



(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 I844571 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 06 月 11 日

(21)申請案號：108138431

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 10 月 24 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01)

A61K45/06 (2006.01)

A61K39/00 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/10/30 美國

62/752,904

(71)申請人：丹麥商珍美寶股份有限公司(丹麥) GENMAB A/S (DK)

丹麥

(72)發明人：藍瓦拉 雷希瑪 RANGWALA, RESHMA ABDULLA (US)；芙普洛珍 珊卓
VERPLOEGEN, SANDRA (NL)；布雷吉 伊斯爾 BREIJ, ESTHER C.W. (NL)；艾
比朵伊 歐頤薇爾 ABIDOYE, OYEWALE O. (US)；尼卡西歐 李奧納多 NICACIO,
LEONARDO VIANA (BR)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

US 2003/224397A

US 2013/101608A1

WO 2017/042352A1

期刊 David Howard, Jetzabel Garcia-Parra, Gareth D. Healey, Cynthia
Amakiri, Lavinia Margarit, Lewis W. Francis, Deyarina Gonzalez and
R. Steven Conlan Antibody-drug conjugates and other nanomedicines:
the frontier of gynaecological cancer treatment Interface Focus 6
2016, 06 the Royal Society 201606 1-13

期刊 Qiao Zhang, Yao Zhang, Shi Z Wang, Ning Wang, Wei G Jiang, Yao
H Ji and Shu L Zhang Reduced expression of tissue factor pathway
inhibitor-2 contributes to apoptosis and angiogenesis in cervical
cancer Zhang et al. Journal of Experimental & Clinical Cancer
Research 2012;31:1 BIOMED CENTRAL 20120102 1-9

審查人員：張榮興

申請專利範圍項數：51 項 圖式數：2 共 257 頁

(54)名稱

使用抗血管內皮生長因子 (VEGF) 抗體與抗組織因子 (TF) 抗體-藥物共軛體之組合以治療
癌症之方法

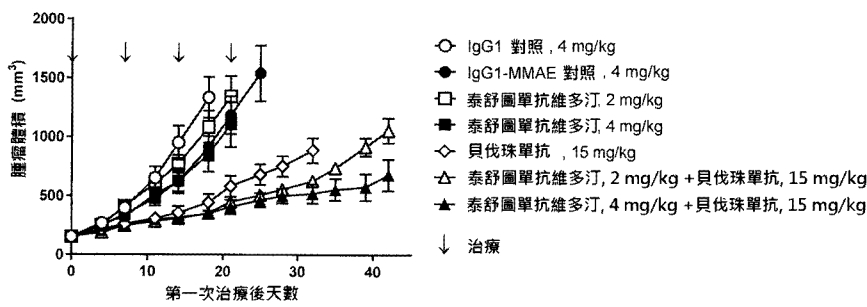
(57)摘要

本發明提供抗 VEGF 抗體(例如貝伐珠單抗)及與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀)之組合，且提供彼等於治療癌症(諸如子宮頸癌)之方法的用途。本發明亦提供用於治療癌症(諸如子宮頸癌)之組成物及套組，該組成物及套組包含抗 VEGF 抗體(例如貝伐珠單抗)及與 TF 結合之抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀)。

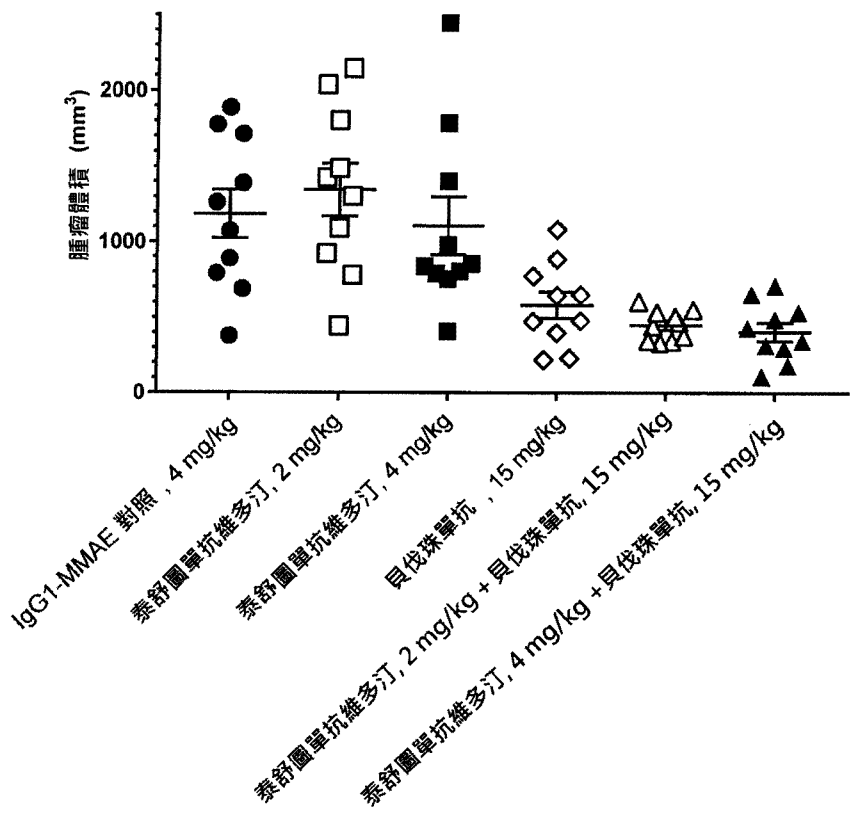
The invention provides an anti-VEGF antibody (e.g., bevacizumab) in combination with an antibody-drug conjugate that binds to tissue factor (TF) (e.g., tisotumab vedotin) and their use in methods of treating cancer, such as cervical cancer. The invention also provides compositions and kits comprising the anti-VEGF

antibody (e.g., bevacizumab) and the antibody-drug conjugate that binds to TF (e.g., tisotumab vedotin) for use in treating cancer, such as cervical cancer.

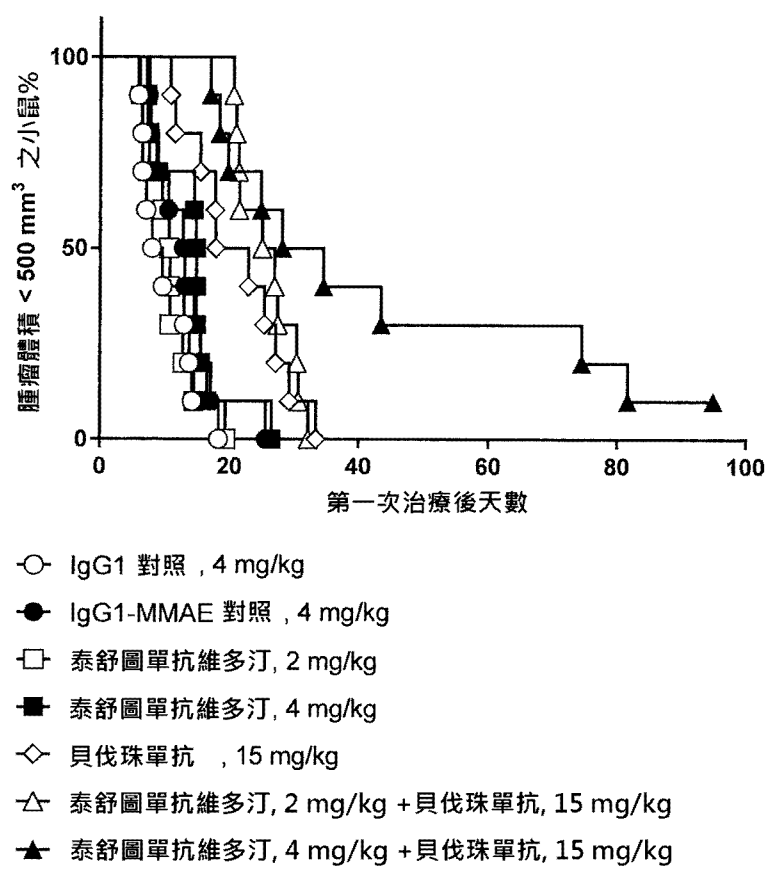
指定代表圖：



【圖 1A】



【圖 1B】



【圖 1C】



I844571

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用抗血管內皮生長因子 (V E G F) 抗體與抗組織因子 (T F) 抗體－藥物共軛體之組合以治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER WITH A COMBINATION OF AN ANTI-VEGF ANTIBODY AND AN ANTI-TISSUE FACTOR ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

【中文】

本發明提供抗 VEGF 抗體 (例如貝伐珠單抗) 及與組織因子 (TF) 結合之抗體-藥物共軛體 (例如泰舒圖單抗維多汀) 之組合, 且提供彼等於治療癌症 (諸如子宮頸癌) 之方法的用途。本發明亦提供用於治療癌症 (諸如子宮頸癌) 之組成物及套組, 該組成物及套組包含抗 VEGF 抗體 (例如貝伐珠單抗) 及與 TF 結合之抗體-藥物共軛體 (例如泰舒圖單抗維多汀)。

【英文】

The invention provides an anti-VEGF antibody (*e.g.*, bevacizumab) in combination with an antibody-drug conjugate that binds to tissue factor (TF) (*e.g.*, tisotumab vedotin) and their use in methods of treating cancer, such cervical cancer. The invention also provides compositions and kits comprising the anti-VEGF antibody (*e.g.*, bevacizumab) and the antibody-drug conjugate that binds to TF (*e.g.*, tisotumab vedotin) for use in treating cancer, such as cervical cancer.

【指定代表圖】第(1A~1C)圖。

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用抗血管內皮生長因子（ V E G F ）抗體與抗組織因子（ T F ）抗體－藥物共軛體之組合以治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER WITH A COMBINATION OF AN ANTI-VEGF ANTIBODY AND AN ANTI-TISSUE FACTOR ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

【技術領域】

【 0001 】 本發明關於使用抗血管內皮生長因子 (VEGF) 抗體與抗組織因子 (抗 TF) 抗體-藥物共軛體之組合以治療癌症 (諸如子宮頸癌) 之方法。

相關申請案的交互參照

【 0002 】 本申請案主張美國臨時專利申請案第 62/752,904 號 (2018 年 10 月 30 日提出) 之優先權，該案之內容全文以引用方式併入本文。

提交 ASCII 文字檔案序列表

【 0003 】 下列提交之 ASCII 文字檔案的內容全文係以引用方式併入本文：電腦可讀形式 (CRF) 之序列表 (檔案名

稱：761682001043SEQLIST.TXT，記錄日期：2019年10月14日，大小：17 KB)。

【先前技術】

【0004】組織因子(TF)又稱凝血質、因子III或CD142，是一種存在內皮下組織、血小板及白血球，為起始自酶原凝血酶原形成凝血酶所需的蛋白質。凝血酶形成最終導致血液凝血。TF致能起始血液凝血級聯之細胞且作用為凝血因子VII(FVII，一種絲胺酸蛋白酶)之高親和性受體。所得之複合體藉由特異性限制蛋白分解提供負責起始凝血蛋白酶級聯之酶催化性事件。TF與這些蛋白酶級聯的其他作為非功能性前驅物循環的輔因子不同之處在於，TF表現在細胞表面上時係具有完整功能性之有效起始劑。

【0005】TF係絲胺酸蛋白酶因子VIIa(FVIIa)的細胞表面受體。FVIIa與TF的結合開始於細胞內的傳訊過程，該傳訊功能在血管生成中發揮作用。雖然血管生成係生長發育以及傷口癒合的正常過程，其亦為腫瘤自蟄伏狀態轉變為惡性狀態的基本步驟。當癌細胞獲得產生參與血管生成之蛋白質(即，血管生成生長因子)的能力時，這些蛋白質被腫瘤釋放至鄰近組織，藉此刺激新血管自現存健康血管朝向腫瘤芽生或芽生至腫瘤中。一旦新血管進入腫瘤之後，腫瘤的大小可快速擴增且侵犯局部組織及器官。透過新血管，癌細胞可進一步逃脫至循環中且停留在其他器官中形成新的腫瘤，亦稱為轉移。

【0006】TF表現在許多類型的癌症(包括子宮頸癌)中觀察到，且與較侵略性的疾病相關。另外，人TF亦存在為可溶的替代性剪接形式asHTF。最近發現asHTF促進腫瘤生長(Hobbs *et al.*, 2007, *Thrombosis Res.*120(2):S13-S21)。

【0007】血管生成抑制劑已成為治療許多癌症患者有效的標靶療法。貝伐珠單抗(Bevacizumab)是一種對抗血管內皮生長因子之中和性抗體，其已獲准以多種劑量及時程單獨或組合使用於廣泛種類的腫瘤類型。貝伐珠單抗已在先前經重度治療、復發的子宮頸癌中顯示中等單劑活性。在49名經貝伐珠單抗15 mg/kg每21天治療一次的患者中觀察到的療效包括ORR 10.9%、中位數反應持續時間6.21個月及中位數PFS 3.4個月。添加貝伐珠單抗15 mg/kg 1Q3W至順鉑/太平洋紫杉醇(cisplatin/paclitaxel)或太平洋紫杉醇/拓撲替康(paclitaxel/topotecan)導致顯著改善整體存活期，建立這些方案作為患有1L復發或轉移性子宮頸癌之患者的標準照護治療。

【0008】子宮頸癌在全世界都是嚴重的醫療問題，估計每年發生率超過500,000起新病例及250,000起死亡。見Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743。在歐盟，每年發生大約34,000起子宮頸癌新病例及13,000起死亡。見Hillemanns *et al.*, 2016, *Oncol.Res.Treat.*39:501-506。子宮頸癌的主要類型係鱗狀細胞癌及腺癌。長期感染人乳突病毒(HPV) 16及18型造成大部分子宮頸癌病例。子宮頸癌的標準第一線療法係基於鉑的療法加上基於紫杉烷的療

法。貝伐珠單抗(一種抗 VEGF 抗體)經美國食品藥物管理局核准用於與化學療法組合以治療子宮頸癌，其在臨床試驗中改善整體存活期。晚期子宮頸癌的第一線(1L)治療包含貝伐珠單抗與下列之組合：太平洋紫杉醇(paclitaxel)加上鉑(例如順鉑或卡鉑)或太平洋紫杉醇加上托泊替康。儘管 48% 的客觀反應率(ORR)及大約 18 個月的中位數整體存活期(OS)，不幸的是幾乎所有患者在此 1L 治療之後再復發。見 Tewari *et al.*, 2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743。第二線(2L)治療並無經核准的療法可用，且患者通常經單一劑模式治療，包括但不限於：培美曲塞(pemetrexed)、托泊替康、多西他賽(docetaxel)、nab-太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、長春瑞濱(vinorelbine)及在一些情況下貝伐珠單抗。單一劑治療的統合分析顯示僅 10.9% 的中度反應率(即，552 名患者中 60 位反應者)及中位數整體存活期(OS)大約 7 個月。第 IV 期子宮頸癌的五年相對生存僅 15%，顯示對子宮頸癌改善療法的高度需求。

【0009】仍然需要具有可接受的安全性輪廓及癌症治療高療效的組合療法，特別是用於子宮頸癌的治療。本發明藉由提供使用抗 VEGF 抗體(諸如貝伐珠單抗)與抗組織因子(抗 TF)抗體-藥物共軛體(諸如例如泰舒圖單抗維多汀)之組合以治療癌症(諸如子宮頸癌)之方法來滿足此需求。

【0010】本文所引證之所有參考文獻包括專利申請案、專利公開案及科學文獻皆以引用方式完整併入本文中，猶如個別參考文獻係特別且個別明示以引用方式併入

本文中。

【發明內容】

【0011】本發明提供一種治療個體的子宮頸癌之方法，該方法包含向該個體投予抗VEGF抗體或其抗原結合片段及與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以0.65 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以0.9 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約5 mg/kg至約20 mg/kg的劑量範圍投予。在本文任何實施例之一些實

施例中，該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以約 7.5 mg/kg 的劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以 7.5 mg/kg 的劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以約 15 mg/kg 的劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以 15 mg/kg 的劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體在投予該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後至少 30 分鐘投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在該治療之後再復發，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗 (bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康 (topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠

單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體不是治癒療法的候選對象。在一些實施例中，治癒療法包含放射療法及/或切除手術。在本文任何實施例之一些實施例中，該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且

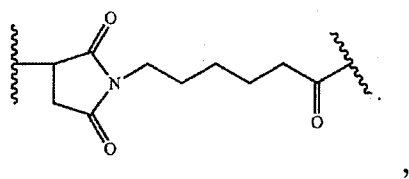
其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

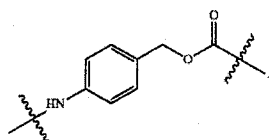
(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由IMGT編號方案定義。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素之間的連接子。在一些實施例中，該連接子係可切割肽連接子。在一些實施例中，該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：

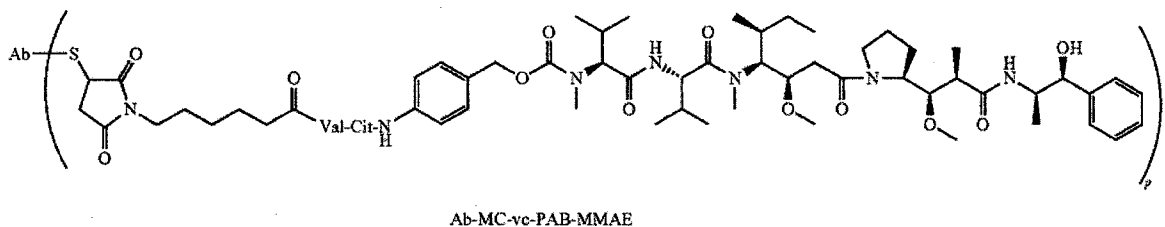


b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



。在本文任何實施例之一些實施例中，該連接子係附接至該抗TF抗體之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。在一些實施例中，該連接子係附接至單甲基耳抑素E(MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中p表示1至8的數字，S代表該抗TF抗體之巰基殘基且Ab指定該抗TF抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，在該抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係約4。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

- (i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；
- (ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及
- (iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：
- (i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由Kabat編號方案定義。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。在本文任何實施例之一些實施例中，該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8。在本文任何實施例之一些實施例中，該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-

awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。在本文任何實施例之一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%的癌細胞表現TF。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。在一些實施例中，該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。在本文任何實施例之一些實施例中，衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至

少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在本文任何實施例之一些實施例中，該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。在本文任何實施例之一些實施例中，經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個

月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體係人類。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【0012】 在本文中亦提供套組，其包含：

(a)劑量範圍約 5 mg/kg至約 20 mg/kg的抗 VEGF抗體或其抗原結合片段；

(b)劑量範圍約 0.65 mg/kg至約 2.1 mg/kg的與組織因子 (TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF抗體或其抗原結合片段；及

(c)根據本文任何實施例之一些實施例使用該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體的指示說明。在一些實施例中，該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段係貝伐珠單抗。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

【圖式簡單說明】

【0013】[圖 1A至 1C]的一系列圖表顯示泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合於子宮頸癌異種移植小鼠模型中的抗腫瘤活性。圖 1A：小鼠經下列治療後的平均腫瘤大小：4 mg/kg IgG1對照(空心圓形)、4 mg/kg IgG1-MMAE對照(實心圓形)、2 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(空心正方形)、4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(實心正方形)、15 mg/kg貝伐珠單抗(空心菱形)、2 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與 15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(空心三角形)或 4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與 15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(實心三角形)。箭頭指示治療日。腫瘤負荷藉由卡尺測量評估。誤差槓指示平均值的標準誤。圖 1B：小鼠經下列第一次治療後第 21 天的平均腫

瘤大小：4 mg/kg IgG1-MMAE對照(實心圓形)、2 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(空心正方形)、4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(實心正方形)、15 mg/kg貝伐珠單抗(空心菱形)、2 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(空心三角形)或4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(實心三角形)。圖1C：經下列治療之小鼠具有腫瘤大小截留值500 mm³且無進展存活之百分比：4 mg/kg IgG1對照(空心圓形)、4 mg/kg IgG1-MMAE對照(實心圓形)、2 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(空心正方形)、4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(實心正方形)、15 mg/kg貝伐珠單抗(空心菱形)、2 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(空心三角形)或4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(實心三角形)。

【0014】[圖2A至2C]的一系列圖表顯示泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合於子宮頸癌異種移植小鼠模型中的抗腫瘤活性。圖2A：小鼠經下列治療後的平均腫瘤大小：1 mg/kg IgG1對照(空心圓形)、1 mg/kg IgG1-MMAE對照(實心圓形)、0.5 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(空心正方形)、1 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(實心正方形)、15 mg/kg貝伐珠單抗(空心菱形)、0.5 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(空心三角形)或1 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(實心三角形)。箭頭指示治療日。腫瘤負荷藉由卡尺測量評估。誤差槓指示平均值的標準誤。圖2B：小鼠經下列第一次治療後第14天

的平均腫瘤大小：1 mg/kg IgG1對照(空心圓形)、1 mg/kg IgG1-MMAE對照(實心圓形)、0.5 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(空心正方形)、1 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(實心正方形)、15 mg/kg貝伐珠單抗(空心菱形)、0.5 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(空心三角形)或1 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(實心三角形)。圖2C：經下列治療之小鼠具有腫瘤大小截留值1,000 mm³且無進展存活之百分比：1 mg/kg IgG1對照(空心圓形)、1 mg/kg IgG1-MMAE對照(實心圓形)、0.5 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(空心正方形)、1 mg/kg泰舒圖單抗維多汀(實心正方形)、15 mg/kg貝伐珠單抗(空心菱形)、0.5 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(空心三角形)或1 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合(實心三角形)。

【實施方式】

本發明之詳細說明

I.定義

【0015】為了可更清楚地瞭解本揭露，首先定義一些用語。如在本申請案中所使用，除了在本文中另外明示提供者，下列各用語應具有以下闡述之意義。額外定義闡述在整個申請案。

【0016】在本文中使用之用語「及/或」應被視為特定揭露二個指明特徵或組分之各者無論有或無另一者。因

此，當使用於本文諸如「A及/或B」之用詞中，用語「及/或」係意圖包括「A及B」、「A或B」、「A」(單獨)及「B」(單獨)。同樣地，當使用於本文諸如「A、B及/或C」之用詞中，用語「及/或」係意圖包含下列態樣之各者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A(單獨)；B(單獨)；及C(單獨)。

【0017】應理解本文所述之本發明的態樣及實施例包括「包含(comprising)」、「組成(consisting)」及「基本上由組成(consisting essentially of)」態樣及實施例。

【0018】除非另行定義，此處所使用之所有技術及科學用語具有本揭露相關領域之一般技藝人士所通常瞭解之相同意義。例如，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press；及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press提供所屬技術領域中具有通常知識者本揭露所使用之許多用語的一般字典。

【0019】單位、前綴及符號表示為彼等之國際單位制(SI)接受形式。數值範圍包含界定該範圍之數值。在本文中提供之標題不是本揭露之各種態樣的限制，其可參照說明書作為整體提供。因此，其下定義之用語參照說明書整體將更完整定義。

【0020】用語「組織因子」、「TF」、「CD142」、

「組織因子抗原」、「TF抗原」及「CD142抗原」在本文中可互換使用，且除非另外指明，包括由細胞天然表現或表現在經組織因子基因轉染之細胞上的人組織因子之任何變體、異構體及物種同源物。在一些實施例中，組織因子包含在 Genbank 寄存編號 NP_001984 下發現的胺基酸序列。

【0021】用語「免疫球蛋白(immunoglobulin)」係指一類結構相關的糖蛋白，該等糖蛋白係由二對多肽鏈所組成，即一對低分子量輕(L)鏈及一對重(H)鏈，所有四個鏈藉由雙硫鍵互相連接。免疫球蛋白之結構已有詳細介紹。見例如 Fundamental Immunology Ch.7(Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N.Y.(1989))。簡言之，各重鏈一般包含重鏈可變區(在本文中縮寫為 V_H 或 VH)及重鏈恆定區(C_H 或 CH)。重鏈恆定區一般包含三個結構域 C_{H1} 、 C_{H2} 及 C_{H3} 。重鏈通常在所謂的「鉸鏈區」經由雙硫鍵互相連接。各輕鏈一般包含輕鏈可變區(在本文中縮寫為 V_L 或 VL)及輕鏈恆定區(C_L 或 CL)。輕鏈恆定區一般包含一個結構域 C_L 。 CL 可為 κ (kappa)或 λ (lambda)同型。用語「恆定結構域」及「恆定區」在本文中可互相交換使用。免疫球蛋白可衍生自任何公知同型，包括但不限於 IgA、分泌性 IgA、IgG 及 IgM。IgG 亞型亦為所屬技術領域中具有通常知識者所廣為周知及包括但不限於人 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。「同型」係指由重鏈恆定區基因所編碼之抗體類型或亞型(例如，IgM 或 IgG1)。

【0022】用語「可變區(variable region)」或「可變結構域(variable domain)」係指涉及抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈的結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈的可變區(分別為 V_H 及 V_L)可進一步細分成穿插於較為保守的區域(稱為架構區(FR))之間的超變異性區域(或超變異區，其在結構定義圈環之序列及/或形式上可為超變異)，又稱為互補決定區(CDR)。用語「互補決定區(complementarity determining region)」及「CDR」與「超變異區(hypervariable region)」或「HVR」同義，係所屬技術領域中已知且係指抗體可變區內授予抗原特異性及/或結合親和性之非毗連胺基酸序列。一般來說，每個重鏈可變區中有三個CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)及每個輕鏈可變區中有三個CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「架構區(Framework region)」及「FR」係所屬技術領域中已知，係指重鏈及輕鏈可變區的非CDR部分。一般來說，每個全長重鏈可變區中有四個FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)及每個全長輕鏈可變區中有四個FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。在各 V_H 及 V_L 中，三個CDR及四個FR通常以下列順序自胺基端至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦見 Chothia and Lesk *J.Mot.Biol.*, 195, 901-917(1987))。

【0023】在本發明之情況中的用語「抗體(antibody)」(Ab)係指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之片段或彼等任一之衍生物，其具有在典型生理條件下以顯著期間之

半衰期與抗原特異性結合之能力，該半衰期諸如至少約 30 min、至少約 45 min、至少約一小時(h)、至少約二小時、至少約四小時、至少約八小時、至少約 12 小時(h)、約 24 小時或多於 24 小時、約 48 小時或多於 48 小時、約三、四、五、六、七或多於七天等或任何其他相關的功能定義期間(諸如足以誘導、促進、增強及/或調節與抗體結合抗原相關之生理反應的時間及/或足以供抗體招募效應物活性的時間)。免疫球蛋白分子之重鏈及輕鏈之可變區包含與抗原交互作用之結合結構域。抗體(Ab)之恆定區可媒介免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合，包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及補體系統之組分諸如 C1q(補體活化典型途徑中之第一組分)。抗體亦可為雙特異性抗體、雙體抗體、多特異性抗體或類似分子。

【0024】本文中使用之用語「單株抗體(monoclonal antibody)」係指以單一級胺基酸序列重組產生之抗體分子的製劑。單株抗體組成物顯示對特定表位之單一結合特異性及親和性。因此，用語「人單株抗體」係指顯示單一結合特異性之抗體，其具有衍生自人種系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。人單株抗體可藉由包括 B 細胞之融合瘤產製，該 B 細胞獲自具有包含人重鏈轉殖基因及輕鏈轉殖基因之基因體的基因轉殖或染色體轉殖非人動物(諸如基因轉殖小鼠)並融合至永生化細胞。

【0025】「經單離之抗體(isolated antibody)」係指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體(例如與

TF特異性結合之經單離之抗體實質上不含與TF以外之抗原特異性結合之抗體)。然而，與TF特異性結合之經單離之抗體可具有對其他抗原(諸如不同物種之TF分子)之交叉反應性。此外，經單離之抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學物。在一實施例中，經單離之抗體包括與另一藥劑(例如小分子藥物)附接之抗體共軛體。在一些實施例中，經單離之抗TF抗體包括抗TF抗體與小分子藥物(例如MMAE或MMAF)之共軛體。

【0026】「人抗體(human antibody)」(HuMAb)係指具有可變區且其中的FR及CDR皆源自人種系免疫球蛋白序列之抗體。另外，若該抗體包含恆定區，該恆定區亦源自人種系免疫球蛋白序列。本發明之人抗體可包括非由人種系免疫球蛋白序列所編碼之胺基酸殘基(例如藉由活體外隨機或定點突變形成或藉由活體內體突變導入之突變)。然而，如本文中所使用之用語「人抗體(human antibody)」無意包括其中衍生自另一哺乳動物物種(諸如小鼠)之種系的CDR序列被移植至人架構序列之抗體。用語「人抗體」及「全人抗體(fully human antibody)」係同義使用。

【0027】如本文中所使用之用語「人化抗體(humanized antibody)」係指經基因工程改造之非人抗體，其含有人抗體恆定結構域及經修飾以含有與人可變結構域具有高度序列同源性之非人可變結構域。此可藉由將六個一起形成抗原結合部位之非人抗體互補決定區(CDR)移植至同源人受體架構區(FR)上達成(見WO92/22653及

EP0629240)。為了完全重構親代抗體的結合親和性及特異性，可能需要將來自親代抗體(即非人抗體)的架構殘基取代成人架構區(回復突變)。結構同源性模型構建可能有助於識別架構區中對於抗體的結合性質為重要的胺基酸殘基。因此，人化抗體可包含非人CDR序列、主要是人架構區(可選地包含一或多個胺基酸回復突變成非人胺基酸序列)及全人恆定區。可選地，可施用額外的胺基酸修飾(不一定是回復突變)以獲得具有較佳特徵(諸如親和性及生化性質)之人化抗體。

【0028】如本文中所使用之用語「嵌合抗體(chimeric antibody)」係指其中可變區衍生自非人物種(例如衍生自齧齒動物)且恆定區衍生自不同物種(諸如人)之抗體。嵌合抗體可藉由抗體工程改造來產製。「抗體工程改造(Antibody engineering)」係一通俗使用於不同種類的抗體修飾的用語，且其係技藝人士廣為周知之過程。具體而言，嵌合抗體可使用如 Sambrook *et al.*, 1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch.15所述之標準DNA技術產製。因此，嵌合抗體可為經基因或經酶催化工程改造之重組抗體。產製嵌合抗體係技藝人士之知識範圍以內，因此產製根據本發明之嵌合抗體可藉由非本文所述之其他方法執行。開發用於治療應用之嵌合單株抗體是為了減少抗體免疫原性。彼等一般可含有非人(例如鼠)可變區(對受到關注之抗原具特異性)及人恆定抗體重鏈及輕鏈結構域。用於

嵌合抗體之情況中的用語「可變區(variable region)」或「可變結構域(variable domain)」係指包含免疫球蛋白之重鏈及輕鏈兩者的CDR及架構區之區域。

【0029】「抗-抗原抗體(anti-antigen antibody)」係指與抗原結合之抗體。例如，抗TF抗體係與抗原TF結合之抗體。在另一實例中，抗VEGF抗體係與抗原VEGF結合之抗體。

【0030】抗體之「抗原結合部分(antigen-binding portion)」或「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」係指抗體之一或多個片段，該一或多個片段保留完整抗體與抗原特異性結合的結合能力。抗體片段(例如抗原結合片段)的實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙價抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如scFv)；及由抗體片段所形成的多特異性抗體。以木瓜酶消化抗體產生二個相同的各具有單一抗原結合部位的抗原結合片段(稱為「Fab」片段)及一個殘餘的「Fc」片段(其名稱反映其容易結晶之能力)。胃蛋白酶處理產生具有二個抗原結合部位且仍能夠與抗原交聯的F(ab')₂片段。

【0031】相對於參考多肽序列的「序列同一性百分比(Percent(%) sequence identity)」係定義為在排比序列及導入空位(若需要)以達成最大序列同一性百分比，且不考慮任何保守性取代作為序列同一性之一部分之後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的胺基酸殘基之百分比。為達判定胺基酸序列同一性百分比目的之排比可以

所屬技術領域中之各種方式達成，例如使用提供給大眾的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 軟體。所屬技術領域中具有通常知識者可判定排比序列之適當參數，包括要達成比較序列全長的最大排比所需的任何演算法。例如，給定胺基酸序列 A 與、和或相對於給定胺基酸序列 B 之序列同一性 % (可替代地措辭為與、和或相對於給定胺基酸序列 B 具有或包含特定序列同一性 % 之給定胺基酸序列 A) 計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 係在 A 與 B 之程式排比中由序列評分為同一性匹配之胺基酸殘基數，且其中 Y 係 B 中胺基酸殘基之總數。將瞭解，若胺基酸序列 A 之長度不等於胺基酸序列 B 之長度，則 A 相對於 B 之序列同一性 % 將不等於 B 相對於 A 之序列同一性 %。

【0032】如本文中所使用，用語「結合(binding、binds)」或「特異性結合(specifically binds)」在抗體與預定抗原結合之情況中通常係具有對應當藉由例如生物膜干涉術(BLI)技術於 Octet HTX 儀器中使用抗體作為配體及抗原作為分析物所判定約 10^{-6} M 或更小、例如 10^{-7} M 或更小、諸如約 10^{-8} M 或更小、諸如約 10^{-9} M 或更小、約 10^{-10} M 或更小或約 10^{-11} M 或甚至更小之 K_D 之親和性的結合，且其中該抗體與預定抗原結合之親和性所對應之 K_D 相較於其與除了預定抗原或密切相關抗原以外之非特異性抗原(例

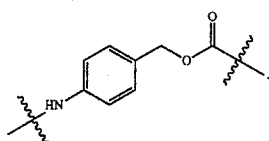
如 BSA、酪蛋白)結合之 K_D 至少十倍較低、諸如至少 100 倍較低、例如至少 1,000 倍較低、諸如至少 10,000 倍較低、例如至少 100,000 倍較低。結合之 K_D 所降低的量取決於抗體的 K_D ，因此當抗體的 K_D 非常低時，與抗原結合之 K_D 低於與非特異性抗原結合之 K_D 的量可為至少 10,000 倍(也就是抗體具高度特異性)。

【0033】此處所使用之用語「 K_D 」(M)係指特定抗體抗原交互作用之解離平衡常數。親和性(如本文中所使用)及 K_D 係呈倒數相關，也就是說較高親和性意指較低 K_D 而較低親和性意指較高 K_D 。

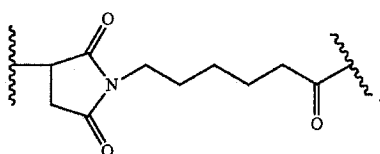
【0034】用語「ADC」係指抗體-藥物共軛體，該用語在本發明之情況中係指與如本申請案所述之藥物部分(moiety)(例如 MMAE 或 MMAF)偶合之抗 TF 抗體。

【0035】縮寫「vc」及「val-cit」係指雙肽纈胺酸-瓜胺酸。

【0036】縮寫「PAB」係指自毀型間隔子：



【0037】縮寫「MC」係指延伸子順丁烯二醯亞胺基己醯基：



【0038】用語「Ab-MC-vc-PAB-MMAE」係指抗體透過MC-vc-PAB連接子與藥物MMAE共軛。

【0039】「癌症(Cancer)」係指一群廣泛的各種疾病，其特徵在於身體中異常細胞的不受控制生長。「癌症(cancer)」或「癌症組織(cancer tissue)」可包括腫瘤。未經調節之細胞分裂及生長導致侵犯鄰近組織的惡性腫瘤形成且亦可經由淋巴系統或血流轉移至身體的遠距部分。在轉移之後，可稱遠端腫瘤為「衍生自(derived from)」轉移前腫瘤。例如，衍生自子宮頸癌的腫瘤係指因為轉移的子宮頸癌所致之腫瘤。

【0040】個體的「治療(Treatment)」或「療法(therapy)」係指出於反轉、減輕、改善、抑制、延緩或預防與疾病相關之症狀、併發症、病況或生化徵象的開始、進展、發展、嚴重性或復發性之目的而在個體執行的任何類型的介入或過程或向個體投予活性劑。在一些實施例中，該疾病係癌症。

【0041】「個體(subject)」包括任何人類或非人動物。用語「非人動物(non-human animal)」包括但不限於脊椎動物諸如非人靈長動物、綿羊、犬及齧齒動物諸如小鼠、大鼠及天竺鼠。在一些實施例中，個體係人類。用語「個體(subject)」及「患者(patient)」及「個體(individual)」在本文中可以用互換使用。

【0042】藥物或治療劑的「有效量(effective amount)」或「治療有效量(therapeutically effective amount)」或

「治療有效劑量(therapeutically effective dosage)」係指當單獨使用或與另一治療劑組合使用時，如降低疾病症狀的嚴重性、增加疾病無症狀期的頻率及持續時間或預防因為罹患疾病造成之障礙或失能所示之保護個體防止疾病開始或促進疾病消退之任何量的藥物。治療劑促進疾病消退之能力可使用技藝人士已知之多種方法在諸如臨床試驗期間在人受試者中、在預測人療效之動物模型系統中或藉由測定藥劑在體外測定之活性來評估。

【0043】以腫瘤治療為例，治療有效量之抗癌劑在經治療的個體中(例如，一或多位經治療的個體)相對於未經治療的個體(例如，一或多位未治療的個體)抑制至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、或至少約80%、至少約90%、至少約95%、至少約96%、至少約97%、至少約98%或至少約99%的細胞生長或腫瘤生長。在一些實施例中，治療有效量之抗癌劑在經治療的個體中(例如，一或多位經治療的個體)相對於未經治療的個體(例如，一或多位未治療的個體)抑制100%的細胞生長或腫瘤生長。

【0044】在本揭露之其他實施例中，腫瘤消退可觀察及持續一段至少約20天、至少約30天、至少約40天、至少約50天或至少約60天的期間。

【0045】治療有效量之藥物(例如，抗TF抗體-藥物共軛體或抗VEGF抗體)包括「預防有效量(prophylactically effective amount)」，預防有效量係指當單獨或與抗癌劑

組合投予至具有發展癌症風險之個體(例如具有惡性前病況之個體)或具有癌症復發風險之個體時抑制癌症發展或復發之任何量的藥物。在一些實施例中，預防有效量完全預防癌症發展或復發。「抑制(Inhibiting)」癌症的發展或復發是指減少癌症發展或復發的可能性或完全預防癌症的發展或復發。

【0046】如本文中所使用，「亞治療劑量(subtherapeutic dose)」是指治療性化合物(例如，抗TF抗體-藥物共軛體或抗VEGF抗體)的劑量低於該治療性化合物單獨投予用於治療過度增生性疾病(例如癌症)時的平常或典型劑量。

【0047】「免疫相關反應模式(immune-related response pattern)」係指通常在經藉由誘導癌症特異性免疫反應或藉由調節天然免疫過程來產生抗腫瘤效應之免疫治療劑治療的癌症患者中觀察到的臨床反應模式。此反應模式的特徵為在初始腫瘤負荷增加或出現新病灶之後的有益治療效應，在傳統化學治療劑的評估中，此反應模式將被歸類為疾病進展且將與藥物失敗同義。因此，免疫治療劑的適當評估需要長期監測這些藥劑對於目標疾病的效應。

【0048】舉例來說，「抗癌劑(anti-cancer agent)」促進個體的癌症消退。在一些實施例中，治療有效量之藥物促進癌症消退至清除癌症的程度。「促進癌症消退(Promoting cancer regression)」是指單獨或與抗癌劑組合投予有效量的藥物導致腫瘤生長或大小減少、腫瘤壞死、

至少一個疾病症狀的嚴重性降低、增加無疾病症狀期的頻率及持續時間或預防因為罹患疾病造成之障礙或失能。此外，有關治療之用語「有效 (effective)」及「有效性 (effectiveness)」包括藥理有效性及生理安全性。藥理有效性係指藥物促進患者癌症消退的能力。生理安全性係指投予藥物所導致之細胞性、器官及/或有機體層級上的毒性水準或其他不良生理效應(不良效應)。

【0049】「持續反應(Sustained response)」係指停止治療後減少腫瘤生長的持續效應。例如，腫瘤大小相較於投予期開始時的大小可維持相同或較小。在一些實施例中，持續反應具有與治療期間至少相同的期間或比治療期間長至少1.5、2.0、2.5或3倍。

【0050】如本文中所使用，「完全反應 (complete response)」或「CR」係指所有目標病灶消失；「部分反應 (partial response)」或「PR」係指目標病灶的最長直徑總和(SLD)參照基線SLD降低至少30%；及「穩定疾病」或「SD」係指參照自從治療開始的最小SLD，目標病灶的縮小不足以符合PR，增加也不足以符合PD。

【0051】如本文中所使用的「無進展存活期 (progression free survival)」或「PFS」係指在治療期間及治療後所治療之疾病(例如癌症)沒有惡化的時間長度。無進展存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間的量以及患者經歷穩定疾病之時間的量。

【0052】如本文中所使用，「整體反應率 (overall

response rate)」或「ORR」係指完全反應(CR)率及部分反應(PR)率之總和。

【0053】如本文中所使用，「整體存活期(overall survival)」或「OS」係指一群個體中在特定時間期間之後可能活著的百分比。

【0054】在本文中之用語「基於體重劑量(weight-based dose)」是指基於個體的體重計算之向個體投予的劑量。例如，當60 kg體重之個體需要2.0 mg/kg的抗VEGF抗體或抗TF抗體-藥物共軛體時，可計算及使用適量的抗VEGF抗體或抗TF抗體-藥物共軛體(即120 mg)以向該個體投予。

【0055】有關本揭露之方法使用之用語「固定劑量(fixed dose)」是指二種或超過二種不同抗體(例如抗VEGF抗體及抗TF抗體-藥物共軛體)以彼此特定(固定)比例向個體投予。在一些實施例中，固定劑量係基於抗體的量(例如mg)。在某些實施例中，固定劑量係基於抗體的濃度(例如mg/ml)。例如，以3:1比例之抗VEGF抗體對抗TF抗體-藥物共軛體向個體投予可指約240 mg之抗VEGF抗體及約80 mg之抗TF抗體-藥物共軛體或約3 mg/ml之抗VEGF抗體及約1 mg/ml之抗TF抗體-藥物共軛體係經投予至個體。

【0056】有關本揭露之方法及劑量使用之用語「均一劑量(flat dose)」是指不考慮個體體重或身體表面積(BSA)而向個體投予之劑量。因此均一劑量不提供為mg/kg劑量，而是藥物(例如，抗TF抗體-藥物共軛體及/或抗VEGF

抗體)的絕對量。例如，60 kg體重之個體與100 kg體重之個體將接受相同劑量的抗體或抗體-藥物共軛體(例如240 mg的抗TF抗體-藥物共軛體或例如240 mg的抗VEGF抗體)。

【0057】用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」指示物質或組成物在化學及/或毒理學上必須與構成配方之其他成分及/或其所治療之哺乳動物相容。

【0058】如本文中所使用之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指本發明之化合物的醫藥上可接受之有機或無機鹽。例示性鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(gentisinate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(即，4,4'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽))、鹼金屬(例如，鈉及鉀)鹽、鹼土金屬(例如，鎂)鹽及銨鹽。醫藥上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。該相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定的任何有機或無機部分。另外，醫藥上可接受之鹽的結構中可具有超過一個帶電原子。多個帶電原子係該醫藥上可接受

之鹽的一部分的情況可具有多重相對離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對原子。

【0059】「投予 (Administering 或 administration)」係指使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何各種方法及遞送系統將治療劑物理導入至個體。抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或抗 VEGF 抗體之例示性投予途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊椎或其他例如藉由注射或輸注之腸胃外投予途徑 (例如靜脈輸注)。如本文中所使用之用語「腸胃外投予 (parenteral administration)」係指除經腸及局部投予以外之通常藉由注射之投予模式，包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、脊椎鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眼眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。治療劑可經由非腸胃外途徑或口服投予。其他非腸胃外途徑包括局部、表皮或黏膜投予途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。投予亦可執行例如一次、複數次及/或在一或多個延長的期間內執行。

【0060】在本文中可互換使用之用語「基線 (baseline)」或「基線值 (baseline value)」可指投予療法 (例如，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 VEGF 抗體) 之前或開始投予療法時症狀的測量值或表徵。基線值可與參考值比較以判定在本文中考慮之 TF 相關疾病

及/或 VEGF 相關疾病(例如，子宮頸癌)的症狀之減少或改善。在本文中可互換使用之用語「參考(reference)」或「參考值(reference value)」可指投予療法(例如，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 VEGF 抗體)之後症狀的測量值或表徵。參考值可在給藥方案或治療週期期間或完成給藥方案或治療週期時測量一或多次。「參考值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一範圍的值；平均值(average value)；中位數值；平均值(mean value)；或相較於基線值之值。

【0061】類似地，「基線值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一範圍的值；平均值；中位數值；平均值；或相較於參考值之值。參考值及/或基線值可獲自一名個體、兩名不同個體或一群個體(例如，一群二、三、四、五或超過五名個體)。

【0062】如本文中所使用之用語「單一療法(monotherapy)」是指抗 TF 抗體-藥物共軛體或抗 VEGF 抗體是在治療週期期間唯一向個體投予的抗癌劑。然而，可向個體投予其他治療劑。例如，向患有癌症之個體投予以治療與癌症相關但非實際癌症本身的症狀(包括例如發炎、疼痛、體重減輕及全身不適)的抗發炎劑或其他劑可在單一療法期間投予。

【0063】如本文中所使用之「不良事件(adverse event, AE)」係與醫學治療的使用相關之任何不利及通常非意圖或非所欲徵候(包括異常實驗室結果)、症狀或疾

病。醫學治療可具有一或多個相關 AE 且各 AE 可具有相同或不同程度的嚴重性。提及能夠「改變不良事件(altering adverse events)」之方法是指一治療方案降低與使用不同治療方案相關之一或多個 AE 的發生率及/或嚴重性。

【0064】如本文中所使用之「嚴重不良事件(serious adverse event)」或「SAE」係符合下列標準之一的不良事件：

- 致死或危及生命(在嚴重不良事件之定義中所使用的「危及生命(life-threatening)」係指患者在事件發生時有死亡風險的事件；不是指如果更為嚴重理論上可能造成死亡的事件。
- 導致持續或顯著失能/無能力
- 造成先天異常/先天缺陷
- 具醫學顯著性，即定義為危害患者或可能需要醫學或手術介入以防止上列結果之一的事件。必須進行醫學及科學判斷以決定 AE 是否具「醫學顯著性」
- 需要住院或延長目前的住院或，但排除下列：1)非與任何病況惡化相關的例行治療或監測實際疾病；2)與研究適應症不相關且在簽署知情同意書之後未惡化之既有病況的選擇性或預先計畫的治療；及3)在患者整體病況沒有任何惡化下的社會原因及喘息照顧。

【0065】使用替代物(例如，「或」)應理解為表示替代物之任一者、兩者或彼等之任何組合。如本文中所使用

之不定冠詞「一(a或an)」應理解為指稱「一或多個」所引述或列舉之任何組分。

【0066】用語「約(about)」或「基本上包含(comprising essentially of)」係指在如所屬技術領域中具有通常知識者所判定之特定值或組成的可接受誤差範圍內，該可接受誤差範圍將部分取決於該值或組成是如何測量或判定的，即測量系統的限制。例如，「約」或「基本上包含」根據所屬技術領域之實務可指在1個標準差之內或超過1個標準差。替代地，「約」或「基本上包含」可指至多20%的範圍。另外，特別是關於生物系統或過程，該用語可指至多一個量級或至多5倍的值。當本申請案及請求項提供特定值或組成時，除非另行說明，否則「約」或「基本上包含」的意義應被假設為在該特定值或組成之可接受誤差範圍內。

【0067】如本文中所使用之用語「約每週一次」、「約每2週一次」或任何其他類似給藥間隔用語係指大約數量。「約每週一次」可包括每7天 $\pm$ 1天，即每6天至每8天。「約每2週一次」可包括每14天 $\pm$ 2天，即每12天至每16天。「約每3週一次」可包括每21天 $\pm$ 3天，即每18天至每24天。類似近似適用於例如約每4週一次、約每5週一次、約每6週一次及約每12週一次。在一些實施例中，約每6週一次或約每12週一次的給藥間隔是指第一劑可在第1週的任一天投予，接著下一劑可分別在第6或第12週的任一天投予。在其他實施例中，約每6週一次或約每12週一

次的給藥間隔是指第一劑在第1週的某一天(例如星期一)投予，接著下一劑可分別在第6或第12週的相同天(即星期一)投予。

【0068】如本文所述，任何濃度範圍、百分比範圍、比例範圍或整數範圍應理解為包括所引述之範圍內的任何整數及(若適當)其分數(諸如整數的十分之一及百分之一)之值，除非另行指示。

【0069】本揭露之各種態樣係於下列子節進一步詳細描述。

II.組合療法

【0070】本發明之一態樣提供用於治療子宮頸癌之與TF結合之抗TF抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係用於或欲與抗VEGF抗體或其抗原結合片段組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗TF抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗TF抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗TF抗體係泰舒圖單抗。在一些實施例中，抗體-藥

物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區 (CDR) 或其生物類似物。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區 (CDR)。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌 (例如第 3 期子宮頸癌或第 4 期子宮頸癌或轉移性子宮頸癌)。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係轉移性癌症。在一些實施例中，個體具有再復發、復發及 / 或轉移性子宮頸癌。

【0071】本發明之另一態樣提供用於治療子宮頸癌之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係用於或欲與和 TF 結合之抗體-藥物共軛體組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之互補決定區 (CDR) 或其生物類似物。在一些實施例中，抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之互補決定區 (CDR)。在一些實施例中，抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗 TF 抗體或其抗原結

合片段包含泰舒圖單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗TF抗體係泰舒圖單抗。在一些實施例中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌(例如第3期子宮頸癌或第4期子宮頸癌或轉移性子宮頸癌)。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係轉移性癌症。在一些實施例中，個體具有再復發、復發及/或轉移性子宮頸癌。

A. 抗TF抗體

【0072】大致上，本揭露之抗TF抗體與TF(例如人TF)結合，且對惡性細胞(諸如子宮頸癌細胞)發揮細胞靜止及細胞毒性效應。本揭露之抗TF抗體較佳地係單株且可為多特異性、人、人化或嵌合抗體、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表現庫產生之片段及上述任一者的TF結合片段。在一些實施例中，本揭露之抗TF抗體與TF特異性結合。本揭露之免疫球蛋白分子可為任何種類(例如

IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亞型的免疫球蛋白分子。

【0073】在本揭露之某些實施例中，抗TF抗體係如本文所述之抗原結合片段(例如，人抗原結合片段)且包括但不限於Fab、Fab'及F(ab')₂、Fd、單鏈Fv(scFv)、單鏈抗體、雙硫鍵連接之Fv(sdFv)及包含V_L或V_H結構域之片段。抗原結合片段(包括單鏈抗體)可包含單獨的或與下列全部或一部分組合的可變區：鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL結構域。本揭露亦包括包含可變區與鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL結構域之任何組合的抗原結合片段。在一些實施例中，抗TF抗體或其抗原結合片段係人、鼠(例如小鼠及大鼠)、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬或雞。

【0074】本揭露之抗TF抗體可為單特異性、雙特異性、三特異性或高於三的多特異性。多特異性抗體可具有對TF不同表位的特異性或可具有對TF以及異源性蛋白質的特異性。見例如PCT公開案WO 93/17715；WO 92/08802；WO 91/00360；WO 92/05793；Tutt, *et al.*, 1991, J.Immunol.147:60-69；美國專利號4,474,893；4,714,681；4,925,648；5,573,920；5,601,819；Kostelny *et al.*, 1992, J.Immunol.148:1547-1553。

【0075】本揭露之抗TF抗體可就它們所包含的具體CDR方面描述或指明。給定CDR或FR的精確胺基酸序列界

線可輕易使用一些廣為周知方案中任一者判定，包括該些以下描述者：Kabat *et al.*(1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed.Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948(「Chothia」編號方案)；MacCallum *et al.*, J.Mol.Biol.262:732-745(1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” J.Mol.Biol.262, 732-745.”(「接觸(Contact)」編號方案)；Lefranc MP *et al.*, “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77(「IMGT」編號方案)；Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70(「Aho」編號方案)；及 Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272(「AbM」編號方案)。給定CDR之界線取決於用於識別之方案而異。在一些實施例中，給定抗體或其區域(例如其可變區)的「CDR」或「互補決定區(complementarity determining region)」或個別指明之CDR(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)應理解為涵蓋前述任一方案所定義的(或特定)CDR。例如，當說明具體

CDR(例如 CDR-H3)含有給定 V_H 或 V_L 區胺基酸序列中對應 CDR 之胺基酸序列時，應理解該 CDR 具有可變區內如前述任一方案所定義之對應 CDR(例如 CDR-H3)之序列。可指明識別具體 CDR 或 CDR 之方案，諸如藉由 Kabat、Chothia、AbM 或 IMGT 方法所定義之 CDR。

【0076】本文提供之抗 TF 抗體-藥物共軛體之抗 TF 抗體的 CDR 序列係根據如 Lefranc, M.P.*et al.*, Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77 所述之 IMGT 編號方案進行。

【0077】在某些實施例中，本揭露之抗體包含抗體 011 之一或多個 CDR。見 WO 2011/157741 及 WO 2010/066803。本揭露涵蓋包含重鏈或輕鏈可變結構域之抗體或其衍生物，該可變結構域包含 (a) 一組三個 CDR，其中該組 CDR 係來自單株抗體 011，及 (b) 一組四個架構區，其中該組架構區與單株抗體 011 中之架構區組不同且其中該抗體或其衍生物與 TF 結合。在一些實施例中，該抗體或其衍生物與 TF 特異性結合。在某些實施例中，抗 TF 抗體係 011。抗體 011 亦稱為泰舒圖單抗。

【0078】在一態樣中，與泰舒圖單抗競爭與 TF 結合之抗 TF 抗體亦於本文中提供。與泰舒圖單抗的相同表位結合之抗 TF 抗體亦於本文中提供。

【0079】在一態樣中，本文提供包含泰舒圖單抗之 1、2、3、4、5 或 6 個 CDR 序列之抗 TF 抗體。

【0080】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗 TF 抗體，其中該重鏈可變區包含：(i) CDR-

H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列、(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列、及(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且/或其中該輕鏈可變區包含：(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列、(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列、及(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中抗TF抗體之CDR係由IMGT編號方案定義。

【0081】本文所述之抗TF抗體可包含任何合適架構可變結構域序列，前提是抗體保留與TF(例如人TF)結合的能力。如本文中所使用，重鏈架構區被定名為「HC-FR1-FR4」且輕鏈架構區被定名為「LC-FR1-FR4」。在一些實施例中，抗TF抗體包含SEQ ID NO:9、10、11及12的重鏈可變結構域架構序列(分別為HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3及HC-FR4)。在一些實施例中，抗TF抗體包含SEQ ID NO:13、14、15及16的輕鏈可變結構域架構序列(分別為LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3及LC-FR4)。

【0082】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該重鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGDYTYTDSVKGRFTISRDN SKNTL
YLQMNSLR AEDTAVYYCARSPWGYYLDSWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:7)且該輕鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：
DIQMTQSPPSLSASAGDRVITICRASQGISSRLAWYQQKPE
KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDF

ATYYCQQYNSYPYTFGQGKLEIK(SEQ ID NO:8)。

【0083】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該重鏈CDR序列包含下列：

- a) CDR-H1(GFTFSNYA(SEQ ID NO:1))；
- b) CDR-H2(ISGSGDYT(SEQ ID NO:2))；及
- c) CDR-H3(ARSPWGYYLDS(SEQ ID NO:3))。

【0084】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該重鏈FR序列包含下列：

- a) HC-FR1(EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ ID NO:9))；
- b) HC-FR2(MSWVRQAPGKGLEWVSS(SEQ ID NO:10))；
- c) HC-FR3(YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYC(SEQ ID NO:11))；及
- d) HC-FR4(WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:12))。

【0085】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該輕鏈CDR序列包含下列：

- a) CDR-L1(QGISSR(SEQ ID NO:4))；
- b) CDR-L2(AAS(SEQ ID NO:5))；及
- c) CDR-L3(QQYNSYPYT(SEQ ID NO:6))。

【0086】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該輕鏈FR序列包含下列：

- a) LC-FR1(DIQMTQSPPSLSASAGDRV TITCRAS(SEQ ID NO:13))；

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

c) LC-FR3(SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYC(SEQ ID NO:15))；及

d) LC-FR4(FGQGTEKLEIK(SEQ ID NO:16))。

【0087】 在一些實施例中，本文提供與TF(例如人TF)結合之抗TF抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該抗體包含：

(a)重鏈可變結構域，其包含：

- (1) HC-FR1，其包含SEQ ID NO:9之胺基酸序列；
- (2) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；
- (3) HC-FR2，其包含SEQ ID NO:10之胺基酸序列；
- (4) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；
- (5) HC-FR3，其包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列；
- (6) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；

及

(7) HC-FR4，其包含SEQ ID NO:12之胺基酸序列，
及/或

(b)輕鏈可變結構域，其包含：

- (1) LC-FR1，其包含SEQ ID NO:13之胺基酸序列；
- (2) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；
- (3) LC-FR2，其包含SEQ ID NO:14之胺基酸序列；
- (4) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；
- (5) LC-FR3，其包含SEQ ID NO:15之胺基酸序列；
- (6) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列；

及

(7) LC-FR4，其包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【0088】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域或包含輕鏈可變結構域之抗 TF 抗體，該重鏈可變結構域包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域且包含輕鏈可變結構域之抗 TF 抗體，該重鏈可變結構域包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

【0089】在一些實施例中，本文提供抗 TF 抗體，該抗 TF 抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與 TF(例如人 TF)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:7 中總共 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如 1、2、3、4 或 5 個胺基酸)發生在 CDR 以外的區域(即在 FR 中)。在一些實施例中，抗 TF 抗體包含 SEQ ID NO:7 的重鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。

在一具體實施例中，重鏈可變結構域包含選自下列之一、二或三個CDR：(a) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列及(c) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列。

【0090】在一些實施例中，本文提供抗TF抗體，該抗TF抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與TF(例如人TF)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:8中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗TF抗體包含SEQ ID NO:8的輕鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，輕鏈可變結構域包含選自下列之一、二或三個CDR：(a) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列、(b) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列及(c) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列。

【0091】在一些實施例中，抗TF抗體包含如以上提供

之任一實施例中的重鏈可變結構域及如以上提供之任一實施例中的輕鏈可變結構域。在一實施例中，抗體包含SEQ ID NO:7之重鏈可變結構域序列及SEQ ID NO:8之輕鏈可變結構域序列，包括該些序列的轉譯後修飾。

【0092】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體包含：i)包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的重鏈CDR3；及ii)包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列的輕鏈CDR3，其中抗TF抗體之CDR係由IMGT編號方案定義。

【0093】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體包含：i)與包含SEQ ID NO: 7之胺基酸序列的重鏈可變區具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，及ii)與包含SEQ ID NO: 8之胺基酸序列的輕鏈可變區具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

【0094】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體係單株抗體。

【0095】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體係泰舒圖單抗，其亦已知為WO 2011/157741及WO 2010/066803中描述的抗體011。

【0096】本發明之抗TF抗體亦可就彼等與TF(例如人TF)之結合親和性方面描述或指明。較佳結合親和性包括

該些解離常數或 K_d 小於 $5 \times 10^{-2} \text{ M}$ 、 10^{-2} M 、 $5 \times 10^{-3} \text{ M}$ 、 10^{-3} M 、 $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ 、 10^{-4} M 、 $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ 、 10^{-5} M 、 $5 \times 10^{-6} \text{ M}$ 、 10^{-6} M 、 $5 \times 10^{-7} \text{ M}$ 、 10^{-7} M 、 $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ 、 10^{-8} M 、 $5 \times 10^{-9} \text{ M}$ 、 10^{-9} M 、 $5 \times 10^{-10} \text{ M}$ 、 10^{-10} M 、 $5 \times 10^{-11} \text{ M}$ 、 10^{-11} M 、 $5 \times 10^{-12} \text{ M}$ 、 10^{-12} M 、 $5 \times 10^{-13} \text{ M}$ 、 10^{-13} M 、 $5 \times 10^{-14} \text{ M}$ 、 10^{-14} M 、 $5 \times 10^{-15} \text{ M}$ 或 10^{-15} M 者。

【0097】免疫球蛋白有五種類型：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，分別具有定名為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。 γ 及 α 類型進一步分成亞型，例如人類表現下列亞型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗體可存在多種稱為同種異型之多形性變體（在 Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7中回顧），其任一者皆適用於本文中之一些實施例。人族群中常見的同種異型變體係該些以字母a、f、n、z或彼等之組合定名者。在本文中之任何實施例中，抗體可包含重鏈Fc區，該重鏈Fc區包含人IgG Fc區。在進一步實施例中，人IgG Fc區包含人IgG1。

【0098】抗體亦包括經修飾之衍生物，即藉由共價連接任何種類的分子至抗體且該共價連接不防止抗體與TF結合或在HD細胞上展現細胞靜止或細胞毒性效應。例如（但不限於此），抗體衍生物包括經例如醯化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化(phosphorylation)、醯胺化、藉由已知保護/阻斷基衍生化、蛋白分解切割、與細胞性配體或其他蛋白質鍵聯等修飾的抗體。許多化學修飾中任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學切割、乙醯化、甲醯

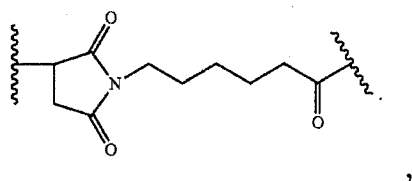
化、代謝合成衣黴素等。此外，衍生物可含有一或多個非典型胺基酸。

B. 抗體-藥物共軛體結構

【0099】在一些態樣中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體包含介於如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段與細胞靜止或細胞毒性藥物之間的連接子。在一些實施例中，連接子係不可切割連接子。在一些實施例中，連接子係可切割連接子。

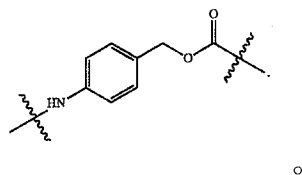
【0100】在一些實施例中，連接子係可切割肽連接子，其包含順丁烯二醯亞胺基己醯基(MC)、雙肽纈胺酸-瓜胺酸(vc)及對胺基苄基胺甲酸酯(PAB)。在一些實施例中，可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

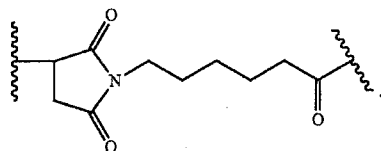
c) PAB係：



【0101】在一些實施例中，連接子係包含順丁烯二醯亞胺基己醯基(MC)之可切割肽連接子。在一些實施例中，

可切割肽連接子具有式MC-，其中：

a) MC係：

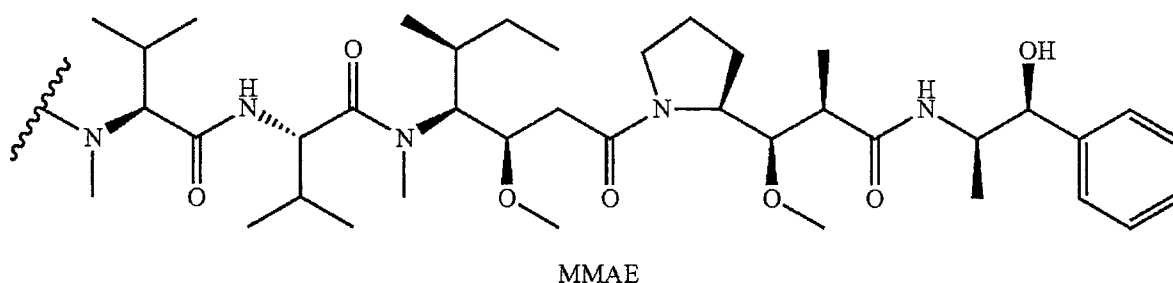


【0102】在一些實施例中，連接子係附接至抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。在一些實施例中，連接子係附接至抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。在一些實施例中，連接子係附接至抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

【0103】在一些態樣中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體包含介於如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段與細胞靜止或細胞毒性藥物之間的如本文所述之連接子。耳抑素已顯示可干擾微管動力學、GTP水解及核和細胞分裂(見Woyke et al(2001) *Antimicrob.Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584)且具有抗癌(見美國專利第5663149號)及抗真菌活性(見Pettit et al.,(1998) *Antimicrob.Agents and Chemother.* 42: 2961-2965)。舉例來說，耳抑素E可分別與對乙醯基苯甲酸或苯甲醯基戊酸反應以產生AEB及AEVB。其他典型耳抑素衍生物包括AFP、MMAF(單甲基耳抑素F)及MMAE(單甲基耳抑素E)。合適耳抑素及耳抑素類似物

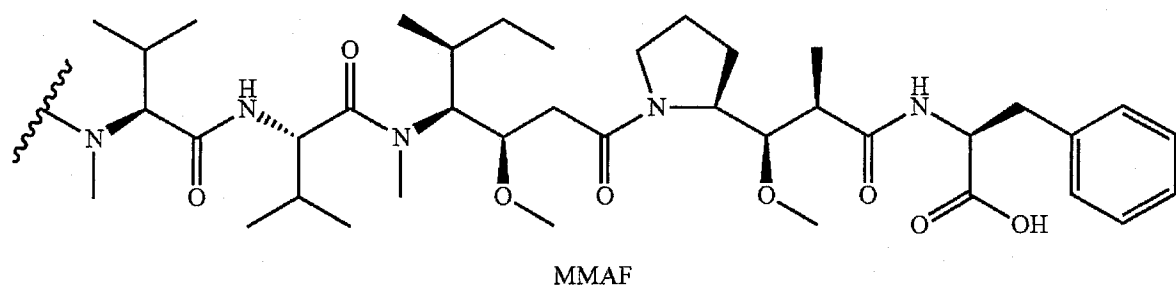
、衍生物及前藥以及用於將耳抑素與Ab共軛之合適連接子係描述於例如美國專利第5,635,483號、第5,780,588號及第6,214,345號及國際專利申請公開案WO02088172、WO2004010957、WO2005081711、WO2005084390、WO2006132670、WO03026577、WO200700860、WO207011968及WO205082023。在本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之一些實施例中，細胞靜止或細胞毒性藥物係耳抑素或其功能類似物(例如，其功能性肽)或其功能衍生物。在一些實施例中，耳抑素係單甲基耳抑素或其功能類似物(例如，其功能性肽)或其功能衍生物。

【0104】在一實施例中，耳抑素係單甲基耳抑素E(MMAE)：



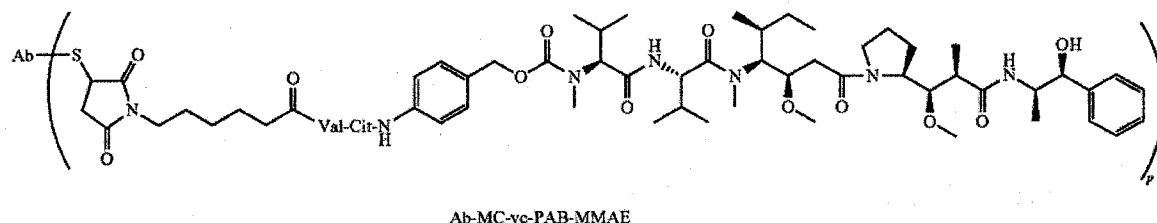
其中波浪線代表附接連接子之部位。

【0105】在一實施例中，耳抑素係單甲基耳抑素F(MMAF)：



其中波浪線代表附接連接子之部位。

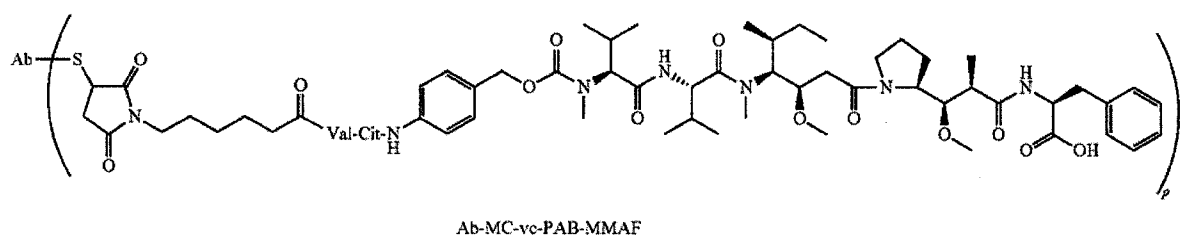
【0106】在一實施例中，可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-且附接至 MMAE。所得之連接子-耳抑素 MC-vc-PAB-MMAE亦定名為 vcMMAE。vcMMAE藥物連接子部分及共軛方法係揭示於 WO2004010957、US7659241、US7829531及 US7851437。當 vcMMAE係附接至如本文所述之抗 TF抗體或其抗原結合片段時，所得結構係：



其中p表示1至8的數字，例如1、2、3、4、5、6、7或8，例如p可為3至5，S代表該抗TF抗體之巰基殘基且Ab指定如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段。在一實施例中，在抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係約4。在一些實施例中，p係藉由疏水性交互作用層析法(HIC)測量，例如基於遞增疏水性解析負載藥物物種，最不具疏水性、非共軛形式最先洗提且最具疏水性、8藥物形式最後洗提，尖峰面積百分比代表具體負載藥物之抗體-藥物共軛體物種的相對分布。見 Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug

Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)。在一些實施例中，p係藉由逆相高效液相層析法(RP-HPLC)測量，例如首先執行還原反應以完全解離ADC的重鏈及輕鏈，接著將輕鏈及重鏈與彼等對應之負載藥物形式在RP管柱上分離，其中尖峰百分比係來自輕鏈及重鏈尖峰的積分，加上各尖峰設定的藥物負載係用於計算加權平均藥物對抗體比例。見Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols)。

【0107】在一實施例中，可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-且附接至MMAF。所得之連接子-耳抑素MC-vc-PAB-MMAF亦定名為vcMMAF。在另一實施例中，不可切割連接子MC係附接至MMAF。所得之連接子-耳抑素MC-MMAF亦定名為mcMMAF。vcMMAF及mcMMAF兩種藥物連接子部分及共軛方法係揭示於WO2005081711及US7498298。當vcMMAF或mcMMAF係附接至如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段時，所得結構係：



或

C. 抗 VEGF 抗體

【0109】大致上，本揭露之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段與 VEGF(例如人 VEGF)結合。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列。在

一些實施例中，抗 VEGF 抗體之 CDR 係使用 Kabat 編號方案 (Kabat, E.A., et al.(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S.Department of

Health and Human Services, NTH Publication No.91-3242) 描述。

【0110】本揭露之抗 VEGF 抗體較佳地係單株且可為多特異性、人、人化或嵌合抗體、單鏈抗體、Fab 片段、F(ab') 片段、由 Fab 表現庫產生之片段及上述任一者的 VEGF 結合片段。在一些實施例中，本文所述之抗 VEGF 抗體與 VEGF(例如，人 VEGF) 特異性結合。本揭露之免疫球蛋白分子可為任何種類(例如 IgG、IgE、IgM、IgD、IgA 及 IgY)、類型(例如 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 及 IgA2) 或亞型的免疫球蛋白分子。

【0111】在本揭露之某些實施例中，抗體係如本文所述之抗原結合片段(例如，人抗原結合片段)且包括但不限於 Fab、Fab' 及 F(ab')₂、Fd、單鏈 Fv(scFv)、單鏈抗體、雙硫鍵連接之 Fv(sdFv) 及包含 V_L 或 V_H 結構域之片段。抗原結合片段(包括單鏈抗體)可包含單獨的或與下列全部或部分組合的可變區：鉸鏈區、CH1、CH2、CH3 及 CL 結構域。本揭露亦包括包含可變區與鉸鏈區、CH1、CH2、CH3 及 CL 結構域之任何組合的抗原結合片段。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係人、鼠(例如小鼠及大鼠)、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬或雞。

【0112】本揭露之抗 VEGF 抗體可為單特異性、雙特異性、三特異性或高於三的多特異性。多特異性抗體可具有對 VEGF 不同表位的特異性或可具有對 VEGF 以及異源性

蛋白質的特異性。見例如PCT公開案 WO 93/17715；WO 92/08802；WO 91/00360；WO 92/05793；Tutt, *et al.*, 1991, J.Immunol.147:60-69；美國專利號 4,474,893；4,714,681；4,925,648；5,573,920；5,601,819；Kostelny *et al.*, 1992, J.Immunol.148:1547-1553。

【0113】本揭露之抗 VEGF 抗體可就它們所包含的具體 CDR 方面描述或指明。給定 CDR 或 FR 的精確胺基酸序列界線可輕易使用一些廣為周知方案中任一者判定，包括該些以下描述者：Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273, 927-948 (「Chothia」編號方案)；MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262: 732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745.” (「接觸 (Contact)」編號方案)；Lefranc MP *et al.*, “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan; 27(1):55-77 (「IMGT」編號方案)；Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8; 309(3):657-70 (「Aho」編號方案)；及 Martin *et al.*, “Modeling antibody hypervariable loops: a

combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23):9268-9272(「AbM」編號方案)。給定CDR之界線取決於用於識別之方案而異。在一些實施例中，給定抗體或其區域(例如其可變區)的「CDR」或「互補決定區(complementarity determining region)」或個別指明之CDR(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)應理解為涵蓋前述任一方案所定義的(或特定)CDR。例如，當說明具體CDR(例如CDR-H3)含有給定V_H或V_L區胺基酸序列中對應CDR之胺基酸序列時，應理解該CDR具有可變區內如前述任一方案所定義之對應CDR(例如CDR-H3)之序列。可指明識別具體CDR或CDR之方案，諸如藉由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定義之CDR。

【0114】在一些實施例中，本揭露之抗VEGF抗體包含抗體貝伐珠單抗(亦稱為A4.6.1)之CDR。見美國專利第6,884,879號。在一些實施例中，抗體貝伐珠單抗之CDR係使用Kabat編號方案(Kabat, E.A., et al.(1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, Fifth Edition, U.S.Department of Health and Human Services, NTH Publication No.91-3242)描述。本揭露涵蓋包含重鏈或輕鏈可變結構域之抗VEGF抗體或其衍生物，該可變結構域包含(a)一組三個CDR，其中該組CDR係來自單株抗體貝伐珠單抗，及(b)一組四個架構區，其中該組架構區與單株抗體貝伐珠單抗中之架構區組不同且其中該抗VEGF抗體或其衍生物與VEGF結合。在某些實施例中，抗VEGF抗體

係貝伐珠單抗。抗體貝伐珠單抗亦稱為AVASTIN®。

【0115】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗VEGF抗體，其中該重鏈可變區包含：(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列、(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列、及(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列、(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列、及(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列。在一些實施例中，抗VEGF抗體之CDR係使用Kabat編號方案描述。

【0116】在一實施例中，抗VEGF抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含架構序列及超變異區，其中該架構序列分別包含SEQ ID NO:27(LC-FR1)、SEQ ID NO:28(LC-FR2)、SEQ ID NO:29(LC-FR3)及SEQ ID NO:30(LC-FR4)之LC-FR1至LC-FR4胺基酸序列；CDR-L1包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；CDR-L2包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；且CDR-L3包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列。在一些實施例中，抗VEGF抗體之CDR係使用Kabat編號方案描述。

【0117】在本文所述之抗VEGF抗體之一些實施例中，該重鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQ
APGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTA

YLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGT
LVTVSS(SEQ ID NO:31)且該輕鏈可變結構域包含下列胺
基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPG
KAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF
ATYYCQQYSTVPWTFGQGGTKVEIKR(SEQ ID NO:32)。

【0118】在本文所述之抗 VEGF 抗體之一些實施例
中，該重鏈 CDR 序列包含下列：

a) CDR-H1(GYTFTNYGMN(SEQ ID NO:17))；

b) CDR-H2(WINTYTGEPTYAADFKR(SEQ ID NO: 18))

；及

c) CDR-H3(YPHYYGSSHWYFDV(SEQ ID NO:19))。在
一些實施例中，抗 VEGF 抗體之 CDR 係使用 Kabat 編號方案
描述。

【0119】在本文所述之抗 VEGF 抗體之一些實施例
中，該重鏈 FR 序列包含下列：

a) HC-FR1(EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS(SEQ
ID NO:23))；

b) HC-FR2(WVRQAPGKGLEWVG(SEQ ID NO:24))；

c) HC-FR3(RFTFSLDTSKSTAYLQMNSLRAEDTAVYY
CAK (SEQ ID NO:25))；及

d) HC-FR4(WGQGTLVTVSS(SEQ ID NO:26))。

【0120】在本文所述之抗 VEGF 抗體之一些實施例
中，該輕鏈 CDR 序列包含下列：

- a) CDR-L1(SASQDISNYLN(SEQ ID NO:20))；
- b) CDR-L2(FTSSLHS(SEQ ID NO:21))；及
- c) CDR-L3(QQYSTVPWT(SEQ ID NO:22))。在一些實施例中，抗VEGF抗體之CDR係使用Kabat編號方案描述。

【0121】在本文所述之抗VEGF抗體之一些實施例中，該輕鏈FR序列包含下列：

- a) LC-FR1(DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTC(SEQ ID NO:27))；
- b) LC-FR2(WYQQKPGKAPKVLIIY(SEQ ID NO:28))；
- c) LC-FR3(GVPSRFGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATY YC(SEQ ID NO:29))；及
- d) LC-FR4(FGQGTKVEIKR(SEQ ID NO:30))。

【0122】在一些實施例中，本文提供與VEGF(例如人VEGF)結合之抗VEGF抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該抗體包含：

(a)重鏈可變結構域，其包含：

- (1) HC-FR1，其包含SEQ ID NO:23之胺基酸序列；
- (2) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；
- (3) HC-FR2，其包含SEQ ID NO:24之胺基酸序列；
- (4) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；
- (5) HC-FR3，其包含SEQ ID NO:25之胺基酸序列；
- (6) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；
- 及
- (7) HC-FR4，其包含SEQ ID NO:26之胺基酸序列，

及/或

(b)輕鏈可變結構域，其包含：

- (1) LC-FR1，其包含SEQ ID NO:27之胺基酸序列；
- (2) CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；
- (3) LC-FR2，其包含SEQ ID NO:28之胺基酸序列；
- (4) CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；
- (5) LC-FR3，其包含SEQ ID NO:29之胺基酸序列；
- (6) CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列；

及

- (7) LC-FR4，其包含SEQ ID NO:30之胺基酸序列。

在一些實施例中，抗VEGF抗體之CDR係使用Kabat編號方案描述。

【0123】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域或包含輕鏈可變結構域之抗VEGF抗體，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域且包含輕鏈可變結構域之抗VEGF抗體，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。

【0124】在一些實施例中，本文提供抗VEGF抗體，該抗VEGF抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些

實施例中，包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與VEGF(例如人VEGF)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:31中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗VEGF抗體包含SEQ ID NO:31的重鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，重鏈可變結構域包含選自下列之一、二或三個CDR：(a) CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列及(c) CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列。在一些實施例中，抗VEGF抗體之CDR係使用Kabat編號方案描述。

【0125】在一些實施例中，本文提供抗VEGF抗體，該抗VEGF抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸

序列的輕鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與 VEGF(例如人 VEGF)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO:32 中總共 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如 1、2、3、4 或 5 個胺基酸)發生在 CDR 以外的區域(即在 FR 中)。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體包含 SEQ ID NO:32 的輕鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，輕鏈可變結構域包含選自下列之一、二或三個 CDR：(a) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列、(b) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列及 (c) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體之 CDR 係使用 Kabat 編號方案描述。

【0126】 在一些實施例中，抗 VEGF 抗體包含如以上提供之任一實施例中的重鏈可變結構域及如以上提供之任一實施例中的輕鏈可變結構域。在一實施例中，抗體包含 SEQ ID NO:31 之重鏈可變結構域序列及 SEQ ID NO:32 之輕鏈可變結構域序列，包括該些序列的轉譯後修飾。

【0127】 在一些實施例中，抗 VEGF 抗體包含：i) 包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；及 ii) 包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列的輕鏈

CDR3。在一些實施例中，抗 VEGF 抗體之 CDR 係使用 Kabat 編號方案描述。

【0128】在一些實施例中，抗 VEGF 抗體包含：i) 與包含 SEQ ID NO: 31 之胺基酸序列的重鏈可變區具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，及 ii) 與包含 SEQ ID NO: 32 之胺基酸序列的輕鏈可變區具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

【0129】在本文所述之抗 VEGF 抗體之一些實施例中，該重鏈包含下列胺基酸序列：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFTNYGMNWVRQ
APGKGLEWVGWINTYTGEPTYAADFKRRFTFSLDTSKSTA
YLQMNSLRAEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQGT
LVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE
PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPE
LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVK
FNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLP
PSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYK
TTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL
HNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 33)，且該輕鏈包含下列
胺基酸序列：

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPG
KAPKVLIIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDF

ATYYCQQYSTVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ
LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV
TEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSS
PVTKSFNRGEC(SEQ ID NO:34)。

【0130】在一些實施例中，抗VEGF抗體係單株抗體。

【0131】在一些實施例中，抗VEGF抗體係貝伐珠單抗，其亦已知為AVASTIN®及抗體A.4.6.1，如美國專利第6,884,879號及Presta et al., Cancer Res., 1997, 57:4593-4599中描述者。

【0132】在一些實施例中，抗VEGF抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗-awwb(Amgen, USA)、貝伐珠單抗-bvzr(Pfizer, USA)、FKB238(AstraZeneca/Fujifilm Kyowa Kirin Biologics, USA/Japan)、BCD-021(Biocad, Russia)、BCD500(BIOCND, South Korea)、Krabeva(Biocon, India)、BI 695502(Boehringer Ingelheim, Germany)、CT-P16(Celltrion, South Korea)、CHS-5217(Coherus, USA)、DRZ_BZ(Dr Reddy's Laboratories, India)、Cizumab(Hetero(Lupin), India)、Bevax(mAbxience, Spain)、ONS-1045(Oncobiologics/Viropro, USA)、PF-06439535(Pfizer, USA)、HD204(Prestige Biopharma, Singapore)、Bevacirel(Reliance Life Sciences/Lupin, India)及SB8(Samsung Bioepis(Biogen/

Samsung)/Merck, South Korea, USA)。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。貝伐珠單抗-awwb亦稱為Mvasi®及ABP 215。貝伐珠單抗-bvzr亦稱為Zirabev®。

【0133】本發明之抗VEGF抗體亦可就彼等與VEGF(例如人VEGF)之結合親和性方面描述或指明。較佳結合親和性包括該些解離常數或Kd小於 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M或 10^{-15} M者。

【0134】免疫球蛋白有五種類型：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，分別具有定名為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。 γ 及 α 類型進一步分成亞型，例如人類表現下列亞型：IgG1、

IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗體可存在多種稱為同種異型之多形性變體(在 Jefferis and Lefranc 2009.*mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7中回顧)，其任一者皆適用於本文中之一些實施例。人族群中常見的同種異型變體係該些以字母a、f、n、z或彼等之組合定名者。在本文中之任何實施例中，抗體可包含重鏈Fc區，該重鏈Fc區包含人IgG Fc區。在進一步實施例中，人IgG Fc區包含人IgG1。

【0135】抗體亦包括經修飾之衍生物，即藉由共價連接任何種類的分子至抗體且該共價連接不防止抗體與VEGF結合。例如(但不限於此)，抗體衍生物包括經例如醯化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化(phosphylation)、醯胺化、藉由已知保護/阻斷基衍生化、蛋白分解切割、與細胞性配體或其他蛋白質鍵聯等修飾的抗體。許多化學修飾中任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學切割、乙醯化、甲醯化、代謝合成衣黴素等。此外，衍生物可含有一或多個非典型胺基酸。

D. 核酸、宿主細胞及產生方法

【0136】在一些態樣中，本文中亦提供編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段的核酸。本文中進一步提供包含編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段的核酸之載體。本文中進一步提供表現編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合

片段或如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段的核酸之宿主細胞。本文中進一步提供包含載體之宿主細胞，該載體包含編碼如本文所述之抗 TF 抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段的核酸。產生抗 TF 抗體、連接子及抗 TF 抗體-藥物共軛體之方法係描述於美國專利第 9,168,314 號。

【0137】本文所述之抗 TF 抗體或本文所述之抗 VEGF 抗體可藉由廣為周知之重組技術使用廣為周知之表現載體系統及宿主細胞製備。在一實施例中，抗體係使用如 De la Cruz Edmunds *et al.*, 2006, *Molecular Biotechnology* 34; 179-190、EP216846、美國專利第 5,981,216 號、WO 87/04462、EP323997、美國專利第 5,591,639 號、美國專利第 5,658,759 號、EP338841、美國專利第 5,879,936 號及美國專利第 5,891,693 號所揭示之 GS 表現載體系統於 CHO 細胞中製備。

【0138】在使用所屬技術領域中廣為周知之技術自細胞培養基單離及純化抗 TF 抗體之後，彼等係經由如美國專利第 9,168,314 號所述之連接子與耳抑素共軛。

【0139】本文所述之單株抗 TF 抗體或本文所述之抗 VEGF 抗體可例如藉由最先由 Kohler *et al.*, *Nature*, 256, 495(1975)描述之融合瘤方法產生或可藉由重組 DNA 方法產生。單株抗體亦可使用例如 Clackson *et al.*, *Nature*, 352, 624-628(1991) 及 Marks *et al.*, *JMol.Biol.*, 222(3):581-597(1991)所描述之技術自噬菌體抗體庫單離。單株抗體

可獲自任何合適來源。因此，舉例來說，單株抗體可獲自由鼠脾B細胞製備之雜交瘤，該鼠脾B細胞獲自經受到關注之抗原以例如在表面表現抗原之細胞或編碼受到關注之抗原的核酸之形式免疫之小鼠。單株抗體亦可獲自衍生自經免疫的人或非人哺乳動物諸如大鼠、犬、靈長動物等的抗體表現性細胞之雜交瘤。

【0140】在一實施例中，本發明之抗體(例如，抗TF抗體或抗VEGF抗體)係人抗體。針對TF或VEGF之人單株抗體可使用攜帶部分人免疫系統而非小鼠系統之基因轉殖或染色體轉殖小鼠產製。該基因轉殖及染色體轉殖小鼠包括在本文中分別稱為HuMAb小鼠及KM小鼠之小鼠，且在本文中總稱為「基因轉殖小鼠(transgenic mice)」。

【0141】HuMAb小鼠含有編碼未重排人重鏈(μ 及 γ)及 κ 輕鏈免疫球蛋白序列之人免疫球蛋白基因小基因座，以及去活化內源性 μ 及 κ 鏈基因座之靶向突變(Lonberg, N.*et al.*, *Nature*, 368, 856-859(1994))。因此，小鼠展現小鼠IgM或 κ 的減少表現且因應免疫接種，經導入的人重鏈及輕鏈轉殖基因進行類型轉換及體突變以產製高親和性人IgG κ 單株抗體(Lonberg, N.*et al.*(1994)，同上；在Lonberg, N.*Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101(1994)、Lonberg, N.and Huszar.D., *Intern.Rev.Immunol*, Vol.13 65-93(1995)及Harding, F.and Lonberg, N.*Ann, N.Y.Acad.Sci* 764:536-546(1995)中回顧)。HuMAb小鼠的製備係詳細描述於Taylor, L.*et al.*, *Nucleic Acids Research*.

20:6287-6295(1992)、Chen, J.*et al.*, *International Immunology*, 5:647-656(1993), Tuailon *et al.*, *J.Immunol*, 152:2912-2920(1994)、Taylor, L.*et al.*, *International Immunology*, 6:579-591(1994)、Fishwild, D.*et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996)。亦見美國專利第 5,545,806 號、美國專利第 5,569,825 號、美國專利第 5,625,126 號、美國專利第 5,633,425 號、美國專利第 5,789,650 號、美國專利第 5,877,397 號、美國專利第 5,661,016 號、美國專利第 5,814,318 號、美國專利第 5,874,299 號、美國專利第 5,770,429 號、美國專利第 5,545,807 號、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918 及 WO 01/09187。

【0142】HCo7 小鼠具有彼等之內源性輕鏈(κ)基因中的 JKD 中斷(如 Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830(1993)所述)、彼等之內源性重鏈基因中的 CMD 中斷(如 WO 01/14424 之實例 1 所述)、KCo5 人 κ 輕鏈轉殖基因(如 Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996)所述)及 HCo7 人重鏈轉殖基因(如美國專利第 5,770,429 號所述)。

【0143】HCo12 小鼠具有彼等之內源性輕鏈(κ)基因中的 JKD 中斷(如 Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:821-830(1993)所述)、彼等之內源性重鏈基因中的 CMD 中斷(如 WO 01/14424 之實例 1 所述)、KCo5 人 κ 輕鏈轉殖基因(如 Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996)所述)及 HCo12 人重鏈轉殖基因(如 WO 01/14424 之實例 2 所

述)。

【 0144 】 HCo17 基 因 轉 殖 小 鼠 品 系 (亦 見 US 2010/0077497)係藉由共注射pHC2之80 kb插入物(Taylor *et al.*(1994) *Int.Immunol.*, 6:579-591)、pVX6之Kb插入物及yIgH24染色體之-460 kb酵母菌人工染色體片段產製。此品系被定名為(HCo17) 25950。接著將(HCo17) 25950品系與包含CMD突變(描述於PCT公開案WO 01109187之實例1)、JKD突變(Chen *et al.*(1993) *EMBO J.*12:811-820)及(KC05) 9272轉殖基因(Fishwild *et al.*(1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851)之小鼠配種。所得小鼠在中斷內源性小鼠重鏈及κ輕鏈基因座的背景同型接合子中表現人免疫球蛋白重鏈及κ輕鏈轉殖基因。

【 0145 】 HCo20基因轉殖小鼠品系係共注射下列之結果：小基因座30重鏈轉殖基因pHC2、含有種系可變區(Vh)之YAC yIgH10及小基因座建構體pVx6(描述於WO09097006)。接著將(HCo20)品系與包含CMD突變(描述於PCT公開案WO 01/09187之實例1)、JKD突變(Chen *et al.*(1993) *EMBO J.*12:811-820)及(KCO5) 9272轉殖基因(Fishwild *et al.*(1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851)之小鼠配種。所得小鼠在中斷內源性小鼠重鏈及κ輕鏈基因座的背景同型接合子中表現人10個免疫球蛋白重鏈及κ輕鏈轉殖基因。

【 0146 】 為了產製具有Balb/c品系優點的HuMab小鼠，HuMab小鼠係與KCO05 [MIK](Balb)小鼠雜交以產製

如 WO09097006 所述之小鼠，該 KCO05 [MIK](Balb) 小鼠係藉由將 KC05 品系（如 Fishwild *et al.*(1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851 中所述）與野生型 Balb/c 小鼠回交產製。使用此回交的 Balb/c，產製 HCo12、HCo17 及 HCo20 品系的雜交鼠。

【0147】在 KM 小鼠品系中，內源性小鼠 κ 輕鏈基因已如 Chen *et al.*, *EMBO J.* 12:811-820(1993) 所述經同型接合中斷且內源性小鼠重鏈基因已如 WO 01/09187 之實例 1 所述經同型接合中斷。此小鼠品系攜帶人 κ 輕鏈轉殖基因 KCo5，如 Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996) 所述。此小鼠品系亦攜帶人重鏈轉殖染色體，其如 WO 02/43478 所述由染色體 14 片段 hCF(SC20) 構成。

【0148】來自這些基因轉殖小鼠的脾細胞可根據廣為周知之技術用來產製分泌人單株抗體之雜交瘤。本發明之人單株或多株抗體或源自其他物種之本發明之抗體亦可透過產製經受到關注之免疫球蛋白重鏈及輕鏈序列基因轉殖且以可自其回收形式產生抗體之另一非人哺乳動物或植物來基因轉殖產製。關於哺乳動物中的基因轉殖生產，抗體可在山羊、牛或其他哺乳動物的乳汁中產生及回收。見例如美國專利第 5,827,690 號、美國專利第 5,756,687 號、美國專利第 5,750,172 號及美國專利第 5,741,957 號。

【0149】另外，本發明之人抗體或來自其他物種之本發明之抗體可透過展示型技術產製，包括但不限於噬菌體展示、反轉錄病毒展示、核糖體展示及其他使用所屬技術

領域中廣知的技術之技術，且所得分子可進行額外成熟諸如親和性成熟，該等技術係所屬技術領域中廣知(見例如 Hoogenboom *et al.*, *J.Mol. Biol.*227(2):381-388(1992)(噬菌體展示)、Vaughan *et al.*, *Nature Biotech*, 14:309(1996)(噬菌體展示)、Hanes and Plutchau, *PNAS USA* 94:4937-4942(1997)(核糖體展示)、Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318(1988)(噬菌體展示)、Scott, *TIBS*.17:241-245(1992)、Cwirla *et al.*, *PNAS USA*, 87:6378-6382(1990)、Russel *et al.*, *Nucl.Acids Research*, 21:1081-4085(1993)、Hogenboom *et al.*, *Immunol, Reviews*, 130:43-68(1992)、Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84(1992)及美國專利第5,733,743號)。如果利用展示技術產生非人抗體，該抗體可經人化。

III.結合測定及其他測定

【0150】在一態樣中，本發明之抗體係藉由例如已知方法諸如酶連接免疫吸附測定(ELISA)、免疫墨點轉漬法(例如西方墨點轉漬法)、流動式細胞測量術(例如FACS™)、免疫組織化學、免疫螢光等測試其抗原結合活性。

【0151】在另一態樣中，可使用競爭測定識別與本文所述之任一抗體競爭與TF(例如泰舒圖單抗)或VEGF(例如貝伐珠單抗)結合之抗體。交叉競爭抗體可基於彼等在標準TF或VEGF結合測定諸如Biacore分析、ELISA測定或流

動式細胞測量術中交叉競爭之能力來輕易識別(見例如 WO 2013/173223)。在某些實施例中，該競爭抗體與本文揭示之任一種抗體(例如泰舒圖單抗或貝伐珠單抗)所結合的相同表位(例如線性或構形表位)結合。定位抗體所結合之表位的詳細例示性方法係提供於 Morris “Epitope Mapping Protocols,” in *Methods in Molecular Biology* Vol.66 (Humana Press, Totowa, NJ, 1996)。

【0152】在例示性競爭測定中，經固定的 VEGF 係於溶液中培育，該溶液包含與 VEGF 結合之第一標示抗體(例如貝伐珠單抗)及要測試與第一抗體競爭與 VEGF 結合之能力的第二未標示抗體。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照組，經固定的 VEGF 係於包含第一標示抗體但不包含第二未標示抗體的溶液中培育。在允許第一抗體與 VEGF 結合的條件下培育之後，移除過量的未結合抗體且測量與經固定的 VEGF 相連之標示的量。如果與經固定的 VEGF 相連之標示的量在測試樣本中相對於對照樣本實質上減少，則這表示第二抗體與第一抗體競爭與 VEGF 之結合。見例如 Harlow *et al.* *Antibodies: A Laboratory Manual*. Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988)。在一些實施例中，如果抗 VEGF 抗體在競爭測定中阻斷另一 VEGF 抗體(例如貝伐珠單抗)與 VEGF 之結合超過 20%、超過 25%、超過 30%、超過 35%、超過 40%、超過 45%、超過 50%、超過 55%、超過 60%、超過 65%、超過 70%、超過 75%、超過 80%、超過 85%、超過

90%或超過95%，則該抗體與另一抗體競爭與VEGF的結合。在一些實施例中，如果抗VEGF抗體在競爭測定中阻斷另一VEGF抗體(例如貝伐珠單抗)與VEGF之結合小於20%、小於15%、小於10%、小於9%、小於8%、小於7%、小於6%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%，則該抗體不與另一抗體競爭與VEGF的結合。在一些實施例中，該VEGF係人VEGF。

【0153】可執行類似競爭測定以判定抗TF抗體是否與泰舒圖單抗競爭與TF之結合。在一些實施例中，如果抗TF抗體在競爭測定中阻斷另一TF抗體(例如泰舒圖單抗)與TF之結合超過20%、超過25%、超過30%、超過35%、超過40%、超過45%、超過50%、超過55%、超過60%、超過65%、超過70%、超過75%、超過80%、超過85%、超過90%或超過95%，則該抗體與另一抗體競爭與TF的結合。在一些實施例中，如果抗TF抗體在競爭測定中阻斷另一TF抗體(例如泰舒圖單抗)與TF之結合小於20%、小於15%、小於10%、小於9%、小於8%、小於7%、小於6%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%，則該抗體不與另一抗體競爭與TF的結合。在一些實施例中，該TF係人TF。

IV.治療方法

A.子宮頸癌

【0154】儘管在篩檢、診斷、預防及治療上的進步，

子宮頸癌仍是女性癌症相關死亡的主因之一。佔所有新診斷癌症病例的約4%及所有癌症死亡的4%。見Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des.Devel.Ther.*10:1885-1895。子宮頸癌是全世界第7常見的女性癌症及歐盟第16常見的癌症。取決於子宮頸癌初始出現的期別，25至61%的女性將復發。見Tempfer *et al.*, 2016, *Oncol.Res.Treat.*39:525-533。在大多數病例中，復發疾病在初始治療的2年內診斷且可在各種部位觀察到。化學療法係這些患者的標準治療。見Zhu *et al.*, 2016, *Drug Des.Devel.Ther.*10:1885-1895。中位數整體存活期目前超過一年，然而第IV期子宮頸癌的五年相對生存僅15%，顯示對改善治療子宮頸癌方法的高度需求。

【0155】本發明提供使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體治療個體的子宮頸癌之方法。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之CDR係使用IMGT編號方案描述。在一些實施例中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列。在

一些實施例中，抗 VEGF 抗體之 CDR 係使用 Kabat 編號方案描述。在一態樣中，抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。在另一態樣中，抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel 及 SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel 及 SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax 及 Bevacirel。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax 及 Bevacirel。貝伐珠單抗 -awwb 亦稱為 Mvasi® 及 ABP 215。貝伐珠單抗 -bvzr 亦稱為 Zirabev®。在具體實施例中，個體係人。

【0156】在另一態樣中，本發明提供用於治療子宮頸癌之如本文所述之與 TF 結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係用於或欲與如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段組合投予。在一些實施例中，抗 TF 抗體

-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之CDR係使用IMGT編號方案描述。在一些實施例中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段抑制VEGF活性，且其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重

鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列。在

一些實施例中，抗VEGF抗體之CDR係使用Kabat編號方案描述。在一態樣中，抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。在另一態樣中，抗VEGF抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、

HD204、Bevacirel及SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。貝伐珠單抗-awwb亦稱為Mvasi®及ABP 215。貝伐珠單抗-bvzr亦稱為Zirabev®。在具體實施例中，個體係人。

【0157】在另一態樣中，本發明提供用於治療子宮頸癌之如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗VEGF抗體係用於或欲與如本文所述之與TF結合之抗體-藥物共軛體組合投予。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含泰舒圖單抗維多汀之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

- (i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；
- (ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及
- (iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列。在

一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之CDR係使用IMGT編號方案描述。在一些實施例中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段抑制VEGF活性，且其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之互補決定區(CDR)。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區或其生物類似物。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含貝伐珠單抗之重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列。在

一些實施例中，抗 VEGF 抗體之 CDR 係使用 Kabat 編號方案描述。在一態樣中，抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。在另一態樣中，抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel 及 SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel 及 SB8。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自包含下列之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax 及 Bevacirel。在一些實施例中，貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax 及 Bevacirel。貝伐珠單抗 -awwb 亦稱為 Mvasi® 及 ABP 215。貝伐珠單抗 -bvzr 亦稱為 Zirabev®。在具體實施例中，個體係人。

【0158】在一些實施例中，個體先前已經接受化學療法及/或放射療法的治療。在一些實施例中，個體不是治療法的候選對象。在一些實施例中，治療法係放射療法及/或切除手術。在一些實施例中，治療法係放射療

法。在一些實施例中，治癒療法係切除手術。在具體實施例中，個體係人。

【0159】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌、鱗狀細胞癌、小細胞癌、神經內分泌腫瘤、玻璃狀細胞癌或絨毛腺性腺癌。在一些實施例中，子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。在一些實施例中，子宮頸癌係腺癌。在一些實施例中，子宮頸癌係腺鱗癌。在一些實施例中，子宮頸癌係鱗狀細胞癌。

【0160】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的子宮頸癌細胞表現TF。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的子宮頸癌細胞表現TF。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用酶連接

免疫吸附測定(ELISA)判定。

【0161】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，子宮頸癌係第0、1、2、3或4期子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係第0、1A、1B、2A、2B、3A、3B、4A或4B期子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係根據國際婦產科聯盟(FIGO)分期系統分期。在一些實施例中，分期係基於臨床檢查。在一些實施例中，第0期子宮頸癌的癌侷限於子宮頸的表面層(內襯細胞)。在一些實施例中，第1期子宮頸癌的癌已生長至子宮頸深層但尚未擴散超過子宮頸。在一些實施例中，第1A期子宮頸癌的侵入性癌僅可藉由顯微鏡檢診斷且最深侵入小於5 mm且最大擴散小於7 mm。在一些實施例中，第1B期子宮頸癌的病灶係臨床可見且限於子宮頸。在一些實施例中，第2期子宮頸癌的子宮頸癌已侵入超過子宮，但未到骨盆壁或陰道的下三分之一。在一些實施例中，第2A期子宮頸癌沒有子宮旁侵入。在一些實施例中，第2B期子宮頸癌有子宮旁侵入。在一些實施例中，第3期子宮頸癌的腫瘤擴散至骨盆壁及/或涉及陰道的下三分之一及/或造成水腎或失能腎。在一些實施例中，第3A期子宮頸癌的腫瘤涉及陰道的夏分之一，沒有擴散到骨盆壁。在一些實施例中，第3B期子宮頸癌擴散至骨盆壁及/或造成水腎或失能腎。在一些實施例中，第4期子宮頸癌的癌擴散超過真骨盆腔或涉及膀胱或直腸黏膜。在一些實施例中，第4A期子宮頸癌的腫瘤已擴散至相鄰器官。在一些實施例中，第4B期子宮頸癌

的腫瘤已擴散至遠距器官。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係第3級或第4級子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係轉移性及復發性子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

【0162】 在一些實施例中，個體先前已經接受子宮頸癌的治療。在一些實施例中，個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療沒有反應。在一些實施例中，個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療之後再復發。在一些實施例中，個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展。在一些實施例中，一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、培美曲塞、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、長春瑞濱、貝伐珠單抗、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係化學治療劑。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗。在一些實施例中，一或多種治療劑係順鉑。在一些實施例中，一或多種治療劑係卡鉑。在一些實施例中，一或

多種治療劑係太平洋紫杉醇。在一些實施例中，一或多種治療劑係拓撲替康。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與順鉑之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與卡鉑之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係太平洋紫杉醇與拓撲替康之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與拓撲替康之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與拓撲替康之組合。在一些實施例中，個體先前已經接受化學療法及/或放射療法的治療。在一些實施例中，個體對化學療法及放射療法的治療沒有反應。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌化學療法的治療且對該化學療法沒有反應。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌放射療法的治療且對該放射療法沒有反應。在一些實施例中，個體在化學療法及放射療法的治療之後再復發。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌化學療法的治療且在該化學療法的治療之後再復發。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌放射療法的治療且在該放射療法的治療之後再復發。在一些實施例中，個體在化學療法及/或放射療法的治療之後經歷疾病進展。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌化學療法的治療且在該化學療法的治療之後經

歷疾病進展。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌放射療法的治療且在該放射療法的治療之後經歷疾病進展。在一些實施例中，個體不是治癒療法的候選對象。在一些實施例中，治癒療法係放射療法及/或切除手術。在一些實施例中，治癒療法係放射療法。在一些實施例中，治癒療法係切除手術。在具體實施例中，個體係人。

B. 投予途徑

【0163】本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段或本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段可藉由任何合適途徑及模式投予。適合投予本發明之抗體及/或抗體-藥物共軛體的途徑係所屬技術領域中所廣知且可由所屬技術領域中具有通常知識者選擇。在一實施例中，本文所述之抗 VEGF 抗體及/或本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體係經腸胃外投予。腸胃外投予係指除經腸及局部投予以外之通常藉由注射之投予模式，且包括表皮、靜脈內、肌肉內、動脈內、脊椎鞘內、囊內、眼眶內、心內、皮內、腹膜內、肌腱內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊椎內、顱內、胸腔內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈注射或輸注。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈輸注。在一些實施例中，本文所述之抗 VEGF 抗體或抗原結合片段之投予途

徑係靜脈注射或輸注。在一些實施例中，本文所述之抗 VEGF 抗體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈輸注。

C. 投予劑量及頻率

【0164】在一態樣中，本發明提供使用特定劑量的如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段治療如本文所述之患有癌症之個體之方法，其中以特定頻率投予該個體如本文所述之抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段。

【0165】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約 0.65 mg/kg 個體體重至約 2.1 mg/kg 的劑量範圍向個體投予。在某些實施例中，劑量係約 0.65 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.75 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.85 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.1 mg/kg、約 1.2 mg/kg、約 1.3 mg/kg、約 1.4 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.6 mg/kg、約 1.7 mg/kg、約 1.8 mg/kg、約 1.9 mg/kg、約 2.0 mg/kg 或約 2.1 mg/kg。在一實施例中，劑量係約 0.65 mg/kg。在一實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg。在一實施例中，劑量係約 1.3 mg/kg。在一實施例中，劑量係約 2.0 mg/kg。在某些實施例中，劑量係 0.65 mg/kg、0.7 mg/kg、0.75 mg/kg、0.8 mg/kg、0.85 mg/kg、0.9 mg/kg、1.0 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4 mg/kg、

1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.0 mg/kg或2.1 mg/kg。在一實施例中，劑量係0.65 mg/kg。在一實施例中，劑量係0.9 mg/kg。在一實施例中，劑量係1.3 mg/kg。在一實施例中，劑量係2.0 mg/kg。在一些實施例中，劑量係0.65 mg/kg且抗TF抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且抗TF抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係1.3 mg/kg且抗TF抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係2.0 mg/kg且抗TF抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係投予體重100 kg之個體的量。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係65 mg、90 mg、130 mg或200 mg。

【0166】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段約每1至4週向個體投予一次。在某些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。在一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段約每3週投予一次。在一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係

約 0.65 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.65 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.65 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.65 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.7 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.7 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.7 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.7 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.75 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.75 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.75 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.75 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.8 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.8 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.8 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.8 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.85 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.85 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.85 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.85 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑

量係約 0.9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.0 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.0 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.0 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.0 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.1 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.2 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.2 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.2 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.2 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.3 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.3 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.3 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.3 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.4 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.4 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.4 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.4 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.5 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.5 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例

中，劑量係約 1.5 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.5 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.6 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.6 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.6 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.6 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.7 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.7 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.7 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.7 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.8 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.8 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.8 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.8 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 1.9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.0 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.0 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.0 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.0 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實

施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.65 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.65 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.65 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.65 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.7 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.7 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.7 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.7 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.75 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.75 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.75 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.75 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.8 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.8 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.8 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.8 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.85 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.85 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.85 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.85 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在

一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在

一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在
一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在

一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 3 週 (例如， $\pm$ 3 天) 投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至 1.3 mg/kg。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至 0.9 mg/kg。在一些實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg 且約每週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且每週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg 且在約 4 週週期的約第 1、8 及 15 天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係約 0.9 mg/kg 且在 4 週週期的第 1、8 及 15 天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且在約 4 週週期的約第 1、8 及 15 天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒

圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至0.65 mg/kg。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至0.65 mg/kg。在一些實施例中，劑量係約0.65 mg/kg且約每週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.65 mg/kg且每週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.65 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.65 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係約1.2 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係約1.2 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係1.2 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係1.2 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例

中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係投予體重100 kg之個體的量。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係65 mg、90 mg、130 mg或200 mg。

【0167】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係經投予至個體約每1週一次達連續3週，隨後約1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約28天。在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係經投予至個體每1週一次達連續3週，隨後1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的28天。特此提供一給藥方案，其中所欲治療之個體係以單一每週劑量給藥連續三週，隨後休息一週。此治療時程在本文中亦可稱為「劑量密集時程(dose-dense schedule)」且與「4週(28天)週期」及「3Q4W」相同。在一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段在約4週週期的約第1、8及15天投予至個體。在一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段在4週週期的第1、8及15天投予至個體。本發明涵蓋實施例，其中個體維持接受3Q4W治療週期達至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12個或超過12個週期。在另一實施例中，個體維持接

受3Q4W治療週期達2與48個週期之間，諸如2與36個週期之間，諸如2與24個週期之間，諸如2與15個週期之間，諸如2與12個週期之間，諸如2個週期、3個週期、4個週期、5個週期、6個週期、7個週期、8個週期、9個週期、10個週期、11個週期或12個週期，其中各週期係如上述之28天。在一些實施例中，個體維持接受3Q4W治療週期達12個週期或超過12個週期，諸如16個週期或超過16個週期，諸如24個週期或超過24個週期，諸如36個週期或超過36個週期。在一些實施例中，3Q4W治療週期係經投予不超過3個、不超過4個、不超過5個或不超過6個四週治療週期。適合任何特定個體或個體群之治療週期數量可由所屬技術領域中具有通常知識者判定，一般為醫師。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約1.2 mg/kg之劑量投予至個體約每1週一次達連續3週，隨後約1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約28天。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約1.2 mg/kg之劑量投予至個體每1週一次達連續3週，隨後1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的28天。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以約1.2 mg/kg之劑量在約4週週期的約第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片

段以約 1.2 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以 1.2 mg/kg 之劑量投予至個體約每 1 週一次達連續 3 週，隨後約 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以 1.2 mg/kg 之劑量投予至個體每 1 週一次達連續 3 週，隨後 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以 1.2 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的約第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以 1.2 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約 0.9 mg/kg 之劑量投予至個體約每 1 週一次達連續 3 週，隨後約 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約 0.9 mg/kg 之劑量投予至個體每 1 週一次達連續 3 週，隨後 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或

其抗原結合片段以約 0.9 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的約第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以約 0.9 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以 0.9 mg/kg 之劑量投予至個體約每 1 週一次達連續 3 週，隨後約 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以 0.9 mg/kg 之劑量投予至個體每 1 週一次達連續 3 週，隨後 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以 0.9 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的約第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以 0.9 mg/kg 之劑量在約 4 週週期的第 1、8 及 15 天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約 0.65 mg/kg 之劑量投予至個體約每 1 週一次達連續 3 週，隨後約 1 週的休息期不投予任何抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約 28 天。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約 0.65 mg/kg 之劑量投予至個體每 1 週一次達連續 3 週，隨後 1 週的

休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的28天。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以約0.65 mg/kg之劑量在約4週週期的約第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以約0.65 mg/kg之劑量在約4週週期的第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以0.65 mg/kg之劑量投予至個體約每1週一次達連續3週，隨後約1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約28天。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以0.65 mg/kg之劑量投予至個體每1週一次達連續3週，隨後1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的28天。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以0.65 mg/kg之劑量在約4週週期的約第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段以0.65 mg/kg之劑量在約4週週期的第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一

些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至0.65 mg/kg。在一些實施例中，劑量係0.9 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至0.65 mg/kg。在一些實施例中，劑量係1.2 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係1.2 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.65 mg/kg且在約4週週期的約第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係0.65 mg/kg且在4週週期的第1、8及15天投予且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係投予體重100 kg之個體的量。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係65 mg、90 mg、130 mg或200 mg。

【0168】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約50 mg至約200 mg的均一劑量範圍向個體投予，諸如約50 mg的均一劑量或約60 mg的均一劑量或約70 mg的均一劑量或約80 mg的均一劑量或約90 mg的均

一劑量或約100 mg的均一劑量或約110 mg的均一劑量或約120 mg的均一劑量或約130 mg的均一劑量或約140 mg的均一劑量或約150 mg的均一劑量或約160 mg的均一劑量或約170 mg的均一劑量或約180 mg的均一劑量或約190 mg的均一劑量或約200 mg的均一劑量。在一些實施例中，均一劑量係約每1至4週向個體投予一次。在某些實施例中，均一劑量約每1週、約每2週、約每3週或約每4週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量約每3週(例如， ± 3 天)向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每3週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每3週向個體投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，均一劑量約每週(例如， ± 1 天)向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量係經投予至個體約每1週一次達連續3週，隨後約1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約28天。在一些實施例中，均一劑量係經投予至個體每1週一次達連續3週，隨後1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的28天。在一些實施例中，均一劑量在約4週週期的約第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，均一劑量在4週週期的第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，均一劑量在4週週期的第1、8及15天投予至個體且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

【0169】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以50 mg至200 mg的均一劑量範圍向個體投予，諸如50 mg的均一劑量或60 mg的均一劑量或70 mg的均一劑量或80 mg的均一劑量或90 mg的均一劑量或100 mg的均一劑量或110 mg的均一劑量或120 mg的均一劑量或130 mg的均一劑量或140 mg的均一劑量或150 mg的均一劑量或160 mg的均一劑量或170 mg的均一劑量或180 mg的均一劑量或190 mg的均一劑量或200 mg的均一劑量。在一些實施例中，均一劑量係約每1至4週向個體投予一次。在某些實施例中，均一劑量約每1週、約每2週、約每3週或約每4週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量約每3週(例如， ± 3 天)向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每3週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每3週向個體投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，均一劑量約每週(例如， ± 1 天)向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量係經投予至個體約每1週一次達連續3週，隨後約1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的約28天。在一些實施例中，均一劑量係經投予至個體每1週一次達連續3週，隨後1週的休息期不投予任何抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段，使得各週期時間係包括休息期的28天。在一些實施例中，均一劑量

在約4週週期的約第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，均一劑量在4週週期的第1、8及15天投予至個體。在一些實施例中，均一劑量在4週週期的第1、8及15天投予至個體且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

【0170】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約5 mg/kg個體體重至約20 mg/kg的劑量範圍向個體投予。在某些實施例中，劑量係約5 mg/kg、約6 mg/kg、約7 mg/kg、約7.5 mg/kg、約8 mg/kg、約9 mg/kg、約10 mg/kg、約11 mg/kg、約12 mg/kg、約13 mg/kg、約14 mg/kg、約15 mg/kg、約16 mg/kg、約17 mg/kg、約18 mg/kg、約19 mg/kg或約20 mg/kg。在一實施例中，劑量係約7.5 mg/kg。在一實施例中，劑量係約7.5 mg/kg且抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。在一實施例中，劑量係約15 mg/kg且抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。在一實施例中，劑量係約15 mg/kg。在某些實施例中，劑量係5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、7.5 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg、15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg或20 mg/kg。在一實施例中，劑量係7.5 mg/kg。在一實施例中，劑量係15 mg/kg。在一實施例中，劑量係7.5 mg/kg且抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。在一實施例中，劑量係15 mg/kg且抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

【0171】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之

一實施例中，如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段約每 1 至 4 週向個體投予一次。在某些實施例中，如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次或約每 4 週投予一次。在一實施例中，如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。在一實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 5 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 5 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 5 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 5 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 6 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 6 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 6 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 6 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7.5 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7.5 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7.5 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 7.5 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 8 mg/kg 且約每 1

週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 8 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 8 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 8 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 10 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 10 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 10 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 10 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 11 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 11 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 11 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 11 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 12 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 12 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 12 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 12 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 13 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 13 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 13 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 13 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 14

mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約14 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約14 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約14 mg/kg且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係約15 mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約15 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約15 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約15 mg/kg且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係約16 mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約16 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約16 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約16 mg/kg且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係約17 mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約17 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約17 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約17 mg/kg且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係約18 mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約18 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約18 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約18 mg/kg且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係約19 mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約19 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約19 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約19 mg/kg且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係約20

mg/kg 且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約20 mg/kg 且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約20 mg/kg 且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約20 mg/kg 且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係5 mg/kg 且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係5 mg/kg 且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係5 mg/kg 且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係5 mg/kg 且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係6 mg/kg 且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係6 mg/kg 且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係6 mg/kg 且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係6 mg/kg 且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係7 mg/kg 且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係7 mg/kg 且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係7 mg/kg 且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係7 mg/kg 且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係7.5 mg/kg 且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係7.5 mg/kg 且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係7.5 mg/kg 且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係7.5 mg/kg 且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係8 mg/kg 且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係8 mg/kg 且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係8 mg/kg 且約每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係8 mg/kg 且約每4週投予一次。在一些實施例中，劑量係9

mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 10 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 10 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 10 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 10 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 11 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 11 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 11 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 11 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 12 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 12 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 12 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 12 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 13 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 13 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 13 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 13 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 14 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 14 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 14 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 14 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 15

mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 15 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 15 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 15 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 16 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 16 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 16 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 16 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 17 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 17 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 17 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 17 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 18 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 18 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 18 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 18 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 19 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 19 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 19 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 19 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 20 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 20 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 20 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 20 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 7.5

mg/kg 且約每3週(例如, $\pm$ 3天)投予一次。在一些實施例中, 劑量係 7.5 mg/kg 且每3週投予一次。在一些實施例中, 劑量係 7.5 mg/kg 且每3週投予一次且抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。在一些實施例中, 劑量係 15 mg/kg 且約每3週(例如, $\pm$ 3天)投予一次。在一些實施例中, 劑量係 15 mg/kg 且每3週投予一次。在一些實施例中, 劑量係 15 mg/kg 且每3週投予一次且抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。

【0172】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中, 如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以固定劑量向個體投予。在一些實施例中, 固定劑量係基於抗體的量(例如 mg)。在某些實施例中, 固定劑量係基於抗體的濃度(例如 mg/ml)。在一些實施例中, 如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段的量(例如 mg)對如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段的量(例如 mg)之比例係約 1:1、約 1:2、約 1:3、約 1:4、約 1:5、約 1:6、約 1:7、約 1:8、約 1:9、約 1:10、約 1:15、約 1:20、約 1:30、約 1:40、約 1:50、約 1:60、約 1:70、約 1:80、約 1:90、約 1:100、約 1:120、約 1:140、約 1:160、約 1:180、約 1:200、約 200:1、約 180:1、約 160:1、約 140:1、約 120:1、約 100:1、約 90:1、約 80:1、約 70:1、約 60:1、約 50:1、約 40:1、約 30:1、約 20:1、約 15:1、約 10:1、約 9:1、約 8:1、約 7:1、約 6:1、約 5:1、約 4:1、約 3:1 或約 2:1。在一些實施例中, 如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗

原結合片段的量(例如 mg)對如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段的量(例如 mg)之比例係 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。在一些實施例中，如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段的濃度(例如 mg/ml)對如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段的濃度(例如 mg/ml)之比例係約 1:1、約 1:2、約 1:3、約 1:4、約 1:5、約 1:6、約 1:7、約 1:8、約 1:9、約 1:10、約 1:15、約 1:20、約 1:30、約 1:40、約 1:50、約 1:60、約 1:70、約 1:80、約 1:90、約 1:100、約 1:120、約 1:140、約 1:160、約 1:180、約 1:200、約 200:1、約 180:1、約 160:1、約 140:1、約 120:1、約 100:1、約 90:1、約 80:1、約 70:1、約 60:1、約 50:1、約 40:1、約 30:1、約 20:1、約 15:1、約 10:1、約 9:1、約 8:1、約 7:1、約 6:1、約 5:1、約 4:1、約 3:1或約 2:1。在一些實施例中，本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段的濃度(例如 mg/ml)對本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段的濃度(例如 mg/ml)之比例係 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、

200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1或2:1。

【0173】在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且約每3週(例如， $\pm$ 3天)投予一次且本文所述之抗VEGF體的劑量係15 mg/kg且約每3週(例如， $\pm$ 3天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且每3週投予一次且本文所述之抗VEGF抗體的劑量係15 mg/kg且每3週投予一次。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且每3週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗VEGF抗體的劑量係15 mg/kg且每3週投予一次，該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

【0174】在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且約每3週(例如， $\pm$ 3天)投予一次且本文所述之抗VEGF體的劑量係7.5 mg/kg且約每3週(例如， $\pm$ 3天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且每3週投予一次且本文所述之抗VEGF抗體的劑量係7.5 mg/kg且每3週投予一次。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且每3週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗VEGF抗體的劑量係7.5 mg且每3週投予一次，該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

【0175】在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥

物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且約每3週(例如， $\pm$ 3天)投予一次且本文所述之抗VEGF體的劑量係15 mg/kg且約每3週(例如， $\pm$ 3天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且每3週投予一次且本文所述之抗VEGF抗體的劑量係15 mg/kg且每3週投予一次。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且每3週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗VEGF抗體的劑量係15 mg且每3週投予一次，該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

【0176】在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係與如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與如本文所述之抗VEGF抗體係同時投予。在一些實施例中，同時是指如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及如本文所述之抗VEGF抗體以相隔小於約一小時諸如相隔小於約30分鐘、相隔小於約15分鐘、相隔小於約10分鐘或相隔小於約5分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及如本文所述之抗VEGF抗體以相隔小於一小時諸如相隔小於30分鐘、相隔小於15分鐘、相隔小於10分鐘或相隔小於5分鐘向個體投予。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與如本文所述之抗VEGF抗體係依序投予。在一些實施例中，依序投予是指如本文所述之抗TF抗體-藥物共

軛體及如本文所述之抗 VEGF 抗體以相隔至少 1 小時、相隔至少 2 小時、相隔至少 3 小時、相隔至少 4 小時、相隔至少 5 小時、相隔至少 6 小時、相隔至少 7 小時、相隔至少 8 小時、相隔至少 9 小時、相隔至少 10 小時、相隔至少 11 小時、相隔至少 12 小時、相隔至少 13 小時、相隔至少 14 小時、相隔至少 15 小時、相隔至少 16 小時、相隔至少 17 小時、相隔至少 18 小時、相隔至少 19 小時、相隔至少 20 小時、相隔至少 21 小時、相隔至少 22 小時、相隔至少 23 小時、相隔至少 24 小時、相隔至少 2 天、相隔至少 3 天、相隔至少 4 天、相隔至少 5 天、相隔至少 5 天、相隔至少 7 天、相隔至少 2 週、相隔至少 3 週或相隔至少 4 週投予。

【0177】在一些實施例中，本文所述之治療方法或用途進一步包含投予一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑與如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段(諸如泰舒圖單抗維多汀)及如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段(諸如貝伐珠單抗)同時投予。在一些實施例中，一或多種額外治療劑與如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段依序投予。

D. 治療結果

【0178】在一態樣中，使用如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段治療癌症之方法導致在投予該抗體-

藥物共軛體之後相對於基線改善個體的一或多個治療效應。在一些實施例中，一或多個治療效應係衍生自癌症(例如子宮頸癌)的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期、整體存活期或彼等之任何組合。在一實施例中，一或多個治療效應係衍生自癌症的腫瘤大小。在一些實施例中，一或多個治療效應係腫瘤大小減小。在一些實施例中，一或多個治療效應係穩定疾病。在一些實施例中，一或多個治療效應係部分反應。在一些實施例中，一或多個治療效應係完全反應。在一些實施例中，一或多個治療效應係客觀反應率。在一些實施例中，一或多個治療效應係反應持續時間。在一些實施例中，一或多個治療效應係發生反應所需時間。在一些實施例中，一或多個治療效應係無進展存活期。在一些實施例中，一或多個治療效應係整體存活期。在一些實施例中，一或多個治療效應係癌症消退。

【0179】 在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段之治療的反應可包括下列標準(RECIST標準1.1)：

	類別	標準
基於目標病灶	完全反應(CR)	所有目標病灶消失。任何病理性淋巴結的短軸必須減少至< 10 mm。
	部分反應(PR)	目標病灶最長直徑(LD)的總和參照基線LD總和降低≥ 30%。
	穩定疾病(SD)	參照參與試驗時的最小LD總和，縮小不足以符合PR，增加也不足以符合PD。
	進行性疾病(PD)	目標病灶的LD總和參照參與試驗時記錄的最小目標LD總和增加≥ 20%(且≥ 5 mm)，或出現一或多個新病灶。
基於非目標病灶	CR	所有非目標病灶消失且腫瘤標誌水準正常化。所有淋巴結的大小必須為非病理性(短軸< 10 mm)。
	SD	一或多個非目標病灶持續存在或/及腫瘤標誌水準維持高於正常極限。
	PD	出現一或多個新病灶及/或現存非目標病灶的明確進展。

【0180】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段之治療的有效性係藉由測量客觀反應率評估。在一些實施例中，客觀反應率係腫瘤大小減少預先定義的量且維持一最短期間的患者比例。在一些實施例中，客觀反應率係基於RECIST v1.1。在一實施例中，客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約20%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約30%至80%。在一實

施例中，客觀反應率係至少約40%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約50%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約60%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約70%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約85%。在一實施例中，客觀反應率係至少約90%。在一實施例中，客觀反應率係至少約95%。在一實施例中，客觀反應率係至少約98%。在一實施例中，客觀反應率係至少約99%。在一實施例中，客觀反應率係至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一實施例中，客觀反應率係至少20%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少30%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少40%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少50%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少60%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少70%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少80%。在一實施例中，客觀反應率係至少85%。在一實施例中，客觀反應率係至少90%。在一實施例中，客觀反應率係至少95%。在一實施例中，客觀反應率係至少98%。在一實施例中，客觀反應率係至少99%。在一實施例中，客觀反應率係100%。

【0181】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段

之治療的反應係藉由測量衍生自癌症(例如子宮頸癌)的腫瘤大小評估。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約10%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約20%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約30%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約40%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約50%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約60%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約70%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小減少至少10%、至少15%、至少20%、至少

25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少10%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少20%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少30%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少40%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少50%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少60%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少70%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少100%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小係藉由磁共振造影(MRI)測量。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小係藉由電腦斷層攝影(CT)測量。在一些實施例中，衍生自子宮頸癌的腫瘤大小係藉由骨盆檢查測量。見Choi *et al.*, 2008, *J.Gynecol.Oncol.*19(3):205。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體之前的腫瘤大小減少。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予

本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之前的腫瘤大小減少。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗VEGF抗體之前的腫瘤大小減少。

【0182】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段(諸如例如泰舒圖單抗維多汀)及本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段(諸如例如貝伐珠單抗)之治療的反應促進衍生自癌症(例如子宮頸癌)的腫瘤消退。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小消退至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約10%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約20%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約30%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約40%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約50%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約60%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約70%至約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約90%。在一實施例中，衍生

自癌症的腫瘤消退至少約95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小消退至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少10%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少20%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少30%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少40%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少50%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少60%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少70%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退100%。在一實施例中，腫瘤消退係藉由磁共振造影(MRI)測量腫瘤大小判定。在一實施例中，腫瘤消退係藉由電腦斷層攝影(CT)測量腫瘤大小判定。在一些實施例中，腫瘤消退係藉由骨盆檢查測量腫瘤大小判

定。見 Choi *et al.*, 2008, *J.Gynecol.Oncol.*19(3):205。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體之前的腫瘤大小消退。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之前的腫瘤大小消退。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗VEGF抗體之前的腫瘤大小消退。

【0183】在本文描述之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後的無進展存活期的時間評估。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後展現至少約6個月的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後展現至少約一年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文

所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約二年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約三年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約四年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約五年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少 12 個月、至少 18 個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少 6 個月的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少一年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少二年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體 - 藥物共軛體及 / 或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少三年的無進展存活期。在一些實施例

中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後展現至少四年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後展現至少五年的無進展存活期。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體之後的無進展存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之後的無進展存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗VEGF抗體之後的無進展存活期的時間評估。

【0184】在本文描述之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後的整體存活期的時間評估。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所

述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約 6 個月的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約一年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約二年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約三年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約四年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少約五年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少 1 個月、至少 2 個月、至少 3 個月、至少 4 個月、至少 5 個月、至少 6 個月、至少 7 個月、至少 8 個月、至少 9 個月、至少 10 個月、至少 11 個月、至少約 12 個月、至少 18 個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少 6 個月的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少一年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或

本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少二年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少三年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少四年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後展現至少五年的整體存活期。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及本文所述之抗 VEGF 抗體之後的整體存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體之後的整體存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗 VEGF 抗體之後的整體存活期的時間評估。

【0185】在本文描述之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後對本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及本文所述之抗 VEGF 抗體的反應持續時間評估。在一些實施例中，經投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後對本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及本文所述之抗 VEGF 抗體的反應

持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少約6個月。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少約一年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少約二年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少約三年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少約四年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少約五年。在一些實施例

中，經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少6個月。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少一年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少二年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少三年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之後至少四年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體的反應持續時間係

投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體之後至少五年。在一些實施例中，反應持續期間係在投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及本文所述之抗 VEGF 抗體之後測量。在一些實施例中，反應持續期間係在投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體之後測量。在一些實施例中，反應持續期間係在投予本文所述之抗 VEGF 抗體之後測量。

E. 不良事件

【0186】在一態樣中，使用本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段治療癌症(例如子宮頸癌)之方法導致個體發展一或多起不良事件。在一些實施例中，個體經投予額外治療劑以清除或減少不良事件的嚴重性。在一些實施例中，個體發展之一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係第 1 級或高於第 1 級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第 2 級或高於第 2 級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第 3 級或高於第 3 級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第 1 級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第 2 級不良事

件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第4級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係嚴重不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎及角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在本文任何實施例之一些實施例中，個體經投予額外治療劑之治療以清除或減少不良事件的嚴重性(例如，結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎)。在一些實施例中，治療係眼冰敷墊(例如 THERA PEARL Eye Mask 或類似物)。在一些實施例中，一或多起不良事件係復發性輸注相關反應且額外治療劑係抗組織胺、乙醯胺苯酚及/或皮質類固醇。在一些實施例中，一或多起不良事件係嗜中性

球減少症且額外治療劑係生長因子支持物(G-CSF)。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺高能症且額外劑係非選擇性 β -阻斷劑(例如，普壓律(propranolol))或硫代醯胺。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺低能症且額外劑係甲狀腺補充荷爾蒙(例如，左旋甲狀腺素或三碘甲狀腺胺酸(liothyronine))。

【0187】在一態樣中，使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段治療之個體具有發展一或多起不良事件的風險。在一些實施例中，個體經投予額外治療劑以預防不良事件的發展或減少不良事件的嚴重性。在一些實施例中，個體具有發展風險之一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係第1級或高於第1級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第2級或高於第2級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第1級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第2級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第4級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係

嚴重不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎及角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在本文任何實施例之一些實施例中，個體經投予額外治療劑之治療以預防不良事件的發展或減少不良事件的嚴重性(例如，結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎)。在一些實施例中，治療係眼冰敷墊(例如 THERA PEARL Eye Mask 或類似物)。在一些實施例中，一或多起不良事件係復發性輸注相關反應且額外劑係抗組織胺、乙醯胺苯酚及/或皮質類固醇。在一些實施例中，一或多起不良事件係嗜中性球減少症且額外劑係生長因子支持物(G-CSF)。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺高能症且額外劑係非選擇性 β -阻斷劑(例如，普壓律(propranolol))或硫代醯胺。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺低能症且額外劑係甲狀腺補充荷爾蒙(例如，左旋甲狀腺素或三碘甲狀腺胺酸(liothyronine))。

V.組成物

【0188】 在一些態樣中，本文中亦提供包含本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及/或本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段中任一者之組成物(例如，醫藥組成物及治療性配方)。

【0189】 治療性配方係藉由混合具有所欲純度之活性成分與可選的醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑來製備以供儲存(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa.2000)。

【0190】 可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所採用的劑量及濃度下對接受者係無毒性且包括緩衝劑、抗氧化劑包括抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E、偏二亞硫酸鈉；保存劑、等張劑、穩定劑、金屬錯合物(例如Zn-蛋白質複合物)；螯合劑諸如EDTA及/或非離子界面活性劑。

【0191】 緩衝劑可用於將pH控制在最佳化治療劑有效性的範圍內，特別是如果穩定性係pH依賴性。緩衝劑可以約50 mM至約250 mM的濃度範圍存在。用於本發明之合適緩衝劑包括有機酸、無機酸及其鹽。例如，檸檬酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、乙酸鹽。此外，緩衝劑可包含組胺酸及三甲胺鹽諸如Tris。

【0192】 可添加保存劑以防止微生物生長，且一般以

約 0.2% 至 1.0%(w/v)之範圍存在。用於本發明之合適保存劑包括十八基二甲基苄基氯化銨；氯化六烴季銨；苄烷銨鹵化物(例如，氯化物、溴化物、碘化物)、苄索氯銨；硫柳汞、苯酚、丁醇或苄醇；烷基對羥基苯甲酸酯諸如甲基或丙基對羥基苯甲酸酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇、3-戊醇及間甲酚。

【0193】張力劑有時稱為「穩定劑(stabilizer)」可存在以調整或維持組成物中的液體張力。當用於大型帶電生物分子諸如蛋白質及抗體，它們通常被稱為「穩定劑」，因為它們可與胺基酸側鏈之帶電基團交互作用，藉此減少分子間及分子內交互作用的可能性。張力劑可以介於約 0.1重量%至約 25重量%或介於約 1重量%至約 5重量%之間的任何量存在，考慮其他成分的相對量。在一些實施例中，張力劑包括多元糖醇、三元或更高級糖醇，諸如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇及甘露醇。

【0194】額外賦形劑包括可作用為下列一或多者之劑：(1)增量劑、(2)溶解度增強劑、(3)穩定劑、及(4)防止變性或黏附至容器壁之劑。此類賦形劑包括：多元糖醇(如上列舉)；胺基酸諸如丙胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、白胺酸、2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇諸如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌糖(myoinisitose)、肌醇(myoinisitol)、半乳糖、半乳糖醇、甘油、環多醇(例如，

肌醇)、聚乙二醇；含硫還原劑諸如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、氫硫乙酸鈉、硫甘油、 α -單硫代甘油及硫代硫酸鈉；低分子量蛋白質諸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或其他免疫球蛋白；親水性聚合物諸如聚乙烯吡咯酮；單醣(例如，木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖)；雙醣(例如，乳糖、麥芽糖、蔗糖)；三醣諸如棉子糖；及多醣諸如糊精或葡聚糖。

【0195】非離子界面活性劑或清潔劑(亦稱為「潤濕劑」)可存在以幫助溶解治療劑以及保護治療蛋白質免於攪拌誘發之聚集，其亦允許配方暴露於承受剪切表面應力而不引起活性治療性蛋白質或抗體變性。非離子界面活性劑以約0.05 mg/ml至約1.0 mg/ml或約0.07 mg/ml至約0.2 mg/ml之範圍存在。在一些實施例中，非離子界面活性劑以約0.001%至約0.1% w/v或約0.01%至約0.1% w/v或約0.01%至約0.025% w/v之範圍存在。

【0196】合適的非離子界面活性劑包括聚山梨醇酯(20、40、60、65、80等)、泊洛沙姆(polyoxamer)(184、188等)、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯去水山梨醇單醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80等)、聚桂醇(lauromacrogol) 400、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油10、50及60、單硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素及羧甲基纖維素。可使用之陰離子清潔劑包括硫酸月桂酯鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉及二辛基磺酸鈉。陽離子清潔劑包括氯化苄烷銨或苄索氯銨。

【0197】用於在本文中提供之治療方法的包含本文所述之抗TF抗體-共軛體的配方係描述於WO2015/075201。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係於包含抗TF抗體-藥物共軛體、組胺酸、蔗糖及D-甘露醇之配方中，其中該配方具有約6.0的pH。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係於包含濃度約10 mg/ml之抗TF抗體-藥物共軛體、濃度約30 mM之組胺酸、濃度約88 mM之蔗糖及濃度約165 mM之D-甘露醇之配方中，其中該配方的pH為約6.0。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係於包含濃度10 mg/ml之抗TF抗體-藥物共軛體、濃度30 mM之組胺酸、濃度88 mM之蔗糖及濃度165 mM之D-甘露醇之配方中，其中該配方的pH為6.0。在一些實施例中，配方包含濃度10 mg/ml之泰舒圖單抗維多汀、濃度30 mM之組胺酸、濃度88 mM之蔗糖及濃度165 mM之D-甘露醇之配方中，其中該配方的pH為6.0。

【0198】在本文提供之一些實施例中，包含本文所述之抗TF抗體-共軛體的配方不包含界面活性劑(即，不含界面活性劑)。

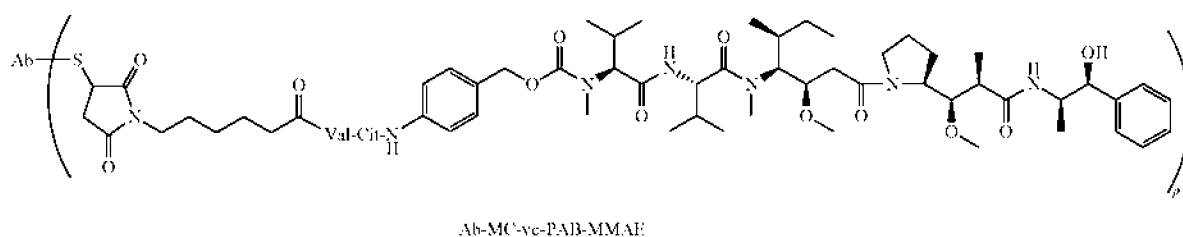
【0199】為了用於活體內投予之配方必須為無菌。配方可藉由過濾通過無菌過濾膜達成無菌。本文之治療性組成物通常被置放於具有無菌接口之容器中，例如具有可被皮下注射針穿刺之塞子的靜脈溶液袋或小瓶。

【0200】投予途徑係根據已知且接受的方法，諸如藉

由合適方式在長期間內進行單一或多次推注或輸注，例如藉由皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、病灶內或關節內途徑、局部投予、吸入或藉由持續釋放或緩釋手段注射或輸注。

【0201】本文之配方亦可視所治療之特定適應症需要含有超過一種活性化合物，較佳地該些具有互補活性且不彼此不良影響的活性化合物。選擇性地或另外地，組成物可包含細胞毒性劑、細胞介素或生長抑制劑。該等分子係以有效達成意圖目的之量適當地組合存在。

【0202】本發明提供包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段族群之組成物，該組成物用於如本文所述之治療子宮頸癌之方法。在一些態樣中，本文提供包含抗體-藥物共軛體族群之組成物，其中抗體-藥物共軛體包含附接至MMAE之連接子，其中抗體-藥物共軛體具有下列結構：



【0203】其中p表示1至8的數字，例如1、2、3、4、5、6、7或8，S代表該抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基且Ab指定如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段諸如泰舒圖單抗。在一些實施例中，p表示3至5的數字。在一些實施例中，組成物之p的平均值係約4。在一些實施

例中，該族群係抗體-藥物共軛體的混合族群，其中各抗體-藥物共軛體之 p 從1至8不等。在一些實施例中，該族群係抗體-藥物共軛體的均質族群，其中各抗體-藥物共軛體具有相同 p 值。

【0204】在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段之組成物係與包含如本文所述之抗VEGF抗體或其抗原結合片段之組成物共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與如本文所述之抗VEGF抗體係同時投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體以相隔小於約一小時諸如相隔小於約30分鐘、相隔小於約15分鐘、相隔小於約10分鐘或相隔小於約5分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體以相隔小於一小時諸如相隔小於30分鐘、相隔小於15分鐘、相隔小於10分鐘或相隔小於5分鐘向個體投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與本文所述之抗VEGF抗體係依序投予。在一些實施例中，依序投予是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗VEGF抗體以相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14

小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後至少30分鐘投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後30分鐘投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後約30分鐘至約3小時投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後約30分鐘至約2小時投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後約30分鐘至約60分鐘投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後30分鐘至3小時投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後30分鐘至2小時投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係在投予本文所述之抗VEGF抗體之後30分鐘至60分鐘投予。在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF

抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 VEGF 抗體之組成物係與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑共投。在一些實施例中，包含如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 VEGF 抗體之組成物係與一或多種治療劑共投以預防不良事件的發展或減少不良事件的嚴重性。

【0205】 在一些實施例中，包含如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 VEGF 抗體之組成物係與一種或額外治療劑共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 VEGF 抗體係與一或多種額外治療劑同時投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體與一或多種治療劑以相隔小於約一小時諸如相隔小於約 30 分鐘、相隔小於約 15 分鐘、相隔小於約 10 分鐘或相隔小於約 5 分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體與一或多種治療劑以相隔小於一小時諸如相隔小於 30 分鐘、相隔小於 15 分鐘、相隔小於 10 分鐘或相隔小於 5 分鐘向個體投予。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體係與一或多種額外治療劑依序投予。在一些實施例中，依序投予是指本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 VEGF 抗體與一或多種額外治療劑以相隔至少 1 小時、相隔至少 2 小時、相

隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週投予。

【0206】在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗VEGF抗體之組成物係與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體係與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑同時投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑以相隔小於約一小時諸如相隔小於約30分鐘、相隔小於約15分鐘、相隔小於約10分鐘或相隔小於約5分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性

之一或多種治療劑以相隔小於一小時諸如相隔小於30分鐘、相隔小於15分鐘、相隔小於10分鐘或相隔小於5分鐘向個體投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體係與一或多種治療劑依序投予以清除或減少一或多起不良事件的嚴重性。在一些實施例中，依序投予是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體與一或多種額外治療劑以相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體係在為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑之前投予。在一些實施例中，為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑係在本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體之前投予。

VI.製造物品及套組

【0207】在另一態樣中，所提供之製造物品或套組包含本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體。製造物品或套組可進一步包含在本發明之方法中使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體的指示說明。因此，在某些實施例中，製造物品或套組包含在治療個體的癌症(例如，子宮頸癌)之方法中使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體的指示說明，該方法包含向個體投予有效量的本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體。在一些實施例中，癌症係子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係轉移性癌症及復發性癌症。在一些實施例中，子宮頸癌係復發性癌症。在一些實施例中，個體不是治療法的候選對象。在一些實施例中，個體係人類。

【0208】製造物品或套組可進一步包含容器。合適容器包括例如瓶、小瓶(例如，雙室小瓶)、注射器(諸如單室或雙室注射器)及試管。在一些實施例中，容器係小瓶。容器可自多種材料諸如玻璃或塑膠形成。容器容納配方。

【0209】製造物品或套組可進一步包含在容器上或與容器相關之標籤或包裝仿單，其可標示重構及/或使用配方的指示。標籤或包裝仿單可進一步標示配方係用於或意

圖用於皮下、靜脈內(例如，靜脈輸注)或其他用於治療個體的癌症諸如本文所述之子宮頸癌(例如，晚期子宮頸癌諸如第3級或第4級或轉移性子宮頸癌)之投予模式。容納配方之容器可為單次使用小瓶或允許重複投予經重構的配方之多次使用小瓶。製造物品或套組可進一步包含第二容器，該第二容器包含合適稀釋劑。製造物品或套組可進一步包括其他從商業性、治療性及使用者觀點來說所欲之材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器及載有使用指示說明的包裝仿單。

【0210】本文中之製造物品或套組可選地進一步包含容器，該容器包含第二藥劑，其中抗TF抗體-藥物共軛體係第一藥劑，且該物品或套組在標籤或包裝仿單上進一步包含使用有效量的第二藥劑治療個體之指示說明。在一些實施例中，第二藥劑係如本文所述之抗VEGF抗體。在一些實施例中，標籤或包裝仿單標示第一及第二藥劑應如本文所述之依序或同時投予。

【0211】本文中之製造物品或套組可選地進一步包含容器，該容器包含第三藥劑，其中該第三藥劑係用於清除或減少一或多起不良事件的嚴重性，其中本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係第一藥劑，本文所述之抗VEGF抗體係第二藥劑，且該物品或套組在標籤或包裝仿單上進一步包含使用有效量的第三藥劑治療個體之指示說明。在一些實施例中，標籤或包裝仿單標示第一、第二及第三藥劑應如本文所述之依序或同時投予，例如其中標籤或包裝仿單標

示本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體應先投予，隨後投予本文所述之抗VEGF抗體，然後再投予第三藥劑。

【0212】在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗VEGF抗體係以冷凍乾燥粉末存在於容器中。在一些實施例中，冷凍乾燥粉末係於標示活性劑的數量之密封容器諸如小瓶、安瓿或小袋中。當該藥品係藉由注射投予時，可提供例如無菌注射用水或鹽水之安瓿(可選地作為套組之一部分)以使成分可在投予前混合。該套組可進一步包括若有需要之一或多種不同的習知醫藥組分，諸如例如所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易知之具有一或多種醫藥上可接受之載劑的容器、額外容器等。印製為仿單或標籤形式之指示說明亦可包括於套組中，其標示應投予之組分數量、投予準則及/或混合組分之準則。

VII. 例示性實施例

【0213】本文提供之實施例為：

1. 一種治療個體的子宮頸癌之方法，該方法包含向該個體投予抗血管內皮生長因子(VEGF)抗體或其抗原結合片段及與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段。

2. 如實施例1之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予。

3.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg的劑量投予。

4.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以0.65 mg/kg的劑量投予。

5.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg的劑量投予。

6.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以0.9 mg/kg的劑量投予。

7.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。

8.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。

9.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。

10.如實施例2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。

11.如實施例1至10中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

12.如實施例1至10中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

13.如實施例1至12中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約5 mg/kg至約20 mg/kg的劑量範圍投予。

14.如實施例1至13中任一項之方法，其中該抗VEGF

抗體或其抗原結合片段係以約7.5 mg/kg的劑量投予。

15.如實施例1至13中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以7.5 mg/kg的劑量投予。

16.如實施例1至13中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約15 mg/kg的劑量投予。

17.如實施例1至13中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以15 mg/kg的劑量投予。

18.如實施例1至17中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段約每3週投予一次。

19.如實施例1至17中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

20.如實施例1至19中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體在投予該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後至少30分鐘投予。

21.如實施例1至20中任一項之方法，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

22.如實施例1至20中任一項之方法，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在該治療之後再復發，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

23.如實施例1至20中任一項之方法，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

24.如實施例21至23中任一項之方法，其中該一或多

種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗(bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康(topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。

25.如實施例1至24中任一項之方法，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

26.如實施例25之方法，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

27.如實施例1至26中任一項之方法，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

28.如實施例1至27中任一項之方法，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

29.如實施例28之方法，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

30.如實施例28或實施例29之方法，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

31.如實施例1至30中任一項之方法，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

32.如實施例1至31中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單

株抗原結合片段。

33.如實施例1至32中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由IMGT編號方案定義。

34.如實施例1至33中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列。

35.如實施例1至34中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。

36.如實施例1至35中任一項之方法，其中該抗體-藥物

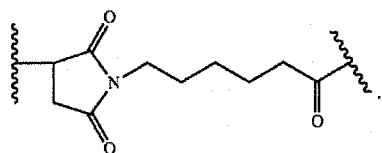
共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

37.如實施例1至36中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素之間的連接子。

38.如實施例37之方法，其中該連接子係可切割肽連接子。

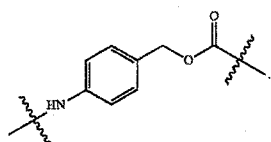
39.如實施例38之方法，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



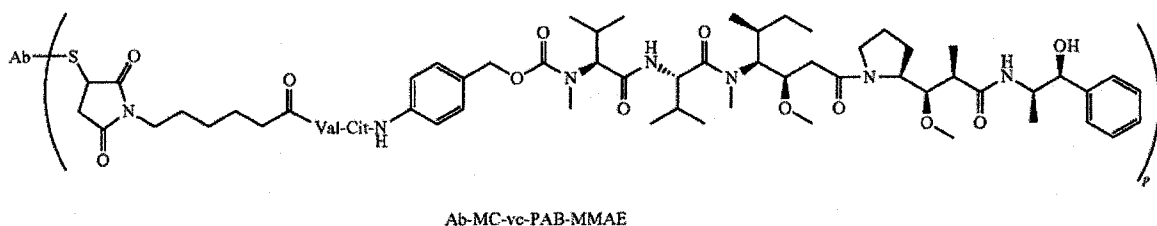
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



40.如實施例37至39中任一項之方法，其中該連接子係附接至該抗TF抗體之巯基殘基，該巯基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

41.如實施例40之方法，其中該連接子係附接至單甲基耳抑素E(MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中p表示1至8的數字，S代表該抗TF抗體之巰基殘基且Ab指定該抗TF抗體或其抗原結合片段。

42.如實施例41之方法，其中在該抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係約4。

43.如實施例1至42中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

44.如實施例1至43中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

45.如實施例1至44中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列，其

中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由Kabat編號方案定義。

46.如實施例1至45中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

47.如實施例1至46中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。

48.如實施例1至47中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列。

49.如實施例1至48中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

50.如實施例1至48中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。

51.如實施例50之方法，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8。

52.如實施例50之方法，其中該貝伐珠單抗之生物類

似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。

53.如實施例1至52中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

54.如實施例53之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

55.如實施例1至54中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

56.如實施例1至54中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

57.如實施例1至56中任一項之方法，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%的癌細胞表現TF。

58.如實施例1至57中任一項之方法，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

59.如實施例58之方法，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客

觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

60.如實施例1至59中任一項之方法，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的該腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

61.如實施例1至60中任一項之方法，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

62.如實施例1至61中任一項之方法，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

63.如實施例1至62中任一項之方法，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個

月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

64.如實施例1至63中任一項之方法，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

65.如實施例1至64中任一項之方法，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

66.如實施例1至65中任一項之方法，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

67.如實施例65或實施例66之方法，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

68.如實施例65至67中任一項之方法，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

69.如實施例65至67中任一項之方法，其中該一或多

起不良事件係嚴重不良事件。

70.如實施例65或實施例66之方法，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

71.如實施例1至70中任一項之方法，其中該個體係人類。

72.如實施例1至71中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

73.如實施例1至72中任一項之方法，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

74.一種套組，其包含：

(a)劑量範圍約5 mg/kg至約20 mg/kg的抗VEGF抗體或其抗原結合片段；

(b)劑量範圍約0.65 mg/kg至約2.1 mg/kg的與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段；及

(c)根據如實施例1至73中任一項之方法使用該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體的指示說明。

75.如實施例74之套組，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係貝伐珠單抗。

76.如實施例74或實施例75之套組，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

77.一種用於治療個體的子宮頸癌之與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係用於或欲與抗VEGF抗體或其抗原結合片段組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段。

78.用於實施例77之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予。

79.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg的劑量投予。

80.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以0.65 mg/kg的劑量投予。

81.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg的劑量投予。

82.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以0.9 mg/kg的劑量投予。

83.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。

84.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。

85.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。

86.用於實施例78之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。

87.用於實施例77至86中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

88.用於實施例77至86中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

89.用於實施例77至88中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約5 mg/kg至約20 mg/kg的劑量範圍投予。

90.用於實施例77至89中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約7.5 mg/kg的劑量投予。

91.用於實施例77至89中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以7.5 mg/kg的劑量投予。

92.用於實施例77至89中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約15 mg/kg的劑量投予。

93.用於實施例77至89中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以15 mg/kg的劑量投予。

94.用於實施例77至93中任一項之抗體-藥物共軛體，

其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。

95. 用於實施例 77 至 93 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。

96. 用於實施例 77 至 95 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體在投予該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後至少 30 分鐘投予。

97. 用於實施例 77 至 96 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

98. 用於實施例 77 至 96 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在該治療之後再復發，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

99. 用於實施例 77 至 96 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

100. 用於實施例 97 至 99 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗 (bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康 (topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與

托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。

101.用於實施例77至100中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

102.用於實施例101之抗體-藥物共軛體，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

103.用於實施例77至102中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

104.用於實施例77至103中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

105.用於實施例104之抗體-藥物共軛體，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

106.用於實施例104或實施例105之抗體-藥物共軛體，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

107.用於實施例77至106中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

108.用於實施例77至107中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

109.用於實施例77至108中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由IMGT編號方案定義。

110.用於實施例77至109中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列。

111.用於實施例77至110中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。

112.用於實施例77至111中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

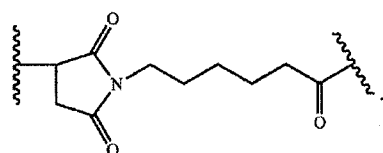
113.用於實施例77至112中任一項之抗體-藥物共軛

體，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素之間的連接子。

114.用於實施例113之抗體-藥物共軛體，其中該連接子係可切割肽連接子。

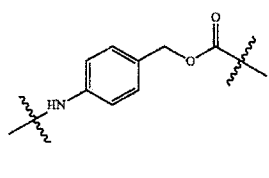
115.用於實施例114之抗體-藥物共軛體，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



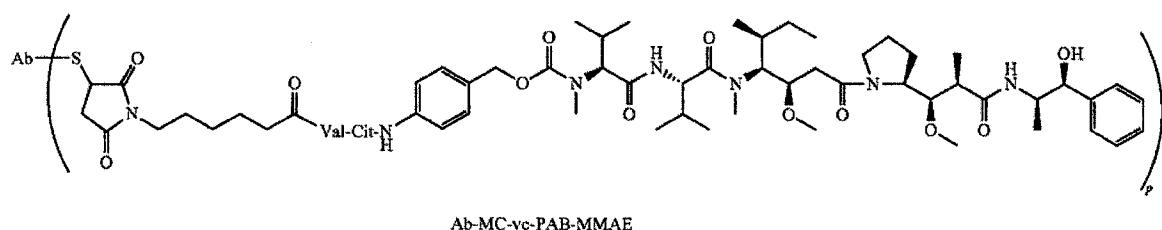
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



116.用於實施例113至115中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該連接子係附接至該抗TF抗體之巯基殘基，該巯基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

117.用於實施例116之抗體-藥物共軛體，其中該連接子係附接至單甲基耳抑素E(MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中 p 表示 1 至 8 的數字，S 代表該抗 TF 抗體之巰基殘基且 Ab 指定該抗 TF 抗體或其抗原結合片段。

118. 用於實施例 117 之抗體-藥物共軛體，其中在該抗體-藥物共軛體族群中 p 的平均值係約 4。

119. 用於實施例 77 至 118 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

120. 用於實施例 77 至 119 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

121. 用於實施例 77 至 120 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列，其

中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係由 Kabat 編號方案定義。

122.用於實施例 77 至 121 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

123.用於實施例 77 至 122 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列。

124.用於實施例 77 至 123 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO:33 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO:34 之胺基酸序列。

125.用於實施例 77 至 124 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗。

126.用於實施例 77 至 124 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。

127.用於實施例 126 之抗體-藥物共軛體，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel 及 SB8。

128.用於實施例126之抗體-藥物共軛體，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。

129.用於實施例77至128中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

130.用於實施例129之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

131.用於實施例77至130中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

132.用於實施例77至130中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

133.用於實施例77至132中任一項之抗體-藥物共軛體，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%的癌細胞表現TF。

134.用於實施例77至133中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物

共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

135. 用於實施例 134 之抗體-藥物共軛體，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

136. 用於實施例 77 至 135 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70% 或至少約 80%。

137. 用於實施例 77 至 136 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該客觀反應率係至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70% 或至少約 80%。

138. 用於實施例 77 至 137 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後展現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年

的無進展存活期。

139.用於實施例 77 至 138 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後展現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

140.用於實施例 77 至 139 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

141.用於實施例 77 至 140 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

142.用於實施例 77 至 141 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

143.用於實施例141或實施例142之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

144.用於實施例141至143中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

145.用於實施例141至143中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

146.用於實施例141或實施例142之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

147.用於實施例77至146中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體係人類。

148.用於實施例77至147中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

149.用於實施例77至148中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

150.一種與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體用於

製造用於治療個體的子宮頸癌之藥物的用途，其中該藥物係與抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段組合使用，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段。

151.如實施例 150 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.65 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的劑量範圍投予。

152.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.65 mg/kg 的劑量投予。

153.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以 0.65 mg/kg 的劑量投予。

154.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.9 mg/kg 的劑量投予。

155.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以 0.9 mg/kg 的劑量投予。

156.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 1.3 mg/kg 的劑量投予。

157.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以 1.3 mg/kg 的劑量投予。

158.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 2.0 mg/kg 的劑量投予。

159.如實施例 151 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以 2.0 mg/kg 的劑量投予。

160.如實施例 150 至 159 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體約每 3 週投予一次。

161.如實施例150至159中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

162.如實施例150至161中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約5 mg/kg至約20 mg/kg的劑量範圍投予。

163.如實施例150至162中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約7.5 mg/kg的劑量投予。

164.如實施例150至162中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以7.5 mg/kg的劑量投予。

165.如實施例150至162中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約15 mg/kg的劑量投予。

166.如實施例150至162中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以15 mg/kg的劑量投予。

167.如實施例150至166中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段約每3週投予一次。

168.如實施例150至166中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

169.如實施例150至168中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體在投予該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後至少30分鐘投予。

170.如實施例150至169中任一項之用途，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應，

其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

171.如實施例150至169中任一項之用途，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在該治療之後再復發，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

172.如實施例150至169中任一項之用途，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

173.如實施例170至172中任一項之用途，其中該一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗(bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康(topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。

174.如實施例150至173中任一項之用途，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

175.如實施例174之用途，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

176.如實施例150至175中任一項之用途，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

177.如實施例150至176中任一項之用途，其中該子宮

頸癌係晚期子宮頸癌。

178.如實施例177之用途，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

179.如實施例177或實施例178之用途，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

180.如實施例150至179中任一項之用途，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

181.如實施例150至180中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

182.如實施例150至181中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由IMGT編號方案定義。

183.如實施例150至182中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變

區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列。

184.如實施例150至183中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。

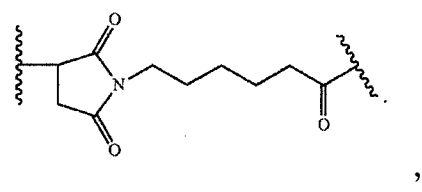
185.如實施例150至184中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

186.如實施例150至185中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素之間的連接子。

187.如實施例186之用途，其中該連接子係可切割肽連接子。

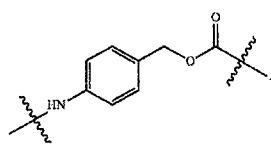
188.如實施例187之用途，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



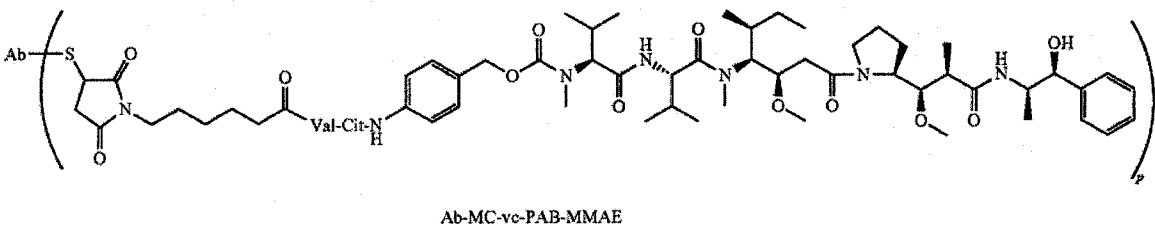
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



189.如實施例 186 至 188 中任一項之用途，其中該連接子係附接至該抗 TF 抗體之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。

190.如實施例 189 之用途，其中該連接子係附接至單甲基耳抑素 E(MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中 p 表示 1 至 8 的數字，S 代表該抗 TF 抗體之巰基殘基且 Ab 指定該抗 TF 抗體或其抗原結合片段。

191.如實施例 190 之用途，其中在該抗體-藥物共軛體族群中 p 的平均值係約 4。

192.如實施例 150 至 191 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

193.如實施例 150 至 192 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

194.如實施例 150 至 193 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列，其

中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由Kabat編號方案定義。

195.如實施例150至194中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

196.如實施例150至195中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。

197.如實施例150至196中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列。

198.如實施例150至197中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

199.如實施例 150 至 197 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。

200.如實施例 199 之用途，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel 及 SB8。

201.如實施例 199 之用途，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗 -awwb、貝伐珠單抗 -bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax 及 Bevacirel。

202.如實施例 150 至 201 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

203.如實施例 202 之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

204.如實施例 150 至 203 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

205.如實施例 150 至 203 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

206.如實施例 150 至 205 中任一項之用途，其中至少約

0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%的癌細胞表現TF。

207.如實施例150至206中任一項之用途，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

208.如實施例207之用途，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

209.如實施例150至208中任一項之用途，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的該腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

210.如實施例150至209中任一項之用途，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

211.如實施例150至210中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

212.如實施例150至211中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

213.如實施例150至212中任一項之用途，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

214.如實施例150至213中任一項之用途，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除

或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

215.如實施例150至214中任一項之用途，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

216.如實施例214或實施例215之用途，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

217.如實施例214至216中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

218.如實施例214至216中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

219.如實施例214或實施例215之用途，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

220.如實施例150至219中任一項之用途，其中該個體係人類。

221.如實施例150至220中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

222.如實施例150至221中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥

組成物包含該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

223.一種用於治療個體的子宮頸癌之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係用於或欲與和組織因子 (TF) 結合之抗體-藥物共軛體組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段。

224.用於實施例 223 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.65 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的劑量範圍投予。

225.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.65 mg/kg 的劑量投予。

226.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以 0.65 mg/kg 的劑量投予。

227.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.9 mg/kg 的劑量投予。

228.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以 0.9 mg/kg 的劑量投予。

229.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 1.3 mg/kg 的劑量投予。

230.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以 1.3 mg/kg 的劑量投予。

231.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 2.0 mg/kg 的劑量投予。

232.用於實施例 224 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以 2.0 mg/kg 的劑量投予。

233.用於實施例 223 至 232 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體約每 3 週投予一次。

234.用於實施例 223 至 232 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體每 3 週投予一次。

235.用於實施例 223 至 234 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以約 5 mg/kg 至約 20 mg/kg 的劑量範圍投予。

236.用於實施例 223 至 235 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以約 7.5 mg/kg 的劑量投予。

237.用於實施例 223 至 235 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以 7.5 mg/kg 的劑量投予。

238.用於實施例 223 至 235 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段

係以約 15 mg/kg 的劑量投予。

239. 用於實施例 223 至 235 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以 15 mg/kg 的劑量投予。

240. 用於實施例 223 至 239 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。

241. 用於實施例 223 至 239 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。

242. 用於實施例 223 至 241 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體在投予該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後至少 30 分鐘投予。

243. 用於實施例 223 至 242 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

244. 用於實施例 223 至 242 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在該治療之後再復發，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

245. 用於實施例 223 至 242 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治

療劑不是該抗體-藥物共軛體。

246.用於實施例243至245中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗(bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康(topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。

247.用於實施例223至246中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

248.用於實施例247之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

249.用於實施例223至248中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

250.用於實施例223至249中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

251.用於實施例250之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

252.用於實施例250或實施例251之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

253.用於實施例 223 至 252 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

254.用於實施例 223 至 253 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

255.用於實施例 223 至 254 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係由 IMGT 編號方案定義。

256.用於實施例 223 至 255 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列具有至少 85% 同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 85% 同一性之胺基酸序列。

257.用於實施例 223 至 256 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

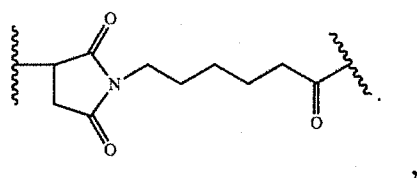
258.用於實施例 223 至 257 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體係泰舒圖單抗。

259.用於實施例 223 至 258 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗 TF 抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素之間的連接子。

260.用於實施例 259 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該連接子係可切割肽連接子。

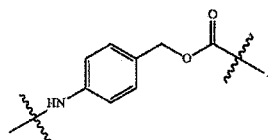
261.用於實施例 260 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該可切割肽連接子具有式 -MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 係：



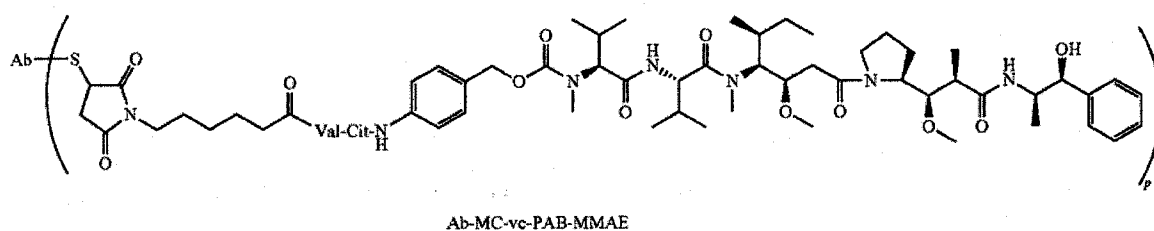
b) vc 係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB 係：



262. 用於實施例 259 至 261 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該連接子係附接至該抗 TF 抗體之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。

263. 用於實施例 262 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該連接子係附接至單甲基耳抑素 E (MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中 p 表示 1 至 8 的數字， S 代表該抗 TF 抗體之巰基殘基且 Ab 指定該抗 TF 抗體或其抗原結合片段。

264. 用於實施例 263 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體-藥物共軛體族群中 p 的平均值係約 4。

265. 用於實施例 223 至 264 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

266. 用於實施例 223 至 265 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

267.用於實施例 223 至 266 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列，其

中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係由 Kabat 編號方案定義。

268.用於實施例 223 至 267 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

269.用於實施例 223 至 268 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:31 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:32 之胺基酸序列。

270.用於實施例 223 至 269 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體包含重鏈及輕鏈，

該重鏈包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列。

271.用於實施例223至270中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

272.用於實施例223至270中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。

273.用於實施例272之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8。

274.用於實施例272之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。

275.用於實施例223至274中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

276.用於實施例275之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

277.用於實施例223至276中任一項之抗VEGF抗體或

其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

278. 用於實施例 223 至 276 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

279. 用於實施例 223 至 278 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70% 或至少約 80% 的癌細胞表現 TF。

280. 用於實施例 223 至 279 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

281. 用於實施例 280 之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

282. 用於實施例 223 至 281 中任一項之抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約 10%、至少約

15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

283.用於實施例223至282中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

284.用於實施例223至283中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

285.用於實施例223至284中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

286.用於實施例223至285中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

287.用於實施例223至286中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

288.用於實施例223至287中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

289.用於實施例287或實施例288之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

290.用於實施例287至289中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係第3級或高

於第3級不良事件。

291.用於實施例287至289中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

292.用於實施例287或實施例288之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

293.用於實施例223至292中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該個體係人類。

294.用於實施例223至293中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

295.用於實施例223至294中任一項之抗VEGF抗體或其抗原結合片段，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

296.一種抗VEGF抗體或其抗原結合片段用於製造用於治療個體的子宮頸癌之藥物的用途，其中該藥物係與和組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體組合使用，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段。

297.如實施例296之用途，其中該抗體-藥物共軛體係

以約0.65 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予。

298.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.65 mg/kg的劑量投予。

299.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以0.65 mg/kg的劑量投予。

300.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg的劑量投予。

301.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以0.9 mg/kg的劑量投予。

302.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。

303.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。

304.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。

305.如實施例297之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。

306.如實施例296至305中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

307.如實施例296至305中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

308.如實施例296至307中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係以約5 mg/kg至約20 mg/kg的劑量範圍投予。

309.如實施例 296至 308中任一項之用途，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段係以約 7.5 mg/kg的劑量投予。

310.如實施例 296至 308中任一項之用途，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段係以 7.5 mg/kg的劑量投予。

311.如實施例 296至 308中任一項之用途，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段係以約 15 mg/kg的劑量投予。

312.如實施例 296至 308中任一項之用途，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段係以 15 mg/kg的劑量投予。

313.如實施例 296至 312中任一項之用途，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段約每3週投予一次。

314.如實施例 296至 312中任一項之用途，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

315.如實施例 296至 314中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體在投予該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段之後至少30分鐘投予。

316.如實施例 296至 315中任一項之用途，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

317.如實施例 296至 315中任一項之用途，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在該治療之後再復發，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

318.如實施例 296至 315中任一項之用途，其中該個體

先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

319.如實施例316至318中任一項之用途，其中該一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗(bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康(topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。

320.如實施例296至319中任一項之用途，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

321.如實施例320之用途，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

322.如實施例296至321中任一項之用途，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

323.如實施例296至322中任一項之用途，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

324.如實施例323之用途，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

325.如實施例323或實施例324之用途，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

326.如實施例296至325中任一項之用途，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

327.如實施例296至326中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

328.如實施例296至327中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由IMGT編號方案定義。

329.如實施例296至328中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列具有至少85%同一性之胺基酸序列。

330.如實施例296至319中任一項之用途，其中該抗體-

藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。

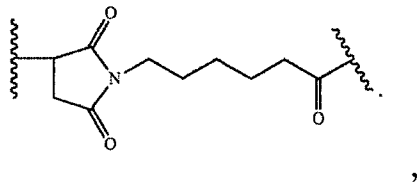
331.如實施例296至330中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

332.如實施例296至331中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素之間的連接子。

333.如實施例332之用途，其中該連接子係可切割肽連接子。

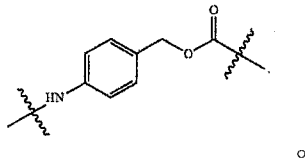
334.如實施例333之用途，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

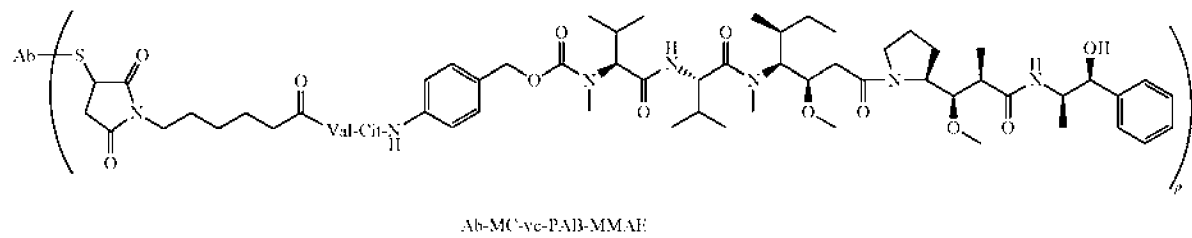
c) PAB係：



335.如實施例332至334中任一項之用途，其中該連接子係附接至該抗TF抗體之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部

分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

336.如實施例335之用途，其中該連接子係附接至單甲基耳抑素E(MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中p表示1至8的數字，S代表該抗TF抗體之巰基殘基且Ab指定該抗TF抗體或其抗原結合片段。

337.如實施例336之用途，其中在該抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係約4。

338.如實施例296至337中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

339.如實施例296至338中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

340.如實施例296至339中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

- (i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；
 - (ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及
 - (iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且
- 其中該輕鏈可變區包含：
- (i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及
(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由Kabat編號方案定義。

341.如實施例296至340中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

342.如實施例296至341中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。

343.如實施例296至342中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列。

344.如實施例296至343中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗。

345.如實施例296至343中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗之生物類似物。

346.如實施例345之用途，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、

Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8。

347.如實施例345之用途，其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Bevacirel。

348.如實施例296至347中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

349.如實施例348之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

350.如實施例296至349中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

351.如實施例296至349中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

352.如實施例296至351中任一項之用途，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%

的癌細胞表現TF。

353.如實施例296至352中任一項之用途，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

354.如實施例353之用途，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

355.如實施例296至354中任一項之用途，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的該腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

356.如實施例296至355中任一項之用途，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

357.如實施例296至356中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少

約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

358.如實施例296至357中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

359.如實施例296至358中任一項之用途，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

360.如實施例296至359中任一項之用途，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

361.如實施例296至360中任一項之用途，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

362.如實施例360或實施例361之用途，其中該一或多

起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

363.如實施例360至362中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

364.如實施例360至362中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

365.如實施例360或實施例361之用途，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

366.如實施例296至365中任一項之用途，其中該個體係人類。

367.如實施例296至366中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

368.如實施例296至367中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【0214】參照下列實例將能更完整了解本發明。然而，它們不應被解讀為限制本發明之範圍。應了解此處所描述之實例及實施例僅供示範之目的，各種對於彼等之修

飾或改變將由該領域之技藝人士建議且將被納入本申請案之精神與範圍及該隨附之權利要求之範圍內。

實例

實例 1：泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合於子宮頸癌小鼠模型之抗腫瘤活性

【0215】貝伐珠單抗(一種對血管內皮生長因子(VEGF)具特異性之抗血管生成抗體)係用於治療第IVB期的復發性或持續性子宮頸癌。見Bizzarri et al. Expert Opin. Biol. Ther. (2016)。泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合在本發明中經評估用於治療臨床前模型中之子宮頸癌。泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合的活體內抗腫瘤療效係於患者衍生性異種移植(PDX)小鼠模型中於雌性BALB/c裸鼠(Crown Bioscience [Taicang] Inc.)評估。異種移植物係衍生自癌症患者的腫瘤樣品。腫瘤片段係獲自在BALB/c裸鼠中連續繼代的異種移植物。將腫瘤切成2至4 mm直徑的片段並放入磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中直到皮下植入。本實驗使用子宮頸癌PDX模型(HuPrime®子宮頸異種移植模型CV2320; Crown Bioscience Inc.)。腫瘤大小藉由卡尺測量一週至少二次判定且腫瘤體積計算為 $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到平均體積 155 mm^3 時，將小鼠隨機分組為7組(每個治療組10隻小鼠)。隨機分組當天係指定為第0天。小鼠係經下列靜脈內注射治療：1)第0天、第7天、第14天及第21天提供單獨使用的劑量水準2 mg/kg或4 mg/kg

之泰舒圖單抗維多汀；2)第0天、第7天、第14天及第21天提供單獨使用的劑量15 mg/kg之貝伐珠單抗(Roche，批號H0158B02)；3)第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量水準2 mg/kg或4 mg/kg之泰舒圖單抗維多汀與第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量15 mg/kg之貝伐珠單抗之組合；4)第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量4 mg/kg之IgG1同型對照；或5)第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量4 mg/kg之IgG1-MMAE對照。觀察小鼠的疾病臨床徵候。小鼠係飼養於獨立換氣(IVC)籠，每籠至多五隻小鼠且以耳標識別。為了判定對照組及治療組的腫瘤體積之間是否有統計顯著差異，將治療組的腫瘤體積與對照組比較(例如，治療組對比IgG1-MMAE對照組)且組合治療組係與經任一單獨使用的化合物治療之組比較，使用Mann-Whitney分析在所有組為完整的最後一天(即分別在第21天及第32天)進行比較。以無進展存活期時間(腫瘤大小截留值500 mm³)分析而言，在Kaplan-Meier圖表上執行Mantel-Cox分析。

【0216】使用4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合的治療相較於單獨使用的泰舒圖單抗維多汀或單獨使用的貝伐珠單抗於子宮頸癌小鼠PDX模型中有效增強抗腫瘤活性及無進展存活期時間(腫瘤大小截留值500 mm³)(圖1A至1C，表1)。使用4 mg/kg泰舒圖單抗維多汀與15 mg/kg貝伐珠單抗之組合的治療在增強無進展存活期時間上明顯優於所有其他單一療法及組合(腫瘤大小截

留值 500 mm³)(圖 1C)。

【0217】單獨使用 2 mg/kg 或 4 mg/kg 泰舒圖單抗維多汀的治療相較於 IgG1-MMAE 對照不顯著抑制腫瘤生長(圖 1A 至 1C，表 1)。單獨使用劑量 15 mg/kg 之貝伐珠單抗的治療有效抑制腫瘤生長及增強無進展存活期時間(腫瘤大小截留值 500 mm³)(圖 1A 至 1C，表 1)。

表 1. 統計分析

治療	平均腫瘤體積	腫瘤體積 < 500 mm ³ 之 小鼠百分比
	Mann-Whitney P值 ¹	Mantel-Cox P值
泰舒圖單抗維多汀2 mg/kg對比IgG1-MMAE 4 mg/kg	0.4359	0.266
泰舒圖單抗維多汀4 mg/kg對比IgG1-MMAE 4 mg/kg	0.6842	0.583
貝伐珠單抗15 mg/kg對比IgG1-MMAE 4 mg/kg	0.0068	0.014
泰舒圖單抗維多汀2 mg/kg +貝伐珠單抗15 mg/kg對比 IgG1-MMAE 4 mg/kg	0.0003	0.000
泰舒圖單抗維多汀4 mg/kg +貝伐珠單抗15 mg/kg對比 IgG1-MMAE 4 mg/kg	0.0003	0.000
泰舒圖單抗維多汀2 mg/kg +貝伐珠單抗15 mg/kg對比 泰舒圖單抗維多汀2 mg/kg	0.0002	0.000
泰舒圖單抗維多汀2 mg/kg +貝伐珠單抗15 mg/kg對比 貝伐珠單抗15 mg/kg	0.0524	0.514
泰舒圖單抗維多汀4 mg/kg +貝伐珠單抗15 mg/kg對比 泰舒圖單抗維多汀4 mg/kg	0.0002	0.000
泰舒圖單抗維多汀4 mg/kg +貝伐珠單抗15 mg/kg對比 貝伐珠單抗15 mg/kg	0.0288	0.018

¹統計分析係以第21天資料(治療對比IgG1-MMAE對照)或第32天資料(組合治療對比單一療法)執行

實例2：泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合於子宮頸癌小鼠模型之抗腫瘤活性

【0218】貝伐珠單抗(一種對血管內皮生長因子(VEGF)具特異性之抗血管生成抗體)係用於治療第IVB期的復發性或持續性子宮頸癌。見Bizzarri et al.Expert Opin.Biol.Ther.(2016)。泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗

之組合在本發明中經評估用於治療臨床前模型中之子宮頸癌。泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合的活體內抗腫瘤療效係於患者衍生性異種移植(PDX)小鼠模型中於雌性BALB/c裸鼠(Crown Bioscience [Taicang] Inc.)評估。異種移植物係衍生自癌症患者的腫瘤樣品。腫瘤片段係獲自在BALB/c裸鼠中連續繼代的異種移植物。將腫瘤切成2至3 mm直徑的片段並放入磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中直到皮下植入。本實驗使用子宮頸癌PDX模型(HuPrime®子宮頸異種移植模型CV1802; Crown Bioscience Inc.)。腫瘤大小藉由卡尺測量一週至少二次判定且腫瘤體積計算為 $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到平均體積 170 mm^3 時，將小鼠隨機分組為7組(每個治療組10隻小鼠)。隨機分組當天係指定為第0天。小鼠係經下列靜脈內注射治療：1)第0天、第7天、第14天及第21天提供單獨使用的劑量水準 0.5 mg/kg 或 1 mg/kg 之泰舒圖單抗維多汀；2)第0天、第7天、第14天及第21天提供單獨使用的劑量 15 mg/kg 之貝伐珠單抗(Roche，批號H0158B02)；3)第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量水準 0.5 mg/kg 或 1 mg/kg 之泰舒圖單抗維多汀與第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量 15 mg/kg 之貝伐珠單抗之組合；4)第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量 1 mg/kg 之IgG1同型對照；或5)第0天、第7天、第14天及第21天提供劑量 1 mg/kg 之IgG1-MMAE對照。觀察小鼠的疾病臨床徵候。小鼠係飼養於獨立換氣(IVC)籠，每籠至多五隻小鼠且以耳標識別。為了判定對照組及治療組的腫瘤

體積之間是否有統計顯著差異，將治療組的腫瘤體積與對照組比較(例如，治療組對比IgG1-MMAE對照組)且組合治療組係與經任一單獨使用的化合物治療之組比較，使用Mann-Whitney分析在所有組為完整的最後一天(即分別在第14天及第25天)進行比較。以無進展存活期時間(腫瘤大小截留值 $1,000\text{ mm}^3$)分析而言，在Kaplan-Meier圖表上執行Mantel-Cox分析。

【0219】單獨使用 0.5 mg/kg 或 1 mg/kg 泰舒圖單抗維多汀治療或單獨使用 15 mg/kg 貝伐珠單抗治療於子宮頸癌小鼠PDX模型中有效抑制腫瘤生長及增強無進展存活期時間(腫瘤大小截留值 $1,000\text{ mm}^3$)(圖2A至2C，表2)。使用 0.5 mg/kg 或 1 mg/kg 泰舒圖單抗維多汀與 15 mg/kg 貝伐珠單抗之組合的治療相較於任一單獨治療顯著增強無進展存活期時間(腫瘤大小截留值 $1,000\text{ mm}^3$)(圖2C，表2)且在抑制腫瘤生長上比單獨使用貝伐珠單抗治療更為有效(圖2A、圖2B及表2)。值得注意的是，在使用 0.5 mg/kg 或 1 mg/kg 泰舒圖單抗維多汀與 15 mg/kg 貝伐珠單抗之組合的治療組中，分別10隻小鼠中有2及8隻直到實驗的最後一天(第81天，圖2C)未顯示大於 $1,000\text{ mm}^3$ 的腫瘤。

表 2. 統計分析

治療	平均腫瘤體積	腫瘤體積 <1,000 mm ³ 之 小鼠百分比
	Mann-Whitney P值 ¹	Mantel-Cox P值
泰舒圖單抗維多汀 0.5 mg/kg 對比 IgG1-MMAE 1 mg/kg	< 0.0001	0.000
泰舒圖單抗維多汀 1 mg/kg 對比 IgG1-MMAE 1 mg/kg	< 0.0001	0.000
貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 IgG1-MMAE 1 mg/kg	< 0.0001	0.000
泰舒圖單抗維多汀 0.5 mg/kg + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 IgG1-MMAE 1 mg/kg	< 0.0001	0.000
泰舒圖單抗維多汀 1 mg/kg + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 IgG1-MMAE 1 mg/kg	< 0.0001	0.000
泰舒圖單抗維多汀 0.5 mg/kg + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 泰舒圖單抗維多汀 0.5 mg/kg	0.6842	0.026
泰舒圖單抗維多汀 0.5 mg/kg + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 貝伐珠單抗 15 mg/kg	0.0288	0.033
泰舒圖單抗維多汀 1 mg/kg + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 泰舒圖單抗維多汀 1 mg/kg	0.2176	0.000
泰舒圖單抗維多汀 1 mg/kg + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 對比 貝伐珠單抗 15 mg/kg	< 0.0001	0.000

¹統計分析係以第 14 天資料(治療對比 IgG1-MMAE 對照)或第 25 天資料(組合治療對比單一療法)執行

實例 3：泰舒圖單抗維多汀與抗 VEGF 抗體之組合於復發或第 IVB 期子宮頸癌的第 I/II 期臨床試驗

【0220】此係泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合用於復發或第 IVB 期子宮頸癌受試者之開放標籤、多中心試驗。本發明評估泰舒圖單抗維多汀與抗 VEGF 抗體貝伐

珠單抗之組合用於復發或第IVB期子宮頸癌受試者的療效、安全性及耐受性。

方法

【0221】此係泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合用於復發或第IVB期子宮頸癌受試者之開放標籤、多中心試驗。此試驗將發生於在標準照護療法期間進展、在標準照護療法之後進展、對標準照護治療不耐或不符合接受標準照護治療資格的子宮頸癌受試者。試驗將使用劑量漸增之泰舒圖單抗維多汀及貝伐珠單抗進行。受試者分配到三個治療組中的一組。有資格參與之受試者係經下列治療：(1)泰舒圖單抗維多汀 1.3 mg/kg 1Q3W + 貝伐珠單抗 7.5 mg/kg 1Q3W、(2)泰舒圖單抗維多汀 1.3 mg/kg 1Q3W + 貝伐珠單抗 15 mg/kg 1Q3W、或(3)泰舒圖單抗維多汀 2.0 mg/kg 1Q3W + 貝伐珠單抗 1.5 mg/kg 1Q3W。治療週期每21天(± 3 天)發生一次。所有治療組分經靜脈內投予。受試者係經治療直到發生不可接受的毒性、撤回同意或出現放射線學進展之初始證據。試驗收案之受試者係 ≥ 18 歲。試驗持續時間大約7年。收案受試者於本試驗的納入標準及排除標準顯示於表3。

表 3. 納入及排除標準清單

納入標準	• 必須患有子宮頸鱗狀細胞癌、腺鱗癌或腺癌且在標準照護治療期間或之後進展或不符合復發或第IVB期子宮頸癌之標準照護資格或對復發或第IVB期子宮頸癌之標準照護不耐。 • 必須患有按照RECIST v1.1可測量之基線疾病 注意：位於先前經照射區域之病灶如果顯示進展則該病灶被視為可測量的。 • 簽署知情同意書當天必須至少18歲。 • 必須顯示可接受的篩選實驗室數值：	
	實驗室測試	數值
	腎功能	
	經計算的(Cockcroft-Gault)腎小球過濾速率(GFR)	> 50 mL/min
	肝功能	
	丙胺酸轉胺酶(ALT)	≤ 2.5 ×正常上限值(ULN)(如果存在肝臟腫瘤/轉移，則允許≤ 5 × ULN)
	天冬胺酸轉胺酶(AST)	≤ 2.5 ×正常上限值(ULN)(如果存在肝臟腫瘤/轉移，則允許≤ 5 × ULN)
	膽紅素	≤ 1.5 × ULN，除非直接膽紅素≤機構ULN，但經診斷為Gilbert氏症候群之受試者除外，其直接膽紅素≤ 2 × ULN
	血液學狀態*	
	絕對嗜中性球數(ANC)	≥ 1500/μL(1.5 × 10 ⁹ /L)
	血紅素	≥ 5.6 mmol/L(9.0 g/dL) *在C1D1的2週內未投予紅血球生成素且未進行紅血球濃厚液(pRBC)輸血下必須符合可接受的血液學狀態。
	血小板計數	≥100× 10 ⁹ /L
	凝血狀態 (未接受抗凝血劑療法之受試者)	

活化部分凝血質時間(aPTT)	≤ 1.25 × ULN 接受未分段肝素之受試者 ： aPTT ≤ 1.5-2.0 ×ULN
國際標準化比例(INR)	≤ 1.2
凝血狀態 (第一劑研究藥物2週內禁止抗凝血劑療法) (接受抗凝血劑療法之受試者)**	
活化部分凝血質時間(aPTT)	≤ 1.25 × ULN
INR	接受需要劑量滴定實驗室評估之抗凝血劑的受試者(華法林或其他維生素K依賴性抗凝血劑)在第一次泰舒圖單抗維多汀計畫劑量之前必須接受穩定劑量(無活性滴定)≥ 4週且在週期1第1天之前5天內必須具有 INR ≤ 2.5。 接受不需要劑量滴定實驗室評估之抗凝血劑的受試者必須具有 INR ≤ 1.2。在第一次泰舒圖單抗維多汀計畫劑量之前，受試者不需要接受穩定劑量≥ 4週。
**注意：接受任何類型的抗凝血療法之受試者禁止慢性併用預防性乙醯水楊酸(ASA)(例如阿斯匹靈)。	

- 具有美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態0或1。
- 具有預期壽命≥ 3個月。
- 沒有懷孕、哺乳或預期在試驗預計進行時間內及最後一次試驗治療投予之後至少6個月內受孕且適用至少一個下列條件：
 - 不具有生育能力的女性(WOCBP)。
 - WOCBP必須同意在試驗治療投予期間及最後一劑之後6個月內使用適當避孕。女性的適當避孕定義為高度有效的避孕方法。在有規定的國家中必須使用兩種高度有效的避孕方法。
- 必須能夠提供來自先前未經照射病灶的新鮮活體組織切片。對於

	該些無法獲得新鮮活體組織切片的受試者(例如無法接近腫瘤或有安全性疑慮)可提交庫存活體組織切片代替新鮮活體組織切片。 注意：不接受抽吸物。 • 所有因為先前全身性療法造成的AE必須已恢復至≤第1級。 具有≤第2級神經病變的受試者可能有資格參與。 • 必須願意並能夠遵守本計劃書中指明之禁止事項及限制。 • 必須簽署知情同意書(ICF)，表明試驗受試者了解試驗目的及試驗必要程序且願意參與本試驗。
排除標準	• 具有臨床重要的雙側水腎，無法藉由輸尿管支架或經皮引流減輕。 • 具有胃腸道阻塞的臨床徵候或症狀且需要腸胃外輸液及/或營養。允許腹部手術4週內的手術後阻塞。 • 具有臨床顯著的出血問題或風險： ◦ 已知過去或目前凝血缺陷導致增加出血風險； ◦ 血管炎造成之瀰漫性肺泡出血； ◦ 已知出血體質； ◦ 持續大出血； ◦ 增加危及生命出血之風險的創傷； ◦ 進入試驗8週內有嚴重頭部創傷或顱內手術病史； ◦ 腫瘤入侵血管，可能使受試者具有出血風險； ◦ 咳血先前病史(3個月內)或目前證據(1/2茶匙或多於1/2茶匙)； ◦ 需要PRBC輸血之最近(第一劑試驗治療4週內)臨床顯著的胃腸道或經陰道出血； ◦ 需要醫療介入之傷口癒合併發症的最近(第一劑試驗治療4週內)證據。 • 基線時具有活動性眼表面疾病。具有癍痕性結膜炎先前病史之受試者不符合資格。 • 具有Steven Johnson氏症候群先前病史。 • 具有心血管問題或風險： ◦ 在第一劑試驗治療6個月內有臨床顯著的心臟疾病包括不穩定型心絞痛、急性心肌梗塞，或有免疫治療相關心肌炎先前病史； ◦ 任何鬱積性心衰竭(美國紐約心臟協會所定義之第III或IV級)的病歷紀錄； ◦ 任何降低心臟射出率< 45%的病歷紀錄； ◦ QT/QTc間隔明顯基線延長(例如重複顯示QTc間隔> 450 msec)； ◦ 完全左束枝阻斷(定義為左束枝阻斷形式中QRS間隔≥ 120 msec)或不完全左束枝阻斷。

	• 具有未受控制的臨床顯著高血壓病史。 • 具有已知過去或目前有除納入診斷以外的惡性病，例外為：非侵入性基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌；非侵入性淺層膀胱癌；及任何具有CR > 5年的癌症。 • 具有已知活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎。先前經治療之腦轉移受試者只要藉由重複成像(應注意重複成像應在試驗篩選期間執行)為放射線學穩定(即不具有進展證據)至少28天即可參與。受試者應為臨床穩定且在第一劑試驗治療之前至少14天應不需要類固醇治療。 • 已接受符合下列標準中任一者之先前療法： ○ 任何MMAE衍生性藥物的先前治療。 ○ 在試驗治療開始的7天內已接受放射療法。受試者必須已自所有臨床顯著的照射相關毒性恢復、不需要皮質類固醇且不具有照射肺炎。 ○ 在第一劑試驗治療之前4週(28天)內接受先前全身性抗癌症療法包括研究性藥劑。 注意：受試者所有因為先前療法造成的AE必須已恢復至≤第1級或基線。具有≤第2級神經病變的受試者可能有資格參與。 ○ 接受抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2劑或針對另一刺激性或共抑制性T細胞受體(例如，CTLA-4、OX40、CD137)之劑的先前療法且因為第3級或高於第3級的特別關注的AE(AESI)而中止治療。 ○ 在第一劑試驗治療之前30天內曾接受活疫苗。活疫苗之實例包括但不限於下列：麻疹、流行性腮腺炎、德國麻疹、水痘/帶狀疱疹(水痘)、黃熱病、狂犬病、卡介苗(BCG)及傷寒疫苗。用於注射之季節性流行性感感冒疫苗通常是死毒疫苗，這是允許的；然而鼻內流行性感感冒疫苗(例如，FluMist®)係活的減毒疫苗，因此並不允許。 • 在第一劑試驗治療的4週(28天)內曾接受大手術或小手術。受試者在開始試驗治療之前必須從介入所致之毒性及/或併發症適當恢復。計畫在治療期間接受大手術的受試者也必須自試驗排除。 • 在第一劑試驗治療之前7天內經診斷為免疫不全或接受全身性類固醇療法(給藥超過每日10 mg的潑尼松或等效物)或任何其他形式的免疫抑制療法。 • 目前參與或在第一劑試驗治療之前4週內曾參與研究性藥劑的試驗或曾使用研究性裝置。
--	---

	注意：已進入研究性試驗追蹤期的受試者可參與只要先前研究性藥劑的最後一劑之後已經過4週。 • 具有持續顯著、未受控制的醫學病況；在第一次試驗治療投予之前未滿7天結束的需要IV或口服(PO)抗微生物療法治療的臨床顯著的活性病毒、細菌或真菌感染。 • 注意：此標準不適用於用於泌尿道感染之口服抗生素，然而，用於UTI之IV抗生素需要在第一劑試驗治療之前至少7天結束。 • 具有人免疫不全病毒(HIV)已知病史及/或B型肝炎或C型肝炎感染病史，或已知為B型肝炎抗原(HBsAg)/B型肝炎病毒(HBV) DNA或C型肝炎抗體或RNA陽性。活動性C型肝炎係藉由已知陽性Hep C Ab結果及已知定量HCV RNA結果高於測定偵測下限來定義。 注意：除非當地健康主管機關強制規定，否則不需進行HIV、B型肝炎或C型肝炎檢測。 • 對選用於受試者之特定試驗治療方案的任何部分具有已知過敏、過敏性(hypersensitivity)或不耐。 • 具有主治計劃主持人認為可能混淆試驗結果、干擾受試者參與完整試驗期間或參與對受試者而言不是最有利的任何病況、療法或實驗室異常之病史或目前證據。 • 具有可能干擾對試驗要求合作性的已知精神性或物質濫用病症。 • 已接受同種異體組織/實質器官移植。 • 在治療之前具有陽性血清懷孕測試的WOCBP。停經後或永久絕育之受試者可視為不具生殖潛力。 • 具有臨床顯著的痛管或胃腸道穿孔病史。 • 具有腸或膀胱肌肉及/或黏膜腫瘤浸潤。 • 需要抗凝血療法。
--	---

【0222】泰舒圖單抗維多汀將以小瓶供應，小瓶含有40 mg的呈冷凍乾燥粉末之泰舒圖單抗維多汀。泰舒圖單抗維多汀(冷凍乾燥小瓶)必須儲存於2℃至8℃冰箱中。粉末必須以4 mL注射用水重構，導致10 mg/mL溶液。經重構的泰舒圖單抗維多汀必須根據受試者計算劑量稀釋於0.9% NaCl 100 mL輸注袋中。輸注必須於泰舒圖單抗維多汀小

瓶重構後24小時內完成。輸注必須使用0.2 µm管線過濾器。需要投予來自經製備之輸注袋的整個100 mL輸注體積，不提供無效體積。貝伐珠單抗將由試驗委託者提供。

【0223】目的及終點描述於表4。受試者接受治療直到疾病進展、毒性或撤回同意。治療週期將每21天(±3天)發生一次。所有治療組分將經靜脈內投予。受試者將經治療直到發生不可接受的毒性、撤回同意或出現放射線學進展之初始證據。

【0224】對於劑量漸增部分的受試者，從第一劑的日期開始計算的前31週每6週將獲得一次成像，且前31或37週每6週一次，接著之後每12週一次。試驗中成像應持續直到受試者經歷放射線學疾病進展、開始新抗癌症療法、撤回同意或受試者死亡。客觀反應率(ORR)將在至多2個時間點分析：徒勞無益評估及主要療效評估。

表 4. 目的及終點

目的	終點
主要	
為了建立泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合於晚期子宮頸癌受試者的最小耐受劑量 (MTD) 及建議第 2 期劑量 (RP2D)。	劑量限制性毒性(DLT)、不良事件 (AE)、嚴重不良事件(SAE)、輸注相關AE、不良事件常見用語(CTCAE) 等級≥ 3之AE及與試驗期間試驗治療相關之AE的發生率
次要	
- 評估泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合的安全性及耐受性 - 評估抗腫瘤活性 - 評估泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合的反應持久性 - 評估泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合的臨床療效	- 不良事件(AE)及安全性實驗室參數 - 按照 RECIST v1.1 之客觀反應率 (ORR) - 按照 RECIST v1.1 之反應持續時間 (DOR) - 按照 RECIST v1.1 之發生反應所需時間(TTR) - 按照 RECIST v1.1 之無進展存活期 (PFS) - 整體存活期(OS)
為了評估泰舒圖單抗維多汀與貝伐珠單抗之組合的藥物動力學(PK)及免疫原性	與泰舒圖單抗維多汀相關之PK濃度及抗藥物抗體(ADA)
探索性	
- 探索生物標記與臨床反應之間的關係 - 評估潛在的藥效動力學生物標記	- 腫瘤活體組織切片中的TF表現、循環中TF、蛋白質體分析及基因體特徵 - 循環中TF及蛋白質體分析

【0225】對於無法耐受規程指明給藥時程之受試者，允許泰舒圖單抗維多汀的劑量減少以使受試者能夠持續接受泰舒圖單抗維多汀的治療(表5)。

表 5. 泰舒圖單抗維多汀的劑量調整方案

泰舒圖單抗維多汀的目前劑量	泰舒圖單抗維多汀的減少劑量
2.0 mg/kg	1.3 mg/kg
1.3 mg/kg	0.9 mg/kg

【0226】貝伐珠單抗的劑量無法減少但可暫停。不良反應諸如出血增加、流淚增加、剝落性皮炎及鼻炎係與貝伐珠單抗投予相關且可因投予泰舒圖單抗維多汀而惡化。

【0227】泰舒圖單抗維多汀可造成輸注相關反應(IRR)，包括嚴重過敏性或急性過敏(anaphylaxis)。徵候及症狀通常在藥物輸注期間或之後不久發生。在所有受試者的第一次泰舒圖單抗維多汀輸注結束之後，應觀察所有受試者2小時，且所有後續週期觀察15分鐘。如果在第一次泰舒圖單抗維多汀輸注期間或之後或在後續治療週期觀察到任何臨床顯著IRR，則所有後續輸注應在泰舒圖單抗維多汀投予結束之後觀察受試者2小時。在輸注期間的所有時間，必須確保根據機構標準立即緊急治療急性過敏反應。為了治療可能的急性過敏反應，例如地塞米松(dexamethasone) 10 mg及腎上腺素1:1000稀釋液或等效物連同輔助換氣設備必須隨手可得。

【0228】中止試驗治療(所有試驗組分)不代表退出試驗。應持續監測受試者。如果符合下列標準中之一者，受試者必須中止試驗治療：

- 放射線學疾病進展
- 死亡
- 需要治療中止之不可接受的AE
- 計劃主持人認為停止治療對受試者最為有益
- 懷孕
- 受試者的選擇
- 起始新的抗癌症療法

【0229】當治療中止時，計劃主持人必須執行治療中止回診及必要的安全性追蹤回診。治療中止回診應在永久中止試驗治療的所有試驗組分之後(較佳地在決定治療中止之後7天內)且在起始新的抗癌症治療之前盡快執行。在治療中止時，將持續追蹤受試者以進行治療後評估直到死亡或退出試驗。

【序列表】

<110> 丹麥商珍美寶股份有限公司(Genmab A/S)
<120> 使用抗血管內皮生長因子(VEGF)抗體與抗組織因子(TF)
抗體-藥物共軛體之組合以治療癌症之方法

<140> TW 108138431
<141> 2019-10-24

<150> US 62/752,904
<151> 2018-10-30

<160> 34

<170> FastSEQ Windows 4.0 版

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 1
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5

<210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 2
Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr
1 5

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 3
Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser
1 5 10

<210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 4
Gln Gly Ile Ser Ser Arg
1 5

<210> 5
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 5
Ala Ala Ser
1

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 6
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 7
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 8

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 9
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 10
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
1 5 10 15
Ser

<210> 11
<211> 38
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 11
Tyr Tyr Thr Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
1 5 10 15
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
20 25 30
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
35

<210> 12
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 12
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 13
<211> 26
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
20 25

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 14
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
1 5 10 15
Tyr

<210> 15
<211> 36
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 15
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
1 5 10 15
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
20 25 30
Thr Tyr Tyr Cys
35

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 16
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 17
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 18
Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
1 5 10 15
Arg

<210> 19
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 19
Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 20
Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 21
Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 22
Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 23
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
20 25

<210> 24
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 24
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Gly
1 5 10

<210> 25
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 25
Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln
1 5 10 15
Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys
20 25 30

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 26

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 27
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
20

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 28
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 29
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 29
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 30
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 30
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
1 5 10

<210> 31
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 31
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 33
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 33
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60
Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val

Trp Gly Gln 100 Thr Leu Val Thr Val 105 Ser Ser Ala Ser 110 Thr Lys Gly
115 120 125
Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140
Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val
145 150 155 160
Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe
165 170 175
Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val
180 185 190
Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val
195 200 205
Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys
210 215 220
Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
225 230 235 240
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
275 280 285
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser
290 295 300
Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala
325 330 335
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
340 345 350
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
355 360 365
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
370 375 380
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
385 390 395 400
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
405 410 415
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
435 440 445
Leu Ser Pro Gly
450

<210> 34
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Val Leu Ile
35 40 45
Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp

				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																

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種第一醫藥組成物與第二醫藥組成物之組合於製備藥物或套組之用途，該藥物或套組係用於治療個體的子宮頸癌，該第一醫藥組成物包含抗血管內皮生長因子(VEGF)抗體或其抗原結合片段且該第二醫藥組成物包含與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段，其中該第一醫藥組成物及該第二醫藥組成物係依序或同時投予，

其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

- (i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；
 - (ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列；及
 - (iii) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列；且
- 其中該輕鏈可變區包含：

- (i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列；
- (ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列；及
- (iii) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列，

其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係由 Kabat 編號方案定義；且

其中該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；
(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及
(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；且
其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；
(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；及
(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列，

其中該抗 TF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係由 IMGT 編號方案定義。

【請求項 2】一種與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體於製備藥物或套組之用途，該藥物或套組係用於治療個體的子宮頸癌，其中該抗體-藥物共軛體包含與耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體及抗血管內皮生長因子(VEGF)抗體或其抗原結合片段係依序或同時投予，

其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:17 之胺基酸序列；
(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:18 之胺基酸序列；及
(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:19 之胺基酸序列；且
其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20 之胺基酸序列；
(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22 之胺基酸序列，
其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係
由 Kabat 編號方案定義；且

其中該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及
輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列，

其中該抗 TF 抗體或其抗原結合片段之該等 CDR 係由
IMGT 編號方案定義。

【請求項 3】一種抗血管內皮生長因子(VEGF)抗體或
其抗原結合片段於製備藥物或套組之用途，該藥物或套組
係用於治療個體的子宮頸癌，其中該抗 VEGF 抗體或其抗
原結合片段及與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體係
依序或同時投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與耳抑素
或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF 抗體或其抗原
結合片段，

其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變
區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

- (i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:17之胺基酸序列；
 - (ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及
 - (iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且
- 其中該輕鏈可變區包含：

- (i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:20之胺基酸序列；
- (ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及
- (iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:22之胺基酸序列，

其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由Kabat編號方案定義；且

其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

- (i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；
 - (ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及
 - (iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且
- 其中該輕鏈可變區包含：

- (i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；
- (ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及
- (iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，

其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由IMGT編號方案定義。

【請求項4】如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以0.65 mg/kg至2.1 mg/kg的劑量範圍投

予，該劑量範圍包括 0.65 mg/kg、0.9 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg 或 2.0 mg/kg 的劑量。

【請求項 5】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體每 3 週投予一次、或每 1 週投予一次達連續 3 週且隨後為 1 週不投予任何抗體-藥物共軛體的休息期而使得包括該休息期之各週期時間係 28 天、或在 4 週週期的第 1、8 及 15 天投予。

【請求項 6】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係以 5 mg/kg 至 20 mg/kg 的劑量範圍投予，該劑量範圍包括 7.5 mg/kg 或 15 mg/kg 的劑量。

【請求項 7】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。

【請求項 8】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體在投予該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後至少 30 分鐘投予。

【請求項 9】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療無反應或在該治療之後再復發或在該治療期間經歷疾病進展，其中該一或多種治療劑不是該抗體-藥物共軛體。

【請求項 10】如請求項 9 之用途，其中該一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、貝伐珠單抗 (bevacizumab)、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康 (topotecan)、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠

單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。

【請求項 11】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

【請求項 12】如請求項 11 之用途，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

【請求項 13】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌，可選擇地其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌，可選擇地其中該晚期子宮頸癌係第 3 期或第 4 期子宮頸癌，可選擇地其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌，可選擇地其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

【請求項 14】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

【請求項 15】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列具有至少 85% 同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列具有至少 85% 同一性之胺基酸序列。

【請求項 16】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

【請求項 17】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體係泰舒圖單抗 (tisotumab)。

【請求項 18】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗 TF 抗體或其抗原結合片段與該耳抑素之間的連接子。

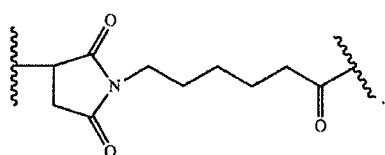
【請求項 19】如請求項 18 之用途，其中該耳抑素係單甲基耳抑素。

【請求項 20】如請求項 19 之用途，其中該耳抑素係單甲基耳抑素 E (MMAE)。

【請求項 21】如請求項 20 之用途，其中該連接子係可切割肽連接子。

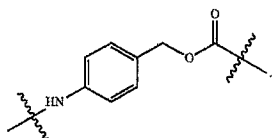
【請求項 22】如請求項 21 之用途，其中該可切割肽連接子具有式 -MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 係：



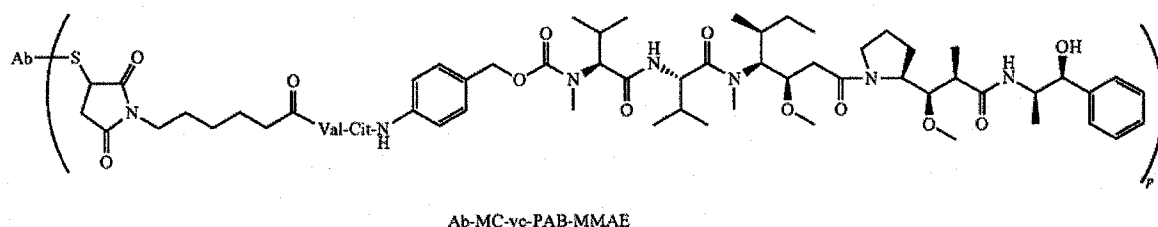
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



【請求項23】如請求項22之用途，其中該可切割肽連接子係附接至該抗TF抗體之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

【請求項24】如請求項23之用途，其中該可切割肽連接子係附接至單甲基耳抑素E (MMAE)，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



其中p表示1至8的數字，S代表該抗TF抗體之巰基殘基且Ab指定該抗TF抗體或其抗原結合片段。

【請求項25】如請求項24之用途，其中在該抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係4。

【請求項26】如請求項24之用途，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀(vedotin)。

【請求項27】如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

【請求項28】如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO:31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

【請求項29】如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO:31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO:32之胺基酸序列。

【請求項30】如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO:33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO:34之胺基酸序列。

【請求項31】如請求項1至3中任一項之用途，其中該抗VEGF抗體係貝伐珠單抗或貝伐珠單抗之生物類似物，可選擇地其中該貝伐珠單抗之生物類似物係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、FKB238、BCD-021、BCD500、Krabeva、BI 695502、CT-P16、CHS-5217、DRZ_BZ、Cizumab、Bevax、ONS-1045、PF-06439535、HD204、Bevacirel及SB8，或係選自由下列所組成之群組：貝伐珠單抗-awwb、貝伐珠單抗-bvzr、Krabeva、Cizumab、Bevax及Beveracirel。

【請求項32】如請求項1至3中任一項之用途，其中該

抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

【請求項 33】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予，或其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

【請求項 34】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中至少 0.1%、至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 9%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 70% 或至少 80% 的癌細胞表現 TF。

【請求項 35】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善，可選擇地其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

【請求項 36】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的該腫瘤大小減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 70% 或至少 80%。

【請求項37】如請求項1至3中任一項之用途，其中該客觀反應率係至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。

【請求項38】如請求項1至3中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年的無進展存活期，及/或其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後展現至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年的整體存活期。

【請求項39】如請求項1至3中任一項之用途，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗VEGF抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年。

【請求項40】如請求項1至3中任一項之用途，其中該

個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性，及/或其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性，可選擇地其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

【請求項 41】如請求項 40 之用途，其中該一或多起不良事件係第 3 級或高於第 3 級不良事件，及/或其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

【請求項 42】如請求項 40 之用途，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

【請求項 43】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該個體係人。

【請求項 44】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

【請求項 45】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗 VEGF 抗體或其抗原結合片段及醫藥上

可接受之載劑。

【請求項46】一種套組，其包含：

(a)劑量範圍 5 mg/kg至 20 mg/kg的抗 VEGF抗體或其抗原結合片段或包含該劑量之該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段的醫藥組成物，其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含 SEQ ID NO:17之胺基酸序列；

(ii)CDR-H2，其包含 SEQ ID NO:18之胺基酸序列；及

(iii)CDR-H3，其包含 SEQ ID NO:19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含 SEQ ID NO:20之胺基酸序列；

(ii)CDR-L2，其包含 SEQ ID NO:21之胺基酸序列；及

(iii)CDR-L3，其包含 SEQ ID NO:22之胺基酸序列，

其中該抗 VEGF抗體或其抗原結合片段之該等 CDR係由 Kabat編號方案定義；

(b)劑量範圍 0.65 mg/kg至 2.1 mg/kg的與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體或包含該劑量之該抗體-藥物共軛體的醫藥組成物，其中該抗體-藥物共軛體包含與耳抑素或其功能類似物或其功能衍生物共軛之抗 TF抗體或其抗原結合片段，

其中該抗 TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，

其中該重鏈可變區包含：

(i)CDR-H1，其包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列；
(ii)CDR-H2，其包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列；及
(iii)CDR-H3，其包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；且
其中該輕鏈可變區包含：

(i)CDR-L1，其包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列；
(ii)CDR-L2，其包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列；及
(iii)CDR-L3，其包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，

其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之該等CDR係由
IMGT編號方案定義；及

(c)使用該抗VEGF抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物
共軛體於治療個體的子宮頸癌之方法的指示說明。

【請求項47】如請求項46之套組，其中該抗VEGF抗
體或其抗原結合片段係貝伐珠單抗。

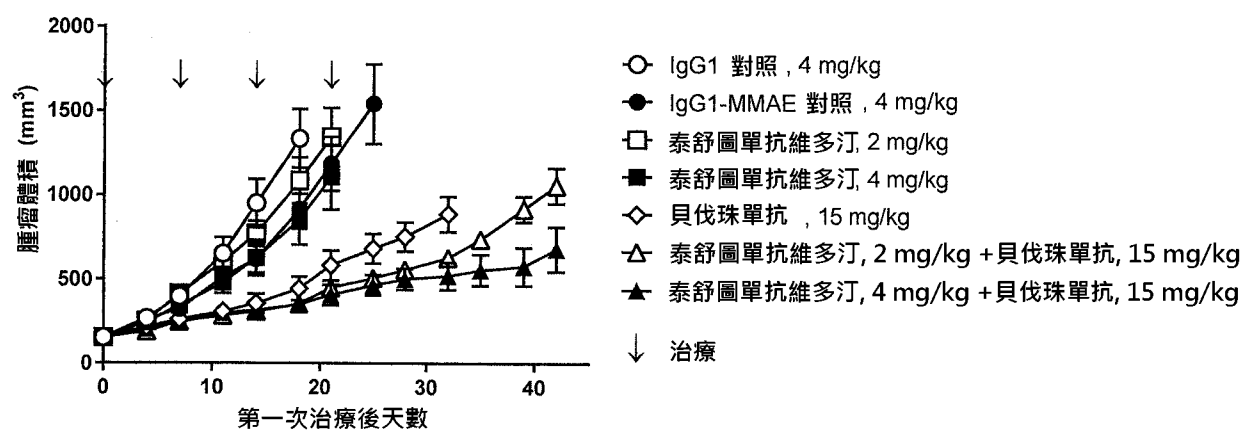
【請求項48】如請求項46之套組，其中該抗體-藥物
共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

【請求項49】如請求項46至48中任一項之套組，其中
該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原
結合片段與該耳抑素之間的連接子。

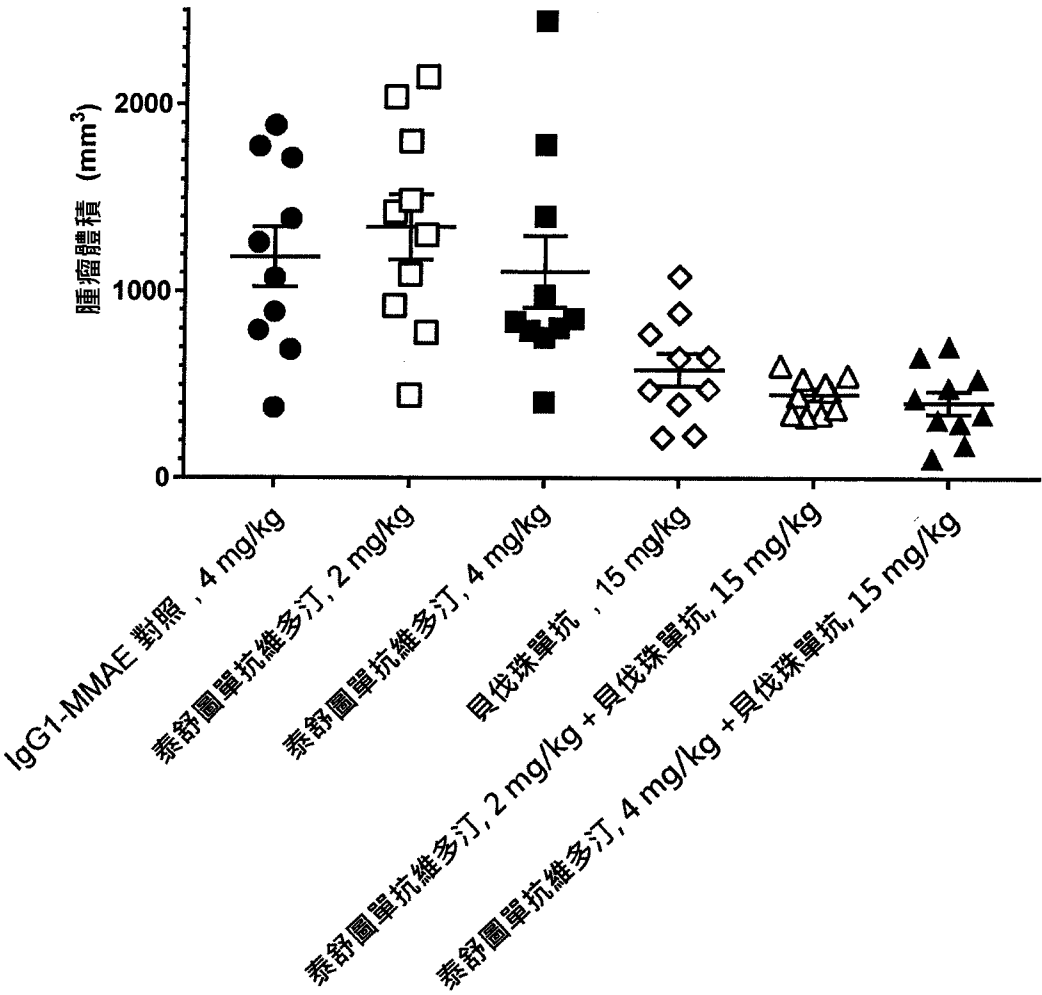
【請求項50】如請求項49之套組，其中該耳抑素係單
甲基耳抑素。

【請求項51】如請求項50之套組，其中該耳抑素係單
甲基耳抑素E (MMAE)。

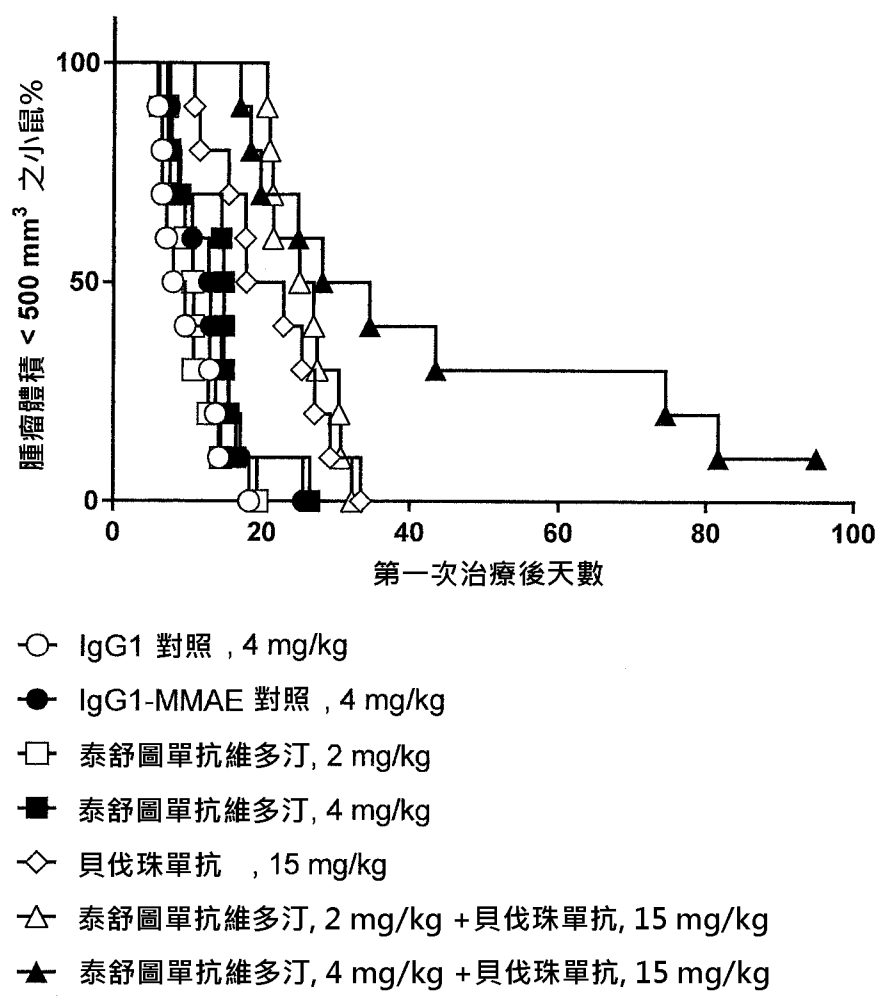
【發明圖式】



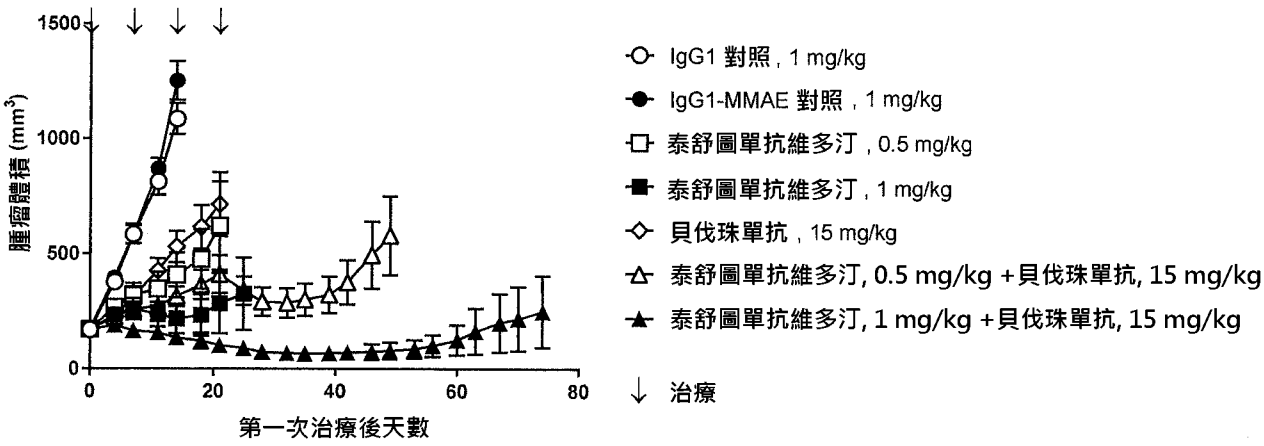
【圖 1A】



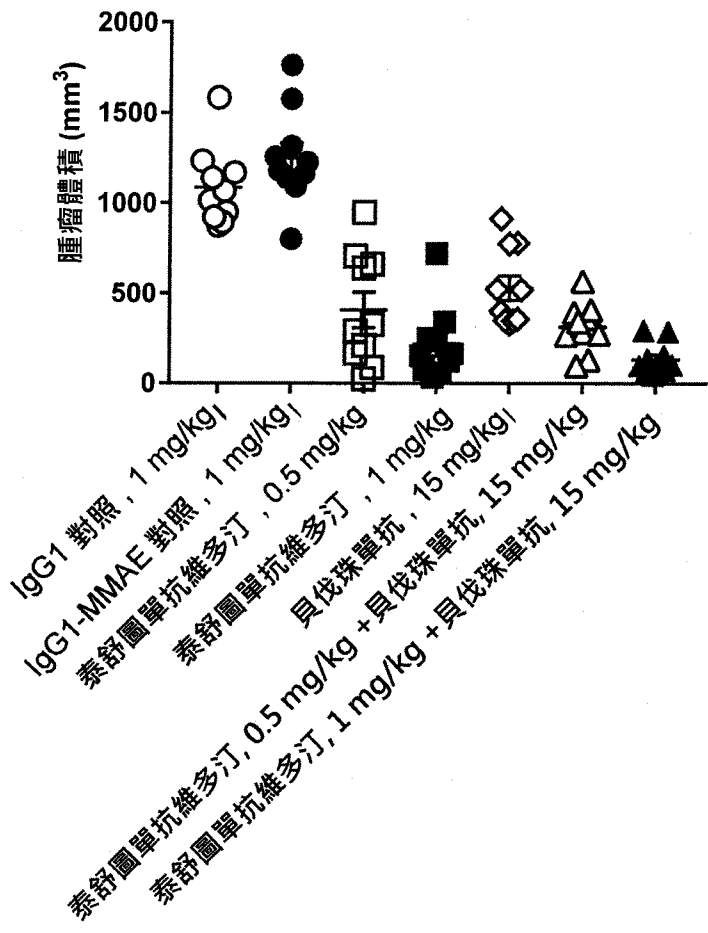
【圖 1B】



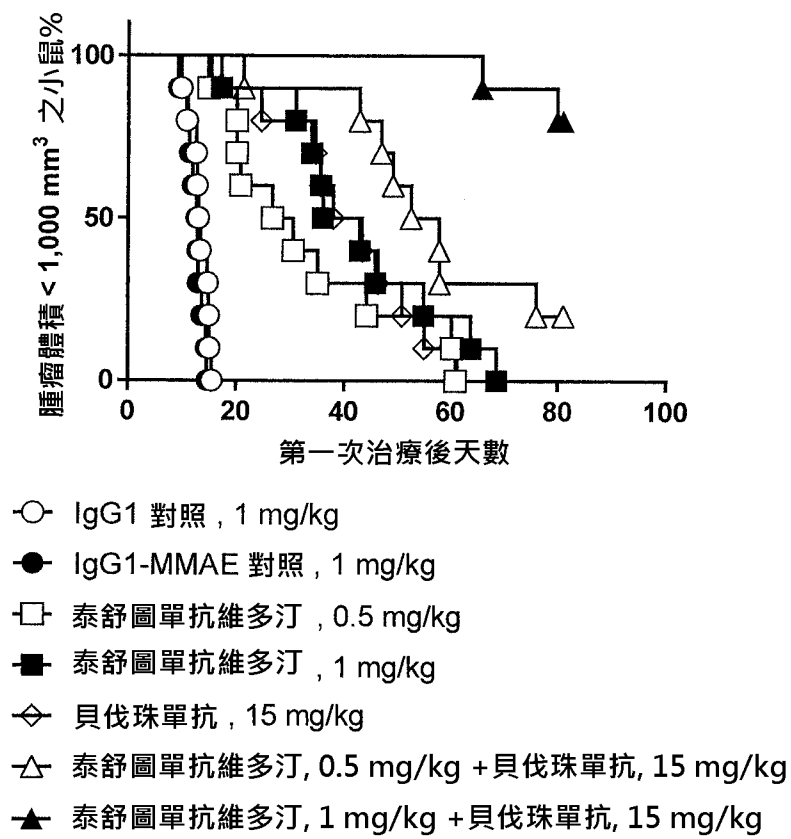
【圖 1C】



【圖 2A】



【圖 2B】



【圖 2C】