



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119255825 A

(43) 申请公布日 2025. 01. 03

(21) 申请号 202380042725.4

(22) 申请日 2023.05.23

(30) 优先权数据

63/345286 2022.05.24 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.11.25

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/IB2023/055316 2023.05.23

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/228095 EN 2023.11.30

(71) 申请人 第一三共株式会社

地址 日本东京都

(72) 发明人 罗伯特·麦克劳德 明昌佑典

石坂智路 西矢由美 齐藤智枝美

铃木宏和 长濑翔太郎

翠富·克拉韦罗

库兰达延·史布拉曼尼 林杰

浅野大悟

费利佩·凯勒曼乌尔塔多

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

专利代理师 权陆军 杨思捷

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07K 5/103 (2006.01)

权利要求书10页 说明书98页

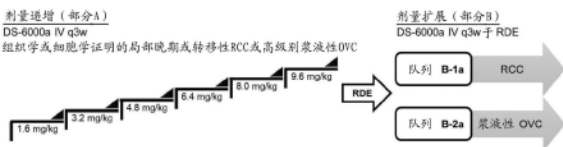
序列表(电子公布) 附图15页

(54) 发明名称

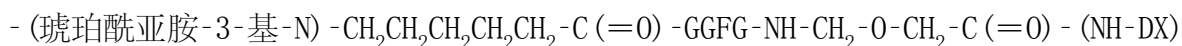
抗-CDH6抗体-药物缀合物的剂量方案

(57) 摘要

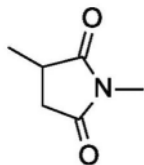
本公开内容涉及抗体-药物缀合物(ADC)的药物制剂、剂量方案和施用领域。更具体地,ADC由经由接头与抗癌剂例如拓扑异构酶I抑制剂连接的抗钙黏着蛋白-6(CDH6)抗体组成。



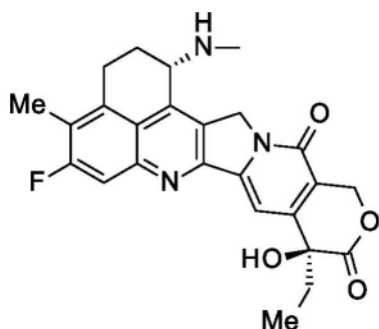
1. 供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:



其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:



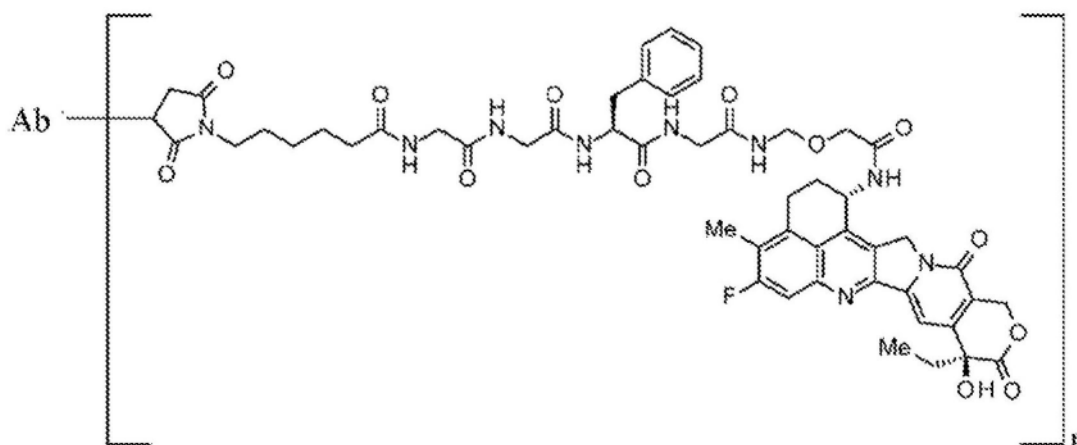
其在其位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:



其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

2. 根据权利要求1所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

3. 根据权利要求1或2所述的抗体-药物缀合物,其具有由下式所示的结构:



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

4. 根据权利要求1至3中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

5. 根据权利要求1至4中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N联糖基化、O联糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

10. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

11. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

12. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

13. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

14. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

15. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

16. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

17. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

18. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

19. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约5.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

20. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约5.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

21. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

22. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

23. 根据权利要求1至8中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

24. 根据权利要求1至23中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

25. 根据权利要求1至24中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

26. 根据权利要求1至25中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希-林病有关的癌症。

27. 根据权利要求26所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是肾细胞癌、肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌。

28. 根据权利要求26所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是卵巢癌。

29. 根据权利要求28所述的抗体-药物缀合物,其中所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

30. 根据权利要求1至29中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中癌症是转移性的。

31. 根据权利要求1至30中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是抗性的或难治的。

32. 根据权利要求31所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗性或缺乏反应性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或缺乏反应性。

33. 根据权利要求32所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

34. 根据权利要求1至33中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述主体具有使用选自基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI的一种或两种或更多种抗癌药物治疗的历史。

35. 根据权利要求32所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

36. 根据权利要求35所述的抗体-药物缀合物,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

37. 根据权利要求1至36中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是表达CDH6

的癌症。

38. 根据权利要求37所述的抗体-药物缀合物,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

39. 根据权利要求1至38中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

40. 根据权利要求1至39中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述主体在施用所述抗体-药物缀合物之前表现出癌症的复发。

41. 根据权利要求40所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月或其内。

42. 根据权利要求40所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月或其内。

43. 根据权利要求40所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内或之后。

44. 根据权利要求40所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内或之后。

45. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中主体的客观缓解率为至少约20%。

46. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中主体的客观缓解率为至少约30%。

47. 根据权利要求1至46中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5个月。

48. 根据权利要求1至46中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5.5个月。

49. 根据权利要求1至48中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为单一疗法施用。

50. 根据权利要求1至48中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中与第二药物一起向主体施用所述ADC。

51. 根据权利要求50所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物在所述第二药物之前、之后或同时施用。

52. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为维持疗法施用。

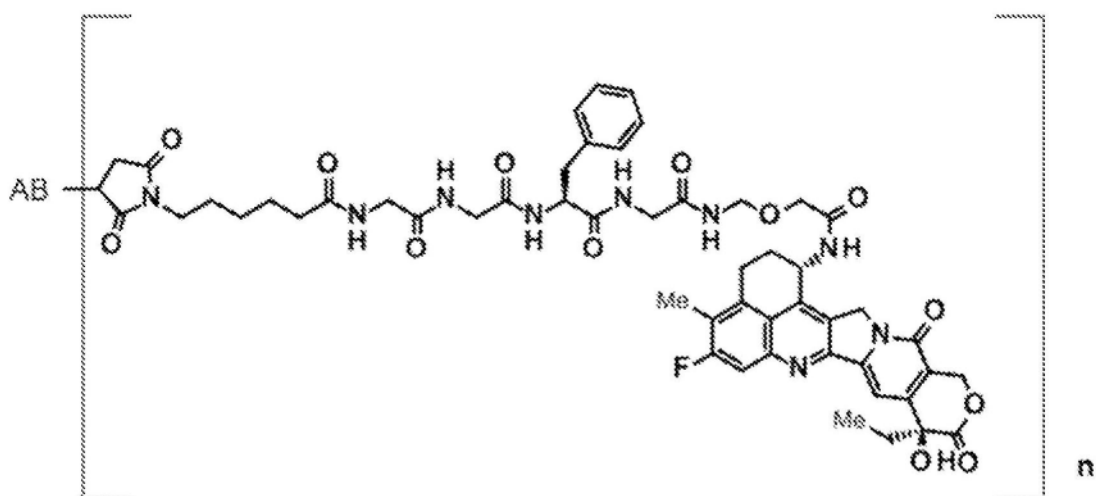
53. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为辅助疗法施用。

54. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在外科手术切除所述肿瘤之后施用所述抗体-药物缀合物。

55. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为肿瘤辅助疗法施用。

56. 根据权利要求1至44中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在外科手术切除所述肿瘤之前施用所述抗体-药物缀合物。

57. 供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物, 所述抗-CDH6抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:

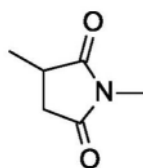


其中AB表示抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段, n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数, 且所述抗体经由衍生自所述抗体的巯基与所述接头连接; 且其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物为其盐或所述抗-CDH6抗体-药物缀合物或盐的水合物, 其中每个抗体缀合的所述药物-接头结构的平均单元数为7至8, 其中所述抗体包含: SEQ ID NO: 87所示的重链氨基酸序列或衍生自SEQ ID NO: 87所示的氨基酸序列的其中从其羧基末端缺失一个或两个氨基酸的氨基酸序列; 以及SEQ ID NO: 88所示的轻链氨基酸序列, 其中所述抗体-药物缀合物的剂量在1.6mg/kg至9.6mg/kg的范围内, 其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用, 其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

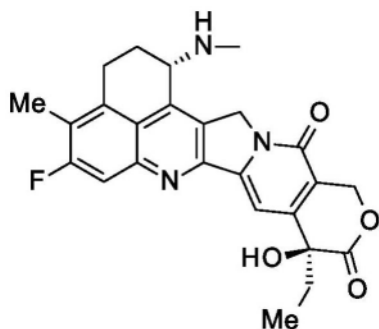
58. 药物组合物, 其含有根据权利要求1至57中任一项所述的抗体-药物缀合物或其盐作为活性组分, 以及药学上可接受的制剂组分。

59. 治疗或预防主体中的癌症的方法, 包括向患有癌症的主体施用抗-CDH6抗体-药物缀合物, 所述抗-CDH6抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物, 其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)
其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:



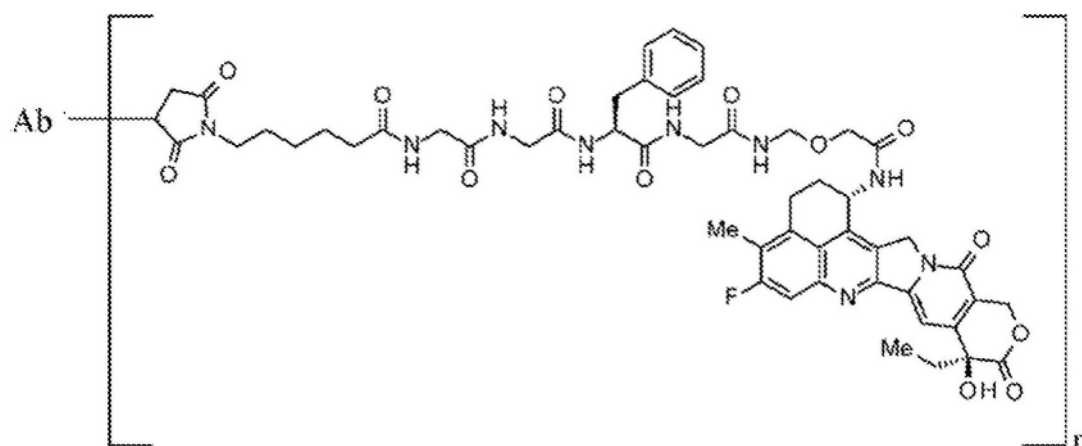
其在位置3与所述抗体连接, 并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接, 且(NH-DX)表示由下式表示的基团:



其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

61. 根据权利要求59或60所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

62. 根据权利要求59至61中任一项所述的方法,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

63. 根据权利要求59至62中任一项所述的方法,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N-糖基化、O-糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

64. 根据权利要求59至63中任一项所述的方法,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

65. 根据权利要求59至64中任一项所述的方法, 其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

66. 根据权利要求59至65中任一项所述的方法, 其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

67. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

68. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

69. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

70. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

71. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

72. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

73. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

74. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

75. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

76. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

77. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药5.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

78. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药5.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

79. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

80. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用药8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

81. 根据权利要求59至66中任一项所述的方法, 其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

82. 根据权利要求59至81中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

83. 根据权利要求59至82中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

84. 根据权利要求59至83中任一项所述的方法, 其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希-林病有关的癌症。

85. 根据权利要求84所述的方法, 其中所述癌症是肾细胞癌、肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌。

86. 根据权利要求84所述的方法, 其中所述癌症是卵巢癌。

87. 根据权利要求86所述的方法, 其中所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

88. 根据权利要求59至87中任一项所述的抗体-药物缀合物, 其中癌症是转移性的。

89. 根据权利要求59至88中任一项所述的方法, 其中所述癌症是抗性的或难治的。

90. 根据权利要求89所述的方法, 其中所述抗性或难治性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或难治性。

91. 根据权利要求90所述的方法, 其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

92. 根据权利要求59至91中任一项所述的方法, 其中所述主体具有使用选自基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI的一种或两种或更多种抗癌药物治疗的历史。

93. 根据权利要求90所述的方法, 其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

94. 根据权利要求93所述的方法, 其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

95. 根据权利要求59至94中任一项所述的方法, 其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

96. 根据权利要求95所述的方法, 其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

97. 根据权利要求59至96中任一项所述的方法, 其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

98. 根据权利要求59至97中任一项所述的方法, 其中所述主体在施用所述抗体-药物缀合物之前表现出癌症的复发。

99. 根据权利要求98所述的方法, 其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月或其内。

100. 根据权利要求98所述的方法, 其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月或其内。

101. 根据权利要求98所述的方法, 其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内或之后。

102. 根据权利要求98所述的方法, 其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物

和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内或之后。

103. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中主体的客观缓解率为至少约20%。

104. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中主体的客观缓解率为至少约30%。

105. 根据权利要求59至104中任一项所述的方法, 其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5个月。

106. 根据权利要求59至104中任一项所述的方法, 其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5.5个月。

107. 根据权利要求59至106中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物作为单一疗法施用。

108. 根据权利要求59至106中任一项所述的方法, 其中与第二药物一起向主体施用所述ADC。

109. 根据权利要求108所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物在所述第二药物之前、之后或同时施用。

110. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物作为维持疗法施用。

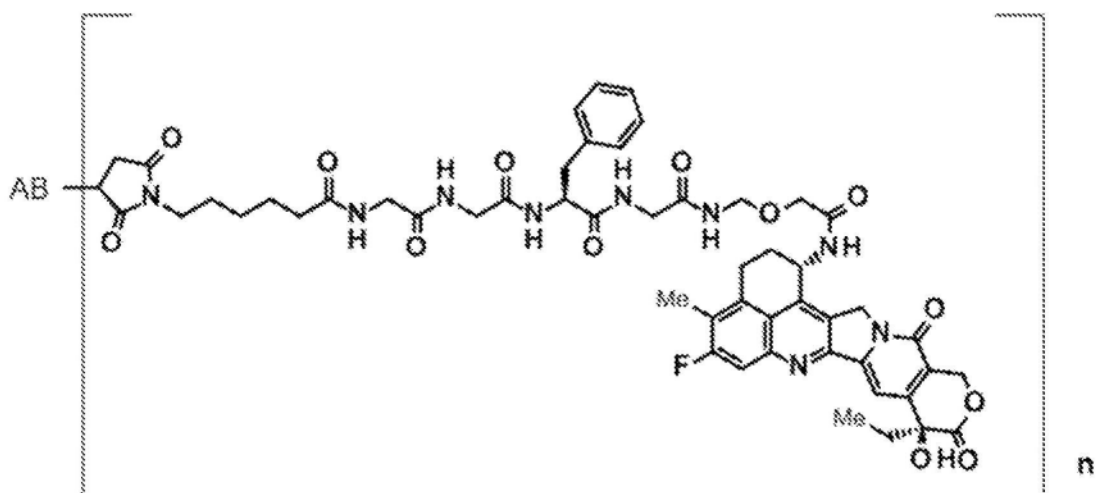
111. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物作为辅助疗法施用。

112. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中在外科手术切除所述肿瘤之后施用所述抗体-药物缀合物。

113. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中所述抗体-药物缀合物作为肿瘤辅助疗法施用。

114. 根据权利要求59至102中任一项所述的方法, 其中在外科手术切除所述肿瘤之前施用所述抗体-药物缀合物。

115. 治疗或预防主体中的癌症的方法, 包括向患有癌症的主体施用抗-CDH6抗体-药物缀合物, 所述抗-CDH6抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



其中AB表示抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段, n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物的数量。

物-接头结构的平均单元数,且所述抗体经由衍生自所述抗体的巯基与所述接头连接;且其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物为其盐或所述抗-CDH6抗体-药物缀合物或盐的水合物,其中每个抗体缀合的所述药物-接头结构的平均单元数为7至8,其中所述抗体包含:SEQ ID NO:87所示的重链氨基酸序列或衍生自SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的其中从其羧基末端缺失一个或两个氨基酸的氨基酸序列;以及SEQ ID NO:88所示的轻链氨基酸序列,其中所述抗体-药物缀合物的剂量在1.6mg/kg至9.6mg/kg的范围内,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

116. 根据权利要求59至115中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物以包含至少一种药学上可接受的制剂组分的药物组合物施用。

抗-CDH6抗体-药物缀合物的剂量方案

[0001] 关于序列表的声明

本申请含有以XML格式电子提交且其整体特此引入作为参考的序列表。创建于2023年5月23日的所述XML副本名称为098065-0328.xml,且大小为118kb。

技术领域

[0002] 本公开内容涉及抗体-药物缀合物(ADC)的药物制剂、剂量方案和施用领域。更具体地,ADC由经由接头与拓扑异构酶I抑制剂例如依喜替康(exatecan)的衍生物连接的抗钙黏着蛋白-6(CDH6)抗体组成。

背景技术

[0003] 钙黏着蛋白是存在于细胞膜表面上的糖蛋白,并且通过其N-末端细胞外结构域的钙离子依赖性结合作为细胞-细胞黏着分子,或作为负责细胞-细胞相互作用的信号分子发挥功能。经典钙黏着蛋白处于钙黏着蛋白超家族中并且是由五个细胞外结构域(EC结构域)、一个跨膜区域和一个细胞内结构域构成的单次跨膜蛋白。根据其氨基酸序列的同源性,经典钙黏着蛋白被分类为I型家族(其代表为E-钙黏着蛋白和N-钙黏着蛋白)和II型家族。

[0004] 钙黏着蛋白-6(CDH6)是由790个氨基酸构成的单次跨膜蛋白,其被分类为II型钙黏着蛋白家族,并且所述蛋白具有N-末端细胞外和C-末端细胞内结构域。人CDH6基因在1995年被首次克隆(非专利文献1),并且其序列可以参考例如检索号NM_004932和NP_004923(NCBI)。

[0005] CDH6在发育阶段在脑或肾中特异性表达,并且已报道在中枢神经系统的回路形成(非专利文献2和3)和肾中的肾单位发育(非专利文献4和5)中起重要作用。在成年人的正常组织中的CDH6的表达局限于肾的肾小管、胆管上皮细胞等。

[0006] 同时,已知在一些类型的人成年癌症中,CDH6在肿瘤部位特异性超表达。关于人肾细胞癌,特别地,肾透明细胞癌,已经报道了CDH6表达与不良预后的相关性以及其作为肿瘤标志物的适用性(非专利文献6和7)。关于人卵巢癌,也已经报道了CDH6的高表达(非专利文献8)。还已经报道CDH6与人甲状腺癌的上皮-间充质转化有关(非专利文献9)。此外,已经报道CDH6也在人胆管癌和人小细胞肺癌中表达(非专利文献12和13)。

[0007] 癌症在死亡原因中排名很高。尽管预期癌症患者的数目随着人口老龄化而增加,但治疗需要尚未获得充分满足。常规化疗药物的问题在于:由于它们的低选择性,这些化疗药物不仅对肿瘤细胞是毒性的,而且对正常细胞也是毒性的,并从而具有不良反应;并且化疗药物不能以足够的量施用,并且因此不能充分产生其效果。因此,近年来,已经开发了更高选择性的分子靶药物或抗体药物,其靶向在癌细胞中展示突变或高表达特征的分子,或靶向与细胞恶性转化有关的特定分子。

[0008] 抗体在血液中高度稳定,并且特异性结合其靶抗原。由于这些原因,预期了不良反应的下降,并且已经对于在癌细胞表面上高度表达的分子开发了大量抗体药物。依赖于抗

体的抗原特异性结合能力的技术之一是使用抗体-药物缀合物(ADC)。ADC是缀合物,其中将结合癌细胞表面上表达的抗原且可以通过所述结合将抗原内化至细胞中的抗体与具有细胞毒性活性的药物缀合。ADC可以有效地将药物递送至癌细胞,并且因此可以预期通过在癌细胞中积累药物来杀死癌细胞(非专利文献10和专利文献1和2)。关于ADC,例如,包含与单甲基澳瑞他汀(monomethyl auristatin)E缀合的抗-CD30单克隆抗体的Adcetris(TM)(维布妥昔单抗(brentuximab vedotin))已被批准作为霍奇金淋巴瘤和间变性大细胞淋巴瘤的治疗药物。同样,包含与美坦新(emtansine)缀合的抗HER2单克隆抗体的赫塞莱(Kadcyla)(TM)(恩美曲妥珠单抗(trastuzumab emtansine))用于治疗HER2-阳性的进行性或复发性乳腺癌。

[0009] 适合作为抗肿瘤药物的ADC的靶抗原的特征是:所述抗原在癌细胞表面上特异性高表达,但在正常细胞中低表达或不表达;所述抗原可以内化至细胞中;所述抗原不从细胞表面分泌等。抗体的内化能力取决于靶抗原和抗体两者的性质。难以从靶的分子结构预测适于内化的抗原结合部位,或者从抗体的结合强度、物理性质等预测具有高内化能力的抗体。因此,开发具有高功效的ADC中的重要挑战是获得具有针对靶抗原的高内化能力的抗体(非专利文献11)。

[0010] 包含与特异性结合CDH6的EC结构域5(EC5)的抗-CDH6抗体缀合的DM4的ADC被称为靶向CDH6的ADC(专利文献3、非专利文献14和15)。已知包含与特异性结合CDH6的EC结构域3(EC3)的抗-CDH6抗体缀合的依喜替康衍生物的ADC(专利文献4和5)。

[0011] 引用列表

专利文献

专利文献1:W02014/057687

专利文献2:US2016/0297890

专利文献3:W02016/024195

专利文献4:W02018/212136

专利文献5:W02023/042097

非专利文献

非专利文献1:Shimoyama Y等人,Cancer Research,2206-2211,55,1995年5月15日

非专利文献2:Inoue T等人,Developmental Biology,183-194,1997

非专利文献3:Osterhout JA等人,Neuron,632-639,71,2011年8月25日

非专利文献4:Cho EA等人,Development,803-812,125,1998

非专利文献5:Mah S P等人,Developmental Biology,38-53,223,2000

非专利文献6:Paul R等人,Cancer Research,2741-2748,7月1日,57,1997

非专利文献7:Shimazui T等人,Cancer,963-968,101(5),2004年9月1日非专利文

献8:Koebel M等人,PLoS Medicine,1749-1760,5(12),e232,2008年12月非专利文献9:

Gugnoni M等人,Oncogene,667-677,36,2017

非专利文献10:Polakis P.,Pharmacological Reviews,3-19,68,2016

非专利文献11:Peters C等人,Bioscience Reports,1-20,35,2015

非专利文献12:Goeppert B等人,Epigenetics,780-790,11(11),2016

非专利文献13:Yokoi S等人,American Journal of Pathology,207-216,161,1,

2002

非专利文献14:Bialucha等人,Cancer Discovery,1030-1045,7,9.2017。

[0012] 非专利文献15:Schöffski等人,Oncology Research and Treatment,547-556,44,10,2021。

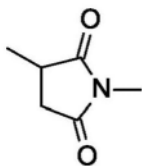
发明内容

[0013] 本公开内容提供了用于治疗有需要的主体中的癌症的方法,包括根据特定剂量方案向所述主体施用特定的抗-CDH6抗体-药物缀合物,以及根据剂量方案用于治疗癌症的药物组合物。本公开内容还提供了治疗有需要的主体中的肾细胞癌或卵巢癌的方法,包括向所述主体施用特定的抗-CDH6抗体-药物缀合物,和用于治疗肾细胞癌或卵巢癌的药物组合物,其包含抗-CDH6抗体-药物缀合物。

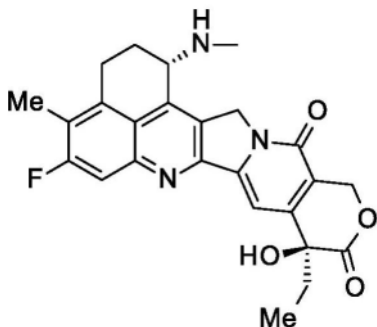
[0014] 本公开内容包括以下方面:

[1]供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) 其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:



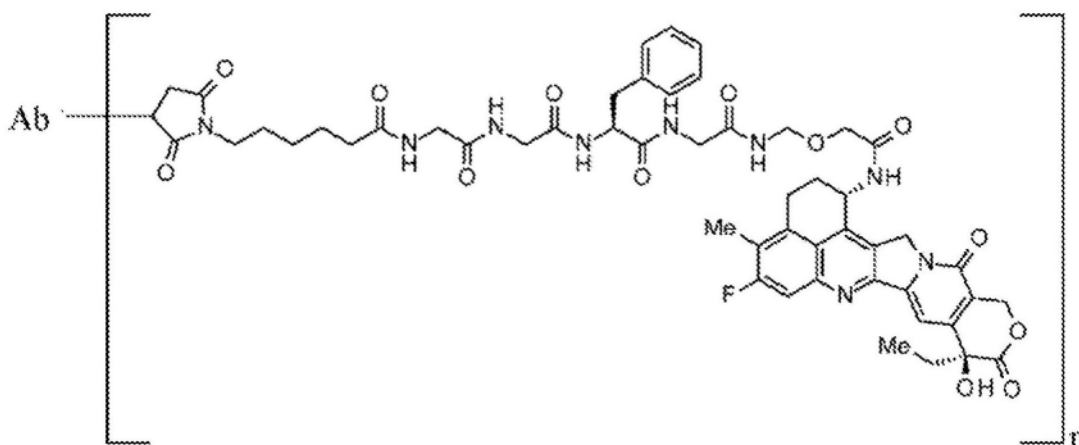
其在位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:



其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0015] [2]根据[1]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0016] [3]根据[1]或[2]所述的抗体-药物缀合物,其具有由下式所示的结构:



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0017] [4]根据[1]至[3]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0018] [5]根据[1]至[4]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N联糖基化、O联糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0019] [6]根据[1]至[5]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

[0020] [7]根据[1]至[6]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

[0021] [8]根据[1]至[7]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

[0022] [9]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0023] [10]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0024] [11]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0025] [12]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0026] [13]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0027] [14]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0028] [15]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0029] [16]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0030] [17]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0031] [18]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0032] [19]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约5.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0033] [20]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约5.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0034] [21]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0035] [22]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0036] [23]根据[1]至[8]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0037] [24]根据[1]至[23]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0038] [25]根据[1]至[24]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0039] [26]根据[1]至[25]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希-林病有关的癌症。

[0040] [27]根据[26]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是肾细胞癌、肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌。

[0041] [28]根据[26]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是卵巢癌。

[0042] [29]根据[28]所述的抗体-药物缀合物,其中所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

[0043] [30]根据[1]至[29]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中癌症是转移性的。

[0044] [31]根据[1]至[30]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是抗性的或

难治的。

[0045] [32]根据[31]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗性或难治性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或难治性。

[0046] [33]根据[32]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

[0047] [34]根据[1]至[33]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述主体具有使用选自基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI的一种或两种或更多种抗癌药物治疗的历史。

[0048] [35]根据[32]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

[0049] [36]根据[35]所述的抗体-药物缀合物,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0050] [37]根据[1]至[36]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

[0051] [38]根据[37]所述的抗体-药物缀合物,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

[0052] [39]根据[1]至[38]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

[0053] [40]根据[1]至[39]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述主体在施用所述抗体-药物缀合物之前表现出癌症的复发。

[0054] [41]根据[40]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月或其内。

[0055] [42]根据[40]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月或其内。

[0056] [43]根据[40]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内或之后。

[0057] [44]根据[40]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内或之后。

[0058] [45]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中主体的客观缓解率(objective response rate)为至少约20%。

[0059] [46]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中主体的客观缓解率为至少约30%。

[0060] [47]根据[1]至[46]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期(progression free survival)为至少5个月。

[0061] [48]根据[1]至[46]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5.5个月。

[0062] [49]根据[1]至[48]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为单一疗法施用。

[0063] [50]根据[1]至[48]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中与第二药物一起向主体施用所述抗体-药物缀合物。

[0064] [51]根据[50]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物在所述第二药物之前、之后或同时施用。

[0065] [52]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为维持疗法施用。

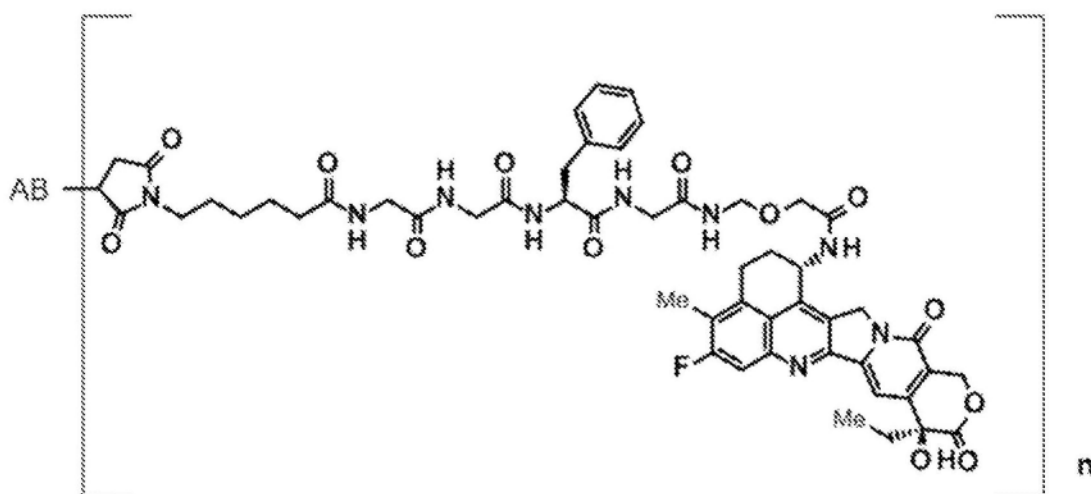
[0066] [53]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为辅助疗法施用。

[0067] [54]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在外科手术切除所述肿瘤之后施用所述抗体-药物缀合物。

[0068] [55]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物作为肿瘤辅助疗法施用。

[0069] [56]根据[1]至[44]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中在外科手术切除所述肿瘤之前施用所述抗体-药物缀合物。

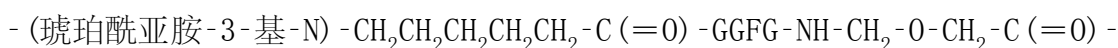
[0070] [57]供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗-CDH6抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



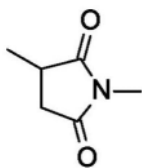
其中AB表示抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段,n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,且所述抗体经由衍生自所述抗体的巯基与所述接头连接;且其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物为其盐或所述抗-CDH6抗体-药物缀合物或盐的水合物,其中每个抗体缀合的所述药物-接头结构的平均单元数为7至8,其中所述抗体包含:SEQ ID NO:87所示的重链氨基酸序列或衍生自SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的其中从其羧基末端缺失一个或两个氨基酸的氨基酸序列;以及SEQ ID NO:88所示的轻链氨基酸序列,其中所述抗体-药物缀合物的剂量在1.6mg/kg至9.6mg/kg的范围内,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0071] [58]药物组合物,其含有根据[1]至[57]中任一项所述的抗体-药物缀合物或其盐作为活性组分,以及药学上可接受的制剂组分。

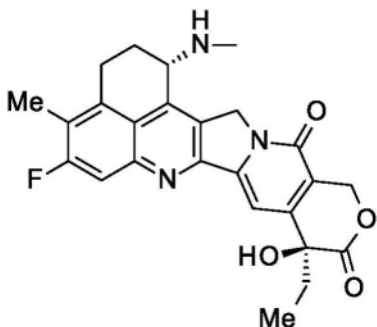
[0072] [59]治疗或预防主体中的癌症的方法,包括向患有癌症的主体施用抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗-CDH6抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:



(NH-DX) 其中- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -具有由下式表示的结构:



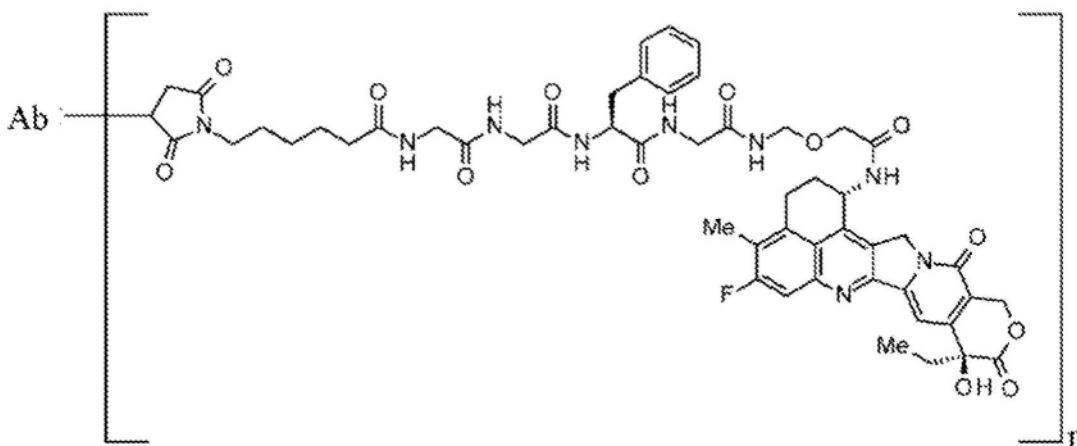
其在位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:



其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0073] [60]根据[59]所述的方法,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0074] [61]根据[59]或[60]所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0075] [62]根据[59]至[61]中任一项所述的方法,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0076] [63]根据[59]至[62]中任一项所述的方法,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N联糖基化、O联糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0077] [64]根据[59]至[63]中任一项所述的方法,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

[0078] [65]根据[59]至[64]中任一项所述的方法,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

[0079] [66]根据[59]至[65]中任一项所述的方法,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

[0080] [67]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0081] [68]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0082] [69]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0083] [70]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0084] [71]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0085] [72]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0086] [73]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0087] [74]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0088] [75]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0089] [76]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0090] [77]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约5.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0091] [78]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约5.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0092] [79]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0093] [80]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg

kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0094] [81]根据[59]至[66]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0095] [82]根据[59]至[81]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0096] [83]根据[59]至[82]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0097] [84]根据[59]至[83]中任一项所述的方法,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希-林病有关的癌症。

[0098] [85]根据[84]所述的方法,其中所述癌症是肾细胞癌、肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌。

[0099] [86]根据[84]所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0100] [87]根据[86]所述的方法,其中所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

[0101] [88]根据[59]至[87]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中癌症是转移性的。

[0102] [89]根据[59]至[88]中任一项所述的方法,其中所述癌症是抗性的或难治的。

[0103] [90]根据[89]所述的方法,其中所述抗性或缺乏反应性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或缺乏反应性。

[0104] [91]根据[90]所述的方法,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

[0105] [92]根据[59]至[91]中任一项所述的方法,其中所述主体具有使用选自基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI的一种或两种或更多种抗癌药物治疗的历史。

[0106] [93]根据[90]所述的方法,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

[0107] [94]根据[93]所述的方法,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0108] [95]根据[59]至[94]中任一项所述的方法,其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

[0109] [96]根据[95]所述的方法,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

[0110] [97]根据[59]至[96]中任一项所述的方法,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

[0111] [98]根据[59]至[97]中任一项所述的方法,其中所述主体在施用所述抗体-药物缀合物之前表现出癌症的复发。

[0112] [99]根据[98]所述的方法,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月或其内。

[0113] [100]根据[98]所述的方法,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月或其内。

[0114] [101]根据[98]所述的方法,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内或之后。

[0115] [102]根据[98]所述的方法,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内或之后。

[0116] [103]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中主体的客观缓解率为至少约20%。

[0117] [104]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中主体的客观缓解率为至少约30%。

[0118] [105]根据[59]至[104]中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5个月。

[0119] [106]根据[59]至[104]中任一项所述的方法,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5.5个月。

[0120] [107]根据[59]至[106]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物作为单一疗法施用。

[0121] [108]根据[59]至[106]中任一项所述的方法,其中与第二药物一起向主体施用所述抗体-药物缀合物。

[0122] [109]根据[108]所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物在所述第二药物之前、之后或同时施用。

[0123] [110]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物作为维持疗法施用。

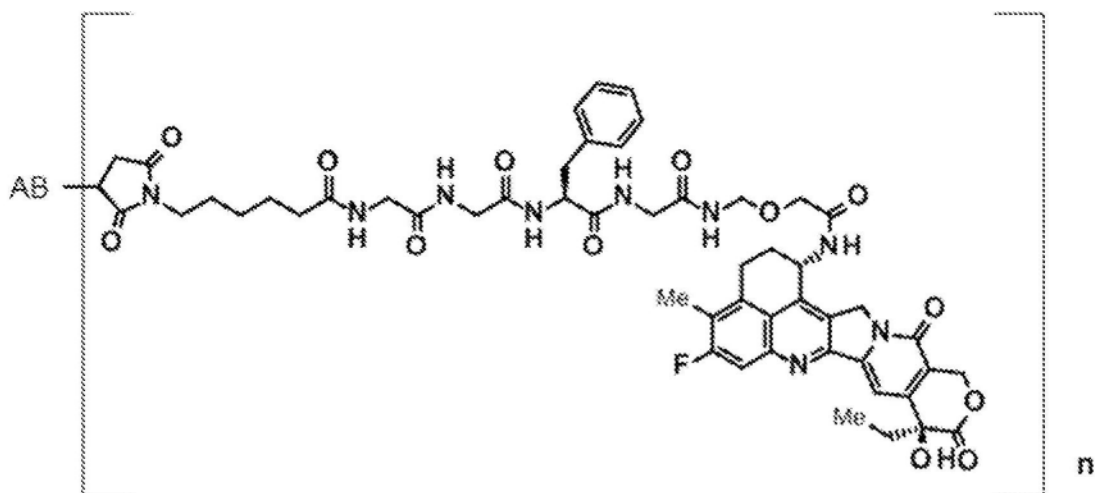
[0124] [111]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物作为辅助疗法施用。

[0125] [112]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中在外科手术切除所述肿瘤之后施用所述抗体-药物缀合物。

[0126] [113]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物作为肿瘤辅助疗法施用。

[0127] [114]根据[59]至[102]中任一项所述的方法,其中在外科手术切除所述肿瘤之前施用所述抗体-药物缀合物。

[0128] [115]治疗或预防主体中的癌症的方法,包括向患有癌症的主体施用抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗-CDH6抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:

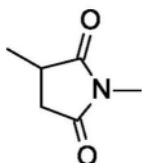


其中AB表示抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段,n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,且所述抗体经由衍生自所述抗体的巯基与所述接头连接;且其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物为其盐或所述抗-CDH6抗体-药物缀合物或盐的水合物,其中每个抗体缀合的所述药物-接头结构的平均单元数为7至8,其中所述抗体包含:SEQ ID NO:87所示的重链氨基酸序列或衍生自SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的其中从其羧基末端缺失一个或两个氨基酸的氨基酸序列;以及SEQ ID NO:88所示的轻链氨基酸序列,其中所述抗体-药物缀合物的剂量在1.6mg/kg至9.6mg/kg的范围内,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

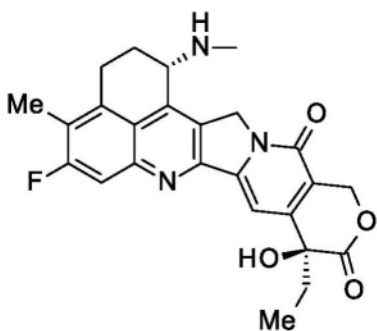
[0129] [116]根据[59]至[115]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物以包含至少一种药学上可接受的制剂组分的药物组合物施用。

[0130] [117]抗-CDH6抗体-药物缀合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) 其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:



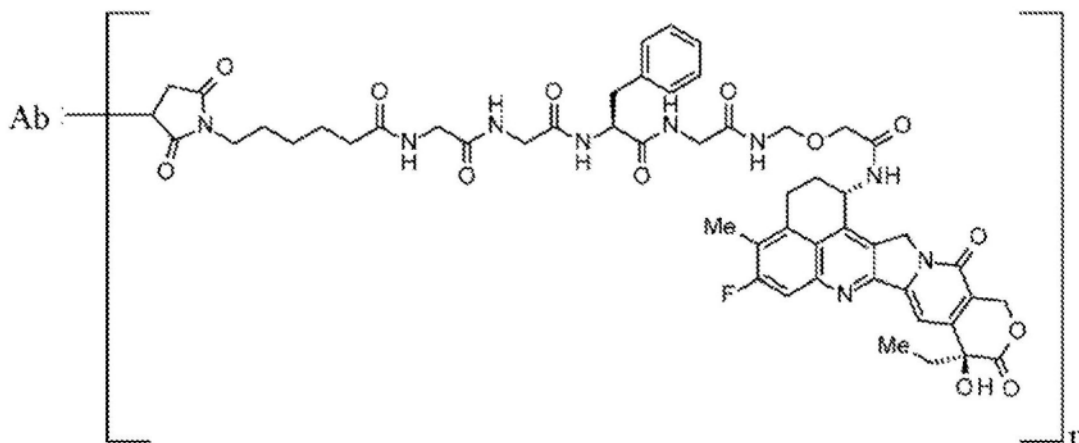
其在位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:



其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0131] [118]根据[117]所述的用途,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0132] [119]根据[117]或[118]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0133] [120]根据[117]至[119]中任一项所述的用途,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0134] [121]根据[117]至[120]中任一项所述的用途,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N-糖基化、O-糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0135] [122]根据[117]至[121]中任一项所述的用途,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

[0136] [123]根据[117]至[122]中任一项所述的用途,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

[0137] [124]根据[117]至[123]中任一项所述的用途,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

[0138] [125]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0139] [126]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用

3.2mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0140] [127]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0141] [128]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0142] [129]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0143] [130]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0144] [131]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0145] [132]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0146] [133]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0147] [134]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0148] [135]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约5.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0149] [136]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约5.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0150] [137]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0151] [138]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0152] [139]根据[117]至[124]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0153] [140]根据[117]至[139]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0154] [141]根据[117]至[140]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0155] [142]根据[117]至[141]中任一项所述的用途,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉

瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希-林病有关的癌症。

[0156] [143]根据[142]所述的用途,其中所述癌症是肾细胞癌、肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌。

[0157] [144]根据[142]所述的用途,其中所述癌症是卵巢癌。

[0158] [145]根据[144]所述的用途,其中所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

[0159] [146]根据[117]至[145]中任一项所述的用途,其中癌症是转移性的。

[0160] [147]根据[117]至[146]中任一项所述的用途,其中所述癌症是抗性的或难治的。

[0161] [148]根据[147]所述的用途,其中所述抗性或难治性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性 or 难治性。

[0162] [149]根据[148]所述的用途,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

[0163] [150]根据[117]至[149]中任一项所述的用途,其中所述主体具有使用选自基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI的一种或两种或更多种抗癌药物治疗的历史。

[0164] [151]根据[148]所述的用途,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

[0165] [152]根据[151]所述的用途,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0166] [153]根据[117]至[152]中任一项所述的用途,其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

[0167] [154]根据[153]所述的用途,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

[0168] [155]根据[117]至[154]中任一项所述的用途,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

[0169] [156]根据[117]至[155]中任一项所述的用途,其中所述主体在施用所述抗体-药物缀合物之前表现出癌症的复发。

[0170] [157]根据[156]所述的用途,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月或其内。

[0171] [158]根据[156]所述的用途,其中所述癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月或其内。

[0172] [159]根据[156]所述的用途,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内或之后。

[0173] [160]根据[156]所述的用途,其中所述癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内或之后。

[0174] [161]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中主体的客观缓解率为至少约20%。

[0175] [162]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中主体的客观缓解率为至少约30%。

[0176] [163]根据[117]至[162]中任一项所述的用途,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5个月。

[0177] [164]根据[117]至[162]中任一项所述的用途,其中在施用所述抗体-药物缀合物后主体的无进展生存期为至少5.5个月。

[0178] [165]根据[117]至[164]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物作为单一疗法施用。

[0179] [166]根据[117]至[164]中任一项所述的用途,其中与第二药物一起向主体施用所述抗体-药物缀合物。

[0180] [167]根据[166]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物在所述第二药物之前、之后或同时施用。

[0181] [168]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物作为维持疗法施用。

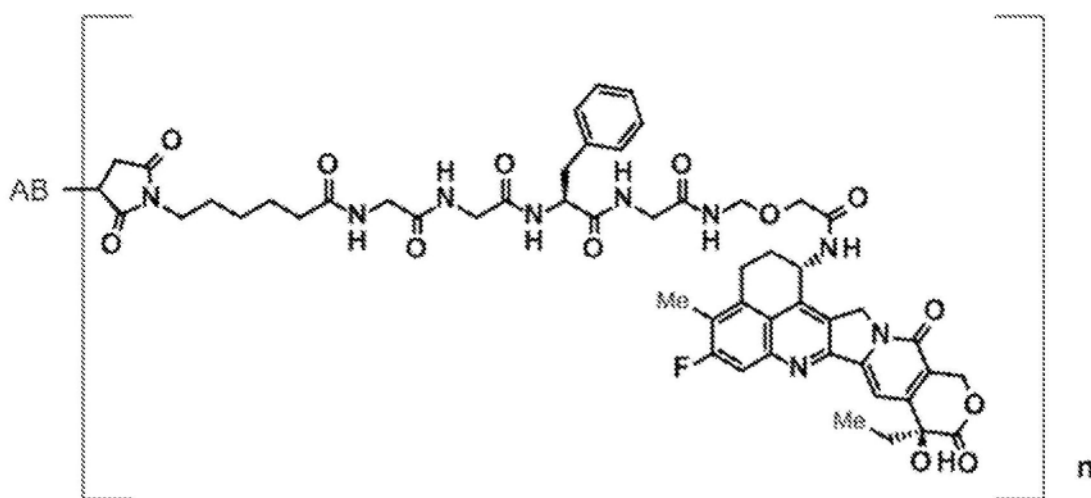
[0182] [169]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物作为辅助疗法施用。

[0183] [170]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中在外科手术切除所述肿瘤之后施用所述抗体-药物缀合物。

[0184] [171]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物作为肿瘤辅助疗法施用。

[0185] [172]根据[117]至[160]中任一项所述的用途,其中在外科手术切除所述肿瘤之前施用所述抗体-药物缀合物。

[0186] [173]抗-CDH6抗体-药物缀合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,所述抗-CDH6抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



其中AB表示抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段,n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,且所述抗体经由衍生自所述抗体的巯基与所述接头连接;且其中所述抗-CDH6抗体-药物缀合物为其盐或所述抗-CDH6抗体-药物缀合物或盐的水合物,其中每个抗体缀合的所述药物-接头结构的平均单元数为7至8,其中所述抗体包含:SEQ ID NO:87所示的重链氨基酸序列或衍生自SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的其中从其羧基末端缺失一个或两个氨基酸的氨基酸序列;以及SEQ ID NO:88所示的轻链氨基酸序列,其中所述抗体-药物缀合物的剂量在1.6mg/kg至9.6mg/kg的范围内,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

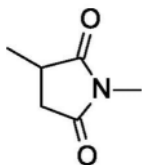
[0187] [174]根据[117]至[173]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物以包含至少一种药学上可接受的制剂组分的药物组合物施用。

[0188] 本发明还包括本发明的以下方面:

[1A]供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:

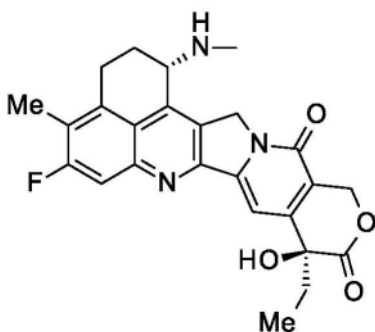
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)- (NH-DX) 其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:

[式1]



其在其位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:

[式2]

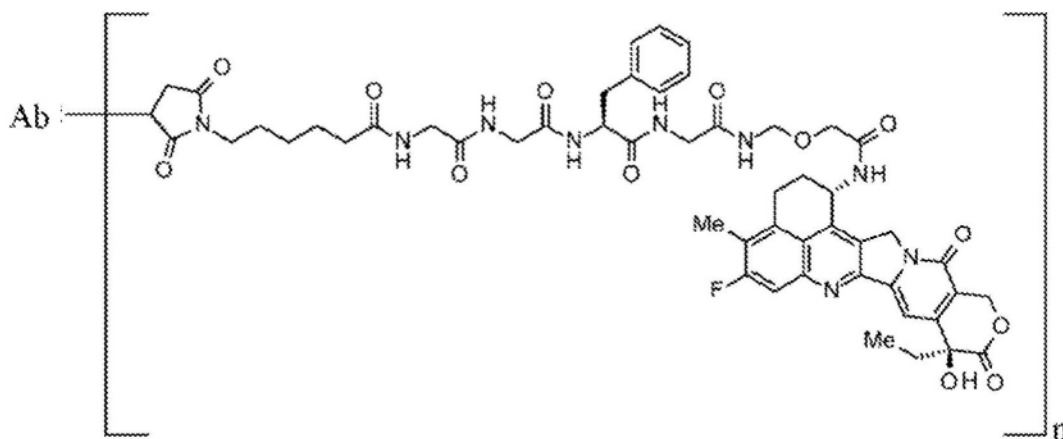


其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0189] [2A]根据[1A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0190] [3A]根据[1A]或[2A]所述的抗体-药物缀合物,其具有由下式所示的结构:

[式3]



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0191] [4A]根据[1A]至[3A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0192] [5A]根据[1A]至[4A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述重链或轻链已经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N联糖基化、O联糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0193] [6A]根据[1A]至[5A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

[0194] [7A]根据[1A]至[6A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

[0195] [8A]根据[1A]至[7A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

[0196] [9A]根据[1A]至[8A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0197] [10A]根据[1A]至[9A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0198] [11A]根据[1A]至[9A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0199] [12A]根据[1A]至[9A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0200] [13A]根据[1A]至[9A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0201] [14A]根据[1A]至[13A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0202] [15A]根据[1A]至[14A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0203] [16A]根据[1A]至[15A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰腺癌、肾母细胞瘤或神经母细胞瘤。

[0204] [17A]根据[16A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是肾细胞癌。

[0205] [18A]根据[16A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是卵巢癌。

[0206] [19A]根据[1A]至[18A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是抗性的或难治的。

[0207] [20A]根据[19A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗性或缺乏反应性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或缺乏反应性。

[0208] [21A]根据[20A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化学疗法、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

[0209] [22A]根据[20A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

[0210] [23A]根据[22A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0211] [24A]根据[1A]至[23A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

[0212] [25A]根据[24A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

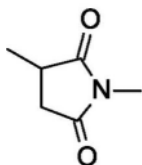
[0213] [26A]根据[1A]至[25A]中任一项所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

[0214] [27A]药物组合物,其含有根据[1A]至[26A]中任一项所述的抗体-药物缀合物或其盐作为活性组分,以及药学上可接受的制剂组分。

[0215] [28A]治疗或预防主体中的癌症的方法,包括向患有癌症的主体施用抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗-CDH6抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:

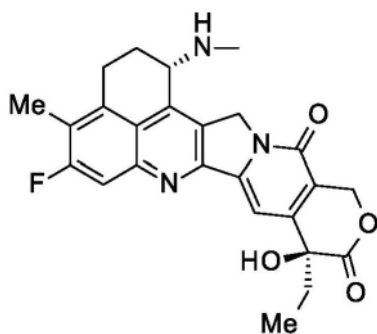
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) 其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:

[式4]



其在其位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:

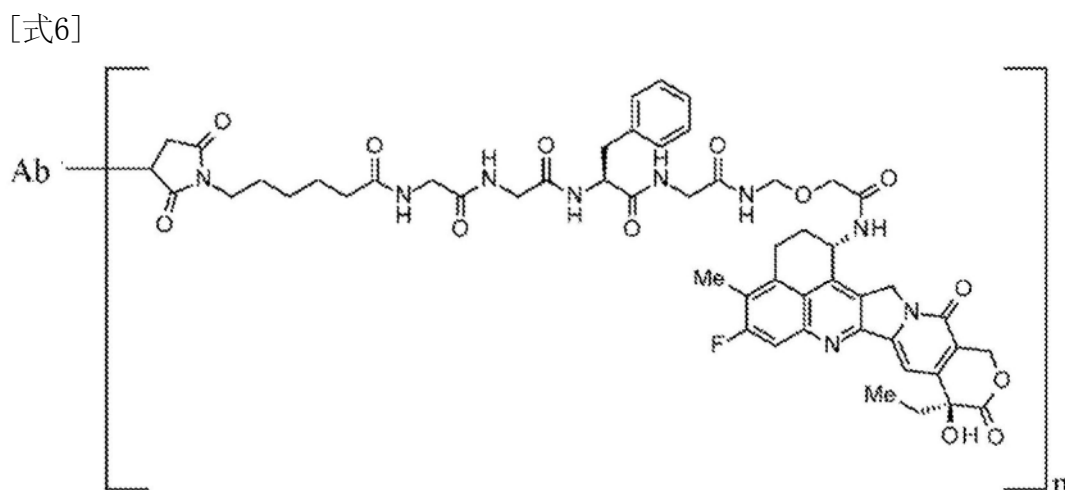
[式5]



其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0216] [29A]根据[28A]所述的方法,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0217] [30A]根据[28A]或[29A]所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0218] [31A]根据[28A]至[30A]中任一项所述的方法,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0219] [32A]根据[28A]至[31A]中任一项所述的方法,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N-糖基化、O-糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0220] [33A]根据[28A]至[32A]中任一项所述的方法,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧

基末端缺少赖氨酸残基。

[0221] [34A]根据[28A]至[33A]中任一项所述的方法,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

[0222] [35A]根据[28A]至[33A]中任一项所述的方法,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

[0223] [36A]根据[28A]至[35A]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0224] [37A]根据[28A]至[35A]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0225] [38A]根据[28A]至[35A]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0226] [39A]根据[28A]至[35A]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0227] [40A]根据[28A]至[35A]中任一项所述的方法,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0228] [41A]根据[28A]至[40A]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0229] [42A]根据[28A]至[41A]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0230] [43A]根据[28A]至[42A]中任一项所述的方法,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤或神经母细胞瘤。

[0231] [44A]根据[43A]所述的方法,其中所述癌症是肾细胞癌。

[0232] [45A]根据[43A]所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0233] [46A]根据[28A]至[45A]中任一项所述的方法,其中所述癌症是抗性的或难治的。

[0234] [47A]根据[46A]所述的方法,其中所述抗性或难治性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性 or 难治性。

[0235] [48A]根据[47A]所述的方法,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化学疗法、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

[0236] [49A]根据[47A]所述的方法,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

[0237] [50A]根据[49A]所述的方法,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0238] [51A]根据[28A]至[50A]中任一项所述的方法,其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

[0239] [52A]根据[51A]所述的方法,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

[0240] [53A]根据[28A]至[52A]中任一项所述的方法,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

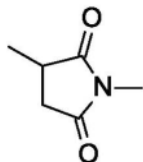
[0241] [54A]根据[28A]至[53A]中任一项所述的方法,其中所述抗体-药物缀合物以包含至少一种药学上可接受的制剂组分的药物组合物施用。

[0242] [55A]抗-CDH6抗体-药物缀合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,所

述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物,其中所述接头和所述抗肿瘤化合物由下式表示:

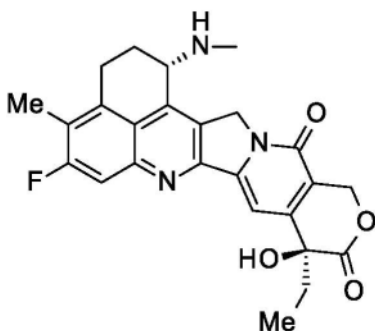
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) 其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:

[式7]



其在位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:

[式8]

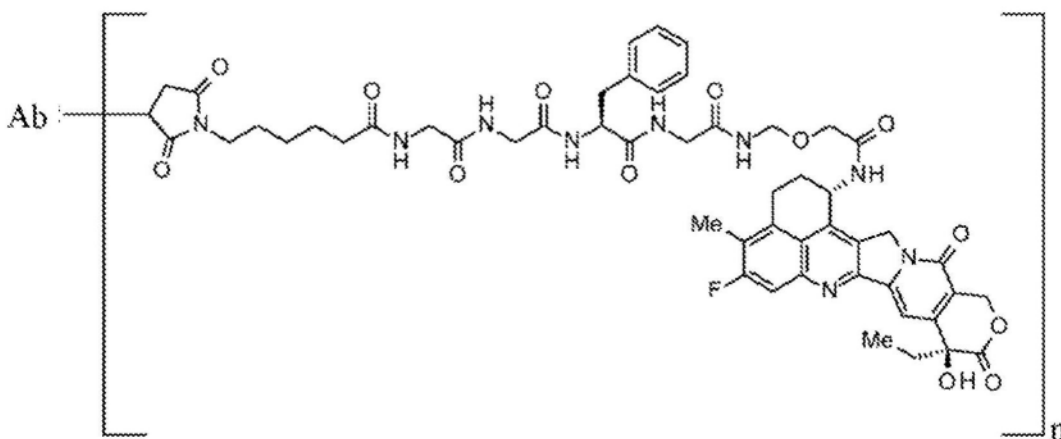


其中位置1氨基的氮原子为连接位置,其中所述抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0243] [56A]根据[55A]所述的用途,其中所述抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0244] [57A]根据[55A]或[56A]所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:

[式9]



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0245] [58A]根据[55A]至[57A]中任一项所述的用途,其中所述抗体包含:包含SEQ IDNO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0246] [59A]根据[55A]至[58A]中任一项所述的用途,其中所述重链或轻链已经经历了选自下述的一种或两种或更多种修饰:N联糖基化、O联糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0247] [60A]根据[55A]至[59A]中任一项所述的用途,其中所述抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

[0248] [61A]根据[55A]至[60A]中任一项所述的用途,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数在2至8的范围内。

[0249] [62A]根据[55A]至[61A]中任一项所述的用途,其中每个抗体缀合的抗肿瘤化合物的平均单元数为7至8。

[0250] [63A]根据[55A]至[62A]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0251] [64A]根据[55A]至[63A]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0252] [65A]根据[55A]至[63A]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0253] [66A]根据[55A]至[63A]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0254] [67A]根据[55A]至[63A]中任一项所述的用途,其中向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0255] [68A]根据[55A]至[67A]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0256] [69A]根据[55A]至[68A]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0257] [70A]根据[55A]至[69A]中任一项所述的用途,其中所述癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤或神经母细胞瘤。

[0258] [71A]根据[70A]所述的用途,其中所述癌症是肾细胞癌。

[0259] [72A]根据[70A]所述的抗体-药物缀合物,其中所述癌症是卵巢癌。

[0260] [73A]根据[55A]至[72A]中任一项所述的用途,其中所述癌症是抗性的或难治的。

[0261] [74A]根据[73A]所述的用途,其中所述抗性或难治性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或难治性。

[0262] [75A]根据[74A]所述的用途,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物、化学疗法、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂或VEGFR-TKI。

[0263] [76A]根据[74A]所述的用途,其中所述抗癌药物为基于铂的化疗药物。

[0264] [77A]根据[76A]所述的用途,其中所述基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0265] [78A]根据[55A]至[77A]中任一项所述的用途,其中所述癌症是表达CDH6的癌症。

[0266] [79A]根据[78A]所述的用途,其中所述表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。

[0267] [80A]根据[55A]至[79A]中任一项所述的用途,其中所述癌症是不能手术的或复发的癌症。

[0268] [81A]根据[55A]至[80A]中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物缀合物以包含至少一种药学上可接受的制剂组分的药物组合物施用。

[0269] 在一些方面,本公开内容提供了供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物。

[0270] 在一些方面,本公开内容提供了治疗或预防主体中的癌症的方法,包括向患有癌症的主体施用包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物的抗-CDH6抗体-药物缀合物。

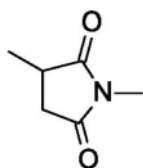
[0271] 在一些方面,本公开内容提供了抗-CDH6抗体-药物缀合物在制备用于治疗或预防癌症的药物中的用途,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物。

[0272] 在一些方面,本公开内容提供了用于治疗或预防癌症的药物组合物,其包含抗-CDH6抗体-药物缀合物作为活性成分,所述抗体-药物缀合物包含通过接头连接的抗-CDH6抗体和抗肿瘤化合物。

[0273] 在一些实施方案中,接头和抗肿瘤化合物由下式表示:

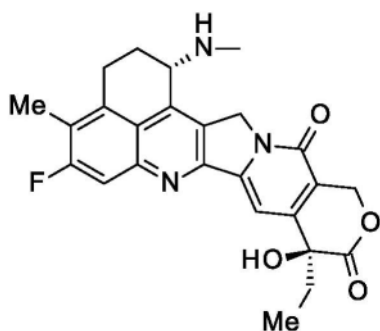
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX) 其中-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-具有由下式表示的结构:

[式10]



其在其位置3与所述抗体连接,并在位置1氮原子上与包含所述结构的接头结构中的亚甲基连接,且(NH-DX)表示由下式表示的基团:

[式11]



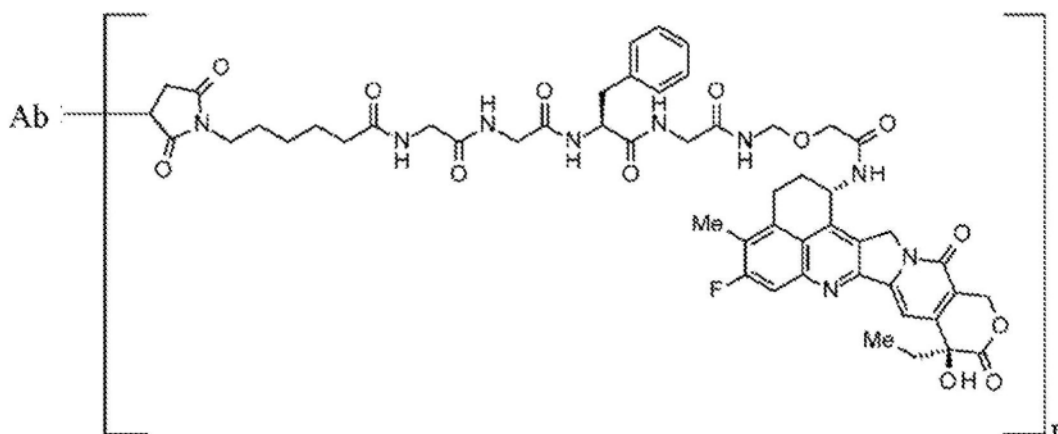
其中位置1氨基的氮原子为连接位置。

[0274] 在一些方面,抗-CDH6抗体包含其重链可变区中的由SEQ ID NO:17的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19的氨基酸序列组成的CDRH3,以及其轻链可变区中的由SEQ ID NO:12的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14的氨基酸序列组成的CDRL3。

[0275] 在一些方面,抗-CDH6抗体包含:包含SEQ ID NO:71的氨基酸序列的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的氨基酸序列的轻链可变区。

[0276] 在一些方面,抗体-药物缀合物具有由下式所示的结构:

[式12]



其中Ab为包含包含SEQ ID NO:71的重链可变区和包含SEQ ID NO:63的轻链可变区的抗体,且n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,其中每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。

[0277] 在一些方面,抗-CDH6抗体包含:包含SEQ ID NO:69中位置20至471的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:61中位置21至233的氨基酸序列的轻链。

[0278] 在一些方面,重链或轻链已经经历了选自下述的两种或更多种修饰:N-糖基化、O-糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化、N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及从羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0279] 在一些方面,抗-CDH6抗体在重链的羧基末端缺少赖氨酸残基。

[0280] 在一些方面,每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在1至10的范围内。在一些方面,每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在2至8的范围内。在一些方面,每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在5至8的范围内。在一些方面,

每个抗体缀合的所选药物-接头结构的平均单元数在7至8的范围内。

[0281] 在一些方面,向患有癌症的主体施用1.6mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至9.6mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用3.2mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至8.0mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用4.8mg/kg至6.4mg/kg范围内的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约3.2mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约4.8mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约5.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约5.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约8.0mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。在一些方面,向患有癌症的主体施用约9.6mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0282] 在一些方面,向患有癌症的主体施用3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg的所述抗体-药物缀合物的剂量。

[0283] 在一些方面,抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用。

[0284] 在一些方面,抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0285] 在一些方面,癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希·林病有关的癌症。在一些方面,癌症选自肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤。在一些方面,癌症是卵巢癌。在一些方面,卵巢癌是上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。在一些方面,癌症是转移性的。在一些方面,癌症是肾细胞癌、肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌。在一些方面,癌症是肾细胞癌。

[0286] 在一些方面,癌症是抗性的或难治的。在一些方面,抗性或难治性是癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性或难治性。在一些方面,抗癌药物为基于铂的化疗药物、化疗药物、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂、免疫检查点抑制剂(ICI)、血管生成抑制剂或血管内皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂(VEGFR-TKI)。在一些方面,抗癌药物为基于铂的化疗药物。在一些方面,基于铂的化疗药物包括基于铂的药物和紫杉烷。

[0287] 在一些方面,主体患有对基于铂的化学疗法抗性的癌症。在一些方面,主体在施用

ADC之前表现出癌症的复发。在一些方面,主体患有对包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案抗性或难治的癌症。

[0288] 在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月或其内。在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内。

[0289] 在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月或其内。在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内。

[0290] 在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内或之后。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月内。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的约六个月之后。

[0291] 在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内或之后。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月内。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的约六个月之后。

[0292] 在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的六个月或其内。在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的六个月。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的六个月内。

[0293] 在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的六个月或其内。在一些方面,癌症的复发发生在不到完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的六个月。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的六个月内。

[0294] 在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的六个月内或之后。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的六个月内。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物的化学疗法方案的六个月之后。

[0295] 在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的六个月内或之后。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的六个月内。在一些方面,癌症的复发发生在完成包含基于铂的药物和紫杉烷的化学疗法方案的六个月之后。

[0296] 在一些方面,主体患有对聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂抗性或难治的癌症。在一些方面,主体患有对免疫检查点抑制剂 (ICIs) 抗性或难治的癌症。在一些方面,主体患有对血管生成抑制剂抗性或难治的癌症。在一些方面,主体患有对血管内皮生长因子-酪氨酸激酶抑制剂 (VEGFR-TKIs) 抗性或难治的癌症。

[0297] 在一些方面,主体具有使用选自基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫

检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI的一种或两种或更多种抗癌药物治疗的历史。

[0298] 在一些方面,癌症包括一种或多种表达CDH6的肿瘤。在一些方面,表达CDH6的癌症是超表达CDH6的癌症。在一些方面,超表达CDH6的癌症是在免疫组织化学方法中给出CDH6表达的高分数的癌症。在一些方面,超表达CDH6的癌症是在原位杂交方法中给出CDH6表达的高分数的癌症。在一些方面,超表达CDH6的癌症是在下一代测序方法中给出CDH6表达的高分数的癌症。

[0299] 在一些方面,癌症是不能手术的或复发的癌症。

[0300] 在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的客观缓解率为至少约20%。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的客观缓解率为至少约30%。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的客观缓解率为至少约40%。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的客观缓解率为至少约50%。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的客观缓解率为至少约60%。

[0301] 在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约5个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约5.5个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约5.6个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约5.8个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约6.0个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约7.0个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约7.9个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约8个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约9个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约10个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约11个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约12个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约13个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的无进展生存期为至少约13.9个月。

[0302] 在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约5个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约5.5个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约5.6个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约5.8个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约6.0个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约7.0个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约7.9个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约8个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约9个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约10个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约11个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约12个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约13个月。在一些方面,施用治疗有效量的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少约13.9个月。

[0303] 在一些方面,ADC作为单一疗法施用于主体。

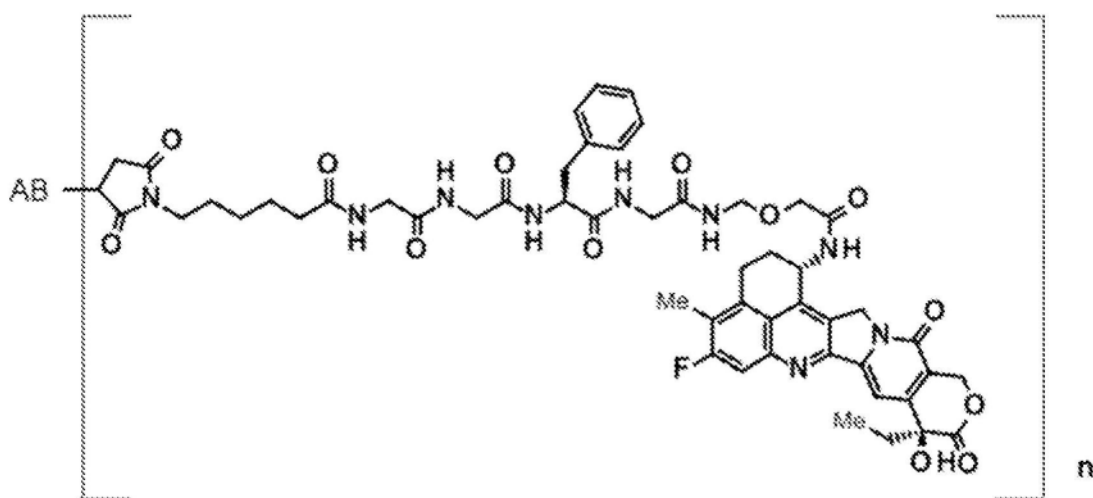
[0304] 在一些方面,与第二药物一起向主体施用ADC。在一些方面,ADC在第二药物之前施用。在一些方面,ADC在第二药物之后施用。在一些方面,ADC与第二药物同时施用。

[0305] 在一些方面,将ADC作为维持疗法施用于主体。

[0306] 在一些方面,将ADC作为辅助疗法施用于主体。在一些方面,在外科手术切除肿瘤后向主体施用ADC。

[0307] 在一些方面,将ADC作为肿瘤辅助疗法施用于主体。在一些方面,在外科手术切除肿瘤之前向主体施用ADC。

[0308] 在一些方面,本公开内容一般涉及供治疗或预防癌症之用的抗-CDH6抗体-药物缀合物(ADC),所述ADC具有由下式所示的结构:



其中AB表示抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段,n表示每个抗体与所述抗体缀合的药物-接头结构的平均单元数,且所述抗体经由衍生自所述抗体的巯基与所述接头连接;且其中所述ADC为其盐或所述ADC或盐的水合物,其中每个抗体缀合的所述药物-接头结构的平均单元数为7至8,其中所述抗体包含:SEQ ID NO:87所示的重链氨基酸序列或衍生自SEQ ID NO:87所示的氨基酸序列的其中从其羧基末端缺失一个或两个氨基酸的氨基酸序列;以及SEQ ID NO:88所示的轻链氨基酸序列,其中所述抗体-药物缀合物的剂量在1.6mg/kg至8.0mg/kg的范围内,其中所述抗体-药物缀合物通过静脉内施用来施用,其中所述抗体-药物缀合物每3周一次施用。

[0309] 本文还提供了药物组合物,其含有根据前述方面或实施方案的任一项所述的抗体-药物缀合物或其盐作为活性组分,以及药学上可接受的制剂组分。

[0310] 前述一般描述和以下详细描述是示例性和解释性的,且意图提供所请求保护的本公开内容的进一步的解释。对于本领域技术人员来说,根据本公开内容的以下附图简要描述和详细的描述,其他目的、优点和新特征将容易是显而易见的。

附图说明

[0311] [图1]图1显示了用于治疗肾细胞癌(RCC)和卵巢癌(OVC)的1期研究设计。

[0312] [图2]图2显示了1期研究的剂量递增(dose escalation)部分的患者人口统计和基线特征。

[0313] [图3]图3显示了1期研究的剂量递增部分中具有无论因果关系如何的治疗后出现的不良事件(treatment-emergent adverse events) (TEAEs)的患者数目,所述治疗后出现的不良事件在 $\geq 10\%$ 的患者中发生。

[0314] [图4]图4显示了1期的研究剂量递增部分中具有与DS-6000a相关的治疗后出现的不良事件(TEAEs)的患者数目,所述治疗后出现的不良事件在 $\geq 10\%$ 的患者中发生。

[0315] [图5]图5显示了1期研究的剂量递增部分中主体(n=24)的肿瘤反应。

[0316] [图6]图6显示了1期研究的剂量递增部分中靶病变总数自基线起的百分比变化。顶部图显示了包括所有给药组的蜘蛛图(spider plot)。底部图显示了分成每个给药组的蜘蛛图。

[0317] [图7]图7显示了1期研究的剂量递增部分中OVC主体(n=17)的CA-125反应。

[0318] [图8]图8显示了1期研究的剂量递增部分中CA-125自基线起的百分比变化。顶部图显示了包括所有给药组的蜘蛛图。底部图显示了分成每个给药组的蜘蛛图。

[0319] [图9]图9显示了用3.2mg/kg的DS-6000a治疗的RCC患者中靶病变的大小缩小。

[0320] [图10]图10显示了用6.4mg/kg的DS-6000a治疗的OVC患者中靶病变的大小缩小。

[0321] [图11]图11显示了1期研究的剂量递增部分中最长尺寸的总数自基线起的最佳百分比变化。

[0322] [图12]图12显示了用于治疗RCC和OVC的更新的1期研究设计。

[0323] [图13]图13显示了1期研究的剂量递增和扩展(expansion)部分的患者人口统计和基线特征。

[0324] [图14]图14显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中具有无论因果关系如何的TEAE的患者数目,所述TEAE在 $\geq 15\%$ 的患者中发生。

[0325] [图15]图15显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体最长尺寸的总数自基线起的最佳百分比变化。

[0326] [图16]图16显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体靶病变总数自基线起的百分比变化。顶部图显示了包括所有给药组的蜘蛛图。底部图显示了分成每个给药组的蜘蛛图。

[0327] [图17]图17显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体(n=44)的最佳总肿瘤反应。

[0328] [图18]图18显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体的CA-125自基线起的百分比变化。顶部图显示了包括所有给药组的蜘蛛图。底部图显示了分成每个给药组的蜘蛛图。

[0329] [图19]图19显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体的CA-125自基线起的最佳百分比变化。

[0330] [图20]图20显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体的无进展生存期。

[0331] [图21]图21显示了1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体的客观缓解率。

具体实施方式

[0332] 在下文中,将参考附图对用于实施所公开的方法和用途的优选实施方案进行描述。值得注意的是,下文描述的实施方案仅举例说明代表性实施方案,且不应由于这些实例

而对本公开内容的范围进行狭隘解释。

[0333] 应当理解的是,方法不限于所描述的特定实施方案,并且因此可以变化。还应理解的是,本文使用的术语仅是为了描述特定实施方案起见,且不意图是限制性的。本技术的范围仅受所附权利要求的限制。

[0334] 除非另有定义,否则本文中使用的所有技术和科学术语均具有与本领域普通技术人员通常理解的相同的含义。虽然任何与本文所述的那些类似或等同的方法和材料也可用于实践或测试所公开的方法和用途,但现在描述代表性的举例说明性方法和材料。

[0335] 当提供值的范围时,应当理解的是,范围的上限和下限之间的每个中间值,除非上下文另有明确规定,否则到下限基数的十分之一,以及所述规定的范围内的任何其他规定值或中间值均包括在本公开内容内。在所规定的范围内的任何具体排除的极限的条件下,这些较小范围的上限和下限可以独立地包括在较小范围内,并且也包括在本公开内容内。当所规定的范围包括一个或两个极限时,排除那些包括的极限的任一个或两个的范围也包括在本公开内容中。

[0336] 如在说明书和权利要求书中所使用的,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“所述(the)”包括单数和复数提及,除非上下文另有明确规定。

[0337] 如本文所用的,术语“包含”意图意指组合物和方法包括所记载的要素,但不排除其他要素。“基本上由……组成”当用于定义组合物和方法时,应意指排除对于所述组合物或方法具有任何重要意义的其他要素。“由……组成”应意指排除不止用于请求保护的组合物的其他成分的痕量要素以及实质方法步骤。由这些过渡术语的每一个所定义的实施方案均在本公开内容的范围内。因此,所述方法和组合物意图可以包括额外的步骤和组分(包含),或者另一方面包括不重要的步骤和组合物(基本上由……组成),或者另一方面仅想要所陈述的方法步骤或组合物(由……组成)。

[0338] 如本文所用的,“约”意指正负10%以及指定的数字。例如,“约10”应该理解为“10”和“9-11”两者。

[0339] 如本文所用的,“任选的”或“任选地”意指接着描述的事件或情况可能发生或可能不发生,并且所述描述包括所述事件或情况发生的情况和不发生的情况。

[0340] 术语“个体”、“主体”和“患者”在本文中可互换使用,且指根据所公开的方法或用途进行治疗的任何个体哺乳动物,例如,牛科动物、犬科动物、猫科动物、马科动物、猿猴、猪、骆驼科动物(camelid)、蝙蝠或人。在优选实施方案中,主体是人。

[0341] 如本文所用的,短语“有效量”、“治疗有效量”和“治疗水平”意指在主体中提供特定药理作用的剂量或浓度,为了所述特定药理作用将ADC施用于需要这种治疗的主体,即以治疗或预防癌症(例如,肾细胞癌、卵巢癌、表达CDH6的癌症或抗性 or 难治的癌症)。要强调的是,ADC的治疗有效量或治疗水平将不总是在治疗本文所述的癌症中有效,即使本领域技术人员认为这种剂量是治疗有效量。仅为了方便起见,下面提供了示例性剂量、药物递送量、治疗有效量和治疗水平。本领域技术人员可以依照如治疗特定主体和/或状况所需要的标准实践调整这种量。治疗有效量可能基于施用途径和剂型、主体的年龄和重量、和/或主体的状况(包括癌症的类型和严重程度)而变化。

[0342] 如本文所用的关于癌症的术语“治疗(treatment)”或“治疗(treating)”指减少、抑制或消除癌症;减少、抑制或消除癌细胞生长;减少、抑制或消除癌症扩散;或导致肿瘤或

转移消退或死亡。治疗 (treatment) 和治疗 (treating) 还可以任选地意指改善主体的生活质量或总生存期 (overall survival), 即使癌细胞生长没有受到抑制和/或癌症没有死亡。

[0343] 如本文所用的关于癌症的术语“预防”或“防止”指延迟或预防转移的发生 (即, 癌症在继发性部位生长, 在那里癌症在治疗开始时不存在), 以及延迟或预防癌症的复发, 如果主体达到缓和或癌症/肿瘤被完全破坏或杀死的话。

[0344] 如本文所用的, 术语“药物组合物”指活性剂与惰性或活性载体的组合, 从而使得所述组合物尤其适合于体内或先体外后体内诊断或治疗用途。

[0345] 如本文所用的, 术语“药学上可接受的载体”指任何标准药学载体, 例如磷酸缓冲盐水溶液、水、乳剂 (如例如, 油/水或水/油乳剂) 和各种类型的润湿剂。组合物还可以包含稳定剂和防腐剂。关于载体、稳定剂和佐剂的例子, 参见, 例如 Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 第15版, Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]。

[0346] 如本文所用的短语“肠胃外施用”和“肠胃外施用的”意指除肠和局部施用之外的施用模式, 通常通过注射, 且包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内和胸骨内注射和输注。

[0347] 如本文所用的短语“全身施用”、“全身施用的”、“外周施用”和“外周施用的”意指化合物、药物或其他材料除了直接进入中枢神经系统之外的施用, 从而使得其进入患者的系统, 且因而经受代谢和其他类似过程, 例如, 皮下施用。

[0348] 在本说明书中, 术语“癌症”用于具有与术语“肿瘤”相同的含义。

[0349] 在本说明书中, 术语“基因”用于不仅包括DNA, 而且还包括其mRNA和cDNA, 以及其cRNA。

[0350] 在本说明书中, 术语“多核苷酸”或“核苷酸”用于具有与核酸相同的含义, 并且还包括DNA、RNA、探针、寡核苷酸和引物。在本说明书中, 除非另有详细说明, 否则术语“多核苷酸”和“核苷酸”可以互换使用。

[0351] 在本说明书中, 术语“多肽”和“蛋白”可以彼此互换使用。

[0352] 在本说明书中, 术语“细胞”包括个体动物内的细胞以及培养的细胞。

[0353] 在本说明书中, 术语“CDH6”可以用于具有与CDH6蛋白相同的含义。在本说明书中, 人CDH6也称为“hCDH6”。

[0354] 在本说明书中, 术语“细胞毒性活性”用于意指以任何给定的方式对细胞造成病理变化。所述术语不仅意指直接创伤, 而且还意指对细胞造成的所有类型的结构或功能损伤, 例如DNA切割、碱基二聚体的形成、染色体切割、细胞有丝分裂器的损伤以及各种类型的酶的活性的降低。

[0355] 在本说明书中, 短语“在细胞中发挥毒性”用于意指以任何给定的方式在细胞中表现出毒性。所述术语不仅意指直接创伤, 而且还意指对细胞造成的所有类型的结构、功能或代谢影响, 例如DNA切割、碱基二聚体的形成、染色体切割、细胞有丝分裂器的损伤、各种类型的酶的活性的降低以及细胞生长因子作用的抑制。

[0356] 本说明书中, “抗体的功能片段”, 也称为“抗体的抗原结合片段”, 用于意指抗体的具有针对抗原的结合活性的部分片段, 且包括Fab、F(ab')₂、scFv、双抗体、线性抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体等。作为通过在还原条件下处理F(ab')₂获得的抗体可变区的单价片段的Fab'也包括在抗体的抗原结合片段中。然而, 抗体的抗原结合片段不限于这些

分子,只要所述抗原结合片段具有抗原结合能力即可。这些抗原结合片段不仅包括通过用适当的酶处理抗体蛋白的全长分子而获得的那些,而且还包括使用基因工程抗体基因在适当的宿主细胞中产生的蛋白。

[0357] 在本说明书中,术语“表位”用于意指特定抗-CDH6抗体结合的CDH6的部分肽或部分三维结构。作为上述CDH6的部分肽的这种表位可以通过本领域技术人员众所周知的方法确定,例如免疫测定。首先,产生抗原的各种部分结构。关于这种部分结构的产生,可以应用已知的寡肽合成技术。例如,通过本领域技术人员众所周知的遗传重组技术产生一系列多肽,其中CDH6已经从其C-末端或N-末端以合适长度连续截短。此后,研究抗体对这种多肽的反应性,并粗略确定识别位点。此后,合成进一步更短的肽,并且可以接着研究其对这些肽的反应性,以便确定表位。当与具有多个细胞外结构域的膜蛋白结合的抗体针对作为表位的由多个结构域构成的三维结构时,可以通过修饰特定细胞外结构域的氨基酸序列,并且从而修饰所述三维结构,来确定抗体结合的结构域。还可以通过由X-射线结构分析详细说明与抗体相邻的抗原的氨基酸残基,来确定作为与特定抗体结合的抗原的部分三维结构的表位。

[0358] 在本说明书中,短语“结合相同表位的抗体”用于意指结合共同表位的抗体。如果第二抗体结合第一抗体结合的部分肽或部分三维结构,则可以确定第一抗体和第二抗体结合相同的表位。另一方面,即使表位的特定序列或结构尚未确定,也可以通过证实第二抗体与第一抗体竞争第一抗体与抗原的结合(即,第二抗体干扰第一抗体与抗原的结合),确定第一抗体和第二抗体结合相同的表位。在本说明书中,短语“结合相同表位”指其中通过这些确定方法中的任何一种或两种确定第一抗体和第二抗体结合共同表位的情况。当第一抗体和第二抗体结合相同的表位且进一步地,第一抗体具有特殊效果例如抗肿瘤活性或内化活性时,可预期第二抗体具有与第一抗体的活性相同的活性。

[0359] 在本说明书中,术语“CDR”用于意指互补性决定区。已知抗体分子的重链和轻链各自具有三个CDRs。这种CDR也称为高变区,并且位于抗体的重链和轻链的可变区中。这些区域具有特别高度可变的一级结构,并且在重链和轻链的每一个的多肽链的一级结构上分开至三个部位。在本说明书中,关于抗体的CDR,重链的CDRs从重链的氨基酸序列的氨基-末端侧起分别被称为CDRH1、CDRH2和CDRH3,而轻链的CDRs从轻链的氨基酸序列的氨基-末端侧起分别被称为CDRL1、CDRL2和CDRL3。这些部位在三维结构上彼此接近定位,并且决定抗体对抗原(所述抗体与其结合)的特异性。

[0360] 在本公开内容中,短语“在严格条件下杂交”用于意指杂交在可商购获得的杂交溶液ExpressHyb杂交溶液(由Clontech Laboratories, Inc.制造)中于68°C进行,或者杂交在这样的条件或与其等同的条件下进行,其中使用DNA-固定化过滤器在有0.7-1.0M NaCl的情况下于68°C进行杂交,并且然后将生成物于68°C用0.1-至2-倍浓度的SSC溶液(其中1-倍浓度的SSC由150mMNaCl和15mM柠檬酸钠组成)洗涤用于鉴定。

[0361] 在本说明书中,术语“一个至几个”用于意指1个至10个、1个至9个、1个至8个、1个至7个、1个至6个、1个至5个、1个至4个、1个至3个或1个或2个。

[0362] 在本说明书中,术语“抗癌药物”用于意指用于阻遏、预防、抑制和/或减缓癌细胞或肿瘤细胞的增殖、生长和/或扩散的药物。在本说明书中,术语“抗癌药物”具有与术语“抗癌剂”、“抗肿瘤剂”或“抗肿瘤药物”相同的含义。

[0363] 在本说明书中,术语“抗性的”用于意指对用抗癌药物的治疗没有反应。所述术语也可表达为“难治的”、“非应答的”或“无应答的”。此外,所述术语也可表达为“不耐受的”,这是因为由于非应答的性质不能阻止肿瘤生长。在本说明书中,当在用抗癌药物治疗后主体的癌症对用抗癌药物的治疗表现低敏感性、癌细胞没有消失或收缩、没有达到CR或PR和/或癌细胞进展较早(例如,关于卵巢癌,在不到6个月或在6个月内)时,也可以使用术语“抗性的”。

[0364] 在本说明书中,“抗性的”可以是“具有癌症由于用抗癌药物治疗而获得的抗性”,或者可以是“具有不依赖于用抗癌药物治疗的癌症固有的抗性”。

[0365] 在本说明书中,术语“化学疗法”用于意指使用一种或多种用于治疗癌症的化疗药物的疗法。

[0366] 在本说明书中,术语“化疗药物”用于意指用于治疗癌症的化疗剂。化疗药物包括但不限于:烷化剂类(例如,氮芥、环磷酰胺、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、六甲密胺、噻替派、白消安、卡莫司汀、罗氮芥、司莫司汀、链脲佐菌素、达卡巴嗪)、抗代谢物类(例如,吉西他滨、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、脱氧氟尿苷、卡培他滨、氟尿苷、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷托他丁)、长春花生物碱类(例如,长春花碱、长春新碱)、表鬼臼毒素类(例如,依托泊苷、替尼泊苷)、抗生素类(例如,放线菌素D、柔红霉素、阿霉素、博来霉素、普卡霉素、丝裂霉素)、铂络合物类(例如,顺铂、卡铂、奥沙利铂)、紫杉烷类(例如,紫杉醇、多西他赛)、蒽二酮类(例如,米托蒽醌)、取代的脲类(例如,羟基脲)、甲胍类(例如,盐酸甲基胍)、维生素A代谢物(例如,维甲酸)及其药理学上可接受的盐。

[0367] 在本说明书中,术语“基于铂的化学疗法”用于意指使用连同/不连同一种或多种其他化疗药物的一种或多种基于铂的药物的癌症疗法。

[0368] 在本说明书中,术语“基于铂的化疗药物”用于意指在基于铂的化学疗法中使用的基于铂的药物或一组药物。

[0369] 在本说明书中,术语“基于铂的药物”用于意指用于治疗癌症的铂络合物。基于铂的药物包括但不限于:顺铂、卡铂和奥沙利铂。

[0370] 在本说明书中,术语“PARP抑制剂”用于意指具有抑制PARP(聚[腺苷-5'-二磷酸(ADP)-核糖]聚合酶)且从而阻止单链断裂修复的功能的药物(Benafif S等人, Onco.Targets Ther. (2015) 8, 519-528) (Fong PC等人, N.Engl.J.Med. (2009) 361, 123-134) (Gelmon KA等人, Lancet Oncol. (2011) 12, 852-861)。PARP包括多个亚型,但本发明中的PARP抑制剂优选抑制PARP-1和PARP-2。PARP抑制剂包括但不限于:奥拉帕尼(olaparib) (Menear KA等人, J.Med.Chem. (2008) 51, 6581-6591)、卢卡帕尼(rucaparib) (Gillmore AT等人, Org.Process Res.Dev. (2012) 16, 1897-1904)、尼拉帕尼(niraparib) (Jones P等人, J.Med.Chem. (2009) 52, 7170-7185)、他拉唑帕尼(talazoparib) (Shen Y等人, Clin.Cancer Res. (2013) 19(18), 5003-5015)、维利帕尼(veliparib)、帕米帕利(pamiparib)和氟唑帕利(fluzoparib),及其药理学上可接受的盐。可以优选例示奥拉帕尼、卢卡帕尼、尼拉帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼,及其药理学上可接受的盐。

[0371] 在本说明书中,术语“免疫检查点抑制剂”用于意指抑制免疫抑制系统以激活肿瘤免疫的试剂。免疫检查点抑制剂包括但不限于:抗-PD-1抗体、抗-PD-L1抗体和抗-CTLA-4抗体。可优选例示抗-PD-1抗体和抗-PD-L1抗体。

[0372] 在本说明书中,术语“抗-PD-1抗体”用于意指特异性结合PD-1(程序性细胞死亡-1;CD279;PDCD1)的抗体,或所述抗体的功能片段,其中所述抗体具有降低、抑制和/或干扰由PD-1与作为结合配偶体的PD-L1或PD-L2之间的相互作用引起的信号转导的活性。抗-PD-1抗体包括但不限于:纳武单抗(nivolumab)(国际公开No.WO 2006/121168等)、派姆单抗(pembrolizumab)(国际公开No.WO 2008/156712等)、替雷利珠单抗(tislelizumab)、信迪利单抗(sintilimab)、斯巴达珠单抗(spartalizumab)和西米普利单抗(cemiplimab)。

[0373] 在本说明书中,术语“抗-PD-L1抗体”用于意指特异性结合PD-L1(程序性细胞死亡配体1;CD274;B7-H1)的抗体,或所述抗体的功能片段,其中所述抗体具有降低、抑制和/或干扰由PD-L1与作为结合配偶体的PD-1或B7.1(CD80)之间的相互作用引起的信号转导的活性。抗-PD-L1抗体包括但不限于:阿替利珠单抗(atezolizumab)(国际公开No.WO 2010/077634等)、德瓦鲁单抗(durvalumab)(国际公开No.WO 2011/066389等)和阿维鲁单抗(avelumab)(国际公开No.WO 2013/079174等)。

[0374] 在本说明书中,术语“抗-CTLA-4抗体”用于意指特异性结合CTLA-4(细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4;CD152)的抗体,或所述抗体的功能片段,其中所述抗体具有降低、抑制和/或干扰由CTLA-4与作为结合配偶体的B7.1(CD80)或B7.2(CD86)之间的相互作用引起的信号转导的活性。抗-CTLA-4抗体包括但不限于:伊匹单抗(ipilimumab)(国际公开No.WO 2001/014424等)和替西木单抗(tremelimumab)(国际公开No.WO2000/037504等)。

[0375] 在本说明书中,术语“血管生成抑制剂”用于意指无论机制如何直接或间接地抑制新血管形成和/或生长的试剂。可以优选例示VEGF(血管内皮生长因子)抑制剂。

[0376] 在本说明书中,术语“VEGF抑制剂”用于意指抑制VEGF和VEGF受体之间的相互作用的试剂。VEGF抑制剂包括但不限于:抗-VEGF抗体、抗-VEGF受体抗体、包含VEGF受体的细胞外结构域的融合蛋白以及对VEGF具有结合特异性的多特异性抗体。

[0377] 在本说明书中,术语“抗-VEGF抗体”用于意指特异性结合VEGF的抗体,或所述抗体的功能片段。抗-VEGF抗体包括但不限于:贝伐珠单抗(bevacizumab)和苏维西塔单抗(sevacizumab)。可以优选例示贝伐珠单抗。

[0378] 在本说明书中,术语“抗-VEGF受体抗体”用于意指特异性结合VEGF受体的抗体,或所述抗体的功能片段。抗-VEGF受体抗体包括但不限于:雷莫芦单抗(ramucirumab)。

[0379] 在本说明书中,术语“包含VEGF受体的细胞外结构域的融合蛋白”用于意指包含与VEGF的结合结构域的融合蛋白,其中所述结合结构域衍生自VEGF受体的细胞外结构域。包含VEGF受体的细胞外结构域的融合蛋白包括但不限于:阿柏西普(aflibercept)。

[0380] 在本说明书中,术语“对VEGF具有结合特异性的多特异性抗体”用于意指包含对至少两个不同部位的结合特异性的抗体,其中一个结合特异性针对VEGF,而另一个或其他的结合特异性针对任何其他抗原。对VEGF具有结合特异性的多特异性抗体包括但不限于:依沃西单抗(ivonescimab)(Esfandiari等人,Nat.Rev.Drug Discov.(2022)21(6):411-412)、CTX-009(也称为ABL-001,Xu等人,Cancer Lett.(2022)538:215699)、BI836880(Clin.Exp.Metastasis(2020)37(6):637-648)、那赛昔珠单抗(navicixizumab)(Esfandiari等人,Nat.Rev.Drug Discov.(2022)21(6):411-412)和伐努赛珠单抗(vanucizumab)(Xu等人,Cancer Lett.(2022)538:215699)。

[0381] 在本说明书中,术语“VEGFR-TKI”用于意指抑制血管内皮生长因子受体(VEGFR)的

酪氨酸激酶的试剂。VEGFR-TKI可能具有抑制除VEGFR酪氨酸激酶以外的激酶的作用。VEGFR-TKI包括但不限于：瑞戈非尼(regorafenib)、索拉非尼(sorafenib)、凡德他尼(vandetanib) (美国专利No.7173038)、舒尼替尼(sunitinib) (美国专利No.6573293)、阿昔替尼(axitinib) (美国专利No.6534524)、帕唑帕尼(pazopanib) (美国专利No.7105530)、乐伐替尼(lenvatinib) (美国专利No.7253286)、尼达尼布(nintedanib) (在下文中,也称为“BIBF1120”) (美国专利No.6762180)、卡博替尼(cabozantinib) (美国专利No.7579473)、替沃扎尼(tivozanib) (国际公开No.WO 2002/088110)、布立尼布(brivanib) (国际公开No.WO 2004/009784)、利尼伐尼(linifanib) (国际公开No.WO 2014/022975)、德立替尼(lucitanib) (国际公开No.WO 2008/112408)、ilorasertib和ENMD-2076,以及其药理学上可接受的盐。

[0382] 在本说明书中,术语“癌症复发”用于意指在其期间不能检测到癌症的一段时间后,癌症在与原发肿瘤相同的位置或身体的另一个位置重新出现。所述术语基于以下参考文献中的“复发”进行定义。NCI词典,“复发”,NCI癌症术语词典(NCIDictionary of Cancer Terms) [在线]。美国国家癌症研究所(National Cancer Institute) [于2022-09-06检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/recurrence>检索。

[0383] 在本说明书中,术语“化学疗法方案”用于意指化学疗法的治疗计划,其定义了一种或多种药物、剂量、频率等。

[0384] 在本说明书中,术语“完全缓解(complete response) (CR)”用于意指癌症的所有病征响应于治疗而消失。“完全缓解(CR)”不总是意指癌症已被治愈。所述术语也可以表达为“完全缓和”。所述术语基于以下参考文献中的“完全缓解”进行定义。NCI词典,“完全缓解”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2022-09-06检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/complete-response>检索。

[0385] 在本说明书中,术语“部分缓解(partial response) (PR)”用于意指体内肿瘤的大小或癌症的程度响应于治疗而减小。所述术语也可表达为“部分缓和”。所述术语基于以下参考文献中的“部分缓解”进行定义。NCI词典,“部分缓解”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2022-09-06检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/partial-response>检索。

[0386] 在本说明书中,术语“稳定疾病(SD)”用于意指癌症的程度或严重程度既没有减少也没有增加。所述术语基于以下参考文献中的“稳定疾病”进行定义。NCI词典,“稳定疾病”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2022-09-06检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/stable-disease>检索。

[0387] 在本说明书中,术语“进行性疾病(progressive disease)”或“PD”用于意指正在生长、扩散或恶化的癌症。所述术语基于以下参考文献中的“进行性疾病”进行定义。NCI词典,“进行性疾病”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2023-04-02检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/progressive-disease>检索。

[0388] 在本说明书中,术语“客观缓解率(objective response rate)”或“ORR”用于意指研究或治疗组中对某一时间段内的治疗具有部分缓解(PR)或完全缓解(CR)的人的百分比。所述术语基于以下参考文献中的“ORR”进行定义。NCI词典,“ORR”,NCI癌症术语词典[在

线]。美国国家癌症研究所[于2023-04-02检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/orr>检索。

[0389] 在本说明书中,术语“无进展生存期(progression free survival)”或“PFS”用于意指在诸如癌症的疾病的治疗期间和之后,患者带病生存但疾病没有恶化的时间长度。所述术语基于以下参考文献中的“PFS”进行定义。NCI词典,“PFS”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2023-04-02检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pfs>检索。

[0390] 在本说明书中,术语“维持疗法”用于意指在初始疗法后癌症消失后所给予的以帮助阻止癌症重新出现的治疗。所述术语基于以下参考文献中的“维持疗法”进行定义。NCI词典,“维持疗法”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2023-04-10检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/maintenance-therapy>检索。

[0391] 在本说明书中,术语“辅助疗法”用于意指在主要治疗后给予以降低癌症将重新出现的风险的额外癌症治疗。所述术语基于以下参考文献中的“辅助疗法”进行定义。NCI词典,“辅助疗法”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2023-04-10检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/adjuvant-therapy>检索。

[0392] 在本说明书中,“肿瘤辅助疗法”用于意指在给予诸如外科手术的主要治疗之前,作为第一步骤给予以收缩肿瘤的治疗。所述术语基于以下参考文献中的“肿瘤辅助疗法”进行定义。NCI词典,“肿瘤辅助疗法”,NCI癌症术语词典[在线]。美国国家癌症研究所[于2023-04-10检索]。从<cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/neoadjuvant-therapy>检索。

[0393] 作为本说明书中的氨基酸取代,优选保守性氨基酸取代。保守氨基酸取代指发生在与氨基酸侧链相关的一组氨基酸内的取代。优选的氨基酸组如下:酸性组(天冬氨酸和谷氨酸);碱性组(赖氨酸、精氨酸和组氨酸);非极性组(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸和色氨酸);以及非荷电的极性家族(甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸)。更优选的氨基酸组如下:脂族羟基组(丝氨酸和苏氨酸);含酰胺组(天冬酰胺和谷氨酰胺);脂族组(丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸);和芳族组(苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸)。这种氨基酸取代优选在不损害具有原始氨基酸序列的物质的性质的范围内进行。

[0394] 在整个说明书中,当组合物被描述为具有、包括或包含特定组分时,或者当过程和方法被描述为具有、包括或包含特定步骤时,预期额外存在基本上由所记载的组分组成或由所记载的组分组成的本公开内容的组合物,并且存在基本上由所记载的处理步骤组成或由所记载的处理步骤组成的根据本公开内容的过程和方法。

[0395] 一般来说,除非另有详细说明,否则详细说明百分比的组合物按重量计。进一步地,如果变量没有伴随定义,那么以所述变量的以前定义为准。

[0396] 1. CDH6

钙黏着蛋白是存在于细胞膜表面上的糖蛋白,并且通过其N-末端细胞外结构域的钙离子依赖性结合作为细胞-细胞黏着分子,或作为负责细胞-细胞相互作用的信号分子发挥功能。经典钙黏着蛋白处于钙黏着蛋白超家族中并且是由五个细胞外结构域(EC结构

域)、一个跨膜区域和一个细胞内结构域构成的单次跨膜蛋白。

[0397] CDH6(钙黏着蛋白-6)是由790个氨基酸构成的单次跨膜蛋白,其被分类为II型钙黏着蛋白家族,并且所述蛋白具有N-末端细胞外和C-末端细胞内结构域。人CDH6基因在1995年被首次克隆(非专利文献1),并且其序列可以参考例如检索号NM_004932和NP_004923(NCBI)。

[0398] 用于本公开内容的CDH6蛋白可以直接从人或非人哺乳动物(例如,大鼠、小鼠或猴)的表达CDH6的细胞纯化,并且然后可以使用,或者可以制备上述细胞的细胞膜级分并且可以作为CDH6蛋白使用。另一方面,CDH6也可以通过在体外合成或通过由遗传操作允许宿主细胞产生CDH6而获得。根据这种遗传操作,可以获得CDH6蛋白,具体地,通过将CDH6 cDNA并入到能够表达CDH6 cDNA的载体中,并且然后在含有酶、底物和转录和翻译所必需的能量材料的溶液中合成CDH6,或者通过转化其他原核生物或真核生物的宿主细胞,以便允许其表达CDH6。同样,基于上述遗传操作的表达CDH6的细胞,或表达CDH6的细胞系可以用于呈递CDH6蛋白。另一方面,可以直接向待免疫的动物施用已向其中并入CDH6 cDNA的表达载体,并且CDH6可以在如此免疫的动物体内表达。

[0399] 此外,术语“CDH6”中还包括这样的蛋白,其由包含在上述CDH6的氨基酸序列中的一个或几个氨基酸的取代、缺失和/或添加的氨基酸序列组成,并且具有与CDH6蛋白等同的生物活性。

[0400] 人CDH6蛋白具有SEQ ID NO:1中显示的氨基酸序列。人CDH6蛋白的细胞外区域由以下构成:具有SEQ ID NO:1中显示的氨基酸序列中的位置54至159的氨基酸序列的细胞外结构域1(在本说明书中,也称为EC1)、具有SEQ ID NO:1中显示的氨基酸序列中的位置160至268的氨基酸序列的细胞外结构域2(在本说明书中,也称为EC2)、具有SEQ ID NO:1中显示的氨基酸序列中的位置269至383的氨基酸序列的细胞外结构域3(在本说明书中,也称为EC3)、具有SEQ ID NO:1中显示的氨基酸序列中的位置384至486的氨基酸序列的细胞外结构域4(在本说明书中,也称为EC4)和具有SEQ ID NO:1中显示的氨基酸序列中的位置487至608的氨基酸序列的细胞外结构域5(在本说明书中,也称为EC5)。EC1至EC5的氨基酸序列分别示于SEQ ID NO:2至6中(表1)。

[0401] 2. 抗-CDH6抗体的产生

本公开内容的抗-CDH6抗体的一个实例可以包括这样的抗-CDH6抗体,其识别包含SEQ ID NO:4中显示的氨基酸序列的氨基酸序列,且具有内化活性。本公开内容的抗-CDH6抗体的一个实例可以包括这样的抗-CDH6抗体,其特异性识别包含SEQ ID NO:4中显示的氨基酸序列的氨基酸序列,且具有内化活性。本公开内容的抗-CDH6抗体的一个实例可以包括这样的抗-CDH6抗体,其识别由SEQ ID NO:4中显示的氨基酸序列组成的氨基酸序列,且具有内化活性。本公开内容的抗-CDH6抗体的一个实例可以包括这样的抗-CDH6抗体,其特异性识别由SEQ ID NO:4中显示的氨基酸序列组成的氨基酸序列,且具有内化活性。在应用至抗体时的短语“特异性识别包含SEQ ID NO:4中显示的氨基酸序列的氨基酸序列”或“特异性识别EC3结构域”用于意指,与CDH6的其他胞外结构域相比,抗体强烈识别或强烈结合CDH6的EC3结构域。

[0402] 本公开内容的抗-CDH6抗体可以衍生自任何物种。所述物种的优选实例可包括人、猴、大鼠、小鼠和兔。当本公开内容的抗-CDH6抗体衍生自除人以外的物种时,优选通过众所

周知的技术使抗-CDH6抗体嵌合或人源化。本公开内容的抗体可以是多克隆抗体,或者可以是单克隆抗体,且优选单克隆抗体。

[0403] 本公开内容的抗-CDH6抗体是可以靶向肿瘤细胞的抗体。具体地,本公开内容的抗-CDH6抗体具有能够识别肿瘤细胞的性质、能够与肿瘤细胞结合的性质和/或通过细胞摄取而内化至肿瘤细胞中的性质等。因此,本公开内容的抗-CDH6抗体可以经由接头与具有抗肿瘤活性的化合物缀合,以制备抗体-药物缀合物。

[0404] 可以通过流式细胞术证实抗体对肿瘤细胞的结合活性。可以通过以下证实抗体至肿瘤细胞中的摄取:(1)使用结合所述抗体的第二抗体(荧光标记的)在荧光显微镜下显示细胞摄取的抗体的测定(Cell Death and Differentiation,2008,15,751-761),(2)使用结合所述抗体的第二抗体(荧光标记的)测量细胞摄取的荧光量的测定(Molecular Biology of the Cell Vol.15,5268-5282,2004年12月),或(3)使用结合所述抗体的免疫毒素的Mab-ZAP测定,其中所述毒素在细胞摄取时释放,以便抑制细胞生长(Bio Techniques 28:162-165,2000年1月)。白喉毒素的催化区域和G蛋白的重组缀合蛋白可用作免疫毒素。

[0405] 在本说明书中,术语“高内化能力”用于意指已经向其施用上述抗体和皂苷标记的抗大鼠IgG抗体的表达CDH6的细胞的存活率(其通过相对于定义为100%的没有抗体添加的细胞存活率的比率指示)优选为70%或更少,且更优选为60%或更少。

[0406] 本公开内容的抗肿瘤抗体-药物缀合物包含发挥抗肿瘤作用的缀合的化合物。因此,优选但非必不可少的,抗体本身应具有抗肿瘤作用。为了特异性和/或选择性地在肿瘤细胞中发挥抗肿瘤化合物的细胞毒性起见,重要且优选的是所述抗体应具有被内化并转移到肿瘤细胞中的性质。

[0407] 抗-CDH6抗体可以通过如下获得:通过本领域通常进行的方法,使用充当抗原的多肽免疫动物,并且然后收集和纯化在其活体中产生的抗体。优选使用保留三维结构的CDH6作为抗原。这种方法的实例可包括DNA免疫方法。

[0408] 抗原的来源不限于人,并且因此也可以使用来源于非人动物如小鼠或大鼠的抗原免疫动物。在所述情况下,可以通过检查所获得的结合异源抗原的抗体与人抗原的交叉反应性来选择适合于人的疾病的抗体。

[0409] 此外,可以根据已知方法,将产生针对抗原的抗体的抗体产生性细胞与骨髓瘤细胞融合(例如,Kohler和Milstein,Nature (1975) 256,495-497;和Kennet,R.编,Monoclonal Antibodies,365-367,Plenum Press,N.Y. (1980))以确立杂交瘤,以便获得单克隆抗体。

[0410] 在下文中,将具体描述用于获得针对CDH6的抗体的方法。

[0411] (1) 抗原的制备

可以根据遗传操作,通过允许宿主细胞产生编码抗原蛋白的基因而获得抗原。具体地,产生能够表达抗原基因的载体,并且然后将所述载体引入宿主细胞,从而使得在其中表达基因,并且此后,可以纯化表达的抗原。抗体还可以通过使用基于上述遗传操作的抗原表达性细胞或表达所述抗原的细胞系免疫动物的方法来获得。

[0412] 另一方面,在不使用抗原蛋白的情况下,通过将抗原蛋白的cDNA并入表达载体中,然后将所述表达载体施用至待免疫的动物,并在因此免疫的所述动物体内表达抗原蛋白,从而使得在其中产生针对所述抗原蛋白的抗体,也可以获得抗体。

[0413] (2) 抗-CDH6单克隆抗体的产生

用于本公开内容的抗-CDH6抗体没有特别限制。例如,可以适当地使用由本申请的序列表中所示的氨基酸序列详细说明书的抗体。用于本公开内容的抗-CDH6抗体期望地是具有以下性质的抗体:

(1) 具有以下性质的抗体:

(a) 特异性结合CDH6,和

(b) 具有通过与CDH6结合而被内化至表达CDH6的细胞中的活性;

(2) 根据上述 (1) 所述的抗体,其中所述CDH6是人CDH6;或

(3) 根据上述 (1) 或 (2) 所述的抗体,其中所述抗体特异性识别人CDH6的EC3,并具有内化活性。

[0414] 用于获得本公开内容的针对CDH6的抗体的方法没有特别限制,只要可以获得抗-CDH6抗体即可。优选使用保留其构象的CDH6作为抗原。

[0415] 用于获得抗体的方法的一个优选实例可包括DNA免疫方法。DNA免疫方法是包括以下的方法:用抗原表达质粒转染动物(例如,小鼠或大鼠)个体,并然后在所述个体中表达所述抗原以诱导针对所述抗原的免疫。转染方法包括将质粒直接注射到肌肉的方法、将诸如脂质体或聚乙烯亚胺的转染试剂注射到静脉的方法、使用病毒载体的方法、使用基因枪注射与质粒附着的金颗粒的方法、将大量质粒溶液快速注射到静脉的流体动力学方法等。关于将表达质粒注射到肌肉的转染方法,作为用于提高表达水平的方法,已知称为体内电穿孔的技术,其包括将电穿孔应用于质粒的肌肉注射部位(Aihara H,Miyazaki J.Nat Biotechnol.1998年9月;16(9):867-70或Mir LM,Bureau MF,Gehl J,Rangara R,Rouy D,Caillaud JM,Delaere P,Branellec D,Schwartz B,Scherman D.Proc Natl Acad Sci U S A.1999年4月13日;96(8):4262-7)。所述方法通过在肌肉注射质粒之前使用透明质酸酶处理肌肉来进一步提高表达水平(McMahon JM1,Signori E,Wells KE,Fazio VM,Wells DJ.,Gene Ther.2001年8月;8(16):1264-70)。此外,杂交瘤的产生可以通过已知方法进行,并且也可以使用例如Hybrimmune杂交瘤生产系统(Cyto Pulse Sciences,Inc.)进行。

[0416] 获得单克隆抗体的具体实例可包括以下程序:

(a) 通过将CDH6 cDNA并入表达载体(例如,pcDNA3.1;Thermo Fisher Scientific Inc.)中,并通过诸如电穿孔或基因枪的方法将所述载体直接施用至待免疫的动物(例如,大鼠或小鼠),以便在所述动物体内表达CDH6,可以诱导免疫应答。如果对于增加抗体滴度是必需的,那么通过电穿孔等的载体施用可以进行一次或多次,优选多次;

(b) 从已诱导免疫应答的上述动物收集含有产生抗体的细胞的组织(例如,淋巴结);

(c) 制备骨髓瘤细胞(在下文中称为“骨髓瘤”)(例如,小鼠骨髓瘤SP2/0-ag14细胞);

(d) 产生抗体的细胞和骨髓瘤之间的细胞融合;

(e) 选择产生感兴趣的抗体的杂交瘤组;

(f) 分成单细胞克隆(克隆);

(g) 任选地,培养杂交瘤用于单克隆抗体的大量生产,或培育其中接种了杂交瘤的动物;和/或

(h) 研究如此产生的单克隆抗体的生理活性(内化活性)和结合特异性,或检查抗

体作为标记试剂的性质。

[0417] 用于测量本文中使用的抗体滴度的方法的实例可包括但不限于流式细胞术和细胞ELISA。

[0418] 如此确立的杂交瘤株的实例可包括产生抗-CDH6抗体的杂交瘤rG019、rG055、rG056和rG061。要注意的是,在本说明书中,由产生抗-CDH6抗体的杂交瘤rG019产生的抗体被称为“rG019抗体”或简称为“rG019”,由杂交瘤rG055产生的抗体被称为“rG055抗体”或简称为“rG055”,由杂交瘤rG056产生的抗体被称为“rG056抗体”或简称为“rG056”,且由杂交瘤rG061产生的抗体被称为“rG061抗体”或简称为“rG061”。

[0419] rG019抗体的轻链可变区由SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列组成。rG019抗体的轻链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:11中所示的核苷酸序列编码。rG019抗体的轻链可变区具有由SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13中所示的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14中所示的氨基酸序列组成的CDRL3。rG019抗体的重链可变区由SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列组成。rG019抗体的重链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:16中所示的核苷酸序列编码。rG019抗体的重链可变区具有由SEQ ID NO:17中所示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:18中所示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19中所示的氨基酸序列组成的CDRH3。rG019抗体的序列示于表1中。

[0420] rG055抗体的轻链可变区由SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列组成。rG055抗体的轻链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:21中所示的核苷酸序列编码。rG055抗体的轻链可变区具有由SEQ ID NO:22中所示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:23中所示的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:24中所示的氨基酸序列组成的CDRL3。rG055抗体的重链可变区由SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列组成。rG055抗体的重链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:26中所示的核苷酸序列编码。rG055抗体的重链可变区具有由SEQ ID NO:27中所示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:28中所示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:29中所示的氨基酸序列组成的CDRH3。rG055抗体的序列示于表1中。

[0421] rG056抗体的轻链可变区由SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列组成。rG056抗体的轻链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:31中所示的核苷酸序列编码。rG056抗体的轻链可变区具有由SEQ ID NO:32中所示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:33中所示的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:34中所示的氨基酸序列组成的CDRL3。rG056抗体的重链可变区由SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列组成。rG056抗体的重链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:36中所示的核苷酸序列编码。rG056抗体的重链可变区具有由SEQ ID NO:37中所示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:38中所示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:39中所示的氨基酸序列组成的CDRH3。rG056抗体的序列示于表1中。

[0422] rG061抗体的轻链可变区由SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列组成。rG061抗体的轻链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:41中所示的核苷酸序列编码。rG061抗体的轻链可变区具有由SEQ ID NO:42中所示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:43中所示的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:44中所示的氨基酸序列组成的CDRL3。rG061抗体的重链可变区由SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列组成。rG061抗体的重链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:46中所示的核苷酸序列编码。rG061抗体的重链可变区具有由SEQ ID NO:47中所示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:48中所示的氨基酸序列组成的

CDRH2和由SEQ ID NO:49中所示的氨基酸序列组成的CDRH3。rG061抗体的序列示于表1中。

[0423] 此外,在再次进行上述“2.抗-CDH6抗体的产生”中的步骤(a)-(h)以单独地独立获得单克隆抗体的情况下,以及也在通过其他方法单独获得单克隆抗体的情况下,可以获得具有与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体同等的内在化活性的抗体。这种抗体的一个实例可以包括与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体结合的表位相同的表位结合的抗体。如果新制备的单克隆抗体与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体所结合的部分肽或部分三维结构结合,则可以确定所述单克隆抗体与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体结合的表位相同的表位结合。此外,通过证实在抗体与CDH6的结合中单克隆抗体与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体竞争(即,所述单克隆抗体干扰rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体与CDH6的结合),可以确定所述单克隆抗体与抗-CDH6抗体结合的表位相同的表位结合,即使所述表位的具体序列或结构尚未确定。当证实单克隆抗体与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体结合的表位相同的表位结合时,于是强有力地预期所述单克隆抗体应具有与rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体等同的抗原结合能力、生物活性和/或内化活性。

[0424] (3) 其他抗体

本公开内容的抗体还包括为了降低对人的异种抗原性起见已人工修饰的遗传重组抗体,例如嵌合抗体、人源化抗体和人抗体,以及上述针对CDH6的单克隆抗体。这些抗体可以通过已知方法来产生。

[0425] 嵌合抗体的实例可包括这样的抗体,其中可变区和恒定区彼此异源,例如通过将小鼠或大鼠衍生的抗体的可变区与人衍生的恒定区缀合而形成的嵌合抗体(参见Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,81,6851-6855,(1984))。

[0426] 衍生自大鼠抗人CDH6抗体的嵌合抗体的实例包括由以下组成的抗体:包含本说明书中描述的每种大鼠抗人CDH6抗体(例如,rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体)的轻链可变区和人衍生的恒定区的轻链,以及包含其重链可变区和人衍生的恒定区的重链。

[0427] 衍生自大鼠抗人CDH6抗体的嵌合抗体的其他实例包括由以下组成的抗体:包含具有本说明书中描述的每种大鼠抗人CDH6抗体(例如,rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体)的轻链可变区中的氨基酸的一个至几个残基、1至3个残基、1或2个残基、优选1个残基被其他氨基酸残基的取代的轻链可变区的轻链,以及包含具有其重链可变区中的氨基酸的一个至几个残基、1至3个残基、1或2个残基、优选1个残基被其他氨基酸残基的取代的重链可变区的重链。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0428] 衍生自大鼠抗人CDH6抗体的嵌合抗体的其他实例包括由以下组成的抗体:包含具有本说明书中描述的每种大鼠抗人CDH6抗体(例如,rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体或rG061抗体)的轻链可变区中的任何1至3个CDRs中的氨基酸的1或2个残基、优选1个残基被其他氨基酸残基的取代的轻链可变区的轻链,以及包含具有其重链可变区中的任何1至3个CDRs中的氨基酸的1或2个残基、优选1个残基被其他氨基酸残基的取代的重链可变区的重链。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0429] 衍生自rG019抗体的嵌合抗体的实例包括由轻链和重链组成的抗体,所述轻链包含由SEQ ID NO:10中显示的氨基酸序列组成的轻链可变区,且所述重链包含由SEQ ID NO:

15中显示的氨基酸序列组成的重链可变区。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0430] 衍生自rG019抗体的嵌合抗体的其他实例包括由以下组成的抗体：包含具有由SEQ ID NO:10中显示的氨基酸序列组成的轻链可变区中的氨基酸的一个至几个残基、1至3个残基、1或2个残基、优选1个残基被其他氨基酸残基的取代的轻链可变区的轻链，以及包含具有由SEQ ID NO:15中显示的氨基酸序列组成的重链可变区中的氨基酸的一个至几个残基、1至3个残基、1或2个残基、优选1个残基被其他氨基酸残基的取代的重链可变区的重链。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0431] 衍生自rG019抗体的嵌合抗体的其他实例包括由以下组成的抗体：包含具有由SEQ ID NO:10中显示的氨基酸序列组成的轻链可变区中的任何1至3个CDRs中的氨基酸的1或2个残基（优选1个残基）被其他氨基酸残基的取代的轻链可变区的轻链，以及包含具有由SEQ ID NO:15中显示的氨基酸序列组成的重链可变区中的任何1至3个CDRs中的氨基酸的1或2个残基（优选1个残基）被其他氨基酸残基的取代的重链可变区的重链。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0432] 衍生自rG019抗体的嵌合抗体的其他实例包括由轻链和重链组成的抗体，所述轻链包含由SEQ ID NO:10中显示的氨基酸序列组成的轻链可变区，且所述重链包含由SEQ ID NO:58中显示的氨基酸序列组成的重链可变区。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。SEQ ID NO:58中显示的氨基酸序列是在SEQ ID NO:15中显示的氨基酸序列中的CDRH2中半胱氨酸残基被脯氨酸残基取代的序列。

[0433] 衍生自rG019抗体的嵌合抗体的具体实例包括由轻链和重链组成的抗体，所述轻链由SEQ ID NO:53中显示的轻链全长氨基酸序列组成，且所述重链由SEQ ID NO:56中显示的重链全长氨基酸序列组成。在本说明书中，所述嵌合抗人CDH6抗体被称为“嵌合G019抗体”、“chG019抗体”或“chG019”。chG019抗体的轻链全长氨基酸序列由SEQ ID NO:54中显示的核苷酸序列编码，且chG019抗体的重链全长氨基酸序列由SEQ ID NO:57中显示的核苷酸序列编码。

[0434] chG019抗体的轻链可变区的氨基酸序列与rG019抗体的轻链可变区的氨基酸序列相同，并且由SEQ ID NO:10中显示的氨基酸序列组成。chG019抗体的轻链具有由SEQ ID NO:12中显示的氨基酸序列组成的CDRL1、由SEQ ID NO:13中显示的氨基酸序列组成的CDRL2和由SEQ ID NO:14中显示的氨基酸序列组成的CDRL3，其分别与rG019的轻链CDRL1、CDRL2和CDRL3相同。chG019抗体的轻链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:55中显示的核苷酸序列编码。

[0435] chG019抗体的重链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:58中显示的氨基酸序列组成。chG019抗体的重链具有由SEQ ID NO:17中显示的氨基酸序列组成的CDRH1、由SEQ ID NO:60中显示的氨基酸序列组成的CDRH2和由SEQ ID NO:19中显示的氨基酸序列组成的CDRH3。SEQ ID NO:58中显示的氨基酸序列是在SEQ ID NO:15中显示的氨基酸序列中的CDRH2中半胱氨酸残基被脯氨酸残基取代的序列。由SEQ ID NO:60中显示的氨基酸序列组成的CDRH2是在SEQ ID NO:18中显示的rG019 CDRH2中半胱氨酸残基被脯氨酸残基取代的序列。chG019抗体的重链可变区的氨基酸序列由SEQ ID NO:59中显示的核苷酸序列编码。

[0436] chG019抗体的序列示于表1中。

[0437] 衍生自大鼠抗人CDH6抗体rG055抗体的嵌合抗体的实例包括由轻链和重链组成的嵌合抗体,所述轻链包含由SEQ ID NO:20中所示的氨基酸序列组成的轻链可变区,且所述重链包含由SEQ ID NO:25中所示的氨基酸序列组成的重链可变区。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0438] 衍生自大鼠抗人CDH6抗体rG056抗体的嵌合抗体的实例包括由轻链和重链组成的嵌合抗体,所述轻链包含由SEQ ID NO:30中所示的氨基酸序列组成的轻链可变区,且所述重链包含由SEQ ID NO:35中所示的氨基酸序列组成的重链可变区。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0439] 衍生自大鼠抗人CDH6抗体rG061抗体的嵌合抗体的实例包括由轻链和重链组成的嵌合抗体,所述轻链包含由SEQ ID NO:40中所示的氨基酸序列组成的轻链可变区,且所述重链包含由SEQ ID NO:45中所示的氨基酸序列组成的重链可变区。所述抗体可以具有任何给定的人衍生的恒定区。

[0440] 人源化抗体的实例可包括通过仅将互补性决定区(CDRs)并入人衍生的抗体而形成的抗体(参见Nature(1986)321,p.522-525)、通过根据CDR移植方法将来自一些构架以及CDR序列的氨基酸残基并入人抗体而形成的抗体(国际公开No.W090/07861)和通过在维持抗原结合能力的同时修饰一些CDRs的氨基酸序列而形成的抗体。

[0441] 在本说明书中,衍生自rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体或chG019抗体的人源化抗体不限于特定的人源化抗体,只要所述人源化抗体保留对于rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体或chG019抗体独特的所有6个CDR序列,且具有内化活性即可。所述人源化抗体的一些CDRs的氨基酸序列可被进一步修饰,只要其具有内化活性即可。

[0442] chG019抗体的人源化抗体的具体实例可以包括以下的任何给定组合:轻链,其包含由选自以下的任何一种氨基酸序列组成的轻链可变区:(1)SEQ ID NO:63或67中显示的氨基酸序列,(2)与上述氨基酸序列(1)具有至少95%或更高同一性的氨基酸序列(优选与除各CDR序列以外的构架区的序列具有至少95%或更高序列同一性的氨基酸序列),和(3)包含上述氨基酸序列(1)中的一个或几个氨基酸的缺失、取代或添加的氨基酸序列;以及重链,其包含由选自以下的任何一种氨基酸序列组成的重链可变区:(4)SEQ ID NO:71、75或79中显示的氨基酸序列,(5)与上述氨基酸序列(4)具有至少95%或更高同一性的氨基酸序列(优选与除各CDR序列以外的构架区的序列具有至少95%或更高序列同一性的氨基酸序列),和(6)包含上述氨基酸序列(4)中的一个或几个氨基酸的缺失、取代或添加的氨基酸序列。

[0443] 另一方面,也可以使用具有人源化的重链或轻链以及衍生自大鼠抗体或嵌合抗体的另一条链的抗体。这种抗体的实例可以包括以下的任何给定组合:轻链,其包含由选自以下的任何一种氨基酸序列组成的轻链可变区:(1)SEQ ID NO:63或67中显示的氨基酸序列,(2)与上述氨基酸序列(1)具有至少95%或更高同一性的氨基酸序列(优选与除各CDR序列以外的构架区的序列具有至少95%或更高序列同一性的氨基酸序列),和(3)包含上述氨基酸序列(1)中的一个或几个氨基酸的缺失、取代或添加的氨基酸序列;以及重链,其包含由选自以下的任何一种氨基酸序列组成的重链可变区:(4)SEQ ID NO:15、25、35、45或58中显示的氨基酸序列,(5)与上述氨基酸序列(4)具有至少95%或更高同一性的氨基酸序列(优

选与除各CDR序列以外的构架区的序列具有至少95%或更高序列同一性的氨基酸序列), 和 (6) 包含上述氨基酸序列 (4) 中的一个或几个氨基酸的缺失、取代或添加的氨基酸序列。这种抗体的其他实例可以包括以下的任何给定组合: 轻链, 其包含由选自以下的任何一种氨基酸序列组成的轻链可变区: (1) SEQ ID NO: 10、20、30或40中显示的氨基酸序列, (2) 与上述氨基酸序列 (1) 具有至少95%或更高同一性的氨基酸序列 (优选与除各CDR序列以外的构架区的序列具有至少95%或更高序列同一性的氨基酸序列), 和 (3) 包含上述氨基酸序列 (1) 中的一个或几个氨基酸的缺失、取代或添加的氨基酸序列; 以及重链, 其包含由选自以下的任何一种氨基酸序列组成的重链可变区: (4) SEQ ID NO: 71、75或79中显示的氨基酸序列, (5) 与上述氨基酸序列 (4) 具有至少95%或更高同一性的氨基酸序列 (优选与除各CDR序列以外的构架区的序列具有至少95%或更高序列同一性的氨基酸序列), 和 (6) 包含上述氨基酸序列 (4) 中的一个或几个氨基酸的缺失、取代或添加的氨基酸序列。

[0444] 本说明书中的氨基酸取代优选为保守氨基酸取代。保守氨基酸取代是在与某些氨基酸侧链相关的氨基酸组内发生的取代。优选的氨基酸组如下: 酸性组 = 天冬氨酸和谷氨酸; 碱性组 = 赖氨酸、精氨酸和组氨酸; 非极性组 = 丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、脯氨酸、苯丙氨酸、甲硫氨酸和色氨酸; 和非荷电的极性家族 = 甘氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、半胱氨酸、丝氨酸、苏氨酸和酪氨酸。其他优选的氨基酸组如下: 脂族羟基组 = 丝氨酸和苏氨酸; 含酰胺组 = 天冬酰胺和谷氨酰胺; 脂族组 = 丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸; 和芳族组 = 苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸。优选在不损害具有原始氨基酸序列的物质的性质的情况下进行这种氨基酸取代。

[0445] 具有上述轻链和重链的优选组合的抗体的实例包括由以下组成的抗体: 具有SEQ ID NO: 63中显示的轻链可变区氨基酸序列 (在本说明书中, 也称为hL02轻链可变区氨基酸序列) 的轻链或具有SEQ ID NO: 67中显示的轻链可变区氨基酸序列 (在本说明书中, 也称为hL03轻链可变区氨基酸序列) 的轻链, 和具有SEQ ID NO: 71中显示的重链可变区氨基酸序列 (在本说明书中, 也称为hH01重链可变区氨基酸序列) 的重链、具有SEQ ID NO: 75中显示的重链可变区氨基酸序列 (在本说明书中, 也称为hH02重链可变区氨基酸序列) 的重链或具有SEQ ID NO: 79中显示的重链可变区氨基酸序列 (在本说明书中, 也称为hH04重链可变区氨基酸序列) 的重链。其优选的实例包括: 由具有SEQ ID NO: 63中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO: 71中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 63中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO: 75中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 63中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO: 79中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO: 71中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO: 75中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 以及由具有SEQ ID NO: 67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO: 79中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体。其更优选的实例包括: 由具有SEQ ID NO: 63中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO: 71中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 63中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO: 75中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 63中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO: 79中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO: 71中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 由具有SEQ ID NO: 67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO: 75中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体; 以及由具有SEQ ID NO: 67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO: 79中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体。

中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链和具有SEQ ID NO:79中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体;以及由具有SEQ ID NO:67中所示的轻链可变区氨基酸序列的轻链及具有SEQ ID NO:75中所示的重链可变区氨基酸序列的重链组成的抗体。

[0446] 具有上述轻链和重链的优选组合的抗体的其他实例包括由以下组成的抗体:由SEQ ID NO:61中显示的轻链全长氨基酸序列(在本说明书中,也称为hL02轻链全长氨基酸序列)中的位置21至233的氨基酸序列组成的轻链或由SEQ ID NO:65中显示的轻链全长氨基酸序列(在本说明书中,也称为hL03轻链全长氨基酸序列)中的位置21至233的氨基酸序列组成的轻链,以及由SEQ ID NO:69中显示的重链全长氨基酸序列(在本说明书中,也称为hH01重链全长氨基酸序列)中的位置20至471的氨基酸序列组成的重链、由SEQ ID NO:73中显示的重链全长氨基酸序列(在本说明书中,也称为hH02重链全长氨基酸序列)中的位置20至471的氨基酸序列组成的重链或由SEQ ID NO:77中显示的重链全长氨基酸序列(在本说明书中,也称为hH04重链全长氨基酸序列)中的位置20至471的氨基酸序列组成的重链。其优选的实例包括:由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:69中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:73中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:77中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:69中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:73中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;以及由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:77中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成。其更优选的实例包括:由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:69中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成(在本说明书中,也称为“H01L02抗体”或“H01L02”);由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:73中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成(在本说明书中,也称为“H02L02抗体”或“H02L02”);由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:77中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成(在本说明书中,也称为“H04L02抗体”或“H04L02”);以及由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,且所述重链由SEQ ID NO:73中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成(在本说明书中,也称为“H02L03抗体”或“H02L03”)。H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体或

H04L02抗体的序列示于表1中。

[0447] 通过将显示与上述重链氨基酸序列和轻链氨基酸序列高同一性的序列组合在一起,可能选择具有与上述抗体中的每一个等价的生物活性的抗体。这种同一性为通常80%或更多、优选90%或更多、更优选95%或更多且最优选99%或更多的同一性。此外,还通过组合包含就重链或轻链的氨基酸序列而言其一个或几个氨基酸残基的取代、缺失或添加的重链和轻链的氨基酸序列,可能选择具有与上述抗体中的每一个等价的生物活性的抗体。

[0448] 可以通过使用Clustal W版本2的默认参数比对序列来测定两种类型的氨基酸序列之间的同一性(Larkin MA,Blackshields G,Brown NP,Chenna R,McGettigan PA,McWilliam H,Valentin F,Wallace IM,Wilm A,Lopez R,Thompson JD,Gibson TJ和Higgins DG(2007),“Clustal W and Clustal X version 2.0”,Bioinformatics.23(21):2947-2948)。

[0449] 要注意的是,在SEQ ID NO:61中所示的hL02轻链全长氨基酸序列中,由位置1至20的氨基酸残基组成的氨基酸序列是信号序列,由位置21至128的氨基酸残基组成的氨基酸序列是可变区,且由位置129至233的氨基酸残基组成的氨基酸序列是恒定区。在SEQ ID NO:62中所示的hL02轻链全长核苷酸序列中,由位置1至60的核苷酸组成的核苷酸序列编码信号序列,由位置61至384的核苷酸组成的核苷酸序列编码可变区,且由位置385至699的核苷酸组成的核苷酸序列编码恒定区。

[0450] 在SEQ ID NO:65中所示的hL03轻链全长氨基酸序列中,由位置1至20的氨基酸残基组成的氨基酸序列是信号序列,由位置21至128的氨基酸残基组成的氨基酸序列是可变区,且由位置129至233的氨基酸残基组成的氨基酸序列是恒定区。在SEQ ID NO:66中所示的hL03轻链全长核苷酸序列中,由位置1至60的核苷酸组成的核苷酸序列编码信号序列,由位置61至384的核苷酸组成的核苷酸序列编码可变区,且由位置385至699的核苷酸组成的核苷酸序列编码恒定区。

[0451] 在SEQ ID NO:69中所示的hL01重链全长氨基酸序列中,由位置1至19的氨基酸残基组成的氨基酸序列是信号序列,由位置20至141的氨基酸残基组成的氨基酸序列是可变区,且由位置142至471的氨基酸残基组成的氨基酸序列是恒定区。在SEQ ID NO:70中所示的hL01重链全长核苷酸序列中,由位置1至57的核苷酸组成的核苷酸序列编码信号序列,由位置58至423的核苷酸组成的核苷酸序列编码可变区,且由位置424至1413的核苷酸组成的核苷酸序列编码恒定区。

[0452] 在SEQ ID NO:73中所示的hL02重链全长氨基酸序列中,由位置1至19的氨基酸残基组成的氨基酸序列是信号序列,由位置20至141的氨基酸残基组成的氨基酸序列是可变区,且由位置142至471的氨基酸残基组成的氨基酸序列是恒定区。在SEQ ID NO:74中所示的hL02重链全长核苷酸序列中,由位置1至57的核苷酸组成的核苷酸序列编码信号序列,由位置58至423的核苷酸组成的核苷酸序列编码可变区,且由位置424至1413的核苷酸组成的核苷酸序列编码恒定区。

[0453] 在SEQ ID NO:77中所示的hL04重链全长氨基酸序列中,由位置1至19的氨基酸残基组成的氨基酸序列是信号序列,由位置20至141的氨基酸残基组成的氨基酸序列是可变区,且由位置142至471的氨基酸残基组成的氨基酸序列是恒定区。在SEQ ID NO:78中所示的hL04重链全长核苷酸序列中,由位置1至57的核苷酸组成的核苷酸序列编码信号序列,

由位置58至423的核苷酸组成的核苷酸序列编码可变区,且由位置424至1413的核苷酸组成的核苷酸序列编码恒定区。

[0454] [表1-1]

SEQ ID NO		序列
1	人 CDH6 ORF 的氨基酸序列	MRTYRYFLLLFVWGQPYPTLSTPLSKRTSGFPAKKRALELSGNSKNELNRKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPYYILRAQAINRRRTGRPVEPESEFI IKIHDINDNEPIFTKEVYTATVPEM SDVGTFFVQVTATDADDPYGNsakVVYSILQGQPYFSVESETGI IKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTVNITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQEGII TVKKLLDFEKKKV YTLKVEASNPHYEPFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEAEFYETFVCEKAKADQLIQT LHAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHHGNMQSCHAEALIHPTGLSTGALVAI LLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLIISKEDI RDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPEAIE DNKLRRDIVPEALFLPRRTPTARDNTDVRDFINQRLKENDTDP TAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDADQDYDYLSDWGPFRFKKLADMYGGVDSKDSD
2	人 CDH6 EC1	SWMWNQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDI QATKRLDREEKPYYILRAQAINRRRTGRPVEPESEFI IKIHDINDNEPIF
3	人 CDH6 EC2	TKEVYTATVPEMSDVGTFFVQVTATDADDPYGNsakVVYSILQGQPYFSVESETGI IKTALLNMDRENREQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTVNITLTDVNDNPPRF
4	人 CDH6 EC3	POSTYQFKTPESSPPGTPIGRKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQ EGII TVKKLLDFEKKKVYTLKVEASNPHYEPFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPV F
5	人 CDH6 EC4	SKLAYILQIREDAQINTTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSI FTSKLLDRETLWHNITVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAP
6	人 CDH6 EC5	EFAEFYETFVCEKAKADQLIQT LHAVDKDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNK DNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVISDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHHGNMQSC HAEALIH
7	小鼠 CDH6 ORF 的氨基酸序列	MRTYRYFLLLFVWGQPYPTFSNPLSKRTSGFPAKKRALELSANSRNELSRKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREEKPYYILRAQAVNRRRTGRPVEPESEFI IKIHDINDNEPIFTKDVYTATVPEM ADVGTFFVQVTATDADDPYGNsakVVYSILQGQPYFSVESETGI IKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTVNITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRKASDADVGENAEIEYSITDGEHEMFDVITDQETQEGII TVKKLLDFEKKKV YTLKVEASNPHYEPFLYLGPFKDSATVRIVDDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVAAQDPDAARNPVKYSVDRHTMDRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRVPLYIKVLDVNDNAPEAEFYETFVCEKAKADQLIQT LRAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHHGNMQSCHAEALIHPTGLSTGALVAI LLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLIISKEDI RDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPEAME DSKSRDIVPEALFLPRRTPTARDNTDVRDFINQRLKENDTDP TAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDGDQDYDYLSDWGPFRFKKLADMYGGMDSKDSD

[表1-2]

8	大鼠 CDH6 ORF 的氨基酸 序列	MRTYRYFLLLFVWGQPYPTFSNPLSKRTSGFPAKRRALELSANSRNELSRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREKPVIYILRAQAINRRTGRPVEPESEFIKIHNDINNEPIFTKDYVTATVPEM ADVGTFFVQVTATDADDPTYGNSAKVVYSILQGQPYFSVESETGIKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNIITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEHDMFDVITDQETQEGIITVKLLDFEKKRV YTLKVEASNPHIEPRFLYLGPFKDSATVRIVVDDVDEPPVFSKPAYILQIREDAQIN TTIGSVAQDPDAARNPVKYSVDRHTDMRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRPVLYIKVLDVNDNAPEAEFYETFVCEKAKADQLIOTLHAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHGMMQSCHAELIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLISKEDI RDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPKPWR QQSRDMVPEALFLPRRTPARDNTDVRDFISQRLRKMNTDPTAPPYDSLATYAYEG TGSVADSLSSLESVTTDGDQDYGYLSDWGPRFKKLADMYGGMDSKDSDS
9	食蟹猴 CDH6 ORF 的氨基酸 序列	MRTYRYFLLLFVWGQPYPTLSTPLSKRTSGFPAKRRALELSGNSKNELNRSKRSMW NQFFLLEEYTGSDYQYVGKLHSDQDRGDGSLKYILSGDGAGDLFIINENTGDIQATK RLDREKPVIYILRAQAINRRTGRPVEPESEFIKIHNDINNEPIFTKEVYTATVPEM SDVGTFFVQVTATDADDPTYGNSAKVVYSILQGQPYFSVESETGIKTALLNMDREN REQYQVVIQAKDMGGQMGGLSGTTTNIITLTDVNDNPPRFQSTYQFKTPESSPPGT PIGRIKASDADVGENAEIEYSITDGEGLDMFDVITDQETQEGIITVKLLDFEKKRV YTLKVEASNPHIEPRFLYLGPFKDSATVRIVVEDVDEPPVFSKLAYILQIREDAQIN TTIGSVTAQDPDAARNPVKYSVDRHTDMRIFNIDSGNGSIFTSKLLDRETLWHNI TVIATEINNPKQSSRPVLYIKVLDVNDNAPEAEFYETFVCEKAKADQLIOTLRAVD KDDPYSGHQFSFLAPEAASGSNFTIQDNKDNTAGILTRKNGYNRHEMSTYLLPVVI SDNDYPVQSSTGTVTVRVCACDHGMMQSCHAELIHPTGLSTGALVAILLCIVILL VTVVLFAALRRQRKKEPLISKEDI RDNIVSYNDEGGGEEDTQAFDIGTLRNPEATE DNKLRRDIVPEALFLPRRTPARDNTDVRDFINQRLKENDTDPAPPYDSLATYAYE GTGSVADSLSSLESVTTDGDQDYGYLSDWGPRFKKLADMYGGVDSKDSDS
10	rG019 轻链可变 区氨基酸序列	DIQMTQSPSLLSASVGDVTLNCKASQNIYKNLAWYQQKLGEQKLLIYDANTLQGT IPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVNTNLEKRA
11	rG019 轻链可变 区核苷酸序 列	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCACTCCTGTCTGCATCTGTGGGAGACAGAGTC ACTCTCAACTGCAAAGCAAGTCAGAATATTTATAAGAACTTAGCCTGGTATCAGCAA AAGCTTGGAGAAGGTCCAAACTCCTGATTTATGATGCAAACACTTTGCAAACGGGC ATCCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTTCAGATTTCACTCACCATCAGC AGCCTGCAGCCTGAAGATGTTGCCACATATTTCTGCCAGCAGTACTATAGCGGGTGG GCGTTCCGTGGAGTCACCAACCTGGAATTGAAACGGGCT
12	rG019 CDRL1	KASQNIYKNLA
13	rG019 CDRL2	DANTLQT
14	rG019 CDRL3	QQYYSGWA

[表1-3]

15	rG019 重链可变区氨基酸序列	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFRNFMHWIKQPGNGLEWIGWIYCGDGE TEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYFCARGVYGGFAGGYDFWGG GVMVTVSS
16	rG019 重链可变区核苷酸序列	CAGGTACAGCTGCAGCAATCTGGGGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGTCTCAGTGAAA ATTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGGAACCTTATGCACTGGATAAAA CAGCAGCCTGGAAATGGCCTTGAGTGGATTGGGTGGATTATTGTGGAGATGGTGAG ACAGAGTACAATCAAAAGTTCAATGGGAAGGCAACACTCACTGCGGACAGATCCTCC AGCACAGCCTATATGGAGCTCAGCAGACTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTTCT GTGCAAGAGGGGTTTACGGAGGGTTTGCCGGGGGCTACTTTGATTCTCTGGGGCCAA GGAGTCATGGTCACAGTCTCCTCA
17	rG019 CDRH1	GYTFTRNFMH
18	rG019 CDRH2	WIYCGDGETE
19	rG019 CDRH3	GVYGGFAGGYDF
20	rG055 轻链可变区氨基酸序列	DVQMTHTSPSYLAASPGESVSISCKTSKNISNYLVWYQQKPGEAYKLLIYSGSTLQSG TPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLPEDFGLYFCQQYYEKPFTFGSGTKLEIKRA
21	rG055 轻链可变区核苷酸序列	GATGTCCAGATGACCCACTCTCCGTCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGT TCCATCAGTTGCAAGACAAGTAAGAACATTAGTAATTATTTAGTCTGGTATCAACAG AAACCTGGGGAAGCATATAAGCTTCTTATCTATTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACTATCAGA AGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGGACTCTATTTCTGTCAACAGTATTATGAAAAACCA TTCACGTTCTGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATAAACGGGCT
22	rG055 CDRL1	KTSKNISNYLV
23	rG055 CDRL2	SGSTLQS
24	rG055 CDRL3	QYYEKPFT
25	rG055 重链可变区氨基酸序列	EVQLQESGPGLVPRPSQSLSLSCSVTDYSITSNYWGWIRFPNGKMEWMGYITYSGYT SYNPSLQSRISITRDTSKNQFFLQLNSVTAEDTATYYCARSINHGGSYVVDWNGPG ASVTVSS
26	rG055 重链可变区核苷酸序列	GAGGTGCAACTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGAGAGCCTCACAGTCACTCTCC CTCTCCTGTTCTGTCACTGATTACTCCATCACTAGTAATTACTGGGGCTGGATCCGG AGGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATACATAACCTATAGTGGTTACACT AGCTACAACCCATCTCTCAAAGTGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGAAGAAT CAGTTCTTCTGCGAGTTGAACTCTGTAAGTCTGAGGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATCGATTAAACACGGAGGATATAGTTATGTTGTGGATGCCTGGGGTCCGGGA GCTTCAGTCACTGTCTCCTCA
27	rG055 CDRH1	DYSITSNYWG
28	rG055 CDRH2	YITYSGYTS
29	rG055 CDRH3	SINHGGSYVDA

[表1-4]

30	rG056 轻链可变区氨基酸序列	DVQMTQSPSSLAASPGESVSI SCRATKSI GIYLAWYQQKPGKTFKLLIYSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFGLYFCQQFYENPFTFGSGTKLEIRRA
31	rG056 轻链可变区核苷酸序列	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTCTCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAGTTGCAGGGCAACTAAGAGCATTGGTATTTATTTAGCCTGGTATCAACAGAAACCTGGGAAAACATTTAAGCTTCTTATCTACTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGGACTCTATTTCTGTCAACAGTTTATGAAAACCAATTCACGTTCCGGCTCAGGGACGAAGTTGGAAATAAGACGGGCT
32	rG056 CDRL1	RATKSI GIYLA
33	rG056 CDRL2	SGSTLQSG
34	rG056 CDRL3	QQFYENPFT
35	rG056 重链可变区氨基酸序列	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTDYSITTYFWGWIRKFPGNKMEWMGYMSYRGGTSYNPSLKSRI SITRDTSKNQFFLQLNSVTTEDATYYCARCPNYGGHSLVFDYWGQGVMVTVSS
36	rG056 重链可变区核苷酸序列	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTAACCCCTCACAGTCACTCTCCCTCACCTGTTCTGTCACTGATTACTCCATCACTACTTATTTCTGGGGCTGGATCCGGAAGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGATACATGAGCTACCGTGGTGGCACTTCCACAACCCATCTCTCAAGAGTGAATCTCCATTACTAGAGACACATCGAAGAATCAGTTCTTCCTGCAGTTGAACCTGTGAACCTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAGATGCCCTAACTACGGAGGGCATTCCCTTGTTTTGATTACTGGGGCCAAGGAGTCATGGTCACAGTGTCTCA
37	rG056 CDRH1	DYSITTYFWG
38	rG056 CDRH2	YMSYRGGTS
39	rG056 CDRH3	CPNYGGHSLVFDY
40	rG061 轻链可变区氨基酸序列	DVQMTQSPSYLAASPGESVSI SCKATKSI SNYLAWYQQKPGEAYKVL IYSGSTLQSGTPSRFSGSGSGTDFTLTIRSLEPEDFGLYSCQQYYEKPLTFGSGTKLEIKRA
41	rG061 轻链可变区核苷酸序列	GATGTCCAGATGACCCAGTCTCCGTCTTATCTTGCTGCGTCTCCTGGAGAAAGTGTTTCCATCAGTTGCAAGGCAACTAAGAGCATTAGTAATTATTTAGCCTGGTATCAACAGAAACCTGGGGAAGCATATAAGGTTCTTATCTATTCTGGGTCAACTTTGCAATCTGGA ACTCCATCAAGGTTCACTGGCAGTGGATCTGGTACAGATTTCACTCTCACCATCAGAAGCCTGGAGCCTGAAGATTTGGACTCTATTCCTGTCAACAGTATTATGAAAACCGCTCACGTTCCGGTCTGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGGGCT
42	rG061 CDRL1	KATKSI SNYLA
43	rG061 CDRL2	SGSTLQSG
44	rG061 CDRL3	QQYYEKPLT

[表1-5]

45	rG061 重链可变区氨基酸序列	EVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVTGYSITTTYWGWIRKFPGNKMEWMGYISYSGRT SYNPSLKSRMSITRDASKNQFFLQLNSVTDDTATYYCARSPINHGYYWYDFWGP TMVTVSS
46	rG061 重链可变区核苷酸序列	GAGGTGCAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTTGTGAAACCTCACAGTCACTCTCC CTCACCTGTTCTGTCACTGGTTACTCCATCACTACTTATTACTGGGGCTGGATCCGG AAGTTCCAGGAAATAAAATGGAGTGGATGGGGTACATAAGCTACAGTGGTCGCACT AGTTATAACCCATCTCTCAAAAGTCGAATGTCCATTACTAGAGACGCATCGAAGAAT CAGTTCTTCCTACAGTTGAACTCTGTAAGTACTGACGACACAGCCACATATTACTGT GCAAGATCCCCAATTAACCACGGAGGGTACTGGTACTTTGACTTCTGGGGCCAGGA ACCATGGTCACCGTGTCCTCA
47	rG061 CDRH1	GYSITTYWG
48	rG061 CDRH2	YISYSGRTS
49	rG061 CDRH3	SPINHGYYWYDF
50	包含编码人轻链信号序列和人κ链恒定区的DNA序列的DNA片段	gcctccggactctagagccaccATGGTGTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCT GCTGTGGATCTCCGGCGGTACGGCGATATCGTGATGATTAAACGTACGGTGGCCGC CCCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCCTC CGTGGTGTGCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAAGT GGACAACGCCCTGCAGTCCGGGAATCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAA GGACAGCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAA GCACAAGGTGTAGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCGTCACCAA GAGCTTCAACAGGGGGAGTGTTtaggggcccgtttaacggggaggcta

[表1-6]

51	包含编码人重链信号序列和人 IgG1 恒定区的 DNA 序列的 DNA 片段	gcctccggactctagagccaccATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGC AGCTCCAGATGGGTGCTGAGCCAGGTGCAATTGTGCAGGCGGTTAGCTCAGCCTCC ACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGC ACAGCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGTGACCGTGAGC TGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCAGTCC TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACC CAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAGAGA GTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGCCACCCTGCCAGCACCTGAA CTCCTGGGGGACCCCTCAGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCCAAGGACACCCCTCATG ATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCT GAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAG CCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTTG CACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTC CCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTACGCTGACC TGCTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGC CAGCCCCGAGAACTACAAGACCACCCCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCCTTC TTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTC TCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACCCAGAAGACCTCTCC CTGTCTCCCGGCAAAtgagatatcgggcccggtttaaacggggaggcta
52	包含编码 chG019 轻链的 DNA 序列的 DNA 片段	ccagcctccggactctagagccaccATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTATCAGCCT GCTGCTGTGGATCAGCGCGCCTACGGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCT GCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTGACCCTGAACTGCAAGGCCAGCCAGAACAT CTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAGCTGGGCGAGGGCCCAAGCTGCTGAT CTACGAGCCCAACACCCTGCAGACCGGCATCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAG CGGCTCCGACTTCACCCTGACAATCAGCAGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTA CTTTTGCCAGCAGTACTACAGCGGCTGGGCCCTTCGGCGGCGTGACCAACCTGGAAC GAAGAGAGCCGTGGCCGCTCCCTCCGTGTTTCATCTTCCACCTAGCGCAGCAGCAGCT GAAGTCCGGCACAGCCTCTGTGCTGTGCTGCTGAACAACTTCTACCCCGCGAGGC CAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAATGCCCTGCAGTCTGGCAACGCCAGGAAAGCGT GACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAAGGTGTACGCCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCT GTCTAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACCGGGGCGAGTGTtagtttaaacggggga ggctaact
53	chG019 轻链全长氨基酸序列	MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQNIYKNLAWYQ QKLGEQPKLLIYDANTLQTGIPSRFSGSGSGSDFLTISLQPEDVATYFCQQYYSG WAFGGVTNLELKRAVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[表1-7]

54	chG019 轻链全长核苷酸序列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCAGCCTGCTGCTGTGGATCAGCGGCGCCTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGA GTGACCCTGAAGTGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACC GGCATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCAACCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCTTTCGGCGGCGTGACCAACCTGGAAGTGAAGAGAGCCGTGGCCGCTCCCTCC GTGTTTCATCTTCCACCTAGCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACAGCCTCTGTCGTG TGCTGCTGAACAATTCTACCCCGCGAGGCCAAGGTGAGTGAAGGTGGACAAT GCCCTGCAGTCTGGCAACAGCCAGGAAAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCTGCGAAGTGACCCACAGGGCCTGTCTAGCCCGTGACCAAGAGCTTC AACCAGGGCGAGTGT
10	chG019 轻链可变区氨基酸序列	DIQMTQSPSLLSASVGDRTLNCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG IPSRFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDVATYFCQQYYSGWAFGGVTNLELKRA
55	chG019 轻链可变区核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCCTGCTGAGCGCCAGCGTGGGCGATAGAGTG ACCCTGAAGTGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACCGGC ATCCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCAACCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCGAGGACGTGGCCACCTACTTTTGCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTCGGCGGCGTGACCAACCTGGAAGTGAAGAGAGCC
12	chG019 CDRL1	KASQNIYKNLA
13	chG019 CDRL2	DANTLQT
14	chG019 CDRL3	QQYYSGWA
56	chG019 重链全长氨基酸序列	MKHLWFFLLLVAAPRWVLSQVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFTRNFMHWIK QQPGNGLEWIGWIYPGGETEYNQKFNGKATLTADRSSSTAYMELSRLTSEDSAVYF CARGVYGGFAGGYFDWGGVMVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

[表1-8]

57	chG019 重链全长核苷酸序列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCAGCAGCGTGAAG ATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCCGGAACCTCATGCACTGGATCAAG CAGCAGCCCGGCAACGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCTATCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAGTTCAACGGCAAGGCCACCCTGACCGCGACAGAAGCAGC TCCACCGCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTTT TGGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GCGGTGATGGTCACCGTCAGCTCAGCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCTG GCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGTGTCTGTCAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAAAT CACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCTCAGTCTTCCTC TTCCCCCAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGACCAGGACTGGTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCATCCCGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACC CCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAGCGTGGAG AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGCAAA
58	chG019 重链可变区氨基酸序列	QVQLQQSGAELVKPGSSVKISCKASGYTFRNFMHWIKQOPGNLEWIGWIYPGDGE TEYNQKFNGKATLTADRSSTAYMELSRLTSEDSAVYFCARGVYGGFAGGYDFWQG GVMVTVSS
59	chG019 重链可变区核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCGCCGAGCTCGTGAAGCCTGGCAGCAGCGTGAAG ATCAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCCGGAACCTCATGCACTGGATCAAG CAGCAGCCCGGCAACGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCTATCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAGTTCAACGGCAAGGCCACCCTGACCGCGACAGAAGCAGC TCCACCGCTACATGGAAGTGAAGCGGCTGACCAGCGAGGACAGCGCCGTGTACTTT TGGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GCGGTGATGGTCACCGTCAGCTCA
17	chG019 CDRH1	GYTFRNFMH
60	chG019 CDRH2	WIYPGDGETE
19	chG019 CDRH3	GVYGGFAGGYDF

[表1-9]

61	hL02 轻链全长 氨基酸序列	MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQ QKPGKAPKLLIYDANTLQTVPSRFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSG WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC
62	hL02 轻链全长 核苷酸序列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACC GGCGTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCACCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTTTGCCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCTCC GTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTCCGTGGTG TGCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGGAATCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACAGGGCTGAGCTCCCCGTACCAAGAGCTTC AACAGGGGGGAGTGT
63	hL02 轻链可变 区氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQKPGKAPKLLIYDANTLQTV PSRFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSGWAFGQGTKVEIKRT
64	hL02 轻链可变 区核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACCGGC GTGCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCAGCGGCTCCGACTTCACCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTTTGCCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACG
65	hL03 轻链全长 氨基酸序列	MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQ QKLGEQPKLLIYDANTLQTVPSRFSGSGSGDFTLTISLQPEDFATYFCQQYYSG WAFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC

[表1-10]

66	hL03 轻链全长 核苷酸序列	ATGGTGCTGCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGTGGATCTCCGGCGCGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGA GTGACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAG CAGAAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACC GGCGTCCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCGGC TGGGCCTTTGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCCCTCC GTGTTTCATCTCCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCCTCCGTGGTG TGCCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGAGTGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGTCCGGGAACCTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAGGACAGC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCCTGACCCCTGAGCAAGCCGACTACGAGAAGCACAAG GTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCGTACCAAGAGCTTC AACAGGGGGGAGTGT
67	hL03 轻链可变 区氨基酸序列	DIQMTQSPSSLSASVGRVTITCKASQNIYKNLAWYQQKLGEGPKLLIYDANTLQTG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYSQWAFGGGTKEIKRT
68	hL03 轻链可变 区核苷酸序列	GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGGCGACAGAGTG ACCATCACATGCAAGGCCAGCCAGAACATCTACAAGAACCTGGCCTGGTATCAGCAG AAGCTGGGCGAGGGCCCCAAGCTGCTGATCTACGACGCCAACACCTGCAGACCGGC GTGCCAGCAGATTTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCTGACAATCAGC AGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAGCGGCTGG GCCTTTGGCCAGGGCACCAGGTGGAAATCAAGCGTACG
69	hH01 重链全长 氨基酸序列	MKHLWFFLLLVAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR QAPGGLEWMGW IYPGDGETEYAKKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSED TAVYY CARGVYGGFAGGYDFWGGGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFGSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK

[表1-11]

70	hH01 重链全长核苷酸序列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAATTCTATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATACCGCCGACACCAGCACC TCCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGAGGCGGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCCCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTG GCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCGTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTGCAAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCAAATCTTGTGACAAACT CACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCT TTCCCCCAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAGGGCAGCCCGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGACCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCACC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTACAGCAAGCTCACCCTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
71	hH01 重链可变区氨基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRNFMHWVRQAPGGGLEWMGWIPGDGE TEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDAVYYCARGVYGGFAGGYFDWQG GTLVTVSS
72	hH01 重链可变区核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAATTCTATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATTCAGGGCAGAGTGACCATACCGCCGACACCAGCACC TCCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGAGGCGGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTGGGGCCAG GGCACCCCTCGTGACCGTCAGCTCA

[表1-12]

73	hH02 重链全长 氨基酸序列	MKHLWFFLLVAAPRWVLSEVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVR QAPGGGLEWMGW1YPGDGETEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYF CARGVYGGFAGGYDFWGGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDNLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
74	hH02 重链全长 核苷酸序列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGC GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTTACCGGAACCTTCATGCACCTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCCAGGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCATCACCGCCGACAGAAGCACC AGCACCCCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGATACCGCCGTGTACTTC TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCTG GCACCTCTCCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCGAACCCTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACAGCGGC GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTGCAAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAT CACACATGCCCACCTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGGACCTCAGTCTTCTCTC TTCCCCCAAACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCGTCTGACACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCGGGGAACACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGACGCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCCGAGAACAACATAAGACCACC CCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTG CACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA
75	hH02 重链可变 区氨基酸序列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGGGLEWMGW1YPGDGE TEYNQKFQGRVTITADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYFCARGVYGGFAGGYDFWGG GTLVTVSS

[表1-13]

76	hH02 重链可变区核苷酸序列	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTTGCAGGCGCAGCGGTACACCTTTACCGGAAGTTCATGCACTGGGTGCGC CAGGCTCCAGGCGAGGACTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACAACCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCATACCGCCGACAGAAGCACC AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGATACCGCGCTGTACTTC TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA
77	hH04 重链全长氨基酸序列	MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTRNFMHWIR QAPGGGLEWMGW IYPGDGETEY AQKFQGRVTLADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVY CARGVYGGFAGGYDFWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVK DYFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNH KPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGPQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
78	hH04 重链全长核苷酸序列	ATGAAACACCTGTGGTCTTCTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCTTGCAGGCGCAGCGGTACACCTTTACCGGAAGTTCATGCACTGGATCCGG CAGGCCCCCTGGACAGGGCTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCGACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCTGACCGCCGACAGAAGCACC AGCACCGCCTACATGGAAGTGAAGCAGCTGCGGAGCGAGGACACCGCGCTGTACTAT TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTG GCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAG GACTACTTCCCCGAACCGGTGACCGTGAGCTGGAAGTCAAGGCGCCTGACAGCGGC GTGCACACCTTCCCCGCTGTCTGCAGTCTCAGGACTCTACTCCTCAGCAGGGTG GTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCAC AAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAAT CACACATGCCACCCCTGCCAGCACCTGAAGTCTGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTC TTCCCCCAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTACATGC GTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGGGTGGTCAGCGTCTCACCCTCTGCACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAG TACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCC AAAGCCAAAGGCCAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCCGGAG GAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCCGAGAACAATAAGACCACC CCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGAC AAGAGCAGGTGGCAGCAGGGCAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTG CACAACCACTACACCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCCGGCAAA

[表1-14]

79	hH04 重链可变区氨基酸序列	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWIRQAPGGGLEWMGWYIPGDGE TEYAQKFQGRVLTADRSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARGVYGGFAGGYDFWGG GTLVTVSS
80	hH04 重链可变区核苷酸序列	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACCAGGCGCCAGCGTGAAG GTGTCCTGCAAGGCCAGCGGTACACCTTTACCGGAACTTCATGCACTGGATCCGG CAGGCCCTGGACAGGGCTGGAATGGATGGGCTGGATCTATCCCGGCACGGCGAG ACAGAGTACGCCAGAAATCCAGGGCAGAGTGACCTGACCGCCGACAGAAGCACC AGCACCGCTACATGGAAGTACAGAGCCTGCGGAGCGAGGACACCGCGTGTACTAT TGTGCCAGAGGCGTGTACGGCGGCTTCGCTGGCGGCTACTTCGATTTTTGGGGCCAG GGCACCTCGTGACCGTCAGCTCA
81	NOV0712 轻链全长氨基酸序列	MVLQTQVFISLLWISGAYGDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQ QKPGKAPKLLIYAVSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQSGTF PPTTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC
82	NOV0712 轻链全长核苷酸序列	ATGGTGTGTCAGACCCAGGTGTTTCATCTCCCTGCTGCTGGATCTCCGGCGCGTAC GGCGACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCCAGCGTGGCGCAGAGA GTGACCATCACCTGTAGAGCCAGCCAGAGCATCAGCAGCTACCTGAAGTGGTATCAG CAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAACTGCTGATCTACGCCGTGTCCACACTGCAGAGC GGCGTGCCAGCAGATTTCTGGCAGCGGCTCCGGCACCGACTTCACCTGACAATC AGCAGCCTGCAGCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGTCAGCAGTCCGGCACCTTC CCCCCACCACATTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAATCAAGCGTACGGTGGCCGCC CCCTCCGTGTTTCATCTTCCCCCTCCGACGAGCAGCTGAAGTCCGGCACCGCTCC GTGGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTACCCAGAGAGGCCAAGGTGCAGTGAAGGTG GACAACGCCCTGCAGTCCGGGAAGTCCAGGAGAGCGTGACCGAGCAGGACAGCAAG GACAGCACCTACAGCTGAGCAGCACCTGACCTGAGCAAAGCCGACTACGAGAAG CACAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGAGCTCCCCGTCACCAAG AGCTTCAACAGGGGGAGTGT
83	NOV0712 重链全长氨基酸序列	MKHLWFFLLVAAPRWVLSQVQLLESQGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSGHMHWVR QAPGKGLEWVSVISGSGSNTGYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY CARQWGSYAFDSWGGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKRVKPKCDKHTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK

[表1-15]

84	NOV0712 重链 全长核苷酸序 列	ATGAAACACCTGTGGTTCTTCCTCCTGCTGGTGGCAGCTCCCAGATGGGTGCTGAGC CAGGTGCAGCTGCTGGAATCTGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCTCTGAGA CTGTCTTGTGCCGCCAGCGCTTACCTTCAGCAGCCACGGAATGCACTGGGTGCGC CAGGCCCTGGAAGGGACTGGAATGGGTGTCCGTGATCAGCGGCAGCGCTCCAAT ACCGGCTACGCCGATAGCGTGAAGGGCCGGTTACCATCAGCCGGGACAACAGCAAG AACACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTAT TGTGCCAGACAGTGGGGCAGCTACGCCTTCGATTCTTGGGGCCAGGGCACCGCTCGTG ACCGTGAGCTCAGCCTCCACCAAGGGCCCAAGCGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCC AAGAGCACCTCTGGCGGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCC GAACCCGTGACCGTGAGCTGGAATCAGGCGCCCTGACCAGCGCGTGCACACCTTC CCGCTGTCTGAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCAGCAAC ACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACACACATGCCCA CCCTGCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGACCCCTCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCAAGGACACCTCATGATCTCCGGAGCCCTGAGGTGACATGGTGGTGGTGGAC GTGAGCCACGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGGTGGAGGTG CATAATGCCAAGACAAAGCCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGGGTGGTC AGCGTCTCACCCTCCTGCACCGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAG GTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGC CAGCCCCGGGAACACAGGTGTACACCCTGCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAG AACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTG GAGTGGGAGAGCAATGGCCAGCCGAGAACAACTACAAGACCACCCCTCCCGTCTG GACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGG CAGCAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTAC ACCCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGCAAA
----	---------------------------	--

[表1-16]

87	hH01 重链 的成熟重链 氨基酸序列, 没有信号 序列	EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTRNFMHWVRQAPGQGLEWM GWIYPGDGETEYAQKFQGRVTITADTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAR GVGGFAGGYFDLFWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAAL GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSST LGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQYNSTYRVVSVLTVLTQDNLNGKEYKKVSNKALPAIEKTIKAKGQPR EPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLS PGK
88	hH02 轻链 的成熟轻链 氨基酸序列, 没有信号 序列	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNIYKNLAWYQQKPGKAPKLLIYDA NTLQGTGPSRFSGSGSGSDFTLTISLQPEDFATYFCQQYSGWAFGQGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA LQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS PVTKSFNRGEC

在本说明书中,表1-1至1-16也统称为表1。

[0455] 本公开内容的抗体的进一步的实例可以包括结合CDH6的人抗体。抗-CDH6人抗体意指仅具有衍生自人染色体的抗体的基因序列的人抗体。抗-CDH6人抗体可以通过使用具有人染色体片段的产生人抗体的小鼠的方法获得,所述人染色体片段包含人抗体的重链和轻链基因(参见Tomizuka,K.等人,Nature Genetics (1997) 16,p.133-143;Kuroiwa,Y.等人,Nucl.Acids Res. (1998) 26,p.3447-3448;Yoshida,H.等人,Animal Cell Technology: Basic and Applied Aspects vol.10,p.69-73 (Kitagawa,Y.,Matsuda,T.和Iijima,S.编),Kluwer Academic Publishers,1999;Tomizuka,K.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA (2000) 97,p.722-727;等)。

[0456] 这种产生人抗体的小鼠可以具体通过使用基因修饰动物产生,其内源免疫球蛋白

重链和轻链的基因座已经被破坏,并且反而已接着使用酵母人工染色体(YAC)载体等引入人免疫球蛋白重链和轻链的基因座,然后从这种基因修饰动物产生敲除动物和转基因动物,并且然后将这种动物彼此培育。

[0457] 否则,抗-CDH6人抗体也可以通过下述获得:根据遗传重组技术,使用编码这种人抗体的每条重链和轻链的cDNA,或优选包含所述cDNA的载体转化真核细胞,并随后培养转化的细胞,产生基因修饰人单克隆抗体,从而可以从培养物上清液中获得抗体。

[0458] 在所述上下文中,例如可以使用真核细胞,并优选哺乳动物细胞,例如CHO细胞、淋巴细胞或骨髓瘤,作为宿主。

[0459] 此外,也已知获得已从人抗体文库中选择的噬菌体展示衍生的人抗体的方法(参见Wormstone,I.M.等人,Investigative Ophthalmology&Visual Science.(2002)43(7),p.2301-2308;Carmen,S.等人,Briefings in Functional Genomics and Proteomics (2002),1(2),p.189-203;Siriwardena,D.等人,Ophthalmology(2002)109(3),p.427-431;等)。

[0460] 例如,可以应用噬菌体展示方法,其包括允许人抗体的可变区作为单链抗体(scFv)在噬菌体表面上表达,且然后选择与抗原结合的噬菌体(Nature Biotechnology (2005),23,(9),p.1105-1116)。

[0461] 通过分析由于其与抗原的结合能力而被选择的噬菌体基因,可以确定编码与抗原结合的人抗体可变区的DNA序列。

[0462] 一旦确定了与抗原结合的scFv的DNA序列,就产生具有上述序列的表达载体,且然后将产生的表达载体引入合适的宿主中并允许其在其中表达,从而获得人抗体(国际公开Nos.W092/01047、W092/20791、W093/06213、W093/11236、W093/19172、W095/01438和W095/15388,Annu.Rev.Immunol(1994)12,p.433-455,Nature Biotechnology(2005)23(9),p.1105-1116)。

[0463] 如果新产生的人抗体结合本说明书中描述的任一种大鼠抗人CDH6抗体、嵌合抗人CDH6抗体或人源化抗人CDH6抗体(例如,rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体或H04L02抗体)与之结合的部分肽或部分三维结构,则可以确定所述人抗体结合大鼠抗人CDH6抗体、嵌合抗人CDH6抗体或人源化抗人CDH6抗体与之结合的相同表位。另一方面,通过证实人抗体与本说明书中描述的大鼠抗人CDH6抗体、嵌合抗人CDH6抗体或人源化抗人CDH6抗体(例如,rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体或H04L02抗体)在抗体与CDH6的结合中竞争(例如,人抗体干扰rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体或H04L02抗体与CDH6优选CDH6的EC3的结合),可以确定所述人抗体结合本说明书中描述的大鼠抗人CDH6抗体、嵌合抗人CDH6抗体或人源化抗人CDH6抗体与之结合的相同表位,即使尚未确定表位的具体序列或结构。在本说明书中,当通过这些确定方法中的至少任何一种确定人抗体“结合相同的表位”时,断定新制备的人抗体“结合”与本说明书中描述的大鼠抗人CDH6抗体、嵌合抗人CDH6抗体或人源化抗人CDH6抗体“相同的表位”。当证实人抗体结合相同的表位时,则预期人抗体应当具有与大鼠抗人CDH6抗体、嵌合抗人CDH6抗体或人源化抗人CDH6抗体(例如,rG019抗体、rG055抗体、rG056抗体、rG061抗体、chG019抗体、H01L02抗体、H02L02抗体、H02L03抗体或

H04L02抗体)等同的生物学活性。

[0464] 根据已知方法等评价通过上述方法获得的嵌合抗体、人源化抗体或人抗体的其针对抗原的结合活性,从而使得可以选择优选的抗体。

[0465] 用于比较抗体性质的另一指标的一个实例可以包括抗体的稳定性。差示扫描量热器(DSC)是能够迅速而精确地测量热变性中点(T_m)的装置,所述热变性中点(T_m)充当蛋白的相对结构稳定性的良好指标。通过使用DSC以测量 T_m 值并就获得的值而言进行比较,可以比较热稳定性的差异。已知抗体的保存稳定性与抗体的热稳定性具有一定的相关性(Lori Burton等人,Pharmaceutical Development and Technology (2007) 12, p.265-273),并且因此,可以使用热稳定性作为指标来选择优选的抗体。用于选择抗体的指标的其他实例可以包括在合适的宿主细胞中的高得率 and 在水溶液中的低凝集。例如,由于具有最高得率的抗体并不总是表现出最高的热稳定性,因此有必要通过基于上述指标对其进行综合确定来选择最适合于对人施用的抗体。

[0466] 本公开内容的抗体还包括抗体的修饰。所述修饰用于意指本公开内容的抗体,其是化学或生物学修饰的。这种化学修饰的实例包括化学部分与氨基酸骨架的结合,以及N联或O联碳水化合物链的化学修饰。这种生物学修饰的实例包括已经历翻译后修饰的抗体(例如,N联或O联糖基化、N-末端或C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化和N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸),和作为已允许使用原核生物宿主细胞表达的结果向其N-末端添加甲硫氨酸残基的抗体。另外,这种修饰还意味着包括用于使得能够检测或分离本公开内容的抗体或抗原的标记的抗体,例如酶促标记的抗体、荧光标记的抗体和亲和标记的抗体。本公开内容的抗体的这种修饰可用于改善抗体在血液中的稳定性和保留;降低抗原性;检测或分离抗体或抗原;等。

[0467] 此外,通过调节与本公开内容的抗体结合的糖链修饰(糖基化、去岩藻糖基化(defucosylation)等),可以增强抗体依赖性细胞毒作用活性。作为调节抗体的糖链修饰的技术,国际公开Nos.W01999/54342、W02000/61739和W02002/31140等中描述的那些是已知的,尽管技术不限于此。本公开内容的抗体还包括这样的抗体,就所述抗体而论已经调节了上述糖链修饰。

[0468] 一旦分离出抗体基因,就可以使用宿主和表达载体的适当组合将基因引入适当的宿主以产生抗体。抗体基因的具体实例可以是编码本说明书中描述的抗体的重链序列的基因和编码其中描述的抗体的轻链序列的基因的组合。在转化宿主细胞时,可以将这种重链序列基因和轻链序列基因插入单个表达载体中,或者相反可以将这些基因各自插入不同的表达载体中。

[0469] 当真核细胞用作宿主时,可以使用动物细胞、植物细胞或真核微生物。特定地,动物细胞的实例可包括哺乳动物细胞,例如作为猴细胞的COS细胞(Gluzman, Y., Cell (1981) 23, p.175-182, ATCC CRL-1650)、小鼠成纤维细胞NIH3T3(ATCC No.CRL-1658)、中国仓鼠卵巢细胞的二氢叶酸还原酶缺陷型细胞系(CHO细胞, ATCC CCL-61) (Urlaub, G.和Chasin, L.A.Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A. (1980) 77, p.4126-4220)和FreeStyle 293F细胞(Invitrogen Corp.)。

[0470] 当原核细胞用作宿主时,例如可以使用大肠杆菌(*Escherichia coli*)或枯草芽孢杆菌(*Bacillus subtilis*)。

[0471] 将感兴趣的抗体基因引入这些细胞中用于转化,并且然后在体外培养转化的细胞以获得抗体。在上述培养中,存在得率取决于抗体的序列而不同的情况,且因此可能使用得率作为指标,从具有等同结合活性的抗体选择作为药物产生的抗体。因此,本公开内容的抗体还包括通过上述用于产生抗体的方法获得的抗体,其包括培养转化的宿主细胞的步骤和从上述步骤中获得的培养物中收集感兴趣的抗体或抗体的功能片段的步骤。

[0472] 已知在培养的哺乳动物细胞中产生的抗体的重链的羧基末端的赖氨酸残基被缺失(Journal of Chromatography A, 705:129-134 (1995)),并且同样,已知在重链羧基末端的两个氨基酸残基甘氨酸和赖氨酸被缺失,并且新位于羧基末端的脯氨酸残基被酰胺化(Analytical Biochemistry, 360:75-83 (2007))。然而,这些重链序列的这种缺失和修饰对抗体的抗原-结合活性和效应子功能(补体的活化、抗体依赖性细胞毒作用等)没有影响。因此,根据本公开内容的抗体也包括已经历上述修饰的抗体,和所述抗体的功能片段,并且这种抗体的特定实例包括包含在重链羧基端的1或2个氨基酸缺失的缺失突变体,和通过酰胺化上述缺失突变体(例如,其中在羧基末端位点的脯氨酸残基被酰胺化的重链)形成的缺失突变体。然而,涉及根据本公开内容的抗体的重链的羧基末端缺失的缺失突变体不限于上述缺失突变体,只要它们保留抗原结合活性和效应子功能即可。构成根据本公开内容的抗体的两条重链可以是选自全长抗体和上述缺失突变体的任一类型的重链,或者可以是选自上述组的任意两种类型的组合。各个缺失突变体的比例可受产生根据本公开内容抗体的培养的哺乳动物细胞的类型和培养条件的影响。根据本公开内容的抗体的主要成分的实例可包括其中在两条重链的每个羧基末端都缺失一个氨基酸残基的抗体。

[0473] 本公开内容的抗体同种型的实例可包括IgG(IgG1、IgG2、IgG3和IgG4)。其中,优选IgG1和IgG4。

[0474] 抗体的生物活性的实例通常可包括抗原结合活性、通过与抗原结合而被内化到表达所述抗原的细胞中的活性、中和抗原活性的活性、增强抗原活性的活性、抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)活性、依赖补体的细胞毒性(CDC)活性和依赖抗体的细胞吞噬作用(ADCP)。根据本公开内容的抗体的功能是针对CDH6的结合活性,并且优选地是通过与CDH6结合而被内化到表达CDH6的细胞中的活性。此外,本公开内容的抗体可以具有ADCC活性、CDC活性和/或ADCP活性,以及细胞内化活性。

[0475] 获得的抗体可以被纯化至均质状态。对于抗体的分离和纯化,可以使用用于普通的蛋白的分离和纯化方法。例如,适当地选择柱层析、过滤、超滤、盐析、透析、制备型聚丙烯酰胺凝胶电泳和等电聚焦,并彼此组合,从而使得抗体可以被分离和纯化(Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual, Daniel R. Marshak等人编, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1996); 和Antibodies: A Laboratory Manual. Ed Harlow和David Lane, Cold Spring Harbor Laboratory (1988)), 尽管分离和纯化方法的实例不限于此。

[0476] 层析的实例可以包括亲和层析、离子交换层析、疏水层析、凝胶过滤层析、反相层析和吸收层析。

[0477] 这些层析技术可以使用液相层析例如HPLC或FPLC来进行。

[0478] 亲和层析中使用的柱的实例可以包括A蛋白柱和G蛋白柱。包括使用A蛋白的柱的实例可以包括Hyper D、POROS和琼脂糖F.F. (Sephacrose F.F.) (Pharmacia)。

[0479] 同样,使用抗原固定化载体,可通过利用抗体与抗原的结合活性来纯化抗体。

[0480] 3. 抗-CDH6抗体-药物缀合物

(1) 药物

在上述“2. 抗-CDH6抗体的产生”中获得的抗-CDH6抗体可以经由接头结构部分与药物缀合,以制备抗-CDH6抗体-药物缀合物。药物没有特别限制,只要其具有可以连接到接头结构的取代基或部分结构即可。根据缀合的药物,抗-CDH6抗体-药物缀合物可用于各种目的。这种药物的实例可以包括具有抗肿瘤活性的物质、对血液疾病有效的物质、对自身免疫病有效的物质、抗炎物质、抗微生物物质、抗真菌物质、抗寄生虫物质、抗病毒物质和抗麻醉物质。

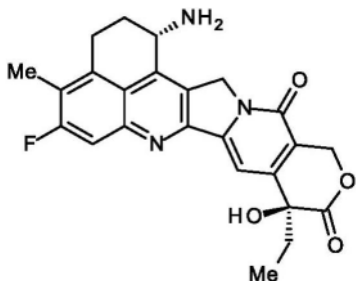
[0481] (1) -1<抗肿瘤化合物>

下面将描述使用抗肿瘤化合物作为在本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物中缀合的化合物的实例。抗肿瘤化合物没有特别限制,只要所述化合物具有抗肿瘤作用并且具有可以连接至接头结构的取代基或部分结构即可。在肿瘤细胞中切割部分或全部接头时,释放抗肿瘤化合物部分,从而使得抗肿瘤化合物显示出抗肿瘤作用。当在与药物的连接位置裂解接头时,抗肿瘤化合物以其原始结构释放以发挥其原始抗肿瘤作用。

[0482] 在上述“2. 抗-CDH6抗体的产生”中获得的抗-CDH6抗体可以经由接头结构部分与抗肿瘤化合物缀合,以制备抗-CDH6抗体-药物缀合物。

[0483] 作为本公开内容中使用的抗肿瘤化合物的一个实例,可以优选使用喜树碱衍生物依喜替康(由下式表示的(1S,9S)-1-氨基-9-乙基-5-氟-2,3-二氢-9-羟基-4-甲基-1H,12H-苯并[de]吡喃并[3',4':6,7]中氮茚并[1,2-b]喹啉-10,13(9H,15H)-二酮)。

[0484] [式13]



所述化合物可以通过例如美国专利公开No. US2016/0297890中描述的方法或其他已知方法获得,并且可以优选使用位置1的氨基作为与接头结构的连接位置。进一步地,当接头的一部分仍然附着在其上时,依喜替康可能在肿瘤细胞中释放。然而,即使在这种状态下,所述化合物也发挥卓越的抗肿瘤作用。

[0485] 由于依喜替康具有喜树碱结构,所以已知在酸性水性介质中(例如,约pH 3),平衡向具有形成的内酯环(闭合环)的结构移动,而在碱性水性介质中(例如,约pH 10),平衡向具有打开的内酯环(开放环)的结构移动。已向其中引入了对应于这种闭合环结构和开放环结构的依喜替康残基的药物缀合物也预期具有等同的抗肿瘤作用,且不用说,任何这种药物缀合物均包括在本公开内容的范围内。

[0486] 抗肿瘤化合物的其它实例可以包括文献中描述的抗肿瘤化合物(Pharmacological Reviews, 68, p.3-19, 2016)。其具体实例可以包括阿霉素、加利车霉素、多拉司他汀(dolastatin)10、澳瑞他汀类例如单甲基澳瑞他汀E(MMAE)和单甲基澳瑞他汀F

(MMAF)、美登木素生物碱类例如DM1和DM4、吡咯并苯并二氮杂萘二聚体SG2000 (SJG-136)、喜树碱衍生物SN-38、倍癌霉素例如CC-1065、鹅膏毒环肽、柔红霉素、丝裂霉素C、博来霉素、环胞苷、长春新碱、长春花碱、甲氨蝶呤、基于铂的抗肿瘤剂(顺铂及其衍生物)以及紫杉醇及其衍生物。

[0487] 在抗体-药物缀合物中,每个抗体分子缀合的药物分子的数目是对其功效和安全性具有影响的关键因素。抗体-药物缀合物的生产是通过详细说明反应条件例如用于反应的原材料和试剂的量来实现的,以便获得恒定数目的缀合的药物分子。与低分子量化合物的化学反应不同,通常获得含有不同数目的缀合的药物分子的混合物。将每个抗体分子缀合的药物分子数目定义并表示为平均值,即,缀合的药物分子的平均数目。除非另有详细说明,即,除了在表示在具有不同数目的缀合的药物分子的抗体-药物缀合物混合物中包括的具有特定数目的缀合的药物分子的抗体-药物缀合物的情况中外,根据本公开内容的缀合的药物分子的数目也通常意指平均值。与抗体分子缀合的依喜替康分子的数目是可控的,且作为每个抗体缀合的药物分子的平均数目,可以缀合约1至10个依喜替康分子。依喜替康分子的数目优选为2至8、3至8、4至8、5至8、6至8或7至8,更优选为5至8,进一步优选为7至8,更进一步优选为8。要注意的是,本领域技术人员可以基于本申请实施例中的描述,设计用于将所需数目的药物分子缀合到抗体分子的反应,并可以获得具有可控数目的缀合的依喜替康分子的抗体-药物缀合物。

[0488] (2) 接头结构

将对本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物中将药物缀合到抗-CDH6抗体的接头结构进行描述。

[0489] 在本申请的抗体-药物缀合物中,将抗-CDH6抗体缀合到药物的接头结构没有特别限制,只要所得抗体-药物缀合物可以使用即可。可以根据使用目的适当选择并使用接头结构。接头结构的一个实例可以包括已知文献中描述的接头(Pharmacol Rev 68:3-19,2016年1月,Protein Cell DOI 10.1007/s13238-016-0323-0等)。其进一步具体实例可以包括VC(缬氨酸-瓜氨酸)、MC(马来酰亚胺基己酰基(maleimidocaproyl))、SMCC(4-(N-马来酰亚胺基甲基)环己烷-1-羧酸琥珀酰亚胺酯)、SPP(4-(2-吡啶基二硫代)戊酸N-琥珀酰亚胺酯)、SS(二硫化物)、SPDB(4-(2-吡啶基二硫代)丁酸N-琥珀酰亚胺酯)、SS/胺、胺和碳酸酯。

[0490] 另一个实例可以包括美国专利公开No.US2016/0297890中描述的接头结构(作为一个实例,在其段落[0260]至[0289]中描述的那些)。可以优选使用下面给出的任何接头结构。要注意的是,所述结构的左末端为与抗体的连接位置,且其右末端为与药物的连接位置。此外,下面给出的接头结构中的GGFG(SEQ ID NO:89)代表由通过肽键连接的甘氨酸-甘氨酸-苯丙氨酸-甘氨酸(GGFG)(SEQ ID NO:89)组成的氨基酸序列。

[0491] - (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、
 - (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、
 - (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-、
 - (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-、
 - (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-和

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-。

[0492] 更优选的是下述：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-

和

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-。

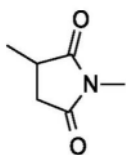
[0493] 仍然更优选的是下述：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-和
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-

GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-。

[0494] 抗体连接到-(琥珀酰亚胺-3-基-N)的末端(例如,“-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-”中-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-与之连接的末端相对的末端(左末端)),且抗肿瘤化合物连接到与抗体连接到-(琥珀酰亚胺-3-基-N)的末端相对的末端(上述例子中右末端的CH₂-O-CH₂-C(=O)-的羰基)。“-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-”具有下式所示的结构：

[式14]



所述部分结构的位置3为与抗-CDH6抗体的连接位置。在位置3处与抗体的所述连接特征在于形成硫醚键。所述结构部分位置1的氮原子与包括所述结构的接头中存在的亚甲基的碳原子相连。

[0495] 在具有作为药物的依喜替康的本公开内容的抗体-药物缀合物中,优选具有下面给出的任意结构的药物接头结构部分用于与抗体缀合。对于这些药物-接头结构部分,每个抗体缀合的平均数目可以是1至10,并且优选为2至8,更优选为5至8,进一步优选为7至8,并且更进一步优选为8。

[0496] - (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-(NH-DX)、

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX) 和

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-(NH-DX)。

[0497] 更优选的是下述：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-

(NH-DX)、

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-
(NH-DX) 和

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-
GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)- (NH-DX)。

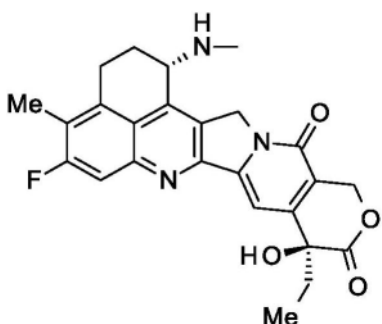
[0498] 仍然更优选的是下述：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-
(NH-DX) 和

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-
GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)- (NH-DX)。

[0499] - (NH-DX) 具有下式所示的结构：

[式15]



且其表示从依喜替康的位置1的氨基除去一个氢原子而衍生的基团。

[0500] (3) 用于生产抗体-药物缀合物的方法

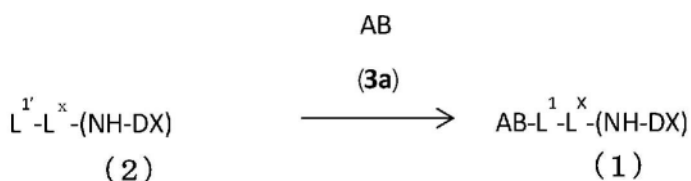
可用于本公开内容的抗体-药物缀合物的抗体没有特别限制,只要它是具有内化活性的抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段即可,如上节“2.抗-CDH6抗体的产生”和实施例中所所述的。

[0501] 接着,将描述用于生产本公开内容的抗体-药物缀合物的典型方法。要注意的是,在下述说明中,各反应方案中所示的“化合物No.”用于表示化合物。具体地,每种化合物被称为“式(1)的化合物”、“化合物(1)”等。对于其它化合物Nos同样如此。

[0502] (3)-1制备方法1

由下面给出的式(1)表示的抗体-药物缀合物,其中抗-CDH6抗体经由硫醚连接到接头结构上,可以通过使具有由抗-CDH6抗体的还原而从二硫键转化的巯基的抗体与化合物(2)反应来生产,化合物(2)可以通过已知方法获得(例如,可以通过专利公开文献US2016/297890中描述的方法获得(例如,段落[0336]至[0374]中描述的方法))。所述抗体-药物缀合物例如可以通过以下方法生产。

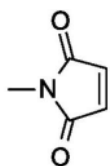
[0503] [表达式1]



其中AB代表具有巯基的抗体,其中L¹具有由-(琥珀酰亚胺-3-基-N)-表示的结构,

并且 L^1 表示由下式表示的马来酰亚胺基。

[0504] [式16]



$-L^1-L^x$ 具有由任一以下式表示的结构：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-和
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-。

[0505] 其中,更优选的是下述：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-、
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂-O-CH₂-C(=O)-和
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-。

[0506] 进一步优选的是下述：

- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂-O-CH₂-C(=O)-和
- (琥珀酰亚胺-3-基-N) -CH₂CH₂-C(=O)-NH-CH₂CH₂O-CH₂CH₂O-CH₂CH₂-C(=O)-GGFG-NH-CH₂CH₂CH₂-C(=O)-。

[0507] 在上述反应方案中,抗体-药物缀合物(1)可以理解为具有这样的结构,其中从药物到接头末端的一个结构部分与一个抗体连接。然而,所述描述是为了方便起见给出的,而实际上存在其中多个上述结构部分与一个抗体分子连接的很多情况。对于下面所述的生产方法的解释也同样如此。

[0508] 具体地,可以通过使由已知方法可获得的化合物(2)(例如,通过专利公开文献US2016/297890中描述的方法可获得(例如,通过段落[0336]至[0374]中描述的方法可获得))与具有巯基的抗体(3a)发生反应来生产抗体-药物缀合物(1)。

[0509] 具有巯基的抗体(3a)可以通过本领域技术人员众所周知的方法获得(Hermanson, G.T, Bioconjugate Techniques, pp.56-136, pp.456-493, Academic Press(1996))。方法的例子可以包括,但不限于:与抗体的氨基反应的特拉特试剂(Traut's reagent);与抗体的氨基反应的S-乙酰硫代链烷酸N-琥珀酰亚胺酯,继之以与羟胺反应;与抗体反应的3-(吡啶基二硫代)丙酸N-琥珀酰亚胺酯,继之以与还原剂反应;与还原剂如二硫苏糖醇、2-巯基乙醇或三(2-羧乙基)膦盐酸盐(TCEP)反应的抗体以还原抗体中的链间二硫键,以便形成硫

基。

[0510] 具体地,通过每个抗体中的链间二硫键使用0.3-3摩尔当量的TCEP作为还原剂,且在含有螯合剂的缓冲溶液中使所述还原剂与抗体发生反应,可以获得链间二硫键部分或全部还原的抗体。螯合剂的例子可以包括乙二胺四乙酸(EDTA)和二亚乙基三胺五乙酸(DTPA)。螯合剂可以以1mM至20mM的浓度使用。可使用磷酸钠、硼酸钠、乙酸钠等的溶液作为缓冲溶液。作为具体实例,通过使抗体与TCEP于4°C-37°C反应1-4小时,可获得具有部分或完全还原的巯基的抗体(3a)。

[0511] 值得注意的是,通过进行巯基至药物-接头部分的加成反应,药物-接头部分可以通过硫醚键缀合。

[0512] 然后,每个具有巯基的抗体(3a)使用2至20摩尔当量的化合物(2),可以产生每个抗体缀合2至8个药物分子的抗体-药物缀合物(1)。具体地,可以将含有其中溶解的化合物(2)的溶液添加至含有具有巯基的抗体(3a)的缓冲溶液中用于反应。在所述背景下,可以使用乙酸钠溶液、磷酸钠、硼酸钠等作为缓冲溶液。反应的pH为5至9,且更优选地,反应可以在接近pH 7进行。诸如二甲基亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基乙酰胺(DMA)或N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)的有机溶剂可用作溶解化合物(2)的溶剂。反应可以通过将含有以1至20%v/v溶解于有机溶剂中的化合物(2)的溶液添加到含有具有巯基的抗体(3a)的缓冲溶液中进行。反应温度为0-37°C,更优选10-25°C,且反应时间为0.5-2小时。可以通过用含硫醇的试剂使未反应的化合物(2)的反应性失活来终止该反应。含硫醇的试剂例如是半胱氨酸或N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)。更具体地,可以通过向使用的化合物(2)添加1至2摩尔当量的NAC并将获得的混合物于室温温育10至30分钟来终止反应。

[0513] (4) 抗体-药物缀合物的鉴定

生产的抗体-药物缀合物(1)可以根据下述普通程序经受浓缩、缓冲液更换、纯化以及抗体浓度和每个抗体分子缀合的药物分子的平均数目的测量,以鉴定抗体-药物缀合物(1)。

[0514] (4)-1普通程序A:抗体或抗体-药物缀合物的水溶液的浓缩将抗体或抗体-药物缀合物的溶液添加到Amicon Ultra (50,000MWC0, Millipore Corporation) 容器中,并通过使用离心机(Allegra X-15R, Beckman Coulter, Inc.) 离心(以2000G至3800G离心5至20分钟)来浓缩抗体或抗体-药物缀合物的溶液。

[0515] (4)-2普通程序B:抗体浓度的测量

使用UV检测器(Nanodrop 1000, Thermo Fisher Scientific Inc.),根据制造商定义的方法进行抗体浓度的测量。在所述方面,使用了抗体之间不同的280nm吸收系数($1.3\text{mLmg}^{-1}\text{cm}^{-1}$ 至 $1.8\text{mLmg}^{-1}\text{cm}^{-1}$)。

[0516] (4)-3普通程序C:抗体的缓冲液更换

根据制造商定义的方法,将使用Sephadex G-25载体的NAP-25柱(Cat.No.17-0852-02, GE Healthcare Japan Corporation)用含有氯化钠(50mM)和EDTA(2mM)的磷酸盐缓冲液(50mM, pH 6.0)(在本说明书中称为PBS6.0/EDTA)平衡。以每根NAP-25柱2.5mL的量应用抗体的水溶液,且此后收集用3.5mL PBS6.0/EDTA洗脱的级分(3.5mL)。将所述级分通过普通程序A浓缩。使用普通程序B测量抗体浓度后,使用PBS6.0/EDTA将抗体浓缩物调整为20mg/mL。

[0517] (4) -4普通程序D:抗体-药物缀合物的纯化

将NAP-25柱用任何可商购获得的缓冲溶液平衡,例如含有山梨糖醇(5%)的乙酸盐缓冲液(10mM, pH 5.5;在本说明书中称为ABS)。将抗体-药物缀合物的水性反应溶液(约2.5mL)应用到NAP-25柱,且此后用制造商限定的量的缓冲溶液进行洗脱,以便收集抗体级分。将其中把收集的级分再次应用至NAP-25柱并用缓冲溶液进行洗脱的凝胶过滤纯化过程重复总共2-3次,以获得排除了非缀合的药物接头和低分子量化合物(三(2-羧乙基)膦酸盐(TCEP)、N-乙酰-L-半胱氨酸(NAC)和二甲基亚砷)的抗体-药物缀合物。

[0518] (4) -5普通程序E:抗体-药物缀合物中的抗体浓度和每个抗体分子缀合的药物分子的平均数目的测量

抗体-药物缀合物中的缀合的药物浓度可以通过在280nm和370nm两个波长处测量抗体-药物缀合物水溶液的UV吸光度,且此后进行如下所示的计算来计算。

[0519] 任何给定波长的总吸光度等于系统中存在的所有吸光化学物类的吸光度之和[吸光度的加和性]。因此,基于抗体和药物的摩尔吸收系数在抗体和药物缀合之前和之后之间不变的假设,抗体-药物缀合物中的抗体浓度和药物浓度可通过下面的方程式表示。

$$[0520] \quad A_{280} = A_{D,280} + A_{A,280} = \epsilon_{D,280} C_D + \epsilon_{A,280} C_A \quad \text{方程式 (1)}$$

$$A_{370} = A_{D,370} + A_{A,370} = \epsilon_{D,370} C_D + \epsilon_{A,370} C_A \quad \text{方程式 (2)}$$

在所述上下文中, A_{280} 表示抗体-药物缀合物的水溶液在280nm处的吸光度, A_{370} 表示抗体-药物缀合物的水溶液在370nm处的吸光度, $A_{A,280}$ 表示抗体在280nm处的吸光度, $A_{A,370}$ 表示抗体在370nm处的吸光度, $A_{D,280}$ 表示缀合物前体在280nm处的吸光度, $A_{D,370}$ 表示缀合物前体在370nm处的吸光度, $\epsilon_{A,280}$ 表示抗体在280nm处的摩尔吸收系数, $\epsilon_{A,370}$ 表示抗体在370nm处的摩尔吸收系数, $\epsilon_{D,280}$ 表示缀合物前体在280nm处的摩尔吸收系数, $\epsilon_{D,370}$ 表示缀合物前体在370nm处的摩尔吸收系数, C_A 表示抗体-药物缀合物中的抗体浓度,且 C_D 表示抗体-药物缀合物中的药物浓度。

[0521] 在所述上下文中,关于 $\epsilon_{A,280}$ 、 $\epsilon_{A,370}$ 、 $\epsilon_{D,280}$ 和 $\epsilon_{D,370}$,使用初步准备的值(基于通过化合物的UV测量获得的计算或测量值的估计值)。例如,可以通过已知计算方法(Protein Science, 1995, vol. 4, 2411-2423)从抗体的氨基酸序列估计 $\epsilon_{A,280}$ 。 $\epsilon_{A,370}$ 通常为零。 $\epsilon_{D,280}$ 和 $\epsilon_{D,370}$ 可以通过测量所使用的缀合物前体以一定的摩尔浓度溶解在其中的溶液的吸光度,根据朗伯-比尔定律(吸光度=摩尔浓度×摩尔吸收系数×测定池光程长度)获得。通过测量抗体-药物缀合物的水溶液的 A_{280} 和 A_{370} ,且然后通过代入这些值求解联立方程式(1)和(2),可以确定 C_A 和 C_D 。进一步地,通过将 C_D 除以 C_A ,可以确定每个抗体缀合的药物分子的平均数目。

[0522] (4) -6普通程序F:抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物分子的平均数目的测量 - (2)

除了前述的“(4) -5普通程序E”之外,抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物分子的平均数目还可以使用以下方法通过高效液相层析(HPLC)分析来确定。在下文中,将描述当抗体与药物接头通过二硫键缀合时通过HPLC测量缀合的药物分子的平均数目的方法。本领域技术人员能够参考所述方法,取决于抗体和药物接头之间的连接方式,通过HPLC适当地测量缀合的药物分子的平均数目。

[0523] F-1. 用于HPLC分析的样品的制备(抗体-药物缀合物的还原)

将抗体-药物缀合物溶液(约1mg/mL, 60 μ L)与二硫苏糖醇(DTT)的水溶液(100mM, 15 μ L)混合。通过将混合物于37 $^{\circ}$ C温育30分钟,抗体-药物缀合物的轻链和重链之间的二硫键被切割。所得的样品用于HPLC分析。

[0524] F-2.HPLC分析

HPLC分析在下述测量条件下进行。

[0525] HPLC系统:Agilent 1290HPLC系统(Agilent Technologies, Inc.)

检测器:紫外线吸收分光计(测量波长:280nm)

柱:ACQUITY UPLC BEH Phenyl (2.1 $\times$ 50mm, 1.7 μ m, 130埃; Waters Corp., P/N186002884)

柱温度:80 $^{\circ}$ C

流动相A:含0.10%三氟乙酸(TFA)和15%2-丙醇的水溶液

流动相B:含0.075%TFA和15%2-丙醇的乙腈溶液梯度程序:14%-36%(0分钟-15分钟)、36%-80%(15分钟-17分钟)、80%-14%(17分钟-17.01分钟)和14%(17.01分钟-25分钟)

样品注射:10 μ L

F-3.数据分析

F-3-1.与非缀合的抗体轻链(L0)和重链(H0)相比,与一个或多个药物分子结合的轻链(与i个药物分子结合的轻链:L_i)和与一个或多个药物分子结合的重链(与i个药物分子结合的重链:H_i)表现出与缀合的药物分子的数目成比例的更高的疏水性,且因此具有更长的保留时间。因此,这些链按以下顺序洗脱,例如,L0和L1或H0、H1、H2和H3。通过比较L0和H0的保留时间,可将检测峰分配给L0、L1、H0、H1、H2或H3中的任一个。缀合的药物分子的数目可以由本领域技术人员来定义,但优选是L0、L1、H0、H1、H2和H3。

[0526] F-3-2.由于药物接头具有UV吸收,所以根据下述表达式,使用轻链或重链和药物接头的摩尔吸收系数,根据缀合的药物接头分子的数目对峰面积值进行校正。

[0527] [表达式2]

与i个药物分子结合的轻链的峰面积的校正值(A_{Li})=峰面积

$$\times \frac{\text{轻链的摩尔吸收系数}}{\text{轻链的摩尔吸收系数} + \text{缀合的药物分子的数目}(i) \times \text{药物接头的摩尔吸收系数}}$$

[表达式3]

与i个药物分子结合的重链的峰面积的校正值(A_{Hi})=峰面积

$$\times \frac{\text{重链的摩尔吸收系数}}{\text{重链的摩尔吸收系数} + \text{缀合的药物分子的数目}(i) \times \text{药物接头的摩尔吸收系数}}$$

在所述上下文中,通过已知计算方法(Protein Science, 1995, vol.4, 2411-2423)从每种抗体的轻链或重链的氨基酸序列估计的值可以用作所述抗体的轻链或重链的摩尔吸收系数(280nm)。在H01L02的情况下,根据抗体的氨基酸序列,将31710的摩尔吸收系数和79990的摩尔吸收系数分别用作轻链和重链的估计值。将化合物的实际测量的摩尔吸收系数(280nm)用作药物接头的摩尔吸收系数(280nm),在所述化合物中已通过各药物接头与疏

基乙醇或N-乙酰半胱氨酸的反应将马来酰亚胺基转化为琥珀酰亚胺硫醚。用于吸光度测量的波长可由本领域技术人员适当地设置,但优选为可测量抗体峰的波长,且更优选为280nm。

[0528] F-3-3. 根据下述表达式,考虑到峰面积校正值的总数计算各链的峰面积比(%)。

[0529] [表达式4]

$$\text{与 } i \text{ 个药物分子结合的轻链的峰面积比} = \frac{A_{Li}}{A_{L0} + A_{L1}} \times 100$$

$$\text{与 } i \text{ 个药物分子结合的重链的峰面积比} = \frac{A_{Hi}}{A_{H0} + A_{H1} + A_{H2} + A_{H3}} \times 100$$

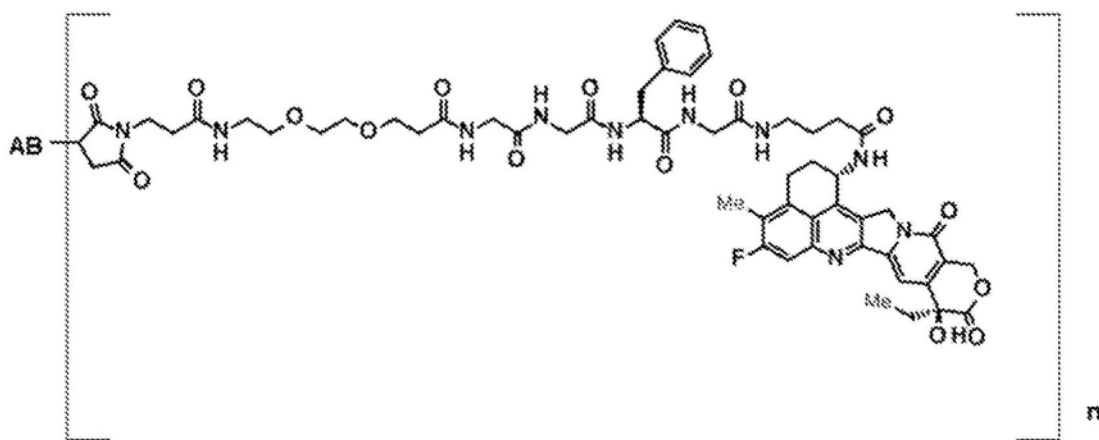
F-3-4. 抗体-药物缀合物中每个抗体分子缀合的药物分子的平均数目根据下述表达式进行计算。

[0530] 缀合的药物分子的平均数目 = $(L_0 \text{峰面积比} \times 0 + L_1 \text{峰面积比} \times 1 + H_0 \text{峰面积比} \times 0 + H_1 \text{峰面积比} \times 1 + H_2 \text{峰面积比} \times 2 + H_3 \text{峰面积比} \times 3) / 100 \times 2$

要注意的是,为了确保抗体-药物缀合物的量,可以将已经在类似条件下生产的具有几乎相同的缀合的药物分子的平均数目(例如,大约 ± 1)的多个抗体-药物缀合物混合以制备新的批次。在所述情况中,新批次的药物分子的平均数目落在混合前的药物分子的平均数目之间。

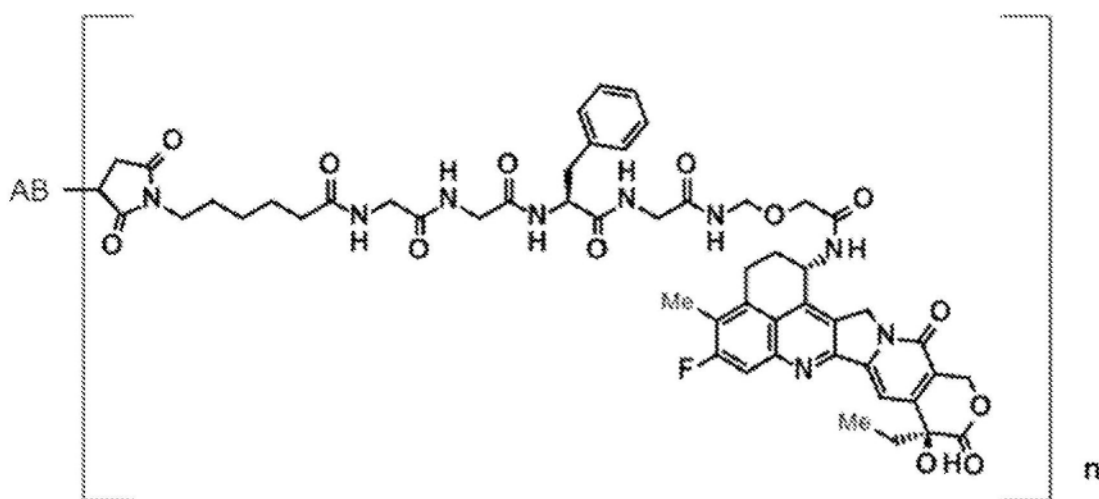
[0531] 本公开内容的抗体-药物缀合物的一个具体实例可以包括具有由下式:

[式17]



或下式:

[式18]



表示的结构的抗体-药物缀合物。

[0532] 在所述上下文中,AB表示本说明书中公开的抗-CDH6抗体,并且所述抗体经由起源于抗体的巯基与药物接头缀合。在所述上下文中,n具有与所谓的DAR(药物与抗体比)相同的含义,且表示每个抗体的药物与抗体比。具体地,n表示每个抗体分子缀合的药物分子的数目,其是定义并表示为平均值的数值,即,缀合的药物分子的平均数目。在本公开内容的由[式17]或[式18]表示的抗体-药物缀合物的情况中,在通过普通程序F的测量中,n可以为2至8,且优选为5至8,更优选为7至8,且仍然更优选为8。

[0533] 本公开内容的抗体-药物缀合物的一个实例可以包括具有由上述式[式17]或[式18]表示的结构的抗体-药物缀合物,其中由AB表示的抗体包括选自下述抗体(a)至(g)的任一种抗体,或所述抗体的功能片段,或所述抗体-药物缀合物的药理学上可接受的盐:

(a) 由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,所述重链由SEQ ID NO:69中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;

(b) 由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,所述重链由SEQ ID NO:73中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;

(c) 由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:61中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,所述重链由SEQ ID NO:77中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;

(d) 由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,所述重链由SEQ ID NO:69中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;

(e) 由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,所述重链由SEQ ID NO:73中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;

(f) 由轻链和重链组成的抗体,所述轻链由SEQ ID NO:65中所示的轻链全长氨基酸序列中位置21至233的氨基酸序列组成,所述重链由SEQ ID NO:77中所示的重链全长氨基酸序列中位置20至471的氨基酸序列组成;和

(g) 选自抗体 (a) 至 (f) 的任一种抗体, 其中所述重链或轻链包含选自翻译后修饰的一种或两种或更多种修饰, 所述翻译后修饰的代表为N糖基化、O糖基化、N-末端加工、C-末端加工、脱酰胺作用、天冬氨酸的异构化、甲硫氨酸的氧化、向N-末端添加甲硫氨酸残基、脯氨酸残基的酰胺化和N-末端谷氨酰胺或N-末端谷氨酸转化为焦谷氨酸以及在羧基末端缺失一个或两个氨基酸。

[0534] 4. 药物

由于上节“2. 抗-CDH6抗体的产生”和实施例描述的本公开内容的抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段结合肿瘤细胞表面上的CDH6并具有内化活性, 所以它可以单独或与额外的药物组合用作药物, 且特别是作为用于癌症的治疗剂, 所述癌症例如, 肾细胞肿瘤或卵巢肿瘤, 例如, 肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌 (例如, 小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰腺癌、肾母细胞瘤或神经母细胞瘤。

[0535] 此外, 本公开内容的抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段可用于检测表达CDH6的细胞。

[0536] 此外, 因为本公开内容的抗-CDH6抗体或所述抗体的功能片段具有内化活性, 所以可以将其应用作为抗体-药物缀合物中的抗体。

[0537] 当使用具有抗肿瘤活性例如细胞毒性活性的药物作为药物时, 上节“3. 抗-CDH6抗体-药物缀合物”和实施例描述的本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物是具有内化活性的抗-CDH6抗体和/或所述抗体的功能片段和具有抗肿瘤活性例如细胞毒性活性的药物的缀合物。因为所述抗-CDH6抗体-药物缀合物显示出针对表达CDH6的癌细胞的抗肿瘤活性, 所以它可以用作药物, 且特别是用作癌症的治疗剂和/或预防剂。

[0538] 本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物可以吸收水分或具有吸附水, 例如, 以当其留在空气中或经历重结晶或纯化程序时变成水合物。这种含水的化合物或药理学上可接受的盐也包括在本公开内容中。

[0539] 当本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物具有碱性基团例如氨基时, 如果期望, 它可以形成药理学上可接受的酸加成盐。这种酸加成盐的实例可包括: 氢卤化物, 如氢氟化物、氢氯化物、氢溴化物和氢碘化物; 无机酸盐, 如硝酸盐、高氯酸盐、硫酸盐和磷酸盐; 低级链烷磺酸盐, 如甲磺酸盐、三氟甲磺酸盐和乙磺酸盐; 芳基磺酸盐, 如苯磺酸盐和对甲苯磺酸盐; 有机酸盐, 如甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、苹果酸盐、延胡索酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、草酸盐和马来酸盐; 和氨基酸盐, 如鸟氨酸盐、谷氨酸盐和天冬氨酸盐。

[0540] 当本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物具有酸性基团如羧基时, 如果期望, 它可以形成药理学上可接受的碱加成盐。这种碱加成盐的实例可包括: 碱金属盐, 如钠盐、钾盐和锂盐; 碱土金属盐, 如钙盐和镁盐; 无机盐, 如铵盐; 和有机胺盐, 如二苄胺盐、吗啉盐、苯基甘氨酸烷基酯盐、乙二胺盐、N-甲基葡萄糖胺盐、二乙胺盐、三乙胺盐、环己胺盐、二环己胺盐、N,N'-二苄基乙二胺盐、二乙醇胺盐、N-苄基-N-(2-苯基乙氧基) 胺盐、哌嗪盐、四甲基铵盐和三(羟甲基) 氨基甲烷盐。

[0541] 本公开内容还可包括抗-CDH6抗体-药物缀合物, 其中构成所述抗体-药物缀合物的一个或多个原子替换为所述原子的同位素。存在两种类型的同位素: 放射性同位素和稳定同位素。同位素的实例可以包括氢的同位素 (^2H 和 ^3H)、碳的同位素 (^{11}C 、 ^{13}C 和 ^{14}C)、氮的

同位素 (^{13}N 和 ^{15}N)、氧的同位素 (^{15}O 、 ^{17}O 和 ^{18}O) 和氟的同位素 (^{18}F)。包含用这种同位素标记的抗体-药物缀合物的组合物作为例如治疗剂、预防剂、研究试剂、测定试剂、诊断剂和体内诊断成像剂是有用的。每种用同位素标记的抗体-药物缀合物,以及以任何给定比率用同位素标记的抗体-药物缀合物的混合物都包括在本公开内容中。用同位素标记的抗体-药物缀合物可以例如根据本领域已知的方法通过使用用同位素标记的原材料代替用于较后提及的本公开内容的生产方法的原材料来制备。

[0542] 例如,可以基于抑制细胞增殖反应的活性来测量体外细胞毒性。例如,培养超表达CDH6的癌细胞系,并将抗-CDH6抗体-药物缀合物以不同浓度添加至培养系统中。此后,可以测量其针对病灶形成、集落形成和球状体生长的抑制活性。在所述背景下,例如,通过使用肾细胞肿瘤-或卵巢肿瘤-衍生的癌细胞系,可以检查针对肾细胞肿瘤或卵巢肿瘤的细胞生长抑制活性。

[0543] 可以测量实验动物中对癌症的体内治疗效果,例如,通过将抗-CDH6抗体-药物缀合物施用至已经接种了高度表达CDH6的肿瘤细胞系的裸鼠,且然后测量癌细胞的变化。在所述背景中,例如,通过使用通过接种肾细胞癌-、肾透明细胞癌-、乳头状肾细胞癌-、卵巢癌-、卵巢浆液性腺癌-或甲状腺癌-衍生的细胞从免疫缺陷小鼠衍生的动物模型,可以测量对肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌或甲状腺癌的治疗效果。

[0544] 向其应用本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物的癌症的类型没有特别限制,只要所述癌症在待治疗的癌细胞中表达CDH6即可。其实例可以包括肾细胞癌(例如,肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌)、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌(例如,小细胞肺癌或非小细胞肺癌)、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤,尽管该癌症不限于此,只要所述癌症表达CDH6即可。其实例还可以包括肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤、神经母细胞瘤、结肠直肠癌、胃癌、子宫内膜癌、鼻咽癌、前列腺癌或与冯·希-林病有关的癌症。其优选的实例可以包括肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、卵巢的透明细胞癌、卵巢的子宫内膜样癌、卵巢黏液肿瘤、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、非小细胞肺癌、宫颈癌、脑肿瘤、头和颈癌、肉瘤、骨肉瘤、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤。癌症的更优选的实例可以包括肾细胞癌(例如,肾透明细胞癌或乳头状肾细胞癌)和卵巢癌。癌症的此外优选的实例包括卵巢癌(例如,上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌)。癌症可以是转移性的。

[0545] 本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物可以优选施用至哺乳动物,且更优选施用至人。

[0546] 药物组合物和施用模式

在包含本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物的药物组合物中使用的物质可以适当地选自就应用的剂量或应用的浓度而言所述领域中通常使用的药物添加剂和其他物质,并随后使用。

[0547] 本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物可以作为包含一种或多种药学上相容的

组分的药物组合物施用。例如,药物组合物一般包含一种或多种药物载体(例如,灭菌的液体(例如,水和油(包括石油油和动物来源、植物来源或合成来源的油(例如,花生油、大豆油、矿物油和芝麻油)))。当静脉内施用药物组合物时,水是更典型的载体。水性盐水溶液、水性葡萄糖溶液和水性甘油溶液也可用作液体载体,特别是用于注射溶液。合适的药物媒介物是本领域已知的。如果期望,组合物还可包含痕量的增湿剂、乳化剂或pH缓冲剂。合适的药物载体的实例公开在E.W.Martin的“Remington's Pharmaceutical Sciences”中。处方与施用模式对应。

[0548] 在一些方面,抗体-药物缀合物(ADC)包括式3。在一些方面,包括式3的ADC被施用于对基于铂的癌症治疗表现出抗性的患者。在一些方面,将包括式3的ADC施用于在完成基于铂的癌症治疗的2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内具有癌症复发的铂抗性癌症患者。在一些方面,对于在完成基于铂的癌症治疗的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内具有疾病复发的铂抗性癌症患者施用包括式3的ADC。在一些方面,对于在完成卡铂和/或紫杉醇方案的至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个月内具有疾病复发的铂抗性癌症患者施用包括式3的ADC。

[0549] 在一些方面,在用铂/紫杉烷化学疗法,例如卡铂/多西他赛、顺铂/紫杉醇和卡铂/紫杉醇/贝伐珠单抗方案的治疗后施用包括式3的ADC。

[0550] 在一些方面,包括式3的ADC在用一种或多种下述基于铂的化学疗法治疗后施用,例如卡铂/脂质体阿霉素、卡铂/吉西他滨、顺铂/吉西他滨、卡铂/异环磷酰胺、顺铂/异环磷酰胺、奥沙利铂/5-FU/亚叶酸(Luecovorin)和奥沙利铂/卡培他滨方案。

[0551] 在一些方面,将包括式3的ADC施用于有需要的患者用于治疗铂抗性的,优选地,具有疾病复发的卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、乳腺癌、膀胱癌、子宫内膜癌、去势抗性前列腺癌(CRPC)和其他表达CDH6的癌症。在一些方面,卵巢癌包括上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌。

[0552] 在一些方面,包括式3的ADC适应于治疗患有卵巢癌的患者,其疾病已在基于铂的化学疗法后进展或复发。在一些方面,包括式3的ADC适应于治疗一线基于铂的化学疗法方案失败的女性晚期卵巢癌。在一些方面,包括式3的ADC适应于治疗化学疗法后疾病进展的卵巢癌。

[0553] 在一些方面,包括式3的ADC作为单一试剂适应于治疗在初始或后来的化学疗法时或之后疾病进展后的患有转移性卵巢癌的患者。在一些方面,包括式3的ADC适应于治疗一线或后来的治疗失败后的患有卵巢转移性癌的患者。

[0554] 各种递送系统是已知的,并且它们可用于施用本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物。施用途的实例可包括,但不限于,皮内、肌内、腹膜内、静脉内和皮下途径。例如,可以通过注射或推注注射进行施用。根据具体的优选实施方案,通过注射进行上述抗体-药物缀合物的施用。肠胃外施用是优选的施用途。

[0555] 根据代表性实施方案,根据常规程序,将药物组合物作为适于静脉内施用于人的药物组合物开处方。用于静脉内施用的组合物一般是在无菌和等渗水性缓冲溶液中的溶液。如果必需,则药物还可含有增溶剂和局部麻醉剂以减轻注射区域的疼痛(例如,利多卡因)。通常,上述成分单独地或在单位剂型中的混合物中一起提供,作为包含在容器中的冷冻干燥的粉末或无水浓缩物,所述容器通过密封到例如指示活性剂的量的安瓿或小袋

(sachet) 中获得。当药物待通过注射施用时, 可以使用例如含有无菌药物级的水或盐水的注射瓶施用。当药物待通过注射施用时, 可以提供注射用无菌水或盐水的安瓿, 从而使得上述成分在施用前彼此混合。

[0556] 本公开内容的药物组合物可以是仅包含本申请的抗-CDH6抗体-药物缀合物的药物组合物, 或者可以是包含抗-CDH6抗体-药物缀合物和癌症的至少一种其他治疗剂的药物组合物。本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物也可以与癌症的额外治疗剂一起施用, 并且可以由此增强抗癌作用。用于这种目的的额外抗癌剂可以连同抗体-药物缀合物同时、分开或连续地施用于个体。否则, 额外抗癌剂和抗-CDH6抗体-药物缀合物可以以不同的施用间隔各自施用至主体。在本公开内容中, 短语“第二药物”意指除本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物之外的治疗剂。额外抗癌剂可以是“第二药物”。然而, 在本公开内容中, “第二药物”不必须是用于所谓的“二线疗法”的药物。这种癌症的治疗剂或第二药物或额外抗癌剂的实例可包括酪氨酸激酶抑制剂, 包括伊马替尼(imatinib)、舒尼替尼和瑞戈非尼, CDK4/6抑制剂, 包括帕博西尼(palbociclib), HSP90抑制剂, 包括TAS-116, MEK抑制剂, 包括MEK162, 和免疫检查点抑制剂, 包括纳武单抗、派姆单抗和伊匹单抗, 尽管癌症的治疗剂不限于此, 只要所述药物具有抗肿瘤活性即可。在癌症对特定抗癌剂具有抗性的情况下, 第二药物可以选自除所述特定治疗剂之外的抗癌剂。

[0557] 这种药物组合物可以作为冷冻干燥制剂或液体制剂形式的、具有选择的组成和必需纯度的制剂制备。作为冷冻干燥制剂制备的药物组合物可以是含有所述领域中使用的适当药物添加剂的制剂。同样地, 可以制备液体制剂, 从而使得所述液体制剂含有所述领域中使用的各种药物添加剂。

[0558] 药物组合物的组成和浓度也取决于施用方法而变化。关于包含在本公开内容的药物组合物中的抗-CDH6抗体-药物缀合物对抗原的亲合力, 即, 抗-CDH6抗体-药物缀合物与抗原的解离常数(Kd值), 当亲合力增加时(即, Kd值低), 即使其应用剂量减少, 药物组合物也可以发挥药用效果。因此, 抗体-药物缀合物的应用的剂量也可以通过基于抗体-药物缀合物对抗原的亲合力的状态设置应用的剂量来确定。当将本公开内容的抗体-药物缀合物施用至人时, 其可以以例如约0.001至100mg/kg的剂量一次或以1至180天的间隔多次施用。

[0559] 治疗方法和用途

本公开内容提供了治疗癌症的方法, 包括施用如本文所公开的抗-CDH6抗体-药物缀合物。本文还提供了供治疗癌症之用的任何公开的抗-CDH6ADC。

[0560] 在一些实施方案中, 癌症是表达CDH6的癌症。表达CDH6的癌症可能包括, 但不限于, 肾细胞癌、肾透明细胞癌、乳头状肾细胞癌、卵巢癌、卵巢浆液性腺癌、甲状腺癌、胆管癌、肺癌、小细胞肺癌、胶质母细胞瘤、间皮瘤、子宫癌、胰癌、肾母细胞瘤和神经母细胞瘤。

[0561] 为了本公开内容起见, 术语“超表达CDH6的癌症”没有特别限制, 只要其被本领域技术人员认为是超表达CDH6的癌症即可。超表达CDH6的癌症的优选实例可以包括在免疫组织化学方法(IHC)或原位杂交方法(ISH)或下一代测序方法(NGS)中给出CDH6表达的高分数的癌症。本公开内容的原位杂交方法包括荧光原位杂交方法(FISH)和双色原位杂交方法(DISH)。

[0562] 用于通过免疫组织化学法对CDH6表达的程度进行评分的方法或用于通过原位杂交法确定CDH6表达的阳性或阴性的方法没有特别的限制, 只要其是本领域技术人员所认可

的即可。

[0563] 在一些实施方案中,本公开内容的ADC和治疗方法和用途还可以用作用于治疗癌症的药物组合物,所述药物组合物包含本公开内容中使用的抗体-药物缀合物、其盐或它们的水合物作为活性组成,以及药学上可接受的制剂组分。

[0564] 在一些实施方案中,本公开内容的ADC和治疗方法和用途针对表现出对现有抗癌药物的抗性的癌症(即,抗性癌症),特别是已获得对现有抗癌药物的抗性的癌症(即,继发性抗性癌症)表现出卓越的抗肿瘤活性。因此,本公开内容的用于治疗ADC在应用于癌症患者中的患有对现有抗癌药物具有抗性的癌症的患者组(具有使用现有抗癌药物治疗史的患者)时发挥了显著的抗肿瘤作用。特别地,正在治疗的癌症可能对利用下述的治疗是抗性的或难治的:基于铂的化疗药物(即,顺铂、卡铂)、化疗药物(即,多西他赛、吉西他滨、脂质体阿霉素、紫杉醇、拓扑替康)、PARP抑制剂治疗(即,尼拉帕尼、奥拉帕尼、卢卡帕尼、他拉唑帕尼)、免疫检查点抑制剂治疗(即,纳武单抗、派姆单抗、阿替利珠单抗、阿维鲁单抗、伊匹单抗、德瓦鲁单抗、替雷利珠单抗、信迪利单抗、西米普利单抗)、血管生成抑制剂治疗(即,贝伐珠单抗、依维莫司)和/或VEGFR-TKI治疗(即,帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、卡博替尼、乐伐替尼、阿昔替尼)。

[0565] 本公开内容的ADC及治疗方法和用途可优选用于治疗不能手术的或复发的癌症。

[0566] 本公开内容的ADC及治疗方法或用途可以延迟癌细胞的发展、抑制其生长且进一步杀死癌细胞。这些效果可以允许癌症患者摆脱癌症所引起的症状,或实现癌症患者生活质量(QOL)的改善,并通过维持癌症患者的生命达到治疗效果。即使本公开内容的抗-CDH6抗体-药物缀合物没有达到杀死癌细胞,它也可以通过抑制或控制癌细胞的生长在实现更长期的存活的同时提供癌症患者的更高的QOL。

[0567] 在所述方法和用途的一些实施方案中,患有癌症(例如,表达CDH6的癌症)的主体可以被施用约0.1至约15mg/kg、约0.5至约12mg/kg、约1.0至约10mg/kg或约4至约8mg/kg。在一些实施方案中,剂量可以为约1.0mg/kg至约12mg/kg、约1.6mg/kg至约3.2mg/kg、约1.6mg/kg至约4.8mg/kg、约1.6mg/kg至约5.4mg/kg、约1.6mg/kg至约5.6mg/kg、约1.6mg/kg至约6.4mg/kg、约1.6mg/kg至约8.0mg/kg、约1.6mg/kg至约9.6mg/kg、约3.2mg/kg至约4.8mg/kg、约3.2mg/kg至约5.4mg/kg、约3.2mg/kg至约5.6mg/kg、约3.2mg/kg至约6.4mg/kg、约3.2mg/kg至约8.0mg/kg、约3.2mg/kg至约9.6mg/kg、约4.8mg/kg至约5.4mg/kg、约4.8mg/kg至约5.6mg/kg、约4.8mg/kg至约6.4mg/kg、约4.8mg/kg至约8.0mg/kg、约4.8mg/kg至约9.6mg/kg、约5.4mg/kg至约5.6mg/kg、约5.4mg/kg至约6.4mg/kg、约5.4mg/kg至约8.0mg/kg、约5.4mg/kg至约9.6mg/kg、约5.6mg/kg至约6.4mg/kg、约5.6mg/kg至约8.0mg/kg、约5.6mg/kg至约9.6mg/kg、约6.4mg/kg至约9.6mg/kg、约6.4mg/kg至约8.0mg/kg或约8.0mg/kg至约9.6mg/kg。在一些实施方案中,向主体施用的ADC的剂量可以是约0.1、约0.2、约0.3、约0.4、约0.5、约0.6、约0.7、约0.8、约0.9、约1.0、约1.1、约1.2、约1.3、约1.4、约1.5、约1.6、约1.7、约1.8、约1.9、约2.0、约2.1、约2.2、约2.3、约2.4、约2.5、约2.6、约2.7、约2.8、约2.9、约3.0、约3.1、约3.2、约3.3、约3.4、约3.5、约3.6、约3.7、约3.8、约3.9、约4.0、约4.1、约4.2、约4.3、约4.4、约4.5、约4.6、约4.7、约4.8、约4.9、约5.0、约5.1、约5.2、约5.3、约5.4、约5.5、约5.6、约5.7、约5.8、约5.9、约6.0、约6.1、约6.2、约6.3、约6.4、约6.5、约6.6、约6.7、约6.8、约6.9、约7.0、约7.1、约7.2、约7.3、约7.4、约7.5、约7.6、约7.7、

约7.8、约7.9、约8.0、约8.1、约8.2、约8.3、约8.4、约8.5、约8.6、约8.7、约8.8、约8.9、约9.0、约9.1、约9.2、约9.3、约9.4、约9.5、约9.6、约9.7、约9.8、约9.9、约10.0、约10.1、约10.2、约10.3、约10.4、约10.5、约10.6、约10.7、约10.8、约10.9、约11.0、约11.1、约11.2、约11.3、约11.4、约11.5、约11.6、约11.7、约11.8、约11.9或约12.0mg/kg或更多。在优选的实施方案中,剂量可以为约1.6mg/kg、约3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg、约8.0mg/kg或约9.6mg/kg,但更优选约3.2mg/kg、约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg、约8.0mg/kg或约9.6mg/kg,但进一步优选约4.8mg/kg、约5.4mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg,但此外优选约4.8mg/kg、约5.6mg/kg、约6.4mg/kg或约8.0mg/kg。

[0568] 在优选的实施方案中,剂量可以是约3.2mg/kg、约3.3mg/kg、约3.4mg/kg、约3.5mg/kg、约3.6mg/kg、约3.7mg/kg、约3.8mg/kg、约3.9mg/kg、约4.0mg/kg、约4.1mg/kg、约4.2mg/kg、约4.3mg/kg、约4.4mg/kg、约4.5mg/kg、约4.6mg/kg、约4.7mg/kg、约4.8mg/kg、约4.9mg/kg、约5.0mg/kg、约5.1mg/kg、约5.2mg/kg、约5.3mg/kg、约5.4mg/kg、约5.5mg/kg、约5.6mg/kg、约5.7mg/kg、约5.8mg/kg、约5.9mg/kg、约6.0mg/kg、约6.1mg/kg、约6.2mg/kg、约6.3mg/kg或约6.4mg/kg,但更优选约4.8mg/kg、约4.9mg/kg、约5.0mg/kg、约5.1mg/kg、约5.2mg/kg、约5.3mg/kg、约5.4mg/kg、约5.5mg/kg、约5.6mg/kg、约5.7mg/kg、约5.8mg/kg、约5.9mg/kg、约6.0mg/kg、约6.1mg/kg、约6.2mg/kg、约6.3mg/kg或约6.4mg/kg。

[0569] 在所述方法和用途的一些实施方案中,患有癌症(例如,表达CDH6的癌症)的主体可以被施用0.1至15mg/kg、0.5至12mg/kg、1.0至10mg/kg或4至8mg/kg。在一些实施方案中,剂量可以是1.0mg/kg至12mg/kg、1.6mg/kg至3.2mg/kg、1.6mg/kg至4.8mg/kg、1.6mg/kg至5.4mg/kg、1.6mg/kg至5.6mg/kg、1.6mg/kg至6.4mg/kg、1.6mg/kg至8.0mg/kg、1.6mg/kg至9.6mg/kg、3.2mg/kg至4.8mg/kg、3.2mg/kg至5.4mg/kg、3.2mg/kg至5.6mg/kg、3.2mg/kg至6.4mg/kg、3.2mg/kg至8.0mg/kg、3.2mg/kg至9.6mg/kg、4.8mg/kg至5.4mg/kg、4.8mg/kg至5.6mg/kg、4.8mg/kg至6.4mg/kg、4.8mg/kg至8.0mg/kg、4.8mg/kg至9.6mg/kg、5.4mg/kg至5.6mg/kg、5.4mg/kg至6.4mg/kg、5.4mg/kg至8.0mg/kg、5.4mg/kg至9.6mg/kg、5.6mg/kg至6.4mg/kg、5.6mg/kg至8.0mg/kg、5.6mg/kg至9.6mg/kg、6.4mg/kg至9.6mg/kg、6.4mg/kg至8.0mg/kg或8.0mg/kg至9.6mg/kg。在一些实施方案中,向主体施用的ADC的剂量可以是0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9或12.0mg/kg或更多。在优选的实施方案中,剂量可以是1.6mg/kg、3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg、9.6mg/kg,但更优选3.2mg/kg、4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg、8.0mg/kg或9.6mg/kg,但进一步优选4.8mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg或8.0mg/kg,但此外优选4.8mg/kg、5.6mg/kg、6.4mg/kg或8.0mg/kg。

[0570] 在优选的实施方案中,剂量可以是3.2mg/kg、3.3mg/kg、3.4mg/kg、3.5mg/kg、

3.6mg/kg、3.7mg/kg、3.8mg/kg、3.9mg/kg、4.0mg/kg、4.1mg/kg、4.2mg/kg、4.3mg/kg、4.4mg/kg、4.5mg/kg、4.6mg/kg、4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg,但更优选4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg或6.4mg/kg。

[0571] 在所述方法和用途的一些实施方案中,患有癌症(例如,表达CDH6的癌症)的主体可以被施用约5至3000mg、约5至2500mg、约5至2000mg、约5至约1500mg、约5至约1000mg、约10至约3000mg、约10至约2500mg、约10至约2000mg、约10至约1500mg、约10至约1000mg、约25至约2500mg、约25至约2000mg、约25至约1500mg、约25至约1000mg、约50至约2500mg、约50至约2000mg、约50至约1500mg、约50至约1000mg、约50至约950mg、约50至约900mg、约50至约850mg、约50至约800mg、约50至约750mg、约50至约700mg、约50至约650mg、约50至约600mg、约50至约550mg、约50至约500mg、约50至约450mg、约50至约400mg、约50至约350mg、约50至约300mg、约50至约250mg、约100至约2500mg、约100至约2000mg、约100至约1500mg、约100至约1000mg、约100至约950mg、约100至约900mg、约100至约850mg、约100至约800mg、约100至约750mg、约100至约700mg、约100至约650mg、约100至约600mg、约100至约550mg、约100至约500mg、约100至约450mg、约100至约400mg、约100至约350mg、约100至约300mg、约100至约250mg、约150至约2000mg、约150至约1500mg、约150至约1000mg、约150至约950mg、约150至约900mg、约150至约850mg、约150至约800mg、约150至约750mg、约150至约700mg、约150至约650mg、约150至约600mg、约150至约550mg、约150至约500mg、约150至约450mg、约150至约400mg、约150至约350mg、约150至约300mg、约150至约250mg、约200至约1000mg、约200至约950mg、约200至约900mg、约200至约850mg、约200至约800mg、约200至约750mg、约200至约700mg、约200至约650mg、约200至约600mg、约200至约550mg、约200至约500mg、约200至约450mg、约200至约400mg、约200至约350mg、约200至约300mg、约200至约250mg、约250至约1000mg、约250至约950mg、约250至约900mg、约250至约850mg、约250至约800mg、约250至约750mg、约250至约700mg、约250至约650mg、约250至约600mg、约250至约550mg、约250至约500mg、约250至约450mg、约250至约400mg、约250至约350mg、约250至约300mg、约300至约1000mg、约300至约950mg、约300至约900mg、约300至约850mg、约300至约800mg、约300至约750mg、约300至约700mg、约300至约650mg、约300至约600mg、约300至约550mg、约300至约500mg、约300至约450mg、约300至约400mg、约300至约350mg、约350至约1000mg、约350至约950mg、约350至约900mg、约350至约850mg、约350至约800mg、约350至约750mg、约350至约700mg、约350至约650mg、约350至约600mg、约350至约550mg、约350至约500mg、约350至约450mg、约350至约400mg、约400至约1000mg、约400至约950mg、约400至约900mg、约400至约850mg、约400至约800mg、约400至约750mg、约400至约700mg、约400至约650mg、约400至约600mg、约400至约550mg、约400至约500mg、约400至约450mg、约450至约1000mg、约450至约950mg、约450至约900mg、约450至约850mg、约450至约800mg、约450至约750mg、约450至约700mg、约450至约650mg、约450至约600mg、约450至约550mg、约450至约500mg、约500至约1000mg、约500至约950mg、约500至约900mg、约500至约850mg、约500至约800mg、约500至约750mg、约500至约700mg、约500至约650mg、约500至约600mg或约500至约550mg。换句话说,

在一些实施方案中,向主体施用的ADC的剂量可以是约5mg、约10mg、约15mg、约20mg、约25mg、约30mg、约35mg、约40mg、约45mg、约50mg、约55mg、约60mg、约65mg、约70mg、约75mg、约80mg、约85mg、约90mg、约95mg、约100mg、约125mg、约150mg、约175mg、约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、约300mg、约305mg、约310mg、约315mg、约320mg、约325mg、约330mg、约335mg、约340mg、约345mg、约350mg、约355mg、约360mg、约365mg、约370mg、约375mg、约380mg、约385mg、约390mg、约395mg、约400mg、约405mg、约410mg、约415mg、约420mg、约425mg、约430mg、约435mg、约440mg、约445mg、约450mg、约455mg、约460mg、约465mg、约470mg、约475mg、约480mg、约485mg、约490mg、约495mg、约500mg、约505mg、约510mg、约515mg、约520mg、约525mg、约530mg、约535mg、约540mg、约545mg、约550mg、约555mg、约560mg、约565mg、约570mg、约575mg、约580mg、约585mg、约590mg、约595mg、约600mg、约605mg、约610mg、约615mg、约620mg、约625mg、约630mg、约635mg、约640mg、约645mg、约650mg、约655mg、约660mg、约665mg、约670mg、约675mg、约680mg、约685mg、约690mg、约695mg、约700mg、约705mg、约710mg、约715mg、约720mg、约725mg、约730mg、约735mg、约740mg、约745mg、约750mg、约755mg、约760mg、约765mg、约770mg、约775mg、约780mg、约785mg、约790mg、约795mg、约800mg、约805mg、约810mg、约815mg、约820mg、约825mg、约830mg、约835mg、约840mg、约845mg、约850mg、约855mg、约860mg、约865mg、约870mg、约875mg、约880mg、约885mg、约890mg、约895mg、约900mg、约905mg、约910mg、约915mg、约920mg、约925mg、约930mg、约935mg、约940mg、约945mg、约950mg、约955mg、约960mg、约965mg、约970mg、约975mg、约980mg、约985mg、约990mg、约995mg、约1000mg、约1025mg、约1050mg、约1075mg、约1100mg、约1125mg、约1150mg、约1175mg、约1200mg、约1225mg、约1250mg、约1275mg、约1300mg、约1325mg、约1350mg、约1375mg、约1400mg、约1425mg、约1450mg、约1475mg、约1500mg、约1525mg、约1550mg、约1575mg、约1600mg、约1625mg、约1650mg、约1675mg、约1700mg、约1725mg、约1750mg、约1775mg、约1800mg、约1825mg、约1850mg、约1875mg、约1900mg、约1925mg、约1950mg、约1975mg或约2000mg或位于其间的任何值。

[0572] 在优选的实施方案中,向主体施用的ADC的剂量可以是约200mg、约205mg、约210mg、约215mg、约220mg、约225mg、约230mg、约235mg、约240mg、约245mg、约250mg、约255mg、约260mg、约265mg、约270mg、约275mg、约280mg、约285mg、约290mg、约295mg、约300mg、约305mg、约310mg、约315mg、约320mg、约325mg、约330mg、约335mg、约340mg、约345mg、约350mg、约355mg、约360mg、约365mg、约370mg、约375mg、约380mg、约385mg、约390mg、约395mg、约400mg、约405mg、约410mg、约415mg、约420mg、约425mg、约430mg、约435mg、约440mg、约445mg、约450mg、约455mg、约460mg、约465mg、约470mg、约475mg、约480mg、约485mg、约490mg、约495mg、约500mg、约505mg、约510mg、约515mg、约520mg、约525mg、约530mg、约535mg、约540mg、约545mg、约550mg、约555mg、约560mg、约565mg、约570mg、约575mg、约580mg、约585mg、约590mg、约595mg、约600mg、约605mg、约610mg、约615mg、约620mg、约625mg、约630mg、约635mg、约640mg、约645mg、约650mg、约655mg、约660mg、约665mg、约670mg、约675mg、约680mg、约685mg、约690mg、约695mg、约700mg、约705mg、约710mg、约715mg、约720mg、约725mg、约730mg、约735mg、约740mg、约745mg、约

750mg、约755mg、约760mg、约765mg、约770mg、约775mg、约780mg、约785mg、约790mg、约795mg、约800mg、约805mg、约810mg、约815mg、约820mg、约825mg、约830mg、约835mg、约840mg、约845mg、约850mg、约855mg、约860mg、约865mg、约870mg、约875mg、约880mg、约885mg、约890mg、约895mg、约900mg、约905mg、约910mg、约915mg、约920mg、约925mg、约930mg、约935mg、约940mg、约945mg、约950mg、约955mg、约960mg、约965mg、约970mg、约975mg、约980mg、约985mg、约990mg、约995mg或约1000mg。

[0573] 在所述方法和用途的一些实施方案中,患有癌症(例如,表达CDH6的癌症)的主体可以被施用5至3000mg、5至2500mg、5至2000mg、5至1500mg、5至1000mg、10至3000mg、10至2500mg、10至2000mg、10至1500mg、10至1000mg、25至2500mg、25至2000mg、25至1500mg、25至1000mg、50至2500mg、50至2000mg、50至1500mg、50至1000mg、50至950mg、50至900mg、50至850mg、50至800mg、50至750mg、50至700mg、50至650mg、50至600mg、50至550mg、50至500mg、50至450mg、50至400mg、50至350mg、50至300mg、50至250mg、100至2500mg、100至2000mg、100至1500mg、100至1000mg、100至950mg、100至900mg、100至850mg、100至800mg、100至750mg、100至700mg、100至650mg、100至600mg、100至550mg、100至500mg、100至450mg、100至400mg、100至350mg、100至300mg、100至250mg、150至2000mg、150至1500mg、150至1000mg、150至950mg、150至900mg、150至850mg、150至800mg、150至750mg、150至700mg、150至650mg、150至600mg、150至550mg、150至500mg、150至450mg、150至400mg、150至350mg、150至300mg、150至250mg、200至1000mg、200至950mg、200至900mg、200至850mg、200至800mg、200至750mg、200至700mg、200至650mg、200至600mg、200至550mg、200至500mg、200至450mg、200至400mg、200至350mg、200至300mg、200至250mg、250至1000mg、250至950mg、250至900mg、250至850mg、250至800mg、250至750mg、250至700mg、250至650mg、250至600mg、250至550mg、250至500mg、250至450mg、250至400mg、250至350mg、250至300mg、300至1000mg、300至950mg、300至900mg、300至850mg、300至800mg、300至750mg、300至700mg、300至650mg、300至600mg、300至550mg、300至500mg、300至450mg、300至400mg、300至350mg、350至1000mg、350至950mg、350至900mg、350至850mg、350至800mg、350至750mg、350至700mg、350至650mg、350至600mg、350至550mg、350至500mg、350至450mg、350至400mg、400至1000mg、400至950mg、400至900mg、400至850mg、400至800mg、400至750mg、400至700mg、400至650mg、400至600mg、400至550mg、400至500mg、400至450mg、450至1000mg、450至950mg、450至900mg、450至850mg、450至800mg、450至750mg、450至700mg、450至650mg、450至600mg、450至550mg、450至500mg、500至1000mg、500至950mg、500至900mg、500至850mg、500至800mg、500至750mg、500至700mg、500至650mg、500至600mg或500至550mg。换句话说,在一些实施方案中,向主体施用的ADC的剂量可以是5mg、10mg、15mg、20mg、25mg、30mg、35mg、40mg、45mg、50mg、55mg、60mg、65mg、70mg、75mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、

580mg、585mg、590mg、595mg、600mg、605mg、610mg、615mg、620mg、625mg、630mg、635mg、640mg、645mg、650mg、655mg、660mg、665mg、670mg、675mg、680mg、685mg、690mg、695mg、700mg、705mg、710mg、715mg、720mg、725mg、730mg、735mg、740mg、745mg、750mg、755mg、760mg、765mg、770mg、775mg、780mg、785mg、790mg、795mg、800mg、805mg、810mg、815mg、820mg、825mg、830mg、835mg、840mg、845mg、850mg、855mg、860mg、865mg、870mg、875mg、880mg、885mg、890mg、895mg、900mg、905mg、910mg、915mg、920mg、925mg、930mg、935mg、940mg、945mg、950mg、955mg、960mg、965mg、970mg、975mg、980mg、985mg、990mg、995mg、1000mg、1025mg、1050mg、1075mg、1100mg、1125mg、1150mg、1175mg、1200mg、1225mg、1250mg、1275mg、1300mg、1325mg、1350mg、1375mg、1400mg、1425mg、1450mg、1475mg、1500mg、1525mg、1550mg、1575mg、1600mg、1625mg、1650mg、1675mg、1700mg、1725mg、1750mg、1775mg、1800mg、1825mg、1850mg、1875mg、1900mg、1925mg、1950mg、1975mg或2000mg或位于其间的任何值。

[0574] 在优选的实施方案中,向主体施用的ADC的剂量可以是200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、300mg、305mg、310mg、315mg、320mg、325mg、330mg、335mg、340mg、345mg、350mg、355mg、360mg、365mg、370mg、375mg、380mg、385mg、390mg、395mg、400mg、405mg、410mg、415mg、420mg、425mg、430mg、435mg、440mg、445mg、450mg、455mg、460mg、465mg、470mg、475mg、480mg、485mg、490mg、495mg、500mg、505mg、510mg、515mg、520mg、525mg、530mg、535mg、540mg、545mg、550mg、555mg、560mg、565mg、570mg、575mg、580mg、585mg、590mg、595mg、600mg、605mg、610mg、615mg、620mg、625mg、630mg、635mg、640mg、645mg、650mg、655mg、660mg、665mg、670mg、675mg、680mg、685mg、690mg、695mg、700mg、705mg、710mg、715mg、720mg、725mg、730mg、735mg、740mg、745mg、750mg、755mg、760mg、765mg、770mg、775mg、780mg、785mg、790mg、795mg、800mg、805mg、810mg、815mg、820mg、825mg、830mg、835mg、840mg、845mg、850mg、855mg、860mg、865mg、870mg、875mg、880mg、885mg、890mg、895mg、900mg、905mg、910mg、915mg、920mg、925mg、930mg、935mg、940mg、945mg、950mg、955mg、960mg、965mg、970mg、975mg、980mg、985mg、990mg、995mg或1000mg。

[0575] 在所述方法和用途的一些实施方案中,抗-CDH6 ADC或其药物组合物经由肠胃外施用来施用于患有癌症的主体。优选的肠胃外施用途包括,但不限于,注射,例如静脉内、肌内和皮下注射。可以预期本公开内容中使用的抗-CDH6抗体-药物缀合物通过作为全身疗法应用于患者以及额外地通过局部应用于癌症组织而发挥治疗效果。

[0576] 施用的时间控制或方案可以是每1周一次(q1w)、每2周一次(q2w)、每3周一次(q3w)、每4周一次(q4w)、每5周一次(q5w)、每6周一次(q6w)、每7周一次(q7w)、每8周一次(q8w)、每9周一次(q9w)或每10周一次(q10w),但优选每3或4周一次,但更优选每3周一次。

[0577] 可以调整剂量方案以提供最佳的期望的反应(例如,治疗反应,如肿瘤消退或缓和)。下述剂量是对于每三周一次显示的,但也可以q1w、q2w、q4w、q5w、q6w、q7w、q8w、q9w或q10w提供。例如,在一些实施方案中,剂量方案可以是0.1mg/kg每3周一次(q3w)、0.2mg/kg每3周一次(q3w)、0.3mg/kg每3周一次(q3w)、0.4mg/kg每3周一次(q3w)、0.5mg/kg每3周一次(q3w)、0.6mg/kg每3周一次(q3w)、0.7mg/kg每3周一次(q3w)、0.8mg/kg每3周一次(q3w)、0.9mg/kg每3周一次(q3w)、1.0mg/kg每3周一次(q3w)、1.1mg/kg每3周一次(q3w)、1.2mg/kg

每3周一次 (q3w)、1.3mg/kg每3周一次 (q3w)、1.4mg/kg每3周一次 (q3w)、1.5mg/kg每3周一次 (q3w)、1.6mg/kg每3周一次 (q3w)、1.7mg/kg每3周一次 (q3w)、1.8mg/kg每3周一次 (q3w)、1.9mg/kg每3周一次 (q3w)、2.0mg/kg每3周一次 (q3w)、2.1mg/kg每3周一次 (q3w)、2.2mg/kg每3周一次 (q3w)、2.3mg/kg每3周一次 (q3w)、2.4mg/kg每3周一次 (q3w)、2.5mg/kg每3周一次 (q3w)、2.6mg/kg每3周一次 (q3w)、2.7mg/kg每3周一次 (q3w)、2.8mg/kg每3周一次 (q3w)、2.9mg/kg每3周一次 (q3w)、3.0mg/kg每3周一次 (q3w)、3.1mg/kg每3周一次 (q3w)、3.2mg/kg每3周一次 (q3w)、3.3mg/kg每3周一次 (q3w)、3.4mg/kg每3周一次 (q3w)、3.5mg/kg每3周一次 (q3w)、3.6mg/kg每3周一次 (q3w)、3.7mg/kg每3周一次 (q3w)、3.8mg/kg每3周一次 (q3w)、3.9mg/kg每3周一次 (q3w)、4.0mg/kg每3周一次 (q3w)、4.1mg/kg每3周一次 (q3w)、4.2mg/kg每3周一次 (q3w)、4.3mg/kg每3周一次 (q3w)、4.4mg/kg每3周一次 (q3w)、4.5mg/kg每3周一次 (q3w)、4.6mg/kg每3周一次 (q3w)、4.7mg/kg每3周一次 (q3w)、4.8mg/kg每3周一次 (q3w)、4.9mg/kg每3周一次 (q3w)、5.0mg/kg每3周一次 (q3w)、5.1mg/kg每3周一次 (q3w)、5.2mg/kg每3周一次 (q3w)、5.3mg/kg每3周一次 (q3w)、5.4mg/kg每3周一次 (q3w)、5.5mg/kg每3周一次 (q3w)、5.6mg/kg每3周一次 (q3w)、5.7mg/kg每3周一次 (q3w)、5.8mg/kg每3周一次 (q3w)、5.9mg/kg每3周一次 (q3w)、6.0mg/kg每3周一次 (q3w)、6.1mg/kg每3周一次 (q3w)、6.2mg/kg每3周一次 (q3w)、6.3mg/kg每3周一次 (q3w)、6.4mg/kg每3周一次 (q3w)、6.5mg/kg每3周一次 (q3w)、6.6mg/kg每3周一次 (q3w)、6.7mg/kg每3周一次 (q3w)、6.8mg/kg每3周一次 (q3w)、6.9mg/kg每3周一次 (q3w)、7.0mg/kg每3周一次 (q3w)、7.1mg/kg每3周一次 (q3w)、7.2mg/kg每3周一次 (q3w)、7.3mg/kg每3周一次 (q3w)、7.4mg/kg每3周一次 (q3w)、7.5mg/kg每3周一次 (q3w)、7.6mg/kg每3周一次 (q3w)、7.7mg/kg每3周一次 (q3w)、7.8mg/kg每3周一次 (q3w)、7.9mg/kg每3周一次 (q3w)、8.0mg/kg每3周一次 (q3w)、8.1mg/kg每3周一次 (q3w)、8.2mg/kg每3周一次 (q3w)、8.3mg/kg每3周一次 (q3w)、8.4mg/kg每3周一次 (q3w)、8.5mg/kg每3周一次 (q3w)、8.6mg/kg每3周一次 (q3w)、8.7mg/kg每3周一次 (q3w)、8.8mg/kg每3周一次 (q3w)、8.9mg/kg每3周一次 (q3w)、9.0mg/kg每3周一次 (q3w)、9.1mg/kg每3周一次 (q3w)、9.2mg/kg每3周一次 (q3w)、9.3mg/kg每3周一次 (q3w)、9.4mg/kg每3周一次 (q3w)、9.5mg/kg每3周一次 (q3w)、9.6mg/kg每3周一次 (q3w)、9.7mg/kg每3周一次 (q3w)、9.8mg/kg每3周一次 (q3w)、9.9mg/kg每3周一次 (q3w)、10.0mg/kg每3周一次 (q3w)、10.1mg/kg每3周一次 (q3w)、10.2mg/kg每3周一次 (q3w)、10.3mg/kg每3周一次 (q3w)、10.4mg/kg每3周一次 (q3w)、10.5mg/kg每3周一次 (q3w)、10.6mg/kg每3周一次 (q3w)、10.7mg/kg每3周一次 (q3w)、10.8mg/kg每3周一次 (q3w)、10.9mg/kg每3周一次 (q3w)、11.0mg/kg每3周一次 (q3w)、11.1mg/kg每3周一次 (q3w)、11.2mg/kg每3周一次 (q3w)、11.3mg/kg每3周一次 (q3w)、11.4mg/kg每3周一次 (q3w)、11.5mg/kg每3周一次 (q3w)、11.6mg/kg每3周一次 (q3w)、11.7mg/kg每3周一次 (q3w)、11.8mg/kg每3周一次 (q3w)、11.9mg/kg每3周一次 (q3w) 或 12.0mg/kg每3周一次 (q3w)。在优选实施方案中, 剂量方案可以是1.6mg/kg每3周一次 (q3w)、3.2mg/kg每3周一次 (q3w)、4.8mg/kg每3周一次 (q3w)、6.4mg/kg每3周一次 (q3w)、8.0mg/kg每3周一次 (q3w)、9.6mg/kg每3周一次 (q3w), 但更优选3.2mg/kg每3周一次 (q3w)、4.8mg/kg每3周一次 (q3w)、6.4mg/kg每3周一次 (q3w)、8.0mg/kg每3周一次 (q3w) 或9.6mg/kg每3周一次 (q3w), 但进一步优选6.4mg/kg每3周一次 (q3w) 或8.0mg/kg每3周一次 (q3w), 但此外优选8.0mg/kg每3周一次 (q3w)。

[0578] 在优选的实施方案中,剂量方案可以是3.2mg/kg每3周一次(q3w)、3.3mg/kg每3周一次(q3w)、3.4mg/kg每3周一次(q3w)、3.5mg/kg每3周一次(q3w)、3.6mg/kg每3周一次(q3w)、3.7mg/kg每3周一次(q3w)、3.8mg/kg每3周一次(q3w)、3.9mg/kg每3周一次(q3w)、4.0mg/kg每3周一次(q3w)、4.1mg/kg每3周一次(q3w)、4.2mg/kg每3周一次(q3w)、4.3mg/kg每3周一次(q3w)、4.4mg/kg每3周一次(q3w)、4.5mg/kg每3周一次(q3w)、4.6mg/kg每3周一次(q3w)、4.7mg/kg每3周一次(q3w)、4.8mg/kg每3周一次(q3w)、4.9mg/kg每3周一次(q3w)、5.0mg/kg每3周一次(q3w)、5.1mg/kg每3周一次(q3w)、5.2mg/kg每3周一次(q3w)、5.3mg/kg每3周一次(q3w)、5.4mg/kg每3周一次(q3w)、5.5mg/kg每3周一次(q3w)、5.6mg/kg每3周一次(q3w)、5.7mg/kg每3周一次(q3w)、5.8mg/kg每3周一次(q3w)、5.9mg/kg每3周一次(q3w)、6.0mg/kg每3周一次(q3w)、6.1mg/kg每3周一次(q3w)、6.2mg/kg每3周一次(q3w)、6.3mg/kg每3周一次(q3w)或6.4mg/kg每3周一次(q3w),但更优选4.8mg/kg每3周一次(q3w)、4.9mg/kg每3周一次(q3w)、5.0mg/kg每3周一次(q3w)、5.1mg/kg每3周一次(q3w)、5.2mg/kg每3周一次(q3w)、5.3mg/kg每3周一次(q3w)、5.4mg/kg每3周一次(q3w)、5.5mg/kg每3周一次(q3w)、5.6mg/kg每3周一次(q3w)、5.7mg/kg每3周一次(q3w)、5.8mg/kg每3周一次(q3w)、5.9mg/kg每3周一次(q3w)、6.0mg/kg每3周一次(q3w)、6.1mg/kg每3周一次(q3w)、6.2mg/kg每3周一次(q3w)、6.3mg/kg每3周一次(q3w)或6.4mg/kg每3周一次(q3w)。在一些实施方案中,剂量方案可以是5mg每3周一次(q3w)、10mg每3周一次(q3w)、15mg每3周一次(q3w)、20mg每3周一次(q3w)、25mg每3周一次(q3w)、30mg每3周一次(q3w)、35mg每3周一次(q3w)、40mg每3周一次(q3w)、45mg每3周一次(q3w)、50mg每3周一次(q3w)、55mg每3周一次(q3w)、60mg每3周一次(q3w)、65mg每3周一次(q3w)、70mg每3周一次(q3w)、75mg每3周一次(q3w)、80mg每3周一次(q3w)、85mg每3周一次(q3w)、90mg每3周一次(q3w)、95mg每3周一次(q3w)、100mg每3周一次(q3w)、125mg每3周一次(q3w)、150mg每3周一次(q3w)、175mg每3周一次(q3w)、200mg每3周一次(q3w)、205mg每3周一次(q3w)、210mg每3周一次(q3w)、215mg每3周一次(q3w)、220mg每3周一次(q3w)、225mg每3周一次(q3w)、230mg每3周一次(q3w)、235mg每3周一次(q3w)、240mg每3周一次(q3w)、245mg每3周一次(q3w)、250mg每3周一次(q3w)、255mg每3周一次(q3w)、260mg每3周一次(q3w)、265mg每3周一次(q3w)、270mg每3周一次(q3w)、275mg每3周一次(q3w)、280mg每3周一次(q3w)、285mg每3周一次(q3w)、290mg每3周一次(q3w)、295mg每3周一次(q3w)、300mg每3周一次(q3w)、305mg每3周一次(q3w)、310mg每3周一次(q3w)、315mg每3周一次(q3w)、320mg每3周一次(q3w)、325mg每3周一次(q3w)、330mg每3周一次(q3w)、335mg每3周一次(q3w)、340mg每3周一次(q3w)、345mg每3周一次(q3w)、350mg每3周一次(q3w)、355mg每3周一次(q3w)、360mg每3周一次(q3w)、365mg每3周一次(q3w)、370mg每3周一次(q3w)、375mg每3周一次(q3w)、380mg每3周一次(q3w)、385mg每3周一次(q3w)、390mg每3周一次(q3w)、395mg每3周一次(q3w)、400mg每3周一次(q3w)、405mg每3周一次(q3w)、410mg每3周一次(q3w)、415mg每3周一次(q3w)、420mg每3周一次(q3w)、425mg每3周一次(q3w)、430mg每3周一次(q3w)、435mg每3周一次(q3w)、440mg每3周一次(q3w)、445mg每3周一次(q3w)、450mg每3周一次(q3w)、455mg每3周一次(q3w)、460mg每3周一次(q3w)、465mg每3周一次(q3w)、470mg每3周一次(q3w)、475mg每3周一次(q3w)、480mg每3周一次(q3w)、485mg每3周一次(q3w)、490mg每3周一次(q3w)、495mg每3周一次(q3w)、500mg每3周一次(q3w)、505mg每3周一次(q3w)、510mg每3周一次(q3w)、515mg每3周一次

(q3w)、520mg每3周一次(q3w)、525mg每3周一次(q3w)、530mg每3周一次(q3w)、535mg每3周一次(q3w)、540mg每3周一次(q3w)、545mg每3周一次(q3w)、550mg每3周一次(q3w)、555mg每3周一次(q3w)、560mg每3周一次(q3w)、565mg每3周一次(q3w)、570mg每3周一次(q3w)、575mg每3周一次(q3w)、580mg每3周一次(q3w)、585mg每3周一次(q3w)、590mg每3周一次(q3w)、595mg每3周一次(q3w)、600mg每3周一次(q3w)、605mg每3周一次(q3w)、610mg每3周一次(q3w)、615mg每3周一次(q3w)、620mg每3周一次(q3w)、625mg每3周一次(q3w)、630mg每3周一次(q3w)、635mg每3周一次(q3w)、640mg每3周一次(q3w)、645mg每3周一次(q3w)、650mg每3周一次(q3w)、655mg每3周一次(q3w)、660mg每3周一次(q3w)、665mg每3周一次(q3w)、670mg每3周一次(q3w)、675mg每3周一次(q3w)、680mg每3周一次(q3w)、685mg每3周一次(q3w)、690mg每3周一次(q3w)、695mg每3周一次(q3w)、700mg每3周一次(q3w)、705mg每3周一次(q3w)、710mg每3周一次(q3w)、715mg每3周一次(q3w)、720mg每3周一次(q3w)、725mg每3周一次(q3w)、730mg每3周一次(q3w)、735mg每3周一次(q3w)、740mg每3周一次(q3w)、745mg每3周一次(q3w)、750mg每3周一次(q3w)、755mg每3周一次(q3w)、760mg每3周一次(q3w)、765mg每3周一次(q3w)、770mg每3周一次(q3w)、775mg每3周一次(q3w)、780mg每3周一次(q3w)、785mg每3周一次(q3w)、790mg每3周一次(q3w)、795mg每3周一次(q3w)、800mg每3周一次(q3w)、805mg每3周一次(q3w)、810mg每3周一次(q3w)、815mg每3周一次(q3w)、820mg每3周一次(q3w)、825mg每3周一次(q3w)、830mg每3周一次(q3w)、835mg每3周一次(q3w)、840mg每3周一次(q3w)、845mg每3周一次(q3w)、850mg每3周一次(q3w)、855mg每3周一次(q3w)、860mg每3周一次(q3w)、865mg每3周一次(q3w)、870mg每3周一次(q3w)、875mg每3周一次(q3w)、880mg每3周一次(q3w)、885mg每3周一次(q3w)、890mg每3周一次(q3w)、895mg每3周一次(q3w)、900mg每3周一次(q3w)、905mg每3周一次(q3w)、910mg每3周一次(q3w)、915mg每3周一次(q3w)、920mg每3周一次(q3w)、925mg每3周一次(q3w)、930mg每3周一次(q3w)、935mg每3周一次(q3w)、940mg每3周一次(q3w)、945mg每3周一次(q3w)、950mg每3周一次(q3w)、955mg每3周一次(q3w)、960mg每3周一次(q3w)、965mg每3周一次(q3w)、970mg每3周一次(q3w)、975mg每3周一次(q3w)、980mg每3周一次(q3w)、985mg每3周一次(q3w)、990mg每3周一次(q3w)、995mg每3周一次(q3w)、1000mg每3周一次(q3w)、1025mg每3周一次(q3w)、1050mg每3周一次(q3w)、1075mg每3周一次(q3w)、1100mg每3周一次(q3w)、1125mg每3周一次(q3w)、1150mg每3周一次(q3w)、1175mg每3周一次(q3w)、1200mg每3周一次(q3w)、1225mg每3周一次(q3w)、1250mg每3周一次(q3w)、1275mg每3周一次(q3w)、1300mg每3周一次(q3w)、1325mg每3周一次(q3w)、1350mg每3周一次(q3w)、1375mg每3周一次(q3w)、1400mg每3周一次(q3w)、1425mg每3周一次(q3w)、1450mg每3周一次(q3w)、1475mg每3周一次(q3w)、1500mg每3周一次(q3w)、1525mg每3周一次(q3w)、1550mg每3周一次(q3w)、1575mg每3周一次(q3w)、1600mg每3周一次(q3w)、1625mg每3周一次(q3w)、1650mg每3周一次(q3w)、1675mg每3周一次(q3w)、1700mg每3周一次(q3w)、1725mg每3周一次(q3w)、1750mg每3周一次(q3w)、1775mg每3周一次(q3w)、1800mg每3周一次(q3w)、1825mg每3周一次(q3w)、1850mg每3周一次(q3w)、1875mg每3周一次(q3w)、1900mg每3周一次(q3w)、1925mg每3周一次(q3w)、1950mg每3周一次(q3w)、1975mg每3周一次(q3w)或2000mg每3周一次(q3w)。在优选实施方案中,剂量方案可以是200mg每3周一次(q3w)、205mg每3周一次(q3w)、210mg每3周一次(q3w)、215mg每3周一次(q3w)、220mg每3周一次(q3w)、225mg每3周一次

[illegible]

960mg每3周一次(q3w)、965mg每3周一次(q3w)、970mg每3周一次(q3w)、975mg每3周一次(q3w)、980mg每3周一次(q3w)、985mg每3周一次(q3w)、990mg每3周一次(q3w)、995mg每3周一次(q3w)、1000mg每3周一次(q3w)。且在一些实施方案中,可以施用快速灌注剂(single bolus),而在一些实施方案中,可以随着时间的过去施用几个分开的剂量,或者如情况所指示的可以按比例地减少或增加剂量。

[0579] 此外,虽然所述方法和用途的主体通常是癌症患者,但患者的年龄不受限制。所公开的方法和用途可用于治疗遍及所有年龄组和队列的具有各种复发和预后结果的癌症、恶性疾病或癌细胞增殖。因此,在一些实施方案中,主体可能是儿科主体,而在其他实施方案中,主体可能是成年主体。

[0580] 在一些实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约10%、约20%、约30%、约40%、约50%、约60%、约70%或约80%。在优选实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约20%。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约30%。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约40%。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约50%。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约60%。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约70%。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的客观缓解率为至少约80%。

[0581] 在一些实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.5、15.0个月。在优选实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少4.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少4.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少5.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少5.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少6.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少6.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少7.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少7.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少8.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少8.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少9.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少9.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少10.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的无进展生存期为至少5.6、5.8、7.9

或13.9个月。

[0582] 在一些实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少3.0、3.5、4.0、4.5、5.0、5.1、5.2、5.3、5.4、5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4、6.5、6.6、6.7、6.8、6.9、7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、7.7、7.8、7.9、8.0、8.1、8.2、8.3、8.4、8.5、8.6、8.7、8.8、8.9、9.0、9.1、9.2、9.3、9.4、9.5、9.6、9.7、9.8、9.9、10.0、10.1、10.2、10.3、10.4、10.5、10.6、10.7、10.8、10.9、11.0、11.1、11.2、11.3、11.4、11.5、11.6、11.7、11.8、11.9、12.0、12.1、12.2、12.3、12.4、12.5、12.6、12.7、12.8、12.9、13.0、13.1、13.2、13.3、13.4、13.5、13.6、13.7、13.8、13.9、14.0、14.5、15.0个月。在优选实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少4.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少4.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少5.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少5.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少6.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少6.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少7.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少7.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少8.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少8.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少9.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少9.5个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少10.0个月。在进一步优选的实施方案中,施用本公开内容的ADC的主体的中位数无进展生存期为至少5.6、5.8、7.9或13.9个月。

[0583] 在一些实施方案中,本公开内容的ADC可以作为与外科手术程序组合的疗法施用。在一些方面,本公开内容的ADC可以在外科手术前为了缩小肿瘤的大小起见施用(称为术前辅助疗法或肿瘤辅助疗法),或者可以在外科手术后为了预防肿瘤复发起见使用(称为术后辅助疗法或辅助疗法)。

[0584] 在一些实施方案中,本公开内容的ADC可以作为维持疗法施用。在一些实施方案中,本公开内容的ADC可以在初始化学疗法后为了预防肿瘤的复发起见施用。

[0585] 在辅助疗法、肿瘤辅助疗法或维持疗法的一些实施方案中,剂量方案可以是1.6mg/kg每1周1次(q1w)、1.7mg/kg每1周1次(q1w)、1.8mg/kg每1周1次(q1w)、1.9mg/kg每1周1次(q1w)、2.0mg/kg每1周1次(q1w)、2.1mg/kg每1周1次(q1w)、2.2mg/kg每1周1次(q1w)、2.3mg/kg每1周1次(q1w)、2.4mg/kg每1周1次(q1w)、2.5mg/kg每1周1次(q1w)、2.6mg/kg每1周1次(q1w)、2.7mg/kg每1周1次(q1w)、2.8mg/kg每1周1次(q1w)、2.9mg/kg每1周1次(q1w)、3.0mg/kg每1周1次(q1w)、3.1mg/kg每1周1次(q1w)、3.2mg/kg每1周1次(q1w)、3.3mg/kg每1周1次(q1w)、3.4mg/kg每1周1次(q1w)、3.5mg/kg每1周1次(q1w)、3.6mg/kg每1周1次(q1w)、3.7mg/kg每1周1次(q1w)、3.8mg/kg每1周1次(q1w)、3.9mg/kg每1周1次(q1w)、4.0mg/kg每1周1次(q1w)、4.1mg/kg每1周1次(q1w)、4.2mg/kg每1周1次(q1w)、4.3mg/kg每1周1次(q1w)、

[illegible]

[illegible]

4.7mg/kg每2周一次(q2w)、4.8mg/kg每2周一次(q2w)、4.9mg/kg每2周一次(q2w)、5.0mg/kg每2周一次(q2w)、5.1mg/kg每2周一次(q2w)、5.2mg/kg每2周一次(q2w)、5.3mg/kg每2周一次(q2w)、5.4mg/kg每2周一次(q2w)、5.5mg/kg每2周一次(q2w)、5.6mg/kg每2周一次(q2w)、5.7mg/kg每2周一次(q2w)、5.8mg/kg每2周一次(q2w)、5.9mg/kg每2周一次(q2w)、6.0mg/kg每2周一次(q2w)、6.1mg/kg每2周一次(q2w)、6.2mg/kg每2周一次(q2w)、6.3mg/kg每2周一次(q2w)、6.4mg/kg每2周一次(q2w)、3.2mg/kg每3周一次(q3w)、3.3mg/kg每3周一次(q3w)、3.4mg/kg每3周一次(q3w)、3.5mg/kg每3周一次(q3w)、3.6mg/kg每3周一次(q3w)、3.7mg/kg每3周一次(q3w)、3.8mg/kg每3周一次(q3w)、3.9mg/kg每3周一次(q3w)、4.0mg/kg每3周一次(q3w)、4.1mg/kg每3周一次(q3w)、4.2mg/kg每3周一次(q3w)、4.3mg/kg每3周一次(q3w)、4.4mg/kg每3周一次(q3w)、4.5mg/kg每3周一次(q3w)、4.6mg/kg每3周一次(q3w)、4.7mg/kg每3周一次(q3w)、4.8mg/kg每3周一次(q3w)、4.9mg/kg每3周一次(q3w)、5.0mg/kg每3周一次(q3w)、5.1mg/kg每3周一次(q3w)、5.2mg/kg每3周一次(q3w)、5.3mg/kg每3周一次(q3w)、5.4mg/kg每3周一次(q3w)、5.5mg/kg每3周一次(q3w)、5.6mg/kg每3周一次(q3w)、5.7mg/kg每3周一次(q3w)、5.8mg/kg每3周一次(q3w)、5.9mg/kg每3周一次(q3w)、6.0mg/kg每3周一次(q3w)、6.1mg/kg每3周一次(q3w)、6.2mg/kg每3周一次(q3w)、6.3mg/kg每3周一次(q3w)或6.4mg/kg每3周一次(q3w),但此外优选4.8mg/kg每1周1次(q1w)、4.9mg/kg每1周1次(q1w)、5.0mg/kg每1周1次(q1w)、5.1mg/kg每1周1次(q1w)、5.2mg/kg每1周1次(q1w)、5.3mg/kg每1周1次(q1w)、5.4mg/kg每1周1次(q1w)、5.5mg/kg每1周1次(q1w)、5.6mg/kg每1周1次(q1w)、5.7mg/kg每1周1次(q1w)、5.8mg/kg每1周1次(q1w)、5.9mg/kg每1周1次(q1w)、6.0mg/kg每1周1次(q1w)、6.1mg/kg每1周1次(q1w)、6.2mg/kg每1周1次(q1w)、6.3mg/kg每1周1次(q1w)、6.4mg/kg每1周1次(q1w)、4.8mg/kg每3周一次(q3w)、4.9mg/kg每3周一次(q3w)、5.0mg/kg每3周一次(q3w)、5.1mg/kg每3周一次(q3w)、5.2mg/kg每3周一次(q3w)、5.3mg/kg每3周一次(q3w)、5.4mg/kg每3周一次(q3w)、5.5mg/kg每3周一次(q3w)、5.6mg/kg每3周一次(q3w)、5.7mg/kg每3周一次(q3w)、5.8mg/kg每3周一次(q3w)、5.9mg/kg每3周一次(q3w)、6.0mg/kg每3周一次(q3w)、6.1mg/kg每3周一次(q3w)、6.2mg/kg每3周一次(q3w)、6.3mg/kg每3周一次(q3w)或6.4mg/kg每3周一次(q3w)。

[0586] 给出下述实施例以举例说明本公开内容。然而,应当理解的是,本公开内容不限于这些实施例中描述的特定条件或细节。

[0587] 实施例

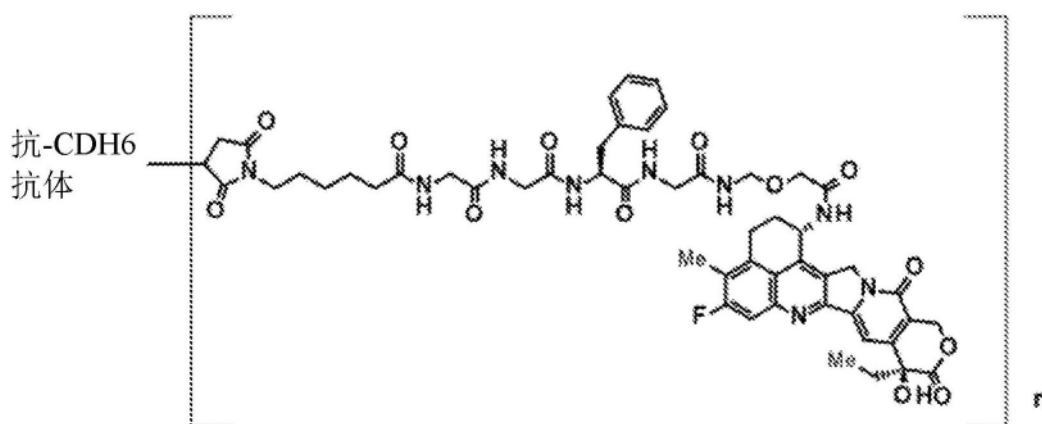
在下文中,将在下述实施例中具体描述本公开内容。然而,这些实施例不意图限制本公开内容的范围。此外,这些实施例无论如何都不应以限制的方式进行解释。应注意的是,在以下实施例中,除非另有详细说明,否则已根据“Molecular Cloning”(Sambrook, J., Fritsch, E.F.和Maniatis, T.,由Cold Spring Harbor Laboratory Press于1989年出版)中描述的方法或本领域技术人员使用的实验手册中描述的其他方法,进行关于遗传操作的各个操作,或当已使用可商购获得的试剂或试剂盒时,所述实施例依照包括在所述可商购获得的产品中的说明书来进行。在本说明书中,除非另有详细说明,否则试剂、溶剂和原材料可容易地从可商购获得的来源获得。

[0588] 实施例1:抗体药物缀合物的生产

根据国际公开No. W02018/212136中公开的生产方法,使用抗-CDH6抗体(包含由

SEQ IDN0:69中氨基酸位置20至471的氨基酸序列组成的重链和由SEQ ID N0:61中氨基酸位置21至233的氨基酸序列组成的轻链的抗体)以生产抗体-药物缀合物(H1L2-Dxd)(在下文中也称为“DS-6000a”),其中抗-CDH6抗体经由硫醚键与由下式所示的药物接头结合:

[式19]



其中,n代表每单个抗体分子的平均药物与抗体比(DAR);且抗体-药物缀合物(H1L2-Dxd)的n值落在7至8的范围内。

[0589] 实施例2:初始1期临床研究

1期研究包括剂量递增部分和剂量扩展部分两者,如图1所示的。

[0590] 实施例2-11期研究的剂量递增部分

1期研究的剂量递增部分是DS-6000a的多中心、开放标签、多剂量、首次人体(first-in-human)研究,其在美国招收主体(参见clinicaltrials.gov标识符NCT 04707248)。每3周静脉内施用DS-6000a。在剂量递增部分,招收了RCC和OVC主体,并在第1周期间评估了剂量限制性毒性(dose-limiting toxicity)(DLT)。

[0591] 剂量递增部分的主要目的是研究安全性和可耐受性并确定最大耐受剂量(MTD)和/或推荐扩展剂量(recommended dose for expansion)(RDE)。

[0592] 次要目的包括表征DS-6000a、总抗-CDH6抗体、药物组分的药物代谢动力学(PK)性质并评估免疫原性。探索性目的包括使用国际妇癌组织(Gynecologic Cancer Intergroup)(GCIG)标准评价与OVC中功效和疾病评估相关的生物标志物。

[0593] 入选标准(Inclusion criteria)包括:患者年龄 ≥ 18 岁;美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group)性能状态0或1;具有足够的器官功能;局部晚期或转移性RCC(透明细胞[CC]或非-CC);晚期高级别浆液性OVC,包括输卵管和原发性腹膜癌,且具有利用铂+紫杉烷疗法的在前治疗;并且有可用的肿瘤组织用于通过免疫组织化学测量CDH6水平。

[0594] 排除标准(Exclusion criteria)包括:具有利用其他CDH6靶向剂的在前治疗;具有利用由依喜替康衍生物组成的ADC的在前治疗;患有多种原发性恶性肿瘤;或有需要皮质类固醇的间质性肺病(ILD)/肺炎史。

[0595] 患者评估包括在预先制定的出诊(prespecified visit)时的超声心动图或多门控采集扫描(multigated acquisition scan)、十二导联心电图、AEs、PK、人抗人抗体、生物标志物和肿瘤评估。在图2中显示了在1期研究的所述剂量递增部分中招收的患者的人口统计和基线特征。

[0596] 对于1期研究的所述剂量递增部分,使用贝叶斯最优区间(Bayesian optimal interval) (BOIN) 设计以估计MTD。进行加速滴定(Accelerated titration),以某一剂量水平治疗单个主体,直到在第1周期期间观察到任何可能与DS-6000a相关的DLT或 ≥ 2 级AE(排除输注相关反应)为止。客观缓解率(ORR)、临床获益率(clinical benefit rate) (CBR) 和疾病控制率(disease control rate) (DCR) 使用Clopper-Pearson方法以95%置信区间(CI) 总结;使用Kaplan-Meier方法总结缓解持续时间(duration of response) (DOR) 和无进展生存期(PFS)。使用描述统计学(descriptive statistics)总结了安全性终点(Safety endpoints)、PK参数和血浆抗药物抗体。

[0597] 结果

在六个DS-6000a给药组中的数据截止(data cut-off) 招收了30名患者。患者(N=30) 在12.07(3.0-54.1) 周的中位数(范围) 持续时间内暴露于利用DS-6000a的中位数(范围) 4.0(1-18) 个治疗周期。

[0598] 总的说来,86.7%(26/30) 的患者报道了 ≥ 1 TEAE(图3)。最频繁的TEAEs($\geq 20\%$) 是疲劳(63.3%)、恶心(60.0%)、呕吐(46.7%)、降低的食欲(40.0%)、嗜中性粒细胞计数减少(23.3%)和腹泻(20.0%)。33.3%(10/30) 的患者报道了 ≥ 3 级TEAE,最频繁的 ≥ 3 级TEAEs($\geq 10\%$) 是嗜中性粒细胞计数减少(16.7%)、贫血(10.0%)和低钾血症(10.0%)。

[0599] 如图4所示的,在25名患者(83.3%) 中报道了药物相关的TEAEs。最频繁的相关TEAEs($\geq 20\%$) 是恶心(60.0%)、疲劳(56.7%)、呕吐(30.0%)、嗜中性粒细胞计数减少(23.3%)和降低的食欲(20.0%)。23.3%(7/30) 的患者报道了 ≥ 3 级相关的TEAE,最频繁的 ≥ 3 级TEAEs($\geq 10\%$) 是嗜中性粒细胞计数减少(16.7%)。

[0600] 9名患者需要DS-6000a剂量中断($n=3$ [6.4mg/kg]; $n=2$ 各[9.6mg/kg和4.8mg/kg]; $n=1$ 各[8.0mg/kg和3.2mg/kg]), 且3名患者需要DS-6000a剂量减少($n=2$ [9.6mg/kg]; $n=1$ [8.0mg/kg])。总的说来,13名(43.3%) 患者停止DS-6000a治疗。在5名患者中停止的主要原因是按照RECIST V1.1的PD($n=2$ 各[6.4和8.0mg/kg]; $n=1$ [1.6mg/kg])。四名患者由于临床进展而停止($n=1$ 各[3.2、4.8、6.4和8.0mg/kg])。一名患者分别由于不良事件(9.6mg/kg)、死亡(3.2mg/kg)、撤回知情同意(6.4mg/kg)和其他(4.8mg/kg)而停止。

[0601] 在4/30(13.3%) 的患者中报道了严重的TEAEs;所有事件均为3级。两起严重的TEAEs被认为是药物相关的(9.6mg/kg的3级贫血和3级发热性中性粒细胞减少症)。

[0602] 在9.6mg/kg发生了两起DLTs:Gr3发热性中性粒细胞减少症和Gr4血小板计数减少。

[0603] 在24名功效可评价的患者中,基于RECIST V1.1观察到6例PRs(包括单点PRs,尚未确认的缓解),如图5中所示的;1例RCC和5例铂抗性OVC。如图6中所示的,缓解是持久的。此外,观察到12例稳定疾病(SDs)和2例非-CR/非-PDs(图5),并且一名具有SD的患者以8.0mg/kg保持治疗超过180天。

[0604] 在17名功效可评价的OVC患者中,8名患者显示CA-125反应者(定义为CA-125基线在开始治疗前2周内 ≥ 2 x正常上限,且CA-125水平从基线降低至少50%。反应必须被确认并维持至少28天),如图7中所示的。在4.8至9.6mg/kg的剂量水平观察到更高的CA-125反应率。如图8中所示的,反应是持久的。已报道RECIST反应之前是有利的可预测的CA-125下降(Gynecologic Oncology,350-355,122,2011)。

[0605] 在两名患者进行了计算层析X射线照相术扫描。接受了包括3.2mg/kg组的ICI和VEGFR-TKI的3种在前疗法的1名透明细胞RCC患者在开始使用DS-6000a治疗后51.4周显示肿瘤大小的最大64.3%减小(图9)。另一例接受了包括6.4mg/kg组的贝伐珠单抗和PARP抑制剂的3种在前疗法的铂抗性OVC患者在开始使用DS-6000a治疗后40.4周显示肿瘤大小的最大35.7%减小(图10)。

[0606] 图11中举例说明了靶病变中最长尺寸的总数自基线起的最佳百分比变化。在3.2、4.8、6.4、8.0和9.6mg/kg剂量水平观察到肿瘤收缩,且在9.6mg/kg给药组中的患者中观察到最佳百分比变化(68.8%肿瘤减少)。

[0607] 总结

到数据截止为止,DS-6000a通常良好耐受,且RDE确定为8.0mg/kg。DS-6000a在进行大量预治疗的患有晚期RCC和OVC的患者中显示出早期临床信号。

[0608] 实施例2-21期研究的剂量扩展部分

1期研究的剂量扩展部分是DS-6000a的多中心、开放标签、多剂量、首次人体研究,其在美国招收主体(参见clinicaltrials.gov标识符NCT 04707248)。每3周静脉内施用DS-6000a。剂量扩展部分包括在RDEs对RCC和OVC主体的施用。最初,扩展8.0mg/kg的剂量,接着,添加6.4,5.6和4.8mg/kg剂量作为RDEs(图12)。

[0609] 剂量扩展部分的主要目的是评估在RDEs的安全性、可耐受性和功效。

[0610] 次要目的包括表征DS-6000a、总抗-CDH6抗体、药物组分的药物代谢动力学(PK)性质并评估免疫原性。探索性目的包括使用国际妇癌组织(GCIG)标准评价与OVC中功效和疾病评估相关的生物标志物。

[0611] 入选标准包括:患者年龄 ≥ 18 岁;美国东部肿瘤协作组性能状态0或1;具有足够的器官功能;局部晚期或转移性RCC(透明细胞[CC]或非-CC);晚期高级别浆液性OVC,包括输卵管和原发性腹膜癌,且具有利用铂+紫杉烷疗法的在前治疗;并且有可用的肿瘤组织用于通过免疫组织化学测量CDH6水平。

[0612] 排除标准包括:具有利用其他CDH6靶向剂的在前治疗;具有利用由依喜替康衍生物组成的ADC的在前治疗;患有多种原发性恶性肿瘤;或有需要皮质类固醇的间质性肺病(ILD)/肺炎史。

[0613] 患者评估包括在预先制定的出诊时的超声心动图或多门控采集扫描、十二导联心电图、AEs、PK、人抗人抗体、生物标志物和肿瘤评估。

[0614] 客观缓解率(ORR)、临床获益率(CBR)和疾病控制率(DCR)使用Clopper-Pearson方法以95%置信区间(CI)总结;使用Kaplan-Meier方法总结缓解持续时间(DOR)和无进展生存期(PFS)。使用描述统计学总结了安全性终点、PK参数和血浆抗药物抗体。

[0615] 实施例2-3到新截止日期为止的1期临床研究

在初始数据截止(data-cut)后,在1期(递增和扩展两者)中招收额外的患者,从而使参与者总数达到六十七名(N=67)。图13中显示了到新截止日期为止的1期研究的剂量递增和扩展部分中招收的患者的人口统计和基线特征。主体的年龄范围为34岁到83岁,其中中位数年龄为63岁。施用了中位数4的在前疗法线(lines of therapy)。在前疗法线包括基于铂的化疗药物、化疗药物、PARP抑制剂、免疫检查点抑制剂、血管生成抑制剂和VEGFR-TKI。主体为25.4% RCC, 74.6% OVC, 且64.2% 具有1的美国东部肿瘤协作组性能状态

(ECOGPS)。

[0616] 主体已接受DS-6000a作为单一疗法,其中中位数治疗持续时间为15.4周(范围为3.0至93.9周)。图14中显示了到新截止日期为止的1期研究的剂量递增和扩展部分中具有无论因果关系如何的TEAE的患者数目,所述TEAE在 $\geq 15\%$ 的患者中发生。最频繁报道的TEAEs是胃肠事件(恶心、呕吐和腹泻)、疲劳、降低的食欲和血液学事件(贫血、嗜中性粒细胞计数减少和血小板计数减少)。最频繁报道的 ≥ 3 级事件是血液学事件;大多数胃肠事件的严重程度为1级或2级。

[0617] 图15显示了到新截止日期为止的1期研究的剂量递增和扩展部分中OVC主体的靶病变中最长尺寸量度的总数自基线起的最佳百分比变化;图16显示了到新截止日期为止的1期研究的剂量递增和扩展部分中对OVC主体功效的剂量效果,因为较高给药组中的那些患者倾向于表现出肿瘤大小一致且明显的减小。在范围为1.6至9.6mg/kg的剂量在44名可评价的OVC主体中观察到1例确认的CR和14例确认的PR。24名主体报道了SD(图17)。

[0618] 如图21中所示的,在41名在基线具有可测量的疾病并且接受范围为1.6至9.6mg/kg的剂量的可评价的OVC主体中,ORR为36.6%。与作为单剂化学疗法的铂抗性卵巢癌的目前标准治疗相比,观察到更高的ORR(Pujade-Lauraine E等人,J.Clin.Oncol. (2014) 32 (13), 1302-1308)。

[0619] 如图18中所示的,CA-125减少深且持久。图19显示了主体CA-125自基线起的最佳百分比变化。在28名功效可评价的OVC患者中,15名患者显示CA-125反应者(定义为CA-125基线在开始治疗前2周内 $\geq 2\times$ 正常上限,且CA-125水平从基线降低至少50%。反应必须被确认并维持至少28天)。在所述剂量水平中观察到高的CA-125反应率。

[0620] OVC主体中在范围为1.6至9.6mg/kg的剂量的中位数PFS为5.8个月;在3.2、4.8、6.4和8.0mg/kg剂量水平,分别为13.9个月、7.9个月、5.8个月和5.6个月(图20)。与作为单剂化学疗法的铂抗性卵巢癌的目前标准治疗相比,观察到更长的PFS(Pujade-Lauraine E等人,J.Clin.Oncol. (2014) 32 (13), 1302-1308)。

[0621] 总之,DS-6000a在最多到6.4mg/kg的剂量良好耐受。8.0mg/kg不耐受,其中具有3例致死病例以及与较低剂量相比的频繁剂量减少/中断。虽然样本量是小的,但4.8和6.4mg/kg与8.0mg/kg相比显示出更好的初步功效信号。结果优于作为铂抗性卵巢癌的标准治疗的单剂化学疗法(即,紫杉醇、PLD、吉西他滨或拓扑替康)(Pujade-Lauraine E等人,J.Clin.Oncol. (2014) 32 (13), 1302-1308)。合起来看,DS-6000a在进行大量预治疗的OVC患者表现出可接受的安全性和人心鼓舞的功效。

[0622] 4.8、5.6、6.4和8.0mg/kg的安全性和功效正继续在I期研究中评价。

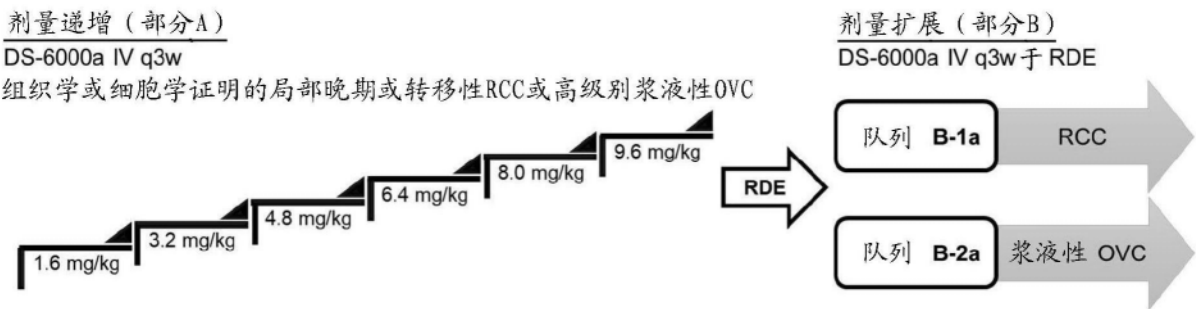


图1

参数	DS-6000a 剂量, mg/kg						递增 总计 (N=30)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=6)	4.8 (N=6)	6.4 (N=8)	8.0 (N=6)	9.6 (N=3)	
年龄, y, 中位数 (范围)	63.0 (63-63)	59.5 (54-66)	71.0 (66-78)	65.5 (41-74)	64.0 (57-72)	59.0 (51-65)	64.5 (41-78)
在前方案 的数目, 中位数 (范围)	8.0 (8-8)	3.5 (1-9)	4.5 (2-9)	2.5 (1-12)	2.5 (2-7)	6.0 (4-8)	3.0 (1-12)
肿瘤类型, n (%)							
ccRCC	0	2 (33.3)	2 (33.3)	3 (37.5)	1 (16.7)	0	8 (26.7)
非 -ccRCC	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.3)
OVC	1 (100)	3 (50.0)	4 (66.7)	4 (50.0)	5 (83.3)	3 (100)	20 (66.7)
缺失	0	1 (16.7)	0	0	0	0	1 (3.3)
ECOG PS, n (%)							
0	0	2 (33.3)	3 (50.0)	5 (62.5)	4 (66.7)	2 (66.7)	16 (53.3)
1	1 (100)	4 (66.7)	3 (50.0)	3 (37.5)	2 (33.3)	1 (33.3)	14 (46.7)

ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组性能状态缺失, 在数据截止时没有输入肿瘤类型。

图2

TEAE, n (%)	N=30	
	所有等级	≥ 3级
任何TEAE	26 (86.7)	10 (33.3)
按照优选术语的TEAE (≥ 10%的患者)		
疲劳	19 (63.3)	0
恶心	18 (60.0)	0
呕吐	14 (46.7)	0
降低的食欲	12 (40.0)	0
嗜中性粒细胞计数减少	7 (23.3)	5 (16.7)
腹泻	6 (20.0)	0
脱水	5 (16.7)	0
低钾血症	5 (16.7)	3 (10.0)
腹痛	4 (13.3)	0
贫血	4 (13.3)	3 (10.0)
便秘	3 (10.0)	0
咳嗽	3 (10.0)	0
头痛	3 (10.0)	0
肌肉虚弱	3 (10.0)	0
窦性心动过速	3 (10.0)	0
尿路感染	3 (10.0)	0

图3

TEAE, n (%)	N=30	
	所有等级	≥ 3级
任何相关的TEAE	25 (83.3)	7 (23.3)
按照优选术语的相关的TEAE (≥ 10%的患者)		
恶心	18 (60.0)	0
疲劳	17 (56.7)	0
呕吐	9 (30.0)	0
嗜中性粒细胞计数减少	7 (23.3)	5 (16.7)
降低的食欲	6 (20.0)	1 (3.3)
腹泻	4 (13.3)	0

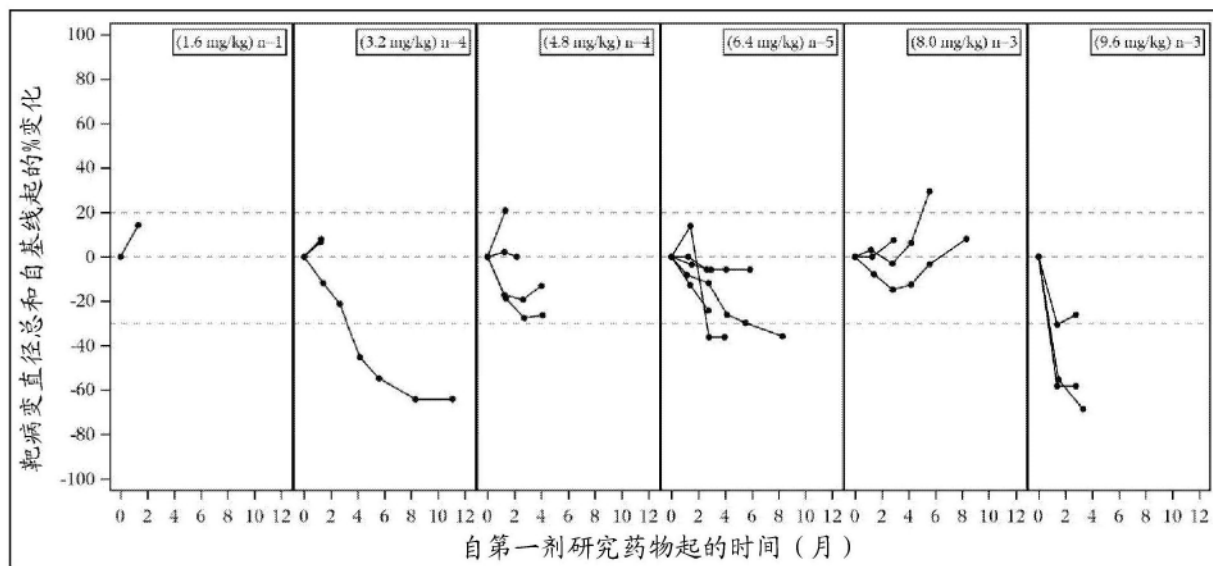
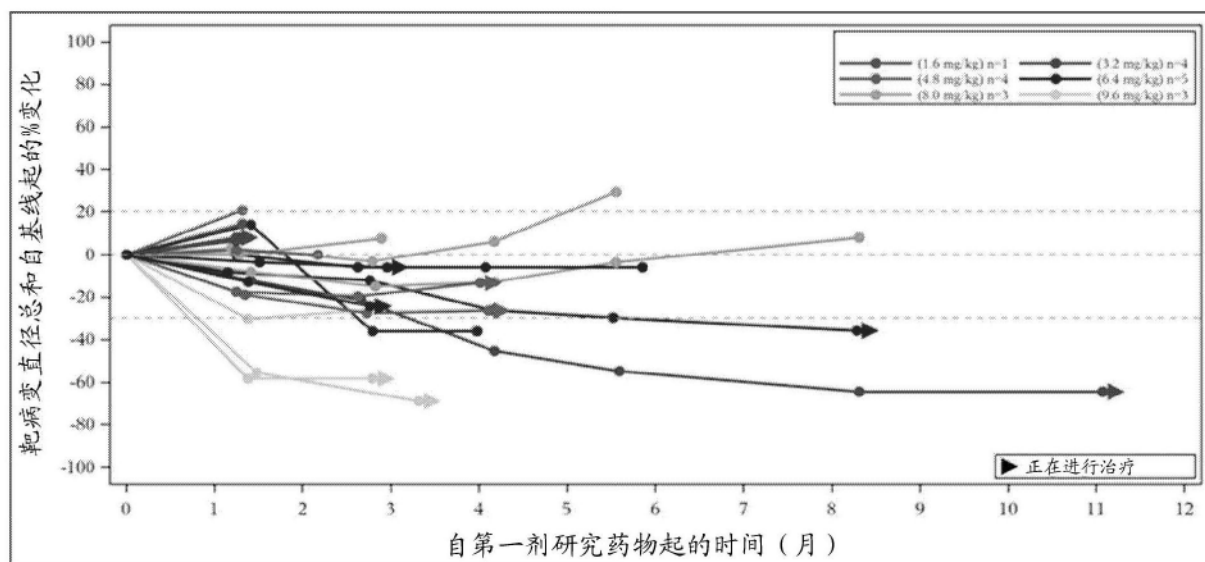
图4

参数	DS-6000a 剂量, mg/kg						递增 总计 (N=24)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=5)	4.8 (N=4)	6.4 (N=7)	8.0 (N=4)	9.6 (N=3)	
最佳单一反应 , n (%)							
CR	0	0	0	0	0	0	0
PR	0	1 (20.0)	0	2 (28.6)	0	3 (100)	6 (25.0)
非- CR/非- PD	0	1 (20.0)	0	0	1 (25.0)	0	2 (8.3)
SD	0	3 (60.0)	3 (75.0)	3 (42.9)	3 (75.0)	0	12 (50.0)
PD	1 (100)	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	0	3 (12.5)
NE	0	0	0	1 (14.3)	0	0	1 (4.2)

注： 包括接受了至少一剂研究治疗且已完成了至少一次基线后肿瘤评估或在第一基线后肿瘤评估前由于任何原因而停止治疗的所有主体。

CR， 完全缓解； PR， 部分缓解； SD， 稳定疾病； PD； 进行性疾病； NE， 不可评价

图5



注：仅仅包括接受了至少一剂研究治疗且已完成了至少一次基线后肿瘤评估的主体。

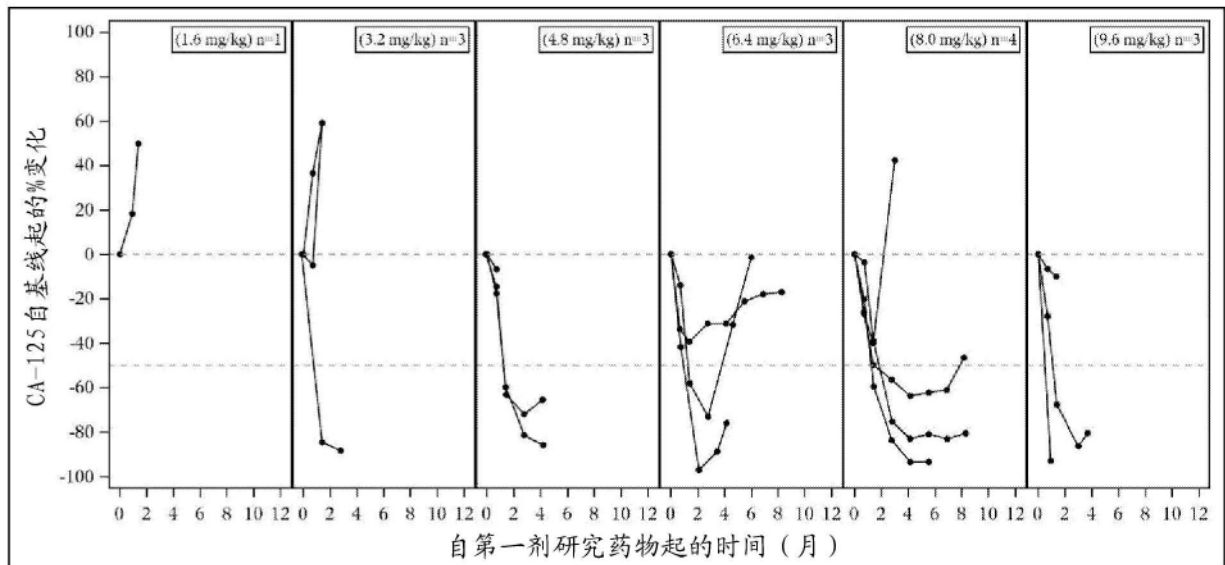
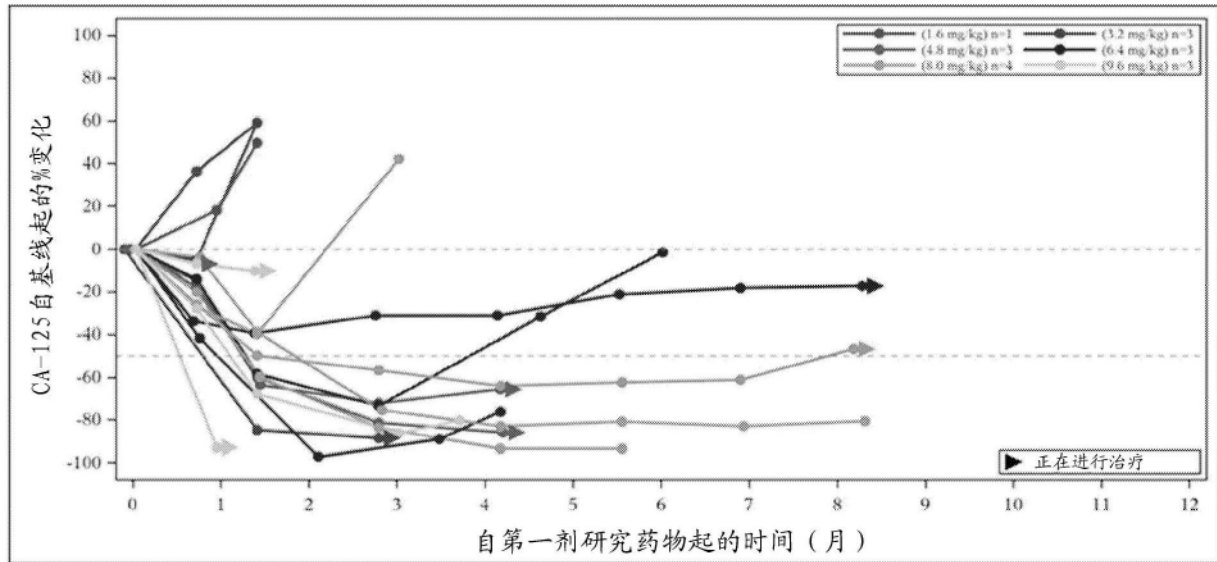
图6

参数	DS-6000a 剂量, mg/kg						递增 总计 (N=17)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=3)	4.8 (N=3)	6.4 (N=3)	8.0 (N=4)	9.6 (N=3)	
CA-125 反应率, n (%)							
反应者	0	1 (33.3)	2 (66.7)	2 (66.7)	2 (50.0)	1 (33.3.)	8 (47.1)

注： 仅仅包括具有在基线可测量的CA-125和至少一个基线后值的主体

只有当主体具有这样的基线样品时才可评价他们的反应，所述基线样品 $\geq 2 \times$ 正常上限且在开始治疗前2周内。CA-125反应定义为CA-125水平从治疗前样品降低至少50%。反应必须被确认并维持至少28天。

图7



注：仅仅包括具有在基线可测量的CA-125和至少一个基线后CA-125值的主体。

图8

病例概要：患有透明细胞RCC的患者

- 患有IV期RCC的60岁男性
- 用DS-6000a 3.2 mg/kg静脉内q3w治疗的
- 3种在前疗法
 - 索拉非尼
 - 纳武单抗
 - 替拉格司他 (Telaglenastat) +卡博替尼
- 第18周期治疗正在进行

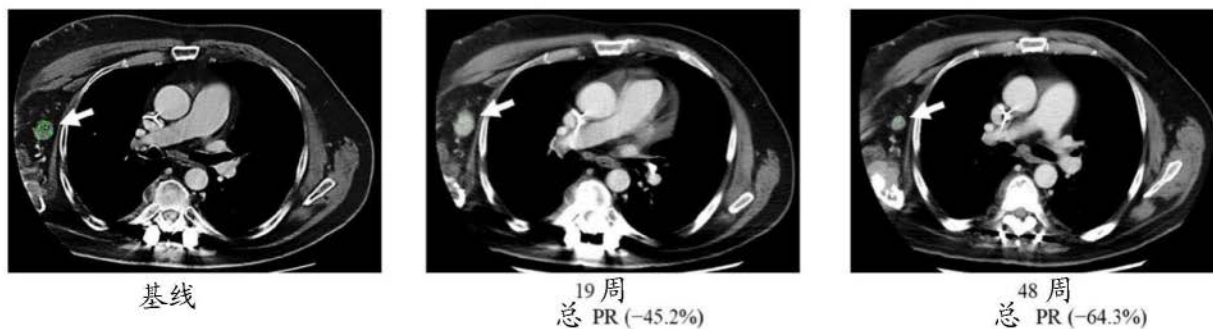


图9

病例概要：患有浆液性OVC的患者

- 患有IV期铂抗性OVC的67岁女性
- 用DS-6000a 6.4 mg/kg静脉内q3w治疗的
- 3种在前疗法
 - 具有奥拉帕尼维持的紫杉醇+卡铂
 - 卡铂+吉西他滨+贝伐珠单抗
 - 带有PEG的脂质体阿霉素
- 第14周期治疗正在进行

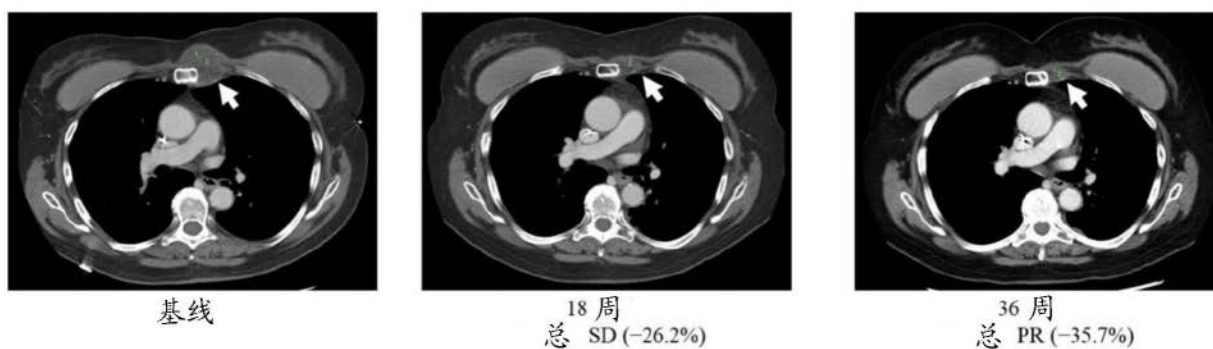
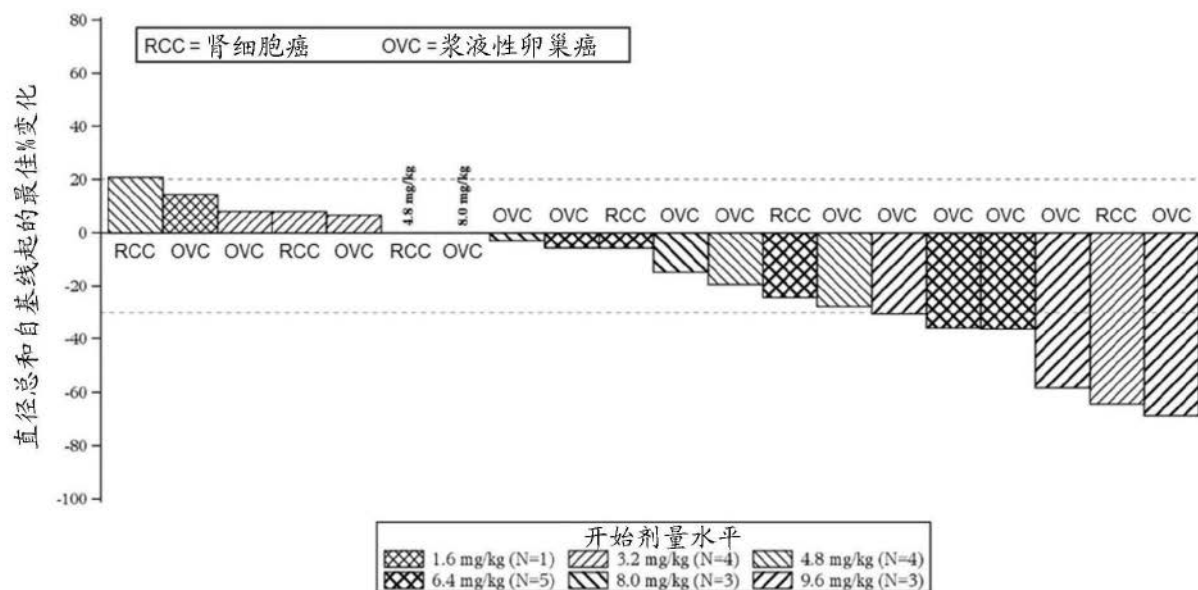


图10



注：在瀑布图中仅仅包括具有在基线可测量的疾病和至少一次基线后肿瘤扫描的主体。

图11

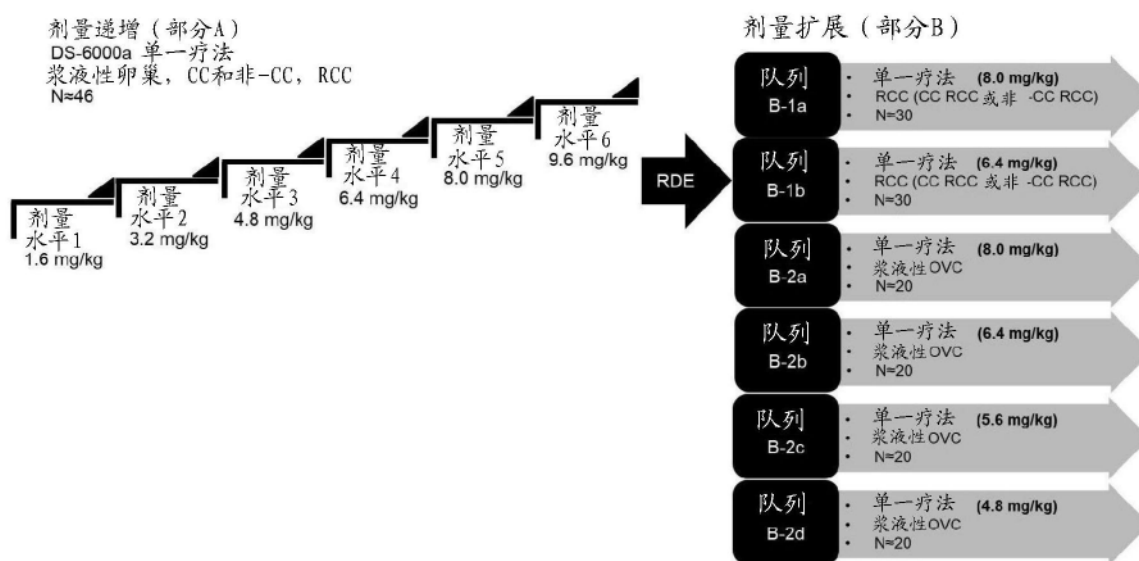


图12

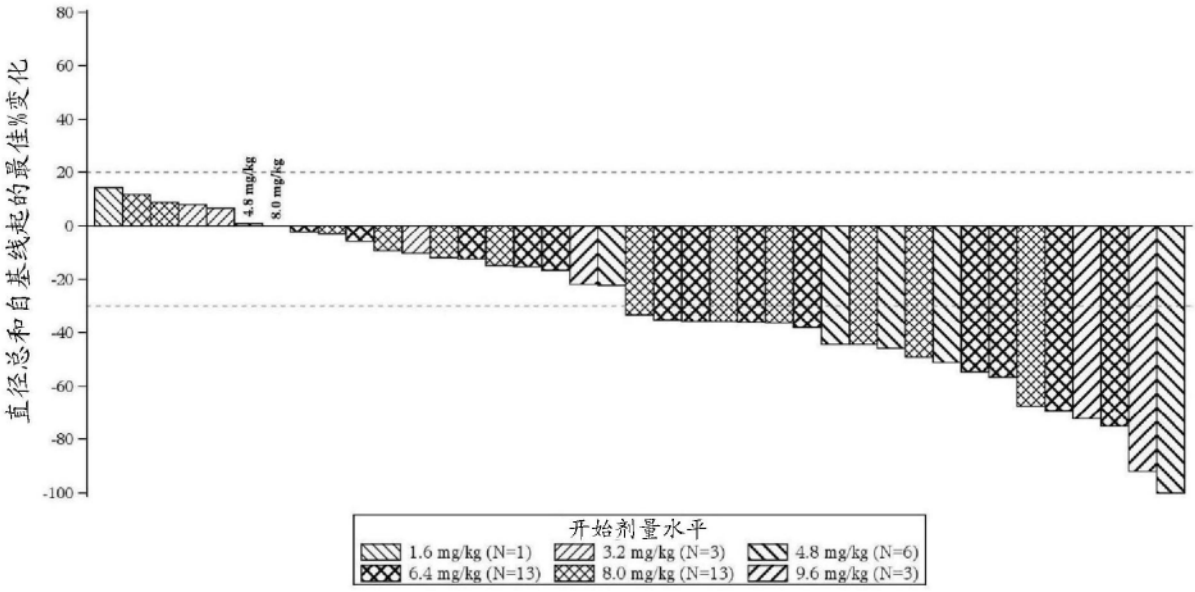
参数	DS-6000a 剂量,mg/kg						总计 N=67
	1.6 (N=1)	3.2 (N=6)	4.8 (N=9)	6.4 (N=27)	8.0 (N=21)	9.6 (N=3)	
年龄,y, 中位数 (范围)	63.0 (63-63)	59.5 (54-66)	70.0 (54-78)	63.0 (41-83)	65.0 (34-77)	59.0 (51-65)	63.0 (34-83)
在前方案的数目, 中位数 (范围)	6.0 (6-6)	3.0 (1-9)	3.0 (1-9)	3.5 (1-12)	3.5 (1-13)	6.0 (4-8)	4.0 (1-13)
肿瘤类型, n (%)							
ccRCC	0	2 (33.3)	2 (22.2)	5 (18.5)	4 (19.1)	0	13 (19.4)
非 -ccRCC	0	0	0	2 (7.4)	2 (9.5)	0	4 (6.0)
OVC	1 (100)	4 (66.7)	7 (77.8)	20 (74.1)	15 (71.4)	3 (100)	50 (74.6)
ECOG PS, n (%)							
0	0	2 (33.3)	5 (55.6)	10 (37.0)	5 (23.8)	2 (66.7)	24 (35.8)
1	1 (100)	4 (66.7)	4 (44.4)	17 (63.0)	16 (76.2)	1 (33.3)	43 (64.2)

注: ECOG PS, 美国东部肿瘤协作组性能状态

图13

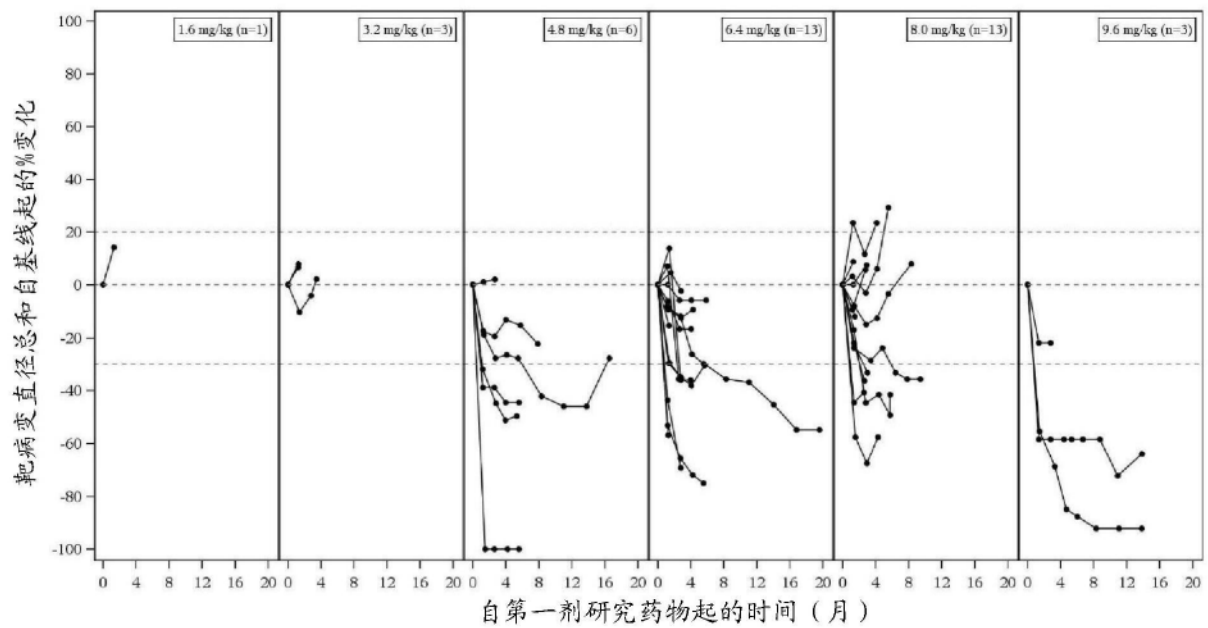
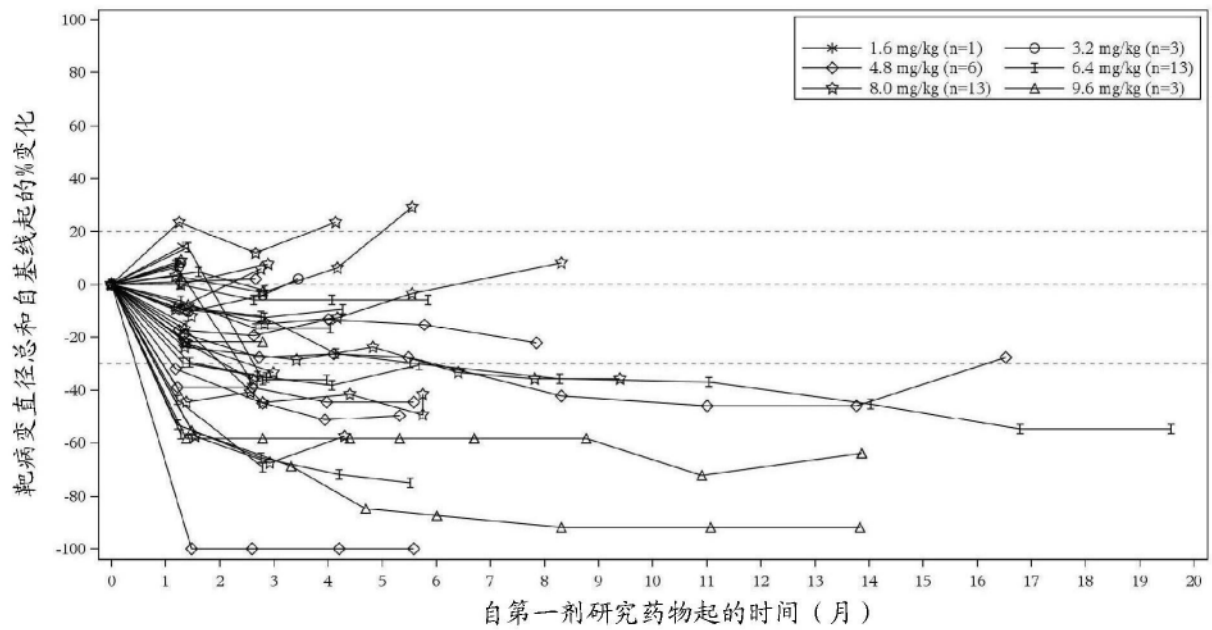
	研究总计 (N=67)	
	所有等级	≥ 3级
具有任何TEAEs的主体, n (%)	41 (61.2)	20 (29.9)
恶心	39 (58.2)	0
疲劳	33 (49.3)	4 (6.0)
呕吐	27 (40.3)	1 (1.5)
降低的食欲	22 (32.8)	2 (3.0)
贫血	21 (31.3)	15 (22.4)
腹泻	18 (26.9)	1 (1.5)
嗜中性粒细胞计数减少	18 (26.9)	5 (7.5)
脱水	16 (23.9)	4 (6.0)
血小板计数减少	12 (17.9)	0

图14



注：在瀑布图中仅仅包括具有在基线可测量的疾病和至少一次基线后肿瘤扫描的主体。

图15



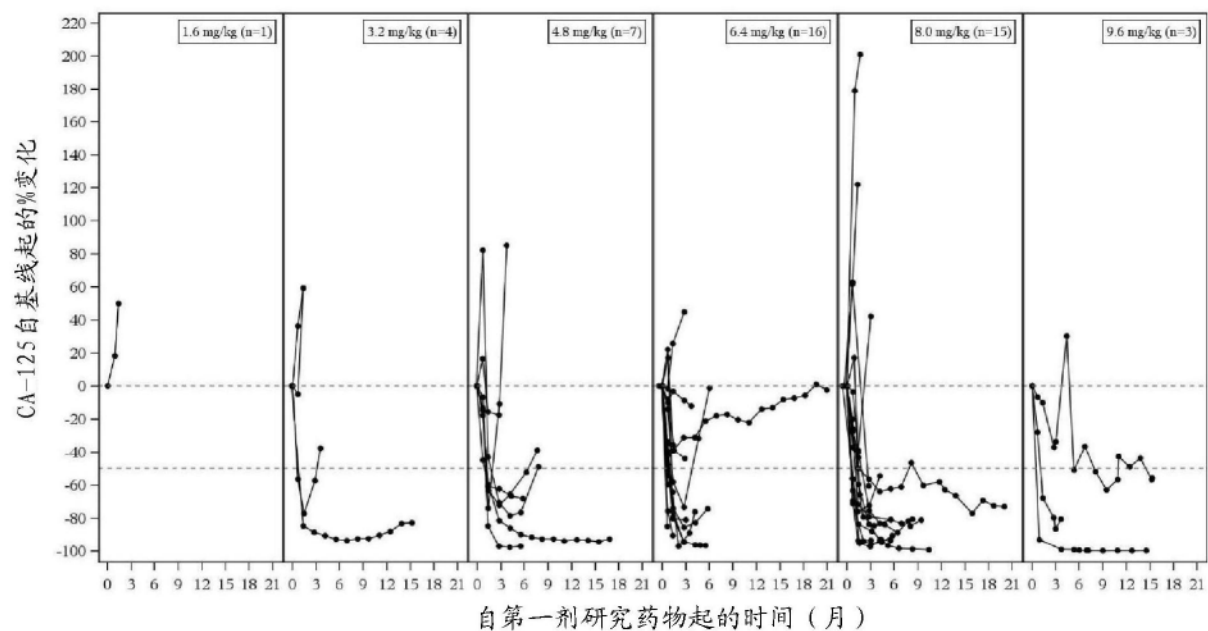
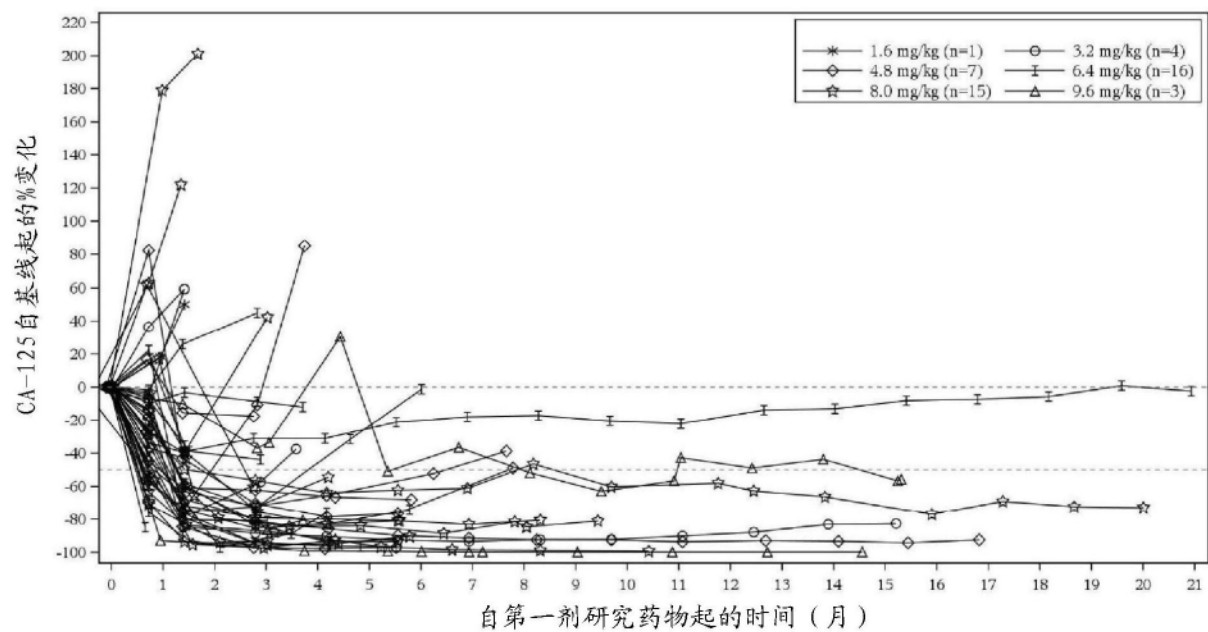
注：在图中仅仅包括具有在基线可测量的疾病和至少一次基线后肿瘤扫描的主体。

图16

参数	DS-6000a剂量, mg/kg						研究总计 (N=44)
	1.6 (N=1)	3.2 (N=4)	4.8 (N=7)	6.4 (N=15)	8.0 (N=14)	9.6 (N=3)	
最佳总反应, n (%)							
完全缓解 (CR)	0	0	1 (14.3)	0	0	0	1 (2.3)
部分缓解 (PR)	0	0	3 (42.9)	5 (33.3)	4 (28.6)	2 (66.7)	14 (31.8)
非-CR/ 非-PD	0	1 (25.0)	1 (14.3)	0	1 (7.1)	0	3 (6.8)
稳定疾病 (SD)	0	3 (75.0)	2 (28.6)	9 (60.0)	9 (64.3)	1 (33.3)	24 (54.5)
进行性疾病 (PD)	1 (100)	0	0	0	0	0	1 (2.3)
不可评价 (NE)	0	0	0	1 (6.7)	0	0	1 (2.3)

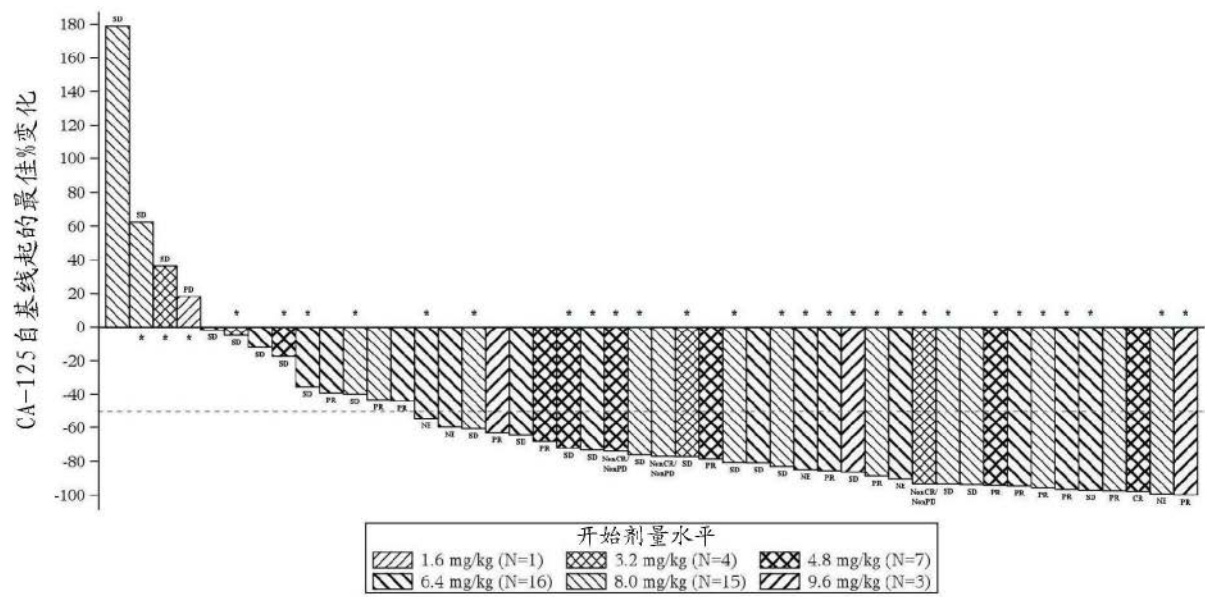
注: 包括接受了至少一剂研究治疗且已完成了至少一次基线后肿瘤评估或在第一基线后肿瘤评估前由于任何原因而停止治疗的所有主体。

图17



注：在图中仅仅包括具有在基线可测量的CA-125和至少一个基线后值的主体。

图18



注：在瀑布图中仅仅包括具有在基线可测量的CA-125和至少一个基线后值的主体。

* 对应于具有 $\geq 2 \times$ 正常上限且在开始治疗前2周内的基线CA-125的主体。

图19

参数	DS-6000a剂量, mg/kg						总计 N=50
	1.6 (N=1)	3.2 (N=4)	4.8 (N=7)	6.4 (N=20)	8.0 (N=15)	9.6 (N=3)	
中位数PFS, 月 (95% CI)	1.3 (NE)	13.9 (2.9-NE)	7.9 (3.7-NE)	5.8 (4.0-NE)	5.6 (3.2-8.3)	NE	5.8 (4.3-13.9)
在3个月的PFS率, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	100 (100-100)	100 (100-100)	84.6 (51.2-95.9)	100 (100-100)	88.6 (72.1-95.6)
在6个月的PFS率, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	83.3 (27.3-97.5)	28.6 (1.0-71.1)	25.4 (4.0-55.7)	100 (100-100)	47.0 (24.9-66.4)
在9个月的PFS率, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	41.7 (1.1-84.3)	28.6 (1.0-71.1)	12.7 (0.7-42.4)	100 (100-100)	35.3 (15.4-56.0)
在12个月的PFS率, % (95% CI)	NE	66.7 (5.4-94.5)	41.7 (1.1-84.3)	28.6 (1.0-71.1)	NE	100 (100-100)	35.3 (15.4-56.0)

注：NE，不可评价；95% CI，95%置信区间

图20

参数	DS-6000a 剂量, mg/kg						总计 N=41
	1.6 (N=1)	3.2 (N=3)	4.8 (N=6)	6.4 (N=15)	8.0 (N=13)	9.6 (N=3)	
ORR, n (%)	0	0	4 (66.7)	5 (33.3)	4 (30.8)	2 (66.7)	15 (36.6)
95% CI	0.0-97.7	0.0-70.8	22.3-95.7	11.8-61.6	9.1-61.4	9.4-99.2	22.1-53.1

注：包括接受了至少一剂研究治疗且已完成了至少一次基线后肿瘤评估或在第一基线后肿瘤评估前由于任何原因而停止治疗的具有在基线可测量的疾病的主体。95% CI，95%置信区间

图21