

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 6 月 4 日 (04.06.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/108612 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/537* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 16/28* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/121943

(22) 国际申请日: 2019 年 11 月 29 日 (29.11.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811452566.2 2018 年 11 月 30 日 (30.11.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。苏州盛迪亚生物医药有限公司 (SUZHOU SUNCADIA BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省苏州市苏州工业园区凤里街 350 号, Jiangsu 215126 (CN)。上海恒瑞医药有限公司 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市闵行区文井路 279 号, Shanghai 200245 (CN)。

(72) 发明人: 蒋家骅 (JIANG, Jiahua); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。廖成 (LIAO, Cheng); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。张连山 (ZHANG, Lianshan); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。孙飘扬 (SUN, Piaoyang); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟, Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第 21 条 (3))。
- 包括说明书序列表部分 (细则 5.2 (a))。

(54) Title: USE OF C-MET ADC IN PREPARING DRUG FOR TREATING C-MET KINASE INHIBITOR RESISTANT DISEASE

(54) 发明名称: 一种 c-Met ADC 在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途

(57) Abstract: The present disclosure provides a use of c-Met ADC in preparing a drug for treating a c-Met kinase inhibitor resistant disease. Specifically, the present disclosure provides a use of anti-c-Met antibody drug conjugate in preparing a drug for treating a c-Met kinase inhibitor resistant disease, particularly for non-small cell lung cancer treated by and resistant to c-Met kinase inhibitor. The anti-c-Met antibody drug conjugate is as shown in the description.

(57) 摘要: 本公开提供一种 c-Met ADC 在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途。具体而言, 本公开提供了一种抗 c-Met 抗体药物偶联物在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途, 特别是经 c-Met 激酶抑制剂治疗后耐药的肺非小细胞肺癌, 所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物如说明书所述。



WO 2020/108612 A1

一种 c-Met ADC 在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途

发明内容

本公开提供一种抗 c-Met 抗体药物偶联物 (c-Met ADC) 在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途。

背景技术

c-Met 原癌基因位于人类第 7 号染色体长臂(7q31), 大小超过 120kb, 编码分子量约 150kD 的 c-Met 蛋白前体, 经局部糖基化生成一个 170kD 的糖蛋白, 该糖蛋白进一步剪切为 α 亚基(50kDa)和 β 亚基(140kDa), 以二硫键相连, 形成成熟的 c-Met 蛋白受体。该异二聚体包含两条链, β 链有胞外区、跨膜区(也称膜伸展片段)和胞内区(包含细胞内酪氨酸激酶结合位点)。 α 链只有胞外部分, 但它是高度糖基化, 通过二硫键附着于 β 链上。两个亚基的胞外区域是相应配体的识别部位, 胞内区域具有酪氨酸激酶活性。

c-Met 激活的机制分为三种: 一是依赖 HGF 的激活机制, 二是不依赖 HGF 激活机制, 三是经过其他膜途径, 例如通过透明质酸膜表面受体的 CD44、粘附素以及 RON 信号传导途径等等。其中最常见的是依赖 HGF 的激活机制。HGF 的 N 末端与 c-Met 结合, 促进 β 链上 Tyr1234 和 Tyr1235 二聚化和自磷酸化, C-末端附近的 Tyr1349 和 Tyr1356 磷酸化产生多个接头蛋白的结合位点, 这些接头蛋白诱导了 P13K/Akt、Ras/Mapk、c-Src 和 STAT3/5 介导的下游信号的激活, 引发不同细胞反应, 如细胞生存和活动(与 P13K/Akt 通路密切相关), 肿瘤转移和细胞增殖(主要由 Ras/Mapk 介导)。此外, c-Met 与其它膜受体存在交联(cross-talk), 现已确知这种交联可促进肿瘤形成及转移, 由于 c-Met 是导致肿瘤形成及转移的许多通路的交叉点, 以 c-Met 为靶标可相对较容易地实现对许多通路的同时干扰, c-Met 成为抗肿瘤生成和转移治疗的一个有希望的靶点。

抗体药物偶联物 (antibody drug conjugate, ADC) 把单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的化学接头化合物与具有生物活性的细胞毒素相连, 充分利用了抗体对肿瘤细胞特异或高表达抗原结合的特异性和细胞毒素的高效性, 避免对正常细胞的毒副作用。这也就意味着, 与以往传统的化疗药物相比, 抗体药物偶联物能精准地结合肿瘤细胞并降低将对正常细胞的影响。

ADC 药物由抗体 (靶向部分), 接头和毒素三部分组成。其中, 好的靶向部

分决定了 ADC 药物的特异性，这不仅包括特异靶向结合，还包括有效的内吞。

WO2016/165580A 公开了一类 c-Met 抗体药物偶联物，可用于治疗胃癌、胰腺癌、肺癌、肠癌、肾癌、黑素瘤等，对于经过 c-Met 激酶抑制剂治疗后耐药的疾病是否有效并未提及，而 c-Met 激酶抑制剂耐药是该类药物的主要问题。

5

发明内容

本公开 (The disclosure) 提供一种抗 c-Met 抗体药物偶联物在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途。

本公开中所述的 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病，是指经 c-Met 激酶抑制剂治疗后耐药的疾病，包括但不限于胃癌、食道癌、肾癌包括乳突状肾细胞癌、肺癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤，骨髓瘤、脑癌、胰腺癌，结直肠癌、胃肠癌、肠癌、生殖器癌症、泌尿器癌症、黑色素瘤、前列腺癌，优选非小细胞肺癌。

本公开中所述的非小细胞肺癌选自鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌。

本公开所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物选自 ABBV-399。

本公开所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗 c-Met 抗体或其抗原结合片段，所述抗体包含如下所示的 CDR：包含如下所示的 CDR：

抗体重链可变区 HCDR 区序列：SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3；

和抗体轻链可变区 LCDR 区序列：SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 7, SEQ ID

NO: 5 和 SEQ ID NO: 6。

本公开所述的抗 c-Met 抗体的 CDR 区如下表 1 所示：

表 1

抗体	人 c-Met 单克隆抗体
重链 CDR1	NYGVH (SEQ ID NO: 1)
重链 CDR2	VIWSGGSTNYAAAFVS (SEQ ID NO: 2)
重链 CDR3	NHDNPYNYAMDY (SEQ ID NO: 3)
轻链 CDR1	RANKSVSTSTYNYLH (SEQ ID NO: 4)
轻链 CDR2	LASNLAS (SEQ ID NO: 5)
轻链 CDR3	QHSRDLPT (SEQ ID NO: 6)

或者如下表 2 所示：

表 2.

抗体	优化的人源化抗体
重链 CDR1	NYGVH (SEQ ID NO: 1)
重链 CDR2	VIWSGGSTNYAAAFVS (SEQ ID NO: 2)
重链 CDR3	NHDNPYNYAMDY (SEQ ID NO: 3)
轻链 CDR1	RADKSVSTSTYNYLH (SEQ ID NO: 7)
轻链 CDR2	LASNLAS (SEQ ID NO: 5)
轻链 CDR3	QHSRDLPT (SEQ ID NO: 6)

本公开所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗 c-Met 抗体或其抗原结合片段，其中所述抗体选自鼠源抗体、嵌合抗体或人源化抗体。

本公开中所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗 c-Met 受体的抗体或其抗原结合片段，其中所述的人源化抗体的重链恒定区包含源自人源 IgG1 或其变体、
 5 人源 IgG2 或其变体、人源 IgG3 或其变体或人源 IgG4 或其变体的恒定区，优选包含人源 IgG1 或其变体或人源 IgG2 或其变体或人源 IgG4 或其变体的恒定区，更优选人源 IgG2 或其变体的恒定区；所述的人源化抗体的轻链恒定区包含选自人源 κ 或 λ 链或其变体的恒定区。

本公开所述的所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗 c-Met 受体的抗体或其
 10 抗原结合片段，其中所述抗体包含：重链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示或与其具有至少 85% 序列同源性和轻链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 9 所示或与其具有至少 85% 序列同源性，优选重链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示和轻链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 9 所示。

重链恒定区：

15 ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
 AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTKVERKCCVECP
 PCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSFLTQVHVDWLNQKEYKCKVSNKGLPAPIE
 KTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ
 20 PENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSVMSMHEALHNHYT
 QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 8)

轻链恒定区：

TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQE
 SVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
 25 (SEQ ID NO: 9)

本公开所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗 c-Met 抗体的重链与 Ab-10 的抗体重链氨基酸序列具有 95% 的序列同源性，所述抗 c-Met 抗体的轻链氨基酸序

列与 Ab-10 的抗体轻链具有 95% 的序列同源性, 所述 Ab-10 抗体重链序列如 SEQ ID NO: 10 所示, Ab-10 抗体轻链序列如 SEQ ID NO: 11 所示。

本公开中所述的“Ab-10”为 WO2016/165580A1 所公开的 c-Met 抗体 Ab-10，
Ab-10 人源化抗体：

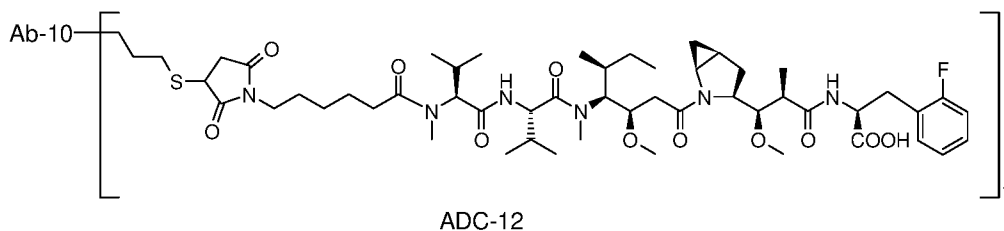
5 重链:

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLSNYGVHWVRQAPGKGLEWLAVI
WSGGSTNYAAAFVSRLTISKDNSKNTVYLQMNSLRAEDTAVYYCARNHDNP
YNYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDH
KPSNTKVDKTVERKCCVECPPCAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQD
WLNKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSL
TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)

15 轻链:

DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRADKSVSTSTYNYLHWYQQKPGQPPKLLIYL
 ASNLASGVLPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQHSDLPPTFGQGTKL
 EIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG
 NSQESVTEQDSKDSITYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN
 RGEC (SEQ ID NO: 11)

本公开中抗 c-Met 抗体药物偶联物为 ADC-12，具有如下所示的结构：



其中 y 的范围为 1-8, 包括 1、2、3、4、5、6、7 和 8, 优选 2-5, 所述 Ab-10 为 c-Met 抗体。

25 所述抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗体包含与氨基酸序列 SEQ ID NO: 10 具有至少 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或 99% 序列一致性的重链序列, 和氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 或 99% 序列一致性的轻链序列。

30 本公开中所述抗 c-Met 激酶抑制剂选自 Merestinib、Cabozantinib S-malate、Crizotinib、Sitravatinib、S-49076、Tepotinib、PLB-1001、BPI-9016M、MP-0250、

Savolitinib、Sym-015、AMC-303、OMO-1、Capmatinib、TAS-115、HH-SCC-244、Ningetinib、CM-118、HQP-8361、TQ-B3139、BMS-817378、HS-10241、Altiratinib、ASLAN-002 和 AL-2846，优选 Crizotinib。

本公开中所述抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药剂量选自 0.05-10mg/kg，优选

- 5 0.1-5mg/kg、0.2-5mg/kg、0.3-3.0mg/kg 和 0.6-2.0mg/kg；包括但不限于 0.05mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1.0 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.0 mg/kg、2.1 mg/kg、2.2 mg/kg、2.3 mg/kg、2.4 mg/kg、2.5 mg/kg、2.6 mg/kg、2.7 mg/kg、2.8 mg/kg、
- 10 2.9 mg/kg、3.0 mg/kg、3.1 mg/kg、3.2 mg/kg、3.3 mg/kg、3.4 mg/kg、3.5 mg/kg、3.6 mg/kg、3.7 mg/kg、3.8 mg/kg、3.9 mg/kg、4.0 mg/kg、4.1 mg/kg、4.2 mg/kg、4.3 mg/kg、4.4 mg/kg、4.5 mg/kg、4.6 mg/kg、4.7 mg/kg、4.8 mg/kg、4.9 mg/kg、5.0 mg/kg、5.1 mg/kg、5.2 mg/kg、5.3 mg/kg、5.4 mg/kg、5.5 mg/kg、5.6 mg/kg、5.7 mg/kg、5.8 mg/kg、5.9 mg/kg、6.0 mg/kg、6.1 mg/kg、6.2 mg/kg、6.3 mg/kg、
- 15 6.4 mg/kg、6.5 mg/kg、6.6 mg/kg、6.7 mg/kg、6.8 mg/kg、6.9 mg/kg、7.0 mg/kg、7.1 mg/kg、7.2 mg/kg、7.3 mg/kg、7.4 mg/kg、7.5 mg/kg、7.6 mg/kg、7.7 mg/kg、7.8 mg/kg、7.9 mg/kg、8.0 mg/kg、8.1 mg/kg、8.2 mg/kg、8.3 mg/kg、8.4 mg/kg、8.5 mg/kg、8.6 mg/kg、8.7 mg/kg、8.8 mg/kg、8.9 mg/kg、9.0 mg/kg、9.1 mg/kg、9.2 mg/kg、9.3 mg/kg、9.4 mg/kg、9.5 mg/kg、9.6 mg/kg、9.7 mg/kg、9.8 mg/kg、
- 20 9.9 mg/kg 和 10.0mg/kg，优选 0.05mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg、1.0 mg/kg、1.6 mg/kg、1.9 mg/kg、2.7 mg/kg 和 3.0 mg/kg；或者所述抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药剂量选自 1-1000mg，优选 3mg-500mg，优选 6mg-200mg，包括但不限于 3mg、6mg、12mg、18mg、20mg、36mg、40mg、60mg、80mg、100mg、120mg、
- 25 140mg、160mg、180mg、200mg、220mg、240mg、260mg、280mg、300mg、320mg、340mg、360mg、380mg、400mg、420mg、440mg、460mg、480mg、500mg、520mg、540mg、560mg、580mg、600mg、620mg、640mg、660mg、680mg、700mg、720mg、740mg、760mg、780mg、800mg、820mg、840mg、860mg、880mg、900mg、920mg、940mg、960mg、980mg、1000mg，优选 3mg、6mg、12mg、18mg、20mg 和 36mg；

给药频次选自每周一次，每两周一次，每三周一次，每四周一次，优选每两周一次或每三周一次。

在一些实施方案中，本公开中所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药方案为：给药剂量选自 0.05mg/kg- 3.3mg/kg，给药频次选自每两周一次或每三周一次。

- 5 在另一些实施方案中，本公开中所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药方案为：给药剂量选自 0.05mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg 和 1.0 mg/kg，给药频次选自每两周一次或每三周一次。

- 10 在一些实施方案中，本公开中所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药方案为：给药剂量选自 0.05mg/kg、0.1 mg/kg、0.2 mg/kg、0.3 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.6 mg/kg、0.7 mg/kg、0.8 mg/kg、0.9 mg/kg 和 1.0 mg/kg，给药频次选自每三周一次。

- 15 在一些实施方案中，本公开中所述的抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药方案为：给药剂量选自 1.6mg/kg 或 1.9 mg/kg，给药频次选自每两周一次；或者给药剂量选自 2.7 mg/kg 或 3.0 mg/kg，给药频次选自每三周一次。

本公开提供一种治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的方法，给与患者治疗有效量的 c-Met 抗体药物偶联物。

- 20 本公开提供的治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的方法，所述的 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病选自胃癌、食道癌、肾癌包括乳突状肾细胞癌、肺癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤，骨髓瘤、脑癌、胰腺癌，结直肠癌、胃肠癌、肠癌、生殖器癌症、泌尿器癌症、黑色素瘤、前列腺癌，优选非小细胞肺癌。

本公开提供一种治疗非小细胞肺癌的方法，静脉给予 Crizotinib 耐药患者治疗有效量的 c-Met 抗体药物偶联物。

- 25 本公开提供一种治疗非小细胞肺癌的方法，每两周一次或者每三周一次静脉给予 Crizotinib 耐药患者 1-1000mg 的 c-Met 抗体药物偶联物。

可以将本公开中所述的 c-Met 抗体药物偶联物构成在组合物中，例如，含有 c-Met 抗体药物偶联物和药学上可接受的载体的药物组合物。

- 30 本文中使用的“药学上可接受的载体”包括生理学上相容的任意的和所有的溶剂、分散介质、包衣剂、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。在一

个实施方案中，用于含有抗体的组合物的载体适合静脉、肌肉、皮下、胃肠外、腹腔、脊柱或表皮施用（例如，通过注射或输注），本披露的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的盐、抗氧化剂、水性和非水性载体，和/或佐剂，诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。

- 5 本公开提供的用途中，所述 c-Met 抗体药物偶联物组合物包含 c-Met 抗体药物偶联物，及其他赋形剂，所述赋形剂选自缓冲剂、糖、表面活性剂，所述缓冲剂优选为琥珀酸盐或柠檬酸盐缓冲剂，更优选琥珀酸盐缓冲剂；所述糖包括单糖，二糖，三糖，多糖，糖醇，还原性糖，非还原性糖等，优选海藻糖或蔗糖所述表面活性剂选自聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 80、聚羟亚烃、Triton、十二烷基磺酸钠、月桂基磺酸钠、辛基糖甙钠、月桂基-、肉豆蔻基-、亚油基-、硬脂基-磺基甜菜碱、月桂基-、肉豆蔻基-、亚油基-、硬脂基-肌氨酸、亚油基-、肉豆蔻基-、鲸蜡基-甜菜碱、月桂酰胺基丙基-、柯卡酰胺基丙基-、亚油酰胺基丙基-、肉豆蔻酰胺基丙基-、棕榈酰胺基丙基-、异硬脂酰胺基丙基-甜菜碱、肉豆蔻酰胺基丙基-、棕榈酰胺基丙基-、异硬脂酰胺基丙基-二甲基胺、甲基可可酰基钠、甲基油基牛磺酸钠、聚乙二醇、聚丙二醇、乙烯与丙烯二醇的共聚物等，优选的表面活性剂是聚山梨醇酯 80 或聚山梨醇酯 20。
- 10
- 15

- 本公开中所述 c-Met 抗体药物偶联物的给药途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施用途，例如通过注射或输注。所述“胃肠外施用”是指，通过注射进行的除了肠内和局部施用以外的施用模式，且包括但不限于，
- 20 静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。在某些实施方案中，所述所述 c-Met 抗体药物偶联物通过非胃肠外途径施用，在某些实施方案中，口服施用。其它非胃肠外途径包括局部、表皮或粘膜施用途，例如，鼻内地、阴道地、直肠地、
- 25 舌下地或局部地。

发明详述

一、术语

- 为了更容易理解本公开，以下具体定义了某些技术和科学术语。除显而易见在本文件中的它处另有明确定义，否则本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。
- 30

本公开所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J.biol.chem,243,p3558(1968) 中所述。

术语“c-Met”或“c-Met 多肽”或“c-Met 受体”是指结合细胞生长因子(HGF) 的受体酪氨酸激酶。本公开中如非特指，比如鼠 c-Met(m-c-Met)或猴
5 c-Met(cyno-c-Met)，均指人的 c-Met(h-c-Met)。本公开中所用的人、鼠、食蟹猴 c-Met 均通过 GenBank 提供的核苷酸序列或多肽序列进行编码，例如 GenBank 登录号 NM_000245 中提供的核苷酸序列编码的人多肽，或由 GenBank 登录号 NP_000236 中提供的多肽序列编码的人蛋白质或其细胞外结构域。原始的单链前
10 受体酪氨酸激酶 c-Met 参与细胞过程包括，例如伴随胚胎发生的组织再生的迁移、侵入和形态发生的过程。

本公开所述的抗体指免疫球蛋白，是由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。免疫球蛋白重链恒定区的氨基酸组成和排列顺序不同，故其抗原性也不同。据此，可将免疫球蛋白分为五类，或称为免疫
15 球蛋白的同种型，即 IgM，IgD，IgG，IgA 和 IgE，其相应的重链分别为 μ 链， δ 链， γ 链， α 链， ϵ 链。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别，又可分为不同的亚类，如 IgG 可分为 IgG1，IgG2，IgG3，IgG4。轻链通过恒定区的不同分为 κ 链或 λ 链。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有 κ 链或 λ 链。

20 抗体重链和轻链靠近 N 端的约 110 个氨基酸的序列变化很大，为可变区(V 区)；靠近 C 端的其余氨基酸序列相对稳定，为恒定区(C 区)。可变区包括 3 个高变区(HVR)和 4 个序列相对保守的骨架区(FR)。3 个高变区决定抗体的特异性，又称为互补性决定区(CDR)。每条轻链可变区(LCVR)和重链可变区(HCVR)由 3 个 CDR 区 4 个 FR 区组成，从氨基端到羧基端依次排列的顺序为：FR1，CDR1，
25 FR2，CDR2，FR3，CDR3，FR4。轻链的 3 个 CDR 区指 LCDR1，LCDR2，和 LCDR3；重链的 3 个 CDR 区指 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3。发明所述的抗体或抗原结合片段的 LCVR 区和 HCVR 区的 CDR 氨基酸残基在数量和位置符合已知的 Kabat 编号规则。

术语“鼠源抗体”在本公开中为根据本领域知识和技能用小鼠制备的抗人
30 c-Met 的单克隆抗体。制备时用 c-Met 抗原注射试验对象，然后分离表达具有所

需序列或功能特性的抗体的杂交瘤。在本公开一个优选的实施方案中，所述的鼠源 c-Met 抗体或其抗原结合片段，可进一步包含鼠源 κ 、 λ 链或其变体的轻链恒定区，或进一步包含鼠源 IgG1, IgG2, IgG3 或 IgG4 或其变体的重链恒定区。

术语“嵌合抗体(chimeric antibody)”，是将鼠源性抗体的可变区与人抗体的恒定区融合而成的抗体，可以减轻鼠源性抗体诱发的免疫应答反应。建立嵌合抗体，要先建立分泌鼠源性特异性单抗的杂交瘤，然后从小鼠杂交瘤细胞中克隆可变区基因，再克隆到人抗体的恒定区基因，进行重组表达。

术语“人源化抗体(humanized antibody)”，也称为 CDR 移植抗体 (CDR-grafted antibody) 人源化，是指将小鼠的 CDR 序列移植到人的抗体可变区框架，即不同类型的人种系抗体构架序列中产生的抗体。可以克服嵌合抗体由于携带大量小鼠蛋白成分，从而诱导的强烈的抗体可变抗体反应。此类构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共 DNA 数据库或公开的参考文献获得。如人重链和轻链可变区基因的种系 DNA 序列可以在“VBase”人种系序列数据库(在因特网 www.mrccpe.com.ac.uk/vbase 可获得)，以及在 Kabat, E.A. 等人，1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版中找到。在本公开一个的实施方案中，所述的 c-Met 人源化抗体小鼠的 CDR 序列选自 SEQ ID NO: 6, 7, 8, 9, 10, 11 (please check the #s, in case just copy from sost draft)。人的抗体可变区框架经过设计选择，其中所述抗体轻链可变区上的轻链 FR 区序列，选自人种系轻链序列，优选人种系轻链 IGKV085 或 IGKV 4-1*01，包含人种系轻链 IGKV085 和 IGKV 4-1*01 的 FR1, FR2, FR3 区和 FR4 区；其中所述抗体重链可变区上的重链 FR 区序列，来源于人种系重链序列，优选人种系重链 IGHV 3-33*01；包含人种系重链 IGHV 3-33*01 的 FR1, FR2, FR3 区和 FR4 区。为避免免疫原性下降的同时，引起的活性下降，可对所述的人抗体可变区可进行最少反向突变，以保持活性。

在 CDR 编码序列移植到所选人框架编码序列上之后，然后表达编码人源化可变重链和可变轻链序列的所得 DNA 序列，以产生结合 c-Met 的人源化抗体。可将人源化 HCVR 和 LCVR 表达为整个抗硬骨素抗体分子的部分，即表达为与人恒定域序列的融合蛋白。然而，HCVR 和 LCVR 序列也可在不存在恒定序列的情况下进行表达，以产生人源化抗 c-Met scFv。

进一步描述参与人源化可使用小鼠抗体的方法的文献包括，例如 Queen 等，

Proc., Natl.Acad.Sci.USA, 88, 2869, 1991 和 Winter 及其同事的方法[Jones 等, *Nature*, 321, 522(1986), Riechmann, 等, *Nature*, 332, 323-327(1988), Verhoeyen, 等, *Science*, 239, 1534(1988)]。

本公开中所述的“抗原结合片段”，指具有抗原结合活性的 Fab 片段，Fab’
5 片段，F(ab’)₂ 片段，以及与人 c-Met 结合的 Fv 片段 scFv 片段。Fv 片段含有抗
体重链可变区和轻链可变区，但没有恒定区，并具有全部抗原结合位点的最小抗
体片段。一般地，Fv 抗体还包含在 VH 和 VL 结构域之间的多肽接头，且能够形
成抗原结合所需的结构。也可以用不同的连接物将两个抗体可变区连接成一条多
肽链，称为单链抗体(single chain antibody)或单链 Fv(scFv)。scFv 还可以和其它
10 抗体，例如抗 EGFR 抗体构建双特异抗体 (bispecific antibody) 本公开的术语“与
c-Met 结合”，指能与人 c-Met 相互作用。本公开的术语“抗原结合位点”指抗
原上不连续的，由本公开抗体或抗原结合片段识别的三维空间位点。本公开中所
述的“ADCC”，即 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，抗体依赖的细
胞介导的细胞毒作用，是指表达 Fc 受体的细胞通过识别抗体的 Fc 段直接杀伤被
15 抗体包被的靶细胞。可通过对 IgG 上 Fc 段的修饰，降低或消除抗体的 ADCC 效
应功能。所述的修饰指在抗体的重链恒定区进行突变，如选自 IgG1 的 N297A，
L234A，L235A； IgG2/4chimera，IgG4 的 F235E,或 L234A/E235A 突变。

“给予”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或
生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、
20 细胞、组织、器官或生物流体的接触。“给予”和“处理”可以指例如治疗、药
物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触，以
及试剂与流体的接触，其中所述流体与细胞接触。

“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂，诸如包含本公开的任一种结合化
合物的组合物，所述患者具有一种或多种疾病症状，而己知所述治疗剂对这些症
25 状具有治疗作用。通常，在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状
的量给予治疗剂，无论是通过诱导这类症状退化还是抑制这类症状发展到任何临
床右测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量(也称作“治疗有效
量”)可根据多种因素变化，例如患者的疾病状态、年龄和体重，以及药物在患
者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状

的严重性或进展状况的任何临床检测方法，可评价疾病症状是否已被减轻。尽本公开的实施方案(例如治疗方法或制品)在缓解每个患都有的目标疾病症状方面可能无效，但是根据本领域已知的任何统计学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验(H 检验)、
5 Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定，其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

“有效量或有效剂量”包含足以改善或预防医学病症的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化：如待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径
10 和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

人与动物对同一药物的耐受性相差较大，一般来说，动物的耐受性要比人大。一般可按下列比例换算：人用药量为 1，小白鼠、大白鼠为 25-50，兔、豚鼠为 15-20，狗、猫为 5-10。此外，可以采用人与动物表面积算法来换算，1) 人体
15 表面积算法，一般认为如许文氏公式（中国生理学杂志，12,327,1937）、Mech-Rubner 氏公式。上述方法可适用于本公开中人与不同种类动物之间药物剂量的换算。

“同源性”是指两个多核苷酸序列之间或两个多肽之间的序列相似性。当两个比较序列中的位置均被相同碱基或氨基酸单体亚基占据时，例如如果两个
20 DNA 分子的每一个位置都被腺嘌呤占据时，那么所述分子在该位置是同源的。两个序列之间的同源百分率是两个序列共有的匹配或同源位置数除以比较的位置数 $\times 100$ 的函数。例如，在序列最佳比对时，如果两个序列中的 10 个位置有 6 个匹配或同源，那么两个序列为 60%同源。一般而言，当比对两个序列而得到最大的同源性百分率时进行比较。

25 偶联物是与如上所述的治疗剂偶联的抗体组分或其他靶向部分。本文所用的术语“偶联物”和“免疫偶联物”可交换地使用。

附图说明

图 1： HuPrime® 肺癌异种移植模型 LU1902 荷瘤鼠在药物 A 和 Crizotinib
30 单药治疗中的体重变化曲线；

图 2: HuPrime® 肺癌异种移植模型 LU1902 荷瘤鼠在药物 A 和 Crizotinib 单药治疗中的肿瘤体积变化曲线。

具体实施方式

5 以下结合实施例用于进一步描述本公开,但这些实施例并非限制着本公开的范围。

实施例 1、在皮下 HuPrime®肺癌异体移植模型 LU1902 在 Balb/c 裸小鼠体内的药效学研究。

1、实验设计

10 采用维持中的种子肿瘤 LU1902,接种于 6-7 周龄雌性 Balb/C nude 裸小鼠右侧肩胛骨。接种 9 天后选取 36 只状态良好、平均肿瘤大小为 132mm^3 的小鼠,随机分为 6 组,每组 6 只。6 个剂量组分别为:溶剂对照组(IgG1)、药物 A 1 mg/kg 组、药物 A 3 mg/kg 组、药物 A 10 mg/kg 组、裸抗 10mg/kg 组、Crizotinib 30mg/kg 组。药物 A 每周尾静脉给药两次, Crizotinib 每天灌胃给药一次。实验全部给药
15 周期为 11 天,注射用药物 A 共给药三次, Crizotinib 共给药十一次。第 1, 5 和 6 组分别在分组后第 13 天和 15 天结束实验,测试药物 A 及裸抗组给药组后续观察 4 周,于分组给药后 42 天结束实验。

表 3.

组号	动物数	给药组	给药剂量 (mg /kg)	给药 途径	给药体积 (mL /kg)	给药频率
1	6	Control (IgG1)	10	i.v.	10	D0, D4, D7
2	6	药物 A	1	i.v.	10	D0, D4, D7
3	6	药物 A	3	i.v.	10	D0, D4, D7
4	6	药物 A	10	i.v.	10	D0, D4,D7
5	6	Ab-10 裸抗	10	i.v.	10	D0, D4, D7
6	6	Crizotinib	30	p.o.	10	QD*11

备注: 药物 A: c-Met 抗体药物偶联物; i.v. 静脉注射; p.o. 口服给药。

20 2、实验材料

实验动物：雌性 BALB/C 裸小鼠；供应商为上海灵畅生物科技有限公司；年龄：8-9 周（给药起始）；实验动物数量：36 只小鼠加上 60 只富余。

模型信息：非小细胞肺癌模型 HuPrime®LU1901 源自于一名 65 岁女性病人，该患者的病理诊断为大细胞未分化癌，基因学诊断为 c-Met 扩增(HGF 非依赖)。

- 5 肺癌 HuPrime®LU1902 系 LU1901 经过 Crizotinib (30 mg/kg, 每天一次)长期治疗后所产生的 Crizotinib 耐药的非小细胞肺癌异体移植模型。

受试药和对照药

受试药：c-Met 抗体药物偶联物（药物 A）

制备方法：参考 WO2016/165580A 实施例 24。

- 10 对照品：Ab-10 裸抗，重链氨基酸序列如 SEQ ID NO: 10 所示，轻链序列如 SEQ ID NO: 11 所示。

对照药：Crizotinib，提供者：Selleck。

上述药物 A、对照品裸抗 Ab-10 包装和保存条件为-20℃。

3、实验方法

15

表 4. 受试药和对照药的配置方法

受试药	剂量 (mg/mL)	配置方法	浓度 (mg/mL)	配制频率 及保存条件
空白 (IgG1)	10	按照实际浓度用 PBS 稀释至所需浓度	1	现配现用； 4℃
Crizotinib	50	0.5%甲基纤维素+0.5% Tween80 (Crizotinib 溶媒)：取 0.5g 的 MC， 加入 99.5ml 无菌的纯水，涡旋振荡至 澄清溶液，再加入 0.5ml Tween80，混 合均匀待用；称取 30 mg Crizotinib， 加入 10ml 上述溶媒中涡旋振荡超声 至悬浊溶液待用	3	一周两次； 4℃
药物 A	/	将 2.0 ml 注射用水缓慢注入药物 A 的 粉末(40mg)中涡旋振荡至得到 20 mg/ml 澄清溶液	20	-80℃
	10	取 0.14 ml 的 20 mg/ml 药物 A 溶液加 入小瓶中，用 2.66 ml 0.5% 葡萄糖溶 液稀释至 1 mg/ml	1	现配
	3	取 0.6 ml 的 1 mg/ml 药物 A 溶液加 入小瓶中，用 1.4 ml 0.5% 葡萄糖溶液稀 释至 0.3 mg/ml	0.3	现配

	1	取 0.2 ml 的 1 mg/ml 药物 A 注射液加入小瓶中, 用 1.8 ml 0.5% 葡萄糖溶液稀释至 0.1 mg/ml	0.1	现配
裸抗 Ab-10	10	取 0.1 ml 的 20.1 mg/ml 的裸抗 Ab-10 溶液加入小瓶中, 用 1.9 ml 的 0.5% 的葡萄糖溶液稀释至 1 mg/ml	1	现配

备注: 根据体重调整给药量(给药体积 = 10 μ L/g)

实验过程中每周两次用游标卡尺测量肿瘤直径。肿瘤体积的计算公式为: $TV = 0.5 a \times b^2$ 测量肿瘤, a 和 b 分别表示肿瘤的长径和短径。

化合物的抑瘤疗效用 TGI(%)或相对肿瘤增殖率 T/C(%)评价。

- 5 相对肿瘤增殖率 $T/C(\%) = T_{RTV} / C_{RTV}$ (T_{RTV} : 治疗组 RTV 的平均值; C_{RTV} : 阴性对照组 RTV 的平均值)。根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (relative tumor volume, RTV), 计算公式为 $RTV = V_t / V_0$, 其中 V_0 是分组给药时 (即 D_0) 测量所得肿瘤体积, V_t 为某一次测量时的肿瘤体积, T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

- 10 TGI (%), 反映肿瘤生长抑制率。 $TGI(\%) = [(1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积}))] * 100\%$ 。

实验中使用 Study Director (版本号 3.1.399.19, 供应商 Studylog System, Inc) 软件收集数据, 包括小鼠体重的称量, 原始数据由天平和游标卡尺测量后直接导入软件, 数据的任何变动都将被记录在此软件中。

4、实验结果

各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠的体重见下表 5。

表 5. 各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠的体重

治 疗 后 天 数	老鼠体重 (g)					
	第一组	第二组	第三组	第四组	第五组	第六组
	IgG1 10 mg/kg	药物 A 1 mg/kg	药物 A 3 mg/kg	药物 A 10 mg/kg	裸抗 Ab-10 10 mg/kg	Crizotinib 30 mg/kg
0	21.0 $\pm$ 0.5	21.2 $\pm$ 0.3	21.7 $\pm$ 0.4	21.1 $\pm$ 0.3	21.2 $\pm$ 0.2	20.5 $\pm$ 0.6
4	21.7 $\pm$ 0.3	21.7 $\pm$ 0.2	21.5 $\pm$ 0.4	21.0 $\pm$ 0.4	21.6 $\pm$ 0.2	20.7 $\pm$ 0.5
6	22.0 $\pm$ 0.2	21.3 $\pm$ 0.2	21.3 $\pm$ 0.4	21.0 $\pm$ 0.3	21.9 $\pm$ 0.2	20.7 $\pm$ 0.5
8	23.3 $\pm$ 0.3	22.2 $\pm$ 0.3	22.2 $\pm$ 0.4	21.6 $\pm$ 0.3	23.0 $\pm$ 0.3	21.3 $\pm$ 0.5
11	23.6 $\pm$ 0.2	22.2 $\pm$ 0.3	22.5 $\pm$ 0.3	21.9 $\pm$ 0.3	23.8 $\pm$ 0.3	22.3 $\pm$ 0.5
13	24.5 $\pm$ 0.3	23.1 $\pm$ 0.3	22.9 $\pm$ 0.4	22.3 $\pm$ 0.4	24.8 $\pm$ 0.3	22.7 $\pm$ 0.6

15	23.2±0.2	22.9±0.3	22.7±0.3	25.8±0.4	23.8±0.7
18	22.9±0.3	22.9±0.4	22.5±0.4		
20	23.3±0.2	23.3±0.5	23.1±0.3		
22	23.4±0.3	23.2±0.4	22.7±0.3		
25	22.1±0.2	22.7±0.5	22.1±0.2		
27	23.1±0.3	23.5±0.5	23.0±0.3		
29	23.2±0.2	23.6±0.5	23.4±0.2		
32	23.5±0.2	24.0±0.5	23.6±0.2		
34	23.8±0.3	24.4±0.7	23.8±0.3		
36	23.7±0.3	24.0±0.5	24.0±0.4		
39	24.0±0.4	24.2±0.5	24.0±0.4		
42	23.9±0.8	24.6±0.4	24.5±0.3		

注释：数据以“平均值±标准误差”表示

各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠的体重变化曲线及体重改变百分比曲线分别见图 1 和图 2。

各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠在不同时间点的肿瘤体积见表 6。

5

表 6. 各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠的肿瘤体积

治 疗 后 天 数	肿瘤体积 (mm ³)					
	第一组	第二组	第三组	第四组	第五组	第六组
	IgG1	药物 A	药物 A	药物 A	裸抗 Ab-10	Crizotinib
	10 mg/kg	1 mg/kg	3 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	30 mg/kg
0	131.75±12.2	132.33±12.9	132.38±13.3	131.98±13.4	132.45±13.1	132.00±12.5
	0	2	2	5	0	1
4	752.76±118.	194.57±58.8	114.98±18.2	93.31±15.16	460.67±79.7	415.31±69.5
	06	7	2		1	3
6	1066.27±16	179.20±68.5	83.65±22.05	51.29±7.62	665.34±100.	566.36±75.6
	8.36	0			53	6
8	1362.45±18	122.42±81.0	42.91±26.62	4.05±4.05	873.39±125.	779.33±117.
	8.48	0			68	69
11	2056.02±22	66.43±62.72	15.70±11.70	4.46±4.46	1464.69±19	1339.71±11
	5.38				0.22	7.68
13	3383.07±27	39.88±36.60	8.08±8.08	4.42±4.42	2388.69±31	2261.18±14
	1.76				1.43	4.33
15		30.46±30.46	0.00±0.00	0.00±0.00	4143.00±50	3852.30±21
					9.67	6.03
18		17.25±17.25	0.00±0.00	0.00±0.00		
20		13.59±13.59	0.00±0.00	0.00±0.00		
22		2.87±2.87	0.00±0.00	0.00±0.00		
25		0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00		
27		0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00		
29		0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00		

32	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
34	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
36	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
39	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00
42	0.00±0.00	0.00±0.00	0.00±0.00

注释：数据以“平均值±标准误差”表示

各治疗组荷瘤鼠的肿瘤生长抑制情况见表 7。

表 7. 药物 A 和 Crizotinib 在 HuPrime® 肺癌异种移植模型 LU1902 中的抑瘤效果

组号	治疗	第 0 天肿瘤 体积(mm ³) ^a	第 13 天肿瘤体 积(mm ³) ^a	T/C (RTV)	TGI	P
				%	(%)	Value ^b
1	IgG1, 10 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	131.75±12. 20	3383.07±271.76	-	-	-
2	药物 A, 1 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	132.33±12. 92	39.88±36.60	0.87	99.13	0.001
3	药物 A, 3 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	132.38±13. 32	8.08±8.08	0.17	99.83	0.001
4	药物 A, 10 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	131.98±13. 45	4.42±4.42	0.09	99.91	0.001
5	裸抗, 10 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	132.45±13. 10	2388.69±311.43	72.58	27.42	0.336
6	Crizotinib, 30 mg/kg, QD*11, p.o.	132.00±12. 51	2261.18±144.33	68.07	31.93	0.074

注释：a. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示；n=5；

5 b. p 值运用单因素方差分析(one way ANOVA)肿瘤体积所得，F 值有显著性差异 (p<0.05)，应用 Dunnett's T3 法进行分析；

c. 第 2, 3, 4 组与第 5 组运用 T test 检验分析，p=0.001 均具有显著性差异。

各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠的肿瘤体积变化曲线见图 2。

表 8. 各治疗组和溶剂处理组荷瘤鼠的瘤重数据及统计分析

组号	治疗	第 13, 15, 42 天肿瘤 重量 (g) ^a	P 值 ^b
1	IgG1, 10 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	3.8376±0.36 (D13)	-
2	药物 A, 1 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	0.0000±0.00 (D42)	0.001

3	药物 A, 3 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	0.0000±0.00 (D42)	0.001
4	药物 A, 10 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	0.0000±0.00 (D42)	0.001
5	裸抗, 10 mg/kg, Day0, 4, 7, i.v.	4.4557±0.49 (D15)	0.987
6	Crizotinib, 30 mg/kg, QD*11, p.o.	4.8730±0.38 (D15)	0.576

注释: a. 数据以“平均值 ± 标准误差”表示;

b. p 值运用单因素方差分析(one way ANOVA)肿瘤重所得, F 值有显著性差异 (p<0.05), 应用 Dunnett's T3 法进行分析。

c. 第 2, 3, 4 组与第 5 组运用 T test 检验分析, p<0.001 均具有显著性差异。

5 5、讨论

在分组治疗后第 13 天, 第 1 组、第 2 组、第 3 组、第 4 组、第 5 组和第 6 组的荷瘤鼠体重改变百分比分别为 17.47%、9.07%、5.63 %、5.78%、16.90%和 11.03%。

在分组治疗后第 13 天, 对照组小鼠 (第 1 组) 的平均肿瘤体积达到 3383.07mm³。与溶媒对照组相比, 测试药药物 A 1 mg/kg 治疗组 (第 2 组), 药物 A 3 mg/kg 治疗组 (第 3 组), 药物 A 10 mg/kg 治疗组 (第 4 组) 的平均瘤体积均缩小并消退为 0mm³, TGI 分别达到 99.13%, 99.83%和 99.91%, 与对照组相比较, 测试药药物 A 1 mg/kg 治疗组 (第 2 组), 药物 A 3 mg/kg 治疗组 (第 3 组), 药物 A 10 mg/kg 治疗组 (第 4 组), 都具有统计学显著的抗皮下 HuPrime® 肺癌异体移植模型 LU1902 肿瘤生长的作用 (P<0.05)。而裸抗 10 mg/kg (第 5 组) 和 Crizotinib 30 mg/kg 治疗组 (第 6 组) 的平均肿瘤体积为 2388.69mm³ 和 2261.81mm³, TGI 分别为 27.42%和 31.93%, 与对照组相比, 均不有统计学显著的抗皮下 HuPrime® 肺癌异体移植模型 LU1902 肿瘤生长的作用 (P>0.05)。

在分组治疗后第 13 天, 对照组小鼠 (第 1 组) 的平均瘤重达到 3.8376g。与溶媒对照组相比, 测试药药物 A 1 mg/kg 治疗组 (第 2 组), 药物 A 3 mg/kg 治疗组 (第 3 组), 药物 A 10 mg/kg 治疗组 (第 4 组) 的平均瘤重都达到 0.0000g。与对照组相比较, 测试药药物 A 1 mg/kg 治疗组 (第 2 组), 药物 A 3 mg/kg 治疗组 (第 3 组), 药物 A 10 mg/kg 治疗组 (第 4 组), 都具有统计学显著的抗皮下 HuPrime® 肺癌异体移植模型 LU1902 肿瘤生长的作用 (P<0.05)。而裸抗 10

mg/kg（第 5 组）和 Crizotinib 30 mg/kg 治疗组（第 6 组，与对照组相比，均没有统计学显著的抗皮下 HuPrime®肺癌异体移植模型 LU1902 肿瘤生长的作用（ $P>0.05$ ）。

- 综上所述，注射用药物 A 分别在 1mg/kg，3mg/kg 和 10mg/kg 治疗时，均能
- 5 显著抑制肺皮下 HuPrime®肺癌异体移植模型 LU1902 的肿瘤生长。

权利要求书：

1. 一种抗 c-Met 抗体药物偶联物在制备治疗 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病的药物中的用途。

5

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于所述 c-Met 激酶抑制剂耐药的疾病选自胃癌、食道癌、肾癌、肺癌、神经胶质瘤、头颈癌、上皮癌、皮肤癌、白血病、淋巴瘤，骨髓瘤、脑癌、胰腺癌，结直肠癌、胃肠癌、肠癌、生殖器癌症、泌尿器癌症、黑色素瘤、前列腺癌，优选非小细胞肺癌。

10

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其特征在于所述非小细胞肺癌选自鳞状细胞癌和非鳞状细胞癌。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的用途，其特征在于所述抗 c-Met 抗体药物偶联物选自 ABBV-399。

5. 根据权利要求 1-3 任一项所述的用途，其特征在于所述抗 c-Met 抗体药物偶联物中的抗 c-Met 抗体或其抗原结合片段，包含如下所示的 CDR：

抗体重链可变区 HCDR 区序列：SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3；
和抗体轻链可变区 LCDR 区序列：SEQ ID NO: 4 或 SEQ ID NO: 7，SEQ ID NO: 5 和 SEQ ID NO: 6。

6. 根据权利要求 5 所述的用途，其特征在于所述抗 c-Met 抗体选自鼠源抗体、嵌合抗体或人源化抗体。

25

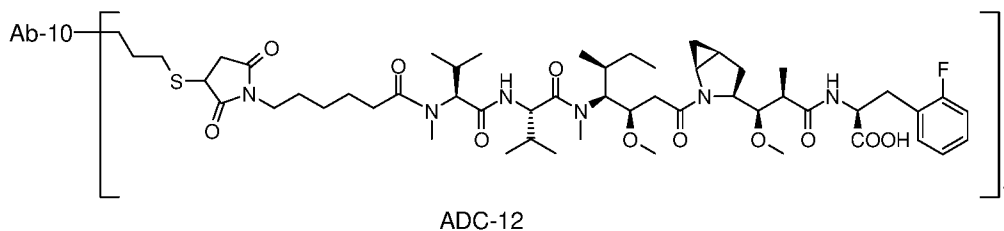
7. 根据权利要求 6 所述的用途，其特征在于所述人源化抗体的重链恒定区包含源自人源 IgG1 或其变体、人源 IgG2 或其变体、人源 IgG3 或其变体或人源 IgG4 或其变体的恒定区，优选包含人源 IgG1 或其变体或人源 IgG2 或其变体或人源 IgG4 或其变体的恒定区，更优选人源 IgG2 或其变体的恒定区；所述人源化抗体的轻链恒定区包含选自人源 κ 或 λ 链或其变体的恒定区。

30

8. 根据权利要求 5-7 任一项所述的用途, 其特征在于所述抗体包含: 重链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示或与其具有至少 85% 序列同源性和轻链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 9 所示或与其具有至少 85% 序列同源性, 优选重链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 8 所示和轻链恒定区氨基酸序列如 SEQ ID NO: 9 所示。

9. 根据权利要求 8 所述的用途, 其特征在于所述抗体的重链与 Ab-10 的抗体重链氨基酸序列具有 95% 的序列同源性, 所述抗体的轻链氨基酸序列与 Ab-10 的抗体轻链具有 95% 的序列同源性, 所述 Ab-10 抗体重链序列如 SEQ ID NO: 10 所示, Ab-10 抗体轻链序列如 SEQ ID NO: 11 所示。

10. 根据权利要求 5-9 任一项所述的用途, 其特征在于所述抗 c-Met 抗体药物偶联物为 ADC-12, 具有如下所示的结构:



其中 y 的范围为 1-8, 优选 2-5, 所述 Ab-10 为 c-Met 抗体。

11. 根据权利要求 1-10 任一项所述的用途, 其特征在于所述 c-Met 激酶抑制剂选自 Merestinib、Cabozantinib S-malate、Crizotinib、Sitravatinib、S-49076、Tepotinib、PLB-1001、BPI-9016M、MP-0250、Savolitinib、Sym-015、AMC-303、OMO-1、Capmatinib、TAS-115、HH-SCC-244、Ningetinib、CM-118、HQP-8361、TQ-B3139、BMS-817378、HS-10241、Altiratinib、ASLAN-002 和 AL-2846, 优选 Crizotinib。

12. 根据权利要求 5-11 任一项所述的用途, 其特征在于所述抗 c-Met 抗体药物偶联物的给药剂量选自 0.05-10mg/kg 或 1mg-1000mg; 给药频次选自每周一次、

每两周一次、每两周一次、每三周一次和每四周一次，优选每两周一次或每三周一次。

13. 一种药物组合物，其包含权利要求 1-12 任一项所述的抗 c-Met 抗体药物
- 5 偶联物以及一种或多种可药用赋形剂。

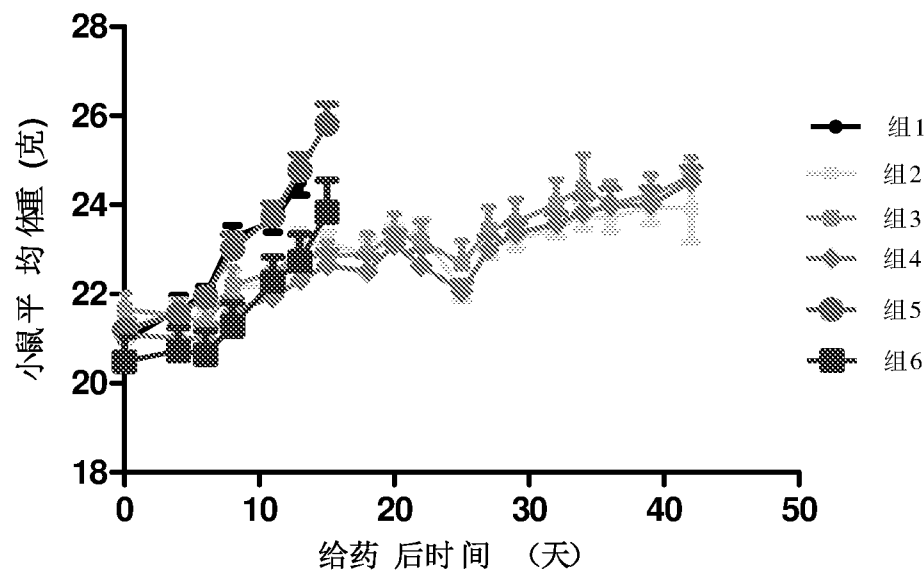


图 1

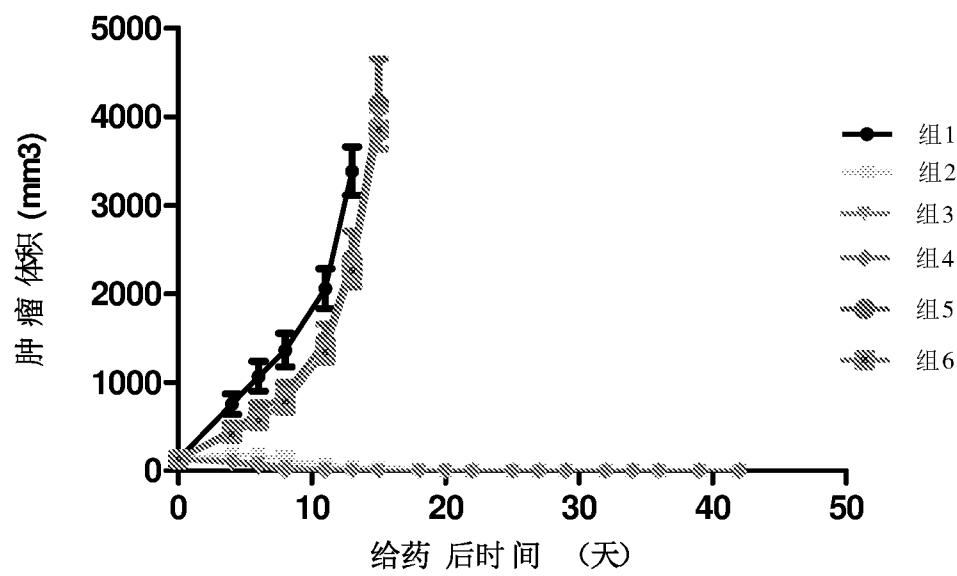


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/121943

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/537(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P; C07K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CPRSABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 百度搜索, BAIDU, WEB OF SCIENCE, PubMed, GenBank, 中国生物序列检索数据库, China Patents Biological Sequence Search System: 抗c-Met抗体, 偶联物, 耐药, 癌症, 肿瘤, 非小细胞肺癌, ABBV-399, c-Met, antibody, anti-c-Met antibody, conjugat+, resist+, Crizotinib, non-small cell lung cancer, NSCLC, 基于SEQ ID NOs: 1-11的序列检索, search based on SEQ ID NOs: 1-11

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2016165580 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO. et al.) 20 October 2016 (2016-10-20) see the claims, description, pp. 2-5 and 41-45	1-3, 5-13
PX	TONG, M. et al. "SHR-A1403, a novel c-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) antibody-drug conjugate, overcomes AZD9291 resistance in non-small cell lung cancer cells overexpressing c-Met" <i>CANCER SCIENCE</i> , Vol. 110, No. 11, 30 November 2019 (2019-11-30), pp. 3584-3594	1-3, 11-13
X	WANG, Jieyi et al. "ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence" <i>Clin Cancer Res.</i> , Vol. 23, No. 4, 29 September 2016 (2016-09-29), pp. 992-1000, and see pp. 993, 995, 997, and 999	1-4, 11, 12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 February 2020

Date of mailing of the international search report

06 March 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/121943

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/121943

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2016165580	A1	20 October 2016	CN	106687480	B	19 April 2019
				EP	3284751	A4	05 December 2018
				CN	106687480	A	17 May 2017
				JP	2018516539	A	28 June 2018
				EP	3284751	A1	21 February 2018
				CA	2982777	A1	20 October 2016
				US	2018110875	A1	26 April 2018
				MX	2017012965	A	06 June 2018
				TW	201638108	A	01 November 2016
				HK	1232895	A0	19 January 2018
				BR	112017021245	A2	26 June 2018
				AU	2016248357	A1	26 October 2017
				KR	20170138451	A	15 December 2017
				RU	2017135257	A	17 May 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/121943

A. 主题的分类 A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61K 31/537(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K; A61P; C07K 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNABS, CPRSABS, SIPOABS, DWPI, CNTXT, WOTXT, EPTXT, USTXT, CNKI, 百度学术搜索, WEB OF SCIENCE, PubMed, GenBank, 中国生物序列检索数据库: 抗c-Met抗体, 偶联物, 耐药, 癌症, 肿瘤, 非小细胞肺癌, ABBV-399, c-Met, antibody, anti-c-Met antibody, conjugat+, resist+, Crizotinib, non-small cell lung cancer, NSCLC, 基于SEQ ID N0s:1-11的序列检索														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2016165580 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2016年 10月 20日 (2016 - 10 - 20) 参见权利要求书, 说明书第2-5页, 41-45页</td> <td>1-3, 5-13</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>Tong M等. "SHR-A1403, a novel c-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) antibody-drug conjugate, overcomes AZD9291 resistance in non-small cell lung cancer cells overexpressing c-Met" CANCER SCIENCE, 第110卷, 第11期, 2019年 11月 30日 (2019 - 11 - 30), 第3584-3594页</td> <td>1-3, 11-13</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>Jieyi Wang等. "ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence" Clin Cancer Res., 第23卷, 第4期, 2016年 9月 29日 (2016 - 09 - 29), 第992-1000页 参见第993, 995, 997, 999页</td> <td>1-4, 11-12</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2016165580 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2016年 10月 20日 (2016 - 10 - 20) 参见权利要求书, 说明书第2-5页, 41-45页	1-3, 5-13	PX	Tong M等. "SHR-A1403, a novel c-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) antibody-drug conjugate, overcomes AZD9291 resistance in non-small cell lung cancer cells overexpressing c-Met" CANCER SCIENCE, 第110卷, 第11期, 2019年 11月 30日 (2019 - 11 - 30), 第3584-3594页	1-3, 11-13	X	Jieyi Wang等. "ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence" Clin Cancer Res., 第23卷, 第4期, 2016年 9月 29日 (2016 - 09 - 29), 第992-1000页 参见第993, 995, 997, 999页	1-4, 11-12
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	WO 2016165580 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO等) 2016年 10月 20日 (2016 - 10 - 20) 参见权利要求书, 说明书第2-5页, 41-45页	1-3, 5-13												
PX	Tong M等. "SHR-A1403, a novel c-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) antibody-drug conjugate, overcomes AZD9291 resistance in non-small cell lung cancer cells overexpressing c-Met" CANCER SCIENCE, 第110卷, 第11期, 2019年 11月 30日 (2019 - 11 - 30), 第3584-3594页	1-3, 11-13												
X	Jieyi Wang等. "ABBV-399, a c-Met Antibody-Drug Conjugate that Targets Both MET-Amplified and c-Met-Overexpressing Tumors, Irrespective of MET Pathway Dependence" Clin Cancer Res., 第23卷, 第4期, 2016年 9月 29日 (2016 - 09 - 29), 第992-1000页 参见第993, 995, 997, 999页	1-4, 11-12												
☐ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2020年 2月 21日		国际检索报告邮寄日期 2020年 3月 6日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 魏春宝 电话号码 62411028												

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列 (续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。

3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/121943

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2016165580	A1	2016年 10月 20日	CN	106687480	B	2019年 4月 19日
				EP	3284751	A4	2018年 12月 5日
				CN	106687480	A	2017年 5月 17日
				JP	2018516539	A	2018年 6月 28日
				EP	3284751	A1	2018年 2月 21日
				CA	2982777	A1	2016年 10月 20日
				US	2018110875	A1	2018年 4月 26日
				MX	2017012965	A	2018年 6月 6日
				TW	201638108	A	2016年 11月 1日
				HK	1232895	A0	2018年 1月 19日
				BR	112017021245	A2	2018年 6月 26日
				AU	2016248357	A1	2017年 10月 26日
				KR	20170138451	A	2017年 12月 15日
				RU	2017135257	A	2019年 5月 17日