



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113271942 A

(43) 申请公布日 2021.08.17

(21) 申请号 201980082698.7

(22) 申请日 2019.12.10

(30) 优先权数据

2018-231948 2018.12.11 JP

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.06.11

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/JP2019/048171 2019.12.10

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/122034 JA 2020.06.18

(71) 申请人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 扇谷祐辅 冈崎大祐 桥本悠里

铃木宏和

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 翟建伟 梅黎

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/502 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61K 45/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 47/68 (2006.01)

C12N 15/13 (2006.01)

权利要求书6页 说明书56页

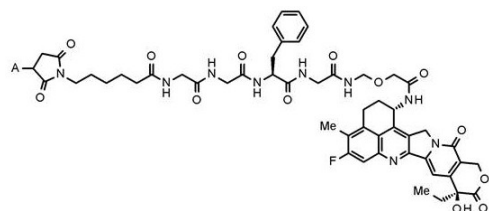
序列表22页 附图15页

(54) 发明名称

抗体-药物缀合物与PARP抑制剂的组合

(57) 摘要

药物组合物,其中组合施用抗体-药物缀合物和PARP抑制剂,在所述抗体-药物缀合物中,由下式(其中A代表与抗体的连接位置)代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合;和/或治疗方法,其中向受试者组合施用所述抗体-药物缀合物和PARP抑制剂。



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
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK
KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

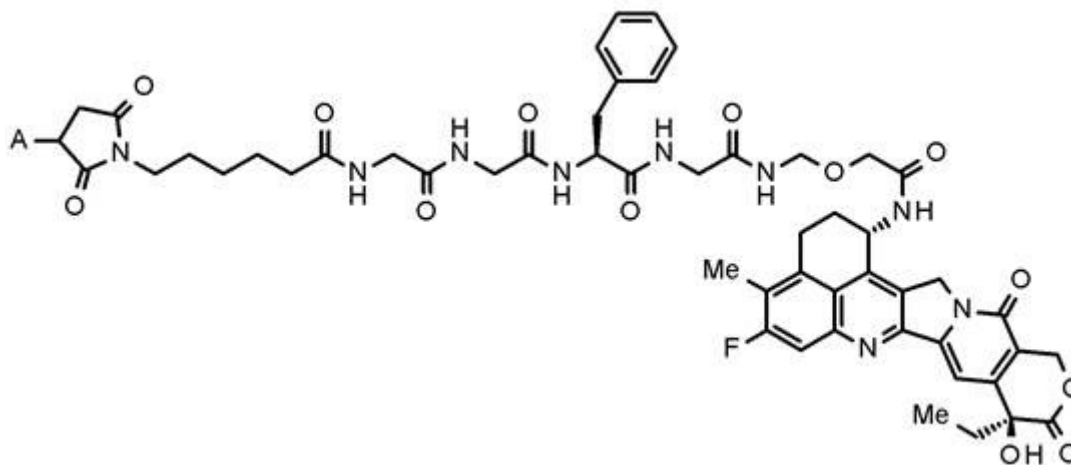
```

1. 药物组合物, 其中

组合施用抗体-药物缀合物和PARP抑制剂, 且

所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物, 其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合:

[式1]



其中A代表与抗体的连接位置。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 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抗体或抗CDH6抗体。

3. 根据权利要求2所述的药物组合物, 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所述的药物组合物, 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, 且所述轻链包含: 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所述的药物组合物, 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, 且所述轻链包含由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所述的药物组合物, 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代表的氨基酸序列组成, 且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

7. 根据权利要求3所述的药物组合物, 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, 且所述轻链由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中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

9. 根据权利要求2所述的药物组合物,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所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物,其中所述抗HER3抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

12. 根据权利要求9至11中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

13. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

14. 根据权利要求13所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

15. 根据权利要求14所述的药物组合物,其中所述抗TROP2抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

16. 根据权利要求13至15中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

17. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

18. 根据权利要求17所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

19. 根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述抗B7-H3抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

20. 根据权利要求17至19中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

21. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

22. 根据权利要求21所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

23. 根据权利要求22所述的药物组合物,其中所述抗GPR20抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

24. 根据权利要求21至23中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

25. 根据权利要求2所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

26. 根据权利要求25所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

27.根据权利要求26所述的药物组合物,其中所述抗CDH6抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

28.根据权利要求25至27中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

29.根据权利要求1至28中任一项所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

30.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

31.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

32.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

33.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

34.根据权利要求29所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

35.根据权利要求1至34中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

36.根据权利要求1至35中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

37.根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗乳腺癌。

38.根据权利要求37所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗HER2低表达乳腺癌。

39.根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗胃癌。

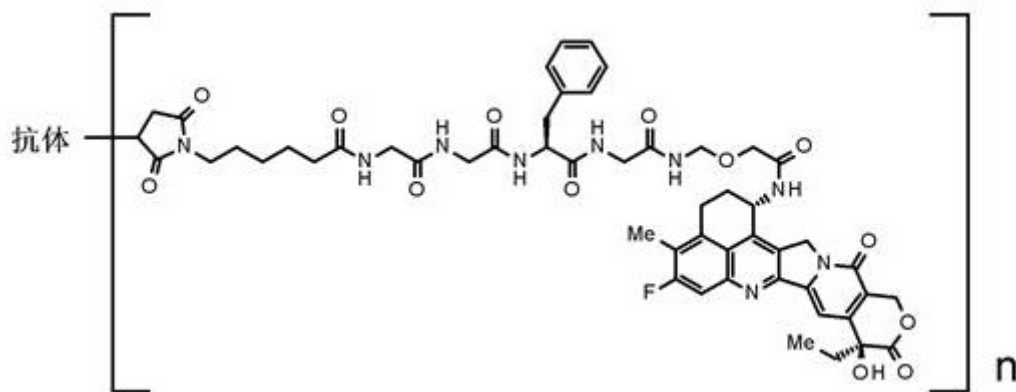
40.根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗卵巢癌。

41.根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗肺癌。

42.根据权利要求36所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗胰腺癌。

43.药物组合物,其中组合施用抗体-药物缀合物和PARP抑制剂,且所述抗体-药物缀合物是由下式代表的抗体-药物缀合物:

[式2]



其中药物-接头经由硫醚键与抗体缀合,且n指示每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数。

44. 根据权利要求43所述的药物组合物,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抗体或抗CDH6抗体。

45. 根据权利要求44所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

46. 根据权利要求45所述的药物组合物,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,且所述轻链包含: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。

47. 根据权利要求45所述的药物组合物,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,且所述轻链包含由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。

48. 根据权利要求45所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

49. 根据权利要求45所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

50. 根据权利要求45至49中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

51. 根据权利要求44所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

52. 根据权利要求51所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

53. 根据权利要求52所述的药物组合物, 其中所述抗HER3抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

54. 根据权利要求51至53中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

55. 根据权利要求44所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

56. 根据权利要求55所述的药物组合物, 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, 且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

57. 根据权利要求56所述的药物组合物, 其中所述抗TROP2抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

58. 根据权利要求55至57中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

59. 根据权利要求44所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

60. 根据权利要求59所述的药物组合物, 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, 且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

61. 根据权利要求60所述的药物组合物, 其中所述抗B7-H3抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

62. 根据权利要求59至61中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

63. 根据权利要求44所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

64. 根据权利要求63所述的药物组合物, 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, 且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

65. 根据权利要求64所述的药物组合物, 其中所述抗GPR20抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

66. 根据权利要求63至65中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

67. 根据权利要求44所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

68. 根据权利要求67所述的药物组合物, 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, 且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

69. 根据权利要求68所述的药物组合物, 其中所述抗CDH6抗体在所述重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

70. 根据权利要求67至69中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物中每

个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

71. 根据权利要求43至70中任一项所述的药物组合物, 其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

72. 根据权利要求71所述的药物组合物, 其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

73. 根据权利要求71所述的药物组合物, 其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

74. 根据权利要求71所述的药物组合物, 其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

75. 根据权利要求71所述的药物组合物, 其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

76. 根据权利要求71所述的药物组合物, 其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

77. 根据权利要求43至76中任一项所述的药物组合物, 其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中, 并且同时或不同时施用。

78. 根据权利要求43至77中任一项所述的药物组合物, 其中所述药物组合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

79. 根据权利要求78所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗乳腺癌。

80. 根据权利要求79所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗HER2低表达乳腺癌。

81. 根据权利要求78所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗胃癌。

82. 根据权利要求78所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗卵巢癌。

83. 根据权利要求78所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗肺癌。

84. 根据权利要求78所述的药物组合物, 其中所述药物组合物用于治疗胰腺癌。

抗体-药物缀合物与PARP抑制剂的组合

技术领域

[0001] 本发明涉及药物组合物,其中组合施用特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂;和/或治疗方法,其中向受试者组合施用特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂。

背景技术

[0002] 单链断裂和双链断裂被称为DNA损伤的类型,其各自都具有修复机制。如果DNA损伤的类型是单链断裂,则其将通过主要经由作用于其上的PARP (聚[腺苷5'-二磷酸(ADP)-核糖]聚合酶)的碱基切除修复来进行修复。如果DNA损伤的类型是双链断裂,则其将通过主要经由作用于其上的BRCA、ATM、RAD51等的同源重组修复来进行修复(非专利参考文献1)。

[0003] PARP抑制剂是具有抑制PARP(特别是PARP-1和PARP-2)的功能且因此防止单链断裂修复的药物。已知一些癌症(包括乳腺癌和卵巢癌)在双链断裂修复中具有异常,并且已经揭示,由于针对这些癌症的合成致死性,PARP抑制剂具有抗肿瘤作用(非专利参考文献2至5)。

[0004] 已知的PARP抑制剂包括奥拉帕尼(非专利参考文献6)、卢卡帕尼(非专利参考文献7)、尼拉帕利(非专利参考文献8)和他拉唑帕尼(非专利参考文献9)。

[0005] 还已知PARP抑制剂与另一种抗癌剂的组合提供与合成致死性相似的作用(非专利参考文献10)。例如,已知PARP抑制剂和拓扑异构酶I抑制剂的组合显示甚至针对在双链断裂修复中没有异常的癌症的效力(非专利参考文献11至16)。然而,在临床研究中已经报道了这种组合在耐受性和效力的平衡中具有问题(非专利参考文献17),并且尚未被确立为标准疗法。

[0006] 具有与抗体(其能够结合在癌细胞的表面上表达的抗原并且能够细胞内化)缀合的具有细胞毒性的药物的抗体-药物缀合物(ADC)可以将药物选择性递送至癌细胞,并且因此可以预期其引起药物在癌细胞内积累并杀死癌细胞(非专利参考文献18至22)。

[0007] 作为一种此类抗体-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1至9,非专利参考文献23至27)。

[0008] 所述参考文献无一描述显示上述抗体-药物缀合物和PARP抑制剂的组合作用的任何测试结果,或用于提示这种测试结果的任何科学基础。

[0009] 引文列表

专利文献

专利参考文献1:国际公开号W0 2014/057687

专利参考文献2:国际公开号W0 2014/061277

专利参考文献3:国际公开号W0 2015/098099

专利参考文献4:国际公开号W0 2015/115091

专利参考文献5:国际公开号W0 2015/146132

专利参考文献6:国际公开号W0 2015/155976

专利参考文献7:国际公开号W0 2015/155998

专利参考文献8:国际公开号W0 2018/135501

专利参考文献9:国际公开号W0 2018/212136

非专利文献

非专利参考文献1:Lord CJ, 等人, Nature (2012) 481, 287-294.

非专利参考文献2:Benafif S, 等人, Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.

非专利参考文献3:Fong PC, 等人, N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.

非专利参考文献4:Fong PC, 等人, J. Clin. Oncol. (2010) 28, 2512-2519.

非专利参考文献5:Gelmon KA, 等人, Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.

非专利参考文献6:Menear KA, 等人, J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.

非专利参考文献7:Gillmore AT, 等人, Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.

非专利参考文献8:Jones P, 等人, J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.

非专利参考文献9:Shen Y, 等人, Clin. Cancer Res. (2013) 19(18), 5003-15.

非专利参考文献10:Oza AM, 等人, Lancet Oncol. (2015) 16, 87-97.

非专利参考文献11:Tahara M, 等人, Mol. Cancer Ther. (2014) 13, 1170-1180.

非专利参考文献12:Miknyoczki S, 等人, Mol. Cancer Ther. (2007) 6, 2290-2302.

非专利参考文献13:Calabrese CR, 等人, J. Natl. Cancer Inst. (2004) 96, 56-67.

非专利参考文献14:Smith LM, 等人, Clin. cancer res. (2005) 11, 8449-8457.

非专利参考文献15:Genther Williams SM, 等人, Cancer Cell Int. (2015) 15:14.

非专利参考文献16:Cardillo TM, 等人, Clin. cancer res. (2017) 13, 3405-3415.

非专利参考文献17:Chen EX, Invest. New Drugs (2016) 4, 450-457.

非专利参考文献18:Ducry, L., 等人, Bioconjugate Chem. (2010) 21, 5-13.

非专利参考文献19:Alley, S. C., 等人, Current Opinion in Chemical Biology (2010) 14, 529-537.

非专利参考文献20:Damle N. K. Expert Opin. Biol. Ther. (2004) 4, 1445-1452.

非专利参考文献21:Senter P. D., 等人, Nature Biotechnology (2012) 30, 631-637.

非专利参考文献22:Burris HA 等人, J. Clin. Oncol. (2011) 29(4):398-405.

非专利参考文献23:Ogitani Y. 等人, Clinical Cancer Research (2016) 22 (20), 5097-5108.

非专利参考文献24:Ogitani Y. 等人, Cancer Science (2016) 107, 1039-1046.

非专利参考文献25:Doi T, 等人, Lancet Oncol. (2017) 18, 1512-22.

非专利参考文献26:Takegawa N, 等人, Int. J. Cancer (2017) 141, 1682-1689.

非专利参考文献27:Yonesaka K, 等人, Int. Oncogene (2018) 141, 1682-1689 (2017)。

[0010] 发明概述

技术问题

已经证实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)甚至作为单一药剂也发挥优异的抗肿瘤作用。然而,需要获得治疗方法,其可以以多种方式抑制癌细胞的生长并通过组合使用所述抗体-药物缀合物与另一种具有不同作用机制的抗癌剂来发挥更优异的抗肿瘤作用。

[0011] 本发明的目标是提供药物组合物,其中组合施用特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂,和/或治疗方法,其中向受试者组合施用特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂。

[0012] 问题的解决方案

作为解决上述问题的辛勤研究的结果,本发明人已经发现特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂的组合施用表现出优异的组合作用,且由此完成了本发明。

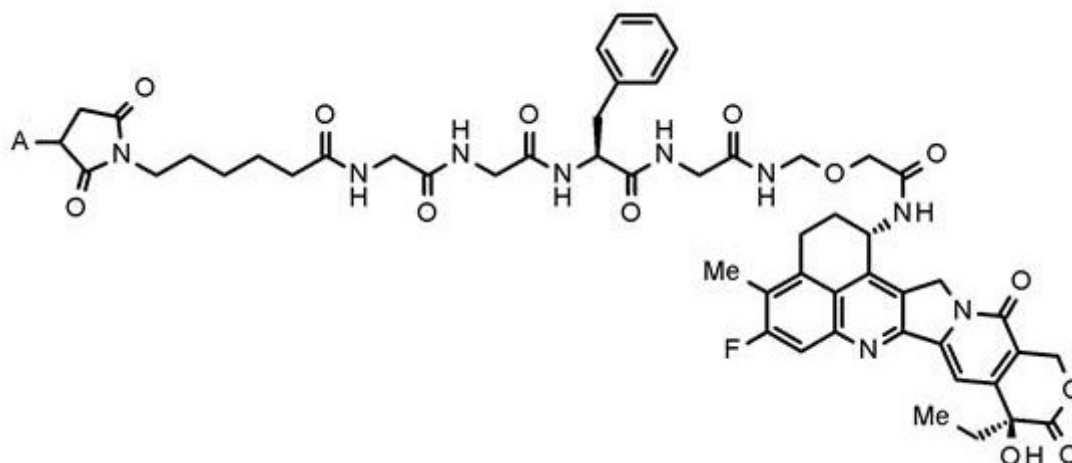
[0013] 因此,本发明提供了以下[1]至[368]。

[0014] [1]药物组合物,其中

组合施用抗体-药物缀合物和PARP抑制剂,且

所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合:

[式1]



其中A代表与抗体的连接位置。

[0015] [2]根据[1]所述的药物组合物,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抗体或抗CDH6抗体。

[0016] [3]根据[2]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0017] [4]根据[3]所述的药物组合物,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 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,且所述轻链包含: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。

[0018] [5]根据[3]所述的药物组合物,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,且所述轻链包含由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。

[0019] [6]根据[3]所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0020] [7]根据[3]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0021] [8]根据[3]至[7]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0022] [9]根据[2]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0023] [10] 根据[9]所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0024] [11] 根据[10]所述的药物组合物,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0025] [12] 根据[9]至[11]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0026] [13] 根据[2]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0027] [14] 根据[13]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0028] [15] 根据[14]所述的药物组合物,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0029] [16] 根据[13]至[15]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0030] [17] 根据[2]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3

抗体。

[0031] [18] 根据[17]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0032] [19] 根据[18]所述的药物组合物,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0033] [20] 根据[17]至[19]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0034] [21] 根据[2]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0035] [22] 根据[21]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0036] [23] 根据[22]所述的药物组合物,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0037] [24] 根据[21]至[23]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0038] [25] 根据[2]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0039] [26] 根据[25]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0040] [27] 根据[26]所述的药物组合物,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0041] [28] 根据[25]至[27]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0042] [29] 根据[1]至[28]中任一项所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0043] [30] 根据[29]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0044] [31] 根据[29]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0045] [32] 根据[29]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0046] [33] 根据[29]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0047] [34] 根据[29]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0048] [35] 根据[1]至[34]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物和

所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0049] [36] 根据[1]至[35]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0050] [37] 根据[36]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗乳腺癌。

[0051] [38] 根据[37]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0052] [39] 根据[36]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗胃癌。

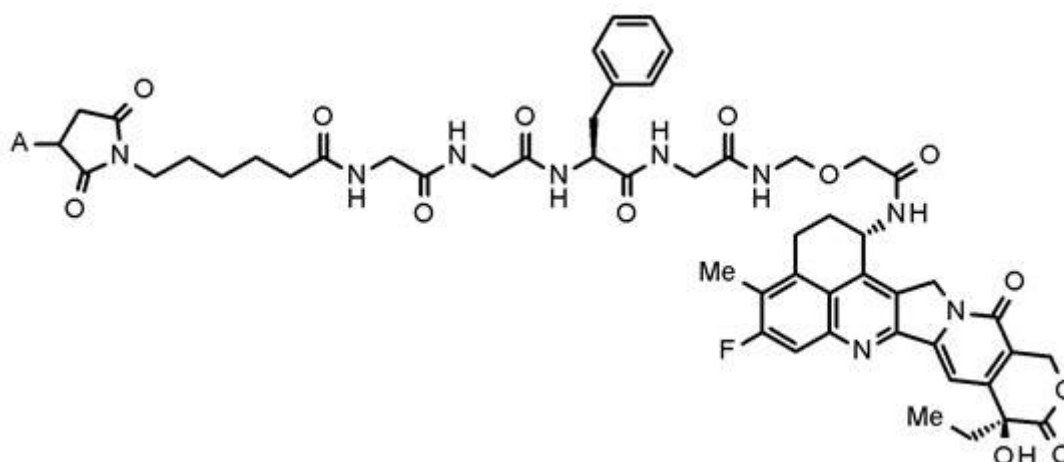
[0053] [40] 根据[36]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗卵巢癌。

[0054] [41] 根据[36]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗肺癌。

[0055] [42] 根据[36]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗胰腺癌。

[0056] [43] 治疗方法,其包括将抗体-药物缀合物和PARP抑制剂组合施用于需要治疗的受试者,其中所述抗体-药物缀合物是这样的抗体-药物缀合物,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合:

[式2]



其中A代表与抗体的连接位置。

[0057] [44] 根据[43]所述的治疗方法,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抗体或抗CDH6抗体。

[0058] [45] 根据[44]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0059] [46] 根据[45]所述的治疗方法,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 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,且所述轻链包含: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。

[0060] [47] 根据[45]所述的治疗方法,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,

且所述轻链包含由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。

[0061] [48] 根据[45]所述的治疗方法,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0062] [49] 根据[45]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214代表的氨基酸序列组成。

[0063] [50] 根据[45]至[49]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0064] [51] 根据[44]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0065] [52] 根据[51]所述的治疗方法,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0066] [53] 根据[52]所述的治疗方法,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0067] [54] 根据[51]至[53]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0068] [55] 根据[44]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0069] [56] 根据[55]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0070] [57] 根据[56]所述的治疗方法,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0071] [58] 根据[55]至[57]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0072] [59] 根据[44]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

[0073] [60] 根据[59]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0074] [61] 根据[60]所述的治疗方法,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0075] [62] 根据[59]至[61]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0076] [63] 根据[44]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0077] [64] 根据[63]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0078] [65] 根据[64]所述的治疗方法,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0079] [66] 根据[63]至[65]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0080] [67] 根据[44]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0081] [68] 根据[67]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0082] [69] 根据[68]所述的治疗方法,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0083] [70] 根据[67]至[69]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0084] [71] 根据[43]至[70]中任一项所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0085] [72] 根据[71]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0086] [73] 根据[71]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0087] [74] 根据[71]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0088] [75] 根据[71]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0089] [76] 根据[71]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0090] [77] 根据[43]至[76]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0091] [78] 根据[43]至[77]中任一项所述的治疗方法,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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0092] [79] 根据[78]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗乳腺癌。

[0093] [80] 根据[79]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0094] [81] 根据[78]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗胃癌。

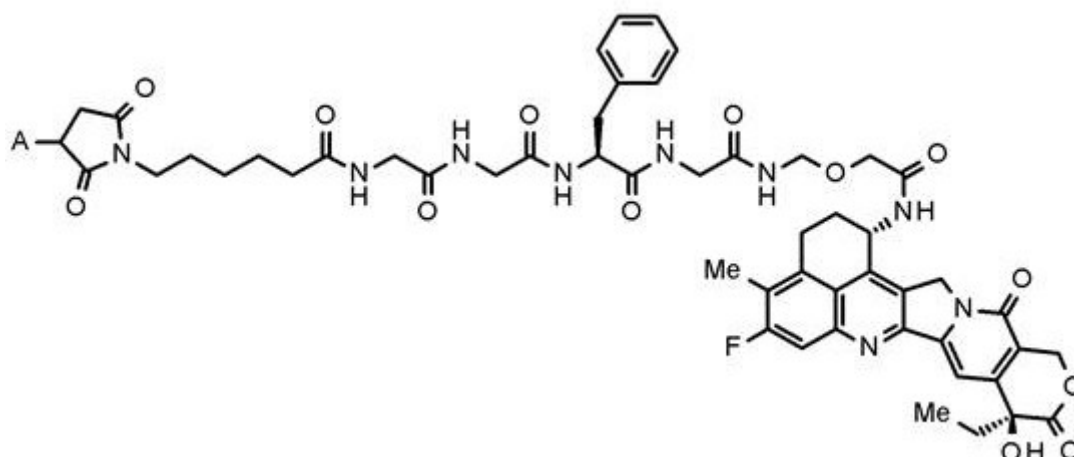
[0095] [82] 根据[78]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗卵巢癌。

[0096] [83] 根据[78]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗肺癌。

[0097] [84] 根据[78]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗胰腺癌。

[0098] [85] 抗体-药物缀合物,其用于通过与PARP抑制剂组合施用来治疗疾病,其中在所述抗体-药物缀合物中,由下式代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合:

[式3]



其中A代表与抗体的连接位置。

[0099] [86] 根据[85]所述的抗体-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抗体或抗CDH6抗体。

[0100] [87] 根据[86]所述的抗体-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。

[0101] [88] 根据[87]所述的抗体-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 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,且所述轻链包含: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。

[0102] [89] 根据[87]所述的抗体-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,且所述轻链包含由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。

[0103] [90] 根据[87]所述的抗体-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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0104] [91] 根据[87]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0105] [92] 根据[87]至[91]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0106] [93] 根据[86]所述的抗体-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。

[0107] [94] 根据[93]所述的抗体-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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0108] [95] 根据[94]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0109] [96] 根据[93]至[95]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0110] [97] 根据[86]所述的抗体-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。

[0111] [98] 根据[97]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0112] [99] 根据[98]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0113] [100]根据[97]至[99]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0114] [101]根据[86]所述的抗体-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。

[0115] [102]根据[101]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0116] [103]根据[102]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0117] [104]根据[101]至[103]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0118] [105]根据[86]所述的抗体-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。

[0119] [106]根据[105]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0120] [107]根据[106]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0121] [108]根据[105]至[107]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0122] [109]根据[86]所述的抗体-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。

[0123] [110]根据[109]所述的抗体-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,且所述

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。

[0124] [111]根据[110]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0125] [112]根据[109]至[111]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0126] [113]根据[85]至[112]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0127] [114]根据[113]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0128] [115]根据[113]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0129] [116]根据[113]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0130] [117]根据[113]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0131] [118]根据[113]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0132] [119]根据[85]至[118]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0133] [120]根据[85]至[119]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0134] [121]根据[120]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗乳腺癌。

[0135] [122]根据[121]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0136] [123]根据[120]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗胃癌。

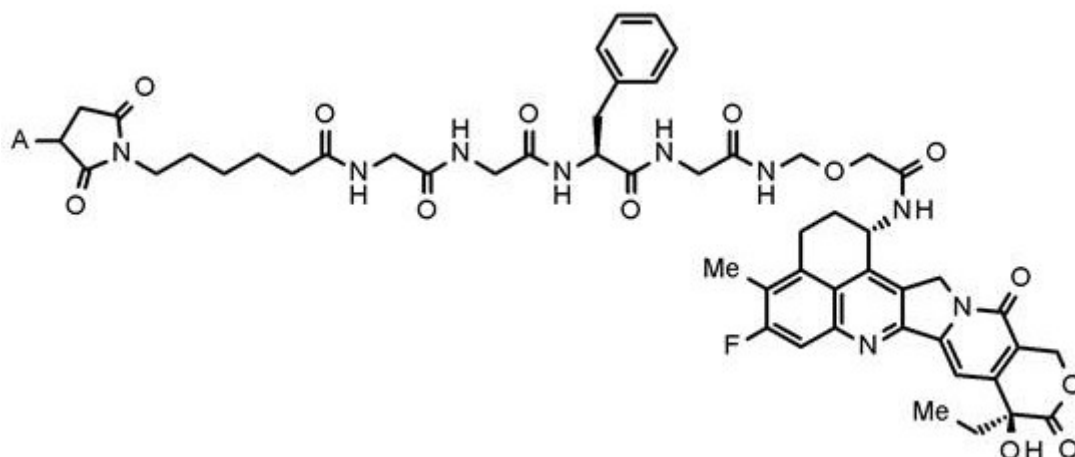
[0137] [124]根据[120]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗卵巢癌。

[0138] [125]根据[120]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗肺癌。

[0139] [126]根据[120]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗胰腺癌。

[0140] [127]抗体-药物缀合物用于制备药物的用途,所述药物用于通过与PARP抑制剂组合施用来治疗疾病,其中在所述抗体-药物缀合物中,由下式代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合:

[式4]



其中A代表与抗体的连接位置。

[0141] [128]根据[127]所述的用途,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抗体或抗CDH6抗体。

[0142] [129]根据[128]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0143] [130]根据[129]所述的用途,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,且所述轻链包含: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。

[0144] [131]根据[129]所述的用途,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,且所述轻链包含由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。

[0145] [132]根据[129]所述的用途,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0146] [133]根据[129]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0147] [134]根据[129]至[133]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0148] [135]根据[128]所述的用途方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0149] [136]根据[135]所述的用途,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0150] [137]根据[136]所述的用途,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0151] [138]根据[135]至[137]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个

抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0152] [139]根据[128]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0153] [140]根据[139]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0154] [141]根据[140]所述的用途,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0155] [142]根据[139]至[141]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0156] [143]根据[128]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

[0157] [144]根据[143]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0158] [145]根据[144]所述的用途,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0159] [146]根据[143]至[145]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0160] [147]根据[128]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0161] [148]根据[147]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0162] [149]根据[148]所述的用途,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0163] [150]根据[147]至[149]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0164] [151]根据[128]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0165] [152]根据[151]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0166] [153]根据[152]所述的用途,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0167] [154]根据[151]至[153]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0168] [155]根据[127]至[154]中任一项所述的用途,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0169] [156]根据[155]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接

受的盐。

[0170] [157]根据[155]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0171] [158]根据[155]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0172] [159]根据[155]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0173] [160]根据[155]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0174] [161]根据[127]至[160]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0175] [162]根据[127]至[161]中任一项所述的用途,其中所述用途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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0176] [163]根据[162]所述的用途,其中所述用途用于治疗乳腺癌。

[0177] [164]根据[163]所述的用途,其中所述用途用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0178] [165]根据[162]所述的用途,其中所述用途用于治疗胃癌。

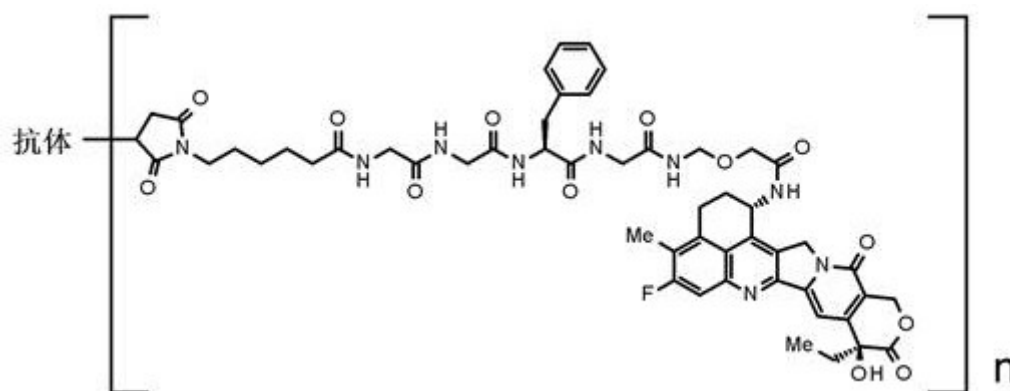
[0179] [166]根据[162]所述的用途,其中所述用途用于治疗卵巢癌。

[0180] [167]根据[162]所述的用途,其中所述用途用于治疗肺癌。

[0181] [168]根据[162]所述的用途,其中所述用途用于治疗胰腺癌。

[0182] [169]药物组合物,其中组合施用抗体-药物缀合物和PARP抑制剂,且所述抗体-药物缀合物是由下式代表的抗体-药物缀合物:

[式5]



其中药物-接头经由硫醚键与抗体缀合,且n指示每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数。

[0183] [170]根据[169]所述的药物组合物,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抗体或抗CDH6抗体。

[0184] [171]根据[170]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0185] [172]根据[171]所述的药物组合物,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,且所述轻链包含: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。

[0186] [173]根据[171]所述的药物组合物,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,且所述轻链包含由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。

[0187] [174]根据[171]所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0188] [175]根据[171]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0189] [176]根据[171]至[175]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0190] [177]根据[170]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0191] [178]根据[177]所述的药物组合物,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0192] [179]根据[178]所述的药物组合物,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0193] [180]根据[177]至[179]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0194] [181]根据[170]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0195] [182]根据[181]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0196] [183]根据[182]所述的药物组合物,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0197] [184]根据[181]至[183]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0198] [185]根据[170]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

[0199] [186]根据[185]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0200] [187]根据[186]所述的药物组合物,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0201] [188]根据[185]至[187]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0202] [189]根据[170]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0203] [190]根据[189]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0204] [191]根据[190]所述的药物组合物,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0205] [192]根据[189]至[191]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0206] [193]根据[170]所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0207] [194]根据[193]所述的药物组合物,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0208] [195]根据[194]所述的药物组合物,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0209] [196]根据[193]至[195]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0210] [197]根据[169]至[196]中任一项所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0211] [198]根据[197]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0212] [199]根据[197]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0213] [200]根据[197]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0214] [201]根据[197]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0215] [202]根据[197]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0216] [203]根据[169]至[202]中任一项所述的药物组合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0217] [204]根据[169]至[203]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0218] [205]根据[204]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗乳腺癌。

[0219] [206]根据[205]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0220] [207]根据[204]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗胃癌。

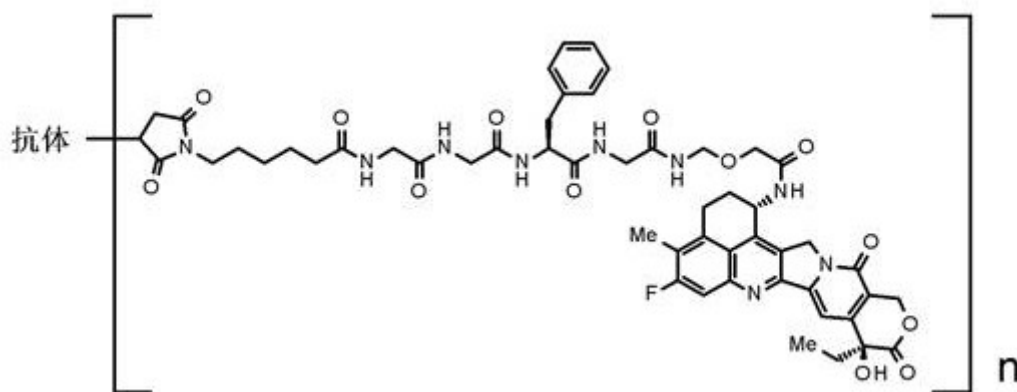
[0221] [208]根据[204]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗卵巢癌。

[0222] [209]根据[204]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗肺癌。

[0223] [210]根据[204]所述的药物组合物,其中所述药物组合物用于治疗胰腺癌。

[0224] [211]治疗方法,其包括将抗体-药物缀合物和PARP抑制剂组合施用于需要治疗的受试者,其中所述抗体-药物缀合物是由下式代表的抗体-药物缀合物:

[式6]



其中药物-接头经由硫醚键与抗体缀合,且n指示每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数。

[0225] [212]根据[211]所述的治疗方法,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抗体或抗CDH6抗体。

[0226] [213]根据[212]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0227] [214]根据[213]所述的治疗方法,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 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,且所述轻链包含: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。

[0228] [215]根据[213]所述的治疗方法,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,且所述轻链包含由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。

[0229] [216]根据[213]所述的治疗方法,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0230] [217]根据[213]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0231] [218]根据[213]至[217]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0232] [219]根据[212]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0233] [220]根据[219]所述的治疗方法,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0234] [221]根据[220]所述的治疗方法,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0235] [222]根据[219]至[221]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0236] [223]根据[212]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0237] [224]根据[223]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0238] [225]根据[224]所述的治疗方法,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0239] [226]根据[223]至[225]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0240] [227]根据[212]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

[0241] [228]根据[227]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0242] [229]根据[228]所述的治疗方法,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0243] [230]根据[227]至[229]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0244] [231]根据[212]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0245] [232]根据[231]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0246] [233]根据[232]所述的治疗方法,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0247] [234]根据[231]至[233]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0248] [235]根据[212]所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0249] [236]根据[235]所述的治疗方法,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0250] [237]根据[236]所述的治疗方法,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0251] [238]根据[235]至[237]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0252] [239]根据[211]至[238]中任一项所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0253] [240]根据[239]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0254] [241]根据[239]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0255] [242]根据[239]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0256] [243]根据[239]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0257] [244]根据[239]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0258] [245]根据[211]至[244]中任一项所述的治疗方法,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0259] [246]根据[211]至[245]中任一项所述的治疗方法,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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0260] [247]根据[246]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗乳腺癌。

[0261] [248]根据[247]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0262] [249]根据[246]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗胃癌。

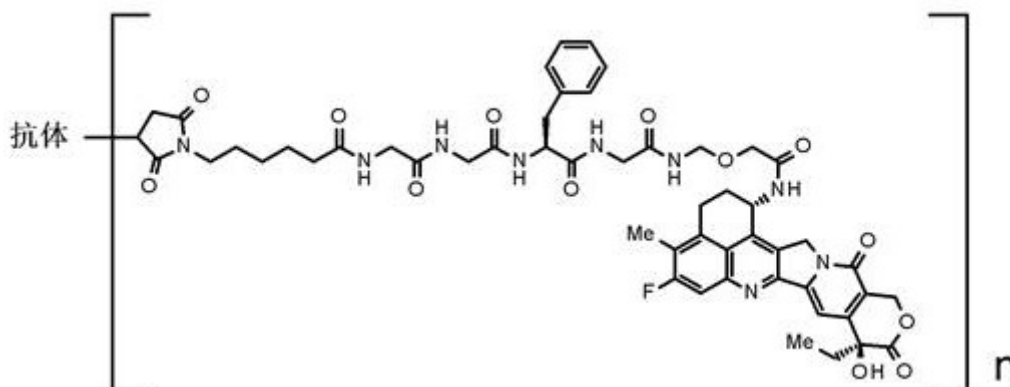
[0263] [250]根据[246]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗卵巢癌。

[0264] [251]根据[246]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗肺癌。

[0265] [252]根据[246]所述的治疗方法,其中所述治疗方法用于治疗胰腺癌。

[0266] [253]抗体-药物缀合物,其用于通过与PARP抑制剂组合施用来治疗疾病,其中所述抗体-药物缀合物由下式代表:

[式7]



其中药物-接头经由硫醚键与抗体缀合,且n指示每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数。

[0267] [254]根据[253]所述的抗体-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抗体或抗CDH6抗体。

[0268] [255]根据[254]所述的抗体-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。

[0269] [256]根据[255]所述的抗体-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 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,且所述轻链包含: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。

[0270] [257]根据[255]所述的抗体-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,且所述轻链包含由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。

[0271] [258]根据[255]所述的抗体-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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0272] [259]根据[255]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0273] [260]根据[255]至[259]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0274] [261]根据[254]所述的抗体-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。

[0275] [262]根据[261]所述的抗体-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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0276] [263]根据[262]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0277] [264]根据[261]至[263]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0278] [265]根据[254]所述的抗体-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。

[0279] [266]根据[265]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0280] [267]根据[266]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0281] [268]根据[265]至[267]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0282] [269]根据[254]所述的抗体-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。

[0283] [270]根据[269]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0284] [271]根据[270]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0285] [272]根据[269]至[271]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0286] [273]根据[254]所述的抗体-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。

[0287] [274]根据[273]所述的抗体-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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0288] [275]根据[274]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0289] [276]根据[273]至[275]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0290] [277]根据[254]所述的抗体-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。

[0291] [278]根据[277]所述的抗体-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,且所述

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。

[0292] [279]根据[278]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0293] [280]根据[277]至[279]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0294] [281]根据[253]至[280]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0295] [282]根据[281]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0296] [283]根据[281]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0297] [284]根据[281]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0298] [285]根据[281]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0299] [286]根据[281]所述的抗体-药物缀合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0300] [287]根据[253]至[286]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0301] [288]根据[253]至[287]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0302] [289]根据[288]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗乳腺癌。

[0303] [290]根据[289]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0304] [291]根据[288]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗胃癌。

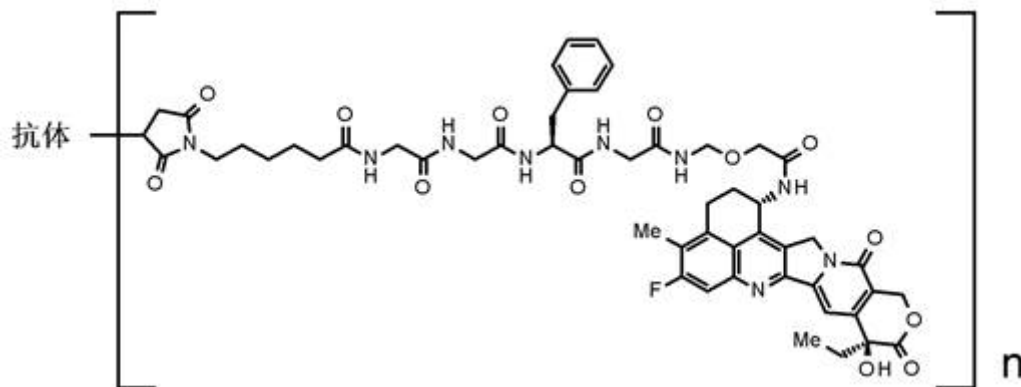
[0305] [292]根据[288]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗卵巢癌。

[0306] [293]根据[288]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗肺癌。

[0307] [294]根据[288]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物用于治疗胰腺癌。

[0308] [295]抗体-药物缀合物用于制备药物的用途,所述药物用于通过与PARP抑制剂组合施用来治疗疾病,其中所述抗体-药物缀合物由下式代表:

[式8]



其中药物-接头经由硫醚键与抗体缀合,且n指示每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数。

[0309] [296]根据[295]所述的用途,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抗体或抗CDH6抗体。

[0310] [297]根据[296]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0311] [298]根据[297]所述的用途,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,且所述轻链包含: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。

[0312] [299]根据[297]所述的用途,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,且所述轻链包含由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。

[0313] [300]根据[297]所述的用途,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成。

[0314] [301]根据[297]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0315] [302]根据[297]至[301]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0316] [303]根据[296]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0317] [304]根据[303]所述的用途,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代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成。

[0318] [305]根据[304]所述的用途,其中所述抗HER3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0319] [306]根据[303]至[305]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0320] [307]根据[296]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0321] [308]根据[307]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0322] [309]根据[308]所述的用途,其中所述抗TROP2抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0323] [310]根据[307]至[309]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0324] [311]根据[296]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

[0325] [312]根据[311]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:8的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0326] [313]根据[312]所述的用途,其中所述抗B7-H3抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0327] [314]根据[311]至[313]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在3.5至4.5的范围内。

[0328] [315]根据[296]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0329] [316]根据[315]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:10的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成。

[0330] [317]根据[316]所述的用途,其中所述抗GPR20抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0331] [318]根据[315]至[317]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0332] [319]根据[296]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0333] [320]根据[319]所述的用途,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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成。

[0334] [321]根据[320]所述的用途,其中所述抗CDH6抗体在重链的羧基末端缺乏赖氨酸残基。

[0335] [322]根据[319]至[321]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数在7至8的范围内。

[0336] [323]根据[295]至[322]中任一项所述的用途,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0337] [324]根据[323]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0338] [325]根据[323]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0339] [326]根据[323]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0340] [327]根据[323]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0341] [328]根据[323]所述的用途,所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0342] [329]根据[295]至[328]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂分别作为活性组分包含在不同制剂中,并且同时或不同时施用。

[0343] [330]根据[295]至[329]中任一项所述的用途,其中所述用途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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0344] [331]根据[330]所述的用途,其中所述用途用于治疗乳腺癌。

[0345] [332]根据[331]所述的用途,其中所述用途用于治疗HER2低表达乳腺癌。

[0346] [333]根据[330]所述的用途,其中所述用途用于治疗胃癌。

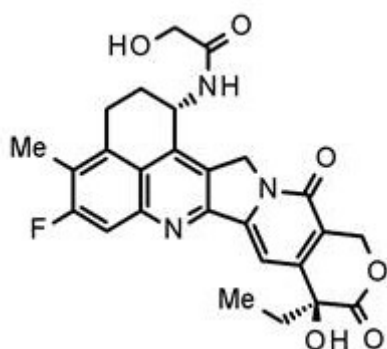
[0347] [334]根据[330]所述的用途,其中所述用途用于治疗卵巢癌。

[0348] [335]根据[330]所述的用途,其中所述用途用于治疗肺癌。

[0349] [336]根据[330]所述的用途,其中所述用途用于治疗胰腺癌。

[0350] [337]药物组合物,其中组合施用抗癌剂和PARP抑制剂,且所述抗癌剂包含由下式代表的药物:

[式9]



其待在肿瘤中释放。

[0351] [338]根据[337]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0352] [339]根据[338]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0353] [340]根据[338]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0354] [341]根据[338]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学

上可接受的盐。

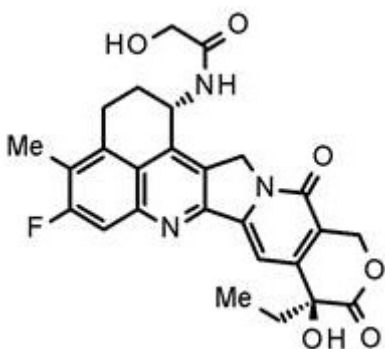
[0355] [342]根据[338]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0356] [343]根据[338]所述的药物组合物,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0357] [344]根据[337]至[343]中任一项所述的药物组合物,其中所述药物组合物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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0358] [345]治疗方法,其包括将抗癌剂和PARP抑制剂组合施用于需要治疗的受试者,其中所述抗癌剂包含由下式代表的药物:

[式10]



其待在肿瘤中释放。

[0359] [346]根据[345]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0360] [347]根据[346]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0361] [348]根据[346]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0362] [349]根据[346]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

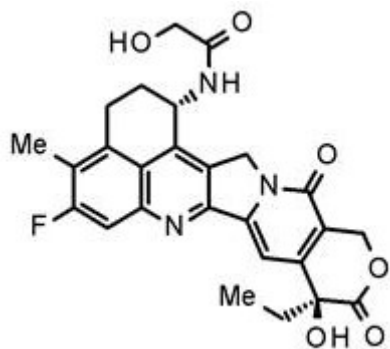
[0363] [350]根据[346]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0364] [351]根据[346]所述的治疗方法,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0365] [352]根据[345]至[351]中任一项所述的治疗方法,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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0366] [353]抗癌剂,其用于通过与PARP抑制剂组合施用来治疗疾病,其中所述抗癌剂包含由下式代表的药物:

[式11]



其待在肿瘤中释放。

[0367] [354]根据[353]所述的抗癌剂,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0368] [355]根据[354]所述的抗癌剂,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0369] [356]根据[354]所述的抗癌剂,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0370] [357]根据[354]所述的抗癌剂,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

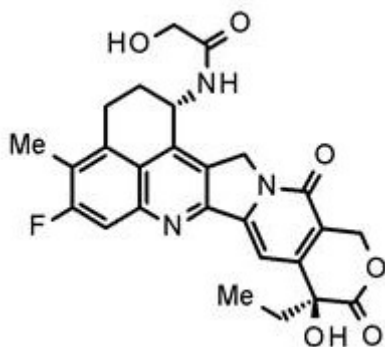
[0371] [358]根据[354]所述的抗癌剂,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0372] [359]根据[354]所述的抗癌剂,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0373] [360]根据[353]至[359]中任一项所述的抗癌剂,其中所述抗癌剂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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0374] [361]抗癌剂用于制备药物的用途,所述药物用于通过与PARP抑制剂组合施用来治疗疾病,其中所述抗癌剂包含由下式代表的药物:

[式12]



其待在肿瘤中释放。

[0375] [362]根据[361]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕

利、他拉唑帕尼或维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0376] [363]根据[362]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0377] [364]根据[362]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0378] [365]根据[362]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐。

[0379] [366]根据[362]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐。

[0380] [367]根据[362]所述的用途,其中所述PARP抑制剂是维利帕利或其药理学上可接受的盐。

[0381] [368]根据[361]至[367]中任一项所述的用途,其中所述用途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、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0382] 本发明的有利效果

本发明提供了药物组合物,其中组合施用特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂;和/或治疗方法,其中向受试者组合施用特定的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂。

[0383] 附图简述

[图1]图1是显示抗HER2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:1)的图。

[0384] [图2]图2是显示抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:2)的图。

[0385] [图3]图3是显示抗HER3抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:3)的图。

[0386] [图4]图4是显示抗HER3抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:4)的图。

[0387] [图5]图5是显示抗TROP2抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:5)的图。

[0388] [图6]图6是显示抗TROP2抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:6)的图。

[0389] [图7]图7是显示抗B7-H3抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:7)的图。

[0390] [图8]图8是显示抗B7-H3抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:8)的图。

[0391] [图9]图9是显示抗GPR20抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:9)的图。

[0392] [图10]图10是显示抗GPR20抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:10)的图。

[0393] [图11]图11是显示抗CDH6抗体的重链的氨基酸序列(SEQ ID NO:11)的图。

[0394] [图12]图12是显示抗CDH6抗体的轻链的氨基酸序列(SEQ ID NO:12)的图。

[0395] [图13]图13是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的KPL-4细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0396] [图14]图14是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的KPL-4细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0397] [图15]图15是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和尼拉帕利的单一施用组以及HER2-ADC (1)和尼拉帕利的组合施用组中的具有皮下移植的KPL-4细胞的小鼠中的肿瘤

生长抑制作用。

[0398] [图16]图16是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和卢卡帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和卢卡帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的KPL-4细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0399] [图17]图17是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的JIMT-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0400] [图18]图18是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的JIMT-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0401] [图19]图19是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和卢卡帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和卢卡帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的JIMT-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0402] [图20]图20是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的NCI-N87细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0403] [图21]图21是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的NCI-N87细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0404] [图22]图22是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的SK-OV-3细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0405] [图23]图23是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的SK-OV-3细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0406] [图24]图24是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的MX-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0407] [图25]图25是这样的图,其显示在分别HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的MX-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0408] [图26]图26是这样的图,其显示在分别HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的MX-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0409] [图27]图27是这样的图,其显示在分别HER3-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER3-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的MX-1细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0410] [图28]图28是这样的图,其显示在分别HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的HCC70细胞的小鼠中的肿瘤

生长抑制作用。

[0411] [图29]图29是这样的图,其显示在分别HER3-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及HER3-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的HCC70细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0412] [图30]图30是这样的图,其显示在分别TROP2-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及TROP2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的HCC1806细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0413] [图31]图31是这样的图,其显示在分别TROP2-ADC (1)和卢卡帕尼的单一施用组以及TROP2-ADC (1)和卢卡帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的HCC1806细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0414] [图32]图32是这样的图,其显示在分别TROP2-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及TROP2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的HCC1806细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0415] [图33]图33是这样的图,其显示在分别CDH6-ADC (1)和他拉唑帕尼的单一施用组以及CDH6-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的OV-90细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0416] [图34]图34是这样的图,其显示在分别CDH6-ADC (1)和卢卡帕尼的单一施用组以及CDH6-ADC (1)和卢卡帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的OV-90细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0417] [图35]图35是这样的图,其显示在分别CDH6-ADC (1)和尼拉帕利的单一施用组以及CDH6-ADC (1)和尼拉帕利的组合施用组中的具有皮下移植的OV-90细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0418] [图36]图36是这样的图,其显示在分别CDH6-ADC (1)和维利帕利的单一施用组以及CDH6-ADC (1)和维利帕利的组合施用组中的具有皮下移植的OV-90细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

[0419] [图37]图37是这样的图,其显示在分别CDH6-ADC (1)和奥拉帕尼的单一施用组以及CDH6-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用组中的具有皮下移植的OV-90细胞的小鼠中的肿瘤生长抑制作用。

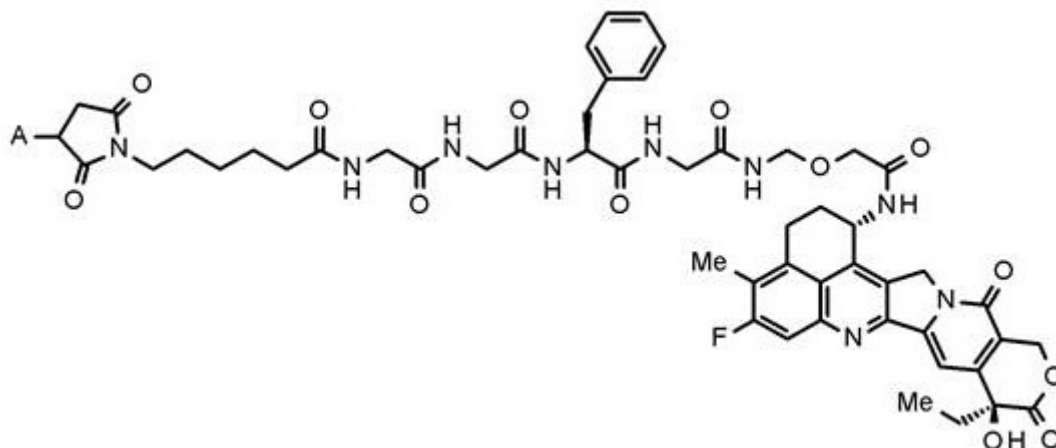
[0420] 实施方案的描述

在下文中,描述用于实施本发明的优选模式。给出下面描述的实施方案仅仅用于举例说明本发明的典型实施方案的一个实例,而非旨在限制本发明的范围。

[0421] 1. 抗体-药物缀合物

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,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与所述抗体缀合:

[式13]

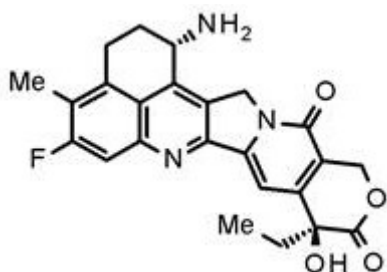


其中A代表与抗体的连接位置。

[0422] 在本发明中,所述抗体-药物缀合物中的由接头和药物组成的部分结构被称为“药物-接头”。所述药物-接头与在所述抗体中的链间二硫键位点(重链之间的两个位点,重链和轻链之间的两个位点)形成的硫醇基(thiol group)(换句话说,半胱氨酸残基的硫原子)连接。

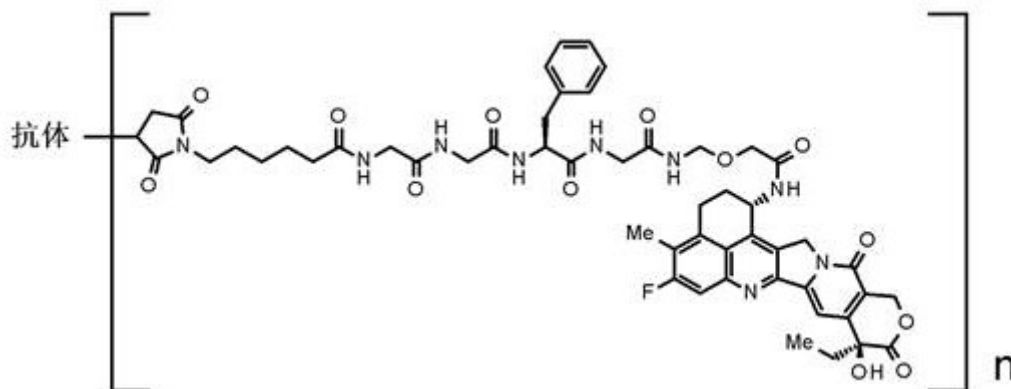
[0423] 本发明的药物-接头包括作为拓扑异构酶I抑制剂的依喜替康(IUPAC名称:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-1,2,3,9,12,15-六氢-9-羟基-4-甲基-10H,13H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13-二酮,(也表示为化学名:(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]吡啶并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮))作为组分。依喜替康是一种具有抗肿瘤作用的喜树碱衍生物,其由下式代表:

[式14]



本发明中使用的抗体-药物缀合物也可以由下式代表。

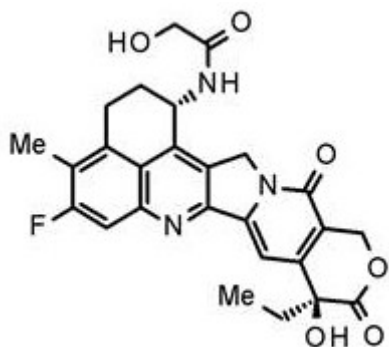
[0424] [式15]



其中,所述药物-接头经由硫醚键与抗体缀合。 n 的含义与所谓的缀合的药物分子的平均数(DAR;药物:抗体比)的含义相同,并且指示每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数。

[0425] 在迁移至癌细胞中之后,本发明中使用的抗体-药物缀合物在接头部分处切割,以释放由下式代表的化合物:

[式16]



推测前面提及的化合物是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,并且已经证实其具有拓扑异构酶I抑制作用(Ogitani Y.等人, Clinical Cancer Research, 2016, Oct 15;22 (20) :5097-5108, Epub 2016 Mar 29.)。

[0426] 还已知本发明中使用的抗体-药物缀合物具有旁观者作用(Ogitani Y.等人, Cancer Science (2016) 107, 1039-1046)。

[0427] 通过一种方法发挥旁观者作用,使得本发明中使用的抗体-药物缀合物在表达靶标的癌细胞中内化,且前面提及的化合物被释放且然后也对存在于其周围且不表达靶标的癌细胞发挥抗肿瘤作用。

[0428] 当根据本发明的抗体-药物缀合物与PARP抑制剂组合使用时,旁观者作用也被发挥为优异的抗肿瘤作用。

[0429] 2. 抗体-药物缀合物中的抗体

本发明中使用的抗体-药物缀合物中的抗体可以源自任何物种,并且优选是源自人、大鼠、小鼠或兔的抗体。在当抗体源自人物种以外的物种的情况下,其优选使用众所周知的技术进行嵌合或人源化。本发明的抗体可以是多克隆抗体或单克隆抗体,并且优选为单克隆抗体。

[0430] 本发明中使用的抗体-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,且优选为具有例如能够识别癌细胞的特性、能够结合癌细胞的特性、被内化于癌细胞中的特性和/或针对癌细胞的杀细胞活性的抗体。

[0431] 可以使用流式细胞术证实抗体针对癌细胞的结合活性。抗体至肿瘤细胞中的内化可以使用如下证实:(1)使用结合治疗性抗体的二抗(荧光标记的)在荧光显微镜下显现掺入细胞中的抗体的测定法(Cell Death and Differentiation (2008) 15, 751-761), (2)使用结合治疗性抗体的二抗(荧光标记的)测量掺入细胞的荧光强度的测定法(Molecular Biology of the Cell, Vol. 15, 5268-5282, December 2004),或(3)使用结合治疗性抗体的免疫毒素的Mab-ZAP测定法,其中毒素在掺入细胞后释放以抑制细胞生长(Bio Techniques 28: 162-165, January 2000)。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。

[0432] 可以通过测定针对细胞生长的抑制活性在体外证实抗体的抗肿瘤活性。例如,培养过表达抗体的靶蛋白的癌细胞系,并将抗体以不同浓度添加至培养系统中以测定针对病灶形成、集落形成和球状体生长的抑制活性。抗肿瘤活性可以例如通过如下在体内证实:将抗体施用于移植高度表达靶蛋白的癌细胞系的裸小鼠,并测定癌细胞中的变化。

[0433] 由于在抗体-药物缀合物中缀合的化合物发挥抗肿瘤作用,所以优选但不是必需的是,抗体本身应当具有抗肿瘤作用。为了特异性和选择性发挥抗肿瘤化合物针对癌细胞的细胞毒性活性的目的,重要且还优选的是,抗体应当具有被内化以迁移至癌细胞中的特性。

[0434] 本发明中使用的抗体-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,可以使用本领域通常实施的方法获得本发明的抗体,所述方法涉及用抗原多肽免疫动物并收集和纯化体内产生的抗体。抗原的来源不限于人,并且可以用源自非人动物诸如小鼠、大鼠等的抗原免疫动物。在这种情况下,可以测试结合获得的异源抗原的抗体与人抗原的交叉反应性,以筛选适用于人类疾病的抗体。

[0435] 或者,可以根据本领域已知的方法将产生针对抗原的抗体的抗体产生细胞与骨髓瘤细胞融合(例如,Kohler和Milstein, *Nature* (1975) 256, p. 495-497; Kennet, R. 编, *Monoclonal Antibodies*, p. 365-367, Plenum Press, N.Y. (1980))以建立杂交瘤,从其中进而可以获得单克隆抗体。

[0436] 可以通过基因工程改造宿主细胞以产生编码抗原蛋白的基因来获得抗原。具体地,制备允许抗原基因的表达的载体并将其转移至宿主细胞中,使得表达基因。可以纯化因此表达的抗原。还可以通过用上述基因工程改造的表达抗原的细胞或表达抗原的细胞系免疫动物的方法获得抗体。

[0437] 本发明中使用的抗体-药物缀合物中的抗体优选为通过出于降低对人的异源抗原性的目的而人工修饰获得的重组抗体,诸如嵌合抗体或人源化抗体,或者优选为仅具有源自人的抗体的基因序列的抗体,即人抗体。可以使用已知的方法产生这些抗体。

[0438] 作为嵌合抗体,可以例举其中抗体可变区和恒定区源自不同物种的抗体,例如,其中小鼠或大鼠来源的抗体可变区与人来源的抗体恒定区连接的嵌合抗体(*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 6851-6855, (1984))。

[0439] 作为人源化抗体,可以例举通过仅将异源抗体的互补决定区(CDR)整合至人来源的抗体中获得的抗体(*Nature* (1986) 321, pp.522-525),通过经由CDR移植方法将异源抗体的框架的氨基酸残基的部分以及异源抗体的CDR序列移植至人抗体而获得的抗体(WO 90/07861),以及使用基因转化诱变策略人源化的抗体(US专利号5821337)。

[0440] 作为人抗体,可以例举通过使用具有包括人抗体的重链和轻链的基因的人染色体片段的产生人抗体的小鼠生成的抗体(参见Tomizuka, K.等人, *Nature Genetics* (1997) 16, p.133-143; Kuroiwa, Y.等人, *Nucl. Acids Res.* (1998) 26, p.3447-3448; Yoshida, H.等人, *Animal Cell Technology:Basic and Applied Aspects* vol.10, p.69-73 (Kitagawa, Y., Matsuda, T. 和Iijima, S.编), Kluwer Academic Publishers, 1999; Tomizuka, K.等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* (2000) 97, p.722-727, 等)。作为替代方案,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), p.2301-2308; Carmen, S.等人, *Briefings in Functional Genomics and Proteomics* (2002), 1(2), p.189-203; Siriwardena, D.等人, *Ophthalmology* (2002) 109(3), p.427-431, 等)。

[0441] 在本发明中使用的抗体-药物缀合物中的抗体中,还包括抗体的修饰变体。修饰的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。化学修饰的变体的实例包括包含化学部分连接至氨基酸骨架的变体,包含化学部分连接至N-连接或O-连接的碳水化合物链的变体,等。生物学修饰的变体的实例包括通过翻译后修饰(诸如N-连接或O-连接的糖基化、N-或C-末端加工、脱酰胺、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将甲硫氨酸残基添加至N末端的变体。进一步,修饰的变体的含义中还包括标记以便使得能够检测或分离根据本发明的抗体或抗原的抗体,例如酶标记的抗体、荧光标记的抗体和亲和标记的抗体。这种根据本发明的抗体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,等等。

[0442] 进一步,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。作为用于调节抗体的聚糖的修饰的技术,国际公开号W0 99/54342、国际公开号W0 00/61739、国际公开号W0 02/31140、国际公开号W0 2007/133855、国际公开号W0 2013/120066等是已知的。然而,该技术不限于此。在根据本发明的抗体中,还包括其中调节聚糖的修饰的抗体。

[0443] 已知将在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体重链的羧基末端的赖氨酸残基缺失(*Journal of Chromatography A*, 705: 129-134 (1995)),并且还已知将在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体重链的羧基末端的两个氨基酸残基(甘氨酸和赖氨酸)缺失并将新位于羧基末端的脯氨酸残基酰胺化(*Analytical Biochemistry*, 360: 75-83 (2007))。然而,重链序列的这种缺失和修饰不影响抗体的抗原结合亲和力和效应子功能(补体活化,抗体依赖性细胞毒性等)。因此,在根据本发明的抗体中,还包括经受这种修饰的抗体和该抗体的功能片段,并且还包括其中在重链的羧基末端已缺失一个或两个氨基酸的缺失变体、通过缺失变体的酰胺化而获得的变体(例如,其中羧基末端脯氨酸残基已被酰胺化的重链)等。在根据本发明的抗体重链的羧基末端具有缺失的缺失变体的类型不限于上述变体,只要抗原结合亲和力和效应子功能是保守的。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,或者可以是选自其中的两种类型的组合。每种缺失变体的量的比率可以受产生根据本发明的抗体的培养的哺乳动物细胞的类型和培养条件的影响;然而,可以优选例举其中在根据本发明的抗体中的两条重链的两者中已缺失在羧基末端的一个氨基酸残基的抗体。

[0444] 作为根据本发明的抗体的同种型,例如,可以列举IgG (IgG1、IgG2、IgG3、IgG4)。优选地,可以列举IgG1或IgG2。

[0445] 本发明中使用的抗体-药物缀合物中的抗体的实例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、抗腱生蛋白-C抗体和抗SLC44A4抗体。进一步,可以优选地例举HER2抗体、抗HER3抗体、抗TROP2抗体、抗B7-H3抗体、抗GPR20抗体和抗CDH6抗体。

[0446] 在本发明中,术语“抗HER2抗体”是指特异性结合HER2(人表皮生长因子受体2型; ErbB-2)并且优选具有通过结合HER2而在表达HER2的细胞中内化的活性的抗体。

[0447] 抗HER2抗体的实例包括曲妥珠单抗(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。

[0448] 在本发明中,术语“抗HER3抗体”是指特异性结合HER3(人表皮生长因子受体3型; ErbB-3)并且优选具有通过结合HER3而在表达HER3的细胞中内化的活性的抗体。

[0449] 抗HER3抗体的实例包括patritumab (U3-1287)、U1-59 (国际公开号W0 2007/077028)、MM-121 (seribantumab)、国际公开号W0 2008/100624中描述的抗ERBB3抗体、RG-7116 (lumretuzumab) 和L TM-716 (elgemtumab)。优选地, 可以例举patritumab和U1-59。

[0450] 在本发明中,术语“抗TROP2抗体”是指特异性结合TROP2 (TACSTD2:肿瘤相关的钙信号转导物2;EGP-1) 并且优选具有通过结合TROP2而在表达TROP2的细胞中内化的活性的抗体。

[0451] 抗TROP2抗体的实例包括hTINA1-H1L1 (国际公开号W0 2015/098099)。

[0452] 在本发明中,术语“抗B7-H3抗体”是指特异性结合B7-H3 (B细胞抗原#7同源物3; PD-13: CD276) 并且优选具有通过结合B7-H3而在表达B7-H3的细胞中内化的活性的抗体。

[0453] 抗B7-H3抗体的实例包括M30-H1-L4 (国际公开号W02014/057687)。

[0454] 在本发明中,术语“抗GPR20抗体”是指特异性结合GPR20 (G蛋白偶联受体20)且优选具有通过结合GPR20而在表达GPR20的细胞中内化的活性的抗体。

[0455] 所述抗GPR20抗体的实例包括h046-H4e/L7 (国际公开号W0 2018/135501)。

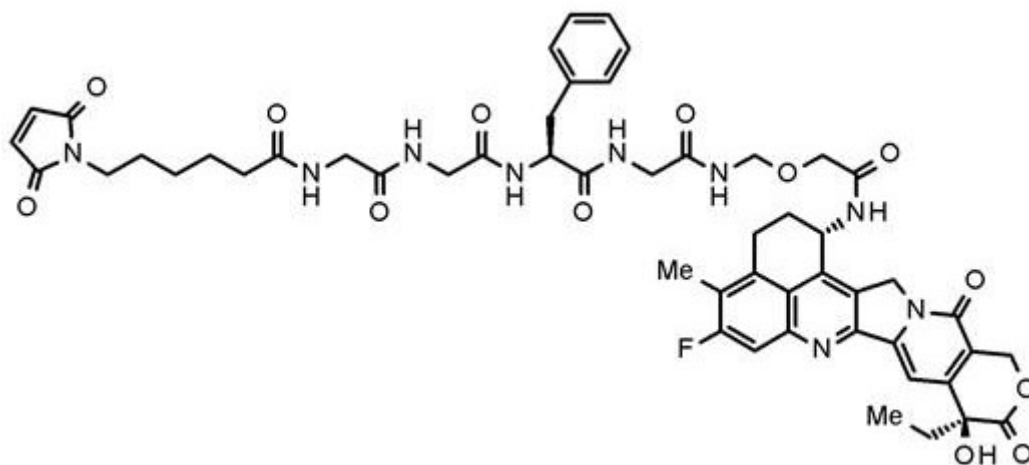
[0456] 在本发明中,术语“抗CDH6抗体”是指特异性结合CDH6 (钙粘蛋白-6)且优选具有通过结合CDH6而在表达CDH6的细胞中内化的活性的抗体。

[0457] 所述抗CDH6抗体的实例包括H01L02 (国际公开号WO 2018/212136)。

[0458] 3. 抗体-药物缀合物的产生

用于产生根据本发明的抗体-药物缀合物的药物-接头中间体由下式代表。

[0459] [式17]



所述药物-接头中间体可以表示为化学名N- [6- (2,5-二氧代-2,5-二氢-1H-吡

咯-1-基)己酰基]甘氨酸基甘氨酸基-L-苯丙氨酸基-N-[(2-[(1S,9S)-9-乙基-5-氟-9-羟基-4-甲基-10,13-二氧化-2,3,9,10,13,15-六氢-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]咪唑啉并[1,2-b]喹啉-1-基]氨基)-2-氧代乙氧基)甲基]甘氨酸胺,并且可参考国际公开号W0 2014/057687、国际公开号W0 2015/098099、国际公开号W0 2015/115091、国际公开号W0 2015/155998、国际公开号W0 2019/044947等等中的描述来产生。

[0460] 本发明中使用的抗体-药物缀合物可以通过使上述药物-接头中间体和具有硫醇基(或者称为巯基)的抗体反应来产生。

[0461] 具有巯基的抗体可通过本领域中众所周知的方法获得(Hermanson, G. T, Bioconjugate Techniques, pp. 56-136, pp. 456-493, Academic Press (1996))。例如,在抗体内每个链间二硫化物使用0.3至3摩尔当量的还原剂诸如三(2-羧乙基)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,可以获得在抗体内具有巯基的抗体,所述巯基具有部分或完全还原的链间二硫化物。

[0462] 进一步,通过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,可以产生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。

[0463] 产生的抗体-药物缀合物的每个抗体分子缀合的药物分子的平均数可以例如通过如下来测定:基于抗体-药物缀合物及其缀合前体在280nm和370nm的两个波长下的UV吸光度的测量值的计算方法(UV方法),或基于对通过用还原剂处理抗体-药物缀合物获得的片段的HPLC测量值定量的计算方法(HPLC方法)。

[0464] 抗体和药物-接头中间体之间的缀合和抗体-药物缀合物的每个抗体分子缀合的药物分子的平均数的计算可以参考国际公开号W0 2014/057687、国际公开号W0 2015/098099、国际公开号W0 2015/115091、国际公开号W0 2015/155998、国际公开号W0 2018/135501和国际公开号W0 2018/212136等等中的描述来进行。

[0465] 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,使得根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER2抗体。

[0466] 所述抗HER2抗体优选为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 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,且所述轻链包含: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,

更优选为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,且所述轻链包含由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,且

甚至更优选为包含重链和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:1代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:2代表的氨基酸序列组成;或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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成。

[0467] 抗HER2抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至8,甚至更优选为7至8,甚至更优选为7.5至8,且甚至更优选为约8。

[0468] 抗HER2抗体-药物缀合物可以参考国际公开号W0 2015/115091等等中的描述来产生。

[0469] 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,使得根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗HER3抗体。

[0470] 所述抗HER3抗体优选为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 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,且所述轻链包含: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,

更优选为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,且所述轻链包含由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

甚至更优选为包含由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成的轻链的抗体,或其中所述重链的羧基末端的赖氨酸残基缺失的所述抗体的变体。

[0471] 抗HER3抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至8,甚至更优选为7至8,甚至更优选为7.5至8,且甚至更优选为约8。

[0472] 抗HER3抗体-药物缀合物可以参考国际公开号W0 2015/155998等等中的描述来产生。

[0473] 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,使得根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗TROP2抗体。

[0474] 所述TROP2抗体优选为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 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,且所述轻链包含: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,

更优选为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,且所述轻链包含由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,且

甚至更优选为包含由SEQ ID NO:5的氨基酸残基20至470的氨基酸残基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,或其中所述重链的羧基末端的赖氨酸残基缺失的所述抗体的变体。

[0475] 抗TROP2抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至5,甚至更优选为3.5至4.5,且甚至更优选为约4。

[0476] 抗TROP2抗体-药物缀合物可以参考国际公开号W0 2015/098099和国际公开号W0 2017/002776中的描述来产生。

[0477] 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

根据本发明的抗体-药物缀合物中的抗体是抗B7-H3抗体。

[0478] 所述B7-H3抗体优选为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 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,且所述轻链包含: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,

更优选为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,且所述轻链包含由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

甚至更优选为包含由SEQ ID NO:7的氨基酸残基20至471的氨基酸残基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,或其中所述重链的羧基末端的赖氨酸残基缺失的所述抗体的变体。

[0479] 抗B7-H3抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至5,甚至更优选为3.5至4.5,且甚至更优选为约4。

[0480] 本发明中使用的抗B7-H3抗体-药物缀合物可以参考国际公开号W0 2014/057687和国际公开号W0 2017/002776中的描述来产生。

[0481] 在本发明中,术语“抗GPR20抗体-药物缀合物”是指抗体-药物缀合物,使得抗体-药物缀合物中的抗体是抗GPR20抗体。

[0482] 所述GPR20抗体优选为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 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,且所述轻链包含: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,

更优选为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,且所述轻链包含由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

甚至更优选为包含由SEQ ID NO:9的氨基酸残基20至472的氨基酸残基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,或其中所述重链的羧基末端的赖氨酸残基缺失的所述抗体的变体。

[0483] 本发明中使用的抗GPR20抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至8,甚至更优选为7至8,甚至更优选为7.5至8,且甚至更优选为约8。

[0484] 本发明中使用的抗GPR20抗体-药物缀合物可以参考国际公开号W0 2018/135501等等中的描述来产生。

[0485] 在本发明中,术语“抗CDH6抗体-药物缀合物”是指抗体-药物缀合物,使得抗体-药物缀合物中的抗体是抗CDH6抗体。

[0486] 所述CDH6抗体优选为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 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,且所述轻链包含: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,

更优选为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,且所述轻链包含由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

甚至更优选为包含由SEQ ID NO:11的氨基酸残基20至471的氨基酸残基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,或其中所述重链的羧基末端的赖氨酸残基缺失的所述抗体的变体。

[0487] 本发明中使用的抗CDH6抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物-接头的单元的平均数优选为2至8,更优选为3至8,甚至更优选为7至8,甚至更优选为7.5至8,且甚至更优选为约8。

[0488] 本发明中使用的抗CDH6抗体-药物缀合物可以参考国际公开号W0 2018/212136等等中的描述来产生。

[0489] 4. PARP抑制剂

在本发明中,“PARP抑制剂”是具有抑制PARP(聚[腺苷-5'-二磷酸(ADP)-核糖]聚合酶)并因此防止单链断裂修复的功能的药物(Benafif S, 等人, Onco. Targets Ther. (2015) 8, 519-528.) (Fong PC, 等人, N. Engl. J. Med. (2009) 361, 123-134.) (Gelmon KA, 等人, Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861.)。PARP包括多种亚型,但本发明中的PARP抑制剂优选地抑制PARP-1和PARP-2。本发明中的PARP抑制剂不受限制,只要其为具有抑制PARP的功能的药物并因此防止单链断裂修复,并且可以优选地例举奥拉帕尼(Menear KA, 等人, J. Med. Chem. (2008) 51, 6581-6591.)、卢卡帕尼(Gillmore AT, 等人, Org. Process Res. Dev. (2012) 16, 1897-1904.)、尼拉帕利(Jones P, 等人, J. Med. Chem. (2009) 52, 7170-7185.)、他拉唑帕尼(Shen Y, 等人, Clin. Cancer Res. (2013) 19 (18), 5003-15.)、维利帕利、帕米帕尼和fluzoparib以及其药理学上可接受其盐。进一步,可以更优选地例举奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕利、他拉唑帕尼和维利帕利及其药理学上可接受的盐。

[0490] 本发明中的PARP抑制剂的“药理学上可接受的盐”可以是酸加成盐或碱加成盐,但优选是酸加成盐,其实例可以包括低级链烷磺酸盐,诸如樟脑磺酸盐(camsilate)(樟脑磺酸盐(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,高氯酸盐和氢硫酸盐;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;以及氨基酸盐,诸如鸟氨酸盐,谷氨酸盐和天冬氨酸盐。

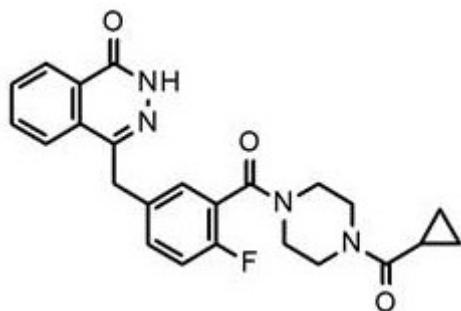
[0491] 此外,所述PARP抑制剂及其药理学上可接受的盐也可以作为溶剂化物存在,并且这些溶剂化物也包括在本发明中的PARP抑制剂及其药理学上可接受的盐中。

[0492] 此外,本发明中使用的PARP抑制剂及其药理学上可接受的盐也可以作为溶剂化物

存在,并且这些溶剂化物也包括在本发明中使用的PARP抑制剂或其药理学上可接受的盐中。

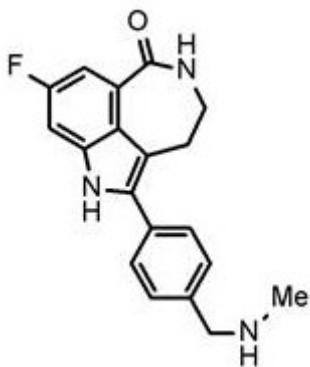
[0493] 奥拉帕尼是由下式代表的化合物:

[式18]



卢卡帕尼是由下式代表的化合物:

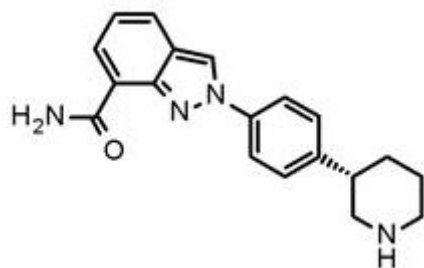
[式19]



卢卡帕尼的药理学上可接受的盐优选为樟脑磺酸盐(卢卡帕尼樟脑磺酸盐)或磷酸盐(卢卡帕尼磷酸盐)。

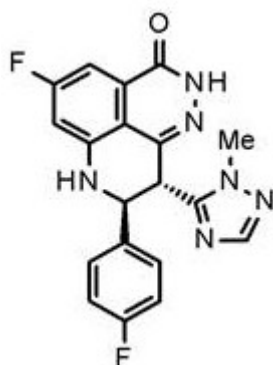
[0494] 尼拉帕利是由下式代表的化合物:

[式20]



他拉唑帕尼是由下式代表的化合物:

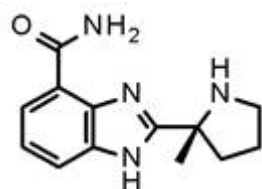
[式21]



他拉唑帕尼的药学上可接受的盐优选为甲苯磺酸盐(他拉唑帕尼甲苯磺酸盐(也可以被称为他拉唑帕尼甲苯磺酸盐))。

[0495] 维利帕利是由下式代表的化合物:

[式22]



维利帕利的药学上可接受的盐优选为二盐酸盐(维利帕利二盐酸盐)。

[0496] 5. 药物

以下描述根据本发明的药物组合物 and 治疗方法,其中组合施用抗体-药物缀合物和PARP抑制剂。

[0497] 本发明的药物组合物 and 治疗方法可以是其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂作为活性组分分别包含在不同的制剂中并且同时或不同时施用的那些,或者可以是其中所述抗体-药物缀合物和所述PARP抑制剂作为活性组分包含在单一制剂中并施用的那些。

[0498] 本发明的药物组合物 and 治疗方法可用于治疗癌症,并且可优选用于治疗选自以下的至少一种疾病: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,并且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)、胃食管连接部腺癌、胆道癌(包括胆管癌)、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、子宫癌肉瘤、尿路上皮癌、前列腺癌、膀胱癌、胃肠道基质肿瘤、子宫颈癌、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、浆细胞瘤、骨髓瘤、多形性成胶质细胞瘤、肉瘤、骨肉瘤和黑色素瘤;且可以更优选地用于治疗选自以下的至少一种癌症:乳腺癌、胃癌、结肠直肠癌、肺癌、食管癌、头颈癌、胃食管连接部腺癌、胆道癌、佩吉特氏病、胰腺癌、卵巢癌、膀胱癌、前列腺癌、子宫癌肉瘤、胃肠道间质肿瘤、肾癌和肉瘤。

[0499] 在本发明中使用的抗体-药物缀合物中,可以通过检查癌症和肿瘤标志物的类型来确定抗体-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;并且在癌症中发现CDH6表达的情况下,可以优选使用抗CDH6抗体-药物缀合物。

[0500] HER2、HER3、TROP2、B7-H3、GPR20和CDH6以及其他肿瘤标志物的存在或不存在可以通过例如如下来检查:从癌症患者收集肿瘤组织,并使福尔马林固定石蜡包埋样本(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、western印迹方法,或基因转录水平的检查,诸如原位杂交方法(ISH)、定量PCR方法(q-PCR)或微阵列分析;或者,其也可以通过如下来检查:从癌症患者收集无细胞血液循环肿瘤DNA(ctDNA)并进行检查,所述检查使用诸如下下一代测序(NGS)的方法。

[0501] 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,本发明的药物组合物 and 治疗方法不仅可以优选用于过表达HER2的癌症,而且用于低表达HER2的癌症和HER2突变的癌症。

[0502] 在本发明中,术语“过表达HER2的癌症”没有特别限制,只要其被本领域技术人员认为是过表达HER2的癌症即可。过表达HER2的癌症的优选实例可以包括在免疫组织化学方法中针对HER2的表达给予3+的评分的癌症,以及在免疫组织化学方法中针对HER2的表达给予2+的评分并在原位杂交方法中针对HER2的表达确定为阳性的癌症。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)。

[0503] 在本发明中,术语“低表达HER2的癌症”没有特别限制,只要其被本领域技术人员认为是低表达HER2的癌症即可。低表达HER2的癌症的优选实例可以包括在免疫组织化学方法中针对HER2的表达给予2+的评分并在原位杂交方法中针对HER2的表达确定为阴性的癌症,以及在免疫组织化学方法中针对HER2的表达给予1+的评分的癌症。

[0504] 通过免疫组织化学方法对HER2表达的程度进行评分的方法或通过原位杂交方法确定HER2表达的阳性或阴性的方法没有特别限制,只要其被本领域技术人员认识到即可。该方法的实例可以包括在用于HER2测试乳腺癌的指南的第4版(由日本用于乳腺癌的HER2的最佳使用的病理学委员会(Japanese Pathology Board for Optimal Use of HER2 for Breast Cancer)开发)中描述的方法。

[0505] 可以对其使用本发明的药物组合物和治疗方法的低表达HER2的癌症优选为低表达HER2的乳腺癌、低表达HER2的胃癌、低表达HER2的结肠直肠癌或低表达HER2的非小细胞肺癌,且更优选为低表达HER2的乳腺癌。

[0506] 本发明的药物组合物 and 治疗方法可以优选用于哺乳动物,并且可以更优选用于人。

[0507] 本发明的药物组合物 and 治疗方法的抗肿瘤作用可以通过例如如下证实:生成其中将癌细胞移植至测试动物中的模型,和测量由于应用本发明的药物组合物 and 治疗方法导致的肿瘤体积的减少,延长生命的作用。此外,与本发明中使用的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂各自的单一施用的抗肿瘤作用的比较可以证实本发明中使用的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂的组合作用。

[0508] 另外,本发明的药物组合物 and 治疗方法的抗肿瘤作用可以在临床研究中用实体瘤应答评估标准(RECIST)评估方法、WHO的评估方法、Macdonald的评估方法、体重的测量和其他方法来证实;并且可以通过指标、诸如完全应答(CR)、部分应答(PR)、进行性疾病(PD)、客

观应答率 (ORR)、应答持续时间 (DoR)、无进展存活 (PFS) 和总体存活 (OS) 来确定。

[0509] 前述方法可以证实本发明的药物组合物和治疗方法与现有的用于癌症疗法的药物组合物和治疗方法相比在抗肿瘤作用方面的优越性。

[0510] 本发明的药物组合物和治疗方法可以延迟癌细胞的生长,抑制其增殖,并且进一步可以杀死癌细胞。这些作用可以使癌症患者没有由癌症引起的症状,或者可以实现癌症患者的QOL的改善,并通过维持癌症患者的生命来达到治疗效果。即使所述药物组合物和治疗方法并不实现癌细胞的杀死,它们也可以通过抑制或控制癌细胞的生长而在实现长期存活的同时实现癌症患者的更高QOL。

[0511] 可以预期本发明的药物组合物通过作为全身疗法应用于患者并且额外通过局部应用于癌组织来发挥治疗效果。

[0512] 本发明的药物组合物可以作为含有至少一种药学上合适的成分的药物组合物来施用。药学上合适的成分可以根据本发明中使用的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂的剂量、施用浓度等合适地选择并从本领域中通常使用的配制添加剂等应用。例如,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的药物组合物施用。本发明中使用的含有抗体-药物缀合物的药物组合物优选可以用作注射剂,可以更优选用作水性注射剂或冻干注射剂,并且甚至可以更优选用作冻干注射剂。

[0513] 在本发明中使用的含有抗体-药物缀合物的药物组合物是水性注射剂的情况下,其可以优选地用合适的稀释剂稀释,且然后作为静脉内输注给予。对于稀释剂,可以例举葡萄糖溶液、生理盐水等,并且可以优选地例举葡萄糖溶液,并且可以更优选地例举5%葡萄糖溶液。

[0514] 在本发明中使用的含有抗体-药物缀合物的药物组合物是冻干注射剂的情况下,可以优选将其溶解于注射用水中,随后可以将所需量用合适的稀释剂稀释,且然后作为静脉内输注给予。对于稀释剂,可以例举葡萄糖溶液、生理盐水等,并且可以优选地例举葡萄糖溶液,并且可以更优选地例举5%葡萄糖溶液。

[0515] 可用于施用本发明的药物组合物的施用途径的实例包括静脉内、皮内、皮下、肌肉内和腹膜内途径;并且优选地包括静脉内途径。

[0516] 本发明中使用的抗体-药物缀合物可以以1至180天的间隔向人施用一次,并且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,并且甚至可以更优选地每3周一次施用。而且,本发明中使用的抗体-药物缀合物可以约0.001至100 mg/kg的剂量施用,并且优选可以以0.8至12.4 mg/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0.8 mg/kg、1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、5.4 mg/kg、6.4 mg/kg、7.4 mg/kg或8 mg/kg的剂量每3周一次施用。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1.6 mg/kg、3.2 mg/kg、4.8 mg/kg、5.6 mg/kg、6.4 mg/kg、8.0 mg/kg、9.6 mg/kg或12.8 mg/kg的剂量每3周一次施用。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0.27 mg/kg、0.5 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、4.0 mg/kg、6.0 mg/kg或8.0 mg/kg的剂量每3周一次施用。

[0517] 根据本发明的PARP抑制剂可以以1至7天的间隔一次或两次施用于人,并且可以优

选地每天一次或每天两次施用。另外,本发明中使用的PARP抑制剂可以以0.1 mg至3000 mg的剂量施用,并且可以优选以0.25 mg至600 mg的剂量施用。

[0518] 如果本发明中使用的PARP抑制剂是奥拉帕尼或其药理学上可接受的盐,则其可以优选以100 mg、150 mg、200 mg或300 mg的剂量每天两次口服施用。

[0519] 如果本发明中使用的PARP抑制剂是卢卡帕尼或其药理学上可接受的盐,则其可以优选以200 mg、250 mg、300 mg、400 mg、500 mg或600 mg的剂量每天两次口服施用。

[0520] 如果本发明中使用的PARP抑制剂是尼拉帕利或其药理学上可接受的盐,则其可以优选以100 mg、200 mg或300 mg的剂量每天一次口服施用。

[0521] 如果本发明中使用的PARP抑制剂是他拉唑帕尼或其药理学上可接受的盐,则其可以优选以0.25 mg、0.5 mg、0.75 mg或1 mg的剂量每天一次口服施用。

[0522] 本发明的药物组合物和治疗方法可以进一步包含除了根据本发明的抗体-药物缀合物和PARP抑制剂以外的癌症治疗剂。本发明的药物组合物和治疗方法也可以与另一种癌症治疗剂组合施用,由此增强抗肿瘤作用。可以将待用于这种目的的其他癌症治疗剂与本发明的药物组合物同时、分开或依次施用于受试者,或者可以改变每个剂量间隔来施用。此类癌症治疗剂不受限制,只要它们是具有抗肿瘤活性的药剂即可,并且可以通过选自以下的至少一种来例举: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-吉美拉西-奥泰拉西组合、西妥昔单抗、帕尼单抗、贝伐单抗、拉莫西单抗、瑞戈非尼、三氟尿苷-地匹福林组合、吉非替尼、埃罗替尼、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。

[0523] 本发明的药物组合物和治疗方法也可以与放射疗法组合使用。例如,癌症患者可以在接受用本发明的药物组合物进行的疗法之前和/或之后或同时接受放射疗法。

[0524] 本发明的药物组合物和治疗方法还可以作为辅助化学疗法与手术程序组合使用。本发明的药物组合物可以在手术程序之前施用以用于减小肿瘤大小的目的(称为手术前辅助化学疗法或新辅助疗法),或者可以在手术程序之后施用以用于预防肿瘤复发的目的(称为手术后辅助化学疗法或辅助疗法)。

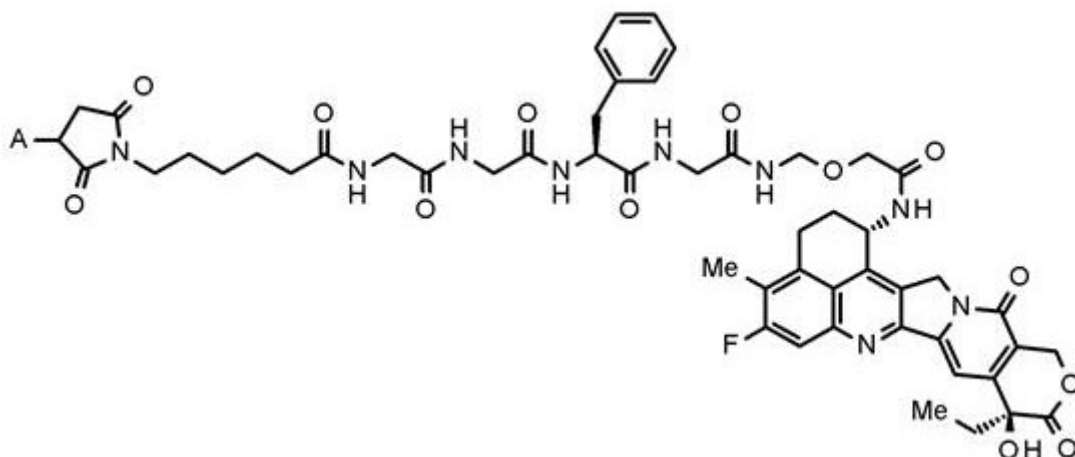
实施例

[0525] 鉴于以下所示的实施例具体描述了本发明。然而,本发明不限于这些。进一步,其决不以限制的方式进行解释。

[0526] 实施例1:抗HER2抗体-药物缀合物(1)的产生

根据国际公开号W0 2015/115091中所述的产生方法并使用抗HER2抗体(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,且所述轻链由SEQ ID NO:2的氨基酸残基1至214组成的氨基酸序列组成),产生抗HER2抗体-药物缀合物,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与抗HER2抗体缀合(在下文中被称为“HER2-ADC (1)”):

[式23]

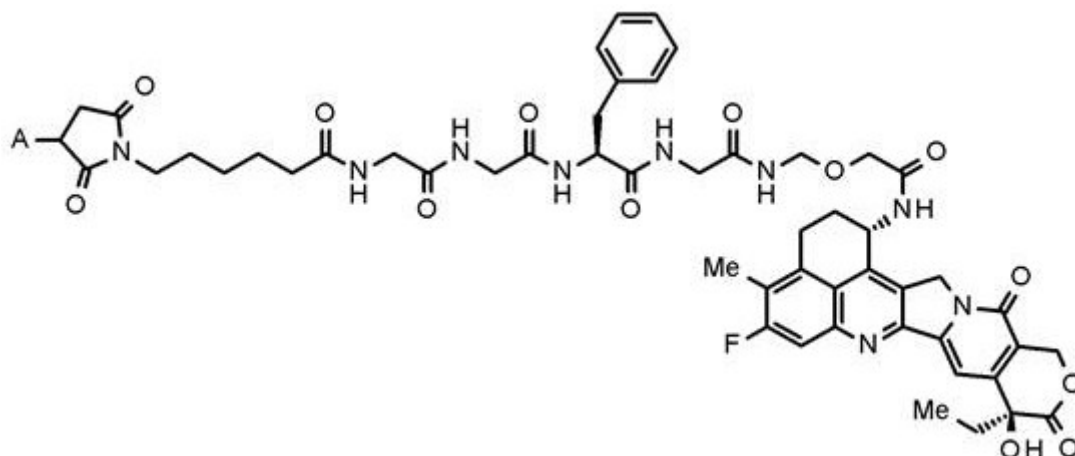


其中A代表与抗体的连接位置。HER2-ADC (1) 的DAR是7.7或7.8。

[0527] 实施例2:抗TROP2抗体-药物缀合物(1)的产生

根据国际公开号W0 2015/098099和国际公开号2017/002776中所述的产生方法并使用抗TROP2抗体(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5至470组成的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:6的氨基酸残基21至234组成的氨基酸序列组成),产生抗TROP2抗体-药物缀合物,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与抗TROP2抗体缀合(在下文中被称为“TROP2-ADC (1)”):

[式24]

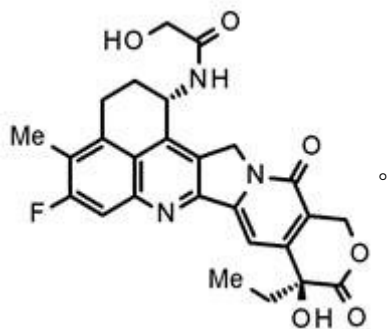


其中A代表与抗体的连接位置。TROP2-ADC (1) 的DAR是3.5至4.5。

[0528] 实施例3:化合物(1)的产生

根据国际公开号W0 2014/057687和国际公开号2015/115091中描述的产生方法,产生由下式代表的化合物(在下文中被称为“化合物(1)”):

[式25]



[0529] 实施例4:细胞生长抑制研究(1)

从ATCC (美国典型培养物保藏中心) 获得的人胃癌细胞系NCI-N87用于评估。向1536-孔细胞培养板中,以25 nL/孔单独地添加用DMSO以2 mM、400 μM、80 μM、16 μM、3.2 μM和640 nM制备的奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼(磷酸盐)、尼拉帕利或二甲基亚砜(DMSO)。此外,以2.5 μL/孔单独地添加用含有10%胎牛血清(GE Healthcare)的RPMI1640培养基(Thermo Fisher Scientific)以60 nM、24 nM、9.6 nM、3.8 nM、1.5 nM和0.61 nM制备的化合物(1);或以32 nM、11 nM、3.6 nM、1.2 nM、0.40 nM和0.13 nM制备的TROP2-ADC (1);或以8.0 nM、2.7 nM、0.89 nM、0.30 nM、0.10 nM和0.033 nM制备的HER2-ADC (1)。然后,用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以 4×10^4 个细胞/mL悬浮的NCI-N87细胞以2.5 μL/孔接种,并在37°C在5%CO₂下培养6天。

[0530] 培养后,用等体积的Glo Lysis缓冲液, $1 \times$ (Promega) 稀释的CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega) 的溶液以2 μL/孔添加,并在室温下进行孵育1小时,随后测量每个孔的发光强度。

[0531] 使用下式计算每种条件下的细胞生长抑制率(%) :

$$\text{细胞生长抑制率}(\%) = 100 \times (T - B) / (C - B) - 100$$

T: 用每种样品添加的孔的平均发光强度

B: 用DMSO和培养基添加的孔的平均发光强度

C: 用DMSO和细胞添加的孔的平均发光强度。

[0532] 此外,使用Genedata Screener Analyzer第14版(Genedata,下文中被称为Screener),对每种组合条件下的细胞生长抑制率的浓度依赖性转变进行S形拟合。

[0533] 对于组合效应,将来自Loewe模型(Greco WR. 等人, Pharmacol. Rev. 1995 Jun; 47 (2):331-85) 的额外效应的估计值和进行S型拟合的细胞生长抑制率(%) 之间的差异转化为矩阵,并使用参考文献(Lehar J. 等人, Nat Biotechnol. 2009 Jul; 27 (7):659-66) 中所述的方法从矩阵要素计算协同作用评分。此外,协同作用评分= 0指示累加效应;协同作用评分> 0指示协同效应;且协同作用评分<0指示拮抗效应。

[0534] 每种组合中的协同作用评分显示于表1中。在针对NCI-N87细胞系的细胞生长抑制研究中,化合物(1)、HER2-ADC (1) 和TROP2-ADC (1) 在与奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼和尼拉帕利的所有组合中都显示协同效应。

[0535] [表1]

NCI-N87细胞系中的每种组合的协同作用评分

	奥拉帕尼	他拉唑帕尼	卢卡帕尼	尼拉帕利
化合物 (1)	3.21	4.58	1.93	1.23
HER2-ADC (1)	5.05	7.22	6.30	3.66
TROP2-ADC (1)	4.65	9.50	4.05	4.94

[0536] 实施例5:细胞生长抑制研究(2)

从川崎医学院 (Kawasaki Medical School) 的Junichi Kurebayashi博士 [British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6) .707-717] 获得的人乳腺癌细胞系KPL-4用于评估。向1536-孔细胞培养板中,以25 nL/孔单独地添加用DMSO以2 mM、400 μ M、80 μ M、16 μ M、3.2 μ M和640 nM制备的奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼(磷酸盐)、尼拉帕利或DMSO。此外,以2.5 μ L/孔单独地添加用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以36 nM、20 nM、11 nM、6.2 nM、3.4 nM和1.9 nM制备的化合物(1);或以40 nM、13 nM、4.4 nM、1.5 nM、0.49 nM和0.16 nM制备的TROP2-ADC (1);或以3.7 nM、1.3 nM、0.48 nM、0.17 nM、0.061 nM和0.022 nM制备的HER2-ADC (1)。然后,用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以 1×10^4 个细胞/mL悬浮的KPL-4细胞以2.5 μ L/孔接种,并在37°C在5%CO₂下培养6天。培养后,用等体积的Glo Lysis缓冲液,1 \times 稀释的CellTiter-Glo 2.0 Assay的溶液以2 μ L/孔添加,并在室温下进行孵育1小时,随后测量每个孔的发光强度。

[0537] 以与实施例4类似的方式进行每种条件下的细胞生长抑制率(%)和组合效应的分析。

[0538] 每种组合中的协同作用评分显示于表2中。在针对KPL-4细胞系的细胞生长抑制研究中,化合物(1)、HER2-ADC (1)和TROP2-ADC (1)在与奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼或尼拉帕利的所有组合中都显示协同效应。

[0539] [表2]

KPL-4细胞系中的每种组合的协同作用评分

	奥拉帕尼	他拉唑帕尼	卢卡帕尼	尼拉帕利
化合物 (1)	3.97	4.86	4.97	3.68
HER2-ADC (1)	7.11	11.0	6.50	8.12
TROP2-ADC (1)	14.9	21.4	13.6	10.3

[0540] 实施例6:细胞生长抑制研究(3)

从健康科学研究资源库(Health Science Research Resources Bank)(目前的日本研究生物资源保藏中心[JCRB]细胞库(Japanese Collection of Research Bioresources [JCRB] Cell Bank))获得的人肺癌细胞系EBC-1用于评估。向1536-孔细胞培养板中,以25 nL/孔单独地添加用DMSO以2 mM、400 μ M、80 μ M、16 μ M、3.2 μ M和640 nM制备的奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼(磷酸盐)、尼拉帕利或DMSO。此外,以2.5 μ L/孔单独地添加用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以16 nM、8.0 nM、4.0 nM、2.0 nM、1.0 nM和0.50 nM制备的化合物(1);或以40 nM、13 nM、4.4 nM、1.5 nM、0.49 nM和0.16 nM制备的TROP2-ADC (1)。然后,用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以 2×10^4 个细胞/mL悬浮的EBC-1细胞以2.5 μ L/孔接种,并在37°C在5%CO₂下培养6天。培养后,用等体积的Glo Lysis

缓冲液, 1×稀释的CellTiter-Glo 2.0 Assay的溶液以2 μL/孔添加,并在室温下进行孵育1小时,随后测量每个孔的发光强度。

[0541] 以与实施例4类似的方式进行每种条件下的细胞生长抑制率(%)和组合效应的分析。每种组合中的协同作用评分显示于表3中。在针对EBC-1细胞系的细胞生长抑制研究中,化合物(1)和TROP2-ADC (1)在与奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼或尼拉帕利的所有组合中都显示协同效应。

[0542] [表3]

EBC-1细胞系中的每种组合的协同作用评分

	奥拉帕尼	他拉唑帕尼	卢卡帕尼	尼拉帕利
化合物 (1)	3.39	5.66	4.41	3.17
TROP2-ADC (1)	12.3	22.4	14.4	14.7

[0543] 实施例7:细胞生长抑制研究(4)

从ATCC获得的人乳腺癌细胞系HCC70用于评估。向1536-孔细胞培养板中,以25 nL/孔单独地添加用DMSO以2 mM、400 μM、80 μM、16 μM、3.2 μM和640 nM制备的奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼(磷酸盐)、尼拉帕利或DMSO。此外,以2.5 μL/孔单独地添加用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以800 nM、200 nM、50 nM、13 nM、3.1 nM和0.78 nM制备的化合物(1);或以5.6 nM、2.0 nM、0.71 nM、0.26 nM、0.091 nM和0.033 nM制备的TROP2-ADC (1)。然后,用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以 4×10^4 个细胞/mL悬浮的HCC70细胞以2.5 μL/孔接种,并在37℃在5%CO₂下培养6天。培养后,用等体积的Glo Lysis缓冲液, 1×稀释的CellTiter-Glo 2.0 Assay的溶液以2 μL/孔添加,并在室温下进行孵育1小时,随后测量每个孔的发光强度。

[0544] 以与实施例4类似的方式进行每种条件下的细胞生长抑制率(%)和组合效应的分析。每种组合中的协同作用评分显示于表4中。在针对HCC70细胞系的细胞生长抑制研究中,化合物(1)和TROP2-ADC (1)在与奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼或尼拉帕利的所有组合中都显示协同效应。

[0545] [表4]

HCC70细胞系中的每种组合的协同作用评分

	奥拉帕尼	他拉唑帕尼	卢卡帕尼	尼拉帕利
化合物 (1)	1.98	4.61	2.48	1.61
TROP2-ADC (1)	1.91	2.09	1.47	1.05

[0546] 实施例8:细胞生长抑制研究(5)

从ATCC获得的人胰腺癌细胞系BxPC-3用于评估。向1536-孔细胞培养板中,以25 nL/孔单独地添加用DMSO以2 mM、400 μM、80 μM、16 μM、3.2 μM和640 nM制备的奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼(磷酸盐)、尼拉帕利或DMSO。此外,以2.5 μL/孔单独地添加用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以80 nM、32 nM、13 nM、5.1 nM、2.0 nM和0.82 nM制备的化合物(1);或以16 nM、5.3 nM、1.8 nM、0.59 nM、0.20 nM和0.066 nM制备的TROP2-ADC (1)。然后,用含有10%胎牛血清的RPMI1640培养基以 4×10^4 个细胞/mL悬浮的BxPC-3细胞以

2.5 μL /孔接种,并在37°C在5%CO₂下培养6天。培养后,用等体积的Glo Lysis缓冲液, 1 \times (Promega) 稀释的CellTiter-Glo 2.0 Assay (Promega) 的溶液以2 μL /孔添加,并在室温下进行孵育1小时,随后测量每个孔的发光强度。

[0547] 以与实施例4类似的方式进行每种条件下的细胞生长抑制率(%)和组合效应的分析。每种组合中的协同作用评分显示于表5中。在针对BxPC-3细胞系的细胞生长抑制研究中,化合物(1)和TROP2-ADC (1)在与奥拉帕尼、他拉唑帕尼、卢卡帕尼或尼拉帕利的所有组合中都显示协同效应。

[0548] [表5]

BxPC-3细胞系中的每种组合的协同作用评分

	奥拉帕尼	他拉唑帕尼	卢卡帕尼	尼拉帕利
化合物(1)	1.56	3.25	2.15	1.85
TROP2-ADC (1)	3.40	4.33	2.64	1.72

实施例9:抗肿瘤研究(1)

小鼠:对5-6周龄的雌性BALB/c裸小鼠(CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.)进行实验。

[0549] 测量和计算式:在所有研究中,用电子数字卡尺(CD15-CX, Mitutoyo Corp.)每周两次测量肿瘤的长轴和短轴,并计算肿瘤体积(mm³)。计算式如下所示。

$$\text{肿瘤体积(mm}^3\text{)} = 1/2 \times \text{长轴(mm)} \times [\text{短轴(mm)}]^2。$$

[0550] HER2-ADC (1)用ABS缓冲液(10 mM乙酸盐缓冲液[pH 5.5], 5%山梨糖醇)稀释,并以10 mL/kg的流体体积静脉内施用于尾静脉。将奥拉帕尼用二甲基亚砜(DMSO)溶解,用10% 2-羟基-丙基- β -环糊精/Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水稀释,且然后以10 mL/kg的流体体积腹腔内施用。将他拉唑帕尼用DMSO溶解,用0.5%羟丙基甲基纤维素稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。将卢卡帕尼(樟脑磺酸盐)和尼拉帕利用DMSO溶解,用0.5%甲基纤维素稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。这些方法是实施例9至12共同的。

[0551] 将从川崎医学院的Junichi Kurebayashi博士获得的人乳腺癌细胞系KPL-4 [British Journal of Cancer, (1999) 79 (5/6).707-717]悬浮于生理盐水中,以1.5 \times 10⁷个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后17天将小鼠随机分组。在第0天,将HER2-ADC (1)以7.5 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼和尼拉帕利的剂量为50 mg/kg,他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg且卢卡帕尼的剂量为150 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0552] HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合的结果显示于图13中。奥拉帕尼的单一施用在研究的最后一天显示21%的肿瘤生长抑制(TGI)。HER2-ADC (1)的单一施用显示83%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果(P < 0.0001 [通过Dunnett氏检验计算;下文中同样适用])。所述组合也具有比HER2-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI, 95%),表明有效的组合效应。此处,在该图中,横轴代表细胞移植后的天数,且纵轴代表肿瘤体积。另外,单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。顺便,在以下涉及抗肿瘤研究的评估实施

例中,除非另有描述,否则通过该评估实施例中使用的程序进行研究。

[0553] HER2-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图14中。他拉唑帕尼的单一施用显示31%的TGI。HER2-ADC (1) 的单一施用显示83%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果 ($P < 0.0001$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制 (TGI, 99%), 表明有效的组合效应。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现, 诸如重量减轻。

[0554] HER2-ADC (1) 和尼拉帕利的组合的结果显示于图15中。尼拉帕利的单一施用显示39%的TGI。HER2-ADC (1) 的单一施用显示83%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和尼拉帕利的组合施用表现出比尼拉帕利的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果 ($P = 0.0001$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制 (TGI, 97%), 表明有效的组合效应。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现, 诸如重量减轻。

[0555] HER2-ADC (1) 和卢卡帕尼的组合的结果显示于图16中。卢卡帕尼的单一施用显示42%的TGI。HER2-ADC (1) 的单一施用显示83%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和卢卡帕尼的组合施用表现出比卢卡帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果 ($P < 0.0001$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制 (TGI, 100%), 表明有效的组合效应。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现, 诸如重量减轻。

[0556] 实施例10: 抗肿瘤研究 (2)

将从DSMZ (德国微生物和细胞培养物保藏中心 (Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen) GmbH) 购买的人乳腺癌细胞系JIMT-1悬浮于生理盐水中, 以 5×10^6 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧, 并在移植 (第0天) 后10天将小鼠随机分组。在第0天, 将HER2-ADC (1) 以10 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用, 一周五次, 持续三周; 奥拉帕尼的剂量为50 mg/kg, 他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg, 且卢卡帕尼的剂量为150 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0557] HER2-ADC (1) 和奥拉帕尼的组合的结果显示于图17中。奥拉帕尼的单一施用显示26%的TGI。HER2-ADC (1) 的单一施用显示80%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果 ($P < 0.0001$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制 (TGI, 84%)。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现, 诸如重量减轻。

[0558] HER2-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图18中。他拉唑帕尼的单一施用显示13%的TGI。HER2-ADC (1) 的单一施用显示80%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果 ($P < 0.0001$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制效果 (TGI, 93%), 表明有效的组合效应。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现, 诸如重量减轻。

[0559] HER2-ADC (1) 和卢卡帕尼的组合的结果显示于图19中。卢卡帕尼的单一施用显示30%的TGI。HER2-ADC (1) 的单一施用显示80%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和卢卡帕尼的组合施用表现出比卢卡帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果 ($P = 0.0002$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制 (TGI, 84%)。单一和组合施用

组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0560] 实施例11:抗肿瘤研究(3)

将从ATCC (美国典型培养物保藏中心)购买的人胃癌细胞系NCI-N87悬浮于生理盐水中,以 1×10^7 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后6天将小鼠随机分组。在第0天,将HER2-ADC (1)以1 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼的剂量为50 mg/kg,且他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。另外,单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0561] HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合的结果显示于图20中。奥拉帕尼的单一施用显示26%的TGI。HER2-ADC (1)的单一施用显示45%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用具有比奥拉帕尼或HER2-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI, 48%)。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0562] HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图21中。他拉唑帕尼的单一施用显示-2%的TGI。HER2-ADC (1)的单一施用显示45%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI, 67%),表明显著优异的组合效应($P = 0.0103$)。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0563] 实施例12:抗肿瘤研究(4)

将从ATCC (美国典型培养物保藏中心)购买的人卵巢癌细胞系SK-OV-3细胞通过裸小鼠移植来维持,并以实体瘤的肿瘤块形式($3 \times 3 \times 3$ mm)皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后19天将小鼠随机分组。在第0天和第14天,将HER2-ADC (1)以3 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续三周;奥拉帕尼的剂量为60 mg/kg,且他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。另外,单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0564] HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合的结果显示于图22中。奥拉帕尼的单一施用显示15%的TGI。HER2-ADC (1)的单一施用显示39%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.016$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI, 61%)。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

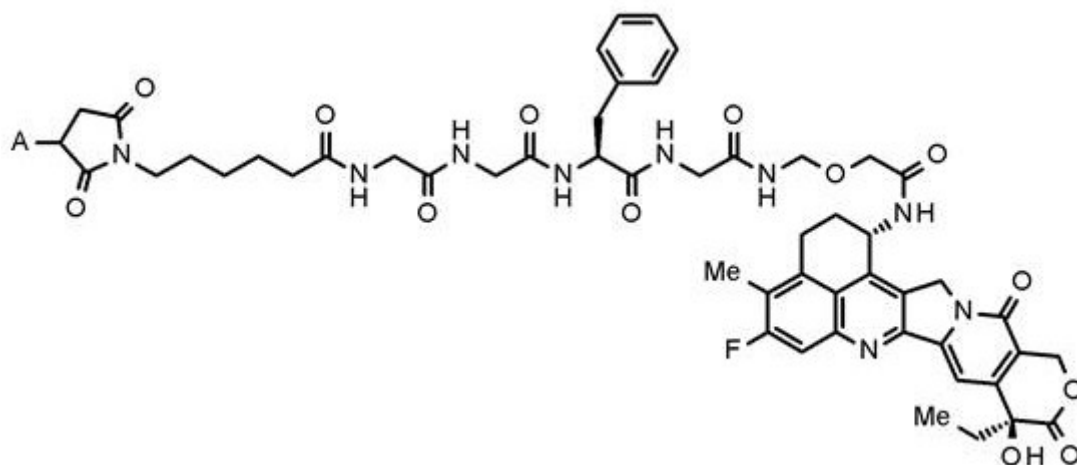
[0565] HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图23中。他拉唑帕尼的单一施用显示12%的TGI。HER2-ADC (1)的单一施用显示39%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0004$)。所述组合也具有比HER2-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI, 88%),表明显著优异的组合效应($P = 0.0136$)。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0566] 实施例13:抗HER3抗体-药物缀合物(1)的产生

根据国际公开号WO 2015/155998中所述的产生方法并使用抗HER3抗体(包含重链

和轻链的抗体,所述重链由SEQ ID NO:3代表的氨基酸序列组成,且所述轻链由SEQ ID NO:4代表的氨基酸序列组成),产生抗HER3抗体-药物缀合物,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与抗HER3抗体缀合(在下文中被称为“HER3-ADC (1)”):

[式26]

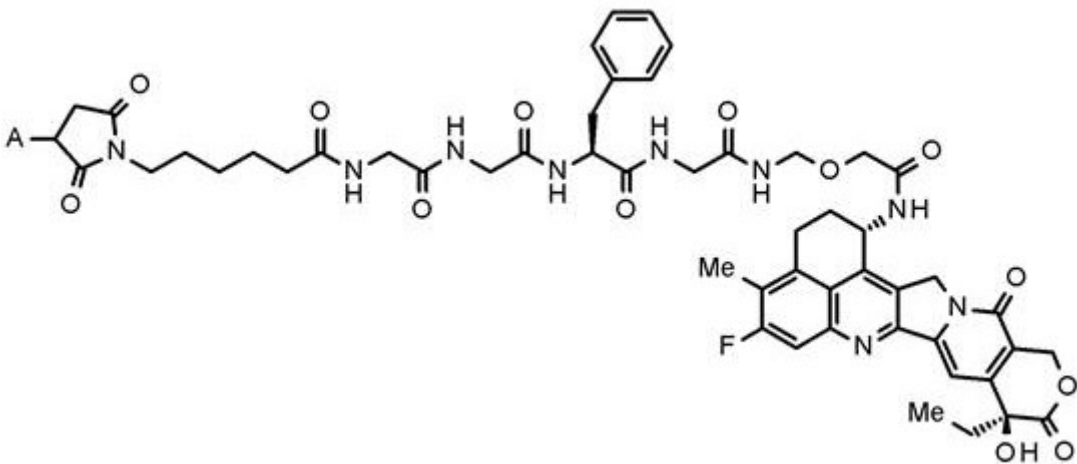


其中A代表与抗体的连接位置。HER3-ADC (1)的DAR是7.6。

[0567] 实施例14:抗CDH6抗体-药物缀合物(1)的产生

根据国际公开号W0 2018/212136中所述的产生方法并使用抗CDH6抗体(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,且所述轻链由SEQ ID NO:12的氨基酸残基21至233组成的氨基酸序列组成),产生抗CDH6抗体-药物缀合物,其中由下式代表的药物-接头经由硫醚键与抗CDH6抗体缀合(在下文中被称为“CDH6-ADC (1)”):

[式27]



其中A代表与抗体的连接位置。CDH6-ADC (1)的DAR是7.8。

[0568] 实施例15:抗肿瘤研究(5)

在实施例15至17中,将奥拉帕尼悬浮于0.5%羟丙基甲基纤维素和0.1% Tween 80中,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。将他拉唑帕尼用二甲基乙酰胺溶解,用5% Kolliphor HS15/Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。

[0569] 将从CLS (Cell Lines Service)购买的人乳腺癌细胞系MX-1悬浮于50%

Matrigel基质中,以 5×10^6 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后13天将小鼠随机分组。在第0天,将HER2-ADC (1)以3 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼的剂量为100 mg/kg,且他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0570] HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合的结果显示于图24中。奥拉帕尼的单一施用显示44%的TGI。HER2-ADC (1)的单一施用显示78%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$)以及比HER2-ADC (1)的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0001$),其中TGI为97%。

[0571] HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图25中。他拉唑帕尼的单一施用显示47%的TGI。HER2-ADC (1)的单一施用显示78%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$)以及比HER2-ADC (1)的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0001$),其中TGI为100%。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0572] 实施例16:抗肿瘤研究(6)

在实施例16和17中,HER2-ADC (1)用ABS缓冲液(10 mM乙酸盐缓冲液(pH 5.5),5%山梨糖醇)稀释,并以10 mL/kg的流体体积静脉内施用于尾静脉。

[0573] 将人乳腺癌细胞系MX-1悬浮于50% Matrigel基质中,以 5×10^6 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后13天将小鼠随机分组。在第0天、第7天和第15天,将HER3-ADC (1)以3 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼的剂量为100 mg/kg,且他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0574] HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的组合的结果显示于图26中。奥拉帕尼的单一施用显示23%的TGI。HER3-ADC (1)的单一施用显示59%的TGI。另一方面,HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$)以及比HER3-ADC (1)的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0018$),其中TGI为94%。

[0575] HER3-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图27中。他拉唑帕尼的单一施用显示49%的TGI。HER3-ADC (1)的单一施用显示59%的TGI。另一方面,HER3-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$)以及比HER3-ADC (1)的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$),其中TGI为99%。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著的发现,诸如重量减轻。

[0576] 实施例17:抗肿瘤研究(7)

将人乳腺癌细胞系HCC70悬浮于生理盐水中,以 1×10^7 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后13天将小鼠随机分组。在第0天、第7天和第14天,将HER3-ADC (1)以10 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼的剂量为100 mg/kg,且他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。

[0577] HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的组合的结果显示于图28中。奥拉帕尼的单一施用显示18%的TGI。HER3-ADC (1)的单一施用显示86%的TGI。另一方面,HER3-ADC (1)和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$),其中

TGI为97%。

[0578] HER3-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图29中。他拉唑帕尼的单一施用显示19%的TGI。HER3-ADC (1) 的单一施用显示86%的TGI。另一方面,HER3-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$),其中TGI为97%。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著地发现,诸如重量减轻。

[0579] 实施例18:抗肿瘤研究(8)

小鼠:对5-6周龄的雌性BALB/c裸小鼠(CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.)进行实验。

[0580] 测量和计算式:在所有研究中,用电子数字卡尺(CD15-CX, Mitutoyo Corp.)每周两次测量肿瘤的长轴和短轴,并计算肿瘤体积(mm^3)。计算式如下所示。

$$\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = 1/2 \times \text{长轴}(\text{mm}) \times [\text{短轴}(\text{mm})]^2。$$

[0581] 根据以下计算式计算肿瘤生长抑制(TGI)。

$$\text{肿瘤生长抑制}(\%) = 100 \times (1 - T/C)$$

T:测试物质施用组的小鼠的平均肿瘤体积

C:对照组的小鼠的平均肿瘤体积。

[0582] TROP2-ADC (1) 用ABS缓冲液稀释,并以10 mL/kg的流体体积静脉内施用于尾静脉。将奥拉帕尼用DMSO溶解,用10% 2-羟基-丙基- β -环糊精/Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水稀释,并以10 mL/kg的流体体积腹腔内施用。将卢卡帕尼(樟脑磺酸盐)用DMSO溶解,用生理盐水稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。将他拉唑帕尼用DMSO溶解,用10% N,N-二甲基乙酰胺/5% Kolliphor HS 15/Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。

[0583] 将从ATCC购买的人乳腺癌细胞系HCC1806悬浮于生理盐水中,以 1×10^6 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后10天将小鼠随机分组。在第0天,TROP2-ADC (1) 以3 mg/kg的剂量施用。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼的剂量为50 mg/kg,卢卡帕尼的剂量为150 mg/kg,且他拉唑帕尼的剂量为0.8 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组,并计算在第21天的肿瘤生长抑制(TGI)。单一和组合施用组无一表现出任何特别显著地发现,诸如重量减轻。

[0584] TROP2-ADC (1) 和奥拉帕尼的组合的结果显示于图30中。奥拉帕尼的单一施用显示-9%的TGI,且TROP2-ADC (1) 的单一施用显示82%的TGI。另一方面,TROP2-ADC (1) 和奥拉帕尼的组合施用显示93%的TGI,并表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$;通过Dunnett氏检验计算。下文中同样适用),并且具有比TROP2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制。

[0585] TROP2-ADC (1) 和卢卡帕尼的组合的结果显示于图31中。卢卡帕尼的单一施用显示9%的TGI,且TROP2-ADC (1) 的单一施用显示82%的TGI。另一方面,HER2-ADC (1) 和卢卡帕尼的组合施用显示97%的TGI,并表现出比卢卡帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$),并且具有比TROP2-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制。

[0586] TROP2-ADC (1) 和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图32中。他拉唑帕尼的单一施用显示27%的TGI,且TROP2-ADC (1) 的单一施用显示82%的TGI。另一方面,TROP2-ADC (1) 和

他拉唑帕尼的组合施用显示98%的TGI,并表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P < 0.0001$),并且具有比TROP2-ADC (1)的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0209$)。

[0587] 实施例19:抗肿瘤研究(9)

小鼠:对5-6周龄的雌性BALB/c裸小鼠(CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.)进行实验。

[0588] 测量和计算式:在所有研究中,用电子数字卡尺(CD15-CX, Mitutoyo Corp.)每周两次测量肿瘤的长轴和短轴,并计算肿瘤体积(mm^3)。计算式如下所示。

$$\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = 1/2 \times \text{长轴}(\text{mm}) \times [\text{短轴}(\text{mm})]^2。$$

[0589] 根据以下计算式计算肿瘤生长抑制(TGI)。

$$\text{肿瘤生长抑制}(\%) = 100 \times (1 - T/C)$$

T: 测试物质施用组的小鼠的平均肿瘤体积

C: 对照组的小鼠的平均肿瘤体积。

[0590] CDH6-ADC (1)用ABS缓冲液稀释,并以10 mL/kg的流体体积静脉内施用于尾静脉。将奥拉帕尼用DMSO溶解,用10% 2-羟基-丙基- β -环糊精/Dulbecco氏磷酸盐缓冲盐水稀释,并以10 mL/kg的流体体积腹膜内施用。将他拉唑帕尼用DMSO溶解,用0.5%羟丙基甲基纤维素稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。将卢卡帕尼(樟脑磺酸盐)和尼拉帕利用DMSO溶解,用0.5%甲基纤维素稀释,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。将维利帕利用0.05M CH_3COOH 溶液溶解,并以10 mL/kg的流体体积口服施用。

[0591] 将从ATCC购买的人卵巢癌细胞系OV-90悬浮于生理盐水中,以 1×10^7 个细胞皮下移植至雌性裸小鼠的右侧,并在移植(第0天)后14天将小鼠随机分组。在第0天,将CDH6-ADC (1)以1 mg/kg的剂量静脉内施用于尾静脉。PARP抑制剂每天一次施用,一周五次,持续两周;奥拉帕尼的剂量为50 mg/kg,他拉唑帕尼的剂量为0.4 mg/kg,卢卡帕尼的剂量为150 mg/kg,尼拉帕利的剂量为50 mg/kg,且维利帕利的剂量为100 mg/kg。设置每种药物的单一施用组、组合施用组和作为对照组的溶剂施用组。在OV-90模型中,当肿瘤大小超过1500 mm^3 时,出现发展恶病质样重量减轻的受试者。因此,在施用后第17天,在对照组中的6例中的2例、卢卡帕尼单一施用组中的6例中的1例和尼拉帕利单一施用组中的6例中的1例中,小鼠由于重量减轻而被安乐死。在CDH6-ADC的单一和组合施用组中,没有表现出重量减轻或被安乐死的受试者。

[0592] CDH6-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合的结果显示于图33中。他拉唑帕尼的单一施用显示12%的TGI。CDH6-ADC (1)的单一施用显示66%的TGI。另一方面,CDH6-ADC (1)和他拉唑帕尼的组合施用表现出比他拉唑帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0004$;通过Dunnett氏检验计算。下文中同样适用)。所述组合也具有比CDH6-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI,88%),表明有效的组合效应。

[0593] CDH6-ADC (1)和卢卡帕尼的组合的结果显示于图34中。卢卡帕尼的单一施用显示6%的TGI。CDH6-ADC (1)的单一施用显示66%的TGI。另一方面,CDH6-ADC (1)和卢卡帕尼的组合施用表现出比卢卡帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.004$)。所述组合也具有比CDH6-ADC (1)的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI,83%),表明有效的组合效应。

[0594] CDH6-ADC (1) 和尼拉帕利的组合的结果显示于图35中。尼拉帕利的单一施用显示10%的TGI。CDH6-ADC (1) 的单一施用显示66%的TGI。另一方面,CDH6-ADC (1) 和尼拉帕利的组合施用表现出比尼拉帕利的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0025$)。所述组合也具有比CDH6-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI,76%),表明有效的组合效应。

[0595] CDH6-ADC (1) 和维利帕利的组合的结果显示于图36中。维利帕利的单一施用显示4.4%的TGI。CDH6-ADC (1) 的单一施用显示66%的TGI。另一方面,CDH6-ADC (1) 和维利帕利的组合施用表现出比维利帕利的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0013$)。所述组合也具有比CDH6-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI,82%),表明有效的组合效应。

[0596] CDH6-ADC (1) 和奥拉帕尼的组合的结果显示于图37中。奥拉帕尼的单一施用显示10%的TGI。CDH6-ADC (1) 的单一施用显示66%的TGI。另一方面,CDH6-ADC (1) 和奥拉帕尼的组合施用表现出比奥拉帕尼的单一施用显著优异的肿瘤生长抑制效果($P = 0.0025$)。所述组合也具有比CDH6-ADC (1) 的单一施用更高的肿瘤生长抑制(TGI,79%),表明有效的组合效应。

[0597] 序列表的自由文本

SEQ ID NO:1 - 抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

SEQ ID NO:2 - 抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列

SEQ ID NO:3 - 抗HER3抗体的重链的氨基酸序列

SEQ ID NO:4 - 抗HER3抗体的轻链的氨基酸序列

SEQ ID NO:5 - 抗TROP2抗体的重链的氨基酸序列

SEQ ID NO:6 - 抗TROP2抗体的轻链的氨基酸序列

SEQ ID NO:7 - 抗B7-H3抗体的重链的氨基酸序列

SEQ ID NO:8 - 抗B7-H3抗体的轻链的氨基酸序列

SEQ ID NO:9 - 抗GPR20抗体的重链的氨基酸序列

SEQ ID NO:10 - 抗GPR20抗体的轻链的氨基酸序列

SEQ ID NO:11 - 抗CDH6抗体的重链的氨基酸序列

SEQ ID NO:12 - 抗CDH6抗体的轻链的氨基酸序列。

序列表

<110> DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

<120> 抗体-药物缀合物与PARP抑制剂的组合

<130> DSFP1931W0

<150> JP2018-231948

<151> 2018-12-11

<160> 12

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 450

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗HER2抗体的重链

<400> 1

[0001]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

[0002]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

[0003]

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

<220>
<223> 抗HER2抗体的轻链

<400> 2

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

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

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

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

Ser Arg Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65	70	75	80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala	100	105	110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly	115	120	125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala	130	135	140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln	145	150	155
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser	165	170	175
[0004] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr	180	185	190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser	195	200	205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys	210		
<210> 3			
<211> 447			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗HER3抗体的重链			
<400> 3			
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu	1	5	10
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr	20	25	30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ser Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Glu Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Lys Trp Thr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

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

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

[0005]

Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser
145 150 155 160

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

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

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

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His
210 215 220

Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

[0006]

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

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

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

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

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

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

<220>
<223> 抗HER3抗体的轻链

<400> 4

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

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

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

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

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

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

[0007] Tyr Tyr Ser Thr Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

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

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

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

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

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

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

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

	210	215	220
	<210> 5		
	<211> 470		
	<212> PRT		
	<213> 人工序列		
	<220>		
	<223> 抗TROP2抗体的重链		
	<400> 5		
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp		
	1 5 10 15		
	Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys		
	20 25 30		
	Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe		
	35 40 45		
	Thr Thr Ala Gly Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu		
	50 55 60		
[0008]	Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr His Ser Gly Val Pro Lys Tyr Ala		
	65 70 75 80		
	Glu Asp Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Thr Ser		
	85 90 95		
	Thr Ala Tyr Leu Gln Leu Ser Ser Leu Lys Ser Glu Asp Thr Ala Val		
	100 105 110		
	Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser Gly Phe Gly Ser Ser Tyr Trp Tyr Phe Asp		
	115 120 125		
	Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
	130 135 140		
	Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly		
	145 150 155 160		
	Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
	165 170 175		

Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr
180 185 190

Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val
195 200 205

Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn
210 215 220

Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro
225 230 235 240

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
245 250 255

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
260 265 270

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

[0009]

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

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

<220>
<223> 抗TROP2抗体的轻链

[0010]

<400> 6

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

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

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

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

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

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

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

	100	105	110
	Ile Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg 115 120 125		
	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln 130 135 140		
	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr 145 150 155 160		
	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser 165 170 175		
	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr 180 185 190		
	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys 195 200 205		
[0011]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro 210 215 220		
	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 225 230		
	<210> 7 <211> 471 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> 抗B7-H3抗体的重链		
	<400> 7		
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp 1 5 10 15		
	Val Leu Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys 20 25 30		
	Pro Gly Ser Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe 35 40 45		

Thr Asn Tyr Val Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Asp Val Lys Tyr Asn
65 70 75 80

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Glu Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Gly Tyr Tyr Gly Ser Pro Leu Tyr Tyr Phe
115 120 125

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

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

[0012]

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

[0013]

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

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

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗B7-H3抗体的轻链

<400> 8

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

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

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

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

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

[0014]

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

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

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

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

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

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

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

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

	195	200	205
	Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val 210	215	220
	Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys 225	230	
	<210> 9 <211> 472 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> 抗GPR20抗体的重链		
	<400> 9		
	Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp 1	5	10 15
	Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys 20	25	30
[0015]	Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe 35	40	45
	Thr Ser Tyr Tyr Ile Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu 50	55	60
	Lys Tyr Met Gly Phe Ile Asn Pro Gly Ser Gly His Thr Asn Tyr Asn 65	70	75 80
	Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser 85	90	95
	Thr Ala Thr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val 100	105	110
	Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Ala Gly Gly Phe Leu Arg Ile Ile Thr Lys 115	120	125
	Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser 130	135	140

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

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
225 230 235 240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
245 250 255

[0016]

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

[0017]

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

<220>
<223> 抗GPR20抗体的轻链

<400> 10

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

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

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

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

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

65	70	75	80
Arg Phe Ser Gly	Ser Gly Ser Gly Thr	Asp Phe Thr Leu Thr	Ile Ser
	85	90	95
Ser Leu Gln Pro	Glu Asp Phe Ala Asn Tyr Tyr Cys	Gln Gln Ile Asn	
	100	105	110
Glu Leu Pro Tyr Thr	Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val	Glu Ile Lys Arg	
	115	120	125
Thr Val Ala Ala Pro	Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro	Ser Asp Glu Gln	
	130	135	140
Leu Lys Ser Gly Thr	Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn	Phe Tyr	
	145	150	155
Pro Arg Glu Ala Lys	Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln	Ser	
	165	170	175
[0018] Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr	Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		
	180	185	190
Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala	Asp Tyr Glu Lys		
	195	200	205
His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly	Leu Ser Ser Pro		
	210	215	220
Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
	225	230	
<210>	11		
<211>	471		
<212>	PRT		
<213>	人工序列		
<220>			
<223>	抗CDH6抗体的重链		
<400>	11		
Met Lys His Leu Trp Phe Phe Leu Leu Leu Val Ala Ala Pro Arg Trp			
	1	5	10
			15

Val Leu Ser Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Ala Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Arg Asn Phe Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Glu Thr Glu Tyr Ala
65 70 75 80

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Gly Val Tyr Gly Gly Phe Ala Gly Gly Tyr Phe
115 120 125

[0019]

Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
130 135 140

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

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
165 170 175

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
180 185 190

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
195 200 205

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
210 215 220

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
225 230 235 240

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
245 250 255

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
260 265 270

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

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

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

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

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

[0020]

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

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

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

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

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

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

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

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

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

<220>
<223> 抗CDH6抗体的轻链

<400> 12

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

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

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

[0021] Ile Tyr Lys Asn Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

	165	170	175
	Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr		
	180	185	190
[0022]	Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His		
	195	200	205
	Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val		
	210	215	220
	Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
	225	230	

SEQ ID NO: 1 - 抗HER2抗体的重链的氨基酸序列

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

图 1

SEQ ID NO: 2 - 抗HER2抗体的轻链的氨基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQDVNTAVAWYQQ
KPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTIS
SLQPEDFATYYCQQHYTTPPTFGQGTKVEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN
ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK
VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图 2

SEQ ID NO: 3 - 抗HER3抗体的重链的氨基酸序列

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTC AVYGGSFSGYYWSWIR
QPPGKGLEWIGEINHSGSTNYNPSLKSRVTISVETSKN
QFSLKLSSVTAADTAVYYCARDKWTWYFDLWGRGTLVT
VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP
CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV
SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS
VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ
PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
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

MKHLWFFLLLVAA PRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVK
V SCKASGYTFTTAGMQWVRQAPGQGLEWMGWINTHSGV
PKYAEDFKGRVTISADTSTSTAYLQLSSLKSEDTAVYY
CARSGFGSSYWYFDVWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLA
PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK
PSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF
PPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG
VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY
KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTP
PVLDS DGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
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

MVLQTQVFISLLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASYRYT
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAVYYCQQHYIT
PLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
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

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGSSVK
VSCKASGYTFTNYVMHWVRQAPGQGLEWMGYINPYNDD
VKYNEKFKGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYY
CARWGYYGSPLY YFDYWGGT LVT VSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSG
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

MVLQTQVFISLLWISGAYGEIVLTQSPATLSLSPGER
ATLSCRASSRLIYMHYQQKPGQAPRPLIYATSNLASG
IPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQWNSNP
PTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
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

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTSYYSWIRQAPGQGLKYMGFINPGSGH
TNYNEKFKGRVTITADKSSSTATMELSSLRSEDTAVYY
CARGAGGFLRIITKFDYWGGGTLVTVSSASTKGPSVFP
LAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS
GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVN
HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK
EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR
EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEHA
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

MVLQTQVFISLLLLWISGAYGDTQLTQSPSSLSASVGDR
VTITCRASKSVSTYIHWYQQKPGKQPKLLIYSAGNLES
GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFANYYCQQINEL
PYTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYFPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKS
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

MKHLWFFLLLVAAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVK
VSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWMGWIYPGDGE
TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYY
CARGVYGGFAGGYFDWFQGGTLVTVSSASTKGPSVFPL
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

MVLQTQVFISLLLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDR
VTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDANTLQT
GVPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYFCQQYYSG
WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV
CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC

信号序列(1-20)、可变区(21-128)、恒定区(129-233)

图 12

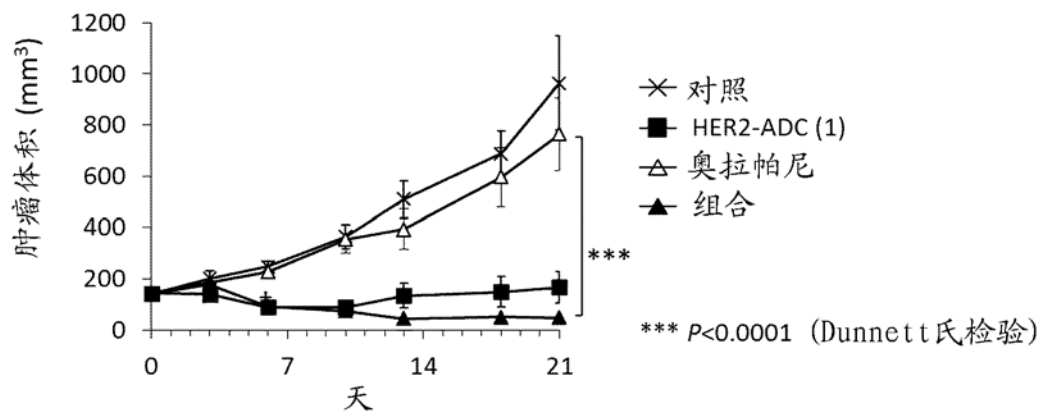


图 13

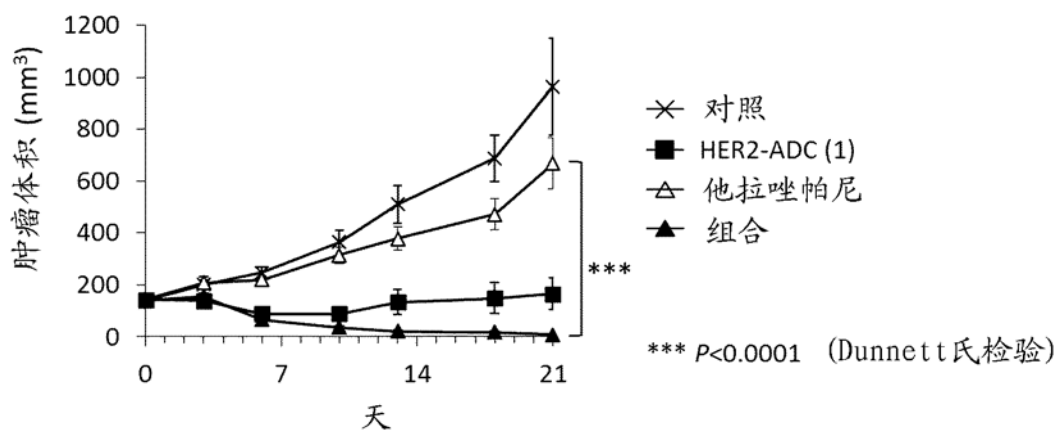


图 14

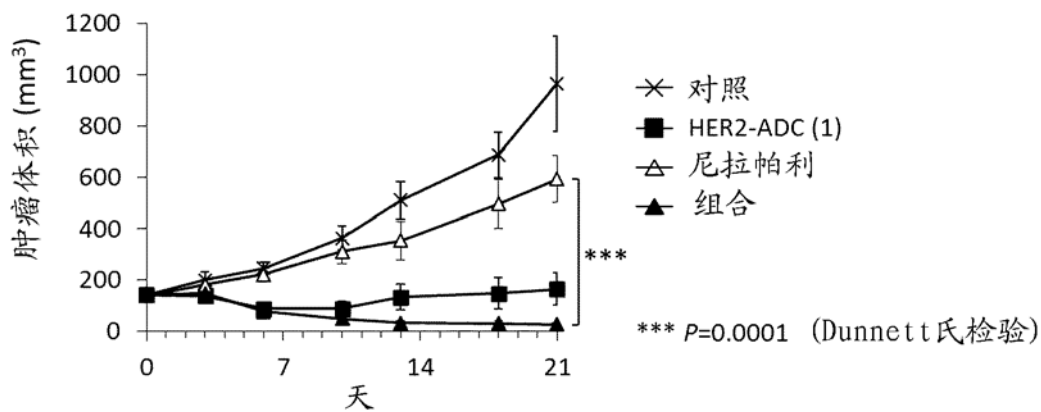


图 15

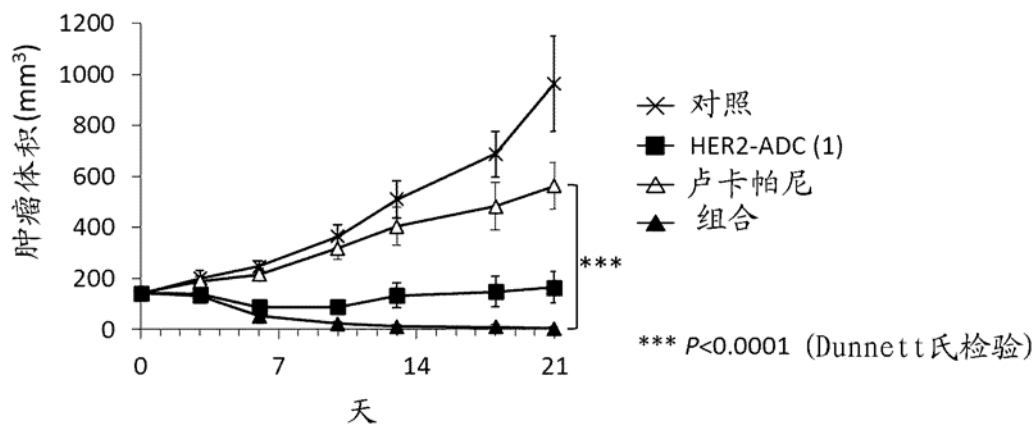


图 16

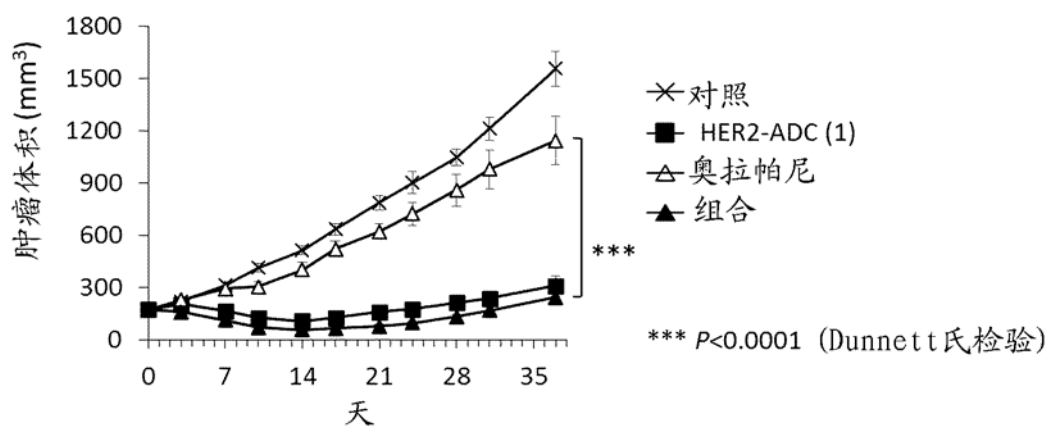


图 17

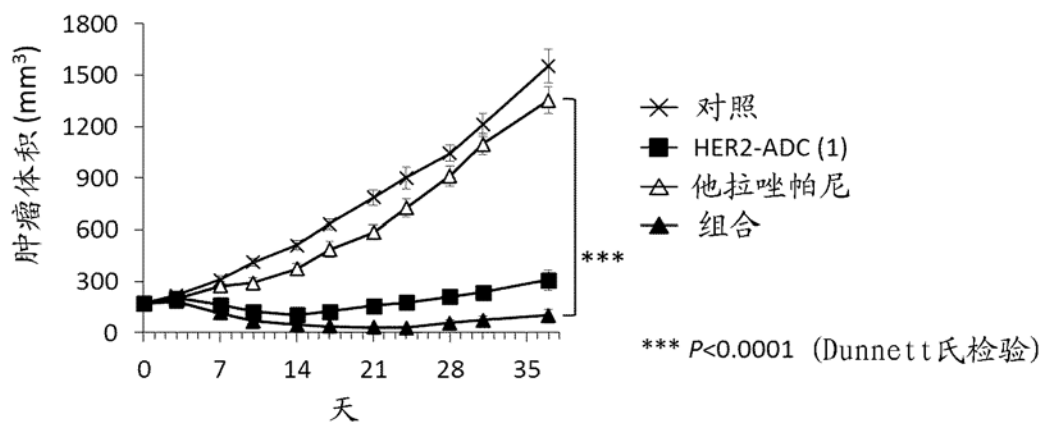


图 18

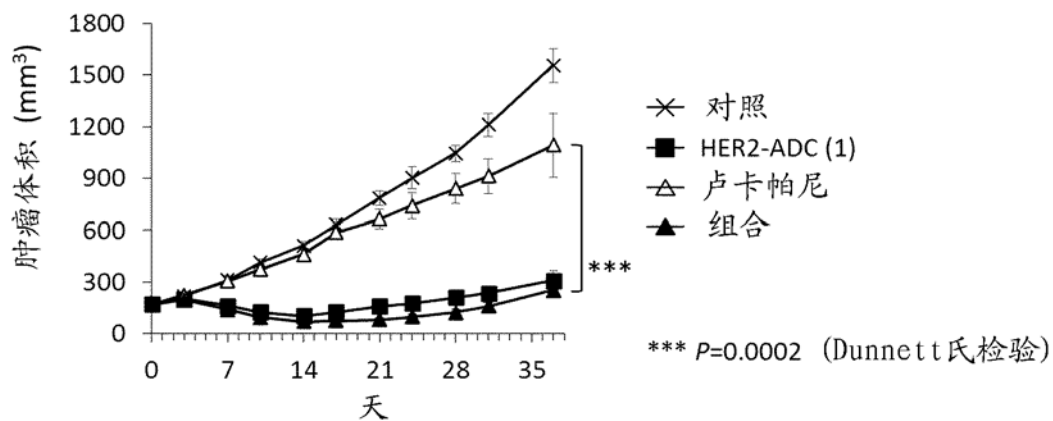


图 19

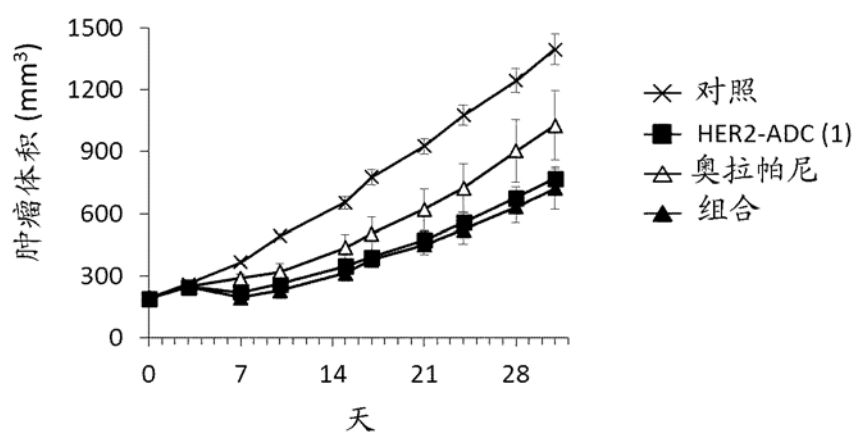


图 20

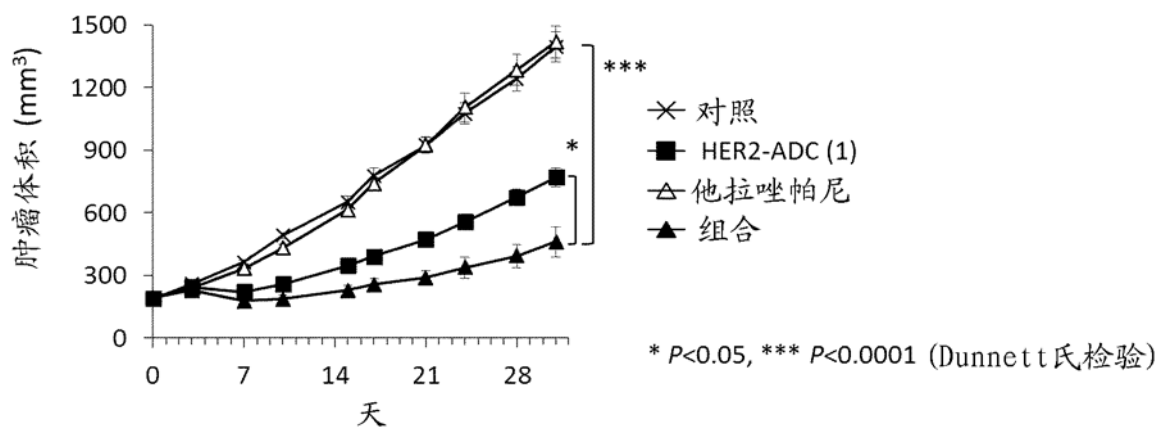


图 21

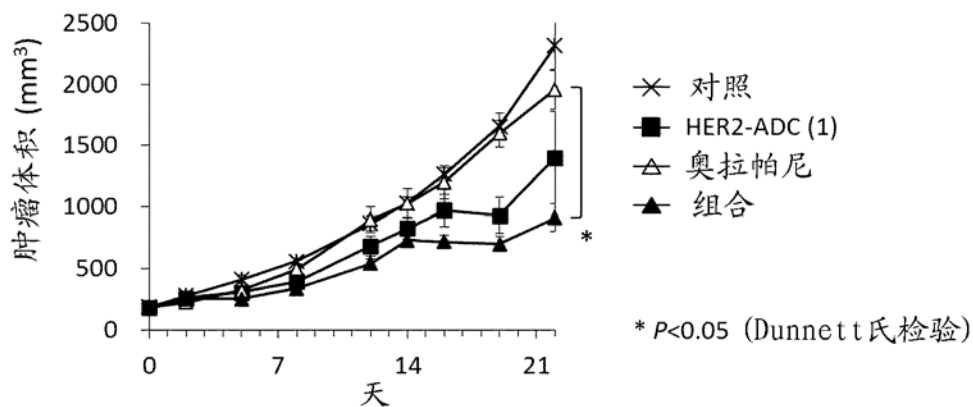


图 22

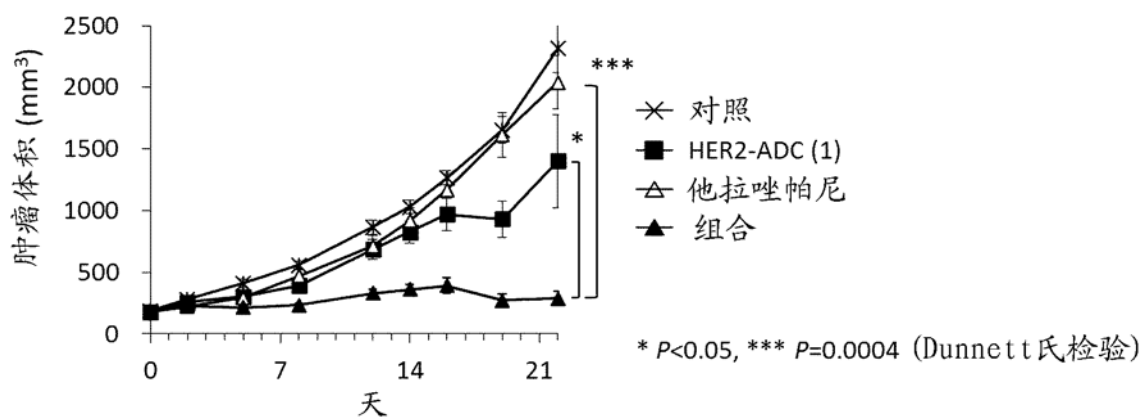


图 23

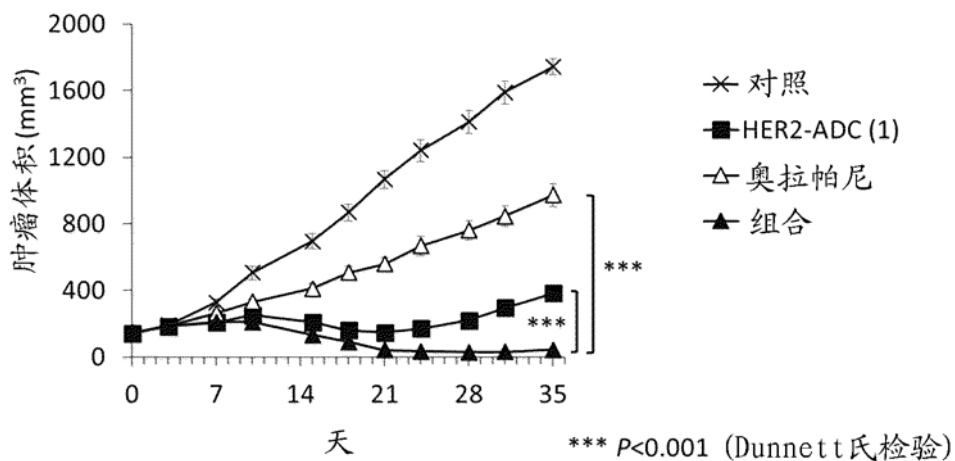


图 24

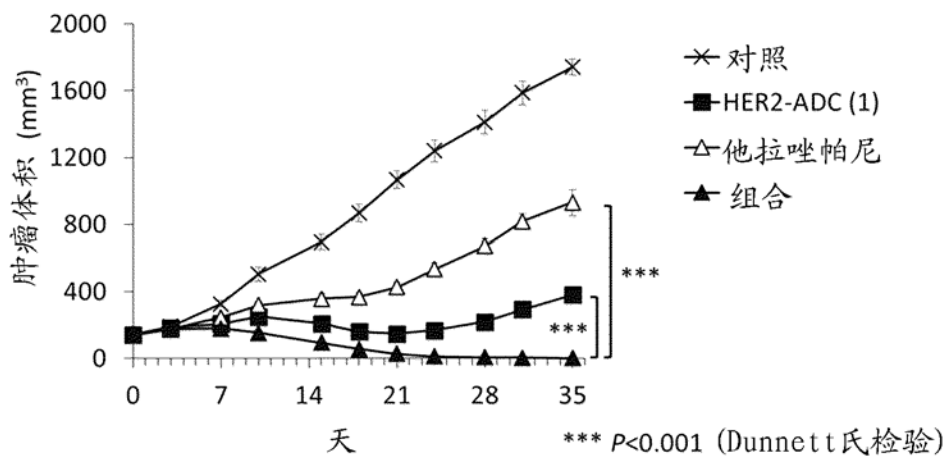


图 25

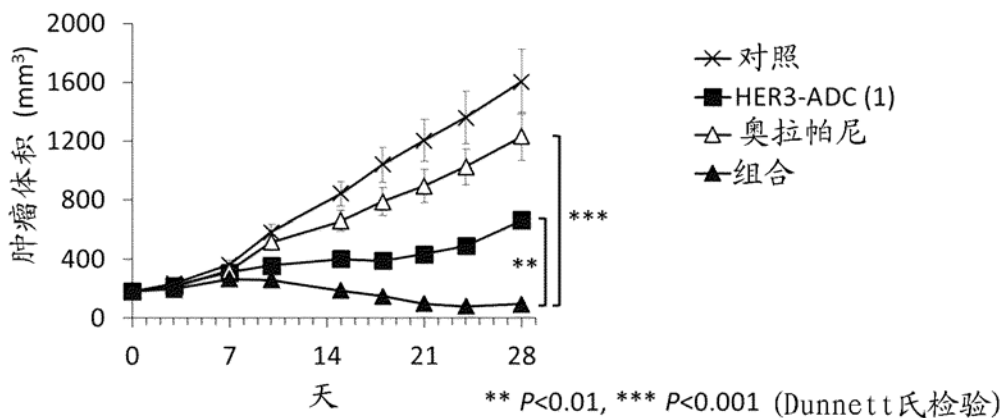


图 26

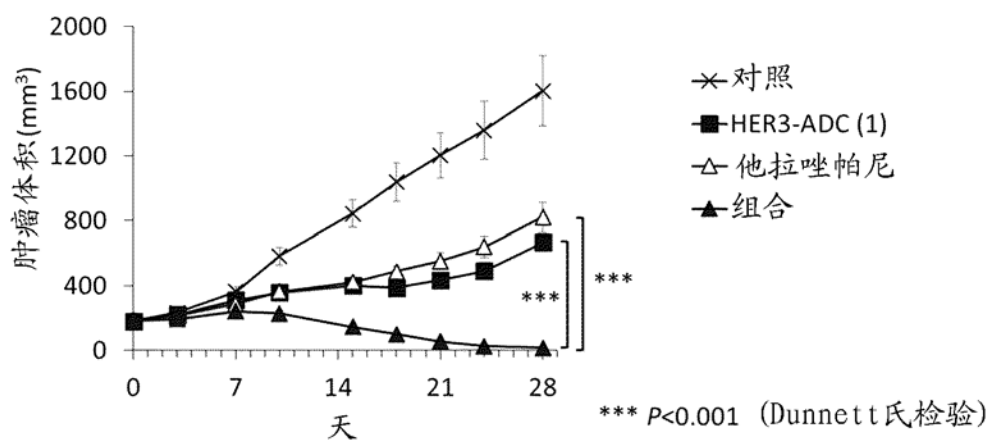


图 27

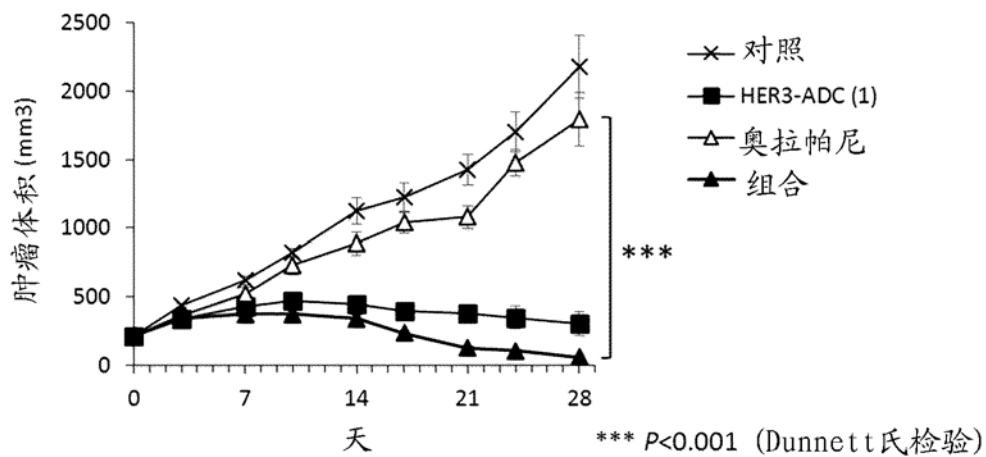


图 28

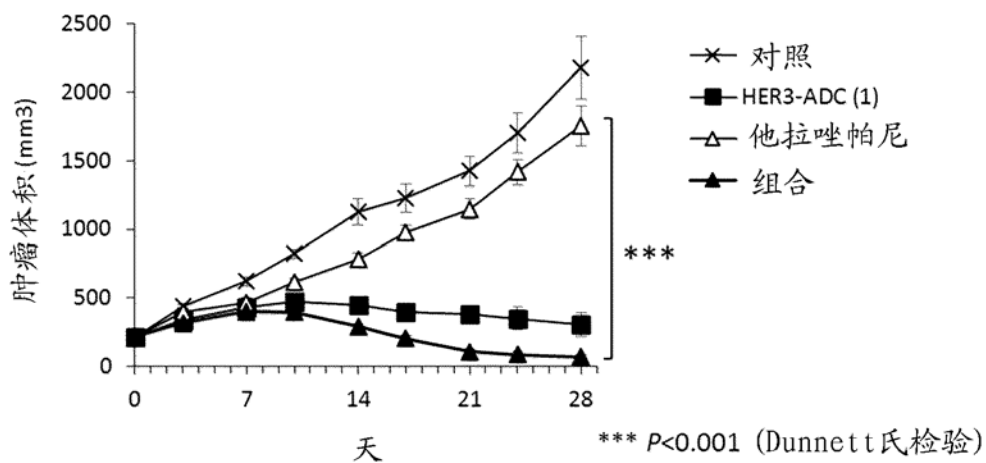


图 29

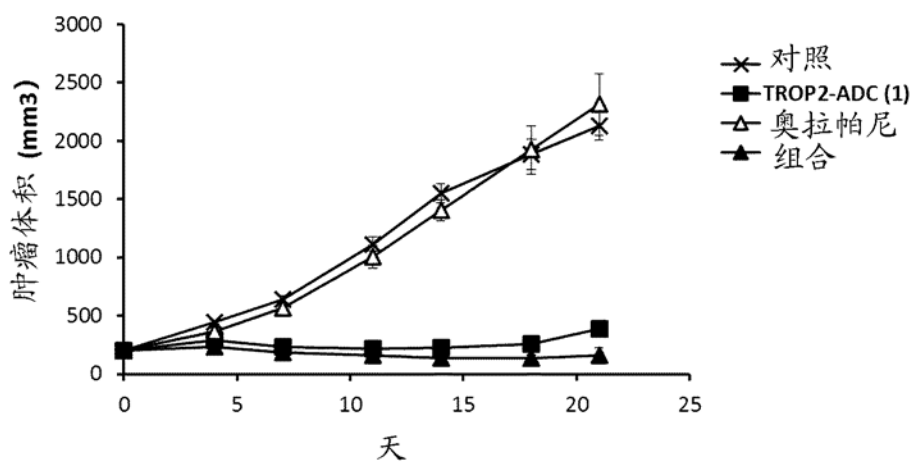


图 30

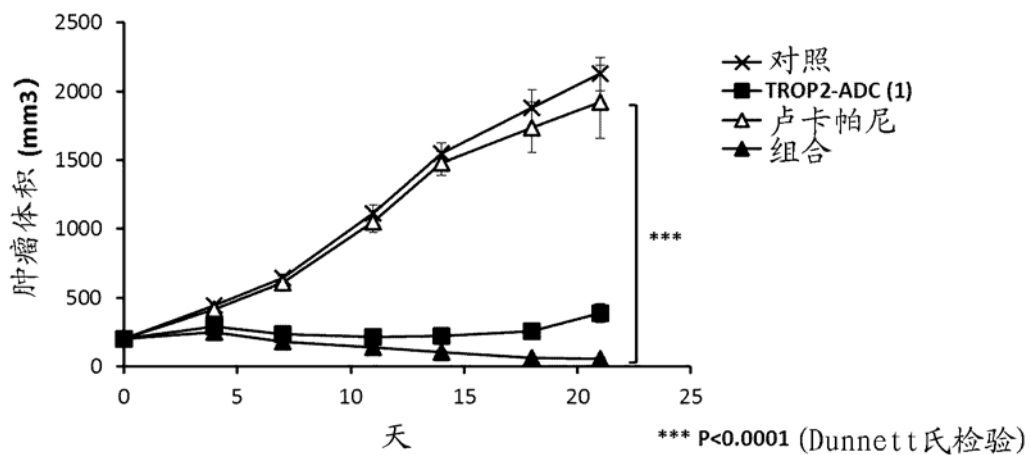


图 31

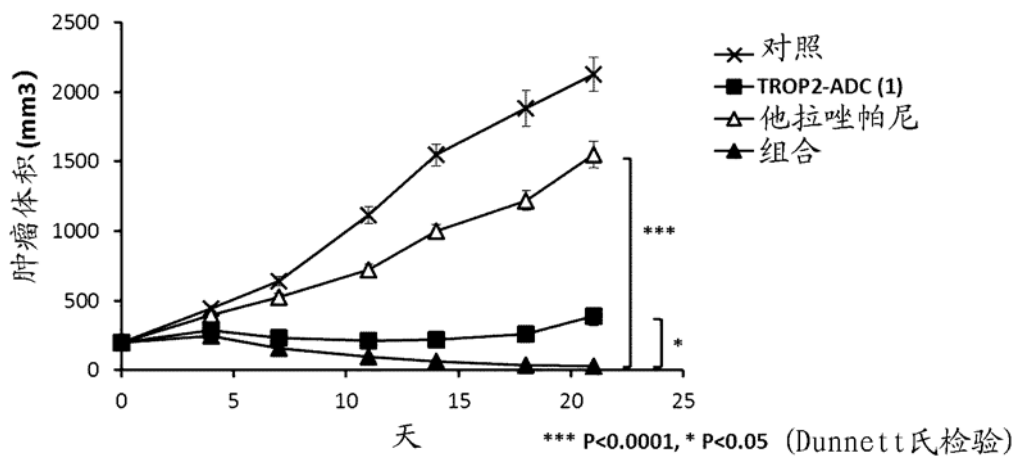


图 32

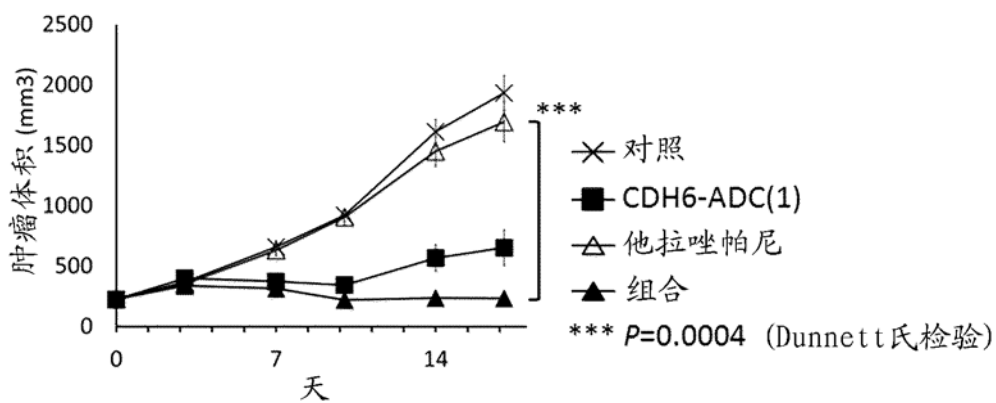


图 33

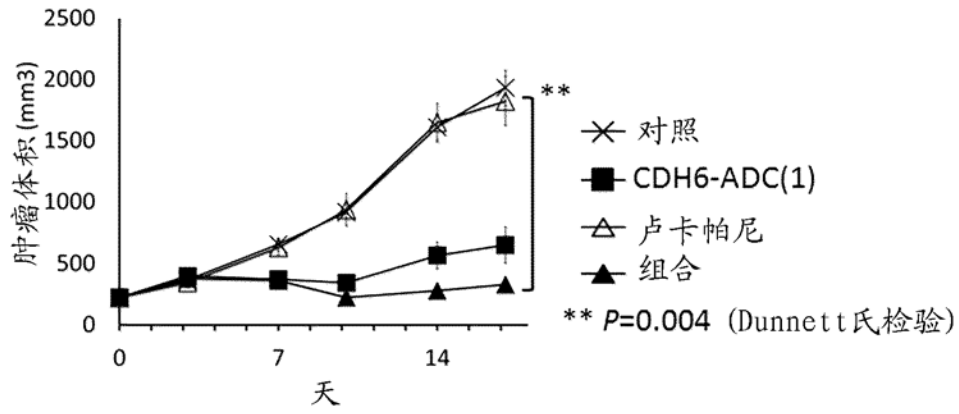


图 34

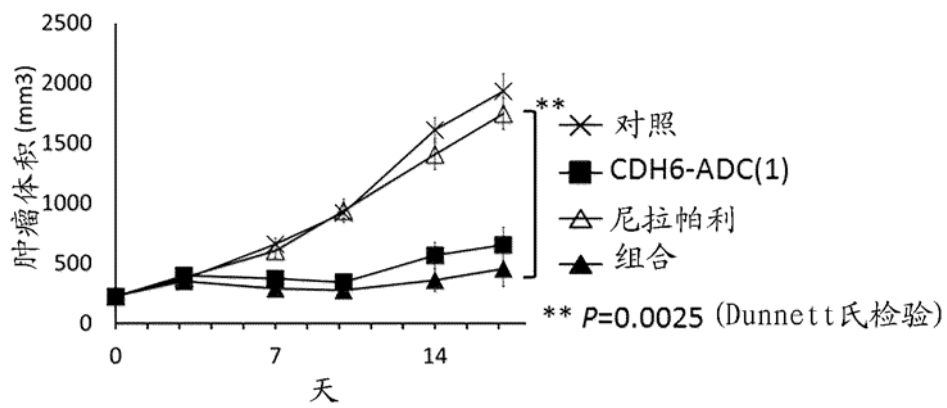


图 35

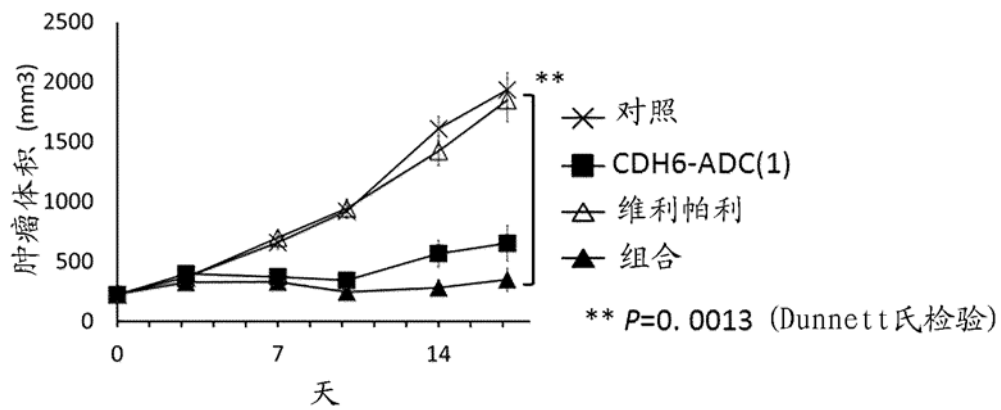


图 36

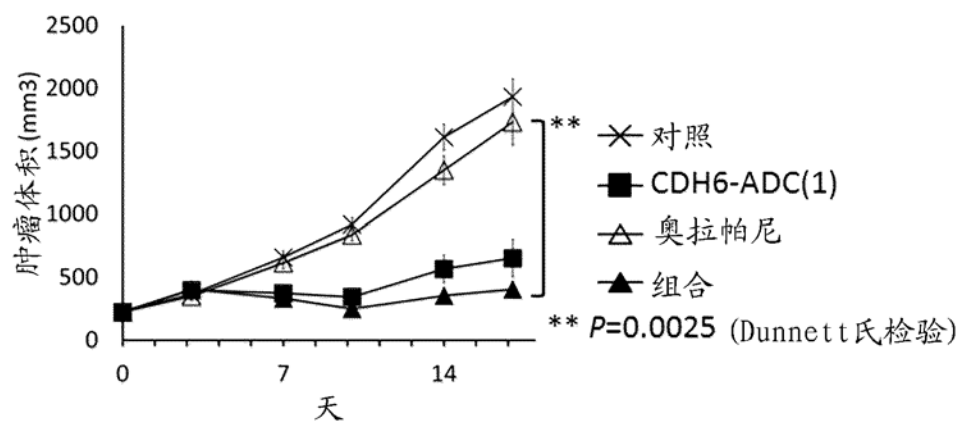


图 37