



(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 202128171 A

(43)公開日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：110101113

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 01 月 12 日

(51)Int. Cl.：

A61K31/517 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/01/13

中國大陸

202010031873.4

(71)申請人：大陸商信達生物製藥（蘇州）有限公司（中國大陸）INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD. (CN)

中國大陸

大陸商和記黃埔醫藥（上海）有限公司（中國大陸）HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED (CN)

中國大陸

(72)發明人：陳炳良 CHEN, BINGLIANG (CN)；劉揚 LIU, YANG (CN)；譚攀峰 TAN, PANFENG (CN)；尹紅燕 YIN, HONGYAN (CN)；范士明 FAN, SHIMING (CN)；任永欣 REN, YONGXIN (CN)；王岩 WANG, YAN (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：18 項 圖式數：2 共 71 頁

(54)名稱

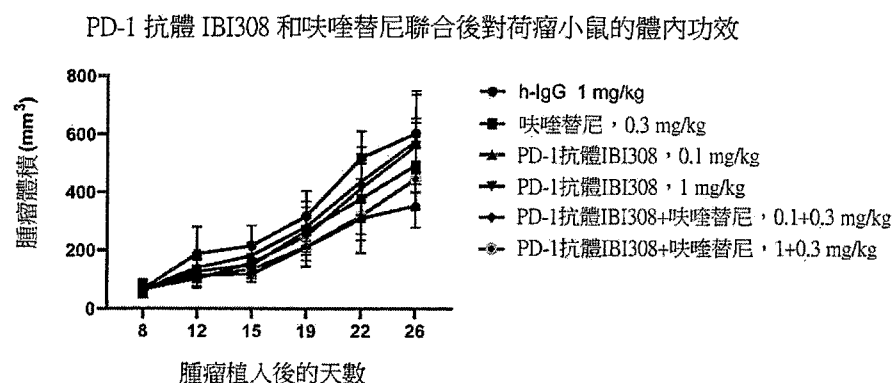
抗PD-1抗體和喹唑啉衍生物的藥物組合以及其用途、使用其的方法

(57)摘要

本發明涉及抗PD-1抗體和喹唑啉衍生物的藥物組合以及其用於預防或治療癌症的用途、使用其的方法。

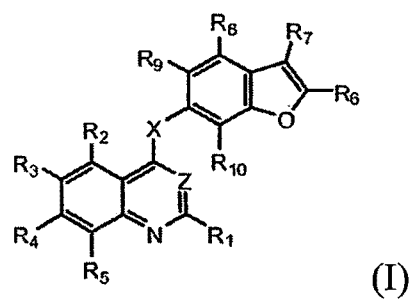
The present invention is related to a pharmaceutical combination of an anti-PD-1 antibody and quinazoline derivatives, and their use in prophylactic or treatment of cancers and methods using the same.

指定代表圖：



【圖1】

特徵化學式：



【發明摘要】

【中文發明名稱】 抗PD-1抗體和喹唑啉衍生物的藥物組合以及其用途、使用其的方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ANTI-PD-1 ANTIBODY AND QUINAZOLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF, AND METHODS USING THE SAME

【中文】

本發明涉及抗PD-1抗體和喹唑啉衍生物的藥物組合以及其用於預防或治療癌症的用途、使用其的方法。

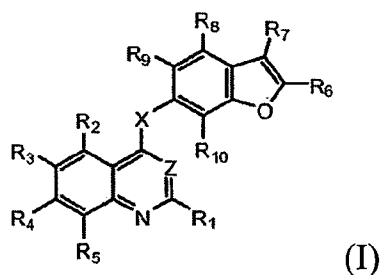
【英文】

The present invention is related to a pharmaceutical combination of an anti-PD-1 antibody and quinazoline derivatives, and their use in prophylactic or treatment of cancers and methods using the same.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 抗PD-1抗體和喹唑啉衍生物的藥物組合以及其用途、使用其的方法

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ANTI-PD-1 ANTIBODY AND QUINAZOLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF, AND METHODS USING THE SAME

【技術領域】

【0001】 本發明涉及醫藥領域。具體地，本發明涉及包含靶向程序性死亡蛋白-1（programmed death-1(PD-1)）的抗PD-1抗體或其抗原結合片段與喹唑啉衍生物的藥物組合，其用於預防或治療癌症。本發明還涉及使用該組合來預防或治療癌症的用途和方法。

【先前技術】

【0002】 PD-1是由活化的T和B細胞表達的關鍵免疫檢查點受體，並介導免疫抑制(Yao S, Zhu Y和Chen L. , Advances in targeting cell surface signaling molecules for immune modulation. Nat Rev Drug Discov, 2013, 12(2):130-146)。已鑒定出PD-1的兩種細胞表面糖蛋白配體，為程序性死亡配體-1 (PD-L1)和程序性死亡配體-2 (PD-L2)，它們表達在抗原呈遞細胞以及許多人類癌症上，已顯示它們結合PD-1後可導致T細胞凋亡、免疫無應答、T細胞“耗竭”和分泌IL-10等。阻斷PD-1與其配體的結合能在癌症患者中恢復T細胞功能(Sheridan C., Cautious optimism surrounds early clinical data for PD-1 blocker, Nature

Biotechnology, 2012, 30: 729-730)。針對PD-1的單株抗體已有記載，例如，百時美施貴寶(BMS)公司的納武單抗(Nivolumab)、默克(Merck & Co., Inc.)公司的派姆單抗(Pembrolizumab)、WO2017133540A1中公開的抗PD-1抗體、WO2017025016A1中公開的抗PD-1抗體等。該抗PD-1單株抗體與T淋巴細胞上的PD-1結合後能夠抑制PD-1與其配體的結合，由此促進T淋巴細胞活化、增殖和產生免疫活化型細胞因子如IL-2，並解除PD-1對具有抗腫瘤活性的T淋巴細胞免疫監視的抑制。

【0003】雖然抗PD-1抗體對腫瘤具有治療效果，但它們平均的治療有效率僅為20%左右，肺癌的五年生存率僅16%。因此，如何提高腫瘤治療的有效性仍是目前腫瘤治療領域迫切需要解決的一個難題。

【0004】另一方面，腫瘤血管形成(angiogenesis)也是腫瘤快速生長的一個重要原因(Ferrara N和Alitalo K, Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors, Nat Med., 1999; 5(12): 1359-64)。在腫瘤的表面和深處，到處都可以見到粗細不等的血管，生命的營養物質和氧氣藉由這些血管被運送至腫瘤組織。腫瘤血管形成是一個相當複雜的過程，受多種因子的正負調控。在這多種因子中，血管內皮細胞生長因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)家族是一類作用最強的正性調控因子，藉由與其受體VEGFR結合極大地促進了血管內皮細胞的分裂增殖和遷移、提高了血管通透性、抑制腫瘤細胞凋亡，為腫瘤的生長和轉移提供了良好的微環境。

【0005】現有技術中公開了多種VEGFR抑制劑，例如索拉非尼(sorafenib)、舒尼替尼(sunitinib)、瓦他拉尼(vatalanib)、阿昔替尼

(axitinib)、阿帕替尼 (apatinib)、替沃紫尼 (tivozanib) 等，它們是作用機制不同的小分子VEGFR抑制劑。

【0006】 大部分腫瘤的生物學行為並非由單一信號傳導通路所支配，而是多個信號傳導通路共同發揮作用。在某些情況下，具有不同作用機制的藥物可以聯合使用。但是，具有不同作用機制但在類似領域發揮作用的藥物的任何聯合形式，並不必然能夠產生具有有益效果的聯合形式。因此，雖然現有技術中針對不同信號傳導通路的聯合用藥方案和產品的確存在需求，但是鑒於腫瘤發生機制的複雜性、不同藥物之間相互作用的不可預見性等因素，發現可行且能夠帶來相比單藥而言具有更優異效果(減少單藥劑量、改善治療中的不良事件(AE)發生率和/或嚴重程度，和/或以協同作用的方式起作用等)的聯合用藥的方案和產品，仍然是醫藥領域的一大挑戰。

【發明內容】

【0007】 本發明人令人驚訝地發現，本申請的藥物組合能夠以協同作用和/或改善治療中的不良事件(AE)發生率和/或嚴重程度的方式對癌症、尤其是晚期實體癌發揮預防和/或治療的效果。

【0008】 本發明提供了包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段與喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的藥物組合，以及該組合用於預防或治療癌症的用途和方法。

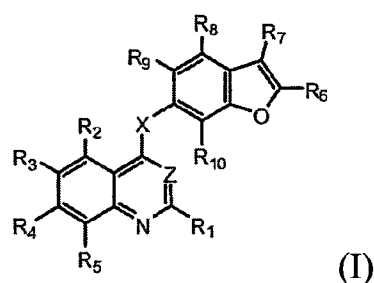
【0009】 具體而言，本發明提供了以下實施方案：

1. 藥物組合，其包含(i)抗 PD-1 抗體和/或其抗原結合片段與(ii)式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽，

其中抗 PD-1 抗體包含 6 個 CDR，其中 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3 分別由胺基酸序列 KASGGTFSSY AIS (SEQ ID NO: 11)、LIIPMFDTAGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12) 和 ARAEHSSTGTFDY (SEQ ID NO: 13) 組成，並且其中 LCDR1，LCDR2 和 LCDR3 分別由胺基酸序列 RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14)、SAASSLQS (SEQ ID NO: 15) 和 QQANHLPFT (SEQ ID NO: 16) 組成；或

抗 PD-1 抗體包含 6 個 CDR，其中 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3 分別由胺基酸序列 KASGYTFTAQYMH (SEQ ID NO: 1)，IINPSGGETGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2) 和 AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 3) 組成，並且其中 LCDR1，LCDR2 和 LCDR3 分別由胺基酸序列 RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 4)，YDASKRAT (SEQ ID NO: 5) 和 DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 6) 組成；

式(I)的喹啉衍生物具有如下結構：



其中 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_8 、 R_9 和 R_{10} 各自獨立地是 H、鹵素、硝基、胺基、氰基、羥基、含有 1-10 個碳原子的烷基、含有 2-10 個碳原子的烯基、含有 2-10 個碳原子的炔基、6 碳單環、10 碳雙環或 14 碳三環芳基、含有 3-12 個碳原子的環烷基、3-8 員單環、8-12 員雙環或 11-14 員三環雜環烷基、5-8 員單環、8-12 員雙環或 11-14 員三環雜芳基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基或胺基磺基；

其中 R_3 和 R_4 各自是烷氧基；

R_6 是烷基；

R_7 是 $-C(O)NR_aR_b$ ， R_a 和 R_b 各自獨立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或 R_a 和 R_b 與它們所連接的 N 原子一起形成含有 1-3 個雜原子的 3-8 員環；

X 是 O；且

Z 是 N；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基和烷氧基既可以含有取代基也可以不含取代基，其中取代基選自鹵素、羥基、羧基、胺基、氰基、硝基、巰基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、烷基磺醯基、烷基羰基、脲基、胺甲醯基、羧基、硫脲基、氰硫基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷基氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基。

2. 根據實施方案 1 的藥物組合，其中

抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的序列，和輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 18 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的序列；

較佳地，該抗 PD-1 抗體包含 SEQ ID NO: 19 或與之具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的重鏈序列和 SEQ ID NO: 20 或與之具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的輕鏈序列；

或者

抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區 **VH** 和輕鏈可變區 **VL**，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的序列，和輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 8 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的序列；

較佳地，抗 PD-1 抗體包含 SEQ ID NO:9 或與之具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的重鏈序列和 SEQ ID NO：10 或與之具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的輕鏈序列。

3. 根據實施方案 1 或 2 的藥物組合，其中式(I)的喹唑啉衍生物中的烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基和烷氧基是未取代的。

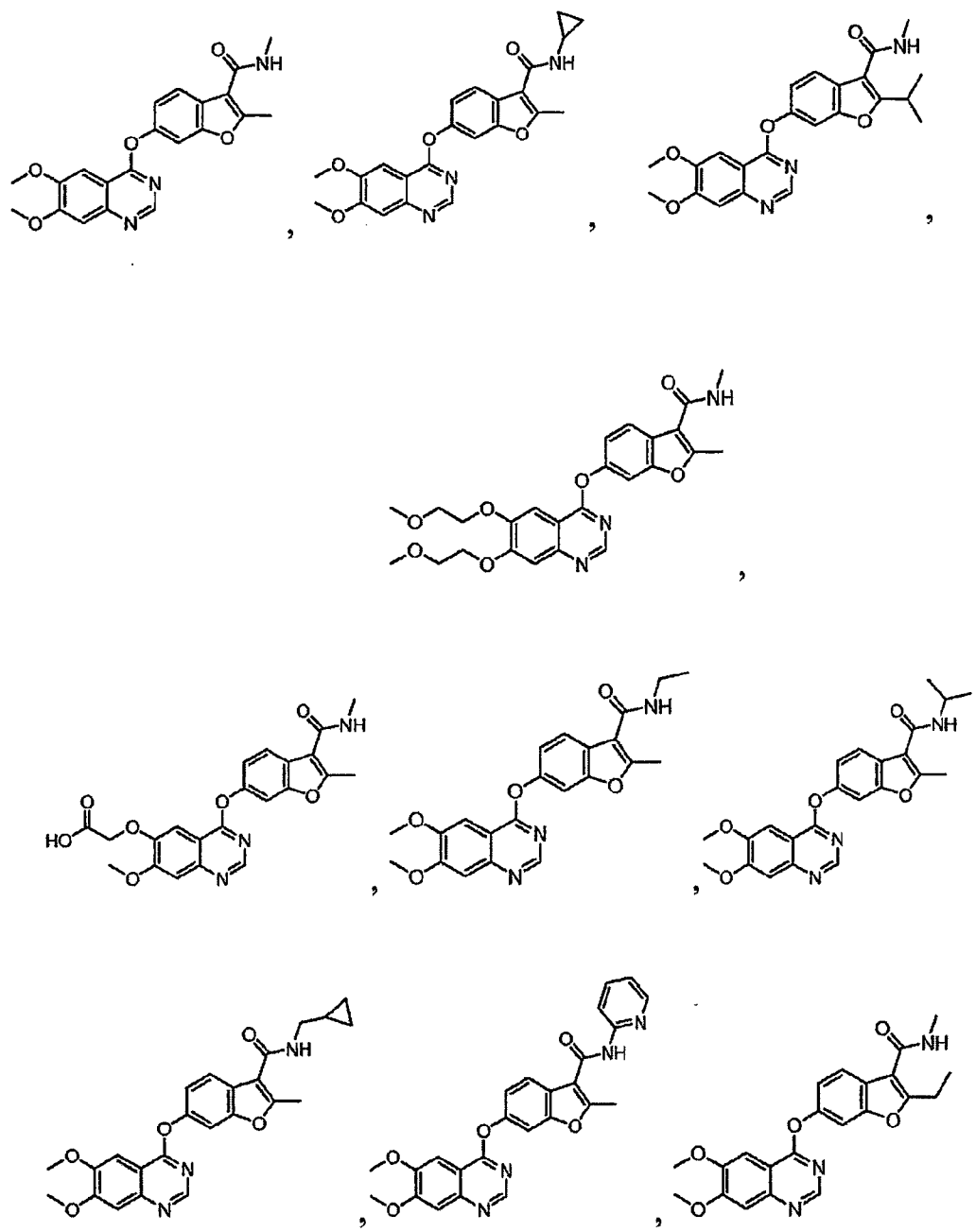
4. 根據實施方案 1 或 2 的藥物組合，其中式(I)的喹唑啉衍生物中 R_6 是甲基。

5. 根據實施方案 1 或 2 的藥物組合，其中式(I)的喹唑啉衍生物中 R_a 和 R_b 各自獨立地是 H、烷基或環烷基。

6. 根據實施方案 5 的藥物組合，其中式(I)的喹唑啉衍生物中 R_a 是 H，且 R_b 是甲基。

7. 根據實施方案 5 的藥物組合，其中式(I)的喹唑啉衍生物中 R_3 和 R_4 各自是甲氧基。

8. 根據實施方案 1 或 2 的藥物組合，其中式(I)的喹唑啉衍生物中選自：



9. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中式(I)的喹啉衍生物是呋喹替尼。

10. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中
(i)為 100-300mg、較佳為 100mg、150mg、200mg、250mg 或 300mg、更佳地為 200mg 的劑量單元的形式，較佳為胃腸外、更佳靜脈內施用劑型；和

(ii)為 1-8mg、較佳為 2mg、3mg、4mg、5mg 或 6mg 的劑量單元的形式，較佳為口服施用劑型。

11. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中：

(i)的單次施用劑量選自 100-300mg、較佳為 100mg、150mg、200mg、250mg 或 300mg，其較佳藉由胃腸外、較佳靜脈內、更佳輸注施用；更佳地為 200mg；和

(ii)的日劑量選自 1-8mg、較佳為 2mg、3mg、4mg、5mg、6mg 或 7mg，其較佳藉由口服施用。

12. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，該藥物組合是按週期施用的，每個週期為 14 至 30 天、較佳為 14 天、21 天或 28 天，其中

在每個週期施用一次(i)，和

至少在每個週期的第 1 至 7 天連續施用(ii)、較佳在第 1 至 14 天或在第 1 至 21 天連續施用(ii)且隨後停藥至週期結束、較佳停藥 7 天，或者較佳在每個週期內連續施用(ii)。

13. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，該藥物組合是按週期施用的，每個週期為三至四週，其中

在每個週期施用一次(i)，和

在每個週期內連續施用(ii)；或在每個週期先連續施用(ii)，然後在每個週期的最後一週停止施用(ii)。

14. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，該藥物組合是按週期施用的，每個週期為三週。

15. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，該藥物組合是按週期施用的，每個週期為四週。

16. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中以每四週一個週期施用該藥物組合，其中(i)的劑量是 200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，且(ii)的日劑量為 2 至 6mg、較佳 2、3、4、5 或 6mg，在每個週期內連續施用，或者連續施用三週、然後停藥一週，較佳口服施用；或者

以每三週一個週期施用該藥物組合，其中(i)的施用劑量是 200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，且(ii)的日劑量為 2 至 6mg、較佳 2、3、4、5 或 6mg，在每個週期內連續施用，或者連續施用二週、然後停藥一週，較佳口服施用。

17. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中在每個週期施用一次(i)，在每個週期連續使用(ii)，且每個週期為三或四週。

18. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中在每個週期施用一次(i)，在每個週期連續施用(ii)二週、然後停藥一週，且每個週期為三週。

19. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中在每個週期施用一次(i)，在每個週期連續施用(ii)三週、然後停藥一週，且

每個週期為四週。

20. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的單次施用劑量是 200mg；且

(ii)的日劑量為 3 mg，較佳地該劑量為單次施用劑量。

21. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的靜脈內施用劑量是 200mg，較佳地該劑量為單次施用劑量；且

(ii)的口服日劑量為 3mg，較佳地該劑量為單次施用劑量。

22. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的單次施用劑量是 200mg；且

(ii)的日劑量為 4mg，較佳地該劑量為單次施用劑量。

23. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的靜脈內施用劑量是 200mg，較佳地該劑量為單次施用劑量；且

(ii)的口服日劑量為 4mg，較佳地該劑量為單次施用劑量。

24. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的單次施用劑量是 200mg；且

(ii)的日劑量為 5mg，較佳地該劑量為單次使用劑量。

25. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的靜脈內施用劑量是 200mg，較佳地該劑量為單次施用劑量；且

(ii)的口服日劑量為 5mg，較佳地該劑量為單次使用劑量。

26. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的單次施用劑量是 200mg；且

(ii)的日劑量為 6mg，較佳地該劑量為單次使用劑量。

27. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

(i)的靜脈內施用劑量是 200mg，較佳地該劑量為單次施用劑量；且

(ii)的口服日劑量為 6mg，較佳地該劑量為單次使用劑量。

28. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

以每三週一個週期施用該藥物組合，其中(i)的施用劑量是 200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，且(ii)的日劑量為 3mg，在每個週期內連續施用，較佳口服施用。

29. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中

以每三週一個週期施用該藥物組合，其中(i)的施用劑量是 200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，且(ii)的日劑量為 5mg，在每個週期內連續施用二週、然後停藥一週，較佳口服施用。

30. 根據前述實施方案中任一項的藥物組合，其中(i)和(ii)分開、同時或依次施用；較佳地在靜脈內施用(i)的當天，先口服施用(ii)。

31. 如前述實施方案中任一項所定義的藥物組合，其用於預防或治療癌症，其中癌症較佳為實體瘤，其較佳選自膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌和骨癌，或者血液學癌症，其較佳選自白血病和霍奇金淋巴瘤。

32. 如前述權利要求中任一項所定義的藥物組合，其用於治療癌症患者，其客觀緩解率 ORR 大於 15%，中位 PFS 大於 4 個月。

33. 如前述實施方案中任一項所定義的藥物組合在製備用於預防或治療癌症藥物中的用途，該癌症較佳為實體瘤，其較佳選自膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤、例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌、腦癌和骨癌，或者血液學癌症，其較佳選自白血病和霍奇金淋巴瘤。

34. 用於預防或治療癌症的方法，該方法包括向有需要的患者施用有效量的如前述實施方案中任一項所定義的藥物組合，該癌症較佳為實體瘤，其較佳選自肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌、例如膽管癌、膽囊癌、非小細胞肺癌、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌和骨癌，或者血液學癌症，其較佳選自白血病和霍奇金淋巴瘤。

35. 成套藥盒，其包含如前述實施方案中任一項所定義的藥物組合，較佳地該藥盒為藥物劑量單元形式。

【0010】 本發明的其它實施方案將藉由參閱此後的詳細說明而清楚明瞭。

【圖式簡單說明】

【0011】 結合以下附圖一起閱讀時，將更好地理解以下詳細描述的本發明的較佳實施方案。出於說明本發明的目的，圖中顯示了目前較佳的實施方案。然而，應當理解本發明不限於圖中所示實施方案的精確安排和手段。

【0012】圖1顯示了0.1mg/kg 或1mg/kg的PD-1抗體IBI308與0.3mg/kg的呋喹替尼聯合後對荷瘤小鼠的腫瘤體積的影響。

【0013】圖2顯示了PD-1抗體11430和呋喹替尼聯合後對MC38荷瘤小鼠生存時間的影響。

【實施方式】

【0014】在詳細描述本發明之前，應瞭解，本發明不受限於本說明書中的特定方法及實驗條件，因為該方法以及條件是可以改變的。另外，本文所用術語僅是供說明特定實施方案之用，而不意欲為限制性的。

I. 定義

【0015】除非另有定義，否則本文中使用的所有技術和科學術語均具有與本領域一般技術人員通常所理解的含義相同的含義。為了本發明的目的，下文定義了以下術語。

【0016】術語“約”在與數字數值聯合使用時意為涵蓋具有比指定數字數值小10%的下限和比指定數字數值大10%的上限的範圍內的數字數值。

【0017】術語“和/或”當用於連接兩個或多個可選項時，應理解為意指可選項中的任一項或可選項中的任意兩項或更多項。

【0018】如本文中所用，術語“包含”或“包括”意指包括所述的要素、整數或步驟，但是不排除任意其他要素、整數或步驟。在本文中，當使用術語“包含”或“包括”時，除非另有指明，否則也涵蓋由所述及的要素、整數或步驟組成的情形。例如，當提及“包含”某個具體序列的抗體可變區時，也旨在涵蓋由該具體序列組成的抗體可變區。

【0019】術語“抗體”以最廣意義使用，指包含抗原結合位點的蛋白質，涵蓋各種結構的天然抗體和人工抗體，包括但不限於完整抗體和抗體的抗原結合片段。

【0020】術語“全抗體”、“全長抗體”、“完全抗體”和“完整抗體”在本文中可互換地用來指包含由二硫鍵相互連接的至少兩條重鏈(H)和兩條輕鏈(L)的糖蛋白。每條重鏈由重鏈可變區(本文中縮寫為VH)和重鏈恆定區組成。重鏈恆定區由3個結構域CH1、CH2和CH3組成。每條輕鏈由輕鏈可變區(本文中縮寫為VL)和輕鏈恆定區組成。輕鏈恆定區由一個結構域CL組成。VH區和VL區可以進一步再劃分為超變區(為互補決定區(CDR)，其間插有較保守的區域(為構架區(FR)))。每個VH和VL由三個CDR和4個FR組成，從胺基端到羧基端以如下順序排列：FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4。恆定區不直接參與抗體與抗原的結合，但是顯示出多種效應子功能。在一個給定的VH或VL胺基酸序列中，各CDR的精確胺基酸序列邊界可以使用許多公知方案的任意一種方案或其組合確定，該方案包括例如：Chothia編號方案(Chothia等人, Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins”, Journal of Molecular Biology, 196, 901-917 (1987))；Kabat編號方案(Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第4版, U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987)), AbM (University of Bath)和Contact (University College London)；North編號方案(North等人, A New Clustering of Antibody CDR Loop Conformations”, Journal of Molecular Biology, 406, 228-256 (2011))。本發明中的抗PD-1抗體的CDR可以根據本領域的任何方案或其組合及人為評估確定邊界。在一個實施方案中，本發明中的抗PD-1抗體的CDR是依據North編號方案定義的CDR序列。

【0021】儘管CDR在抗體與抗體之間是不同的，但是CDR內只有有限數量的胺基酸位置直接參與抗原結合。使用Kabat, Chothia, AbM和Contact方法中的至少兩種，可以確定最小重疊區域，從而提供用於抗原結合的“最小結合單位”。最小結合單位可以是CDR的一個子部分。正如本領域技術人員明瞭，藉由抗體的結構和蛋白折疊，可以確定CDR序列其餘部分的殘基。因此，本發明也考慮本文所給出的任何CDR的變體。例如，在一個CDR的變體中，最小結合單位的胺基酸殘基可以保持不變，而根據Kabat或Chothia定義的其餘CDR殘基可以被保守胺基酸殘基替代。

【0022】術語“抗原結合片段”是比完整或完全抗體的胺基酸殘基數要少的完整或完全抗體的一部分或一段，其能結合抗原或與完整抗體(即與抗原結合片段所來源的完整抗體)競爭結合抗原。可以藉由重組DNA技術、或藉由酶或化學切割完整的抗體製備抗原結合片段。抗原結合片段包括但不限於Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、單鏈Fv、雙體抗體(diabody)、單結構域抗體(sdAb)。該Fab片段是一種由VL、VH、CL和CH1結構域組成的單價片段，例如，藉由木瓜蛋白酶消化完全抗體能夠獲得Fab片段。此外，藉由胃蛋白酶在鉸鏈區的二硫鍵下面消化完全抗體產生F(ab')₂，其為Fab'的二聚體，是二價的抗體片段。F(ab')₂可以在中性條件下藉由破壞鉸鏈區中的二硫鍵而被還原，由此將F(ab')₂二聚體轉化為Fab'單體。Fab'單體基本上是具有鉸鏈區的Fab片段(其它抗體片段的更詳細的描述請參見：基礎免疫學(Fundamental Immunology), W. E. Paul編輯, Raven Press, N.Y. (1993))。該Fv片段由抗體單臂的VL和VH結構域組成。另外，雖然Fv片段的兩個結構域VL和VH由獨立的基因編碼，但是使用重組方法，可以將它們藉由能夠使這兩個結構域作為單條蛋白鏈產生的合成性連接肽連接，在該單條蛋

99046 第 15 頁，共 57 頁(發明說明書)

白鏈中VL區和VH區配對以形成單鏈Fv。可以藉由化學方法、重組DNA方法或蛋白酶消化法獲得該抗體片段。

【0023】術語“人源化”抗體指包含來自非人類CDR的胺基酸殘基和來自人FR的胺基酸殘基的嵌合抗體。在一些實施方案中，人源化抗體包含全部或基本上全部的CDR與非人抗體的那些CDR對應並且全部或基本上全部的FR區與人抗體的那些FR對應。人源化抗體任選地可以包含從人抗體衍生的抗體恆定區的至少一部分。抗體(例如非人抗體)的“人源化形式”指已經歷過人源化的抗體。

【0024】術語“特異性結合”等意指抗體與生理條件下相對穩定的抗原形成複合物。用於確定抗體是否與抗原特異性結合的方法是本領域熟知的並且例如包括表面等離振子共振測定法、MSD測定法(Estep, P.等人, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning, MAbs, 2013. 5(2): p. 270-278)等。例如，在本發明中，“特異性結合”PD-1的抗體包括如MSD測定法中測量，以至少約 10^6M^{-1} 、例如，至少約 10^7M^{-1} 、較佳地約 10^8M^{-1} 和更佳地約 10^9M^{-1} 或更強的親和力常數與表達在T淋巴細胞表面的PD-1結合。在一個實施方案中，本發明藥物組合中的抗PD-1抗體以 K_D 小於約150pM，如藉由MSD測定法所測定，抑制T細胞上的PD-1與腫瘤細胞表面PD-L1的結合，誘導T細胞活化並發揮抗腫瘤作用。

【0025】術語“藥物組合”是指非固定組合產品或固定組合產品，包括但不限於藥盒、藥物組合物。術語“非固定組合”意指活性成分(例如，(i)抗PD-1抗體或其抗原結合片段、以及(ii)式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽)以分開的實體被同時、無特定時間限制或以相同或不同的時間間隔、依次地施用於患者，其中這類施用在患者體內提供預防或治療有效水平的該兩種活性劑。在一些實

施方案中，藥物組合中使用的抗PD-1抗體或其抗原結合片段和式(I)的喹啉衍生物或其可藥用鹽以不超過它們單獨使用時的水平施用。術語“固定組合”意指兩種活性劑以單個實體的形式被同時施用於患者。較佳對兩種活性劑的劑量和/或時間間隔進行選擇，從而使各部分的聯合使用能夠在治療疾病或病症時產生大於單獨使用任何一種成分所能達到的效果。各成分可以各自呈單獨的製劑形式，其製劑形式可以相同也可以不同。

【0026】術語“週期”是指以常規時間表重複的以天或週表示的特定時間段。例如，施用本發明藥物組合的每個治療週期(或預防週期)為14至30天、例如14至28天，較佳每個週期為二週（即，14天）、三週（即，21天）或四週（即，28天）。本發明藥物組合的各成分可以在週期的同一天或不同天施用，也就是說本發明藥物組合的(i)和(ii)在該週期內分開、同時或依次施用。

【0027】術語“施用”指用本領域技術人員已知的多種方法和遞送系統中的任一種將本發明的藥物組合中的各活性成分物理導入至個體。本發明的藥物組合中的各活性成分的施用途徑包括口服、靜脈內(例如輸注（又稱滴注）或注射)、肌內、皮下、腹膜內、脊髓、局部或其他胃腸外施用途徑。本文所用的短語“胃腸外施用”指胃腸和局部施用之外的施用方式，通常藉由靜脈內，且非限制性地包括肌內、動脈內、鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外和胸骨內注射和輸注，以及體內電穿孔。相應地，本發明的藥物組合中的各活性成分可以被配製成膠囊劑、片劑、注射劑(包括輸液或注射液)、糖漿、噴霧劑、錠劑、脂質體或栓劑等。

【0028】術語“連續施用”指每日施用。在連續施用的情況下，每日可以施用一次或多次藥物，例如，以每日一次、每日兩次、每日三次的頻率施用藥物，較佳地以每日一次的頻率施用藥物。

【0029】術語“劑量”是引發治療效果的藥物的量。除非另有說明，否則劑量與游離形式的藥物的量有關。如果藥物是可藥用鹽形式，藥物的量與游離形式的藥物的量相比成比例地增加。例如，劑量將在產品包裝或產品信息單中聲明。

【0030】術語“可藥用鹽”包括但不限於酸加成鹽或城加成鹽，例如：式(I)化合物與無機酸形成的酸加成鹽，例如鹽酸鹽、氫溴酸鹽、碳酸鹽、碳酸氫鹽、磷酸鹽、硫酸鹽、亞硫酸鹽、硝酸鹽等；以及式(I)化合物與有機酸形成的酸加成鹽，例如甲酸鹽、乙酸鹽、蘋果酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、琥珀酸鹽、檸檬酸鹽、乳酸鹽、甲磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、2-羥基乙磺酸鹽、苯甲酸鹽、水楊酸鹽、硬脂酸鹽和與式 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (其中n是0-4)的鏈烷二羧酸形成的鹽等。“藥學上可接受的鹽”也包括帶有酸性基團的式(I)化合物與藥學上可接受的陽離子如鈉、鉀、鈣、鋁、鋰和銨形成的城加成鹽。

【0031】術語“可藥用的”是指那些適合用於與人類和動物組織接觸使用而沒有過多的毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理的益處/風險比相稱的化合物、材料、組合物和/或劑型。

【0032】術語“癌症”是指以快速和不受控制的生長的異常細胞增殖為特徵的疾病。癌細胞可以局部地或藉由血流和淋巴系統擴散到身體的其他部位。癌症包括但不限於實體瘤和血液學惡性腫瘤，較佳是實體瘤。各種癌症的實例包括但不限於膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非

小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌和骨癌、白血病和霍奇金淋巴瘤。該癌症較佳是晚期癌症、復發的和/或頑固性癌症、或對化療產生耐藥性的癌症，更佳晚期實體瘤，例如（經組織學或細胞學確診的）不能手術切除或轉移性晚期實體瘤。

【0033】 術語“抑制”是指給定分子（例如(i)抗PD-1抗體或其抗原結合片段和／或(ii)式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽）使得某些參數（例如PD-1活性和／或VEGFR活性）的降低。例如，該術語包括抑制至少5%、10%、20%、30%、40%或更多的活性。因此，抑制不必是100%。

【0034】 術語“治療”包括向有需要的個體施用本發明的藥物組合，以達到治癒疾病或對疾病消退或延緩疾病進展有效果的目的。在談及疾病時，術語“治療”是指減輕該疾病（即，減緩或阻止或減少該疾病或其至少一個臨床症狀的發展）、防止或延遲該疾病的發作或發展或進展。

【0035】 術語“預防”包括對疾病或病症或其症狀的發生或發生頻率的抑制或推遲，其通常是指在病徵或症狀發生前，特別是在具有風險個體的病徵或症狀發生前的藥物施用。

【0036】 術語“個體”或“患者”指哺乳動物和非哺乳動物。哺乳動物指哺乳類的任何成員，其包括但不限於：人；非人靈長類動物，牛、馬、羊、豬、兔、狗和貓等。術語“個體”並不限定特定的年齡或性別。在一些實施方案中，個體或患者是人。

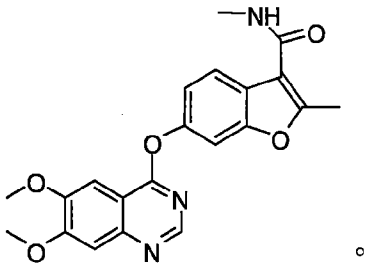
【0037】 術語“不良事件”(AE)是與醫學治療的使用相關的任何不利且通常非預期或不想要的病徵(包括異常實驗室發現)、症狀或疾病。例如，不良事件

可以與免疫系統響應治療而激活或免疫系統細胞(例如T細胞)響應治療而擴增相關。醫學治療可以具有一種或多種相關AE，且各AE可以具有相同或不同水平的嚴重度。

【0038】術語“總生存”或“OS”為患者從首次使用所研究藥物至任何原因導致其死亡的時間。

【0039】術語“無進展生存”或“PFS”為患者首次使用所研究藥物到出現疾病進展或任何原因導致死亡的時間。

【0040】本文所用的“式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽”包括描述於US7829574B2、EP2297115B1、WO2009/137797及其他同族專利申請/專利中的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽，該專利或專利申請的全部內容(包括術語定義)被引入本文。其較佳為呋喹替尼或其可藥用鹽。呋喹替尼的化學名稱為：6-(6,7-二甲氧基喹唑啉-4-基氧基)-N,2-二甲基苯並呋喃-3-甲醯胺其具有以下結構式



【0041】本文所用的“抗PD-1抗體”包括描述於WO2017025016、CN108473977B和WO2017133540中及其他同族專利申請/專利中的抗PD-1抗體，該專利或專利申請的全部內容(包括術語定義)被引入本文。其中，較佳地，該抗PD-1抗體是WO2017025016A1中公開的抗PD-1抗體D-S228P IgG4，在本申請中也稱為PD-1抗體IBI308，或是WO2017133540A1中公開的抗PD-1抗體C-S228P IgG4，在本申請中也稱為PD-1抗體11430。

【0042】 本文所有的數值範圍應當被理解為公開了在該範圍內的每個數值和數值子集，而不論其是否被具體另外公開。例如，提及任何一個數值範圍時，應當視為提及了該數值範圍內的每一個數值，例如該數值範圍內的每一個整數。本發明涉及落入這些範圍的所有值、所有更小的範圍以及數值的範圍的上限或下限。

【0043】 本文所用的未具體定義的技術和科學術語具有本發明所屬領域的技術人員通常理解的含義。

II. 本發明的藥物組合

【0044】 本發明的藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段以至少約 10^6M^{-1} 、例如，至少約 10^7M^{-1} 、較佳地約 10^8M^{-1} 和更佳地約 10^9M^{-1} 或更強的親和力常數與表達在T淋巴細胞表面的PD-1結合，由此阻斷PD-1與其配體的結合，促進T淋巴細胞活化、增殖和產生免疫活化型細胞因子如IL-2。例如，藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段以 K_D 小於約150pM，如藉由MSD測定法（Estep, P.等人, High throughput solution-based measurement of antibody-antigen affinity and epitope binning, MAbs, 2013, 5(2): p. 270-278)）所測定，抑制T細胞上的PD-1與腫瘤細胞表面PD-L1的結合，誘導T細胞活化並發揮抗腫瘤作用。

【0045】 在一個實施方案中，本發明藥物組合中的抗PD-1抗體包含6個CDR，其中HCDR1，HCDR2和HCDR3分別由胺基酸序列KASGGTFSSYAIS (SEQ ID NO: 11)、LIIPMFDTAGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12)和ARAEHSSTGTFDY (SEQ ID NO: 13)組成，並且其中LCDR1，LCDR2和LCDR3分別由胺基酸序列RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14)、SAASSLQS (SEQ ID NO:

15)和QQANHLPFT (SEQ ID NO: 16)組成。該CDR序列是依據North編號方案定義的CDR序列。

【0046】較佳地，該抗PD-1抗體包含重鏈可變區**VH**和輕鏈可變區**VL**，其中重鏈可變區包含SEQ ID NO: 17的序列或與其具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的序列，且輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 18的序列或與其具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的序列。

【0047】優選地，該抗PD-1抗體包含SEQ ID NO:19或與之具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的重鏈序列以及SEQ ID NO：20或與之具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的輕鏈序列。

【0048】較佳地，該抗PD-1抗體是WO2017025016A1中公開的抗PD-1抗體D-S228P IgG4，在本申請中也稱為PD-1抗體IBI308。

【0049】在另一個實施方案中，本發明藥物組合中的抗PD-1抗體包含6個CDR，其中HCDR1，HCDR2和HCDR3分別由胺基酸序列KASGYTFTAQYMH (SEQ ID NO：1)，IINPSGGETGYAQKFQG (SEQ ID NO：2) 和AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO：3) 組成，並且其中LCDR1，LCDR2和LCDR3分別由胺基酸序列RASQSVSSYLA (SEQ ID NO：4)，YDASKRAT (SEQ ID NO：5) 和DQRNNWPLT (SEQ ID NO：6) 組成。該CDR序列是依據North編號方案定義的CDR序列。

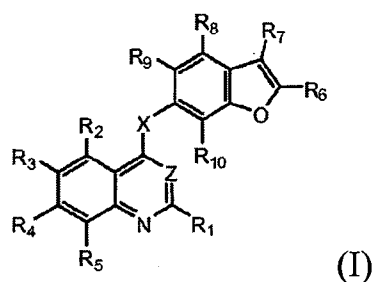
【0050】較佳地，該抗PD-1抗體包含重鏈可變區**VH**和輕鏈可變區**VL**，其中重鏈可變區包含SEQ ID NO: 7的序列或與其具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的序列，且輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 8的序列或與其具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的序列。

【0051】 優選地，該抗PD-1抗体包含SEQ ID NO:9或與之具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的重鏈序列以及SEQ ID NO: 10或與之具有至少90%, 95%, 98%或99%同一性的輕鏈序列。

【0052】 較佳地，該抗PD-1抗體是WO2017133540A1中公開的抗PD-1抗體C-S228P IgG4，在本申請中也稱為PD-1抗體11430。

【0053】 本發明的藥物組合中的式(I)的喹啉衍生物或其可藥用鹽對VEGFR具有強效和高度選擇性的抑制作用。

【0054】 式(I)的喹啉衍生物具有如下結構：



【0055】 其中R₁、R₂、R₅、R₈、R₉和R₁₀各自獨立地是H、鹵素、硝基、胺基、氰基、羥基、含有1-10個碳原子的烷基、含有2-10個碳原子的烯基、含有2-10個碳原子的炔基、6碳單環、10碳雙環或14碳三環芳基、含有3-12個碳原子的環烷基、3-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環雜環烷基、5-8員單環、8-12員雙環或11-14員三環雜芳基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基或胺基磺醯基；

【0056】 其中R₃和R₄各自是烷氧基；

【0057】 R₆是烷基；

【0058】 R_7 是 $-C(O)NR_aR_b$ ， R_a 和 R_b 各自獨立地是H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或 R_a 和 R_b 與它們所連接的N原子一起形成含有1-3個雜原子的3-8員環；

【0059】 X是O；且

【0060】 Z是N；

【0061】 其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基和烷氧基既可以含有取代基也可以不含取代基，其中取代基選自鹵素、羥基、羥基、胺基、氰基、硝基、巰基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、烷基磺醯基、烷基羰基、脲基、胺甲醯基、羧基、硫脲基、氰硫基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷基氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基。

【0062】 較佳地，本發明的藥物組合中的式(I)的喹唑啉衍生物是呋喹替尼。

【0063】 呋喹替尼是一種強效小分子VEGFR抑制劑，激酶選擇性極高，僅對VEGFR激酶家族(VEGFR1、2和3)具有抑制活性，對前述三種激酶的半數抑制濃度(IC₅₀)分別為35nM，33 nM及0.5 nM。呋喹替尼對其他激酶，包括細胞週期蛋白依賴性激酶(CDK1、2、5)、表皮生長因子受體(EGFR)及間質上皮細胞轉化因子(c-Met)在內的12種與細胞週期或細胞增殖相關的激酶沒有明顯抑制活性(IC₅₀>3 μM)。此外，在進一步的264種激酶選擇性實驗中，呋喹替尼同樣只對VEGFR 激酶表現出強的抑制，而對其他激酶，包括血小板源性生長因子受體β(PDGFRβ)在內的激酶抑制活性很弱或較弱。由此可見，呋喹替尼是一個選擇性非常好的VEGFR抑制劑。

【0064】儘管現有技術中公開了多種抗VEGFR抑制劑，例如索拉非尼（sorafenib）、舒尼替尼（sunitinib）、瓦他拉尼（vatalanib）、卡博替尼（cabozantinib）、布立尼布（brivanib）、西地尼布（cediranib）、利尼法尼（linifanib）、瑞戈非尼（regorafenib）和法米替尼（famitinib），但是它們以相似的功效抑制VEGFR和其他與血管生成信號傳導有關的受體。由於它們抑制諸多靶點，因而與呋喹替尼高選擇性抑制VEGFR激酶的作用機制不同。

III·本發明的藥物組合的用途和使用本發明的藥物組合治療方法

【0065】本發明提供了前述本發明的藥物組合，其用於預防和/或治療個體中癌症的至少一種症狀或指征的嚴重性或抑制癌細胞生長。

【0066】本發明提供了預防或治療癌症的方法，其包括向有需要的個體施用有效量的本發明的藥物組合。該有效量包括預防有效量和治療有效量。

【0067】本發明提供了前述本發明的藥物組合在製備用於預防或治療癌症的藥物中的用途。

【0068】本發明該癌症包括實體瘤和血液學惡性腫瘤，例如膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌、骨癌、白血病、霍奇金淋巴瘤。該癌症較佳是晚期癌症、頑固性癌症和/或對化療產生耐藥性的癌症，更佳晚期實體瘤、（經組織學或細胞學確診的）不能手術切除或轉移性晚期實體瘤。該癌症較佳是腸癌（包括結直腸癌）、肺癌（包括非小細胞肺癌）。該癌症較佳是晚期復發性或轉移性癌症（晚期惡性腫瘤）。

【0069】 本發明的藥物組合可以施用於已經用一種或多種先前療法治療但隨後復發或轉移的個體。

【0070】 本發明的藥物組合在用於治療癌症患者後其客觀緩解率ORR大於15%，中位PFS大於4個月。

【0071】 本發明的藥物組合被施用於顯示一種或多種癌症相關生物標誌物[例如，程序性死亡配體1(PD-L1)、CA125、CA19-9、前列腺特異性抗原(PSA)、乳酸脫氫酶、KIT、癌胚抗原、血管內皮生長因子(VEGF)]水平升高的個體。例如，向PD-L1水平升高和／或VEGF水平升高的個體施用預防有效量或治療有效量的本發明的藥物組合。

【0072】 本發明藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段可以以一個或多個劑量施用於有需要的個體，其中在施用多個劑量的情況下，在前一劑量之後1、2、3、4、5、6、7、8、9或10週施用下一個劑量。抗PD-1抗體或其抗原結合片段的一個劑量可以選自0.1-10mg/kg個體體重(例如，0.3mg/kg、1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg)。在一些其他實施方案中，每個劑量包含50-500mg的抗PD-1抗體或其抗原結合片段，例如50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg或500mg抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0073】 本發明藥物組合中的式(I)的喹唑啉衍生物(例如，呋喹替尼)或其可藥用鹽以約一天一次、每兩天一次、每三天一次或每四天一次施用，或以一天一次施用三週且每三週停一週、或一天一次施用兩週且每兩週停一週的方案使用。式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的劑量為1-8mg/天，例如1mg/天、2mg/天、3mg/天、4mg/天、5mg/天、6mg/天、7mg/天、8mg/天。

【0074】 本發明的藥物組合可以是本領域技術人員已知的任何劑型，例如片劑、膠囊劑、顆粒劑、糖漿劑、粉末、錠劑、藥囊、扁囊劑、酏劑、混懸劑、乳劑、溶液、糖漿劑、氣霧劑、軟膏劑、乳膏劑和注射劑等。其中，抗PD-1抗體或其抗原結合片段與式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽可以各自呈單獨的劑型，其劑型可以是不同或相同的，抗PD-1抗體或其抗原結合片段較佳是靜脈內施用劑型，例如注射劑，式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽較佳是口服劑型，例如膠囊劑。

【0075】 本發明的藥物組合可以是藥物劑量單元、例如單次藥物劑量單元。

【0076】 本發明的藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段和式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽可以分開、同時或依次施用。

【0077】 本發明的藥物組合的每個施用週期至少是14-35天，例如是2、3、4或5週，較佳3或4週。

【0078】 本發明的藥物組合可以施用至少一個週期，例如2-12個或更多個治療週期。

【0079】 較佳地，在每個週期施用一或二次抗PD-1抗體或其抗原結合片段，或在每個週期施用1-2個劑量的抗PD-1抗體或其抗原結合片段；和

【0080】 至少在每個週期的第1至7天施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽，較佳在第1至14天或是在第1至21天或是在第1至28天施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽，隨後停藥至週期結束、較佳停藥7天，或者較佳在每個週期內連續施用，較佳在施用日每日施用一次，較佳每個週期為至少14至35天、至

少14至30天、較佳為21天或28天；或者在每個週期連續施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽1、2、3或4週然後停藥1週或者在使用週期內連續施用。

【0081】 較佳地，在每個週期施用一次抗PD-1抗體或其抗原結合片段，和

【0082】 在每個週期內連續施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽或其可藥用鹽；或在每個週期先連續施用呋喹替尼或其可藥用鹽，然後在每個週期的最後一週停止施用呋喹替尼或其可藥用鹽。

【0083】 可以以每3或4週一個週期施用本發明的藥物組合，其中抗PD-1抗體或其抗原結合片段的劑量是100-300mg、例如200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，例如靜脈滴注，且式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的日劑量為2至6mg、較佳2、3、4、5或6mg，在每個週期內連續施用，或者在每個週期的最後一週停止施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽，而在每個週期的其他天連續施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽，較佳口服施用。

【0084】 較佳地，以每四週一個週期施用該藥物組合，其中抗PD-1抗體或其抗原結合片段的劑量是200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈滴注，且式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的日劑量為3、4、5或6mg，在每個週期內連續施用，或者連續施用三週、然後停藥一週，較佳口服施用，例如每日口服一次。

【0085】 較佳地，以每三週一個週期施用該藥物組合，其中抗PD-1抗體或其抗原結合片段的劑量是200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈滴注，且式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的日劑量為3、4、5或6mg，在每個週期內連續

施用，或者連續施用二週、然後停藥一週，較佳口服施用，例如每日口服一次。

【0086】 較佳地，本發明的藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段可以在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽之前、同時、或者之後施用。當抗PD-1抗體或其抗原結合片段在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽“之前”施用時，抗PD-1抗體或其抗原結合片段可以在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽之前大於150小時、約150小時、約100小時、約72小時、約60小時、約48小時、約36小時、約24小時、約12小時、約10小時、約8小時、約6小時、約4小時、約2小時、約1小時、或約30分鐘、約15分鐘或約10分鐘施用。當在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽之後施用時，抗PD-1抗體或其抗原結合片段可以在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽之後約10分鐘、約15分鐘、約30分鐘、約1小時、約2小時、約4小時、約6小時、約8小時、約10小時、約12小時、約24小時、約36小時、約48小時、約60小時、約72小時或多於72小時施用。與開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽“同時”施用意味著抗PD-1抗體或其抗原結合片段在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的少於10分鐘以內(之前、之後或同時)施用於個體。較佳地，本發明的藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽之後施用，例如，抗PD-1抗體或其抗原結合片段在開始施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽之後約1小時、約3小時、約6小時、約12小時、約15小時施用。

【0087】 較佳地，本發明的藥物組合中的抗PD-1抗體或其抗原結合片段為注射劑，如果以靜脈滴注方式施用，則施用時間可以為約15-60分鐘。

【0088】較佳地，本發明的藥物組合中的式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽為膠囊劑。較佳在靜脈內施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的當天，先施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽。

【0089】在一些實施方案中，與施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的單一療法或施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的單一療法的患者相比，施用至少一個週期的本發明的藥物組合導致增加、較佳協同地增加患者的無進展生存(PFS)或總體生存(OS)。在一些實施方案中，與施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的單一療法或施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的單一療法的患者相比，施用至少一個週期的本發明的藥物組合導致患者的PFS增加至少約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、約1年、約2年或更長時間。在一些實施方案中，與施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的單一療法或施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的單一療法的患者相比，施用至少一個週期的本發明的藥物組合導致患者的OS增加至少約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約10個月、約11個月、約1年、約2年或更長時間。

【0090】與施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的單一療法或施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的單一療法相比，本發明的藥物組合導致增加、較佳協同地增加對腫瘤生長的抑制作用。在一些實施方案中，與施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的單一療法或施用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的單一療法相比，本發明的藥物組合導致腫瘤生長被抑制至少約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、約60%、約70%或約80%。在一些實施方案中，本發

明的藥物組合的施用導致增加腫瘤消退、腫瘤縮小和/或消失。在一些實施方案中，與未治療的個體或與使用抗PD-1抗體或其抗原結合片段的單一療法或使用式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽的單一療法相比，本發明的藥物組合預防個體的腫瘤復發和/或增加生存持續時間，例如，將生存持續時間增加多於15天、多於1個月、多於3個月、多於6個月、多於12個月、多於18個月、多於24個月、多於36個月、或多於48個月。在一些實施方案中，本發明的藥物組合可增加無進展生存或總體生存。

【0091】 在一些實施方案中，向患有癌症的個體施用本發明的藥物組合導致腫瘤的完全消失(“完全反應”)。在一些實施方案中，向患有癌症的個體施用本發明的藥物組合導致腫瘤細胞或腫瘤大小減少至少30%或更多(“部分反應”)。可以藉由本領域已知的任何方法測量腫瘤的減少，例如X-線、正電子發射斷層掃描(PET)、計算機斷層掃描(CT)、磁共振成像(MRI)、細胞學、組織學或分子遺傳分析。

【0092】 在一些實施方案中，本發明的藥物組合可以減少由施用抗PD-1抗體或其抗原結合片段和/或式(I)的喹唑啉衍生物或其可藥用鹽導致的不良事件，例如血液學毒性反應、非血液學毒性反應或其他毒性反應，例如肺炎、腹瀉、小腸結腸炎、腎功能不全、皮疹、肝炎、內分泌疾病和外周或中樞神經炎、肝功能異常等。

IV · 本發明的藥盒

【0093】 本發明的另一個目的是提供一種成套藥盒，其包含本發明的藥物組合，較佳地該藥盒為藥物劑量單元形式。由此可以依據給藥方案或藥物施用間隔提供劑量單元。

【0094】 在一個實施方案中，本發明的成套藥盒在同一包裝內包含：

- 含有用於胃腸外施用的藥物組合物的第一容器，該藥物組合物包含抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段；
- 含有用於口服施用的藥物組合物的第二容器，該藥物組合物包含式(I)的喹啉衍生物或其可藥用鹽。

【0095】 本發明所述的各個實施方案/技術方案以及各個實施方案/技術方案中的特徵應當被理解為可以任意進行相互組合，這些相互組合得到的各個方案均包括在本發明的範圍內，就如同在本文中具體地且逐一地列出了這些相互組合而得到的方案一樣，除非上下文清楚地顯示並非如此。

【0096】 描述以下實施例以輔助對本發明的理解。不意在且不應當以任何方式將實施例解釋成對本發明的保護範圍的限制。

實施例

【0097】 藉由以下實施例向本領域普通技術人員提供如何製備和使用本發明的方法和組合物的完整公開和描述，並且不旨在限制本發明人認為的本發明所涵蓋的範圍。

實施例 1、PD-1 抗體 IBI308 和呋喹替尼聯用對 H292 荷瘤小鼠的作用之一

1. 實驗動物及來源

【0098】 SPF(Specific Pathogen Free，無特定病原體)級NOG雌性小鼠（15-18g，35-41天）購自北京維通利華實驗動物技術有限公司。數量為40隻，

合格證編號為1100111911026280。到達實驗中心後馴化飼養小鼠3天後用於實驗。

2. 實驗操作過程：

【0099】 NOG小鼠是T細胞、B細胞和NK細胞均缺失的一種小鼠。人外周血單個核細胞（PBMC）購自AllCells，批號3010492，以2百萬個人PBMC細胞每隻小鼠的量藉由眼靜脈接種NOG小鼠，由此使得該人PBMC能夠直接藉由NOG小鼠的血液循環，在短期內重建成功模擬人類免疫環境的NOG小鼠模型。使用模擬人類免疫環境的NOG小鼠模型進行的研究更貼近臨床研究。

【0100】 人PBMC眼靜脈接種NOG小鼠5天後，對NOG小鼠皮下接種H292細胞，該H292細胞為人肺癌細胞系（購自ATCC，貨號CRL-1848，批號61020695）。H292細胞的接種量為5百萬個細胞每隻小鼠。H292細胞皮下接種後第8天根據NOG小鼠的腫瘤體積進行蛇形分組。共分為6組，每組6隻NOG小鼠。

3. 給藥量和給藥方式如下表 1 所示

【0101】 表1. 各實驗動物組的給藥量和給藥方式

組別	劑量	給藥體積	濃度	給藥方式
h-IgG	1mg/kg	10ml/kg	0.1mg/ml	PO+IP
呋喹替尼	0.3mg/kg	10ml/kg	0.03mg/ml	PO
PD-1 抗體 IBI308	0.1mg/kg	10ml/kg	0.01mg/ml	IP
PD-1 抗體 IBI308	1mg/kg	10ml/kg	0.1mg/ml	IP
呋喹替尼+PD-1 抗體 IBI308	0.3+0.1mg/kg	10ml/kg	0.03+0.01mg/ml	PO+IP
呋喹替尼+ PD-1 抗體 IBI308	0.3+1mg/kg	10ml/kg	0.03+0.1mg/ml	PO+IP

註：PO：灌胃；IP：腹腔注射

【0102】 h-IgG對照組：h-IgG購自Equitech-Bio，批號1612066-0656，濃度為10mg/ml。用PBS稀釋至給藥濃度。每3天腹腔給藥一次，一共給藥4次。

【0103】 PD-1抗體IBI308組：PD-1抗體IBI308獲自信達生物製藥（蘇州）有限公司，批號DP1901007，濃度為10mg/ml。用PBS稀釋至給藥濃度。每3天腹腔給藥一次，一共給藥4次。

【0104】 呋喹替尼組：呋喹替尼獲自和記黃埔醫藥（蘇州）有限公司，批號181001-01，規格為1.086g。用0.5% CMC-Na（羧甲基纖維素鈉）稀釋至給藥濃度。每天灌胃給藥，連續給藥16天。

【0105】 呋喹替尼+ PD-1抗體IBI308聯合組：呋喹替尼和 PD-1抗體 IBI308的來源和配製與單獨給藥組相同。呋喹替尼每天灌胃給藥，連續16天。PD-1抗體IBI308每3天腹腔給藥一次，一共4次。

4. 實驗結果及結論

(i) 對荷瘤小鼠的腫瘤體積的影響：

【0106】 採用遊標卡尺（購自中國寶工，型號PD-051）測定荷瘤小鼠中腫瘤的最大長軸（L）和最大寬軸（W），腫瘤體積按如下公式計算：

$V=L \times W^2/2$ 。

如下計算腫瘤抑制率：

腫瘤抑制率 $TGI(\%) = 100\% \times (Tvolcontrol - Tvoltreated) / (Tvolcontrol - Tvolpredose)$

$Tvolcontrol - Tvoltreated$ ：對照組給藥後腫瘤終末體積-給藥組給藥後腫瘤終末體積；

$Tvolcontrol - Tvolpredose$ ：對照組給藥後腫瘤終末體積-對照組給藥前腫瘤體積。

【0107】 表2. NOG小鼠接種H292細胞第26天的腫瘤抑制率

組別	劑量	平均腫瘤 體積 (mm ³)	腫瘤 抑制 率(%)
h-IgG	1mg/kg	602.35	N/A
呋喹替尼	0.3mg/kg	492.43	21%
PD-1 抗體 IBI308	0.1mg/kg	573.74	5%
PD-1 抗體 IBI308	1mg/kg	559.88	8%
呋喹替尼+ PD-1 抗體 IBI308	0.3+0.1mg/kg	352.81	47%
呋喹替尼+ PD-1 抗體 IBI308	0.3+1mg/kg	445.13	29%

【0108】從表2的TGI結果和圖1可見，PD-1抗體IBI308和呋喹替尼聯用的效果不僅優於PD-1抗體IBI308單獨使用或呋喹替尼單獨使用，該聯用還顯示了協同的抗腫瘤作用，具有預料不到的抗腫瘤效果。

實施例 2、PD-1 抗體 11430 和呋喹替尼聯用對 MC38 荷瘤小鼠的作用

1. 實驗動物及來源

【0109】SPF級C57BL/6N小鼠，雌性，到達實驗中心時為6~8週齡，購自浙江維通利華實驗動物技術有限公司。

2. 實驗藥物及來源

【0110】mIgG（Mouse immunoglobulin G，小鼠免疫球蛋白G）購自Equitech Bio公司，貨號為SLM56-1000，批號為SLM66-912。

PD-1 抗體 11430 獲自信達生物製藥（蘇州）有限公司。

呋喹替尼獲自和記黃埔醫藥（蘇州）有限公司。

【0111】CMC-Na（Sodium carboxymethyl cellulose，羧甲基纖維素鈉）購自國藥集團化學試劑有限公司，批號為20170830。使用時，用無菌的去離子水配製成濃度為0.5%的溶液。

【0112】注射用生理鹽水:0.9%氯化鈉注射液，購自華裕（無錫）製藥有限公司，批號為18022701。

3. 實驗操作過程：

【0113】MC38小鼠腸癌細胞購自ATCC，並嚴格按照ATCC要求進行常規傳代培養用於後續體內實驗。將MC38小鼠腸癌細胞體外培養至足夠數量後以每隻動物 2×10^6 個細胞的量經皮下接種SPF級C57BL/6N小鼠，建立MC38皮下移

植瘤動物模型。當腫瘤的平均體積達到約90 mm³時，按腫瘤體積對小鼠進行隨機分組，每組10隻小鼠。分組當日，將呋喹替尼灌胃給藥，將抗小鼠PD-1抗體11430和其同型對照mIgG腹腔注射給藥，給藥體積均為10 mL/kg。具體的實驗方案詳見表3。

【0114】 表3. PD-1抗體11430和/或呋喹替尼的抗腫瘤實驗方案

分組	給藥劑量* (mg/kg)	給藥方案*	動物數
mIgG 對照組	5	腹腔注射，每週 2 次	10
		+	
PD-1 抗體 11430	5	口服 0.5%CMC-Na，每日 1 次	10
		腹腔注射，每週 2 次	
呋喹替尼	2	口服 0.5%CMC-Na，每日 1 次	10
		+	
呋喹替尼+ PD-1 抗體 11430	2	口服呋喹替尼，每日 1 次	10
		腹腔注射生理鹽水，每週 2 次	
PD-1 抗體 11430	5	口服呋喹替尼，每日 1 次	10
		腹腔注射，每週 2 次	

註：1)* 給藥劑量=藥物濃度×給藥體積。以呋喹替尼 2mg/kg 劑量組為例：
藥物濃度一般配製為 0.2mg/mL，給藥劑量= 0.2 mg/mL × 10 mL/ kg=2
mg/kg

- 2) *以表 3 中所示給藥方案給藥，當動物腫瘤體積達到或超過 3500mm³時，為該動物的實驗終點；
- 3) 呋喹替尼的溶媒為 0.5% CMC-Na（羧甲基纖維素鈉），抗小鼠 PD-1 抗體 11430 和 mIgG 對照組的稀釋液為注射用生理鹽水。

4. 觀察指標及數據統計分析

【0115】以Kaplan-Meier生存曲線作為抗腫瘤藥效評價指標，當動物死亡、腫瘤體積達到或超過3500mm³被認為達到實驗終點。腫瘤體積計算公式同實施例1。

【0116】應用GraphPad Prism 8軟件計算各組的中位生存時間（MST，Median survival time），並計算生存時間延長率（ILS%，increased life span）= $\left[\frac{(\text{MST}_{\text{治療組}} - \text{MST}_{\text{對照組}})}{\text{MST}_{\text{對照組}}} \right] \times 100\%$ 。應用Log-rank檢驗方法對生存曲線進行比較和統計分析。計算各藥物處理組與mIgG對照組比較的p值，當 $p < 0.05$ 時，認為該生存曲線與mIgG對照組生存曲線存在顯著性差異。同時，生存時間延長率（ILS%）> 25%時，可認為具有生物學意義。

5. 實驗結果及結論

【0117】在實驗期間，動物狀態良好，未見給藥毒性相關的異常表現。達到實驗終點的動物均因腫瘤體積達到或超過標準，未見其他原因導致的死亡。圖2顯示各組動物生存率隨時間變化的情況，表4顯示各治療組的中位生存時間及與mIgG對照組的統計學差異；對聯合用藥組，還比較了其相對於各任一單藥組的統計學差異。mIgG對照組在給藥後25天就有50%動物達實驗終點（即MST=25天），抗小鼠PD-1抗體11430、呋喹替尼單藥組及聯合用藥組動物的中位生存時間分別為26.5、34及44天；相比於對照組，其生存時間延長率分別達到6%、36%及76%。聯合用藥組與抗PD-1抗體11430和呋喹替尼兩個單藥組相比，生存時間分別延長了66%和29%，且具有統計學顯著性差異。

【0118】 本實驗數據顯示呋喹替尼聯合抗小鼠PD-1抗體11430可顯著延長MC38荷瘤鼠的生存時間，而且聯合用藥組生存時間延長百分率(ILS)遠大於兩個單獨用藥組，顯示了聯合用藥具有協同的抗腫瘤作用。

【0119】 表4.呋喹替尼聯合抗小鼠PD-1抗體11430對MC38小鼠腫瘤模型的生存影響

組別	動物隻數 (起始 / 終末)	中位生存時間 (MST，天)	生存延長(ILS，%)	<i>p</i> 值
mIgG 對照組	10 / 0	25	-	-
抗小鼠 PD-1 抗體	10 / 1	26.5	6 %	>0.05 vs mIgG 對照組
呋喹替尼	10 / 0	34	36 %	<0.01 vs mIgG 對照組
聯合用藥組	10 / 5	44	76%	<0.01 vs mIgG 對照組 <0.05 vs 任一單用組

實施例 3、評價呋喹替尼聯合 PD-1 抗體 IBI308 治療晚期實體瘤的 Ib/II 期臨床研究

1. 研究設計：

【0120】 本研究包括劑量遞增研究階段和劑量擴展研究階段。

• 劑量遞增階段包括 6 個研究隊列（隊列 A、隊列 B、隊列 C、隊列 D、隊列 E 和隊列 F），計劃入組約 26~39 例晚期實體瘤患者，截止到 2020 年 9 月 15 日已入組 23 例晚期實體瘤患者，接受呋喹替尼聯合 PD-1 抗體 IBI308 治療以評估耐受性、安全性、藥物代謝動力學（Pharmacokinetic, PK）PK 特徵和有效性。

【0121】經劑量遞增研究後，可以根據已獲得的聯合用藥安全性、耐受性、PK和療效信息來確定呋喹替尼聯合PD-1抗體IBI308治療的最佳劑量和給藥方式，或者探索新的聯合用藥給藥劑量和給藥方式（如呋喹替尼5 mg QD，口服，連續服藥2週停1週，每3週一個週期；或呋喹替尼6 mg QD，口服，連續服藥2週停1週，每3週一個週期；或呋喹替尼3 mg QD連續口服；或呋喹替尼4 mg QD連續口服。聯合PD-1抗體IBI308 200 mg，Q3W）。最大耐受劑量（Maximum Tolerated Dose, MTD）組或II期推薦劑量（Recommended Phase 2 Dose, RP2D）組至少需要6例患者。

- 劑量擴展階段，計劃入組大約 126~169 例患者接受劑量遞增階段確定的 II 期推薦劑量（RP2D）治療，其中約 22~40 例晚期肝細胞癌患者，約 19~29 例晚期腎細胞癌患者，約 25~40 例晚期子宮內膜癌患者，約 60 例晚期胃腸道腫瘤患者等。以進一步收集聯合治療的安全性和初步療效數據。截止到 2020 年 9 月 15 日入組 37 例晚期結直腸癌（Colorectal Cancer, CRC）患者接受安全性和耐受性評估；截止到 2020 年 11 月 18 日入組 44 例晚期結直腸癌（Colorectal Cancer, CRC）患者接受有效性評估。

2. 適應症（入組腫瘤類型）：

【0122】劑量遞增階段：經組織學或細胞學確診的不能手術切除或轉移性晚期實體瘤患者（包括但不限於肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、胸腺癌、非小細胞肺癌、腎癌、結直腸癌）；

【0123】劑量擴展階段：經組織學或細胞學確診的不能手術切除的或轉移性晚期肝細胞癌〔巴塞羅那臨床肝癌分期（BCLC分期）B期或C期〕，或含

透明細胞成分的晚期腎細胞癌，或晚期子宮內膜癌，或晚期胃腸道腫瘤（胃腺癌、胃食管結合部腺癌及結直腸腺癌）等。

3. 對既往抗腫瘤系統治療的要求：

【0124】劑量遞增階段：經標準治療失敗（治療後疾病進展或治療毒副作用不可耐受），無標準治療方法或無法接受標準治療的患者（如經濟條件限制或患者意願等）；

【0125】劑量擴展階段入組患者要求接受過一種標準治療後疾病進展，或毒性不可耐受，或無法接受標準治療。其中肝細胞癌、腎細胞癌、子宮內膜癌和胃腸道腫瘤（胃腺癌、胃食管結合部腺癌及結直腸腺癌）患者的標準治療要求如下：

- 肝細胞癌患者接受過一種分子靶向治療（索拉非尼或倫伐替尼）或/和系統化療（亞砷酸單藥或奧沙利鉑為主的聯合用藥）；

- 腎細胞癌患者接受過一種標準的系統抗腫瘤治療(舒尼替尼、索拉非尼、培唑帕尼、阿西替尼、卡博替尼、貝伐珠單抗聯合 IFN- α 、替西羅莫司、白介素-2 或 IFN- α)；

- 子宮內膜癌患者接受過一種全身性系統抗腫瘤治療（激素治療除外）

- 胃腺癌及胃食管結合部腺癌患者既往接受過標準化療失敗；

- 結直腸腺癌患者既往接受過氟尿嘧啶類+亞葉酸鈣+鉑類或伊立替康±西妥昔單抗或貝伐珠單抗聯合治療。

ECOG 體力狀況評分為 0 分或 1 分；

【0126】明確有符合實體瘤療效評價標準（RECIST v1.1）要求的有可測量病灶。

4. 主要排除標準：

- 組織學診斷為纖維板層肝細胞癌、肉瘤樣肝細胞肝癌或上述病理類型的混合成分（Hepatocellular Carcinoma, HCC）；或胃鱗癌或胃腺鱗癌；
- 既往或篩選時存在中樞神經系統（Central Nervous System, CNS）轉移；
- 既往接受過任何抗 PD-1 抗體、抗 PD-L1 抗體、抗 PD-L2 抗體或抗細胞毒 T 淋巴細胞相關抗原-4（CTLA-4）抗體（或作用於 T 細胞協同刺激或檢查點通路的任何其它抗體）或呋喹替尼治療；
- 首次用藥前 4 週內使用過皮質類固醇（劑量>10mg/天潑尼松或其他等療效激素）或其他免疫抑制劑進行全身治療；
- 存在任何活動性自身免疫性疾病或自身免疫性疾病病史；
- 首次用藥前 4 週之內或計劃在研究期間接種任何活疫苗或減毒活疫苗；
- 首次用藥前 60 天內接受過外科大手術；
- 首次用藥前 4 週內接受過任何手術或有創治療（穿刺活檢、靜脈置管除外）；或者未癒合的傷口、潰瘍、骨折；
- 不能控制的惡性胸水、腹水或心包積液（定義為經研究者判斷不能藉由利尿劑或者穿刺的方法得到有效控制）；
- 患者存在藥物未能控制的高血壓，規定為：收縮壓 ≥ 140 mmHg 和/或舒張壓 ≥ 90 mmHg；

- 患者存在胃及十二指腸活動性潰瘍、潰瘍性結腸炎等消化道疾病或未切除的腫瘤存在活動出血，或研究者判定的可能引起消化道出血、穿孔的其他狀況；或既往存在胃腸穿孔或胃腸道痛，經手術治療後未痊癒者；
- 首次用藥前 2 個月內具有明顯出血傾向證據或病史的患者（如黑便、嘔血、咯血、鮮血便等）；
- 篩選時發現腫瘤侵犯大血管結構，例如肺動脈、上腔靜脈或下腔靜脈等，經研究者判斷存在較大出血風險；
- 首次用藥前 6 個月內有動脈血栓或深靜脈血栓史；或者 12 個月內發生過卒中事件和/或短暫性腦缺血發作；
- 有顯著臨床意義的心血管疾病。

5. 給藥方案：

【0127】試驗藥物為呋喹替尼和PD-1抗體IBI308，治療方案為聯合治療。

呋喹替尼

- 連續服用 3 週停 1 週方案：

隊列 A：呋喹替尼起始劑量 3 mg，每日 1 次（QD），口服，連續服藥 3 週停藥 1 週，每 4 週一個治療週期；

隊列 B：呋喹替尼 4 mg，QD，口服，連續服藥 3 週停藥 1 週，每 4 週一個治療週期；

- 連續服用 2 週停 1 週方案：

隊列 C：呋喹替尼 5 mg QD，口服，連續服藥 2 週停 1 週，每 3 週一個週期；

隊列 D：呋喹替尼 6 mg QD，口服，連續服藥 2 週停 1 週，每 3 週一個週期；

• 連續服藥方案：

隊列 E：呋喹替尼 3 mg QD 口服；

隊列 F：呋喹替尼 4 mg QD 口服；

• 其他：必要時可調整或刪減上述某幾種給藥方案，或增加新的服藥方案。

PD-1 抗體 IBI308：

• 在聯合呋喹替尼連續服用 3 週停 1 週方案組（即隊列 A 和 B 組）：PD-1 抗體 IBI308 200 mg，靜脈滴注，每 4 週一次（Q4W），輸注時間控制在 30-60 分鐘內完成，每 4 週一個治療週期。

• 在聯合呋喹替尼其他服藥方案組：PD-1 抗體 IBI308 200 mg，靜脈滴注，Q3W，輸注時間控制在 30-60 分鐘內完成，每 3 週一個治療週期。

研究期間，呋喹替尼與 PD-1 抗體 IBI308 聯合用藥當天，建議先口服呋喹替尼，然後靜脈滴注 PD-1 抗體 IBI308。

【0128】 研究起始劑量組為隊列 A，每個隊列至少入組 3 例患者。只有在某一隊列研究 DLT 觀察期完成並確定該隊列的患者安全性可耐受（0/3 或者 $\leq 1/6$ 患者出現 DLT）時，才能進行劑量遞增至下一隊列研究。

6. 評價標準：

1) 安全性評價：

• 按照 NCI CTCAE 5.0 版本來對所有不良事件（Adverse Event，AE）進行判定和分級，藉由 DLT（劑量限制性毒性）的發生率、AE/SAE（嚴重不良事件）/TEAE（治療期間出現的不良事件）的發生率、嚴重程度和性質對安全

性、耐受性進行綜合評價。

- 其他安全性指標還包括：生命體征評價、體力狀態評分和體格檢查、實驗室評價（血常規、凝血功能、血生化、尿常規、大便潛血檢測、心電圖（Electrocardiogram, ECG）和超聲心動圖等）。

2) 療效評價：

【0129】 根據RECIST 1.1標準，包括客觀緩解率（Overall Response Rate, ORR，其定義為最佳總體評估為完全緩解或部分緩解患者的比例）、緩解持續時間（Duration of Response, DOR，其定義為在有確認的客觀緩解的患者中，從初次出現完全或部分緩解到出現疾病進展或者由於任何原因死亡（以較早發生者為準）之間的時間）、疾病控制率（Disease Control Rate, DCR，定義為最佳總體評估為確認的完全緩解和部分緩解，以及疾病穩定的患者的比例）、無疾病進展期（Progression Free Survival, PFS，定義為患者首次使用研究藥物到出現疾病進展或任何原因導致死亡的時間）、總生存期（Overall Survival, OS，定義為患者從首次使用研究藥物至任何原因導致其死亡的時間）。

3) 藥物代謝動力學評價：

【0130】 描述藥物在人體的PK特徵，主要藥物代謝動力學參數包括：峰濃度（ C_{max} ）、達峰時間（ T_{max} ）、終末消除半衰期（ $t_{1/2}$ ）、血藥濃度-時間曲線下面積（ AUC_{0-t} 、 $AUC_{0-\infty}$ ）、表觀清除率（ CL/F ）、末端相表觀分佈容積（ V_z/F ）等。

4) 免疫原性評價：

【0131】 評價指標包括抗藥體（anti-drug antibody，ADA）和中和抗體（neutralizing antibody，NAb）。

5) 生物標誌物評價：

【0132】 探索潛在的與呋喹替尼聯用PD-1抗體IBI308的抗腫瘤效應的相關生物標誌物。

7. 統計和分析方法：

• 統計方法：

【0133】 對研究結果主要採用描述性統計方法。計量資料列出人數、均數、標準差、中位數、最大值、最小值。計數資料和等級資料列出頻數和百分比。

• 安全性分析：

【0134】 所有至少使用過一次研究藥物的患者即意向性治療（Intention-to-Treat, ITT）集（所有接受治療人群）將被納入安全性分析。安全性評價包括不良事件、DLT、嚴重不良事件、實驗室檢查結果的改變、生命體征的改變、心電圖、左室射血分數和ECOG評分等。不良事件將根據NCI CTCAE5.0進行分級。用國際醫學用語詞典（MedDRA）編排不良事件。

• 有效性分析：

【0135】 腫瘤療效分析將基於腫瘤療效可評估人群，定義為所有使用過研究藥物、根據RECIST v1.1標準基線有可測量病灶，並且至少有一次基線後腫瘤影像學評估的患者。分別計算ORR和DCR，並採用Clopper-pearson法計算95%精確置信區間（CI）。對於PFS和OS的分析將基於ITT集。對於事件發生時

間性變量包括DoR、TTR、PFS和OS，如何數據允許，將採用Kaplan-Meier法估算中位值及其95% CI，以及感興趣時間點上的PFS率和OS率。

- 藥物代謝動力學分析：

【0136】所有使用過研究藥物，至少有一次PK採樣和分析，並且沒有發生對PK數據有影響的重要方案偏離的患者將納入PK分析（即PK分析集）。如數據充足，將採用非房室模型，藉由Winnolin軟件分析血藥濃度數據，計算相關的PK參數，主要包括： $t_{1/2}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、 $AUC_{0-\infty}$ 、 AUC_{0-t} 、 CL/F 、 V_z/F 等。必要時，將採用群體PK方法表徵藥物的PK特徵。對血藥濃度數據和PK參數將採用合適的統計表格和圖形來描述。

- 免疫原性分析：

【0137】計算PD-1抗體IBI308抗藥抗體（ADA）和中和抗體（NAb）的陽性率，採用描述性統計分析做匯總。列表描述陽性患者的抗體水平。

- 生物標誌物分析：

用於提供生物標誌物與疾病預後可能相關的描述性統計學分析結果。

8. 結果

8.1 劑量遞增研究階段

- 人口學和其他基線特徵

【0138】在劑量遞增研究階段，23例受試者接受了治療，受試者的平均年齡（±標準差）為54.23（±12.351）歲，其中男性受試者為13例（占56.5%）；受試者全部為漢族；身體質量指數（Body Mass Index, BMI）的中位數為23.72 kg/m²（範圍：19.0-28.7 kg/m²）；22例（占95.7%）受試者ECOG評

分為1分，1例（占4.3%）受試者評分為0分。該研究階段包括四個研究隊列（隊列A、隊列B、隊列C和隊列E）。

【0139】 所有受試者均為不能手術切除或轉移性晚期實體瘤患者，其中膽管癌1例（4.3%）、膽囊癌1例（4.3%）、結腸癌11例（47.8%）、直腸癌1例（4.3%）、卵巢癌1例（4.3%）、胃癌1例（4.3%）、其他腫瘤7例（30.4%）。從疾病最初診斷到研究首次給藥的中位時間為26.71月（範圍：2.0~125.4月）；22例（95.7%）受試者既往有腫瘤相關手術史，22例（95.7%）受試者既往接受過化療和靶向治療，9例（39.1%）受試者既往接受過放射治療。

• 安全性分析結果：

【0140】 截止至2020年9月15日，劑量遞增階段有12例（52.2%）受試者發生CTCAE $\geq$ 3級的TEAE；有9例（39.1%）受試者發生CTCAE $\geq$ 3級的治療相關的TEAE（TRAE）；有7例（30.4%）受試者發生治療期間嚴重不良反應（TESAE）；有4例（17.4%）受試者發生治療相關TESAE；無導致死亡的治療相關TESAEs發生（見表5）。最大耐受劑量（MTD）未達到。CTCAE $\geq$ 3級的TEAE中最常見的為：天冬胺酸胺基轉移酶升高、掌蹠紅腫綜合征、高血壓、結合膽紅素升高、 γ -穀胺醯轉移酶升高、丙胺酸胺基轉移酶升高、肌鈣蛋白T升高、血膽紅素升高、總膽汁酸增加、甘膽酸升高、降鈣素原增高、高血糖症、食欲下降、高胺血症、呼吸衰竭、口腔潰瘍、肝功能異常。

【0141】 表5. 劑量遞增階段的不良事件匯總（ITT人群）

	隊列 A	隊列 B	隊列 C	隊列 E	總計
	N=4	N=7	N=6	N=6	N=23
CTCAE≥3 級 TEAE	1 (25.0%)	4 (57.1%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	12 (52.2%)
CTCAE≥3 級治療相關 TEAE	0	3 (42.9%)	4 (66.7%)	2 (33.3%)	9 (39.1%)
治療期間嚴重不良反應 (TESAE)	1 (25.0%)	2 (28.6%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	7 (30.4%)
治療相關 TESAEs	1 (25.0%)	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	4 (17.4%)
導致死亡的治療相關 TESAE	0	0	0	0	0

註：

治療中出現的不良事件定義為研究藥物首次給藥當天或之後至研究藥物末次給藥後 90 天或開始新的抗腫瘤治療之前發生的不良事件（以先發生者為準）。在研究末次給藥日期後 90 天內收集的研究藥物相關 SAE 將作為 TEAE 處理。在每個總結水平，如果受試者報告一起或多起事件，受試者只計數一次。根據意向治療人群中各治療組和總體的受試者人數計算百分比。

• 有效性分析結果：

【0142】 在ITT人群中，23例受試者接受過療效評估。根據RECIST v1.1標準，研究者評估的確認的腫瘤總體療效見表6。3例（13.0%）受試者達到部分緩解。16例（69.6%）受試者最佳療效為疾病穩定（SD）。ORR及其95%CI為13.0%（2.8-33.6）。DCR及其95%CI為82.6%（61.2-95.0）。

【0143】 表6. 劑量遞增階段的總體最佳療效評價（ITT人群）^a

	隊列 A	隊列 B	隊列 C	隊列 E	總計
	N=4	N=7	N=6	N=6	N=23
完全緩解 （CR）	0	0	0	0	0
部分緩解 （PR）	0	1 (14.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	3 (13.0%)
疾病穩定 （SD）	3 (75.0%)	5 (71.4%)	5 (83.3%)	3 (50.0%)	16 (69.6%)
疾病進展 （PD）	0	0	0	1 (16.7%)	1 (4.3%)
未評估	1 (25.0%)	1 (14.3%)	0	1 (16.7%)	3 (13.0%)
客觀緩解 （CR+PR）	0	1	1	1	3
客觀緩解率 （95% CI） ^b	0	14.3% (0.4-57.9)	16.7% (0.4-64.1)	16.7% (0.4-64.1)	13.0% (2.8-33.6)
疾病控制 （CR+PR+SD）	3	6	6	4	19
疾病控制率 （95% CI） ^b	75.0% (19.4- 99.4)	85.7% (42.1- 99.6)	100.0% (54.1- 100.0)	66.7% (22.3-95.7)	82.6% (61.2-95.0)

註：

^a 根據 RECIST v1.1 確認緩解，詳見 SAP。

^b 藉由精確(Clopper-Pearson)方法計算的 95%CI。

【0144】 根據劑量遞增研究階段的安全性分析結果和有效性分析結果，將劑量擴展研究階段選擇在隊列C和隊列E兩個劑量水平進行。

8.2 劑量擴展研究階段：

- 人口學和其他基線特徵

【0145】 在劑量擴展研究階段，截止到2020年9月15日入組37例晚期結直腸癌（Colorectal Cancer, CRC）受試者接受了治療評估；截止到2020年11月18日已入組44例晚期結直腸癌（Colorectal Cancer, CRC）受試者接受了治療評估，受試者的平均年齡(±標準差)為55.02 (±10.353) 歲；男性受試者為30例（占81.1%）；所有受試者均為漢族；BMI平均值(±標準差)為24.71 (±3.328) kg/m²；20例（54.1%）受試者ECOG評分為1分，17例（45.9%）受試者評分為0分。

【0146】 該研究階段包括以下給藥方案：

給藥方案 1：呋喹替尼 5mg，每日 1 次（QD），口服，連續服藥 2 週停藥 1 週；PD-1 抗體 IBI308 200 mg，靜脈滴注(IV)，每 3 週一次（Q3W）。

給藥方案 2：呋喹替尼 3mg，每日 1 次（QD），口服，連續服藥；PD-1 抗體 IBI308 200 mg，靜脈滴注（IV），每 3 週一次（Q3W）。

- 安全性分析結果：

【0147】 截止至2020年9月15日，有18例（48.6%）受試者發生CTCAE≥3級的TEAE；有14例（37.8%）受試者發生CTCAE≥3級的治療相關TEAE（TRAE）；有11例（29.7%）受試者發生治療期間嚴重不良反應（TESAE）；有5例（13.5%）受試者發生治療相關TESAEs；無導致死亡的治療相關TESAEs發生（見表7）；聯合用藥整體安全性可控。對兩個給藥方案進行了安全性比較，其中給藥方案1有31.6%的受試者發生了≥3級的TEAE，26.3%的受試者發生了≥3級的TRAE，15.8%的受試者發生了SAE；而在給藥方案2中，有66.7%的受

試者發生了≥3級的TEAE，50%的受試者發生了≥3級的TRAE，44.4%的受試者發生了SAE。這提示給藥方案1具有更好的安全性。CTCAE≥3級的TEAE中最常見的為：高血壓、天冬胺酸胺基轉移酶升高、γ-穀胺醯轉移酶升高、血鹼性磷酸酶升高、高甘油三酯血症、貧血各有2例（5.4%）、血小板計數降低和血膽紅素升高。

【0148】 表7. 劑量擴展階段的不良事件匯總（CRC的ITT人群）

	方案 1	方案 2	總計
	N=19	N=18	N=37
CTCAE≥3 級 TEAE	6 (31.6%)	12 (66.7%)	18 (48.6%)
CTCAE≥3 級治療相關 TEAE	5 (26.3%)	9 (50.0%)	14 (37.8%)
治療期間嚴重不良反應（TESAE）	3 (15.8%)	8 (44.4%)	11 (29.7%)
治療相關 TESAEs	2 (10.5%)	3 (16.7%)	5 (13.5%)
導致死亡的治療相關 TESAE	0	0	0

註：

治療中出現的不良事件定義為研究藥物首次給藥當天或之後至研究藥物末次給藥後 90 天或開始新的抗腫瘤治療之前發生的不良事件（以先發生者為準）。在研究末次給藥日期後 90 天內收集的研究藥物相關 SAE 將作為 TEAE 處理。在每個總結水平，如果受試者報告一起或多起事件，受試者只計數一次。根據意向治療人群中各治療組和總體的受試者人數計算百分比。

• 有效性分析結果：

【0149】 在ITT人群中，截止2020年11月18日，44例受試者接受過療效評估。根據RECIST v1.1標準，研究者評估的確認的腫瘤總體療效見表8。10例（22.7%）受試者達到部分緩解（PR），總共有25例（56.8%）受試者最佳療效

為疾病穩定（SD），總體客觀緩解率ORR為9.1%（95%CI：11.5-37.8），總體疾病控制率DCR為79.5%（95%CI：64.7-90.2），總體中位PFS（Median PFS）為5.6個月，而標準治療（呋喹替尼單藥）中位PFS僅3.7個月。對比方案1和方案2，其中方案1中6例PR（27.3%），方案2中4例PR（18.2%）；方案1中15例受試者達到疾病穩定（SD），方案2中10例受試者達到疾病穩定（SD）；方案1中客觀緩解率ORR為27.3%，方案2中客觀緩解率ORR為13.6%；方案1中的疾病控制率DCR為95.5%，方案2中的疾病控制率DCR為63.6%；方案1中的中位PFS為6.8個月，方案2中的中位PFS為5.6個月。以上對比說明方案1的治療有效性要好於方案2。

【0150】 表8. 劑量擴展階段的總體最佳療效評價（CRC的ITT人群）^a

	方案 1	方案 2	總計
	N=22	N=22	N=44
完全緩解（CR）	0	0	0
部分緩解（PR）	6 (27.3%)	4 (18.2%)	10 (22.7%)
疾病穩定（SD）	15 (68.2%)	10 (45.5%)	25 (56.8%)
疾病進展（PD）	0	5 (22.7%)	5 (11.4%)
未評估	1 (4.5%)	3 (13.6%)	4 (9.1%)
客觀緩解（CR+PR）	6	4	10
客觀緩解率	27.3%	18.2%	22.7%
（95% CI） ^b	(10.7-50.2)	(5.2-40.3)	(11.5-37.8)
疾病控制（CR+PR+SD）	21	14	35
疾病控制率	95.5%	63.6%	79.5%
（95% CI） ^b	(77.2-99.9)	(40.7-82.8)	(64.7-90.2)
中位 PFS（Median PFS）	6.8 個月	5.6 個月	5.6 個月

註：

^a 根據 RECIST v1.1 確認緩解，詳見 SAP。

^b 藉由精確(Clopper-Pearson)方法計算的 95%CI。

8.3 免疫原性分析結果：

【0151】 截止至2020年9月15日，評估了60例受試者（包括劑量遞增階段23例，劑量擴展階段37例）178個ADA檢測樣品。其中劑量遞增階段23例受試者，生物樣本92個；研究擴展階段37例受試者，生物樣本86個。所有樣品均在上海科文斯使用經驗證的電化學發光方法進行檢測，評估免疫原性發生率的主要指標包括：基線抗藥抗體（ADA）陽性率、治療期ADA陽性率、ADA滴度、治療期中和抗體（NAb）陽性率。免疫原性檢測以及免疫原性發生率結果如下。

【0152】 所有60例入組受試者進行了基線免疫原性檢測，其中ADA陰性53例，ADA陽性7例（含3例NAb陽性），基線ADA陽性率為11.7%（表9）。

【0153】 有53例受試者進行了治療期免疫原性檢測，因此被納入免疫原性治療期可評估受試者。治療期可評估受試者中47例基線ADA陰性受試者給藥後均未檢出ADA陽性；另有6例基線ADA陽性（其中3例NAb陽性）受試者，其中4例給藥後ADA轉為陰性，2例給藥後ADA仍為陽性（NAb檢測結果均為陽性），但是滴度小於基線滴度的4倍。基線NAb陽性的3例受試者中有2例給藥後NAb仍然呈陽性，有1例給藥後NAb呈陰性。基於治療期可評估受試者，治療期ADA陽性率（含治療誘導的ADA陽性和治療誘導的ADA滴度增強）為0%，治期NAb陽性率為0%（表10）。

【0154】 有7例受試者由於無治療期樣本不納入治療期免疫原性評估，其中包括6例基線ADA陰性受試者和1例基線ADA陽性受試者，該例ADA陽性受試者NAb為陰性（表10）。

【0155】 表9. 基線免疫原性檢測結果匯總

	受試者總體（N=60）
	n（%, n/N）
基線有檢測結果	60(100%, 60/60)
基線 ADA 陰性	53(88.3%, 53/60)
基線 ADA 陽性	7(11.7%, 7/60)
基線 NAb 陽性	3(5% , 3/60)

【0156】 表10. 治療期免疫原性檢測結果匯總

	治療期可評估受試者 (N=53)	治療期不可評估受試者 (N=7)
基線 ADA 陰性	47	6
治療期 ADA 陰性	47	NA
治療誘導的 ADA 陽性	0	NA
基線 ADA 陽性	6	1
治療期 ADA 陰性	4	NA
治療期 ADA 陽性 (< 4 倍基線滴度)	2	NA
NAb 陽性	2	NA
治療期 ADA 陽性 (滴度增強≥4 倍)	0	NA
治療期 ADA 陽性率*	0 (0%, 0/53)	NA
治療期 NAb 陽性率**	0 (0%, 0/53)	NA

*分子為治療誘導的 ADA 陽性和治療誘導的 ADA 滴度增強≥4 倍的受試者；分母為治療期可評估受試者。

**分子為基線 NAb 陰性且治療後 NAb 陽性的受試者；分母為治療期可評估受試者。

【0157】 由此，PD-1抗體和呋喹替尼聯用延長無疾病進展期（PFS）、延長總生存期（OS）、改善客觀緩解率（ORR）、延長緩解持續時間（DOR）、提高疾病控制率（DCR）且聯合用藥整體安全性可控；患者的耐受性良好。

【0158】 儘管已經出於說明本發明的目的顯示了某些代表性實施方案和細節，但是本領域技術人員顯而易見的是可以對它們進行多種變化和修改而不脫離主題發明的範圍。在這個方面，本發明範圍僅由以下申請專利範圍限定。

【符號說明】

無。

【序列表】

<110> 信達生物製藥（蘇州）有限公司 (INNOVENT BIOLOGICS (SUZHOU) CO., LTD.)
和記黃埔醫藥（上海）有限公司 (HUTCHISON MEDIPHARMA LIMITED)

<120> 抗 PD-1 抗體和喹啉衍生物的藥物組合以及其用途、使用其的方法 (PHARMACEUTICAL COMBINATION OF ANTI-PD-1 ANTIBODY AND QUINAZOLINE DERIVATIVES AND USE THEREOF, AND METHODS USING THE SAME)

<130>
<160> 20
<170> PatentIn 版本 3.3
<210> 1
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的 HCDR1
<400> 1
Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ala Gln Tyr Met His
1 5 10
<210> 2
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的 HCDR2
<400> 2
Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly
<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的 HCDR3
<400> 3
Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val
1 5 10
<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的 LCDR1
<400> 4
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10
<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的 LCDR1
<400> 5
Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr
1 5
<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的 LCDR1
<400> 6
Asp Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu Thr
1 5
<210> 7
<211> 121

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗PD-1 抗體 11430 的 VH
<400> 7
Gln 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 Thr Phe Thr Ala Gln
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗PD-1 抗體 11430 的 VL
<400> 8
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 9
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗PD-1 抗體 11430 的重鏈序列
<400> 9
Gln 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 Thr Phe Thr Ala Gln
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Ile Ile Asn Pro Ser Gly Gly Glu Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Glu Gly Val Ala Asp Gly Tyr Gly Leu Val Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400
Ser Asp Gly Ser Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445
<210> 10
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 11430 的輕鏈序列
<400> 10
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Lys Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Gln Arg Asn Asn Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
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> 11
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 HCDR1
<400> 11
Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Ile Ser
1 5 10
<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 HCDR2
<400> 12
Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15
Gly

<210> 13
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 HCDR3
<400> 13
Ala Arg Ala Glu His Ser Ser Thr Gly Thr Phe Asp Tyr
1 5 10
<210> 14
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 LCDR1
<400> 14
Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10
<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 LCDR2
<400> 15
Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5
<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 LCDR3
<400> 16
Gln Gln Ala Asn His Leu Pro Phe Thr
1 5
<210> 17
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的 VH
<400> 17
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu His Ser Ser Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗PD-1 抗體 IBI308 的 VL
<400> 18
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn His Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 19
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗PD-1 抗體 IBI308 的重鏈序列
<400> 19
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Leu Ile Ile Pro Met Phe Asp Thr Ala Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Ala Ile Thr Val Asp Glu Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ala Glu His Ser Ser Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220
Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val

225 230 235 240
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
245 250 255
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270
Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285
Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320
Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
325 330 335
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350
Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415
Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445
<210> 20
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗 PD-1 抗體 IBI308 的輕鏈序列
<400> 20
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn His Leu Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160
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

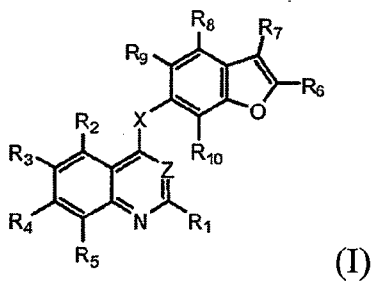
【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種藥物組合，其包含(i)抗 PD-1 抗體和/或其抗原結合片段與(ii)式(I)的噻唑啉衍生物或其可藥用鹽，

其中抗 PD-1 抗體包含 6 個 CDR，其中 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3 分別由胺基酸序列 KASGGTFSSY AIS (SEQ ID NO: 11)、LIIPMFDTAGYAQKFQG (SEQ ID NO: 12)和 ARAEHSSTGTFDY (SEQ ID NO: 13)組成，並且其中 LCDR1，LCDR2 和 LCDR3 分別由胺基酸序列 RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 14)、SAASSLQS (SEQ ID NO: 15)和 QQANHLPT (SEQ ID NO: 16)組成；或

抗 PD-1 抗體包含 6 個 CDR，其中 HCDR1，HCDR2 和 HCDR3 分別由胺基酸序列 KASGYTFTAQYMH (SEQ ID NO: 1)，IINPSGGETGYAQKFQG (SEQ ID NO: 2)和 AKEGVADGYGLVDV (SEQ ID NO: 3)組成，並且其中 LCDR1，LCDR2 和 LCDR3 分別由胺基酸序列 RASQSVSSYLA (SEQ ID NO: 4)，YDASKRAT (SEQ ID NO: 5)和 DQRNNWPLT (SEQ ID NO: 6)組成；

式(I)的噻唑啉衍生物具有如下結構：



其中 R₁、R₂、R₅、R₈、R₉和 R₁₀各自獨立地是 H、鹵素、硝基、胺基、氰基、羥基、含有 1-10 個碳原子的烷基、含有 2-10 個碳原子的烯基、含有 2-10 個碳原子的炔基、6 碳單環、10 碳雙環或 14 碳三環芳基、含有 3-12 個碳原子的環烷基、3-8 員單環、8-12 員雙環或 11-14 員三環雜環烷基、5-8 員單環、8-12 員雙環或 11-14 員三環雜芳基、烷氧基、烷硫基、烷基羰基、羧基、烷氧基羰基、胺基羰基或胺基磺醯基；

其中 R_3 和 R_4 各自是烷氧基；

R_6 是烷基；

R_7 是 $-C(O)NR_aR_b$ ， R_a 和 R_b 各自獨立地是 H、烷基、烯基、炔基、芳基、環烷基、雜環烷基或雜芳基，或 R_a 和 R_b 與它們所連接的 N 原子一起形成含有 1-3 個雜原子的 3-8 員環；

X 是 O；且

Z 是 N；

其中烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基和烷氧基既可以含有取代基也可以不含取代基，其中取代基選自鹵素、羥基、羧基、胺基、氰基、硝基、巰基、烷氧基羰基、醯胺基、羧基、烷基磺醯基、烷基羰基、脲基、胺甲醯基、羧基、硫脲基、氰硫基、磺醯胺基、烷基、烯基、炔基、烷基氧基、芳基、雜芳基、環烷基和雜環烷基。

【請求項2】 如請求項 1 所述的藥物組合，其中

抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 17 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的序列，且輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 18 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的序列；

較佳地，該抗 PD-1 抗體包含 SEQ ID NO: 19 或與之具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的重鏈序列以及 SEQ ID NO: 20 或與之具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的輕鏈序列；

或者

抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區 VH 和輕鏈可變區 VL，其中重鏈可變區包含 SEQ ID NO: 7 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98% 或 99% 同一性的序列，且

輕鏈可變區包含 SEQ ID NO: 8 的序列或與其具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的序列；

較佳地，抗 PD-1 抗體包含 SEQ ID NO:9 或與之具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的重鏈序列以及 SEQ ID NO: 10 或與之具有至少 90%, 95%, 98%或 99%同一性的輕鏈序列。

【請求項3】 如請求項 1 或 2 所述的藥物組合，其中式(I)的噻唑啉衍生物是呋噻替尼。

【請求項4】 如請求項 1 至 3 中任一項的藥物組合，其中

(i)為 100-300mg、較佳為 100mg、150mg、200mg、250mg 或 300mg、更佳地為 200mg 的劑量單元的形式，較佳為胃腸外、更佳靜脈內施用劑型；和

(ii)為 1-8mg、較佳為 2mg、3mg、4mg、5mg 或 6mg 的劑量單元的形式，較佳為口服施用劑型。

【請求項5】 如請求項 1 至 4 中任一項所述的藥物組合，其中：

(i)的單次施用劑量選自 100-300mg、較佳為 100mg、150mg、200mg、250mg 或 300mg，其較佳藉由胃腸外、較佳靜脈內、更佳輸注施用；更佳地為 200mg；和

(ii)的日劑量選自 1-8 mg、較佳為 2mg、3mg、4mg、5mg、6mg 或 7mg，其較佳藉由口服施用。

【請求項6】 如請求項 1 至 5 中任一項所述的藥物組合，該藥物組合是按週期施用的，每個週期為 14 至 30 天、較佳為 14 天、21 天或 28 天，其中

在每個週期施用一次(i)，和

至少在每個週期的第 1 至 7 天連續施用(ii)，較佳在第 1 至 14 天或是在第 1 至 21 天連續施用(ii)且隨後停藥至週期結束、較佳停藥 7 天，或者較佳在每個週期內連續施用(ii)。

【請求項7】 如請求項 1 至 6 中任一項所述的藥物組合，該藥物組合是按週期施用的，每個週期為三至四週，其中

在每個週期施用一次(i)，和

在每個週期內連續施用(ii)；或在每個週期先連續施用(ii)，然後在每個週期的最後一週停止施用(ii)。

【請求項8】 如請求項 1 至 7 中任一項所述的藥物組合，其中

以每四週一個週期施用該藥物組合，其中(i)的劑量是 200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，且(ii)的日劑量為 2mg 至 6mg、較佳 2 mg、3 mg、4 mg、5 mg 或 6mg，在每個週期內連續施用，或者連續施用三週、然後停藥一週，較佳口服施用；或者

以每三週一個週期施用該藥物組合，其中(i)的施用劑量是 200mg，每個週期施用一次，較佳靜脈內施用，且(ii)的日劑量為 2 mg 至 6mg、較佳 2 mg、3 mg、4 mg、5 mg 或 6mg，在每個週期內連續施用，或者連續施用二週、然後停藥一週，較佳口服施用。

【請求項9】 如請求項 1 至 8 中任一項所述的藥物組合，其中

在每個週期施用一次(i)，

在每個週期連續施用(ii)，且

每個週期為三或四週。

【請求項10】 如請求項 1 至 9 中任一項所述的藥物組合，其中

(i)的靜脈內施用劑量是 200mg，較佳地該劑量為單次施用劑量；且

(ii)的口服日劑量為 3 mg 或 4mg；較佳地該劑量為單次施用劑量。

【請求項11】 如請求項 1 至 10 中任一項所述的藥物組合，其中

(i)的靜脈內施用劑量是 200mg，較佳地該劑量為單次施用劑量；且

(ii)的口服日劑量為 5mg 或 6mg，較佳地該劑量為單次使用劑量。

【請求項12】 如請求項 1 至 11 中任一項所述的藥物組合，其中在每個週期施用一次(i)，在每個週期連續施用(ii)二週、然後停藥一週，且每個週期為三週。

【請求項13】 如請求項 1 至 12 中任一項所述的藥物組合，其中(i)和(ii)分開、同時或依次施用；較佳地在靜脈內施用(i)的當天，先口服施用(ii)。

【請求項14】 如請求項 1 至 13 中任一項所述的藥物組合，其用於預防或治療癌症，其中癌症較佳為實體瘤，其較佳選自膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌和骨癌，或者血液學癌症，其較佳選自白血病和霍奇金淋巴瘤。

【請求項15】 如請求項 1 至 14 中任一項所述的藥物組合，其用於治療癌症患者，其客觀緩解率 ORR 大於 15%，中位 PFS 大於 4 個月。

【請求項16】 一種如請求項 1 至 15 中任一項所述的藥物組合在製備用於預防或治療癌症的藥物中的用途，該癌症較佳為實體瘤，其較佳選自膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌和骨癌，或者血液學癌症，其較佳選自白血病和霍奇金淋巴瘤。

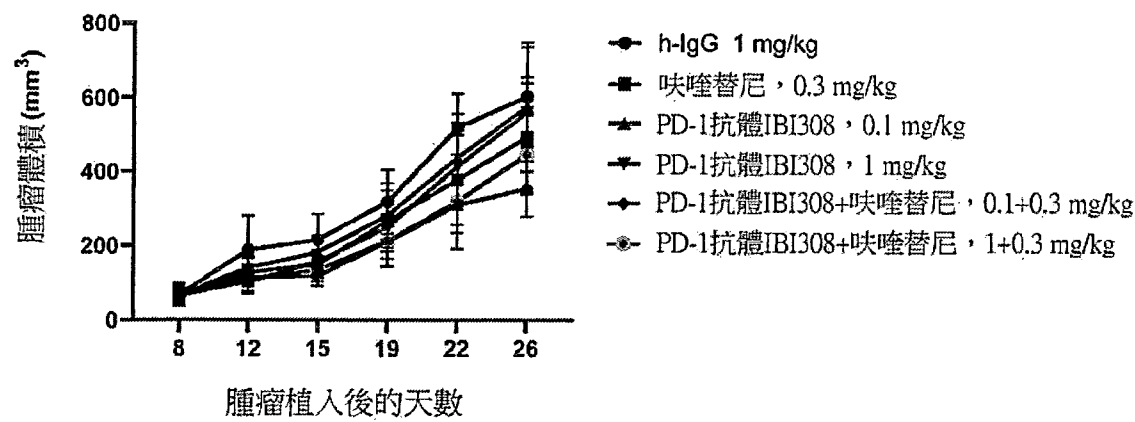
【請求項17】 一種用於預防或治療癌症的方法，該方法包括向有需要的患者施用有效量的如請求項 1 至 15 中任一項所述的藥物組合，該癌症較佳為實體瘤，其較佳選自膽管癌、膽囊癌、肝細胞癌、卵巢癌、子宮內膜癌、肺癌（例如非小細胞肺癌）、胸腺癌、腎癌、黑色素瘤、頭頸癌、膀胱癌、前列腺癌、乳腺

癌、胃腸道腫瘤（例如胃癌、胃腺癌、胃食管結合部腺癌、結腸癌、結直腸癌、結直腸腺癌）、腦癌和骨癌，或者血液學癌症，其較佳選自白血病和霍奇金淋巴瘤。

【請求項18】 一種成套藥盒，其包含如請求項 1 至 15 中任一項所述的藥物組合，較佳地該藥盒為藥物劑量單元形式。

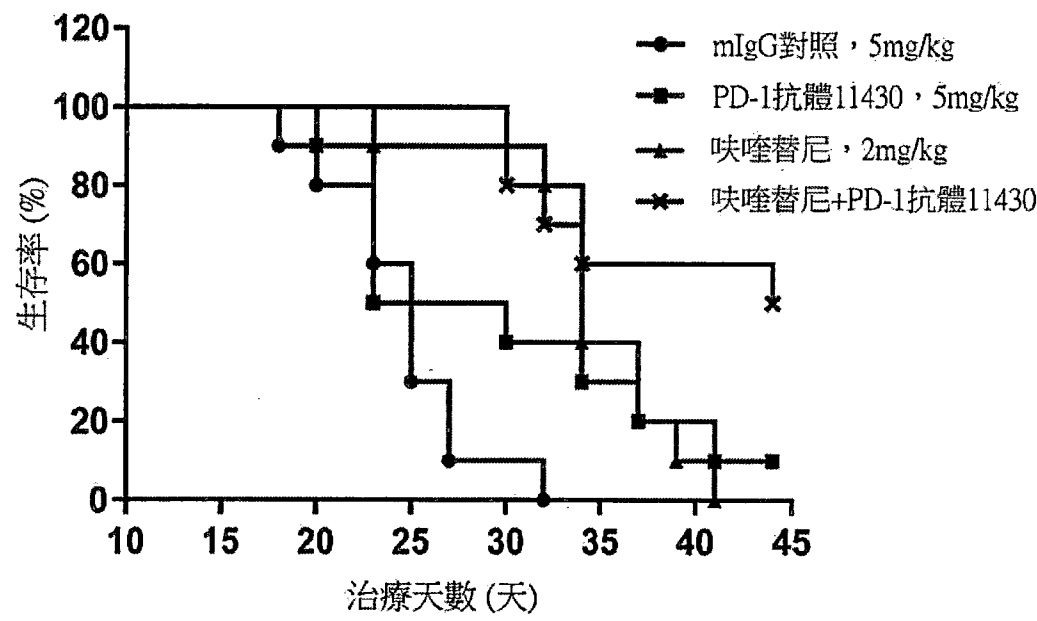
【發明圖式】

PD-1 抗體 IBI308 和呋喹替尼聯合後對荷瘤小鼠的體內功效



【圖1】

PD-1 抗體 11430 和呋喹替尼聯合後對 MC38 荷瘤小鼠生存時



【圖2】