



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202010755 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 03 月 16 日

(21)申請案號：108115778

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 05 月 07 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61K47/64 (2017.01)

(30)優先權：2018/05/07 美國

62/668,088

2018/10/31 美國

62/753,725

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

丹麥

美商默沙東藥廠 (美國) MERCK SHARP & DOHME CORP. (US)

美國

(72)發明人：藍瓦拉 雷希瑪 RANGWALA, RESHMA ABDULLA (US)；布雷吉 伊斯爾 BREIJ,

ESTHER C.W. (NL)；芙普洛珍 珊卓 VERPLOEGEN, SANDRA (NL)；艾比朵伊

歐頤薇爾 ABIDOYE, OYEWALE O. (US)；尼卡西歐 李奧納多 NICACIO,

LEONARDO VIANA (BR)；曹 安東尼 CAO, ANTHONY (US)；蓋戴 斯拉

GARDAL, SHYRA (US)

(74)代理人：林志剛

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：81 項 圖式數：8 共 280 頁

(54)名稱

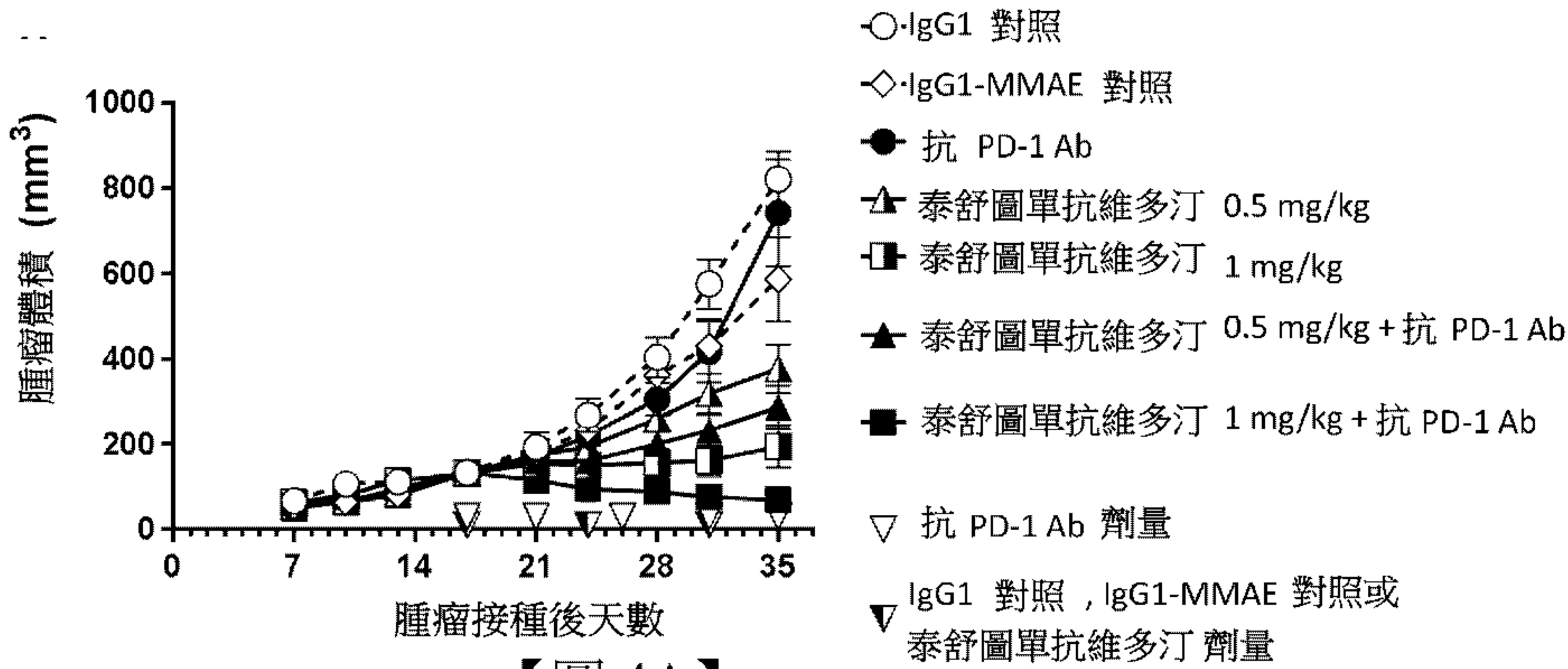
使用抗 PD-1 抗體與抗組織因子抗體-藥物共軛體之組合以治療癌症之方法

(57)摘要

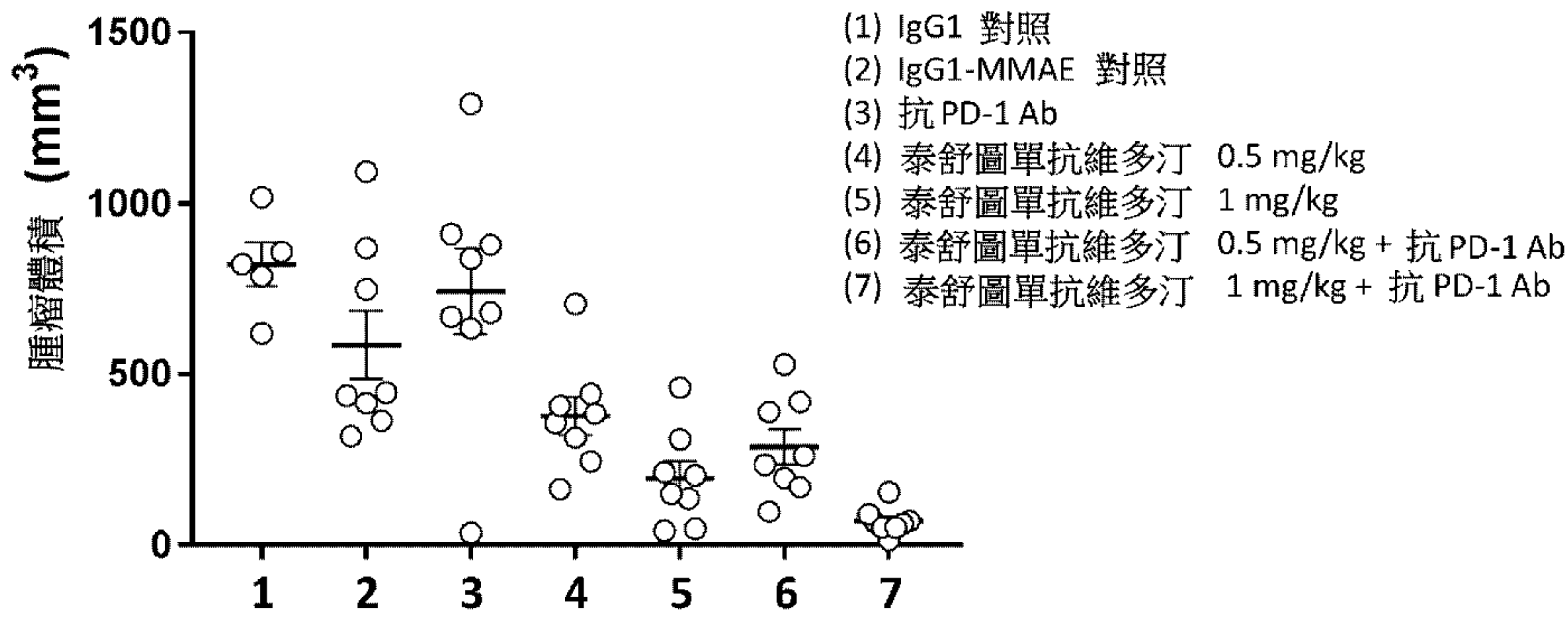
本發明提供包含派姆單抗之互補決定區(CDR)之抗 PD-1 抗體及與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體之組合，該抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀)包含單甲基耳抑素 E 及泰舒圖單抗之 CDR，且提供彼等於治療癌症(諸如乳癌及子宮頸癌)之方法的用途。本發明亦提供用於治療癌症(諸如乳癌及子宮頸癌)之組成物及套組，該組成物及套組包含抗 PD-1 抗體及與 TF 結合之抗體-藥物共軛體，該抗 PD-1 抗體包含派姆單抗之 CDR，且該抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀)包含單甲基耳抑素 E 及泰舒圖單抗之 CDR。

The invention provides an anti-PD-1 antibody comprising the complementary determining regions (CDRs) of pembrolizumab in combination with an antibody-drug conjugate that binds to tissue factor (TF) comprising monomethyl auristatin E and the CDRs of tisotumab (e.g., tisotumab vedotin) and their use in methods of treating cancer, such as breast cancer and cervical cancer. The invention also provides compositions and kits comprising the anti-PD-1 antibody comprising the CDRs of pembrolizumab and the antibody-drug conjugate that binds to TF comprising monomethyl auristatin E and the CDRs of tisotumab (e.g., tisotumab vedotin) for use in treating cancer, such as breast cancer and cervical cancer.

指定代表圖：



【圖 4A】



【圖 4B】



202010755

【發明摘要】

【中文發明名稱】

使用抗 P D - 1 抗體與抗組織因子抗體 - 藥物共軛體
之組合以治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER WITH A COMBINATION OF
AN ANTI-PD-1 ANTIBODY AND AN ANTI-TISSUE FACTOR
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

【中文】

本發明提供包含派姆單抗之互補決定區(CDR)之抗 PD-1 抗體及與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體之組合，該抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀)包含單甲基耳抑素 E 及泰舒圖單抗之 CDR，且提供彼等於治療癌症(諸如乳癌及子宮頸癌)之方法的用途。本發明亦提供用於治療癌症(諸如乳癌及子宮頸癌)之組成物及套組，該組成物及套組包含抗 PD-1 抗體及與 TF 結合之抗體-藥物共軛體，該抗 PD-1 抗體包含派姆單抗之 CDR，且該抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀)包含單甲基耳抑素 E 及泰舒圖單抗之 CDR。

【 英文 】

The invention provides an anti-PD-1 antibody comprising the complementary determining regions (CDRs) of pembrolizumab in combination with an antibody-drug conjugate that binds to tissue factor (TF) comprising monomethyl auristatin E and the CDRs of tisotumab (*e.g.*, tisotumab vedotin) and their use in methods of treating cancer, such as breast cancer and cervical cancer. The invention also provides compositions and kits comprising the anti-PD-1 antibody comprising the CDRs of pembrolizumab and the antibody-drug conjugate that binds to TF comprising monomethyl auristatin E and the CDRs of tisotumab (*e.g.*, tisotumab vedotin) for use in treating cancer, such as breast cancer and cervical cancer.

【指定代表圖】第(4A、4B)圖。
【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

使用抗 PD - 1 抗體與抗組織因子抗體 - 藥物共軛體
之組合以治療癌症之方法

【英文發明名稱】

METHODS OF TREATING CANCER WITH A COMBINATION OF
AN ANTI-PD-1 ANTIBODY AND AN ANTI-TISSUE FACTOR
ANTIBODY-DRUG CONJUGATE

【技術領域】

【0001】本發明關於使用抗 PD-1 抗體與抗組織因子 (抗 TF) 抗體 - 藥物共軛體之組合治療癌症 (諸如乳癌及子宮頸癌) 之方法，該抗 PD-1 抗體包含派姆單抗 (pembrolizumab) 之互補決定區 (CDR)，其中該抗體 - 藥物共軛體包含與單甲基耳抑素 E (MMAE) 共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段，該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含泰舒圖單抗 (tisotumab) 之 CDR。

相關申請案的交互參照

【0002】本申請案主張於 2018 年 5 月 7 日提出申請之美國臨時申請案號 62/668,088 及 2018 年 10 月 31 日提出申請之美國臨時申請案號 62/753,725 之優先權，各案以參照方式全部納入本文。

提交 ASCII 文字檔案序列表

【 0003 】 下列提交之 ASCII 文字檔案的內容全文係以引用方式併入本文：電腦可讀形式 (CRF) 之序列表 (檔案名稱：761682000440SEQLIST.TXT，記錄日期：2019 年 4 月 30 日，大小：17 KB)。

【 先前技術 】

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

【 0005 】 TF 係絲胺酸蛋白酶因子 VIIa (FVIIa) 的細胞表面受體。FVIIa 與 TF 的結合開始在細胞內的傳訊過程，該傳訊功能在血管生成中發揮作用。雖然血管生成係生長發育以及傷口癒合的正常過程，其亦為腫瘤自蟄伏狀態轉變成惡性狀態的基本步驟。當癌細胞獲得產生參與血管生成之蛋白質 (即，血管生成生長因子) 的能力時，這些蛋白質被腫瘤釋放至鄰近組織，藉此刺激新血管自現存健康血

管朝向腫瘤芽生或芽生至腫瘤中。一旦新血管進入腫瘤之後，腫瘤的大小可快速擴增且侵犯局部組織及器官。透過新血管，癌細胞可進一步逃脫至循環中且停留在其他器官中形成新的腫瘤，亦稱為轉移。

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

【0007】人癌症獲得許多遺傳及非遺傳性改變，產製潛在可被免疫系統辨識之新抗原(Sjoblom et al., 2006, Science 314 : 268-74)。適應性免疫系統包含T及B淋巴細胞，具有強大的抗癌潛力，以廣泛能力及精細特異性對多樣性腫瘤抗原作出反應。另外，免疫系統顯示可觀的可塑性及記憶組分。成功駕馭適應性免疫系統的所有這些屬性將製備不同於所有癌症治療模式的免疫治療。直到最近，癌症免疫治療大幅著重於藉由過繼性轉移活化的效應細胞、免疫接種相關抗原或提供非特異性免疫刺激劑諸如細胞介素以增強抗腫瘤免疫反應之方案。然而在過去十年，發展特異性免疫檢查點途徑抑制劑的積極努力已開始提供治療癌症的新免疫治療劑方案，包括發展用於治療晚期黑色素瘤患者之與CTLA-4結合且抑制CTLA-4的抗體伊匹單抗(ipilimumab, YERVOY®) (Hodi et al., 2010, N Engl J Med 363 : 711-23)及發展與程序性死亡-1 (PD-1)受體特異性結

合且阻斷抑制性PD-1/PD-1配體途徑的抗體派姆單抗(舊稱 lambrolizumab ; USAN Council Statement, 2013)(Hamid and Carvajal, Expert Opin Biol Ther 13(6) : 847-61 (2013) ; 及 McDermott and Atkins, Cancer Med 2(5) : 662-73 (2013))。

【0008】乳癌迄今係女性最常見的癌症。每年，在美國及全世界分別有超過180,000名及1百萬名女性經診斷為乳癌。乳癌係50至55歲女性的主要死因，且係西半球女性最常見的不可預防惡性病。估計在美國目前有2,167,000名女性患有此疾病(National Cancer Institute, Surveillance Epidemiology and End Results (NCI SEER) program, Cancer Statistics Review (CSR), www-seer.ims.nci.nih.gov/Publications/CSR1973 (1998))。基於1995年至1997年的癌症發生率，一份來自美國國家癌症研究所(NCI)的報告估計在美國約每8名女性有1名(大約12.8%)在她的一生中將發生乳癌(NCI's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER) publication SEER Cancer Statistic's Review 1973-1997)。乳癌在美國係女性第二常見的癌症形式，僅次於皮膚癌。估計在2001年美國預期將診斷出250,100起乳癌的新病例。其中，預期192,200起較晚期(侵入性)乳癌的新病例將發生在女性(較去年增加5%)，預期46,400起早期(原位)乳癌的新病例將發生在女性(較去年上升9%)及預期將在男性診斷出約1,500起乳癌的新病例(Cancer Facts & FIGS. 2001 American Cancer Society)。估計在2001年，預期因乳癌導致40,600例死亡(40,300名女性，400名男性)。

乳癌排名第二，是僅次於肺癌的女性癌症死亡原因。將近86%經診斷為乳癌的女性在5年後仍可能活著，但其中24%將在10年後死於乳癌，且幾乎半數(47%)將在20年後死於乳癌。

【0009】每位女性都有罹患乳癌的風險。超過70%的乳癌發生在不具有除年齡以外之可識別風險因子的女性(U.S. General Accounting Office. Breast Cancer, 1971-1991: Prevention, Treatment and Research. GAO/PEMD-92-12; 1991)。只有5至10%的乳癌與乳癌家族病史有關(Henderson I C, Breast Cancer. In: Murphy G P, Lawrence W L, Lenhard R E (eds). Clinical Oncology. Atlanta, Ga.: American Cancer Society; 1995: 198-219)。

【0010】子宮頸癌在全世界都是嚴重的醫療問題，估計每年發生率超過500,000起新病例及250,000起死亡。見Tewari et al., 2014, N Engl J Med., 370: 734-743。在歐盟，每年發生大約34,000起子宮頸癌新病例及13,000起死亡。見Hillemanns et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39: 501-506。子宮頸癌的主要類型係鱗狀細胞癌及腺癌。長期感染人乳突病毒(HPV)16及18型造成大部分子宮頸癌病例。子宮頸癌的標準第一線療法係基於鉑的療法加上基於紫杉烷的療法。貝伐珠單抗(Bevacizumab，一種抗VEGF抗體)經美國食品藥物管理局核准用於與化學療法組合以治療子宮頸癌，其在臨床試驗中改善整體存活期。晚期子宮頸癌的第一線(1L)治療包含貝伐珠單抗與下列之組合：太平洋

紫杉醇 (paclitaxel) 加上鉑 (例如順鉑或卡鉑) 或太平洋紫杉醇加上托泊替康 (topotecan)。儘管 48% 的客觀反應率 (ORR) 及大約 18 個月的中位數整體存活期 (OS)，不幸的是幾乎所有患者在此 1L 治療之後再發。見 Tewari et al., 2014, *N Engl J Med.*, 370 : 734-743。第二線 (2L) 治療並無經核准的療法可用，且患者通常經單一劑模式治療，包括但不限於：培美曲塞 (pemetrexed)、托泊替康、多西他賽 (docetaxel)、nab-太平洋紫杉醇 (nab-paclitaxel)、長春瑞濱 (vinorelbine) 及在一些情況下貝伐珠單抗。單一劑治療的統合分析顯示僅 10.9% 的中度反應率 (即，552 名患者中 60 位反應者) 及中位數整體存活期 (OS) 大約 7 個月。見例如 Burotto et al., 2015, *Oncologist* 20 : 725-726 ; Candelaria et al., 2009, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 19 : 1632-1637 ; Coronel et al., 2009, *Med. Oncol.* 26 : 210-214 ; Fiorica et al., 2009, *Gynecol. Oncol.* 115 : 285-289 ; Garcia et al., 2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30-428-431 ; Goncalves et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 108 : 42-46 ; Homesley et al., 2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13 : 62-65 ; McLachlan et al., 2017, *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 29 : 153-160 ; Miller et al., 2008, *Gynecol. Oncol.* 110 : 65-70 ; Monk et al., 2009, *J. Clin. Oncol.* 27 : 1069-1074 ; Muggia et al., 2004, *Gynecol. Oncol.* 92 : 639-643 ; Rose et al., 2006, *Gynecol. Oncol.* 102 : 210-213 ; Santin et al., 2011, *Gynecol. Oncol.* 122 : 495-500 ; Schilder et al., 2005, *Gynecol. Oncol.* 96 : 103-107 ; 及 Torfs et al., 2012,

Eur. J. Cancer. 48 : 1332-1340。第IV期子宮頸癌的五年相對生存僅15%，顯示對子宮頸癌改善療法的高度需求。

【0011】調節免疫反應的多種非冗餘分子途徑的靶向療法可增強抗腫瘤免疫治療。然而，不是所有組合均具有可接受的安全性及/或療效。仍然需要具有可接受的安全性輪廓及癌症治療高療效的組合療法，特別是用於乳癌及子宮頸癌的治療。

【0012】本文所引證之所有參考文獻包括專利申請案、專利公開案及科學文獻皆以引用方式完整併入本文中，猶如個別參考文獻係特別且個別明示以引用方式併入本文中。

【發明內容】

【0013】本文提供治療個體的癌症之方法，其包含向該個體投予(1)抗體或其抗原結合片段及(2)與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該(1)抗體與程序性死亡-1(PD-1)結合且抑制PD-1活性，其中該(2)抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；
及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；
且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；
及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，
其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之CDR通常係由Kabat編號方案定義，

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

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

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；
且

其中該輕鏈可變區包含：

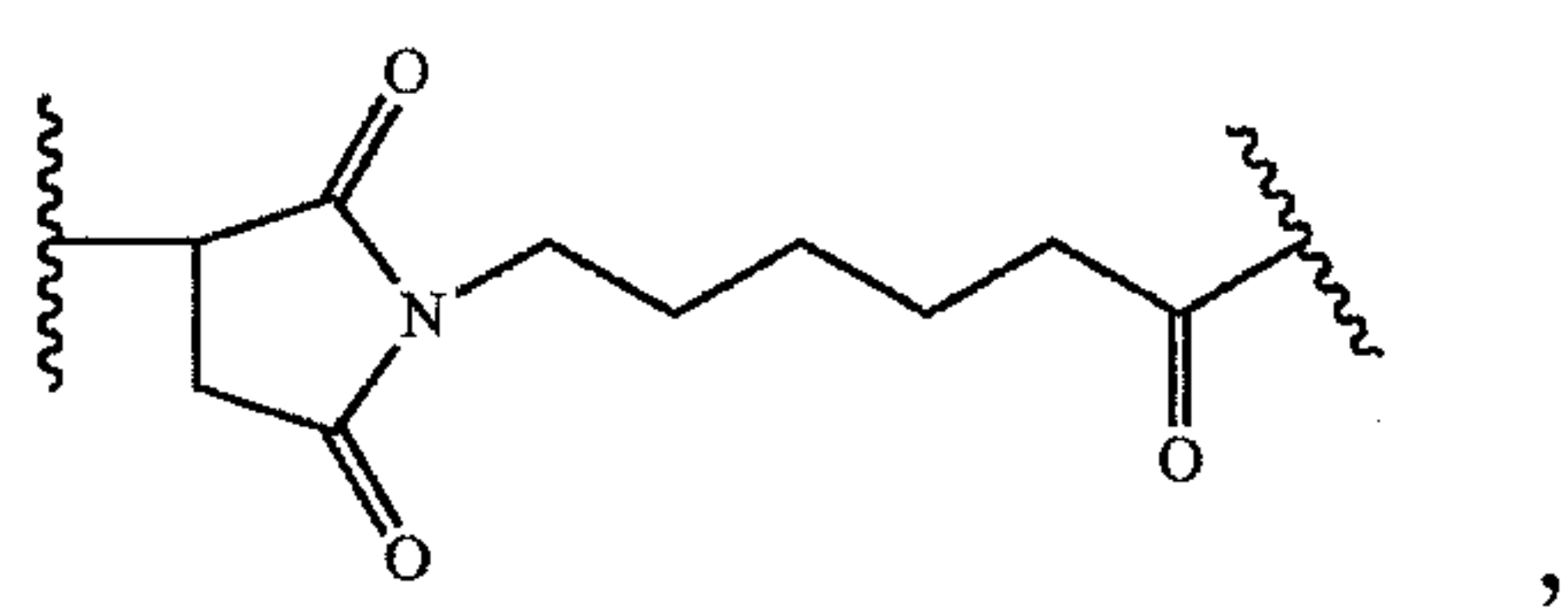
(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及
(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，
其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號方案定義。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。在

一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以 1.3 mg/kg 的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以約 2.0 mg/kg 的劑量投予。在一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係以 2.0 mg/kg 的劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次或約每 4 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體約每 3 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體每 3 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以約 50 mg 至約 500 mg 的均一劑量 (flat dose) 範圍投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以約 200 mg 的均一劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以 200 mg 的均一劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以約 400 mg 的均一劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以 400 mg 的均一劑量投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次、約每 4 週投予一次、約每 5 週投予一次或約每 6 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一

次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每6週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每6週投予一次。在本文任何實施例之一些實施例中，該癌症係乳癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該癌症係子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體不是治癒療法的候選對象。在本文任何實施例之一些實施例中，該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。在本文任何實施例之一些實施例中，該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：8之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-

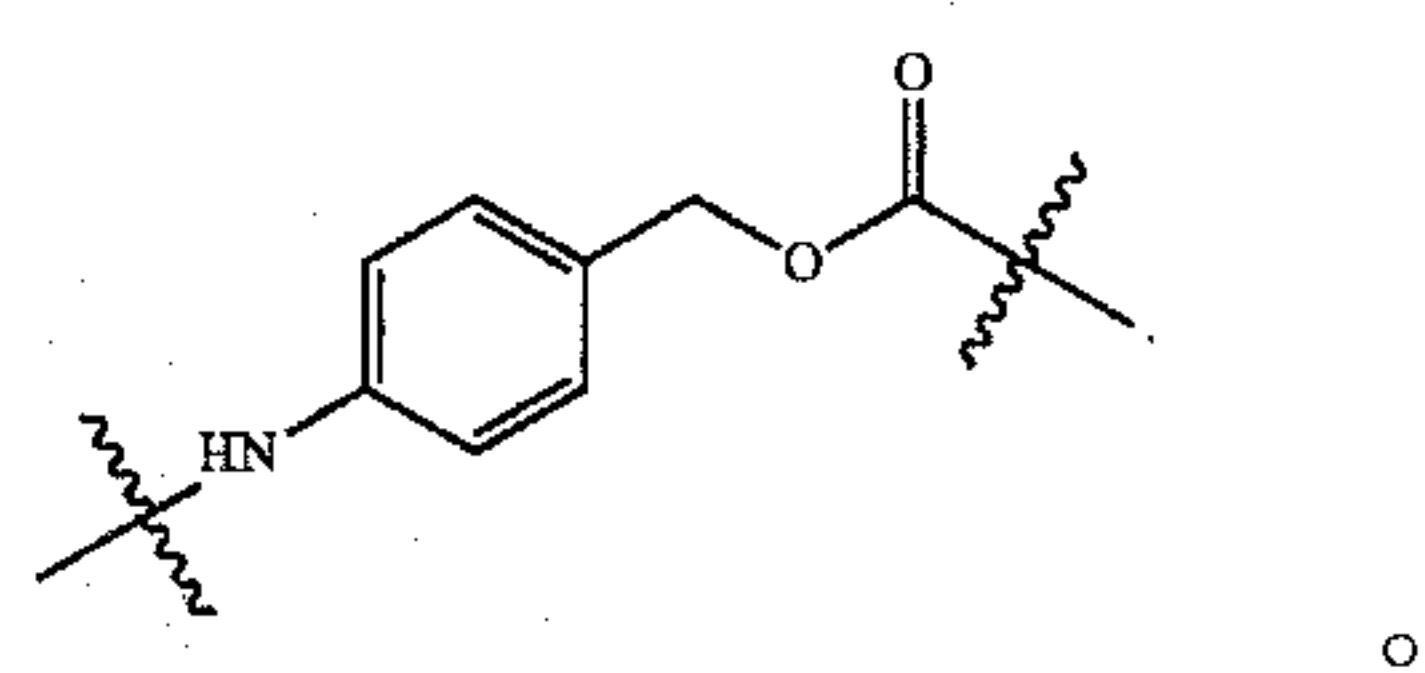
藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素E之間的連接子。在本文任何實施例之一些實施例中，該連接子係可切割肽連接子。在本文任何實施例之一些實施例中，該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：

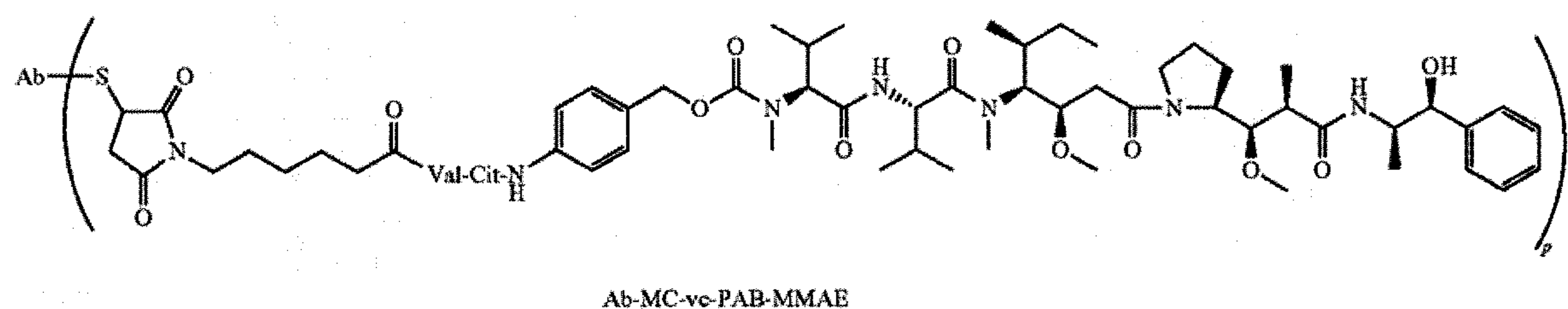


b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



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



其中 p 表示 1 至 8 的數字， S 代表該抗 TF 抗體之巯基殘基且 Ab 指定該抗 TF 抗體或其抗原結合片段。在本文任何實施例之一些實施例中，在該抗體-藥物共軛體族群中 p 的平均值係約 4。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO：33 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO：34 之胺基酸序列。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體係派姆單抗。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。在本文任何

實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係皮下。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。在本文任何實施例之一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現TF。在本文任何實施例之一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現PD-L1。在本文任何實施例之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 1\%$ 的腫瘤比例分數(TPS)表現PD-L1。在本文任何實施例之一些實施例中，個體的腫瘤具有高PD-L1表現($\text{TPS} \geq 50\%$)。在本文任何實施例之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 1\%$ 的綜合陽性分數(CPS)表現PD-L1。在本文任何實施例之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 10\%$ 的綜合陽性分數(CPS)表現PD-L1。在本文任何

實施例之一些實施例中，衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。在本文任何實施例之一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。在本文任何實施例之一些實施例中，衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在本文任何實施例之一些實施例中，該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在本文任何實施例之一些實施例中，

該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。在本文任何實施例之一些實施例中，經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治

療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係嚴重不良事件。在本文任何實施例之一些實施例中，該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。在本文任何實施例之一些實施例中，該個體係人類。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【0014】在本文中亦提供套組，其包含：

(a) 劑量範圍約50 mg至約500 mg的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與程序性死亡-1 (PD-1)結合且抑制PD-1活性，其中該抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；
及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；
且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；
及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，
其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之CDR通常係由
Kabat編號方案定義；

(b) 劑量範圍約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的與組織因子
(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包
含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，
其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈
可變區，其中該重鏈可變區包含：

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

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；
且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及

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

(c) 根據本文任何實施例之一些實施例使用該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體的說明。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係派姆單抗。在本文任何實施例之一些實施例中，該派姆單抗之劑量係200 mg。在本文任何實施例之一些實施例中，該派姆單抗之劑量係400 mg。在本文任何實施例之一些實施例中，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在本文任何實施例之一些實施例中，該泰舒圖單抗維多汀之劑量係1.3 mg/kg。在本文任何實施例之一些實施例中，該泰舒圖單抗維多汀之劑量係2.0 mg/kg。

【圖式簡單說明】

【0015】圖1係西方墨點轉漬法的影像，其顯示經MMAE處理之HeLa細胞(右通道)相較於未經MMAE處理之HeLa細胞(左通道)之細胞裂解物中IRE1及JNK的磷酸化。MMAE處理導致IRE1及JNK兩者的磷酸化。pIRE1指示磷酸化的IRE1蛋白質；IRE1指示總IRE1蛋白質；且pJNK指示磷酸化的JNK蛋白質。

【0016】圖2A及2B係經100 nM MMAE處理且在MMAE存在下在所示時間點成像之HeLa細胞的免疫螢光影像。A)上圖顯示用ER結合染料ER-ID綠色染色ER，及B)下

圖顯示細胞表現的 RFP 標示之微管蛋白。

【0017】圖 3A 及 3B 的一系列圖表顯示經 100 nM MMAE 處理之 HeLa 細胞相較於未經 MMAE 處理之 HeLa 細胞的 A) ATP 分泌及 B) HMGB1 分泌。測量值係顯示為經處理 HeLa 細胞相較於未處理 HeLa 細胞所產生信號的倍數變化。 $**p<0.01$ 及 $****p<0.0001$ 。

【0018】圖 4A 及 4B 的一系列圖表顯示泰舒圖單抗維多汀與派姆單抗之組合於人化小鼠 MDA-MB-231 異種移植模型中的抗腫瘤活性。A) NSG 小鼠 MDA-MB-231 異種移植模型在經 IgG1 對照(空心圓圈)、IgG1-MMAE 對照(空心菱形)、派姆單抗(實心圓圈)、濃度 0.5 mg/kg(半實心三角形)或 1 mg/kg(半實心正方形)之泰舒圖單抗維多汀、或濃度 0.5 mg/kg(實心三角形)或 1 mg/kg(實心正方形)之泰舒圖單抗維多汀與派姆單抗之組合治療後的平均腫瘤大小。倒轉空心三角形指示派姆單抗劑量的投予日。倒轉半實心三角形指示 IgG1 對照、IgG1-MMAE 對照或泰舒圖單抗維多汀劑量的投予日。腫瘤負荷藉由卡尺測量評估。誤差槓指示平均值的標準誤。B) 第 35 天不同治療組內個別小鼠的腫瘤負荷。每一點代表一隻小鼠。抗 PD-1 Ab 指示派姆單抗。

【0019】圖 5A 至 5C 的一系列圖表顯示泰舒圖單抗維多汀抗體-藥物共軛體及 MMAE 游離藥物兩者皆驅動強健的 A) ATP 分泌及 C) HMGB1 釋放。活性專屬於靶向劑(泰舒圖單抗維多汀)及游離藥物(MMAE)。非靶向同型 ADC (IgG1-MMAE) 不誘發 A) ATP 或 C) HMGB1 分泌。B) 泰舒圖

單抗維多汀對多個組織因子陽性細胞系具有活性。

【0020】圖6係西方墨點轉漬法影像，其顯示使用泰舒圖單抗維多汀ADC或MMAE載荷物處理HPAFII(胰癌)或MDA-MB-231(乳癌)細胞16小時觸發多個ER壓力途徑，包括IRE的磷酸化及其下游目標JNK以及ATF4的切割。使用非靶向H00-MMAE ADC (IgG1 MMAE)處理不觸發這些ER壓力途徑的活化。

【0021】圖7A及7B係一系列圖表，其中經各種藥劑殺滅的組織因子陽性MDA-MB-231細胞被餵養至人周邊血液單核細胞(PBMC)且藉由先天CD14+單核球/巨噬細胞上活化標誌的表現增加及誘導趨化激素及細胞介素產生來評估免疫活化。泰舒圖單抗維多汀ADC或MMAE游離藥物之處理驅動單核球/巨噬細胞活化，如由下列所監測：A)流動式細胞測量術之CD86表現及B)相較於非靶向IgG1-MMAE ADC或僅靶向抗體(泰舒圖單抗)誘導釋放先天趨化激素包括MIP1 β 。

【0022】圖8A至8C係一系列圖表，其中經各種藥劑殺滅的組織因子陽性MDA-MB-231細胞被餵養至PD1靶向抗體派姆單抗存在或不存在下之經CSFE標示之人周邊血液單核細胞(PBMC)48小時且T細胞活化藉由下列評估：A)降低CSFE螢光指示T細胞增生及B)及C)細胞介素產生。泰舒圖單抗維多汀或MMAE游離藥物之處理驅動T細胞增生，該T細胞增生受到2 mg/ml的派姆單抗處理增強。B) IL12p70及C) IFN γ 的產生亦在暴露至泰舒圖單抗維多汀及

MMAE殺滅的細胞之後增加且併用派姆單抗處理增加細胞介素產生。

【實施方式】

I. 定義

【0023】為了可更清楚地瞭解本揭露，首先定義一些用語。如在本申請案中所使用，除了在本文中另外明示提供者，下列各用語應具有以下闡述之意義。額外定義闡述在整個申請案。

【0024】在本文中使用之用語「及/或」應被視為特定揭露二個指明特徵或組分之各者無論有或無另一者。因此，當使用於本文諸如「A及/或B」之用詞中，用語「及/或」係意圖包括「A及B」、「A或B」、「A」（單獨）及「B」（單獨）。同樣地，當使用於本文諸如「A、B及/或C」之用詞中，用語「及/或」係意圖包含下列態樣之各者：A、B及C；A、B或C；A或C；A或B；B或C；A及C；A及B；B及C；A（單獨）；B（單獨）；及C（單獨）。

【0025】應理解本文所述之本發明的態樣及實施例包括「包含(comprising)」、「組成(consisting)」及「基本上由組成(consisting essentially of)」態樣及實施例。

【0026】除非另行定義，此處所使用之所有技術及科學用語具有本揭露相關領域之一般技藝人士所通常瞭解之相同意義。例如，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC

Press ; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press ; 及 Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press提供所屬技術領域中具有通常知識者本揭露所使用之許多用語的一般字典。

【0027】單位、前綴及符號表示為彼等之國際單位制(SI)接受形式。數值範圍包含界定該範圍之數值。在本文中提供之標題不是本揭露之各種態樣的限制，其可參照說明書作為整體提供。因此，其下定義之用語參照說明書整體將更完整定義。

【0028】用語「組織因子」、「TF」、「CD142」、「組織因子抗原」、「TF抗原」及「CD142抗原」在本文中可互換使用，且除非另外指明，包括由細胞天然表現或表現在經組織因子基因轉染之細胞上的人組織因子之任何變體、異構體及物種同源物。在一些實施例中，組織因子包含在 Genbank 寄存編號 NP_001984 下發現的胺基酸序列。

【0029】用語「免疫球蛋白(immunoglobulin)」係指一類結構相關的糖蛋白，該等糖蛋白係由二對多肽鏈所組成，即一對低分子量輕(L)鏈及一對重(H)鏈，所有四個鏈藉由雙硫鍵互相連接。免疫球蛋白之結構已有詳細介紹。見例如 Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N. Y. (1989))。簡言之，各重鏈一般包含重鏈可變區(在本文中縮寫為 V_H 或 VH)及重鏈恆定區(C_H 或

CH)。重鏈恆定區一般包含三個結構域 C_H1 、 C_H2 及 C_H3 。重鏈通常在所謂的「鉸鏈區」經由雙硫鍵互相連接。各輕鏈一般包含輕鏈可變區(在本文中縮寫為 V_L 或 VL)及輕鏈恆定區 (C_L 或 CL)。輕鏈恆定區一般包含一個結構域 C_L 。CL 可為 κ (kappa) 或 λ (lambda) 同型。用語「恆定結構域」及「恆定區」在本文中可互相交換使用。除非另外說明，恆定區中胺基酸殘基的編號係根據 Kabat et al., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991) 中描述之 EU 索引。免疫球蛋白可衍生自任何公知同型，包括但不限於 IgA、分泌性 IgA、IgG 及 IgM。IgG 亞型亦為所屬技術領域中具有通常知識者所廣為周知及包括但不限於人 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4。「同型」係指由重鏈恆定區基因所編碼之抗體類型或亞型(例如，IgM 或 IgG1)。

【0030】用語「可變區(variable region)」或「可變結構域(variable domain)」係指涉及抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈的結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈的可變區(分別為 V_H 及 V_L)可進一步細分成穿插於較為保守的區域(稱為架構區(FR))之間的超變異性區域(或超變異區，其在結構定義圈環之序列及/或形式上可為超變異)，又稱為互補決定區(CDR)。用語「互補決定區(complementarity determining region)」及「CDR」與「超變異區(hypervariable region)」或「HVR」同義，係所屬技術領域中已知且係指抗體可變區內授予抗原特異性及/或結合

親和性之非毗連胺基酸序列。一般來說，每個重鏈可變區中有三個CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)及每個輕鏈可變區中有三個CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「架構區(Framework region)」及「FR」係所屬技術領域中已知，係指重鏈及輕鏈可變區的非CDR部分。一般來說，每個全長重鏈可變區中有四個FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3及FR-H4)及每個全長輕鏈可變區中有四個FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3及FR-L4)。在各 V_H 及 V_L 中，三個CDR及四個FR通常以下列順序自胺基端至羧基端排列FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦見Chothia and Lesk J. Mot. Biol., 195, 901-917 (1987))。

【 0031 】在本發明之情況中的用語「抗體(antibody)」(Ab)係指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之片段或彼等任一之衍生物，其具有在典型生理條件下以顯著期間之半衰期與抗原特異性結合之能力，該半衰期諸如至少約30 min、至少約45 min、至少約一小時(h)、至少約二小時、至少約四小時、至少約八小時、至少約12小時(h)、約24小時或多於24小時、約48小時或多於48小時、約三、四、五、六、七或多於七天等或任何其他相關的功能定義期間(諸如足以誘導、促進、增強及/或調節與抗體結合抗原相關之生理反應的時間及/或足以供抗體招募效應物活性的時間)。免疫球蛋白分子之重鏈及輕鏈之可變區包含與抗原交互作用之結合結構域。抗體(Ab)之恆定區可媒介免疫球蛋白與宿主組織或因子之結合，包括免疫系

統之各種細胞(例如效應細胞)及補體系統之組分諸如C1q(補體活化典型途徑中之第一組分)。抗體亦可為雙特異性抗體、雙體抗體、多特異性抗體或類似分子。

【0032】本文中使用之用語「單株抗體(monoclonal antibody)」係指以單一級胺基酸序列重組產生之抗體分子的製劑。單株抗體組成物顯示對特定表位之單一結合特異性及親和性。因此，用語「人類單株抗體」係指顯示單一結合特異性之抗體，其具有衍生自人類種系免疫球蛋白序列之可變及恆定區。人類單株抗體可藉由包括B細胞之融合瘤產製，該B細胞獲自具有包含人類重鏈轉殖基因及輕鏈轉殖基因之基因體的基因轉殖或染色體轉殖非人類動物(諸如基因轉殖小鼠)並融合至永生化細胞。

【0033】「經單離之抗體(isolated antibody)」係指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體(例如與TF特異性結合之經單離之抗體實質上不含與TF以外之抗原特異性結合之抗體)。然而，與TF特異性結合之經單離之抗體可具有對其他抗原(諸如不同物種之TF分子)之交叉反應性。此外，經單離之抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學物。在一實施例中，經單離之抗體包括與另一藥劑(例如小分子藥物)附接之抗體共軛體。在一些實施例中，經單離之抗TF抗體包括抗TF抗體與小分子藥物(例如MMAE或MMAF)之共軛體。

【0034】「人抗體(human antibody)」(HuMAb)係指具有可變區且其中的FR及CDR皆源自人種系免疫球蛋白序列

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

【0035】如本文中所使用之用語「人化抗體(humanized antibody)」係指經基因工程改造之非人抗體，其含有人抗體恆定結構域及經修飾以含有與人可變結構域具有高度序列同源性之非人可變結構域。此可藉由將六個一起形成抗原結合部位之非人抗體互補決定區(CDR)移植至同源人受體架構區(FR)上達成(見WO92/22653及EP0629240)。為了完全重構親代抗體的結合親和性及特異性，可能需要將來自親代抗體(即非人抗體)的架構殘基取代成人架構區(回復突變)。結構同源性模型構建可能有助於識別架構區中對於抗體的結合性質為重要的胺基酸殘基。因此，人化抗體可包含非人CDR序列、主要是人架構區(可選地包含一或多個胺基酸回復突變成非人胺基酸序列)及全人恆定區。可選地，可施用額外的胺基酸修飾(不一定是回復突變)以獲得具有較佳特徵(諸如親和性及生化性質)之人化抗體。

【0036】如本文中所使用之用語「嵌合抗體(chimeric

antibody)」係指其中可變區衍生自非人物種(例如衍生自齧齒動物)且恆定區衍生自不同物種(諸如人類)之抗體。嵌合抗體可藉由抗體工程改造來產製。「抗體工程改造(Antibody engineering)」係一通俗使用於不同種類的抗體修飾的用語，且其係技藝人士廣為周知之過程。具體而言，嵌合抗體可使用如 Sambrook et al., 1989, Molecular Cloning: A laboratory Manual, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15 所述之標準 DNA 技術產製。因此，嵌合抗體可為經基因或經酶催化工程改造之重組抗體。產製嵌合抗體係技藝人士之知識範圍以內，因此產製根據本發明之嵌合抗體可藉由非本文所述之其他方法執行。開發用於治療應用之嵌合單株抗體是為了減少抗體免疫原性。彼等一般可含有非人(例如鼠)可變區(對受到關注之抗原具特異性)及人恆定抗體重鏈及輕鏈結構域。用於嵌合抗體之情況中的用語「可變區(variable region)」或「可變結構域(variable domain)」係指包含免疫球蛋白之重鏈及輕鏈兩者的 CDR 及架構區之區域。

【0037】「抗-抗原抗體(anti-antigen antibody)」係指與抗原結合之抗體。例如，抗 TF 抗體係與抗原 TF 結合之抗體。在另一實例中，抗 PD-1 抗體係與抗原 PD-1 結合之抗體。

【0038】抗體之「抗原結合部分(antigen-binding portion)」或「抗原結合片段(antigen-binding fragment)」係指抗體之一或多個片段，該一或多個片段保留完整抗體

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

【0039】相對於參考多肽序列的「序列同一性百分比(Percent (%) sequence identity)」係定義為在排比序列及導入空位(若需要)以達成最大序列同一性百分比，且不考慮任何保守性取代作為序列同一性之一部分之後，候選序列中與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同的胺基酸殘基之百分比。為達判定胺基酸序列同一性百分比目的之排比可以所屬技術領域中之各種方式達成，例如使用提供給大眾的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign (DNASTAR) 軟體。所屬技術領域中具有通常知識者可判定排比序列之適當參數，包括要達成比較序列全長的最大排比所需的任何演算法。例如，給定胺基酸序列 A 與、和或相對於給定胺基酸序列 B 之序列同一性%(可替代地措辭為與、和或相對於給定胺基酸序列 B 具有或包含特定序列同一性%之給定胺基酸序列 A)計算如下：

$$100 \text{ 乘以分數 } X/Y$$

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

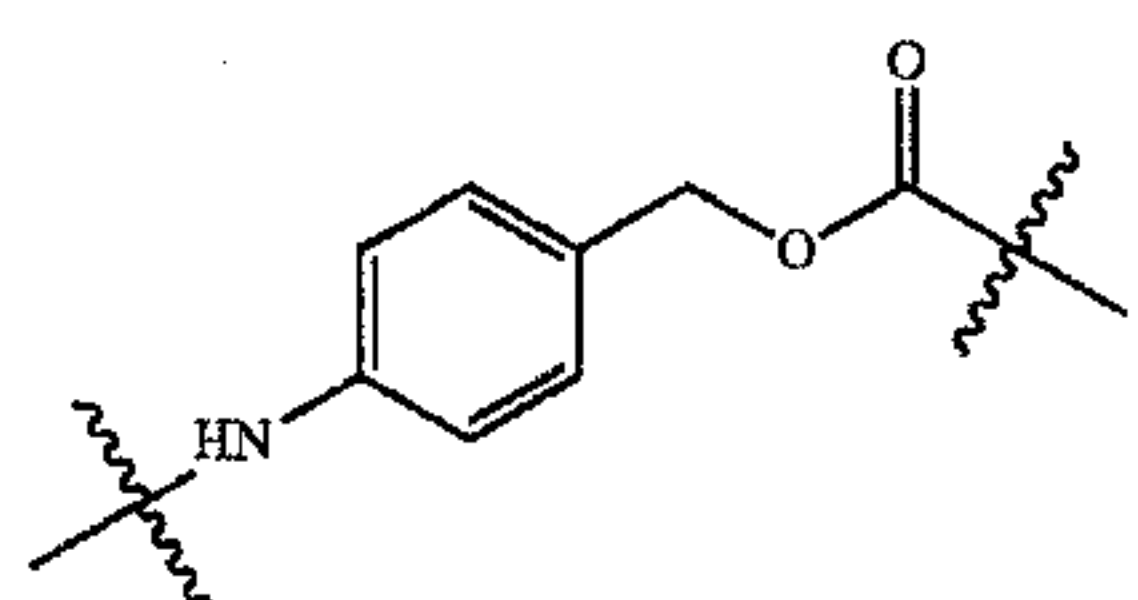
【0040】如本文中所使用，用語「結合(binding、binds)」或「特異性結合(specifically binds)」在抗體與預定抗原結合之情況中通常係具有對應當藉由例如生物膜干涉術(BLI)技術於 Octet HTX 儀器中使用抗體作為配體及抗原作為分析物所判定約 10^{-6} M 或更小、例如 10^{-7} M 或更小、諸如約 10^{-8} M 或更小、諸如約 10^{-9} M 或更小、約 10^{-10} M 或更小或約 10^{-11} M 或甚至更小之 K_D 之親和性的結合，且其中該抗體與預定抗原結合之親和性所對應之 K_D 相較於其與除了預定抗原或密切相關抗原以外之非特異性抗原(例如 BSA、酪蛋白)結合之 K_D 至少十倍較低、諸如至少 100 倍較低、例如至少 1,000 倍較低、諸如至少 10,000 倍較低、例如至少 100,000 倍較低。結合之 K_D 所降低的量取決於抗體的 K_D ，因此當抗體的 K_D 非常低時，與抗原結合之 K_D 低於與非特異性抗原結合之 K_D 的量可為至少 10,000 倍(也就是抗體具高度特異性)。

【0041】此處所使用之用語「 K_D 」(M)係指特定抗體抗原交互作用之解離平衡常數。親和性(如本文中所使用)及 K_D 係呈倒數相關，也就是說較高親和性意指較低 K_D 而較低親和性意指較高 K_D 。

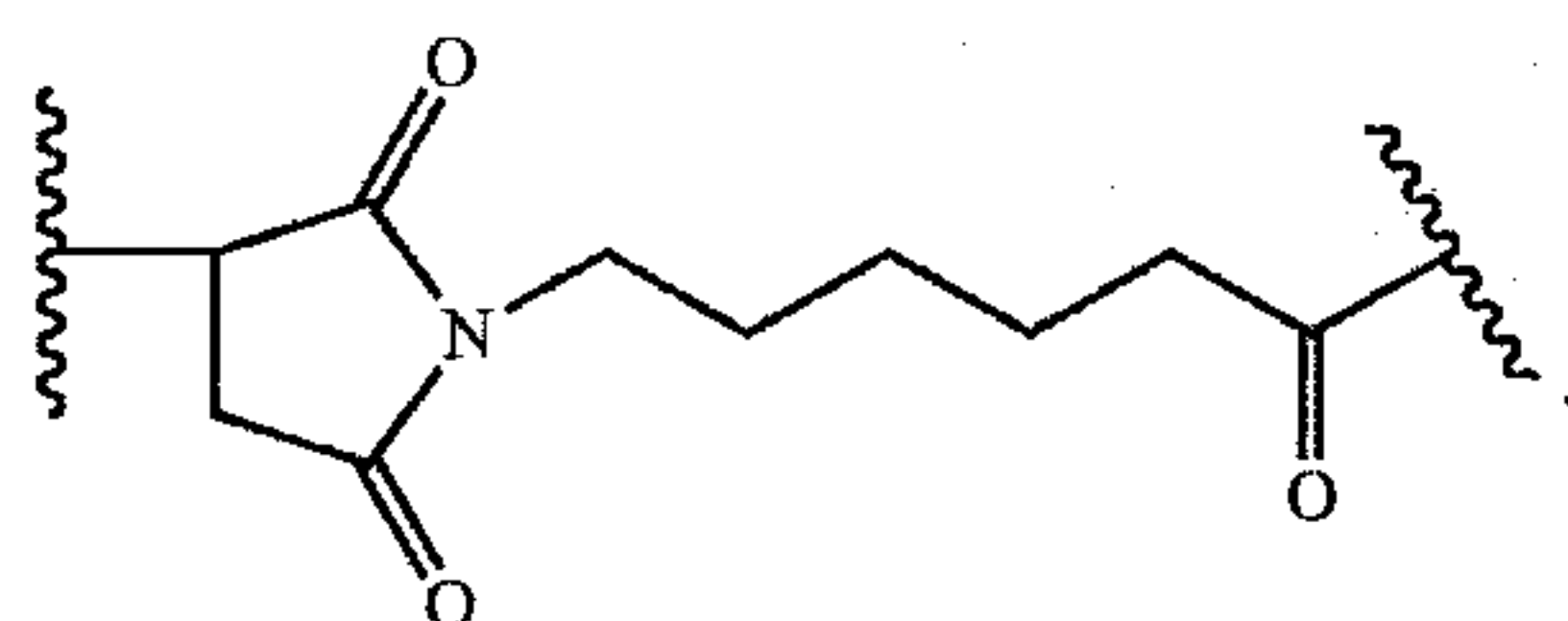
【0042】用語「ADC」係指抗體-藥物共軛體，該用語在本發明之情況中係指如本申請案所述與單甲基耳抑素E (MMAE)偶合之包含泰舒圖單抗之CDR的抗TF抗體。

【0043】縮寫「vc」及「val-cit」係指雙肽纈胺酸-瓜胺酸。

【0044】縮寫「PAB」係指自毀型間隔子：



【0045】縮寫「MC」係指延伸子順丁烯二醯亞胺基己醯基：



【0046】用語「Ab-MC-vc-PAB-MMAE」係指抗體透過MC-vc-PAB連接子與藥物MMAE共軛。

【0047】「程序性死亡-1(Programmed Death-1)」(PD-1)係指屬於CD28家族之免疫抑制性受體。PD-1在活體內主要表現於先前經活化的T細胞上且與兩種配體PD-L1及PD-L2結合。如本文中所使用之用語「PD-1」包括人PD-1 (hPD-1)、hPD-1之變體、異構體及物種同源物及具有至少一個hPD-1之共同表位的類似物。在一些實施例中，hPD-1包含在GenBank寄存編號U64863下發現的胺基酸序列。

【0048】「程序性死亡配體-1 (Programmed Death Ligand-1)」(PD-L1)係PD-1的兩種細胞表面糖蛋白配體其中一種(另一種是PD-L2)，該兩種配體在與PD-1結合時下調T細胞活化及細胞介素分泌。如本文中所使用之用語「PD-L1」包括人PD-L1 (hPD-L1)、hPD-L1之變體、異構體及物種同源物及具有至少一個hPD-L1之共同表位的類似物。在一些實施例中，hPD-L1包含在GenBank寄存編號Q9NZQ7下發現的胺基酸序列。

【0049】「綜合陽性分數(Combined positive score)」或「CPS」係在腫瘤巢及相鄰支持基質內PD-L1陽性腫瘤細胞及PD-L1陽性單核發炎細胞(MIC)數量(分子)相較於腫瘤細胞總數(分母，即PD-L1陽性及PD-L1陰性腫瘤細胞的數量)的比例。

【0050】「腫瘤比例分數(Tumor proportion score)」或「TPS」係在免疫組織化學測定中顯示任何強度的部分或完全PD-L1膜染色之存活腫瘤細胞的百分比。

【0051】「癌症(Cancer)」係指一群廣泛的各種疾病，其特徵在於身體中異常細胞的不受控制生長。「癌症(cancer)」或「癌症組織(cancer tissue)」可包括腫瘤。未經調節之細胞分裂及生長導致侵犯鄰近組織的惡性腫瘤形成且亦可經由淋巴系統或血流轉移至身體的遠距部分。在轉移之後，可稱遠端腫瘤為「衍生自(derived from)」轉移前腫瘤。例如，衍生自子宮頸癌的腫瘤係指因為轉移的子宮頸癌所致之腫瘤。

【 0052 】 個 體 的 「 治 療 (Treatment) 」 或 「 療 法 (therapy) 」 係指出於反轉、減輕、改善、抑制、延緩或預防與疾病相關之症狀、併發症、病況或生化徵象的開始、進展、發展、嚴重性或復發性之目的而在個體執行的任何類型的介入或過程或向個體投予活性劑。在一些實施例中，該疾病係癌症。

【 0053 】 「 個 體 (subject) 」 包括任何人類或非人動物。用語「非人動物 (non-human animal)」包括但不限於脊椎動物諸如非人靈長動物、綿羊、犬及齧齒動物諸如小鼠、大鼠及天竺鼠。在一些實施例中，個體係人類。用語「個體 (subject)」及「患者 (patient)」及「個體 (individual)」在本文中可以互換使用。

【 0054 】 藥 物 或 治 療 劑 的 「 有 效 量 (effective amount) 」 或 「 治 療 有 效 量 (therapeutically effective amount) 」 或 「 治 療 有 效 劑 量 (therapeutically effective dosage) 」 係指當單獨使用或與另一治療劑組合使用時，如降低疾病症狀的嚴重性、增加疾病無症狀期的頻率及持續時間或預防因為罹患疾病所致之障礙或失能所示之保護個體防止疾病開始或促進疾病消退之任何量的藥物。治療劑促進疾病消退之能力可使用技藝人士已知之多種方法在諸如臨床試驗期間在人受試者中、在預測人療效之動物模型系統中或藉由測定藥劑在體外測定之活性來評估。

【 0055 】 以腫瘤治療為例，治療有效量之抗癌劑在經治療的個體中(例如，一或多位經治療的個體)相對於未經

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

【0056】在本揭露之其他實施例中，腫瘤消退可觀察及持續一段至少約20天、至少約30天、至少約40天、至少約50天或至少約60天的期間。儘管這些治療有效性的最終測量值，免疫治療劑藥物的評估也必須考量「免疫相關反應模式」。

【0057】治療有效量之藥物(例如，包含MMAE及泰舒圖單抗之CDR的抗TF抗體-藥物共軛體或包含派姆單抗之CDR的抗PD-1抗體)包括「預防有效量(prophylactically effective amount)」，預防有效量係指當單獨或與抗癌劑組合投予至具有發展癌症風險之個體(例如具有惡性前病況之個體)或具有癌症復發風險之個體時抑制癌症發展或復發之任何量的藥物。在一些實施例中，預防有效量完全預防癌症發展或復發。「抑制(Inhibiting)」癌症的發展或復發是指減少癌症發展或復發的可能性或完全預防癌症的發展或復發。

【0058】如本文中所使用，「亞治療劑量

(subtherapeutic dose)」是指治療性化合物(例如，包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體或包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體)的劑量低於該治療性化合物單獨投予用於治療過度增生性疾病(例如癌症)時的平常或典型劑量。

【 0059 】「免疫相關反應模式 (immune-related response pattern)」係指通常在經藉由誘導癌症特異性免疫反應或藉由調節天然免疫過程來產生抗腫瘤效應之免疫治療劑治療的癌症患者中觀察到的臨床反應模式。此反應模式的特徵為在初始腫瘤負荷增加或出現新病灶之後的有益治療效應，在傳統化學治療劑的評估中，此反應模式將被歸類為疾病進展且將與藥物失敗同義。因此，免疫治療劑的適當評估需要長期監測這些藥劑對於目標疾病的效應。

【 0060 】舉例來說，「抗癌劑 (anti-cancer agent)」促進個體的癌症消退。在一些實施例中，治療有效量之藥物促進癌症消退至清除癌症的程度。「促進癌症消退 (Promoting cancer regression)」是指單獨或與抗癌劑組合投予有效量的藥物導致腫瘤生長或大小減少、腫瘤壞死、至少一個疾病症狀的嚴重性降低、增加無疾病症狀期的頻率及持續時間或預防因為罹患疾病所致之障礙或失能。此外，有關治療之用語「有效 (effective)」及「有效性 (effectiveness)」包括藥理有效性及生理安全性。藥理有效性係指藥物促進患者癌症消退的能力。生理安全性係指投予藥物所導致之細胞性、器官及/或有機體層級上的毒

性水準或其他不良生理效應(不良效應)。

【0061】「持續反應(Sustained response)」係指停止治療後減少腫瘤生長的持續效應。例如，腫瘤大小相較於投予期開始時的大小可維持相同或較小。在一些實施例中，持續反應具有與治療期間至少相同的期間或比治療期間長至少1.5、2.0、2.5或3倍。

【0062】如本文中所使用，「完全反應(complete response)」或「CR」係指所有目標病灶消失；「部分反應(partial response)」或「PR」係指目標病灶的最長直徑總和(SLD)參照基線SLD降低至少30%；及「穩定疾病」或「SD」係指參照自從治療開始的最小SLD，目標病灶的縮小不足以符合PR，增加也不足以符合PD。

【0063】如本文中所使用的「無進展存活期(progression free survival)」或「PFS」係指在治療期間及治療後所治療之疾病(例如癌症)沒有惡化的時間長度。無進展存活期可包括患者經歷完全反應或部分反應之時間的量以及患者經歷穩定疾病之時間的量。

【0064】如本文中所使用，「整體反應率(overall response rate)」或「ORR」係指完全反應(CR)率及部分反應(PR)率之總和。

【0065】如本文中所使用，「整體存活期(overall survival)」或「OS」係指一群個體中在特定時間期間之後可能活著的百分比。

【0066】在本文中之用語「基於體重劑量(weight-

based dose)」是指基於個體的體重計算之向個體投予的劑量。例如，當 60 kg 體重之個體需要 2.0 mg/kg 的包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體或包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體時，可計算及使用用於向該個體投予之適量的包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體或包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體(即 120 mg)。

【0067】有關本揭露之方法使用之用語「固定劑量(fixed dose)」是指二或更多種不同抗體(例如包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體及包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體)以彼此特定(固定)比例向個體投予。在一些實施例中，固定劑量係基於抗體的量(例如 mg)。在某些實施例中，固定劑量係基於抗體的濃度(例如 mg/ml)。例如，向個體投予 3：1 比例之包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體與包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體可指向個體投予約 240 mg 的包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體及約 80 mg 的包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體或約 3 mg/ml 的包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體及約 1 mg/ml 的包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體。

【0068】有關本揭露之方法及劑量使用之用語「均一劑量(flat dose)」是指不考慮個體體重或身體表面積(BSA)而向個體投予之劑量。因此均一劑量不提供為 mg/kg 劑量，而是藥物(例如，包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗

TF抗體-藥物共軛體及/或包含派姆單抗之CDR的抗PD-1抗體)的絕對量。例如，60 kg體重之個體與100 kg體重之個體將接受相同劑量的抗體或抗體-藥物共軛體(例如240 mg的包含MMAE及泰舒圖單抗之CDR的抗TF抗體-藥物共軛體或例如200 mg的包含派姆單抗之CDR的抗PD-1抗體)。

【0069】用語「醫藥上可接受(pharmaceutically acceptable)」指示物質或組成物在化學及/或毒理學上必須與構成配方之其他成分及/或其所治療之哺乳動物相容。

【0070】如本文中所使用之用語「醫藥上可接受之鹽(pharmaceutically acceptable salt)」係指本發明之化合物的醫藥上可接受之有機或無機鹽。例示性鹽包括但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、柳酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、鞣酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(gentisinate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡糖醛酸鹽、蔗糖酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(即，4,4'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘酸鹽))、鹼金屬(例如，鈉及鉀)鹽、鹼土金屬(例如，鎂)鹽及銨鹽。醫藥上可接受之鹽可涉及包括另一分子，諸如乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。該相對離子可為使母體化合物上之電荷穩定的任何有機或無機部分。另外，醫藥上可接受之鹽的結構中可

具有超過一個帶電原子。多個帶電原子係該醫藥上可接受之鹽的一部分的情況可具有多重相對離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一或多個帶電原子及/或一或多個相對原子。

【0071】「投予(administering或administration)」係指使用所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何各種方法及遞送系統將治療劑物理導入至個體。用於包含MMAE及泰舒圖單抗之CDR的抗TF抗體-藥物共軛體及/或包含派姆單抗之CDR的抗PD-1抗體之例示性投予途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊椎或其他例如藉由注射或輸注之腸胃外投予途徑(例如靜脈輸注)。如本文中所使用之用語「腸胃外投予(parenteral administration)」係指除經腸及局部投予以外之通常藉由注射之投予模式，包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、脊椎鞘內、淋巴內、病灶內、囊內、眼眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注，以及活體內電穿孔。治療劑可經由非腸胃外途徑或口服投予。其他非腸胃外途徑包括局部、表皮或黏膜投予途徑，例如鼻內、經陰道、經直腸、舌下或局部。投予亦可執行例如一次、複數次及/或在一或多個延長的期間內執行。

【0072】在本文中可互換使用之用語「基線(baseline)」或「基線值(baseline value)」可指投予療法(例如，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或如本文所述

之抗 PD-1 抗體)之前或開始投予療法時症狀的測量值或表徵。基線值可與參考值比較以判定在本文中考慮之 TF 相關疾病及/或 PD-1 相關疾病(例如，乳癌或子宮頸癌)的症狀之減少或改善。在本文中可互換使用之用語「參考(reference)」或「參考值(reference value)」可指投予療法(例如，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 PD-1 抗體)之後症狀的測量值或表徵。參考值可在給藥方案或治療週期期間或完成給藥方案或治療週期時測量一或多次。「參考值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一範圍的值；平均值(average value)；中位數值；平均值(mean value)；或相較於基線值之值。

【0073】類似地，「基線值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限之值；一範圍的值；平均值；中位數值；平均值；或相較於參考值之值。參考值及/或基線值可獲自一名個體、兩名不同個體或一群個體(例如，一群二、三、四、五或超過五名個體)。

【0074】如本文中所使用之用語「單一療法(monotherapy)」是指包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR 的抗 TF 抗體-藥物共軛體或包含派姆單抗之 CDR 的抗 PD-1 抗體是在治療週期期間唯一向個體投予的抗癌劑。然而，可向個體投予其他治療劑。例如，向患有癌症之個體投予以治療與癌症相關但非實際癌症本身的症狀(包括例如發炎、疼痛、體重減輕及全身不適)的抗發炎劑或其他劑可在單一療法期間投予。

【 0075 】 如本文中所使用之「不良事件 (adverse event, Ae)」係與醫學治療的使用相關之任何不利及通常非意圖或非所欲徵候 (包括異常實驗室結果)、症狀或疾病。醫學治療可具有一或多個相關 AE 且各 AE 可具有相同或不同程度的嚴重性。提及能夠「改變不良事件 (altering adverse events)」之方法是指一治療方案降低與使用不同治療方案相關之一或多個 AE 的發生率及/或嚴重性。

【 0076 】 如本文中所使用之「嚴重不良事件 (serious adverse event)」或「SAE」係符合下列標準之一的不良事件：

- 致死或危及生命 (在嚴重不良事件之定義中所使用的「危及生命 (life-threatening)」係指患者在事件發生時有死亡風險的事件；不是指如果更為嚴重理論上可能造成死亡的事件。

- 導致持續或顯著失能/無能力

- 造成先天異常/先天缺陷

- 具醫學顯著性，即定義為危害患者或可能需要醫學或手術介入以防止上列結果之一的事件。必須進行醫學及科學判斷以決定 AE 是否具「醫學顯著性」

- 需要住院或延長目前的住院或，但排除下列：1) 非與任何病況惡化相關的例行治療或監測實際疾病；2) 與研究適應症不相關且在簽署知情同意書之後未惡化之既有病況的選擇性或預先計畫的治療；及 3) 在患者整體病況沒有任何惡化下的社會原因及喘息照顧。

【0077】使用替代物(例如，「或」)應理解為表示替代物之任一者、兩者或彼等之任何組合。如本文中所使用之不定冠詞「一(a或an)」應理解為指稱「一或多個」所引述或列舉之任何組分。

【0078】用語「約(about)」或「基本上包含(comprising essentially of)」係指在如所屬技術領域中具有通常知識者所判定之特定值或組成的可接受誤差範圍內，該可接受誤差範圍將部分取決於該值或組成是如何測量或判定的，即測量系統的限制。例如，「約」或「基本上包含」根據所屬技術領域之實務可指在1個標準差之內或超過1個標準差。替代地，「約」或「基本上包含」可指至多20%的範圍。另外，特別是關於生物系統或過程，該用語可指至多一個量級或至多5倍的值。當本申請案及請求項提供特定值或組成時，除非另行說明，否則「約」或「基本上包含」的意義應被假設為在該特定值或組成之可接受誤差範圍內。

【0079】如本文中所使用之用語「約每週一次」、「約每2週一次」或任何其他類似給藥間隔用語係指大約數量。「約每週一次」可包括每7天 $\pm$ 1天，即每6天至每8天。「約每2週一次」可包括每14天 $\pm$ 2天，即每12天至每16天。「約每3週一次」可包括每21天 $\pm$ 3天，即每18天至每24天。類似近似適用於例如約每4週一次、約每5週一次、約每6週一次及約每12週一次。在一些實施例中，約每6週一次或約每12週一次的給藥間隔是指第一劑可在第1

週的任一天投予，接著下一劑可分別在第6或第12週的任一天投予。在其他實施例中，約每6週一次或約每12週一次的給藥間隔是指第一劑在第1週的某一天(例如星期一)投予，接著下一劑可分別在第6或第12週的相同天(即星期一)投予。

【0080】如本文所述，任何濃度範圍、百分比範圍、比例範圍或整數範圍應理解為包括所引述之範圍內的任何整數及(若適當)其分數(諸如整數的十分之一及百分之一)之值，除非另行指示。

【0081】本揭露之各種態樣係於下列子節進一步詳細描述。

II. 組合療法

【0082】本發明之一態樣提供用於治療癌症之與TF結合之抗TF抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係用於投予或欲與抗PD-1抗體或其抗原結合片段組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，且其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段抑制PD-1活性，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，

其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之CDR通常係由Kabat編號方案定義，

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，

其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號方案定義。在另一態樣中，本發明提供用於治療癌症之包含派姆單抗之CDR的抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體係用於投予或欲與和TF結合之抗體-藥物共軛體組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含抗TF抗體或

其抗原結合片段，該抗TF抗體或其抗原結合片段包含與單甲基耳抑素E共軛之泰舒圖單抗之CDR，且其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段抑制PD-1活性。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，乳癌係ER+/HER2-乳癌。在一些實施例中，乳癌係三陰性乳癌。在一些實施例中，癌症係子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌(例如第3期子宮頸癌或第4期子宮頸癌或轉移性子宮頸癌)。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係轉移性癌症。在一些實施例中，個體具有再發、復發及/或轉移性子宮頸癌。

A. 抗TF抗體

【0083】大致上，本揭露之抗TF抗體與TF例如人TF結合，且在惡性細胞諸如乳癌細胞或子宮頸癌細胞上發揮細胞靜止及細胞毒性效應，其中抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含：

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

及

- (iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

- (i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
- (ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號方案定義。本揭露之抗TF抗體包含泰舒圖單抗之CDR且較佳地係單株且可為多特異性、人、人化或嵌合抗體、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表現庫產生之片段及上述任一者的TF結合片段。在一些實施例中，本揭露之抗TF抗體包含泰舒圖單抗之CDR且與TF特異性結合。本揭露之免疫球蛋白分子可為任何種類(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亞型的免疫球蛋白分子。

【0084】在本揭露之某些實施例中，抗TF抗體包含泰舒圖單抗之CDR且係如本文所述之抗原結合片段(例如，人抗原結合片段)且包括但不限於Fab、Fab'及F(ab')₂、Fd、單鏈Fv(scFv)、單鏈抗體、雙硫鍵連接之Fv(sdFv)及包含V_L或V_H結構域之片段。抗原結合片段(包括單鏈抗體)可包含單獨的或與下列全部或一部分組合的可變區：鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL結構域。本揭露亦包括包含可變區與鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL結構域之任何組合的抗原結合片段。在一些實施例中，抗TF抗體或其抗原結合片段係人、鼠(例如小鼠及大鼠)、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬或雞且包含泰舒圖單抗之CDR。

【0085】本揭露之抗TF抗體包含泰舒圖單抗之CDR且可為單特異性、雙特異性、三特異性或高於三的多特異性。多特異性抗體可具有對TF不同表位的特異性或可具有

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

【0086】本揭露之抗TF抗體可就它們所包含的具體CDR方面描述或指明。給定CDR或FR的精確胺基酸序列界線可輕易使用一些廣為周知的方案之任一者判定，包括該些以下描述者：Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani et al., (1997) JMB 273,927-948(「Chothia」編號方案)；MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262：732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions：Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745.” (「接觸(Contact)」編號方案)；Lefranc MP et al., “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan；27(1)：55-77(「IMGT」編號方案)；Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains：an automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8；309(3)：657-70(「Aho」編號方案)；及Martin et al.,

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

【0087】本文提供之抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體的CDR序列中胺基酸殘基之編號係根據如Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77所述之IMGT編號方案進行。本文提供之用於抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體的CDR序列係根據如Lefranc, M. P. et al., Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77所述之IMGT方法進行。

【0088】本揭露之抗TF抗體包含抗體011之CDR。見WO 2011/157741及WO 2010/066803。本揭露涵蓋包含重鏈或輕鏈可變結構域之抗體或其衍生物，該可變結構域包含(a)一組三個CDR，其中該組CDR係來自單株抗體011，及(b)一組四個架構區，其中該組架構區與單株抗體011中之

架構區組不同且其中該抗體或其衍生物與TF結合。在一些實施例中，該抗體或其衍生物與TF特異性結合。在某些實施例中，抗TF抗體係011。抗體011亦稱為泰舒圖單抗。

【0089】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗TF抗體，其中該重鏈可變區包含：(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列、(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列、及(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列、(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列、及(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，其中抗TF抗體之CDR係由IMGT編號方案定義。

【0090】本文所述之抗TF抗體可包含任何合適架構可變結構域序列，前提是抗體保留與TF(例如人TF)結合的能力。如本文中所使用，重鏈架構區被定名為「HC-FR1-FR4」且輕鏈架構區被定名為「LC-FR1-FR4」。在一些實施例中，抗TF抗體包含SEQ ID NO：9、10、11及12的重鏈可變結構域架構序列(分別為HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3及HC-FR4)。在一些實施例中，抗TF抗體包含SEQ ID NO：13、14、15及16的輕鏈可變結構域架構序列(分別為LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3及LC-FR4)。

【0091】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該重鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：

EVQLLES GGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGD
YTTYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGY YLDSWGQG

TLVTVSS (SEQ ID NO:7) 且該輕鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：

DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGV
PSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGQGGTKLEIK (SEQ ID NO:8)。

【0092】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該重鏈CDR序列包含下列：

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

【0093】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該重鏈FR序列包含下列：

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

【0094】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該輕鏈CDR序列包含下列：

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

【0095】在本文所述之抗TF抗體之一些實施例中，該輕鏈FR序列包含下列：

- a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVTITCRAS (SEQ ID NO:13));
- b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14));
- c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15)); 及
- d) LC-FR4 (FGQGGTKLEIK (SEQ ID NO:16))。

【0096】 在一些實施例中，本文提供與TF(例如人TF)結合之抗TF抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該抗體包含：

(a)重鏈可變結構域，其包含：

- (1) HC-FR1，其包含SEQ ID NO：9之胺基酸序列；
- (2) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；
- (3) HC-FR2，其包含SEQ ID NO：10之胺基酸序列；
- (4) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；
- (5) HC-FR3，其包含SEQ ID NO：11之胺基酸序列；
- (6) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；及
- (7) HC-FR4，其包含SEQ ID NO：12之胺基酸序列，及/或

(b)輕鏈可變結構域，其包含：

- (1) LC-FR1，其包含SEQ ID NO：13之胺基酸序列；
- (2) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
- (3) LC-FR2，其包含SEQ ID NO：14之胺基酸序列；
- (4) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；
- (5) LC-FR3，其包含SEQ ID NO：15之胺基酸序列；
- (6) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列；及
- (7) LC-FR4，其包含SEQ ID NO：16之胺基酸序列。

【0097】 在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域或包含輕鏈可變結構域之抗TF抗體，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。在一態樣中，本文提供包含

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

【0098】在一些實施例中，本文提供抗TF抗體，該抗TF抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與TF(例如人TF)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO：7中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗TF抗體包含SEQ ID NO：7的重鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，重鏈可變結構域包含：(a) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列、(b) CDR-H2，

其包含 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列及 (c) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列。

【0099】在一些實施例中，本文提供抗 TF 抗體，該抗 TF 抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列具有至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98% 或 99% 序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與 TF(例如人 TF)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO：8 中總共 1 至 10 個胺基酸經取代、插入及 / 或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如 1、2、3、4 或 5 個胺基酸)發生在 CDR 以外的區域(即在 FR 中)。在一些實施例中，抗 TF 抗體包含 SEQ ID NO：8 的輕鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，輕鏈可變結構域包含：(a) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：4 之胺基酸序列、(b) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列及 (c) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO：6 之胺基酸序列。

【0100】在一些實施例中，抗 TF 抗體包含如以上提供之任一實施例中的重鏈可變結構域及如以上提供之任一實施例中的輕鏈可變結構域。在一實施例中，抗體包含 SEQ

ID NO：7之重鏈可變結構域序列及SEQ ID NO：8之輕鏈可變結構域序列，包括該些序列的轉譯後修飾。

【0101】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體包含：i)包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列的重鏈CDR3；及ii)包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列的輕鏈CDR3，其中抗TF抗體之CDR係由IMGT編號方案定義。

【0102】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體包含：i)與包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列的重鏈可變區具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，及ii)與包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列的輕鏈可變區具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

【0103】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體包含泰舒圖單抗之CDR且係單株抗體。

【0104】在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體之抗TF抗體係泰舒圖單抗，其亦已知為WO 2011/157741及WO 2010/066803中描述的抗體011。

【0105】本發明之包含泰舒圖單抗之CDR之抗TF抗體亦可就彼等與TF(例如人TF)之結合親和性方面描述或指明。較佳結合親和性包括該些解離常數或Kd小於 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、

5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M 或 10^{-15} M 者。

【0106】免疫球蛋白有五種類型：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，分別具有定名為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。 γ 及 α 類型進一步分成亞型，例如人類表現下列亞型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗體可存在多種稱為同種異型之多形性變體(在Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7中回顧)，其任一者皆適用於本文中的一些實施例。人族群中常見的同種異型變體係該些以字母a、f、n、z或彼等之組合定名者。在本文中之任何實施例中，抗體可包含重鏈Fc區，該重鏈Fc區包含人IgG Fc區。在進一步實施例中，人IgG Fc區包含人IgG1。

【0107】抗體亦包括經修飾之衍生物，即藉由共價連接任何種類的分子至抗體且該共價連接不防止抗體與TF結合或在HD細胞上展現細胞靜止或細胞毒性效應。例如(但不限於此)，抗體衍生物包括經例如醣化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化(phosphorylation)、醯胺化、藉由已知保護/阻斷基衍生化、蛋白分解切割、與細胞性配體或其他蛋白質鍵聯等修飾的抗體。許多化學修飾中任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學切割、乙醯化、甲醯化、代謝合成衣黴素等。此外，衍生物可含有一或多個非

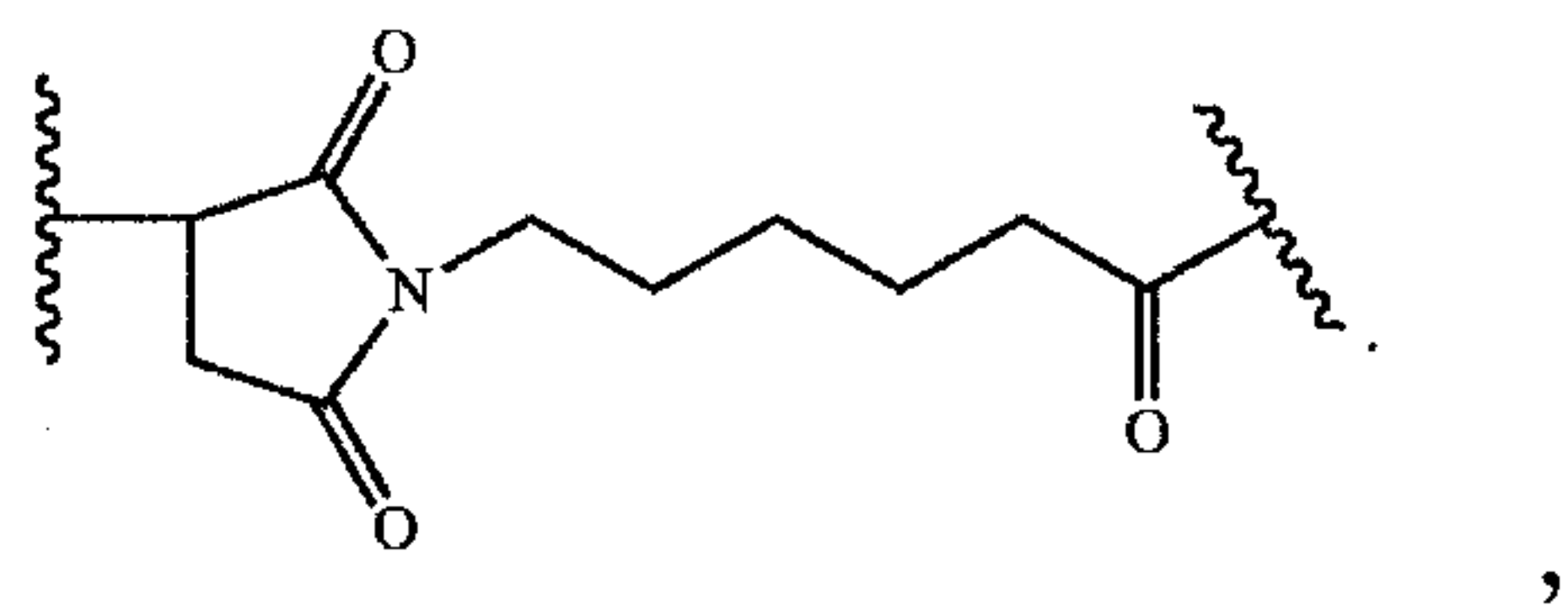
典型胺基酸。

B. 抗體-藥物共軛體結構

【0108】在一些態樣中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體包含介於如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段與單甲基耳抑素E (MMAE)之間的連接子。在一些實施例中，連接子係不可切割連接子。在一些實施例中，連接子係可切割連接子。

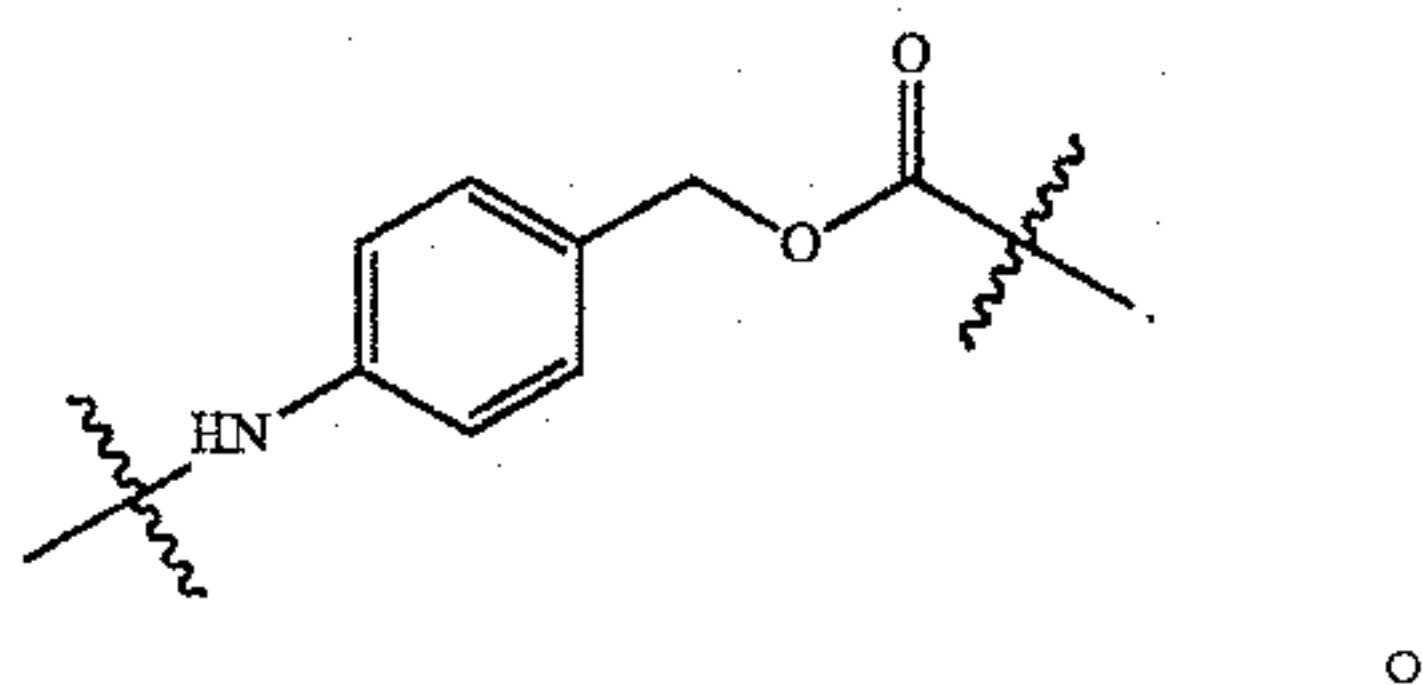
【0109】在一些實施例中，連接子係可切割肽連接子，其包含順丁烯二醯亞胺基己醯基(MC)、雙肽纈胺酸-瓜胺酸(vc)及對胺基苄基胺甲酸酯(PAB)。在一些實施例中，可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



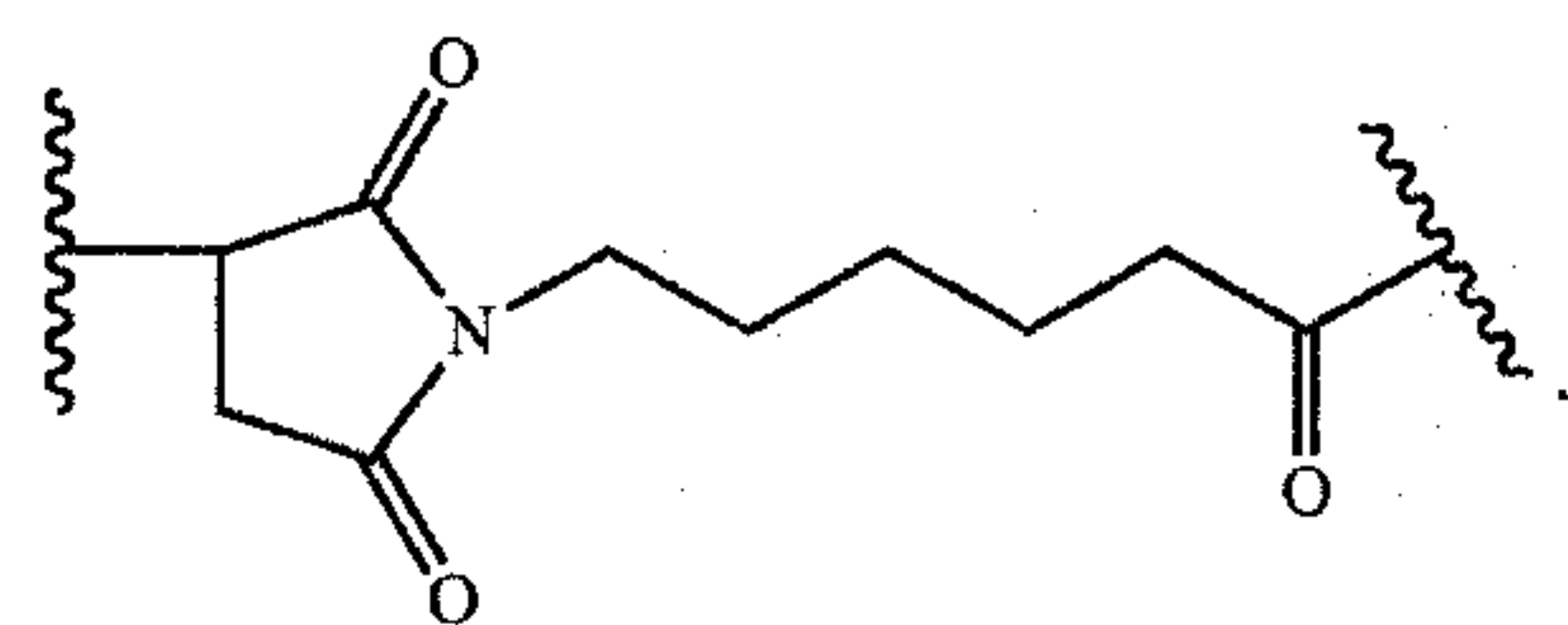
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



【0110】在一些實施例中，連接子係包含順丁烯二醯亞胺基己醯基(MC)之可切割肽連接子。在一些實施例中，可切割肽連接子具有式MC-，其中：

a) MC 係：

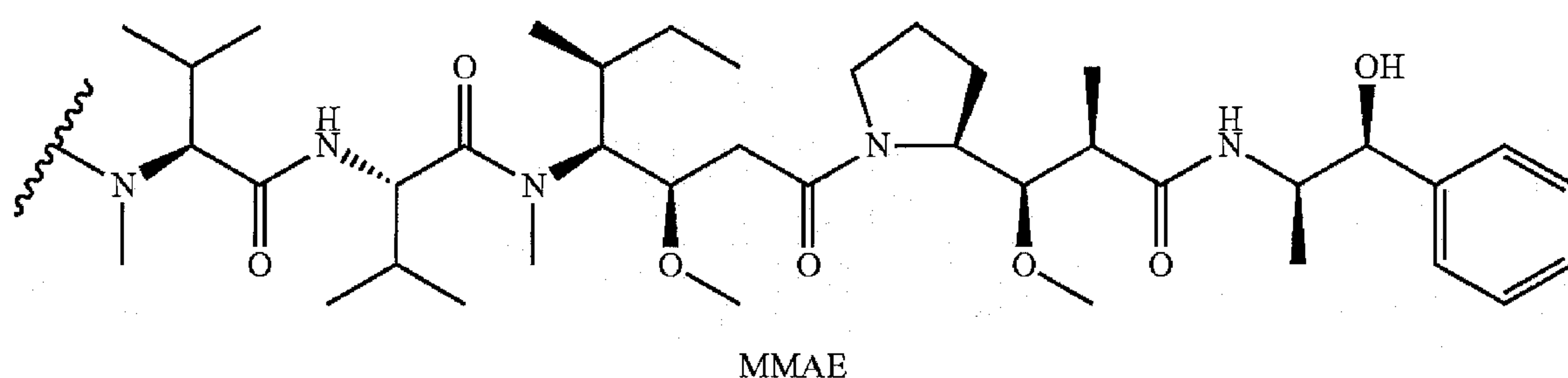


【0111】在一些實施例中，連接子係附接至包含泰舒圖單抗之 CDR 之抗 TF 抗體或其抗原結合片段之巯基殘基，該巯基殘基係藉由部分或完全還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。在一些實施例中，連接子係附接至包含泰舒圖單抗之 CDR 之抗 TF 抗體或其抗原結合片段之巯基殘基，該巯基殘基係藉由部分還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。在一些實施例中，連接子係附接至包含泰舒圖單抗之 CDR 之抗 TF 抗體或其抗原結合片段之巯基殘基，該巯基殘基係藉由完全還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。

【0112】在一些態樣中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體包含介於如本文所述之抗 TF 抗體或其抗原結合片段與單甲基耳抑素 E (MMAE) 之間的如本文所述之連接子。耳抑素諸如 MMAE 已顯示可干擾微管動力學、GTP 水解及核和細胞分裂(見 Woyke et al (2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45(12) : 3580-3584) 且具有抗癌(見美國專利第 5663149 號) 及抗真菌活性(見 Pettit et al., (1998) Antimicrob. Agents and Chemother. 42 : 2961-2965)。MMAE 以及用於將 MMAE 與 Ab 共軛之合適連接子係描述於例如美國專利第 5,635,483 號、第 5,780,588 號及第

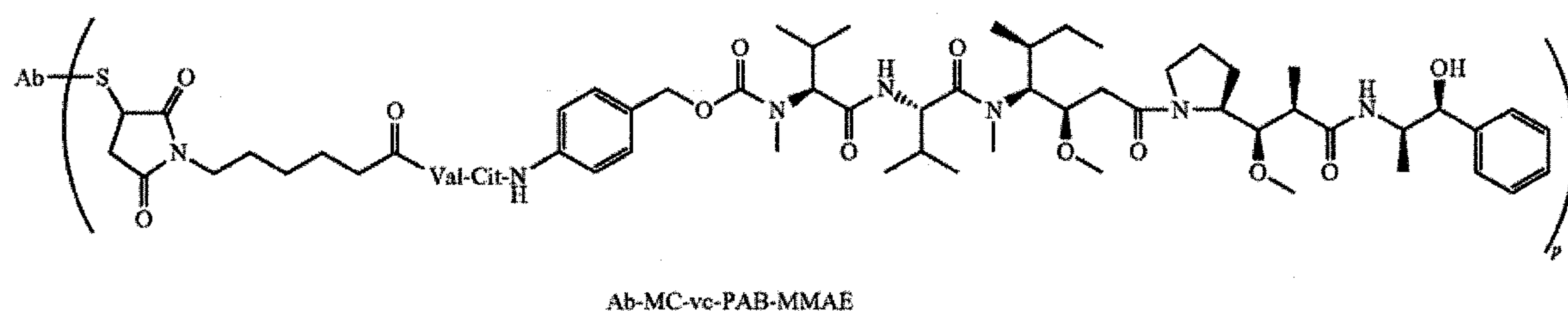
6,214,345 號及國際專利申請公開案 WO02088172、WO2004010957、WO2005081711、WO2005084390、WO2006132670、WO03026577、WO200700860、WO207011968及WO205082023。本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體包含 MMAE 及泰舒圖單抗之 CDR。

【0113】單甲基耳抑素 E (MMAE) 具有下列結構：



其中波浪線代表附接連接子之部位。

【0114】在一實施例中，可切割肽連接子具有式 -MC-vc-PAB- 且附接至 MMAE。所得之連接子-耳抑素 MC-vc-PAB-MMAE 亦定名為 vcMMAE。vcMMAE 藥物連接子部份及共軛方法係揭示於 WO2004010957、US7659241、US7829531 及 US7851437。當 vcMMAE 係附接至如本文所述之包含泰舒圖單抗之 CDR 之抗 TF 抗體或其抗原結合片段時，所得結構係：



其中 P 表示 1 至 8 的數字，例如 1、2、3、4、5、6、7 或

8，例如P可為3至5，S代表該抗TF抗體之巰基殘基且AB指定如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段。在一實施例中，在抗體-藥物共軛體族群中P的平均值係約4。在一些實施例中，P係藉由疏水性交互作用層析法(HIC)測量，例如基於遞增疏水性解析負載藥物物種，最不具疏水性、非共軛形式最先洗提且最具疏水性、8藥物形式最後洗提，尖峰面積百分比代表具體負載藥物之抗體-藥物共軛體物種的相對分布。見Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)。在一些實施例中，P係藉由逆相高效液相層析法(RP-HPLC)測量，例如首先執行還原反應以完全解離ADC的重鏈及輕鏈，接著將輕鏈及重鏈與彼等對應之負載藥物形式在RP管柱上分離，其中尖峰百分比係來自輕鏈及重鏈尖峰的積分，加上各尖峰設定的藥物負載係用於計算加權平均藥物對抗體比例。見Ouyang, J., 2013, Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)。

【0115】在一實施例中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

C. 抗PD-1抗體

【0116】大致上，本揭露之抗PD-1抗體或其抗原結合片段與PD-1(例如人PD-1)結合，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可

變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，

其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之CDR通常係由Kabat編號方案定義。本揭露之抗PD-1抗體包含派姆單抗之CDR且較佳地係單株且可為多特異性、人、人化或嵌合抗體、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、由Fab表現庫產生之片段及上述任一者的PD-1結合片段。在一些實施例中，本文所述之抗PD-1抗體包含派姆單抗之CDR且與PD-1(例如人PD-1)特異性結合。本揭露之免疫球蛋白分子可為任何種類(例如IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類型(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或亞型的免疫球蛋白分子。

【0117】在本揭露之某些實施例中，抗體係如本文所述之抗原結合片段(例如，人抗原結合片段)且包括但不限於Fab、Fab'及F(ab')₂、Fd、單鏈Fv(scFv)、單鏈抗體、

雙硫鍵連接之 Fv (sdFv) 及包含 V_L 或 V_H 結構域之片段。抗原結合片段(包括單鏈抗體)可包含單獨的或與下列全部或一部分組合的可變區：鉸鏈區、CH1、CH2、CH3 及 CL 結構域。本揭露亦包括包含可變區與鉸鏈區、CH1、CH2、CH3 及 CL 結構域之任何組合的抗原結合片段。在一些實施例中，抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係人、鼠(例如小鼠及大鼠)、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬或雞且包含派姆單抗之 CDR。

【0118】本揭露之抗 PD-1 抗體包含派姆單抗之 CDR 且可為單特異性、雙特異性、三特異性或高於三的多特異性。多特異性抗體可具有對 PD-1 不同表位的特異性或可具有對 PD-1 以及異源性蛋白質的特異性。見例如 PCT 公開案 WO 93/17715；WO 92/08802；WO 91/00360；WO 92/05793；Tutt, et al., 1991, J. Immunol. 147：60-69；美國專利號 4,474,893；4,714,681；4,925,648；5,573,920；5,601,819；Kostelny et al., 1992, J. Immunol. 148：1547-1553。

【0119】本揭露之抗 PD-1 抗體可就它們所包含的具體 CDR 方面描述或指明。給定 CDR 或 FR 的精確胺基酸序列界線可輕易使用一些廣為周知的方案之任一者判定，包括該些以下描述者：Kabat et al. (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani et al., (1997) JMB

273,927-948(「Chothia」編號方案)；MacCallum et al., J. Mol. Biol. 262 : 732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions : Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745.” (「接觸(Contact)」編號方案)；Lefranc MP et al., “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan ; 27(1) : 55-77(「IMGT」編號方案)；Honegger A and Plückthun A, “Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains : an automatic modeling and analysis tool,” J Mol Biol, 2001 Jun 8 ; 309(3) : 657-70(「Aho」編號方案)；及 Martin et al., “Modeling antibody hypervariable loops : a combined algorithm,” PNAS, 1989, 86(23) : 9268-9272(「AbM」編號方案)。給定CDR之界線取決於用於識別之方案而異。在一些實施例中，給定抗體或其區域(例如其可變區)的「CDR」或「互補決定區(complementary determining region)」或個別指明之CDR(例如CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)應理解為涵蓋前述任一方案所定義的(特定)CDR。例如，當說明具體CDR(例如CDR-H3)含有給定V_H或V_L區胺基酸序列中對應CDR之胺基酸序列時，應理解該CDR具有可變區內如前述任一方案所定義之對應CDR(例如CDR-H3)之序列。可指明識別具體CDR或CDR之方案，諸如藉由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法所定義

之 CDR。

【0120】本文提供之抗 PD-1 抗體及抗原結合片段的 CDR 序列中胺基酸殘基之編號通常係根據如 Kabat E. A., et al., 1991, Sequences of proteins of Immunological interest, In : NIH Publication No. 91-3242, US Department of Health and Human Services, Bethesda, MD 所述之 Kabat 編號方案進行。

【0121】本揭露之抗 PD-1 抗體包含抗體派姆單抗之 CDR。見美國專利第 8,354,509 及 8,900,587 號。本揭露涵蓋包含重鏈或輕鏈可變結構域之抗 PD-1 抗體或其衍生物，該可變結構域包含 (a) 一組三個 CDR，其中該組 CDR 係來自單株抗體派姆單抗，及 (b) 一組四個架構區，其中該組架構區與單株抗體派姆單抗中之架構區組不同且其中該抗 PD-1 抗體或其衍生物與 PD-1 結合。在某些實施例中，抗 PD-1 抗體係派姆單抗。抗體派姆單抗亦稱為 KEYTRUDA® (Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA)。

【0122】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變區及輕鏈可變區之抗 PD-1 抗體，其中該重鏈可變區包含：(i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO：17 之胺基酸序列、(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：18 之胺基酸序列、及 (iii) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO：19 之胺基酸序列；且其中該輕鏈可變區包含：(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：20 之胺基酸序列、(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：21 之胺基酸序列、及 (iii) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO：22 之胺基酸序

列，其中抗PD-1抗體之CDR通常係由Kabat編號方案定義。

【0123】在一實施例中，抗PD-1抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含架構序列及超變異區，其中該架構序列分別包含SEQ ID NO：27 (LC-FR1)、SEQ ID NO：28 (LC-FR2)、SEQ ID NO：29 (LC-FR3)及SEQ ID NO：30 (LC-FR4)之LC-FR1至LC-FR4胺基酸序列；CDR-L1包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；CDR-L2包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；且CDR-L3包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列。

【0124】在本文所述之抗PD-1抗體之一些實施例中，該重鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：
QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS
NGGTNFNEKFKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY
WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:31)且該輕鏈可變結構域包含下列胺基酸序列：
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYL
ESGVPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGGTKVEIK (SEQ ID NO:32)。

【0125】在本文所述之抗PD-1抗體之一些實施例中，該重鏈CDR序列包含下列：

- a) CDR-H1 (NYYMY (SEQ ID NO:17));
- b) CDR-H2 (GINPSNGGTNFNEKFKN (SEQ ID NO:18)); 及
- c) CDR-H3 (RDYRFDMGFDY (SEQ ID NO:19))。

【0126】在本文所述之抗PD-1抗體之一些實施例中，該重鏈FR序列包含下列：

- a) HC-FR1 (QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFT (SEQ ID NO:23));
- b) HC-FR2 (WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO:24));
- c) HC-FR3 (RVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCAR (SEQ ID NO:25));

及

- d) HC-FR4 (WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:26)) 。

【 0127 】 在本文所述之抗 PD-1 抗體之一些實施例中，該輕鏈 CDR 序列包含下列：

- a) CDR-L1 (RASKGVSTSGYSYLH (SEQ ID NO:20));
- b) CDR-L2 (LASYLES (SEQ ID NO:21)); 及
- c) CDR-L3 (QHSRDLPLT (SEQ ID NO:22)) 。

【 0128 】 在本文所述之抗 PD-1 抗體之一些實施例中，該輕鏈 FR 序列包含下列：

- a) LC-FR1 (EIVLTQSPATLSLSPGERATLSC (SEQ ID NO:27));
- b) LC-FR2 (WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO:28));
- c) LC-FR3 (GVPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYC (SEQ ID NO:29)); 及
- d) LC-FR4 (FGGGTKVEIK (SEQ ID NO:30)) 。

【 0129 】 在一些實施例中，本文提供與 PD-1(例如人 PD-1)結合之抗 PD-1 抗體，其中該抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該抗體包含：

- (a) 重鏈可變結構域，其包含：
 - (1) HC-FR1，其包含 SEQ ID NO：23 之胺基酸序列；
 - (2) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO：17 之胺基酸序列；
 - (3) HC-FR2，其包含 SEQ ID NO：24 之胺基酸序列；
 - (4) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：18 之胺基酸序列；
 - (5) HC-FR3，其包含 SEQ ID NO：25 之胺基酸序列；
 - (6) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO：19 之胺基酸序列；

及

(7) HC-FR4，其包含SEQ ID NO：26之胺基酸序列，
及/或

(b)輕鏈可變結構域，其包含：

(1) LC-FR1，其包含SEQ ID NO：27之胺基酸序列；

(2) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(3) LC-FR2，其包含SEQ ID NO：28之胺基酸序列；

(4) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；

(5) LC-FR3，其包含SEQ ID NO：29之胺基酸序列；

(6) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列；

及

(7) LC-FR4，其包含SEQ ID NO：30之胺基酸序列。

【0130】在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域或包含輕鏈可變結構域之抗PD-1抗體，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域及包含輕鏈可變結構域之抗PD-1抗體，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。在一態樣中，本文提供包含重鏈可變結構域之CDR且包含輕鏈可變結構域之CDR之抗PD-1抗體，該重鏈可變結構域包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列，且該輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。

【0131】在一些實施例中，本文提供抗PD-1抗體，該

抗PD-1抗體包含重鏈可變結構域，該重鏈可變結構域包含與SEQ ID NO：31之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO：31之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的重鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與PD-1(例如人PD-1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO：31中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO：31的重鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，重鏈可變結構域包含：

(a) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列及(c) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列。

【0132】在一些實施例中，本文提供抗PD-1抗體，該抗PD-1抗體包含輕鏈可變結構域，該輕鏈可變結構域包含與SEQ ID NO：32之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO：32之胺基酸序列具有至少

85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的輕鏈可變結構域相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與PD-1(例如人PD-1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO：32中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO：32的輕鏈可變結構域序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，輕鏈可變結構域包含：(a) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列、(b) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列及(c) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列。

【0133】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含如以上提供之任一實施例中的重鏈可變結構域及如以上提供之任一實施例中的輕鏈可變結構域。在一實施例中，抗體包含SEQ ID NO：31之重鏈可變結構域序列及SEQ ID NO：32之輕鏈可變結構域序列，包括該些序列的轉譯後修飾。

【0134】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：i)包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列的重鏈CDR1、包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列的重鏈CDR2、包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列的重鏈CDR3；及ii)包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列的輕鏈CDR1、包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列的輕鏈CDR2、及包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列的輕鏈

CDR3，其中抗PD-1抗體之CDR通常係由Kabat編號方案定義。

【0135】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含：i)與包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列的重鏈可變區具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，及ii)與包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列的輕鏈可變區具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

【0136】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含
 QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGGINPS
 NGGTNFNEKFKNRVTLTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDY
 WGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGAL
 TSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDPHKPSNTKVDKRVESKYG
 PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDG
 VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK
 AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP
 PVLDS DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG (SEQ ID
 NO:33) 之胺基酸序列，且該輕鏈包含
 EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLA
 SYL
 ESGVPARFSGSGSGTDFTLTSSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAP
 SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD
 STYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:34)
 之胺基酸序列。

【0137】在一些實施例中，本文提供抗PD-1抗體，該抗PD-1抗體包含重鏈，該重鏈包含與SEQ ID NO：33之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID

NO：33之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的重鏈相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與PD-1(例如人PD-1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO：33中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO：33的重鏈序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，重鏈包含：(a) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列、(b) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列及(c) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列。

【0138】在一些實施例中，本文提供抗PD-1抗體，該抗PD-1抗體包含輕鏈，該輕鏈包含與SEQ ID NO：34之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列。在某些實施例中，包含與SEQ ID NO：34之胺基酸序列具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性之胺基酸序列的輕鏈相對於參考序列含有取代(例如保守性取代)、插入或刪除且保留與PD-1(例如人PD-1)結合之能力。在某些實施例中，SEQ ID NO：34中總共1至10個胺基酸經取代、插入及/或刪除。在

某些實施例中，取代、插入或刪除(例如1、2、3、4或5個胺基酸)發生在CDR以外的區域(即在FR中)。在一些實施例中，抗PD-1抗體包含SEQ ID NO：34的輕鏈序列，包括該序列的轉譯後修飾。在一具體實施例中，輕鏈包含：(a) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列、(b) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列及(c) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列。

【0139】在一些實施例中，抗PD-1抗體包含派姆單抗之CDR且係單株抗體。

【0140】在一些實施例中，抗PD-1抗體係派姆單抗，其亦已知為美國專利第8,354,509及8,900,587號中描述的抗體KEYTRUDA®。

【0141】本發明之包含派姆單抗之CDR之抗PD-1抗體亦可就彼等與PD-1(例如人PD-1)之結合親和性方面描述或指明。較佳結合親和性包括該些解離常數或 K_d 小於 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M或 10^{-15} M者。

【0142】免疫球蛋白有五種類型：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，分別具有定名為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。 γ 及 α 類型進一步分成亞型，例如人類表現下列亞型：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗體可存在多種

稱為同種異型之多形性變體(在Jefferis and Lefranc 2009. mAbs Vol 1 Issue 4 1-7中回顧)，其任一者皆適用於本文中的一些實施例。人族群中常見的同種異型變體係該些以字母a、f、n、z或彼等之組合定名者。在本文中之任何實施例中，抗體可包含重鏈Fc區，該重鏈Fc區包含人IgG Fc區。在進一步實施例中，人IgG Fc區包含人IgG1。

【0143】抗體亦包括經修飾之衍生物，即藉由共價連接任何種類的分子至抗體且該共價連接不防止抗體與PD-1結合。例如(但不限於此)，抗體衍生物包括經例如醯化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化(phosphylation)、醯胺化、藉由已知保護/阻斷基衍生化、蛋白分解切割、與細胞性配體或其他蛋白質鍵聯等修飾的抗體。許多化學修飾中任一者可藉由已知技術進行，包括但不限於特異性化學切割、乙醯化、甲醯化、代謝合成衣黴素等。此外，衍生物可含有一或多個非典型胺基酸。

D. 核酸、宿主細胞及產生方法

【0144】在一些態樣中，本文中亦提供編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段的核酸。本文中進一步提供包含編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段的核酸之載體。本文中進一步提供表現編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段的核酸之

宿主細胞。本文中進一步提供包含載體之宿主細胞，該載體包含編碼如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段或如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段的核酸。產生抗TF抗體、連接子及抗TF抗體-藥物共軛體之方法係描述於美國專利第9,168,314號。

【0145】本文所述之抗TF抗體或本文所述之抗PD-1抗體可藉由廣為周知之重組技術使用廣為周知之表現載體系統及宿主細胞製備。在一實施例中，抗體係使用如De la Cruz Edmunds et al., 2006, Molecular Biotechnology 34; 179-190、EP216846、美國專利第5,981,216號、WO 87/04462、EP323997、美國專利第5,591,639號、美國專利第5,658,759號、EP338841、美國專利第5,879,936號及美國專利第5,891,693號所揭示之GS表現載體系統於CHO細胞中製備。

【0146】在使用所屬技術領域中廣為周知之技術自細胞培養基單離及純化抗TF抗體之後，彼等係經由如美國專利第9,168,314號所述之連接子與單甲基耳抑素E共軛。

【0147】本文所述之單株抗TF抗體或本文所述之抗PD-1抗體可例如藉由最先由Kohler et al., Nature, 256, 495 (1975)描述之融合瘤方法產生或可藉由重組DNA方法產生。單株抗體亦可使用例如Clackson et al., Nature, 352, 624-628 (1991)及Marks et al., J. Mol. Biol., 222(3): 581-597 (1991)所描述之技術自噬菌體抗體庫單離。單株抗體可獲自任何合適來源。因此，舉例來說，單株抗體可獲自

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

【0148】在一實施例中，本發明之抗體(例如包含泰舒圖單抗之CDR的抗TF抗體或包含派姆單抗之CDR的抗PD-1抗體)係人抗體。針對TF或PD-1之人單株抗體可使用攜帶部分人免疫系統而非小鼠系統之基因轉殖或染色體轉殖小鼠產製。該基因轉殖及染色體轉殖小鼠包括在本文中分別稱為HuMAb小鼠及KM小鼠之小鼠，且在本文中總稱為「基因轉殖小鼠(transgenic mice)」。

【0149】HuMAb小鼠含有編碼未重排人重鏈(μ 及 γ)及 κ 輕鏈免疫球蛋白序列之人免疫球蛋白基因小基因座，以及去活化內源性 μ 及 κ 鏈基因座之靶向突變(Lonberg, N. et al., Nature, 368, 856-859 (1994))。因此，小鼠展現小鼠IgM或 κ 的減少表現且因應免疫接種，經導入的人重鏈及輕鏈轉殖基因進行類型轉換及體突變以產製高親和性人IgG κ 單株抗體(Lonberg, N. et al. (1994)，同上；在Lonberg, N. Handbook of Experimental Pharmacology 113, 49-101 (1994)、Lonberg, N. and Huszar. D., Intern. Rev. Immunol, Vol. 13 65-93 (1995)及Harding, F. and Lonberg, N. Ann, N.Y. Acad. Sci 764 : 536-546 (1995)中回顧)。HuMAb小鼠的製備係詳細描述於Taylor, L. et al., Nucleic Acids

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

【 0150 】 HCo7 小鼠具有彼等之內源性輕鏈(κ)基因中的JKD中斷(如Chen et al, EMBO J. 12 : 821-830 (1993)所述)、彼等之內源性重鏈基因中的CMD中斷(如WO 01/14424 之實例 1 所述)、KCo5 人 κ 輕鏈轉殖基因(如Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14 : 845-851 (1996)所述)及HCo7人重鏈轉殖基因(如美國專利第 5,770,429 號所述)。

【 0151 】 HCo12 小鼠具有彼等之內源性輕鏈(κ)基因中的JKD中斷(如Chen et al., EMBO J. 12 : 821-830 (1993)所述)、彼等之內源性重鏈基因中的CMD中斷(如WO 01/14424 之實例 1 所述)、KCo5 人 κ 輕鏈轉殖基因(如Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14 : 845-851 (1996)

所述)及 HCo12 人重鏈轉殖基因(如 WO 01/14424 之實例 2 所述)。

【 0152 】 HCo17 基因轉殖小鼠品系(亦見 US 2010/0077497)係藉由共注射 pH2C 之 80 kb 插入物(Taylor et al. (1994) Int. Immunol., 6 : 579-591)、pVX6 之 Kb 插入物及 yIgH24 染色體之 -460 kb 酵母菌人工染色體片段產製。此品系被定名為(HCo17) 25950。接著將(HCo17) 25950 品系與包含 CMD 突變(描述於 PCT 公開案 WO 01109187 之實例 1)、JKD 突變(Chen et al, (1993) EMBO J. 12 : 811-820)及 (KC05) 9272 轉殖基因(Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14 : 845-851)之小鼠配種。所得小鼠在中斷內源性小鼠重鏈及 κ 輕鏈基因座的背景同型接合子中表現人免疫球蛋白重鏈及 κ 輕鏈轉殖基因。

【 0153 】 HCo20 基因轉殖小鼠品系係共注射下列之結果：小基因座 30 重鏈轉殖基因 pH2C、含有種系可變區(Vh)之 YAC yIgH10 及小基因座建構體 pVx6(描述於 WO09097006)。接著將(HCo20)品系與包含 CMD 突變(描述於 PCT 公開案 WO 01/09187 之實例 1)、JKD 突變(Chen et al. (1993) EMBO J. 12 : 811-820)及 (KC05) 9272 轉殖基因(Fishwild et al. (1996) Nature Biotechnology, 14 : 845-851)之小鼠配種。所得小鼠在中斷內源性小鼠重鏈及 κ 輕鏈基因座的背景同型接合子中表現人 10 個免疫球蛋白重鏈及 κ 輕鏈轉殖基因。

【 0154 】 為了產製具有 Balb/c 品系優點的 HuMab 小

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

【0155】在KM小鼠品系中，內源性小鼠κ輕鏈基因已如Chen et al., EMBO J. 12: 811-820 (1993)所述經同型接合中斷且內源性小鼠重鏈基因已如WO 01/09187之實例1所述經同型接合中斷。此小鼠品系攜帶人κ輕鏈轉殖基因KCo5，如Fishwild et al., Nature Biotechnology, 14: 845-851 (1996)所述。此小鼠品系亦攜帶人重鏈轉殖染色體，其如WO 02/43478所述由染色體14片段hCF (SC20)構成。

【0156】來自這些基因轉殖小鼠的脾細胞可根據廣為周知之技術用來產製分泌人單株抗體之雜交瘤。本發明之人單株或多株抗體或源自其他物種之本發明之抗體亦可透過產製經受到關注之免疫球蛋白重鏈及輕鏈序列基因轉殖且以可自其回收形式產生抗體之另一非人哺乳動物或植物來基因轉殖產製。關於哺乳動物中的基因轉殖生產，抗體可在山羊、牛或其他哺乳動物的乳汁中產生及回收。見例如美國專利第5,827,690號、美國專利第5,756,687號、美國專利第5,750,172號及美國專利第5,741,957號。

【0157】另外，本發明之人抗體或來自其他物種之本發明之抗體可透過展示型技術產製，包括但不限於噬菌體

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

III. 結合測定及其他測定

【0158】在一態樣中，本發明之抗體係藉由例如已知方法諸如酶連接免疫吸附測定(ELISA)、免疫墨點轉漬法(例如西方墨點轉漬法)、流動式細胞測量術(例如FACS™)、免疫組織化學、免疫螢光等測試其抗原結合活性。

【0159】在另一態樣中，可使用競爭測定識別與本文所述之任一抗體競爭與TF(例如泰舒圖單抗)或PD-1(例如派姆單抗)結合之抗體。交叉競爭抗體可基於彼等在標準TF或PD-1結合測定諸如Biacore分析、ELISA測定或流動式

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

【0160】在例示性競爭測定中，經固定的PD-1係於溶液中培育，該溶液包含與PD-1結合之第一標示抗體(例如派姆單抗)及要測試與第一抗體競爭與PD-1結合之能力的第二未標示抗體。第二抗體可存在於融合瘤上清液中。作為對照組，經固定的PD-1係於包含第一標示抗體但不包含第二未標示抗體的溶液中培育。在允許第一抗體與PD-1結合的條件下培育之後，移除過量的未結合抗體且測量與經固定的PD-1相連之標示的量。如果與經固定的PD-1相連之標示的量在測試樣本中相對於對照樣本實質上減少，則這表示第二抗體與第一抗體競爭與PD-1之結合。見例如 Harlow et al. *Antibodies : A Laboratory Manual*. Ch.14 (Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY, 1988)。在一些實施例中，如果抗PD-1抗體在競爭測定中阻斷另一PD-1抗體(例如派姆單抗)與PD-1之結合超過20%、超過25%、超過30%、超過35%、超過40%、超過45%、超過50%、超過55%、超過60%、超過65%、超過70%、超過75%、超過80%、超過85%、超過90%、超過

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

【0161】可執行類似競爭測定以判定抗TF抗體是否與泰舒圖單抗競爭與TF之結合。在一些實施例中，如果抗TF抗體在競爭測定中阻斷另一TF抗體(例如泰舒圖單抗)與TF之結合超過20%、超過25%、超過30%、超過35%、超過40%、超過45%、超過50%、超過55%、超過60%、超過65%、超過70%、超過75%、超過80%、超過85%、超過90%、超過95%，則該抗體與另一抗體競爭與TF的結合。在一些實施例中，如果抗TF抗體在競爭測定中阻斷另一TF抗體(例如泰舒圖單抗)與TF之結合小於20%、小於15%、小於10%、小於9%、小於8%、小於7%、小於6%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%、小於1%，則該抗體不與另一抗體競爭與TF的結合。在一些實施例中，該TF係人TF。

IV. 治療方法

【0162】本發明提供使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體治療個體的癌症之方法。

在一態樣中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一態樣中，抗PD-1抗體係派姆單抗。在具體實施例中，個體係人。

【0163】在另一態樣中，本發明提供用於治療癌症之與TF結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係用於投予或欲與抗PD-1抗體或其抗原結合片段組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段抑制PD-1活性，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，

其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之CDR通常係由Kabat編號方案定義，

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

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

及

- (iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

- (i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
- (ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及
- (iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，

其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號方案定義。

【0164】在另一態樣中，本發明提供用於治療癌症之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體係用於投予或欲與和TF結合之抗體-藥物共軛體組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，且其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段抑制PD-1活性，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

- (i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；
- (ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；

及

- (iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；
及
(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，
其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之CDR通常係由Kabat編號方案定義，

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

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

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及
(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，
其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號方案定義。

A. 乳癌

【0165】2014年的WHO(世界衛生組織)世界癌症報告指出乳癌係全世界第二常見的癌症，每年有超過1百萬起新病例。該報告指出在2000年，約400,000名女性死於乳

癌，佔所有女性死亡的1.6%。富裕國家(所有女性死亡的2%)的乳癌死亡比例遠高於經濟貧窮區域(0.5%)。因此，乳癌與西方生活型態有密切相關。由於開發中國家成功達成類似歐洲、北美、澳洲、紐西蘭及日本的生活型態，他們也將面臨遠遠較高的癌症發生率，特別是乳癌。最近資料支持此預測且顯示乳癌從2008年到2012年增加20%(Carter D. "New global survey shows an increasing cancer burden". Am J Nurs. 2014 Mar ; 114(3) : 17)。

【0166】在一些態樣中，本發明提供使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體治療個體的乳癌之方法。在一些實施例中，乳癌係ER+/HER2-乳癌。在一些實施例中，乳癌係三陰性乳癌。在一態樣中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一態樣中，抗PD-1抗體係派姆單抗。在具體實施例中，個體係人。

【0167】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的乳癌細胞表現TF。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少

45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的乳癌細胞表現TF。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用酶連接免疫吸附測定(ELISA)判定。

【0168】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的乳癌細胞表現PD-L1。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的乳癌細胞表現PD-L1。在本文任何實施例之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 1\%$ 的腫瘤比例分數(TPS)表現PD-L1。在本文之一些實施例中，個體的腫瘤具有高PD-L1表現($\text{TPS} \geq 50\%$)。在本文之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 1\%$ 的綜合陽性分數(CPS)表現PD-L1。見US 2017/0285037。在本文之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 10\%$ 的綜合陽性分數(CPS)表現PD-L1。在一些實施例

中，表現PD-L1之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施例中，表現PD-L1之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現PD-L1之細胞的百分比使用酶連接免疫吸附測定(ELISA)判定。

【0169】在一些實施例中，衍生自乳癌之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。

【0170】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的T細胞表現PD-1。在一些實施例中，表現PD-1之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施例中，表現PD-1之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現PD-1之細胞的百分比使用酶連接免疫吸附測定(ELISA)判定。

B. 子宮頸癌

【0171】儘管在篩檢、診斷、預防及治療上的進步，子宮頸癌仍是女性癌症相關死亡的主因之一。佔所有新診斷癌症病例的約4%及所有癌症死亡的4%。見Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10: 1885-1895。子宮頸癌是全世界第7常見的女性癌症及歐盟第16常見的癌症。取決於子宮頸癌初始出現的期別，25至61%的女性將復發。見Tempfer et al., 2016, Oncol. Res. Treat. 39: 525-533。在大多數病例中，復發疾病在初始治療的2年內診斷且可在各種部位觀察到。化學療法係這些患者的標準治療。見Zhu et al., 2016, Drug Des. Devel. Ther. 10: 1885-1895。中位數整體存活期目前超過一年，然而第IV期子宮頸癌的五年相對生存僅15%，顯示對改善治療子宮頸癌方法的高度需求。

【0172】在一些態樣中，本文提供使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體治療個體的子宮頸癌之方法。在一態樣中，抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一態樣中，抗PD-1抗體係派姆單抗。在一些實施例中，個體先前未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，化學療法不被視為子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，放射療法不被視為子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，化學療法與放射療法之組合不被視為子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，個體先前已經接受化學療法及/或放射療法的治療。在一些實施例中，個體不是治療療法的候選對

象。在一些實施例中，治癒療法係放射療法及/或切除手術。在一些實施例中，治癒療法係放射療法。在一些實施例中，治癒療法係切除手術。在具體實施例中，個體係人。

【0173】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌、鱗狀細胞癌、小細胞癌、神經內分泌腫瘤、玻璃狀細胞癌或絨毛腺性腺癌。在一些實施例中，子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。在一些實施例中，子宮頸癌係腺癌。在一些實施例中，子宮頸癌係腺鱗癌。在一些實施例中，子宮頸癌係鱗狀細胞癌。

【0174】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的子宮頸癌細胞表現TF。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的子宮頸癌細胞表現TF。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施

例中，表現TF之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現TF之細胞的百分比使用酶連接免疫吸附測定(ELISA)判定。

【0175】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的子宮頸癌細胞表現PD-L1。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的子宮頸癌細胞表現PD-L1。在本文任何實施例之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 1\%$ 的腫瘤比例分數(TPS)表現PD-L1。在本文之一些實施例中，個體的腫瘤具有高PD-L1表現($\text{TPS} \geq 50\%$)。在本文之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 1\%$ 的綜合陽性分數(CPS)表現PD-L1。見US 2017/0285037。在本文之一些實施例中，個體的腫瘤以 $\geq 10\%$ 的綜合陽性分數(CPS)表現PD-L1。在一些實施例中，表現PD-L1之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施例中，表現PD-L1之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現PD-L1之細

胞的百分比使用酶連接免疫吸附測定(ELISA)判定。

【0176】在一些實施例中，衍生自子宮頸癌之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。

【0177】在一些實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。在一些實施例中，至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%來自該個體的T細胞表現PD-1。在一些實施例中，表現PD-1之細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)判定。在一些實施例中，表現PD-1之細胞的百分比使用流動式細胞測量術判定。在一些實施例中，表現PD-1之細胞的百分比使用酶連接免疫吸附測定(ELISA)判定。

【0178】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，子宮頸癌係第0、1、2、3或4期子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係第0、1A、1B、2A、2B、3A、3B、4A或4B期子宮頸癌。在一些實施例中，子

宮頸癌係根據國際婦產科聯盟(FIGO)分期系統分期。在一些實施例中，分期係基於臨床檢查。在一些實施例中，第0期子宮頸癌的癌侷限於子宮頸的表面層(內襯細胞)。在一些實施例中，第1期子宮頸癌的癌已生長至子宮頸深層但尚未擴散超過子宮頸。在一些實施例中，第1A期子宮頸癌的侵入性癌僅可藉由顯微鏡檢診斷且最深侵入小於5 mm且最大擴散小於7 mm。在一些實施例中，第1B期子宮頸癌的病灶係臨床可見且限於子宮頸。在一些實施例中，第2期子宮頸癌的子宮頸癌已侵入超過子宮，但未到骨盆壁或陰道的下三分之一。在一些實施例中，第2A期子宮頸癌沒有子宮旁侵入。在一些實施例中，第2B期子宮頸癌有子宮旁侵入。在一些實施例中，第3期子宮頸癌的腫瘤擴散至骨盆壁及/或涉及陰道的下三分之一及/或造成水腎或失能腎。在一些實施例中，第3A期子宮頸癌的腫瘤涉及陰道的三分之一，沒有擴散到骨盆壁。在一些實施例中，第3B期子宮頸癌擴散至骨盆壁及/或造成水腎或失能腎。在一些實施例中，第4期子宮頸癌的癌擴散超過真骨盆腔或涉及膀胱或直腸黏膜。在一些實施例中，第4A期子宮頸癌的腫瘤已擴散至相鄰器官。在一些實施例中，第4B期子宮頸癌的腫瘤已擴散至遠距器官。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係第3級或第4級子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係轉移性及復發性子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係轉移性子宮

頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

【0179】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，化學療法不被視為子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，放射療法不被視為子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，化學療法與放射療法之組合不被視為子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，個體先前已經接受化學療法及/或放射療法的治療。在一些實施例中，個體對化學療法及放射療法的治療沒有反應。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌化學療法的治療且對該化學療法沒有反應。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌放射療法的治療且對該放射療法沒有反應。在一些實施例中，個體在化學療法及放射療法的治療之後再發。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌化學療法的治療且在該化學療法的治療之後再發。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌放射療法的治療且在該放射療法的治療之後再發。在一些實施例中，個體在化學療法及/或放射療法的治療之後經歷疾病進展。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌化學療法的治療且在該化學療法的治療之後經歷疾病進展。在一些實施例中，個體接受子宮頸癌放射療法的治療且在該放射療法的治療之後經歷疾病進展。在一些實施例中，個體先前已經使用一或多種治療劑治療子宮頸癌。在一些實施例中，個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且對該治療沒有反應。在一些實施例中，個

體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療後再發。在一些實施例中，個體先前已經接受一或多種治療劑的治療且在治療期間經歷疾病進展。在一些實施例中，一或多種治療劑係選自由下列所組成之群組：化學治療劑、培美曲塞、白蛋白結合型太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、長春瑞濱、貝伐珠單抗、順鉑、卡鉑、太平洋紫杉醇、托泊替康、貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗與順鉑之組合、貝伐珠單抗與卡鉑之組合、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合、貝伐珠單抗與托泊替康之組合、貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合、貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合、及貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與托泊替康之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係化學治療劑。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗。在一些實施例中，一或多種治療劑係順鉑。在一些實施例中，一或多種治療劑係卡鉑。在一些實施例中，一或多種治療劑係太平洋紫杉醇。在一些實施例中，一或多種治療劑係拓撲替康。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與太平洋紫杉醇之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與順鉑之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與卡鉑之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係太平洋紫杉醇與拓撲替康之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗與拓撲替康之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗、順鉑與太平洋紫杉醇之組合。在一些實施例中，

一或多種治療劑係貝伐珠單抗、卡鉑與太平洋紫杉醇之組合。在一些實施例中，一或多種治療劑係貝伐珠單抗、太平洋紫杉醇與拓撲替康之組合。在一些實施例中，個體不是治癒療法的候選對象。在一些實施例中，治癒療法係放射療法及/或切除手術。在一些實施例中，治癒療法係放射療法。在一些實施例中，治癒療法係切除手術。在具體實施例中，個體係人。

C.投予途徑

【0180】本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段或本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段可藉由任何合適途徑及模式投予。適合投予本發明之抗體及/或抗體-藥物共軛體的途徑係所屬技術領域中所廣知且可由所屬技術領域中具有通常知識者選擇。在一實施例中，本文所述之抗PD-1抗體及/或本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體係經腸胃外投予。腸胃外投予係指除經腸及局部投予以外之通常藉由注射之投予模式，且包括表皮、靜脈內、肌肉內、動脈內、脊椎鞘內、囊內、眼眶內、心內、皮內、腹膜內、肌腱內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下腔、脊椎內、顱內、胸腔內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈注射或輸注。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈輸注。在一些實施例

中，本文所述之抗PD-1抗體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈注射或輸注。在一些實施例中，本文所述之抗PD-1抗體或抗原結合片段之投予途徑係靜脈輸注。在一些實施例中，本文所述之抗PD-1抗體或抗原結合片段之投予途徑係皮下。

D. 投予劑量及頻率

【0181】在一態樣中，本發明提供使用特定劑量的如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療如本文所述之患有癌症之個體之方法，其中以特定頻率投予該個體如本文所述之抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

【0182】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約0.9 mg/kg個體體重至約2.1 mg/kg的劑量範圍向個體投予。在某些實施例中，劑量係約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg或約2.1 mg/kg。在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以0.9 mg/kg個體體重至2.1 mg/kg的劑量範圍向個體投予。在某些實施例中，劑量係0.9 mg/kg、1.0 mg/kg、1.1

mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4mg/kg,1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.0 mg/kg或2.1 mg/kg。在一實施例中，劑量係約2.0 mg/kg。在一實施例中，劑量係2.0 mg/kg。在一些實施例中，劑量係2.0 mg/kg且抗TF抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一實施例中，劑量係約1.3 mg/kg。在一實施例中，劑量係1.3 mg/kg。在一些實施例中，劑量係1.3 mg/kg且抗TF抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係投予體重100 kg之個體的量。在一些實施例中，對於體重超過100 kg之個體，所投予之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係65 mg、90 mg、130 mg或200 mg。

【0183】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段約每1至4週向個體投予一次。在某些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。在一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段約每3週投予一次。在一實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段每3週投予一次。在一些實施例中，劑量係約0.9 mg/kg且約每1週投予一次。在一些實施例中，劑量係約0.9 mg/kg且約每2週投予一次。在一些實施例中，劑量係約0.9 mg/kg且約每3週投予一次。在一些實施例中，

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

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

實施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 2.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 0.9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.0 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.2 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 2 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 3 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.4 mg/kg 且約每 4 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 2 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 3 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.5 mg/kg 且約每 4 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 2 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 3 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.6 mg/kg 且約每 4 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 2 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 3 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.7 mg/kg 且約每 4 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 2 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 3 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.8 mg/kg 且約每 4 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 2 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 3 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 1.9 mg/kg 且約每 4 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 1 週投予一次。

在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 2 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 3 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 4 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 1 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 2 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 3 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.1 mg/kg 且約每 4 週投予一次。
在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且約每 3 週 (例如， ± 3 天) 投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，如果發生一或多起不良事件，則調整抗體-藥物共軛體的劑量。在一些實施例中，劑量係 2.0 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至 1.3 mg/kg。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。在一些實施例中，劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，如果發生一或多起不良事件則將劑量降低至 0.9 mg/kg。

【0184】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以約 50 mg 至約 200 mg 的均一劑量範圍向個

體投予，諸如約 50 mg 的均一劑量或約 60 mg 的均一劑量或約 70 mg 的均一劑量或約 80 mg 的均一劑量或約 90 mg 的均一劑量或約 100 mg 的均一劑量或約 110 mg 的均一劑量或約 120 mg 的均一劑量或約 130 mg 的均一劑量或約 140 mg 的均一劑量或約 150 mg 的均一劑量或約 160 mg 的均一劑量或約 170 mg 的均一劑量或約 180 mg 的均一劑量或約 190 mg 的均一劑量或約 200 mg 的均一劑量。在一些實施例中，均一劑量係約每 1 至 4 週向個體投予一次。在某些實施例中，均一劑量約每 1 週、約每 2 週、約每 3 週或約每 4 週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量約每 3 週(例如， ± 3 天)向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每 3 週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每 3 週向個體投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

【0185】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以 50 mg 至 200 mg 的均一劑量範圍向個體投予，諸如 50 mg 的均一劑量或 60 mg 的均一劑量或 70 mg 的均一劑量或 80 mg 的均一劑量或 90 mg 的均一劑量或 100 mg 的均一劑量或 110 mg 的均一劑量或 120 mg 的均一劑量或 130 mg 的均一劑量或 140 mg 的均一劑量或 150 mg 的均一劑量或 160 mg 的均一劑量或 170 mg 的均一劑量或 180 mg 的均一劑量或 190 mg 的均一劑量或 200 mg 的均一劑量。在一些實施例中，均一劑量係約每 1 至 4 週向個體投予一次。在某些實施例中，均一劑量約每 1 週、約每 2 週、約每 3 週或約

每4週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量約每3週(例如， ± 3 天)向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每3週向個體投予一次。在一些實施例中，均一劑量每3週向個體投予一次且抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

【0186】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約50 mg至約500 mg的均一劑量範圍向個體投予，諸如約50 mg的均一劑量或約60 mg的均一劑量或約70 mg的均一劑量或約80 mg的均一劑量或約90 mg的均一劑量或約100 mg的均一劑量或約120 mg的均一劑量或約140 mg的均一劑量或約160 mg的均一劑量或約180 mg的均一劑量或約200 mg的均一劑量或約220 mg的均一劑量或約240 mg的均一劑量或約260 mg的均一劑量或約280 mg的均一劑量或約300 mg的均一劑量或約320 mg的均一劑量或約340 mg的均一劑量或約360 mg的均一劑量或約380 mg的均一劑量或約400 mg的均一劑量或約420 mg的均一劑量或約440 mg的均一劑量或約460 mg的均一劑量或約480 mg的均一劑量或約500 mg的均一劑量。在一些實施例中，均一劑量係約200 mg。在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以50 mg至500 mg的均一劑量範圍向個體投予，諸如50 mg的均一劑量或60 mg的均一劑量或70 mg的均一劑量或80 mg的均一劑量或90 mg的均一劑量或100 mg的均一劑量或120

mg的均一劑量或140 mg的均一劑量或160 mg的均一劑量或180 mg的均一劑量或200 mg的均一劑量或220 mg的均一劑量或240 mg的均一劑量或260 mg的均一劑量或280 mg的均一劑量或300 mg的均一劑量或320 mg的均一劑量或340 mg的均一劑量或360 mg的均一劑量或380 mg的均一劑量或400 mg的均一劑量或420 mg的均一劑量或440 mg的均一劑量或460 mg的均一劑量或480 mg的均一劑量或500 mg的均一劑量。在一些實施例中，均一劑量係200 mg。在一些實施例中，均一劑量係200 mg且抗PD-1抗體係派姆單抗。在一些實施例中，均一劑量係400 mg。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且抗PD-1抗體係派姆單抗。在一些實施例中，均一劑量係約140 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約140 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約140 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約140 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約160 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約160 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約160 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約160 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約180 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約180 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約180 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約180 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，

均一劑量係約 200 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 200 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 200 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 200 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 220 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 220 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 220 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 220 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 240 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，劑量係約 240 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 240 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 240 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 260 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 260 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 260 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 260 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 360 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 360 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 360 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 360 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 360 mg 且約每 5 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 360 mg 且約每 6 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約 400 mg

且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約400 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約400 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約400 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約400 mg且約每5週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約400 mg且約每6週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約440 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約440 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約440 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約440 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約440 mg且約每5週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係約440 mg且約每6週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係140 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係140 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係140 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係140 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係160 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係160 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係160 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係160 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係180 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係180 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係180 mg且約每3週投予一次。在一些實施例

中，均一劑量係 180 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 200 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 200 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 200 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 200 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 220 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 220 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 220 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 220 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 240 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 240 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 240 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 240 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 260 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 260 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 260 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 260 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 360 mg 且約每 1 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 360 mg 且約每 2 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 360 mg 且約每 3 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 360 mg 且約每 4 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 360 mg 且約每 5 週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係 360 mg 且約每 6 週投予一次。在一些實施

例中，均一劑量係400 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且約每5週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且約每6週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係440 mg且約每1週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係440 mg且約每2週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係440 mg且約每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係440 mg且約每4週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係440 mg且約每5週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係440 mg且約每6週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係200 mg且約每3週(例如， ± 3 天)投予一次。在一些實施例中，均一劑量係200 mg且每3週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係200 mg且每3週投予一次且抗體係派姆單抗。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且約每6週(例如， ± 6 天)投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且每6週投予一次。在一些實施例中，均一劑量係400 mg且每6週投予一次且抗體係派姆單抗。

【0187】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一些實施例中，如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段及如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係以固定劑量向個體投予。在一些實施例中，固定劑量

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

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

【0188】在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體的劑量係 2.0 mg/kg 且約每 3 週(例如，±3 天)投予一次且本文所述之抗 PD-1 抗體的劑量係 200 mg 且約每 3 週

(例如， ± 3 天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且每3週投予一次且本文所述之抗PD-1抗體的劑量係200 mg且每3週投予一次。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且每3週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗PD-1抗體的劑量係200 mg且每3週投予一次，該抗PD-1抗體係派姆單抗。

【0189】在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且約每3週(例如， ± 3 天)投予一次且本文所述之抗PD-1抗體的劑量係400 mg且約每6週(例如， ± 6 天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且每3週投予一次且本文所述之抗PD-1抗體的劑量係400 mg且每6週投予一次。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係2.0 mg/kg且每3週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗PD-1抗體的劑量係400 mg且每6週投予一次，該抗PD-1抗體係派姆單抗。

【0190】在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且約每3週(例如， ± 3 天)投予一次且本文所述之抗PD-1抗體的劑量係200 mg且約每3週(例如， ± 3 天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3 mg/kg且每3週投予一次且本文所述之抗PD-1抗體的劑量係200 mg且每3週投予一次。在一些實施例中，抗TF抗體-藥物共軛體的劑量係1.3

mg/kg 且每 3 週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗 PD-1 抗體的劑量係 200 mg 且每 3 週投予一次，該抗 PD-1 抗體係派姆單抗。

【0191】在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體的劑量係 1.3 mg/kg 且約每 3 週(例如， ± 3 天)投予一次且本文所述之抗 PD-1 抗體的劑量係 400 mg 且約每 6 週(例如， ± 6 天)投予一次。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體的劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次且本文所述之抗 PD-1 抗體的劑量係 400 mg 且每 6 週投予一次。在一些實施例中，抗 TF 抗體-藥物共軛體的劑量係 1.3 mg/kg 且每 3 週投予一次，該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀，且抗 PD-1 抗體的劑量係 400 mg 且每 6 週投予一次，該抗 PD-1 抗體係派姆單抗。

【0192】在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段係與如本文所述之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體與如本文所述之抗 PD-1 抗體係同時投予。在一些實施例中，同時是指如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及如本文所述之抗 PD-1 抗體以相隔小於約一小時諸如相隔小於約 30 分鐘、相隔小於約 15 分鐘、相隔小於約 10 分鐘或相隔小於約 5 分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及如本文所述之抗 PD-1 抗體以相隔小於一小時諸如相隔小於 30 分鐘、相隔小於

15分鐘、相隔小於10分鐘或相隔小於5分鐘向個體投予。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與如本文所述之抗PD-1抗體係依序投予。在一些實施例中，依序投予是指如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及如本文所述之抗PD-1抗體以相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週投予。

【0193】在一些實施例中，本文所述之治療方法或用途進一步包含投予一或多種額外治療劑。在一些實施例中，一或多種額外治療劑與如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段(諸如泰舒圖單抗維多汀)及如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段(諸如派姆單抗)同時投予。在一些實施例中，一或多種額外治療劑與如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段依序投予。

E. 治療結果

【0194】在一態樣中，使用如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療癌症之方法導致在投予該抗體-藥物共軛體之後相對於基線改善個體的一或多個治療效應。在一些實施例中，一或多個治療效應係衍生自癌症(例如乳癌或子宮頸癌)的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期、整體存活期或彼等之任何組合。在一實施例中，一或多個治療效應係衍生自癌症的腫瘤大小。在一些實施例中，一或多個治療效應係腫瘤大小減小。在一些實施例中，一或多個治療效應係穩定疾病。在一些實施例中，一或多個治療效應係部分反應。在一些實施例中，一或多個治療效應係完全反應。在一些實施例中，一或多個治療效應係客觀反應率。在一些實施例中，一或多個治療效應係反應持續時間。在一些實施例中，一或多個治療效應係發生反應所需時間。在一些實施例中，一或多個治療效應係無進展存活期。在一些實施例中，一或多個治療效應係整體存活期。在一些實施例中，一或多個治療效應係癌症消退。

【0195】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之治療的反應可包括下列標準(RECIST標準1.1)：

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

【0196】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之治療的有效性係藉由測量客觀反應率評估。在一些實施例中，客觀反應率係腫瘤大小減少預先定義的量且維持一最短期間的患者比例。在一些實施例中，客觀反應率係基於RECIST v1.1。在一實施例中，客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約20%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約30%至80%。在一實施例中，客觀反應率係至少約40%至80%。在一實施例

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

【0197】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量衍生自癌症(例如乳癌或子宮頸癌)

的腫瘤大小評估。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約10%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約20%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約30%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約40%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約50%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約60%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約70%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少約99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小減少至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少

50%、至少 60%、至少 70%或至少 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 10%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 20%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 30%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 40%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 50%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 60%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 70%至 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少至少 99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小減少 100%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小係藉由磁共振造影(MRI)測量。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小係藉由電腦斷層攝影(CT)測量。在一些實施例中，衍生自子宮頸癌的腫瘤大小係藉由骨盆檢查測量。見 Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19(3): 205。在一些實施例中，衍生自乳癌的腫瘤大小係藉由乳房攝影、超音波掃描或磁共振造影(MRI)測量。見 Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13: 328。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及本文所

述之抗 PD-1 抗體之前的腫瘤大小減少。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體之前的腫瘤大小減少。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤大小相對於投予本文所述之抗 PD-1 抗體之前的腫瘤大小減少。

【0198】在本文提供之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段(諸如例如泰舒圖單抗維多汀)及本文所述之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段(諸如例如派姆單抗)之治療的反應促進衍生自癌症(例如乳癌或子宮頸癌)的腫瘤消退。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 PD-1 抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小消退至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70% 或至少約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 10% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 20% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 30% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 40% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 50% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 60% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 70% 至約 80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約 80%。在一實施例

中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之前的衍生自癌症的腫瘤大小消退至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少10%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少20%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少30%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少40%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少50%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少60%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少70%至80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少80%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少85%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少90%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少95%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少98%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少99%。在一實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退100%。在一實施例中，腫瘤消退係藉由磁共振造影(MRI)測量腫瘤大小判定。在一實施例中，

腫瘤消退係藉由電腦斷層攝影(CT)測量腫瘤大小判定。在一些實施例中，腫瘤消退係藉由骨盆檢查測量腫瘤大小判定。見 Choi et al., 2008, J. Gynecol. Oncol. 19(3): 205。在一些實施例中，腫瘤消退係藉由乳房攝影、超音波掃描或磁共振造影(MRI)判定。見 Gruber et. al., 2013, BMC Cancer. 13: 328。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體之前的腫瘤大小消退。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之前的腫瘤大小消退。在一些實施例中，衍生自癌症的腫瘤相對於投予本文所述之抗PD-1抗體之前的腫瘤大小消退。

【0199】在本文描述之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後的無進展存活期的時間評估。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。在一些實施例

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

些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少二年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少三年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少四年的無進展存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少五年的無進展存活期。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體之後的無進展存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之後的無進展存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗PD-1抗體之後的無進展存活期的時間評估。

【0200】在本文描述之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後的整體存活期的時間評估。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至

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

共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少6個月的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少一年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少二年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少三年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少四年的整體存活期。在一些實施例中，個體經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後展現至少五年的整體存活期。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體之後的整體存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之後的整體存活期的時間評估。在一些實施例中，對治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗PD-1抗體之後的整體存活期的時間評估。

【0201】在本文描述之方法或用途或所使用之產品之一實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之治療的反應係藉由測量投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後對本文所述之抗TF

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

體之後至少約四年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少約五年。在一些實施例中，經投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少二年、至少三年、至少四年或至少五年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少6個月。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少一年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少二年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少三年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗

體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少四年。在一些實施例中，對本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體的反應持續時間係投予本文所述之抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之後至少五年。在一些實施例中，反應持續期間係在投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體之後測量。在一些實施例中，反應持續期間係在投予本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體之後測量。在一些實施例中，反應持續期間係在投予本文所述之抗PD-1抗體之後測量。

F. 不良事件

【0202】在一態樣中，使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療癌症(例如乳癌或子宮頸癌)之方法導致個體發展一或多起不良事件。在一些實施例中，個體經投予額外治療劑以清除或減少不良事件的嚴重性。在一些實施例中，個體發展之一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係第1級或高於第1級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第2級或高於第2級不良事件。在

一些實施例中，一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第1級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第2級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第4級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係嚴重不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎及角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係角膜炎且該額外治療劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在本文任何實施例之一些實施例中，個體經投予額外治療劑之治療以清除或減少不良事件的嚴重性(例如，結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎)。在一些實施例中，治療係眼冰敷墊(例如 THERA PEARL Eye Mask

或類似物)。在一些實施例中，一或多起不良事件係復發性輸注相關反應且額外治療劑係抗組織胺、乙醯胺苯酚及/或皮質類固醇。在一些實施例中，一或多起不良事件係嗜中性球減少症且額外治療劑係生長因子支持物(G-CSF)。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺高能症且額外劑係非選擇性 β -阻斷劑(例如，普壓律(propранolol))或硫代醯胺。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺低能症且額外劑係甲狀腺補充荷爾蒙(例如，左旋甲狀腺素或三碘甲狀腺胺酸(liothyronine))。

【0203】在一態樣中，使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段治療癌症(例如乳癌或子宮頸癌)治療之個體具有發展一或多起不良事件的風險。在一些實施例中，個體經投予額外治療劑以預防不良事件的發展或減少不良事件的嚴重性。在一些實施例中，個體具有發展風險之一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係第1級或高於第1級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第2級或高於第2級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第1級不良事件。在一些實施

例中，一或多起不良事件係第2級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第3級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係第4級不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係嚴重不良事件。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎及角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係結膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在一些實施例中，一或多起不良事件係角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素、類固醇點眼劑或彼等之任何組合。在本文任何實施例之一些實施例中，個體經投予額外治療劑之治療以預防不良事件的發展或減少不良事件的嚴重性(例如，結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎)。在一些實施例中，治療係眼冰敷墊(例如 THERA PEARL Eye Mask 或類似物)。在一些實施例中，一或多起不良事件係復發性輸注相關反應且額外劑係抗組織胺、乙醯胺苯酚及/或皮質類固醇。在一些實施例中，一或多起不良事件係嗜中性球減少症且額外劑係生長因子支持物(G-CSF)。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺高能症且額外劑係非選擇性 β -阻斷劑(例

如，普壓律(propranolol)或硫代醯胺。在一些實施例中，一或多起不良事件係甲狀腺低能症且額外劑係甲狀腺補充荷爾蒙（例如，左旋甲狀腺素或三碘甲狀腺胺酸(liothyronine)）。

V. 組成物

【0204】在一些態樣中，本文中亦提供包含本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段及/或本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段中任一者之組成物（例如，醫藥組成物及治療性配方）。

【0205】治療性配方係藉由混合具有所欲純度之活性成分與可選的醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑來製備以供儲存(Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000)。

【0206】可接受的載劑、賦形劑或穩定劑在所採用的劑量及濃度下對接受者係無毒性且包括緩衝劑、抗氧化劑包括抗壞血酸、甲硫胺酸、維生素E、偏二亞硫酸鈉；保存劑、等張劑、穩定劑、金屬錯合物（例如Zn-蛋白質複合物）；螯合劑諸如EDTA及/或非離子界面活性劑。

【0207】緩衝劑可用於將pH控制在最佳化治療劑有效性的範圍內，特別是如果穩定性係pH依賴性。緩衝劑可以約50 mM至約250 mM的濃度範圍存在。用於本發明之合適緩衝劑包括有機酸、無機酸及其鹽。例如，檸檬酸鹽、磷

酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、乙酸鹽。此外，緩衝劑可包含組胺酸及三甲胺鹽諸如 Tris。

【0208】可添加保存劑以防止微生物生長，且一般以約 0.2% 至 1.0% (w/v) 之範圍存在。用於本發明之合適保存劑包括十八基二甲基苄基氯化銨；氯化六烴季銨；苄烷銨鹵化物(例如，氯化物、溴化物、碘化物)、苄索氯銨；硫柳汞、苯酚、丁醇或苄醇；烷基對烴基苯甲酸酯諸如甲基或丙基對烴基苯甲酸酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇、3-戊醇及間甲酚。

【0209】張力劑有時稱為「穩定劑(stabilizer)」可存在以調整或維持組成物中的液體張力。當用於大型帶電生物分子諸如蛋白質及抗體，它們通常被稱為「穩定劑」，因為它們可與胺基酸側鏈之帶電基團交互作用，藉此減少分子間及分子內交互作用的可能性。張力劑可以介於約 0.1 重量% 至約 25 重量% 或介於約 1 重量% 至約 5 重量% 之間的任何量存在，考慮其他成分的相對量。在一些實施例中，張力劑包括多元糖醇、三元或更高級糖醇，諸如甘油、赤藻糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨醇及甘露醇。

【0210】額外賦形劑包括可作用為下列一或多者之劑：(1)增量劑、(2)溶解度增強劑、(3)穩定劑、及(4)防止變性或黏附至容器壁之劑。此類賦形劑包括：多元糖醇(如上列舉)；胺基酸諸如丙胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、白胺酸、

2-苯丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸等；有機糖或糖醇諸如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌糖(myoinisitose)、肌醇(myoinisitol)、半乳糖、半乳糖醇、甘油、環多醇(例如，肌醇)、聚乙二醇；含硫還原劑諸如尿素、麩胱甘肽、硫辛酸、氫硫乙酸鈉、硫甘油、 α -單硫代甘油及硫代硫酸鈉；低分子量蛋白質諸如人血清白蛋白、牛血清白蛋白、明膠或其他免疫球蛋白；親水性聚合物諸如聚乙烯吡咯啉酮；單醣(例如，木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖)；雙醣(例如，乳糖、麥芽糖、蔗糖)；三醣諸如棉子糖；及多醣諸如糊精或葡聚糖。

【0211】非離子界面活性劑或清潔劑(亦稱為「潤濕劑」)可存在以幫助溶解治療劑以及保護治療蛋白質免於攪拌誘發之聚集，其亦允許配方暴露於承受剪切表面應力而不引起活性治療性蛋白質或抗體變性。非離子界面活性劑以約0.05 mg/ml至約1.0 mg/ml或約0.07 mg/ml至約0.2 mg/ml之範圍存在。在一些實施例中，非離子界面活性劑以約0.001%至約0.1% w/v或約0.01%至約0.1% w/v或約0.01%至約0.025% w/v之範圍存在。

【0212】合適的非離子界面活性劑包括聚山梨醇酯(20、40、60、65、80等)、泊洛沙姆(polyoxamer)(184、188等)、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯去水山梨醇單醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80等)、聚桂醇(lauromacrogol) 400、聚乙二醇40硬脂酸酯、聚氧乙烯氫

化蓖麻油 10、50及 60、單硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素及羧甲基纖維素。可使用之陰離子清潔劑包括硫酸月桂酯鈉、二辛基磺基琥珀酸鈉及二辛基磺酸鈉。陽離子清潔劑包括氯化苄烷銨或苄索氯銨。

【0213】用於在本文中提供之治療方法的包含本文所述之抗 TF 抗體-共軛體的配方係描述於 WO2015/075201。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體係於包含抗 TF 抗體-藥物共軛體、組胺酸、蔗糖及 D-甘露醇之配方中，其中該配方具有約 6.0 的 pH。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體係於包含濃度約 10 mg/ml 之抗 TF 抗體-藥物共軛體、濃度約 30 mM 之組胺酸、濃度約 88 mM 之蔗糖及濃度約 165 mM 之 D-甘露醇之配方中，其中該配方的 pH 為約 6.0。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體係於包含濃度 10 mg/ml 之抗 TF 抗體-藥物共軛體、濃度 30 mM 之組胺酸、濃度 88 mM 之蔗糖及濃度 165 mM 之 D-甘露醇之配方中，其中該配方的 pH 為 6.0。在一些實施例中，配方包含濃度 10 mg/ml 之泰舒圖單抗維多汀、濃度 30 mM 之組胺酸、濃度 88 mM 之蔗糖及濃度 165 mM 之 D-甘露醇之配方中，其中該配方的 pH 為 6.0。

【0214】在本文提供之一些實施例中，包含本文所述之抗 TF 抗體-共軛體的配方不包含界面活性劑(即，不含界面活性劑)。

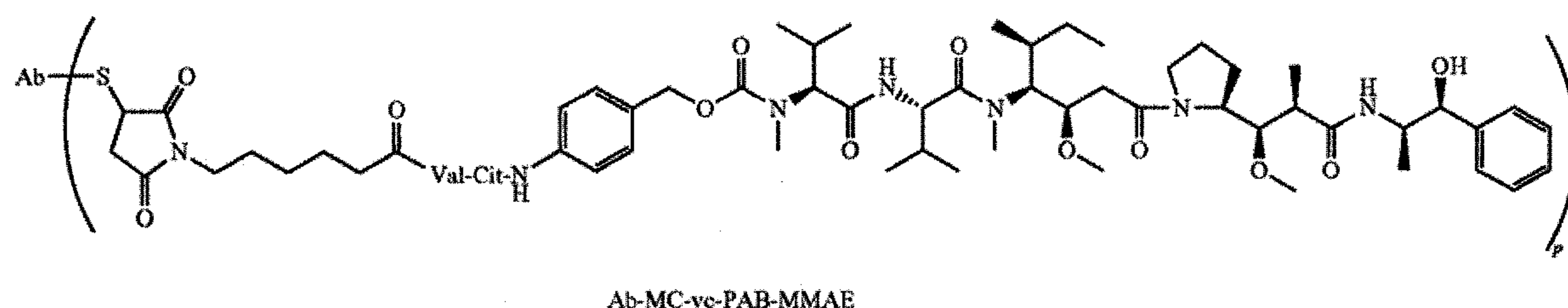
【0215】為了用於活體內投予之配方必須為無菌。配

方可藉由過濾通過無菌過濾膜達成無菌。本文之治療性組成物通常被置放於具有無菌接口之容器中，例如具有可被皮下注射針穿刺之塞子的靜脈溶液袋或小瓶。

【0216】投予途徑係根據已知且接受的方法，諸如藉由合適方式在長期間內進行單一或多次推注或輸注，例如藉由皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、病灶內或關節內途徑、局部投予、吸入或藉由持續釋放或緩釋手段注射或輸注。

【0217】本文之配方亦可視所治療之特定適應症需要含有超過一種活性化合物，較佳地該些具有互補活性且不彼此不良影響的活性化合物。選擇性地或另外地，組成物可包含細胞毒性劑、細胞介素或生長抑制劑。該等分子係以有效達成意圖目的之量適當地組合存在。

【0218】本發明提供包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段族群之組成物，該組成物用於如本文所述之治療子宮頸癌之方法。在一些態樣中，本文提供包含抗體-藥物共軛體族群之組成物，其中抗體-藥物共軛體包含附接至MMAE之連接子，其中抗體-藥物共軛體具有下列結構：



其中 p 表示 1 至 8 的數字，例如 1、2、3、4、5、6、7 或

8，S代表該抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基且Ab指定如本文所述之抗TF抗體或其抗原結合片段諸如泰舒圖單抗。在一些實施例中，p表示3至5的數字。在一些實施例中，組成物之p的平均值係約4。在一些實施例中，該族群係抗體-藥物共軛體的混合族群，其中各抗體-藥物共軛體之p從1至8不等。在一些實施例中，該族群係抗體-藥物共軛體的均質族群，其中各抗體-藥物共軛體具有相同p值。

【0219】在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體或其抗原結合片段之組成物係與包含如本文所述之抗PD-1抗體或其抗原結合片段之組成物共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與如本文所述之抗PD-1抗體係同時投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體以相隔小於約一小時諸如相隔小於約30分鐘、相隔小於約15分鐘、相隔小於約10分鐘或相隔小於約5分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體以相隔小於一小時諸如相隔小於30分鐘、相隔小於15分鐘、相隔小於10分鐘或相隔小於5分鐘向個體投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體與本文所述之抗PD-1抗體係依序投予。在一些實施例中，依序投予是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及本文所述之抗PD-1抗體以相隔至少1小時、相隔至

少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週投予。在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗PD-1抗體之組成物係與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑共投。在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗PD-1抗體之組成物係與一或多種治療劑共投以預防不良事件的發展或減少不良事件的嚴重性。

【0220】在一些實施例中，包含如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗PD-1抗體之組成物係與一種或額外治療劑共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一些實施例中，如本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗PD-1抗體係與一或多種額外治療劑同時投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體與一或多種治療劑以相隔小於約一小時諸如相隔小於約30分鐘、

相隔小於約 15 分鐘、相隔小於約 10 分鐘或相隔小於約 5 分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 PD-1 抗體與一或多種治療劑以相隔小於一小時諸如相隔小於 30 分鐘、相隔小於 15 分鐘、相隔小於 10 分鐘或相隔小於 5 分鐘向個體投予。在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 PD-1 抗體係與一或多種額外治療劑依序投予。在一些實施例中，依序投予是指本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 PD-1 抗體與一或多種額外治療劑以相隔至少 1 小時、相隔至少 2 小時、相隔至少 3 小時、相隔至少 4 小時、相隔至少 5 小時、相隔至少 6 小時、相隔至少 7 小時、相隔至少 8 小時、相隔至少 9 小時、相隔至少 10 小時、相隔至少 11 小時、相隔至少 12 小時、相隔至少 13 小時、相隔至少 14 小時、相隔至少 15 小時、相隔至少 16 小時、相隔至少 17 小時、相隔至少 18 小時、相隔至少 19 小時、相隔至少 20 小時、相隔至少 21 小時、相隔至少 22 小時、相隔至少 23 小時、相隔至少 24 小時、相隔至少 2 天、相隔至少 3 天、相隔至少 4 天、相隔至少 5 天、相隔至少 5 天、相隔至少 7 天、相隔至少 2 週、相隔至少 3 週或相隔至少 4 週投予。

【0221】在一些實施例中，包含如本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或如本文所述之抗 PD-1 抗體之組成物係與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑共投。在一些實施例中，共投係同時或依序。在一

些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體係與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑同時投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑以相隔小於約一小時諸如相隔小於約30分鐘、相隔小於約15分鐘、相隔小於約10分鐘或相隔小於約5分鐘向個體投予。在一些實施例中，同時是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體與為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑以相隔小於一小時諸如相隔小於30分鐘、相隔小於15分鐘、相隔小於10分鐘或相隔小於5分鐘向個體投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體係與一或多種治療劑依序投予以清除或減少一或多起不良事件的嚴重性。在一些實施例中，依序投予是指本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體與一或多種額外治療劑以相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小

時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週投予。在一些實施例中，本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體係在為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑之前投予。在一些實施例中，為了清除或減少一或多起不良事件的嚴重性之一或多種治療劑係在本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體之前投予。

VI. 製造物品及套組

【0222】在另一態樣中，所提供之製造物品或套組包含本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體。製造物品或套組可進一步包含在本發明之方法中使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體的說明。因此，在某些實施例中，製造物品或套組包含在治療個體的癌症(例如，乳癌或子宮頸癌)之方法中使用本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體的說明，該方法包含向個體投予有效量的本文所述之抗TF抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗PD-1抗體。在一些實施例中，癌症係乳癌。在一些實施例中，乳癌係ER+/HER2-乳癌。在一些實施例中，乳癌係三陰性乳癌。在一些實施例中，癌症係子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係晚期子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子

宮頸癌係轉移性子宮頸癌。在一些實施例中，晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。在一些實施例中，子宮頸癌係轉移性癌症及復發性癌症。在一些實施例中，子宮頸癌係復發性癌症。在一些實施例中，個體不是治癒療法的候選對象。在一些實施例中，個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。在一些實施例中，個體係人類。

【0223】製造物品或套組可進一步包含容器。合適容器包括例如瓶、小瓶(例如，雙室小瓶)、注射器(諸如單室或雙室注射器)及試管。在一些實施例中，容器係小瓶。容器可自多種材料諸如玻璃或塑膠形成。容器容納配方。

【0224】製造物品或套組可進一步包含在容器上或與容器相關之標籤或包裝仿單，其可標示重構及/或使用配方的指示。標籤或包裝仿單可進一步標示配方係用於或意圖用於皮下、靜脈內(例如，靜脈輸注)或其他用於治療個體的癌症諸如本文所述之乳癌或子宮頸癌(例如，晚期子宮頸癌諸如第3級或第4級或轉移性子宮頸癌)之投予模式。容納配方之容器可為單次使用小瓶或允許重複投予經重構的配方之多次使用小瓶。製造物品或套組可進一步包含第二容器，該第二容器包含合適稀釋劑。製造物品或套組可進一步包括其他從商業性、治療性及使用者觀點來說所欲之材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器及載有使用說明的包裝仿單。

【0225】本文中之製造物品或套組可選地進一步包含容器，該容器包含第二藥劑，其中本文所述之抗TF抗體-

藥物共軛體係第一藥劑，且該物品或套組在標籤或包裝仿單上進一步包含使用有效量的第二藥劑治療個體之說明。在一些實施例中，第二藥劑係如本文所述之抗 PD-1 抗體。在一些實施例中，標籤或包裝仿單標示第一及第二藥劑應如本文所述之依序或同時投予。

【0226】本文中之製造物品或套組可選地進一步包含容器，該容器包含第三藥劑，其中該第三藥劑係用於清除或減少一或多起不良事件的嚴重性，其中本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體係第一藥劑，本文所述之抗 PD-1 抗體係第二藥劑，且該物品或套組在標籤或包裝仿單上進一步包含使用有效量的第三藥劑治療個體之說明。在一些實施例中，標籤或包裝仿單標示第一、第二及第三藥劑應如本文所述之依序或同時投予，例如其中標籤或包裝仿單標示本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體應先投予，隨後投予本文所述之抗 PD-1 抗體，然後再投予第三藥劑。

【0227】在一些實施例中，本文所述之抗 TF 抗體-藥物共軛體及/或本文所述之抗 PD-1 抗體係以冷凍乾燥粉末存在於容器中。在一些實施例中，冷凍乾燥粉末係於標示活性劑的數量之密封容器諸如小瓶、安瓿或小袋中。當該藥品係藉由注射投予時，可提供例如無菌注射用水或鹽水之安瓿(可選地作為套組之一部分)以使成分可在投予前混合。該套組可進一步包括若有需要之一或多種不同的習知醫藥組分，諸如例如所屬技術領域中具有通常知識者將顯而易知之具有一或多種醫藥上可接受之載劑的容器、額外

容器等。印製為仿單或標籤形式之說明亦可包括於套組中，其標示應投予之組分數量、投予準則及/或混合組分之準則。

VII. 例示性實施例

【0228】本文提供之實施例為：

1.一種治療個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予(1)抗體或其抗原結合片段及(2)與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該(1)抗體與程序性死亡-1 (PD-1)結合且抑制PD-1活性，其中該(2)抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列；

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；

及

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

2.如實施例1之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予，諸如約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg或約2.1 mg/kg。

3.如實施例1至2中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。

4.如實施例1至2中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。

5.如實施例1至2中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。

6.如實施例1至2中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。

7.如實施例1至6中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。

8.如實施例7之方法，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

9.如實施例7之方法，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

10.如實施例1至9中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約50 mg至約500 mg的均一劑量範圍投予。

11.如實施例1至10中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg的均一劑量投予。

12.如實施例1至10中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以200 mg的均一劑量投予。

13.如實施例1至12中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。

14.如實施例13之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原

結合片段約每3週投予一次。

15.如實施例13之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

16.如實施例1至15中任一項之方法，其中該癌症係乳癌。

17.如實施例16之方法，其中該乳癌係ER+/HER2-乳癌或三陰性乳癌。

18.如實施例1至15中任一項之方法，其中該癌症係子宮頸癌。

19.如實施例18之方法，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

20.如實施例19之方法，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

21.如實施例18之方法，其中該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。

22.如實施例18至21中任一項之方法，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

23.如實施例18至22中任一項之方法，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

24.如實施例23之方法，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

25.如實施例23或24之方法，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

26.如實施例18至25中任一項之方法，其中該子宮頸

癌係復發性子宮頸癌。

27.如實施例1至26中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

28.如實施例1至27中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：8之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

29.如實施例1至28中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。

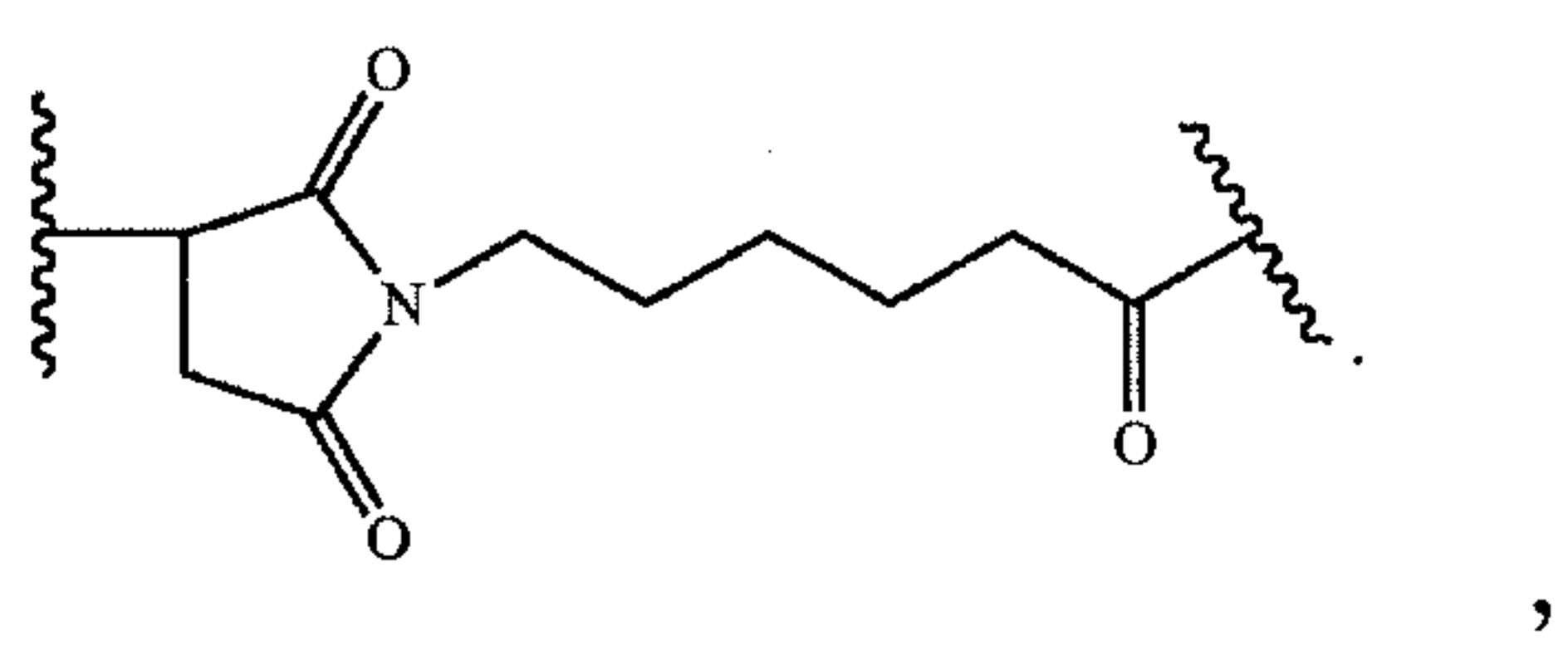
30.如實施例1至29中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

31.如實施例1至30中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素E之間的連接子。

32.如實施例31之方法，其中該連接子係可切割肽連接子。

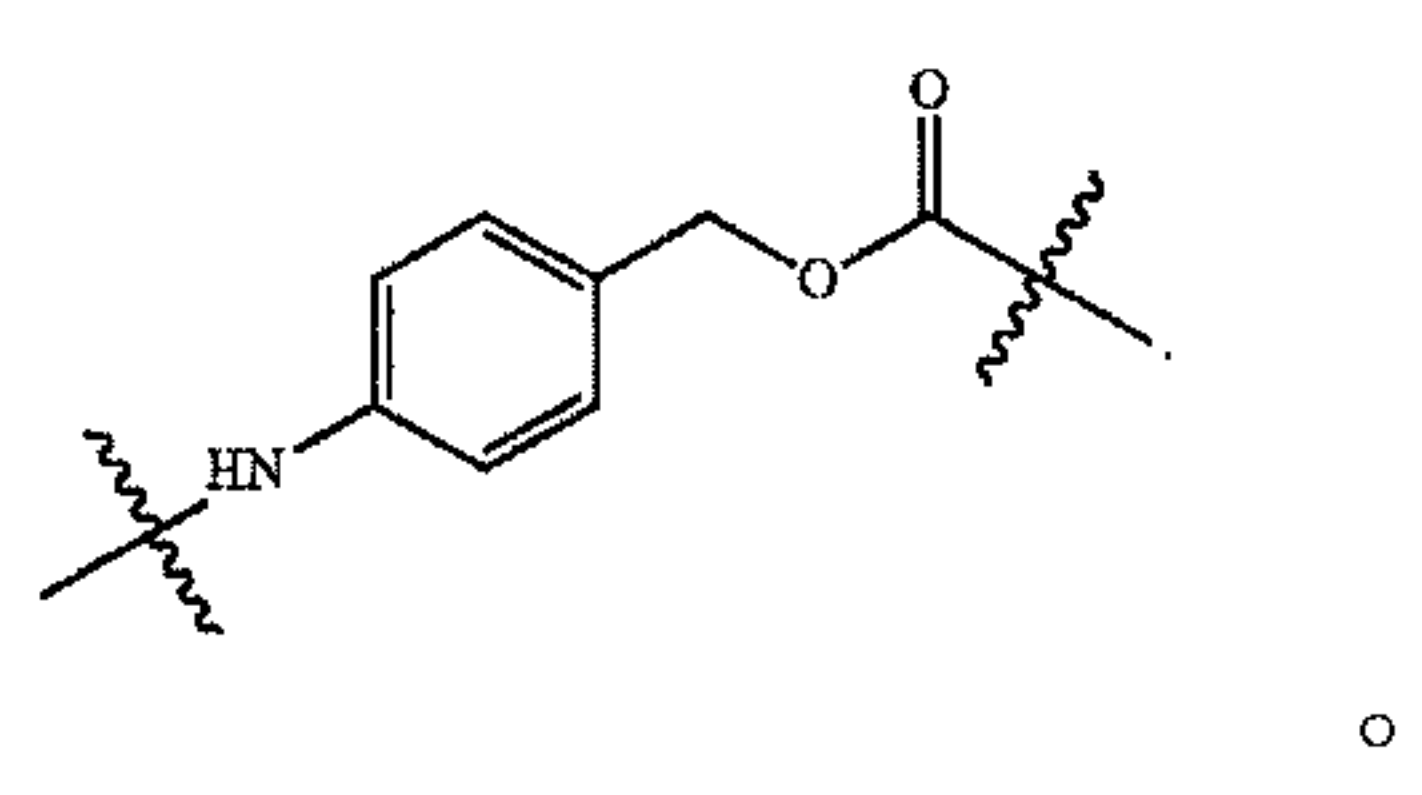
33.如實施例32之方法，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



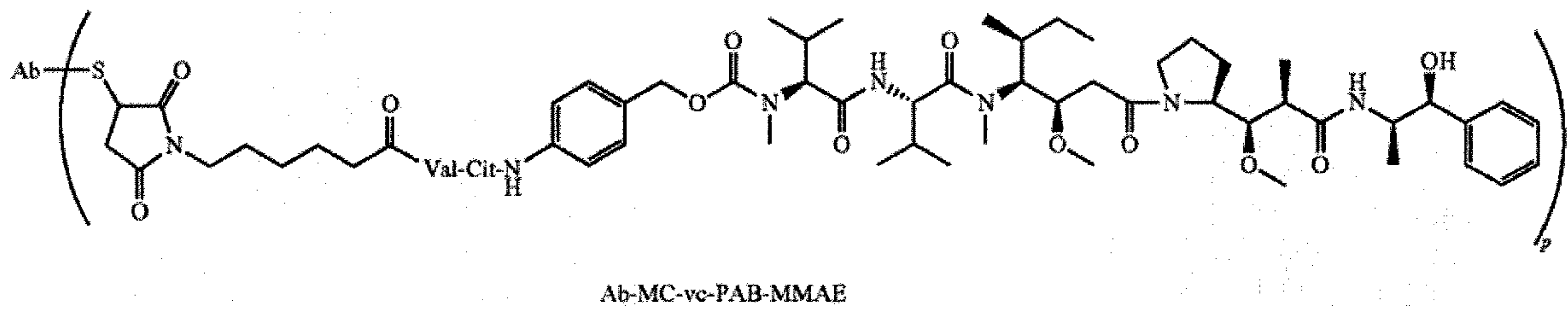
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



34.如實施例31至33中任一項之方法，其中該連接子係附接至該抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

35.如實施例34之方法，其中該連接子係附接至MMAE，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



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

36.如實施例35之方法，其中在該抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係約4。

37.如實施例1至36中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

38.如實施例1至37中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

39.如實施例1至38中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

40.如實施例1至39中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。

41.如實施例1至40中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO：33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO：34之胺基酸序列。

42.如實施例1至41中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體係派姆單抗。

43.如實施例1至42中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

44.如實施例1至42中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

45.如實施例1至44中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

46.如實施例1至44中任一項之方法，其中該抗PD-1抗

體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

47.如實施例 1 至 46 中任一項之方法，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%或至少約 80% 來自該個體的癌細胞表現 TF。

48.如實施例 1 至 47 中任一項之方法，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%或至少約 80% 來自該個體的癌細胞表現 PD-L1。

49.如實施例 1 至 48 中任一項之方法，其中該個體具有表現 PD-L1 之腫瘤($TPS \geq 1$)。

50.如實施例 1 至 48 中任一項之方法，其中該個體具有高 PD-L1 表現之腫瘤($TPS \geq 50$)。

51.如實施例 1 至 48 中任一項之方法，其中該個體具有表現 PD-L1 之腫瘤($CPS \geq 1$)。

52.如實施例 1 至 51 中任一項之方法，其中衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現 PD-L1、PD-L2 或 PD-L1 及 PD-L2 兩者之細胞。

53.如實施例 1 至 52 中任一項之方法，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%或至少約 80% 來自該個體的 T 細胞表現 PD-1。

54.如實施例 1 至 53 中任一項之方法，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

55.如實施例 54 之方法，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

56.如實施例 1 至 55 中任一項之方法，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%或至少約 80%。

57.如實施例 1 至 56 中任一項之方法，其中該客觀反應率係至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%或至少約 80%。

58.如實施例 1 至 57 中任一項之方法，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之後展現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

59.如實施例 1 至 58 中任一項之方法，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之後展現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

60.如實施例 1 至 59 中任一項之方法，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

61.如實施例 1 至 60 中任一項之方法，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減

少該一或多起不良事件的嚴重性。

62.如實施例1至61中任一項之方法，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

63.如實施例61或62之方法，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

64.如實施例61至63中任一項之方法，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

65.如實施例61至63中任一項之方法，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

66.如實施例61或62之方法，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

67.如實施例1至66中任一項之方法，其中該個體係人類。

68.如實施例1至67中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

69.如實施例1至68中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包

含該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

70. 一種用於治療個體的癌症之與 TF 結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係用於投予或欲與抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素 E 共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段抑制 PD-1 活性，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO：17 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：18 之胺基酸序列；及

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

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：20 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：21 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO：22 之胺基酸序列；

且其中該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

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

及

- (iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

- (i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
- (ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；

及

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

71.用於實施例70之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予，諸如約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg或約2.1 mg/kg。

72.用於實施例70至71中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。

73.用於實施例70至71中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。

74.用於實施例70至71中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。

75.用於實施例70至71中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。

76.用於實施例70至75中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。

77.用於實施例76之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

78.用於實施例76之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

79.用於實施例70至78中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約50 mg至約500 mg的均一劑量範圍投予。

80.用於實施例70至79中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg的均一劑量投予。

81.用於實施例70至79中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以200 mg的均一劑量投予。

82.用於實施例70至79中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約400 mg的均一劑量投予。

83.用於實施例70至79中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以400 mg的均一劑量投予。

84.用於實施例70至83中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次、約每4週投予一次、約每5週投予一次或約每6週投予一次。

85.用於實施例84之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每3週投予一次。

86.用於實施例84之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

87.用於實施例84之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每6週投予一次。

88.用於實施例84之抗體-藥物共軛體，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每6週投予一次。

89.用於實施例70至88中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該癌症係乳癌。

90.用於實施例89之抗體-藥物共軛體，其中該乳癌係ER+/HER2-乳癌或三陰性乳癌。

91.用於實施例70至88中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該癌症係子宮頸癌。

92.用於實施例91之抗體-藥物共軛體，其中該個體不是治療法的候選對象。

93.用於實施例92之抗體-藥物共軛體，其中該治療法包含放射療法及/或切除手術。

94.用於實施例91之抗體-藥物共軛體，其中該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。

95.用於實施例91至94中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

96.用於實施例91至95中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

97.用於實施例96之抗體-藥物共軛體，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

98.用於實施例96或97之抗體-藥物共軛體，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

99.用於實施例91至98中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

100.用於實施例70至99中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

101.用於實施例70至100中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：8之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

102.用於實施例70至101中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。

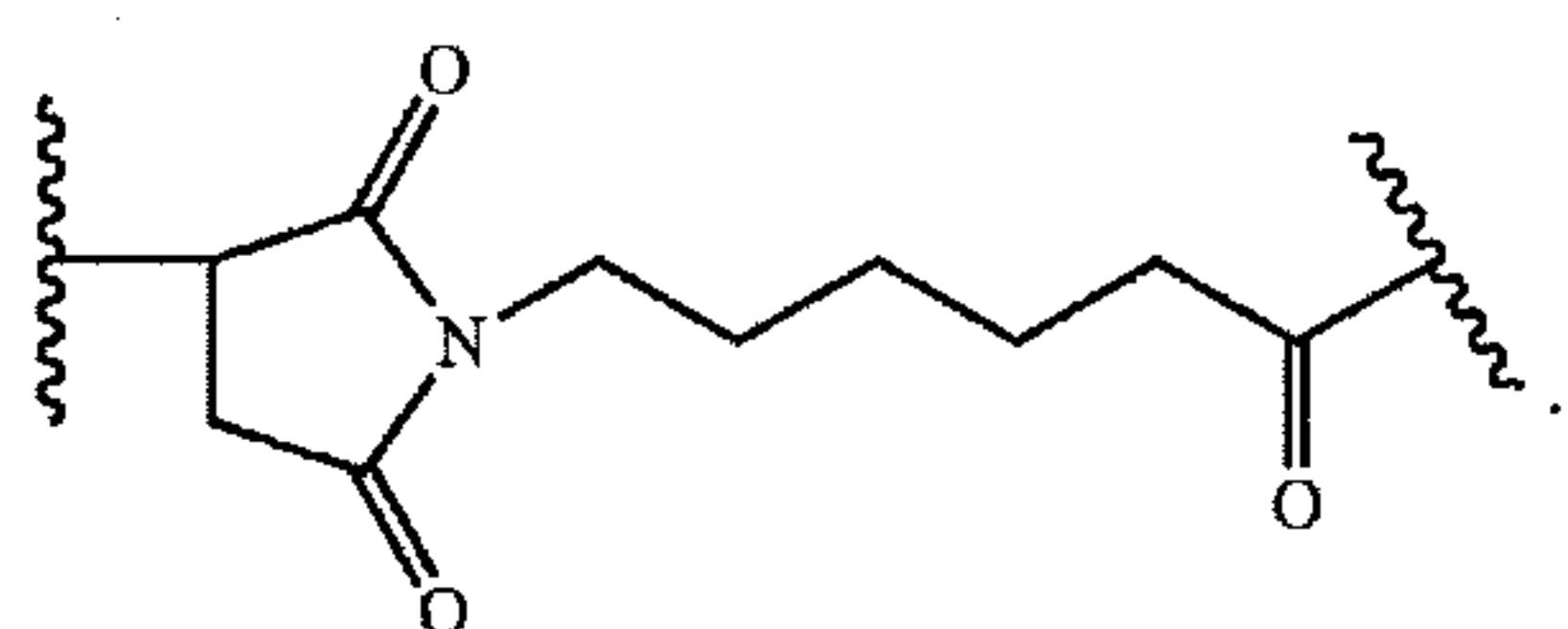
103.用於實施例 70 至 102 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體係泰舒圖單抗。

104.用於實施例 70 至 103 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗 TF 抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素 E 之間的連接子。

105.用於實施例 104 之抗體-藥物共軛體，其中該連接子係可切割肽連接子。

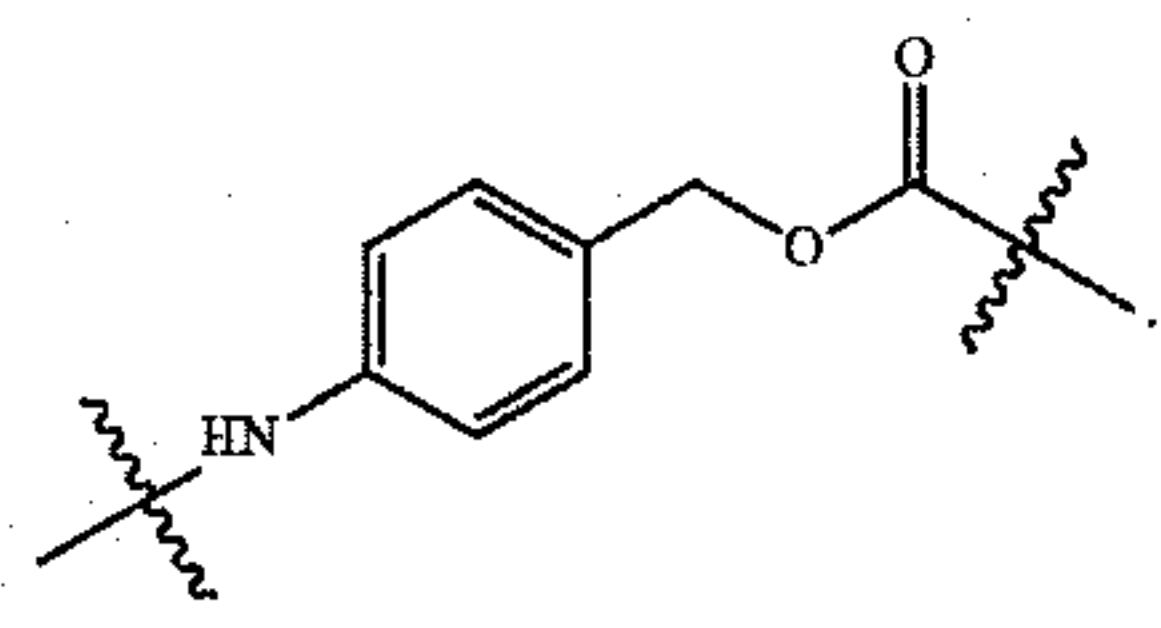
106.用於實施例 105 之抗體-藥物共軛體，其中該可切割肽連接子具有式 -MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 係：



b) vc 係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

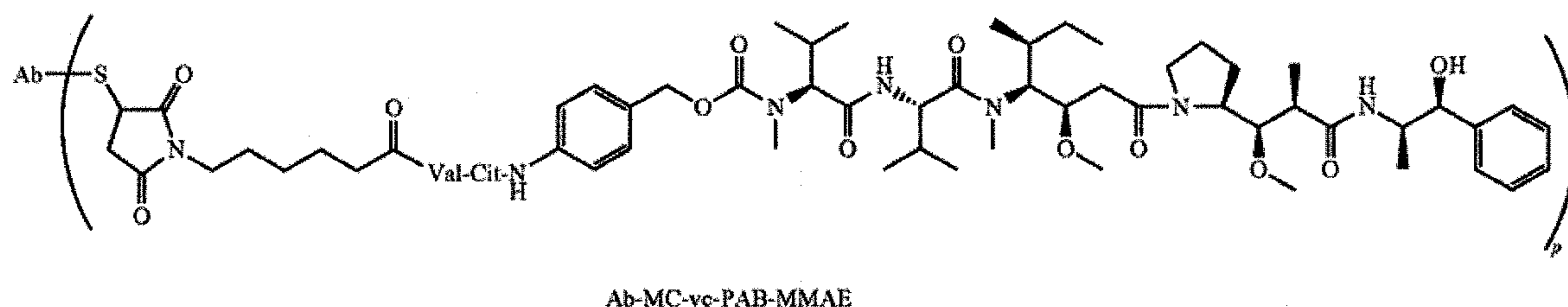
c) PAB 係：



107.用於實施例 104 至 106 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該連接子係附接至該抗 TF 抗體或其抗原結合片段之巯基殘基，該巯基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。

108.用於實施例 107 之抗體-藥物共軛體，其中該連接

子係附接至 MMAE，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



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

109.用於實施例108之抗體-藥物共軛體，其中在該抗體-藥物共軛體族群中p的平均值係約4。

110. 用於實施例 70 至 109 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

111. 用於實施例 70 至 110 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

112. 用於實施例 70 至 111 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

113. 用於實施例 70 至 112 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列。

114.用於實施例 70 至 113 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO：33 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO：34 之胺基酸序列。

115.用於實施例 70 至 114 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體係派姆單抗。

116.用於實施例 70 至 115 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

117.用於實施例 70 至 115 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

118.用於實施例 70 至 115 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係皮下。

119.用於實施例 70 至 118 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

120.用於實施例 70 至 118 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

121.用於實施例 70 至 120 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至

少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現TF。

122.用於實施例70至121中任一項之抗體-藥物共軛體，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現TF。

123.用於實施例70至122中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($TPS \geq 1$)。

124.用於實施例70至122中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有高PD-L1表現之腫瘤($TPS \geq 50$)。

125.用於實施例70至122中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($CPS \geq 1$)。

126.用於實施例70至125中任一項之抗體-藥物共軛體，其中衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。

127.用於實施例70至126中任一項之抗體-藥物共軛體，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約

20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。

128.用於實施例70至127中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

129.用於實施例128之抗體-藥物共軛體，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

130.用於實施例70至129中任一項之抗體-藥物共軛體，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

131.用於實施例70至130中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

132.用於實施例70至131中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗

體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

133.用於實施例70至132中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

134.用於實施例70至133中任一項之抗體-藥物共軛體，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

135.用於實施例70至134中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額

外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

136.用於實施例70至135中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

137.用於實施例135或136之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

138.用於實施例135至137中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

139.用於實施例135至137中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

140.用於實施例135或136之抗體-藥物共軛體，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

141.用於實施例70至140中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該個體係人類。

142.用於實施例70至141中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

143.用於實施例 70 至 142 中任一項之抗體-藥物共軛體，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

144.一種與 TF 結合之抗體-藥物共軛體用於製造用於治療個體的癌症之藥劑的用途，其中該藥劑係與抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段組合使用，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素 E 共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段抑制 PD-1 活性，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO：17 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：18 之胺基酸序列；及

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

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：20 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：21 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO：22 之胺基酸序列；

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；

及

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

145.如實施例144之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予，諸如約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4 mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg或約2.1 mg/kg。

146.如實施例144至145中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3 mg/kg的劑量投予。

147.如實施例144至145中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3 mg/kg的劑量投予。

148.如實施例144至145中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0 mg/kg的劑量投予。

149.如實施例144至145中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0 mg/kg的劑量投予。

150.如實施例144至149中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。

151.如實施例150之用途，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

152.如實施例150之用途，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

153.如實施例144至152中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約50 mg至約500 mg的均一劑量範圍投予。

154.如實施例144至153中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg的均一劑量投予。

155.如實施例144至153中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以200 mg的均一劑量投予。

156.如實施例144至153中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約400 mg的均一劑量投予。

157.如實施例144至153中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以400 mg的均一劑量投予。

158.如實施例 144 至 157 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次、約每 4 週投予一次、約每 5 週投予一次或約每 6 週投予一次。

159.如實施例 158 之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。

160.如實施例 158 之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。

161.如實施例 158 之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 6 週投予一次。

162.如實施例 158 之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段每 6 週投予一次。

163.如實施例 144 至 162 中任一項之用途，其中該癌症係乳癌。

164.如實施例 163 之用途，其中該乳癌係 ER+/HER2- 乳癌或三陰性乳癌。

165.如實施例 144 至 162 中任一項之用途，其中該癌症係子宮頸癌。

166.如實施例 165 之用途，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

167.如實施例 166 之用途，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

168.如實施例 165 之用途，其中該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。

169.如實施例 165 至 168 中任一項之用途，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

170.如實施例 165 至 169 中任一項之用途，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

171.如實施例 170 之用途，其中該晚期子宮頸癌係第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

172.如實施例 170 或 171 之用途，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

173.如實施例 165 至 172 中任一項之用途，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

174.如實施例 144 至 173 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

175.如實施例 144 至 174 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

176.如實施例 144 至 175 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列。

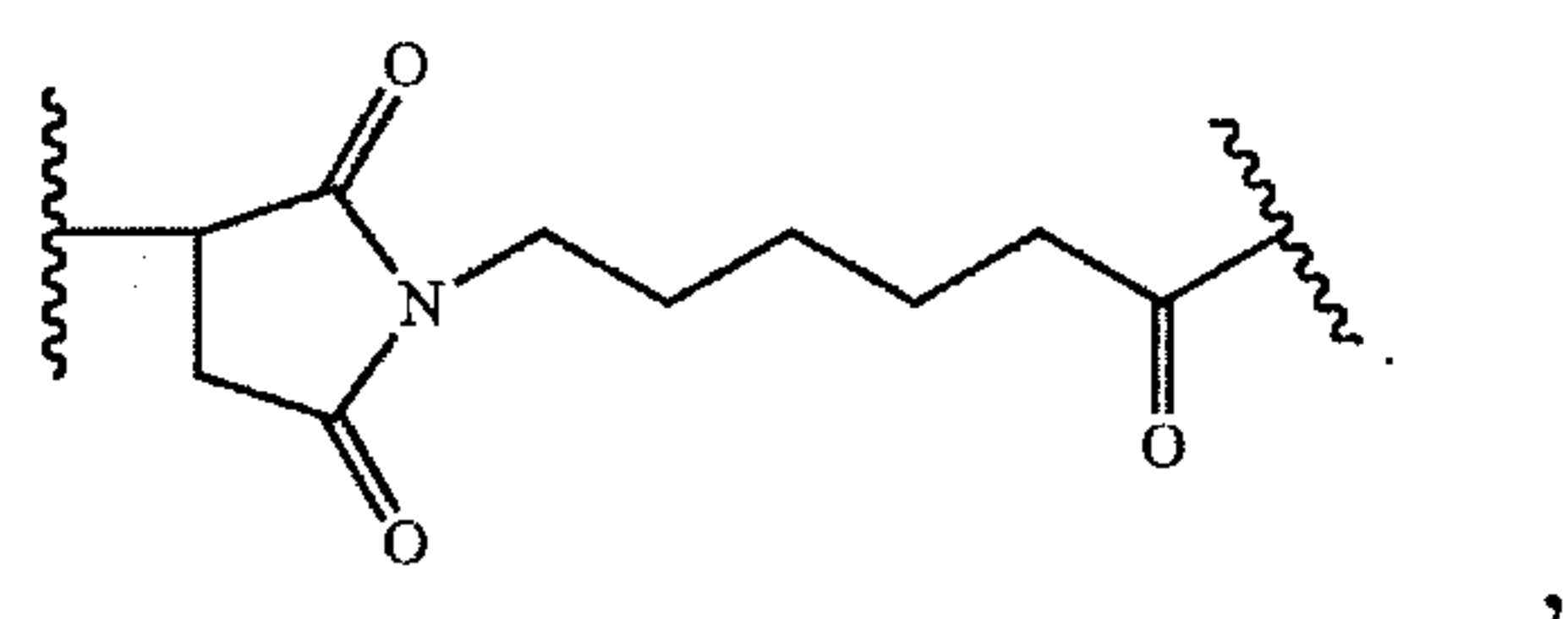
177.如實施例 144 至 176 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體係泰舒圖單抗。

178.如實施例 144 至 177 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗 TF 抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素 E 之間的連接子。

179.如實施例 178 之用途，其中該連接子係可切割肽連接子。

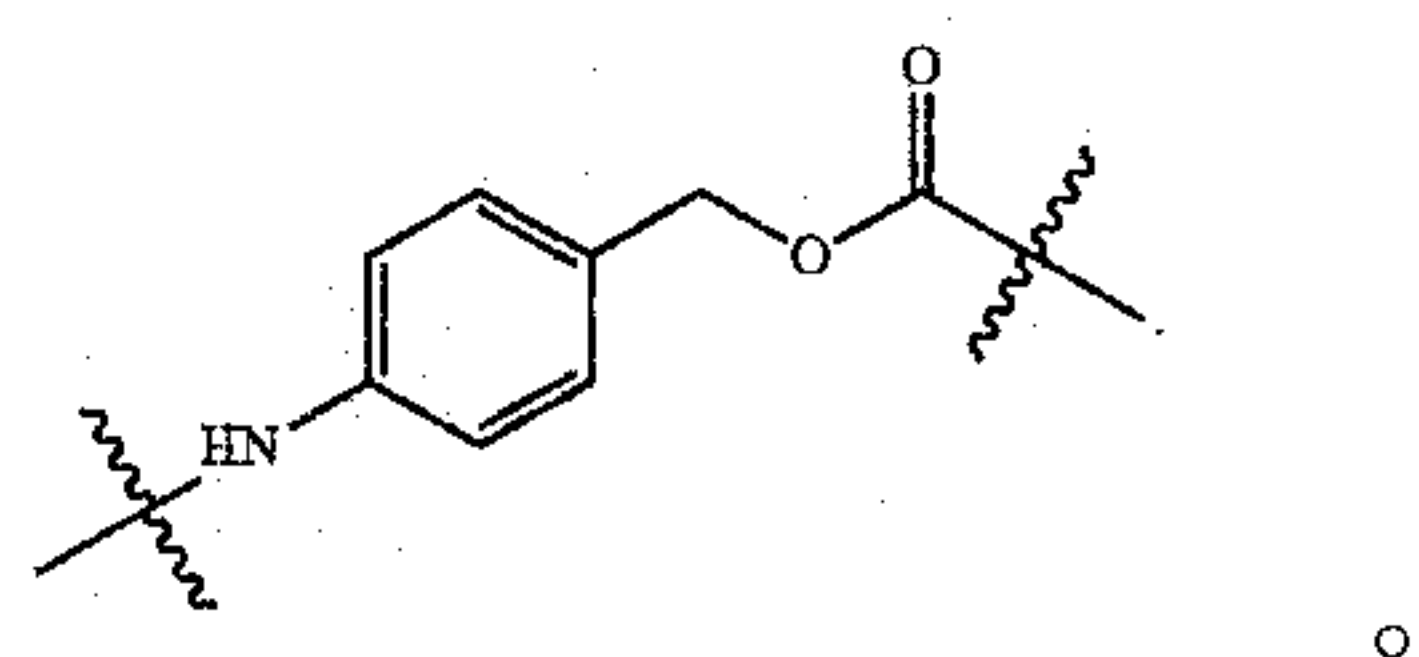
180.如實施例 179 之用途，其中該可切割肽連接子具有式 -MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 係：



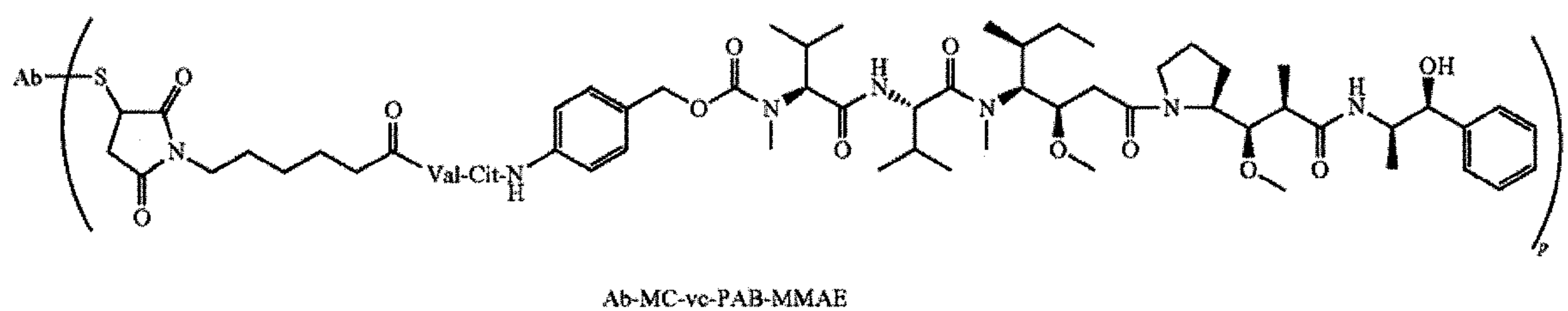
b) vc 係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB 係：



181.如實施例 178 至 180 中任一項之用途，其中該連接子係附接至該抗 TF 抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗 TF 抗體或其抗原結合片段而獲得。

182.如實施例 181 之用途，其中該連接子係附接至 MMAE，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



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

183. 如實施例 182 之用途，其中在該抗體-藥物共軛體族群中 p 的平均值係約 4。

184. 如實施例 144 至 183 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

185. 如實施例 144 至 184 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

186. 如實施例 144 至 185 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

187. 如實施例 144 至 186 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列。

188. 如實施例 144 至 187 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO：33 之

胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO：34之胺基酸序列。

189.如實施例144至188中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體係派姆單抗。

190.如實施例144至189中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

191.如實施例144至189中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

192.如實施例144至189中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係皮下。

193.如實施例144至192中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

194.如實施例144至192中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

195.如實施例144至194中任一項之用途，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現TF。

196.如實施例144至195中任一項之用途，其中至少約

0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現PD-L1。

197.如實施例144至196中任一項之用途，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($TPS \geq 1$)。

198.如實施例144至196中任一項之用途，其中該個體具有高PD-L1表現之腫瘤($TPS \geq 50$)。

199.如實施例144至196中任一項之用途，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($CPS \geq 1$)。

200.如實施例144至199中任一項之用途，其中衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。

201.如實施例144至200中任一項之用途，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。

202.如實施例144至201中任一項之用途，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-

1抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

203.如實施例202之用途，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

204.如實施例144至203中任一項之用途，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

205.如實施例144至204中任一項之用途，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

206.如實施例144至205中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

207.如實施例144至206中任一項之用途，其中該個體

經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

208.如實施例144至207中任一項之用途，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

209.如實施例144至208中任一項之用途，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

210.如實施例144至209中任一項之用途，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

211.如實施例209或210之用途，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、

周邊神經病變或整體身體健康惡化。

212.如實施例 209至 211中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

213.如實施例 209至 211中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

214.如實施例 209或 210之用途，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

215.如實施例 144至 214中任一項之用途，其中該個體係人類。

216.如實施例 144至 215中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

217.如實施例 144至 216中任一項之用途，其中該抗 PD-1抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗 PD-1抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

218.一種套組，其包含：

(a) 劑量範圍約 50 mg至約 500 mg的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與程序性死亡-1 (PD-1)結合且抑制 PD-1活性，其中該抗 PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO：17之胺基酸序

列；

(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：18 之胺基酸序列；及

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

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：20 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：21 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含 SEQ ID NO：22 之胺基酸序列；

(b) 劑量範圍約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的與組織因子 (TF) 結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素 E 共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含 SEQ ID NO：1 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：4 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列；
及

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

(c) 根據如實施例 1 至 69 中任一項之方法使用該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體的或用於實施例 70 至 143 中任一項之抗體-藥物共軛體與該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之組合用於治療個體的癌症之方法的說明。

219. 如實施例 218 之套組，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係派姆單抗。

220. 如實施例 219 之套組，其中該派姆單抗之劑量係 200 mg。

221. 如實施例 218 至 220 中任一項之套組，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

222. 如實施例 221 之套組，其中該泰舒圖單抗維多汀之劑量係 1.3 mg/kg。

223. 如實施例 221 之套組，其中該泰舒圖單抗維多汀之劑量係 2.0 mg/kg。

224. 一種用於治療個體的癌症之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗 PD-1 抗體係用於投予或欲與和 TF 結合之抗體-藥物共軛體組合投予，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素 E 共軛之抗 TF 抗體或其抗原結合片

段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段抑制PD-1活性，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列；

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：4 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列；

及

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

225. 用於實施例 224 之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的劑量範圍投予，諸如約 0.9 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.1 mg/kg、約 1.2 mg/kg、約 1.3 mg/kg、約 1.4 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.6 mg/kg、約 1.7 mg/kg、約 1.8 mg/kg、約 1.9 mg/kg、約 2.0 mg/kg 或約 2.1 mg/kg。

226. 用於實施例 224 至 225 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 1.3 mg/kg 的劑量投予。

227. 用於實施例 224 至 225 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以 1.3 mg/kg 的劑量投予。

228. 用於實施例 224 至 225 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以約 2.0 mg/kg 的劑量投予。

229. 用於實施例 224 至 225 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係以 2.0 mg/kg 的劑量投予。

230.用於實施例224至229中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。

231.用於實施例230之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

232.用於實施例230之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

233.用於實施例224至232中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約50 mg至約500 mg的均一劑量範圍投予。

234.用於實施例224至232中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg的均一劑量投予。

235.用於實施例224至232中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以200 mg的均一劑量投予。

236.用於實施例224至232中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約400 mg的均一劑量投予。

237.用於實施例224至232中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以400 mg的均一劑量投予。

238.用於實施例224至237中任一項之抗PD-1抗體或其

抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次、約每4週投予一次、約每5週投予一次或約每6週投予一次。

239.用於實施例238之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每3週投予一次。

240.用於實施例238之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

241.用於實施例238之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每6週投予一次。

242.用於實施例238之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每6週投予一次。

243.用於實施例224至242中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該癌症係乳癌。

244.用於實施例243之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該乳癌係ER+/HER2-乳癌或三陰性乳癌。

245.用於實施例224至242中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該癌症係子宮頸癌。

246.用於實施例245之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該個體不是治療法的候選對象。

247.用於實施例246之抗PD-1抗體或其抗原結合片

段，其中該治療法包含放射療法及/或切除手術。

248.用於實施例 245 之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。

249.用於實施例 245 至 248 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

250.用於實施例 245 至 249 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

251.用於實施例 250 之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該晚期子宮頸癌係第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

252.用於實施例 250 或 251 之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

253.用於實施例 245 至 252 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

254.用於實施例 224 至 253 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

255.用於實施例 224 至 254 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗 TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：7 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：8 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

256.用於實施例224至255中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。

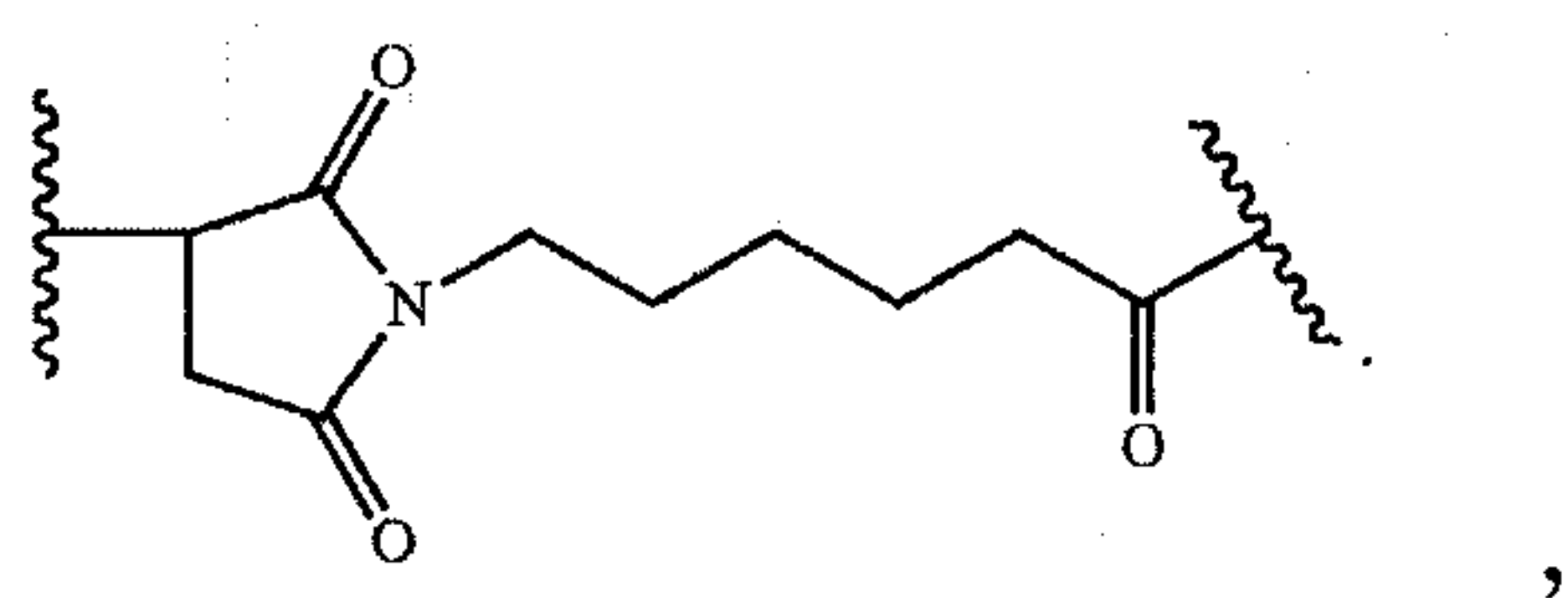
257.用於實施例224至256中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

258.用於實施例224至257中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素E之間的連接子。

259.用於實施例258之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該連接子係可切割肽連接子。

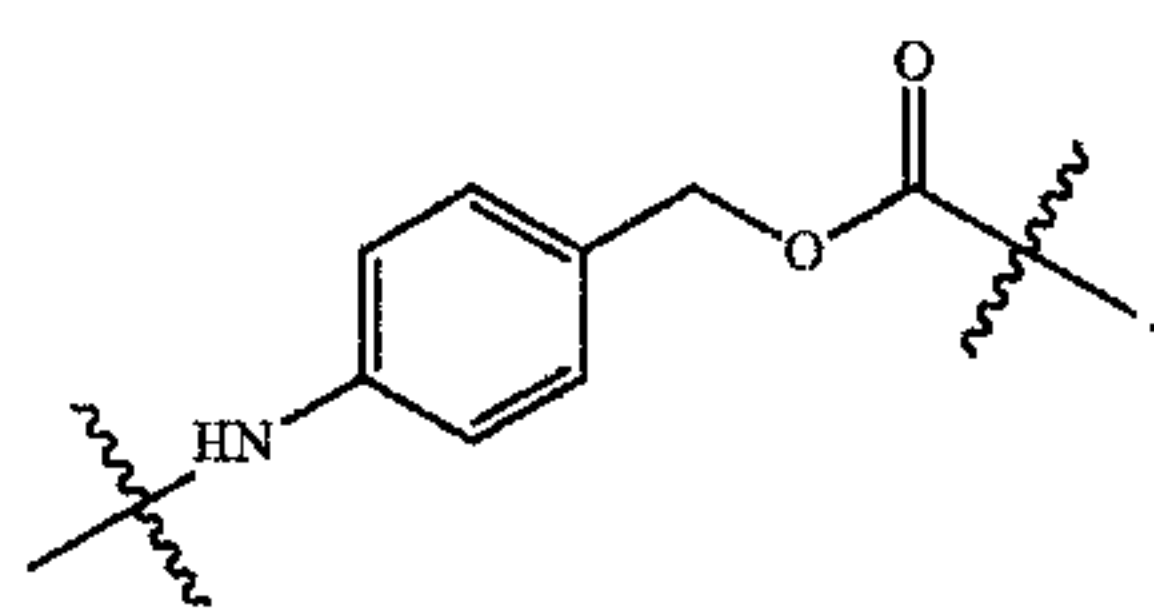
260.用於實施例259之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



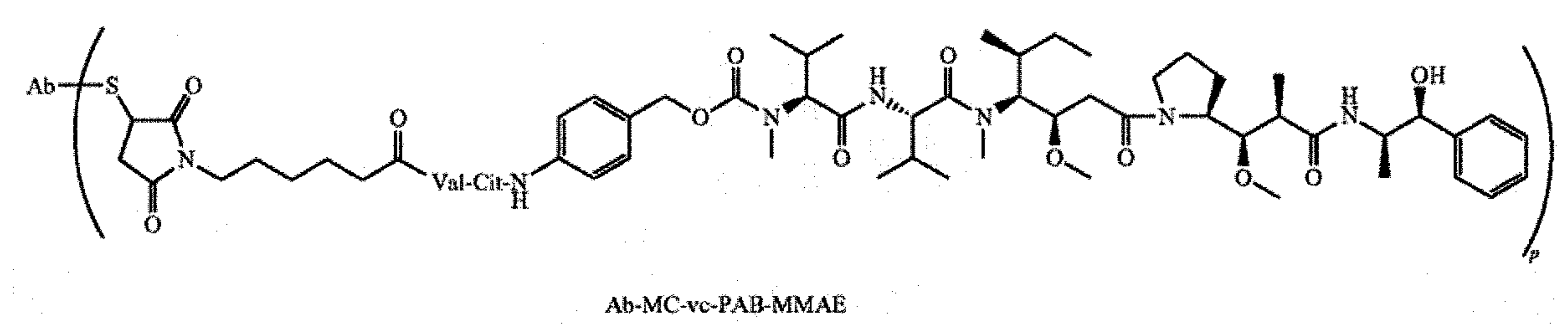
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



261.用於實施例 258至 260中任一項之抗 PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該連接子係附接至該抗 TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗 TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

262.用於實施例 261之抗 PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該連接子係附接至 MMAE，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



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

263.用於實施例 262之抗 PD-1抗體或其抗原結合片段，其中在該抗體-藥物共軛體族群中 p的平均值係約 4。

264.用於實施例 224至 263中任一項之抗 PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

265.用於實施例 224至 264中任一項之抗 PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

266.用於實施例224至265中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：31之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：32之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

267.用於實施例224至266中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。

268.用於實施例224至267中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO：33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO：34之胺基酸序列。

269.用於實施例224至268中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體係派姆單抗。

270.用於實施例224至269中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

271.用於實施例224至269中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

272.用於實施例224至269中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投

予途徑係皮下。

273.用於實施例224至272中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

274.用於實施例224至272中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

275.用於實施例224至274中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現TF。

276.用於實施例224至275中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現PD-L1。

277.用於實施例224至276中任一項之抗PD-1抗體或其

抗原結合片段，其中該個體具有表現 PD-L1 之腫瘤 (TPS $\geq$ 1)。

278.用於實施例 224 至 276 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該個體具有高 PD-L1 表現之腫瘤 (TPS $\geq$ 50)。

279.用於實施例 224 至 276 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該個體具有表現 PD-L1 之腫瘤 (CPS $\geq$ 1)。

280.用於實施例 224 至 279 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現 PD-L1、PD-L2 或 PD-L1 及 PD-L2 兩者之細胞。

281.用於實施例 224 至 280 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70% 或至少約 80% 來自該個體的 T 細胞表現 PD-1。

282.用於實施例 224 至 281 中任一項之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

283.用於實施例 282 之抗 PD-1 抗體或其抗原結合片

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

284.用於實施例224至283中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

285.用於實施例224至284中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

286.用於實施例224至285中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

287.用於實施例224至286中任一項之抗PD-1抗體或其

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

288.用於實施例224至287中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

289.用於實施例224至288中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

290.用於實施例224至289中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

291.用於實施例289或290之抗PD-1抗體或其抗原結合

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

292.用於實施例289至291中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

293.用於實施例289至291中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

294.用於實施例289或290之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

295.用於實施例224至294中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該個體係人類。

296.用於實施例224至295中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

297.用於實施例224至296中任一項之抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗PD-1抗體或其抗原

結合片段及醫藥上可接受之載劑。

298.一種抗PD-1抗體或其抗原結合片段用於製造用於治療個體的癌症之藥劑的用途，其中該藥劑係與和TF結合之抗體-藥物共軛體組合使用，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段抑制PD-1活性，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列；

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含 SEQ ID NO：2 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，其包含 SEQ ID NO：3 之胺基酸序列；且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含 SEQ ID NO：4 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含 SEQ ID NO：5 之胺基酸序列；及

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

299.如實施例 298 之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的劑量範圍投予，諸如約 0.9 mg/kg、約 1.0 mg/kg、約 1.1 mg/kg、約 1.2 mg/kg、約 1.3 mg/kg、約 1.4 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 1.6 mg/kg、約 1.7 mg/kg、約 1.8 mg/kg、約 1.9 mg/kg、約 2.0 mg/kg 或約 2.1 mg/kg。

300.如實施例 298 至 299 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 1.3 mg/kg 的劑量投予。

301.如實施例 298 至 299 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以 1.3 mg/kg 的劑量投予。

302.如實施例 298 至 299 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係以約 2.0 mg/kg 的劑量投予。

303.如實施例 298 至 299 中任一項之用途，其中該抗體-

藥物共軛體係以 2.0 mg/kg 的劑量投予。

304.如實施例 298 至 303 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次或約每 4 週投予一次。

305.如實施例 304 之用途，其中該抗體-藥物共軛體約每 3 週投予一次。

306.如實施例 304 之用途，其中該抗體-藥物共軛體每 3 週投予一次。

307.如實施例 298 至 306 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以約 50 mg 至約 500 mg 的均一劑量範圍投予。

308.如實施例 298 至 307 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以約 200 mg 的均一劑量投予。

309.如實施例 298 至 307 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以 200 mg 的均一劑量投予。

310.如實施例 298 至 307 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以約 400 mg 的均一劑量投予。

311.如實施例 298 至 307 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段係以 400 mg 的均一劑量投予。

312.如實施例 298 至 311 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次、約每 4 週投予一次、約每 5 週

投予一次或約每6週投予一次。

313.如實施例312之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每3週投予一次。

314.如實施例312之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每3週投予一次。

315.如實施例312之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段約每6週投予一次。

316.如實施例312之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段每6週投予一次。

317.如實施例298至316中任一項之用途，其中該癌症係乳癌。

318.如實施例317之用途，其中該乳癌係ER+/HER2-乳癌或三陰性乳癌。

319.如實施例298至316中任一項之用途，其中該癌症係子宮頸癌。

320.如實施例319之用途，其中該個體不是治癒療法的候選對象。

321.如實施例320之用途，其中該治癒療法包含放射療法及/或切除手術。

322.如實施例319之用途，其中該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。

323.如實施例319至322中任一項之用途，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

324.如實施例319至323中任一項之用途，其中該子宮

頸癌係晚期子宮頸癌。

325.如實施例324之用途，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

326.如實施例324或325之用途，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

327.如實施例319至326中任一項之用途，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

328.如實施例298至327中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

329.如實施例298至328中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：8之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

330.如實施例298至329中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。

331.如實施例298至330中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗。

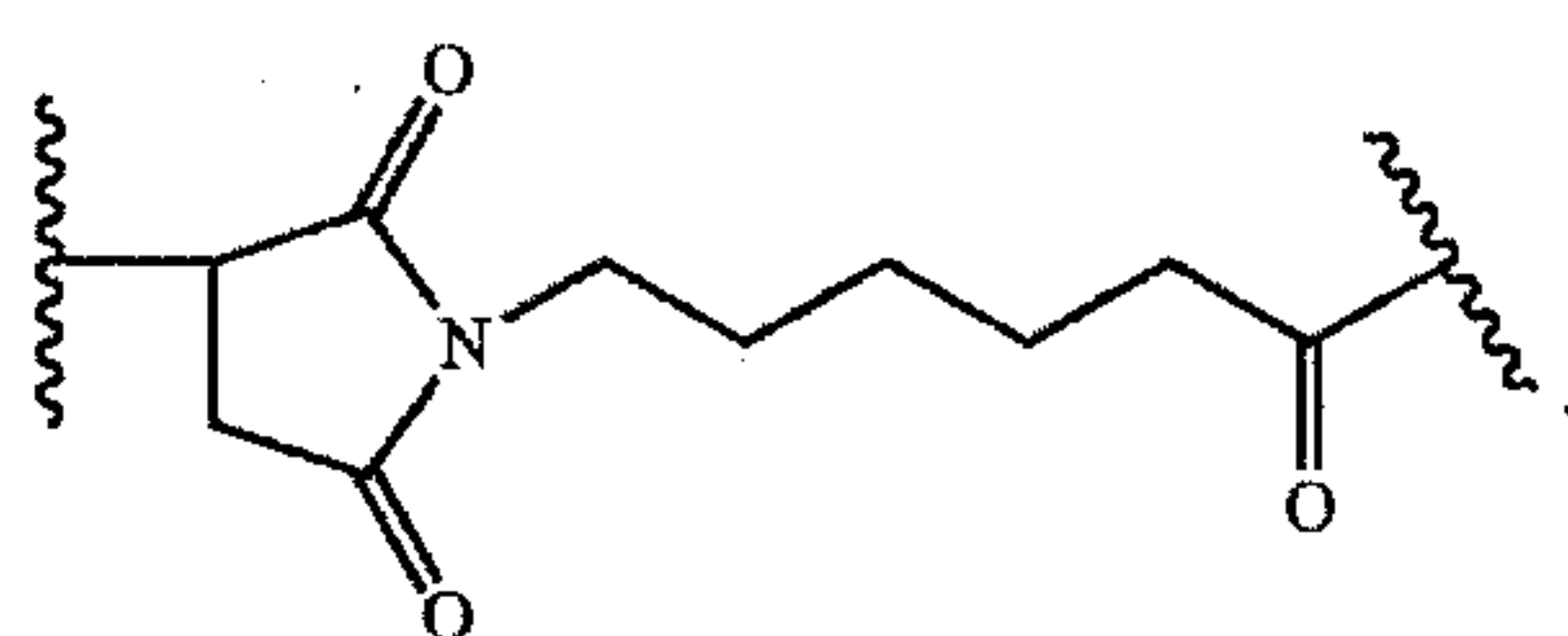
332.如實施例298至331中任一項之用途，其中該抗體-

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

333.如實施例332之用途，其中該連接子係可切割肽連接子。

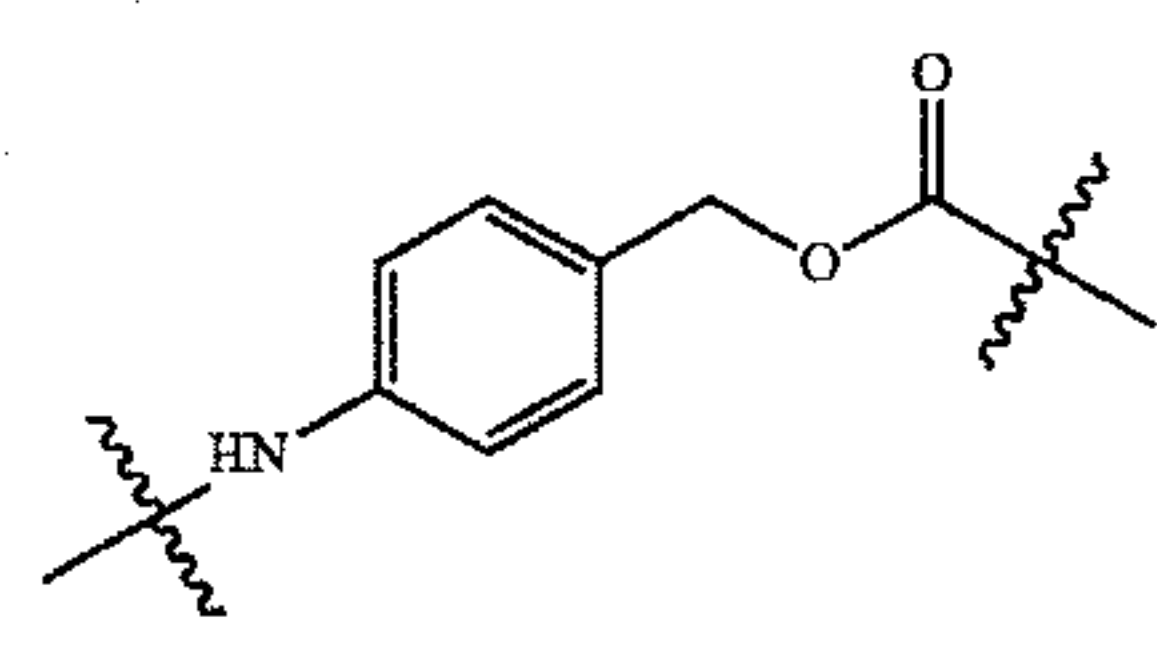
334.如實施例333之用途，其中該可切割肽連接子具有式-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



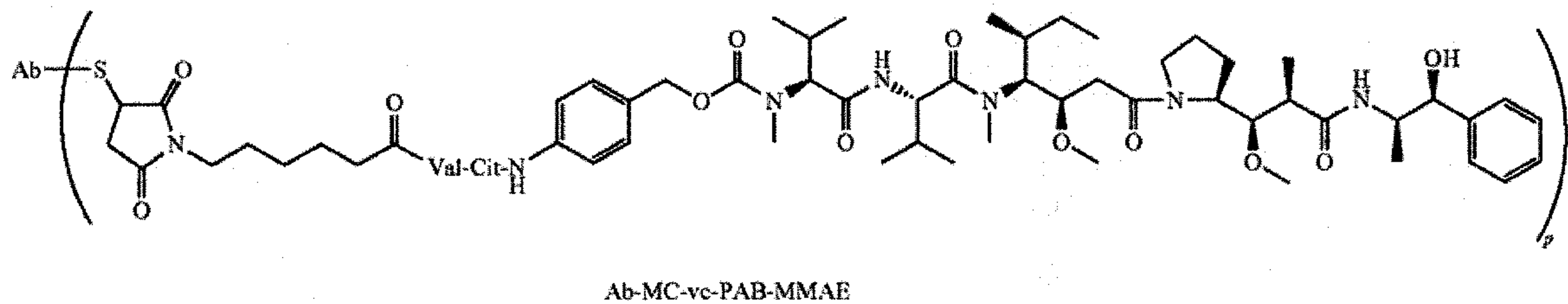
b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



335.如實施例322至334中任一項之用途，其中該連接子係附接至該抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

336.如實施例335之用途，其中該連接子係附接至MMAE，其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



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

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

338. 如實施例 298 至 337 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

339. 如實施例 298 至 338 中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

340. 如實施例 298 至 339 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

341. 如實施例 298 至 340 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列。

342. 如實施例 298 至 341 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含 SEQ ID NO：33 之胺基酸序列，且該輕鏈包含 SEQ ID NO：34 之胺基酸序列。

343. 如實施例 298 至 342 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體係派姆單抗。

344.如實施例 298 至 343 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

345.如實施例 298 至 343 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

346.如實施例 298 至 343 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之投予途徑係皮下。

347.如實施例 298 至 346 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

348.如實施例 298 至 346 中任一項之用途，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

349.如實施例 298 至 348 中任一項之用途，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%或至少約 80% 來自該個體的癌細胞表現 TF。

350.如實施例 298 至 349 中任一項之用途，其中至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約

45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現PD-L1。

351.如實施例298至350中任一項之用途，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($TPS \geq 1$)。

352.如實施例298至350中任一項之方法，其中該個體具有高PD-L1表現之腫瘤($TPS \geq 50$)。

353.如實施例298至350中任一項之方法，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($CPS \geq 1$)。

354.如實施例298至353中任一項之用途，其中衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。

355.如實施例298至354中任一項之用途，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。

356.如實施例298至355中任一項之用途，其中該個體的一或多個治療效應經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後相對於基線改善。

357.如實施例356之用途，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展

存活期及整體存活期。

358.如實施例298至357中任一項之用途，其中衍生自該癌症的腫瘤大小相對於投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之前的衍生自該癌症的腫瘤大小減少至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

359.如實施例298至358中任一項之用途，其中該客觀反應率係至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%。

360.如實施例298至359中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的無進展存活期。

361.如實施例298至360中任一項之用途，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少

約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

362. 如實施例 298 至 361 中任一項之用途，其中經投予該抗體-藥物共軛體及該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段之後對該抗體-藥物共軛體的反應持續時間係至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年。

363. 如實施例 298 至 362 中任一項之用途，其中該個體具有一或多起不良事件且經進一步投予額外治療劑以清除或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

364. 如實施例 298 至 363 中任一項之用途，其中該個體具有發展一或多起不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以預防或減少該一或多起不良事件的嚴重性。

365. 如實施例 363 或 364 之用途，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

366. 如實施例 363 至 365 中任一項之用途，其中該一或多起不良事件係第 3 級或高於第 3 級不良事件。

367. 如實施例 363 至 365 中任一項之用途，其中該一或

多起不良事件係嚴重不良事件。

368.如實施例363或364之用途，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

369.如實施例298至368中任一項之用途，其中該個體係人類。

370.如實施例298至369中任一項之用途，其中該抗體-藥物共軛體係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗體-藥物共軛體及醫藥上可接受之載劑。

371.如實施例298至370中任一項之用途，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【0229】參照下列實例將能更完整了解本發明。然而，它們不應被解讀為限制本發明之範圍。應了解此處所描述之實例及實施例僅供示範之目的，各種對於彼等之修飾或改變將由該領域之技藝人士建議且將被納入本申請案之精神與範圍及該隨附之權利要求之範圍內。

實例

實例1：MMAE在子宮頸癌細胞系中誘發與免疫原性細胞死亡相關之標誌性特徵

【0230】免疫原性細胞死亡(ICD)係一經調節的細胞

死亡程序，其藉由促發炎信號的產生及暴露，從而導致產生對抗細胞凋亡腫瘤細胞的免疫反應來凸顯。ICD的特徵為：1)在腫瘤細胞表面上暴露內質網(ER)常駐伴護子蛋白質；2)分泌ATP；及3)分泌HMGB1。誘導ER壓力係調節這3個過程的關鍵且已顯示可藉由抗體-藥物共軛體(ADC)誘發，其中共軛藥物係MMAE。

【0231】HeLa細胞(一種子宮頸癌細胞系)係培養於含有10% FBS、10mM HEPES、1mM丙酮酸鈉、2mM L-麩醯胺酸、青黴素(100U/ml)及鏈黴素(100μg/ml)之最低必需培養基(MEM)中。將HeLa細胞用100nM MMAE處理16小時且收集於放射免疫沉澱測定(RIPA)緩衝液中以進行西方墨點轉漬法分析。MMAE處理導致絲胺酸蘇胺酸激酶IRE1的磷酸化，指示ER壓力的活化。嚴重ER壓力係在腫瘤細胞表面上暴露促吞噬細胞信號的先決條件且可藉由磷酸化IRE1所活化的JNK傳訊來指示。如在本文中顯示，MMAE處理藉由IRE1及JNK的磷酸化誘發嚴重ER壓力(圖1)。

【0232】用MMAE處理HeLa細胞導致微管網絡去總成及後續ER錯誤定位。將HeLa細胞用編碼RFP標示之微管蛋白(CellLight微管蛋白-RFP，ThermoFisher Scientific)的桿狀病毒及ER結合染料(ER-ID綠色，Enzo Life Sciences)轉導。將細胞用100nM MMAE處理且在MMAE存在下隨時間成像。在2小時內，微管網絡的碎斷及去總成變得明顯可見，伴隨核周圍組織性ER網格崩解(圖2A及2B)。在8小時內緻密化及錯誤定位ER骨骼指示嚴重的ER壓力。

【0233】ATP及HMGB1的分泌也是ICD誘導的特徵。細胞外ATP作用為強烈趨化信號，促進免疫細胞遷移至腫瘤部位。在抵達時，細胞外HMGB1信號透過各種促發炎受體(TLR2、TLR4、RAGE)活化抗原呈現細胞，藉此促進腫瘤內的免疫活性。如在本文中顯示，用100nM MMAE處理HeLa細胞導致ATP及HMGB1的分泌在24小時期間增加(圖3A及3B；** $p < 0.01$ ，**** $p < 0.0001$)。

【0234】雖然ADC與抗原陽性細胞結合、切割及釋放MMAE載荷物及後續細胞死亡的事件序列係泰舒圖單抗維多汀功能的主要機制，此過程中的每一步驟皆可引發額外且不同的可貢獻整體抗腫瘤活性之模式。與泰舒圖單抗維多汀連接之MMAE細胞毒性載荷物破壞微管，導致後續內質網(ER)壓力，從而驅動可促進T細胞反應之免疫活化分子暴露。在此實例中顯示的MMAE對子宮頸癌細胞系的效應，證實了ER壓力途徑的誘導及免疫活化分子的暴露。因此，可在用泰舒圖單抗維多汀使腫瘤細胞死亡之後發生的T細胞反應可能放大檢查點抑制劑治療的效應。

實例2：泰舒圖單抗維多汀與抗PD-1單株抗體之組合於人化小鼠異種移植模型中的抗腫瘤活性

【0235】泰舒圖單抗維多汀係抗體-藥物共軛體，其包含與組織因子(TF)結合之抗體、蛋白酶可切割連接子及微管破壞劑MMAE。TF係在多種腫瘤(包括子宮頸癌)中異常表現的蛋白質且與不良預後相關。見Förster Y et al.

Clin Chim Acta.2006 ; 364(1-2) : 12-21及 Cocco E et al. BMC Cancer.2011 ; 11 : 263。泰舒圖單抗維多汀選擇性地靶向TF以遞送經臨床驗證的毒性載荷物至腫瘤細胞。見 Breij EC et al. Cancer Res. 2014 ; 74(4) : 1214-1226及 Chu AJ. Int J Inflam. 2011 ; 2011. doi : 10.4061/2011/367284。

【0236】抗PD-1抗體派姆單抗(KEYTRUDA[®])係檢查點抑制劑，當單獨或與化學療法組合時是多個腫瘤適應症的標準照護療法。在本文中評估泰舒圖單抗維多汀與抗PD-1抗體諸如派姆單抗之組合用於癌症治療。

材料及方法

【0237】泰舒圖單抗維多汀與抗-PD-1單株抗體之組合的活體內抗腫瘤療效係於NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl}/SzJ (NSG)免疫不全小鼠(The Jackson Laboratory，庫存編號005557)評估，該小鼠藉由植入人CD34⁺造血幹細胞(Jackson Laboratories, Sacramento)來人化。小鼠係經100 μ L磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中之 5×10^6 個MDA-MB-231細胞(乳腺癌；美國菌種保存中心(ATCC)，產品編號HTB-26)皮下接種。在接種之前，將細胞培養於CellSTACK培養器(Corning，產品編號3313)中含有高葡萄糖及HEPES且不含L-麩醯胺酸之DMEM(Lonza，產品編號BE12-709F)、紐西蘭來源的10% (v/v)供體牛血清含鐵(Thermo Fisher Scientific，DBSI，產品編號10371-029)、2mM L-麩醯胺酸(Lonza，產品編號BE17-605E)、1 mM丙酮酸鈉(Lonza，

產品編號 BE13-115E)、MEM 非必需胺基酸 (Life Technologies, 產品編號 11140) 及 1% (v/v) 青黴素 / 鏈黴素 (Lonza, 產品編號 DE17-603E) 中。

【0238】腫瘤大小藉由卡尺測量一週至少二次判定且腫瘤體積計算為 $0.52 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到 100 mm^3 大小時，基於小鼠研究世代及腫瘤大小將小鼠隨機分組成 7 組 (每治療組 8 隻小鼠) (表 1)。小鼠係經下列治療：單獨的靜脈內泰舒圖單抗維多汀 (1 mg/kg 或 0.5 mg/kg) 每週一次最多治療五次、或其與抗 PD-1 抗體 (即派姆單抗, KEYTRUDA[®], 50 mg 濃縮物, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ USA) 之組合、或單獨的抗 PD-1 抗體。抗 PD-1 抗體 (即派姆單抗) 的第一劑係 10 mg/kg ，隨後每五天 5 mg/kg ，最多治療六次。對照組的小鼠係經 1 mg/kg 的 IgG1 同型對照抗體或與 MMAE 共軛之 IgG1 同型對照抗體靜脈內投予，每週一次，最多治療五次 (表 1)。IgG1 同型對照抗體係 b12 抗體，已知其與 HIV-1 gp120 結合。每週至少觀察二次小鼠的疾病臨床徵候。小鼠係飼養於獨立換氣 (IVC) 籠，每籠五隻小鼠且以耳標識別。

表 1.試驗設計

組別	治療	劑量 (mg/kg)	治療日	投予途徑	小鼠數量
1	IgG1 對照	1 mg/kg	大約 d14、d21、 d28、d35，可選地 d42	IV	8
2	IgG1-MMAE 對照	1 mg/kg	大約 d14、d21、 d28、d35，可選地 d42	IV	8
3	ADC	1 mg/kg	大約 d14、d21、 d28、d35，可選地 d42	IV	8
4	PD-1	第一劑 10 mg/kg， 隨後 5 mg/kg	Q5Dx6 (大約 d14、d19、d24、 d29、d34，可選地 d39)	IP	8
5	ADC + PD-1	1 mg/kg + 第一劑 10 mg/kg, 隨 後 5 mg/kg	大約 d14、d21、 d28、d35，可選地 d42 + Q5Dx6 (大約 d14、d19、d24、 d29、d34，可選地 d39)	IV IP	8
6	ADC	0.5 mg/kg	大約 d14、d21、 d28、d35，可選地 d42	IV	8
7	ADC + PD-1	0.5 mg/kg + 第一劑 10 mg/kg, 隨 後 5 mg/kg	大約 d14、d21、 d28、d35，可選地 d42 + Q5Dx6 (大約 d14、d19、d24、 d29、d34，可選地 d39)	IV IP	8

IgG1對照表示與 HIV-1 gp120結合之 IgG1 b12抗體且用
來作為 IgG1同型對照；IgG1-MMAE對照表示與 MMAE共軛

之 IgG1 b12 抗體；ADC 表示與 MMAE 共軛之抗 TF 抗體；及 PD-1 表示抗 PD-1 抗體；IV 表示靜脈內投予；及 IP 表示腹膜內投予。

【0239】為了判定對照與治療組之間的腫瘤負荷是否有統計顯著差異，比較治療組與對照組(例如對照抗體(例如 IgG1 對照或抗 PD-1 抗體)或對照抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀或 IgG1-MMAE))的腫瘤負荷。在所有治療組係完整的最後一天，使用 Mann-Whitney 分析執行腫瘤負荷的統計比較。基於腫瘤體積 ($>500 \text{ mm}^3$) 執行 Kaplan-Meier 分析。

結果

【0240】單獨用派姆單抗治療很難減少藉由腫瘤體積評估之腫瘤負荷(圖 4A 及 4B)。用劑量 0.5 mg/kg 及劑量 1.0 mg/kg 的泰舒圖單抗維多汀治療有效減少腫瘤負荷(圖 4A 及 4B)。泰舒圖單抗維多汀與派姆單抗之組合治療增強誘導腫瘤消退(圖 4A 及 4B)。

實例 3：泰舒圖單抗維多汀與抗 PD-1 單株抗體之組合於人化小鼠的患者衍生性異種移植模型中的抗腫瘤活性

【0241】派姆單抗已於子宮頸癌患者中測試。派姆單抗 200 mg Q3W 經投予至 82 名先前已經治療的晚期子宮頸癌患者。客觀反應率係 12%。見 Schellens J.H.M, et al., J Clin Oncol, 2017, 35.(Suppl.): abstr 5514。在本文中評估泰舒

圖單抗維多汀與抗PD-1抗體諸如派姆單抗之組合用於子宮頸癌治療。

材料及方法

【0242】泰舒圖單抗維多汀與抗PD-1單株抗體之活體內抗腫瘤療效係於動物模型中評估，諸如藉由植入人CD34⁺造血幹細胞加以人化之NOD.Cg-Prkdc^{scid} Il2rg^{tm1Wjl} (NSG)免疫不全小鼠或NOD-Prkdc^{em26Cd52} Il2rg^{em26Cd22} (NCG)免疫不全小鼠。患者衍生性異種移植物(PDX)係衍生自癌症患者的腫瘤樣品。PDX模型的建立及表徵在原發性植入裸鼠之後執行。腫瘤異種移植物在建立穩定生長模式之前繼代大約三至五次。腫瘤片段係獲自在裸鼠中連續繼代的異種移植物。將腫瘤切成4至5 mm直徑的片段並放入磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中直到皮下植入。本實驗使用子宮頸癌PDX模型(HUPRIME®子宮頸異種移植模型CV1802及CV2302；Crown Bioscience Inc.)。腫瘤大小藉由卡尺測量一週至少二次判定且腫瘤體積計算為 $0.52 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到150至250 mm³的體積時，基於腫瘤體積將小鼠隨機分組成每個模型7組(每治療組10隻小鼠)。小鼠係經下列治療：單獨的靜脈內注射泰舒圖單抗維多汀(例如介於0.5 mg/kg每週一次與4 mg/kg每週一次之間的二個劑量水準)、或其與抗PD-1單株抗體(例如派姆單抗，KEYTRUDA®；劑量介於每5至7天5與15 mg/kg之間)之組合、或單獨的抗PD-1抗體(例如派姆單抗，KEYTRUDA®；

劑量介於每5至7天5與15 mg/kg之間)。在一實例中，當使用HUPRIME®子宮頸異種移植模型CV2320時，小鼠係經下列治療：劑量4 mg/kg或2 mg/kg之單獨的靜脈內注射泰舒圖單抗維多汀、或其與第一劑10 mg/kg隨後每5天5 mg/kg劑量直到達到最大量的治療(例如治療五次)的抗PD-1單株抗體(例如派姆單抗)之組合。單獨經抗PD-1單株抗體(例如派姆單抗)治療的HUPRIME®子宮頸異種移植模型CV2320係經提供第一劑10 mg/kg隨後每5天5 mg/kg的劑量直到達到最大量的治療(例如治療五次)。在另一實例中，當使用HUPRIME®子宮頸異種移植模型CV1802時，小鼠係經下列治療：劑量1 mg/kg或0.5 mg/kg之單獨的靜脈內注射泰舒圖單抗維多汀、或其與第一劑10 mg/kg隨後每5天5 mg/kg劑量直到達到最大量的治療(例如治療五次)的抗PD-1單株抗體(例如派姆單抗)之組合。單獨經抗PD-1單株抗體(例如派姆單抗)治療的HUPRIME®子宮頸異種移植模型CV1802係經提供第一劑10 mg/kg隨後每5天5 mg/kg的劑量直到達到最大量的治療(例如治療五次)。每週至少觀察二次小鼠的疾病臨床徵候。小鼠係飼養於獨立換氣(IVC)籠，每籠五隻小鼠且以耳標識別。

【0243】為了判定對照與治療組之間的腫瘤體積是否有統計顯著差異，在所有組係完整的最後一天，使用Mann-Whitney分析比較治療組與對照組(例如對照抗體(例如IgG1對照或抗PD-1抗體)或對照抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀或IgG1-MMAE))的腫瘤體積。經泰舒圖

單抗維多汀及抗PD-1抗體兩者治療之小鼠的腫瘤體積係與經單獨的對照抗體(例如IgG1對照或抗PD-1抗體)或單獨的對照抗體-藥物共軛體(例如泰舒圖單抗維多汀或IgG1-MMAE)治療之小鼠的腫瘤體積比較且藉由諸如使用在Kaplan-Meier圖表上之Mantel-Cox分析加以分析。

實例4：泰舒圖單抗維多汀與抗PD-1單株抗體之組合於同基因腫瘤模型中的抗腫瘤活性

【0244】小鼠腫瘤細胞係經編碼人組織因子(TF)及sgRNA導引型Cas9核酸酶(sgRNA/Cas9)之質體建構體轉染以產製表現人TF之鼠細胞系。螢光激活細胞分選(FACS)產生穩定表現人TF之鼠腫瘤細胞殖株族群，這些細胞接著用每ml 1 μ g至5 μ g的泰舒圖單抗維多汀或100nM的MMAE處理4天。為了製備用於免疫接種之死亡中的細胞，將處理過的鼠腫瘤細胞覆蓋在Histopaque之上且以2000g離心30分鐘。死亡及死亡中的細胞在Histopaque層下形成團塊，且藉由台盼藍排除評估存活性。獲得具有藉由台盼藍排除測量之大約<20%活細胞之樣本。快速冷凍的腫瘤細胞係藉由將細胞浸沒在液態氮中10秒製備，隨後浸入37 $^{\circ}$ C水中直到完全解凍。液態氮冷凍-解凍過程重複5次。將死亡及死亡中的人TF陽性腫瘤細胞重懸於磷酸鹽緩衝鹽水(PBS)中並將2 $\times$ 10⁶個細胞注射至免疫健全Balb/c小鼠的腹膜中。七天之後，小鼠接受以相同方式製備之死亡及死亡中的細胞的第二次免疫接種。

【0245】在死亡及死亡中人TF陽性腫瘤細胞初始免疫接種之後十四天，小鼠皮下植入 5×10^6 個野生型腫瘤細胞且監測腫瘤生長。經泰舒圖單抗維多汀殺滅的腫瘤細胞或MMAE殺滅的腫瘤細胞免疫接種之小鼠經歷腫瘤生長延遲及生存增加。由於這些效應發生在任何投予治療劑不存在下，投予被泰舒圖單抗維多汀或MMAE殺滅的細胞足以產製長期對抗後續腫瘤細胞挑戰的保護性免疫記憶。保護性免疫記憶藉由用泰舒圖單抗維多汀與和鼠PD-1結合之抗體之組合治療這些小鼠而放大。此組合治療增加後續腫瘤挑戰所治癒的小鼠數量。

實例5：單獨的泰舒圖單抗維多汀或其與單株抗PD-1抗體之組合於第一線復發或第IVB期子宮頸癌的第II期試驗

【0246】第I/II期試驗顯示向患有再發、復發及/或轉移性子宮頸癌之受試者投予2.0 mg/kg泰舒圖單抗維多汀的強健療效及可管理的安全性輪廓(NCT02001623)。該初步資料建議對該具有高度未滿足需求之族群的正面優點風險特性。需要進一步探討泰舒圖單抗維多汀作為單一療法及其與免疫治療(例如抗PD-1抗體)之組合用於較大的子宮頸癌患者研究世代。

【0247】在本文中評估單獨的1.3 mg/kg或2.0 mg/kg泰舒圖單抗維多汀或其與派姆單抗(一種單株抗PD-1抗體)之組合用於第一線復發或第IVB期子宮頸癌受試者的療效、安全性及耐受性。

方法

【0248】此第II期、開放標籤、多中心試驗評估單獨的泰舒圖單抗維多汀或其與抗PD-1抗體(派姆單抗)之組合用於第一線復發或第IVB期子宮頸鱗狀細胞癌、腺鱗癌或腺癌受試者的療效、安全性及耐受性，該些受試者不適合手術及/或放射療法的治癒性治療且她們的復發或第IVB期疾病未曾接受先前全身性療法。患有復發疾病之受試者若為骨盆切除之治癒療法的候選人則不具有參與本試驗的資格。

【0249】受試者平均分配到四個治療組中的一組。分配以最小化疾病狀態(轉移/復發)及組織學(鱗狀細胞/非鱗狀細胞)不平衡的方式進行。有資格參與之受試者係經下列治療：泰舒圖單抗維多汀 1.3 mg/kg Q3W、泰舒圖單抗維多汀 2.0 mg/kg Q3W、泰舒圖單抗維多汀 1.3 mg/kg Q3W + 派姆單抗 200 mg Q3W 或泰舒圖單抗維多汀 2.0 mg/kg Q3W + 派姆單抗 200 mg Q3W。治療週期每 21 天 (± 3 天) 發生一次。所有治療組分經靜脈內(IV)投予。本試驗收案大約 60 位年齡 ≥ 18 歲的受試者。試驗持續時間大約 7 年。收案受試者於本試驗的納入標準及排除標準顯示於表 2。

表 2.納入及排除標準清單

納入標準	• 必須具有不適於手術及/或放射療法之治癒治療的復發或第IVB期子宮頸鱗狀細胞癌、腺鱗癌或腺癌組織學。 • 必須不曾接受復發或第IVB期疾病之先前全身性療法。 <i>注意：若為骨盆切除之治癒療法的候選人之受試者將被排除。</i> <i>注意：在輔助或新輔助治療中投予的化學療法或其與放射療法之組合不算是先前全身性療法。</i> • 必須患有按照RECIST v1.1可測量之基線疾病。 <i>注意：位於先前經照射區域之病灶如果顯示進展則被視為可測量的。</i> • 簽署知情同意書當天年齡≥ 18歲。 • 可接受的腎功能：計算的(Cockcroft-Gault)腎小球過濾速率(GFR) > 50 mL/min。 • 可接受的肝功能： ○ 丙胺酸轉胺酶(ALT)及天冬胺酸轉胺酶(AST) ≤ 2.5 × 正常上限值(ULN)(如果存在肝臟腫瘤/轉移，則允許≤ 5 × ULN)； ○ 膽紅素≤ 1.5 × ULN，除非直接膽紅素≤機構ULN，但經診斷為Gilbert氏症候群之受試者除外，其直接膽紅素≤ 2 × ULN。
------	--

	• 可接受的血液狀態： ○ 血紅素≥ 5.6 mmol/L (9.0 g/dL) 。 * ○ 絕對嗜中性球數(ANC) $\geq 1500/\mu\text{L}$ ($1.5\times 10^9/\text{L}$) 。 ○ 血小板數$\geq 100\times 10^9/\text{L}$ 。 *必須符合可接受的血液學狀態，且不依賴紅血球生成素及過去2週內未進行紅血球濃厚液(pRBC)輸血。 • 可接受的凝血狀態： ○ 對於未接受抗凝血療法的受試者： -活化部分凝血質時間(aPTT) $\leq 1.25 \times \text{ULN}$ 。 -國際標準化比例(INR) ≤ 1.2 。 ○ 對於接受抗凝血療法的受試者： - aPTT $\leq 1.25 \times \text{ULN}$ - INR：(1)接受需要實驗室評估劑量滴定之抗凝血療法(華法林或其他維生素K依賴性抗凝血劑)的受試者在第一次泰舒圖單抗維多汀計畫劑量之前必須接受穩定劑量(無活性滴定)至少4週且必須具有INR ≤ 2.5才有參與資格。(2)接受不需要實驗室評估劑量滴定之抗凝血劑的受試者必須具有INR ≤ 1.2且在第一次IMP計畫劑量之前不需要接受穩定劑量≥ 4週。 -接受任何類型的抗凝血療法之受試者禁止併用預防性乙醯水楊酸(ASA，例如阿斯匹靈)。 • 美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態0或1。 • 預期壽命≥ 3個月 • 如果女性受試者沒有懷孕、哺乳或預期受孕、或預期在試驗預計進行時間內及最後一次試驗投予之後至少6個月為了人工生殖目的捐贈卵子及適用至少一個下列條件，則有資格參與： ○ 非具有生育能力的女性(WOCBP) • WOCBP必須同意在試驗治療投予期間及最後一劑之後6個月使用適當避孕。女性的適當避孕定義為高度有效的避孕方法。在規定需要二種高度有效避孕方法的國家中，此將為納入標準。
--	---

	- 必需提供來自先前未經照射病灶的新鮮樣品。對於無法獲得新鮮樣本的受試者(例如無法接近腫瘤或有安全性疑慮)可提交庫存樣品代替新鮮組織。 注意：不接受抽吸物。 - 所有先前療法所導致的AE必須恢復至≤第1級。具有≤第2級神經病變或禿髮的受試者有資格參與。 - 必須願意並能夠遵守本計劃書中指明之禁止事項及限制。 - 在接受有關試驗的口頭及書面資訊之後，受試者必須提供簽署的知情同意書才能進行任何試驗相關活動。
排除標準	- 臨床重要的雙側水腎，無法藉由輸尿管支架或經皮引流減輕。 - 具有胃腸道阻塞的臨床徵候或症狀且需要腸胃外輸液及/或營養。 - 血液學：已知過去或目前凝血缺陷導致增加出血風險；血管炎造成的瀰漫性肺泡出血；已知出血體質；持續大出血；在進入試驗的8週內有危及生命出血高風險的創傷或嚴重頭部創傷或顱內手術病史。 - 眼科學：基線時有活動性眼表面疾病。具有癍痕性結膜炎或Steven Johnson氏症候群先前病史的受試者不符合參與資格。 - 患有在過去2年需要全身性治療(即，使用疾病調節性藥物、皮質類固醇或免疫抑制藥物)的活動性自體免疫性疾病。認為補充療法(例如，用於腎上腺或腦下垂體功能不全的甲狀腺素、胰島素或生理性皮質類固醇補充療法)不是全身性治療形式且允許。 - 心血管：在篩選之前6個月內有臨床顯著的心臟疾病包括不穩定型心絞痛、急性心肌梗塞；任何鬱積性心衰竭(美國紐約心臟協會所定義之第III或IV級)的病歷紀錄、任何降低心臟射出率< 45%的病歷紀錄；QT/QTc間隔明顯基線延長(例如重複顯示QTc間隔>450 msec)、完全左束枝阻斷(定義為左束枝阻斷形式中QRS間隔≥ 120 msec)或不完全左束枝阻斷。

	• 需要類固醇的(非傳染性)肺炎目前或先前病史或患有現行肺炎。 • 其他癌症：已知過去或目前有除納入診斷以外的惡性病，例外為：非侵入性基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌；非侵入性淺層膀胱癌；任何具有完全反應(CR) > 5年持續時間的癌症。 • 已知活動性CNS轉移及/或癌性腦膜炎。先前經治療之腦轉移受試者只要藉由重複成像(應注意重複成像應在試驗篩選期間執行)的放射線學穩定(即不具有進展證據)至少28天即可參與、受試者應為臨床穩定且在第一劑試驗治療之前至少14天應不需要類固醇治療。 • 先前療法： ○ 任何MMAE衍生性藥物的先前治療。 ○ 接受先前主動脈旁照射。 ○ 在試驗治療開始的2週(14天)內接受先前放射療法(例外為主動脈旁照射)。受試者必須自所有照射相關毒性恢復、不需要皮質類固醇且不具有照射肺炎。對非CNS疾病的舒緩照射(≤2週的放射療法)允許1週停藥期。 ○ 在第一劑試驗治療之前4週(28天)內接受先前全身性抗癌症療法包括研究性藥劑。 ○ 接受抗PD-1、抗PD-L1或抗PD-L2劑或針對另一刺激性或共抑制性T細胞受體(例如，CTLA-4、OX40、CD137)之劑的先前療法且因為第3級或高於第3級的特別關注的AE (AESI)而中止治療。 • 手術/程序：在第一劑試驗治療之前4週(28天)內進行大手術或7天內進行小手術。受試者在開始試驗治療之前必須從介入所致之毒性及/或併發症適當恢復。計畫在治療期間接受大手術的受試者也必須自試驗排除。 • 在第一劑試驗治療之前7天內經診斷為免疫不全或接受全身性類固醇療法(給藥超過每日10 mg的潑尼松或等效物)或任何其他形式的免疫抑制療法。 • 在第一劑試驗治療之前30天內接受活疫苗。活疫苗之實例包括但不限於下列：麻疹、流行性腮腺炎、德國麻疹、水痘/帶狀疱疹(水痘)、黃熱病、狂犬病、卡介苗及傷寒疫苗。用於
--	--

	注射之季節性流行性感感冒疫苗通常是死毒疫苗，這是允許的；然而鼻內流行性感感冒疫苗(例如，FluMist®)係活的減毒疫苗，因此並不允許。 • 目前參與或在第一劑試驗治療之前4週內曾參與研究性藥劑的試驗或曾使用研究性裝置。 注意：已進入研究性試驗追蹤期的受試者可參與只要先前研究性藥劑的最後一劑之後已經過4週。 • 其他：持續顯著、未受控制的醫學病況；在第一次試驗治療投予之前未滿7天結束的需要IV或口服(PO)抗微生物療法治療的臨床顯著的活性病毒、細菌或真菌感染； • 人免疫不全病毒(HIV)感染的已知病史。除非當地健康主管機關強制規定，否則不需進行HIV檢測。 • B型肝炎(定義為B型肝炎表面[HBsAg]反應性)的已知病史或已知活性C型肝炎病毒(定義為偵測到HCV RNA [定性])感染。 注意：除非當地健康主管機關強制規定，否則不需進行B型肝炎及C型肝炎檢測。 • 對泰舒圖單抗維多汀、派姆單抗或彼等之賦形劑具有已知過敏、嚴重過敏性(≥第3級)或不耐。 • 具有主治計劃主持人認為可能混淆試驗結果、干擾受試者參與完整試驗期間或參與對受試者而言不是最有利的任何病況、療法或實驗室異常之病史或目前證據。 • 具有可能干擾對試驗要求合作性的已知精神性或物質濫用病症。 • 在治療之前(例如，72小時以內)具有陽性懷孕檢測的WOCBP。如果尿液檢測係陽性或無法證實為陰性，則需要進行血清懷孕檢測。停經後或永久絕育之受試者可視為不具生殖潛力。
--	---

【0250】含有40 mg泰舒圖單抗維多汀之冷凍乾燥小瓶係儲存於2℃至8℃冰箱。泰舒圖單抗維多汀係以4 ml的水重構，導致包含10 mg/mL泰舒圖單抗維多汀、30 mM組

胺酸、88 mM蔗糖及165 mMMD-甘露醇之重構溶液。經重構的抗體-藥物共軛體溶液pH為6.0。經重構的泰舒圖單抗維多汀係根據受試者計算劑量稀釋於0.9% NaCl 100 mL輸注袋中。靜脈輸注係於泰舒圖單抗維多汀小瓶重構後24小時內完成。靜脈輸注使用0.2 µm管線過濾器。投予整個製備輸注袋的100 mL體積。不提供無效體積。派姆單抗(KEYTRUDA®)注射係無菌、無保存劑、透明至微乳光、無色至微黃溶液，需要稀釋以用於靜脈輸注。各小瓶含有100 mg的派姆單抗於4 mL的溶液中。每1 mL溶液含有25 mg的派姆單抗且調配於：L-組胺酸(1.55 mg)、聚山梨酯80(0.2 mg)、蔗糖(70 mg)及注射用水USP中。向受試者投予的派姆單抗劑量係於試驗中心計算。

【0251】目的及終點描述於表3。受試者接受治療直到疾病進展、毒性或撤回同意。對於參與泰舒圖單抗維多汀與派姆單抗組合之治療組的受試者，派姆單抗治療係於受試者完成35次派姆單抗治療(大約2年)之後中止。如果受試者達成經證實的完全反應(CR)且已接受至少8個週期(≥24週)的治療且超過初次宣稱CR之日期時已接受至少2劑派姆單抗，則派姆單抗治療亦可中止。如果受試者已達成穩定疾病(SD)或更佳，則在派姆單抗中止後受試者可持續接受泰舒圖單抗維多汀單一療法。

【0252】從第一劑的日期開始計算的32週每6週獲得一次成像，接著之後每12週一次。試驗中成像持續直到受試者經歷放射線學疾病進展、開始新抗癌症療法、撤回同

意或受試者死亡。在三個時間點分析腫瘤反應；分別為徒勞無益評估、早期療效評估及主要療效評估。

表 3.目的及終點

目的	終點
主要	
• 評估單獨的泰舒圖單抗維多汀或其與派姆單抗之組合的抗腫瘤療效。	• 按照實質腫瘤反應評估標準(RECIST) v1.1判定之客觀反應率(ORR)。
次要	
• 評估單獨的泰舒圖單抗維多汀或其與派姆單抗之組合的安全性及耐受性。	• 不良事件(AE)的頻率、持續時間及嚴重性及評估安全性實驗室參數。
• 評估單獨的泰舒圖單抗維多汀或其與派姆單抗之組合的耐久性。	• 按照 RECIST v1.1 之反應持續時間(DOR)。 • 按照RECIST v1.1之發生反應所需時間(TTR)。
• 評估單獨的泰舒圖單抗或其與派姆單抗之組合的臨床反應。	• 按照RECIST v 1.1之無進展存活期(PFS)。 • 整體存活期(OS)。
• 為了評估單獨的泰舒圖單抗維多汀及其與派姆單抗之組合的藥物動力學(PK)及免疫原性。	• 與單獨的泰舒圖單抗維多汀及其與派姆單抗之組合相關的TPK及抗藥物抗體(ADA)。
探索性	
• 探索生物標記與臨床反應之間的關係。 • 評估潛在的藥效動力學生物標記。	• 腫瘤活體組織切片中的TF及PD-L1表現、循環中TF、蛋白質體分析及基因體特徵。 • 循環中組織因子(TF)及蛋白質體分析。

【0253】對於無法耐受規程指明給藥時程之受試者，允許泰舒圖單抗維多汀的劑量減少以使受試者能夠持續接受單獨的泰舒圖單抗維多汀或其與派姆單抗之組合治療

(表 4)。

表 4.泰舒圖單抗維多汀的劑量調整方案

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

*不允許超過 2 次泰舒圖單抗維多汀劑量減少。如果第二次泰舒圖單抗維多汀劑量減少之後 AE 復發，則受試者必須永久中止試驗治療。

【0254】派姆單抗的劑量無法減少但可暫停。與派姆單抗暴露相關的 AE 可代表免疫性病因學。這些免疫相關 AE (irAE) 可在第一劑派姆單抗治療之後不久發生或在最後一劑之後數個月發生且可同時影響超過一個身體系統。基於現存臨床試驗資料，大部分 irAE 是可逆的且可利用中斷派姆單抗、投予皮質類固醇及 / 或其他支持性照護管理。基於 irAE 的嚴重性，暫停或永久中止派姆單抗且投予皮質類固醇。與派姆單抗相關之 irAE 的劑量調整及毒性管理準則提供於表 5。皮質類固醇減量應在 AE 改善至第 1 級或低於第 1 級時起始且持續減量至少 4 週。在派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀暫停的狀況中，派姆單抗可在 AE 減少至第 1 或 0 級且皮質類固醇減量之後重新開始。泰舒圖單抗維多汀可在 AE 減少至第 1 或 0 級之後重新開始。如果 AE 無法在最後一劑 12 週以內緩解或皮質類固醇無法在 12 週以內減少至每天 ≤ 10 mg 潑尼松或等效物，則派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀應永久中止。如果任何復發性 ≥ 第 3 級 irAE 復發，則派

姆單抗應中止。對於嚴重及危及生命免疫相關不良事件(irAE)應先起始IV皮質類固醇，隨後口服類固醇。如果irAE無法用皮質類固醇控制，則應起始其他免疫抑制治療。

表5.與派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀之組合治療組相關之irAE的劑量調整及毒性管理準則

免疫相關AE	毒性級別 或 條 件 (CTCAE v4.0)	對派姆單抗 採取的行動	對泰舒圖單抗 維多汀採取的 行動	使用皮質類固醇 及/或其他療法進 行irAE管理	監測及追蹤
肺炎	第2級	暫停	暫停	投予皮質類固醇 (初始劑量1至2 mg/kg潑尼松或等 效物)隨後減量	監測受試者的肺炎徵候 及症狀 評估疑似肺炎受試者的 放射線學成像及起始皮 質類固醇治療 添加預防性 抗生素以防 止伺機性感 染
	第 3 或 4 級，或復 發≥第2級	永久中止	暫停 ¹		

免疫相關AE	毒性級別 或 條 件 (CTCAE v4.0)	對派姆單抗 採取的行動	對泰舒圖單抗 維多汀採取的 行動	使用皮質類固醇 及/或其他療法進 行irAE管理	監測及追蹤
腹瀉/結腸炎	第2或3級	暫停	暫停	投予皮質類固醇 (初始劑量1至2 mg/kg潑尼松或等 效物)隨後減量	監測受試者的腸結腸炎(即，腹瀉、腹痛、糞便帶血或黏液、發燒或未發燒)及腸穿孔(即，腹膜徵候及腸塞)徵候及症狀。 具有≥第2級腹瀉疑似結腸炎之受試者應考慮GI諮詢且執行內視鏡檢以排除結腸炎。 應建議具有腹瀉/結腸炎之受試者飲用大量透明液體。如果無法口服攝取足量的液體，應經由IV輸注補充液體及電解質。
	第4級	永久中止	暫停 ²		

免疫相關AE	毒性級別 或 條 件 (CTCAE v4.0)	對派姆單抗 採取的行動	對泰舒圖單抗 維多汀採取的 行動	使用皮質類固醇 及/或其他療法進 行irAE管理	監測及追蹤
AST/ALT 上 升或膽紅素 增加	第2級	暫停	暫停	投予皮質類固醇 (初始劑量0.5至1 mg/kg潑尼松或等 效物)隨後減量	監測肝功能 檢測(考慮每 週或更常檢 測直到肝臟 酵素值回到 基線或穩定
	第3或4級	永久中止	暫停 ²	投予皮質類固醇 (初始劑量1至2 mg/kg潑尼松或等 效物)隨後減量	
第1型糖尿病 (T1DM) 或高 血糖	新 開 始 T1DM或 第3或4級 高血糖， 與β細胞 衰竭證據 相關	暫停 ³	暫停	T1DM受試者起始 胰島素補充療法 向高血糖受試者 投予抗高血糖藥	監測受試者 的高血糖或 其他糖尿病 徵 候 及 症 狀。
垂體炎	第2級	暫停	暫停	投予皮質類固醇 且視臨床所需起 始荷爾蒙補充療 法。	監測垂體炎 的徵候及症 狀(包括垂體 低能症及腎 上腺功能不 全)。
	第3或4級	暫停或永久 中止 ³	暫停 ³		
甲狀腺高能 症	第2級	持續	持續	視情況使用非選 擇性β-阻斷劑(例 如，普壓律)或硫 代醯胺治療	監測甲狀腺 病症的徵候 及症狀。
	第3或4級	暫停或永久 中止 ³	暫停 ³		
甲狀腺低能 症	2至4級	持續	持續	按照標準照護起 始甲狀腺替代荷 爾蒙(例如，左旋 甲狀腺素或三碘 甲狀腺胺酸)	監測甲狀腺 病症的徵候 及症狀。

免疫相關AE	毒性級別 或 條 件 (CTCAE v4.0)	對派姆單抗 採取的行動	對泰舒圖單抗 維多汀採取的 行動	使用皮質類固醇 及/或其他療法進 行irAE管理	監測及追蹤
腎 炎 及 腎 功 能異常	第2級	暫停	暫停	投予皮質類固醇 (潑 尼 松 1 至 2 mg/kg 或等效物) 隨後減量。	監 測 腎 功 能 變 化
	第3或4級	永久中止	暫停 ²		
心肌炎	第1或2級	暫停	暫停	基於AE嚴重性投 予皮質類固醇	確 保 適 當 評 估 以 證 實 病 因 學 及 / 或 排 除 其 他 原 因
	第3或4級	永久中止	暫停 ²		
所有其他免 疫相關AE	無法耐受/ 持 續 第 2 級	暫停	暫停	基於AE類型及嚴 重性投予皮質類 固醇	確 保 適 當 評 估 以 證 實 病 因 學 及 / 或 排 除 其 他 原 因
	第3級	基於事件類型 暫停或中止。 需要中止之事 件包括但不限 於：Gullain- Barre 氏 症 候 群、腦炎	暫停 ²		
	第 4 級 或 復 發 第 3 級	永久中止	永久中止		

注意：暫停或永久中止派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀係由計劃主持人或主治醫師酌情決定。

¹如果第3級肺炎事件在最後一劑12週以內緩解至第1或0級，則在諮詢試驗委託者之後可持續泰舒圖單抗維多汀單一療法。如果肺炎復發，必須立即中止泰舒圖單抗維多汀。若為第4級肺炎必須立即中止泰舒圖單抗維多汀。

²應暫停泰舒圖單抗維多汀直到建立病因學。如果第3級事件與泰舒圖單抗維多汀明顯無關且如果該事件在最後一劑12週以內緩解至第1或0級，則在諮詢試驗委託者之後可持續泰舒圖單抗單一療法。若≥第3級事件復發必須立即中止泰舒圖單抗維多汀。若為第4級事件，立即中止泰舒圖單抗維多汀。

免疫相關AE	毒性級別 或 條 件 (CTCAE v4.0)	對派姆單抗 採取的行動	對泰舒圖單抗 維多汀採取的 行動	使用皮質類固醇 及/或其他療法進 行irAE管理	監測及追蹤
³ 關於發生第3或4級免疫相關內分泌病而需要暫停派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀之受試者，當AE緩解至≤第2級且受到荷爾蒙補充療法控制或達成代謝控制(以第1型糖尿病[T1DM]為例)，可重新開始派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀。					

【 0255 】 在 以 上 討 論 之 第 IIa 期 試 驗 單 獨 使 用 泰 舒 圖 單 抗 維 多 汀 治 療 期 間 識 別 出 三 個 受 到 特 別 關 注 的 不 良 事 件 ： 1) 眼 不 良 事 件 ； 2) 周 邊 神 經 病 變 不 良 事 件 ； 及 3) 出 血 不 良 事 件 。 關 於 眼 AE ： 泰 舒 圖 單 抗 維 多 汀 治 療 經 常 報 告 第 1 至 2 級 結 膜 炎 AE 。 實 施 全 面 減 緩 計 畫 及 預 防 措 施 實 質 地 減 少 眼 不 良 事 件 的 頻 率 及 嚴 重 性 。 在 本 試 驗 中 ， 為 了 預 防 眼 AE ， 兩 個 治 療 組 (即 ， 單 獨 的 泰 舒 圖 單 抗 維 多 汀 或 其 與 派 姆 單 抗 之 組 合) 的 所 有 受 試 者 必 須 遵 守 下 列 眼 預 防 用 藥 準 則 ： 1) 在 試 驗 的 整 個 治 療 期 間 (即 ， 自 第 一 劑 泰 舒 圖 單 抗 維 多 汀 直 到 安 全 性 追 蹤 門 診) 使 用 不 含 保 存 劑 之 潤 滑 點 眼 劑 。 潤 滑 點 眼 劑 應 根 據 產 品 處 方 資 訊 投 予 ； 2) 建 議 在 接 受 泰 舒 圖 單 抗 維 多 汀 治 療 時 自 第 一 劑 直 到 安 全 性 追 蹤 門 診 不 要 配 戴 隱 形 眼 鏡 ； 3) 在 輸 注 期 間 使 用 冰 的 眼 冰 敷 墊 ， 例 如 在 輸 注 之 前 立 即 根 據 眼 冰 敷 墊 的 說 明 施 用 THERA PEARL Eye Mask 或 類 似 物 ； 4) 在 輸 注 之 前 投 予 局 部 眼 血 管 收 縮 劑 (在 馬 上 要 開 始 輸 注 前 使 用 酒 石 酸 溴 莫 尼 定 0.2% 點 眼 劑 或 類 似 物 每 眼 3 滴 ； 否 則 根 據 產 品 處 方 資 訊 使 用) 。 如 果 受 試 者 因 為 不 良 反 應 而 無 法 耐 受 眼 血 管 收 縮 劑 ， 可 停 止 這 些 的 持 續 治 療 ； 及 5) 在 每 個 治 療 週 期 的

前3天(即，第一滴在開始泰舒圖單抗維多汀輸注之前給予；之後持續治療72小時)施用類固醇點眼劑(地塞米松0.1%點眼劑或等效物)。類固醇點眼劑應以每眼1滴、每日3次共3天投予或根據產品處方資訊使用。眼AE之準則顯示於表6。

表 6.眼不良事件的劑量調整及毒性管理準則

不良事件及毒性等級 (CTCAE v4.0)	對泰舒圖單抗維多汀採取的行動	對派姆單抗採取的行動	眼科醫師處方治療準則
結膜炎			
結膜炎gr 1	暫停給藥直到事件經有效處理 以相同劑量水準持續泰舒圖單抗維多汀	持續	當地眼科醫師必須開立經常使用不含保存劑之局部類固醇滴劑的處方。
結膜炎gr 2 第1次發生	暫停給藥直到事件改善至≤ gr 1 以相同劑量水準持續泰舒圖單抗維多汀	持續	當地眼科醫師必須開立經常使用(每二個小時)不含保存劑之局部類固醇滴劑搭配不含保存劑之抗生素預防諸如氯黴素直到當地眼科醫師認為需要為止的處方。
結膜炎gr 2 ≥第2次發生	暫停泰舒圖單抗維多汀的劑量： -如果事件在6週內(自第2次第2級事件開始日期起算)改善至基線，則根據表4減少下一劑泰舒圖單抗維多汀。 -如果事件沒有在6週內改善至基線，則永久中止泰舒圖單抗維多汀。	持續	
結膜炎≥ gr 2 第3次發生	永久中止泰舒圖單抗維多汀。	持續	
結膜炎≥ gr 3	永久中止泰舒圖單抗維多汀	暫停給藥直到事件改善至≤ gr 1。聯絡試驗委託者以判定派姆單抗是否可持續。	

不良事件及毒性等級 (CTCAE v4.0)	對泰舒圖單抗維多汀採取的行動	對派姆單抗採取的行動	眼科醫師處方治療準則
角膜炎			
角膜炎≤ gr 2 第1次發生	暫停泰舒圖單抗維多汀直到事件改善至≤ gr 1 根據表4減少泰舒圖單抗維多汀。	持續	當地眼科醫師必須開立經常使用(每二個小時)不含保存劑之局部類固醇滴劑搭配不含保存劑之抗生素預防諸如氯黴素直到當地眼科醫師認為需要為止的處方。
角膜炎≤ gr 2 第2次發生	暫停泰舒圖單抗維多汀直到事件改善至≤ gr 1 根據表4再次減少泰舒圖單抗維多汀。	持續	
角膜炎≤ gr 2 第3次發生	永久中止泰舒圖單抗維多汀	持續	
角膜炎≥ gr 3	永久中止泰舒圖單抗維多汀	暫停給藥直到事件改善至≤ gr 1	
結膜潰瘍及螢光貼片眼科學發現必須如下處理			
任何等級 第1次發生	暫停泰舒圖單抗維多汀直到事件經有效處理 根據表4減少泰舒圖單抗維多汀。	持續	當地眼科醫師必須開立經常使用(每二個小時)不含保存劑之局部類固醇滴劑搭配不含保存劑之抗生素預防諸如氯黴素直到當地眼科醫師認為需要為止的處方。
任何等級 ≥第2次發生	如果症狀在劑量減少後沒有穩定/改善，則受試者必須永久中止泰舒圖單抗維多汀。	暫停給藥直到事件改善至≤ gr 1。聯絡試驗委託者以判定派姆單抗是否可持續。	
瞼球粘連必須如下處理			
任何等級	永久中止泰舒圖單抗維多汀	暫停給藥直到事件改善至第0或1級。聯絡試驗委託者以判	立即諮詢當地眼科醫師。

不良事件及毒性等級 (CTCAE v4.0)	對泰舒圖單抗維多汀採取的行動	對派姆單抗採取的行動	眼科醫師處方治療準則
		定派姆單抗是否可持續。	
所有其他眼毒性			
所有其他眼毒性第1級	暫停給藥直到事件經有效處理。 以相同劑量水準持續泰舒圖單抗維多汀。	持續。	當地眼科醫師必須開立經常使用(每二個小時)不含保存劑之局部類固醇滴劑搭配不含保存劑之抗生素預防諸如氯黴素直到當地眼科醫師認為需要為止的處方。
所有其他眼毒性第2級 第1次發生	暫停泰舒圖單抗維多汀直到事件經有效處理。 根據表4減少泰舒圖單抗維多汀。	持續。	
所有其他眼毒性第2級 第2次發生	暫停泰舒圖單抗維多汀的劑量： -如果事件在6週內改善至基線，則根據表4減少下一劑泰舒圖單抗維多汀。 -如果事件沒有在6週內改善至基線，則永久中止泰舒圖單抗維多汀。	持續。	
所有其他眼毒性第2級 第3次發生	永久中止泰舒圖單抗維多汀。	持續。	立即諮詢當地眼科醫師。

gr =等級

【 0256 】 關於周邊神經病變(包括周邊神經病變；周邊感覺神經病變；周邊運動神經病變；多發性神經病變)AE：周邊神經病變係基於鉑及紫杉烷之化學療法以及基於MMAE之ADC治療廣為周知的不良反應且在大約35%接受泰舒圖單抗維多汀治療的受試者中報告。大部分報告

病例係第1至2級；然而周邊神經病變係永久中止泰舒圖單抗維多汀治療的主因。制定減緩計畫包括劑量減少(見表4)及劑量延遲以控制在經泰舒圖單抗維多汀治療之受試者觀察到的周邊神經病變之比例及嚴重性。關於第2及3級，或既有病況起始或惡化，暫停泰舒圖單抗維多汀直到事件改善至 $\leq$ 第1級，接著根據表4顯示的劑量減少來減少下一劑。不需要對派姆單抗採取行動。若為 $\geq$ 第4級，則永久中止泰舒圖單抗維多汀。聯絡試驗委託者以討論單獨持續派姆單抗。

【0257】關於出血AE：出血事件被視為受到特別關注因為泰舒圖單抗維多汀的作用模式。鼻出血係最常報告的AE，然而幾乎所有病例皆為第1級。另外，未觀察到活化部分凝血質時間(aPTT)或凝血酶原時間(PT)的臨床重要擾動。制定劑量調整及毒性管理準則(表7)。

表7.與派姆單抗及泰舒圖單抗維多汀之組合治療組相關之不良事件(出血、黏膜炎、嗜中性球減少症及神經病變)的劑量調整及毒性管理準則

不良事件 (CTCAE v4.0)	對泰舒圖單抗維多汀採取的行動	對派姆單抗採取的行動
出血事件		
- 控制生命徵象且根據當地標準確保穩定受試者。 - 立即評估以識別出血事件的實際病因學。處理最終應根據實際診斷而定。 - 盡快控制實驗室凝血及血液學參數 包括PT、aPTT、纖維蛋白原、血小板、INR及血紅素。		
所有受試者		
任何等級肺出血或CNS出血 ≥第2級	永久中止泰舒圖單抗維多汀治療。	暫停直到事件緩解至第0或1級
未接受抗凝血療法的受試者		
第1次發生 出血(其他) ¹ ≥ 第3級	暫停給藥直到： a)出血已解決。 b)血液血紅素值穩定。 c)無可能增加持續治療之風險的出血體質。 d)無可增加出血復發風險的解剖學或病理學條件。 當符合上述標準，受試者可重新開始和事件之前相同劑量的泰舒圖單抗維多汀治療。	暫停直到事件緩解至第0或1級
≥第2次發生 出血(其他) ¹ ≥ 第3級	聯絡試驗委託者以討論受試者是否可持續或必須永久中止泰舒圖單抗維多汀治療。	暫停直到事件緩解至第0或1級
接受抗凝血療法的受試者		
INR > 3.0	在泰舒圖單抗維多汀輸注之前INR > 3.0的接受治療性抗凝血劑之受試者必須暫停泰舒圖單抗維多汀直到	無

不良事件 (CTCAE v4.0)	對泰舒圖單抗維多汀採取的行動	對派姆單抗採取的行動
	INR ≤ 3.0。受試者可在INR ≤ 3.0之後立即重新開始泰舒圖單抗維多汀投予。積極考慮暫停抗凝血劑直到符合上述參數。	
出血(其他) ¹ ≥ 第3級	暫停抗凝血療法。 聯絡試驗委託者以討論受試者是否可持續或必須永久中止泰舒圖單抗維多汀治療。	暫停直到事件緩解至第0或1級

¹任何其他出血的例外為肺出血或CNS出血。

實例 6：來自多個組織之細胞暴露至泰舒圖單抗維多汀 ADC及 MMAE經歷細胞死亡及釋放 ATP及 HMGB1

【0258】免疫原性細胞死亡(ICD)係針對細胞凋亡癌細胞產生免疫反應的細胞凋亡模式。正常在內質網(ER)內發現的蛋白質變得暴露在細胞表面上，導致增加吞噬細胞攝取且呈現腫瘤抗原給T細胞以初免適應性免疫系統。因此，ICD誘導使免疫系統得以辨識及發動針對腫瘤的細胞毒性活性。

【0259】耳抑素 ADC載荷物破壞微管網絡，導致改變ER定位及功能，最終導致ER壓力。暴露至與單甲基耳抑素E載荷物(MMAE)連結之針對組織因子的抗體即泰舒圖單抗維多汀(抗體-藥物共軛體或ADC)的細胞經歷細胞死亡且釋放ICD相關分子ATP(圖5A)及HMGB1(圖5C)。這些分子的釋放專屬於泰舒圖單抗維多汀ADC及MMAE治療且發生在多個組織因子陽性細胞系(圖5B)。

實例 7：游離及 ADC 負載之耳抑素能夠誘導對免疫原性細胞死亡為關鍵之 ER 壓力途徑。

【0260】誘導細胞死亡及釋放 ICD 危險信號與 ER 壓力反應的起始併行發生。將二個組織因子陽性細胞系 HPAFII(胰癌)及 MDA-MB-231(乳細胞癌)暴露至泰舒圖單抗維多汀 ADC、同型-MMAE ADC(H00-MMAE, IgG1 MMAE)或游離 MMAE 18 小時且藉由西方墨點轉漬法分析監測 ER 壓力的誘導。在泰舒圖單抗維多汀 ADC 或 MMAE 游離藥物處理後偵測肌醇必需跨膜激酶/內切核酸酶 1 (IRE1)的磷酸化(圖 6)。亦發生 IRE1 下游效應物 Jun N 端激酶(JNK)的活化，如由增加的磷酸化所監測。另外，經由 ATF4 切割的上調偵測 PKR 樣 ER 激酶(PERK)次要 ER 壓力途徑的活化。這些資料指示耳抑素(包括游離及 ADC 負載兩者)能夠誘導對 ICD 為關鍵之 ER 壓力途徑及在細胞凋亡細胞表面上表現腫瘤抗原。耳抑素初免免疫系統以辨識腫瘤抗原的能力開啟多種組合式治療性選項的可能性。

實例 8：經泰舒圖單抗維多汀 ADC 及 MMAE 殺滅之組織因子陽性細胞誘發來自單核球/巨噬細胞之在攝取死亡細胞之後的強烈趨化性及發炎性媒介物

【0261】對腫瘤治療劑作用機制的研究早就擴展超過腫瘤細胞的細胞溶解。對免疫治療的日益重視強調涉及清除死亡中腫瘤細胞的過程，同時使患者的免疫系統參與以引起抗腫瘤反應。細胞死亡及後續廓清細胞殘渣的方法足

以說明免疫系統參與及刺激的程度以產生靶向腫瘤細胞的反應。

【0262】由MMAE所媒介之免疫原性細胞死亡係經調節的細胞死亡，其活化針對死亡及死亡中腫瘤細胞的抗原之適應性免疫反應且允許產生強健的先天免疫細胞活化及後續靶向特定腫瘤細胞抗原之細胞毒性T細胞反應。在本文中，我們證實經泰舒圖單抗維多汀ADC及MMAE殺滅之組織因子陽性細胞誘發來自單核球/巨噬細胞之在攝取死亡細胞之後的強烈趨化性及發炎性媒介物(圖7A及7B)。另外，這些藉由ICD殺滅細胞調理的單核球/巨噬細胞促進T細胞活化，其證據為產生與細胞毒性T細胞反應相關之特殊發炎性細胞介素。

實例9：泰舒圖單抗維多汀誘導ICD，導致先天免疫細胞活化及可經PD1靶向劑派姆單抗擴大之繼發性T細胞反應

【0263】在暴露至經歷ICD之癌細胞之後所誘導的先天免疫反應啟動可藉由併用派姆單抗治療增強的繼發性T細胞活化。將暴露至泰舒圖單抗維多汀或MMAE的組織因子陽性MDA-MB-231細胞餵養至經CSFE標示之人PBMC達48小時驅動T細胞增生，如由CSFE稀釋(圖8A)及T細胞特异性細胞介素諸如IL12_{p70}及IFN γ 的產生(圖8B及8C)所監測。僅組織因子靶向抗體或同型-MMAE ADC(同型-MMAE，IgG1-MMAE)不誘發這些反應。這些資料支持泰舒圖單抗維多汀誘導ICD，導致先天免疫細胞活化及可經

派姆單抗擴大之繼發性T細胞反應。

【序列表】

- <110>

丹麥商珍美寶股份有限公司(Genmab A/S)
美商默沙東藥廠(Merck Sharp & Dohme Corp.)
- <120>

使用抗 PD-1 抗體與抗組織因子抗體-藥物共軛體之組合以治療癌症之方法
- <140>

TW 108115778
- <141>

2019-05-07
- <150>

US 62/753,725
- <151>

2018-10-31
- <150>

US 62/668,088
- <151>

2018-05-07
- <160>

34
- <170>

FastSEQ Windows 4.0 版
- <210>

1
- <211>

8
- <212>

PRT
- <213>

人工序列
- <220>
- <223>

合成性建構體
- <400>

1
- Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala

1 5
- <210>

2
- <211>

8
- <212>

PRT
- <213>

人工序列
- <220>
- <223>

合成性建構體
- <400>

2
- Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr

1 5
- <210>

3
- <211>

11
- <212>

PRT
- <213>

人工序列
- <220>
- <223>

合成性建構體
- <400>

3
- Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser

1 5 10
- <210>

4
- <211>

6
- <212>

PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性建構體

<400> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg
1 5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性建構體

<400> 5

Ala Ala Ser
1

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性建構體

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性建構體

<400> 7

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

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 8
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Arg
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 9
<211> 25
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>
<223> 合成性建構體

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

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

<220>

<223> 合成性建構體

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

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 17
Asn Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 18
Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15
Asn

<210> 19
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 19
Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 20
Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成性建構體

<400> 21
Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 22
Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 23
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 24
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 24
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met Gly
1 5 10

<210> 25
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

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

<210> 26
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 26
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 27
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 27
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys
20

<210> 28
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 28
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 29
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 29
Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15
Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 30
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 31
<211> 120

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 31
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 32
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 32
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45
Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80
Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95
Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 33
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Val Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys 65	Asn	Arg	Val	Thr	Leu 70	Thr	Thr	Asp	Ser	Ser 75	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr 80
Met	Glu	Leu	Lys	Ser 85	Leu	Gln	Phe	Asp	Asp 90	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr 95	Cys
Ala	Arg	Arg	Asp 100	Tyr	Arg	Phe	Asp	Met 105	Gly	Phe	Asp	Tyr	Trp 110	Gly	Gln
Gly	Thr	Thr 115	Val	Thr	Val	Ser	Ser 120	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly 125	Pro	Ser	Val
Phe	Pro 130	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser 135	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu 140	Ser	Thr	Ala	Ala
Leu 145	Gly	Cys	Leu	Val	Lys 150	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu 155	Pro	Val	Thr	Val	Ser 160
Trp	Asn	Ser	Gly 165	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val 170	His	Thr	Phe	Pro	Ala 175	Val
Leu	Gln	Ser	Ser 180	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu 185	Ser	Ser	Val	Val	Thr 190	Val	Pro
Ser	Ser 195	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr 200	Tyr	Thr	Cys	Asn	Val 205	Asp	His	Lys
Pro	Ser 210	Asn	Thr	Lys	Val	Asp 215	Lys	Arg	Val	Glu	Ser 220	Lys	Tyr	Gly	Pro
Pro 225	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro 230	Ala	Pro	Glu	Phe	Leu 235	Gly	Gly	Pro	Ser	Val 240
Phe	Leu	Phe	Pro 245	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr 250	Leu	Met	Ile	Ser	Arg 255	Thr
Pro	Glu	Val	Thr 260	Cys	Val	Val	Val	Asp 265	Val	Ser	Gln	Glu	Asp 270	Pro	Glu
Val	Gln	Phe 275	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp 280	Gly	Val	Glu	Val	His 285	Asn	Ala	Lys
Thr	Lys 290	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln 295	Phe	Asn	Ser	Thr	Tyr 300	Arg	Val	Val	Ser
Val 305	Leu	Thr	Val	Leu	His 310	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn 315	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys 320
Cys	Lys	Val	Ser	Asn 325	Lys	Gly	Leu	Pro	Ser 330	Ser	Ile	Glu	Lys	Thr 335	Ile
Ser	Lys	Ala	Lys 340	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu 345	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr 350	Leu	Pro
Pro	Ser 355	Gln	Glu	Glu	Met	Thr	Lys 360	Asn	Gln	Val	Ser	Leu 365	Thr	Cys	Leu
Val	Lys 370	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser 375	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn
Gly 385	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn 390	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro 395	Pro	Val	Leu	Asp	Ser 400
Asp	Gly	Ser	Phe 405	Phe	Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu 410	Thr	Val	Asp	Lys	Ser 415	Arg
Trp	Gln	Glu	Gly 420	Asn	Val	Phe	Ser	Cys 425	Ser	Val	Met	His	Glu 430	Ala	Leu
His	Asn	His 435	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser 440	Leu	Ser	Leu	Ser	Leu 445	Gly		

<210> 34
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成性建構體

<400> 34															
Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5					10					15	
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Lys	Gly	Val	Ser	Thr	Ser
			20					25					30		
Gly	Tyr	Ser	Tyr	Leu	His	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro
		35					40					45			
Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Ala	Ser	Tyr	Leu	Glu	Ser	Gly	Val	Pro	Ala
50						55					60				

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

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療個體的癌症之方法，該方法包含向該個體投予(1)抗體或其抗原結合片段及(2)與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該(1)抗體與程序性死亡-1(PD-1)結合且抑制PD-1活性，其中該(2)抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列，

且其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；

及

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

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；
(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及
(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，
其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號
方案定義。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約0.9
mg/kg至約2.1 mg/kg的劑量範圍投予。

【第3項】

如請求項2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約1.3
mg/kg的劑量投予。

【第4項】

如請求項2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以1.3
mg/kg的劑量投予。

【第5項】

如請求項2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以約2.0
mg/kg的劑量投予。

【第6項】

如請求項2之方法，其中該抗體-藥物共軛體係以2.0
mg/kg的劑量投予。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體約每1週投予一次、約每2週投予一次、約每3週投予一次或約每4週投予一次。

【第8項】

如請求項7之方法，其中該抗體-藥物共軛體約每3週投予一次。

【第9項】

如請求項7之方法，其中該抗體-藥物共軛體每3週投予一次。

【第10項】

如請求項1至9中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約50 mg至約500 mg的均一劑量(flat dose)範圍投予。

【第11項】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約200 mg的均一劑量投予。

【第12項】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以200 mg的均一劑量投予。

【第13項】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係以約400 mg的均一劑量投予。

【第14項】

如請求項1至10中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體

或其抗原結合片段係以 400 mg 的均一劑量投予。

【第 15 項】

如請求項 1 至 14 中任一項之方法，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 1 週投予一次、約每 2 週投予一次、約每 3 週投予一次、約每 4 週投予一次、約每 5 週投予一次或約每 6 週投予一次。

【第 16 項】

如請求項 15 之方法，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 3 週投予一次。

【第 17 項】

如請求項 15 之方法，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段每 3 週投予一次。

【第 18 項】

如請求項 15 之方法，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段約每 6 週投予一次。

【第 19 項】

如請求項 15 之方法，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段每 6 週投予一次。

【第 20 項】

如請求項 1 至 19 中任一項之方法，其中該癌症係乳癌。

【第 21 項】

如請求項 20 之方法，其中該乳癌係 ER+/HER2- 乳癌或三陰性乳癌。

【第22項】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該癌症係子宮頸癌。

【第23項】

如請求項22之方法，其中該個體不是治療法的候選對象。

【第24項】

如請求項23之方法，其中該治療法包含放射療法及/或切除手術。

【第25項】

如請求項24之方法，其中該個體未曾接受子宮頸癌的先前全身性療法。

【第26項】

如請求項22至25中任一項之方法，其中該子宮頸癌係腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

【第27項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中該子宮頸癌係晚期子宮頸癌。

【第28項】

如請求項27之方法，其中該晚期子宮頸癌係第3期或第4期子宮頸癌。

【第29項】

如請求項27或28之方法，其中該晚期子宮頸癌係轉移性子宮頸癌。

【第30項】

如請求項22至29中任一項之方法，其中該子宮頸癌係復發性子宮頸癌。

【第31項】

如請求項1至30中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段係單株抗體或其單株抗原結合片段。

【第32項】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與SEQ ID NO：7之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與SEQ ID NO：8之胺基酸序列具有至少85%序列同一性之胺基酸序列。

【第33項】

如請求項1至32中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：7之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：8之胺基酸序列。

【第34項】

如請求項1至33中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之該抗TF抗體係泰舒圖單抗(tisotumab)。

【第35項】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該抗體-藥物共

軀體進一步包含介於該抗TF抗體或其抗原結合片段與該單甲基耳抑素E之間的連接子。

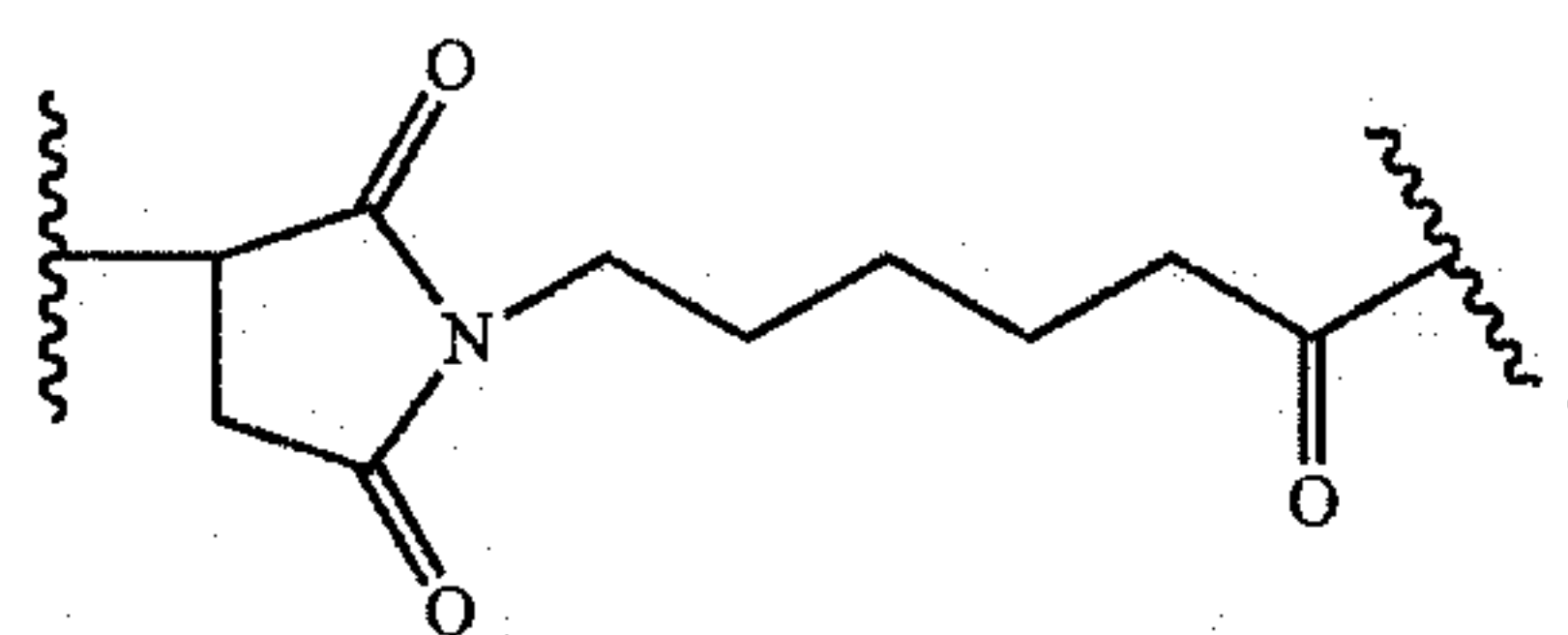
【第36項】

如請求項35之方法，其中該連接子係可切割肽連接子。

【第37項】

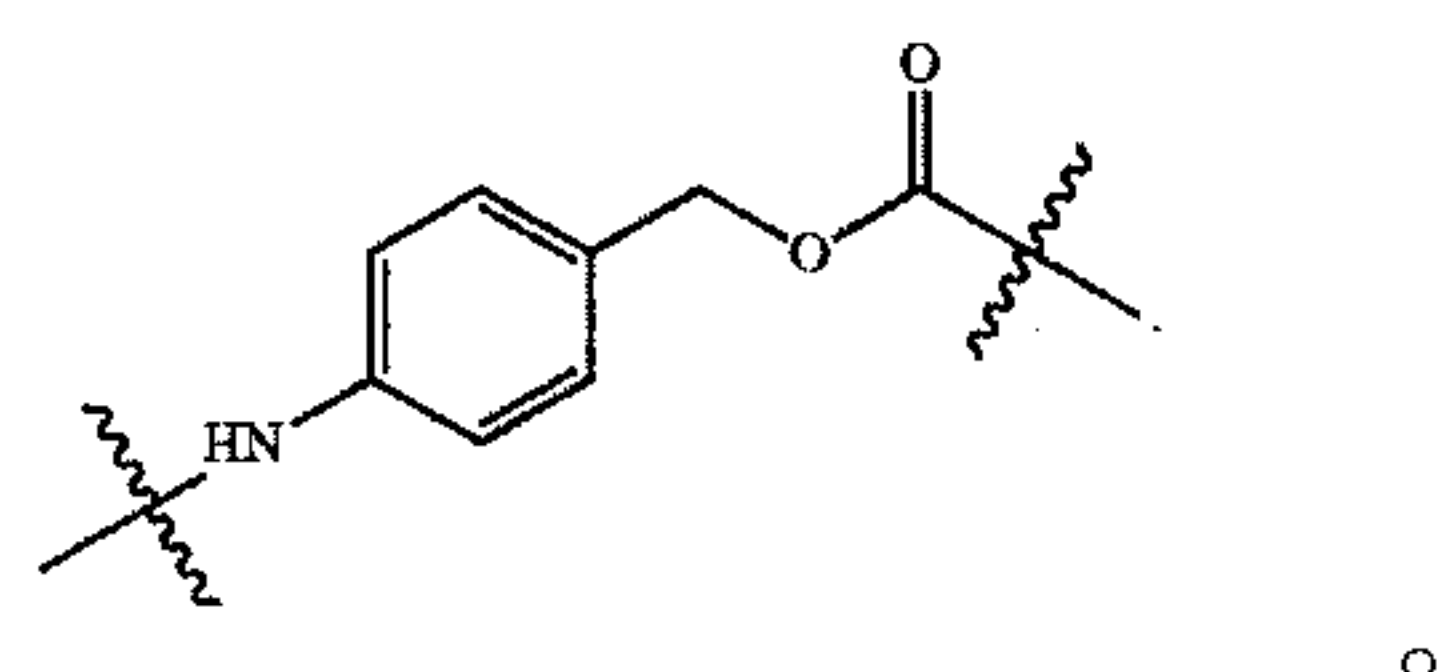
如請求項36之方法，其中該可切割肽連接子具有式：
-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC係：



b) vc係雙肽纈胺酸-瓜胺酸，且

c) PAB係：



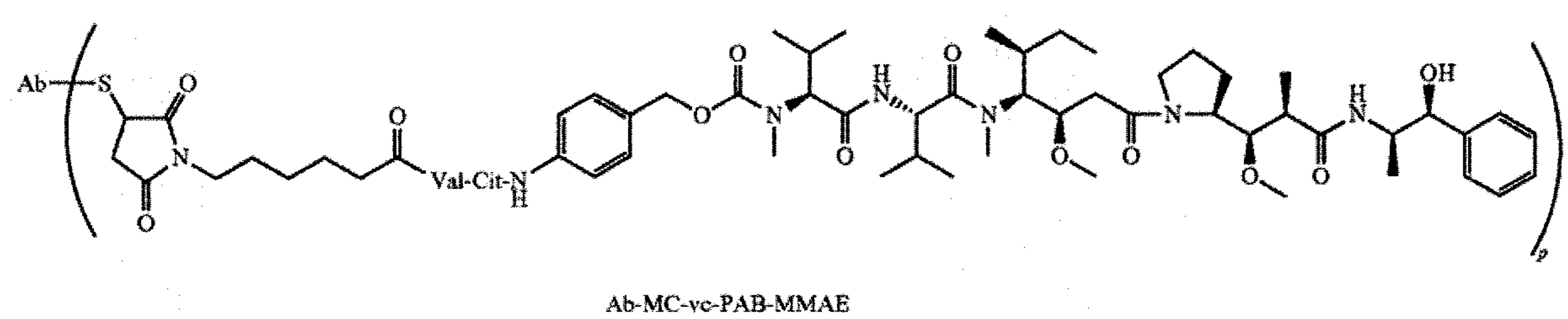
【第38項】

如請求項35至37中任一項之方法，其中該連接子係附接至該抗TF抗體或其抗原結合片段之巰基殘基，該巰基殘基係藉由部分還原或完全還原該抗TF抗體或其抗原結合片段而獲得。

【第39項】

如請求項38之方法，其中該連接子係附接至MMAE，

其中該抗體-藥物共軛體具有下式結構：



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

【第 40 項】

如請求項 39 之方法，其中在該抗體-藥物共軛體族群中 p 的平均值係約 4。

【第 41 項】

如請求項 1 至 40 中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀(vedotin)。

【第 42 項】

如請求項 1 至 41 中任一項之方法，其中該抗體-藥物共軛體之投予途徑係靜脈內。

【第 43 項】

如請求項 1 至 42 中任一項之方法，其中該抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含與 SEQ ID NO：31 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含與 SEQ ID NO：32 之胺基酸序列具有至少 85% 序列同一性之胺基酸序列。

【第 44 項】

如請求項1至43中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO：31之胺基酸序列，且該輕鏈可變區包含SEQ ID NO：32之胺基酸序列。

【第45項】

如請求項1至44中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體包含重鏈及輕鏈，該重鏈包含SEQ ID NO：33之胺基酸序列，且該輕鏈包含SEQ ID NO：34之胺基酸序列。

【第46項】

如請求項1至45中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體係派姆單抗(pembrolizumab)。

【第47項】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內或皮下。

【第48項】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係靜脈內。

【第49項】

如請求項1至46中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之投予途徑係皮下。

【第50項】

如請求項1至49中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係依序投予。

【第51項】

如請求項1至49中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體係同時投予。

【第52項】

如請求項1至51中任一項之方法，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現TF。

【第53項】

如請求項1至52中任一項之方法，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的癌細胞表現PD-L1。

【第54項】

如請求項1至53中任一項之方法，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($TPS \geq 1$)。

【第55項】

如請求項1至53中任一項之方法，其中該個體具有高PD-L1表現之腫瘤($TPS \geq 50$)。

【第56項】

如請求項1至53中任一項之方法，其中該個體具有表現PD-L1之腫瘤($CPS \geq 1$)。

【第57項】

如請求項1至56中任一項之方法，其中衍生自該癌症之腫瘤包含一或多個表現PD-L1、PD-L2或PD-L1及PD-L2兩者之細胞。

【第58項】

如請求項1至57中任一項之方法，其中至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%來自該個體的T細胞表現PD-1。

【第59項】

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

【第60項】

如請求項59之方法，其中該一或多個治療效應係選自由下列所組成之群組：衍生自該癌症的腫瘤大小、客觀反應率、反應持續時間、發生反應所需時間、無進展存活期及整體存活期。

【第61項】

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

【第62項】

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

【第63項】

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

【第64項】

如請求項1至63中任一項之方法，其中該個體經投予該抗體-藥物共軛體及該抗PD-1抗體或其抗原結合片段之後展現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少

約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約二年、至少約三年、至少約四年或至少約五年的整體存活期。

【第65項】

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

【第66項】

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

【第67項】

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

【第68項】

如請求項66或67之方法，其中該一或多起不良事件係貧血、腹痛、出血、甲狀腺高能症、甲狀腺低能症、低血

鉀、低血鈉、鼻出血、疲勞、噁心、禿髮、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾降低、腹瀉、嘔吐、周邊神經病變或整體身體健康惡化。

【第69項】

如請求項66至68中任一項之方法，其中該一或多起不良事件係第3級或高於第3級不良事件。

【第70項】

如請求項66至68中任一項之方法，其中該一或多起不良事件係嚴重不良事件。

【第71項】

如請求項66或67之方法，其中該一或多起不良事件係結膜炎、結膜潰瘍及/或角膜炎且該額外劑係不含保存劑之潤滑點眼劑、眼血管收縮劑、抗生素及/或類固醇點眼劑。

【第72項】

如請求項1至71中任一項之方法，其中該個體係人類。

【第73項】

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

【第74項】

如請求項1至73中任一項之方法，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係於醫藥組成物中，該醫藥組成物包含

該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及醫藥上可接受之載劑。

【第75項】

一種套組，其包含：

(a) 劑量範圍約50 mg至約500 mg的抗體或其抗原結合片段，其中該抗體與程序性死亡-1 (PD-1)結合且抑制PD-1活性，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：17之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：18之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：19之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：20之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：21之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：22之胺基酸序列；

(b) 劑量範圍約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的與組織因子(TF)結合之抗體-藥物共軛體，其中該抗體-藥物共軛體包含與單甲基耳抑素E共軛之抗TF抗體或其抗原結合片段，其中該抗TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，其包含SEQ ID NO：1之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，其包含SEQ ID NO：2之胺基酸序列；

及

(iii) CDR-H3，其包含SEQ ID NO：3之胺基酸序列；

且

其中該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，其包含SEQ ID NO：4之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，其包含SEQ ID NO：5之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，其包含SEQ ID NO：6之胺基酸序列，

其中該抗TF抗體或其抗原結合片段之CDR係由IMGT編號方案定義；及

(c) 根據如請求項1至74中任一項之方法使用該抗PD-1抗體或其抗原結合片段及該抗體-藥物共軛體的說明。

【第76項】

如請求項75之套組，其中該抗PD-1抗體或其抗原結合片段係派姆單抗。

【第77項】

如請求項76之套組，其中該派姆單抗之劑量係200 mg。

【第78項】

如請求項76之套組，其中該派姆單抗之劑量係400 mg。

【第79項】

如請求項75至78中任一項之套組，其中該抗體-藥物共軛體係泰舒圖單抗維多汀。

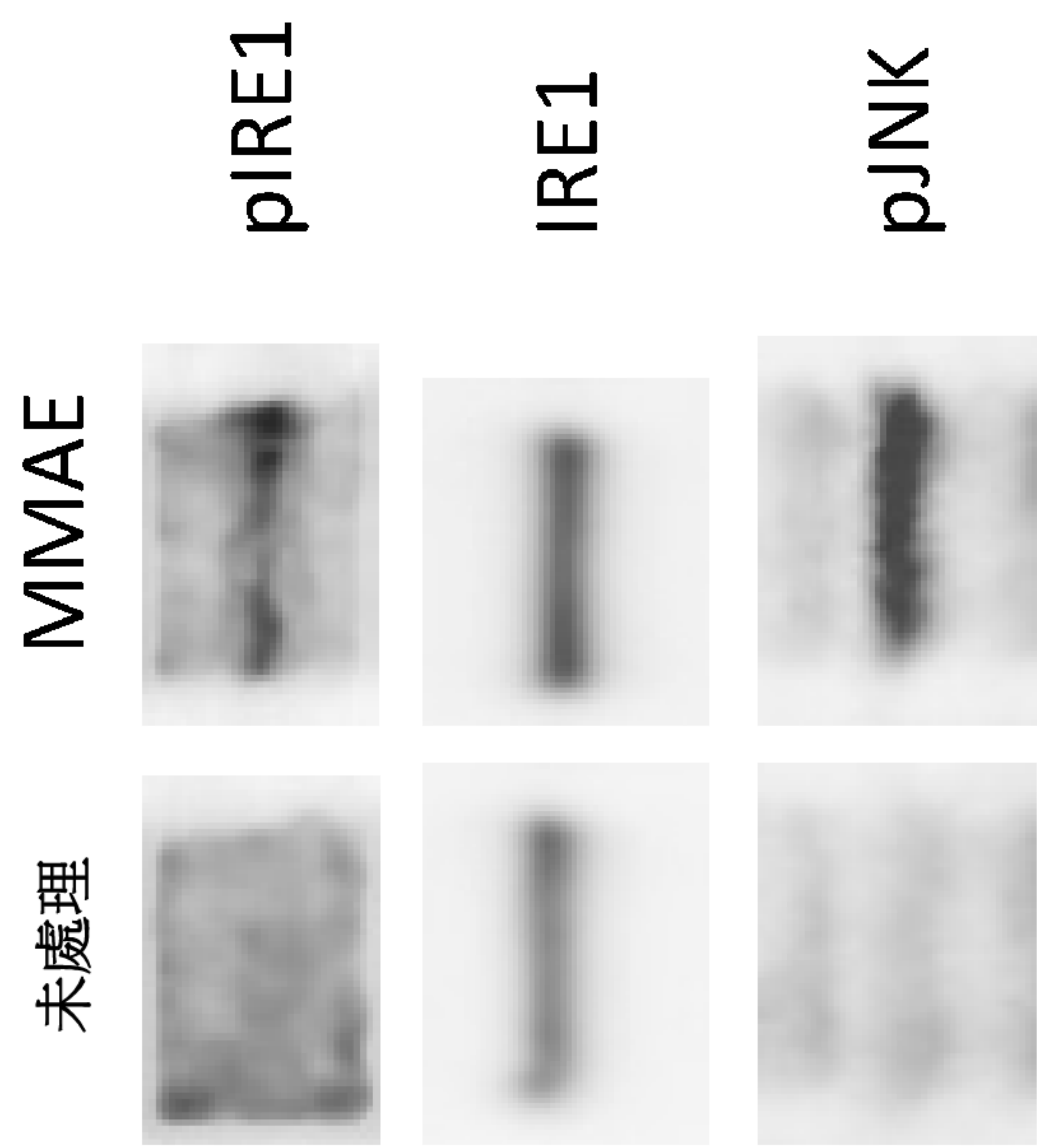
【第80項】

如請求項 79 之套組，其中該泰舒圖單抗維多汀之劑量係 1.3 mg/kg。

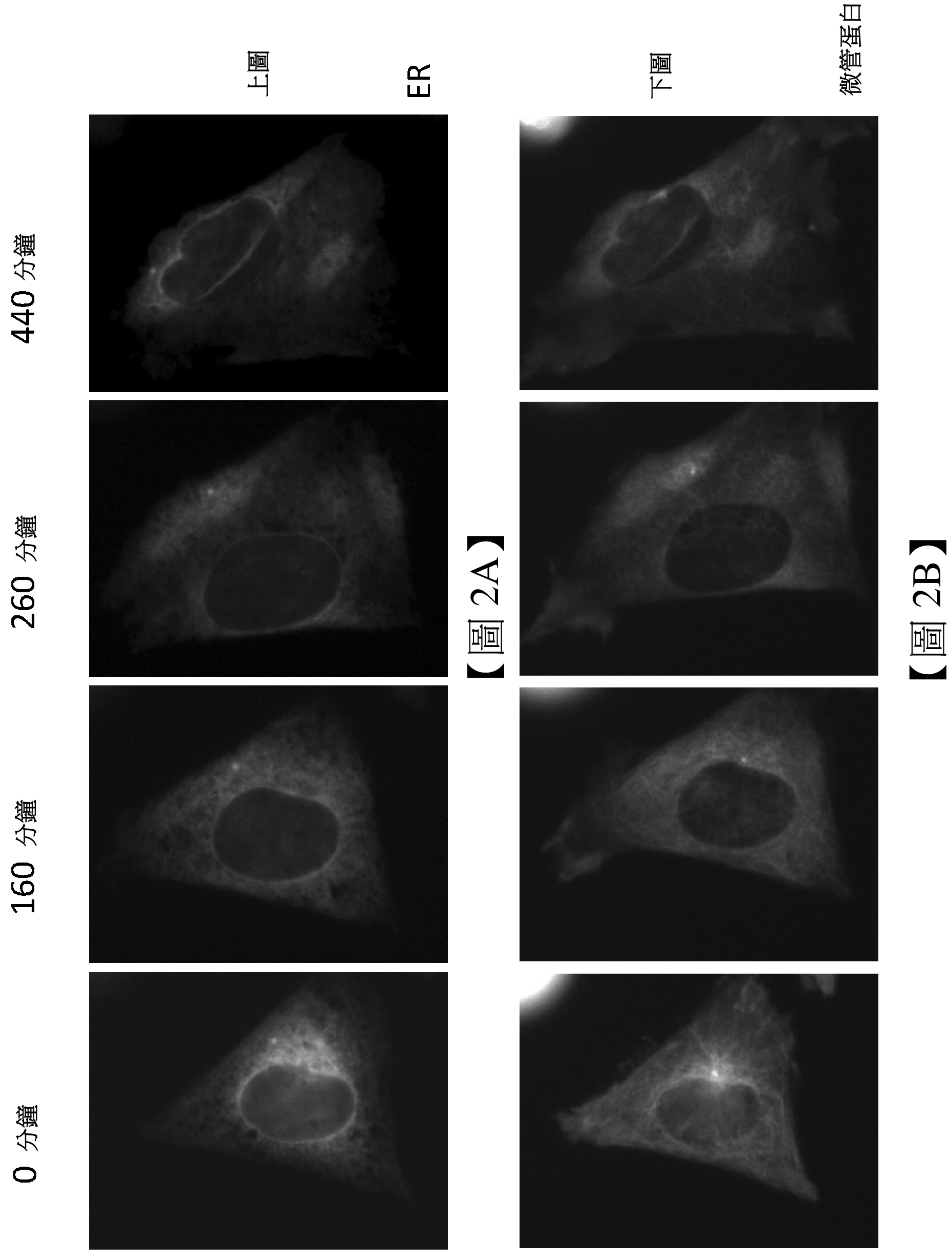
【第 81 項】

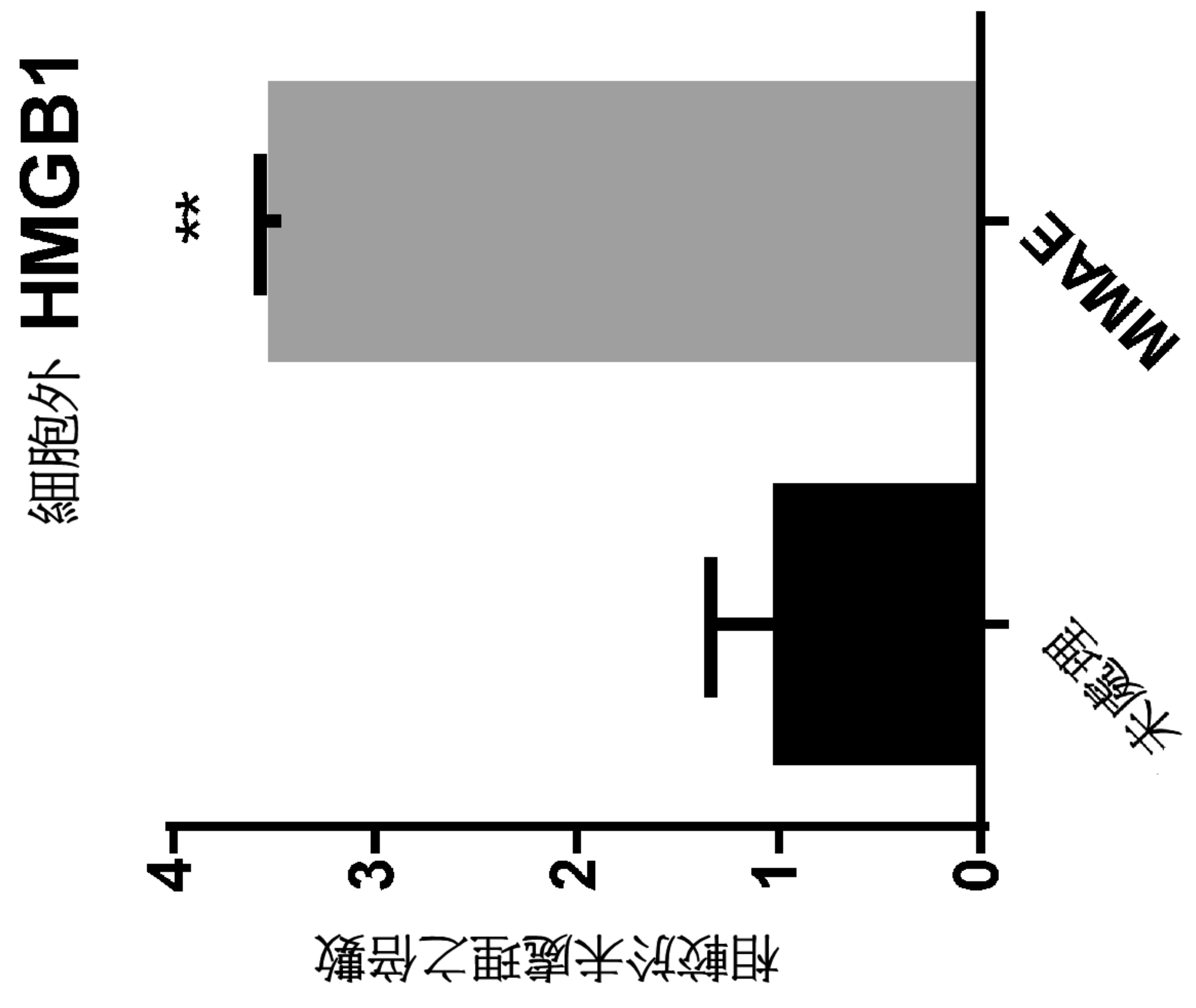
如請求項 79 之套組，其中該泰舒圖單抗維多汀之劑量係 2.0 mg/kg。

【發明圖式】

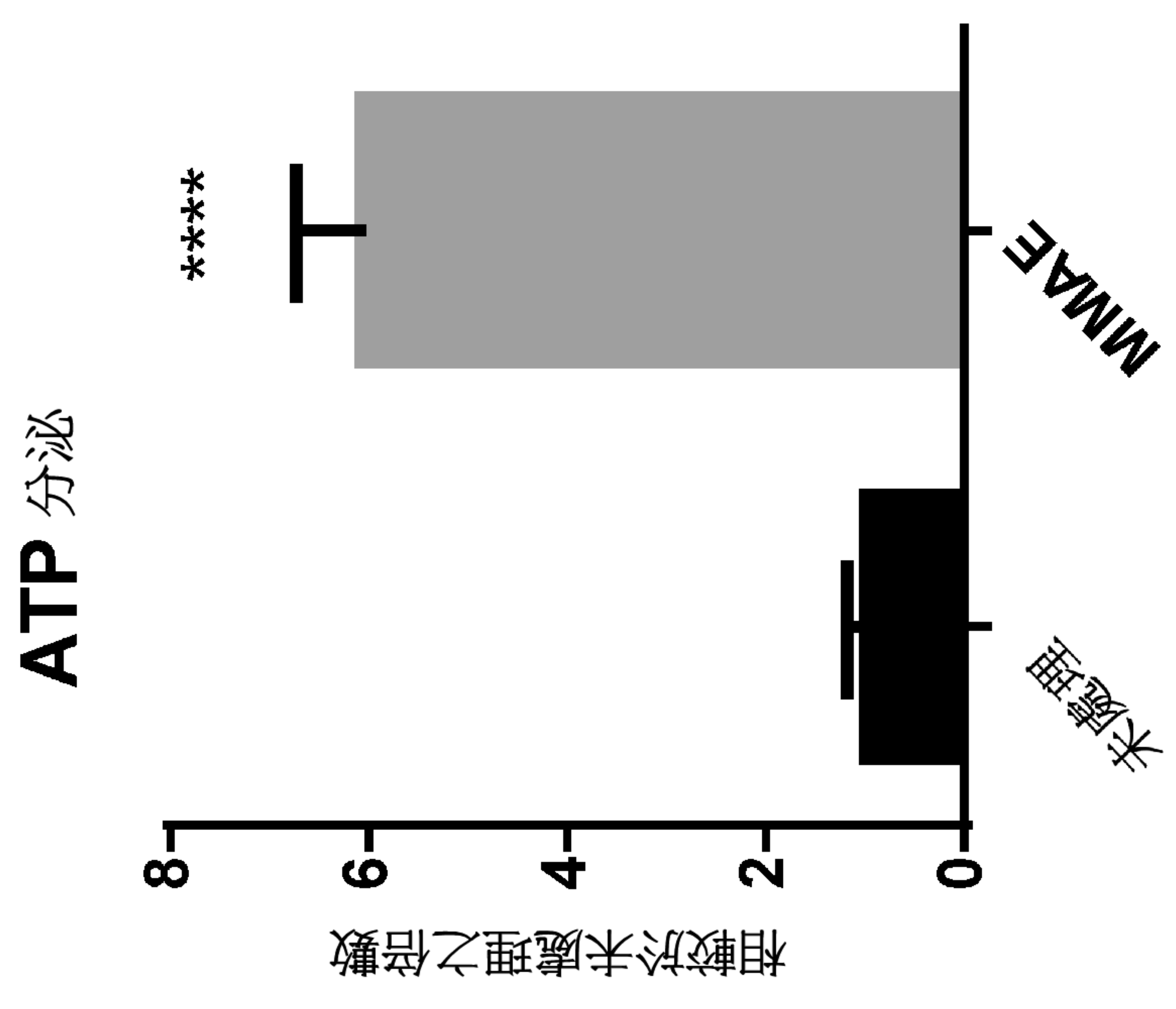


【圖 1】

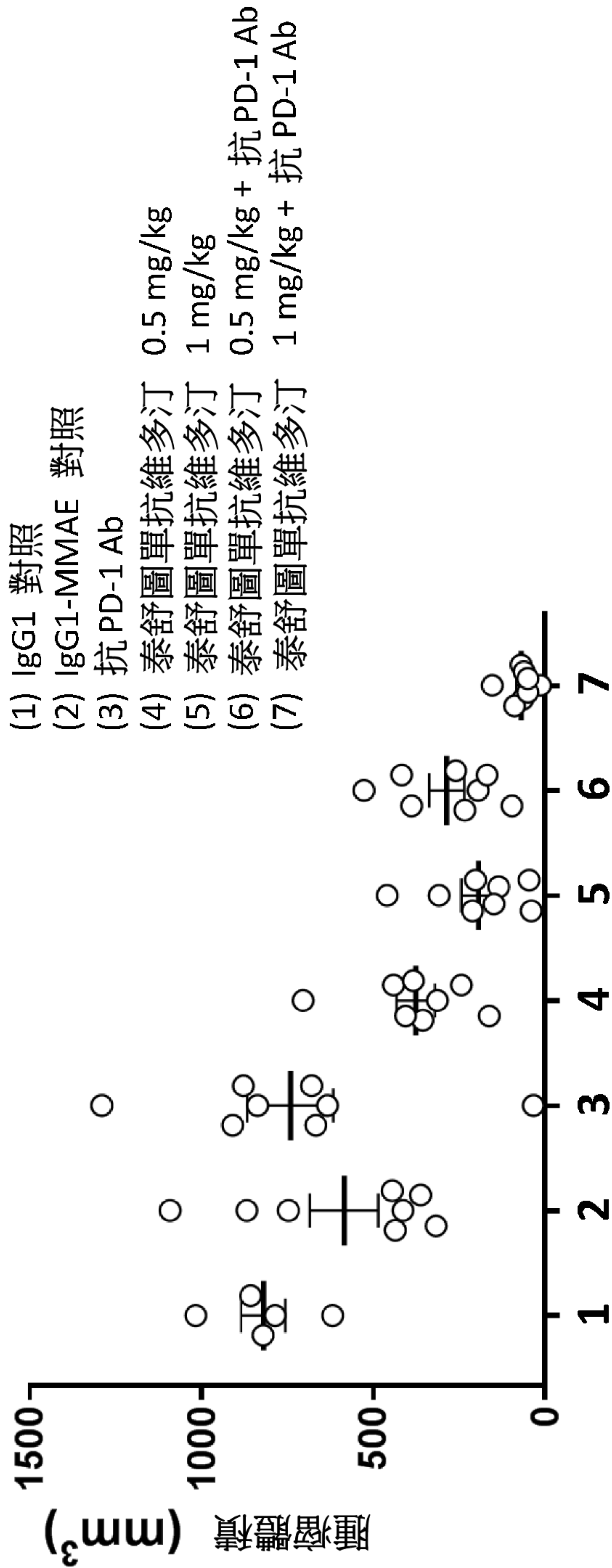
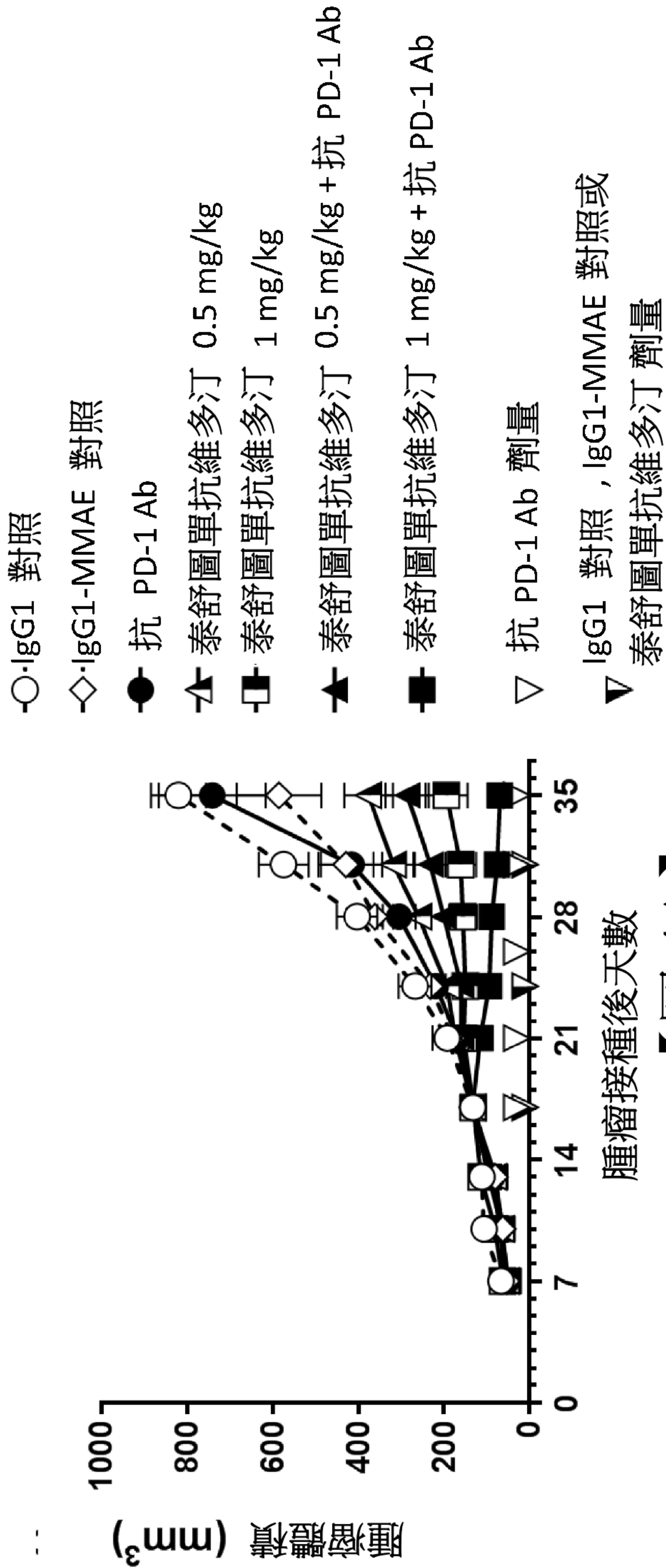




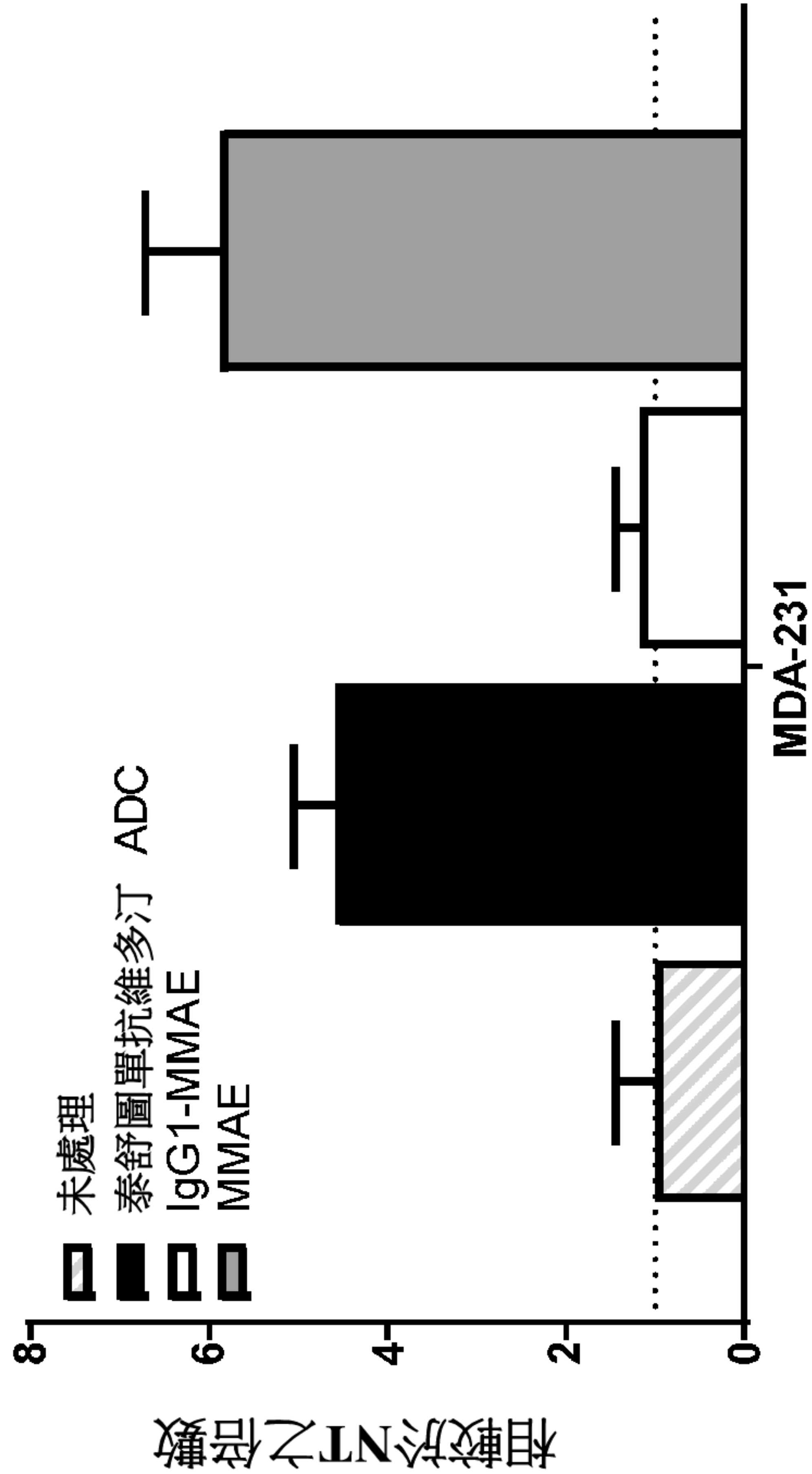
【圖 3B】



【圖 3A】

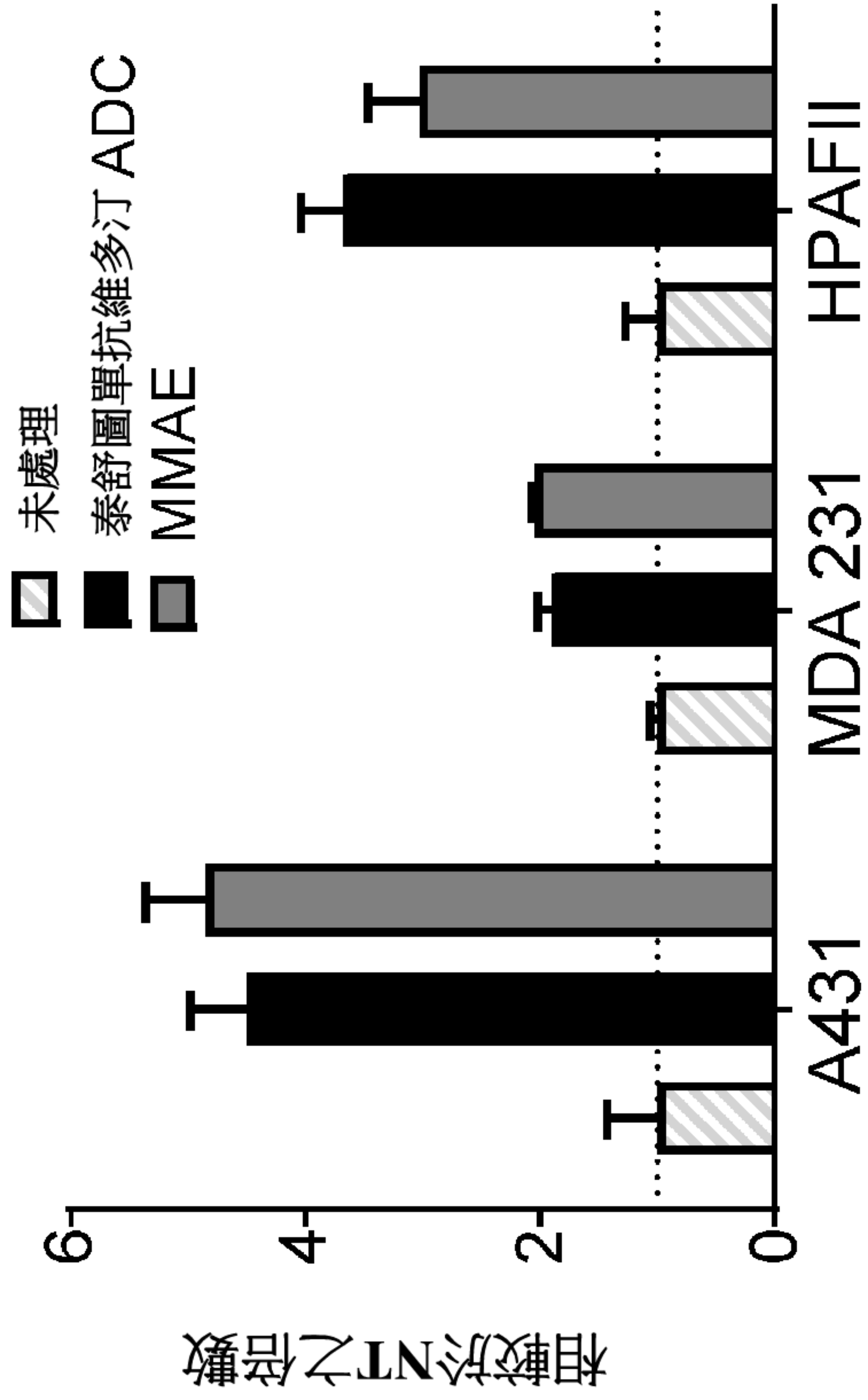


ATP 分泌



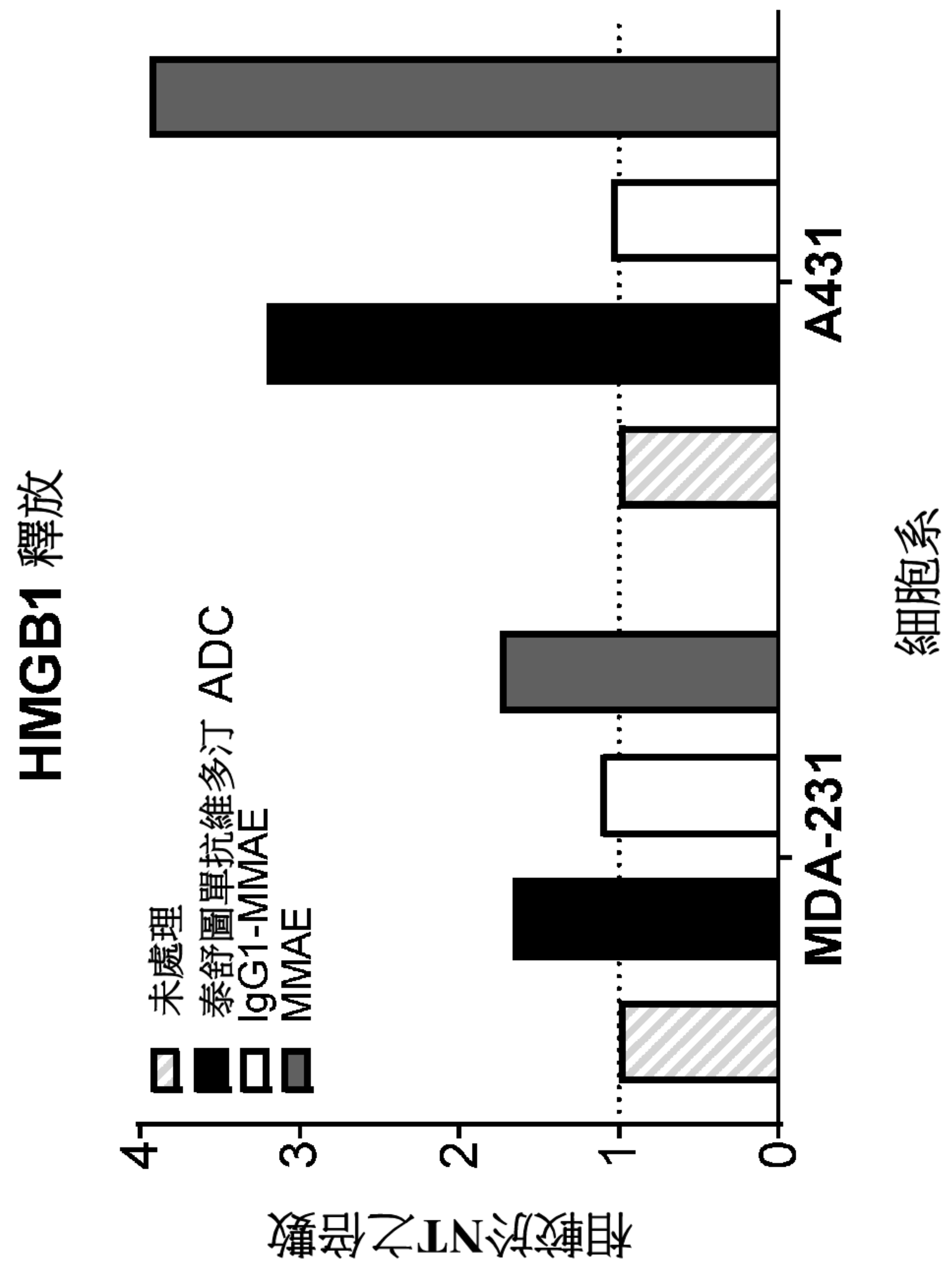
【圖 5A】

ATP 分泌

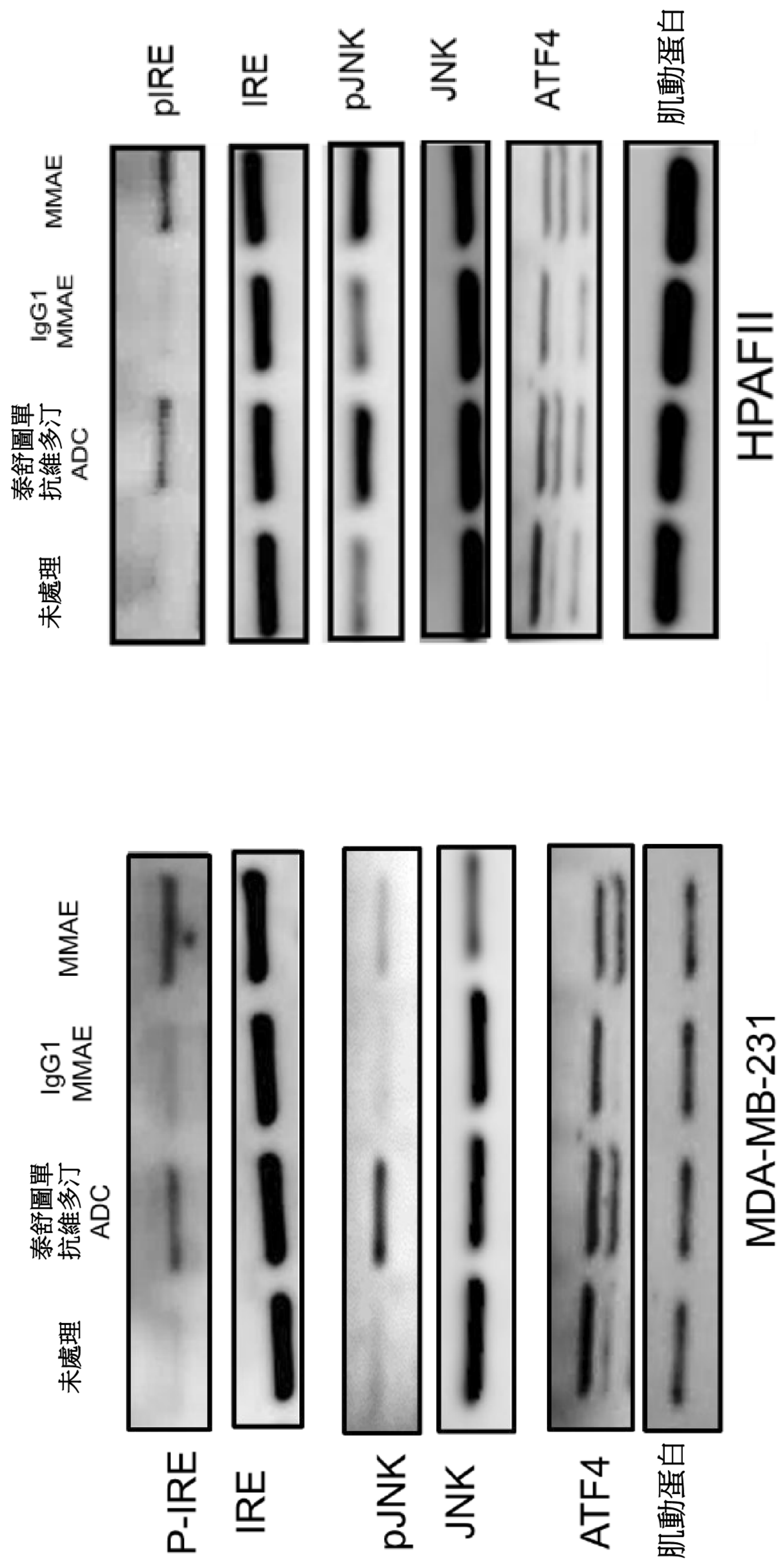


細胞系

【圖 5B】



【圖 5C】

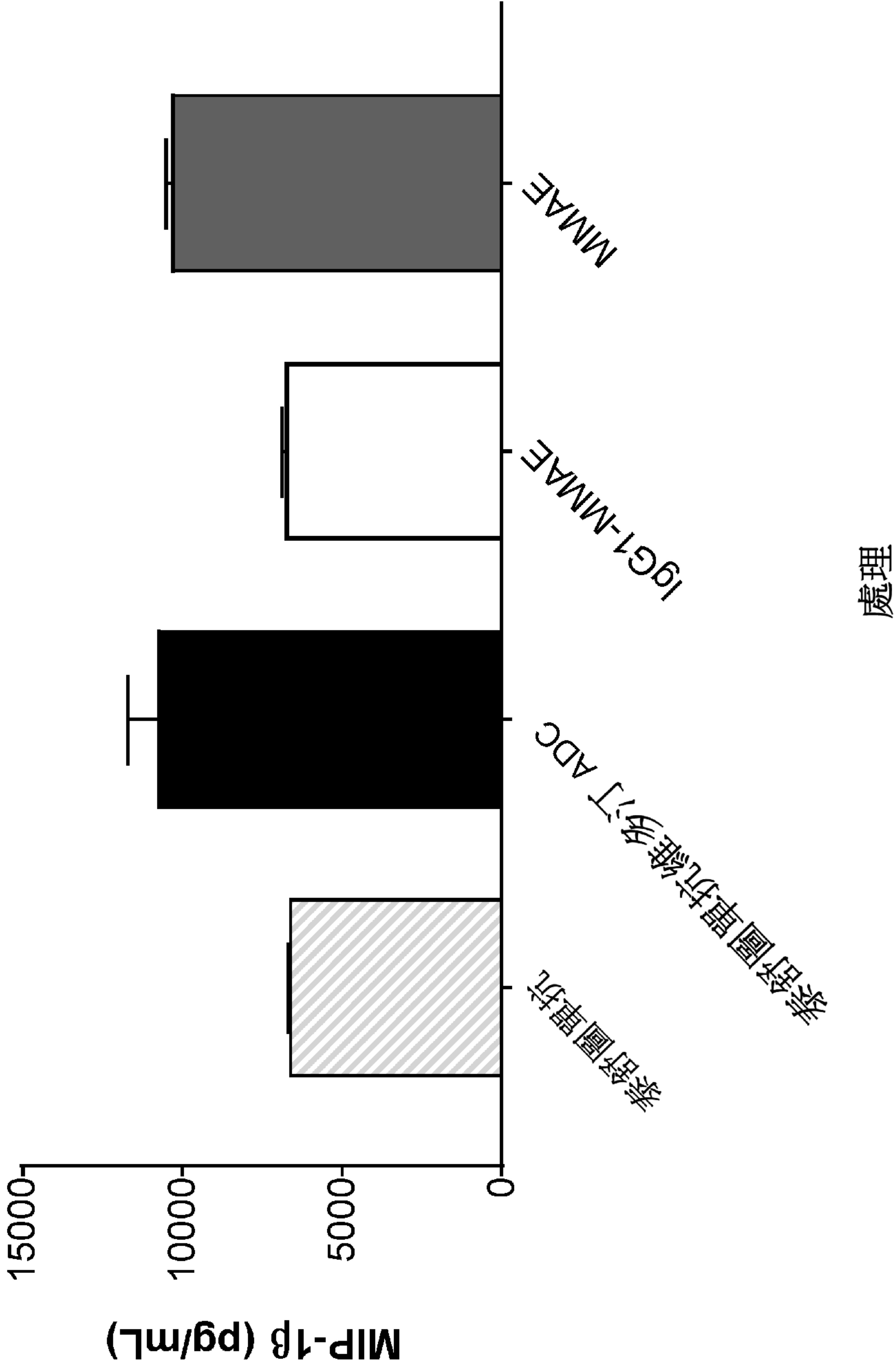


【圖 6】

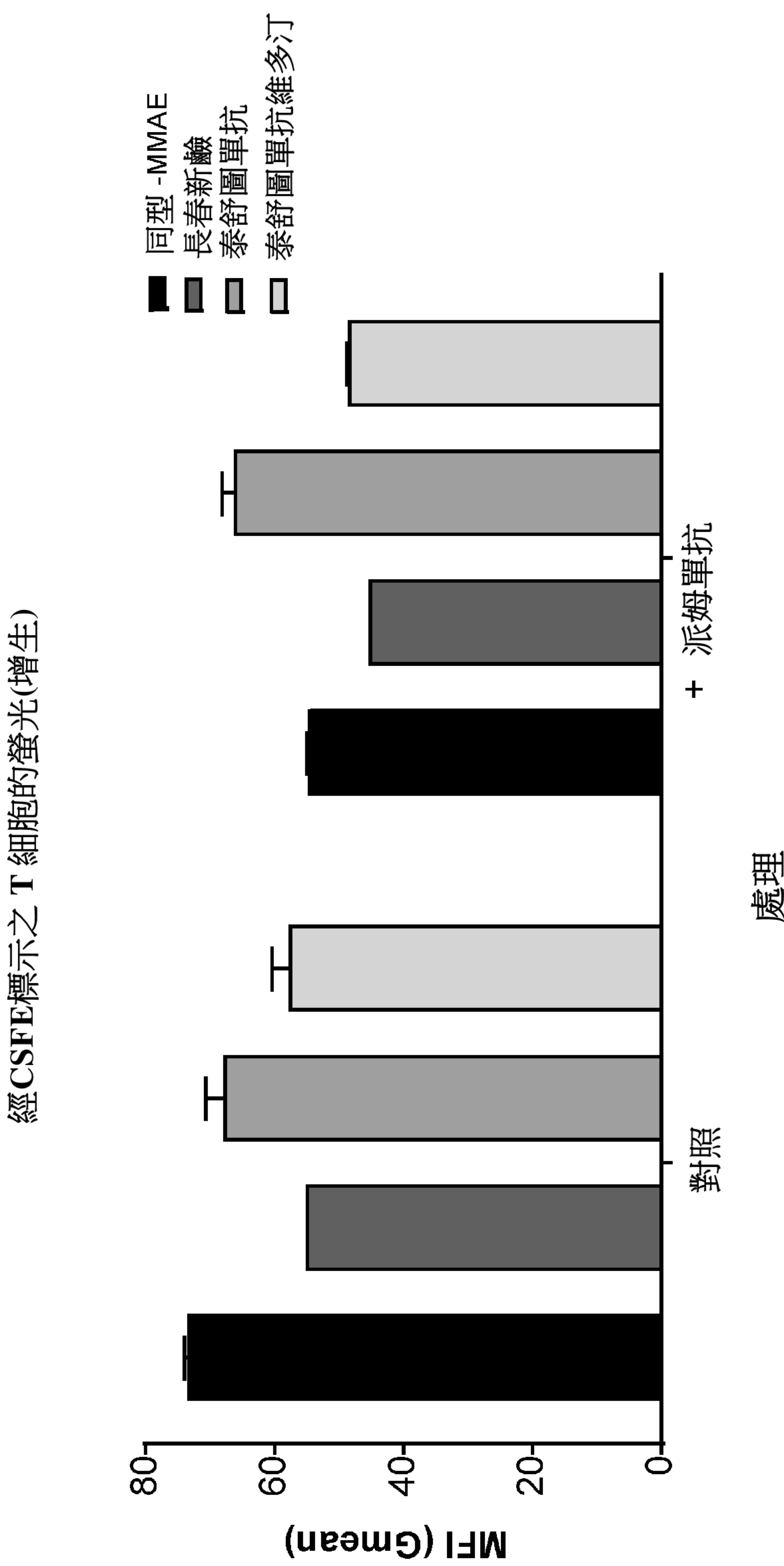


【圖 7A】

MIP-1β 生產 PBMC/MDA-MB-231 共培養

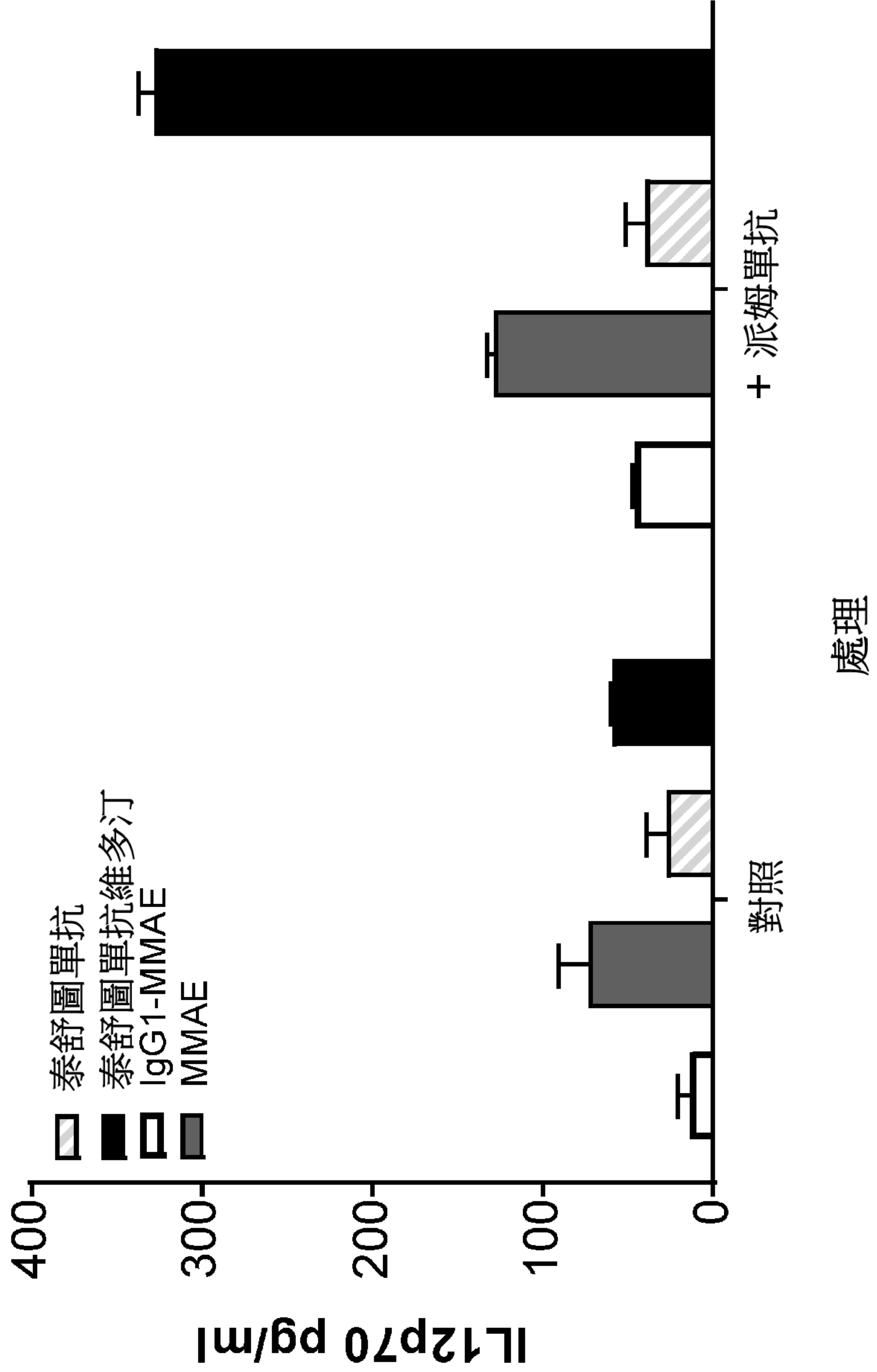


【圖 7B】



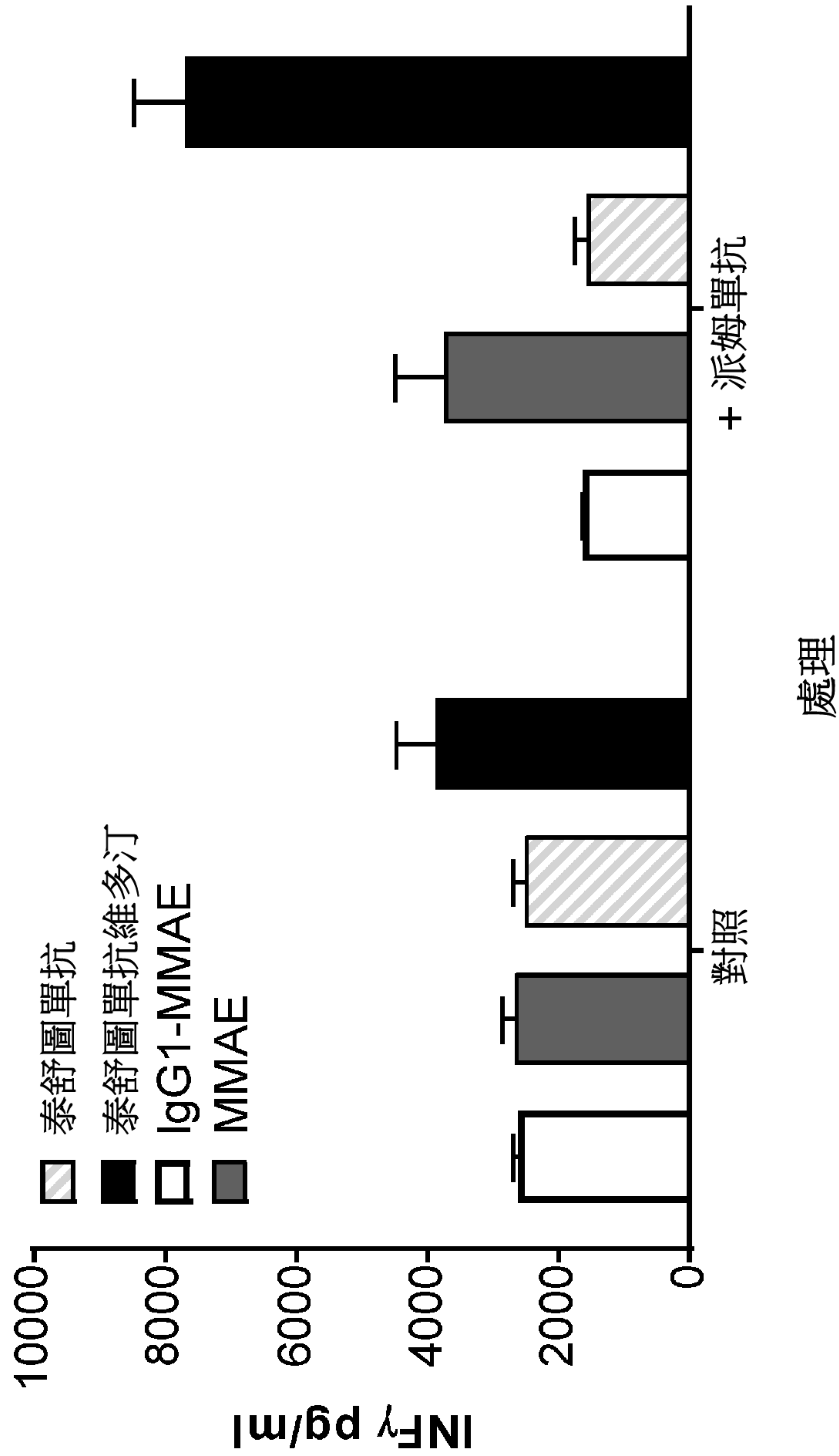
【圖 8A】

IL12p70生產PBMc/MDA-MB-231共培養



【圖 8B】

IFN γ 生產 PBMC/MDA-MB-231 共培養



【圖 8C】