



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I846731 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 01 日

(21)申請案號：108133389

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 09 月 17 日

(51)Int. Cl. : A61K31/4155 (2006.01)

A61K31/41 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30)優先權：2018/09/18

歐洲專利局

18195251.6

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士(72)發明人：克雷恩 克里斯俊 KLEIN, CHRISTIAN (DE)；寇伯 法伯瑞斯 亞倫 安德魯
KOLB, FABRICE ALAIN ANDRE (FR)；後補 後補 YOUNG, MARIANNE
MANCHESTER (US)；阿莫德 薩伊德 莎海爾 AHMED, SYED SOHAIL (IT)；
迪 艾爾梅達 貝撒 萊力安娜 馬托斯 DE ALMEIDA BESSA, JULIANA
MATTOS (CH)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201040164A

US 2009/269360A1

US 2017/209573A1

WO 2017/144483A1

網路文獻 Robin L Thurmond, Siquan Sun, Lars Karlsson & James P
Edwards, Cathepsin S inhibitors as novel immunomodulators Current
Opinion in Investigational Drugs 2005 年 06 月 Current Opinion in
Investigational Drugs 2005 Vol 6 No 5

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：39 項 圖式數：10 共 89 頁

(54)名稱

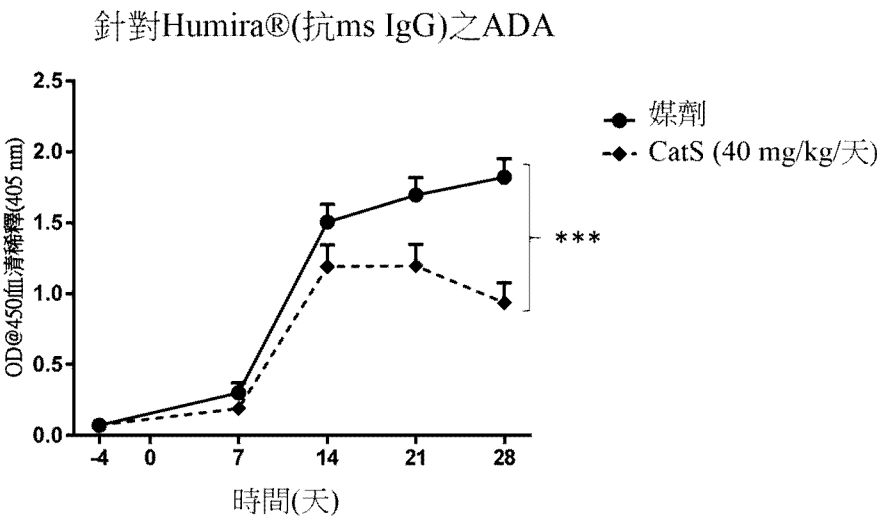
組織蛋白酶(cathepsin)S 抑制劑之對抗抗藥抗體形成之用途

(57)摘要

本發明特別關於一種組織蛋白酶(cathepsin)S 抑制劑，其用於為正接受治療劑治療之個體減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之方法。

The present invention relates in particular to a cathepsin S inhibitor for use in a method for reducing or preventing the formation of anti-drug antibodies (ADA) against a therapeutic agent in a subject who is receiving a treatment with said therapeutic agent.

指定代表圖：



【圖1】



I846731

【發明摘要】

【中文發明名稱】

組織蛋白酶(cathepsin)S抑制劑之對抗抗藥抗體形成之用途

【英文發明名稱】

USE OF A CATHEPSIN S INHIBITOR AGAINST THE FORMATION
OF ANTI-DRUG ANTIBODIES

【中文】

本發明特別關於一種組織蛋白酶(cathepsin)S抑制劑，其用於為正接受治療劑治療之個體減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之方法。

【英文】

The present invention relates in particular to a cathepsin S inhibitor for use in a method for reducing or preventing the formation of anti-drug antibodies (ADA) against a therapeutic agent in a subject who is receiving a treatment with said therapeutic agent.

【指定代表圖】

圖1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

組織蛋白酶(cathepsin)S抑制劑之對抗抗藥抗體形成之用途

【英文發明名稱】

USE OF A CATHEPSIN S INHIBITOR AGAINST THE FORMATION
OF ANTI-DRUG ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明特別係一種用於為正接受治療劑治療之個體減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之方法中之組織蛋白酶(cathepsin)S抑制劑。

【先前技術】

【0002】 基於蛋白質之生物製劑(即免疫調節藥物)係有效之治療劑且由於其對免疫標靶之高特異性而在過去數年間其等臨床應用已經顯著發展(Leader, Baca等人, Nat Rev Drug Discov 2008, 7(1): 21-39)。然而, 相較於小分子, 連同其絕佳之效用及安全性概況, 亦通常報告一些不良反應, 包括免疫原性(Sathish、Sethu等人, Nat Rev Drug Discov 2013, 12(4): 306-324; Boehncke及Brembilla, Expert Rev Clin Immunol 2018, 14(6): 513-523)。免疫原性之特徵在於抗藥抗體(ADA)形成, 其可為無害的但亦可導致損失或減小之效用、經改變之藥物動力學、輸注反應、對內源性蛋白質之交叉反應性及在嚴重情況下對過敏反應之交叉反應性(Abramowicz、Crusiaux等人, N Engl J Med 1992, 327(10): 736, Baudouin、Crusiaux等人, Transplantation 2003, 76(3): 459-463)。此等非所需之效應通常為治療終止之原因並因此解釋在臨床中迫切需要旨在緩

解ADA之策略。出於此目的，B細胞消耗劑(諸如Gazyva)已與癌症免疫療法(CIT)治療組合應用於臨床中並顯示抑制重新ADA反應。然而，B細胞之完全消融對病患而言可為非所需的，因為B細胞在CIT之作用模式中發揮之作用尚未完全已知的。

【0003】 哺乳動物組織蛋白酶係涉及生物及病理事件之關鍵步驟之半胱胺酸型蛋白酶。認為組織蛋白酶係易處理藥物標靶，因為其可行抑制與小分子之酶活性並因此受醫藥產業之關注 (Bromme, D. (2001), 「Papain-like cysteine proteases」, Curr Protoc Protein Sci, 第21章, 第21 2單元；Roberts, R. (2005), 「Lysosomal cysteine proteases: structure, function and inhibition of cathepsins」, Drug News Perspect, 18 (10), 605-14)。

【0004】 組織蛋白酶S顯著表現於抗原呈遞細胞諸如巨噬細胞及樹突狀細胞及平滑肌細胞中。(Hsing, L. C.及Rudensky, A. Y. (2005), 「The lysosomal cysteine proteases in MHC class II antigen presentation」, Immunol Rev, 207, 229-41；Rudensky, A.及Beers, C. (2006), 「Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation」, Ernst Schering Res Found Workshop, (56), 81-95)。儘管組織蛋白酶S僅微弱表現於正常動脈組織中，但動脈粥樣硬化動脈中可見強烈上調(Liu, J. 等人，(2006), 「Increased serum cathepsin S in patients with atherosclerosis and diabetes」, Atherosclerosis, 186 (2), 411-9；Sukhova, G. K.等人，(1998), 「Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells」, J Clin Invest, 102 (3), 576-83)。

【0005】 臨床前資料表明組織蛋白酶S之功能對動脈粥樣硬化而言係至關重要的，因為當在適當之小鼠模型中測試時，組織蛋白酶S缺陷型小鼠具有減小之動脈粥樣硬化-表現型。在脂質堆積減少之LDL-Rec缺陷型小鼠中，報導彈性纖維分解及慢性動脈炎症。在APO E缺陷型小鼠中，報導急性斑塊破裂事件之顯著減少。當將慢性腎疾病引入CatS/In APO-E缺陷型小鼠內時，在抗動脈粥樣硬化活性上在動脈及心臟瓣膜中可見加速鈣化之強烈降低(Aikawa, E.等人，(2009), 「Arterial and aortic valve calcification abolished by elastolytic cathepsin S deficiency in chronic renal disease」, Circulation, 119 (13), 1785-94；de Nooijer, R.等人，(2009), 「Leukocyte cathepsin S is a potent regulator of both cell and matrix turnover in advanced atherosclerosis」, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 29 (2), 188-94；Rodgers, K. J.等人，(2006), 「Destabilizing role of cathepsin S in murine atherosclerotic plaques」, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 26 (4), 851-6；Sukhova, G. K. 等人，(2003), 「Deficiency of cathepsin S reduces atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice」, J Clin Invest, 111 (6), 897-906)。此表明組織蛋白酶S之潛在抑制劑將藉由減少細胞外基質分解，藉由減少促發炎狀態及藉由降低加速鈣化及接著其臨床表現穩定動脈粥樣硬化斑塊。

【0006】 動脈粥樣硬化模型中描述之此等表現型係與組織蛋白酶S之已知細胞功能一致。首先，組織蛋白酶S參與穩定斑塊之細胞外基質之降解。特別地，組織蛋白酶S具有有效之彈性蛋白酶分解活性且可在中性pH下發揮此活性(一種自所有其他組織蛋白酶區分組織蛋白酶S之特徵)。其次，組織蛋白酶S係參與抗原處理(特別是抗原呈遞細胞(APC)中不變鏈

之裂解)之主要蛋白酶，導致T細胞對動脈粥樣硬化組織之慢性炎症之貢獻減小。炎症加劇導致其他氧化及蛋白水解組織損害及接著斑塊不穩定 (Cheng, X. W. 等人，(2004), 「Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries」, Am J Pathol, 164 (1), 243-51; Driessen, C. 等人，(1999), 「Cathepsin S controls the trafficking and maturation of MHC class II molecules in dendritic cells」, J Cell Biol, 147 (4), 775-90 ; Rudensky, A. and Beers, C. (2006), 「Lysosomal cysteine proteases and antigen presentation」, Ernst Schering Res Found Workshop, (56), 81-95)。

【0007】 Cat S抑制劑之抗發炎及抗彈性蛋白酶分解性質使得其亦為慢性阻塞性肺疾病之主要標靶(Williams, A. S.等人，(2009), 「Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation」, Pulm Pharmacol Ther, 22 (1), 27-32)。此外由於Cat S抑制劑在基質降解中之細胞外功能，因此組織蛋白酶S之抑制將影響新內膜形成及血管生成(Burns-Kurtis, C. L. 等人，(2004), 「Cathepsin S expression is up-regulated following balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit」, Cardiovasc Res, 62 (3), 610-20 ; Cheng, X. W. 等人，(2004), 「Increased expression of elastolytic cysteine proteases, cathepsins S and K, in the neointima of balloon-injured rat carotid arteries」, Am J Pathol, 164 (1), 243-51 ; Shi, G. P. 等人，(2003), 「Deficiency of the cysteine protease cathepsin S impairs microvessel growth」, Circ Res, 92 (5), 493-500 ; Wang, B. 等人，

(2006), 「Cathepsin S controls angiogenesis and tumor growth via matrix-derived angiogenic factors」, J Biol Chem, 281 (9), 6020-9)。組織蛋白酶S之抑制劑可因此適用於數種不同之疾病設定。

【0008】如由Roberta E. Burden在 Clin Cancer Res 2009;15(19)中描述，組織蛋白酶S亦在減少腫瘤生長及腫瘤細胞入侵中發揮作用。另外，當相較於經腎切除術之野生型小鼠時，經腎切除術之組織蛋白酶S敲除小鼠顯示動脈鈣化之顯著降低。此指示組織蛋白酶S之抑制可對慢性腎疾病病患中心血管事件之減少有有利影響(Elena Aikawa, Circulation, 2009, 1785-1794)。

【0009】吾人已驚人發現使用CatS抑制劑抑制組織蛋白酶S (CatS) 減少或防止針對免疫原性化合物，特別對免疫調節抗體藥物之ADA形成。

【0010】抗腫瘤免疫力循環之早期步驟中之一者係在MHC-I或MHC-II分子之內文中由樹突狀細胞捕獲並呈遞與腫瘤相關聯之抗原。因此，就癌症免疫療法(CIT)而言，使用抑制MHC-II成熟及抗原呈遞之化合物聽起來違反直覺。然而，近期研究已顯示廣泛範圍之癌症中組織蛋白酶上調係與腫瘤生長、入侵及轉移相關聯(Pogorzelska, Zolnowska等人，Biochimie, 2018, 85-106；Tan, Qian等人，Oncology Reports, 2018, 111-122)。考慮到此點，使用CatS抑制劑抑制組織蛋白酶S可藉由恢復免疫調節抗癌藥物之活性且同時下調組織蛋白酶S而連同免疫調節藥物一起在對抗癌症中甚至發揮累加效應。

【發明內容】

【圖式簡單說明】

【0011】 圖1表示在阿達木單抗(adalimumab)免疫及投與組織蛋白酶S抑制劑(虛線)或媒劑(實心圓)之前及之後，藉由ELISA測定之hIgG1 Tg小鼠中之阿達木單抗特異性IgG反應。該組織蛋白酶S抑制劑在hIgG1轉基因小鼠中減少針對阿達木單抗之ADA。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。***P < 0.001。

【0012】 圖2表示在使用CEA-IL2v免疫及投與組織蛋白酶S抑制劑(虛線符號)或媒劑(實心符號)之前及之後，藉由ELISA測定之hIgG1 Tg小鼠(圖2A)及野生型小鼠(圖2B)中之CEA特異性IgG反應。該組織蛋白酶S抑制劑在hIgG轉基因小鼠中防止針對CEA-IL2v之ADA並在野生型小鼠中降低ADA含量。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。分別***P < 0.01及**P < 0.001。

【0013】 圖3表示在野生型小鼠中藉由ELISA測定之經時(x軸)之高親和力NP特異性IgG反應。相較於經媒劑治療之動物，高劑量之組織蛋白酶S抑制劑(40 mg/kg/天)顯著降低NP特異性IgG含量。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。***P < 0.001。

【0014】 圖4表示在阿達木單抗免疫及投與組織蛋白酶S抑制劑(虛線)或媒劑(實心圓)之前及之後，在hIgG1 Tg小鼠中藉由ELISA測定之經時(x軸)之阿達木單抗特異性IgG反應。該組織蛋白酶S抑制劑在hIgG1轉基因小鼠中減少針對阿達木單抗之ADA。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。***P < 0.001。

【0015】 圖5表示在使用CEA-IL2v免疫及投與組織蛋白酶S抑制劑(虛線符號)或媒劑(實心符號)之前及之後，在hIgG1 Tg小鼠(圖5A)及野生

型小鼠(圖5B)中藉由ELISA測定之經時(x軸)之CEA特異性IgG反應。該組織蛋白酶S抑制劑在hIgG轉基因小鼠中防止針對抗CEA-IL2v之ADA並在野生型小鼠中降低ADA含量。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。分別***P < 0.001及**P < 0.01。

【0016】圖6表示在hlgG1 Tg小鼠(圖6A)及野生型小鼠(圖6B)中，經時(x軸)繪製之血清(y軸)中CEA-IL2v含量。顯示經組織蛋白酶S抑制劑(虛線符號)及媒劑(實心符號)治療之動物中之CEA-IL2v曝露。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。

【0017】圖7表示CEA-IL2v在hlgG1 Tg小鼠(A及B)之血液中之PD效應。TCR β +CD8+ CD8 T細胞(A及C)及NK1.1+ NKp46+ NK細胞(B及D)之百分率係在y軸上經時(x軸)繪示。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。

【0018】圖8表示在野生型小鼠中藉由ELISA測定之對鼠類替代FAP-OX40之IgG反應。對FAP (VHVL)具特異性之ADA係顯示於圖8A中，而OX40特異性ADA係顯示於圖8B中。該組織蛋白酶S抑制劑(虛線符號)在野生型小鼠中防止針對抗FAP (A)及OX40 (B)域之ADA。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。***P < 0.001。

【0019】圖9表示在PD-L1免疫及投與組織蛋白酶S抑制劑之前及之後，在野生型小鼠中藉由ELISA測定之對鼠類替代PD-L1之IgG反應。該組織蛋白酶S抑制劑在野生型小鼠中顯著降低針對mPD-L1之ADA。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。***P < 0.001。

【0020】圖10表示在hlgG1 Tg小鼠中對鼠類半替代CEA-TCB之IgG反應。CEA特異性ADA係顯示於圖10A中，而對CD3黏合劑(2C11)具特異

性之ADA係顯示於圖10B中。顯示經組織蛋白酶S抑制劑(虛線符號)及媒劑(實心符號)治療之動物。相較於經媒劑治療之動物(A)，該組織蛋白酶S抑制劑顯著降低針對CD3黏合劑(B)之ADA，而CEA特異性ADA之減少不顯著。顯示之資料表示10隻小鼠/組之平均值 $\pm$ SEM。 $^{***}P < 0.01$ 。

【實施方式】

【0021】可改為「生物醫藥」、「生物醫藥產品」或「生物製品」之術語「生物製劑」係指在生物來源中製造、提取自生物來源，或半合成自生物來源之任何醫藥藥物產品。不同於完全合成之藥物，其等包括細胞療法中使用之疫苗、血液、血液組分、過敏原製劑、體細胞、基因治療劑、組織、重組治療蛋白及活細胞。生物製劑可包括糖、蛋白質或核酸或此等物質之複雜組合，或可為活細胞或組織。該等生物製劑(或其等前體或組分)係分離自生命來源-人類、動物、植物、真菌或微生物。

【0022】本文之術語「抗體」係在廣泛意義上使用且包含各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其等顯示所需之抗原結合活性。

【0023】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用以係指具有大體上類似於天然抗體結構之結構之抗體。

【0024】如本文使用之術語「單株抗體」係指獲得自大體上均質之抗體之群體之抗體，即，組成該群體之個別抗體係相同的及/或結合相同之抗原決定基，除可能之變體抗體外，例如，含有在產生單株抗體製劑期間天然生成或產生之突變，此等變體一般係少量存在的。與多株抗體製劑(其一般包括針對不同抗原決定位(抗原決定基)之不同抗體)相反，單株抗體製劑之各單株抗體係針對抗原上之單一抗原決定位。因此，修飾語「單

株」指示抗體之特性為獲得自抗體之大體上均質之群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生該抗體。例如，根據本發明之單株抗體可藉由各種技術製得，包括但不限於雜交瘤方法、重組DNA方法、噬菌體展示方法及利用含有所有或部分人類免疫球蛋白基因座轉基因動物之方法，本文正描述用於製造單株抗體之此等方法及其他例示性方法。

【0025】「抗體片段」係指除完整抗體外之分子，其包含完整抗體之一部分，該部分結合該完整抗體結合之抗原。抗體片段之實例包括(但不限於) Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂、雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子(例如scFv)及單域抗體。為回顧某些抗體片段，參見Hudson等人，Nat Med 9, 129-134 (2003)。為回顧 scFv 片段，參見例如 Plückthun，在The Pharmacology of Monoclonal Antibodies中，第113卷，Rosenburg及Moore編，Springer-Verlag, New York，第269至315頁(1994)；亦參見WO 93/16185；及美國專利案第5,571,894及5,587,458號。為討論包含救援受體結合抗原決定基殘基及具有增加之活體內半衰期之Fab及F(ab')₂片段，參見美國專利案第5,869,046號。雙功能抗體係具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其等可係二價或雙特異性的。參見，例如，EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人，Nat Med 9, 129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人，Nat Med 9, 129-134 (2003)中。單域抗體係包含抗體之重鏈可變域之所有或部分或抗體之輕鏈可變域之所有或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體係人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見，例如美國專利案第6,248,516 B1號)。如本文描述，抗體片段可藉由各種技術製得，包括但

不限於完整抗體之蛋白水解消化及藉由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)之產生。

【0026】 「Fab分子」係指由免疫球蛋白之重鏈(「Fab重鏈」)之VH及CH1域及免疫球蛋白之輕鏈(「Fab輕鏈」)之VL及CL域組成之蛋白質。

【0027】 術語「雙特異性」意謂該抗體可特異性結合至至少兩個不同之抗原性抗原決定位。通常，雙特異性抗體包含兩個抗原結合位點，其等中之各者係對不同之抗原性抗原決定位具特異性。在某些實施例中，該雙特異性抗體可同時結合兩個抗原性抗原決定位，特別是表現於兩個不同細胞上之兩個抗原性抗原決定位。

【0028】 術語「T細胞雙特異性抗體」係指經設計以同時結合至靶細胞(例如，腫瘤細胞)上之表面抗原，並活化T細胞受體(TCR)複合物之不變組分諸如CD3，用於T細胞之重靶向以殺死靶細胞之抗體。因此，T細胞雙特異性抗體具有可與在T細胞之表面上發現之抗原性抗原決定位形成抗原結合部分-抗原複合物之抗原結合部分。

【0029】 「BiTE」(雙特異性T細胞銜接子)係其中兩個scFv分子由可撓性連接子融合之分子(參見，例如，WO 2004/106381、WO 2005/061547、WO 2007/042261及WO 2008/119567, Nagorsen及Bäuerle, Exp Cell Res 317, 1255-1260 (2011))。

【0030】 術語「抗體-藥物結合物」(ADC)係指結合至一或多種治療劑，例如細胞毒性劑、化學治療劑、藥物、生長抑制劑、毒素(例如，細菌、真菌、植物或動物起源之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段)或放射性同位素之抗體。該抗體係通常使用連接子連接至該等治療劑中之任何一

者或多者。包括治療劑及藥物及連接子之實例之ADC技術之概述係闡述於Pharmacol Review 68:3-19 (2016)中。

【0031】「重組免疫毒素」係抗體-毒素嵌合分子，其等經由結合至表面抗原，內化並將毒素部分遞送至細胞細胞液來殺死癌細胞。

【0032】術語「免疫原性(immunogenicity)」及因此「免疫原性的(immunogenic)」係指在人類及其他動物之身體內特定物質引起免疫反應之能力。換而言之，免疫原性係誘導由體液及/或細胞介導之免疫反應之能力。需在所需與非所需免疫原性之間作出區分。所需免疫原性係通常與疫苗相關，其中抗原(疫苗)之注射引起針對病原體(病毒、細菌...)之免疫反應，旨在保護生物體。非所需免疫原性係由生物體對抗治療劑(例如重組蛋白或單株抗體)引起之免疫反應。此反應導致使治療之治療效應失活，且在一些情況下，包括不良反應之抗藥物-抗體(ADA)之產生。

【0033】「抗藥物抗體」或「ADA」係指結合至治療劑且可影響該治療劑在個體中之血清濃度及功能之抗體。ADA之存在經由在治療劑與抗體間形成免疫複合物(中和、非中和或兩者)可增加治療劑之廓清率，因此減小治療劑之半衰期。此外，治療劑之活性及有效性可經由使抗體結合至治療劑(特別在中和ADA之情況下)減小。ADA亦可與過敏或超敏反應及其他不良事件(諸如宿主蛋白之中和)相關聯。

【0034】如本文使用，術語「載體」係指經改變之病毒，包括腺相關病毒(AAV)，其中該載體之病毒基因係經移除，不引起疾病。病毒載體(諸如rAAV)意欲將缺失或突變基因運輸至細胞以恢復蛋白質之功能。作為病毒載體之重複結構之結果，病毒載體經常誘導特徵在於產生中和抗體之體液免疫，其表示以AAV載體進行之成功之基因轉移之最有效屏障。

【0035】術語「活性」係指藥物在活物質上之有利之藥理活性。因此，在本發明之內文中，表述「增加治療劑之活性」特別係指增加該治療劑之有利之藥理活性。在本發明中，活性之增加可與例如增加之曝露、增加之半衰期或增加之生體可用性有關聯或由於例如增加之曝露、增加之半衰期或增加之生體可用性。

【0036】術語「生體可用性」係指達成全身循環之經投與劑量之無變化藥物之分數。在藥理學中，生體可用性係藥物到達作用部位之速率及程度之量度。兩種定義均可用於本發明之內文中。

【0037】在本發明中，術語物質或治療劑之「半衰期」係該物質或治療劑中之一半自靶組織或自循環消失所需之時間。

【0038】術語「曝露」係指藥物在體腔(通常血液)中隨時間變化之濃度。

【0039】不言而喻，抑制劑係以「治療有效量」(或簡稱「有效量」)向病患投與，治療有效量係將引起研究員、獸醫、醫生或其他臨床醫師正尋求之組織、系統、動物或人類之生物或醫學反應之個別化合物或組合的量。

【0040】適用於本發明中之組織蛋白酶S抑制劑之實例係描述於WO 2010/121918及WO2017/144483中，其等係以引用之方式併入本文中。

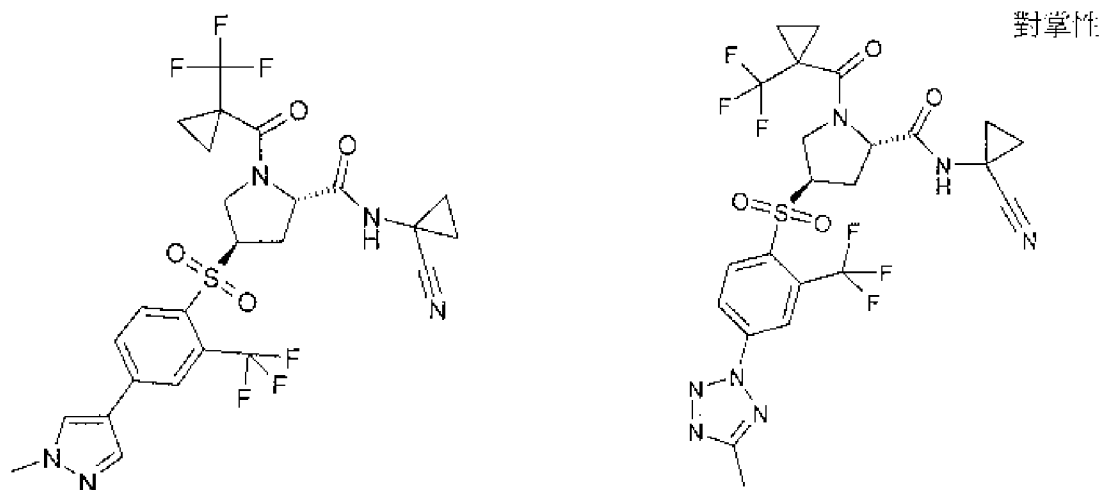
【0041】根據本發明之有利之組織蛋白酶S抑制劑係：

(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；或

(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽；

其等係描述於WO 2010/121918及WO2017/144483中。其等如下所示。



【0042】 (2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係根據本發明之特別有利之組織蛋白酶S抑制劑。

【0043】 最有益於本發明之治療劑係抗體，特別是用於腫瘤學中之抗體，更特別是免疫活化化合物，例如癌症免疫治療劑，包括查核點抑制抗體，例如抗PD-L1或抗PD-1抗體，例如阿妥珠單抗(atezolizumab)、杜伐魯單抗(durvalumab)、阿維魯單抗(avelumab)、派姆單抗(pembrolizumab)或納武單抗(nivolumab)。

【0044】 T細胞雙特異性抗體、BiTE、細胞介素、免疫細胞介素及免疫調節抗體係此等治療劑之特定實例。用於眼科學(例如Lucentis®)、糖尿病(Lantus®)或發炎及自體免疫疾病中之抗體亦獲益自本發明。

【0045】 根據本發明之治療劑之實例係阿崙單抗(alemtuzumab)(LEMTRADA®)、阿妥珠單抗(TECENTRIQ®)、貝伐單抗(bevacizumab)

(AVASTIN®)、西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX®)、帕尼單抗(panitumumab) (VECTIBIX®)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (OMNITARG®, 2C4)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、托西莫單抗(tositumomab) (Bexxar®)、阿昔單抗(abciximab) (REOPRO®)、阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA®)、阿波珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿替珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、巴厘昔單抗(basiliximab) (SIMULECT®)、巴威單抗(bavituximab)、貝利木單抗(belimumab) (BENLYSTA®)、布林金單抗(briankinumab)、卡那基單抗(canakinumab) (ILARIS®)、西地珠單抗(cedelizumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇(certolizumab pegol) (CIMZIA®)、西弗斯妥珠單抗(cidfusituzumab)、西妥珠單抗(cidtuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克拉紮珠單抗(clazakizumab)、克雷珠單抗(crenezumab)、達利珠單抗(daclizumab) (ZENAPAX®)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、地諾單抗(denosumab) (PROLIA®、XGEVA®)、依庫麗單抗(eculizumab) (SOLIRIS®)、依法珠單抗(efalizumab)、艾美賽珠單抗(emicizumab) (HEMLIBRA®)、依帕妥珠單抗(epratuzumab)、埃利珠單抗(erlizumab)、非維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、戈利木單抗(golimimumab) (SIMPONI®)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊格單抗(imgatuzumab)、英夫利昔單抗(infliximab) (REMICADE®)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來金珠單抗(lebrikizumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、盧卡單抗(lucatumumab)、魯利珠單抗聚乙二醇(lulizumab pegol)、魯妥珠單抗(lumretuzumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊珠單抗

(mepolizumab)、莫加珠單抗(mogamulizumab)、莫他珠單抗(motavizumab)、莫妥珠單抗(motovizumab)、莫羅單抗(muronomab)、那他珠單抗(natalizumab) (TYSABRI®)、耐昔妥珠單抗(necitumumab) (PORTRAZZA®)、尼妥珠單抗(nimotuzumab) (THERACIM®)、諾洛維珠單抗(nolovizumab)、努馬珠單抗(numavizumab)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab) (GAZYVA®/GAZYVARO®)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab) (OCREVUS®)、奧洛珠單抗(olokizumab)、奧馬珠單抗(omalizumab) (XOLAIR®)、恩妥珠單抗(onartuzumab) (亦稱為MetMAb)、帕利珠單抗(palivizumab) (SYNAGIS®)、帕考珠單抗(pascolizumab)、培非他珠單抗(pecfusituzumab)、帕妥珠單抗(pectuzumab)、聚乙二醇化干擾素(PEGAZYS®)、派姆單抗(KEYTRUDA®)、培克珠單抗(pexelizumab)、普立昔單抗(priliximab)、雷利珠單抗(ralivizumab)、雷尼單抗(ranibizumab) (LUCENTIS®)、瑞麗維珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、瑞西維珠單抗(resyvizumab)、利妥昔單抗(rituximab) (MABTHERA®)、羅巴單抗(robatumumab)、羅那珠單抗(rontalizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、魯普利珠單抗(ruplizumab)、薩瑞魯單抗(sarilumab)、蘇金單抗(secukinumab)、塞立單抗(seribantumab)、西法木單抗(sifalimumab)、西羅妥珠單抗(sibrotuzumab)、西妥昔單抗(siltuximab) (SYLVANT®)、西普利珠單抗(siplizumab)、松妥珠單抗(sontuzumab)、他多西珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特非巴珠單抗(tefibazumab)、托珠單抗(tocilizumab) (ACTEMRA®)、托利珠單抗(toralizumab)、曲妥珠單抗美坦新(trastuzumab emtansine) (KADCYLA®)、圖庫斯珠單抗

(tucusatuzumab)、烏嗎維珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab) (STELARA®)、維多珠單抗(vedolizumab) (ENTYVIO®)、維西珠單抗(visilizumab)、紮諾莫單抗(zanolimumab)及紮魯單抗(zalutumumab)。

【0046】 在上文列表及本申請案之剩餘部分中，出於說明目的，商標名係以括號指示。應瞭解INN定義根據本發明之治療劑，因此亦涵蓋原研產品之生物仿製藥。

【0047】 根據本發明之特定治療劑係IgG抗體(特別是人類IgG抗體)、IgG1抗體(特別是人類、人類化或嵌合IgG1抗體)、IgG1抗體-藥物結合物(特別是嵌合IgG1抗體-藥物結合物)、IgG2抗體(特別是人類或人類化IgG2抗體)、IgG4抗體(特別是人類或人類化IgG4抗體)、IgG2/4抗體(特別是人類或人類化IgG2/4抗體)、Fab片段(特別是IgG Fab片段)或IgG1 Fab片段(特別是人類化IgG Fab片段或人類化或嵌合IgG1 Fab片段)、人類化IgG4-毒素結合物、人類單株抗毒素抗體、人類化IgG4-毒素結合物或重組免疫毒素。

【0048】 抗體-藥物結合物係根據本發明之治療劑之特定類型。

【0049】 根據本發明之特定治療劑係對抗以下之抗體：GPIIb/IIIa、TNF- α 、CD-52、PCSK-9、PD-L1、CD-25、BLyS、CD-125、VEGF、艱難梭菌毒素B、CD-30、IL-17RA、IL-1 β 、PD-1、EGFR、CD-38、RANKL、IL-4R α 、補體C5、SLAMF7、因子VIII、CGRPR、CGRP、CD-33、CD-4、CTLA-4、IL-5、CCR4、CD-22、VLA-4、CD-20、PDGFR- α 、IgE、RS病毒之F蛋白、HER-2、VEGF-A、IL-17a、cCLB8、IL-23、IL-6受體、IL-12、IL-23、整合素- α 4 β 7、

CEA或CD3。

【0050】 根據本發明之特定治療劑係下列抗體：阿昔單抗、阿達木單抗、阿崙單抗、阿利羅庫單抗(alirocumab)、阿妥珠單抗、阿維魯單抗、巴厘昔單抗、貝利木單抗、貝那利珠單抗(benralizumab)、貝伐單抗、貝司洛托珠單抗(bezlotoxumab)、布倫妥昔單抗(brentuximab)、布羅達單抗(brodalumab)、卡那基單抗、卡妥昔單抗(catumaxomab)、西米單抗(cemiplimab)、塞妥珠單抗聚乙二醇(certolizumab pegol)、西妥昔單抗、達拉他單抗(daratumumab)、地諾單抗、杜比單抗(dupilumab)、杜伐魯單抗、依庫麗單抗、依洛珠單抗(elotuzumab)、艾美賽珠單抗、埃崙單抗(erenumab)、依那西普單抗(etanercept)、伊伏洛單抗(evolocumab)、弗雷曼單抗(fremanezumab)、伽奈珠單抗(galcanezumab)、奧吉妥珠單抗(gemtuzumab ozogamicin)、戈利木單抗、伊巴珠單抗(ibalizumab)、英夫利昔單抗、伊匹單抗、美泊珠單抗、莫加珠單抗、派克莫單抗(moxetumomab)、那他珠單抗、耐昔妥珠單抗、納武單抗、奧比妥珠單抗、奧瑞珠單抗、奧法木單抗(ofatumumab)、奧拉木單抗(olaratumab)、奧馬珠單抗、帕利珠單抗、帕尼單抗、派姆單抗、帕妥珠單抗、雷莫昔單抗(ramucirumab)、雷尼單抗、瑞利珠單抗、利妥昔單抗、蘇金單抗、西妥昔單抗、替拉珠單抗(tildrakizumab)、托珠單抗、曲妥珠單抗、優特克單抗及維多珠單抗。

【0051】 根據本發明之其他特定治療劑係蛋白質產品，例如干擾素- γ 、干擾素- β 、紅血球生成素、抗血友病因子VIII、CD-2抑制劑、凝血因子Xa、干擾素- β 模擬物、濾泡刺激素、GLP-1促效劑、b-葡萄糖腦苷脂酶模擬物、紅血球生成素模擬物、KGF模擬物、胰島素模擬物、酸 α -葡萄糖

苷酶模擬物、G-CSF模擬物、IL-11模擬物、CD-80/86阻斷劑、代謝酶、IL-2模擬物、rhDNAse、傷口之纖維蛋白密封劑或直接凝血酶抑制劑。

【0052】根據本發明之特定治療劑係下列蛋白質：阿替普酶(Alteplase)、辛凝血素 α (Octocog alfa)、阿法西普(Alefcept)、安德克斯(Andexxa)、干擾素 β -1a、干擾素 β -1b、尿促卵泡激素(Urofollitropin)、艾塞那肽(Exenatide)、阿糖腦苷酶(Alglucerase)、艾杜硫酸酯酶(Idursulfase)、艾拉特(Eloctate)、阿法依泊汀(Epoetin alfa)、帕利夫明(Palifermin)、地特胰島素(Insulin detemir)、阿葡糖苷酶 α (Alglucosidase alfa)、培非格司亭(Pegfilgrastim)、紐美加(Neumega)、貝拉他普(Belatacept)、聚乙二醇化苯丙胺酸胺解酶(Pegvaliase)、阿地白介素(Aldesleukin)、阿法鏈道酶(Dornase alfa)、拉普利沙(Raplixia)、立法克(ReFacto)、來匹盧定(Lepirudin)或阿必魯肽(Albiglutide)。

【0053】根據本發明之其他特定治療劑係蛋白替代療法，例如重組人類酸 α -葡萄糖苷酶(rhGAA)、因子VIII或干擾素 β 。

【0054】阿達木單抗(HUMIRA®)係用於本發明之特定治療劑。阿達木單抗用以治療類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎、克隆氏病(Crohn's disease)、潰瘍性結腸炎、慢性牛皮癬、化膿性汗腺炎及幼年特發性關節炎。阿達木單抗係抑制TNF之抗發炎生物藥物。阿達木單抗結合至腫瘤壞死因子- α (TNF α)，其通常結合至TNF α 受體，導致自體免疫疾病之發炎反應。藉由結合至TNF α ，阿達木單抗減少此發炎反應。因為TNF α 亦為免疫系統之一部分，其保護身體免受感染，使用阿達木單抗治療可增加感染之風險。如同其他TNF抑制劑，阿達木單抗係免疫調節藥物，用以治療諸如類風濕性關節炎之自體免疫疾病。阿達木單抗與

臨床試驗中免疫原性之高發生率有關(Bartelds GM等人，Ann Rheum Dis, 2007, 921-926；Bartelds GM等人，JAMA, 2011, 146-1468)。阿達木單抗與小鼠TNF交叉反應導致高ADA反應(Bitoun S等人，Ann Rheum Dis, 2018, 1463-1470)，因此阿達木單抗係證實本發明在臨床前小鼠模型中效用之合適模型化合物。

【0055】 克果圖珠單抗艾姆納金(Cergutuzumab amunaleukin)(CEA-IL2v、RG7813)係用於本發明中之特定治療劑。克果圖珠單抗艾姆納金係靶向單體CEA之免疫細胞介素，其包含廢除CD25結合之單一IL-2變體(IL2v)部分，融合至缺乏Fc介導效應功能之高親和力、二價癌胚抗原(CEA)特異性抗體之C端。克果圖珠單抗艾姆納金係描述於WO 2012/107417及WO 2012/146628中。

【0056】 T細胞活化雙特異性抗體係新穎類別之癌症治療劑，該等抗體係經設計以結合對抗腫瘤細胞之細胞毒性T細胞。此抗體對T細胞上之CD3及對表現於腫瘤細胞上之抗原之同時結合將迫使在腫瘤細胞與T細胞之間發生暫時性相互作用，引起T細胞之活化及腫瘤細胞接著溶胞。該等抗體係根據本發明之特定治療劑。

【0057】 CEA TCB (RG7802，RO6958688，西比沙他單抗(cibisatamab))係靶向腫瘤細胞上之CEA及T細胞上之CD3 ϵ 之新穎T細胞活化雙特異性抗體。在小鼠模型中，CEA TCB顯示有效之抗腫瘤活性，並導致增加之腫瘤內T細胞滲透、增加之促發炎細胞介素(諸如IFN γ 、TNF及顆粒酶B)釋放，及上調PD-L1/PD-1途徑及其活化。PD-L1/PD-1途徑之增加係經完全活化之T細胞之跡象，因為其係在T細胞活化期間開啟之抑制途徑中之一者。CEA TCB係根據本發明之特定治療劑。

【0058】 FAP-OX40 (RO7194691)係研發中之雙特異性抗體構築體。FAP-OX40同時結合至在各種實體腫瘤中高度表現於基質細胞上之成纖維細胞活化蛋白(FAP)及活化誘導之T細胞特異性表面分子OX40。作用模式依賴於OX40表現之腫瘤浸潤性T細胞之FAP結合(腫瘤特異性靶向)及刺激；因此在病患中增強針對腫瘤細胞之由T細胞介導之免疫反應(細胞介素分泌、擴大)。特別地，FAP-OX40係描述於WO 2017/060144及WO 2019/086497中。FAP-OX40包括包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第一重鏈、包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列之第二重鏈，及包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之四個輕鏈。FAP-OX40係根據本發明之特定治療劑。實例中使用之鼠類抗體具有包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列之第一重鏈、包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列之第二重鏈，及包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列之四個輕鏈。

表1：序列

SEQ ID NO:	名稱	序列
1	HC 1 (49B4) VHCH1_VHCH1 Fc節 VH (4B9)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDNAVYYCAREYYRGPY DYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDGGGSGGGGSQVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIPIFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDNAVYYCAREYYRGPYDYWGQGTTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTKN QVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVME ALHNHYTQKSLSLSPGSGGGSGGGSGGGSGGG GSEVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYA MSWVRQAPGKGLEWVSAIIGSGASTYYADSVKGR FTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDNAVYYCAKGWF

		GGFNYWGQGTTLVTVSS
2	HC 2 (49B4) VHCH1_VHCH1 Fc孔 VL (4B9)	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAIS WVRQAPGQGLEWMGGIIPFGTANYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCAREYYRGPY DYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGT AALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTK VDKKVEPKSCDGGGSGGGGGSQVQLVQSGAEVK KPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEW MGGIIPFGTANYAQKFQGRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDTAVYYCAREYYRGPYDYWGQGTITVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDK THTCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALGAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPSPRDELTKN QVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTP VLDSDGSEFLVSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGGGGSGGGGSGGGGSGGG GSEIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVTSSYLA WYQQKPGQAPRLLINVGSRRTATGIPDRFSGSGSGT DFTLTISRLEPEDFAVYYCQQGIMLPPTFGQGTKVE IK
3	LC (49B4)	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRASQSISSWLAWY QQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFGSGSGTEFT LTISSLQPDFAFYCQQYSSQPYTFGQGTKVEIKR TVAAPSVFIFFPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGE C
4	HC 1 (P1AD4396)	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTGYNLH WVRQPPGKGLEWMGRMRYDGDITYNSVLKSRLS ISRDTSKNQVFLKMNSLQTDDTAIYYCTRDGRGDS FDYWGQGMVMTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTN SMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNV AHPASST KVDKKIVPRDCGGGGSGGGGSGVQLKESGPGLVQ PSQTLSTCTVSGFSLTGYNLHWVRQPPGKGLEW MGRMRYDGDITYNSVLKSRLSISRDTSKNQVFLK MNSLQTDDTAIYYCTRDGRGDSFDYWGQGMVMT VSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNMVTGCLVKGY FPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVPSSTWPSQTVTCNV AHPASSTKVDKKIVPRDCG CKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTVV VAISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAQTTPREEQINS TFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKKQMAKDKVSLTCM ITNFFPEDITVEWQWNGQPAENYKNTQPMKTDGS YFVYSKLVNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHT EKSLSHSPGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEVQLL ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHAMSWVRQ APGKGLEWVSAIWASGEQYYADSVKGRFTISRDNS KNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGWLGNFYWG QGTTLVTVSS
5	HC2 (P1AD4396)	QVQLKESGPGLVQPSQTLSTCTVSGFSLTGYNLH WVRQPPGKGLEWMGRMRYDGDITYNSVLKSRLS ISRDTSKNQVFLKMNSLQTDDTAIYYCTRDGRGDS

		FDYWGGQVMVTVSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTN SMVTLGCLVKGYFPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPA VLQSDLYTLSSSVTVPSSTWPSQTVTCNVAHPASST KVDKKIVPRDCGGGGSGGGGSQVQLKESGPGLVQ PSQTLSTCTVSGFSLTGYNLHWVRQPPGKGLEW MGRMRYDGDYYNSVLKSRLSISRDTSKNQVFLK MNSLQTDDTAIYYCTRDGRGDSFDYWGGQVMVT VSSAKTTPPSVYPLAPGSAAQTNMVTGCLVKGY FPEPVTVTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSV TVPSSTWPSQTVTCNVAHPASSTKVDKKIVPRDCG CKPCICTVPEVSSVFIFPPKPKDVLITLTPKVTCTV VAISKDDPEVQFSWFVDDVEVHTAATKPREEQINS TFRSVSELPIMHQDWLNGKEFKCRVNSAAFGAPIE KTISKTKGRPKAPQVYTIPPPKEQMAKDKVSLTCMI TNFFPEDITVEWQWNGQPAENYDNTQPIMDTDGS YFVYSDLVNQKSNWEAGNTFTCSVLHEGLHNHHT EKSLSHSPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGEIVLTQ SPGTLSPGERATLSCRASQSVSRSYLAWYQKQP GQAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFLTISRL EPEDFAVYYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIK
6	LC (P1AD4396)	DIVMTQGALPNPVPSGESASITCRSSQSLVYKDGQT YLNWFLQRPQGSPQLLTYWMSTRASGVSDRFSGS GSGTYFTLKISRVAEDAGVYYCQQVREYPPTFGS GTKLEIKRADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFL NNFYPKDINVKWKIDGSEKQNGVLNSWTDQDSKD STYSMSSTLTLTKEDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIV KSFNRNEC

【0059】 阿妥珠單抗(MPDL3280A，商品名Tecentriq®)係針對蛋白質程序性細胞死亡配體1 (PD-L1)之IgG1同型之完全人類化、經改造之單株抗體且係根據本發明之特定治療劑。

【0060】 英夫利昔單抗(REMICADE®)及阿達木單抗(HUMIRA®)係根據本發明之特定治療劑，因為已知其等均為高度免疫原性的。英夫利昔單抗及阿達木單抗係特別經指示用於治療克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎及類風濕性關節炎(英夫利昔單抗)及類風濕性關節炎、牛皮癬性關節炎、關節黏連性脊椎炎、克隆氏病、潰瘍性結腸炎、牛皮癬、化膿性汗腺炎、葡萄膜炎及幼年特發性關節炎(阿達木單抗)之抗TNF α 抗體。

【0061】 克隆氏病及潰瘍性結腸炎係發炎腸病(IBD)之主要形式。IBD係特別影響年輕病患之嚴重之使人衰弱之疾病。IBD可引起伴有急

性、反復發作之腹痛之出血性腹瀉且可需頻繁之手術干預及住院。疾病負擔包含腸穿孔、毒性巨結腸、瘻管、狹窄、不孕、膿腫及迴腸造口術。患有IBD之病患患結腸癌之風險增加、高比率之抑鬱症、焦慮症、增加之自殺、高比率之重度疲勞(47%)、殘疾(34%)及慢性疼痛(38%)。

【0062】 IBD之當前可用治療包含作為治療劑之抗TNF α 抗體(諸如英夫利昔單抗及阿達木單抗)、抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗體(諸如維多珠單抗)、抗p40抗體(諸如優特克單抗)、JAK1或JAK3i抑制劑(諸如托法替尼)及抗IL23抗體(諸如利桑基單抗)。

【0063】 然而，未見廣泛之持續緩解，僅10至20%之病患在治療1年後仍在緩解中。上文治療劑中之一些之起效係緩慢的，需長達12週。可見內窺鏡及組織學治癒之低比率，及嚴重感染及惡性腫瘤之風險增加。且此外，當前之護理標準英夫利昔單抗及阿達木單抗產生高免疫原性，及經報道之免疫原性率分別高達51%及26%。

【0064】 結果，有效治療IBD仍為高度未滿足之醫療需求。

【0065】 由於投與根據本發明之組織蛋白酶S在正接受使用該治療劑之治療之個體中減少或防止對抗治療劑之抗藥抗體(ADA)形成，因此該組織蛋白酶S抑制劑係特別適用於治療IBD。

【0066】 根據本發明之組織蛋白酶S抑制劑(特別是上文描述之兩種特定組織蛋白酶S抑制劑)可以在50 mg/kg/天與400 mg/kg/天之間，特別在75 mg/kg/天與250 mg/kg/天之間，更特別以100 mg/kg/天或200 mg/kg/天之劑量進行投與。

【0067】 根據本發明之組織蛋白酶S抑制劑(特別是上文描述之兩種特定組織蛋白酶S抑制劑)係特別有利地以200 mg/kg/天，特別以100

mg/kg b.i.d (每天二次)之劑量進行投與。

【0068】 已將100 mg/kg b.i.d (每天二次)建立為根據本發明之組織蛋白酶S抑制劑在人類中之最安全及最有效劑量，特別就上文描述之兩種特定組織蛋白酶S抑制劑而言。實例中採用之劑量已適用於鼠類物種。

【0069】 第一劑量之組織蛋白酶S抑制劑宜在第一劑量之治療劑之前投與個體，特別在第一劑量之治療劑之前至少1天至2週之間，特別在第一劑量之治療劑之前至少1天至1週之間，更特別在第一劑量之治療劑前1週。

【0070】 因此應瞭解，「正接受治療劑治療之病患」之表述涵括即將開始使用該治療劑之治療且在投與第一劑量之治療劑之前先投與組織蛋白酶S抑制劑之病患。

【0071】 因此，本發明特別係關於：

一種組織蛋白酶S抑制劑，其用於為正接受治療劑治療之個體減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之方法；

一種為正接受治療劑治療之有此需要之病患減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之方法，其包括向該病患投與有效量之組織蛋白酶S抑制劑；

一種組織蛋白酶S抑制劑，其用於為正接受治療劑治療之病患增加該治療劑之活性之方法，其中該治療劑之活性已被該個體之免疫系統降低；

一種為正接受治療劑治療之個體增加該治療劑之活性之方法，其中該治療劑之活性已被該個體之免疫系統降低，該方法包括向該病患投與有效量之組織蛋白酶S抑制劑；

一種組織蛋白酶S抑制劑，其用於為正接受治療劑治療之病患增加該治療劑之活性之方法，其中該治療劑在缺乏該組織蛋白酶S抑制劑之情況下具有較低之活性；

一種用於為正接受治療劑治療之個體增加該治療劑之活性之方法，其包括向該病患投與有效量之組織蛋白酶S抑制劑，其中該治療劑在缺乏該組織蛋白酶S抑制劑之情況下具有較低之活性；

一種組織蛋白酶S抑制劑，其用於為正接受治療劑治療之病患增加該治療劑之生體可用性之方法；

一種為正接受治療劑治療之有此需要之病患增加該治療劑之生體可用性之方法，其包括向該病患投與有效量之組織蛋白酶S抑制劑；

一種用於治療或預防疾病之方法，其包括向有此需要之病患投與有效量之對抗該疾病之治療劑及組織蛋白酶S抑制劑，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以足以減少或防止對抗該治療劑之ADA形成之量進行投與；

一種組織蛋白酶S抑制劑之用途，其用於製造用於為正接受治療劑治療之個體減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之藥物；

一種用於在正接受治療劑治療之有此需要之病患中減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之方法，其包括向該病患投與有效量之組織蛋白酶S抑制劑；

一種組織蛋白酶S抑制劑之用途，其用於製造用於為正接受治療劑治療之個體增加該治療劑之活性之藥物，其中該治療劑之活性已被該個體之免疫系統降低；

一種組織蛋白酶S抑制劑之用途，其用於製造用於為正接受治療劑治療之個體增加該治療劑之活性之藥物，其中該治療劑在缺乏該組織蛋白酶

S抑制劑之情況下具有較低之活性；

一種組織蛋白酶S抑制劑之用途，其用於製造用於為正接受治療劑治療之個體增加該治療劑之生體可用性之藥物；

一種用於個體防止或減少對抗治療劑形成ADA之套組，其中該套組包含組織蛋白酶S抑制劑及使用該組織蛋白酶S抑制劑在一種包括向該個體投與該組織蛋白酶S抑制劑及該治療劑之治療方法中之說明書；

一種用於個體預防或治療疾病之套組，其中該套組包含治療劑及使用該治療劑在一種包括向該個體投與該組織蛋白酶S抑制劑及該治療劑之治療方法中之說明書；

一種根據本發明之套組，其包含：

(a)治療劑；

(b)組織蛋白酶S抑制劑；及

(c)用於在治療之方法中使用該治療劑及該組織蛋白酶S抑制劑之說明書，該方法包括向有此需要之病患投與有效量之該治療劑及該組織蛋白酶S抑制劑；

一種根據本發明之套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以足以減少或防止對抗治療劑之ADA形成之量進行投與；

一種用於IBD之治療中之組織蛋白酶S抑制劑；

一種治療IBD之方法，其包括向有此需要之病患投與有效量之組織蛋白酶S抑制劑；

一種用於在正接受治療劑治療之病患中治療IBD之組織蛋白酶S抑制劑；

一種治療IBD之方法，其包括向有此需要之病患投與有效量之組織蛋

白酶S抑制劑，其中該病患正接受治療劑治療；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中第一劑量之組織蛋白酶S抑制劑係在投與第一劑量之治療劑之前向個體投與；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該方法或說明書包含下列連續步驟：

(a)向該個體投與第一有效劑量之組織蛋白酶S抑制劑；

(b)在向該個體投與治療劑之前，視需要繼續投與組織蛋白酶S抑制劑；

(c)向該個體投與第一有效劑量之治療劑；及

(d)向該個體繼續投與組織蛋白酶S抑制劑及/或治療劑；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中第一劑量之組織蛋白酶S抑制劑係在投與第一劑量之治療劑之前向個體投與，特別在第一劑量之治療劑前至少1天與2週之間，特別在第一劑量之治療劑前至少1天與1週之間，更特別在第一劑量之治療劑前1週；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中第一劑量之組織蛋白酶S抑制劑係在第一劑量之治療劑之同一天向個體投與；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑不干擾MHC-II抗原呈遞；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑不依賴於MHC-II抗原呈遞；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該

等ADA係經由T細胞依賴性免疫反應產生；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該等ADA係經由T助手細胞依賴性免疫反應產生；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該等ADA係藉由MHC-II依賴性免疫反應產生；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該等ADA係產生自MHC-II/肽複合物與T細胞受體間之同源相互作用；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係生物製劑，特別是蛋白質，更特別是多肽、抗體，更特別是雙特異性抗體，特別是T細胞雙特異性抗體、抗體片段、抗體-藥物結合物、BiTE、細胞介素或基因治療載體，例如AAV載體；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係免疫活化化合物，特別是癌症免疫治療劑，包括查核點抑制抗體。

【0072】 根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係抗PD-L1抗體，例如阿妥珠單抗、杜伐魯單抗，或阿維魯單抗，特別是阿妥珠單抗；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係抗PD-1抗體，例如，納武單抗或派姆單抗；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係生物製劑，其誘導、增強或抑制免疫反應；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係免疫原性的；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑經指示用於治療癌症、代謝疾病(例如糖尿病)、眼疾病、自體免疫或發炎疾病；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑經指示用於治療發炎腸病；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係單株抗體，特別選自以下之單株抗體：阿崙單抗(LEMTRADA®)、阿妥珠單抗(TECENTRIQ®)、貝伐單抗(AVASTIN®)、西妥昔單抗(ERBITUX®)、帕尼單抗(VECTIBIX®)、帕妥珠單抗(OMNITARG®, 2C4)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)、托西莫單抗(Bexxar®)、阿昔單抗(REOPRO®)、阿達木單抗(HUMIRA®)、阿波珠單抗、阿塞珠單抗、阿替珠單抗、巴匹珠單抗、巴厘昔單抗(SIMULECT®)、巴威單抗、貝利木單抗(BENLYSTA®)、布林金單抗、卡那基單抗(ILARIS®)、西地珠單抗、塞妥珠單抗聚乙二醇(CIMZIA®)、西弗斯妥珠單抗、西妥珠單抗、西妥木單抗、克拉紮珠單抗、克雷珠單抗、達利珠單抗(ZENAPAX®)、達洛珠單抗、地諾單抗(PROLIA®、XGEVA®)、依庫麗單抗(SOLIRIS®)、依法珠單抗、艾美賽珠單抗(HEMLIBRA®)、依帕妥珠單抗、埃利珠單抗、非維珠單抗、芳妥珠單抗、戈利木單抗(SIMPONI®)、伊匹單抗、伊格單抗、英夫利昔單抗(REMICADE®)、拉貝珠單抗、來金珠單抗、來沙木單抗、林妥珠單抗、盧卡單抗、魯利珠單抗聚乙二醇、魯妥珠單抗、馬帕木單抗、馬妥珠單抗、美泊珠單抗、莫加珠單抗、莫他珠單抗、莫妥珠單抗、莫羅單抗、那他珠單抗(TYSABRI®)、耐昔妥珠單抗(PORTRAZZA®)、尼妥珠單抗

(THERACIM®)、諾洛維珠單抗、努馬珠單抗、奧比妥珠單抗(GAZYVA®/GAZYVARO®)、奧瑞珠單抗(OCREVUS®)、奧洛珠單抗、奧馬珠單抗(XOLAIR®)、恩妥珠單抗(亦稱為MetMAb)、帕利珠單抗(SYNAGIS®)、帕考珠單抗、培非他珠單抗、帕妥珠單抗、聚乙二醇化干擾素(PEGAZYS®)、派姆單抗(KEYTRUDA®)、培克珠單抗、普立昔單抗、雷利珠單抗、雷尼單抗(LUCENTIS®)、瑞麗維珠單抗、瑞利珠單抗、瑞西維珠單抗、利妥昔單抗(MABTHERA®)、羅巴單抗、羅那珠單抗、羅維珠單抗、魯普利珠單抗、薩瑞魯單抗、蘇金單抗、塞立單抗、西法木單抗、西羅妥珠單抗、西妥昔單抗(SYLVANT®)、西普利珠單抗、松妥珠單抗、他多西珠單抗、他利珠單抗、特非巴珠單抗、托珠單抗(ACTEMRA®)、托利珠單抗、曲妥珠單抗美坦新(KADCYLA®)、圖庫斯珠單抗、烏嗎維珠單抗、烏珠單抗、優特克單抗(STELARA®)、維多珠單抗(ENTYVIO®)、維西珠單抗、紮諾莫單抗及紮魯單抗；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係包含針對連接至介白素-2之經改造變體形式(IL-2v)之成纖維細胞活化蛋白- α (FAP)之人類單株抗體之重組融合蛋白；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係克果圖珠單抗艾姆納金；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係抗TNF α 抗體；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該治療劑係英夫利昔單抗(REMICADE®)或阿達木單抗(HUMIRA®)；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該

組織蛋白酶S抑制劑係：

(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；或

(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係英夫利昔單抗(REMICADE®)；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係英夫利昔單抗(REMICADE®)；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該

組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係阿達木單抗(HUMIRA®)；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係阿達木單抗(HUMIRA®)；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係克果圖珠單抗艾姆納金；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係克果圖珠單抗艾姆納金；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係CEA-TCB；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係CEA-TCB；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係FAP-OX40；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係FAP-OX40；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係阿妥珠單抗；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係阿妥珠單抗；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係CEA-TCB與阿妥珠單抗之組合；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或

其醫藥上可接受之鹽及該治療劑係CEA-TCB與阿妥珠單抗之組合；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以足以減少或防止對抗治療劑之ADA形成之量進行投與；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以在50 mg/kg/天與400 mg/kg/天之間，特別在75 mg/kg/天與250 mg/kg/天之間，更特別以100 mg/kg/天或200 mg/kg/天之劑量進行投與；及

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以200 mg/kg/天，特別以100 mg/kg b.i.d.之劑量進行投與；

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以200 mg/kg/天，特別以100 mg/kg b.i.d.之劑量進行投與且其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽；及

根據本發明使用之組織蛋白酶S抑制劑、方法、用途或套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以200 mg/kg/天，特別以100 mg/kg b.i.d.之劑量進行投與且其中該組織蛋白酶S抑制劑係(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺或其醫藥上可接受之鹽。

【0073】 上文劑量係針對游離鹼給定。若投與鹽，該劑量應經調整使得最後病患可獲得上文游離鹼之劑量。

【0074】 在用於治療IBD之組織蛋白酶S抑制劑中，病患宜正接受選自以下之治療劑之治療：抗TNF α 抗體(諸如英夫利昔單抗或阿達木單抗)、抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗體(諸如維多珠單抗)、抗p40抗體(諸如優特克單抗)、JAK1或JAK3i抑制劑(諸如托法替尼(tofacitinib))或抗IL23抗體(諸如利桑基單抗(risankizumab))、更特別是抗TNF α 抗體(諸如英夫利昔單抗或阿達木單抗)。

【0075】 在治療IBD之方法中，其包括向有此需要之病患投與組織蛋白酶S抑制劑，該病患正有利地接受使用選自以下之治療劑之治療：抗TNF α 抗體(諸如英夫利昔單抗或阿達木單抗)、抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗體(諸如維多珠單抗)、抗p40抗體(諸如優特克單抗)、JAK1或JAK3i抑制劑(諸如托法替尼)或抗IL23抗體(諸如利桑基單抗)、更特別是抗TNF α 抗體(諸如英夫利昔單抗或阿達木單抗)。

【0076】 本發明現將由下列實例闡述，該等實例無限制性特徵。

【0077】

實例

實例1：對抗HUMIRA® (阿達木單抗)及CEA-IL2v之ADA緩解(28天)

已知阿達木單抗及CEA-IL2v在臨床中係免疫原性的(Bartelds, Krieckaert等人，JAMA 2011, 305(14): 1460-1468，van Schouwenburg, Rispens等人，Nat Rev Rheumatol 2013, 9(3): 164-172)。

【0078】 阿達木單抗係在小鼠中顯示高度免疫原性的抗TNF α 抑制抗體。

【0079】 相反，CEA-IL2v係用於腫瘤適應症之免疫調節藥物。

【0080】就免疫原性評估而言，吾人使用先前描述之人類IgG1免疫耐受小鼠模型(Bessa, Boeckle 等人，Pharm Res 2015, 32(7): 2344-2359)。由於此人類IgG轉基因小鼠可耐受廣泛範圍之人類IgG1抗體(Ab)，因此在此系統中引起之ADA反應用以反映具有亦預期在人類中引起ADA之引起Ab化合物之特徵之固有免疫原性。

【0081】(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係組織蛋白酶S抑制劑，已知其由抗原呈遞細胞抑制MHCII成熟及抗原呈遞(WO 2010/121918；Theron、Bentley 等人，2017, Front Immunol 8: 806)。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺用於下文實驗中。

【0082】

•免疫

15週齡小鼠C57BL/6野生型及C57BL/6-Tg (hIgG1,k,l)係購買自Taconic (Denmark)並在動物設施中在12小時(h)光照12 h黑暗週期下，及空氣流通之循環且自由獲得水及食物進行飼養。分別在第0、4、7、11、14、18及21天在右側腹或左側腹中皮下注射 7×10^6 μ g CEA-IL2v或 7×10^6 μ g Humira (阿達木單抗，Abbvie Germany GmbH)。組織蛋白酶S抑制劑消耗之劑量係40 mg/kg/天。在首次免疫前一天，每天給予用Humira免疫之小鼠食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)直至第28天。在首次免疫前一週，每天給予用CEA-IL2v (RO6895882)免疫之小鼠食物混合物直至第28天。在第-12、7、14及28天，抽取血液樣本。

【0083】**• ADA量測**

Nunc Maxisorp平底96孔ELISA盤分別用每孔100 μ l於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之5 μ g/mL Humira或CEA-PGLALA (3.42 mg/ml, ID 8037) 在+4℃下塗覆整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 μ l PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清以1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次並將100 μ l經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為偵測ADA，添加每孔100 μ l之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。在室溫下培養1小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 μ l準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0084】 結果顯示於圖1至2中。

【0085】 此等結果顯示相較於經媒劑治療之動物，用組織蛋白酶S抑制劑飼養並用阿達木單抗免疫之動物顯示降低之ADA含量(圖1)。有趣地，效應在較晚時間點下及在較高血清稀釋下更為明顯，表明組織蛋白酶S抑制劑在抑制晚期出現之高親和力抗體反應中具有優先效應或免疫前一天不足以防止一定程度之由APC進行之抗原呈遞。

【0086】 吾人實驗亦揭示使用組織蛋白酶S抑制劑之預防性治療(免

疫前7天)在hIgG轉基因小鼠中導致針對CEA-IL2v之ADA之完全廢除(圖2A)。相反，ADA之僅部分減少係在野生型(WT)小鼠中達成(圖2B)。此很可能藉由相較於hIgG Tg小鼠(僅抗遺傳型ADA)，WT動物(抗Fc及抗遺傳型ADA)中誘導之ADA之整體更高之量級進行解釋。

【0087】

實例2：T細胞依賴性IgG反應之廢除

• 由NP-OVAL免疫

6至8週齡雌性小鼠C57BL/6-Tg (hIgG1,k,l)係購買自Charles River Laboratories (Germany)並在動物設施中在配備空調之房間中在12小時光照/黑暗週期下在環境豐富之模克隆盒中且自由獲得水及食物進行飼養。小鼠在第-2天在兩側腹經皮下注射20 µg/小鼠之具有佐劑(Alhydrogel, InvivoGen#vac-alu-250)之NP-OVAL (結合至卵白蛋白之4-羥基-3-硝基苯基乙醯基半抗原，Biosearch Technologies, USA，批號060368)或在第28天注射無佐劑之NP-OVAL。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺消耗之劑量係0 (媒劑)、1、10、40 mg/kg/天。組織蛋白酶S拮抗劑(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係經由食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)每天自首次NP-OVAL免疫前兩天直至第35天給定。在第-2、1、7、12、21、28及35天，自尾巴採集血液樣本於BD Microtainer管SST中。靜置30 min後，在10,000 g下將該等管離心10 min並在-20°C下儲存。

【0088】

• NP特異性IgG量測

Nunc Maxisorp平底96孔ELISA盤用每孔100 μ l於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之1 μ g/mL NP(4)-BSA (Biosearch Technologies N-5050L ; 1 mg/mL)塗覆並在+4°C下培養整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 μ l PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次並將100 μ l經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為偵測NP特異性IgG，添加每孔100 μ l之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。在室溫下培養1小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 μ l準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0089】 結果顯示於圖3中。

【0090】 40 mg/kg/天組織蛋白酶S拮抗劑之劑量可有效廢除針對NP之T細胞依賴性IgG反應。

【0091】

實例3：對抗HUMIRA® (阿達木單抗)之ADA緩解(63天)

•免疫

15週齡雌性小鼠C57BL/6-Tg (hIgG1,k,l)係購買自Taconic (Denmark)並在動物設施中在配備空調之房間中在12小時光照/黑暗週期下

在環境豐富之模克隆盒中且自由獲得水及食物進行飼養。在第0、4、7、11、14、18及21天在右側腹或左側腹中皮下注射 7×10^6 μg Humira (阿達木單抗, Abbvie Germany GmbH)。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺消耗之劑量係40 mg/kg/天。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係經由食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)每天自首次Humira免疫前一天直至第28天給定。在第-4、7、14、21、28、42、49及56天，在給藥前，自尾巴採取血液樣本於BD Microtainer管SST中。靜置30 min後，在10,000 g下將該等管離心10 min並在-20°C下儲存。

【0092】

• ADA量測

Nunc Maxisorp平底96孔ELISA盤分別用每孔100 μl 於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之5 $\mu\text{g/mL}$ Humira或CEA-PGLALA在+4°C下塗覆整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 μl PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次並將100 μl 經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為偵測ADA，添加每孔100 μl 之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。在室溫下培養1小時後，該

等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 μ l準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0093】 結果顯示於圖4中。

【0094】

實例4：對抗CEA-IL2v之ADA緩解(63天)

•免疫

15週齡小鼠C57BL/6-Tg (hIgG1,k,l)及C57BL/6野生型混合性別係購買自Taconic (Denmark)並在動物設施中在配備空調之房間中在12小時光照/黑暗週期下在環境豐富之模克隆盒中且自由獲得水及食物進行飼養。在第0、4、7、11、14、18及21天針對初級反應，及在第49、53、56及60天針對記憶反應注射 7×10^6 μ g CEA-IL2v (批號GLI0144-01)。在右側腹或左側腹中經皮下完成CEA-IL2v注射。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺消耗之劑量係40 mg/kg/天。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係經由食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)每天針對初級反應自首次CEA-IL2v免疫前一週直至第28天及針對記憶反應自第42天(在用CEA-IL2v推動前一週)直至第78天給定。在第12、17、14、28、42、56及63天，在給藥前，自尾巴採集血液樣本。就血清及PK樣本而言，使用Sarstedt微管1.1 ml Z凝膠(cat. n°41.1378.005)。靜置30 min後，在10,000 g下將該等管離心10 min並儲存在-20℃下。就

PD 樣本而言，使用 Sarstedt Microvette® 100 µl，鋰-肝素管 (cat. n° 20.1282) 並在室溫下存放直至量測當天。

【0095】

• ADA 量測

Nunc Maxisorp 平底96孔ELISA盤分別用每孔100 µl於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之5 µg/mL Humira或CEA-PGLALA在+4°C下塗覆整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 µl PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次並將100 µl經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為偵測ADA，添加每孔100 µl之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。在室溫下培養1小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 µl準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0096】 結果顯示於圖5A及5B中。

【0097】

實例5：Tg及野生型小鼠中之CEA-IL2v曝露

• PK 量測

來自經CEA-IL2v治療之C56BL/6 hIgG tg及野生型小鼠之血清樣本

(實例4)係使用酶聯免疫吸附測定(ELISA)在非GLP條件下進行分析。就ELISA方法而言，將捕獲抗體(mAb<CEA>M-Bi)，校準器(RO6895882)，經稀釋之血清樣本，偵測抗體(mAb<CEA>M-Dig)及抗地高辛-POD依序添加至塗覆鏈黴親和素之微量滴定盤(SA-MTP)。形成之固定化免疫複合物係藉由添加受質溶液ABTS進行偵測。顏色強度係藉由光度法測定且與測試樣本中之分析物濃度成比例。

【0098】 結果顯示於圖6A及6B中。

【0099】 組織蛋白酶S抑制劑顯著增加並延長CEA-IL2v曝露。

【0100】

• PD量測

自實例4，將50 μ l肝素鋰全血轉移至5 ml聚苯乙烯圓底管(BD Falcon, Cat. n°352058)內並添加具有UltraPur™蒸餾水(Invitrogen, Cat. n°10977-035)之2 ml新鮮製備之1x Pharm Lyse™裂解緩衝劑(BD Bioscience, Cat. n°555899)。將樣本充分渦旋並在室溫下培養15 min。在培養時間後，在300 g下使該等管快速離心5 min，移除上清液及細胞集結粒用2 ml DPBS (Gibco, Cat.n°14190-094) +2%胎牛血清(Gibco, Cat.n°10082147)清洗。在300 g下使該等管快速離心5 min並移除上清液。將以1:100稀釋於DPBS+2%FBS中之100 μ l TruStain fcX™ (BioLegend, Cat.n°101320)添加至該等細胞集結粒，小心渦旋並在室溫下培養15。混合料係每個樣本用0.5 μ l結合BV510之抗小鼠CD45 (Biolegend, Cat.n°103138)、0.4 μ l結合PE-Cy5之抗小鼠TCRb (Biolegend, Cat.n°109210)、0.5 μ l結合BUV737之抗小鼠CD4 (BD Biosciences, Cat.n°564298)、0.5 μ l結合BUV395之抗小鼠CD8 (BD

Biosciences, Cat.n°563786)、0.5 µl 結合 BV605 之抗小鼠 NKP46 (BD Biosciences, Cat.n°564069) 及 0.5 µl 結合 BV605 之抗小鼠 NK1.1 (Biolegend, Cat.n°108740) 進行製備。將 3 µl 該混合料添加至該等樣本。在 +4°C 下在黑暗中培養 30 min 後，添加 2 ml DPBS+2%FBS 並在 300 g，+4°C 下使該等管快速離心。移除上清液且該等集結粒用 150 µl DPBS+2%FBS 重懸浮。資料係用 BD FACSDiva 軟體 v8.0 在 BD LSRFortessa™ 細胞計數器上獲取並用 FlowJo™ V10 分析。

【0101】 結果顯示於圖 7A 至 7D 中。

【0102】 CEA-IL2v 藥理學保留在經組織蛋白酶 S 抑制劑治療之動物中。

【0103】

實例 6：對抗 FAP-OX40 之 ADA 緩解

• 免疫

10 週齡雌性小鼠 C57BL/6 係購買自 Charles River Laboratories (Germany) 並在動物設施中在配備空調之房間中在 12 小時光照/黑暗週期下在環境豐富之模克隆盒中且自由獲得水及食物進行飼養。分別在第 1、4 及 8 天向組 2 (n=10 隻小鼠) 及在第 1、4、8、11、15、18 及 22 天向組 3 (n=10 隻小鼠) 靜脈注射 12.5 mg/kg muFAP-OX40iMab (P1AD4396-005)。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺消耗之劑量係 40 mg/kg/天。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係經由食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)每天自首次 muFAP-OX40iMab

免疫前一週直至第23天向組3給定。同時組2用由Ssniff提供之規定飲食進行飼養。在第-7、8、15及23天，在給藥前自尾巴採集血液樣本於Sarstedt微管1,1 ml Z凝膠(cat. n°41.1378.005)中。靜置30 min後，在10,000 g下將該等管離心10 min並在-20°C下儲存。

【0104】

• ADA量測

Nunc Maxisorp平底96孔ELISA盤分別用每孔100 µl於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之5 µg/mL FAP(28H1)-OX40(49B4) PGLALA (P1AD4523) 或抗OX40 mIgG2a (P1AD4561)在+4 °C下塗覆整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 µl PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次並將100 µl經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為偵測ADA，添加每孔100 µl之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。在室溫下培養1小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 µl準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0105】 結果顯示於圖8A及8B中。

【0106】

實例7：對抗PD-L1之ADA緩解

- 免疫

10 週齡雌性小鼠 C57BL/6 係購買自 Charles River Laboratories (Germany)並在動物設施中在配備空調之房間中在12小時光照/黑暗週期下在環境豐富之模克隆盒中且自由獲得水及食物進行飼養。分別在第1、8及15天向組4 (n=10隻小鼠)及在第1、8、15及22天向組5 (n=10隻小鼠)靜脈注射10 mg/kg muPD-L1 (P1AE4930-001)。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺消耗之劑量係40 mg/kg/天。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係經由食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)每天自首次muPD-L1免疫前一週直至天23向組5給定。同時組4用由Ssniff提供之規定飲食進行飼養。在第-7、8、15及23天，在給藥前自尾巴採集血液樣本於Sarstedt微管1,1 ml Z凝膠(cat. n°41.1378.005)中。靜置30 min後，在10,000 g下將該等管離心10 min並在-20°C下儲存。

【0107】

- ADA量測

Nunc Maxisorp平底96孔ELISA盤用每孔100 µl於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之5 µg/mL 抗muPD-L1 (P1AE4930-001)在+4°C下塗覆整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 µl PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween

清洗3次並將100 μ l經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為偵測ADA，添加每孔100 μ l之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。在室溫下培養1小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 μ l準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0108】 結果顯示於圖9中。

【0109】

實例8：對抗CEA-TCB之ADA緩解

• 免疫

11至15週齡小鼠C57BL/6-Tg (hIgG1,k,l)混合性別(n=20)係購買自Taconic (Denmark)並在動物設施中在配備空調之房間中在12小時光照/黑暗週期下在環境豐富之模克隆盒中且自由獲得水及食物進行飼養。在第0、4、7、11、14、18及21天在右側腹或左側腹中皮下注射 7×10^6 μ g CEA-TCB (P1AE3536, huCEA黏合劑CH1A1A/小鼠CD3黏合劑2C11)。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺消耗之劑量係40 mg/kg/天。(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺係經由食物混合物(Ssniff Spezialdiäten, Germany)每天自首次CEA-TCB免疫前一週直至第28天向組2 (n=10)給定。同時組1 (n=10)用由Ssniff提供之規定

飲食進行飼養。在第-7、8、15及28天，在給藥前自尾巴採集血液樣本於Sarstedt微管1,1 ml Z凝膠(cat. n° 41.1378.005)中。靜置30 min後，在10,000 g下將該等管離心10 min並在-20℃下儲存。

【0110】

• ADA量測

Nunc Maxisorp平底96孔ELISA盤分別用每孔100 µl於NaHCO₃ 100 mM緩衝劑中之5 µg/mL huCEA IgG PGLALA (P1AD9477)或hu抗小鼠CD3 (P1AE2779-001-01)在+4℃下塗覆整夜。第二天，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為阻斷，將100 µl PBS +2%BSA添加至各孔並在室溫下將該等ELISA盤培養2小時。在圓底稀釋盤之第一原料中將血清1:50稀釋於PBS +1%FBS中，接著1:3連續稀釋步驟，7次稀釋於PBS +1%FBS中。該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次並將100 µl經稀釋之血清自稀釋盤轉移至ELISA盤。在室溫下培養2小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。為針對CEA偵測ADA，添加每孔100 µl之經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之山羊抗小鼠IgG鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-071)。為針對CD3黏合劑偵測ADA，添加每孔經1:2000稀釋於PBS +1% BSA中之100 µl山羊抗小鼠IgG2c鹼性磷酸酶結合物(Jackson Cat n° 115-055-208)。在室溫下培養1小時後，該等ELISA盤用PBS+0.05% Tween清洗3次。添加每孔100 µl準備使用之受質磷酸對硝基苯酯(Life Technologies Cat n°002212)及在室溫下培養10 min後，用Versamax ELISA讀數器讀取在405 nm下之OD作為終點量測值。

【0111】 結果顯示於圖10A及10B中。

【序列表】

<110> 瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(F. Hoffmann-La Roche AG)

<120> 組織蛋白酶(cathepsin)S抑制劑之對抗抗藥抗體形成之用途

<130> P35022-WO

<150> EP18195251.6

<151> 2018-09-18

<160> 6

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 816

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 1

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala	Arg	Glu	Tyr	Tyr	Arg	Gly	Pro	Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr
100				105				110							
Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro
115				120				125							
Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly
130				135				140							
Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn
145				150				155				160			
Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln
165				170				175							
Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser
180				185				190							
Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser
195				200				205							
Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Gly	Gly
210				215				220							
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly
225				230				235				240			
Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala
245				250				255							
Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
260				265				270							
Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly
275				280				285							
Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala
290				295				300							

Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser
305 310 315 320

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Tyr Tyr Arg Gly Pro
325 330 335

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
340 345 350

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
355 360 365

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
370 375 380

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
385 390 395 400

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
405 410 415

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
420 425 430

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
435 440 445

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
450 455 460

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
465 470 475 480

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
485 490 495

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
500 505 510

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
515 520 525

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
530 535 540

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
545 550 555 560

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
565 570 575

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Cys Arg Asp Glu Leu Thr
580 585 590

Lys Asn Gln Val Ser Leu Trp Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
595 600 605

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
610 615 620

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
645 650 655

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
675 680 685

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Leu
690 695 700

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
705 710 715 720

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val
725 730 735

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ile Gly
740 745 750

Ser Gly Ala Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
755 760 765

Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
770 775 780

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Gly Trp Phe
785 790 795 800

Gly Gly Phe Asn Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
805 810 815

<210> 2
<211> 807
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 2

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Ile Pro Ile Phe Gly Thr Ala Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Tyr Tyr Arg Gly Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Gly Gly
210 215 220

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly
225 230 235 240

Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala
245					250					255					
Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
260					265					270					
Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met	Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly
275					280					285					
Thr	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Ala
290					295					300					
Asp	Lys	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser
305					310					315					320
Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Glu	Tyr	Tyr	Arg	Gly	Pro
325					330					335					
Tyr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser
340					345					350					
Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr
355					360					365					
Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro
370					375					380					
Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val
385					390					395					400
His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser
405					410					415					
Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile
420					425					430					
Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val
435					440					445					

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
450 455 460

Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
465 470 475 480

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
485 490 495

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
500 505 510

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
515 520 525

Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
530 535 540

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
545 550 555 560

Leu Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
565 570 575

Arg Glu Pro Gln Val Cys Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr
580 585 590

Lys Asn Gln Val Ser Leu Ser Cys Ala Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
595 600 605

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
610 615 620

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Val
625 630 635 640

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
645 650 655

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
660 665 670

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
675 680 685

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
690 695 700

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu
705 710 715 720

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Thr Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr
725 730 735

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Asn Val Gly Ser
740 745 750

Arg Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
755 760 765

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
770 775 780

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ile Met Leu Pro Pro Thr Phe Gly Gln
785 790 795 800

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
805

<210> 3
<211> 214
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 3

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Ser Gln Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 4
<211> 805
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 4

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Met Arg Tyr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Phe Leu
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Thr
85 90 95

Arg Asp Gly Arg Gly Asp Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Val Met
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro Ser Val Tyr Pro Leu
115 120 125

Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met Val Thr Leu Gly Cys
130 135 140

Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Thr Trp Asn Ser
145 150 155 160

Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val Pro Ser Ser Thr Trp
180 185 190

Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His Pro Ala Ser Ser Thr
195 200 205

Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys Gly Gly Gly Gly Ser
210 215 220

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu
225 230 235 240

Val Gln Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe
245 250 255

Ser Leu Thr Gly Tyr Asn Leu His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys
260 265 270

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Met Arg Tyr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr
275 280 285

Asn Ser Val Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
290 295 300

Asn Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala
305 310 315 320

Ile	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Arg	Asp	Gly	Arg	Gly	Asp	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp
325				330				335							
Gly	Gln	Gly	Val	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro
340				345				350							
Ser	Val	Tyr	Pro	Leu	Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met
355				360				365							
Val	Thr	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr
370				375				380							
Val	Thr	Trp	Asn	Ser	Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro
385				390				395				400			
Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val
405				410				415							
Pro	Ser	Ser	Thr	Trp	Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His
420				425				430							
Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys
435				440				445							
Gly	Cys	Lys	Pro	Cys	Ile	Cys	Thr	Val	Pro	Glu	Val	Ser	Ser	Val	Phe
450				455				460							
Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro
465				470				475				480			
Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val
485				490				495							
Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr
500				505				510							
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Ile	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu
515				520				525							

Leu Pro Ile Met His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Phe Lys Cys
530 535 540

Arg Val Asn Ser Ala Ala Phe Gly Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
545 550 555 560

Lys Thr Lys Gly Arg Pro Lys Ala Pro Gln Val Tyr Thr Ile Pro Pro
565 570 575

Pro Lys Lys Gln Met Ala Lys Asp Lys Val Ser Leu Thr Cys Met Ile
580 585 590

Thr Asn Phe Phe Pro Glu Asp Ile Thr Val Glu Trp Gln Trp Asn Gly
595 600 605

Gln Pro Ala Glu Asn Tyr Lys Asn Thr Gln Pro Ile Met Lys Thr Asp
610 615 620

Gly Ser Tyr Phe Val Tyr Ser Lys Leu Asn Val Gln Lys Ser Asn Trp
625 630 635 640

Glu Ala Gly Asn Thr Phe Thr Cys Ser Val Leu His Glu Gly Leu His
645 650 655

Asn His His Thr Glu Lys Ser Leu Ser His Ser Pro Gly Gly Gly Gly
660 665 670

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
675 680 685

Ser Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
690 695 700

Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
705 710 715 720

His Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
725 730 735

Val Ser Ala Ile Trp Ala Ser Gly Glu Gln Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
740 745 750

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
755 760 765

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
770 775 780

Ala Lys Gly Trp Leu Gly Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
785 790 795 800

Val Thr Val Ser Ser
805

<210> 5
<211> 797
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 5

Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Gln Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Leu His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Met Arg Tyr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

Ser	Arg	Leu	Ser	Ile	Ser	Arg	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Val	Phe	Leu
65					70					75					80
Lys	Met	Asn	Ser	Leu	Gln	Thr	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys	Thr
				85					90					95	
Arg	Asp	Gly	Arg	Gly	Asp	Ser	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Val	Met
			100					105						110	
Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Ser	Val	Tyr	Pro	Leu
		115					120					125			
Ala	Pro	Gly	Ser	Ala	Ala	Gln	Thr	Asn	Ser	Met	Val	Thr	Leu	Gly	Cys
	130					135					140				
Leu	Val	Lys	Gly	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Thr	Trp	Asn	Ser
145					150					155					160
Gly	Ser	Leu	Ser	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser
				165					170					175	
Asp	Leu	Tyr	Thr	Leu	Ser	Ser	Ser	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Thr	Trp
		180						185					190		
Pro	Ser	Gln	Thr	Val	Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr
		195					200					205			
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Ile	Val	Pro	Arg	Asp	Cys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser
	210					215					220				
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Lys	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu
225					230					235					240
Val	Gln	Pro	Ser	Gln	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Phe
				245					250					255	
Ser	Leu	Thr	Gly	Tyr	Asn	Leu	His	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys
			260					265					270		

Gly Leu Glu Trp Met Gly Arg Met Arg Tyr Asp Gly Asp Thr Tyr Tyr
275 280 285

Asn Ser Val Leu Lys Ser Arg Leu Ser Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys
290 295 300

Asn Gln Val Phe Leu Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala
305 310 315 320

Ile Tyr Tyr Cys Thr Arg Asp Gly Arg Gly Asp Ser Phe Asp Tyr Trp
325 330 335

Gly Gln Gly Val Met Val Thr Val Ser Ser Ala Lys Thr Thr Pro Pro
340 345 350

Ser Val Tyr Pro Leu Ala Pro Gly Ser Ala Ala Gln Thr Asn Ser Met
355 360 365

Val Thr Leu Gly Cys Leu Val Lys Gly Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr
370 375 380

Val Thr Trp Asn Ser Gly Ser Leu Ser Ser Gly Val His Thr Phe Pro
385 390 395 400

Ala Val Leu Gln Ser Asp Leu Tyr Thr Leu Ser Ser Ser Val Thr Val
405 410 415

Pro Ser Ser Thr Trp Pro Ser Gln Thr Val Thr Cys Asn Val Ala His
420 425 430

Pro Ala Ser Ser Thr Lys Val Asp Lys Lys Ile Val Pro Arg Asp Cys
435 440 445

Gly Cys Lys Pro Cys Ile Cys Thr Val Pro Glu Val Ser Ser Val Phe
450 455 460

Ile	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Val	Leu	Thr	Ile	Thr	Leu	Thr	Pro	
465					470				475						480	
Lys	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Ile	Ser	Lys	Asp	Asp	Pro	Glu	Val	
				485					490					495		
Gln	Phe	Ser	Trp	Phe	Val	Asp	Asp	Val	Glu	Val	His	Thr	Ala	Gln	Thr	
			500					505						510		
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Ile	Asn	Ser	Thr	Phe	Arg	Ser	Val	Ser	Glu	
			515				520					525				
Leu	Pro	Ile	Met	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	
	530					535					540					
Arg	Val	Asn	Ser	Ala	Ala	Phe	Gly	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	
545					550					555					560	
Lys	Thr	Lys	Gly	Arg	Pro	Lys	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Ile	Pro	Pro	
				565					570					575		
Pro	Lys	Glu	Gln	Met	Ala	Lys	Asp	Lys	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Met	Ile	
			580					585						590		
Thr	Asn	Phe	Phe	Pro	Glu	Asp	Ile	Thr	Val	Glu	Trp	Gln	Trp	Asn	Gly	
		595					600					605				
Gln	Pro	Ala	Glu	Asn	Tyr	Asp	Asn	Thr	Gln	Pro	Ile	Met	Asp	Thr	Asp	
	610						615				620					
Gly	Ser	Tyr	Phe	Val	Tyr	Ser	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Lys	Ser	Asn	Trp	
625					630					635					640	
Glu	Ala	Gly	Asn	Thr	Phe	Thr	Cys	Ser	Val	Leu	His	Glu	Gly	Leu	His	
				645					650					655		
Asn	His	His	Thr	Glu	Lys	Ser	Leu	Ser	His	Ser	Pro	Gly	Gly	Gly	Gly	
			660					665					670			

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
675 680 685

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
690 695 700

Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Arg
705 710 715 720

Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
725 730 735

Leu Ile Ile Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe
740 745 750

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
755 760 765

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Gln Val Ile
770 775 780

Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
785 790 795

<210> 6
<211> 219
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 合成構築體

<400> 6

Asp Ile Val Met Thr Gln Gly Ala Leu Pro Asn Pro Val Pro Ser Gly
1 5 10 15

Glu Ser Ala Ser Ile Thr Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Lys
20 25 30

Asp Gly Gln Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Leu Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Gln Leu Leu Thr Tyr Trp Met Ser Thr Arg Ala Ser Gly Val Ser
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Tyr Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Arg Ala Glu Asp Ala Gly Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Val
85 90 95

Arg Glu Tyr Pro Phe Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Ala Asp Ala Ala Pro Thr Val Ser Ile Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125

Gln Leu Thr Ser Gly Gly Ala Ser Val Val Cys Phe Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Lys Asp Ile Asn Val Lys Trp Lys Ile Asp Gly Ser Glu Arg
145 150 155 160

Gln Asn Gly Val Leu Asn Ser Trp Thr Asp Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Met Ser Ser Thr Leu Thr Leu Thr Lys Asp Glu Tyr Glu
180 185 190

Arg His Asn Ser Tyr Thr Cys Glu Ala Thr His Lys Thr Ser Thr Ser
195 200 205

Pro Ile Val Lys Ser Phe Asn Arg Asn Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種組織蛋白酶(cathepsin)S抑制劑之用途，其用於製造為正接受治療劑治療之個體減少或防止形成對抗該治療劑之抗藥抗體(ADA)之藥物，其中該治療劑為生物製劑(biologic)，且其中該組織蛋白酶S抑制劑係：

(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；或

(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中第一劑量之組織蛋白酶S抑制劑係在投與第一劑量之該治療劑之前向該個體投與。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中該用途或說明書包含下列連續步驟：

(a)向該個體投與第一有效劑量之該組織蛋白酶S抑制劑；

(b)在向該個體投與該治療劑之前，視需要繼續投與該組織蛋白酶S抑制劑；

(c)向該個體投與第一有效劑量之該治療劑；及

(d)向該個體繼續投與該組織蛋白酶S抑制劑及/或該治療劑。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中第一劑量之該組織蛋白酶S抑制劑係在投與第一劑量之該治療劑之前向該個體投與、在第一劑量之該治療劑之前至

少1天至2週之間向該個體投與、在第一劑量之該治療劑之前至少1天至1週之間向該個體投與、或在第一劑量之該治療劑前1週向該個體投與。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑不依賴於MHC-II抗原呈遞。

【請求項6】

如請求項1或2之用途，其中該ADA係經由T細胞依賴性免疫反應產生。

【請求項7】

如請求項1或2之用途，其中該ADA係經由T助手細胞依賴性免疫反應產生。

【請求項8】

如請求項1或2之用途，其中該ADA係藉由MHC-II依賴性免疫反應產生。

【請求項9】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑為抗體。

【請求項10】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑誘導、增強或抑制免疫反應。

【請求項11】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑為蛋白質、多肽、抗體、雙特異性抗體、T細胞雙特異性抗體、抗體片段、抗體-藥物結合物、BiTE、細胞介素或載體。

【請求項12】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑係單株抗體，其係選自以下：

阿崙單抗(alemtuzumab) (LEMTRADA®)、阿妥珠單抗(atezolizumab) (TECENTRIQ®)、貝伐單抗(bevacizumab) (AVASTIN®)、西妥昔單抗(cetuximab) (ERBITUX®)、帕尼單抗(panitumumab) (VECTIBIX®)、帕妥珠單抗(pertuzumab) (OMNITARG®, 2C4)、曲妥珠單抗(trastuzumab) (HERCEPTIN®)、托西莫單抗(tositumomab) (Bexxar®)、阿昔單抗(abciximab) (REOPRO®)、阿達木單抗(adalimumab) (HUMIRA®)、阿波珠單抗(apolizumab)、阿塞珠單抗(aselizumab)、阿替珠單抗(atlizumab)、巴匹珠單抗(bapineuzumab)、巴厘昔單抗(basiliximab) (SIMULECT®)、巴威單抗(bavituximab)、貝利木單抗(belimumab) (BENLYSTA®)、布林金單抗(briankinumab)、卡那基單抗(canakinumab) (ILARIS®)、西地珠單抗(cedelizumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇(certolizumab pegol) (CIMZIA®)、西弗斯妥珠單抗(cidfusituzumab)、西妥珠單抗(cidtuzumab)、西妥木單抗(cixutumumab)、克拉紮珠單抗(clazakizumab)、克雷珠單抗(crenezumab)、達利珠單抗(daclizumab) (ZENAPAX®)、達洛珠單抗(dalotuzumab)、地諾單抗(denosumab) (PROLIA®、XGEVA®)、依庫麗單抗(eculizumab) (SOLIRIS®)、依法珠單抗(efalizumab)、艾美賽珠單抗(emicizumab) (HEMLIBRA®)、依帕妥珠單抗(epratuzumab)、埃利珠單抗(erlizumab)、非維珠單抗(felvizumab)、芳妥珠單抗(fontolizumab)、戈利木單抗(golimumab) (SIMPONI®)、伊匹單抗(ipilimumab)、伊格單抗(imgatuzumab)、英夫利昔單抗(infliximab) (REMICADE®)、拉貝珠單抗(labetuzumab)、來金珠單抗(lebrikizumab)、來沙木單抗(lexatumumab)、林妥珠單抗(lintuzumab)、盧卡單抗(lucatumumab)、魯

利珠單抗聚乙二醇(lulizumab pegol)、魯妥珠單抗(lumretuzumab)、馬帕木單抗(mapatumumab)、馬妥珠單抗(matuzumab)、美泊珠單抗(mepolizumab)、莫加珠單抗(mogamulizumab)、莫他珠單抗(motavizumab)、莫妥珠單抗(motovizumab)、莫羅單抗(muronomab)、那他珠單抗(natalizumab) (TYSABRI®)、耐昔妥珠單抗(necitumumab) (PORTRAZZA®)、尼妥珠單抗(nimotuzumab) (THERACIM®)、諾洛維珠單抗(nolovizumab)、努馬珠單抗(numavizumab)、奧比妥珠單抗(obinutuzumab) (GAZYVA®/GAZYVARO®)、奧瑞珠單抗(ocrelizumab) (OCREVUS®)、奧洛珠單抗(olokizumab)、奧馬珠單抗(omalizumab) (XOLAIR®)、恩妥珠單抗(onartuzumab) (亦稱為MetMAb)、帕利珠單抗(palivizumab) (SYNAGIS®)、帕考珠單抗(pascolizumab)、培非他珠單抗(pecfusituzumab)、帕妥珠單抗(pectuzumab)、聚乙二醇化干擾素(PEGAZYS®)、派姆單抗(pembrolizumab) (KEYTRUDA®)、培克珠單抗(pexelizumab)、普立昔單抗(priliximab)、雷利珠單抗(ralivizumab)、雷尼單抗(ranibizumab) (LUCENTIS®)、瑞麗維珠單抗(reslivizumab)、瑞利珠單抗(reslizumab)、瑞西維珠單抗(resyvizumab)、利妥昔單抗(rituximab) (MABTHERA®)、羅巴單抗(robatumumab)、羅那珠單抗(rontalizumab)、羅維珠單抗(rovelizumab)、魯普利珠單抗(ruplizumab)、薩瑞魯單抗(sarilumab)、蘇金單抗(secukinumab)、塞立單抗(seribantumab)、西法木單抗(sifalimumab)、西羅妥珠單抗(sibrotuzumab)、西妥昔單抗(siltuximab) (SYLVANT®)、西普利珠單抗(siplizumab)、松妥珠單抗(sontuzumab)、他多西珠單抗(tadocizumab)、他利珠單抗(talizumab)、特非巴珠單抗(tefibazumab)、托珠單抗

(tocilizumab) (ACTEMRA®)、托利珠單抗(toralizumab)、曲妥珠單抗美坦新(trastuzumab emtansine) (KADCYLA®)、圖庫斯珠單抗(tucusatuzumab)、烏嗎維珠單抗(umavizumab)、烏珠單抗(urtoxazumab)、優特克單抗(ustekinumab) (STELARA®)、維多珠單抗(vedolizumab) (ENTYVIO®)、維西珠單抗(visilizumab)、紮諾莫單抗(zanolimumab)及紮魯單抗(zalutumumab)。

【請求項13】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑係重組融合蛋白，其包含針對連接至介白素-2之經改造變體形式(IL-2v)之成纖維細胞活化蛋白- α (FAP)之人類單株抗體。

【請求項14】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑係克果圖珠單抗艾姆納金(cergutuzumab amunaleukin)。

【請求項15】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑係抗TNF α 抗體。

【請求項16】

如請求項1或2之用途，其中該治療劑係英夫利昔單抗(REMICADE®)或阿達木單抗(HUMIRA®)。

【請求項17】

如請求項1或2之用途，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以足以減少或防止對抗該治療劑形成ADA之量投與。

【請求項18】

如請求項1或2之用途，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以在50 mg/kg/

天與400 mg/kg/天之間、在75 mg/kg/天與250 mg/kg/天之間、以100 mg/kg/天或200 mg/kg/天之劑量投與。

【請求項19】

如請求項1或2之用途，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以200 mg/kg/天或100 mg/kg b.i.d之劑量投與。

【請求項20】

一種為個體防止或減少對抗治療劑形成ADA之套組，其中該套組包含組織蛋白酶S抑制劑及在包括向該個體投與有效量之該組織蛋白酶S抑制劑及該治療劑之治療方法中使用該組織蛋白酶S抑制劑之說明書，其中該治療劑為生物製劑(biologic)，且其中該組織蛋白酶S抑制劑係：

(2S,4R)-4-[4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；或

(2S,4R)-4-[4-(5-甲基-四唑-2-基)-2-三氟甲基-苯磺醯基]-1-(1-三氟甲基-環丙烷羰基)-吡咯啉-2-羧酸(1-氰基-環丙基)-醯胺；

或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項21】

如請求項20之套組，其包含：

(a)治療劑；

(b)組織蛋白酶S抑制劑；及

(c)在包括向有需要之病患投與有效量之該治療劑及該組織蛋白酶S抑制劑之治療方法中使用該治療劑及該組織蛋白酶S抑制劑之說明書。

【請求項22】

如請求項20或21之套組，其中第一劑量之組織蛋白酶S抑制劑係在投

與第一劑量之該治療劑之前向個體投與。

【請求項23】

如請求項20或21之套組，其中該用途或說明書包含下列連續步驟：

(a)向該個體投與第一有效劑量之組織蛋白酶S抑制劑；

(b)在向該個體投與該治療劑之前，視需要繼續投與該組織蛋白酶S抑制劑；

(c)向該個體投與第一有效劑量之該治療劑；及

(d)向該個體繼續投與該組織蛋白酶S抑制劑及/或該治療劑。

【請求項24】

如請求項20或21之套組，其中第一劑量之該組織蛋白酶S抑制劑係在投與第一劑量之該治療劑之前向該個體投與、在投與第一劑量之該治療劑之前至少1天至2週之間向該個體投與、在投與第一劑量之該治療劑之前至少1天至1週之間向該個體投與、或在投與第一劑量之該治療劑前1週向該個體投與。

【請求項25】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑不依賴於MHC-II抗原呈遞。

【請求項26】

如請求項20或21之套組，其中該ADA係經由T細胞依賴性免疫反應產生。

【請求項27】

如請求項20或21之套組，其中該ADA係經由T助手細胞依賴性免疫反應產生。

【請求項28】

如請求項20或21之套組，其中該ADA係藉由MHC-II依賴性免疫反應產生。

【請求項29】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑為抗體。

【請求項30】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑誘導、增強或抑制免疫反應。

【請求項31】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑為蛋白質、多肽、抗體、雙特異性抗體、T細胞雙特異性抗體、抗體片段、抗體-藥物結合物、BiTE、細胞介素或載體。

【請求項32】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑係單株抗體，其係選自以下：阿崙單抗 (LEMTRADA®)、阿妥珠單抗(TECENTRIQ®)、貝伐單抗 (AVASTIN®)、西妥昔單抗(ERBITUX®)、帕尼單抗(VECTIBIX®)、帕妥珠單抗(OMNITARG®, 2C4)、曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)、托西莫單抗(Bexxar®)、阿昔單抗(REOPRO®)、阿達木單抗(HUMIRA®)、阿波珠單抗、阿塞珠單抗、阿替珠單抗、巴匹珠單抗、巴厘昔單抗 (SIMULECT®)、巴威單抗、貝利木單抗(BENLYSTA®)、布林金單抗、卡那基單抗 (ILARIS®)、西地珠單抗、塞妥珠單抗聚乙二醇 (CIMZIA®)、西弗斯妥珠單抗、西妥珠單抗、西妥木單抗、克拉紮珠單抗、克雷珠單抗、達利珠單抗(ZENAPAX®)、達洛珠單抗、地諾單抗 (PROLIA®、XGEVA®)、依庫麗單抗(SOLIRIS®)、依法珠單抗、艾美

賽珠單抗(HEMLIBRA®)、依帕妥珠單抗、埃利珠單抗、非維珠單抗、芳妥珠單抗、戈利木單抗(SIMPONI®)、伊匹單抗、伊格單抗、英夫利昔單抗(REMICADE®)、拉貝珠單抗、來金珠單抗、來沙木單抗、林妥珠單抗、盧卡單抗、魯利珠單抗聚乙二醇、魯妥珠單抗、馬帕木單抗、馬妥珠單抗、美泊珠單抗、莫加珠單抗、莫他珠單抗、莫妥珠單抗、莫羅單抗、那他珠單抗(TYSABRI®)、耐昔妥珠單抗(PORTRAZZA®)、尼妥珠單抗(THERACIM®)、諾洛維珠單抗、努馬珠單抗、奧比妥珠單抗(GAZYVA®/GAZYVARO®)、奧瑞珠單抗(OCREVUS®)、奧洛珠單抗、奧馬珠單抗(XOLAIR®)、恩妥珠單抗(亦稱為MetMAb)、帕利珠單抗(SYNAGIS®)、帕考珠單抗、培非他珠單抗、帕妥珠單抗、聚乙二醇化干擾素(PEGAZYS®)、派姆單抗(KEYTRUDA®)、培克珠單抗、普立昔單抗、雷利珠單抗、雷尼單抗(LUCENTIS®)、瑞麗維珠單抗、瑞利珠單抗、瑞西維珠單抗、利妥昔單抗(MABTHERA®)、羅巴單抗、羅那珠單抗、羅維珠單抗、魯普利珠單抗、薩瑞魯單抗、蘇金單抗、塞立單抗、西法木單抗、西羅妥珠單抗、西妥昔單抗(SYLVANT®)、西普利珠單抗、松妥珠單抗、他多西珠單抗、他利珠單抗、特非巴珠單抗、托珠單抗(ACTEMRA®)、托利珠單抗、曲妥珠單抗美坦新(KADCYLA®)、圖庫斯珠單抗、烏嗎維珠單抗、烏珠單抗、優特克單抗(STELARA®)、維多珠單抗(ENTYVIO®)、維西珠單抗、紮諾莫單抗及紮魯單抗。

【請求項33】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑係包含針對連接至介白素-2之經改造變體形式(IL-2v)之成纖維細胞活化蛋白- α (FAP)之人類單株抗體之重組融合蛋白。

【請求項34】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑係克果圖珠單抗艾姆納金。

【請求項35】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑係抗TNF α 抗體。

【請求項36】

如請求項20或21之套組，其中該治療劑係英夫利昔單抗(REMICADE®)或阿達木單抗(HUMIRA®)。

【請求項37】

如請求項20或21之套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以足以減少或防止對抗該治療劑形成ADA之量投與。

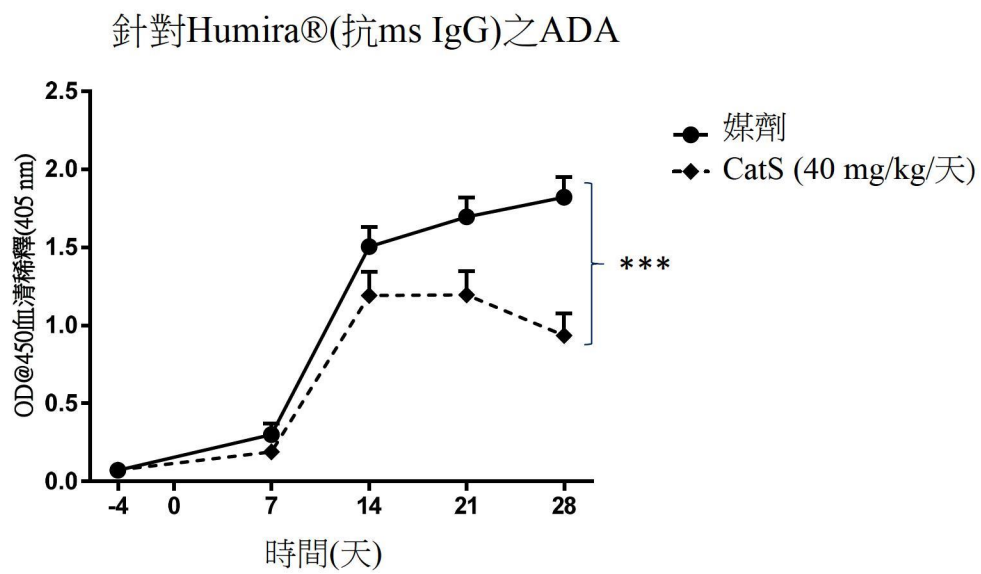
【請求項38】

如請求項20或21之套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以在50 mg/kg/天與400 mg/kg/天之間、在75 mg/kg/天與250 mg/kg/天之間、以100 mg/kg/天或200 mg/kg/天之劑量投與。

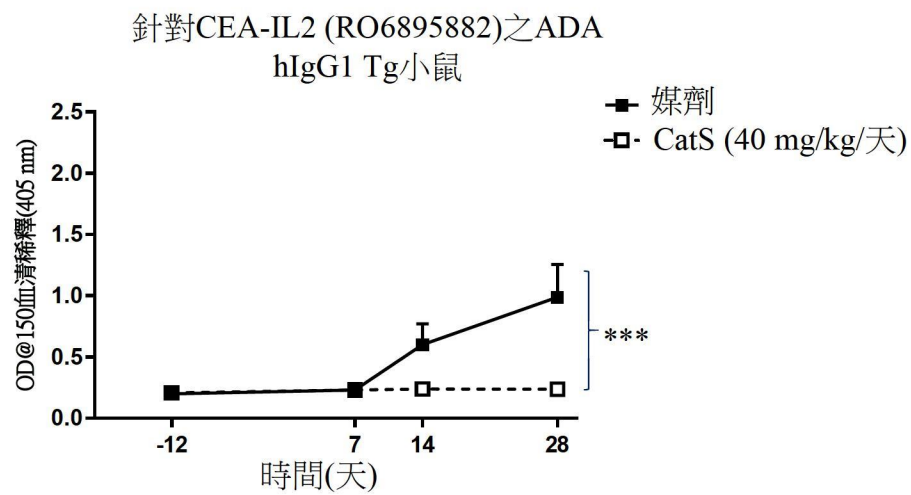
【請求項39】

如請求項20或21之套組，其中該組織蛋白酶S抑制劑係以200 mg/kg/天或100 mg/kg b.i.d之劑量投與。

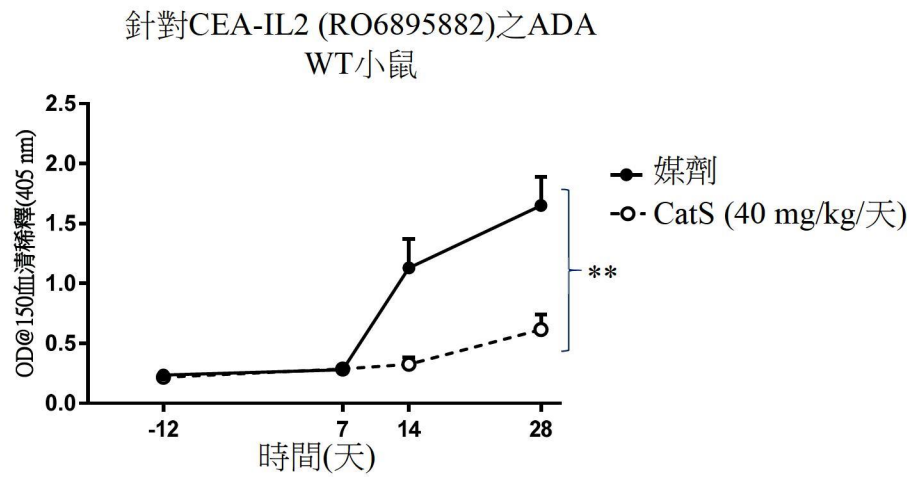
【發明圖式】



【圖1】

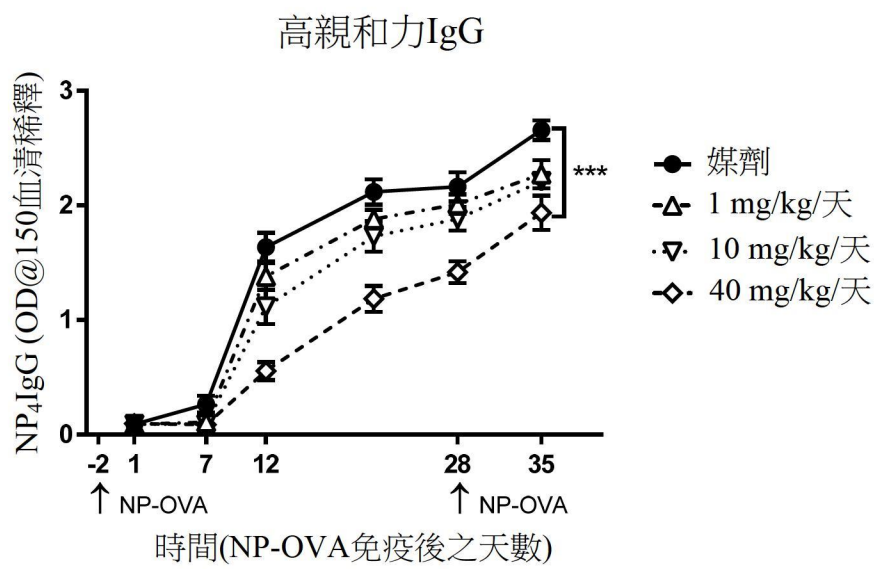


[圖2A]

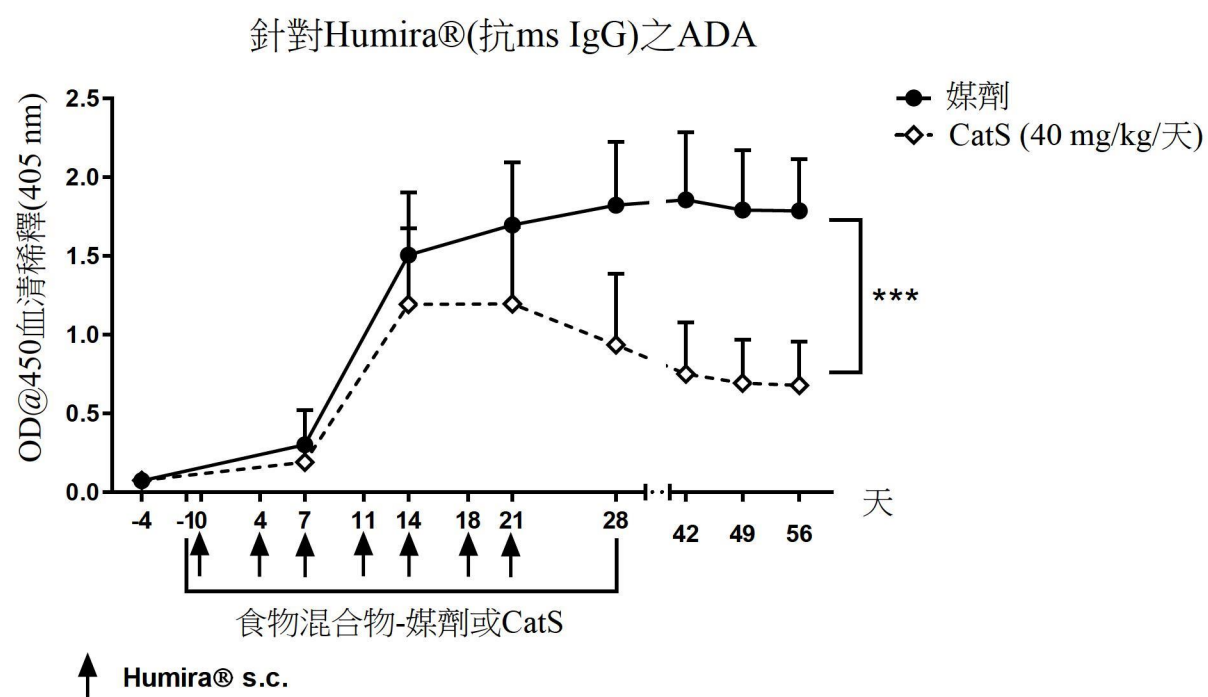


[圖2B]

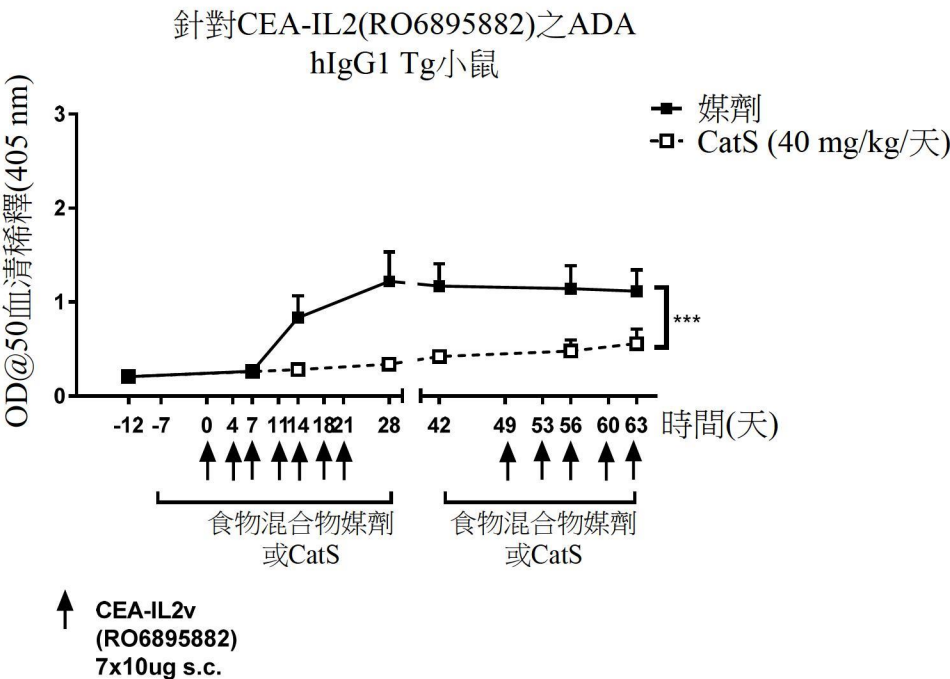
【圖2】



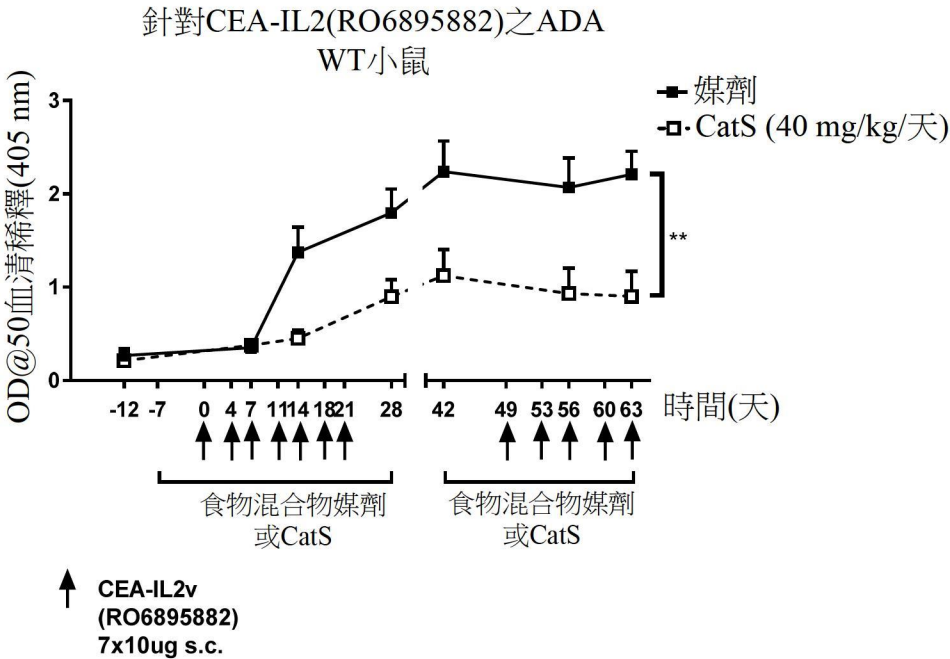
【圖3】



【圖4】

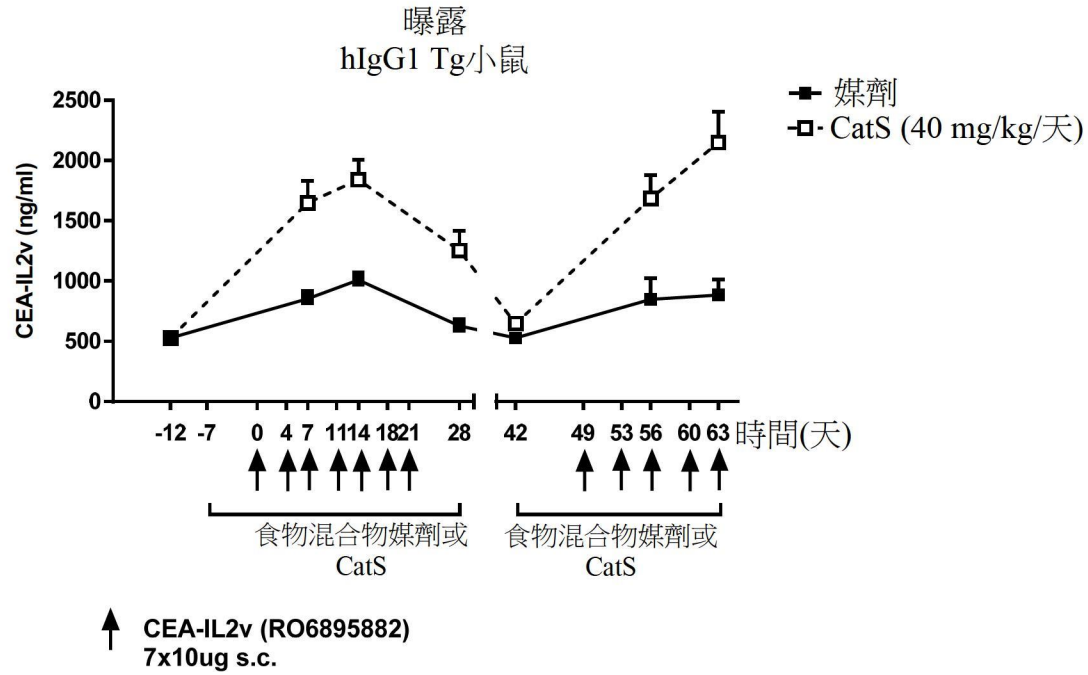


[圖5A]

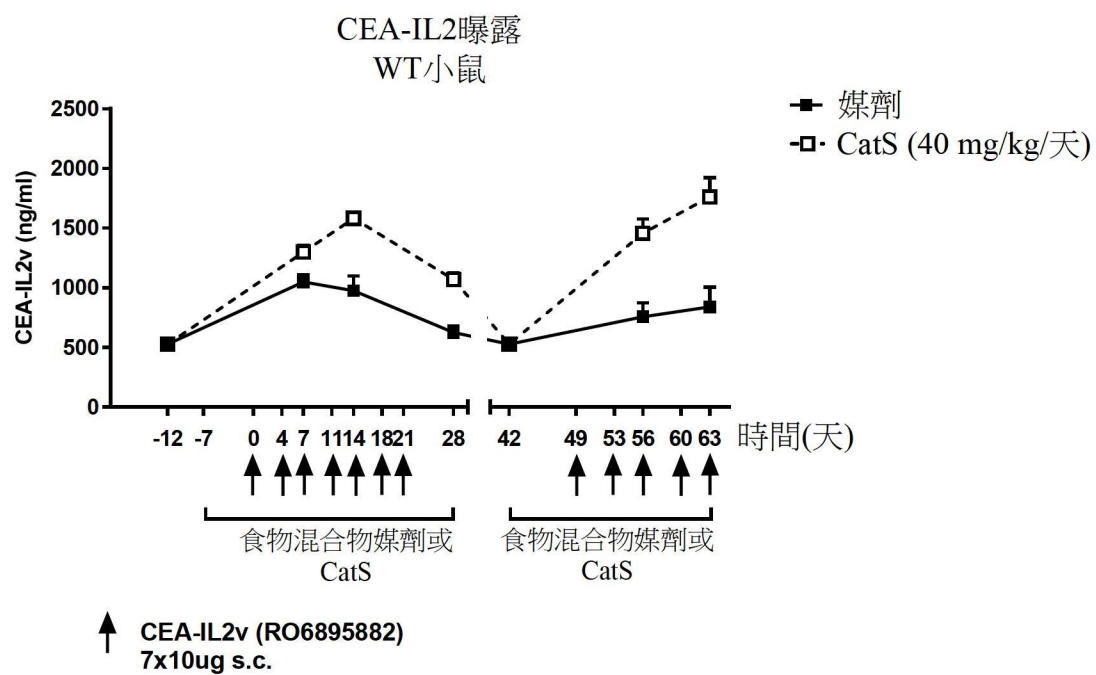


[圖5B]

【圖5】

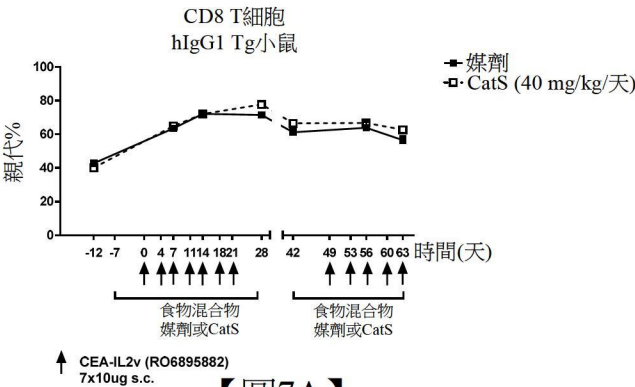


[圖6A]

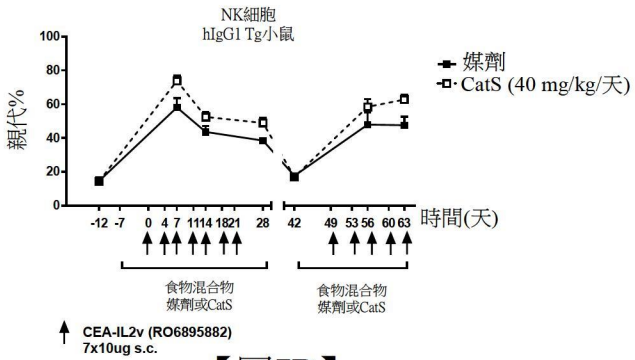


[圖6B]

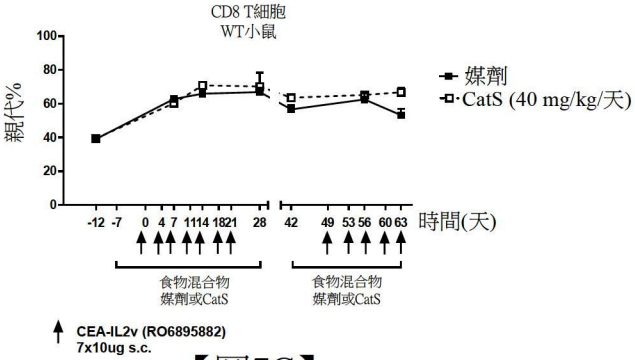
【圖6】



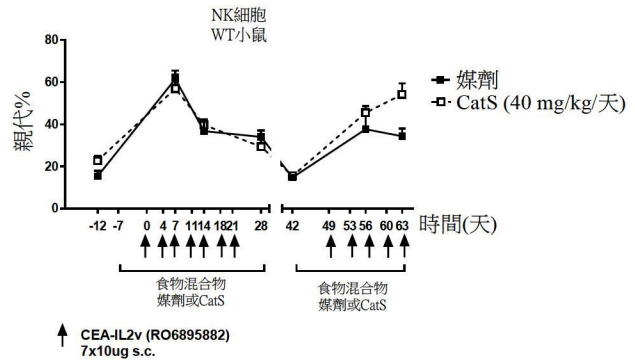
【圖7A】



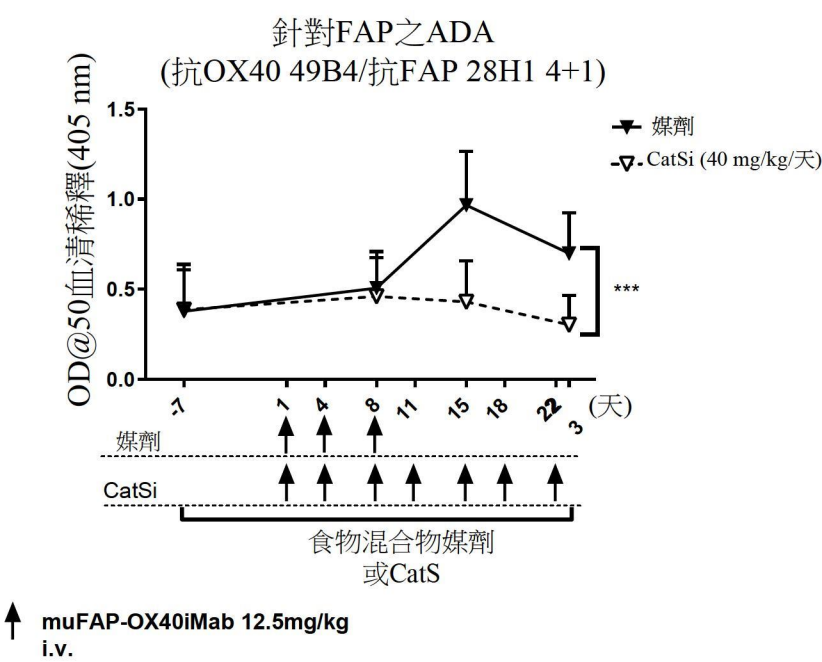
【圖7B】



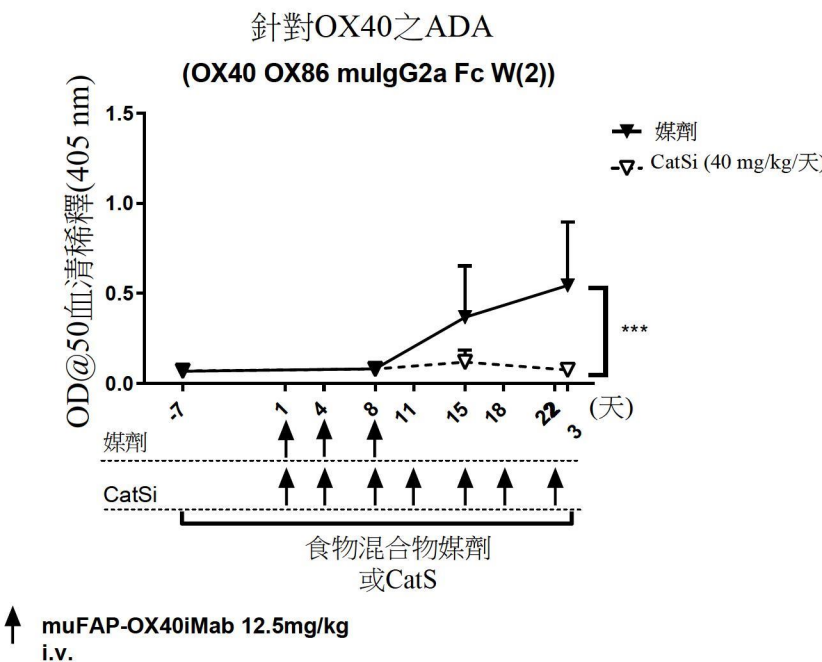
【圖7C】



【圖7D】

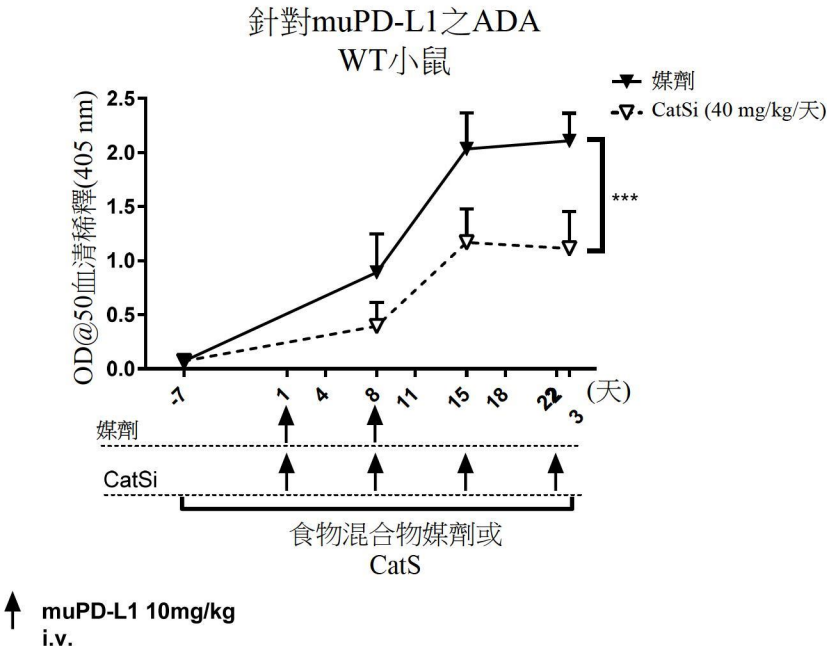


[圖8A]

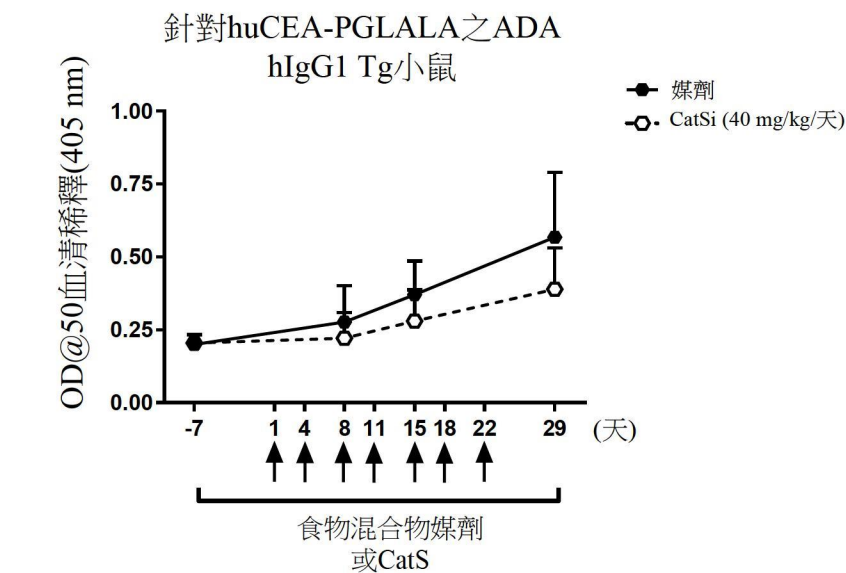


[圖8B]

【圖8】

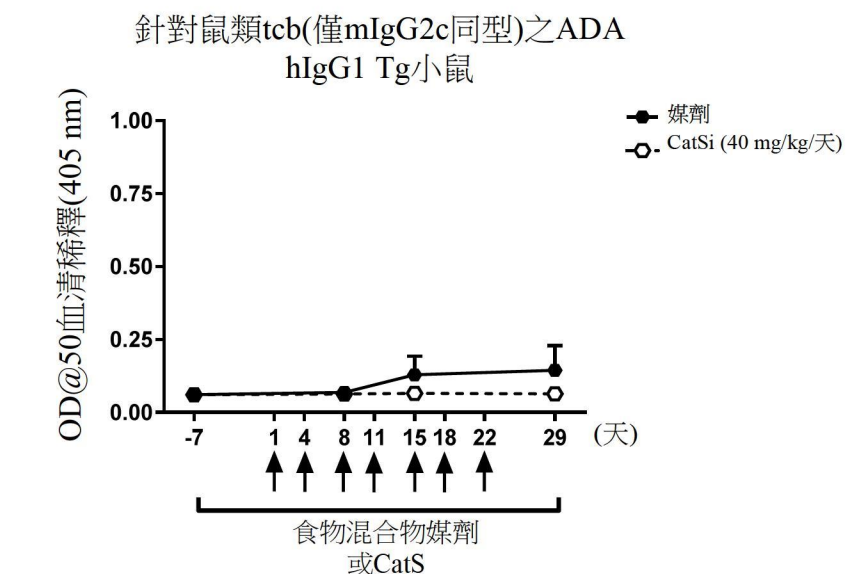


【圖9】



↑ CEA-TCB (P1AE3536、huCEA黏合劑
CH1A1A/小鼠CD3黏合劑2C11)
0.5mg/kg s.c.

[圖10A]



↑ CEA-TCB (P1AE3536、huCEA黏合劑
CH1A1A/小鼠CD3黏合劑2C11)
0.5mg/kg s.c.

[圖10B]

【圖10】