(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 119095624 A
(43)申请公布日 2024.12.06

(21)申请号 202380036601.5
(22)申请日 2023.04.26
(30)优先权数据
63/335558 2022.04.27 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2024.10.25
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/054298 2023.04.26
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2023/209591 EN 2023.11.02
(71)申请人 第一三共株式会社
地址 日本东京都
申请人 阿斯利康(英国)有限公司
(72)发明人 本间大辅 镰井泰树
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 郭慧 彭昶
(51)Int.Cl.
A61K 45/06(2006.01)
A61K 47/68(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)

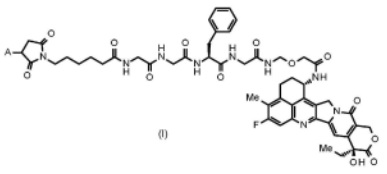
权利要求书15页 说明书93页
序列表（电子公布） 附图18页

(54)发明名称

抗体-药物缀合物与EZH1和/或EZH2抑制剂的组合

(57)摘要

一种药物产品,其中将抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用,在所述抗体-药物缀合物中,由下式(I)表示的药物-接头(其中A表示与抗体的连接位置)经由硫醚键缀合至所述抗体,和/或一种治疗方法,其中将所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂组合施用给受试者。



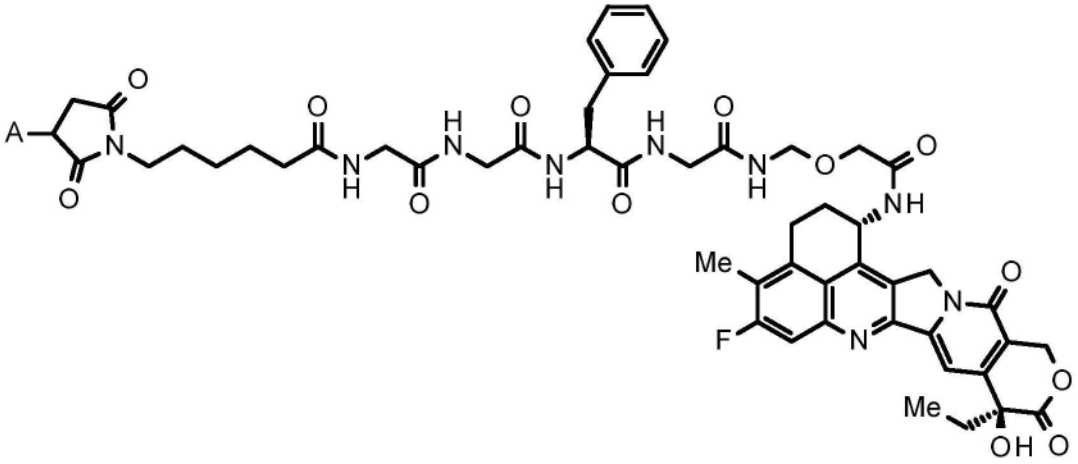
(I)

CN 119095624 A

1.药物产品,其包含用于组合施用的抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中

所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中由下式表示的药物-接头:

[式99]



其中A表示与抗体的连接位置,

经由硫醚键缀合至所述抗体。

2.根据权利要求1的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

3.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

4.根据权利要求3的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

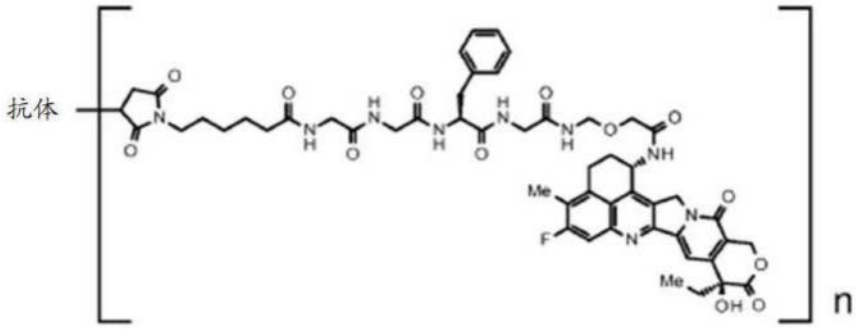
5.根据权利要求3的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

6.根据权利要求3的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

7.根据权利要求3的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

8.根据权利要求3至7中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式100]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

9.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

10.根据权利要求9的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

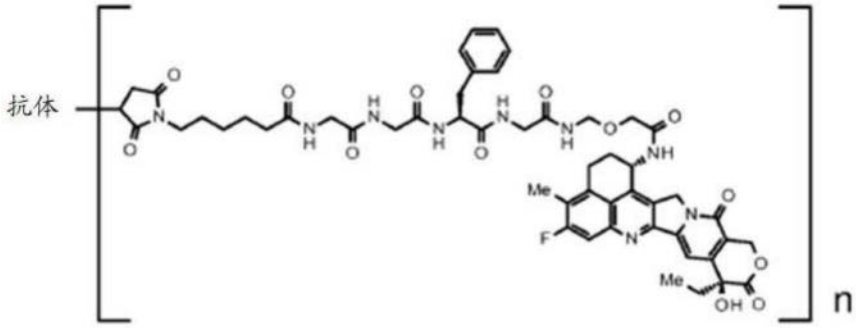
11.根据权利要求9的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

12.根据权利要求9的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

13.根据权利要求12的药物产品,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

14.根据权利要求9至13中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式101]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

15.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

16.根据权利要求15的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所

述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

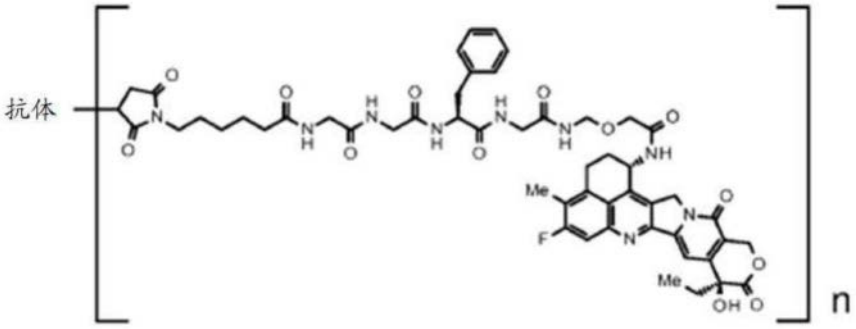
17.根据权利要求15的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

18.根据权利要求15的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

19.根据权利要求18的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

20.根据权利要求15至19中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式102]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

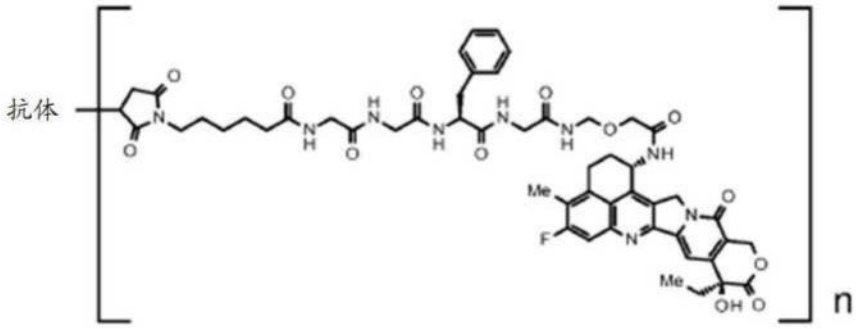
21.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

22.根据权利要求21的药物产品,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

23.根据权利要求22的药物产品,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

24.根据权利要求21至23中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式103]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

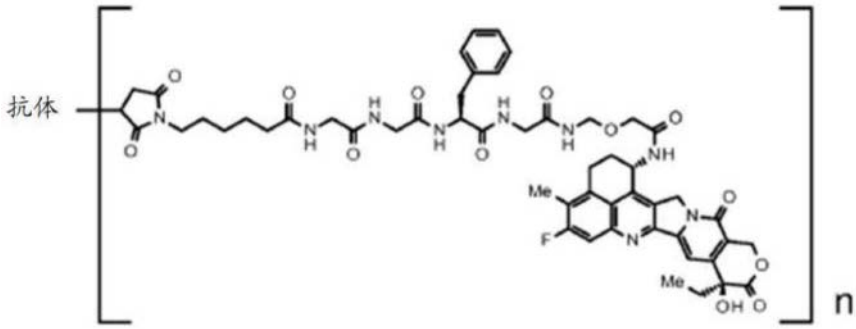
25.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

26.根据权利要求25的药物产品,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

27.根据权利要求26的药物产品,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

28.根据权利要求25至27中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式104]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

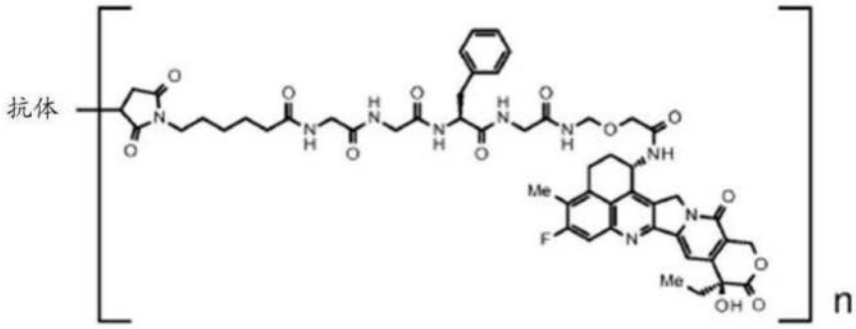
29.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

30.根据权利要求29的药物产品,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

31.根据权利要求30的药物产品,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

32.根据权利要求29至31中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式105]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

33.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

34.根据权利要求33的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

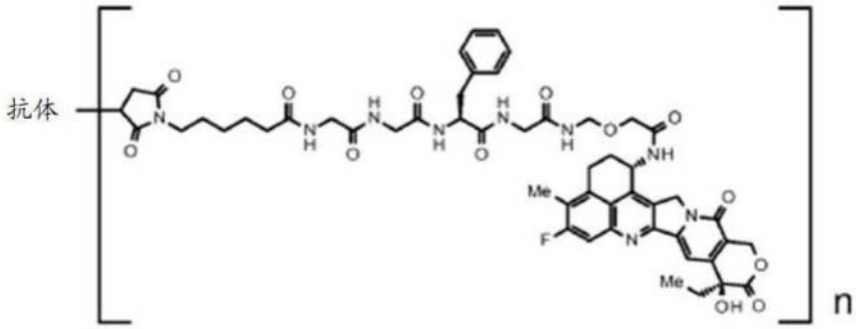
35.根据权利要求34的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

36.根据权利要求33的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

37.根据权利要求36的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

38.根据权利要求33至37中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式106]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

39.根据权利要求2的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CD37抗体。

40.根据权利要求39的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

(a)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

(b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成

的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

(c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

41.根据权利要求39的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

(d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

(e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

(f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

42.根据权利要求39的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

43.根据权利要求42的药物产品,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

44.根据权利要求42或权利要求43的药物产品,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

45.根据权利要求39的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

46.根据权利要求45的药物产品,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

47.根据权利要求45或权利要求46的药物产品,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

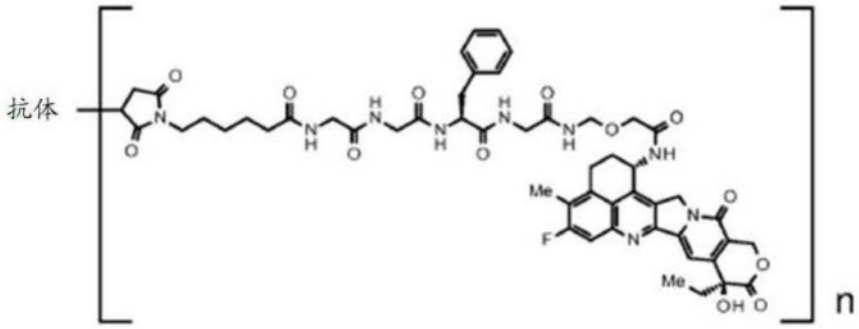
48.根据权利要求39的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

49.根据权利要求48的药物产品,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

50.根据权利要求48或权利要求49的药物产品,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

51.根据权利要求39至50中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式107]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

52.根据权利要求1至8中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

53.根据权利要求1、2和15至20中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

54.根据权利要求1至53中的任一项的药物产品,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

55.根据权利要求54的药物产品,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

56.根据权利要求1至53中的任一项的药物产品,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

57.根据权利要求56的药物产品,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

58.根据权利要求56或权利要求57的药物产品,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

59.根据权利要求1至58中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

60.根据权利要求1至59中的任一项的药物产品,其中所述药物产品用于治疗选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

61.根据权利要求60的药物产品,其中所述药物产品用于治疗乳腺癌。

62.根据权利要求61的药物产品,其中所述药物产品用于治疗三阴性乳腺癌。

63.根据权利要求60的药物产品,其中所述药物产品用于治疗胃癌。

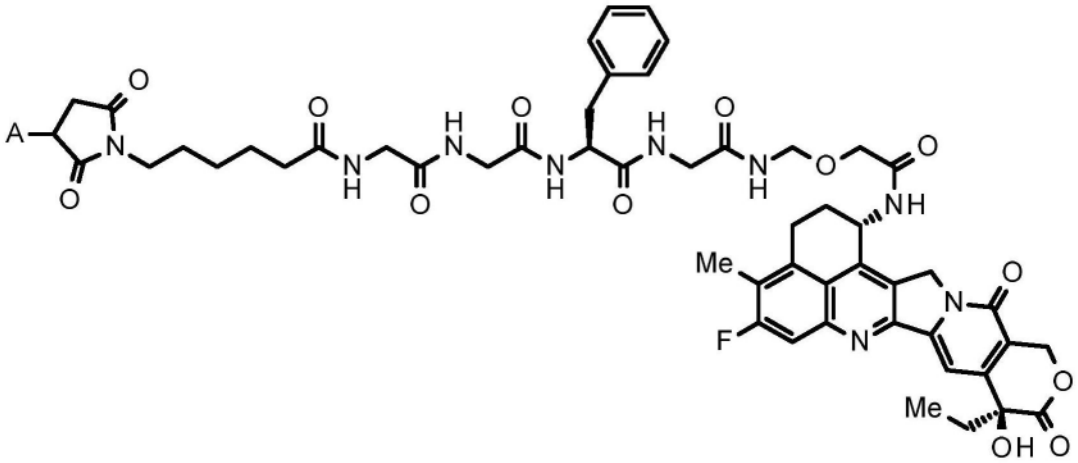
64.根据权利要求60的药物产品,其中所述药物产品用于治疗卵巢癌。

65.根据权利要求60的药物产品,其中所述药物产品用于治疗肺癌。

66.根据权利要求60的药物产品,其中所述药物产品用于治疗胰腺癌。

67.用于治疗疾病的方法的抗体-药物缀合物,其中所述方法包括与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用所述抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表示的药物-接头:

[式108]



其中A表示与抗体的连接位置，

经由硫醚键缀合至所述抗体。

68.用于根据权利要求67所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

69.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

70.用于根据权利要求69所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

71.用于根据权利要求69所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

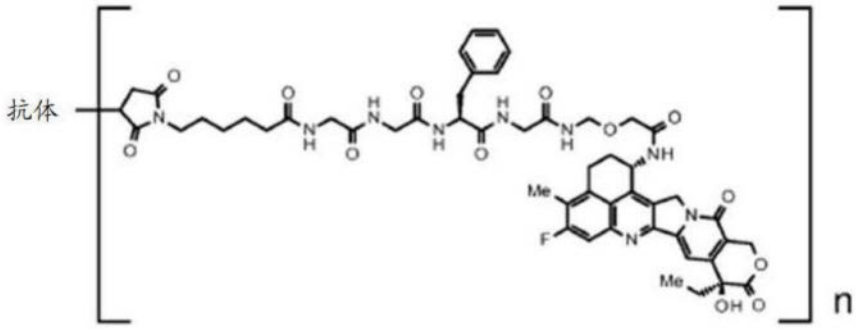
72.用于根据权利要求69所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

73.用于根据权利要求69所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

74.用于根据权利要求69至73中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,

其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式109]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

75.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

76.用于根据权利要求75所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

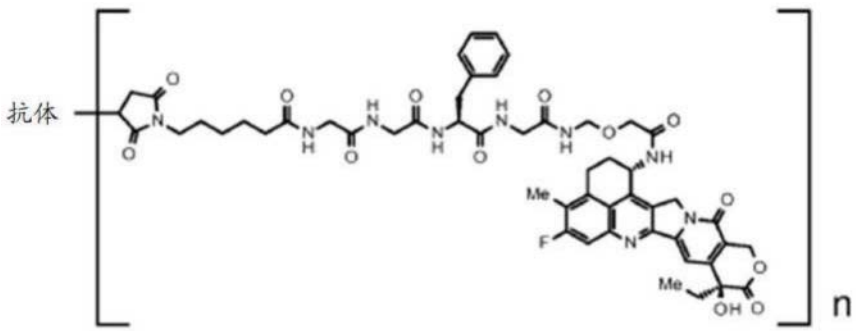
77.用于根据权利要求75所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

78.用于根据权利要求75所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

79.用于根据权利要求78所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

80.用于根据权利要求75至79中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式110]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药

物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

81.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

82.用于根据权利要求81所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

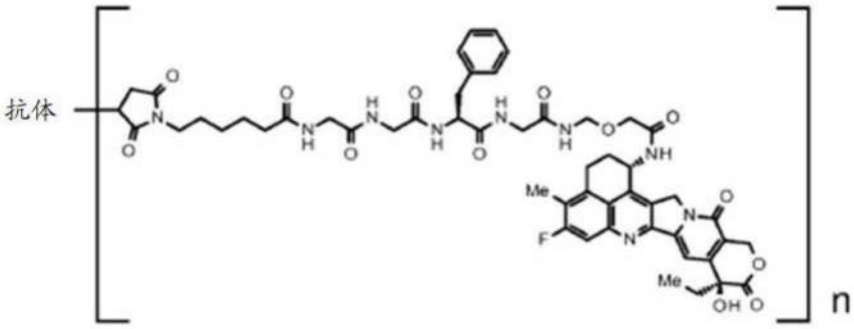
83.用于根据权利要求81所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

84.用于根据权利要求81所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

85.用于根据权利要求84所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

86.用于根据权利要求81至85中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式111]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

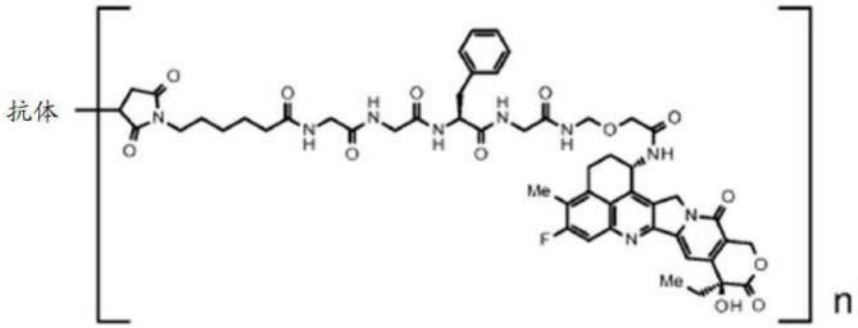
87.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

88.用于根据权利要求87所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

89.用于根据权利要求88所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

90.用于根据权利要求87至89中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式112]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

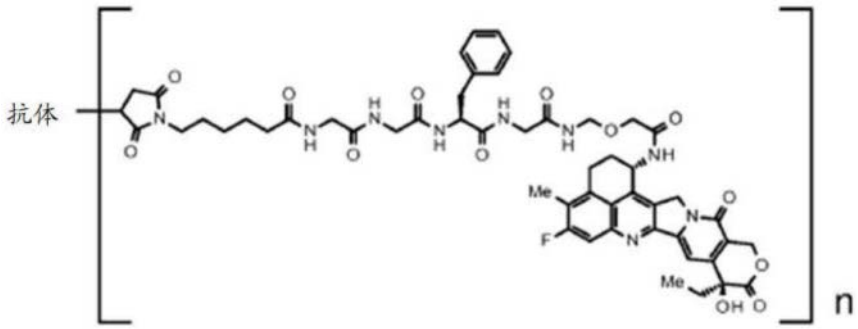
91.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

92.用于根据权利要求91所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

93.用于根据权利要求92所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

94.用于根据权利要求91至93中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式113]



其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

95.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

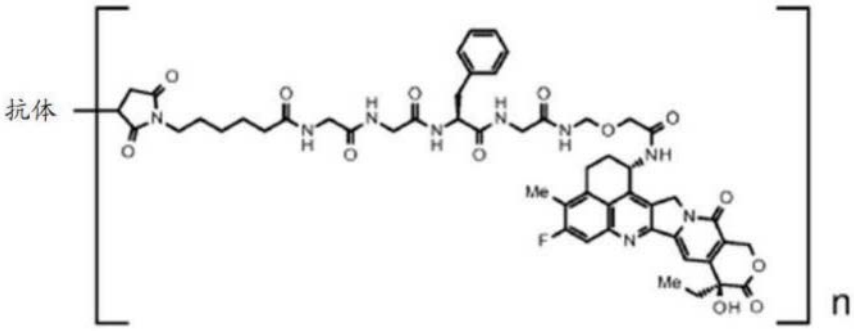
96.用于根据权利要求95所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

97.用于根据权利要求96所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体在所

述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

98.用于根据权利要求95至97中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式114]



其中"抗体"指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

99.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

100.用于根据权利要求99所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

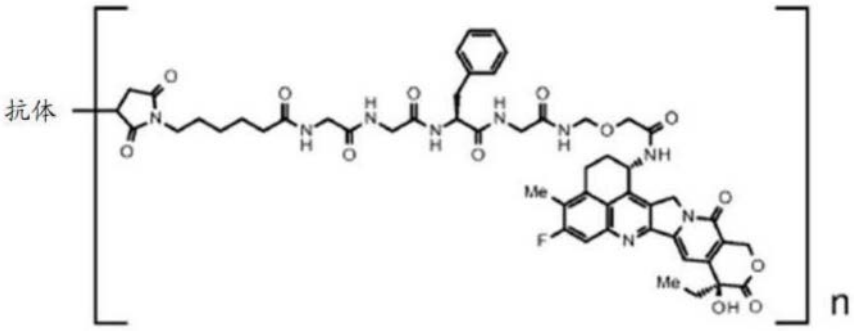
101.用于根据权利要求100所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

102.用于根据权利要求99所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

103.用于根据权利要求102所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

104.用于根据权利要求99至103中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式115]



其中"抗体"指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

105.用于根据权利要求68所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物

中的抗体是抗-CD37抗体。

106.用于根据权利要求105所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

(a)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

(b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

(c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

107.用于根据权利要求105所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

(d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

(e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

(f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

108.用于根据权利要求105所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

109.用于根据权利要求108所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

110.用于根据权利要求108或权利要求109所述的用途的抗体-药物缀合物,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

111.用于根据权利要求105所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

112.用于根据权利要求111所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

113.用于根据权利要求111或权利要求112所述的用途的抗体-药物缀合物,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

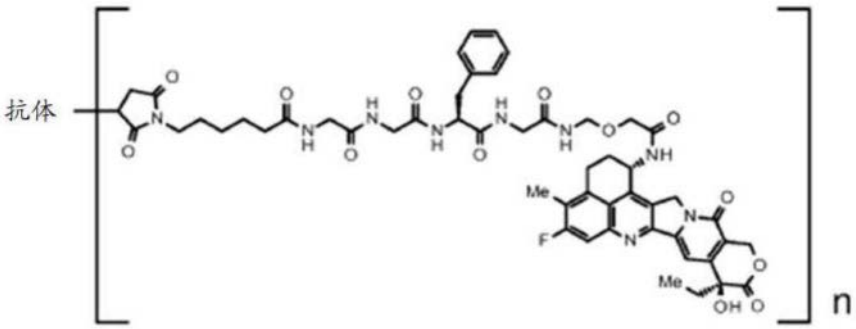
114.用于根据权利要求105所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

115.用于根据权利要求114所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

116.用于根据权利要求114或权利要求115所述的用途的抗体-药物缀合物,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

117.用于根据权利要求105至116中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[式116]



其中"抗体"指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

118.用于根据权利要求67至74中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

119.用于根据权利要求67至68和81至86中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

120.用于根据权利要求67至119中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

121.用于根据权利要求120所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

122.用于根据权利要求67至119中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

123.用于根据权利要求122所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

124.用于根据权利要求122或权利要求123所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

125.用于根据权利要求67至124中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

126.用于根据权利要求67至125中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

127.用于根据权利要求126所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是乳腺癌。

128.用于根据权利要求127所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是三阴性乳腺癌。

129.用于根据权利要求126所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是胃癌。

130.用于根据权利要求126所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是卵巢癌。

131.用于根据权利要求126所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是肺癌。

132.用于根据权利要求126所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是胰腺癌。

抗体-药物缀合物与EZH1和/或EZH2抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及一种药物产品,其中将特异性抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用,和/或一种治疗方法,其中将特异性抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用给受试者。

背景技术

[0002] 多梳蛋白家族通过由组蛋白修饰介导的染色质控制来负向调节基因表达。zeste同源物增强子1/2(EZH1/2)是多梳蛋白抑制复合物2(PRC2)的活性中心,其将组蛋白H3K27三甲基化。EZH1和EZH2相互补偿彼此的功能并维持细胞内的表观基因组。EZH2的抑制会降低整个细胞的H3K27的甲基化水平;但是,该效应受限于EZH1的补偿效应。如果EZH1和EZH2同时被抑制,会更有效地消除甲基化(非专利参考文献1)。PRC2的组分的异常会造成癌症和干细胞的功能异常。具体地,EZH2基因的异常及其表达升高会诱导甲基化的H3K27me3的积累,这在许多癌症中都有发现。已积极开展了聚焦于EZH2作为癌症的新分子靶标的研究(非专利参考文献2、3)。

[0003] 作为具有EZH1和/或EZH2抑制活性的化合物的一个例子,已知EZH1/2双重抑制剂(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺及其药学上可接受的盐(专利参考文献1)。

[0004] Schlafen 11(SLFN11)(一种假定的DNA/RNA解螺旋酶,其被募集到应激的复制叉并不可逆地触发复制阻滞和细胞死亡)已经成为对细胞毒性化学疗法特别是DNA-损伤剂(DDA)诸如拓扑异构酶(TOP)I和TOP II(分别如伊立替康和依托泊苷)、DNA合成抑制剂(例如吉西他滨)以及DNA交联剂和烷化剂(例如顺铂)的敏感性的有前途的预测因子(非专利参考文献4)。

[0005] 一项研究发现,EZH1/2抑制剂可以逆转由SLFN11的表观遗传沉默造成的获得性化学抗性的表观遗传机制。在此背景下,EZH1/2的抑制可以恢复SLFN11表达,并在体外和在体内与多种DNA损伤剂产生协同作用(非专利参考文献5)。

[0006] 在癌症治疗方面,已知的是,组合使用多种抗癌剂的疗法是有效的,并且各种研究(关于组合疗法)已经在积极开展。例如,一项专利申请公开了含有EZH1/2双重抑制剂以及另一种药剂的组合药物发挥优异的抗癌效果(专利参考文献12)。此外,正在进行评价与伊立替康组合的伐美妥司他(DS-3201b)(一种强效双重EZH1/2抑制剂)在具有复发性SCLC的患者中的安全性和耐受性的I期和II期试验(NCT03879798)。

[0007] 含有具有细胞毒性的药物(其缀合至能够与癌细胞表面上表达的抗原结合和细胞内化的抗体)的抗体-药物缀合物(ADC)可以将所述药物选择性地递送至癌细胞,并因此可以有望造成所述药物在癌细胞内的积累并杀死癌细胞(非专利参考文献6至10)。

[0008] 作为一种这样的抗体-药物缀合物,已知包含抗体和作为拓扑异构酶I抑制剂的依

喜替康的衍生物作为其组分的抗体-药物缀合物(专利参考文献2至10、非专利文献11至15)。另外,一项专利申请公开了hTROP2基因和SLFN11基因在mRNA水平上的组合表达量可以更准确地鉴定应当施用含有抗-hTROP2抗体的药物的受试者(专利参考文献11)。

[0009] 但是,所述参考文献都没有描述显示前述抗体-药物缀合物和EZH1和/或EZH2抑制剂的组合效应的任何试验结果或提示这样的试验结果的任何科学依据。

[0010] 引文列表

[0011] 专利文献

[0012] 专利参考文献1:国际公开号WO2015/141616

[0013] 专利参考文献2:国际公开号WO 2014/057687

[0014] 专利参考文献3:国际公开号WO 2014/061277

[0015] 专利参考文献4:国际公开号WO 2015/098099

[0016] 专利参考文献5:国际公开号WO 2015/115091

[0017] 专利参考文献6:国际公开号WO 2015/146132

[0018] 专利参考文献7:国际公开号WO 2015/155976

[0019] 专利参考文献8:国际公开号WO 2015/155998

[0020] 专利参考文献9:国际公开号WO 2018/135501

[0021] 专利参考文献10:国际公开号WO 2018/212136

[0022] 专利参考文献11:国际公开号WO2020/040245

[0023] 专利参考文献12:国际公开号WO2020/111234

[0024] 非专利文献

[0025] 非专利参考文献1:Shen,X等人,Mol Cell 2008;32(4):491-502.

[0026] 非专利参考文献2:Sparmann A,van Lohuizen M.,Nat Rev Cancer2006;6:846.

[0027] 非专利参考文献3:Lund,Adams,Copland.,Leukemia 2014;28(1):44-9.

[0028] 非专利参考文献4:Coleman,N.等人,BritishJournal ofCancer.(2021)124:857-859

[0029] 非专利参考文献5:Poirier,J.T.等人,Journal of Thoracic Oncology(2020)15,4:520-540

[0030] 非专利参考文献6:Ducry,L.等人,Bioconjugate Chem.(2010)21,5-13.

[0031] 非专利参考文献7:Alley,S.C.等人,Current Opinion in Chemical Biology(2010)14,529-537.

[0032] 非专利参考文献8:Damle N.K.Expert Opin.Biol.Ther.(2004)4,1445-1452.

[0033] 非专利参考文献9:Senter P.D.等人,Nature Biotechnology(2012)30,631-637.

[0034] 非专利参考文献10:Burris HA等人,J.Clin.Oncol.(2011)29(4):398-405.

[0035] 非专利参考文献11:Ogitani Y.等人,Clinical CancerResearch(2016)22(20),5097-5108.

[0036] 非专利参考文献12:Ogitani Y.等人,Cancer Science(2016)107,1039-1046.

[0037] 非专利参考文献13:Doi T等人,Lancet Oncol.(2017)18,1512-22.

[0038] 非专利参考文献14:Takegawa N等人,Int.J.Cancer(2017)141,1682-1689.

[0039] 非专利参考文献15:Yonesaka K等人,Oncogene(2019)38:1398-1409。

发明内容

[0040] 技术问题

[0041] 在本发明中使用的抗体-药物缀合物(含有依喜替康衍生物作为组分的抗体-药物缀合物)已经被证实即使作为单一药剂也发挥优异的抗肿瘤作用。但是,需要获得一种治疗方法,其通过将抗体-药物缀合物与具有不同作用机理的另一种抗癌剂组合使用,可以以多种方式抑制癌细胞的生长并发挥更优异的抗肿瘤作用。

[0042] 本发明的一个目的是,提供一种药物产品,其用于将特异性抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用,和/或治疗用途和方法,其中将所述特异性抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用给受试者。

[0043] 问题的解决方案

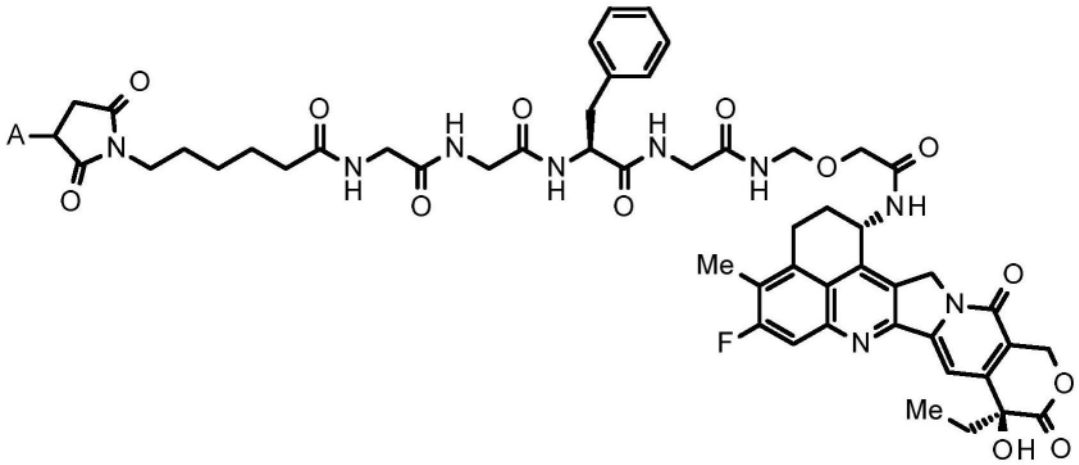
[0044] 为了解决上述问题进行了勤勉研究,结果,本发明的发明人已经发现,特异性抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂的组合施用表现出优异的组合效应,从而完成了本发明。

[0045] 因而,本发明提供了下述[1]至[261]。

[0046] [1]一种药物产品,其包含用于组合施用的抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中

[0047] 所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中由下式表示的药物-接头:

[0048] [式1]

[0049] 

[0050] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0051] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0052] [2]根据[1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体或抗-MUC1抗体。

[0053] [3]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0054] [4]根据[3]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成

的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

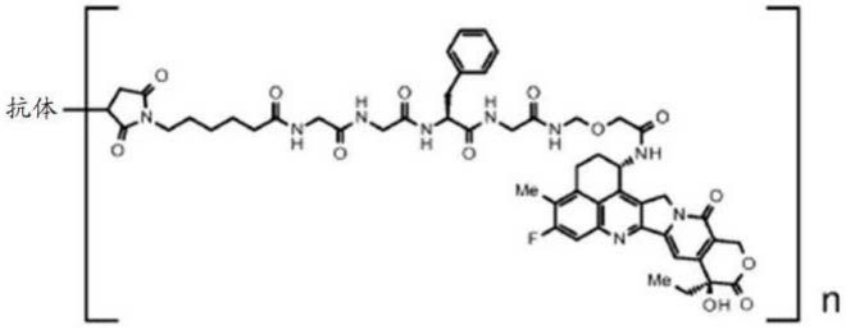
[0055] [5]根据[3]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0056] [6]根据[3]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0057] [7]根据[3]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0058] [8]根据[3]至[7]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0059] [式2]

[0060] 

[0061] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

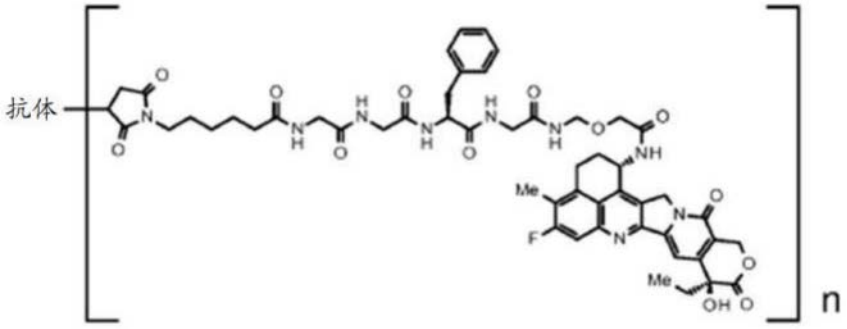
[0062] [9]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0063] [10]根据[9]的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0064] [11]根据[10]的药物产品,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0065] [12]根据[9]至[11]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0066] [式3]

[0067] 

[0068] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0069] [13]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0070] [14]根据[13]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

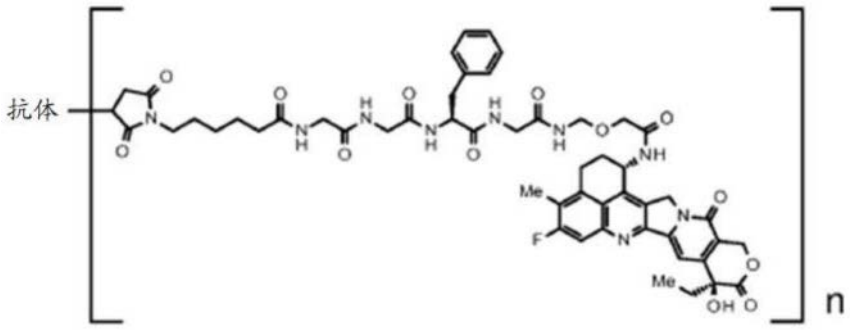
[0071] [15]根据[13]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0072] [16]根据[13]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0073] [17]根据[16]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0074] [18]根据[13]至[17]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0075] [式4]

[0076] 

[0077] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

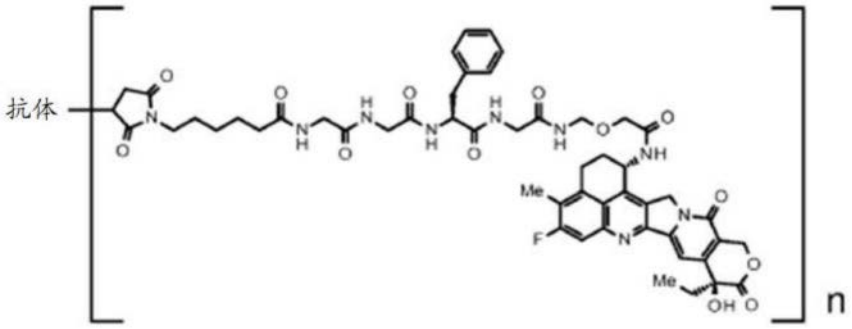
[0078] [19]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0079] [20]根据[19]的药物产品,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0080] [21]根据[20]的药物产品,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0081] [22]根据[19]至[21]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0082] [式5]

[0083] 

[0084] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

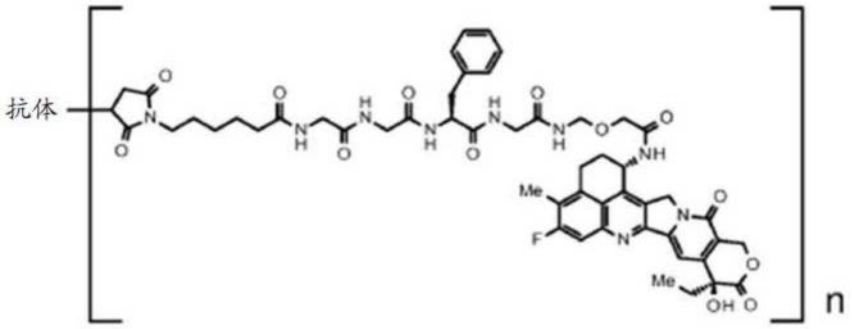
[0085] [23]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0086] [24]根据[23]的药物产品,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0087] [25]根据[24]的药物产品,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0088] [26]根据[23]至[25]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0089] [式6]

[0090] 

[0091] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

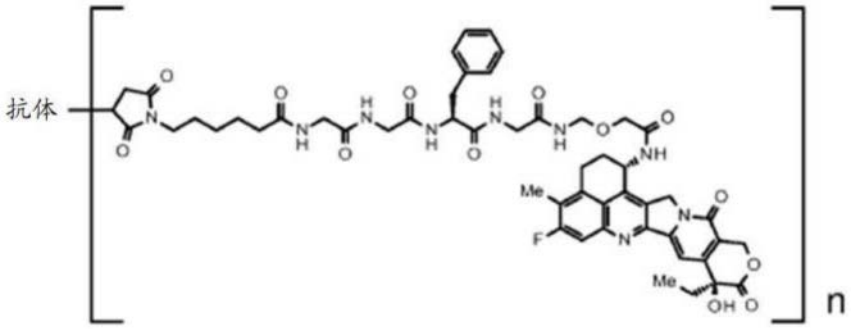
[0092] [27]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[0093] [28]根据[27]的药物产品,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0094] [29]根据[28]的药物产品,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0095] [30]根据[27]至[29]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0096] [式7]

[0097] 

[0098] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0099] [31]根据[2]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0100] [32]根据[31]的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

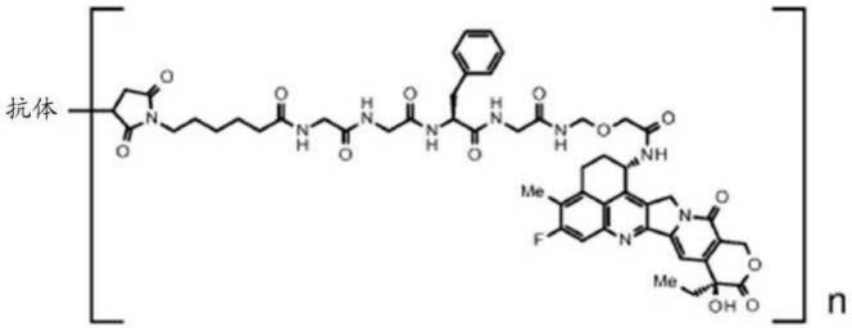
[0101] [33]根据[32]的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0102] [34]根据[31]的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0103] [35]根据[34]的药物产品,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0104] [36]根据[31]至[35]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0105] [式8]

[0106] 

[0107] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0108] [37]根据[1]至[8]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(trastuzumab deruxtecan)(DS-8201a)。

[0109] [38]根据[1]至[2]和[13]至[18]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(datopotamab deruxtecan)(DS-1062)。

[0110] [39]根据[1]至[38]中的任一项的药物产品,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0111] [40]根据[39]的药物产品,其中所述抑制剂是他泽司他(tazemetostat)或其药学

上可接受的盐。

[0112] [41]根据[1]至[38]中的任一项的药物产品,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0113] [42]根据[41]的药物产品,其中所述抑制剂是伐美妥司他(valemetostat)或其药学上可接受的盐。

[0114] [43]根据[41]或[42]的药物产品,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0115] [44]根据[1]至[43]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0116] [45]根据[1]至[44]和[257]中的任一项的药物产品,其中所述药物产品用于治疗选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆管癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0117] [46]根据[45]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗乳腺癌。

[0118] [47]根据[46]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗三阴性乳腺癌。

[0119] [48]根据[45]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗胃癌。

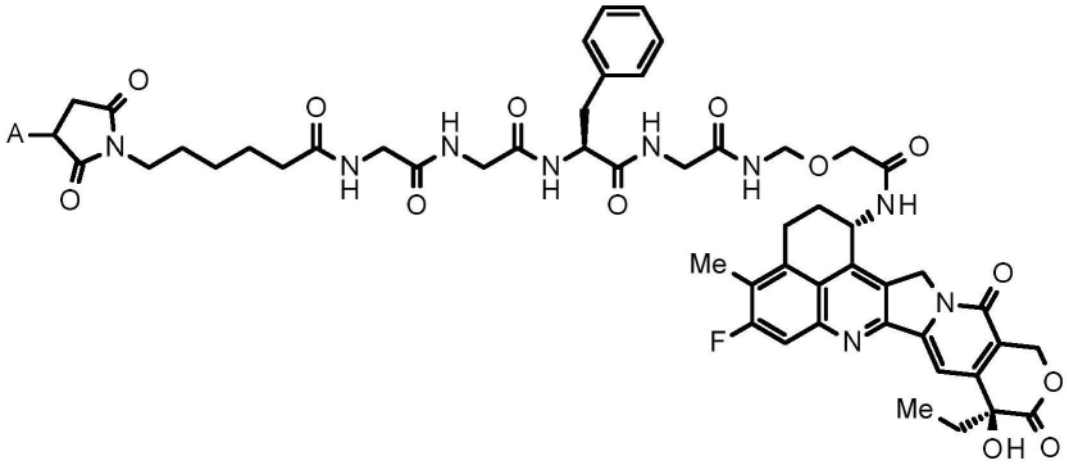
[0120] [49]根据[45]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗卵巢癌。

[0121] [50]根据[45]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗肺癌。

[0122] [51]根据[45]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗胰腺癌。

[0123] [52]一种治疗方法,其包括向需要治疗的受试者组合施用抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中由下式表示的药物-接头:

[0124] [式9]

[0125] 

[0126] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0127] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0128] [53]根据[52]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体或抗-MUC1抗体。

[0129] [54]根据[53]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0130] [55]根据[54]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID

NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

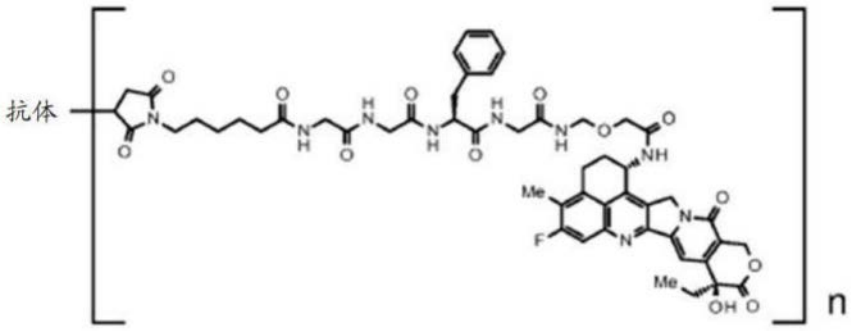
[0131] [56]根据[54]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0132] [57]根据[54]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0133] [58]根据[54]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214所示的氨基酸序列组成。

[0134] [59]根据[54]至[58]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0135] [式10]

[0136] 

[0137] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

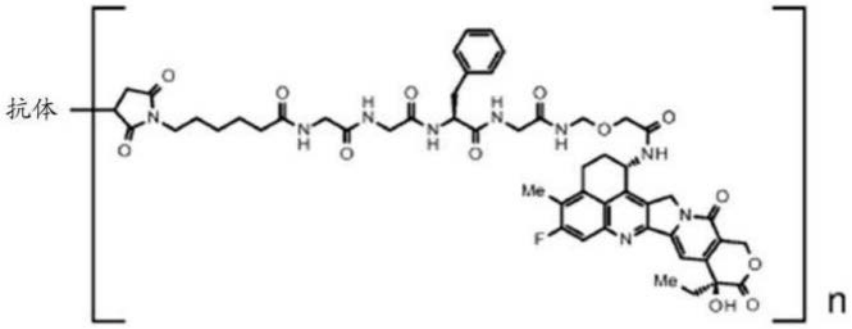
[0138] [60]根据[53]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0139] [61]根据[60]的治疗方法,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0140] [62]根据[61]的治疗方法,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0141] [63]根据[60]至[62]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0142] [式11]

[0143] 

[0144] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0145] [64]根据[53]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0146] [65]根据[64]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

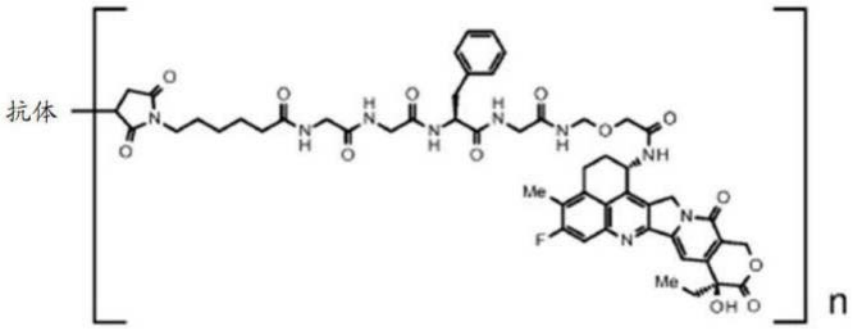
[0147] [66]根据[64]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0148] [67]根据[64]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0149] [68]根据[67]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0150] [69]根据[64]至[68]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0151] [式12]

[0152] 

[0153] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

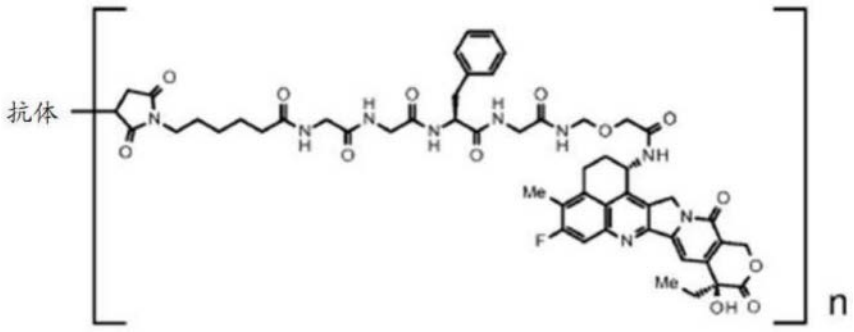
[0154] [70]根据[53]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0155] [71]根据[70]的治疗方法,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0156] [72]根据[71]的治疗方法,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0157] [73]根据[70]至[72]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0158] [式13]

[0159] 

[0160] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

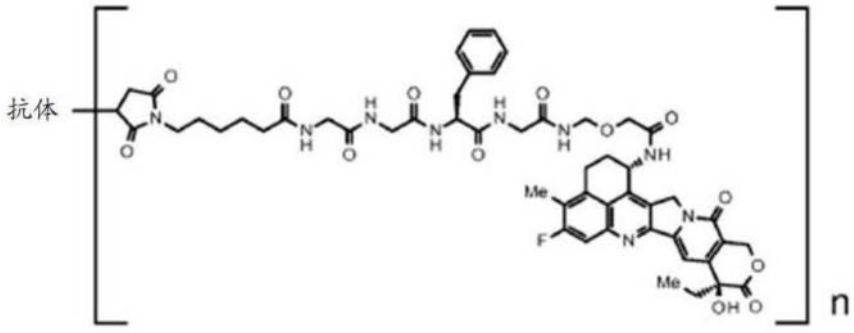
[0161] [74]根据[53]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0162] [75]根据[74]的治疗方法,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0163] [76]根据[75]的治疗方法,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0164] [77]根据[74]至[76]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0165] [式14]

[0166] 

[0167] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0168] [78]根据[53]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

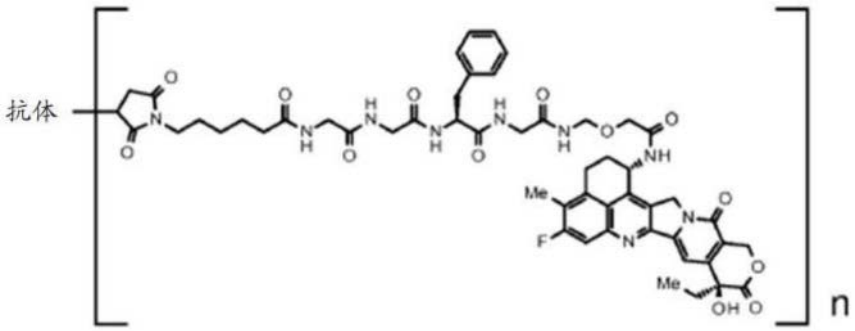
[0169] [79]根据[78]的治疗方法,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述

重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0170] [80]根据[79]的治疗方法,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0171] [81]根据[78]至[80]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0172] [式15]

[0173] 

[0174] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0175] [82]根据[53]的方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0176] [83]根据[82]的方法,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

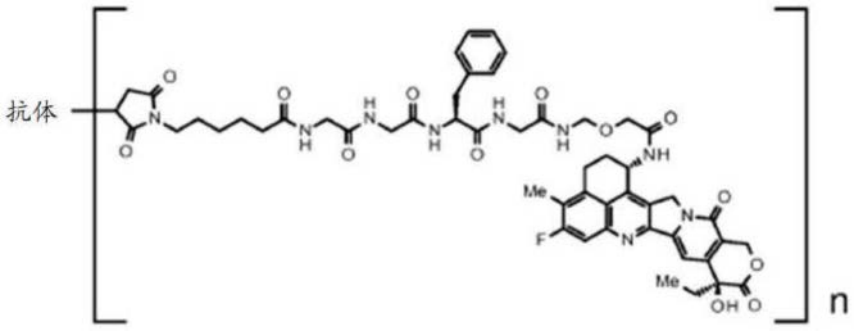
[0177] [84]根据[83]的方法,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0178] [85]根据[82]的方法,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0179] [86]根据[85]的方法,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0180] [87]根据[82]至[86]中的任一项的方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0181] [式16]

[0182] 

[0183] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0184] [88]根据[52]至[59]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0185] [89]根据[52]至[53]和[64]至[69]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0186] [90]根据[52]至[89]中的任一项的治疗方法,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0187] [91]根据[90]的治疗方法,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0188] [92]根据[52]至[89]中的任一项的治疗方法,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0189] [93]根据[92]的治疗方法,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0190] [94]根据[92]或[93]的治疗方法,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0191] [95]根据[52]至[94]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0192] [96]根据[52]至[95]和[258]中的任一项的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆管癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0193] [97]根据[96]的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗乳腺癌。

[0194] [98]根据[97]的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗三阴性乳腺癌。

[0195] [99]根据[96]的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗胃癌。

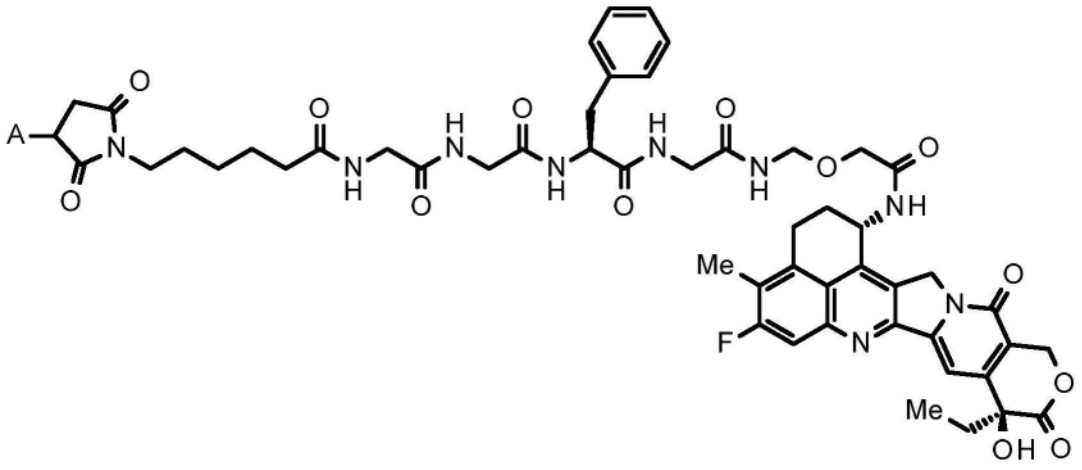
[0196] [100]根据[96]的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗卵巢癌。

[0197] [101]根据[96]的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗肺癌。

[0198] [102]根据[96]的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗胰腺癌。

[0199] [103]用于治疗疾病的方法的抗体-药物缀合物,其中所述方法包括与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表示的药物-接头:

[0200] [式17]

[0201] 

[0202] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0203] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0204] [104]用于根据[103]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体或抗-MUC1抗体。

[0205] [105]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0206] [106]用于根据[105]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

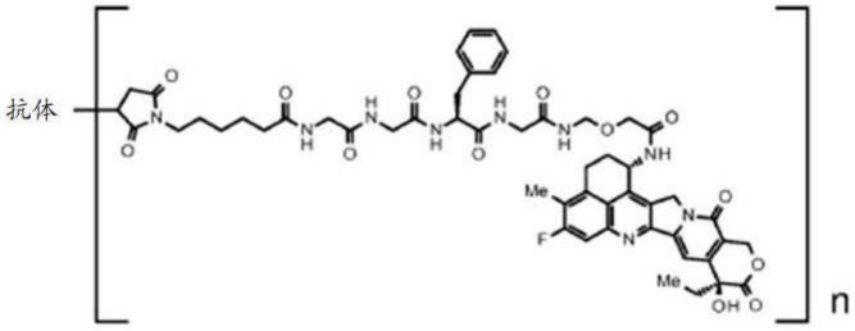
[0207] [107]用于根据[105]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0208] [108]用于根据[105]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0209] [109]用于根据[105]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0210] [110]用于根据[105]至[109]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0211] [式18]

[0212] 

[0213] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0214] [111]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

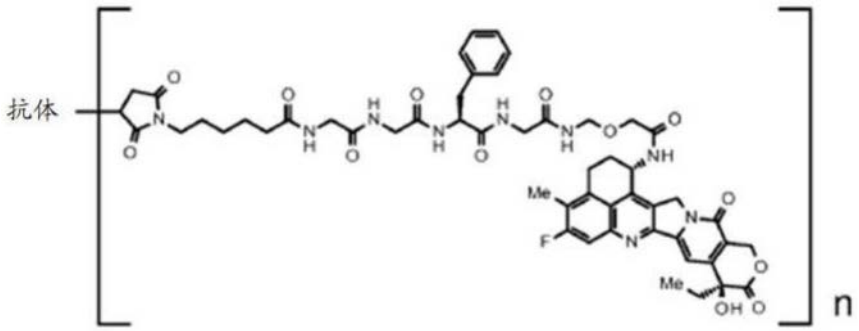
[0215] [112]用于根据[111]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID

NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0216] [113]用于根据[112]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0217] [114]用于根据[111]至[113]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0218] [式19]

[0219] 

[0220] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0221] [115]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0222] [116]用于根据[115]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

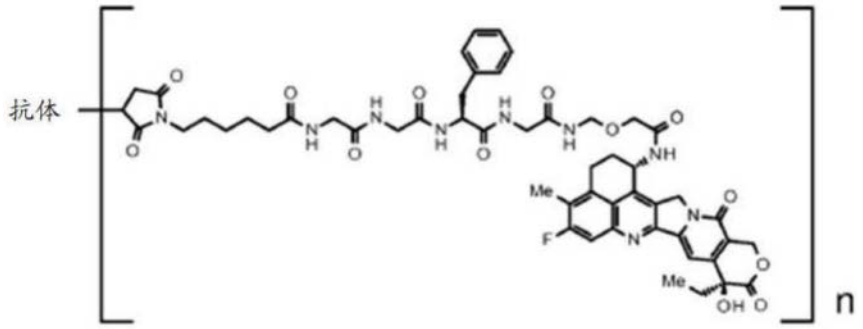
[0223] [117]用于根据[115]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0224] [118]用于根据[115]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0225] [119]用于根据[118]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0226] [120]用于根据[115]至[119]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0227] [式20]

[0228] 

[0229] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

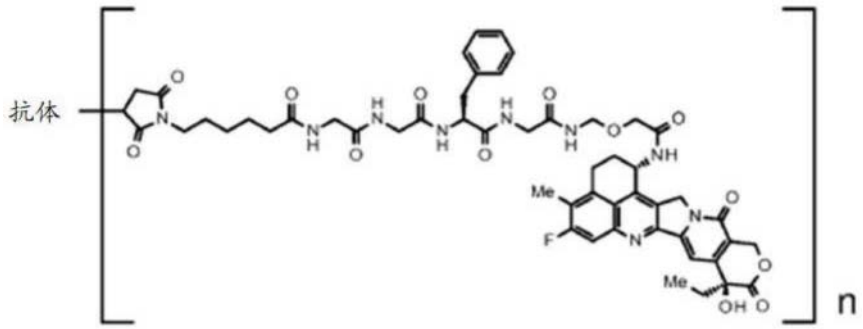
[0230] [121]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0231] [122]用于根据[121]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0232] [123]用于根据[122]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0233] [124]用于根据[121]至[123]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0234] [式21]

[0235] 

[0236] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

[0237] [125]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

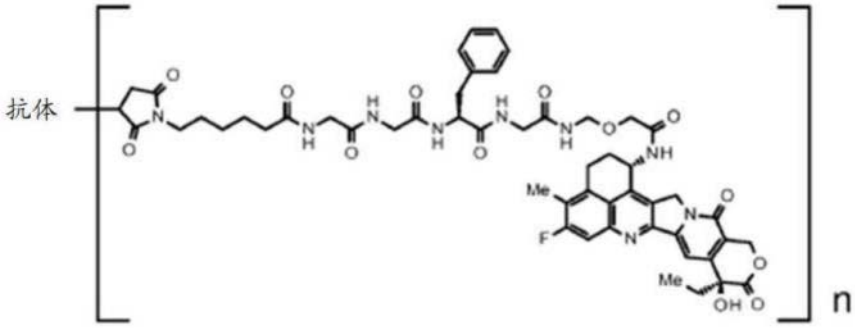
[0238] [126]用于根据[125]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0239] [127]用于根据[126]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0240] [128]用于根据[125]至[127]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所

述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0241] [式22]

[0242] 

[0243] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

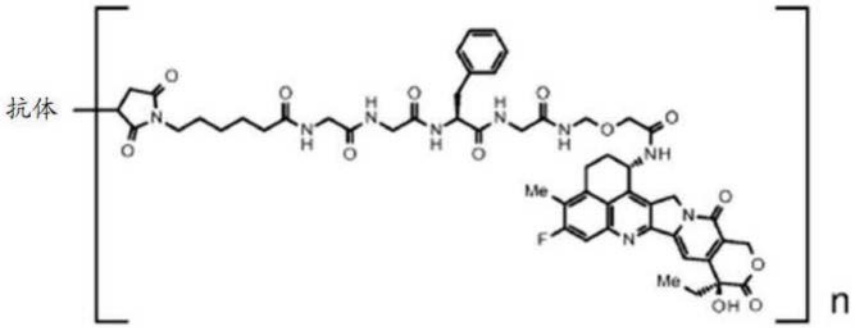
[0244] [129]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[0245] [130]用于根据[129]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成；所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0246] [131]用于根据[130]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0247] [132]用于根据[129]至[131]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0248] [式23]

[0249] 

[0250] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0251] [133]用于根据[104]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0252] [134]用于根据[133]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0253] [135]用于根据[134]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

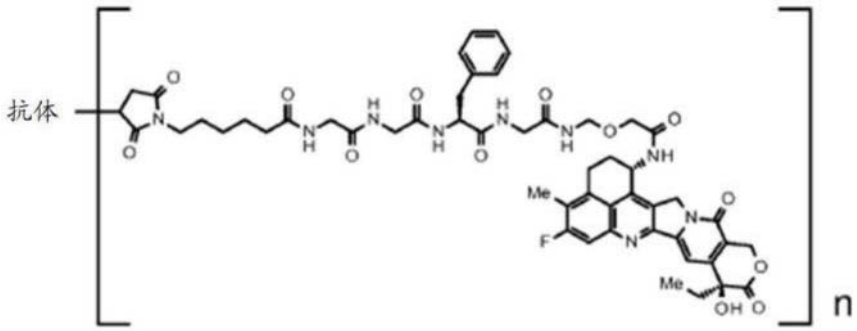
[0254] [136]用于根据[133]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-MUC1抗体是包

含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0255] [137]用于根据[136]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0256] [138]用于根据[133]至[137]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0257] [式24]

[0258] 

[0259] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0260] [139]用于根据[103]至[110]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0261] [140]用于根据[103]至[104]和[115]至[120]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0262] [141]用于根据[103]至[140]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0263] [142]用于根据[141]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0264] [143]用于根据[103]至[140]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0265] [144]用于根据[143]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0266] [145]用于根据[143]或[144]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0267] [146]用于根据[103]至[145]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0268] [147]用于根据[103]至[146]和[259]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆管癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0269] [148]用于根据[147]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是乳腺癌。

[0270] [149]用于根据[148]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是三阴性乳

腺癌。

[0271] [150]用于根据[147]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是胃癌。

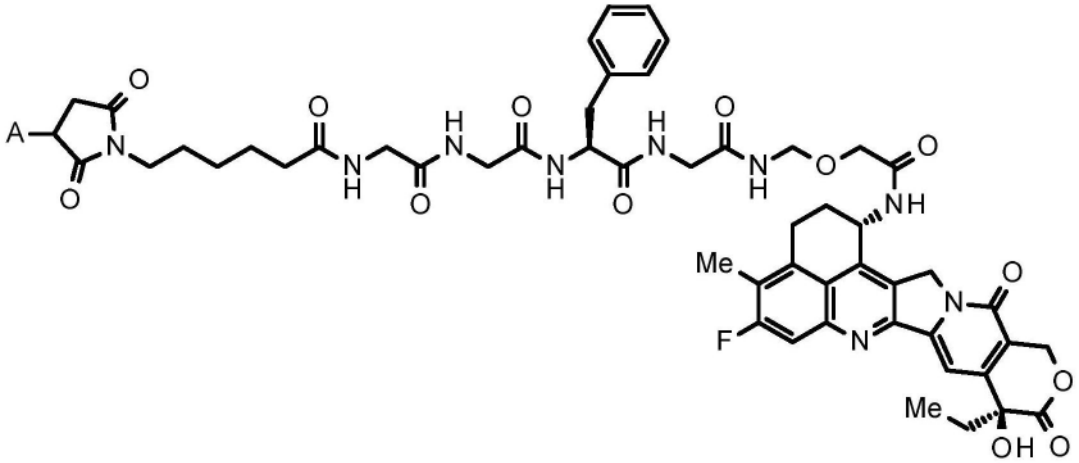
[0272] [151]用于根据[147]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是卵巢癌。

[0273] [152]用于根据[147]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是肺癌。

[0274] [153]用于根据[147]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是胰腺癌。

[0275] [154]抗体-药物缀合物或选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂用于制备药物的用途,所述药物用于通过组合施用所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂来治疗疾病,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表示的药物-接头:

[0276] [式25]

[0277] 

[0278] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0279] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0280] [155]根据[154]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体或抗-MUC1抗体。

[0281] [156]根据[155]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0282] [157]根据[156]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0283] [158]根据[156]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0284] [159]根据[156]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

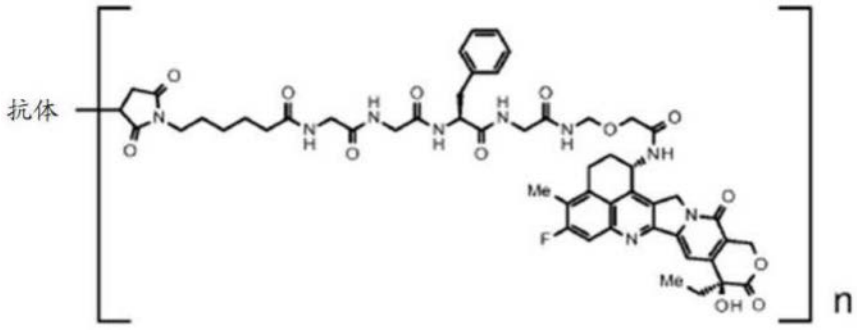
[0285] [160]根据[156]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的

氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0286] [161]根据[156]至[160]中的任一项的用途，

[0287] 其中所述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0288] [式26]

[0289] 

[0290] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

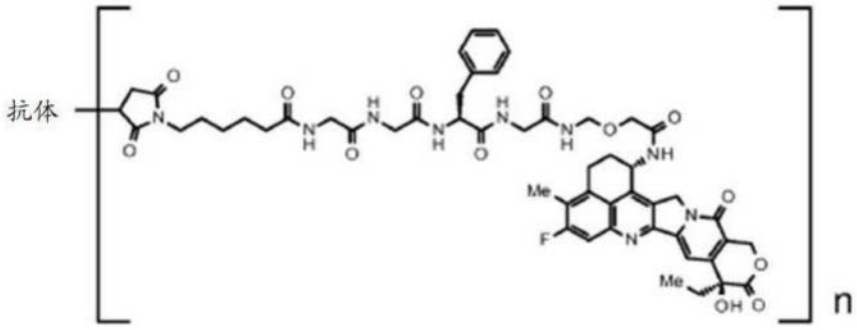
[0291] [162]根据[155]的用途，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0292] [163]根据[162]的用途，其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0293] [164]根据[163]的用途，其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0294] [165]根据[162]至[164]中的任一项的用途，其中所述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0295] [式27]

[0296] 

[0297] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0298] [166]根据[155]的用途，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0299] [167]根据[166]的用途，其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1，由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3；所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1，由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

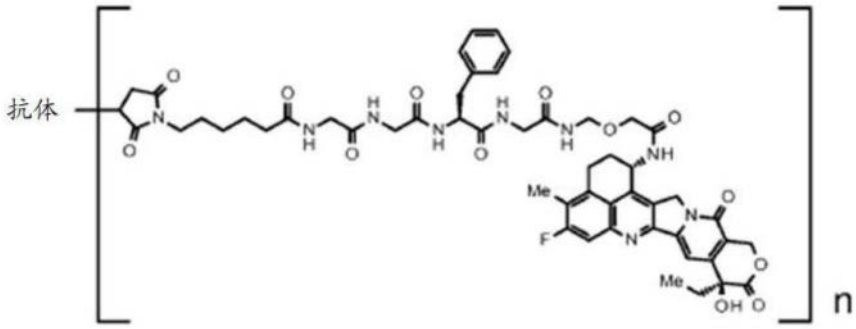
[0300] [168]根据[166]的用途,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0301] [169]根据[166]的用途,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0302] [170]根据[169]的用途,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0303] [171]根据[166]至[170]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0304] [式28]

[0305] 

[0306] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

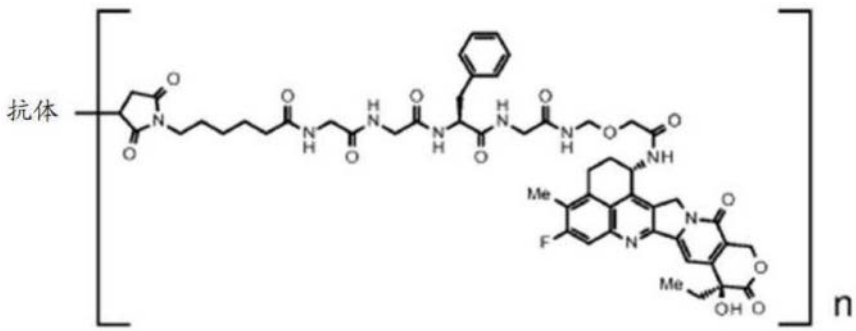
[0307] [172]根据[155]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0308] [173]根据[172]的用途,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0309] [174]根据[173]的用途,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0310] [175]根据[172]至[174]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0311] [式29]

[0312] 

[0313] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗

体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

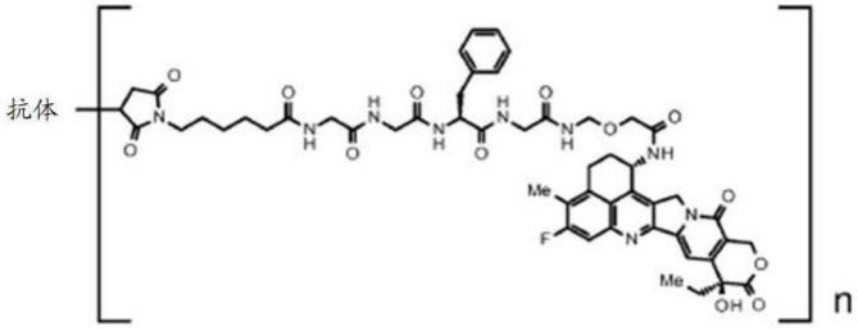
[0314] [176]根据[155]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0315] [177]根据[176]的用途,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0316] [178]根据[177]的用途,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0317] [179]根据[176]至[178]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0318] [式30]

[0319] 

[0320] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

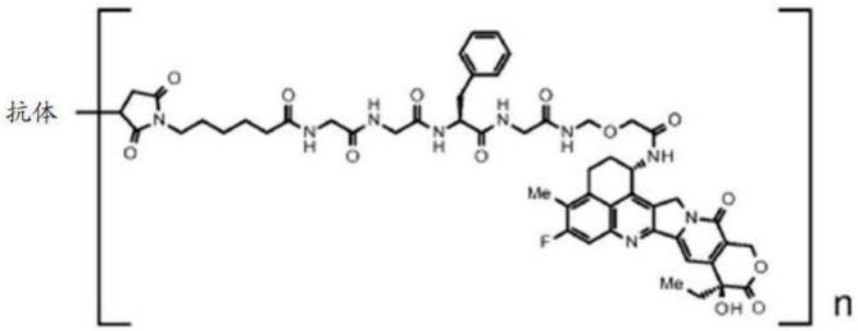
[0321] [180]根据[155]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[0322] [181]根据[180]的用途,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0323] [182]根据[181]的用途,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0324] [183]根据[180]至[182]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0325] [式31]

[0326] 

[0327] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0328] [184]根据[155]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0329] [185]根据[184]的用途,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

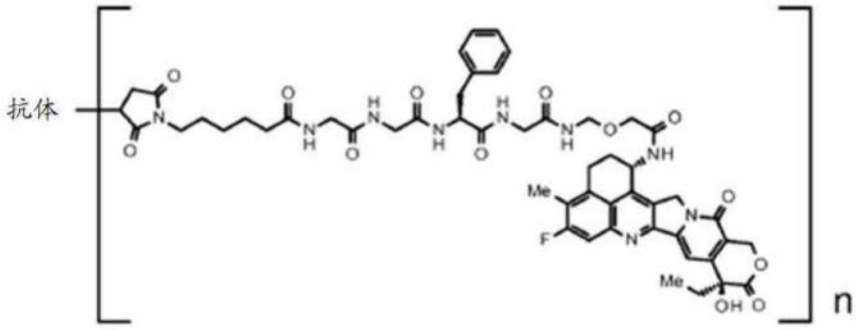
[0330] [186]根据[185]的用途,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0331] [187]根据[184]的用途,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0332] [188]根据[187]的用途,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0333] [189]根据[184]至[188]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0334] [式32]

[0335] 

[0336] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0337] [190]根据[154]至[161]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0338] [191]根据[154]至[155]和[166]至[171]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0339] [192]根据[154]至[191]中的任一项的用途,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0340] [193]根据[192]的用途,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0341] [194]根据[154]至[191]中的任一项的用途,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0342] [195]根据[194]的用途,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0343] [196]根据[194]或[195]的用途,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0344] [197]根据[154]至[196]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0345] [198]根据[154]至[197]和[260]中的任一项的用途,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆管癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0346] [199]根据[198]的用途,其中所述疾病是乳腺癌。

[0347] [200]根据[199]的用途,其中所述疾病是三阴性乳腺癌。

[0348] [201]根据[198]的用途,其中疾病是胃癌。

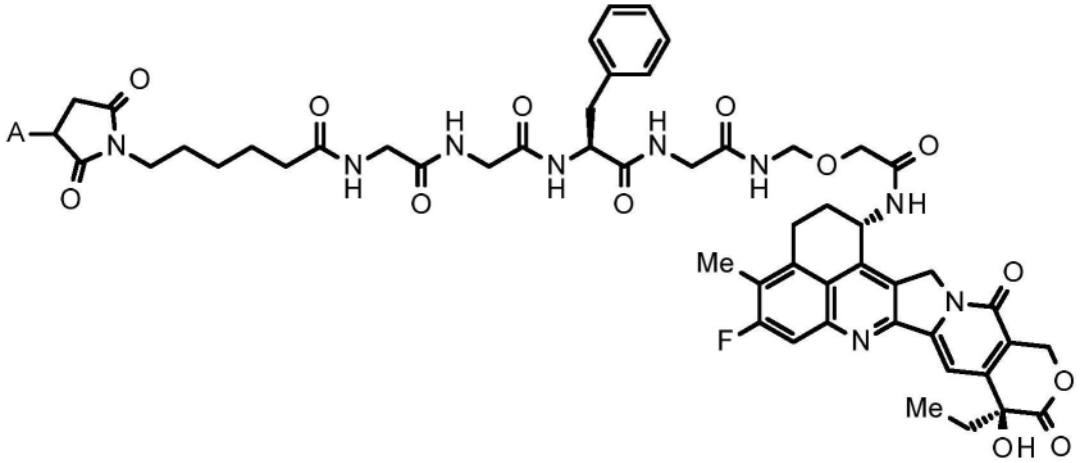
[0349] [202]根据[198]的用途,其中所述疾病是卵巢癌。

[0350] [203]根据[198]的用途,其中所述疾病是肺癌。

[0351] [204]根据[198]的用途,其中所述疾病是胰腺癌。

[0352] [205]用于治疗疾病的方法的选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中所述方法包括与抗体-药物缀合物组合施用所述抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表示的药物-接头:

[0353] [式33]

[0354] 

[0355] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0356] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0357] [206]用于根据[205]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体或抗-MUC1抗体。

[0358] [207]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0359] [208]用于根据[207]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0360] [209]用于根据[207]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

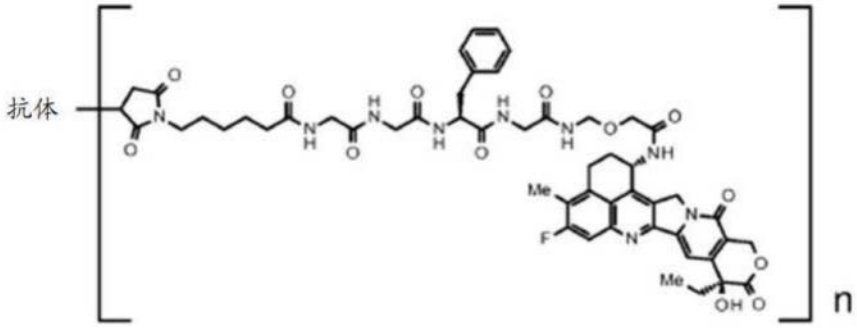
[0361] [210]用于根据[207]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和

轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0362] [211]用于根据[207]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0363] [212]用于根据[207]至[211]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0364] [式34]

[0365] 

[0366] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

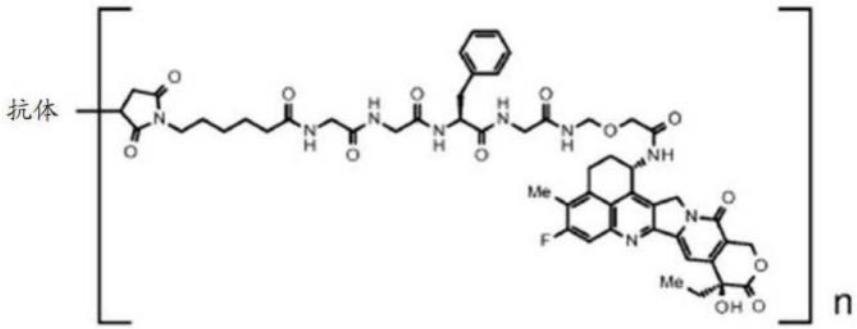
[0367] [213]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0368] [214]用于根据[213]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0369] [215]用于根据[214]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0370] [216]用于根据[213]至[215]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0371] [式35]

[0372] 

[0373] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0374] [217]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0375] [218]用于根据[217]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

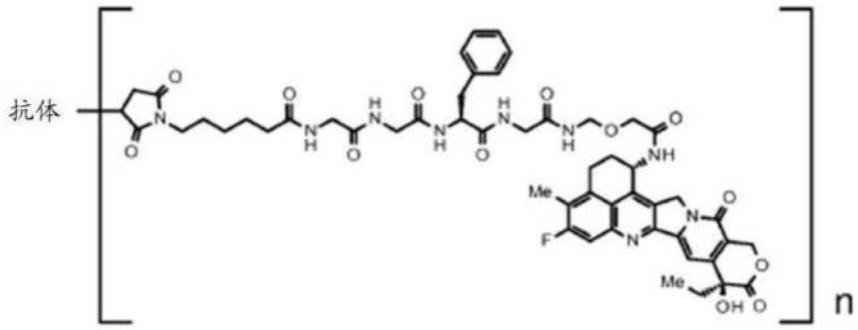
[0376] [219]用于根据[217]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0377] [220]用于根据[217]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0378] [221]用于根据[220]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0379] [222]用于根据[217]至[221]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0380] [式36]

[0381] 

[0382] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

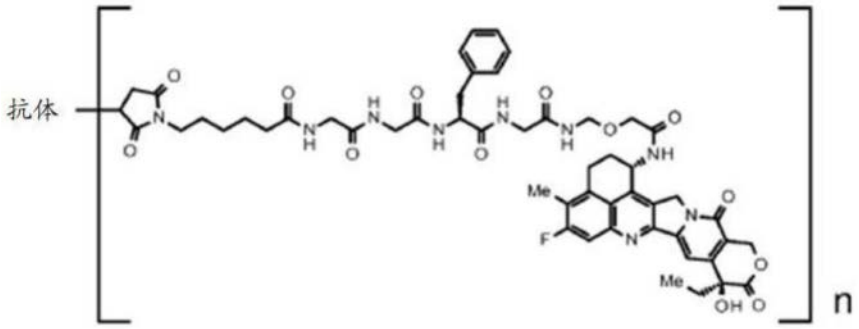
[0383] [223]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0384] [224]用于根据[223]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0385] [225]用于根据[224]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0386] [226]用于根据[223]至[225]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0387] [式37]

[0388] 

[0389] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

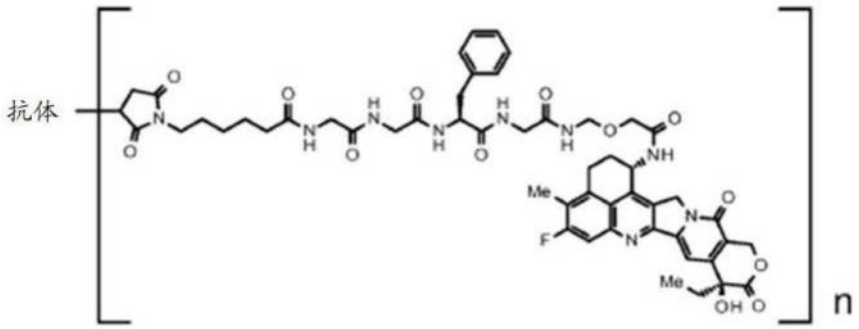
[0390] [227]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0391] [228]用于根据[227]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0392] [229]用于根据[228]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0393] [230]用于根据[227]至[229]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0394] [式38]

[0395] 

[0396] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

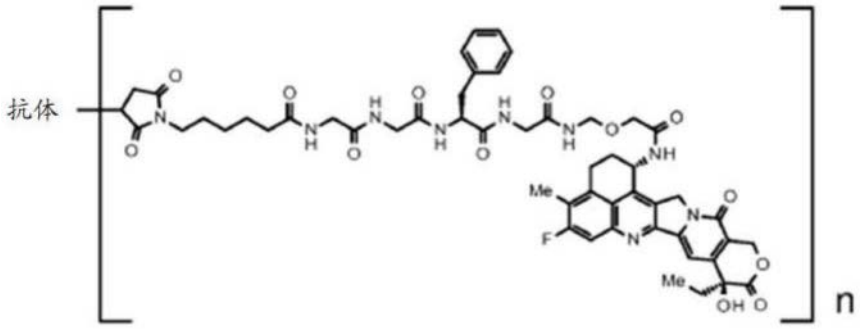
[0397] [231]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[0398] [232]用于根据[231]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0399] [233]用于根据[232]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0400] [234]用于根据[231]至[233]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物由下式表示:

[0401] [式39]

[0402] 

[0403] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0404] [235]用于根据[206]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0405] [236]用于根据[235]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

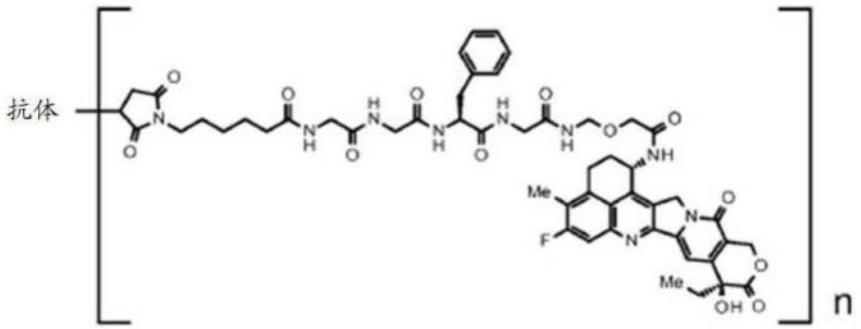
[0406] [237]用于根据[236]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0407] [238]用于根据[235]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0408] [239]用于根据[238]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0409] [240]用于根据[235]至[239]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0410] [式40]

[0411] 

[0412] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0413] [241]用于根据[205]至[212]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0414] [242]用于根据[205]至[206]和[217]至[222]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0415] [243]用于根据[205]至[242]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0416] [244]用于根据[243]所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0417] [245]用于根据[205]至[242]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0418] [246]用于根据[245]所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0419] [247]用于根据[245]或[246]所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0420] [248]用于根据[205]至[247]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0421] [249]用于根据[205]至[248]和[261]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆管癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0422] [250]用于根据[249]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是乳腺癌。

[0423] [251]用于根据[250]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是三阴性乳腺癌。

[0424] [252]用于根据[249]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是胃癌。

[0425] [253]用于根据[249]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是卵巢癌。

[0426] [254]用于根据[249]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是肺癌。

[0427] [255]用于根据[249]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是胰腺癌。

[0428] [256]根据[1]至[51]和[257]中的任一项所述的药物产品,其中所述药物产品是药物组合物。

[0429] [257]根据[1]至[44]中的任一项的药物产品,其中所述药物产品用于治疗癌症。

[0430] [258]根据[52]至[95]中的任一项的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗癌症。

[0431] [259]用于根据[103]至[146]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是癌症。

[0432] [260]根据[154]至[197]中的任一项的用途,其中所述疾病是癌症。

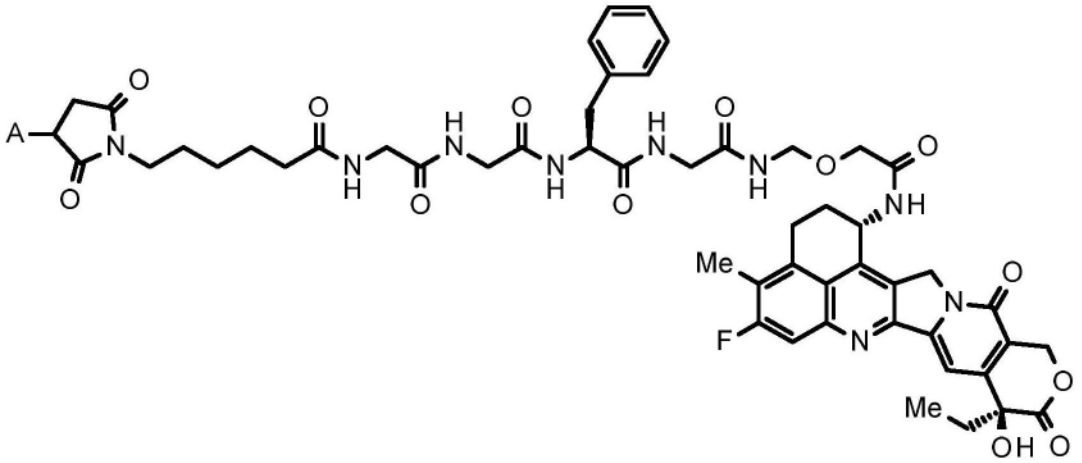
[0433] [261]用于根据[205]至[248]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是癌症。

[0434] 本发明的其它实施方案如下所述。

[0435] [1-1]一种药物产品,其包含用于组合施用的抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中

[0436] 所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中由下式表示的药物-接头:

[0437] [式41]

[0438] 

[0439] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0440] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0441] [2-1]根据[1-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

[0442] [3-1]根据[2-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0443] [4-1]根据[3-1]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

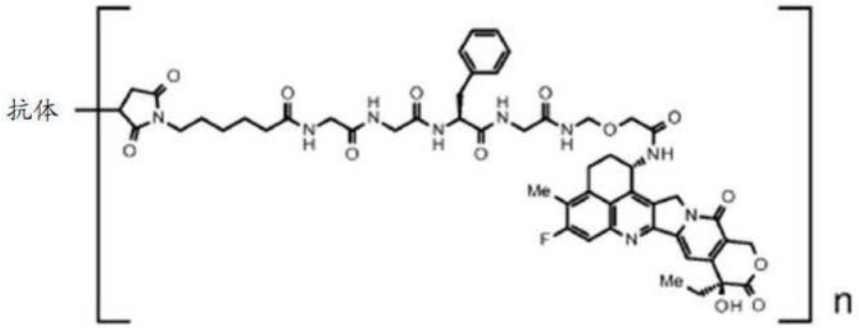
[0444] [5-1]根据[3-1]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0445] [6-1]根据[3-1]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0446] [7-1]根据[3-1]的药物产品,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0447] [8-1]根据[3-1]至[7-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0448] [式42]

[0449] 

[0450] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0451] [9-1]根据[2-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0452] [A1]根据[9-1]的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

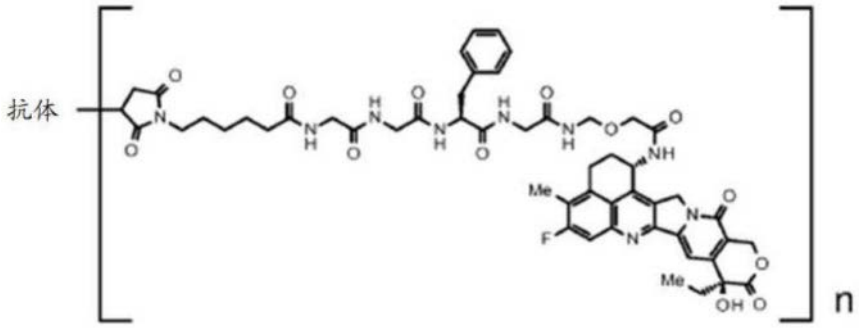
[0453] [A2]根据[9-1]的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0454] [10-1]根据[9-1]的药物产品,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0455] [11-1]根据[10-1]的药物产品,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0456] [12-1]根据[9-1]至[11-1]和[A1]至[A2]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0457] [式43]

[0458] 

[0459] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0460] [13-1]根据[2-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗

体。

[0461] [14-1]根据[13-1]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

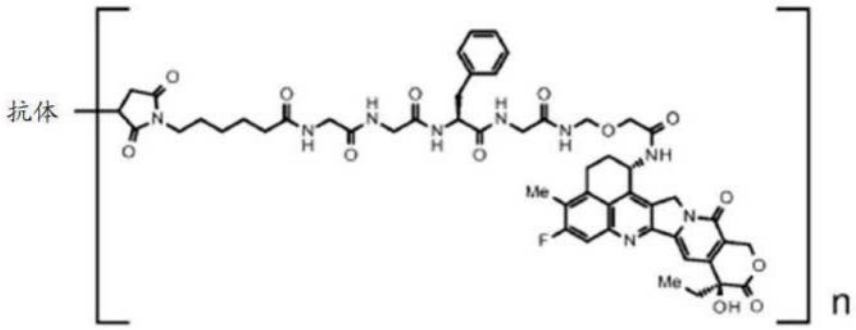
[0462] [15-1]根据[13-1]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0463] [16-1]根据[13-1]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0464] [17-1]根据[16-1]的药物产品,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0465] [18-1]根据[13-1]至[17-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0466] [式44]

[0467] 

[0468] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

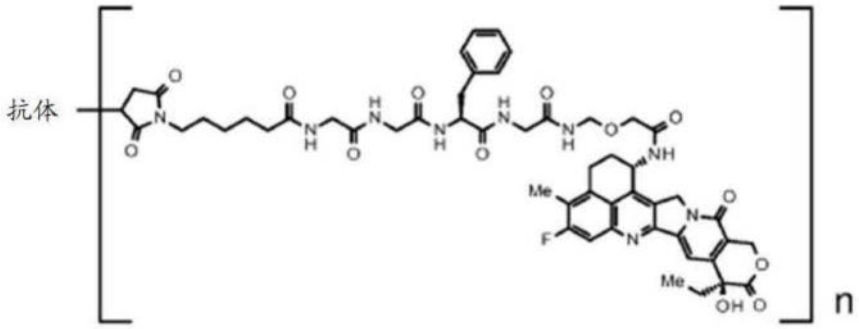
[0469] [19-1]根据[2-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0470] [20-1]根据[19-1]的药物产品,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0471] [21-1]根据[20-1]的药物产品,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0472] [22-1]根据[19-1]至[21-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0473] [式45]

[0474] 

[0475] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

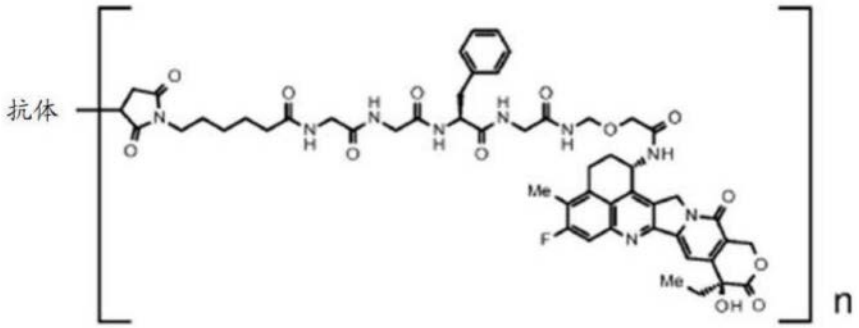
[0476] [23-1]根据[2-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0477] [24-1]根据[23-1]的药物产品,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0478] [25-1]根据[24-1]的药物产品,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0479] [26-1]根据[23-1]至[25-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0480] [式46]

[0481] 

[0482] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0483] [27-1]根据[2-1]的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

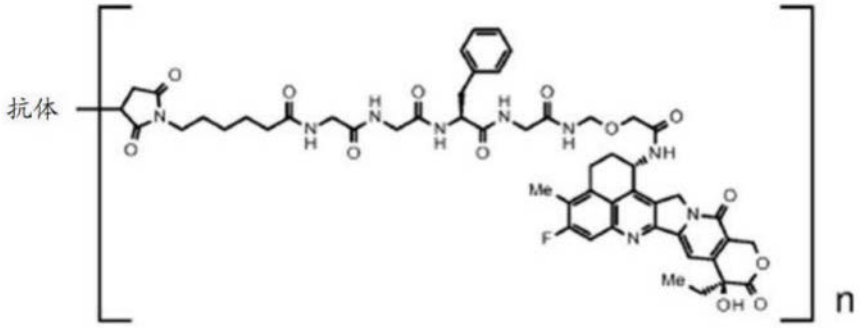
[0484] [28-1]根据[27-1]的药物产品,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0485] [29-1]根据[28-1]的药物产品,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0486] [30-1]根据[27-1]至[29-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物

由下式表示：

[0487] [式47]

[0488] 

[0489] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0490] [31-1]根据[2-1]的药物产品，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0491] [32-1]根据[31-1]的药物产品，其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

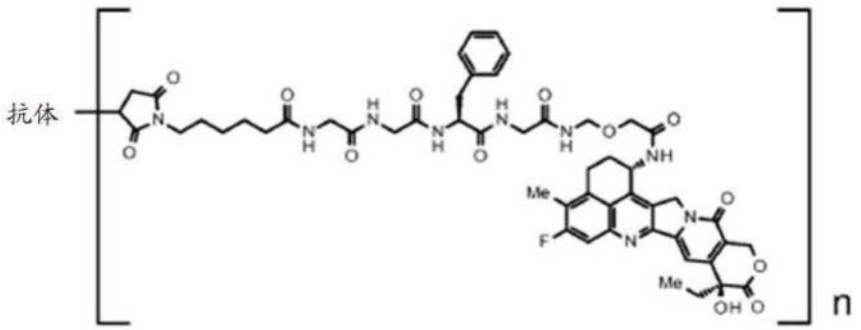
[0492] [33-1]根据[32-1]的药物产品，其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0493] [34-1]根据[31-1]的药物产品，其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0494] [35-1]根据[34-1]的药物产品，其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0495] [36-1]根据[31-1]至[35-1]中的任一项的药物产品，其中所述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0496] [式48]

[0497] 

[0498] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0499] [B1]根据[2-1]的药物产品，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CD37抗体。

[0500] [B2]根据[B1]的药物产品，其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体：

[0501] (a)包含重链和轻链的抗体，所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138

组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

[0502] (b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

[0503] (c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0504] [B3]根据[B1]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0505] (d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

[0506] (e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

[0507] (f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0508] [B4]根据[B1]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0509] [B5]根据[B4]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0510] [B6]根据[B4]或[B5]的药物产品,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0511] [B7]根据[B1]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0512] [B8]根据[B7]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0513] [B9]根据[B7]或[B8]的药物产品,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

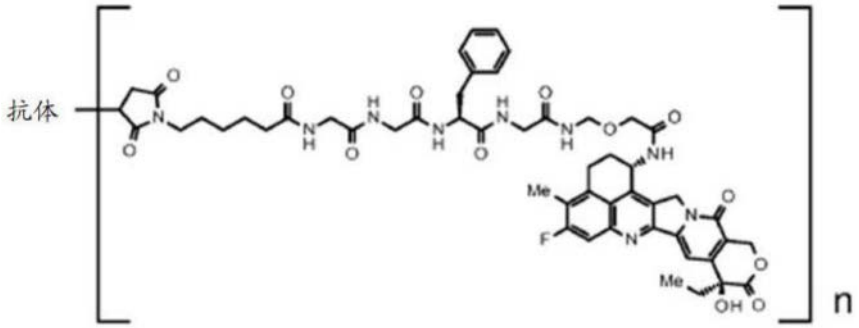
[0514] [B10]根据[B1]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0515] [B11]根据[B10]的药物产品,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0516] [B12]根据[B10]或[B11]的药物产品,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0517] [B13]根据[B1]至[B12]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0518] [式49]

[0519] 

[0520] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0521] [37-1]根据[1-1]至[8-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0522] [38-1]根据[1-1]至[2-1]和[13-1]至[18-1]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0523] [39-1]根据[1-1]至[38-1]、[A1]至[A2]和[B1]至[B13]中的任一项的药物产品,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0524] [40-1]根据[39-1]的药物产品,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0525] [41-1]根据[1-1]至[38-1]、[A1]至[A2]和[B1]至[B13]中的任一项的药物产品,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0526] [42-1]根据[41-1]的药物产品,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0527] [43-1]根据[41-1]或[42-1]的药物产品,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0528] [44-1]根据[1-1]至[43-1]、[A1]至[A2]或[B1]至[B13]中的任一项的药物产品,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0529] [45-1]根据[1-1]至[44-1]、[A1]至[A2]、[B1]至[B13]或[257-1]中的任一项的药物产品,其中所述药物产品用于治疗选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆管癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0530] [46-1]根据[45-1]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗乳腺癌。

[0531] [47-1]根据[46-1]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗三阴性乳腺癌。

[0532] [48-1]根据[45-1]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗胃癌。

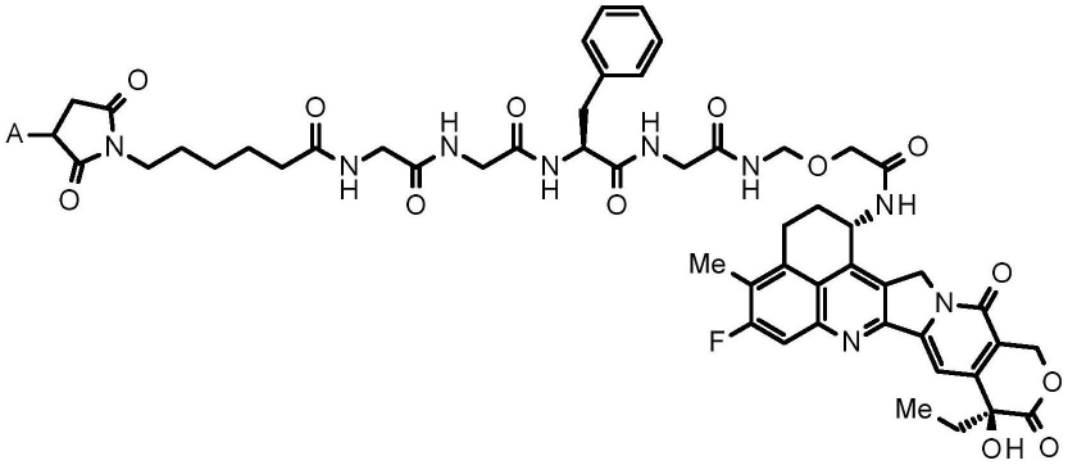
[0533] [49-1]根据[45-1]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗卵巢癌。

[0534] [50-1]根据[45-1]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗肺癌。

[0535] [51-1]根据[45-1]的药物产品,其中所述药物产品用于治疗胰腺癌。

[0536] [52-1]一种治疗方法,其包括向需要治疗的受试者组合施用抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中由下式表示的药物-接头:

[0537] [式50]

[0538] 

[0539] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0540] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0541] [53-1]根据[52-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

[0542] [54-1]根据[53-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0543] [55-1]根据[54-1]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

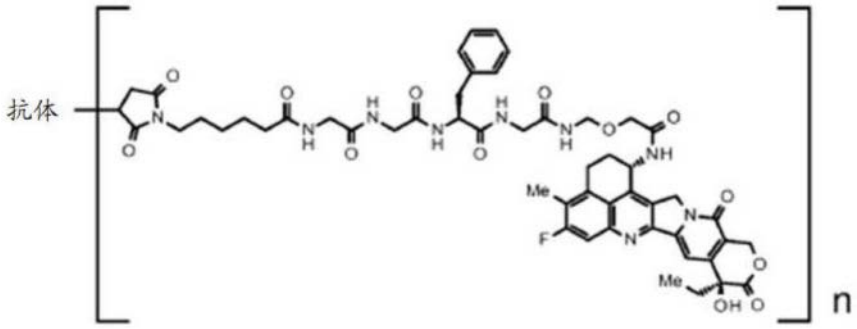
[0544] [56-1]根据[54-1]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0545] [57-1]根据[54-1]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0546] [58-1]根据[54-1]的治疗方法,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214所示的氨基酸序列组成。

[0547] [59-1]根据[54-1]至[58-1]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0548] [式51]

[0549] 

[0550] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0551] [60-1]根据[53-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0552] [C1]根据[60-1]的方法,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

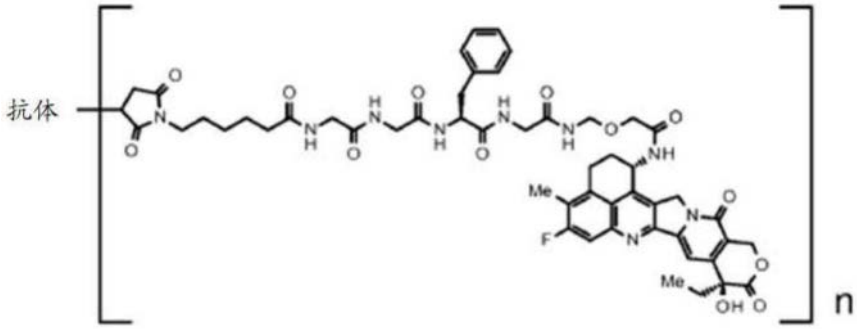
[0553] [C2]根据[60-1]的方法,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0554] [61-1]根据[60-1]的治疗方法,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0555] [62-1]根据[61-1]的治疗方法,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0556] [63-1]根据[60-1]至[62-1]或[C1]至[C2]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0557] [式52]

[0558] 

[0559] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0560] [64-1]根据[53-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2

抗体。

[0561] [65-1]根据[64-1]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

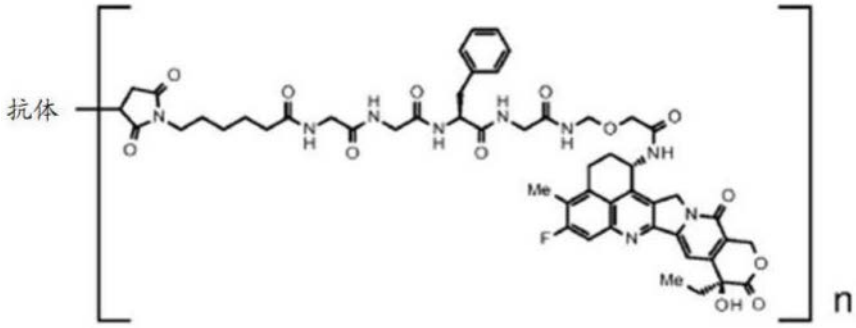
[0562] [66-1]根据[64-1]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0563] [67-1]根据[64-1]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0564] [68-1]根据[67-1]的治疗方法,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0565] [69-1]根据[64-1]至[68-1]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0566] [式53]

[0567] 

[0568] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

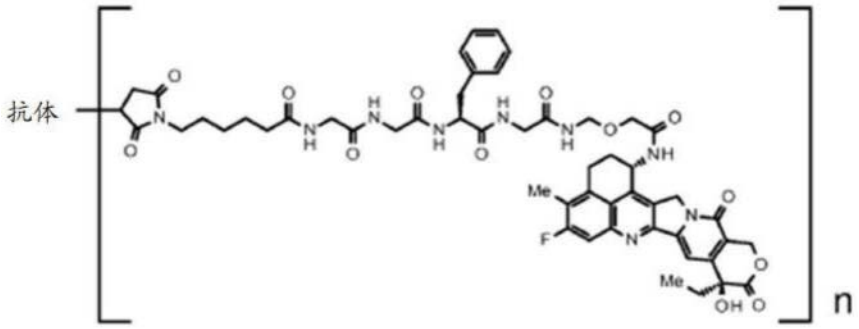
[0569] [70-1]根据[53-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0570] [71-1]根据[70-1]的治疗方法,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0571] [72-1]根据[71-1]的治疗方法,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0572] [73-1]根据[70-1]至[72-1]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0573] [式54]

[0574] 

[0575] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

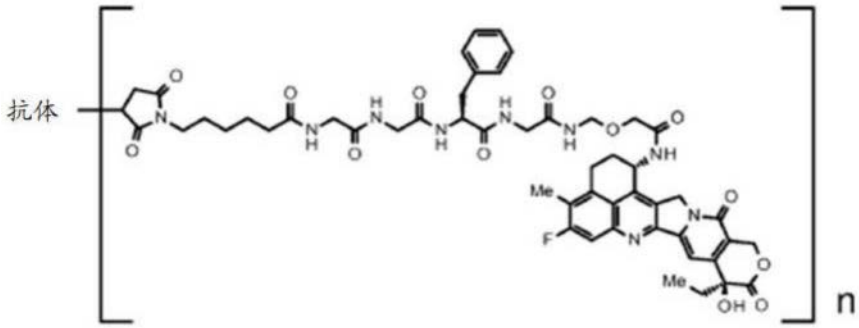
[0576] [74-1]根据[53-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0577] [75-1]根据[74-1]的治疗方法,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0578] [76-1]根据[75-1]的治疗方法,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0579] [77-1]根据[74-1]至[76-1]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0580] [式55]

[0581] 

[0582] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0583] [78-1]根据[53-1]的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

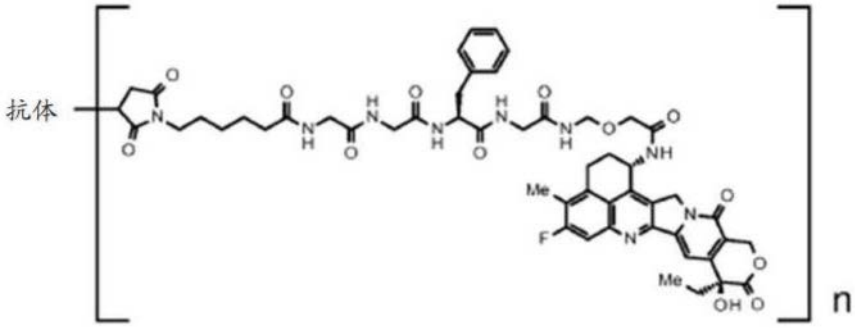
[0584] [79-1]根据[78-1]的治疗方法,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0585] [80-1]根据[79-1]的治疗方法,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0586] [81-1]根据[78-1]至[80-1]中的任一项的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物

由下式表示：

[0587] [式56]

[0588] 

[0589] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0590] [82-1]根据[53-1]的方法，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0591] [83-1]根据[82-1]的方法，其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

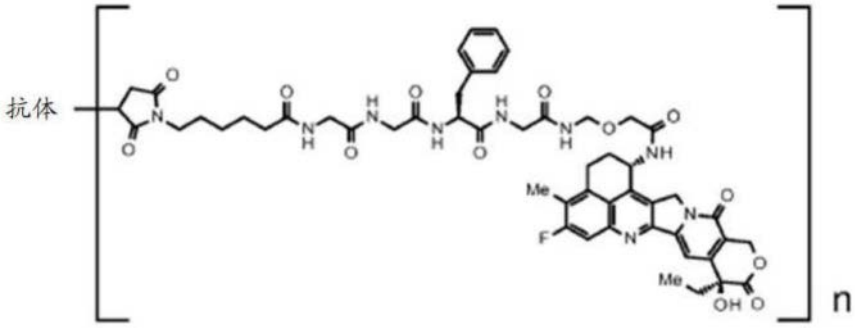
[0592] [84-1]根据[83-1]的方法，其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0593] [85-1]根据[82-1]的方法，其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0594] [86-1]根据[85-1]的方法，其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0595] [87-1]根据[82-1]至[86-1]中的任一项的方法，其中所述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0596] [式57]

[0597] 

[0598] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0599] [D1]根据[53-1]的方法，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CD37抗体。

[0600] [D2]根据[D1]的方法，其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体：

[0601] (a)包含重链和轻链的抗体，所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区；所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至

128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

[0602] (b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

[0603] (c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0604] [D3]根据[D1]的方法,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0605] (d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

[0606] (e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

[0607] (f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0608] [D4]根据[D1]的方法,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0609] [D5]根据[D4]的方法,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0610] [D6]根据[D4]或[D5]的方法,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0611] [D7]根据[D1]的方法,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0612] [D8]根据[D7]的方法,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0613] [D9]根据[D7]或[D8]的方法,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0614] [D10]根据[D1]的方法,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

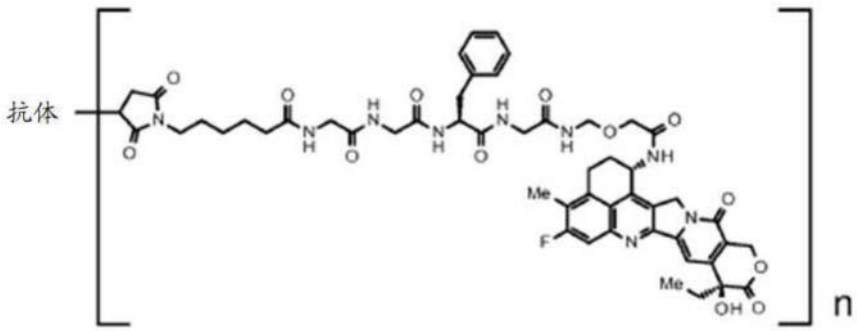
[0615] [D11]根据[D10]的方法,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0616] [D12]根据[D10]或[D11]的方法,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0617] [D13]根据[D1]至[D12]中的任一项的方法,其中所述抗体-药物缀合物由下式表

示：

[0618] [式58]

[0619] 

[0620] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0621] [88-1]根据[52-1]至[59-1]中的任一项的治疗方法，其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0622] [89-1]根据[52-1]至[53-1]和[64-1]至[69-1]中的任一项的治疗方法，其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0623] [90-1]根据[52-1]至[89-1]、[C1]至[C2]和[D1]至[D13]中的任一项的方法，其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0624] [91-1]根据[90-1]的方法，其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0625] [92-1]根据[52-1]至[89-1]、[C1]至[C2]和[D1]至[D13]中的任一项的方法，其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0626] [93-1]根据[92-1]的方法，其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0627] [94-1]根据[92-1]或[93-1]的方法，其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0628] [95-1]根据[52-1]至[94-1]、[C1]至[C2]和[D1]至[D13]中的任一项的方法，其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中，并且同时或在不同时间施用。

[0629] [96-1]根据[52-1]至[95-1]、[C1]至[C2]、[D1]至[D13]和[258-1]中的任一项的方法，其中所述治疗方法用于治疗选自以下的至少一种：乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0630] [97-1]根据[96-1]的方法，其中所述治疗方法用于治疗乳腺癌。

[0631] [98-1]根据[97-1]的方法，其中所述治疗方法用于治疗三阴性乳腺癌。

[0632] [99-1]根据[96-1]的方法，其中所述治疗方法用于治疗胃癌。

[0633] [100-1]根据[96-1]的方法，其中所述治疗方法用于治疗卵巢癌。

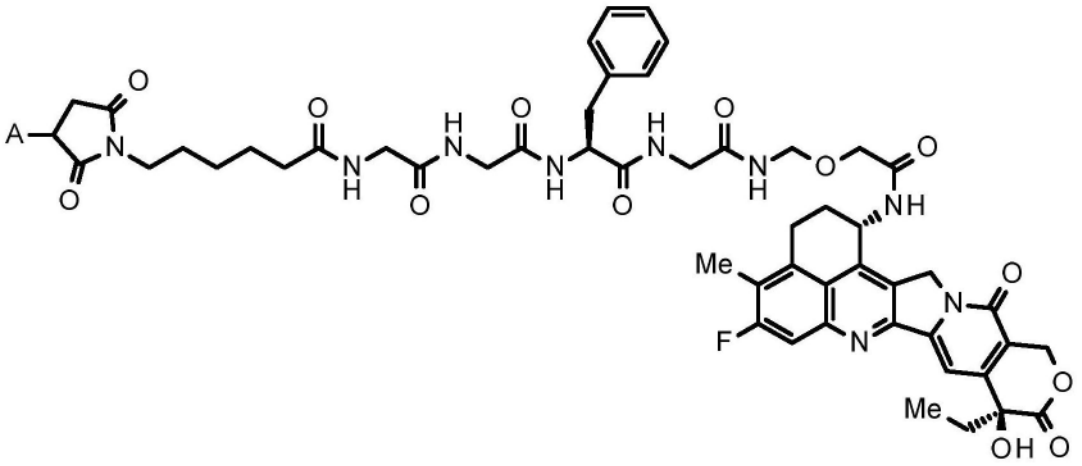
[0634] [101-1]根据[96-1]的方法，其中所述治疗方法用于治疗肺癌。

[0635] [102-1]根据[96-1]的方法，其中所述治疗方法用于治疗胰腺癌。

[0636] [103-1]用于治疗疾病的方法的抗体-药物缀合物，其中所述方法包括与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用所述抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物：其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表

示的药物-接头：

[0637] [式59]

[0638] 

[0639] 其中A表示与抗体的连接位置，

[0640] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0641] [104-1]用于根据[103-1]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

[0642] [105-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0643] [106-1]用于根据[105-1]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1，由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3；所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1，由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

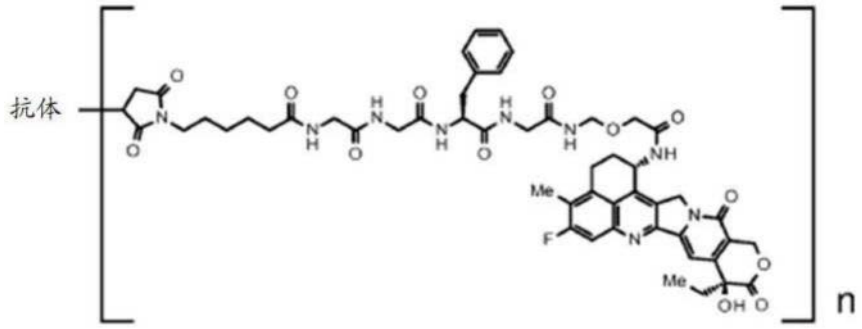
[0644] [107-1]用于根据[105-1]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区；所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0645] [108-1]用于根据[105-1]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0646] [109-1]用于根据[105-1]所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成；所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0647] [110-1]用于根据[105-1]至[109-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物由下式表示：

[0648] [式60]

[0649] 

[0650] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0651] [111-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0652] [E1]用于根据[111-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

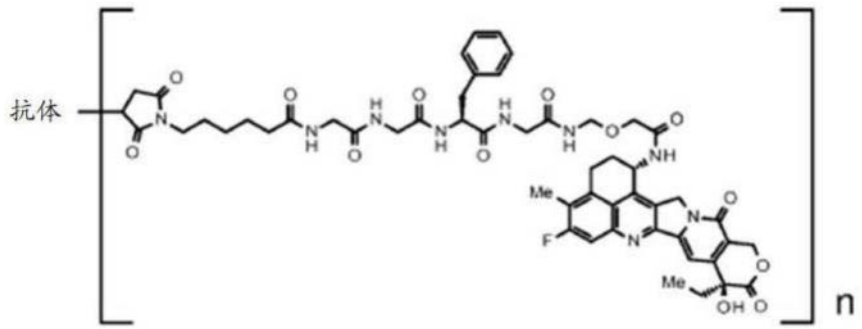
[0653] [E2]用于根据[111-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0654] [112-1]用于根据[111-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0655] [113-1]用于根据[112-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0656] [114-1]用于根据[111-1]至[113-1]或[E1]至[E2]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0657] [式61]

[0658] 

[0659] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗

体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0660] [115-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0661] [116-1]用于根据[115-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

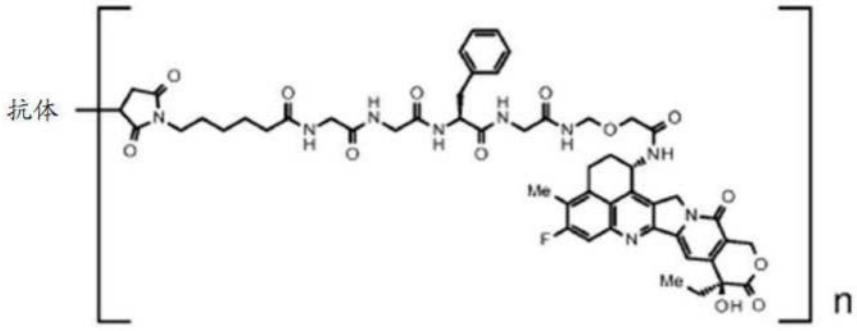
[0662] [117-1]用于根据[115-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0663] [118-1]用于根据[115-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0664] [119-1]用于根据[118-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0665] [120-1]用于根据[115-1]至[119-1]中的任一项的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0666] [式62]

[0667] 

[0668] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

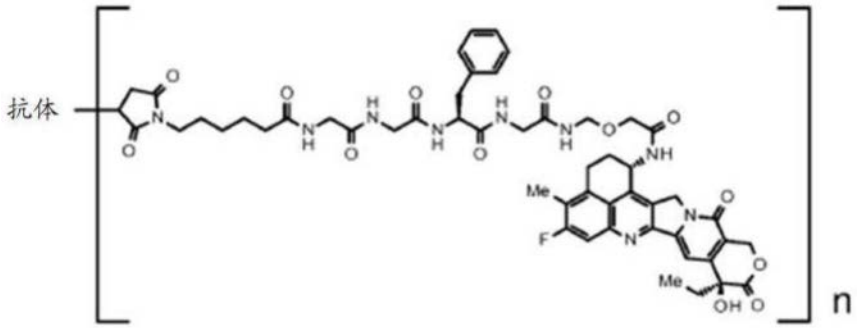
[0669] [121-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0670] [122-1]用于根据[121-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0671] [123-1]用于根据[122-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0672] [124-1]用于根据[121-1]至[123-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0673] [式63]

[0674] 

[0675] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

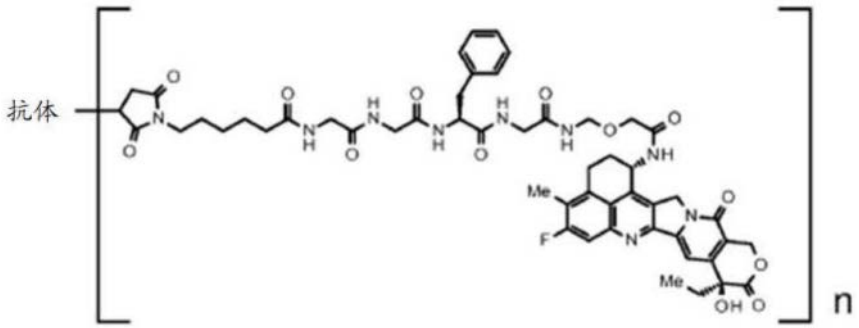
[0676] [125-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0677] [126-1]用于根据[125-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0678] [127-1]用于根据[126-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0679] [128-1]用于根据[125-1]至[127-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0680] [式64]

[0681] 

[0682] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0683] [129-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

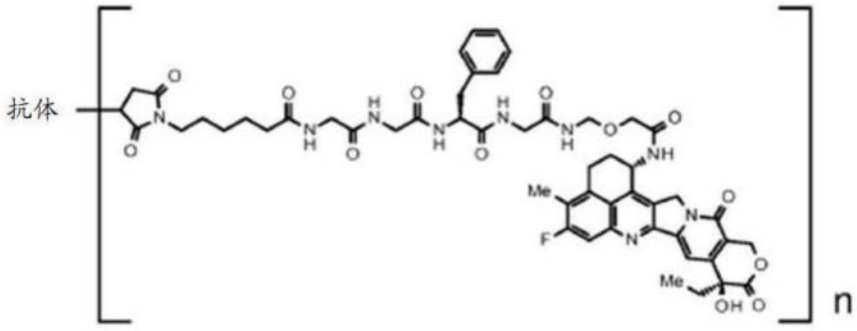
[0684] [130-1]用于根据[129-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0685] [131-1]用于根据[130-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体

在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0686] [132-1]用于根据[129-1]至[131-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0687] [式65]

[0688] 

[0689] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0690] [133-1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0691] [134-1]用于根据[133-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

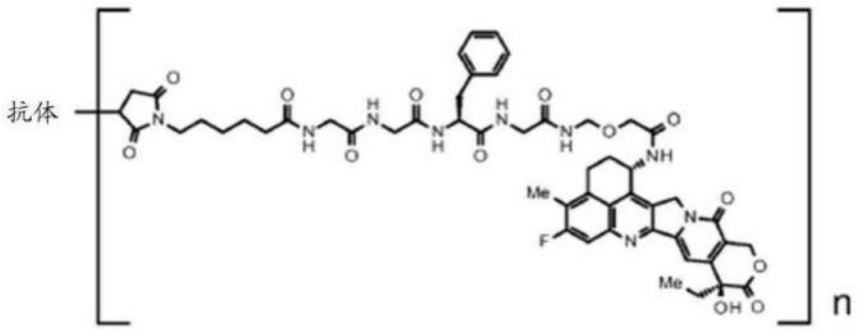
[0692] [135-1]用于根据[134-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0693] [136-1]用于根据[133-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0694] [137-1]用于根据[136-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0695] [138-1]用于根据[133-1]至[137-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0696] [式66]

[0697] 

[0698] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0699] [F1]用于根据[104-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合

物中的抗体是抗-CD37抗体。

[0700] [F2]用于根据[F1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0701] (a)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

[0702] (b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

[0703] (c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0704] [F3]用于根据[F1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0705] (d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

[0706] (e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

[0707] (f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0708] [F4]用于根据[F1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0709] [F5]用于根据[F4]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0710] [F6]用于根据[F4]或[F5]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0711] [F7]用于根据[F1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0712] [F8]用于根据[F7]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0713] [F9]用于根据[F7]或[F8]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0714] [F10]用于根据[F1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列

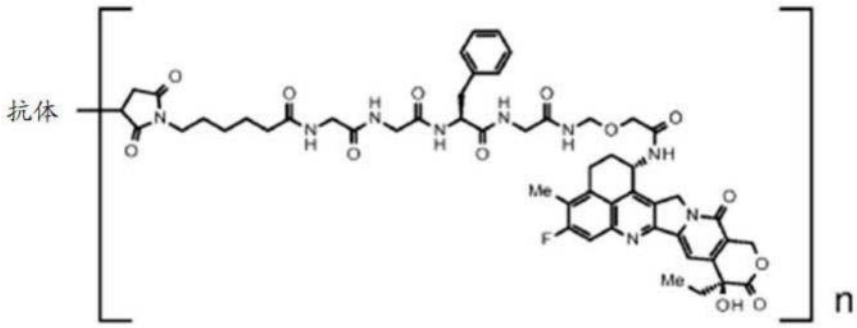
组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0715] [F11]用于根据[F10]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0716] [F12]用于根据[F10]或[F11]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0717] [F13]用于根据[F1]至[F12]中的任一项的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0718] [式67]

[0719] 

[0720] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0721] [139-1]用于根据[103-1]至[110-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0722] [140-1]用于根据[103-1]至[104-1]和[115-1]至[120-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0723] [141-1]用于根据[103-1]至[140-1]、[E1]至[E2]和[F1]至[F13]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0724] [142-1]用于根据[141-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0725] [143-1]用于根据[103-1]至[140-1]、[E1]至[E2]和[F1]至[F13]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0726] [144-1]用于根据[143-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0727] [145-1]用于根据[143-1]或[144-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0728] [146-1]用于根据[103-1]至[145-1]、[E1]至[E2]和[F1]至[F13]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0729] [147-1]用于根据[103-1]至[146-1]、[E1]至[E2]、[F1]至[F13]和[259-1]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0730] [148-1]用于根据[147-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是乳腺

癌。

[0731] [149-1]用于根据[148-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是三阴性乳腺癌。

[0732] [150-1]用于根据[147-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是胃癌。

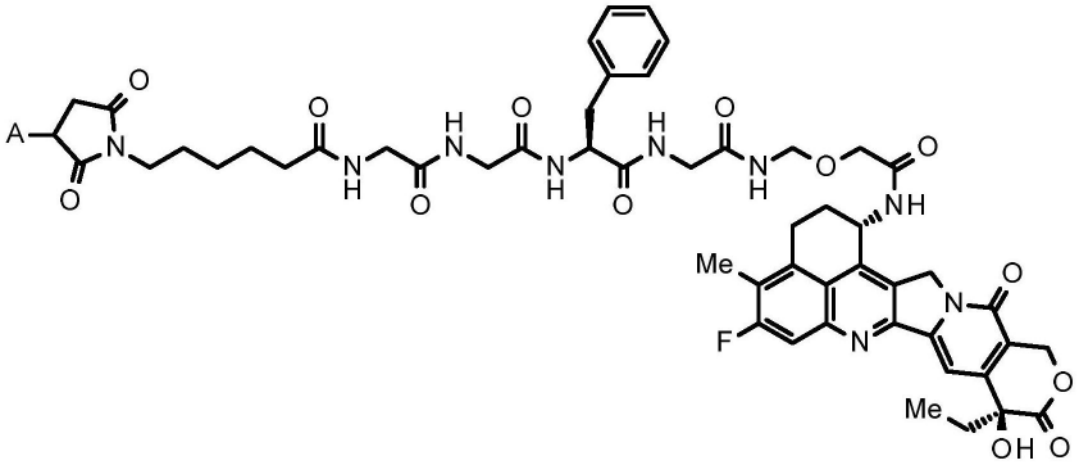
[0733] [151-1]用于根据[147-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是卵巢癌。

[0734] [152-1]用于根据[147-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是肺癌。

[0735] [153-1]用于根据[147-1]所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是胰腺癌。

[0736] [154-1]抗体-药物缀合物或选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂用于制备药物的用途,所述药物用于通过组合施用所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂来治疗疾病,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表示的药物-接头:

[0737] [式68]

[0738] 

[0739] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0740] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0741] [155-1]根据[154-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

[0742] [156-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0743] [157-1]根据[156-1]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0744] [158-1]根据[156-1]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所

述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

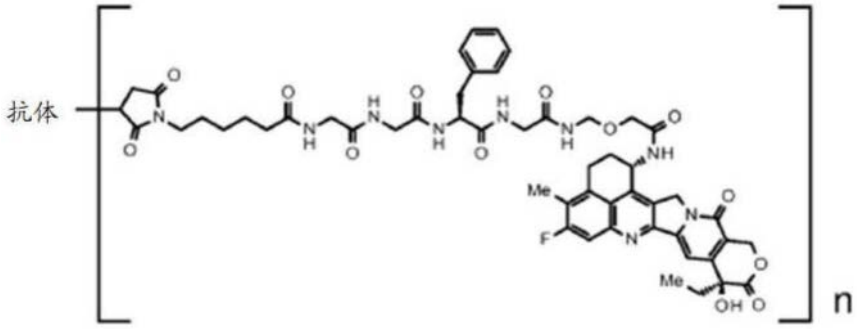
[0745] [159-1]根据[156-1]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0746] [160-1]根据[156-1]的用途,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0747] [161-1]根据[156-1]至[160-1]中的任一项的用途,

[0748] 其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0749] [式69]

[0750] 

[0751] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0752] [162-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0753] [G1]根据[162-1]的用途,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

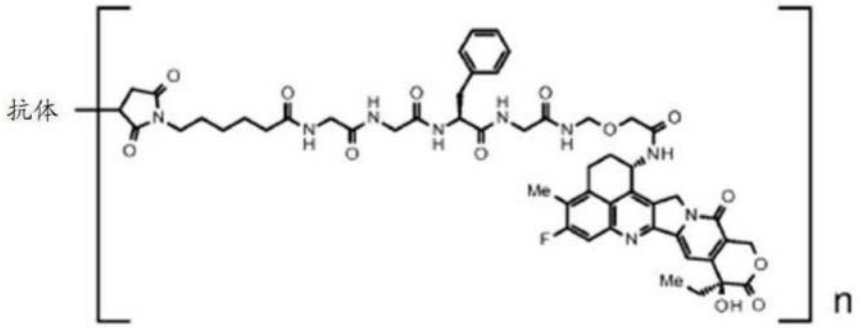
[0754] [G2]根据[162-1]的用途,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0755] [163-1]根据[162-1]的用途,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0756] [164-1]根据[163-1]的用途,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0757] [165-1]根据[162-1]至[164-1]和[G1]至[G2]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0758] [式70]

[0759] 

[0760] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0761] [166-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0762] [167-1]根据[166-1]的用途,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

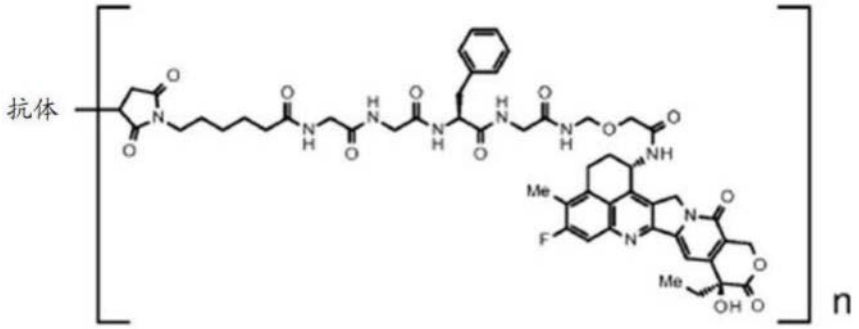
[0763] [168-1]根据[166-1]的用途,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0764] [169-1]根据[166-1]的用途,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0765] [170-1]根据[169-1]的用途,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0766] [171-1]根据[166-1]至[170-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0767] [式71]

[0768] 

[0769] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

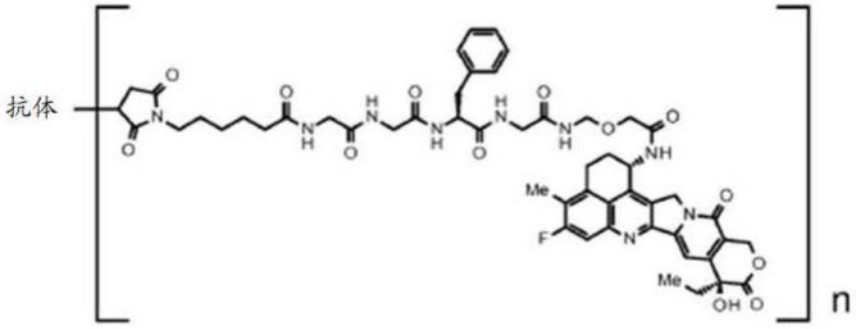
[0770] [172-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0771] [173-1]根据[172-1]的用途,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0772] [174-1]根据[173-1]的用途,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0773] [175-1]根据[172-1]至[174-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0774] [式72]

[0775] 

[0776] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

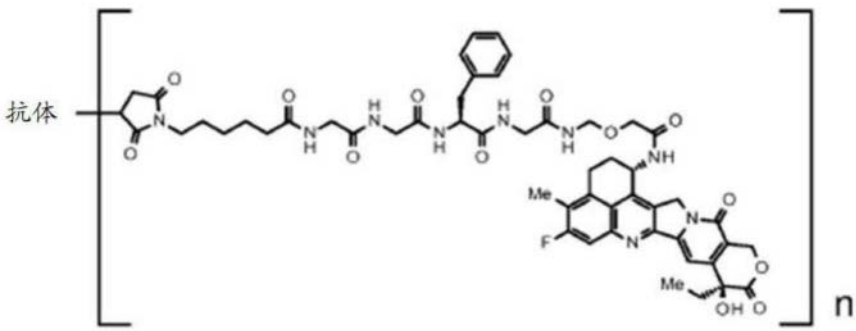
[0777] [176-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[0778] [177-1]根据[176-1]的用途,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0779] [178-1]根据[177-1]的用途,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0780] [179-1]根据[176-1]至[178-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0781] [式73]

[0782] 

[0783] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体,且n指示在所述抗

体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

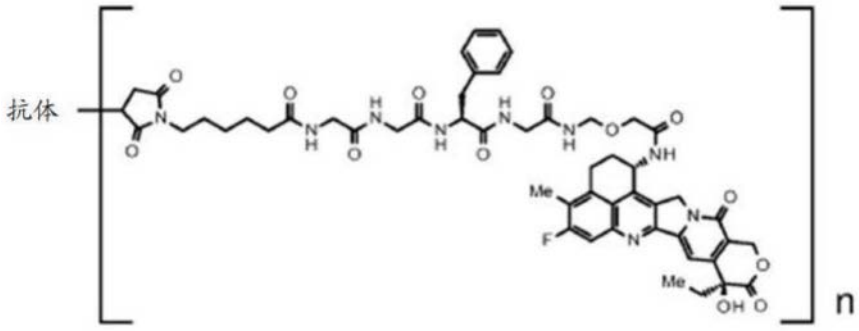
[0784] [180-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[0785] [181-1]根据[180-1]的用途,其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0786] [182-1]根据[181-1]的用途,其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0787] [183-1]根据[180-1]至[182-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0788] [式74]

[0789] 

[0790] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0791] [184-1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0792] [185-1]根据[184-1]的用途,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

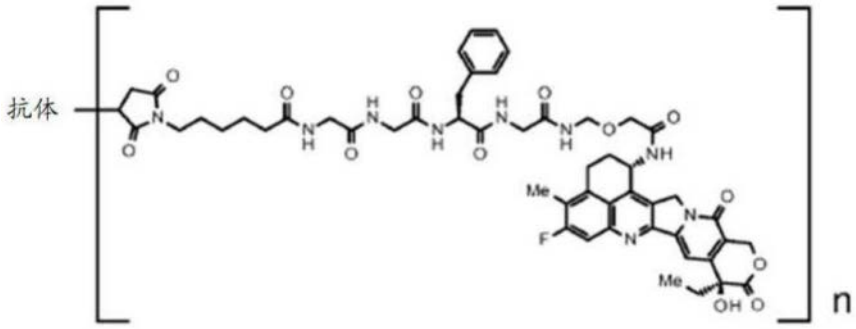
[0793] [186-1]根据[185-1]的用途,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0794] [187-1]根据[184-1]的用途,其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0795] [188-1]根据[187-1]的用途,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0796] [189-1]根据[184-1]至[188-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0797] [式75]

[0798] 

[0799] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0800] [H1]根据[155-1]的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CD37抗体。

[0801] [H2]根据[H1]的用途,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0802] (a)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

[0803] (b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

[0804] (c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0805] [H3]根据[H1]的用途,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0806] (d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

[0807] (e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

[0808] (f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0809] [H4]根据[H1]的用途,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0810] [H5]根据[H4]的用途,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0811] [H6]根据[H4]或[H5]的用途,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0812] [H7]根据[H1]的用途,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19

的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0813] [H8]根据[H7]的用途,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0814] [H9]根据[H7]或[H8]的用途,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

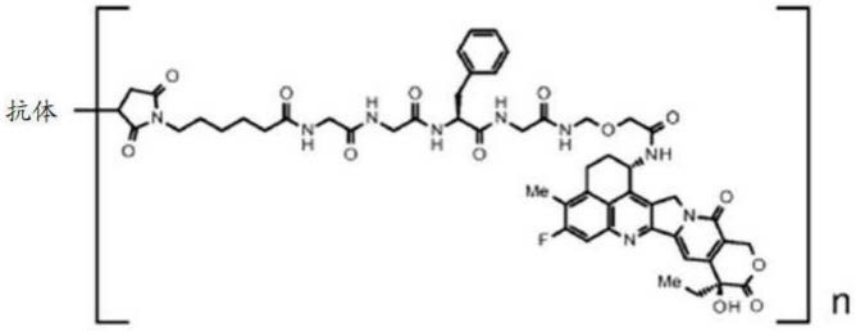
[0815] [H10]根据[H1]的用途,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0816] [H11]根据[H10]的用途,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0817] [H12]根据[H10]或[H11]的用途,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0818] [H13]根据[H1]至[H12]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0819] [式76]

[0820] 

[0821] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0822] [190-1]根据[154-1]至[161-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0823] [191-1]根据[154-1]至[155-1]和[166-1]至[171-1]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0824] [192-1]根据[154-1]至[191-1]、[G1]至[G2]和[H1]至[H13]中的任一项的用途,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0825] [193-1]根据[192-1]的用途,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0826] [194-1]根据[154-1]至[191-1]、[G1]至[G2]和[H1]至[H13]中的任一项的用途,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0827] [195-1]根据[194-1]的用途,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0828] [196-1]根据[194-1]或[195-1]的用途,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0829] [197-1]根据[154-1]至[196-1]、[G1]至[G2]和[H1]至[H13]中的任一项的用途,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同

时或在不同时间施用。

[0830] [198-1]根据[154-1]至[197-1]、[G1]至[G2]、[H1]至[H13]和[260-1]中的任一项的用途,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0831] [199-1]根据[198-1]的用途,其中所述疾病是乳腺癌。

[0832] [200-1]根据[199-1]的用途,其中所述疾病是三阴性乳腺癌。

[0833] [201-1]根据[198-1]的用途,其中所述疾病是胃癌。

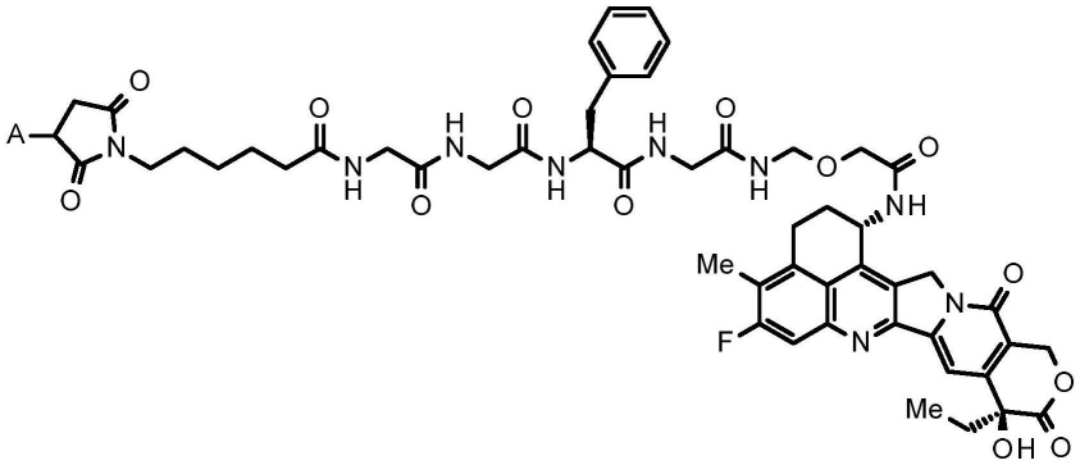
[0834] [202-1]根据[198-1]的用途,其中所述疾病是卵巢癌。

[0835] [203-1]根据[198-1]的用途,其中所述疾病是肺癌。

[0836] [204-1]根据[198-1]的用途,其中所述疾病是胰腺癌。

[0837] [205-1]用于治疗疾病的方法的选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂,其中所述方法包括与抗体-药物缀合物组合施用所述抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中在所述抗体-药物缀合物中由下式表示的药物-接头:

[0838] [式77]

[0839] 

[0840] 其中A表示与抗体的连接位置,

[0841] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0842] [206-1]用于根据[205-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体或抗-CD37抗体。

[0843] [207-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[0844] [208-1]用于根据[207-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸

序列组成的CDRL3。

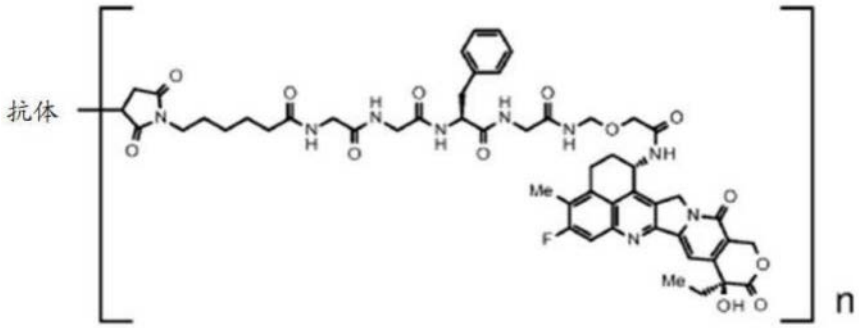
[0845] [209-1]用于根据[207-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0846] [210-1]用于根据[207-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成。

[0847] [211-1]用于根据[207-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0848] [212-1]用于根据[207-1]至[211-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0849] [式78]

[0850] 

[0851] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0852] [213-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[0853] [I1]用于根据[213-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

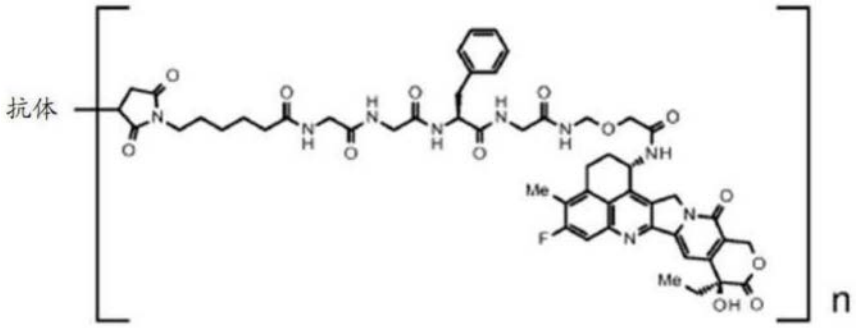
[0854] [I2]用于根据[213-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0855] [214-1]用于根据[213-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成。

[0856] [215-1]用于根据[214-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-HER3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0857] [216-1]用于根据[213-1]至[215-1]和[I1]至[I2]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0858] [式79]

[0859] 

[0860] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-HER3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0861] [217-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[0862] [218-1]用于根据[217-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3。

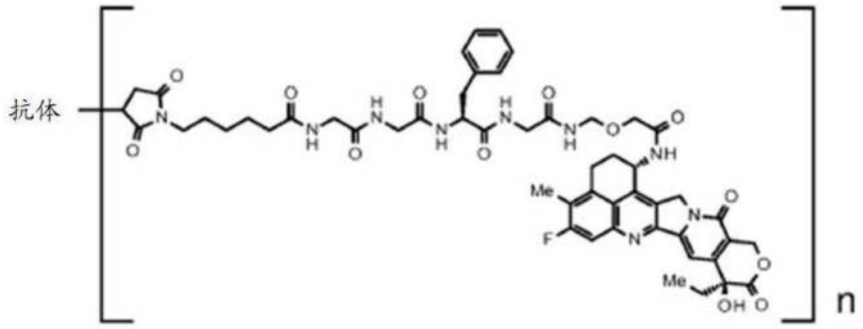
[0863] [219-1]用于根据[217-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0864] [220-1]用于根据[217-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0865] [221-1]用于根据[220-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-TROP2抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0866] [222-1]用于根据[217-1]至[221-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0867] [式80]

[0868] 

[0869] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-TROP2抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

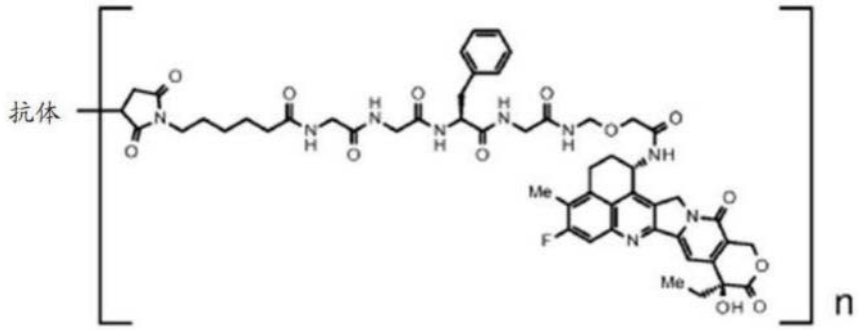
[0870] [223-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[0871] [224-1]用于根据[223-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-B7-H3抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0872] [225-1]用于根据[224-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-B7-H3抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0873] [226-1]用于根据[223-1]至[225-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0874] [式81]

[0875] 

[0876] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-B7-H3抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在3.5至4.5的范围内。

[0877] [227-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

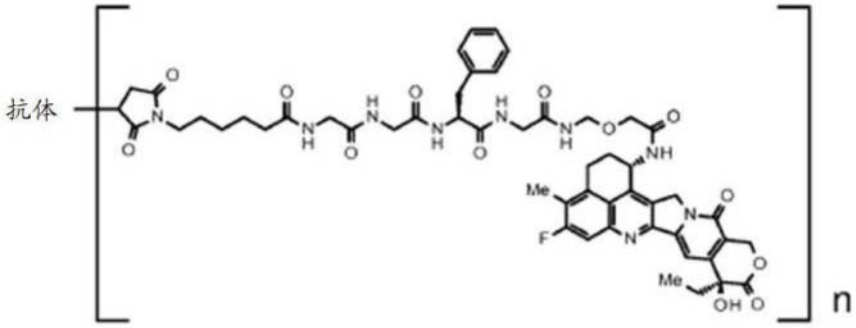
[0878] [228-1]用于根据[227-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-GPR20抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0879] [229-1]用于根据[228-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-GPR20抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0880] [230-1]用于根据[227-1]至[229-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述

抗体-药物缀合物由下式表示：

[0881] [式82]

[0882] 

[0883] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-GPR20抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

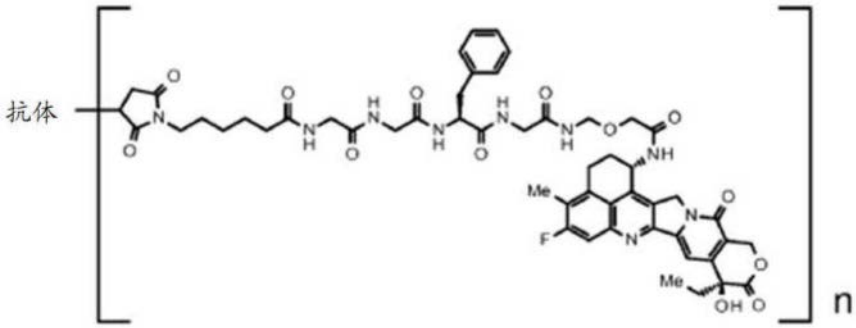
[0884] [231-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[0885] [232-1]用于根据[231-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗-CDH6抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成；所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0886] [233-1]用于根据[232-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗-CDH6抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0887] [234-1]用于根据[231-1]至[233-1]中的任一项所述的用途的抑制剂，其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物由下式表示：

[0888] [式83]

[0889] 

[0890] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CDH6抗体，且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目，其中n在7至8的范围内。

[0891] [235-1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[0892] [236-1]用于根据[235-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗-MUC1抗体是包含重链和轻链的抗体，所述重链由SEQ ID NO:13所示的氨基酸序列组成，所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0893] [237-1]用于根据[236-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

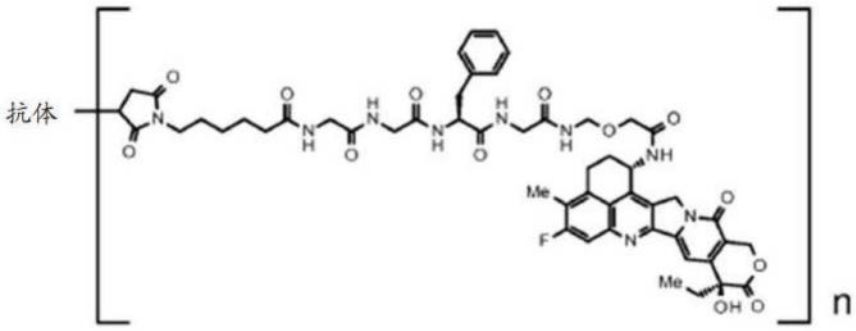
[0894] [238-1]用于根据[235-1]所述的用途的抑制剂，其中所述抗-MUC1抗体是包含重

链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列组成,所述轻链由SEQ ID NO:15所示的氨基酸序列组成。

[0895] [239-1]用于根据[238-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-MUC1抗体在所述重链的羧基端处缺少赖氨酸残基。

[0896] [240-1]用于根据[235-1]至[239-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0897] [式84]

[0898] 

[0899] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-MUC1抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0900] [J1]用于根据[206-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CD37抗体。

[0901] [J2]用于根据[J1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0902] (a)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,

[0903] (b)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区,和

[0904] (c)包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区。

[0905] [J3]用于根据[J1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体是选自以下的抗体:

[0906] (d)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,

[0907] (e)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成,和

[0908] (f)包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组

成。

[0909] [J4]用于根据[J1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0910] [J5]用于根据[J4]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0911] [J6]用于根据[J4]或[J5]所述的用途的抑制剂,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0912] [J7]用于根据[J1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0913] [J8]用于根据[J7]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0914] [J9]用于根据[J7]或[J8]所述的用途的抑制剂,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

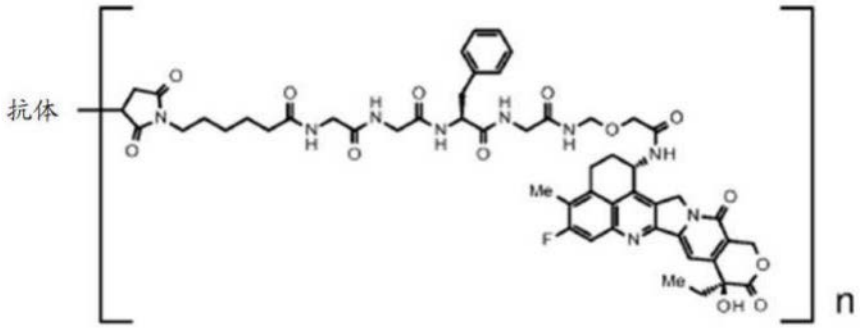
[0915] [J10]用于根据[J1]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体是包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成;所述轻链由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0916] [J11]用于根据[J10]所述的用途的抑制剂,其中所述抗-CD37抗体在所述重链的羧基端处缺少1或2个氨基酸残基。

[0917] [J12]用于根据[J10]或[J11]所述的用途的抑制剂,其中在所述重链的羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化。

[0918] [J13]用于根据[J1]至[J12]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物由下式表示:

[0919] [式85]

[0920] 

[0921] 其中“抗体”指示经由硫醚键缀合至药物-接头的抗-CD37抗体,且n指示在所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目,其中n在7至8的范围内。

[0922] [241-1]用于根据[205-1]至[212-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a)。

[0923] [242-1]用于根据[205-1]至[206-1]和[217-1]至[222-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物是德达博妥单抗(DS-1062)。

[0924] [243-1]用于根据[205-1]至[242-1]、[I1]至[I2]和[J1]至[J13]中的任一项所述

的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是EZH2抑制剂。

[0925] [244-1]用于根据[243-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是他泽司他或其药学上可接受的盐。

[0926] [245-1]用于根据[205-1]至[242-1]、[I1]至[I2]和[J1]至[J13]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是EZH1/2双重抑制剂。

[0927] [246-1]用于根据[245-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是伐美妥司他或其药学上可接受的盐。

[0928] [247-1]用于根据[245-1]或[246-1]所述的用途的抑制剂,其中所述抑制剂是甲苯磺酸伐美妥司他。

[0929] [248-1]用于根据[205-1]至[247-1]、[I1]至[I2]和[J1]至[J13]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述抗体-药物缀合物和所述抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中,并且同时或在不同时间施用。

[0930] [249-1]用于根据[205-1]至[248-1]、[I1]至[I2]、[J1]至[J13]和[261-1]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是选自以下的至少一种:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤。

[0931] [250-1]用于根据[249-1]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是乳腺癌。

[0932] [251-1]用于根据[250-1]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是三阴性乳腺癌。

[0933] [252-1]用于根据[249-1]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是胃癌。

[0934] [253-1]用于根据[249-1]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是卵巢癌。

[0935] [254-1]用于根据[249-1]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是肺癌。

[0936] [255-1]用于根据[249-1]所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是胰腺癌。

[0937] [256-1]根据[1-1]至[51-1]、[A1]至[A2]、[B1]至[B13]和[257-1]中的任一项的药物产品,其中所述药物产品是药物组合物。

[0938] [257-1]根据[1-1]至[44-1]、[A1]至[A2]和[B1]至[B13]中的任一项的药物产品,其中所述药物产品用于治疗癌症。

[0939] [258-1]根据[52-1]至[95-1]、[C1]至[C2]和[D1]至[D13]中的任一项的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗癌症。

[0940] [259-1]用于根据[103-1]至[146-1]、[E1]至[E2]和[F1]至[F13]中的任一项所述的用途的抗体-药物缀合物,其中所述疾病是癌症。

[0941] [260-1]根据[154-1]至[197-1]、[G1]至[G2]和[H1]至[H13]中的任一项的用途,其中所述疾病是癌症。

[0942] [261-1]用于根据[205-1]至[248-1]、[I1]至[I2]和[J1]至[J13]中的任一项所述的用途的抑制剂,其中所述疾病是癌症。

[0943] 发明的有利效果

[0944] 本发明提供了一种药物产品,其中将特异性抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用,和/或一种治疗方法,其中将所述特异性抗体-药物缀合物和所述选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用给受试者。

[0945] 附图简述

[0946] [图1]图1显示了抗-HER2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)。

[0947] [图2]图2显示了抗-HER2抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)。

[0948] [图3]图3显示了抗-HER3抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:3)。

[0949] [图4]图4显示了抗-HER3抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:4)。

[0950] [图5]图5显示了抗-TROP2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:5)。

[0951] [图6]图6显示了抗-TROP2抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:6)。

[0952] [图7]图7显示了抗-B7-H3抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:7)。

[0953] [图8]图8显示了抗-B7-H3抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:8)。

[0954] [图9]图9显示了抗-GPR20抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:9)。

[0955] [图10]图10显示了抗-GPR20抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:10)。

[0956] [图11]图11显示了抗-CDH6抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:11)。

[0957] [图12]图12显示了抗-CDH6抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:12)。

[0958] [图13]图13显示了抗-MUC1抗体(PMN54Q)的重链的氨基酸序列(SEQ ID No:13)。

[0959] [图14]图14显示了抗-MUC1抗体(PankoMab)的重链的氨基酸序列(SEQ ID No:14)。

[0960] [图15]图15显示了抗-MUC1抗体(PM N54Q和PankoMab)的轻链的氨基酸序列(SEQ ID No:15)。

[0961] [图16]图16的图显示了在HER2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER2-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的NCI-N87细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0962] [图17]图17的图显示了在HER2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER2-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的JIMT-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0963] [图18]图18的图显示了在HER2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER2-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的MDA-MB-453细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0964] [图19]图19的图显示了在HER2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER2-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的MX-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0965] [图20]图20显示了抗-CD37抗体的重链(hmAb-H541)的氨基酸序列(SEQ ID No:16)。

[0966] [图21]图21显示了抗-CD37抗体的重链(hmAb-H551)的氨基酸序列(SEQ ID No:17)。

[0967] [图22]图22显示了抗-CD37抗体的重链(hmAb-H11a)的氨基酸序列(SEQ ID No:18)。

[0968] [图23]图23显示了抗-CD37抗体的轻链(hmAb-L11)的氨基酸序列(SEQ ID No:19)。

[0969] [图24]图24的图显示了在HER2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER2-

ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的ZR-75-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0970] [图25]图25的图显示了在HER2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER2-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的Calu-3细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0971] [图26]图26的图显示了在TROP2-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及TROP2-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的NCI-H358细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0972] [图27]图27的图显示了在HER3-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及HER3-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的JIMT-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0973] [图28]图28的图显示了在CD37-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及CD37-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的WSU-DLCL2细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0974] [图29]图29的图显示了在B7-H3-ADC(1)和化合物A各自的单独施用组以及B7-H3-ADC(1)和化合物A的组合施用组中,在具有皮下移植的NCI-H660细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制效应。

[0975] [图30]图30显示了抗-HER2抗体的重链的CDRH1的氨基酸序列。

[0976] [图31]图31显示了抗-HER2抗体的重链的CDRH2的氨基酸序列。

[0977] [图32]图32显示了抗-HER2抗体的重链的CDRH3的氨基酸序列。

[0978] [图33]图33显示了抗-HER2抗体的轻链的CDRL1的氨基酸序列。

[0979] [图34]图34显示了抗-HER2抗体的轻链的CDRL2的氨基酸序列。

[0980] [图35]图35显示了抗-HER2抗体的轻链的CDRL3的氨基酸序列。

[0981] [图36]图36显示了抗-HER2抗体的重链可变区的氨基酸序列。

[0982] [图37]图37显示了抗-HER2抗体的轻链可变区的氨基酸序列。

[0983] [图38]图38显示了抗-TROP2抗体的重链的CDRH1的氨基酸序列。

[0984] [图39]图39显示了抗-TROP2抗体的重链的CDRH2的氨基酸序列。

[0985] [图40]图40显示了抗-TROP2抗体的重链的CDRH3的氨基酸序列。

[0986] [图41]图41显示了抗-TROP2抗体的轻链的CDRL1的氨基酸序列。

[0987] [图42]图42显示了抗-TROP2抗体的轻链的CDRL2的氨基酸序列。

[0988] [图43]图43显示了抗-TROP2抗体的轻链的CDRL3的氨基酸序列。

[0989] [图44]图44显示了抗-TROP2抗体的重链可变区的氨基酸序列。

[0990] [图45]图45显示了抗-TROP2抗体的轻链可变区的氨基酸序列。

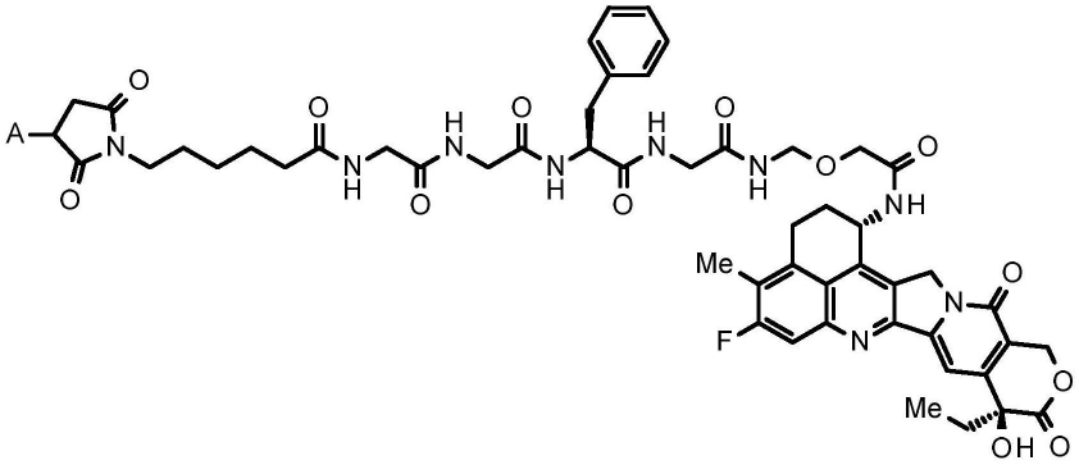
[0991] 实施方案的描述

[0992] 在下文中,描述了优选的实施本发明的模式。下面描述的实施方案仅仅为了说明本发明的典型实施方案的一个实施例而给出,且无意限制本发明的范围。

[0993] 1.抗体-药物缀合物

[0994] 在本发明中使用的抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物:其中由下式表示的药物-接头:

[0995] [式86]

[0996] 

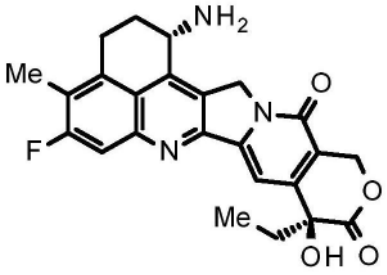
[0997] 其中A表示与抗体的连接位置，

[0998] 经由硫醚键缀合至所述抗体。

[0999] 在本发明中，所述抗体-药物缀合物中由接头和药物组成的部分结构被称作“药物-接头”。所述药物-接头连接至在抗体中在链间二硫键部位(重链之间的两个部位，以及重链与轻链之间的两个部位)处形成的巯基(即半胱氨酸残基的硫原子)。

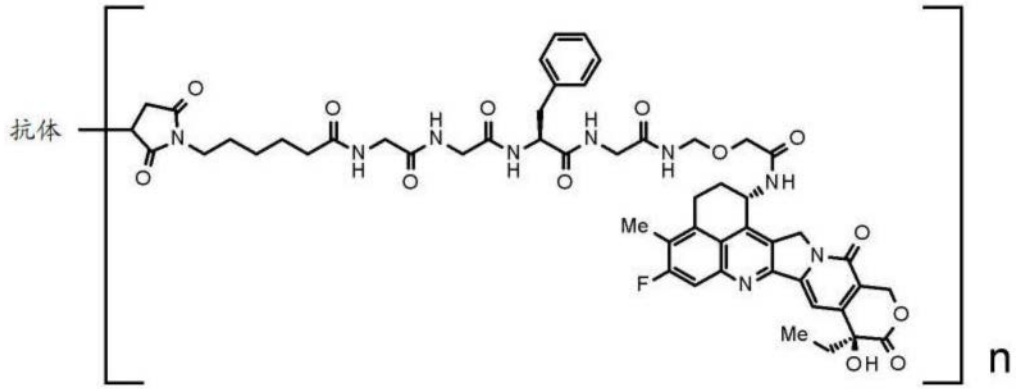
[1000] 本发明的药物-接头包括依喜替康(IUPAC名称:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲嗪并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮(也表示为化学名称:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲嗪并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))(其为一种拓扑异构酶I抑制剂)作为组分。依喜替康是一种具有抗肿瘤作用的喜树碱衍生物，其由下式表示：

[1001] [式87]

[1002] 

[1003] 在本发明中使用的抗体-药物缀合物也可以由下式表示：

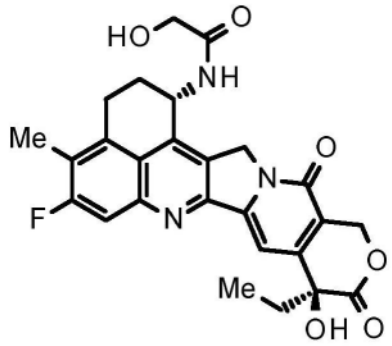
[1004] [式88]

[1005] 

[1006] 其中,所述药物-接头经由硫醚键缀合至抗体。n的含义与所谓的缀合药物分子的平均数目(DAR;药物/抗体比率)相同,并指示每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目。

[1007] 在迁移进癌细胞中以后,在本发明中使用的抗体-药物缀合物在接头部分被裂解以释放由下式表示的化合物:

[1008] [式89]

[1009] 

[1010] 推测前述化合物是在本发明中使用的抗体-药物缀合物的抗肿瘤活性的原始来源,并已经证实具有拓扑异构酶I抑制作用(Ogitani Y.等人,Clinical CancerResearch,2016年10月15日;22(20):5097-5108,2016年3月29日电子公开)。

[1011] 还已知在本发明中使用的抗体-药物缀合物具有旁观者效应(Ogitani Y.等人,Cancer Science(2016)107,1039-1046)。

[1012] 所述旁观者效应通过这样的过程实现,使得在本发明中使用的抗体-药物缀合物内化到表达靶标的癌细胞中,并且前述化合物被释放,然后对存在于周围但未表达靶标的癌细胞也发挥抗肿瘤作用。

[1013] 当根据本发明的抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合使用时,所述旁观者效应也发挥优异的抗肿瘤作用。

[1014] 2.抗体-药物缀合物中的抗体

[1015] 本发明所用的抗体-药物缀合物中的抗体可以来源于任何物种,并且优选为来源于人、大鼠、小鼠或兔的抗体。在抗体来源于人物种以外的物种的情况下,优选使用众所周知的技术将其嵌合化或人源化。本发明的抗体可以是多克隆抗体或单克隆抗体,优选为单克隆抗体。

[1016] 本发明所用的抗体-药物缀合物中的抗体是优选具有能够靶向癌细胞的特征的抗体,并且优选是具有例如能够识别癌细胞的性质、能够结合癌细胞的性质、内化到癌细胞中

的性质和/或对癌细胞的杀细胞活性的抗体。

[1017] 可以使用流式细胞术确认抗体对癌细胞的结合活性。抗体向肿瘤细胞中的内化可以使用以下测定来确认:(1)使用与治疗性抗体结合的二抗(经荧光标记),在荧光显微镜下可视化掺入细胞中的抗体的测定(Cell Death and Differentiation(2008)15,751-761),(2)使用与治疗性抗体结合的二抗(经荧光标记),测量掺入细胞中的荧光强度的测定(Molecular Biology ofthe Cell,第15卷,5268-5282,2004年12月),或(3)使用与治疗性抗体结合的免疫毒素的Mab-ZAP测定,其中所述毒素在掺入细胞后释放以抑制细胞生长(Bio Techniques 28:162-165,2000年1月)。作为免疫毒素,可以使用白喉毒素催化结构域和蛋白G的重组复合蛋白。

[1018] 通过测定对细胞生长的抑制活性,可以在体外确认抗体的抗肿瘤活性。例如,培养过表达抗体的靶蛋白的癌细胞系,并将不同浓度的抗体加入培养系统中以确定对病灶形成、菌落形成和球体生长的抑制活性。可以在体内确认抗肿瘤活性,例如,通过将抗体施用给移植了高表达靶蛋白的癌细胞系的裸鼠,并测定癌细胞的变化。

[1019] 由于抗体-药物缀合物中缀合的化合物发挥抗肿瘤作用,优选的但非必须的是,所述抗体本身应具有抗肿瘤作用。为了特异性地和选择性地发挥抗肿瘤化合物对癌细胞的细胞毒性活性,重要的且也优选的是,所述抗体应具有被内化以迁移到癌细胞中的性质。

[1020] 本发明所用的抗体-药物缀合物中的抗体可以通过本领域已知的程序获得。例如,本发明的抗体可以使用本领域常用的方法获得,这包括用抗原多肽免疫动物,并收集和纯化在体内产生的抗体。抗原的起源不限于人类,并且可以用来源于非人动物诸如小鼠、大鼠等的抗原对动物进行免疫。在该情况下,可以测试结合所获得的异种抗原的抗体与人抗原的交叉反应性,以筛选可适用于人类疾病的抗体。

[1021] 可替换地,可以根据本领域已知的方法(例如,Kohler和Milstein,Nature(1975)256,第495-497页;Kennet,R.编,Monoclonal Antibodies,第365-367页,Plenum Press,N.Y.(1980))将产生针对抗原的抗体的抗体生产细胞与骨髓瘤细胞融合以建立杂交瘤,进而可以从所述杂交瘤获得单克隆抗体。

[1022] 通过对宿主细胞进行基因工程改造以产生编码抗原蛋白的基因,可以获得抗原。具体而言,制备允许抗原基因表达的载体,并将其转移到宿主细胞中使得所述基因被表达。可以纯化如此表达的抗原。还可以通过用上述基因工程改造的抗原表达细胞或表达所述抗原的细胞系免疫动物的方法获得抗体。

[1023] 本发明所用的抗体-药物缀合物中的抗体优选地是为了降低对人类的异种抗原性而通过人工修饰获得的重组抗体(诸如嵌合抗体或人源化抗体),或者优选地是仅具有源自人的抗体的基因序列的抗体,即人抗体。这些抗体可以使用已知方法生成。

[1024] 作为嵌合抗体,可以例举这样的抗体:其中抗体可变区和恒定区源自不同的物种,例如,其中小鼠或大鼠衍生的抗体可变区连接至人衍生的抗体恒定区的嵌合抗体(Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81,6851-6855,(1984))。

[1025] 作为人源化抗体,可以例举仅将异源抗体的互补决定区(CDR)掺入人衍生的抗体中而获得的抗体(Nature(1986)321,第522-525页)、通过CDR移植法将异源抗体的框架的一部分氨基酸残基以及异源抗体的CDR序列移植至人抗体而获得的抗体(WO 90/07861)以及使用基因转变诱变策略人源化的抗体(美国专利号5821337)。

[1026] 作为人抗体,可以例举使用具有人染色体片段(包含人抗体的重链和轻链的基因)的人抗体生产小鼠产生的抗体(参见Tomizuka,K.等人,Nature Genetics(1997)16,第133-143页;Kuroiwa,Y.等人,Nucl.Acids Res.(1998)26,第3447-3448页;Yoshida,H.等人,Animal Cell Technology:Basic andAppliedAspects第10卷,第69-73页(Kitagawa,Y.,Matsuda,T.和Iijima,S.编),Kluwer Academic Publishers,1999;Tomizuka,K.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA(2000)97,第722-727页,等)。作为一个替代方案,可以例举通过噬菌体展示获得的抗体,所述抗体选自人抗体文库(参见Wormstone,I.M.等人,Investigative Ophthalmology&Visual Science.(2002)43(7),第2301-2308页;Carmen,S.等人,Briefings in Functional Genomics and Proteomics(2002),1(2),第189-203页;Siriwardena,D.等人,Ophthalmology(2002)109(3),第427-431页,等)。

[1027] 在本发明所用的抗体-药物缀合物中的抗体中,还包括所述抗体的修饰变体。所述修饰变体是指通过对根据本发明的抗体进行化学或生物修饰而获得的变体。化学修饰变体的例子包括:包括化学部分与氨基酸骨架的连接的变体,包括化学部分与N-连接的或O-连接的碳水化合物链的连接的变体等。生物修饰变体的例子包括:通过翻译后修饰(诸如N-连接的或O-连接的糖基化、N-或C-端加工、脱酰胺化、天冬氨酸的异构化或甲硫氨酸的氧化)获得的变体,以及其中通过在原核宿主细胞中表达而在N末端添加甲硫氨酸残基的变体。另外,为了能够检测或分离根据本发明的抗体或抗原而进行标记的抗体,例如酶标记的抗体、荧光标记的抗体和亲和标记的抗体,也包括在修饰变体的含义中。根据本发明的抗体的这样的修饰变体可用于提高抗体的稳定性和血液保留、降低其抗原性、检测或分离抗体或抗原等。

[1028] 此外,通过调节与根据本发明的抗体连接的聚糖的修饰(糖基化、去岩藻糖基化等),可以增强抗体依赖性的细胞的细胞毒性活性。作为用于调节抗体聚糖的修饰的技术,已知国际公开号WO 99/54342、国际公开号WO 00/61739、国际公开号WO 02/31140、国际公开号WO 2007/133855、国际公开号WO 2013/120066等。但是,所述技术不限于此。在根据本发明的抗体中,还包括其中聚糖的修饰受到调节的抗体。

[1029] 已知的是,在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体的重链羧基端处的赖氨酸残基被删除(Journal ofChromatography A,705:129-134(1995)),并且还已知的是,在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体的重链羧基端处的两个氨基酸残基(甘氨酸和赖氨酸)被删除并且新位于羧基端处的脯氨酸残基被酰胺化(Analytical Biochemistry,360:75-83(2007))。但是,重链序列的这样的缺失和修饰不会影响抗体的抗原结合亲和力和效应功能(补体激活、抗体依赖性的细胞的细胞毒性等)。因此,在根据本发明的抗体中,还包括经过这样的修饰的抗体和所述抗体的功能片段,还包括其中在重链的羧基端处缺失一个或两个氨基酸的缺失变体、通过将缺失变体酰胺化而得到的变体(例如,其中羧基端脯氨酸残基被酰胺化的重链)等。在根据本发明的抗体的重链羧基端处具有缺失的缺失变体的类型不限于上述变体,只要保留抗原结合亲和力和效应功能即可。构成根据本发明的抗体的两条重链可以是选自全长重链和上述缺失变体的一种类型,或可以是选自其中的两种类型的组合。产生根据本发明的抗体的培养的哺乳动物细胞的种类和培养条件可以影响每种缺失变体的量的比率;但是,可以优选地例举在根据本发明的抗体的两条重链中均缺失在羧基端处的一个氨基酸残基的抗体。

[1030] 作为根据本发明的抗体的同种型,可以例举例如IgG(IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。优选地,可以例举IgG1或IgG2。

[1031] 本发明所用的抗体-药物缀合物中的抗体的例子可以包括、但不特别限于抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-CD3抗体、抗-CD30抗体、抗-CD33抗体、抗-CD37抗体、抗-CD56抗体、抗-CD98抗体、抗-DR5抗体、抗-EGFR抗体、抗-EPHA2抗体、抗-FGFR2抗体、抗-FGFR4抗体、抗-FOLR1抗体、抗-VEGF抗体、抗-CD20抗体、抗-CD22抗体、抗-CD70抗体、抗-PSMA抗体、抗-CEA抗体、抗-间皮素抗体、抗-A33抗体、抗-CanAg抗体、抗-Cripto抗体、抗-G250抗体、抗-MUC1抗体、抗-GPNMB抗体、抗-整联蛋白抗体、抗-腱糖蛋白-C抗体和抗-SLC44A4抗体。此外,可以优选地例举抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体、抗-MUC1抗体和抗-CD37抗体。另外,可以优选地例举抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体和抗-MUC1抗体。

[1032] 在本发明中,术语“抗-HER2抗体”是指特异性地结合HER2(人表皮生长因子受体2型;ErbB-2)并且优选具有通过与HER2结合而在HER2表达细胞中内化的活性的抗体。

[1033] 抗-HER2抗体的例子包括曲妥珠单抗(美国专利号5821337)和帕妥珠单抗(国际公开号WO 01/00245)。优选地,可以例举曲妥珠单抗。

[1034] 在本发明中,术语“抗-HER3抗体”是指特异性地结合HER3(人表皮生长因子受体3型;ErbB-3)并且优选具有通过与HER3结合而在HER3表达细胞中内化的活性的抗体。

[1035] 抗-HER3抗体的例子包括帕曲妥单抗(U3-1287)、U1-59(国际公开号WO 2007/077028)、MM-121(瑟瑞妥单抗)、在国际公开号WO 2008/100624中描述的抗-ERBB3抗体、RG-7116(鲁妥珠单抗)和LJM-716(依更妥单抗)。优选地,可以例举帕曲妥单抗和U1-59。

[1036] 在本发明中,术语“抗-TROP2抗体”是指特异性地结合TROP2(TACSTD2:肿瘤相关的钙信号转导因子2;EGP-1)并且优选具有通过与TROP2结合而在TROP2表达细胞中内化的活性的抗体。

[1037] 抗-TROP2抗体的例子包括hTINA1-H1L1(国际公开号WO 2015/098099)。

[1038] 在本发明中,术语“抗-B7-H3抗体”是指特异性地结合B7-H3(B细胞抗原#7同源物3;PD-13;CD276)并且优选具有通过与B7-H3结合而在B7-H3表达细胞中内化的活性的抗体。

[1039] 抗-B7-H3抗体的例子包括M30-H1-L4(国际公开号WO 2014/057687)。

[1040] 在本发明中,术语“抗-GPR20抗体”是指特异性地结合GPR20(G蛋白偶联受体20)并且优选具有通过与GPR20结合而在GPR20表达细胞中内化的活性的抗体。

[1041] 抗-GPR20抗体的例子包括h046-H4e/L7(国际公开号WO 2018/135501)。

[1042] 在本发明中,术语“抗-CDH6抗体”是指特异性地结合CDH6(钙粘蛋白-6)并且优选具有通过与CDH6结合而在CDH6表达细胞中内化的活性的抗体。

[1043] 抗-CDH6抗体的例子包括H01L02(国际公开号WO 2018/212136)。

[1044] 在本发明中,术语“抗-MUC1抗体”是指特异性地结合MUC1(粘蛋白1)并且优选具有通过与MUC1结合而在MUC1表达细胞中内化的活性的抗体。

[1045] 抗-MUC1抗体的例子包括PankoMab(Danielczyk,A.等人.(2006)Cancer Immunol.Immunother.55,1337-1347)和在国际公开号WO 2019/21989中公开的PankoMab变体(PM-N54Q)。

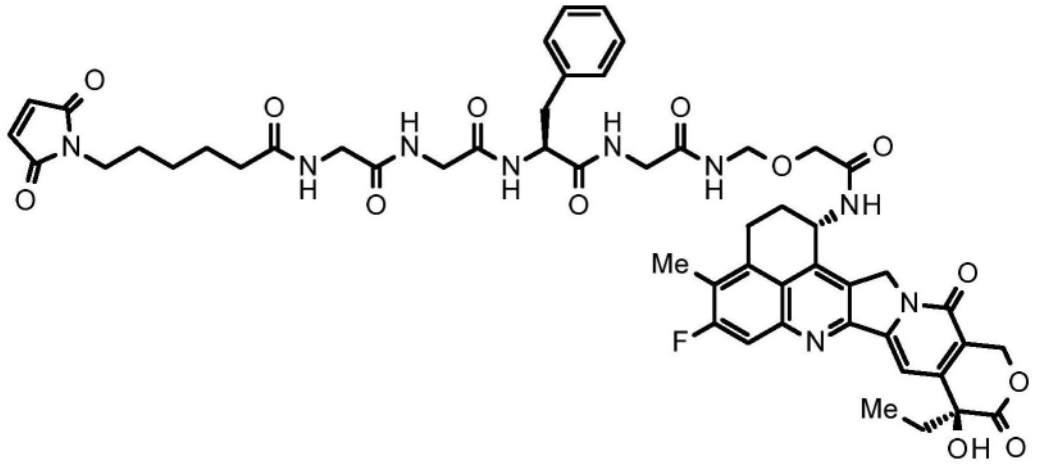
[1046] 在本发明中,术语“抗-CD37抗体”是指特异性地结合CD37并且优选具有通过与CD37结合而在CD37表达细胞中内化的活性的抗体。

[1047] 抗-CD37抗体的例子包括、但不限于:包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体。

[1048] 3.抗体-药物缀合物的制备

[1049] 用于制备根据本发明的抗体-药物缀合物的药物-接头中间体由下式表示。

[1050] [式90]

[1051] 

[1052] 所述药物-接头中间体可以表示为化学名称N-[6-(2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡咯-1-基)己酰基]甘氨酰甘氨酰-L-苯基丙氨酰基-N-[(2-{[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-10,13-二氧代-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吲嗪并[1,2-b]喹啉-1-基]氨基}-2-氧代乙氧基)甲基]甘氨酰胺,并且可以参考国际公开号WO 2014/057687、国际公开号WO 2015/098099、国际公开号WO 2015/115091、国际公开号WO 2015/155998、国际公开号WO 2019/044947等中的描述来制备。

[1053] 本发明中使用的抗体-药物缀合物可以通过使上述的药物-接头中间体与具有巯基(可替换地被称作硫氢基)的抗体反应来制备。

[1054] 通过本领域众所周知的方法(Hermanson,G.T,Bioconjugate Techniques,第56-136页,第456-493页,Academic Press(1996)),可以得到具有巯基的抗体。例如,针对抗体内的每个链间二硫键使用0.3至3摩尔当量的还原剂诸如三(2-羧基乙基)膦盐酸盐(TCEP),并在含有螯合剂诸如乙二胺四乙酸(EDTA)的缓冲溶液中与抗体反应,可以得到在抗体内具有巯基和部分或完全还原的链间二硫键的抗体。

[1055] 另外,通过针对每个具有巯基的抗体使用2至20摩尔当量的药物-接头中间体,可以制备其中每个抗体分子缀合2至8个药物分子的抗体-药物缀合物。

[1056] 例如,通过基于在280nm和370nm的两个波长测量抗体-药物缀合物及其缀合前体的紫外吸光度的计算方法(紫外方法),或基于通过用还原剂处理抗体-药物缀合物所得到的片段的HPLC测量进行定量的计算方法(HPLC法),可以确定所制备的抗体-药物缀合物的

每个抗体分子上的缀合药物分子的平均数目。

[1057] 所述抗体与药物-接头中间体之间的缀合及抗体-药物缀合物的每个抗体分子的缀合药物分子的平均数目的计算可以参考在国际公开号WO 2014/057687、国际公开号WO 2015/098099、国际公开号WO 2015/115091、国际公开号WO 2015/155998、国际公开号WO 2018/135501和国际公开号WO 2018/212136等中的描述来进行。

[1058] 在本发明中,术语“抗-HER2抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得在根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER2抗体。

[1059] 所述抗-HER2抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基26至33组成的氨基酸序列组成的CDRH1(SEQ ID NO:20);由SEQ ID NO:1的氨基酸残基51至58组成的氨基酸序列组成的CDRH2(SEQ ID NO:21)和由SEQ ID NO:1的氨基酸残基97至109组成的氨基酸序列组成的CDRH3(SEQ ID NO:22);所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基27至32组成的氨基酸序列组成的CDRL1(SEQ ID NO:23);由SEQ ID NO:2的氨基酸残基50至52组成的氨基酸序列组成的CDRL2(SEQ ID NO:24)和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基89至97组成的氨基酸序列组成的CDRL3(SEQ ID NO:25);更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至120组成的氨基酸序列组成的重链可变区(SEQ ID NO:26),所述轻链包含由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至107组成的氨基酸序列组成的轻链可变区(SEQ ID NO:27);甚至更优选包含由SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列组成的轻链的抗体,或包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体。

[1060] 在所述抗-HER2抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至8,甚至更优选7至8,甚至更优选7.5至8,甚至更优选约8。

[1061] 参考在国际公开号WO 2015/115091等中的描述,可以制备所述抗-HER2抗体-药物缀合物。

[1062] 一种这样的抗体-药物缀合物是德曲妥珠单抗(DS-8201a),其由HER2靶向抗体和依喜替康的衍生物组成。特别是,WO 2015/115091提供了示例性的HER2靶向抗体-药物缀合物(包括德曲妥珠单抗(DS-8201a))的详细描述。

[1063] 在本发明中,术语“抗-HER3抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得在根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗-HER3抗体。

[1064] 所述抗-HER3抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基26至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:3的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:3的氨基酸残基98至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:4的氨基酸残基56至62组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:4的氨基酸残基95至103组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:3的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:4的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗

体变体。

[1065] 在所述抗-HER3抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至8,甚至更优选7至8,甚至更优选7.5至8,甚至更优选约8。

[1066] 参考在国际公开号WO 2015/155998等中的描述,可以制备所述抗-HER3抗体-药物缀合物。

[1067] 在本发明中,术语“抗-TROP2抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得在根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗-TROP2抗体。

[1068] 所述抗-TROP2抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1(SEQ ID NO:28);由SEQ ID NO:5的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2(SEQ ID NO:29)和由SEQ ID NO:5的氨基酸残基118至129组成的氨基酸序列组成的CDRH3(SEQ ID NO:30);所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1(SEQ ID NO:31);由SEQ ID NO:6的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2(SEQ ID NO:32)和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3(SEQ ID NO:33);更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至140组成的氨基酸序列组成的重链可变区(SEQ ID NO:34);所述轻链包含由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区(SEQ ID NO:35);且甚至更优选包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1069] 在所述抗-TROP2抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至5,甚至更优选3.5至4.5,甚至更优选约4。

[1070] 参考在国际公开号WO 2015/098099和国际公开号WO 2017/002776中的描述,可以制备所述抗-TROP2抗体-药物缀合物。

[1071] 一种这样的抗体-药物缀合物是德达博妥单抗,其由TROP2靶向抗体和依喜替康的衍生物组成。特别是,WO 2015/098099和WO 2020/240467提供了示例性的TROP2靶向抗体-药物缀合物(包括德达博妥单抗(DS-1062))的详细描述。

[1072] 在本发明中,术语“抗-B7-H3抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得在根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗-B7-H3抗体。

[1073] 所述抗-B7-H3抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:7的氨基酸残基50至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:7的氨基酸残基69至85组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:7的氨基酸残基118至130组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:8的氨基酸残基44至53组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:8的氨基酸残基69至75组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:8的氨基酸残基108至116组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至141组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在

所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1074] 在所述抗-B7-H3抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至5,甚至更优选3.5至4.5,且甚至更优选约4。

[1075] 参考在国际公开号WO 2014/057687和国际公开号WO 2017/002776中的描述,可以制备在本发明中使用的抗-B7-H3抗体-药物缀合物。

[1076] 在本发明中,术语“抗-GPR20抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-GPR20抗体。

[1077] 所述抗-GPR20抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9的氨基酸残基45至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:9的氨基酸残基69至78组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:9的氨基酸残基118至131组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:10的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:10的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:10的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至142组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至129组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1078] 在本发明所用的抗-GPR20抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至8,甚至更优选7至8,甚至更优选7.5至8,甚至更优选约8。

[1079] 参考在国际公开号WO 2018/135501等中的描述,可以制备在本发明中使用的抗-GPR20抗体-药物缀合物。

[1080] 在本发明中,术语“抗-CDH6抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CDH6抗体。

[1081] 所述抗-CDH6抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:11的氨基酸残基45至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:11的氨基酸残基69至78组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:11的氨基酸残基118至130组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:12的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:12的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:12的氨基酸残基109至116组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至141组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1082] 在本发明所用的抗-CDH6抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至8,甚至更优选7至8,甚至更优选7.5至8,甚至更优选约8。

[1083] 参考在国际公开号WO 2018/212136等中的描述,可以制备在本发明中使用的抗-CDH6抗体-药物缀合物。

[1084] 在本发明中,术语“抗-MUC1抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得在根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗-MUC1抗体。

[1085] 所述抗-MUC1抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:13的氨基酸残基31至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:13的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:13的氨基酸残基101至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:15的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:15的氨基酸残基55至61组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:15的氨基酸残基94至102组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:13的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:15的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:13的氨基酸残基1至447组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:15的氨基酸残基1至219组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1086] 可替换地,所述抗-MUC1抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:14的氨基酸残基31至35组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:14的氨基酸残基50至65组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:14的氨基酸残基101至106组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:15的氨基酸残基24至39组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:15的氨基酸残基55至61组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:15的氨基酸残基94至102组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:14的氨基酸残基1至117组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:15的氨基酸残基1至113组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:14的氨基酸残基1至447组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:15的氨基酸残基1至219组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1087] 在所述抗-MUC1抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选3至8,甚至更优选7至8,甚至更优选7.5至8,甚至更优选约8。

[1088] 参考在国际公开号WO 2019/219891等中的描述,可以制备所述抗-MUC1抗体-药物缀合物。

[1089] 在本发明中,术语“抗-CD37抗体-药物缀合物”是指这样的抗体-药物缀合物,使得在根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗-CD37抗体。

[1090] 所述抗-CD37抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基45至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:16的氨基酸残基69至78组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:16的氨基酸残基118至127组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:19的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成

的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1091] 可替换地,所述抗-CD37抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基45至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:17的氨基酸残基69至78组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:17的氨基酸残基118至127组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:19的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:17的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1092] 此外,所述抗-CD37抗体优选地是包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基45至54组成的氨基酸序列组成的CDRH1,由SEQ ID NO:18的氨基酸残基69至78组成的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:18的氨基酸残基118至127组成的氨基酸序列组成的CDRH3;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基44至54组成的氨基酸序列组成的CDRL1,由SEQ ID NO:19的氨基酸残基70至76组成的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基109至117组成的氨基酸序列组成的CDRL3;更优选包含重链和轻链的抗体,所述重链包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至138组成的氨基酸序列组成的重链可变区;所述轻链包含由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至128组成的氨基酸序列组成的轻链可变区;且甚至更优选包含由SEQ ID NO:18的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体;或其中在所述重链的羧基端处的赖氨酸残基被删除的抗体变体。

[1093] 在所述抗-CD37抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头单元的平均数目优选为2至8,更优选5至8,甚至更优选7至8,甚至更优选7.5至8,甚至更优选约8。

[1094] 使用与前面章节中关于抗-HER2抗体、抗-HER3抗体、抗-TROP2抗体、抗-B7-H3抗体、抗-GPR20抗体、抗-CDH6抗体和抗-MUC1抗体提到的专利说明书中描述的制备方法类似的制备方法,可以制备所述抗-CD37抗体-药物缀合物。

[1095] 所述抗-CD37抗体-药物缀合物可以用于治疗任何癌症,其中在所述癌症中表达CD37。癌症的例子包括、但不限于B-细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL)(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)和伯基特淋巴瘤(BL))、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、T-细胞淋巴瘤(TCL)(例如,外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)和皮肤T-细胞淋巴瘤(CTCL))、骨髓增生异常综合征(MDS)和急性髓样白血病(AML)。癌症的其它例子包括、但不限于弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)和慢性淋巴细胞性白血病(CLL)。

[1096] 4.EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂

[1097] 在本发明中,“EZH1抑制剂”是具有抑制EZH1(zeste同源物增强子1)的功能的药物。

[1098] 在本发明的一个实施方案中,所述EZH1抑制剂对人EZH1的组蛋白甲基转移酶活性具有抑制作用,并且其IC_{50}可以是1μM或更小、500nM或更小、400nM或更小、300nM或更小、200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、90nM或更小、80nM或更小、70nM或更小、60nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、15nM或更小或10nM或更小。基于在例如WO2015/141616、试验实施例1中描述的方法,可以确定IC_{50}值;例如,通过检测对EZH1将氚标记的S-腺苷甲硫氨酸转移到具有EZH1靶序列(例如,人组蛋白H3蛋白的第12至第40个氨基酸的序列;关于人组蛋白H3蛋白的氨基酸序列,参见,例如,在GenBank登记号:CAB02546.1下登记的序列)的肽的活性的抑制作用。使用PRC2-EZH1复合物,可以测量EZH1的甲基转移酶活性。

[1099] 可以用在本发明中的EZH1抑制剂的例子包括、但不特别限于

[1100] (2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺,

[1101] 伐美妥司他(IUPAC名称:(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺)和这些化合物的药学上可接受的盐。

[1102] 在本发明中,“EZH2抑制剂”是具有抑制EZH2的功能的药物。

[1103] 在本发明的一个实施方案中,所述EZH2抑制剂对人EZH2的组蛋白甲基转移酶活性具有抑制作用,并且其IC_{50}可以是1μM或更小、500nM或更小、400nM或更小、300nM或更小、200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、90nM或更小、80nM或更小、70nM或更小、60nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、15nM或更小或10nM或更小。基于在例如WO2015/141616、试验实施例2中描述的方法,可以确定IC_{50}值;例如,通过检测对EZH2将氚标记的S-腺苷甲硫氨酸转移到具有EZH2靶序列(例如,人组蛋白H3蛋白的第12至第40个氨基酸的序列;关于人组蛋白H3蛋白的氨基酸序列,参见,例如,在GenBank登记号:CAB02546.1下登记的序列)的肽的活性的抑制作用。使用PRC2-EZH2复合物,可以测量EZH2甲基转移酶活性。

[1104] 可以用在本发明中的EZH2抑制剂的例子包括、但不特别限于

[1105] N-[(1,2-二氢-4,6-二甲基-2-氧代-3-吡啶基)甲基]-3-甲基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-6-[6-(1-哌嗪基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-4-甲酰胺,

[1106] N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃(piran)-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺,

[1107] (2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺,

[1108] 伐美妥司他(IUPAC名称:(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺),和这些化合物的药学上可接受的盐。

[1109] 可以用在本发明中的EZH2抑制剂的例子包括(1S,2R,5R)-5-(4-氨基咪唑并[4,5-c]吡啶-1-基)-3-(羟甲基)环戊-3-烯-1,2-二醇及其药学上可接受的盐。

[1110] 可以用在本发明中的EZH2抑制剂的例子进一步包括N-[(6-甲基-2-氧代-4-丙基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1-丙烷-2-基-6-[6-(4-丙烷-2-基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吲唑-4-甲酰胺及其药学上可接受的盐。

[1111] EZH2抑制剂的例子进一步包括他泽司他(IUPAC名称:N-((4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基)-5-(乙基(四氢-2H-吡喃(piran)-4-基)氨基)-4-甲基-4'-(吗啉代甲基)-[1,1'-联苯]-3-甲酰胺)(E7438或EPZ-6438)及其药学上可接受的盐。该化合物公开在WO2012/142504实施例44中。

[1112] EZH2抑制剂的例子进一步包括利拉美托司他(Lirametostat)(CPI-1205)及其药学上可接受的盐。

[1113] EZH2抑制剂的例子进一步包括在WO2011/140324实施例270中公开的N-[(1,2-二氢-4,6-二甲基-2-氧代-3-吡啶基)甲基]-3-甲基-1-[(1S)-1-甲基丙基]-6-[6-(1-哌嗪基)-3-吡啶基]-1H-吲哚-4-甲酰胺(GSK126)及其药学上可接受的盐。

[1114] 可以用在本发明中的EZH2抑制剂的例子进一步包括N-[(1,2-二氢-6-甲基-2-氧代-4-丙基-3-吡啶基)甲基]-1-)1-甲基乙基)-6-[2-(4-甲基-1-哌嗪基)-4-吡啶基]-1H-吲唑-4-甲酰胺及其药学上可接受的盐。

[1115] 可以用在本发明中的EZH2抑制剂的例子进一步包括在Stazi,G.等人,Expert Opinion on Therapeutic Patents,27:7,797-813,2017中描述的多种化合物。EZH2抑制剂是已知的;例如,在下述文件中描述的EZH2抑制剂可以用在本发明中:WO2014/100646、WO2015/057859、WO2016/081523、WO2014/144747、WO2015/010078、WO2015/010049、WO2015/200650、WO2015/132765、WO2015/004618、WO2016/066697、WO2014/124418、WO2015/023915、WO2016/130396、WO2015/077193、WO2015/077194、WO2015/193768、WO2016/073956、WO2016/073903、WO2016/102493、WO2016/089804、WO2014/151369。

[1116] 在本发明中,所述EZH2抑制剂可以进一步具有EZH1抑制作用,并且可以是例如EZH1/2双重抑制剂。例如,前述N-[(6-甲基-2-氧代-4-丙基-1H-吡啶-3-基)甲基]-1-丙烷-2-基-6-[6-(4-丙烷-2-基哌嗪-1-基)吡啶-3-基]吲唑-4-甲酰胺及其药学上可接受的盐可以是EZH1/2双重抑制剂。

[1117] 在本发明的一个实施方案中,EZH1/2双重抑制剂对人EZH1的组蛋白甲基转移酶活性具有抑制作用,其IC_{50}可以是1μM或更小、500nM或更小、400nM或更小、300nM或更小、200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、90nM或更小、80nM或更小、70nM或更小、60nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、15nM或更小或10nM或更小,并且对人EZH2的组蛋白甲基转移酶活性具有抑制作用,其IC_{50}可以是1μM或更小、500nM或更小、400nM或更小、300nM或更小、200nM或更小、150nM或更小、100nM或更小、90nM或更小、80nM或更小、70nM或更小、60nM或更小、50nM或更小、40nM或更小、30nM或更小、20nM或更小、15nM或更小或10nM或更小。EZH1和EZH2的IC_{50}值各自可以如上所述确定。

[1118] 可以用在本发明中的EZH1/2双重抑制剂的例子包括、但不特别限于

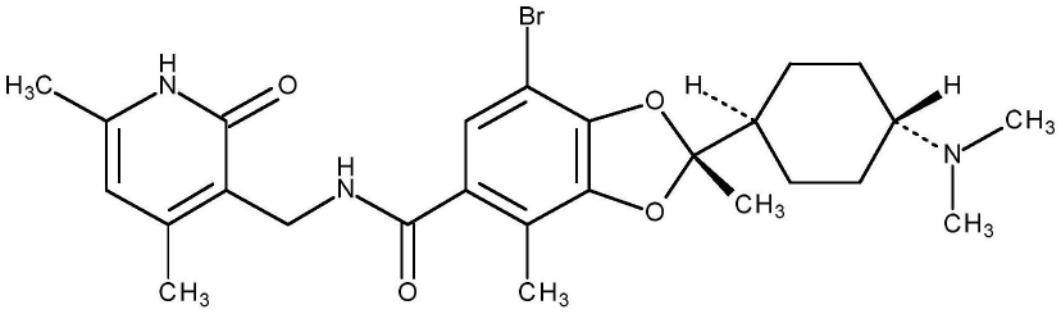
[1119] (2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺,

[1120] 伐美妥司他(IUPAC名称:(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰

胺),和这些化合物的药学上可接受的盐。

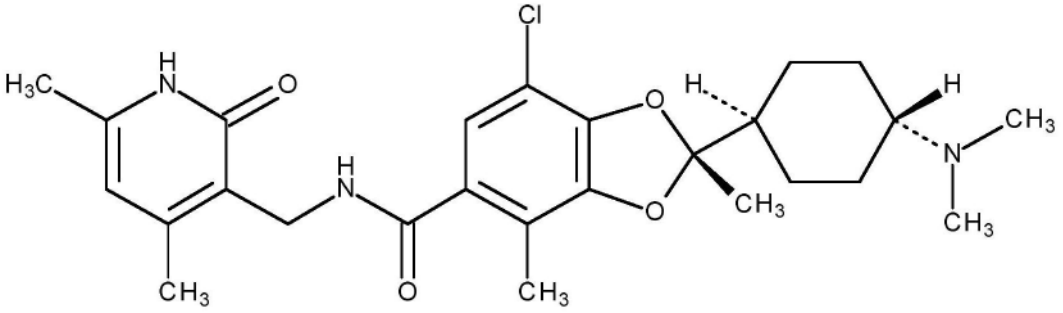
[1121] (2R)-7-溴-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺公开在WO2015/141616实施例15中,并且是具有以下结构的化合物:

[1122] [式91]

[1123] 

[1124] 伐美妥司他(IUPAC名称:(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺)(DS-3201a)公开在WO2015/141616实施例35中,并且是具有以下结构的化合物:

[1125] [式92]

[1126] 

[1127] 甲苯磺酸伐美妥司他(IUPAC名称:(2R)-7-氯-2-[反式-4-(二甲基氨基)环己基]-N-[(4,6-二甲基-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-基)甲基]-2,4-二甲基-1,3-苯并二氧杂环戊烯-5-甲酰胺对甲苯磺酸盐)(DS-3201b)(在本专利说明书中也被称作“化合物A”)公开在WO2015/141616实施例80中。通过参考在WO2015/141616中公开的合成方法,可以制备化合物A。

[1128] 在本发明中选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂可以以药学上可接受的盐的形式存在。所述药学上可接受的盐包括酸加成盐或与碱的盐,但优选为酸加成盐,其例子可以包括低级烷烃磺酸盐诸如樟脑磺酸盐(camsilate、camphorsulfonate)、甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐;芳基磺酸盐诸如甲苯磺酸盐(对甲苯磺酸盐)和苯磺酸盐;无机酸盐诸如磷酸盐、硝酸盐、高氯酸盐和硫酸氢盐;氢卤酸盐诸如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐和氢氟酸盐;有机酸盐诸如乙酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐;和氨基酸盐诸如鸟氨酸盐、谷氨酸盐和天冬氨酸盐。

[1129] 此外,选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂及其药学上可接受的盐还可以以溶剂化物的形式存在。为了澄清,所述溶剂化物可以是选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂的药学上可接受的盐的溶剂化物。

[1130] 5.药物

[1131] 下面描述根据本发明的药物产品和治疗方法,其中将抗体-药物缀合物与选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂组合施用。

[1132] 本发明的药物产品和治疗方法可以是其中所述抗体-药物缀合物和所述选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中并且同时或在不同时间施用的那些药物产品和治疗方法,或可以是其中所述抗体-药物缀合物和所述选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用的那些药物产品和治疗方法。当所述抗体-药物缀合物和所述选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂分别作为活性组分包含在不同的制剂中时,所述抗体-药物缀合物和所述选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂可以以不同间隔施用。

[1133] 术语“药物产品”是指以允许活性成分发挥生物活性的形式存在的制品,作为含有所有活性成分的组合物(用于同时施用),或作为各自含有至少一种但不是全部的活性成分(用于依次或同时施用)的单独组合物的组合(组合制品)$_r$并且其不含有对要施用该产品的受试者具有不可接受的毒性的另外的组分。这样的产品可以是无菌的。

[1134] 本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗癌症,并且可以优选地用于治疗至少一种选自以下的疾病:乳腺癌(包括三阴性乳腺癌和管腔型乳腺癌)、胃癌(也称为胃腺癌)、结肠直肠癌(也称为结肠和直肠癌,并包括结肠癌和直肠癌)、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌)、食管癌、头颈癌(包括唾液腺癌和咽癌)、胃食管交界处腺癌、胆道癌(包括胆管癌)、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、泌尿道上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道间质瘤、宫颈癌、鳞状细胞癌、腹膜癌、肝癌、肝细胞癌、子宫内膜癌、肾癌、外阴癌、甲状腺癌、阴茎癌、白血病、恶性淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、伯基特淋巴瘤(BL))、慢性淋巴细胞性白血病、T-细胞淋巴瘤(TCL)(例如,外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL))、急性成髓细胞白血病(AML)、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性胶质母细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑素瘤;并且可以更优选地用于治疗至少一种选自以下的癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管交界处腺癌、胆道癌、佩吉特病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质瘤、肾癌和肉瘤;并且可以更优选地用于治疗至少一种选自以下的癌症:非霍奇金淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、边缘区淋巴瘤(MZL)、伯基特淋巴瘤(BL))和慢性淋巴细胞性白血病;并且可以更优选地用于治疗至少一种选自以下的癌症:T-细胞淋巴瘤(TCL)(例如,外周T-细胞淋巴瘤(PTCL)、皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL))和急性成髓细胞白血病(AML)。

[1135] 在一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗乳腺癌。在另一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗三阴性乳腺癌。在另一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[1136] 在一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗肺癌。在另一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗非小细胞肺癌。

[1137] 在一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗非霍奇金淋巴瘤。在另一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗弥漫性大B细胞淋巴

瘤(DLBCL)。

[1138] 在一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗前列腺癌。

[1139] 在一个实施方案中,本发明的药物产品和治疗方法可以用于治疗卵巢癌。

[1140] 在本发明所用的抗体-药物缀合物中,可以通过检查癌症的类型和肿瘤标志物来确定在抗体-药物缀合物中优选使用的抗体的种类。例如,在癌症中发现HER2表达的情况下,可以优选使用抗-HER2抗体-药物缀合物;在癌症中发现HER3表达的情况下,可以优选使用抗-HER3抗体-药物缀合物;在癌症中发现TROP2表达的情况下,可以优选使用抗-TROP2抗体-药物缀合物;在癌症中发现B7-H3表达的情况下,可以优选使用抗-B7-H3抗体-药物缀合物;在癌症中发现GPR20表达的情况下,可以优选使用抗-GPR20抗体-药物缀合物;在癌症中发现CDH6表达的情况下,可以优选使用抗-CDH6抗体-药物缀合物;在癌症中发现MUC1表达的情况下,可以优选使用抗-MUC1抗体-药物缀合物;和在癌症中发现CD37表达的情况下,可以优选使用抗-CD37抗体-药物缀合物。

[1141] 例如,通过从癌症患者收集肿瘤组织,并对福尔马林固定的石蜡包埋的样本(FFPE)进行基因产物(蛋白)水平的检查,诸如免疫组织化学(IHC)方法、流式细胞术、蛋白印迹法或基因转录水平的检查诸如原位杂交法(ISH)、定量PCR法(q-PCR)或微阵列分析,可以检查HER2、HER3、TROP2、B7-H3、GPR20、CDH6和MUC1和其它肿瘤标志物的存在或不存在;可替换地,也可以如下检查:通过从癌症患者收集无细胞血液循环肿瘤DNA(ctDNA)并进行使用例如下一代测序(NGS)方法的检查。这些方法可以应用于CD37的存在或不存在。

[1142] 在本发明中使用的抗体-药物缀合物是抗-HER2抗体-药物缀合物的情况下,本发明的药物产品和治疗方法可以优选地不仅适用于HER2过表达癌症,也适用于HER2低表达癌症和HER2突变的癌症。

[1143] 在本发明中,术语“HER2过表达癌症”没有特别限制,只要其被本领域技术人员识别为HER2过表达癌症即可。HER2过表达癌症的优选例子可以包括在免疫组织化学方法中HER2表达评分为3+的癌症,以及在免疫组织化学方法中HER2表达评分为2+且在原位杂交方法中确定为HER2表达阳性的癌症。本发明的原位杂交方法包括荧光原位杂交方法(FISH)和双色原位杂交方法(DISH)。

[1144] 在本发明中,术语“HER2低表达癌症”没有特别限制,只要其被本领域技术人员识别为HER2低表达癌症即可。HER2低表达癌症的优选例子可以包括在免疫组织化学方法中HER2表达评分为2+且在原位杂交方法中HER2表达判定为阴性的癌症,以及在免疫组织化学方法中HER2表达评分为1+的癌症。HER2低表达癌症的另一个例子可以包括、但不特别限于在免疫组织化学方法中HER2表达评分为>0且<1+的癌症。

[1145] 通过免疫组织化学方法对HER2表达程度进行评分的方法或通过原位杂交方法对HER2表达进行阳性或阴性判断的方法没有特别限制,只要本领域技术人员认可即可。所述方法的例子可以包括在乳腺癌HER2测试指南第4版(由日本乳腺癌HER2最佳使用病理学委员会(Japanese Pathology Board for Optimal Use ofHER2 for Breast Cancer)制定)中描述的方法。

[1146] 可以为其使用本发明的药物产品和治疗方法的HER2低表达癌症优选地是HER2低表达乳腺癌、HER2低表达胃癌、HER2低表达结肠直肠癌或HER2低表达非小细胞肺癌,并且更优选地是HER2低表达乳腺癌。

[1147] 本发明的药物产品和治疗方法可以优选地用于哺乳动物,并且可以更优选地用于人类。

[1148] 本发明的药物产品和治疗方法可以优选地用于维持疗法。本发明的药物产品和治疗方法可以用于预防初始化疗后肿瘤复发。

[1149] 在本发明中,术语“维持疗法”意指在初始治疗后癌症已经消失之后为帮助防止癌症复发而进行的治疗。该术语基于在下述参考文献中的“维持疗法”进行定义。

[1150] NCIDictionaries,“maintenance therapy”,NCIDictionary of Cancer Terms[在线].国立癌症研究所(National Cancer Institute)[2023-04-10检索].从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/maintenance-therapy>检索。

[1151] 通过例如产生其中将癌细胞移植到试验动物的模型,并测量肿瘤体积的减小、由于应用本发明的药物产品和治疗方法而实现的寿命延长效果,可以确认本发明的药物产品和治疗方法的抗肿瘤效果。此外,通过与在本发明中使用的抗体-药物缀合物和选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂各自单独施用的抗肿瘤效果进行比较,可以确认在本发明中使用的抗体-药物缀合物和选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂的组合效果。

[1152] 此外,本发明的药物产品和治疗方法的抗肿瘤作用可以在临床研究中用实体瘤疗效评价标准(RECIST)评价方法、WHO的评价方法、Macdonald的评价方法、体重测量和其它方法确认;并且可以通过如完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病进展(PD)、客观缓解率(ORR)、缓解持续时间(DoR)、无进展生存期(PFS)和总生存期(OS)的指标来确定。

[1153] 前述方法可以证实与用于癌症治疗的现有药物产品和治疗方法相比本发明的药物产品和治疗方法在抗肿瘤作用方面的优越性。

[1154] 本发明的药物产品和治疗方法可以延缓癌细胞的生长,抑制其增殖,并可以进一步杀死癌细胞。这些效果可以使癌症患者摆脱癌症所引起的症状,或可以实现癌症患者的生活质量(QOL)的改善,并通过维持癌症患者的生命达到治疗效果。即使所述药物产品和治疗方法不能实现癌细胞的杀死,它们通过抑制或控制癌细胞的生长,也可以实现癌症患者的更高生活质量(QOL),同时实现更长期的生存。此外,本发明的药物产品和治疗方法可以显示出持续的抗肿瘤作用。

[1155] 本发明的药物产品和治疗方法与严重的体重减轻无关。

[1156] 本发明的药物产品可以有望通过对患者的全身治疗发挥治疗效果,并且另外有望通过对癌组织的局部应用发挥治疗效果。

[1157] 本发明的药物产品包括含有至少一种药学上合适的成分的药物组合物。根据在本发明中使用的抗体-药物缀合物和选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂的剂量、施用浓度等,可以从本领域通常使用的制剂添加剂等中适当选择和应用所述药学上合适的成分。例如,在本发明中使用的抗体-药物缀合物可以作为含有缓冲剂(诸如组氨酸缓冲剂)、赋形剂(诸如蔗糖或海藻糖)和表面活性剂(诸如聚山梨酯80或20)的药物产品来施用。含有本发明中使用的抗体-药物缀合物的药物产品可以优选地作为注射剂使用,可以更优选地作为水性注射液或冻干注射剂使用,且可以甚至更优选地作为冻干注射剂使用。

[1158] 在含有本发明中使用的抗体-药物缀合物的药物产品是水性注射液的情况下,其可以优选地用合适的稀释剂稀释,然后作为静脉内输注液施用。关于稀释剂,可以例举右旋糖溶液、生理盐水等,可以优选地例举右旋糖溶液,可以更优选地例举5%右旋糖溶液。

[1159] 在含有本发明中使用的抗体-药物缀合物的药物产品是冻干注射剂的情况下,其可以优选地溶解于注射用水中,随后可以将需要的量用合适的稀释剂稀释,然后作为静脉内输注液施用。关于稀释剂,可以例举右旋糖溶液、生理盐水等,可以优选地例举右旋糖溶液,可以更优选地例举5%右旋糖溶液。

[1160] 可以用于施用本发明的药物产品的施用途径的例子包括静脉内、皮内、皮下、肌肉内和腹膜内途径;且优选地包括静脉内途径。

[1161] 本发明中使用的抗体-药物缀合物可以以1至180天的间隔给人施用一次,可以优选地每周一次、每2周一次、每3周一次或每4周一次施用,可以甚至更优选地每3周施用一次。并且,本发明中使用的抗体-药物缀合物可以以约0.001至100mg/kg的剂量施用,可以优选地以0.8至12.4mg/kg的剂量施用。在本发明中使用的抗体-药物缀合物是抗-HER2抗体-药物缀合物的情况下,其可以优选地以0.8mg/kg、1.6mg/kg、3.2mg/kg、5.4mg/kg、6.4mg/kg、7.4mg/kg或8mg/kg的剂量每3周施用一次。在本发明中使用的抗体-药物缀合物是抗-HER3抗体-药物缀合物的情况下,其可以优选地以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的剂量每3周施用一次。在本发明中使用的抗体-药物缀合物是抗-TROP2抗体-药物缀合物的情况下,其可以优选地以0.27mg/kg、0.5mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、4.0mg/kg、6.0mg/kg或8.0mg/kg的剂量每3周施用一次。

[1162] 根据本发明的选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂的剂量没有特别限制,只要其是治疗目标疾病的有效量即可,并适当地根据患者的年龄、体重、症状、健康状况和疾病进展进行选择。施用频率没有特别限制,并且可以根据目的适当选择。例如,将每天的剂量每天施用1次或分成多个剂量并分别施用。当将本发明的药剂施用给人时,活性成分的剂量范围为约0.01mg/kg(体重)至约500mg/kg(体重),优选约0.1mg/kg(体重)至约100mg/kg(体重)。对于施用给人,优选地将每天的剂量每天施用1次或分成2-4份以适当的间隔分别施用。

[1163] 本发明的药物产品和治疗方法可以进一步含有除了根据本发明的抗体-药物缀合物和选自EZH1抑制剂、EZH2抑制剂和EZH1/2双重抑制剂的抑制剂以外的癌症治疗剂。本发明的药物产品和治疗方法也可以与其它癌症治疗剂组合施用,从而增强抗肿瘤效果。用于这样的目的的其它癌症治疗剂可以与本发明的药物组合物同时、分开或依次施用给受试者,或者可以以不同的每次给药间隔施用。这样的癌症治疗剂没有限制,只要它们是具有抗肿瘤活性的药剂即可,并且可以例举选自以下的至少一种:伊立替康(CPT-11)、顺铂、卡铂、奥沙利铂、氟尿嘧啶(5-FU)、吉西他滨、卡培他滨、紫杉醇、多西他赛、多柔比星、表柔比星、环磷酰胺、丝裂霉素C、替加氟-吉美嘧啶-奥替拉西组合、西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐珠单抗、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、曲氟尿苷-替吡嘧啶组合、吉非替尼、厄洛替尼、阿法替尼、甲氨蝶呤、培美曲塞、他莫昔芬、托瑞米芬、氟维司群、亮丙瑞林、戈舍瑞林、来曲唑、阿那曲唑、孕酮制剂、曲妥珠单抗、帕妥珠单抗和拉帕替尼。

[1164] 本发明的药物产品和治疗方法还可以与放射疗法组合使用。例如,癌症患者可以在接受本发明的药物产品治疗之前和/或之后或同时接受放射治疗。

[1165] 本发明的药物产品和治疗方法也可以与外科手术组合用作辅助化学疗法。本发明的药物产品可以为了减小肿瘤尺寸在外科手术之前施用(称作手术前辅助化学疗法或新辅助疗法),或可以为了预防肿瘤复发在外科手术之后施用(称作手术后辅助化学疗法或辅助疗法)。

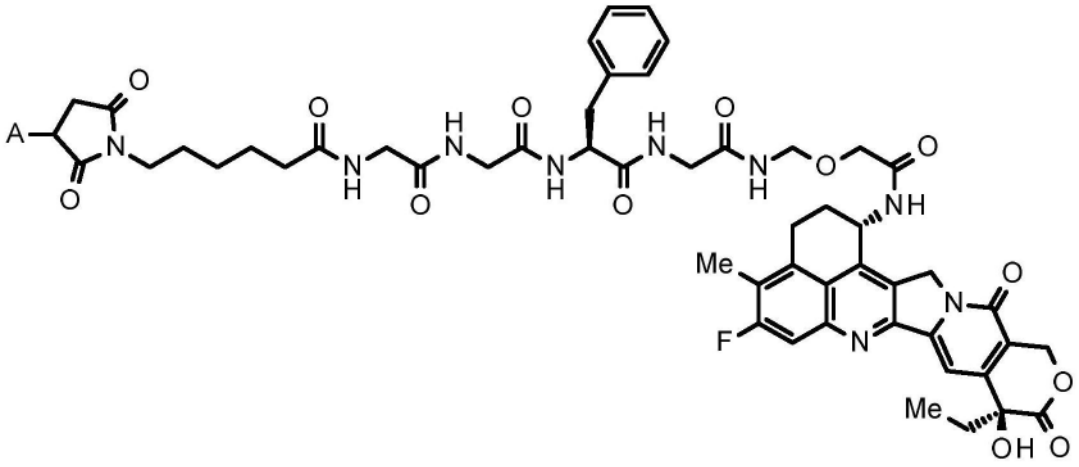
实施例

[1166] 参照下面显示的实施例具体地描述本发明。但是,本发明不限于这些实施例。进一步,决不应当以限制性方式对其进行解释。

[1167] 实施例1:抗-HER2抗体-药物缀合物(1)的制备

[1168] 根据国际公开号WO 2015/115091中描述的制备方法,使用抗-HER2抗体(包含由SEQ ID NO:1的氨基酸残基1至449组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体),制备抗-HER2抗体-药物缀合物(在下文中称作“HER2-ADC(1)”(德曲妥珠单抗/DS-8201a)),其中由下式表示的药物-接头:

[1169] [式93]

[1170] 

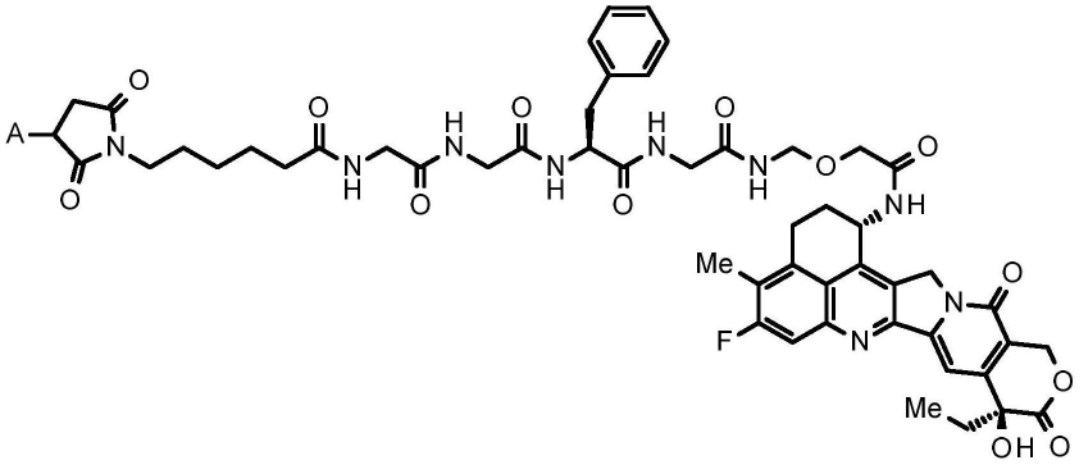
[1171] 其中A表示与抗体的连接位置,

[1172] 经由硫醚键缀合至抗-HER2抗体。HER2-ADC(1)的DAR是7.7或7.8。

[1173] 实施例2:抗-TROP2抗体-药物缀合物(1)的制备

[1174] 根据国际公开号WO 2015/098099和国际公开号2017/002776中描述的制备方法,使用抗-TROP2抗体(包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体),制备抗-TROP2抗体-药物缀合物(在下文中称作“TROP2-ADC(1)”),其中由下式表示的药物-接头:

[1175] [式94]

[1176] 

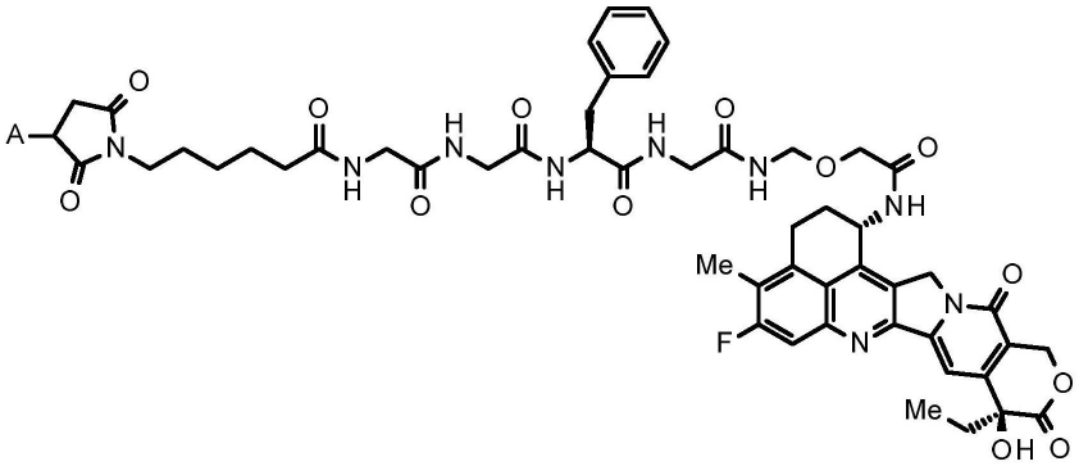
[1177] 其中A表示与抗体的连接位置，

[1178] 经由硫醚键缀合至抗-TROP2抗体。TROP2-ADC(1)的DAR是3.5至4.5。

[1179] 实施例3:抗-HER3抗体-药物缀合物(1)的制备

[1180] 根据国际公开号WO 2015/155998中描述的制备方法,使用抗-HER3抗体(包含由SEQ ID NO:3所示的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列组成的轻链的抗体),制备抗-HER3抗体-药物缀合物(在下文中称作“HER3-ADC(1)”),其中由下式表示的药物-接头:

[1181] [式95]

[1182] 

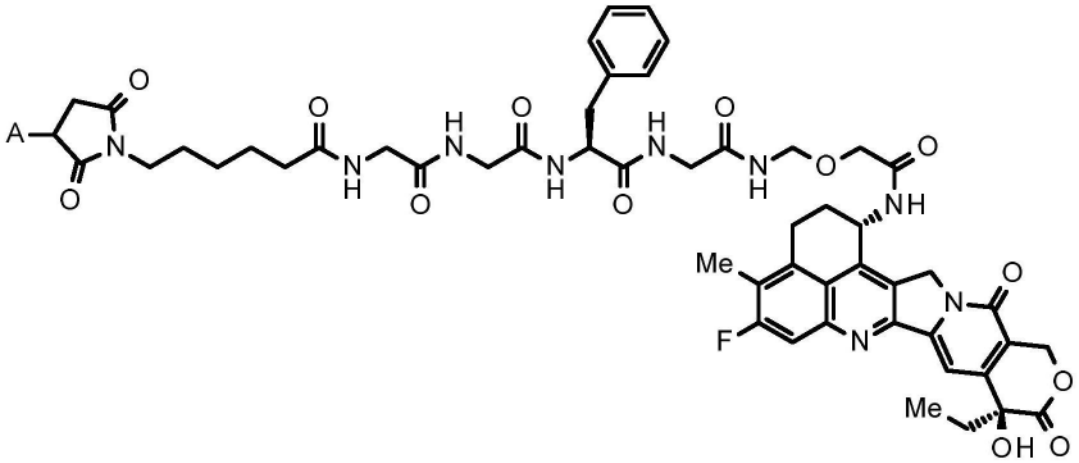
[1183] 其中A表示与抗体的连接位置，

[1184] 经由硫醚键缀合至抗-HER3抗体。HER3-ADC(1)的DAR是7.6。

[1185] 实施例4:抗-CDH6抗体-药物缀合物(1)的制备

[1186] 根据国际公开号WO 2018/212136中描述的制备方法,使用抗-CDH6抗体(包含由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体),制备抗-CDH6抗体-药物缀合物(在下文中称作“CDH6-ADC(1)”),其中由下式表示的药物-接头:

[1187] [式96]

[1188] 

[1189] 其中A表示与抗体的连接位置,

[1190] 经由硫醚键缀合至抗-CDH6抗体。CDH6-ADC(1)的DAR是7.8。

[1191] 实施例5:抗肿瘤研究(1)

[1192] 测量及计算公式:在所有研究中,每周一次或每周两次用电子数显卡尺测量肿瘤的长轴和短轴,并计算估计的肿瘤体积(mm^3)。计算公式如下所示:

[1193] 估计的肿瘤体积(mm^3)=1/2×长轴(mm)×[短轴(mm)]^2

[1194] 根据以下计算公式计算肿瘤生长抑制(TGI)。

[1195] 肿瘤生长抑制(%)=100×(1-T/C)

[1196] T:试验物施用组的小鼠的平均估计肿瘤体积

[1197] C:对照组小鼠的平均估计肿瘤体积

[1198] 将HER2-ADC(1)用ABS缓冲液(10mM乙酸盐缓冲液[pH 5.5]、5%山梨醇)稀释,并以10mL/kg的流体体积静脉内施用至尾静脉。通过含有0.3%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。

[1199] 这些方法对于实施例5至8以及实施例11至16是相同的。在实施例12至实施例16中,使用TROP2-ADC(1)、HER3-ADC(1)、CD37-ADC(1)或B7-H3-ADC(1)进行评价。另外,在实施例12至实施例16中,通过含有0.25%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。

[1200] 将购自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的人胃癌细胞系NCI-N87悬浮于DPBS(Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水)中并以1×10^7个细胞皮下移植到每只雌性SCID(严重联合免疫缺陷型)小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。六天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第6天到第34天连续28天,酌情通过含有0.3%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第10天将HER2-ADC(1)以2mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图16。在第63天,化合物A的单独施用显示38%的TGI,HER2-ADC(1)的单独施用显示82%的TGI。另一方面,化合物A和HER2-ADC(1)的组合施用显示97%的TGI。与单独的HER2-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1201] 实施例6:抗肿瘤研究(2)

[1202] 将购自DSMZ(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)的人乳腺癌细胞系JIMT-1悬浮于DPBS中并以5×10^6个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。十四天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第

14天至第42天连续28天,酌情通过含有0.3%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第18天将HER2-ADC(1)以10mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图17。在第52天,化合物A的单独施用显示19%的TGI,HER2-ADC(1)的单独施用显示52%的TGI。另一方面,化合物A和HER2-ADC(1)的组合施用显示94%的TGI。与单独的HER2-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1203] 实施例7:抗肿瘤研究(3)

[1204] 将购自ATCC的人乳腺癌细胞系MDA-MB-453悬浮于50%Matrigel基质中,并以1×10^7个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。十八天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第18天至第46天连续28天,酌情通过含有0.3%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第22天将HER2-ADC(1)以1mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图18。在第74天,化合物A的单独施用显示41%的TGI,HER2-ADC(1)的单独施用显示98%的TGI。另一方面,化合物A和HER2-ADC(1)的组合施用显示100%的TGI。与单独的HER2-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

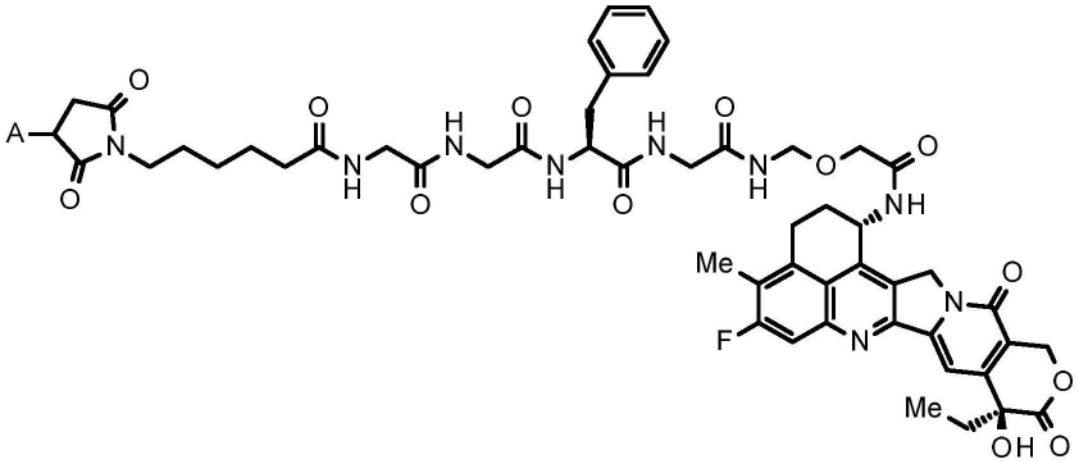
[1205] 实施例8:抗肿瘤研究(4)

[1206] 将购自CLS(Cell Lines Service)的人乳腺癌细胞系MX-1悬浮于50%Matrigel基质中,并以5×10^6个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。十三天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第13天至第41天连续28天,酌情通过含有0.3%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第17天将HER2-ADC(1)以3mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图19。在第51天,化合物A的单独施用显示9%的TGI,HER2-ADC(1)的单独施用显示70%的TGI。另一方面,化合物A和HER2-ADC(1)的组合施用显示85%的TGI。与单独的HER2-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1207] 实施例9:抗-CD37抗体-药物缀合物(1)的制备

[1208] 根据与在实施例1-4中描述的制备方法类似的制备方法,使用抗-CD37抗体(包含由SEQ ID NO:16的氨基酸残基20至468组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:19的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体),制备抗-CD37抗体-药物缀合物(在下文中称作“CD37-ADC(1)”),其中由下式表示的药物-接头:

[1209] [式97]

[1210] 

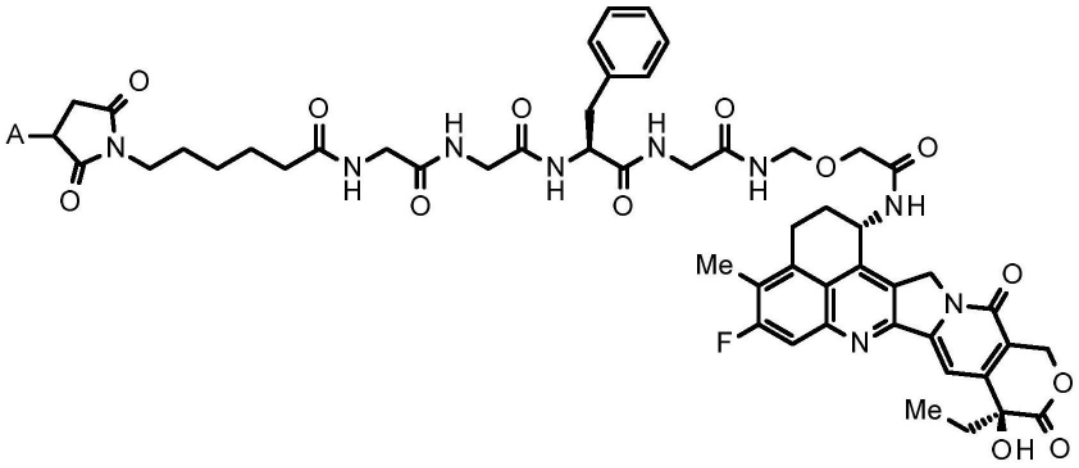
[1211] 其中A表示与抗体的连接位置,

[1212] 经由硫醚键缀合至抗-CD37抗体。CD37-ADC(1)的DAR是7.8。

[1213] 实施例10:抗-B7-H3抗体-药物缀合物(1)的制备

[1214] 根据国际公开号WO 2014/057687中描述的制备方法,使用抗-B7-H3抗体(包含由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471组成的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成的轻链的抗体),制备抗-B7-H3抗体-药物缀合物(在下文中称作"B7-H3-ADC(1)"),其中由下式表示的药物-接头:

[1215] [式98]

[1216] 

[1217] 其中A表示与抗体的连接位置,

[1218] 经由硫醚键缀合至抗-B7-H3抗体。B7-H3-ADC(1)的DAR是4.0。

[1219] 实施例11:抗肿瘤研究(5)

[1220] 将购自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的人乳腺癌细胞系ZR-75-1悬浮于Matrigel基质中,并以1×10^{7}个细胞皮下移植到每只雌性NSG小鼠(The Jackson Laboratory Japan,Inc.)的右侧(第0天),其中每只从第0天起每周用皮下施用的0.02mg环戊丙酸雌二醇治疗。十四天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第14天至第42天连续28天,酌情通过含有0.3%的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第14天将HER2-ADC(1)以5mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图24。在第49天,化合物A的单独施用显示53%的TGI,HER2-ADC(1)的单独施用显示61%的TGI。另一方面,化合

物A和HER2-ADC(1)的组合施用显示76％的TGI。与单独的HER2-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1221] 实施例12:抗肿瘤研究(6)

[1222] 将购自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的人非小细胞肺癌细胞系Calu-3悬浮于Matrigel基质中,并以3×10^6个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(The Jackson Laboratory Japan,Inc.)的右侧(第0天)。十四天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第14天至第42天连续28天,酌情通过含有0.3％的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第14天将HER2-ADC(1)以1mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图25。在第35天,化合物A的单独施用显示20％的TGI,HER2-ADC(1)的单独施用显示76％的TGI。另一方面,化合物A和HER2-ADC(1)的组合施用显示95％的TGI。与单独的HER2-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1223] 实施例13:抗肿瘤研究(7)

[1224] 将购自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的人非小细胞肺癌细胞系NCI-H358悬浮于50％Matrigel基质中,并以3×10^6个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。24天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第24天至第66天连续42天,酌情通过含有0.25％的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第24天和第45天,将TROP2-ADC(1)以10mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。TROP2-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图26。在第115天,化合物A的单独施用显示20％的TGI,TROP2-ADC(1)的单独施用显示78％的TGI。另一方面,化合物A和TROP2-ADC(1)的组合施用显示93％的TGI。与单独的TROP2-ADC(1)和单独的化合物A相比,TROP2-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1225] 实施例14:抗肿瘤研究(8)

[1226] 将购自DSMZ(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)的人乳腺癌细胞系JIMT-1悬浮于盐水中,并以5×10^6个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。11天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第11天至第39天连续28天,酌情通过含有0.25％的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第11天将HER3-ADC(1)以10mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。HER3-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图27。在第46天,化合物A的单独施用显示41％的TGI,HER3-ADC(1)的单独施用显示66％的TGI。另一方面,化合物A和HER3-ADC(1)的组合施用显示77％的TGI。与单独的HER3-ADC(1)和单独的化合物A相比,HER3-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1227] 实施例15:抗肿瘤研究(9)

[1228] 将购自DSMZ(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH)的人弥漫性大B细胞淋巴瘤细胞系WSU-DLCL2悬浮于DPBS中,并以1×10^7个细胞皮下移植到每只雌性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。16天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第16天至第44天连续28天,酌情通过含有0.25％的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第16天将CD37-ADC(1)以1mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。CD37-ADC(1)和化合物

A的组合的结果示于图28。在第44天,化合物A的单独施用显示31％的TGI,CD37-ADC(1)的单独施用显示43％的TGI。另一方面,化合物A和CD37-ADC(1)的组合施用显示78％的TGI。与单独的CD37-ADC(1)和单独的化合物A相比,CD37-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1229] 实施例16:抗肿瘤研究(10)

[1230] 将购自ATCC(美国典型培养物保藏中心)的人神经内分泌前列腺癌细胞系NCI-H660悬浮于50％Matrigel基质中,并以2×10^6个细胞皮下移植到每只去势雄性SCID小鼠(CLEA Japan,Inc.)的右侧(第0天)。29天后,基于估计的肿瘤体积将小鼠分组。从第29天至第58天连续29天,酌情通过含有0.25％的化合物A的饲料混合物口服施用化合物A。在第29天和第43天将B7-H3-ADC(1)以0.3mg/kg的剂量静脉内施用至尾静脉。单独和组合施用组均未表现出任何特别显著的发现,诸如严重的体重减轻。B7-H3-ADC(1)和化合物A的组合的结果示于图29。在第58天,化合物A的单独施用显示80％的TGI,B7-H3-ADC(1)的单独施用显示37％的TGI。另一方面,化合物A和B7-H3-ADC(1)的组合施用显示91％的TGI。与单独的B7-H3-ADC(1)和单独的化合物A相比,B7-H3-ADC(1)和化合物A的组合发挥持续优异的抗肿瘤作用。

[1231] 序列表的自由文本

[1232] SEQ ID NO:1-抗-HER2抗体的重链的氨基酸序列

[1233] SEQ ID NO:2-抗-HER2抗体的轻链的氨基酸序列

[1234] SEQ ID NO:3-抗-HER3抗体的重链的氨基酸序列

[1235] SEQ ID NO:4-抗-HER3抗体的轻链的氨基酸序列

[1236] SEQ ID NO:5-抗-TROP2抗体的重链的氨基酸序列

[1237] SEQ ID NO:6-抗-TROP2抗体的轻链的氨基酸序列

[1238] SEQ ID NO:7-抗-B7-H3抗体的重链的氨基酸序列

[1239] SEQ ID NO:8-抗-B7-H3抗体的轻链的氨基酸序列

[1240] SEQ ID NO:9-抗-GPR20抗体的重链的氨基酸序列

[1241] SEQ ID NO:10-抗-GPR20抗体的轻链的氨基酸序列

[1242] SEQ ID NO:11-抗-CDH6抗体的重链的氨基酸序列

[1243] SEQ ID NO:12-抗-CDH6抗体的轻链的氨基酸序列

[1244] SEQ ID NO:13-抗-MUC1抗体(N54Q)的重链的氨基酸序列

[1245] SEQ ID NO:14-抗-MUC1抗体(PankoMab)的重链的氨基酸序列

[1246] SEQ ID NO:15-抗-MUC1抗体(N54Q和PankoMab)的轻链的氨基酸序列

[1247] SEQ ID NO:16-抗-CD37抗体的重链(hmAb-H541)的氨基酸序列

[1248] SEQ ID NO:17-抗-CD37抗体的重链(hmAb-H551)的氨基酸序列

[1249] SEQ ID NO:18-抗-CD37抗体的重链(hmAb-H11a)的氨基酸序列

[1250] SEQ ID NO:19-抗-CD37抗体的轻链(hmAb-L11)的氨基酸序列

[1251] SEQ ID NO:20-抗-HER2抗体的重链的CDRH1的氨基酸序列

[1252] SEQ ID NO:21-抗-HER2抗体的重链的CDRH2的氨基酸序列

[1253] SEQ ID NO:22-抗-HER2抗体的重链的CDRH3的氨基酸序列

[1254] SEQ ID NO:23-抗-HER2抗体的轻链的CDRL1的氨基酸序列

[1255] SEQ ID NO:24-抗-HER2抗体的轻链的CDRL2的氨基酸序列

[1256] SEQ ID NO:25-抗-HER2抗体的轻链的CDRL3的氨基酸序列

[1257] SEQ ID NO:26-抗-HER2抗体的重链可变区的氨基酸序列

[1258] SEQ ID NO:27-抗-HER2抗体的轻链可变区的氨基酸序列

[1259] SEQ ID NO:28-抗-TROP2抗体的重链的CDRH1的氨基酸序列

[1260] SEQ ID NO:29-抗-TROP2抗体的重链的CDRH2的氨基酸序列

[1261] SEQ ID NO:30-抗-TROP2抗体的重链的CDRH3的氨基酸序列

[1262] SEQ ID NO:31-抗-TROP2抗体的轻链的CDRL1的氨基酸序列

[1263] SEQ ID NO:32-抗-TROP2抗体的轻链的CDRL2的氨基酸序列

[1264] SEQ ID NO:33-抗-TROP2抗体的轻链的CDRL3的氨基酸序列

[1265] SEQ ID NO:34-抗-TROP2抗体的重链可变区的氨基酸序列

[1266] SEQ ID NO:35-抗-TROP2抗体的轻链可变区的氨基酸序列。

SEQ ID No: 1 - 抗-HER2抗体的重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVR
QAPGKGLEWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSK
NTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY
FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHT
CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV
VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYR
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图1

SEQ ID No: 2 - 抗-HER2抗体的轻链的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图2

SEQ ID No: 3 - 抗-HER3抗体的重链的氨基酸序列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKN
QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

图3

SEQ ID No: 4 - 抗-HER3抗体的轻链的氨基酸序列

DIEMTQSPDSLAVSLGERATINCRSSQSVLYSSSNRNY
LAWYQQNPGQPPKLLIYWASTRESGVPDRFSGSGSGTD
FTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYSTPRTFGQGTKVEIKR
TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图4

SEQ ID No: 5 - 抗-TROP2抗体的重链的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-140)，恒定区(141-470)

图5

SEQ ID No: 6 - 抗-TROP2抗体的轻链的氨基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

信号序列(1-20)，可变区(21-129)，恒定区(130-234)

图6

SEQ ID No: 7 - 抗-B7-H3抗体的重链的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARWGYYGSPLYYFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-141)，恒定区(142-471)

图7

SEQ ID No: 8 - 抗-B7-H3抗体的轻链的氨基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHWYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

信号序列(1-20)，可变区(21-128)，恒定区(129-233)

图8

SEQ ID NO: 9 - 抗-GPR20抗体的重链的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYYISWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEA
LHNHYTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-142)，恒定区(143-472)

图9

SEQ ID NO: 10 - 抗-GPR20抗体的轻链的氨基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGKQPKLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINEL
PYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

信号序列(1-20)，可变区(21-129)，恒定区(130-234)

图10

SEQ ID NO: 11 - 抗-CDH6抗体的重链的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDFWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNH
KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFL
FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE
YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-141)，恒定区(142-471)

图11

SEQ ID NO: 12 - 抗-CDH6抗体的轻链的氨基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

信号序列(1-20)，可变区(21-128)，恒定区(129-233)

图12

SEQ ID NO: 13 - 抗-MUC1抗体(N54Q)的重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNQ
YTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK

可变区：氨基酸1-117，恒定区：氨基酸118-447

图13

SEQ ID NO: 14 - 抗-MUC1抗体(PankoMab)的重链的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCVASGFPFSNYWMNWVRQAPGKGLEWVGEIRLKSNN
YTTHYAESVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCTRHYYFDYWGQGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH
NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLD
SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEGLHNHYTQKSLSLSPGK

可变区：氨基酸1-117，恒定区：氨基酸118-447

图14

SEQ ID NO: 15 - 抗-MUC1抗体(N54Q和PankoMab)的轻链的氨基酸序列

DIVMTQSPLSNPVTPGEPASISCRSSKSLLHSNGITYFFWYLQKPGQSPQLLIYQMS

NLASGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEAEDVGVYYCAQNLELPPTFGQGTKVEIKRT

VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQ

DSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

可变区：氨基酸1-113，恒定区：氨基酸114-219

图15

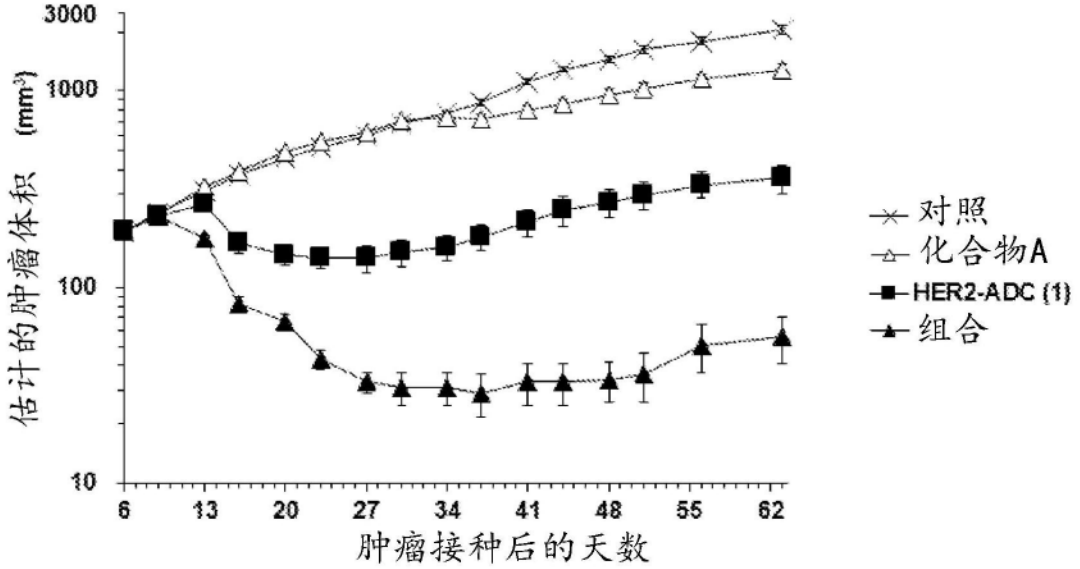


图16

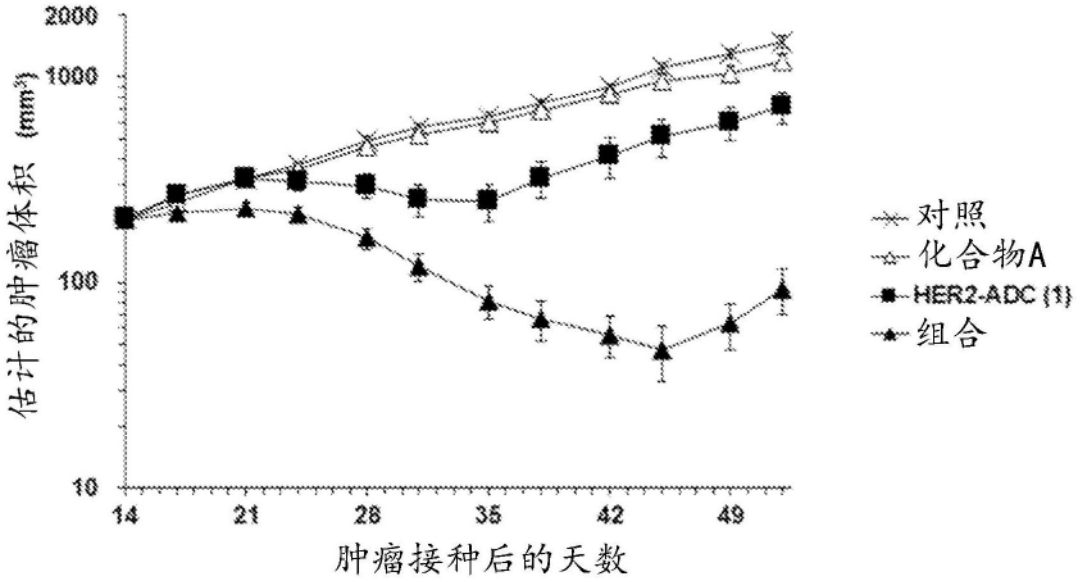

2000
1000
100
10
估计的肿瘤体积 (mm³)
14
21
28
35
42
49
肿瘤接种后的天数
对照
化合物A
HER2-ADC (1)
组合

图17

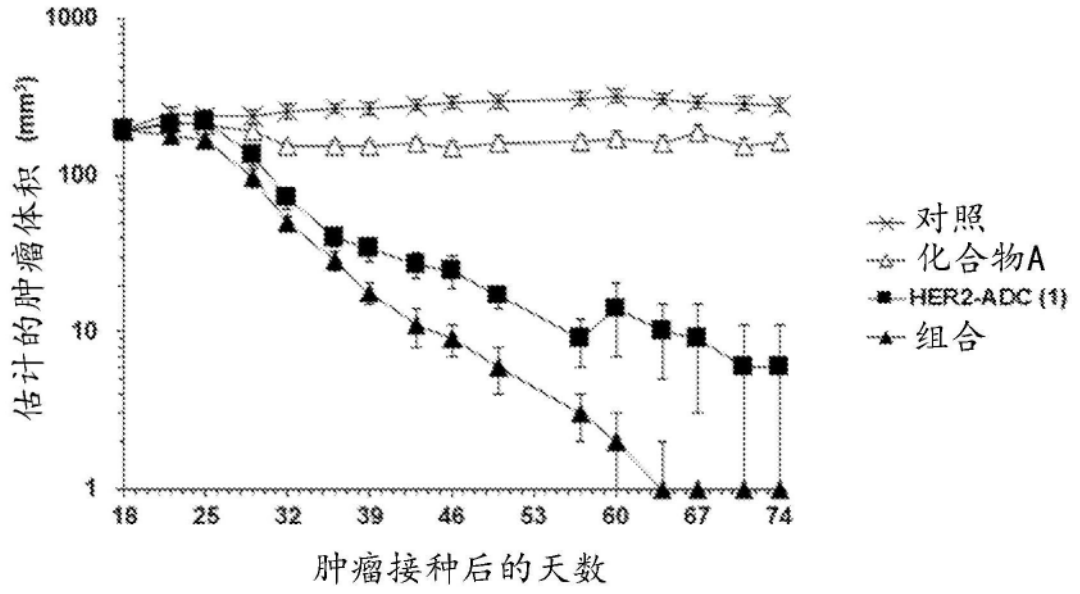

1000
100
10
1
估计的肿瘤体积 (mm³)
18
25
32
39
46
53
60
67
74
肿瘤接种后的天数
对照
化合物A
HER2-ADC (1)
组合

图18

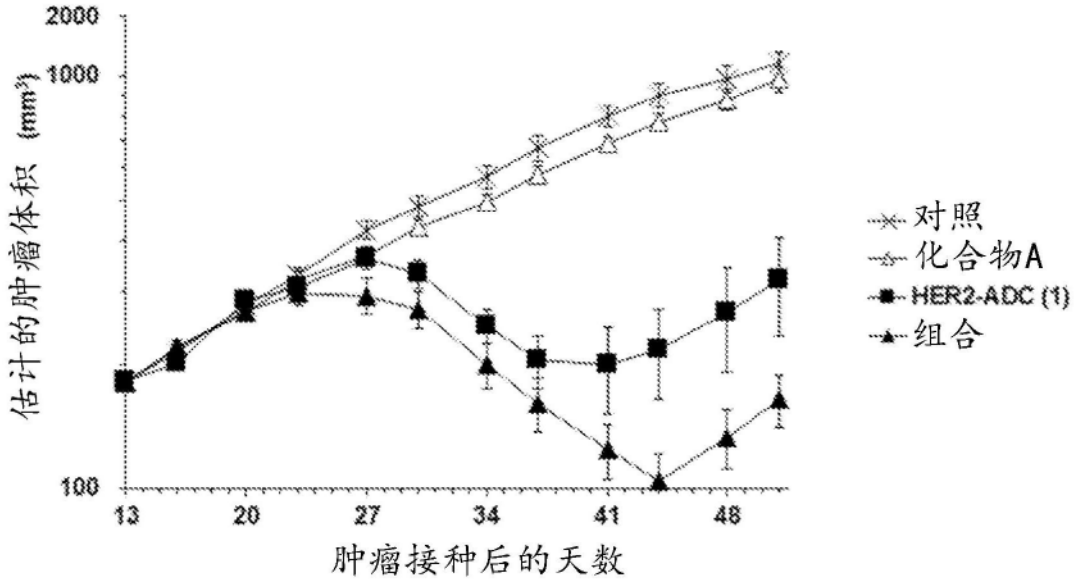


图19

SEQ ID NO: 16 - 抗-CD37抗体的重链(hmAb-H541)的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR
QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRLRSDDTAVYY
CARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-138)，恒定区(139-468)

图20

SEQ ID NO: 17 - 抗-CD37抗体的重链(hmAb-H551)的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR
QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTMTRDTSSSTAYMELSRLRSDDTAVYY
CARSPYGHYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-138)，恒定区(139-468)

图21

SEQ ID NO: 18 - 抗-CD37抗体的重链(hmAb-H11a)的氨基酸序列

MKHLWFFLLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTDYNMYWVR
QAPGQSLEWMGYIDPYNGDTTYNQKFQGRVTITADKSKSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARSPYGHYAMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPS
NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV
DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA
VEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

信号序列(1-19)，可变区(20-138)，恒定区(139-468)

图22

SEQ ID NO: 19 - 抗-CD37抗体的轻链(hmAb-L11)的氨基酸序列

MVLQTQVFISLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVDWYQ
QKPGKAPKLLINWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQHYST
PFTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD
NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
FNRGEC

信号序列(1-20)，可变区(21-128)，恒定区(129-234)

图23

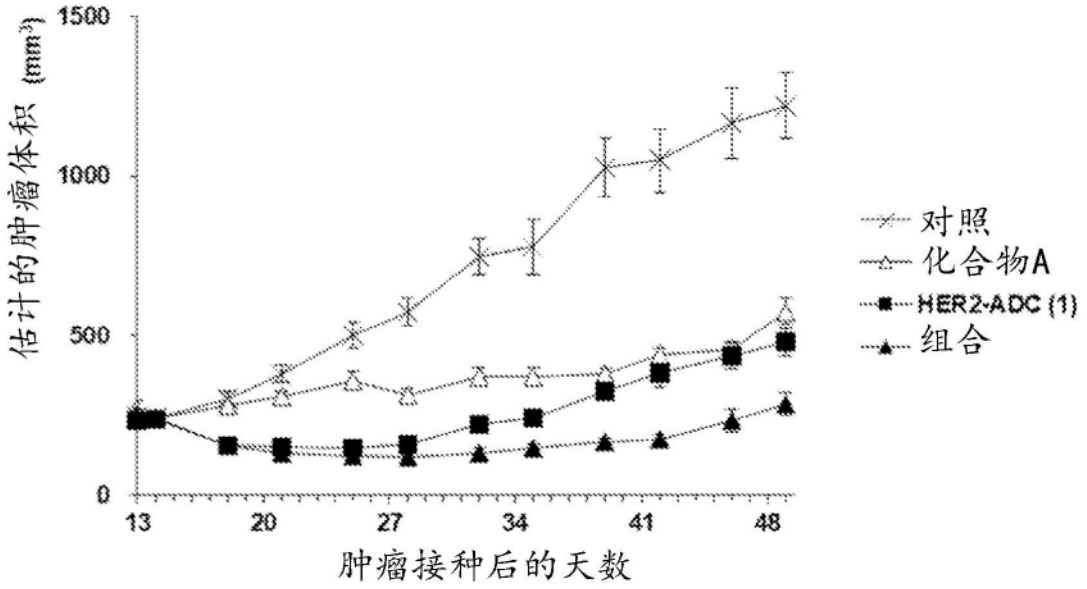


图24

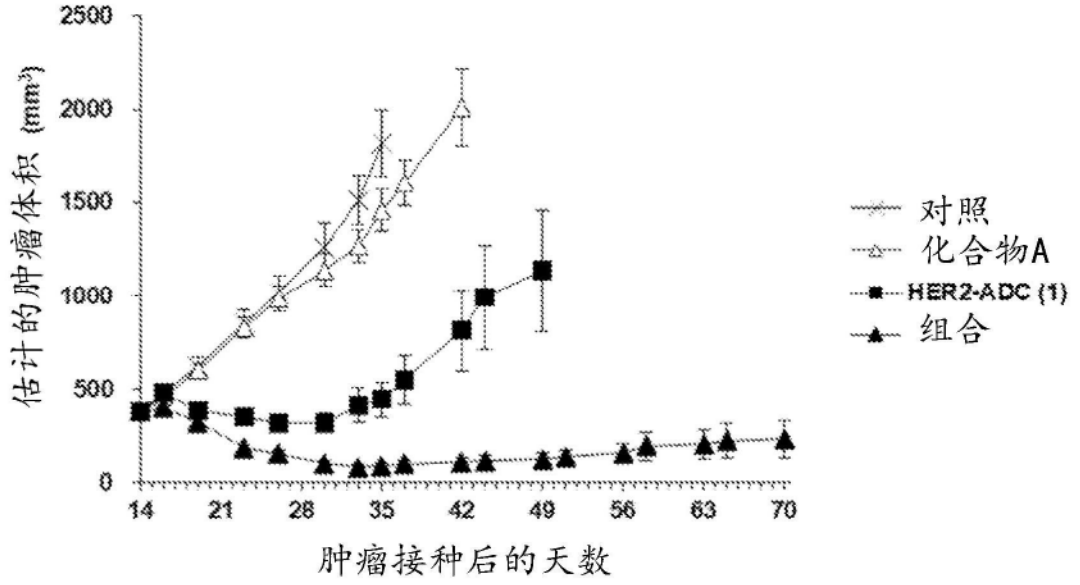

2500
2000
1500
1000
500
0
估计的肿瘤体积 (mm³)
14
21
28
35
42
49
56
63
70
肿瘤接种后的天数
对照
化合物A
HER2-ADC (1)
组合

图25

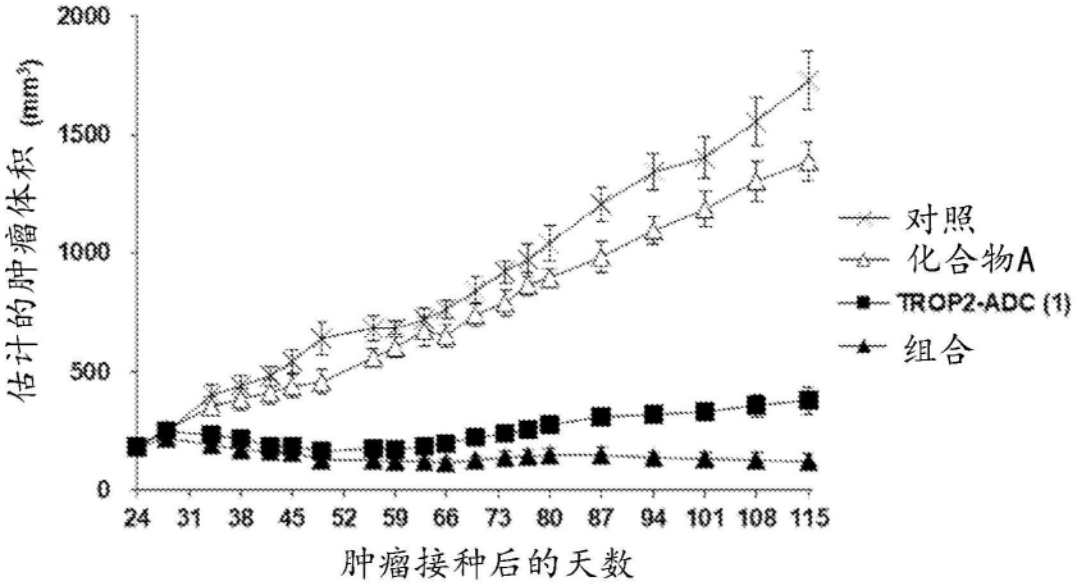

2000
1500
1000
500
0
估计的肿瘤体积 (mm³)
24
31
38
45
52
59
66
73
80
87
94
101
108
115
肿瘤接种后的天数
对照
化合物A
TROP2-ADC (1)
组合

图26

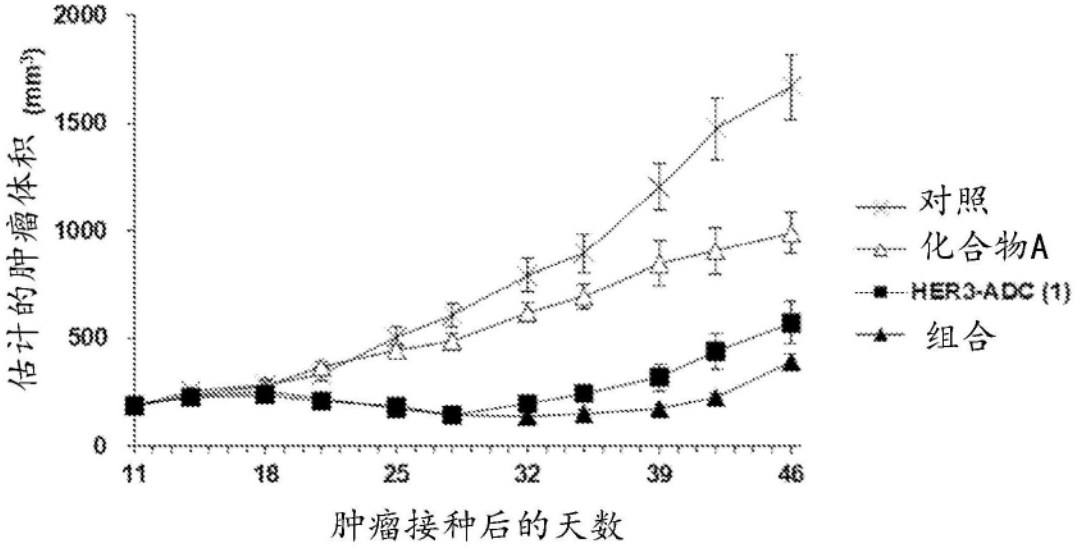

2000
1500
1000
500
0
估计的肿瘤体积 (mm³)
11
18
25
32
39
46
肿瘤接种后的天数
对照
化合物A
HER3-ADC (1)
组合

图27

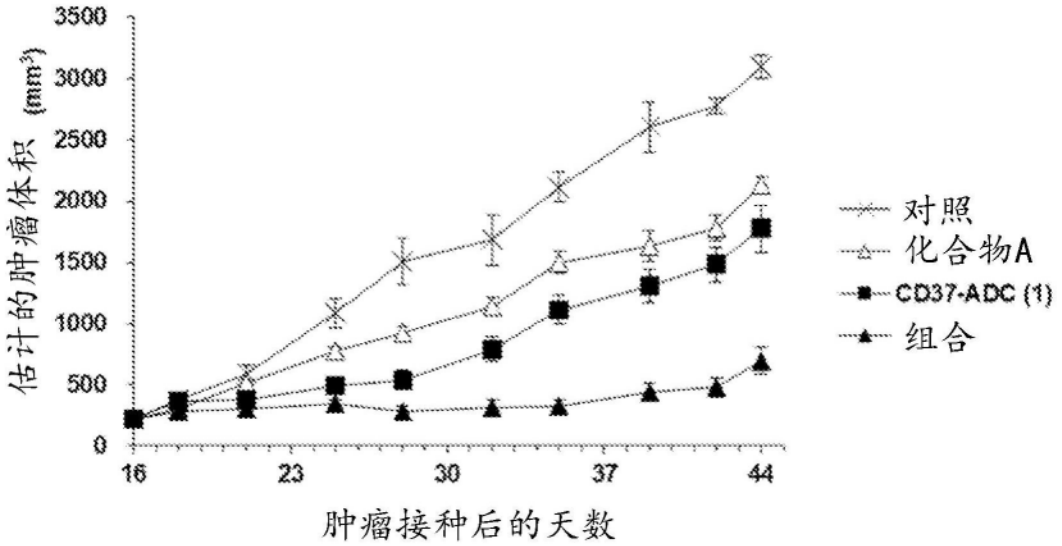

3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
估计的肿瘤体积 (mm³)
16
23
30
37
44
肿瘤接种后的天数
对照
化合物A
CD37-ADC (1)
组合

图28

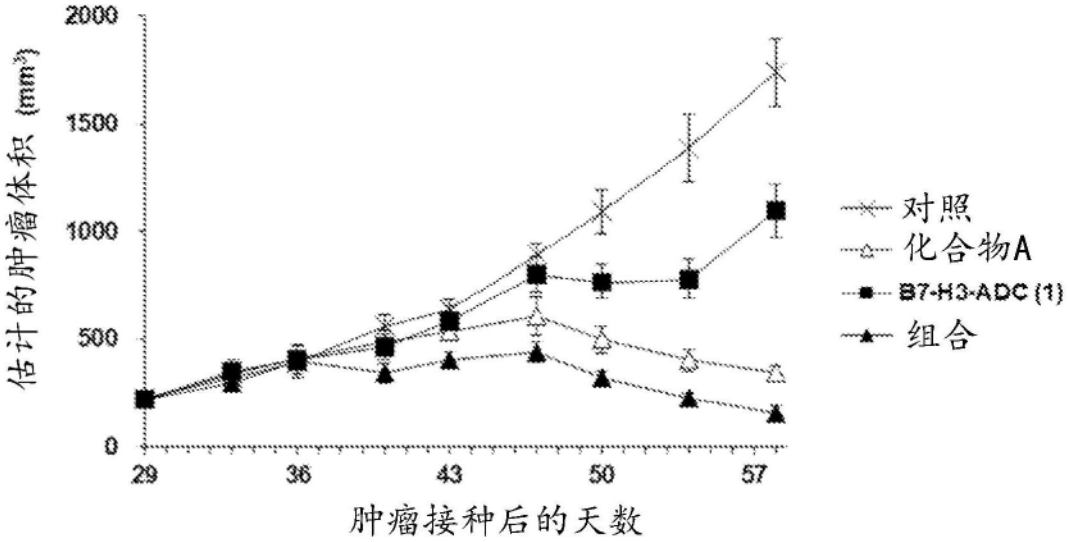


图29

SEQ ID NO: 20 - 抗-HER2抗体的重链的CDRH1的氨基酸序列

GFNIKDTY

图30

SEQ ID NO: 21 - 抗-HER2抗体的重链的CDRH2的氨基酸序列

IYPTNGYT

图31

SEQ ID NO: 22 - 抗-HER2抗体的重链的CDRH3的氨基酸序列

SRWGGDGFYAMDY

图32

SEQ ID NO: 23 - 抗-HER2抗体的轻链的CDRL1的氨基酸序列

QDVNTA

图33

SEQ ID NO: 24 - 抗-HER2抗体的轻链的CDRL2的氨基酸序列

SAS

图34

SEQ ID NO: 25 - 抗-HER2抗体的轻链的CDRL3的氨基酸序列

QQHYTTPPT

图35

SEQ ID NO: 26 - 抗-HER2抗体的重链可变区的氨基酸序列

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNIKDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGY
TRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCSRWGGDGFYAMDYWGQGT
LVTVSS

图36

SEQ ID NO: 27 - 抗-HER2抗体的轻链可变区的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSG
VPSRFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIK

图37

SEQ ID NO: 28 - 抗-TROP2抗体的重链的CDRH1的氨基酸序列

TAGMQ

图38

SEQ ID NO: 29 - 抗-TROP2抗体的重链的CDRH2的氨基酸序列

WINTHSGVPKYAEDFKG

图39

SEQ ID NO: 30 - 抗-TROP2抗体的重链的CDRH3的氨基酸序列

SGFGSSYWYFDV

图40

SEQ ID NO: 31 - 抗-TROP2抗体的轻链的CDRL1的氨基酸序列

KASQDVSTAVA

图41

SEQ ID NO: 32 - 抗-TROP2抗体的轻链的CDRL2的氨基酸序列

SASYRYT

图42

SEQ ID NO: 33 - 抗-TROP2抗体的轻链的CDRL3的氨基酸序列

QQHYITPLT

图43

SEQ ID NO: 34 - 抗-TROP2抗体的重链可变区的氨基酸序列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYYCARSGFGSSYWYFDVWGQG
TLVTVSS

图44

SEQ ID NO: 35 - 抗-TROP2抗体的轻链可变区的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYTG

VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQHYITPLTFGQGTKLEIKRT

图45