

(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



(10) 国际公布号  
WO 2025/103407 A1

(43) 国际公布日  
2025年5月22日 (22.05.2025)

(51) 国际专利分类号:  
A61K 47/68 (2017.01) C07D 471/04 (2006.01)  
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/132015

(22) 国际申请日: 2024年11月14日 (14.11.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202311536729.6 2023年11月16日 (16.11.2023) CN  
202411076101.7 2024年8月6日 (06.08.2024) CN

(71) 申请人: 江苏豪森药业集团有限公司 (JIANGSU HANSOH PHARMACEUTICAL GROUP COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区 222047 (CN)。上海翰森生物医药科技有限公司 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路 3728 号 11 幢 201203 (CN)。常州恒邦药业有限公司 (CHANGZHOU HANSOH PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) [CN/CN]; 中国江苏省常州市新北区辽河路 1028 号 213001 (CN)。

(72) 发明人: 刘军豪 (LIU, Junhao); 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路 3728 号 11 幢

201203 (CN)。孙丹妮 (SUN, Danni); 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路 3728 号 11 幢 201203 (CN)。周远锋 (ZHOU, Yuanfeng); 中国上海市浦东新区 (上海) 自由贸易试验区金科路 3728 号 11 幢 201203 (CN)。

(74) 代理人: 北京市金杜律师事务所 (KING & WOOD MALLESONS); 中国北京市朝阳区东三环中路 1 号 环球金融中心办公楼东楼 20 层 100020 (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,

(54) Title: COMBINED USE OF ANTIBODY-DRUG CONJUGATE AND POLY(ADENOSINE DIPHOSPHATE RIBOSE) POLYMERASE INHIBITOR

(54) 发明名称: 抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的联合应用

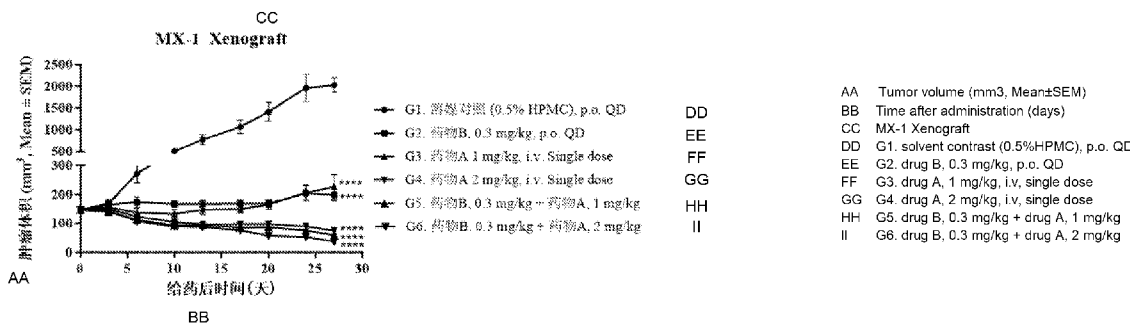


图 4

(57) Abstract: The present invention relates to the combined use of an antibody-drug conjugate and a poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor. Specifically, provided is the use of an antibody-drug conjugate or a pharmaceutically acceptable salt, metabolite or solvate thereof individually or combined with a poly(adenosine diphosphate ribose) polymerase inhibitor in the preparation of drugs for preventing and/or treating cancers.

(57) 摘要: 涉及一种抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的联合应用。具体而言, 提供一种抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐、代谢物或溶剂化合物单药或联合使用多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂在制备用于预防和/或治疗癌症药物中的用途。

[见续页]

WO 2025/103407 A1

CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN,  
TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的联合应用

### 技术领域

本申请属于医药领域，涉及一种抗体药物偶联物单药或联合使用在制备用于预防和/或治疗癌症药物中的用途。具体而言，本发明提供一种抗 B7 homolog 4 抗体药物偶联物或其药学上可接受的盐、代谢物或溶剂化合物单药或联合使用多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂在制备用于预防和/或治疗癌症药物中的用途。

### 背景技术

抗体药物偶联物（Antibody-drug conjugate, ADC）是一类通过连接子将细胞毒性药物连接到单克隆抗体的靶向生物制剂，将单克隆抗体作为载体将小分子细胞毒性药物以靶向的方式高效地运输至目标肿瘤细胞中。肿瘤特异性抗体使 ADC 药物可以选择性递送小分子细胞毒性药物，在减少小分子细胞毒性药物脱靶作用的同时，保留了其抗肿瘤特性，有效地提高了抗肿瘤治疗的效益风险比。B7 homolog 4 是新发现的 B7 家族新成员，在细胞的多个生物学环节中承担着重要角色，如细胞分化、增殖与细胞凋亡且可能影响肿瘤细胞的侵袭与转移；同时 B7 家族是重要的协同刺激分子，可影响 T 细胞增殖、B 细胞活化等过程。研究表明，B7 homolog 4 在胆管癌、乳腺癌、子宫内膜癌、非小细胞肺癌、卵巢癌、胃癌、胰腺癌等多种肿瘤中高表达，同时在正常组织中表达有限，因此 B7 homolog 4 有望成为 ADC 药物的靶点。

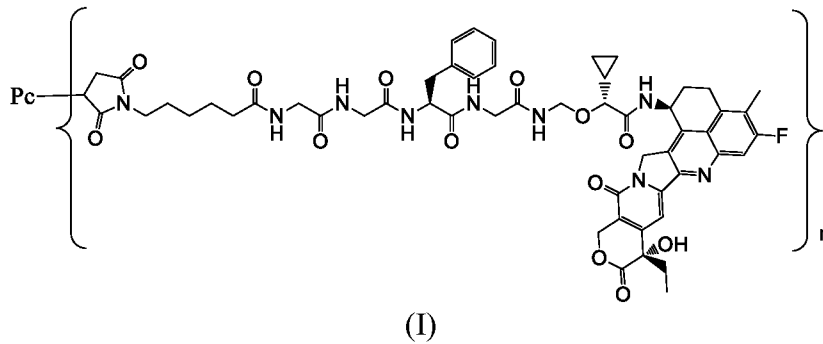
多腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly adenosinediphosphate ribose polymerase, PARP）抑制剂通过抑制 PARP1 介导的 DNA 单链损伤修复，从而导致单链损伤的积累，引发 DNA 双链断裂。在同源重组修复（Homologous Recombination Repair, HRR）缺陷的肿瘤中，DNA 双链断裂无法得到准确修复，从而产生“合成致死”的作用，使 PARP 抑制剂产生单药抗肿瘤活性。

基于 PARP 抑制剂作用机制，联合使用 PARP 抑制剂及其他 DNA 损伤药物可以显著增加疗效；另一方面，PARP 抑制剂与其他 DNA 损伤药物面临重合的

毒副作用，包括白细胞降低、贫血等，限制了相关联合疗法的应用。因此，使用载荷为DNA损伤药物的ADC联合PARP抑制剂可以降低正常组织的药物暴露，提高疗效的同时避免毒副作用的叠加。

## 发明内容

本公开中提供一种抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂联合在制备治疗癌症的药物中的用途，其中抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



$n$  为 1 至 10，优选为 2 至 8，更优选为 3 至 8， $n$  是小数或整数；Pc 为抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段。

在一些实施方案中，本公开中所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段包含：分别如 SEQ ID NO: 01、02 和 03 氨基酸序列所示的重链 HCDR1、HCDR2、HCDR3，和分别如 SEQ ID NO: 04、05 和 06 氨基酸序列所示的轻链 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

其中，前面所述的各 CDR 序列如下表所示：

表1 各重链及轻链CDR序列

HCDR1	NYYSMS SEQ ID NO: 01	LCDR1	RASQSIDYLNH SEQ ID NO: 04
HCDR2	YVSSGGSTYYSDSVKG SEQ ID NO: 02	LCDR2	FASQSIG SEQ ID NO: 05
HCDR3	ESYSQGNFYFDY SEQ ID NO: 03	LCDR3	QNGHSFSLT SEQ ID NO: 06

注：CDR 序列来源于 Kabat 定义规则所示出的。

在一些实施方案中，本公开中所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段选自人源化抗体或其片段。

在一些实施方案中，本公开中所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段包含人源 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同种型的重链恒定区，和包含  $\kappa$  或  $\lambda$  的轻链恒定区；优选地，所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段包含 IgG1 或 IgG4 同种型的重链恒定区。

在一些实施方案中，本公开中所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段的重链可变区序列如 SEQ ID NO: 07 所示的序列或其变体，轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 08 所示的序列或其变体。

前述的抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段重、轻链可变区的序列如下所示：

重链可变区序列

*EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMSWVRQAPGKGLEWVAYVSSGGGS  
TYYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCTRESYSQGNFDYWGQGTTVTVS  
S*

SEQ ID NO: 07

轻链可变区序列

*EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQISDYLHWYQQKPGQSPRLLIKFAISQISGIPAR  
FSGSGSGTDFTLTISSLEPEDEAVYYCQNGHSFSLTFGQGTKLEIK*

SEQ ID NO: 08

注：顺序为 FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4，序列中斜体为 FR 序列，下划线为 CDR 序列，其中 CDR 序列来源自 Kabat 定义规则。

在一些实施方案中，本公开中所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段的重链序列如 SEQ ID NO: 09 所示的序列或其变体，轻链序列如 SEQ ID NO: 10 所示的序列或其变体。

前述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段的重、轻链的序列如下所示：

重链（IgG1）氨基酸序列：（SEQ ID NO: 09）

*EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYYMSWVRQAPGKGLEWVAYVSS  
GGGSTYYSDSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCTRESYSQGNFDY  
WGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKEPKSCDK  
THTCPPCPAPELGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD  
GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS  
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT  
PPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVDFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK*

轻链 ( $\lambda$ ) 氨基酸序列: (SEQ ID NO: 10)

EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSIDYHLHWYQQKPGQSPRLLIKFAQSISG  
IPARFSGSGSGTDFLTITSLLEPEDFAVYYCQNGHSFSLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF  
PPSDEQLKSGTASVCLLNFPYFVPEAKVQWVKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL  
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

在一些实施方案中, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂选自奥拉帕尼(Olaparib)、氟唑帕利(Fluzoparib)、尼拉帕利(Niraparib)、帕米帕利(Pamiparib)、鲁卡帕利(Rucaparib)、他拉唑帕尼(Talazoparib)、维利帕尼(Veliparib)、塞纳帕利(Senaparib)、CEP-8983、BGB-290 或 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺中的一种或多种。

本公开所述联合具有叠加或协同药效作用。

可选的实施方案中, 抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂分别作为活性成分包含在不同制剂中, 并且同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

另一方面, 本申请公开了所述抗体药物偶联物和所述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂进一步联合一种抗 VEGF 抗体在制备治疗癌症的药物中的用途。

可选的实施方案中, 上述 VEGF 抗体选自贝伐珠单抗(Bevacizumab)、雷珠单抗(Ranibizumab)、赛伐珠单抗(Sevacizumab)、苏维西塔单抗(Suvemcitug)、伐利苏单抗(Varisacumab)、CMAB-801、LYN-00101。

可选的实施方案中, 抗体药物偶联物, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂以及抗 VEGF 抗体分别作为活性成分包含在不同制剂中, 并且同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

另一方面, 上述抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂作为活性成分包含在单一制剂中并施用。

另一方面, 上述抗体药物偶联物, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂和抗 VEGF 抗体作为活性成分包含在单一制剂中并施用。

在一些实施方案中, 所述癌症为实体瘤, 优选地, 所述癌症选自子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌、输卵管癌、胃癌、结直肠癌、原发性腹膜癌、前列腺癌、肺癌; 更优选子宫癌、乳腺癌、卵巢癌。

进一步所述癌症选自子宫颈癌、子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌、上皮性卵巢癌、铂敏感复发卵巢癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌；优选子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌；进一步优选地，所述卵巢上皮癌选自高级别浆液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、子宫内模样卵巢癌、黏液性卵巢癌、卵巢透明细胞癌。

可选的实施方案中，抗体药物偶联物的剂量为 0.1mg/kg 至 20.0mg/kg，优选 1.0mg/kg 至 15.0mg/kg；更优选为 1.0mg/kg、1.2mg/kg、1.4mg/kg、1.6mg/kg、1.8mg/kg、2.0mg/kg、2.2mg/kg、2.4mg/kg、2.6mg/kg、2.8mg/kg、3.0mg/kg、3.2mg/kg、3.4mg/kg、3.6mg/kg、3.8mg/kg、4.0mg/kg、4.2mg/kg、4.4mg/kg、4.6mg/kg、4.8mg/kg、5.0mg/kg、5.2mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、5.8mg/kg、6.0mg/kg、6.2mg/kg、6.4mg/kg、6.6mg/kg、6.8mg/kg、7.0mg/kg、7.2mg/kg、7.4mg/kg、7.6mg/kg、7.8mg/kg、8.0mg/kg、8.2mg/kg、8.4mg/kg、8.6mg/kg、8.8mg/kg、9.0mg/kg、9.2mg/kg、9.4mg/kg、9.6mg/kg、9.8mg/kg、10.0mg/kg、10.2mg/kg、10.4mg/kg、10.6mg/kg、10.8mg/kg、11.0mg/kg、11.2mg/kg、11.4mg/kg、11.6mg/kg、11.8mg/kg、12.0mg/kg、12.2mg/kg、12.4mg/kg、12.6mg/kg、12.8mg/kg、13.0mg/kg、13.2mg/kg、13.4mg/kg、13.6mg/kg、13.8mg/kg、14.0mg/kg、14.2mg/kg、14.4mg/kg、14.6mg/kg、14.8mg/kg、15.0mg/kg 或两数值之间任意数值。

可选的实施方案中，抗体药物偶联物的给药频次为每一周一次，每二周一次，每三周一次或每四周一次。

可选的实施方案中，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的给药剂量为 1-500mg/kg，优选 10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、180mg/kg、190 mg/kg、200 mg/kg、210 mg/kg、220 mg/kg、230 mg/kg、240 mg/kg、250 mg/kg、260 mg/kg、270 mg/kg、280 mg/kg、290 mg/kg、300 mg/kg、320 mg/kg、340 mg/kg、350 mg/kg、360 mg/kg、380 mg/kg、400 mg/kg、420 mg/kg、440 mg/kg、450 mg/kg、460 mg/kg、480 mg/kg 或 500 mg/kg，或两数值之间任意数值。

优选的实施方案中，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的给药剂量为 10-300 mg/kg，更优选 10 mg/kg、15 mg/kg、20 mg/kg、25 mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、

40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、180mg/kg、190mg/kg、200mg/kg、210mg/kg、220mg/kg、230mg/kg、240mg/kg、250mg/kg、260mg/kg、270mg/kg、280mg/kg、290mg/kg、300mg/kg，或两数值之间任意数值。

可选的实施方案中，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的给药频率为一日一次、一日二次、一日三次、每两日一次或每三日一次。

可选的实施方案中，抗 VEGF 抗体的剂量为 1.0mg/kg 至 100mg/kg，优选为 1.0mg/kg 至 40mg/kg，更优选 1.0mg/kg 至 30mg/kg，进一步优选为 1.0mg/kg、1.2mg/kg、1.4mg/kg、1.6mg/kg、1.8mg/kg、2.0mg/kg、2.2mg/kg、2.4mg/kg、2.6mg/kg、2.8mg/kg、3.0mg/kg、3.2mg/kg、3.4mg/kg、3.6mg/kg、3.8mg/kg、4.0mg/kg、4.2mg/kg、4.4mg/kg、4.6mg/kg、4.8mg/kg、5.0mg/kg、5.2mg/kg、5.4mg/kg、5.6mg/kg、5.8mg/kg、6.0mg/kg、6.2mg/kg、6.4mg/kg、6.6mg/kg、6.8mg/kg、7.0mg/kg、7.2mg/kg、7.4mg/kg、7.6mg/kg、7.8mg/kg、8.0mg/kg、8.2mg/kg、8.4mg/kg、8.6mg/kg、8.8mg/kg、9.0mg/kg、9.2mg/kg、9.4mg/kg、9.6mg/kg、9.8mg/kg、10.0mg/kg、10.2mg/kg、10.4mg/kg、10.6mg/kg、10.8mg/kg、11.0mg/kg、11.2mg/kg、11.4mg/kg、11.6mg/kg、11.8mg/kg、12.0mg/kg、12.2mg/kg、12.4mg/kg、12.6mg/kg、12.8mg/kg、13.0mg/kg、13.2mg/kg、13.4mg/kg、13.6mg/kg、13.8mg/kg、14.0mg/kg、14.2mg/kg、14.4mg/kg、14.6mg/kg、14.8mg/kg、15.0mg/kg、15.2mg/kg、15.4mg/kg、15.6mg/kg、15.8mg/kg、16.0mg/kg、16.2mg/kg、16.4mg/kg、16.6mg/kg、16.8mg/kg、17.0mg/kg、17.2mg/kg、17.4mg/kg、17.6mg/kg、17.8mg/kg、18.0mg/kg、18.2mg/kg、18.4mg/kg、18.6mg/kg、18.8mg/kg、19.0mg/kg、19.2mg/kg、19.4mg/kg、19.6mg/kg、19.8mg/kg、20.0mg/kg、20.2mg/kg、20.4mg/kg、20.6mg/kg、20.8mg/kg、30.0mg/kg。

可选的实施方案中，抗 VEGF 抗体的给药频次为每一周一次，每二周一次或每三周一次。

在优选的实施方案中，抗 VEGF 抗体的剂量为 15mg/kg，给药频次为每三周一次。

本公开还提供一种含有上述抗体药物偶联物与多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的药物组合物，包含一种或多种可药用的赋形剂、稀释剂或载体。

本公开还提供一种含有上述抗体药物偶联物,多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂和抗 VEGF 抗体的药物组合物,包含一种或多种可药用的赋形剂、稀释剂或载体。

此外,本公开的所述药物组合物还可以以任何合适的给药方式,例如口服、肠胃外、直肠、经肺、局部给药、皮下注射、肌肉注射、静脉注射等方式施用于需要这种治疗的患者或受试者。

本公开还提供一种治疗癌症的方法,包括:向患者组合施用有效量的式(I)所示的抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂,所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

本公开还提供一种治疗癌症的方法,包括:向患者组合施用有效量的式(I)所示的抗体药物偶联物,多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂和抗 VEGF 抗体,所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

本公开还提供一种治疗或预防癌症的方法,该方法包括在诱导治疗阶段向有需要的受试者组合施用上述抗体药物偶联物,抗 VEGF 抗体,和一种铂类药物,所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用,在诱导治疗后的维持治疗阶段,向有需要的受试者组合施用上述抗体药物偶联物,抗 VEGF 抗体,和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂,所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

可选的实施方案中,铂类药物选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、奈达铂(Nedaplatin)、乐铂(Lobaplatin)、沙铂(Satraplatin)、环铂(Cycloplatin)、米铂(Miboplatin)、Enloplatin、Iproplatin、Dicycloplatin; 优选卡铂和/或顺铂。

可选的实施方案中,铂类药物给药剂量为  $10\text{mg}/\text{m}^2$  至  $500\text{mg}/\text{m}^2$ , 优选  $10\text{mg}/\text{m}^2$  至  $200\text{mg}/\text{m}^2$ , 更优选  $25\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $100\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $125\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $175\text{mg}/\text{m}^2$  或  $200\text{mg}/\text{m}^2$ , 给药频次为每一周一次,每二周一次,每三周一次或每四周一次。

可选的实施方案中,铂类药物给药剂量以曲线下面积(AUC)计算,为 1 至  $20\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ , 优选 1 至  $10\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ , 更优选  $2\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $3\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $4\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $5\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $6\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $7\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $8\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ 、 $9\text{mg}/\text{ml}/\text{min}$ , 给药频次为每一周一次,每二周一次,每三周一次或每四周一次。

可选的实施方案中,铂类药物给药至多 6 个周期。

在优选的实施方案中，铂类药物给药剂量为：顺铂 75 mg/m<sup>2</sup> 或卡铂 AUC 5mg/ml/min 静脉滴注，给药频次为每三周一次。

在一些实施方案中，所述癌症为实体瘤，优选地，所述癌症选自子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌、输卵管癌、胃癌、结直肠癌、原发性腹膜癌、前列腺癌、肺癌；更优选子宫癌、乳腺癌、卵巢癌。

在一些实施方案中，所述癌症选自子宫颈癌、子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌、铂敏感复发卵巢癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌；优选子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌；进一步优选地，所述卵巢上皮癌选自高级别浆液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、高级别内膜样上皮性卵巢癌、子宫内模样卵巢癌、黏液性卵巢癌、卵巢透明细胞癌。

本公开另一方面提供一种用于治疗癌症的前述抗 B7H4 抗体药物偶联物，所述抗 B7H4 抗体药物偶联物与前述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂联合使用。

本公开另一方面提供一种用于治疗癌症的前述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，所述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂与抗 B7H4 抗体药物偶联物联合使用。

本公开中，所谓“联合”是一种给药方式，其包括两种或多种药物先后，或同时给药的各种情况。

同时给药、独立地配制并共给药或独立地配制并相继给药的给药方式，均属于本公开所述的联合给药。此处所谓“同时”是指一定时间期限内给予至少一种剂量的多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，和抗 B7H4 抗体药物偶联物，可选在 3 天内，2 天内，或 1 天内给予两种或多种药物，其中两种或多种物质都显示药理学作用。所谓“先后”给药，则包括在不同给药周期内分别给予多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，和抗 B7H4 抗体药物偶联物的情况。所述的时间期限可以是一个给药周期内，可选 4 周内，3 周内，2 周内，1 周内。这种期限包括这样的治疗，其中通过相同给药途径或不同给药途径给予多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，和抗 B7H4 抗体药物偶联物。

#### 术语

为了更容易理解本公开，以下具体定义了某些技术和科学术语。除非在本文中另有明确定义，本文使用的所有其它技术和科学术语都具有本公开所属领域的一般技术人员通常理解的含义。

本公开将申请 WO2020244657 中的全部内容引入本申请。

术语“抗体药物偶联物”指抗体通过稳定的连接单元与具有生物活性的药物相连。在本公开中“抗体药物偶联物”指将单克隆抗体或者抗体片段通过稳定的连接单元与具有生物活性的毒性药物相连。

术语“抗体”指免疫球蛋白，是由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。免疫球蛋白重链恒定区的氨基酸组成和排列顺序不同，故其抗原性也不同。据此，可将免疫球蛋白分为五类，或称为免疫球蛋白的同种型，即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE，其相应的重链分别为  $\mu$  链、 $\delta$  链、 $\gamma$  链、 $\alpha$  链、和  $\epsilon$  链。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别，又可分为不同的亚类，如 IgG 可分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。轻链通过恒定区的不同分为  $\kappa$  链或  $\lambda$  链。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有  $\kappa$  链或  $\lambda$  链。

抗体重链和轻链靠近 N 端的约 110 个氨基酸的序列变化很大为可变区 (Fv 区)；靠近 C 端的其余氨基酸序列相对稳定为恒定区。可变区包括 3 个高变区 (HVR) 和 4 个序列相对保守的骨架区 (FR)。3 个高变区决定抗体的特异性，又称为互补性决定区 (CDR)。每条轻链可变区 (LCVR) 和重链可变区 (HCVR) 由 3 个 CDR 区 4 个 FR 区组成，从氨基端到羧基端依次排列的顺序为：FR1，CDR1，FR2，CDR2，FR3，CDR3，FR4。轻链的 3 个 CDR 区指 LCDR1、LCDR2、和 LCDR3；重链的 3 个 CDR 区指 HCDR1、HCDR2 和 HCDR3。

在本公开中，上述 CDR 的氨基酸序列均是按照 Kabat 定义规则所示出的。但是，本领域人员公知，在本领域中可以通过多种方法来定义抗体的 CDR，例如基于抗体的三维结构和 CDR 环的拓扑学的 Chothia(Chothia 等人.(1989)Nature 342:877-883, Al-Lazikani 等人, “Standard conformations for the canonical structures of immunoglobulins” ,Journal of Molecular Biology,273,927-948(1997)), 基于抗体序列可变性的 Kabat(Kabat 等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第 4 版 ,U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health(1987)),AbM(University of Bath),Contact(University College London), 国际 ImMunoGeneTics database(IMGt)(万维网 [imgt.cines.fr/](http://imgt.cines.fr/)), 以及基于利用大量晶体结构的近邻传播聚类(affinity propagation clustering)的 North CDR 定义。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”及“互补决定区”应理解为涵盖如通过本发明描述的上述已知方案中

的任何一种界定的互补决定区。虽然本发明请求保护的范围是基于 Kabat 定义规则所示出的序列，但是根据其他 CDR 的定义规则所对应的氨基酸序列也应当落在本发明的保护范围内。

术语“抗原结合片段”是指抗体的保持特异性结合抗原的能力的一个或多个片段。已显示可利用全长抗体的片段来进行抗体的抗原结合功能。“抗原结合片段”中包含的结合片段的实例包括(i) Fab 片段，由 VL、VH、CL 和 CH1 结构域组成的单价片段；(ii) F(ab')<sub>2</sub> 片段，包含通过铰链区上的二硫桥连接的两个 Fab 片段的二价片段；(iii) 由 VH 和 CH1 结构域组成的 Fd 片段；(iv) 由抗体的单臂的 VH 和 VL 结构域组成的 Fv 片段；(v) 单结构域或 dAb 片段(Ward 等人,(1989)Nature341 : 544-546)，其由 VH 结构域组成；和(vi) 分离的互补决定区(CDR) 或(vii) 可任选地通过合成的接头连接的两个或更多个分离的 CDR 的组合。

术语“载药量”是指式 (I) 分子中每个配体上加载的细胞毒性药物平均数量，也可以表示为药物量和抗体量的比值，药物载量的范围可以是每个抗体(Pc) 连接 0-12 个，优选 1-10 个细胞毒性药物 (D)。在本公开的实施方案中，载药量表示为 n，也可称为 DAR 值，示例性的为 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 的均值。可用常规方法如 UV/可见光光谱法、质谱、ELISA 试验和 HPLC 特征鉴定偶联反应后每个 ADC 分子的药物品平均数量。

术语“药物组合物”是以任选地特定的量包含一种或多种活性成分(例如抗体、ADC)的产物，以及任何通过以任选地特定的量组合一种或多种活性成分直接或间接产生的任何产物。药物组合物中的不同活性成分可以分别以单独的制剂形式独立施用，包括同时或在不同时间点的施用而联合增效。在本公开中，“药物组合物”和“制剂”不相互排斥。

术语“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂，例如包含本公开的任一种结合化合物的组合物，所述患者具有一种或多种疾病症状，而已知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。通常，在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂，以诱导这类症状退化或抑制这类症状发展到任何临床可测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量（也称作“治疗有效量”）可根据多种因素变化，例如患者的疾病状态、年龄和体重，以及药物在患者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重

性或进展状况的任何临床检测方法，可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本公开的实施方案(例如治疗方法或制品)在缓解每个目标疾病症状方面可能无效，但是根据本领域已知的任何统计学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验(H 检验)、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定，其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

### 附图说明

图 1 药物 A 联合药物 B 抑制 7 株卵巢癌细胞增殖的联合指数。

图 2 药物 A 联合药物 B 抑制 4 株乳腺癌细胞增殖的联合指数。

图 3 药物 A 联合药物 B 抑制 8 株子宫内膜癌细胞增殖的联合指数。

图 4 药物 A 联合药物 B 对人乳腺癌细胞 MX-1 皮下异种移植瘤模型的疗效。

图 5 药物 A 联合药物 B 对人乳腺癌细胞 MX-1 荷瘤小鼠体重的影响。

图 6 药物 A 联合药物 B 对人卵巢癌 PDX 模型 OV0243 皮下异种移植瘤模型的疗效。

图 7 药物 A 联合药物 B 对人卵巢癌 PDX 模型 OV0243 荷瘤小鼠体重的影响。

图 8 药物 A 联合药物 B 对人子宫内膜癌细胞 RL95-2 皮下异种移植瘤模型的疗效。

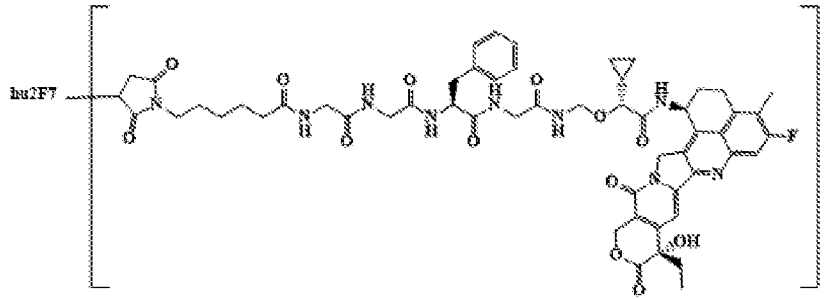
图 9 药物 A 联合药物 B 对人子宫内膜癌细胞 RL95-2 荷瘤小鼠体重的影响。

### 具体实施方式

以下将结合实施例更详细地解释本申请，本申请的实施例仅用于说明本申请的技术方案，并非限定本申请的实质和范围。

#### 实施例 1. 抗 B7H4 抗体药物偶联物和 PARP 抑制剂的制备

根据 WO2020244657 中描述的生产方法，使用了 hu2F7 (抗 B7H4 抗体) 与依喜替康类似物制备如下结构所示的抗 B7H4 抗体-药物偶合物，HIC 方法计算平均值： $y=6.1$ 。其中 hu2F7 重链序列如 SEQ ID NO:09 所示，轻链序列如 SEQ ID NO: 10 所示。抗 B7H4 抗体-药物偶联物作为药物 A。



采用 WO202223025 中公开的方法制备 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺，将其作为药物 B。

**实施例 2.** 评价药物 A 与药物 B 联用对人卵巢癌细胞、人乳腺癌细胞和人子宫内膜癌细胞的增殖抑制作用。

### 1. 实验材料

#### 1.1 细胞株及实验试剂

人卵巢癌细胞 OAW42、KURAMOCHI、CAOV3, COV362、OAW28; 人乳腺癌细胞 HCC38, MX-1, CAL-148, CAL-51 和人子宫内膜癌细胞 EN、RL95-2、Ishilawa、EFE184、MFE280、KLE 均购买自南京科佰。人卵巢癌细胞 OVCAR-3 以及人子宫内膜癌细胞 AN3CA 购自 ATCC, 人卵巢癌细胞 SK-OV-3 购自中科院细胞库; 人子宫内膜癌细胞 HEC-1A 购自广州吉妮欧。

药物 A 配制使用 PBS 溶解, 药物 B 配制使用 DMSO 溶解;

CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay 购自 Promega 公司, 货号为 G7573;

1640 培养基购自 Gibco 公司, 货号为 22400-089;

Mccoys 5a 培养基购自 Gibco 公司, 货号为 16600-082;

DMEM 培养基购自 Gibco 公司, 货号为 11995-065;

EMEM 培养基购自 ATCC 公司, 货号为 30-2003;

FBS 购自 Gibco 公司, 货号为 10091-148;

胰酶购自 Gibco 公司, 货号为 25200-072;

PBS 购自 Gibco 公司, 货号为 10010-023。

#### 1.2 仪器:

酶标仪 (BioTek Synergy H1); 移液器 (Eppendorf)。

## 2. 实验方法及处理结果

### 2.1 药物 A 与药物 B 联合对人卵巢癌、乳腺癌及子宫内膜癌细胞生长抑制评价

将生长状态良好的肿瘤细胞接种于 96 孔板，过夜贴壁生长后，分别给予不同浓度的受试物，两种受试物不同浓度进行交叉作用。

受试药物 A 起始浓度设置为 1000 nM，1:3 稀释，共 6 个浓度梯度；受试药物 B 起始浓度设置为 1000 nM，1:3 稀释，共 6 个浓度梯度，具体药物作用方案见表 2-1。受试物合用作用于各细胞 6 天后，采用 CTG 方法检测受试药物联用对肿瘤细胞的体外增殖抑制作用。

表 2-1 药物 A 及药物 B 作用给药方案

细胞系类别	细胞	药物 A 起始浓度 nM	药物 A 稀释比例	药物 B 起始浓度 nM	药物 B 稀释比例
卵巢癌	OVCAR-3	1000	1:3	1000	1:3
	SK-OV-3	1000	1:3	1000	1:3
	OAW42	1000	1:3	1000	1:3
	KURAMOCHI	1000	1:3	1000	1:3
	CAOV3	1000	1:3	1000	1:3
	COV362	1000	1:3	1000	1:3
	OAW28	1000	1:3	1000	1:3
乳腺癌	HCC38	1000	1:3	1000	1:3
	MX-1	1000	1:3	1000	1:3
	CAL-148	1000	1:3	1000	1:3
	CAL-51	1000	1:3	1000	1:3
子宫内膜癌	RL95-2	1000	1:3	1000	1:3
	HEC-1A	1000	1:3	1000	1:3
	EN	1000	1:3	1000	1:3
	Ishikawa	1000	1:3	1000	1:3
	AN3CA	1000	1:3	1000	1:3
	EFE184	1000	1:3	1000	1:3
	MFE280	1000	1:3	1000	1:3
	KLE	1000	1:3	1000	1:3

根据酶标仪测定的信号值，按下列公式计算细胞生长抑制率：

生长抑制率% (Growth Inhibition%) =  $[1 - (\text{测定值} - \text{最小值均值} - \text{本底值}) / (\text{最大值均值} - \text{本底值} - \text{最小值均值})] \times 100\%$  (测定值：化合物孔读值；最小值：ZPE 孔读值(不含细胞培养基孔读值)；最大值：HPE 孔读值(DMSO 处理组细胞读值)；

本底值：加化合物前细胞本底测定值)。

药物 A 与药物 B 联合作用对细胞生长抑制率结果见表 2-2 至表 2-20。药物 A 和药物 B 在不同浓度范围内能浓度依赖性地抑制肿瘤细胞生长。两种药物联合作用能显著提高对细胞的生长抑制，药效具有叠加或协同增效作用。

表 2-2 药物 A 及药物 B 联合对 OVCAR-3 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	6.53	10.86	15.23	14.27	16.02	28.25
	4.12	4.47	50.49	55.46	56.25	61.03	64.10	64.81
	12.35	37.52	80.91	78.20	78.48	81.37	83.47	83.94
	37.04	74.54	94.66	94.97	95.56	95.04	96.10	94.81
	111.11	98.72	102.67	101.44	102.04	100.63	102.43	101.72
	333.33	104.85	108.29	108.04	107.96	107.90	107.36	107.19
	1000.00	111.27	111.10	111.22	111.36	112.14	111.98	111.67

表 2-3 药物 A 及药物 B 联合对 SK-OV-3 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	3.96	2.49	2.34	6.14	9.22	8.36
	4.12	2.43	5.13	5.13	6.08	6.50	7.25	3.34
	12.35	3.74	5.26	0.42	2.05	1.70	1.54	0.32
	37.04	-2.73	19.90	16.28	17.39	21.22	20.75	23.25
	111.11	31.87	53.09	52.59	55.45	56.54	53.75	55.25
	333.33	66.97	78.22	77.88	77.18	78.91	78.74	79.02
	1000.00	89.33	94.62	95.06	95.19	95.23	94.74	96.07

表 2-4 药物 A 及药物 B 联合对 OAW42 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	6.29	4.07	6.30	7.53	12.46	8.84
	4.12	2.67	5.27	7.21	7.82	10.14	9.74	12.19
	12.35	6.90	23.45	28.14	27.51	28.36	26.25	24.78
	37.04	31.03	55.58	56.15	56.12	51.20	53.07	48.47
	111.11	65.75	84.15	82.10	82.56	82.03	79.70	77.03
	333.33	83.98	101.04	102.24	102.29	105.67	101.58	103.26
	1000.00	108.23	115.71	117.09	118.70	118.73	119.30	117.48

表 2-5 药物 A 及药物 B 联合对 KURAMOCHI 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	9.67	5.53	11.17	7.20	20.81	25.70
	4.12	-6.25	43.68	42.34	48.32	52.52	54.28	63.03
	12.35	4.11	64.35	77.16	82.68	77.58	76.99	83.82
	37.04	52.01	96.24	102.14	102.43	101.91	96.16	104.89
	111.11	102.05	121.60	118.24	125.68	120.31	118.53	123.96
	333.33	128.61	138.84	136.62	136.65	138.15	136.86	139.63
	1000.00	138.80	148.58	148.31	147.06	147.09	148.64	149.48

表 2-6 药物 A 及药物 B 联合对 CAOV3 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	9.96	12.35	11.36	18.57	14.64	33.75
	4.12	5.63	34.50	32.50	33.99	40.38	49.24	46.94
	12.35	8.12	74.93	74.96	74.42	79.83	82.96	85.82
	37.04	89.30	118.99	119.69	121.57	122.30	121.61	122.18
	111.11	126.27	133.05	132.38	132.89	133.55	132.25	132.42
	333.33	134.55	136.13	135.86	135.80	136.22	136.22	136.19
	1000.00	136.58	137.04	137.36	137.36	137.18	137.11	137.26

表 2-7 药物 A 及药物 B 联合对 COV362 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	22.59	22.45	21.18	25.95	23.74	30.00
	4.12	-0.19	20.09	16.32	22.09	23.36	23.60	30.79
	12.35	2.89	22.14	23.68	28.50	29.98	28.28	33.70
	37.04	6.76	34.25	33.53	35.01	39.49	38.44	44.84
	111.11	35.78	57.87	59.05	63.45	64.31	66.08	66.62
	333.33	69.81	83.20	84.96	81.89	84.01	83.61	87.57
	1000.00	99.16	101.67	102.83	101.37	105.13	105.65	105.43

表 2-8 药物 A 及药物 B 联合对 OAW28 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	2.93	4.11	8.96	-0.13	11.99	17.93
	4.12	-2.43	32.89	22.57	26.76	30.10	28.62	33.14
	12.35	24.90	52.86	53.46	58.44	53.37	57.88	59.87
	37.04	50.88	71.14	71.14	70.56	73.43	75.60	70.83
	111.11	73.83	89.11	86.64	84.26	88.15	87.45	87.37
	333.33	92.31	103.19	103.98	101.10	102.15	103.51	104.57
	1000.00	112.82	116.49	116.77	117.86	118.00	118.25	118.16

表 2-9 药物 A 及药物 B 联合对 HCC38 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	2.61	-6.97	1.97	-0.02	4.37	10.72
	4.12	-1.78	16.09	11.79	14.86	10.04	13.60	9.98
	12.35	-3.26	26.69	22.04	22.63	23.86	21.42	17.25
	37.04	22.30	42.93	36.92	37.04	37.76	35.38	40.83
	111.11	45.08	61.08	60.55	55.38	58.40	59.70	60.08
	333.33	72.36	84.75	80.27	82.33	86.30	82.37	82.76
	1000.00	88.42	96.16	97.72	98.25	99.62	95.20	97.70

表 2-10 药物 A 及药物 B 联合对 MX-1 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	33.15	31.24	33.85	40.59	46.92	56.50
	4.12	53.44	94.83	103.19	104.36	107.33	106.73	109.32
	12.35	71.17	108.46	112.92	113.51	112.74	113.68	115.25
	37.04	90.41	113.86	116.61	115.29	115.29	114.65	117.25

nM	<b>111.11</b>	103.52	117.49	118.33	117.38	117.65	116.96	118.80
	<b>333.33</b>	117.01	119.87	120.45	119.58	120.51	119.95	120.38
	<b>1000.00</b>	120.33	121.08	122.14	121.71	121.71	122.19	122.81

表 2-11 药物 A 及药物 B 联合对 CAL-148 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	14.00	14.76	21.06	23.80	29.45	32.56
	4.12	8.10	26.91	29.63	39.60	43.61	40.90	49.13
	12.35	8.88	49.32	58.90	63.32	68.42	67.70	72.74
	37.04	48.36	91.49	92.10	91.73	93.09	92.77	91.18
	111.11	90.71	106.51	104.77	106.16	106.45	106.68	105.36
	333.33	107.85	116.32	113.99	113.69	115.22	114.61	114.08
	1000.00	120.60	130.13	129.28	129.29	129.18	129.30	129.59

表 2-12 药物 A 及药物 B 联合对 CAL-51 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	9.89	8.42	12.34	11.19	15.02	15.08
	4.12	3.61	6.36	10.54	13.29	15.37	15.80	17.81
	12.35	6.53	18.61	20.20	21.06	20.55	21.69	25.50
	37.04	20.09	37.04	38.08	37.78	37.27	37.74	42.01
	111.11	34.94	56.93	56.74	55.55	55.44	56.56	58.71
	333.33	56.13	77.75	76.74	77.40	77.28	79.10	80.17
	1000.00	76.82	94.22	94.89	95.09	94.74	95.82	95.21

表 2-13 药物 A 及药物 B 联合对 RL95-2 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	-0.26	11.53	12.93	14.39	19.28	60.77
	4.12	8.02	28.76	36.81	38.18	46.11	43.08	54.85
	12.35	18.50	44.00	54.59	61.03	58.43	59.78	70.67
	37.04	24.84	67.69	76.97	79.31	81.88	83.76	85.07
	111.11	58.35	93.82	93.69	96.92	97.37	95.96	95.46
	333.33	87.69	100.24	100.06	101.28	101.07	100.77	99.55
	1000.00	99.39	102.75	103.22	103.31	102.84	103.26	102.21

表 2-14 药物 A 及药物 B 联合对 HEC-1A 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	3.73	4.25	5.84	9.01	7.40	3.87
	4.12	2.80	-1.60	0.85	2.92	4.59	0.75	4.25
	12.35	2.01	1.66	2.53	4.92	5.26	2.41	5.86
	37.04	4.21	4.87	8.58	8.52	9.41	9.77	11.44
	111.11	17.09	38.78	32.98	33.52	34.77	34.50	38.11

	<b>333.33</b>	54.28	80.23	76.04	79.00	78.06	80.30	79.71
	<b>1000.00</b>	90.13	102.49	101.52	102.42	102.35	102.22	102.87

表 2-15 药物 A 及药物 B 联合对 EN 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	31.13	22.59	24.15	27.18	24.54	36.45
	4.12	-3.99	29.49	26.82	31.80	31.23	30.92	38.14
	12.35	-0.33	30.42	30.75	29.57	33.77	35.19	39.21
	37.04	17.51	41.04	41.43	38.00	40.44	46.73	42.07
	111.11	28.07	47.75	49.21	45.18	49.47	48.52	52.76
	333.33	47.02	54.54	54.53	53.91	53.78	55.55	55.65
	1000.00	54.99	53.06	53.50	56.32	51.55	50.66	53.70

表 2-16 药物 A 及药物 B 联合对 Ishikawa 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	4.28	-0.41	6.94	8.97	16.13	10.87
	4.12	-6.87	-8.94	2.81	13.68	14.27	20.04	23.56
	12.35	-5.24	17.54	12.95	21.30	25.52	13.69	25.00
	37.04	2.50	28.17	33.73	45.89	46.02	43.78	47.76
	111.11	28.73	67.44	67.45	71.40	70.31	70.12	63.15
	333.33	61.51	85.19	81.19	83.42	82.30	81.37	77.57
	1000.00	86.29	87.82	87.21	87.69	88.13	86.88	86.71

表 2-17 药物 A 及药物 B 联合对 AN3CA 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	9.56	15.12	15.88	22.44	21.37	25.35
	4.12	0.46	10.00	21.84	26.07	30.06	31.51	33.83
	12.35	5.95	25.66	33.52	42.24	41.63	43.97	45.69
	37.04	26.35	57.48	54.54	70.35	58.79	59.25	51.96
	111.11	49.20	77.91	81.08	85.82	75.90	82.37	83.52
	333.33	72.86	83.61	85.13	83.85	85.03	82.30	83.41
	1000.00	84.69	80.00	85.63	86.81	83.65	85.13	87.60

表 2-18 药物 A 及药物 B 联合对 EFE184 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	2.97	-0.06	-3.28	-6.21	-1.81	0.06
	4.12	2.01	6.83	2.46	1.81	-0.53	-0.48	2.70
	12.35	0.43	4.91	2.08	0.58	-1.16	-1.44	-0.27
	37.04	0.63	4.34	1.66	-0.55	-1.76	-0.45	1.56
	111.11	-0.67	7.81	8.11	8.20	5.40	3.80	4.45
	333.33	8.39	39.10	42.11	43.40	37.82	33.87	33.47

	<b>1000.00</b>	58.11	70.45	71.38	72.27	70.93	68.99	69.49
--	----------------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

表 2-19 药物 A 及药物 B 联合对 MFE280 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	-7.63	0.40	10.75	29.83	73.14	108.23
	4.12	19.72	47.56	35.55	34.19	30.23	35.54	36.92
	12.35	16.77	37.78	30.20	30.60	29.19	31.05	33.18
	37.04	19.65	46.74	39.12	38.87	36.56	37.39	41.10
	111.11	17.19	66.28	65.60	63.78	62.51	60.63	60.51
	333.33	20.32	94.29	93.32	92.46	90.33	90.52	85.54
	1000.00	30.22	116.05	115.06	116.16	115.38	114.97	112.56

表 2-20 药物 A 及药物 B 联合对 KLE 细胞生长抑制作用

生长抑制率 %		药物 B 浓度 nM						
		0	4.12	12.35	37.04	111.11	333.33	1000.00
药物 A 浓度 nM	0	0.00	-4.53	-4.09	-0.35	-0.57	1.33	9.21
	4.12	-8.41	-0.52	-4.38	-2.55	-8.10	-3.69	-3.32
	12.35	-5.41	5.61	-1.20	0.78	-1.36	-0.86	2.91
	37.04	-2.11	21.18	16.59	20.43	21.89	17.21	23.43
	111.11	23.79	50.45	49.17	47.60	48.95	48.41	48.03
	333.33	55.62	75.67	75.86	74.19	73.98	70.36	74.06
	1000.00	77.04	92.11	89.91	91.72	91.26	92.11	91.62

### 2.2 药物 A 联合药物 B 对肿瘤细胞生长抑制联合作用评价

基于实验 2.1 的实验结果，将细胞生长抑制率转化为细胞存活率，使用 Combenefit 软件分析肿瘤细胞生长抑制实验的数据 (Di Veroli et al., 2016, Bioinformatics 32(18):2866-2868)，使用 Bliss 模型评估协同/拮抗作用，分析计算出两药的联合指数(combined index, CI)。其中，CI>10 提示为药效协同作用，-10<CI<10 提示为药效叠加作用，CI<-10 提示为药效拮抗作用。

图 1、图 2 和图 3 显示两种药物的联合指数在绝大部分细胞系中均存在 CI>10，提示两种药物在绝大部分细胞系中均存在药效协同作用；此外，两种药物的不同浓度组合下，绝大部分的 CI>-10 或者 CI>10，提示两种药物的不同浓度组合下为药效叠加作用或药效协同作用。

### 3. 实验结论：

药物 A 与药物 B 联用较单药能够提升对肿瘤细胞的生长抑制作用，药物 A 与药物 B 联合用药为药效协同作用和药效叠加作用。

**实施例 3.** 评价药物 A 与药物 B 联用对 MX-1 人乳腺癌细胞小鼠移植瘤的体内抑制作用

### 1. 实验材料

药物 A 配制用生理盐水稀释，药物 B 配制用 0.5% HPMC；

人乳腺癌 MX-1 细胞，体外单层培养，培养条件为 DMEM/F12 培养基中加 10%胎牛血清、100 U/mL 青霉素和 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$  链霉素，37 $^{\circ}\text{C}$ 、5%  $\text{CO}_2$  细胞培养箱中培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

Balb/c nude 小鼠，雌性，体重 17-25 g，购买于上海必凯科翼生物科技有限公司。

### 2. 实验方法

将 MX-1 细胞重悬于 PBS，重悬后的密度为  $100 \times 10^6/\text{mL}$ ，重悬后的细胞与同等体积的 Matrigel 混合，接种于每只小鼠右侧背部皮下，每只接种 0.1 mL ( $5 \times 10^6$  细胞/animal)，待肿瘤平均体积生长为 100-150  $\text{mm}^3$  时分组 (D1)，分组当天开始给药。小鼠灌胃给药 (*p.o.*)，每日 1 次；小鼠尾静脉注射给药 (*i.v.*)，单次给药；给药体积 10 mL/kg；溶剂组给予相同体积的“溶剂”；具体给药剂量和给药方案见表 3-1。测肿瘤体积，称小鼠体重，记录数据。

实验指标为考察药物对肿瘤生长的影响，具体指标为抑瘤率 TGI(%)。

每周 2 次用游标卡尺测量肿瘤直径，肿瘤体积(V)计算公式为： $V = 1/2 \times a \times b^2$  其中 a、b 分别表示长、宽。

TGI(%)的计算：当肿瘤无消退时， $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组分组时平均瘤体积}) / (\text{溶媒对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶媒对照组分组时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时， $\text{TGI}(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组分组时平均瘤体积}) / \text{该处理组分组时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。

实验结束、达到实验终点、或肿瘤平均体积达到 2000  $\text{mm}^3$ ， $\text{CO}_2$  麻醉处死动物，随后解剖取瘤、拍照。

实验数据用 GraphPad Prism 9.4 分析、作图。基于各组不同时间点的肿瘤体积数据，运用 Two-way ANOVA 中 Dunnett's multiple comparisons test 进行统计学分析评估组间差异。运用 t-test 进行两组之间肿瘤体积的差异分析， $p < 0.05$  定义

为差异有统计学显著性。

表 3-1. 药物 A 联合药物 B 在 MX-1 模型中的给药方案

组别	分组	给药剂量	给药体积	给药周期	给药途径
		mg/kg	mL/kg		
1	溶剂	-	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
2	药物 B	0.3	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
3	药物 A	1	10	单次给药	<i>i.v.</i>
4	药物 A	2	10	单次给药	<i>i.v.</i>
5	药物 B+药物 A	0.3 + 1	10 + 10	QD*28 次 + 单次给药	<i>p.o. + i.v.</i>
6	药物 B+药物 A	0.3 + 2	10 + 10	QD*28 次 + 单次给药	<i>p.o. + i.v.</i>

### 3. 实验结果

药物 A 联合药物 B 对 MX-1 模型的生长抑制作用如表 3-2 和附图 4 所示，MX-1 模型中各组动物的体重变化如附图 5 所示。实验期间，各组动物平均体重相对稳定，除此之外，小鼠均没有发生与治疗相关的死亡和其他异常症状，表明荷瘤小鼠对受试药物药物 A 单药治疗、药物 B 单药治疗及药物 A 和 B 联用治疗能够良好耐受。

表 3-2. 药物 A 联合药物 B 对 MX-1 模型的生长抑制作用

组别	平均肿瘤体积(mm <sup>3</sup> ) ±SEM		TGI(%)	<i>p</i> 值	部分消退 D28
	D0	D28	D28	D28	
溶剂	147±7	2025±170	-	-	0/8
药物 B_0.3 mg/kg	148±7	199±20	97.25	<0.0001	2/8
药物 A_1 mg/kg	147±7	226±42	95.80	<0.0001	2/8
药物 A_2 mg/kg	148±8	74±11	149.92	<0.0001	7/8
药物 B_0.3 mg/kg + 药物 A_1 mg/kg	147±7	59±7	159.86	<0.0001	8/8
药物 B_0.3 mg/kg + 药物 A_2 mg/kg	147±8	37±4	175.03	<0.0001	8/8

*p* 值 D28: 根据不同组中各动物的肿瘤体积以溶剂组为对照运用 Two-way ANOVA 进行 Dunnett 分析所得数值; 此外, 运用 t-test 进行统计学分析, 药物 B\_0.3 mg/kg 联用药物 A\_1 mg/kg 组分别与药物 B\_0.3 mg/kg 组和药物 A\_1 mg/kg 组比较, *p* 值分别为<0.0001 和 0.0015。药物 B\_0.3 mg/kg 联用药物 A\_2 mg/kg 组分别与药物 B\_0.3 mg/kg 组和药物 A\_2 mg/kg 组比较, *p* 值分别为<0.0001 和 0.2139。

### 4. 实验结论:

在 MX-1 人乳腺癌移植瘤小鼠模型中, 荷瘤鼠对药物 A 单药治疗或联合药

物 B 治疗均耐受, 药物 B<sub>0.3 mg/kg</sub> 与药物 A<sub>1 mg/kg</sub> 联用治疗组的抗肿瘤药效显著优于各单药治疗组, 药物 B<sub>0.3 mg/kg</sub> 与药物 A<sub>2 mg/kg</sub> 联用治疗组的抗肿瘤药效显著优于药物 B<sub>0.3 mg/kg</sub> 单药治疗组, 略优于药物 A<sub>2 mg/kg</sub> 单药治疗组。

**实施例 4.** 评价药物 A 与药物 B 联用对人源卵巢癌 OV0243 在小鼠皮下异种移植瘤模型的体内抑制作用

### 1. 实验材料

药物 A 配制用生理盐水稀释, 药物 B 配制用 0.5% HPMC;

OV0243 (轻微恶病质), 人源卵巢癌肿瘤组织, 由中美冠科生物技术(北京)有限公司提供。

BALB/c nude 小鼠, 雌性, 体重 16-22 g, 购买于江苏集萃药康生物科技有限公司。

### 2. 实验方法

将 OV0243 人源卵巢癌组织均匀切成直径为 2-3 mm 的瘤块接种于 BALB/c nude 小鼠右前肩胛处皮下, 定期观察肿瘤生长情况。待平均肿瘤体积达到 100-150 mm<sup>3</sup> 时根据肿瘤大小和小鼠体重按照表 4-1 随机分组。每周 2 次用游标卡尺测量肿瘤直径, 肿瘤体积(V)计算公式为:  $V = 1/2 \times a \times b^2$  其中 a、b 分别表示长、宽。

实验指标为考察药物对肿瘤生长的影响, 具体指标为抑瘤率 TGI(%)。

TGI(%)的计算: 当肿瘤无消退时,  $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组分组时平均瘤体积}) / (\text{溶媒对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶媒对照组分组时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时,  $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组分组时平均瘤体积}) / \text{该处理组分组时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。

实验结束、达到实验终点、或肿瘤平均体积达到 2000 mm<sup>3</sup>, CO<sub>2</sub> 麻醉处死动物, 随后解剖取瘤、拍照。

实验数据用 GraphPad Prism 9.4 分析、作图。基于各组不同时间点的肿瘤体积数据, 运用 Two-way ANOVA 中 Dunnett's multiple comparisons test 进行统计学

分析评估组间差异。运用 t-test 进行两组之间肿瘤体积的差异分析， $p < 0.05$  定义为差异有统计学显著性。

使用invivoSyn方法分析药物联合治疗的协同效应。首先，基于指数生长模型计算每只小鼠的肿瘤生长速率（eGR，exponential Growth Rate）以及各组的平均肿瘤生长速率（eGRg）。然后利用条件概率公式 $Pr(T|C)=S_T/S_C$ 计算给药组与对照组的相对生存率，其中 $S_A$ 、 $S_B$ 和 $S_{AB}$ 分别定义为单药组A、单药组B和联合给药组在时间点t的相对生存率。

$$S_A = \frac{\exp(eGR_A * t)}{\exp(eGR_C * t)}$$

$$S_B = \frac{\exp(eGR_B * t)}{\exp(eGR_C * t)}$$

$$S_{AB} = \frac{\exp(eGR_{AB} * t)}{\exp(eGR_C * t)}$$

基于单药最高效应模型（HSA, Highest Single Agent)计算出联合给药组的期望生存率  $E(S_{AB})$ 。对于 HSA 模型， $E(S_{AB}) = \min(S_A, S_B)$ 。CI（Combination Index）定义为联合给药组观察到的生存率  $S_{AB}$  与  $E(S_{AB})$ 的比率，而协同效应评分（SS, Synergy Score）则定义为  $E(S_{AB})$ 与  $S_{AB}$  之间的差异百分比。当 CI 值小于 1 或 SS 值大于 0 时定义为具有协同效应。 $p$  值和置信区间使用分层自助法（Stratified bootstrap）计算。

表 4-1. 药物 A 联合药物 B 在 OV0243 模型中的给药方案

组别	分组	给药剂量 mg/kg	给药体积 mL/kg	给药周期	给药途径
1	溶剂	-	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
2	药物 B	0.1	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
3	药物 B	1	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
4	药物 A	5	10	单次给药	<i>i.v.</i>
5	药物 B+药物 A	0.1 + 5	10 + 10	QD*28 次 + 单次给药	<i>p.o. + i.v.</i>
6	药物 B+药物 A	1 + 5	10 + 10	QD*28 次 + 单次给药	<i>p.o. + i.v.</i>

### 3. 实验结果

药物 A 联合药物 B 对 OV0243 模型的生长抑制作用如表 4-2 和附图 6 所示，药物 A 联合药物 B 的协同效应分析如表 4-3 所示。OV0243 模型中各组动物的体重变化如附图 7 所示。

给药后第 27 天，药物 B\_0.1 mg/kg 治疗组有 5 只（5/6）动物出现肿瘤部分

消退，药物 B<sub>1</sub> mg/kg 治疗组 3 只 (3/6) 动物肿瘤部分消退，3 只 (3/6) 动物肿瘤完全消退。药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组有 5 只 (5/6) 动物肿瘤完全消退，1 只 (1/6) 动物肿瘤部分消退。药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组、药物 B<sub>1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组全部动物出现肿瘤完全消退。

基于 D0-D27 数据统计显示，与溶剂组相比，各治疗组平均肿瘤体积不同程度下降，且均有统计学显著性差异 ( $p < 0.0001$ )。另外，基于给药后第 27 天肿瘤体积比较各治疗组之间的抑瘤作用，统计显示，药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组抑瘤效果显著优于药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 治疗组 ( $p < 0.0001$ )，略优于药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组 ( $p = 0.3409$ )。药物 B<sub>1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组均略优于药物 B<sub>1</sub> mg/kg 治疗组和药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组 ( $p = 0.0950$ ,  $p = 0.3409$ )。

基于给药后第 83 天 (即停药后第 56 天) 肿瘤体积，统计显示，药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组抑瘤效果显著优于药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 治疗组 ( $p = 0.0101$ )，略优于药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组 ( $p = 0.3409$ )。药物 B<sub>1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组略优于药物 B<sub>1</sub> mg/kg 治疗组和药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组 ( $p = 0.0603$ ,  $p = 0.3409$ )。

药物 A<sub>5</sub> mg/kg 分别与药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 和药物 B<sub>1</sub> mg/kg 联用时，基于 HSA 模型的 CI 值均小于 1 (分别为 0.724 和 0.741)，Synergy Score (SS) 均大于 0 (分别为 0.503 和 0.471)，且  $p$  值均小于 0.05。因此联合用药均有显著的协同效应，联用组药效显著高于单一给药药效。

实验期间，溶剂组动物平均体重维持良好，第 27 天时，该组动物平均体重变化率为 5.70%。药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 治疗组、药物 B<sub>1</sub> mg/kg 治疗组、药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组、药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组和药物 B<sub>1</sub> mg/kg 联合药物 A<sub>5</sub> mg/kg 治疗组的平均体重变化率分别为 2.18%、3.75%、4.59%、2.61% 和 2.85%。OV0243 模型有轻微恶病质。给药过程中，药物 B<sub>0.1</sub> mg/kg 治疗组 1 只动物于第 23 天体重降低了 17.39%，停止给药 (Day23-27) 并补充营养胶，小鼠体重一直未恢复，至第 51 天体重降低大于 20%，按照动物伦理实施安乐死 (不排除个体差异导致该小鼠药物耐受性差或存在自身疾病)。除此之外，整个实验过程中未出现其他动物体重下降导致的停药，动物也无发病或死亡现象，表明荷瘤小鼠对受试药物 A 单药治疗、药物 B 单药治疗及药物 A 和 B 联用治疗

能够良好耐受。

表 4-2. 药物 A 联合药物 B 对 OV0243 模型的生长抑制作用

组别	平均肿瘤体积(mm <sup>3</sup> ) ±SEM				TGI(%)	p 值
	D0	Day 27	Day 55	Day 83	D27	D27
溶剂	137±2	1653±261	-	-	-	-
药物 B_0.1 mg/kg	137±2	96±14	3±3	78±27	129.84	< 0.0001
药物 B_1 mg/kg	138±2	11±6	0±0	50±23	191.94	< 0.0001
药物 A_5 mg/kg	137±2	2±2	20±20	188±188	198.26	< 0.0001
药物 B_0.1 mg/kg + 药物 A_5 mg/kg	138±3	0±0	0±0	0±0	200.00	< 0.0001
药物 B_1 mg/kg + 药物 A_5 mg/kg	138±2	0±0	0±0	0±0	200.00	< 0.0001

p 值 D27: 根据不同组中各动物的肿瘤体积以溶剂组为对照运用 Two-way ANOVA 进行 Dunnett 分析所得数值; 另外, 基于给药后第 27 天肿瘤体积, 运用 t-test 进行统计学分析, 药物 B\_0.1 mg/kg 联合药物 A\_5 mg/kg 组与药物 B\_0.1 mg/kg 组、药物 A\_5 mg/kg 组比较, p 值分别为<0.0001 和 0.3409。药物 B\_1 mg/kg 联合药物 A\_5 mg/kg 组与药物 B\_1 mg/kg 组、药物 A\_5 mg/kg 组比较, p 值分别为 0.0950 和 0.3409, 不具有统计学显著性差异。基于给药后第 83 天肿瘤体积, 运用 t-test 进行统计学分析, 药物 B\_0.1 mg/kg 联合药物 A\_5 mg/kg 组与药物 B\_0.1 mg/kg 组、药物 A\_5 mg/kg 组比较, p 值分别为 0.0101 和 0.3409。药物 B\_1 mg/kg 联合药物 A\_5 mg/kg 组与药物 B\_1 mg/kg 组、药物 A\_5 mg/kg 组比较, p 值分别为 0.0603 和 0.3409。

表 4-3. 药物 A 单药治疗及与药物 B 联用治疗基于 HSA 模型的协同效应分析

组别	CI			SS			结论
	CI 值	95%置信区间	p 值	SS 值	95%置信区间	p 值	
药物 B_0.1 mg/kg + 药物 A_5 mg/kg	0.724	(0.268,0.971)	0.007	0.503	(0.038,3.248)	0.007	Synergy
药物 B_1 mg/kg + 药物 A_5 mg/kg	0.741	(0.407,0.986)	0.021	0.471	(0.014,2.423)	0.021	Synergy

#### 4. 实验结论:

在 OV0243 人卵巢癌移植瘤小鼠模型中, 荷瘤小鼠对受试药物 A 单药治疗、药物 B 单药治疗及药物 A 和 B 联用治疗能够良好耐受。药物 A 单药及药物 B 单药治疗均能显著抑制裸小鼠移植瘤的生长, 药物 A 联合药物 B\_0.1 mg/kg 以及药物 A 联合药物 B\_1 mg/kg 同样表现出显著的抑瘤效果, 略优于药物 A 及药物 B

单药治疗，联合用药组均有显著的协同效应。

**实施例 5.** 评价药物 A 与药物 B 联用对 RL95-2 子宫内膜癌细胞小鼠移植瘤的体内抑制作用

### 1. 实验材料

药物 A 配制用生理盐水稀释，药物 B 配制用 0.5% HPMC；

人子宫内膜癌细胞 RL95-2，体外 37 °C、5% CO<sub>2</sub> 细胞培养箱中培养。一周两次用胰酶-EDTA 进行常规消化处理传代。当细胞饱和度为 80%-90%，数量到达要求时，收取细胞，计数，接种。

### 2. 实验方法

将 RL95-2 细胞重悬于 PBS，重悬后的密度为 100×10<sup>6</sup>/mL，重悬后的细胞与同等体积的 Matrigel 混合，接种于每只小鼠右侧背部皮下，每只接种 0.1 mL (5×10<sup>6</sup> 细胞/animal)，待肿瘤平均体积生长为 100-150 mm<sup>3</sup> 时分组 (D1)，分组当天开始给药。小鼠灌胃给药 (*p.o.*)，每日 1 次；小鼠尾静脉注射给药 (*i.v.*)，单次给药；给药体积 10 mL/kg；溶剂组给予相同体积的“溶剂”；具体给药剂量和给药方案见表 5-1。测肿瘤体积，称小鼠体重，记录数据。

实验指标为考察药物对肿瘤生长的影响，具体指标为抑瘤率 TGI(%)。

每周 2 次用游标卡尺测量肿瘤直径，肿瘤体积(V)计算公式为： $V = 1/2 \times a \times b^2$  其中 a、b 分别表示长、宽。

TGI(%)的计算：当肿瘤无消退时， $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组分组时平均瘤体积}) / (\text{溶媒对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶媒对照组分组时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。当肿瘤有消退时， $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组分组时平均瘤体积}) / \text{该处理组分组时平均瘤体积}] \times 100\%$ 。

实验结束、达到实验终点、或肿瘤平均体积达到 2000 mm<sup>3</sup>，CO<sub>2</sub> 麻醉处死动物，随后解剖取瘤、拍照。

实验数据用 GraphPad Prism 9.4 分析、作图。基于各组不同时间点的肿瘤体积数据，运用 Two-way ANOVA 中 Dunnett's multiple comparisons test 进行统计学分析评估组间差异。运用 t-test 进行两组之间肿瘤体积的差异分析，p<0.05 定义为差异有统计学显著性。

表 5-1. 药物 A 联合药物 B 在 RL95-2 模型中的给药方案

组别	分组	给药剂量	给药体积	给药周期	给药途径
		mg/kg	mL/kg		
1	溶剂	-	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
2	药物 B	1	10	QD*28 次	<i>p.o.</i>
3	药物 A	3	10	单次给药	<i>i.v.</i>
4	药物 B+药物 A	1+3	10 + 10	QD*28 次 + 单次给药	<i>p.o. + i.v.</i>

### 3. 实验结果

药物 A 联合药物 B 对 RL95-2 模型的生长抑制作用如表 5-2 和附图 8 所示，RL95-2 模型中各组动物的体重变化如附图 9 所示。在 RL95-2 人子宫内膜癌移植瘤小鼠模型中，荷瘤小鼠对受试药物 A 单药治疗、药物 B 单药治疗及药物 A 和 B 联用治疗能够良好耐受。药物 A 单药能显著抑制裸小鼠移植瘤的生长，药物 B 单药对肿瘤生长无明显抑制作用；药物 A 以及药物 B 联用表现出显著的抑瘤效果，且显著优于药物 A 及药物 B 单药治疗。

表 5-2. 药物 A 联合药物 B 对 RL95-2 模型的生长抑制作用

组别	平均肿瘤体积 (mm <sup>3</sup> ) ± SEM		T/C (%)	TGI (%)	<i>p</i> 值
	D0	D28	D28	D28	D28
溶剂	134±8	1148±100	-	-	-
药物 B_1 mg/kg	134±7	1097±109	95.50	5.08	0.9793
药物 A_3 mg/kg	134±8	380±53	33.14	75.72	<0.0001
药物 B_1 mg/kg + 药物 A_3 mg/kg	134±8	238±24	20.72	89.79	<0.0001

*p* 值 D28: 根据不同组中各动物的肿瘤体积以溶剂组为对照运用 Two-way ANOVA 进行 Dunnett 分析所得数值；此外，运用 *t*-test 进行统计学分析，药物 B\_1 mg/kg 联用药物 A\_3 mg/kg 组分别与 B\_1 mg/kg 组和 A\_3 mg/kg 组比较，*p* 值分别为<0.0001 和 0.0270。

**实施例 6.** 药物 A 单药或联合治疗在人卵巢癌细胞株 OVCAR3 小鼠皮下异种移植瘤模型的体内药效学研究

#### 1. 受试药物

药物 A: 采用实施例 1 中的方法制备，药物配制用生理盐水。

药物 B: 采用 WO2022223025 中公开的方法制备 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺，将其作为药物 B。

药物 C：注射用贝伐珠单抗，由苏州盛迪亚生物医药有限公司提供，药物配制用生理盐水。

## 2、实验仪器与试剂

### 2.1 仪器

二氧化碳培养箱（HERAcell-240i，赛默飞世尔）；精密天平（SECURA225D-1CN，德国赛多利斯集团）；普通天平（HZ2002A，常州市天之平仪器设备有限公司）；生物安全柜（BSC1300-II-A2，山东新华医疗器械股份有限公司）；数显卡尺（(0-150) mm/0.01mm，日本三丰）；移液器（20-200  $\mu$ L；100-1000  $\mu$ L，Eppendorf）

### 2.2 试剂

RPMI 1640 购自Gibco，货号为22400-071；FBS购自Gibco，货号为10091148；PBS购自Gibco，货号为10010023；胰酶购自Gibco，货号为25200056；Matrigel 购自Corning，货号为354234。

## 3、实验操作及数据处理

### 3.1 动物

NOD SCID 小鼠，6-8 周，雌性，购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

### 3.2 细胞培养及细胞悬液制备

a, 从细胞库中取出一株 OVCAR3 细胞，用 RPMI 1640 培养基复苏细胞，复苏后的细胞置细胞培养瓶中（在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等）置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养（培养箱温度为 37°C，CO<sub>2</sub> 浓度为 5%）。

b, 每周传代一次，传代后细胞继续置于 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

c, 收集培养好的细胞，用全自动细胞计数仪计数，根据计数结果用 PBS 重悬细胞，制成细胞悬液（密度  $10 \times 10^7$ /mL），向细胞悬液中加入等体积 Matrigel 混合均匀，置于冰盒中待用。

### 3.3 细胞接种

a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠；

b, 接种时混匀细胞悬液，用 1 mL 注射器抽取 0.2-1 mL 细胞悬液、排除气泡，然后将注射器置于冰袋上待用；

c, 左手保定好 NOD SCID 小鼠, 用 75%酒精棉球消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置 (接种部位), 30 秒后开始接种;

d, 依次给试验 NOD SCID 小鼠接种 (每只小鼠接种 0.1mL 细胞悬液)。

### 3.4 荷瘤鼠量瘤、分组、给药

a, 根据肿瘤生长情况, 在接种后第 20-30 天量瘤、并计算肿瘤大小;

肿瘤体积计算:  $\text{肿瘤体积}(\text{mm}^3) = \text{长}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) \times \text{宽}(\text{mm}) / 2$

b, 根据荷瘤鼠体重和肿瘤大小, 采用随机分组的方法进行分组;

c, 根据分组结果, 开始给予测试药物, 具体给药剂量和给药方案见表 6-1。

表 6-1. 给药及分组

组别	化合物	给药体积 ( $\mu\text{L/g}$ ) <sup>a</sup>	给药途径	给药频率
1	Vehicle	10	<i>i.v.</i>	Single dose
2	药物 A	10	<i>i.v.</i>	Single dose
3	药物 B	10	<i>p.o.</i>	QD $\times$ 3w
4	药物 C	10	<i>i.v.</i>	BIW $\times$ 3w
5	药物 A +	10 +	<i>i.v. +</i>	Single dose +
	药物 B	10	<i>p.o.</i>	QD $\times$ 3w
6	药物 A+	10 +	<i>i.v. +</i>	Single dose +
	药物 C	10	<i>i.v.</i>	BIW $\times$ 3w
7	药物 B+	10 +	<i>p.o. +</i>	QD $\times$ 3w
	药物 C	10	<i>i.v.</i>	+ BIW $\times$ 3w
8	药物 A+	10 +	<i>i.v. +</i>	Single dose
	药物 B+	10+	<i>i.v. +</i>	+QD $\times$ 3w
	药物 C	10	<i>i.v.</i>	+ BIW $\times$ 3w

a. 给药体积: 根据小鼠体重 10  $\mu\text{L/g}$  进行给药。体重下降超过 15%时停止给药, 恢复至 10%以内时恢复给药。

d, 开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。

e, 实验结束后安乐死动物。

f, 用 GraphPad Prism 等软件处理数据。化合物的抑瘤疗效用 TGI (%) 和  $\Delta T/\Delta C$  (%) 评价。 $\Delta T/\Delta C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0) \times 100$  其中 T、C 分别为实验结束时治疗组与溶媒对照组的肿瘤体积,  $T_0$ 、 $C_0$  为实验开始时治疗组与溶媒对照组的肿瘤体积。抑瘤率(TGI)(%)=100- $\Delta T/\Delta C$ (%)。当肿瘤出现消退时, 抑瘤率(TGI)(%)=100-(T- $T_0$ )/ $T_0 \times 100$

#### 4、实验结果及结论

荷瘤鼠对药物 A 单药治疗或联合药物 B、药物 C 治疗均耐受, 药物 A 联合药物 B 治疗组显著优于各单药治疗组, 药物 A 联合药物 C 显著优于各单药治疗组。此外, 药物 A 联合药物 B 联合药物 C 治疗组抑瘤效果最为显著, 优于各单药组或两药联合组。

**实施例 7.** 药物 A 单药或联合治疗在人子宫内膜癌细胞株 RL95-2 小鼠皮下异种移植瘤模型的体内药效学研究

##### 1. 受试药物

药物 A: 采用实施例 1 中的方法制备, 药物配制用生理盐水。

药物 B: 采用 WO2022223025 中公开的方法制备 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺, 将其作为药物 B。

药物 C: 注射用贝伐珠单抗, 由苏州盛迪亚生物医药有限公司提供, 药物配制用生理盐水。

##### 2、实验目的

评价化合物 A 单药或联合治疗在人子宫内膜癌细胞株 RL95-2 裸小鼠皮下异种移植瘤模型的体内药效。

##### 3、实验仪器与试剂

###### 3.1 仪器

二氧化碳培养箱 (HERAcell-240i, 赛默飞世尔)

精密天平 (SECURA225D-1CN, 德国赛多利斯集团)

普通天平 (HZ2002A, 常州市天之平仪器设备有限公司)

生物安全柜 (BSC1300-II-A2, 山东新华医疗器械股份有限公司)

数显卡尺 ((0-150) mm/0.01mm, 日本三丰)

移液器（20-200  $\mu\text{L}$ ；100-1000  $\mu\text{L}$ ，Eppendorf）

### 3.2 试剂

RPMI 1640 购自Gibco，货号为22400-071

FBS 购自 Gibco，货号为 10091148；

PBS 购自 Gibco，货号为 10010023；

胰酶购自 Gibco，货号为 25200056；

Matrigel 购自Corning，货号为354234。

## 4、实验操作及数据处理

### 4.1 动物

NOD SCID 小鼠，6-8 周，雌性，购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司。

### 4.2 细胞培养及细胞悬液制备

a, 从细胞库中取出一株 RL95-2 细胞，用 RPMI 1640 培养基复苏细胞，复苏后的细胞置细胞培养瓶中（在瓶壁标记好细胞种类、日期、培养人名字等）置于  $\text{CO}_2$  培养箱中培养（培养箱温度为  $37^\circ\text{C}$ ， $\text{CO}_2$  浓度为 5%）。

b, 每周传代一次，传代后细胞继续置于  $\text{CO}_2$  培养箱中培养。重复该过程直到细胞数满足体内药效需求。

c, 收集培养好的细胞，用全自动细胞计数仪计数，根据计数结果用 PBS 重悬细胞，制成细胞悬液（密度  $10 \times 10^7/\text{mL}$ ），向细胞悬液中加入等体积 Matrigel 混合均匀，置于冰盒中待用。

### 3.3 细胞接种

a, 接种前用一次性大小鼠通用耳标标记裸鼠；

b, 接种时混匀细胞悬液，用 1 mL 注射器抽取 0.2-1 mL 细胞悬液、排除气泡，然后将注射器置于冰袋上待用；

c, 左手保定好 NOD SCID 小鼠，用 75%酒精棉球消毒裸鼠右侧背部靠右肩位置（接种部位），30 秒后开始接种；

d, 依次给试验 NOD SCID 小鼠接种（每只小鼠接种 0.1mL 细胞悬液）。

### 3.4 荷瘤鼠量瘤、分组、给药

a, 根据肿瘤生长情况，在接种后第 20-30 天量瘤、并计算肿瘤大小；

肿瘤体积计算：肿瘤体积( $\text{mm}^3$ ) = 长(mm)×宽(mm)×宽(mm) / 2

b, 根据荷瘤鼠体重和肿瘤大小，采用随机分组的方法进行分组；

c, 根据分组结果, 开始给予测试药物, 具体给药剂量和给药方案见表 7-1。

表 7-1. 给药及分组

组别	化合物	给药体积 ( $\mu\text{L/g}$ ) <sup>a</sup>	给药途径	给药频率
1	Vehicle	10	<i>i.v.</i>	Single dose
2	药物 A	10	<i>i.v.</i>	Single dose
3	药物 B	10	<i>p.o.</i>	QD $\times$ 3w
4	药物 C	10	<i>i.v.</i>	BIW $\times$ 3w
5	药物 A +	10 +	<i>i.v.</i> +	Single dose +
	药物 B	10	<i>p.o.</i>	QD $\times$ 3w
6	药物 A+	10 +	<i>i.v.</i> +	Single dose +
	药物 C	10	<i>i.v.</i>	BIW $\times$ 3w
7	药物 B+	10 +	<i>p.o.</i> +	QD $\times$ 3w
	药物 C	10	<i>i.v.</i>	+ BIW $\times$ 3w
8	药物 A+	10 +	<i>i.v.</i> +	Single dose
	药物 B+	10+	<i>i.v.</i> +	+QD $\times$ 3w
	药物 C	10	<i>i.v.</i>	+ BIW $\times$ 3w

a. 给药体积: 根据小鼠体重  $10 \mu\text{L/g}$  进行给药。体重下降超过 15%时停止给药, 恢复至 10%以内时恢复给药。

d, 开始给予测试药物后每周两次量瘤、称重。

e, 实验结束后安乐死动物。

f, 用 GraphPad Prism 等软件处理数据。化合物的抑瘤疗效用 TGI (%) 和  $\Delta T/\Delta C$  (%)评价。 $\Delta T/\Delta C(\%)=(T-T_0)/(C-C_0) \times 100$  其中 T、C 分别为实验结束时治疗组与溶媒对照组的肿瘤体积,  $T_0$ 、 $C_0$  为实验开始时治疗组与溶媒对照组的肿瘤体积。抑瘤率(TGI)(%)=100- $\Delta T/\Delta C$ (%)。当肿瘤出现消退时, 抑瘤率(TGI)(%)=100-(T- $T_0$ )/ $T_0 \times 100$

#### 4、实验结果及结论

荷瘤鼠对药物 A 单药治疗或联合药物 B、药物 C 治疗均耐受, 药物 A 联合

药物 B 治疗组显著优于各单药治疗组，药物 A 联合药物 C 显著优于各单药治疗组。此外，药物 A 联合药物 B 联合药物 C 治疗组抑瘤效果最为显著，优于各单药组或两药联合组。

实施例 8. PARP 抑制剂联合抗 B7H4 抗体药物偶联物治疗晚期实体瘤的临床实验

### 1、研究目的

- 主要研究目的：

评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的安全性和耐受性。

- 次要研究目的：

1. 评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的 PK 特征；
2. 评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的其他安全性指标；
3. 评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的有效性；
4. 评价抗 B7H4 抗体药物偶联物联合治疗在晚期实体瘤患者中的 PK 特征；
5. 评价联合治疗方案中抗 B7H4 抗体药物偶联物的免疫原性。

- 探索性研究目的：

1. 暴露量与效应之间的关系；
2. 探索预测或影响抗 PARP 抑制剂联合治疗疗效的生物标志物。

### 2、试验药物名称：

(1) 抗 B7H4 抗体药物偶联物

剂型：注射剂（冻干粉），规格：50 mg/瓶，生产厂家：上海翰森生物医药科技有限公司。

(2) 多腺苷二磷酸核糖聚合酶（poly adenosinediphosphate ribose polymerase, PARP）抑制剂

采用 WO2022223025 中公开的方法制备 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺。

剂型：片剂，规格：10mg，40mg，生产厂家：上海翰森生物医药科技有限公司。

### 3、目标人群：

- ① 标准治疗失败或不耐受、经细胞学或组织学确诊的复发性卵巢癌、输卵

管癌或原发性腹膜癌患者或晚期乳腺癌患者；

② 其他标准治疗失败或不耐受，经研究者评估可能从研究治疗中获益的晚期实体瘤患者。

#### 4、给药方案：

本研究的剂量探索阶段设置队列如下：

##### 4A：PARP 抑制剂联合抗 B7H4 抗体药物偶联物

多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂递增期按照 40mg QD 起始剂量给药。受试者将在 C1D1（第一周期第一天）开始每天一次连续口服给药，每 21 天为一个治疗周期。受试者在多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂给药前 2 小时至给药后 1 小时内应禁食。

B7H4 抗体药物偶联物递增期按照 3.8 mg/kg Q3W 起始剂量给药，共预设 3 个剂量组（2.8 mg/kg、3.8 mg/kg、4.8 mg/kg Q3W），如起始剂量不可耐受，则递减至 2.8 mg/kg Q3W 剂量水平。受试者将在 C1D1（+3 天）起，接受 B7H4 抗体药物偶联物静脉用药，每 21 天为一个治疗周期，从 C2（第二周期）开始后续每次首剂静脉用药日期与前一次首剂静脉用药日期的间隔为 21（±3）天。

#### 5、研究终点：

• 主要研究终点：

PARP 抑制剂联合治疗的最大耐受剂量（MTD）或最大适用剂量（MAD）。

• 次要研究终点：

1. PARP 抑制剂联合治疗的 PK 特征；

2. PARP 抑制剂联合治疗的安全性；

3. PARP 抑制剂联合治疗的有效性（研究者评估）：

a. 研究者根据 RECIST v1.1 标准评估的客观缓解率（ORR）、疾病控制率（DCR）、缓解持续时间（DoR），适用于基线存在靶病灶的受试者（除前列腺癌外的所有实体瘤）；

b. 研究者根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期（PFS）（除前列腺癌外的所有实体瘤）；

c. 总生存期（OS）；

d. 研究者根据 RECIST v1.1 和 GCIG CA-125 标准评估的 ORR（仅限卵巢癌）；

- e. 研究者根据 RECIST v1.1（软组织）和 PCWG3 标准（骨病灶）评估的 ORR、DCR、DoR 和放射影像学无进展生存期（rPFS）（仅限前列腺癌）；
  - f. CA-125 相较基线下降 $\geq 50\%$ 的受试者比例及 CA-125 进展时间（仅限卵巢癌）；
  - g. PSA50 缓解率及 PSA 进展时间（仅限前列腺癌）。
6. 联合抗 B7H4 抗体药物偶联物治疗在晚期实体瘤患者中的 PK 特征。
- 探索性研究终点：
    1. 探索暴露量与效应之间的关系；
    2. 探索预测或影响 PARP 抑制剂联合治疗疗效的生物标志物。

### **实施例 9. PARP 抑制剂联合抗 B7H4 抗体药物偶联物及贝伐珠单抗治疗晚期实体瘤的临床实验**

#### **1、研究目的**

- 主要研究目的：

评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的安全性和耐受性。
- 次要研究目的：
  1. 评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的 PK 特征；
  2. 评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的其他安全性指标；
  3. 评价 PARP 抑制剂联合治疗在晚期实体瘤受试者中的有效性；
  4. 评价抗 B7H4 抗体药物偶联物联合治疗在晚期实体瘤患者中的 PK 特征；
  5. 评价联合治疗方案中抗 B7H4 抗体药物偶联物的免疫原性。
- 探索性研究目的：
  1. 暴露量与效应之间的关系；
  2. 探索预测或影响抗 PARP 抑制剂联合治疗疗效的生物标志物。

#### **2、试验药物名称：**

##### **（1）抗 B7H4 抗体药物偶联物**

剂型：注射剂（冻干粉），规格：50 mg/瓶，生产厂家：上海翰森生物医药科技有限公司。

(2) 多腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly adenosinediphosphate ribose polymerase, PARP) 抑制剂

采用 WO2022223025 中公开的方法制备 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺。

剂型：片剂，规格：10mg，40mg，生产厂家：上海翰森生物医药科技有限公司。

(3) 抗 VEGF 抗体

贝伐珠单抗注射液，剂型：注射用无菌溶液，规格：100 mg (4mL) /瓶，生产厂家：苏州盛迪亚生物医药有限公司。

(4) 铂类药物

卡铂注射液，性状：注射用卡铂为白色或类白色冻干疏松块状物或粉末，生产厂家：齐鲁制药有限公司。

顺铂注射液，性状：淡黄绿色至淡黄色至略带粘性的澄明液体，生产厂家：江苏豪森药业集团有限公司。

### 3、目标人群：

铂敏感复发卵巢癌患者：

① 组织学确诊的高级别（低分化）浆液性或高级别（低分化）内膜样上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

② 2~3 线治疗后疾病进展或复发，且疾病进展或复发距离末次含铂化疗完成 $\geq$ 6 个月。

③ 最近一次进展或复发后未接受过系统性抗肿瘤治疗。

④ 既往接受过至少 1 种 PARP 抑制剂治疗。

⑤ 经研究者评估不适合接受减瘤手术（如无法手术切除达到满意减瘤），或受试者拒绝减瘤手术。

新诊断的未经系统性抗肿瘤治疗的晚期卵巢癌：

① 组织学或细胞学确诊或组织学主要成分为高级别（低分化）浆液性或高级别（低分化）内膜样卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌，FIGO 分期为 III 期或 IV 期。不允许组织学分型为癌肉瘤、未分化、或上皮性卵巢癌中的粘液细胞癌和透明细胞癌。

② 受试者已完成或计划接受初始肿瘤细胞减灭术，或计划接受中间性肿瘤细胞减灭术。

③ 既往未接受过 PARP 抑制剂治疗。

④ 既往未接受过任何针对晚期卵巢癌的系统性抗肿瘤治疗。

#### 4、给药方案：

本研究的剂量探索阶段设置队列如下：

队列 5A：抗 B7H4 抗体药物偶联物联合 PARP 抑制剂及贝伐珠单抗。

在该剂量探索过程中，诱导阶段采用抗 B7H4 抗体药物偶联物联合贝伐珠单抗及铂类药物，序贯维持阶段采用抗 B7H4 抗体药物偶联物联合贝伐珠单抗及 PARP 抑制剂。

在诱导治疗阶段，受试者的第一次给药当天记作 C1D1（第一周期第一天），后续每次给药当天为下一治疗周期的 D1，给药的间隔窗口期为  $21 \pm 3$  天；受试者在完成诱导治疗阶段后、进入维持治疗前还需要进行 1 次肿瘤影像学评估，如疾病未进展，方可进入维持治疗阶段。维持治疗阶段 PARP 抑制剂首次给药时间应在诱导治疗阶段铂类末次给药后的 3~6 周内。维持治疗阶段首次接受 PARP 抑制剂药物治疗的日期定义为当次访视的 D1，此后每 21 天为一个治疗周期。以下是本队列各类药物的给药方案：

PARP 抑制剂的起始剂量为 40 mg QD，共预设 3 个剂量组（20 mg、40 mg、80 mg QD），如起始剂量不可耐受，则递减至 20 mg QD 剂量水平。诱导阶段的铂类化疗结束后 3~6 周内开始 PARP 抑制剂治疗，每 21 天为一个治疗周期，每天一次连续口服。受试者在 PARP 抑制剂给药前 2 小时至给药后 1 小时内应禁食。

抗 B7H4 抗体药物偶联物的起始剂量为 3.8 mg/kg Q3W，共预设 3 个剂量组（2.8 mg/kg、3.8 mg/kg、4.8 mg/kg Q3W），如起始剂量不可耐受，则递减至 2.8 mg/kg Q3W 剂量水平。受试者将在 C1D1（+3 天）起，接受抗 B7H4 抗体药物偶联物静脉用药，从 C2 开始后续每次首剂静脉用药日期与前一次首剂静脉用药日期的间隔为  $21 (\pm 3)$  天。

铂类：根据研究者选择接受顺铂  $75 \text{ mg/m}^2$  Q3W 或卡铂 AUC  $5 \text{ mg/mL/min}$  Q3W 剂量给药，铂敏感复发卵巢癌受试者铂类化疗 6 个周期，新诊断晚期卵巢

癌受试者铂类化疗 6~8 周期。受试者将在 C1D1 (+3 天)起,接受铂类静脉用药,从 C2 开始后续每次首剂静脉用药日期与前一次首剂静脉用药日期的间隔为 21 (±3) 天。研究者可根据受试者具体情况选择顺铂或卡铂,允许在治疗期间因耐受性问题,顺铂与卡铂互换使用,但应充分告知受试者交叉过敏的风险。如果受试者因安全性无法耐受,则终止该药的治疗。

贝伐珠单抗: 剂量递增阶段的所有受试者需接受贝伐珠单抗治疗。受试者将按照 15 mg/kg Q3W 静脉用药。新诊断的卵巢癌受试者将从 C2D1 (+3 天)接受贝伐珠单抗,持续给药最长 15 个月;铂敏感复发卵巢癌受试者将从 C1D1 (+3 天)开始给药,持续给药直至客观疾病进展(疾病进展后继续治疗除外)或达到其他终止治疗标准。

本队列静脉药物推荐在 PARP 抑制剂给药后进行,静脉药物推荐按如下顺序给药:最先给予贝伐珠单抗(如适用),再给予抗 B7H4 抗体药物偶联物,最后给予铂类(如适用)。所有药物持续给药直至完成预设治疗疗程或直至客观疾病进展(疾病进展后继续治疗除外)或达到其他终止治疗标准。

## 5、研究终点:

- 主要研究终点:

PARP 抑制剂联合治疗的最大耐受剂量 (MTD) 或最大适用剂量 (MAD)。

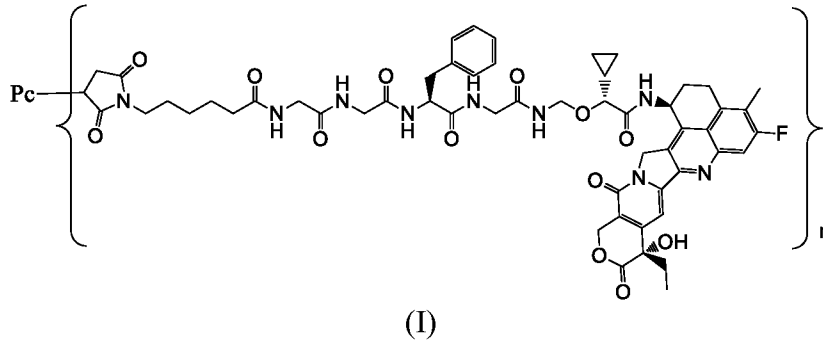
- 次要研究终点:

1. PARP 抑制剂联合治疗的 PK 特征;
2. PARP 抑制剂联合治疗的安全性;
3. PARP 抑制剂联合治疗的有效性 (研究者评估):
  - a. 研究者根据 RECIST v1.1 标准评估的客观缓解率 (ORR)、疾病控制率 (DCR)、缓解持续时间 (DoR),适用于基线存在靶病灶的受试者 (除前列腺癌外的所有实体瘤);
  - b. 研究者根据 RECIST v1.1 标准评估的无进展生存期 (PFS) (除前列腺癌外的所有实体瘤);
  - c. 总生存期 (OS);
  - d. 研究者根据 RECIST v1.1 和 GCIG CA-125 标准评估的 ORR (仅限卵巢癌);

- e. 研究者根据 RECIST v1.1（软组织）和 PCWG3 标准（骨病灶）评估的 ORR、DCR、DoR 和放射影像学无进展生存期（rPFS）（仅限前列腺癌）；
  - f. CA-125 相较基线下降 $\geq 50\%$ 的受试者比例及 CA-125 进展时间（仅限卵巢癌）；
  - g. PSA50 缓解率及 PSA 进展时间（仅限前列腺癌）。
6. 联合抗 B7H4 抗体药物偶联物治疗在晚期实体瘤患者中的 PK 特征。
- 探索性研究终点：
    1. 探索暴露量与效应之间的关系；
    2. 探索预测或影响 PARP 抑制剂联合治疗疗效的生物标志物。

# 权利要求书

1. 抗体药物偶联物和多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂联合在制备治疗癌症的药物中的用途，所述抗体药物偶联物的结构如式(I)所示：



其中：

$n$  为 1 至 10，优选为 2 至 8，更优选为 3 至 8， $n$  是小数或整数；

$Pc$  为抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段。

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其特征在于，所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段包含：分别如 SEQ ID NO: 01、02 和 03 氨基酸序列所示的重链 HCDR1、HCDR2、HCDR3，和分别如 SEQ ID NO: 04、05 和 06 氨基酸序列所示的轻链 LCDR1、LCDR2 和 LCDR3。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的用途，其特征在于，所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段选自人源化抗体或其片段。

4. 根据权利要求 3 中所述的用途，其特征在于，所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段包含人源 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同种型的重链恒定区，和包含  $\kappa$  或  $\lambda$  的轻链恒定区；优选地，所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段包含 IgG1 或 IgG4 同种型的重链恒定区。

5. 根据权利要求 3 中所述的用途，其特征在于，所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段的重链可变区序列如 SEQ ID NO: 07 所示的序列或其变体，轻链可变区序列如 SEQ ID NO: 08 所示的序列或其变体。

6. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的用途, 其特征在于, 所述抗 B7H4 抗体或其抗原结合片段的重链序列如 SEQ ID NO: 09 所示的序列或其变体, 轻链序列如 SEQ ID NO: 10 所示的序列或其变体。

7. 根据权利要求 1 至 6 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂选自奥拉帕尼(Olaparib)、氟唑帕利(Fluzoparib)、尼拉帕利(Niraparib)、帕米帕利(Pamiparib)、鲁卡帕利(Rucaparib)、他拉唑帕尼(Talazoparib)、维利帕尼(Veliparib)、塞纳帕利(Senaparib)、CEP-8983、BGB-290 或 1'-((7-乙基-6-羰基-5,6-二氢-1,5-二氮杂萘-3-基)甲基)-N-甲基-1',2',3',6'-四氢-[3,4'-联吡啶]-6-甲酰胺中的一种或多种。

8. 根据权利要求 1-7 任一项所述的用途, 其特征在于, 所述联合具有叠加或协同药效作用。

9. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的用途, 其特征在于, 所述抗体药物偶联物和所述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂分别作为活性成分包含在不同制剂中, 并且同时或不同时施用。

10. 根据权利要求 1 至 8 中任一项所述的用途, 其特征在于, 所述抗体药物偶联物和所述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂作为活性成分包含在单一制剂中并施用。

11. 根据权利要求 1-10 中任一项所述的用途, 进一步联合一种抗 VEGF 抗体。

12. 根据权利要求 11 所述的用途, 其中所述抗 VEGF 抗体选自贝伐珠单抗(Bevacizumab)、雷珠单抗(Ranibizumab)、赛伐珠单抗(Sevacizumab)、苏维西塔单抗(Suvemcitug)、伐利苏单抗(Varisacumab)、CMAB-801、LYN-00101。

13. 根据权利要求 11 或 12 中所述的用途，其中所述抗体药物偶联物，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，抗 VEGF 抗体分别作为活性成分包含在不同制剂中，并且同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

14. 根据权利要求 11 至 13 中任一项所述的用途，其中所述抗 VEGF 抗体给药剂量为 1.0mg/kg 至 100mg/kg，优选 1.0mg/kg 至 40mg/kg，更优选 1.0mg/kg 至 30mg/kg，给药频次为每一周一次，每二周一次，每三周一次或每四周一次。

15. 根据权利要求 1 至 14 中任一项所述的用途，其特征在于，所述抗体药物偶联物的剂量为 0.1mg/kg 至 20.0mg/kg，优选 1.0mg/kg 至 15.0mg/kg；给药频次为每一周一次，每二周一次，每三周一次或每四周一次。

16. 根据权利要求 1-15 中任一项所述的用途，其特征在于，所述多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的给药剂量为 1-500mg/kg，优选 10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、55mg/kg、60mg/kg、65mg/kg、70mg/kg、75mg/kg、80mg/kg、85mg/kg、90mg/kg、95mg/kg、100mg/kg、110mg/kg、120mg/kg、130mg/kg、140mg/kg、150mg/kg、160mg/kg、170mg/kg、180mg/kg、190 mg/kg、200 mg/kg、210 mg/kg、220 mg/kg、230 mg/kg、240 mg/kg、250 mg/kg、260 mg/kg、270 mg/kg、280 mg/kg、290 mg/kg、300 mg/kg、320 mg/kg、340 mg/kg、350 mg/kg、360 mg/kg、380 mg/kg、400 mg/kg、420 mg/kg、440 mg/kg、450 mg/kg、460 mg/kg、480 mg/kg 或 500 mg/kg；给药频率为一日一次、一日二次、一日三次、每两日一次或每三日一次。

17. 根据权利要求 1 至 16 中任一项所述的用途，其特征在于，所述癌症为实体瘤，优选地，所述癌症选自子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌、输卵管癌、胃癌、结直肠癌、原发性腹膜癌、前列腺癌、肺癌；更优选子宫癌、乳腺癌、卵巢癌。

18. 根据权利要求 1 至 17 中任一项所述的用途，其特征在于，所述癌症选自子宫颈癌、子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌、上皮性卵巢癌、铂敏感

复发卵巢癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌；优选子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌；进一步优选地，所述卵巢上皮癌选自高级别浆液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、子宫内模样卵巢癌、黏液性卵巢癌、卵巢透明细胞癌。

19. 含有权利要求 1-18 任一项中所述的抗体药物偶联物与多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂的药物组合物，其特征在于，包含一种或多种可药用的赋形剂、稀释剂或载体。

20. 一种药物组合，包括权利要求 1-18 任一项中所定义的抗体药物偶联物及其药学上可接受的辅料，和权利要求 1 至 18 任一项中所定义的多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂及其药学上可接受的辅料。

21. 含有权利要求 11-18 任一项中所述的抗体药物偶联物，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂和抗 VEGF 抗体的药物组合物，其特征在于，包含一种或多种可药用的赋形剂、稀释剂或载体。

22. 一种药物组合，包括权利要求 1-18 任一项中所定义的抗体药物偶联物及其药学上可接受的辅料，权利要求 1 至 18 任一项中所定义的多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂及其药学上可接受的辅料，以及权利要求 11-18 任一项中所定义的抗 VEGF 抗体及其药学上可接受的辅料。

23. 一种治疗和/或预防癌症的方法，包括：向患者组合施用有效量的权利要求 1 至 18 中任一项中所定义的抗体药物偶联物，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，任选的和如权利要求 11 至 18 任一项中所定义的抗 VEGF 抗体，所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

24. 一种治疗和/或预防癌症的方法，所述方法包括在诱导治疗阶段向患者组合施用如权利要求 1 至 18 任一项中所定义的抗体药物偶联物，如权利要求 11 至 18 任一项中所定义的抗 VEGF 抗体，以及一种铂类药物，所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用，在诱导治疗后的维持治疗阶段，向

患者组合施用有效量的如权利要求 1 至 18 任一项中所定义的抗体药物偶联物，多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂，以及如权利要求 11 至 18 任一项中所定义的抗 VEGF 抗体，所述组合施用可以是同时、并行、序贯、连续、交替或分开施用。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其中所述的铂类药物选自卡铂、顺铂、奥沙利铂、奈达铂(Nedaplatin)、乐铂(Lobaplatin)、沙铂(Satraplatin)、环铂(Cycloplatin)、米铂(Miboplatin)、Enloplatin、Iproplatin、Dicycloplatin；优选卡铂和/或顺铂。

26. 根据权利要求 23 至 25 所述的方法，其特征在于，所述癌症为实体瘤，优选地，所述癌症选自子宫癌、乳腺癌、卵巢癌、胰腺癌、胆管癌、输卵管癌、胃癌、结直肠癌、原发性腹膜癌、前列腺癌、肺癌；更优选子宫癌、乳腺癌、卵巢癌。

27. 根据权利要求 23 至 26 所述的方法，其特征在于，所述癌症选自子宫颈癌、子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌、铂敏感复发卵巢癌、肝内胆管癌、肝外胆管癌；优选子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢上皮癌；进一步优选地，所述卵巢上皮癌选自高级别浆液性卵巢癌、低级别浆液性卵巢癌、高级别内样上皮性卵巢癌、子宫内样卵巢癌、黏液性卵巢癌、卵巢透明细胞癌。

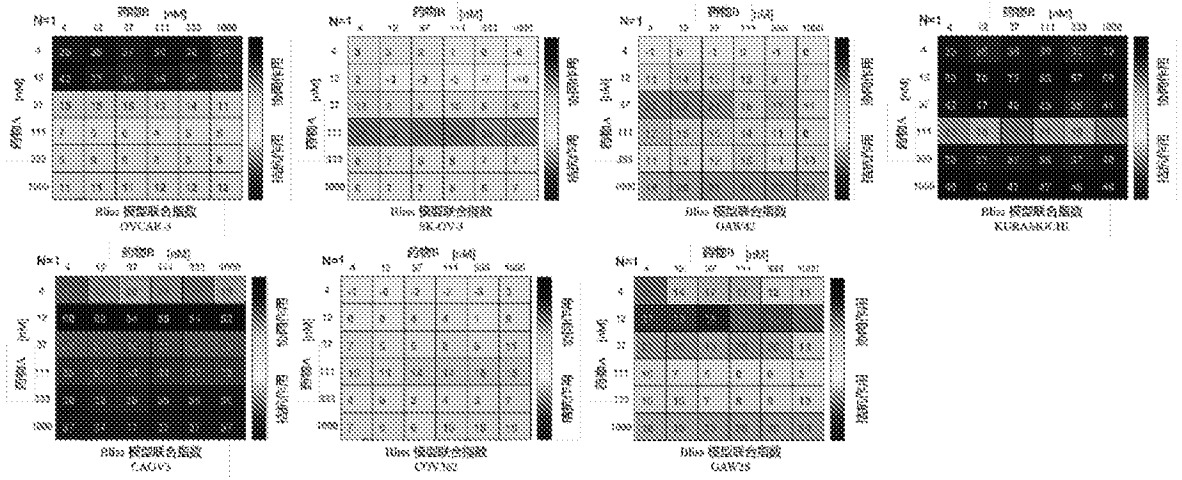


图 1

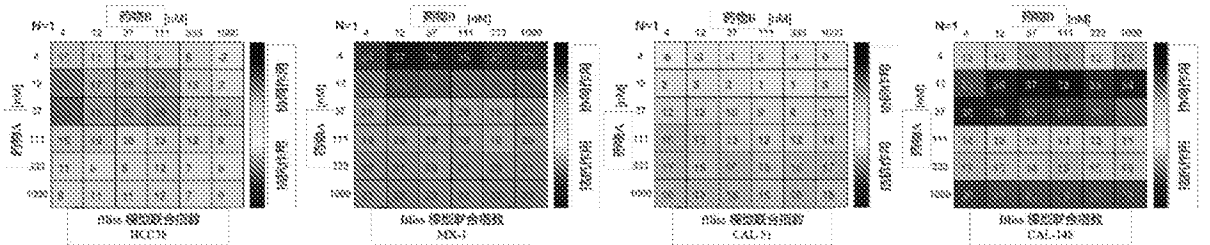


图 2

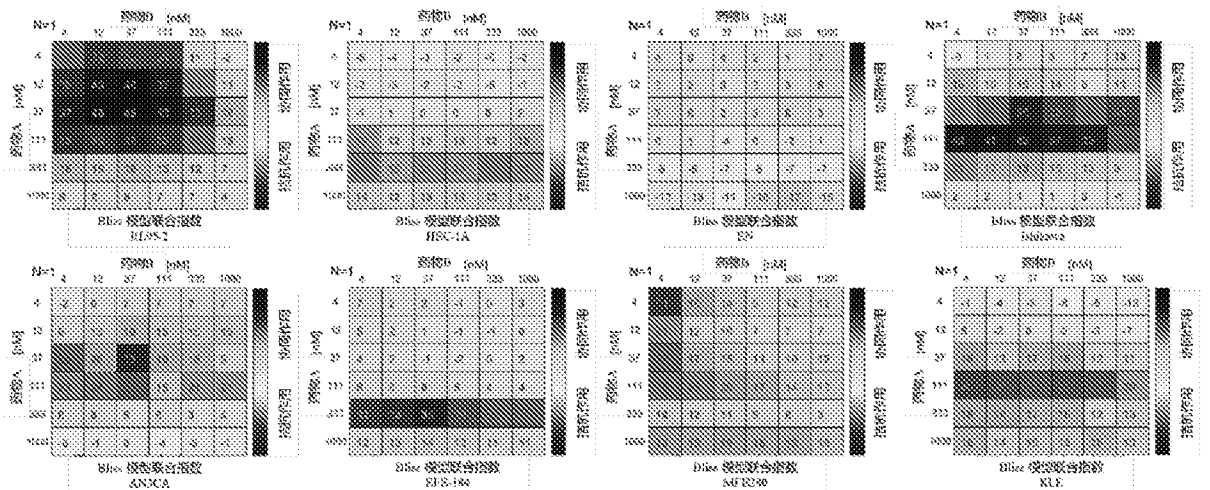


图 3

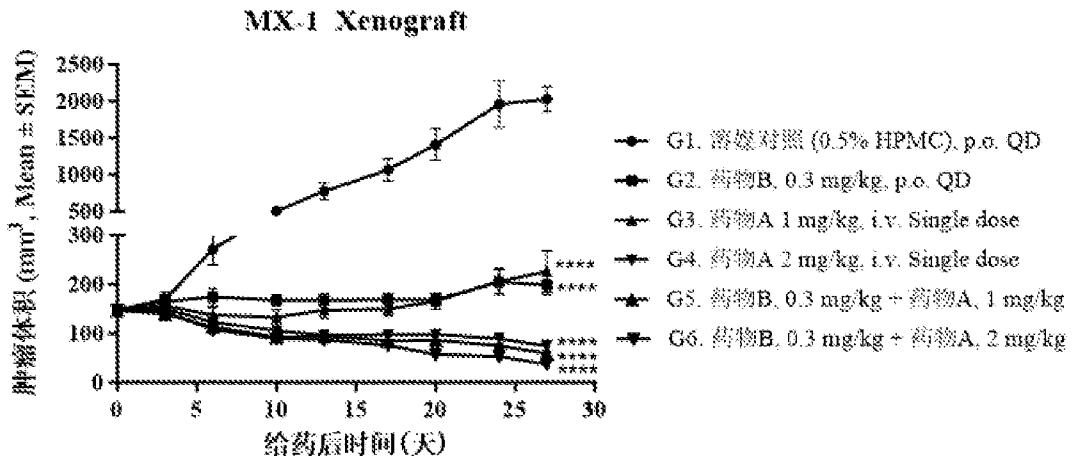


图 4

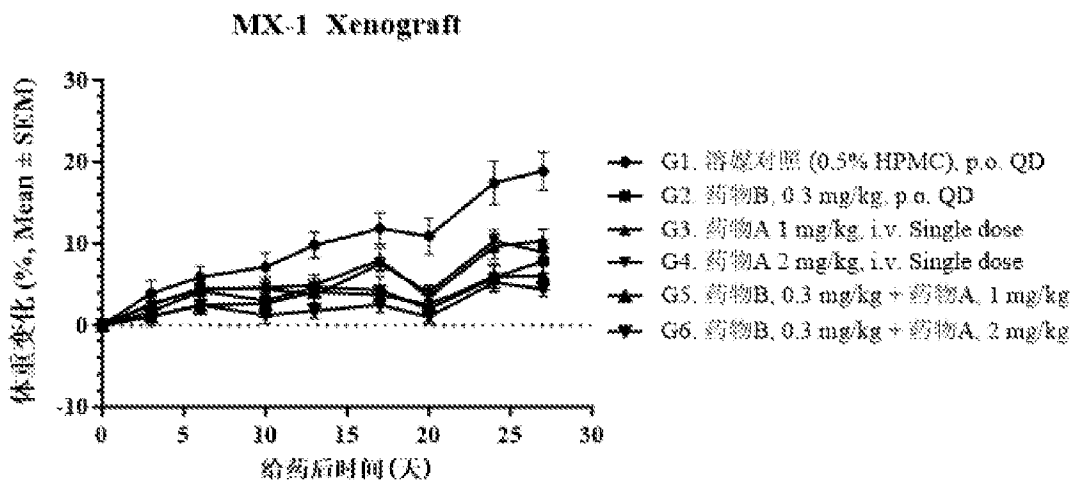


图 5

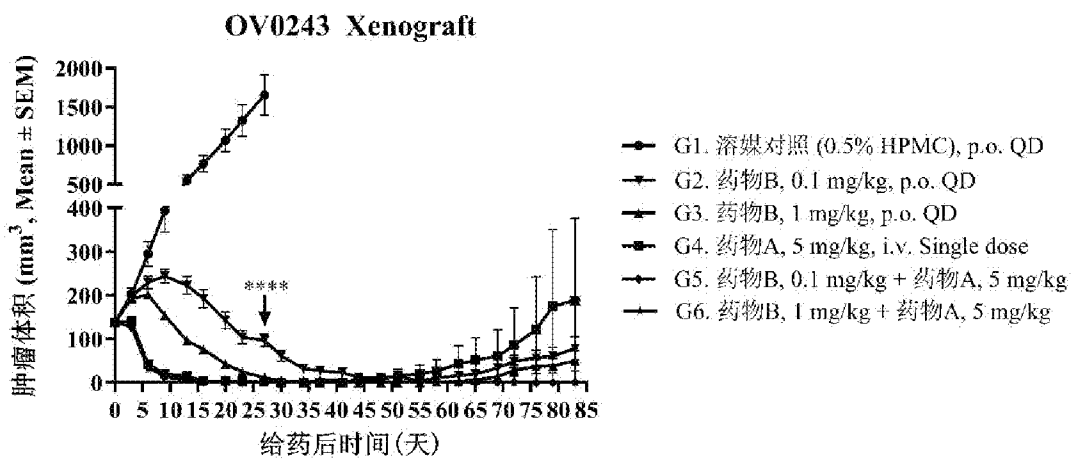


图 6

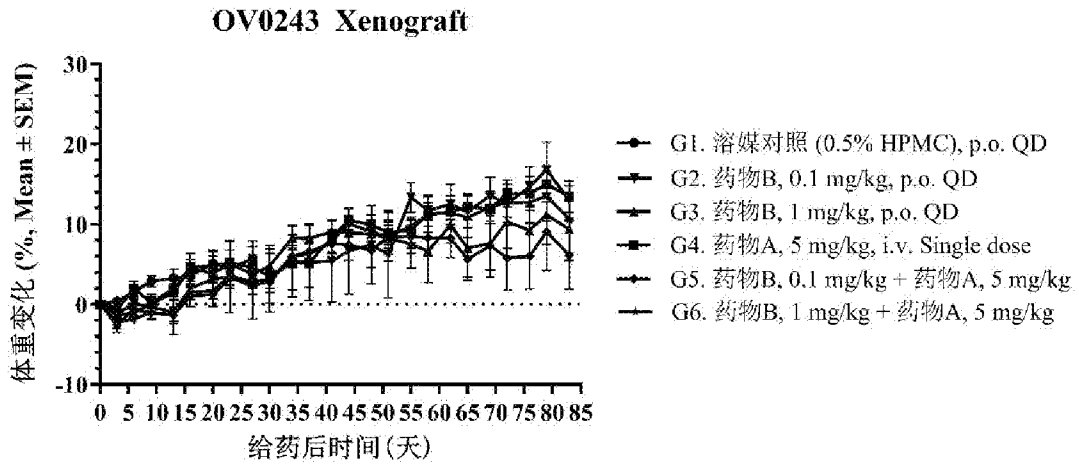


图 7

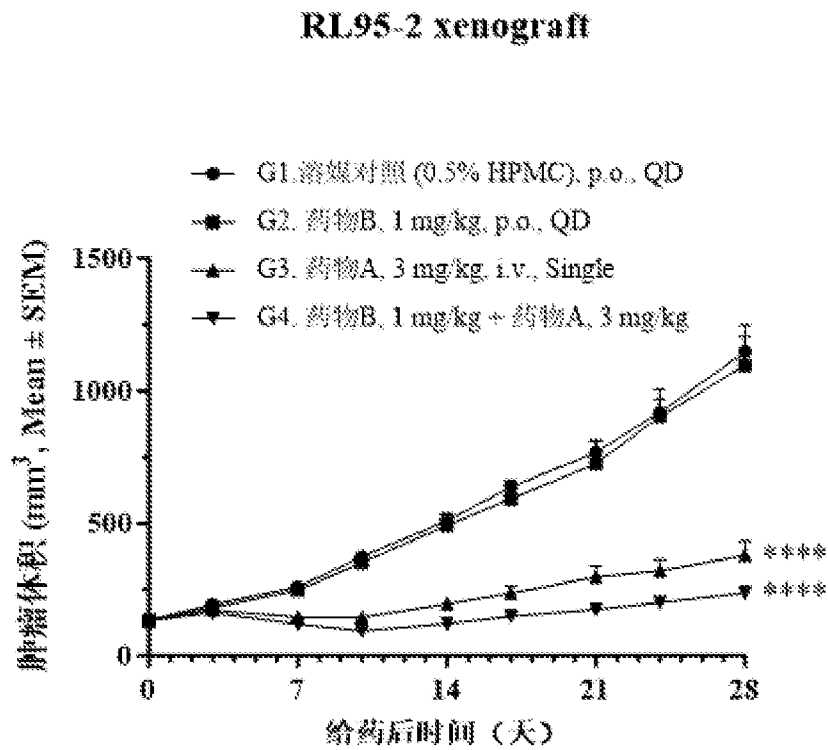


图 8

RL95-2 xenograft

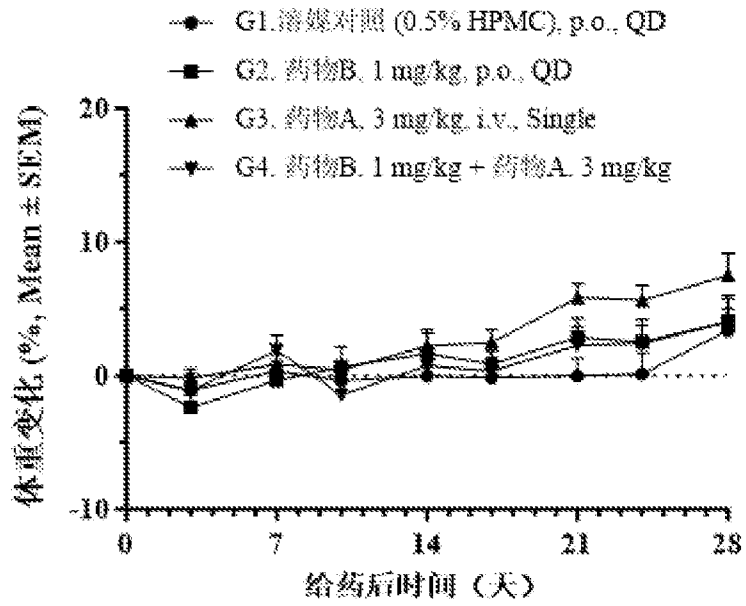


图 9

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/132015

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K47/68(2017.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
IPC: A61K, C07D, 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, CNTXT, DWPI, VEN, ENTXTC, ENTXT, CNKI, PUBMED, ISI_Web of Science, Science Direct, STNext: 江苏豪森药业集团有限公司, 上海翰森生物医药科技有限公司, 常州恒邦药业有限公司, 抗体药物偶联物, conjugate, ADC, B7H4, B7-H4, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶, PARP, 奥拉帕尼, Olaparib, 氟唑帕利, Fluzoparib, 尼拉帕利, Niraparib, 帕米帕利, Pamiparib, 鲁卡帕利, Rucaparib, 他拉唑帕尼, Talazoparib, 维利帕尼, Veliparib, 塞纳帕利, Senaparib, CEP-8983, BGB-290, 贝伐珠, Bevacizumab, 雷珠, Ranibizumab, 赛伐珠, Sevacizumab, 苏维西塔, Suvemcitug, 伐利苏, Varisacumab, CMAB-801, LYN-00101		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2023156434 A1 (MEDIMMUNE LTD.) 24 August 2023 (2023-08-24) abstract, claims 1-6, and description, examples 1-4	1-27
Y	WO 2020244657 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 10 December 2020 (2020-12-10) description, page 78, lines 1-18, page 80, lines 16-26, and page 81, lines 1-6, embodiment 9, and claims 35 and 39-41	1-27
Y	WO 2022223025 A1 (SHANGHAI HANSOH BIOMEDICAL CO., LTD. et al.) 27 October 2022 (2022-10-27) abstract, claims 1-22, and description, embodiment 1, and test example 1	7-27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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		Date of mailing of the international search report
14 February 2025		20 February 2025
Name and mailing address of the ISA/CN		Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	孙苓玲等 (SUN, Qinling et al.). "PARP抑制剂与肿瘤单克隆抗体联用的疗效及机制 (The Mechanism and Effects of Combination Therapy of PARP Inhibitors and Monoclonal Antibodies)" <i>肿瘤药理学 (Anti-tumor Pharmacy)</i> , Vol. 6, No. (6), 31 December 2016 (2016-12-31), pp. 401-406	11-27
Y	WO 2020238932 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 03 December 2020 (2020-12-03) abstract, and claims 1-21	11-27
Y	WO 2018099423 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) 07 June 2018 (2018-06-07) abstract, and claims 1-16	11-27
A	WO 2022188832 A1 (AKESO BIOPHARMA, INC.) 15 September 2022 (2022-09-15) abstract, and claims 1-29	1-27

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **23-27**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 23-27 relate to a method for treating and/or preventing cancer, which falls within subject matter for which no search is required by the International Searching Authority as defined in PCT Rule 39.1(iv). A search is performed on the basis that the designation of the subject matter thereof is a pharmaceutical use.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2024/132015**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2023156434	A1	24 August 2023	None	
WO	2020244657	A1	10 December 2020	EP	3981434 A1 13 April 2022
				EP	3981434 A4 01 November 2023
				AU	2020288275 A1 03 February 2022
				US	2023072897 A1 09 March 2023
				KR	20220017946 A 14 February 2022
				BR	112021024406 A2 19 April 2022
				JP	2022535858 A 10 August 2022
				TW	202112398 A 01 April 2021
				MX	2021014960 A 04 March 2022
				CA	3142641 A1 10 December 2020
WO	2022223025	A1	27 October 2022	EP	4328225 A1 28 February 2024
				JP	2024514338 A 01 April 2024
				TW	202309026 A 01 March 2023
				CA	3215823 A1 27 October 2022
				BR	112023019797 A2 07 November 2023
				MX	2023012054 A 23 October 2023
				AU	2022261029 A1 19 October 2023
				US	2024228490 A1 11 July 2024
				IL	307824 A 01 December 2023
				KR	20240005756 A 12 January 2024
WO	2020238932	A1	03 December 2020	TW	202110448 A 16 March 2021
WO	2018099423	A1	07 June 2018	EP	3549608 A1 09 October 2019
				EP	3549608 A4 12 August 2020
				TW	201821107 A 16 June 2018
				TWI	771344 B 21 July 2022
				US	2019275021 A1 12 September 2019
				US	11000518 B2 11 May 2021
WO	2022188832	A1	15 September 2022	EP	4190819 A1 07 June 2023
				EP	4190819 A4 14 August 2024
				JP	2024509018 A 29 February 2024
				CA	3193662 A1 15 September 2022
				AU	2022233411 A1 14 September 2023
				BR	112023018457 A2 10 October 2023
				IL	305805 A 01 November 2023
				MX	2023010681 A 22 September 2023
				KR	20230156910 A 15 November 2023

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K47/68(2017.01)i; A61K31/4375(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; C07D471/04(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: A61K, C07D, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>CNABS, CNTXT, DWPI, VEN, ENTXTC, ENTXT, CNKI, PUBMED, ISI_Web of Science, Science Direct, STNext: 江苏豪森药业集团有限公司, 上海翰森生物医药科技有限公司, 常州恒邦药业有限公司, 抗体药物偶联物, conjugate, ADC, B7H4, B7-H4, 多腺苷二磷酸核糖聚合酶, PARP, 奥拉帕尼, Olaparib, 氟唑帕利, Fluzoparib, 尼拉帕利, Niraparib, 帕米帕利, Pamiparib, 鲁卡帕利, Rucaparib, 他拉唑帕尼, Talazoparib, 维利帕尼, Veliparib, 塞纳帕利, Senaparib, CEP-8983, BGB-290, 贝伐珠, Bevacizumab, 雷珠, Ranibizumab, 赛伐珠, Sevacizumab, 苏维西塔, Suvemcitug, 伐利苏, Varisacumab, CMAB-801, LYN-00101</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2023156434 A1 (MEDIMMUNE LTD.) 2023年8月24日 (2023 - 08 - 24) 说明书摘要, 权利要求1-6, 说明书实例1-实例4</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2020244657 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2020年12月10日 (2020 - 12 - 10) 说明书第78页第1-18行, 第80页第16-26行, 第81页第1-6行, 实施例9, 权利要求35、39-41</td> <td>1-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2022223025 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2022年10月27日 (2022 - 10 - 27) 说明书摘要, 权利要求1-22, 说明书实施例1和测试例1</td> <td>7-27</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>孙岑玲等. "PARP抑制剂与肿瘤单克隆抗体联用的疗效及机制" 肿瘤药学, 第6卷, 第6期, 2016年12月31日 (2016 - 12 - 31), 第401-406页</td> <td>11-27</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 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          "&amp;" 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	Y	WO 2023156434 A1 (MEDIMMUNE LTD.) 2023年8月24日 (2023 - 08 - 24) 说明书摘要, 权利要求1-6, 说明书实例1-实例4	1-27	Y	WO 2020244657 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2020年12月10日 (2020 - 12 - 10) 说明书第78页第1-18行, 第80页第16-26行, 第81页第1-6行, 实施例9, 权利要求35、39-41	1-27	Y	WO 2022223025 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2022年10月27日 (2022 - 10 - 27) 说明书摘要, 权利要求1-22, 说明书实施例1和测试例1	7-27	Y	孙岑玲等. "PARP抑制剂与肿瘤单克隆抗体联用的疗效及机制" 肿瘤药学, 第6卷, 第6期, 2016年12月31日 (2016 - 12 - 31), 第401-406页	11-27
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
Y	WO 2023156434 A1 (MEDIMMUNE LTD.) 2023年8月24日 (2023 - 08 - 24) 说明书摘要, 权利要求1-6, 说明书实例1-实例4	1-27															
Y	WO 2020244657 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2020年12月10日 (2020 - 12 - 10) 说明书第78页第1-18行, 第80页第16-26行, 第81页第1-6行, 实施例9, 权利要求35、39-41	1-27															
Y	WO 2022223025 A1 (上海翰森生物医药科技有限公司等) 2022年10月27日 (2022 - 10 - 27) 说明书摘要, 权利要求1-22, 说明书实施例1和测试例1	7-27															
Y	孙岑玲等. "PARP抑制剂与肿瘤单克隆抗体联用的疗效及机制" 肿瘤药学, 第6卷, 第6期, 2016年12月31日 (2016 - 12 - 31), 第401-406页	11-27															
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期																
2025年2月14日	2025年2月20日																
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员																
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	崔传明																
	电话号码 (+86) 010-53961869																

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	WO 2020238932 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2020年12月3日 (2020 - 12 - 03) 说明书摘要, 权利要求1-21	11-27
Y	WO 2018099423 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司) 2018年6月7日 (2018 - 06 - 07) 说明书摘要, 权利要求1-16	11-27
A	WO 2022188832 A1 (中山康方生物医药有限公司) 2022年9月15日 (2022 - 09 - 15) 说明书摘要, 权利要求1-29	1-27

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求：23-27  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
权利要求23-27涉及一种治疗和/或预防癌症的方法，属于PCT细则39.1(iv)定义的不要求国际检索单位检索的主题，基于其主题名称为制药用途进行检索。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/132015

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	2023156434	A1	2023年8月24日	无			
WO	2020244657	A1	2020年12月10日	EP	3981434	A1	2022年4月13日
				EP	3981434	A4	2023年11月1日
				AU	2020288275	A1	2022年2月3日
				US	2023072897	A1	2023年3月9日
				KR	20220017946	A	2022年2月14日
				BR	112021024406	A2	2022年4月19日
				JP	2022535858	A	2022年8月10日
				TW	202112398	A	2021年4月1日
				MX	2021014960	A	2022年3月4日
				CA	3142641	A1	2020年12月10日
WO	2022223025	A1	2022年10月27日	EP	4328225	A1	2024年2月28日
				JP	2024514338	A	2024年4月1日
				TW	202309026	A	2023年3月1日
				CA	3215823	A1	2022年10月27日
				BR	112023019797	A2	2023年11月7日
				MX	2023012054	A	2023年10月23日
				AU	2022261029	A1	2023年10月19日
				US	2024228490	A1	2024年7月11日
				IL	307824	A	2023年12月1日
				KR	20240005756	A	2024年1月12日
WO	2020238932	A1	2020年12月3日	TW	202110448	A	2021年3月16日
WO	2018099423	A1	2018年6月7日	EP	3549608	A1	2019年10月9日
				EP	3549608	A4	2020年8月12日
				TW	201821107	A	2018年6月16日
				TWI	771344	B	2022年7月21日
				US	2019275021	A1	2019年9月12日
				US	11000518	B2	2021年5月11日
WO	2022188832	A1	2022年9月15日	EP	4190819	A1	2023年6月7日
				EP	4190819	A4	2024年8月14日
				JP	2024509018	A	2024年2月29日
				CA	3193662	A1	2022年9月15日
				AU	2022233411	A1	2023年9月14日
				BR	112023018457	A2	2023年10月10日
				IL	305805	A	2023年11月1日
				MX	2023010681	A	2023年9月22日
				KR	20230156910	A	2023年11月15日