

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2024 年 9 月 12 日 (12.09.2024)



(10) 国际公布号
WO 2024/183643 A1

(51) 国际专利分类号:
A61K 39/395 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/079622

(22) 国际申请日: 2024 年 3 月 1 日 (01.03.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202310201537.3 2023年3月3日 (03.03.2023) CN
202310399024.8 2023年4月14日 (14.04.2023) CN
202310407301.5 2023年4月14日 (14.04.2023) CN

(71) 申请人:正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司(NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICALS CO., LTD. OF CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。正大天晴药业集团股份有限公司(CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人:王训强(WANG, Xunqiang); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。张喜全(ZHANG, Xiquan); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。于鼎(YU, Ding); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。李许(LI, Xu); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。汤湧(TANG, Yong); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。王欢(WANG, Huan); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU,

CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则 4.17(iii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
— 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMBINATION CONTAINING ANTI-TIM-3 ANTIBODY

(54) 发明名称: 含抗TIM-3抗体的药物组合

(57) Abstract: Provided is a pharmaceutical combination containing an anti-TIM-3 antibody, comprising an anti-TIM-3 antibody or an antigen-binding fragment thereof and an anti-PD-1 antibody or an antigen-binding fragment thereof, and optionally, further comprising a chemotherapy drug. Also provided is a kit for treating tumors, which comprises the pharmaceutical combination. Additionally, also provided are a use of the pharmaceutical combination in preparation a drug for treating tumors and a method for treating tumors using the pharmaceutical combination.

(57) 摘要: 提供含抗TIM-3抗体的药物组合, 其包括抗TIM-3抗体或其抗原结合片段和抗PD-1抗体或其抗原结合片段; 任选地, 还包括化疗药物。还提供用于治疗肿瘤的试剂盒, 其包含所述药物组合。此外, 还提供所述药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途以及所述药物组合治疗肿瘤的方法。



WO 2024/183643 A1

含抗 TIM-3 抗体的药物组合

本公开要求如下所示的优先权，其全部内容通过引用结合在本公开中：

CN202310201537.3，申请日 2023 年 03 月 03 日；

CN202310407301.5，申请日 2023 年 04 月 14 日；

CN202310399024.8，申请日 2023 年 04 月 14 日。

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体涉及结合 TIM-3 的抗体与结合 PD-1 的抗体的药物组合。

背景技术

T 细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域蛋白 3 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 3, TIM-3)，也称为甲型肝炎病毒细胞受体 2 (Hepatitis A Virus Cellular Receptor 2, HAVCR2)，是免疫调节蛋白 TIM 家族成员 (人 TIM 家族包括 TIM-1、3、4)，TIM-3 选择性地表达于活化的 Th1 细胞表面，还在髓细胞、DC 细胞、NK 细胞、巨噬细胞上表达，同时也在多种肿瘤细胞上表达。TIM-3 具有多种不同的配体，包括半乳凝素 9 (Galectin9)、磷脂酰丝氨酸 (PtdSer)、高迁移族蛋白 B1 (HMGB1) 和癌胚抗原细胞黏附分子 1 (CEACAM1)。TIM-3 作为一种免疫检查点，其生理功能为负向调节机体的免疫作用，避免过强的免疫作用或自身免疫作用对机体的损伤。越来越多的证据表明，TIM-3 蛋白和/或 mRNA 在多种肿瘤组织和肿瘤相关的免疫细胞上表达上调，参与肿瘤免疫逃逸和免疫应答，促进肿瘤的发展。

PD-1 (Programmed death-1, 程序性死亡受体 1) 是一种由活化的 T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞表达的关键免疫检查点受体并介导免疫抑制，其配体包括 PD-L1 和 PD-L2。中国专利文献 CN106977602A 公开了一种抗 PD-1 单克隆抗体 14C12H1L1，该单克隆抗体能够有效地阻断 PD-1 与 PD-L1 的结合，显示出较好的抗肿瘤活性。

头颈癌是一组广泛发生于鼻窦、鼻腔、口腔及咽喉等部位上皮细胞的恶性肿瘤，其中超过 90% 为头颈部鳞状细胞癌 (HNSCC)。我国头颈部肿瘤的死亡比例远高于其他国家，约 70%-80% 的患者在初诊时已为局部晚期 (即 III 或 IV 期)，局晚期经根治性治疗后，约 55% 的患者会发生复发或转移。因此，迫切需要探索出能够治疗头颈癌患者的其他药物，提高治疗效果。

食管癌是常见的消化系统恶性肿瘤之一，90% 以上的食管癌为鳞状细胞癌。尽管通过标准治疗方案可以提高患者的临床获益，但仍有大多数患者会出现获得性耐药。因此，迫切需要探索出能够治疗食管癌患者的其他药物，提高治疗效果。

发明概述

在一方面，本公开提供一种药物组合，其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段；任选地，还包括化疗药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 60-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和单位剂量为 10-500 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 60-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、单位剂量为 10-500 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 60-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、单位剂量为 10-500 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、单位剂量为 2.5-100 mg 的顺铂和单位剂量为 30-150 mg 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 60-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、单位剂量为 10-500 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、单位剂量为 50-450 mg 的卡铂和单位剂量为 30-150 mg 的紫杉醇。

在一些实施方案中，所述药物组合包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和 10-800 mg

的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些实施方案中,所述药物组合包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、30-100 mg/m² 的顺铂、和 75-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、2.5-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂、和 75-175 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和 10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、30-100 mg/m² 的顺铂、和 75-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括 100-1800 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、10-800 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、2.5-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂和 75-175 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中,所述药物组合用于治疗肿瘤。

在另一方面,本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。本公开还提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法,其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合,并且在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。在一些具体的实施方案中,本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法,其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合,并且在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。

另一方面,本公开还提供了本公开的药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。本公开还提供了本公开的药物组合在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。另外,本公开还提供了本公开的药物组合治疗受试者中肿瘤的用途。本公开还提供了本公开的药物组合一线治疗受试者中肿瘤的用途。在一些实施方案中,所述用途包括向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。在一些实施方案中,所述用途包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合,并且在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。

另一方面,本公开还提供治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。本公开还提供治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。本公开还提供一线治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。本公开还提供一线治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些具体的实施方案中,本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法,其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物,并且在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。另外,本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物在制备用于一线治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物在制备用于一线治疗肿瘤的药物中的用途。在一些实施方案中,所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

另一方面,本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公

开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。在一些实施方案中,所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

另一方面,本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途,其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。在一些实施方案中,所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

另一方面,本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的联用药物组合。在一些具体的实施方案中,本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法,其包括向受试者给予治疗有效量的本公开的联用药物组合。另外,本公开还提供了本公开的联用药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。本公开还提供了本公开的联用药物组合在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。另外,本公开还提供了本公开的联用药物组合治疗受试者中肿瘤的方法。本公开还提供了本公开的联用药物组合一线治疗受试者中肿瘤的方法。

在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,可同时、先后和/或交替给药。

在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物,可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中,所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的剂量施用。

在一些实施方案中,所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次。在一些实施方案中,所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的剂量施用。

在一些实施方案中,所述顺铂每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次。在一些实施方案中,所述顺铂每次以 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的剂量施用。

在一些实施方案中,所述卡铂每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次。在一些实施方案中,所述卡铂每次以 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的剂量施用。

在一些实施方案中,所述紫杉醇每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次。在一些实施方案中,所述紫杉醇每次以 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的剂量施用。

在另一方面,本公开提供用于治疗肿瘤的试剂盒,其包括本公开的药物组合。在一些实施方案中,所述试剂盒包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段;任选地,还包括化疗药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

此外,本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法,包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。本公开还提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法,包括向受试者给予治疗有效量的

本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。本公开还提供抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。本公开还提供抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段治疗肿瘤的用途。

此外，本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法，包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段与化疗药物。本公开还提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法，包括向受试者给予治疗有效量的本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段与化疗药物。本公开还提供抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段与化疗药物在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。本公开还提供抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段与化疗药物治疗肿瘤的用途。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，所述肿瘤为实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤为头颈癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为食管癌。

发明详述

药物组合

在一方面，本公开提供一种药物组合，其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段；任选地，还包括化疗药物。

在一些实施方案中，所述化疗药物包括但不限于铂类抗肿瘤药物、紫杉烷类抗肿瘤药物、抗代谢类抗肿瘤药物、喜树碱类抗肿瘤药物、氮芥类抗肿瘤药物、蒽环类抗肿瘤药物、长春碱类抗肿瘤药物、鬼臼生物碱类抗肿瘤药物、和激素类抗肿瘤药物中一种或多种。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些具体实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些具体实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些实施方案中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、铂类抗肿瘤药物和紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇。

此外，本公开还提供了一种联用药物组合，其包含：

- (a) 本公开的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段向受试者给予；和
- (b) 本公开的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段向受试者给予。

在一些实施方案中，所述联用药物组合包含：

(a) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段向受试者给予；和

(b) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段向受试者给予。

在一些实施方案中，所述联用药物组合包含：

(a) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、铂类抗肿瘤药物和紫杉烷类抗肿瘤药物的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段向受试者给予；和

(b) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段向受试者给予。

在一些实施方案中，所述联用药物组合包含：

(a) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段向受试者给予；和

(b) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段向受试者给予。

在一些实施方案中，所述联用药物组合包含：

(a) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段向受试者给予；和

(b) 包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段向受试者给予。

在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 1-14 个治疗周期，优选 2-12 个治疗周期、2-10 个治疗周期，更优选 2-8 个治疗周期，例如：2-8 个治疗周期，3-8 个治疗周期，4-8 个治疗周期，2-7 个治疗周期，3-7 个治疗周期，4-7 个治疗周期，2-6 个治疗周期，3-6 个治疗周期，或 4-6 个治疗周期；最优选 4-6 个治疗周期，例如：4 个治疗周期，5 个治疗周期，和/或 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 4 个治疗周期。在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 6 个治疗周期。

在一些实施方案中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期。

在一些实施方案中，所述第二治疗阶段在第一治疗阶段之后。在一些实施方案中，所述第二治疗阶段是从第一治疗阶段结束后持续直到失去临床获益、毒性不可耐受、疗效评价为疾病进展（PD）、和/或研究者认为不适合继续用药。

在一些实施方案中，所述药物组合包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括将抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用以治疗肿瘤的说明。在另一些实施方案中，所述药物组合中的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分开包装于各自的药盒中，所述药盒还包括将抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用以治疗肿瘤的说明。

在一些实施方案中，所述药物组合包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括将抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或卡铂和紫杉醇）联合使用以治疗肿瘤的说明。在另一些实施方案中，所述药物组合中的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或卡铂和紫杉醇）分开包装于各自的药盒中，所述药盒还包括将抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或卡铂和紫杉醇）联合使用以治疗肿瘤的说明。

在一些实施方案中，所述药物组合是固定组合。在一些实施方案中，所述固定组合中的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。在一些实施方案中，所述固定组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物呈液体制剂的形式或固体制剂的形式。在一些具体实施方案中，所述固定组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在一些具体实施方案中，所述固定组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述药物组合是非固定组合。在一些实施方案中，所述非固定组合中的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段各自呈药物组合物的形式。在一些实施方案中，所述非固定组合中的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或卡铂和紫杉醇）各自呈药物组合物的形式。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在一些具体实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。在一些实施方案中，所述非固定组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在一些具体实施方案

中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含化疗药物的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些实施方案中，含顺铂的药物组合物为液体制剂。在一些具体的实施方案中，含顺铂的药物组合物为注射液。在一些实施方案中，含顺铂的药物组合物为固体制剂。在一些具体实施方案中，含顺铂的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含顺铂的药物组合物为粉针制剂。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为液体制剂。在一些具体的实施方案中，含卡铂的药物组合物为注射液。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为固体制剂。在一些具体实施方案中，含卡铂的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含卡铂的药物组合物为粉针制剂。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为液体制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为注射液。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为固体制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为粉针制剂。

本公开的目的还在于提供一种药物包，其在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，在第二个容器中包括含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物；任选地，还包含一个或多个其他容器，在其他容器中包括含化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或卡铂和紫杉醇）的药物组合物。

本公开的目的还在于提供一种药物包，其在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物；任选地，还包含一个或多个其他容器，在其他容器中包括含化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或卡铂和紫杉醇）的药物组合物。

在一些实施方案中，所述药物组合中抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 60-1800 mg、100-1600 mg、120-1600 mg、180-1200 mg、或 240-600 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为约 60 mg、约 120 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 240 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 320 mg、约 360 mg、约 400 mg、约 420 mg、约 440 mg、约 480 mg、约 520 mg、约 540 mg、约 560 mg、约 600 mg、约 640 mg、约 660 mg、约 680 mg、约 720 mg、约 760 mg、约 780 mg、约 800 mg、约 840 mg、约 880 mg、约 900 mg、约 920 mg、约 960 mg、约 1000 mg、约 1020 mg、约 1040 mg、约 1080 mg、约 1120 mg、约 1140 mg、约 1160 mg、约 1200 mg、约 1240 mg、约 1260 mg、约 1280 mg、约 1320 mg、约 1360 mg、约 1380 mg、约 1400 mg、约 1440 mg、约 1480 mg、约 1500 mg、约 1520 mg、约 1560 mg、约 1600 mg、约 1620 mg、约 1640 mg、约 1680 mg、约 1720 mg、约 1740 mg、约 1760 mg 和/或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围。在一些实施方案中，所述药物组合中抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为约 240 mg、约 300 mg、约 360 mg 和/或约 600 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为约 240 mg 和/或约 600 mg。

在一些实施方案中，所述药物组合中抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 10-500 mg、50-500 mg、50-200 mg、或 100-200 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为约 10 mg、约 20 mg、约 30 mg、约 40 mg、约 50 mg、约 60 mg、约 70 mg、约 80 mg、约 90 mg、约 100 mg、约 110 mg、约 120 mg、约 130 mg、约 140 mg、约 150 mg、约 160 mg、约 170 mg、约 180 mg、约 190 mg、约 200 mg、约 210 mg、约 220 mg、约 230 mg、约 240 mg、约 250 mg、约 260 mg、约 270 mg、约 280 mg、约 290 mg、约 300 mg、约 310 mg、约 320 mg、约 330 mg、约 340 mg、约 350 mg、约 360 mg、约 370 mg、约 380 mg、约 390 mg、约 400 mg、约 410 mg、约 420 mg、约 430 mg、约 440 mg、约 450 mg、约 460 mg、约 470 mg、约 480 mg、约 490 mg 和/或约 500 mg、或上述任意值形成的范围。在一些实施方案中，所述药物组合中抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为约 100 mg 和/或约 200 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为约 100 mg。

在一些实施方案中，所述药物组合还包括化疗药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合中顺铂的单位剂量为 1-200 mg 或 2.5-100 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中顺铂的单位剂量为 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中顺铂的单位剂量为 10 mg、20 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中卡铂的单位剂量为 10-

500 mg 或 50-450 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中卡铂的单位剂量为 50 mg、100 mg、150 mg、250 mg 和/或 450 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中紫杉醇的单位剂量为 10-300 mg 或 30-150 mg。在一些实施方案中，所述药物组合中紫杉醇的单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 60-1800 mg、100-1600 mg、120-1600 mg、180-1200 mg、或 240-600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和单位剂量为 10-500 mg、50-500 mg、50-200 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 60 mg、约 120 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 240 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 320 mg、约 360 mg、约 400 mg、约 420 mg、约 440 mg、约 480 mg、约 520 mg、约 540 mg、约 560 mg、约 600 mg、约 640 mg、约 660 mg、约 680 mg、约 720 mg、约 760 mg、约 780 mg、约 800 mg、约 840 mg、约 880 mg、约 900 mg、约 920 mg、约 960 mg、约 1000 mg、约 1020 mg、约 1040 mg、约 1080 mg、约 1120 mg、约 1140 mg、约 1160 mg、约 1200 mg、约 1240 mg、约 1260 mg、约 1280 mg、约 1320 mg、约 1360 mg、约 1380 mg、约 1400 mg、约 1440 mg、约 1480 mg、约 1500 mg、约 1520 mg、约 1560 mg、约 1600 mg、约 1620 mg、约 1640 mg、约 1680 mg、约 1720 mg、约 1740 mg、约 1760 mg 和/或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和单位剂量为约 10 mg、约 20 mg、约 30 mg、约 40 mg、约 50 mg、约 60 mg、约 70 mg、约 80 mg、约 90 mg、约 100 mg、约 110 mg、约 120 mg、约 130 mg、约 140 mg、约 150 mg、约 160 mg、约 170 mg、约 180 mg、约 190 mg、约 200 mg、约 210 mg、约 220 mg、约 230 mg、约 240 mg、约 250 mg、约 260 mg、约 270 mg、约 280 mg、约 290 mg、约 300 mg、约 310 mg、约 320 mg、约 330 mg、约 340 mg、约 350 mg、约 360 mg、约 370 mg、约 380 mg、约 390 mg、约 400 mg、约 410 mg、约 420 mg、约 430 mg、约 440 mg、约 450 mg、约 460 mg、约 470 mg、约 480 mg、约 490 mg 和/或约 500 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 240 mg、约 300 mg、约 360 mg 和/或约 600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和单位剂量为约 100 mg 和/或约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 240 mg 和/或约 600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和单位剂量为约 100 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，所述药物组合还包括单位剂量为 1-200 mg 或 2.5-100 mg 的顺铂，和单位剂量为 10-300 mg 或 30-150 mg 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合还包括单位剂量为 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 的顺铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合还包括单位剂量为 10 mg、20 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 的顺铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。

在另一些实施方案中，所述药物组合还包括单位剂量为 10-500 mg 或 50-450 mg 的卡铂，和单位剂量为 10-300 mg 或 30-150 mg 的紫杉醇。在另一些实施方案中，所述药物组合还包括单位剂量为 50 mg、100 mg、150 mg、250 mg 和/或 450 mg 的卡铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。

在一些具体的实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 240 mg、约 300 mg、约 360 mg 和/或约 600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为约 100 mg 和/或约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为 10 mg、20 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 的顺铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 240 mg 和/或约 600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为约 100 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为 10 mg、20 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 的顺铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。

在另一些具体的实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 240 mg、约 300 mg、约 360 mg 和/或约 600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为约 100 mg 和/或约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为 50 mg、100 mg、150 mg、250 mg 和/或 450 mg 的卡铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。在另一些具体的实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 240 mg 和/或约 600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为约 100 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，单位剂量为 50 mg、100 mg、150 mg、250 mg 和/或 450 mg 的卡铂，和单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。

在一些实施方案中,所述药物组合包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中,所述药物组合包括 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中,所述药物组合还包括化疗药物。在一些实施方案中,所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中,所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂,或者 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 30 mg/m²、约 32 mg/m²、约 35 mg/m²、约 37 mg/m²、约 40 mg/m²、约 45 mg/m²、约 48 mg/m²、约 50 mg/m²、约 52 mg/m²、约 54 mg/m²、约 56 mg/m²、约 60 mg/m²、约 65 mg/m²、约 70 mg/m²、约 75 mg/m²、约 80 mg/m²、约 90 mg/m² 或约 100 mg/m²、或上述任意值形成的范围的顺铂,或者约 2.5 mg/(mL/min) AUC、约 3 mg/(mL/min) AUC、约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 3.5 mg/(mL/min) AUC、约 3.75 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC、约 4.5 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC、或上述任意值形成的范围的卡铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 48-75 mg/m² 的顺铂,或者 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 48 mg/m²、约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂,或者约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 75 mg/m² 的顺铂,或者约 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 30-75 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 60-75 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 60 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 75 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 135 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合还包括约 150 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中,所述药物组合包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,和 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,和约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg

的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中, 所述药物组合还包括 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括约 30 mg/m²、约 32 mg/m²、约 35 mg/m²、约 37 mg/m²、约 40 mg/m²、约 45 mg/m²、约 48 mg/m²、约 50 mg/m²、约 52 mg/m²、约 54 mg/m²、约 56 mg/m²、约 60 mg/m²、约 65 mg/m²、约 70 mg/m²、约 75 mg/m²、约 80 mg/m²、约 90 mg/m² 或约 100 mg/m²、或上述任意值形成的范围的顺铂, 和约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括 48-75 mg/m² 的顺铂, 和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括约 75 mg/m² 的顺铂, 和约 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括 30-75 mg/m² 的顺铂, 和 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合还包括约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂, 和约 135 mg/m² 或约 150 mg/m² 的紫杉醇。

在另一些实施方案中, 所述药物组合还包括 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在另一些实施方案中, 所述药物组合还包括约 2.5 mg/(mL/min) AUC、约 3 mg/(mL/min) AUC、约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 3.5 mg/(mL/min) AUC、约 3.75 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC、约 4.5 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC、或上述任意值形成的范围的卡铂, 和约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇。在另一些实施方案中, 所述药物组合还包括 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在另一些实施方案中, 所述药物组合还包括约 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和约 175 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中, 所述药物组合还包括顺铂和紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 48-75 mg/m² 的顺铂, 和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 约 75 mg/m² 的顺铂, 和约 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 30-75 mg/m² 的顺铂, 和 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂, 和约 135 mg/m² 或约 150 mg/m² 的紫杉醇。

在另一些实施方案中, 所述药物组合还包括卡铂和紫杉醇。在另一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-

5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在另一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在另一些具体的实施方案中, 所述药物组合包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 约 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和约 175 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的含量为一日剂量。在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的含量为统一剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的含量为一个治疗周期的剂量, 每个治疗周期为 3 周。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的含量为一日剂量。在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的含量为统一剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的含量为一个治疗周期的剂量, 每个治疗周期为 3 周。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 顺铂的含量为一日剂量。在一些实施方案中, 所述药物组合中, 顺铂的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 顺铂的含量为一个治疗周期的剂量, 每个治疗周期为 3 周。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 卡铂的含量为一日剂量。在一些实施方案中, 所述药物组合中, 卡铂的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 卡铂的含量为一个治疗周期的剂量, 每个治疗周期为 3 周。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 紫杉醇的含量为一日剂量。在一些实施方案中, 所述药物组合中, 紫杉醇的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中, 所述药物组合中, 紫杉醇的含量为一个治疗周期的剂量, 每个治疗周期为 3 周。

在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 还包括化疗药物。在一些实施方案中, 所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中, 所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 还包括 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂, 或者 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 还包括约 30 mg/m²、约 32 mg/m²、约 35 mg/m²、约 37 mg/m²、约 40 mg/m²、约 45 mg/m²、约 48 mg/m²、约 50 mg/m²、约 52 mg/m²、约 54 mg/m²、约 56 mg/m²、约 60 mg/m²、约 65 mg/m²、约 70 mg/m²、约 75 mg/m²、约 80 mg/m²、约 90 mg/m² 或约 100 mg/m²、或上述任意

值形成的范围的顺铂，或者约 2.5 mg/(mL/min) AUC、约 3 mg/(mL/min) AUC、约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 3.5 mg/(mL/min) AUC、约 3.75 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC、约 4.5 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC、或上述任意值形成的范围的卡铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 48-75 mg/m² 的顺铂，或者 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 48 mg/m²、约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂，或者约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 75 mg/m² 的顺铂，或者约 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 30-75 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 60-75 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 60 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 75 mg/m² 的顺铂。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、150 mg/m² 或约 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 135 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 150 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂，和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括约 30 mg/m²、约 32 mg/m²、约 35 mg/m²、约 37 mg/m²、约 40 mg/m²、约 45 mg/m²、约 48 mg/m²、约 50 mg/m²、约 52 mg/m²、约 54 mg/m²、约 56 mg/m²、约 60 mg/m²、约 65 mg/m²、约 70 mg/m²、约 75 mg/m²、约 80 mg/m²、约 90 mg/m² 或约 100 mg/m²、或上述任意值形成的范围的顺铂，和约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 48-75 mg/m² 的顺铂，和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，还包括 75 mg/m² 的顺铂、和 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物

组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括 30-75 mg/m² 的顺铂,和 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括 60-75 mg/m² 的顺铂、和 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括 60-75 mg/m² 的顺铂、和 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂、和约 135 mg/m² 或约 150 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂,和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括约 2.5 mg/(mL/min) AUC、约 3 mg/(mL/min) AUC、约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 3.5 mg/(mL/min) AUC、约 3.75 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC、约 4.5 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC、或上述任意值形成的范围的卡铂,和约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂,和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,还包括 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂、和 175 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇。在一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂,和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,48-75 mg/m² 的顺铂,和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,75 mg/m² 的顺铂,和 175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,30-75 mg/m² 的顺铂,和 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇。一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,60-75 mg/m² 的顺铂,和 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,60-75 mg/m² 的顺铂,和 135-150 mg/m² 的紫杉醇。在另一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂,和约 135 mg/m² 或约 150 mg/m² 的紫杉醇。

在另一些实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇。在另一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂,和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。在另一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂,和 112-175 mg/m² 的紫杉醇。在另一些具体的实施方案中,所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用,其包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段,约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段,5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂,和 175 mg/m² 的紫杉醇。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂，和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，约 30 mg/m²、约 32 mg/m²、约 35 mg/m²、约 37 mg/m²、约 40 mg/m²、约 45 mg/m²、约 48 mg/m²、约 50 mg/m²、约 52 mg/m²、约 54 mg/m²、约 56 mg/m²、约 60 mg/m²、约 65 mg/m²、约 70 mg/m²、约 75 mg/m²、约 80 mg/m²、约 90 mg/m² 或约 100 mg/m²、或上述任意值形成的范围的顺铂，和约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，48-75 mg/m² 的顺铂，和 112-175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，75 mg/m² 的顺铂，和 175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，30-75 mg/m² 的顺铂，和 67.5-150 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，60-75 mg/m² 的顺铂，和 135-175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，60-75 mg/m² 的顺铂，和 135-150 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，60-75 mg/m² 的顺铂，和 135-150 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 的顺铂，和约 135 mg/m² 或约 150 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，约 2.5 mg/(mL/min) AUC、约 3 mg/(mL/min) AUC、约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 3.5 mg/(mL/min) AUC、约 3.75 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC、约 4.5 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC、或上述任意值形成的范围的卡铂，和约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600

mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，和约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，和 112-175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，本公开提供的联用药物组合包含：

(a) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，和 175 mg/m² 的紫杉醇的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予；和

(b) 包括约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段的单个治疗周期向受试者给予。

在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 1-14 个治疗周期，优选 2-12 个治疗周期、2-10 个治疗周期，更优选 2-8 个治疗周期，例如：2-8 个治疗周期，3-8 个治疗周期，4-8 个治疗周期，2-7 个治疗周期，3-7 个治疗周期，4-7 个治疗周期，2-6 个治疗周期，3-6 个治疗周期，或 4-6 个治疗周期；最优选 4-6 个治疗周期，例如：4 个治疗周期，5 个治疗周期，和/或 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 4 个治疗周期。在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 6 个治疗周期。

在一些实施方案中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期。

在一些实施方案中，所述第二治疗阶段在第一治疗阶段之后。在一些实施方案中，所述第二治疗阶段是从第一治疗阶段结束后持续直到失去临床获益、毒性不可耐受、疗效评价为 PD、和/或研究者认为不适合继续用药。

在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段可以是含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物。其中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为单剂量或多剂量，优选为多剂量。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含约 240 mg、约 300 mg、约 360 mg 和/或约 600 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物组成。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含约 240 mg 和/或约 600 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物组成。

在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段可以是含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物。其中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为单剂量或多剂量，优选为多剂量。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含约 100 mg 和/或约 200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物组成。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含约 100 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物组成。

在一些实施方案中，所述化疗药物可以是含化疗药物的药物组合物。其中，含化疗药物的药物组合物为单剂量或多剂量，优选为多剂量。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，所述顺铂可以是含顺铂的药物组合物。其中，含顺铂的药物组合物为单剂量或多剂量，优选为多剂量。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 顺铂的药物组合物组成。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含 10 mg、20 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 顺铂的药物组合物组成。

在一些实施方案中，所述卡铂可以是含卡铂的药物组合物。其中，含卡铂的药物组合物为单剂量或多剂量，优选为多剂量。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含 50 mg、100 mg、150 mg、250 mg

和/或 450 mg 卡铂的药物组合物组成。

在一些实施方案中，所述紫杉醇可以是含紫杉醇的药物组合物。其中，含紫杉醇的药物组合物为单剂量或多剂量，优选为多剂量。在一些实施方案中，所述多剂量可以由单剂量为含 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 紫杉醇的药物组合物组成。

在一些实施方案中，所述药物组合中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段:抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比为(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或(6-7.5):1；其中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段可分开包装或包装在一起。在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分开包装，其中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段能够以单份或多份进行包装，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段能够以单份或多份进行包装。在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段能够以单份或多个等份（例如 2 等份、3 等份、4 等份、5 等份、6 等份、7 等份、8 等份或更多等份）进行包装，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段能够以单份或多个等份（例如 2 等份或其他等份）进行包装。

在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，其中含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，其中含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，其中含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 1200 mg 或约 1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，其中含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 1200 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合还包括化疗药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予约 30 mg/m²、约 32 mg/m²、约 35 mg/m²、约 37 mg/m²、约 40 mg/m²、约 45 mg/m²、约 48 mg/m²、约 50 mg/m²、约 52 mg/m²、约 54 mg/m²、约 56 mg/m²、约 60 mg/m²、约 65 mg/m²、约 70 mg/m²、约 75 mg/m²、约 80 mg/m²、约 90 mg/m² 或约 100 mg/m²、或上述任意值形成的范围的顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所

述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 48-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 112-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 30-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 67.5-150 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 60-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 135-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 60-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 135-150 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含顺铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予约 60 mg/m² 或约 75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予约 135 mg/m² 或约 150 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。

在另一些实施方案中，所述药物组合还包括含卡铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含卡铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在另一些实施方案中，所述药物组合还包括含卡铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含卡铂的药物组合物被制备为适合向患者给予约 2.5 mg/(mL/min) AUC、约 3 mg/(mL/min) AUC、约 3.2 mg/(mL/min) AUC、约 3.5 mg/(mL/min) AUC、约 3.75 mg/(mL/min) AUC、约 4 mg/(mL/min) AUC、约 4.5 mg/(mL/min) AUC 或约 5 mg/(mL/min) AUC、或上述任意值形成的范围的卡铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予约 75 mg/m²、约 90 mg/m²、约 100 mg/m²、约 105 mg/m²、约 109 mg/m²、约 112 mg/m²、约 135 mg/m²、约 140 mg/m²、约 145 mg/m²、约 150 mg/m² 或约 175 mg/m²、或上述任意值形成的范围的紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含卡铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含卡铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 112-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些实施方案中，所述药物组合还包括含卡铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物，其中含卡铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含顺铂的药物组合物、和含紫杉醇的药物组合物。在一些具体的实施方案中，所述药物组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些具体的实施方案中，所述药物组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 1200 mg 或约 1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适合向患者给予约 200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单剂量或多剂量，含顺铂的药物组合物被制备为适合向患者给予 48-75 mg/m² 顺铂的单剂量或多剂量，含紫杉醇的药物组合物被制备为适合向患者给予 112-175 mg/m² 紫杉醇的单剂量或多剂量。在一些具体的实施方案中，所述药物组合中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物被制备为适

在另一方面，本公开提供用于治疗肿瘤的试剂盒，所述试剂盒包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，以及将含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。

在另一些实施方案中，所述试剂盒包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含化疗药物的药物组合物，以及将含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含化疗药物的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些具体的实施方案中，所述试剂盒包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含顺铂或卡铂的药物组合物、和含紫杉醇的药物组合物，以及将含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含顺铂或卡铂的药物组合物和含紫杉醇的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。

在另一方面，本公开提供用于治疗肿瘤的试剂盒，所述试剂盒包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，以及使用所述药物组合物治疗肿瘤的说明。

在另一些实施方案中，所述试剂盒包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物和含化疗药物的药物组合物，以及将含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、和含化疗药物的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些具体的实施方案中，所述试剂盒包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含顺铂或卡铂的药物组合物、和含紫杉醇的药物组合物，以及将含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物、含顺铂或卡铂的药物组合物、和含紫杉醇的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。

在另一方面，本公开还提供用于治疗肿瘤的药物包，其在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，在第二个容器中包括含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物；任选地，还包含一个或多个其他容器，在其他容器中包括含化疗药物的药物组合物。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些具体实施方案中，所述药物包在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，并在第二个容器中包括含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物。在一些具体实施方案中，所述药物包在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，在第二个容器中包括含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，在第三个容器中包括含顺铂或卡铂的药物组合物，并在第四个容器中包括含紫杉醇的药物组合物。

在另一方面，本公开还提供用于治疗肿瘤的药物包，其在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物；任选地，还包含一个或多个其他容器，在其他容器中包括含化疗药物的药物组合物。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些具体实施方案中，所述药物包在独立的容器中包含单包装的药物组合物，其中，在所述容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物。在一些具体实施方案中，所述药物包在独立的容器中分别包含单包装的药物组合物，其中，在第一个容器中包括含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，在第二个容器中包括含顺铂或卡铂的药物组合物，并在第三个容器中包括含紫杉醇的药物组合物。

在一些实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在

一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在一些具体实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为注射液。在一些具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。

在一些实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含化疗药物的药物组合物为液体制剂或固体制剂。在一些具体实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含顺铂的药物组合物为液体制剂。在一些具体实施方案中，含顺铂的药物组合物为注射液。在一些实施方案中，含顺铂的药物组合物为固体制剂。在一些具体实施方案中，含顺铂的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含顺铂的药物组合物为粉针制剂。在一些具体实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含卡铂的药物组合物为液体制剂。在一些具体实施方案中，含卡铂的药物组合物为注射液。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为固体制剂。在一些具体实施方案中，含卡铂的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含卡铂的药物组合物为粉针制剂。在一些具体实施方案中，所述试剂盒或药物包中，含紫杉醇的药物组合物为液体制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为注射液。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为固体制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为粉针制剂。

在一些实施方案中，所述肿瘤为实体瘤。在一些实施方案中，所述实体瘤为头颈癌。在一些实施方案中，所述实体瘤为食管癌。

用途

本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的药物组合。本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的药物组合。本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法，其包括在第一治疗阶段向受试者给予本公开的药物组合，并且在第二治疗阶段向受试者给予本公开的药物组合。在一些具体的实施方案中，本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的药物组合。在一些具体的实施方案中，本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法，其包括在第一治疗阶段向受试者给予本公开的药物组合，并且在第二治疗阶段向受试者给予本公开的药物组合。

另一方面，本公开还提供了本公开的药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。本公开还提供了本公开的药物组合在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。另外，本公开还提供了本公开的药物治疗受试者中肿瘤的用途。本公开还提供了本公开的药物治疗一线治疗受试者中肿瘤的用途。在一些实施方案中，所述用途包括向受试者给予本公开的药物治疗组合。在一些实施方案中，所述用途包括在第一治疗阶段向受试者给予本公开的药物治疗组合，并且在第二治疗阶段向受试者给予本公开的药物治疗组合。

另一方面，本公开还提供治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。本公开还提供治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。本公开还提供一线治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。本公开还提供一线治疗肿瘤的方法，其包括向受试者给予本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些具体的实施方案中，本公开提供在受试者中一线治疗肿瘤的方法，其包括在第一治疗阶段向受试者给予本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物，并且在第二治疗阶段向受试者给予本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。另外，本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合

片段和化疗药物在制备用于一线治疗肿瘤的药物中的用途。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

另一方面，本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

另一方面，本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段联合使用。本公开还提供本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于一线治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中所述药物用于与本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和化疗药物联合使用。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物。在一些实施方案中，所述化疗药物包括但不限于铂类抗肿瘤药物、紫杉烷类抗肿瘤药物、抗代谢类抗肿瘤药物、喜树碱类抗肿瘤药物、氮芥类抗肿瘤药物、蒽环类抗肿瘤药物、长春碱类抗肿瘤药物、鬼臼生物碱类抗肿瘤药物、和激素类抗肿瘤药物中一种或多种。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些具体实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些具体实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、铂类抗肿瘤药物和紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇。在另一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述药物组合包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合，并且在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的本公开的药物组合。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物的药物组合；并且

在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、铂类抗肿瘤药物和紫杉烷类抗肿瘤药物的药物组合；并且

在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇的药物组合；并且

在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，其包括在第一治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇的药物组合；并且

在第二治疗阶段向受试者给予治疗有效量的包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合。

在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 1-14 个治疗周期，优选 2-12 个治疗周期、2-10 个治疗周期，更优选 2-8 个治疗周期，例如：2-8 个治疗周期，3-8 个治疗周期，4-8 个治疗周期，2-7 个治疗周期，3-7 个治疗周期，4-7 个治疗周期，2-6 个治疗周期，3-6 个治疗周期，或 4-6 个治疗周期；最优选 4-6 个治疗周期，例如：4 个治疗周期，5 个治疗周期，和/或 6 个治疗周期。在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 4 个治疗周期。在一些实施方案中，所述第一治疗阶段包括 6 个治疗周期。

在一些实施方案中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。在一些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期。

在一些实施方案中，所述第二治疗阶段在第一治疗阶段之后。在一些实施方案中，所述第二治疗阶段是从第一治疗阶段结束后持续直到失去临床获益、毒性不可耐受、疗效评价为 PD、研究者认为不适合继续用药。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段同时给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段各自呈药物组合物的形式，先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，先施用抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，再施用抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段各自呈药物组合物的形式，先施用含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物，再施用含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中，同时给药。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、和化疗药物，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、和化疗药物各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇，先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中，所述单一制剂、顺铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中，所述单一制剂、顺铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇，先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，可同

时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，先后给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中，所述单一制剂、卡铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中，所述单一制剂、卡铂和紫杉醇各自呈药物组合物的形式，先后给药。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分别以不同的给药方案进行给药。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇分别以不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇分别以不同的给药方案进行给药。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周 (q1w)、每 2 周 (q2w)、每 3 周 (q3w)、或每 4 周 (q4w) 施用一次。在一个具体的实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以约 100 mg、约 200 mg、约 300 mg、约 400 mg、约 500 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg 或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以约 1200 mg 或约 1500 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以约 1200 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以 1200-1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以约 1200 mg 或约 1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次，每次以约 1200 mg 或约 1500 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次，每次以约 1200 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的剂量施用。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周 (q1w)、每 2 周 (q2w)、每 3 周 (q3w)、或每 4 周 (q4w) 施用一次。在一个具体的实施方案中，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以约 10 mg、约 50 mg、约 100 mg、约 120 mg、约 140 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 220 mg、约 240 mg、约 260 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 650 mg、约 700 mg、约 750 mg 或约 800 mg、或上述任意值形成的范围的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以约 200 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以约 200 mg 抗 PD-1 抗体或其抗

实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇具有相同的治疗周期，例如每 3 周为一个治疗周期。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇分别具有相同或不同的治疗周期。在一些具体的实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇具有相同的治疗周期，例如每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。在一些具体的实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇具有相同的治疗周期，例如每 3 周为一个治疗周期。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期分别给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段一次。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第 1 天给予抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段一次，在每个治疗周期第 1 天给予抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段一次。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予所述单一制剂。或者，在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予所述单一制剂一次。或者，在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天给予所述单一制剂。或者，在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期第 1 天给予所述单一制剂一次。

在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第 1 天给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第 1 天给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、和化疗药物。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇。或者，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期分别给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合、顺铂和紫杉醇各一次。或者，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期分别给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合、卡铂和紫杉醇各一次。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第 1 天给予抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第 1 天给予顺铂或卡铂，在每个治疗周期的第 1 天给予紫杉醇。在一些实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段一次，在每个治疗周期第 1 天给予抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段一次，在每个治疗周期第 1 天给予顺铂或卡铂一次，在每个治疗周期的第 1 天给予紫杉醇一次。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予所述单一制剂和化疗药物。或者，在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予所述单一制剂、顺铂和紫杉醇。或者，在这些实施方案中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予所述单一

制剂、卡铂和紫杉醇。或者，在这些实施方案中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期分别给予所述单一制剂、顺铂和紫杉醇各一次。或者，在这些实施方案中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期分别给予所述单一制剂、卡铂和紫杉醇各一次。或者，在这些实施方案中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第1天给予所述单一制剂，在每个治疗周期第1天给予顺铂或卡铂，在每个治疗周期的第1天给予紫杉醇。或者，在这些实施方案中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第1天给予所述单一制剂一次，在每个治疗周期第1天给予顺铂或卡铂一次，在每个治疗周期的第1天给予紫杉醇一次。

在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或1200-1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予10-800 mg、50-500 mg、或100-200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m²或60-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期给予75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m²或135-175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约1200 mg或约1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予48-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期给予112-175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约1200 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期给予175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约1200 mg或约1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予30-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期给予67.5-150 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约1200 mg或约1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予60-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期给予135-150 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约1200 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予60-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期给予135-150 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第1天给予约1200 mg或约1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第1天给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第1天给予48-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期第1天给予112-175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第1天给予约1200 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第1天给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第1天给予75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期第1天给予175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第1天给予约1200 mg或约1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第1天给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第1天给予60-75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期第1天给予135-150 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第1天给予约1200 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第1天给予约200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第1天给予60 mg/m²或约75 mg/m²的顺铂，在每个治疗周期第1天给予约135 mg/m²或约150 mg/m²的紫杉醇。

在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每3周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或1200-1500 mg的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予10-800 mg、50-500 mg、或100-200 mg的抗PD-1抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予2.5-5 mg/(mL/min) AUC或3.2-5 mg/(mL/min) AUC的卡铂，在每个治疗周期给予75-175 mg/m²、100-175

mg/m²、112-175 mg/m²或 135-175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，在每个治疗周期给予 112-175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期给予约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期给予 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，在每个治疗周期给予 175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予约 1200 mg 或约 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第 1 天给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第 1 天给予 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，在每个治疗周期第 1 天给予 112-175 mg/m²的紫杉醇。在一些具体的实施方案中，在所述方法或用途中，每 3 周为一个治疗周期，在每个治疗周期的第 1 天给予约 1200 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期的第 1 天给予约 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，在每个治疗周期第 1 天给予 5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂，在每个治疗周期第 1 天给予 175 mg/m²的紫杉醇。

在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，以(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或 (6-7.5):1 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段:抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比，向受试者给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段；可选地，向受试者进一步给予化疗药物。在一些实施方案中，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些具体实施方案中，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在另一些具体实施方案中，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，以(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或(6-7.5):1 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段:抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比，向受试者给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段；可选地，向受试者进一步给予顺铂和紫杉醇。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，以(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或(6-7.5):1 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段:抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比，向受试者给予抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段；可选地，向受试者进一步给予卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段以多剂量或单剂量给予。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段均以多剂量给予。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物以多剂量或单剂量给予。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇以多剂量或单剂量给予。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇均以多剂量给予。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇以多剂量或单剂量给予。在一些实施方案中，在每一个治疗周期中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇均以多剂量给予。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段可以选自 0.01 至 50 mg/kg、0.1 至 40 mg/kg、0.1 至 35 mg/kg、0.1 至 30 mg/kg、0.1 至 25 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg、0.1 至 15 mg/kg、0.1 至 10 mg/kg、1 至 40 mg/kg、1 至 35 mg/kg、1 至 30 mg/kg、1 至 25 mg/kg、1 至 20 mg/kg、1 至 15 mg/kg、1 至 10 mg/kg、1 至 3 mg/kg、3 至 40 mg/kg、3 至 35 mg/kg、3 至 30 mg/kg、3 至 25 mg/kg、3 至 20 mg/kg、3 至 15 mg/kg、3 至 10 mg/kg、10 至 40 mg/kg、10 至 30 mg/kg、10 至 25 mg/kg、或 20 至 25 mg/kg 的剂量给予受试者；或者以 1-2400 mg、20-1800 mg、100-1800 mg、300-1800 mg、600-1600 mg、700-1600 mg、800-1600 mg、900-1600 mg、1000-1600 mg、1100-1600 mg、1200-1600 mg、1300-1600 mg、1400-1600 mg、1500-1600 mg、600-1500 mg、800-1500 mg、1000-1500 mg、1200-1500 mg、600-1200 mg、800-1200 mg、1200 mg 至 1800 mg、800 mg、1000 mg、1200 mg、1600 mg 或 1800 mg 的统一剂量施用于受试者。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段可以选自 0.01 至 50

mg/kg、0.1 至 40 mg/kg、0.1 至 35 mg/kg、0.1 至 30 mg/kg、0.1 至 25 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg、0.1 至 15 mg/kg、0.1 至 10 mg/kg、1 至 30 mg/kg、1 至 25 mg/kg、1 至 20 mg/kg、1 至 15 mg/kg、1 至 10 mg/kg、1 至 8 mg/kg、1 至 5 mg/kg、1 至 3 mg/kg、3 至 30 mg/kg、3 至 25 mg/kg、3 至 20 mg/kg、3 至 15 mg/kg、3 至 10 mg/kg、3 至 8 mg/kg、或 3 至 5 mg/kg 的剂量给予受试者；或者以 1-1000 mg、10-1000 mg、10-800 mg、20-800 mg、40-800 mg、50-700 mg、50-600 mg、50-500 mg、60-500 mg、80-500 mg、100-500 mg、200-500 mg、100-500 mg、100-400 mg、50-350 mg、100-300 mg、50-200 mg、100-200 mg、100 mg 或 200 mg 的统一剂量施用于受试者。

在一些实施方案中，在所述方法或用途中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或者卡铂和紫杉醇）的给药方案（例如，给药周期、给药剂量及剂量调整）可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态进行调整。例如，可以将抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和/或抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的一个治疗周期调整为 4 周、5 周、6 周、7 周、8 周、9 周、10 周、11 周、12 周、13 周、14 周或 15 周。例如，可以将顺铂、卡铂和/或紫杉醇的给药剂量调整为初始给药剂量的 80%、75%或 64%。例如，可以将顺铂、卡铂和/或紫杉醇的一个治疗周期调整为 4 周。

抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段

在一些实施方案中，本公开所述的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 或 21 所示氨基酸序列的重链 CDR1（HCDR1），SEQ ID NO:2 或 22 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 或 23 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 或 24 所示氨基酸序列的轻链 CDR1（LCDR1），SEQ ID NO:5 或 25 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 或 26 所示氨基酸序列的 LCDR3。在一些实施方案中，本公开所述的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3。在一些实施方案中，本公开所述的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3。抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的 CDR 序列于表 1 中示出。

表 1. 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的 CDR 序列

HCDR1	GYSFTGYTIN	SEQ ID NO:1
	GFNIKDYMH	SEQ ID NO:21
HCDR2	LFNPYNGGTT	SEQ ID NO:2
	WIDPENDNTIY	SEQ ID NO:22
HCDR3	RYYGYDAMDY	SEQ ID NO:3
	ARDFGYVAWLVI	SEQ ID NO:23
LCDR1	KSSQSVLYSSNQKNHLA	SEQ ID NO:4
	KASQNVDTAVA	SEQ ID NO:24
LCDR2	WASTRES	SEQ ID NO:5
	SASNRYT	SEQ ID NO:25
LCDR3	HQYLSSYT	SEQ ID NO:6
	QQYSSYPT	SEQ ID NO:26

本领域技术人员应当理解的是，除非另有规定，否则术语给定抗体或其区（例如可变区）的“CDR”或“互补决定区”应理解为涵盖通过任何一种已知方案界定的互补决定区。虽然表 1 已经示出了 CDR 序列（其中，SEQ ID NO:1-6 所示的 CDR 区由 AbM 编号系统定义），然而，在涉及用某些划分定义的具体 CDR 序列限定抗体时，所述抗体的范围还涵盖了转换为其他任意编号系统定义（例如本领域所公知的 Kabat、Chothia、IMGT、CCG 或 Contact 等定义中的一种或几种的结合）的 CDR 序列限定的抗体。例如，包含下述氨基酸序列的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段也涵盖在本公开的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的范围内：SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，ARRYYGYDAMDY（SEQ ID NO:31）所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3。

在一些实施方案中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 或 27 所示

氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 或 28 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 或 27 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区,和氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 或 28 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列的重链可变区,和 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO:27 所示氨基酸序列的重链可变区,和 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些具体的实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:7 所示,和轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:8 所示。在一些具体的实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:27 所示,和轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:28 所示。

在一些实施方案中,本公开所述的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中重链可变区包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3,轻链可变区包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3,其中, HCDR1 包含 SEQ ID NO: 1 所示氨基酸序列, HCDR2 包含 SEQ ID NO: 2 所示氨基酸序列, HCDR3 包含 SEQ ID NO: 3 所示氨基酸序列, LCDR1 包含 SEQ ID NO: 4 所示氨基酸序列, LCDR2 包含 SEQ ID NO: 5 所示氨基酸序列,和 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 6 所示氨基酸序列,并且,重链可变区包含与 SEQ ID NO: 7 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列,和轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 8 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTINWVRQAPGQGLEWMGLFNPYNGGTTTAAQKF
QGRVTMTVDKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARRYGYDAMDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:7);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVLYSSNQKNHLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF
SGSGSGTDFLTITSLQPEDFATYYCHQYLSSYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:8);

EVQLQQSGAEVVRPGALVKLSCKASGFNIKDYMHWRQRPEQGLEWIGWIDPENDNTIYDPKFKQ
DRASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCARDYVAWLWYWGQGTLVTVSA (SEQ ID NO:27);

DIVMTQSQEFMSTSVGDRVSITCKASQNVDTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGTGS
GTDFLTINNMQSEDLADYFCQQYSSYPTFGGRTKLEIK (SEQ ID NO:28)。

在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段还可包含免疫球蛋白的恒定区,或所述恒定区的片段、类似物、变体或衍生物。在一些实施方案中,所述重链恒定区来自人免疫球蛋白重链,例如 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 或其他类别免疫球蛋白的重链,优选为 IgG4 的重链。在一些实施方案中,所述轻链恒定区来自人免疫球蛋白轻链,例如人免疫球蛋白的 κ 轻链或 λ 轻链。在一些实施方案中,所述恒定区可包含任何文本所述的修饰,例如氨基酸的插入、缺失、取代或化学修饰。在一些实施方案中,所述恒定区包含改变效应功能的突变。在一些实施方案中,所述恒定区的任意氨基酸残基可用任意同种异型 (allotype) 的氨基酸残基取代。

在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 或 29 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链。在一些实施方案中,所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 或 30 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、

83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链。在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的重链。在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与SEQ ID NO:9或29所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链，和氨基酸序列与SEQ ID NO:10或30所示氨基酸序列具有至少80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链。在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:9所示氨基酸序列的重链，和SEQ ID NO:10所示氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包含SEQ ID NO:29所示氨基酸序列的重链，和SEQ ID NO:30所示氨基酸序列的轻链。在一些具体的实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段的重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:9所示，和轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:10所示。在一些具体的实施方案中，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段的重链的氨基酸序列如SEQ ID NO:29所示，和轻链的氨基酸序列如SEQ ID NO:30所示。

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSTGYTINWVRQAPGGLEWMGLFNPYNGGTTYAQKF
QGRVTMTVDKSTSTVYMESSLRSEDTAVYYCARRYGYDAMDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAP
CSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCN
VDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQF
NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP
REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDK
SRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:9);

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKSSQSVLYSSNQKNHLAWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRF
SGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCHQYLSSYTFGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL
NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC (SEQ ID NO:10);

EVQLQSGAEVVRPGALVKLSCKASGFNIKDYMHVWRQRPEQGLEWIGWIDPENDNTIYDPKFQ
DRASITADTSSNTAYLQLSSLTSEDVAVYYCARDYFVAVLWYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRS
TSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHK
PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYV
DGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQV
YTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ
EGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK (SEQ ID NO:29);

DIVMTQSQEFMSTSVGDVRSITCKASQNVDTAVAWYQQKPGQSPKLLIYSASNRYTGVPDRFTGTGS
GTDFTLTINNMQSEDLADYFCQQYSSYPTFGGRKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC (SEQ ID NO:30)。

在一些实施方案中，本公开的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段是公开号为WO2020041520或CN112566936的专利申请文件中记载的mAb 50B5或其抗原结合片段，或mAb 50B5的嵌合抗体或其抗原结合片段，或mAb 50B5的人源化抗体或其抗原结合片段。

在另一些实施方案中，本公开的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段是公开号为WO2020041520或CN112566936的专利申请文件中记载的mAb 15B4或其抗原结合片段，或mAb 15B4的嵌合抗体或其抗原结合片段，或mAb 15B4的人源化抗体或其抗原结合片段。

在另一些实施方案中，本公开的抗TIM-3抗体或其抗原结合片段选自Sabatolimab、Cobolimab、Surzeblimab、Roche的Lomvastomig(RG-7769)、恒瑞医药的SHR-1702、Agenus的Verzistobart(INCAGN-2390)、药明生物的BC-3402、维立志博的LBL-003、健信生物的LNL-005、或BMS的BMS-986258。

抗PD-1抗体或其抗原结合片段

在一些实施方案中，本公开所述的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:11 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR3。抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段 CDR 序列于表 2 中示出。

表 2. 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的 CDR 序列

HCDR1	GFAFSSYD	SEQ ID NO:11
HCDR2	ISGGGRYT	SEQ ID NO:12
HCDR3	ANRYGEAWFAY	SEQ ID NO:13
LCDR1	QDINTY	SEQ ID NO:14
LCDR2	RAN	SEQ ID NO:15
LCDR3	LQYDEFPLT	SEQ ID NO:16

本领域技术人员应当理解的是，除非另有规定，否则术语给定抗体或其区（例如可变区）的“CDR”或“互补决定区”应理解为涵盖通过任何一种已知方案界定的互补决定区。虽然表 2 中已经示出了 CDR 区，然而，在涉及用某些划分定义的具体 CDR 序列限定抗体时，所述抗体的范围还涵盖了转换为其他任意编号系统定义（例如本领域所公知的 AbM、Kabat、Chothia、IMGT、CCG 或 Contact 等定义中的一种或几种的结合）的 CDR 序列限定的抗体。

在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列的重链可变区。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变区。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列的重链可变区，和 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列的轻链可变区。在一些具体的实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的重链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:17 所示，和轻链可变区的氨基酸序列如 SEQ ID NO:18 所示。

在一些实施方案中，本公开所述的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区，其中重链可变区包含 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3，轻链可变区包含 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3，其中，HCDR1 包含 SEQ ID NO: 11 所示氨基酸序列，HCDR2 包含 SEQ ID NO: 12 所示氨基酸序列，HCDR3 包含 SEQ ID NO: 13 所示氨基酸序列，LCDR1 包含 SEQ ID NO: 14 所示氨基酸序列，LCDR2 包含 SEQ ID NO: 15 所示氨基酸序列，和 LCDR3 包含 SEQ ID NO: 16 所示氨基酸序列，并且，重链可变区包含与 SEQ ID NO: 17 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列，和轻链可变区包含与 SEQ ID NO: 18 具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的氨基酸序列。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVATISGGGGRYTYYPDSVKG
RFTISRDNSKNNLYLQMNSLRAEDTALYYCANRYGEAWFAYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO:17);

DIQMTQSPSSMSASVGDRVTFTCRASQDINTYLSWFQKPKGKSPKTLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSG
QDYTLTISSLQPEDMATYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELK (SEQ ID NO:18)。

在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段还可包含免疫球蛋白的恒定区，或所述恒定区的片段、类似物、变体或衍生物。在一些实施方案中，所述重链恒定区来自人免疫球蛋白重链，例如 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 或其他类别免疫球蛋白的重链，优选为 IgG1 的重链。在一些实施方案中，所述轻链恒

定区来自人免疫球蛋白轻链，例如人免疫球蛋白的 κ 轻链或 λ 轻链。在一些实施方案中，所述恒定区可包含任何文本所述的修饰，例如氨基酸的插入、缺失、取代或化学修饰。在一些实施方案中，所述恒定区包含改变效应功能的突变。在一些实施方案中，所述恒定区的任意氨基酸残基可用任意同种异型 (allotype) 的氨基酸残基取代。

在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列的重链。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列的轻链。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 同一性的轻链。在一些实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列的重链，和 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列的轻链。在一些具体的实施方案中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的重链氨基酸序列如 SEQ ID NO:19 所示，和轻链氨基酸序列如 SEQ ID NO:20 所示。

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFAFSSYDMSWVRQAPGKGLDWVATISGGGRYTYYPDSVKG
RFTISRDNSKNNLYLQMNSLRAEDTALYYCANRYGEAWFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST
SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:19);

DIQMTQSPSSMSASVGDRVTFTCRASQDINTYLSWFQQKPGKSPKTLIYRANRLVSGVPSRFSGSGSG
QDYTLTISSLQPEDMATYYCLQYDEFPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF
NRGEC (SEQ ID NO:20)。

在另一些实施方案中，本公开的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段选自纳武利尤单抗 (Nivolumab)、帕博利珠单抗 (Pembrolizumab)、特瑞普利单抗 (Toripalimab)、信迪利单抗 (Sintilimab)、卡瑞利珠单抗 (Camrelizumab)、替雷利珠单抗 (Tislelizumab)、赛帕利单抗 (Zimberelimab)、巴替利单抗 (Balstilimab)、杰诺单抗 (geptanolimab)、丽珠医药的 Lipustobart (LZM-009)、西米普利单抗 (Cemiplimab)、斯鲁利单抗 (Serplulimab)、Prolgolimab、普特利单抗 Pucotenlimab (HX008)、Nofazinlimab、Finotonlimab、Dostarlimab、Cetrelimab、齐鲁制药的 QL1604、Spartalizumab、Retifanlimab、Sasanlimab、山东新时代药业的 Rulonilimab (F520)、或尚健生物的 Enlonstobart (SG001)。

含抗体或其抗原结合片段的药物组合物

在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和/或抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于胃肠外途径施用的制剂。在一些具体的实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和/或抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于静脉内、肌肉内、皮下或其它胃肠外途径施用的制剂，例如用于注射或输注。在一些具体的实施方案中，用于静脉内、肌肉内或皮下施用。在一些具体的实施方案中，用于静脉注射或输注。

抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段可以配制成适合的剂型，包括但不限于，片剂、含片、丸剂、胶囊剂 (例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂)、酏剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂 (即适合注射的制剂，例如适合肌肉内、静脉内、腹腔内、皮下注射的制剂)、颗粒剂、乳剂、悬浮

液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。在一些具体的实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段可以配制成注射剂。在一些具体的实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段可以配制成适合静脉注射的制剂。

在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段与一种或多种药学上可接受的载体配制在一起以制成合适的药物组合物。

在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段与抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分开配制（即，各自呈药物组合物的形式）。在一些实施方案中，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段与一种或多种药学上可接受的载体配制在一起以制成合适的药物组合物。在一些实施方案中，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段与一种或多种药学上可接受的载体配制在一起以制成合适的药物组合物。

药学上可接受的载体包括，例如，赋形剂、稀释剂、包封材料、填充剂、缓冲剂或其他试剂。

在一些实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物的单位剂量为 60-1800 mg、100-1600 mg、120-1600 mg、180-1200 mg、或 240-600 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段，例如约 60 mg、约 120 mg、约 160 mg、约 180 mg、约 200 mg、约 240 mg、约 280 mg、约 300 mg、约 320 mg、约 360 mg、约 400 mg、约 420 mg、约 440 mg、约 480 mg、约 520 mg、约 540 mg、约 560 mg、约 600 mg、约 640 mg、约 660 mg、约 680 mg、约 720 mg、约 760 mg、约 780 mg、约 800 mg、约 840 mg、约 880 mg、约 900 mg、约 920 mg、约 960 mg、约 1000 mg、约 1020 mg、约 1040 mg、约 1080 mg、约 1120 mg、约 1140 mg、约 1160 mg、约 1200 mg、约 1240 mg、约 1260 mg、约 1280 mg、约 1320 mg、约 1360 mg、约 1380 mg、约 1400 mg、约 1440 mg、约 1480 mg、约 1500 mg、约 1520 mg、约 1560 mg、约 1600 mg、约 1620 mg、约 1640 mg、约 1680 mg、约 1720 mg、约 1740 mg、约 1760 mg 和/或约 1800 mg、或上述任意值形成的范围的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物的单位剂量为 10-500 mg、50-500 mg、50-200 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，例如约 10 mg、约 20 mg、约 30 mg、约 40 mg、约 50 mg、约 60 mg、约 70 mg、约 80 mg、约 90 mg、约 100 mg、约 110 mg、约 120 mg、约 130 mg、约 140 mg、约 150 mg、约 160 mg、约 170 mg、约 180 mg、约 190 mg、约 200 mg、约 210 mg、约 220 mg、约 230 mg、约 240 mg、约 250 mg、约 260 mg、约 270 mg、约 280 mg、约 290 mg、约 300 mg、约 310 mg、约 320 mg、约 330 mg、约 340 mg、约 350 mg、约 360 mg、约 370 mg、约 380 mg、约 390 mg、约 400 mg、约 410 mg、约 420 mg、约 430 mg、约 440 mg、约 450 mg、约 460 mg、约 470 mg、约 480 mg、约 490 mg 和/或约 500 mg、或上述任意值形成的范围的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

在一个具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为水溶性注射液。在一个具体实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为水溶性注射液。在一个具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为水溶性注射液。所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。

在另一些实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。在另一些实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。在一个具体实施方案中，含抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物为冻干制剂。所述冻干制剂是指水溶液经历冻干过程制备的制剂，在该过程中物质首先被冷冻，然后先通过升华降低溶剂数量（初级干燥过程），然后通过脱附作用降低溶剂数量（二级干燥过程），直到溶剂数量为不再支持生物学活性或化学反应的值。本公开的冻干制剂还可以通过本领域已知的其它方法干燥，如喷雾干燥和鼓泡干燥（bubble drying）。

在一些实施方案中，含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合物中抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的浓度为 0.1-50 mg/mL、0.5-30 mg/mL、0.8-20 mg/mL、1-15 mg/mL、1-10 mg/mL、1-5 mg/mL、2-20 mg/mL、2-15 mg/mL、2-10 mg/mL、或 2-5 mg/mL。在一些具体的实施方案中，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 0.8 mg/mL、约 1 mg/mL、约 2 mg/mL、约 3 mg/mL、约 4 mg/mL、约 5 mg/mL、约 6 mg/mL、约 7 mg/mL、约 8 mg/mL、约 9 mg/mL、约 10 mg/mL、约 15 mg/mL、或约 20 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 1 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 2 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 5 mg/mL。在一些实

施方案中, 抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的浓度为约 10 mg/mL。

在一些实施方案中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段呈药物组合物形式, 其包含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、缓冲剂、等渗调节剂/稳定剂、和表面活性剂。在一个具体实施方案中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段呈液体制剂形式(例如注射液), 其包含抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、三水合乙酸钠、冰醋酸、山梨醇和聚山梨酯 80。

化疗药物

在本公开一些实施方案中, 所述化疗药物包括但不限于铂类抗肿瘤药物(包括但不限于奥沙利铂、顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、米铂、洛铂、吡铂(picoplatin)、乐铂(Lobaplatin)、四硝酸三铂、菲铂、沙铂)、喜树碱类抗肿瘤药物(包括但不限于喜树碱、羟基喜树碱、氨基喜树碱、伊立替康、拓扑替康、依喜替康、鲁比替康、勒托替康(lurtotecan)、吉马替康、karenitecin、7-乙基喜树碱)、紫杉烷类抗肿瘤药物(包括但不限于紫杉醇和多西他赛)、氮芥类抗肿瘤药物(包括但不限于环磷酰胺、异环磷酰胺、苯丁酸氮芥、卡氮芥、美法仑、苯达莫司汀)、抗代谢类抗肿瘤药物(包括但不限于氟尿嘧啶类抗肿瘤药物(包括但不限于卡莫氟、5-氟尿嘧啶、替加氟、卡培他滨、替吉奥、双呋氟尿嘧啶、去氧氟尿苷、三氟尿苷)、胞嘧啶类抗肿瘤药物(包括但不限于阿糖胞苷、吉西他滨、阿扎胞苷、安西他滨)、嘌呤类抗肿瘤药物(包括但不限于巯嘌呤、氟达拉滨)、抗叶酸类抗肿瘤药物(包括但不限于甲氨蝶呤、培美曲塞)、蒽环类抗肿瘤药物(包括但不限于多柔比星、表柔比星、吡柔比星、氨柔比星、阿柔比星、伊达比星、柔红霉素、米托蒽醌、伊达柔比星、戊柔比星、佐柔比星、匹杉琼、脂质体阿霉素)、长春碱类抗肿瘤药物(包括但不限于长春碱、长春新碱、长春地辛、长春富宁(vinflunine)和长春瑞滨)、鬼臼生物碱类抗肿瘤药物(包括但不限于依托泊苷、替尼泊苷)、激素类抗肿瘤药物(包括但不限于泼尼松、泼尼松龙、地塞米松、甲泼尼龙琥珀酸钠)、甲基苄肼、六甲嘧啶、达卡巴嗪、丝裂霉素、放线菌素 D(更生霉素)、博来霉素、平阳霉素、替莫唑胺、氮烯咪胺、培洛霉素、艾日布林、普那布林(plinabulin)、Sapacitabine、曲奥舒凡(treosulfan)、¹⁵³Sm-EDTMP、和 encequidar 中的一种或多种。

在一些实施方案中, 所述化疗药物选自铂类抗肿瘤药物、紫杉烷类抗肿瘤药物、以及抗代谢类抗肿瘤药物中的一种或多种。在一些实施方案中, 所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物。在一些实施方案中, 所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和紫杉烷类抗肿瘤药物。

进一步地, 所述铂类抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂、洛铂、乐铂、四硝酸三铂、菲铂和沙铂中的一种或多种, 优选为卡铂和/或顺铂, 更优选为顺铂。

在一些实施方案中, 所述紫杉烷类抗肿瘤药物包括各种结构上具有从短叶红豆杉(*Taxusbrevifolia*)中所分离的紫杉烷骨架的成分或其半合成产物, 或具有紫杉烷骨架的纯合成产物。具体而言, 包括紫杉醇、卡巴他赛、多西他赛等, 优选为紫杉醇。其中紫杉醇包括但不限于紫杉醇注射液、紫杉醇冻干粉、紫杉醇脂质体和白蛋白结合型紫杉醇等。

在一些具体的实施方案中, 所述化疗药物为顺铂和紫杉醇。在一些具体的实施方案中, 所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

在一些实施方案中, 所述化疗药物按照已知的给药方案(包括给药周期、给药剂量及剂量调整、给药途径)给药。

含化疗药物的药物组合物

在本公开的一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物的单位剂量为 2.5 mg、5 mg、10 mg、20 mg、25 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 的顺铂。在一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物的单位剂量为 10 mg、20 mg、30 mg、50 mg 和/或 100 mg 的顺铂。

在本公开的一些实施方案中, 含卡铂的药物组合物的单位剂量为 50 mg、100 mg、150 mg、250 mg 和/或 450 mg。

在本公开的一些实施方案中, 含紫杉醇的药物组合物的单位剂量为 30 mg、60 mg、100 mg 和/或 150 mg 的紫杉醇。

在一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物为适合注射的制剂。在一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物为液体制剂。在一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物为适合注射的液体制剂。在一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物为适合静脉注射的液体制剂。在一些实施方案中, 含顺铂的药物组合物为固体制剂。在

一些实施方案中，含顺铂的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含顺铂的药物组合物为粉针制剂。合适的制剂可使用本领域公知的药学上可接受的载体通过常规方法制得。在一个特定实施方案中，适合注射的含顺铂的液体制剂的药学上可接受的载体包括聚乙二醇 400 和氯化钠。

在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为适合注射的制剂。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为液体制剂。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为适合注射的液体制剂。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为适合静脉注射的液体制剂。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为固体制剂。在一些实施方案中，含卡铂的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含卡铂的药物组合物为粉针制剂。合适的制剂可使用本领域公知的药学上可接受的载体通过常规方法制得。在一个特定实施方案中，适合注射的含卡铂的液体制剂的药学上可接受的载体包括注射用水。在一个特定实施方案中，适合注射的含卡铂的固体制剂的药学上可接受的载体包括甘露醇。

在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为适合注射的制剂。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为液体制剂。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为适合注射的液体制剂。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为适合静脉注射的液体制剂。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为固体制剂。在一些实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为冻干制剂。在一些具体实施方案中，含紫杉醇的药物组合物为粉针制剂。合适的制剂可使用本领域公知的药学上可接受的载体通过常规方法制得。在一个特定实施方案中，适合注射的含紫杉醇的液体制剂的药学上可接受的载体包括聚氧乙烯蓖麻油和无水乙醇。

施用方式

下述内容并非限制本公开的药物组合的施用方式。

本公开的药物组合中的各组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同以适合的各种途径施用，包括但不限于肠胃外（例如，通过静脉内、肌内、局部或皮下途径）施用。在一些实施方案中，本公开的药物组合的各组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同注射施用，例如静脉注射或皮下注射。

本公开的药物组合中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同配制成适合的剂型，包括但不限于，片剂、含片、丸剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、酏剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂（即适合注射的制剂，例如适合肌肉内、静脉内、腹腔内、皮下注射的制剂）、颗粒剂、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。在一些实施方案中，本公开的药物组合的各组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同配制成注射剂。

本公开的药物组合还可以包含另外的治疗剂。在一个实施方案中，所述另外的治疗剂可以是本领域已知的肿瘤治疗剂。

肿瘤

在某些方面，本公开所述肿瘤为恶性肿瘤（即癌症）；所述恶性肿瘤是指由异常细胞生长引起的任何恶性和/或侵袭性生长。

在一些实施方案中，所述肿瘤是实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤是初治的、不可切除的、难治性的、晚期的、复发性的和/或转移性的实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤是不可切除的实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤为晚期的实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤是局部晚期的实体瘤。在一些实施方案中，所述肿瘤为复发性和/或转移性的实体瘤。一些实施方案中，所述肿瘤为局部晚期、复发性或转移性的实体瘤。一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除、复发性或转移性的实体瘤。

在一些实施方案中，所述肿瘤为头颈癌。一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的头颈癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是初治的、不可切除的、难治性的、晚期的、复发性的和/或转移性的头颈癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是不可切除的头颈癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为晚期的头颈癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是局部晚期的头颈癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为复发性和/或转移性的头颈癌。一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈癌。一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、不可切除、复发性或转移性的头颈癌。

本公开所述的头颈癌是一类癌症，其主要起始于唇部、口腔、唾液腺、咽部、喉部、鼻腔和鼻窦，包括但不限于外鼻-鼻腔肿瘤、鼻窦肿瘤、唇及口腔肿瘤、口咽肿瘤、下咽肿瘤、喉肿瘤、颈段气管、食管肿瘤、甲状腺肿瘤、涎腺肿瘤、颈部淋巴结转移癌、皮肤及附属器肿瘤。在一些实施方案中，所述头颈癌包括但不限于口腔肿瘤、口咽肿瘤、下咽肿瘤和喉肿瘤。在一些实施方案中，所述头颈癌包括但不限于鼻

腔肿瘤和鼻窦肿瘤。

本公开所述的头颈癌涵盖鳞状细胞癌（简称鳞癌）、基底细胞癌、腺样囊性癌、乳头状癌、滤泡状癌、髓样癌、未分化癌等。在一些实施方案中，所述头颈癌为头颈鳞状细胞癌（简称头颈鳞癌）。

在一些实施方案中，所述肿瘤是以唇部、口腔、唾液腺、咽部、喉部、鼻腔和鼻旁窦作为原发部位的转移性头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是以口腔、口咽、下咽和喉部作为原发部位的转移性头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是以鼻腔和鼻窦作为原发部位的转移性头颈鳞癌。

在一些实施方案中，所述头颈癌不包括鼻咽癌。在一些实施方案中，所述头颈鳞癌不包括鼻咽癌。

一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是初治的、不可切除的、难治性的、晚期的、复发性的和/或转移性的头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除的头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为晚期的头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是局部晚期的头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为复发性和/或转移性的头颈鳞癌。一些实施方案中，所述肿瘤为局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞癌。一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除、复发性或转移性的头颈鳞癌。一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、复发性或转移性的头颈鳞癌。一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞癌。一些实施方案中，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、不可切除、复发性或转移性的头颈鳞癌。

在一些实施方案中，所述头颈鳞癌的主体先前未治疗过头颈鳞癌（例如，缺乏有效的治疗方案）。在一些实施方案中，所述头颈鳞癌的主体既往未接受过放射疗法、化学疗法和/或免疫疗法以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。

在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述初治的、不可切除的、难治性的、晚期的、复发性的和/或转移性的头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述不可切除的头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述晚期头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述局部晚期头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、复发性或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、不可切除、复发性或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞癌。

在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述初治的、不可切除的、难治性的、晚期的、复发性的和/或转移性的头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述不可切除的头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述晚期的头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述局部晚期的头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、复发性或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、不可切除、复发性或转移性头颈鳞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗头颈鳞癌。

在一些实施方案中，所述头颈鳞癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过头颈鳞

癌。在一些方案中，所述头颈鳞癌的主体先前接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述头颈鳞癌的主体先前接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗头颈鳞癌。在一些具体实施方式中，所述头颈鳞癌的主体先前未接受过系统化疗，但是接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌。在一些具体实施方式中，所述头颈鳞癌的主体先前未接受过系统化疗，但是接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗头颈鳞癌。在一些具体实施方式中，所述头颈鳞癌的主体经手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗后，获完全缓解或部分缓解后再次出现疾病进展。在一些具体实施方式中，所述头颈鳞癌的主体经手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗后癌症发生转移。在一些具体实施方式中，所述头颈鳞癌的主体先前接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）出现疾病进展。在一些具体实施方式中，所述头颈鳞癌的主体先前接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）癌症发生转移。

在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过头颈鳞癌。在一些实施方案中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体先前接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌。在一些具体实施方式中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体先前未接受过系统化疗，但是接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌。在一些具体实施方式中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体经手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗后，获完全缓解或部分缓解后再次出现疾病进展。在一些具体实施方式中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体经手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗后癌症发生转移。在一些具体实施方式中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体先前接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）出现疾病进展。在一些具体实施方式中，所述无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性和/或转移性的头颈鳞癌的主体先前接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗头颈鳞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）癌症发生转移。

在一些实施方案中，所述肿瘤为食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤是初治的、不可切除的、难治性的、复发性的、转移性的和/或晚期的食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为初治的食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除的食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为晚期的食管癌。一些实施方案中，所述肿瘤为局部晚期的食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为复发性和/或转移性的食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为局部晚期、复发性或转移性的食管癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管癌。

在一些实施方案中，所述食管癌为食管鳞状细胞癌（即食管鳞癌）、食管腺癌、横跨食管胃交界部的鳞状细胞癌、或食管胃交界部腺癌。在一些实施方案中，所述食管癌为食管鳞状细胞癌或食管腺癌。在一些具体的方案中，所述食管癌是初治的食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除的食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为晚期的食管鳞状细胞癌。一些实施方案中，所述肿瘤为局部晚期的食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为复发性和/或转移性的食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌。

在一些实施方案中，所述食管癌的主体先前未治疗过食管癌（例如，缺乏有效的治疗方案）。在一些实施方案中，所述食管癌的主体既往未接受过放射疗法、化学疗法和/或免疫疗法以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。

在一些实施方案中，所述初治的食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述不可切除的食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述晚期食

管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述局部晚期食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述局部晚期、复发性和/或转移性食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管癌。

在一些实施方案中，所述初治的食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述不可切除的食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述晚期的食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述局部晚期的食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性的食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述局部晚期、复发性和/或转移性食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管癌。

在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体先前未治疗过食管鳞状细胞癌（例如，缺乏有效的治疗方案）。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过放射疗法、化学疗法和/或免疫疗法以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。

在一些实施方案中，所述初治的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述不可切除的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述晚期食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述局部晚期食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。

在一些实施方案中，所述初治的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述不可切除的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述晚期的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述局部晚期的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述复发性和/或转移性的食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过免疫检查点（例如，PD-1、PD-L1、CTLA-4 或 TIM-3）抑制剂以治疗食管鳞状细胞癌。

在一些实施方案中，所述食管癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过食管癌。在一些方案中，所述食管癌的主体既往接受过手术治疗、放射治疗、诱导化疗、同期的化疗和/或辅助化疗以治疗食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管癌。

在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的食管癌。在一些

具体的实施方案中，所述食管癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的局部晚期食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的局部晚期食管癌。在一些具体的实施方案中，所述局部晚期食管癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的复发性和/或转移性食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的复发性和/或转移性食管癌。在一些具体的实施方案中，所述复发性和/或转移性食管癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管癌。在一些实施方案中，所述食管癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管癌。在一些具体的实施方案中，所述不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管鳞状细胞癌。

在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的食管鳞状细胞癌。在一些具体的实施方案中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管鳞状细胞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的局部晚期食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的局部晚期食管鳞状细胞癌。在一些具体的实施方案中，所述局部晚期食管鳞状细胞癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管鳞状细胞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌。在一些具体的实施方案中，所述复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管鳞状细胞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗失败的不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌。在一些实施方案中，所述食管鳞状细胞癌为新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗治疗后复发的不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌。在一些具体的实施方案中，所述不可切除、局部晚期、复发性和/或转移性食管鳞状细胞癌的主体既往接受过新辅助治疗、辅助治疗或根治性同步放化疗以治疗食管鳞状细胞癌，且在停止治疗 6 个月后（例如 6、7、8、9 或 10 个月）疾病复发。

本公开还提供了以下一些具体的实施方案，但本公开的保护范围不限于此：

实施方案1. 一种药物组合，其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：

SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3；或

SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案2. 根据实施方案 1 所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含:

氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链可变区; 或

氨基酸序列与 SEQ ID NO:27 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链可变区。

实施方案3. 根据实施方案 1 或 2 所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含:

氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链; 或

氨基酸序列与 SEQ ID NO:29 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:30 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。

实施方案4. 根据实施方案 1-3 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含: SEQ ID NO:11 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案5. 根据实施方案 1-4 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含: 氨基酸序列与 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链可变区。

实施方案6. 根据实施方案 1-5 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含: 氨基酸序列与 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。

实施方案7. 根据实施方案 1-6 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于胃肠外施用的制剂, 优选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于静脉内、肌肉内或皮下施用的制剂。

实施方案8. 根据实施方案 1-7 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。

实施方案9. 根据实施方案 1-8 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分开配制。

实施方案10. 根据实施方案 1-9 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 60-1800 mg、100-1600 mg、120-1600 mg、180-1200 mg、或 240-600 mg; 优选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 240 mg、300 mg、360 mg 和/或 600 mg。

实施方案11. 根据实施方案 1-10 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 10-500 mg、50-500 mg、50-200 mg、或 100-200 mg; 优选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 100 mg 和/或 200 mg。

实施方案12. 根据实施方案 1-11 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比为(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或 (6-7.5):1。

实施方案13. 根据实施方案 1-12 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 优选 1200 mg 或 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段; 和/或

10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 优选 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

实施方案14. 根据实施方案 1-13 中任一项所述的药物组合, 所述药物组合还包括化疗药物。

实施方案15. 根据实施方案 14 所述的药物组合, 其中, 所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物;

可选地, 所述铂类抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂、洛铂、乐铂、四硝酸三铂、菲铂和沙铂中的一种或多种;

可选地, 所述紫杉烷类抗肿瘤药物选自紫杉醇、卡巴他赛和多西他赛中的一种或多种。

实施方案16. 根据实施方案 14 所述的药物组合, 其中, 所述化疗药物为顺铂和紫杉醇, 或者, 所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

实施方案17. 根据实施方案 14-16 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 优选 1200 mg 或 1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段; 和/或

10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 优选 200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。

实施方案18. 根据实施方案 14-16 中任一项所述的药物组合, 其中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的顺铂, 和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇; 或者包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段, 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的卡铂, 和 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的紫杉醇。

实施方案19. 实施方案 1-13 中任一项所述的药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。

实施方案20. 根据实施方案 19 所述的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段, 可同时、先后和/或交替给药。

实施方案21. 根据实施方案 19 或 20 所述的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次, 优选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次; 可选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的剂量施用, 优选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 1200 mg 的剂量施用。

实施方案22. 根据实施方案 19-21 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次, 优选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次; 可选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的剂量施用, 优选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 200 mg 的剂量施用。

实施方案23. 实施方案 14-18 中任一项所述的药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。

实施方案24. 根据实施方案 23 所述的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇, 可同时、先后和/或交替给药; 或者所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇, 可同时、先后和/或交替给药。

实施方案25. 根据实施方案 23 或 24 所述的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次, 优选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次; 可选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的剂量施用, 优选地, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 1200 mg 的剂量施用。

实施方案26. 根据实施方案 23-25 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次, 优选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次; 可选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的剂量施用, 优选地, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 200 mg 的剂量施用。

实施方案27. 根据实施方案 23-26 中任一项所述的用途, 其中, 所述顺铂每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次, 优选地, 所述顺铂每 3 周施用一次; 可选地, 所述顺铂每次以 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的剂量施用, 优选地, 所述顺铂每次以 60-75 mg/m² 的剂量施用; 或者

所述卡铂每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述卡铂每 3 周施用一次；可选地，所述卡铂每次以 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的剂量施用，优选地，所述卡铂每次以 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的剂量施用。

实施方案28. 根据实施方案 23-27 中任一项所述的用途，其中，所述紫杉醇每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述紫杉醇每 3 周施用一次；可选地，所述紫杉醇每次以 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的剂量施用，优选地，所述紫杉醇每次以 135-175 mg/m² 的剂量施用。

实施方案29. 根据实施方案 19-28 中任一项所述的用途，其中，所述肿瘤为头颈癌；优选地，所述肿瘤为头颈鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞状细胞癌。

实施方案30. 根据实施方案 29 所述的用途，其中，所述头颈鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞状细胞癌。

实施方案31. 根据实施方案 19-28 中任一项所述的用途，其中，所述肿瘤为食管癌；优选地，所述肿瘤为食管鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌。

实施方案32. 根据实施方案 31 所述的用途，其中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。

实施方案33. 一种在受试者中治疗肿瘤的方法，其中，所述方法包括向受试者给予实施方案 1-18 中任一项所述的药物组合。

实施方案34. 根据实施方案 33 所述的方法，其中，所述方法包括在第一治疗阶段向受试者给予实施方案 14-18 中任一项所述的药物组合，并且在第二治疗阶段向受试者给予实施方案 1-13 中任一项所述的药物组合。

实施方案35. 根据实施方案 33 或 34 所述的方法，其中，所述第一治疗阶段包括 1-14 个治疗周期、2-12 个治疗周期或 2-10 个治疗周期，优选 2-8 个治疗周期，更优选 4-6 个治疗周期。

实施方案36. 根据实施方案 35 所述的方法，其中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期，优选地，每 3 周为一个治疗周期。

实施方案37. 根据实施方案 33-36 中任一项所述的方法，其中，所述肿瘤为头颈癌；优选地，所述肿瘤为头颈鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞状细胞癌。

实施方案38. 根据实施方案 37 所述的用途，其中，所述头颈鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞状细胞癌。

实施方案39. 根据实施方案 33-36 中任一项所述的用途，其中，所述肿瘤为食管癌；优选地，所述肿瘤为食管鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌。

实施方案40. 根据实施方案 39 所述的用途，其中，所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。

实施方案41. 一种用于治疗肿瘤的试剂盒，其包含实施方案 1-18 中任一项所述的药物组合。

实施方案42. 一种联用药物组合，其包括：

- a) 实施方案 14-18 中任一项所述的药物组合，其被制备为适合在第一治疗阶段施用；和
- b) 实施方案 1-13 中任一项所述的药物组合，其被制备为适合在第二治疗阶段施用。

实施方案43. 根据实施方案 42 所述的联用药物组合，其中，所述第一治疗阶段包括 1-14 个治疗周期、2-12 个治疗周期或 2-10 个治疗周期，优选 2-8 个治疗周期，更优选 4-6 个治疗周期。

实施方案44. 根据实施方案 43 所述的联用药物组合，其中，每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期，优选地，每 3 周为一个治疗周期。

实施方案45. 实施方案 42-44 中任一项所述的联用药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。

实施方案46. 根据实施方案 45 所述的用途，其中，所述肿瘤为头颈癌；优选地，所述肿瘤为头颈鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞状细胞癌。

实施方案47. 根据实施方案 46 所述的用途, 其中, 所述头颈鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞状细胞癌。

实施方案48. 根据实施方案 45 所述的用途, 其中, 所述肿瘤为食管癌; 优选地, 所述肿瘤为食管鳞状细胞癌; 优选地, 所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌。

实施方案49. 根据实施方案 48 所述的用途, 其中, 所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。

实施方案50. 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含:

SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3; 或

SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案51. 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含:

SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3; 或

SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3;

可选地, 所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物;

可选地, 所述铂类抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂、洛铂、乐铂、四硝酸三铂、菲铂和沙铂中的一种或多种;

可选地, 所述紫杉烷类抗肿瘤药物选自紫杉醇、卡巴他赛和多西他赛中的一种或多种;

可选地, 所述化疗药物为顺铂和紫杉醇, 或者, 所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

实施方案52. 根据实施方案 50 或 51 所述的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含: 氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链可变区; 或

氨基酸序列与 SEQ ID NO:27 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链可变区。

实施方案53. 根据实施方案 50-52 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含:

氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链; 或

氨基酸序列与 SEQ ID NO:29 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:30 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。

实施方案54. 根据实施方案 50-53 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含: SEQ ID NO:11 所示氨基酸序列的 HCDR1, SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR2, SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR3, SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 LCDR1, SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案55. 根据实施方案 50-54 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含: 氨基酸序列与 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链可变区, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链可变区。

实施方案56. 根据实施方案 50-55 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段

包含：氨基酸序列与 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。

实施方案57. 根据实施方案 50-56 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于胃肠外施用的制剂，优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于静脉内、肌肉内或皮下施用的制剂。

实施方案58. 根据实施方案 50-57 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中。

实施方案59. 根据实施方案 50-58 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段分开配制。

实施方案60. 根据实施方案 50-59 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 60-1800 mg、100-1600 mg、120-1600 mg、180-1200 mg、或 240-600 mg；优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 240 mg、300 mg、360 mg 和/或 600 mg。

实施方案61. 根据实施方案 50-60 中任一项所述的用途，其中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 10-500 mg、50-500 mg、50-200 mg、或 100-200 mg；优选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 100 mg 和/或 200 mg。

实施方案62. 根据实施方案 50-61 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比为(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或(6-7.5):1。

实施方案63. 根据实施方案 50-62 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，可同时、先后和/或交替给药。

实施方案64. 根据实施方案 50-62 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇，可同时、先后和/或交替给药；或者所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇，可同时、先后和/或交替给药。

实施方案65. 根据实施方案 50-64 中任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次；可选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的剂量施用，优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 1200 mg 的剂量施用。

实施方案66. 根据实施方案 50-65 中任一项所述的用途，其中，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次；可选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的剂量施用，优选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 200 mg 的剂量施用。

实施方案67. 根据实施方案 50-66 中任一项所述的用途，其中，所述顺铂每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述顺铂每 3 周施用一次；可选地，所述顺铂每次以 30-100 mg/m²、30-75 mg/m²、48-75 mg/m² 或 60-75 mg/m² 的剂量施用，优选地，所述顺铂每次以 60-75 mg/m² 的剂量施用；或者所述卡铂每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述卡铂每 3 周施用一次；可选地，所述卡铂每次以 2.5-5 mg/(mL/min) AUC 或 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的剂量施用，优选地，所述卡铂每次以 3.2-5 mg/(mL/min) AUC 的剂量施用。

实施方案68. 根据实施方案 50-67 中任一项所述的用途，其中，所述紫杉醇每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述紫杉醇每 3 周施用一次；可选地，所述紫杉醇每次以 75-175 mg/m²、100-175 mg/m²、112-175 mg/m² 或 135-175 mg/m² 的剂量施用，优选地，所述紫杉醇每次以 135-175 mg/m² 的剂量施用。

实施方案69. 根据实施方案 50-68 中任一项所述的用途，其中，所述肿瘤为头颈癌；优选地，所述肿瘤为头颈鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞状细胞癌。

实施方案70. 根据实施方案 69 所述的用途，其中，所述头颈鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞状细胞癌。

实施方案71. 根据实施方案 50-68 中任一项所述的用途, 其中, 所述肿瘤为食管癌; 优选地, 所述肿瘤为食管鳞状细胞癌; 优选地, 所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌。

实施方案72. 根据实施方案 71 所述的用途, 其中, 所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。

技术效果

通常, 使用上述的本公开的药物组合将有助于:

- (1) 与单独给予该组合中的任一药物相比, 在减少肿瘤的生长或甚至消除肿瘤方面产生更好的疗效;
- (2) 与该组合中的任一药物单独给药相比, 提供更少量的给药;
- (3) 提供在患者中具有良好耐受的治疗, 与单一给予的任一药物相比, 其不良反应和/或并发症更少;
- (4) 提供在所治疗患者之中的更好的疾病控制率;
- (5) 提供在所治疗的患者具有更长的生存期 (例如中位生存期、无进展生存期或总生存期);
- (6) 提供相比于标准的化疗而言, 所治疗患者具有更长的生存期 (例如中位生存期、无进展生存期或总生存期);
- (7) 提供更长时间的疾病缓解持续时间 (DOR); 和/或
- (8) 与单独给予该组合中的任一药物相比, 具有良好的抗肿瘤的活性, 表现出更优异的抗肿瘤协同效果。

本公开的药物组合及治疗方案, 在治疗头颈癌尤其是复发性或转移性头颈部鳞状细胞中具有较好的疗效。其中至少在 ORR、DCR、DOR、PFS、9 个月 PFS 率、6 个月 PFS 率、OS、耐受性和副作用中的至少一方面具有有益的效果, 例如, 提高患者 9 个月 PFS 率和/或 6 个月 PFS 率。

本公开的药物组合及治疗方案, 在治疗食管癌尤其是不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞癌中具有较好的疗效。其中至少在 ORR、DCR、DOR、PFS、9 个月 PFS 率、6 个月 PFS 率、OS、耐受性和副作用中的至少一方面具有有益的效果, 例如, 提高患者 ORR、PFS、9 个月 PFS 率和/或 6 个月 PFS 率。

定义和说明

除非另有说明, 本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照本领域普通的含义去理解。当本公开中出现商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。

如文本所用, 术语“药物组合”是指同时或先后施用的两种或两种以上的活性成分 (包括以各自的活性成分本身的形式施用, 或者以其各自的药理学上可接受的盐或酯等衍生物、前药或组合物的形式施用) 的组合。所述活性成分可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。或者, 所述活性成分的全部配制在单一制剂中, 同时施用于受试者。或者, 所述活性成分的部分配制在单一制剂中、且所述活性成分中的其他部分各自作为单一制剂, 同时地、或以任何顺序依次地施用于受试者。

术语“固定组合”指活性组分以固定总剂量或剂量比例, 或以单一实体、药物组合物或制剂的形式同时给予受试者。

术语“非固定组合”指两种以上活性组分作为独立的实体 (例如药物组合物、制剂) 同时、并行或依序地给予受试者, 其中所述给予受试者的活性成份达到治疗有效量水平。非固定组合可列举的例子是鸡尾酒疗法, 例如给予 3 种或以上之活性组分。在非固定组合中, 所述各个活性组分可以作为完全独立的药物组合物进行包装、销售或给药。所述“非固定组合”也包括“固定组合”之间、或“固定组合”与任一或多种活性组分的独立实体的联合使用。

如本文所用, 术语“抗体”是指具有至少一个抗原结合结构域的抗原结合蛋白。本公开的抗体和其片段可以是整个抗体或其任何片段。因此, 本公开的抗体和其片段包括单克隆抗体或其片段和抗体变体或其片段。抗体和其抗原结合片段的实例包括单特异性抗体、双特异性抗体、多特异性抗体、Fab 片段、Fab' 片段、F(ab)₂ 片段、Fv 片段、分离的 CDR 区、单链 Fv 分子 (scFv) 和本领域已知的其它抗体片段。本文公开的抗 TIM-3 抗体和抗 PD-1 抗体和其抗原结合片段可以是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同种型。术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体种类。本公开的抗 TIM-3 抗体和其抗原结合片段以及抗 PD-1 抗体和其抗原结合片段可以衍生自任何物种, 包括但不限于小鼠、大鼠、兔、灵长类动物、美洲驼和人。本公开的抗 TIM-3 抗体和其抗原结合片段以及抗 PD-1 抗体和其抗原结合片段可以是鼠类抗体、嵌合抗体、人源化抗体或全人源抗体。除非另有说明, 否则本公开的“抗体”包括整个抗体及其任何抗原结合片段 (或“抗

原结合部分”)或单链。常规的“整个抗体”是包含两条重(H)链和两条轻(L)链的糖蛋白,重链和轻链通过二硫键连接。每条重链由重链可变区(VH)和重链恒定区(CH)组成。重链恒定区由三个结构域组成,即CH1,CH2和CH3。每条轻链由轻链可变区(VL)和轻链恒定区(CL)组成。轻链恒定区由一个结构域CL组成。VH和VL区还可以划分为高变区,即互补决定区(CDR),和序列较为保守的框架区(FR)。每个VH和VL分别由三个CDR和四个FR组成,从氨基端到羧基端分别为:FR1,CDR1,FR2,CDR2,FR3,CDR3,FR4。重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,所述宿主组织或因子包括免疫系统的多种细胞(例如,效应细胞)和经典补体系统的第一成分(C1q)。与此同时,如本领域技术人员所了解的,特殊的“整个抗体”,例如纳米抗体,其仅只有重(H)链而没有轻(L)链。

抗体的“抗原结合片段”或“抗体结合部分”是指抗体的一个或多个片段,其保留特异性结合抗原(例如,TIM-3或PD-1)的功能。已证实,抗体的抗原结合功能可以通过整个抗体的片段来实施。涵盖在术语抗体的“抗原结合部分/片段”中的实例包括:(i) Fab片段:由V_L、V_H、CL和CH1结构域组成的单价片段;(ii) F(ab')₂片段,包含在铰链区二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段;(iii)由VH和CH1结构域组成的Fd片段;(iv)由抗体单臂的VL和VH结构域组成的Fv片段;(v)由VH结构域组成的dAb片段(参见Ward et al., *Nature*. 341:544-546 (1989));(vi)分离的互补决定区(CDR);以及(vii)纳米抗体,一种包含单可变结构域和两个恒定结构域的重链可变区。此外,尽管Fv片段的两个结构域VL和VH由不同基因编码,但可以采用重组的方法通过合成接头将VH和VL连接成单蛋白链,其中VL和VH配对形成单价分子(称单链Fv(scFv);参见例如Bird et al., *Science*. 242:423-426 (1988); Huston et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 85:5879-5883 (1988))。这些单链抗体也涵盖在术语抗原结合部分/片段中。此外,包含该抗原结合部分/片段的重组多肽、融合蛋白和免疫缀合物也涵盖在术语抗原结合部分/片段中。

“嵌合抗体”是下述抗体:所述抗体具有衍生自一种物种的重链可变区的至少一部分和轻链可变区的至少一部分;以及衍生自另一物种的恒定区的至少一部分。例如,在一个实施方案中,嵌合抗体可以包含鼠类可变区和人恒定区。

“人源化抗体”是下述抗体:所述抗体含有衍生自非人抗体的互补决定区(CDR),以及衍生自人抗体的框架区和恒定区。例如,抗TIM-3抗体以及抗PD-1抗体可以包含衍生自一种或多种鼠类抗体的CDR以及人框架区和人恒定区。本文提供了示例性人源化抗体。包含本文提供的HCDR和LCDR的另外的抗TIM-3抗体或其变体可以使用任何人框架序列产生,并且也包括在本公开中。包含本文提供的HCDR和LCDR的另外的抗PD-1抗体或其变体可以使用任何人框架序列产生,并且也包括在本公开中。在一个实施方案中,适用于在本公开中使用的框架序列包括在结构上与本文提供的框架序列类似的那些框架序列。可以在框架区中进行另外修饰以改进本文提供的抗体的特性。此类另外的框架修饰可以包括化学修饰;点突变以降低免疫原性或去除T细胞表位;或使突变回复为原始种系序列中的残基。在一些实施方案中,此类修饰包括对应于本文示例的突变的那些修饰,包括对种系序列的回复突变。例如,在一个实施方案中,本文提供的人源化抗体的VH和/或VL的人框架区中的一个或多个氨基酸被回复突变为亲本鼠类抗体中对应的氨基酸。

术语“同一性”,也称一致性。氨基酸序列的“同一性百分数(%)”是指将待比对序列与本文中所示的具体氨基酸序列进行比对并且如有必要的话为达到最大序列同一性百分数而引入空位后,并且不考虑任何保守置换作为序列同一性的一部分时,待比对序列中与本文中所示的具体氨基酸序列的氨基酸残基相同的氨基酸残基百分数。同一性的氨基酸序列比对可以采用本领域范围内的多种方式进行,例如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign(DNASTAR)软件。本领域技术人员可决定用于比对序列的适宜参数,包括在比较序列的全长里获得最大比对需要的任何算法。

术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应的操作。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状,可以是预防性的;和/或根据部分或完全地稳定或治愈疾病和/或由疾病产生的副作用,可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗,包括但不限于预防疾病的发生或复发,缓解疾病的症状,降低疾病的任何直接或间接病理学后果,预防疾病的转移,减缓疾病的进展,改善或减轻疾病的状况,延长无症状期频率和持续时间,及消退或改善疾病的预后。

“治疗有效量”或“治疗上有效的剂量”是当单独使用或与另一种或多种治疗剂联合使用时保护主体免于

疾病发作或促进疾病消退的药物的任何量，所述疾病消退通过疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状期的频率和持续时间的增加、或由疾病折磨引起的损伤或失能的预防来证明。使用熟练的从业人员已知的多种方法可以评价治疗剂的促进疾病消退的能力，诸如在临床试验期间在人主体中，在预测对于人类的效力的动物模型系统中，或通过体外测定法中测定所述药剂的活性。

如本文所用，“治疗阶段”是指向受试者施用药物组合（例如，包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的药物组合，或者包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物（例如，顺铂和紫杉醇，或者卡铂和紫杉醇）的药物组合）的一段时期。“第一治疗阶段”即初始治疗阶段，可以是诱导治疗阶段，“第二治疗阶段”即第一治疗阶段结束之后的治疗阶段，可以是维持治疗阶段。

术语“施用”、“给药”或“给予”表示，使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种，向主体物理引入治疗剂。

抗体或其抗原结合片段（例如，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段或抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段）的施用途包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施用途，例如通过注射或输注。本文中使用的短语“胃肠外施用”是指，通常通过注射进行的除了胃肠内施用以外的施用模式，且包括但不限于，静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。还可以执行施用，例如，一次、多次，和/或在一个或多个延长的时间段中。

术语“统一剂量（flat dose）”的应用是指，不考虑患者的重量或体表面积（BSA）施用给患者的剂量。因此将统一剂量规定为药剂（例如，抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段）的绝对量，而不是规定为 mg/kg 剂量。例如，60 kg 人和 100 kg 人将接受相同剂量的抗体（例如，1200 mg 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段）。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药物组合物”是指一种或多种本公开的活性成分或其药物组合与药学上可接受的载体组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予本公开的化合物或其药物组合。在本文中，术语“药物组合物”和“制剂”具有相同的含义，并可互换使用。

在本文中，术语“受试者”、“患者”或“主体”可互换使用。“受试者”、“患者”或“主体”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物诸如非人灵长类动物、绵羊、狗，和啮齿类动物诸如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方案中，术语“受试者”、“患者”或“主体”是哺乳动物。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是小鼠。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是人。

如本文所用，“联用”或“联合使用”意指两种或更多种活性物质可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。或者，所述活性成分的全部配制在单一制剂中，同时施用于受试者。或者，所述活性成分的部分配制在单一制剂中、且所述活性成分中的其他部分各自作为单一制剂，同时地、或以任何顺序依次地施用于受试者。

术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元，例如一盒药有七粒药片，则一粒药片为单剂量；或者一瓶注射液为单剂量。术语“多剂量”由多个单剂量组成。“单位剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元中所含的活性成分的剂量，例如，一瓶抗体注射液中所含的抗体的剂量为单位剂量。

术语“复发性”癌症是在对初始治疗（例如手术）产生应答后，在初始部位或远处部位再生的癌症。“局部复发性的”癌症是在治疗后，在与先前治疗的癌症相同的位置出现的癌症。

术语“转移性”癌症是指从身体的一部分（例如口腔）扩散到身体的另一部分的癌症。

术语“难治性”是指受试者或哺乳动物即使在强烈治疗后在其体内也具有残留癌细胞的情况。

如本文所用，“治疗失败”的定义为在治疗过程中或末次治疗后出现疾病进展或复发、或治疗过程中因为毒副作用不可耐受。

术语“一线治疗”是指是指根据患者病情可以首先选择或者标准选择的药物进行治疗。

词语“包括（comprise）”、“含有（comprise）”或“包含（comprise）”及其英文变体例如 comprises 或 comprising 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

在本文中，除非上下文另有明确规定，否则单数术语涵盖复数指代物，反之亦然。

如本文所用，“约”表示在本领域普通技术人员判定的对特定值可以接受的误差范围内，其部分取决于如何测量或测定该值，即测量系统的限制。例如，“约”按照本领域实践可表示 1 倍或超过 1 倍标准偏差以内。或者，“约”可以表示多至 $\pm 5\%$ 的范围，例如在所给定的具体数值范围 $\pm 2\%$ 范围内、 $\pm 1\%$ 范围内或 $\pm 0.5\%$ 范围内波动。当本公开或权利要求中给出特定值时，除非另有说明，“约”的含义应认为是在该特定值的可接受的误差范围内。在本文中，除非另有说明，所有药物的剂量、时间、步骤参数或条件的值默认均由“约”修饰。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本公开的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

实施例

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本公开，但是实施例并非限制本公开的范围。本公开所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。

WO2020041520 或 CN112566936 专利申请文件的全部内容均引入本公开。下述实施例中抗 TIM-3 抗体的重链氨基酸序列如本公开的 SEQ ID NO:9 所示，和轻链氨基酸序列如本公开的 SEQ ID NO:10 所示。

CN106977602A 专利申请文件的全部内容均引入本公开。下述实施例中抗 PD-1 抗体的重链氨基酸序列如本公开的 SEQ ID NO:19 所示，和轻链氨基酸序列如本公开的 SEQ ID NO:20 所示。

实施例 1：头颈鳞癌的临床试验

1. 入选标准

满足以下所有入选标准者才能入组本试验：

- (1) 受试者自愿加入本研究，签署知情同意书（ICF），依从性好；
- (2) 年龄：18-75 周岁（签署 ICF 时）；ECOG PS 评分：0-1 分；预计生存期超过 3 个月；
- (3) 无局部根治性治疗指征的，经组织学或细胞学确诊的复发性或转移性头颈部鳞状细胞（R/M HNSCC）受试者，原发部位为口腔、口咽部、下咽、喉部或鼻腔/鼻窦；
- (4) 未接受过针对复发性或转移性灶的系统治疗，但不包括作为多模式治疗的一个环节针对局部晚期疾病进行的系统治疗（包括诱导治疗、放疗同期的系统治疗及辅助治疗）且治疗完成时间距入组（以知情同意日期计）超过 6 个月；
- (5) 根据 RECIST 1.1 标准证实具有至少一个可测量病灶；
- (6) 主要器官功能正常，即符合下列标准：
 - 1) 血常规检查标准（筛选前 7 天内未输血、未使用造血刺激因子类药物纠正）：
 - a. 血红蛋白（HGB） ≥ 90 g/L；
 - b. 中性粒细胞绝对值（NEUT） $\geq 1.5 \times 10^9$ /L；
 - c. 血小板计数（PLT） $\geq 90 \times 10^9$ /L；
 - 2) 生化检查需符合以下标准：
 - a. 血清总胆红素（TBIL） ≤ 1.5 倍正常值上限（ULN）；
 - b. 丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $\leq 2.5 \times$ ULN（如有肝脏转移者：ALT、AST $\leq 5 \times$ ULN）；
 - c. 血清肌酐（CR） $\leq 1.5 \times$ ULN 或肌酐清除率（CCR） ≥ 60 mL/min（Cockcroft Gault 公式）；
 - 3) 凝血功能或甲状腺功能检查需符合以下标准：
 - a) 国际标准化比值（INR）、凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT） ≤ 1.5 倍 ULN（未接受过抗凝治疗）；
 - b) 促甲状腺激素（TSH） $\leq$ ULN；如果异常应考察三碘甲腺原氨酸（T3）和四碘甲腺原氨酸（T4）水平，T3 和 T4 水平正常则可以入选。

4) 心脏彩超评估：左室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$ 。

- (7) 育龄女性受试者应同意在研究期间和研究结束后 6 个月内必须采用避孕措施（如宫内节育器、避孕药或避孕套）；在研究入组前的 7 天内血清妊娠试验阴性，且必须为非哺乳期受试者；男性受试者应同意在研究期间和研究期结束后 6 个月内必须采用避孕措施。

2. 试验药物

- 2.1 抗 PD-1 抗体注射液（规格：100 mg/10 mL/瓶，由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期（给药时间窗： ± 3 天），通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 200 mg 抗 PD-1 抗体的剂量给药一次。
- 2.2 抗 TIM-3 抗体注射液（规格：240 mg/4 mL/瓶、或 600 mg/10 mL/瓶，由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期（给药时间窗： ± 3 天），通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 1200 mg 抗 TIM-3 抗体的剂量给药一次。
- 2.3 紫杉醇（由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期，通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 175 mg/m² 紫杉醇的剂量施用一次。
- 2.4 顺铂（由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期，通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 75 mg/m² 顺铂的剂量施用一次。
- 2.5 卡铂（由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期，通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 5 mg/(mL/min) AUC 的剂量施用一次。

卡铂的给药剂量需要按血药浓度-时间曲线下面积 (AUC) 和内生肌酐清除率来计算。AUC (mg/(mL/min)) 取值为 5。

卡铂给药剂量 (mg) = 所设定的 AUC (mg/(mL/min)) $\times$ [肌酐清除率 (mL/min) + 25]

肌酐清除率采用 Cockcroft-Gault 公式计算：

$$\text{男性肌酐清除率 (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (Kg)}}{72 \times \text{血清肌酐浓度 (mg/dL)}} \text{ 或者 } \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (Kg)}}{0.818 \times \text{血清肌酐浓度 (umol/L)}}$$

$$\text{女性肌酐清除率 (mL/min)} = 0.85 \times \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (Kg)}}{72 \times \text{血清肌酐浓度 (mg/dL)}} \text{ 或者 } 0.85 \times \frac{(140 - \text{年龄}) \times \text{体重 (Kg)}}{0.818 \times \text{血清肌酐浓度 (umol/L)}}$$

3. 治疗方案

第一治疗阶段（初始治疗阶段）：抗 TIM-3 抗体注射液 + 抗 PD-1 抗体注射液 + 紫杉醇 + 顺铂，或者抗 TIM-3 抗体注射液 + 抗 PD-1 抗体注射液 + 紫杉醇 + 卡铂；治疗 4-6 个治疗周期。给药顺序：抗 PD-1 抗体注射液 $\rightarrow$ 抗 TIM-3 抗体注射液 $\rightarrow$ 紫杉醇 $\rightarrow$ 顺铂或卡铂。

第二治疗阶段（维持治疗阶段）：抗 TIM-3 抗体注射液 + 抗 PD-1 抗体注射液，治疗直至疾病进展或毒性不能耐受。给药顺序：抗 PD-1 抗体注射液 $\rightarrow$ 抗 TIM-3 抗体注射液。

第二治疗阶段在第一治疗阶段之后。

4. 给药方案调整

PD-1 抗体注射液：允许延迟用药，但延迟用药时间最长不能超过 12 周。

抗 TIM-3 抗体注射液：允许延迟用药，但延迟用药时间最长不能超过 12 周。

5. 评价标准

疗效评估标准依据 RECIST 1.1，同时使用 iRECIST 标准对疗效进行确认。采用 NCI-CTC AE 5.0 标准判断不良事件严重程度。

6. 终点指标

客观缓解率 (ORR)、无进展生存期 (PFS)、9 个月 PFS 率、6 个月 PFS 率、总生存期 (OS)、疾病控制率 (DCR = CR + PR + SD)、临床获益率 (CBR)、缓解持续时间 (DOR) 等；

不良事件发生率：所有不良事件 (AE) 和严重不良事件 (SAE) 的发生率和严重程度，以及异常实验室检查指标。

7. 结果

初步研究显示，抗 TIM-3 抗体、抗 PD-1 抗体、紫杉醇联合顺铂或卡铂可以安全有效地治疗复发性或转移性头颈部鳞状细胞癌，提升患者的临床疗效和生存获益，延长患者的无进展生存期，提高 9 个月和 6 个

月 PFS 率。截至数据统计日，有 13 例可评估患者，其中，6 例患者观察到部分反应（PR），6 例患者表现出疾病稳定（SD），ORR 达到 46.2%，DCR 为 92.3%。示例性患者的具体情况如下所示。

（1）患者 1

被诊断为：口腔癌。

既往治疗史：经手术治疗。

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗 6 个治疗周期后，抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液维持治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：54.91 mm；

治疗 2 个治疗周期，靶病灶：43.01 mm；

治疗 4 个治疗周期，靶病灶：13.47 mm；

治疗 6 个治疗周期，靶病灶：5 mm；

治疗 8 个治疗周期，靶病灶：5 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

（2）患者 2

被诊断为：喉癌。

既往治疗史：经手术治疗、放射疗法。

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：34.25 mm；

治疗 2 个治疗周期，靶病灶：26.33 mm；

治疗 4 个治疗周期，靶病灶：20.36 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

（3）患者 3

被诊断为：舌癌。

既往治疗史：无。

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：30.06 mm；

治疗 2 个治疗周期，靶病灶：17.4 mm；

治疗 4 个治疗周期，靶病灶：10.94 mm；

治疗 6 个治疗周期，靶病灶：10.3 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

（4）患者 4

被诊断为：左颌鳞状细胞癌。

既往治疗史：无。

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：38.52 mm；

治疗 2 个治疗周期，靶病灶：25.07 mm；

治疗 4 个治疗周期，靶病灶：15.9 mm；

治疗 6 个治疗周期，靶病灶：9.4 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

（5）患者 5

被诊断为：喉癌。

既往治疗史：经手术治疗、放射治疗。

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+卡铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：37.4 mm；

治疗 2 个治疗周期，靶病灶：20 mm；

治疗 4 个治疗周期，靶病灶：16.8 mm；

治疗 6 个治疗周期，靶病灶：16.6 mm；
根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

(6) 患者 6

被诊断为：口腔癌。

既往治疗史：经帕博利珠单抗+紫杉醇+卡铂治疗治疗 2 个周期后行手术治疗、放射疗法。

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：22.4 mm；

治疗 2 个治疗周期，靶病灶：18.8 mm；

治疗 4 个治疗周期，靶病灶：12.7 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

实施例 2：食管鳞癌的临床试验

1. 入选标准

满足以下所有入选标准者才能入组本试验：

- (1) 受试者自愿加入本研究，签署知情同意书（ICF），依从性好；
- (2) 年龄：18-75 周岁（签署 ICF 时）；ECOG PS 评分：0-1 分；预计生存期超过 3 个月；
- (3) 经组织病理学或细胞学确诊的不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞癌（不包括腺鳞癌混合型）；
- (4) 既往未接受过系统治疗，或（新）辅助治疗/根治性放化疗结束 6 个月以上复发者；
- (5) 根据 RECIST 1.1 标准证实具有至少一个可测量病灶；
- (6) 主要器官功能正常，即符合下列标准：
 - 1) 血常规检查标准（检查前 14 天内未输血、未使用造血刺激因子类药物纠正）：
 - d. 血红蛋白（HGB） ≥ 90 g/L；
 - e. 中性粒细胞计数（ANC） $\geq 1.5 \times 10^9$ /L；
 - f. 血小板计数（PLT） $\geq 100 \times 10^9$ /L；
 - 2) 生化检查需符合以下标准：
 - d. 血清总胆红素（TBIL） ≤ 1.5 倍正常值上限（ULN）；
 - e. 丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $\leq 2.5 \times$ ULN（如有肝脏转移者：ALT、AST $\leq 5 \times$ ULN）；
 - f. 血清肌酐（CR） $\leq 1.5 \times$ ULN 或肌酐清除率（CCR） ≥ 60 mL/min（Cockcroft Gault 公式）；
 - 3) 凝血功能或甲状腺功能检查需符合以下标准：
 - a) 国际标准化比值（INR）、凝血酶原时间（PT） ≤ 1.5 倍 ULN；
 - b) 促甲状腺激素（TSH） $\leq$ ULN；如果异常应考察 T3 和 T4 水平，T3 和 T4 水平正常则可以入选。
 - 4) 心脏彩超评估：左室射血分数（LVEF） $\geq 50\%$ 。
- (7) 育龄女性受试者应同意在研究期间和研究结束后 6 个月内必须采用避孕措施（如宫内节育器、避孕药或避孕套）；在研究入组前的 7 天内血清妊娠试验阴性，且必须为非哺乳期受试者；男性受试者应同意在研究期间和研究期结束后 6 个月内必须采用避孕措施。

2. 试验药物

- 2.1 抗 PD-1 抗体注射液（规格：100 mg/10 mL/瓶，由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期（给药时间窗： ± 3 天），通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 200 mg 抗 PD-1 抗体的剂量给药一次。
- 2.2 抗 TIM-3 抗体注射液（规格：240 mg/4 mL/瓶、或 600 mg/10 mL/瓶，由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期（给药时间窗： ± 3 天），通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 1200 mg 抗 TIM-3 抗体的剂量给药一次。
- 2.3 紫杉醇（由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期，通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 135-150 mg/m² 紫杉醇的剂量施用一次。

2.4 顺铂（由正大天晴药业集团股份有限公司提供）：3 周为 1 个治疗周期，通过静脉输注，每个治疗周期的第 1 天以 60-75 mg/m² 顺铂的剂量施用一次。

3. 治疗方案

第一治疗阶段（初始治疗阶段）：抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂；治疗 4-6 个治疗周期。给药顺序：先施用 PD-1 抗体注射液，再施用抗 TIM-3 抗体注射液，顺铂在紫杉醇之后施用。

第二治疗阶段（维持治疗阶段）：抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液，治疗直至疾病进展或毒性不能耐受。给药顺序：抗 PD-1 抗体注射液→抗 TIM-3 抗体注射液。

第二治疗阶段在第一治疗阶段之后。

4. 给药方案调整

PD-1 抗体注射液：允许延迟用药，但延迟用药时间最长不能超过 12 周。

抗 TIM-3 抗体注射液：允许延迟用药，但延迟用药时间最长不能超过 12 周。

5. 评价标准

疗效评估标准依据 RECIST 1.1，同时使用 iRECIST 标准对疗效进行确认。采用 NCI-CTC AE 5.0 标准判断不良事件严重程度。

8. 终点指标

客观缓解率（ORR）、无进展生存期（PFS）、9 个月 PFS 率、6 个月 PFS 率、总生存期（OS）、疾病控制率（DCR=CR+PR+SD）、缓解持续时间（DOR）等；

不良事件发生率：所有不良事件（AE）和严重不良事件（SAE）的发生率和严重程度，以及异常实验室检查指标。

6. 结果

初步研究显示，抗 TIM-3 抗体、抗 PD-1 抗体、紫杉醇联合顺铂可以安全有效地治疗不可切除的局部晚期、复发性或转移性食管鳞癌，提升患者的临床疗效和生存获益，延长患者的无进展生存期，提高 9 个月和 6 个月 PFS 率。截至数据统计日，有 19 例患者完成至少 2 个治疗周期，患者的最佳疗效见表 3。

表 3. 完成至少 2 个治疗周期后的最佳疗效汇总（N=19）

疗效	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
受试者占比	1/19 5.26%	14/19 73.68%	2/19 10.53%	2/19 10.53%	15/19 78.95%	17/19 89.47%

示例性患者的具体情况如下所示。

(1) 患者 1

被诊断为：食管鳞癌

既往治疗史：食管癌根治术

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂初始治疗，抗 PD-1 抗体注射液+抗 TIM-3 抗体注射液维持治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

- 筛选期，淋巴结靶病灶：15.2 mm；
 - 治疗 2 个治疗周期，淋巴结靶病灶：8 mm；
 - 治疗 4 个治疗周期，淋巴结靶病灶：8 mm；
 - 治疗 6 个治疗周期，淋巴结靶病灶：8.8 mm；
 - 治疗 8 个治疗周期，淋巴结靶病灶：8.5 mm；
- 根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 CR。

(2) 患者 2

被诊断为：食管鳞癌

既往治疗史：无

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂初始治疗，抗 PD-1 抗体注射液+抗 TIM-3 抗体注射液维持治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

- 筛选期，淋巴结靶病灶：30 mm；
- 治疗 2 个治疗周期，淋巴结靶病灶：17 mm；

治疗 4 个治疗周期，淋巴结靶病灶：16 mm；

治疗 6 个治疗周期，淋巴结靶病灶：16 mm；

治疗 8 个治疗周期，淋巴结靶病灶：16 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

(3) 患者 3

被诊断为：食管鳞癌

既往治疗史：无

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，靶病灶：76.71 mm；

治疗 2 个治疗周期，淋巴结靶病灶：41.16 mm；

治疗 4 个治疗周期，淋巴结靶病灶：29.08 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

(4) 患者 4

被诊断为：食管鳞癌

既往治疗史：无

经抗 TIM-3 抗体注射液+抗 PD-1 抗体注射液+紫杉醇+顺铂治疗。靶病灶大小和评估结果如下所示：

筛选期，淋巴结靶病灶：137.3 mm；

治疗 2 个治疗周期，淋巴结靶病灶：79.7 mm；

治疗 4 个治疗周期，淋巴结靶病灶：62.3 mm；

根据疗效评估标准，患者的最佳疗效为 PR。

权利要求书

1. 一种药物组合，其包括抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，其中，
所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3；或 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3；
所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:11 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR3。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于胃肠外施用的制剂，优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制为用于静脉内、肌肉内或皮下施用的制剂。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段配制在单一制剂中或分开配制。
4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的药物组合，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 60-1800 mg、100-1600 mg、120-1600 mg、180-1200 mg、或 240-600 mg；优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 240 mg、300 mg、360 mg 和/或 600 mg；和/或
所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 10-500 mg、50-500 mg、50-200 mg、或 100-200 mg；
优选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的单位剂量为 100 mg 和/或 200 mg。
5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的药物组合，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段的质量比为(0.1-180):1、(0.2-50):1、(0.5-9):1、(3-7.5):1、(4-7.5):1 或(6-7.5):1。
6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的药物组合，其中，所述药物组合还包括化疗药物；优选地，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物；
可选地，所述铂类抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂、洛铂、乐铂、四硝酸三铂、菲铂和沙铂中的一种或多种；
可选地，所述紫杉烷类抗肿瘤药物选自紫杉醇、卡巴他赛和多西他赛中的一种或多种；
可选地，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇，或者，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。
7. 根据权利要求 1-6 任一项所述的药物组合，其中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段；和/或 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段。
8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途。
9. 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段在制备用于治疗受试者中肿瘤的药物中的用途，其中，
所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3；或 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3；
所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:11 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR3。
10. 抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段和化疗药物在制备用于治疗受试者

中肿瘤的药物中的用途，其中，

所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3；或 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:22 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列的 LCDR3；

所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:11 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR3；

优选地，所述化疗药物为铂类抗肿瘤药物和/或紫杉烷类抗肿瘤药物；

可选地，所述铂类抗肿瘤药物选自顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂、洛铂、乐铂、四硝酸三铂、菲铂和沙铂中的一种或多种；

可选地，所述紫杉烷类抗肿瘤药物选自紫杉醇、卡巴他赛和多西他赛中的一种或多种；

可选地，所述化疗药物为顺铂和紫杉醇，或者，所述化疗药物为卡铂和紫杉醇。

11. 根据权利要求 8-10 任一项所述的用途，其中，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段和抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段，可同时、先后和/或交替给药；或者所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、顺铂和紫杉醇，可同时、先后和/或交替给药；或者所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段、抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段、卡铂和紫杉醇，可同时、先后和/或交替给药。

12. 根据权利要求 8-11 任一项所述的用途，其中，

所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次；可选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 100-1800 mg、600-1800 mg、600-1500 mg、或 1200-1500 mg 的剂量施用，优选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段每次以 1200 mg 的剂量施用；和/或

所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，优选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每 3 周施用一次；可选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 10-800 mg、50-500 mg、或 100-200 mg 的剂量施用，优选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段每次以 200 mg 的剂量施用。

13. 根据权利要求 8-12 任一项所述的用途，其中，所述肿瘤为头颈癌；优选地，所述肿瘤为头颈鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为无局部根治性治疗指征的、局部晚期、复发性或转移性的头颈鳞状细胞癌；可选地，所述头颈鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗头颈鳞状细胞癌。

14. 根据权利要求 8-12 任一项所述的用途，其中，所述肿瘤为食管癌；优选地，所述肿瘤为食管鳞状细胞癌；优选地，所述肿瘤为不可切除、局部晚期、复发性或转移性的食管鳞状细胞癌；可选地，所述食管鳞状细胞癌的主体既往未接受过系统治疗以治疗食管鳞状细胞癌。

15. 根据权利要求 1-7 任一项所述的药物组合，或权利要求 8-13 任一项所述的用途，其中，

所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的轻链可变区；氨基酸序列与 SEQ ID NO:27 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的轻链可变区；

可选地，所述抗 TIM-3 抗体或其抗原结合片段包含：氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的轻链；或氨基酸序列与 SEQ ID NO:29 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:30 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的轻链；

可选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含：氨基酸序列与 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的重链可变区，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 95% 同一性的轻链可变区；

可选地，所述抗 PD-1 抗体或其抗原结合片段包含：氨基酸序列与 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/079622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, WPABSC, CNTXT, ENTXTC, DWPI, WPABS, VEN, ENTXT, CNKI, 万方, WANFANG, PubMed, Genbank, 中国专利生物序列检索系统, China Patent Biological Sequence Search System: 申请人, applicant, 发明人, inventor, TIM-3抗体, PD-1抗体, 抗原结合片段, 肿瘤, 头颈癌, 食管癌, 鳞状细胞癌, anti-PD-1, TIM-3, antibody, tumor, tumour, cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, squamous cell cancer SEQ ID NOs: 1-20

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023217268 A1 (NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICALS CO., LTD. OF CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP et al.) 16 November 2023 (2023-11-16) claims 1-15	1-12, 15
PY	WO 2023174408 A1 (NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICALS CO., LTD. OF CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP) 21 September 2023 (2023-09-21) claims 1-15	1-15
Y	CN 112566936 A (ALBERT EINSTEIN COLLEGE OF MEDICINE) 26 March 2021 (2021-03-26) claims 2 and 26-33, and description, paragraph [0206]	1-15
Y	CN 112300280 A (CTTQ-AKESO (SHANGHAI) BIOMED. TECH. CO. LTD.) 02 February 2021 (2021-02-02) description, paragraphs [0060]-[0068]	1-15



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
“D” document cited by the applicant in the international application
“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date
“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

05 June 2024

Date of mailing of the international search report

17 June 2024

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District,
Beijing 100088

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/079622

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 108948193 A (LIVZON MABPHARM INC.) 07 December 2018 (2018-12-07) claims 30-32, and description, paragraphs [0106]-[0107]	6-15
Y	CN 112940134 A (NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICALS CO., LTD. OF CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP et al.) 11 June 2021 (2021-06-11) description, paragraphs [0008]-[0016]	1-15
Y	CN 115698075 A (GLAXOSMITHKLINE INTELLECTUAL PROPERTY DEVELOPMENT LIMITED) 03 February 2023 (2023-02-03) claims 1-26	13-15
Y	CN 108495651 A (NOVARTIS AG) 04 September 2018 (2018-09-04) description, paragraphs [0037]-[0045] and [0120]-[0121]	13-15
A	WO 2020038355 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 February 2020 (2020-02-27) claims 1-19	1-15
A	CN 114984209 A (SYMPHOGEN A/S) 02 September 2022 (2022-09-02) claims 1-15	1-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/079622

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed.
 - b. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)),
☐ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Invention 1: claims 1-15 (in part) relate to a pharmaceutical composition comprising an anti-TIM-3 antibody or an antigen-binding fragment thereof and an anti-PD-1 antibody or an antigen-binding fragment thereof, and a pharmaceutical use, wherein the anti-TIM-3 antibody or the antigen-binding fragment thereof comprises: HCDR1 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 1, HCDR2 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 2, HCDR3 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 3, LCDR1 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 4, LCDR2 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 5, and LCDR3 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 6.

Invention 2: claims 1-15 (in part) relate to a pharmaceutical composition comprising an anti-TIM-3 antibody or an antigen-binding fragment thereof and an anti-PD-1 antibody or an antigen-binding fragment thereof, and a pharmaceutical use, wherein the anti-TIM-3 antibody or the antigen-binding fragment thereof comprises: HCDR1 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 21, HCDR2 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 22, HCDR3 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 23, LCDR1 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 24, LCDR2 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 25, and LCDR3 of the amino acid sequence as shown in SEQ ID NO: 26.

The common technical feature comprised in inventions 1 and 2 is: a combination of an anti-TIM-3 antibody or an antigen-binding fragment thereof and an anti-PD-1 antibody or an antigen-binding fragment thereof. However, the above-mentioned technical feature have been disclosed in the prior art in the art, for example, WO 2020038355 A1 (publication date: 27 February 2020) discloses that a TIM-3 antibody or an antigen-binding fragment thereof and a PD-1 antibody or an antigen-binding fragment thereof are combined and administered for inhibiting tumor growth (see embodiment 4). Therefore, inventions 1 and 2 do not have a same or corresponding special technical feature, and thus lack unity of invention (PCT Rule 13.1).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: **1-15 (in part)**

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/079622

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2023217268	A1	16 November 2023	TW	202346342	A	01 December 2023
WO	2023174408	A1	21 September 2023	None			
CN	112566936	A	26 March 2021	MX	2020013428	A	16 July 2021
				CA	3108879	A1	27 February 2020
				WO	2020041520	A1	27 February 2020
				US	2021198357	A1	01 July 2021
				SG	11202012148	RA	28 January 2021
				AU	2019325558	A1	17 December 2020
				IL	280757	A	29 April 2021
				BR	112021003018	A2	11 May 2021
				JP	2021534735	A	16 December 2021
				EP	3841125	A1	30 June 2021
				EP	3841125	A4	11 May 2022
				KR	20210045999	A	27 April 2021
CN	112300280	A	02 February 2021	AU	2020324185	A1	03 March 2022
				US	2022267444	A1	25 August 2022
				JP	2022543114	A	07 October 2022
				CA	3146777	A1	11 February 2021
				IL	290256	A	01 April 2022
				KR	20220062503	A	17 May 2022
				BR	112022002028	A2	12 April 2022
				EP	4008351	A1	08 June 2022
				EP	4008351	A4	09 August 2023
				WO	2021023108	A1	11 February 2021
				MX	2022001111	A	16 February 2022
CN	108948193	A	07 December 2018	WO	2018210223	A1	22 November 2018
CN	112940134	A	11 June 2021	None			
CN	115698075	A	03 February 2023	WO	2021209357	A1	21 October 2021
				CA	3171557	A1	21 October 2021
				AU	2021256652	A1	03 November 2022
				JP	2023521228	A	23 May 2023
				US	2023140694	A1	04 May 2023
				EP	4136113	A1	22 February 2023
CN	108495651	A	04 September 2018	IL	259987	A	31 July 2018
				CA	3007671	A1	22 June 2017
				WO	2017106656	A1	22 June 2017
				WO	2017106656	A8	28 June 2018
				PH	12018501206	A1	11 February 2019
				JP	2019503349	A	07 February 2019
				US	2018371093	A1	27 December 2018
				CL	2018001560	A1	27 July 2018
				MX	2018007423	A	09 November 2018
				BR	112018012138	A2	04 December 2018
				RU	2018125773	A	21 January 2020
				RU	2018125773	A3	15 May 2020
				KR	20180088907	A	07 August 2018
				JP	2020143149	A	10 September 2020
				JP	2022180567	A	06 December 2022
				AU	2016369537	A1	28 June 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/079622

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)
WO	2020038355	A1	27 February 2020	AU	2016369537 B2	14 March 2024
				EP	3389712 A1	24 October 2018
				EP	3389712 B1	10 April 2024
				EP	3842071 A1	30 June 2021
				EP	3842071 A4	25 May 2022
				AU	2019323435 A1	18 February 2021
				BR	112021002096 A2	01 June 2021
				JP	2021534093 A	09 December 2021
				US	2022017618 A1	20 January 2022
				CA	3108812 A1	27 February 2020
				MX	2021001516 A	19 April 2021
				KR	20210046701 A	28 April 2021
				CA	3058960 A1	11 October 2018
				CA	3058960 C	29 August 2023
CN	114984209	A	02 September 2022	TW	201841652 A	01 December 2018
				TWI	801376 B	11 May 2023
				SG	11201908919 XA	30 October 2019
				CL	2019002850 A1	13 March 2020
				WO	2018185232 A1	11 October 2018
				AU	2022204078 A1	30 June 2022
				EP	4230654 A1	23 August 2023
				US	2020407444 A1	31 December 2020
				US	11939380 B2	26 March 2024
				EP	4116328 A1	11 January 2023
				MA	49042 A	12 February 2020
				CL	2021003196 A1	23 September 2022
				JP	2020513009 A	30 April 2020
				IL	269644 A	28 November 2019
				PH	12019502191 A1	15 June 2020
				JP	2024023222 A	21 February 2024
				KR	20190137105 A	10 December 2019
				AU	2018247916 A1	17 October 2019
				EP	3606957 A1	12 February 2020
				US	2022380470 A1	01 December 2022
				TW	202235106 A	16 September 2022
				TWI	822101 B	11 November 2023
				CA	3185303 A1	11 October 2018
				SG	10201912941 PA	27 February 2020
				PE	20191741 A1	12 December 2019
				JP	2022133296 A	13 September 2022
				KR	20220083863 A	20 June 2022
				CO	2019012080 A2	17 January 2020
				EA	201992350 A1	23 March 2020
				MX	2022007140 A	19 July 2022
				MX	2019011961 A	05 December 2019
				RU	2019134934 A	05 May 2021
				RU	2019134934 A3	14 January 2022
				BR	112019020662 A2	05 May 2020

第I栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1.c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列,国际检索是基于下列序列表进行的:
- a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:
 - b. ☐ 为国际检索的目的在国际申请日之后提交 (细则13之三.1(a)) ,
☐ 附有说明序列表不超出所提交国际申请公开范围的声明。
2. ☐ 本报告是在没有收到符合WIPO ST.26标准的序列表的情况下,考虑了国际申请中披露的任何核苷酸和/或氨基酸序列,在可进行有意义检索的范围内做出的。
3. 补充意见:

第III栏 缺乏发明单一性的意见(续第1页第3项)

本国际检索单位在该国际申请中发现多项发明，即：

发明1：权利要求1-15（部分），包括抗TIM-3抗体或其抗原结合片段和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的药物组合物以及制药用途，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1所示氨基酸序列的HCDR1，SEQ ID NO:2所示氨基酸序列的HCDR2，SEQ ID NO:3所示氨基酸序列的HCDR3，SEQ ID NO:4所示氨基酸序列的LCDR1，SEQ ID NO:5所示氨基酸序列的LCDR2，和SEQ ID NO:6所示氨基酸序列的LCDR3；

发明2：权利要求1-15（部分），包括抗TIM-3抗体或其抗原结合片段和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的药物组合物以及制药用途，所述抗TIM-3抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:21所示氨基酸序列的HCDR1，SEQ ID NO:22所示氨基酸序列的HCDR2，SEQ ID NO:23所示氨基酸序列的HCDR3，SEQ ID NO:24所示氨基酸序列的LCDR1，SEQ ID NO:25所示氨基酸序列的LCDR2，和SEQ ID NO:26所示氨基酸序列的LCDR3。

发明1和2之间包含的共同技术特征为：抗TIM-3抗体或其抗原结合片段和抗PD-1抗体或其抗原结合片段的组合。然而，上述技术特征在本领域现有技术中已经被公开，如WO2020038355A1（公开日为2020年02月27日）中公开了TIM-3抗体或其抗原结合片段和PD-1抗体或其抗原结合片段联合给药用于抑制肿瘤生长（参见实施例4）。因此，上述发明1和2之间不具备相同或相应的特定技术特征，不具备PCT细则13.1规定的单一性。

- ☐

由于申请人按时缴纳了被要求缴纳的全部附加检索费，本国际检索报告涉及全部可作检索的权利要求。
- ☐

由于无需付出有理由要求附加费的劳动即能对全部可检索的权利要求进行检索，本单位未通知缴纳任何加费。
- ☐

由于申请人仅按时缴纳了部分被要求缴纳的附加检索费，本国际检索报告仅涉及已缴费的那些权利要求，具体地说，是权利要求：
- ☒

申请人未按时缴纳被要求缴纳的附加检索费。因此，本国际检索报告仅涉及权利要求书中首先提及的发明；包含该发明的权利要求是： 1-15（部分）

- 对异议的意见

☐

申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，适用时，缴纳了异议费。

☐

申请人缴纳了附加检索费，同时提交了异议书，但未在通知书规定的时间期限内缴纳异议费。

☐

缴纳附加检索费时未提交异议书。

A. 主题的分类

A61K39/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: A61K, A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

CNABS, WPABSC, CNTXT, ENTXTC, DWPI, WPABS, VEN, ENTXT, CNKI, 万方, PubMed, Genbank, 中国专利生物序列检索系统: 申请人, 发明人, TIM-3抗体, PD-1抗体, 抗原结合片段, 肿瘤, 头颈癌, 食管癌, 鳞状细胞癌, anti-PD-1, TIM-3, antibody, tumor, tumour, cancer, head and neck cancer, esophageal cancer, squamous cell cancer SEQ ID NOs: 1-20

C. 相关文件

类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2023217268 A1 (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司 等) 2023年11月16日 (2023 - 11 - 16) 权利要求1-15	1-12, 15
PY	WO 2023174408 A1 (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司) 2023年9月21日 (2023 - 09 - 21) 权利要求1-15	1-15
Y	CN 112566936 A (阿尔伯特爱因斯坦医学院) 2021年3月26日 (2021 - 03 - 26) 权利要求2, 26-33, 说明书第[0206]段	1-15
Y	CN 112300280 A (正大天晴康方(上海)生物医药科技有限公司) 2021年2月2日 (2021 - 02 - 02) 说明书第[0060]-[0068]段	1-15
Y	CN 108948193 A (珠海市丽珠单抗生物技术有限公司) 2018年12月7日 (2018 - 12 - 07) 权利要求30-32, 说明书第[0106]-[0107]段	6-15

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。

☒ 见同族专利附件。

★ 引用文件的具体类型:

“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年6月5日

国际检索报告邮寄日期

2024年6月17日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

陈莹

电话号码 (+86) 010-53961975

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 112940134 A (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司 等) 2021年6月11日 (2021 - 06 - 11) 说明书第[0008]-[0016]段	1-15
Y	CN 115698075 A (葛兰素史密斯克萊知识产权发展有限公司) 2023年2月3日 (2023 - 02 - 03) 权利要求1-26	13-15
Y	CN 108495651 A (诺华股份有限公司) 2018年9月4日 (2018 - 09 - 04) 说明书第[0037]-[0045], [0120]-[0121]段	13-15
A	WO 2020038355 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2020年2月27日 (2020 - 02 - 27) 权利要求1-19	1-15
A	CN 114984209 A (西福根有限公司) 2022年9月2日 (2022 - 09 - 02) 权利要求1-15	1-15

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/079622

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023217268	A1	2023年11月16日	TW	202346342	A	2023年12月1日
WO	2023174408	A1	2023年9月21日	无			
CN	112566936	A	2021年3月26日	MX	2020013428	A	2021年7月16日
				CA	3108879	A1	2020年2月27日
				WO	2020041520	A1	2020年2月27日
				US	2021198357	A1	2021年7月1日
				SG	11202012148	RA	2021年1月28日
				AU	2019325558	A1	2020年12月17日
				IL	280757	A	2021年4月29日
				BR	112021003018	A2	2021年5月11日
				JP	2021534735	A	2021年12月16日
				EP	3841125	A1	2021年6月30日
				EP	3841125	A4	2022年5月11日
				KR	20210045999	A	2021年4月27日
CN	112300280	A	2021年2月2日	AU	2020324185	A1	2022年3月3日
				US	2022267444	A1	2022年8月25日
				JP	2022543114	A	2022年10月7日
				CA	3146777	A1	2021年2月11日
				IL	290256	A	2022年4月1日
				KR	20220062503	A	2022年5月17日
				BR	112022002028	A2	2022年4月12日
				EP	4008351	A1	2022年6月8日
				EP	4008351	A4	2023年8月9日
				WO	2021023108	A1	2021年2月11日
				MX	2022001111	A	2022年2月16日
CN	108948193	A	2018年12月7日	WO	2018210223	A1	2018年11月22日
CN	112940134	A	2021年6月11日	无			
CN	115698075	A	2023年2月3日	WO	2021209357	A1	2021年10月21日
				CA	3171557	A1	2021年10月21日
				AU	2021256652	A1	2022年11月3日
				JP	2023521228	A	2023年5月23日
				US	2023140694	A1	2023年5月4日
				EP	4136113	A1	2023年2月22日
CN	108495651	A	2018年9月4日	IL	259987	A	2018年7月31日
				CA	3007671	A1	2017年6月22日
				WO	2017106656	A1	2017年6月22日
				WO	2017106656	A8	2018年6月28日
				PH	12018501206	A1	2019年2月11日
				JP	2019503349	A	2019年2月7日
				US	2018371093	A1	2018年12月27日
				CL	2018001560	A1	2018年7月27日
				MX	2018007423	A	2018年11月9日
				BR	112018012138	A2	2018年12月4日
				RU	2018125773	A	2020年1月21日
				RU	2018125773	A3	2020年5月15日
				KR	20180088907	A	2018年8月7日
				JP	2020143149	A	2020年9月10日
				JP	2022180567	A	2022年12月6日
				AU	2016369537	A1	2018年6月28日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/079622

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利	公布日 (年/月/日)	
WO	2020038355	A1	2020年2月27日	AU	2016369537	B2	2024年3月14日	
				EP	3389712	A1	2018年10月24日	
				EP	3389712	B1	2024年4月10日	
				EP	3842071	A1	2021年6月30日	
				EP	3842071	A4	2022年5月25日	
				AU	2019323435	A1	2021年2月18日	
				BR	112021002096	A2	2021年6月1日	
				JP	2021534093	A	2021年12月9日	
				US	2022017618	A1	2022年1月20日	
				CA	3108812	A1	2020年2月27日	
				MX	2021001516	A	2021年4月19日	
				KR	20210046701	A	2021年4月28日	
CN	114984209	A	2022年9月2日	CA	3058960	A1	2018年10月11日	
				CA	3058960	C	2023年8月29日	
				TW	201841652	A	2018年12月1日	
				TWI	801376	B	2023年5月11日	
				SG	11201908919	XA	2019年10月30日	
				CL	2019002850	A1	2020年3月13日	
				WO	2018185232	A1	2018年10月11日	
				AU	2022204078	A1	2022年6月30日	
				EP	4230654	A1	2023年8月23日	
				US	2020407444	A1	2020年12月31日	
				US	11939380	B2	2024年3月26日	
				EP	4116328	A1	2023年1月11日	
				MA	49042	A	2020年2月12日	
				CL	2021003196	A1	2022年9月23日	
				JP	2020513009	A	2020年4月30日	
				IL	269644	A	2019年11月28日	
				PH	12019502191	A1	2020年6月15日	
				JP	2024023222	A	2024年2月21日	
				KR	20190137105	A	2019年12月10日	
				AU	2018247916	A1	2019年10月17日	
				EP	3606957	A1	2020年2月12日	
				US	2022380470	A1	2022年12月1日	
				TW	202235106	A	2022年9月16日	
				TWI	822101	B	2023年11月11日	
				CA	3185303	A1	2018年10月11日	
				SG	10201912941	PA	2020年2月27日	
				PE	20191741	A1	2019年12月12日	
				JP	2022133296	A	2022年9月13日	
				KR	20220083863	A	2022年6月20日	
				CO	2019012080	A2	2020年1月17日	
				EA	201992350	A1	2020年3月23日	
				MX	2022007140	A	2022年7月19日	
				MX	2019011961	A	2019年12月5日	
				RU	2019134934	A	2021年5月5日	
				RU	2019134934	A3	2022年1月14日	
				BR	112019020662	A2	2020年5月5日	