



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 112739716 B

(45) 授权公告日 2025.05.27

(21) 申请号 201980045615.7

专利权人 默沙东国际有限公司

(22) 申请日 2019.05.07

(72) 发明人 R·A·兰格瓦拉

(65) 同一申请的已公布的文献号

E·C·W·布里吉 S·维普罗根  
O·O·阿比多也 L·V·妮卡西欧  
A·曹 S·加代

申请公布号 CN 112739716 A

(43) 申请公布日 2021.04.30

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100

(30) 优先权数据

专利代理人 陶家蓉 杨昀

62/668,088 2018.05.07 US

62/753,725 2018.10.31 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.CI.

2021.01.06

C07K 16/28 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

(56) 对比文件

PCT/US2019/031166 2019.05.07

US 2016303231 A1, 2016.10.20

(87) PCT国际申请的公布数据

US 2013101608 A1, 2013.04.25

W02019/217455 EN 2019.11.14

审查员 张智贤

(73) 专利权人 展马博联合股份有限公司

权利要求书3页 说明书107页

地址 丹麦渥尔比

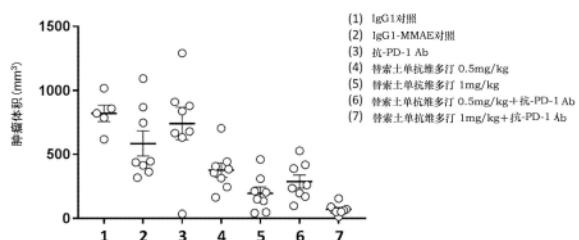
序列表13页 附图15页

## (54) 发明名称

使用抗PD-1抗体与抗组织因子抗体-药物偶联物的组合治疗癌症的方法

## (57) 摘要

本发明提供包含派姆单抗互补决定区(CDR)的抗PD-1抗体及与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物组合,该抗体-药物偶联物(例如替索土单抗维多汀)包含单甲基耳抑素E及替索土单抗的CDR,且提供其治疗癌症(诸如乳癌及子宫颈癌)的方法的用途。本发明亦提供用于治疗癌症(诸如乳癌及子宫颈癌)的组合物及试剂盒,该组合物及试剂盒包含抗PD-1抗体及与TF结合的抗体-药物偶联物,该抗PD-1抗体包含派姆单抗的CDR,且该抗体-药物偶联物(例如替索土单抗维多汀)包含单甲基耳抑素E及替索土单抗的CDR。



1. 抗程序性死亡-1 (PD-1) 抗体或其抗原结合片段与替索土单抗维多汀组合的用途, 用于制备在个体内治疗乳腺癌或宫颈癌的试剂盒, 其中该抗程序性死亡-1 (PD-1) 抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性, 且包含重链可变区及轻链可变区, 其中该重链可变区由SEQ ID NO:33的氨基酸序列组成, 且该轻链可变区由SEQ ID NO:34的氨基酸序列组成。

2. 抗程序性死亡-1 (PD-1) 抗体或其抗原结合片段与替索土单抗维多汀组合的用途, 用于制备在个体内治疗乳腺癌或宫颈癌的药物, 其中该抗程序性死亡-1 (PD-1) 抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性, 且结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 其中重链可变区由SEQ ID NO:33的氨基酸序列组成, 且该轻链可变区由SEQ ID NO:34的氨基酸序列组成。

3. 如权利要求1或2所述的用途, 其中该替索土单抗维多汀以0.9 mg/kg至2.1 mg/kg的剂量范围施用。

4. 如权利要求3的用途, 其中该替索土单抗维多汀以1.3 mg/kg的剂量施用。

5. 如权利要求3的用途, 其中该替索土单抗维多汀以2.0 mg/kg的剂量施用。

6. 如权利要求1至2中任一项的用途, 其中该替索土单抗维多汀每1周施用一次、每2周施用一次、每3周施用一次或每4周施用一次。

7. 如权利要求6的用途, 其中该替索土单抗维多汀每3周施用一次。

8. 如权利要求4的用途, 其中该替索土单抗维多汀每3周施用一次。

9. 如权利要求5的用途, 其中该替索土单抗维多汀每3周施用一次。

10. 如权利要求1或2的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以50 mg至500 mg的均一剂量(flat dose) 范围施用。

11. 如权利要求10的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以200 mg的均一剂量施用。

12. 如权利要求10的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以400 mg的均一剂量施用。

13. 如权利要求1或2的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每1周施用一次、每2周施用一次、每3周施用一次、每4周施用一次、每5周施用一次或每6周施用一次。

14. 如权利要求13的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。

15. 如权利要求11的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。

16. 如权利要求12的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。

17. 如权利要求13的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。

18. 如权利要求11的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。

19. 如权利要求12的用途, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。

20. 如权利要求1的用途, 其中所述试剂盒用于治疗乳腺癌。

21. 如权利要求2的用途, 其中所述药物用于治疗乳腺癌。

22. 如权利要求20或21所述的用途, 其中该乳腺癌是ER+/HER2-乳腺癌或三阴性乳腺癌。

23. 如权利要求1所述的用途, 其中所述试剂盒用于治疗宫颈癌。

24. 如权利要求2所述的用途, 其中所述药物用于治疗宫颈癌。

25. 如权利要求23或24的用途, 其中该个体不是治愈疗法的候选对象。

26. 如权利要求25的用途, 其中该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。

27. 如权利要求23或24的用途,其中该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。
28. 如权利要求23或24所述的用途,其中该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。
29. 如权利要求23或24所述的用途,其中该宫颈癌是晚期宫颈癌。
30. 如权利要求29的用途,其中该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。
31. 如权利要求29的用途,其中该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。
32. 如权利要求23或24的用途,其中该宫颈癌是复发性宫颈癌。
33. 如权利要求1或2所述的用途,其中该替索土单抗维多汀的施用途径是静脉内。
34. 如权利要求1或2所述的用途,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗 (pembrolizumab)。
35. 如权利要求1或2所述的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内或皮下。
36. 如权利要求35的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内。
37. 如权利要求35的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是皮下。
38. 如权利要求1或2所述的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及替索土单抗维多汀系依序施用。
39. 如权利要求1或2所述的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及替索土单抗维多汀是同时施用。
40. 如权利要求1或2所述的用途,其中至少0.1%来自该个体的癌细胞表达TF。
41. 如权利要求1或2所述的用途,其中至少0.1%来自该个体的癌细胞表达PD-L1。
42. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 ( $TPS \geq 1$ )。
43. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体具有高PD-L1表达的肿瘤 ( $TPS \geq 50$ )。
44. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 ( $CPS \geq 1$ )。
45. 如权利要求1或2所述的用途,其中衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。
46. 如权利要求1或2所述的用途,其中至少0.1%来自该个体的T细胞表达PD-1。
47. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体的一或多个治疗效应经施用替索土单抗维多汀及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。
48. 如权利要求47的用途,其中该一或多个治疗效应为选自由下列所组成的群组:衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。
49. 如权利要求1或2所述的用途,其中衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该替索土单抗维多汀及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少10%。
50. 如权利要求1或2所述的用途,其中该客观反应率是至少20%。
51. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体经施用替索土单抗维多汀及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少1个月的无进展存活期。
52. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体经施用替索土单抗维多汀及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少1个月的整体存活期。
53. 如权利要求1或2所述的用途,其中经施用替索土单抗维多汀及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对替索土单抗维多汀的反应持续时间是至少1个月。

54. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。

55. 如权利要求1或2所述的用途,其中该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。

56. 如权利要求1或2的用途,其中该个体具有一或多起不良事件,或具有发展一或多起不良事件的风险,且经进一步施用额外治疗剂以清除、预防或减少该一或多起不良事件的严重性,该一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。

57. 如权利要求1或2的用途,其中该个体具有一或多起不良事件,或具有发展一或多起不良事件的风险,且经进一步施用额外治疗剂以清除、预防或减少该一或多起不良事件的严重性,且该一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。

58. 如权利要求1或2的用途,其中该个体具有一或多起不良事件,或具有发展一或多起不良事件的风险,且经进一步施用额外治疗剂以清除、预防或减少该一或多起不良事件的严重性,且该一或多起不良事件是严重不良事件。

59. 如权利要求1或2的用途,其中该个体具有一或多起不良事件,或具有发展一或多起不良事件的风险,且经进一步施用额外治疗剂以清除、预防或减少该一或多起不良事件的严重性,且该一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。

60. 如权利要求1或2的用途,其中该个体是人类。

61. 如权利要求1或2的用途,其中替索土单抗维多汀在医药组合物中,该医药组合物包含该替索土单抗维多汀及药学上可接受的运载体。

62. 如权利要求1或2的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段在医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

## 使用抗PD-1抗体与抗组织因子抗体-药物偶联物的组合治疗 癌症的方法

### 技术领域

[0001] 本发明关于使用抗PD-1抗体与抗组织因子(抗TF)抗体-药物偶联物的组合治疗癌症(诸如乳癌及子宫颈癌)的方法,该抗PD-1抗体包含派姆单抗(pembrolizumab)互补决定区(CDR),其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E(MMAE)偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,该抗TF抗体或其抗原结合片段包含替索土单抗(tisotumab)的CDR。

[0002] 相关申请案的交互引用

[0003] 本申请案主张于2018年5月7日提出申请的美国临时申请案号62/668,088及2018年10月31日提出申请的美国临时申请案号62/753,725的优先权,各案以参照方式全部纳入本文。

[0004] 提交ASCII文本文件序列表

[0005] 下列提交的ASCII文本文件的内容全文以引用方式并入本文:计算机可读形式(CRF)序列表(文件名:761682000440SEQLIST.TXT,记录日期:2019年4月30日,大小:17KB)。

### 现有技术

[0006] 组织因子(TF)又称凝血质、因子III或CD142,是一种存在于内皮下组织、血小板及白血球,为起始自酶原凝血酶原形成凝血酶所需的蛋白质。凝血酶形成最终导致血液凝血。TF使细胞开始血液凝血级联且作为凝血因子VII(FVII,一种丝氨酸蛋白酶)的高亲和性受体起作用。所得的复合物藉由特异性限制蛋白酶解提供负责引发凝血蛋白酶级联的酶催化性事件。TF与这些蛋白酶级联的其他作为非功能性前体循环的辅因子不同之处在于,TF在细胞表面上表达时是具有完整功能性的有效起始物。

[0007] TF是丝氨酸蛋白酶因子VIIa(FVIIa)的细胞表面受体。FVIIa与TF的结合开始细胞内的信号转导过程,该信号转导功能在血管生成中发挥作用。虽然血管生成是生长发育以及伤口愈合的正常过程,其亦为肿瘤自休眠状态转变成恶性状态的基本步骤。当癌细胞获得产生参与血管生成的蛋白质(即,血管生成生长因子)的能力时,这些蛋白质被肿瘤释放至邻近组织,藉此刺激新血管自现存健康血管朝向肿瘤芽生或芽生至肿瘤中。一旦新血管进入肿瘤之后,肿瘤的大小可快速扩增且侵犯局部组织及器官。通过新血管,癌细胞可进一步逃逸至循环中且停留在其他器官中形成新的肿瘤,亦称为转移。

[0008] TF表达在许多类型的癌症(包括子宫颈癌)中观察到,且与较侵略性的疾病相关。另外,人TF亦以可溶性可变剪接形式asHTF存在。最近发现asHTF促进肿瘤生长(Hobbs et al., 2007, Thrombosis Res. 120(2):S13-S21)。

[0009] 人癌症携带许多遗传及表观改变,产生可被免疫系统辨识的新抗原(Sjoblom et al., 2006, Science 314:268-74)。适应性免疫系统包含T及B淋巴细胞,具有强大的抗癌潜力,以广泛能力及精细特异性对多样性肿瘤抗原作出反应。另外,免疫系统显示可观的可塑性及记忆组分。成功驾驭适应性免疫系统的所有这些属性将制备不同于所有癌症治疗模式的免疫治疗。直到最近,癌症免疫治疗大幅着重于藉由过继性转移活化的效应细胞、针对相

关抗原免疫或提供非特异性免疫刺激剂诸如细胞因子以增强抗肿瘤免疫反应方案。然而在过去十年,发展特异性免疫检查点途径抑制剂的积极努力已开始提供治疗癌症的新免疫治疗剂方案,包括发展用于治疗晚期黑色素瘤患者的与CTLA-4结合且抑制CTLA-4的抗体伊匹单抗(ipilimumab, YERVOY®) (Hodi et al., 2010, N Engl J Med 363:711-23) 及发展与程序性死亡-1(PD-1)受体特异性结合且阻断抑制性PD-1/PD-1配体途径的抗体派姆单抗(旧称lambrolizumab; USAN Council Statement, 2013) (Hamid and Carvajal, Expert Opin Biol Ther 13 (6):847-61 (2013); 及McDermott and Atkins, Cancer Med 2 (5):662-73 (2013))。

[0010] 乳癌迄今是女性最常见的癌症。每年,在美国及全世界分别有超过180,000名及1百万名女性经诊断为乳癌。乳癌是50至55岁女性的主要死因,且为西半球女性最常见的不可预防恶性病。估计在美国目前有2,167,000名女性患有此疾病(National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results (NCI SEER) program, Cancer Statistics Review (CSR), [www-seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973\(1998\)](http://www-seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973(1998).))。基于1995年至1997年的癌症发生率,一份来自美国国家癌症研究所(NCI)的报告估计在美国约每8名女性有1名(大约12.8%)在她的一生中将发生乳癌(NCI's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program(SEER) publication SEER Cancer Statistic's Review1973-1997)。乳癌在美国是女性第二常见癌症形式,仅次于皮肤癌。估计在2001年美国预期将诊断出250,100起乳癌的新病例。其中,预期192,200起较晚期(侵入性)乳癌的新病例将发生于女性(较去年增加5%)中,预期46,400起早期(原位)乳癌的新病例将发生在女性(较去年上升9%)及预期将在男性诊断出约1,500起乳癌的新病例(Cancer Facts & FIGS. 2001 American Cancer Society)。估计在2001年,预期因乳癌导致40,600例死亡(40,300名女性,400名男性)。乳癌排名第二,是仅次于肺癌的女性癌症死亡原因。将近86%经诊断为乳癌的女性在5年后仍可能活着,但其中24%将在10年后死于乳癌,且几乎半数(47%)将在20年后死于乳癌。

[0011] 每位女性都有罹患乳癌的风险。超过70%的乳癌发生在不具有除年龄以外的可识别风险因子的女性(U.S. General Accounting Office. Breast Cancer, 1971-1991: Prevention, Treatment and Research. GAO/PEMD-92-12; 1991)。只有5至10%的乳癌与乳癌家族病史有关(Henderson IC, Breast Cancer. In: Murphy G P, Lawrence W L, Lenhard R E (eds). Clinical Oncology. Atlanta, Ga.: American Cancer Society; 1995: 198-219)。

[0012] 宫颈癌在全世界都是严重的医疗问题,估计每年发生率超过500,000起新病例及250,000起死亡。见Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370:734-743。在欧盟,每年发生大约34,000起宫颈癌新病例及13,000起死亡。见Hillemanns et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:501-506。宫颈癌的主要类型系鳞状细胞癌及腺癌。长期感染人乳突病毒(HPV)16及18型造成大部分宫颈癌病例。宫颈癌的标准第一线疗法为基于铂的疗法加上基于紫杉烷的疗法。贝伐珠单抗(Bevacizumab, 一种抗VEGF抗体)经美国食品药物管理局核准用于与化学疗法组合以治疗宫颈癌,其在临床试验中改善整体存活期。晚期宫颈癌的第一线(1L)治疗包含贝伐珠单抗与下列的组合:太平洋紫杉醇(paclitaxel)加上铂(例如顺铂或卡铂)或太平洋紫杉醇加上托泊替康(topotecan)。尽管48%的客观反应率(ORR)及大约18个月的中位数整体存活期(OS),不幸的是几乎所有患者在此1L治疗之后再发。见

Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370:734-743。第二线(2L)治疗并无经核准的疗法可用,且患者通常经单一剂模式治疗,包括但不限于:培美曲塞(pemetrexed)、托泊替康、多西他赛(docetaxel)、nab-太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、长春瑞滨(vinorelbine)及在一些情况下贝伐珠单抗。单一剂治疗的统合分析显示仅10.9%的中度反应率(即,552名患者中60位反应者)及中位数整体存活期(OS)大约7个月。见例如Burotto et al., 2015, Oncologist 20:725-726; Candelaria et al., 2009, Int. J. Gynecol. Cancer. 19:1632-1637; Coronel et al., 2009, Med. Oncol. 26:210-214; Fiorica et al., 2009, Gynecol. Oncol. 115:285-289; Garcia et al., 2007, Am. J. Clin. Oncol. 30:428-431; Goncalves et al., 2008, Gynecol. Oncol. 108:42-46; Homesley et al., 2008, Int. J. Clin. Oncol. 13:62-65; McLachlan et al., 2017, Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.) 29:153-160; Miller et al., 2008, Gynecol. Oncol. 110:65-70; Monk et al., 2009, J. Clin. Oncol. 27:1069-1074; Muggia et al., 2004, Gynecol. Oncol. 92:639-643; Rose et al., 2006, Gynecol. Oncol. 102:210-213; Santin et al., 2011, Gynecol. Oncol. 122:495-500; Schilder et al., 2005, Gynecol. Oncol. 96:103-107; 及Torfs et al., 2012, Eur. J. Cancer. 48:1332-1340。第IV期宫颈癌的五年相对生存仅15%,显示对宫颈癌改善疗法的高度需求。

[0013] 调节免疫反应的多种非冗余分子途径的靶向疗法可增强抗肿瘤免疫治疗。然而,不是所有组合均具有可接受的安全性及/或疗效。仍然需要具有可接受的安全性轮廓及癌症治疗高疗效的组合疗法,特别是用于乳癌及宫颈癌的治疗。

[0014] 本文所引证之所有参考文献包括专利申请案、专利公开案及科学文献皆以引用方式完整并入本文中,犹如个别参考文献系特别且个别明示以引用方式并入本文中。

## 发明内容

[0015] 本文提供治疗个体癌症的方法,其包含向该个体施用(1)抗体或其抗原结合片段及(2)与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中该(1)抗体与程序性死亡-1(PD-1)结合且抑制PD-1活性,其中该(2)抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0016] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0017] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0018] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0019] 其中该轻链可变区包含:

[0020] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0021] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0022] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之CDR通常由Kabat编号方案定义,

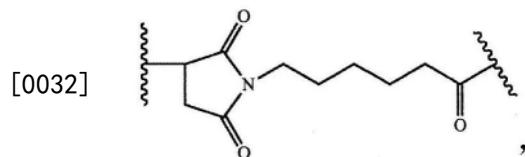
[0023] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0024] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0025] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及  
[0026] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且  
[0027] 其中该轻链可变区包含:  
[0028] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;  
[0029] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及  
[0030] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段之CDR由IMGT编号方案定义。在一些实施例中,该抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的剂量范围施用。在一些实施例中,该抗体-药物偶联物以约1.3mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,该抗体-药物偶联物以1.3mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,该抗体-药物偶联物以约2.0mg/kg的剂量施用。在一些实施例中,该抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量施用。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物约每3周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物每3周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量(flat dose)范围施用。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约400mg的均一剂量施用。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以400mg的均一剂量施用。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次、约每4周施用一次、约每5周施用一次或约每6周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每3周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每6周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。在本文任何实施例的一些实施例中,该癌症是乳癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该癌症是宫颈癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体不是治愈疗法的候选对象。在本文任何实施例的一些实施例中,该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。在本文任何实施例的一些实施例中,该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该宫颈癌是晚期宫颈癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该宫颈癌是复发性宫颈癌。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序

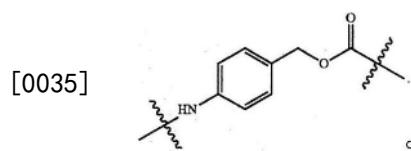
列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体是替索土单抗。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物进一步包含介于该抗TF抗体或其抗原结合片段与该单甲基耳抑素E之间的接头。在本文任何实施例的一些实施例中,该接头是可切割肽接头。在本文任何实施例的一些实施例中,该可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-,其中:

[0031] a) MC是:

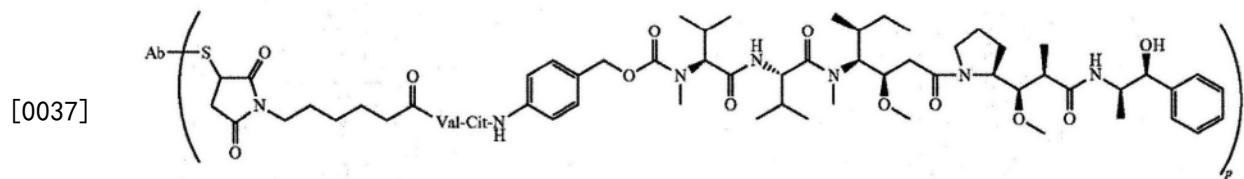


[0033] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且

[0034] c) PAB是:



[0036] 在本文任何实施例的一些实施例中,该接头是附接至该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基是藉由部分还原或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。在本文任何实施例的一些实施例中,该接头附接至MMAE,其中该抗体-药物偶联物具有下式结构:



[0038] 其中p表示1至8的数字,S代表该抗TF抗体的巯基残基且Ab指该抗TF抗体或其抗原结合片段。在本文任何实施例的一些实施例中,在该抗体-药物偶联物群体中p的平均值为约4。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物的施用途径为静脉内。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且该轻链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体是派姆单抗。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径为静脉内。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径为皮下。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物依序施用。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗

PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物同时施用。在本文任何实施例的一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。在本文任何实施例的一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达PD-L1。在本文任何实施例的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例分数(TPS)表达PD-L1。在本文任何实施例的一些实施例中,个体的肿瘤具有高PD-L1表达(TPS $\geq 50\%$ )。在本文任何实施例的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 1\%$ 的综合阳性分数(CPS)表达PD-L1。在本文任何实施例的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 10\%$ 的综合阳性分数(CPS)表达PD-L1。在本文任何实施例的一些实施例中,衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。在本文任何实施例的一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体的一或多个治疗效应经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。在本文任何实施例的一些实施例中,该一或多个治疗效应选自由下列所组成的群组:衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。在本文任何实施例的一些实施例中,衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在本文任何实施例的一些实施例中,该客观反应率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。在本文任何实施例的一些实施例中,经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对该抗体-药物偶联物的反应持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少

约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。在本文任何实施例的一些实施例中,该一或多起不良事件为贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。在本文任何实施例的一些实施例中,该一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。在本文任何实施例的一些实施例中,该一或多起不良事件是严重不良事件。在本文任何实施例的一些实施例中,该一或多起不良事件为结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。在本文任何实施例的一些实施例中,该个体是人类。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物在医药组合物中,该医药组合物包含该抗体-药物偶联物及药学上可接受的运载体。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段位于医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

[0039] 在本文中亦提供试剂盒,其包含:

[0040] (a) 剂量范围约50mg至约500mg的抗体或其抗原结合片段,其中该抗体与程序性死亡-1(PD-1)结合且抑制PD-1活性,其中该抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0041] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0042] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0043] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0044] 其中该轻链可变区包含:

[0045] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0046] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0047] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之CDR通常由Kabat编号方案定义;

[0048] (b) 剂量范围约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0049] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0050] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0051] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0052] 其中该轻链可变区包含:

[0053] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0054] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0055] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段的CDR由IMGT编号方案定义;及

[0056] (c) 根据本文任何实施例的一些实施例使用该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该

抗体-药物偶联物的说明。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在本文任何实施例的一些实施例中,该派姆单抗剂量为200mg。在本文任何实施例的一些实施例中,该派姆单抗剂量为400mg。在本文任何实施例的一些实施例中,该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在本文任何实施例的一些实施例中,该替索土单抗维多汀剂量为1.3mg/kg。在本文任何实施例的一些实施例中,该替索土单抗维多汀剂量为2.0mg/kg。

## 附图说明

[0057] 图1是蛋白质印迹法的影像,其显示经MMAE处理的HeLa细胞(右通道)相较于未经MMAE处理的HeLa细胞(左通道)的细胞裂解物中IRE1及JNK的磷酸化。MMAE处理导致IRE1及JNK两者的磷酸化。pIRE1指示磷酸化的IRE1蛋白质;IRE1指示总IRE1蛋白质;且pJNK指示磷酸化的JNK蛋白质。

[0058] 图2A及2B是经100nM MMAE处理且在MMAE存在下在所示时间点成像的HeLa细胞免疫荧光影像。A) 上图显示用ER结合染料ER-ID绿色染色ER,及B) 下图显示细胞表达的RFP标记的微管蛋白。

[0059] 图3A及3B的一系列图表显示经100nM MMAE处理的HeLa细胞相较于未经MMAE处理的HeLa细胞的A) ATP分泌及B) HMGB1分泌。测量值显示为经处理HeLa细胞相较于未处理HeLa细胞所产生信号的倍数变化。\*\*p<0.01及\*\*\*\*p<0.0001。

[0060] 图4A及4B的一系列图表显示替索土单抗维多汀与派姆单抗的组合于人源化小鼠MDA-MB-231异种移植模型中的抗肿瘤活性。A) NSG小鼠MDA-MB-231异种移植模型在经IgG1对照(空心圆圈)、IgG1-MMAE对照(空心菱形)、派姆单抗(实心圆圈)、浓度0.5mg/kg(半实心三角形)或1mg/kg(半实心正方形)的替索土单抗维多汀、或浓度0.5mg/kg(实心三角形)或1mg/kg(实心正方形)的替索土单抗维多汀与派姆单抗组合治疗后的平均肿瘤大小。倒转空心三角形指示派姆单抗剂量的施用日。倒转半实心三角形指示IgG1对照、IgG1-MMAE对照或替索土单抗维多汀剂量的施用日。肿瘤负荷藉由卡尺测量评估。误差条指示平均值的标准误。B) 第35天不同治疗组内个别小鼠的肿瘤负荷。每一点代表一只小鼠。抗PD-1Ab指示派姆单抗。

[0061] 图5A至5C的一系列图表显示替索土单抗维多汀抗体-药物偶联物及MMAE游离药物两者皆驱动强A) ATP分泌及C) HMGB1释放。活性专属于靶向剂(替索土单抗维多汀)及游离药物(MMAE)。非靶向同型ADC(IgG1-MMAE)不诱发A) ATP或C) HMGB1分泌。B) 替索土单抗维多汀对多个组织因子阳性细胞系具有活性。

[0062] 图6为蛋白质印迹法影像,其显示使用替索土单抗维多汀ADC或MMAE载荷物处理HPAFII(胰癌)或MDA-MB-231(乳癌)细胞16小时触发多个ER应激途径,包括IRE的磷酸化及其下游目标JNK以及ATF4的切割。使用非靶向H00-MMAE ADC(IgG1 MMAE)处理不触发这些ER应激途径的活化。

[0063] 图7A及7B是一系列图表,其中经各种药剂杀灭的组织因子阳性MDA-MB-231细胞被喂养至人外周血单核细胞(PBMC)且藉由先天CD14+单核细胞/巨噬细胞上活化标志的表达增加及诱导趋化因子及细胞因子产生来评估免疫活化。替索土单抗维多汀ADC或MMAE游离药物处理驱动单核细胞/巨噬细胞活化,如由下列所监测:A) 流式细胞计数测定CD86表达及

B) 相较于非靶向 IgG1-MMAE ADC 或仅靶向抗体 (替索土单抗) 诱导释放先天趋化因子包括 MIP1 $\beta$ 。

[0064] 图8A至8C是一系列图表,其中经各种药剂杀灭的组织因子阳性MDA-MB-231细胞被喂养至PD1靶向抗体派姆单抗存在或不存在下经CSFE标记的人外周血单核细胞(PBMC) 48小时且T细胞活化藉由下列评估:A)降低CSFE荧光指示T细胞增生及B)及C)细胞因子产生。替索土单抗维多汀或MMAE游离药物处理驱动T细胞增殖,该T细胞增殖受到2mg/ml的派姆单抗处理增强。B) IL12p70及C) IFN $\gamma$ 的产生亦在暴露至替索土单抗维多汀及MMAE杀灭的细胞之后增加且并用派姆单抗处理增加细胞因子产生。

[0065] 【实施方式】

[0066] I. 定义

[0067] 为了可更清楚地了解本公开,首先定义一些用语。如在本申请案中所使用,除了在本文中另外明示提供者,下列各用语应具有以下阐述之意义。额外定义阐述在整个申请案。

[0068] 在本文中使用的用语“及/或”应被视为特定公开二个指明特征或组分之各者无论有或无另一者。因此,当使用于本文诸如“A及/或B”的用词中,用语“及/或”意图包括“A及B”、“A或B”、“A”(单独)及“B”(单独)。同样地,当使用于本文诸如“A、B及/或C”的用词中,用语“及/或”意图包含下列方面之各者:A、B及C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A及C;A及B;B及C;A(单独);B(单独);及C(单独)。

[0069] 应理解本文所述的本发明的方面及实施例包括“包含 (comprising)”、“组成 (consisting)”及“基本上由组成 (consisting essentially of)”方面及实施例。

[0070] 除非另行定义,此处所使用的所有技术及科学用语具有本公开相关领域普通技术人员所通常了解的相同意义。例如,Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; 及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press 提供所属技术领域中具有一般常识者本公开所使用的许多用语的一般字典。

[0071] 单位、前缀及符号表示为其国际单位制(SI)接受形式。数值范围包含界定该范围的数值。在本文中提供的标题不是本公开各方面的限制,其可参照说明书作为整体提供。因此,其下定义的用语参照说明书整体将更完整定义。

[0072] 用语“组织因子”、“TF”、“CD142”、“组织因子抗原”、“TF抗原”及“CD142抗原”在本文中可互换使用,且除非另外指明,包括由细胞天然表达或表达在经组织因子基因转染的细胞上的人组织因子的任何变体、异构体及物种同源物。在一些实施例中,组织因子包含在 Genbank 保藏编号 NP\_001984 下发现的氨基酸序列。

[0073] 用语“免疫球蛋白 (immunoglobulin)”指一类结构相关的糖蛋白,这些糖蛋白由二对多肽链所组成,即一对低分子量轻(L)链及一对重(H)链,所有四个链藉由双硫键互相连接。免疫球蛋白结构已有详细介绍。见例如 Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y. (1989))。简言之,各重链一般包含重链可变区(在本文中缩写为 V<sub>H</sub> 或 VH) 及重链恒定区 (C<sub>H</sub> 或 CH)。重链恒定区一般包含三个结构域 C<sub>H</sub>1、C<sub>H</sub>2 及 C<sub>H</sub>3。重链通常在所谓的“铰链区”经由双硫键互相连接。各轻链一般包含轻链可变区(在本文中缩写为 V<sub>L</sub> 或 VL) 及轻链恒定区 (C<sub>L</sub> 或 CL)。轻链恒定区一般包含一个结构域 C<sub>L</sub>。CL 可为  $\kappa$  (kappa) 或  $\lambda$

(lambda)同种型。用语“恒定结构域”及“恒定区”在本文中可互相交换使用。除非另外说明，恒定区中氨基酸残基的编号根据Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991)中描述的EU索引。免疫球蛋白可衍生自任何公知同种型，包括但不限于IgA、分泌性IgA、IgG及IgM。IgG亚型亦为所属技术领域中具有一般常识者所广为周知及包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。“同种型”指由重链恒定区基因所编码的抗体类型或亚型(例如, IgM或IgG1)。

[0074] 用语“可变区(variable region)”或“可变结构域(variable domain)”指涉及抗体与抗原结合的抗体重链或轻链的结构域。天然抗体重链及轻链可变区(分别为V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>)可进一步细分成穿插于较为保守的区域(称为框架区(FR))之间的超变异性区域(或超变区，其在结构定义环序列及/或形式上可为超变异)，又称为互补决定区(CDR)。用语“互补决定区(complementarity determining region)”及“CDR”与“超变区(hypervariable region)”或“HVR”同义，为所属技术领域中已知且指抗体可变区内赋予抗原特异性及/或结合亲和性的非毗连氨基酸序列。一般来说，每个重链可变区中有三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)及每个轻链可变区中有三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区(Framework region)”及“FR”为所属技术领域中已知，指重链及轻链可变区的非CDR部分。一般来说，每个全长重链可变区中有四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)及每个全长轻链可变区中有四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。在各V<sub>H</sub>及V<sub>L</sub>中，三个CDR及四个FR通常以下列顺序自氨基端至羧基端排列FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦见Chothia and Lesk J. Mol. Biol., 195, 901-917(1987))。

[0075] 在本发明中的用语“抗体(antibody)”(Ab)指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子片段或其任一的衍生物，其具有在典型生理条件下以一段显著时间的半衰期与抗原特异性结合的能力，该半衰期诸如至少约30分钟、至少约45分钟、至少约一小时(h)、至少约二小时、至少约四小时、至少约八小时、至少约12小时(h)、约24小时或多于24小时、约48小时或多于48小时、约三、四、五、六、七或多于七天等或任何其他相关的功能定义期间(诸如足以诱导、促进、增强及/或调节与抗体结合抗原相关的生理反应的时间及/或足以供抗体招募效应物活性的时间)。免疫球蛋白分子重链及轻链可变区包含与抗原交互作用的结合域。抗体(Ab)恒定区可介导免疫球蛋白与宿主组织或因子结合，包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)及补体系统组分诸如C1q(补体活化典型途径中之第一组分)。抗体亦可为双特异性抗体、双体抗体、多特异性抗体或类似分子。

[0076] 本文中使用的用语“单克隆抗体(monoclonal antibody)”指以单一一级氨基酸序列重组产生的抗体分子制剂。单克隆抗体组合物显示对特定表位的单一结合特异性及亲和性。因此，用语“人类单克隆抗体”指显示单一结合特异性的抗体，其具有衍生自人类种系免疫球蛋白序列的可变及恒定区。人类单克隆抗体可藉由包括B细胞的融合瘤产生，该B细胞获自具有包含人类重链转基因及轻链转基因的基因组的转基因或转染色体的非人动物(诸如转基因小鼠)并融合至永生化细胞。

[0077] “分离抗体(isolated antibody)”指实质上不含其他具有不同抗原特异性抗体的抗体(例如与TF特异性结合的分离抗体实质上不含与TF以外的抗原特异性结合的抗体)。然而，与TF特异性结合的分离抗体可具有对其他抗原(诸如不同物种的TF分子)的交叉反应

性。此外,分离抗体可实质上不含其他细胞材料及/或化学物。在一实施例中,分离抗体包括与另一药剂(例如小分子药物)附缀合的抗体偶联物。在一些实施例中,分离的抗TF抗体包括抗TF抗体与小分子药物(例如MMAE或MMAF)的偶联物。

[0078] “人抗体(human antibody)”(HuMAB)指具有可变区且其中的FR及CDR皆源自人种系免疫球蛋白序列的抗体。另外,若该抗体包含恒定区,该恒定区亦源自人种系免疫球蛋白序列。本发明的人抗体可包括非由人种系免疫球蛋白序列所编码的氨基酸残基(例如藉由活体外随机或定点突变形成或藉由活体内突变导入的突变)。然而,如本文中所使用的用语“人抗体(human antibody)”并不包括其中衍生自另一哺乳动物物种(诸如小鼠)种系的CDR序列被移植至人类框架序列的抗体。用语“人抗体”及“全人抗体(fully human antibody)”为同义使用。

[0079] 如本文中所使用的用语“人源化抗体(humanized antibody)”指经基因工程改造的非人抗体,其含有人抗体恒定结构域及经修饰以含有与人可变结构域具有高度序列同源性的非人可变结构域。此可藉由将六个一起形成抗原结合部位的非人抗体互补决定区(CDR)移植至同源人受体框架区(FR)上达成(见W092/22653及EP0629240)。为了完全重构亲代抗体的结合亲和性及特异性,可能需要将来自亲代抗体(即非人抗体)的框架残基取代成人框架区(回复突变)。结构同源性模型构建可能有助于识别框架区中对于抗体的结合性质重要的氨基酸残基。因此,人源化抗体可包含非人CDR序列、主要是人框架区(可选地包含一或多个氨基酸回复突变成非人氨基酸序列)及全人恒定区。可选地,可添加额外的氨基酸修饰(不一定是回复突变)以获得具有较佳特征(诸如亲和性及生化性质)的人源化抗体。

[0080] 如本文中所使用的用语“嵌合抗体(chimeric antibody)”指其中可变区衍生自非人物种(例如衍生自啮齿动物)且恒定区衍生自不同物种(诸如人类)的抗体。嵌合抗体可藉由抗体工程改造来产生。“抗体工程改造(Antibody engineering)”是常用于不同种类抗体修饰的用语,且其为技术人员广为周知的过程。具体而言,嵌合抗体可使用如Sambrook et al., 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15所述标准DNA技术产生。因此,嵌合抗体可为经基因或经酶催工程改造的重组抗体。产生嵌合抗体在技术人员知识范围以内,因此产生根据本发明的嵌合抗体可藉由非本文所述的其他方法执行。开发用于治疗应用的嵌合单克隆抗体是为了减少抗体免疫原性。其一般可含有非人(例如鼠)可变区(对受到关注之抗原具特异性)及人恒定抗体重链及轻链结构域。用于嵌合抗体的用语“可变区(variable region)”或“可变结构域(variable domain)”指包含免疫球蛋白重链及轻链两者的CDR及框架区的区域。

[0081] “抗-抗原抗体(anti-antigen antibody)”指与抗原结合的抗体。例如,抗TF抗体是与抗原TF结合的抗体。在另一实例中,抗PD-1抗体是与抗原PD-1结合的抗体。

[0082] 抗体的“抗原结合部分(antigen-bindingportion)”或“抗原结合片段(antigen-bindingfragment)”指抗体的一个或多个片段,该一个或多个片段保留完整抗体与抗原特异性结合的结合能力。抗体片段(例如抗原结合片段)的实例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')<sub>2</sub>;双价抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);及由抗体片段所形成的多特异性抗体。以木瓜酶消化抗体产生二个相同的各具有单一抗原结合部位的抗原结合片段(称为“Fab”片段)及一个残余的“Fc”片段(其名称反映其容易结晶之能力)。胃蛋白酶处理产生具有二个抗原结合部位且仍能够与抗原交联的F(ab')<sub>2</sub>片段。

[0083] 相对于参考多肽序列的“序列同一性百分比 (Percent (%) sequence identity)”定义为在比对序列及导入空位(若需要)以达成最大序列同一性百分比,且不考虑任何保守性取代作为序列同一性的一部分之后,候选序列中与参考多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基百分比。为达判定氨基酸序列同一性百分比目的的比对可以所属技术领域中各种方式达成,例如使用提供给大众的计算机软件诸如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。所属技术领域中具有一般常识者可判定排比序列的适当参数,包括要达成比较序列全长的最大排比所需的任何算法。例如,给定氨基酸序列A与、和或相对于给定氨基酸序列B的序列同一性 % (可替代地措辞为与、和或相对于给定氨基酸序列B具有或包含特定序列同一性 % 的给定氨基酸序列A) 计算如下:

[0084] 100乘以分数X/Y

[0085] 其中X是在A与B的程序比对中由序列评分为同一性匹配的氨基酸残基数,且其中Y是B中氨基酸残基总数。将了解,若氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度,则A相对于B的序列同一性 % 将不等于B相对于A的序列同一性 % 。

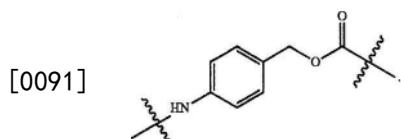
[0086] 如本文中所使用,用语“结合 (binding、binds)”或“特异性结合 (specifically binds)”在抗体与预定抗原结合的情况下通常具有对应当藉由例如生物膜干涉术 (BLI) 技术于Octet HTX仪器中使用抗体作为配体及抗原作为分析物所判定约 $10^{-6}$ M或更小、例如 $10^{-7}$ M或更小、诸如约 $10^{-8}$ M或更小、诸如约 $10^{-9}$ M或更小、约 $10^{-10}$ M或更小或约 $10^{-11}$ M或甚至更小之 $K_D$ 的亲和性的结合,且其中该抗体与预定抗原结合的亲和性所对应之 $K_D$ 相较于其与除了预定抗原或密切相关抗原以外的非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白)结合的 $K_D$ 至少低十倍、诸如至少低100倍、例如至少低1,000倍、诸如至少低10,000倍、例如至少低100,000倍。结合之 $K_D$ 所降低的量取决于抗体的 $K_D$ ,因此当抗体的 $K_D$ 非常低时,与抗原结合的 $K_D$ 低于与非特异性抗原结合的 $K_D$ 量可为至少10,000倍(也就是抗体具高度特异性)。

[0087] 此处所使用的用语“ $K_D$ ”(M)指特定抗体抗原交互作用的解离平衡常数。亲和性(如本文中所使用)及 $K_D$ 系呈倒数相关,也就是说较高亲和性意指较低 $K_D$ 而较低亲和性意指较高 $K_D$ 。

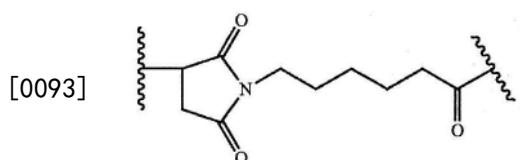
[0088] 用语“ADC”指抗体-药物偶联物,该用语在本发明中指如本申请案所述与单甲基耳抑素E (MMAE) 偶联的包含替索土单抗CDR的抗TF抗体。

[0089] 缩写“vc”及“val-cit”指二肽缬氨酸-瓜氨酸。

[0090] 缩写“PAB”指自分解型间隔子:



[0092] 缩写“MC”指拉伸基顺丁烯二酰亚氨基己酰基:



[0094] 用语“Ab-MC-vc-PAB-MMAE”指抗体通过MC-vc-PAB接头与药物MMAE偶联。

[0095] “程序性死亡-1 (Programmed Death-1)”(PD-1) 指属于CD28家族的免疫抑制性受

体。PD-1在活体内主要表达于先前经活化的T细胞上且与两种配体PD-L1及PD-L2结合。如本文中所使用的用语“PD-1”包括人PD-1 (hPD-1)、hPD-1变体、异构体及物种同源物及具有至少一个hPD-1共同表位的类似物。在一些实施例中, hPD-1包含在GenBank保藏编号U64863下发现的氨基酸序列。

[0096] “程序性死亡配体-1 (Programmed Death Ligand-1)” (PD-L1) 是PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体其中一种(另一种是PD-L2), 该两种配体在与PD-1结合时下调T细胞活化及细胞因子分泌。如本文中所使用的用语“PD-L1”包括人PD-L1 (hPD-L1)、hPD-L1变体、异构体及物种同源物及具有至少一个hPD-L1共同表位的类似物。在一些实施例中, hPD-L1包含在GenBank保藏编号Q9NZQ7下发现的氨基酸序列。

[0097] “综合阳性分数 (Combined positive score)”或“CPS”是在肿瘤巢及相邻支持基质内PD-L1阳性肿瘤细胞及PD-L1阳性单核炎性细胞 (MIC) 数量 (分子) 相较于肿瘤细胞总数 (分母, 即PD-L1阳性及PD-L1阴性肿瘤细胞的数量) 的比例。

[0098] “肿瘤比例分数 (Tumor proportion score)”或“TPS”是在免疫组织化学测定中显示任何强度的部分或完全PD-L1膜染色的存活肿瘤细胞的百分比。

[0099] “癌症 (Cancer)”指一群广泛的各种疾病, 其特征在于身体中异常细胞的不受控制生长。“癌症 (cancer)”或“癌症组织 (cancer tissue)”可包括肿瘤。未经调节的细胞分裂及生长导致侵犯邻近组织的恶性肿瘤形成且亦可经由淋巴系统或血流转移至身体的远距部分。在转移之后, 可称远程肿瘤为“衍生自 (derived from)”转移前肿瘤。例如, 衍生自宫颈癌的肿瘤指因为转移的宫颈癌所致的肿瘤。

[0100] 个体的“治疗 (Treatment)”或“疗法 (therapy)”指出于反转、减轻、改善、抑制、延缓或预防与疾病相关的症状、并发症、病况或生化征象的开始、进展、发展、严重性或复发性的目的而在个体执行的任何类型的介入或过程或向个体施用活性剂。在一些实施例中, 该疾病是癌症。

[0101] “个体 (subject)”包括任何人类或非人动物。用语“非人动物 (non-human animal)”包括但不限于脊椎动物诸如非人灵长动物、绵羊、犬及啮齿动物诸如小鼠、大鼠及天竺鼠。在一些实施例中, 个体是人类。用语“个体 (subject)”及“患者 (patient)”及“个体 (individual)”在本文中可以互换使用。

[0102] 药物或治疗剂的“有效量 (effective amount)”或“治疗有效量 (therapeutically effective amount)”或“治疗有效剂量 (therapeutically effective dosage)”指当单独使用或与另一治疗剂组合使用时, 如降低疾病症状的严重性、增加疾病无症状期的频率及持续时间或预防因为罹患疾病所致障碍或异常所示的保护个体防止疾病开始或促进疾病消退的任何量的药物。治疗剂促进疾病消退的能力可使用技术人员已知的多种方法在诸如临床试验期间在人对象中、在预测人疗效的动物模型系统中或藉由测定药剂在体外测定活性来评估。

[0103] 以肿瘤治疗为例, 治疗有效量的抗癌剂在经治疗的个体中 (例如, 一或多位经治疗的个体) 相对于未经治疗的个体 (例如, 一或多位未治疗的个体) 抑制至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、或至少约80%、至少约90%、至少约95%、至少约96%、至少约97%、至少约98%或至少约99%的细胞生长或肿瘤生长。在一些实施例中, 治疗有效量的抗癌剂在经治疗的个体中 (例如, 一或多位经治疗

的个体)相对于未经治疗的个体(例如,一或多位于未治疗的个体)抑制100%的细胞生长或肿瘤生长。

[0104] 在本公开的其他实施例中,肿瘤消退可观察及持续一段至少约20天、至少约30天、至少约40天、至少约50天或至少约60天的期间。尽管这些治疗有效性的最终测量值,免疫治疗剂药物的评估也必须考虑“免疫相关反应模式”。

[0105] 治疗有效量的药物(例如,包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物或包含派姆单抗的CDR的抗PD-1抗体)包括“预防有效量(*prophylactically effective amount*)”,预防有效量指当单独或与抗癌剂组合施用至具有发展癌症风险的个体(例如具有恶性前病况的个体)或具有癌症复发风险的个体时抑制癌症发展或复发的任何量的药物。在一些实施例中,预防有效量完全预防癌症发展或复发。“抑制(*Inhibiting*)”癌症发展或复发是指减少癌症发展或复发的可能性或完全预防癌症的发展或复发。

[0106] 如本文中所使用,“亚治疗剂量(*subtherapeutic dose*)”是指治疗性化合物(例如,包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物或包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体)的剂量低于该治疗性化合物单独施用用于治疗过度增生性疾病(例如癌症)时的平常或典型剂量。

[0107] “免疫相关反应模式(*immune-related response pattern*)”指通常在经藉由诱导癌症特异性免疫反应或藉由调节天然免疫过程来产生抗肿瘤效应的免疫治疗剂治疗的癌症患者中观察到的临床反应模式。此反应模式的特征为在初始肿瘤负荷增加或出现新病灶之后的有益治疗效应,在传统化学治疗剂的评估中,此反应模式将被归类为疾病进展且将与药物失败同义。因此,免疫治疗剂的适当评估需要长期监测这些药剂对于目标疾病的效果。

[0108] 举例来说,“抗癌剂(*anti-cancer agent*)”促进个体癌症消退。在一些实施例中,治疗有效量的药物促进癌症消退至清除癌症的程度。“促进癌症消退(*Promoting cancer regression*)”是指单独或与抗癌剂组合施用有效量的药物导致肿瘤生长或大小减少、肿瘤坏死、至少一个疾病症状的严重性降低、增加无疾病症状期的频率及持续时间或预防因为罹患疾病所致之障碍或失能。此外,有关治疗的用语“有效(*effective*)”及“有效性(*effectiveness*)”包括药理有效性和生理安全性。药理有效性指药物促进患者癌症消退的能力。生理安全性指施用药物所导致细胞性、器官及/或有机体层级上的毒性水平或其他不良生理效应(不良效应)。

[0109] “持续反应(*Sustained response*)”指停止治疗后减少肿瘤生长的持续效应。例如,肿瘤大小相较于施用期开始时的大小可维持相同或较小。在一些实施例中,持续反应具有与治疗期间至少相同的期间或比治疗期间长至少1.5、2.0、2.5或3倍。

[0110] 如本文中所使用,“完全反应(*complete response*)”或“CR”指所有目标病灶消失;“部分反应(*partial response*)”或“PR”指目标病灶的最长直径总和(SLD)参照基线SLD降低至少30%;及“稳定疾病”或“SD”指参照自从治疗开始的最小SLD,目标病灶的缩小不足以符合PR,增加也不足以符合PD。

[0111] 如本文中所使用的“无进展存活期(*progression free survival*)”或“PFS”指在治疗期间及治疗后所治疗之疾病(例如癌症)没有恶化的时间长度。无进展存活期可包括患者经历完全反应或部分反应之时间的量以及患者经历稳定疾病之时间的量。

[0112] 如本文中所使用,“整体反应率 (overall response rate)”或“ORR”指完全反应 (CR) 率及部分反应 (PR) 率之总和。

[0113] 如本文中所使用,“整体存活期 (overall survival)”或“OS”指一群个体中在特定时间期间之后可能活着的百分比。

[0114] 在本文中的用语“基于体重剂量 (weight-based dose)”是指基于个体的体重计算出的个体给药剂量。例如,当60kg体重的个体需要2.0mg/kg的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体或包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物时,可计算及使用用于向该个体施用的适量包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体或包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物(即120mg)。

[0115] 有关本公开方法使用的用语“固定剂量 (fixed dose)”是指二或更多种不同抗体(例如包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体及包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物)以彼此特定(固定)比例向个体施用。在一些实施例中,固定剂量是基于抗体的量(例如mg)。在某些实施例中,固定剂量基于抗体的浓度(例如mg/ml)。例如,向个体施用3:1比例的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体与包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物可指向个体施用约240mg的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体及约80mg的包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物或约3mg/ml的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体及约1mg/ml的包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物。

[0116] 有关本公开方法及剂量使用的用语“均一剂量 (flat dose)”是指不考虑个体体重或身体表面积 (BSA) 而向个体施用的剂量。因此均一剂量不提供为mg/kg剂量,而是药物(例如,包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物及/或包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体)的绝对量。例如,60kg体重的个体与100kg体重的个体将接受相同剂量的抗体或抗体-药物偶联物(例如240mg的包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物或例如200mg的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体)。

[0117] 用语“药学上可接受 (pharmaceutically acceptable)”指示物质或组合物在化学及/或毒理学上必须与构成配方之其他成分及/或其所治疗之哺乳动物兼容。

[0118] 如本文中所使用的用语“药学上可接受的盐 (pharmaceutically acceptable salt)”指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示范性盐包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟碱酸盐、乳酸盐、柳酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、顺丁烯二酸盐、龙胆酸盐 (gentisinate)、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、葡萄糖醛酸盐、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、麸氨酸盐、甲烷磺酸盐“甲磺酸盐”、乙烷磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、双羟萘酸盐(即,4,4'-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘酸盐))、碱金属(例如,钠及钾)盐、碱土金属(例如,镁)盐及铵盐。药学上可接受的盐可涉及包括另一分子,诸如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他相对离子。该相对离子可为使母体化合物上电荷稳定的任何有机或无机部分。另外,药学上可接受的盐结构中可具有超过一个带电原子。多个带电原子是该药学上可接受的盐的一部分的情况下可具有多重相对离子。因此,药学上可接受的盐可具有一或多个带电原子及/或一或多个相对原子。

[0119] “给药 (Administering或administration)”指使用所属技术领域中具有一般常识者已知的任何各种方法及递送系统将治疗剂物理导入至个体。用于包含MMAE及替索土单抗

CDR的抗TF抗体-药物偶联物及/或包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体之示范性施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊椎或其他例如藉由注射或输注的肠胃外给药途径(例如静脉输注)。如本文中所使用的用语“肠胃外施用( parenteral administration)”指除经肠及局部施用以外通常通过注射的给药模式,包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、脊椎鞘内、淋巴内、病灶内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊椎内、硬膜外及胸骨内注射及输注,以及活体内电穿孔。治疗剂可经由非肠胃外途径或口服施用。其他非肠胃外途径包括局部、表皮或黏膜给药途径,例如鼻内、经阴道、经直肠、舌下或局部。给药亦可执行例如一次、多次及/或在一或多个延长的期间内执行。

[0120] 在本文中可互换使用的用语“基线(baseline)”或“基线值(baseline value)”可指施用疗法(例如,如本文所述抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体)之前或开始施用疗法时症状的测量值或表征。基线值可与参考值比较以判定在本文中考虑之TF相关疾病及/或PD-1相关疾病(例如,乳癌或宫颈癌)的症状之减少或改善。在本文中可互换使用之用语“参考(reference)”或“参考值(reference value)”可指施用疗法(例如,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体)之后症状的测量值或表征。参考值可在给药方案或治疗周期期间或完成给药方案或治疗周期时测量一或多次。“参考值”可为绝对值;相对值;具有上限及/或下限之值;一范围的值;平均值(average value);中位数值;平均值(mean value);或相较于基线值之值。

[0121] 类似地,“基线值”可为绝对值;相对值;具有上限及/或下限之值;一范围的值;平均值;中位数值;平均值;或相较于参考值的值。参考值及/或基线值可获自一名个体、两名不同个体或一群个体(例如,一群二、三、四、五或超过五名个体)。

[0122] 如本文中所使用的用语“单一疗法(monotherapy)”是指包含MMAE及替索土单抗CDR的抗TF抗体-药物偶联物或包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体是在治疗周期期间唯一向个体施用的抗癌剂。然而,可向个体施用其他治疗剂。例如,向患有癌症的个体施用以治疗与癌症相关但非实际癌症本身的症状(包括例如发炎、疼痛、体重减轻及全身不适)的抗发炎剂或其他剂可在单一疗法期间施用。

[0123] 如本文中所使用的“不良事件(adverse event,Ae)”是与医学治疗的使用相关的任何不利及通常非意图或非所需指征(包括异常实验室结果)、症状或疾病。医学治疗可具有一或多个相关AE且各AE可具有相同或不同程度的严重性。能够“改变不良事件(altering adverse events)”的方法是指一治疗方案降低与使用不同治疗方案相关的一或多个AE的发生率及/或严重性。

[0124] 如本文中所使用的“严重不良事件(serious adverse event)”或“SAE”是符合下列标准之一的不良事件:

[0125] •致死或危及生命(在严重不良事件定义中所使用的“危及生命(life-threatening)”指患者在事件发生时有死亡风险的事件;不是指如果更为严重理论上可能造成死亡的事件。

[0126] •导致持续或显著残疾/无能力

[0127] •造成先天异常/出生缺陷

[0128] •具医学显著性,即定义为危害患者或可能需要医学或手术介入以防止上列结果之一的事件。必须进行医学及科学判断以决定AE是否具“医学显著性”

[0129] •需要住院或延长目前的住院或,但排除下列:1)对基础疾病的常规治疗或监测,不伴有任何病情恶化;2)对已有病症的选择性或预先计划的治疗,所述病症与进行研究的适应症无关并且自签署知情同意书以来没有恶化,和3)在患者的总体状况没有任何恶化的情况下社会原因和暂停护理。

[0130] 使用替代物(例如,“或”)应理解为表示替代物中的任一、两者或其任何组合。如本文中所使用的不定冠词“一(a或an)”应理解为指称“一或多个”所引述或列举的任何组分。

[0131] 用语“约(about)”或“基本上包含(comprising essentially of)”指在如所属技术领域中具有一般常识者所判定的特定值或组成的可接受误差范围内,该可接受误差范围将部分取决于该值或组成是如何测量或判定的,即测量系统的限制。例如,“约”或“基本上包含”根据所属技术领域实践可指在1个标准偏差之内或超过1个标准偏差。替代地,“约”或“基本上包含”可指至多20%的范围。另外,特别是关于生物系统或过程,该用语可指至多一个量级或至多5倍的值。当本申请案及请求项提供特定值或组成时,除非另行说明,否则“约”或“基本上包含”的意义应被假设为在该特定值或组成的可接受误差范围内。

[0132] 如本文中所使用的用语“约每周一次”、“约每2周一次”或任何其他类似给药间隔用语指大约数量。“约每周一次”可包括每7天±1天,即每6天至每8天。“约每2周一次”可包括每14天±2天,即每12天至每16天。“约每3周一次”可包括每21天±3天,即每18天至每24天。类似近似适用于例如约每4周一次、约每5周一次、约每6周一次及约每12周一次。在一些实施例中,约每6周一次或约每12周一次的给药间隔是指第一剂可在第1周的任一天施用,接着下一剂可分别在第6或第12周的任一天施用。在其他实施例中,约每6周一次或约每12周一次的给药间隔是指第一剂在第1周的某一天(例如星期一)施用,接着下一剂可分别在第6或第12周的相同天(即星期一)施用。

[0133] 如本文所述,任何浓度范围、百分比范围、比例范围或整数范围应理解为包括所引述之范围内的任何整数及(若适当)其分数(诸如整数的十分之一及百分之一)值,除非另行指示。

[0134] 本公开的各种方面在下列部分进一步详细描述。

## [0135] II.组合疗法

[0136] 本发明的一个方面提供用于治疗癌症的与TF结合的抗TF抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物用于给药或欲与抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合给药,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,且其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0137] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0138] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0139] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0140] 其中该轻链可变区包含:

[0141] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0142] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0143] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段CDR通常由Kabat编号方案定义,

[0144] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0145] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0146] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0147] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0148] 其中该轻链可变区包含:

[0149] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0150] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0151] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。在另一方面中,本发明提供用于治疗癌症的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体用于给药或欲与和TF结合的抗体-药物偶联物组合给药,其中该抗体-药物偶联物包含抗TF抗体或其抗原结合片段,该抗TF抗体或其抗原结合片段包含与单甲基耳抑素E偶联的替索土单抗CDR,且其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性。在一些实施例中,癌症是乳癌。在一些实施例中,乳癌是ER+/HER2-乳癌。在一些实施例中,乳癌是三阴性乳癌。在一些实施例中,癌症是宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是晚期宫颈癌(例如第3期宫颈癌或第4期宫颈癌或转移性宫颈癌)。在一些实施例中,晚期宫颈癌是转移性癌症。在一些实施例中,个体具有再发、复发及/或转移性宫颈癌。

[0152] A. 抗TF抗体

[0153] 大致上,本公开的抗TF抗体与TF例如人TF结合,且在恶性细胞诸如乳癌细胞或宫颈癌细胞上发挥细胞抑制及细胞毒性效应,其中抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中重链可变区包含:

[0154] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0155] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0156] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0157] 其中该轻链可变区包含:

[0158] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0159] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0160] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。本公开的抗TF抗体包含替索土单抗CDR且较佳地是单克隆且可为多特异性、人、人源化或嵌合抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达文库产生的片段及上述任一者的TF结合片段。在一些实施例中,本公开的抗TF抗体包含替索土单抗CDR且与TF特异性结合。本公开的免疫球蛋白分子可为任何种类(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、类型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亚型的免疫球蛋白分子。

[0161] 在本公开的某些实施例中,抗TF抗体包含替索土单抗CDR且为如本文所述的抗原结合片段(例如,人抗原结合片段)且包括但不限于Fab、Fab'及F(ab')<sub>2</sub>、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、双硫键连接的Fv(sdFv)及包含V<sub>L</sub>或V<sub>H</sub>结构域的片段。抗原结合片段(包括单链抗体)可包含单独的或与下列全部或一部分组合的可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3及CL结构域。本公开亦包括包含可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3及CL结构域的任何组合的抗原结合片段。

在一些实施例中,抗TF抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如小鼠及大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、天竺鼠、骆驼、马或鸡且包含替索土单抗CDR。

[0162] 本公开的抗TF抗体包含替索土单抗CDR且可为单特异性、双特异性、三特异性或高于三的多特异性。多特异性抗体可具有对TF不同表位的特异性或可具有对TF以及异源性蛋白质的特异性。见例如PCT公开案WO 93/17715;WO 92/08802;WO 91/00360;WO 92/05793;Tutt,et al.,1991,J. Immunol.147:60 69;美国专利号4,474,893;4,714,681;4,925,648;5,573,920;5,601,819;Kostelny et al.,1992,J. Immunol.148:1547 1553。

[0163] 本公开的抗TF抗体可用它们所包含的具体CDR方面描述或指明。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可轻易使用一些广为周知的方案任一判定,包括以下所述:Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,”5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (“Kabat”编号方案); Al-Lazikani et al., (1997) JMB273, 927-948 (“Chothia”编号方案); MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,”J. Mol. Biol. 262, 732-745. (“接触(Contact)”编号方案); Lefranc MP et al., “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,”Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27(1) :55-77 (“IMGT”编号方案); Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,”J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309(3) :657-70 (“Aho”编号方案); 及 Martin et al., “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,”PNAS, 1989, 86 (23) :9268-9272 (“AbM”编号方案)。给定CDR的边界取决于用于识别的方案而异。在一些实施例中,给定抗体或其区域(例如其可变区)的“CDR”或“互补决定区(complementary determining region)”或个别指明CDR(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖前述任一方案所定义的(特定)CDR。例如,当说明具体CDR(例如CDR-H3)含有给定V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>区氨基酸序列中对应CDR的氨基酸序列时,应理解该CDR具有可变区内如前述任一方案所定义对应的CDR(例如CDR-H3)序列。可指明识别具体CDR或CDR的方案,诸如藉由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定义CDR。

[0164] 本文提供的抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体CDR序列中氨基酸残基编号根据如 Lefranc, M.P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77 所述IMGT编号方案进行。本文提供的用于抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体CDR序列根据如 Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77 所述之IMGT方法进行。

[0165] 本公开的抗TF抗体包含抗体011CDR。见WO2011/157741及WO 2010/066803。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗体或其衍生物,该可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中该组CDR来自单克隆抗体011,及(b)一组四个框架区,其中该组框架区与单克隆抗体011中的框架区组不同且其中该抗体或其衍生物与TF结合。在一些实施例中,该抗体或其衍生物与TF特异性结合。在某些实施例中,抗TF抗体是011。抗体011亦称为替索土单抗。

[0166] 在一方面中,本文提供包含重链可变区及轻链可变区的抗TF抗体,其中该重链可变区包含:(i)CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列、(ii)CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列、及(iii)CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且其中该轻链可变区包

含:(i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列、(ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列、及(iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中抗TF抗体CDR由IMGT编号方案定义。

[0167] 本文所述的抗TF抗体可包含任何合适框架可变结构域序列,前提是抗体保留与TF(例如人TF)结合的能力。如本文中所使用,重链框架区被定名为“HC-FR1-FR4”且轻链框架区被定名为“LC-FR1-FR4”。在一些实施例中,抗TF抗体包含SEQ ID NO:9、10、11及12的重链可变结构域框架序列(分别为HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3及HC-FR4)。在一些实施例中,抗TF抗体包含SEQ ID NO:13、14、15及16的轻链可变结构域框架序列(分别为LC-FR 1、LC-FR2、LC-FR3及LC-FR4)。

[0168] 在本文所述抗TF抗体的一些实施例中,该重链可变结构域包含下列氨基酸序列:

[0169] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTYYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLTVSS (SEQ ID NO:7) 且该轻链可变结构域包含下列氨基酸序列:

[0170] DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGTLKLEIK (SEQ ID NO:8)。

[0171] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施例中,该重链CDR序列包含下列:

[0172] a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1)) ;

[0173] b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2)) ;和

[0174] c) CDR-H3 (ARSPWGYYLD (SEQ ID NO:3)) 。

[0175] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施例中,该重链FR序列包含下列:

[0176] a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9)) ;

[0177] b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10)) ;

[0178] c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11)) ;和

[0179] d) HC-FR4 (WGQGTLTVSS (SEQ ID NO:12)) 。

[0180] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施例中,该轻链CDR序列包含下列:

[0181] a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO:4)) ;

[0182] b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5)) ;和

[0183] c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6)) 。

[0184] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施例中,该轻链FR序列包含下列:

[0185] a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (SEQ ID NO:13)) ;

[0186] b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14)) ;

[0187] c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)) ;和

[0188] d) LC-FR4 (FGQGTLKLEIK (SEQ ID NO:16)) 。

[0189] 在一些实施例中,本文提供与TF(例如人TF)结合的抗TF抗体,其中该抗体包含重链可变区及轻链可变区,其中该抗体包含:

[0190] (a) 重链可变结构域,其包含:

[0191] (1) HC-FR1,其包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列;

[0192] (2) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0193] (3) HC-FR2,其包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列;

- [0194] (4) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;
- [0195] (5) HC-FR3,其包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列;
- [0196] (6) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;及
- [0197] (7) HC-FR4,其包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列,及/或
- [0198] (b) 轻链可变结构域,其包含:
- [0199] (1) LC-FR1,其包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列;
- [0200] (2) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;
- [0201] (3) LC-FR2,其包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列;
- [0202] (4) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;
- [0203] (5) LC-FR3,其包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列;
- [0204] (6) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列;及
- [0205] (7) LC-FR4,其包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列。

[0206] 在一方面中,本文提供包含重链可变结构域或包含轻链可变结构域的抗TF抗体,该重链可变结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一方面中,本文提供包含重链可变结构域且包含轻链可变结构域的抗TF抗体,该重链可变结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在一方面中,本文提供包含重链可变结构域CDR且包含轻链可变结构域CDR的抗TF抗体,该重链可变结构域包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0207] 在一些实施例中,本文提供抗TF抗体,该抗TF抗体包含重链可变结构域,该重链可变结构域包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保留与TF(例如人TF)结合的能力。在某些实施例中,SEQ ID NO:7中总共1至10个氨基酸经取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR以外的区域(即在FR中)。在一些实施例中,抗TF抗体包含SEQ ID NO:7的重链可变结构域序列,包括该序列的翻译后修饰。在一具体实施例中,重链可变结构域包含:(a) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列、(b) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列及(c) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列。

[0208] 在一些实施例中,本文提供抗TF抗体,该抗TF抗体包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保留与TF(例如人TF)结合的能力。在某些实施例中,SEQ ID NO:8中总共1至10个氨基酸经取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR以外的区域(即在

FR中)。在一些实施例中,抗TF抗体包含SEQ ID NO:8的轻链可变结构域序列,包括该序列的翻译后修饰。在一具体实施例中,轻链可变结构域包含:(a) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列、(b) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列及(c) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列。

[0209] 在一些实施例中,抗TF抗体包含如以上提供的任一实施例中的重链可变结构域及如以上提供的任一实施例中的轻链可变结构域。在一实施例中,抗体包含SEQ ID NO:7的重链可变结构域序列及SEQ ID NO:8的轻链可变结构域序列,包括该些序列的翻译后修饰。

[0210] 在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包含:i)包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的重链CDR2、包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的重链CDR3;及ii)包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的轻链CDR2、及包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链CDR3,其中抗TF抗体CDR由IMGT编号方案定义。

[0211] 在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包含:i)与包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变区具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,及ii)与包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变区具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0212] 在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包含替索土单抗CDR且是单克隆抗体。

[0213] 在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗,其亦已知为WO 2011/157741及WO 2010/066803中描述的抗体011。

[0214] 本发明的包含替索土单抗CDR的抗TF抗体亦可就其与TF(例如人TF)的结合亲和性方面描述或指明。较佳结合亲和性包括该些解离常数或Kd小于 $5 \times 10^{-2}$ M、 $10^{-2}$ M、 $5 \times 10^{-3}$ M、 $10^{-3}$ M、 $5 \times 10^{-4}$ M、 $10^{-4}$ M、 $5 \times 10^{-5}$ M、 $10^{-5}$ M、 $5 \times 10^{-6}$ M、 $10^{-6}$ M、 $5 \times 10^{-7}$ M、 $10^{-7}$ M、 $5 \times 10^{-8}$ M、 $10^{-8}$ M、 $5 \times 10^{-9}$ M、 $10^{-9}$ M、 $5 \times 10^{-10}$ M、 $10^{-10}$ M、 $5 \times 10^{-11}$ M、 $10^{-11}$ M、 $5 \times 10^{-12}$ M、 $10^{-12}$ M、 $5 \times 10^{-13}$ M、 $10^{-13}$ M、 $5 \times 10^{-14}$ M、 $10^{-14}$ M、 $5 \times 10^{-15}$ M或 $10^{-15}$ M者。

[0215] 免疫球蛋白有五种类型:IgA、IgD、IgE、IgG及IgM,分别具有定名为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 及 $\mu$ 的重链。 $\gamma$ 及 $\alpha$ 类型进一步分成亚型,例如人类表现下列亚型:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗体可存在多种称为同种异型的多形性变体(在Jefferis and Lefranc 2009.mAbs Vol 1 Issue 4 1-7中综述),其任一者皆适用于本文中的一些实施例。人群体中常见的同种异型变体是以字母a、f、n、z或其组合定名的。在本文中的任何实施例中,抗体可包含重链Fc区,该重链Fc区包含人IgG Fc区。在进一步实施例中,人IgG Fc区包含人IgG1。

[0216] 抗体亦包括经修饰的衍生物,即藉由共价连接任何种类的分子至抗体且该共价连接不防止抗体与TF结合或在HD细胞上展现细胞抑制或细胞毒性效应。例如(但不限于),抗体衍生物包括经例如糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化(phosphylation)、酰胺化、藉由已知保护/阻断基衍生化、蛋白酶解切割、与细胞配体或其他蛋白质键联等修饰的抗体。许多化学修饰中任一者可藉由已知技术进行,包括但不限于特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、代谢合成衣霉素等。此外,衍生物可含有一或多个非典型氨基酸。

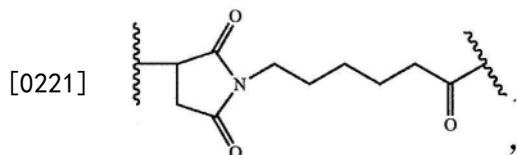
[0217] B. 抗体-药物偶联物结构

[0218] 在一些方面中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包含介于如本文所述的抗TF抗

体或其抗原结合片段与单甲基耳抑素E(MMAE)之间的接头。在一些实施例中,接头是不可切割接头。在一些实施例中,接头是可切割接头。

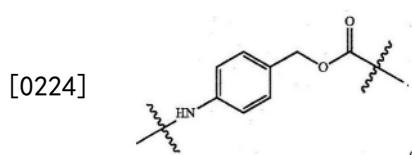
[0219] 在一些实施例中,接头是可切割肽接头,其包含顺丁烯二酰亚氨基己酰基(MC)、二肽缬氨酸-瓜氨酸(vc)及对氨基苄基氨基甲酸酯(PAB)。在一些实施例中,可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-,其中:

[0220] a) MC是:



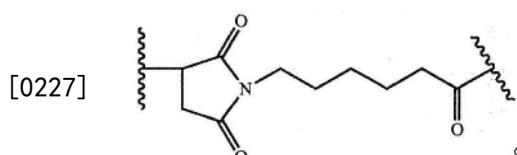
[0222] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且

[0223] c) PAB是:



[0225] 在一些实施例中,接头包含顺丁烯二酰亚氨基己酰基(MC)的可切割肽接头。在一些实施例中,可切割肽接头具有式MC-,其中:

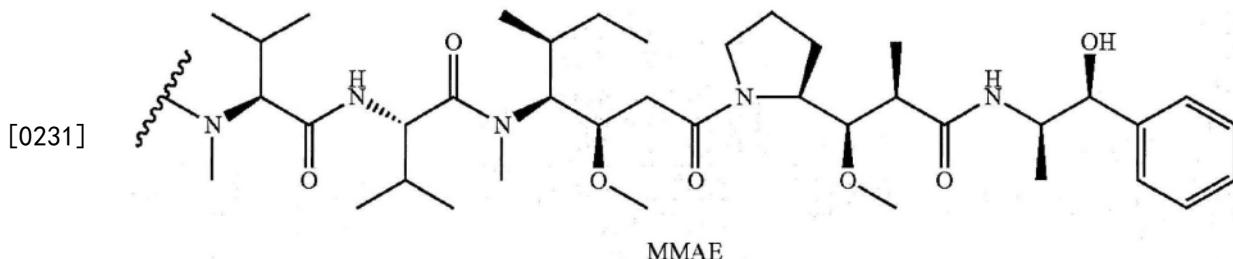
[0226] a) MC是:



[0228] 在一些实施例中,接头是附接至包含替索土单抗CDR的抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。在一些实施例中,接头是附接至包含替索土单抗CDR的抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。在一些实施例中,接头是附接至包含替索土单抗CDR的抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。

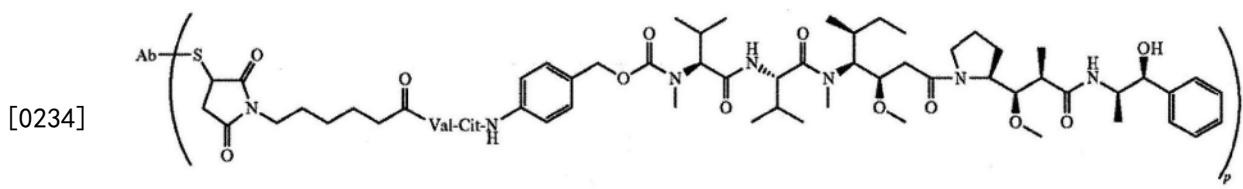
[0229] 在一些方面中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包含介于如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基耳抑素E(MMAE)之间的如本文所述的接头。耳抑素诸如MMAE已显示可干扰微管动力学、GTP水解及核和细胞分裂(见Woyke et al (2001) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 45 (12) :3580-3584)且具有抗癌(见美国专利第5663149号)及抗真菌活性(见Pettit et al., (1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42:2961-2965)。MMAE以及用于将MMAE与Ab偶联的合适接头是描述于例如美国专利第5,635,483号、第5,780,588号及第6,214,345号及国际专利申请公开案W002088172、W02004010957、W02005081711、W02005084390、W02006132670、W003026577、W0200700860、W0207011968及W0205082023。本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包含MMAE及替索土单抗CDR。

[0230] 单甲基耳抑素E(MMAE)具有下列结构:



[0232] 其中波浪线代表附接接头的部位。

[0233] 在一实施例中,可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-且附接至MMAE。所得接头-耳抑素MC-vc-PAB-MMAE亦定名为vcMMAE。vcMMAE药物接头部份及偶联方法揭示于W02004010957、US7659241、US7829531及US7851437。当vcMMAE是附接至如本文所述之包含替索土单抗CDR的抗TF抗体或其抗原结合片段时,所得结构为:



[0235] 其中P表示1至8的数字,例如1、2、3、4、5、6、7或8,例如P可为3至5,S代表该抗TF抗体的巯基残基且AB指定如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段。在一实施例中,在抗体-药物偶联物群体中P的平均值为约4。在一些实施方式中,P通过疏水相作用色谱(HIC)测得,例如基于增强的疏水性来拆分载有药物的物质,其中疏水性最弱的非偶联形式先洗脱,疏水性最强的8药物形式最后洗脱,峰面积百分比代表载有特定药物的抗体-药物偶联物物质的相对分布。见Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)。一些实施方式中,P通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)测得,例如首先进行还原反应以将ADC的重链和轻链完全解离,然后在RP柱上分离轻链和重链及其相应的载有药物的形式,其中百分比峰来自轻链和重链峰的积分,与每个峰所分配的药物负载相结合,用于计算药物与抗体之比的加权平均数。见Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)。

[0236] 在一实施例中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0237] C. 抗PD-1抗体

[0238] 大致上,本公开的抗PD-1抗体或其抗原结合片段与PD-1(例如人PD-1)结合,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0239] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0240] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0241] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0242] 其中该轻链可变区包含:

[0243] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0244] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0245] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段CDR通常由Kabat编号方案定义。本公开的抗PD-1抗体包含派姆单抗CDR且较佳地是

单克隆且可为多特异性、人、人源化或嵌合抗体、单链抗体、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表达文库产生的片段及上述任一者的PD-1结合片段。在一些实施例中，本文所述的抗PD-1抗体包含派姆单抗CDR且与PD-1(例如人PD-1)特异性结合。本公开的免疫球蛋白分子可为任何种类(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、类型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亚型的免疫球蛋白分子。

[0246] 在本公开的某些实施例中，抗体是如本文所述的抗原结合片段(例如，人抗原结合片段)且包括但不限于Fab、Fab'及F(ab')<sub>2</sub>、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、双硫键连接之Fv(sdFv)及包含V<sub>L</sub>或V<sub>H</sub>结构域的片段。抗原结合片段(包括单链抗体)可包含单独的或与下列全部或一部分组合的可变区：铰链区、CH1、CH2、CH3及CL结构域。本公开亦包括包含可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3及CL结构域的任何组合的抗原结合片段。在一些实施例中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如小鼠及大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、天竺鼠、骆驼、马或鸡且包含派姆单抗CDR。

[0247] 本公开的抗PD-1抗体包含派姆单抗CDR且可为单特异性、双特异性、三特异性或高于三的多特异性。多特异性抗体可具有对PD-1不同表位的特异性或可具有对PD-1以及异源性蛋白质的特异性。见例如PCT公开案WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147:60-69; 美国专利号4,474,893; 4,714,681; 4,925,648; 5,573,920; 5,601,819; Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148:15471553。

[0248] 本公开的抗PD-1抗体可就它们所包含的具体CDR方面描述或指明。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可轻易使用一些广为周知的方案中的任一判定，包括以下所述：Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (“Kabat”编号方案)；Al-Lazikani et al., (1997) JMB273, 927-948 (“Chothia”编号方案)；MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745. (“接触(Contact)”编号方案)；Lefranc MP et al., “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27(1):55-77 (“IMGT”编号方案)；Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309(3):657-70 (“Aho”编号方案)；及Martin et al., “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272 (“AbM”编号方案)。给定CDR的边界取决于用于识别的方案而异。在一些实施例中，给定抗体或其区域(例如其可变区)的“CDR”或“互补决定区(complementary determining region)”或个别指明CDR(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖前述任一方案所定义的(特定)CDR。例如，当说明具体CDR(例如CDR-H3)含有给定V<sub>H</sub>或V<sub>L</sub>区氨基酸序列中对应CDR的氨基酸序列时，应理解该CDR具有可变区内如前述任一方案所定义的对应CDR(例如CDR-H3)序列。可指明识别具体CDR或CDR的方案，诸如藉由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定义CDR。

[0249] 本文提供的抗PD-1抗体及抗原结合片段的CDR序列中氨基酸残基之编号通常系根据如Kabat E.A., et al., 1991, Sequences of proteins of Immunological interest,

In:NIH Publication No.91-3242,US Department of Health and Human Services, Bethesda,MD所述Kabat编号方案进行。

[0250] 本公开的抗PD-1抗体包含抗体派姆单抗CDR。见美国专利第8,354,509及8,900,587号。本公开涵盖包含重链或轻链可变结构域的抗PD-1抗体或其衍生物,该可变结构域包含(a)一组三个CDR,其中该组CDR来自单克隆抗体派姆单抗,及(b)一组四个框架区,其中该组框架区与单克隆抗体派姆单抗中之框架区组不同且其中该抗PD-1抗体或其衍生物与PD-1结合。在某些实施例中,抗PD-1抗体是派姆单抗。抗体派姆单抗亦称为KEYTRUDA®(Merck&Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA)。

[0251] 在一方面中,本文提供包含重链可变区及轻链可变区的抗PD-1抗体,其中该重链可变区包含:(i)CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列、(ii)CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列、及(iii)CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且其中该轻链可变区包含:(i)CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列、(ii)CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列、及(iii)CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,其中抗PD-1抗体CDR通常由Kabat编号方案定义。

[0252] 在一实施例中,抗PD-1抗体包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包含框架序列及超变异区,其中该框架序列分别包含SEQ ID NO:27(LC-FR1)、SEQ ID NO:28(LC-FR2)、SEQ ID NO:29(LC-FR3)及SEQ ID NO:30(LC-FR4)之LC-FR1至LC-FR4氨基酸序列;CDR-L1包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;CDR-L2包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;且CDR-L3包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0253] 在本文所述的抗PD-1抗体的一些实施例中,该重链可变结构域包含下列氨基酸序列:

[0254] QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGTNFNEKFKNRV TLTTDSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:31) 且该轻链可变结构域包含下列氨基酸序列:EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLVHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSGSGSTDFLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKEIK (SEQ ID NO:32)。

[0255] 在本文所述的抗PD-1抗体的一些实施例中,该重链CDR序列包含下列:

[0256] a) CDR-H1 (NYYMY (SEQ ID NO:17)) ;

[0257] b) CDR-H2 (GINPSNGTNFNEKFKN (SEQ ID NO:18)) ;和

[0258] c) CDR-H3 (RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO:19)) 。

[0259] 在本文所述的抗PD-1抗体的一些实施例中,该重链FR序列包含下列:

[0260] a) HC-FR1 (QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFT (SEQ ID NO:23)) ;

[0261] b) HC-FR2 (WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:24)) ;

[0262] c) HC-FR3 (RVTLTTDSSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCAR (SEQ ID NO:25)) ;和

[0263] d) HC-FR4 (WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:26)) 。

在本文所述的抗PD-1抗体的一些实施例中,该轻链CDR序列包含下列:

[0264] a) CDR-L1 (RASKGVSTSGYSYLVH (SEQ ID NO:20)) ;

[0265] b) CDR-L2 (LASYLES (SEQ ID NO:21)) ;和

[0266] c) CDR-L3 (QHSRDLPLT (SEQ ID NO:22)) 。

[0267] 在本文所述的抗PD-1抗体的一些实施例中,该轻链FR序列包含下列:

[0268] a) LC-FR1 (EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:27))；

[0269] b) LC-FR2 (WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:28))；

[0270] c) LC-FR3 (GVPARFSGSGSGTDFLTISLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:29))；和

[0271] d) LC-FR4 (FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:30))。

[0272] 在一些实施例中,本文提供与PD-1(例如人PD-1)结合的抗PD-1抗体,其中该抗体包含重链可变区及轻链可变区,其中该抗体包含:

[0273] (a) 重链可变结构域,其包含:

[0274] (1) HC-FR1,其包含SEQ ID NO:23的氨基酸序列;

[0275] (2) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0276] (3) HC-FR2,其包含SEQ ID NO:24的氨基酸序列;

[0277] (4) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;

[0278] (5) HC-FR3,其包含SEQ ID NO:25的氨基酸序列;

[0279] (6) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;及

[0280] (7) HC-FR4,其包含SEQ ID NO:26的氨基酸序列,及/或

[0281] (b) 轻链可变结构域,其包含:

[0282] (1) LC-FR1,其包含SEQ ID NO:27的氨基酸序列;

[0283] (2) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0284] (3) LC-FR2,其包含SEQ ID NO:28的氨基酸序列;

[0285] (4) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;

[0286] (5) LC-FR3,其包含SEQ ID NO:29的氨基酸序列;

[0287] (6) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;及

[0288] (7) LC-FR4,其包含SEQ ID NO:30的氨基酸序列。

[0289] 在一方面中,本文提供包含重链可变结构域或包含轻链可变结构域的抗PD-1抗体,该重链可变结构域包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。在一方面中,本文提供包含重链可变结构域及包含轻链可变结构域的抗PD-1抗体,该重链可变结构域包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。在一方面中,本文提供包含重链可变结构域CDR且包含轻链可变结构域CDR的抗PD-1抗体,该重链可变结构域包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。

[0290] 在一些实施例中,本文提供抗PD-1抗体,该抗PD-1抗体包含重链可变结构域,该重链可变结构域包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链可变结构域相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保留与PD-1(例如人PD-1)结合的能力。在某些实施例中,SEQ ID NO:31中总共1至10个氨基酸经取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR以外的区域(即在FR中)。在一些实施例中,抗PD-1抗体包含SEQ ID NO:31的重链可变结构域序列,包括该序列的翻译后修饰。在一具体实施例中,重链可变结构域包含:(a) CDR-H1,其包

含SEQ ID NO:17的氨基酸序列、(b)CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列及(c)CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列。

[0291] 在一些实施例中,本文提供抗PD-1抗体,该抗PD-1抗体包含轻链可变结构域,该轻链可变结构域包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变结构域相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保留与PD-1(例如人PD-1)结合的能力。在某些实施例中,SEQ ID NO:32中总共1至10个氨基酸经取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR以外的区域(即在FR中)。在一些实施例中,抗PD-1抗体包含SEQ ID NO:32的轻链可变结构域序列,包括该序列的翻译后修饰。在具体实施例中,轻链可变结构域包含:(a)CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列、(b)CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列及(c)CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0292] 在一些实施例中,抗PD-1抗体包含如以上提供的任一实施例中的重链可变结构域及如以上提供的任一实施例中的轻链可变结构域。在一实施例中,抗体包含SEQ ID NO:31的重链可变结构域序列及SEQ ID NO:32之轻链可变结构域序列,包括该些序列的翻译后修饰。

[0293] 在一些实施例中,抗PD-1抗体包含:i)包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链CDR1、包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的重链CDR2、包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链CDR3;及ii)包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链CDR1、包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列的轻链CDR2、及包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列的轻链CDR3,其中抗PD-1抗体CDR通常由Kabat编号方案定义。

[0294] 在一些实施例中,抗PD-1抗体包含:i)与包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列的重链可变区具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,及ii)与包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列的轻链可变区具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0295] 在一些实施例中,抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含

[0296] QVQLVQSGVEVKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGTNFNEKFKNRV  
TLTTDSTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA  
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSQLGKTYTCNVVDHKPSNTKVDKRVES  
KYGPPCPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTPREEQF  
NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSSLG  
(SEQ ID NO:33)的氨基酸序列,且该轻链包含

[0297] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFSG  
SGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVIFPPSDEQLKSGTASVVCLNNFY  
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC  
(SEQ ID NO:34)的氨基酸序列。

[0298] 在一些实施例中,本文提供抗PD-1抗体,该抗PD-1抗体包含重链,该重链包含与

SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,包含与SEQ ID NO:33的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的重链相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保留与PD-1(例如人PD-1)结合的能力。在某些实施例中,SEQ ID NO:33中总共1至10个氨基酸经取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR以外的区域(即在FR中)。在一些实施例中,抗PD-1抗体包含SEQ ID NO:33的重链序列,包括该序列的翻译后修饰。在一具体实施例中,重链包含:(a) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列、(b) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列及(c) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列。

[0299] 在一些实施例中,本文提供抗PD-1抗体,该抗PD-1抗体包含轻链,该轻链包含与SEQ ID NO:34的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列。在某些实施例中,包含与SEQ ID NO:34的氨基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的轻链相对于参考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或缺失且保留与PD-1(例如人PD-1)结合的能力。在某些实施例中,SEQ ID NO:34中总共1至10个氨基酸经取代、插入及/或缺失。在某些实施例中,取代、插入或缺失(例如1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR以外的区域(即在FR中)。在一些实施例中,抗PD-1抗体包含SEQ ID NO:34的轻链序列,包括该序列的翻译后修饰。在一具体实施例中,轻链包含:(a) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列、(b) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列及(c) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。

[0300] 在一些实施例中,抗PD-1抗体包含派姆单抗CDR且是单克隆抗体。

[0301] 在一些实施例中,抗PD-1抗体是派姆单抗,其亦已知为美国专利第8,354,509及8,900,587号中描述的抗体KEYTRUDA®。

[0302] 本发明的包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体亦可就其与PD-1(例如人PD-1)的结合亲和性方面描述或指明。较佳结合亲和性包括解离常数或Kd小于 $5 \times 10^{-2} M$ 、 $10^{-2} M$ 、 $5 \times 10^{-3} M$ 、 $10^{-3} M$ 、 $5 \times 10^{-4} M$ 、 $10^{-4} M$ 、 $5 \times 10^{-5} M$ 、 $10^{-5} M$ 、 $5 \times 10^{-6} M$ 、 $10^{-6} M$ 、 $5 \times 10^{-7} M$ 、 $10^{-7} M$ 、 $5 \times 10^{-8} M$ 、 $10^{-8} M$ 、 $5 \times 10^{-9} M$ 、 $10^{-9} M$ 、 $5 \times 10^{-10} M$ 、 $10^{-10} M$ 、 $5 \times 10^{-11} M$ 、 $10^{-11} M$ 、 $5 \times 10^{-12} M$ 、 $10^{-12} M$ 、 $5 \times 10^{-13} M$ 、 $10^{-13} M$ 、 $5 \times 10^{-14} M$ 、 $10^{-14} M$ 、 $5 \times 10^{-15} M$ 或 $10^{-15} M$ 的那些。

[0303] 免疫球蛋白有五种类型:IgA、IgD、IgE、IgG及IgM,分别具有定名为 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$ 及 $\mu$ 的重链。 $\gamma$ 及 $\alpha$ 类型进一步分成亚型,例如人类表现下列亚型:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗体可存在多种称为同种异型的多形性变体(在Jefferis and Lefranc 2009.mAbs Vol 1 Issue 4 1-7中综述),其任一者皆适用于本文中的一些实施例。人群体中常见的同种异型变体以字母a、f、n、z或其组合定名。在本文中的任何实施例中,抗体可包含重链Fc区,该重链Fc区包含人IgG Fc区。在进一步实施例中,人IgG Fc区包含人IgG1。

[0304] 抗体亦包括经修饰的衍生物,即藉由共价连接任何种类的分子至抗体且该共价连接不防止抗体与PD-1结合。例如(但不限于),抗体衍生物包括经例如糖基化、乙酰化、聚乙二醇化、磷酸化(phosphylation)、酰胺化、藉由已知保护/阻断基衍生化、蛋白酶解切割、与细胞配体或其他蛋白质键联等修饰的抗体。许多化学修饰中任一者可藉由已知技术进

行,包括但不限于特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、代谢合成衣霉素等。此外,衍生物可含有一或多个非典型氨基酸。

[0305] D. 核酸、宿主细胞及产生方法

[0306] 在一些方面中,本文中亦提供编码如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段或如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的核酸。本文中进一步提供包含编码如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段或如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的核酸载体。本文中进一步提供表达编码如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段或如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的核酸的宿主细胞。本文中进一步提供包含载体之宿主细胞,该载体包含编码如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段或如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的核酸。产生抗TF抗体、接头及抗TF抗体-药物偶联物的方法描述于美国专利第9,168,314号。

[0307] 本文所述的抗TF抗体或本文所述的抗PD-1抗体可藉由广为周知的重组技术使用广为周知的表达载体系统及宿主细胞制备。在一实施例中,抗体系使用如De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34:179-190, EP216846、美国专利第5,981,216号、W087/04462、EP323997、美国专利第5,591,639号、美国专利第5,658,759号、EP338841、美国专利第5,879,936号及美国专利第5,891,693号所揭示的GS表达载体系统于CHO细胞中制备。

[0308] 在使用所属技术领域中广为周知的技术自细胞培养基单离及纯化抗TF抗体之后,其系经由如美国专利第9,168,314号所述接头与单甲基耳抑素E偶联。

[0309] 本文所述单克隆抗TF抗体或本文所述的抗PD-1抗体可例如藉由最先由Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975) 描述的融合瘤方法产生或可藉由重组DNA方法产生。单克隆抗体亦可使用例如Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991) 及Marks et al., J. Mol. Biol., 222 (3): 581-597 (1991) 所描述技术自噬菌体抗体库单离。单克隆抗体可获自任何合适来源。因此,举例来说,单克隆抗体可获自由鼠脾B细胞制备的杂交瘤,该鼠脾B细胞获自经感兴趣的抗原以例如在表面表达抗原的细胞或编码感兴趣的抗原的核酸的形式免疫的小鼠。单克隆抗体亦可获自衍生自经免疫的人或非人哺乳动物诸如大鼠、犬、灵长动物等的表达抗体的细胞的杂交瘤。

[0310] 在一实施例中,本发明抗体(例如包含替索土单抗CDR的抗TF抗体或包含派姆单抗CDR的抗PD-1抗体)是人抗体。针对TF或PD-1的人单克隆抗体可使用携带部分人免疫系统而非小鼠系统的转基因或染色体转殖小鼠产生。该转基因及染色体转殖小鼠包括在本文中分别称为HuMAb小鼠及KM小鼠之小鼠,且在本文中总称为“转基因小鼠(transgenic mice)”。

[0311] HuMAb小鼠含有编码未重排人重链( $\mu$ 及 $\gamma$ )及 $\kappa$ 轻链免疫球蛋白序列的人免疫球蛋白基因小基因座,以及使内源性 $\mu$ 及 $\kappa$ 链基因座失活的靶向突变(Lonberg, N. et al., Nature, 368, 856-859 (1994))。因此,小鼠展现小鼠IgM或 $\kappa$ 的减少表达且因应免疫接种,经导入的人重链及轻链转基因进行类型转换及体突变以产生高亲和性人IgG $\kappa$ 单克隆抗体(Lonberg, N. et al. (1994), 同上; 在Lonberg, N. Handbook of Experimental Pharmacology 113, 49-101 (1994)、Lonberg, N. and Huszar, D., Intern. Rev. Immunol., Vol. 13: 65-93 (1995) 及Harding, F. and Lonberg, N. Ann. N. Y. Acad. Sci. 764: 536-546 (1995) 中综述)。HuMAb小鼠的制备详细描述于Taylor, L. et al., Nucleic Acids Research 20:

6287-6295 (1992)、Chen, J. et al., International Immunology, 5:647-656 (1993), Tuailon et al., J. Immunol., 152:2912-2920 (1994)、Taylor, L. et al., International Immunology, 6:579-591 (1994)、Fishwild, D. et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)。亦见美国专利第5,545,806号、美国专利第5,569,825号、美国专利第5,625,126号、美国专利第5,633,425号、美国专利第5,789,650号、美国专利第5,877,397号、美国专利第5,661,016号、美国专利第5,814,318号、美国专利第5,874,299号、美国专利第5,770,429号、美国专利第5,545,807号、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918及WO 01/09187。

[0312] HCo7小鼠具有其内源性轻链( $\kappa$ )基因中的JKD中断(如Chen et al., EMBO J. 12: 821-830 (1993)所述)、其内源性重链基因中的CMD中断(如WO 01/14424之实例1所述)、KCo5人 $\kappa$ 轻链转基因(如Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)所述)及HCo7人重链转基因(如美国专利第5,770,429号所述)。

[0313] HCo12小鼠具有其内源性轻链( $\kappa$ )基因中的JKD中断(如Chen et al., EMBO J. 12: 821-830 (1993)所述)、其内源性重链基因中的CMD中断(如WO 01/14424之实例1所述)、KCo5人 $\kappa$ 轻链转基因(如Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)所述)及HCo12人重链转基因(如WO 01/14424实施例2所述)。

[0314] HCo17转基因小鼠品系(亦见US 2010/0077497)藉由共注射pHC2的80kb插入物(Taylor et al. (1994) Int. Immunol., 6:579-591)、pVX6的Kb插入物及yIgH24染色体的-460kb酵母菌人工染色体片段产生。此品系被定名为(HCo17) 25950。接着将(HCo17) 25950品系与包含CMD突变(描述于PCT公开案WO 01109187实例1)、JKD突变(Chen et al., (1993) EMBO J. 12: 811-820)及(KC05) 9272转基因(Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)的小鼠配种。所得小鼠在中断内源性小鼠重链及 $\kappa$ 轻链基因座的背景同型接合子中表达人免疫球蛋白重链及 $\kappa$ 轻链转基因。

[0315] HCo20转基因小鼠品系为共注射下列的结果:小基因座30重链转基因pHC2、含有种系可变区(Vh)之YACyIgH10及小基因座建构体pVx6(描述于WO 09097006)。接着将(HCo20)品系与包含CMD突变(描述于PCT公开案WO 01/09187之实例1)、JKD突变(Chen et al. (1993) EMBO J. 12: 811-820)及(KC05) 9272转基因(Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851)的小鼠配种。所得小鼠在中断内源性小鼠重链及 $\kappa$ 轻链基因座的背景同型接合子中表达人10个免疫球蛋白重链及 $\kappa$ 轻链转基因。

[0316] 为了产生具有Balb/c品系优点的HuMab小鼠, HuMab小鼠与KC005[MIK](Balb)小鼠杂交以产生如WO 09097006所述小鼠, 该KC005[MIK](Balb)小鼠藉由将KC05品系(如Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14:845-851中所述)与野生型Balb/c小鼠回交产生。使用此回交的Balb/c, 产生HCo12、HCo17及HCo20品系的杂交鼠。

[0317] 在KM小鼠品系中, 内源性小鼠 $\kappa$ 轻链基因已如Chen et al., EMBO J. 12:811-820 (1993)所述经同型接合中断且内源性小鼠重链基因已如WO 01/09187之实例1所述经同型接合中断。此小鼠品系携带人 $\kappa$ 轻链转基因KCo5, 如Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14:845-851 (1996)所述。此小鼠品系亦携带人重链转殖染色体, 其如WO 02/43478所述由染色体14片段hCF(SC20)构成。

[0318] 来自这些转基因小鼠的脾细胞可根据广为周知技术用来产生分泌人单克隆抗体

的杂交瘤。本发明的人单克隆或多克隆抗体或源自其他物种的本发明抗体亦可透过产生经感兴趣的免疫球蛋白重链及轻链序列转基因且以可自其回收形式产生抗体的另一非人哺乳动物或植物来转基因产生。关于哺乳动物中的转基因生产,抗体可在山羊、牛或其他哺乳动物的乳汁中产生及回收。见例如美国专利第5,827,690号、美国专利第5,756,687号、美国专利第5,750,172号及美国专利第5,741,957号。

[0319] 另外,本发明人抗体或来自其他物种的本发明的抗体可透过展示技术产生,包括但不限于噬菌体展示、反转录病毒展示、核糖体展示及其他使用所属技术领域中广知技术的技术,且所得分子可进行额外成熟诸如亲和性成熟,该等技术系所属技术领域中广知(见例如Hoogenboom et al., J. Mol. Biol. 227 (2) : 381-388 (1992) (噬菌体展示)、Vaughan et al., Nature Biotech, 14:309 (1996) (噬菌体展示)、Hanes and Pluthau, PNAS USA 94: 4937-4942 (1997) (核糖体展示)、Parmley and Smith, Gene, 73:305-318 (1988) (噬菌体展示)、Scott, TIBS. 17:241-245 (1992)、Cwirla et al., PNAS USA, 87:6378-6382 (1990)、Russel et al., Nucl. Acids Research, 21:1081-4085 (1993)、Hogenboom et al., Immunol. Reviews, 130:43-68 (1992)、Chiswell and McCafferty, TIBTECH, 10:80-84 (1992) 及美国专利第5,733,743号)。如果利用展示技术产生非人抗体,该抗体可经人源化。

[0320] III.结合测定及其他测定

[0321] 在一方面中,本发明的抗体藉由例如已知方法诸如酶联免疫吸附测定 (ELISA)、免疫墨点转渍法(例如蛋白质印迹法)、流式细胞计数(例如FACS<sup>TM</sup>)、免疫组织化学、免疫荧光等测试其抗原结合活性。

[0322] 在另一方面中,可使用竞争测定识别与本文所述任一抗体竞争与TF(例如替索土单抗)或PD-1(例如派姆单抗)结合的抗体。交叉竞争抗体可基于其在标准TF或PD-1结合测定诸如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞计数中交叉竞争的能力来轻易识别(见例如W0 2013/173223)。在某些实施例中,该竞争抗体与本文揭示的任一种抗体(例如替索土单抗或派姆单抗)所结合的相同表位(例如线性或构形表位)结合。定位抗体所结合表位的详细示范性方法提供于Morris "Epitope Mapping Protocols, "in Methods in Molecular Biology Vol. 66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996)。

[0323] 在示范性竞争测定中,经固定的PD-1于溶液中培育,该溶液包含与PD-1结合的第一经标记抗体(例如派姆单抗)及要测试与第一抗体竞争与PD-1结合的能力的第二未标记抗体。第二抗体可存在于融合瘤上清液中。作为对照组,经固定的PD-1于包含第一标示抗体但不包含第二未标示抗体的溶液中培育。在允许第一抗体与PD-1结合的条件下培育之后,移除过量的未结合抗体且测量与经固定的PD-1相连的标记物的量。如果与经固定的PD-1相连的标记物的量在测试样本中相对于对照样本实质上减少,则这表示第二抗体与第一抗体竞争与PD-1的结合。见例如Harlow et al. Antibodies: A Laboratory Manual. Ch. 14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988)。在一些实施例中,如果抗PD-1抗体在竞争测定中阻断另一PD-1抗体(例如派姆单抗)与PD-1结合超过20%、超过25%、超过30%、超过35%、超过40%、超过45%、超过50%、超过55%、超过60%、超过65%、超过70%、超过75%、超过80%、超过85%、超过90%、超过95%,则该抗体与另一抗体竞争与PD-1的结合。在一些实施例中,如果抗PD-1抗体在竞争测定中阻断另一PD-1抗体(例如派姆单抗)与PD-1的结合小于20%、小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小

于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%，则该抗体不与另一抗体竞争与PD-1的结合。在一些实施例中，该PD-1是人PD-1。

[0324] 可执行类似竞争测定以判定抗TF抗体是否与替索土单抗竞争与TF的结合。在一些实施例中，如果抗TF抗体在竞争测定中阻断另一TF抗体(例如替索土单抗)与TF的结合超过20%、超过25%、超过30%、超过35%、超过40%、超过45%、超过50%、超过55%、超过60%、超过65%、超过70%、超过75%、超过80%、超过85%、超过90%、超过95%，则该抗体与另一抗体竞争与TF的结合。在一些实施例中，如果抗TF抗体在竞争测定中阻断另一TF抗体(例如替索土单抗)与TF的结合小于20%、小于15%、小于10%、小于9%、小于8%、小于7%、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%、小于2%、小于1%，则该抗体不与另一抗体竞争与TF的结合。在一些实施例中，该TF是人TF。

[0325] IV. 治疗方法

[0326] 本发明提供使用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体治疗个体的癌症的方法。在一方面中，抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一方面中，抗PD-1抗体是派姆单抗。在具体实施例中，个体是人。

[0327] 在另一方面中，本发明提供用于治疗癌症的与TF结合的抗体-药物偶联物，其中该抗体-药物偶联物用于给药或欲与抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合给药，其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性，其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区，其中该重链可变区包含：

[0328] (i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列；

[0329] (ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列；及

[0330] (iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列；且

[0331] 其中该轻链可变区包含：

[0332] (i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列；

[0333] (ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列；及

[0334] (iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列，其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段CDR通常由Kabat编号方案定义，

[0335] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区，其中该重链可变区包含：

[0336] (i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列；

[0337] (ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列；及

[0338] (iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列；且

[0339] 其中该轻链可变区包含：

[0340] (i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列；

[0341] (ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列；及

[0342] (iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列，其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。

[0343] 在另一方面中，本发明提供用于治疗癌症的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，其中该抗PD-1抗体用于给药或欲与和TF结合的抗体-药物偶联物组合给药，其中该抗体-药物偶

联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,且其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

- [0344] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;
- [0345] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及
- [0346] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且
- [0347] 其中该轻链可变区包含:
  - [0348] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;
  - [0349] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及
  - [0350] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段CDR通常由Kabat编号方案定义,
- [0351] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:
  - [0352] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;
  - [0353] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及
  - [0354] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且
  - [0355] 其中该轻链可变区包含:
    - [0356] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;
    - [0357] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及
    - [0358] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。

#### [0359] A. 乳癌

[0360] 2014年的WHO(世界卫生组织)世界癌症报告指出乳癌是全世界第二常见的癌症,每年有超过1百万起新病例。该报告指出在2000年,约400,000名女性死于乳癌,占所有女性死亡的1.6%。富裕国家(所有女性死亡的2%)的乳癌死亡比例远高于经济贫穷区域(0.5%)。因此,乳癌与西方生活型态有密切相关。由于开发中国家成功达成类似欧洲、北美、澳洲、纽西兰及日本的生活型态,他们也将面临远远较高的癌症发生率,特别是乳癌。最近数据支持此预测且显示乳癌从2008年到2012年增加20% (Carter D. "New global survey shows an increasing cancer burden". Am J Nurs. 2014 Mar; 114(3):17)。

[0361] 在一些方面中,本发明提供使用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体治疗个体的乳癌的方法。在一些实施例中,乳癌是ER+/HER2-乳癌。在一些实施例中,乳癌是三阴性乳癌。在一方面中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一方面中,抗PD-1抗体是派姆单抗。在具体实施例中,个体是人。

[0362] 在一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的乳癌细胞表达TF。在一些实施例中,至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、

至少50%、至少60%、至少70%或至少80%来自该个体的乳癌细胞表达TF。在一些实施例中,表达TF的细胞的百分比使用免疫组织化学(IHC)判定。在一些实施例中,表达TF的细胞的百分比使用流式细胞计数判定。在一些实施例中,表达TF的细胞的百分比使用酶联免疫吸附测定(ELISA)判定。

[0363] 在一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的乳癌细胞表达PD-L1。在一些实施例中,至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%来自该个体的乳癌细胞表达PD-L1。在本文任何实施例的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例分数(TPS)表达PD-L1。在本文的一些实施例中,个体的肿瘤具有高PD-L1表达(TPS $\geq 50\%$ )。在本文的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 1\%$ 的综合阳性分数(CPS)表达PD-L1。见US 2017/0285037。在本文的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 10\%$ 的综合阳性分数(CPS)表达PD-L1。在一些实施例中,表达PD-L1的细胞的百分比使用免疫组织化学(IHC)判定。在一些实施例中,表达PD-L1的细胞的百分比使用流式细胞计数判定。在一些实施例中,表达PD-L1的细胞的百分比使用酶联免疫吸附测定(ELISA)判定。

[0364] 在一些实施例中,衍生自乳癌的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0365] 在一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。在一些实施例中,至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%来自该个体的T细胞表达PD-1。在一些实施例中,表达PD-1的细胞的百分比使用免疫组织化学(IHC)判定。在一些实施例中,表达PD-1的细胞的百分比使用流式细胞计数判定。在一些实施例中,表达PD-1的细胞的百分比使用酶联免疫吸附测定(ELISA)判定。

[0366] B. 宫颈癌

[0367] 尽管在筛检、诊断、预防及治疗上的进步,宫颈癌仍是女性癌症相关死亡的主因之一。占所有新诊断癌症病例的约4%及所有癌症死亡的4%。见Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895。宫颈癌是全世界第7常见的女性癌症及欧盟第16常见的癌症。取决于宫颈癌初始出现的期别,25至61%的女性将复发。见Tempfer et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39:525-533。在大多数病例中,复发疾病在初始治疗的2年内诊断且可在各种部位观察到。化学疗法是这些患者的标准治疗。见Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10:1885-1895。中位数整体存活期目前超过一年,然而第IV期宫颈癌的五年相对生存仅15%,显示对改善治疗宫颈癌方法的高度需求。

[0368] 在一些方面中,本文提供使用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体治疗个体的宫颈癌的方法。在一方面中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一方面中,抗PD-1抗体是派姆单抗。在一些实施例中,个体先前未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,化学疗法不被视为宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,放射疗法不被视为宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,化学疗法与放射疗法的组合不被视为宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,个体先前已经接受化学疗法及/或放射疗法的治疗。在一些实施例中,个体不是治愈疗法的候选对象。在一些实施例中,治愈疗法是放射疗法及/或切除手术。在一些实施例中,治愈疗法是放射疗法。在一些实施例中,治愈疗法是切除手术。在具体实施例中,个体是人。

[0369] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品的一些实施例中,宫颈癌是腺癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌、神经内分泌肿瘤、玻璃状细胞癌或绒毛腺性腺癌。在一些实施例中,宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。在一些实施例中,宫颈癌是腺癌。在一些实施例中,宫颈癌是腺鳞癌。在一些实施例中,宫颈癌是鳞状细胞癌。

[0370] 在一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的宫颈癌细胞表达TF。在一些实施例中,至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%来自该个体的宫颈癌细胞表达TF。在一些实施例中,表达TF的细胞的百分比使用免疫组织化学(IHC)判定。在一些实施例中,表达TF的细胞的百分比使用流式细胞计数判定。在一些实施例中,表达TF的细胞的百分比使用酶联免疫吸附测定(ELISA)判定。

[0371] 在一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的宫颈癌细胞表达PD-L1。在一些实施例中,至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%来自该个体的宫颈癌细胞表达PD-L1。在本文任何实施例的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 1\%$ 的肿瘤比例分数(TPS)表达PD-L1。在本文的一些实施例中,个体的肿瘤具有高PD-L1表达( $TPS \geq 50\%$ )。在本文的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 1\%$ 的综合阳性分数(CPS)表达PD-L1。见US 2017/0285037。在本文的一些实施例中,个体的肿瘤以 $\geq 10\%$ 的综合阳性分数(CPS)表达PD-L1。在一些实施例中,表达PD-L1的细胞的百分比使用免疫组织化学(IHC)判定。在一些实施例中,表达PD-L1的细胞的百分比使用流式细胞计数判定。在一些实施例中,表达PD-L1的细胞的百分比使用酶联免疫吸附测定(ELISA)判定。

[0372] 在一些实施例中,衍生自宫颈癌的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0373] 在一些实施例中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。在一些实施例中,至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%来自该个体的T细胞表达PD-1。在一些实施例中,表达PD-1的细胞的百分比使用免疫组织化学(IHC)判定。在一些实施例中,表达PD-1的细胞的百分比使用流式细胞计数判定。在一些实施例中,表达PD-1的细胞的百分比使用酶联免疫吸附测定(ELISA)判定。

[0374] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品的一些实施例中,宫颈癌是第0、1、2、3或4期宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是第0、1A、1B、2A、2B、3A、3B、4A或4B期宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是根据国际妇产科联盟(FIGO)分期系统分期。在一些实施例中,分期基于临床检查。在一些实施例中,第0期宫颈癌的癌局限于子宫颈的表面层(内衬细胞)。在一些实施例中,第1期宫颈癌的癌已生长至子宫颈深层但尚未扩散超过子宫颈。在一些实施例中,第1A期宫颈癌的侵入性癌仅可藉由显微镜检诊断且最深侵入小于5mm且最大扩散小于7mm。在一些实施例中,第1B期宫颈癌的病灶临床可见且限于子宫颈。在一些实施例中,第2期宫颈癌的宫颈癌已侵入超过子宫,但未到骨盆壁或阴道的下三分之一。在一些实施例中,第2A期宫颈癌没有子宫旁侵入。在一些实施例中,第2B期宫颈癌有子宫旁侵入。在一些实施例中,第3期宫颈癌的肿瘤扩散至骨盆壁及/或涉及阴道的下三分一及/或造成水肾或残疾肾。在一些实施例中,第3A期宫颈癌的肿瘤涉及阴道的下方三分之一,没有扩散到骨盆壁。在一些实施例中,第3B期宫颈癌扩散至骨盆壁及/或造成水肾或残疾肾。在一些实施例中,第4期宫颈癌的癌扩散超过真骨盆腔或涉及膀胱或直肠黏膜。在一些实施例中,第4A期宫颈癌的肿瘤已扩散至相邻器官。在一些实施例中,第4B期宫颈癌的肿瘤已扩散至远距器官。在一些实施例中,宫颈癌是晚期宫颈癌。在一些实施例中,晚期宫颈癌是第3级或第4级宫颈癌。在一些实施例中,晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是转移性及复发性宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是转移性宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0375] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品的一些实施例中,个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,化学疗法不被视为宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,放射疗法不被视为宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,化学疗法与放射疗法的组合不被视为宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,个体先前已经接受化学疗法及/或放射疗法的治疗。在一些实施例中,个体对化学疗法及放射疗法的治疗没有反应。在一些实施例中,个体接受宫颈癌化学疗法的治疗且对该化学疗法没有反应。在一些实施例中,个体接受宫颈癌放射疗法的治疗且对该放射疗法没有反应。在一些实施例中,个体在化学疗法及放射疗法的治疗之后再发。在一些实施例中,个体接受宫颈癌化学疗法的治疗且在该化学疗法的治疗之后再发。在一些实施例中,个体接受宫颈癌放射疗法的治疗且在该放射疗法的治疗之后再发。在一些实施例中,个体在化学疗法及/或放射疗法的治疗之后经历疾病进展。在一些实施例中,个体接受宫颈癌化学疗法的治疗且在该化学疗法的治

疗之后经历疾病进展。在一些实施例中,个体接受宫颈癌放射疗法的治疗且在该放射疗法的治疗之后经历疾病进展。在一些实施例中,个体先前已经使用一或多种治疗剂治疗宫颈癌。在一些实施例中,个体先前已经接受一或多种治疗剂的治疗且对该治疗没有反应。在一些实施例中,个体先前已经接受一或多种治疗剂的治疗且在治疗后再发。在一些实施例中,个体先前已经接受一或多种治疗剂的治疗且在治疗期间经历疾病进展。在一些实施例中,一或多种治疗剂选自由下列所组成的群组:化学治疗剂、培美曲塞、白蛋白结合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、长春瑞滨、贝伐珠单抗、顺铂、卡铂、太平洋紫杉醇、托泊替康贝伐珠单抗与太平洋紫杉醇的组合、贝伐珠单抗与顺铂的组合、贝伐珠单抗与卡铂的组合、太平洋紫杉醇与托泊替康的组合、贝伐珠单抗与托泊替康的组合、贝伐珠单抗、顺铂与太平洋紫杉醇的组合、贝伐珠单抗、卡铂与太平洋紫杉醇的组合、及贝伐珠单抗、太平洋紫杉醇与托泊替康的组合。在一些实施例中,一或多种治疗剂是化学治疗剂。在一些实施例中,一或多种治疗剂是贝伐珠单抗。在一些实施例中,一或多种治疗剂是顺铂。在一些实施例中,一或多种治疗剂是卡铂。在一些实施例中,一或多种治疗剂是太平洋紫杉醇。在一些实施例中,一或多种治疗剂是拓扑替康。在一些实施例中,一或多种治疗剂是贝伐珠单抗与太平洋紫杉醇的组合。在一些实施例中,一或多种治疗剂是贝伐珠单抗与顺铂的组合。在一些实施例中,一或多种治疗剂是贝伐珠单抗与卡铂的组合。在一些实施例中,一或多种治疗剂是太平洋紫杉醇与拓扑替康的组合。在一些实施例中,一或多种治疗剂是贝伐珠单抗与拓扑替康的组合。在一些实施例中,个体不是治愈疗法的候选对象。在一些实施例中,治愈疗法是放射疗法及/或切除手术。在一些实施例中,治愈疗法是放射疗法。在一些实施例中,治愈疗法是切除手术。在具体实施例中,个体是人。

**[0376] C. 施用途径**

**[0377]** 本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段或本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段可藉由任何合适途径及模式施用。适合施用本发明的抗体及/或抗体-药物偶联物的途径为所属技术领域中所广知且可由所属技术领域中具有一般常识者选择。在一些实施例中,本文所述的抗PD-1抗体及/或本文所述的抗TF抗体-药物偶联物经肠胃外给药。肠胃外给药指除经肠及局部给药以外通常藉由注射的给药模式,且包括表皮、静脉内、肌肉内、动脉内、脊椎鞘内、囊内、眼眶内、心内、皮内、腹膜内、肌腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下腔、脊椎内、颅内、胸腔内、硬膜外及胸骨内注射及输注。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或抗原结合片段的给药途径是静脉注射或输注。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或抗原结合片段的给药途径是静脉输注。在一些实施例中,本文所述的抗PD-1抗体或抗原结合片段的给药途径是静脉注射或输注。在一些实施例中,本文所述的抗PD-1抗体或抗原结合片段的给药途径是静脉输注。在一些实施例中,本文所述的抗PD-1抗体或抗原结合片段的给药途径是皮下。

**[0378] D. 施用剂量及频率**

**[0379]** 在一方面中,本发明提供使用特定剂量的如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗如本文所述的患有癌

症的个体的方法,其中以特定频率施用该个体如本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段。

**[0380]** 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一的实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以约0.9mg/kg个体体重至约2.1mg/kg的剂量范围向个体施用。在某些实施例中,剂量为约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。在本文提供的方法或用途或所使用的产品的一些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以0.9mg/kg个体体重至2.1mg/kg的剂量范围向个体施用。在某些实施例中,剂量为0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg或2.1mg/kg。在一实施例中,剂量为约2.0mg/kg。在一实施例中,剂量为2.0mg/kg。在一些实施例中,剂量为2.0mg/kg且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一实施例中,剂量为约1.3mg/kg。在一实施例中,剂量为1.3mg/kg。在一些实施例中,剂量为1.3mg/kg且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施例中,对于体重超过100kg的个体,所施用的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为施用体重100kg的个体的量。在一些实施例中,对于体重超过100kg的个体,所施用的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为65mg、90mg、130mg或200mg。

**[0381]** 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每1至4周向个体施用一次。在某些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。在一实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每3周施用一次。在一实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约0.9mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约0.9mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约0.9mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约0.9mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.0mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.0mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.0mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.0mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.1mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.1mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.1mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.1mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.2mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.2mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.2mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.2mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.3mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.3mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.3mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.3mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.4mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.4mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.4mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.4mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.5mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.5mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.5mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.5mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.6mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.6mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.6mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.6mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.7mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.7mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.7mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.7mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.8mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.8mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.8mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.8mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.9mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.9mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.9mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约1.9mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.0mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.0mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.0mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.0mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.1mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.1mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.1mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中,剂量为约2.1mg/kg且约每4周施用一次。



每2周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.8mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.8mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.9mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.9mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.9mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.9mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.1mg/kg且约每1周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.1mg/kg且约每2周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.1mg/kg且约每3周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.1mg/kg且约每4周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且约每3周(例如，±3天)施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施例中，如果发生一或多起不良事件，则调整抗体-药物偶联物的剂量。在一些实施例中，剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀，如果发生一或多起不良事件则将剂量降低至1.3mg/kg。在一些实施例中，剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次。在一些实施例中，剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施例中，剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀，如果发生一或多起不良事件则将剂量降低至0.9mg/kg。

[0382] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中，如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以约50mg至约200mg的均一剂量范围向个体施用，诸如约50mg的均一剂量或约60mg的均一剂量或约70mg的均一剂量或约80mg的均一剂量或约90mg的均一剂量或约100mg的均一剂量或约110mg的均一剂量或约120mg的均一剂量或约130mg的均一剂量或约140mg的均一剂量或约150mg的均一剂量或约160mg的均一剂量或约170mg的均一剂量或约180mg的均一剂量或约190mg的均一剂量或约200mg的均一剂量。在一些实施例中，均一剂量为约每1至4周向个体施用一次。在某些实施例中，均一剂量约每1周、约每2周、约每3周或约每4周向个体施用一次。在一些实施例中，均一剂量约每3周(例如，±3天)向个体施用一次。在一些实施例中，均一剂量每3周向个体施用一次。在一些实施例中，均一剂量每3周向个体施用一次且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0383] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中，如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以50mg至200mg的均一剂量范围向个体施用，诸如50mg的均一剂量或60mg的均一剂量或70mg的均一剂量或80mg的均一剂量或90mg的均一剂量或100mg的均一剂量或110mg的均一剂量或120mg的均一剂量或130mg的均一剂量或140mg的均一剂量或150mg的均一剂量或160mg的均一剂量或170mg的均一剂量或180mg的均一剂量或190mg的均一剂量或200mg的均一剂量。在一些实施例中，均一剂量为约每1至4周向个体施用一次。在某些实施例中，均一剂量约每1周、约每2周、约每3周或约每4周向个体施用一次。在一些实施例中，均一剂量约每3周(例如，±3天)向个体施用一次。在一些实施例中，均一剂量每3周向个体施用一次。在一些实施例中，均一剂量每3周向个体施用一次且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0384] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中，如本文所述的抗PD-1抗

体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量范围向个体施用,诸如约50mg的均一剂量或约60mg的均一剂量或约70mg的均一剂量或约80mg的均一剂量或约90mg的均一剂量或约100mg的均一剂量或约120mg的均一剂量或约140mg的均一剂量或约160mg的均一剂量或约180mg的均一剂量或约200mg的均一剂量或约220mg的均一剂量或约240mg的均一剂量或约260mg的均一剂量或约280mg的均一剂量或约300mg的均一剂量或约320mg的均一剂量或约340mg的均一剂量或约360mg的均一剂量或约380mg的均一剂量或约400mg的均一剂量或约420mg的均一剂量或约440mg的均一剂量或约460mg的均一剂量或约480mg的均一剂量或约500mg的均一剂量。在一些实施例中,均一剂量为约200mg。在本文提供的方法或用途或所使用的产品的一些实施例中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段以50mg至500mg的均一剂量范围向个体施用,诸如50mg的均一剂量或60mg的均一剂量或70mg的均一剂量或80mg的均一剂量或90mg的均一剂量或100mg的均一剂量或120mg的均一剂量或140mg的均一剂量或160mg的均一剂量或180mg的均一剂量或200mg的均一剂量或220mg的均一剂量或240mg的均一剂量或260mg的均一剂量或280mg的均一剂量或300mg的均一剂量或320mg的均一剂量或340mg的均一剂量或360mg的均一剂量或380mg的均一剂量或400mg的均一剂量或420mg的均一剂量或440mg的均一剂量或460mg的均一剂量或480mg的均一剂量或500mg的均一剂量。在一些实施例中,均一剂量为200mg。在一些实施例中,均一剂量为200mg且抗PD-1抗体是派姆单抗。在一些实施例中,均一剂量为400mg。在一些实施例中,均一剂量为400mg且抗PD-1抗体是派姆单抗。在一些实施例中,均一剂量为约140mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约140mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约140mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约140mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约160mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约160mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约160mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约160mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约180mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约180mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约180mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约180mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约200mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约200mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约200mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约220mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约220mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约220mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约220mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,剂量为约240mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约240mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约240mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约260mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约260mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约260mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约260mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约360mg且约每1周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约360mg且约每2周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约360mg且约每3周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约360mg且约每4周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为约360mg且约每5周



在一些实施例中,均一剂量为200mg且每3周施用一次且抗体是派姆单抗。在一些实施例中,均一剂量为400mg且约每6周(例如,±6天)施用一次。在一些实施例中,均一剂量为400mg且每6周施用一次。在一些实施例中,均一剂量为400mg且每6周施用一次且抗体是派姆单抗。

[0385] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品的一些实施例中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段及如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以固定剂量向个体施用。在一些实施例中,固定剂量为基于抗体的量(例如mg)。在某些实施例中,固定剂量为基于抗体的浓度(例如mg/ml)。在一些实施例中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的量(例如mg)对如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的量(例如mg)的比例为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1。在一些实施例中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的量(例如mg)对如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的量(例如mg)的比例是1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。在一些实施例中,如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的浓度(例如mg/ml)对如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的浓度(例如mg/ml)的比例为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1。在一些实施例中,本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的浓度(例如mg/ml)对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的浓度(例如mg/ml)的比例是1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。

[0386] 在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为2.0mg/kg且约每3周(例如,±3天)施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为200mg且约每3周(例如,±3天)施用一次。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为200mg且每3周施用一次。在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次,该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,且抗PD-1抗体的剂量为200mg且每3周施用一次,该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0387] 在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为2.0mg/kg且约每3周(例如,±3天)施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为400mg且约每6周(例如,±6天)施用一次。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为400mg且每6周施用一次。在一些实施例中,抗

TF抗体-药物偶联物的剂量为2.0mg/kg且每3周施用一次,该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,且抗PD-1抗体的剂量为400mg且每6周施用一次,该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0388] 在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为1.3mg/kg且约每3周(例如,±3天)施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为200mg且约每3周(例如,±3天)施用一次。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为200mg且每3周施用一次。在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次,该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,且抗PD-1抗体的剂量为200mg且每3周施用一次,该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0389] 在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为1.3mg/kg且约每3周(例如,±3天)施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为400mg且约每6周(例如,±6天)施用一次。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次且本文所述的抗PD-1抗体的剂量为400mg且每6周施用一次。在一些实施例中,抗TF抗体-药物偶联物的剂量为1.3mg/kg且每3周施用一次,该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,且抗PD-1抗体的剂量为400mg且每6周施用一次,该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0390] 在一些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段与如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段共同给药。在一些实施例中,共同给药为同时或依序。在一些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与如本文所述的抗PD-1抗体同时施用。在一些实施例中,同时是指如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及如本文所述的抗PD-1抗体以相隔小于约一小时诸如相隔小于约30分钟、相隔小于约15分钟、相隔小于约10分钟或相隔小于约5分钟向个体施用。在一些实施例中,同时是指如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及如本文所述的抗PD-1抗体以相隔小于一小时诸如相隔小于30分钟、相隔小于15分钟、相隔小于10分钟或相隔小于5分钟向个体施用。在一些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与如本文所述的抗PD-1抗体依序施用。在一些实施例中,依序施用是指如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及如本文所述的抗PD-1抗体以相隔至少1小时、相隔至少2小时、相隔至少3小时、相隔至少4小时、相隔至少5小时、相隔至少6小时、相隔至少7小时、相隔至少8小时、相隔至少9小时、相隔至少10小时、相隔至少11小时、相隔至少12小时、相隔至少13小时、相隔至少14小时、相隔至少15小时、相隔至少16小时、相隔至少17小时、相隔至少18小时、相隔至少19小时、相隔至少20小时、相隔至少21小时、相隔至少22小时、相隔至少23小时、相隔至少24小时、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2周、相隔至少3周或相隔至少4周施用。

[0391] 在一些实施例中,本文所述的治疗方法或用途进一步包含施用一或多种额外治疗剂。在一些实施例中,一或多种额外治疗剂与如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(诸如替索土单抗维多汀)及如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段(诸如派姆单抗)同时施用。在一些实施例中,一或多种额外治疗剂与如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段依序施用。

[0392] E. 治疗结果

[0393] 在一方面中,使用如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗癌症的方法导致在施用该抗体-药物偶联物之后相对于基线改善个体的一或多个治疗效应。在一些实施例中,一或多个治疗效应为衍生

自癌症(例如乳癌或宫颈癌)的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期、整体存活期或其任何组合。在一实施例中,一或多个治疗效应为衍生自癌症的肿瘤大小。在一些实施例中,一或多个治疗效应为肿瘤大小减小。在一些实施例中,一或多个治疗效应为稳定疾病。在一些实施例中,一或多个治疗效应为部分反应。在一些实施例中,一或多个治疗效应为完全反应。在一些实施例中,一或多个治疗效应为客观反应率。在一些实施例中,一或多个治疗效应为反应持续时间。在一些实施例中,一或多个治疗效应为发生反应所需时间。在一些实施例中,一或多个治疗效应为无进展存活期。在一些实施例中,一或多个治疗效应为整体存活期。在一些实施例中,一或多个治疗效应为癌症消退。

[0394] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,对如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗的反应可包括下列标准(RECIST标准1.1):

	类别	标准
[0395]	基于目标病灶	完全反应(CR) 所有目标病灶消失。任何病理性淋巴结的短轴必须减少至<10mm。
	部分反应(PR)	目标病灶最长直径(LD)的总和参照基线 LD 总和降低≥30%。
	稳定疾病(SD)	参照参与试验时的最小 LD 总和, 缩小不足以符合 PR, 增加也不足以符合 PD。
	进行性疾病(PD)	目标病灶的 LD 总和参照参与试验时记录的最小目标 LD 总和增加≥20%(且≥5mm), 或出现一或多个新病灶。
[0396]	基于非目标病灶	CR 所有非目标病灶消失且肿瘤标志物水平正常化, 所有淋巴结的大小必须为非病理性(短轴<10mm)。
	SD	一或多个非目标病灶持续存在和/或肿瘤标志物水平维持高于正常极限。
	PD	出现一或多个新病灶和/或现存非目标病灶的明确进展。

[0397] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的治疗的有效性藉由测量客观反应率评估。在一些实施例中,客观反应率是肿瘤大小减少预先定义的量且维持一最短期间的患者比例。在一些实施例中,客观反应率基于RECIST v1.1。在一实施例中,客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一实施例中,客观反应率是

至少约20%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少约30%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少约40%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少约50%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少约60%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少约70%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少约80%。在一实施例中,客观反应率是至少约85%。在一实施例中,客观反应率是至少约90%。在一实施例中,客观反应率是至少约95%。在一实施例中,客观反应率是至少约98%。在一实施例中,客观反应率是至少约99%。在一实施例中,客观反应率是至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一实施例中,客观反应率是至少20%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少30%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少40%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少50%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少60%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少70%至80%。在一实施例中,客观反应率是至少80%。在一实施例中,客观反应率是至少85%。在一实施例中,客观反应率是至少90%。在一实施例中,客观反应率是至少95%。在一实施例中,客观反应率是至少98%。在一实施例中,客观反应率是至少99%。在一实施例中,客观反应率是100%。

**[0398]** 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的治疗的反应藉由测量衍生自癌症(例如乳癌或宫颈癌)的肿瘤大小评估。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之前的衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约10%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约20%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约30%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约40%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约50%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约60%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约70%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约85%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约90%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约95%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少约98%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之前的衍生自癌症的肿瘤大小减少至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少10%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少20%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少30%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少40%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少50%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少60%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少70%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少85%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少90%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少

95%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少98%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少至少99%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小减少100%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小藉由磁振造影(MRI)测量。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小藉由计算机断层摄影(CT)测量。在一些实施例中,衍生自宫颈癌的肿瘤大小藉由骨盆检查测量。见Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19 (3) : 205。在一些实施例中,衍生自乳癌的肿瘤大小藉由乳房摄影、超音波扫描或磁振造影(MRI)测量。见Gruber et al., 2013, BMC Cancer. 13:328。在一些实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体之前的肿瘤大小减少。在一些实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物之前的肿瘤大小减少。在一些实施例中,衍生自癌症的肿瘤大小相对于施用本文所述的抗PD-1抗体之前的肿瘤大小减少。

[0399] 在本文提供的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,对本文所述的抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(诸如例如替索土单抗维多汀)及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段(诸如例如派姆单抗)的治疗的反应促进衍生自癌症(例如乳癌或宫颈癌)的肿瘤消退。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之前的衍生自癌症的肿瘤大小消退至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约10%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约20%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约30%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约40%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约50%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约60%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约70%至约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约85%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约90%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约95%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约98%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少约99%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之前的衍生自癌症的肿瘤大小消退至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少10%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少20%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少30%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少40%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少50%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少60%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少70%至80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少80%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少85%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少90%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少95%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少98%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退至少99%。在一实施例中,衍生自癌症的肿瘤消退100%。在一实施例中,肿瘤消退藉由磁振造影(MRI)测量肿瘤大小判定。在一实施例中,肿瘤消退藉由计算机断层摄影(CT)测量肿瘤大小判定。在一些实施例中,肿瘤消退藉由骨盆检查测量肿

瘤大小判定。见Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19 (3) : 205。在一些实施例中,肿瘤消退藉由乳房摄影、超音波扫描或磁振造影 (MRI) 判定。见Gruber et al., 2013, BMC Cancer. 13: 328。在一些实施例中,衍生自癌症的肿瘤相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体之前的肿瘤大小消退。在一些实施例中,衍生自癌症的肿瘤相对于施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物之前的肿瘤大小消退。在一些实施例中,衍生自癌症的肿瘤相对于施用本文所述的抗PD-1抗体之前的肿瘤大小消退。

[0400] 在本文描述的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后的无进展存活期的时间评估。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约6个月的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约一年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约二年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约三年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约四年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约五年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少6个月的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少一年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少二年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少三年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少四年的无进展存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少五年的无进展存活期。在一些实施例中,对治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体之后的无进展存活期的时间评估。在一些实施例中,对治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物之后的无进展存活期的时间评估。在一些实施例中,对治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗PD-1抗体之后的无进展存活期的时间评估。

[0401] 在本文描述的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后的整体存活期的时间评估。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约6个月的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约一年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约二年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约三年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约四年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少约五年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少约12个月、至少18个月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少6个月的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少一年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少二年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少三年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少四年的整体存活期。在一些实施例中,个体经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后展现至少五年的整体存活期。在一些实施例中,对治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体之后的整体存活期的时间评估。在一些实施例中,对治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物之后的整体存活期的时间评估。在一些实施例中,对治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗PD-1抗体之后的整体存活期的时间评估。

[0402] 在本文描述的方法或用途或所使用的产品之一实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的治疗的反应藉由测量施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间评估。在一些实施例中,经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8

个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间为施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少约6个月。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少约一年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少约二年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少约三年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少约四年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少约五年。在一些实施例中,经施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少6个月。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少一年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少二年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少三年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少四年。在一些实施例中,对本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体的反应持续时间是施用本文所述的抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之后至少五年。在一些实施例中,反应持续期间在施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体之后测量。在一些实施例中,反应持续期间系在施用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物之后测量。在一些实施例中,反应持续期间在施用本文所述的抗PD-1抗体之后测量。

[0403] F. 不良事件

[0404] 在一方面中,使用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗癌症(例如乳癌或宫颈癌)的方法导致个体发展一或多起不良事件。在一些实施例中,个体经施用额外治疗剂以清除或减少不良事件的严重性。在一些实施例中,个体发展的一或多起不良事件为贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便

秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是第1级或高于第1级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第2级或高于第2级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第1级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第2级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第3级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第4级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是严重不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是结膜炎及角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在本文任何实施例的一些实施例中,个体经施用额外治疗剂的治疗以清除或减少不良事件的严重性(例如,结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎)。在一些实施例中,治疗系眼冰敷垫(例如THERA PEARL Eye Mask或类似物)。在一些实施例中,一或多起不良事件是复发性输注相关反应且额外治疗剂是抗组织胺、乙酰胺苯酚及/或皮质类固醇。在一些实施例中,一或多起不良事件是嗜中性球减少症且额外治疗剂是生长因子支持物(G-CSF)。在一些实施例中,一或多起不良事件是甲状腺亢进且额外治疗剂是非选择性β-阻断剂(例如,普压律(propranolol))或硫代酰胺。在一些实施例中,一或多起不良事件是甲状腺功能减退且额外治疗剂是甲状腺补充荷尔蒙(例如,左旋甲状腺素或三碘甲状腺氨酸(liothyroinine))。

**[0405]** 在一方面中,使用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段治疗癌症(例如乳癌或宫颈癌)治疗的个体具有发展一或多起不良事件的风险。在一些实施例中,个体经施用额外治疗剂以预防不良事件的发展或减少不良事件的严重性。在一些实施例中,个体具有发展风险之一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是第1级或高于第1级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第2级或高于第2级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第1级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第2级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第3级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是第4级不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是严重不良事件。在一些实施例中,一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是结膜炎及角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是结膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。

滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在一些实施例中,一或多起不良事件是角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素、类固醇眼药水或其任何组合。在本文任何实施例的一些实施例中,个体经施用额外治疗剂的治疗以预防不良事件的发展或减少不良事件的严重性(例如,结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎)。在一些实施例中,治疗系眼冰敷垫(例如THERA PEARL Eye Mask或类似物)。在一些实施例中,一或多起不良事件是复发性输注相关反应且额外治疗剂是抗组织胺、乙酰胺苯酚及/或皮质类固醇。在一些实施例中,一或多起不良事件是嗜中性球减少症且额外治疗剂是生长因子支持物(G-CSF)。在一些实施例中,一或多起不良事件是甲状腺亢进且额外治疗剂是非选择性 $\beta$ -阻断剂(例如,普压律(propranolol))或硫代酰胺。在一些实施例中,一或多起不良事件是甲状腺功能减退且额外治疗剂是甲状腺补充荷尔蒙(例如,左旋甲状腺素或三碘甲状腺氨酸(liothyroinine))。

[0406] V. 组合物

[0407] 在一些方面中,本文中亦提供包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段及/或本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段中任一的组合物(例如,医药组合物及治疗性配方)。

[0408] 治疗性配方藉由混合具有所需纯度的活性成分与可选的药学上可接受的运载体、赋形剂或稳定剂来制备以供储存(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20thEd., Lippincott Williams&Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000)。

[0409] 可接受的运载体、赋形剂或稳定剂在所采用的剂量及浓度下对接受者无毒性且包括缓冲剂、抗氧化剂包括抗坏血酸、甲硫氨酸、维生素E、偏二亚硫酸钠;保存剂、等张剂、稳定剂、金属错合物(例如Zn-蛋白质复合物);螯合剂诸如EDTA及/或非离子界面活性剂。

[0410] 缓冲剂可用于将pH控制在优化治疗剂有效性的范围内,特别是如果稳定性是pH依赖性。缓冲剂可以约50mM至约250mM的浓度范围存在。用于本发明之合适缓冲剂包括有机酸、无机酸及其盐。例如,柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、反丁烯二酸盐、葡萄糖酸盐、草酸盐、乳酸盐、乙酸盐。此外,缓冲剂可包含组氨酸及三甲胺盐诸如Tris。

[0411] 可添加保存剂以防止微生物生长,且一般以约0.2%至1.0% (w/v) 之范围存在。用于本发明之合适保存剂包括十八基二甲基苄基氯化铵;氯化六烃季铵;苄烷铵卤化物(例如,氯化物、溴化物、碘化物)、苄索氯铵;硫柳汞、苯酚、丁醇或苄醇;烷基对羟基苯甲酸酯诸如甲基或丙基对羟基苯甲酸酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇、3-戊醇及间甲酚。

[0412] 张力剂有时称为“稳定剂(stabilizer)”可存在以调整或维持组合物中的液体张力。当用于大型带电生物分子诸如蛋白质及抗体,它们通常被称为“稳定剂”,因为它们可与氨基酸侧链的带电基团交互作用,藉此减少分子间及分子内交互作用的可能性。张力剂可以介于约0.1重量%至约25重量%或介于约1重量%至约5重量%之间的任何量存在,考虑其他成分的相对量。在一些实施例中,张力剂包括多元糖醇、三元或更高级糖醇,诸如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇及甘露醇。

[0413] 额外赋形剂包括可作用为下列一或多者的试剂:(1)填充剂、(2)溶解度增强剂、(3)稳定剂、及(4)防止变性或黏附至容器壁的试剂。此类赋形剂包括:多元糖醇(如上列举);氨基酸诸如丙氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰氨酸、组氨酸、精氨酸、离氨酸、鸟氨酸、白氨酸、2-苯丙氨酸、麸氨酸、苏氨酸等;有机糖或糖醇诸如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水

苏糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌糖(myoinisitose)、肌醇(myoinisitol)、半乳糖、半乳糖醇、甘油、环多醇(例如,肌醇)、聚乙二醇;含硫还原剂诸如尿素、麸胱甘肽、硫辛酸、氢硫乙酸钠、硫甘油、 $\alpha$ -单硫代甘油及硫代硫酸钠;低分子量蛋白质诸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明胶或其他免疫球蛋白;亲水性聚合物诸如聚乙烯吡咯啶酮;单糖(例如,木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖);双糖(例如,乳糖、麦芽糖、蔗糖);三糖诸如棉子糖;及多糖诸如糊精或葡聚糖。

[0414] 非离子界面活性剂或清洁剂(亦称为“润湿剂”)可存在以帮助溶解治疗剂以及保护治疗蛋白质免于搅拌诱发的聚集,其亦允许配方暴露于承受剪切表面应力而不引起活性治疗性蛋白质或抗体变性。非离子界面活性剂以约0.05mg/ml至约1.0mg/ml或约0.07mg/ml至约0.2mg/ml之范围存在。在一些实施例中,非离子界面活性剂以约0.001%至约0.1%w/v或约0.01%至约0.1%w/v或约0.01%至约0.025%w/v之范围存在。

[0415] 合适的非离子界面活性剂包括聚山梨醇酯(20、40、60、65、80等)、泊洛沙姆(polyoxamer)(184、188等)、PLURONIC<sup>®</sup>多元醇、TRITON<sup>®</sup>、聚氧乙烯去水山梨醇单醚(TWEEN<sup>®</sup>-20、TWEEN<sup>®</sup>-80等)、聚桂醇(lauromacrogol)400、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50及60、单硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素及羧甲基纤维素。可使用的阴离子清洁剂包括硫酸月桂酯钠、二辛基碘基琥珀酸钠及二辛基碘酸钠。阳离子清洁剂包括氯化苄烷铵或苄索氯铵。

[0416] 用于在本文中提供的治疗方法的包含本文所述的抗TF抗体-偶联物的配方描述于W02015/075201。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物在包含抗TF抗体-药物偶联物、组氨酸、蔗糖及D-甘露醇的配方中,其中该配方具有约6.0的pH。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物在包含浓度约10mg/ml的抗TF抗体-药物偶联物、浓度约30mM的组氨酸、浓度约88mM的蔗糖及浓度约165mM的D-甘露醇的配方中,其中该配方的pH为约6.0。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物在包含浓度10mg/ml的抗TF抗体-药物偶联物、浓度30mM的组氨酸、浓度88mM的蔗糖及浓度165mM的D-甘露醇的配方中,其中该配方的pH为6.0。在一些实施例中,配方包含浓度10mg/ml之替索土单抗维多汀、浓度30mM的组氨酸、浓度88mM的蔗糖及浓度165mM的D-甘露醇的配方中,其中该配方的pH为6.0。

[0417] 在本文提供的一些实施例中,包含本文所述的抗TF抗体-偶联物的配方不包含界面活性剂(即,不含界面活性剂)。

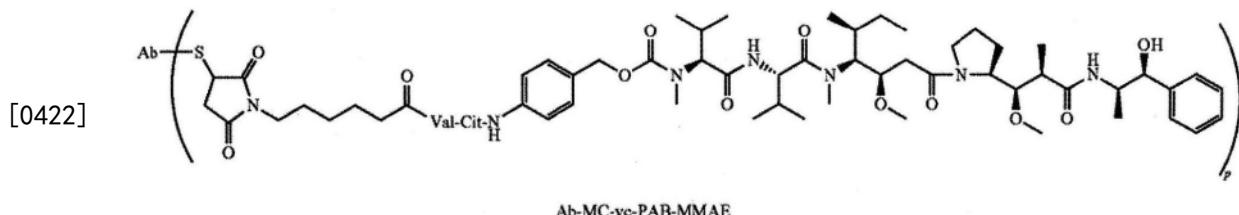
[0418] 为了用于活体内施用的配方必须为无菌。配方可藉由过滤通过无菌过滤膜达成无菌。本文的治疗性组合物通常被置放于具有无菌接口的容器中,例如具有可被皮下注射针穿刺的塞子的静脉溶液袋或小瓶。

[0419] 施用途径根据已知且接受的方法,诸如藉由合适方式在长期间内进行单一或多次推注或输注,例如藉由皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、动脉内、病灶内或关节内途径、局部施用、吸入或藉由持续释放或缓释手段注射或输注。

[0420] 本文的配方亦可视所治疗的特定适应症需要含有超过一种活性化合物,较佳地该些具有互补活性且不彼此不良影响的活性化合物。选择性地或另外地,组合物可包含细胞毒性剂、细胞因子或生长抑制剂。这些分子以有效达成意图目的的量适当地组合存在。

[0421] 本发明提供包含如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段群体的组合物,该组合物用于如本文所述的治疗宫颈癌的方法。在一些方面中,本文提供包含抗体-

药物偶联物群体的组合物,其中抗体-药物偶联物包含附接至MMAE的接头,其中抗体-药物偶联物具有下列结构:



[0423] 其中p表示1至8的数字,例如1、2、3、4、5、6、7或8,S代表该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基且Ab指定如本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段诸如替索土单抗。在一些实施例中,p表示3至5的数字。在一些实施例中,组合物的p平均值为约4。在一些实施例中,该群体是抗体-药物偶联物的混合群体,其中各抗体-药物偶联物的p从1至8不等。在一些实施例中,该群体是抗体-药物偶联物的均质群体,其中各抗体-药物偶联物具有相同p值。

[0424] 在一些实施例中,包含如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的组合物与包含如本文所述的抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合物共同给药。在一些实施例中,共同给药为同时或依序。在一些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与如本文所述的抗PD-1抗体同时施用。在一些实施例中,同时是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体以相隔小于约一小时诸如相隔小于约30分钟、相隔小于约15分钟、相隔小于约10分钟或相隔小于约5分钟向个体施用。在一些实施例中,同时是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体以相隔小于一小时诸如相隔小于30分钟、相隔小于15分钟、相隔小于10分钟或相隔小于5分钟向个体施用。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与本文所述的抗PD-1抗体依序施用。在一些实施例中,依序施用是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及本文所述的抗PD-1抗体以相隔至少1小时、相隔至少2小时、相隔至少3小时、相隔至少4小时、相隔至少5小时、相隔至少6小时、相隔至少7小时、相隔至少8小时、相隔至少9小时、相隔至少10小时、相隔至少11小时、相隔至少12小时、相隔至少13小时、相隔至少14小时、相隔至少15小时、相隔至少16小时、相隔至少17小时、相隔至少18小时、相隔至少19小时、相隔至少20小时、相隔至少21小时、相隔至少22小时、相隔至少23小时、相隔至少24小时、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2周、相隔至少3周或相隔至少4周施用。在一些实施例中,包含如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体的组合物与为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂共同给药。在一些实施例中,包含如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体的组合物与一或多种治疗剂共同给药以预防不良事件的发展或减少不良事件的严重性。

[0425] 在一些实施例中,包含如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体的组合物与一种或额外治疗剂共同给药。在一些实施例中,共同给药是同时或依序。在一些实施例中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体与一或多种额外治疗剂同时施用。在一些实施例中,同时是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与一或多种治疗剂以相隔小于约一小时诸如相隔小于约30分钟、相隔小于约15分钟、相隔小于约10分钟或相隔小于约5分钟向个体施用。在一些实

施例中,同时是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与一或多种治疗剂以相隔小于一小时诸如相隔小于30分钟、相隔小于15分钟、相隔小于10分钟或相隔小于5分钟向个体施用。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与一或多种额外治疗剂依序施用。在一些实施例中,依序施用是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与一或多种额外治疗剂以相隔至少1小时、相隔至少2小时、相隔至少3小时、相隔至少4小时、相隔至少5小时、相隔至少6小时、相隔至少7小时、相隔至少8小时、相隔至少9小时、相隔至少10小时、相隔至少11小时、相隔至少12小时、相隔至少13小时、相隔至少14小时、相隔至少15小时、相隔至少16小时、相隔至少17小时、相隔至少18小时、相隔至少19小时、相隔至少20小时、相隔至少21小时、相隔至少22小时、相隔至少23小时、相隔至少24小时、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2周、相隔至少3周或相隔至少4周施用。

[0426] 在一些实施例中,包含如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或如本文所述的抗PD-1抗体的组合物与为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂共同给药。在一些实施例中,共同给药是同时或依序。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体系与为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂同时施用。在一些实施例中,同时是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂以相隔小于约一小时诸如相隔小于约30分钟、相隔小于约15分钟、相隔小于约10分钟或相隔小于约5分钟向个体施用。在一些实施例中,同时是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂以相隔小于一小时诸如相隔小于30分钟、相隔小于15分钟、相隔小于10分钟或相隔小于5分钟向个体施用。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体系与一或多种治疗剂依序施用以清除或减少一或多起不良事件的严重性。在一些实施例中,依序施用是指本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体与一或多种额外治疗剂以相隔至少1小时、相隔至少2小时、相隔至少3小时、相隔至少4小时、相隔至少5小时、相隔至少6小时、相隔至少7小时、相隔至少8小时、相隔至少9小时、相隔至少10小时、相隔至少11小时、相隔至少12小时、相隔至少13小时、相隔至少14小时、相隔至少15小时、相隔至少16小时、相隔至少17小时、相隔至少18小时、相隔至少19小时、相隔至少20小时、相隔至少21小时、相隔至少22小时、相隔至少23小时、相隔至少24小时、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2周、相隔至少3周或相隔至少4周施用。在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体系在为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂之前施用。在一些实施例中,为了清除或减少一或多起不良事件的严重性之一或多种治疗剂是在本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体之前施用。

[0427] VI. 制造物品及试剂盒

[0428] 在另一方面中,所提供的制造物品或试剂盒包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体。制造物品或试剂盒可进一步包含在本发明方法中使用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体的说明。因此,在某些实施例中,制造物品或试剂盒包含在治疗个体的癌症(例如,乳癌或宫颈癌)的方法中使用本文所

述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体的说明,该方法包含向个体施用有效量的本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体。在一些实施例中,癌症是乳癌。在一些实施例中,乳癌是ER+/HER2-乳癌。在一些实施例中,乳癌是三阴性乳癌。在一些实施例中,癌症是宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是晚期宫颈癌。在一些实施例中,晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。在一些实施例中,晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。在一些实施例中,宫颈癌是转移性癌症及复发性癌症。在一些实施例中,宫颈癌是复发性癌症。在一些实施例中,个体不是治愈疗法的候选对象。在一些实施例中,个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。在一些实施例中,个体是人类。

[0429] 制造物品或试剂盒可进一步包含容器。合适容器包括例如瓶、小瓶(例如,双室小瓶)、注射器(诸如单室或双室注射器)及试管。在一些实施例中,容器是小瓶。容器可自多种材料诸如玻璃或塑料形成。容器容纳配方。

[0430] 制造物品或试剂盒可进一步包含在容器上或与容器相关的标签或包装插页,其可标示重构及/或使用配方的说明。标签或包装插页可进一步标示配方用于或意图用于皮下、静脉内(例如,静脉输注)或其他用于治疗个体的癌症诸如本文所述的乳癌或宫颈癌(例如,晚期宫颈癌诸如第3级或第4级或转移性宫颈癌)的给药模式。容纳配方的容器可为单次使用小瓶或允许重复施用经重构的配方的多次使用小瓶。制造物品或试剂盒可进一步包含第二容器,该第二容器包含合适稀释剂。制造物品或试剂盒可进一步包括其他从商业性、治疗性及使用者观点来说所需的材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针头、注射器及载有使用说明的包装插页。

[0431] 本文中的制造物品或试剂盒可选地进一步包含容器,该容器包含第二药剂,其中本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是第一药剂,且该物品或试剂盒在标签或包装插页上进一步包含使用有效量的第二药剂治疗个体之说明。在一些实施例中,第二药剂是如本文所述的抗PD-1抗体。在一些实施例中,标签或包装插页标示第一及第二药剂应如本文所述之依序或同时施用。

[0432] 本文中的制造物品或试剂盒可选地进一步包含容器,该容器包含第三药剂,其中该第三药剂是用于清除或减少一或多起不良事件的严重性,其中本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是第一药剂,本文所述的抗PD-1抗体是第二药剂,且该物品或试剂盒在标签或包装插页上进一步包含使用有效量的第三药剂治疗个体之说明。在一些实施例中,标签或包装插页标示第一、第二及第三药剂应如本文所述依序或同时施用,例如其中标签或包装插页标示本文所述的抗TF抗体-药物偶联物应先施用,随后施用本文所述的抗PD-1抗体,然后再施用第三药剂。

[0433] 在一些实施例中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物及/或本文所述的抗PD-1抗体以冷冻干燥粉末存在于容器中。在一些实施例中,冷冻干燥粉末以标示活性剂的数量在密封容器诸如小瓶、安瓿或小袋中。当该药品藉由注射施用时,可提供例如无菌注射用水或盐水的安瓿(可选地作为试剂盒之一部分)以使成分可在施用前混合。该试剂盒可进一步包括若有需要的一或多种不同的习知医药组分,诸如例如所属技术领域中具有一般常识者将显而易知地具有一或多种药学上可接受的运载体的容器、额外容器等。印制为插页或标签形式的说明亦可包括于试剂盒中,其标示应施用的组分数量、施用准则及/或混合组分的准则。

[0434] VII. 示范性实施例

[0435] 本文提供的实施例为：

[0436] 1. 一种治疗个体的癌症的方法, 该方法包含向该个体施用(1)抗体或其抗原结合片段及(2)与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物, 其中该(1)抗体与程序性死亡-1(PD-1)结合且抑制PD-1活性, 其中该(2)抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 其中该重链可变区包含：

[0437] (i) CDR-H1, 其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列；

[0438] (ii) CDR-H2, 其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列；及

[0439] (iii) CDR-H3, 其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列；且

[0440] 其中该轻链可变区包含：

[0441] (i) CDR-L1, 其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列；

[0442] (ii) CDR-L2, 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列；及

[0443] (iii) CDR-L3, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列；

[0444] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 其中该重链可变区包含：

[0445] (i) CDR-H1, 其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列；

[0446] (ii) CDR-H2, 其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列；及

[0447] (iii) CDR-H3, 其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列；且

[0448] 其中该轻链可变区包含：

[0449] (i) CDR-L1, 其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列；

[0450] (ii) CDR-L2, 其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列；及

[0451] (iii) CDR-L3, 其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列, 其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。

[0452] 2. 如实施例1的方法, 其中该抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的剂量范围施用, 诸如约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。

[0453] 3. 如实施例1至2中任一项的方法, 其中该抗体-药物偶联物以约1.3mg/kg的剂量施用。

[0454] 4. 如实施例1至2中任一项的方法, 其中该抗体-药物偶联物以1.3mg/kg的剂量施用。

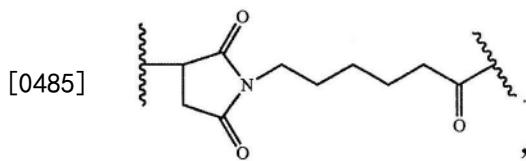
[0455] 5. 如实施例1至2中任一项的方法, 其中该抗体-药物偶联物以约2.0mg/kg的剂量施用。

[0456] 6. 如实施例1至2中任一项的方法, 其中该抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量施用。

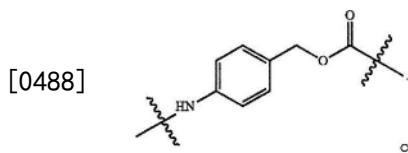
[0457] 7. 如实施例1至6中任一项的方法, 其中该抗体-药物偶联物约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。

[0458] 8. 如实施例7的方法, 其中该抗体-药物偶联物约每3周施用一次。

- [0459] 9. 如实施例7的方法,其中该抗体-药物偶联物每3周施用一次。
- [0460] 10. 如实施例1至9中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量范围施用。
- [0461] 11. 如实施例1至10中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。
- [0462] 12. 如实施例1至10中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。
- [0463] 13. 如实施例1至12中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。
- [0464] 14. 如实施例13的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每3周施用一次。
- [0465] 15. 如实施例13的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。
- [0466] 16. 如实施例1至15中任一项的方法,其中该癌症是乳癌。
- [0467] 17. 如实施例16的方法,其中该乳癌是ER+/HER2-乳癌或三阴性乳癌。
- [0468] 18. 如实施例1至15中任一项的方法,其中该癌症是宫颈癌。
- [0469] 19. 如实施例18的方法,其中该个体不是治愈疗法的候选对象。
- [0470] 20. 如实施例19的方法,其中该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。
- [0471] 21. 如实施例18的方法,其中该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。
- [0472] 22. 如实施例18至21中任一项的方法,其中该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。
- [0473] 23. 如实施例18至22中任一项的方法,其中该宫颈癌是晚期宫颈癌。
- [0474] 24. 如实施例23的方法,其中该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。
- [0475] 25. 如实施例23或24的方法,其中该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。
- [0476] 26. 如实施例18至25中任一项的方法,其中该宫颈癌是复发性宫颈癌。
- [0477] 27. 如实施例1至26中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。
- [0478] 28. 如实施例1至27中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。
- [0479] 29. 如实施例1至28中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。
- [0480] 30. 如实施例1至29中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体是替索土单抗。
- [0481] 31. 如实施例1至30中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物进一步包含介于该抗TF抗体或其抗原结合片段与该单甲基耳抑素E之间的接头。
- [0482] 32. 如实施例31的方法,其中该接头是可切割肽接头。
- [0483] 33. 如实施例32的方法,其中该可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-,其中:
- [0484] a) MC是:

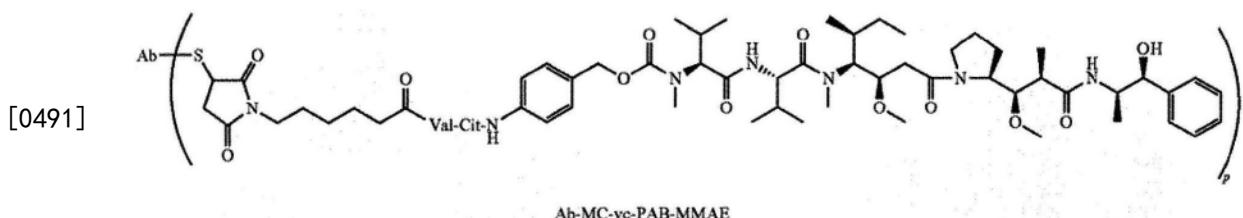


- [0486] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且  
 [0487] c) PAB是:



[0489] 34. 如实施例31至33中任一项的方法,其中该接头是附接至该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分还原或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。

[0490] 35. 如实施例34的方法,其中该接头是附接至MMAE,其中该抗体-药物偶联物具有下式结构:



[0492] 其中p表示1至8的数字,S代表该抗TF抗体的巯基残基且Ab指定该抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0493] 36. 如实施例35的方法,其中在该抗体-药物偶联物群体中p的平均值为约4。

[0494] 37. 如实施例1至36中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0495] 38. 如实施例1至37中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物的施用途径是静脉内。

[0496] 39. 如实施例1至38中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0497] 40. 如实施例1至39中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。

[0498] 41. 如实施例1至40中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且该轻链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[0499] 42. 如实施例1至41中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0500] 43. 如实施例1至42中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内或皮下。

[0501] 44. 如实施例1至42中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用

途径是静脉内。

[0502] 45. 如实施例1至44中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物依序施用。

[0503] 46. 如实施例1至44中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物同时施用。

[0504] 47. 如实施例1至46中任一项的方法,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。

[0505] 48. 如实施例1至47中任一项的方法,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达PD-L1。

[0506] 49. 如实施例1至48中任一项的方法,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (TPS $\geq 1$ )。

[0507] 50. 如实施例1至48中任一项的方法,其中该个体具有高PD-L1表达的肿瘤 (TPS $\geq 50$ )。

[0508] 51. 如实施例1至48中任一项的方法,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (CPS $\geq 1$ )。

[0509] 52. 如实施例1至51中任一项的方法,其中衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0510] 53. 如实施例1至52中任一项的方法,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。

[0511] 54. 如实施例1至53中任一项的方法,其中该个体的一或多个治疗效应经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。

[0512] 55. 如实施例54的方法,其中该一或多个治疗效应为选自由下列所组成的群组:衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。

[0513] 56. 如实施例1至55中任一项的方法,其中衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0514] 57. 如实施例1至56中任一项的方法,其中该客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0515] 58. 如实施例1至57中任一项的方法,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或

至少约五年的无进展存活期。

[0516] 59. 如实施例1至58中任一项的方法,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。

[0517] 60. 如实施例1至59中任一项的方法,其中经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对该抗体-药物偶联物的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。

[0518] 61. 如实施例1至60中任一项的方法,其中该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0519] 62. 如实施例1至61中任一项的方法,其中该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0520] 63. 如实施例61或62的方法,其中该一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。

[0521] 64. 如实施例61至63中任一项的方法,其中该一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。

[0522] 65. 如实施例61至63中任一项的方法,其中该一或多起不良事件是严重不良事件。

[0523] 66. 如实施例61或62的方法,其中该一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。

[0524] 67. 如实施例1至66中任一项的方法,其中该个体是人类。

[0525] 68. 如实施例1至67中任一项的方法,其中该抗体-药物偶联物在医药组合物中,该医药组合物包含该抗体-药物偶联物及药学上可接受的运载体。

[0526] 69. 如实施例1至68中任一项的方法,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段在医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

[0527] 70. 一种用于治疗个体的癌症之与TF结合的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物用于给药或欲与抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合给药,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0528] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0529] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0530] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0531] 其中该轻链可变区包含:

[0532] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

- [0533] (ii) CDR-L2, 其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列; 及
- [0534] (iii) CDR-L3, 其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;
- [0535] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 其中该重链可变区包含:
- [0536] (i) CDR-H1, 其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;
- [0537] (ii) CDR-H2, 其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列; 及
- [0538] (iii) CDR-H3, 其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列; 且
- [0539] 其中该轻链可变区包含:
- [0540] (i) CDR-L1, 其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;
- [0541] (ii) CDR-L2, 其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列; 及
- [0542] (iii) CDR-L3, 其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列, 其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。
- [0543] 71. 用于实施例70的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的剂量范围施用, 诸如约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。
- [0544] 72. 用于实施例70至71中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物以约1.3mg/kg的剂量施用。
- [0545] 73. 用于实施例70至71中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物以1.3mg/kg的剂量施用。
- [0546] 74. 用于实施例70至71中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物以约2.0mg/kg的剂量施用。
- [0547] 75. 用于实施例70至71中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量施用。
- [0548] 76. 用于实施例70至75中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。
- [0549] 77. 用于实施例76的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物约每3周施用一次。
- [0550] 78. 用于实施例76的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物每3周施用一次。
- [0551] 79. 用于实施例70至78中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量范围施用。
- [0552] 80. 用于实施例70至79中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。
- [0553] 81. 用于实施例70至79中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以200mg的均一剂量施用。
- [0554] 82. 用于实施例70至79中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约400mg的均一剂量施用。
- [0555] 83. 用于实施例70至79中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以400mg的均一剂量施用。

[0556] 84. 用于实施例70至83中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次、约每4周施用一次、约每5周施用一次或约每6周施用一次。

[0557] 85. 用于实施例84的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每3周施用一次。

[0558] 86. 用于实施例84的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。

[0559] 87. 用于实施例84的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每6周施用一次。

[0560] 88. 用于实施例84的抗体-药物偶联物, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。

[0561] 89. 用于实施例70至88中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该癌症是乳癌。

[0562] 90. 用于实施例89的抗体-药物偶联物, 其中该乳癌是ER+/HER2-乳癌或三阴性乳癌。

[0563] 91. 用于实施例70至88中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该癌症是宫颈癌。

[0564] 92. 用于实施例91的抗体-药物偶联物, 其中该个体不是治愈疗法的候选对象。

[0565] 93. 用于实施例92的抗体-药物偶联物, 其中该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。

[0566] 94. 用于实施例91的抗体-药物偶联物, 其中该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。

[0567] 95. 用于实施例91至94中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。

[0568] 96. 用于实施例91至95中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该宫颈癌是晚期宫颈癌。

[0569] 97. 用于实施例96的抗体-药物偶联物, 其中该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。

[0570] 98. 用于实施例96或97的抗体-药物偶联物, 其中该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。

[0571] 99. 用于实施例91至98中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0572] 100. 用于实施例70至99中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0573] 101. 用于实施例70至100中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 该重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列, 且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0574] 102. 用于实施例70至101中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 该重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列, 且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

[0575] 103. 用于实施例70至102中任一项的抗体-药物偶联物, 其中该抗体-药物偶联物

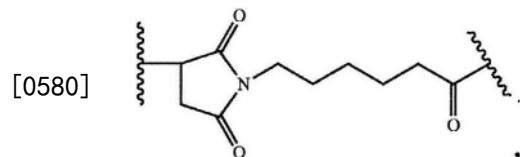
的该抗TF抗体是替索土单抗。

[0576] 104. 用于实施例70至103中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物进一步包含介于该抗TF抗体或其抗原结合片段与该单甲基耳抑素E之间的接头。

[0577] 105. 用于实施例104的抗体-药物偶联物,其中该接头是可切割肽接头。

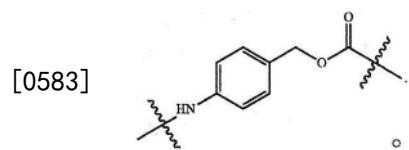
[0578] 106. 用于实施例105的抗体-药物偶联物,其中该可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-,其中:

[0579] a) MC是:



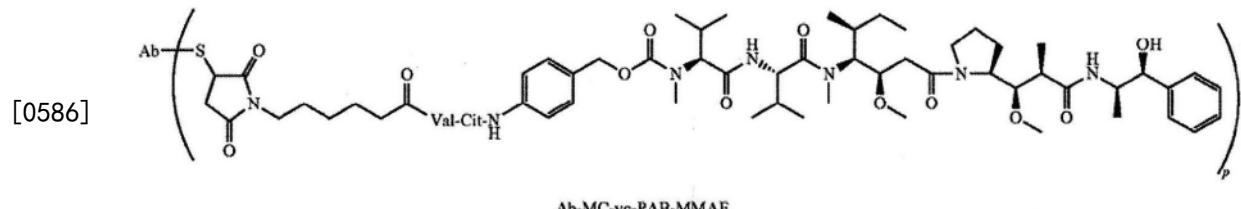
[0581] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且

[0582] c) PAB是:



[0584] 107. 用于实施例104至106中任一项的抗体-药物偶联物,其中该接头是附接至该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分还原或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。

[0585] 108. 用于实施例107的抗体-药物偶联物,其中该接头是附接至MMAE,其中该抗体-药物偶联物具有下式结构:



[0587] 其中p表示1至8的数字,S代表该抗TF抗体的巯基残基且Ab指定该抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0588] 109. 用于实施例108的抗体-药物偶联物,其中在该抗体-药物偶联物群体中p的平均值为约4。

[0589] 110. 用于实施例70至109中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0590] 111. 用于实施例70至110中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物的施用途径是静脉内。

[0591] 112. 用于实施例70至111中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0592] 113. 用于实施例70至112中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体包含重

链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。

[0593] 114. 用于实施例70至113中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且该轻链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[0594] 115. 用于实施例70至114中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0595] 116. 用于实施例70至115中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内或皮下。

[0596] 117. 用于实施例70至115中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内。

[0597] 118. 用于实施例70至115中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是皮下。

[0598] 119. 用于实施例70至118中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物依序施用。

[0599] 120. 用于实施例70至118中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物同时施用。

[0600] 121. 用于实施例70至120中任一项的抗体-药物偶联物,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。

[0601] 122. 用于实施例70至121中任一项的抗体-药物偶联物,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。

[0602] 123. 用于实施例70至122中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (TPS $\geq 1$ )。

[0603] 124. 用于实施例70至122中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体具有高PD-L1表达的肿瘤 (TPS $\geq 50$ )。

[0604] 125. 用于实施例70至122中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (CPS $\geq 1$ )。

[0605] 126. 用于实施例70至125中任一项的抗体-药物偶联物,其中衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0606] 127. 用于实施例70至126中任一项的抗体-药物偶联物,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T

细胞表达PD-1。

[0607] 128. 用于实施例70至127中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体的一或多个治疗效应经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。

[0608] 129. 用于实施例128的抗体-药物偶联物,其中该一或多个治疗效应为选自由下列所组成的群组:衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。

[0609] 130. 用于实施例70至129中任一项的抗体-药物偶联物,其中衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0610] 131. 用于实施例70至130中任一项的抗体-药物偶联物,其中该客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0611] 132. 用于实施例70至131中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。

[0612] 133. 用于实施例70至132中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。

[0613] 134. 用于实施例70至133中任一项的抗体-药物偶联物,其中经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对该抗体-药物偶联物的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。

[0614] 135. 用于实施例70至134中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0615] 136. 用于实施例70至135中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0616] 137. 用于实施例135或136的抗体-药物偶联物,其中该一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。

[0617] 138. 用于实施例135至137中任一项的抗体-药物偶联物,其中该一或多起不良事

件是第3级或高于第3级不良事件。

[0618] 139. 用于实施例135至137中任一项的抗体-药物偶联物,其中该一或多起不良事件是严重不良事件。

[0619] 140. 用于实施例135或136的抗体-药物偶联物,其中该一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。

[0620] 141. 用于实施例70至140中任一项的抗体-药物偶联物,其中该个体是人类。

[0621] 142. 用于实施例70至141中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物在医药组合物中,该医药组合物包含该抗体-药物偶联物及药学上可接受的运载体。

[0622] 143. 用于实施例70至142中任一项的抗体-药物偶联物,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段在医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

[0623] 144. 一种与TF结合的抗体-药物偶联物用于制造用于治疗个体的癌症的药剂的用途,其中该药剂与抗PD-1抗体或其抗原结合片段组合使用,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0624] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0625] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0626] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0627] 其中该轻链可变区包含:

[0628] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0629] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0630] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;

[0631] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0632] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0633] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0634] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0635] 其中该轻链可变区包含:

[0636] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0637] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0638] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。

[0639] 145. 如实施例144的用途,其中该抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的剂量范围施用,诸如约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。

[0640] 146. 如实施例144至145中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以约1.3mg/kg

的剂量施用。

[0641] 147. 如实施例144至145中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以1.3mg/kg的剂量施用。

[0642] 148. 如实施例144至145中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以约2.0mg/kg的剂量施用。

[0643] 149. 如实施例144至145中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量施用。

[0644] 150. 如实施例144至149中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。

[0645] 151. 如实施例150的用途,其中该抗体-药物偶联物约每3周施用一次。

[0646] 152. 如实施例150的用途,其中该抗体-药物偶联物每3周施用一次。

[0647] 153. 如实施例144至152中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量范围施用。

[0648] 154. 如实施例144至153中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。

[0649] 155. 如实施例144至153中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以200mg的均一剂量施用。

[0650] 156. 如实施例144至153中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约400mg的均一剂量施用。

[0651] 157. 如实施例144至153中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以400mg的均一剂量施用。

[0652] 158. 如实施例144至157中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次、约每4周施用一次、约每5周施用一次或约每6周施用一次。

[0653] 159. 如实施例158的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每3周施用一次。

[0654] 160. 如实施例158的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。

[0655] 161. 如实施例158的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每6周施用一次。

[0656] 162. 如实施例158的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。

[0657] 163. 如实施例144至162中任一项的用途,其中该癌症是乳癌。

[0658] 164. 如实施例163的用途,其中该乳癌是ER+/HER2-乳癌或三阴性乳癌。

[0659] 165. 如实施例144至162中任一项的用途,其中该癌症是宫颈癌。

[0660] 166. 如实施例165的用途,其中该个体不是治愈疗法的候选对象。

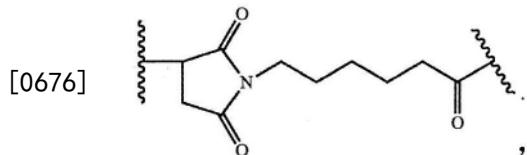
[0661] 167. 如实施例166的用途,其中该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。

[0662] 168. 如实施例165的用途,其中该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。

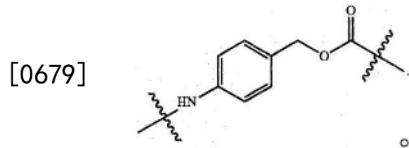
[0663] 169. 如实施例165至168中任一项的用途,其中该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。

[0664] 170. 如实施例165至169中任一项的用途,其中该宫颈癌是晚期宫颈癌。

- [0665] 171. 如实施例170的用途,其中该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。
- [0666] 172. 如实施例170或171的用途,其中该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。
- [0667] 173. 如实施例165至172中任一项的用途,其中该宫颈癌是复发性宫颈癌。
- [0668] 174. 如实施例144至173中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。
- [0669] 175. 如实施例144至174中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。
- [0670] 176. 如实施例144至175中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。
- [0671] 177. 如实施例144至176中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体是替索土单抗。
- [0672] 178. 如实施例144至177中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物进一步包含介于该抗TF抗体或其抗原结合片段与该单甲基耳抑素E之间的接头。
- [0673] 179. 如实施例178的用途,其中该接头是可切割肽接头。
- [0674] 180. 如实施例179的用途,其中该可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-,其中:
- [0675] a) MC是:

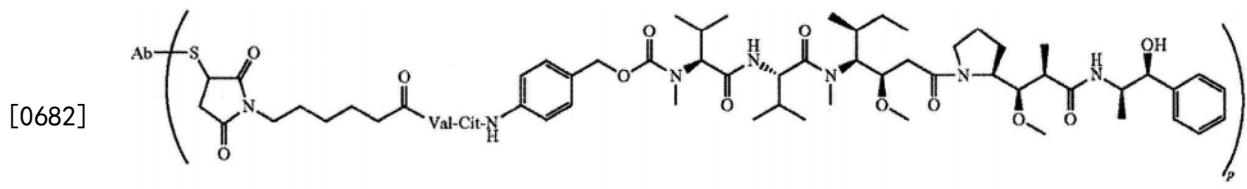


- [0677] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且
- [0678] c) PAB是:



- [0680] 181. 如实施例178至180中任一项的用途,其中该接头是附接至该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分还原或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。

- [0681] 182. 如实施例181的用途,其中该接头是附接至MMAE,其中该抗体-药物偶联物具有下式结构:



- [0683] 其中p表示1至8的数字,S代表该抗TF抗体的巯基残基且Ab指定该抗TF抗体或其抗

原结合片段。

- [0684] 183. 如实施例182的用途,其中在该抗体-药物偶联物群体中p的平均值为约4。
- [0685] 184. 如实施例144至183中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。
- [0686] 185. 如实施例144至184中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的施用途径是静脉内。
- [0687] 186. 如实施例144至185中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。
- [0688] 187. 如实施例144至186中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。
- [0689] 188. 如实施例144至187中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且该轻链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。
- [0690] 189. 如实施例144至188中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。
- [0691] 190. 如实施例144至189中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内或皮下。
- [0692] 191. 如实施例144至189中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内。
- [0693] 192. 如实施例144至189中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是皮下。
- [0694] 193. 如实施例144至192中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物系依序施用。
- [0695] 194. 如实施例144至192中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物是同时施用。
- [0696] 195. 如实施例144至194中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。
- [0697] 196. 如实施例144至195中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达PD-L1。
- [0698] 197. 如实施例144至196中任一项的用途,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (TPS  $\geq 1$ )。
- [0699] 198. 如实施例144至196中任一项的用途,其中该个体具有高PD-L1表达的肿瘤

(TPS $\geq 50$ )。

[0700] 199. 如实施例144至196中任一项的用途,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤(CPS $\geq 1$ )。

[0701] 200. 如实施例144至199中任一项的用途,其中衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0702] 201. 如实施例144至200中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。

[0703] 202. 如实施例144至201中任一项的用途,其中该个体的一或多个治疗效应经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。

[0704] 203. 如实施例202的用途,其中该一或多个治疗效应为选自由下列所组成的群组:衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。

[0705] 204. 如实施例144至203中任一项的用途,其中衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0706] 205. 如实施例144至204中任一项的用途,其中该客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0707] 206. 如实施例144至205中任一项的用途,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。

[0708] 207. 如实施例144至206中任一项的用途,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。

[0709] 208. 如实施例144至207中任一项的用途,其中经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对该抗体-药物偶联物的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。

[0710] 209. 如实施例144至208中任一项的用途,其中该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0711] 210. 如实施例144至209中任一项的用途,其中该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0712] 211. 如实施例209或210的用途,其中该一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。

[0713] 212. 如实施例209至211中任一项的用途,其中该一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。

[0714] 213. 如实施例209至211中任一项的用途,其中该一或多起不良事件是严重不良事件。

[0715] 214. 如实施例209或210的用途,其中该一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。

[0716] 215. 如实施例144至214中任一项的用途,其中该个体是人类。

[0717] 216. 如实施例144至215中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物在医药组合物中,该医药组合物包含该抗体-药物偶联物及药学上可接受的运载体。

[0718] 217. 如实施例144至216中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段在医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

[0719] 218. 一种试剂盒,其包含:

[0720] (a) 剂量范围约50mg至约500mg的抗体或其抗原结合片段,其中该抗体与程序性死亡-1(PD-1)结合且抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0721] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0722] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0723] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0724] 其中该轻链可变区包含:

[0725] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0726] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0727] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;

[0728] (b) 剂量范围约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0729] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0730] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0731] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0732] 其中该轻链可变区包含:

[0733] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0734] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0735] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合

片段CDR由IMGT编号方案定义;及

[0736] (c) 根据如实施例1至69中任一项的方法使用该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物的或用于实施例70至143中任一项的抗体-药物偶联物与该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合用于治疗个体的癌症的方法的说明。

[0737] 219. 如实施例218的试剂盒,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。

[0738] 220. 如实施例219的试剂盒,其中该派姆单抗剂量为200mg。

[0739] 221. 如实施例218至220中任一项的试剂盒,其中该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0740] 222. 如实施例221的试剂盒,其中该替索土单抗维多汀剂量为1.3mg/kg。

[0741] 223. 如实施例221的试剂盒,其中该替索土单抗维多汀剂量为2.0mg/kg。

[0742] 224. 一种用于治疗个体癌症的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体用于给药或欲与和TF结合的抗体-药物偶联物组合给药,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0743] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0744] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0745] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0746] 其中该轻链可变区包含:

[0747] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0748] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0749] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;

[0750] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0751] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0752] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0753] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0754] 其中该轻链可变区包含:

[0755] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0756] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0757] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。

[0758] 225. 用于实施例224的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的剂量范围施用,诸如约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。

[0759] 226. 用于实施例224至225中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物以约1.3mg/kg的剂量施用。

[0760] 227. 用于实施例224至225中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗

体-药物偶联物以1.3mg/kg的剂量施用。

[0761] 228. 用于实施例224至225中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物以约2.0mg/kg的剂量施用。

[0762] 229. 用于实施例224至225中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量施用。

[0763] 230. 用于实施例224至229中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。

[0764] 231. 用于实施例230的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物约每3周施用一次。

[0765] 232. 用于实施例230的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物每3周施用一次。

[0766] 233. 用于实施例224至232中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量范围施用。

[0767] 234. 用于实施例224至232中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。

[0768] 235. 用于实施例224至232中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以200mg的均一剂量施用。

[0769] 236. 用于实施例224至232中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约400mg的均一剂量施用。

[0770] 237. 用于实施例224至232中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以400mg的均一剂量施用。

[0771] 238. 用于实施例224至237中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次、约每4周施用一次、约每5周施用一次或约每6周施用一次。

[0772] 239. 用于实施例238的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每3周施用一次。

[0773] 240. 用于实施例238的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。

[0774] 241. 用于实施例238的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每6周施用一次。

[0775] 242. 用于实施例238的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。

[0776] 243. 用于实施例224至242中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该癌症是乳癌。

[0777] 244. 用于实施例243的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该乳癌是ER+/HER2-乳癌或三阴性乳癌。

[0778] 245. 用于实施例224至242中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该癌症是宫颈癌。

[0779] 246. 用于实施例245的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该个体不是治愈疗法的候选对象。

[0780] 247. 用于实施例246的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。

[0781] 248. 用于实施例245的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。

[0782] 249. 用于实施例245至248中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。

[0783] 250. 用于实施例245至249中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该宫颈癌是晚期宫颈癌。

[0784] 251. 用于实施例250的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。

[0785] 252. 用于实施例250或251的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。

[0786] 253. 用于实施例245至252中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该宫颈癌是复发性宫颈癌。

[0787] 254. 用于实施例224至253中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0788] 255. 用于实施例224至254中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 该重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列, 且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0789] 256. 用于实施例224至255中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区, 该重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列, 且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

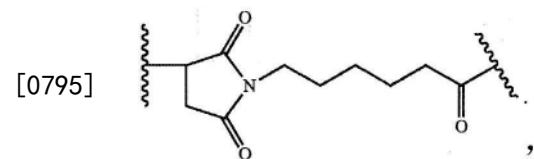
[0790] 257. 用于实施例224至256中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体是替索土单抗。

[0791] 258. 用于实施例224至257中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗体-药物偶联物进一步包含介于该抗TF抗体或其抗原结合片段与该单甲基耳抑素E之间的接头。

[0792] 259. 用于实施例258的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该接头是可切割肽接头。

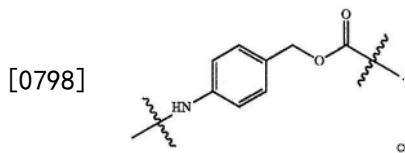
[0793] 260. 用于实施例259的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-, 其中:

[0794] a) MC是:



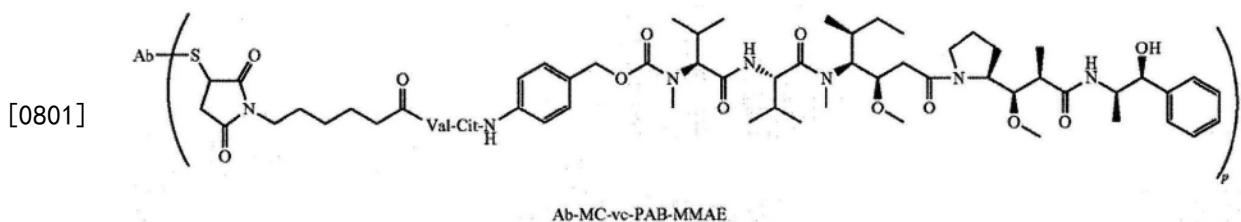
[0796] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且

[0797] c) PAB是:



[0799] 261. 用于实施例258至260中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该接头是附接至该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分还原或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。

[0800] 262. 用于实施例261的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该接头是附接至MMAE,其中该抗体-药物偶联物具有下式结构:



[0802] 其中p表示1至8的数字,S代表该抗TF抗体的巯基残基且Ab指定该抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0803] 263. 用于实施例262的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中在该抗体-药物偶联物群体中p的平均值为约4。

[0804] 264. 用于实施例224至263中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0805] 265. 用于实施例224至264中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗体-药物偶联物的施用途径是静脉内。

[0806] 266. 用于实施例224至265中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0807] 267. 用于实施例224至266中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。

[0808] 268. 用于实施例224至267中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且该轻链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[0809] 269. 用于实施例224至268中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0810] 270. 用于实施例224至269中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内或皮下。

[0811] 271. 用于实施例224至269中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内。

[0812] 272. 用于实施例224至269中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是皮下。

[0813] 273. 用于实施例224至272中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物依序施用。

[0814] 274. 用于实施例224至272中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物同时施用。

[0815] 275. 用于实施例224至274中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。

[0816] 276. 用于实施例224至275中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达PD-L1。

[0817] 277. 用于实施例224至276中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (TPS $\geq 1$ )。

[0818] 278. 用于实施例224至276中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该个体具有高PD-L1表达的肿瘤 (TPS $\geq 50$ )。

[0819] 279. 用于实施例224至276中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤 (CPS $\geq 1$ )。

[0820] 280. 用于实施例224至279中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0821] 281. 用于实施例224至280中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。

[0822] 282. 用于实施例224至281中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该个体的一或多个治疗效应经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。

[0823] 283. 用于实施例282的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中该一或多个治疗效应为选自由下列所组成的群组: 衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。

[0824] 284. 用于实施例224至283中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段, 其中衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至

少约80%。

[0825] 285. 用于实施例224至284中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0826] 286. 用于实施例224至285中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。

[0827] 287. 用于实施例224至286中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。

[0828] 288. 用于实施例224至287中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对该抗体-药物偶联物的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。

[0829] 289. 用于实施例224至288中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0830] 290. 用于实施例224至289中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0831] 291. 用于实施例289或290的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。

[0832] 292. 用于实施例289至291中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。

[0833] 293. 用于实施例289至291中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该一或多起不良事件是严重不良事件。

[0834] 294. 用于实施例289或290的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。

[0835] 295. 用于实施例224至294中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该个体是人类。

[0836] 296. 用于实施例224至295中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗

体-药物偶联物在医药组合物中,该医药组合物包含该抗体-药物偶联物及药学上可接受的运载体。

[0837] 297. 用于实施例224至296中任一项的抗PD-1抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段在医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

[0838] 298. 一种抗PD-1抗体或其抗原结合片段用于制造用于治疗个体癌症的药剂的用途,其中该药剂是与和TF结合的抗体-药物偶联物组合使用,其中该抗体-药物偶联物包含与单甲基耳抑素E偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段抑制PD-1活性,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0839] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列;

[0840] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列;及

[0841] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列;且

[0842] 其中该轻链可变区包含:

[0843] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列;

[0844] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:21的氨基酸序列;及

[0845] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列;

[0846] 且其中该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,其中该重链可变区包含:

[0847] (i) CDR-H1,其包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列;

[0848] (ii) CDR-H2,其包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列;及

[0849] (iii) CDR-H3,其包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列;且

[0850] 其中该轻链可变区包含:

[0851] (i) CDR-L1,其包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列;

[0852] (ii) CDR-L2,其包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列;及

[0853] (iii) CDR-L3,其包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列,其中该抗TF抗体或其抗原结合片段CDR由IMGT编号方案定义。

[0854] 299. 如实施例298的用途,其中该抗体-药物偶联物以约0.9mg/kg至约2.1mg/kg的剂量范围施用,诸如约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。

[0855] 300. 如实施例298至299中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以约1.3mg/kg的剂量施用。

[0856] 301. 如实施例298至299中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以1.3mg/kg的剂量施用。

[0857] 302. 如实施例298至299中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以约2.0mg/kg的剂量施用。

[0858] 303. 如实施例298至299中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物以2.0mg/kg的剂量施用。

- [0859] 304. 如实施例298至303中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次或约每4周施用一次。
- [0860] 305. 如实施例304的用途,其中该抗体-药物偶联物约每3周施用一次。
- [0861] 306. 如实施例304的用途,其中该抗体-药物偶联物每3周施用一次。
- [0862] 307. 如实施例298至306中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约50mg至约500mg的均一剂量范围施用。
- [0863] 308. 如实施例298至307中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约200mg的均一剂量施用。
- [0864] 309. 如实施例298至307中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以200mg的均一剂量施用。
- [0865] 310. 如实施例298至307中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以约400mg的均一剂量施用。
- [0866] 311. 如实施例298至307中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段以400mg的均一剂量施用。
- [0867] 312. 如实施例298至311中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每1周施用一次、约每2周施用一次、约每3周施用一次、约每4周施用一次、约每5周施用一次或约每6周施用一次。
- [0868] 313. 如实施例312的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每3周施用一次。
- [0869] 314. 如实施例312的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每3周施用一次。
- [0870] 315. 如实施例312的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段约每6周施用一次。
- [0871] 316. 如实施例312的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段每6周施用一次。
- [0872] 317. 如实施例298至316中任一项的用途,其中该癌症是乳癌。
- [0873] 318. 如实施例317的用途,其中该乳癌是ER+/HER2-乳癌或三阴性乳癌。
- [0874] 319. 如实施例298至316中任一项的用途,其中该癌症是宫颈癌。
- [0875] 320. 如实施例319的用途,其中该个体不是治愈疗法的候选对象。
- [0876] 321. 如实施例320的用途,其中该治愈疗法包含放射疗法及/或切除手术。
- [0877] 322. 如实施例319的用途,其中该个体未曾接受宫颈癌的先前全身性疗法。
- [0878] 323. 如实施例319至322中任一项的用途,其中该宫颈癌是腺癌、腺鳞癌或鳞状细胞癌。
- [0879] 324. 如实施例319至323中任一项的用途,其中该宫颈癌是晚期宫颈癌。
- [0880] 325. 如实施例324的用途,其中该晚期宫颈癌是第3期或第4期宫颈癌。
- [0881] 326. 如实施例324或325的用途,其中该晚期宫颈癌是转移性宫颈癌。
- [0882] 327. 如实施例319至326中任一项的用途,其中该宫颈癌是复发性宫颈癌。
- [0883] 328. 如实施例298至327中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。
- [0884] 329. 如实施例298至328中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨

基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0885] 330. 如实施例298至329中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

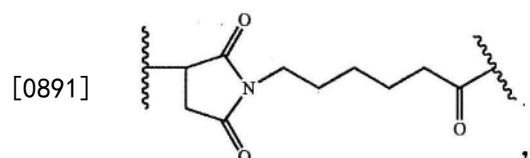
[0886] 331. 如实施例298至330中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的该抗TF抗体是替索土单抗。

[0887] 332. 如实施例298至331中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物进一步包含介于该抗TF抗体或其抗原结合片段与该单甲基耳抑素E之间的接头。

[0888] 333. 如实施例332的用途,其中该接头是可切割肽接头。

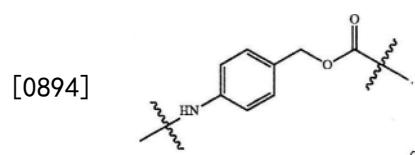
[0889] 334. 如实施例333的用途,其中该可切割肽接头具有式-MC-vc-PAB-,其中:

[0890] a) MC是:



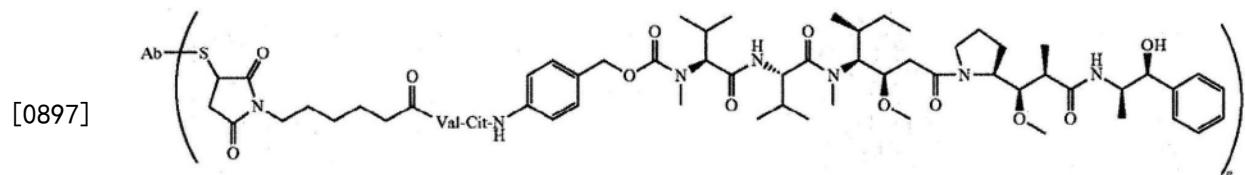
[0892] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,且

[0893] c) PAB是:



[0895] 335. 如实施例322至334中任一项的用途,其中该接头是附接至该抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,该巯基残基藉由部分还原或完全还原该抗TF抗体或其抗原结合片段而获得。

[0896] 336. 如实施例335的用途,其中该接头是附接至MMAE,其中该抗体-药物偶联物具有下式结构:



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

[0898] 其中p表示1至8的数字,S代表该抗TF抗体的巯基残基且Ab指定该抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0899] 337. 如实施例336的用途,其中在该抗体-药物偶联物群体中p的平均值为约4。

[0900] 338. 如实施例298至337中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0901] 339. 如实施例298至338中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物的施用途径是静脉内。

[0902] 340. 如实施例298至339中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段包

含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含与SEQ ID NO:31的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列,且该轻链可变区包含与SEQ ID NO:32的氨基酸序列具有至少85%序列同一性的氨基酸序列。

[0903] 341.如实施例298至340中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体包含重链可变区及轻链可变区,该重链可变区包含SEQ ID NO:31的氨基酸序列,且该轻链可变区包含SEQ ID NO:32的氨基酸序列。

[0904] 342.如实施例298至341中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体包含重链及轻链,该重链包含SEQ ID NO:33的氨基酸序列,且该轻链包含SEQ ID NO:34的氨基酸序列。

[0905] 343.如实施例298至342中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体是派姆单抗。

[0906] 344.如实施例298至343中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内或皮下。

[0907] 345.如实施例298至343中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是静脉内。

[0908] 346.如实施例298至343中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段的施用途径是皮下。

[0909] 347.如实施例298至346中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物系依序施用。

[0910] 348.如实施例298至346中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及该抗体-药物偶联物是同时施用。

[0911] 349.如实施例298至348中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达TF。

[0912] 350.如实施例298至349中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的癌细胞表达PD-L1。

[0913] 351.如实施例298至350中任一项的用途,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤(TPS $\geq 1$ )。

[0914] 352.如实施例298至350中任一项的方法,其中该个体具有高PD-L1表达的肿瘤(TPS $\geq 50$ )。

[0915] 353.如实施例298至350中任一项的方法,其中该个体具有表达PD-L1的肿瘤(CPS $\geq 1$ )。

[0916] 354.如实施例298至353中任一项的用途,其中衍生自该癌症的肿瘤包含一或多个表达PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2两者的细胞。

[0917] 355.如实施例298至354中任一项的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至

少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%来自该个体的T细胞表达PD-1。

[0918] 356. 如实施例298至355中任一项的用途,其中该个体的一或多个治疗效应经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后相对于基线改善。

[0919] 357. 如实施例356的用途,其中该一或多个治疗效应为选自由下列所组成的群组:衍生自该癌症的肿瘤大小、客观反应率、反应持续时间、发生反应所需时间、无进展存活期及整体存活期。

[0920] 358. 如实施例298至357中任一项的用途,其中衍生自该癌症的肿瘤大小相对于施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之前的衍生自该癌症的肿瘤大小减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0921] 359. 如实施例298至358中任一项的用途,其中该客观反应率是至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0922] 360. 如实施例298至359中任一项的用途,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的无进展存活期。

[0923] 361. 如实施例298至360中任一项的用途,其中该个体经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后展现至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年的整体存活期。

[0924] 362. 如实施例298至361中任一项的用途,其中经施用该抗体-药物偶联物及该抗PD-1抗体或其抗原结合片段之后对该抗体-药物偶联物的反应持续时间是至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约二年、至少约三年、至少约四年或至少约五年。

[0925] 363. 如实施例298至362中任一项的用途,其中该个体具有一或多起不良事件且经进一步施用额外治疗剂以清除或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0926] 364. 如实施例298至363中任一项的用途,其中该个体具有发展一或多起不良事件的风险且经进一步施用额外治疗剂以预防或减少该一或多起不良事件的严重性。

[0927] 365. 如实施例363或364的用途,其中该一或多起不良事件是贫血、腹痛、出血、甲状腺亢进、甲状腺功能减退、低钾血症、低钠血症、鼻出血、疲劳、恶心、秃发、结膜炎、角膜炎、结膜溃疡、便秘、食欲降低、腹泻、呕吐、周围神经病变或整体身体健康恶化。

[0928] 366. 如实施例363至365中任一项的用途,其中该一或多起不良事件是第3级或高于第3级不良事件。

[0929] 367. 如实施例363至365中任一项的用途,其中该一或多起不良事件是严重不良事件。

[0930] 368. 如实施例363或364的用途,其中该一或多起不良事件是结膜炎、结膜溃疡及/或角膜炎且该额外治疗剂是不含保存剂的润滑眼药水、眼血管收缩剂、抗生素及/或类固醇眼药水。

[0931] 369. 如实施例298至368中任一项的用途,其中该个体是人类。

[0932] 370. 如实施例298至369中任一项的用途,其中该抗体-药物偶联物在医药组合物中,该医药组合物包含该抗体-药物偶联物及药学上可接受的运载体。

[0933] 371. 如实施例298至370中任一项的用途,其中该抗PD-1抗体或其抗原结合片段在医药组合物中,该医药组合物包含该抗PD-1抗体或其抗原结合片段及药学上可接受的运载体。

[0934] 参照下列实例将能更完整了解本发明。然而,它们不应被解读为限制本发明之范围。应了解此处所描述的实例及实施例仅供示范之目的,各种对于其修饰或改变将由该领域之技术人员建议且将被纳入本申请案精神与范围及该随附的权利要求范围内。

## 实施例

[0935] 实施例1:MMAE在宫颈癌细胞系中诱发与免疫原性细胞死亡相关的标志性特征

[0936] 免疫原性细胞死亡(ICD)是经调节的细胞死亡程序,其特征是促发炎信号的产生及暴露,从而导致产生对抗细胞凋亡肿瘤细胞的免疫反应。ICD的特征为:(1)内质网(ER)-驻留分子伴侣蛋白的肿瘤细胞表面暴露(2)ATP分泌(3)HMGB1分泌。诱导ER应激是调节这3个过程的关键且已显示可藉由抗体-药物偶联物(ADC)诱发,其中偶联的药物是MMAE。

[0937] HeLa细胞(一种宫颈癌细胞系)培养于含有10%FBS、10mM HEPES、1mM丙酮酸钠、2mM L-谷氨酰胺、青霉素(100U/ml)及链霉素(100 $\mu$ g/ml)的最低必需培养基(MEM)中。将HeLa细胞用100nM MMAE处理16小时且收集于放射免疫沉淀测定(RIPA)缓冲液中以进行蛋白质印迹法分析。MMAE处理导致丝氨酸苏氨酸激酶IRE1的磷酸化,指示ER应激的活化。严重ER应激是在肿瘤细胞表面上暴露促吞噬细胞信号的先决条件且可藉由磷酸化IRE1所活化的JNK信号转导来指示。如在本文中显示,MMAE处理藉由IRE1及JNK的磷酸化诱发严重ER应激(图1)。

[0938] MMAE处理HeLa细胞导致微管网络的解体和后续的ER定位错误。将HeLa细胞用编码RFP标记的微管蛋白(Ce11Light微管蛋白-RFP, ThermoFisher Scientific)的杆状病毒及ER结合染料(ER-ID绿色, Enzo Life Sciences)转导。将细胞用100nM MMAE处理且在MMAE存在下随时间成像。在两小时内,微管网络的组装和解体变得明显,同时伴有细胞核周围的组织ER晶格破碎(图2A及2B)。8小时内,收缩且错位的ER骨架指示了严重的ER应激。

[0939] ATP及HMGB1的分泌也是ICD诱导的特征。细胞外ATP作用为强烈趋化信号,促进免疫细胞迁移至肿瘤部位。在抵达时,细胞外HMGB1信号透过各种促发炎受体(TLR2、TLR4、RAGE)活化抗原呈现细胞,藉此促进肿瘤内的免疫活性。如在本文中显示,用100nM MMAE处理HeLa细胞导致ATP及HMGB1的分泌在24小时期间增加(图3A及3B; \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.0001)。

[0940] 在ADC结合至抗原阳性细胞的系列事件中,MMAE负载的切割与释放和后续的细胞

死亡是替索土单抗维多汀功能的主要机制,这个过程的每一步都能引起额外且独特的程序参与到整个抗肿瘤活性中。与替索土单抗维多汀相关的MMAE细胞毒性有效载荷破坏了微管,造成了后续的内质网(ER)应激而驱动了促进T细胞响应的免疫激活分子的暴露。在此实例中显示的MMAE对宫颈癌细胞系的效应,证实了ER应激途径的诱导及免疫活化分子的暴露。因此,替索土单抗维多汀造成的肿瘤细胞死亡后续发生的T细胞响应可能会在检查点抑制剂处理下增强治疗效果。

[0941] 实施例2:人源化小鼠的异种移植模型中替索土单抗维多汀与抗-PD-1单克隆抗体组合的抗肿瘤活性

[0942] 替索土单抗维多汀是抗体-药物偶联物,其包含与组织因子(TF)结合的抗体、蛋白酶可切割接头及微管破坏剂MMAE。TF在多种肿瘤(包括宫颈癌)中异常表达的蛋白质且与不良预后相关。见Förster Y et al. Clin Chim Acta. 2006; 364 (1-2) : 12-21及Cocco E et al. BMC Cancer. 2011; 11: 263。替索土单抗维多汀选择性地靶向TF以递送经临床验证的毒性载荷物至肿瘤细胞。见Breij EC et al. Cancer Res. 2014; 74 (4) : 1214-1226及Chu AJ. Int J Inflam. 2011; 2011. doi:10.4061/2011/367284。

[0943] 抗PD-1抗体派姆单抗(KEYTRUDA<sup>®</sup>)是单独作为护理疗法标准或在多种肿瘤适应症中与化疗联用的检查点抑制剂。在本文中评估替索土单抗维多汀与抗PD-1抗体诸如派姆单抗的组合用于癌症治疗。

[0944] 材料及方法

[0945] 替索土单抗维多汀与抗-PD-1单克隆抗体的组合的体内抗肿瘤疗效在NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>I12rg<sup>tm1Wj1</sup>/SzJ(NSG)免疫不全小鼠(The Jackson Laboratory, 库存编号005557)评估,该小鼠藉由植入人CD34<sup>+</sup>造血干细胞(Jackson Laboratories, Sacramento)来人源化。小鼠皮下接种在100μL磷酸盐缓冲液(PBS)中的5x10<sup>6</sup>MDA-MB-231细胞(乳腺癌;美国组织培养物保藏中心(ATCC), 目录号HTB-26)。在接种之前,将细胞培养于CellSTACK培养器(Corning, 产品编号3313)中含有高葡萄糖及HEPES且不含L-谷氨酰胺的DMEM(Lonza, 产品编号BE12-709F)、纽西兰来源的含铁的10% (v/v) 供体牛血清(Thermo Fisher Scientific, DBSI, 产品编号10371-029)、2mM-L-谷氨酰胺(Lonza, 产品编号BE17-605E)、1mM丙酮酸钠(Lonza, 产品编号BE13-115E)、MEM非必需氨基酸(Life Technologies, 产品编号11140)及1% (v/v) 青霉素/链霉素(Lonza, 产品编号DE17-603E)中。

[0946] 肿瘤大小藉由卡尺测量一周至少二次判定且肿瘤体积计算为0.52×长度×宽度<sup>2</sup>。当肿瘤达到100mm<sup>3</sup>大小时,基于小鼠研究世代及肿瘤大小将小鼠随机分组成7组(每治疗组8只小鼠)(表1)。小鼠经下列治疗:单独的静脉内替索土单抗维多汀(1mg/kg或0.5mg/kg)每周一次最多治疗五次、或其与抗PD-1抗体(即派姆单抗, KEYTRUDA<sup>®</sup>, 50mg浓缩物, Merck&Co., Inc., Kenilworth, NJ USA)的组合、或单独的抗PD-1抗体。抗PD-1抗体(即派姆单抗)的第一剂是10mg/kg,随后每五天5mg/kg,最多治疗六次。对照组的小鼠系经1mg/kg的IgG1同型对照抗体或与MMAE偶联的IgG1同型对照抗体静脉内施用,每周一次,最多治疗五次(表1)。IgG1同型对照抗体系b12抗体,已知其与HIV-1 gp120结合。每周至少观察二次小鼠的疾病临床指征。小鼠饲养于独立换气(IVC)笼,每笼五只小鼠且以耳标识别。

[0947] 表1试验设计

组	治疗	剂量 (mg/kg)	治疗日	给药途径	小鼠数量
[0948]	1 IgG1 对照	1 mg/kg	大约 d14, d21, d28, d35, 可选地 d42	IV	8
	2 IgG1-MMAE 对照	1 mg/kg	大约 d14, d21, d28, d35, 可选地 d42	IV	8
	3 ADC	1 mg/kg	大约 d14, d21, d28, d35, 可选地 d42	IV	8
[0949]	4 PD-1	第一剂 10 mg/kg, 随后 5 mg/kg	Q5Dx6 (大约 d14, d19, d24, d29, d34, 可选地 d39)	IP	8
	5 ADC + PD-1	1 mg/kg + 第一剂 10 mg/kg, 随后 5 mg/kg	大约 d14, d21, d28, d35, 可选地 d42 + Q5Dx6 (大约 d14, d19, d24, d29, d34, 可选地 d39)	IV IP	8
	6 ADC	0.5 mg/kg	大约 d14, d21, d28, d35, 可选地 d42	IV	8
	7 ADC + PD-1	0.5 mg/kg + 第一剂 10 mg/kg, 随后 5 mg/kg	大约 d14, d21, d28, d35, 可选地 d42 + Q5Dx6 (大约 d14, d19, d24, d29, d34, 可选地 d39)	IV IP	8

[0950] IgG1对照表示与HIV-1 gp120结合的IgG1 b12抗体且用来作为IgG1同型对照；IgG1-MMAE对照表示与MMAE偶联的IgG1 b12抗体；ADC表示与MMAE偶联的抗TF抗体；及PD-1表示抗PD-1抗体；IV表示静脉内施用；及IP表示腹膜内施用。

[0951] 为了判定对照与治疗组之间的肿瘤负荷是否有统计显著差异,比较治疗组与对照组(例如对照抗体(例如IgG1对照或抗PD-1抗体)或对照抗体-药物偶联物(例如替索土单抗维多汀或IgG1-MMAE))的肿瘤负荷。在所有治疗组系完整的最后一天,使用Mann-Whitney分析执行肿瘤负荷的统计比较。基于肿瘤体积(>500mm<sup>3</sup>)执行Kaplan-Meier分析。

## [0952] 结果

[0953] 单独用派姆单抗治疗很难减少藉由肿瘤体积评估的肿瘤负荷(图4A及4B)。用剂量0.5mg/kg及剂量1.0mg/kg的替索土单抗维多汀治疗有效减少肿瘤负荷(图4A及4B)。替索土单抗维多汀与派姆单抗的组合治疗增强诱导肿瘤消退(图4A及4B)。

[0954] 实施例3:人源化小鼠中患者衍生的异种移植模型中替索土单抗维多汀与抗-PD-1单克隆抗体联用的抗肿瘤活性

[0955] 派姆单抗已于宫颈癌患者中测试。派姆单抗200mgQ3W施用至82名先前已经治疗的晚期宫颈癌患者。客观反应率是12%。见Schellens J.H.M, et al., J Clin Oncol, 2017, 35. (Suppl.) : abstr 5514。在本文中评估替索土单抗维多汀与抗PD-1抗体诸如派姆单抗的组合用于宫颈癌治疗。

## [0956] 材料及方法

[0957] 替索土单抗维多汀与抗PD-1单克隆抗体的活体内抗肿瘤疗效在动物模型中评估, 诸如藉由植入人CD34<sup>+</sup>造血干细胞加以人源化NOD.Cg-Prkdc<sup>scid</sup>I12rg<sup>tm1Wj1</sup>(NSG)免疫不全小鼠或NOD-Prkdc<sup>em26Cd52</sup>I12rg<sup>em26Cd22</sup>(NCG)免疫不全小鼠。患者衍生性异种移植植物(PDX)是衍生自癌症患者的肿瘤样品。初次植入裸鼠后建立和鉴定PDX模型。肿瘤异种移植植物在建立稳定生长模式之前传代大约三至五次。肿瘤片段是获自在裸鼠中连续传代的异种移植植物。将肿瘤切成4至5mm直径的片段并放入磷酸盐缓冲盐水(PBS)中直到皮下植入。本实验使用宫颈癌PDX模型(HUPRIME<sup>®</sup>子宫颈异种移植模型CV1802及CV2302; Crown Bioscience Inc.)。肿瘤大小藉由卡尺测量一周至少二次判定且肿瘤体积计算为0.52×长度×宽度<sup>2</sup>。当肿瘤达到150至250mm<sup>3</sup>的体积时, 基于肿瘤体积将小鼠随机分组成每个模型7组(每治疗组10只小鼠)。小鼠经下列治疗:单独的静脉内注射替索土单抗维多汀(例如介于0.5mg/kg每周一次与4mg/kg每周一次之间的二个剂量水平)、或其与抗PD-1单克隆抗体(例如派姆单抗, KEYTRUDA<sup>®</sup>; 剂量介于每5至7天5与15mg/kg之间)的组合、或单独的抗PD-1抗体(例如派姆单抗, KEYTRUDA<sup>®</sup>; 剂量介于每5至7天5与15mg/kg之间)。在一实例中, 当使用HUPRIME<sup>®</sup>子宫颈异种移植模型CV2320时, 小鼠经下列治疗:剂量4mg/kg或2mg/kg的单独静脉内注射替索土单抗维多汀、或其与第一剂10mg/kg随后每5天5mg/kg剂量直到达到最大量的治疗(例如治疗五次)的抗PD-1单克隆抗体(例如派姆单抗)的组合。单独经抗PD-1单克隆抗体(例如派姆单抗)治疗的HUPRIME<sup>®</sup>子宫颈异种移植模型CV2320经提供第一剂10mg/kg随后每5天5mg/kg的剂量直到达到最大量的治疗(例如治疗五次)。在另一实例中, 当使用HUPRIME<sup>®</sup>子宫颈异种移植模型CV1802时, 小鼠经下列治疗:剂量1mg/kg或0.5mg/kg的单独静脉内注射替索土单抗维多汀、或其与第一剂10mg/kg随后每5天5mg/kg剂量直到达到最大量的治疗(例如治疗五次)的抗PD-1单克隆抗体(例如派姆单抗)的组合。单独经抗PD-1单克隆抗体(例如派姆单抗)治疗的HUPRIME<sup>®</sup>子宫颈异种移植模型CV1802经提供第一剂10mg/kg随后每5天5mg/kg的剂量直到达到最大量的治疗(例如治疗五次)。每周至少观察二次小鼠的疾病临床指征。小鼠饲养于独立换气(IVC)笼, 每笼五只小鼠且以耳标识别。

[0958] 为了判定对照与治疗组之间的肿瘤体积是否有统计显著差异, 在所有组都完整的最后一天, 使用Mann-Whitney分析比较治疗组与对照组(例如对照抗体(例如IgG1对照或抗PD-1抗体)或对照抗体-药物偶联物(例如替索土单抗维多汀或IgG1-MMAE))的肿瘤体积。经替索土单抗维多汀及抗PD-1抗体两者治疗的小鼠肿瘤体积与经单独的对照抗体(例如IgG1对照或抗PD-1抗体)或单独的对照抗体-药物偶联物(例如替索土单抗维多汀或IgG1-MMAE)治疗的小鼠肿瘤体积比较且藉由诸如使用在Kaplan-Meier图表上的Mantel-Cox分析加以分析。

[0959] 实施例4:替索土单抗维多汀与抗PD-1单克隆抗体的组合于同基因肿瘤模型中的抗肿瘤活性

[0960] 小鼠肿瘤细胞经编码人组织因子(TF)及sgRNA导引型Cas9核酸酶(sgRNA/Cas9)的质体建构体转染以产生表达人TF的鼠细胞系。荧光激活细胞分选(FACS)产生稳定表达人TF的鼠肿瘤细胞克隆群体, 这些细胞接着用每ml 1 $\mu$ g至5 $\mu$ g的替索土单抗维多汀或100nM的MMAE处理4天。为了准备正在死亡的细胞用于免疫, 处理后的小鼠肿瘤细胞用Histopaque覆

盖其上并以2000g离心30分钟。已死亡和正在死亡的细胞被沉淀在Histopaque层之下,使用台盼蓝排除方案检测活力。通过台盼蓝排除方案检测获得活细胞近似<20%的样品。快速冷冻的肿瘤细胞藉由将细胞浸没在液态氮中10秒制备,随后浸入37°C水中直到完全解冻。液态氮冷冻-解冻过程重复5次。将死亡及正在死亡的人TF阳性肿瘤细胞重悬于磷酸盐缓冲盐水(PBS)中并将 $2 \times 10^6$ 个细胞注射至免疫健全Balb/c小鼠的腹膜中。七天之后,小鼠接受以相同方式制备的死亡及正在死亡的细胞的第二次免疫接种。

[0961] 在死亡及正在死亡人TF阳性肿瘤细胞初始免疫接种之后十四天,小鼠皮下植入 $5 \times 10^6$ 个野生型肿瘤细胞且监测肿瘤生长。经替索土单抗维多汀杀灭的肿瘤细胞或MMAE杀灭的肿瘤细胞免疫接种的小鼠经历肿瘤生长延迟及生存增加。由于在没有给予任何治疗剂的情况下产生了这些功效,给予被替索土单抗维多汀或MMAE杀死的细胞可以有效地产生针对后来的肿瘤细胞挑战的长效保护性免疫记忆。替索土单抗维多汀与小鼠PD-1结合的抗体联用处理小鼠可以放大保护性免疫记忆。此联合疗法增加了后续肿瘤挑战治愈的小鼠数目。

[0962] 实施例5:一线复发性或IVB期宫颈癌中替索土单抗维多汀单独或与基于铂的试剂联用的II期试验

[0963] I/II期试验证明了给予复发的、复发性和/或转移性宫颈癌患者的2.0mg/kg替索土单抗维多汀的稳健功效和可控的安全性概况(NCT02001623)。该初步数据显示出针对存在高度未满足需要的群体的积极益处风险概况。需要在更大的宫颈癌患者组中进一步研究替索土单抗维多汀作为单一疗法和与免疫治疗(例如抗PD-1抗体)组合。

[0964] 在本文中评估单独的1.3mg/kg或2.0mg/kg替索土单抗维多汀或其与派姆单抗(一种单克隆抗PD-1抗体)的组合用于第一线复发或第IVB期宫颈癌对象的疗效、安全性和耐受性。

[0965] 方法

[0966] 该II期、开放标签、多中心试验评估替索土单抗维多汀单独或与抗PD-1抗体派姆单抗组合在一线复发性或IVB期子宫颈鳞状细胞癌、腺鳞癌或腺癌患者中的功效、安全性和耐受性,所述患者不适合使用手术和/或放疗的治愈性治疗并且未曾接受过针对其复发性或IVB期疾病的在先全身疗法。这样的复发性疾病患者没有参加试验的资格,所述患者是通过盆腔廓清术方法进行治愈性疗法的候选人。

[0967] 对象平均分配到四个治疗组中的一组。分配以使疾病状态(转移性/复发性)和组织学(鳞状/非鳞状)的不平衡最小化的方式完成。有资格参与的对象经下列治疗:替索土单抗维多汀1.3mg/kg Q3W、替索土单抗维多汀2.0mg/kg Q3W、替索土单抗维多汀1.3mg/kg Q3W+派姆单抗200mg Q3W或替索土单抗维多汀2.0mg/kg Q3W+派姆单抗200mg Q3W。每21天( $\pm 3$ 天)发生一次治疗循环。所有治疗组分经静脉内(IV)施用。本试验收案大约60位年龄 $\geq 18$ 岁的对象。试验持续时间大约7年。收案对象于本试验的纳入标准及排除标准显示于表2。

[0968] 表2纳入及排除标准列表

纳入标准 [0969]	<ul style="list-style-type: none"><li>必须具有不适合使用手术和/或放疗的治愈性治疗的复发性或 IVB 期子宫颈鳞状细胞癌、腺鳞癌或腺癌组织学。</li><li>必须未曾接受过针对复发性或 IVB 期疾病的在先全身疗法</li></ul> <p><b>注:</b> 如果对象是通过盆腔廓清术方法进行治愈性疗法的候选人, 将对象排除。</p> <p><b>注:</b> 在辅助或新辅助环境中进行或与放疗组合的化疗不被视为在先全身疗法。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>必须具有根据 RECIST v1.1 的基线可测量的疾病。</li></ul> <p><b>注:</b> 如果在病灶中已经证明进展, 那么将位于先前经辐射区域中的这类病灶认为是可测量的。</p> <ul style="list-style-type: none"><li>签署知情同意书之日年龄≥18 岁。</li><li>可接受的肾功能: 计算的 (Cockcroft-Gault) 肾小球滤过率 (GFR) &gt; 50 mL/分钟。</li></ul>
----------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 可接受的肝功能: <ul style="list-style-type: none"> <li>○丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天冬氨酸氨基转移酶(AST) <math>\leq 2.5 \times</math> 正常上限(ULN) (如果存在肝肿瘤/转移, 那么允许<math>\leq 5 \times</math> ULN) ;</li> <li>○胆红素<math>\leq 1.5 \times</math> ULN, 除非直接胆红素 <math>\leq</math> 机构性ULN, 除了在诊断为吉尔伯特综合征 (Gilbert's syndrome) 的对象中直接胆红素 <math>\leq 2 \times</math> ULN。</li> </ul> </li> <li>● 可接受的血液学状态: <ul style="list-style-type: none"> <li>○血红蛋白<math>\geq 5.6 \text{ mmol/L (9.0 g/dL)}</math>。*</li> <li>○绝对中性粒细胞计数 (ANC) <math>\geq 1500/\mu\text{L}</math> (<math>1.5 \times 10^9/\text{L}</math>)。</li> <li>○血小板计数 <math>\geq 100 \times 10^9/\text{L}</math>。</li> </ul> </li> </ul> <p>*在过去 2 周内, 必须满足可接受的血液学状态, 并且没有血红细胞生成素依赖性且没有充血红细胞 (pRBC) 输血。</p> <p>[0970]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 可接受的凝血状态: <ul style="list-style-type: none"> <li>○对于未进行抗凝血疗法的对象: <ul style="list-style-type: none"> <li>-活化的部分促凝血酶原激酶时间 (aPTT) <math>\leq 1.25 \times</math> ULN。</li> <li>国际标准化比例 (INR) <math>\leq 1.2</math>。</li> </ul> </li> <li>●对于进行抗凝血疗法的对象: <ul style="list-style-type: none"> <li>- aPTT <math>\leq 1.25 \times</math> ULN</li> <li>- INR: (1) 接受需要对剂量滴定进行实验室评估 (华法林或其他维生素 K 依赖性抗凝剂) 的抗凝血疗法的对象在首次计划剂量的替索土单抗维多汀之前必须接受至少 4 周稳定剂量 (无主动滴定) 并且必须具有 INR <math>\leq 2.5</math> 以适格。 (2) 接受不需要对剂量滴定进行实验室评估的抗凝剂的对象必须具有 INR <math>\leq 1.2</math> 并且在首次计划剂量的研究用药物产品之前<math>\geq 4</math> 周不需要处于稳定剂量。</li> <li>- 对于接受任何类型的抗凝血疗法的对象, 禁止同时使用预防性乙酰水杨酸 (ASA, 例如, 阿司匹林)。</li> </ul> </li> <li>● 东部合作肿瘤小组 (Eastern Cooperative</li> </ul> </li> </ul>
--	---

[0971]	<p>Oncology Group, ECOG) 表现评分为 0 或 1。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 预期寿命 <math>\geq 3</math> 个月。</li> <li>• 如果女性对象未怀孕、母乳喂养或不打算生育孩子, 或者在试验预期持续时间内以及最后一次试验给药后至少 6 个月内不计划以辅助生殖为目的捐献卵子并且至少满足下述条件中的至少一个, 那么其有资格参加: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 不是有生殖潜力的女性 (WOCBP)</li> </ul> </li> <li>• WOCBP 必须同意在试验给药期间和最后一次试验给药之后 6 个月内采取适当的避孕措施。女性充分避孕被定义为高效避孕方法。在要求两种高效避孕方法的国家, 这将是一项纳入标准。</li> <li>• 必须提供先前未经辐射的病灶的新鲜样品。无法获得新鲜样品的对象 (例如, 难以接近的肿瘤或出于安全考虑) 可以提交存档样品代替新鲜组织。</li> </ul> <p><b>注:</b> 不接受抽吸物 (aspirate)。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 必须从之前疗法所致的所有 AE 中恢复至 <math>\leq 1</math> 级。患有 <math>\leq 2</math> 级神经病变或脱发的对象是适格的。</li> <li>• 必须愿意且能够遵守本协议中指定的禁止和限制。</li> <li>• 收到有关试验的口头和书面信息后, 对象在进行任何与试验相关的活动之前必须提供签署的知情同意书。</li> </ul>
<b>排除标准</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 临床相关的双侧肾积水, 不能通过输尿管支架或经皮引流来缓解。</li> <li>• 有胃肠道阻塞的临床体征或症状并且需要肠胃外补水和/或营养。</li> <li>• 血液学: 导致出血风险增加的已知过去的或现在的凝血缺陷; 血管炎引起的弥漫性肺泡出血; 已知的出血素质; 持续的大出血; 进入试验后的 8 周内严重的头部外伤或颅内手术史或危及生命的出血风险增加的外伤。</li> <li>• 眼科: 基线处的活动性眼表疾病。具有瘢痕性结膜炎或史蒂文约翰逊综合征 (Steven Johnson syndrome) 病史的对象不符合参加资格。</li> <li>• 患有在过去 2 年需要全身性治疗(即使用疾病调节性药物、皮质类固醇或免疫抑制物)的活动性自身免疫病。认为补充疗法</li> </ul>

[0972]	<p>(例如用于肾上腺或脑垂体功能不全的甲状腺素、胰岛素或生理性皮质类固醇补充疗法)不是全身性治疗形式且允许。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 心血管：筛选前 6 个月内的临幊上显著心脏疾病，包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗塞；充血性心力衰竭（由纽约心脏协会（New York Heart Association）分类为 III 级或 IV 级）的任何病史，心脏射血分数降低&lt;45%的任何病史；QT/QTc 间隔的显著基线延长(例如,反复证明 QTc 间隔&gt;450 毫秒) ,完全的左束支传导阻滞(定义为 QRS 间隔≥120 毫秒,以左束支传导阻滞形式)或不完全的左束支传导阻滞。</li> <li>• 需要类固醇的(非传染性)肺炎目前或先前病史,或患有现行肺炎。</li> <li>• 其他癌症：除纳入诊断外，已知的过去或当前恶性肿瘤，但以下除外：非侵袭性基底细胞或鳞状细胞皮肤癌；非侵袭性浅表性膀胱癌；完全反应（CR）持续时间&gt;5 年的任何癌症。</li> <li>• 已知的活性 CNS 转移性瘤和/或癌性脑膜炎。具有先前治疗过的脑转移性瘤的患者可以参加，条件是通过重复成像（需要注意的是，重复成像应在试验筛选期间进行）在放射学上稳定（即不存在进展的证据）至少 28 天，对象应当是临幊上稳定的，并且在试验治疗的第一剂之前至少 14 天不需类固醇治疗。</li> <li>• 在先疗法： <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ 使用·MMAE 衍生药物的任何在先疗法。</li> <li>◦ 已经接受过主动脉旁辐射。</li> <li>◦ 开始试验治疗后 2 周 (14 天) 内进行在先放疗 (主动脉旁辐射除外)。对象必须由所有辐射相关毒性中恢复，不需要皮质类固醇，并且没有放射性肺炎。对于非-CNS 疾病的姑息辐射 (≤2 周的放疗)，允许 1 周的冲洗。</li> <li>◦ 在试验治疗第一剂之前的 4 周 (28 天) 内已经接受过包括研究药物的在先全身抗癌疗法。</li> <li>◦ 接受抗 PD-1、抗 PD-1 或抗 PD-2 剂或针对另一刺激性或共抑制性 T 细胞受体(例如 CTLA-4、OX40、CD137)药物的先前疗法且由于第 3 剂或高于第 3 级的特别关注的 AE (AESI) 而中止治疗。</li> </ul> </li> <li>• 手术/过程：试验治疗第一剂之前 7 天内的小手术或 4 周 (28 天) 内的大手术。开始试验治疗前对象必须已经从干预的毒性和/或并发症中完全恢复。在治疗期间计划进行大手术的对象必须也从试验中排除。</li> </ul>
--------	--

<p>[0973]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 在第一剂试验治疗前7天内经诊断为免疫不全或接受全身性类固醇疗法(给药超过每天10<math>\mu\gamma</math>泼尼松或等价物)或任何其它形式的免疫抑制疗法。</li> <li>• 在第一剂试验治疗之前30天内接受活疫苗。活疫苗的例子包括但不限于下列：麻疹、流行性腮腺炎、德国麻疹、水痘/带状疱疹(水痘)、黄热病、狂犬病、卡介苗及伤寒疫苗。用于注射的季节性流感疫苗通常是死病毒疫苗，这是允许的；然而鼻内流感疫苗(例如 FluMist®)是活的减毒疫苗，因此是不允许的。</li> <li>• 目前参与或在第一剂治疗之前 4 周内曾参与研究性药物的试验或使用研究性装置。</li> </ul> <p><b>注意：</b>已进入研究性试验随访期的对象可参与，只要先前研究性药物的最后一剂之后已经超过 4 周。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 其他：进行中的显著、不受控制的医学病症；临幊上显著的活动性病毒、细菌或真菌感染，需要 IV 或口服 (PO) 治疗，并且抗微生物治疗在第一次试验治疗给药前不到 7 天结束；</li> <li>• 人免疫缺陷病毒(HIV) 感染的已知病史。除非当地健康主管机构强制规定，否则毋需进行 HIV 检测。</li> <li>• 乙肝(定义为乙肝表面 [HBsAg] 反应性)的已知病史或已知活性丙肝病毒(定义为侦测到 HCV RNA[定性])感染。</li> </ul> <p><b>注意：</b>除非当地健康主管机构强制规定，否则毋需进行乙肝或丙肝检测。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 对替索土单抗维多汀、派姆单抗或其赋形剂具有已知过敏、严重过敏(≥第 3 级)或不耐受。</li> <li>• 在治疗研究者看来，具有可能混淆试验结果、干扰对象参与试验的整个过程或对于参与不符合对象的最佳利益的任何病症、疗法或实验室异常的历史或当前证据。</li> <li>• 具有会干扰配合试验要求的已知的精神疾病或物质滥用障碍。</li> <li>• 在治疗前(例如，在 72 小时内)妊娠试验呈阳性的 WOCBP。如果尿液检查呈阳性或不能被确认为阴性，那么需要进行血清妊娠试验。绝经后或永久绝育的对象可以被认为没有生殖潜能。</li> </ul>
---------------	--

[0974] 含有40mg替索土单抗维多汀的冷冻干燥小瓶系储存于2°C至8°C冰箱。替索土单抗维多汀以4ml的水重构，得到包含10mg/mL替索土单抗维多汀、30mM组氨酸、88mM蔗糖及165mMD-甘露醇的重构溶液。经重构的抗体-药物偶联物溶液pH为6.0。经重构的替索土单抗维多汀根据对象计算剂量稀释于0.9%NaCl 100mL输注袋中。静脉输注在替索土单抗维多

汀小瓶重构后24小时内完成。静脉输注使用0.2μm管线过滤器。施用整个制备输注袋的100mL体积。不提供无效体积。派姆单抗(KEYTRUDA<sup>®</sup>)注射是无菌、无保存剂、透明至微乳光、无色至微黄溶液，需要稀释以用于静脉输注。各小瓶含有100mg的派姆单抗于4mL的溶液中。每1mL溶液含有25mg的派姆单抗且调配于：L-组氨酸(1.55mg)、聚山梨酯80(0.2mg)、蔗糖(70mg)及注射用水USP中。向对象施用的派姆单抗剂量在试验中心计算。

[0975] 目的及终点描述于表3。对象接受治疗直到疾病进展、毒性或撤回同意。对于参与替索土单抗维多汀与派姆单抗组合的治疗组的对象，派姆单抗治疗在对象完成35次派姆单抗治疗(大约2年)之后中止。如果对象达成经证实的完全反应(CR)且已接受至少8个周期( $\geq 24$ 周)的治疗且超过初次宣称CR之日期时已接受至少2剂派姆单抗，则派姆单抗治疗亦可中止。如果对象已达成稳定疾病(SD)或更佳，则在派姆单抗中止后对象可持续接受替索土单抗维多汀单一疗法。

[0976] 从第一剂的日期开始计算的32周每6周获得一次成像，然后每12周一次。继续进行试验成像，直到对象经历放射学疾病进展，开始新的抗癌疗法，撤回同意或对象死亡。在3个时间点分析肿瘤反应；分别为无用评估，早期功效评估和主要功效评估。

[0977] 表3目标和终点

	目标	终点
<b>主要</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>评估替索土单抗维多汀单独或与派姆单抗联用的抗癌功效。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根据实体瘤反应评估标准 (RECIST) v1.1 确定的客观反应率 (ORR)。</li> </ul>
<b>次要</b>		
[0978]	<ul style="list-style-type: none"> <li>评价替索土单抗维多汀单独或与派姆单抗联用的安全性和耐受性。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>不良事件 (AE) 的发生频率、持续时间和严重性, 以及安全实验室参数的评估。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>评估替索土单抗维多汀单独或与派姆单抗联用的持久性。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根据 RECIST v1.1 的反应持续时间 (DOR)。</li> <li>根据 RECIST v1.1 的达到反应时间 (TTR)。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>评估替索土单抗维多汀单独或与派姆单抗联用的临床反应。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>根据 RECIST v 1.1 的无进展生存期 (PFS)。</li> <li>总生存期 (OS)。</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>为了评估替索土单抗维多汀单独或与派姆单抗联用的药代动力学 (PK) 和免疫原性。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>与替索土单抗维多汀单独或与卡铂联用的抗药物抗体(ADA)和TPK。</li> </ul>
<b>探索性</b>		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>探索生物标志物与临床反应之间的关系。</li> <li>评价潜在的药效动力学生物标志物。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肿瘤活检中的 TF, 循环 TF, 蛋白质组学分析和基因组特征。</li> </ul>

	目标	终点
[0979]		<ul style="list-style-type: none"> <li>循环组织因子 (TF) 和蛋白质组学分析。</li> </ul>

[0980] 对于不耐受方案指定剂量方案的对象, 允许替索土单抗维多汀的降低剂量, 以使对象能够继续单独用替索土单抗维多汀或与派姆单抗联合进行治疗(表4)。

[0981] 表4. 替索土单抗维多汀剂量调整方案

替索土单抗维多汀的当前剂量	替索土单抗维多汀的减少剂量
2.0mg/kg	1.3mg/kg
1.3mg/kg	0.9mg/kg*

[0983] \*将允许不超过2个替索土单抗维多汀的剂量减少。如果第二替索土单抗维多汀剂量减少后再次出现AE,那么对象必须永久地停止试验治疗。

[0984] 派姆单抗的剂量无法减少但可暂停。与派姆单抗暴露相关的AE可代表免疫学病因。这些免疫相关AE(irAE)可在第一剂派姆单抗治疗之后不久发生或在最后一剂之后数个月发生且可同时影响超过一个身体系统。基于现存临床试验数据,大部分irAE是可逆的且可利用中断派姆单抗、施用皮质类固醇及/或其他支持性护理管理。基于irAE的严重性,暂停或永久中止派姆单抗且施用皮质类固醇。与派姆单抗相关的irAE的剂量调整及毒性管理准则提供于表5。皮质类固醇减量应在AE改善至第1级或低于第1级时起始且持续减量至少4周。在派姆单抗及替索土单抗维多汀暂停的状况中,派姆单抗可在AE减少至第1或0级且皮质类固醇减量之后重新开始。替索土单抗维多汀可在AE减少至第1或0级之后重新开始。如果AE无法在最后一剂12周以内缓解或皮质类固醇无法在12周以内减少至每天≤10mg泼尼松或等效物,则派姆单抗及替索土单抗维多汀应永久中止。如果任何复发性≥第3级irAE复发,则派姆单抗应中止。对于严重及危及生命免疫相关不良事件(irAE)应先起始IV皮质类固醇,随后口服类固醇。如果irAE无法用皮质类固醇控制,则应开始其他免疫抑制治疗。

[0985] 表5针对派姆单抗联合替索土单抗维多汀治疗组相关联的irAE的剂量修改和毒性控制指南

免疫相关AE	毒性级别或条件 (CTCAEv4.0)	对派姆单抗采取的行动	对替索土单抗维多汀的行动	使用皮质类固醇和/或其它疗法进行irAE管理	监测和追踪
肺炎	第2级	暂停	暂停	给予皮质类固醇(初始剂量为0.5-1mg/kg泼尼松或等同物),然后逐渐减量	监测对象的肺炎病征和症状评估怀疑肺炎对象的放射学图像及开始皮质固醇治疗添加预防性抗生素以防止机会性感染
	第3或4级,或复发≥2级	永久中止	暂停 <sup>1</sup>		
腹泻/结肠炎	第2或3级	暂停		给予皮质类固醇(初始剂量为0.5-1mg/kg泼尼松或等同物),然后逐渐减量	监测对象的肠结肠炎病征和症状(即腹泻、腹痛、粪便带血或粘液、发烧或未发
	第4级	永久中止	暂停 <sup>2</sup>		

[0986]

					烧)及肠穿孔(即腹膜病况及肠阻塞)。具有≥2级腹泻疑似结肠炎的对对象应考虑GI咨询并执行内窥镜检查以排除结肠炎。应建议具有腹泻/结肠炎的对象饮用大量透明液体。如果无法口服摄取足量的液体,应经静脉输注补充液体和电解质。
[0987]	AST/ALT上升或胆红素增加	第2级	暂停	暂停	给予皮质类固醇(初始剂量为0.5-1mg/kg泼尼松或等同物),然后逐渐减量
		第3或4级	永久中止	暂停 <sup>2</sup>	给予皮质类固醇(初始剂量为0.5-1mg/kg泼尼松或等同物),然后逐渐减量
I型糖尿病(T1DM)或高血糖	新发生T1DM或第3或4级高血糖,与β细胞衰竭证据相关	暂停 <sup>3</sup>	暂停	T1DM对象开始胰岛素补充疗法向高血糖对象给予降血糖药	监测对象的高血糖或其它糖尿病指征和症状
垂体炎	第2级	暂停	暂停	给予皮质类固醇且根据临床需要开始	监测垂体炎的指征和症状(包括垂体功
	第3或4级	暂停或永久中止 <sup>3</sup>	暂停 <sup>3</sup>		

				激素补充疗法	能减退症和肾上腺功能不全)
甲状腺亢进	第 2 级	持续	持续	视情况使用非选择性 $\beta$ -阻断剂(例如普萘洛尔)或硫脲类治疗	监测甲状腺征的指征和症状
	第 3 或 4 级	暂停或永久中止 <sup>3</sup>	暂停 <sup>3</sup>		
甲状腺功能不全	2 至 4 级	持续	持续	按照标准护理, 开始甲状腺替代激素(例如左旋甲状腺素或三碘甲状腺氨酸)或硫脲类治疗	监测甲状腺征的指征和症状
肾炎和肾功能异常	第 2 级	暂停	暂停	给予皮质类固醇(泼尼松 1-2mg/kg 或等同物), 然后逐渐减量	监测肾功能变化
	第 3 或 4 级	永久中止	暂停 <sup>2</sup>		
心肌炎	第 1 或 2 级	暂停	暂停	基于 AE 严重性给予皮质类固醇	确保恰当评估以证实病因和/或排除其它原因
	第 3 或 4 级	永久中止	暂停 <sup>2</sup>		
所有其它免疫相关 AE	无法耐受/持续第 2 级	暂停	暂停	基于 AE 类型和严重性给予皮质类固醇	确保恰当评估以证实病因和/或排除其它原因
	第 3 级	基于事件类型暂停或中止。 需要中止的事件包括但不限于: 格林-巴利综合征、脑炎	暂停 <sup>2</sup>		
	第 4 级或复发第 3 级	永久中止	永久中止		

[0988]

注意：暂停或永久中止派姆单抗和替索土单抗维多汀由计划发起人或主治医师酌情决定。

<sup>1</sup>如果第3级肺炎事件在最后一剂12周内缓解至第1或0级，则在咨询试验发起人后可继续替索土单抗维多汀单一疗法。如果肺炎复发，必须立即中止替索土单抗维多汀。如果是第4级肺炎必须立即中止替索土单抗维多汀。

<sup>2</sup>应暂停替索土单抗维多汀直到确定病因。如果第3级事件与替索土单抗维多汀明显无关且如果该事件在最后一剂12周内缓解至第1或0级，则在咨询试验发起人后可继续替索土单抗单一疗法。如果≥第3级事件复发必须立即中止替索土单抗维多汀。如果是第4级事件，立即中止替索土单抗维多汀。

<sup>3</sup>对于发生第3或第4级免疫相关内分泌病而需要暂停派姆单抗和替索土单抗维多汀的对象，当AE缓解至≤第2级且受到激素补充疗法控制或实现代谢控制（以I型糖尿病[T1DM]为例），可重新开始派姆单抗和替索土单抗维多汀。

[0989]

[0990] 在以上讨论的第IIa期试验单独使用替索土单抗维多汀治疗期间识别出三个受到特别关注的不良事件：1)眼不良事件；2)周围神经病变不良事件；及3)出血不良事件。关于眼AE：替索土单抗维多汀治疗经常报告第1至2级结膜炎AE。实施全面减缓计划及预防措施实质地减少眼不良事件的频率及严重性。在本试验中，为了预防眼AE，两个治疗组（即，单独的替索土单抗维多汀或其与派姆单抗的组合）的所有对象必须遵守下列眼预防用药准则：1)在试验的整个治疗期期间（即，自第一剂替索土单抗维多汀直到安全性追踪门诊）使用不含保存剂的润滑眼药水。润滑眼药水应根据产品处方信息施用；2)建议在接受替索土单抗维多汀治疗时自第一剂直到安全性追踪门诊不要配戴隐形眼镜；3)在输注期间使用冰的眼冰敷垫，例如在输注之前立即根据眼冰敷垫的说明施用THERA PEARL Eye Mask或类似物；4)在输注之前施用局部眼血管收缩剂（在马上要开始输注前使用酒石酸溴莫尼定0.2%眼药水或类似物每眼3滴；否则根据产品处方信息使用）。如果对象因为不良反应而无法耐受眼血管收缩剂，可停止这些的持续治疗；及5)在每个治疗周期的前3天（即，第一滴在开始替索土单抗维多汀输注之前给予；之后持续治疗72小时）施用类固醇眼药水（地塞米松0.1%眼药水或等效物）。类固醇眼药水应以每眼1滴、每日3次共3天施用或根据产品处方信息使用。眼AE之准则显示于表6。

[0991] 表6.眼部不良事件的剂量调整和毒性控制指南

不良事件和毒性等级 (CTCAE v4.0)	替索土单抗维多汀采取的行动	派姆单抗采取的行动	眼科医生规定的治疗指南	
<b>结膜炎</b>				
[0992]	结膜炎 1 级	暂停给药, 直到事件得到有效控制。 以相同剂量水平继续使用替索土单抗维多汀	继续。	当地眼科医生必须开具处方, 经常给予无防腐剂的局部类固醇滴剂。
	结膜炎 2 级 第一次发生	暂停给药, 直到事件改善至 ≤ 1 级。 以相同剂量水平继续使用替索土单抗维多汀	继续。	当地眼科医生必须开具处方, 经常给予(每 2 小时)与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素)联用的无防腐剂的局部类固醇滴剂, 直到当地眼科医生认为有必要。
	结膜炎 2 级 第二次发生	暂停替索土单抗维多汀的剂量: - 如果在 6 周内(从第二个 2 级事件的发作日期计算)事件已经改善至基线, 根据表 3 减少替索土	继续	

	单抗维多汀的下一剂。 - 如果事件在 6 周内(从第二个 2 级事件的发作日期计算)未改善至 $\leq 1$ 级基线, 永久停止替索土单抗维多汀。		
结膜炎 2 级 第三次发生	永久停止替索土单抗维多汀。	继续	
结膜炎 $\geq 3$ 级	永久停止替索土单抗维多汀。	暂停, 直到事件改善至 $\leq 1$ 级。联络发起人以判断是否可继续派姆单抗	
<b>角膜炎</b>			
[0993]	角膜炎 $\leq 2$ 级 第一次发生	暂停替索土单抗维多汀, 直到事件改善至 $\leq 1$ 级。 根据表 4 减少替索土单抗维多汀。	当地眼科医生必须开具处方, 经常给予(每 2 小时)与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素) 联用的无防腐剂的局部类固醇滴剂, 直到当地眼科医生认为有必要。
	角膜炎 $\leq 2$ 级 第二次发生	暂停替索土单抗维多汀, 直到事件改善至 $\leq 1$ 级。 再次根据表 4 减少替索土单抗维多汀。	继续
	角膜炎 $\leq 2$ 级 第三次发生	永久停止替索土单抗维多汀。	继续
	角膜炎 $\geq 3$ 级	永久停止替索土单抗维多汀。	暂停, 直到事件改善至 $\leq 1$ 级。
<b>结膜溃疡和荧光斑点的眼科检查结果必须按以下方式处理</b>			
	任何级别 第一次发生	暂停替索土单抗维多汀, 直至事件得到有效控制。 根据表 4 减少替索土单抗维多汀。	当地眼科医生必须开具处方, 经常给予(每 2 小时)与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素) 联用的无防腐剂的局部类固醇滴剂, 直到当地
	任何级别 $\geq$ 第二次发生	如果剂量减少后症状仍无法稳定/改善, 那么对	继续

	象必须永久停止替索土单抗维多汀。	级。联系发起人, 讨论单独使用派姆单抗的继续使用情况。	眼科医生认为有必要。
<b>睑球粘连必须按以下方式处理</b>			
任何级别	永久停止替索土单抗维多汀。	暂停, 直到事件改善至 第 0 或 1 级。联系发起人, 讨论单独使用派姆单抗的情况。	立即咨询当地眼科医生。
<b>所有其他眼部毒性</b>			
所有其他眼部 毒性 1 级	暂停给药, 直至事件得到有效控制。 以相同剂量水平继续使用替索土单抗维多汀	继续。	当地眼科医生必须开具处方, 经常给予(每 2 小时)与无防腐剂的预防抗生素(如氯霉素)联用的无防腐剂的局部类固醇滴剂, 直到当地眼科医生认为有必要。
所有其他眼部 毒性 2 级 第一次发生	暂停替索土单抗维多汀, 直至事件得到有效控制。 根据表 4 减少替索土单抗维多汀。	继续。	
所有其他眼部 毒性 2 级 第二次发生	暂停替索土单抗维多汀的剂量: - 如果事件在 6 周内事件已经改善至基线, 根据表 4 减少替索土单抗维多汀的下一剂。 - 如果在 6 周内事件未改善至基线; 永久停止替索土单抗维多汀。	继续	
所有其他眼部 毒性 2 级 第三次发生	永久停止替索土单抗维多汀。	继续	立即咨询当地眼科医生。

**[0995]** 关于周围神经病变(包括周围神经病变; 周围感觉神经病变; 周围运动神经病变; 多发性神经病变)AE: 周围神经病变是基于铂及紫杉烷的化学疗法以及基于MMAE的ADC治疗广为周知的不良反应且在大约35%接受替索土单抗维多汀治疗的对象中报告。大部分报告病例是第1至2级; 然而周围神经病变是永久中止替索土单抗维多汀治疗的主因。制定减缓计划包括剂量减少(见表4)及剂量延迟以控制在经替索土单抗维多汀治疗对象观察到的周围神经病变的比例及严重性。关于第2及3级, 或既有病况起始或恶化, 暂停替索土单抗维多

汀直到事件改善至≤第1级,接着根据表4显示的剂量减少来减少下一剂。不需要对派姆单抗采取行动。若为≥第4级,则永久中止替索土单抗维多汀。联络试验委托者以讨论单独持续派姆单抗。

**[0996]** 关于出血AE:出血事件被视为受到特别关注因为替索土单抗维多汀的作用模式。鼻出血是最常报告的AE,然而几乎所有病例皆为第1级。另外,未观察到活化部分凝血质时间(aPTT)或凝血酶原时间(PT)的临床重要扰动。制定剂量调整及毒性管理准则(表7)。

**[0997]** 表7针对派姆单抗联合替索土单抗维多汀治疗组相关联的不良事件AE(出血、粘膜炎、嗜中性细胞减少症和神经病变)的剂量修改和毒性控制指南

<b>AE (CTCAE v4.0)</b>	<b>替索土单抗维多汀采取的行动</b>	<b>派姆单抗采取的行动</b>
<b>流血事件</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>根据当地标准控制生命体征并确保对象的稳定。</li> <li>及时评估以鉴定流血事件的潜在病因。控制应当最终由潜在的诊断决定。</li> <li>尽快控制实验室凝血和血液学参数, 包括 PT、aPTT、纤维蛋白原、血小板、INR 和血红蛋白。</li> </ul>		
<b>所有对象</b>		
任何级别的肺部或 CNS 出血 $\geq$ 2 级	永久停止替索土单抗维多汀治疗。	暂停, 直到事件缓解至第 0 或 1 级。
<b>未进行抗凝血疗法的对象</b>		
第一次发生出血 (其他) <sup>1</sup> $\geq$ 3 级	<p>暂停给药, 直到:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>出血已解决。</li> <li>血红蛋白水平稳定。</li> <li>没有可能增加持续疗法风险的出血素质。</li> <li>没有可能增加出血复发风险的解剖学或病理学病症。</li> </ol> <p>当满足上述标准时, 对象可以恢复使用替索土单抗维多汀的治疗, 以与事件之前相同的剂量。</p>	暂停, 直到事件缓解至第 0 或 1 级。
$\geq$ 第二次发生出血 (其他) <sup>1</sup> $\geq$ 3 级	联系发起人, 从而讨论对象是否可以继续或必须永久停止替索土单抗维多汀治疗。	暂停, 直到事件缓解至第 0 或 1 级。
<b>进行抗凝血疗法的对象</b>		
INR $>$ 3.0	输注替索土单抗维多汀之前 INR 为 $> 3.0$ 的进行治疗性抗凝血的对象必须暂停替索土单抗维多汀, 直到 INR 为 $\leq 3.0$ 。INR 为 $\leq 3.0$ 后, 对象可以立即进行替索土单抗维	无

AE (CTCAE v4.0)	替索土单抗维多汀采取的行动	派姆单抗采取的行动
[0999]	多汀给药。强烈考虑保持抗凝血，直到满足上述参数。	
出血 (其他) <sup>1</sup> ≥ 3 级	保持抗凝血疗法。 联系发起人，从而讨论对象是否可以继续或必须永久停止替索土单抗维多汀治疗。	暂停，直到事件缓解至第 0 或 1 级。

[1000] <sup>1</sup>除肺部或CNS出血外的任何其他出血。

[1001] 实施例6:来自多个组织的细胞暴露至替索土单抗维多汀ADC及MMAE经历细胞死亡及释放ATP及HMG $\beta$ 1

[1002] 免疫原性细胞死亡 (ICD) 是针对细胞凋亡癌细胞产生免疫反应的细胞凋亡模式。正常在内质网 (ER) 内发现的蛋白质变得暴露在细胞表面上，导致增加吞噬细胞摄取且呈现肿瘤抗原给T细胞以初免适应性免疫系统。因此，ICD诱导使免疫系统得以辨识及发动针对肿瘤的细胞毒性活性。

[1003] 耳抑素ADC载荷物破坏微管网络，导致改变ER定位及功能，最终导致ER应激。暴露至与单甲基耳抑素E载荷物 (MMAE) 连接的针对组织因子的抗体即替索土单抗维多汀 (抗体-药物偶联物或ADC) 的细胞经历细胞死亡且释放ICD相关分子ATP (图5A) 及HMG $\beta$ 1 (图5C)。这些分子的释放专属于替索土单抗维多汀ADC及MMAE治疗且发生在多个组织因子阳性细胞系 (图5B)。

[1004] 实施例7:游离及ADC负载的耳抑素能够诱导都能够诱导对免疫原性细胞死亡至关重要的ER应激途径。

[1005] 细胞死亡诱导和ICD危险信号释放与ER应激反应的起始伴随发生。两个组织因子阳性细胞系，HPAFII (胰腺癌) 和MDA-MB-231 (乳腺细胞癌) 暴露于替索土单抗维多汀ADC、一种同种型-MMAE ADC (H00-MMAE, IgG1 MMAE) 或游离MMAE中18小时，并用western印迹分析监测ER应激的诱导。在替索土单抗维多汀ADC或游离MMAE药物处理后检测到需要肌醇的跨膜激酶/核酸内切酶1 (IRE1) 的磷酸化 (图6)。IRE1下游效应子JunN端激酶 (JNK) 也发生了活化，监测到磷酸化上升。此外，通过ATF4剪切上调检测到PKR样ER激酶 (PERK) 二级ER应激途径的激活。这些数据表明，耳抑素无论是游离的还是有ADC-负载都能够诱导对ICD至关重要的ER应激途径和在凋亡细胞表面的肿瘤抗原表达。耳抑素引发免疫系统识别肿瘤抗原的能力为大量的组合治疗选项打开了大门。

[1006] 实施例8:替索土单抗维多汀ADC和MMAE杀伤的组织因子阳性细胞在吸收死亡细胞后引发强烈的趋化作用和来自单核细胞/巨噬细胞的炎症介质

[1007] 对于癌症疗法作用机制的研究，从肿瘤细胞溶解持续已久。增长主要集中于免疫疗法，重点突出参与清理正在死亡的肿瘤细胞的过程以及使患者的免疫系统参与从而引发抗肿瘤反应。细胞死亡和后续细胞碎片清除方法对于免疫系统产生抗肿瘤细胞的靶向反应的参与和刺激水平有重要意义。

[1008] 免疫原性细胞死亡，是由MMAE介导的调控的细胞死亡，激活针对已死亡和正在死

亡的肿瘤细胞抗原的适应性免疫反应,并且允许产生靶向特异性肿瘤细胞抗原的强烈的先天免疫细胞激活以及后续细胞毒性T细胞反应。此处,我们证明了替索土单抗维多汀ADC和MMAE杀伤的组织因子阳性细胞在吸收死亡细胞后引发强烈的趋化作用和来自单核细胞/巨噬细胞的炎症介质(图7A和7B)。此外,这些ICD杀伤的细胞调理的单核细胞/巨噬细胞促进T细胞的活化,与细胞毒性T细胞反应有关的标志性炎症细胞因子的产生证明了这点。

**[1009]** 实施例9:替索土单抗维多汀诱导ICD,导致先天免疫细胞活化及可经PD1靶向剂派姆单抗放大的继发性T细胞反应

**[1010]** 在暴露至经历ICD的癌细胞之后所诱导的先天免疫反应启动可藉由并用派姆单抗治疗增强的继发性T细胞活化。将暴露至替索土单抗维多汀或MMAE的组织因子阳性MDA-MB-231细胞喂养至经CSFE标记的人PBMC达48小时驱动T细胞增殖,如由CSFE稀释(图8A)及T细胞特异性细胞因子诸如IL12<sub>p</sub>70及IFN $\gamma$ 的产生(图8B及8C)所监测。仅组织因子靶向抗体或同型-MMAE ADC(同型-MMAE, IgG1-MMAE)不诱发这些反应。这些数据支持替索土单抗维多汀诱导ICD,导致先天免疫细胞活化及可经派姆单抗放大的继发性T细胞反应。

- [0001] 序列表
- [0002] <110> 展马博联合股份有限公司(Genmab A/S)
- [0003] 默沙东国际有限公司(MSD International GmbH)
- [0004] <120> 使用抗PD-1抗体与抗组织因子抗体-药物偶联物的组合治疗癌症的方法
- [0005] <130> 220847-0001-00-W0
- [0006] <150> PCT/US19/31166
- [0007] <151> 2019-05-07
- [0008] <150> US 62/753,725
- [0009] <151> 2018-10-31
- [0010] <150> US 62/668,088
- [0011] <151> 2018-05-07
- [0012] <160> 34
- [0013] <170> PatentIn version 3.5
- [0014] <210> 1
- [0015] <211> 8
- [0016] <212> PRT
- [0017] <213> 人工序列
- [0018] <220>
- [0019] <223> 合成构建物
- [0020] <400> 1
- [0021] Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
- [0022] 1 5
- [0023] <210> 2
- [0024] <211> 8
- [0025] <212> PRT
- [0026] <213> 人工序列
- [0027] <220>
- [0028] <223> 合成构建物
- [0029] <400> 2
- [0030] Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr
- [0031] 1 5
- [0032] <210> 3
- [0033] <211> 11
- [0034] <212> PRT
- [0035] <213> 人工序列
- [0036] <220>
- [0037] <223> 合成构建物
- [0038] <400> 3

[0039] Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser  
[0040] 1 5 10  
[0041] <210> 4  
[0042] <211> 6  
[0043] <212> PRT  
[0044] <213> 人工序列  
[0045] <220>  
[0046] <223> 合成构建物  
[0047] <400> 4  
[0048] Gln Gly Ile Ser Ser Arg  
[0049] 1 5  
[0050] <210> 5  
[0051] <211> 3  
[0052] <212> PRT  
[0053] <213> 人工序列  
[0054] <220>  
[0055] <223> 合成构建物  
[0056] <400> 5  
[0057] Ala Ala Ser  
[0058] 1  
[0059] <210> 6  
[0060] <211> 9  
[0061] <212> PRT  
[0062] <213> 人工序列  
[0063] <220>  
[0064] <223> 合成构建物  
[0065] <400> 6  
[0066] Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr  
[0067] 1 5  
[0068] <210> 7  
[0069] <211> 118  
[0070] <212> PRT  
[0071] <213> 人工序列  
[0072] <220>  
[0073] <223> 合成构建物  
[0074] <400> 7  
[0075] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly  
[0076] 1 5 10 15  
[0077] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

[0078]	20	25	30	
[0079]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0080]	35	40	45	
[0081]	Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val			
[0082]	50	55	60	
[0083]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
[0084]	65	70	75	80
[0085]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0086]	85	90	95	
[0087]	Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr			
[0088]	100	105	110	
[0089]	Leu Val Thr Val Ser Ser			
[0090]	115			
[0091]	<210> 8			
[0092]	<211> 107			
[0093]	<212> PRT			
[0094]	<213> 人工序列			
[0095]	<220>			
[0096]	<223> 合成构建物			
[0097]	<400> 8			
[0098]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly			
[0099]	1 5 10 15			
[0100]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Arg			
[0101]	20 25 30			
[0102]	Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile			
[0103]	35 40 45			
[0104]	Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
[0105]	50 55 60			
[0106]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[0107]	65 70 75		80	
[0108]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr			
[0109]	85 90 95			
[0110]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys			
[0111]	100 105			
[0112]	<210> 9			
[0113]	<211> 25			
[0114]	<212> PRT			
[0115]	<213> 人工序列			
[0116]	<220>			

- [0117] <223> 合成构建物
- [0118] <400> 9
- [0119] Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
- [0120] 1 5 10 15
- [0121] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
- [0122] 20 25
- [0123] <210> 10
- [0124] <211> 17
- [0125] <212> PRT
- [0126] <213> 人工序列
- [0127] <220>
- [0128] <223> 合成构建物
- [0129] <400> 10
- [0130] Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
- [0131] 1 5 10 15
- [0132] Ser
- [0133] <210> 11
- [0134] <211> 38
- [0135] <212> PRT
- [0136] <213> 人工序列
- [0137] <220>
- [0138] <223> 合成构建物
- [0139] <400> 11
- [0140] Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
- [0141] 1 5 10 15
- [0142] Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
- [0143] 20 25 30
- [0144] Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
- [0145] 35
- [0146] <210> 12
- [0147] <211> 11
- [0148] <212> PRT
- [0149] <213> 人工序列
- [0150] <220>
- [0151] <223> 合成构建物
- [0152] <400> 12
- [0153] Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
- [0154] 1 5 10
- [0155] <210> 13

- [0156] <211> 26  
[0157] <212> PRT  
[0158] <213> 人工序列  
[0159] <220>  
[0160] <223> 合成构建物  
[0161] <400> 13  
[0162] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly  
[0163] 1 5 10 15  
[0164] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser  
[0165] 20 25  
[0166] <210> 14  
[0167] <211> 17  
[0168] <212> PRT  
[0169] <213> 人工序列  
[0170] <220>  
[0171] <223> 合成构建物  
[0172] <400> 14  
[0173] Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile  
[0174] 1 5 10 15  
[0175] Tyr  
[0176] <210> 15  
[0177] <211> 36  
[0178] <212> PRT  
[0179] <213> 人工序列  
[0180] <220>  
[0181] <223> 合成构建物  
[0182] <400> 15  
[0183] Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly  
[0184] 1 5 10 15  
[0185] Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala  
[0186] 20 25 30  
[0187] Thr Tyr Tyr Cys  
[0188] 35  
[0189] <210> 16  
[0190] <211> 10  
[0191] <212> PRT  
[0192] <213> 人工序列  
[0193] <220>  
[0194] <223> 合成构建物

- [0195] <400> 16
- [0196] Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
- [0197] 1 5 10
- [0198] <210> 17
- [0199] <211> 5
- [0200] <212> PRT
- [0201] <213> 人工序列
- [0202] <220>
- [0203] <223> 合成构建物
- [0204] <400> 17
- [0205] Asn Tyr Tyr Met Tyr
- [0206] 1 5
- [0207] <210> 18
- [0208] <211> 17
- [0209] <212> PRT
- [0210] <213> 人工序列
- [0211] <220>
- [0212] <223> 合成构建物
- [0213] <400> 18
- [0214] Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
- [0215] 1 5 10 15
- [0216] Asn
- [0217] <210> 19
- [0218] <211> 11
- [0219] <212> PRT
- [0220] <213> 人工序列
- [0221] <220>
- [0222] <223> 合成构建物
- [0223] <400> 19
- [0224] Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
- [0225] 1 5 10
- [0226] <210> 20
- [0227] <211> 15
- [0228] <212> PRT
- [0229] <213> 人工序列
- [0230] <220>
- [0231] <223> 合成构建物
- [0232] <400> 20
- [0233] Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His

[0234]	1	5	10	15
[0235]	<210>	21		
[0236]	<211>	7		
[0237]	<212>	PRT		
[0238]	<213>	人工序列		
[0239]	<220>			
[0240]	<223>	合成构建物		
[0241]	<400>	21		
[0242]	Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser			
[0243]	1	5		
[0244]	<210>	22		
[0245]	<211>	9		
[0246]	<212>	PRT		
[0247]	<213>	人工序列		
[0248]	<220>			
[0249]	<223>	合成构建物		
[0250]	<400>	22		
[0251]	Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr			
[0252]	1	5		
[0253]	<210>	23		
[0254]	<211>	30		
[0255]	<212>	PRT		
[0256]	<213>	人工序列		
[0257]	<220>			
[0258]	<223>	合成构建物		
[0259]	<400>	23		
[0260]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala			
[0261]	1	5	10	15
[0262]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr			
[0263]		20	25	30
[0264]	<210>	24		
[0265]	<211>	14		
[0266]	<212>	PRT		
[0267]	<213>	人工序列		
[0268]	<220>			
[0269]	<223>	合成构建物		
[0270]	<400>	24		
[0271]	Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly			
[0272]	1	5	10	

- [0273] <210> 25  
[0274] <211> 32  
[0275] <212> PRT  
[0276] <213> 人工序列  
[0277] <220>  
[0278] <223> 合成构建物  
[0279] <400> 25  
[0280] Arg Val Thr Leu Thr Asp Ser Ser Thr Thr Ala Tyr Met Glu  
[0281] 1 5 10 15  
[0282] Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg  
[0283] 20 25 30  
[0284] <210> 26  
[0285] <211> 11  
[0286] <212> PRT  
[0287] <213> 人工序列  
[0288] <220>  
[0289] <223> 合成构建物  
[0290] <400> 26  
[0291] Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser  
[0292] 1 5 10  
[0293] <210> 27  
[0294] <211> 23  
[0295] <212> PRT  
[0296] <213> 人工序列  
[0297] <220>  
[0298] <223> 合成构建物  
[0299] <400> 27  
[0300] Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
[0301] 1 5 10 15  
[0302] Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys  
[0303] 20  
[0304] <210> 28  
[0305] <211> 15  
[0306] <212> PRT  
[0307] <213> 人工序列  
[0308] <220>  
[0309] <223> 合成构建物  
[0310] <400> 28  
[0311] Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

[0312]	1	5	10	15												
[0313]	<210>	29														
[0314]	<211>	32														
[0315]	<212>	PRT														
[0316]	<213>	人工序列														
[0317]	<220>															
[0318]	<223>	合成构建物														
[0319]	<400>	29														
[0320]	Gly	Val	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr
[0321]	1		5					10						15		
[0322]	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
[0323]						20				25				30		
[0324]	<210>	30														
[0325]	<211>	10														
[0326]	<212>	PRT														
[0327]	<213>	人工序列														
[0328]	<220>															
[0329]	<223>	合成构建物														
[0330]	<400>	30														
[0331]	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys						
[0332]	1		5				10									
[0333]	<210>	31														
[0334]	<211>	120														
[0335]	<212>	PRT														
[0336]	<213>	人工序列														
[0337]	<220>															
[0338]	<223>	合成构建物														
[0339]	<400>	31														
[0340]	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Val	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
[0341]	1		5						10					15		
[0342]	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
[0343]				20					25				30			
[0344]	Tyr	Met	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
[0345]				35					40			45				
[0346]	Gly	Gly	Ile	Asn	Pro	Ser	Asn	Gly	Gly	Thr	Asn	Phe	Asn	Glu	Lys	Phe
[0347]				50				55			60					
[0348]	Lys	Asn	Arg	Val	Thr	Leu	Thr	Thr	Asp	Ser	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr
[0349]		65			70					75				80		
[0350]	Met	Glu	Leu	Lys	Ser	Leu	Gln	Phe	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys

[0351]	85	90	95
[0352]	Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
[0353]	100	105	110
[0354]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser		
[0355]	115	120	
[0356]	<210> 32		
[0357]	<211> 111		
[0358]	<212> PRT		
[0359]	<213> 人工序列		
[0360]	<220>		
[0361]	<223> 合成构建物		
[0362]	<400> 32		
[0363]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0364]	1 5 10 15		
[0365]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser		
[0366]	20 25 30		
[0367]	Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
[0368]	35 40 45		
[0369]	Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[0370]	50 55 60		
[0371]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
[0372]	65 70 75 80		
[0373]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg		
[0374]	85 90 95		
[0375]	Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
[0376]	100 105 110		
[0377]	<210> 33		
[0378]	<211> 446		
[0379]	<212> PRT		
[0380]	<213> 人工序列		
[0381]	<220>		
[0382]	<223> 合成构建物		
[0383]	<400> 33		
[0384]	Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
[0385]	1 5 10 15		
[0386]	Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr		
[0387]	20 25 30		
[0388]	Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met		
[0389]	35 40 45		

[0390]	Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe		
[0391]	50	55	60
[0392]	Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr		
[0393]	65	70	75
[0394]	80		
[0395]	Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0396]	85	90	95
[0397]	Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln		
[0398]	100	105	110
[0399]	Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
[0400]	115	120	125
[0401]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
[0402]	130	135	140
[0403]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
[0404]	145	150	155
[0405]	160		
[0406]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
[0407]	165	170	175
[0408]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
[0409]	180	185	190
[0410]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
[0411]	195	200	205
[0412]	205		
[0413]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[0414]	210	215	220
[0415]	220		
[0416]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0417]	225	230	235
[0418]	240		
[0419]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0420]	245	250	255
[0421]	255		
[0422]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[0423]	260	265	270
[0424]	270		
[0425]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0426]	275	280	285
[0427]	285		
[0428]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0429]	290	295	300
[0430]	300		
[0431]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0432]	305	310	315
[0433]	320		
[0434]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[0435]	325	330	335
[0436]	335		
[0437]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[0438]	340	345	350
[0439]	350		
[0440]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		

[0429]	355	360	365
[0430]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0431]	370	375	380
[0432]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0433]	385	390	395
[0434]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0435]	405	410	415
[0436]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0437]	420	425	430
[0438]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0439]	435	440	445
[0440]	<210> 34		
[0441]	<211> 218		
[0442]	<212> PRT		
[0443]	<213> 人工序列		
[0444]	<220>		
[0445]	<223> 合成构建物		
[0446]	<400> 34		
[0447]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0448]	1 5 10 15		
[0449]	Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser		
[0450]	20 25 30		
[0451]	Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
[0452]	35 40 45		
[0453]	Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala		
[0454]	50 55 60		
[0455]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
[0456]	65 70 75 80		
[0457]	Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg		
[0458]	85 90 95		
[0459]	Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg		
[0460]	100 105 110		
[0461]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
[0462]	115 120 125		
[0463]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
[0464]	130 135 140		
[0465]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		
[0466]	145 150 155 160		
[0467]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr		

---

[0468]	165	170	175
[0469]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys		
[0470]	180	185	190
[0471]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro		
[0472]	195	200	205
[0473]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0474]	210	215	

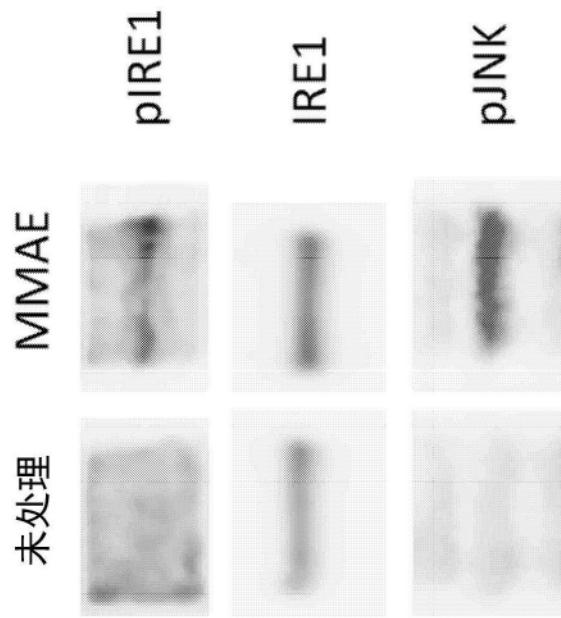


图1

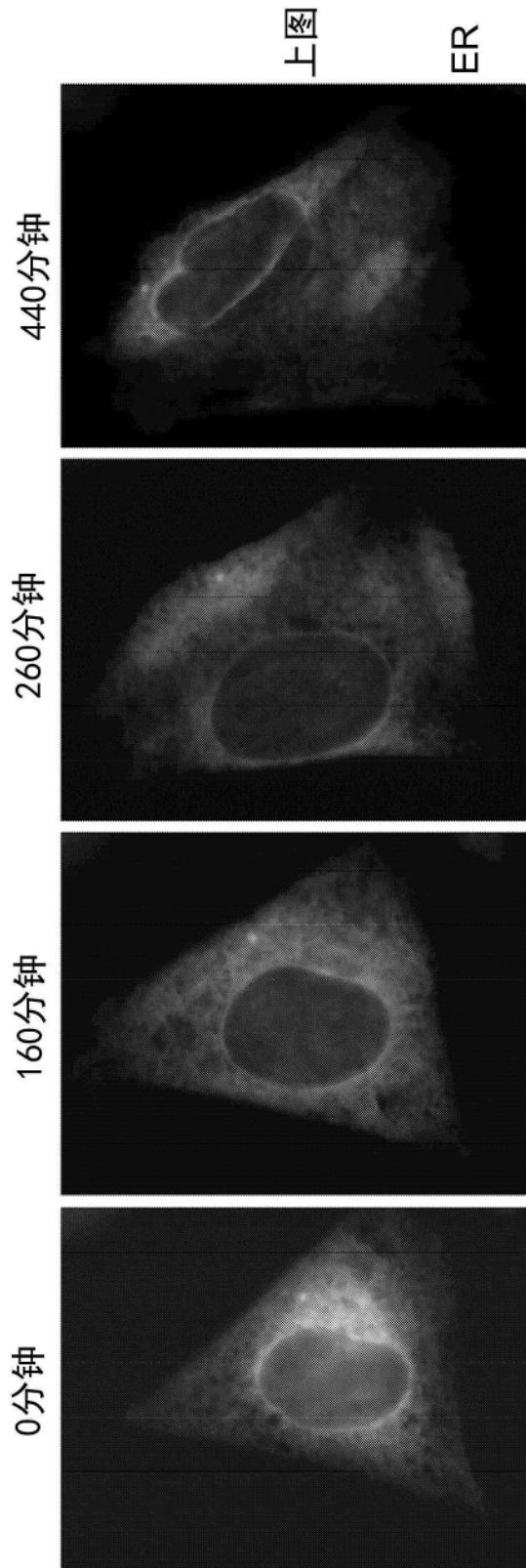


图2A

微管蛋白

下图

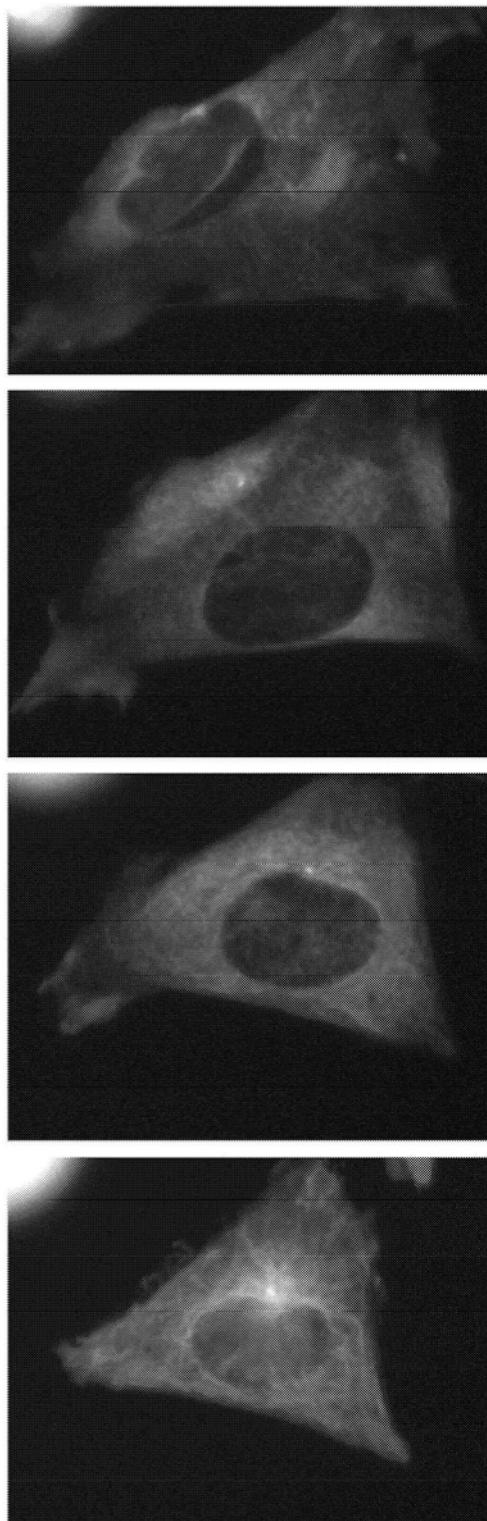
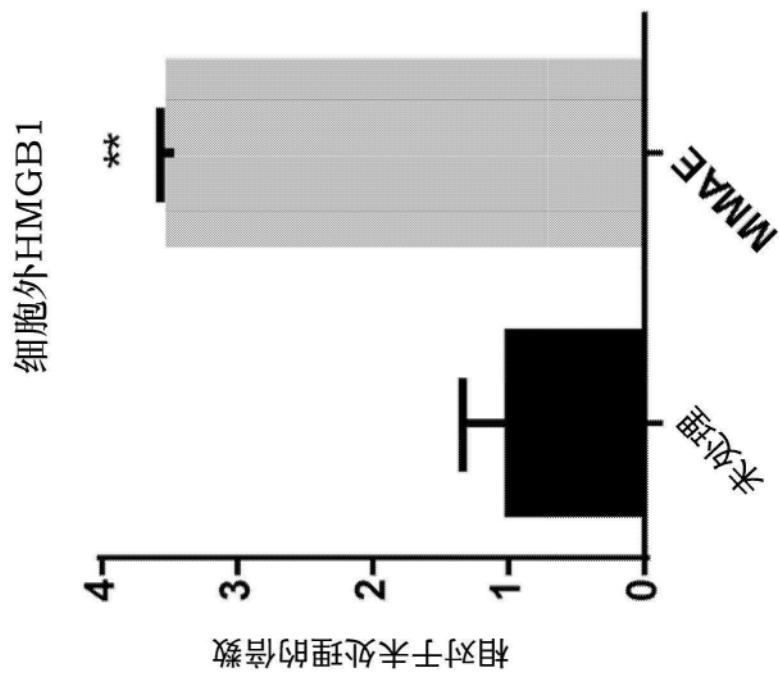
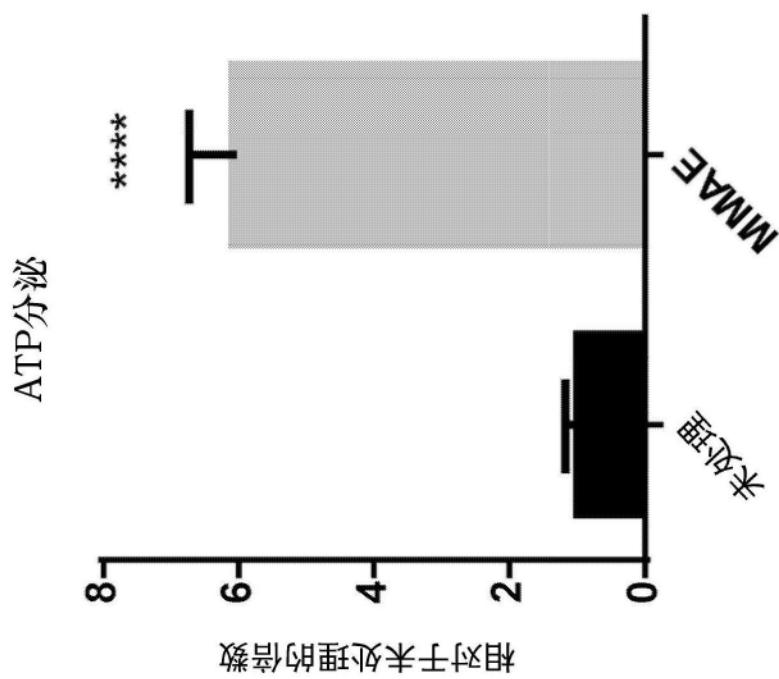
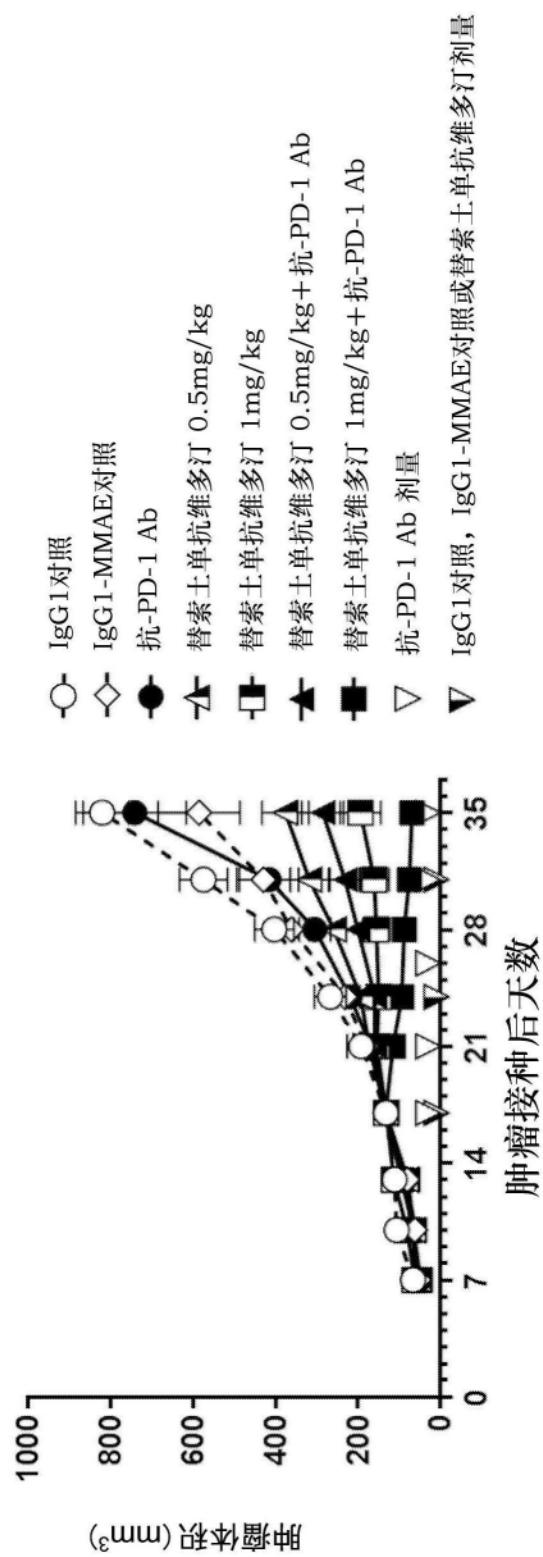


图2B





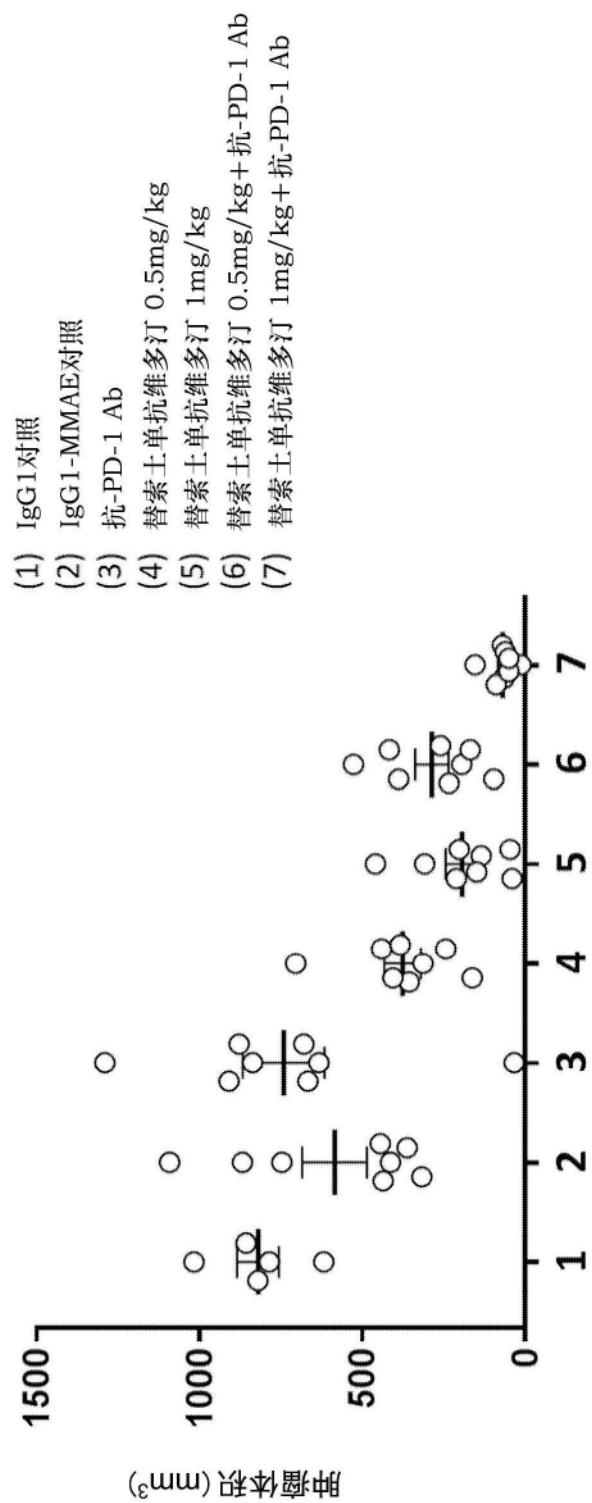


图4B

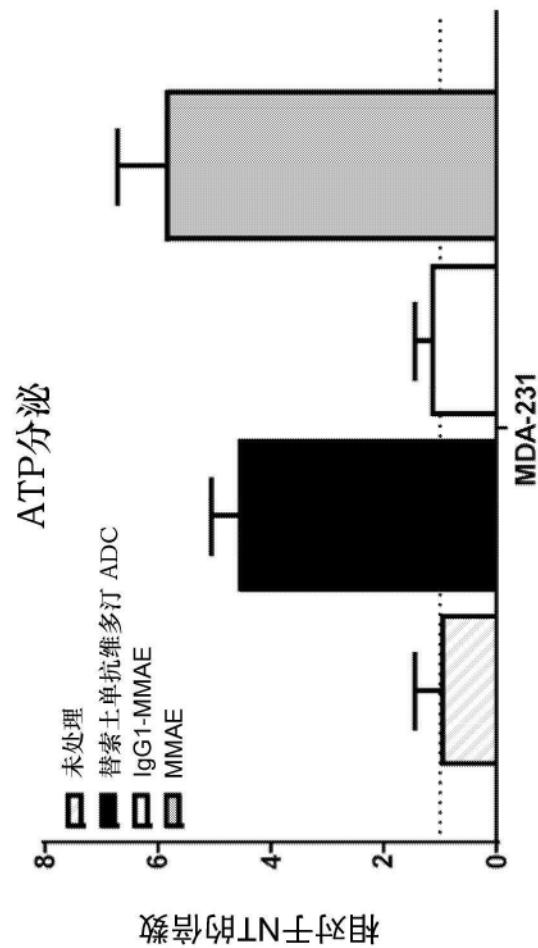


图5A

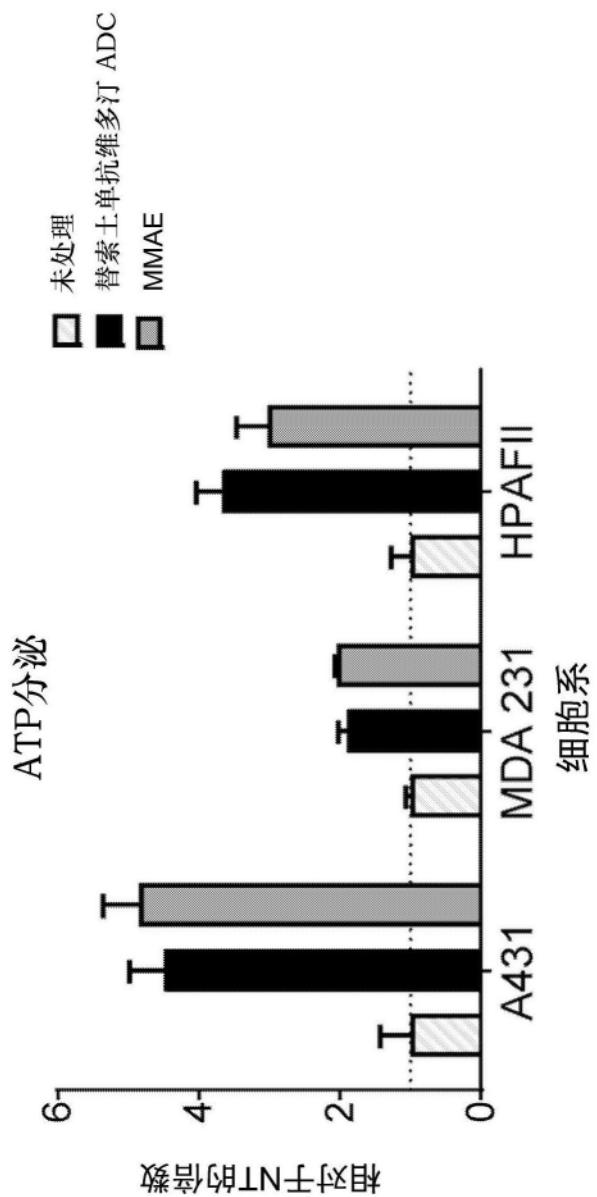


图5B

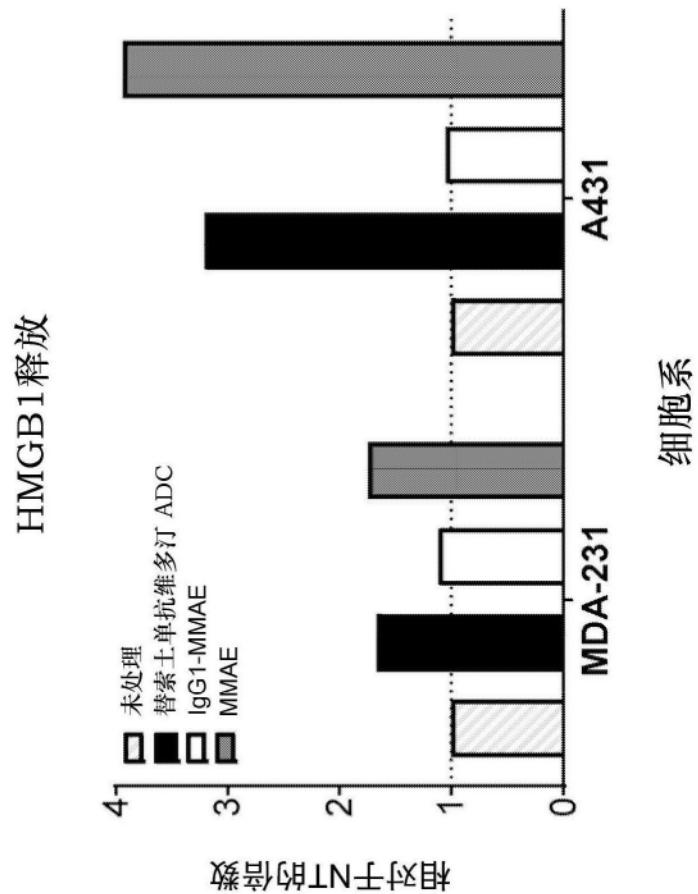


图5C

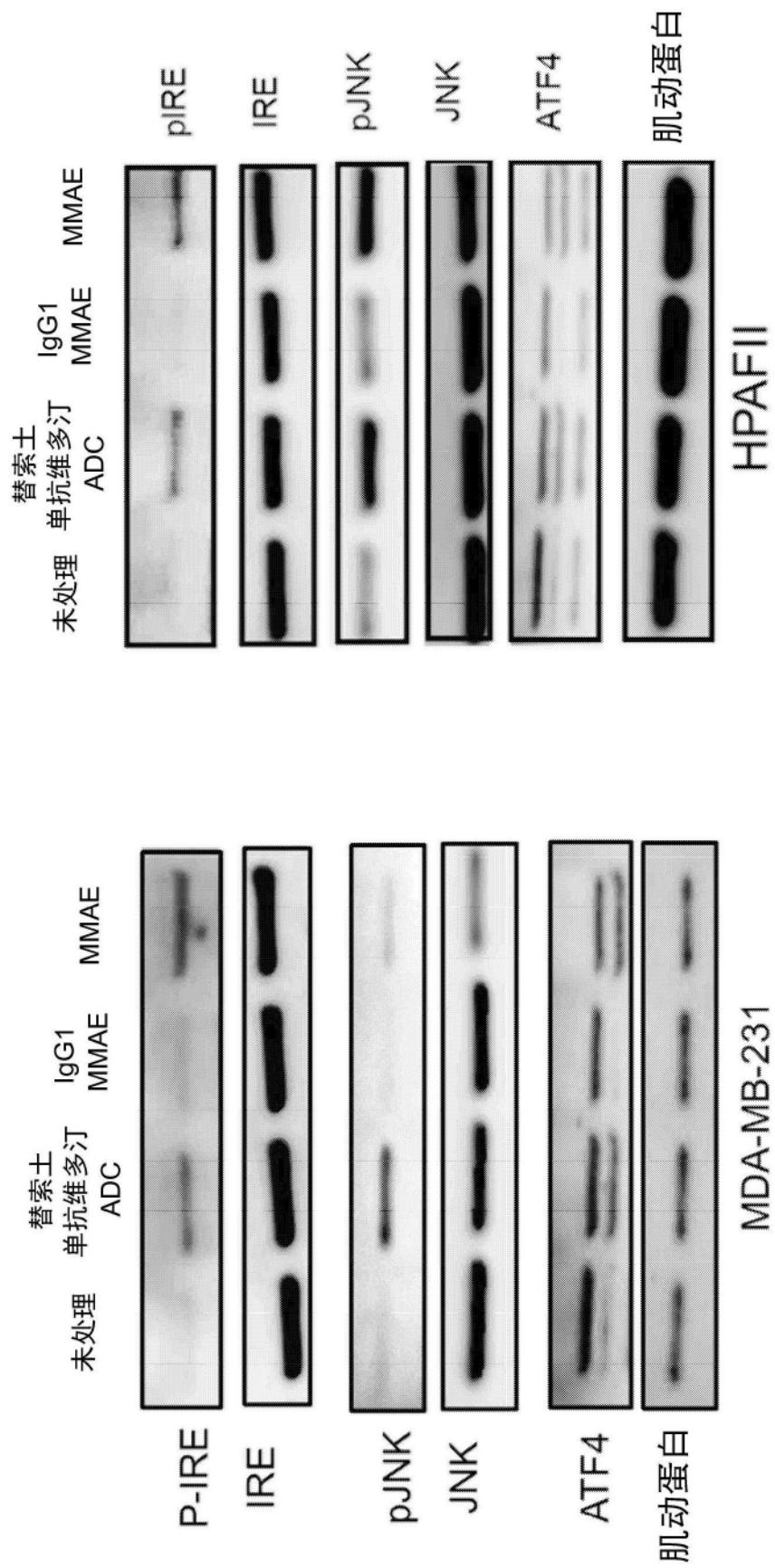


图6

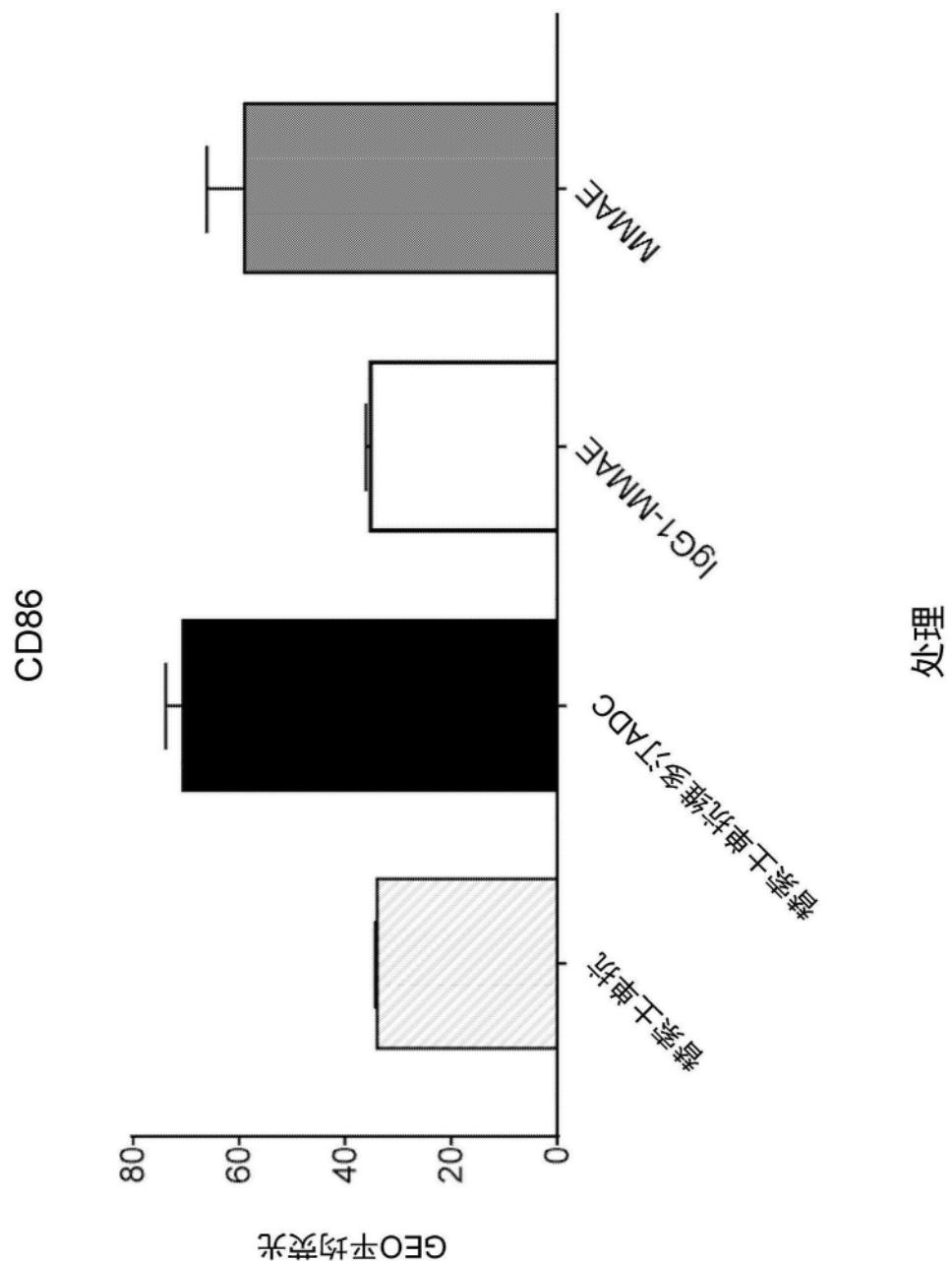


图7A

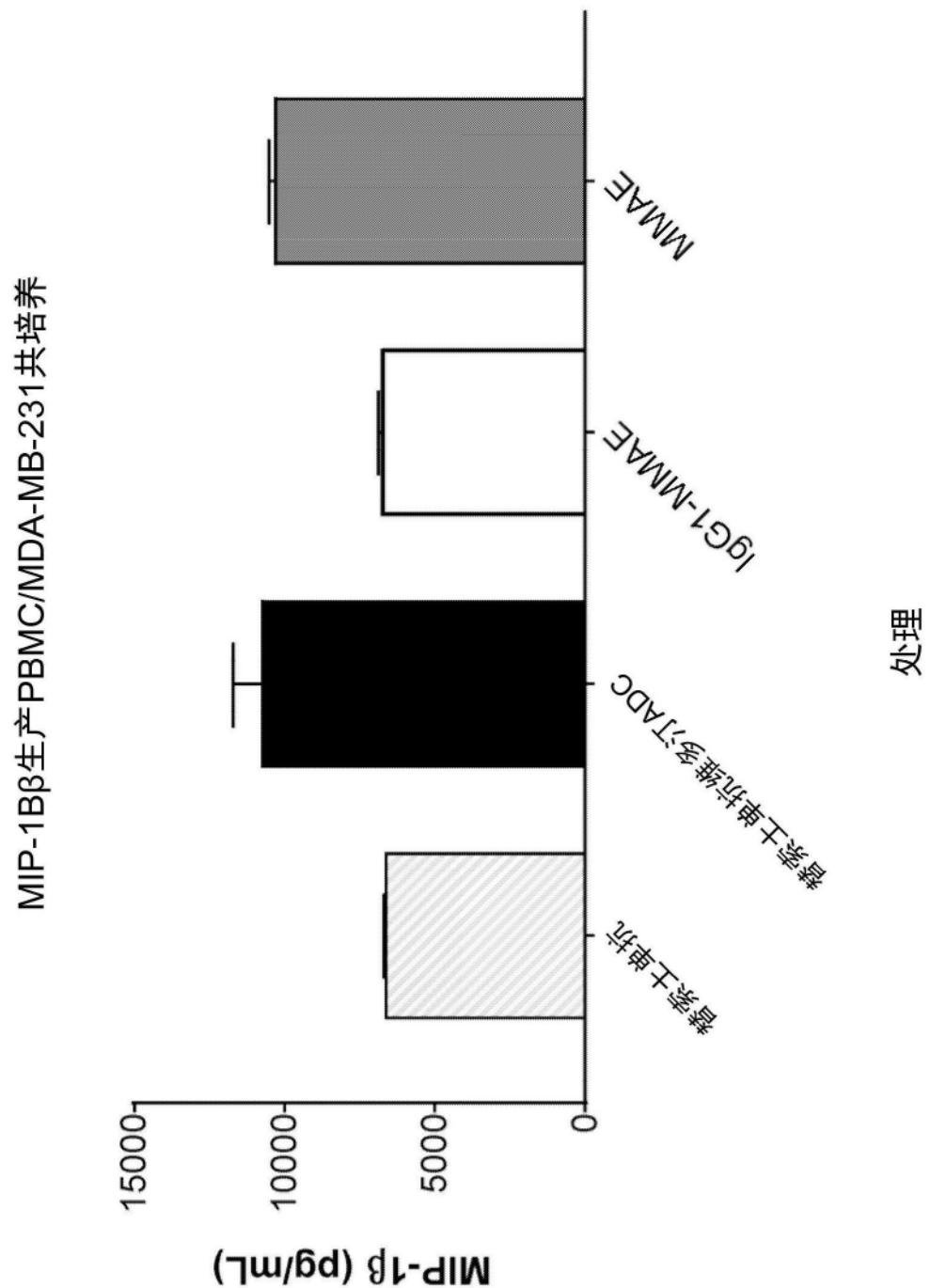


图7B

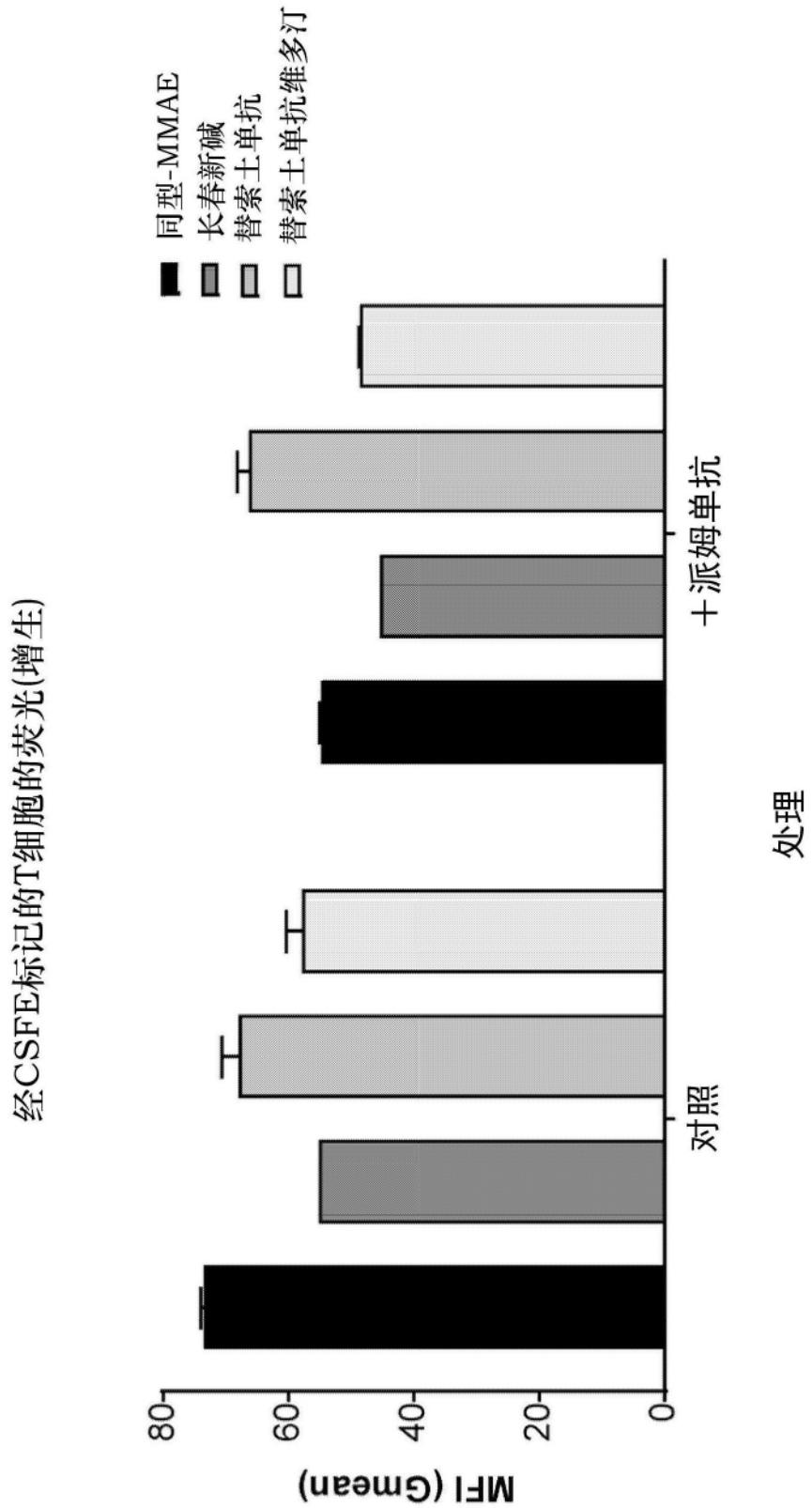


图8A

IL12p70生产PBM/C/MDA-MB-231共培养

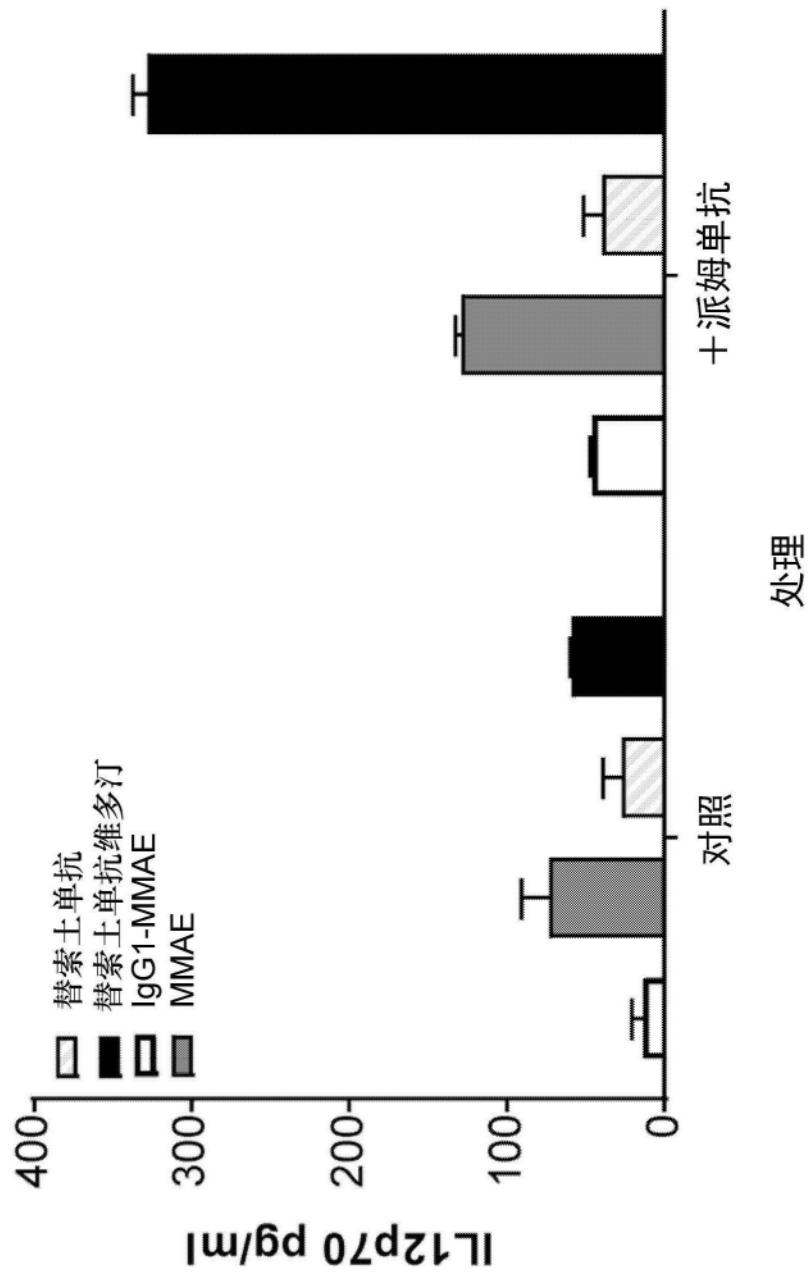


图8B

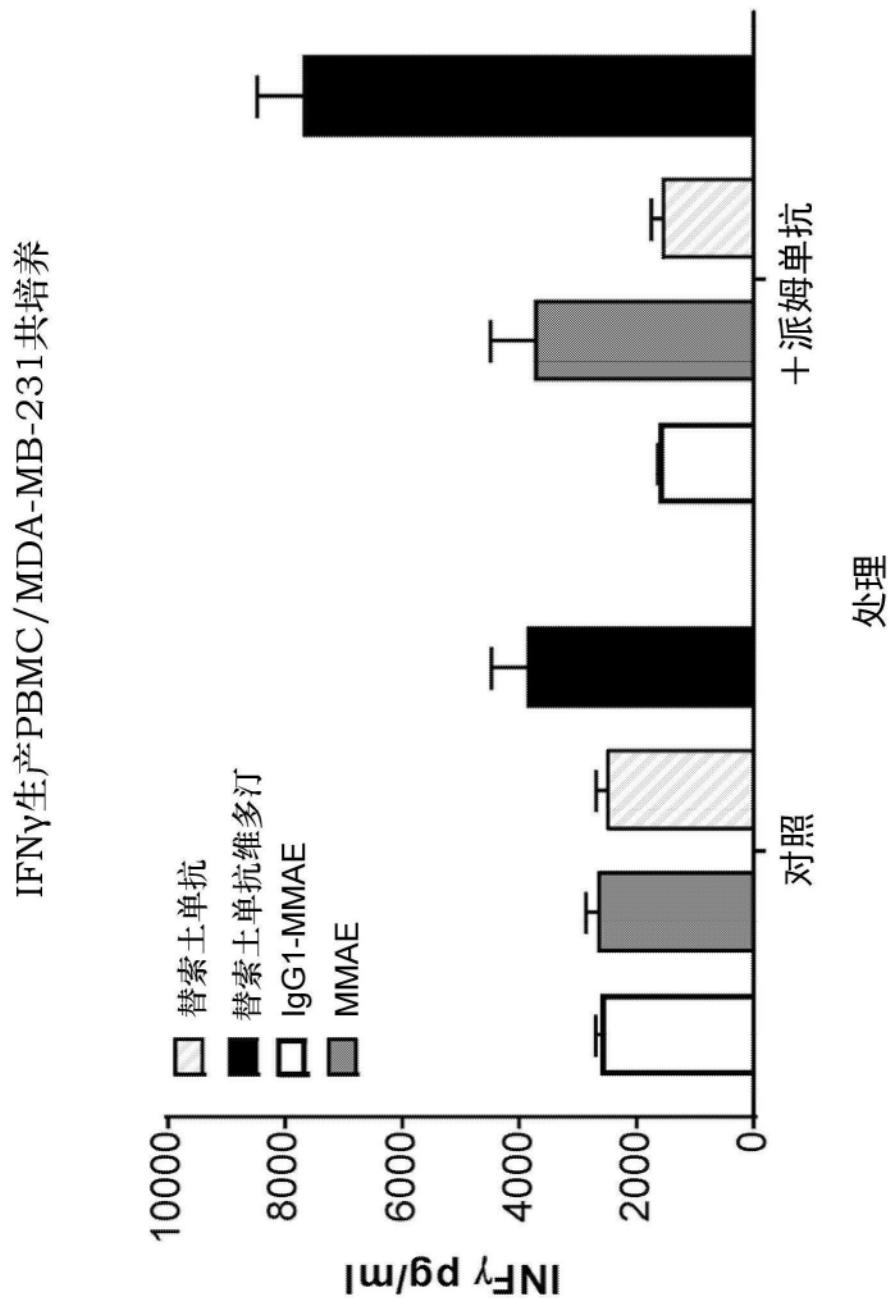


图8C