权 利 要 求

1. 抗体-药物缀合物，其结构如式(I)所示，

$$(D\text{-}L)_{\gamma}\text{-}A$$

式(I)

其中，D 为生物活性分子片段；L 为连接子；

γ 选自 1-10 之间的整数；优选地，γ 选自 1-8 之间的整数（例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8）；

A 为特异性结合人 CLDN18.2 的抗体或其抗原结合片段，所述抗体或其抗原结合片段包含：

（1）下述的 VH 和/或 VL，其中 CDR 按 IMGT 编号系统定义：

（1-1）：包含如下 3 个 CDRs 的 VH：序列为 SEQ ID No：1 的 CDR-H1，序列为 SEQ ID Nos：2 或 21 的 CDR-H2，和序列为 SEQ ID No：3 的 CDR-H3；和/或，

包含如下 3 个 CDRs 的 VL：序列为 SEQ ID No：4 的 CDR-L1，序列为 SEQ ID No：5 的 CDR-L2，和序列为 SEQ ID No：6 的 CDR-L3；

或，

（1-2）：与（1-1）中所述的 VH 或 VL 相比，至少一个 CDR 含有突变，所述突变为一个或几个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合（例如 1 个，2 个或 3 个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合）；所述含有突变的抗体或其抗原结合片段仍然能特异地结合人 CLDN18.2；

或，

（2）下述的 VH 和/或 VL，其中 CDR 按 AbM 编号系统定义：

（2-1）：包含如下 3 个 CDRs 的 VH：序列为 SEQ ID No：7 的 CDR-H1，序列为 SEQ ID Nos：8 或 22 的 CDR-H2，和序列为 SEQ ID No：9 的 CDR-H3；和/或，

包含如下 3 个 CDRs 的 VL：序列为 SEQ ID No：10 的 CDR-L1，序列为 SEQ ID No：11 的 CDR-L2，和序列为 SEQ ID No：12 的 CDR-L3；

或，

（2-2）：与（2-1）中所述的 VH 或 VL 相比，至少一个 CDR 含有突变，所述突变为一个或几个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合（例如 1 个，2 个或 3 个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合）；所述含有突变的抗体或其抗原结合片段仍然能特异地结合人 CLDN18.2；

优选地，所述的置换为保守置换；

优选地，所述抗体或其抗原结合片段的 VH 和/或 VL 中包括来自人或鼠的免疫球蛋白的构架区(FRs)。

2. 权利要求 1 的抗体-药物缀合物，其中：

（1）所述抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NOs：13 或 14 所示的 VH；和/或，SEQ ID NO：15 所示的 VL；

（2）所述抗体或其抗原结合片段所包含的 VH 与（1）中所述的 VH 相比，具有至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、

至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100%的同一性；和/或，所述抗体或其抗原结合片段所包含的 VL 与（1）中所述的 VL 相比，具有至少 70%、至少 80%、至少 85%、至少 90%、至少 91%、至少 92%、至少 93%、至少 94%、至少 95%、至少 96%、至少 97%、至少 98%、至少 99%、或 100%的同一性；

或者，

（3）所述抗体或其抗原结合片段所包含的 VH 与（1）中所述的 VH 相比，具有一个或几个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合（例如 1 个，2 个，3 个，4 个或 5 个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合）；和/或，所述抗体或其抗原结合片段所包含的 VL 与（1）中所述的 VL 相比，具有一个或几个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合（例如 1 个，2 个，3 个，4 个或 5 个氨基酸的置换、缺失或添加或其任意组合）；优选地，所述的置换是保守置换。

3. 权利要求 1-2 任一项的抗体-药物缀合物，其中，所述抗体包含：

（1）人免疫球蛋白的 CH（重链恒定区）或其变体，所述变体与其所源自的野生型序列相比具有一个或多个氨基酸的置换、缺失或添加（例如，至多 20 个、至多 15 个、至多 10 个、或至多 5 个氨基酸的置换、缺失或添加；例如 1 个，2 个，3 个，4 个或 5 个氨基酸的置换、缺失或添加）；和/或，

（2）人免疫球蛋白的 CL（轻链恒定区）或其变体，所述变体与其所源自的野生型序列相比具有一个或多个氨基酸的置换、缺失或添加（例如，至多 20 个、至多 15 个、至多 10 个、或至多 5 个氨基酸的置换、缺失或添加；例如 1 个，2 个，3 个，4 个或 5 个氨基酸的置换、缺失或添加）；

优选地，所述CH是IgG重链恒定区，例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4重链恒定区；

优选地，所述抗体包含人IgG1的重链恒定区；

优选地，所述抗体包含如SEQ ID NO：16所示的CH或其变体，所述变体与SEQ ID NO：16相比具有至多20个氨基酸的保守置换（例如至多15个、至多10个、或至多5个氨基酸的保守置换；例如1个，2个，3个，4个或5个氨基酸的保守置换）；

优选地，所述CL是κ轻链恒定区；

优选地，所述抗体包含如SEQ ID NO：17所示的CL或其变体，所述变体与SEQ ID NO：17相比具有至多20个氨基酸的保守置换（例如至多15个、至多10个、或至多5个氨基酸的保守置换；例如1个，2个，3个，4个或5个氨基酸的保守置换）；

更优选的，所述抗体包含如SEQ ID NO：16所示的CH和/或如SEQ ID NO：17所示的CL。

4. 权利要求1-3任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，所述抗体为：

（1）包括SEQ ID NO：13所示序列的VH和SEQ ID NO：16所示序列的CH的重链，和，包括SEQ ID NO：15所示序列的VL和SEQ ID NO：17所示序列的CL的轻链；

或者，

（2）包括SEQ ID NO：14所示序列的VH和SEQ ID NO：16所示序列的CH的重链，和，包括SEQ ID NO：15所示序列的VL和SEQ ID NO：17所示序列的CL的轻链。

5. 权利要求1-4任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，所述抗体或其抗原结合片段包含：

（1）重链，其包含选自下列的氨基酸序列：

（1-1）SEQ ID NO：18或SEQ ID NO：19所示的序列；

（1-2）与SEQ ID NO：18或SEQ ID NO：19所示的序列相比具有一个或几个氨基酸的置换、缺失或添加（例如1个，2个，3个，4个或5个氨基酸的置换、缺失或添加）的序列；或

（1-3）与SEQ ID NO：18或SEQ ID NO：19所示的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%的序列同一性的序列；

和

（2）轻链，其包含选自下列的氨基酸序列：

（2-1）SEQ ID NO：20所示的序列；

（2-2）与SEQ ID NO：20所示的序列相比具有一个或几个氨基酸的置换、缺失或添加（例如1个，2个，3个，4个或5个氨基酸的置换、缺失或添加）的序列；或

（2-3）与SEQ ID NO：20 所示的序列具有至少80%、至少85%、至少90%、至少91%、至少92%、至少93%、至少94%、至少95%、至少96%、至少97%、至少98%、至少99%、或100%的序列同一性的序列；

优选地，（1-2）和（2-2）中所述的置换是保守置换。

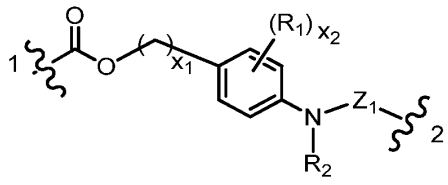
6. 权利要求1-5任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，所述抗体或其抗原结合片段选自ScFv、Fab、Fab'、$(Fab')_2$、Fv片段、二硫键连接的Fv(dsFv)、双抗体(diabody)、双特异性抗体和多特异性抗体。

7. 权利要求 1-6 任一项的抗体-药物缀合物，其结构如式(II)所示，

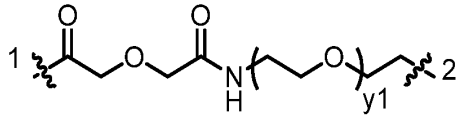
$$\{D-[L_1-(L_2)_{m1}-(L_3)_{m2}-(L_4)_{m3}-E]\}_\gamma-A$$

式(II)

其中，

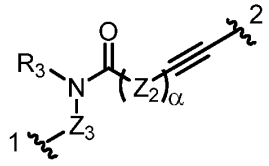


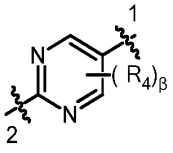
L_1 为 ；其中，各 R_1 和 R_2 各自独立地为氢（例如氘或氚）、卤素、羧酸、磺酸、氰基、C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氰基取代的 C_{1-6} 烷基（例如-CH_2CN）、C_{1-6} 烷氧基、C_{2-10} 烯基或 C_{2-10} 炔基；Z_1 为氨基酸或 2-10 个氨基酸组成的肽；x_1 和 x_2 各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；并且 L_1 的 1 位置处与 D 相连、L_1 的 2 位置处与 L_2 相连；



L_2 为 ；其中，y_1 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；并且 L_2 的 1 位置处与 L_1 相连、L_2 的 2 位置处与 L_3 相连；

L_3选自 5-12 元杂芳环；

L_4为  ；其中，其中 Z_2选自 C_{1-6}亚烷基、C_{2-10}亚烯基、C_{2-10}亚炔基和 C_{3-8}亚环烷基；R_3选自氢（例如氘或氚）和 C_{1-6}烷基；Z_3不存在或者选自 C_{1-6}亚烷基；或者，R_3与 Z_3连同其所连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；α 为 0、1、2、3、4、5 或 6，并且 L_4的 2 位置处与 E 相连、L_4的 1 位置处与 L_3相连；

E 为  ；其中，各 R_4独立地为氢（例如氘或氚），β 为 0、1、2、3、4、5 或 6，并且 E 的 2 位置处与 A 相连、E 的 1 位置处与 L_4相连；

m_1、m_2和 m_3各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

A 如权利要求 1-6 任一项中所定义；

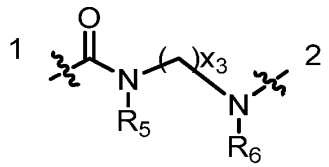
D 和 γ 如权利要求 1 中所定义。

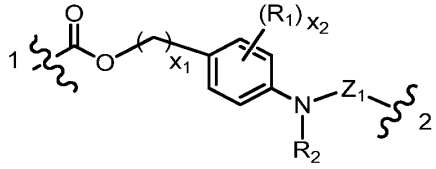
8. 权利要求 1-6 任一项的抗体-药物缀合物，其结构如式(III)所示：

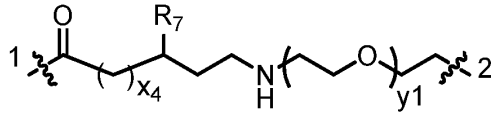
$$\{D-[(L_1')_{m4}-L_1-(L_5)_{m5}-(L_3)_{m2}-(L_4)_{m3}-E]\}_\gamma-A$$

式(III)

其中，

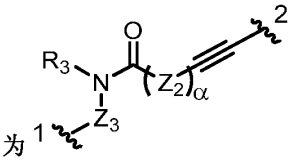
L_1'为  ；其中，R_5和 R_6各自独立地为氢（例如氘或氚）或 C_{1-6}烷基；x_3为 1、2、3、4、5 或 6；并且，如果 L_1'存在，其 1 位置处与 D 相连、2 位置处与 L_1相连；

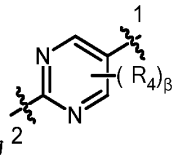
L_1为  ；其中，各 R_1和 R_2各自独立地为氢（例如氘或氚）、卤素、羧酸、磺酸、氰基、C_{1-6}烷基、卤代 C_{1-6}烷基、氰基取代的 C_{1-6}烷基（例如-CH_2CN）、C_{1-6}烷氧基、C_{2-10}烯基或 C_{2-10}炔基；Z_1为氨基酸或 2-10 个氨基酸组成的肽；x_1和 x_2各自独立地为 0、1、2、3、4、5 或 6；并且，L_1的 1 位置处与 L_1'相连（当 L_1'存在时），或者，L_1的 1 位置处与 D 相连（当 L_1'不存在时）；L_1的 2 位置处与 L_5相连；

L_5为  ；其中，R_7为氢或 C_{1-6}烷基，或者 R_7与其

γ-C 上的 N 原子连接形成 5-6 元杂环基；x_4 为 1、2、3、4、5 或 6；y_1 为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；并且 L_5 的 1 位置处与 L_1 相连、L_5 的 2 位置处与 L_3 相连；

L_3 选自 5-12 元杂芳环；

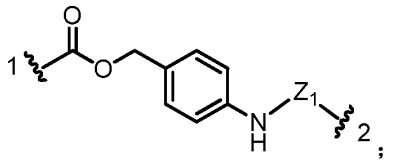
L_4 为 ，其中 Z_2 选自 C_{1-6} 亚烷基、C_{2-10} 亚烯基、C_{2-10} 亚炔基和 C_{3-8} 亚环烷基；R_3 选自氢（例如氘或氚）和 C_{1-6} 烷基；Z_3 不存在或者选自 C_{1-6} 亚烷基；或者，R_3 与 Z_3 连同其所连接的氮原子形成 4-8 元杂环基；α 为 0、1、2、3、4、5 或 6，并且 L_4 的 2 位置处与 E 相连、L_4 的 1 位置处与 L_3 相连；

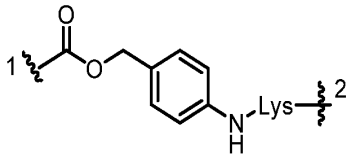
E 为 ；其中，各 R_4 独立地为氢（例如氘或氚），β 为 0、1、2、3、4、5 或 6，并且 E 的 2 位置处与 A 相连、E 的 1 位置处与 L_4 相连；

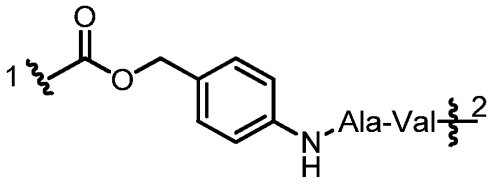
m_1、m_2、m_3 和 m_4 各自独立地为 0、1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

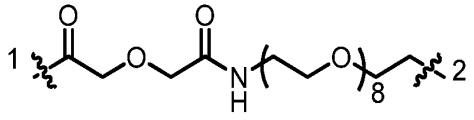
A 如权利要求 1-6 任一项中所定义；

D 和 γ 如权利要求 1 中所定义。

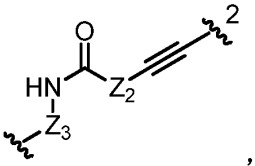
9. 权利要求7-8任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，L_1为 ；其中，Z_1为氨基酸或2-5个氨基酸组成的肽，其中所述氨基酸选自Lys、Cit、Val、D-Val、Phe、Leu、Gly、Ala和Asn；优选地，Z_1选自Cit、Lys、Cit-Val和Ala-Val；

优选地，L_1为 ；

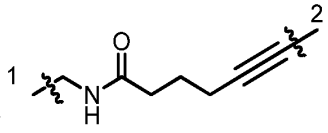
优选地，L_1为 。

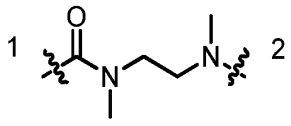
10. 权利要求 7-9 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，L_2 为 ，且 m_1 为 1。

11. 权利要求 7-10 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，L_3 为 5-6 元杂芳环，且 m_2 为 1；优选地，L_3 为三氮唑，且 m_2 为 1。



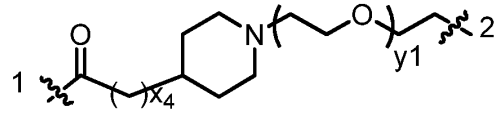
12. 权利要求 7-11 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，L_4 为 ，Z_2 为 C_{1-6} 亚烷基，Z_3 为 C_{1-6} 亚烷基，且 m_3 为 1；

优选地，L_4 为 ，且 m_3 为 1。

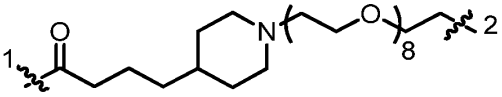


13. 权利要求 8-12 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，L_1'为 。

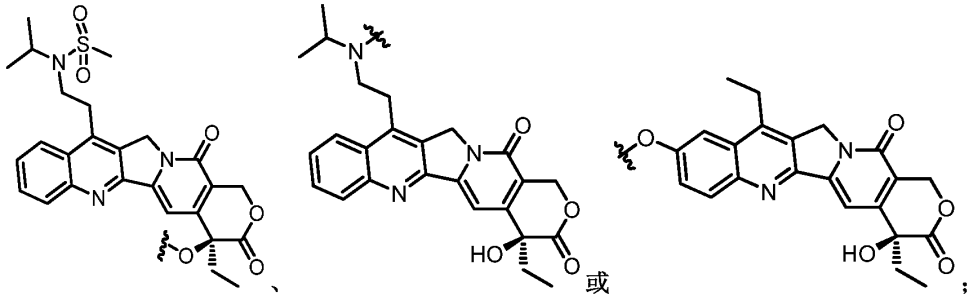
14. 权利要求 8-13 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，L_5 为



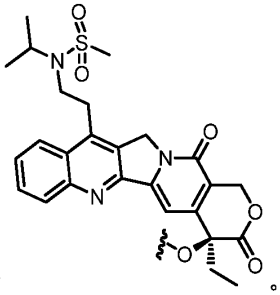
；其中，x_4 为 1、2、3、4、5 或 6；y_1 为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10；

优选地，L_5 为 。

15. 权利要求 1-14 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，D 为

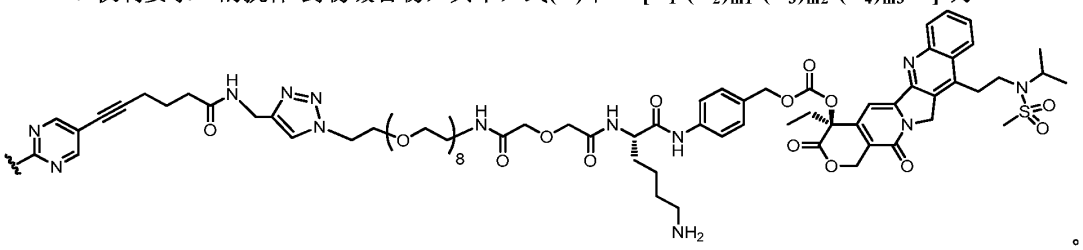


、 或 ；



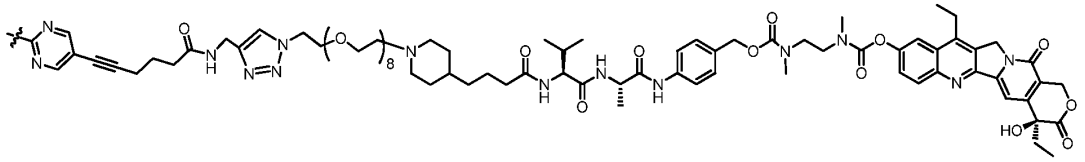
优选地，D 为 。

16. 权利要求 7 的抗体-药物缀合物，其中，式(II)中 D-[L_1-(L_2)$_{m1}$-(L_3)$_{m2}$-(L_4)$_{m3}$-E]-为

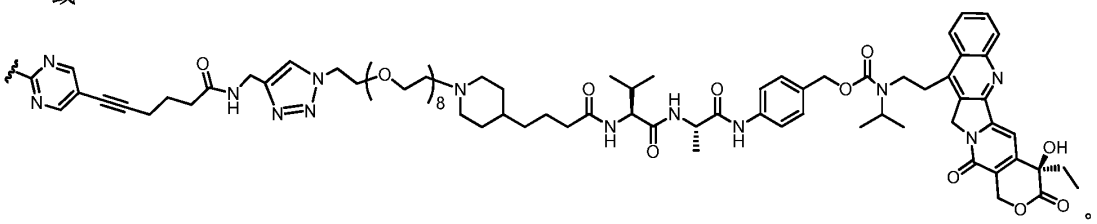


。

17. 权利要求 8 的抗体-药物缀合物，其中，式(III)中 D-[(L_1')$_{m4}$-L_1-(L_5)$_{m5}$-(L_3)$_{m2}$-(L_4)$_{m3}$-E]-为

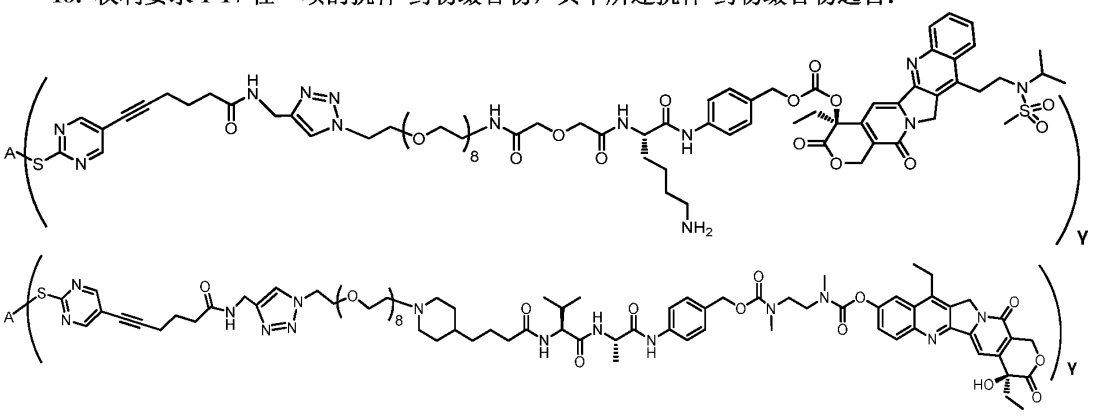


或

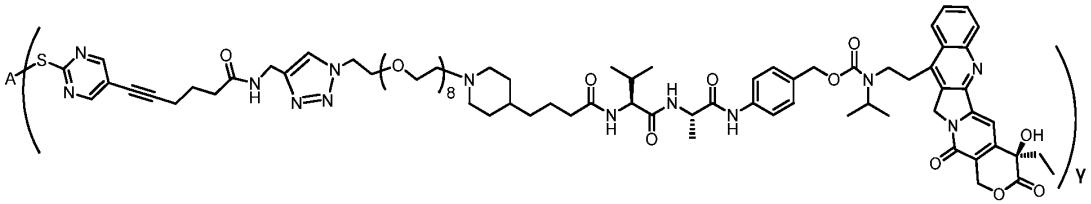


。

18. 权利要求 1-17 任一项的抗体-药物缀合物，其中所述抗体-药物缀合物选自：



或



其中，γ选自 1-10 之间的整数，例如γ为 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10。

19. 权利要求 1-18 任一项所述的抗体-药物缀合物，其中，所述抗体或其抗原结合片段带有标记；优选地，所述抗体或其抗原结合片段带有可检测的标记，例如酶（例如辣根过氧化物酶）、放射性核素、荧光染料、发光物质（如化学发光物质）或生物素。

20. 组合物，其含有权利要求 1-19 任一项所述的抗体-药物缀合物，所述组合物中的生物活性分子片段与特异性结合 CLDN18.2 的抗体或其抗原结合片段的摩尔比（DAR 值）为 1-10 之间的小数或整数（例如 3-8 之间的小数或整数，例如 1.0，1.5，2.0，2.5，3.0，3.1，3.2，3.3，3.4，3.5，3.6，3.7，3.79，3.8，3.9，4.0，4.1，4.2，4.3，4.4，4.5，4.6，4.7，4.8，4.9，5.0，5.1，5.2，5.3，5.4，5.5，5.6，5.7，5.8，5.9，6.0，6.1，6.2，6.3，6.4，6.5，6.6，6.7，6.8，6.9，6.95，7.0，7.03，7.1，7.12，7.2，7.3，7.40，7.5，7.6，7.7，7.8，7.9 或 8.0）。

21. 药物组合物，其含有权利要求 1-19 任一项所述的抗体-药物缀合物、或权利要求 20 所述的组合物，以及药学上可接受的载体和/或赋形剂。

22. 权利要求 1-19 任一项所述的抗体-药物缀合物、权利要求 20 所述的组合物、或权利要求 21 所述的药物组合物在制备预防和/或治疗和/或辅助治疗肿瘤的药物中的用途；

可选地，所述药物还包括另外的抗肿瘤活性成分；优选地，所述抗体-药物缀合物、组合物或药物组合物与另外的抗肿瘤活性成分分开、同时或相继施用；优选地，所述另外的抗肿瘤活性成分是生物活性多肽或其活性片段，或化疗药物；更优选地，所述生物活性多肽选自免疫检查点抑制剂（例如，PD-1 抗体、PD-L1 抗体、CTLA-4 抗体、LAG-3 抗体），或细胞因子（例如，干扰素、IL-2、IL-15、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-18、IL-21）；优选地，所述化疗药物选自表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸、紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇中的一种或多种。

23. 根据权利要求 22 的用途，其中所述肿瘤选自实体肿瘤、血液肿瘤和癌症的转移性、难治性或复发性病灶；

优选的，所述肿瘤或癌症选自食管癌、胃肠癌、胰腺癌、甲状腺癌、结直肠癌、肾癌、肺癌（例如非小细胞肺癌）、肝癌、胃癌、胃腺癌、胃食管交界处(GEJ)腺癌、头颈癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖细胞癌、骨癌、皮肤癌、胸腺癌、胆管癌、胆囊癌、黑素瘤、间皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤（例如多发性骨髓瘤）、肉瘤、神经胶质母细胞瘤和白血病；

优选地，所述肿瘤选自胃癌、胃腺癌、胃食管交界处(GEJ)腺癌、食管癌、胃肠癌、胰腺癌，肺癌

（例如非小细胞肺癌）；

优选地，所述肿瘤为胃癌、胃腺癌或胃食管交界处(GEJ)腺癌，例如局部晚期不可切除或转移的胃癌、胃腺癌或胃食管交界处(GEJ)腺癌；

优选地，所述肿瘤为 CLDN18.2 阳性，更优选地，所述肿瘤为 HER2 阴性。

24. 一种用于在受试者中预防和/或治疗肿瘤、和/或延迟肿瘤进展、和/或降低或抑制肿瘤复发的方法，所述方法包括向有此需要的受试者施用有效量的权利要求 1-19 任一项所述的抗体-药物缀合物、权利要求 20 所述的组合物、或 21 所述的药物组合物；

可选地，所述方法还包括向所述受试者施用第二疗法，所述第二疗法选自手术、化疗、放疗、免疫疗法、基因疗法、DNA 疗法、RNA 疗法、纳米疗法、病毒疗法、辅助疗法及其任意组合；所述方法与所述第二疗法分开、联合、同时或相继应用；

优选地，所述免疫疗法包括应用生物活性多肽，更优选地，所述生物活性多肽选自免疫检查点抑制剂（例如，PD-1 抗体、PD-L1 抗体、CTLA-4 抗体、LAG-3 抗体），或细胞因子（例如，干扰素、IL -2、IL-15、GM-CSF、IL-7、IL-12、IL-18、IL-21）；

优选地，所述化疗选自应用表柔比星、奥沙利铂、卡培他滨、5-氟尿嘧啶、亚叶酸、紫杉醇和白蛋白结合型紫杉醇中的一种或多种；

优选地，所述肿瘤选自实体肿瘤、血液肿瘤和癌症的转移性、难治性或复发性病灶；

优选的，所述肿瘤或癌症选自食管癌、胃肠癌、胰腺癌、甲状腺癌、结直肠癌、肾癌、肺癌（例如非小细胞肺癌）、肝癌、胃癌、胃腺癌、胃食管交界处(GEJ)腺癌、头颈癌、膀胱癌、乳腺癌、子宫癌、宫颈癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、生殖细胞癌、骨癌、皮肤癌、胸腺癌、胆管癌、胆囊癌、黑素瘤、间皮瘤、淋巴瘤、骨髓瘤（例如多发性骨髓瘤）、肉瘤、神经胶质母细胞瘤、白血病；

优选地，所述肿瘤选自胃癌、胃腺癌、胃食管交界处(GEJ)腺癌、食管癌、胃肠癌、胰腺癌，肺癌（例如非小细胞肺癌）；

优选地，所述肿瘤为胃癌、胃腺癌或胃食管交界处(GEJ)腺癌，例如局部晚期不可切除或转移的胃癌、胃腺癌或胃食管交界处(GEJ)腺癌；

优选地，所述肿瘤为 CLDN18.2 阳性，更优选地，所述肿瘤为 HER2 阴性。