



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 112584872 A

(43) 申请公布日 2021.03.30

(21) 申请号 201980054479.8

L·V·妮卡西欧 S·C·阿利

(22) 申请日 2019.08.14

(74) 专利代理机构 上海专利商标事务所有限公
司 31100

(30) 优先权数据

62/765,093 2018.08.16 US

代理人 陈扬扬 钱文字

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.02.18

(51) Int.Cl.

A61K 47/68 (2017.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/046467 2019.08.14

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/037024 EN 2020.02.20

(71) 申请人 展马博联合股份有限公司

地址 丹麦哥本哈根

(72) 发明人 R·A·兰格瓦拉

E·C·W·布里吉 S·维普罗根

B·德高吉 O·O·阿比多也

权利要求书5页 说明书71页

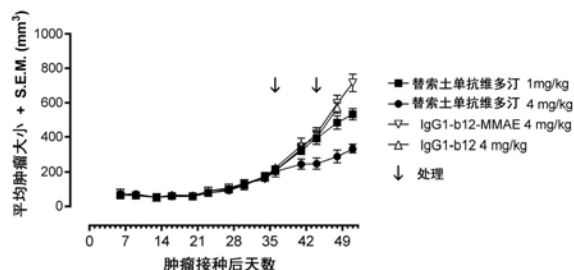
序列表5页 附图5页

(54) 发明名称

抗组织因子抗体-药物偶联物及其在癌症治
疗中的用途

(57) 摘要

本发明提供例如通过给予能与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物来治疗对象中的癌症,例如卵巢癌、腹膜癌和输卵管癌的方法和组合物。本发明还提供制品和组合物,其包括能与TF结合的、用来治疗癌症(例如卵巢癌、腹膜癌和输卵管癌)的所述抗体-药物偶联物。



1. 一种治疗对象中的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的方法,该方法包括向对象给予能与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物包括与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体-药物偶联物以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予。

2. 如权利要求1所述的方法,其中剂量约为2.0mg/kg。

3. 如权利要求1所述的方法,其中所述剂量为2.0mg/kg。

4. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。

5. 如权利要求1-3中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物每3周给予一次。

6. 如权利要求1所述的方法,其中剂量约为0.65mg/kg。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述剂量为0.65mg/kg。

8. 如权利要求1所述的方法,其中剂量约为0.9mg/kg。

9. 如权利要求1所述的方法,其中所述剂量为0.9mg/kg。

10. 如权利要求1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次。

11. 如权利要求1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物每周给予一次。

12. 如权利要求1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次,持续连续3周,并且后面是约1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。

13. 如权利要求1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物每周给予一次,持续连续3周,并且后面是1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。

14. 如权利要求1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物在约4周周期的约第1、8和15天给予。

15. 如权利要求1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物在4周周期的第1、8和15天给予。

16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

17. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

18. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用基于铂的疗法治疗。

20. 如权利要求19所述的方法,其中所述癌症是铂耐药性的。

21. 如权利要求20所述的方法,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2个月或更久时经历了疾病进展或复发。

22. 如权利要求20所述的方法,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后6个月内经历了疾病进展或复发。

23. 如权利要求20所述的方法,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月之间经历了疾病进展或复发。

24. 如权利要求19-23中任一项所述的方法,其中所述癌症不是铂难治性的。

25. 如权利要求19-24中任一项所述的方法,其中对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内未经历疾病进展或复发。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用VEGF拮抗剂治疗。

27. 如权利要求26所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。

28. 如权利要求27所述的方法,其中所述抗VEGF抗体是贝伐单抗。

29. 如权利要求1-28中任一项所述的方法,其中所述对象接受过在先全身疗法并且在所述全身疗法时或之后经历疾病进展。

30. 如权利要求1-29中任一项所述的方法,其中所述对象接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。

31. 如权利要求30所述的方法,其中在先全身治疗是化疗方案,其中聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂不是化疗。

32. 如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述卵巢癌是上皮性卵巢癌。

34. 如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述癌症是腹膜癌。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述腹膜癌是原发性腹膜癌。

36. 如权利要求1-31中任一项所述的方法,其中所述癌症是输卵管癌。

37. 如权利要求1-36中任一项所述的方法,其中所述癌症是晚期癌症。

38. 如权利要求37所述的方法,其中所述晚期癌症是3期或4期癌症。

39. 如权利要求37或38所述的方法,其中所述晚期癌症是转移性癌症。

40. 如权利要求1-39中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性癌症。

41. 如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

42. 如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

43. 如权利要求1-42中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包括:

(i) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;

(ii) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2;以及

(iii) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;并且

其中所述轻链可变区包括:

(i) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1;

(ii) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2;以及

(iii) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

44. 如权利要求1-43中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列。

45. 如权利要求1-44中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸

序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

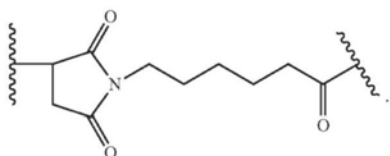
46. 如权利要求1-45中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索单抗。

47. 如权利要求1-46中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

48. 如权利要求47所述的方法,其中接头是可切割肽接头。

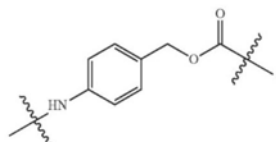
49. 如权利要求48所述的方法,其中可切割肽接头具有式:-MC-vc-PAB-,其中:

a) MC是:



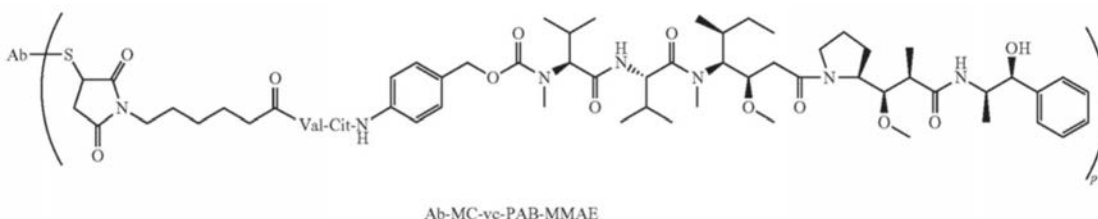
b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

c) PAB是:



50. 如权利要求47-49中任一项所述的方法,其中接头连接于抗TF抗体的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述接头连接于单甲基奥瑞他汀E (MMAE),其中所述抗体-药物偶联物具有如下结构:



其中,p表示1至8的数字,S表示抗TF抗体的巯基残基,并且Ab表示抗TF抗体或其抗原结合片段。

52. 如权利要求51所述的方法,其中抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。

53. 如权利要求1-52中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物是替索单抗维多汀。

54. 如权利要求1-53中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

55. 如权利要求1-54中任一项所述的方法,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约

45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的癌细胞表达TF。

56. 如权利要求1-55中任一项所述的方法,其中对象中的一种或多种治疗效果在给予抗体-药物偶联物后相对于基线得到改善。

57. 如权利要求56所述的方法,其中一种或多种治疗效果选自下组:源自癌症的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期和CA-125水平。

58. 如实施方式1-57中任一项所述的方法,相对于源自给予所述抗体-药物偶联物之前的癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

59. 如权利要求1-58中任一项所述的方法,其中客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

60. 如权利要求1-59中任一项所述的方法,其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。

61. 如权利要求1-60中任一项所述的方法,其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存期。

62. 如权利要求1-61中任一项所述的方法,其中给予抗体-药物偶联物后,对该抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

63. 如权利要求1-62中任一项所述的方法,其中相对于获自给予抗体-药物偶联物之前的对象的血液样品中的CA-125水平,所述对象在来自对象的血液样品中展现出CA-125水平减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

64. 如权利要求1-63中任一项所述的方法,其中对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。

65. 如权利要求1-64中任一项所述的方法,其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防或降低一个或多个不良事件的严重程度。

66. 如权利要求64或65所述的方法,其中一个或多个不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或一般身体健康恶化。

67. 如权利要求64-66中任一项所述的方法,其中所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

68. 如权利要求64-66中任一项所述的方法,其中所述一个或多个不良事件是严重不良事件。

69. 如权利要求64-68中任一项所述的方法, 其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎, 并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

70. 如权利要求1-69中任一项所述的方法, 其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

71. 如权利要求1-70中任一项所述的方法, 其中所述对象是人。

72. 如权利要求1-71中任一项所述的方法, 其中抗体-药物偶联物在包含抗体-药物偶联物和药学上可接受的载体的药物组合物中。

73. 一种试剂盒, 其包括:

(a) 范围为约0.65mg/kg-约2.1mg/kg的能与组织因子 (TF) 结合的抗体-药物偶联物的剂量, 其中所述抗体-药物偶联物包含与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段; 和

(b) 根据权利要求1-72中任一项所述的方法使用所述抗体药物偶联物的说明书。

抗组织因子抗体-药物偶联物及其在癌症治疗中的用途

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2018年8月16提交的美国临时申请第62/765,093号的优先权,其内容通过引用全文纳入本文。

[0003] 以ASCII文本文件提交的序列列表

[0004] 下述以ASCII文本文件提交的内容通过引用其全部内容纳入本文:计算机可读形式(CRF)序列列表(文件名:761682000940SEQLIST.TXT,记录日期:2019年8月13日,大小:6KB)。

技术领域

[0005] 本发明涉及抗组织因子(TF)抗体-药物偶联物及其用于治疗癌症(如卵巢癌,腹膜癌和输卵管癌)的方法。

背景技术

[0006] 组织因子(TF),也称为促凝血酶原激酶、因子III或CD142,是存在于内皮下组织、血小板和白细胞中的一种蛋白质,是从酶原凝血酶原开始形成凝血酶所必需的。凝血酶的形成最终导致血液凝结。TF使细胞能够启动凝血级联反应,并且其作为凝血因子VIIa(FVIIa)(一种丝氨酸蛋白酶)的高亲和力受体。所得的复合物提供催化事件,该催化事件负责通过特定的有限蛋白水解作用来启动凝血蛋白酶级联反应。与这些蛋白酶级联反应的作为无功能的前体进行循环的其他辅助因子不同,TF是一种高效的引发剂,当在细胞表面表达时,它是完全功能性的。

[0007] TF是丝氨酸蛋白酶因子VIIa(FVIIa)的细胞表面受体。FVIIa与TF的结合开始细胞内的信号传导过程,所述信号传导功能在血管生成中起作用。血管生成是生长和发育以及伤口愈合中的正常过程,但它也是肿瘤从休眠状态转变为恶性状态的基本步骤。当癌细胞获得产生参与血管生成的蛋白质(即血管生成生长因子)的能力时,这些蛋白质被肿瘤释放到附近组织中,从而刺激新血管从现有的健康血管向着肿瘤萌发并进入肿瘤中。一旦新血管进入肿瘤,肿瘤就能迅速扩大其大小并侵入局部组织和器官。通过新血管,癌细胞可以进一步逃逸到循环系统中并在其他器官中滞留而形成新的肿瘤,也称为转移瘤。

[0008] 在多种类型的癌症中观察到TF的表达,并且与更具侵略性的疾病相关。此外,人TF也以可溶的可变剪接形式asHTF存在。已经发现asHTF促进肿瘤生长(Hobbs等,2007, Thrombosis Res.120(2):S13-S21)。

[0009] 最常见的卵巢癌类型是上皮性卵巢癌。上皮性卵巢癌有多种类型,包括浆液性癌、粘液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌等。上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的分期和治疗相同。铂二联方案(platinum doublet)是一线晚期卵巢癌的标准治疗。几乎所有晚期疾病患者都将接受化疗的初步治疗,而卡铂加紫杉醇治疗的患者可获得近4年的中位总生存期(OS)。尽管生存结果似乎比许多其他晚期肿瘤类型好,但实际上这种疾病的典型特征是多发性复发和多管线化疗。卵巢癌最大的未满足需求是对铂类治疗有耐药性或不能耐

受铂类治疗的患者的治疗。这些患者几乎没有治疗选择。用于治疗这部分患者的单药疗法包括紫杉醇、聚乙二醇脂质体阿霉素 (PLD) 和拓扑替康。缓解率在10-15%之间,总生存期约为12个月。2014年,FDA批准阿瓦斯丁(贝伐单抗)与紫杉醇、PLD或拓扑替康联合治疗这部分患者。阿瓦斯丁联合化疗使无进展生存期(PFS)由单纯化疗的3.4个月提高到6.8个月。如PFS和总生存期(OS)所衡量的临床效益降得很低,甚至随着一线治疗的增加预后也差。因此,迫切需要更有效的治疗方法来治疗铂耐药性卵巢癌(PROC)。

[0010] 本发明通过提供高度特异和有效的抗TF抗体-药物偶联物来满足改善卵巢癌、腹膜癌和输卵管癌治疗的需要。

[0011] 本文引用的所有参考文献,包括专利申请、专利出版物和科技文献,均通过引用整体并入本文,就好像每个单独的参考文献均已明确地和单独地指出通过引用并入。

发明内容

[0012] 本文提供了一种治疗对象中的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的方法,该方法包括向对象给予能与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物包括与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体-药物偶联物以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予。在一些实施方式中,剂量为约2.0mg/kg。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物约每3周给予一次。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物每3周给予一次。在本文的任何实施方式的一些中,剂量为约0.65mg/kg。在本文的任何实施方式的一些中,剂量为0.65mg/kg。在本文的任何实施方式的一些中,剂量为约0.9mg/kg。在本文的任何实施方式的一些中,剂量为0.9mg/kg。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物每周给予一次。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物约每周给予一次。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物约每周给予一次,持续连续3周,并且后面是1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物每周给予一次,持续连续3周,并且后面是1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物在约4周周期的约第1、8和15天给予。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物在4周周期的第1、8和15天给予。在本文的任何实施方式的一些中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。在本文的任何实施方式的一些中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。在本文的任何实施方式的一些中,对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是抗体-药物偶联物。在本文的任何实施方式的一些中,对象先前已经用基于铂的疗法治疗。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是铂耐药性的。在本文的任何实施方式的一些中,对象在用基于铂的疗法治疗后2个月或更久时经历了疾病进展或复发。在本文的任何实施方式的一些中,对象在用基于铂的疗法治疗后6个月内经历了疾病进展或复发。在本文的任何实施方式的一些中,对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月内经历了疾病进展或复发。在本文的任何实施方式的一些中,癌症不是铂难治性的。在本文的任何实施方式的一些中,对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内未经历疾病进展或复发。在本文的任何实

施方式的一些中,对象先前已经用VEGF拮抗剂治疗。在本文的任何实施方式的一些中,VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。在本文的任何实施方式的一些中,抗VEGF抗体是贝伐单抗。在本文的任何实施方式的一些中,对象接受过在先全身疗法并且在全身疗法时或之后经历疾病进展。在本文的任何实施方式的一些中,对象接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。在本文的任何实施方式的一些中,多轮在先全身治疗处于铂耐药性环境中。在本文的任何实施方式的一些中,在先全身治疗是化疗方案,其中聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂不是化疗。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是卵巢癌。在本文的任何实施方式的一些中,卵巢癌是上皮性卵巢癌。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是腹膜癌。在本文的任何实施方式的一些中,腹膜癌是原发性腹膜癌。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是输卵管癌。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是晚期癌症。在本文的任何实施方式的一些中,晚期癌症是3期或4期癌症。在本文的任何实施方式的一些中,晚期癌症是转移性癌症。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是复发性癌症。在本文的任何实施方式的一些中,单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E (MMAE)。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包括:

[0013] (i) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;

[0014] (ii) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2;以及

[0015] (iii) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;并且

[0016] 其中所述轻链可变区包括:

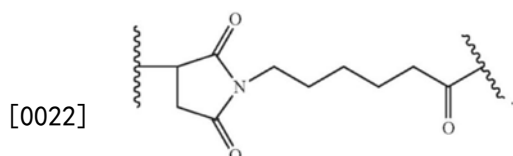
[0017] (i) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1;

[0018] (ii) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2;以及

[0019] (iii) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

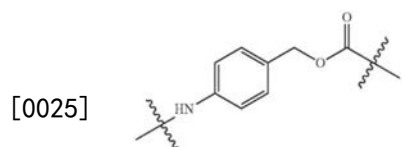
[0020] 在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包含重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与氨基酸序列SEQ ID NO:7有至少85%相同性的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与氨基酸序列SEQ ID NO:8有至少85%相同性的氨基酸序列。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗 (tisotumab)。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。在本文的任何实施方式的一些中,接头是可切割肽接头。在本文的任何实施方式的一些中,可切割肽接头具有这样的结构式: -MC-vc-PAB-, 其中:

[0021] a) MC是:

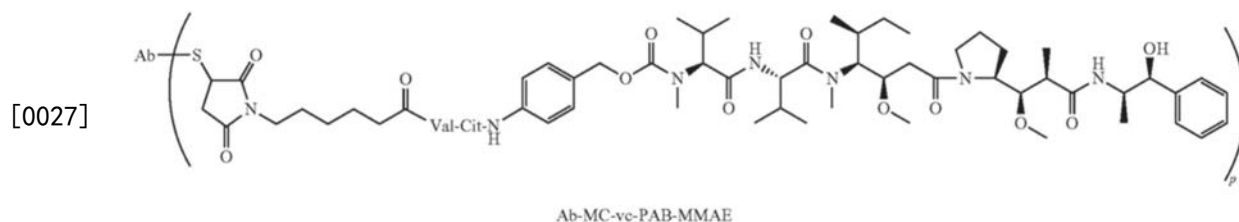


[0023] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

[0024] c) PAB是:



[0026] 在本文的任何实施方式的一些中,接头连接于抗TF抗体的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。在本文的任何实施方式的一些中,接头连接单甲基奥瑞他汀E (MMAE),其中抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0028] 其中,p表示1至8的数字,S表示抗TF抗体的巯基残基,并且Ab表示抗TF抗体或其抗原结合片段。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物群体中P的平均值为约4。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀(tisotumab vedotin)。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。在本文的任何实施方式的一些中,至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的癌细胞表达TF。在本文的任何实施方式的一些中,对象中的一种或多种治疗效果在给予抗体-药物偶联物后相对于基线得到改善。在本文的任何实施方式的一些中,一种或多种治疗效果选自下组:源自癌症的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期和CA-125水平。在本文的任何实施方式的一些中,相对于源自给予抗体-药物偶联物之前的癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在本文的任何实施方式的一些中,客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在本文的任何实施方式的一些中,对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。在本文的任何实施方式的一些中,对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存期。在本文的任何实施方式的一些中,给予抗体-药物偶联物后,对该抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个

月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。在本文的任何实施方式的一些中,相对于获自给予抗体-药物偶联物之前的对象的血液样品中的CA-125水平,所述对象在来自对象的血液样品中展现出CA-125水平减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在本文的任何实施方式的一些中,对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。在本文的任何实施方式的一些中,对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防或降低一个或多个不良事件的严重程度。在本文的任何实施方式的一些中,一个或多个不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或一般身体健康恶化。在本文的任何实施方式的一些中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。在本文的任何实施方式的一些中,一个或多个不良事件是严重的不良事件。在本文的任何实施方式的一些中,一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他药剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。在本文的任何实施方式的一些中,对象是人。在本文的任何实施方式的一些中,抗体-药物偶联物在包含抗体-药物偶联物和药学上可接受的载体的药物组合物中。

[0029] 本文还提供试剂盒,其包括:

[0030] (a) 范围为约0.65mg/kg-约2.1mg/kg的能与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物的剂量,其中所述抗体-药物偶联物包含与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段;和

[0031] (b) 根据本文任一实施方式所述的方法使用所述抗体药物偶联物的说明书。

[0032] 附图简要说明

[0033] 图1是显示抗体-药物偶联物替索土单抗维多汀的作用机理(MOA)的图。

[0034] 图2显示了每三周一次(Q3W方案)或每28天周期的第1、8和15天(剂量密集方案)给药的替索土单抗维多汀的临床试验的研究设计概述。

[0035] 图3显示了在SCID小鼠的SKOV-3异种移植模型中替索土单抗维多汀的体内抗肿瘤活性。替索土单抗维多汀(1或4mg/kg)、同种型对照ADC(IgG1-b12-MMAE,4mg/kg)或同种型对照IgG(IgG1-b12,4mg/kg)处理后,SCID小鼠中SKOV-3异种移植模型的平均肿瘤大小。通过卡尺测量评估肿瘤大小。误差棒表示均值的标准误差(S.E.M.)。

[0036] 图4显示了裸鼠中卵巢癌患者衍生的异种移植模型中替索土单抗维多汀的体内抗肿瘤活性。替索土单抗维多汀(4mg/kg)、同种型对照ADC(IgG1-b12-MMAE,4mg/kg)或同种型对照IgG(IgG1-b12,4mg/kg)处理后,无胸腺裸鼠中OVFX 1993患者衍生的异种移植模型中的平均肿瘤大小。通过卡尺测量评估肿瘤大小。误差棒表示均值的标准误差(S.E.M.)。

[0037] 图5A显示了裸鼠中卵巢癌患者衍生的异种移植模型中替索土单抗维多汀的体内抗肿瘤活性。用替索土单抗维多汀(2mg/kg)或同种型对照(2mg/kg)治疗后,无胸腺裸鼠中CTG-0956患者衍生的异种移植模型的平均肿瘤大小。通过卡尺测量评估肿瘤大小。误差棒表示均值的标准误差(S.E.M.)。图5B显示了用替索土单抗维多汀(2mg/kg)或同种型对照

(2mg/kg) 治疗后小鼠的体重。

[0038] 图6A显示了裸鼠中卵巢癌患者衍生的异种移植模型中替索土单抗维多汀的体内抗肿瘤活性。用替索土单抗维多汀 (2mg/kg) 或同种型对照 (2mg/kg) 治疗后, 无胸腺裸鼠中 CTG-1086 患者衍生的异种移植模型的平均肿瘤大小。通过卡尺测量评估肿瘤大小。误差棒表示均值的标准误差 (S.E.M.)。图6B显示了用替索土单抗维多汀 (2mg/kg) 或同种型对照 (2mg/kg) 治疗后小鼠的体重。

具体实施方式

[0039] I. 定义

[0040] 为了更好地理解本发明, 首先定义某些术语。如本申请所用, 除本文另有描述外, 以下每个术语应具有如下含义。在整个申请中描述了额外定义。

[0041] 本文所用术语“和/或”应被视作具体公开了两种特征或组分的每一种, 伴随或不伴随另一种。因此, 在例如本文的短语“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)、和“B”(单独)。类似地, 在例如“A、B和/或C”的短语中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一种: A、B、和C; A、B、或C; A或C; A或B; B或C; A和C; A和B; B和C; A(单独); B(单独); 和C(单独)。

[0042] 应理解, 本文描述的本发明的方面和实施方式包括“包含”, “组成”和“基本上由.....组成”方面和实施方式。

[0043] 除非另有定义, 本文使用的所有科技术语与本公开所属领域普通技术人员所理解的通常含义相同。例如, 《生物医药和分子生物学简明词典》(Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology), Juo, Pei-Show, 第2版, 2002, CRC出版社 (CRC Press); 《细胞和分子生物学词典》(The Dictionary of Cell and Molecular Biology), 第3版, 1999, 学术出版社 (Academic Press); 和《牛津生物化学和分子生物学辞典》(Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology), 修订, 2000, 牛津大学出版社 (Oxford University Press), 向技术人员提供了本公开使用的很多术语的常用词典。

[0044] 单位、前缀和符号以它们的国际单位制 (SI) 接受的形式表示。数值范围包括限定该范围的数值。本文提供的标题不是本公开各种方面的限制, 可以参考说明书整体理解本公开的各种方面或实施方式。因此, 下面紧接着定义的术语完全参考说明书全文定义。

[0045] 术语“组织因子”、“TF”、“CD142”、“组织因子抗原”、“TF抗原”和“CD142抗原”在本文中可互换使用, 并且除非另有说明, 否则包括细胞天然表达或在用组织因子基因转染的细胞上表达的人组织因子的任何变体、同种型和物种同源物。在一些实施方式中, 组织因子包含Genbank登录号NP_001984中存在的氨基酸序列。

[0046] 术语“免疫球蛋白”表示这样的一类结构相关的蛋白质, 其由两对多肽链组成: 一对轻 (L) 低分子量链和一对重 (H) 链, 所有四条链通过二硫键相互连接。免疫球蛋白的结构已经被充分表征。参见例如《基础免疫学》(Fundamental Immunology) 第7章 (Paul, W., 编, 第2版, 瑞文出版社 (Raven Press), 纽约 (1989))。简言之, 各重链通常包含重链可变区 (本文中缩写为V_H或VH) 和重链恒定区 (C_H或CH)。重链恒定区通常包含三个结构域C_H1、C_H2和C_H3。重链在所谓的“铰链区”中通常通过二硫键相互连接。各轻链通常包含轻链可变区 (本文中缩写为V_L或VL) 和轻链恒定区 (C_L或CL)。轻链恒定区通常包含一个结构域C_L。CL可以是κ

(kappa) 或 λ (lambda) 同种型。术语“恒定结构域”和“恒定区”在本文中可互换使用。除非另外说明, 恒定区中氨基酸残基的编号按照EU索引, 如Kabat等, 《热门免疫学蛋白质序列》(Sequences of Proteins of Immunological Interest), 第5版, 美国国立卫生研究院公共卫生局, 马里兰州贝塞斯达(1991)中所述。免疫球蛋白可以源自任何常规已知的同种型, 包括但不限于IgA、分泌型IgA、IgG和IgM。IgG亚类也是本领域技术人员众所周知的, 包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别或亚类(如IgM或IgG1)。

[0047] 术语“可变区”或“可变结构域”指涉及抗体与抗原结合的抗体重链或轻链结构域。重链和轻链的可变区(分别为 V_H 和 V_L)可进一步细分为超变区(或高变区, 其在序列中和/或结构定义的环形式中可能是超变的), 也称为互补决定区(CDR), 其间散布着更保守的区域, 称为框架区(FR)。与“高变区”或“HVR”同义的术语“互补决定区”和“CDR”为本领域已知, 指抗体可变区内氨基酸的非连续序列, 其赋予抗原特异性和/或结合亲和力。通常, 各重链可变区存在三个CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3), 并且各轻链可变区存在三个CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。“框架区”和“FR”为本领域已知, 指代重链和轻链可变区的非CDR部分。通常, 各全长重链可变区存在四个FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3和FR-H4), 并且各全长轻链可变区存在四个FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3和FR-L4)。各 V_H 和 V_L 内, 三个CDR和四个FR通常从氨基端到羧基端按照以下顺序排列: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(还参见Chothia和Lesk J. Mot. Biol., 195, 901-917 (1987))。

[0048] 在本发明的上下文中, 术语“抗体”(Ab)是指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段或其任一种的衍生物, 其具有在典型的生理条件下与抗原特异性结合的能力, 其半衰期的时间很长, 例如至少约30分钟、至少约45分钟、至少约1小时、至少约2小时、至少约4小时、至少约8小时、至少约12小时、约24小时或更多、约48小时或更多、约3、4、5、6、7或更多天等、或任何其他相关的功能性定义的时间段(如足以诱发、促进、增强和/或调节与抗体和抗原的结合相关的生理反应的时间和/或足以使抗体产生效应子活性的时间)。免疫球蛋白分子的重链和轻链的可变区包含与抗原相互作用的结合结构域。抗体(Ab)的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合, 包括免疫系统的各种细胞(如效应细胞)和补体系统的成分(如C1q), 这是补体激活的经典途径中的第一个成分。抗体可以是双特异性抗体、双抗体、多特异性抗体或相似分子。

[0049] 本文所用术语“单克隆抗体”指用单个一级氨基酸序列重组产生的抗体分子的制备。单克隆抗体组合物针对具体表位显示单一的结合特异性和亲和力。因此, 术语“人单克隆抗体”指表现出单一结合特异性的抗体, 其具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和恒定区。人单克隆抗体可以通过杂交瘤产生, 所述杂交瘤包括B细胞, 所述B细胞获自具有包含人重链转基因和轻链转基因的基因组的转基因或转染色体非人动物如转基因小鼠, 与永生化细胞融合。

[0050] “分离的抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如与TF特异性结合的分离的抗体基本上不含与TF以外的抗原特异性结合的抗体)。但是, 与TF特异性结合的分离抗体可以具有与其他抗原(例如来自不同物种的TF分子)的交叉反应性。另外, 分离的抗体可以基本不含其他细胞物质和/或化学物质。在一个实施方式中, 分离的抗体包括与另一试剂(例如, 小分子药物)连接的抗体偶联物。在一些实施方式中, 分离的抗TF

抗体包括抗TF抗体和小分子药物(例如,MMAE或MMAF)的偶联物。

[0051] “人抗体”(HuMAb)是指可变区中FR和CDR均源自人种系免疫球蛋白序列的抗体。此外,如果抗体含有恒定区,则该恒定区也源自人种系免疫球蛋白序列。本公开的人抗体可包括并非由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如由体外随机或位点特异性诱变或体内体细胞突变引入的突变)。然而,本文所用术语“人抗体”不旨在包括这样的抗体,其中源自另一种哺乳动物物种(如小鼠)的种系的CDR序列已嫁接到人框架序列上。术语“人抗体”和“完全人抗体”是同义使用的。

[0052] 本文所用术语“人源化抗体”指遗传工程改造的非人抗体,其包含人抗体恒定结构域和经修饰以包含与人可变结构域具有高水平序列同源性的非人可变结构域。这可以通过将6个非人抗体互补决定区(CDR)(它们一起形成抗原结合位点)移植到同源人受体框架区(FR)上来实现(参见W092/22653和EP0629240)。为了完全重建亲本抗体的结合亲和力和特异性,可能需要将来自亲本抗体(即非人抗体)的框架残基替换为人框架区(回复突变)。结构同源性建模可以帮助鉴定框架区中对于抗体的结合特性重要的氨基酸残基。因此,人源化抗体可以包含非人CDR序列,主要是人框架区,任选地包含向非人氨基酸序列的一个或多个氨基酸回复突变,以及完全人恒定区。任选地,可以应用其他氨基酸修饰(不一定是回复突变)以获得具有优选特性(如亲和力和生化特性)的人源化抗体。

[0053] 本文所用术语“嵌合抗体”指这样的抗体,其中可变区衍生自非人类物种(例如,衍生自啮齿动物)并且恒定区衍生自不同物种,如人类。嵌合抗体可以通过抗体工程改造产生。“抗体工程改造”是针对不同种类的抗体修饰的通用术语,并且是本领域技术人员所熟知的方法。具体地,通过使用如Sambrook等,1989,《分子克隆:实验室手册》(Molecular Cloning:A laboratory Manual),纽约:冷泉港实验室出版社,第15章中所述的标准DNA技术可以生成嵌合抗体。因此,嵌合抗体可以是遗传或酶工程改造的重组抗体。产生嵌合抗体在本领域技术人员的知识范畴内,并且因此,可以通过除本文所述之外的其他方法产生根据本发明的嵌合抗体。开发了用于治疗应用的嵌合单克隆抗体以降低抗体免疫原性。它们通常包含对感兴趣的抗原具有特异性的非人(例如,鼠)可变区,和人恒定抗体重链和轻链结构域。在嵌合抗体的上下文中使用的术语“可变区”或“可变结构域”指包含免疫球蛋白重链和轻链CDR和框架区的区域。

[0054] “抗抗原抗体”指能结合抗原的抗体。例如,抗TF抗体是能结合抗原TF的抗体。

[0055] 抗体的“抗原结合部分”或“抗原结合片段”是指抗体的一个或多个片段,其保留与该完整抗体结合的抗原特异性结合的能力。抗体片段(如抗原结合片段)的示例包括但不限于Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(如scFv);和由抗体片段形成的多特异性抗体。木瓜蛋白酶消化抗体会产生两个相同的抗原结合片段,称为“Fab”片段,每个片段都有一个抗原结合位点以及一个残留的“Fc”片段,其名称反映了其易于结晶的能力。胃蛋白酶处理产生一个F(ab')₂片段,其具有两个抗原结合位点,并且仍然能够交联抗原。

[0056] “相对于参比肽序列的序列相同性百分数(%)”定义为:比对序列并导入缺口后(如果需要)以实现最大序列相同性百分比之后,候选序列中与参比多肽序列中氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分比,并且不考虑将任何保守性取代作为序列相同性的部分。以测定氨基酸序列相同性百分率为目的比对可以本领域技术范围内的不同方式实现,例如,使

用公共渠道可获得的计算机软件如BLAST、BLAST-2、ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员能够确定用于比对序列的合适参数,包括使比较的序列实现全长最大对齐所需的任何算法。例如,给定氨基酸序列A与、和或针对给定氨基酸序列B的序列相同性% (也可以替代地表述为与、和或针对给定氨基酸序列B具有或包含特定序列相同性%的给定氨基酸序列A) 如下所示计算:

[0057] 分数X/Y的100倍

[0058] 其中X是在该程序的A和B的比对中记为被序列相同匹配的氨基酸残基的数量,并且其中Y是B中氨基酸残基的总数。应当理解的是,当氨基酸序列A的长度不等于氨基酸序列B的长度的情况下,A与B的序列相同性%将不等于B与A的序列相同性%。

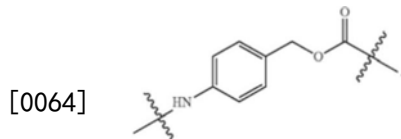
[0059] 在抗体与预定抗原结合的上下文中,本文所用术语“结合”、“接合”或“特异性结合”通常是在通过例如生物层干扰量度法 (BLI) 技术于Octet HTX仪器中使用抗体作为配体并使用抗原作为分析物确定时这样的结合,所述结合的亲和力对应于约 10^{-6} M或更小,例如, 10^{-7} M或更小,如约 10^{-8} M或更小,如约 10^{-9} M或更小,约 10^{-10} M或更小,或约 10^{-11} M或更小的 K_D ,并且其中抗体结合预定抗原的亲和力对应这样的 K_D ,所述 K_D 比抗体与除了预定抗原或密切相关的抗原外的非特异性抗原 (例如,BSA、酪蛋白) 结合的 K_D 低至少十倍,如低至少100倍,例如低至少1,000倍,如低至少10,000倍、例如低至少100,000倍。结合的 K_D 较低的量取决于抗体的 K_D ,因此,当抗体的 K_D 非常低时,与抗原结合的 K_D 低于与非特异性抗原结合的 K_D 的量可以是至少10,000倍 (也就是抗体具有高度特异性)。

[0060] 本文所用术语“ K_D ” (M) 是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。如本文所用,亲和力与 K_D 成反比,也就是较高的亲和力旨在表示较低的 K_D ,而较低的亲和力旨在表示较高的 K_D 。

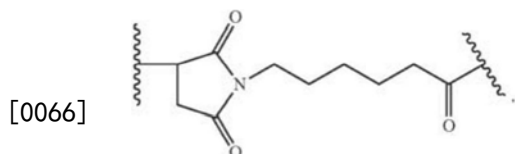
[0061] 术语“ADC”是指抗体-药物偶联物,其在本发明的上下文中指抗TF抗体,其与本申请中所述的药物部分 (例如,MMAE或MMAF) 偶联。

[0062] 缩写“vc”和“val-cit”是指二肽缬氨酸-瓜氨酸。

[0063] 缩写“PAB”是指自分解型间隔基团:



[0065] 缩写“MC”是指延伸基团马来酰亚胺基己酰基:



[0067] 术语“Ab-MC-vc-PAB-MMAE”是指通过MC-vc-PAB接头与药物MMAE偶联的抗体。

[0068] “基于铂的疗法/治疗”指用基于铂的试剂的治疗。“基于铂的试剂”指这样的分子或包含分子的组合物,其含有包含化学元素铂并且可用作化疗药物的配位化合物。基于铂的试剂通常通过抑制DNA合成起作用,并且有些具有烷基化活性。基于铂的试剂包括当前正

用作化疗方案部分的那些药物,当前正在开发的药物和可能在将来开发的药物。基于铂的治疗剂可包括但不限于卡铂、顺铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲葱铂、吡铂和赛特铂。

[0069] “癌症”指一大组各种各样的疾病,其特征是体内异常细胞的不受控制的生长。“癌症”或“癌组织”可包括肿瘤。不受控制的细胞分裂和生长导致恶性肿瘤的形成,其侵入相邻组织,并且还可以通过淋巴系统或血流转移到身体的远处。转移后,远端肿瘤可以说是“源自”转移前肿瘤。

[0070] 对象的“治疗”或“疗法”是指对对象实施的任何类型的干预或过程,或向对象给予活性剂,其目的是逆转、减轻、改善、抑制、减慢或预防与疾病相关的症状、并发症、病症或生化指标的发作、进展、发展、严重程度或复发。在一些实施方式中,所述疾病是癌症。

[0071] “对象”包括任何人或非人动物。术语“非人动物”包括但不限于脊椎动物,例如非人灵长类动物、绵羊、狗、以及啮齿动物如小鼠、大鼠和豚鼠。在一些实施方式中,所述对象是人。术语“对象”和“患者”和“个体”在本文中可互换使用。

[0072] “有效量”或“治疗有效量”或“治疗有效剂量”的药物或治疗剂是任何量的药物,当单独使用或与另一治疗剂联用时保护对象免于疾病的发作或促进疾病消退,其由疾病症状的严重程度的降低、无疾病症状时期的频率和持续时间的增加、或者由于疾病的折磨而造成的障碍或残疾的预防来证明。可以使用本领域技术人员已知的多种方法来评价治疗剂促进疾病消退的能力,例如在临床试验期间的人对象中,在预测人中的功效的动物模型系统中,或者通过在体外试验中测定该药剂的活性。

[0073] 治疗有效量的药物(例如抗TF抗体-药物偶联物)包括“预防有效量”,其是当单独或与抗癌剂联合给予有癌症发展的风险(如患有恶性前病症的对象)或因癌症的复发而受苦的对象时的药物的任何量,其会抑制癌症的发展或复发。在一些实施方式中,预防有效量完全防止癌症的发展或复发。“抑制”癌症的发展或复发是指降低癌症发展或复发的可能性,或者完全防止癌症的发展或复发。

[0074] 如本文所用,“亚治疗剂量”是指低于单独给药以治疗过度增生性疾病(如癌症)时的治疗化合物(例如,抗-TF抗体-药物偶联物)的常规或典型剂量的治疗化合物剂量。

[0075] 举例来说,“抗癌剂”促进对象中的癌症消退。在一些实施方式中,治疗有效量的药物促进癌症消退至消除癌症的点。“促进癌症消退”是指单独或与抗癌剂联合给予有效量的药物可导致肿瘤生长或大小的减少、肿瘤坏死、至少一种疾病症状的严重程度降低、无疾病症状时期的频率和持续时间增加、或预防由于疾病的折磨而造成的障碍或残疾。此外,关于治疗的术语“有效”和“有效性”包括药理有效性和生理安全性。药理有效性是指药物促进患者中的癌症消退的能力。生理安全性是指由给药引起的细胞、器官和/或生物体水平上的毒性或其他不良生理反应(不良反应)。

[0076] “持续缓解”是指在停止治疗后在减少肿瘤生长方面的持续作用。例如,与给药阶段开始时的大小相比,肿瘤大小可以保持相同或较小。在一些实施方式中,持续缓解的持续时间与治疗持续时间至少相同,或者比治疗持续时间长至少1.5、2.0、2.5或3倍。

[0077] 如本文所用,“完全缓解”或“CR”是指所有目标病灶消失;“部分缓解”或“PR”是指以基线SLD为参比,目标病灶的最长直径之和(SLD)至少减小30%;“稳定的疾病”或“SD”是指以自治疗开始以来最小的SLD为参比,目标病灶既未充分缩小以符合PR标准,又未充分增加以符合PD(进行性疾病)标准。

[0078] 如本文所用,“无进展生存期”或“PFS”是指在治疗期间和之后的时间长度,在此期间所治疗的疾病(如癌症)不会恶化。无进展生存期可以包括患者经历完全缓解或部分缓解的时间,以及患者经历稳定的疾病的时间。

[0079] 如本文所用,“总缓解率”或“ORR”是指完全缓解(CR)率和部分缓解(PR)率之和。

[0080] 如本文所用,“总生存率”或“OS”是指一组个体中在特定时间段后可能存活的个体百分比。

[0081] 本文所指术语“基于体重的剂量”是指基于患者的体重来计算向患者给予的剂量。例如,当体重为60kg的患者需要2mg/kg的抗TF抗体-药物偶联物时,可以计算并使用适当量的抗TF抗体-药物偶联(即120mg)进行给药。

[0082] 关于本公开的方法和剂量使用的术语“平剂量(flat dose)”是指不考虑患者的体重或体表面积(BSA)而给予患者的剂量。因此,平剂量不是以mg/kg剂量的形式给出,而是以药剂(如抗TF抗体-药物结合物)的绝对量的形式给出。例如,60kg的人和100kg的人将接受相同剂量的抗体-药物偶联物(如240mg的抗TF抗体-药物偶联物)。

[0083] 短语“药学上可接受的”表示物质或组合物必须在化学和/或毒理学上与包含在制剂中的其他成分和/或与用其治疗的哺乳动物相容。

[0084] 本文所用短语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的药学上可接受的有机或无机盐。示例性的盐包括但不限于:硫酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸性磷酸盐、异烟酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、酸性柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、单宁酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐、蔗糖盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐、扑酸盐(即4,4'-亚甲基-双(2-羟基-3-萘甲酸盐)、碱金属(如钠和钾)盐、碱土金属(如镁)盐和铵盐。药学上可接受的盐可涉及包括另一种分子,例如乙酸根离子、琥珀酸根离子或其他抗衡离子。该抗衡离子可以是任何能稳定母体化合物上的电荷的有机或无机部分。此外,药学上可接受的盐可以在其结构中具有超过一个的带电原子。多个带电原子是药学上可接受的盐的一部分的情况下,可以具有多个抗衡离子。因此,药学上可接受的盐可以具有一个或多个带电原子和/或一个或多个抗衡离子。

[0085] “给予”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将治疗剂物理引入对象。抗TF抗体-药物偶联物的示例性给药途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊髓或其他胃肠外给药途径,例如通过注射或输注(如静脉内输注)。本文所用短语“胃肠外给药”是指除肠道和局部给药外的给药形式,通常通过注射,包括但不限于静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下(subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。可以通过非胃肠外途径或口服给予治疗剂。其他非胃肠外途径包括局部、表皮或粘膜给药途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部给药。也可以例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时期内进行给药。

[0086] 本文中可互换使用的术语“基线”或“基线值”可以指在施用疗法(本文所述的抗体-药物偶联物)之前或在施用疗法开始时的症状的测量或表征。可以将基线值与参比值进行比较,以确定本文考虑的TF相关疾病(如卵巢癌,腹膜癌或输卵管)的症状的减轻或改善。本文中可互换使用的术语“参比”或“参比值”可以指在施用疗法(本文所述的抗体-药物偶

联物) 后的症状的测量或表征。参比值可以在给药方案或治疗周期中或在给药方案或治疗周期完成时测定一次或多次。“参比值”可以是绝对值; 相对值; 具有上限和/或下限的值; 一系列值; 平均值; 中值; 均值; 或与基线值相比的值。

[0087] 类似地, “基线值”可以是绝对值; 相对值; 具有上限和/或下限的值; 一系列值; 平均值; 中值; 均值; 或与参比值相比的值。参比值和/或基线值可以从一个个体、两个不同个体或一组个体(如两个、三个、四个、五个或更多个体的组) 获得。

[0088] 本文所用术语“单一疗法”是指抗体药物偶联物是在治疗周期内给予对象的唯一抗癌剂。然而, 也可以给予对象其他治疗剂。例如, 可以在单一疗法期间给予患有癌症的对象抗炎剂或其他药剂, 以治疗与癌症相关的症状, 但不治疗潜在的癌症本身, 包括例如炎症、疼痛、体重减轻和全身不适。

[0089] 本文所用的“不良事件”(AE) 是与药物治疗的使用相关的任何不利且通常是意外或不希望的征兆(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。一种药物治疗可以具有一种或多种相关的AE, 而每种AE可以具有相同或不同水平的严重程度。提及能够“改变不良事件”的方法是指降低与使用不同治疗方案相关的一种或多种AE的发生率和/或严重程度的治疗方案。

[0090] 本文所用的“严重不良事件”或“SAE”是满足下述标准之一的不良事件:

[0091] 是致命的或威胁生命的(在严重不良事件的定义中使用的“威胁生命的”是指事件发生时患者处于死亡风险中的事件; 它不是指如果其更加严重的话假设可能会导致死亡的事件)。

[0092] 导致持续或严重的残疾/丧失能力

[0093] 构成先天性异常/出生缺陷

[0094] 是医学上很重要的, 即定义为危害患者或可能需要医学或外科手术干预以防止上述结果之一的事件。在确定AE是否是“医学上很重要的”时必须进行医学和科学判断

[0095] 需要住院治疗或延长现有住院治疗, 但以下情况除外: 1) 对基础疾病的常规治疗或监测, 不伴有任何病情恶化; 2) 对已有病症的选择的或预先计划的治疗, 该病症与所研究的指征无关, 并且自签署知情同意书以来没有恶化, 并且在患者的总体状况没有任何恶化的情况下社会原因和暂停护理。

[0096] 替代方案(例如“或”)的使用应理解为是指替代方案之一、两者或它们的任意组合。如本文所用, 不定冠词“一”或“一个”应理解为是指任何引用或列举的组分中的“一个或多个”。

[0097] 术语“约”或“基本上包含”是指在本领域普通技术人员确定的特定数值或组成的可接受误差范围内的数值或组成, 这将取决于该数值或组成的测量或确定方式, 即测量体系的极限。例如, “约”或“基本上包含”可按本领域实践表示在1个标准偏差之内或大于1个标准偏差。或者, “约”或“基本上包含”可表示最高为20%的范围。此外, 特别是就生物系统或过程而言, 这些术语可表示最高为一个数量级或最高为一个数值的5倍。当在本申请和权利要求书中提供特定的数值或组成时, 除非另有说明, 否则应假定“约”或“基本上包含”的含义在该特定的数值或组成的可接受误差范围内。

[0098] 本文所用术语“约每周一次”、“约每两周一次”或任何其他类似的给药间隔术语是指近似数。“约每周一次”可包括每7天 \pm 1天, 即每6天至每8天。“约每两周一次”可包括每14

天 \pm 2天,即每12天至每16天。“约每三周一次”可包括每21天 \pm 3天,即每18天至每24天。例如,类似的近似适用于约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、以及约每十二周一次。在一些实施方式中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意味着可以在第一周的任何一天给予第一剂,然后可以分别在第六周或第十二周的任何一天给予下一剂。在其他实施方式中,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意味着在第一周的特定日期(例如,星期一)给予第一剂,然后分别在第六周或第十二周的同一天(即星期一)给予下一剂。

[0099] 如本文所述,任何浓度范围、百分数范围、比例范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数值,适当时也包括其分数值(如整数的十分之一和百分之一),除非另有说明。

[0100] 在以下小节中进一步详细描述本公开的各个方面。

[0101] II. 抗体-药物偶联物

[0102] 本发明提供了能与TF结合的抗TF抗体-药物偶联物,用于治疗对象中的卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌,其中所述抗体-药物偶联物包含与单甲基奥瑞他汀或其功能类似物或其功能衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段。在一些实施方式中,癌症是卵巢癌。在一些实施方式中,卵巢癌是上皮性卵巢癌。在一些实施方式中,癌症是腹膜癌。在一些实施方式中,腹膜癌是原发性腹膜癌。在一些实施方式中,癌症是输卵管癌。在一些实施方式中,卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌是转移性癌症。在一些实施方式中,对象具有复发的、复发性和/或转移性卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌。在一些实施方式中,对象先前已经用基于铂的疗法治疗。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是铂耐药性的,其中铂耐药性癌症表示对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月之间经历了疾病进展或复发。在本文的任何实施方式的一些中,癌症不是铂难治性的,其中铂难治性表示对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内经历了疾病进展或复发。

[0103] A. TF抗体

[0104] 通常,本公开的抗TF抗体结合TF(例如,人TF)并对恶性细胞如卵巢癌细胞发挥细胞抑制和细胞毒性作用。本公开的抗TF抗体优选地是单克隆的,并且可以是多特异性,人,人源化或嵌合抗体,单链抗体,Fab片段,F(ab')₂片段、由Fab表达文库产生的片段和上述任何一种的TF结合片段。在一些实施方式中,本公开的抗TF抗体特异性地结合TF。本公开的免疫球蛋白分子可以是任何类型(例如,IgG、IgE、IgM、IgD、IgA和IgY),类(如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或亚类的免疫球蛋白分子。

[0105] 在本公开的某些实施方式中,抗TF抗体是本文所述的抗原结合片段(例如,人抗原结合片段)并且包括但不限于,Fab、Fab'和F(ab')₂、Fd、单链Fv(scFv)、单链抗体、二硫键连接的Fv(sdFv)和包含V_L或V_H结构域的片段。包括单链抗体在内的抗原结合片段可以单独包含可变区,或者也可以与以下的全部或部分结合在一起包含可变区:铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域。本公开还包括抗原结合片段,其包含可变区与铰链区、CH1、CH2、CH3和CL结构域的任意组合。在一些实施方式中,抗TF抗体或其抗原结合片段是人、鼠(例如,小鼠和大鼠)、驴、绵羊、兔、山羊、豚鼠、骆驼科动物、马或鸡。

[0106] 本公开的抗TF抗体可以是单特异性、双特异性、三特异性或更大的多特异性。多特异性抗体可以对TF的不同表位具有特异性,或者对TF和异源蛋白都具有特异性。参见例如PCT公开W0 93/17715;W0 92/08802;W0 91/00360;W0 92/05793;Tutt等,1991,

J.Immunol.147:6069;美国专利第4,474,893号;美国专利第4,714,681号;美国专利第4,925,648号;美国专利第5,573,920号;美国专利第5,601,819号;Kostelny等,1992, J.Immunol.148:15471553。

[0107] 本公开的抗TF抗体可以根据它们所包含的特定CDR来描述或指定。给定CDR或FR的精确氨基酸序列边界可以使用许多已知方案中的任何一种编号来容易地确定,包括Kabat等,(1991),《热门免疫学蛋白质序列》(Sequences of Proteins of Immunological Interest),第5版,美国国立卫生研究院公共卫生局,马里兰州贝塞斯达(“Kabat”编号方案);Al-Lazikani等,(1997) JMB 273,927-948(“Chothia”编号方案);MacCallum等, J.Mol.Biol.262:732-745(1996),《抗体-抗原相互作用:接触分析和结合位点拓扑图》(Antibody-antigen interactions:Contact analysis and binding site topography), J.Mol.Biol.262,732-745. (“Contact”编号方案);Lefranc MP等,《免疫球蛋白和T细胞受体可变结构域和Ig超家族V样结构域的唯一IMGT编号》(IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains),Dev Comp Immunol,2003Jan;27(1):55-77(“IMGT”编号方案);Honegger A和Plückthun A,《免疫球蛋白可变结构域的另一个编号方案:自动建模和分析工具》(Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains:an automatic modeling and analysis tool),J Mol Biol,2001Jun8;309(3):657-70, (“Aho”编号方案);以及Martin等,《建模抗体超变环:组合算法》(Modeling antibody hypervariable loops:a combined algorithm),PNAS,1989,86(23):9268-9272, (“ABM”编号方案)描述的方案。给定CDR的边界可以变化,取决于用于识别的方案。在一些实施方式中,给定抗体或其区域(例如,其可变区)的“CDR”或“互补决定区”或个别指定的CDR(例如,CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)应理解为涵盖由任何上述方案定义的(或特定的)CDR。例如,当声明特定的CDR(如CDR-H3)含有给定的V_H或V_L区氨基酸序列中的相应CDR的氨基酸序列时,应理解该CDR具有可变区内的相应CDR(如CDR-H3)的序列,如任何上述方案所定义。可以指定用于识别一个或多个特定CDR的方案,例如由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法定义的CDR。

[0108] 本文提供的CDR序列是根据Lefranc,M.P.等,Dev.Comp.Immunol.,2003,27,55-77中所述的IMGT方法。

[0109] 在某些实施方式中,本公开的抗体包含抗体011的一个或多个CDR。参见WO 2011/157741和WO 2010/066803。本公开涵盖了包含重链或轻链可变结构域的抗体或其衍生物,所述可变结构域包含:(a)一组三个CDR,其中所述CDR组来自单克隆抗体011,和(b)一组四个框架区,其中所述框架区组不同于单克隆抗体011中的框架区组,并且其中所述抗体或其衍生物结合TF。在一些实施方式中,抗体或其衍生物特异性地结合TF。在某些实施方式中,抗TF抗体是011。抗体011也称为替索土单抗。

[0110] 在一个方面,本文还提供了与替索土单抗竞争结合TF的抗TF抗体。本文还提供了与替索土单抗结合同一表位的抗TF抗体。

[0111] 在一个方面,本文提供包含替索土单抗的1、2、3、4、5或6个CDR序列的抗TF抗体。

[0112] 在一个方面,本文提供了包含重链可变区和轻链可变区的抗TF抗体,其中所述重链可变区包括:(i)包含氨基酸序列NO:1的CDR-H1,(ii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的CDR-H2,以及(iii)包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的CDR-H3;和/或其中所述轻链可变区包

括：(i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的CDR-L1，(ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的CDR-L2，以及(iii) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

[0113] 本文所述的抗TF抗体可以包含任何合适的框架可变结构域序列，只要抗体保留与TF(例如，人TF)结合的能力。如本文所用，重链框架区记作“HC-FR1-FR4”，轻链框架区记作“LC-FR1-FR4”。在一些实施方式中，抗TF抗体包含SEQ ID NO:9、10、11和12的重链可变结构域框架序列(分别为HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3和HC-FR4)。在一些实施方式中，抗TF抗体包含SEQ ID NO:13、14、15和16的轻链可变结构域框架序列(分别为LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3和LC-FR4)。

[0114] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中，重链可变结构域包含氨基酸序列EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGDYTTYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARSPWGYLD SWGGTLVTVSS (SEQ ID NO:7)，并且轻链可变结构域包含氨基酸序列DIQMTQSPPSLSASAGDRVITITCRASQGISSRLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPYTFGGGTKLEIK (SEQ ID NO:8)。

[0115] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中，重链CDR序列包含以下：

[0116] a) CDR-H1 (GFTFSNYA (SEQ ID NO:1))；

[0117] b) CDR-H2 (ISGSGDYT (SEQ ID NO:2))；和

[0118] c) CDR-H3 (ARSPWGYLD (SEQ ID NO:3))。

[0119] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中，重链FR序列包含以下：

[0120] a) HC-FR1 (EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAS (SEQ ID NO:9))；

[0121] b) HC-FR2 (MSWVRQAPGKGLEWVSS (SEQ ID NO:10))；

[0122] c) HC-FR3 (YYTDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC (SEQ ID NO:11))；和

[0123] d) HC-FR4 (WGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO:12))。

[0124] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中，轻链CDR序列包含以下：

[0125] a) CDR-L1 (QGISSR (SEQ ID NO:4))；

[0126] b) CDR-L2 (AAS (SEQ ID NO:5))；和

[0127] c) CDR-L3 (QQYNSYPYT (SEQ ID NO:6))。

[0128] 在本文所述的抗TF抗体的一些实施方式中，轻链FR序列包含以下：

[0129] a) LC-FR1 (DIQMTQSPPSLSASAGDRVITITCRAS (SEQ ID NO:13))；

[0130] b) LC-FR2 (LAWYQQKPEKAPKSLIY (SEQ ID NO:14))；

[0131] c) LC-FR3 (SLQSGVPSRFS GSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC (SEQ ID NO:15))；和

[0132] d) LC-FR4 (FGQGTKLEIK (SEQ ID NO:16))。

[0133] 在一些实施方式中，本文提供与TF(例如，人TF)结合的抗TF抗体，其中所述抗体包含重链可变区和轻链可变区，其中所述抗体包含：

[0134] (a) 重链可变结构域，包括：

[0135] (1) 包含SEQ ID NO:9的氨基酸序列的HC-FR1；

[0136] (2) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1；

[0137] (3) 包含SEQ ID NO:10的氨基酸序列的HC-FR2；

[0138] (4) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2；

[0139] (5) 包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的HC-FR3；

[0140] (6) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;以及

[0141] (7) 包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的HC-FR4;

[0142] 和/或

[0143] (b) 轻链可变结构域,包括:

[0144] (1) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的LC-FR1;

[0145] (2) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1;

[0146] (3) 包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的LC-FR2;

[0147] (4) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2;

[0148] (5) 包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的LC-FR3;

[0149] (6) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3;以及

[0150] (7) 包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的LC-FR4;

[0151] 在一个方面,本文提供抗TF抗体,其包括包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变结构域,或者包括包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一个方面,本文提供抗TF抗体,其包括包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的重链可变结构域,并且包括包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的轻链可变结构域。

[0152] 在一些实施方式中,本文提供抗TF抗体,其包括包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列相同性的氨基酸序列的重链可变结构域。在某些实施方式中,包含与氨基酸序列SEQ ID NO:7具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列相同性的氨基酸序列的重链可变结构域相对于参比序列含有取代(例如,保守取代)、插入或缺失并且保留与TF(例如,人TF)结合的能力。在某些实施方式中,SEQ ID NO:7中总共有1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方式中,取代、插入或缺失(例如,1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR之外的区域(即FR中)。在一些实施方式中,抗TF抗体包括SEQ ID NO:7的重链可变结构域序列,其中包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方式中,重链可变结构域包括选自下组的一个、两个或三个CDR:(a) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1,(b) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2,以及(c) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3。

[0153] 在一些实施方式中,本文提供抗TF抗体,其包括包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列相同性的氨基酸序列的轻链可变结构域。在某些实施方式中,包含与氨基酸序列SEQ ID NO:8具有至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%序列相同性的氨基酸序列的轻链可变结构域相对于参比序列含有取代(例如,保守取代)、插入或缺失并且保留与TF(例如,人TF)结合的能力。在某些实施方式中,SEQ ID NO:8中总共有1至10个氨基酸被取代、插入和/或缺失。在某些实施方式中,取代、插入或缺失(例如,1、2、3、4或5个氨基酸)发生在CDR之外的区域(即FR中)。在一些实施方式中,抗TF抗体包括SEQ ID NO:8的轻链可变结构域序列,其中包括该序列的翻译后修饰。在特定实施方式中,轻链可变结构域包括选自下组的一个、两个或三个CDR:(a) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1,(b) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2,以及(c) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

[0154] 在一些实施方式中,抗TF抗体包括以上提供的任何实施方式中的重链可变结构域和以上提供的任何实施方式中的轻链可变结构域。在一个实施方式中,抗体包括SEQ ID NO:7的重链可变结构域序列和SEQ ID NO:8的轻链可变结构域序列,其中包括这些序列的翻译后修饰。

[0155] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包括:i) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:1的重链CDR1,包含氨基酸序列SEQ ID NO:2的重链CDR2,包含氨基酸序列SEQ ID NO:3的重链CDR3;和ii) 包含氨基酸序列SEQ ID NO:4的轻链CDR1,包含氨基酸序列SEQ ID NO:5的轻链CDR2,和包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的轻链CDR3。

[0156] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体包括:i) 与包含氨基酸序列SEQ ID NO:7的重链可变区具有至少85%序列相同性的氨基酸序列,和ii) 与包含氨基酸序列SEQ ID NO:8的轻链可变区具有至少85%序列相同性的氨基酸序列。

[0157] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体是单克隆抗体。

[0158] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索单抗,其也称为抗体011,如WO 2011/157741和WO 2010/066803中所述。

[0159] 本发明的抗TF抗体还可以就其对TF(例如,人TF)的结合亲和力来描述或指定。优选的结合亲和力包括解离常数或 K_D 小于 $5 \times 10^{-2}M$ 、 $10^{-2}M$ 、 $5 \times 10^{-3}M$ 、 $10^{-3}M$ 、 $5 \times 10^{-4}M$ 、 $10^{-4}M$ 、 $5 \times 10^{-5}M$ 、 $10^{-5}M$ 、 $5 \times 10^{-6}M$ 、 $10^{-6}M$ 、 $5 \times 10^{-7}M$ 、 $10^{-7}M$ 、 $5 \times 10^{-8}M$ 、 $10^{-8}M$ 、 $5 \times 10^{-9}M$ 、 $10^{-9}M$ 、 $5 \times 10^{-10}M$ 、 $10^{-10}M$ 、 $5 \times 10^{-11}M$ 、 $10^{-11}M$ 、 $5 \times 10^{-12}M$ 、 $10^{-12}M$ 、 $5 \times 10^{-13}M$ 、 $10^{-13}M$ 、 $5 \times 10^{-14}M$ 、 $10^{-14}M$ 、 $5 \times 10^{-15}M$ 或 $10^{-15}M$ 的结合亲和力。

[0160] 有五类免疫球蛋白:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,分别具有记作 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 的重链。 γ 和 α 类进一步分为亚类,例如人类表达以下亚类:IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。IgG1抗体可以以称为同种异型的多种多态变体存在(在Jefferis和Lefranc 2009mAbsVol 1 Issue 4 1-7中综述),其中任何一种都适合用于本文的一些实施方式中。人群中常见的同种异型变体是由字母a、f、n、z或其组合标记的变体。在本文的任何实施方式中,抗体可以包括重链Fc区,其包含人IgG Fc区。在另一些实施方式中,人IgG Fc区包含人IgG1。

[0161] 抗体还包括经修饰的衍生物,即,通过任何类型的分子与抗体的共价连接而被修饰,以使得共价连接不会阻止抗体与TF结合或对HD细胞发挥细胞抑制或细胞毒性作用。例如但不限于,抗体衍生物包括已经修饰的抗体,例如通过糖基化、乙酰化、PEG化、磷酸化、酰胺化、由已知的保护/阻断基团衍生化、蛋白水解切割、与细胞配体或其他蛋白质连接等。通过已知技术可进行多种化学修饰中的任一种,包括但不限于:特异性化学切割、乙酰化、甲酰化、衣霉素的代谢合成等。此外,衍生物可包含一种或多种非经典氨基酸。

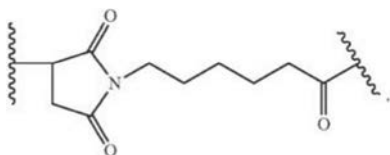
[0162] B. 抗体-药物偶联物结构

[0163] 在一些方面,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包括本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段与细胞抑制或细胞毒性药物之间的接头。在一些实施方式中,接头是不可切割接头。在一些实施方式中,接头是可切割接头。

[0164] 在一些实施方式中,接头是包含马来酰亚胺基己酰基(MC)、二肽缬氨酸-瓜氨酸(vc)和对氨基苄基氨基甲酸酯(PAB)的可切割肽接头。在一些实施方式中,可切割肽接头具有式:MC-vc-PAB-,其中:

[0165] a) MC是:

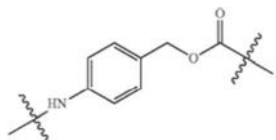
[0166]



[0167] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

[0168] c) PAB是:

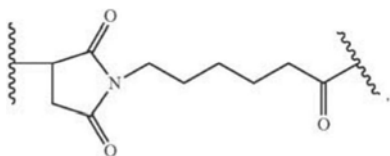
[0169]



[0170] 在一些实施方式中,接头是包含马来酰亚胺基己酰基(MC)的可切割肽接头。在一些实施方式中,可切割肽接头具有式:MC-,其中:

[0171] a) MC是:

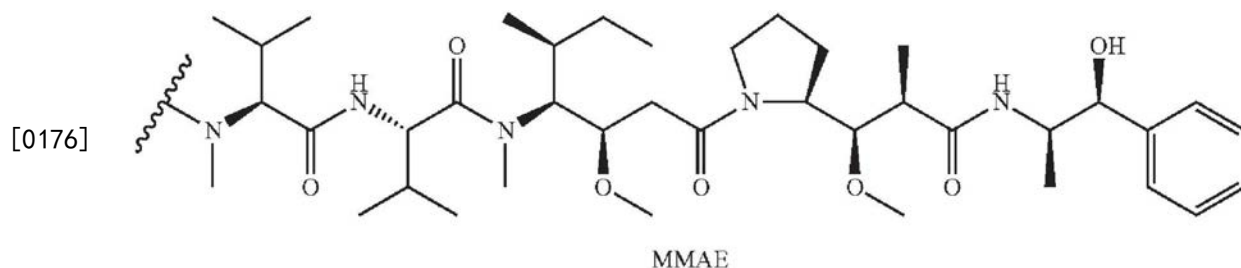
[0172]



[0173] 在一些实施方式中,接头连接于抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。在一些实施方式中,接头连接于抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原而得。在一些实施方式中,接头连接于抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的充分还原而得。

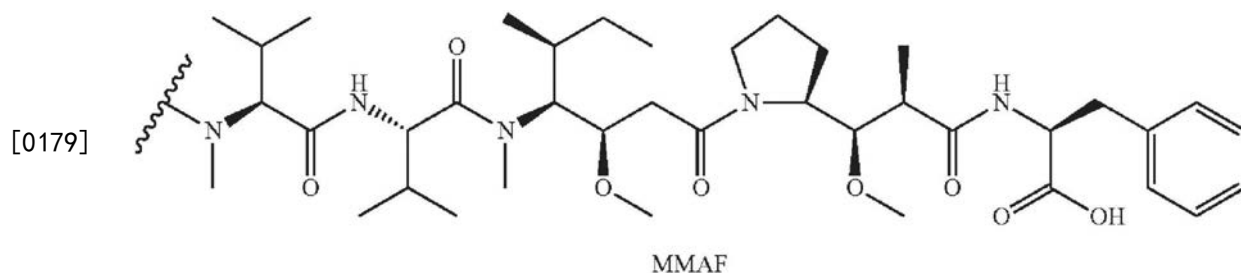
[0174] 在一些方面,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物包括本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段与细胞抑制或细胞毒性药物之间的本文所述的接头。已经证明奥瑞他汀干扰微管动力学、GTP水解以及核和细胞分裂(参见Woyke等,(2001) Antimicrob. Agents and Chemother. 45 (12):3580-3584)并具有抗癌(参见美国专利第5663149号)和抗真菌活性(参见Pettit等,(1998) Antimicrob. Agents and Chemother. 42:2961-2965)。例如,奥瑞他汀E能够与对乙酰基苯甲酸或苯甲酰基戊酸反应分别生成AEB和AEVB。其他典型的奥瑞他汀衍生物包括AFP、MMAF(单甲基奥瑞他汀F)和MMAE(单甲基奥瑞他汀E)。合适的奥瑞他汀及奥瑞他汀类似物、衍生物和前药、以及用于奥瑞他汀与抗体偶联的合适的接头描述于例如美国专利第5,635,483号、美国专利第5,780,588号和美国专利第6,214,345号以及国际专利申请公开W002088172、W02004010957、W02005081711、W02005084390、W02006132670、W003026577、W0200700860、W0207011968和W0205082023。在本文所述抗TF抗体-药物偶联物的一些实施方式中,细胞抑制或细胞毒性药物是奥瑞他汀或其功能性类似物(例如,其功能性肽)或其功能性衍生物。在一些实施方式中,奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物(例如,其功能性肽)或其功能性衍生物。

[0175] 在一些实施方式中,奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE):



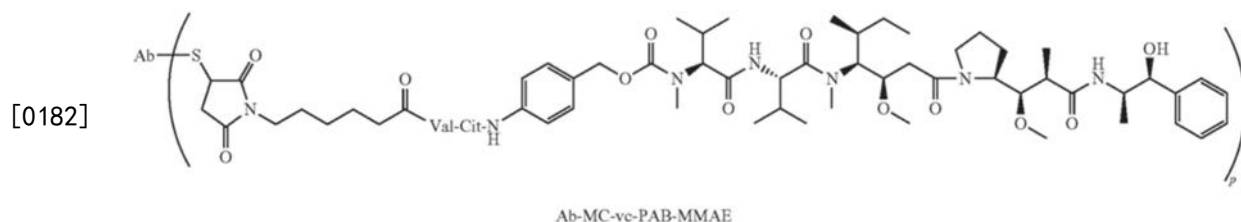
[0177] 其中波浪线表示接头的连接位点。

[0178] 在一些实施方式中,奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀F (MMAF) :



[0180] 其中波浪线表示接头的连接位点。

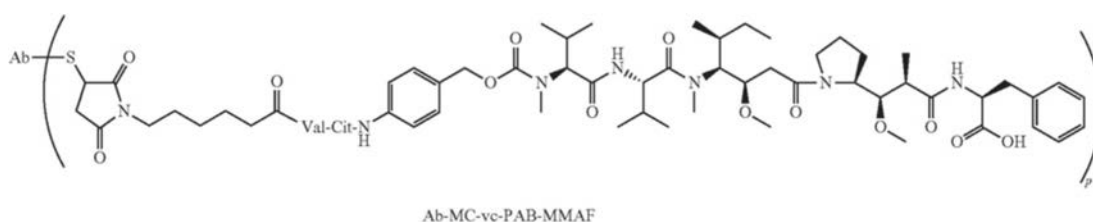
[0181] 在一个实施方式中,可切割肽接头具有式:MC-vc-PAB-,并且连接于MMAE。所得的接头-奥瑞他汀MC-vc-PAB-MMAE也记作vcMMAE。该vcMMAE药物接头部分和偶联方法公开于W02004010957、US7659241、US7829531和US7851437。当vcMMAE与本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段连接时,所得结构为:



[0183] 其中,p表示1至8的数字,例如,1、2、3、4、5、6、7或8,例如p可以是3-5,S表示抗TF抗体的巯基残基,而Ab表示本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。在一些实施方式中,p通过疏水相互作用色谱(HIC)测得,例如基于增强的疏水性来拆分载有药物的物质,其中疏水性最弱的非偶联形式先洗脱,疏水性最强的8种药物形式最后洗脱,峰面积百分比代表载有特定药物的抗体-药物偶联物物质的相对分布。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。在一些实施方式中,p通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)测得,例如首先进行还原反应以将ADC的重链和轻链完全解离,然后在RP柱上分离轻链和重链及其相应的载有药物的形式,其中百分比峰来自轻链和重链峰的积分,与每个峰所分配的药物负载相结合,用于计算药物与抗体之比的加权平均数。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。

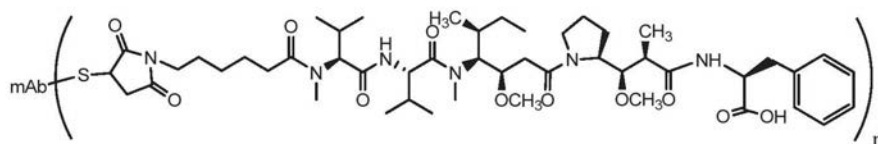
[0184] 在一个实施方式中,可切割肽接头具有式:MC-vc-PAB-,并且连接于MMAF。所得的接头-奥瑞他汀MC-vc-PAB-MMAF也记作vcMMAF。在另一实施方式中,不可切割接头MC与MMAF连接。所得的接头-奥瑞他汀MC-MMAF也记作mcMMAF。vcMMAF和mcMMAF药物接头部分和偶联

方法公开于W02005081711和US7498298。当vcMMAF或mcMMAF与本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段连接时,所得结构为:



[0185]

或



[0186] mAb-MC-MMAF

[0187] 其中,p表示1至8的数字,例如,1、2、3、4、5、6、7或8,例如p可以是3-5,S表示抗TF抗体的巯基残基,而Ab或mAb表示本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段。在一个实施方式中,抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。在一些实施方式中,p通过疏水相互作用色谱(HIC)测得,例如基于增强的疏水性来拆分载有药物的物质,其中疏水性最弱的非偶联形式先洗脱,疏水性最强的8种药物形式最后洗脱,峰面积百分比代表载有特定药物的抗体-药物偶联物物质的相对分布。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。在一些实施方式中,p通过反相高效液相色谱(RP-HPLC)测得,例如首先进行还原反应以将ADC的重链和轻链完全解离,然后在RP柱上分离轻链和重链及其相应的载有药物的形式,其中百分比峰来自轻链和重链峰的积分,与每个峰所分配的药物负载相结合,用于计算药物与抗体之比的加权平均数。参见Ouyang, J., 2013,《抗体-药物偶联物,分子生物学方法(方法与方案)》(Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols))。

[0188] 在一个实施方式中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0189] C. 核酸、宿主细胞和制造方法

[0190] 在一些方面,本文还提供编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸。本文还提供包含编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸的载体。本文还提供表达编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸的宿主细胞。本文还提供包含载体的宿主细胞,该载体包含编码本文所述的抗TF抗体或其抗原结合片段的核酸。产生抗TF抗体、接头和抗TF抗体-药物偶联物的方法述于美国专利第9,168,314号中。

[0191] 本文所述的抗TF抗体可以使用众所周知的表达载体系统和宿主细胞通过众所周知的重组技术制备。在一个实施方式中,抗体在CHO细胞中使用GS表达载体系统制备,如De la Cruz Edmunds等,2006, Molecular Biotechnology 34:179-190、EP216846、美国专利第5,981,216号、W0 87/04462、EP323997、美国专利第5,591,639号、美国专利第5,658,759号、EP338841、美国专利第5,879,936号和美国专利第5,891,693号中所述。

[0192] 使用本领域众所周知的技术从细胞培养基中分离并纯化抗TF抗体后,如美国专利

第9,168,314号所述通过接头与奥瑞他汀偶联。

[0193] 本文所述的单克隆抗TF抗体例如可以通过首先由Kohler等, *Nature*, 256, 495 (1975) 中描述的杂交瘤方法来制造, 或者可以通过重组DNA方法来制造。单克隆抗体也可以采用例如Clackson等, *Nature* 352:624-628 (1991) 和Marks等, *J. Mol. Biol.* 222 (3):581-597 (1991) 中描述的技术从噬菌体抗体文库中分离。单克隆抗体可以从任何合适的来源获得。因此, 例如单克隆抗体可以从用感兴趣的抗原免疫的小鼠获得的鼠脾脏B细胞制备的杂交瘤获得, 所述感兴趣的抗原例如以在表面上表达抗原的细胞或编码感兴趣的抗原的核酸的形式。单克隆抗体也可以从来源于经免疫的人或非人哺乳动物(如大鼠、狗、灵长类等)的表达抗体的细胞的杂交瘤获得。

[0194] 在一个实施方式中, 本发明的抗体(例如, 抗TF抗体)是人抗体。可以使用携带一部分人免疫系统而非小鼠系统的转基因或转染色体小鼠来产生针对TF的人单克隆抗体。这样的转基因和转染色体小鼠包括本文中分别称为HuMAb小鼠和KM小鼠的小鼠, 它们在本文中合称为“转基因小鼠”。

[0195] HuMAb小鼠包含人免疫球蛋白基因小基因座, 其编码未重排的人重链(μ 和 γ)和 κ 轻链免疫球蛋白序列, 以及使内源性 μ 和 κ 链基因座失活的靶向突变(Lonberg, N. 等, *Nature*, 368, 856-859 (1994))。因此, 小鼠表现出小鼠IgM或 κ 表达降低, 并且对免疫产生反应, 引入的人重链和轻链转基因经历类别转换和体细胞突变, 以产生高亲和力的人IgG, κ 单克隆抗体(Lonberg, N. 等, (1994), 同上; 综述于Lonberg, N. 实验药理学手册(*Handbook of Experimental Pharmacology*) 113, 49-101 (1994), Lonberg, N. 和Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol.*, Vol. 13 65-93 (1995) 以及Harding, F. 和Lonberg, N. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 764:536-546 (1995))。HuMAb小鼠的制备详细描述于Taylor, L. 等, 核酸研究(*Nucleic Acids Research.*) 20:6287-6295 (1992), Chen, J. 等, 国际免疫学(*International Immunology.*) 5:647-656 (1993), Tuailon等, *J. Immunol.* 152:2912-2920 (1994), Taylor, L. 等, *International Immunology*, 6:579-591 (1994), Fishwild, D. 等, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996)。也参见美国专利第5,545,806号、美国专利第5,569,825号、美国专利第5,625,126号、美国专利第5,633,425号、美国专利第5,789,650号、美国专利第5,877,397号、美国专利第5,661,016号、美国专利第5,814,318号、美国专利第5,874,299号、美国专利第5,770,429号、美国专利第5,545,807、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918和WO 01/09187。

[0196] HCo7小鼠在其内源性轻链(κ)基因中具有JKD破坏(如Chen等, *EMBO J.* 12:821-830 (1993) 中所述), 在其内源性重链基因中具有CMD破坏(如WO 01/14424的实施例1中所述), 具有KCo5人 κ 轻链转基因(如Fishwild等, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996) 中所述)和HCo7人重链转基因(如美国专利第5,770,429号中所述)。

[0197] HCo12小鼠在其内源性轻链(κ)基因中具有JKD破坏(如Chen等, *EMBO J.* 12:821-830 (1993) 中所述), 在其内源性重链基因中具有CMD破坏(如WO 01/14424的实施例1中所述), 具有KCo5人 κ 轻链转基因(如Fishwild等, *Nature Biotechnology*, 14:845-851 (1996) 中所述)和HCo12人重链转基因(如WO 01/14424的实施例2中所述)。

[0198] HCo17转基因小鼠品系(也参见US 2010/0077497)是通过共注射pHC2的80kb插入片段(Taylor等, (1994) *Int. Immunol.*, 6:579-591)、pVX6的Kb插入片段以及 γ IgH24染色体

的-460kb酵母人工染色体片段而产生的。该品系记作(HCo17) 25950。接着,将(HCo17) 25950系与包含CMD突变(述于PCT公开WO 01109187的实施例1中)、JKD突变(Chen等,(1993)EMBO J.12:811-820)和(KC05) 9272转基因(Fishwild等,(1996)Nature Biotechnology,14:845-851)的小鼠一起繁殖。所得小鼠在背景纯合子中表达人免疫球蛋白重链和κ轻链转基因,以破坏内源性小鼠重链和κ轻链基因座。

[0199] HCo20转基因小鼠品系是共注射小基因座30重链转基因pHC2、含有种系可变区(Vh)的YAC yIgH10以及小基因座构建体pVx6的结果(如W009097006中所述)。接着,将(HCo20)系与包含CMD突变(述于PCT公开WO 01/09187的实施例1中)、JKD突变(Chen等,(1993)EMBO J.12:811-820)和(KC05) 9272转基因(Fishwild等,(1996)Nature Biotechnology,14:845-851)的小鼠一起繁殖。所得小鼠在背景纯合子中表达人10免疫球蛋白重链和κ轻链转基因,以破坏内源性小鼠重链和κ轻链基因座。

[0200] 为了产生具有Balb/c品系的有益效果的HuMab小鼠,将HuMab小鼠与通过KC05品系和野生型Balb/c小鼠的回交而产生的KC005[MIK](Balb)小鼠杂交(如Fishwild等,(1996)Nature Biotechnology,14:845-851),以产生小鼠,如W009097006中所述。使用该杂交Balb/c杂合体来创建HCo12、HCo17和HCo20品系。

[0201] 在KM小鼠品系中,如Chen等,EMBO J.12:811-820(1993)中所述,内源性小鼠κ轻链基因已被纯合破坏,并且如WO 01/09187的实施例1中所述,内源性小鼠重链基因已被纯合破坏。该小鼠品系携带人κ轻链转基因KCo5,如Fishwild等,Nature Biotechnology,14:845-851(1996)中所述。该小鼠品系还携带由染色体14片段hCF(SC20)组成的人重链转染色体,如WO 02/43478中所述。

[0202] 来自这些转基因小鼠的脾细胞可用于产生杂交瘤,所述杂交瘤可根据众所周知的技术分泌人单克隆抗体。也可以通过产生对于感兴趣的免疫球蛋白重链和轻链序列而言是转基因的另一种非人哺乳动物或植物,并由此产生可回收形式的抗体,从而以转基因方式产生本发明的人单克隆抗体或多克隆抗体或源自其他物种的本发明的抗体。与哺乳动物中的转基因生产相关,抗体可以在山羊、牛或其他哺乳动物的乳中产生并从中回收。参见例如美国专利第5,827,690号、美国专利第5,756,687号、美国专利第5,750,172号和美国专利第5,741,957号。

[0203] 此外,本发明的人抗体或来自其他物种的本发明的抗体可以使用本领域众所周知的技术,通过展示型技术来产生,包括但不限于噬菌体展示、逆转录病毒展示、核糖体展示和其他技术,并且可以对所得分子进行另外的成熟、例如亲和力成熟,因为这样的技术是本领域众所周知的(参见例如Hoogenboom等,J.Mol.Biol.227(2):381-388(1992)(噬菌体展示)、Vaughan等,Nature Biotech,14:309(1996)(噬菌体展示)、Hanes和Plutchau,PNAS USA 94:4937-4942(1997)(核糖体展示)、Parmley和Smith,Gene,73:305-318(1988)(噬菌体展示)、Scott,TIBS.17:241-245(1992)、Cwirla等,PNAS USA,87:6378-6382(1990)、Russel等,Nucl.Acids Research,21:1081-4085(1993)、Hogenboom等,Immunol,Reviews,130:43-68(1992)、Chiswell和McCafferty,TIBTECH,10:80-84(1992)、以及美国专利第5,733,743号)。如果利用展示技术来产生非人的抗体,则此类抗体可以被来源化。

[0204] III. 治疗方法

[0205] 最常见的卵巢癌类型是上皮性卵巢癌。上皮性卵巢癌有多种类型,包括浆液性癌、

粘液性癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌等。女性卵巢癌、输卵管癌和腹膜源性癌表现出相似的临床特征和表现。上皮性卵巢癌、输卵管癌和原发性腹膜癌的分期和治疗相同。2015年,估计有120万女性患有卵巢癌,卵巢癌导致全球161100人死亡。化疗,通常由铂和非铂疗法联合组成,几十年来一直是治疗卵巢癌的一般标准。尽管进行了初步治疗,但绝大多数卵巢癌女性患者仍会复发,需要后续治疗。含铂治疗后6个月内疾病复发的患者被归类为铂耐药性疾病。初次复发时,约25%的患者有铂耐药性卵巢癌(PROC),绝大多数复发患者最终会发展为PROC。对于大多数PROC患者,一线首选单药化疗而非联合治疗。经批准用于PROC的单一药物的总RECIST缓解率约为12%,无进展生存期(PFS)约为3.4个月。对于那些在PROC一线治疗后复发的患者,他们的健康状况足以接受后续治疗,没有标准的护理。如PFS和总生存期(OS)所衡量的临床效益降得很低,甚至随着一线治疗的增加预后也差。

[0206] 本发明提供用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物治疗对象中癌症的方法,其中所述癌症是卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌。在一些实施方式中,癌症是卵巢癌。在一些实施方式中,卵巢癌是上皮性卵巢癌。在一些实施方式中,癌症是腹膜癌。在一些实施方式中,腹膜癌是原发性腹膜癌。在一些实施方式中,癌症是输卵管癌。在一些实施方式中,卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌是转移性癌症。在一些实施方式中,对象具有复发的、复发性和/或转移性卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌。在一个方面中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在特定实施方式中,对象是人。

[0207] 在另一方面,本发明提供了能与TF结合的抗TF抗体-药物偶联物,用于治疗对象中的癌症,其中所述抗体-药物偶联物包含与单甲基奥瑞他汀或其功能类似物或其功能衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,并且其中所述癌症是卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌。在一些实施方式中,癌症是卵巢癌。在一些实施方式中,卵巢癌是上皮性卵巢癌。在一些实施方式中,癌症是腹膜癌。在一些实施方式中,腹膜癌是原发性腹膜癌。在一些实施方式中,癌症是输卵管癌。在一些实施方式中,卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌是转移性癌症。在一些实施方式中,对象具有复发的、复发性和/或转移性卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌。在一个方面中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在特定实施方式中,对象是人。

[0208] 在一些实施方式中,对象先前已针对卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌进行过治疗。在一些实施方式中,对象对治疗没有反应(例如,对象在治疗期间经历了疾病进展)。在一些实施方式中,对象在治疗后复发。在一些实施方式中,对象在治疗后经历了疾病进展。在一些实施方式中,之前给予对象的治疗/处理不是本文所述的抗TF抗体-药物偶联物。

[0209] 本发明提供用本文所述的抗体-药物偶联物治疗卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌的方法。在一个方面中,本文所述的抗体-药物偶联物用于治疗对象中卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌的方法。在一个方面中,抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,对象先前尚未针对卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌进行过治疗。在一些实施方式中,癌症是卵巢癌。在一些实施方式中,卵巢癌是上皮性卵巢癌。在一些实施方式中,癌症是腹膜癌。在一些实施方式中,腹膜癌是原发性腹膜癌。在一些实施方式中,癌症是输卵管癌。在一些实施方式中,卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌是转移性癌症。在一些实施方式中,对象具有复发的、复发性和/或转移性卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌。在一些实施方式中,对象已针对卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌进行过至少一种在先治疗。在一些实施方式中,对象针对卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌接受在先全身治疗。在一些实施方式中,对象在全身疗法时或之后经历了疾病进展。在一

些实施方式中,对象接受过不超过5轮在先全身疗法。在一些实施方式中,对象接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。在一些实施方式中,对象在铂耐药性环境中接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。在一些实施方式中,多轮在先全身治疗用于铂耐药性卵巢癌 (PROC) 的治疗。在一些实施方式中,对象接受过1轮在先全身疗法。在一些实施方式中,对象接受过2轮在先全身疗法。在一些实施方式中,对象接受过3轮在先全身疗法。在一些实施方式中,对象接受过4轮在先全身疗法。在一些实施方式中,对象接受过5轮在先全身疗法。在一些实施方式中,在先全身疗法是化疗方案。在一些实施方式中,用聚ADP核糖聚合酶 (PARP) 抑制剂方案治疗不是化疗方案。在一些实施方式中,对象先前已经用基于铂的疗法治疗。在本文的任何实施方式的一些中,癌症是铂耐药性的,其中对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月之间经历了疾病进展或复发。在本文的任何实施方式的一些中,癌症不是铂难治性的,其中对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内经历了疾病进展或复发。在一些实施方式中,对象先前已经用VEGF拮抗剂治疗。在一些实施方式中,对象先前已经用贝伐单抗治疗。在一些实施方式中,卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌是晚期癌症。在一些实施方式中,晚期癌症是3或4期癌症。在一些实施方式中,晚期癌症是转移性癌症。在一些实施方式中,卵巢癌,腹膜癌或输卵管癌是复发性癌症。在特定实施方式中,对象是人。

[0210] 在一些实施方式中,来自对象的至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的卵巢癌细胞表达TF。在一些实施方式中,来自对象的至少0.1%、至少1%、至少2%、至少3%、至少4%、至少5%、至少6%、至少7%、至少8%、至少9%、至少10%、至少15%、至少20%、至少25%、至少30%、至少35%、至少40%、至少45%、至少50%、至少60%、至少70%或至少80%的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌细胞表达TF。在一些实施方式中,使用免疫组化 (IHC) 确定表达TF的细胞的百分比。在一些实施方式中,使用流式细胞术确定表达TF的细胞的百分比。在一些实施方式中,使用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 确定表达TF的细胞的百分比。

[0211] A. 给药途径

[0212] 本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段可以通过任何合适的途径和方式给药。给予本发明的抗体-药物偶联物的合适途径是本领域众所周知的,并且可以由本领域普通技术人员选择。在一个实施方式中,抗体-药物偶联物是胃肠外给药的。胃肠外给药是指除肠道和局部给药外的给药形式,通常通过注射,包括但不限于表皮、静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眼内、心脏内、皮内、腹膜内、肌腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下 (subcapsular)、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸腔内、硬膜外和胸骨内注射和输注。在一些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的给药途径是静脉内注射或输注。在一些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的给药途径是静脉内输注。

[0213] B. 给药频率和剂量

[0214] 在一个方面,本发明提供用特定剂量的本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段来治疗患有本文所述的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的对象的方法,其中以特定频率向所述对象给予本文所述的抗体-药物偶联物或抗原结合片段。

[0215] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg对象体重范围内的剂量向所述对象给予本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段。在某些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg、约0.7mg/kg、约0.75mg/kg、约0.8mg/kg、约0.85mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约1.1mg/kg、约1.2mg/kg、约1.3mg/kg、约1.4mg/kg、约1.5mg/kg、约1.6mg/kg、约1.7mg/kg、约1.8mg/kg、约1.9mg/kg、约2.0mg/kg或约2.1mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约0.65mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约0.9mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约1.3mg/kg。在一个实施方式中,剂量为约2.0mg/kg。在某些实施方式中,剂量为0.65mg/kg、0.7mg/kg、0.75mg/kg、0.8mg/kg、0.85mg/kg、0.9mg/kg、1.0mg/kg、1.1mg/kg、1.2mg/kg、1.3mg/kg、1.4mg/kg、1.5mg/kg、1.6mg/kg、1.7mg/kg、1.8mg/kg、1.9mg/kg、2.0mg/kg或2.1mg/kg。在一个实施方式中,剂量为0.65mg/kg。在一个实施方式中,剂量为0.9mg/kg。在一个实施方式中,剂量为1.3mg/kg。在一个实施方式中,剂量为2.0mg/kg。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且抗TF抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量是如果对象体重为100kg则应当给予的量。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为65mg、90mg、130mg或200mg。

[0216] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每1至4周给予对象一次。在某些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每1周给予一次、约每2周给予一次、约每3周给予一次或约每4周给予一次。在一个实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段约每3周给予一次。在一个实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段每3周给予一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.7mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.75mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.8mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.85mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每

[illegible]

[illegible]

量为1.9mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为1.9mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为1.9mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.1mg/kg,并且约每1周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.1mg/kg,并且约每2周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.1mg/kg,并且约每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.1mg/kg,并且约每4周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且约每3周(如±3天)给予一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为2.0mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至1.3mg/kg。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为1.3mg/kg,并且每3周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至0.9mg/kg。在一些实施方式中,剂量为约0.9mg/kg,并且约每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在约4周周期的约第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在约4周周期的约第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至0.65mg/kg。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在4周周期的第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至0.65mg/kg。在一些实施方式中,剂量为约0.65mg/kg,并且约每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且每周给药一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且在约4周周期的约第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且在4周周期的第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量是如果对象体重为100kg则应当给予的量。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为65mg、90mg、130mg或200mg。

[0217] 在本文提供的方法或用途或用途产品的一个实施方式中,约每1周一次向对象给予如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是约1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间约为28天,包括休息期。在本文提供的方法或用途或用途产品的一个实施方式中,每1周一次向对象给予如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括

休息期。因此,提供了一种给药方案,其中向待治疗的对象以单周剂量给药持续连续三周,随后是休息周。此治疗方案在本文中也可称为“剂量密集方案”,并且与“4周(28天)周期”和“3Q4W”相同。在一个实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的约第1、8和15天给予对象。在一个实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在4周周期的第1、8和15天给予对象。本发明包含实施方式,其中对象以3Q4W治疗周期保持至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12或更多周期。在另一实施方式中,对象以3Q4W治疗周期保持2至48个周期,例如2至36个周期,例如2至24个周期,例如2至15个周期,例如2至12个周期,例如2个周期、3个周期、4个周期、5个周期、6个周期、7个周期、8个周期、9个周期、10个周期、11个周期或12个周期,其中每个周期为28天,如上所述。在一些实施方式中,对象以3Q4W治疗周期保持12个周期或更多,例如16个周期或更多,例如24个周期或更多,例如36个周期或更多。在一些实施方式中,给予3Q4W治疗周期不超过3、不超过4、不超过5或不超过6个四周治疗周期。适合于任何特定对象或对象组的治疗周期的数量可由本领域技术人员(通常是医生)确定。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予约0.9mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是约1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间约为28天,包括休息期。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予约0.9mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括休息期。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的约第1、8和15天以约0.9mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的第1、8和15天以约0.9mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予约0.9mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为约28天,包括休息期。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予0.9mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括休息期。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的约第1、8和15天以0.9mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的第1、8和15天以0.9mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予约0.65mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是约1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间约为28天,包括休息期。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予约0.65mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括休息期。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的约第1、8和15天以约0.65mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的第1、8和15天以约0.65mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予约0.65mg/kg剂量的如本文所述

的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为约28天,包括休息期。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予0.65mg/kg剂量的如本文所述的抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括休息期。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的约第1、8和15天以0.65mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,如本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段在约4周周期的第1、8和15天以0.65mg/kg的剂量给予对象。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在约4周周期的约第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在4周周期的第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在4周周期的第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至0.65mg/kg。在一些实施方式中,剂量为0.9mg/kg,并且在4周周期的第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀,并且如果发生一个或多个不良事件则剂量降至0.65mg/kg。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且在约4周周期的约第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,剂量为0.65mg/kg,并且在4周周期的第1、8和15天给予,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量是如果对象体重为100kg则应当给予的量。在一些实施方式中,对于体重超过100kg的对象,所给予的抗TF抗体-药物偶联物的剂量为65mg、90mg、130mg或200mg。

[0218] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以范围为约50mg-200mg的平剂量给予对象,如约50mg的平剂量或约60mg的平剂量或约70mg的平剂量或约80mg的平剂量或约90mg的平剂量或约100mg的平剂量或约110mg的平剂量或约120mg的平剂量或约130mg的平剂量或约140mg的平剂量或约150mg的平剂量或约160mg的平剂量或约170mg的平剂量或约180mg的平剂量或约190mg的平剂量或约200mg的平剂量。在一些实施方式中,平剂量约每1至4周给予对象一次。在某些实施方式中,平剂量约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次给予对象。在一些实施方式中,平剂量约每3周(如土3天)给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,平剂量约每周(如土1天)给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每周给予对象一次。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予平剂量,持续连续3周,随后是约1周的休息期,其中不给予任何抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间约为28天,包括休息期。在一些实施方式中,每周一次向对象给予平剂量,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予任何抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括休息期。在一些实施方式中,在约4周周期的约第1、8和15天向对象给予平剂量。在一些实施方式中,在4周周期的第1、8和15天向对象给予平剂量。在一些实施方式中,在4周周期的第1、8和15天给予平剂量,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0219] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,本文所述的抗TF

抗体-药物偶联物或其抗原结合片段以范围为50mg-200mg的平剂量给予对象,如50mg的平剂量或60mg的平剂量或70mg的平剂量或80mg的平剂量或90mg的平剂量或100mg的平剂量或110mg的平剂量或120mg的平剂量或130mg的平剂量或140mg的平剂量或150mg的平剂量或160mg的平剂量或170mg的平剂量或180mg的平剂量或190mg的平剂量或200mg的平剂量。在一些实施方式中,平剂量约每1至4周给予对象一次。在某些实施方式中,平剂量约每1周一次、约每2周一次、约每3周一次或约每4周一次给予对象。在一些实施方式中,平剂量约每3周(如±3天)给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每3周给予对象一次,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。在一些实施方式中,平剂量约每周(如±1天)给予对象一次。在一些实施方式中,平剂量每周给予对象一次。在一些实施方式中,约每周一次向对象给予平剂量,持续连续3周,随后是约1周的休息期,其中不给予任何抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间约为28天,包括休息期。在一些实施方式中,每周一次向对象给予平剂量,持续连续3周,随后是1周的休息期,其中不给予任何抗-TF抗体药物偶联物或其抗原结合片段,使得每个周期时间为28天,包括休息期。在一些实施方式中,在约4周周期的约第1、8和15天向对象给予平剂量。在一些实施方式中,在4周周期的第1、8和15天向对象给予平剂量。在一些实施方式中,在4周周期的第1、8和15天给予平剂量,并且抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0220] 在一些实施方式中,本文所述的治疗方法或用途或用于用途的产品还包括给予一种或多种其他治疗剂。在一些实施方式中,一种或多种其他治疗剂与本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段如替索土单抗维多汀同时给予。在一些实施方式中,一种或多种其他治疗剂与本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段依次给予。在一些实施方式中,同时意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以小于1小时的间隔,如小于约30分钟的间隔、小于约15分钟的间隔、小于约10分钟的间隔或小于约5分钟的间隔给予对象。在一些实施方式中,依次给予意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以至少1小时的间隔、至少2小时的间隔、至少3小时的间隔、至少4小时的间隔、至少5小时的间隔、至少6小时的间隔、至少7小时的间隔、至少8小时的间隔、至少9小时的间隔、至少10小时的间隔、至少11小时的间隔、至少12小时的间隔、至少13小时的间隔、至少14小时的间隔、至少15小时的间隔、至少16小时的间隔、至少17小时的间隔、至少18小时的间隔、至少19小时的间隔、至少20小时的间隔、至少21小时的间隔、至少22小时的间隔、至少23小时的间隔、至少24小时的间隔、至少2天的间隔、至少3天的间隔、至少4天的间隔、至少5天的间隔、至少5天的间隔、至少7天的间隔、至少2周的间隔、至少3周的间隔或至少4周的间隔给予。

[0221] C. 治疗结果

[0222] 在一个方面,用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)治疗卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的方法导致在给予抗体-药物偶联物后,对象中的一种或多种治疗效果相对于基线得到改善。在一些实施方式中,一种或多种治疗效果是源自癌症的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、缓解时间、无进展生存期、总生存期、CA-125水平或它们的任意组合。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是源自癌症的肿瘤的大小。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是减小肿瘤大小。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是稳定的疾病。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是部分缓

解。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是完全缓解。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是客观缓解率。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是缓解持续时间。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是缓解时间。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是无进展生存期。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是总生存期。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是癌症消退。在一个实施方式中,一种或多种治疗效果是CA-125水平。

[0223] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,对于用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应可包括以下标准(RECIST标准1.1):

| | 类别 | 标准 |
|---------------|------------|---|
| [0224] 基于目标病灶 | 完全缓解 (CR) | 所有目标病灶消失。 任何病理性淋巴结都必须在短轴上减小至< 10 mm。 |
| | 部分缓解 (PR) | 以目标病灶的最长直径(LD)的基线总和为参比, LD的总和减小 $\geq 30\%$ 。 |
| | 稳定的疾病 (SD) | 以试验中最小的LD总和为参比, 既未充分缩小以符合PR标准, 又未充分增加以符合PD标准。 |
| | 进展的疾病 (PD) | 以试验中记录到的最小的目标LD总和或者一个或多个新病灶的出现为参比, 目标病灶的LD总和增加 $\geq 20\%$ (且 ≥ 5 mm)。 |
| 基于非目标病灶 | CR | 所有目标病灶消失, 且肿瘤标志物水平正常化。 所有淋巴结的大小都必须是非病理性的(短轴< 10 mm)。 |
| | SD | 一个或多个非目标病灶顽固存在或/和肿瘤标志物水平维持在正常范围之上。 |
| | PD | 出现一个或多个新病灶和/或现有的非目标病灶有明确进展。 |

[0225] 在本文提供的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,通过测定客观缓解率来评估用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的有效性。在一些实施方式中,客观缓解率是肿瘤大小在最短时间内减少了预定数量的患者的比例。在一些实施方式中,客观缓解率基于RECIST 1.1版。在一个实施方式中,客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约20%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约30%-80%。在一些实施方式

中,客观缓解率为至少约40%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约50%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约60%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约70%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约85%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约90%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约95%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约98%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少约99%。在一个实施方式中,客观缓解率为至少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%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少20%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少30%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少40%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少50%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少60%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少70%-80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少80%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少85%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少90%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少95%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少98%。在一些实施方式中,客观缓解率为至少99%。在一些实施方式中,客观缓解率为100%。

[0226] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,通过测定衍生自卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的肿瘤大小来评估用本文所述抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应。在一个实施方式中,相对于给予抗TF抗体-药物偶联物之前源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约10%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约20%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约30%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约40%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约50%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约60%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约70%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约85%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约90%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约95%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约98%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少约99%。在一个实施方式中,相对于给予抗TF抗体-药物偶联物之前源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤的大小减小至少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%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少10%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少20%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少30%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少40%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少50%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少60%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少70%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少85%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少90%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小

减小至少95%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少98%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小至少99%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小减小100%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小通过核磁共振成像(MRI)来测定。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小通过计算机断层摄影(CT)来测定。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小通过正电子发射断层摄影术(PET)来测定。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤的大小通常超声来测定。

[0227] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,用本文所述抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应促进衍生自卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的肿瘤的消退。在一个实施方式中,相对于给予抗TF抗体-药物偶联物之前源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤消退至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约10%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约20%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约30%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约40%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约50%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约60%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约70%-约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约85%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约90%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约95%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约98%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少约99%。在一个实施方式中,相对于给予抗TF抗体-药物偶联物之前源自癌症的肿瘤的大小,源自癌症的肿瘤消退至少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%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少10%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少20%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少30%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少40%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少50%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少60%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少70%-80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少80%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少85%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少90%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少95%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少98%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退至少99%。在一个实施方式中,源自癌症的肿瘤消退100%。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过用核磁共振成像(MRI)测定肿瘤的大小来确定。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过用计算机断层摄影(CT)测定肿瘤的大小来确定。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过藉由正电子发射断层摄影术(PET)测定肿瘤的大小来确定。在一个实施方式中,肿瘤的消退通过藉由超声测定肿瘤的大小来确定。

[0228] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,通过测定给予抗TF抗体-药物偶联物后无进展生存期的时间来评估用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个

月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约2年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约5年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年或至少5年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少6个月的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少1年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少2年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少3年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少4年的无进展生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少5年的无进展生存期。

[0229] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,通过测定给予抗TF抗体-药物偶联物后总生存期的时间来评估用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约6个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约1年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约2年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约3年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约4年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少约5年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年或至少5年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少6个月的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少1年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少2年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少3年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少4年的总生存期。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对象展现出至少5年的总生存期。

[0230] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,通过测定给予抗TF抗体-药物偶联物后对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间来评估用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约6个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约2年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约3年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约4年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约5年。在一些实施方式中,在给予抗TF抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少1个月、至少2个月、至少3个月、至少4个月、至少5个月、至少6个月、至少7个月、至少8个月、至少9个月、至少10个月、至少11个月、至少12个月、至少18个月、至少2年、至少3年、至少4年或至少5年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少6个月。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少1年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少2年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少3年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少4年。在一些实施方式中,在给予抗体-药物偶联物后,对抗TF抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少5年。

[0231] 在本文所述的方法或用途或用于用途的产品的一个实施方式中,通过测定来自对象的血液样品中的癌症抗原-125(CA-125)水平来评估用本文所述抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)进行治疗的反应。在一些实施方式中,CA-125缓解率根据妇科肿瘤组间(GCIG)标准。参见Rustin等,2011,Int.J.Gynecol.Cancer 21(2) 413-23。在一些实施方式中,相对于获自给予抗体-药物偶联物之前的对象的血液样品中的CA-125水平,所述对象在来自对象的血液样品中展现出CA-125水平减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0232] D. 不良事件

[0233] 在一个方面,用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)治疗卵巢癌的方法导致对象发展出一个或多个不良事件。在一些实施方式中,向对象给予其他治疗剂以消除或降低不良事件的严重程度。在一些实施方式中,对象发展出的一个或多个不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病、一般身体健康恶化或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件

是1级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是4级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是严重的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎、结膜溃疡和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎、结膜溃疡和角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在本文的任何实施方式的一些中,给予对象用其他治疗剂的治疗,以消除或降低不良事件(例如,结膜炎、结膜溃疡和/或角膜炎)的严重程度。在一些实施方式中,治疗是眼部冷却垫(例如, THERA PEARL眼膜之类)。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是与反复输注相关的反应,并且其他治疗剂是抗组胺药、对乙酰氨基酚和/或皮质类固醇。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是中性粒细胞减少症,并且其他治疗剂是生长因子支持物(G-CSF)。

[0234] 在一个方面,用本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)治疗的对象处于发展出一个或多个不良事件的风险中。在一些实施方式中,向对象给予其他治疗剂以防止不良事件的发展或降低不良事件的严重程度。在一些实施方式中,对象处于发展出一个或多个不良事件的风险中的不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病、一般身体健康恶化或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是1级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是2级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是3级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是4级不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是严重的不良事件。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎、结膜溃疡和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎、结膜溃疡和角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎和角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是结膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任

意组合。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药、抗生素、类固醇滴眼剂或它们的任意组合。在本文的任何实施方式的一些中,用其他治疗剂给予对象治疗以防止不良事件的发展或降低不良事件(例如,结膜炎、结膜溃疡和/或角膜炎)的严重程度。在一些实施方式中,治疗是眼部冷却垫(例如, THERA PEARL眼膜之类)。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是与反复输注相关的反应,并且其他治疗剂是抗组胺药、对乙酰氨基酚和/或皮质类固醇。在一些实施方式中,一个或多个不良事件是中性粒细胞减少症,并且其他治疗剂是生长因子支持物(G-CSF)。

[0235] IV. 组合物

[0236] 在一些方面中,本文还提供包含本文所述的任何抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段(例如,替索土单抗维多汀)的组合物(例如,药物组合物和治疗制剂)。

[0237] 通过将具有所需纯度程度的活性成分与任选的药理学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂混合来制备治疗制剂以进行储存(雷明顿:《科学与实践药学》(The Science and Practice of Pharmacy),第20版,LWW出版社(Lippincott Williams&Wilkins),Gennaro编,宾夕法尼亚州费城,2000)。

[0238] 可接受的运载体、赋形剂或稳定剂在使用的剂量和浓度下对接受者无毒,包括缓冲剂、抗氧化剂(包括抗坏血酸、甲硫氨酸、维生素E、焦亚硫酸钠);防腐剂、等渗剂、稳定剂、金属络合物(例如,锌蛋白络合物);螯合剂,如EDTA和/或非离子表面活性剂。

[0239] 缓冲剂可用于将pH控制在达到最佳治疗有效性的范围内,尤其是在稳定性取决于pH的情况下。缓冲剂可以以约50mM至约250mM范围内的浓度存在。用于本发明的合适的缓冲剂包括有机和无机酸及其盐。例如柠檬酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、草酸盐、乳酸盐、乙酸盐。此外,缓冲剂可以由组氨酸和三甲胺盐如Tris组成。

[0240] 可以添加防腐剂以防止微生物生长,并且防腐剂通常以约0.2%-1.0% (w/v) 范围内的量存在。用于本发明的合适的防腐剂包括十八烷基二甲基苄基氯化铵;氯化六甲双铵;苯扎卤铵(例如,苯扎氯铵、苯扎溴铵、苯扎碘铵)、苄索氯铵;硫柳汞、苯酚、丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,例如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯;儿茶酚;间苯二酚;环己醇、3-戊醇和间甲酚。

[0241] 可以存在张力剂,有时称为“稳定剂”,以调节或维持组合物中液体的张力。当与带电的大型生物分子(如蛋白质和抗体)一起使用时,它们通常被称为“稳定剂”,因为它们可以与氨基酸侧链的带电基团相互作用,从而减少分子间和分子内相互作用的可能性。将其他成分的相对量考虑在内,张力剂可以以约0.1重量%至约25重量%或约1重量%至约5重量%的任何量存在。在一些实施方式中,张力剂包括多元糖醇、三元或更高级的糖醇,例如甘油、赤藓糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露糖醇。

[0242] 其他赋形剂包括可用作以下一种或多种的试剂:(1)填充剂、(2)溶解度增强剂、(3)稳定剂和(4)防止变性或粘附在容器壁上的试剂。这样的赋形剂包括:多元糖醇(上面列举);氨基酸,例如丙氨酸、甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸、赖氨酸、鸟氨酸、亮氨酸,2-苯丙氨酸、谷氨酸、苏氨酸等;有机糖或糖醇,例如蔗糖、乳糖、乳糖醇、海藻糖、水苏糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌醇糖(myoinisitose)、肌-肌醇、半乳糖、半乳糖醇、甘油、环糖醇(例如,肌醇)、聚乙二醇;含硫的还原剂,例如尿素、谷胱甘肽、硫辛酸、硫代乙醇酸钠、硫代甘油、 α -单硫代甘油和硫代硫酸钠;低分子量蛋白质,例如人血清白蛋白、牛

血清白蛋白、明胶或其他免疫球蛋白；亲水性聚合物，例如聚乙烯吡咯烷酮；单糖（例如木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；二糖（例如，乳糖、麦芽糖、蔗糖）；三糖（例如，棉子糖）；以及多糖（例如糊精或右旋糖酐）。

[0243] 可以存在非离子表面活性剂或去污剂（也称为“湿润剂”），以帮助溶解治疗剂并保护治疗蛋白免于搅动引起的聚集，这也使制剂暴露于剪切表面应力而不会引起活性治疗性蛋白质或抗体的变性。非离子表面活性剂以约0.05mg/ml至约1.0mg/ml或约0.07mg/ml至约0.2mg/ml的范围存在。在一些实施方式中，非离子表面活性剂以约0.001%至约0.1%w/v或约0.01%至约0.1%w/v或约0.01%至约0.025%w/v的范围存在。

[0244] 合适的非离子表面活性剂包括聚山梨酸酯（20、40、60、65、80等）、泊洛沙姆（184、188等）、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯脱水山梨糖醇单醚（TWEEN®-20、TWEEN®-80等）、聚桂醇400、聚乙二醇硬脂酸酯40（polyoxyl 40stearate）、聚氧乙烯氢化蓖麻油10、50和60、单硬脂酸甘油酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纤维素和羧甲基纤维素。可以使用的阴离子去污剂包括月桂基硫酸钠、琥珀酸二辛酯磺酸钠和磺酸二辛酯钠。阳离子去污剂包括苯扎氯铵和苄索氯铵。

[0245] W02015/075201中描述了用于本文提供的治疗方法的、包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物的制剂。在一些实施方式中，本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是包含抗TF抗体-药物偶联物、组氨酸、蔗糖和D-甘露糖醇的制剂，其中所述制剂的pH为约6.0。在一些实施方式中，本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是包含浓度约为10mg/ml的抗TF抗体-药物偶联物、浓度约为30mM的组氨酸、浓度约为88mM的蔗糖、浓度约为165mM的D-甘露糖醇的制剂，其中所述制剂的pH为约6.0。在一些实施方式中，本文所述的抗TF抗体-药物偶联物是包含浓度为10mg/ml的抗TF抗体-药物偶联物、浓度为30mM的组氨酸、浓度为88mM的蔗糖、浓度为165mM的D-甘露糖醇的制剂，其中所述制剂的pH为6.0。在一些实施方式中，制剂包含浓度约为10mg/ml的替索土单抗维多汀、浓度约为30mM的组氨酸、浓度约为88mM的蔗糖、浓度约为165mM的D-甘露糖醇，其中所述制剂的pH为6.0。

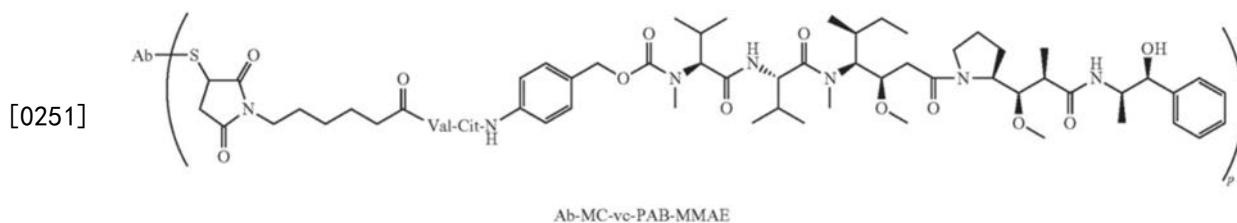
[0246] 在本文提供的一些实施方式中，本文所述的包含抗TF抗体-药物偶联物的制剂不包含表面活性剂（即不含表面活性剂）。

[0247] 用于体内给药的制剂必须是无菌的。可以通过用无菌滤膜过滤来使制剂无菌。本文的治疗剂组合物一般将被置于具有无菌进入端口的容器中，例如，具有可用皮下注射针头刺穿的塞子的静脉内溶液包或瓶中。

[0248] 给药途径是根据已知和公认的方法，例如通过长时间以适当方式单次或多次推注或输注，如通过皮下、静脉内、腹膜内、肌肉内、动脉内、病灶内或关节内途径进行注射或输注，局部给药，吸入或通过持续释放或延长释放的方式。

[0249] 根据所治疗的特定适应症的需要，本文的制剂也可以含有超过一种活性化合物，优选相互间不会产生不良影响的具有补充活性的化合物。或者或此外，组合物可以包含细胞毒性剂、细胞因子或生长抑制剂。这些分子适合以目标效果有效量存在于组合中。

[0250] 本发明提供包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物或其抗原结合片段的群体的组合物，用于本文所述的治疗卵巢癌的方法。在一些方面，本文提供包含抗体-药物偶联物群体的组合物，其中所述抗体-药物偶联物包含连接于MMAE的接头，其中所述抗体-药物偶联物具有如下结构：



[0252] 其中， p 表示1至8的数字，例如，1、2、3、4、5、6、7或8， S 表示抗TF抗体或其抗原结合片段的巯基残基，并且 Ab 表示本文所述抗TF抗体或其抗原结合片段，例如替索土单抗。在一些实施方式中， p 表示3至5的数字。在一些实施方式中，组合物中的 p 的平均值约为4。在一些实施方式中，群体是抗体-药物偶联物的混合群体，其中对于各抗体-药物偶联物， p 在1至8之间变化。在一些实施方式中，群体是抗体-药物偶联物的均一群体，其中各抗体-药物偶联物的 p 具有相同数值。

[0253] 在一些实施方式中，包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物（例如，替索土单抗维多汀）的组合物与一种或多种其他治疗剂共给予。在一些实施方式中，共同给药是同时的或依次的。在一些实施方式中，本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与一种或多种其他治疗剂同时给予。在一些实施方式中，同时意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以小于约1小时的间隔，如小于约30分钟的间隔、小于约15分钟的间隔、小于约10分钟的间隔或小于约5分钟的间隔给予对象。在一些实施方式中，同时意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以小于1小时的间隔，如小于30分钟的间隔、小于15分钟的间隔、小于10分钟的间隔或小于5分钟的间隔给予对象。在一些实施方式中，抗TF抗体-药物偶联物与一种或多种其他治疗剂依次给予。在一些实施方式中，依次给予意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种其他治疗剂以至少1小时的间隔、至少2小时的间隔、至少3小时的间隔、至少4小时的间隔、至少5小时的间隔、至少6小时的间隔、至少7小时的间隔、至少8小时的间隔、至少9小时的间隔、至少10小时的间隔、至少11小时的间隔、至少12小时的间隔、至少13小时的间隔、至少14小时的间隔、至少15小时的间隔、至少16小时的间隔、至少17小时的间隔、至少18小时的间隔、至少19小时的间隔、至少20小时的间隔、至少21小时的间隔、至少22小时的间隔、至少23小时的间隔、至少24小时的间隔、至少2天的间隔、至少3天的间隔、至少4天的间隔、至少5天的间隔、至少5天的间隔、至少7天的间隔、至少2周的间隔、至少3周的间隔或至少4周的间隔给予。

[0254] 在一些实施方式中，包含本文所述的抗TF抗体-药物偶联物（例如，替索土单抗维多汀）的组合物与一种或多种其他治疗剂共给予，以消除或减轻一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中，共同给药是同时的或依次的。在一些实施方式中，本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与一种或多种治疗剂同时给予，以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中，同时意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种治疗剂以小于约1小时的间隔、如小于约30分钟的间隔、小于约15分钟的间隔、小于约10分钟的间隔或小于约5分钟的间隔给予对象，以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中，同时意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种治疗剂以小于1小时的间隔、如小于30分钟的间隔、小于15分钟的间隔、小于10分钟的间隔或小于5分钟的间隔给予对象，以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中，本文所述的抗TF抗体-药物偶联物与一种或多种治疗剂依次给予，以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。在

一些实施方式中,依次给予意指抗TF抗体-药物偶联物和一种或多种治疗剂以至少1小时的间隔、至少2小时的间隔、至少3小时的间隔、至少4小时的间隔、至少5小时的间隔、至少6小时的间隔、至少7小时的间隔、至少8小时的间隔、至少9小时的间隔、至少10小时的间隔、至少11小时的间隔、至少12小时的间隔、至少13小时的间隔、至少14小时的间隔、至少15小时的间隔、至少16小时的间隔、至少17小时的间隔、至少18小时的间隔、至少19小时的间隔、至少20小时的间隔、至少21小时的间隔、至少22小时的间隔、至少23小时的间隔、至少24小时的间隔、至少2天的间隔、至少3天的间隔、至少4天的间隔、至少5天的间隔、至少5天的间隔、至少7天的间隔、至少2周的间隔、至少3周的间隔或至少4周的间隔给药。在一些实施方式中,本文所述的抗TF抗体-药物偶联物在一种或多种治疗剂之前给予,以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。在一些实施方式中,一种或多种治疗剂在抗TF抗体-药物偶联物之前给予,以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0255] V. 制品和试剂盒

[0256] 在另一方面,提供制品或试剂盒,其包括本文所述的抗TF抗体-药物偶联物(例如,替索土单抗维多汀)。该制品或试剂盒可以进一步包括在本发明的方法中使用抗TF抗体-药物偶联物的说明书。因此,在某些实施方式中,制品或试剂盒包括在治疗对象中的卵巢癌的方法中使用抗TF抗体-药物偶联物的说明书,其中包括给予对象有效量的抗TF抗体-药物偶联物。在一些实施方式中,所述对象是人。

[0257] 制品或试剂盒可以进一步包括容器。合适的容器包括例如瓶子、小瓶(例如,双室小瓶)、注射器(例如,单室或双室注射器)和试管。在一些实施方式中,容器是小瓶。该容器可以由多种材料形成,例如玻璃或塑料。该容器装有制剂。

[0258] 制剂或试剂盒可以进一步包括位于容器上或与容器相连的标签或包装插页,可以指示配制和/或使用制剂的指导。标签或包装插页可进一步指示所述制剂可用于或拟用于皮下、静脉(例如,静脉输注)或其它给药模式,以治疗对象中本文所述的卵巢癌。装有制剂的容器可以是一次性小瓶或多次使用的小瓶,允许重复给予重建的制剂。制品或试剂盒还可以包括包含合适的稀释剂的第二容器。制品或试剂盒还可以包括从商业、治疗 and 用户角度出发期望的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针、注射器和带有使用说明书的包装插页。

[0259] 任选地,本文的制品或试剂盒还包括含有第二药物的容器,其中抗TF抗体-药物偶联物是第一药物,并且该制品或试剂盒还包括用于以有效量使用第二药物治疗对象的位于标签或包装插页上的说明书。在一些实施方式中,标签或包装插页指示将第一和第二药物依次或同时给药,如本文所述。在一些实施方式中,标签或包装插页指示第一药物应在给予第二药物之前给予。在一些实施方式中,标签或包装插页指示第二药物应在给予第一药物之前给予。

[0260] 任选地,本文的制品或试剂盒还包括含有第二药物的容器,其中第二药物用于消除或降低一个或多个不良事件的严重程度,其中抗TF抗体-药物偶联物是第一药物,并且该制品或试剂盒还包括用于以有效量使用第二药物治疗对象的位于标签或包装插页上的说明书。在一些实施方式中,标签或包装插页指示将第一和第二药物依次或同时给药,如本文所述。在一些实施方式中,标签或包装插页指示第一药物应在给予第二药物之前给予。在一些实施方式中,标签或包装插页指示第二药物应在给予第一药物之前给予。

[0261] 在一些实施方式中,抗TF抗体-药物偶联物以冻干粉末形式存在于容器中。在一些实施方式中,冻干粉末置于气密性密闭容器、例如小瓶、安瓿或小药袋中,标明活性剂的量。通过注射给予药物时,例如可任选地提供一安瓿的无菌注射用水或盐水作为试剂盒的一部分,以便在给药前与药物成分混合。如果需要,这样的试剂盒还可以包括各种常规药物试剂盒组分中的一种或多种,例如具有一种或多种药学上可接受的运载体的容器、其他容器等,这对于本领域技术人员来说是显而易见。试剂盒中也可以包括印刷的说明书,作为插页或标签,标明要给予的组分的量、给药指导、和/或混合组分的指南。

[0262] VI. 示例性实施方式

[0263] 本文中提供的实施方式包括:

[0264] 1. 一种治疗对象中的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的方法,该方法包括向对象给予能与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物,其中所述抗体-药物偶联物包括与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体-药物偶联物以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予。

[0265] 2. 如实施方式1所述的方法,其中剂量约为2.0mg/kg。

[0266] 3. 如实施方式1所述的方法,其中所述剂量为2.0mg/kg。

[0267] 4. 如实施方式1-3中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。

[0268] 5. 如实施方式1-3中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物每3周给予一次。

[0269] 6. 如实施方式1所述的方法,其中剂量约为0.65mg/kg。

[0270] 7. 如实施方式1所述的方法,其中所述剂量为0.65mg/kg。

[0271] 8. 如实施方式1所述的方法,其中剂量约为0.9mg/kg。

[0272] 9. 如实施方式1所述的方法,其中所述剂量为0.9mg/kg。

[0273] 10. 如实施方式1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次。

[0274] 11. 如实施方式1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物每周给予一次。

[0275] 12. 如实施方式1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次,持续连续3周,并且后面是约1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。

[0276] 13. 如实施方式1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物每周给予一次,持续连续3周,并且后面是1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。

[0277] 14. 如实施方式1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物在约4周周期的约第1、8和15天给予。

[0278] 15. 如实施方式1或6-9中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物在4周周期的第1、8和15天给予。

[0279] 16. 如实施方式1-15中任一项所述的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0280] 17. 如实施方式1-15中任一项所述的方法,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0281] 18. 如实施方式1-15中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-

药物偶联物。

[0282] 19.如实施方式1-18中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用基于铂的疗法治疗。

[0283] 20.如实施方式19所述的方法,其中所述癌症是铂耐药性的。

[0284] 21.如实施方式20所述的方法,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2个月或更久时经历了疾病进展或复发。

[0285] 22.如实施方式20所述的方法,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后6个月内经历了疾病进展或复发。

[0286] 23.如实施方式20所述的方法,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月之间经历了疾病进展或复发。

[0287] 24.如实施方式19-23中任一项所述的方法,其中所述癌症不是铂难治性的。

[0288] 25.如实施方式19-24中任一项所述的方法,其中对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内未经历疾病进展或复发。

[0289] 26.如实施方式1-25中任一项所述的方法,其中所述对象先前已经用VEGF拮抗剂治疗。

[0290] 27.如实施方式26所述的方法,其中所述VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。

[0291] 28.如实施方式27所述的方法,其中所述抗VEGF抗体是贝伐单抗。

[0292] 29.如实施方式1-28中任一项所述的方法,其中所述对象接受过在先全身疗法并且在所述全身疗法时或之后经历疾病进展。

[0293] 30.如实施方式1-29中任一项所述的方法,其中所述对象接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。

[0294] 31.如实施方式30所述的方法,其中在先全身治疗是化疗方案,其中聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂不是化疗。

[0295] 32.如实施方式1-31中任一项所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

[0296] 33.如实施方式32所述的方法,其中所述卵巢癌是上皮性卵巢癌。

[0297] 34.如实施方式1-31中任一项所述的方法,其中所述癌症是腹膜癌。

[0298] 35.如实施方式34所述的方法,其中所述腹膜癌是原发性腹膜癌。

[0299] 36.如实施方式1-31中任一项所述的方法,其中所述癌症是输卵管癌。

[0300] 37.如实施方式1-36中任一项所述的方法,其中所述癌症是晚期癌症。

[0301] 38.如实施方式37所述的方法,所述晚期癌症是3期或4期癌症。

[0302] 39.如实施方式37或38所述的方法,其中所述晚期癌症是转移性癌症。

[0303] 40.如实施方式1-39中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性癌症。

[0304] 41.如实施方式1-40中任一项所述的方法,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0305] 42.如实施方式1-41中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0306] 43.如实施方式1-42中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包括:

[0307] (i) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;

[0308] (ii) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2;以及
[0309] (iii) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;并且
[0310] 其中所述轻链可变区包括:

[0311] (i) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1;
[0312] (ii) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2;以及
[0313] (iii) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

[0314] 44. 如实施方式1-43中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列。

[0315] 45. 如实施方式1-44中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

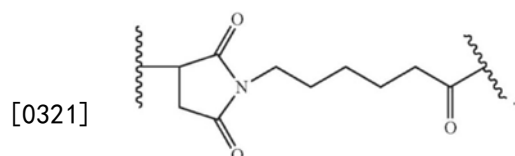
[0316] 46. 如实施方式1-45中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗。

[0317] 47. 如实施方式1-46中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

[0318] 48. 如实施方式47所述的方法,其中接头是可切割肽接头。

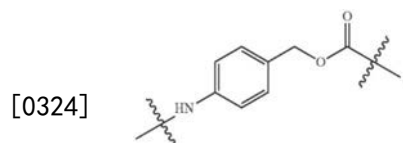
[0319] 49. 如实施方式48所述的方法,其中可切割肽接头具有式: -MC-vc-PAB-, 其中:

[0320] a) MC是:



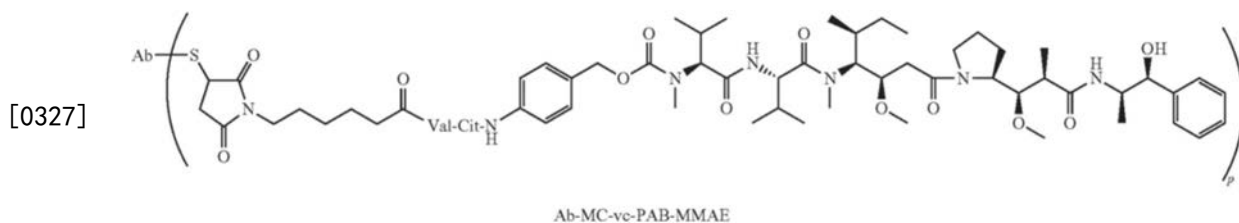
[0322] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸, 并且

[0323] c) PAB是:



[0325] 50. 如实施方式47-49中任一项所述的方法,其中接头连接于抗TF抗体的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

[0326] 51. 如实施方式50所述的方法,其中所述接头连接于单甲基奥瑞他汀E (MMAE), 其中所述抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0328] 其中, p 表示1至8的数字, S 表示抗TF抗体的巯基残基, 并且 Ab 表示抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0329] 52. 如实施方式51所述的方法, 其中抗体-药物偶联物群体中 p 的平均值约为4。

[0330] 53. 如实施方式1-52中任一项所述的方法, 其中抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0331] 54. 如实施方式1-53中任一项所述的方法, 其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

[0332] 55. 如实施方式1-54中任一项所述的方法, 其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的癌细胞表达TF。

[0333] 56. 如实施方式1-55中任一项所述的方法, 其中对象中的一种或多种治疗效果在给予抗体-药物偶联物后相对于基线得到改善。

[0334] 57. 如实施方式56所述的方法, 其中一种或多种治疗效果选自下组: 源自癌症的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期和CA-125水平。

[0335] 58. 如实施方式1-57中任一项所述的方法, 相对于源自给予所述抗体-药物偶联物之前的癌症的肿瘤的大小, 源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0336] 59. 如实施方式1-58中任一项所述的方法, 其中客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0337] 60. 如实施方式1-59中任一项所述的方法, 其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。

[0338] 61. 如实施方式1-60中任一项所述的方法, 其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存期。

[0339] 62. 如实施方式1-61中任一项所述的方法, 其中给予抗体-药物偶联物后, 对该抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少

约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

[0340] 63.如实施方式1-62中任一项所述的方法,其中相对于获自给予抗体-药物偶联物之前的对象的血液样品中的CA-125水平,所述对象在来自对象的血液样品中展现出CA-125水平减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0341] 64.如实施方式1-63中任一项所述的方法,其中对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0342] 65.如实施方式1-64中任一项所述的方法,其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0343] 66.如实施方式64或实施方式65所述的方法,其中一个或多个不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或一般身体健康恶化。

[0344] 67.如实施方式64-66中任一项所述的方法,其中,所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

[0345] 68.如实施方式64-66中任一项所述的方法,其中,所述一个或多个不良事件是严重不良事件。

[0346] 69.如实施方式64-68中任一项所述的方法,其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

[0347] 70.如实施方式1-69中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

[0348] 71.如实施方式1-70中任一项所述的方法,其中对象是人。

[0349] 72.如实施方式1-71中任一项所述的方法,其中抗体-药物偶联物在包含抗体-药物偶联物和药学上可接受的载体的药物组合物中。

[0350] 73.一种试剂盒,其包括:

[0351] (a) 范围为约0.65mg/kg-约2.1mg/kg与组织因子(TF)结合的抗体-药物偶联物的剂量,其中所述抗体-药物偶联物包含与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段;和

[0352] (b) 根据实施方式1-72中任一项所述的方法使用所述抗体药物偶联物的说明书。

[0353] 74.能与TF结合的抗体-药物偶联物,用于在治疗对象中的卵巢癌,其中所述抗体-药物偶联物包括与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体-药物偶联物以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予。

[0354] 75.如实施方式74所述用途的抗体-药物偶联物,其中剂量约为2.0mg/kg。

[0355] 76.如实施方式74所述用途的抗体-药物偶联物,其中剂量为2.0mg/kg。

[0356] 77.如实施方式74-76中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。

[0357] 78.如实施方式74-76中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联

物每3周给予一次。

[0358] 79.如实施方式74所述用途的抗体-药物偶联物,其中剂量约为0.65mg/kg。

[0359] 80.如实施方式74所述用途的抗体-药物偶联物,其中剂量为0.65mg/kg。

[0360] 81.如实施方式74所述用途的抗体-药物偶联物,其中剂量约为0.9mg/kg。

[0361] 82.如实施方式74所述用途的抗体-药物偶联物,其中剂量为0.9mg/kg。

[0362] 83.如实施方式74或79-82中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次。

[0363] 84.如实施方式74或79-82中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物每周给予一次。

[0364] 85.如实施方式74或79-82中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次,持续连续3周,并且后面是约1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。

[0365] 86.如实施方式74或79-82中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物每周给予一次,持续连续3周,并且后面是1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。

[0366] 87.如实施方式74或79-82中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物在约4周周期的约第1、8和15天给予。

[0367] 88.如实施方式74或79-82中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物在4周周期的第1、8和15天给予。

[0368] 89.如实施方式74-88中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0369] 90.如实施方式74-88中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0370] 91.如实施方式74-88中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。

[0371] 92.如实施方式74-91中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象先前已经用基于铂的疗法治疗。

[0372] 93.如实施方式92所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症是铂耐药性的。

[0373] 94.如实施方式93所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2个月或更久时经历了疾病进展或复发。

[0374] 95.如实施方式93所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后6个月内经历了疾病进展或复发。

[0375] 96.如实施方式93所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月之间经历了疾病进展或复发。

[0376] 97.如实施方式92-96中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症不是铂难治性的。

[0377] 98.如实施方式92-97中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内未经历疾病进展或复发。

[0378] 99.如实施方式74-98中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象先前已经用VEGF拮抗剂治疗。

[0379] 100.如实施方式99所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。

[0380] 101.如实施方式100所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述抗VEGF抗体是贝伐单抗。

[0381] 102.如实施方式74-101中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象接受过在先全身疗法并且在所述全身疗法时或之后经历疾病进展。

[0382] 103.如实施方式74-102中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述对象接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。

[0383] 104.如实施方式103所述用途的抗体-药物偶联物,其中在先全身治疗是化疗方案,其中聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂不是化疗。

[0384] 105.如实施方式74-104中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症是卵巢癌。

[0385] 106.如实施方式105所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述卵巢癌是上皮性卵巢癌。

[0386] 107.如实施方式74-104中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症是腹膜癌。

[0387] 108.如实施方式107所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述腹膜癌是原发性腹膜癌。

[0388] 109.如实施方式74-104中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症是输卵管癌。

[0389] 110.如实施方式74-109中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症是晚期癌症。

[0390] 111.如实施方式110所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述晚期癌症是3期或4期癌症。

[0391] 112.如实施方式110或111所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述晚期癌症是转移性癌症。

[0392] 113.如实施方式74-112中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中所述癌症是复发性癌症。

[0393] 114.如实施方式74-113中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0394] 115.如实施方式74-114中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0395] 116.如实施方式74-115中任一项所述用途的抗体-药物偶联物,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包括:

[0396] (i) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;
 [0397] (ii) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2;以及
 [0398] (iii) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;并且
 [0399] 其中所述轻链可变区包括:

[0400] (i) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1;
 [0401] (ii) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2;以及
 [0402] (iii) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

[0403] 117. 如实施方式74-116中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区, 其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列, 所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列。

[0404] 118. 如实施方式74-117中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区, 其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列, 所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

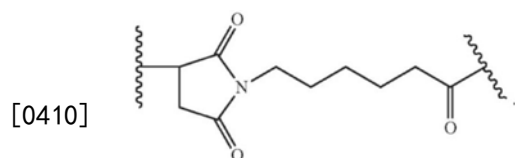
[0405] 119. 如实施方式74-118中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗。

[0406] 120. 如实施方式74-119中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

[0407] 121. 如实施方式120所述用途的抗体-药物偶联物, 其中接头是可切割肽接头。

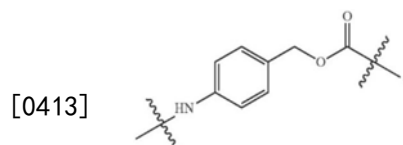
[0408] 122. 如实施方式121所述用途的抗体-药物偶联物, 其中可切割肽接头具有式: -MC-vc-PAB-, 其中:

[0409] a) MC是:



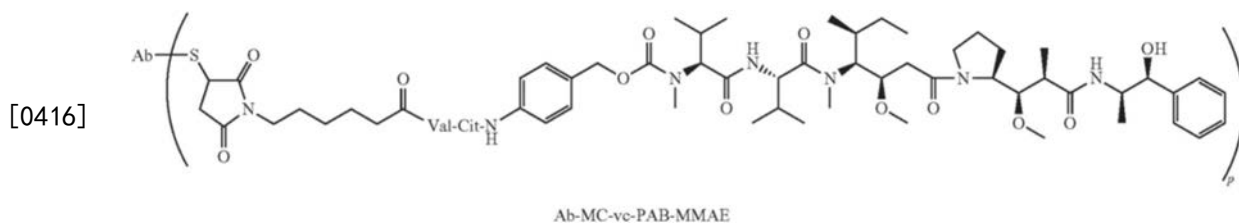
[0411] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸, 并且

[0412] c) PAB是:



[0414] 123. 如实施方式120-122中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中接头连接于抗TF抗体的巯基残基, 其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

[0415] 124. 如实施方式123所述用途的抗体-药物偶联物, 其中接头连接于单甲基奥瑞他汀(MMAE), 其中所述抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0417] 其中, p 表示1至8的数字, S 表示抗TF抗体的巯基残基, 并且 Ab 表示抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0418] 125. 如实施方式124所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物群体中 p 的平均值约为4。

[0419] 126. 如实施方式74-125中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0420] 127. 如实施方式74-126中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

[0421] 128. 如实施方式74-127中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的癌细胞表达TF。

[0422] 129. 如实施方式74-128中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中对象中的一种或多种治疗效果在给予抗体-药物偶联物后相对于基线得到改善。

[0423] 130. 如实施方式129所述用途的抗体-药物偶联物, 其中一种或多种治疗效果选自下组: 源自癌症的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期和CA-125水平。

[0424] 131. 如实施方式74-130中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中相对于源自给予所述抗体-药物偶联物之前的癌症的肿瘤的大小, 源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0425] 132. 如实施方式74-131中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0426] 133. 如实施方式74-132中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。

[0427] 134. 如实施方式74-133中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存

期。

[0428] 135. 如实施方式74-134中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中给予抗体-药物偶联物后, 对该抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

[0429] 136. 如实施方式74-135中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中相对于获自给予抗体-药物偶联物之前的对象的血液样品中的CA-125水平, 所述对象在来自对象的血液样品中展现出CA-125水平减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0430] 137. 如实施方式74-136中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中对象具有一个或多个不良事件, 并且进一步接受其他治疗剂以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0431] 138. 如实施方式74-137中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险, 并且进一步接受其他治疗剂以预防或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0432] 139. 如实施方式137或实施方式138所述用途的抗体-药物偶联物, 其中一个或多个不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或一般身体健康恶化。

[0433] 140. 如实施方式137-139中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

[0434] 141. 如实施方式137-139中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中所述一个或多个不良事件是严重不良事件。

[0435] 142. 如实施方式137-141中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎, 并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

[0436] 143. 如实施方式74-142中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

[0437] 144. 如实施方式74-143中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中所述对象是人。

[0438] 145. 如实施方式74-144中任一项所述用途的抗体-药物偶联物, 其中抗体-药物偶联物在包含抗体-药物偶联物和药学上可接受的载体的药物组合物中。

[0439] 146. 与组织因子 (TF) 结合的抗体-药物偶联物在制备用于治疗对象中的卵巢癌、腹膜癌或输卵管癌的药物中的用途, 其中所述抗体-药物偶联物包括与单甲基奥瑞他汀或其功能性类似物或其功能性衍生物偶联的抗TF抗体或其抗原结合片段, 其中所述抗体-药物偶联物以约0.65mg/kg至约2.1mg/kg范围内的剂量给予。

[0440] 147. 如实施方式146所述的用途, 其中剂量约为2.0mg/kg。

- [0441] 148.如实施方式146所述的用途,其中剂量约2.0mg/kg。
- [0442] 149.如实施方式146-148中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物约每3周给予一次。
- [0443] 150.如实施方式146-148中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物每3周给予一次。
- [0444] 151.如实施方式146所述的用途,其中剂量约为0.65mg/kg。
- [0445] 152.如实施方式146所述的用途,其中剂量为0.65mg/kg。
- [0446] 153.如实施方式146所述的用途,其中剂量约为0.9mg/kg。
- [0447] 154.如实施方式146所述的用途,其中剂量为0.9mg/kg。
- [0448] 155.如实施方式146或151-154中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次。
- [0449] 156.如实施方式146或151-154中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物每周给予一次。
- [0450] 157.如实施方式146或151-154中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物约每周给予一次,持续连续3周,并且后面是约1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。
- [0451] 158.如实施方式146或151-154中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物每周给予一次,持续连续3周,并且后面是1周的休息期,其中不给予该抗体-药物偶联物。
- [0452] 159.如实施方式146或151-154中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物在约4周周期的约第1、8和15天给予。
- [0453] 160.如实施方式146或151-154中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物在4周周期的第1、8和15天给予。
- [0454] 161.如实施方式146-160中任一项所述的用途,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且对该治疗没有反应,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。
- [0455] 162.如实施方式146-160中任一项所述的用途,其中对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在该治疗后复发,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。
- [0456] 163.如实施方式146-160中任一项所述的用途,其中所述对象先前已经用一种或多种治疗剂治疗并且在治疗期间经历了疾病进展,其中所述一种或多种治疗剂不是所述抗体-药物偶联物。
- [0457] 164.如实施方式146-163中任一项所述的用途,其中所述对象先前已经用基于铂的疗法治疗。
- [0458] 165.如实施方式164所述的用途,其中所述癌症是铂耐药性的。
- [0459] 166.如实施方式165所述的用途,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2个月或更久时经历了疾病进展或复发。
- [0460] 167.如实施方式165所述的用途,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后6个月内经历了疾病进展或复发。
- [0461] 168.如实施方式165所述的用途,其中所述对象在用基于铂的疗法治疗后2-6个月之间经历了疾病进展或复发。
- [0462] 169.如实施方式164-168中任一项所述的用途,其中所述癌症不是铂难治性的。

[0463] 170.如实施方式164-169中任一项所述的用途,其中对象在用基于铂的疗法治疗后2个月内未经历疾病进展或复发。

[0464] 171.如实施方式146-170中任一项所述的用途,其中所述对象先前已经用VEGF拮抗剂治疗。

[0465] 172.如实施方式171所述的用途,其中所述VEGF拮抗剂是抗VEGF抗体。

[0466] 173.如实施方式172所述的用途,其中所述抗VEGF抗体是贝伐单抗。

[0467] 174.如实施方式146-173中任一项所述的用途,其中所述对象接受过在先全身疗法并且在所述全身疗法时或之后经历疾病进展。

[0468] 175.如实施方式146-174中任一项所述的用途,其中所述对象接受过1、2、3、4或5轮在先全身疗法。

[0469] 176.如实施方式175所述的用途,其中在先全身治疗是化疗方案,其中聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂不是化疗。

[0470] 177.如实施方式146-176中任一项所述的用途,其中所述癌症是卵巢癌。

[0471] 178.如实施方式177所述的用途,其中所述卵巢癌是上皮性卵巢癌。

[0472] 179.如实施方式146-176中任一项所述的用途,其中所述癌症是腹膜癌。

[0473] 180.如实施方式179所述的用途,其中所述腹膜癌是原发性腹膜癌。

[0474] 181.如实施方式146-176中任一项所述的用途,其中所述癌症是输卵管癌。

[0475] 182.如实施方式146-181中任一项所述的用途,其中所述癌症是晚期癌症。

[0476] 183.如实施方式182所述的用途,其中所述晚期癌症是3期或4期癌症。

[0477] 184.如实施方式182或183所述的用途,其中所述晚期癌症是转移性癌症。

[0478] 185.如实施方式146-184中任一项所述的用途,其中所述癌症是复发性癌症。

[0479] 186.如实施方式146-185中任一项所述的用途,其中单甲基奥瑞他汀是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)。

[0480] 187.如实施方式146-186中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段是单克隆抗体或其单克隆抗原结合片段。

[0481] 188.如实施方式146-187中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包括:

[0482] (i) 包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列的CDR-H1;

[0483] (ii) 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列的CDR-H2;以及

[0484] (iii) 包含SEQ ID NO:3的氨基酸序列的CDR-H3;并且

[0485] 其中所述轻链可变区包括:

[0486] (i) 包含SEQ ID NO:4的氨基酸序列的CDR-L1;

[0487] (ii) 包含SEQ ID NO:5的氨基酸序列的CDR-L2;以及

[0488] (iii) 包含SEQ ID NO:6的氨基酸序列的CDR-L3。

[0489] 189.如实施方式146-188中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列,所述轻链可变区包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列有至少约85%相同性的氨基酸序列。

[0490] 190.如实施方式146-189中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体

或其抗原结合片段包括重链可变区和轻链可变区,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列,所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列。

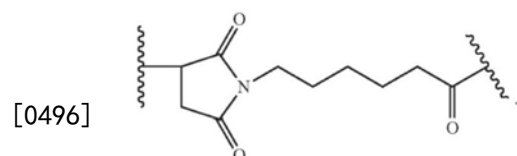
[0491] 191.如实施方式146-190中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的抗TF抗体是替索土单抗。

[0492] 192.如实施方式146-191中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物还包括抗TF抗体或其抗原结合片段与单甲基奥瑞他汀之间的接头。

[0493] 193.如实施方式192所述的用途,其中接头是可切割肽接头。

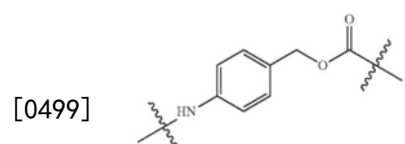
[0494] 194.如实施方式193所述的用途,其中可切割肽接头具有式:-MC-vc-PAB-,其中:

[0495] a) MC是:



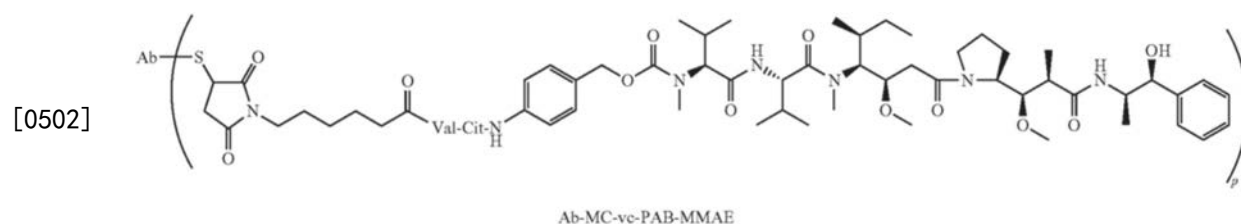
[0497] b) vc是二肽缬氨酸-瓜氨酸,并且

[0498] c) PAB是:



[0500] 195.如实施方式192-194中任一项所述的用途,其中接头连接于抗TF抗体的巯基残基,其通过所述抗TF抗体或其抗原结合片段的部分还原或充分还原而得。

[0501] 196.如实施方式195所述的用途,其中所述接头连接于单甲基奥瑞他汀E (MMAE),其中所述抗体-药物偶联物具有如下结构:



[0503] 其中,p表示1至8的数字,S表示抗TF抗体的巯基残基,并且Ab表示抗TF抗体或其抗原结合片段。

[0504] 197.如实施方式196所述的用途,其中抗体-药物偶联物群体中p的平均值约为4。

[0505] 198.如实施方式146-197中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物是替索土单抗维多汀。

[0506] 199.如实施方式146-198中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物的给药途径是静脉内。

[0507] 200.如实施方式146-199中任一项所述的用途,其中至少约0.1%、至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约6%、至少约7%、至少约8%、至少约9%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约

40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的癌细胞表达TF。

[0508] 201.如实施方式146-200中任一项所述的用途,其中对象中的一种或多种治疗效果在给予抗体-药物偶联物后相对于基线得到改善。

[0509] 202.如实施方式201所述的用途,其中一种或多种治疗效果选自下组:源自癌症的肿瘤的大小、客观缓解率、缓解持续时间、达到缓解时间、无进展生存期、总生存期和CA-125水平。

[0510] 203.如实施方式146-202中任一项所述的用途,相对于源自给予所述抗体-药物偶联物之前的癌症的肿瘤的大小,源自所述癌症的肿瘤的大小减小至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0511] 204.如实施方式146-203中任一项所述的用途,其中客观缓解率为至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0512] 205.如实施方式146-204中任一项所述的用途,其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的无进展生存期。

[0513] 206.如实施方式146-205中任一项所述的用途,其中对象在给予抗体-药物偶联物后展现出至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年的总生存期。

[0514] 207.如实施方式146-206中任一项所述的用途,其中给予抗体-药物偶联物后,对该抗体-药物偶联物的缓解持续时间为至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月、至少约4个月、至少约5个月、至少约6个月、至少约7个月、至少约8个月、至少约9个月、至少约10个月、至少约11个月、至少约12个月、至少约18个月、至少约2年、至少约3年、至少约4年或至少约5年。

[0515] 208.如实施方式146-207中任一项所述的用途,其中相对于获自给予抗体-药物偶联物之前的对象的血液样品中的CA-125水平,所述对象在来自对象的血液样品中展现出CA-125水平减少至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。

[0516] 209.如实施方式146-208中任一项所述的用途,其中对象具有一个或多个不良事件,并且进一步接受其他治疗剂以消除或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0517] 210.如实施方式146-209中任一项所述的用途,其中对象处于发展出一个或多个不良事件的风险,并且进一步接受其他治疗剂以预防或降低一个或多个不良事件的严重程度。

[0518] 211.如实施方式209或实施方式210所述的用途,其中一个或多个不良事件是过敏反应、贫血、腹痛、低钾血症、低钠血症、严重超敏反应、鼻出血、输液相关反应、疲劳、恶心、脱发、结膜炎、角膜炎、睑球粘连、便秘、食欲下降、腹泻、呕吐、周围神经病或一般身体健康恶化。

[0519] 212.如实施方式209-211中任一项所述的用途,其中,所述一个或多个不良事件是3级或更高级的不良事件。

[0520] 213.如实施方式209-211中任一项所述的用途,其中,所述一个或多个不良事件是严重不良事件。

[0521] 214.如实施方式209-213中任一项所述的方法,其中一个或多个不良事件是结膜炎和/或角膜炎,并且其他治疗剂是无防腐剂的润滑滴眼剂、眼部血管收缩药和/或类固醇滴眼剂。

[0522] 215.如实施方式146-214中任一项所述的用途,其中抗体-药物偶联物作为单一疗法给予。

[0523] 216.如实施方式146-215中任一项所述的用途,其中对象是人。

[0524] 217.如实施方式146-216中任一项所述的用途,其中所述抗体-药物偶联物在包含所述抗体-药物偶联物和药学上可接受的运载体的药物组合物中。

[0525] 实施例

[0526] 实施例1:复发性,晚期和/或转移性癌症对象中替索土单抗维多汀治疗的I/II期临床研究

[0527] 替索土单抗维多汀是一个抗体-药物偶联物,由一个靶向TF的人单克隆免疫球蛋白G1(κ 亚型)通过一个蛋白酶可切割缬氨酸瓜氨酸接头与药物单甲基化奥瑞斯汀E(MMAE)(一种尾海兔素10类似物)偶联。在多种癌症中的肿瘤细胞以及肿瘤相关内皮细胞膜的表面上已经观察到高度差异性的TF水平。替索土单抗维多汀选择性地靶向TF,以将经临床验证的毒性净负荷递送至肿瘤细胞(图1)。参见Breij EC等Cancer Res.2014;74(4):1214-1226和Chu AJ.Int J Inflam.2011;2011:文章ID 367284;doi:10.4061/2011/367284.尾海兔素和奥瑞他汀属于作为微管破坏剂的化疗类型。

[0528] 方法

[0529] I/II期单臂多中心临床试验研究了2.0mg/kg Q3W替索土单抗维多汀在患有复发性、晚期和/或转移性癌症的患者中的功效、安全性和耐受性。共有170名患者入选,其中36名患者(n=36)患有卵巢癌,并接受了至少1剂量的替索土单抗维多汀治疗。在各21天周期的第1天,让每位适格患者接受剂量为2.0mg/kg的替索土单抗维多汀的静脉内(IV)输注(即每个治疗周期为3周(Q3W))。

[0530] 将含有40mg替索土单抗维多汀的冻干小瓶保存在2℃至8℃的冰箱中。将替索土单抗维多汀在4ml水中重建,得到包含10mg/mL的替索土单抗维多汀、30mM的组氨酸、88mM的蔗糖和165mM的D-甘露醇的重建溶液。重建抗体-药物偶联物溶液的pH为6.0。根据为患者接受2.0mg/kg替索土单抗维多汀而计算的剂量,将重建的替索土单抗维多汀稀释至0.9%NaCl 100mL输注袋中。替索土单抗维多汀小瓶重建完毕后,24小时内完成静脉内输注。使用0.2 μ m在线过滤器进行静脉内输注。从准备好的输注袋给予全部100mL的体积。未提供死体积。

[0531] 研究的主要目的是评估替索土单抗维多汀的安全性和耐受性。不良事件(AE)的严重程度根据CTCAE 4.03版进行评级。研究的次要目标包括:(1)评估单次和多次输注后(例如,在第一个3周治疗周期后和预期平均6个月的试验结束时)替索土单抗维多汀的药代动力学特征;和(2)根据肿瘤大小或CA-125水平初步评价替索土单抗维多汀的抗肿瘤活性。通过CT扫描进行肿瘤评估。

[0532] 以下对象有资格参加本研究：(1) 复发、晚期和/或转移性癌症对象，且未通过标准治疗，或不是标准治疗的候选者；(2) 有可测量疾病的对象；(3) 至少18岁的对象；(4) 有可接受的肾功能，肝功能、血液学状态(无血液学支持)和可接受的凝血状态的对象；(5) 东部肿瘤合作组(ECOG)表现状态为0或1的对象；(6) 预期寿命至少为3个月的对象；(7) 血清妊娠试验结果为阴性的对象，如果对象是女性且介于18-55岁；(8) 未怀孕或哺乳女性的对象；(9) 在最后一次输注替索土单抗维多汀期间和六个月后同意使用适当避孕措施的具有生殖潜力的对象，包括女性和男性；以及(10) 提供签署的知情同意书的对象。

[0533] 以下对象被排除在研究之外：(1) 已知过去或现在有凝血缺陷的对象；(2) 有持续大出血的对象；(3) 有临床意义的心脏疾病的对象；(4) 经Fridericia公式(QTcF)校正的基线QT间期超过450毫秒，完全性左束支传导阻滞(以左束支传导阻滞形式定义为QRS间期 \geq 120ms)或不完全性左束支传导阻滞的对象；(5) 筛选访视前一周内接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子支持或两周内接受聚乙二醇化G-CSF支持的对象；(6) 在首次输注前两周内接受累积剂量至少为100毫克的皮质类固醇(强的松或同等剂量的皮质类固醇)的对象；(7) 在输注药物前6周内进行大手术或在14天内进行活检的对象，或在治疗期间计划进行任何大手术的对象；(8) 有脑内动静脉畸形、脑动脉瘤、脑转移瘤或中风史的对象；(9) 首次输注前在4周或5个半衰期内(以最长者为准)接受过小分子、免疫治疗、化疗单克隆抗体或任何其他实验药物等抗癌治疗的对象；(10) 首次输注前12周内接受在先贝伐单抗治疗的对象；(11) 首次给药前28天内接受放射治疗的对象；(12) 在开始筛查程序时放射治疗的副作用症状尚未恢复的对象；(13) 除纳入诊断外，已知既往或当前恶性肿瘤的对象，除1B期或以下宫颈癌、非侵袭性基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、非侵袭性浅表性膀胱癌、当前PSA水平 $<0.1\text{ng/mL}$ 的前列腺癌，或具有超过5年持续时间的完全应答(CR)的任何可治愈癌症外；(14) 已知人类免疫缺陷病毒血清阳性的对象；(15) 乙型肝炎血清学阳性的对象(除非由于疫苗接种或免疫球蛋白治疗引起的被动免疫)；(16) 筛查时丙型肝炎血清学阳性的对象；(17) 患有炎症性肠病(包括克罗恩病和溃疡性结肠炎)的对象；(18) 需要长期药物治疗的患有炎症性肺病(包括中重度哮喘和慢性阻塞性肺病(COPD))的对象；或(19) 患有急性或慢性炎症性皮肤病的对象。

[0534] 结果

[0535] 在36例用替索土单抗维多汀治疗的卵巢癌患者中，客观缓解率(ORR)为17%(6例)，3例确诊有缓解(8%)。

[0536] 实施例2：复发性，晚期和/或转移性癌症对象中剂量密集替索土单抗维多汀治疗的I/II期临床研究

[0537] 方法

[0538] I/II期单臂多中心临床试验研究了1.2mg/kg 3Q4W替索土单抗维多汀在患有复发性、晚期和/或转移性癌症的患者中的功效、安全性和耐受性。共有24名患者入选，其中12名患者(n=12)患有卵巢癌，并接受了至少1剂量的替索土单抗维多汀治疗。在各28天周期的第1、8和15天，让每位适格患者接受剂量为1.2mg/kg的替索土单抗维多汀的静脉内(IV)输注(即每个治疗周期为4周(3Q4W)；本文中也称为“剂量密集方案”)。一名患者在记录其反应后，从第6周期开始服用2.0mg/kg的替索土单抗维多汀Q3W。

[0539] 将含有40mg替索土单抗维多汀的冻干小瓶保存在2℃至8℃的冰箱中。将替索土单

抗维多汀在4ml水中重建,得到包含10mg/mL的替索土单抗维多汀、30mM的组氨酸、88mM的蔗糖和165mM的D-甘露醇的重建溶液。重建抗体-药物偶联物溶液的pH为6.0。根据为患者接受1.2mg/kg替索土单抗维多汀而计算的剂量,将重建的替索土单抗维多汀稀释至0.9%NaCl 100mL输注袋中。替索土单抗维多汀小瓶重建完毕后,24小时内完成静脉内输注。使用0.2 μ m在线过滤器进行静脉内输注。从准备好的输注袋给予全部100mL的体积。未提供死体积。

[0540] 研究的主要目的是评估替索土单抗维多汀的安全性和耐受性。从第一次治疗到试验结束,整个试验期间都对不良事件进行测量。不良事件(AE)的严重程度根据CTCAE 4.03版进行评级。该研究的次要目标包括评估替索土单抗维多汀的药代动力学特征和初步评估替索土单抗维多汀剂量密集方案治疗卵巢癌的疗效。次要观察指标包括:1)替索土单抗维多汀的曲线下面积(AUC);2)替索土单抗维多汀的最大血浆浓度;3)替索土单抗维多汀的半衰期;4)游离毒素水平(即MMAE);5)对象根据RECIST版本1.1标准的临床缓解;以及6)基于CA125水平的缓解评估。

[0541] 以下对象有资格参加本研究:(1)复发、晚期和/或转移性癌症对象,且未通过标准治疗,或不是标准治疗的候选者;(2)有可测量疾病的对象;(3)至少18岁的对象;(4)有可接受的肾功能,肝功能、血液学状态(无血液学支持)和可接受的凝血状态的对象;(5)ECOG表现状态为0或1的对象;(6)预期寿命至少为3个月的对象;(7)血清妊娠试验结果为阴性的对象,如果对象是女性且介于18-55岁;(8)未怀孕或哺乳女性的对象;(9)在最后一次输注替索土单抗维多汀期间和六个月后同意使用适当避孕措施的具有生殖潜力的对象,包括女性和男性;以及(10)提供签署的知情同意书的对象。

[0542] 以下对象被排除在研究之外:(1)已知过去或现在有凝血缺陷的对象;(2)有持续大出血的对象;(3)有临床意义的心脏疾病的对象;(4)经Fridericia公式(QTcF)校正的基线QT间期超过450毫秒,完全性左束支传导阻滞(定义为QRS间期 \geq 120毫秒的左束支传导阻滞形式)或不完全性左束支传导阻滞的对象;(5)接受治疗性抗凝或长期抗血小板治疗的对象;(6)筛选访视前一周内接受粒细胞集落刺激因子(G-CSF)或粒细胞/巨噬细胞集落刺激因子支持或两周内接受聚乙二醇化G-CSF支持的对象;(7)在首次输注前两周内接受累积剂量至少为100mg皮质类固醇(强的松或同等剂量皮质类固醇)的对象;(8)在研究期间服用膳食补充剂的对象,复合维生素、维生素D和钙除外;(9)在药物输注前6周内做过大手术或14天内开活检的对象,或在治疗期间有大手术计划的对象;(10)有脑内动静脉畸形、脑动脉瘤、脑转移或中风史的对象;(11)首次输注前4周或5个半衰期(以最长者为准)内接受过任何抗癌治疗(包括小分子、免疫治疗、化疗单克隆抗体或任何其他实验药物)的对象;(12)首次输注前12周内接受过贝伐单抗治疗的对象;(13)既往曾用结合或未结合的阿司他丁衍生物治疗的对象;(14)首次给药前28天内接受放射治疗的对象;(15)在开始筛查程序时放射治疗的副作用症状尚未恢复的对象;(16)除纳入诊断外,已知既往或当前恶性肿瘤的对象,除1B期或以下宫颈癌、非侵袭性基底细胞或鳞状细胞皮肤癌、非侵袭性浅表性膀胱癌、当前PSA水平 <0.1 ng/mL的前列腺癌、BRCA1乳腺癌或BRCA2阳性卵巢癌,或持续时间超过5年的完全缓解(CR)的任何可治愈癌症外;(17)除非赞助者批准,否则有肺部空洞性病变和邻近或侵入任何大血管的肿瘤的影像学证据的对象;(18)有持续的、严重的、不受控制的医疗状况的对象;(19)周围神经病变对象;(20)需要在第一次给药前不到四周开始静脉注射抗菌药物治疗的活动性病毒、细菌或真菌感染的对象;(21)在第一次给药前不到两周开始口服

抗菌药物治疗的对象；(22) 已知人类免疫缺陷病毒血清学阳性的对象；(22) 乙型肝炎血清学阳性的对象 (因免疫接种或免疫球蛋白治疗引起的被动免疫除外)；(23) 经筛查丙型肝炎血清学阳性的对象；(24) 患有炎症性肠病 (包括克罗恩病和溃疡性结肠炎) 的对象；(25) 患有炎症性肺病 (包括需要长期药物治疗的中重度哮喘和慢性阻塞性肺病 (COPD)) 的对象；或 (26) 患有正在进行的急慢性炎症性皮肤病的对象。

[0543] 结果

[0544] 在接受替索土单抗维多汀剂量密集方案治疗的12例卵巢癌患者中,客观缓解率 (ORR) 为33% (4例)。这4例缓解中的2个被确诊。与实施例1中所述的临床试验 (患者接受 2.0mg/kg Q3W替索土单抗维多汀治疗) 的结果相比,本临床试验中的有限数据表明,与卵巢癌患者的Q3W方案相比,剂量密集方案可提高替索土单抗维多汀的疗效。

[0545] 实施例3:铂耐药性卵巢癌对象中替索土单抗维多汀的II期研究

[0546] 本研究评估了2.0mg/kg Q3W和0.9mg/kg 3Q4W (“剂量密集方案”) 替索土单抗维多汀对于在完成基于铂的治疗后6个月内复发的上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌患者的疗效、安全性和耐受性。

[0547] 尽管进行了初步治疗,但绝大多数卵巢癌女性患者仍会复发,需要后续治疗。无铂间隔期是复发性卵巢癌治疗成功的有力预测指标 (Pujade-Lauraine E.和Alexandre J., Ann.Oncol.22增刊8:viii 61-4 (2011))。含铂治疗后6个月内疾病复发的患者被归类为铂耐药性疾病。初次复发时,约25%的患者有铂耐药性卵巢癌 (PROC), 绝大多数复发患者最终会发展为PROC (Slaughter K.等, Gynecol.Oncol.142 (2):225-30 (2016))。对于大多数PROC患者,一线首选单药化疗而非联合治疗。经批准用于PROC的单一药物的总RECIST缓解率约为12%,无进展生存期 (PFS) 约为3.4个月 (Pujade-Lauraine E.等, J.Clin.Oncol.32 (13):1302-8 (2014))。对于那些在PROC一线治疗后复发的患者,他们的健康状况足以接受后续治疗,没有标准的护理。如PFS和总生存期 (OS) 所衡量的临床效益降得很低,甚至随着一线治疗的增加预后也差 (Hanker LC等, Ann.Oncol.23 (10):2605-12 (2012))。

[0548] 方法

[0549] 这项随机、标签公开、多中心试验旨在评估每3周 (Q3W) 或每4周周期第1、8和15天 (3Q4W [剂量密集方案]) 给予的替索土单抗维多汀 (TV) 治疗各种类型的铂耐药性卵巢癌的安全性、抗肿瘤活性和药代动力学。该研究有一个初始安全磨合期,然后是II期阶段。

[0550] 符合条件的患者年龄至少为18岁,必须有PROC,有资格接受单剂化疗,如果符合条件,必须之前接受过含贝伐单抗的卵巢癌治疗方案。安全磨合的患者可能已经接受了多达5个以前的卵巢癌全身治疗方案。2期患者必须在PROC环境中接受最多1次先前细胞毒性化疗方案。大约142名患者可能被纳入研究。这包括6-12名处于安全磨合阶段的患者,以及两个II期组中各自大约30名患者,其中两个II期组之一可能会增加大约70名额外患者。

[0551] 纳入试验的患者的纳入标准和排除标准示于表1。

[0552] 表1:纳入和排除标准的列表

[0553]

| | |
|------|--|
| 纳入标准 | 上皮性卵巢癌、原发性腹膜癌或输卵管癌的组织学记录（不包括癌肉瘤、粘液性和低度浆液性组织学），以下简称“卵巢癌”。 如果符合条件，患者必须接受过含有贝伐单抗的卵巢癌治疗方案的先前治疗。 先前贝伐单抗可能在任一治疗线上给予。 仅适用于安全磨合的患者：铂耐药性卵巢癌（PROC），定义为在先 |
|------|--|

[0554]

前含铂化疗后 6 个月内进展或复发，且对其进行单药化疗是合适的。 进展或复发必须用 RECIST v1.1 标准进行影像学记录。 患者可能已经接受了多达 5 个以前的卵巢癌全身治疗方案。

仅 II 期患者：PROC。 患者必须在 PROC 环境中接受最多 1 次先前细胞毒性化疗方案。 有资格接受 PARP 抑制剂的患者可能已经接受了此类治疗；在本研究中，PARP 抑制剂不被认为是细胞毒性化疗方案。

研究人员根据 RECIST v1.1 评估的可测量疾病。

a.来自非辐射区域的至少一个非结节病灶的最长直径≥10 mm。 如果一个或多个靶病灶仅位于之前辐射的区域内，那么只有“在辐射场中（in field）”病灶中存在已证明的进展并在赞助者的医学监护员批准后可以招募患者。

b.来自非辐射区域的最短直径≥15 mm 的淋巴结病灶。

年龄为 18 岁或以上。

东部合作肿瘤小组（Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG）表现状态评分为 0 或 1。

下述基线实验室数据：

- 绝对中性粒细胞计数（ANC）≥1500/μL，在生长因子支持物后至少两周评估，如果适用。
- 血小板计数≥100 x 10⁹/L，在输注血液产品后至少两周评估。
- 血红蛋白≥5.6 mmol/L（9.0 g/dL），在输注血液产品后至少两周评估。
- 诊断患有吉尔伯特综合征（Gilbert’s syndrome）的患者中的血清胆红素≤1.5 x 正常上限（ULN）或直接胆红素≤2 xULN。
- 估算的肾小球过滤速率（eGFR） ≥ 60 mL/分钟/1.73m²，使用适用的肾病饮食的修正（Modification of Diet in Renal Disease, MDRD）研究方程式。

[0555]

●丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ 。(如果存在肝肿瘤/转移,那么允许 $< 5 \times \text{ULN}$)。

可接受的凝血状态:

●INR ≤ 1.2 , 没有抗凝血治疗。

●aPTT $\leq 1.25 \text{ ULN}$ 。

预期寿命为至少 3 个月。

在下述情况下有生育潜能的患者:

●必须在第一剂量替索土单抗维多汀前 7 天内的血清或尿液怀孕检测结果阴性(最小灵敏度 25mIU/mL 或等效量的 β -人绒毛膜促性腺激素[β -hCG])。具有假阳性结果且记录证明患者未怀孕的患者有资格参与。

●必须同意在研究期间和研究药物最终剂给药后至少 6 个月内不要尝试怀孕。

●必须同意从知情同意开始并持续到研究药物最终剂给药后的 6 个月不进行母乳喂养或捐献卵子。

●如果以可能导致怀孕的方式进行性生活,从知情同意开始持续整个研究并在研究药物最终剂给药后的 6 个月,必须持续使用 2 种高效节育方法。

能够由新获得的肿瘤病灶核心或切除活检提供新鲜组织用于生物标志物分析。如果可以,还要求存档的肿瘤组织进行其他生物标志物分析。

●注: 无法获得新鲜样品的对象(例如,难以接近的肿瘤或出于安全考虑)经赞助人的医学监护员同意,可以提交存档样品代替基线时的新鲜组织。

[0556]

| | |
|------|--|
| | 患者或患者的合法授权代表必须提供书面知情同意。 |
| 排除标准 | <p>原发性铂难治性疾病，定义为一线基于铂的药物治疗完成后 2 个月内的疾病进展。</p> <p>过去 6 个月内出现胃肠道梗阻临床症状或体征的患者或目前需要肠外营养的患者。</p> <p>血液学： 导致出血风险增加的已知过去的或现在的凝血缺陷；血管炎引起的弥漫性肺泡出血；已知的出血素质；持续的大出血；进入试验后的 8 周内严重的头部外伤或颅内手术史或危及生命的出血风险增加的外伤。</p> <p>心血管： 有临床意义的心脏病包括高血压失控（收缩压>150 mmHg 或舒张压>90 mmHg）、不稳定型心绞痛、筛查前 6 个月内的急性心肌梗死、需要药物治疗的严重心律失常（不包括无症状房颤伴可控心室率）；任何充血性心力衰竭的病史（纽约心脏协会分类的 II 级或更高级别错误！未找到来源）或任何心脏射血分数<45%的病史。</p> <p>眼科： 基线处的活动性眼表疾病。 眼科医生在筛选时确认的眼评价。 先前发生过任何瘢痕性结膜炎或史蒂文约翰逊综合征·(由研究人员评价)的患者不合格。</p> <p>研究药物第一剂之前 3 年内其他恶性肿瘤的病史，或来自先前诊断为恶性肿瘤的残留疾病的证据。 例外情况是转移或死亡风险可忽略不计的恶性肿瘤（例如，5 年总存活率≥90%），例如充分治疗的子宫颈原位癌、非黑素瘤皮肤癌、原位导管癌或 I 期子宫癌。</p> <p>炎症性肠病，包括克罗恩病和溃疡性结肠炎。</p> <p>持续性急性或慢性炎症性皮肤病。</p> <p>不受控的肿瘤相关疼痛。</p> <p>需要长期医学疗法的炎症性肺病，包括中度和重度哮喘和慢性阻塞性肺病。</p> <p>与潜在恶性肿瘤无关的 3 级或更高级的肺病。</p> |

[0557]

有明显外周血管疾病的患者。

未控制的胸腔或心包积液。

药物或治疗方案：

●不允许进行治疗性抗凝血治疗。 在前 16 名患者接受了 2 个周期的替索土单抗维多汀治疗后，SMC 和赞助者的药物安全部门对安全性数据进行了审查，在某些情况下，可能允许进行抗凝血治疗。

●本研究不允许长期使用抗血小板治疗（ASA[阿司匹林]、氯吡格雷和类似药物），如冠心病、脑血管意外和类似情况等血管疾病所需。

●在首次替索土单抗维多汀给药的 2 周内，禁止皮质类固醇累积剂量 ≥ 150 mg（泼尼松或等效剂量的皮质类固醇）。

手术/操作： 首次研究药物给药前 4 周内的主要外科手术（定义为需要住院至少 48 小时的手术）或 7 天内的切除活检。 在治疗期间计划进行大手术的患者必须从试验中排除。

第一试验治疗剂前 30 天内接受了活疫苗。 活疫苗的示例包括但不限于下述内容： 麻疹、腮腺炎、风疹、水痘/带状疱疹（水痘）、黄热病、狂犬病、卡介苗和伤寒疫苗。 用于注射的季节性流感疫苗通常是灭活病毒疫苗并且是被允许的；然而，鼻内流感疫苗（例如，FLUMIST[®]）是减毒活疫苗并且是不被允许的。

任何原因引起的 >1 级周围神经病变。

在先治疗：

●使用 MMAE 衍生药物的任何在先治疗。

●在研究药物首次给药的前 21 天内的放疗。 患者必须由所有辐射相关毒性中恢复。 与化学-放疗的上一次给予必须经过至少 42 天。

●在研究药物首次给药的前 21 天内的小分子、化疗、免疫疗法、生物制剂、实验试剂或其他任何抗肿瘤疗法。 如果潜在疾病在治疗

[0558]

中进展，那么在资助者的医学监护员批准后，患者可以在 21 天内招募。 这些患者必须由所有相关毒性中恢复。

在第一剂替索土单抗维多汀前 2 周内，任何不受控制的 3 级或更高的（根据 NCI CTCAE v5.0）病毒、细菌或真菌感染。 允许常规抗菌预防。

人体免疫缺陷病毒的已知血清阳性；乙型或丙型肝炎感染的已知病史。

●注： 除非得到当地卫生部门的授权，否则无需进行人体免疫缺陷病毒、乙型肝炎或丙型肝炎检测。

未治疗的脑转移或活跃的脑转移的已知史。 有脑转移症状的患者应在纳入前针对该情况进行筛选。

从知情同意开始直到研究药物最终剂给药后 6 个月哺乳、怀孕或计划怀孕的患者。

对替索土单抗维多汀药物制剂中包含的任何赋形剂的已知过敏症。

研究者认为可能损害患者接受或耐受计划的治疗和后续治疗能力的其他严重的潜在医学病症。

[0559] 图2示出了研究设计的示意图。安全磨合期评估至少6名患者剂量密集方案的安全性。如果在所有按剂量密集方案给予0.9mg/kg的安全磨合患者中，不超过1名患者经历DLT，则患者将在II期被随机分组，每3周静脉注射2.0mg/kg (Q3W方案) 或每4周周期的第1、8和15天(剂量密集方案) 静脉注射0.9mg/kg替索土单抗维多汀 (IV)。如果在安全磨合阶段有2名或更多患者以0.9mg/kg的剂量出现剂量限制性DLT，则替索土单抗维多汀的剂量将降低至0.65mg/kg，并且将有6名以上的患者按照剂量密集方案招入该剂量。如果另外两名患者在0.65mg/kg的替索土单抗维多汀剂量密集方案下出现DLT，则研究的II期阶段将是Q3W方案的单臂研究。

[0560] 根据治疗开始后60天内收集的安全性数据，除非出现上述DLT或观察到其他不可接受的毒性，否则本研究将在研究的II期阶段进行随机分组。安全监测委员会 (SMC) 对所有3级或以上非眼科不良事件 (AE) 进行审查，以评估替索土单抗维多汀的耐受性和安全性。如果剂量密集方案的耐受性得到确认，则患者将以1:1的比例随机接受每3周2.0mg/kg TV (Q3W) 或安全磨合期间确定的剂量密集方案 (每4周周期的第1、8和15天0.9mg/kg或0.65mg/kg)。随机分组将按一线与二线PROC和组织学(浆液性与非浆液性) 进行分层。在所有组中，替索土单抗维多汀的剂量上限为100kg患者体重当量。如果在安全磨合部分后，剂量密集方案的耐受性未得到确认，则II期阶段部分将包括Q3W给药方案的单臂研究。

[0561] 将含有40mg替索土单抗维多汀的冻干小瓶保存在2℃至8℃的冰箱中。将替索土单抗维多汀在4ml水中重建，得到包含10mg/mL的替索土单抗维多汀、30mM的组氨酸、88mM的蔗糖

糖和165mM的D-甘露醇的重建溶液。重建抗体-药物偶联物溶液的pH为6.0。根据为患者计算的剂量,将重建的替索土单抗维多汀稀释至0.9%NaCl 100mL输注袋中。替索土单抗维多汀小瓶重建完毕后,24小时内完成静脉内输注。使用0.2µm在线过滤器进行静脉内输注。从准备好的输注袋给予全部100mL的体积。未提供死体积。在无输液相关反应(IRR)的情况下,输液时间约为30分钟。

[0562] 对于不耐受方案规定的给药方案的患者,根据表2中的剂量调整方案,允许降低剂量以使患者能够继续用替索土单抗维多汀治疗。

[0563] 表2:剂量调整方案

| [0564] | 剂量密集方案 | | Q3W方案 | |
|--------|---|---|--------------------------|--------------------------|
| | 先前剂量 | 降低的剂量 | 先前剂量 | 降低的剂量 |
| | 0.9 mg/kg (90 mg 最大总剂量) 在 D1, D8 和 D15 | 0.65 mg/kg (65 mg 最大总剂量) 在 D1, D8 和 D15 | 2.0 mg/kg (200 mg 最大总剂量) | 1.3 mg/kg (130 mg 最大总剂量) |
| | 0.65 mg/kg (65 mg 最大总剂量) 在 D1, D8 和 D15 | 0.65 [#] mg/kg (65 mg 最大总剂量) 在 D1 和 D8 | 1.3 mg/kg (130 mg 最大总剂量) | 0.9* mg/kg (90 mg 最大总剂量) |

[0565] #如果患者已经在第1天和第8天用0.65mg/kg的替索土单抗维多汀治疗,则不得进一步减少剂量。

[0566] *如果已经用0.9mg/kg替索土单抗维多汀治疗患者,那么不进一步减少替索土单抗维多汀的剂量。

[0567] 目标和终点描述于表3。确认的客观缓解率(ORR)定义为由研究人员根据RECIST v1.1评估实现确认的CR或PR的患者比例。没有至少2次基线后缓解评估(初始缓解和确认扫描)的患者被视为无缓解者。

[0568] 确认及未确认的ORR定义为由研究人员根据RECIST v1.1评估实现CR或PR的患者比例。这些患者包括具有确认缓解的患者以及其缓解未确认或尚未评估确认的患者。DOR定义为从首次记录到客观缓解(随后确认CR或PR)到首次记录到PD或任何原因所致死亡(视何者先发生)的时间。没有至少1次基线后缓解评估的患者被视为无缓解者。

[0569] CA-125缓解率定义为CA-125值较基线至少降低50%的患者比例。必须在先前样品后≥28天采集的后续样品中确认缓解。确认样品的绝对值必须≤先前样品的110%。只有基线CA-125值升高≥2 x ULN且在研究药物首次给药前2周内的患者才纳入分析。RECIST/CA-125联合治疗的总体缓解是指根据妇科肿瘤组间(GCIG)RECIST和CA-125联合治疗标准,最佳缓解为CR或PR的患者比例(Rustin GJ.等,Int.J.Gynecol.Cancer 21(2):419-23(2011))。

[0570] DCR定义为这样的患者比例:所述患者由研究人员根据RECIST v1.1评估实现了CR或RR,或者在研究治疗开始后在12周的最小间隔时至少有一次满足SD标准(-1周窗口)。没有至少1次基线后缓解评估(初始缓解和确认扫描)的患者被视为无缓解者。

[0571] DOR定义为从首次记录到客观缓解(随后确认CR或PR)到首次记录到PD或任何原因所致死亡(视何者先发生)的时间。仅计算由研究者评估根据RECIST v1.1达到确诊CR或PR的患者的DOR。

[0572] TTR定义为从研究治疗开始到首次记录到客观缓解(随后确认CR或PR)的时间。仅计算确诊CR或PR的患者的TTR,并用描述性统计进行总结。

[0573] PFS定义为从研究治疗开始到首次记录到PD或任何原因所致死亡(视何者先发生)的时间。已知死亡且在第一剂量的研究药物后没有肿瘤缓解评估的患者在第1天被审查。

[0574] OS定义为从研究治疗开始至任何原因所致死亡日期的时间。在不存在死亡的情况下,存活时间将在患者已知存活最后日期(即最后联络日期)审查。

[0575] 使用Clopper-Pearson方法计算双侧95%准确置信区间(CI)以获得适用的缓解率(如ORR)。对于事件终点时间,使用Kaplan-Meier方法估计中位生存时间;基于互补重对数变换计算相关的95%置信区间。

[0576] 表3:目标和终点

| 主要目标 | 对应的主要终点 |
|---|---|
| (安全性磨合) 评估替索土单抗维多汀 DLT 或其他不可接受毒性的发生 剂量密集方案的安全性和耐受性 | |
| (II 期) 评估替索土单抗维多汀的抗肿瘤活性 | 研究人员通过 RECIST v1.1 测量确定的 确认的 ORR |
| 次要目标 (II 期) | 对应的次要终点 |
| 评估替索土单抗维多汀的安全性和耐受性 | AE 的类型、发生率、严重性、严重度 和相关性 |
| 评估替索土单抗维多汀的初步抗肿瘤活性 | 研究人员通过 RECIST v1.1 测量确定的 确认的或未确认的 ORR (全部缓解) |
| 评估替索土单抗维多汀的抗肿瘤活性 | CA-125 缓解率 组合的 RECIST/CA-125 总体缓解 |

[0577]

| | | |
|--------|-------------------|-------------------------------------|
| | 评估对替索土单抗维多汀应答的患者中 | 研究人员通过 RECIST v1.1 测量确定的 |
| | 缓解的持久性 | 缓解持续时间 (DOR) |
| | 评估疾病的稳定性和控制 | 研究人员通过 RECIST v1.1 测量确定的 |
| | | 疾病控制率 (DCR) |
| | 评估缓解时间 | 研究人员通过 RECIST v1.1 测量确定的 |
| | | 达到缓解时间 (TTR) |
| | 评估经替索土单抗维多汀治疗患者的无 | 研究人员通过 RECIST v1.1 测量确定的 |
| | 进展生存期 (PFS) | PFS |
| | 评估经替索土单抗维多汀治疗患者的生 | 总生存期 (OS)。 |
| | 存期 | |
| | 评定替索土单抗维多汀的药代动力学 | 替索土单抗维多汀和 MMAE 选定的 PK |
| | | 参数 |
| [0578] | 评定替索土单抗维多汀的免疫原性 | 替索土单抗维多汀的抗治疗性抗体 |
| | | (anti-therapeutic antibody, ATA) 的发 |
| | | 生 |
| | 其他目标 (II 期) | 对应的其他终点 |
| | 评估组织因子表达-缓解关系 | 替索土单抗维多汀治疗后 TF 表达-缓解 |
| | | 关系 |
| | 评价生物活性和抗性的生物标志物以及 | 使用替索土单抗维多汀治疗后血液和 |
| | 缓解的预测生物标志物 | 肿瘤组织中生物标志物与功效、安全 |
| | | 性或其他生物标志物终点之间的关系 |
| | 患者报告的结果 | PROMIS 和 NCI PRO-CTCAE 问卷定 |
| | | 制, 重点关注眼部症状、出血和胃肠 |
| | | 道症状, 以及赞助者添加的其他问题 |

[0579] 患者继续接受替索土单抗维多汀治疗直到疾病进展、不可接受的毒性、研究人员决定、撤回同意、开始后续抗肿瘤治疗、资助者研究终止、怀孕或死亡(视何者先发生)。前6个月每6周评估一次缓解,后6个月每12周评估一次缓解,之后每6个月评估一次缓解。研究人员使用RECIST v1.1对主要和次要终点以及进展的缓解进行评分。首次记录缓解后4-6周,通过重复检查确认客观缓解。研究在最后一位患者登记后3年结束,或在没有患者继续

长期随访时结束,以先到者为准。另外,赞助者可在任何之间终止研究。

[0580] 生物标志物分析未用于患者选择。肿瘤组织中的生物标志物评估可能包括但不限于:测量TF蛋白、mRNA表达、疾病亚型、肿瘤免疫微环境和肿瘤突变负荷。血液中的评估可包括但不限于:癌症标志物,如CA-125、细胞因子测量、免疫细胞亚群的丰度和表型以及循环核酸。分析方法可包括免疫组织化学(IHC)、PCR和T细胞受体B链测序、多重免疫组织荧光、突变和基因表达谱、下一代测序、流式细胞术和蛋白质组学方法,如酶联免疫吸附试验(ELISA)和微泡评估。

[0581] 安全性评估包括监测和记录AE、体检结果、眼部检查、生命体征、心电图(ECG)、伴随药物、妊娠试验和实验室试验。在患者继续接受治疗的同时进行安全性评估。停止研究治疗后,每12周对患者进行一次随访,以了解后续的癌症治疗和生存情况。

[0582] 当所有接受治疗的患者至少随访6个月或退出研究(以先到者为准)时,进行研究的初步分析。分别总结了参加安全性磨合和II期阶段研究的患者。基于安全性分析集,通过描述性统计学总结安全性测量。安全性分析数据集包括接受任何剂量研究治疗的所有患者。

[0583] 作为探索性分析,可对选定的终点进行亚组分析。亚组包括但不限于:无铂间隔期、组织学、一线对比二线PROC、TF表达、检查点抑制剂(CPI)的先前治疗和PARP抑制剂的先前治疗。

[0584] 特别关注的不良事件包括眼部不良事件、输液相关反应、出血增多、出血、肝酶升高、粘膜炎、中性粒细胞减少和外周神经病变。为了预防眼部AE,遵循以下眼部用药前指南:(1)每次输注后,输注前给予局部眼部血管收缩剂(酒石酸布里莫尼定或类似物)持续72小时(3天)。每次输液即将开始前,每只眼睛必须滴3滴。在接下来的2天内,每只眼睛必须滴1滴,每天3次,否则可根据产品处方信息使用。如果患者因为不良反应而不能耐受眼部血管收缩剂,可以在研究人员的判定以及资助者的医学监察员的讨论后停止使用这些药物的继续治疗。(2)每次输注前后应用类固醇眼药水(地塞米松0.1%滴眼液或等效物),共3天。第一滴应在开始输注前24小时给予。之后继续治疗48小时。应当以每只眼睛1滴给予类固醇滴眼液,一日三次,或根据产品处方信息使用。(3)输注期间使用眼部冷却垫,例如Cardinal Health冷敷包,基于冰箱的THERA PEARL®眼罩或类似物。根据眼部冷却垫随附的说明书在输注起始前5分钟使用。在整个30分钟的输液过程中以及输液后长达30分钟内,冷却垫必须保持在患者的眼睛上。(4)在试验的整个治疗期间(即,从第一剂研究药物直到最后一剂研究药物后30天),使用润滑滴眼液。根据接受化疗的患者的护理标准,建议经常使用润滑滴眼液。润滑滴眼液应当根据产品处方信息给予。(5)建议患者在从第一剂直到最后一剂研究药物后30天用替索土单抗维多汀治疗时不要佩戴隐形眼镜。

[0585] 替索土单抗维多汀可能会导致输液相关反应,包括严重的超敏反应或过敏反应。迹象和症状通常会在药物输注期间或稍后出现。如果在首次输注替索土单抗维多汀期间或之后或者在后续治疗周期中观察到任何临床显著IRR,所有后续输注中应当在替索土单抗维多汀给药结束后观察患者2小时。在输注过程中的所有时间,必须确保根据机构标准立即紧急处理过敏反应。为了治疗可能的过敏反应,例如,必须始终提供1:1000稀释的肾上腺素和地塞米松10mg或等同物,以及用于辅助通气的设备。

[0586] 实施例4:卵巢癌异种移植模型中替索土单抗维多汀的抗肿瘤活性

[0587] 替索土单抗维多汀的体内抗肿瘤效力在卵巢癌的异种移植小鼠模型中进行了测试,该模型来源于人类卵巢癌细胞系(SKOV-3模型)或人类卵巢癌肿瘤标本(患者来源的异种移植模型OVFX 1993)。

[0588] 对于SKOV-3异种移植模型,雌性免疫缺陷SCID小鼠皮下注射 5×10^6 SKOV-3肿瘤细胞(人类卵巢癌细胞系,ATCC-目录号HTB-77),悬浮于200 μ l磷酸盐缓冲盐水(PBS)中。将肿瘤接种日指定为第0天。使用数字卡尺(PLEXX)每周至少测量两次肿瘤体积。肿瘤体积(mm^3)如下计算:肿瘤体积=0.52x(长)x(宽)²。在第36天,当肿瘤大小达到200-400 mm^3 时,将小鼠随机分为7组,每组具有相同的肿瘤大小分布,并通过腹腔注射在PBS中稀释的替索土单抗维多汀(1或4mg/kg)、与MMAE偶联的同种型对照抗体(HIV gp120特异性人类IgG1抗体IgG1-b12)(IgG1-b12-MMAE,4mg/kg)或未偶联的同种型对照IgG1(IgG1-b12,4mg/kg)(最终体积100 μ l)。治疗在第44天重复。

[0589] 在4mg/kg的剂量水平下,替索土单抗维多汀显著抑制肿瘤生长,与IgG1-b12对照组($p < 0.01$,Mann-Whitney)相比,经替索土单抗维多汀治疗的动物的肿瘤体积减小,但同种型对照组ADC(IgG1-b12-MMAE)没有减小(图3)。

[0590] 在Oncotest GmbH(德国)进行了患者来源的异种移植(PDX)卵巢癌模型OVFX 1993。由供体小鼠移出肿瘤碎片,切成4-5mm的碎片并在异氟烷麻醉下皮下植入无胸腺裸(NMRI nu/nu)鼠肋部。当肿瘤体积为50-250 mm^3 时,将小鼠随机分组并用4mg/kg的稀释于PBS的替索土单抗维多汀、同种型对照ADC IgG1-b12-MMAE或未偶联的同种型对照抗体IgG1-b12静脉内处理。将随机分组和初次治疗的日期指定为第0天。在第7天给予第二治疗。每3-4天通过使用卡尺的二维测量来评估肿瘤生长。根据下述公式计算肿瘤体积:[肿瘤体积(mm^3)=0.5*(a*b²)],其中“a”表示肿瘤最大直径,“b”表示肿瘤垂直直径。

[0591] 与IgG1-b12对照组相比,替索土单抗维多汀在OVFX 1993卵巢癌异种移植模型中诱导显著的抗肿瘤活性($p < 0.01$,Dunn多重比较),而同种型对照ADC(IgG1-b12-MMAE)不抑制肿瘤生长(图4)。

[0592] 实施例5:卵巢癌异种移植模型中替索土单抗维多汀的抗肿瘤活性

[0593] 在来自人类卵巢癌肿瘤标本的卵巢癌异种移植小鼠模型(患者来源的异种移植模型CTG-0956和CTG-1086)中测试了替索土单抗维多汀的体内抗肿瘤功效。

[0594] 肿瘤在种畜动物体(stock animal)内生长,直到达到1.0-1.5 cm^3 的大小,然后将其收获并重新植入研究前动物体内。研究前动物在左肋单侧移植从种畜动物身上获取的肿瘤碎片。从植入后7到10天开始记录每个实验的研究前肿瘤体积。当肿瘤平均体积达到150-300 mm^3 时,按肿瘤体积将动物分为治疗组和对照组。给药在第0天开始。对于每个动物模型,8只小鼠每7天用在PBS中稀释的2mg/kg的替索土单抗维多汀或2mg/kg的同种型对照抗体处理一次,共4剂量。每周给小鼠称重两次,对7天内表现出>20%净重减轻或与第0天相比表现出>30%净重减轻的小鼠实施安乐死。研究终点为对照组肿瘤平均体积达到1500 mm^3 时。从第0天开始,每天观察动物,每周用数字卡尺测量两次肿瘤尺寸,记录各组的数据,包括个体和平均估计肿瘤体积(平均肿瘤体积+/-平均标准误差(SEM))。使用式TV=宽²x长x0.52计算肿瘤体积。

[0595] 在2mg/kg的剂量水平下,替索土单抗维多汀显著抑制CTG-0956和CTG-1086患者源性异种移植模型中的肿瘤生长,与同种型对照抗体相比,经替索土单抗维多汀治疗的动物

中的肿瘤大小减小证明了这一点(图5A和图6A)。在CTG-0956和CTG-1086患者源性异种移植模型中,与用同种型对照抗体治疗的小鼠相比,用2mg/kg替索土单抗维多汀治疗对小鼠的体重没有显著影响(图5B和图6B)。

序列表

<110> 展马博联合股份有限公司 (Genmab A/S)

<120> 抗组织因子抗体-药物偶联物及其在癌症治疗中的用途

<130> 76168-20009.40

<140> 未分配

<141> 同时附上

<150> US 62/765,093

<151> 2018-08-16

<160> 16

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 8

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<400> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg

1 5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<400> 5

Ala Ala Ser

1

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体 | | | |
| <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> 合成构建体 | | | |
| <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> 合成构建体 | | | |
| <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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<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> 合成构建体

<400> 16

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

1 5 10

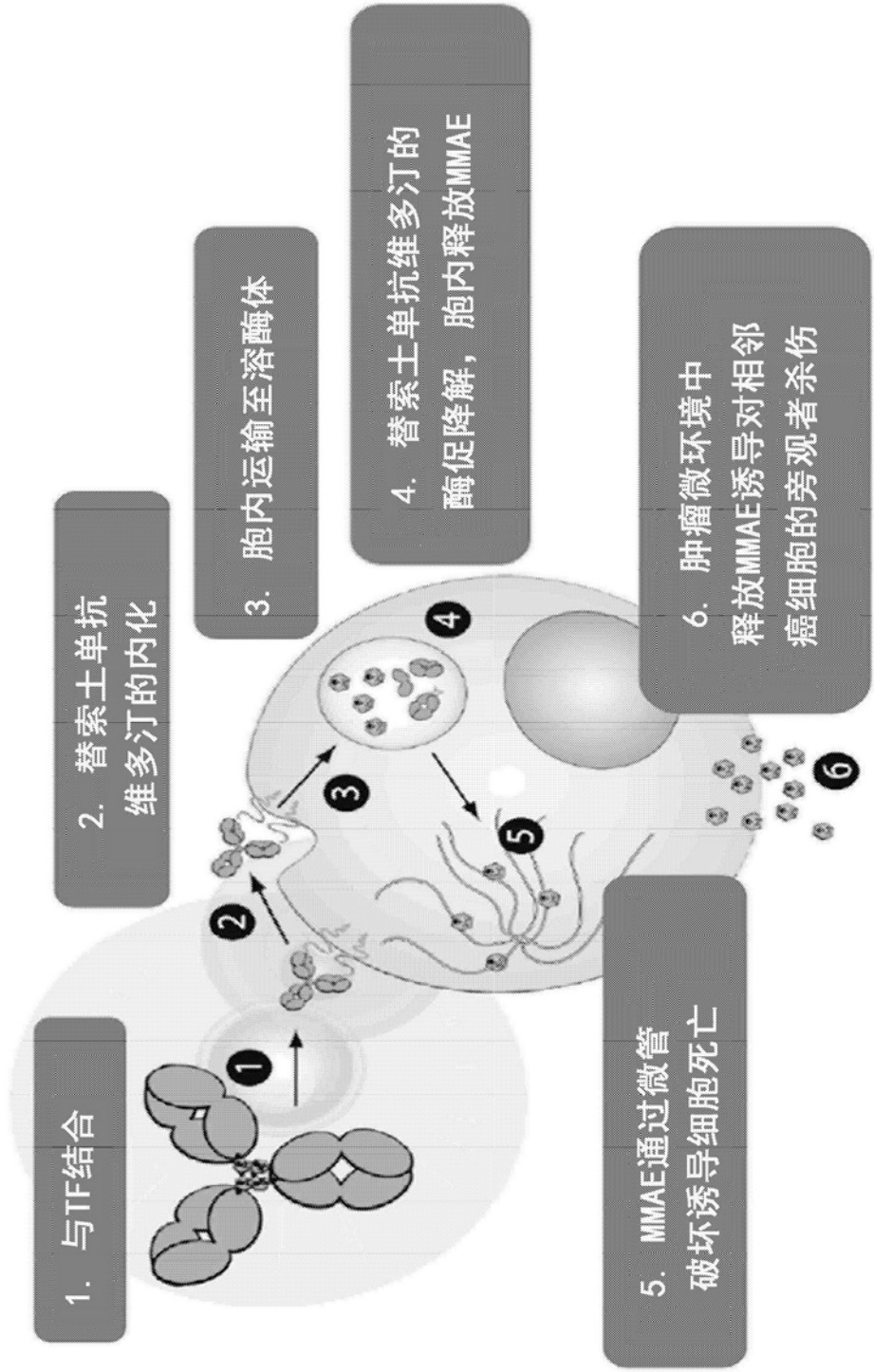


图1

SKOV-3卵巢癌异种移植模型中替索士单抗维多汀的抗肿瘤活性

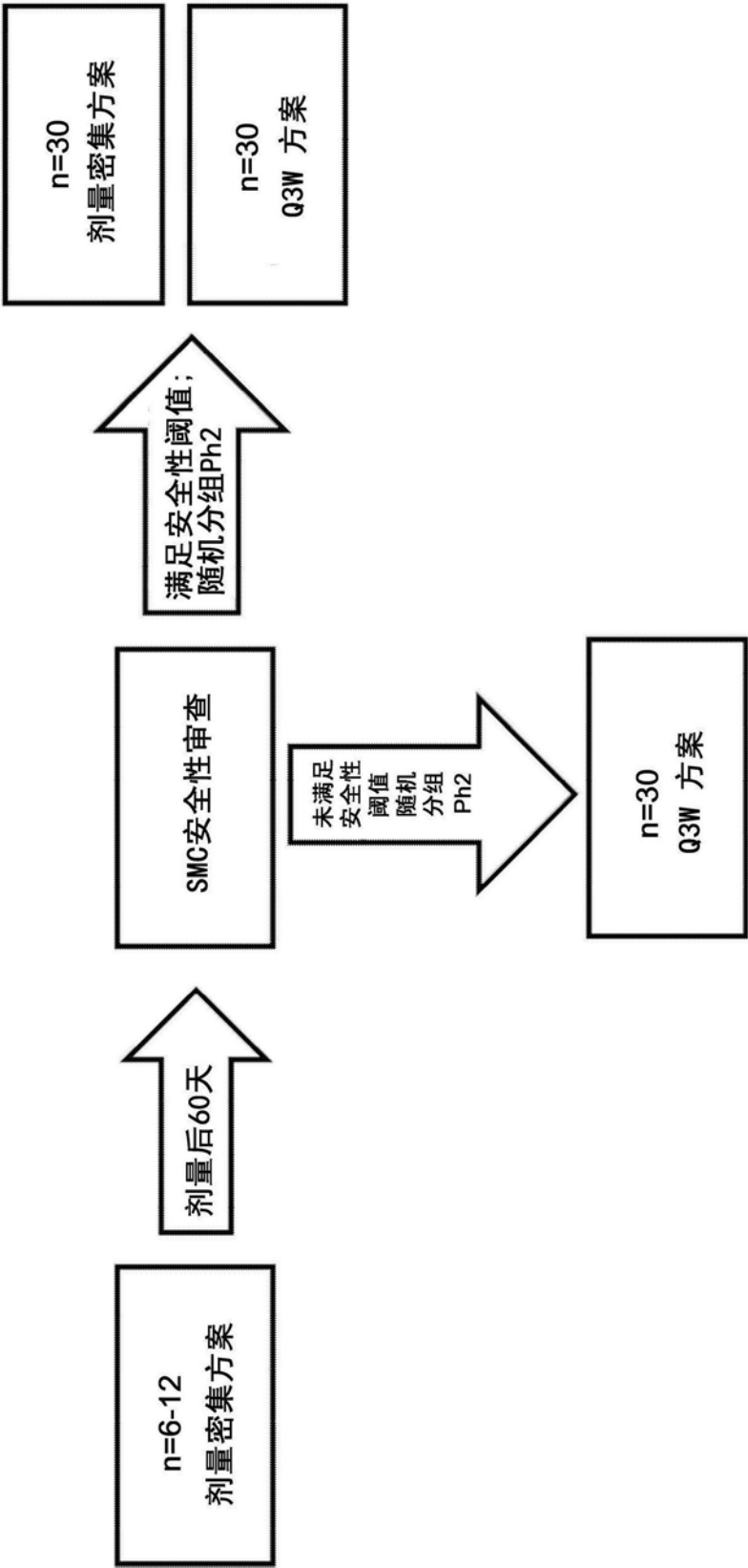


图2

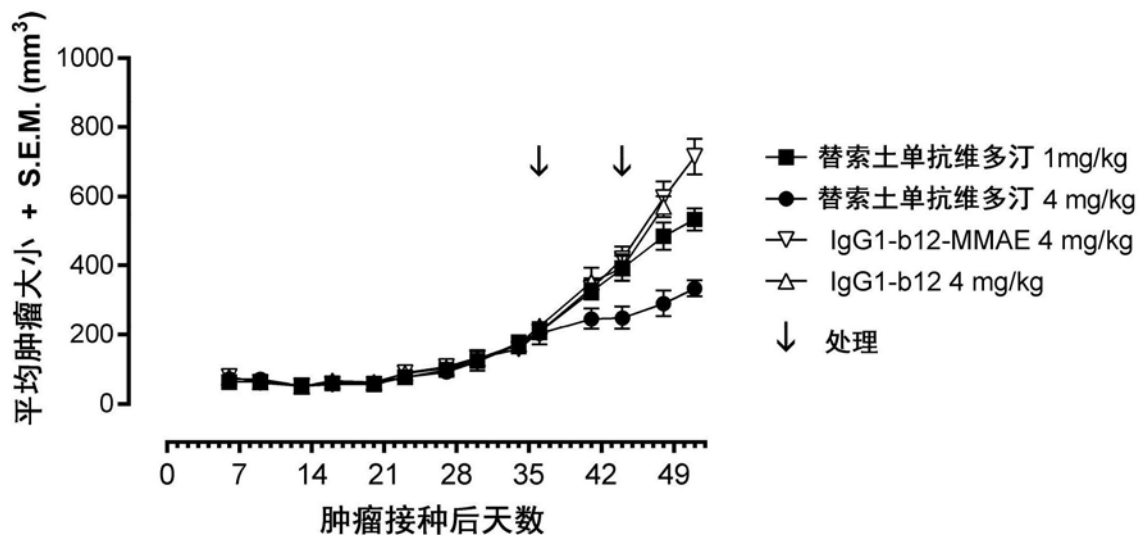


图3

卵巢癌患者衍生的异种移植模型中替索土单抗维多汀的抗肿瘤活性

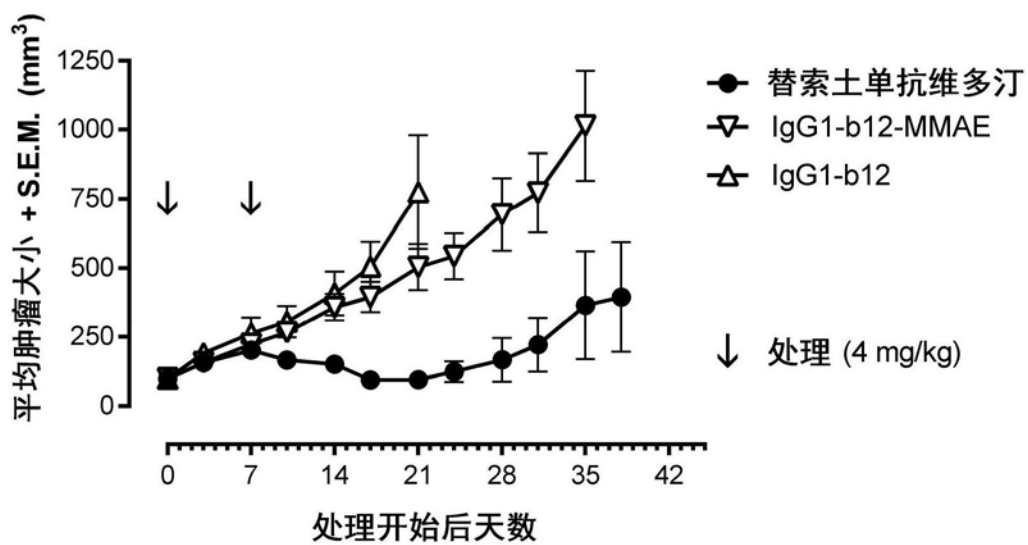


图4

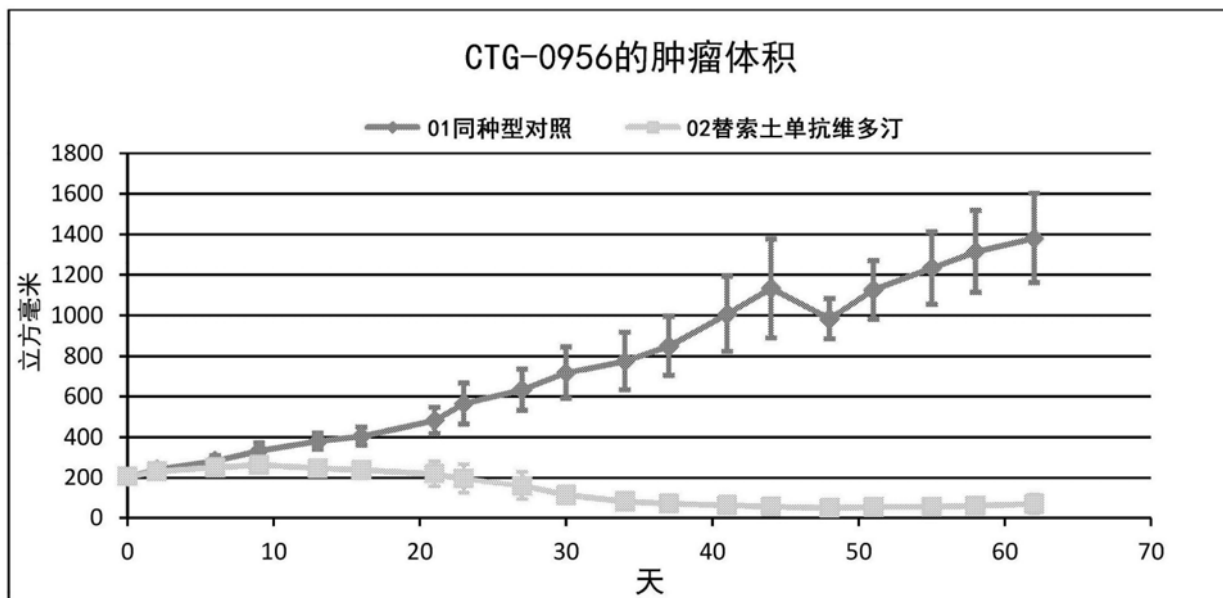


图5A

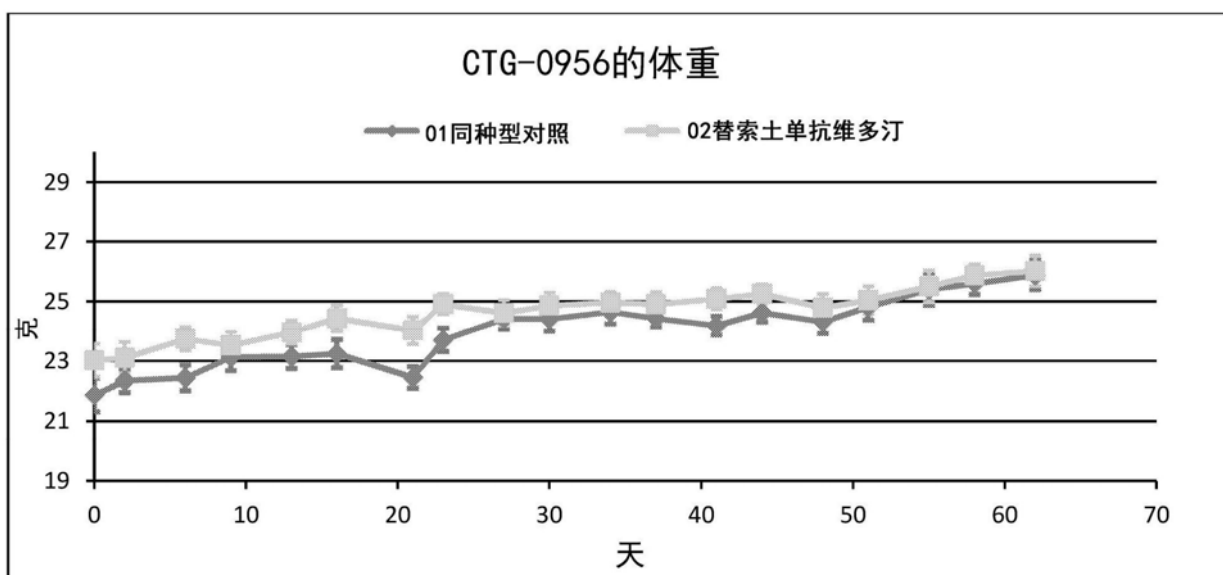


图5B

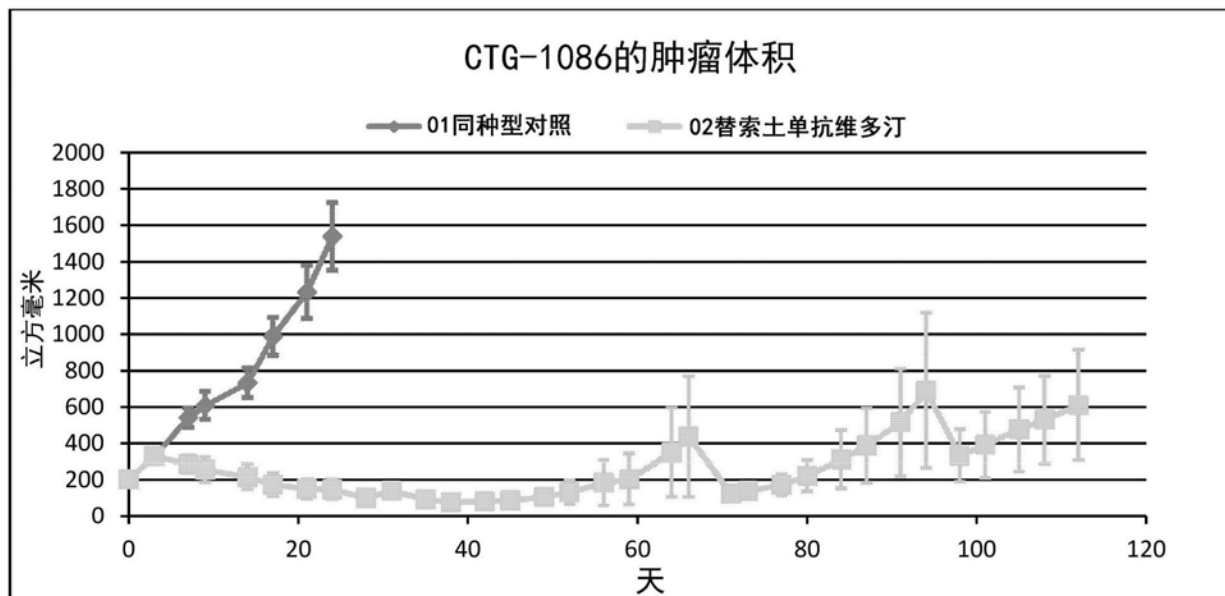


图6A

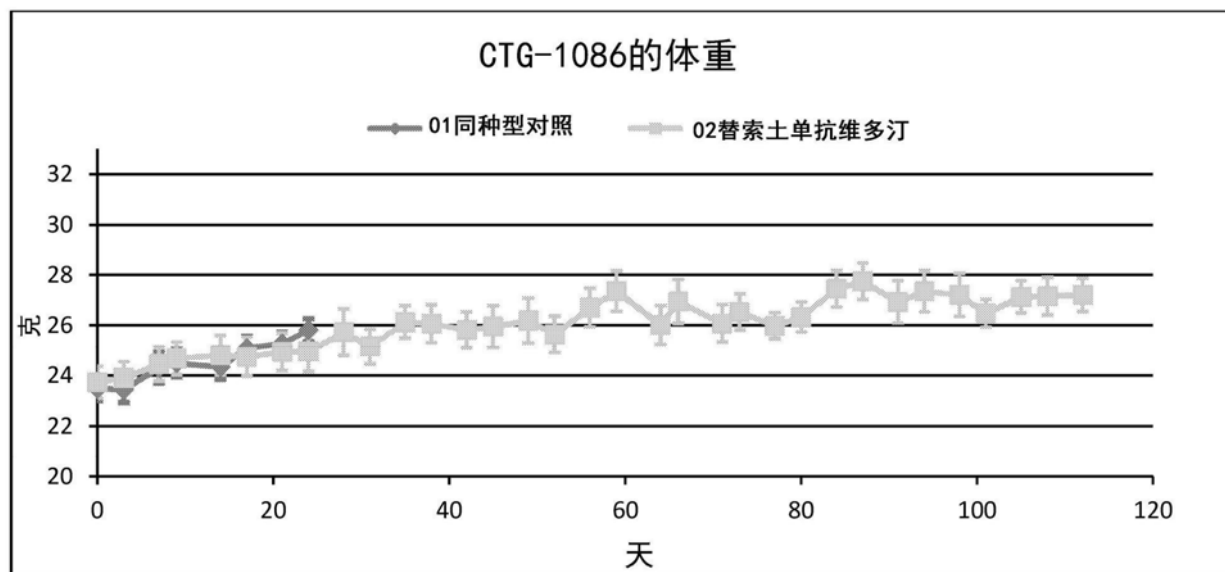


图6B