro 100	Glu	Asp	Phe	Ala	Asn 105	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln 110	Ile	Asn
Glu	Leu	Pro 115	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln 120	Gly	Thr	Lys	Val	Glu 125	Ile	Lys	Arg
Thr	Val 130	Ala	Ala	Pro	Ser	Val 135	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro 140	Ser	Asp	Glu	Gln
Leu 145	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala 150	Ser	Val	Val	Cys	Leu 155	Leu	Asn	Asn	Phe	Tyr 160
Pro	Arg	Glu	Ala	Lys 165	Val	Gln	Trp	Lys	Val 170	Asp	Asn	Ala	Leu	Gln 175	Ser
Gly	Asn	Ser	Gln 180	Glu	Ser	Val	Thr	Glu 185	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp 190	Ser	Thr
Tyr	Ser	Leu 195	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr 200	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp 205	Tyr	Glu	Lys
His	Lys 210	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu 215	Val	Thr	His	Gln	Gly 220	Leu	Ser	Ser	Pro
Val 225	Thr	Lys	Ser	Phe	Asn 230	Arg	Gly	Glu	Cys						

<210> 11
<211> 471
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CDH6 抗體之重鏈

<400> 11

Met	Lys	His	Leu	Trp	Phe	Phe	Leu	Leu	Leu	Val	Ala	Ala	Pro	Arg	Trp
1				5					10					15	

Val	Leu	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys
			20					25					30		
Pro	Gly	Ala	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe
		35					40					45			
Thr	Arg	Asn	Phe	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu
	50					55					60				
Glu	Trp	Met	Gly	Trp	Ile	Tyr	Pro	Gly	Asp	Gly	Glu	Thr	Glu	Tyr	Ala
65					70					75					80
Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser
				85					90					95	
Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val
			100					105						110	
Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Gly	Val	Tyr	Gly	Gly	Phe	Ala	Gly	Gly	Tyr	Phe
		115					120					125			
Asp	Phe	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
	130					135					140				
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser
145					150					155					160
Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
				165					170					175	
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
			180					185					190		
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
		195					200					205			
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
	210					215					220				
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu
225					230					235					240

Pro	Lys	Ser	Cys	Asp 245	Lys	Thr	His	Thr	Cys 250	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala 255	Pro
Glu	Leu	Leu	Gly 260	Gly	Pro	Ser	Val	Phe 265	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys 270	Pro	Lys
Asp	Thr	Leu 275	Met	Ile	Ser	Arg	Thr 280	Pro	Glu	Val	Thr	Cys 285	Val	Val	Val
Asp	Val 290	Ser	His	Glu	Asp	Pro 295	Glu	Val	Lys	Phe	Asn 300	Trp	Tyr	Val	Asp
Gly 305	Val	Glu	Val	His	Asn 310	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro 315	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr 320
Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg 325	Val	Val	Ser	Val	Leu 330	Thr	Val	Leu	His	Gln 335	Asp
Trp	Leu	Asn	Gly 340	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys 345	Lys	Val	Ser	Asn	Lys 350	Ala	Leu
Pro	Ala	Pro 355	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile 360	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly 365	Gln	Pro	Arg
Glu	Pro 370	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu 375	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu 380	Glu	Met	Thr	Lys
Asn 385	Gln	Val	Ser	Leu	Thr 390	Cys	Leu	Val	Lys	Gly 395	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp 400
Ile	Ala	Val	Glu	Trp 405	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln 410	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr 415	Lys
Thr	Thr	Pro 420	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp 425	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu 430	Tyr	Ser
Lys	Leu	Thr 435	Val	Asp	Lys	Ser	Arg 440	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn 445	Val	Phe	Ser
Cys 450	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala 455	Leu	His	Asn	His	Tyr 460	Thr	Gln	Lys	Ser

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 12
<211> 233
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗 CDH6 抗體之輕鏈

<400> 12

Met Val Leu Gln Thr Gln Val Phe Ile Ser Leu Leu Leu Trp Ile Ser
1 5 10 15

Gly Ala Tyr Gly Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
20 25 30

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn
35 40 45

Ile Tyr Lys Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Asn Thr Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Tyr
100 105 110

Ser Gly Trp Ala Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr
115 120 125

Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
130 135 140

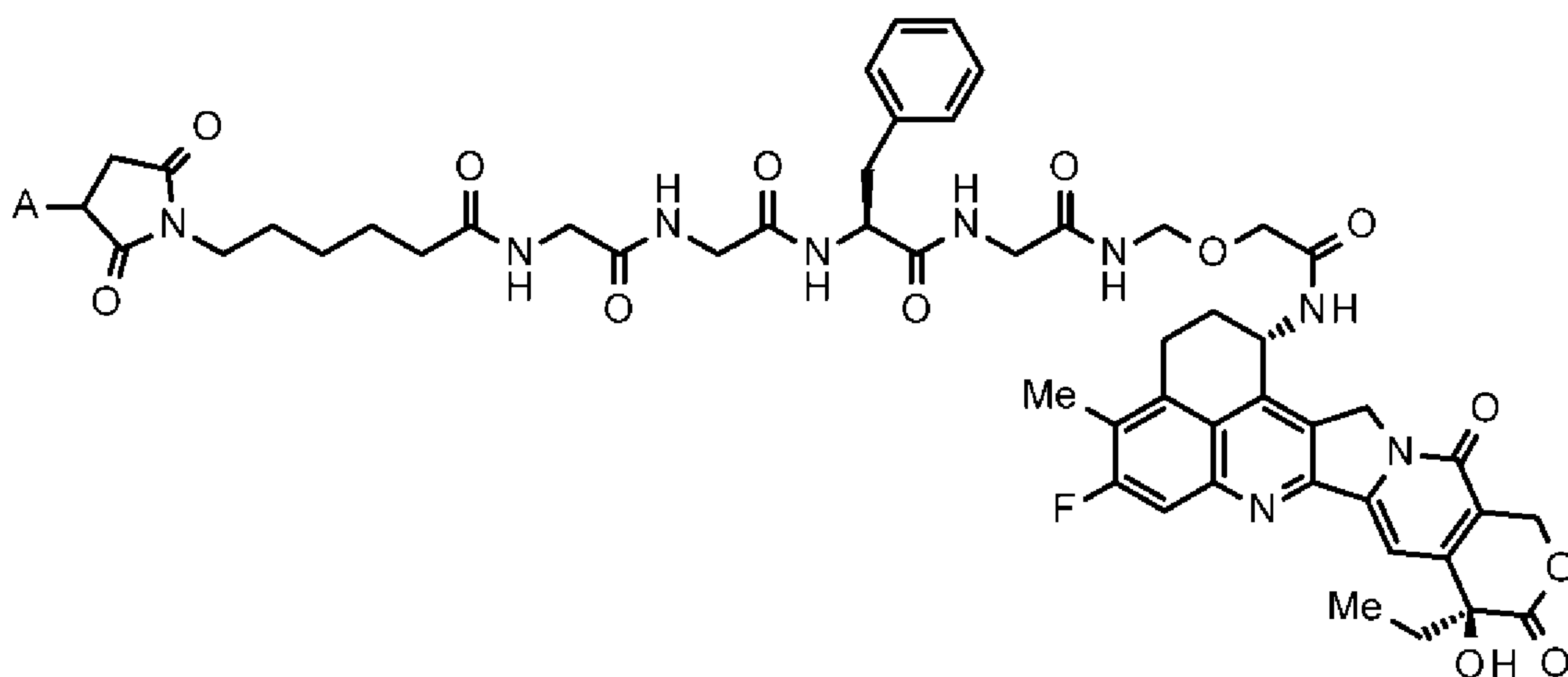
Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
145 150 155 160

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly

165										170					175				
Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp	Ser	Thr	Tyr				
			180					185					190						
Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr	Glu	Lys	His				
		195					200					205							
Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser	Ser	Pro	Val				
	210					215					220								
Thr	Lys	Ser	Phe	Asn	Arg	Gly	Glu	Cys											
225					230														

【發明申請專利範圍】

【第 1 項】一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白(tubulin)抑制劑組合而投予，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的藥物連接子與抗體藉由硫醚鍵而結合的抗體-藥物結合物，



(式中，A 表示與抗體的結合位置)。

【第 2 項】如請求項 1 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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

【第 3 項】如請求項 2 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【第 4 項】如請求項 3 之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

【第 5 項】如請求項 3 之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

【第 6 項】如請求項 3 至 5 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 7 項】如請求項 2 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【第 8 項】如請求項 7 之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 9 項】如請求項 8 之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 10 項】如請求項 7 至 9 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 11 項】如請求項 2 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【第 12 項】如請求項 11 之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 13 項】如請求項 12 之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 14 項】如請求項 11 至 13 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

【第 15 項】如請求項 2 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中

的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【第 16 項】如請求項 15 之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 17 項】如請求項 16 之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 18 項】如請求項 15 至 17 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

【第 19 項】如請求項 2 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【第 20 項】如請求項 19 之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 21 項】如請求項 20 之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 22 項】如請求項 19 至 21 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 23 項】如請求項 2 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【第 24 項】如請求項 23 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序

列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 25 項】如請求項 24 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 26 項】如請求項 23 至 25 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 27 項】如請求項 1 至 26 中任一項之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係紫杉醇 (Paclitaxel)、歐洲紫杉醇 (Docetaxel)、卡巴他賽 (Cabazitaxel)、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

【第 28 項】如請求項 27 之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係紫杉醇。

【第 29 項】如請求項 1 至 26 中任一項之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係艾日布林 (Eribulin) 或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

【第 30 項】如請求項 29 之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係艾日布林甲磺酸鹽。

【第 31 項】如請求項 1 至 30 中任一項之醫藥組成物，其中於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

【第 32 項】如請求項 1 至 31 中任一項之醫藥組成物，其係用於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病 (Paget's disease)、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的

至少一者之治療。

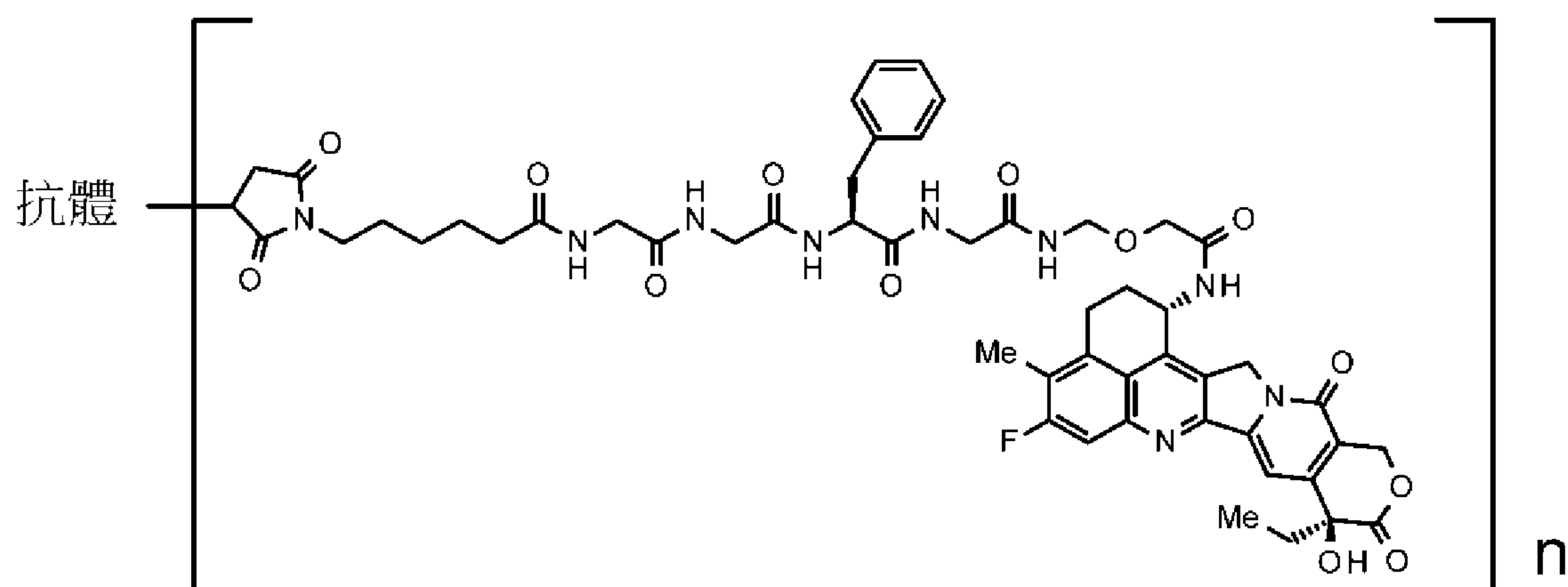
【第 33 項】如請求項 32 之醫藥組成物，其係用於乳癌之治療。

【第 34 項】如請求項 32 之醫藥組成物，其係用於胃癌之治療。

【第 35 項】如請求項 32 之醫藥組成物，其係用於肺癌之治療。

【第 36 項】如請求項 32 之醫藥組成物，其係用於卵巢癌之治療。

【第 37 項】一種醫藥組成物，其特徵為抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑組合而投予，其中該抗體-藥物結合物係下式所示的抗體-藥物結合物，



(式中，藥物連接子係藉由硫醚鍵與抗體結合， n 表示每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數)。

【第 38 項】如請求項 37 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、抗 B7-H3 抗體、抗 GPR20 抗體、或抗 CDH6 抗體。

【第 39 項】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER2 抗體。

【第 40 項】如請求項 39 之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

【第 41 項】如請求項 39 之醫藥組成物，其中抗 HER2 抗體係包含由序列識別號 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而成的抗體。

【第 42 項】如請求項 39 至 41 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 43 項】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 HER3 抗體。

【第 44 項】如請求項 43 之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體係包含由序列識別號 3 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 4 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 45 項】如請求項 44 之醫藥組成物，其中抗 HER3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 46 項】如請求項 43 至 45 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 47 項】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 TROP2 抗體。

【第 48 項】如請求項 47 之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體係包含由序列識別號 5 中胺基酸編號 20 至 470 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 6 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 49 項】如請求項 48 之醫藥組成物，其中抗 TROP2 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 50 項】如請求項 47 至 49 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

【第 51 項】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 B7-H3 抗體。

【第 52 項】如請求項 51 之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體係包含由序列識別號 7 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 8 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 53 項】如請求項 52 之醫藥組成物，其中抗 B7-H3 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 54 項】如請求項 51 至 53 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 3.5 至 4.5 個之範圍。

【第 55 項】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 GPR20 抗體。

【第 56 項】如請求項 55 之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體係包含由序列識別號 9 中胺基酸編號 20 至 472 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 10 中胺基酸編號 21 至 234 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 57 項】如請求項 56 之醫藥組成物，其中抗 GPR20 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 58 項】如請求項 55 至 57 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 59 項】如請求項 38 之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的抗體為抗 CDH6 抗體。

【第 60 項】如請求項 59 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體係包含由序列識別號 11 中胺基酸編號 20 至 471 記載之胺基酸序列所構成的重鏈及由序列識別號 12 中胺基酸編號 21 至 233 記載之胺基酸序列所構成的輕鏈而成的抗體。

【第 61 項】如請求項 60 之醫藥組成物，其中抗 CDH6 抗體之重鏈羧基末端之離胺酸殘基有缺失。

【第 62 項】如請求項 59 至 61 中任一項之醫藥組成物，其中抗體-藥物結合物中的每 1 抗體的藥物連接子之平均結合數為 7 至 8 個之範圍。

【第 63 項】如請求項 37 至 62 中任一項之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇、歐洲紫杉醇、卡巴他賽、或此等之藥理上可容許的鹽、或 nab-紫杉醇。

【第 64 項】如請求項 63 之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑為紫杉醇。

【第 65 項】如請求項 37 至 62 中任一項之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係艾日布林或其藥理上可容許的鹽、或艾日布林與抗體介隔連接子而結合的抗體-藥物結合物。

【第 66 項】如請求項 65 之醫藥組成物，其中微管蛋白抑制劑係艾日布林甲磺酸鹽。

【第 67 項】如請求項 37 至 66 中任一項之醫藥組成物，其中於個別製劑中分別含有抗體-藥物結合物與微管蛋白抑制劑作為有效成分，並於同時或不同時間投予。

【第 68 項】如請求項 37 至 67 中任一項之醫藥組成物，其係用

於選自包含乳癌、胃癌、大腸癌、肺癌、食道癌、唾液腺癌、胃食道接合部腺癌、膽道癌、佩吉特氏病、胰臟癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、及子宮癌肉瘤的群組的至少一者之治療。

【第 69 項】如請求項 68 之醫藥組成物，其係用於乳癌之治療。

【第 70 項】如請求項 68 之醫藥組成物，其係用於胃癌之治療。

【第 71 項】如請求項 68 之醫藥組成物，其係用於肺癌之治療。

【第 72 項】如請求項 68 之醫藥組成物，其係用於卵巢癌之治療。

【發明圖式】

序列識別號 1：抗 HER2 抗體重鏈之胺基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNISKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖 1】

序列識別號 2：抗 HER2 抗體輕鏈之胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【圖 2】

序列識別號 3：抗 HER3 抗體之重鏈之胺基酸序列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKN
QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【圖 3】

序列識別號 4：抗 HER3 抗體之輕鏈之胺基酸序列

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTITSSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【圖 4】

序列識別號 5：抗 TROP2 抗體重鏈之胺基酸序列

MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

訊息序列(1-19)、可變區(20-140)、恆定區(141-470)

【圖5】

序列識別號 6：抗 TROP2 抗體輕鏈之胺基酸序列

MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQG TKLEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

訊息序列(1-20)、可變區(21-129)、恆定區(130-234)

【圖6】

序列識別號 7：抗 B7-H3 抗體重鏈之胺基酸序列

MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFITNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYND
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

訊息序列(1-19)、可變區(20-141)、恆定區(142-471)

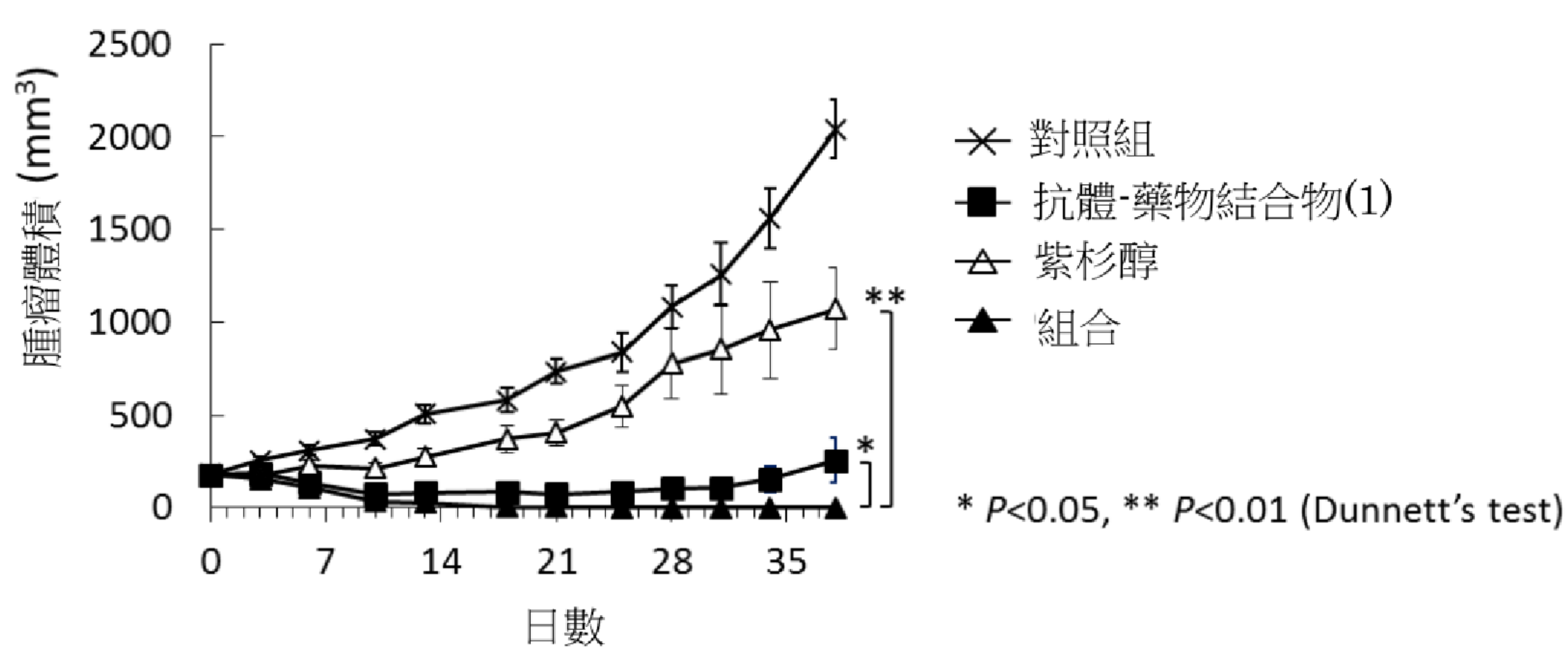
【圖 7】

序列識別號 8：抗 B7-H3 抗體輕鏈之胺基酸序列

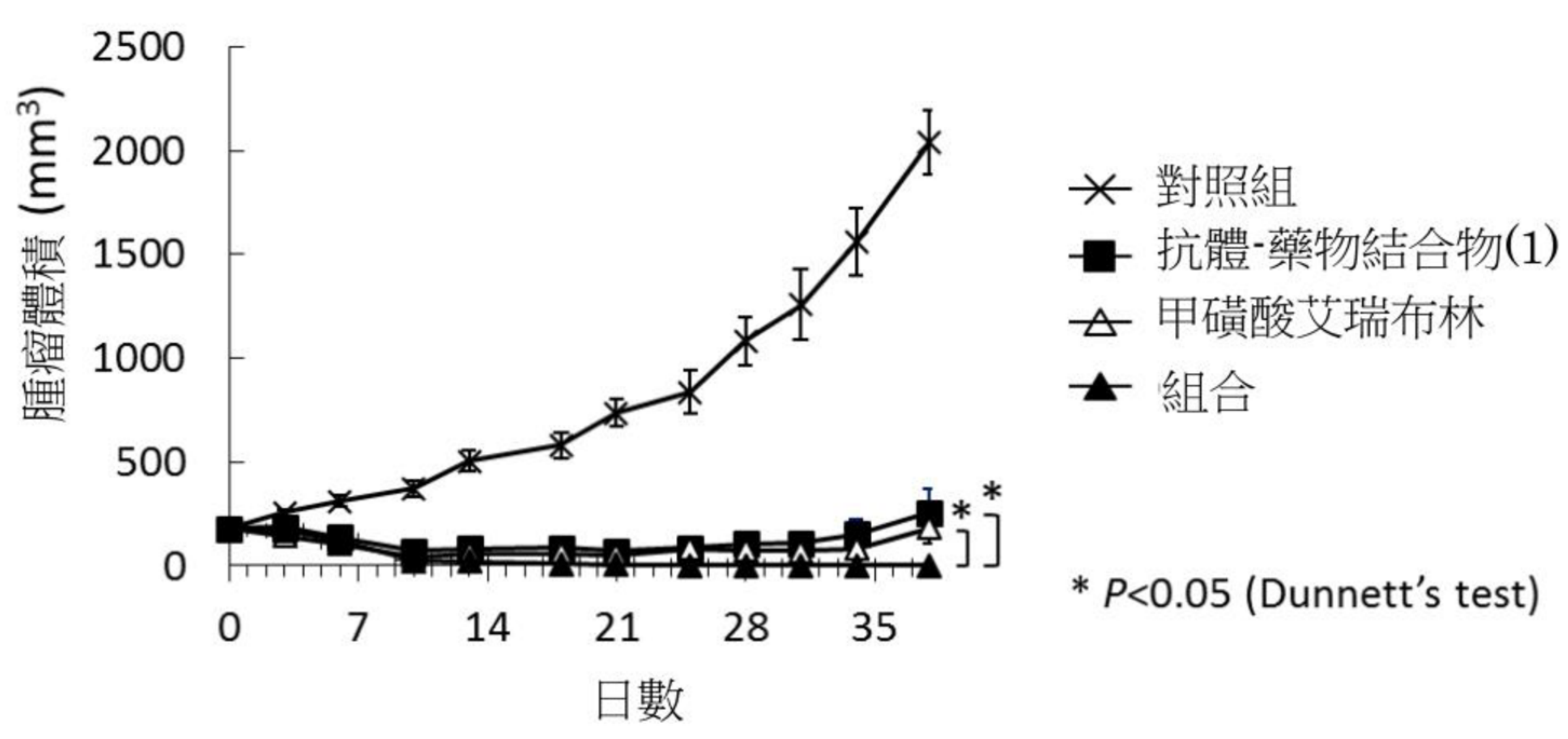
MVLQTQVFISLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

訊息序列(1-20)、可變區(21-128)、恆定區(129-233)

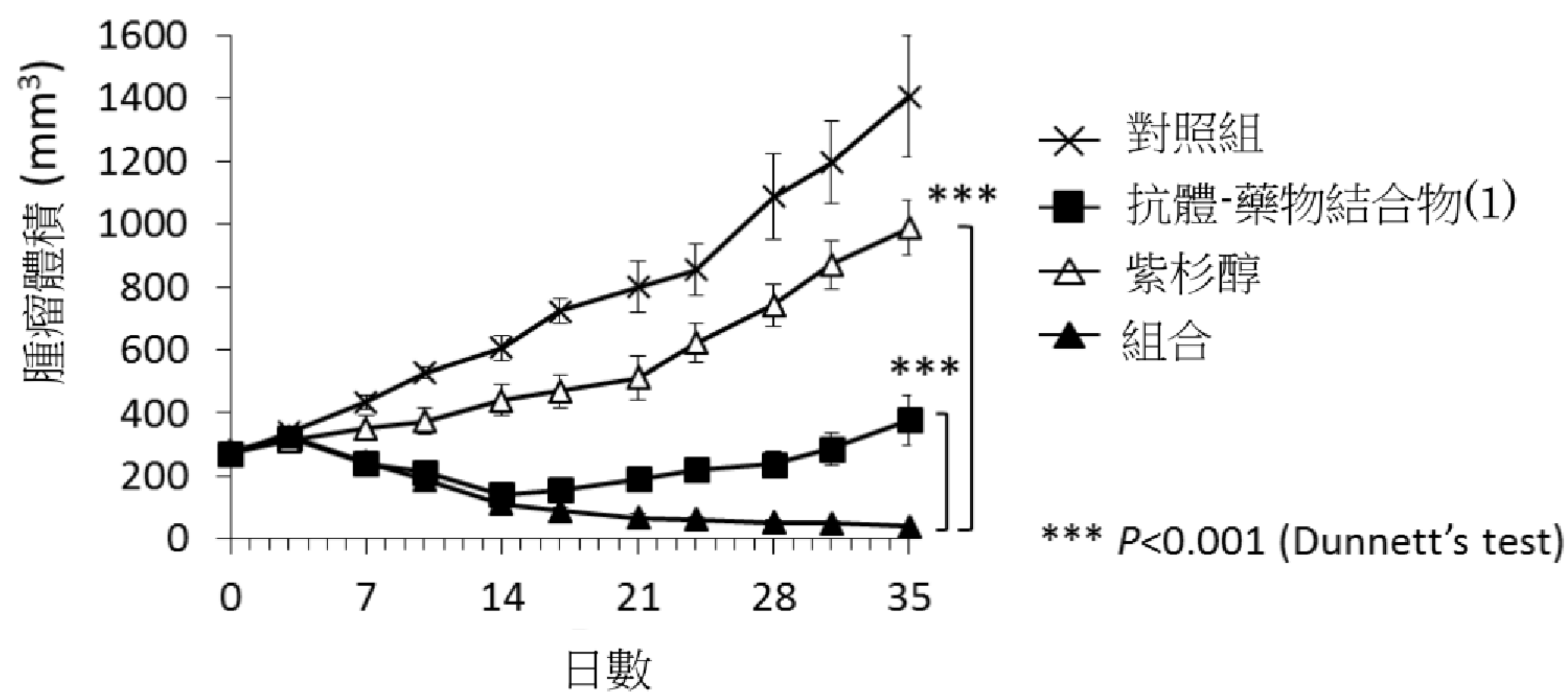
【圖 8】



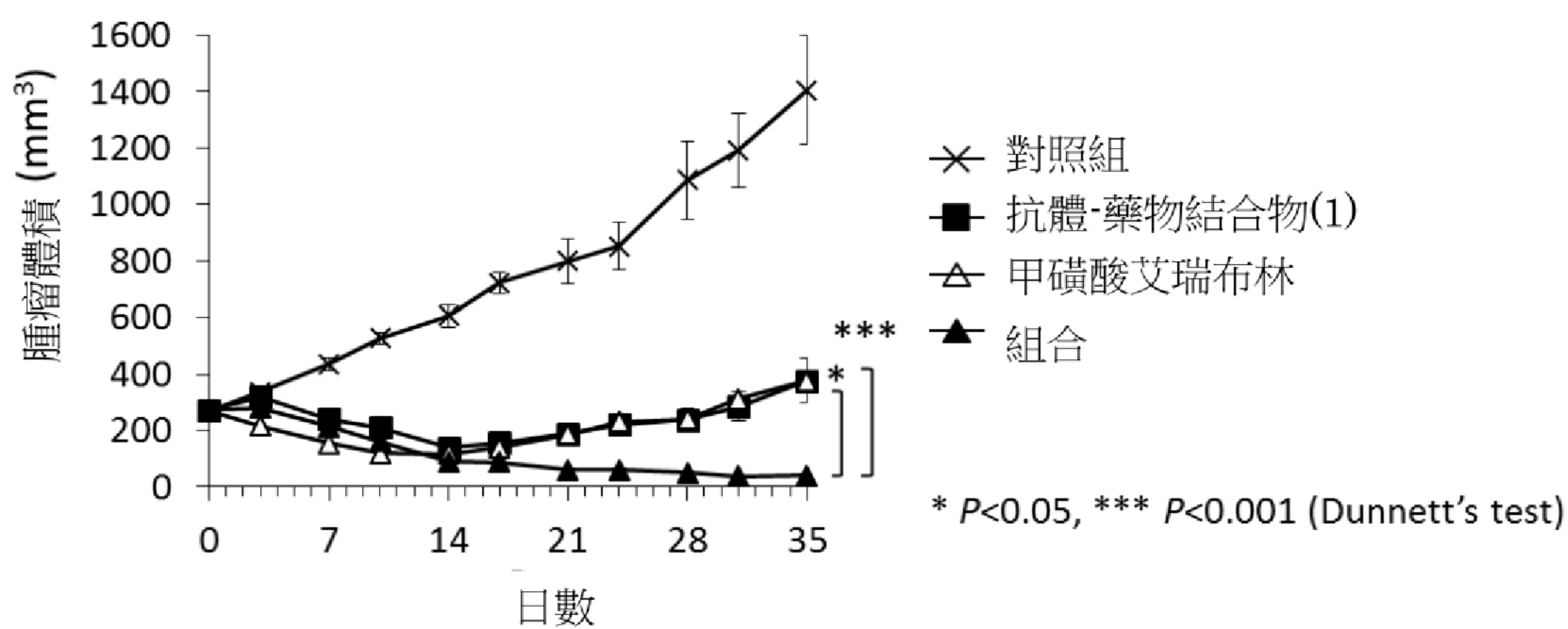
【圖 9】



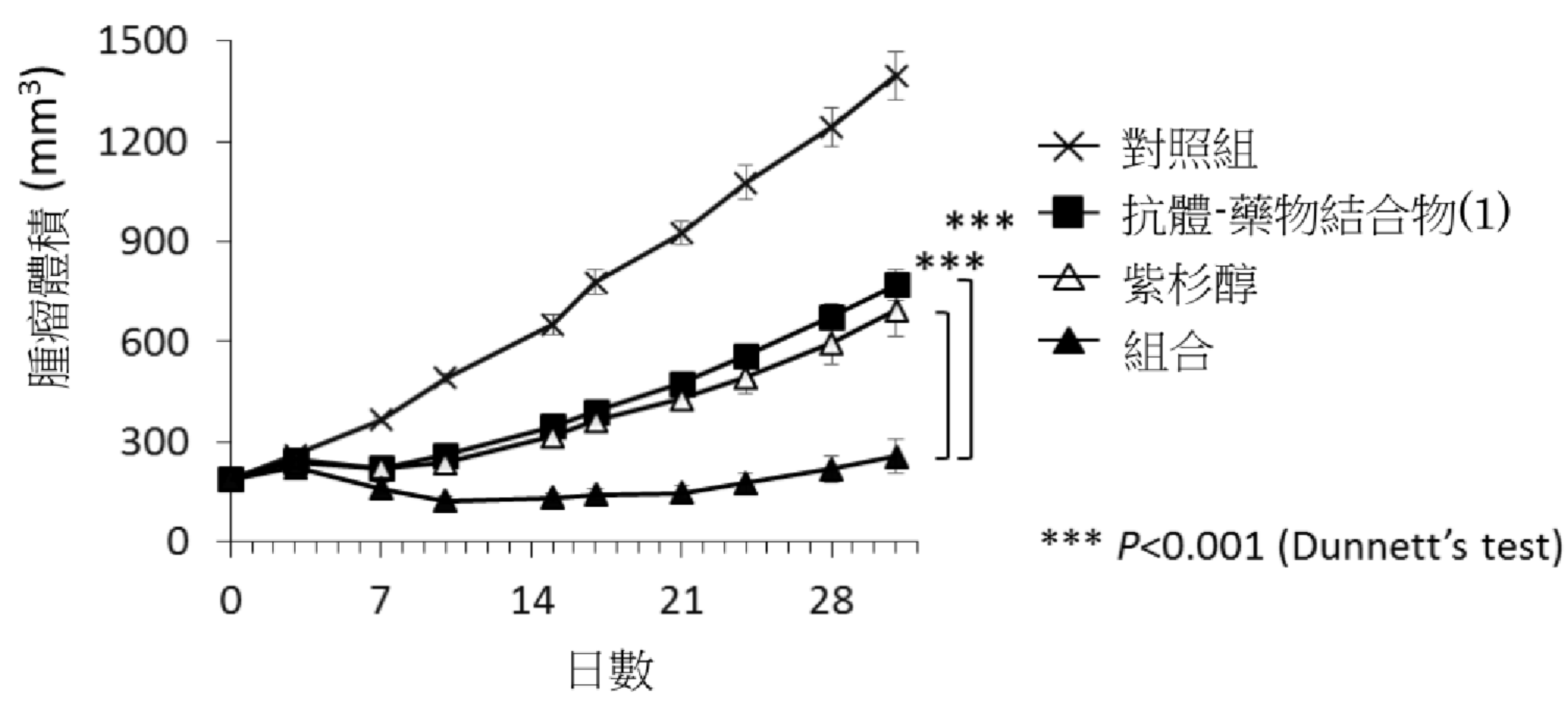
【圖 10】



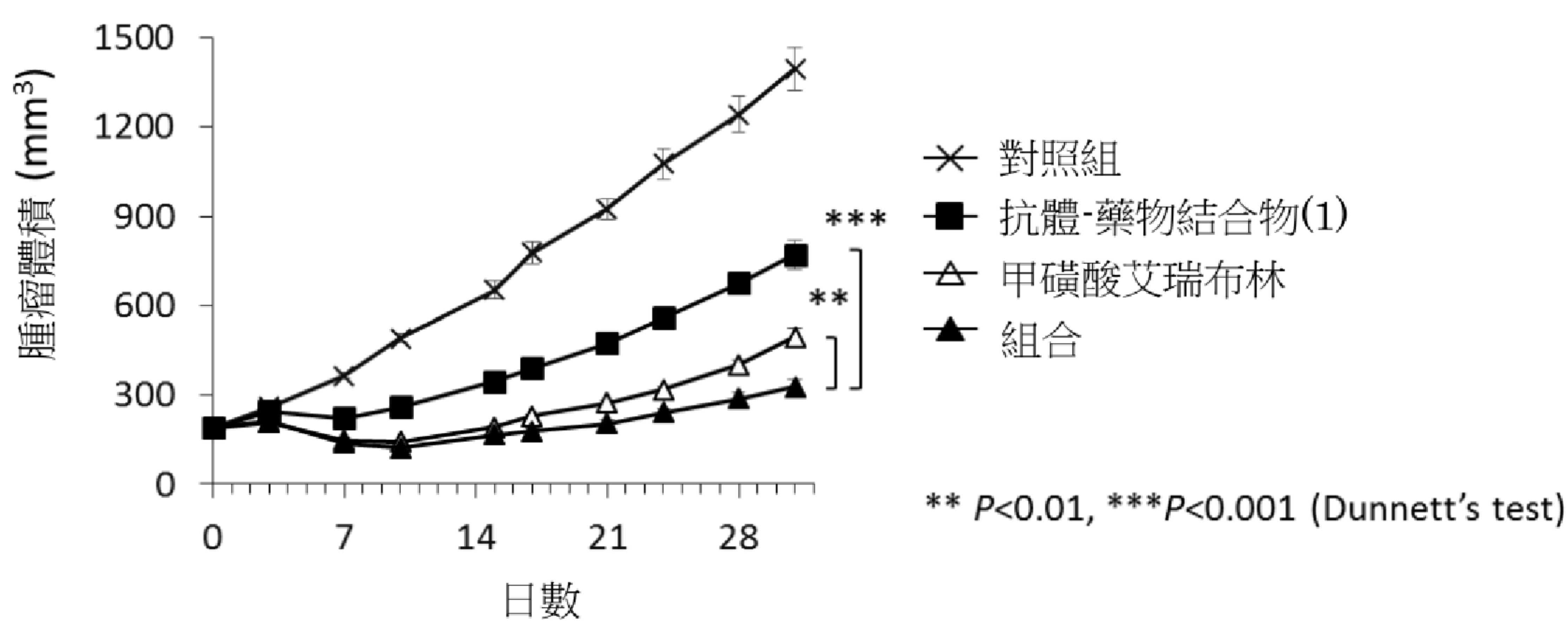
【圖 11】



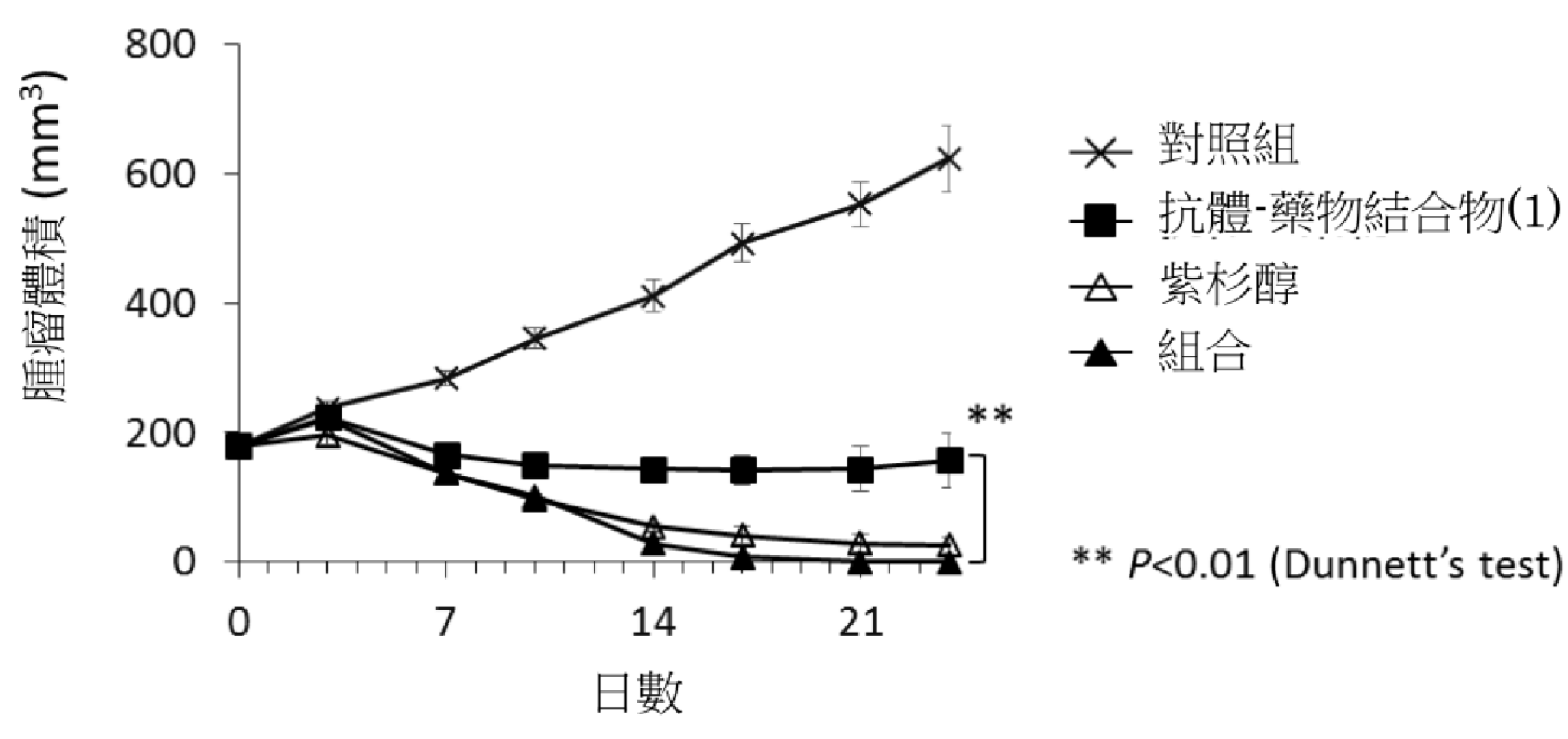
【圖 12】



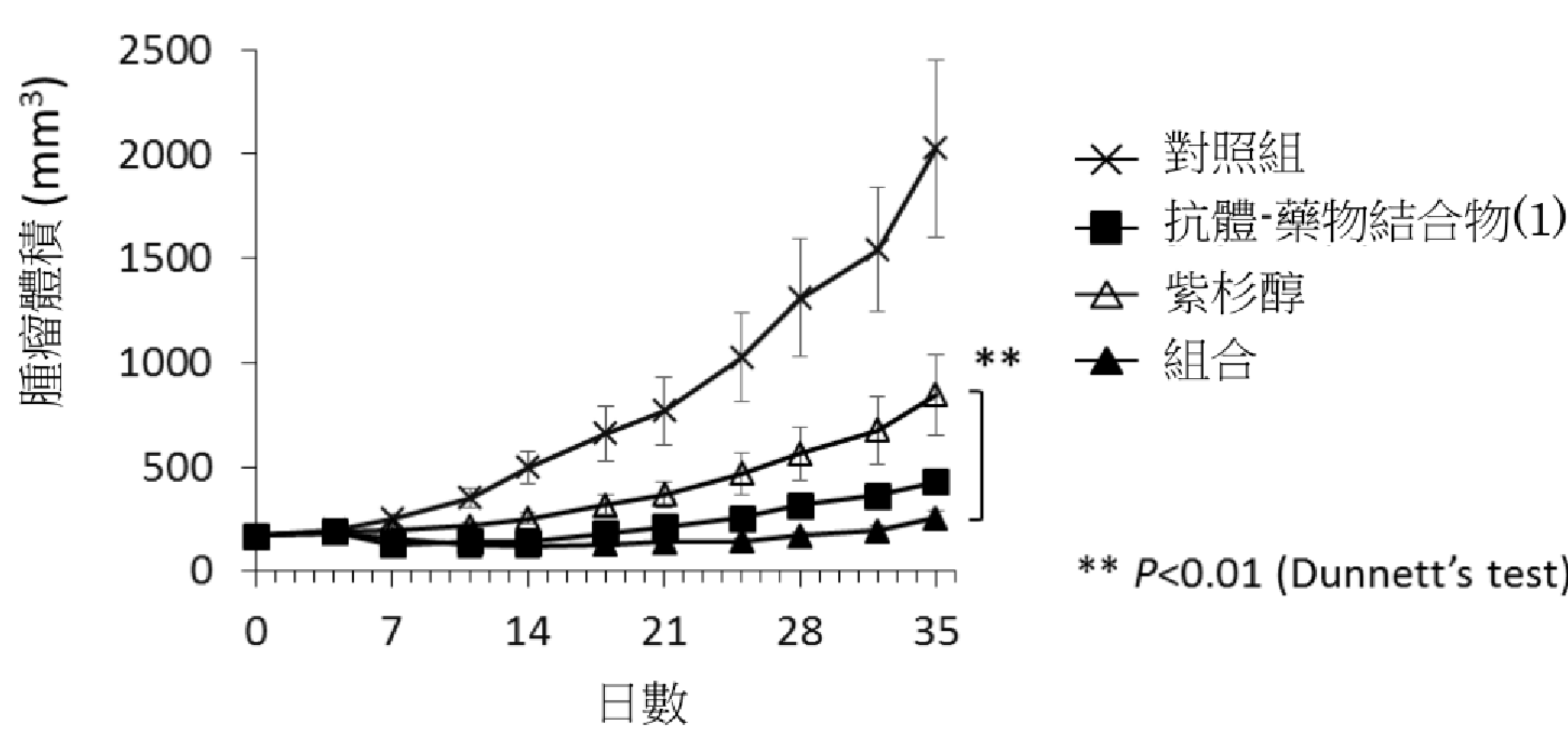
【圖 13】



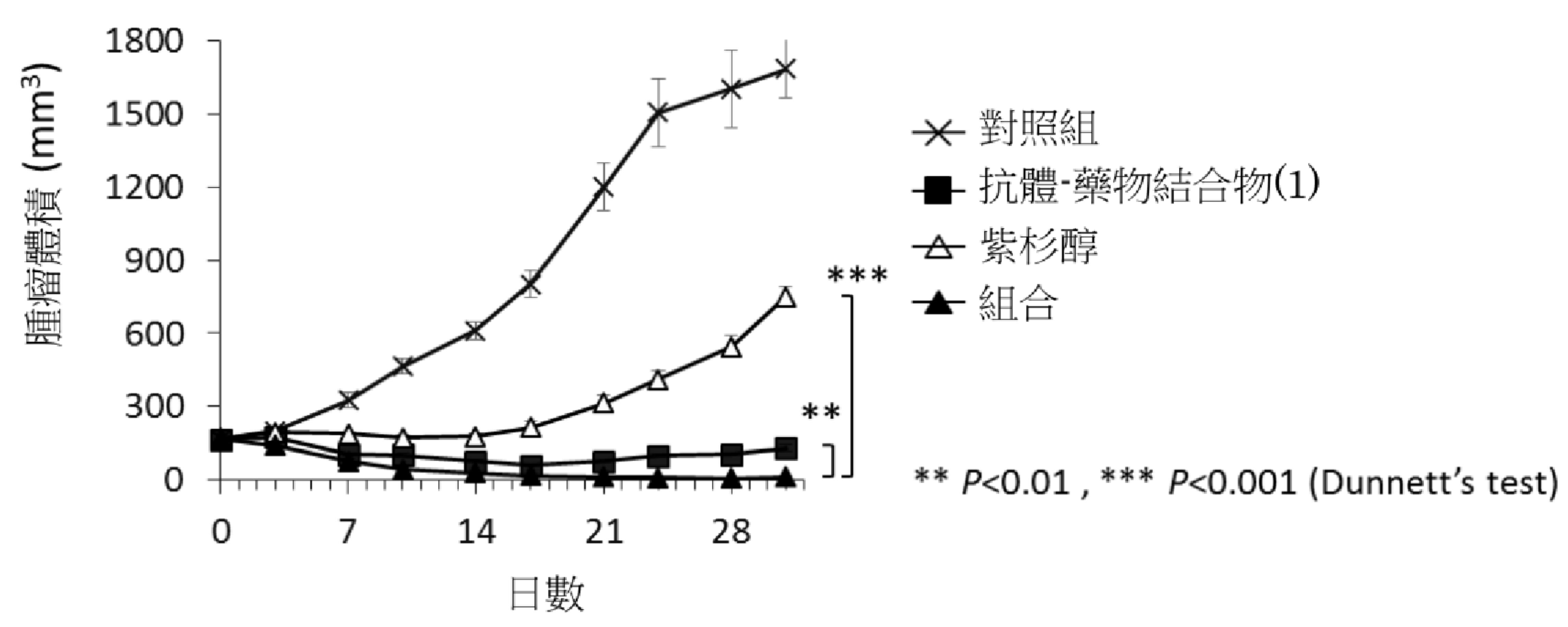
【圖 14】



【圖 15】



【圖 16】



【圖 17】

序列識別號 9：抗 GPR20 抗體重鏈之胺基酸序列

MKHLWFFLLLVAA PRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYYSWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

訊息序列(1-19)、可變區(20-142)、恆定區(143-472)

【圖 18】

序列識別號 10：抗 GPR20 抗體輕鏈之胺基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGKQP KLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFANYYCQQINEL
PYTFGQG TKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

訊息序列(1-20)、可變區(21-129)、恆定區(130-234)

【圖 19】

序列識別號 11：抗 CDH6 抗體重鏈之胺基酸序列

MKHLWFFLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGQGT LVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

訊息序列(1-19)、可變區(20-141)、恆定區(142-471)

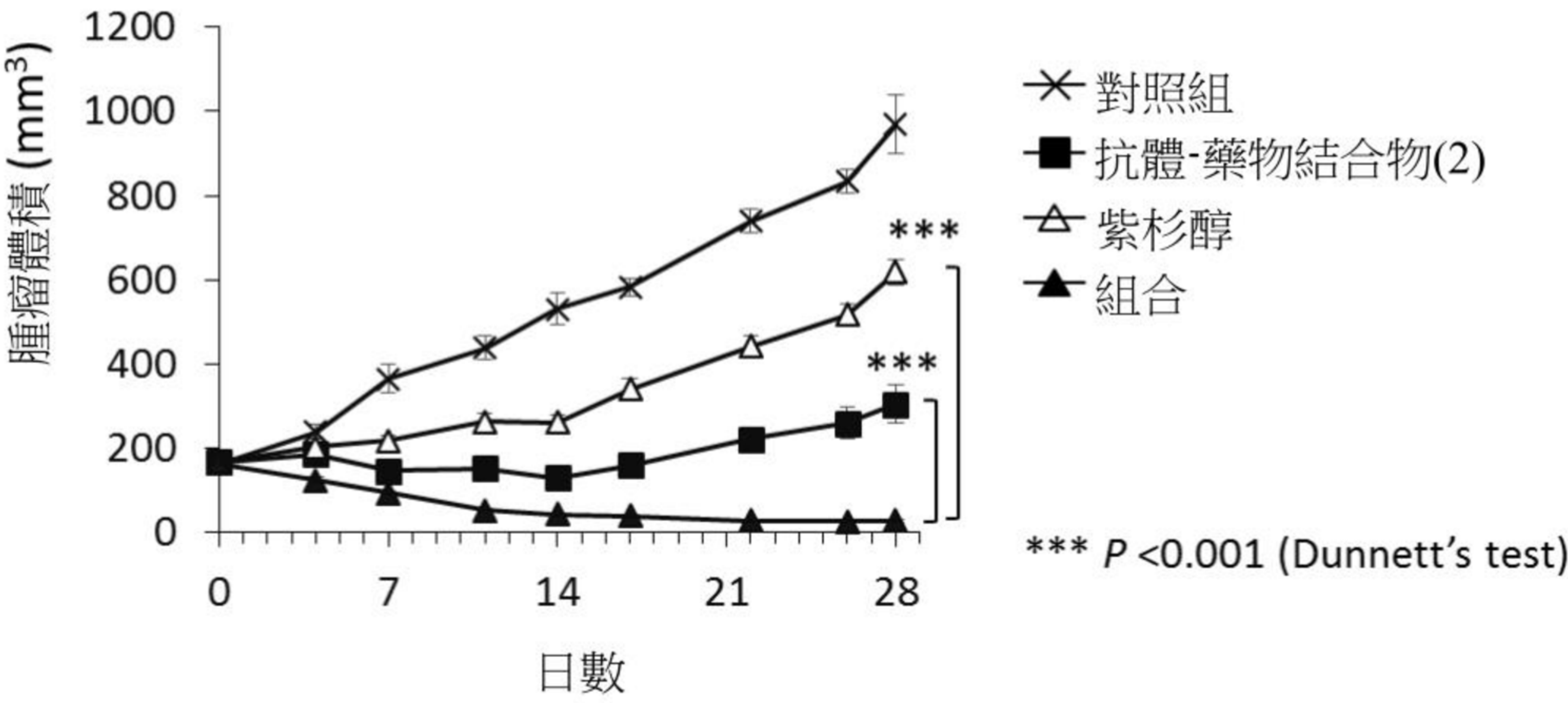
【圖 20】

序列識別號 12：抗 CDH6 抗體輕鏈之胺基酸序列

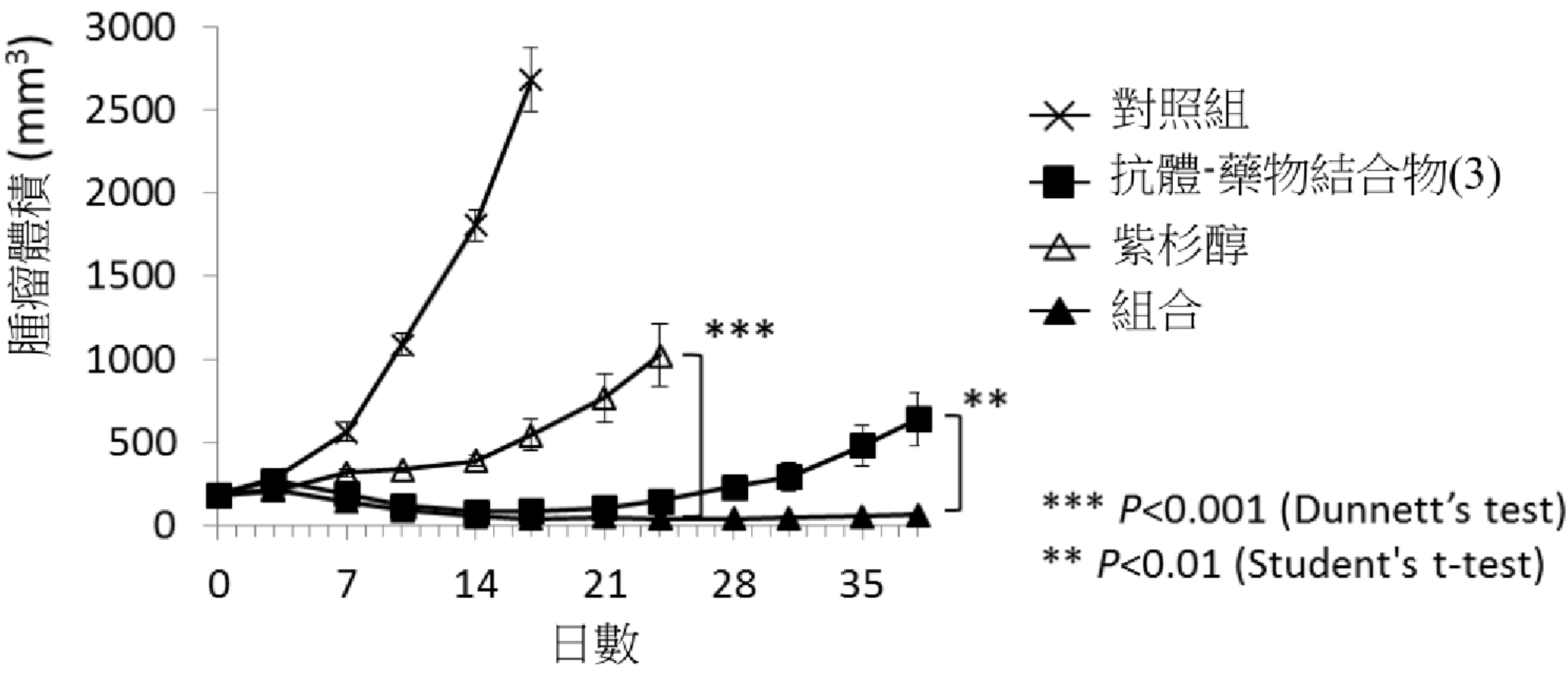
MVLQTQVFISLLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGQGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

訊息序列(1-20)、可變區(21-128)、恆定區(129-233)

【圖 21】



【圖 2 2】



【圖 2 3】