



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公開本 (11) 公開編號：TW 201711702 A

(43) 公開日：中華民國 106 (2017) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：105116184

(22) 申請日：中華民國 105 (2016) 年 05 月 24 日

(51) Int. Cl. : *A61K47/48 (2006.01)**A61K31/5383 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)*

(30) 優先權：2015/06/04 美國 62/171,007

(71) 申請人：應克隆公司 (美國) IMCLONE LLC (US)

美國

伊繆諾金公司 (美國) IMMUNOGEN, INC. (US)

美國

(72) 發明人：可薩特 簡 COSAERT, JAN (BE) ; 瑞格畢 亞倫 C RIGBY, ALAN C. (CA) ; 路德威 戴爾 L LUDWIG, DALE L. (US)

(74) 代理人：陳長文

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：26 項 圖式數：0 共 99 頁

(54) 名稱

使用針對纖維母細胞生長因子受體 3 (FGFR3) 之化合物的療法

THERAPIES UTILIZING COMPOUNDS TO FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTOR-3

(FGFR3)

(57) 摘要

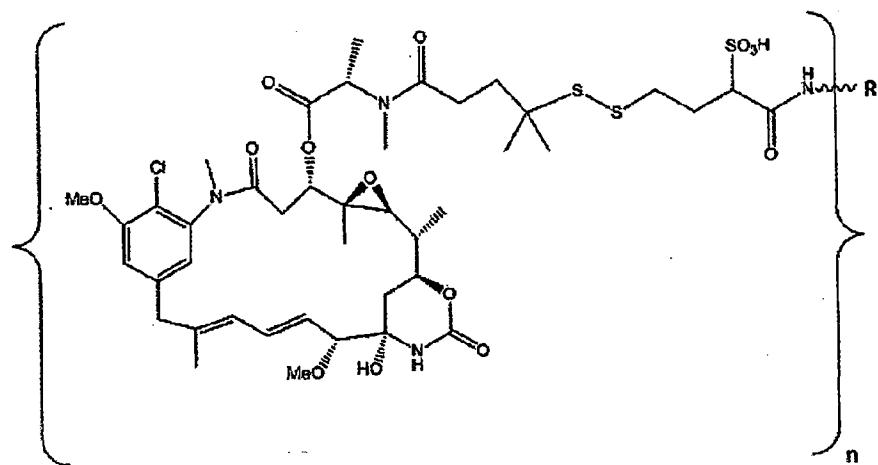
本發明提供使用由藥物部分藥劑及細胞結合劑組成之結合物靶向人類纖維母細胞生長因子受體 3(FGFR3)之療法。此等結合物治療用途經設計且調適以靶向特定細胞群體及在該細胞內遞送強力的細胞毒素。本發明為此等療法於肺癌、特定具有 FGFR3-TACC 基因融合之肺癌，膀胱癌、特定具有 FGFR3-BAIAP2L1 基因融合之膀胱癌，及與抗 VEGFR2 抗體組合於膀胱癌之用途。

The invention provides therapies utilizing conjugates that consist of a drug moiety agent and a cell binding agent that target human fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). These conjugate therapeutic uses are designed and tailored to target a specific cell population and deliver a powerful cytotoxin inside the cell. The present invention is the use of these therapies in lung cancer, specifically those with a FGFR3-TACC gene fusion, bladder cancer, specifically those with a FGFR3-BAIAP2L1 gene fusion, and bladder cancer in combination with an anti-VEGFR2 antibody.

特徵化學式：

201711702

TW 201711702 A



201711702

201711702

發明摘要

※ 申請案號：105116184

※ 申請日：105.5.24

※IPC 分類：
A61K 47/48 (2006.01)
A61K 31/383, 39/395 (2006.01)

【發明名稱】

使用針對纖維母細胞生長因子受體3(FGFR3)之化合物的療法

THERAPIES UTILIZING COMPOUNDS TO FIBROBLAST
GROWTH FACTOR RECEPTOR-3 (FGFR3)

● 【中文】

本發明提供使用由藥物部分藥劑及細胞結合劑組成之結合物靶向人類纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)之療法。此等結合物治療用途經設計且調適以靶向特定細胞群體及在該細胞內遞送強力的細胞毒素。本發明為此等療法於肺癌、特定具有FGFR3-TACC基因融合之肺癌，膀胱癌、特定具有FGFR3-BAIAP2L1基因融合之膀胱癌，及與抗VEGFR2抗體組合於膀胱癌之用途。

● 【英文】

The invention provides therapies utilizing conjugates that consist of a drug moiety agent and a cell binding agent that target human fibroblast growth factor receptor 3 (FGFR3). These conjugate therapeutic uses are designed and tailored to target a specific cell population and deliver a powerful cytotoxin inside the cell. The present invention is the use of these therapies in lung cancer, specifically those with a FGFR3-TACC gene fusion, bladder cancer, specifically those with a FGFR3-BAIAP2L1 gene fusion, and bladder cancer in combination with an anti-VEGFR2 antibody.

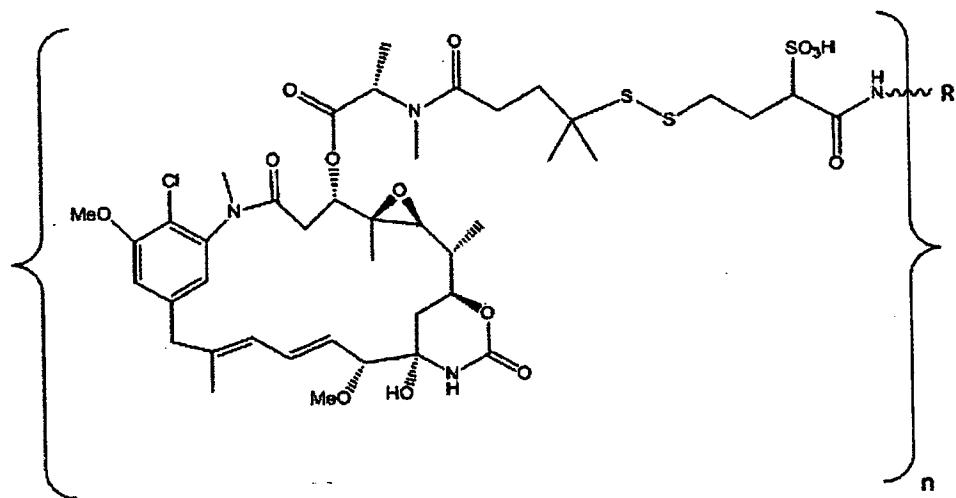
【代表圖】

【本案指定代表圖】：(無)。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

使用針對纖維母細胞生長因子受體3(FGFR3)之化合物的療法
THERAPIES UTILIZING COMPOUNDS TO FIBROBLAST
GROWTH FACTOR RECEPTOR-3 (FGFR3)

本發明係針對癌症治療及靶向治療學之領域。更特定言之，本發明係針對使用化合物之療法，該化合物為毒性藥物部分(特定言之細胞毒性劑)與細胞結合劑(更特定言之為抗體，且甚至更特定言之為靶向人類纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)之抗體)經由連接子部分之結合物。

靶向治療學之關鍵優點為直接將靶向毒性劑遞送至異常細胞而不是按傳統化學療法之做法系統地治療整體。靶向遞送藉由減少對健康細胞之損壞而有助於使副作用減至最小。如本文中所描述之結合物經設計且調適以靶向特異性細胞群體且在細胞內部遞送強力的細胞毒素，同時使脫靶細胞毒性活性減至最小。本發明提供使用結合物以消除或降低異常細胞之生存力同時使對健康細胞之影響減至最小的新穎且有用療法。

肺癌被列為全世界男性及女性癌症所致之死亡之最常見病因之一。肺癌之兩個主要類型為小細胞肺癌及非小細胞肺癌(NSCLC)。非小細胞肺癌佔所有肺癌之大約85%。疾病期為治療NSCLC之主要考慮因素。當可實行時，手術切除為用於早期局部疾病之所選治療，然而患有局部晚期疾病之患者常常需要多峰式療法。大多數患有肺癌之患者在診斷時具有晚期及/或轉移性疾病，且大多數用治癒劑治療之患

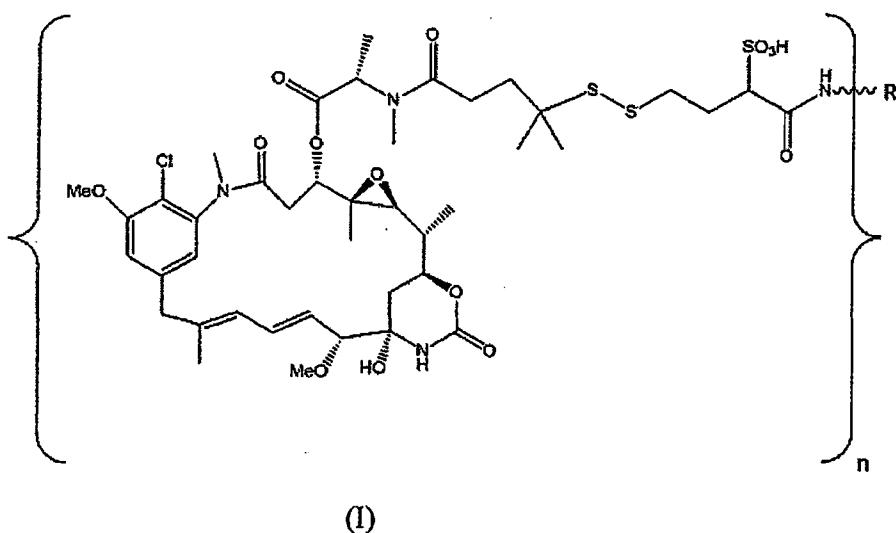
者會出現復發。此等患者存在無治癒可能性之晚期、不可操作期癌症。治療經提供以改良症狀，優化生活品質且延長存活期。FGFR3-TACC3為異常發生於肺癌患者之小亞群中之基因融合。

令人遺憾的是，肺癌之治癒仍然難以實現且存在對可證明在治療其中有效之替代療法之需要。詳言之，存在對可證明在治療其中有效之用於具有FGFR3-TACC3基因融合之肺癌的替代療法之需要。

本發明亦為對未得到滿足的膀胱癌治療之臨床需求的回應，膀胱癌包括移行細胞癌(TCC)，其為非肌肉侵襲性的且主要為局部疾病；及肌肉侵襲性的，其具有極高的轉移性潛能。2013年在美國估計有73,510名個人將新近診斷出膀胱癌且將造成14,880例癌症相關之死亡。此使其成為在男性中第四最常見及在女性中第九最常見之贅生性事件。所有新病例中之約70%為TCC (非肌肉侵襲性癌症)，其具有顯著間歇性復發性，為此存在對改進當前醫療標準之遠遠得不到滿足的醫學需求(其為卡介苗(bacillus Calmette-Guérin，BCG)/輻照/手術)。當前，不存在用於肌肉侵襲性膀胱癌之靶向療法，其中醫療標準為常常對此等患者毒性過大之化學療法之四個細胞毒性方案(甲胺喋呤、長春鹼(vinblastine)、小紅莓(doxorubicin)及順鉑(cisplatin) (MVAC))的組合。因此，目前用並非最佳的吉西他濱(gemcitabine)與順鉑之組合治療大多數患者。FGFR3-BAIAP2L1為異常發生在膀胱癌患者之小亞群中之基因融合。令人遺憾的是，膀胱癌之治癒仍然難以實現且存在對可證明在治療其中有效之替代療法之需要。詳言之，存在對可證明在治療其中有效之用於具有FGFR3-BAIAP2L1基因融合之膀胱癌的替代療法之需要。

對於有效地靶向特異性細胞群體且遞送強力的細胞毒素，同時減輕對健康細胞及組織之損壞之癌症治療(特定言之在肺中)，存在著急迫的需求。因此，本發明為療法提供一種用於治療具有FGFR3-

TACC3融合之患者之肺癌的式I化合物或其醫藥學上可接受之鹽：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHVV (SEQ ID NO 6)之CDRL3。式I化合物在下文中稱作「結合物1」。

對於有效地靶向特異性細胞群體且遞送強力的細胞毒素，同時減輕對健康細胞及組織之損壞之癌症治療(特定言之在膀胱癌中)，亦存在著急迫的需求。因此，本發明為療法提供用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的結合物1。本發明亦提供一種結合物1與雷莫蘆單抗(ramucirumab)之新穎組合。此外，本發明揭示藉由使用結合物1與抗血管內皮生長因子受體2 (VEGFR2)抗體之新穎組合作為治療方案的一部分來治療膀胱癌之方法，相較於由任何藥劑單獨提供之治療作用，該治療方案自此等治療劑之組合活性提供增強及/或未預期之有益治療作用。本發明亦揭示藉由使用結合物1與雷莫蘆單抗之新穎組合作為治療方案的一部分來治療膀胱癌之方法。

本發明療法直接靶向異常細胞且藉此降低對身體之健康細胞之損壞，此反過來使副作用減至最小，因此提供針對目前可用選項之有效替代且潛在優良之治療。

結合物1描述於PCT申請案第PCT/US2014/069720號及美國申請案第US14/567063號中，兩者均在2014年12月11日申請。其中，涵蓋結合物1以治療膀胱癌及多發性骨髓瘤。未曾揭示或提出結合物1或任何FGFR3-ADC可適用於治療肺癌。詳言之，未曾揭示或提出結合物1或任何FGFR3-ADC可適用於治療具有FGFR3-TACC3融合之患者之肺癌。

類似地，未曾揭示或提出結合物1或任何FGFR3-ADC可適用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌。

類似地，未曾揭示或提出使用結合物1與抗VEGFR2抗體之新穎組合作為治療方案的一部分，相較於由任何藥劑單獨提供之治療作用，該治療方案自此等治療劑之組合活性提供增強及/或未預期之有益治療作用。此外，未曾揭示或提出藉由使用結合物1與雷莫蘆單抗之新穎組合作為治療方案的一部分來治療膀胱癌之方法。最後，甚至在此項技術中似乎並未對FGFR3之抑制劑與VEGFR2之抑制劑的組合進行探索。

雷莫蘆單抗為針對人類VEGFR2之全人類單株抗體。雷莫蘆單抗及製備此化合物且使用其之包括治療贅生性疾病(諸如實體及非實體腫瘤)之方法揭示於WO2003/075840中。此外，雷莫蘆單抗之臨床活性亦已在具有若干癌症類型，包括胃癌及GEJ以及HCC、NSCLC及RCC之患者中報導。雷莫蘆單抗(Cyramza®)經U.S.F.D.A.核准，作為單一藥劑，或與太平洋紫杉醇(paclitaxel)組合，以治療患有晚期或轉移性胃或胃食道(GE)交界腺癌之患者，其在先前含氟嘧啶或鉑之化學療法之時或之後具疾病進展；及與多烯紫杉醇(docetaxel)組合，指示

用於治療患有轉移性NSCLC之患者，其在基於鉑之化學療法之時或之後具疾病進展。

另外，結合物1優於其他結合物，部分原因為本發明靶向臨床需求未得到滿足之適應症及患者群體。不同於目前經核准之結合物Kadcyla®，結合物1充分利用為癌症形成中之關鍵驅動者但一般將視為不適當地過度表現之標靶而符合經結合標靶療法之條件。不同於目前經核准之結合物Adcetris®，結合物1使脫靶毒性減至最小，藉此降低為Adcetris®之已知限制之不良作用。最後，不同於早先經核准之結合物，諸如吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(Mylotarg®-在2000年經FDA核准但在2010年自願撤銷)，其在循環中遭受連接子之不穩定性，結合物1具有穩定的可裂解連接子，藉此避免循環中之不穩定性。

藥物開發為不可預測的。設計及工程改造結合物為複雜的嘗試。其遠比僅選擇抗原、藥物部分、連接子部分及細胞結合劑更加複雜。(Ritter, A., Antibody-Drug Conjugates; Looking Ahead to an Emerging Class of Biotherapeutic, *Pharmaceutical Technology*第42-47頁(2012年1月))。腫瘤抗原、細胞結合劑之結合特異性、藥物部分之作用機制及藥物部分連接至細胞結合劑所用之方式皆為關鍵決定因素，其支配化合物之臨床活性及耐受性。

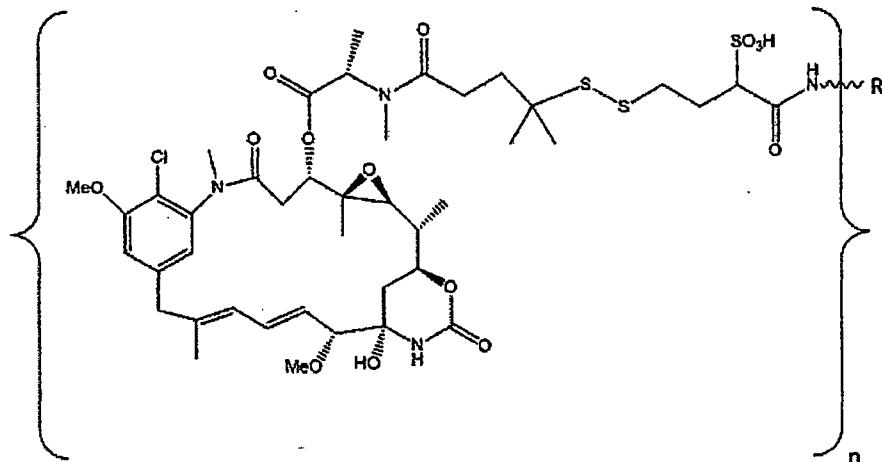
各組份為具有自身特徵、效益及限制之官能基。將成為有效治療劑之結合物需要謹慎的設計以確保特徵、效益及限制平衡；然而結果、特定言之治療結果不可預測。自大範圍的藥物部分、連接子及細胞結合劑選擇官能基較複雜且不可預測。雖然官能基可為先前所揭示的(毒素：DM4 (N2'-去乙醯基-N-2'(4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素) (美國專利第7,276,497號)；連接子：礦酸基-SPDB (4-(2-吡啶基二硫基)-2-礦酸基丁酸N-丁二醯亞胺基酯) (美國專利第8,236,319號)；

及細胞結合劑：抗體1 (美國專利第8,043,618號))，但就例如甲胺喋呤、長春鹼、小紅莓及順鉑之小分子化合物的結構活性關係及化學活性而言，對個別官能基之知識並不賦予對最終化合物之官能基之知識。

儘管存在對結合物1之相當大的工程改造及結合挑戰，但本發明之療法出人意料地使得癌症治療能夠有效地靶向特異性細胞群體，且在適度表現之抗原(其在癌症進程中發揮中心作用)中遞送強力的細胞毒素同時減輕對健康組織之損壞。

最後，並非所有藥物在多種疾病病況中均具有同等的活性。通常，新分子常常由於極少瞭解之原因在臨床前及臨床階段均不合格。在一種疾病病況中成功不能確保在另一疾病病況中有活性。

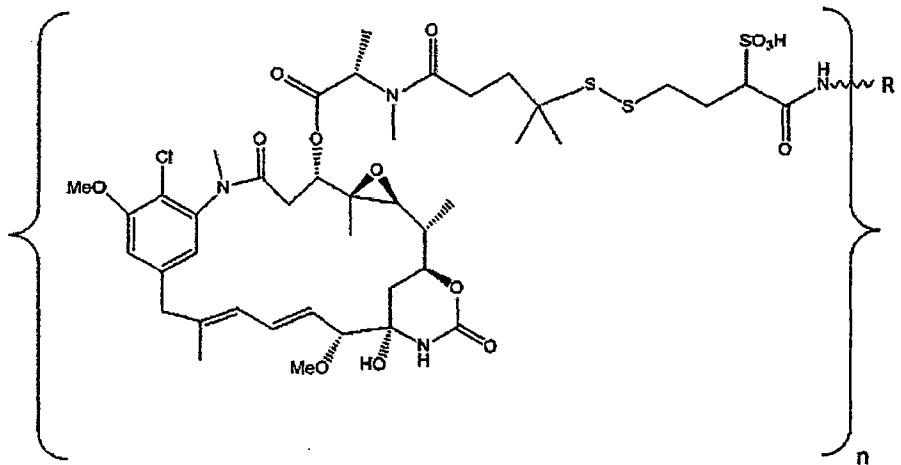
本發明之一個態樣為一種用於治療具有FGFR3-TACC3融合之患者之肺癌的式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHVV

(SEQ ID NO 6)之CDRL3。

本發明之另一態樣為一種用於治療具有FGFR3-TACC3融合之患者之肺癌的式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3，其中該治療包含藉由離體或活體外確定患者之生物樣本中FGFR3-TACC3融合之存在來判定患者是否具有FGFR3-TACC3融合。

本發明亦係關於用於治療肺癌之式I化合物，其中細胞結合劑進一步包含以下可變重鏈胺基酸序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQG
LEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRSLRSEDT
AVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO 7)，
及以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV

LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQVWD
SGSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

此外，本發明亦係關於用於治療肺癌之式I化合物，其中細胞結合劑進一步包含有包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

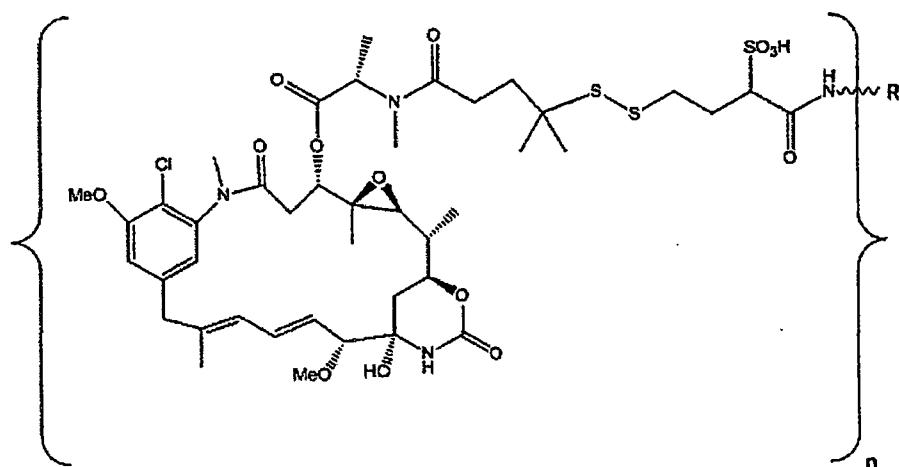
本發明亦係關於用於治療肺癌之式I化合物，其中細胞結合劑進一步包含兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

在本發明之一個態樣中，n為2.0至5.0。

在本發明之另一態樣中，n為 3.5 ± 0.5 。

在本發明之另一態樣中，用於治療肺癌之式I化合物與另一抗癌治療劑同時、分開或依序投與。

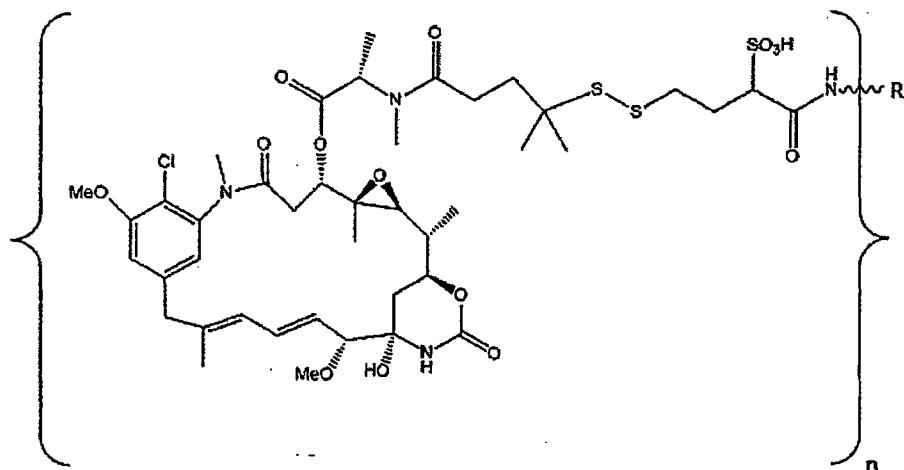
本發明亦係關於一種治療患者之肺癌之方法，其包含以下步驟：(a)確定取自患者之樣本中FGFR3-TACC3融合之存在，其中樣本選自由以下組成之群：血液、血清、血漿、尿、組織、腫瘤細胞、腫瘤組織樣本、循環腫瘤細胞及循環DNA，及(b)若融合存在，則向患者投與式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之

CDRH1、具有序列 WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之
CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之
CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之 CDRL1、具有序
列 LDTERPS (SEQ ID NO 5)之 CDRL2 及具有序列 QVWDMSGSDHV
(SEQ ID NO 6)之 CDRL3。

本發明之一個態樣為一種判定患有肺癌之個體是否為式I化合物
之候選者的方法：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之
細胞結合劑，且包含具有序列 GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之
CDRH1、具有序列 WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之
CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之
CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之 CDRL1、具有序
列 LDTERPS (SEQ ID NO 5)之 CDRL2 及具有序列 QVWDMSGSDHV
(SEQ ID NO 6)之 CDRL3；該方法包含離體或活體外確定取自患者之
樣本中FGFR3-TACC3融合之存在，其中樣本選自由以下組成之群：
血液、血清、血漿、尿、組織、腫瘤細胞、腫瘤組織樣本、循環腫瘤
細胞及循環DNA。

本發明亦係關於上文所揭示之方法，其中細胞結合劑進一步包
含以下可變重鏈胺基酸序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQ
 GLEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRSLRSE
 DTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO
 7)，及以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV
 LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQVWD
 SGSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

此外，本發明亦係關於上文所揭示之方法，其中細胞結合劑進一步包含有包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

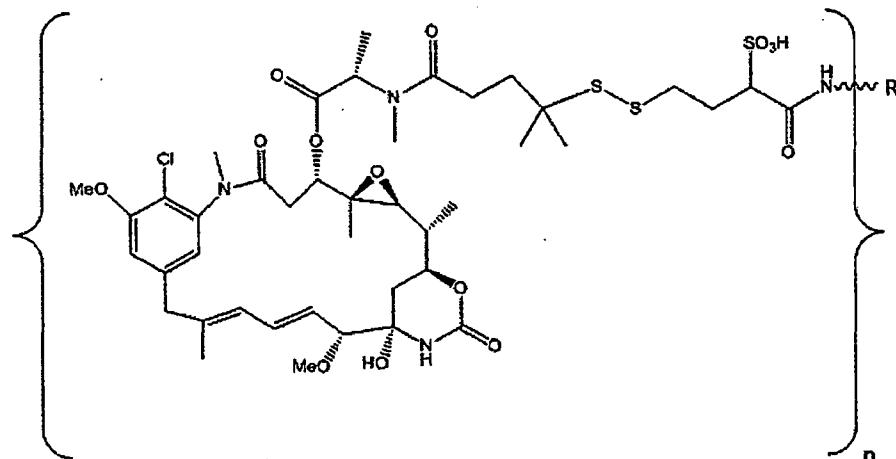
本發明亦係關於上文所揭示之方法，其中細胞結合劑進一步包含兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

在本發明之一個態樣中，n為2.0至5.0。

在本發明之另一態樣中，n為 3.5 ± 0.5 。

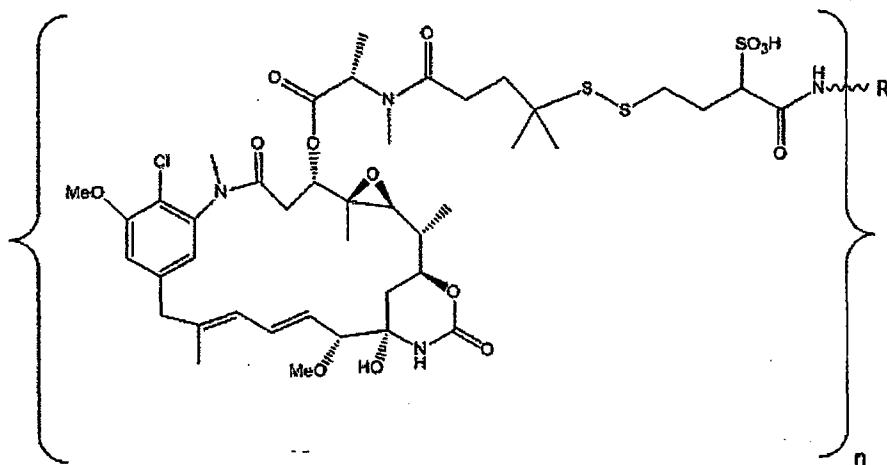
在本發明之另一態樣中，在上文所揭示之方法中，式I化合物與另一抗癌治療劑同時、分開或依序投與。

本發明之一個態樣為一種治療患者之膀胱癌之方法，其包含向需要此類治療之患者投與有效量之式I化合物：



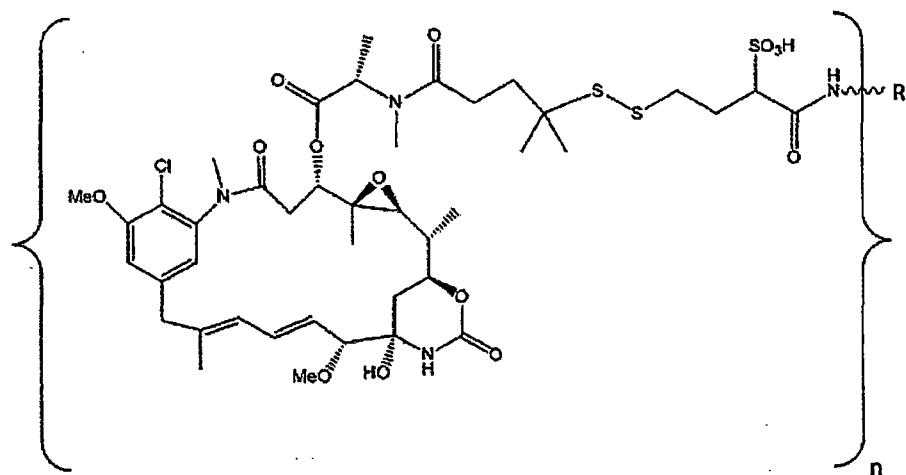
其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFITSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHVV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；以及有效量之雷莫蘆單抗。

本發明之另一態樣為一種套組，其包含式I化合物：



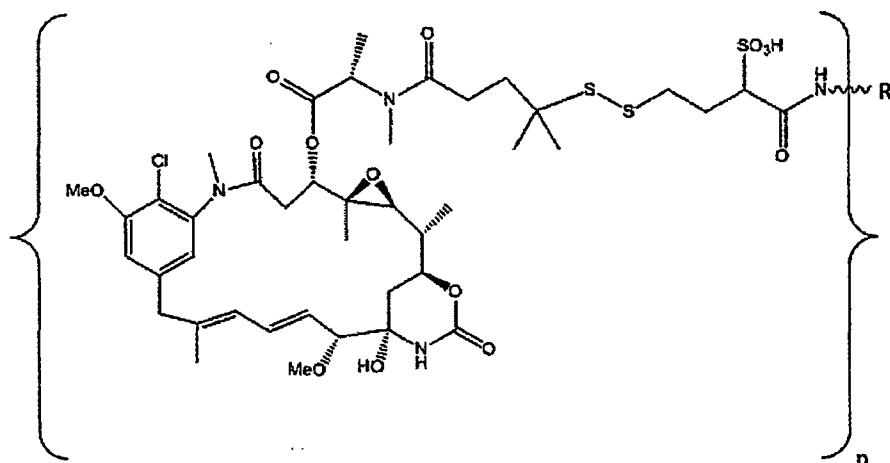
其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFITSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHVV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；及有效量之雷莫蘆單抗以用於治療膀胱癌。

本發明之又一態樣為一種用於治療膀胱癌之套組，其包含以下醫藥組合物：包含式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3，與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑；及以下醫藥組合物：包含雷莫蘆單抗與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑。

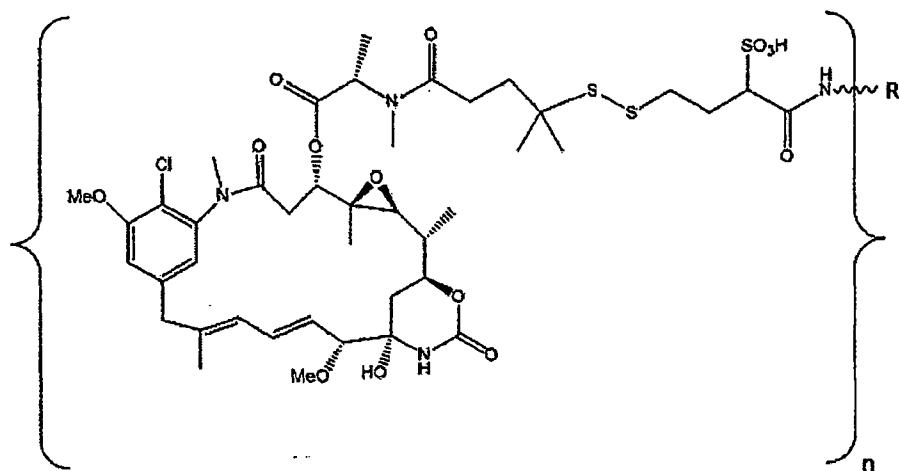
本發明亦係關於一種組合，其包含式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之

CDRH1、具有序列 WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之 CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之 CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之 CDRL1、具有序列 LDTERPS (SEQ ID NO 5)之 CDRL2 及具有序列 QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6)之 CDRL3；及雷莫蘆單抗，以同時、分開或依序用於治療膀胱癌。

本發明之又一態樣為一種式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列 GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之 CDRH1、具有序列 WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之 CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之 CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之 CDRL1、具有序列 LDTERPS (SEQ ID NO 5)之 CDRL2 及具有序列 QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6)之 CDRL3；該式I化合物與雷莫蘆單抗組合以同時、分開或依序用於治療膀胱癌。

在與上文所揭示之方法、上文所揭示所用之套組、上文所揭示所用之組合及/或上文所揭示所用之化合物相關的本發明之一較佳態樣中，細胞結合劑進一步包含以下可變重鏈胺基酸序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQ

GLEWMGVVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRSLRSE
 DTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO
 7)，及以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV
 LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQVWD
 SGSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

在與上文所揭示之方法、上文所揭示所用之套組、上文所揭示所用之組合及/或上文所揭示所用之化合物相關的本發明之一較佳態樣中，細胞結合劑進一步包含有包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

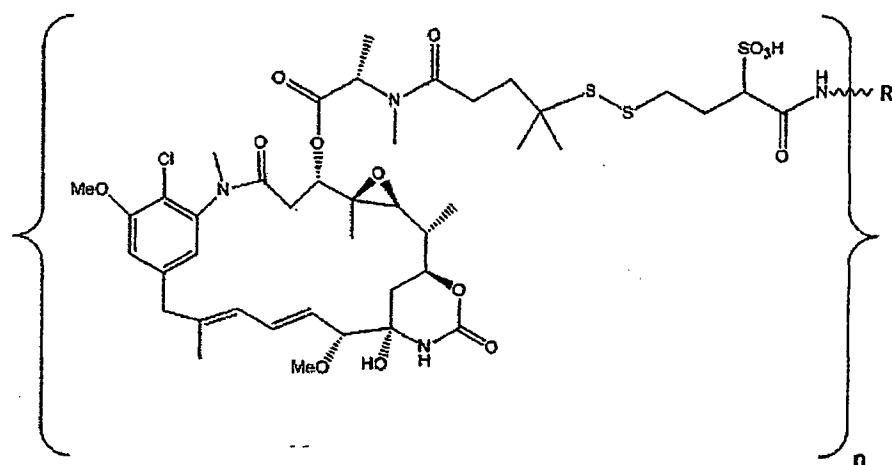
在與上文所揭示之方法、上文所揭示所用之套組、上文所揭示所用之組合及/或上文所揭示所用之化合物相關的本發明之一較佳態樣中，細胞結合劑進一步包含兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

在與上文所揭示之方法、上文所揭示所用之套組、上文所揭示所用之組合及/或上文所揭示所用之化合物相關的本發明之一較佳態樣中，n為2.0至5.0。

在與上文所揭示之方法、上文所揭示所用之套組、上文所揭示所用之組合及/或上文所揭示所用之化合物相關的本發明之一較佳態樣中，n為 3.5 ± 0.5 。

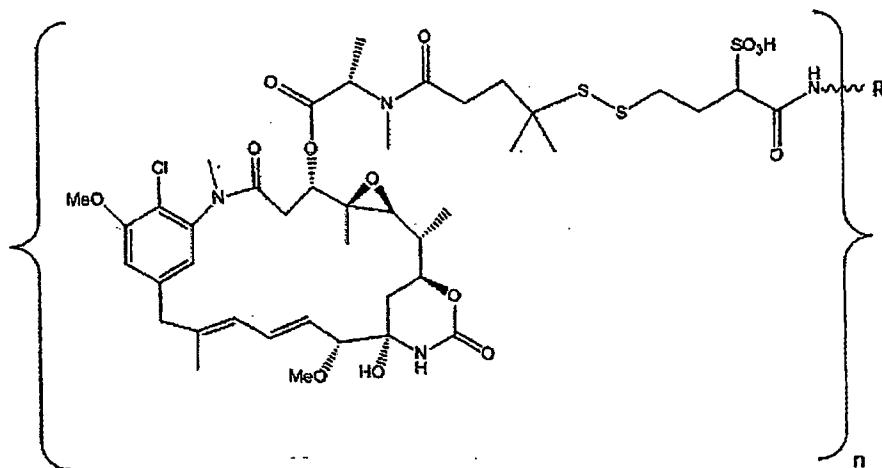
在與上文所揭示之方法、上文所揭示所用之套組、上文所揭示所用之組合及/或上文所揭示所用之化合物相關的本發明之一較佳態樣中，患者具有FGFR3之S249C突變。

本發明之一個態樣為一種用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3。

本發明之另一態樣為一種用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之

CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3) 之 CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4) 之 CDRL1、具有序列 LDTERPS (SEQ ID NO 5) 之 CDRL2 及具有序列 QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6) 之 CDRL3，其中該治療包含藉由離體或活體外確定患者之生物樣本中 FGFR3-BAIAP2L1 融合之存在來判定患者是否具有 FGFR3-BAIAP2L1 融合。

本發明亦係關於用於治療具有 FGFR3-BAIAP2L1 融合之患者之膀胱癌的式 I 化合物，其中細胞結合劑進一步包含以下可變重鏈胺基酸序列：

EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQ
GLEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRSLRSE
DTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTTVSS (SEQ ID NO 7)，及以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV
LVMYLDTERPSGIPEMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQVWD
SGSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

此外，本發明亦係關於用於治療具有 FGFR3-BAIAP2L1 融合之患者之膀胱癌的式 I 化合物，其中細胞結合劑進一步包含有包含 SEQ ID NO 10 之胺基酸序列之輕鏈，及包含 SEQ ID NO 9 之胺基酸序列之重鏈。

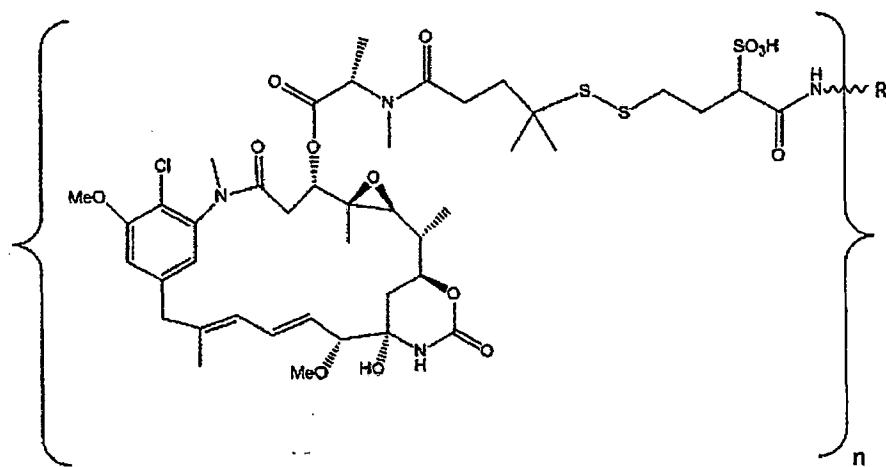
本發明亦係關於用於治療具有 FGFR3-BAIAP2L1 融合之患者之膀胱癌的式 I 化合物，其中細胞結合劑進一步包含兩個各包含 SEQ ID NO 10 之胺基酸序列的輕鏈，及兩個各包含 SEQ ID NO 9 之胺基酸序列的重鏈。

在本發明之一個態樣中，n 為 2.0 至 5.0。

在本發明之另一態樣中，n 為 3.5 ± 0.5 。

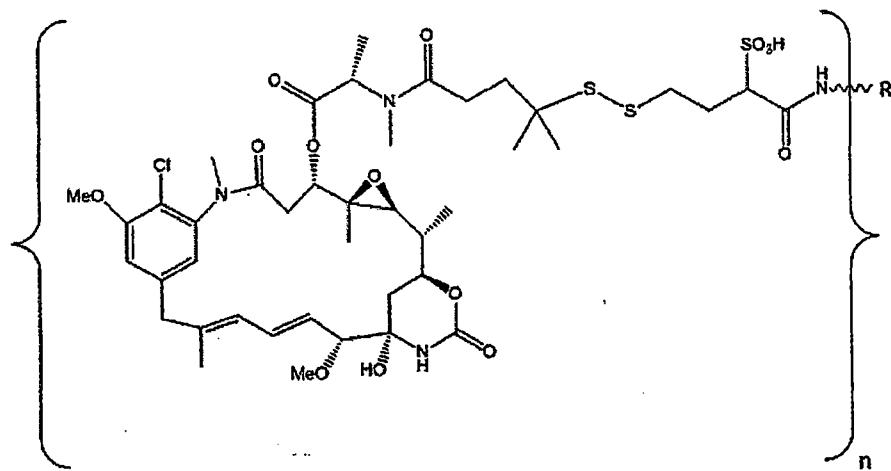
在本發明之另一態樣中，用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的式I化合物與另一抗癌治療劑同時、分開或依序投與。

本發明亦係關於一種治療患者之膀胱癌之方法，其包含以下步驟：(a)確定取自患者之樣本中FGFR3-BAIAP2L1融合之存在，其中樣本選自由以下組成之群：血液、血清、血漿、尿、組織、腫瘤細胞、腫瘤組織樣本、循環腫瘤細胞及循環DNA，及(b)若融合存在，則向患者投與式I化合物：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3。

本發明之一個態樣為一種用於判定患有膀胱癌之個體是否為式I化合物之候選者的方法：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該方法包含離體或活體外確定取自患者之樣本中FGFR3-BAIAP2L1融合之存在，其中樣本選自由以下組成之群：血液、血清、血漿、尿、組織、腫瘤細胞、腫瘤組織樣本、循環腫瘤細胞及循環DNA。

本發明亦係關於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的方法，或判定具有膀胱癌之個體是否為如上文所揭示式I化合物之候選者的方法，其中細胞結合劑進一步包含以下可變重鏈胺基酸序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQ
GLEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRSLRSE
DTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO 7)，及以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV

LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQVWD
SGSDHVVFGGGKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

此外，本發明亦係關於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的方法，或判定具有膀胱癌之個體是否為如上文所揭示式I化合物之候選者的方法，其中細胞結合劑進一步包含有包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

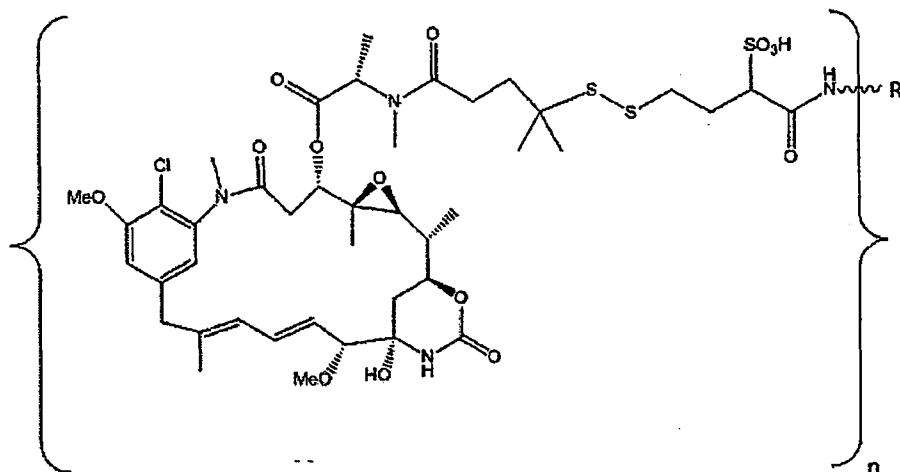
本發明亦係關於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌的方法，或判定具有膀胱癌之個體是否為如上文所揭示式I化合物之候選者的方法，其中細胞結合劑進一步包含兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。

在本發明之一個態樣中，n為2.0至5.0。

在本發明之另一態樣中，n為 3.5 ± 0.5 。

在本發明之另一態樣中，在上文所揭示之方法中，式I化合物與另一抗癌治療劑同時、分開或依序投與。

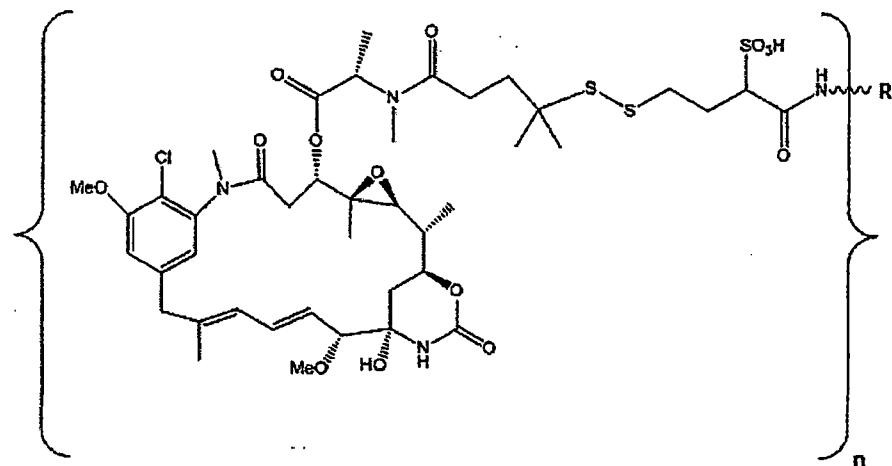
本發明亦提供式I化合物在製造供治療肺癌之藥劑中之用途：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之

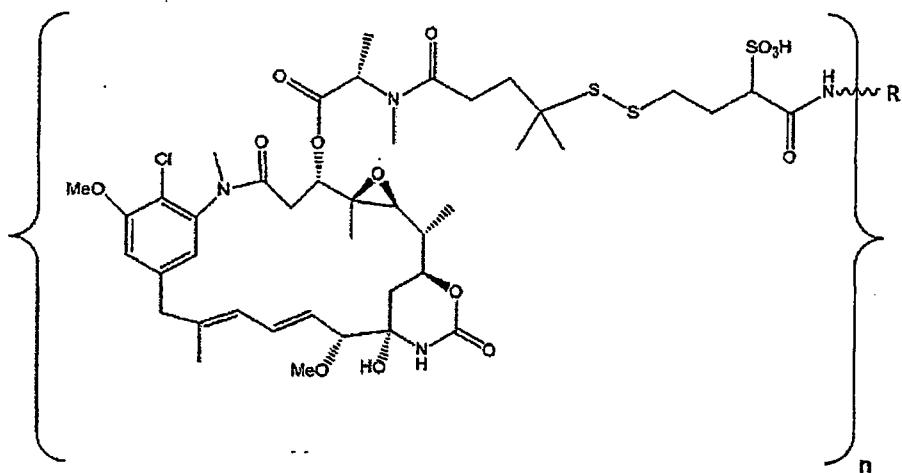
CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3) 之 CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4) 之 CDRL1、具有序列 LDTERPS (SEQ ID NO 5) 之 CDRL2 及具有序列 QVWDSGSDHVV (SEQ ID NO 6) 之 CDRL3，其中癌症為具有 FGFR3-TACC3 融合之肺癌。

本發明亦提供式 I 化合物在製造供治療膀胱癌之藥劑中之用途：



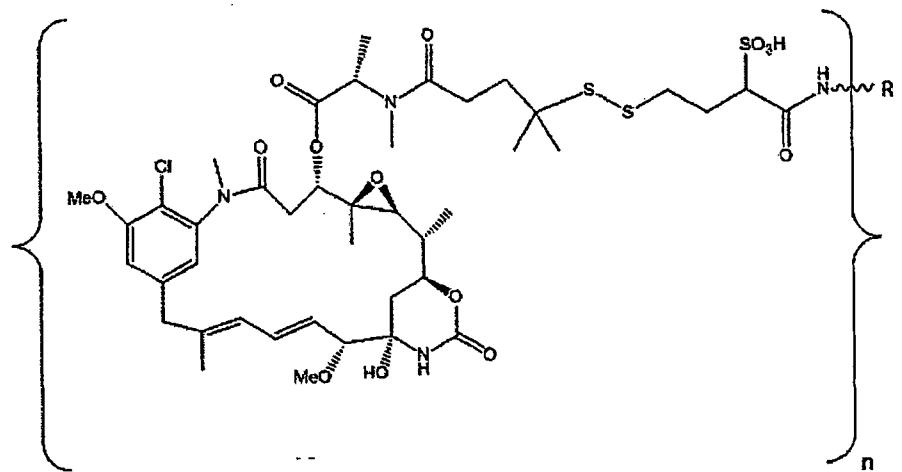
其中 n 為 1-10 之整數且 R 為結合至人類 FGFR3 (SEQ ID NO 11) 之細胞結合劑，且包含具有序列 GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1) 之 CDRH1、具有序列 WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2) 之 CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3) 之 CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4) 之 CDRL1、具有序列 LDTERPS (SEQ ID NO 5) 之 CDRL2 及具有序列 QVWDSGSDHVV (SEQ ID NO 6) 之 CDRL3，其中癌症為具有 FGFR3-BAIAP2L1 融合之膀胱癌。

本發明亦提供式 I 化合物之用途：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHVV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該用途用於製造供與雷莫蘆單抗同時、分開或依序組合以治療膀胱癌用之藥劑。

本發明亦提供雷莫蘆單抗之用途，其用於製造供與式I化合物同時、分開或依序組合以治療膀胱癌用之藥劑：



其中n為1-10之整數且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之

CDRH1、具有序列 WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之
CDRH2、具有序列 VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之
CDRH3、具有序列 GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之 CDRL1、具有序
列 LDTERPS (SEQ ID NO 5)之 CDRL2 及具有序列 QVWDMSGSDHV
(SEQ ID NO 6)之 CDRL3。

如本文中所使用，術語「抗原」包括位於細胞表面上之蛋白質。抗原可包括多肽、碳水化合物、核酸、脂質、半抗原或其他天然存在或合成之化合物。較佳地，抗原為經摺疊之多肽或蛋白質。特異性配位體結合蛋白質或受體，引發信號轉導及細胞活性之變化。抗體亦可結合抗原，其可阻斷配位體結合及所引起的信號轉導。在本文中術語抗原、「受體」、「標靶」或「靶抗原」可互換使用。

如本文中所使用，術語「異常」包括抗原之序列中偏離野生型、標準、正常或預期的任何變化。異常包括基因異常。異常包括所有類型之突變及融合。

如本文中所使用，術語「突變」包括基因組之核苷酸序列之變化，其包括抗原之胺基酸序列之變化。

如本文中所使用，術語「融合」包括由兩個或兩個以上原來編碼各別蛋白質之基因接合所產生的蛋白質。融合基因通常在染色體位移以來自第二基因之完整外顯子置換一個基因之外顯子時形成。此產生單一基因，其可經轉錄、剪接及轉譯以產生功能性融合蛋白質。

野生型 FGFR3 之過度表現足以誘發致癌轉化。經由突變造成 FGFR3 (SEQ ID NO 11) 之組成型、非配位體依賴活性之異常活化已與癌症直接相關。經鑑別之突變包括 S249C、R248C、Y373C 及 Y375C。已在許多癌症中鑑別出標靶 FGFR3 之外顯子與轉化酸性捲曲螺旋蛋白質 3 (TACC3) 之外顯子剪接的若干融合蛋白，如本文中用作「FGFR3-TACC3 融合」。另外，已在許多癌症中鑑別出標靶 FGFR3 之

外顯子與BAI1相關蛋白2樣1 (BAIAP2L1)之外顯子剪接的若干融合蛋白，如本文中用作「FGFR3-BAIAP2L1融合」。一些突變及融合使得FGFR3在組成上具有活性，且因此超敏感且更易於接受結合物1。

如本文中所使用，術語「過度表現」包括基因之過量表現，其中該基因產生升高含量之基因產物，包括一或多個受體，其與增加之受體活化及信號轉導有關。「過量表現」抗原受體之癌症為與相同組織之非癌細胞相比在細胞表面具有顯著較高含量受體的癌症。在診斷或預後分析中可藉由免疫組織化學(IHC)分析評估存在於細胞表面上之受體蛋白質之增加含量或經螢光原位雜交(FISH)、南方墨點法、北方墨點法或聚合酶鏈反應(PCR)量測細胞中之受體末端核酸含量測定受體過度表現。

過度表現為非有限極限而是連續區。受體細胞表面表現或相對受體細胞表面密度可藉由中值螢光強度(MFI)量測。舉例而言，FGFR3細胞表面表現呈現於膀胱癌細胞株BFTC-905 (野生型)中之11,000個受體，及RT-112膀胱腫瘤細胞株(野生型及FGFR3-TACC3融合受體)中之16,000個FGFR3受體。Kadcyla®，亦稱為T-DM1，為在美國經核准之兩種結合物中之一者，靶向轉移性乳房腫瘤中平均2百萬個受體的HER-2。(Lohrisch, 等人, Seminars in Oncology, 第28卷, 第6期, 增刊18: 3-11 (2001))。雖然FGFR3可經過度表現，但與視為極其過度表現之其他癌症相關蛋白質(諸如HER-2)之量相比時，FGFR3蛋白質表現量為適度的且腫瘤正常差異表現並不顯著。

如本文中所使用之術語「結合物」係指連接至細胞結合劑(例如抗體或其片段)之藥物部分或其衍生物，且藉由以下通式定義： $(D-L)_n-R$ ，其中D為藥物部分，L為連接子，R為包含抗體或抗體片段之細胞結合劑，且n為鑑別附接至各細胞結合劑之藥物部分及連接子之數目的整數。結合物亦稱為「免疫結合物」、「抗體藥物結合物」或

「ADC」。

結合物1為單株抗體-類美登素(maytansinoid)結合物，其由抗FGFR3抗體(抗體1)上之可用的離胺酸殘基共價附接至可裂解連接子(礦酸基-SPDB)同時活性類美登素(DM4)經由雙硫鍵結附接至該連接子而形成。

結合物為經調適以靶向特異性細胞群體且在細胞內部遞送強力的細胞毒素之化合物。結合物可視為前藥，因為當投與該結合物時，其在內化於異常細胞中以前其基本上無毒性。

結合物之樣本之平均負載率在本文中稱作DAR、類美登素比抗體比率「MAR」或「藥物負載率」。如本文中所使用，DAR係指連接或附接至細胞結合劑(例如抗FGFR3抗體)之藥物分子(例如類美登素)的數目。當特異性結合物分子之DAR具有精確值(例如式(I)中之n)時，應理解當該值用以描述含有許多分子之樣本時，其歸因於具有不同藥物比抗體比率之不同結合物分子的存在而通常應為平均值。在一個態樣中，可附接至細胞結合劑之藥物分子數目平均值可為約1至約10。在一個態樣中，DAR平均值為2至8。在其他態樣中，DAR平均值為2至5。在其他態樣中，DAR平均值為3至5。在其他態樣中，DAR平均值為3至4。在一些態樣中，『約n』之DAR意謂DAR之量測值在 $n \pm 0.5$ 內。在一個態樣中，DAR平均值為 3.5 ± 0.5 。與較少數目之藥物連接至相同細胞結合劑之藥物負載率相比，結合物之抗腫瘤活性可更有效，雖然增加所連接之藥物數目可改進效能，但卻以改變細胞結合劑之藥物動力學特性為代價。用於結合之方法以及用以量測及計算DAR之方法論及技術可影響化合物之DAR值。

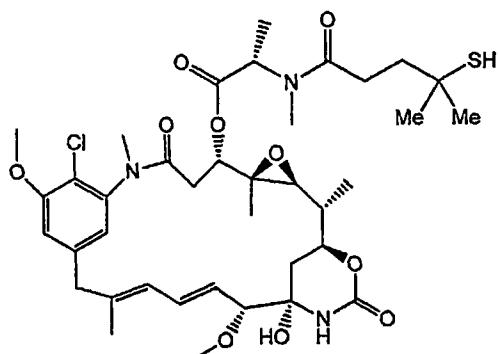
DAR之一致性及再現性確保遞送一致劑量及藥物動力學之指定ADC。低DAR可導致具有較低細胞毒性活性之結合物的開發。然而，高DAR可影響對受體之親和力、受體結合及阻斷活性以及結合物之活

體內穩定性。

如本文中所使用，術語「毒素」為能夠對細胞之生長或增殖具有不良作用、導致細胞死亡、誘導細胞死亡或以一些方式降低細胞生存力之任何物質。如本文中所使用，術語「細胞毒素」或「細胞毒性劑」包括在細胞質中經活化之毒素。

如本文中所使用，術語「藥物部分」、「藥物」或「有效負載物(payload)」包括毒素、細胞毒素或細胞毒性劑。藥物部分之一種類型包括美登素類化合物。

如本文中所使用，術語「類美登素」包括抑制細胞在有絲分裂時增殖之細胞毒素微管靶向化合物。此包括N^{2'}-去乙醯基-N-2' (4-甲基-4-巰基-1-側氧基戊基)-美登素，稱為「DM4」(式II)。



(II)

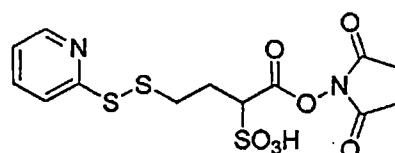
已展示類美登素之細胞毒性比習知癌症化學治療劑高100至1000倍。雖然類美登素極有效，但當向1期試驗中之患者全身性投與類美登素時已證實其毒性過大。然而，當作為諸如結合物之靶向治療劑之部分投與時，直接將類美登素之高度細胞毒性性質遞送至異常或經損壞之細胞，因此減輕對體內之不表現標靶或抗原之健康細胞的毒性、全身性影響。優點為雙重的。第一，較大細胞毒性使得細胞死亡更高效及細胞生存力降低。第二，較大細胞毒性可使得向細胞投與較少劑量而得到相同結果。此為患者提供更有效的治療性選擇，同時減小不良事件範圍。

如本文中所使用，術語「連接子部分」或「連接子」係指充當連接細胞結合劑至藥物部分之結合劑的化學部分。更特定言之，連接子部分包含共價結合細胞結合劑至藥物部分之共價鍵或原子。連接子可為實現癌細胞內有效負載物之代謝釋放且稍微促進後續代謝物依賴性旁觀者細胞致死的任何橋接化合物。在使化合物或抗體保持活性之條件下，連接子可易受或實質上耐受酸誘發之裂解、光誘發之裂解、肽酶誘發之裂解、酯酶誘發之裂解及雙硫鍵裂解。

舉例而言，藥物部分係經由雙硫鍵連接至細胞結合劑，該細胞結合劑為抗體1，亦即結合物之抗FGFR3抗體。連接子分子或交聯劑包含可與細胞結合劑之離胺酸殘基或其他殘基反應之反應性化學基團。用於與細胞結合劑反應之反應性化學基團可為N-丁二醯亞胺基酯及N-磺酸基丁二醯亞胺基酯。另外，連接子分子包含反應性化學基團，其可為可與藥物部分反應以形成雙硫鍵之二硫基吡啶基。

舉例而言，細胞結合劑可經交聯試劑修飾且由此衍生之含有游離或受保護之硫醇基之細胞結合劑隨後與含雙硫鍵或硫氫基之類美登素反應以產生結合物。結合物可藉由包括(但不限於) HPLC、尺寸排阻、吸附、離子交換及親和力捕捉、透析或切向流過濾之層析法來純化。

磺酸基-SPDB或sSPDB (其在本文中可互換使用)，亦即4-(2-吡啶基二硫基)-2-磺酸基丁酸N-丁二醯亞胺基酯(式III)，為由於細胞內還原環境而允許結合物在靶細胞內部在細胞溶質中裂解的可裂解連接子。式III：



磺酸基-SPDB (或sSPDB)

(III)

作為可裂解連接子，礦酸基-SPDB鑑於結合物之代謝加工准許藉由游離藥物增強旁觀者細胞致死以生成DM4及S-甲基-DM4。在結合物1中，結合物之抗體經由表面暴露之游離離胺酸殘基連接至連接子，繼而經由硫基連接至結合物之細胞毒素。當與類美登素結合時，帶電荷之代謝物具有降低之疏水性，其降低MDR流出泵之活性且因此經由降低MDR-1特異性多藥耐藥性而為增加細胞致死提供機會。

如本文中所使用，表述「連接至細胞結合劑」或「連接至抗FGFR3抗體或片段」係指包含至少一種經由適合的鍵聯基團結合至細胞結合劑(例如結合物1之抗FGFR3抗體)之藥物衍生物的結合物分子或其前驅體。

然而，在由靶細胞內化之後，結合物之代謝路徑改變。類美登素結合物經受細胞結合組份在低pH值溶酶體中快速分解，使得代謝產物自經由連接子附接至細胞結合劑之一個胺基酸(離胺酸殘基)的類美登素藥物釋放。就諸如礦酸基-SPDB-DM4之經雙硫鍵連接之結合物而言，經類美登素修飾之離胺酸殘基經歷雙硫鍵還原以釋放含硫氨基藥物，其可隨後經受甲基化，可能經細胞內甲基轉移酶催化以產生極有效的S-甲基-類美登素(S-甲基-DM4)或可簡單地致使產生未經修飾之美登素(DM4)。此所釋放之藥物能夠擴散出細胞外且經由已定義且描述為旁觀者效應之方式降低鄰近細胞之生存力。鑑於所觀測到之大多數細胞表面受體之標靶異質性，「旁觀者」現象可為活體內細胞致死之重要機制，因為腫瘤群體中之所有細胞可能並不以相同程度表現抗原。

如本文中所使用，術語「抗體」包括免疫球蛋白分子，其包含四個多肽鏈，亦即藉由二硫鍵相互連接之兩個重鏈(H)及兩個輕鏈(L)。個別鏈可摺疊成具有類似尺寸(110-125個胺基酸)及結構但功能不同之域。在本文中抗體可縮寫為「Ab」。

輕鏈可包含一個可變域(在本文中縮寫為VL)及/或一個恆定域(在本文中縮寫為CL)。人類抗體(免疫球蛋白)之輕鏈為K輕鏈或 λ 輕鏈。如本文中所使用，表述VL意欲包括來自K型輕鏈(VK)及來自 λ 型輕鏈(V λ)之兩個可變區。重鏈亦可包含一個可變域(在本文中縮寫為VH)及/或視抗體之種類或同型而定包含三或四個恆定域(CH1、CH2、CH3及CH4) (在本文中共同縮寫為CH)。在人體中，同型為IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，其中IgA及IgG進一步再分成亞類或亞型(IgA1-2及IgG1-4)。結合物1之抗體組分包括任何前述種類或亞類中之抗體。對於結合物1之抗體，人類IgG1為較佳同型。

稱為高變或互補決定區(CDR)之三個區見於VL及VH中之每一者中，其藉由稱為構架(在本文中縮寫為FR)之不易變區支撐。根據卡貝特定則(Kabat convention) (Kabat，等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第五版，美國衛生與公眾服務部(U.S. Department of Health and Human Services)，NIH出版號91-3242(1991))、科西亞定則(Chothia convention) (Chothia，等人，J Mol Biol. 1987; 196: 901-917. Chothia，等人，Nature. 1989; 342: 877-883)及 / 或 Oxford Molecular 之 AbM 抗體模型化軟體(<http://www.bioinf.org.uk/abs/>)，將胺基酸分配至特定CDR區或域。各VH及VL由按以下順序自氨基末端至羧基末端排列之三個CDR及四個FR構成：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。由VL及VH域組成之抗體部分稱為Fv (片段可變)且構成抗原結合位點。單鏈Fv (scFv)為一個多肽鏈上之含有VL域及VH域之抗體片段，其中一個域之N末端及另一域之C末端藉由可撓性連接子接合。

抗體1為具有 λ 輕鏈之單株抗體。抗體1在准許以最小位阻結合之位置處含有約100之典型數目之游離離胺酸側殘基。其對FGFR3之兩種剪接形式(FGFR3(IIb) (SEQ ID NO 19)及FGFR3(IIc) (SEQ ID NO

11)皆具有高度特異性且在結合至FGFR3後經內化。然而，與大多數抗體相比，抗體1之等電點(pI)略微較低，其可影響穩定性以及結合製程。另外，在結合至FGFR3受體後，抗體1誘發受體分解，其一般視作缺點。抗體1以其較低pI及λ輕鏈而賦予化合物獨特挑戰。儘管受到不穩定性之挑戰，但已證實結合物將出人意料地有效。

術語「經分離」係指不含或實質上不含存在於細胞環境中之其他巨分子物質的抗體、蛋白質、肽或核酸。如本文中所使用，「實質上不含」意謂所關注蛋白質肽或核酸包含超過80%(以莫耳計)之所存在之巨分子物質、較佳超過90%且更佳超過95%。「經分離」之抗體之實例包括經親和力純化之抗體、已藉由融合瘤或其他活體外細胞株製備之抗體及來源於轉殖基因小鼠之人類抗體。

如本文中所使用，術語「裸抗體」係指未結合之抗體物質。

如本文中所使用，術語「單株抗體」係指獲自實質上均質的抗體群體之抗體，例如構成該群體之個別抗體除可能天然存在之突變或可存在之少數轉譯後變異以外實質上為相同的。單株抗體針對單一抗原位點(亦稱為決定子或抗原決定基)具有高度特異性。此外，與典型包括針對不同決定子之不同抗體的習知(多株)抗體製備相反，各單株抗體針對抗原上之單一決定子。修飾語「單株」指示抗體之特性為獲自實質上均質的抗體群體，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。在本文中單株抗體可縮寫為「mAb」。

如本文中所使用，術語「人類抗體」包括具有對應於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區的抗體（如Kabat等人所描述，見上文）。結合物1之人類抗體可包括例如CDR中之不由人類生殖系免疫球蛋白序列編碼之胺基酸殘基(例如經隨機或活體外定點突變誘發或藉由活體內體細胞突變引入之突變)。人類抗體可具有至少一個經胺基酸殘基置換之位置，該胺基酸殘基例如為不由人類生殖系免疫球蛋

白序列編碼之活性增強型胺基酸殘基。然而，如本文中所使用，術語「人類抗體」並不意欲包括來源於另一種哺乳動物物種(諸如小鼠)之生殖系之CDR序列已移植於人類構架序列上的抗體。如本文中所使用，產生「人類抗體」之方法並不意欲包括在人體中所產生之抗體。

片語「重組型人類抗體」包括藉由重組型方式製備、表現、形成或分離之人類抗體，諸如使用轉染入宿主細胞中之重組型表現載體所表現之抗體、自重組型、組合型人類抗體庫分離之抗體、自轉殖人類免疫球蛋白基因之動物分離之抗體或藉由涉及剪接人類免疫球蛋白基因序列至其他DNA序列之任何其他方式製備、表現、形成或分離之抗體。此類重組人類抗體具有來源於人類生殖系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。

因此，結合物1之抗體包括(但不限於)經分離抗體、人類抗體、人類化抗體、重組型人類抗體、單株抗體、其指定部分及變異體；各含有至少一個CDR。

結合物1之抗體可藉由此項技術中已知之方法產生。此等方法包括藉由Kohler及Milstein, *Nature* 256: 495-497 (1975); *Laboratory Techniques in Biochemistry and Molecular Biology*, 第13卷(Burdon等人編, Elsevier Science Publishers, Amsterdam) *in Monoclonal Antibody Technology, The Production and Characterization of Rodent and Human Hybridomas* (Campbell編, 1984)所描述之免疫方法；以及藉由Huse等人, *Science* 246: 1275-1281 (1989)所描述之重組型DNA方法。結合物1之抗體亦可獲自承載呈scFv或抗原結合片段(Fab)形式之VH及VL域的組合之庫。VH及VL域可由合成、部分合成或天然來源之核苷酸編碼。結合物之抗體組分可藉由承載人類抗體片段之噬菌體呈現文庫來製備。人類抗體之其他來源為經工程改造以表現人類免疫球蛋白基因之轉殖基因小鼠。

應理解，為單域抗體結合之一級決定子之胺基酸殘基可在經卡貝特、科西亞、AbM或其組合所定義之CDR內，但亦可包括其他殘基，諸如將以其他方式埋入VH-VL雜二聚體之VH-VL介面中之殘基。

轉化載體及表現結合物1之抗體之較佳寄主細胞為哺乳動物細胞，例如，NS0細胞(非分泌(0)小鼠骨髓瘤細胞)、293、SP20及CHO細胞及其他諸如淋巴瘤、骨髓瘤或融合瘤細胞之淋巴來源之細胞株。可替代性地使用諸如酵母之其他真核宿主。

可藉由此項技術中已知之任何方法分離或純化抗體，方法包括藉由硫酸銨或硫酸鈉沈澱隨後相對於鹽水透析、離子交換層析、親和性或免疫-親和性層析以及凝膠過濾或區帶電泳。純化之較佳方法為蛋白質-A親和性層析。

如本文中所使用，術語「VEGFR2」係指胺基酸序列以SEQ ID NO 18形式給出之多肽。VEGFR2亦稱為KDR。

如本文中所使用，術語「抗VEGFR2 Ab」係指包含以下之抗體：胺基酸序列以SEQ ID NO 14形式給出之輕鏈可變區(LCVR)，及胺基酸序列以SEQ ID NO 15形式給出之重鏈可變區(HCVR)，其中抗VEGFR2 Ab以足夠親和力及特異性結合至VEGFR2。在一些實施例中，抗VEGFR2 Ab為包含以下各者且以足夠親和力及特異性結合至VEGFR2之抗體：胺基酸序列以SEQ ID NO 16形式給出之輕鏈，及胺基酸序列以SEQ ID NO 17形式給出之重鏈。在其他實施例中，抗VEGFR2 Ab為雷莫蘆單抗。所選抗體對VEGFR2將具有充分強之結合親和力。舉例而言，抗體將一般以在約100 nM至約1 pM之間的K_d值結合VEGFR2。抗體親和力可藉由例如基於表面電漿子共振之分析(諸如BiacoreTM分析描述於PCT申請公開案第WO2005/012359號中)；酶聯免疫吸附分析(ELISA)；及競爭分析(例如，放射性標記抗原結合分析(RIA))來確定。在一個實施例中，藉由用抗VEGFR2 Ab、較佳雷莫

蘆單抗進行之RIA量測Kd。

如本文中所使用，亦稱為Cyramza®、IMC-1121b、CAS登記號為947687-13-0之術語「雷莫蘆單抗」係指包含以下各者之抗VEGFR2 Ab：各胺基酸序列以SEQ ID NO 16形式給出之兩個輕鏈，及各胺基酸序列以SEQ ID NO 17形式給出之兩個重鏈。

如本文中所使用，術語「DC101」或「LSN3180389」係指針對小鼠VEGFR2之大鼠單株抗體，其可在實驗中用作抗VEGFR2 Ab、較佳雷莫蘆單抗之在小鼠中之替代物。參見例如Witte L., 等人, *Cancer Metastasis Rev.*, 17: 155-161 (1998); Prewett M., 等人, *Cancer Res.*, 59: 5209-5218 (1999)。

類美登素可藉由包括(但不限於)詳述於美國專利第7,432,088號、第7,301,019號、第7,598,375號、第RE39,151號及第7,411,063號中之彼等技術來合成。

結合物1可藉由此項技術中已知之多種方法製備，該等方法諸如描述於美國專利第7,811,572號、第8,383,122號、第6,441,163號、第7,368,565號、第7,811,572號、第8,163,888號及美國申請公開案2011/0003969、2011/0166319、2012/0253021及2012/0259100中之彼等方法。

製備結合物1之替代性方式為將抗體濃縮至30 mg/mL且以10倍滲濾體積滲濾入反應緩衝液(50 mM EPPS、20mM氯化鈉、2 mM EDTA, pH 8.2)中，且進一步濃縮至45 g/L。使相對於碘酸基-SPDB(10 mM)莫耳比率為1.2之DM4 (12 mM)與相對於抗體莫耳比率為4.68之碘酸基-SPDB在167 mM EPPS、66.7 mM NaCl、2 mM EDTA (pH 8.2)及70.0% (v/v) DMA中反應。在20 ± 3°C下進行當場反應10 ± 4小時，隨後將DMA添加至抗體以達成在50 mM EPPS、20 mM NaCl、2 mM EDTA、pH 8.2 ± 0.2及5.0% DMA (v/v)中20 mg/mL之最終抗體濃

度。在 $20.0 \pm 3.0^{\circ}\text{C}$ 下進行結合反應 16 ± 8 小時。在反應後，藉由添加 6.5% (v/v) 之 1 M 乙酸將結合混合物之 pH 值快速調節至 5.0。將經 pH 調節之混合物濃縮至 20 mg/mL，且針對基本調配緩衝液 (10 mM 乙酸酯，pH 5.0 ± 0.1) 以 16 倍滲濾體積滲濾。使用蔗糖 (45%，w/v) 及聚山梨醇酯-20 (10%，w/v) 之經濃縮之儲備溶液，將經純化之結合物以 5.0 mg/mL 調配於 10 mM 乙酸酯、9% (w/v) 蔗糖、0.01% (w/v) 聚山梨醇酯-20 (Tween-20) (pH 5.0) 中。

每抗體分子所結合之類美登素分子之數目可藉由以分光光度法量測在 252 nm 及 280 nm 下之吸光度比率來測定。質譜分析使得結合製程之再現性能夠受到監測。類美登素分子相對於抗體之平均數目可為例如 1-10、2-8、2-5、3-5、3-4 或 3.5 ± 0.5

為了產生有商業價值之結合物產物，結合製程及緩衝液交換必須為高效的。在結合物 1 之開發期間，發現當使用常用結合緩衝液時，化合物受到溶解性挑戰且傾向於自溶液沈澱出。諸如淨表面電荷及等電點 (pI) (分子為中性或不具有淨電荷之點) 之因素可改變分子之溶解性且可產生導致沈澱之穩定性問題。使用多種方法之許多嘗試產生包括聚集物及沈澱物之經結合物質。聚集及沈澱耐受度視化合物之用途而定；意欲用於臨床試驗或商業生產之物質的耐受度通常較低。結合物 1 之哪一種或哪些特徵可造成此等問題尚為未知的。對於結合物 1，已證明在鹼性 pH 值下結合具有挑戰性，因為維持抗體及結合物在反應 pH 值及調配 pH 值下之溶解性所需之離子強度不同。特定言之，抗體 1 在用於反應之鹼性 pH 值下在低離子強度緩衝液中沈澱，而結合物 1 在用於結合物調配之酸性 pH 值下在高離子強度緩衝液中沈澱。結合緩衝液需要足以允許抗體 1 之緩衝液與鹼性 pH 值反應緩衝液交換的離子強度，但足夠低以允許結合物 1 之緩衝液與酸性 pH 值調配緩衝液交換。或者，稀釋反應混合物可用以使離子強度降低至所需程

度。最終，在顯著工程改造後，發現結合物1需要pH值與鹽之間的平衡以便反應完全，生成不自溶液沈澱出之穩定活性化合物，亦不需要其他不太合乎需要的添加劑或技術來維持溶解性。

由美登素有效負載物組成之結合物可針對其經由經標靶介導之活性及/或活體外非特異性抑止或殺死增殖性細胞之能力來評估。舉例而言，諸如NCI-H226、NCI-H292及NCI-H322M之細胞株可容易地用於評定結合物之非靶向細胞毒性。待評估之細胞可暴露於化合物4至5天且細胞之存活分率可用藉由已知方法之直接分析來量測。隨後可自分析之結果計算IC₅₀值。結合物1之經標靶介導之細胞毒性活性亦可藉由使用表現不同FGFR3抗原含量之細胞株來評估。

在一些態樣中，如下文中更充分定義之以T/C百分比計所量測，結合物能夠減小腫瘤體積。

本發明亦提供藉由向哺乳動物投與有效劑量之結合物來治療哺乳動物中之肺及/或膀胱腫瘤生長的方法。適合於根據本發明之治療的病狀涉及優先表現FGFR3之腫瘤細胞。儘管並不意欲束縛於任何特定機制，但本發明方法提供癌細胞(包括例如贅生性生長之癌細胞)之生長、骨癌轉移、器官移植排斥或免疫病症(諸如由FGFR3表現所驅使或涉及FGFR3表現之自體免疫疾病)之治療。

“在本發明之上下文中，「治療(Treatment/treat)」係指治療性治療，包括減緩、減輕或逆轉潛在病狀之進程或與疾病或病症有關之不希望存在的生理變化或改善病狀之臨床症狀。有益或所要臨床結果包括(但不限於)可偵測或不可偵測的症狀減輕、疾病或病症程度減弱、疾病或病症穩定(亦即疾病或病症並未惡化)、疾病或病症之進程延緩或減緩、疾病或病症改善或緩和及疾病或病症(部分或全部)緩解。治療亦可意謂與在不接受治療情況下之預期存活期相比延長存活期。需要治療者包括已患有疾病者在一個態樣中，本發明可用作藥劑。

「治療有效量」或「有效劑量」係指在劑量上且在所需時間段內有效達成所要治療結果之量。結合物之治療有效量可根據諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重以及結合物引發個體中所要反應之能力的因素而變化。其他因素包括投藥、標靶位點、患者之生理狀態、患者是否為人類抑或動物及所投與之其他藥物。雖然本發明之療法尤其適用於人類，但其同樣可用於其他哺乳動物。如本文中所使用之術語哺乳動物意欲包括(但不限於)人類、實驗室動物、家養寵物及農畜。治療有效量亦為結合物之治療有益作用超過其任何毒性或有害作用的量。

可調整給藥方案以提供最佳所要反應(例如治療反應)。治療劑量可使用熟習此項技術者已知之常規方法來滴定以使安全性及功效最佳化。靜脈內(*i.v.*)或非靜脈內投與、局部或全身性投與或其組合之給藥時程將典型地在單次藥團式給藥或連續輸注至每日多次投藥(例如每4-6小時)的範圍內，或按治療醫師及患者之病狀所指示。

結合物1之治療有效量之例示性、非限制性範圍為0.1-50 mg/kg、更佳為2.5-35 mg/kg且更佳為3-20 mg/kg。給藥量及頻率將由治療患者之醫師確定，且可包括每日、每週3次、每週一次、每兩週一次或以更低頻率給與小於1 mg/kg至大於100 mg/kg之劑量。然而，請注意本發明並不限於任何特定劑量或給藥方案。

抗VEGFR2 Ab、較佳雷莫蘆單抗一般在寬劑量範圍內有效且基於疾病病況而變化。針對每三週循環之給藥，雷莫蘆單抗之治療有效量之例示性、非限制性範圍正常處於約6至10 mg/kg、較佳約8至約10 mg/kg之範圍內，且最佳為約10 mg/kg。在本發明之組合中，在一些情況下，低於結合物1及抗VEGFR2 Ab、較佳雷莫蘆單抗之前述範圍下限之給藥量可能就已足夠，而在其他情況下，可採用更少或仍更大的劑量而伴隨可接受副作用。給藥量及頻率將藉由治療患者之醫師確

定。然而，應注意本發明並不限於任何特定劑量。

結合物1可與一或多種包括(但不限於)抗血管生成劑、化學治療劑及抗贅生劑之其他抗癌治療劑組合投與。可使用任何適合的抗癌劑，諸如化學治療劑、輻射、抗體或其組合。

抗癌劑包括(但不限於)抗贅生劑、抗體、佐劑及前藥。目前此項技術中已知或正在評估之抗贅生劑可分成多個種類，包括例如有絲分裂抑制劑、烷基化劑、抗代謝劑、嵌入抗生素、生長因子抑制劑、細胞週期抑制劑、酶、拓撲異構酶抑制劑、抗存活劑、生物反應改質劑、抗激素劑及抗血管生成劑。烷基化劑之實施例包括(但不限於)順鉑、環磷醯胺、美法侖(melphalan)及達卡巴嗪(dacarbazine)。抗代謝物之實例包括(但不限於)道諾黴素(daunorubicin)、吉西他濱(gemcitabine)、ALIMTA®，且拓撲異構酶抑制劑包括伊立替康(irinotecan) (CPT-11)、胺基喜樹鹼(aminocamptothecin)、喜樹鹼(camptothecin)、DX-8951f、拓朴替康(topotecan) (拓撲異構酶I)、依託泊昔(etoposide) (VP-16)及替尼泊甙(teniposide) (VM-26) (拓撲異構酶II)。其他抗贅生劑之實例包括(但不限於)小紅莓及太平洋紫杉醇。當抗贅生劑為輻射時，針對所治療之患者之輻射可來源於外部(外部光束輻射療法-EBRT)或內部(近接療法-BT)。所投與之抗贅生劑之劑量視包括例如藥劑類型、所治療之腫瘤之類型及嚴重程度及藥劑之投藥途徑的許多因素而定。然而，應強調本發明並不限於任何特定劑量或給藥方案。

結合物1亦可包括與抑制及/或調節腫瘤生長或血管生成所涉及之其他細胞表面受體的抗體及/或小分子抑制劑一起投與。結合物1亦可與一或多種適合佐劑(諸如細胞因子(IL-10、IL-4及IL-13))或其他免疫調節劑(諸如但不限於趨化因子、腫瘤相關抗原及肽)組合投與。

如本文中所使用，片語「與……組合」係指結合物1與抗癌治

療劑同時投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與抗癌治療劑分開投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與抗癌治療劑以任何順序依序投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與抗癌治療劑以其任何組合投與。

如本文中所使用，片語「與……組合」係指結合物1與抗VEGFR2 Ab同時投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與抗VEGFR2 Ab分開投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與抗VEGFR2 Ab以任何順序依序投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與抗VEGFR2 Ab以其任何組合投與。

如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與雷莫蘆單抗同時投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與雷莫蘆單抗分開投與。如本文中所使用，片語「與……組合」亦指結合物1與雷莫蘆單抗以任何順序依序投與。

在本發明中，可使用任何適合之方法或途徑來投與結合物1且視情況來共投與抗癌治療劑。投藥途徑包括例如經口、靜脈內、腹膜內、皮下或肌肉內投藥。所投與之拮抗劑之劑量及給藥頻率視包括例如拮抗劑類型、所治療之腫瘤之類型及嚴重程度及拮抗劑之投藥途徑之許多因素而定。然而，應強調本發明並不限於任何特定方法或投藥途徑。

本發明亦包括用於抑制肺腫瘤生長及/或血管生成之套組，其包含治療有效量之結合物1。套組可進一步包含結合物及額外抗癌劑，該抗癌劑包括抗贅生劑或治療劑。替代或另外地，套組可含有任何適合的拮抗劑，例如下文所論述之腫瘤生成或血管生成所涉及之另一生長因子受體的拮抗劑。本發明之套組可進一步包含佐劑。

本發明亦包括用於抑制膀胱腫瘤生長及/或血管生成之套組，其包含治療有效量之結合物1及雷莫蘆單抗。套組可進一步包含結合物及額外抗癌劑，該抗癌劑包括抗贅生劑或治療劑。替代或另外地，套組可含有任何適合的拮抗劑，例如下文所論述之腫瘤生成或血管生成所涉及之另一生長因子受體的拮抗劑。本發明之套組可進一步包含佐劑。

如本文中所使用，術語「套組」係指包含至少兩個單獨容器之包裝，其中第一容器含有結合物1且第二容器含有抗VEGFR2 Ab。如本文中所使用，術語「套組」亦指包含至少兩個單獨容器之包裝，其中第一容器含有結合物1且第二容器含有雷莫蘆單抗。「套組」亦可包括向癌症患者、較佳膀胱癌患者投與此等第一及第二容器之內容物中之所有或一部分的說明。

可將FGFR3之患者表現量與FGFR3之臨限表現量相比較。此等臨限量可取自多種來源，其包括(但不限於)癌症之動物模型、患者腫瘤微陣列資料或在包括對照患者群體之對照群體中所見之量。

FGFR3表現量可用包括市售套組之多種方法量測。量測FGFR3表現量可包括(但不限於)量測蛋白質或mRNA。在一種此類技術中，將FGFR3標準物或樣本添加至預先塗有人類FGFR3 ECD之抗體之培養盤中，以允許FGFR3結合至抗體。在洗滌未結合之FGFR3及其他蛋白質後，添加識別FGFR3 ECD的經辣根過氧化酶標記之抗FGFR3抗體。當將受質添加至孔時，偶合至辣根過氧化酶之二級抗體發射出淺藍色。顏色強度與特異性結合至培養盤之FGFR3的量相關。

在第二種此類用以量測腫瘤組織或細胞中之FGFR3之技術中，製備自經工程改造以穩定表現預定義量之FGFR3之細胞、FGFR3陰性細胞及/或哺乳動物所生成的標準物或患者樣本，用於免疫組織化學染色。組織或細胞經福馬林(formalin)固定石蠟包埋。製備經固定之組

織用於在載片上免疫組織化學染色。載片用人類FGFR3之初級抗體培育。在洗掉未結合之抗體後，在載片上培育結合至初級抗體且經辣根過氧化酶標記之二級抗體。當將受質添加至載片時，偶合至辣根過氧化酶之二級抗體發射出淺藍色。顏色強度與存在於組織載片中之FGFR3的量相關。

可藉由將FGFR3-TACC3標準物或樣本添加至預先塗有人類FGFR3超細胞域(ECD)之抗體之培養盤中，且允許FGFR3-TACC3結合至抗體，來量測包括肺癌患者中之總FGFR3-TACC3融合含量。在洗滌未結合之FGFR3-TACC3及其他蛋白質後，添加識別經易位至FGFR3蛋白之TACC3蛋白域的二級抗體。當將受質添加至孔時，偶合至辣根過氧化酶之二級抗體發射出淺藍色。顏色強度與存在於培養盤中之FGFR3-TACC3的量相關。

可藉由將FGFR3-BAIAP2L1標準物或樣本添加至預先塗有人類FGFR3超細胞域(ECD)之抗體之培養盤中，且允許FGFR3-BAIAP2L1結合至抗體，來量測包括膀胱癌患者中之總FGFR3-BAIAP2L1融合含量。在洗滌未結合之FGFR3-BAIAP2L1及其他蛋白質後，添加識別經易位至FGFR3蛋白之BAIAP2L1蛋白域的二級抗體。當將受質添加至孔時，偶合至辣根過氧化酶之二級抗體發射出淺藍色。顏色強度與存在於培養盤中之FGFR3-BAIAP2L1的量相關。

患者之FGFR3突變狀況之鑑別可用包括市售套組(諸如MODAplex)之多種方法量測。在一種此類技術中，溶解細胞或組織樣本且分離DNA。將經分離之DNA用70%乙醇洗滌、乾燥且再懸浮於水中。隨後將DNA樣本與具有經特定設計以擴增已知含有所關注突變之FGFR3基因之區的引子一起置於PCR反應中。將所得PCR產物純化且定序。FGFR3亦可經由次世代定序、即時PCR或其他偵測或基因組方法鑑別。

FGFR3-TACC3融合狀況之鑑別可用包括市售套組之多種方法量測。在一種此類技術中，溶解細胞或組織樣本且分離總RNA。隨後使用經分離之總RNA來合成cDNA。隨後將經設計以擴增含有FGFR3-TACC3融合序列之區的特異性PCR引子與cDNA與一起用於PCR反應。隨後在用以分離PCR產物之凝膠上操作PCR反應。用自含有融合之經轉染細胞株生成的標準物跑膠。FGFR3-TACC3融合亦可用標準即時PCR及螢光原位雜交(FISH)分析來偵測。

FGFR3-BAIAP2L1融合狀況之鑑別可用包括市售套組之多種方法量測。在一種此類技術中，溶解細胞或組織樣本且分離總RNA。隨後使用經分離之總RNA來合成cDNA。隨後將經設計以擴增含有FGFR3-BAIAP2L1融合序列之區的特異性PCR引子與cDNA與一起用於PCR反應。隨後在用以分離PCR產物之凝膠上操作PCR反應。用自含有融合之經轉染細胞株生成的標準物跑膠。FGFR3-BAIAP2L1融合亦可用標準即時PCR及螢光原位雜交(FISH)分析來偵測。

可同時、分別或依次完成對FGFR3之表現量、FGFR3之突變、FGFR3之融合或其組合之量測或偵測。量測或偵測可用包括多峰式高產量PCR之多種技術進行。

應理解且預期本文中所揭示之本發明之原理可由熟習此項技術者進行改變，且希望此類修改將包括在本發明範疇內。

實例

以下實例進一步說明本發明，但不應理解為以任何方式限制本發明範疇。對諸如彼等用於構築載體及質體、將編碼多肽之基因插入此類載體及質體中、將質體引入寄主細胞中以及表現及測定基因及基因產物之習知方法的詳細描述可自獲許多出版物，包括Sambrook, J.等人，*Molecular Cloning: A Laboratory Manual*,第2版，Cold Spring Harbor Laboratory Press (1989)及Coligan, J.等人*Current Protocols in*

Immunology, Wiley & Sons, Incorporated (2007)。

結合物1之人類抗FGFR3抗體之表現及純化

對於各抗體，藉由諸如PCR選殖之適合方法，將適合的重鏈核苷酸序列(例如抗體1之SEQ ID NO 12)工程改造成適合的表現質體，例如pGSHC；且將適合的輕鏈核苷酸序列(例如抗體1之SEQ ID NO 13)工程改造成適合的表現質體，諸如pGSLC。為了產生穩定的細胞株，藉由電穿孔用線性化重鏈及輕鏈質體在適合的宿主細胞株(諸如NS0或CHO細胞)中共轉染；且在適合的培養基中培養，諸如不含麩醯胺酸之具有經透析之胎牛血清及麩醯胺酸合成酶補充劑的杜爾貝科氏改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle Medium)。藉由酶聯免疫吸附分析(ELISA)針對抗體表現篩檢純系，且選擇最高生產者用於在旋轉燒瓶中培養。藉由諸如蛋白質-A親和性層析之適合方法純化抗體。

表1提供結合物1之抗體1之胺基酸序列及SEQ ID NO。所有CDR序列使用AbM定義來確定。

表1：結合物1之抗體1之胺基酸序列

	重鏈	SEQ ID NO	輕鏈	SEQ ID NO
CDR1	GYMFTSYGIS	1	GGNNIGDKSVH	4
CDR2	WVSTYNGDTNYAQKFQG	2	LDTERPS	5
CDR3	VLGYYDSIDGYYYGMDV	3	QVWDMSGSDHV	6
可變區	EVQLVQSGAEVKPGASVK VSCKASGYMFTSYGISWVR QAPGQGLEWMGVVSTYNG DTNYAQKFQGRVTVTTDTS TSTAYMELRSLRSEDTAVY YCARVLGYYDSIDGYYYG MDVWGQGTTVTVSS	7	QSVLTQPPSLSVAPGKTAT FTCGGNNIGDKSVHWYRQ KPGQAPVLMYLDTERPS GIPERMSGSNFGNTATLTI TRVEAGDEADYYCQVWD SGSDHVVFGGGTKLTVLG	8

全長	EVQLVQSGAEVKPGASVK VSCKASGYMFTSYGISWVR QAPGQGLEWMGVVSTYNG DTNYAQKFQGRVTVTTDTS TSTAYMELRSLRSEDTAVY YCARVLGYYDSIDGYYYG MDVWGQGTTVTVSSASTK GPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAPLQSSGL YSLSSVVTPSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKRVEPK SCDKTHTCPCCPAPELLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPE NNYKTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG K	9	QSVLTQPPSLVAPGKTAT FTCGGNNIGDKSVHWYRQ KPGQAPVLVMYLDTERPS GIPERMSGNSFGNTATLTI TRVEAGDEADYYCQVWD SGSDHVVFGGGTKLTVLG QPKAAPSVTLFPPSSEELQ ANKATLVCLISDFYPGAV TVAWKADSSPVKAGVETT TPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEG STVEKTVAPAECs	10
----	--	---	---	----

結合物1之結合方法

結合物1可藉由此項技術中已知之多種方法製備，該等方法諸如描述於美國專利第7,811,572號、第8,383,122號、第6,441,163號、第7,368,565號、第8,163,888號及美國申請公開案第2011/0003969號、第2011/0166319號、第2012/0253021號及第2012/0259100號中之方法。上文所揭示方法在產率、純度、單體、聚集物、游離類美登素之百分比、所產生之斷裂等數量方面有所變化。視終端使用者之需要而選擇適當的結合方法。

在一個實例中，使用2012/0253021中關於「一步式」製程所闡述之通用方法，使用礦酸基-SPDB連接子使抗體1結合至DM4。更特定言之，將抗體1濃縮至10 mg/mL且滲濾入反應緩衝液中。在具有50

mM 4-(2-羥基乙基)-1-哌嗪丙烷磺酸(EPPS)、20 mM氯化鈉、2 mM EDTA (pH 8.2)、補充有9% DMA (v/v)之緩衝液中，在10 mg/mL下將抗體1與相對於抗體之5.6莫耳DM4混合。在此混合物中藉由添加5.1莫耳磺酸基-SPDB來結合抗體1且在15°C下反應20小時。用乙酸將結合混合物之pH值調節至5.0，將其濃縮至20 mg/mL，相對於在pH 5.0下含有10 mM乙酸鈉之緩衝液的12倍滲濾體積來滲濾。在含有10 mM乙酸酯、9%蔗糖(w/v)、0.01% (w/v)聚山梨醇酯20 (pH 5.0)之緩衝液中，在5.0 mg/mL下調配結合物。

結合物1之DAR之UV測定

使用如上文所製備之結合物1物質，使用紫外線吸收評估結合物1中DM4比抗體1之DAR。

藉由量測結合物在252 nm及280 nm下之吸收來計算DAR。使用DM4及抗體兩者在此等波長下之消光係數，量測溶液中總DM4及抗體之濃度。藉由DM4之莫耳數/抗體之莫耳數之比率來定義DAR。

使用Beckman Coulter® DU800分光光度計，藉由量測1 cm路徑長度石英光析槽中之結合物溶液在280 nm及252 nm下之吸收來測定樣本濃度。記錄非吸收區(320 nm)中之量測值，以確保光散射不影響在目標波長下之吸收讀取。用緩衝液稀釋樣本使得280 nm吸光度結果在儀器之線性範圍內(吸光度目標0.7-1.5 (或0.5至0.9 g/L))，且使用適當的稀釋因子來計算濃度。藉由以下方程式確定濃度：

方程式(1) DM4之莫耳濃度， $C_{DM4}(M)$ ：

$$C_{DM4}(M) = \frac{A_{252} - 0.35 \times A_{280}}{24166}$$

方程式(2) 結合物1之莫耳濃度， $C_A(M)$ ：

$$C_A(M) = \frac{A_{280} - 5323 \times C_{DM4}}{240,360} \text{ 或 } C_A(M) = \frac{4.89 \times A_{280} - A_{252}}{1,091,234}$$

方程式(3) 結合物1之濃度， $C_A(\text{mg/mL})$ ：

$$C_A(\text{mg/mL}) = C_A(M) \times 145,600$$

方程式(4) 類美登素比抗體比率，DAR：

$$\text{DAR} = \frac{C_{\text{DM4}}(M)}{C_A(M)}$$

縮寫：

C_{DM4} ： DM4之濃度

C_A ： 抗體1之濃度

DAR： 類美登素比抗體比率

A_{280} ： 在280 nm下之吸光度

A_{252} ： 在252 nm下之吸光度

ϵ_{280} ： 在280 nm下之消光係數

ϵ_{252} ： 在252 nm下之消光係數

DM4之常數：

$\epsilon_{\text{DM4},252}$ ： $26010 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

$\epsilon_{\text{DM4},280}$ ： $5323 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

消光係數比率252 nm/280 nm， $\epsilon_{252}/\epsilon_{280}$ ： 4.89

分子量： 780.4 g/mol

D11抗體之常數：

$\epsilon_{A,280}$ ： $1.7 \text{ mL}/(\text{mg}\cdot\text{cm})$ 或 $240,360 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$

消光係數比率252 nm/280 nm， $\epsilon_{252}/\epsilon_{280}$ ： 0.35

分子量： 145.6 kDa

方程式1藉由減去因抗體在252 nm下所致之吸收來確定溶液中DM4之濃度。方程式2藉由減去因DM4所致之吸收確定抗體之濃度。藉由計算DM4與抗體濃度之比率(方程式4)來確定DAR。

藉由尺寸排阻HPLC，用補充有15% (v/v)異丙醇之170 mM磷酸鉀、212 mM氯化鉀(pH 7.0)以等度模式測定單體。注入150 μg結合

物。在280 nm下監測溶離。將聚集物作為在主峰前溶離之所有峰之總計面積來計算。將低分子量物質作為在主峰後溶離之所有解析峰之總計面積來計算。

藉由雙管柱SEC/逆相HPLC測量游離類美登素含量。用20%乙腈製備結合物溶液，將其在室溫下培育30分鐘，且在分析之前儲存在5°C下。將結合物注入於尺寸排阻管柱(SEC)上，其中洗滌經結合之抗體穿過管柱。在溶離結合物後，將管柱流出物重導向至C-18管柱，在該管柱中剩餘小分子結合且將其藉由梯度程式(含0.1% TFA之20%乙腈/含0.1% TFA之80%水)溶離35分鐘。計算峰面積總和。使用標準物曲線之斜率確定DM4含量。游離類美登素百分比為游離DM4之莫耳數(藉由此雙管柱HPLC方法所測定)比總DM4之莫耳數(藉由UV DAR方法所測定)之比率乘以100。

表2：DAR

產率	89.2%
濃度	4.9
DAR (UV)	3.5
游離類美登素(相較於總DM4之百分比)	0.7%

代表性批次之結合物1之DAR為 3.5 ± 0.5 。

藉由表面電漿子共振分析(Biacore™)來分析人類FGFR3之結合動力學及親和力

在充裝有操作緩衝液且分析溫度設定為25°C之Biacore™ T200儀器上，使用表面電漿子共振分析來測定人類FGFR3(IIIb) (FGFR3之剪接形式)之結合親和力及結合化學計量。在2個流動單元上使用含有經固定之受體huFGFR3(IIIb) (使用標準NHS-EDC胺偶合所生成)之CM5晶片。藉由以60 nM開始2倍連續稀釋(總共6次稀釋)於操作緩衝液中來製備結合物1之樣本。在2.5 μg/mL (55 RU)下固定受體。各分析循環由以下組成：(1)在180秒接觸時間下以30 μL/min注入樣本，(2)藉

由以 $30 \mu\text{L}/\text{min}$ 注入緩衝液 900 秒來解離，(3) 在 30 秒接觸時間下以 $40 \mu\text{L}/\text{min}$ 流動速率在 0.5% SDS 溶液中再生。使用標準雙重參考加工資料且使用 4.1 版 BiacoreTM 2000 評估軟體擬合 1:1 結合模型，以測定締合速率($k_{\text{合}}$ ，以 $\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 為單位)、解離速率($k_{\text{離}}$ ，以 s^{-1} 為單位)及 R_{max} (以 RU 為單位)。根據關係式 $K_D = k_{\text{離}}/k_{\text{合}}$ 計算平衡解離常數(K_D)。 K_D 以莫耳為單位。

抗體 1 之 K_D 為 $1.3 \times 10^{-10} \text{ M}$ 。結合物 1 以 $(2.27 \pm 0.001) \times 10^5$ 之平均締合速率($k_{\text{合}}$)及 $(1.87 \pm 0.13) \times 10^{-4}$ 之解離速率($k_{\text{離}}$)結合至 huFGFR3(IIIb)。表 3 展示 $n=3$ 之獨立實驗之實驗結果與所計算之標準差之概述。結合物 1 在生理 pH 值及離子強度下以 $(8.23 \pm 0.59) \times 10^{-10} \text{ M}$ 之 K_D 結合至 huFGFR3(IIIb)。

表 3：結合物 1 之結合動力學及對人類 FGFR3(IIIb) 之親和力

抗原	$K_{\text{合}}(\text{1/Ms})$	$K_{\text{離}}(\text{1/s})$	$K_D(\text{M})$
huFGFR3(IIIb)	$(2.27 \pm 0.001) \times 10^5$	$(1.87 \pm 0.13) \times 10^{-4}$	$(8.23 \pm 0.59) \times 10^{-10}$

因此，結合不改變未結合之裸抗體之配位體結合功能。

功效模型

在多個腫瘤模型、包括細胞株及患者衍生之模型兩者中評估結合物 1 之抗腫瘤活性。對照由非靶向抗體對照(chKTI)(「對照 Ab」)及非靶向結合物對照(chKTI-礦酸基-SPDB-DM4)(「對照結合物」)組成。

使用符合國際、國家及當地法律及指南之經核准動物研究方法，例如經實驗動物管理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee)核准且根據美國農業部(United States Department of Agriculture)及美國國立衛生研究院(National Institute of Health)之當前法規及標準執行之彼等方法。

用測徑規量測腫瘤體積且每週兩次記錄體重。藉由式體積 =

$[(\pi/6) \times l \times w^2]$ 計算腫瘤體積，其中 π 等於 3.14， w 表示寬度且 l 表示長度。藉由以下確定處理之持續時間：1) 達至研究終點(亦即，獲得腫瘤生長之統計學上顯著之抑制，或無抗腫瘤作用明顯)，或2)達至臨床終點(例如，腫瘤負荷影響動物福利或存活)。

按 T/C 比率形式(以百分比計)表示實驗治療劑之抗腫瘤功效，且如下文所概述計算。

$$\%T/C = 100 \times \Delta T / \Delta C, \text{ 若 } \Delta T > 0$$

其中 ΔT = 研究之最後一日之藥物處理組之平均腫瘤體積減去最初給藥日之藥物處理組之平均腫瘤體積； ΔC = 研究之最後一日之對照組(在各研究中指定)的平均腫瘤體積減去初始給藥日之對照組之平均腫瘤體積。若 $\Delta T < 0$ ，則使用式 $= 100 \times \Delta T / T_{\text{initial}}$ 來計算消退率 (%Reg) 而非 %T/C。若腫瘤達成 $\geq 50\%$ 之消退，則其為局部反應(PR)。若不可偵測，則腫瘤具有完全反應(CR)。

用藉由時間及處理之雙向重複量度差異分析使用 SAS 軟體(版本 9.3)之 MIXED 程序分析腫瘤體積資料。由於視需要均衡時間與處理組之差異，因此所分析之反應為腫瘤體積之對數轉化。對於重複之量測模型，使用相關結構之空間功率。針對各時間點，進行處理組與對照組之預定義成對比較。

平均腫瘤體積資料表示為幾何平均值 \pm sem。

相較於肺癌 PDX 野生型模型，在具有 FGFR3-TACC3 融合之肺癌 PDX 模型 LXFE 2226 中之結合物 1 功效

結合物 1 在具有 FGFR3-TACC3 基因融合之肺癌 PDX 模型 LXFE 2226 中之活體內功效

在具有 FGFR3-TACC3 基因融合(如藉由 RNAseq 所確定，藉由 qRT-PCR 確認)之經確立 PDX 鱗狀細胞肺癌模型 LXFE 2226 中確定結合物 1 之抗腫瘤作用。使用無胸腺小鼠 (NMRI nu/nu 小鼠) (NMRI-

Foxn1^{nu})。裸小鼠中連續繼代後，自LXFE 2226異種移植植物獲得腫瘤片段。自供體小鼠移出後，將腫瘤切成片段(4-5 mm直徑)且置放於PBS (加10%青黴素/鏈黴素)中直至皮下移植。異氟醚麻醉下之小鼠接受腹肋部之單側、皮下植人。當腫瘤達至~100 mm³ (60.3 mm³與177.8 mm³範圍)之平均腫瘤體積時，在第0天藉由腫瘤體積將動物隨機化成處理組中：1)對照Ab；2)對照結合物；或3)結合物1。

調配物：用於對照Ab:PBS之媒劑；用於結合物1:10 mM乙酸酯、9%蔗糖、0.01%聚山梨醇酯20 (pH 5.0)之媒劑；用於對照結合物:10 mM丁二酸酯、250 mM甘胺酸、0.5%蔗糖、0.01%聚山梨醇酯20 (pH 5.5)之媒劑。

結合物1：對於5毫克/公斤/天之劑量，在各給藥天藉由將一體積之儲備溶液(5.2 mg/mL)稀釋於9.42體積媒劑中來製備濃度0.5 mg/mL之新鮮給藥溶液；對照Ab：對於5毫克/公斤/天之劑量，在各給藥天藉由將一體積之儲備溶液(6.8 mg/mL)稀釋於12.6體積媒劑中來製備濃度0.5 mg/mL之新鮮給藥溶液；及對照結合物：對於5毫克/公斤/天之劑量，在各給藥天藉由將一體積之儲備溶液(4.7 mg/mL)稀釋於8.39體積媒劑中來製備濃度0.5 mg/mL之新鮮給藥溶液。在使用之前所有給藥溶液儲存在4°C且以10 ml/kg之劑量體積投與。

向所有處理組中之動物每週一次地經靜脈內(iv)投與5 mg/kg之劑量，總計4劑量。隨機化後在第0天開始給藥且在第21天投與最後劑量。在停止給藥腫瘤後，觀測直至隨機化後第96天(停止給藥後75天確定是否出現再生長)。

活體內功效：在對照Ab組中，一隻動物達至腫瘤終點且在第46天自該組移出，5隻小鼠中剩餘4隻。因此，當4/5小鼠處於研究時，在第46天評估且概述功效資料。在第46天，以5 mg/kg、iv、qw × 4投與結合物1之處理造成~90%腫瘤消退(相較於對照結合物，p <

0.001)。在此組中藉由第4次劑量，五隻動物中五隻(100%)達至CR。持續監測動物直至停止給藥後第96天。在此組中，在4/5動物中無腫瘤狀態保持至第96天，而一隻腫瘤再生長。以5 mg/kg、iv、qw × 4投與之對照結合物以28%之T/C%抑制LXF 2226腫瘤生長(相較於對照Ab組， $p = 0.18$)，表明該模型對該有效負載物敏感。然而，與結合物1相比，對照結合物組較小功效，指示在此模型中經由FGFR3抗原之靶向有效負載物遞送的優越性。在對照結合物組中未觀測到PR及CR。

結論：在具有FGFR3-TACC3基因融合(藉由RNAseq確定，藉由qRT-PCR確認)之LXFE 2226肺PDX腫瘤模型中，結合物1治療在每週一次4次劑量(iv，以5 mg/kg)後造成具有100% CR之~90%腫瘤消退。在90%動物中，無腫瘤狀態保持至觀察期結束(最後劑量後>70天)。另外，結合物1治療比對照結合物顯著($p<0.001$)更有效。

因此，LXFE 2226肺PDX腫瘤模型顯示，在具有FGFR3-TACC3基因融合之肺腫瘤中，結合物1賦予顯著的抗腫瘤效益。

結合物1在21個PDX肺癌模型中之功效

重複之每週一次給藥後，確定結合物1在表現FGFR3之21個PDX肺模型中之抗腫瘤作用；評估結合物1在針對FGFR3蛋白為陽性之21個經確立PDX肺模型中之活體內功效。基於如藉由IHC所測定之總FGFR3染色強度選擇模型，包括1陰性對照(N)、9低(L)、9中等(Int)及3高(H)表現模型。在此等模型中FGFR3-TACC3融合基因不存在且突變狀態未知。

對於腫瘤片段移植，使用6-8週齡之雌性Balb/c裸小鼠(來自SLAC及Vital River)。對於該研究，使用表4之21個PDX肺模型：突變狀態未知；FGFR3-TACC3基因融合不存在。

表4：PDX肺模型

組織學模態	模型ID	FGFR3蛋白表現 (IHC)	FGFR3遺傳學 (WT, 融合)
SCC	1. LUN#167	N	WT
SCC	2. LUN#048	L	WT
SCC	3. LUN#055	L	WT
SCC	4. LUN#074	L	WT
SCC	5. LUN#112	L	WT
SCC	6. LUN#118	L	WT
SCC	7. LUN#120	L	WT
SCC	8. LUN#129	L	WT
SCC	9. LUN#132	L	WT
NSLC, NOS	10. LUN#137	L	WT
NSLC, NOS	11. LUN#051	Int	WT
SCC	12. LUN#095	Int	WT
NSLC, NOS	13. LUN#123	Int	WT
SCC	14. LUN#124	Int	WT
SCC	15. LUN#143	Int	WT
NSLC, NOS	16. LUN#166	Int	WT
NSLC, NOS	17. LUN#184	Int	WT
SCC	18. LUN#186	Int	WT
腺癌	19. LUN#020	H	WT
SCC	20. LUN#077	H	WT
NSLC, NOS	21. LUN#150	H	WT

縮寫：SCC (鱗狀細胞癌)、NSLC (非小細胞肺癌)、NOS (未另列出)、N (陰性)、L (低)、Int (中等)、H (高)、WT (野生型)

對各動物進行單側植入，其中腹肋部區中之 $15\text{-}30\text{ mm}^3$ 腫瘤片段自供體動物收集。當腫瘤達至 $180\text{-}250\text{ mm}^3$ 之平均腫瘤體積時，藉由腫瘤體積將動物隨機化成三個($n=4/\text{組}$)處理組：1)對照Ab (媒劑為PBS；儲存在 4°C 下且藉由用PBS稀釋至所需濃度來調配)；2)對照結合物(媒劑為 10 mM 丁二酸酯、 250 mM 甘胺酸、 0.5% 蔗糖、 0.01% Tween-20 pH 5.0；儲存在 4°C 下且藉由用媒劑稀釋至所需濃度來調配)或結合物1 (媒劑為 10 mM 乙酸酯、 9% 蔗糖、 0.01% Tween-20 pH 5.0；儲存在 -80°C 下且藉由用媒劑稀釋至所需濃度來調配)。針對各治療劑，向各模型投與以 5 mg/kg 、iv、每週一次總計4次之每週一次劑量投與。基於以下準則自所有最終分析排除動物：1)基於發病準則處死，2)與起始處理相比 20% 或大於 20% 的體重損失，或3)腫瘤體積 $>1500\text{mm}^3$ 。

活體內功效：當與對照結合物相比時，以 5 mg/kg 每週一次 iv 投與之結合物 1 不抑制 20/21 之 PDX 肺異種移植模型的生長。在一個模型 (LUN#077) 中，結合物 1 引起 ~53% 之平均腫瘤消退，其中 1/4 動物達至 CR (表 5)。然而，由於 LUN#077 生長地不好且在腫瘤片段移植後 52 天後，腫瘤體積在對照組中平均 <300 mm³，因此應謹慎解釋此等結果。

表 5：T/C% 及消退之概述

研究	組號	組名	天數	d[T/C] % 或消退%
LUN#020	1	對照Ab	34	NA
LUN#020	2	對照結合物	34	190.4
LUN#020	3	結合物 1	34	104.7
LUN#048	1	對照Ab	28	NA
LUN#048	2	對照結合物	28	78.7
LUN#048	3	結合物 1	28	114.4
LUN#051	1	對照Ab	35	NA
LUN#051	2	對照結合物	35	64.8
LUN#051	3	結合物 1	35	72
LUN#055	1	對照Ab	28	NA
LUN#055	2	對照結合物	28	73.6
LUN#055	3	結合物 1	28	83.4
LUN#074	1	對照Ab	27	NA
LUN#074	2	對照結合物	27	101.7
LUN#074	3	結合物 1	27	108.1
LUN#077	1	對照Ab	53	NA
LUN#077	2	對照結合物	53	88.7
LUN#077	3	結合物 1	53	-52.5
LUN#095	1	對照Ab	29	NA
LUN#095	2	對照結合物	29	98.5
LUN#095	3	結合物 1	29	160.9
LUN#112	1	對照Ab	30	NA
LUN#112	2	對照結合物	30	93.9
LUN#112	3	結合物 1	30	117.1
LUN#118	1	對照Ab	29	NA
LUN#118	2	對照結合物	29	88.4
LUN#118	3	結合物 1	29	139.5
LUN#120	1	對照Ab	28	NA
LUN#120	2	對照結合物	28	72.3
LUN#120	3	結合物 1	28	87.3
LUN#123	1	對照Ab	59	NA
LUN#123	2	對照結合物	59	24.3
LUN#123	3	結合物 1	59	42.1

LUN#124	1	對照Ab	31	NA
LUN#124	2	對照結合物	31	157.2
LUN#124	3	結合物1	31	132.2
LUN#129	1	對照Ab	31	NA
LUN#129	2	對照結合物	31	43.8
LUN#129	3	結合物1	31	52.8
LUN#132	1	對照Ab	27	NA
LUN#132	2	對照結合物	27	80.1
LUN#132	3	結合物1	27	57.2
LUN#137	1	對照Ab	30	NA
LUN#137	2	對照結合物	30	84.2
LUN#137	3	結合物1	30	93.6
LUN#143	1	對照Ab	27	NA
LUN#143	2	對照結合物	27	93.5
LUN#143	3	結合物1	27	62.8
LUN#150	1	對照Ab	27	NA
LUN#150	2	對照結合物	27	118
LUN#150	3	結合物1	27	86
LUN#166	1	對照Ab	28	NA
LUN#166	2	對照結合物	28	101.6
LUN#166	3	結合物1	28	107.7
LUN#167	1	對照Ab	41	NA
LUN#167	2	對照結合物	41	377.8
LUN#167	3	結合物1	41	274.1
LUN#184	1	對照Ab	38	NA
LUN#184	2	對照結合物	38	62.7
LUN#184	3	結合物1	38	57.6
LUN#186	1	對照Ab	28	NA
LUN#186	2	對照結合物	28	121.7
LUN#186	3	結合物1	28	97.4

NA =不適用

結論：當與表現低至高含量之FGFR3 (如藉由IHC所測定)之對照結合物模型相比時，用以5 mg/kg每週一次iv給藥之結合物1之處理不抑制在此研究中所測試之20個PDX肺模型的生長。僅在表現高含量之FGFR3 (如藉由IHC所測定)的一個模型LUN#077中，結合物1引起~53%之腫瘤消退，其中1/4動物達成CR。如下文所論述，由於LUN#077在對照組中生長地不好，因此應謹慎解釋此等資料。在表現高FGFR3含量之其他2個模型LUN#020及LUN#150中，未觀測到功

效。

肺療法結論：因此，在下文所論述之肺PDX模型中，用結合物1處理引起具有FGFR3-TACC3基因融合之肺癌中統計學上顯著之腫瘤消退及完全反應，而無論FGFR3蛋白表現量怎樣，結合物1在野生型肺癌模型中不展示顯著的生長抑制。

結合物1在膀胱異種移植模型中之功效

確定結合物1 DC101在具有FGFR3-BAIAP2L1基因融合(如藉由DNA指紋分析所測定)之表現FGFR3之SW780人類膀胱癌異種移植模型中的抗腫瘤功效。

在將HBSS中之表現FGFR3之人類SW780膀胱癌細胞株(具有FGFR3-BAIAP2L1基因融合)移植入雌性NOD/SCID γ (NSG)小鼠之腹肋部後，產生異種移植模型。用懸浮於HBSS中之 5×10^6 SW780細胞皮下接種NOD/SCID γ (NSG)。

當腫瘤達至指定尺寸(典型地 $150\text{-}300\text{ mm}^3$)時，藉由腫瘤體積將細胞移植後17天之攜帶腫瘤之小鼠隨機化且分至包括對照Ab、對照結合物、抗體1及結合物1之處理組中之一者。

經由側尾靜脈各自以 5 mg/kg iv 投與每週一次總計4次劑量之對照Ab、對照結合物及結合物1。以 20 mg/kg ip 、每週兩次總計8次劑量投與抗體1 4週。

活體內功效：在第35天，以 5 mg/kg iv qw 投與4週之結合物1以7.8%之T/C%顯著(相較於對照Ab組， $p<0.001$)抑制SW780腫瘤之生長，且獲得腫瘤停滯至第51天。相較於對照Ab、抗體1及對照結合物處理組，結合物1之作用在統計學上為顯著的($p<0.001$)。對照結合物處理以68%之T/C%抑制SW780腫瘤之生長(相較於對照Ab組， $p=0.01$)，且抗體1僅展示至第35天以79%之T/C%之腫瘤生長抑制傾向(相較於對照Ab組， $p=0.114$)。

結論：在SW780 FGFR3-BAIAP2L1基因融合膀胱癌研究中，在4週給藥後，以5 mg/kg、iv、qw投與之結合物1顯著抑制腫瘤生長，引起腫瘤停滯。當與對照Ab、抗體1及對照結合物處理組相比時，結合物1之作用統計學上為顯著的($p<0.001$)。如藉由體重所監測，結合物1具有良好耐受性及安全性。

結合物1在膀胱異種移植模型中之組合功效

在將HBSS中之人類膀胱癌細胞株移植入雌性NOD/SCID γ (NSG)小鼠之腹肋部後，產生異種移植模型。

當腫瘤達至指定尺寸(典型地 $150\text{-}300 \text{ mm}^3$)時，藉由腫瘤體積將攜帶腫瘤之小鼠隨機化且分至包括對照Ab、結合物1、DC101及結合物1 + DC101之處理組中之一者。經由尾靜脈注射每週一次(結合物1及對照Ab)或每週兩次(DC101) iv投與測試物品。

使用MSD®分析經收集腫瘤組織之裂解卡斯蛋白酶-3。使用Qiagen TissueLyser II溶解急凍腫瘤片段(約 $100\text{-}200 \text{ mm}^3$)。使用Hamilton STAR液體處置器使所闡明之溶解物標準化以便蛋白質濃縮，且印模入MSD®培養盤中以便分析。根據製造商之協議使用獨立384孔培養盤對裂解之卡斯蛋白酶-3以及完整卡斯蛋白酶-3進行MSD® CC3 (以裂解/完整之比率表示結果)。在阻斷及培育步驟之後，使用BioTek EL406™培養盤洗滌器洗滌培養盤且使用Mesoscale Sector® 2400成像機分析。對於資料分析，包括單因子ANOVA統計分析，使用Graphpad Prism®軟體。

使用Bliss獨立性分析以判定相較於任何單一藥劑，治療劑(結合物1及DC101)之組合之作用是否為加成的或大於加成或小於加成。對於基線以上之腫瘤體積，反應百分比為 $\% \Delta T/C$ 且對於基線以下之腫瘤體積為 $\% \text{消退}$ 。

UMUC-14 S249C突變之人類膀胱異種移植模型中之結合物1加抗

VEGFR2抗體功效

重複給藥後，確定單獨或與DC101組合之結合物1在表現FGFR3(S249C突變)之UMUC-14人類膀胱癌異種移植模型中之抗腫瘤功效。用懸浮於HBSS中之 5×10^6 UMUC-14皮下接種NOD/SCID γ (NSG)。隨機化後，細胞移植後21天，投與DC101治療劑，2-3小時後接著投與對照Ab或結合物1。以20 mg/kg，腹膜內(ip)、每週兩次投與DC101，總計8次劑量。各自以2.5或5 mg/kg、總計4次劑量投與對照Ab及結合物1。

活體內功效：在第45天，以2.5 mg/kg、iv、qw投與4週之結合物1顯著(相較於對照Ab組， $p<0.001$)以23%之T/C%抑制UMUC-14腫瘤的生長。以20 mg/kg、ip、biw投與之DC101以14%之T/C%引起腫瘤停滯(相較於對照Ab組， $p<0.001$)。與DC101單藥療法(T/C 14%)及結合物1單藥療法(T/C=23%)相比，以20 mg/kg、ip、biw投與之DC101與以2.5 mg/kg、iv、qw投與之結合物1的組合引起57%腫瘤消退(相較於對照Ab組， $p<0.001$) (其中至第62天，5/7之動物達成PR且1/7之動物達成CR)。如藉由Bliss獨立立法所定義，組合作用為加成的。

每週一次4次劑量後，在第45天，以5 mg/kg iv、qw投與之結合物1在100%動物中引起CR，其中無腫瘤狀態保持至第62天，此時該研究結束。與以5 mg/kg、iv、qw投與之結合物1作為單藥療法(在此劑量下單獨給出結合物1之穩定活性)相比，與以5 mg/kg、iv、qw投與4週之結合物1組合之DC101不展示抗腫瘤效益。如藉由Bliss獨立立法所定義，組合小於加成。

結論：在UMUC-14 S249C突變之膀胱癌研究中，相較於對照Ab組，以2.5或5 mg/kg、iv、qw投與之結合物1引起劑量依賴性抗腫瘤作用，分別對應於23%之T/C及96%消退，兩者均 $p<0.001$ 。在此模型中作為單一藥劑投與之DC101引起腫瘤停滯(T/C=14%)。相較於作為單

藥療法投與之任何藥劑，當結合物1以 2.5 mg/kg 、iv、qw投與4週，DC101以 20 mg/kg 、ip、biw投與時，觀測到組合效益。如藉由Bliss獨立法所定義，作用為加成的。在所使用之統計方法下，在以 5 mg/kg 投與之DC101及結合物1下，未觀測到抗腫瘤效益，因為完全之腫瘤消退已用結合物1單藥療法達成。

因此，在UMUC-14 S249C突變之膀胱癌研究中，結合物1單獨及以特定劑量與抗VEGFR2 Ab組合時，顯示顯著的抗腫瘤效益。

BFTC-905 FGFR3野生型(WT)人類膀胱異種移植模型中之結合物1加抗VEGFR2抗體功效

重複給藥後，確定單獨或與DC101組合之結合物1在表現野生型FGFR3之BFTC-905人類膀胱癌異種移植模型中之抗腫瘤功效。用懸浮於HBSS中之 2×10^6 BFTC-905皮下接種NOD/SCID γ (NSG)。隨機化後，細胞移植後21天，投與DC101治療劑，2-3小時後接著投與對照Ab或結合物1。以 20 mg/kg 、ip、每週兩次總計8次劑量投與DC101。各自以 5 mg/kg 、總計4次劑量投與對照Ab及結合物1。

活體內功效：以 5 mg/kg 、iv、qw投與之結合物1顯著(相較於對照Ab， $p<0.001$)抑制BFTC-905腫瘤之生長，引起腫瘤停滯($T/C=2\%$ ，相較於對照Ab， $p<0.001$)。以 20 mg/kg 、ip、biw投與之DC101引起 17% 之 $T/C\%$ (相較於對照Ab組， $p<0.001$)。與任何單藥療法相比，與以 5 mg/kg 、iv、qw投與之結合物1組合之以 20 mg/kg 、ip、biw投與的DC101展示顯著($p<0.001$)的更佳的抗腫瘤功效，引起 77% 腫瘤消退，其中 $8/8$ 之動物(100%)達成PR。組合作用為加成的($p=0.35$)。

停止處理後，在所有組中，腫瘤開始再生長。Kaplan Meier圖繪示腫瘤再生長至 750 mm^3 之時間。使用達至 750 mm^3 腫瘤體積再生長之時間來計算平均存活期。停止處理後，相較於作為單藥療法之結合物1 (64.7天)及DC101 (53.3天)，結合物1與DC101之組合顯著延緩腫

瘤再生長(82.3天)。組合作用為加成的($p=0.48$)。

結論：在BFTC-905野生型膀胱癌研究中，作為單藥療法，用以5 mg/kg每週一次投與之結合物1及以20 mg/kg、biw投與之DC101的處理抑制BFTC-905腫瘤之生長，分別引起2%及17%之T/C。相較於任何單藥療法，當結合物1與DC101組合時存在顯著的抗腫瘤效益，引起77%消退且8/8動物達成PR。另外，與結合物1及DC101組相比，組合處理顯著延緩腫瘤再生長。組合作用為加成的。因此，在BFTC-905野生型膀胱癌研究中，在結合物1與抗VEGFR2 Ab之組合下，顯示顯著的抗腫瘤效益。

組合療法結論：因此，在UMUC-14 S249C突變之膀胱癌研究及BFTC-905野生型膀胱癌研究中，在結合物1與抗VEGFR2 Ab之組合下，顯示顯著的抗腫瘤效益。與DC101-抗VEGFR2抗體-組合之結合物1顯著抑制膀胱腫瘤之生長，該抗VEGFR2抗體已在法規批准及顯示雷莫蘆單抗之功效的經公佈臨床前工作中用作雷莫蘆單抗之替代物。

額外序列

SEQ ID NO 11

MGAPACALALCVAVAIVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELSCP
 PPGGGPMGPTVVVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCHFSVR
 VTDAPSSGDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKLLAVPAANTVFRCPAAGNPTPSI
 SWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQWLSVMESVVPSPDRGNYTCVVENKFGSIRQTYLDVLER
 SPHRLPILQAGL PANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNNGSKVGPDTPTVVLK
 TAGANTTDKELEVSLHNVTFEDAGEYTCLAGNSIGFSHHSAWLVVLPAEEELVEADEAGSV
 YAGILSYGVGFILFLFILVVAAVTLCRLRSPPKKGLGSPTVHKISRFPKLKRQQVSLESNASMSS
 NTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELPADPKWELSRARLTGKPLGEGCFGQVVMMEAIGID
 KDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKHKNIINLLGACTQGGPLYVLVEY
 AAKGNLREFLARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLTFKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHRDLA
 ARNVLVTEDNVMKIADFGIARDVHNLDYYKTTNLVLWGPALGDLHAGGLPVPRHPCGGALQ
 AAEGGPPHGQARQLHTRPVHDHAGVLACRALPEAHLQAAGGGPGPCPYRDVHRRVPGPVGAF
 RAVLPGPQHQLLRLRGLRCRPAAPGPTQQWGLADVKGHWSPMT

SEQ ID NO 12

gaggtcagctggcacagtctggagctgaggtaagaaggcctgggcctcagtgaaggctc
 ctgcaggcttctggctacatgtttaccagctatggatcagttgggtgcgcacaggcccctg
 gacaaggcgttgagtggtggatgggtcagcactacaatggtacacaaactatgcgcag
 aagttcaggccagagtccacgtgaccacagacacatccacgagcacgcctacatggagct
 gaggagcctgagatctgaggacacggccgttattactgtcgagacttggatactatg
 atagtatagatggctactactacggtatggacgtctggcccaagggaccacggtcaccgtc
 tcaaggcgttagcaccaaggccatcggtttccccctggcacccctcccaagagcacctc
 tggggcacagccctggctgctggtaaggactacttccccgaaccggtgacggtgt
 cgtggactcaggccctgaccagcggcgtgcacacctccggctgtcctacagtccca
 ggactctactccctcagcagcgtggtaccgtgcctccagcagcttggcacccagaccta
 catctgcaacgtaatcacaaggccagcaacaccaagggtggacaagagagttgagccaaat
 cttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcacctcatgtatctccggacccctgaggtcac
 atgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtatgtggacg
 gcgtggaggtgcataatgccaagacaaggccgcggaggagcagtacaacagcacgtaccgt
 gtggcagcgtcctcaccgtcctgaccaagactggctgaatggcaaggagtacaagtcaa
 ggtctccaacaaaggccctccagcccatcgagaaaaccatctccaaagccaaaggcagc
 cccgagaaccacaggtgtacaccctgccccatccggaggagatgaccaagaaccaagtc
 agcctgacctgcctggtaaaaggcttcatccagcgcacatgccgtggagtgagagcaa
 tggcagccggagaacaactacaagaccacgcctccgtgctggactccgacggcttct
 tcctctattccaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcagggaaacgtttctcatgc
 tccgtatgcattgaggctctgcacaaccactacacgcagaagagcctccctgtctccggg
 caaa

SEQ ID NO 13

cagtctgtgactcagccaccctcactgtcagtggccccaggaaagacggcaccttac
 ctgtggggaaacaaacattggagacaagagtgttactggtaacggcagaagccaggccagg
 cccctgtcctggcatgttatcttgataccgaacggccctcagggatccctgagcgaatgtct
 ggctccaactttggAACACCGGCCACCCCTGACGATCACCAGGGTCAAGCCGGGATGAGGC
 CGACTATTACTGTAGGTGTGGATAGTGGTAGTGTATCATGTGGTCTTCGGCGGAGGGACCA
 AGCTGACCGCTCTAGGTCAAGGCTGCCCCCTGGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTCT
 GAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTCTCATAGTACTTCTACCCGGGAGC
 CGTGACAGTGGCCTGGAAGGCAGATAGCAGCCCCGTCAGGCGGGAGTGGAGACCACAC
 CCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCCAGCAGTACCTGAGCCTGACGCCAGCAG
 TGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTACCGCATGAAGGGAGCACCGTGGAGAAC
 AGTGGCCCTGAGAATGCTCT

SEQ ID NO 14

DIQMTQSPSSVSASIGDRVITCRASQGIDNWLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLDGVPSRF
 SGSGSGTYFTLTISLQAEDFAVYFCQQAKAFPPTFGGGTKVDIK

SEQ ID NO 15

EVQLVQSGGGLVKPGGLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYAD
 SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVTDAFDIWGQGTMVTVSS

SEQ ID NO 16

DIQMTQSPSSVSASIGDRVITCRASQGIDNWLGWYQQKPGKAPKLLIYDASNLDGVPSRF
 SGSGSGTYFTLTISLQAEDFAVYFCQQAKAFPPTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
 LKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSTTLSKADY
 EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO 17

EVQLVQSGGGLVKPGGLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKGLEWVSSISSSSSYIYYAD
 SVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARVTDAFDIWGQGTMVTVSSASTKGPSV
 LPLAPSSKSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVWSNSGALTSGVHTFPABLQSSGLYSLSSVVT
 VPSSSLGTQTYICNVNPKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTCPVPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVGVEVHNAKTPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
 DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY
 PSDIAVEWESNGQOPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSVHEALHNH
 YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO 18

MQSKVLLAVALWLCVETRAASVGLPSVSLDLPLRSIQKDILTIKANTTLQITCRGQRDLDWL
 WPNNQSGSEQRVEVTECS DGLFKTLTIPKVIGNDTGAYKCFYRETDLASVIYVYQDYRSP
 FIASVSDQHGVVYITENKNKTVVIPCLGSISNLNVSLCARYPEKRFVPDGMRISWDSKKGFT
 IPSYMI SYAGMVFCEAKINDES YQSIMYIVVVVGYRIYDVVLSPSHGIELSVGKEKLVLNCTA
 RTELNVGIDFNWEYPSSKHQHKL VN RDLKTQSGSEM KKFLSTLTIDGVTRSDQGLYTCAAS
 SGLMTKKNSTFVRVHEKPFVAFGSGMESLVEATVGERVIRPAKYLGYPPEIKWYKNGIPLE

SNHTIKAGHVLTIMEVSERDTGNYTVILTNPISKEKQSHVVSLVVYVPPQIGEKSЛИSPDS
 YQYGTQTLTCTVYAI PPPHIHWYWQLEEECANEPSQAVSVTPYPCEEWRSVEDFQGGNK
 IEVNKNQFALIEGKNKTSTLVIAQANVSALYKCEAVNKVGRGERVISFHVTGPEITLQPD
 MQPTEQESVSLWCTADRSTFENLTWYKLGPQPLPIHVGELPTPVCKNLDLWKLNATMFSNS
 TNDILIMELKNASLQDQGDYVCLAQDRKTKRHCVRQLTVLERVAPTTGNLENQTTSIGE
 SIEVSCASGNPPPQIMWFKDNETLVEDSGIVLKDGPNRLTIRRVRKEDEGLYTCQACSVLG
 CAKVEAFFIIEGAQEKTNLEIIIILVGTAVIAMFFWLLVIIILRTVKRANGGELKTGYLSIVM
 DPDELPLDEHCRPLYDASKWEPRDRKLKGPKLGRGAFGQVIEADAFGIDKTATCRTVAVK
 MLKEGATHSEHRALMSELKILIHIGHHNVNLLGACTKPGGPLMVIVEFCKFGNLSTYLRS
 KRNEFVPYKTKGARFRQGKDYVGAI PVDLKRR LDSITSSQSSASSGFVEEKSLSDVEEEEAP
 EDLYKDFLTLEHLICYSFQVAKGMFLASRKCIHRDLAARNILLSEKNNVKICDFGLARDIY
 KDPDYVRKGDA RLPLKWMAPETIFDRVYTIQSDVWSFGVLLWEIFSLGASPYPGVKIDEFC
 RRLKEGTRMRAPDYTTPEMYQTMLDCWHGEPSQRPTFSELVEHGNLLQANAQDGKDYIVL
 PISETLSMEEDSGLSLPTSPVSCMEEEVCDPKFHYDNTAGISQYLQNSKRKSRPVSKTFE
 DIPLEEPEVKVIPDDNQTDGMVLASEELKTLEDRTKLSPSFGGMVP SKSRESVASEGSNQT
 SGYQSGYHSDDTTVYSSEEAEELLKIEIGVQTGSTAQILQPDSGTTLSSPPV

SEQ ID NO 19

MGAPACALALCVAIAVAGASSESLGTEQRVVGRAAEVPGPEPGQQEQLVFGSGDAVELSCP
 PPGGGPMGPTVWVKDGTGLVPSERVLVGPQRLQVLNASHEDSGAYSCRQRLTQRVLCHFSVR
 VTDAPSSGDDDEDGEDEAEDTGVDTGAPYWTRPERMDKKLLAVPAANTVRFRCPAAGNPTPSI
 SWLKNGREFRGEHRIGGIKLRHQWSLVMESVVPDSRGNYTCVVENKFGSIRQTYTLDVLER
 SPHRPILQAGLPANQTAVLGSDVEFHCKVYSDAQPHIQWLKHVEVNGSKVGPDGTPYVTVLK
 SWISESVEADVRLRLANVSE RDGEYLCRATNFIGVAEKAFWLSVHGPRAAEELVEADEAG
 SVYAGILSYGVGFFLFILVVAAVTLCRLRSPPKKGLGSPTVHKISRFP LKRQVSLESNASMS
 SNTPLVRIARLSSGEGPTLANVSELELPADPKWELS RARLT LGKPLGEGCFGQVMAEAIGI
 DKDRAAKPVTVAVKMLKDDATDKDLSDLVSEMEMMKMIGKHNIIINLLGACTQGGPLYVLVE
 YAAKGNLREFLARRPPGLDYSFDTCKPPEEQLTFKDLVSCAYQVARGMEYLASQKCIHRDL
 AARNVLVTEDNVMIADFLGARDVHNLDYYKTTNGRLPVKWMAP EALFDRVYTHQSDVWSF
 GVLLWEITLGGSPYPGIPVEELFKLLKEGHRMDKPANCTHDLYMIMRECWAAPSQRPTFK
 QLVEDLDRVLTVTSTDEYLDLSAPFEQYSPGGQDTPSSSSSGDDSVFAHDLLPPAPPSSGGS
 RT

【圖式簡單說明】

無

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 美國禮來大藥廠

<120> 使用針對纖維母細胞生長因子受體3(FGFR3)之化合物的療法

<130> X20740

<150> US 62/171,007

<151> 2015-06-04

<160> 19

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 1

Gly Tyr Met Phe Thr Ser Tyr Gly Ile Ser
1 5 10

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 2

Trp Val Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 3

Val Leu Gly Tyr Tyr Asp Ser Ile Asp Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15

Val

<210> 4
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 4

Gly Gly Asn Asn Ile Gly Asp Lys Ser Val His
 1 5 10

<210> 5
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 5

Leu Asp Thr Glu Arg Pro Ser
 1 5

<210> 6
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成

<400> 6

Gln Val Trp Asp Ser Gly Ser Asp His Val Val
 1 5 10

<210> 7
 <211> 126

201711702

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 7

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Val Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Leu Gly Tyr Tyr Asp Ser Ile Asp Gly Tyr Tyr Gly
100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 8
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 8

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

Thr Ala Thr Phe Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Asp Lys Ser Val

20

25

30

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

Leu Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Met Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Phe Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Gly Ser Asp His
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 100 105

<210> 9

<211> 456

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 9

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

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

Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
 35 40 45

Gly Trp Val Ser Thr Tyr Asn Gly Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60

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

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

Ala Arg Val Leu Gly Tyr Tyr Asp Ser Ile Asp Gly Tyr Tyr Tyr Gly
 100 105 110

Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
 115 120 125

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

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

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

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
 180 185 190

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
 195 200 205

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

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 225 230 235 240

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 245 250 255

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 260 265 270

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

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
 290 295 300

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

305

310

315

320

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 325 330 335

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 340 345 350

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

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 370 375 380

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 385 390 395 400

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

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 420 425 430

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 435 440 445

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 450 455

<210> 10
 <211> 214
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成
 <400> 10

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

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

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

Leu Asp Thr Glu Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Met Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Phe Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Thr Arg Val Glu Ala Gly
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Gly Ser Asp His
 85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
 100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
 115 120 125

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

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
 145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
 165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
 180 185 190

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

Ala Pro Ala Glu Cys Ser
 210

<210> 11
 <211> 792
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 11

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Ala Ser Ser Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg Val Val
20 25 30

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln
35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro
50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly
65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val
85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg
100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr
130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp
145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly
180 185 190

Arg Glu Phe Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His
195 200 205

Gln Gln Trp Ser Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly

210

215

220

Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr
225 230 235 240

Tyr Thr Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln
245 250 255

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu
260 265 270

Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
275 280 285

Lys His Val Glu Val Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro
290 295 300

Tyr Val Thr Val Leu Lys Thr Ala Gly Ala Asn Thr Thr Asp Lys Glu
305 310 315 320

Leu Glu Val Leu Ser Leu His Asn Val Thr Phe Glu Asp Ala Gly Glu
325 330 335

Tyr Thr Cys Leu Ala Gly Asn Ser Ile Gly Phe Ser His His Ser Ala
340 345 350

Trp Leu Val Val Leu Pro Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala Asp Glu
355 360 365

Ala Gly Ser Val Tyr Ala Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly Phe Phe
370 375 380

Leu Phe Ile Leu Val Val Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu Arg Ser
385 390 395 400

Pro Pro Lys Lys Gly Leu Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile Ser Arg
405 410 415

Phe Pro Leu Lys Arg Gln Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser Met
420 425 430

Ser Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly Glu
435 440 445

Gly Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp Pro
450 455 460

Lys Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu Gly
465 470 475 480

Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile Asp
485 490 495

Lys Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu Lys
500 505 510

Asp Asp Ala Thr Asp Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met Glu
515 520 525

Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu Gly
530 535 540

Ala Cys Thr Gln Gly Gly Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala Ala
545 550 555 560

Lys Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly Leu
565 570 575

Asp Tyr Ser Phe Asp Thr Cys Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr Phe
580 585 590

Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu Tyr
595 600 605

Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val
610 615 620

Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu Ala
625 630 635 640

Arg Asp Val His Asn Leu Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Leu Val
645 650 655

Leu Trp Gly Pro Ala Leu Gly Asp Leu His Ala Gly Gly Leu Pro Val
660 665 670

Pro Arg His Pro Cys Gly Gly Ala Leu Gln Ala Ala Glu Gly Gly Pro
675 680 685

Pro His Gly Gln Ala Arg Gln Leu His Thr Arg Pro Val His Asp His
690 695 700

Ala Gly Val Leu Ala Cys Arg Ala Leu Pro Glu Ala His Leu Gln Ala
705 710 715 720

Ala Gly Gly Gly Pro Gly Pro Cys Pro Tyr Arg Asp Val His Arg Arg
725 730 735

Val Pro Gly Pro Val Gly Ala Phe Arg Ala Val Leu Pro Gly Trp Pro
740 745 750

Gly His Pro Gln Leu Gln Leu Leu Arg Gly Arg Leu Arg Val Cys Pro
755 760 765

Arg Pro Ala Ala Pro Gly Pro Thr Gln Gln Trp Gly Leu Ala Asp Val
770 775 780

Lys Gly His Trp Ser Pro Thr Met
785 790

<210> 12
<211> 1368
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 12	
gaggtccagc tggtacagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtggaaagtc	60
tcctgcaagg cttctggcta catgtttacc agctatggta tcagttgggt gcgacaggcc	120
cctggacaag ggcttgagtg gatggatgg gtcagcactt acaatggta cacaaactat	180
gcgcagaagt tccagggcag agtcaccgtg accacagaca catccacgag cacagcctac	240
atggagctga ggagccctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagtctt	300

ggatactatg atagtataga tggctactac tacggatgg acgtctgggg ccaaggacc	360
acggtcacccg tctcaagcgc tagcaccaag gcccattcg tcttccccct ggcacctcc	420
tccaagagca cctctgggg cacagcggcc ctggcgtgcc tggtaagga ctacttcccc	480
gaaccggta cggtgtcgta gaactcaggc gccctgacca gggcggtca cacttcccg	540
gctgcctac agtcctcagg actctactcc ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc	600
agcttggca cccagaccta catctgcaac gtgaatcaca agcccagcaa caccaaggtg	660
gacaagagag ttgagccaa atcttgtac aaaactcaca catgcccacc gtgcccagca	720
cctgaactcc tgggggacc gtcagtctc ctcttcccc caaaacccaa ggacaccctc	780
atgatctccc ggacccctga ggtcacatgc gtgggtgg acgtgagcca cgaagaccct	840
gaggtcaagt tcaactggta tggacggc gtggaggtgc ataatgcaa gacaaagccg	900
cgggagggac agtacaacag cacgtaccgt gtggcagcg tcctcaccgt cctgcaccaa	960
gactggctga atggcaagga gtacaagtgc aaggtctcca acaaagccct cccagccccc	1020
atcgagaaaa ccatctccaa agccaaaggg cagccccgag aaccacaggt gtacaccctg	1080
cccccatccc gggaggagat gaccaagaac caagttagcc tgacctgcct ggtcaaaggc	1140
ttctatccca gcgacatcgc cgtggagtgg gagagcaatg ggcagccgga gaacaactac	1200
aagaccacgc ctccctgtct ggactccgac ggctccctct tcctctattc caagctcacc	1260
gtggacaaga gcaggtggca gcagggAAC gtcttctcat gtcggatgtat gcatgaggct	1320
ctgcacaacc actacacgca gaagagcctc tccctgtctc cggcaaa	1368

<210> 13
<211> 642
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 13 cagtctgtgc tgactcagcc accctcactg tcagtggccc cagggaaagac ggccaccttt	60
acctgtgggg gaaacaacat tggagacaag agtgttcaact ggtaccggca gaagccaggc	120
caggccccctg tcctggatgtat ctttgcgtat accgaacggc cctcaggat ccctgagcga	180
atgtctggct ccaactttgg gaacacggcc accctgacga tcaccagggt cgaagccggg	240

gatgaggccg actattactg tcaggtgtgg gatagtggta gtgatcatgt ggtcttcggc	300
ggagggacca agctgaccgt cctaggtcag cctaaggctg cccccctcggt cactctgttc	360
ccgcctcct ctgaggagct tcaagccaac aaggccacac tggtgtgtct cataagtgac	420
ttctacccgg gagccgtgac agtggcctgg aaggcagata gcagccccgt caaggcggga	480
gtggagacca ccacaccctc caaacaaagc aacaacaagt acgcggccag cagctacctg	540
agcctgacgc ctgagcagtg gaagtcccac agaagctaca gctgccaggt cacgcatgaa	600
gggagcacccg tggagaagac agtggccct gcagaatgct ct	642

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成

<400> 14

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

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

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala			
65	70	75	80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Pro		
85	90	95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys	
100	105

<210> 15
<211> 116

201711702

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Val Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 16

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 16

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asp Asn Trp

20

25

30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Phe Cys Gln Gln Ala Lys Ala Phe Pro Pro
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 17
 <211> 446
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>

<223> 合成

<400> 17

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Val Thr Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 100 105 110

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

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

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

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

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

Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr

195

200

205

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<210> 18
 <211> 1356
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 18

Met Gln Ser Lys Val Leu Leu Ala Val Ala Leu Trp Leu Cys Val Glu
 1 5 10 15

Thr Arg Ala Ala Ser Val Gly Leu Pro Ser Val Ser Leu Asp Leu Pro
 20 25 30

Arg Leu Ser Ile Gln Lys Asp Ile Leu Thr Ile Lys Ala Asn Thr Thr
 35 40 45

Leu Gln Ile Thr Cys Arg Gly Gln Arg Asp Leu Asp Trp Leu Trp Pro
 50 55 60

Asn Asn Gln Ser Gly Ser Glu Gln Arg Val Glu Val Thr Glu Cys Ser
 65 70 75 80

Asp Gly Leu Phe Cys Lys Thr Leu Thr Ile Pro Lys Val Ile Gly Asn
 85 90 95

Asp Thr Gly Ala Tyr Lys Cys Phe Tyr Arg Glu Thr Asp Leu Ala Ser
 100 105 110

Val Ile Tyr Val Tyr Val Gln Asp Tyr Arg Ser Pro Phe Ile Ala Ser
 115 120 125

Val Ser Asp Gln His Gly Val Val Tyr Ile Thr Glu Asn Lys Asn Lys
 130 135 140

Thr Val Val Ile Pro Cys Leu Gly Ser Ile Ser Asn Leu Asn Val Ser
 145 150 155 160

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

Ile Ser Trp Asp Ser Lys Lys Gly Phe Thr Ile Pro Ser Tyr Met Ile
180 185 190

Ser Tyr Ala Gly Met Val Phe Cys Glu Ala Lys Ile Asn Asp Glu Ser
195 200 205

Tyr Gln Ser Ile Met Tyr Ile Val Val Val Val Gly Tyr Arg Ile Tyr
210 215 220

Asp Val Val Leu Ser Pro Ser His Gly Ile Glu Leu Ser Val Gly Glu
225 230 235 240

Lys Leu Val Leu Asn Cys Thr Ala Arg Thr Glu Leu Asn Val Gly Ile
245 250 255

Asp Phe Asn Trp Glu Tyr Pro Ser Ser Lys His Gln His Lys Lys Leu
260 265 270

Val Asn Arg Asp Leu Lys Thr Gln Ser Gly Ser Glu Met Lys Lys Phe
275 280 285

Leu Ser Thr Leu Thr Ile Asp Gly Val Thr Arg Ser Asp Gln Gly Leu
290 295 300

Tyr Thr Cys Ala Ala Ser Ser Gly Leu Met Thr Lys Lys Asn Ser Thr
305 310 315 320

Phe Val Arg Val His Glu Lys Pro Phe Val Ala Phe Gly Ser Gly Met
325 330 335

Glu Ser Leu Val Glu Ala Thr Val Gly Glu Arg Val Arg Ile Pro Ala
340 345 350

Lys Tyr Leu Gly Tyr Pro Pro Pro Glu Ile Lys Trp Tyr Lys Asn Gly
355 360 365

Ile Pro Leu Glu Ser Asn His Thr Ile Lys Ala Gly His Val Leu Thr
370 375 380

Ile Met Glu Val Ser Glu Arg Asp Thr Gly Asn Tyr Thr Val Ile Leu
385 390 395 400

Thr Asn Pro Ile Ser Lys Glu Lys Gln Ser His Val Val Ser Leu Val
405 410 415

Val Tyr Val Pro Pro Gln Ile Gly Glu Lys Ser Leu Ile Ser Pro Val
420 425 430

Asp Ser Tyr Gln Tyr Gly Thr Thr Gln Thr Leu Thr Cys Thr Val Tyr
435 440 445

Ala Ile Pro Pro Pro His His Ile His Trp Tyr Trp Gln Leu Glu Glu
450 455 460

Glu Cys Ala Asn Glu Pro Ser Gln Ala Val Ser Val Thr Asn Pro Tyr
465 470 475 480

Pro Cys Glu Glu Trp Arg Ser Val Glu Asp Phe Gln Gly Gly Asn Lys
485 490 495

Ile Glu Val Asn Lys Asn Gln Phe Ala Leu Ile Glu Gly Lys Asn Lys
500 505 510

Thr Val Ser Thr Leu Val Ile Gln Ala Ala Asn Val Ser Ala Leu Tyr
515 520 525

Lys Cys Glu Ala Val Asn Lys Val Gly Arg Gly Glu Arg Val Ile Ser
530 535 540

Phe His Val Thr Arg Gly Pro Glu Ile Thr Leu Gln Pro Asp Met Gln
545 550 555 560

Pro Thr Glu Gln Glu Ser Val Ser Leu Trp Cys Thr Ala Asp Arg Ser
565 570 575

Thr Phe Glu Asn Leu Thr Trp Tyr Lys Leu Gly Pro Gln Pro Leu Pro
580 585 590

Ile His Val Gly Glu Leu Pro Thr Pro Val Cys Lys Asn Leu Asp Thr
595 600 605

Leu Trp Lys Leu Asn Ala Thr Met Phe Ser Asn Ser Thr Asn Asp Ile
 610 615 620

Leu Ile Met Glu Leu Lys Asn Ala Ser Leu Gln Asp Gln Gly Asp Tyr
 625 630 635 640

Val Cys Leu Ala Gln Asp Arg Lys Thr Lys Lys Arg His Cys Val Val
 645 650 655

Arg Gln Leu Thr Val Leu Glu Arg Val Ala Pro Thr Ile Thr Gly Asn
 660 665 670

Leu Glu Asn Gln Thr Thr Ser Ile Gly Glu Ser Ile Glu Val Ser Cys
 675 680 685

Thr Ala Ser Gly Asn Pro Pro Pro Gln Ile Met Trp Phe Lys Asp Asn
 690 695 700

Glu Thr Leu Val Glu Asp Ser Gly Ile Val Leu Lys Asp Gly Asn Arg
 705 710 715 720

Asn Leu Thr Ile Arg Arg Val Arg Lys Glu Asp Glu Gly Leu Tyr Thr
 725 730 735

Cys Gln Ala Cys Ser Val Leu Gly Cys Ala Lys Val Glu Ala Phe Phe
 740 745 750

Ile Ile Glu Gly Ala Gln Glu Lys Thr Asn Leu Glu Ile Ile Ile Leu
 755 760 765

Val Gly Thr Ala Val Ile Ala Met Phe Phe Trp Leu Leu Leu Val Ile
 770 775 780

Ile Leu Arg Thr Val Lys Arg Ala Asn Gly Gly Glu Leu Lys Thr Gly
 785 790 795 800

Tyr Leu Ser Ile Val Met Asp Pro Asp Glu Leu Pro Leu Asp Glu His
 805 810 815

Cys Glu Arg Leu Pro Tyr Asp Ala Ser Lys Trp Glu Phe Pro Arg Asp

	820	825	830
Arg Leu Lys Leu Gly Lys Pro Leu Gly Arg Gly Ala Phe Gly Gln Val			
835	840	845	
Ile Glu Ala Asp Ala Phe Gly Ile Asp Lys Thr Ala Thr Cys Arg Thr			
850	855	860	
Val Ala Val Lys Met Leu Lys Glu Gly Ala Thr His Ser Glu His Arg			
865	870	875	880
Ala Leu Met Ser Glu Leu Lys Ile Leu Ile His Ile Gly His His Leu			
885	890	895	
Asn Val Val Asn Leu Leu Gly Ala Cys Thr Lys Pro Gly Gly Pro Leu			
900	905	910	
Met Val Ile Val Glu Phe Cys Lys Phe Gly Asn Leu Ser Thr Tyr Leu			
915	920	925	
Arg Ser Lys Arg Asn Glu Phe Val Pro Tyr Lys Thr Lys Gly Ala Arg			
930	935	940	
Phe Arg Gln Gly Lys Asp Tyr Val Gly Ala Ile Pro Val Asp Leu Lys			
945	950	955	960
Arg Arg Leu Asp Ser Ile Thr Ser Ser Gln Ser Ser Ala Ser Ser Gly			
965	970	975	
Phe Val Glu Glu Lys Ser Leu Ser Asp Val Glu Glu Glu Ala Pro			
980	985	990	
Glu Asp Leu Tyr Lys Asp Phe Leu Thr Leu Glu His Leu Ile Cys Tyr			
995	1000	1005	
Ser Phe Gln Val Ala Lys Gly Met Glu Phe Leu Ala Ser Arg Lys			
1010	1015	1020	
Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Ile Leu Leu Ser Glu			
1025	1030	1035	

Lys Asn Val Val Lys Ile Cys Asp Phe Gly Leu Ala Arg Asp Ile
1040 1045 1050

Tyr Lys Asp Pro Asp Tyr Val Arg Lys Gly Asp Ala Arg Leu Pro
1055 1060 1065

Leu Lys Trp Met Ala Pro Glu Thr Ile Phe Asp Arg Val Tyr Thr
1070 1075 1080

Ile Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile
1085 1090 1095

Phe Ser Leu Gly Ala Ser Pro Tyr Pro Gly Val Lys Ile Asp Glu
1100 1105 1110

Glu Phe Cys Arg Arg Leu Lys Glu Gly Thr Arg Met Arg Ala Pro
1115 1120 1125

Asp Tyr Thr Thr Pro Glu Met Tyr Gln Thr Met Leu Asp Cys Trp
1130 1135 1140

His Gly Glu Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Ser Glu Leu Val Glu
1145 1150 1155

His Leu Gly Asn Leu Leu Gln Ala Asn Ala Gln Gln Asp Gly Lys
1160 1165 1170

Asp Tyr Ile Val Leu Pro Ile Ser Glu Thr Leu Ser Met Glu Glu
1175 1180 1185

Asp Ser Gly Leu Ser Leu Pro Thr Ser Pro Val Ser Cys Met Glu
1190 1195 1200

Glu Glu Glu Val Cys Asp Pro Lys Phe His Tyr Asp Asn Thr Ala
1205 1210 1215

Gly Ile Ser Gln Tyr Leu Gln Asn Ser Lys Arg Lys Ser Arg Pro
1220 1225 1230

Val Ser Val Lys Thr Phe Glu Asp Ile Pro Leu Glu Glu Pro Glu
1235 1240 1245

201711702

Val Lys Val Ile Pro Asp Asp Asn Gln Thr Asp Ser Gly Met Val
1250 1255 1260

Leu Ala Ser Glu Glu Leu Lys Thr Leu Glu Asp Arg Thr Lys Leu
1265 1270 1275

Ser Pro Ser Phe Gly Gly Met Val Pro Ser Lys Ser Arg Glu Ser
1280 1285 1290

Val Ala Ser Glu Gly Ser Asn Gln Thr Ser Gly Tyr Gln Ser Gly
1295 1300 1305

Tyr His Ser Asp Asp Thr Asp Thr Thr Val Tyr Ser Ser Glu Glu
1310 1315 1320

Ala Glu Leu Leu Lys Leu Ile Glu Ile Gly Val Gln Thr Gly Ser
1325 1330 1335

Thr Ala Gln Ile Leu Gln Pro Asp Ser Gly Thr Thr Leu Ser Ser
1340 1345 1350

Pro Pro Val
1355

<210> 19
<211> 808
<212> PRT
<213> 智人

<400> 19

Met Gly Ala Pro Ala Cys Ala Leu Ala Leu Cys Val Ala Val Ala Ile
1 5 10 15

Val Ala Gly Ala Ser Ser Glu Ser Leu Gly Thr Glu Gln Arg Val Val
20 25 30

Gly Arg Ala Ala Glu Val Pro Gly Pro Glu Pro Gly Gln Gln Glu Gln
35 40 45

Leu Val Phe Gly Ser Gly Asp Ala Val Glu Leu Ser Cys Pro Pro Pro
50 55 60

Gly Gly Gly Pro Met Gly Pro Thr Val Trp Val Lys Asp Gly Thr Gly
65 70 75 80

Leu Val Pro Ser Glu Arg Val Leu Val Gly Pro Gln Arg Leu Gln Val
85 90 95

Leu Asn Ala Ser His Glu Asp Ser Gly Ala Tyr Ser Cys Arg Gln Arg
100 105 110

Leu Thr Gln Arg Val Leu Cys His Phe Ser Val Arg Val Thr Asp Ala
115 120 125

Pro Ser Ser Gly Asp Asp Glu Asp Gly Glu Asp Glu Ala Glu Asp Thr
130 135 140

Gly Val Asp Thr Gly Ala Pro Tyr Trp Thr Arg Pro Glu Arg Met Asp
145 150 155 160

Lys Lys Leu Leu Ala Val Pro Ala Ala Asn Thr Val Arg Phe Arg Cys
165 170 175

Pro Ala Ala Gly Asn Pro Thr Pro Ser Ile Ser Trp Leu Lys Asn Gly
180 185 190

Arg Glu Phe Arg Gly Glu His Arg Ile Gly Gly Ile Lys Leu Arg His
195 200 205

Gln Gln Trp Ser Leu Val Met Glu Ser Val Val Pro Ser Asp Arg Gly
210 215 220

Asn Tyr Thr Cys Val Val Glu Asn Lys Phe Gly Ser Ile Arg Gln Thr
225 230 235 240

Tyr Thr Leu Asp Val Leu Glu Arg Ser Pro His Arg Pro Ile Leu Gln
245 250 255

Ala Gly Leu Pro Ala Asn Gln Thr Ala Val Leu Gly Ser Asp Val Glu
260 265 270

Phe His Cys Lys Val Tyr Ser Asp Ala Gln Pro His Ile Gln Trp Leu
275 280 285

Lys His Val Glu Val Asn Gly Ser Lys Val Gly Pro Asp Gly Thr Pro
 290 295 300

Tyr Val Thr Val Leu Lys Ser Trp Ile Ser Glu Ser Val Glu Ala Asp
 305 310 315 320

Val Arg Leu Arg Leu Ala Asn Val Ser Glu Arg Asp Gly Gly Glu Tyr
 325 330 335

Leu Cys Arg Ala Thr Asn Phe Ile Gly Val Ala Glu Lys Ala Phe Trp
 340 345 350

Leu Ser Val His Gly Pro Arg Ala Ala Glu Glu Glu Leu Val Glu Ala
 355 360 365

Asp Glu Ala Gly Ser Val Tyr Ala Gly Ile Leu Ser Tyr Gly Val Gly
 370 375 380

Phe Phe Leu Phe Ile Leu Val Val Ala Ala Val Thr Leu Cys Arg Leu
 385 390 395 400

Arg Ser Pro Pro Lys Lys Gly Leu Gly Ser Pro Thr Val His Lys Ile
 405 410 415

Ser Arg Phe Pro Leu Lys Arg Gln Val Ser Leu Glu Ser Asn Ala Ser
 420 425 430

Met Ser Ser Asn Thr Pro Leu Val Arg Ile Ala Arg Leu Ser Ser Gly
 435 440 445

Glu Gly Pro Thr Leu Ala Asn Val Ser Glu Leu Glu Leu Pro Ala Asp
 450 455 460

Pro Lys Trp Glu Leu Ser Arg Ala Arg Leu Thr Leu Gly Lys Pro Leu
 465 470 475 480

Gly Glu Gly Cys Phe Gly Gln Val Val Met Ala Glu Ala Ile Gly Ile
 485 490 495

Asp Lys Asp Arg Ala Ala Lys Pro Val Thr Val Ala Val Lys Met Leu

500

505

510

Lys Asp Asp Ala Thr Asp Lys Asp Leu Ser Asp Leu Val Ser Glu Met
 515 520 525

Glu Met Met Lys Met Ile Gly Lys His Lys Asn Ile Ile Asn Leu Leu
 530 535 540

Gly Ala Cys Thr Gln Gly Gly Pro Leu Tyr Val Leu Val Glu Tyr Ala
 545 550 555 560

Ala Lys Gly Asn Leu Arg Glu Phe Leu Arg Ala Arg Arg Pro Pro Gly
 565 570 575

Leu Asp Tyr Ser Phe Asp Thr Cys Lys Pro Pro Glu Glu Gln Leu Thr
 580 585 590

Phe Lys Asp Leu Val Ser Cys Ala Tyr Gln Val Ala Arg Gly Met Glu
 595 600 605

Tyr Leu Ala Ser Gln Lys Cys Ile His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn
 610 615 620

Val Leu Val Thr Glu Asp Asn Val Met Lys Ile Ala Asp Phe Gly Leu
 625 630 635 640

Ala Arg Asp Val His Asn Leu Asp Tyr Tyr Lys Lys Thr Thr Asn Gly
 645 650 655

Arg Leu Pro Val Lys Trp Met Ala Pro Glu Ala Leu Phe Asp Arg Val
 660 665 670

Tyr Thr His Gln Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu
 675 680 685

Ile Phe Thr Leu Gly Gly Ser Pro Tyr Pro Gly Ile Pro Val Glu Glu
 690 695 700

Leu Phe Lys Leu Leu Lys Glu Gly His Arg Met Asp Lys Pro Ala Asn
 705 710 715 720

Cys Thr His Asp Leu Tyr Met Ile Met Arg Glu Cys Trp His Ala Ala
725 730 735

Pro Ser Gln Arg Pro Thr Phe Lys Gln Leu Val Glu Asp Leu Asp Arg
740 745 750

Val Leu Thr Val Thr Ser Thr Asp Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Ala Pro
755 760 765

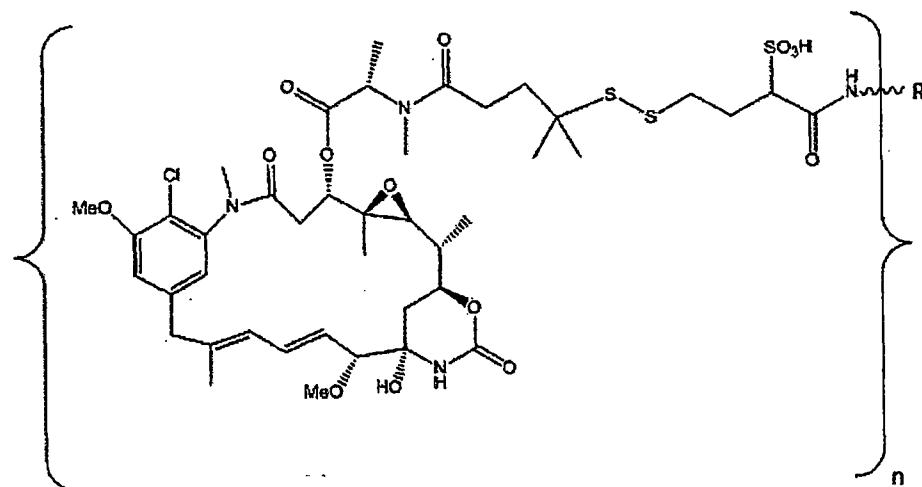
Phe Glu Gln Tyr Ser Pro Gly Gly Gln Asp Thr Pro Ser Ser Ser Ser
770 775 780

Ser Gly Asp Asp Ser Val Phe Ala His Asp Leu Leu Pro Pro Ala Pro
785 790 795 800

Pro Ser Ser Gly Gly Ser Arg Thr
805

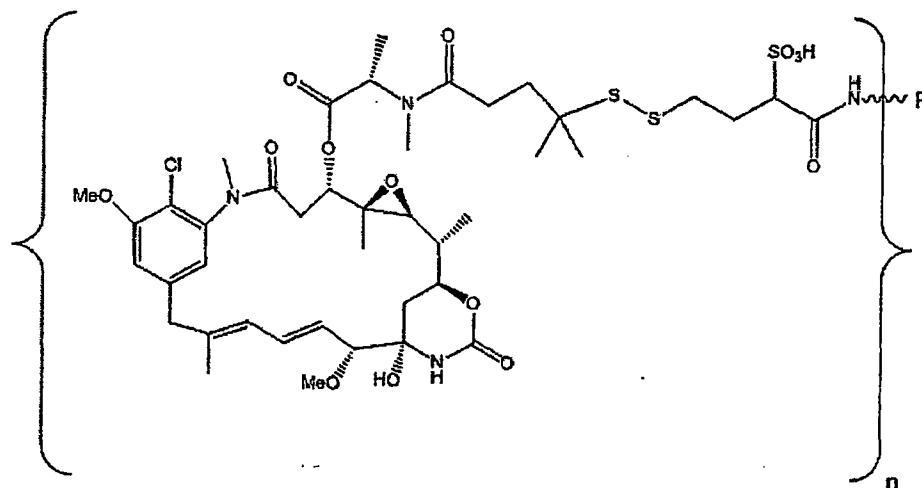
申請專利範圍

1. 一種式I化合物，



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDMSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該式I化合物用於治療具有FGFR3-TACC3融合之患者之肺癌。

2. 一種式I化合物，



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該式I化合物用於治療具有FGFR3-TACC3融合之患者之肺癌，其中該治療包含藉由離體或活體外確定該患者之生物樣本中FGFR3-TACC3融合之存在來判定該患者是否具有FGFR3-TACC3融合。

3. 如請求項1或2的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：以下可變重鏈胺基酸序列：

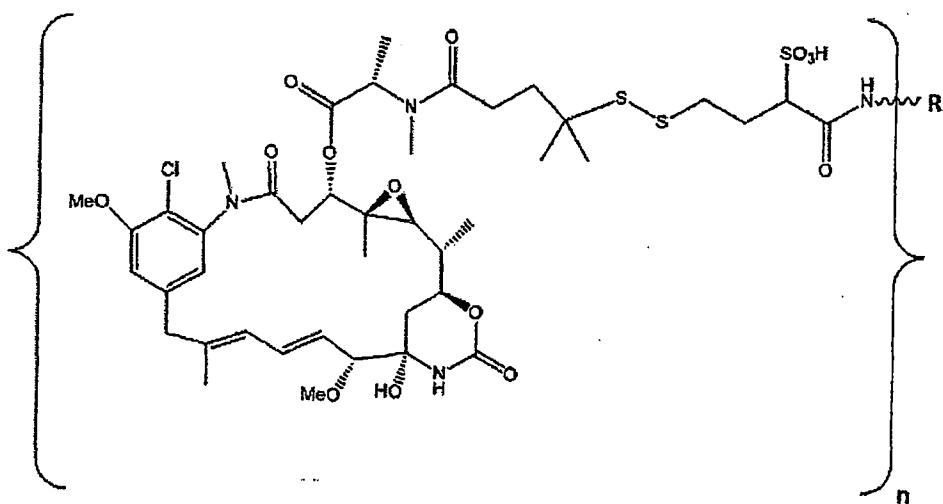
EVQLVQSGAEVKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQ
GLEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRS
LRSEDTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
(SEQ ID NO 7)及

以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV
LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQ
VWDSGSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

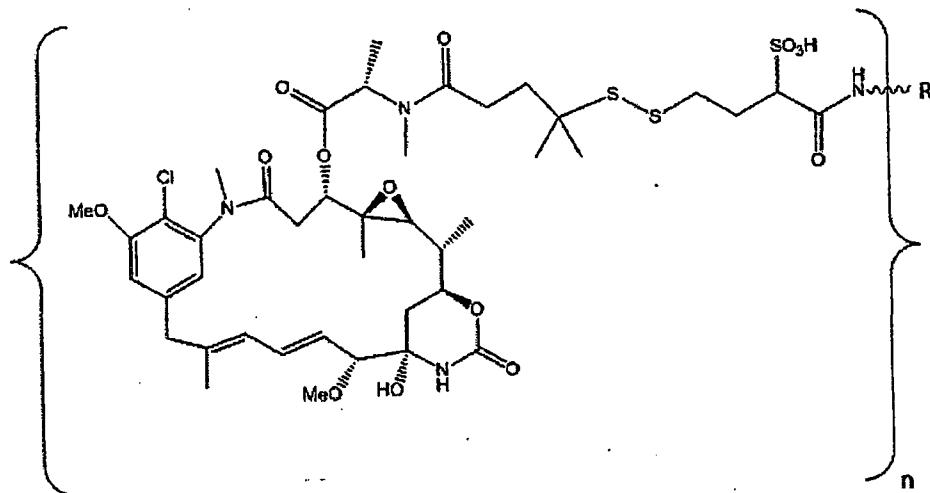
4. 如請求項3的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。
5. 如請求項4的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列的輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列的重鏈。

6. 如請求項1或2的用途之化合物，其中n為2.0至5.0。
7. 如請求項1或2的用途之化合物，其中n為 3.5 ± 0.5 。
8. 如請求項1或2的用途之化合物，其中該化合物與另一抗癌治療同時、分開或依序投與。
9. 一種式I化合物，



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該式I化合物用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌。

10. 一種式I化合物，



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFITSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該式I化合物用於治療具有FGFR3-BAIAP2L1融合之患者之膀胱癌，其中該治療包含藉由離體或活體外確定該患者之生物樣本中FGFR3-BAIAP2L1融合之存在來判定該患者是否具有FGFR3-BAIAP2L1融合。

11. 如請求項9或10的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：以下可變重鏈胺基酸序列：

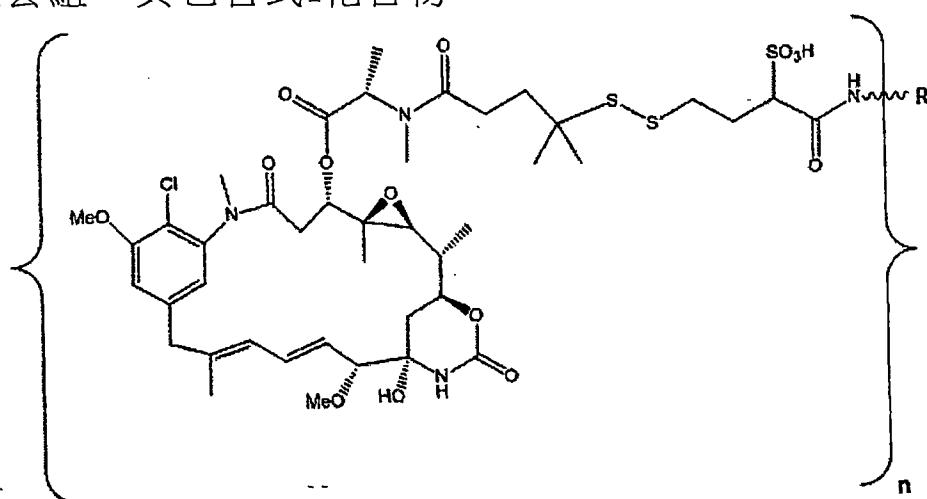
EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFITSYGISWVRQAPGQ
GLEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRS
LRSEDTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
(SEQ ID NO 7)及

以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV
LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQ

VWDMSGSDHVVFGGGKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

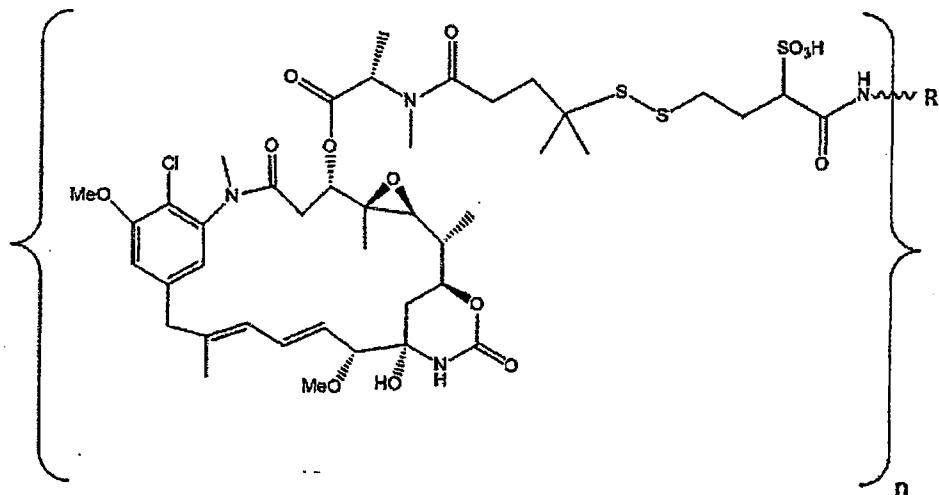
12. 如請求項11的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。
13. 如請求項12的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。
14. 如請求項9或10的用途之化合物，其中n為2.0至5.0。
15. 如請求項9或10的用途之化合物，其中n為 3.5 ± 0.5 。
16. 如請求項9或10的用途之化合物，其中該化合物與另一抗癌治療劑同時、分開或依序投與。
17. 一種套組，其包含式I化合物：



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；及有效量之雷莫

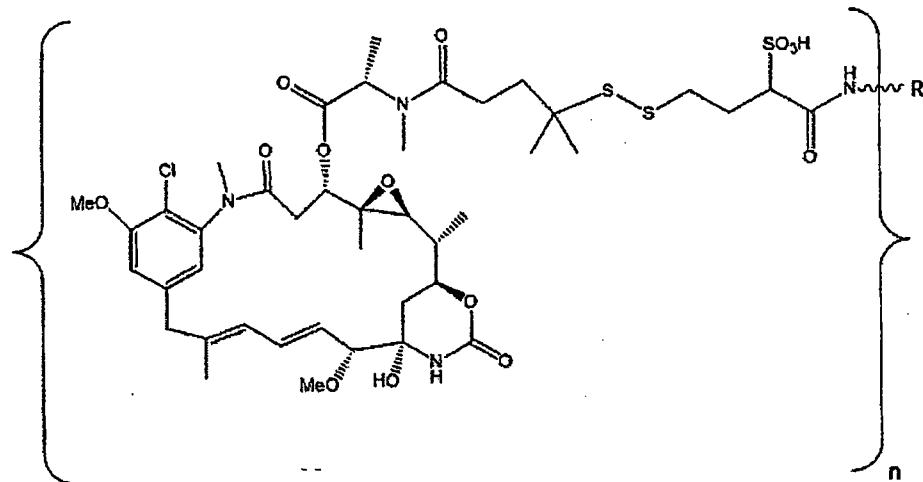
蘆單抗(ramucirumab)以用於治療膀胱癌。

18. 一種套組，其包含以下醫藥組合物：包含式I化合物：



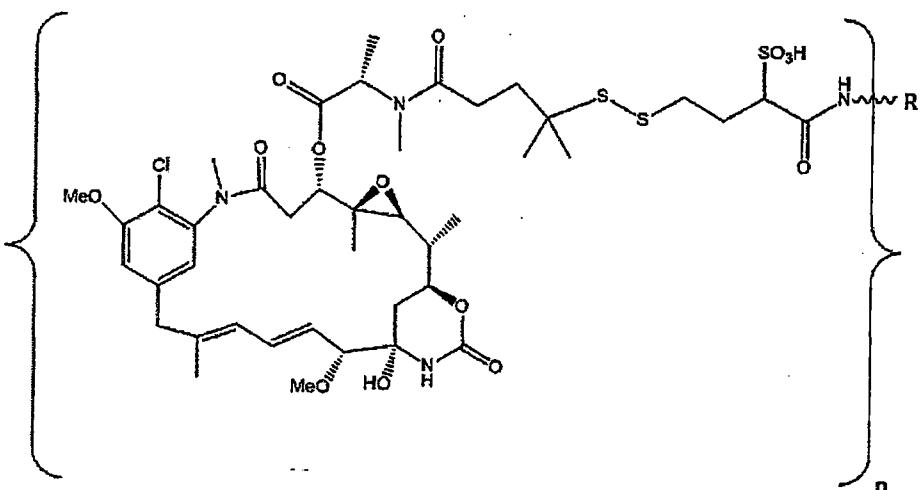
其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFITSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3，與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑；及以下醫藥組合物：包含雷莫蘆單抗與一或多種醫藥學上可接受之載劑、稀釋劑或賦形劑；該套組用於治療膀胱癌。

19. 一種組合，其包含式I化合物：



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO 2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；及雷莫蘆單抗，以同時、分開或依序用於治療膀胱癌。

20. 一種式I化合物，



其中n為1-10之整數，且R為結合至人類FGFR3 (SEQ ID NO 11)之細胞結合劑，且包含具有序列GYMFTSYGIS (SEQ ID NO 1)之CDRH1、具有序列WVSTYNGDTNYAQKFQG (SEQ ID NO

2)之CDRH2、具有序列VLGYYDSIDGYYYGMDV (SEQ ID NO 3)之CDRH3、具有序列GGNNIGDKSVH (SEQ ID NO 4)之CDRL1、具有序列LDTERPS (SEQ ID NO 5)之CDRL2及具有序列QVWDSGSDHV (SEQ ID NO 6)之CDRL3；該式I化合物與雷莫蘆單抗組合以同時、分開或依序用於治療膀胱癌。

21. 如請求項17或18的用途之套組，如請求項19的用途之組合，或如請求項20的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：以下可變重鏈胺基酸序列：

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYMFTSYGISWVRQAPGQ
GLEWMGWVSTYNGDTNYAQKFQGRVTVTTDTSTSTAYMELRS
LRSEDTAVYYCARVLGYYDSIDGYYYGMDVWGQGTTVTVSS
(SEQ ID NO 7)及

以下可變輕鏈胺基酸序列：

QSVLTQPPSLSVAPGKTATFTCGGNNIGDKSVHWYRQKPGQAPV
LVMYLDTERPSGIPERMSGNSFGNTATLTITRVEAGDEADYYCQ
VWDMSGSDHVVFGGGTKLTVLG (SEQ ID NO 8)。

22. 如請求項17或18的用途之套組，如請求項19的用途之組合，或如請求項20的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。
23. 如請求項17或18的用途之套組，如請求項19的用途之組合，或如請求項20的用途之化合物，其中該細胞結合劑進一步包含：兩個各包含SEQ ID NO 10之胺基酸序列之輕鏈，及兩個各包含SEQ ID NO 9之胺基酸序列之重鏈。
24. 如請求項17或18的用途之套組，如請求項19的用途之組合，或如請求項20的用途之化合物，其中n為2.0至5.0。

25. 如請求項17或18的用途之套組，如請求項19的用途之組合，或如請求項20的用途之化合物，其中n為 3.5 ± 0.5 。
26. 如請求項17或18的用途之套組，如請求項19的用途之組合，或如請求項20的用途之化合物，其中該患者具有FGFR3之S249C突變。