



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201929906 A

(43)公開日：中華民國 108 (2019) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：107133186

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 20 日

(51)Int. Cl.：

A61K47/68 (2017.01)

C07K16/30 (2006.01)

G01N33/574 (2006.01)

(30)優先權：2017/09/20

美國

62/561,107

2017/10/12

美國

62/571,397

2018/08/14

美國

62/718,692

(71)申請人：美商梅爾莎納醫療公司 (美國) MERSANA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72)發明人：莫雪 蕾貝卡 MOSHER, REBECCA (US)；波林 羅拉 POLING, LAURA L.

(US)；柏格斯壯 唐納德 BERGSTROM, DONALD A. (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：38 項 圖式數：14 共 136 頁

(54)名稱

用於預測對 NaPi2b 標靶治療之反應的組成物和方法

COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREDICTING RESPONSE TO NAPI2B-TARGETED THERAPY

(57)摘要

本發明提供預測患者對靶向 NaPi2b 之抗體-藥物共軛體(例如靶向 NaPi2b 之抗體-聚合物-藥物共軛體)之反應性的試劑和方法。

This disclosure provides reagents and methods of predicting the responsiveness of a patient to NaPi2b-targeted antibody-drug conjugates (e.g., NaPi2b-targeted antibody-polymer-drug conjugates).

指定代表圖：

Mers67 全長重鏈：

EcoRI--Kozak 序列--人工信號肽--重鏈可變區（人）--Rabbit IgG1 constant region--終止

密碼子--HindIII

重鏈序列：461aa

KQNSCTII FIVAPATGVRSQVQINQAGVVEFASVANSIRAFGTFPTSTHFWYKQAFKGLMHNALVEMVQVWZFTQAPL
 TADTSTSTVYNEISSLRSEDSAVYYCARGETARATFAVWSQGLTVTVSSGQPKAFSVFPLAPICGDTFSCSTNTLCGLVNSYLPFEPVNT
 KPSGFLNGVRTPFQVRQSSGLFGLPSVVGVTSSQPNTONVAHPAINTKVDNTVAPSTGSKPTCPPELLGGPSVTFPPHPDTEMI
 SRTPFVTCVAVDVEDDPEVQFTKYINNEQYRQARPPLRSQQFNQTIKRVYQTLPIANEDNLRGKFTCKVHNKALPAPIKNTISHARGQ
 PLEPIVYTHGPPRESLGRSVSLTCHINGFVPSDTSVENSHKGNADNYKHTFAVLDSDGSGYFLTKDLSVFTSEWQRGDVFTCSVMHEA
 LNNHYTQKSTGRSPGN

基因序列：1410bp (HEK293 密碼子優化)

GAATTC~~CC~~SCCGCCACCATTGGGCTGGTCCTGCATCATCTCTGTTCTGGTGGGCACAGCCACCGGCGGTGCACCTCTCAAGTTCAGCTGGTT
 CAGTCTGGGCGCGAGGTTGTGAACCTTGGCGCCTCTGTGAAGATGAGCTGCCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCGGCTACACATCCA
 CTGGGCTCAAGCAGGCCCTCGGACAGGGACTCGAATGGATCGGAGCCATCTATCCCGGCACAGCGGCACACAGCTACAGCAGAGATTCC
 GGGGCAGAGCCACACTGACCGCCGATACAAAGCACCCAGCACCGTGTACATGGAAGTGAAGAGCTGAGAGCGGAGGACAGCGCCCTGTAC
 TATTCCGCCAGAGCGCAACACAGCCAGGCCACCTTTGCCATTGGGGCCAGGGAACCTTGGTCAACCGTTAGCTCTGGACAGCTAAGGC
 TCCAGCGTGTCTCCCTTGGTCTCTTGTCTGTGTCGATACCCCTAGCAGCACAGTGACACTGGGCTGTCTGGTTAAGGGCTACCTGGCTG
 AACCCTGTGACCTGTGACCTGTGAATAGCGGCACCTTGACCAACGGCGTGGCGGACATTTCCATAGCGTCAGACAGASCAGCGCCCTGTACTCT
 CTGAGCAGCGTGGTGTCTGTGACACAGCAGCTTCACGCTGTGACCTGTGACATSTGGCTCATCTCTGACCAACACCAAGGTGACAAAAC
 CGTGGCTCCCTCCACTGTAGCAGGCTCCACATGTCTGCAACACAGCTGCTGGAGGCCCTCTCGTGTATTATCTTCCACCTAAGCCTA
 AGSACACCTGTATGTATGATCAGACCCCTGAATGACCTTCGTGTGTGACSTGTGACSTGTGAGGAGATGATCTGAGGTGTACTTCAGCTGG
 TACATCAACCAACGAGCAAGTSCGAGCCGCGAGACCTCTCTGAGAGAGCAGCAGTTCAACAGCACCATCAGAGTGTGTCTATCTCTGCT
 TATCGCTCAGCAGGATTTGGCTGCGGGCAGAGAGTTCAGATGCAAGGTGCAACAGGCTCTGCTGTGCTCTATCAGAAACCATCT
 CCAAGGCCAGAGGCCAGCCACTGGAACCCAAAGGTGTACACAAATGGGCCCTTCAGAGAGAGGAAGTGTCCAGCAGATCTGTGTCTGTGAC
 TGTATGATCAAGCGCTTCTACCCAGCGACATCAGCGTGGAAATGGGGAAGAAATGGCAAGGCCAGGACAACTACAGACACACCCCTGC
 GGTCTGGATAGCGACGCGCTACTTCTGTACACAGAGTGTAGGCTGCCACCTGTGAATGSCAAGCGGAGATGTGTTTACTGTGCA
 GCSTGATGCAAGSAGGCTCTACAAACATACAGCAGAAATCTATCAGAGGTCTCCAGGCAAACTAGCGTT

Mers67 全長輕鏈：

EcoRI--Kozak 序列--人工信號肽--重鏈可變區（人）--Rabbit IgG1 constant region--終止

密碼子--HindIII

輕鏈序列：230aa

KQNSCTII FIVAPATGVRSQVQINQAGVVEFASVANSIRAFGTFPTSTHFWYKQAFKGLMHNALVEMVQVWZFTQAPL
 YTLTISLQPEDEFAVYVYQQYQYKPLPLTGGQCTKLELKRDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIIVCVANKYFPDVTITKEVDGTTQTGIE
 NSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYNSHKEYTCVKVTGTTSVVQSFNRGDC

基因序列：717bp (HEK293 密碼子優化)

GAATTC~~CC~~SCCGCCACCATTGGGCTGGTCCTGCATCATCTCTGTTCTGGTGGGCACAGCCACCGGCGGTGCACAGCGATATTACAGATGACA
 CAGAGGCCCGAGCAGGCTGTCTGCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCAGGATATCGGCAACTTCCTGAACTG
 GTATCAGCAGAAACCGGCAAGACCGTGAAGGTGCTGTATCTACTACACCTCCAGCCTGTACAGCGGCGTGCACAGCAGATTTCTGGCA
 GCGGCTCTGGCACCGACTACACCTTGACCATATCTAGCCTGCAGCCTGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAGGCTG
 CCCCCTGACATTTTGGCCAGGSCACCAAGCTGGAAGTGAAGACGGATCTCTGTGGCTCCCAACCGTGTCTGATTTTTCACCAAGCCGCTGATCA
 GGTGGCCACTGGCACAGTGACAAATCGTGTGCTGGTCAACAACTACTTCCCGCAGCTGACCGTGAACCTGGGAAGTGCATGACACACAC
 AGACCACAGGTCATCGAGAACAGCAAGACCCCTCAGAACAGCGCCGACTGCACCTACAACTGAGCAGCACCTGACACTGACCAAGCA
 CAGTACACAGSCACAAAGAGTACACCTGTAAAGTACCCAGGGCACAAACAGCGTGGTGCAGAGCTTCAACAGAGGCGATTGC
 AGCGTT

【第1圖】

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於預測對 NaPi2b 標靶治療之反應的組成物和方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREDICTING RESPONSE
TO NAPI2B-TARGETED THERAPY

相關申請案

【0001】本申請案主張於2017年9月20日提交申請之 U.S.S.N 62/561,107、2017年10月12日提交申請之 U.S.S.N 62/571,397 和 2018 年 8 月 14 日提交申請之 U.S.S.N 62/718,692的權益和優先權；該等之全部內容以引用方式併入本文。

【技術領域】

【0002】本發明大致上關於用於區分對治療有反應者和無反應者之階層的組成物和方法，該治療係以靶向 NaPi2b之抗體-聚合物-藥物共軛體進行。本發明亦提供將非小細胞肺癌分型之方法。

【先前技術】

【0003】NaPi2b(SLC34A2、NaPiIIb、Npt2)(一種多

跨膜，鈉依賴性磷酸轉運蛋白)(Xu et al.Genomics 62 : 281-284(1999))通常表現在哺乳動物小腸之刷狀緣膜上並參與跨細胞無機磷酸鹽(Pi)吸收，促進維持體內磷酸鹽穩態。NaPi2b之蛋白質層級的表現已在肝臟中、乳腺、唾液腺及肺、睪丸、唾液腺、甲狀腺、小腸和子宮內之上皮細胞的頂部表面檢測到。NaPi2b中之突變一向與肺泡和睪丸微小結石症之臨床症候群有關。NaPi2b高度表現於非鱗狀非小細胞肺癌(NSCLC)、非黏液性卵巢癌和乳頭狀甲狀腺癌中。61% NSCLC和92%卵巢癌樣本中出現NaPi2b陽性組織免疫反應性。

【0004】卵巢癌為最常見之婦科惡性腫瘤其中一者且為女性癌症死亡常見原因的第五名。該高死亡率部分係由於卵巢癌常在末期時才被診斷出，且死亡率約為發病率之65%。卵巢之上皮腫瘤佔所有卵巢腫瘤之58%且佔卵巢惡性腫瘤之90%以上。減積手術和基於鉑之組合化療(包括紫杉烷類)為目前之治療方式；然而，大多數具有復發性上皮性卵巢癌患者最終死於該疾病。對於卵巢癌之新型治療形式，包括靶向療法是有需要的，諸如以單株抗體進行之免疫療法或基於癌症疫苗之方法。

【0005】NSCLC為除小細胞肺癌(SCLC)之外的任何類型之上皮細胞肺癌。NSCLC佔所有肺癌之約85%。與小細胞癌相比較，NSCLC這類別對化學療法相對不敏感。在可能之情況下，它們主要藉由具有治癒意圖之手術切除進行治療，儘管越來越多係同時在術前(新輔助化療)和術後(輔

助化療)使用化療。在轉移性或非手術環境下，使用化療和/或免疫療法，儘管此階段之疾病?很大程度上是無法治癒的且存活時間仍然很短。用於NSCLC之新型治療形式，包括靶向療法是有需要的，諸如以單株抗體進行之免疫療法或基於癌症疫苗之方法。

【0006】另外，對用於預測對靶向NaPi2b之生物活性的療法之反應的診斷方法和套組是有需要的。

【發明內容】

【0007】於各種態樣中，本發明提供預測患者對以靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體進行之治療的反應性之方法以檢測從該患者獲得之腫瘤樣品中是否存有NaPi2b，該方法係藉由令該腫瘤樣品與抗NaPi2b抗體接觸；檢測NaPi2b與該抗體之間的結合；並預測當檢測到該腫瘤樣品中存有NaPi2b時該患者對治療有反應。

【0008】於另一態樣中，本發明提供預測癌症患者對以靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，該方法係藉由令該腫瘤樣品與抗NaPi2b抗體接觸以檢測從該患者獲得之腫瘤樣品中是否存有NaPi2b；檢測NaPi2b與該抗體之間的結合；及對該檢測進行病理學評分。該病理學積分與對治療之反應性相關。

【0009】再於進一步之態樣中，本發明提供預測癌症患者對以靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，該方法係藉由藉由令該腫瘤樣品與抗NaPi2b抗

體接觸來測量從該患者獲得之腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現水準；及預測當該腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現水準高於預定之截止點時該患者對治療有反應。

【0010】於本發明方法之各種態樣中，該方法進一步包括對該被預測為對治療有反應之個體投予靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體。

【0011】於另一態樣中，本發明提供以靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體治療個體之癌症的方法，該方法係藉由令腫瘤樣品與抗 NaPi2b 抗體接觸以檢測從該患者獲得之腫瘤樣品中是否存有 NaPi2b；檢測 NaPi2b 與該抗體之間的結合；預測當該腫瘤樣品中檢測到存有 NaPi2b 時該患者對以靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體進行之治療有反應；及對被預測為有反應之個體投予靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體。

【0012】於各種方法中，該預測係藉由對 NaPi2b 蛋白質之檢測進行病理學評分來完成。該病理學積分與對治療之反應相關。該病理學積分為定量性或半定量性積分。例如，該病理學積分係藉由光學顯微鏡或圖像分析測定。

【0013】或者，該預測係藉由測定該腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現水準高於預定之截止點完成。該預定之截止點係藉由，例如 H 積分法計算。

【0014】於進一步之態樣中，本發明提供將非小細胞肺癌分型為腺癌之方法，該方法係藉由令該樣品與抗 NaPi2b 抗體接觸以檢測在非小細胞肺癌樣品中是否存有 NaPi2b，並檢測 NaPi2b 與該抗體之間的結合；且當檢測到

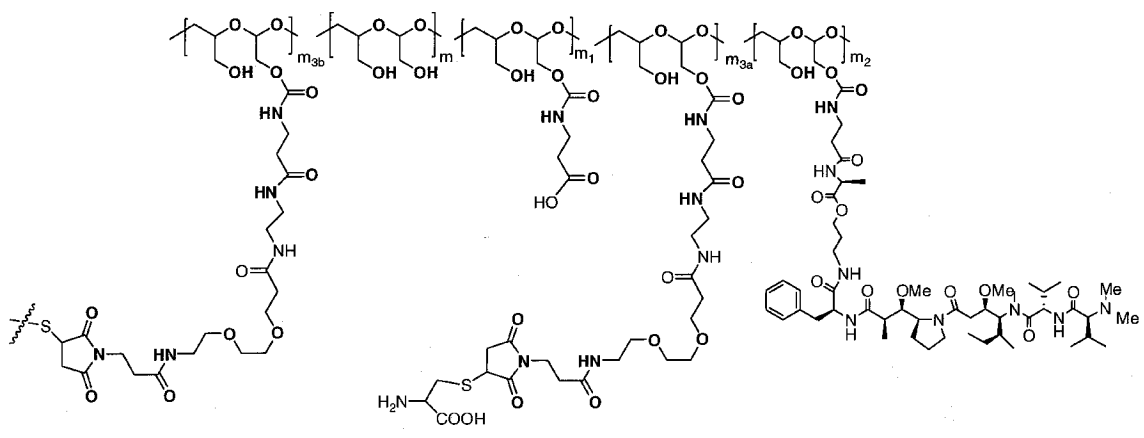
該樣品中存有NaPi2b時將非小細胞肺癌分型為腺癌。可選擇地，該方法進一步包括檢測在該非小細胞肺癌樣品中下列一或多者：TTF-1、NapsinA、p63、p40或CK5/6。

【0015】該癌症為表現NaPi2b之癌症。實例包括，但不限於肺癌、卵巢癌、乳癌、結腸直腸癌、腎臟癌(kidney cancer)、甲狀腺癌、腎癌(renal cancer)、唾液腺導管腺癌、子宮內膜癌、膽管癌、乳頭狀甲狀腺癌或乳頭狀腎癌。該肺癌為，例如非小細胞肺癌(NSCLC)。於某些態樣中，該NSCLC為非鱗狀NSCLC。於某些態樣中，該NSCLC被分型為腺癌。該卵巢癌為，例如上皮卵巢癌。該卵巢癌為，例如鉑敏感性卵巢癌。該卵巢癌為，例如對鉑具有抗性之卵巢癌。

【0016】該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體之抗體為XMT-1535。較佳地，該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體之抗體包含：可變重鏈互補決定區1(CDRH1)，其包含胺基酸序列GYTFTGYNIH(SEQ ID NO：3)；可變重鏈互補決定區2(CDRH2)，其包含胺基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)；可變重鏈互補決定區3(CDRH3)，其包含胺基酸序列GETARATFAY(SEQ ID NO：5)；可變輕鏈互補決定區1(CDRL1)，其包含胺基酸序列SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)；可變輕鏈互補決定區2(CDRL2)，其包含胺基酸序列YTSSLYS(SEQ ID NO：7)；可變輕鏈互補決定區3(CDRL3)，其包含胺基酸序列QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)。

【0017】該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體為，例如基於奧瑞他汀(auristatin)之靶向NaPi2b的抗體藥物共軛體。

【0018】該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體具有下列式：



其中：

- m為1至約300之整數，
- m₁為1至約140之整數，
- m₂為1至約40之整數，
- m_{3a}為0至約17之整數，
- m_{3b}為1至約8之整數；
- m_{3a}和m_{3b}之總和係在1至約18之範圍內；且
- m、m₁、m₂、m_{3a}和m_{3b}之總和係在15至約300之範圍內；

終端 ζ 表示一或多個聚合物支架與該靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之連接。

【0019】檢測係以，例如免疫組織化學方法進行。較佳地，使用經標記之二級抗體檢測該抗NaPi2b抗體。

【0020】該抗NaPi2b抗體為嵌合抗體。該嵌合抗體包含人可變區和非人恆定區。該嵌合抗體包含抗體XMT-1535之可變區。該非人恆定區為兔子者。

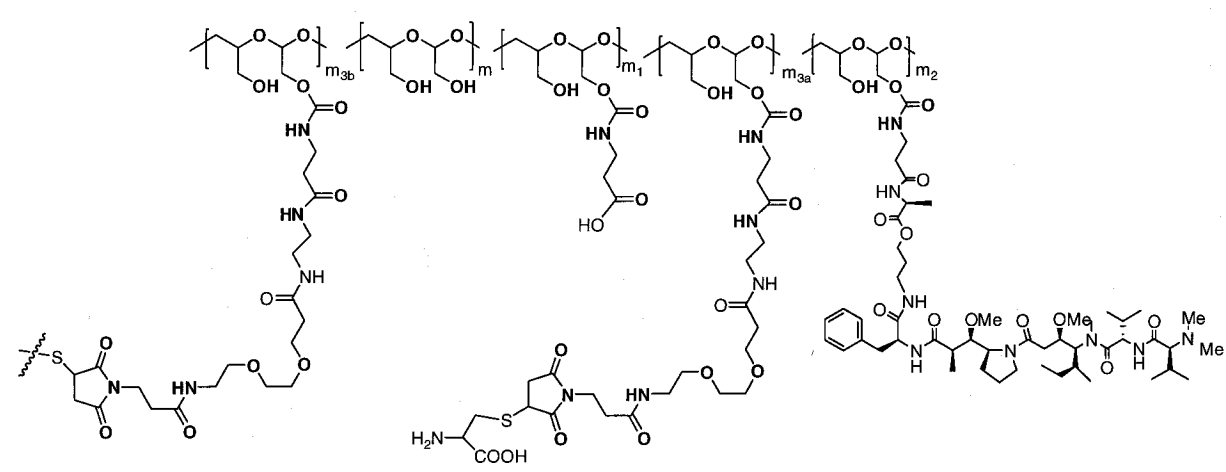
【0021】該樣品為，例如，但不限於為經福馬林固定之經石蠟包埋的樣品。

【0022】本發明進一步提供嵌合抗體，該嵌合抗體包含：可變重鏈互補決定區1(CDRH1)，其包含胺基酸序列GYTFTGYNIH(SEQ ID NO：3)；可變重鏈互補決定區2(CDRH2)，其包含胺基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)；可變重鏈互補決定區3(CDRH3)，其包含胺基酸序列GETARATFAY(SEQ ID NO：5)；可變輕鏈互補決定區1(CDRL1)，其包含胺基酸序列SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)；可變輕鏈互補決定區2(CDRL2)，其包含胺基酸序列YTSSLYS(SEQ ID NO：7)；可變輕鏈互補決定區3(CDRL3)，其包含胺基酸序列QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)。於一些態樣中，該嵌合抗體包括SEQ ID NO：1之可變重鏈及SEQ ID NO：2之可變輕鏈。該恆定區為例如，但不限於兔子恆定區。例如，該嵌合抗體包括兔子IgG1重鏈恆定區和兔子κ輕鏈恆定區。於較佳之實施態樣中，該嵌合抗體具有SEQ ID NO：11之重鏈恆定區和SEQ ID NO：12之輕鏈恆定區。

【0023】本發明亦包括含有SEQ ID NO：17和/或SEQ ID NO：18之核酸的質粒及含有該質粒之細胞。

【0024】本發明亦包括治療下列癌症之方法：乳頭狀

甲狀腺癌、乳頭狀腎癌、唾液腺導管腺癌、子宮內膜癌或膽管癌，該方法包含對個體投予足以緩解該癌症症狀之量的靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體。該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體為，例如 WO 2017/160754中揭示之任何共軛體。例如，該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體為：



其中：

- m為1至約300之整數，
- m₁為1至約140之整數，
- m₂為1至約40之整數，
- m_{3a}為0至約17之整數，
- m_{3b}為1至約8之整數；
- m_{3a}和m_{3b}之總和係在1至約18之範圍內；
- m、m₁、m₂、m_{3a}和m_{3b}之總和係在15至約300之範圍內；且
- 終端 $\text{---}\zeta\text{---}$ 表示一或多個聚合物支架與該靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之連接。

【0025】除非另外定義，本文所使用之所有技術和科

學術語具有與本發明所屬之技藝的一般技術人士所通常理解者相同之含義。除非上下文另有明確規定，否則本專利說明書中之單數形式亦包括複數形式。雖然可使用與本文所描述者類似或相等之方法和材料來實踐或測試本發明，下文中描述合適之方法和材料。在衝突的情況下，將以本專利說明書，包括定義為準。此外，該材料、方法和實施例僅用於說明，而非用於限制。

【0026】本發明之其他特性和優點將從以下之詳細描述和申請專利範圍顯明。

【圖式簡單說明】

【0027】第1圖說明基於人化之抗NaPi2b抗體，XMT-1535的嵌合抗體之設計。本文中該嵌合抗體被稱為MERS67。

【0028】第2圖之照片顯示Mers67抗體之SDS-PAGE和西方點墨分析。

【0029】第3A圖顯示在單一步驟純化後MERS67之SEC-HPLC分析。

【0030】第3B圖顯示二步驟純化MERS67後之SEC-HPLC分析。

【0031】第4圖之照片顯示OVCAR3和JIMT-1異種移植植物中之代表性免疫組織化學染色。

【0032】第5圖顯示在二種人肺腺癌中之免疫組織化學染色。

【0033】第6圖之柱狀圖顯示來自小鼠卵巢臨床試驗之中位數最佳反應，該臨床試驗係使用WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體，n=3,3 mg/kg，qweekx3。y軸顯示中位數最佳反應；x軸顯示型號。顏色較深之條帶指示初始腫瘤，淺色之條帶指示治療後之腫瘤。

【0034】第7圖之條形圖顯示按中位數最佳反應排序之START卵巢模型；且係按H積分(所有模型)著色。顏色越深，H積分越高。y軸顯示中位數最佳反應；x軸顯示型號。

【0035】第8圖顯示人肺和卵巢腫瘤及異種移植物之散點圖。圖形係按H積分(y軸)和組織類型(x軸)繪製，按該異種移植物之中位數最佳反應著色。較淺之顏色對應於更強之抗腫瘤效果；深色對應於較差之抗腫瘤效果。

【0036】第9圖顯示從TCGA獲取之RNAseq數據之箱形圖，其顯示肺SCC和ACC中之NaPi2b、Napsin A、CK5和TTF1之差別表現。檢測來自，諸如Napsin A、CK5和TTF1之樣品小組的蛋白質表現之免疫組織化學研究組可用於將鱗狀細胞肺癌和肺腺癌分類。檢測NaPi2b之表現可用於補充目前使用之研究組。

【0037】第10圖顯示從TCGA獲取之RNAseq數據的散點圖。NaPi2b顯示在x軸上且Napsin A顯示在y軸上。細胞角蛋白5之表現係藉由顏色指示，最暗的為最高表現水準。大部分被評註為鱗狀細胞癌之組織(圓形)係包含在實

線橢圓形內。大多數被評註為腺癌之組織(方形)係位於該圖之右上象限。一些亦位於右上象限之被歸類為鱗狀細胞癌區域的腫瘤係以虛線圓標記，且為細胞角蛋白低表現者。使用蛋白質標記物(諸如NaPi2b)可改進腫瘤之分類，諸如在虛線圓圈中之腫瘤。

【0038】第11圖顯示如2018年5月21日從cBioPortal獲取之肺SCC和ACA的TCGA臨時性數據並繪製圖表以顯示NaPi2b RNA表現與TTF-1、Napsin A、CK5和p63基因(彼等之蛋白質產物常用於區分SCC和ACA的一些基因)相比較之關係。上排顯示ACA RNA結果，而下排顯示SCC RNA結果。NaPi2b顯示在x軸上。

【0039】第12圖顯示在2018年5月21日從cBioPortal提取之肺SCC和ACA的TCGA臨時性RNAseq數據並個別繪圖以顯示ACA和SCC之SCL34A2、TTF-1、Napsin-A、CK5和p63基因的關係。在每個圖形中，ACA結果在左側，而SCC數據在右側。y軸為藉由RNAseq測定之RNA表現的度量。

【0040】第13圖顯示SCC和ACA腫瘤之組織微陣列在NaPi2B IHC評估中所獲得之H-積分。

【0041】第14圖之箱形圖為使用p40和TTF-1 IHC染色進一步表徵該組織學亞型時來自該相同組織之H-積分。

【實施方式】

【0042】本發明提供識別將對靶向NaPi2b之抗體-藥

物共軛體(諸如NaPi2b抗體-聚合物-藥物共軛體)反應之個體的組成物和方法。

【0043】本發明部分基於發現由針對NaPi2b之完全人化的IgG1抗體，XMT-1535所組成之NaPi2b抗體-聚合物-藥物共軛體(ADC)在肺癌和卵巢癌二種模型中顯示出抗腫瘤作用。(參見WO2017/160754，其全部內容以引用方式併入本文)。ADC之效力係歸因於(至少部分)腫瘤或腫瘤模型中之靶的表現的程度或模式。為了準確描述人腫瘤和原發性人腫瘤模型中之NaPi2b表現的模式，研發並驗證試劑MERS67(又名MER67)之免疫組織化學(IHC)。了解人腫瘤中之NaPi2b表現將為罹患表現NaPi2b之癌症的患者提供更合理及個性化之療法。

【0044】MERS67為基於人化抗NaPi2b抗體XMT-1535之人兔子嵌合抗體。XMT-1535為揭示於WO 2017/160754中揭示之ADC的抗體部分。具體而言，MERS67含有分別與兔子IgG1恆定區或兔子Igκ-b4鏈C區連接之XMT-1535的人重鏈和輕鏈區。

【0045】因此，本發明部分提供NaPi2b嵌合抗體。更具體地，本發明提供基於XMT-1535之可變區的NaPi2b嵌合抗體。本發明進一步提供預測癌症患者對以WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，該方法係藉由測定腫瘤樣品之NaPi2b的表現水準進行。於特定之實施態樣中，使用MERS67以免疫組織化學方式測定腫瘤樣品之NaPi2b的表

現水準。

【 0046 】 本發明亦部分提供鑑別可從以 WO 2017/160754 中揭示之靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療受益之患者的方法，該方法包含以下步驟：(i) 使用 MERS67 藉由免疫組織化學方式測定該腫瘤樣品之 NaPi2b 的表現水準，及 (ii) 通知該患者他們將從以靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療受益。

【 0047 】 本發明亦部分提供預測癌症患者對以靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，該方法包含以下步驟：(i) 依使用 MERS67，藉由免疫組織化學方式所測定者來決定該腫瘤樣品之 NaPi2b 的表現水準，和 (ii) 將該患者歸類為很可能對該治療具反應性，其中從該患者獲得之腫瘤樣品中 NaPi2b 的水準為預定截止點水準或高於該預定截止點水準時表明該患者從該以靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療獲益的可能性增加。本發明亦部分提供用於測定癌症患者顯示從以靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療獲益之可能性的方法，該方法包含：測定從該患者獲得之樣品中 NaPi2b 的表現水準，其中從該患者獲得之樣品中 NaPi2b 之水準為預定截止點水準或高於該預定截止點水準時表明該患者受益於該抗癌療法的可能性增加。

【 0048 】 本發明亦部分提供用於優化包含靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體之抗癌療法的治療效力之方法，該方法包含：測定從該患者獲得之腫瘤樣品中 NaPi2b

的表現水準，其中從該患者獲得之腫瘤樣品中 NaPi2b 之水準為預定截止點水準或高於該預定截止點水準時表明該患者從該靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體之抗癌療法獲益之可能性增加。

【0049】本發明亦部分提供用於治療患者之癌症的方法，該方法包含測定從該患者獲得之腫瘤樣品中的 NaPi2b 水準係等於或高於參考樣品中 NaPi2b 之水準並對該患者投予有效量之靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體，藉此治療該癌症。

【0050】本發明亦部分提供用於監測治療患者之癌症的有效性之方法，該方法包含測定從該患者獲得之腫瘤樣品之 NaPi2b 水準等於或高於參考樣品中的 NaPi2b 水準並對該患者投予有效量之靶向 NaPi2b 之聚合物抗體-藥物共軛體，藉此治療該癌症。

【0051】本發明使腫瘤學家能夠增加對特定之患者亞群的監控和/或提供更積極且最佳之預防性干預或治療。

嵌合型 NaPi2b 抗體

【0052】本發明提供具有人可變區和非人恆定區之嵌合抗體。具體而言，本文描述之嵌合抗體特異性識別 NaPi2b 表現。用於本文所揭示之嵌合抗體之示例性人可變區包括，例如 WO 2017/160754 中所描述且稱為 XMT-1535 之抗 NaPi2b 抗體的可變區。XMT-1535 抗體顯示對人 NaPi2b 之特異性並已被證明可在玻管內抑制 NaPi2b 之功能

活性。

【0053】根據本發明之特異性嵌合型NaPi2b抗體包括如下文呈現之胺基酸和核酸序列中所示之重鏈可變區(VH)和輕鏈可變區(VL)。

【0054】下文呈現之胺基酸序列中該重鏈和輕鏈之互補決定區(CDR)下方劃線。包含XMT-1535抗體之互補決定區(CDR)的胺基酸為如E.A. Kabat等人所定義者(參見Kabat, E.A., et al., Sequences of Protein of immunological interest, 第5版, US Department of Health and Human Services, US Government Printing Office(1991)且揭示於美國專利案8,603,474中, 而該包含10H1.11.4B抗體之CDR的胺基酸為如美國專利案編號8,535,675中所定義者。

XMT-1535重鏈可變區胺基酸序列

QVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYN¹HWVKQAPGQGLEWIGAIYPGNGDTSYKQKFRGRATLTADTSTSTVY
MELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAYWGQGT²LVTVSSG (SEQ ID NO: 1)
CDRH1: GYTFTGYN¹H (SEQ ID NO: 3)
CDRH2: AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO: 4)
CDRH3: GETARATFAY (SEQ ID NO: 5)

XMT-1535重鏈可變區核酸序列

CAAGTTCAGCTGGTTTCAGTCTGGCGCCGAGGTTGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGATGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTA
CACCTTCACCGGCTACAACATCCACTGGGTCAAGCAGGCCCCCTGGACAGGGACTCGAATGGATCGGAGCCATCTATCCCCG
GCAACGGCGACACCAGCTACAAGCAGAAGTTCGGGGGCAGAGCCACACTGACCGCCGATACAAGCACCAGCACCGTGTAC
ATGGAAGTGAAGCAGCCTGAGAAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGGCGAAACAGCCAGAGCCACCTTTGC
CTATTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTTAGCTCT (SEQ ID NO: 9)

XMT-1535輕鏈可變區胺基酸序列

DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCSASQDIGNFLN¹WYQQKPGKTVKVLIIYTSSLYSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQP
EDFATYYCQQYSKLPLT²TFGQGTKLELKR (SEQ ID NO: 2)
CDRL1: SASQDIGNFLN (SEQ ID NO: 6)
CDRL2: YTSSLYS (SEQ ID NO: 7)
CDRL3: QQYSKLPLT (SEQ ID NO: 8)

XMT-1535輕鏈可變區核酸序列

GATATTTCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCA
GGATATCGGCAACTTCTGAACTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGACCGTGAAGGTGCTGATCTACTACACCTCCAGCC
TGTACAGCGGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCGACTACACCCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCT
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCCTGACATTTGGCCAGGGCACCAAGCTGGAAGTGA
G (SEQ ID NO: 10)

【0055】根據本發明之嵌合抗體的恆定區可源自除人以外之任何物種。例如，該重鏈和輕鏈恆定區係源自例如，但不限於兔子、小鼠、大鼠、馬、牛或雞。

【0056】於一些態樣中，根據本發明之嵌合抗體包括兔子重鏈恆定區和兔子輕鏈恆定區。例如，根據本發明之嵌合抗體包括兔子IgG1恆定區和兔子IGκ恆定區。

【0057】於一較佳之實施態樣中，根據本發明之嵌合抗體包括兔子重鏈恆定區(VH)和輕鏈可變區(VL)，如下文呈現之胺基酸和核酸序列所示。

【0058】

兔子IgG1恆定區胺基酸序列

GQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTWNSGTLTNGVRTFPSVRQSSGLYSLSSVSVTSSSQPVTCNV
AHPATNTKVDKTVAPSTCSKPTCPPPELLGGPSVFI FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSEDDPEVQFTWYINNEQVRTAR
PPLREQQFNSTIRVVSSTLP IAHEDWLRGKEFKCKVHNKALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMIN
GFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGYSYFLYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEALHNHYTQKSISRSPGK
(SEQ ID NO:11)

【0059】

兔子Igκ-b4恆定區胺基酸序列

RDPVAPTVLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGTTQTTGIENSKTPQNSADCTYNLSSTLTLTSTQYN SHKE
YTCKVTQGTTSVVQSFNRGDC (SEQ ID NO:12)

【0060】

兔子IgG1恆定區核酸序列

GGACAGCCTAAGGCTCCCAGCGTGTCCCTCTGGCTCCTTGCTGTGGCGATACCCCTAGCAGCACAGTGACACTGGGCTGTC
TGGTCAAGGGCTACCTGCCTGAACCTGTGACCGTGACCTGGAATAGCGGCACCCTGACCAACGGCGTGCGGACATTTCTTAG
CGTCAGACAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGTGGTGTCTGTGACCAGCAGCTCTCAGCCTGTGACCTGCAATGTG
GCCCATCCTGCCACCAACCAAGGTGGACAAAACCGTGGCTCCCTCCACCTGTAGCAAGCCCACATGTCTCCACCAGAGC
TGCTCGGAGGCCCCCTCCGTGTTTATCTTCCACCTAAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTG
CGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGATGATCCTGAGGTGCAGTTACCTGGTACATCAACAACGAGCAAGTGCGGACCGCCAGA
CCTCCTCTGAGAGAGCAGCAGTTCAACAGCACCATCAGAGTGGTGTCTACCCTGCCTATCGCTCACGAGGATTGGCTGCGGG
GCAAAGAGTTCAAGTGCAAGGTGCACAACAAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAGAGGCCAGCC
ACTGGAACCCAAGGTGTACACAATGGGCCCTCCAAGAGAGGAACTGTCCAGCAGATCCGTGTCTCTGACCTGCATGATCAAC
GGCTTCTACCCAGCGACATCAGCGTGAATGGGAGAAGAATGGCAAGGCCGAGGACAACACTACAAGACAACCCCTGCCGTGC
TGGATAGCGACGGCAGTACTTCTGTACAGCAAGCTGAGCGTGCCACCTCTGAATGGCAACGGGGAGATGTGTTTACCTG
CAGCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCATCAGCAGGTCCCAGGCAAA (SEQ ID
NO:13)

【 0061】

兔子 Igκ-b4恆定區核酸序列

AGGGATCCTGTGGCTCCCACCGTGCTGATTTTTCCACCAGCCGCTGATCAGGTGGCCACTGGCACAGTGACAATCGTGTGCGTG
GCCAACAAGTACTTCCCCGACGTGACCGTGACCTGGGAAGTCGATGGCACCACACAGACCACAGGCATCGAGAACAGCAAGACC
CCTCAGAACAGCGCCGACTGCACCTACAACCTGAGCAGCACCCCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAGCCACAAGAGTAC
ACCTGTAAAGTCACCCAGGGCACAACCAGCGTGGTGCAGAGCTTCAACAGAGGCGATTGC (SEQ ID NO:14)

【 0062】於更佳之實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體，MERS67包括如下文呈現之重鏈和輕鏈胺基酸及核酸序列。

【 0063】

嵌合型 NaPi2b抗體重鏈胺基酸序列

QVQLVQSGAEVVKPGASVKMSCKASGYTFTGYNIHVWKQAPGQGLEWIGAIYPNGDTSYKQKFRGRATLTADTSTSTVY
MELSSLRSEDSAVYYCARGETARATFAYWGQGLTVTVSSGQPKAPSVFPLAPCCGDTSPSTVTLGCLVKGYLPEPVTVTVW
NSGTLTNGVTRTFPSVRQSSGLYSLSVSVTSSSQPVTCNVAHPATNTKVDKTVAPSTCSPKTPCPPPELLGSPSVFIFPP
KPKDTLMISRTPEVTCVVDVSEDDPEVQFTWYINNEQVRTARPLREQQFNSTIRVVSTLPIAHEDWLRGKEFKCKVHN
KALPAPIEKTISKARGQPLEPKVYTMGPPREELSSRSVSLTCMINGFYPSDISVEWEKNGKAEDNYKTTPAVLDSGGSYF
LYSKLSVPTSEWQRGDVFTCSVMHEA LHNHYTQKSISRSPGK (SEQ ID NO:15)

【 0064】

嵌合型 NaPi2b抗體輕鏈胺基酸序列

【 0065】

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDIGNFLNHWYQQKPGKTVKVLIIYTTSSLYSGVPSRFSGSGSGTDYT
LTISSLQPEDFATYYCQQYSKLPFTFGQGTKLELRDPVAPTFLIFPPAADQVATGTVTIVCVANKYFPDVTVTWEVDGT
TQTTGIE NSKTPQNSADCTYNLSSLTTLTSTQYNSHKEYTCKVTQGTSSVVQSFNRGDC (SEQ ID NO:16)

【 0066】

嵌合型 NaPi2b 抗體重鏈核酸序列

CAAGTTCAGCTGGTTCAGTCTGGCGCCGAGGTTGTGAAACCTGGCGCCTCTGTGAAGATGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTA
CACCTTCACCGGTACAACATCCACTGGGTCAAGCAGGCCCTGGACAGGGACTCGAATGGATCGGAGCCATCTATCCCG
GCAACGGCGACACCAGCTACAAGCAGAAGTTCGGGGCAGAGCCACACTGACCGCCGATACAAGCACCAGCACCGTGTAC
ATGGAAGTGAAGCAGCTGAGAAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTATTGCGCCAGAGGCGAAACAGCCAGAGCCACCTTTGC
CTATTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTTAGCTCTGGACAGCCTAAGGCTCCCAGCGTGTTCCTCTGGCTCCTTGCT
GTGGCGATACCCCTAGCAGCACAGTGACACTGGGCTGTCTGGTCAAGGGCTACCTGCCTGAACCTGTGACCGTGACCTGG
AATAGCGGCACCCTGACCAACGGCGTGCAGGACATTTCTAGCGTCAGACAGAGCAGCGGCCTGTACTCTCTGAGCAGCGT
GGTGTCTGTGACCAGCAGCTCTCAGCCTGTGACCTGCAATGTGGCCCATCCTGCCACCAACACCAAGGTGGACAAAACCG
TGGCTCCCTCCACCTGTAGCAAGCCCACATGTCTCCACCAGAGCTGCTCGGAGGCCCCCTCCGTGTTTATCTTCCCACCT
AAGCCTAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCCCTGAAGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCGAGGATGATCCTGA
GGTGCAGTTCACCTGGTACATCAACAACGAGCAAGTGCGGACCGCCAGACCTCCTCTGAGAGAGCAGCAGTTCAACAGCA
CCATCAGAGTGGTGTCTACCCTGCCTATCGCTCACGAGGATTGGCTGCGGGGCAAAGAGTTCAAGTGCAAGGTGCACAAC
AAGGCCCTGCCTGCTCCTATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAGAGGCCAGCCACTGGAACCCAAGGTGTACACAATGGG
CCCTCCAAGAGAGGAACTGTCCAGCAGATCCGTGTCTCTGACCTGCATGATCAACGGCTTCTACCCAGCGACATCAGCG
TGGAATGGGAGAAGAATGGCAAGGCCGAGGACAACCTACAAGACAACCCCTGCCGTGCTGGATAGCGACGGCAGCTACTTC
CTGTACAGCAAGCTGAGCGTGCCACCTCTGAATGGCAACGGGGAGATGTGTTTACCTGCAGCGTGATGCACGAGGCCCT
GCACAACCACTACACCCAGAAGTCCATCAGCAGGTCCCAGGCAA (SEQ ID NO:17)

【 0067】

嵌合型 NaPi2b 抗體輕鏈核酸序列

GATATTTCAGATGACACAGAGCCCCAGCAGCCTGTCTGCCTCTGTGGGAGACAGAGTGACCATCACCTGTAGCGCCAGCCA
GGATATCGGCAACTTCTGAAGTGGTATCAGCAGAAACCCGGCAAGACCGTGAAGGTGCTGATCTACTACCTCCAGCC
TGTACAGCGCGTGCCAGCAGATTCTCTGGCAGCGGCTCTGGCACCAGCTACACCTGACCATATCTAGCCTGCAGCCT
GAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACAGCAAGCTGCCCCTGACATTTGGCCAGGGCACCAGCTGGAAGTGA
GAGGGATCCTGTGGCTCCACCGTGTGATTTTTCCACCAGCCGCTGATCAGGTGGCCACTGGCACAGTGACAATCGTGT
GCGTGGCCAACAAGTACTTCCCCGACGTGACCGTGACCTGGGAAGTCGATGGCACCACACAGACCACAGGCATCGAGAAC
AGCAAGACCCCTCAGAACAGCGCCGACTGCACCTACAACCTGAGCAGCACCCCTGACACTGACCAGCACACAGTACAACAG
CCACAAAGAGTACACCTGTAAAGTCACCCAGGGCACAACCAGCGTGGTGCAGAGCTTCAACAGAGGCGATTGC (SEQ
ID NO:18)

【 0068】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包
括可變重鏈互補決定區 1(CDRH1)，該可變重鏈互補決定
區 1(CDRH1) 包含與胺基酸序列 GYTFTGYNIH(SEQ ID
NO：3)具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、
96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；可
變重鏈互補決定區 2(CDRH2)，該可變重鏈互補決定區

2(CDRH2)包含與胺基酸序列 AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；和可變重鏈互補決定區3(CDRH3)，該可變重鏈互補決定區3(CDRH3)包含與胺基酸序列 GETARATFAY(SEQ ID NO：5)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0069】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包括可變輕鏈互補決定區1(CDRL1)，該可變輕鏈互補決定區1(CDRL1)包含與胺基酸序列 SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；可變輕鏈互補決定區2(CDRL2)，該可變輕鏈互補決定區2(CDRL2)包含與胺基酸序列 YTSSLYS(SEQ ID NO：7)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；及可變輕鏈互補決定區3(CDRL3)，該可變輕鏈互補決定區3(CDRL3)包含與胺基酸序列 QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0070】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包括 CDRH1，該 CDRH1 包含與胺基酸序列 GYTFTGYNIH (SEQ ID NO：3)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序

列；CDRH2，該CDRH2包含與胺基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRH3，該CDRH3包含與胺基酸序列GETARATFAY(SEQ ID NO：5)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRL1，該CDRL1包含與胺基酸序列SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRL2，該CDRL2包含與胺基酸序列YTSSLYS(SEQ ID NO：7)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；及CDRL3，該CDRL3包含與胺基酸序列QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0071】於一些實施態樣中，該嵌合型NaPi2b抗體包括可變重鏈(VH)區，該可變重鏈(VH)區包含與SEQ ID NO：1之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。於一些實施態樣中，該嵌合型NaPi2b抗體包括可變輕鏈(VL)區，該可變輕鏈(VL)區包含與SEQ ID NO：2之胺基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序

列。

【0072】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包括 VH 區和 VL 區，該 VH 區包含與 SEQ ID NO：15 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高之同一性的胺基酸序列，該 VL 區包含與 SEQ ID NO：16 之胺基酸序列具有至少 90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高之同一性的胺基酸序列。

【0073】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包括可變重鏈互補決定區 1(CDRH1)，該可變重鏈互補決定區 1(CDRH1) 包含與胺基酸序列 GYTFTGYNIH(SEQ ID NO：3)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高之同一性的胺基酸序列；可變重鏈互補決定區 2(CDRH2)，該可變重鏈互補決定區 2(CDRH2) 包含與胺基酸序列 AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高之同一性的胺基酸序列；及可變重鏈互補決定區 3(CDRH3)，該可變重鏈互補決定區 3(CDRH3) 包含與胺基酸序列 GETARATFAY(SEQ ID NO：5)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或更高之同一性的胺基酸序列。

【0074】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包

括可變輕鏈互補決定區 1(CDRL1)，該可變輕鏈互補決定區 1(CDRL1)包含與胺基酸序列 SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；可變輕鏈互補決定區 2(CDRL2)，其包含與胺基酸序列 YTSSLYS(SEQ ID NO：7)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；和可變輕鏈互補決定區 3(CDRL3)，其包含與胺基酸序列 QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0075】於一些實施態樣中，該嵌合型 NaPi2b 抗體包括 CDRH1，該 CDRH1 包含與胺基酸序列 GYTFTGYNIH (SEQ ID NO：3)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRH2，其包含與胺基酸序列 AIYPGNGDTSYKQKFRG (SEQ ID NO：4)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRH3，其包含與胺基酸序列 GETARATFAY(SEQ ID NO：5)具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRL1，其包含與胺基酸序列 SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；CDRL2，其包含與胺基酸序列 YTSSLYS(SEQ ID NO：7)具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列；和CDRL3，其包含與胺基酸序列 QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0076】於一些實施態樣中，該嵌合型NaPi2b抗體包括可變重鏈(VH)區，該可變重鏈(VH)區包含與SEQ ID NO：1之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。於一些實施態樣中，該嵌合型NaPi2b抗體包括可變輕鏈(VL)區，該可變輕鏈(VL)區包含與SEQ ID NO：2之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0077】於一些實施態樣中，該嵌合型NaPi2b抗體包括VH區和VL區，該VH區包含與SEQ ID NO：15之胺基酸

序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列，該 VL 區包含與 SEQ ID NO：16 之胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或更高之同一性的胺基酸序列。

【0078】本技藝之技術熟習人士將察知可能在不進行過度實驗之情況下藉由確認一嵌合抗體是否阻止本文所揭示之嵌合抗體與其天然結合伴侶或其他已知之與 NaPi2b 結合的分子結合，來測定該嵌合抗體與本文所揭示之嵌合抗體(例如 MERS67)是否具有相同特異性。若該被測試之抗體與本文所揭示之嵌合抗體競爭(由本文所揭示之嵌合抗體的結合減少證明)，則該二種抗體與相同抗原決定部位結合或與密切相關之抗原決定部位結合。

【0079】用於測定一單株抗體是否具有本文所揭示之單株抗體之特異性的替換方法為預先將本文所揭示之嵌合抗體與可溶性 NaPi2b(本文所揭示之嵌合抗體通常與其有反應)一起培育，然後添加正測試之抗體，以測定該測試之抗體與 NaPi2b 結合之能力是否受抑制。若該測試抗體因而受抑制，則其很可能具有與本文所揭示之嵌合抗體相同或功能上相等之抗原決定部位特異性。

【0080】本文所揭示之嵌合抗體的篩選亦可藉由下述步驟：例如，測量由 NaPi2b 介導之活性並測定該測試之嵌合抗體是否能夠調節、阻斷、抑制、降低、拮抗、中和或

以其他方式干擾NaPi2b活性。

【0081】嵌合抗體可藉由重組DNA方法，諸如美國專利案編號4,816,567中所描述者製備。編碼本文所揭示之單株抗體的DNA可使用常規程序輕易地分離和測序(例如，藉由使用能與編碼小鼠抗體之重鏈和輕鏈的基因特異性結合之寡核苷酸探針)。本文所揭示之雜交瘤細胞可作為該等DNA之較佳來源。一旦分離後，可將該DNA置入表現載體中，然後將該表現載體轉染入宿主細胞(諸如猿猴COS細胞、HEK293細胞、中國倉鼠卵巢(CHO)細胞或不會另外產生免疫球蛋白之骨髓瘤細胞)中以便在重組宿主細胞中合成單株抗體。該DNA亦可，例如以人重鏈和輕鏈恆定結構域之編碼序列取代同源小鼠序列(參見美國專利案編號4,816,567；Morrison，Nature 368,812-13(1994))或將非免疫球蛋白多肽之全部或部分編碼序列與該免疫球蛋白編碼序列共價連接來進行修飾。該等非免疫球蛋白多肽可取代本文所揭示之抗體的恆定結構域，或可取代本文所揭示之抗體的一個抗原結合位點之可變結構域以創建嵌合型二價抗體。

【0082】嵌合型NaPi2b抗體係，例如採用下文提供之實施例中所描述之程序產生。

【0083】本文所揭示之嵌合型NaPi2b抗體可由含有編碼上述抗體之DNA節段的質粒或載體表現。該質粒或載體可在用於表現之細胞中轉染。例如該細胞為HEK293細胞或CHO細胞。

【0084】這些載體、質粒和細胞可用於表現大量可以多種方式使用之抗體。例如用於檢測樣品中是否存有NaPi2b。

【0085】抗體係藉由眾所熟知之技術純化，諸如使用蛋白A或蛋白G之親和力色層分析法純化(其主要提供免疫血清之IgG餾分)。接著，或替代地，將作為所尋求之免疫球蛋白的靶的特異性抗原或其抗原決定部位固定在管柱上以藉由免疫親和力色層分析法來純化該免疫特異性抗體。免疫球蛋白之純化方法的討論可在，例如D. Wilkinson(The Scientist, published by The Scientist, Inc., Philadelphia PA, Vol. 14, No. 8(April 17, 2000), pp. 25-28)中找到。

【0086】本文所揭示之嵌合抗體亦可用於檢測患者樣品中之NaPi2b，因此可作為診斷劑。例如，本文所揭示之NaPi2b抗體可用於玻管內分析(例如IHC、ELISA)以檢測患者樣品中NaPi2b之水準。

靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體

【0087】於一些實施態樣中，該靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535，可與作用劑連接以形成共軛體。於一些實施態樣中，該作用劑為治療劑。於一些實施態樣中，該作用劑為抗贅瘤劑。於一些實施態樣中，該作用劑為毒素或其片段。於一些實施態樣中，該作用劑為(a)奧瑞他汀化合物；(b)加利車黴素(calicheamicin)化合物；(c)倍癌黴素

(duocarmycin)化合物；(d)SN38；(e)吡咯並苯並二氮雜卓(pyrrolobenzodiazepine)；(f)長春花生物鹼(vinca)化合物；(g)微管溶素(tubulysin)化合物；(h)非天然喜樹鹼(camptothecin)化合物；(i)美登素(maytansinoid)化合物；(j)DNA結合藥物；(k)激酶抑制劑；(l)MEK抑制劑；(m)KSP抑制劑；(n)拓撲異構酶抑制劑；(o)DNA-烷化藥物；(p)RNA聚合酶抑制劑；或彼等之類似物。於一些實施態樣中，該作用劑經由連接子與靶向NaPi2b之抗體共軛結合。於一些實施態樣中，該連接子為可裂解之連接子。於一些實施態樣中，該連接子為不可裂解之連接子。於一些實施態樣中，該作用劑為本文所描述之任何毒素。

【0088】於一態樣中，本文所描述之靶向NaPi2b之抗體共軛體包括經分離之靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535，其直接或間接地連接一或多個治療或診斷劑(“D”)。於一些實施態樣中，該靶向NaPi2b之抗體共軛體亦包括一或多個與該抗體連接之聚合物支架，其中該一或多個D中之每一個D係經由該一或多個聚合物支架獨立連接該抗體。於一些實施態樣中，該一或多個D為AF-HPA。

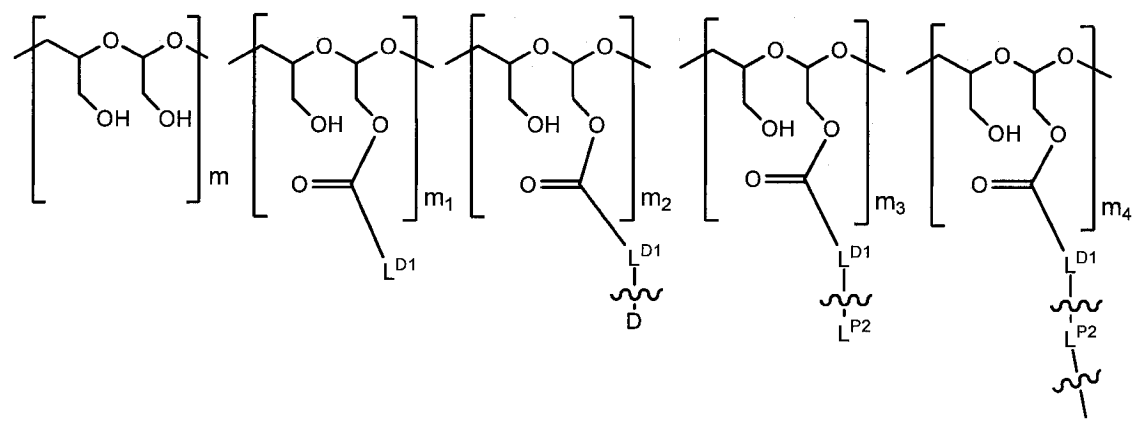
【0089】於一些實施態樣中，該一或多個連接XMT-1535之聚合物支架的每一個支架包含聚(1-羥甲基伸乙基-縮甲醛)(PHF)，例如其分子量為約2 kDa至約40 kDa之PHF。於其他實施態樣中，該PHF之分子量係在約2 kDa至約20 kDa之範圍內。於一些實施態樣中，該PHF之分子量係在約3 kDa至約15 kDa之範圍內。於其他實施態樣中，

該 PHF 之分子量係在約 5 kDa 至約 10 kDa 之範圍內。

【0090】於一些實施態樣中，該 PHF 之分子量係在約 6 kDa 至約 8 kDa 之範圍內。

【0091】於一些實施態樣中，該 PHF 之分子量係在約 6 kDa 至約 7 kDa 之範圍內。

【0092】於一些實施態樣中，該一或多個聚合物支架的每一個支架係獨立為式 (I)：



(I),

其中：

L^{D1} 為含羰基之部分；

$\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\xi\text{—}$ 中之 $\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\xi\text{—D}$ 每次出現時係獨立為含有可生物降解鍵之第一連接子，因此當該鍵斷裂時， D 係以用於其意圖之治療效果活性形式釋出；且該介於 L^{D1} 和 D 之間的 $\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\xi\text{—D}$ 中之 $\text{—}\xi\text{—}$ 表示 D 與 L^{D1} 直接或間接連接；

$\text{—C(=O)—}L^{D1}\text{—}\xi\text{—}L^{P2}$ 每次出現時係獨立為尚未與該經分離之抗體連接的第二連接子，其中 L^{P2} 為含有尚未與該經分離之抗體的官能基形成共價鍵的官能基之部分且該介於

L^{D1} 和 L^{P2} 之間的 $-\xi-$ 表示 L^{P2} 與 L^{D1} 直接或間接連接，且該第二連接子每次出現與第一連接子每次出現時不同；

$—C(=O)-L^{D1}-\xi-L^{P2}-\xi-$ 每次出現時係獨立為連接各攜帶D之聚合物支架與該經分離之抗體的第三連接子，其中該連接 L^{P2} 之終端 $-\xi-$ 表示當 L^{P2} 之官能基與該經分離之抗體的官能基之間形成共價鍵時 L^{P2} 與該經分離之抗體之直接或間接連接；且該第三連接子每次出現與第一連接子每次出現時不同；

m 為1至約300之整數，

m_1 為1至約140之整數，

m_2 為1至約40之整數，

m_3 為0至約18之整數，

m_4 為1至約10之整數；

m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 之總和係在約15至約300之範圍內；且

與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數為10或更少。

【0093】本文所描述之共軛體可包括一或多種下列特性：例如，在式(I)中， m_1 為1至約120之整數(例如約1-90)和/或 m_3 為1至約10之整數(例如約1-8)。

【0094】例如當式(I)中之PHF的分子量為約6 kDa至約20 kDa之範圍內時(即 m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 之總和係在約45至約150之範圍內)， m_2 為2至約20之整數， m_3 為0至約9之整數， m_4 為1至約10之整數和/或 m_1 為1至約75之整數(例如 m_1 為約4-45)。

【0095】例如當式(I)中之PHF的分子量係在約8 kDa至約15 kDa之範圍內時(即， m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 之總和係在約60至約110之範圍內)， m_2 為2至約15之整數， m_3 為0至約7之整數， m_4 為1至約10之整數和/或 m_1 為1至約55之整數(例如 m_1 為約4-30)。

【0096】例如當式(I)中之PHF的分子量係在約2 kDa至約20 kDa之範圍內時(即 m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 之總和係在約15至約150之範圍內)， m_2 為1至約20之整數， m_3 為0至約10之整數(例如 m_3 係在0至約9之範圍內)， m_4 為1至約8之整數和/或 m_1 為1至約70之整數，且與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數為約2至約8(例如約2、3、4、5、6、7或8)。

【0097】例如與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數係在約2至約6之範圍內(例如約2、3、4、5或6)。

【0098】例如與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數係在約3至約6之範圍內(例如約3、4、5或6)。

【0099】例如與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數係在約3至約5之範圍內(例如約3、4或5)。

【0100】例如與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數係在約2至約4之範圍內(例如約2、3或4)。

【0101】例如與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數係在約3至約4之範圍內(例如約3或4)。

【0102】例如當式(I)中之PHF的分子量係在約3 kDa至約15 kDa之範圍內時(即， m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 之總和係在約20至約110之範圍內)， m_2 為2至約15之整數， m_3 為0

至約8之整數(例如 m_3 係在0至約7之範圍內), m_4 為1至約8之整數和/或 m_1 為2至約50之整數, 且與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數係在約2至約8之範圍內(例如約2、3、4、5、6、7或8)。

【0103】例如當式(I)中之PHF的分子量係在約5 kDa至約10 kDa之範圍內時(即, m 、 m_1 、 m_2 、 m_3 和 m_4 之總和係在約40至約75之範圍內), m_2 為約2至約10之整數(例如 m_2 為約3至10), m_3 為0至約5之整數(例如 m_3 係在0至約4之範圍內), m_4 為1至約8之整數(例如 m_4 係在1至約5之範圍內)和/或 m_1 為約2至約35之整數(例如 m_1 為約5至35), 且與該經分離之抗體連接之 L^{P2} 的總數為約2至約8(例如約2、3、4、5、6、7或8)。

【0104】例如D在每次出現時係獨立為, 例如其分子量 ≤ 5 kDa之治療劑。

【0105】例如D在每次出現時係獨立為診斷劑或標記物。

【0106】例如D在某些時候出現係獨立為治療劑(例如其分子量 ≤ 5 kDa), 而D在其他時候出現時為診斷劑或標記物。

【0107】例如D在每次出現時係獨立為, 例如選自下列群組之抗癌藥: 長春花生物鹼、奧瑞他汀、微管溶素、倍癌黴素、非天然喜樹鹼化合物、美登素、加利車黴素化合物、拓撲異構酶抑制劑、吡咯並苯並二氮雜卓、DNA結合藥物、DNA-烷化藥物、RNA聚合酶抑制劑、激酶抑制

劑、MEK抑制劑、KSP抑制劑及彼等之類似物。

【0108】例如奧瑞他汀化合物每次出現時為奧瑞他汀、多拉他汀(dolastatin)(例如多拉他汀10或多拉他汀15)、單甲基奧瑞他汀E(MMAE)、單甲基奧瑞他汀F(MMAF)、奧瑞他汀F經丙基醯胺(AF HPA)、單甲基奧瑞他汀F經丙基醯胺(AF HPA)或奧瑞他汀F苯二胺(AFP)。

【0109】例如倍癌黴素或其類似物每次出現時為倍癌黴素A、倍癌黴素B1、倍癌黴素B2、倍癌黴素C1、倍癌黴素C2、倍癌黴素D、倍癌黴素SA、CC-1065、阿多來新(adozelesin)、比折來新(bizelesin)或卡折來新(carzelesin)。

【0110】例如喜樹鹼化合物每次出現時為喜樹鹼、CPT-11(伊立替康(irinotecan))、SN-38或托泊替康(topotecan)。

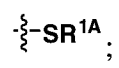
【0111】例如吡咯並苯並二氮雜卓化合物每次出現時為吡咯並苯並二氮雜卓單體、對稱之吡咯並苯並二氮雜卓二聚體或不對稱之吡咯並苯並二氮雜卓二聚體。

【0112】例如，當未連接該經分離之抗體時，每個 $\text{---L}^{\text{D1}}\text{---}\xi\text{---L}^{\text{P2}}$ 獨立包含端基團 W^{P} ，其中各 W^{P} 獨立為：

(1)



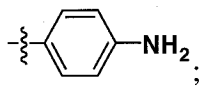
(2)



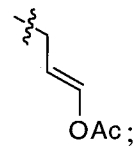
(3)



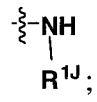
(4)



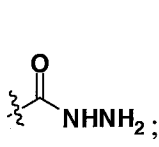
(5)



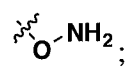
(6)



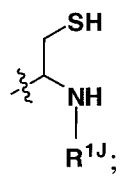
(7)



(8)

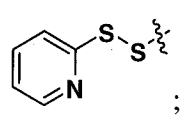


(9)

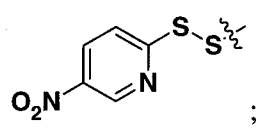


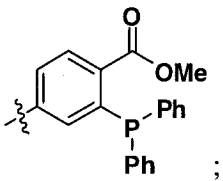
(10)

(11)



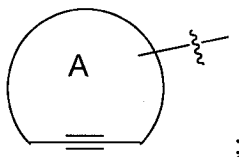
(12)



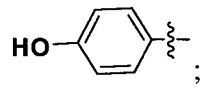


(13)

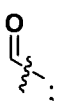
(14)



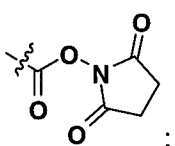
(15)



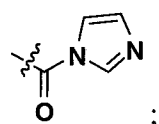
(16)



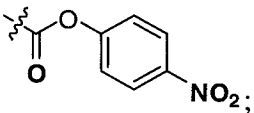
(17)



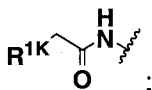
(18)



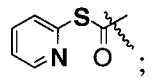
(19)



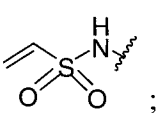
(20)



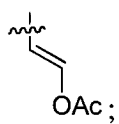
(21)



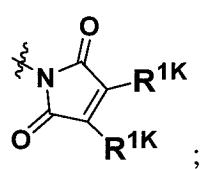
(22)



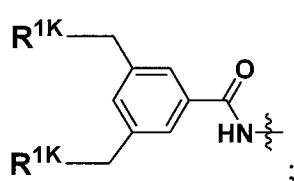
(23)



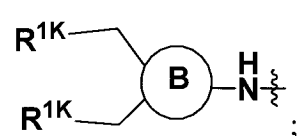
(24)



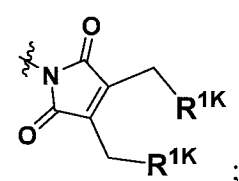
(25)



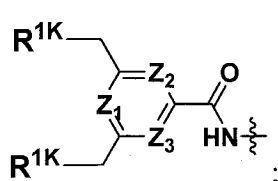
(26)



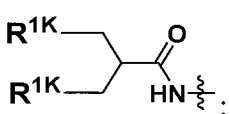
(27)



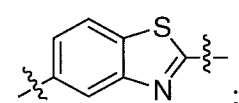
(28)



(29)



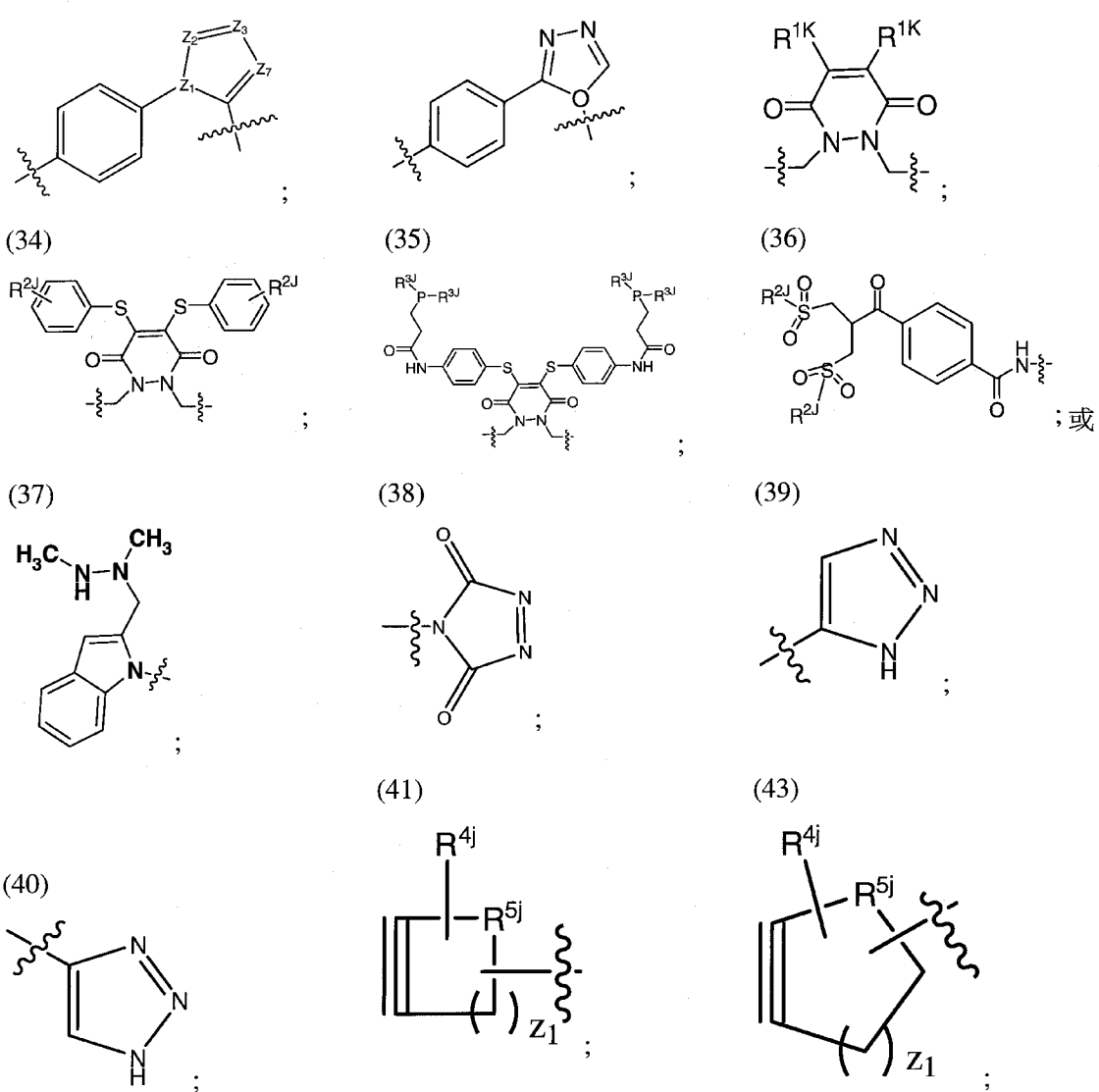
(30)



(31)

(32)

(33)



其中

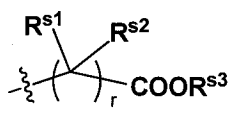
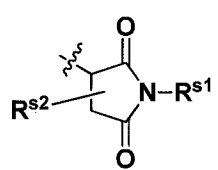
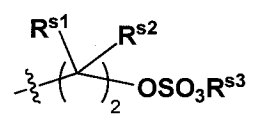
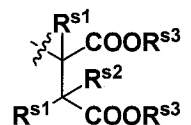
- 環 A 為環烷基或雜環烷基；
- 環 B 為環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；
- R^{1K} 為離基；
- R^{1A} 為硫保護基；
- R^{1J} 為氫、脂族、雜脂族、碳環或雜環烷基部分；
- R^{2J} 是氫、脂族、芳基、雜脂族或碳環部分；
- R^{3J} 為 C₁₋₆ 烷基且 Z₁、Z₂、Z₃ 和 Z₇ 各自獨立為碳原子或

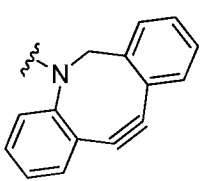
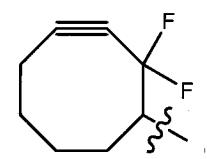
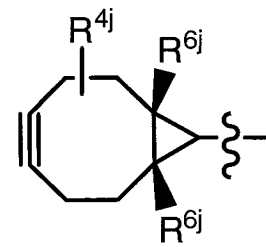
氮原子；

R^{4j} 為氫、鹵素、OR、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)_2R$ 、 C_{1-24} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基) 或 6-24 員之芳基或雜芳基，其中該 C_{1-24} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基) 或 6-24 員芳基或雜芳基可選擇地被一或多個芳基或雜芳基取代；或者二個 R^{4j} 一起形成黏合之環烷基、雜環烷基、芳基或雜芳基；R 為氫、烷基、雜烷基、環烷基或雜環烷基；

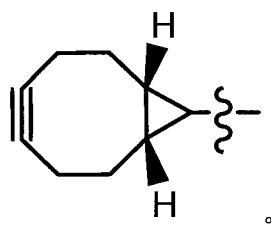
R^{5j} 為 $C(R^{4j})_2$ 、O、S 或 NR；且

z_1 為整數 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

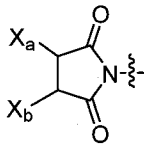
【 0113 】 例如，各 R^{1A} 係獨立為 、、 或 ，其中 r 為 1 或 2 且 R^{s1} 、 R^{s2} 和 R^{s3} 各自為氫、脂族、雜脂族、碳環或雜環烷基部分。

【 0114 】 例如環 A 可為 ； 或 ；其中 R^{6j} 為氫、鹵素、 C_{1-24} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基) 或 6-24 員之芳基或雜芳基，其中 C_{1-24} 烷基 (例如 C_{1-6} 烷基) 或 6-24 員之芳基或雜芳基可選擇地被一或多個芳基或雜芳基取代。

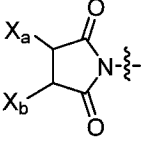
【0115】例如環A可為



【0116】例如尚未與該經分離之抗體的官能基(諸如該抗體之胺基酸殘基上之官能基或反應性部分，例如該抗體之半胱胺酸殘基或離胺酸殘基上之官能基)形成共價鍵

之 L^{P2} 之官能基係選自 $-SR^P$ 、 $-S-S-LG$ 、 和鹵素，其

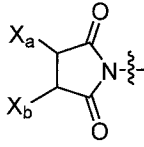
中 LG 為離基， R^P 為 H 或硫保護基且 X_a 和 X_b 其中一者為 H ，另一為水溶性馬來醯亞胺基阻斷部分，或者 X_a 和 X_b 與它們所連接之碳原子一起形成碳-碳雙鍵。例如尚未形成共價鍵之 L^{P2} 之官能基為未與該經分離之抗體的官能基反應的

官能基，例如， 作為 L^{P2} 之官能團，其中 X_a 和 X_b 其

中一者為 H ，另一為水溶性馬來醯亞胺基阻斷部分，或者 X_a 和 X_b 。

【0117】例如 L^{D1} 包含 $-X-(CH_2)_v-C(=O)-$ ，該 X 直接連接 $-C(=O)-L^{D1}-\xi-$ 之羰基，其中 X 為 CH_2 、 O 或 NH 且 v 為從 1 至 6 之整數。

【0118】例如 $-C(=O)-L^{D1}-\xi-L^{P2}$ 每次出現時係獨立為 $-C(=O)-X-(CH_2)_v-C(=O)-NH-(CH_2)_u-NH-C(=O)-(CH_2)_w-(OCH_2)_x-NHC(=O)-(CH_2)_y-M$ ，其中 X 為 CH_2 、 O 或 NH ，

v 、 u 、 w 、 x 和 y 各自獨立地為 1 至 6 之整數且 M 為 ，

其中 X_a 和 X_b 其中一者為 H，另一為水溶性馬來醯亞胺基阻斷部分，或者 X_a 和 X_b 與它們所連接之碳原子一起形成碳-碳雙鍵。

【0119】例如 v、u、w、x 和 y 各自為 2。

【0120】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 之間的比例為約 25 : 1、24 : 1、23 : 1、22 : 1、21 : 1、20 : 1、19 : 1、18 : 1、17 : 1、16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1、6 : 1、5 : 1、4 : 1、3 : 1、2 : 1 或 1 : 1。

【0121】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 之間的比例為約 20 : 1、15 : 1、10 : 1、5 : 1、2 : 1 或 1 : 1。

【0122】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 之間的比例為約 16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1 或 10 : 1。

【0123】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 之間的比例為約 15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1 或 11 : 1。

【0124】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 之間的比例為約 15 : 1、14 : 1、13 : 1 或 12 : 1。

【0125】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 之間的比例為約 14 : 1、13 : 1 或 12 : 1。

【0126】例如介於 D 和該經分離之靶向 NaPi2b 之抗

體，XMT-1535之間的比例為約13：1或12：1。

【0127】例如介於D和該經分離之靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535之間的比例為約12：1。

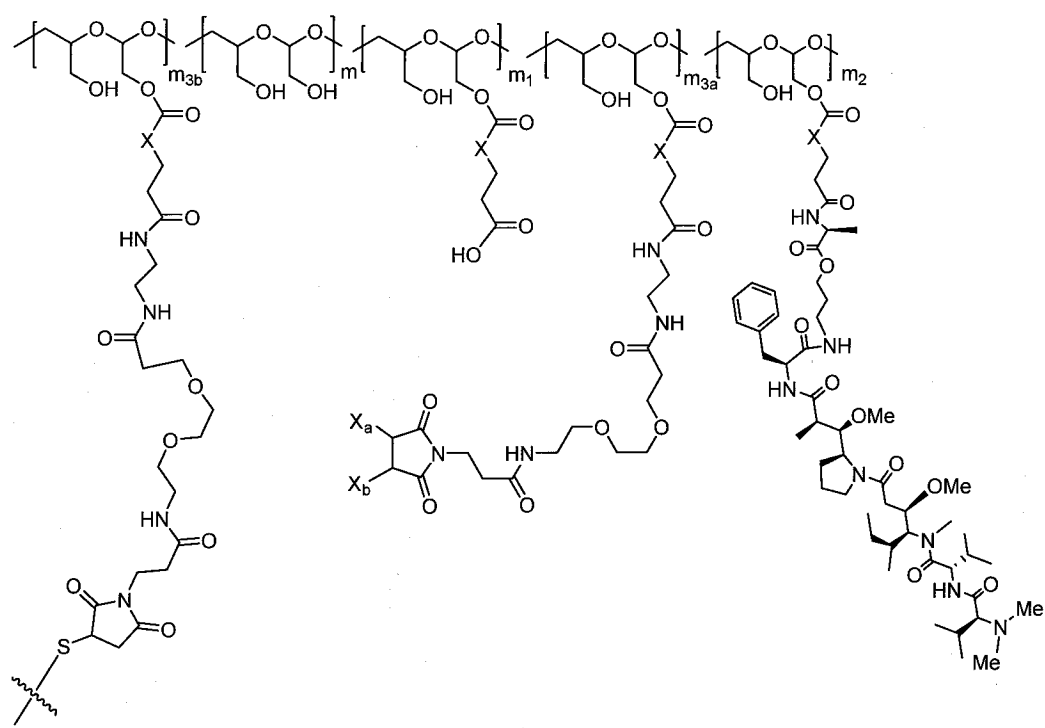
【0128】例如介於D和該經分離之靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535之間的比例為約14：1、13：1、12：1、11：1、10：1或9：1。

【0129】例如介於D和該經分離之靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535之間的比例為約13：1、12：1、11：1、10：1或9：1。

【0130】例如介於D和該經分離之靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535之間的比例為約12：1、11：1、10：1或9：1。

【0131】例如介於D和該經分離之靶向NaPi2b之抗體，XMT-1535之間的比例為約11：1、10：1或9：1。

【0132】例如該一或多個攜帶D之聚合物支架的每一個支架係獨立為式(II)：



(II),

其中：

m_{3a} 為 0 至約 17 之整數，

m_{3b} 為 1 至約 8 之整數，且

終端 $-S^-$ 表示一或多個聚合物支架與該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體，XMT-1535 直接連接。式 (II) 之支架可包括一或多種下列特性：

【0133】 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係介於 1 和 18 之間。

【0134】 當式 (II) 中之 PHF 的分子量在約 2kDa 至約 40kDa 之範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約 15 至約 300 之範圍內， m_1 為 1 至約 140 之整數， m_2 為 1 至約 40 之整數， m_{3a} 為 0 至約 17 之整數， m_{3b} 為 1 至約 8 之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約 1 至約 18 之範圍內，且 PHF 與該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體 XMT-1535 之間的比例為 10 或更小。

【0135】當式(II)中之PHF的分子量係在約2kDa至約20kDa之範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約15至約150之範圍內， m_1 為1至約70之整數， m_2 為1至約20之整數， m_{3a} 為0至約9之整數， m_{3b} 為1至約8之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約1至約10之範圍內，且PHF與該經分離之靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之間的比例為2至約8之整數(例如約2至約6或約2至約4)。

【0136】當式(II)中之PHF的分子量係在約3kDa至約15kDa之範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約20至約110之範圍內， m_1 為2至約50之整數， m_2 為2至約15之整數， m_{3a} 為0至約7之整數， m_{3b} 為1至約8之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約1至約8之範圍內；且PHF與該經分離之靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之間的比例為2至約8之整數(例如約2至約6或約2至約4)。

【0137】當式(II)中之PHF的分子量係在約5kDa至約10kDa之範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約40至約75之範圍內， m_1 為約2至約35之整數， m_2 為約2至約10之整數， m_{3a} 為0至約4之整數， m_{3b} 為1至約5之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約1至約5之範圍內；且PHF與該經分離之靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之間的比例為2至約8之整數(例如約2至約6或約2至約4)。

【0138】於某些實施態樣中，該奧瑞他汀F經丙基醯胺(“AF HPA”)與經分離之靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之間的比例可為約30：1、29：1、28：1、27：1、26：1、

25 : 1、24 : 1、23 : 1、22 : 1、21 : 1、20 : 1、19 : 1、18 : 1、17 : 1、16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1或6 : 1。

【0139】於某些實施態樣中，該AF HPA與經分離之靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之間的比例可為約25 : 1、24 : 1、23 : 1、22 : 1、21 : 1、20 : 1、19 : 1、18 : 1、17 : 1、16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1或6 : 1。

【0140】於其他實施態樣中，該AF HPA與經分離之靶向NaPi2b之抗體XMT-1535之間的比例可為約20 : 1、19 : 1、18 : 1、17 : 1、16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1或6 : 1。

【0141】於一些實施態樣中，該AF HPA與經分離之靶向NaPi2b之抗體之間的比例可為約16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1或10 : 1。

【0142】於一些實施態樣中，該AF HPA與經分離之靶向NaPi2b之抗體之間的比例可為約15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1或11 : 1。

【0143】於一些實施態樣中，該AF HPA與經分離之靶向NaPi2b之抗體之間的比例可為約15 : 1、14 : 1、13 : 1或12 : 1。

【0144】於一些實施態樣中，該AF HPA與經分離之靶向NaPi2b之抗體之間的比例可為約14 : 1、13 : 1或12 : 1。

【0145】於一些實施態樣中，該 AF HPA與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 13：1 或 12：1。

【0146】於一些實施態樣中，該 AF HPA與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 12：1。

【0147】於一些實施態樣中，該 AF HPA與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 14：1、13：1、12：1、11：1、10：1 或 9：1。

【0148】於一些實施態樣中，該 AF HPA與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 13：1、12：1、11：1、10：1 或 9：1。

【0149】於一些實施態樣中，該 AF HPA與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 12：1、11：1、10：1 或 9：1。

【0150】於一些實施態樣中，該 AF HPA與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 11：1、10：1 或 9：1。

【0151】於某些實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、2：1 或 1：1。

【0152】於某些實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1 或 2：1。

【0153】於其他實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 6：1、5：1、4：1、3：

1、2：1或1：1。

【0154】於其他實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 6：1、5：1、4：1、3：1或2：1。

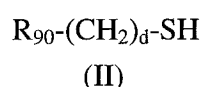
【0155】於其他實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 6：1、5：1、4：1或3：1。

【0156】於一些實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 5：1、4：1或3：1。

【0157】於一些實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 4：1、3：1或2：1。

【0158】於一些實施態樣中，該 PHF與經分離之靶向 NaPi2b之抗體之間的比例可為約 4：1或3：1。

【0159】該水溶性馬來醯亞胺基阻斷部分(例如 X_a或 X_b)為當該馬來醯亞胺基團與式(II)之含巰基化合物反應時可與該二個烯烴碳原子之一共價連接的部分：



其中：

R₉₀為 NHR₉₁、OH、COOR₉₃、CH(NHR₉₁)COOR₉₃或經取代之苯基；

R₉₃為氫或 C₁₋₄烷基；

R₉₁為氫、CH₃或 CH₃CO且

d為 1至 3之整數。

【0160】於一實施態樣中，該式(II)之水溶性馬來醯亞胺阻斷化合物可為半胱胺酸、N-乙醯半胱胺酸、半胱胺酸甲酯、N-甲基半胱胺酸、2-巰基乙醇、3-巰基丙酸、2-巰基乙酸、巰基甲醇(即 HOCH_2SH)、苺基硫醇(其中苺基被一或多個親水性取代基取代)或3-胺基丙烷-1-硫醇。該苺基上之一或多個親水性取代基包含 OH 、 SH 、甲氧基、乙氧基、 COOH 、 CHO 、 COC_{1-4} 烷基、 NH_2 、 F 、氰基、 SO_3H 、 PO_3H ，等。

【0161】於另一態樣中，該水溶性馬來醯亞胺基阻斷基團為 $-\text{S}-(\text{CH}_2)_d-\text{R}_{90}$ ，其中，

R_{90} 為 OH 、 COOH 或 $\text{CH}(\text{NHR}_{91})\text{COOR}_{93}$ ；

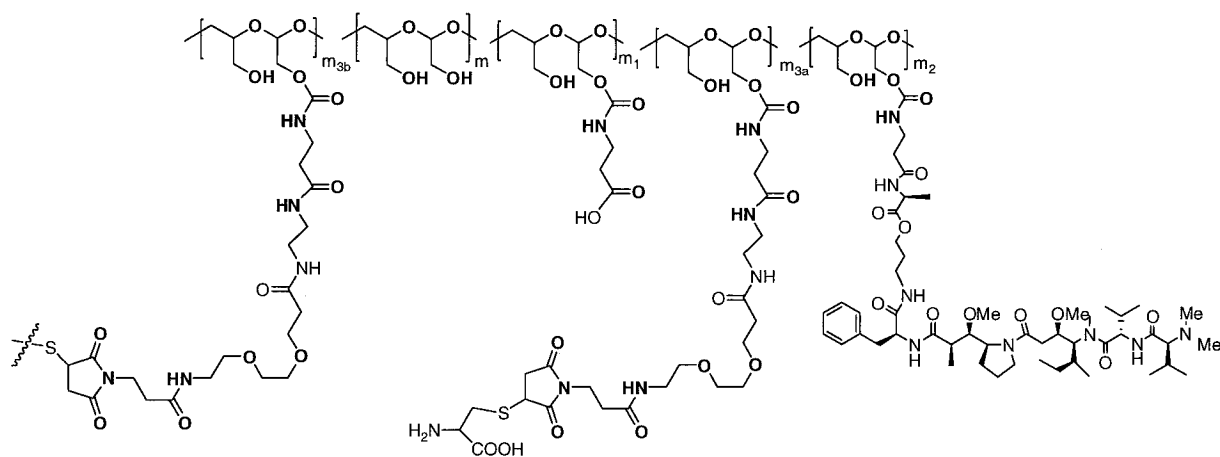
R_{93} 為氫或 CH_3 ；

R_{91} 為氫或 CH_3CO ；且

d 為1或2。

【0162】於另一實施態樣中，該水溶性馬來醯亞胺阻斷基團為 $-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 。

【0163】於某些實施態樣中，本文所描述之共軛體包含一或多個攜帶D之PHF，其各自獨立為式(III)，其中該PHF之分子量係在約2kDa至約40kDa之範圍內：



(III)

其中：

m 為 1 至約 300 之整數，

m_1 為 1 至約 140 之整數，

m_2 為 1 至約 40 之整數，

m_{3a} 為 0 至約 17 之整數，

m_{3b} 為 1 至約 8 之整數；

m_{3a} 和 m_{3b} 之總和為 1 至約 18；

m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約 15 至約 300 之範圍內；

終端 ζ 表示一或多個 PHF 聚合物支架與該經分離之靶向 NaPi2b 之抗體 XMT-1535 的連接，

PHF 與該抗體之間的比例為 10 或更小。

【0164】 式 (III) 之支架可包括一或多種下列特性：

【0165】 當式 (III) 中之 PHF 的分子量在約 2kDa 至約 20kDa 之範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約 15 至約 150 之範圍內， m_1 為 1 至約 70 之整數， m_2 為 1 至約 20

之整數， m_{3a} 為0至約9之整數， m_{3b} 為1至約8之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在1至約10之範圍內，且PHF與該抗體之間的比率為2至約8之整數。

【0166】當式(III)中之PHF的分子量在約3kDa至約15kDa的範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約20至約110之範圍內， m_1 為2至約50之整數， m_2 為2至約15之整數， m_{3a} 為0至約7之整數， m_{3b} 為1至約8之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在1至約8之範圍內；且PHF與該抗體之間的比例為2至約8之整數(例如約2至約6或約2至約4)。

【0167】當式(III)中之PHF的分子量在約5kDa至約10kDa範圍內時， m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在約40至約75之範圍內， m_1 為約2至約35之整數， m_2 為2至約10之整數， m_{3a} 為0至約4之整數， m_{3b} 為1至約5之整數， m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在1至約5之範圍內；且PHF與該抗體之間的比例為2至約8之整數(例如約2至約6或約2至約4)。

【0168】於某些實施態樣中，奧瑞他汀F經丙基醯胺(“AF HPA”)與該抗體之間的比例可為約30：1、29：1、28：1、27：1、26：1、25：1、24：1、23：1、22：1、21：1、20：1、19：1、18：1、17：1、16：1、15：1、14：1、13：1、12：1、11：1、10：1、9：1、8：1、7：1或6：1。

【0169】於某些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約25：1、24：1、23：1、22：1、21：1、20：1、19：1、18：1、17：1、16：1、15：1、14：1、

13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1或6 : 1。

【0170】於其他實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約20 : 1、19 : 1、18 : 1、17 : 1、16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1、9 : 1、8 : 1、7 : 1或6 : 1。

【0171】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約16 : 1、15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1或10 : 1。

【0172】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約15 : 1、14 : 1、13 : 1、12 : 1或11 : 1。

【0173】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約15 : 1、14 : 1、13 : 1或12 : 1。

【0174】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約14 : 1、13 : 1或12 : 1。

【0175】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約13 : 1或12 : 1。

【0176】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約12 : 1。

【0177】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約14 : 1、13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1或9 : 1。

【0178】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約13 : 1、12 : 1、11 : 1、10 : 1或9 : 1。

【0179】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約12：1、11：1、10：1或9：1。

【0180】於一些實施態樣中，AF HPA與該抗體之間的比例可為約11：1、10：1或9：1。

【0181】於某些實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約10：1、9：1、8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1、2：1或1：1。

【0182】於某些實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約8：1、7：1、6：1、5：1、4：1、3：1或2：1。

【0183】於其他實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約6：1、5：1、4：1、3：1、2：1或1：1。

【0184】於其他實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約6：1、5：1、4：1、3：1或2：1。

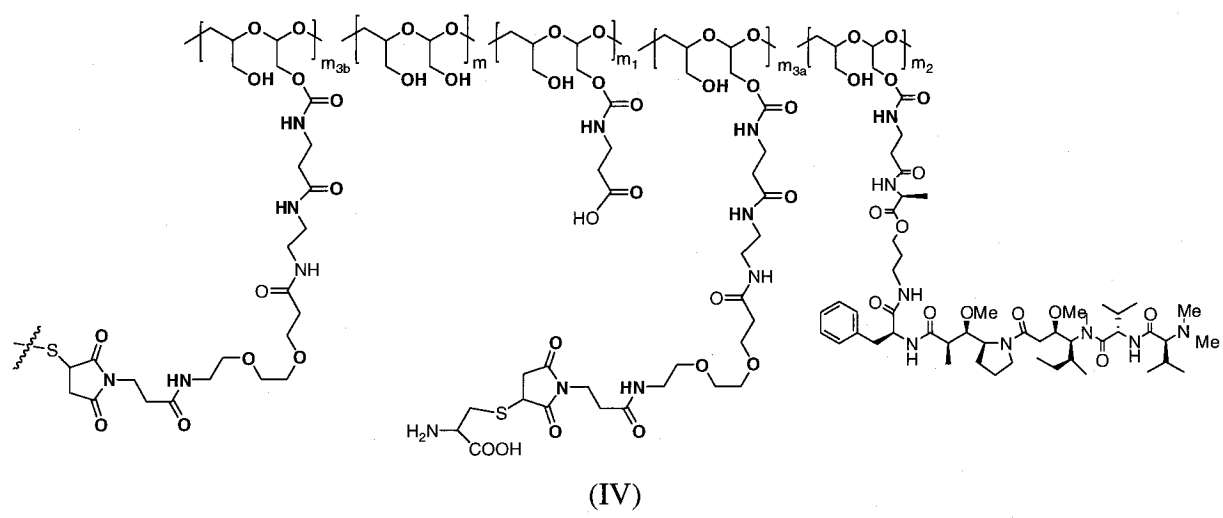
【0185】於其他實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約6：1、5：1、4：1或3：1。

【0186】於一些實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約5：1、4：1或3：1。

【0187】於一些實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約4：1、3：1或2：1。

【0188】於一些實施態樣中，PHF與該抗體之間的比例可為約4：1或3：1。

【0189】於某些實施態樣中，本文所描述之共軛體中，式(III)之攜帶D之聚合物支架具有式(IV)，其中該聚合物為分子量在約5kDa至約10 kDa之範圍內的PHF：



其中：

m 為 30 至約 35 之整數，

m_1 為 8 至約 10 之整數，

m_2 為 2 至約 5 之整數，

m_{3a} 為 0 至約 1 之整數，

m_{3b} 為 1 至約 2 之整數；

m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在 1 至約 4 之範圍內；

終端 $-\zeta-$ 表示一或多個 PHF 聚合物支架與該經分離之
靶向 NaPi2b 之抗體 XMT-1535 的連接，
PHF 與該抗體之間的比例為約 3 至約 5。

本發明之診斷、預測和預後方法

【0190】於各種態樣中，本發明提供用於鑑別適合靶向 NaiPi2b 之療法的癌症患者之方法，該方法係藉由測量從患者獲得之腫瘤樣品中 NaPi2b 之表現狀態及基於該腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現來鑑別接受治療之患者。

【0191】具體地說，本發明提供基於NaPi2b之表現水準來區分將對靶向NaPi2b之治療(例如以WO2017/160754中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體進行的治療)有反應與無反應之癌症患者的方法。該NaPi2b表現略圖與患者對治療之反應良好或不良有關(因此能夠區分患者)。

【0192】於其他實施態樣中，本發明包括比較從患者獲得之癌細胞樣品中NaPi2b之表現與對照之NaPi2b略圖以測定該患者之可能的臨床或治療結果，或天然生物結果。本發明之這些實施態樣可有利地用來滿足未被滿足之重要診斷需求，該重要診斷需求為預測患者是否可能從指定之治療類型受益或患者是否將因其他類型之治療而更好的能力。例如，高NaPi2b表現水準值可能與對WO 2017/160574中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體的反應密切相關。

【0193】本發明之方法提供客觀之蛋白表現模式，其可單獨使用或與主觀標準組合使用以提供患者結果(包括存活和癌症復發)更精確之評估。

【0194】本發明之各種態樣中提供用於鑑別和/或治療與異常NaPi2b表現相關之疾病或病症之方法，該方法係藉由測量從該患者獲得之腫瘤樣品中NaPi2b的表現進行。

【0195】本發明之方法提供客觀之蛋白表現模式，其可單獨使用或與主觀標準組合使用以更準確地診斷NSCLC。例如，本發明提供藉由測量從患者獲得之腫瘤樣

品中 NaPi2b 之表現來診斷該患者的 NSCLC 之方法。具體地說，本發明提供用於將 NSCLC 分型之方法，該方法係藉由測量從該患者獲得之腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現並基於該腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現來鑑別 NSCLC 為腺癌。可選擇地，進一步測定 TTF-1、天門冬胺酸胺酶 A(Napsin A)、p63、p40 或 CH5/6 中之一或多者的表現水準。

【0196】該癌症患者患有與異常 NaPi2b 活性和/或表現相關之疾病或病症。與異常 NaPi2b 活性和/或表現相關之疾病或病症包括，但不限於癌症。該癌症可為卵巢癌，諸如上皮性卵巢癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)(諸如非鱗狀 NSCLC)、乳癌、腎癌、唾液腺導管癌、乳頭狀甲狀腺癌、乳頭狀腎癌、唾液腺導管腺癌、子宮內膜癌和膽管癌。

【0197】該個體為對化療(包括標準、一線化療劑)具抗性的。於一些實施態樣中，該個體患有鉑敏感性卵巢癌。於一些實施態樣中，該個體患有鉑難治性卵巢癌。於一些實施態樣中，該個體患有晚期卵巢癌且先前尚未接受任何用於治療癌症(例如卵巢癌)之療法。於一些實施態樣中，該個體患有晚期卵巢癌且先前尚未接受任何用於治療癌症(例如卵巢癌)之化學療法。

【0198】該樣品係源自患有或被懷疑患有癌症之個體。該癌細胞樣品係從自個體移除或獲得之組織切下。

【0199】於一些實施態樣中，該測試細胞群係源自來自活體組織切片樣品的新鮮、未冷凍之組織。於其他實施

態樣中，該測試細胞群係源自原發部位或轉移部位。於一些實施態樣中，該測試細胞群係源自來自活體組織切片或手術樣品或腹水或胸水之新鮮或冷凍組織。於一些實施態樣中，該測試細胞群係源自來自活體組織切片或手術樣品之固定的組織(例如福馬林固定或經福馬林固定之經石蠟包埋(FFPE)的)或源自流體樣本之細胞塊。該組織樣品可為冷凍的或新鮮的。

【0200】 靶向NaPi2b之療法包括靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體(ADC)療法。例如，諸如，如WO 2017/160754中描述之靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體(ADC)療法。

【0201】 該NaPi2b表現之必要水準可為藉由本技藝中已知之任何方法，更具體地，藉由本文所描述之方法所鑑別者。

【0202】 例如，NaPi2b表現水準可藉由進行已知之免疫學分析測量，諸如酶免疫分析、放射免疫分析、競爭性免疫分析、雙抗體夾心分析、螢光免疫分析、ELISA、西方點墨技術、凝集分析、細胞螢光術(例如流式細胞術)或使用特異識別NaPi2b之抗體(例如根據本發明之嵌合抗體)的免疫組織化學染色分析。基於細胞之分析，諸如流式細胞術(FC)、免疫組織化學(IHC)或免疫螢光(IF)在實行本發明方法時特別理想，因為該等分析形式為臨床上合適的。因此，於一些實施態樣中，本發明之方法係以流式細胞術(FC)、免疫組織化學(IHC)或免疫螢光(IF)分析形式實施。較佳地，該方法係以IHC形式實施。

【 0203 】 流式細胞術(FC)可用於在使用靶向抑制 NaPi2b表現之藥物治療之前、治療期間和治療之後測定腫瘤樣品之中NaPi2b的細胞表面表現。例如，若需要時，可藉由用於NaPi2b及用於鑑別癌細胞類型，等之標記物的流式細胞術分析腫瘤細胞。流式細胞術可根據標準方法進行。參見，例如Chow et al., Cytometry(Communications in Clinical Cytometry)46：72-78(2001)。簡單地說及舉例而言，可採用以下用於細胞計數分析之方案：在37℃下，以2%多聚甲醛固定細胞10分鐘，然後在冰上，在90%甲醇中滲透30分鐘。然後可以NaPi2b特異性抗體將細胞染色，洗滌細胞並以經螢光標記之二級抗體標記。然後根據所使用之儀器的特定方案在流式細胞儀(例如 Beckman Coulter FC500)上分析細胞。該等分析將鑑別腫瘤中之NaPi2b的表現水準。

【 0204 】 亦可在使用靶向抑制活性之藥物治療之前、治療期間和治療之後採用免疫組織化學(IHC)染色來測定腫瘤樣品中NaPi2b的表現。IHC可根據眾所周知之技術進行。參見，例如 ANTIBODIES；A LABORATORY MANUAL, Chapter 10, Harlow & Lane Eds., Cold Spring Harbor Laboratory(1988)。簡單地說及舉例而言，使用二甲苯，再使用乙醇將組織切片脫蠟，再製備經石蠟包埋之組織(例如來自活體組織切片之腫瘤組織)以用於免疫組織化學染色；先在水中，然後在PBS中水合；藉由在檸檬酸鈉緩衝液中加熱載玻片使抗原暴露出；將切片在過氧化氫

中溫育；置於阻斷溶液中阻斷之；將載玻片在初級多肽抗體和二級抗體中溫育；最後根據製造商之說明使用ABC抗生物素蛋白/生物素方法進行檢測。

【0205】亦可採用免疫螢光(IF)分析以測定在使用靶向抑制活性之藥物治療之前、治療期間和治療之後腫瘤樣品中NaPi2b的表現。IF可根據眾所周知之技術進行。參見，例如 J.M.Polak and S.Van Noorden(1997) INTRODUCTION TO IMMUNOCYTOCHEMISTRY, 2nd Ed. ; ROYAL MICROSCOPY SOCIETY MICROSCOPY HANDBOOK 37, BioScientific/Springer-Verlag。簡單地說及舉例而言，可將患者樣品先在多聚甲醛中，再在甲醇中固定，以阻斷溶液(諸如馬血清)阻斷之，與針對多肽之一級抗體一起培育，接著與經螢光染料標記之二級抗體，諸如 Alexa 488 一起培育並使用落射螢光顯微鏡(epifluorescence microscope)分析。

【0206】上述分析中採用之抗體可有利地與螢光染料(例如 Alexa488、PE)或其他標記，諸如用於多參數分析之量子點，連同其他信號轉導(磷酸-AKT、磷酸-Erk 1/2)和/或細胞標記物(細胞角蛋白(cytokeratin))抗體共軛結合。

【0207】於較佳之實施態樣中，來自腫瘤樣品的NaPi2b表現藉由免疫組織化學方式測定。於甚至更佳之實施態樣中，來自腫瘤樣品中NaPi2b的表現係使用本文所描述之嵌合抗體，藉由免疫組織化學(IHC)方式測定。

【0208】或者，該分析可包括從該樣品中製備RNA，

可選擇地用於PCR(聚合酶鏈式反應)或其他分析方法中。可選擇地，該PCR方法為，例如RT-PCR(逆轉錄-PCR)或定量性PCR，諸如，例如實時RT-PCR、RNAseq，等。或者，可藉由使用陣列，諸如相關領域中已知之微陣列進行分析。

【0209】患者被鑑定為對治療有反應，其中該治療被監控或藉由檢測和/或測量該樣品中NaPi2b的表現水準以檢測癌症。

【0210】NaPi2b之表現水準的檢測/測量係藉由計算NaPi2b積分來決定。NaPi2b積分為定量性或半定量性。例如以病理學方式對檢測進行評分以得到病理學積分。預期本技藝中已知之任何評分方法均可用於本發明之方法中。特別是，本技藝已知之任何組織學評分方法。

【0211】用於評估藉由免疫組織化學染色分析獲得之測量結果的方法包括，例如H積分法。該H積分係藉由下列計算公式測定(AmJ Clin Pathol.1988；90(3)：233-9)。
$$H-Score=((\% <1+)\times 0)+((\% \text{為} 1+)\times 1)+((\% \text{為} 2+)\times 2)+((\% \text{為} 3+)\times 3)$$
其中染色強度0為未經染色的；染色強度1為微弱染色；染色強度2為中度染色；染色強度3為強烈染色。

【0212】於一些實施態樣中，H積分可為數值0至300，且當H積分高於截止點時，可能在使用本發明之靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體的化療中觀察到抗腫瘤效果。例如，當該個體之H積分為50、60、70、80、90、100、110、120、130或更高時，該個體對以如本文和WO

2017/160754中所描述之靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體 (ADC)之治療有反應。

【0213】在藉由H積分法之評估中，僅使用癌細胞部分。用於染色強度之陰性或陽性對照組，可採用經福馬林固定之經石蠟包埋的細胞株或異種移植物(預先已知其蛋白質表現水準之細胞株)。當沒有對照樣本時，同時評估多個樣本以確認該樣本之染色強度的總體分佈，然後可設定染色強度。

【0214】除了H積分法外，亦可使用其他評分方法，諸如 Allred 方法 (Harvey, et al. Journal of Clinical Oncology 17, no.5 (May 1999) 1474-1474)。每種方法中都需要設置截止點。Allred 積分 = 陽性細胞百分比之積分 + 染色強度積分。亦可將樣本之 NaPi2b 表現半定量地評分為 1+ 或 2+ 或 3+ 分。

本發明之性能和準確性度量

【0215】本發明之性能及由此而來之絕對和相對臨床用進可依上文說明之多種方式評估。在各種性能評估中，本發明旨在提供臨床診斷和預後之準確性。診斷、預測或預後測試、分析或方法之準確性涉及該測試、分析或方法區分對化學治療有反應和無反應之個體的能力係基於該個體是否具有“有效量”之 NaPi2b 水準或者該 NaPi2b 水準是否“顯著改變”。“有效量”或“顯著改變”意指該 NaPi2b 之測量值與該預定之截止點(或者閾值)不同，因此表明 NaPi2b 為

該個體對療法之反應性或無疾病/總生存期之決定因素。

【0216】於疾病狀態之分類診斷中，改變測試(或分析)之切點或閾值通常會改變敏感性和特異性，但為定性逆向關係。因此，在評估所擬議之醫學測試、分析或方法對評估個體狀況之準確性和有用性時，個人應始終同時考慮敏感性和特異性，並注意報告敏感性和特異性時之切點，因為敏感性和特異性在切點範圍內可能有很大差異。

臨床算法之構建

【0217】任何公式均可用於將NaPi2b結果組合成實行本發明之有用的指數。如上文所指明，但不限於此，在各種其他適應症中，該等指數可指示對，例如化療或放化療(即，靶向NaPi2b之療法，例如以本文所描述和WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體進行之治療)反應的機率、可能性、絕對或相對機會。此可用於特定期間或範圍、或用於剩餘之終生風險、或僅提供作為相對於另一參考個體群之指數。

【0218】儘管本文描述各種較佳之配方，除了本文所提及和上述定義中者外，本技藝之技術熟習人士熟知若干其他模型和配方類型。所使用之實際模型類型或配方本身可基於其在培訓群體中之結果的性能和診斷準確特徵從可能模型之領域中選擇。配方本身之特性通常可從相關培訓人群中之NaPi2b結果衍生。在其他用途中，該等配方旨在將從一或多個輸入衍生之特性空間映射到一組個體類別

(例如用於預測個體之類別成員為正常、反應者和非反應者)以使用貝葉斯(Bayesian)方法推衍風險(例如癌症或轉移事件之風險)機率函數的估計值，或用於估計該類別條件機率，然後使用貝葉斯規則以產生如先前案例中之類別機率函數。

治療方法

【0219】一旦被選擇接受治療，該患者接受有效量之NaPi2b抗體共軛體(例如本文所描述或WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物體共軛體)。

【0220】因此，本發明亦提供治療、預防、延遲選自由下列所組成之群組的癌症進展或以其他方式改善癌症之症狀的方法，該方法係經由對藉由本文所描述之方法鑑定之個體投予NaPi2b抗體共軛體(例如本文所描述或WO 2017/160753中揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體)進行：上皮性卵巢癌、甲狀腺癌、結腸直腸癌、肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)(諸如非鱗狀NSCLC)、腺癌、乳癌、腎癌、唾液腺導管癌、乳頭狀甲狀腺癌、乳頭狀腎癌、唾液腺導管腺癌、子宮內膜癌和膽管癌。該欲治療之個體為，例如人。該共軛體之投予量足以治療、預防或緩解病理學相關之症狀。

【0221】治療有效量通常與實現治療目標所需之量有關。需要投予之量還將取決於該抗體對其特異性抗原之結合親和力且亦取決於所投予之抗體從其投予之個體的其他

游離體積中消耗之速率。利用本文所揭示之共軛體的劑量方案亦根據多種其他因素選擇，包括該患者之類型、物種、年齡、體重、性別和醫學狀況；待治療之病況的嚴重性；投予途徑；患者之腎和肝功能；及所使用之特定共軛體。一般技術之醫生或獸醫可輕易地決定和開立預防、對抗或遏止該病症進展所需之共軛體的有效量。

【0222】本文所揭示之NaPi2b抗體共軛體之治療有效劑量的常用範圍可為(作為非限制性實例)約0.1mg/kg體重至約50mg/kg體重、約0.1mg/kg體重至約100mg/kg體重或約0.1mg/kg體重至約150mg/kg體重。本文所揭示之範圍係以基於該個體之體重投予的量表示，且本技藝之技術熟習人士可輕易地將其以該個體之每一體表面積之投予量表示。例如對成年人而言，1mg/kg體重相當於約37mg/m²而對人類兒童而言，1mg/kg體重相當於約25mg/m²。

【0223】常用之給藥頻率可在，例如每天二次至每月一次之範圍內(例如每天一次、每週一次；每二週一次；每3週一次、每4週或每月一次)。例如，本文所揭示之XMT-1535之共軛體可以約0.1 mg/kg至約20mg/kg(例如0.2 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、0.8 mg/kg、1 mg/kg、1.25 mg/kg、1.67 mg/kg、2 mg/kg、2.5 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg或20mg/kg)之劑量投予(例如以單一劑

量每週、每2週、每3週、每4週或每月投予)。例如，本文所揭示之 XMT-1535 之共軛體可以約 0.1mg/kg 至約 20mg/kg(例如 0.2 mg/kg、0.4 mg/kg、0.5 mg/kg、0.67 mg/kg、0.8 mg/kg、1 mg/kg、1.25 mg/kg、1.67 mg/kg、2 mg/kg、2.5 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg、5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg或20 mg/kg)之劑量投予(例如以單一劑量每週、每2週、每3週、每4週或每月投予)以用於治療表現 NaPi2b之卵巢癌或表現 NaPi2b之 NSCLC 癌。

【0224】通用之給藥頻率的範圍可為，例如從每天二次至每月一次(例如每天一次、每週一次；每二週一次；每3週一次、每4週或每月一次)。例如，本文所揭示之 XMT-1535 的共軛體可以約 3 mg/m²至約 53 mg/m²(例如 3 mg/m²、6 mg/m²、12 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、35 mg/m²、40 mg/m²或53 mg/m²)之劑量投予(例如以單一劑量每週、每2週、每3週、每4週或每月投予)。例如，本文所揭示之 XMT-1535 的共軛體可以約 3 mg/m²至約 53 mg/m²(例如 3 mg/m²、6 mg/m²、12 mg/m²、20 mg/m²、25 mg/m²、30 mg/m²、35 mg/m²、40 mg/m²或53 mg/m²之劑量投予(例如以單一劑量每週、每2週、每3週、每4週或每月投予)以用於治療表現 NaPi2b之卵巢癌或表現 NaPi2b之 NSCLC 癌。

【0225】治療之有效性的測定與用於診斷或治療該特定之NaPi2b相關病症的任何已知方法有關。NaPi2b相關病症之一或多種症狀緩解表明該抗體賦予臨床益處。

套件

【0226】本發明提供包含該檢測患者樣品中NaPi2b的表現水準(例如每一細胞之抗原數目)之嵌合型NaPi2b抗體(例如MERS67)和包含有效量之如本文所描述或WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b的聚合物抗體-藥物共軛體之治療性組成物的套組。若需要時，該套組進一步包含用於檢測NaPi2b表現水準及測定若將該WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b的聚合物抗體-藥物共軛體投予該患者時是否有效的說明。較佳地，該套組為免疫組織化學測試套組。可選擇地，該套組進一步包含用於將如本文所描述或WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b的聚合物抗體-藥物共軛體投予被選擇接受該等治療之患者的說明書。

定義

【0227】除非另有定義，與本發明有關所使用之科學和技術術語應具有本技藝之一般技術人士所通常理解的含義。此外，除非上下文另有要求，否則單數術語應包括複數，複數術語應包括單數。一般而言，與本文所描述之細胞和組織培養、分子生物學及蛋白質和寡核苷酸或多核苷酸化學和雜交相關所使用之術語和技術為本技藝所熟知且

常用。使用標準技術來重組DNA、合成寡核苷酸及組織培養和轉化(例如電穿孔、脂質轉染)。根據製造商之詳細說明或依本技藝中之通常方式或依本文之描述進行酶催化反應和純化技術。前述技術和程序通常係根據本技藝熟知之常規方法及依本專利說明書通篇引用和討論之各種一般和更專門之參考文獻中之描述進行。參見，例如 Sambrook et al. *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2d ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (1989))。與本文所描述之分析化學、合成有機化學及醫學和藥物化學之實驗室程序和技術相關所使用之術語為本技藝所熟知且常用者。化學合成、化學分析、藥物製備、配製和遞送及患者的治療係使用標準技術。

【0228】當根據本發明使用時，除非另外指明，否則下列術語應被理解為具有以下含義：

【0229】當用於本文中時，如本文所使用之術語“NaPi2b”(亦稱為鈉依賴性磷酸轉運蛋白2B、SLC34A2、NaPiIib、Npt2、鈉(+)-依賴性磷酸協同轉運蛋白(cotransporter)2B；鈉/磷酸鹽協同轉運蛋白2B；鈉(+)/Pi協同轉運蛋白2B；NaPi3b；溶質載體家族34成員2)係指人NaPi2b(例如 GenBank 登錄編號 O95436.3)且包括NaPi2b之任何變體、同種型和物種同源物，該NaPi2b係由細胞(包括腫瘤細胞)天然表現或表現在經NaPi2b基因轉染之細胞上。這些術語為同義詞且可互換使用。

【0230】如本文所使用之術語“NaPi2b抗體”或“抗

NaPi2b抗體”為與抗原NaPi2b特異性結合之抗體。

【0231】當在二或更多種抗體之背景下，本文所使用之術語“與...競爭”或“與...交叉競爭”表示該二或更多種抗體競爭與NaPi2b結合(例如在任何本技藝認可之分析中競爭與NaPi2b結合)。當使用任何本技藝認可之分析測定時，若該抗體與一或多種其他抗體競爭25%或更多，則該抗體“阻斷”或“交叉阻斷”一或多種其他抗體與NaPi2b結合，當該抗體與一或多種其他抗體競爭25%至74%時代表“部分阻斷”，競爭75%-100%時代表“完全阻斷”。在某些抗體對方面，在任何本技藝認可之分析中，僅當將一種抗體塗覆在盤上並使用另一種抗體來競爭時才能觀察到競爭或阻斷，反之不亦然。除非上下文另有定義或否定，否則本文中所使用之術語“與...競爭”、“與...交叉競爭”、“阻斷”或“交叉阻斷”意圖涵蓋該等抗體對。

【0232】如本文所使用之術語“抗體”係指免疫球蛋白分子和免疫球蛋白(Ig)分子之免疫活性部分，即，含有與抗原特異性結合(與抗原發生免疫反應)之抗原結合位點的分子。“特異性結合”或“與...免疫反應”或“針對”意指抗體與所欲抗原之一或多種抗原決定簇反應且不與其他多肽反應或以低得多之親和力($K_d > 10^{-6}$)與其他多肽結合。抗體包括，但不限於多株、單株和嵌合抗體。

【0233】已知基本之抗體結構單元包含四聚體。每個四聚體係由二對完全相同之多肽鏈組成，每對具有一條“輕”鏈(約25kDa)和一條“重”鏈(約50至70kDa)。每條鏈之

胺基端部分包括主要負責抗原識別之約100至110或更多個胺基酸的可變區。每條鏈之羧基端部分界定主要負責效應子功能之恆定區。一般而言，從人類獲得之抗體分子與IgG、IgM、IgA、IgE和IgD中之任何類別有關，它們彼此因存在於分子中之重鏈的性質而彼此不同。某些類別亦具有亞類，諸如IgG₁、IgG₂，等。此外，在人類中，該輕鏈可為κ鏈或λ鏈。

【0234】如本文所使用之術語“單株抗體”(mAb)或“單株抗體組成物”係指僅含有抗體分子之一種分子物種的抗體分子群，該抗體分子係由獨特之輕鏈基因產物和獨特之重鏈基因產物所組成。特別地，在該群體之所有分子中，該單株抗體之互補決定區(CDR)是完全相同的。單株抗體(mAb)含有能夠與抗原之特定抗原決定部位免疫反應之抗原結合位點，該抗原之特徵為對該單株抗體之抗原結合位點具有獨特之結合親和力。

【0235】如本文所使用之術語“嵌合”係指該抗體或抗原結合部分包括來自二種不同物種之序列。嵌合抗體為包含人和非人部分之免疫球蛋白分子。更具體地，嵌合抗體之抗原結合區(可變區)係源自人類來源且該嵌合抗體之恆定區(其賦予該免疫球蛋白生物效應子功能)係源自非人類來源。該嵌合抗體應具有該人抗體分子之抗原結合特異性及由該非人抗體分子所賦予之效應子功能。產生根據本發明之嵌合抗體的方法將為本技藝之技術人士所熟知，參見，例如美國專利案編號5,200,200、美國專利案編號

4,816,567、美國專利案第5,585,089號和US 20030039649(彼等之全部內容以引用方式併入本文)。該等方法需要使用標準重組技術。

【0236】一般而言，從人獲得之抗體分子與任一IgG、IgM、IgA、IgE和IgD類別有關，這些類別因存在於分子中之重鏈的性質而彼此不同。某些類別亦具有亞類，例如IgG₁、IgG₂，等。此外，在人類中，該輕鏈可為κ鏈或λ鏈。

【0237】術語“抗原結合位點”或“結合部分”係指參與抗原結合之免疫球蛋白分子的部分。該抗原結合位點係由重(“H”)鏈和輕(“L”)鏈之N-端可變(“V”)區的胺基酸殘基形成。該重鏈和輕鏈之V區內的三個高度分歧的區段(稱為“高度可變區”)係穿插在稱為“框架區”或“FR”之更被保留的側翼區段之間。因此，術語“FR”係天然在免疫球蛋白中之高度可變區之間找到並與其相鄰之胺基酸序列。在抗體分子中，輕鏈之三個高度可變區和重鏈之三個高度可變區在三維空間中係相對於彼此設置以形成抗原結合表面。該抗原結合表面與經結合之抗原的三維表面互補且各重鏈和輕鏈的三個高度可變區被稱為“互補決定區”或“CDR”。每個結構域之胺基酸的分配係根據Kabat Sequences of Proteins of Immunological Interest(National Institutes of Health, Bethesda, Md.(1987 and 1991))或Chothia & Lesk J. Mol. Biol. 196 : 901-917(1987), Chothia et al. Nature 342 : 878-883(1989)之定義。

【0238】如本文所使用之術語“抗原決定部位”包括能夠與免疫球蛋白或其片段，或T細胞受體特異性結合之任何蛋白簇。術語“抗原決定部位”包括能夠與免疫球蛋白或T細胞受體特異性結合之任何蛋白簇。抗原決定部位決定簇通常係由分子之化學活性表面基團(諸如胺基酸或糖側鏈)組成且通常具有特定之三維結構特徵，及特定之電荷特徵。當解離常數 $\leq 1\mu\text{M}$ (例如 $\leq 100\text{nM}$ ，較佳為 $\leq 10\text{nM}$ ，且更佳為 $\leq 1\text{nM}$)時，抗體被說是與抗原特異性結合。

【0239】如本文所使用之術語“免疫結合”和“免疫結合性質”係指發生在免疫球蛋白分子與該免疫球蛋白對其具有特異性之抗原之間的非共價交互作用類型。免疫結合交互作用之強度或親和力可根據交互作用之解離常數(K_d)表示，其中較小之 K_d 代表較大之親和力。所選擇之多肽的免疫結合性質可使用本技藝熟知之方法定量。一種該等方法需要測量抗原結合位點/抗原複合物形成和解離之速率，其中那些速率係取決於該複合物配偶體之濃度、交互作用之親和力及同等影響二個方向之速率的幾何參數。因此，“結合速率常數”(K_{on})和“解離速率常數”(K_{off})二者均可藉由計算該濃度及結合和解離之實際速率來測定。(參見Nature 361: 186-87(1993)) K_{off}/K_{on} 之比率能夠撤除與親和力無關的所有參數且等於解離常數 K_d (一般參見Davies et al.(1990)Annual Rev Biochem 59: 439-473)。藉由諸如放射性配體結合分析或本技藝之技術熟習人士已知之類似分析之分析測量時，當該平衡解離常數(K_d 或 K_D) $\leq 1\mu\text{M}$ ，

較佳為 ≤ 100 nM，更佳為 ≤ 10 nM，且最佳為 ≤ 100 pM 至約 1 pM 時，本發明之抗體被說是與 NaPi2b 特異性結合。

【0240】如本文所使用之術語“經分離之多核苷酸”應指基因組、cDNA 或合成來源或彼等之一些組合的多核苷酸，憑藉其起源，該“經分離之多核苷酸”(1)不與自然界中發現該“經分離之多核苷酸”的多核苷酸之全部或部分聯結，(2)可操作地連接非天然與其連接之多核苷酸，或(3)非天然為較大序列之一部分。

【0241】本文中，術語“經分離之蛋白質”意指 cDNA、重組 RNA，或合成來源之蛋白質或彼等之一些組合，憑藉其起源或衍生來源，該“經分離之蛋白質”(1)不與自然界中發現之蛋白質聯結，(2)不含來自相同來源之其他蛋白質，(3)由來自不同物種之細胞表現，或(4)不存在於自然界中。

【0242】術語“多肽”在本文中係作為用來指稱多肽序列之天然蛋白質、片段或類似物的通用術語。因此，天然蛋白質片段和類似物是多肽屬之物種。

【0243】如本文所使用之術語“天然存在”當應用於物體時係指該物體可在自然界中找到之事實。例如，存在於生物體(包括病毒)中之可從天然來源分離出且未曾在實驗室中被人故意修飾或以其他方式修飾之多肽或多核苷酸序列為天然存在的。

【0244】如本文所使用之術語“可操作地連接”係指如此描述之組分的位置係處於允許它們以其所欲方式發揮功

能的關係中。“可操作地連接”至編碼序列之控制序列係以能夠使該編碼序列在可與該控制序列相容之條件下表現的方式接合。

【0245】如本文所使用之術語“控制序列”係指那些對與它們連接之編碼序列之表現和處理而言為必要的多核苷酸序列。該等控制序列之性質根據原核生物中之宿主生物體而有不同，該等控制序列通常包括真核生物中之啟動子、核醣體結合位點和轉錄終止序列，通常，該等控制序列包括啟動子和轉錄終止序列。術語“控制序列”意圖至少包括對表現和處理而言為必要之存在的所有組分，且亦可包括有利之其他組分，例如前導序列和融合配偶體序列。本文所提及之術語“多核苷酸”係指長度為至少10個鹼基之核苷酸的聚合體(或為核糖核苷酸或脫氧核糖核苷酸，或該任一核苷酸類型之經修飾的形式)。該術語包括單股和雙股形式之DNA。

【0246】本文所提及之術語“寡核苷酸”包括藉由天然及非天然存在之寡核苷酸鍵聯連接在一起之天然存在和經修飾之核苷酸。寡核苷酸為通常包含長度為200個或更少鹼基之多核苷酸子集。較佳地，寡核苷酸之長度為10至60個鹼基且最佳地，寡核苷酸之長度為12、13、14、15、16、17、18、19或20至40個鹼基。寡核苷酸通常為單股(例如用於探針)，儘管寡核苷酸可為雙股，例如用於構建基因突變體。本文所揭示之寡核苷酸為有義或反義寡核苷酸。

【0247】下列術語係用來描述二或多個多核苷酸或胺基酸序列之間的序列關係：“參考序列”、“比較窗口”、“序列同一性”、“序列同一性之百分比”和“實質之同一性”。“參考序列”為作為序列比較基礎之確定的序列，參考序列可為較大序列之子集，例如為序列表中所給予之全長cDNA或基因序列的節段或可包含完整之cDNA或基因序列。通常，參考序列之長度為至少18個核苷酸或6個胺基酸，經常為至少24個核苷酸或8個胺基酸長，且通常為至少48個核苷酸或16個胺基酸長。由於二個多核苷酸或胺基酸序列可各自(1)包含在二個分子之間相似的序列(即，完整多核苷酸或胺基酸序列之一部分)，及(2)可進一步包含在二個多核苷酸或胺基酸序列之間分歧的序列，介於二個(或更多個)分子之間的序列比較通常係藉由將二個分子之序列在“比較窗口”上進行比較以鑑定並比較具有序列相似性之局部區域。如本文所使用之“比較窗口”係指具有至少18個連續核苷酸位置或6個胺基酸的概念性片段，其中可將多核苷酸序列或胺基酸序列與具有至少18個連續核苷酸或6個胺基酸之參考序列相比較且當與參考序列(其不包括添加或缺失)比較以將二個序列進行最佳比對時，其中該比較窗口中之多核苷酸序列的部分可包含20%或更少之添加、刪除、取代，等(即，間隙)。用於比對比較窗口之最佳序列比對可藉由Smith and Waterman Adv. Appl. Math. 2：482(1981)之局部同源性算法、藉由Needleman and Wunsch J. Mol. Biol. 48：443(1970)之同源性比對算法、

藉由搜尋 Pearson and Lipman Proc. Natl. Acad. Sci.(U.S.A.)85 : 2444(1988)之相似性方法、藉由電腦化實施這些算法(Wisconsin Genetics Software Package Release 7.0(Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)中之 GAP、BESTFIT、FASTA 和 TFASTAs、Geneworks或 MacVector軟體包)、或藉由檢查進行，並選擇藉由各種方法產生之最佳比對(即，產生比較窗口上之最高同源性百分比)。

【0248】術語“序列同一性”意指二個多核苷酸或胺基酸序列在比較窗口上為完全相同的(即，在核苷酸對核苷酸或殘基對殘基之基礎上)。術語“序列同一性之百分比”係藉由在比較窗口上比較二個最佳比對之序列，測定在二個序列中出現完全相同之核酸鹼基(例如 A、T、C、G、U 或 I)或殘基的位置數以產生匹配位置之數量，將該匹配之位置數除以比較窗口中之位置的總數(即，窗口大小)，並將結果乘以 100 來產生序列同一性百分比。本文所使用之術語“實質同一性”係表示多核苷酸或胺基酸序列之特徵，其中當在具有至少 18 個核苷酸(6 個胺基酸)位置之比較窗口上(通常在具有至少 24 至 48 個核苷酸(8 至 16 個胺基酸)位置的窗口上)與參考序列相比較時，該多核苷酸或胺基酸包含與參考序列具有至少 85% 序列同一性，較佳為至少 90 至 95% 序列同一性，更常為至少 99% 序列同一性之序列，其中該序列同一性之百分比係藉由將參考序列與該可能包括共為該參考序列之 20% 或更少之缺失或添加的序列在比

較窗口上相比較來計算。該參考序列可為較大序列之子集。

【0249】如本文所使用者，該20個常規胺基酸及其縮寫係遵循常規用法。參見 *Immunology - A Synthesis* (2nd Edition, E.S. Golub and D.R. Green, Eds., Sinauer Associates, Sunderland 7 Mass. (1991))。該二十種常規胺基酸之立體異構體(例如D-胺基酸)，非天然胺基酸，諸如 α -, α -二取代之胺基酸、N-烷基胺基酸、乳酸和其他非常規胺基酸亦可為用本發明多肽之合適組分。非常規胺基酸之實例包括：4-羥基脯胺酸、 γ -羧基麩胺酸酯、 ϵ -N,N,N-三甲基離胺酸、 ϵ -N-乙醯離胺酸、O-磷酸絲胺酸、N-乙醯絲胺酸、N-甲醯甲硫胺酸、3-甲基組胺酸、5-羥基離胺酸、 σ -N-甲基精胺酸和其他類似之胺基酸和亞胺基酸(例如4-羥基脯胺酸)。在本文所使用之多肽表示法中，根據標準用法和慣例，左手方向為胺基端方向，右手方向為羧基端方向。

【0250】類似地，除非另有說明，單股多核苷酸序列之左手端為5'端，雙股多核苷酸序列之左手方向稱為5'方向。5'至3'添加新生RNA轉錄子之方向被稱為轉錄方向，DNA股上具有與RNA相同之序列且為5'端相對於RNA轉錄子之5'端的序列區稱為“上游序列”，DNA股上具有與RNA相同之序列且為3'端相對於RNA轉錄子之3'端的序列區稱為“下游序列”。

【0251】當應用於多肽時，術語“實質同一性”意指當

將二個肽序列進行最佳比對(諸如藉由程式 **GAP** 或 **BESTFIT**，使用預設間隙權重)時，該二個肽序列共享至少 80% 之序列同一性，較佳為至少 90% 之序列同一性，更佳為至少 95% 之序列同一性，最佳為至少 99% 之序列同一性。

【0252】較佳地，不一致之殘基位置的差異為保守性胺基酸取代。

【0253】保守性胺基酸取代係指具有相似側鏈之殘基的可互換性。例如，具有脂肪族側鏈的胺基酸群組為甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸和異亮胺酸；具有脂肪族-羥基側鏈之胺基酸群組為絲胺酸和蘇胺酸；具有含醯胺側鏈之胺基酸群組為天門冬醯胺和麩胺醯胺；具有芳香族側鏈之胺基酸群組為苯丙胺酸、酪胺酸和色胺酸；具有鹼性側鏈之胺基酸群組為離胺酸、精胺酸和組胺酸；且具有含硫側鏈之胺基酸群組為半胱胺酸和甲硫胺酸。較佳之保守性胺基酸取代基為：纈胺酸-亮胺酸-異亮胺酸、苯丙胺酸-酪胺酸、離胺酸-精胺酸、丙胺酸纈胺酸、麩胺酸-天門冬胺酸和天門冬醯胺-麩胺醯胺。

【0254】如本文中所討論者，抗體或免疫球蛋白分子之胺基酸序列中的微小變化被考慮包含在本發明中，惟其該胺基酸序列中之變化保持至少 75%，更佳為至少 80%、85%、90%、95%，且最佳為 99%。特別是，考慮保守性胺基酸替代。保守性替代為發生在彼等之側鏈相關聯的胺基酸家族中之替代。經遺傳編碼之胺基酸通常被分為下列族

群：(1)酸性胺基酸為天門冬胺酸、麩胺酸；(2)鹼性胺基酸為離胺酸、精胺酸、組胺酸；(3)非極性胺基酸為丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸、異亮胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸、色胺酸，及(4)不帶電荷之極性胺基酸為甘胺酸、天門冬醯胺、麩胺醯胺、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸。該親水性胺基酸包括精胺酸、天門冬醯胺、天門冬胺酸、麩胺醯胺、麩胺酸、組胺酸、離胺酸、絲胺酸和蘇胺酸。該疏水性胺基酸包括丙胺酸、半胱胺酸、異亮胺酸、亮胺酸、甲硫胺酸、苯丙胺酸、脯胺酸、色胺酸、酪胺酸和纈胺酸。其他胺基酸家族包括(i)絲胺酸和蘇胺酸，其為脂族-羥基家族；(ii)天門冬醯胺和麩胺醯胺，其為含有醯胺之家族；(iii)丙胺酸、纈胺酸、亮胺酸和異亮胺酸，其為脂肪族；及(iv)苯丙胺酸、色胺酸和酪胺酸，其為芳香族。例如，可合理地預期獨立以異亮胺酸或纈胺酸取代亮胺酸、以麩胺酸取代天門冬胺酸、以絲胺酸取代蘇胺酸，或者以結構相關之胺基酸來類似替代胺基酸將不會對所產生之分子的結合或性質具有重大影響，特別是若該置換不涉及框架部位內之胺基酸。胺基酸變化是否導致功能性肽可輕易地藉由分析該多肽衍生物之比活性測定。本文中詳細描述分析。抗體類似物或免疫球蛋白分子可由本技藝之一般技術人士很容易地製備。類似物之較佳胺基和羧基端出現在功能結構域之邊界附近。結構結構域和功能結構域可藉由將該核苷酸和/或胺基酸序列數據與公共或專有序列數據庫相比較來鑑定。較佳地，使用電腦

化之比較方法來鑑定出現在具有已知結構和/或功能之其他蛋白質中的序列基序或預測之蛋白質構象結構域。用於鑑定折疊成已知之三維結構的蛋白質序列之方法為已知方法。Bowie et al. Science 253 : 164(1991)。因此，前述實施例證明本技藝之技術熟習人士可識別可用於界定根據本發明之結構域和功能結構域的序列基序和結構構象。

【0255】較佳之胺基酸取代為那些：(1)降低對蛋白水解之易感性，(2)降低對氧化之易感性，(3)改變對形成蛋白質複合物之結合親和力，(4)改變結合親和力，和(5)賦予或修飾該等類似物之其他物理化學或功能特性。類似物可包括除天然存在之肽序列以外的序列之各種突變蛋白。例如，可在天然存在之序列(較佳為在形成分子間接觸之結構域外的多肽部分)中進行單一或多個胺基酸取代(較佳為保守性胺基酸取代)。保守性胺基酸取代不應實質上改變該親本序列之結構特徵(例如置換胺基酸不應傾向破壞出現在親本序列中之螺旋，或破壞表徵該親本序列之其他二級結構類型)。本技藝所認可之多肽二級和三級結構之實例描述於 Proteins, Structures and Molecular Principles(Creighton, Ed., W. H. Freeman and Company, New York(1984))；Introduction to Protein Structure(C. Branden and J. Tooze, eds., Garland Publishing, New York, N.Y.(1991))；及 Thornton et al. Nature 354 : 105(1991)中。

【0256】本文所使用之術語“藥劑”係表示化學化合

物、化學化合物之混合物、生物大分子或從生物學材料製成之萃取物。

【0257】如本文所使用之術語“標籤”或“經標記的”係指併入可檢測之標記物，例如併入經放射性標記之胺基酸或連接可藉由經標記之抗生物素蛋白檢測之生物素醯基部分的多肽(例如可藉由光學或量熱法檢測之含有螢光標記物或酶活性之鏈黴抗生物素蛋白)。在某些情況下，該標籤或標記物亦可為治療性的。本技藝中已知並可使用各種標記多肽和糖蛋白之方法。用於多肽之標籤實例包括，但不限於下列者：放射性同位素或放射性核素(例如 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{90}Y 、 ^{99}Tc 、 ^{111}In 、 ^{125}I 、 ^{131}I)，螢光標籤(例如FITC、羅丹明、鐳系磷)、酶性標籤(例如辣根過氧化物酶、對-半乳糖苷酶、螢光素酶、鹼性磷酸酶)、化學發光素、生物素醯基團、由二級報告子識別之預定的多肽抗原決定部位(例如亮胺酸拉鏈對序列、二級抗體之結合位點、金屬結合結構域、抗原決定部位標籤)。於一些實施態樣中，標籤係藉由各種長度之間隔子臂連接以減少可能之空間位阻。如本文所使用之術語“藥劑或藥物”係指當適當地投予患者時能夠誘導所需之治療效果之化學化合物或組成物。

【0258】本文中之其他化學術語係根據本技藝中之常規用法使用，如The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(Parker, S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco(1985))所示例者。

【0259】如本文所使用之“實質上純質”係指目標物種為存在之主要物種(即，按莫耳計，其較該組成物中之任何其他個別物種更豐富)且較佳地，實質上純質之餾分為其中該目標物種佔所有存在之大分子物種的至少約50%(按莫耳計)的組成物。

【0260】一般而言，實質上純質之組成物將佔存在於該組成物中之所有大分子物質的約80%以上，更佳為多於約85%、90%、95%和99%。最佳地，該目標物種被純化至本質均勻(藉由常規檢測法無法在該組成物中檢測到污染物質)，其中該組成物基本上係由單一大分子物種組成。

【0261】除非本文中另有說明或與上下文明顯矛盾，否則下文之描述和申請專利範圍中所使用之冠詞“一(a、an)”和“該”應被解釋為同時涵蓋單數和複數。除非另有說明，術語“包含”、“具有(having)”、如“具有化學式(being of a chemical formula)”中之“具有(being of)”、“包括”和“含有”應被解釋為開放術語(即，意指“包括，但不限於”)。例如，某種公式之聚合物支架包括該公式中所顯示之所有單體單元且亦可包括公式中未顯示之其他單體單元。另外，每當實施態樣中使用“包含”或另一開放式術語時，應理解的是可使用中間術語“基本上由.....組成”或閉合術語“由.....組成”來更狹義地主張該相同實施態樣之權利範圍。

【0262】當與數值一起使用時，術語“約”、“大約”或“近似的”意指包括數值之集合或範圍。例如，約X”包括為

X之 $\pm 20\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 2\%$ 、 $\pm 1\%$ 、 $\pm 0.5\%$ 、 $\pm 0.2\%$ 或 $\pm 0.1\%$ 的一系列值，其中X為數值。於一實施態樣中，術語“約”係指較該具體指定之值多或少5%之數值範圍。於一實施態樣中，術語“約”係指較該具體指定之值多或少2%之數值範圍。於一實施態樣中，術語“約”係指較該具體指定之值多或少1%之數值範圍。

【0263】除非本文另外指明，列舉數值範圍僅意圖作為個別提及落在該範圍內之每一單獨數值的速記方法，且每一單獨數值被納入該專利說明書中，如同其係被個別列舉在本文中。除非另有說明，否則本文所使用之範圍包括該範圍的二個極限值。例如“x為1至6之間的整數”和“x為1至6之整數”之詞語均表示“x為1、2、3、4、5或6”，即，術語介於X和Y之間”和“從X至Y之範圍”包括X和Y以及介於它們之間的整數”。

【0264】“藥物”：如本文所使用之術語“藥物”係指為生物上活性且在投予有此需要之個體後能提供期望之生理效應的化合物(例如活性藥物成分)。

【0265】“抗血管生成劑”或“血管生成抑制劑”係指直接或間接抑制血管生成(angiogenesis)、脈管生成(vasculogenesis)或不良血管滲透性之小分子量物質、多核苷酸、多肽、分離之蛋白質、重組蛋白、抗體或其共軛體或融合蛋白。該血管生成抑制劑包括那些結合並阻斷血管生成因子或其受體之血管生成活性的試劑。例如，抗血管生成劑為血管生成劑之抗體或其他拮抗劑，包括，但不限

於針對 VEGF-A 或 VEGF-A 受體 (例如 KDR 受體 或 Flt-1 受體) 之抗體、VEGF-捕獲劑、抗 PDGFR 抑制劑，諸如 Gleevec™ (甲磺酸伊馬替尼 (Imatinib Mesylate))。抗血管生成劑亦包括天然血管生成抑制劑，例如血管抑素 (angiostatin)、內皮抑素 (endostatin)，等。

【0266】“細胞毒性”：如本文所使用之術語“細胞毒性的”意指對細胞或選定之細胞群 (例如癌細胞) 具有毒性。該毒性效果可導致細胞死亡和 / 或溶解。於某些情況中，該毒性效果對細胞可能為亞致死破壞效果，例如減緩或遏止細胞生長。為了取得細胞毒性效果，該藥物或前藥可選自由下列所組成之群組：DNA 損傷劑、微管破壞劑、或細胞毒性蛋白質、或多肽，等。

【0267】“抑制細胞生長的”：本文所使用之術語“抑制細胞生長的”係指抑制或阻止細胞生長和 / 或增殖之藥物或其他化合物。

【0268】“小分子”：如本文所使用之術語“小分子”係指具有相對低之分子量的分子，不論是天然存在或人工創建的 (例如經由化學合成)。較佳之小分子為基於其在動物，較佳為哺乳動物，更佳為人體中產生局部或全身作用之生物活性分子。於某些較佳之實施態樣中，該小分子為藥物且該小分子稱為“藥物分子”或“藥物”或“治療劑”。於某些實施態樣中，該藥物分子之 MW 小於或等於約 5kDa。於其他實施態樣中，該藥物分子之 MW 小於或等於約 1.5kDa。於實施態樣中，該藥物分子係選自長春花生物

鹼、奧瑞他汀、倍癌黴素、微管溶素、非天然喜樹鹼化合物、拓撲異構酶抑制劑、DNA結合藥物、激酶抑制劑、MEK抑制劑、KSP抑制劑、加利車黴素化合物、SN38、吡咯並苯並二氮雜卓及彼等之類似物。較佳地，雖然非必要地，該藥物為已被適當之政府機構或機構，例如FDA視為可安全且有效地使用的藥物。例如FDA根據21C.F.R.§§ 330.5，331至361和440至460所列出之供人使用之藥物；FDA根據21C.F.R.§§ 500至589(以引用方式併入本文)列出之21種供獸醫使用的藥物均被認為適合與本發明之親水性聚合物一起使用。

【0269】如本文所用之“藥物衍生物”或“經修飾之藥物”或類似物係指包含意圖藉由本文所揭示之共軛體遞送之藥物分子和能夠將該藥物分子與聚合物載體連接之官能基的化合物。

【0270】如本文所用之“活性形式”係指在體內或玻管內表現出所欲之藥效的化合物形式。特別地，當意圖藉由本文所揭示之共軛體遞送之藥物分子從該共軛體釋出時，該活性形式可為表現出所欲之治療性質的藥物本身或其衍生物。從該共軛體釋出藥物可藉由將該藥物連接至該聚合物載體上之連接子的可生物降解鍵裂解來實現。因此，該活性藥物衍生物可包含該連接子之一部分。

【0271】“PHF”係指聚(1-羥甲基伸乙基羥甲基-縮甲醛)。

【0272】如本文所使用之術語“聚合物單元”、“單體

之單元”、“單體”、“單體單元”、“單元”均指聚合物中之可重複結構單元。

【0273】除非另外明確指出，如本文所使用之聚合物或聚合物載體/支架或聚合物共軛體的“分子量”或“MW”係指該未經修飾之聚合物的重均分子量。

【0274】如本文所使用之“治療(treating或treat)”係描述用於對抗疾病、病症或失調目的之患者管理和護理，包括投予本發明之共軛體或其醫藥組成物以緩解疾病、病症或失調之症狀或併發症，或排除該疾病、病症或失調。

【0275】如本文所使用之“預防(prevention或prophylaxis)”係指降低發展出疾病或病症之風險、或降低或排除該疾病、病症或失調之症狀或併發症發作。

【0276】當術語“有效量”或“足量”係指活性劑時，該術語係指引起所期望之生物反應的必要量。如本文所使用之“治療有效量”或“治療有效劑量”係指含有至少足以產生可檢測之治療效果之化合物的作用劑、化合物、材料或組成物之量(amount或quantity)。該效果可藉由本技藝中已知之任何分析方法檢測。用於個體之精確有效量將取決於該個體之體量、大小和健康；該病況之性質和程度；及選定之用於投予的治療劑。

【0277】“個體”包括在任何發育階段之人類及非人動物，包括，例如任何哺乳動物、人、靈長類動物、鳥、小鼠、大鼠、家禽、狗、貓、牛、馬、山羊、駱駝、綿羊或豬。較佳地，該非人動物為哺乳動物(例如嚙齒動物、小

鼠、大鼠、兔子、猴、狗、貓、靈長類或豬)。動物可為轉基因動物或人選殖株。較佳地，該哺乳動物為人。術語“個體”包含動物。

【0278】如本文所使用之“套組”係指組分，諸如本文之組成物和另一用於(包括，但不限於)重構、活化目的之項目，及用於遞送、投予、診斷和評估生物活性或性能之儀器/裝置的組合。套組可選擇地包括使用說明書。

【0279】如本文所使用之“接觸”係指將腫瘤樣品或標本與抗NaPi2b抗體反應、接觸、培育。

【0280】如本文所使用之“專利反應”或“反應”或來自治療之“利益”可使用任何指示對患者之益處的終點評估，包括，但不限於(1)抑制疾病進展至一定程度，包括，但不限於減緩和完全停止疾病進展，(2)減少疾病發作次數和/或症狀，(3)降低腫瘤大小，(4)抑制(即，減少、減緩或完全停止)疾病傳播，(5)緩解與該疾病相關之一或多種症狀至一定程度，(6)降低治療後之指定時間點的死亡率。

【0281】如本文所使用之“組織樣品”意指從個體或個人之組織獲得之類似細胞集合體。該組織來源可為來自新鮮、冷凍和/或保存之器官、組織樣品、活組織檢查切片和/或吸出物的實體組織；血液或任何血液構成部分，諸如血漿；體液，諸如腦脊髓液、羊水、腹膜液或間質液；來自妊娠或個體發育之任何時間的細胞。該組織樣品亦可為原代或培養之細胞或細胞株。可選擇地，該組織樣品係從疾病組織/器官獲得。例如“腫瘤樣品”為從腫瘤或其他

癌組織獲得之組織樣品。該組織樣品可含有混合之細胞類型群體(例如腫瘤細胞和非腫瘤細胞、癌細胞和非癌細胞)。該組織樣品可含有不會與天然組織自然混合的化合物，諸如防腐劑、抗凝血劑、緩衝劑、固定劑、營養素、抗生素，等。

【0282】本文所使用之術語“預測(prediction或predicting)”係指患者將對藥物(治療劑)或一組藥物或治療方案有利或不利地作出反應的可能性。於一實施態樣中，該預測係關於那些反應之程度。於一實施態樣中，該預測係關於患者在治療(例如以特定治療劑治療)後，或疾病沒有復發的情況持續一段時間後是否將存活或改善和/或存活或改善之機率。本發明之預測方法可藉由為任何特定患者選擇最合適之治療方式來用於臨床上以做出治療決定。本發明之預測方法為預測該患者是否可能對治療方案(諸如指定之治療方案，包括，例如投予指定之治療劑或組合、外科手術、類固醇治療，等)有利地作出反應，或該患者在治療方案後是否能長期存活之有價值的工具。

【0283】“臨床參數”包含該個體之所有非樣品或非NaPi2b狀況、健康狀況或其他特徵，諸如，但不限於年齡(年齡)、種族(RACE)、性別(Sex)、或家族史(FamHX)。

【0284】“FN”為假陰性，此在疾病狀態測試方面意指將疾病個體不正確地分類為非疾病、對治療為非反應性或正常。

【0285】“FP”為假陽性，此在疾病狀態測試方面意指

將正常個體不正確地分類為具有疾病或對治療有反應。

【0286】“公式”、“算法”或“模型”為採用一或多個連續或分類輸入值(本文稱為“參數”)並計算輸出值，有時被稱為“索引”或“索引值”的任何數學程式、算法、分析或編程過程或統計技術。“公式”之非限制性實例包括總和、比率和迴歸運算，諸如係數或指數、生物標記物數值轉換和標準化(包括，但不限於那些基於臨床參數，諸如性別、年齡或種族的標準化方案)。所產生之預測模型可使用諸如 Bootstrap, Leave-One-Out(LOO)和 10-倍交叉驗證(10-fold CV)等技術在其他研究中得到驗證，或在他們最初訓練之研究中進行交叉驗證。在各種步驟中，可根據本技藝已知之技術藉由數值置換來估計錯誤發現率。

【0287】“健康經濟利用率函數”係在將診斷或治療干預引入護理標準之前和之後，從理想化之適用患者之一系列臨床結果的預期機率的組合導出。其包含該等干預之準確性、有效性和性能特徵的評估，及與每一結果相關之成本和/或價值測量(效用)，此可能從實際之健康系統護理成本(服務、供應品、設備和藥物，等)導出和/或為估計之導致每一結果之每一質量調整生命年(QALY)的可接受值。將每一結果之預測人口規模乘以該對應結果之預期效用後，所有預測之結果的乘積總和為指定之護理標準的總體健康經濟效用。介於(i)具有干預措施之護理標準所計算出的總體健康經濟效用相對於(ii)無干預之標準護理所計算出的總體健康經濟效用之間的差異導致該干預之健康經濟

成本或價值的總體度量。此總體度量本身可除以被分析的整個患者組(或僅在干預組中)以得到每單位干預之成本，並指導該等決策作為市場定位、定價和健康系統接受度之假設。該等健康經濟效用函數常用於比較該干預之成本效益，但亦可經轉化以估計醫療保健系統願意支付每一QALY之可接受值，或新干預措施所必要之可接受的成本效益臨床表現特徵。

【0288】在本發明之診斷(或預後)干預方面，由於每一結果(其在疾病分類診斷測試中可能為TP、FP、TN或FN)具有不同的成本，健康經濟效用函數基於臨床情況和個體結果成本和價值可能偏好敏感性超過特異性，或PPV超過NPV，因此提供另一健康經濟性能和價值之度量，該度量可能與更直接之臨床或分析性能度量不同。這些不同的測量和相關權衡通常僅在具有零錯誤率(也就是說，預測之個體結果錯誤分類或FP和FN為零)之完美測試的案例中趨於一致，所有的性能測量將不同程度地偏好不完美。

【0289】“測量(measuring或measurement)”，或者“檢測(detecting或detection)”意指評估在臨床或源自個體之樣本內是否存有指定物質、該指定物質之量或數量(其可為有效量)，包括推衍該等物質之定性或定量濃度水準，或以其他方式評估個體之非分析物臨床參數的值或分類。

【0290】“陰性預測值”或“NPV”係藉由 $TN/(TN+FN)$ 或所有陰性測試結果之真陰性分數計算。其本質上亦受到該疾病之盛行率和預期測試之群體的預測試機率影響。參

見，例如 O'Marcaigh A S, Jacobson R M, "Estimating The Predictive Value Of A Diagnostic Test, How To Prevent Misleading Or Confusing Results," Clin. Ped. 1993, 32(8) : 485-491(該文獻討論測試，例如臨床診斷測試之特異性、敏感性及陽性和陰性預測值)。通常，在使用連續診斷測試測量之二元疾病狀態分類方法方面，敏感性和特異性係根據 Pepe et al, "Limitations of the Odds Ratio in Gauging the Performance of a Diagnostic, Prognostic, or Screening Marker," Am. J. Epidemiol 2004, 159(9) : 882-890，藉由接收者操作特徵曲線 (Receiver Operating Characteristics)(ROC)曲線概述，及藉由曲線下面積(AUC)或一致性統計量(c-statistic)(一種指標，其允許僅使用單一數值代表測試、分析或方法在整個測試(或分析)切割點之範圍內的敏感性和特異性)概述。亦參見，例如在 Teitz, Fundamentals of Clinical Chemistry, Burtis and Ashwood(eds.), 4.sup.th edition 1996, W.B. Saunders Company中之 Shultz, "Clinical Interpretation Of Laboratory Procedures," 第14章，192-199頁；和 Zweig et al., "ROC Curve Analysis : An Example Showing The Relationships Among Serum Lipid And Apolipoprotein Concentrations In Identifying Subjects With Coronary Artery Disease," Clin. Chem., 1992, 38(8) : 1425-1428。使用似然函數、勝算比、信息理論、預測值、校準(包括擬合度)和重分類測量之替代方法係根據 Cook, "Use and Misuse of the Receiver

Operating Characteristic Curve in Risk Prediction," Circulation 2007, 115 : 928-935概述。最後，藉由測試定義之個體群組內的風險比值及絕對和相對風險比值為臨床準確性和效用之進一步測量值。多種方法經常用來定義異常或疾病值，包括參考界限值、區別界限值和風險閾值。

【0291】“分析準確度”係指該測量過程本身之可重複性和可預測性，並可以，諸如具不同時間、使用者、設備和/或試劑之相同樣品或對照組的變異係數及一致性和校準測試的測量值概述。這些和其他評估新的生物標記物時之考慮因素概述於 Vasan，2006中。

【0292】“性能”為關於診斷或預後測試之整體有效性和品質的術語，包括，尤其是，臨床和分析準確度、其他分析和過程特徵，諸如使用特徵(例如穩定性、使用容易性)、健康經濟價值和測試組成部分之相對成本。這些因素中任一者均可為該測試之優異性能的來源且，因此，為該測試之有用性來源，而這些因素可藉由適當之“性能指標”(諸如相關之AUC、結果時間、保質期，等)測量。

【0293】“陽性預測值”或“PPV”係藉由 $TP/(TP+FP)$ 或所有陽性測試結果之真陽性率計算。其本質上受該疾病之盛行率和預期測試之群體的預測試機率影響。

【0294】“敏感性”係藉由 $TP/(TP+FN)$ 或個體之真陽性率計算。

【0295】“特異性”係藉由 $TN/(TN+FP)$ 或正常個體之真陰性率計算。

【0296】“統計上顯著的”一詞意指該改變較可預期之僅靠機會發生者更大(其可能為“假陽性”)。統計顯著性可藉由本技藝已知之任何方法測定。常用之顯著性度量包括p值，假設該數據點為僅靠機會得到之結果，p值代表獲得至少與指定之數據點一樣極端之結果的機率。當p值為0.05或更小時，該結果被認為具高度顯著性。較佳地，該p值為0.04、0.03、0.02、0.01、0.005、0.001或更小。

【0297】“傳統實驗室危險因素”對應於從個體樣品分離或衍生之生物標記物且彼等目前係在臨床實驗室中評估並用於傳統之全球風險評估算法中。腫瘤復發之傳統實驗室風險因素包括，例如增殖指數、腫瘤浸潤淋巴細胞。本技藝之技術熟習人士已知其他傳統的腫瘤復發危險因素。

【0298】除非本文另外指出或與上下文明顯矛盾，本文所描述之所有方法可以任何合適之順序進行。除非另外明確聲明，否則本文提供之任何和所有實例或示例性語言(例如，“諸如”)之使用僅意圖將本發明說明得更好，而不應被解釋為對該申請專利範圍之限制。本專利說明書中之任何語言都不應被解釋為表明任何未主張專利的要素對於該申請專利範圍是必不可少的。

實施例

實施例1：選殖、生產和純化MERS67

【0299】MERS67為基於人化抗NaPi2b抗體，XMT-1535設計之人-兔子嵌合抗體(亦稱為RebMab200(Lopes dos

Santos, 2013))。其係由分別與兔子IgG1恆定區或兔子Igκ-b4鏈C區連接之人重鏈和輕鏈可變序列所組成。靶的DNA序列係從人化之可變重鏈和輕鏈區及兔子恆定區的胺基酸序列設計並優化密碼子。基因合成、表現載體構建、質體製備和瞬時表現係在GenScript®進行。用於嵌合重鏈和輕鏈之DNA序列提供於第1圖中。為了生產，將ExpiCHO-S細胞生長於不含血清之ExpiCHO™表現培養基(Thermo Fisher Scientific)中。在37℃，8%CO₂下，將細胞保持在Orbital搖動器(VWR Scientific)上之Erlenmeyer燒瓶(Corning Inc.，麻薩諸塞州Acton)中。轉染前一天，將細胞以合適之密度接種在Corning Erlenmeyer燒瓶中。轉染當天，將DNA與轉染試劑以最佳比例混合，然後加入具有準備好轉染之細胞的燒瓶中。將編碼Mers67之重鏈和輕鏈的重組質體瞬時共同轉染入ExpiCHO-S細胞培養物懸浮液中。在轉染後第1天將細胞轉移至含有5%CO₂之32℃培養箱中以進行剩餘之培養。在第1天加入增強子和餵料(Thermo Fisher Scientific)，並在轉染後第5天加入餵料。使用在第14天收集之細胞培養上清液來進行純化。

【0300】將細胞培養肉湯離心且隨後過濾。將過濾之上清液以3 mL/min之速度加載在蛋白A柱(GenScript，目錄編號 L00433)上。以適當之緩衝液洗滌並洗提後，將洗提之餾分的緩衝液交換為PBS。經由HiLoad Superdex 200 16/600 pg柱(GE Healthcare，瑞典Uppsala)將靶蛋白進一步純化以除去高分子量聚集物。依第2圖和第3A圖(單一步

驟純化後，批號 U0859BH) 和第 3B 圖 (二步驟純化後，LotU5696BL) 所示，使用標準方案藉由 SDS-PAGE、西方點墨和 SEC-HPLC 分析該純化之蛋白質以測量分子量、產量和純度。將 5 μ g 樣品加載在 SDS-PAGE 上並將 0.3 μ g 之總蛋白加載在西方點墨上。用於西方點墨之初級抗體為山羊抗兔子 IgG-HRP (GenScript，目錄編號 A00131)。

實施例 2：MERS67 與人 NaPi2b 肽之結合。

【0301】將 MERS67 之結合與親本抗體、XMT-1535 之結合相比較以進行評估。

【0302】產生涵蓋該在 XMT-1535 抗原決定部位中鑑定之胺基酸的人環化 NaPi2b 肽並凍乾 (New England Peptide，麻薩諸塞州 Gardner)。為了進行 ELISA，將凍乾之 NaPi2b 肽在 DMSO 中重構成。使用在碳酸鈉緩衝液，pH 值 9 中之 1 μ g/mL 人 NaPi2b 肽塗覆 96 孔高結合力透明 ELISA 盤 (Corning，3369)，使每孔之總體積為 100 μ l。培育 2 小時後，以每孔 100 μ l 之 TBS-Tween 20 洗滌盤 4 次，以在 TBS-Tween 20 中之 3% BSA (每孔 100 μ l) 阻斷 1 小時並再次洗滌。使用在 TBS-Tween 20 緩衝液中之 8-點 3 倍連續稀釋液，將劑量濃度範圍在 100nM 至 0.002nM 的測試物件 MERS67 (批號 U0859BH 和批號 U5569BL)、XMT-1535 和該非結合對照組 (曲妥珠單抗 (trastuzumab)) 加入孔中，每孔 100 μ l。將盤培育 1 小時並伴隨搖動，再依上述洗滌。在 XMT-1535 和曲妥珠單抗方面係使用 5000x 在 TBS-Tween 20 緩衝液中之與

過氧化物酶共軛結合之 AffiniPure 山羊抗人 IgG F(ab')₂ 片段特異性二級抗體 (Jackson ImmunoResearch, 109-035-097), 而在 MERS67 方面係使用山羊抗兔子 HRP 二級抗體 (Abcam, ab6721), 每孔 100 μl。將盤再次培育 1 小時並伴隨搖動, 再依上述洗滌。在每個孔中加入 50 μl TMB 受質 (Bethyl Lab, E102) 並培育直至出現顏色, 再以等量之 0.2N H₂SO₄ 將該反應淬滅。以 SpectraMax M5 微量盤分析儀 (Molecular Devices, 加州 Sunnyvale) 在 450nm 測量光密度 (O.D.)。繪製每一種處理之 O.D. 並使用 GraphPad Prism 軟體 (GraphPad Software Inc., 加州 La Jolla), 採用單一位點特異性結合模型藉由非線性回歸計算每一抗體之 K_d。

【0303】在檢查的二批 (批號 U0859BH 和批號 U5696BL) 中, MERS67 分別以 0.2561 nM 和 0.1045 nM 之 K_d 與人 NaPi2b 結合, XMT-1535 以 0.536 nM 之 K_d 與人 NaPi2b 結合。陰性對照抗體顯示無結合。

實施例 3 MERS67 可以 FFPE 免疫組織化學模式檢測 NaPi2b

【0304】藉由流式細胞術確認 NaPi2b 之細胞表面表現水準。將 100 μl 之 1x10⁶ 的 OVCAR3 或 JIMT-1 細胞與 5 μg/ml 之與藻紅蛋白 (phycoerythrin) 共軛結合的 RebMAB200 在冰上溫育一小時。使用 Quantibrite PE 螢光校準套組 (BD BioSciences) 和 MACS Quant 儀器 (Miltenyi Biotec, 德國 Bergisch Gladbach), 相對於標準曲線計算, OVCAR3 和 JIMT-1 之細胞表面受體數量分別為 1.95x10⁵ 和 120。

【0305】使用標準方法從OVCAR3和JIMT-1細胞株製備細胞沉澱小丸和經福馬林固定之石蠟包埋的異種移植物塊。

【0306】在手動之免疫組織化學分析中，根據製造商之指示使用DAKO Envision+System-HRP(DAB)套組(K4010，Agilent，加州Santa Clara)。簡單地說，將載玻片切片為5 μ ，在56烘烤℃下15分鐘，並透過二甲苯和梯度乙醇再水化。在過氧化物酶阻斷之前，將載玻片在99℃，pH6.0溶液(Vector Laboratories，加州Burlingame)中回收抗原。在初級抗體培育步驟方面，先將MERS67對一系列在具有背景降低組分(S3022，Agilant，加州Santa Clara)之DAKO稀釋劑中的稀釋液滴定。在一些實驗運行中包括“無初級”抗體對照組以評估該用於非特異性背景之方法。以Mayer's蘇木精將載玻片複染、脫水並固定以藉由光學顯微鏡進行檢查。在一系列異種移植物中比較各種滴定液，該異種移植物具有已知之對如WO 2017/160754中所揭示之靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體的體內反應，並在一系列臨床前異種移植模型中選出藉由可見光顯微鏡判讀能產生最佳區別反應者和非反應者之IHC染色的滴定液。對照OVCAR3和JIMT1異種移植物染色之結果顯示於第4圖中。亦使用自動化TechMate 500或TechMate 1000(BioTek Solutions/Ventana medical Systems)平台建立免疫組織化學，其中測試各種抗原回復條件和初級抗體滴定以發展較高流通量方案。基於對ADC治療具有已知反應

之對照物質的染色和臨床前物質之染色選擇方案。簡單地說，在已建立之方案方面，切割4 μ 之切片、脫蠟並透過二甲苯和一系列醇再水合。使用BioGenex AR-10溶液在標準蒸汽機中回復載玻片之抗原。在該TechMate平台上，使用蛋白酶K(DAKO)進行進一步回復。以血清阻斷後：在室溫下施用初級抗體30分鐘，然後使用內源性過氧化物酶阻斷並基於非生物素聚合物進行檢測(兔子Polink-2 Plus檢測系統，GBI)，最後進行短暫之蘇木精複染。

實施例4：使用MERS67以在人腫瘤和人原代異種移植模型中檢測免疫反應性。

【0307】使用研發之用於IHC的手動方法，以MERS67將由37個腫瘤組成之人肺腫瘤組織微陣列染色。21/37(57%)之組織核心具有可檢測之膜免疫反應性。二種人肺腺癌之免疫組織化學染色顯示於第5圖中。

【0308】亦評估具有各種腫瘤類型之另外的組織微陣列且卵巢癌中之免疫反應性很顯著，而膽管癌中之免疫反應性非常局灶性。亦可在人唾液導管癌之原代異種移植物模型中檢測免疫反應性。

實施例5：腫瘤對投予靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體之生長反應

【0309】該卵巢原發癌異種移植物模型係來自一組源自漿液性卵巢或輸卵管癌的腫瘤模型並植入免疫受損之小

鼠(每組3隻($n=3$))中，一旦腫瘤達到分層平均體積為125-250mm³時，以3mg/kg之WO 2017/160754中揭示之靶向NaPi2b的聚合物抗體-藥物共軛體治療小鼠，每週一次計3週。包含未經治療之動物作為對照組，每組2至4隻($n=2-4$)。該計劃之研究終點為腫瘤體積達到1cm³或45天。在完全反應之情況下，追蹤小鼠較長之時程以評估腫瘤再生長。第6圖之條形圖顯示在每個時間點相對於第0天計算之每隻動物的最佳反應中位數，然後以每一模型之最佳反應的中位數表示。y軸顯示最佳反應中位數；x軸顯示型號。該模型係源自已接受先前治療之患者和未接受過治療之患者。在二種腫瘤類別中均觀察到靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體的抗腫瘤作用。條形圖係依源自治療初始(深色條)之腫瘤或治療後(淺色條)之腫瘤著色。在顯示最佳反應中位數介於-50和-100的10個模型中，5個係源自治療初始之腫瘤，5個係源自先前接受過治療之腫瘤。

【0310】將其中見到持續之抗腫瘤生長效果的模型ST206繼續一段延長的期間。藉由IHC評估在研究結束時(第73天)從具有不完全反應之腫瘤取得之組織中的NaPi2b表現並顯示NaPi2b表現。

【0311】評估來自未經治療之研究動物的腫瘤塊以測定效力/染色樣式關係。將卵巢癌模型中見到之染色樣式與人原發性腫瘤中見到之染色相比較。第7圖之條形圖顯示按最佳反應中位數排序之START卵巢模型；按H得分著色(所有模型)。顏色越深，H積分越高。當以3mg/kg之劑

量每週投藥一次，共3週時，靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體在10/20(50%)個模型中誘導相對於基線，腫瘤體積減少至少50%。治療初始和接受治療後之腫瘤模型之間的回歸率並無顯著差異(分別為5/8、5/12)。相對於0/7(0%)模型之H積分 <70 ，在H積分 ≥ 70 之異種移植腫瘤之中，10/13(76%)之模型在以靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體治療後達到腫瘤體積減少50%或更多。將相同之IHC分析應用於原發性人卵巢腫瘤，12/20(60%)之經測試的腫瘤的H積分 ≥ 70 。NaPi2b IHC H積分與以靶向NaPi2b之聚合物抗體-藥物共軛體治療後的腫瘤體積變化之間具關聯性(Spearman等級係數0.76)。

【0312】使用自動化IHC方法，檢查一系列具有20個人肺腺癌、20個卵巢癌和20個人原發性卵巢癌異種移植物之模型並使用“H-積分”法解釋。該H積分納入染色強度(藉由0至3+之增加的強度測定)及在腫瘤細胞膜處檢測之陽性細胞百分比。H-積分 $=(<1+$ 時之% $\times 0)+((1+$ 時之%) $\times 1)+((2+$ 時之%) $\times 2)+((3+$ 時之%) $\times 3)$ 。在肺、卵巢和異種移植組織方面，H-積分分別在1-220、1-250和0-290之範圍內，如第8圖中之散點所示，其中該繪圖表示之H積分(y軸)和組織類型(x軸)係按異種移植物之最佳反應中位數著色。

實施例6：肺癌之分類

【0313】肺癌之組織病理學分類係基於形態學特徵，

但可能需要輔助性免疫組織化學染色以供準確診斷。非小細胞癌可區分為多種亞型，包括鱗狀細胞癌(SCC)和腺癌(ACA)。不同之肺癌亞型中可能指明或可能禁忌使用特定治療劑(參見，例如 Am J Surg Pathol., Volume 35, Number 1, January 2011)。目前採用免疫組織化學染色樣本組來將腫瘤分類，例如細胞角蛋白 5/6、TTF-1、Napsin A、p40 和 p63。藉由 MERS67 檢測之 NaPi2b 蛋白可表現在正常肺組織中，包括可能為肺 ACA 前體之細胞類型(即第 II 型肺泡細胞)且可能為腺癌之標記物。其可被採用作單一染色標記物或用於改善目前之免疫組織化學樣本組。

【0314】此外，來自可公開獲得之數據源的數據，基因之 RNA 表現值通常係以 IHC 格式(在群體基礎上模仿腺癌和鱗狀細胞癌之 IHC 變化形廓特徵)在蛋白質層級分析。在個體腫瘤基礎上觀察大規模表現數據亦表明了解 NaPi2b 之表現水準有助於改進腺癌和鱗狀細胞癌之分類。

【0315】第 9 圖之箱形圖顯示從癌症基因組圖譜(The Cancer Genome Atlas)(TCGA)取得之 RNAseq 數據，其顯示肺 SCC 和 ACC 中之 NaPi2b、Napsin A、CK5 和 TTF1 表現的差異表現。檢測來自諸如 Napsin A、CK5 和 TTF1 之樣品小組的蛋白質之免疫組織化學樣品組可用於將鱗狀細胞肺癌和肺腺癌分類。檢測 NaPi2b 之表現可用於補充目前使用之樣品組。

【0316】第 10 圖之散點圖顯示從 TCGA 獲得之 RNAseq 數據。NaPi2b 顯示在 x 軸上，而 Napsin A 顯示在 y 軸上。細

胞角蛋白 5 之表現係以顏色表示，最暗的為最高表現水準。大部分被評註為鱗狀細胞癌(圓形)之組織係包含在該實線橢圓形內。大多數被評註為腺癌(方形)之組織係在該圖之右上象限。一些被分類為鱗狀細胞癌區的腫瘤亦位於右上象限，以虛線圓圈標記且為細胞角蛋白之低表現者。使用蛋白質標記物(諸如 NaPi2b)可能改進腫瘤之分類，諸如那些在虛線圓圈中之腫瘤。

【0317】第11圖顯示如2018年5月21日從cBioPortal獲得之肺 SCC 和 ACA 的 TCGA 臨時數據 (Cerami et al Cancer Discov May 1 2012(2)(5)401-404； Gao et al,Sci Signal. 2013 Apr 2； 6(269)： p1)並作圖以顯示 NaPi2b RNA 表現與基因 TTF-1、Napsin A、CK5、P63 之 RNA 表現值相比較之關係，該基因 TTF-1、Napsin A、CK5、P63 之 RNA 表現值係以更傳統之方式藉由 IHC 評估以在臨床環境中區分 SCC 和 ACA。上排顯示 ACA RNA 結果，而下排顯示 SCC RNA 結果。NaPi2b 顯示在 x 軸上，而該所欲基因顯示在 y 軸上。NaPi2b RNA 表現與 ACA 之 Napsin A 基因之間似乎有關聯性，而其他基因似乎關聯性關聯性較差或不相關。

【0318】第12圖顯示如2018年5月21日從cBioPortal獲得之肺 SCC 和 ACA 的 TCGA 臨時數據 (Cerami et al Cancer Discov May 1 2012(2)(5)401-404； Gao et al,Sci Signal. 2013 Apr 2； 6(269)： p1)並作圖以顯示在 ACA 和 SCC 中之 SCL34A2、TTF-1、Napsin-A、CK5 和 p63 基因的表現。在每個圖中，ACA 結果在最左側。y 軸為如藉由 RNAseq 測定

之RNA表現的測量值。結果顯示出相對於鱗狀細胞癌，腺癌中之總體SLC34A2表現似乎較高。

【0319】儘管基於RNA表現所作之區分與臨床中藉由IHC評估之蛋白質有所重疊，該基於常用之基因的基於RNA之分類尚未被驗證。已發表之用於尋找在肺癌中最差別表現之基因的無偏見嘗試在SCC相對於ACA基因之列表中僅回報TTF1/TITF1(Wilkerson et al, Journal of Molecular Diagnostics, 2013 15: 4, 485-497)，表明基於用於藉由IHC區別之基因的RNA剖析並非區分ACA與SCC之最佳方法。

實施例7：使用NaPi2b蛋白質表現區分ACA與SCC

【0320】在Leica BondRx儀器上建立用於MERS67之免疫組織化學分析。在組織微陣列(TMA)(包括NSCLC和小細胞肺癌(SCLC)細胞株陣列，及NSCLC人腫瘤陣列)上進行該分析。NSCLC陣列中之腫瘤先前僅基於形態學特徵進行分類。所有陣列係根據H-積分法進行評分。

【0321】為了進一步表徵該原發性腫瘤，分別以TTF-1和p40(ACA和鱗狀細胞癌(SCC)之標記物)為腫瘤TMA染色。將該染色結果與MERS67染色樣式相比較。NSCLC細胞株TMA之H-積分係在0至260之範圍內，而小細胞肺癌(SCLC)TMA之H-積分係在0至100之範圍內。在該組織微陣列內，99個個別案例為可評估的。藉由形態學分類，63個案例為SCC且23個案例為ACA。使用H=50之任意切點，

NaPi2b陽性ACA病例(19/23)相對於SCC病例(3/63)之數量具有統計學上顯著之差異。當這些腫瘤僅藉由形態學分類時，第13圖之箱形圖為來自比較SCC與ACA之MERS67 IHC的H積分。

【0322】第14圖顯示僅在那些其中藉由組織學和TTF-1/p40分類ACA與SCC時結果完全一致之試樣中的基於NSCLC小組之組織學的NaPi2b染色結果。藉由IHC測定之NaPi2b H積分係繪製在Y軸上，而組織學亞型係表徵在X軸上。在可評估p40和TTF-1且與形態學診斷相符之43個案例中，7/7之ACA案例為NaPi2b陽性，而0/36之SCC案例為陽性。

其他實施態樣

【0323】儘管本發明已經結合其詳細描述來描述，前文之描述旨在說明而非限制本發明之範圍，本發明係由所附之申請專利範圍界定。本發明之其他態樣、優點和修飾係在下列申請專利之範圍內。

【序列表】

<110> 美商梅爾莎納醫療公司 (Mersana Therapeutics, Inc.)

<120> 用於預測對NaPi2b標靶治療之反應的組成物和方法

<140> TW107133186

<141> 2018-09-20

<150> US 62/561,107

<151> 2017-09-20

<150> US 62/571,397

<151> 2017-10-12

<150> US 62/718,692

<151> 2018-08-14

<160> 18

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 120

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 1

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

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

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

Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
50 55 60

Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
115 120

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg
100 105

<210> 3

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 3

Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr Asn Ile His
1 5 10

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 4

Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 5

Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 6

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe Leu Asn
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 7

Tyr Thr Ser Ser Leu Tyr Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 8

Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 9
<211> 357
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 9
caagttcagc tggttcagtc tggcgccgag gttgtgaaac ctggcgccctc tgtgaagatg 60

agctgcaagg ccagcggcta caccttcacc ggctacaaca tccactgggt caagcaggcc 120
cctggacagg gactcgaatg gatcggagcc atctatcccg gcaacggcga caccagctac 180
aagcagaagt tccggggcag agccacactg accgccgata caagcaccag caccgtgtac 240
atggaactga gcagcctgag aagcggaggac agcgccgtgt actattgcgc cagaggcgaa 300
acagccagag ccacctttgc ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt tagctct 357

<210> 10
<211> 321
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 10
gatattcaga tgacacagag cccagcagc ctgtctgcct ctgtgggaga cagagtgacc 60
atcacctgta ggcagccca ggatatcggc aacttcctga actggtatca gcagaaaccc 120
ggcaagaccg tgaagggtct gatctactac acctccagcc tgtacagcg cgtgcccagc 180
agattttctg gcagcggctc tggcaccgac tacacctga ccatatctag cctgcagcct 240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcccctgac atttggccag 300
ggcaccaagc tggaactgaa g 321

<210> 11
<211> 323
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 11

Gly Gln Pro Lys Ala Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Cys Gly
1 5 10 15

Asp Thr Pro Ser Ser Thr Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr
20 25 30

Leu Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser Gly Thr Leu Thr Asn
35 40 45

Gly Val Arg Thr Phe Pro Ser Val Arg Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Ser Val Thr Ser Ser Ser Gln Pro Val Thr Cys
65 70 75 80

Asn Val Ala His Pro Ala Thr Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Ala
85 90 95

Pro Ser Thr Cys Ser Lys Pro Thr Cys Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly
100 105 110

Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
115 120 125

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu
130 135 140

Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Thr Trp Tyr Ile Asn Asn Glu Gln Val
145 150 155 160

Arg Thr Ala Arg Pro Pro Leu Arg Glu Gln Gln Phe Asn Ser Thr Ile
165 170 175

Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Ala His Glu Asp Trp Leu Arg Gly
180 185 190

Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val His Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
195 200 205

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly Gln Pro Leu Glu Pro Lys Val
210 215 220

Tyr Thr Met Gly Pro Pro Arg Glu Glu Leu Ser Ser Arg Ser Val Ser
225 230 235 240

Leu Thr Cys Met Ile Asn Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser Val Glu
245 250 255

Trp Glu Lys Asn Gly Lys Ala Glu Asp Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Ala
260 265 270

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Tyr Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val
275 280 285

Pro Thr Ser Glu Trp Gln Arg Gly Asp Val Phe Thr Cys Ser Val Met
290 295 300

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser
305 310 315 320

Pro Gly Lys

<210> 12
<211> 104
<212> PRT
<213> 穴兔

<400> 12

Arg Asp Pro Val Ala Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ala Ala Asp
1 5 10 15

Gln Val Ala Thr Gly Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr
20 25 30
Phe Pro Asp Val Thr Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr
35 40 45
Thr Gly Ile Glu Asn Ser Lys Thr Pro Gln Asn Ser Ala Asp Cys Thr
50 55 60
Tyr Asn Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser
65 70 75 80
His Lys Glu Tyr Thr Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val
85 90 95
Gln Ser Phe Asn Arg Gly Asp Cys
100

<210> 13
<211> 969
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 13
ggacagccta aggcctcccag cgtgttcct ctggctcctt gctgtggcga tacccttagc 60
agcacagtga cactgggctg tctggtcaag ggctacctgc ctgaacctgt gaccgtgacc 120
tggaatagcg gcacctgac caacggcgtg cggacatttc cttagcgtcag acagagcagc 180
ggcctgtact ctctgagcag cgtggtgtct gtgaccagca gctctcagcc tgtgacctgc 240
aatgtggccc atcctgccac caacaccaag gtggacaaaa ccgtggctcc ctccacctgt 300
agcaagccca catgtcctcc accagagctg ctcgaggaggc cctccgtgtt tatcttccca 360
cctaagccta aggacacct gatgatcagc agaaccctg aagtgacctg cgtggtggtg 420
gacgtgtccg aggatgatcc tgagggtcag ttacctggt acatcaaca cgagcaagtg 480
cggaccgcca gacctcctct gagagagcag cagttcaaca gcacctcag agtgggtgtct 540
acctgccta tcgctcacga ggattggctg cggggcaaag agttcaagt caaggtgcac 600
aacaaggccc tgcctgtcc tatcgagaaa accatctcca aggccagagg ccagccactg 660
gaaccaagg tgtacacaat gggccctcca agagaggaac tgtccagcag atccgtgtct 720
ctgacctgca tgatcaacgg ctctacccc agcgacatca gcgtggaatg ggagaagaat 780
ggcaaggccg aggacaacta caagacaacc cctgccgtgc tggatagcga cggcagctac 840
ttcctgtaca gcaagctgag cgtgcccacc tctgaatggc aacggggaga tgtgtttacc 900
tgcagcgtga tgcacgaggc cctgcacaac cactacccc agaagtccat cagcaggtcc 960
ccaggcaaa 969

<210> 14

<211> 312
<212> DNA
<213> 穴兔

<400> 14
agggatcctg tggctccac cgtgctgatt tticcaccag ccgctgatca ggtggccact 60
ggcacagtga caatcgtgtg cgtggccaac aagtacttcc ccgacgtgac cgtgacctgg 120
gaagtcgatg gcaccacaca gaccacaggc atcgagaaca gcaagacccc tcagaacagc 180
gccgactgca cctacaacct gagcagcacc ctgacactga ccagcacaca gtacaacagc 240
cacaagagt acacctgtaa agtcaccag ggcacaacca gcgtggtgca gagcttcaac 300
agaggcgatt gc 312

<210> 15
<211> 442
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 15
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Asn Ile His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Ala Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr Lys Gln Lys Phe
50 55 60
Arg Gly Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Glu Thr Ala Arg Ala Thr Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gln Pro Lys Ala Pro Ser Val Phe
115 120 125
Pro Leu Ala Pro Cys Cys Gly Asp Thr Pro Ser Ser Thr Val Thr Leu
130 135 140
Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Leu Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp
145 150 155 160

Asn Ser Gly Thr Leu Thr Asn Gly Val Arg Thr Phe Pro Ser Val Arg
165 170 175

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

Ser Ser Gln Pro Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Thr Asn Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Ala Pro Ser Thr Cys Ser Lys Pro Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro
225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Glu Val Gln Phe Thr Trp
260 265 270

Tyr Ile Asn Asn Glu Gln Val Arg Thr Ala Arg Pro Pro Leu Arg Glu
275 280 285

Gln Gln Phe Asn Ser Thr Ile Arg Val Val Ser Thr Leu Pro Ile Ala
290 295 300

His Glu Asp Trp Leu Arg Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val His Asn
305 310 315 320

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Arg Gly
325 330 335

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

Leu Ser Ser Arg Ser Val Ser Leu Thr Cys Met Ile Asn Gly Phe Tyr
355 360 365

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

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

Leu Tyr Ser Lys Leu Ser Val Pro Thr Ser Glu Trp Gln Arg Gly Asp
405 410 415

Val Phe Thr Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Ile Ser Arg Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 16
<211> 211
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列
<400> 16

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Gly Asn Phe
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Lys Leu Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys Arg Asp Pro Val Ala
100 105 110

Pro Thr Val Leu Ile Phe Pro Pro Ala Ala Asp Gln Val Ala Thr Gly
115 120 125

Thr Val Thr Ile Val Cys Val Ala Asn Lys Tyr Phe Pro Asp Val Thr
130 135 140

Val Thr Trp Glu Val Asp Gly Thr Thr Gln Thr Thr Gly Ile Glu Asn
145 150 155 160

Ser Lys Thr Pro Gln Asn Ser Ala Asp Cys Thr Tyr Asn Leu Ser Ser
165 170 175

Thr Leu Thr Leu Thr Ser Thr Gln Tyr Asn Ser His Lys Glu Tyr Thr
180 185 190

Cys Lys Val Thr Gln Gly Thr Thr Ser Val Val Gln Ser Phe Asn Arg
195 200 205

Gly Asp Cys
210

<210> 17
<211> 1326
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成序列

<400> 17
caagttcagc tggttcagtc tggcgccgag gttgtgaaac ctggcgccctc tgtgaagatg 60
agctgcaagg ccagcggtta caccttcacc ggctacaaca tccactgggt caagcaggcc 120
cctggacagg gactcgaatg gatcggagcc atctatcccc gcaacggcga caccagctac 180
aagcagaagt tccggggcag agccacactg accgccgata caagcaccag caccgtgtac 240
atggaactga gcagcctgag aagcgaggac agcgccgtgt actattgcgc cagaggcgaa 300
acagccagag ccacctttgc ctattggggc cagggaaccc tggtcaccgt tagctctgga 360
cagcctaagg ctcccagcgt gttccctctg gtccttctgt gtggcgatac ccctagcagc 420
acagtgcac tgggctgtct ggtcaagggc tacctgcctg aacctgtgac cgtgacctgg 480
aatagcggca cctgaccaa cggcgtgcgg acatttccta gcgtcagaca gagcagcggc 540
ctgtactctc tgagcagcgt ggtgtctgtg accagcagct ctacgcctgt gacctgcaat 600
gtggcccatc ctgccaccaa caccaagggt gacaaaaccg tggtccctc cacctgtagc 660
aagcccatat gtctccacc agagtgtctc ggaggccctt ccgtgtttat cttccacct 720
aagcctaagg acacctgat gatcagcaga acccctgaag tgacctgctg ggtggtggac 780
gtgtccgagg atgacctga ggtgcagttc acctggtaca tcaacaacga gcaagtgcgg 840
accgccagac ctctctgag agagcagcag ttcaacagca ccatcagagt ggtgtctacc 900
ctgcctatcg ctacagagga ttggtgcgg ggcaaagagt tcaagtcaa ggtgcacaac 960
aaggccctgc ctgctcctat cgagaaaacc atctccaagg ccagaggcca gccactggaa 1020
cccaagggtgt acacaatggg ccttccaaga gaggaactgt ccagcagatc cgtgtctctg 1080
acctgcatga tcaacggctt ctaccccagc gacatcagcg tggaatggga gaagaatggc 1140
aaggccgagg acaactacaa gacaaccctt gccgtgctgg atagcgacgg cagctacttc 1200
ctgtacagca agctgagcgt gccacctct gaatggcaac ggggagatgt gtttacctgc 1260
agcgtgatgc acgaggccct gcacaaccac tacaccaga agtccatcag caggtcccca 1320
ggcaaa 1326

<210> 18
<211> 633
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成序列

<400> 18	
gatattcaga tgacacagag ccccagcagc ctgtctgcct ctgtgggaga cagagtgacc	60
atcacctgta gcgccagcca ggatatcggc aacttcctga actggtatca gcagaaaccc	120
ggcaagaccg tgaaggtgct gatctactac acctccagcc tgtacagcgg cgtgcccagc	180
agattttctg gcagcggctc tggcacccgac tacaccctga ccatatctag cctgcagcct	240
gaggacttcg ccacctacta ctgccagcag tacagcaagc tgcccctgac atttggccag	300
ggcaccaagc tggaactgaa gagggatcct gtggctccca ccgtgctgat tttccacca	360
gccgtgatac aggtggccac tggcacagtg acaatcgtgt gcgtggccaa caagtacttc	420
cccgacgtga ccgtgacctg ggaagtcgat ggaccacac agaccacagg catcgagaac	480
agcaagacc ctcagaacag cgccgactgc acctacaacc tgagcagcac cctgacactg	540
accagcacac agtacaacag ccacaaagag tacacctgta aagtcacca gggcacaacc	600
agcgtggtgc agagcittca cagaggcgat tgc	633



201929906

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於預測對 N a P i 2 b 標靶治療之反應的組成物和方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR PREDICTING RESPONSE
TO NAPI2B-TARGETED THERAPY

【中文】

本發明提供預測患者對靶向 NaPi2b 之抗體-藥物共軛體(例如靶向 NaPi2b 之抗體-聚合物-藥物共軛體)之反應性的試劑和方法。

【英文】

This disclosure provides reagents and methods of predicting the responsiveness of a patient to NaPi2b-targeted antibody-drug conjugates (e.g., NaPi2b-targeted antibody-polymer-drug conjugates).

【指定代表圖】第(1)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種預測癌症患者對以靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，其包含：

a.藉由令腫瘤樣品與抗NaPi2b抗體接觸以檢測從患者獲得之腫瘤樣品中是否存有NaPi2b；

b.檢測NaPi2b與該抗體之間的結合；及

c.預測當檢測到該腫瘤樣品中存有NaPi2b時該患者對治療有反應。

【第2項】

一種預測癌症患者對以靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，其包含：

a.藉由令腫瘤樣品與抗NaPi2b抗體接觸以檢測從患者獲得之腫瘤樣品中是否存有NaPi2b；

b.檢測NaPi2b與該抗NaPi2b抗體之間的結合；及

c.對該檢測進行病理學評分，其中病理學積分與對治療之反應性相關。

【第3項】

一種預測癌症患者對以靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體進行之治療的反應性之方法，其包含：

a.藉由令腫瘤樣品與抗NaPi2b抗體接觸以測量從患者獲得之腫瘤樣品中NaPi2b的表現水準；及

b.預測當該腫瘤樣品中NaPi2b的表現水準高於預定之截止點時該患者對治療有反應。

【第4項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其進一步包含對被預測為有反應之個體投予靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體。

【第5項】

一種以靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體治療個體之癌症之方法，其包含：

- a.藉由令腫瘤樣品與抗 NaPi2b 抗體接觸以檢測從患者獲得之腫瘤樣品中是否存有 NaPi2b；
- b.檢測 NaPi2b 與該抗 NaPi2b 抗體之間的結合；
- c.預測當檢測到該腫瘤樣品中存有 NaPi2b 時該患者對以靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體進行之治療有反應；及
- d.對被預測為有反應之個體投予靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體。

【第6項】

如申請專利範圍第 1、4 或 5 項之方法，其中該預測係藉由對步驟 (b) 之檢測進行病理學評分來完成，其中病理學積分與對治療之反應相關。

【第7項】

如申請專利範圍第 1、4 或 5 項之方法，其中該預測係藉由測定該腫瘤樣品中 NaPi2b 的表現水準高於預定之截止點來完成。

【第8項】

如申請專利範圍第 3 或 7 項之方法，其中該預定之截止

點係藉由H積分法計算。

【第9項】

如申請專利範圍第2或6項之方法，其中該病理學積分為定量性或半定量性積分。

【第10項】

如申請專利範圍第2、6或9項之方法，其中該病理學積分係藉由光學顯微鏡或影像分析測定。

【第11項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該癌症為表現NaPi2b之癌症。

【第12項】

如申請專利範圍第11項之方法，其中該表現NaPi2b之癌症為肺癌、卵巢癌、乳癌、結腸直腸癌、腎癌(kidney cancer)、甲狀腺癌、腎癌(renal cancer)、唾液腺導管腺癌、子宮內膜癌、膽管癌、乳頭狀甲狀腺癌或乳頭狀腎癌。

【第13項】

如申請專利範圍第12項之方法，其中該肺癌為非小細胞肺癌(NSCLC)。

【第14項】

如申請專利範圍第13項之方法，其中該NSCLC為非鱗狀NSCLC。

【第15項】

如申請專利範圍第13項之方法，其中該NSCLC為腺

癌。

【第16項】

如申請專利範圍第12項之方法，其中該卵巢癌為上皮卵巢癌。

【第17項】

如申請專利範圍第12項之方法，其中該卵巢癌為對鉑具有抗性之卵巢癌。

【第18項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體之抗體為XMT-1535。

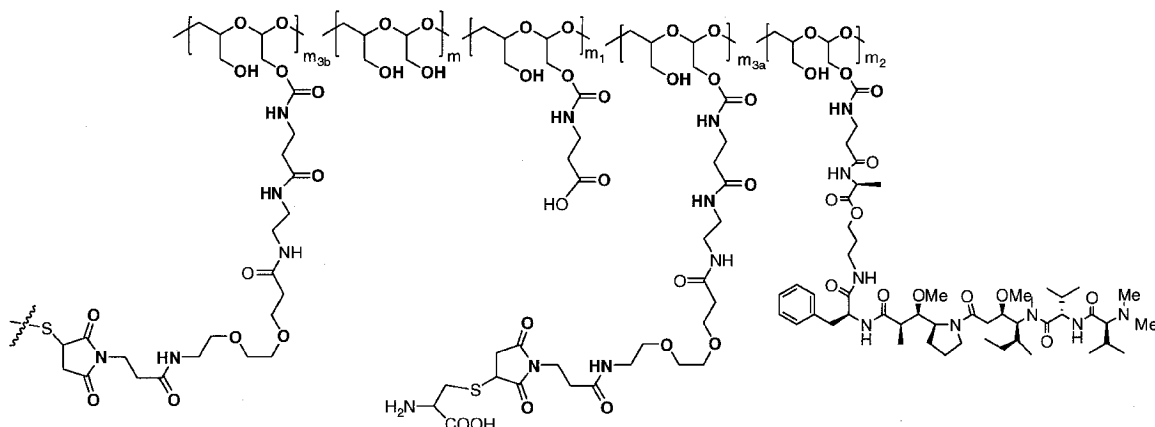
【第19項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該靶向NaPi2b之抗體藥物共軛體之抗體包含：可變重鏈互補決定區1(CDRH1)，其包含胺基酸序列GYTFTGYNIH(SEQ ID NO：3)；可變重鏈互補決定區2(CDRH2)，其包含胺基酸序列AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)；可變重鏈互補決定區3(CDRH3)，其包含胺基酸序列GETARATFAY(SEQ ID NO：5)；可變輕鏈互補決定區1(CDRL1)，其包含胺基酸序列SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)；可變輕鏈互補決定區2(CDRL2)，其包含胺基酸序列YTSSLYS(SEQ ID NO：7)；可變輕鏈互補決定區3(CDRL3)，其包含胺基酸序列QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)。

【第20項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該靶向

NaPi2b之抗體藥物共軛體為：



其中：

m 為 1 至約 300 之整數，

m_1 為 1 至約 140 之整數，

m_2 為 1 至約 40 之整數，

m_{3a} 為 0 至約 17 之整數，

m_{3b} 為 1 至約 8 之整數；

m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在 1 至約 18 之範圍內；且

m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在15至約300之範圍內；

終端 ζ -表示一或多個聚合物支架與該靶向 NaPi2b 之抗體 XMT-1535 之連接。

【第21項】

一種將非小細胞肺癌分型為腺癌之方法，其包含：藉由令非小細胞肺癌樣品與抗 NaPi2b 抗體接觸以檢測在該非小細胞肺癌樣品中是否存有 NaPi2b 並檢測 NaPi2b 與該抗體之間的結合；當檢測到該樣品中存有 NaPi2b 時將該非小細

胞肺癌分型為腺癌。

【第22項】

如申請專利範圍第18項之方法，其進一步包含檢測在該非小細胞肺癌樣品中下列一或多者：TTF-1、Napsin A、p63、p40或CK5/6。

【第23項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該檢測係以免疫組織化學方法進行。

【第24項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該抗NaPi2b抗體為嵌合抗體。

【第25項】

如申請專利範圍第24項之方法，其中該嵌合抗體包含人可變區和非人恆定區。

【第26項】

如申請專利範圍第24項之方法，其中該嵌合抗體包含抗體XMT-1535之可變區。

【第27項】

如申請專利範圍第24項之方法，其中該非人恆定區為兔子者。

【第28項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該組織樣品為經福馬林固定之經石蠟包埋的樣品。

【第29項】

如前述申請專利範圍中任一項之方法，其中該抗體係以經標記之二級抗體檢測。

【第30項】

一種嵌合抗體，其包含：可變重鏈互補決定區1(CDRH1)，其包含胺基酸序列 GYTFTGYNIH(SEQ ID NO：3)；可變重鏈互補決定區2(CDRH2)，其包含胺基酸序列 AIYPGNGDTSYKQKFRG(SEQ ID NO：4)；可變重鏈互補決定區3(CDRH3)，其包含胺基酸序列 GETARATFAY(SEQ ID NO：5)；可變輕鏈互補決定區1(CDRL1)，其包含胺基酸序列 SASQDIGNFLN(SEQ ID NO：6)；可變輕鏈互補決定區2(CDRL2)，其包含胺基酸序列 YTSSLYS(SEQ ID NO：7)；可變輕鏈互補決定區3(CDRL3)，其包含胺基酸序列 QQYSKLPLT(SEQ ID NO：8)。

【第31項】

如申請專利範圍第30項之嵌合抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO：1之可變重鏈和 SEQ ID NO：2之可變輕鏈。

【第32項】

如申請專利範圍第30或31項之嵌合抗體，其中該恆定區為兔子恆定區。

【第33項】

如申請專利範圍第30至32項中任一項之嵌合抗體，其包含兔子 IgG1重鏈恆定區和兔子 κ 輕鏈恆定區。

【第34項】

如申請專利範圍第33項之嵌合抗體，其中該抗體包含 SEQ ID NO：11之重鏈恆定區和 SEQ ID NO：12之輕鏈恆定區。

【第35項】

一種質體，其包含 SEQ ID NO：17和/或 SEQ ID NO：18之核酸。

【第36項】

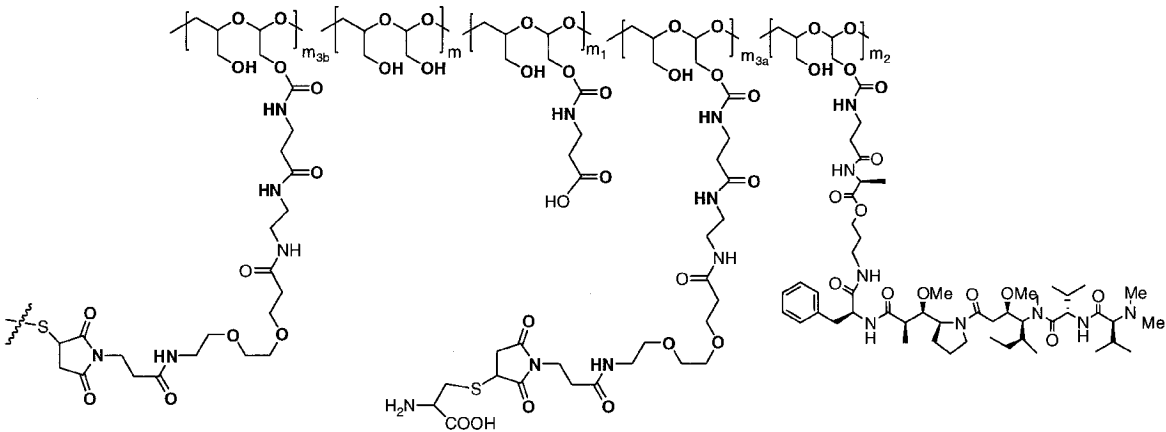
一種細胞，其包含如申請專利範圍第35項之質體。

【第37項】

一種治療乳頭狀甲狀腺癌、乳頭狀腎癌、唾液腺導管腺癌、子宮內膜癌或膽管癌之方法，其包含對個體投予足以減輕該癌症症狀之量的靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體。

【第38項】

如申請專利範圍第37項之方法，其中該靶向 NaPi2b 之抗體藥物共軛體為：



其中：

m 為 1 至約 300 之整數，

m_1 為 1 至約 140 之整數，

m_2 為 1 至約 40 之整數，

m_{3a} 為 0 至約 17 之整數，

m_{3b} 為 1 至約 8 之整數；

m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在 1 至約 18 之範圍內；且

m 、 m_1 、 m_2 、 m_{3a} 和 m_{3b} 之總和係在 15 至約 300 之範圍內；

終端 $-\xi-$ 表示一或多個聚合物支架與該靶向 NaPi2b 之抗體 XMT-1535 之連接。

