



(21)申請案號：109125563

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 07 月 29 日

(51)Int. Cl.：

*A61K47/68 (2017.01)**A61K41/00 (2020.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2019/07/30

美國

62/880,514

2019/09/05

美國

62/896,453

2019/11/06

美國

62/931,405

(71)申請人：美商樂天醫藥生技股份有限公司 (美國) RAKUTEN MEDICAL, INC. (US)

美國

(72)發明人：蓋西亞 古茲曼 馬吉爾 GARCIA-GUZMAN, MIGUEL (US)；荷姆 羅傑 HEIM,

ROGER (US)；方 俊翎 FONG, JERRY (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：63 項 圖式數：14 共 147 頁

(54)名稱

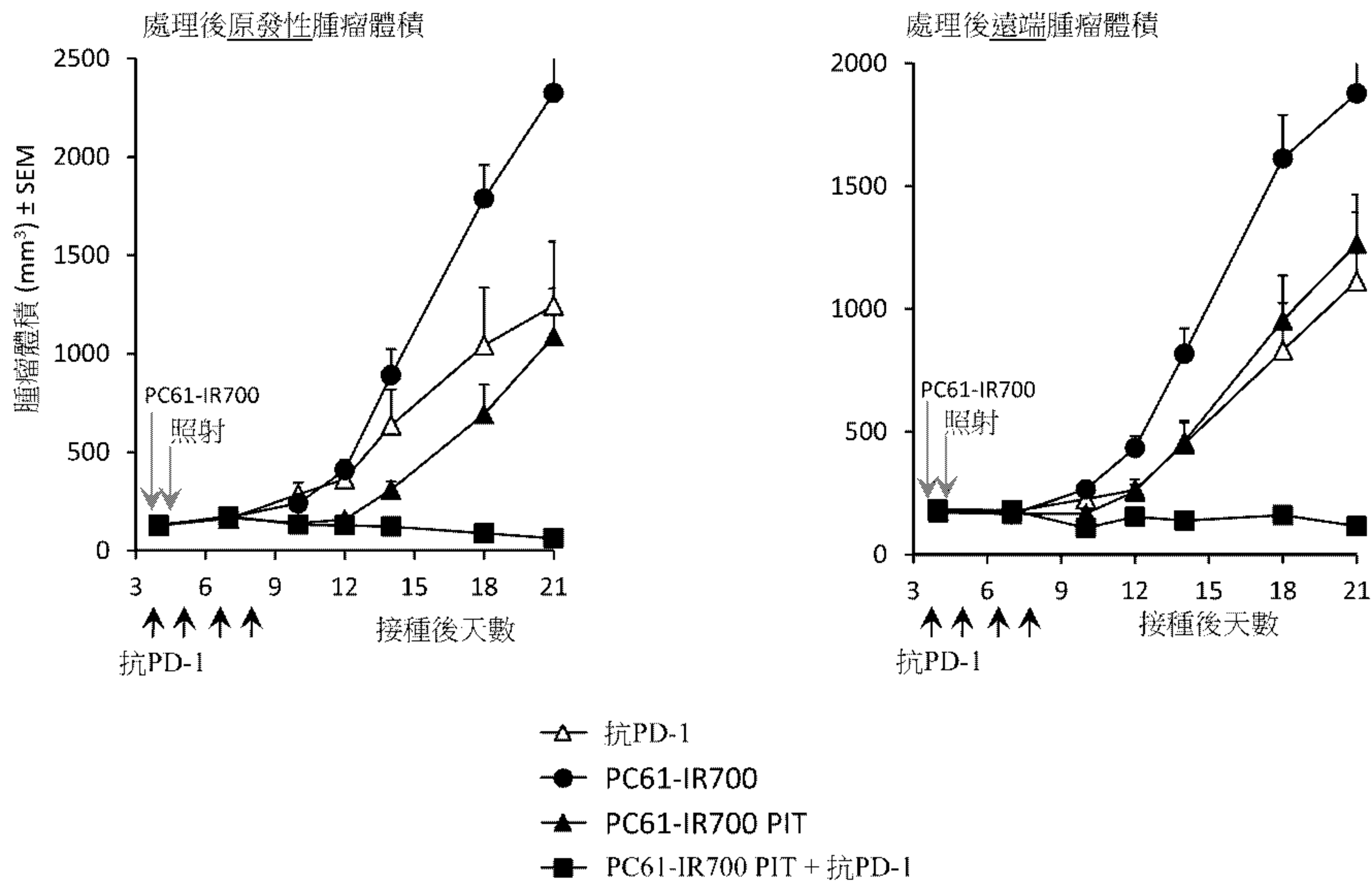
用於癌症、腫瘤及腫瘤細胞之局部及全身性治療之組合物及方法

(57)摘要

提供用於治療患有癌症，諸如包含第一腫瘤或原發性腫瘤，轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者的組合物、組合、方法及用途。該等方法包括向受試者投與與諸如 IR700 之酞菁染料接合的會結合 CD25 之靶向分子，且投與免疫檢查點抑制劑，接著用適合於活化酞菁染料之光波長照射第一腫瘤或原發性腫瘤。本文所述之方法及用途提供對包括第一腫瘤、原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之腫瘤及腫瘤細胞的減少、生長及消除。亦提供為患有癌症，諸如包括第一腫瘤或原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者增強對抗腫瘤生長之全身免疫性的組合物、組合、方法及用途。

Provided are compositions, combinations, methods and uses for treating a subject having a cancer, such as a cancer comprising a first tumor or a primary tumor, metastatic tumor cells, and/or invasive tumor cells. The methods include administering to the subject a targeting molecule that binds CD25 conjugated with phthalocyanine dye, such as IR700, and administering an immune checkpoint inhibitor, followed by illuminating the first tumor or primary tumor with a wavelength of light suitable for the activation of the phthalocyanine dye. The methods and uses described herein provide for reduction, growth and elimination of tumors and tumor cells including first tumors, primary tumors, metastatic tumor cells, and/or invasive tumor cells. Also provided are compositions, combinations, methods and uses for enhancing systemic immunity against tumor growth in a subject having a cancer, such as a cancer comprising a first tumor or a primary tumor, metastatic tumor cells, and/or invasive tumor cells.

指定代表圖：



【圖2A】

【圖2B】



202118518

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於癌症、腫瘤及腫瘤細胞之局部及全身性治療之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR LOCAL AND SYSTEMIC
TREATMENT OF CANCERS, TUMORS AND TUMOR CELLS

【中文】

提供用於治療患有癌症，諸如包含第一腫瘤或原發性腫瘤，轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者的組合物、組合、方法及用途。該等方法包括向受試者投與與諸如IR700之酞菁染料接合的會結合CD25之靶向分子，且投與免疫檢查點抑制劑，接著用適合於活化酞菁染料之光波長照射第一腫瘤或原發性腫瘤。本文所述之方法及用途提供對包括第一腫瘤、原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之腫瘤及腫瘤細胞的減少、生長及消除。亦提供為患有癌症，諸如包括第一腫瘤或原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者增強對抗腫瘤生長之全身免疫性的組合物、組合、方法及用途。

【英文】

Provided are compositions, combinations, methods and uses for treating a subject having a cancer, such as a cancer comprising a first tumor or a primary tumor, metastatic tumor cells, and/or invasive tumor cells. The methods include administering to the subject a targeting molecule that binds CD25 conjugated with phthalocyanine dye, such as IR700, and administering an immune checkpoint inhibitor, followed by

illuminating the first tumor or primary tumor with a wavelength of light suitable for the activation of the phthalocyanine dye. The methods and uses described herein provide for reduction, growth and elimination of tumors and tumor cells including first tumors, primary tumors, metastatic tumor cells, and/or invasive tumor cells. Also provided are compositions, combinations, methods and uses for enhancing systemic immunity against tumor growth in a subject having a cancer, such as a cancer comprising a first tumor or a primary tumor, metastatic tumor cells, and/or invasive tumor cells.

【指定代表圖】

圖2B

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於癌症、腫瘤及腫瘤細胞之局部及全身性治療之組合物及方法

【英文發明名稱】

COMPOSITIONS AND METHODS FOR LOCAL AND SYSTEMIC
TREATMENT OF CANCERS, TUMORS AND TUMOR CELLS

【技術領域】

【0001】 本揭示係關於用於治療患有癌症，諸如包含第一腫瘤或原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症的受試者的組合物、組合、方法及用途。該等方法包括向受試者投與與諸如IR700之酞菁染料接合的結合CD25之靶向分子，且投與免疫檢查點抑制劑，接著用適合於活化酞菁染料之光波長照射第一腫瘤或原發性腫瘤。本文所述之方法及用途提供包括第一腫瘤、原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之腫瘤及腫瘤細胞的減少、生長及消除。亦提供用於增強患有癌症，諸如包含第一腫瘤或原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者中針對腫瘤生長之全身免疫性的組合物、組合、方法及用途。

【先前技術】

【0002】 癌轉移係癌症相關死亡之主要原因。儘管一些可利用之治療可用於某些類型癌症，但是仍迫切地需要有效治療癌症，包括涉及原發性及轉移性腫瘤之癌症的治療策略。治療轉移性癌症尤其仍代表巨大的臨床挑戰。

【發明內容】

【0003】 本文提供用於治療癌症，包括包含腫瘤，諸如第一腫瘤之癌症以及具有腫瘤細胞之繼發性群體，諸如轉移性腫瘤細胞、侵襲性腫瘤細胞或浸潤性細胞之癌症的組合物、組合、方法及用途。

【0004】 本文提供用於治療癌症之方法及用途。在任何實施例中的一些實施例中，所提供之方法及用途涉及：向患有包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體之癌症的受試者投與免疫檢查點抑制劑；向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物；以及在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤，其中不直接照射該繼發性群體。

【0005】 在任何實施例中的一些實施例中，與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與免疫檢查點抑制劑相比，第一腫瘤及/或繼發性群體受到更大抑制程度。在任何實施例中的一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。在任何實施例中的一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。在任何實施例中的一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0006】 本文提供用於治療癌症之方法及用途。在任何實施例中的一些實施例中，所提供之方法及用途涉及：向患有包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體之癌症的受試者投與抗PD-1抗體；向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物；以及在投與該接合物之後，在600

nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤，其中不直接照射該繼發性群體；其中與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與抗PD-1抗體相比，第一腫瘤及/或繼發性群體受到更大抑制程度。

【0007】 在任何實施例中之一些實施例中，抑制包含以下各項中之一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊之增加小於20%或小於約20%，或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減小。在任何實施例中之一些實施例中，腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊或者腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

【0008】 在任何實施例中之一些實施例中，繼發性群體包含轉移性腫瘤細胞。在任何實施例中之一些實施例中，繼發性群體包含侵襲性腫瘤細胞。在任何實施例中之一些實施例中，繼發性群體包含轉移性腫瘤細胞及侵襲性腫瘤細胞。

【0009】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑與接合物同時向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑在投與接合物24至48小時內向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑在投與接合物24小時±4小時內向受試者投與。

【0010】 在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與第一劑量之免疫檢查點抑制劑。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、

8週、9週或10週投與第一劑量之免疫檢查點抑制劑。

【0011】 在任何實施例中之一些實施例中，向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑與投與接合物同時投與，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在向受試者投與接合物之後投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0012】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體與接合物同時向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體在投與接合物24至48小時內向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體在投與接合物24小時 $\pm$ 4小時內向受試者投與。

【0013】 在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與第一劑量之抗PD-1抗體。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與第一劑量之抗PD-1抗體。

【0014】 在任何實施例中之一些實施例中，向受試者投與抗PD-1抗

體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與抗PD-1抗體零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體與投與接合物同時投與，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與抗PD-1抗體零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在向受試者投與接合物之後投與抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0015】 在任何實施例中之一些實施例中，繼發性群體包含於實體腫瘤中。

【0016】 在任何實施例中之一些實施例中，受試者展現完全反應。

【0017】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包含功能性Fc區。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗(basiliximab)或達利珠單抗(daclizumab)，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物(biogeneric)。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。

【0018】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(pembrolizumab) (MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗(lambrolizumab))、納武單抗(nivolumab) (OPDIVO)、賽咪單抗(cemiplimab) (LIBTAYO)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS001)、

HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042)、緹勒珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、西利單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、皮立珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(sintilimab) (IBI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、BCD-217、HX009、IBI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

【0019】 在任何實施例中之一些實施例中，酞菁染料為Si-酞菁染料。在任何實施例中之一些實施例中，Si-酞菁染料為IR700。

【0020】 在任何實施例中之一些實施例中，照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。在任何實施例中之一些實施例中，照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。在任何實施例中之一些實施例中，在 690 ± 40 nm之波長下照射第一腫瘤。在任何實施例中之一些實施例中，以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射第一腫瘤。

【0021】 在任何實施例中之一些實施例中，該等方法及用途亦涉及(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

【0022】 在任何實施例中之一些實施例中，重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

【0023】 在任何實施例中之一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0024】 在任何實施例中之一些實施例中，繼發性群體位於一個、兩個、三個或超過三個與第一腫瘤所位於的組織或器官不同的組織或器官。

【0025】 在一些實施例中，與僅投與接合物接著照射相比及與僅投與免疫檢查點抑制劑相比，第一腫瘤及/或繼發性群體受到更大抑制程度。在一些實施例中，與僅投與接合物接著照射相比及與僅投與抗PD-1抗體相比，第一腫瘤及/或繼發性群體受到更大抑制程度。

【0026】 本文提供用於在患有癌症之受試者中產生增強之反應的方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：向患有包含腫瘤之癌症的受試者投與免疫檢查點抑制劑；向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物，其中免疫檢查點抑制劑在接合物之前或與接合物同時投與；以及在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤。

【0027】 在任何實施例中之一些實施例中：增強之反應包含與投與接合物接著照射及投與免疫檢查點抑制劑之前受試者之全身免疫性相比，

受試者之全身免疫性增強；及/或增強之反應包含與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與免疫檢查點抑制劑相比，腫瘤之抑制增強。

【0028】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0029】 本文提供用於在患有癌症之受試者中產生增強之反應的方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：向患有包含腫瘤之癌症的受試者投與抗PD-1抗體；向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物，其中抗PD-1抗體在接合物之前或與接合物同時投與；以及在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤；其中：增強之反應包含與投與接合物接著照射及投與抗PD-1抗體之前受試者之全身免疫性相比，受試者之全身免疫性增強；及/或增強之反應包含與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與抗PD-1抗體相比，腫瘤之抑制增強。

【0030】 在任何實施例中之一些實施例中，增強之反應為累加或協同的。

【0031】 在任何實施例中之一些實施例中，抑制包含以下各項中之一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊之增加小於20%或小於約20%，

或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減小。在任何實施例中之一些實施例中，腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊或者腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

【0032】 在任何實施例中之一些實施例中：腫瘤包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體，且其中照射第一腫瘤且不直接照射繼發性群體；腫瘤包含第一腫瘤及轉移性腫瘤細胞，且其中照射第一腫瘤且不直接照射轉移性腫瘤細胞；及/或腫瘤包含第一腫瘤及侵襲性腫瘤細胞，且其中照射第一腫瘤且不直接照射侵襲性腫瘤細胞。

【0033】 在任何實施例中之一些實施例中，增強之反應為協同反應，其中協同反應包含第一腫瘤之生長、腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊協同減小，受試者中之繼發性群體中之細胞數目協同減小，轉移性或侵襲性腫瘤細胞之生長、腫瘤體積、腫瘤尺寸、腫瘤塊或數目減小，或其任何組合。

【0034】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑在投與接合物24小時至48小時內向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑在投與接合物24小時±4小時內向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與第一劑量之免疫檢查點抑制劑。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與第一劑量之免疫檢查點抑制劑。

【0035】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體在投與接合物24小時至48小時內向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，

抗PD-1抗體在投與接合物24小時±4小時內向受試者投與。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與第一劑量之抗PD-1抗體。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與第一劑量之抗PD-1抗體。

【0036】 在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由以下中之一或多者量測：細胞毒性T淋巴細胞(CTL)活性分析、瘤內T細胞耗竭分析、瘤內效應T細胞擴增分析、T細胞受體多樣性分析、活化CD8⁺ T細胞分析、循環調節T細胞(Treg)分析、瘤內Treg分析或CD8⁺ T細胞:Treg分析。在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由CTL活性分析，使用視情況在照射受試者中之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者收集的脾細胞或周邊血液細胞或骨髓細胞或淋巴結細胞量測。在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由瘤內T細胞耗竭分析，使用視情況在照射受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者的第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞量測。在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由瘤內效應T細胞擴增分析，使用視情況在照射受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者之第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞量測。在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由T細胞受體多樣性分析，使用視情況在照射受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者之第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊或周邊循環收集之T細胞量測。

【0037】 在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性之量測係在

視情況照射受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間，由自受試者收集的第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊，測定腫瘤中調節T細胞(Treg)之存在、數目或頻率及/或瘤內Treg細胞與瘤內CD8+ T細胞或瘤內CD4+ T細胞之比率來量測。

【0038】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包含功能性Fc區。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。

【0039】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(IBI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、IBI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

【0040】 在任何實施例中之一些實施例中，向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10

次或超過10次。在任何實施例中之一一些實施例中，向受試者投與抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0041】 在任何實施例中之一一些實施例中，酞菁染料為Si-酞菁染料。在任何實施例中之一一些實施例中，Si-酞菁染料為IR700。

【0042】 在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。在任何實施例中之一一些實施例中，在 690 ± 40 nm之波長下照射腫瘤。在任何實施例中之一一些實施例中，以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射腫瘤。

【0043】 在任何實施例中之一一些實施例中，該等方法及用途亦涉及(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

【0044】 在任何實施例中之一一些實施例中，重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

【0045】 在任何實施例中之一一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0046】 在任何實施例中之一一些實施例中，增強之反應包含與僅投與接合物接著照射相比及與僅投與免疫檢查點抑制劑相比的累加反應或協

同反應。在任何實施例中之一些實施例中，增強之反應包含與僅投與接合物接著照射相比及與僅投與抗PD-1抗體相比的累加反應或協同反應。

【0047】 在一些實施例中提供使用光免疫療法，例如用感光性酞菁染料-靶向分子接合物治療受試者之癌症的方法。在一些實施例中，該方法包括向患有癌症，諸如包括第一腫瘤或原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞及/或轉移性腫瘤細胞之癌症之受試者投與含有酞菁染料連接至結合於腫瘤微環境中存在之細胞表面上之CD25蛋白的靶向分子，諸如抗體或其抗原結合片段的接合物。在一些實施例中，接合物單獨或與免疫檢查點抑制劑(ICI)組合投與。在一些實施例中，在投與接合物之後，在500至900 nm之波長下以至少1 J/cm²或1 J/cm光纖長度之劑量照射第一腫瘤或原發性腫瘤，由此治療受試者之腫瘤。在一些實施例中，照射波長為600 nm至850 nm，諸如660 nm至740 nm。

【0048】 在一些實施例中，癌症包括第一腫瘤或原發性腫瘤或多種第一腫瘤或原發性腫瘤、侵襲性腫瘤細胞及/或轉移性腫瘤細胞。

【0049】 提供用於治療癌症之方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：(a)向患有包含第一腫瘤或原發性腫瘤及轉移性腫瘤細胞之癌症之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中該靶向分子結合於CD25；(b)向該受試者投與免疫檢查點抑制劑；及(c)在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤或原發性腫瘤，其中受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤及轉移性腫瘤細胞中之一或兩者的生長及/或體積增加得到抑

制。在任何實施例中之一些實施例中，不直接照射轉移性腫瘤細胞。

【0050】 在任何實施例中之一些實施例中，轉移性腫瘤細胞包含於實體腫瘤中。在任何實施例中之一些實施例中，與僅投與接合物與免疫檢查點抑制劑中之一者相比，第一腫瘤或原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞或兩者之生長抑制係協同的。

【0051】 在任何實施例中之一些實施例中，受試者展現完全反應。

【0052】 在任何實施例中之一些實施例中，靶向分子為抗體或其抗原結合片段或包括抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗體為抗CD25抗體。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包括功能性Fc區。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。

【0053】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0054】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑

諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及斯巴達珠單抗。

【0055】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(atezolizumab) (MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(avelumab) (BAVENCIO)、德瓦魯單抗(durvalumab) (MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(cosibelimab) (CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

【0056】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(ipilimumab) (YERVOY)、曲美木單抗(tremelimumab)、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

【0057】 在任何實施例中之一些實施例中，在投與免疫檢查點抑制劑之前、與投與免疫檢查點抑制劑同時或在投與免疫檢查點抑制劑之後向受試者投與接合物。

【0058】 在任何實施例中之一些實施例中，向受試者投與免疫檢查

點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一一些實施例中，在投與接合物之前投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一一些實施例中，免疫檢查點抑制劑與投與接合物同時投與，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一一些實施例中，在向受試者投與接合物之後投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0059】 在任何實施例中之一一些實施例中，酞菁染料為Si-酞菁染料。在任何實施例中之一一些實施例中，Si-酞菁染料為IR700。

【0060】 在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。在任何實施例中之一一些實施例中，在 690 ± 40 nm之波長下照射第一腫瘤或原發性腫瘤。在任何實施例中之一一些實施例中，以50 J/cm²或100 J/cm光纖長度或約50 J/cm²或100 J/cm光纖長度之劑量照射第一腫瘤或原發性腫瘤。

【0061】 在任何實施例中之一一些實施例中，重複步驟(a)、(b)或(c)中之一或多個。

【0062】 在任何實施例中之一一些實施例中，所提供之方法或用途進一步涉及(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

【0063】 在任何實施例中之一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。在任何實施例中之一些實施例中，轉移性腫瘤細胞位於一個、兩個、三個或超過三個與第一腫瘤或原發性腫瘤所位於的組織或器官不同的組織或器官。

【0064】 提供用於治療癌症之方法及用途，其涉及：(1)向患有包括第一腫瘤或原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中該靶向分子結合於CD25；(2)向該受試者投與免疫檢查點抑制劑；及(3)在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤或原發性腫瘤，其中受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞中之一或兩者的生長及/或體積增加得到抑制。在任何實施例中之一些實施例中，不直接照射侵襲性腫瘤細胞。

【0065】 提供用於治療癌症之方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：侵襲性腫瘤細胞包含於實體腫瘤中。

【0066】 在任何實施例中之一些實施例中，與僅投與接合物及免疫檢查點抑制劑中之一者相比，第一腫瘤或原發性腫瘤、侵襲性腫瘤細胞或兩者之生長抑制為協同的。

【0067】 在任何實施例中之一些實施例中，受試者展現完全反應。

【0068】 在任何實施例中之一些實施例中，靶向分子為抗體或其抗原結合片段或包括抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗體為抗CD25抗體。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包括功能性Fc區。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。

【0069】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0070】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體或其抗原結合片段。提供用於治療癌症之方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、

MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及斯巴達珠單抗。

【0071】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

【0072】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

【0073】 提供用於治療癌症之方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：在投與免疫檢查點抑制劑之前、與投與免疫檢查點抑制劑同時或在投與免疫檢查點抑制劑之後向受試者投與接合物。

【0074】 在任何實施例中之一些實施例中，向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑與投

與接合物同時投與，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一一些實施例中，在向受試者投與接合物之後投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0075】 在任何實施例中之一一些實施例中，酞菁染料為Si-酞菁染料。在任何實施例中之一一些實施例中，Si-酞菁染料為IR700。

【0076】 在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

【0077】 在任何實施例中之一一些實施例中，在 690 ± 40 nm之波長下照射第一腫瘤或原發性腫瘤。在任何實施例中之一一些實施例中，以50 J/cm²或100 J/cm光纖長度或約50 J/cm²或100 J/cm光纖長度之劑量照射第一腫瘤或原發性腫瘤。

【0078】 在任何實施例中之一一些實施例中，重複步驟(1)、(2)或(3)中之一或多個。

【0079】 在任何實施例中之一一些實施例中，所提供之方法及用途亦涉及(4)投與額外治療劑或抗癌治療。

【0080】 在任何實施例中之一一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性

骨髓瘤。

【0081】亦提供用於增強具有腫瘤之受試者中之全身免疫性的方法及用途。在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途涉及：(a)向具有腫瘤之受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物；(b)向該受試者投與免疫檢查點抑制劑；及(c)在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤，其中與投與接合物及免疫檢查點抑制劑之前受試者之全身免疫性相比受試者之全身免疫性得到增強。

【0082】在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由以下中之一或多者量測：細胞毒性T淋巴細胞(CTL)活性分析、瘤內T細胞耗竭分析、瘤內效應T細胞擴增分析或T細胞受體多樣性分析。

【0083】在任何實施例中之一些實施例中，腫瘤包括第一腫瘤或原發性腫瘤及轉移性腫瘤細胞，且其中照射該第一腫瘤或原發性腫瘤且不直接照射該轉移性腫瘤細胞；或腫瘤包括第一腫瘤或原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞，且其中照射該第一腫瘤或原發性腫瘤且不直接照射該侵襲性腫瘤細胞。

【0084】在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由CTL活性分析，使用視情況在照射受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者收集的脾細胞或周邊血液細胞或骨髓細胞或淋巴結細胞量測。

【0085】在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由瘤內T

細胞耗竭分析，使用自第一腫瘤或原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，視情況在照射受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者收集的T細胞量測。

【0086】 在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由瘤內效應T細胞擴增分析，使用自第一腫瘤或原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，視情況在照射受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者收集的T細胞量測。

【0087】 在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由T細胞受體多樣性分析，使用自第一腫瘤或原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊或周邊循環收集之T細胞，視情況在照射受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者收集的T細胞量測。

【0088】 在任何實施例中之一些實施例中，全身免疫性藉由確定腫瘤中調節T細胞(Treg)之存在、數目或頻率及/或來自第一腫瘤或原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊，視情況在照射受試者中之第一腫瘤或原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自受試者收集的瘤內Treg細胞與瘤內CD8+ T細胞或瘤內CD4+ T細胞之比率來量測。

【0089】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包含功能性Fc區。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0090】 在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或

包括抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、ABI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

【0091】 在任何實施例中之一些實施例中，抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

【0092】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、

AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

【0093】 在任何實施例中之一一些實施例中，在投與免疫檢查點抑制劑之前、與投與免疫檢查點抑制劑同時或在投與免疫檢查點抑制劑之後向受試者投與接合物。在任何實施例中之一一些實施例中，向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0094】 在任何實施例中之一一些實施例中，酞菁染料為Si-酞菁染料。在任何實施例中之一一些實施例中，Si-酞菁染料為IR700。

【0095】 在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物及免疫檢查點抑制劑之後30分鐘與96小時之間進行。在任何實施例中之一一些實施例中，照射係在投與接合物及免疫檢查點抑制劑之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

【0096】 在任何實施例中之一一些實施例中，在 690 ± 40 nm之波長下照射腫瘤。在任何實施例中之一一些實施例中，以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射腫瘤。

【0097】 在任何實施例中之一一些實施例中，重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

【0098】 在任何實施例中之一一些實施例中，腫瘤係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0099】 亦提供用於在受試者中產生協同反應之方法及用途。在一些實施例中，方法及用途涉及：(1)向患有包括第一腫瘤或原發性腫瘤之癌症之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中該靶向分子結合於CD25；(2)向該受試者投與免疫檢查點抑制劑；及(3)在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤或原發性腫瘤，其中與僅投與接合物或僅投與免疫檢查點抑制劑相比第一腫瘤或原發性腫瘤之生長及/或體積增加協同減少。

【0100】 在任何實施例中之一些實施例中，癌症進一步包括轉移性腫瘤細胞，且其中與僅投與接合物或僅投與免疫檢查點抑制劑相比轉移性腫瘤細胞之生長及/或體積增加減少。在任何實施例中之一些實施例中，轉移性腫瘤細胞之生長或體積增加的減少係協同的。

【0101】 在任何實施例中之一些實施例中，癌症進一步包括侵襲性腫瘤細胞，且其中與僅投與接合物或僅投與免疫檢查點抑制劑相比，侵襲性腫瘤細胞之生長及/或體積增加減少。在任何實施例中之一些實施例中，侵襲性腫瘤細胞之生長或體積增加的減少係協同的。

【0102】 在任何實施例中之一些實施例中，靶向分子為抗體或其抗原結合片段或包括抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗體為抗CD25抗體。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包括功能性Fc區。在一些實施例中，抗CD25抗體為抗體片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。在任何實施例中

之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。在任何實施例中之一一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。在任何實施例中之一一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0103】 在任何實施例中之一一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為或包括抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在任何實施例中之一一些實施例中，抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、ABI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

【0104】 在任何實施例中之一一些實施例中，抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-

936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

【0105】 在任何實施例中之一些實施例中，抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

【0106】 在任何實施例中之一些實施例中，在投與免疫檢查點抑制劑之前、與投與免疫檢查點抑制劑同時或在投與免疫檢查點抑制劑之後向受試者投與接合物。在任何實施例中之一些實施例中，向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在投與接合物之前投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑與投與接合物同時投與，隨後，接著在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在任何實施例中之一些實施例中，在向受試者投與接合物之後投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0107】 在任何實施例中之一些實施例中，酞菁染料為Si-酞菁染料。1在任何實施例中之一些實施例中，Si-酞菁染料為IR700。

【0108】 在任何實施例中之一些實施例中，照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。在任何實施例中之一些實施例中，照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

【0109】 在任何實施例中之一些實施例中，在 690 ± 40 nm之波長下照射第一腫瘤或原發性腫瘤。在任何實施例中之一些實施例中，以50 J/cm²或100 J/cm光纖長度或約50 J/cm²或100 J/cm光纖長度之劑量照射第一腫瘤或原發性腫瘤。

【0110】 在任何實施例中之一些實施例中，重複步驟(1)、(2)及(3)中之一或多個。

【0111】 在任何實施例中之一些實施例中，方法及用途亦涉及(4)投與額外治療劑或抗癌治療。

【0112】 在任何實施例中之一些實施例中，癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【0113】 在任何實施例中之一些實施例中，轉移性腫瘤細胞位於一個、兩個、三個或超過三個與第一腫瘤或原發性腫瘤所位於的組織或器官不同的組織或器官。

【圖式簡單說明】

【0114】 圖1A-1B展示在小鼠CT26-EphA2純系c4D10同種異體移植模型中在用抗PD-1抗體(RMP1-14)、PC61-IR700 (抗CD25抗體-IR700

接合物，不照射)、PC61-IR700 PIT (抗CD25抗體-IR700接合物及照射)、PC61-IR700 PIT與抗PD-1抗體之組合及生理鹽水對照處理後活體內腫瘤體積變化(圖1A)及存活曲線(圖1B)。

【0115】 圖2A-2B展示在用抗PD-1抗體(RMP1-14)、PC61-IR700、PC61-IR700 PIT及PC61-IR700 PIT與抗PD-1抗體之組合處理後經照射之原發性腫瘤(圖2A)及未照射之遠端腫瘤(圖2B)的活體內腫瘤體積變化。

【0116】 圖3A-3B展示在抗體投與後1天(圖3A)及8天(圖3B)具有野生型大鼠Fc區(PC61大鼠WT)、野生型小鼠Fc區(PC61小鼠WT)或N297Q突變體小鼠Fc區(PC61小鼠N297Q)之示例性抗CD25抗體對活體內循環調節T細胞(Treg)的影響。

【0117】 圖4A-4B展示抗PD-1及抗CD25 (野生型Fc；mWT PC61)-IR700 PIT (圖4A)及抗PD-1及N297Q Fc突變體抗CD25 (N297Q PC61)-IR700 PIT (圖4B)對未照射之遠端腫瘤的協同效應。

【0118】 圖5展示來自具有已用抗CD25-IR700與照射(PIT)、抗CD25-IR700接合物且無照射(接合物)或生理鹽水對照處理之腫瘤之小鼠的CD45⁺細胞當中瘤內CD3⁺ CD4⁺ FoxP3⁺調節T (T_{reg})細胞之百分比。

【0119】 圖6A展示在用抗CD25-IR700 PIT及生理鹽水及僅接合物(接合物)(無照射)對照處理之小鼠中瘤內CD8⁺ T細胞之比較。圖6B展示與生理鹽水及僅接合物(接合物)(無照射)對照相比，在用抗CD25-IR700 PIT處理之小鼠中瘤內耗竭CD8⁺ T細胞之比較。圖6C展示在用抗CD25-IR700 PIT及生理鹽水及僅接合物(接合物)(無照射)對照處理之小鼠中瘤內效應CD8⁺ T細胞之比較。

【0120】 圖7展示抗CD25 PIT對來自具有已用抗CD25-IR700與照

射(PIT)、抗CD25-IR700接合物且無照射(接合物)或生理鹽水對照處理之腫瘤的小鼠的活體內瘤內CD8⁺ T細胞活化的作用。

【0121】 圖8A至圖8B展示在照射之後2小時(圖8A)或在照射之後8天(圖8B)來自己用抗CD25-IR700與照射(PIT)、抗CD25-IR700接合物且無照射(接合物)或生理鹽水對照處理的負載腫瘤小鼠的瘤內總CD8⁺ T細胞(CD3⁺ CD8⁺)與CD3⁺CD4⁺FoxP3⁺ Treg之比率。

【0122】 圖9展示在事先用抗CD25抗體-IR700及照射(PC61-IR700 PIT)或PC61-IR700 PIT與抗PD-1抗體(RMP1-14)之組合(兩者在初始處理之後均引起完全反應)處理之動物中進行對側部位腫瘤再激發之結果，及未處理(對照)動物中腫瘤體積之變化。

【0123】 圖10展示在已事先用抗CD25抗體-IR700及照射(PC61-IR700 PIT)與抗PD-1抗體(RMP1-14)的組合處理的小鼠中用不同腫瘤類型(4T1)進行腫瘤再激發之結果，該等小鼠在用相同腫瘤類型作為初始腫瘤再激發之後展示完全反應；及未處理(對照)動物中腫瘤體積之變化。

【0124】 圖11展示在與自用抗CD25抗體-IR700及照射(PC61-IR700 PIT)或PC61-IR700 PIT與抗PD-1抗體(RMP1-14)之組合處理之完全反應(CR)小鼠獲得的脾細胞一起培育之後在30:1、15:1及7:1 (對於不相關腫瘤細胞，250:1)之效應:目標比率下在用腫瘤特異性抗原預致敏之後針對CT26腫瘤細胞或不相關腫瘤細胞之細胞毒性。

【0125】 圖12A-12B展示在用抗PD-1抗體(RMP1-14)、抗CD25抗體-IR700及照射(PC61-IR700 PIT)、PC61-IR700 PIT與抗PD-1抗體之組合及PC61-IR700 PIT與抗PD-1抗體之組合處理後在CD8⁺ T細胞耗盡之條件下經照射之原發性腫瘤(圖12A)及未照射之遠端腫瘤(圖12B)的活體內腫

瘤體積變化。

【0126】 圖13A展示來自己用抗CD25-IR700接合物PIT (CD25 PIT)、抗CD25-IR700接合物且無照射(CD25接合物)、抗CD25-IR700接合物PIT與抗PD-1抗體(CD25 PIT + PD1)、抗CD25-IR700接合物且無照射與抗PD-1抗體(CD25接合物 + PD1)及生理鹽水對照處理之具有腫瘤之小鼠的瘤內CD3⁺ CD4⁺ T細胞當中總FoxP3⁺ Treg之百分比。圖13B展示來自己用抗CD25-IR700接合物PIT (CD25 PIT)、抗CD25-IR700接合物且無照射(CD25接合物)、抗CD25-IR700接合物PIT與抗PD-1抗體(CD25 PIT + PD1)、抗CD25-IR700接合物且無照射與抗PD-1抗體(CD25接合物 + PD1)及生理鹽水對照處理之具有腫瘤之小鼠的瘤內CD4⁺FoxP3⁺輔助T細胞與CD4⁺FoxP3⁺ Treg細胞之比率。圖13C展示來自己用抗CD25-IR700接合物PIT (抗CD25至IR700 PIT)、抗CD25-IR700接合物且無照射(抗CD25-IR700)、抗CD25-IR700接合物PIT與抗PD-1抗體(抗CD25-IR700 PIT + 抗PD1)、抗CD25-IR700接合物且無照射與抗PD-1抗體(抗CD25-IR700 + 抗PD1)及生理鹽水對照處理之具有腫瘤之小鼠的瘤內CD8⁺ T細胞與FoxP3⁺ Treg細胞之比率。

【0127】 圖14展示所提出的抗CD25-IR700 PIT耗盡瘤內Treg細胞之作用機制的示意圖。

【實施方式】

相關申請案

【0128】 本申請案主張以下各案之優先權：美國臨時申請案第62/880,514號，2019年7月30日申請，標題為「用於癌症、腫瘤及腫瘤細胞之局部及全身性治療之組合物和方法」；美國臨時申請案第62/896,453

號，2019年9月5日申請，標題為「用於癌症、腫瘤及腫瘤細胞之局部及全身性治療之組合物和方法」；及美國臨時申請案第62/931,405號，2019年11月6日申請，標題為「用於癌症、腫瘤及腫瘤細胞之局部及全身性治療之組合物和方法」，該等申請案之內容以全文引用的方式併入本文中。

【0129】 本文提供用於治療癌症之組合物、組合及方法，該癌症諸如包括第一腫瘤或原發性腫瘤或多種原發性腫瘤以及轉移性腫瘤細胞、例如轉移性癌症之癌症；及/或包括原發性腫瘤或多種原發性腫瘤以及侵襲性或浸潤性腫瘤細胞、例如侵襲性癌症或浸潤性癌症之癌症。亦提供用於增強受試者，諸如患有癌症，諸如侵襲性癌症、浸潤性癌症或轉移性癌症之受試者之全身免疫性的組合物、組合及方法。亦提供用於在受試者、例如患有癌症或腫瘤，諸如侵襲性癌症、浸潤性癌症或轉移性癌症之受試者中產生增強之反應、例如對治療或療法之增強之反應的組合物、組合及方法。

【0130】 所提供之組合物、組合、方法及用途可用於治療包括第一腫瘤或原發性腫瘤、轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞之癌症。在一些實施例中，與結合CD25之靶向分子結合的酞菁染料單獨或與免疫檢查點抑制劑組合使用。本文所述之方法及用途提供治療癌症、例如轉移性癌症及/或侵襲性癌症之多個優點，包括不需要定位及/或直接照射轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞。本發明亦提供增強受試者例如針對癌症復發之全身免疫性的意外特徵。

【0131】 在一些情況下，所提供之實施例係基於以下觀測結果：用酞菁染料-靶向分子接合物，諸如抗CD25抗體-IR700接合物治療癌症、接著照射第一腫瘤或原發性腫瘤不僅治療所照射之腫瘤，諸如所照射之第一

腫瘤或所照射之原發性腫瘤，且亦有效治療遠離照射部位之腫瘤(例如轉移之腫瘤)且有效治療在受試者在治療初始腫瘤後具有完全反應之後引入的腫瘤，表明腫瘤特異性免疫記憶反應。所提供之實施例係基於以下進一步觀測結果：用抗CD25抗體-IR700接合物及免疫檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體組合治療引起治療所照射之第一腫瘤或原發性腫瘤及遠端腫瘤或隨後引入之腫瘤，諸如包含腫瘤細胞之繼發性群體、轉移性腫瘤及/或侵襲性腫瘤之腫瘤的顯著協同效應。因此，證明所提供之組合物、組合、方法及用途提供對癌症之實質上改善及有效之治療，該癌症包括：包括第一腫瘤或原發性腫瘤或多種原發性腫瘤以及轉移性腫瘤細胞、例如轉移性癌症之癌症；及/或包括第一腫瘤或原發性腫瘤或多種原發性腫瘤以及侵襲性腫瘤細胞、例如侵襲性癌症之癌症。所提供之組合物、組合、方法及用途可增強或改善受試者之免疫反應，例如針對癌症之全身免疫反應，包括可有效針對可在治療之後顯現之腫瘤的免疫記憶反應。

【0132】 本文提供之方法及用途包括用包含酞菁染料連接至靶向分子，諸如結合於CD25之靶向分子的接合物治療具有一或多種第一腫瘤、例如原發性腫瘤及視情況細胞之繼發性群體，諸如轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞的受試者，且在投與接合物之後，用適用於酞菁染料之光波長照射該一或多個第一腫瘤或原發性腫瘤。該方法之一些實施例包括在投與接合物之前、同時或之後投與免疫檢查點抑制劑。

I. 用於治療癌症、例如侵襲性癌症或轉移性癌症之方法及用途

【0133】 在一些實施例中，提供使用含有靶向分子結合CD25之酞菁染料-靶向分子接合物(例如抗CD25抗體-IR700接合物)之組合物治療癌症的方法及用途，該癌症諸如包括第一腫瘤或多種腫瘤(例如一或多種原

發性腫瘤)以及癌細胞之繼發性群體，諸如轉移性腫瘤細胞(例如轉移性癌症)、侵襲性腫瘤細胞(例如侵襲性癌症)或浸潤性腫瘤細胞(例如浸潤性癌症)之。在一些實施例中，癌細胞之繼發性群體諸如直接或間接地與第一腫瘤相關。在一些實施例中，細胞之繼發性群體不直接來源於第一腫瘤。所提供之方法及用途包括治療方法及用途，例如涉及向患有癌症之受試者投與接合物，接著使用特定光波長及劑量照射(或輻照)與癌症相關之腫瘤(諸如第一腫瘤)或腫瘤微環境。在一些態樣中，照射(或輻照)引起表現目標分子(例如CD25)之細胞的照射依賴性溶解及死亡，對癌症產生治療作用或治療(在一些情況下稱為光免疫療法(PIT))。在一些態樣中，方法亦涉及免疫調節劑，諸如免疫檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體)與酞菁染料-靶向分子接合物組合投與。在一些態樣中，在所提供之方法及用途中，諸如在所提供之用於治療癌症之方法及用途中，採用酞菁染料-靶向分子接合物與免疫檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體)之組合。

【0134】 用途包括組合物及組合在此類方法及治療中之用途及此類組合物及組合在製備藥劑以便執行此類治療方法中之用途。在一些實施例中，因而方法及用途治療受試者之癌症，諸如包括腫瘤之癌症及包括作為原發性腫瘤或非原發性腫瘤之第一腫瘤及腫瘤細胞之一或多個繼發性群體(例如轉移性腫瘤細胞及/或侵襲性腫瘤細胞)，諸如轉移性及/或侵襲性癌症之癌症。在一些實施例中，繼發性腫瘤細胞與第一腫瘤相關。在方法及用途之一些實施例中，治療超過一種腫瘤。在一些態樣中，亦提供此類組合物及組合增強、強化、加強、鞏固、增加、強化或支持受試者中之免疫功能，諸如全身免疫性之方法及用途。

【0135】 方法包括向具有第一腫瘤之受試者投與包含酞菁染料連接

至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25且在投與接合物之後用適合於所選酞菁染料之光波長照射至少第一腫瘤。在一些實施例中，方法包括在投與接合物之前、同時或之後投與免疫檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體。在一些實施例中，方法進一步投與額外治療劑或抗癌治療。

【0136】 在一些實施例中，方法涉及用光照射與癌症相關之腫瘤或腫瘤之微環境(腫瘤微環境；TME)或TME中存在之細胞。在一些態樣中，用適合於療法或治療之光波長照射腫瘤或TME。在一些實施例中，適用於酞菁染料之光波長包括藉由用吸收光照射，波長實現染料-接合物活化之光，使得光激發光敏劑，且殺死細胞，因而減少或消除病變(例如腫瘤)，減少或抑制腫瘤生長，減少、抑制或消除腫瘤細胞之繼發性群體，諸如腫瘤細胞癌轉移，減少、抑制或消除侵襲性及/或轉移性腫瘤細胞，或其任何組合。

【0137】 在一些實施例中，照射係在約500 nm與900 nm之間、約600 nm與850 nm之間、約650 nm與800 nm之間或約660 nm與740 nm之間的波長下。在一些實施例中，照射係在 $690 + 50$ nm之波長下或在或約 $690+20$ nm之波長下。

【0138】 照射劑量可為至少 1 J/cm^2 或 1 J/cm 光纖長度。在一些實施例中，病變在 2 J/cm^2 或約 2 J/cm^2 至約 400 J/cm^2 或 2 J/cm 光纖長度或約 2 J/cm 光纖長度至約 500 J/cm 光纖長度之劑量下照射。在一些實施例中，照射劑量為至少或至少約 2 J/cm^2 、 5 J/cm^2 、 10 J/cm^2 、 25 J/cm^2 、 50 J/cm^2 、 75 J/cm^2 、 100 J/cm^2 、 150 J/cm^2 、 200 J/cm^2 、 300 J/cm^2 、 400 J/cm^2 或 500 J/cm^2 ；或病變在至少以下或至少約以下之劑量下照射： 2 J/cm 光纖長度、 5 J/cm 光纖長度、 10 J/cm 光纖長度、 25 J/cm 光纖長度、

50 J/cm光纖長度、75 J/cm光纖長度、100 J/cm光纖長度、150 J/cm光纖長度、200 J/cm光纖長度、250 J/cm光纖長度、300 J/cm光纖長度、400 J/cm光纖長度或500 J/cm光纖長度。

【0139】 在一些實施例中，照射劑量為25 J/cm²至400 J/cm²或約2 J/cm光纖長度至約500 J/cm光纖長度。在一些實施例中，照射劑量為5 J/cm²至200 J/cm²或20 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度。在一些實施例中，照射劑量為約50 J/cm²或100 J/cm光纖長度。

【0140】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，在投與酞菁染料-靶向分子接合物之後實現照射。在一些實施例中，在投與酞菁染料-靶向分子接合物(例如IR700-抗CD25抗體接合物)之後30分鐘與96小時之間或約30分鐘與96小時之間，諸如30分鐘與48小時、30分鐘與24小時或12小時與48小時之間，諸如一般在投與接合物之後至少30分鐘、1小時、2小時、3小時、4小時、5小時、6小時、7小時、8小時、9小時、10小時、11小時、12小時、13小時、14小時、15小時、16小時、17小時、18小時、19小時、20小時、21小時、22小時、23小時、24小時或更多小時，進行或實現照射。在一些實施例中，在投與接合物之後約24小時內或在投與接合物之後24小時±4小時內，或在投與接合物之後約20、21、22、23、24、24、26、27或28小時內進行照射。

【0141】 本文所述之方法包括照射受試者中之第一腫瘤或第一腫瘤，諸如原發性腫瘤之腫瘤微環境(TME)。在一些實施例中，本文所提供之方法及用途包括治療具有一或多個腫瘤之受試者。受試者可具有一個、兩個、三個或超過三個腫瘤。此類腫瘤可在一或多個組織或器官中，諸如在一個組織或器官中，在兩個不同組織或器官中，在三個不同組織或器官

中，或在超過三個不同組織或器官中。

【0142】 在一些態樣中，原發性腫瘤可指受試者中之第一或原始腫瘤，且亦可指經選擇用於用本文所提供之方法及用途照射的一或多個腫瘤。在一些實施例中，第一腫瘤或額外腫瘤可為實體腫瘤，可為淋巴瘤，或可為白血病。腫瘤可為肺、胃、肝臟、胰臟、乳房、食道、頭頸部、腦、周邊神經、皮膚、小腸、結腸、直腸、肛門、卵巢、子宮、膀胱、前列腺、脂肪組織、骨骼肌、平滑肌、血管、骨骼、骨髓、眼睛、舌、淋巴結、脾、腎、子宮頸、男性生殖器、女性生殖器、睪丸之腫瘤或未知初始來源之腫瘤。

【0143】 在方法之一些實施例中，抑制第一腫瘤或原發性腫瘤之生長，減小原發性腫瘤之體積，或減小腫瘤生長與腫瘤體積。在方法之一些實施例中，與諸如僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與抗PD-1抗體之單一療法相比，可抑制第一腫瘤或原發性腫瘤之生長，減小原發性腫瘤之體積，或減小腫瘤生長與腫瘤體積。

【0144】 在一些實施例中，本文所提供之方法及用途包括治療具有一或多個腫瘤以及腫瘤細胞之繼發性群體，諸如侵襲性腫瘤細胞之受試者。在此類實施例中的一些中，當源於腫瘤，諸如原發性腫瘤之細胞已侵襲至周圍組織中時，繼發性群體即含有該等細胞。方法包括向具有第一腫瘤及侵襲性腫瘤細胞之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25；及在投與接合物之後，用適合於所選酞菁染料之波長照射第一腫瘤。在此類實施例中的一些中，不直接照射腫瘤細胞之繼發性群體。在一些實施例中，方法包括在投與接合物之前、同時或之後投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，方法包括在投與抗

CD25抗體-IR700接合物之前、同時或之後投與抗PD-1抗體，其中在接合物投與之後照射第一腫瘤。

【0145】 在一些態樣中，侵襲性腫瘤細胞是指源自原發性腫瘤之細胞且已侵襲至具有第一腫瘤之受試者體內與原發性腫瘤相同之器官或相鄰之器官的周圍組織中。在一些實施例中，第一腫瘤為原發性腫瘤，且侵襲性腫瘤細胞直接或間接地來源於第一腫瘤。在一些實施例中，侵襲性腫瘤細胞不直接來源於第一腫瘤。

【0146】 本文所提供之方法及用途包括照射第一腫瘤及/或其他腫瘤，且不照射侵襲性腫瘤細胞中之一些或全部。在一些實施例中，抑制、減小或消除侵襲性腫瘤細胞之生長，減小一或多個侵襲性腫瘤之體積、尺寸或質量，或其任何組合。在一些實施例中，亦抑制、減小或消除第一腫瘤之生長，亦減小第一腫瘤或其他腫瘤之體積、尺寸或質量，以及對一或多個侵襲性腫瘤細胞之作用。

【0147】 在一些實施例中，侵襲性腫瘤細胞包含於實體腫瘤中。在一些實施例中，侵襲性腫瘤細胞包含於體液，包括但不限於腹膜液、胸膜液及腦脊髓液中。在一些實施例中，侵襲性腫瘤細胞包含於體腔積液，包括但不限於腹膜積液(腹水)、肋膜積液及心包積液中。

【0148】 在一些實施例中，本文所提供之方法及用途包括治療具有第一腫瘤以及腫瘤細胞之繼發性群體(例如相關腫瘤細胞之繼發性群體)，諸如侵襲性及/或轉移性腫瘤細胞之受試者。方法包括向具有第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體(例如相關腫瘤細胞之繼發性群體)，諸如侵襲性及/或轉移性腫瘤細胞之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25且在投與接合物之後用適合於所選酞菁染料之

波長照射第一腫瘤。在此類實施例中的一些中，不直接照射腫瘤細胞之繼發性群體。在一些實施例中，方法包括在投與接合物之前、同時或之後投與免疫檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體。在此類方法中，抑制、減小或消除第一腫瘤及/或腫瘤細胞之繼發性群體，諸如轉移性腫瘤細胞的生長(體積、尺寸或質量)，減小一或多個第一腫瘤及/或細胞之繼發性群體之體積、尺寸或質量，或其任何組合。在一些實施例中，與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與抗PD-1抗體相比，第一腫瘤及/或繼發性群體受到更大抑制程度。在一些實施例中，若腫瘤顯示腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊增加小於20%，腫瘤體積、尺寸或質量無變化(亦即，腫瘤生長或進展停止)，或腫瘤之體積、尺寸或質量減小，或腫瘤細胞之數目減小，則實現抑制。在一些態樣中，腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊或者腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

【0149】 在本文中之任一方法及用途中，第一腫瘤可為原發性腫瘤或繼發性腫瘤。在一些實施例中，第一腫瘤及繼發性群體相關。在一些實施例中，細胞之繼發性群體直接或間接地來源於第一腫瘤。在一些實施例中，繼發性群體不來源於第一腫瘤。在一些實施例中，第一腫瘤為原發性腫瘤且細胞之繼發性群體與原發性腫瘤相關；舉例而言，細胞之繼發性群體直接或間接地來源於原發性腫瘤。在一些實施例中，第一腫瘤為原發性腫瘤且腫瘤細胞之繼發性群體為第二原發性腫瘤。在一些實施例中，第一腫瘤為繼發性腫瘤且細胞之繼發性群體與繼發性腫瘤相關。在一些態樣中，腫瘤之繼發性群體包括源自原發性腫瘤且侵襲局部或遠端健康組織(亦即，侵襲性腫瘤細胞)或擴散至具有原發性腫瘤之受試者之體內的遠端組織或器官(亦即，轉移性腫瘤細胞)，例如位於原發性腫瘤遠端或遠離原

發性腫瘤之組織或器官的細胞。在一些態樣中，腫瘤細胞之繼發性群體為侵襲性與轉移性的。在一些態樣中，腫瘤細胞之繼發性群體為浸潤性的。在一些態樣中，腫瘤細胞之繼發性群體為轉移性的且直接或間接地與第一腫瘤相關，諸如來源於第一腫瘤。在其它態樣中，腫瘤細胞之繼發性群體為轉移性的且不直接與第一腫瘤相關。轉移性腫瘤細胞可位於肺、胃、肝臟、胰臟、乳房、食道、頭頸部、腦、周邊神經、皮膚、小腸、結腸、直腸、肛門、卵巢、子宮、膀胱、前列腺、脂肪組織、骨骼肌、平滑肌、血管、骨骼、骨髓、眼睛、舌、淋巴結、脾、腎、子宮頸、男性生殖器、女性生殖器、睪丸、血液、骨髓、腦脊髓液或任何其他組織或器官中之一或多個位置。在一些實施例中，轉移性腫瘤細胞包含於實體腫瘤中。在一些實施例中，轉移性腫瘤細胞為循環腫瘤細胞，為液體腫瘤，或不與腫瘤塊相關。

【0150】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，繼發性腫瘤細胞為在第一腫瘤遠端之轉移性腫瘤細胞且不照射，例如不直接照射轉移性腫瘤細胞中的一些或全部。在本方法及用途之一些實施例中，在投與接合物之後僅照射第一腫瘤且不直接照射侵襲性或轉移性腫瘤細胞。在一些實施例中，照射超過一個腫瘤，包括第一腫瘤，但不照射腫瘤細胞之至少一個位點，諸如含有轉移性腫瘤細胞之位點。

II. 用於增強全身免疫性及/或反應之方法

【0151】 本文亦提供組合物及組合增強、強化、加強或支持受試者中，例如患有癌症或腫瘤之受試者中之免疫功能，諸如全身免疫性之方法及用途。在一些實施例中，本文中之方法及用途包括增強患有癌症、腫瘤或癌性病變之受試者中之全身免疫性。在一些態樣中，「全身免疫性」係

指受試者免疫系統對免疫激發，包括與癌症或腫瘤相關之免疫激發以全身方式起反應之能力。在一些態樣中，全身免疫性可包括受試者後天免疫系統及/或先天免疫系統之全身反應。在一些態樣中，全身免疫性包括包括血流、淋巴結、骨髓、脾及/或腫瘤微環境之不同組織中的免疫反應，且在一些情況下，包括組織及器官當中之協調反應及組織及器官之多種細胞及因子。本文亦提供組合物及組合增強、強化或加強受試者中，諸如患有癌症或腫瘤之受試者中對治療或療法之反應的方法及用途。

【0152】 在一些態樣中，所提供之方法及用途包括向受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25；投與免疫檢查點抑制劑；且在投與接合物之後，照射腫瘤或癌性病變或腫瘤微環境。關於波長、照射劑量及照射時間安排之照射條件為諸如本文所述之條件。可在投與接合物之前、同時或之後，投與免疫檢查點抑制劑，諸如本文所述。在一些態樣中，本文所提供之方法及用途增強受試者中之全身免疫性，此轉而可產生針對癌症療法或治療之增強或協同反應。在一些實施例中，與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與抗PD-1抗體相比，本文所提供之方法及用途引起針對癌症或腫瘤之治療或療法的增強之反應，諸如協同反應。在一些態樣中，增強之反應包含與投與接合物接著照射及投與抗PD-1抗體之前受試者之全身免疫性相比，受試者之全身免疫性增強。在一些態樣中，增強之反應包含與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與抗PD-1抗體相比，增強之反應，諸如額外、累加或協同反應，及/或更完全之反應、更持久之反應或更持續之反應。

【0153】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，增加或加強針對復發腫瘤之全身免疫性。在一些態樣中，可基於瘤內CD8⁺ T淋巴球

之數目、CD8⁺ T淋巴球與調節T細胞(T_{reg})之比率、瘤內T淋巴球耗竭(例如表現PD-1及/或CTLA4標記物之CD3⁺ CD8⁺細胞之百分比)、瘤內活化CD8⁺ T淋巴球之數目或百分比(例如作為CD45⁺細胞之百分比的Ki67⁺或CD69⁺ CD8細胞)、細胞毒性瘤內T淋巴球之擴增(例如不表現PD-1及/或CTLA4標記物之CD3⁺ CD8⁺細胞之百分比)，基於脾細胞針對腫瘤細胞之細胞毒性或其任何或所有組合，量測全身免疫性之水準、強度或程度。在一些態樣中，瘤內CD8⁺ T淋巴球包括CD3⁺CD8⁺細胞，瘤內耗竭T淋巴球包括PD-1⁺CTLA-4⁺CD3⁺CD8⁺細胞，活化瘤內CD8⁺ T淋巴球包括CD3⁺CD8⁺Ki67⁺及/或CD3⁺CD8⁺CD69⁺細胞，細胞毒性T淋巴球之擴增包括PD-1⁻CTLA-4⁻CD3⁺CD8⁺細胞。在一些態樣中，瘤內CD8⁺ T淋巴球、耗竭瘤內T淋巴球、活化CD8⁺ T淋巴球或擴增之細胞毒性瘤內T淋巴球作為白細胞(CD45⁺細胞)及/或總CD8⁺ T細胞(例如CD3⁺CD8⁺CD45⁺細胞)之百分比量測。此類數目或百分比之測定可使用若干熟知方法，包括本文所述之彼等方法實現。舉例而言，此類數目或百分比可藉由諸如藉由腫瘤及/或組織切片之機械解離產生單細胞懸浮液，或收集含有循環免疫細胞之血液樣品，接著染色及進行流動式細胞量測分析或質譜細胞量測術來確定。其他方法可包括組織及/或腫瘤切片之多路複用之免疫螢光成像。

【0154】 在此類實施例中的一些中，免疫性之強度或程度與治療之前同一受試者中之免疫性之強度或程度相比較。在此類實施例中的一些中，免疫性之強度或程度與一群受試者相比較。在此類實施例中的一些中，免疫性之強度或程度與閾值相比較。在一些實施例中，在諸如抗CD25 PIT與投與檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體)組合之組合療法之後的免疫性之強度或程度與在用諸如投與單一藥劑，諸如僅免疫檢查點抑制劑

(例如抗PD-1抗體)或抗CD25接合物或抗CD25 PIT的單一療法治療之後的免疫性之強度或程度相比較。

【0155】 在一些實施例中，免疫性之強度或程度藉由瘤內CD8⁺ T淋巴球，諸如CD3⁺CD8⁺ T淋巴球之數目來量測，且若與治療前相比，在治療之後CD45⁺細胞之總數目當中瘤內CD8⁺ T淋巴球(例如CD3⁺CD8⁺ T淋巴球)之百分比增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實例中之一些中，若瘤內CD8⁺ T淋巴球(例如CD3⁺CD8⁺ T淋巴球)之數目為CD45⁺細胞之總數目之至少或約30%，諸如CD45⁺細胞之總數目之至少或 約30%、35%、36%、37%、38% 39%、40%、41%、42% 43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%或更多，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在一些實施例中，瘤內CD8⁺ T淋巴球之百分比為瘤內CD45⁺細胞群體之至少40%。在一些實施例中，若與治療前相比，在治療之後瘤內CD45⁺細胞群體當中瘤內CD3⁺CD8⁺ T細胞之百分比增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實例中之一些中，與治療前相比，在治療之後瘤內CD45⁺細胞群體當中瘤內CD3⁺CD8⁺ T細胞之百分比增加至少或約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%或更多。在一些實施例中，與治療前相比，在治療之後瘤內CD45⁺細胞群體當中瘤內CD3⁺CD8⁺ T細胞之百分比增加至少10%。

【0156】 在一些實施例中，免疫性之強度或程度藉由耗竭之瘤內CD8⁺ T淋巴球，諸如作為瘤內CD8⁺ T淋巴球(例如CD3⁺CD8⁺ T淋巴球)之百分比的PD-1⁺CTLA-4⁺CD3⁺CD8⁺細胞之數目來量測，且若與治療前

相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞當中 $PD-1^+CTLA-4^+CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比降低，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或加強。在此類實例中的一些中，若與治療前相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞當中 $PD-1^+CTLA-4^+CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比小於20%或小於約20%，諸如小於19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加。在一些實施例中，若與治療前相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞當中 $PD-1^+CTLA-4^+CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比減小，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實施例中的一些中，與治療前相比，瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞當中 $PD-1^+CTLA-4^+CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比減少至少或約5%、6%、7%、8%、9%、10%、11%、12%、13%、14%、15%、16%、17%、18%、19%、20%、25%、30%或更多。在一些實施例中，與治療前相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體當中耗竭之瘤內 $CD8^+$ T細胞($PD-1^+CTLA-4^+CD3^+CD8^+$ 細胞)之百分比減少至少10%。

【0157】 在一些實施例中，免疫性之強度或程度藉由活化之瘤內 $CD8^+$ T淋巴球，諸如 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 及/或 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球之數目來量測，且若與治療前相比，在治療之後作為瘤內 $CD45^+$ 白細胞之百分比的活化之瘤內 $CD8^+$ T淋巴球，諸如 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 及/或 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球之數目增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加。在此類實施例中的一些中，若在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 細胞之數目為 $CD45^+$ 細胞之總數目之至少或約0.15%，諸如瘤內 $CD45^+$ 細胞之總數目之至少或約0.2%、0.25%、0.3%、0.35%、0.4%、0.45%、0.5%或

更多，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實施例之其他實施例中，若在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+CD69^+$ 細胞之數目為 $CD45^+$ 細胞之總數目之至少或約0.5%，諸如瘤內 $CD45^+$ 細胞之總數目之至少或約0.6%、0.7%、0.8%、0.9%、1.0%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%或更多，諸如瘤內 $CD45^+$ 細胞之總數目之至少約1.0%，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在一些實施例中，若與治療前相比，在治療之後瘤內 $CD45^+$ 細胞當中瘤內 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 及/或 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球之百分比增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實施例中的一些中，與治療前瘤內 $CD45^+$ 細胞當中 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 及/或 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球細胞之百分比相比，瘤內 $CD45^+$ 細胞當中 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 及/或 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球細胞之百分比增加至少或約1倍、2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍-18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、30倍、35倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍或更多。在一些實施例中，與治療前瘤內 $CD45^+$ 細胞當中 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ T淋巴球細胞之百分比相比，瘤內 $CD45^+$ 細胞當中瘤內 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ T淋巴球細胞之百分比增加至少15倍或20倍。在一些實施例中，與治療前瘤內 $CD45^+$ 細胞當中 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球細胞之百分比相比，瘤內 $CD45^+$ 細胞當中瘤內 $CD3^+CD8^+CD69^+$ T淋巴球細胞之百分比增加至少5倍。

【0158】 在一些實施例中，免疫性之強度或程度藉由瘤內細胞毒性T淋巴球，諸如 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之擴增來量測，且若與治療

前相比，在治療之後 $CD8^+$ T細胞(例如 $CD3^+CD8^+$ T細胞)當中瘤內細胞毒性T淋巴球(例如 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞)之百分比增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實例中之一些中，若瘤內細胞毒性T淋巴球(例如 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞)之數目為 $CD3^+CD8^+$ T細胞之總數目之至少或約20%，諸如43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%或更多，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在一些實施例中，瘤內 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比為瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體之至少或約40%、45%、50%或55%。在一些實施例中，若與治療前相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體當中瘤內 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實施例中之一些中，與治療前瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體當中瘤內 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體當中瘤內 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比增加至少或約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、60%、70%、75%、80%或更多。在一些實施例中，與治療前瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體當中瘤內 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比相比，在治療之後瘤內 $CD3^+CD8^+$ T細胞群體當中瘤內 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比增加至少30%。

【0159】 在一些實施例中，根據本文所提供之方法及用途之治療引起調節T細胞(Treg)，諸如瘤內 $CD4^+FoxP3^+$ Treg之細胞死亡或數目減小。因此，在一些實施方案中，可基於瘤內或循環調節T細胞(Treg)之數

目或百分比量測全身免疫性之水準、強度或程度。在一些態樣中，抗CD25接合物與表現CD25之細胞，諸如某些Treg之表面的結合及實現表現CD25之細胞之照射依賴性溶解及死亡的照射引起表現CD25之細胞之數目減小。在一些態樣中，此類結果引起腫瘤內免疫抑制細胞，諸如Treg之數目減小，且因此可緩解或逆轉腫瘤中之免疫抑制。在一些態樣中，此類免疫抑制細胞減少可引起可消除腫瘤細胞之瘤內T細胞，諸如瘤內CD8⁺細胞毒性T細胞或CD4⁺輔助T細胞之活化及增殖，且減小腫瘤體積及/或消除腫瘤。在一些態樣中，根據所提供之實施例之治療可減少瘤內Treg及/或增加瘤內CD8⁺與Treg比率或瘤內CD4⁺與Treg比率。

【0160】 在一些態樣中，根據本文所提供之方法及用途之治療可引起瘤內Treg持續或持久之減少。在一些態樣中，根據本文所提供之方法及用途之治療可引起瘤內CD8⁺與Treg比率或瘤內CD4⁺與Treg比率持續或持久之增加。在一些實施例中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由確定瘤內CD8⁺與Treg比率來量測，且若與治療前相比，在治療之後瘤內CD8⁺與Treg比率增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在此類實例中的一些中，若與治療前瘤內CD8⁺與Treg比率相比，瘤內CD8⁺與Treg比率增加至少或約1倍、1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍、2.0倍、2.1倍、2.2倍、2.3倍、2.4倍、2.5倍、2.6倍、2.7倍、2.8倍、2.9倍、3.0倍、3.1倍、3.2倍、3.3倍、3.4倍、3.5倍、3.6倍、3.7倍、3.8倍、3.9倍、4.0倍或更多，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在一些實施例中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由確定瘤內CD4⁺與Treg比率來量測，且若與治療前相比，在治療之後瘤內CD4⁺與Treg比率增加，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。

在一些實施例中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由確定瘤內Treg與CD45⁺比率來量測，且若與治療前相比，在治療之後瘤內Treg與CD45⁺比率減少，則針對復發腫瘤之全身免疫性增加或強化。在一些態樣中，此類增加或減少可持續達或約達3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14天或3、4、5、6、7或8週或更長。

【0161】 在一些態樣中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由CTL活性分析使用脾細胞或周邊血液細胞或骨髓細胞或淋巴結細胞來量測。在一些實施例中，在照射受試者中之第一腫瘤之後第4天與第28日之間自受試者收集細胞。

【0162】 在一些態樣中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由瘤內T細胞耗竭分析使用自第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞來量測。在一些實施例中，在照射受試者中之第一腫瘤之後第4天與第28日之間自受試者收集細胞。

【0163】 在一些態樣中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由瘤內效應T細胞擴增分析使用自第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞來量測。在一些實施例中，在照射受試者中之第一腫瘤之後第4天與第28日之間自受試者收集細胞。

【0164】 在一些態樣中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由T細胞受體多樣性分析使用自第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊或周邊循環收集之T細胞來量測。在一些實施例中，在照射受試者中之第一腫瘤之後第4天與第28日之間自受試者收集細胞。

【0165】 在一些態樣中，全身免疫性之水準、強度或程度可藉由確定腫瘤中調節T細胞(Treg)之存在、數目或頻率，及/或來自第一腫瘤或轉

移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊的瘤內Treg細胞與瘤內CD8+ T細胞或瘤內CD4+ T細胞之比率來量測。在一些實施例中，在照射受試者中之第一腫瘤之後第4天與第28日之間自受試者收集細胞。

【0166】 在一些實施例中，以上分析中之任一分析可組合使用。

III. 根據本文中之方法使用之組合物

【0167】 在一些態樣中，提供組合物及組合，其例如包含包含酞菁染料連接至結合於CD25蛋白之靶向分子，諸如抗體或其抗原結合片段的接合物及免疫檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體。在一些態樣中，提供用於根據所提供之方法及用途之治療方法或治療方案或者製造供治療癌症或腫瘤用之藥劑的組合物及組合。在一些態樣中，提供根據所提供之方法及用途使用的組合物及組合。

【0168】 本文所提供之方法及用途採用包括結合於CD25之靶向分子，諸如抗CD25抗體或結合於，諸如特異性結合於CD25之抗原結合片段的接合物。CD25可在包括CD8+細胞、CD4+FoxP3+調節T細胞、活化B細胞、一些胸腺細胞、骨髓前驅細胞及寡樹突神經膠質細胞之活化T細胞上表現。CD25亦稱為介白素2受體 α 鏈(IL2RA)、IDDM10、IL2R、TCGFR、p55或IMD41。

【0169】 在一些實施例中，靶向分子可為抗CD25抗體，諸如巴利昔單抗(Simulect®)、達利珠單抗、PC61或諸如巴利昔單抗(Simulect®)、達利珠單抗或PC61之抗CD25抗體之抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為達利珠單抗。在一些實施例中，抗CD25抗體為包含Fc區之巴利昔單抗。

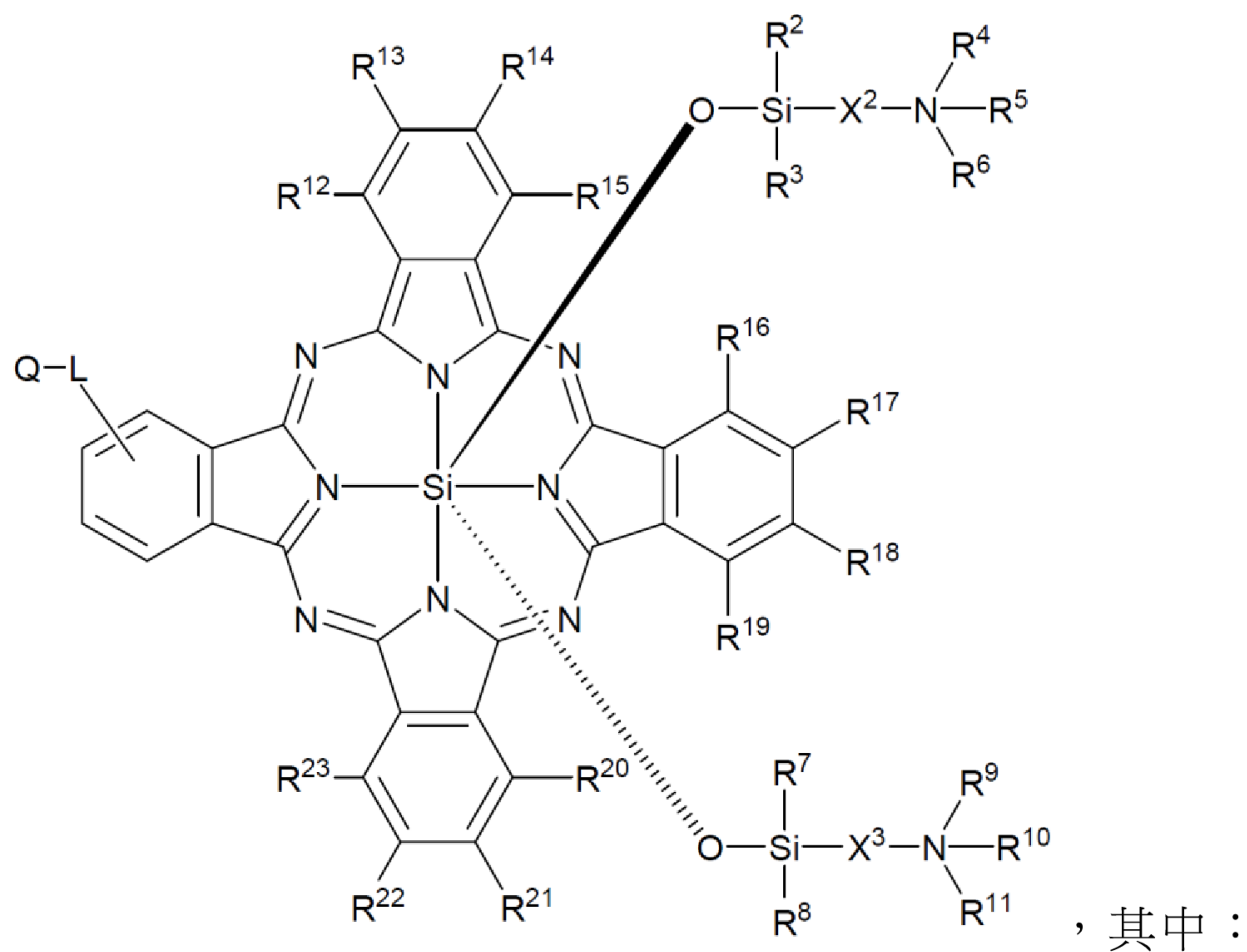
【0170】 在任何實施例中之一些實施例中，靶向分子為抗體或其抗

原結合片段或包括抗原結合片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗體為抗CD25抗體。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包括功能性Fc區。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體包括全長Fc區。在一些實施例中，抗CD25抗體為抗體片段。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含Fc區之巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含經工程改造以展現抗體依賴性細胞毒(ADCC)活性或展現增強之ADCC活性之Fc區的巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含全長Fc區之巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含經工程改造以展現ADCC活性或展現增強之ADCC活性之Fc區的巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含不展現ADCC活性或展現減小之ADCC活性之Fc區的巴利昔單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為達利珠單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含Fc區之達利珠單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含功能性Fc區之達利珠單抗。在任何實施例中之一些實施例中，抗CD25抗體為包含全長Fc區之達利珠單抗。在一些實施例中，靶向分子可為包括抗CD25抗體之「互補決定區」或「CDR」之抗體或抗體片段，諸如任一所述抗體或其抗原結合片段。CDR通常負責結合於抗原之抗原決定基。自N端起依序編號，各鏈之CDR通常稱為CDR1、CDR2及CDR3，且一般亦由其中定位有特定CDR之鏈鑑別。因此，重鏈可變區(VH) CDR3位於發現其之抗

體之重鏈的可變域中，而輕鏈可變區(VL) CDR1為來自發現其之抗體之輕鏈的可變域的CDR1。具有不同特異性，諸如不同抗原之不同組合位點之抗體具有不同CDR。儘管抗體與抗體之CDR不同，但僅CDR內有限數量之胺基酸位置直接參與抗原結合。CDR內之此等位置稱為特異性決定殘基(SDR)。在一些實施例中，靶向分子包括來自巴利昔單抗(Simulect®)、達利珠單抗或PC61之CDR。在一些實施例中，靶向分子為巴利昔單抗(Simulect®)。在一些實施例中，接合物之抗體為本文所述之任一抗CD25抗體、例如巴利昔單抗(Simulect®)之生物類似物、可互換物或生物較佳物，或其抗原結合片段。此類抗體亦包括本文所述之任一抗CD25抗體、例如巴利昔單抗(Simulect®)之生物複製物或生物仿製物，或其抗原結合片段。

【0171】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，抗CD25抗體包含功能性Fc區。在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，抗CD25抗體包含全長Fc區。

【0172】 本文所提供之方法及用途中所用的接合物包括酞菁染料。在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，酞菁染料為具有矽配位金屬之酞菁染料(Si-酞菁染料)。在一些實施例中，酞菁染料包含下式：



L為連接子；

Q為用於將染料附接於靶向分子之反應性基團；

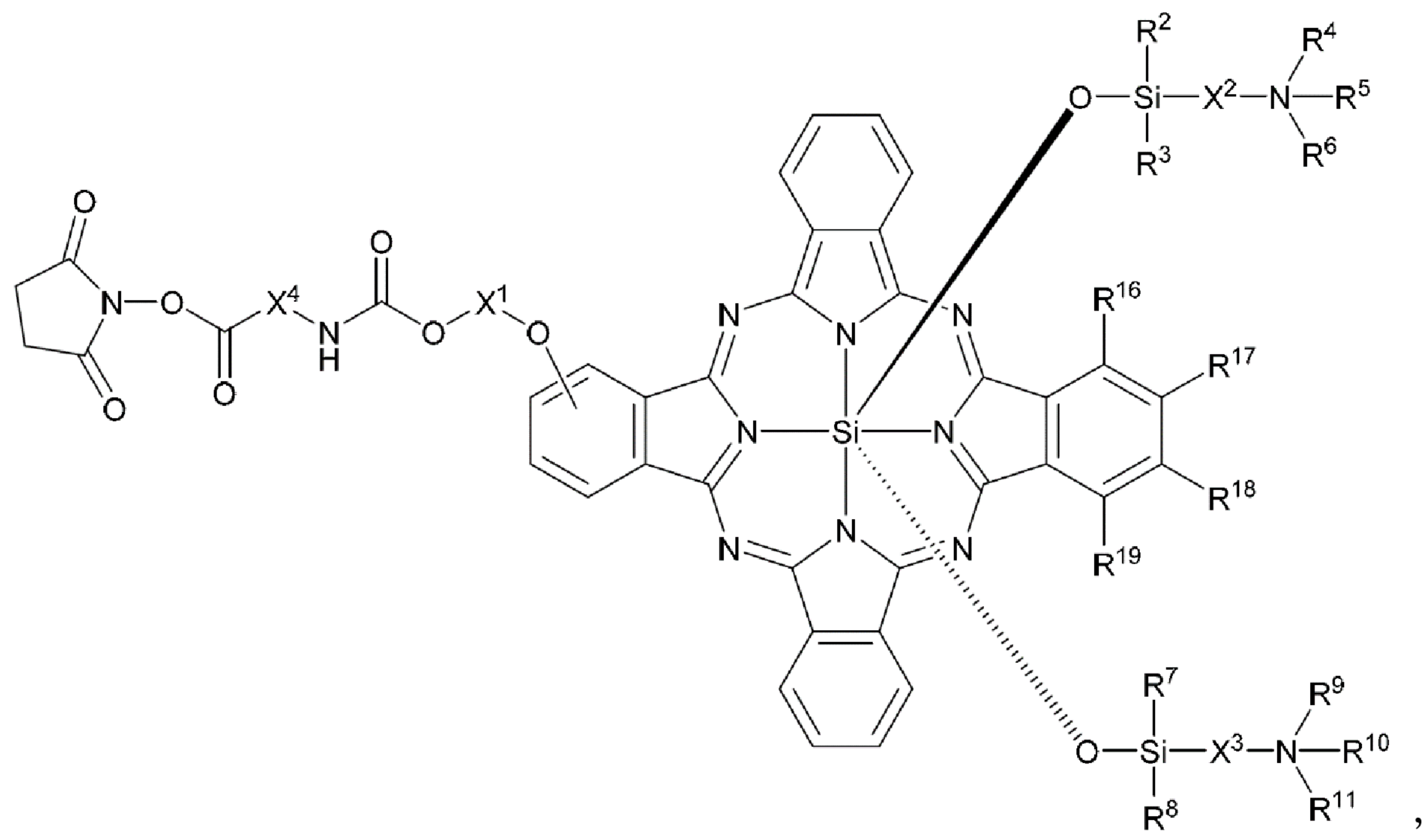
R²、R³、R⁷及R⁸各自獨立地選自視情況經取代之烷基及視情況經取代之芳基；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷醯基、視情況經取代之烷氧羰基、視情況經取代之烷基胺甲醯基及螯合配位體，其中R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰及R¹¹中之至少一者包含水溶性基團；

R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²及R²³各自獨立地選自氫、鹵素、視情況經取代之烷硫基、視情況經取代之烷胺基及視情況經取代之烷氧基；以及

X²及X³各自獨立地為視情況雜有雜原子之C₁-C₁₀伸烷基。

【0173】 在一些實施例中，酞菁染料包含下式：



其中：

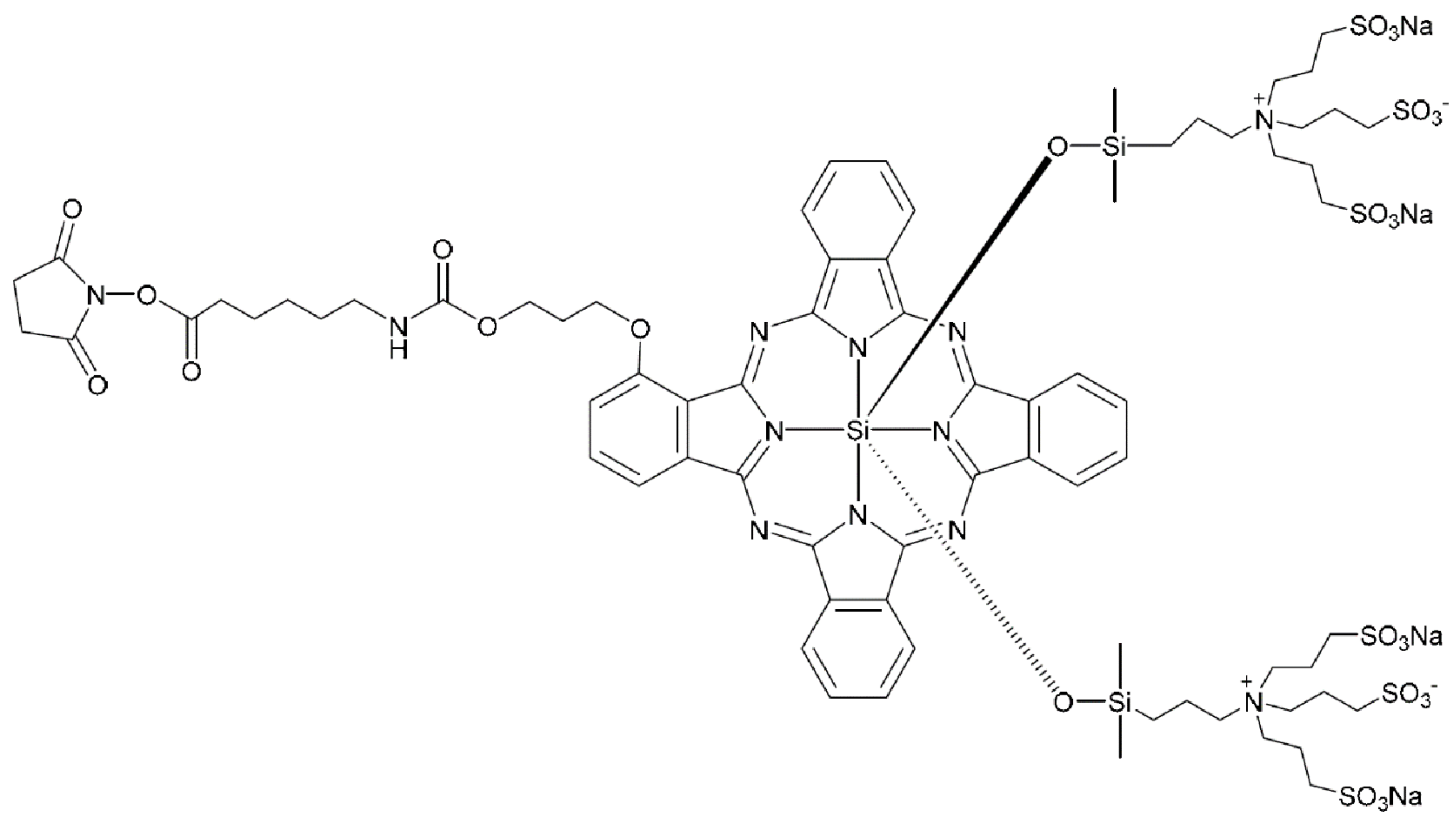
X¹及X⁴各自獨立地為視情況雜有雜原子之C₁-C₁₀伸烷基；及

R²、R³、R⁷及R⁸各自獨立地選自視情況經取代之烷基及視情況經取代之芳基；

R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰及R¹¹各自獨立地選自氫、視情況經取代之烷基、視情況經取代之烷醯基、視情況經取代之烷氧羰基、視情況經取代之烷基胺甲醯基及螯合配位體，其中R⁴、R⁵、R⁶、R⁹、R¹⁰及R¹¹中之至少一者包含水溶性基團；以及

R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸及R¹⁹各自獨立地選自氫、鹵素、視情況經取代之烷硫基、視情況經取代之烷胺基及視情況經取代之烷氧基。

【0174】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，Si-酞菁染料為IRDye 700DX (IR700)。在一些實施例中，含有反應性基團之酞菁染料為IR700 NHS酯，諸如IRDye 700DX NHS酯(LiC或929-70010、929-70011)。在一些實施例中，染料為具有下式之化合物：



化學式： $C_{74}H_{96}N_{12}Na_4O_{27}S_6Si_3$

精確質量：1952.37

分子量：1954.22

IRDye 700DX NHS酯

【0175】 出於本文之目的，當染料例如經由反應性基團諸如與抗體結合時，術語「IR700」、「IRDye 700」或「IRDye 700DX」包括上式。

【0176】 在一些實施例中，用於本文所提供之方法及用途的組合物包括包含Si-酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25。在一些實施例中，組合物為抗CD25-Si-酞菁染料接合物。在一些實施例中，組合物為抗CD25-IR700接合物。在一些實施例中，組合物為抗CD25-IR700接合物，其中抗CD25抗體為巴利昔單抗。在一些實施例中，組合物為抗CD25-IR700接合物，其中抗CD25部分為含有功能性Fc區之巴利昔單抗。在一些實施例中，組合物為抗CD25-IR700接合物，其中抗CD25部分為含有Fc區，諸如全長Fc區之巴利昔單抗。在一些實施例中，組合物為抗CD25-IR700接合物，其中抗CD25抗體為包含Fc區，諸如經工程改造以展現抗體依賴性細胞毒(ADCC)活性或展現增強之ADCC活

性之Fc區的巴利昔單抗。在一些實施例中，組合物為抗CD25-IR700接合物，其中抗CD25抗體為達利珠單抗。

IV. 檢查點抑制劑組合療法

【0177】 本文所提供之方法及用途可包括在投與接合物之前、同時或之後投與免疫檢查點抑制劑。舉例而言，方法可包括投與一或多個劑量之免疫檢查點抑制劑，投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25，且在投與接合物之後，照射第一腫瘤及視情況一或多個其他腫瘤。方法可包括首先投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中靶向分子結合於CD25，且在投與接合物之後，照射第一腫瘤及視情況一或多個其他腫瘤，且接著在投與接合物之後或在照射(例如輻照)步驟之後投與免疫檢查點抑制劑。方法亦可包括與接合物投與同時投與免疫檢查點抑制劑。

【0178】 在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑、CTLA-4抑制劑或其組合。在一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自結合於PD-1之抗體或抗原結合片段、結合於PD-L1之抗體或抗原結合片段或結合於CTLA-4之抗體或抗原結合片段或其組合。

【0179】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係抗PD-1抗體。在一些實施例中，用於方法之抗PD-1抗體包括(但不限於)：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗

(IBI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、IBI308、PDR001、REGN2810、TSR-042 (ANB011)及其任何組合。

【0180】在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗PD-L1抗體。可用於本文所提供之方法及用途中之抗PD-L1抗體包括(但不限於)阿特珠單抗(MPDL3280A、Tecentriq、RG7446)、阿維魯單抗(BAVENCIO、MSB0010718C；M7824)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031 (IMC-001；STI-A1015)、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502 (TQB-2450)、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001 (WPB3155)、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316 (HTI-1088)、TG-1501、ZKAB001 (STI-A1014)、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504、HLX20及其任何組合。

【0181】在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為抗CTLA-4抗體。示例性抗CTLA-4抗體為伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗(替西單抗、CP-675,206)、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145、BCD-217、ADG116、AK104、ATOR-1015、BMS-986218、KN046、MGD019、MK-1308、REGN4659、XmAb20717、XmAb22841及其任何組合。

【0182】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑係選自結合於PD-1、PD-L1或CTLA-4之抗體或抗原結合片段，且接合物為抗CD25-IR700接合物。在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為結合於PD-1之抗體或抗原結合片段，且接合物為抗CD25-IR700接合物，其中接合物之抗CD25部分為或衍生自巴利昔單抗。在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，免疫檢查點抑制劑為結合於PD-1之抗體或抗原結合片段且接合物為抗CD25-IR700接合物，其中接合物之抗CD25部分為或衍生自巴利昔單抗，且接合物之抗體部分包括功能性Fc區。在方法之一些實施例中，接合物為抗CD25-IR700接合物，其中接合物之抗CD25部分為巴利昔單抗，包括功能性Fc區。在方法之一些實施例中，接合物為抗CD25-IR700接合物，其中接合物之抗CD25部分為巴利昔單抗，包括功能性Fc區，且抗PD-1抗體為派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)或賽咪單抗(LIBTAYO)。

【0183】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，可在投與抗CD25-IR700接合物之前、與投與抗CD25-IR700接合物同時、在投與抗CD25-IR700接合物之後或其任何組合，向患有癌症之受試者投與免疫檢查點抑制劑。

【0184】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【0185】 在一些實施例中，在投與接合物之前向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次或超過五次。在一些實施例中，在投與接合物之前12小時、24小時、48小時、96小時、一週、兩

週、三週或四週或約12小時、24小時、48小時、96小時、一週、兩週、三週或四週向受試者投與免疫檢查點抑制劑。在一些實施例中，在投與接合物之前不到1-4週或不到1-3週或1-2週向受試者投與免疫檢查點抑制劑。

【0186】 在一些實施例中，在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次或超過五次。在一些實施例中，在投與接合物之前及在投與接合物之後向受試者投與免疫檢查點抑制劑。

【0187】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，向受試者投與抗CD25接合物一次或超過一次。在一些實施例中，向受試者投與接合物一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。在一些實施例中，在每次投與接合物之後，諸如在每次投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時內照射第一腫瘤。在一些實施例中，若殘餘病變殘留在受試者中，諸如第一腫瘤或一或多個其他腫瘤、來自原發性腫瘤、侵襲性癌細胞或轉移性腫瘤細胞之殘餘細胞或塊，則投與接合物超過一次。在一些實施例中，若在先前投與接合物之後超過2週、3週、4週、1個月、2個月、3個月、4個月、5個月、6個月、1年或超過1年的時間殘餘病變殘留，則重複給與接合物。

【0188】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，投與抗CD25接合物，諸如抗CD25-IR700接合物，且方法亦包括投與免疫檢查點抑制劑，其中雙重投與產生增強之效應，諸如額外、累加或協同效應。額外、累加或協同效應係指超過單獨單一療法(亦即，向受試者僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與檢查點抑制劑)之效應的效應。舉例

而言，抗CD25-IR700接合物之投與及檢查點抑制劑，諸如抗PD-1抗體之投與產生的效應大於僅投與抗CD25-IR700接合物或僅投與檢查點抑制劑時或僅投與抗CD25 IR700接合物接著照射時的效應。在一些態樣中，所提供之方法及用途產生額外、累加或協同抗腫瘤反應；舉例而言，與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射及/或僅投與抗PD-1抗體相比，受試者中第一腫瘤中之一或兩者的生長及/或體積、尺寸或質量增加及繼發性群體中之細胞數目在更大程度或範圍上得到抑制。在所提供之方法或用途之一些態樣中，與僅投與接合物接著照射相比及與僅投與抗PD-1抗體相比，受試者中第一腫瘤中之一或兩者的生長及/或體積、尺寸或質量增加及繼發性群體之體積、尺寸或細胞數目受到更大抑制程度。在一些實施例中，抑制包括以下各項中之一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊增加小於20%；腫瘤體積、尺寸或塊未變化(亦即，腫瘤生長或進展停止)；或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減少。在一些實施例中，抑制包括以下各項中之一或多者：腫瘤細胞數目增加小於20%。在一些實施例中，方法產生增強之反應，諸如更完全之反應、更持久之反應或更持續之反應。

【0189】 在一些實施例中，方法對第一腫瘤產生增強之效應，諸如額外效應、累加效應或協同效應，包括以下各項中之一或多者：抑制、減少或消除腫瘤生長，減小腫瘤體積、尺寸或塊，或具有完全反應之受試者數目增加，及其任何組合。在一些實施例中，方法對侵襲性腫瘤細胞產生增強之效應，諸如額外效應、累加效應或協同效應，包括以下各項中之一或多者：抑制、減少或消除腫瘤細胞生長，減少侵襲性腫瘤細胞之數目或體積、尺寸或塊，及其任何組合，包括與對一或多個照射腫瘤，諸如第一

腫瘤之效應組合。在一些實施例中，方法對轉移性腫瘤細胞產生增強之效應，諸如額外效應、累加效應或協同效應，包括以下各項中之一或多者：抑制、減少或消除轉移性腫瘤細胞生長，減少轉移性腫瘤細胞之數目或體積、尺寸或塊，及其任何組合，包括與對一或多個照射腫瘤之效應組合。在一些實施例中，在直接暴露於照射(亦即，用所選光波長照射或輻照)之腫瘤上實現協同效應。在一些實施例中，諸如在照射第一腫瘤之情況下，在未照射之腫瘤細胞上實現增強之效應，且在未照射之轉移性腫瘤細胞或侵襲性腫瘤細胞，諸如未照射之定位在照射腫瘤遠端之轉移性腫瘤細胞或侵襲性腫瘤細胞上實現協同效應。

【0190】 在一些實施例中，方法對增加或強化全身免疫性產生協同效應。在一些實施例中，方法對如本文所述或已知之全身免疫性之量度中的任一者，諸如本文中第II部分中所述之彼等量度產生協同效應，該等量度例如瘤內 $CD8^+$ T淋巴球之數目、 $CD8^+$ T淋巴球與調節T細胞(Treg)之比率、瘤內T淋巴球耗竭(例如表現PD-1及/或CTLA4標記物之 $CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比)、瘤內活化 $CD8^+$ T淋巴球之數目或百分比(例如作為 $CD45^+$ 細胞之百分比的 $Ki67^+$ 或 $CD69^+$ $CD8$ 細胞)、細胞毒性瘤內T淋巴球之擴增(例如不表現PD-1及/或CTLA4標記物之 $CD3^+CD8^+$ 細胞之百分比)，基於脾細胞針對腫瘤細胞之細胞毒性或其任何或所有組合。在一些態樣中，瘤內 $CD8^+$ T淋巴球包括 $CD3^+CD8^+$ 細胞，瘤內耗竭T淋巴球包括 $PD-1^+CTLA-4^+CD3^+CD8^+$ 細胞，活化瘤內 $CD8^+$ T淋巴球包括 $CD3^+CD8^+Ki67^+$ 及/或 $CD3^+CD8^+CD69^+$ 細胞，細胞毒性T淋巴球之擴增包括 $PD-1^-CTLA-4^-CD3^+CD8^+$ 細胞。

【0191】 在一些實施例中，方法包括投與抗CD25-IR700接合物及

免疫檢查點抑制劑以實現協同效應。在一些實施例中，方法包括投與抗CD25-IR700接合物及抗PD-1抗體以實現增強之效應，諸如協同效應或累加效應。在一些實施例中，抗CD25-IR700接合物包含具有功能Fc區之巴利昔單抗且免疫檢查點抑制劑為抗PD-1抗體，諸如納武單抗，且增強之效應，諸如額外、累加或協同效應體現在照射腫瘤中腫瘤生長減少、腫瘤體積減小、腫瘤尺寸減小、腫瘤塊減小或完全反應，及/或腫瘤細胞之繼發性群體(諸如侵襲性腫瘤細胞或轉移性腫瘤細胞)中未照射腫瘤細胞之生長、數目、體積、尺寸或塊減小。在一些實施例中，投與抗CD25-IR700接合物及照射減少瘤內Treg之數目及/或增加瘤內CD8+與Treg比率或瘤內CD4+與Treg比率。在一些實施例中，與抗PD-1抗體組合治療可產生減少瘤內Treg之數目及/或增加瘤內CD8+與Treg比率或瘤內CD4+與Treg比率的協同效應。

V. 額外治療劑

【0192】 在一些態樣中，所提供之方法及用途涉及投與另一種治療劑或抗癌治療。在一些態樣中，額外治療劑為免疫調節劑。在一些態樣中，額外治療劑為抗癌治療。

【0193】 在一些實施例中，免疫調節劑為細胞介素。在一些實施例中，免疫調節劑為細胞介素或為誘導腫瘤微環境中細胞介素之表現增加之藥劑。在一些態樣中，「細胞介素」係指由一種細胞群體釋放而作為細胞間介體作用於另一細胞之蛋白質的通用術語。此類細胞激素之實例為淋巴激素、單核球激素及傳統多肽激素。細胞介素當中包括生長激素，諸如人類生長激素、N-甲硫胺醯基人類生長激素及牛生長激素；副甲狀腺激素；甲狀腺素；胰島素；胰島素原；鬆弛素；鬆弛素原(prorelaxin)；醣蛋白

激素，諸如激濾泡素(FSH)、促甲狀腺激素(TSH)及促黃體素(LH)；肝生長因子(HGF)；纖維母細胞生長因子(FGF)；促乳素；胎盤催乳激素；腫瘤壞死因子- α 及腫瘤壞死因子- β ；苗勒氏管抑制性物質(mullerian-inhibiting substance)；小鼠促性腺激素相關肽；抑制素；活化素；血管內皮生長因子；整合素；血小板生成素(TPO)；神經生長因子，諸如NGF- β ；血小板生長因子；轉型生長因子(TGF)，諸如TGF- α 及TGF- β ；胰島素樣生長因子-I及胰島素樣生長因子-II；紅血球生成素(EPO)；骨性誘導因子；干擾素，諸如干擾素- α 、干擾素- β 及干擾素- γ ；群落刺激因子(CSF)，諸如巨噬細胞-CSF (M-CSF)；顆粒球-巨噬細胞-CSF (GM-CSF)；及顆粒球-CSF (G-CSF)；介白素(IL)，諸如IL-1、IL-1 α 、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-11、IL-12；IL-15，腫瘤壞死因子，諸如TNF- α 或TNF- β ；及其他多肽因子，包括LIF及kit配位體(KL)。如本文中所用，術語細胞介素包括來自天然源或來自重組細胞培養之蛋白質及天然序列細胞介素之生物學上活性等效物。舉例而言，免疫調節劑為細胞介素且細胞介素為IL-4、TNF- α 、GM-CSF或IL-2。

【0194】 在一些實施例中，免疫調節劑係選自以下中：GM-CSF、CpG寡去氧核苷酸(CpG-ODN)、脂多醣(LPS)、單磷醯基脂質A (MPL)、礬、重組利什曼原蟲聚合蛋白質、咪喹莫特、MF59、聚I:C、聚A:U、1型IFN、Pam3Cys、Pam2Cys、完全弗氏佐劑(CFA)、 α -半乳糖苷基神經醯胺、RC-529、MDF2P、洛索立賓(Loxoribine)、抗CD40促效劑、SIRPa拮抗劑、AS04、AS03、鞭毛蛋白、雷西莫特、二胺庚二酸(DAP)、胞壁醯二肽(MDP)及陽離子佐劑調配物-01 (CAF01)。在一些實

施例中，免疫調節劑為Toll樣受體(TLR)促效劑、佐劑或細胞介素。在一些實施例中，免疫調節劑為TLR促效劑且TLR促效劑為TLR促效劑，為TLR4促效劑、TLR7促效劑、TLR8促效劑或TLR9促效劑。在一些實施例中，TLR促效劑係選自以下中：三醯化脂蛋白、二醯化脂肽、脂磷壁酸、肽聚糖、酵母聚糖、Pam3CSK4、dsRNA、聚LC、聚G10、聚G3、CpG、3M003、鞭毛蛋白、脂多醣(LPS)真核核糖體延伸及起始因子4a之利什曼原蟲同源物(LeIF)、MED 19197、SD-101及咪唑并喹啉TLR促效劑。

【0195】 在一些實施例中，免疫調節劑可含有一或多種介白素或其他細胞介素。舉例而言，介白素可包括白細胞介白素注射劑(Multikine)，其為天然細胞介素之組合。

【0196】 在一些實施例中，免疫調節劑為Toll樣受體(TLR)促效劑。在一些實施例中，此類促效劑可包括TLR4促效劑、TLR8促效劑或TLR9促效劑。此類促效劑可選自肽聚糖、聚LC、CpG、3M003、鞭毛蛋白及真核核糖體伸長及起始因子4a之利什曼原蟲同源物(LeIF)。

【0197】 在一些實施例中，免疫調節劑可為增強腫瘤細胞之免疫原性之藥劑，該等藥劑諸如帕土匹龍(patupilone)(埃坡黴素B(epothilone B))、靶向表皮生長因子受體(EGFR)之單株抗體7A7.27、組蛋白去乙醯基酶抑制劑(例如伏立諾他(vorinostat)、羅米地辛(romidepsin)、帕比司他(panobinostat)、貝林諾他(belinostat)及恩替諾特(entinostat))、n3-多不飽和脂肪酸二十二碳六烯酸、蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))、紫草醌(shikonin)(紫草(Lithospermum erythrorhizon)根部主要成分)及溶瘤病毒，諸如TVec(塔利拉帕(talimogene

laherparepvec))。在一些實施例中，免疫調節劑活化癌症或腫瘤之免疫原性細胞死亡，諸如蒽環黴素(anthracyclin)(小紅莓(小紅莓)、米托蒽醌(mitoxantron))、BK通道促效劑、硼替佐米(bortezomib)、硼替佐米加絲裂黴素C (mitocycin C)加hTERT-Ad、強心苷加非ICD誘導劑、環磷醯胺(cyclophosphamide)、GADD34/PP1抑制劑加絲裂黴素、LV-tSMAC及奧沙利鉑(oxaliplatin)。在一些實施例中，免疫調節劑可為表觀遺傳療法，諸如DNA甲基轉移酶抑制劑(例如地西他濱(Decitabine)，5-氮雜-2'-去氧胞苷)。

【0198】 舉例而言，在一些實施例中，免疫調節劑可為DNA甲基轉移酶抑制劑，其可調節腫瘤相關抗原(TAA)之表現。TAA為觸發免疫反應之在腫瘤細胞中產生的抗原物質。TAA通常由腫瘤中之DNA甲基化下調以逃脫免疫系統。DNA甲基化之逆轉恢復TAA表現，增加腫瘤細胞之免疫原性。舉例而言，諸如地西他濱(5-氮雜-2'-去氧胞苷)之去甲基化劑可上調腫瘤細胞中之TAA之表現且增加癌細胞之免疫識別。光免疫療法將藉由破壞細胞而進一步使TAA暴露於免疫系統。

【0199】 在一些實施例中，額外治療劑為抗癌治療中使用之藥劑或化合物，諸如抗癌劑。此等治療劑包括可緩解、減少、改善、預防與腫瘤及癌症相關之臨床症狀或診斷標記物或處於或維持緩和狀態的任何藥劑，且可用於本文所提供之組合及組合物中。在一些實施例中，抗癌劑為治療作用一般與抗癌劑穿透或遞送至腫瘤微環境或腫瘤空間中相關之一種抗癌劑。在一些實施例中，抗癌劑為烷基化劑、鉑藥物、抗代謝物、抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、有絲分裂抑制劑、皮質類固醇、蛋白酶體抑制劑、激酶抑制劑、組蛋白-脫乙酰基酶抑制劑或抗體或其抗原結合抗體片

段。在一些實施例中，抗癌劑為肽、蛋白質或小分子藥物。

【0200】 在一些實施例中，抗癌劑為5-氟尿嘧啶(5-Fluorouracil)/亞葉酸、奧沙利鉑、伊立替康(irinotecan)、瑞戈非尼(regorafenib)、茲弗-阿柏西普(ziv-afercept)、卡培他濱(capecitabine)、順鉑、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、拓朴替康(topotecan)、卡鉑、吉西他濱(gemcitabine)、多烯紫杉醇(docetaxel)、5-FU、異環磷醯胺、絲裂黴素、培美曲塞(pemetrexed)、長春瑞濱(vinorelbine)、卡莫司汀藥片(carmustine wayer)、替莫唑胺(temozolomide)、甲胺喋呤、卡培他濱(capacitabine)、拉帕替尼(lapatinib)、依託泊苷(etoposide)、達拉非尼(dabrafenib)、維羅非尼(vemurafenib)、脂質體阿糖胞苷、阿糖胞苷、干擾素 α 、埃羅替尼(erlotinib)、長春新鹼(vincristine)、環磷醯胺、洛莫司汀(lomusine)、丙卡巴肼(procarbazine)、舒尼替尼(sunitinib)、生長抑素(somastostatin)、小紅莓(doxorubicin)、聚乙二醇化脂質體囊封小紅莓、表柔比星(epirubicin)、艾日布林(eribulin)、白蛋白結合太平洋紫杉醇、伊沙匹隆(ixabepilone)、可曲噁唑(cotrimoxazole)、紫杉烷(taxane)、長春鹼(vinblastine)、坦羅莫司(temsirolimus)、替莫唑胺、苯達莫司汀(bendamustine)、口服依託泊苷、依維莫司(everolimus)、奧曲肽(octreotide)、蘭瑞肽(lanreotide)、達卡巴嗪(dacarbazine)、美司鈉(mesna)、帕佐泮尼(pazopanib)、艾日布林(eribulin)、伊馬替尼(imatinib)、瑞戈非尼、索拉非尼(sorafenib)、尼羅替尼(nilotinib)、達沙替尼(dasatinib)、塞內昔布(celecoxib)、他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、放線菌素D(dactinomycin)、西羅莫司(sirolimus)、克唑替尼(crizotinib)、賽爾替尼(certinib)、恩雜魯胺(enzalutamide)、乙酸阿

比特龍(abiraterone acetate)、米托蒽醌、卡巴他賽(cabazitaxel)、氟嘧啶(fluoropyrimidine)、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸、阿法替尼(afatinib)、色瑞替尼(ceritinib)、吉非替尼(gefitinib)、卡博替尼(cabozantinib)、奧沙利鉑(oxaliplatin)或奧洛拉嘧啶(auroropyrimidine)。

【0201】 在一些實施例中，抗癌劑為烷基化劑。烷基化劑為藉由與核酸形成共價鍵且抑制DNA合成而直接損傷DNA之化合物。示例性烷基化劑包括(但不限於)甲氮芥、環磷醯胺、異環磷醯胺、美法侖(melphalan)、苯丁酸氮芥、白消安(busulfan)及噻替派(thiotepa)以及亞硝基脲烷基化劑，諸如卡莫司汀及洛莫司汀。

【0202】 在一些實施例中，抗癌劑為抗體或抗原結合抗體片段。

【0203】 在一些實施例中，抗癌劑為鉑藥物。鉑藥物結合至DNA且引起DNA之交聯，最終觸發細胞凋亡。例示性鉑藥物包括但不限於順鉑、卡鉑、奧沙利鉑、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、特瑞鉑(triplatin)及利普鉑(lipoplatin)。

【0204】 在一些實施例中，抗癌劑為抗代謝物。抗代謝物藉由取代RNA及DNA之正常構築嵌段而干擾DNA及RNA生長。當細胞之染色體被複製時，此等試劑在S期期間損傷細胞。在一些情況下，抗代謝物可用於治療白血病、乳癌、卵巢癌及腸道癌以及其他類型之癌症。示例性抗代謝物包括但不限於5-氟尿嘧啶(5-FU)、6-巯基嘌呤(6-MP)、卡培他濱(Xeloda[®])、阿糖胞苷(Ara-C[®])、氟尿苷、氟達拉賓(fludarabine)、吉西他濱(Gemzar[®])、羥基脲、甲胺喋呤及培美曲塞(Alimta[®])。

【0205】 在一些實施例中，抗癌劑為抗腫瘤抗生素。抗腫瘤抗生素藉由改變癌細胞內部之DNA以阻止其生長及倍增來起作用。蒽環黴素為

干擾涉及DNA複製之酶的抗腫瘤抗生素。此等藥物一般在細胞週期之所有階段中起作用。其可廣泛用於多種癌症。示例性蒽環黴素包括但不限於道諾黴素(daunorubicin)、小紅莓、表柔比星及艾達黴素(idarubicin)。其他抗腫瘤抗生素包括放線菌素D、博萊黴素(bleomycin)、絲裂黴素C及米托蒽醌。

【0206】 在一些實施例中，抗癌劑為拓樸異構酶抑制劑。此等藥物干擾稱為拓樸異構酶之酶，該等酶幫助分離DNA之股，使得DNA之股可在S期期間複製。拓樸異構酶抑制劑可用於治療某些白血病，以及肺癌、卵巢癌、胃腸癌及其他癌症。示例性拓樸異構酶抑制劑包括但不限於小紅莓、拓朴替康、伊立替康(CPT-11)、依託泊苷(VP-16)、替尼泊苷(teniposide)及米托蒽醌。

【0207】 在一些實施例中，抗癌劑為有絲分裂抑制劑。有絲分裂抑制劑通常為植物鹼及源自天然植物產物之其他化合物。其藉由停止細胞週期之M期中之有絲分裂而起作用，但在一些情況下，可藉由阻止酶產生細胞繁殖所需之蛋白質而損傷所有階段中之細胞。示例性有絲分裂抑制劑包括但不限於太平洋紫杉醇(Taxol®)、多烯紫杉醇(Taxotere®)、伊沙匹隆(Ixempra®)、長春鹼(Velban®)、長春新鹼(Oncovin®)、長春瑞賓(vinorelbine, Navelbine®)及雌莫司汀(estramustine, Emcyt®)。

【0208】 在一些實施例中，抗癌劑為皮質類固醇。通常簡稱為類固醇之皮質類固醇為適用於治療許多類型癌症之天然激素及激素樣藥物。皮質類固醇亦可在化學療法之前用於幫助預防過敏性反應以及在化學療法期間及之後用於幫助預防噁心及嘔吐。示例性皮質類固醇包括但不限於潑尼松(prednisone)、甲基潑尼松龍(methylprednisolone) (Solumedrol®)及地

塞米松(dexamethasone) (Decadron®)。

【0209】 在一些實施例中，抗癌劑為另一種類型之化學療法藥物，諸如蛋白酶體抑制劑、激酶抑制劑或組蛋白-脫乙酰基酶抑制劑。在其他實施例中，抗癌劑為生物製劑，諸如用於癌症療法之抗體。

VI. 與方法及組合物一起使用之裝置

【0210】 在一些態樣中，可與本文中之方法及組合物一起使用的裝置包括提供在適用於染料接合物組合物，諸如酞菁染料接合物(例如抗CD25-IR700接合物，諸如本文所述之接合物)之光波長之波長下照射的光漫射裝置。照射裝置可包括光源(例如雷射)，及傳送光至所關注區域之構件(例如，照射受試者之分離區域或分離病變或腫瘤的一或多個光纖)。

【0211】 在本文所提供之方法及用途之一些實施例中，照射使用包括0.5 cm至10 cm之漫射器長度且相隔 1.8 ± 0.2 cm的圓柱形漫射光纖進行。在一些實施例中，光照射劑量為20 J/cm光纖長度或約20 J/cm光纖長度至約500 J/cm光纖長度。在一些實施例中，病變為間質性腫瘤之腫瘤且使用圓柱形漫射光纖進行照射。在一些實施例中，腫瘤深度大於10 mm或為皮下腫瘤。

【0212】 在一些實施例中，所提供之方法包括用包括0.5 cm至10 cm之漫射器長度且相隔 1.8 ± 0.2 cm的圓柱形漫射光纖以100J/cm光纖長度或約100J/cm光纖長度之光劑量或以400 mW/cm或約400 mW/cm之通量率照射受試者中之間質性腫瘤。在一些實施例中，腫瘤深度大於10 mm或為皮下腫瘤。在一些實施例中，圓柱形漫射光纖置於位於腫瘤中之導管中，相隔 1.8 ± 0.2 cm。在一些實施例中，導管為光學透明的。

【0213】 在一些實施例中，病變為淺表性腫瘤之腫瘤。在一些實施

例中，腫瘤之厚度小於10 mm。在一些實施例中，使用用於表面照射的頂端為微透鏡之光纖進行照射。在一些實施例中，光照射劑量為或約為5 J/cm²至約200 J/cm²。

【0214】 在一些實施例中，所提供之方法包括用用於表面照射的頂端為微透鏡之光纖以為或約為5 J/cm²至約200 J/cm²之光劑量照射受試者中淺表性腫瘤。在一些實施例中，光照射劑量為或約為50 J/cm²。

【0215】 在一些實施例中，照射(在本文中亦稱為照射)採用具有「頂帽」輻照分佈概況之裝置，諸如WO2018/080952及US20180239074中所述之裝置。

VII. 定義

【0216】 除非另有定義，否則本文所用之所有技術術語、標記法及其他技術及科學術語意欲具有與一般熟習所主張主題所屬技術者通常所理解相同的含義。在一些情況下，出於清楚起見及/或方便參考，在本文中定義具有通常所理解含義之術語，且本文中包括此類定義不應必然解釋為表示與此項技術中通常所理解存在實質性差異。

【0217】 如本文所用，除非上下文以另外方式明確指明，否則單數形式「一種(a/an)」及「該」包括複數個參考物。舉例而言，「一(a/an)」意謂「至少一個/種」或「一或多個/種」。應理解，本文所述之態樣及變化形式包括「由態樣及變化形式組成」及/或「基本上由態樣及變化形式組成」。

【0218】 在通篇本發明中，所主張之主題的各種態樣均以範圍形式呈現。應理解，範圍形式之描述僅為方便及簡潔起見，且不應理解為對所主張之主題之範疇的僵硬限制。因此，範圍之描述應視為特定地揭示之所

有可能子範圍以及該範圍內的個別數值。舉例而言，在提供值範圍之情況下，應理解，該範圍之上限與下限之間的各中間值及該所陳述範圍內的任何其他所陳述值或中間值均涵蓋於所主張之主題內。此等較小範圍之上限及下限可獨立地包括於較小範圍內且亦涵蓋於所主張之主題內，在所陳述範圍內受到任何特定排他性限制。在所陳述之範圍包括一個或兩個限制之情況下，排除彼等所包括之限值中之任一者或兩者的範圍亦包括於所主張之主題中。不管範圍之寬度如何，此均適用。

【0219】 如本文所用，術語「約」係指熟習此項技術者易於知曉之各別值的常見誤差範圍。本文中提及「約」某一值或參數包括(且描述)針對該值或參數本身之實施例。舉例而言，涉及「約X」之描述包括「X」之描述。

【0220】 如本文所用，「接合物」係指直接或間接地連接至光活化染料之靶向分子，諸如藉由化學接合物產生之接合物及藉由任何其他方法產生之接合物。舉例而言，接合物可指直接或間接地連接至一或多個靶向分子，諸如結合於或靶向細胞表面蛋白之多肽之酞菁染料，諸如IR700分子。靶向分子可為多肽、超過一種多肽、抗體或化學部分。

【0221】 如本文所用，「抗CD25接合物」係指具有結合於CD25之靶向分子之接合物。抗CD25接合物具有之靶向分子為抗體、抗原結合片段或結合於CD25之其他部分。

【0222】 「單株抗體」為藉由B淋巴細胞之單一純系或藉由其中已轉染單一抗體之輕鏈及重鏈基因之細胞產生的抗體。單株抗體藉由熟習此項技術者已知之方法產生，例如藉由自骨髓瘤細胞與免疫脾細胞之融合物製造形成雜交抗體之細胞。單株抗體包括人類化單株抗體。

【0223】「特異性結合」係指相對於結合於不相關蛋白質，諸如非腫瘤蛋白質，例如 β -肌動蛋白，個別抗體能夠與抗原，諸如腫瘤特異性抗原特異性免疫反應。舉例而言，CD25特異性結合劑實質上在活體外或活體內僅結合CD25蛋白。如本文所用，術語「腫瘤特異性結合劑」包括腫瘤特異性抗體及實質上僅結合至該製劑中之腫瘤特異性蛋白的其他藥劑。

【0224】「抗體-IR700分子」或「抗體-IR700接合物」係指包括抗體，諸如腫瘤特異性抗體結合於IR700之分子。在一些實例中，抗體為特異性結合於癌細胞上之表面蛋白質的人類化抗體(諸如人類化單株抗體)。

【0225】「抗原」係指可刺激動物中抗體或T細胞反應產生之化合物、組合物或物質，包括經注射或吸收至動物中之組合物(諸如包括腫瘤特異性蛋白質之組合物)。抗原與特定體液或細胞免疫性之產物反應，包括藉由異源抗原，諸如所揭示之抗原誘發之產物。「抗原決定基」或「抗原決定子」係指B細胞及/或T細胞起反應之抗原區域。在一個實施例中，當抗原決定基結合MHC分子呈遞時T細胞對抗原決定基起反應。抗原決定基可由鄰接胺基酸或因蛋白質之三級摺疊而毗鄰之非鄰接胺基酸形成。由鄰接胺基酸形成之抗原決定基通常在暴露於變性溶劑後保留，而藉由三級摺疊形成之抗原決定基在變性溶劑處理後通常消失。在獨特空間構形中，抗原決定基通常包括至少3個且更通常至少5個、約9個或約8-10個胺基酸。測定抗原決定基之空間構形之方法包括例如x射線結晶學及核磁共振。

【0226】抗原之實例包括(但不限於)含有抗原決定子之肽、脂質、多醣及核酸，諸如由免疫細胞識別之彼等肽、脂質、多醣及核酸。在一些實例中，抗原包括腫瘤特異性肽(諸如癌細胞表面上所發現之肽)或其免疫

原性片段。

【0227】 「免疫檢查點抑制劑」係指阻斷由一些類型免疫系統細胞，諸如T細胞及一些癌細胞製造之某些蛋白質的一種類型藥物。此等蛋白質幫助保持檢查免疫反應且可保持T細胞殺死癌細胞。當此等蛋白質封閉時，免疫系統上之「制動器使(brake)」釋放且T細胞能夠更佳地殺死癌細胞。在T細胞或癌細胞上發現之檢查點蛋白質之實例包括PD-1/PD-L1及CTLA-4/B7-1/B7-2。一些免疫檢查點抑制劑用於治療癌症。

【0228】 如本文所用，組合係指兩個或更多個物件之間或當中之任何結合。組合可為兩個或更多個分開的物件，諸如兩個組合物或兩個集合，可為其混合物，諸如兩個或更多個物件之單一混合物或其任何變化形式。組合之要素一般在功能上相關聯或有關。

【0229】 如本文所用，「組合療法」係指其中給與受試者兩種或更多種治療劑(諸如至少兩種或至少三種治療劑)以治療單一疾病的治療。在一些實施例中，各療法可產生獨立的醫藥作用，且在一起可產生累加或協同的醫藥作用。

【0230】 如本文所用，「治療」患有疾病或病狀之受試者意謂在治療之後受試者之症狀部分或完全緩解或保持靜態。因此治療涵蓋預防、療法及/或治癒。預防係指預防可能疾病及/或防止症狀惡化或疾病進展。

【0231】 如本文所用，「治療」意謂改善或以其他方式有益地改變病狀、病症或疾病或其他適應症之症狀的任何方式。

【0232】 如本文所用，「治療作用」意謂由受試者治療產生之改變、通常改進或改善疾病或病狀之症狀或治癒疾病或病狀的作用。

【0233】 如本文所用，「治療有效量」或「治療有效劑量」係指藥

劑、化合物、材料或含有化合物之組合物至少足以產生治療作用時之數量。因此，其為預防、治癒、改善、阻止或部分阻止疾病或病症之症狀時所需的數量。

【0234】如本文所用，藉由治療，諸如藉由投與醫藥組合物或其他治療劑改善特定疾病或病症之症狀係指可歸因於組合物或治療劑之投與或與其相關的任何症狀減輕，不論永久性或暫時性、持續或短暫。

【0235】如本文所用，術語「受試者」係指動物，包括哺乳動物，諸如人類。

【0236】如本文所用，「視情況存在之(optional)」或「視情況(optionally)」意謂隨後描述之事件或情形可能發生或不發生，且該描述包括該事件或情形發生之情況及事件或情形未發生之情況。舉例而言，視情況經取代之基團意謂該基團未經取代或經取代。

【0237】本申請案中所提及之所有公開案，包括專利文件、科學論文及資料庫，出於所有目的均以全文引用之方式併入本文中，其引用之程度如同各個別公開案以引用之方式個別地併入一般。若本文所闡述之定義與以引用方式併入本文中之專利、申請案、公開申請案及其他公開案中所述之定義相反或另外不一致，則以本文所闡述之定義為準，而非以以引用方式併入本文中的定義為準。

【0238】本文所使用之部分標題僅出於組織目的，且不應理解為限制所描述之主題。

VIII. 例示性實施例

【0239】本文所提供之實施例尤其為：

1. 一種用於治療癌症之方法，其包含：

(a) 向患有包含原發性腫瘤及轉移性腫瘤細胞之癌症之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中該靶向分子結合於CD25，

(b) 向該受試者投與免疫檢查點抑制劑，及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下，及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該原發性腫瘤，

其中該受試者中之該原發性腫瘤及轉移性腫瘤細胞中之一或兩者的生長及/或體積增加受到抑制。

2. 實施例1之方法，其中不直接照射該等轉移性腫瘤細胞。

3. 實施例1或2之方法，其中該等轉移性腫瘤細胞包含於實體腫瘤中。

4. 實施例1至3中任一項之方法，其中與僅投與該接合物及該免疫檢查點抑制劑中之一者相比，該原發性腫瘤、該等轉移性腫瘤細胞或兩者之生長抑制係協同的。

5. 實施例1至4中任一項之方法，其中該受試者展現完全反應。

6. 實施例1至5中任一項之方法，其中該靶向分子為抗體或其抗原結合片段或包含抗原結合片段。

7. 實施例6之方法，其中抗體為抗CD25抗體。

8. 實施例7之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

9. 實施例7或8之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

10. 實施例7至9中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

11. 實施例1至10中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。

12. 實施例1至11中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

13. 實施例12之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

14. 實施例12或13之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及斯巴達珠單抗。

15. 實施例12之方法，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、

MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

16. 實施例12之方法，其中該抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

17. 實施例1至16中任一項之方法，其中在投與該免疫檢查點抑制劑之前、與投與該免疫檢查點抑制劑同時或在投與該免疫檢查點抑制劑之後向該受試者投與該接合物。

18. 實施例1至17中任一項之方法，其中向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

19. 實施例1至18中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

20. 實施例1至18中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑與投與該接合物同時投與，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

21. 實施例1至18中任一項之方法，其中在向該受試者投與接合物

之後投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

22. 實施例1至21中任一項之方法，其中酞菁染料為Si-酞菁染料。

23. 實施例22之方法，其中Si-酞菁染料為IR700。

24. 實施例1至23中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物之後30分鐘與96小時之間進行。

25. 實施例1至24中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

26. 實施例1至25中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該原發性腫瘤。

27. 實施例1至26中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該原發性腫瘤。

28. 實施例1至27中任一項之方法，其中重複步驟(a)、(b)或(c)中之一或多個。

29. 實施例1至28中任一項之方法，其進一步包含(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

30. 實施例1至29中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

31. 實施例1至30中任一項之方法，其中該轉移性腫瘤細胞位於一

個、兩個、三個或超過三個與該原發性腫瘤所位於的組織或器官不同的組織或器官。

32. 一種用於治療癌症之方法，其包含：

(1) 向患有包含原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞之癌症之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中該靶向分子結合於CD25，

(2) 向該受試者投與免疫檢查點抑制劑，及

(3) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該原發性腫瘤，

其中該受試者中之該原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞中之一或兩者的生長及/或體積增加得到抑制。

33. 實施例32之方法，其中不直接照射該侵襲性腫瘤細胞。

34. 實施例32或33之方法，其中該侵襲性腫瘤細胞包含於實體腫瘤中。

35. 實施例32至34中任一項之方法，其中與僅投與該接合物及該免疫檢查點抑制劑中之一者相比，該原發性腫瘤、該侵襲性腫瘤細胞或兩者之生長抑制係協同的。

36. 實施例32至35中任一項之方法，其中該受試者展現完全反應。

37. 實施例32至36中任一項之方法，其中該靶向分子為抗體或其抗原結合片段或包含抗原結合片段。

38. 實施例37之方法，其中該抗體為抗CD25抗體。

39. 實施例38之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

40. 實施例38或39之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

41. 實施例38至40中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

42. 實施例32至41中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。

43. 實施例32至42中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

44. 實施例43之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

45. 實施例43或44之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及斯巴達珠單抗。

46. 實施例43之方法，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下組成之

群：阿特珠單抗(MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

47. 實施例43之方法，其中該抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

48. 實施例32至47中任一項之方法，其中在投與該免疫檢查點抑制劑之前、與投與該免疫檢查點抑制劑同時或在投與該免疫檢查點抑制劑之後向該受試者投與該接合物。

49. 實施例32至48中任一項之方法，其中向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

50. 實施例32至49中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

51. 實施例32至49中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑與投與該接合物同時投與，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該

免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

52. 實施例32至49中任一項之方法，其中在向該受試者投與該接合物之後投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

53. 實施例32至52中任一項之方法，其中酞菁染料為Si-酞菁染料。

54. 實施例53之方法，其中Si-酞菁染料為IR700。

55. 實施例32至54中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物之後30分鐘與96小時之間進行。

56. 實施例32至55中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

57. 實施例32至56中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該原發性腫瘤。

58. 實施例32至57中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該原發性腫瘤。

59. 實施例32至58中任一項之方法，其中重複步驟(1)、(2)或(3)中之一或多個。

60. 實施例32至59中任一項之方法，其中其進一步包含(4)投與額外治療劑或抗癌治療。

61. 實施例32至60中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、

梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

62. 一種用於增強具有腫瘤之受試者中之全身免疫性的方法，該方法包含：

(a) 向具有腫瘤之受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物，

(b) 向該受試者投與免疫檢查點抑制劑，及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤，

其中與投與該接合物及該免疫檢查點抑制劑之前該受試者之全身免疫性相比該受試者之全身免疫性得到增強。

63. 實施例62之方法，其中全身免疫性藉由以下中之一或多者量測：細胞毒性T淋巴細胞(CTL)活性分析、瘤內T細胞耗竭分析、瘤內效應T細胞擴增分析或T細胞受體多樣性分析。

64. 實施例62或63之方法，其中：

該腫瘤包含原發性腫瘤及轉移性腫瘤細胞，且其中照射該原發性腫瘤且不直接照射該轉移性腫瘤細胞；或

該腫瘤包含原發性腫瘤及侵襲性腫瘤細胞，且其中照射該原發性腫瘤且不直接照射該侵襲性腫瘤細胞。

65. 實施例62至64中任一項之方法，其中全身免疫性藉由CTL活性

分析，使用視情況在照射該受試者中之該原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的脾細胞或周邊血液細胞或骨髓細胞或淋巴結細胞量測。

66. 實施例62至64中任一項之方法，其中全身免疫性藉由瘤內T細胞耗竭分析，使用自該原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，視情況在照射該受試者中之該原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的T細胞量測。

67. 實施例62至64中任一項之方法，其中全身免疫性藉由瘤內效應T細胞擴增分析，使用自該原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，視情況在照射該受試者中之該原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的T細胞量測。

68. 實施例62至64中任一項之方法，其中全身免疫性藉由T細胞受體多樣性分析，使用自該原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊或周邊循環收集之T細胞，視情況在照射該受試者中之該原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的T細胞量測。

69. 實施例62至64中任一項之方法，其中全身免疫性係視情況在照射該受試者中之該原發性腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集之原發性腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊，藉由確定該腫瘤中調節T細胞(Treg)之存在、數目或頻率及/或瘤內Treg細胞與瘤內CD8⁺ T細胞或瘤內CD4⁺ T細胞之比率來量測。

70. 實施例62至69中任一項之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

71. 實施例62至70中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔

單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

72. 實施例62至71中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

73. 實施例62至72中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

74. 實施例73之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

75. 實施例73或74之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及斯巴達珠單抗。

76. 實施例73之方法，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(MPDL3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、

MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

77. 實施例73之方法，其中該抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

78. 實施例62至77中任一項之方法，其中在投與該免疫檢查點抑制劑之前、與投與該免疫檢查點抑制劑同時或在投與該免疫檢查點抑制劑之後向受試者投與接合物。

79. 實施例62至78中任一項之方法，其中向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

80. 實施例62至79中任一項之方法，其中酞菁染料為Si-酞菁染料。

81. 實施例80之方法，其中Si-酞菁染料為IR700。

82. 實施例62至81中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物及該免疫檢查點抑制劑之後30分鐘與96小時之間進行。

83. 實施例62至82中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物及該免疫檢查點抑制劑之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

84. 實施例62至83中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該腫瘤。

85. 實施例62至84中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光

纖長度或約50 J/cm²或100 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤。

86. 實施例62至85中任一項之方法，其中重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

87. 實施例62至86中任一項之方法，其中該腫瘤係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

88. 一種用於在受試者中產生協同反應之方法，其包含：

(1) 向患有包含原發性腫瘤之癌症之受試者投與包含酞菁染料連接至靶向分子之接合物，其中該靶向分子結合於CD25，

(2) 向該受試者投與免疫檢查點抑制劑，及

(3) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該原發性腫瘤，

其中與僅投與該接合物或僅投與該免疫檢查點抑制劑相比，該原發性腫瘤之生長及/或體積增加協同減少。

89. 實施例88之方法，其中該癌症進一步包含轉移性腫瘤細胞，且其中與僅投與該接合物或僅投與該免疫檢查點抑制劑相比，該轉移性腫瘤細胞之生長及/或體積增加減少。

90. 實施例89之方法，其中該轉移性腫瘤細胞之生長或體積增加的

減少係協同的。

91. 實施例88之方法，其中該癌症進一步包含侵襲性腫瘤細胞，且其中與僅投與該接合物或僅投與該免疫檢查點抑制劑相比，該侵襲性腫瘤細胞之生長及/或體積增加減少。

92. 實施例91之方法，其中該侵襲性腫瘤細胞之生長或體積增加的減少係協同的。

93. 實施例88至84中任一項之方法，其中該靶向分子為抗體或其抗原結合片段或包含抗原結合片段。

94. 實施例88至93中任一項之方法，其中抗體為抗CD25抗體。

95. 實施例94之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

96. 實施例88至95中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

97. 實施例88至96中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

98. 實施例88至97中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。

99. 實施例88至98中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

100. 實施例99之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

101. 實施例99或100之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪

單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(IBM308)、GLS-010、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、MEDI0680、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188及斯巴達珠單抗。

102. 實施例99之方法，其中該抗PD-L1抗體係選自由以下組成之群：阿特珠單抗(MPD3280A，Tecentriq)、阿維魯單抗(BAVENCIO)、德瓦魯單抗(MEDI4736、IMFINZI)、LDP、NM-01、STI-3031、KN035、LY3300054、M7824 (MSB0011359C)、BMS-936559、MSB2311、BCD-135、BGB-A333、CBT-502、科西貝利單抗(CK-301)、CS1001、FAZ053、MDX-1105、SHR-1316、TG-1501、ZKAB001、INBRX-105、MCLA-145、KN046、LY3415244、REGN3504及HLX20。

103. 實施例99之方法，其中該抗CTLA-4抗體係選自由以下組成之群：伊派利單抗(YERVOY)、曲美木單抗、AGEN1181、AGEN1884、ADU-1064、BCD-145及BCD-217。

104. 實施例90之方法，其中在投與免疫檢查點抑制劑之前、與投與免疫檢查點抑制劑同時或在投與免疫檢查點抑制劑之後向受試者投與接合物。

105. 實施例88至104中任一項之方法，其中向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

106. 實施例88至105中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

107. 實施例88至105中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑與投與該接合物同時投與，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

108. 實施例88至105中任一項之方法，其中在向受試者投與接合物之後投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

109. 實施例88至108中任一項之方法，其中酞菁染料為Si-酞菁染料。

110. 實施例109之方法，其中Si-酞菁染料為IR700。

111. 實施例88至110中任一項之方法，其中照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。

112. 實施例88至111中任一項之方法，其中照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

113. 實施例88至112中任一項之方法，其中在690 $\pm$ 40 nm之波長下

照射該原發性腫瘤。

114. 實施例88至113中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該原發性腫瘤。

115. 實施例88至114中任一項之方法，其中重複步驟(1)、(2)及(3)中之一或多個。

116. 實施例88至115中任一項之方法，其進一步包含(4)投與額外治療劑或抗癌治療。

117. 實施例88至116中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

118. 實施例89至117中任一項之方法，其中該轉移性腫瘤細胞位於一個、兩個、三個或超過三個與該原發性腫瘤所位於的組織或器官不同的組織或器官。

119. 一種用於治療癌症之方法，其包含：

(a) 向患有包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體之癌症的受試者投與免疫檢查點抑制劑；

(b) 向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物；
以及

(c) 在投與該接合物之後，在 600 nm 或約 600 nm 至 850 nm 或約 850 nm 之波長下及以 25 J/cm^2 或約 25 J/cm^2 至 400 J/cm^2 或約 400 J/cm^2 或2

J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤。

120. 實施例119之方法，其中與僅投與接合物、僅投與接合物接著照射或僅投與免疫檢查點抑制劑相比，該第一腫瘤及/或該繼發性群體受到更大抑制程度。

121. 實施例119或120之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。

122. 實施例119至121中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

123. 實施例122之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

124. 一種用於治療癌症之方法，其包含：

(a) 向患有包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體之癌症的受試者投與抗PD-1抗體；

(b) 向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物；以及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤，其中不直接照射該繼發性群體；

其中與僅投與該接合物、僅投與該接合物接著照射或僅投與該抗PD-1抗體相比，該第一腫瘤及/或該繼發性群體受到更大抑制程度。

125. 實施例119至124中任一項之方法，其中抑制包含以下各項中之

一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊之增加小於20%或小於約20%，或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減小。

126. 實施例125之方法，其中腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊或者腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

127. 實施例119至126中任一項之方法，其中該繼發性群體包含轉移性腫瘤細胞。

128. 實施例119至126中任一項之方法，其中該繼發性群體包含侵襲性腫瘤細胞。

129. 實施例119至128中任一項之方法，其中該繼發性群體包含轉移性腫瘤細胞及侵襲性腫瘤細胞。

130. 實施例119至129中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑與該接合物同時投與該受試者。

131. 實施例119至130中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑在投與該接合物24至48小時內向該受試者投與。

132. 實施例119至131中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑在投與該接合物24小時 $\pm$ 4小時內向該受試者投與。

133. 實施例119至132中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與第一劑量之該免疫檢查點抑制劑。

134. 實施例133之方法，其中在投與該接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與該第一劑量之該免疫檢查點抑制劑。

135. 實施例119至134中任一項之方法，其中向受試者投與該免疫檢

查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

136. 實施例119至135中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

137. 實施例119至135中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑與投與該接合物同時投與，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該免疫檢查點抑制劑零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

138. 實施例119至135中任一項之方法，其中在向受試者投與該接合物之後投與該免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

139. 實施例122至129中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體與該接合物同時向該受試者投與。

140. 實施例122至130中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24至48小時內向該受試者投與。

141. 實施例122至131中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24小時 $\pm$ 4小時內向該受試者投與。

142. 實施例122至132中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與第一劑量之該抗PD-1抗體。

143. 實施例142之方法，其中在投與該接合物之前至少1天、2天、3

天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與該第一劑量之該抗PD-1抗體。

144. 實施例122至143中任一項之方法，其中向該受試者投與該抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

145. 實施例122至144中任一項之方法，其中在投與接合物之前投與抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與該接合物之後向受試者投與該抗PD-1抗體零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

146. 實施例122至144中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體與投與該接合物同時投與，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該抗PD-1抗體零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

147. 實施例122至144中任一項之方法，其中在向該受試者投與該接合物之後投與該抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

148. 實施例119至147中任一項之方法，其中該繼發性群體包含於實體腫瘤中。

149. 實施例119至148中任一項之方法，其中該受試者展現完全反應。

150. 實施例119至149中任一項之方法，其中該抗CD25抗體包含功

能性Fc區。

151. 實施例119至150中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

152. 實施例151之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

153. 實施例122至152中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、ABI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

154. 實施例119至153中任一項之方法，其中酞菁染料為Si-酞菁染料。

155. 實施例154之方法，其中Si-酞菁染料為IR700。

156. 實施例119至155中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物之後30分鐘與96小時之間進行。

157. 實施例156之方法，其中照射係在投與該接合物之後24小時 $\pm$ 4

小時進行。

158. 實施例119至157中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該第一腫瘤。

159. 實施例119至158中任一項之方法，其中以 50 J cm^{-2} 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J cm^{-2} 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該第一腫瘤。

160. 實施例119至159中任一項之方法，其進一步包含(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

161. 實施例119至160中任一項之方法，其中重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

162. 實施例119至161中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

163. 實施例119至162中任一項之方法，其中該繼發性群體位於一個、兩個、三個或超過三個與該第一腫瘤所位於的組織或器官不同的組織或器官。

164. 實施例119至163中任一項之方法，其中與僅投與該接合物接著照射相比及與僅投與該免疫檢查點抑制劑相比，該第一腫瘤及/或該繼發性群體受到更大抑制程度。

165. 實施例122至164中任一項之方法，其中與僅投與該接合物接著照射相比及與僅投與該抗PD-1抗體相比，該第一腫瘤及/或該繼發性群體

受到更大抑制程度。

166. 一種用於在患有癌症之受試者中產生增強之反應的方法，其包含：

(a) 向患有包含腫瘤之癌症之受試者投與免疫檢查點抑制劑；

(b) 向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物，其中在該接合物之前或同時投與該免疫檢查點抑制劑；以及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤。

167. 實施例166之方法，其中：

該增強之反應包含與投與該接合物接著照射及投與該免疫檢查點抑制劑之前該受試者之全身免疫性相比，該受試者之全身免疫性增強；及/或

該增強之反應包含與僅投與該接合物、僅投與該接合物接著照射或僅投與該免疫檢查點抑制劑相比，該腫瘤之抑制增強。

168. 實施例166或167之方法，其中該免疫檢查點抑制劑係選自由以下組成之群：PD-1抑制劑、PD-L1抑制劑或CTLA-4抑制劑。

169. 實施例166至168中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

170. 實施例169之方法，其中該免疫檢查點抑制劑為或包含抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

171. 一種用於在患有癌症之受試者中產生增強之反應的方法，其包

含：

(a) 向患有包含腫瘤之癌症之該受試者投與抗PD-1抗體；

(b) 向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物，
其中在該接合物之前或同時投與該抗PD-1抗體；以及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤；

其中：

該增強之反應包含與投與該接合物接著照射及投與該抗PD-1抗體之前該受試者之全身免疫性相比，該受試者之全身免疫性增強；及/或

該增強之反應包含與僅投與該接合物、僅投與該接合物接著照射或僅投與該抗PD-1抗體相比，該腫瘤之抑制增強。

172. 實施例166至171中任一項之方法，其中該增強之反應為累加或協同的。

173. 實施例166至172中任一項之方法，其中抑制包含以下各項中之一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊之增加小於20%或小於約20%，或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減小。

174. 實施例173之方法，其中腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊或者腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

175. 實施例166至174中任一項之方法，其中：

該腫瘤包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體，且其中照射該第一腫瘤且不直接照射該繼發性群體；

該腫瘤包含第一腫瘤及轉移性腫瘤細胞，且其中照射該第一腫瘤且不直接照射該轉移性腫瘤細胞；及/或

該腫瘤包含第一腫瘤及侵襲性腫瘤細胞，且其中照射該第一腫瘤且不直接照射該侵襲性腫瘤細胞。

176. 實施例167至175中任一項之方法，其中該增強之反應為協同反應，其中該協同反應包含第一腫瘤之生長、腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊協同減小，該受試者中之該繼發性群體中之細胞數目協同減小，轉移性或侵襲性腫瘤細胞之生長、腫瘤體積、腫瘤尺寸、腫瘤塊或數目減小，或其任何組合。

177. 實施例166至176中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑在投與該接合物24小時至48小時內向該受試者投與。

178. 實施例166至177中任一項之方法，其中該免疫檢查點抑制劑在投與該接合物24小時 $\pm$ 4小時內向該受試者投與。

179. 實施例166至178中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與第一劑量之該免疫檢查點抑制劑。

180. 實施例179之方法，其中在投與該接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與該第一劑量之該免疫檢查點抑制劑。

181. 實施例169至180中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24小時至48小時內向該受試者投與。

182. 實施例169至181中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24小時 $\pm$ 4小時內向該受試者投與。

183. 實施例169至182中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與第一劑量之該抗PD-1抗體。

184. 實施例183之方法，其中在投與該接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與該第一劑量之該抗PD-1抗體。

185. 實施例166至184中任一項之方法，其中全身免疫性藉由以下中之一或多者量測：細胞毒性T淋巴細胞(CTL)活性分析、瘤內T細胞耗竭分析、瘤內效應T細胞擴增分析、T細胞受體多樣性分析、活化CD8+ T細胞分析、循環調節T細胞(Treg)分析、瘤內Treg分析或CD8+ T細胞:Treg分析。

186. 實施例166至185中任一項之方法，其中全身免疫性藉由CTL活性分析，使用視情況在照射該受試者中之該第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的脾細胞或周邊血液細胞或骨髓細胞或淋巴結細胞量測。

187. 實施例166至185中任一項之方法，其中全身免疫性藉由瘤內T細胞耗竭分析，使用自該第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，視情況在照射該受試者中之該第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的T細胞量測。

188. 實施例166至185中任一項之方法，其中全身免疫性藉由瘤內效應T細胞擴增分析，使用自該第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，視情況在照射該受試者中之該第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的T細胞量測。

189. 實施例166至185中任一項之方法，其中全身免疫性藉由T細胞受體多樣性分析，使用自該第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊或周邊循環收集之T細胞，視情況在照射該受試者中之該第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的T細胞量測。

190. 實施例166至185中任一項之方法，其中全身免疫性藉由確定該腫瘤中調節T細胞(Treg)之存在、數目或頻率及/或來自該第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊，視情況在照射該受試者中之該第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的瘤內Treg細胞與瘤內CD8+ T細胞或瘤內CD4+ T細胞之比率來量測。

191. 實施例166至190中任一項之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

192. 實施例166至191中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

193. 實施例192之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

194. 實施例169至193中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(ABI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG

404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、IBI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

195. 實施例166至194中任一項之方法，其中向受試者投與免疫檢查點抑制劑一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

196. 實施例169至195中任一項之方法，其中向該受試者投與該抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

197. 實施例166至196中任一項之方法，其中酞菁染料為Si-酞菁染料。

198. 實施例197之方法，其中Si-酞菁染料為IR700。

199. 實施例166至198中任一項之方法，其中照射係在投與該接合物之後30分鐘與96小時之間進行。

200. 實施例199之方法，其中照射係在投與該接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

201. 實施例166至200中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該腫瘤。

202. 實施例166至201中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該腫瘤。

203. 實施例166至202中任一項之方法，其進一步包含(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

204. 實施例166至203中任一項之方法，其中重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

205. 實施例166至204中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

206. 實施例166至205中任一項之方法，其中該增強之反應包含與僅投與該接合物接著照射相比及與僅投與該免疫檢查點抑制劑相比的累加反應或協同反應。

207. 實施例166至206中任一項之方法，其中該增強之反應包含與僅投與該接合物接著照射相比及與僅投與該抗PD-1抗體相比的累加反應或協同反應。

IX. 實例

【0240】 以下實例僅出於說明之目的而包括在內且不意欲限制本發明之範疇。

實例1 抗CD25抗體-IRDye 700接合物之產生

【0241】 本實例描述一種用於製備含有IRDye 700DX (IR700)連接至示例性抗CD25抗體PC61之接合物，因此產生PC61-IRDye 700DX (PC61-IR700接合物)之方法。

【0242】 將PC61（一種針對小鼠CD25之大鼠單株抗體(mAb))(1 mg，6.8 nmol)與IRDye 700DX NHS酯(IR700；LI-COR Bioscience,

Lincoln, NE) (66.8 μg , 34.2 nmol , DMSO中5 mmol/L)一起在0.1 mol/L Na_2HPO_4 (pH 8.5)中在室溫下培育30至120分鐘。將混合物使用Sephadex G50管柱(PD-10 ; GE Healthcare, Piscataway, NJ)純化。藉由用UV-Vis系統(8453 Value System ; Agilent Technologies, Palo Alto, CA)量測595 nm下之吸收，用Coomassie Plus蛋白質分析套組(Pierce Biotechnology, Rockford, IL)確定蛋白濃度。藉由用UV-Vis系統測得之吸收量測IR700濃度以證實結合於各PC61分子之螢光團分子之數目。每個PC61之IR700數目為約3。

【0243】 藉由分析型尺寸排阻HPLC (SE-HPLC)證實PC61-IR700接合物之純度。使用裝備有由Chemstation軟體控制之PDA偵測器之Agilent 1100 HPLC系統(Santa Clara, CA)進行SE-HPLC。在Shodex KW-803管柱(New York, NY)上進行SE層析，使用磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)在1.0 mL/min下溶離20分鐘。如藉由SE-HPLC所測定，PC61-IR700製劑展示強烈締合且不含可偵測之mAb聚集體。

【0244】 為測定IR700接合物之活體外結合特徵，使用Indo-Gen程序進行接合物之 ^{125}I 標記。觀測到mAb最低程度之IR700結合喪失。如先前所描述進行免疫反應性分析。簡言之，在胰蛋白酶消化之後，使 2×10^6 個腫瘤細胞再懸浮於含有1%牛血清白蛋白(BSA)之PBS中。添加 ^{125}I -PC61-IR700 (1 mCi , 0.2 μg)且在冰上培育1小時。將細胞洗滌、粒化，傾析上清液，且在2470 Wizard γ -計數器(Perkin Elmer, Shelton, CT)中將細胞計數。在過量未標記抗體(200 μg 未標記PC61)之條件下檢查與細胞之非特異性結合。

實例2 抗CD25-IR700 PIT及抗PD-1抗體在活體內協同抑制腫瘤生長

及存活

【0245】 本實例描述示例性抗CD25抗體-IR700 PIT與示例性抗PD-1抗體組合在活體內對腫瘤生長之協同抑制效應。

【0246】 將6-8週齡之免疫活性BALB/c小鼠用 3×10^6 個CT26-EphA2純系c4D10鼠類結腸癌細胞/小鼠在右側後腰窩上皮皮下接種。當同種異體移植腫瘤生長至約 150 mm^3 時，向小鼠投與生理鹽水($100 \text{ }\mu\text{L}$)、實質上如以上實例1中所述產生之PC61-IR700接合物($100 \text{ }\mu\text{g}$)、抗PD-1抗體純系RMP1-14 ($100 \text{ }\mu\text{g}$)或PC61-IR700接合物($100 \text{ }\mu\text{g}$)與RMP1-14 ($100 \text{ }\mu\text{g}$)之組合。在第4天投與PC61-IR700接合物且在第4、6、8及11天投與RMP1-14。在投與PC61-IR700接合物之後二十四小時，在 690 nm 下以 100 J/cm^2 之劑量照射PIT組中之腫瘤。在22天內觀測腫瘤生長及存活。可使用等式：腫瘤體積=(寬度×長度)×高度/2計算腫瘤體積。

【0247】 與接受生理鹽水或單獨PC61-IR700接合物而無PIT之對照小鼠中的腫瘤生長相比，在接受PC61-IR700-PIT或抗PD-1 (RMP1-14)單一療法之小鼠中，腫瘤生長實質上受到抑制(圖1A；與空心及圓相比分別實心及空心三角形)。驚人地，在用PC61-IR700-PIT與抗PD-1抗體之組合處理之小鼠中，以協同方式進一步抑制腫瘤生長(圖1A，實心正方形)。除檢查總腫瘤生長之外，亦在處理組當中比較完全反應(CR)率。在治療25天之後，7/20 (35%)用PC61-IR700 PIT處理之小鼠及1/12 (8.3%)用抗PD-1 (RMP1-14)單一療法處理之小鼠實現CR，而單獨生理鹽水或單獨PC61-IR700接合物而無PIT對照組中之1/16 (6.25%)或0/12 (0%)動物實現CR。意外地，PC61-IR700接合物與抗PD-1治療之組合在(17/23) 73.9%小鼠中產生CR (圖1A)。組合療法之CR率實質上比PC61-IR700-PIT或抗PD-1單

一療法大，且此兩種治療之效應係協同的。確證此等結果，與接受生理鹽水或單獨PC61-IR700接合物而無PIT之對照小鼠相比，接受PC61-IR700-PIT或抗PD-1 (RMP1-14)單一療法(分別為實心三角形及實心圓形)之小鼠展示存活率增加(圖1B，實心及空心三角形分別與空心及圓相比)，且用PC61-IR700 PIT與PD-1抗體之組合處理之小鼠展示更佳(100%)存活率(圖1B，實心正方形)。此等結果支持抗CD25 PIT與抗PD-1療法之間的協同效應。

實例3 抗CD25-IR700 PIT及抗PD-1在活體內協同抑制未照射遠端腫瘤之生長

【0248】 本實例描述示例性抗CD25抗體-IR700 PIT與示例性抗PD-1抗體RMP1-14組合對未照射之遠端腫瘤之生長的協同抑制效應。

【0249】 將 6-8 週齡之BALB/c小鼠用 3×10^6 個CT26-EphA2純系c4D10細胞/小鼠在右側與左側兩側後腰窩上接種。當小鼠兩側上之同種異體移植腫瘤生長至約 150 mm^3 之尺寸時，向小鼠投與生理鹽水(100 μL)、抗CD25抗體PC61-IR700接合物(100 μg)、RMP1-14 (100 μg)或PC61-IR700接合物(100 μg)與RMP1-14 (100 μg)之組合。在第4天投與PC61-IR700接合物且在第4、6、8及11天投與RMP1-14。在投與PC61-IR700接合物之後二十四小時，在690 nm下在 100 J/cm^2 下照射PC61-IR700 PIT組之小鼠中右側腰窩上之腫瘤，而左側腰窩上之腫瘤不照射。因此，右方腰窩腫瘤充當原發性腫瘤，且左側腰窩腫瘤充當遠端或轉移性腫瘤。

【0250】 如圖2A-2B中所示，與用PC61-IR700接合物處理而無照射之小鼠(實心圓)相比，在用PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT；

實心三角形)或RMP1-14單一療法(空心三角形)處理之小鼠中，經照射之原發性腫瘤(圖2A)及遠端未照射腫瘤(圖2B)之生長實質上受到抑制。在用PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT)與抗PD-1 (RMP1-14)之組合處理之小鼠中，經照射之原發性腫瘤(圖2A)及遠端未照射腫瘤(圖2B)之生長進一步受到抑制，且此抑制效應係協同的(實心正方形)。

實例4 抗CD25抗體對循環調節T細胞水準之影響

【0251】 本實例描述示例性抗CD25抗體對循環調節T細胞(Treg)之影響。

【0252】 向BALB/c小鼠投與100 μ g抗CD25抗體PC61抗體(PC61 WT；n=8)，或大鼠Fc區經野生型小鼠Fc區(PC61小鼠WT；n=8)或缺乏效應功能/ADCC活性之N297Q突變小鼠Fc區(PC61小鼠N297Q；n=8)置換之PC61抗體。向對照小鼠投與100 μ l生理鹽水以供比較(n=6)。在投與抗體之後第1天及第8天收集血液樣品，且針對包括CD25、FoxP3、CD3及CD4之細胞標記物對分離之淋巴細胞進行染色。亦使用同型對照進行染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞，且確定每種情況之CD3⁺CD4⁺T細胞之CD25⁺FoxP3⁺百分比。

【0253】 在投與後當天，與生理鹽水對照相比，投與具有野生型大鼠或小鼠Fc域之PC61之小鼠中CD25⁺FoxP3⁺T細胞之百分比減少(圖3A)，且在第8天減少持續(圖3B)。與具有野生型Fc域之抗體相比，在投與具有突變Fc之PC61後當天CD25⁺FoxP3⁺T細胞之百分比減少至更少程度(PC61小鼠N297Q；圖3A)。不同於用具有野生型Fc域之抗體處理之小鼠，PC61小鼠N297Q投與後之減少係短暫的，因為至第8天，CD25⁺FoxP3⁺T細胞之百分比恢復，類似於對照水準(圖3B)。

實例5 抗CD25-IR700 PIT及抗PD-1對未照射遠端腫瘤之協同效應

【0254】 本實例描述循環調節T細胞(Treg)耗盡在示例性抗CD25抗體-IR700 PIT與示例性抗PD-1抗體(RMP1-14)組合對遠端未照射腫瘤之生長之協同抗癌效應中的作用。

【0255】 將6-8週齡之BALB/c小鼠用 3×10^6 個CT26-EphA2純系c4D10細胞/小鼠在右側與左側兩側後腰窩上接種。當小鼠兩側上之同種異體移植腫瘤生長至約 130 mm^3 - 140 mm^3 之尺寸(植入後第6天)時，向小鼠投與生理鹽水($100 \text{ } \mu\text{L}$)、含有小鼠野生型(mWT) Fc區(mWT PC61-IR700)或缺乏效應功能之N297Q突變Fc區(N297Q)(N297Q PC61-IR700)之抗CD25抗體PC61-IR700接合物($100 \text{ } \mu\text{g}$)、抗PD-1(RMP1-14; $100 \text{ } \mu\text{g}$)、含有WT或N297Q Fc區($100 \text{ } \mu\text{g}$)及抗PD-1($100 \text{ } \mu\text{g}$)之PC61-IR700接合物之組合。在第6天投與mWT PC61-IR700及N297Q接合物且在第6、8、10及12天投與RMP1-14。在投與PC61-IR700接合物之後二十四小時，在 690 nm 下在 100 J/cm^2 下照射PC61-IR700 PIT組之小鼠中右側腰窩上之腫瘤，而左側腰窩上之腫瘤用黑色箔紙遮蔽以防照射。因此，右側腰窩腫瘤充當原發性腫瘤，且左側腰窩腫瘤充當遠端未照射腫瘤。每2-3天量測腫瘤體積，直至植入後18天。涉及具有mWT Fc域之接合物之小鼠投與治療的結果顯示於圖4A中。涉及具有ADCC功能不全之突變N297QFc域之接合物的小鼠投與治療的結果顯示於圖4B中。

【0256】 在研究過程期間，投與單獨生理鹽水(空心圓；圖4A及圖4B)之小鼠展示進展性腫瘤生長。投與單獨接合物(mWT或N297Q)(空心三角形，分別圖4A及圖4B)之小鼠亦展示進展性腫瘤生長。與生理鹽水對照相比，接合物(mWT或N297Q)與抗PD-1之組合投與且無照射(空心正方

形，分別**圖4A**及**圖4B**)引起腫瘤生長一定程度減少。與生理鹽水對照相比，具有mWT接合物之PIT (實心三角形，**圖4A**)引起減少之腫瘤生長，而具有ADCC功能不全之N297Q接合物之PIT (實心三角形，**圖4B**)對腫瘤生長未作用。具有mWT接合物之PIT與抗PD-1治療之組合(實心正方形，**圖4A**)實質上使腫瘤生長停滯。當投與N297Q接合物(實心正方形，**圖4B**)時，PIT-抗PD-1組合處理之功效實質上降低。此等結果與來自實例4之結果一起指示呈單一療法形式或與抗PD-1治療組合之抗CD25-IR700 PIT的抗癌活性在循環Treg同時持續耗盡下顯著增強。

實例6 抗CD25-IR700 PIT對瘤內調節T細胞之效應

【0257】 本實例描述活體內響應於示例性抗CD25抗體-IR700 PIT之調節T細胞(Treg)耗盡。

【0258】 將BALB/c小鼠用 1×10^6 個4T1-EpCAM腫瘤細胞在右側後腰窩上皮下接種。一旦腫瘤達到大約 180 mm^3 之平均體積，就用生理鹽水、單獨抗CD25抗體PC61-IR700接合物或PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT)處理小鼠。在投與接合物之後二十四小時，以 100 J/cm^2 ，照射(PIT)組之小鼠中之腫瘤暴露於690 nm光。照射後兩小時，自所有組切除腫瘤且加工成單細胞懸浮液。接著針對Treg標記物CD3、CD4、CD45及FoxP3將懸浮細胞染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞，且確定 $\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ 淋巴細胞之FoxP3細胞百分比。

【0259】 如**圖5**中所示，與用生理鹽水(正方形)或單獨PC61-IR700接合物(菱形)(分別 $P < 0.01$ 及 $P < 0.0001$)處理之負載腫瘤小鼠相比，在用PC61-IR700 PIT處理之負載腫瘤小鼠(圓)中，腫瘤中 $\text{FoxP3}^+\text{CD3}^+\text{CD4}^+$ T細胞之數目顯著減少，此表明在抗CD25 PIT之後腫瘤中Treg立即減少(**圖**

5)。未觀測到CD8⁺ T細胞減少(資料未示出)。結果顯示抗CD25 PIT引起瘤內調節T細胞(Treg)急劇耗盡。

實例7 抗CD25-IR700 PIT在活體內緩解瘤內CD8⁺ T細胞耗竭

【0260】 本實例描述示例性抗CD25抗體-IR700 PIT在活體內對瘤內CD8⁺ T細胞耗竭之緩解效應。

【0261】 將BALB/c小鼠用CT26-EphA2純系c4D10腫瘤細胞接種。一旦腫瘤達到150 mm³之平均體積，就用生理鹽水、單獨抗CD25抗體PC61-IR700接合物或PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT)處理小鼠。在投與接合物之後二十四小時，在690 nm下，以100 J/cm²照射照射(PIT)組之小鼠中之腫瘤。照射後兩天，自所有組切除腫瘤且加工成單細胞懸浮液。接著針對包括CD3、CD45、CD8a、PD-1及CTLA4之細胞標記物，將懸浮細胞染色。亦使用同型對照進行染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞。

【0262】 如圖6A-6B中所示，與接受生理鹽水或單獨PC61-IR700接合物(接合物；無照射)相比，在用PC61-IR700 PIT處理之小鼠中，瘤內CD8⁺ T細胞(CD3⁺ CD8⁺)之比例顯著增加($P<0.01$)(圖6A)。與生理鹽水或單獨接合物對照相比，在PC61-IR700 PIT之後耗竭CD8⁺細胞(PD1⁺ CTLA-4⁺)之比例顯著減少($P<0.0001$)(圖6B)。

實例8 抗CD25-IR700 PIT在活體內增加未耗竭瘤內效應CD8⁺ T淋巴球

【0263】 本實例描述示例性抗CD25抗體-IR700 PIT在活體內對瘤內效應CD8⁺ T淋巴球擴增之刺激效應。

【0264】 將BALB/c小鼠用CT26-EphA2純系c4D10腫瘤細胞接種。

一旦腫瘤達到 150 mm^3 之大致平均體積，就用生理鹽水、單獨PC61-IR700接合物或PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT)處理小鼠。在投與接合物之後二十四小時，以 100 J/cm^2 ，照射(PIT)組之小鼠中之腫瘤暴露於 690 nm 光。照射後八天，自所有組切除腫瘤且加工成單細胞懸浮液。接著針對包括CD3、CD45、CD8a、PD-1及CTLA4之細胞標記物，將懸浮細胞染色。亦使用同型對照進行染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞。

【0265】如圖6C中所示，與僅投與生理鹽水或單獨PC61-IR700接合物(接合物；無照射)之負載腫瘤小鼠相比，在用PC61-IR700 PIT處理之負載腫瘤小鼠中，腫瘤中未耗竭PD-1⁻CTLA-4⁻CD3⁺CD8⁺T細胞之數目顯著顯著($P<0.001$)，此表明PC61-IR700 PIT誘發腫瘤微環境中效應CD8⁺T細胞之擴增(圖6C)。

實例9 抗CD25-IR700 PIT增加活化CD8⁺T細胞

【0266】本實例描述示例性抗CD25抗體-IR700 PIT在活體內對瘤內CD8⁺T細胞活化之效應。

【0267】將BALB/c小鼠用4T1-EpCAM腫瘤細胞接種。一旦腫瘤達到 150 mm^3 之大致平均體積，就用生理鹽水、單獨抗CD25抗體PC61-IR700接合物或PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT)處理小鼠。在投與接合物之後二十四小時，在 690 nm 下，以 100 J/cm^2 照射照射(PIT)組之小鼠中之腫瘤。照射後七天，自所有組切除腫瘤且加工成單細胞懸浮液。接著針對包括CD3、CD69、CD45、CD8a、Ki67之細胞標記物，將懸浮細胞染色。亦使用同型對照進行染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞。

【0268】如圖7中所示，與接受生理鹽水(正方形)或單獨PC61-IR700接合物(接合物；無照射)(菱形)之小鼠相比，在用PC61-IR700 PIT處理之小鼠(圓)中，活化CD8⁺ T細胞(CD3⁺ CD8⁺ Ki67⁺，左圖；及CD3⁺ CD8⁺ CD69⁺，右圖)之數目顯著增加($P < 0.001$)。此等結果指示抗CD25 PIT增加照射腫瘤中之活化CD8 T細胞。

實例10 抗CD25-IR700 PIT引起瘤內CD8⁺/T_{reg}比率持續增加

【0269】本實例描述抗CD25 PIT在活體內對瘤內CD8⁺ T細胞與調節T細胞(T_{reg})之比率的效應，此比率為治療臨床反應之預測標記物。

【0270】將BALB/c小鼠用 1×10^6 個CT26-EphA2純系c4D10腫瘤細胞在右側後腰窩上皮下接種。一旦腫瘤達到 150 mm^3 之大致平均體積，就用生理鹽水、單獨PC61-IR700接合物(100 μg)(接合物)或PC61-IR700接合物(100 μg)且照射(PC61-IR700 PIT)處理小鼠。在投與接合物之後二十四小時，在690 nm下，以 100 J/cm^2 照射照射(PIT)組之小鼠中之腫瘤。照射後兩小時或八天，自所有組切除腫瘤且加工成單細胞懸浮液。接著針對包括CD3、CD45、CD8a、CD4及FoxP3之細胞標記物，將懸浮細胞染色。亦使用同型對照進行染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞，且確定瘤內CD8⁺ T細胞與T_{reg}之比率(圖8A-8B)。

【0271】如圖8A中所示，在照射後2小時，與接受生理鹽水(圓； $P \leq 0.05$)或單獨PC61-IR700接合物(無照射)(正方形； $P \leq 0.05$)之小鼠相比，用PC61-IR700 PIT處理之小鼠(三角形)之腫瘤具有增加之瘤內CD8⁺/T_{reg}比率。此等結果指示抗CD25 PIT引起瘤內CD8T細胞活化。接受PIT之動物之腫瘤中增加之CD8⁺/T_{reg}比率持續至照射後八天(圖8B； $P \leq 0.0001$)。此等結果指示抗CD25 PIT單一處理引起所處理腫瘤內CD8⁺/T_{reg}

比率持久增加。

實例11 在抗CD25-PIT700 PIT及抗PD-1處理之後具有完全反應之小鼠中再激發腫瘤之生長的抑制

【0272】 本實例描述在用單獨或與示例性抗PD-1抗體(RMP1-14)處理組合之示例性抗CD25抗體-IR700 PIT初始處理之後實現完全反應之小鼠中最新接種之腫瘤的生長抑制。

【0273】 將 6-8 週齡之BALB/c小鼠用 3×10^6 個CT26-EphA2純系c4D10細胞/小鼠在右側後腰窩上皮下接種。當同種異體移植腫瘤生長至約 150 mm^3 之尺寸時，向小鼠投與生理鹽水(100 μL)、抗CD25抗體PC61-IR700接合物(100 μg)、抗PD-1抗體RMP1-14 (100 μg)或PC61-IR700接合物(100 μg)與RMP1-14 (100 μg)之組合。在第4天投與PC61-IR700接合物且在第4、6、8及11天投與RMP1-14。在投與PC61-IR700之後二十四小時，在690 nm下，以 100 J/cm^2 照射腫瘤。在初始腫瘤接種之後第42天(處理後第38天)，在左側後腰窩上用CT26-EphA2細胞再激發實現完全反應(腫瘤消失)之小鼠(CR小鼠)及未處理小鼠。對於在用CT26-EphA2細胞再激發之後展示腫瘤未生長之動物，在初始腫瘤接種後第78天(處理後第74天)在右腋窩中接種4T1腫瘤，此係來自不同於CT26之來源的同基因型小鼠腫瘤系。

【0274】 在用相同類型腫瘤細胞CT26-EphA2再激發之CR小鼠中，在最初用單獨PC61-IR700 PIT (5/5，100%)及PC61-IR700 PIT與RMP1-14之組合(17/17，100%)處理之組中完全抑制腫瘤細胞且未觀測到腫瘤生長，而在事先未暴露於處理之未處理小鼠中腫瘤體積增加(圖9)。在4T1腫瘤細胞(不同於最初接種之腫瘤細胞的腫瘤細胞類型)在右腋窩中接種之

後，在處理小鼠與事先未暴露於處理之未處理小鼠之間4T1腫瘤之生長類似地增加(圖10)。此等資料表明再激發之腫瘤細胞生長之抑制係腫瘤特異性的。

實例12 抗CD25-IR700 PIT及抗PD-1增強全身免疫性

【0275】 本實例描述示例性抗CD25抗體-IR700 PIT與示例性抗PD-1抗體組合對活體內全身免疫性之刺激效應。

A. 細胞毒性T淋巴球(CTL)分析

【0276】 CTL分析經設計以評估來自用CT26-EphA2純系c4D10腫瘤接種之小鼠之脾細胞的腫瘤特異性細胞毒活性。使用CytoTox™ 96非放射性細胞毒性分析(Promega；目錄號G1780評估細胞毒性。該套組量測孔中在細胞死亡時自細胞釋放之乳酸脫氫酶(LDH)之含量。自在用抗CD25抗體PC61-IR700 PIT單一療法或用PC61-IR700 PIT及抗PD-1 (RMP1-14)組合療法處理之後實現完全反應之負載腫瘤小鼠(CR小鼠)或未處理之負載腫瘤小鼠收穫脾臟。藉由在70 μm孔徑細胞過濾器上機械解離脾臟來製備單細胞懸浮液。收集所得流過物，且使紅細胞溶解。在活體外用CT26抗原AH1肽將懸浮脾細胞預致敏四天。隨後，藉由將脾細胞(效應細胞)及CT26-ephA2純系c4D10目標細胞在多種效應細胞與目標細胞比率(E:T比率)下共同培育四小時來進行細胞毒性分析。隨後，移除脾細胞，且量測自目標細胞釋放之LDH水準。人類胰臟癌細胞株BxPC3細胞用作不相關對照目標細胞。

B. 結果

【0277】 在用單獨或與RMP1-14組合之PC61-IR700 PIT處理之CR小鼠中，脾細胞展示離體針對目標腫瘤細胞之腫瘤特異性免疫反應(圖

11)。對於由用單獨PC61-IR700 PIT處理之CR小鼠獲得之脾細胞，結果顯示對目標腫瘤細胞之清晰E:T比率依賴性細胞毒性效應，在31:1之E:T比率下能夠殺死100%目標細胞，且在7.8:1之E:T比率下殺死92%目標細胞(圖11)。對於由事先用PC61-IR700 PIT與RMP1-14處理之CR小鼠獲得之脾細胞，結果顯示對目標腫瘤細胞之清晰E:T比率依賴性細胞毒性效應，在31:1之E:T比率下能夠殺死91%目標細胞，且在7.8:1之E:T比率下殺死75%目標細胞。對於由未接受處理之未處理小鼠獲得之脾細胞，結果顯示對目標腫瘤細胞之最低程度細胞毒性效應，在任何E:T比率下能夠殺死至多11%目標細胞(圖11)。此外，在高達250:1之E:T比率下，針對BxPC3細胞(充當目標腫瘤細胞對照之不相關腫瘤細胞類型)之細胞毒性效應小於15%。此等結果清楚顯示用單獨或與抗PD-1組合之抗CD25-IR700 PIT處理引起脾臟中腫瘤特異性細胞毒性T細胞增加。

實例13 CD8⁺ T細胞活性及抗CD25-接合物及抗PD-1處理之功效

【0278】 本實例證明示例性抗CD25抗體-IR700 PIT與示例性抗PD-1抗體組合對活體內腫瘤生長之效應依賴於功能性CD8⁺ T細胞群體。

【0279】 將BALB/c小鼠用每隻小鼠 3×10^6 個CT26-EphA2純系c4D10細胞在右側與左側兩側後腰窩上皮下接種。藉由在腫瘤細胞接種後第4天及第7天，腹膜內注射抗CD8a抗體(BioXCell，純系2.43，目錄號BP0061) (每隻小鼠100 μ g)來產生CD8⁺ T細胞耗盡之小鼠。當小鼠兩側上之同種異體移植腫瘤生長至約150 mm³之尺寸時，向小鼠投與生理鹽水、抗CD25抗體PC61-IR700接合物(100 μ g)、抗PD-1抗體RMP1-14 (100 μ g)或PC61-IR700接合物(100 μ g)與RMP1-14 (100 μ g)之組合。在第4天投與PC61-IR700接合物且在第4、6、8及11天投與RMP1-14。在投

與PC61-IR700接合物之後二十四小時，在690 nm下在100 J/cm²下照射PIT組之小鼠中右側腰窩上之腫瘤，而左側腰窩上之腫瘤不照射。因此，右側腰窩腫瘤充當原發性腫瘤，且左側腰窩腫瘤充當遠端腫瘤。

【0280】如圖12A-12B中所示，與個別PC61-IR700 PIT(實心三角形)或抗PD-1(空心三角形)單一療法相比，在免疫活性BALB/c小鼠中PC61-IR700接合物且照射(PC61-IR700 PIT)與抗PD-1 (RMP1-14)之組合處理實質上且協同抑制照射腫瘤(右側腰窩；圖12A)與未照射遠端腫瘤(左側腰窩；圖12B)之腫瘤生長(實心正方形)。照射腫瘤(右側腰窩)與未照射遠端腫瘤(左側腰窩)之生長與對照生理鹽水或單獨PC61-IR700接合物(未照射)組(資料未示出)相比實質上受到抑制。意外地，在CD8⁺ T細胞耗盡小鼠中，PC61-IR700 PIT與抗PD-1之組合對腫瘤生長之抑制效應完全消除(圖12A及12B；實心菱形)，此指示組合處理之效應由CD8⁺ T細胞介導。

實例14 CD25 PIT及抗PD-1處理減少免疫抑制性瘤內調節T細胞(Treg)

【0281】本實例描述示例性抗CD25接合物PIT處理與抗PD-1抗體組合對瘤內CD8T細胞:Treg比率之效應。

【0282】將BALB/c小鼠用1×10⁶個CT26-EphA2純系c4D10細胞在右側後腰窩上皮下接種。當同種異體移植腫瘤生長至約150 mm³之尺寸時，向小鼠投與生理鹽水對照、抗CD25抗體PC61-IR700接合物(100 μg)或PC61-IR700接合物(100 μg)與抗PD-1抗體(純系RMP1-14，100 μg)之組合。在第7天投與PC61-IR700接合物且在第7、9、11及13天投與抗PD-1抗體。在投與PC61-IR700接合物之後二十四小時，在690 nm下在100 J/cm²之劑量下照射PIT組之小鼠中右側腰窩上之腫瘤。

【0283】在照射後八天，自分別來自各處理組之小鼠第一子集及第二子集切除腫瘤。將切除之腫瘤加工成單細胞懸浮液。接著針對包括CD3、CD45、CD4及FoxP3之細胞標記物，將懸浮細胞染色。亦使用同型對照進行染色。使用流動式細胞量測術分析染色細胞。

【0284】流動式細胞量測術分析證明抗CD25接合物PIT處理與抗PD-1抗體之組合(CD25 PIT+PD1)提供FoxP3⁺ Treg之持久減少(圖13A)。與接合物與抗PD-1抗體之組合處理且無照射(CD25接合物+PD1)相比($P \leq 0.01$)及與無抗PD-1抗體之單獨抗CD25接合物PIT處理(CD25 PIT)相比($P \leq 0.05$)，組合處理下FoxP3⁺ Treg顯著減少。

【0285】組合處理(CD25 PIT+PD1)亦提供CD4⁺輔助T細胞(CD4⁺FoxP3⁻)與Treg細胞(CD4⁺FoxP3⁺)之比率的顯著增加(圖13B)。與接合物與抗PD-1抗體之組合且無照射(CD25接合物+PD1)相比($P \leq 0.05$)及與無抗PD-1抗體之單獨抗CD25接合物PIT處理(CD25 PIT)相比($P \leq 0.05$)，此增加顯著。抗CD25接合物PIT與抗PD-1抗體之效應提供瘤內CD4⁺:Treg比率之協同增強。

【0286】單獨(CD25 PIT)或與抗PD-1抗體組合(CD25 PIT + PD1)之抗CD25接合物PIT處理引起瘤內CD8⁺ T細胞:FoxP3⁺ Treg比率與對照組相比顯著增加(圖13C)。

【0287】此等結果指示抗CD25接合物PIT與抗PD-1抗體處理之組合處理引發瘤內Treg持久減少。圖14中描繪所提出之作用機制。

【0288】本發明的範疇不限於本文所揭示之實施例，該等實施例旨在單一說明本發明之個別態樣，且在功能上等效之任何實施例均在本發明之範疇內。熟習此項技術者根據前述說明及教示內容將顯而易知除本文所

述內容之外的對本發明之組合物及方法的各種修改，且類似地希望此等修改屬於本發明之範疇內。可在不偏離本發明之真實範疇及精神下實施此類修改或其他實施例。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種用於治療癌症之方法，其包含：

(a) 向患有包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體之癌症的受試者投與抗PD-1抗體；

(b) 向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物；
以及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下，及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2 J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該第一腫瘤，其中不直接照射該繼發性群體；

其中與僅投與該接合物、僅投與該接合物接著照射、或僅投與該抗PD-1抗體相比，該第一腫瘤及/或該繼發性群體受到更大抑制程度。

【請求項2】

如請求項1之方法，其中該抑制包含以下一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊之增加係小於20%或小於約20%，或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減小。

【請求項3】

如請求項2之方法，其中腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊、或腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

【請求項4】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該繼發性群體包含轉移性腫瘤細胞。

【請求項5】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該繼發性群體包含侵襲性腫瘤細胞。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該繼發性群體包含轉移性腫瘤細胞及侵襲性腫瘤細胞。

【請求項7】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體與該接合物同時向該受試者投與。

【請求項8】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24至48小時內向該受試者投與。

【請求項9】

如請求項1至8中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24小時±4小時內向該受試者投與。

【請求項10】

如請求項1至9中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與第一劑量之該抗PD-1抗體。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中在投與該接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與該第一劑量之該抗PD-1抗體。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中向該受試者投與該抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【請求項13】

如請求項1至12中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次或10次，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該抗PD-1抗體零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【請求項14】

如請求項1至12中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體與該接合物同時投與，隨後，接著在投與該接合物之後向該受試者投與該抗PD-1抗體零次、一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【請求項15】

如請求項1至12中任一項之方法，其中在向該受試者投與該接合物之後投與該抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【請求項16】

如請求項1至15中任一項之方法，其中該繼發性群體包含於實體腫瘤中。

【請求項17】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該受試者展現完全反應。

【請求項18】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

【請求項19】

如請求項1至17中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗(basiliximab)或達利珠單抗(daclizumab)，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

【請求項20】

如請求項19之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

【請求項21】

如請求項1至20中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(pembrolizumab) (MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗(lambrolizumab))、納武單抗(nivolumab) (OPDIVO)、賽咪單抗(cemiplimab) (LIBTAYO)、特瑞普利單抗(toripalimab) (JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(dostarlimab) (TSR-042)、緹勒珠單抗(tislelizumab) (BGB-A317)、西利單抗(cetrelimab) (JNJ-63723283)、皮立珠單抗(pidilizumab) (CT-011)、傑諾珠單抗(genolimzumab) (APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(sintilimab) (IBI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(camrelizumab) (SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI 754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、

MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗(spartalizumab)、BCD-217、HX009、IBI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

【請求項22】

如請求項1至21中任一項之方法，其中該酞菁染料為Si-酞菁染料。

【請求項23】

如請求項22之方法，其中該Si-酞菁染料為IR700。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該照射係在投與該接合物之後30分鐘至96小時之間進行。

【請求項25】

如請求項24之方法，其中該照射係在投與該接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

【請求項26】

如請求項1至25中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該第一腫瘤。

【請求項27】

如請求項1至26中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該第一腫瘤。

【請求項28】

如請求項1至27中任一項之方法，其進一步包含(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

【請求項29】

如請求項1至28中任一項之方法，其中重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

【請求項30】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【請求項31】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該繼發性群體位於與該第一腫瘤所在的組織或器官不同之一個、兩個、三個或超過三個組織或器官。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之方法，其中與僅投與該接合物接著照射相比及與僅投與該抗PD-1抗體相比，該第一腫瘤及/或該繼發性群體受到更大抑制程度。

【請求項33】

一種用於在患有癌症之受試者中產生增強之反應的方法，其包含：

(a) 向患有包含腫瘤之癌症之該受試者投與抗PD-1抗體；

(b) 向該受試者投與包含酞菁染料連接至抗CD25抗體之接合物，其中在該接合物之前或同時投與該抗PD-1抗體；以及

(c) 在投與該接合物之後，在600 nm或約600 nm至850 nm或約850 nm之波長下，及以25 J/cm²或約25 J/cm²至400 J/cm²或約400 J/cm²或2

J/cm光纖長度或約2 J/cm光纖長度至500 J/cm光纖長度或約500 J/cm光纖長度之劑量照射該腫瘤；

其中：

該增強之反應包含與投與該接合物接著照射及投與該抗PD-1抗體之前該受試者之全身免疫性相比，該受試者之全身免疫性增強；及/或

該增強之反應包含與僅投與該接合物、僅投與該接合物接著照射或僅投與該抗PD-1抗體相比，增強抑制該腫瘤。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該增強之反應為累加或協同性。

【請求項35】

如請求項33或34之方法，其中抑制包含以下各項中之一或多者：腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊之增加小於20%或小於約20%，或腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊減小，或腫瘤細胞數目減小。

【請求項36】

如請求項35之方法，其中腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊或者腫瘤細胞數目之減小包含減小30%或約30%或更多。

【請求項37】

如請求項33至36中任一項之方法，其中：

該腫瘤包含第一腫瘤及腫瘤細胞之繼發性群體，且其中照射該第一腫瘤且不直接照射該繼發性群體；

該腫瘤包含第一腫瘤及轉移性腫瘤細胞，且其中照射該第一腫瘤且不直接照射該轉移性腫瘤細胞；及/或

該腫瘤包含第一腫瘤及侵襲性腫瘤細胞，且其中照射該第一腫瘤且

不直接照射該侵襲性腫瘤細胞。

【請求項38】

如請求項34至37中任一項之方法，其中該增強之反應為協同反應，其中該協同反應包含協同減小第一腫瘤之生長、腫瘤體積、腫瘤尺寸或腫瘤塊，協同減小該受試者中之該繼發性群體中之細胞數目，協同減小轉移性或侵襲性腫瘤細胞之生長、腫瘤體積、腫瘤尺寸、腫瘤塊或數目，或其任何組合。

【請求項39】

如請求項33至38中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24小時至48小時內向該受試者投與。

【請求項40】

如請求項33至39中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體在投與該接合物24小時±4小時內向該受試者投與。

【請求項41】

如請求項33至40中任一項之方法，其中在投與該接合物之前投與第一劑量之該抗PD-1抗體。

【請求項42】

如請求項41之方法，其中在投與該接合物之前至少1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天、8天、9天、10天、11天、12天、13天、14天、1週、2週、3週、4週、5週、6週、7週、8週、9週或10週投與該第一劑量之該抗PD-1抗體。

【請求項43】

如請求項33至42中任一項之方法，其中全身免疫性藉由以下一或多

者量測：細胞毒性T淋巴細胞(CTL)活性分析、瘤內T細胞耗竭分析、瘤內效應T細胞擴增分析、T細胞受體多樣性分析、活化CD8⁺ T細胞分析、循環調節T細胞(Treg)分析、瘤內Treg分析或CD8⁺ T細胞:Treg分析。

【請求項44】

如請求項33至43中任一項之方法，其中全身免疫性係使用視情況在照射該受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者收集的脾細胞或周邊血液細胞或骨髓細胞或淋巴結細胞，藉由CTL活性分析法量測。

【請求項45】

如請求項33至43中任一項之方法，其中全身免疫性係使用視情況在照射該受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者之第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，藉由瘤內T細胞耗竭分析法量測。

【請求項46】

如請求項33至43中任一項之方法，其中全身免疫性係使用視情況在照射該受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者之第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊收集之T細胞，藉由瘤內效應T細胞擴增分析法量測。

【請求項47】

如請求項33至43中任一項之方法，其中全身免疫性係使用視情況在照射該受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間自該受試者之第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊或周邊循環收集之T細胞，藉由T細胞受體多樣性分析法量測。

【請求項48】

如請求項33至43中任一項之方法，其中全身免疫性之量測係在視情況照射該受試者之第一腫瘤之後第4天與第28天之間，由自該受試者收集之第一腫瘤或轉移性腫瘤細胞塊或侵襲性腫瘤細胞塊，測定腫瘤中調節T細胞(Treg)之存在、數目或頻率及/或瘤內Treg細胞對瘤內CD8+ T細胞或瘤內CD4+ T細胞之比率。

【請求項49】

如請求項33至48中任一項之方法，其中該抗CD25抗體包含功能性Fc區。

【請求項50】

如請求項33至49中任一項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗或達利珠單抗，或其生物類似物、可互換物、生物較佳物、生物複製物或生物仿製物。

【請求項51】

如請求50項之方法，其中該抗CD25抗體為巴利昔單抗。

【請求項52】

如請求項33至51中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體係選自由以下組成之群：派姆單抗(MK-3475、KEYTRUDA；拉立珠單抗)、納武單抗(OPDIVO)、賽咪單抗(LIBTAYO)、特瑞普利單抗(JS001)、HX008、SG001、GLS-010、多斯利單抗(TSR-042)、緹勒珠單抗(BGB-A317)、西利單抗(JNJ-63723283)、皮立珠單抗(CT-011)、傑諾珠單抗(APL-501、GB226)、BCD-100、賽咪單抗(REGN2810)、F520、斯迪利單抗(IBI308)、CS1003、LZM009、坎立珠單抗(SHR-1210)、SCT-I10A、MGA012、AK105、PF-06801591、AMP-224、AB122、AMG 404、BI

754091、HLX10、JTX-4014、AMP-514 (MEDI0680)、Sym021、MGD019、MGD013、AK104、XmAb20717、RO7121661、CX-188、斯巴達珠單抗、BCD-217、HX009、IBI308、PDR001、REGN2810及TSR-042 (ANB011)。

【請求項53】

如請求項33至52中任一項之方法，其中向該受試者投與該抗PD-1抗體一次、兩次、三次、四次、五次、六次、七次、八次、九次、10次或超過10次。

【請求項54】

如請求項33至53中任一項之方法，其中該酞菁染料為Si-酞菁染料。

【請求項55】

如請求項54之方法，其中該Si-酞菁染料為IR700。

【請求項56】

如請求項33至55中任一項之方法，其中該照射係在投與接合物之後30分鐘與96小時之間進行。

【請求項57】

如請求項56之方法，其中該照射係在投與接合物之後24小時 $\pm$ 4小時進行。

【請求項58】

如請求項33至57中任一項之方法，其中在 690 ± 40 nm之波長下照射該腫瘤。

【請求項59】

如請求項33至58中任一項之方法，其中以 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長

度或約 50 J/cm^2 或 100 J/cm 光纖長度之劑量照射該腫瘤。

【請求項60】

如請求項33至59中任一項之方法，其進一步包含(d)投與額外治療劑或抗癌治療。

【請求項61】

如請求項33至60中任一項之方法，其中重複步驟(a)、(b)、(c)或(d)中之一或多個。

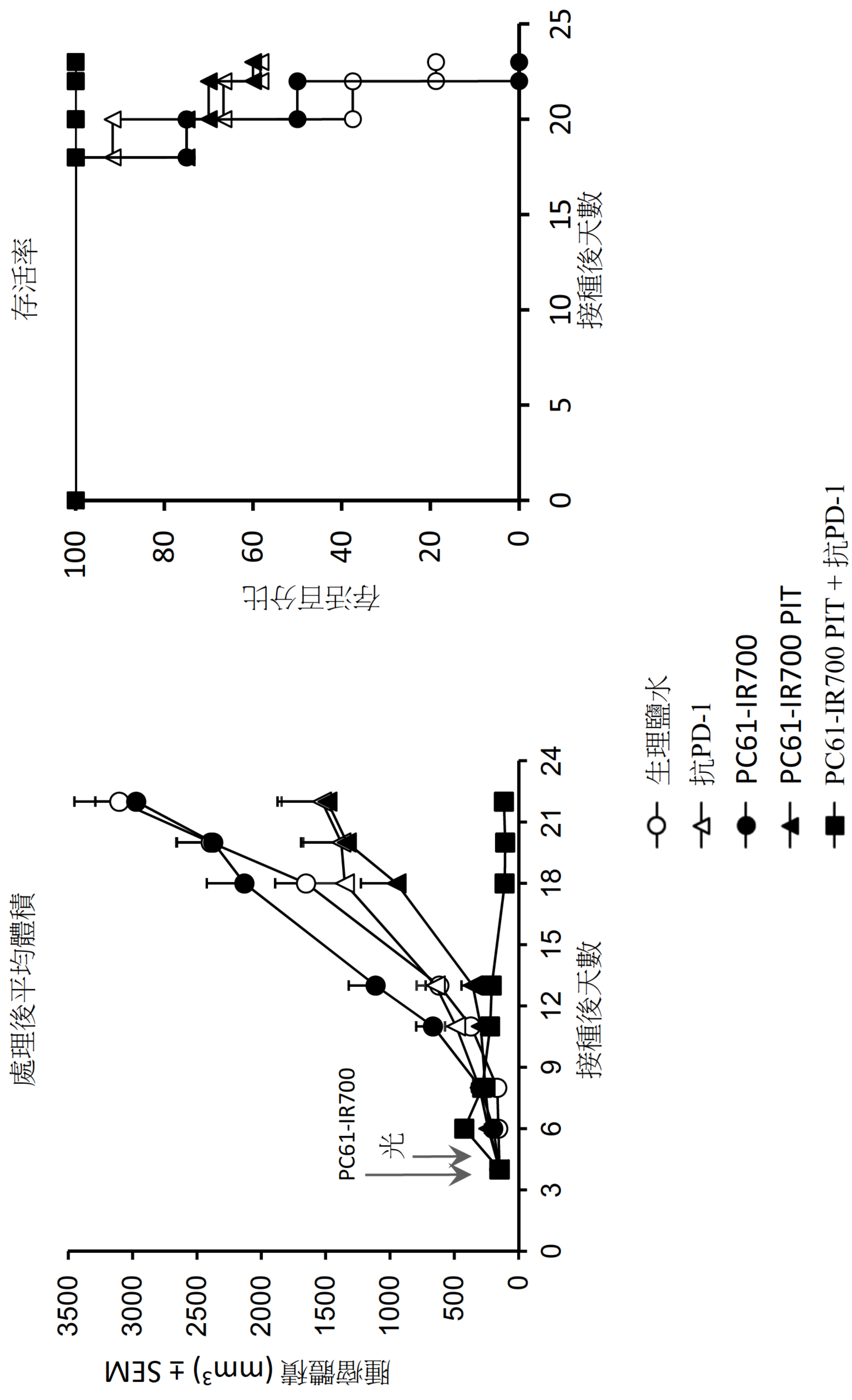
【請求項62】

如請求項33至61中任一項之方法，其中該癌症係選自由以下組成之群：結腸癌、大腸直腸癌、胰臟癌、乳癌、皮膚癌、肺癌、非小細胞肺癌、腎細胞癌、甲狀腺癌、前列腺癌、頭頸癌、胃腸癌、胃癌、小腸癌、梭狀細胞贅瘤、肝癌瘤、肝癌、周邊神經癌、腦癌、骨骼肌癌、平滑肌癌、骨癌、脂肪組織癌、子宮頸癌、子宮癌、生殖器癌、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。

【請求項63】

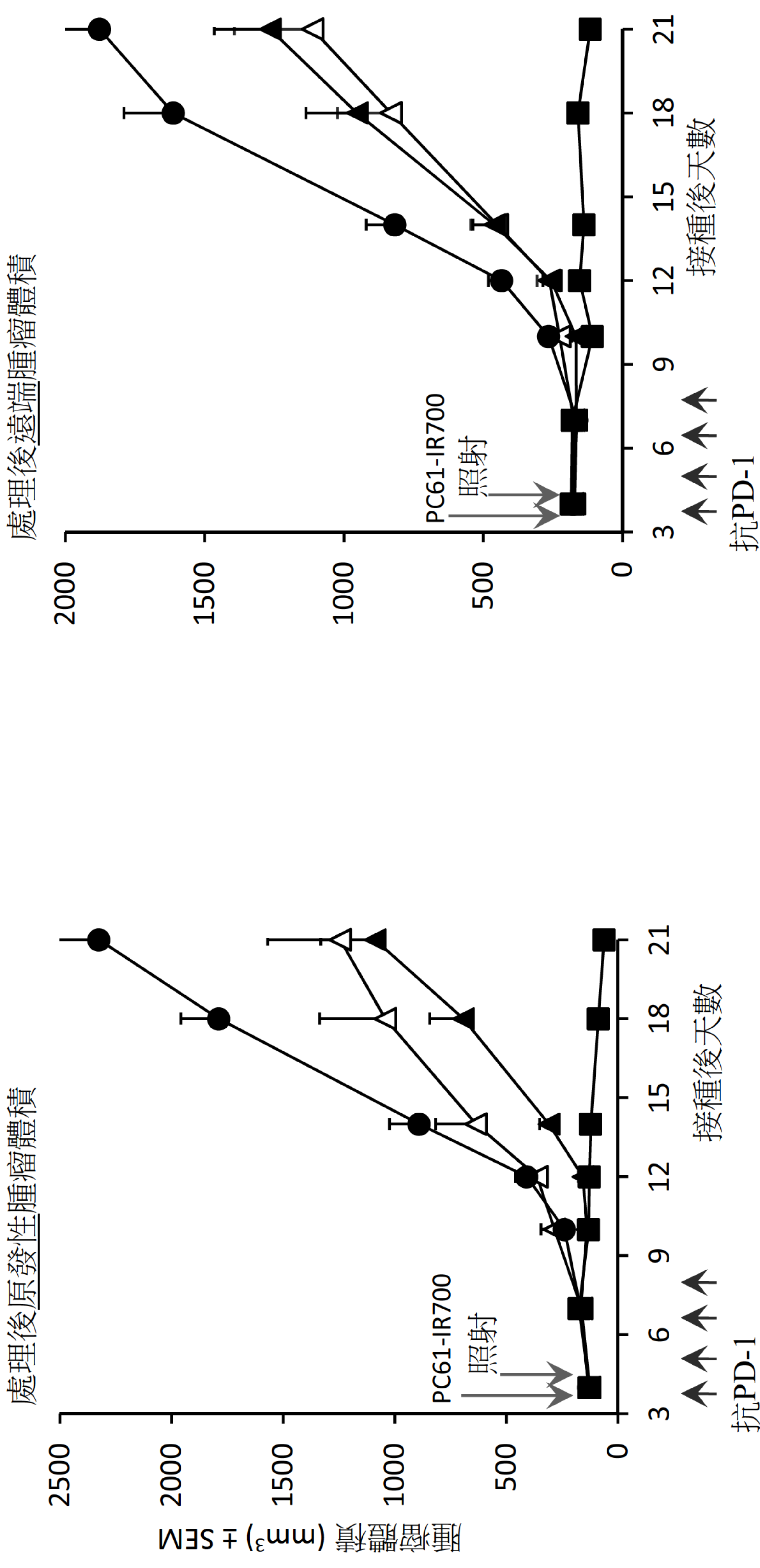
如請求項33至62中任一項之方法，其中該增強之反應包含與僅投與該接合物接著照射相比及與僅投與該抗PD-1抗體相比的累加反應或協同反應。

【發明圖式】



【圖1B】

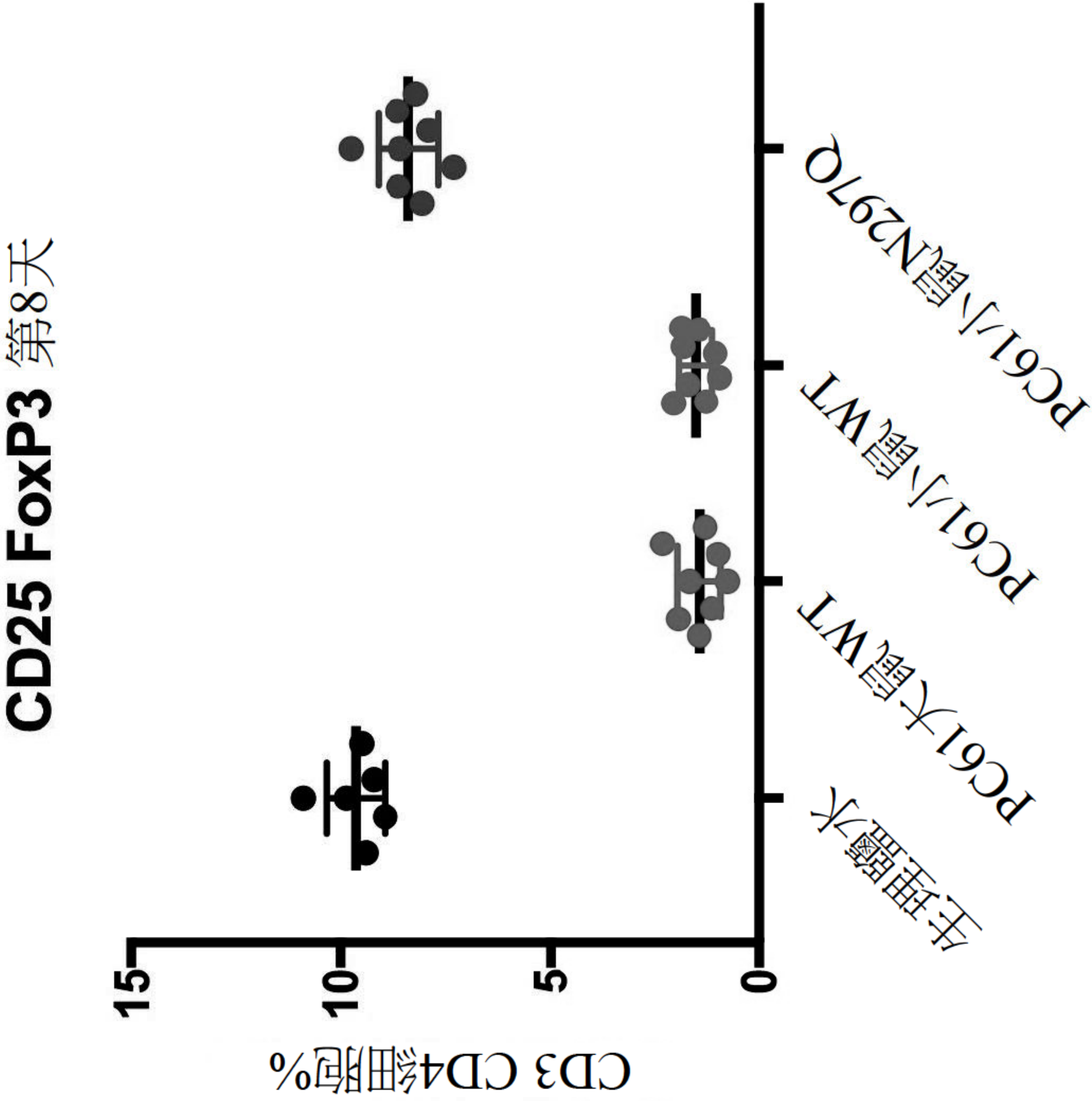
【圖1A】



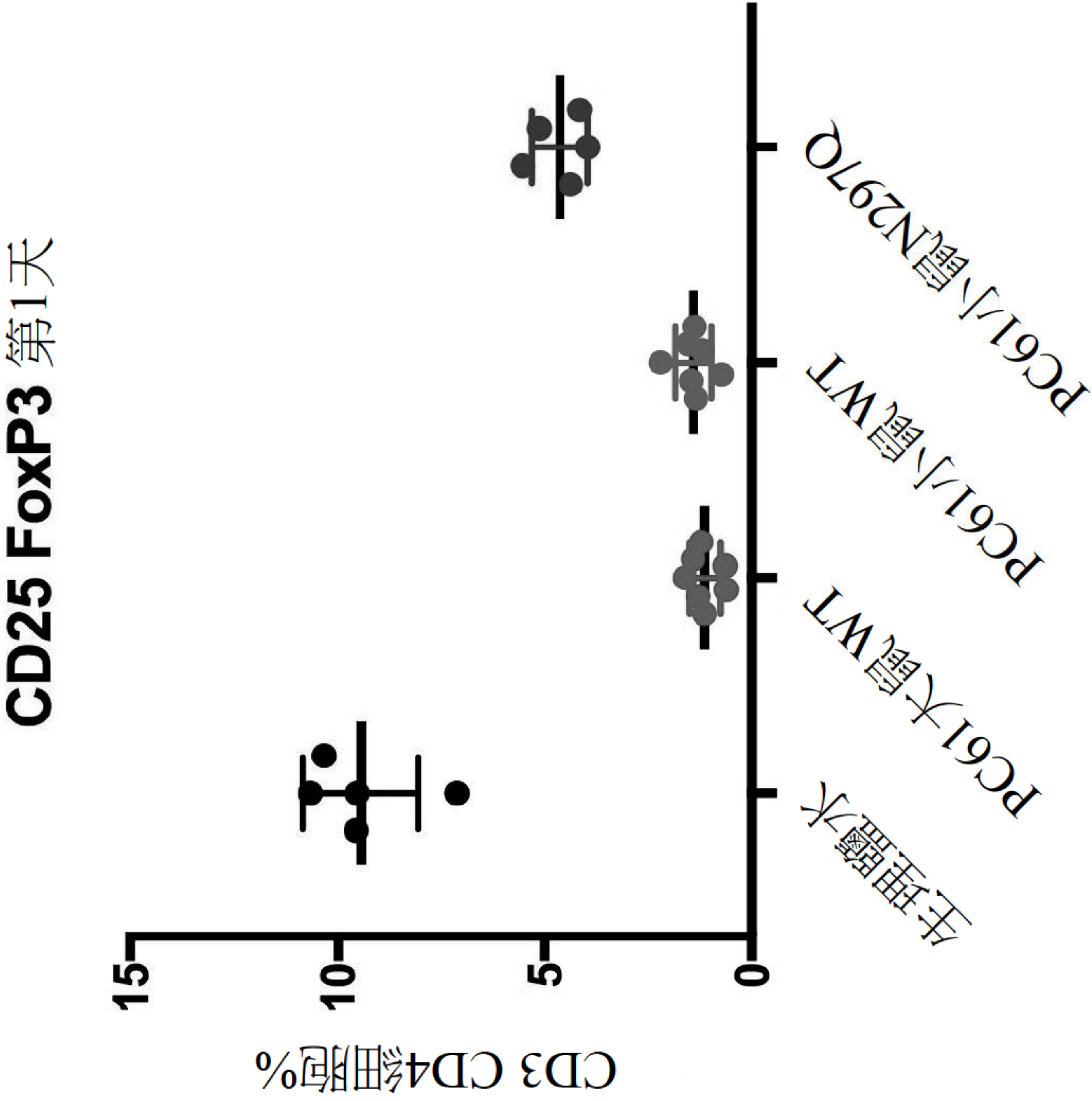
- △ 抗PD-1
- PC61-IR700
- ▲ PC61-IR700 PIT
- PC61-IR700 PIT + 抗PD-1

【圖2A】

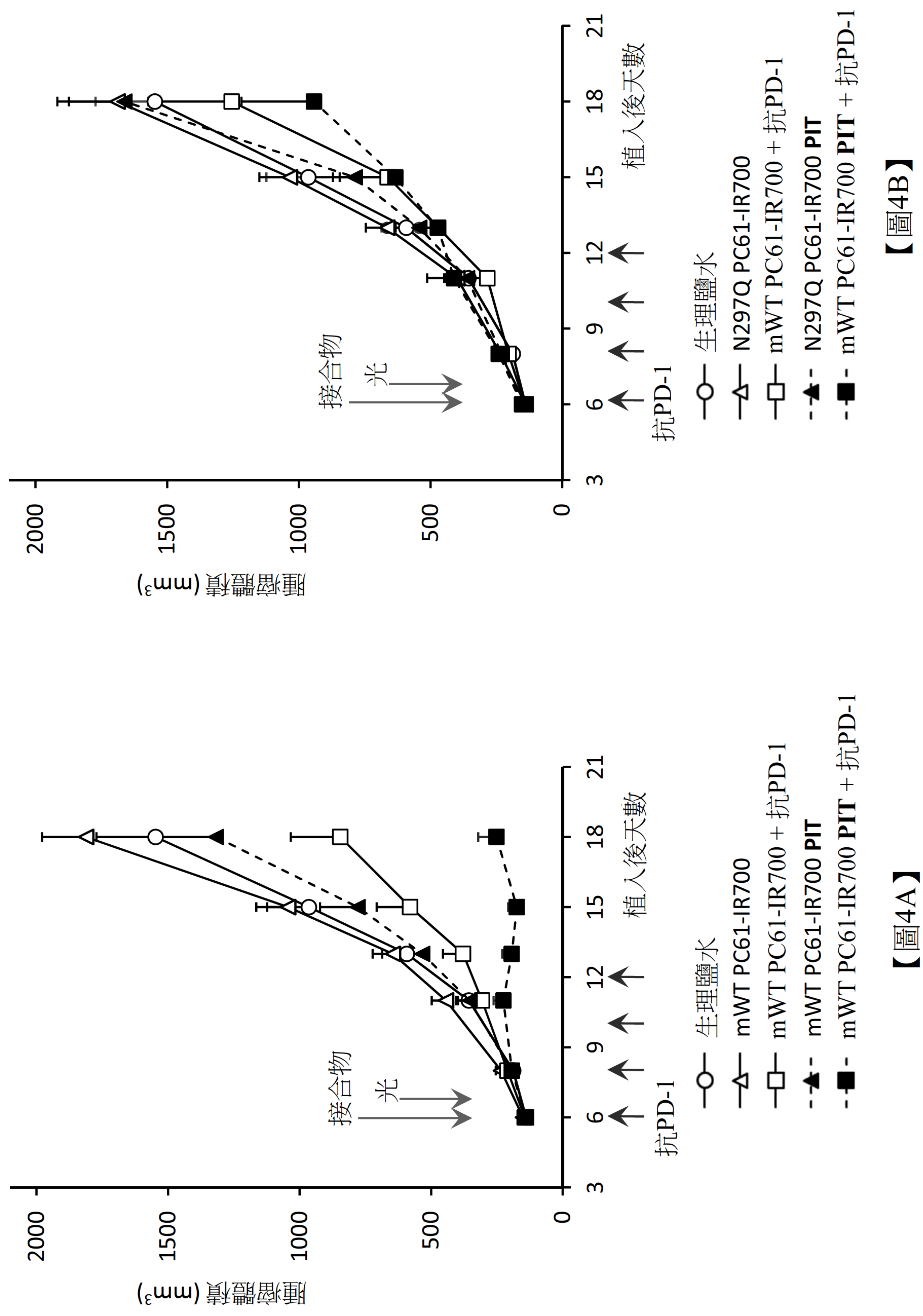
【圖2B】

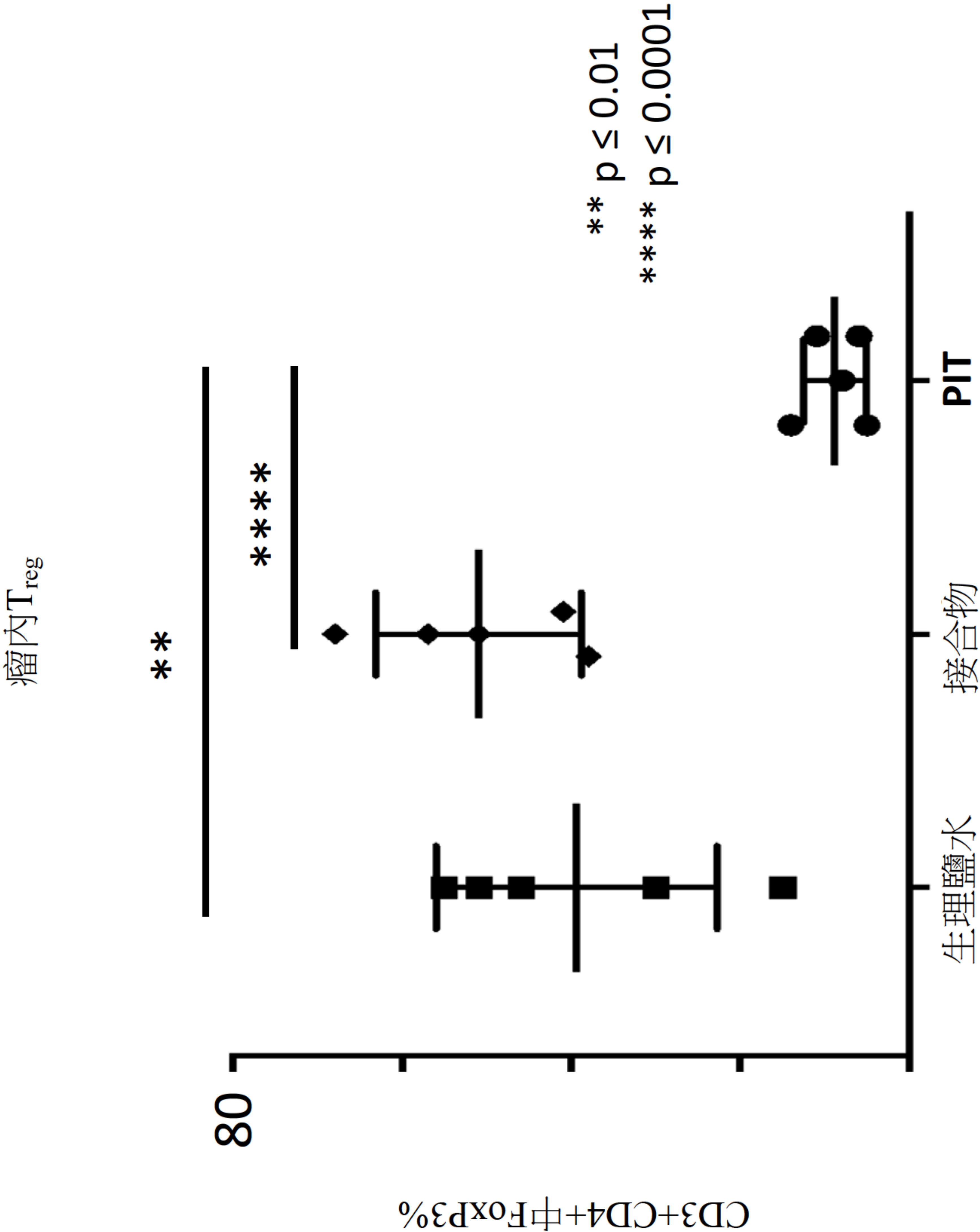


【圖3B】

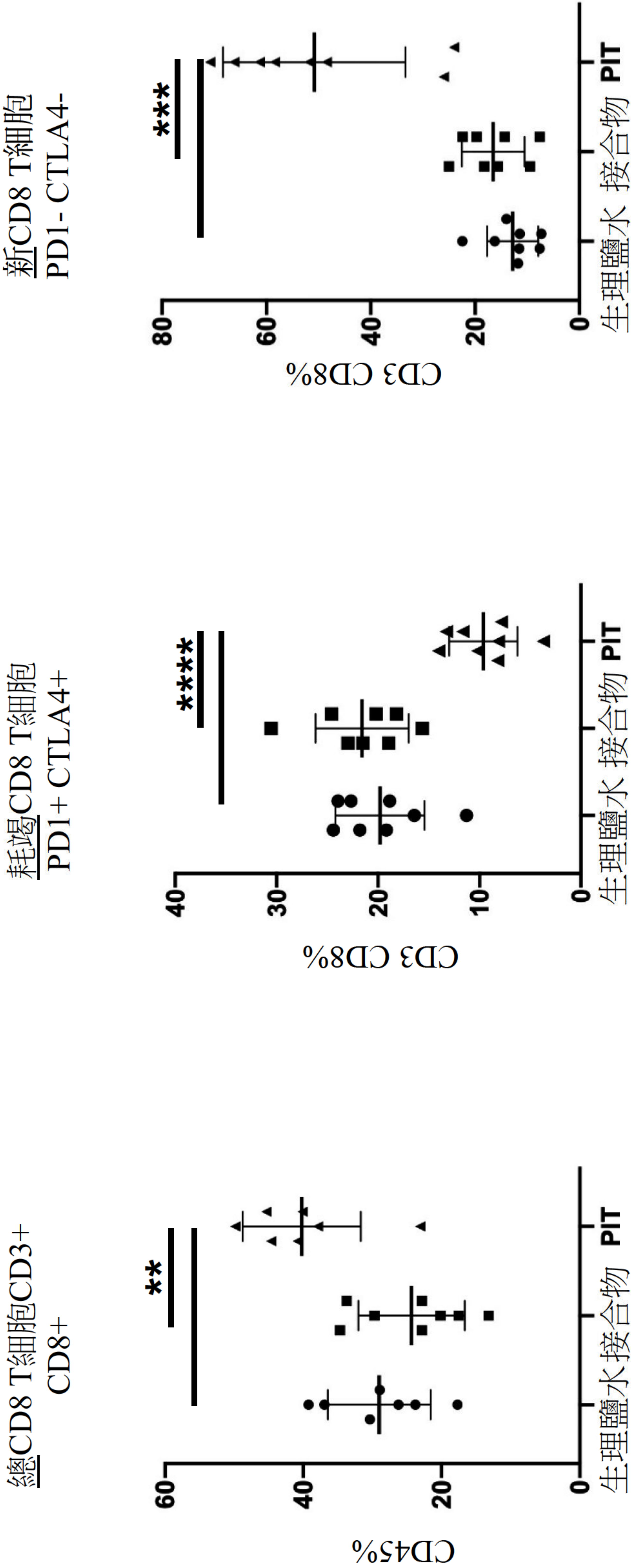


【圖3A】





【圖5】

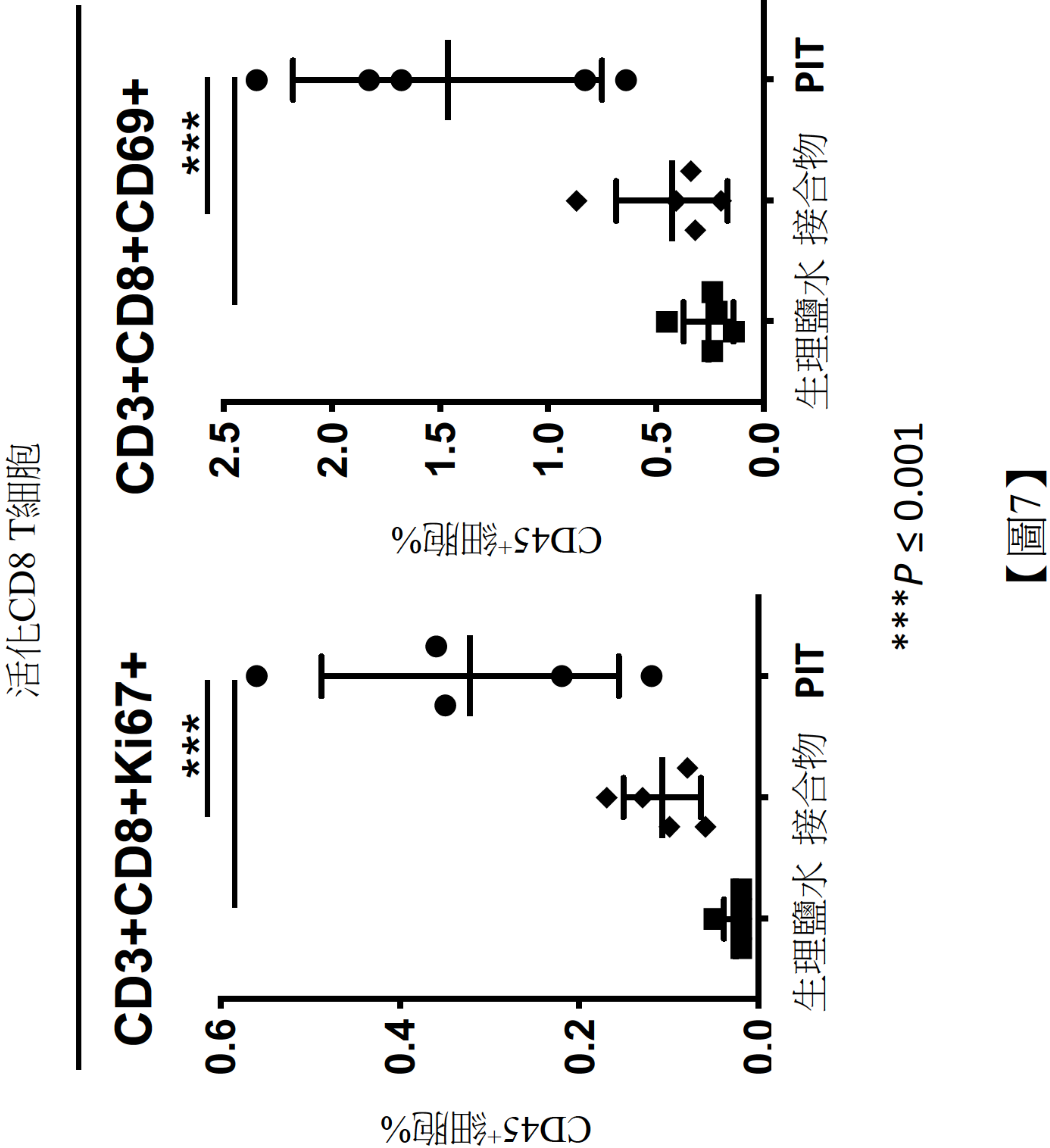


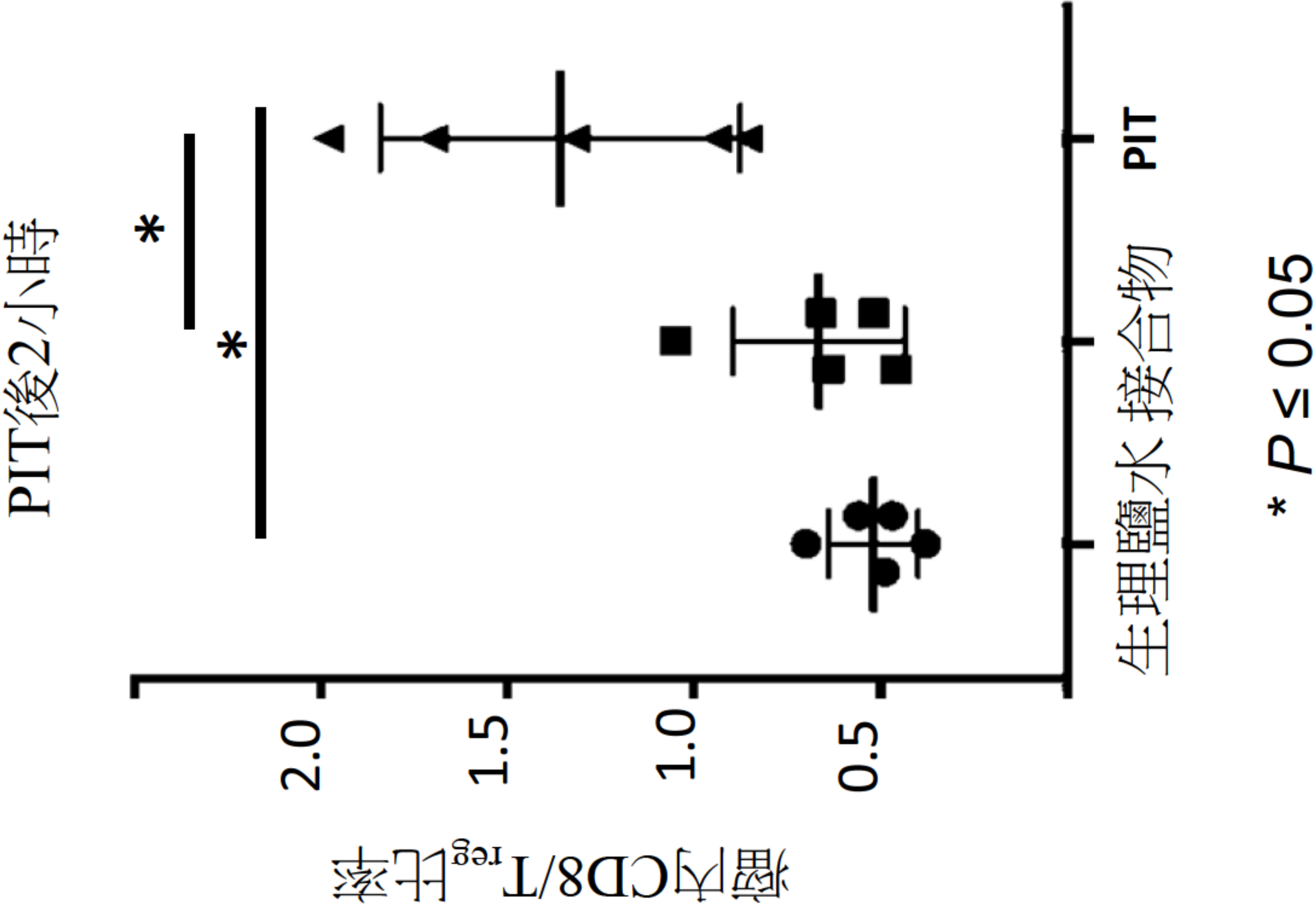
** $P \leq 0.01$
*** $P \leq 0.001$
**** $P \leq 0.0001$

【圖6A】

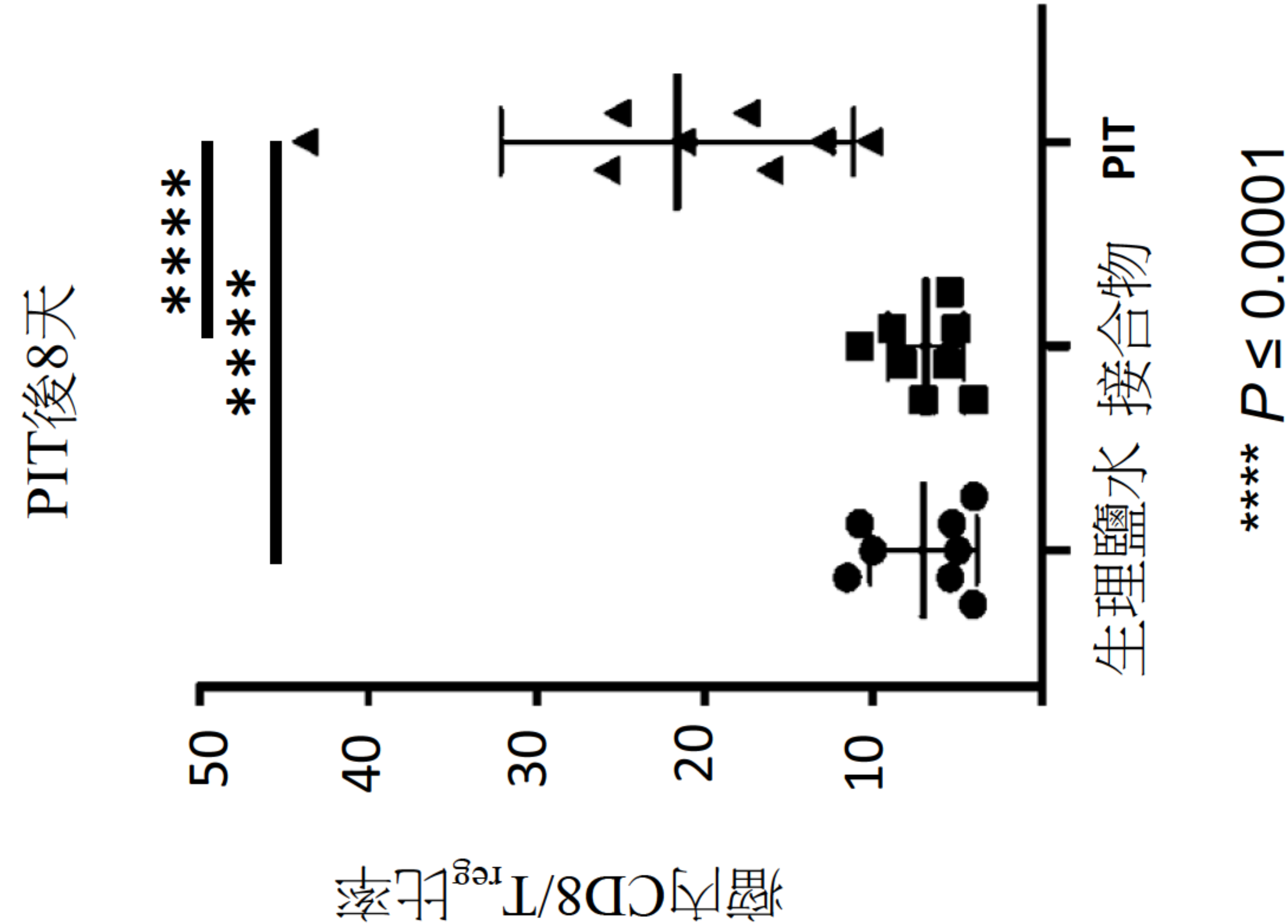
【圖6B】

【圖6C】



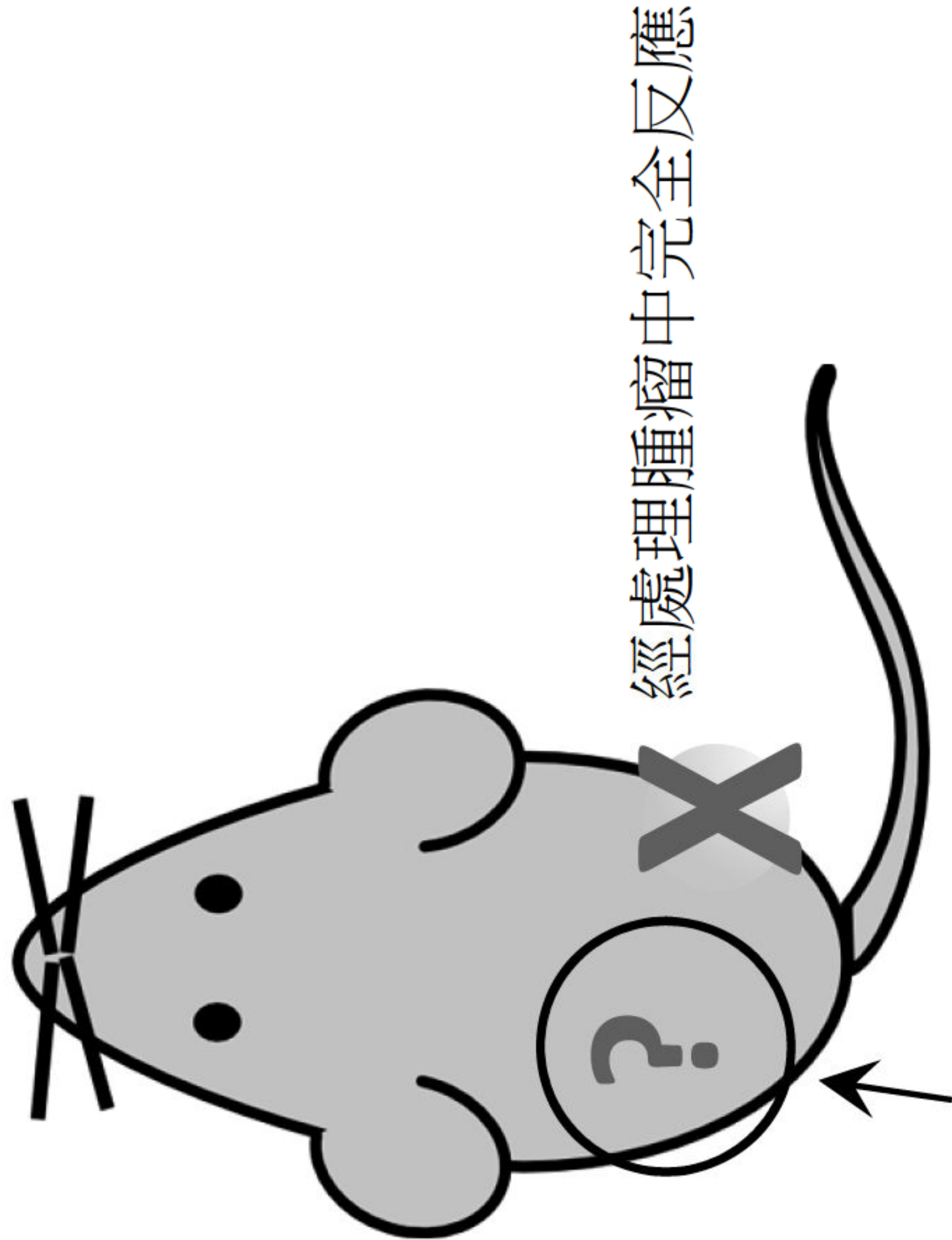


【圖8A】

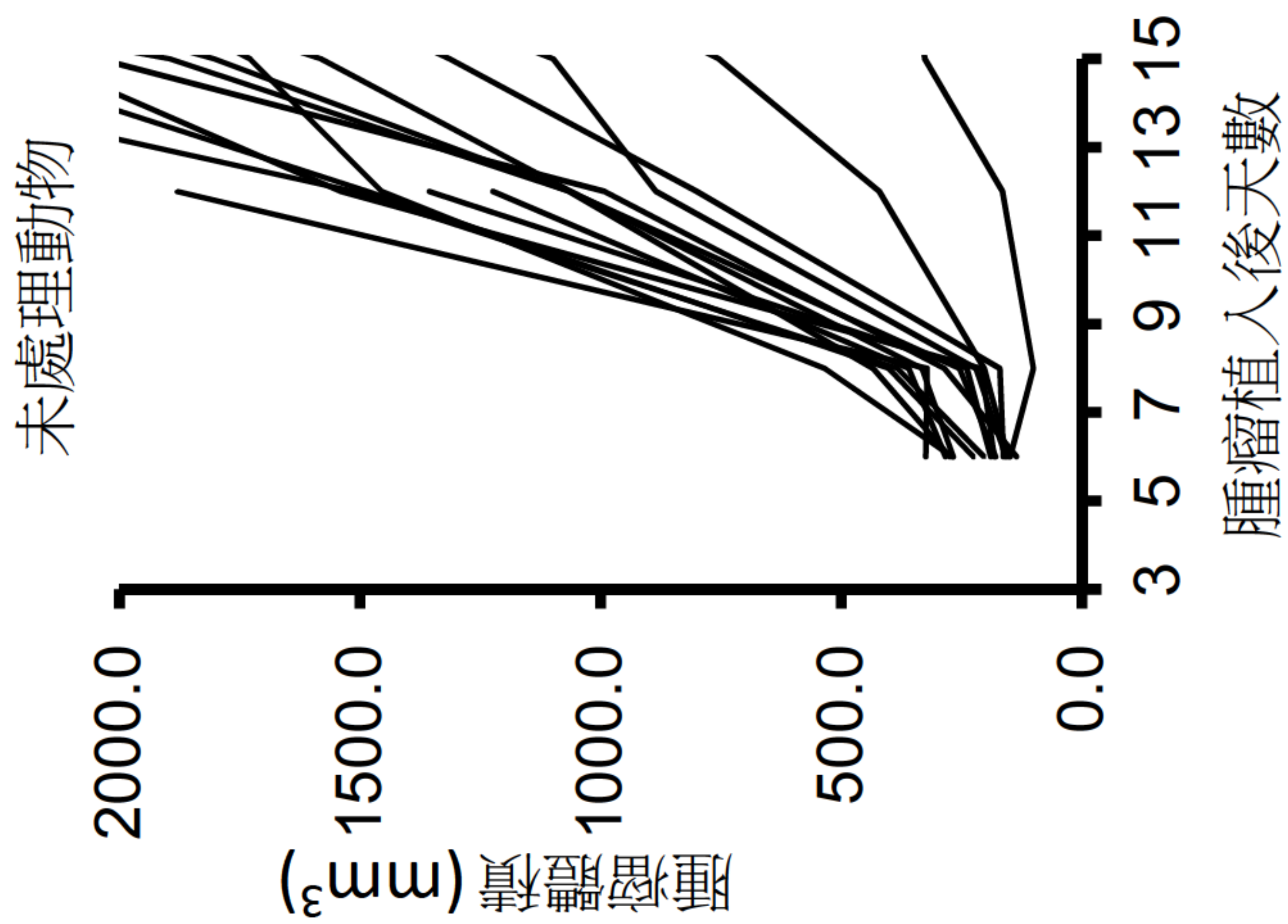
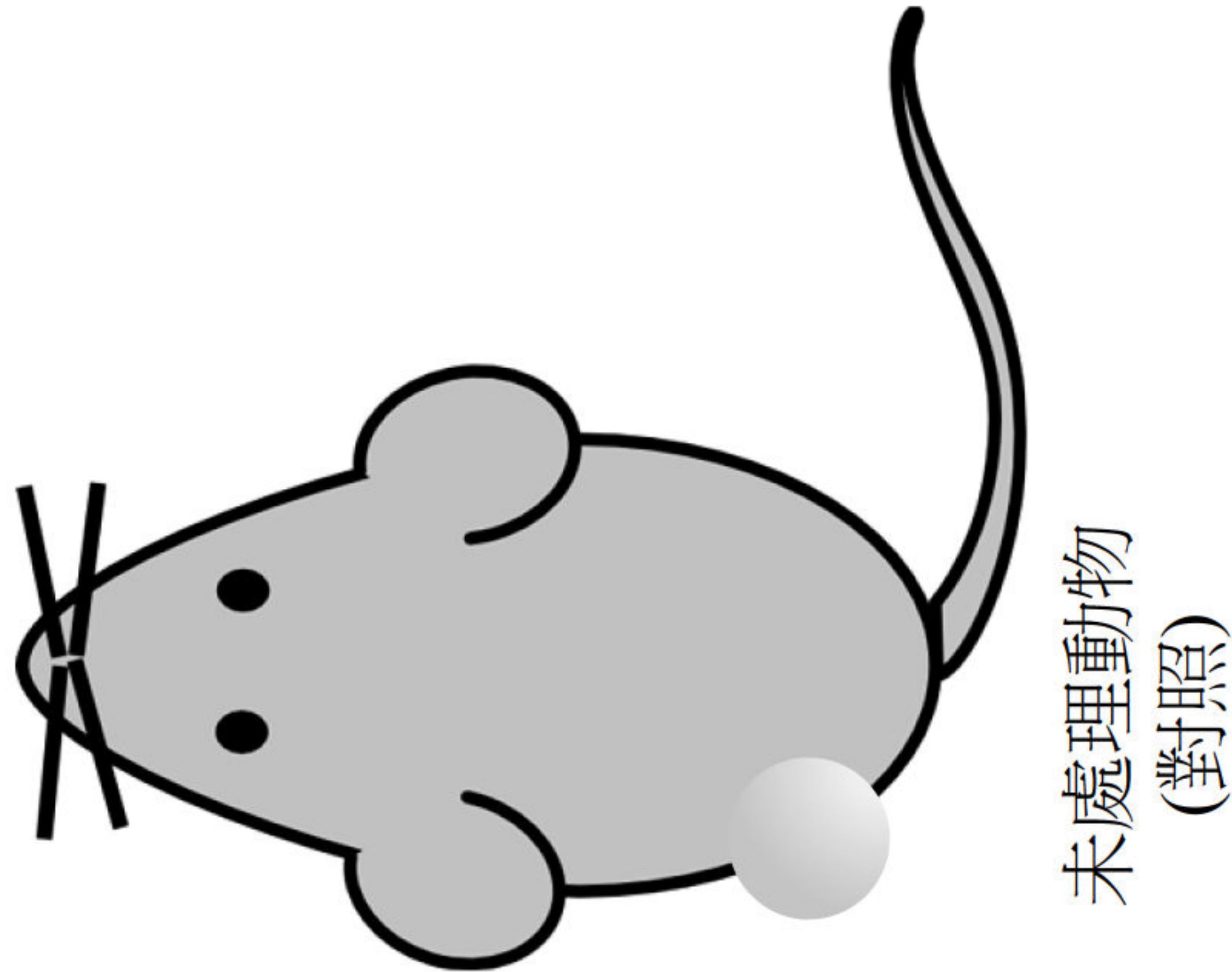


【圖8B】

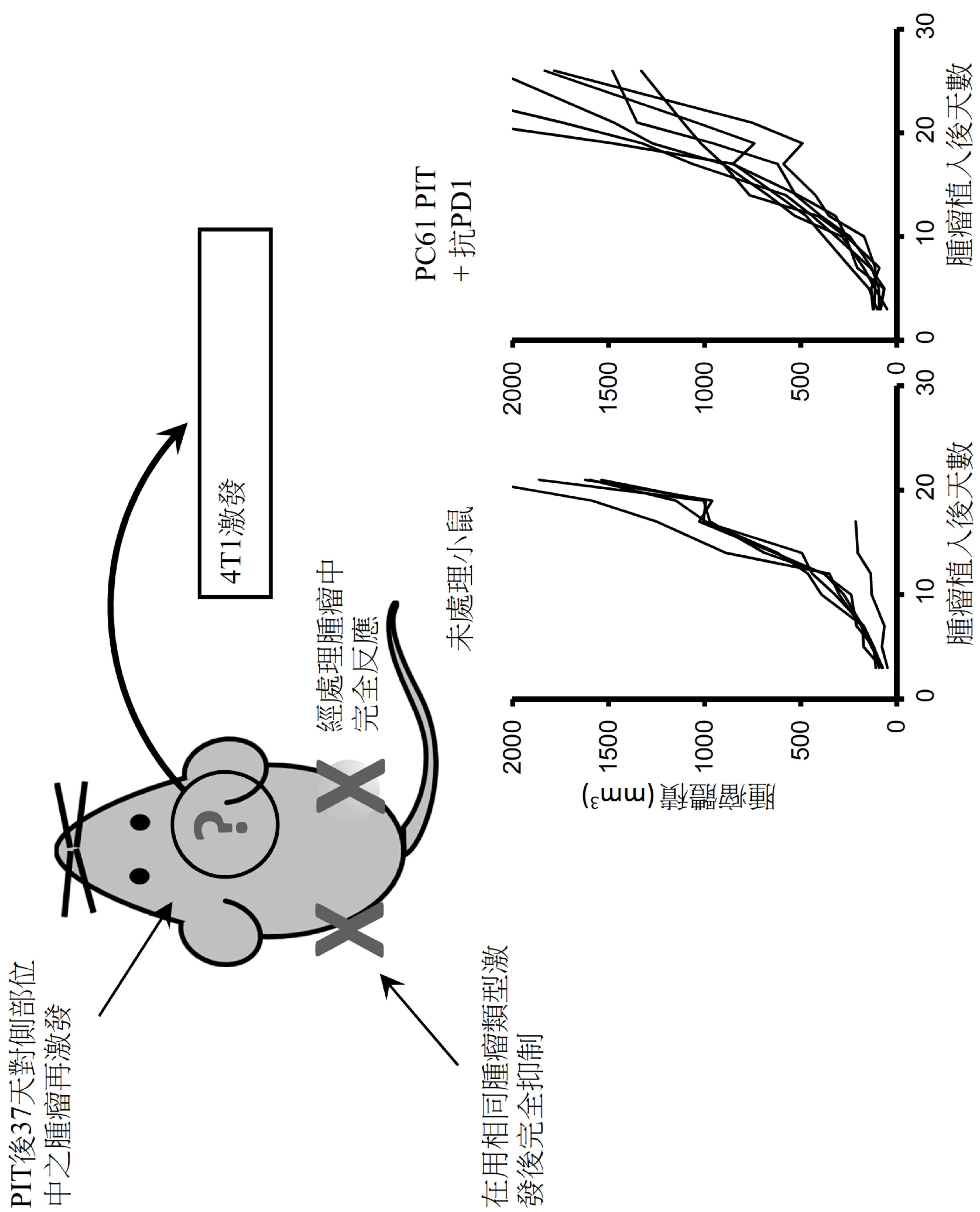
處理	抑制腫瘤再激發之動物	
PC61 PIT	5/5 (100%)	
PC61 PIT + 抗PD1	17/17 (100%)	



PIT後37天對側部位中之腫瘤再激發

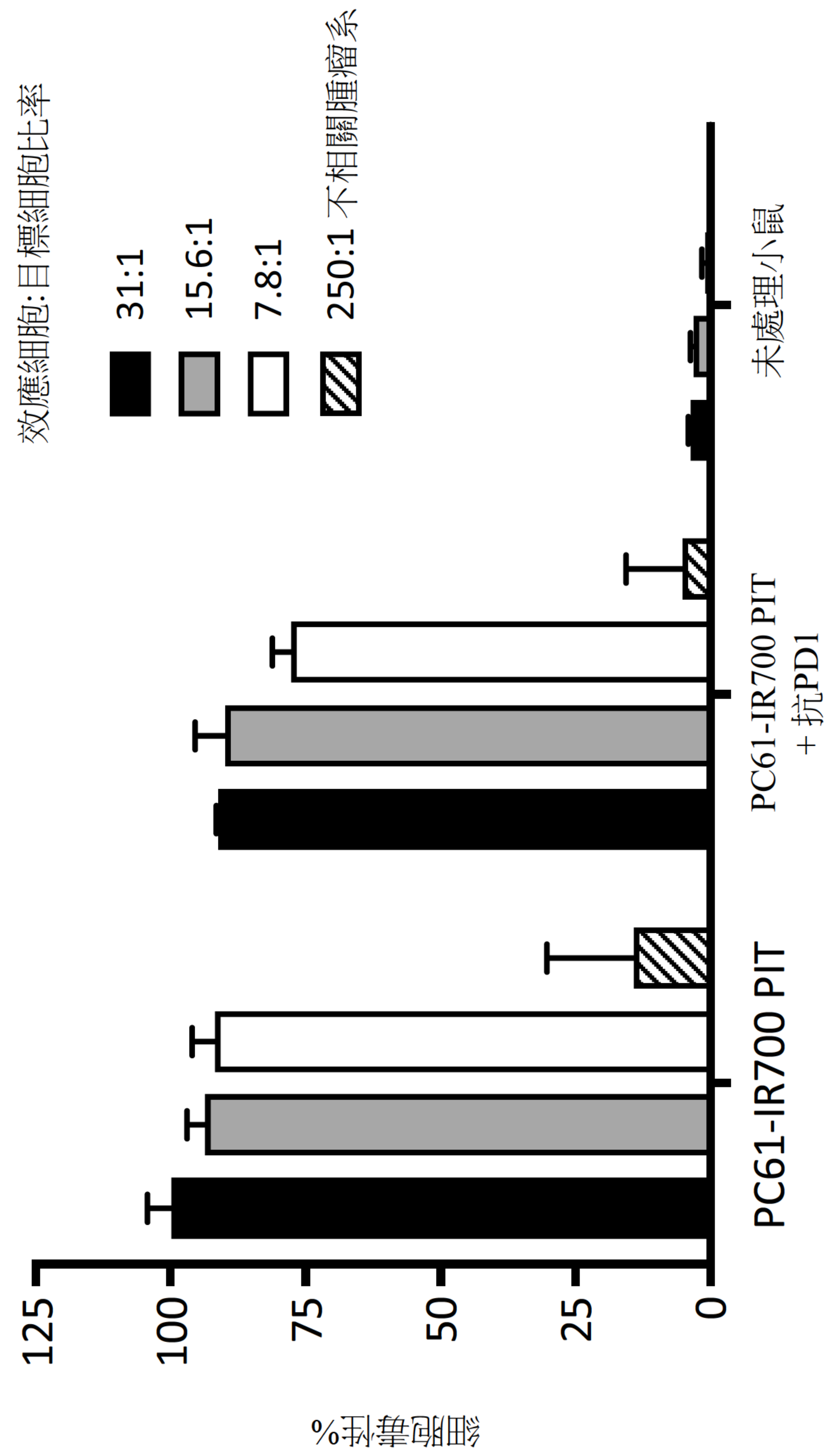


【圖9】



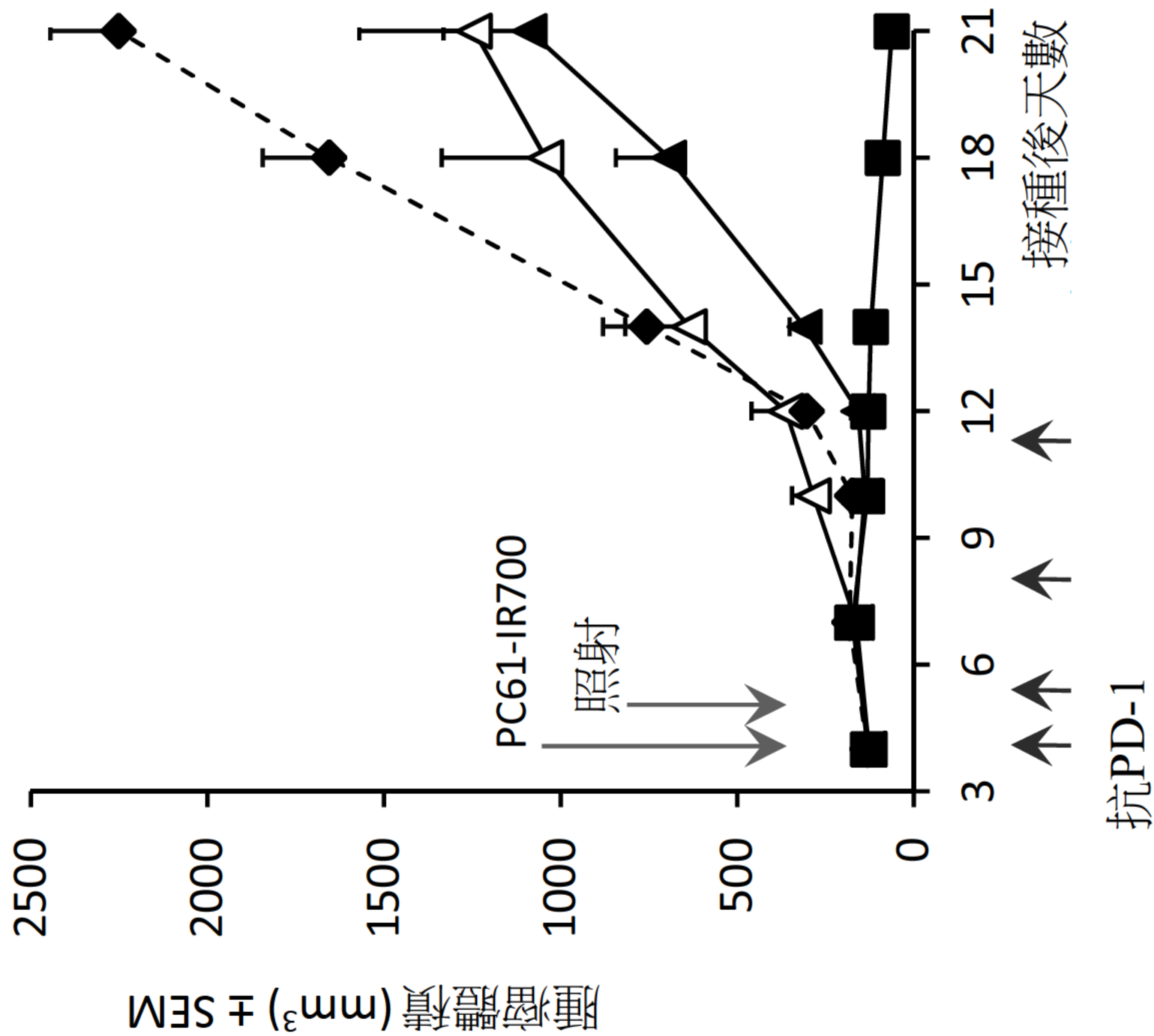
【圖10】

離體腫瘤細胞死亡



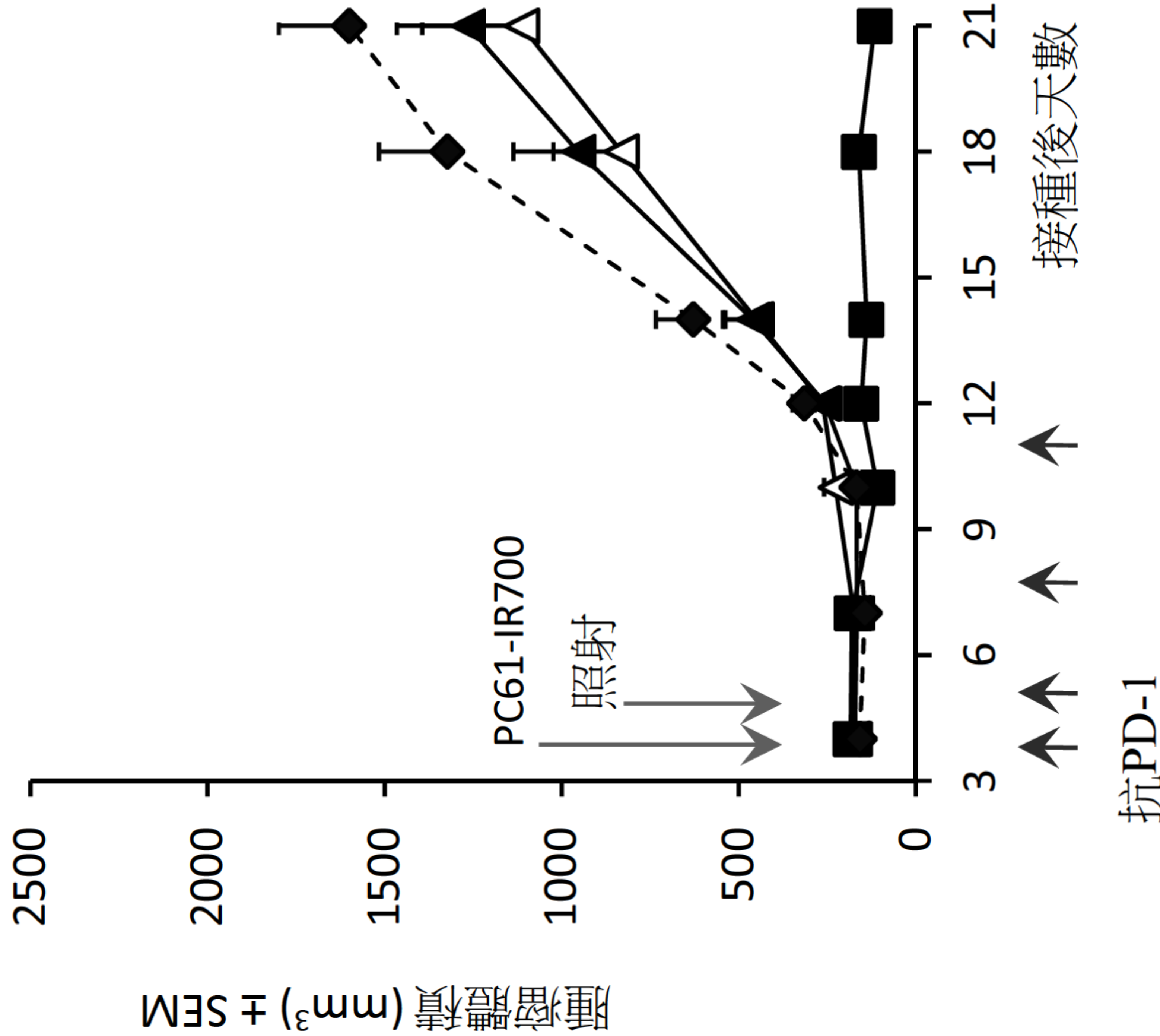
【圖11】

處理後原發性腫瘤體積



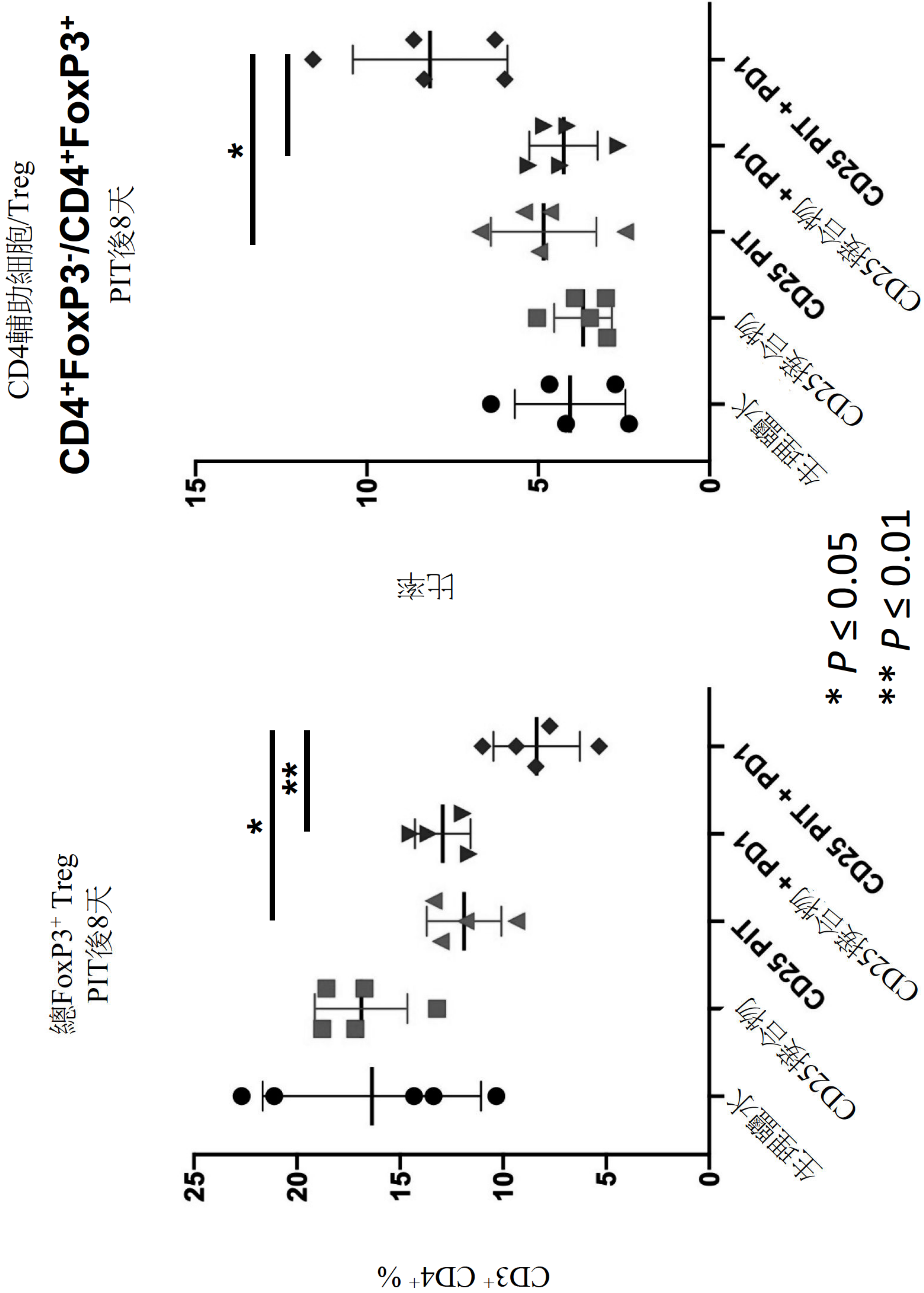
【圖12A】

處理後遠端腫瘤體積



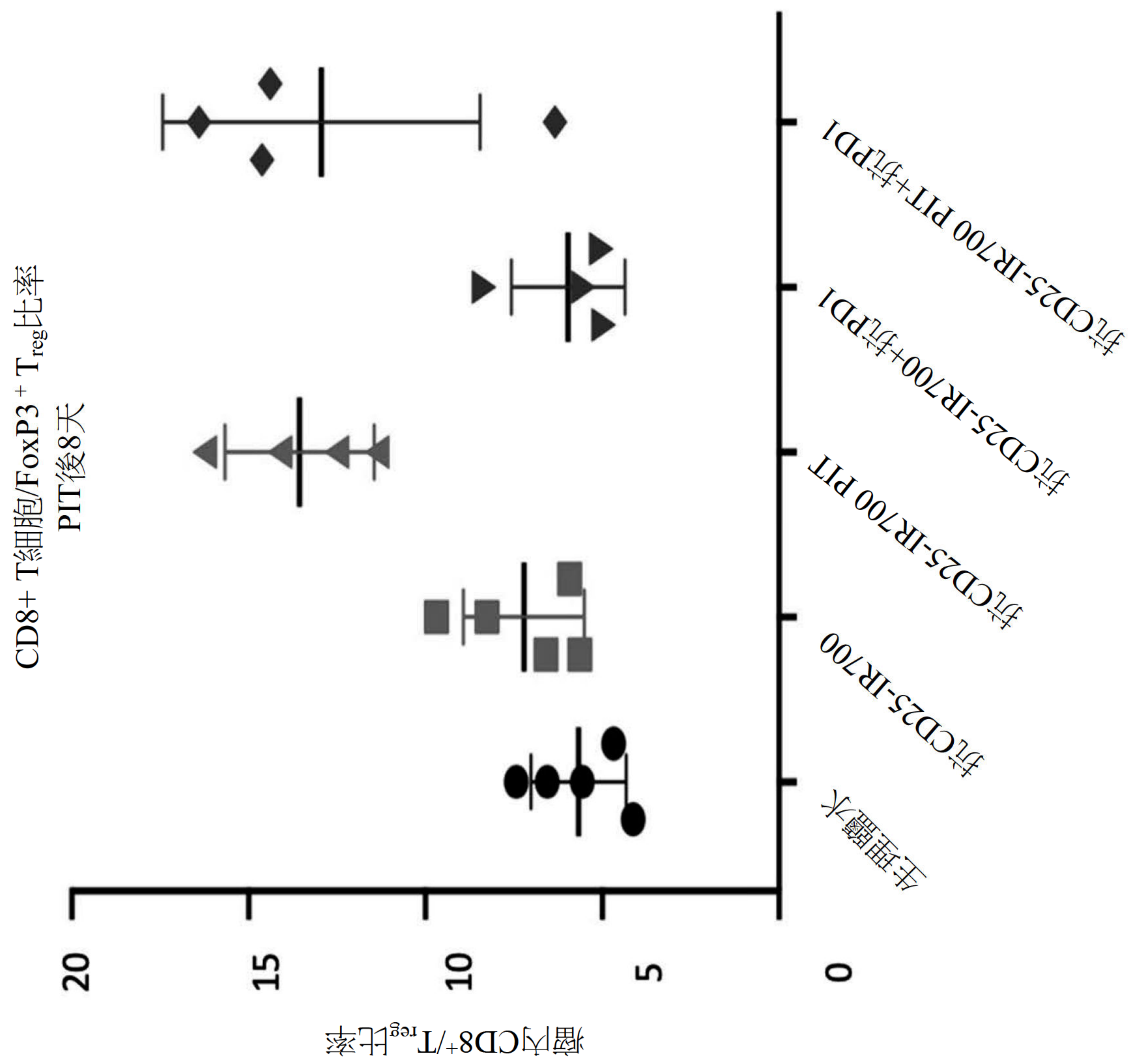
【圖12B】

- △ 抗PD-1
- ▲ PC61-IR700 PIT
- PC61-IR700 PIT + 抗PD-1
- ◆ PC61-IR700 PIT + 抗PD-1 CD8耗竭

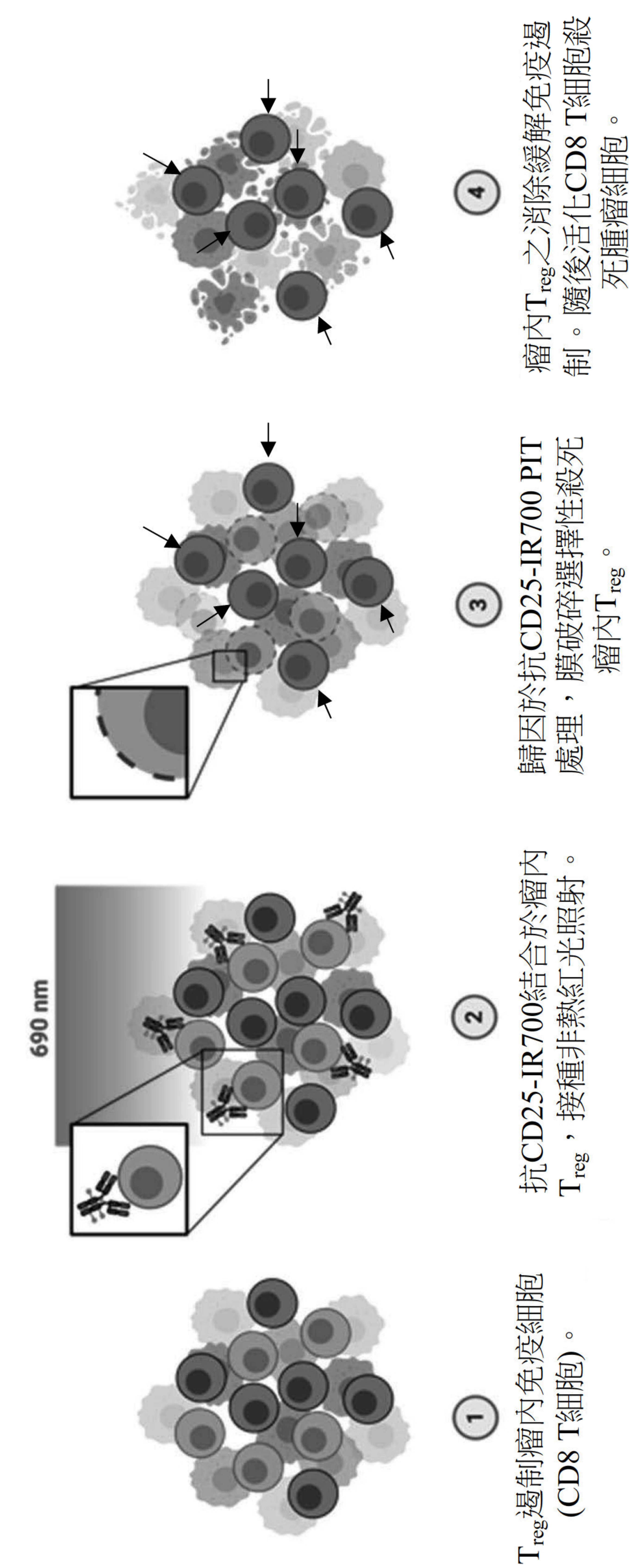
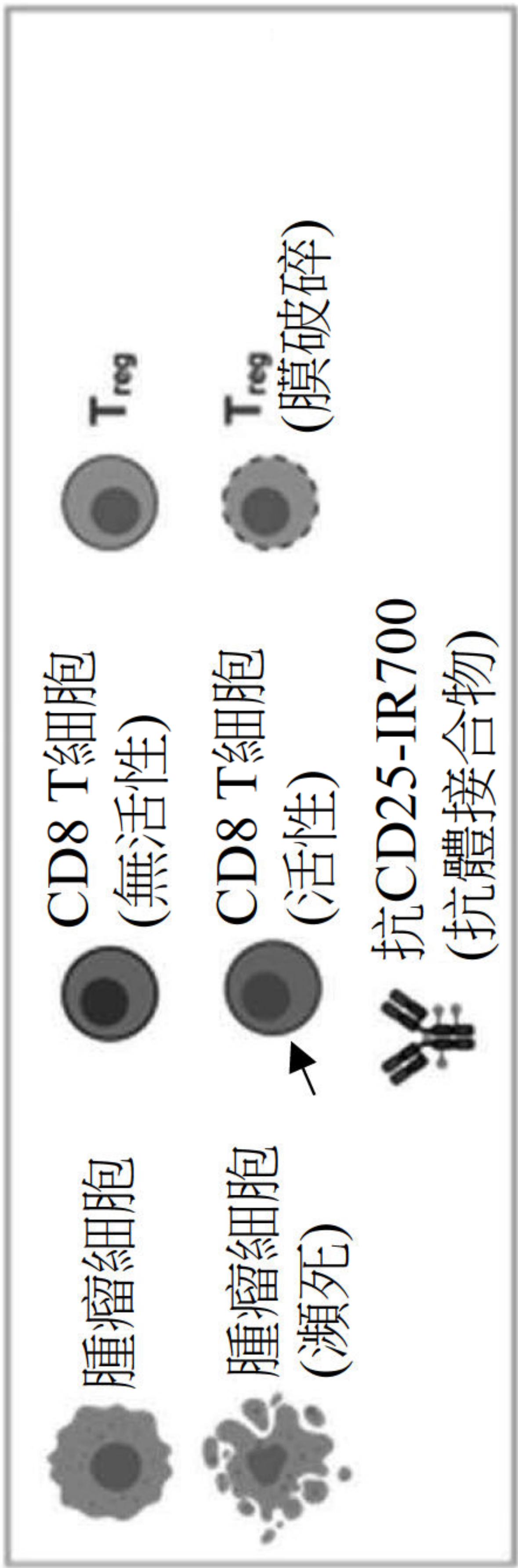


【圖13B】

【圖13A】



【圖13C】



【圖14】