



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I841554 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 05 月 11 日

(21)申請案號：108109345 (22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 19 日

(51)Int. Cl. : A61K47/68 (2017.01) A61K38/07 (2006.01)
C07K16/36 (2006.01) A61P35/00 (2006.01)(30)優先權：2018/03/21 美國 62/646,256
2018/10/31 美國 62/753,730(71)申請人：丹麥商珍美寶股份有限公司(丹麥) GENMAB A/S (DK)
丹麥(72)發明人：藍瓦拉 雷希瑪 RANGWALA, RESHMA ABDULLA (NA)；布雷吉 伊斯爾 BREIJ,
ESTHER C.W. (NL)；芙普洛珍 珊卓 VERPLOEGEN, SANDRA (NL)；艾比朵伊
歐頤薇爾 ABIDOYE, OYEWALE O. (US)；尼卡西歐 李奧納多 NICACIO,
LEONARDO VIANA (BR)

(74)代理人：林志剛

(56)參考文獻：

TW 201605905A

WO 2017/042352A1

期刊 Kathleen N. Moore Safety and Activity of Mirvetuximab Soravtansine (IMGN853), a Folate Receptor Alpha-Targeting Antibody-Drug Conjugate, in Platinum-Resistant Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer: A Phase I Expansion Study
JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY 35/10 April 1, 2017 1112-1119

審查人員：徐永任

申請專利範圍項數：65 項 圖式數：4 共 229 頁

(54)名稱

以鉑為主之劑與抗組織因子抗體-藥物共軛物的組合治療癌症之方法

(57)摘要

本發明提供以鉑為主之劑(例如，卡鉑(carboplatin))與結合到組織因子(TF)之抗體-藥物共軛物(例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin))組合及其於治療癌症，諸如膀胱癌及子宮頸癌，之方法的用途。本發明亦提供用於治療癌症，諸如膀胱癌及子宮頸癌的包含以鉑為主之劑(例如，卡鉑(carboplatin))與結合到 TF 之抗體-藥物共軛物(例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin))之組成物及套組。

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



I841554

【發明摘要】

【中文發明名稱】

以鉑為主之劑與抗組織因子抗體－藥物共軛物的組合
治療癌症之方法

【英文發明名稱】

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

【中文】

本發明提供以鉑為主之劑(例如，卡鉑(carboplatin))與結合到組織因子(TF)之抗體-藥物共軛物(例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin))組合及其於治療癌症，諸如膀胱癌及子宮頸癌，之方法的用途。本發明亦提供用於治療癌症，諸如膀胱癌及子宮頸癌的包含以鉑為主之劑(例如，卡鉑(carboplatin))與結合到TF之抗體-藥物共軛物(例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin))之組成物及套組。

【 英文 】

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

【指定代表圖】無

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

以鉑為主之劑與抗組織因子抗體－藥物共軛物的組合
治療癌症之方法

【英文發明名稱】

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

相關申請案之交互參照

【0001】本申請案主張2018年3月21日申請的美國臨時申請案第62/646,256號及2018年10月31日申請的美國臨時申請案第62/753,730號之優先權，其各者內容整體以引用方式併入本文。

ASCII文本檔案提交序列表

【0002】下述提交ASCII文本檔案的內容整體以引用方式併入本文：序列表電腦可讀取形式(CRF)(檔案名稱：761682000640SEQLIST.TXT，記錄日期：2019年3月7日，大小：6 KB)。

【技術領域】

【0003】本發明係關於以鉑為主之劑與抗組織因子

(抗-TF)抗體-藥物共軛物的組合治療癌症，諸如膀胱癌及子宮頸癌，之方法。

【先前技術】

【0004】也稱為凝血質、因子III或CD142之組織因子(TF)是存在於內皮下組織、血小板、及白血球之蛋白質，對於從酵素原凝血酶原啟動凝血酶形成為必需的。凝血酶形成最終導致血液凝結。TF使細胞能夠啟動血液凝結級聯，且其作用為對凝結因子VIIa(FVIIa)，絲胺酸蛋白酶之高親和性受體。所得錯合物提供催化事件，其通過特定的有限蛋白質水解引發凝結蛋白酶級聯。與作為非功能性前驅物循環的這些蛋白酶級聯的其他輔助因子不同，TF當在細胞表面表現時為完全功能性的起始子。

【0005】TF為絲胺酸蛋白酶因子VIIa(FVIIa)的細胞表面受體。FVIIa與TF之結合開啟細胞內的傳訊過程，該傳訊作用在血管生成扮演角色。雖然血管生成是生長與發育以及傷口癒合的正常過程，但它也是腫瘤從休眠狀態向惡性狀態轉變的基本步驟。當癌細胞獲得產生參與血管生成的蛋白質(即，生成血管生長因子)的能力時，這些蛋白質被腫瘤釋放到附近的組織中，從而刺激新血管從現有的健康血管萌芽朝向並進入腫瘤。一旦新血管進入腫瘤，腫瘤可迅速擴大其尺寸並侵入局部組織和器官。通過新血管，癌細胞可以進一步逃逸到循環中並且留在其他器官中以形成新的腫瘤，也稱為轉移。

【0006】TF表現在許多類型的癌症中觀察到，包括子宮頸癌，並且與更具侵襲性的疾病相關。此外，人TF也以可溶性交替剪接形式存在，如HTF。已經發現asHTF促進腫瘤生長(Hobbs等人，2007, *Thrombosis Res.* 120(2):S13-S21)。

【0007】以鉑為主之劑為與DNA共價結合並交聯DNA股之烷基化劑，造成抑制DNA合成與作用以及抑制轉錄。單一劑卡鉑(carboplatin)幾十年來一直是第一線復發或轉移性疾病的選擇。在單一劑卡鉑(carboplatin)針對子宮頸復發或轉移性鱗狀細胞癌的第2期試驗中，整體反應率為15%(6/41)，有主要毒性效果包括噁心及嘔吐(48%)、貧血(47%)、白血球減少症(38%)、及血小板減少症(22%)(Weiss等人，1990, *Gynecol. Oncol.* 39, 332-336)。有或無紫杉醇之順鉑(cisplatin)的第3期試驗中評估紫杉醇加入，在有子宮頸第IVB期、復發、或持續性鱗狀細胞癌之個體中證實顯著PFS改善；再者，組合方案的反應率實質上較高。客觀反應(OR)發生在接受順鉑(cisplatin)的個體的19%(6%完全加13%部分)與接受卡鉑(carboplatin)+紫杉醇的36%(15%完全加21%部分)($P=.002$)。順鉑(cisplatin)與卡鉑(carboplatin)+紫杉醇的中位PFS分別為2.8和4.8個月($P<.001$)。在數據截止時，中位存活期(8.8個月對9.7個月)沒有差異(Moore等人，2004)。儘管使用順鉑(cisplatin)觀察到功效獲得，但此劑的毒性概況比卡鉑(carboplatin)差。已經在包括第3期試驗JCOG050的多項試驗中評估這2

種劑的可互換性。此試驗證實相較於卡鉑(carboplatin)+紫杉醇，與順鉑(cisplatin)與紫杉醇組合之間功效類似(中位 OS 分別為 18.3 個月對 17.5 個月；HR 0.994(90% CI, 0.79 至 1.25；P=.032)，以及被視為是對有第 IVB 期、復發或持續性子宮頸癌之患者的標準照護選擇(Kitagawa 等人，2015, *J. Clin. Oncol.* 33, 2129-2135)。

【0008】膀胱癌是一種危及生命且進行性疾病，通常始於膀胱上皮內層(即尿路上皮(urothelium))的內層。侵襲性膀胱癌可能擴散到淋巴結，骨盆中的其他器官(導致腎臟和腸道功能出現問題)，或身體其他器官，如肝和肺。膀胱癌的標準治療方法包括手術、放射療法、化療和生物療法。膀胱癌是美國第五大常見的癌症診斷。因為患者具有復發和進展的高風險，所以膀胱癌是每個患者一生中最昂貴的癌症。儘管其發病率和盛行率，但膀胱癌研究遺憾地資金短缺，導致改善膀胱癌的治療進展很少。

【0009】子宮頸癌在全球構成顯著醫療問題，有每年新病例超過 500,000 例，250,000 例死亡的估計發病率。見 Tewari 等人，2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743。在歐盟，每年約有 34,000 個子宮頸癌新病例和 13,000 例死亡發生。見 Hillemanns 等人，2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:501-506。子宮頸癌主要類型為鱗狀細胞癌及腺癌。受第 16 型和第 18 型人類乳頭瘤病毒(HPV)的長期感染引起子宮頸癌的大多數病例。子宮頸癌的第一線療法的標準是鉑為主之療法加上紫杉烷為主之療法。貝伐單抗(Bevacizumab)，一種抗-

VEGF抗體，為美國食品和藥物管理局批准與化療組合用於治療子宮頸癌，其在臨床試驗中已改善整體存活。後期子宮頸癌第一線(1L)治療包括貝伐單抗(Bevacizumab)組合紫杉醇加鉑(例如，順鉑(cisplatin)或卡鉑(carboplatin))或紫杉醇加拓撲替康(topotecan)。儘管48%客觀反應率(ORR)和中位整體存活(OS)約為18個月，但不幸的是，幾乎所有患者在此1L治療後都復發。見Tewari等人，2014, *N Engl J Med.*, 370:734-743。對於第二線(2L)治療，沒有批准的療法，患者通常用單一劑形式治療，包括但不限於：培美曲塞(pemetrexed)、拓撲替康(topotecan)、多西他賽(docetaxel)、白蛋白結合型紫杉醇(nab-paclitaxel)、長春瑞濱(vinorelbine)及在一些例子中貝伐單抗(Bevacizumab)。單一劑治療之統合分析證實適度的反應率僅為10.9%(即552名患者中的60名反應者)和大約7個月的中位整體存活(OS)。見例如，Burotto等人，2015, *Oncologist* 20:725-726；Candelaria等人，2009, *Int. J. Gynecol. Cancer.* 19:1632-1637；Coronel等人，2009, *Med. Oncol.* 26:210-214；Fiorica等人，2009, *Gynecol. Oncol.* 115:285-289；Garcia等人，2007, *Am. J. Clin. Oncol.* 30:428-431；Goncalves等人，2008, *Gynecol. Oncol.* 108:42-46；Homesley等人，2008, *Int. J. Clin. Oncol.* 13:62-65；McLachlan等人，2017, *Clin. Oncol.(R. Coll. Radiol.)* 29:153-160；Miller等人，2008, *Gynecol. Oncol.* 110:65-70；Monk等人，2009, *J. Clin. Oncol.* 27:1069-1074；Muggia等人，2004, *Gynecol.*

Oncol. 92:639-643 ; Rose等人 , 2006, *Gynecol. Oncol.* 102: 210-213 ; Santin等人 , 2011, *Gynecol. Oncol.* 122:495-500 ; Schilder等人 , 2005, *Gynecol. Oncol.* 96:103-107 ; 及 Torfs等人 , 2012, *Eur. J. Cancer.* 48:1332-1340 。第IV期子宮頸癌的五年相對存活率僅為15% , 證實對子宮頸癌的改善療效有很高的需求。

【0010】對於癌症的治療 , 特別是對於膀胱癌和子宮頸癌的治療 , 仍然需要具有可接受的安全性概況和高功效的組合療法。本發明藉由提供以鉑為主之劑及抗組織因子(抗-TF)抗體-藥物共軛物的組合治療癌症 , 諸如膀胱癌及子宮頸癌 , 之方法符合此需求。

【0011】本文所引用的所有參考資料 , 包括專利申請案、專利公開案、及科學文獻整體以引用方式併入本文 , 如同明確地和單獨地指出各單獨參考文獻以引用方式併入。

【發明內容】

【0012】本文提供為治療個體中癌症之方法 , 方法包含投予到該個體以鉑為主之劑及結合到組織因子(TF)的抗體-藥物共軛物 , 其中 , 抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。在一些具體實施例中 , 抗體-藥物共軛物以劑量範圍為約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg投予。在一些具體實施例中 , 抗體-藥物共軛物以劑量為

約 1.3 mg/kg 投予。在一些具體實施例中，抗體-藥物共軛物以劑量為 1.3 mg/kg 投予。在一些具體實施例中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 2.0 mg/kg 投予。在一些具體實施例中，以劑量為 2.0 mg/kg 投予抗體-藥物共軛物。在一些任何本文具體實施例中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。在一些任何本文具體實施例中，約每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。在一些任何本文具體實施例中，每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。在一些任何本文具體實施例中，以劑量介於約 $AUC=4$ 與約 $AUC=6$ 之間投予以鉑為主之劑。在一些任何本文具體實施例中，投予劑量為約 $AUC=5$ 之以鉑為主之劑。在一些任何本文具體實施例中，投予劑量為 $AUC=5$ 之以鉑為主之劑。在一些任何本文具體實施例中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予以鉑為主之劑。在一些任何本文具體實施例中，約每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。在一些任何本文具體實施例中，每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。在一些任何本文具體實施例中，癌症為膀胱癌。在一些任何本文具體實施例中，癌症為子宮頸癌。在一些任何本文具體實施例中，個體不為治癒性療法之候選人。在一些任何本文具體實施例中，治癒性療法包含放射線療法及/或切除手術(exenterative surgery)。在一些任何本文具體實施例中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。在一些任何本文具體實施例中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。在一些任何本文具體實施例

中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。在一些任何本文具體實施例中，後期子宮頸癌為第3期或第4期子宮頸癌。在一些任何本文具體實施例中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。在一些任何本文具體實施例中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。在一些任何本文具體實施例中，一甲基阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin)E(MMAE)。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含：

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

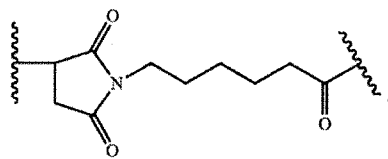
其中，輕鏈可變區包含：

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

中，抗-TF抗體或其抗原結合片段之CDR藉由IMGT編號方案定義。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列至少85%同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列至少85%同一性之胺基酸序列。在一些任何本文具體

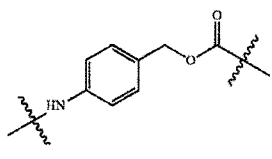
實施例中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體為蒂索素單抗(tisotumab)。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物進一步包含抗-TF抗體或其抗原結合片段與一甲基阿瑞他汀(auristatin)之間的連接子。在一些任何本文具體實施例中，連接子為可裂解胜肽連接子。在一些任何本文具體實施例中，可裂解胜肽連接子具有式：
-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC為：

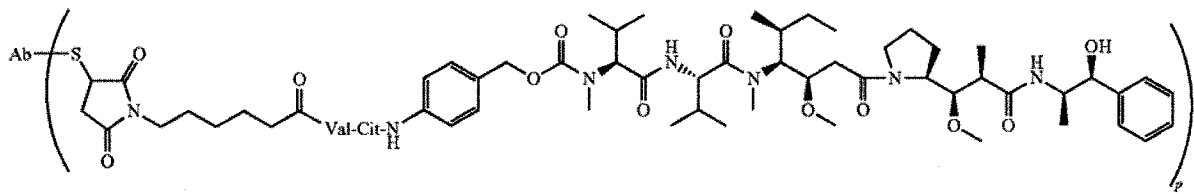


b) vc為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB為：



在一些任何本文具體實施例中，連接子附接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF抗體之巰基(sulphydryl)殘基。在一些任何本文具體實施例中，連接子附接到MMAE，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

其中， p 表示1至8的數目， S 代表抗-TF抗體之巰基(sulphydryl)殘基，及 Ab 命為抗-TF抗體或其抗原結合片段。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物群中 p 之平均值為約4。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物的投予途徑為靜脈內。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑係選自下列所組成之群組：卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、及奈達鉑(nedaplatin)。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑為順鉑(cisplatin)。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係依序投予。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係同時投予。在一些任何本文具體實施例中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約

40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80% 的子宮頸癌細胞表現 TF。在一些任何本文具體實施例中，相對於基線，個體中一或多個治療效果在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後受到改善。在一些任何本文具體實施例中，一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。在一些任何本文具體實施例中，相對於在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之前衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。在一些任何本文具體實施例中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。在一些任何本文具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的無進展存活。在一些任何本文具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約 1 個月、至少

約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。在一些任何本文具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對抗體-藥物共軛物的反應持續時間為至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年。在一些任何本文具體實施例中，個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少一或多種不良事件之嚴重度。在一些任何本文具體實施例中，個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以避免或減少一或多種不良事件之嚴重度。在一些任何本文具體實施例中，一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。在一些任何本文具體實施例中，一或多種不良事件為第 3 級或更高級不良事件。在一些任何本文具體實施例中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。在一些任何本文具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎及/或角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血

管收縮劑及/或類固醇眼藥水。在一些任何本文具體實施例中，個體為人類。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物為在包含抗體-藥物共軛物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。在一些任何本文具體實施例中，以鉑為主之劑為在包含以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

【0013】本文亦提供為套組，包含：

(a) 範圍為約 AUC=4 至約 AUC=6 的以鉑為主之劑之劑量；

(b) 範圍為約 1.5 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的結合到組織因子(TF)的抗體-藥物共軛物之劑量，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物；及

(c) 使用根據一些任何本文具體實施例的以鉑為主之劑及抗體藥物共軛物的說明書。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。在一些任何本文具體實施例中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。

【圖式簡單說明】

【0014】圖 1A 至 E 為一系列圖，顯示在子宮頸癌異種移植小鼠模式中蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑(cisplatin)的組合之抗腫瘤活性。A) 以 4 mg/kg IgG1 控制組(空的黑色圓圈)、4 mg/kg IgG1-MMAE 控制組(填滿的黑

色圓圈)、4 mg/kg 順鉑(cisplatin)(空的黑色方塊)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(填滿的黑色方塊)或 2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(空的黑色三角形)治療之後,在小鼠中的平均腫瘤尺寸。黑色倒箭頭指示蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)劑量投予日。黑色填滿的倒三角形指示順鉑(cisplatin)劑量投予日。通過卡尺測量評估腫瘤負荷。誤差槓指示平均值的標準誤差。*指示對上單一劑治療,蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+順鉑(cisplatin)治療的 $p < 0.05$ 。B)在以 4 mg/kg IgG1 控制組(空的黑色圓圈)、4 mg/kg IgG1-MMAE 控制組(填滿的黑色圓圈)、4 mg/kg 順鉑(cisplatin)(空的黑色方塊)、4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(填滿的黑色方塊)或 4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(空的黑色三角形)治療之後,在小鼠中的平均腫瘤尺寸。黑色倒箭頭指示蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)劑量投予日。黑色倒三角形指示順鉑(cisplatin)劑量投予日。通過卡尺測量評估腫瘤負荷。誤差槓指示平均值的標準誤差。*指示對上單一劑治療,蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+順鉑(cisplatin)治療的 $p < 0.05$ 。C)在以 4 mg/kg IgG1 控制組(第 01 組)、4 mg/kg IgG1-MMAE 控制組(第 02 組)、4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(第 03 組)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(第 04 組)、1 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab

vedotin)(第 05 組)、0.5 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(第 06 組)、4 mg/kg 順鉑(cisplatin)(第 07 組)、4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(第 08 組)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(第 09 組)、1 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(第 10 組)、或 0.5 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(第 11 組)治療之後第 38 天,小鼠中平均腫瘤尺寸。**D)**在以 4 mg/kg IgG1-MMAE 控制組(第 02 組)、4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨(第 03 組)、4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(第 08 組)、或 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)單獨(第 07 組)治療的小鼠中,有腫瘤尺寸截止值 1000 mm³的無腫瘤存活百分比。**E)**在以 4 mg/kg IgG1-MMAE 控制組(第 02 組)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨(第 04 組)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)組合(第 09 組)、或 4 mg/kg 順鉑(cisplatin)單獨(第 07 組)治療的小鼠中,有腫瘤尺寸截止值 1000 mm³的無腫瘤存活百分比。

【0015】圖 2A 至 D 為圖,顯示在膀胱癌小鼠模式中蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑(cisplatin)的組合之抗腫瘤活性。A)在以 IgG1-MMAE 控制組(填滿的黑色圓圈)、順鉑(cisplatin)(空的黑色方塊)、蒂索素單抗維多

汀(tisotumab vedotin)(填滿的黑色方塊)或蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑(cisplatin)組合(空的黑色三角形)治療之後，在小鼠中的平均腫瘤尺寸。黑色倒箭頭指示蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)劑量投予日。黑色填滿的倒三角形指示順鉑(cisplatin)劑量投予日。通過卡尺測量評估腫瘤負荷。誤差槓指示平均值的標準誤差。**B)**在以 IgG1-MMAE 控制組、蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、順鉑(cisplatin)、或蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑(cisplatin)組合治療之後第 25 天小鼠中平均腫瘤尺寸。**C)**在以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)或蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑(cisplatin)組合治療之後第 32 天小鼠中平均腫瘤尺寸。**D)**在以 IgG1-MMAE 控制組、蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨、順鉑(cisplatin)單獨、蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑(cisplatin)組合治療的小鼠中，有腫瘤尺寸截止值 500 mm³的無腫瘤存活百分比。

【0016】圖 3A 至 C 為圖，顯示在子宮頸癌小鼠模式中，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與卡鉑(carboplatin)的組合之抗腫瘤活性。**A)**在以 2 mg/kg IgG1 控制組(開放圓圈)、2 mg/kg IgG1-MMAE 控制組(封閉圓圈)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(封閉方塊)、40 mg/kg 卡鉑(carboplatin)(開放方塊)、80 mg/kg 卡鉑(carboplatin)(開放菱形)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀

(tisotumab vedotin)與 40 mg/kg卡鉑(carboplatin)組合(開放三角形)或 2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 80 mg/kg卡鉑(carboplatin)組合(封閉三角形)治療之後，在小鼠中的平均腫瘤尺寸。箭頭指示治療日。通過卡尺測量評估腫瘤負荷。誤差槓指示平均值的標準誤差。**B**)在以 2 mg/kg IgG1控制組(開放圓圈)、2 mg/kg IgG1-MMAE控制組(封閉圓圈)、2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(封閉方塊)、40 mg/kg卡鉑(carboplatin)(開放方塊)、80 mg/kg卡鉑(carboplatin)(開放菱形)、2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 40 mg/kg卡鉑(carboplatin)組合(開放三角形)或 2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 80 mg/kg卡鉑(carboplatin)組合(封閉三角形)治療之後第 20 天在小鼠中的平均腫瘤尺寸。**C**)在以 2 mg/kg IgG1控制組(開放圓圈)、2 mg/kg IgG1-MMAE控制組(封閉圓圈)、2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(封閉方塊)、40 mg/kg卡鉑(carboplatin)(開放方塊)、80 mg/kg卡鉑(carboplatin)(開放菱形)、2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 40 mg/kg卡鉑(carboplatin)組合(開放三角形)或 2 mg/kg蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 80 mg/kg卡鉑(carboplatin)組合(封閉三角形)治療的小鼠中，有腫瘤尺寸截止值為 750 mm³的無進展存活百分比。

【0017】圖 4A 至 B 為圖，顯示在子宮頸癌異種移植小鼠模式中蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與順鉑

(cisplatin)的組合之抗腫瘤活性。A)在以 2 mg/kg IgG1控制組(淺灰色圓圈)、2 mg/kg IgG1-MMAE控制組(灰色方塊)、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(淺灰色三角形)、40 mg/kg 卡鉑(carboplatin)(深灰色三角形)、或 2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 40 mg/kg 卡鉑(carboplatin)組合(黑色圓圈)治療之後，在小鼠中的平均腫瘤體積。箭頭指示治療日。通過卡尺測量評估腫瘤負荷。誤差槓指示平均值的標準誤差。B)在以 2 mg/kg IgG1控制組、2 mg/kg IgG1-MMAE控制組、2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、40 mg/kg 卡鉑(carboplatin)、或 2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 40 mg/kg 卡鉑(carboplatin)組合治療的小鼠中，有腫瘤尺寸截止值為 1,000 mm^3 的無進展存活百分比。

【實施方式】

I. 定義

【0018】為了更容易理解此揭露，首先定義某些術語。如在本申請案中所使用的，除非在此另外明確提供，否則以下術語中的每一個應具有下面闡述的含義。在整個申請案中給出附加的定義。

【0019】本文使用的術語「及/或」被視為具有或不具有另一個的兩個特定特徵或組件中每者的具體公開。因此，用於本文片語諸如「A及/或B」的術語「及/或」意於包括「A與B」、「A或B」、「A」(單獨)、及「B」(單

獨)。同樣地，用於片語諸如「A、B、及/或C」之術語「及/或」意於涵蓋下述態樣各者：A、B、及C；A、B、或C；A或C；A或B；B或C；A與C；A與B；B與C；A(單獨)；B(單獨)；及C(單獨)。

【0020】應理解，本文所述的本發明的態樣與具體實施例包括「包含」態樣與具體實施例、「由態樣與具體實施例組成」、及「基本上由態樣與具體實施例組成」。

【0021】除非另外定義，否則本文使用的所有技術和科學術語具有與此揭露所相關領域的發明所屬技術領域中具有通常知識者之一常理解的含義相同的含義。例如，Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press；The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press；及Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press，提供發明所屬技術領域中具有通常知識者此揭露中使用的許多術語的通用字典。

【0022】單位，前綴和符號以其Système International de Unites(SI)接受的形式表示。數字範圍包括定義範圍的數字。本文提供的標題不是對本揭露的各種態樣的限制，其可以通過參考整個說明書獲得。因此，通過參考整個說明書，可以更全面地定義下面緊接定義的術語。

【0023】術語「組織因子」、「TF」、「CD142」、「組織因子抗原」、「TF抗原」及「CD142抗原」在本文

中可互換使用，並且，除非另有指明，包括任何細胞天然表現或表現在以組織因子基因轉染的細胞上之人類組織因子的變體、同功型及物種同源物。在一些具體實施例中，組織因子包含在 Genbank 登錄 NP_001984 下發現的胺基酸序列。

【0024】術語「免疫球蛋白」係指由二對多胜肽鏈組成之結構相關醣蛋白類別，一對輕(L)低分子量鏈及一對重(H)鏈，所有四個通過二硫化物鏈相互連接。免疫球蛋白的結構已被良好特徵化。見例如 *Fundamental Immunology* Ch. 7(Paul, W., ed., 2nd ed. Raven Press, N .Y.(1989))。簡而言之，每條重鏈典型包含重鏈可變區(本文縮寫為 V_H 或 VH)和重鏈恆定區(C_H 或 CH)。重鏈恆定區典型包含 3 個結構域， C_{H1} 、 C_{H2} 、及 C_{H3} 。重鏈一般經由二硫化物鏈相互連接在所謂的「鉸鏈區」。各輕鏈典型包含輕鏈可變區(本文縮寫為 V_L 或 VL)及輕鏈恆定區(C_L 或 CL)。輕鏈恆定區典型包含一結構域， C_L 。 CL 可為 κ (卡帕)或 λ (拉目達)同型。術語「恆定結構域」及「恆定區」在本文中可互換使用。除非另有說明，恆定區中胺基酸殘基的編號是根據 EU 指數，如在 Kabat 等人，*Sequence of Protein of Immunological Interest*, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD.(1991) 中所述。免疫球蛋白可衍生自通稱同型中任一，包括但不限於 IgA、分泌型 IgA、IgG、及 IgM。IgG 子類發明所屬技術領

域中具有通常知識者也熟知並且包括但不限於人類 IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。「同型」係指由重鏈恆定區基因編碼的抗體類別或子類(例如，IgM或IgG1)。

【0025】術語「可變區」或「可變結構域」係指涉及結合抗體到抗原的抗體重或輕鏈之結構域。自然抗體之重鏈及輕鏈的可變區(分別為V_H與V_L)可進一步細分為高變性區(或高度可變區，其在結構上定義的環的序列及/或形式可為高度可變)，亦稱為互補決定區(CDR)，散佈有稱為框架區(FR)之更保守的區域。與「高度可變區」或「HVR」同義的術語「互補決定區」及「CDR」於本領域中已知係指在抗體可變區中胺基酸的非連續序列，其賦予抗原特異性及/或結合親和性。一般而言，各重鏈可變區中有三個CDR(CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)及各輕鏈可變區有三個CDR且各輕鏈可變區中有三個CDR(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。「框架區」及「FR」於本領域中已知係指重及輕鏈的可變區之非CDR部分。一般而言，在各全長重鏈可變區中有4個FR(FR-H1、FR-H2、FR-H3、及FR-H4)，且在在各全長輕鏈可變區中有4個FR(FR-L1、FR-L2、FR-L3、及FR-L4)。在各V_H和V_L內，3個CDR和4個FR典型按以下順序從胺基末端到羧基末端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(亦見 Chothia and Lesk *J. Mol. Biol.*, 195, 901-917(1987))。

【0026】在本發明的背景下，術語「抗體」(Ab)係指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子之片段、或其任一之行

生物，其在典型的生理條件下具有特異性結合到抗原之能力，有半衰期很長一段時間，諸如至少約30分鐘、至少約45分鐘、至少約1小時(h)、至少約2小時、至少約4小時、至少約8小時、至少約12小時(h)、約24小時或更久、約48小時或更久、約3、4、5、6、7或更多天數等、或任何其他相關的功能定義期間(諸如足以誘導，促進，增強及/或調節與抗原結合之抗體相關的生理反應的時間及/或足以使抗體募集效應子活性的時間)。免疫球蛋白分子之重及輕鏈可變區包含與抗原交互作用的結合結構域。抗體(Ab)恆定區可媒介免疫球蛋白與宿主組織或因子結合，包括免疫系統의各種細胞(諸如效應子細胞)及補體系統的組分，諸如C1q，補體活化經典路徑中第一組分。抗體亦可為雙特異性抗體、雙功能抗體、多特異性抗體或類似分子。

【0027】 本文所用術語「單株抗體」係指以單初級胺基酸序列重組產生的抗體分子製劑。單株抗體組成物對特定表位顯示單一結合特異性和親和性。因此，術語「人類單株抗體」係指具有衍生自人類種系(germline)免疫球蛋白序列之可變及恆定區，展現單一結合特異性之抗體。人類單株抗體可藉由融合瘤產生，融合瘤包括融合到永生化細胞之B細胞(得自轉基因或轉染色體非人類動物(諸如轉基因小鼠)，具有包含人類重鏈轉基因與輕鏈轉基因之基因組)。

【0028】 「經單離之抗體」係指實質上無具有不同抗原特異性之其他抗體的抗體(例如，特異性結合到TF的經

單離之抗體實質上無特異性結合到 TF 以外之抗原的抗體)。然而，特異性結合到 TF 的經單離之抗體可與來自不同物種的其他抗原，諸如 TF 分子有交叉反應。此外，經單離之抗體可實質上不含其他細胞物質及/或化學物。在一具體實施例中，經單離之抗體包括附接到另一劑(例如，小分子藥物)之抗體共軛物。在一些具體實施例中，經單離之抗-TF 抗體包括有小分子藥物(例如，MMAE 或 MMAF)之抗-TF 抗體的共軛物。

【0029】「人類抗體」(HuMAb)係指具有其中 FR 和 CDR 都是衍生自人類種系免疫球蛋白序列之可變區的抗體。此外，如果抗體包含恆定區，則恆定區也是衍生自人類種系免疫球蛋白序列。本揭露之人類抗體可包括不由人類種系免疫球蛋白序列編碼的胺基酸殘基(例如，通過活體外隨機或位點特異性誘變或通過活體內體突變引入的突變)。然而，本文所用術語「人類抗體」不意於包括其中衍生自另一種哺乳動物物種的種系，諸如小鼠，的 CDR 序列已被移植到人類框架序列上的抗體。術語「人類抗體」及「全人類抗體」及為同義詞使用。

【0030】本文所用術語「擬人化抗體」係指基因工程非人類抗體，其包含人類抗體恆定結構域及經修飾以包含與人類可變結構域高量的序列同源性之非人類可變結構域。這可以通過將共同形成抗原結合位點的 6 個非人類抗體互補決定區(CDR)移植到同源人類受體框架區(FR)上來達成。(見 WO92/22653 與 EP0629240)。為了完全重建親代

抗體的結合親和性和特異性，可能需要將框架殘基從親代抗體(即，非人類抗體)置換到人類框架區(回復突變)。結構同源建模可能有助於辨識框架區中對抗體結合特性重要的胺基酸殘基。因此，擬人化抗體可以包括非人類 CDR 序列，主要是視需要包含一或多個胺基酸回復突變至非人類胺基酸序列之人類框架區，以及完全人類恆定區。視需要，可以應用額外的胺基酸修飾，不一定是回復突變，以獲得具有較佳特徵，如親和性和生化特性的擬人化抗體。

【0031】 本文所用術語「嵌合抗體」係指其中，可變區是衍生自一個非人類物種(例如，衍生自嚙齒動物)和恆定區是衍生自不同的物種，諸如人類，的抗體。嵌合抗體可藉由抗體工程而產生。「抗體工程化」是通用於不同類型的抗體修飾的術語，且其為發明所屬技術領域中具有通常知識者廣知的程序。特別地，嵌合抗體可以通過使用在 Sambrook 等人，1989, *Molecular Cloning: A laboratory Manual*, New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, Ch. 15 中描述的標準 DNA 技術產生。因此，嵌合抗體可為基因或酵素工程化重組抗體。產生嵌合抗體在發明所屬技術領域中具有通常知識者的知識範圍內，因此，根據本發明的嵌合抗體的產生可以通過本文所述之外的其他方法進行。用於治療應用的嵌合單株抗體被開發用於降低抗體免疫原性。其典型可包含對有興趣抗原具有特異性之非人類(例如，鼠類)可變區，以及人類恆定抗體重及輕鏈結構域。在嵌合抗體的內文中使用的術語「可變區」或「可變

結構域」包含免疫球蛋白的重和輕鏈二者的 CDR 和框架區的區。

【0032】「抗-抗原抗體」係指結合到抗原的抗體。例如，抗-TF 抗體為結合到抗原 TF 的抗體。

【0033】抗體的「抗原結合部分」或抗原結合片段」係指保留特異性結合到(由整個抗體所結合的)抗原之能力的一個或多個抗體片段。抗體片段(例如，抗原結合片段)的例子包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、F(ab')₂；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子(例如，scFv)；及從抗體片段形成的多特異性抗體。木瓜蛋白酶消化抗體會產生 2 個相同的抗原結合片段，稱為「Fab」片段，各有單一抗原結合位點，以及殘餘的「Fc」片段，其名稱反映出其易於結晶的能力。胃蛋白酶處理產生具有兩個抗原結合位點且仍能夠交聯抗原的 F(ab')₂ 片段。

【0034】關於參考多胜肽序列之「百分比(%)序列同一性」係定義為在對準序列與引入間隙(如必要)至達到最大百分比序列同一性之後，且不考慮任何保守替代作為序列同一性的一部分，在候選人序列中與參考多胜肽序列中胺基酸殘基相同的胺基酸殘基之百分比。為測定百分比胺基酸序列同一性之目的的對準可以發明所屬技術領域中各種方式達成，例如，使用公開可獲得電腦軟體，諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign(DNASTAR) 軟體。發明所屬技術領域中具有通常知識者對對準序列可決定適當參數，包括在所比較的序列的全長上達到最大對準所需

的任何演算法。例如，給定之胺基酸序列 A 對、與、或對抗給定之胺基酸序列 B 之 % 序列同一性 (或者可以表達為對、與、或對抗給定胺基酸序列 B 具有或包含某些 % 序列同一性的給定之胺基酸序列 A) 係計算如下：

$$100 \text{ 倍分率 } X/Y$$

其中 X 為評分為 A 與 B 程式對準序列相同匹配的胺基酸殘基數目，而其中 Y 為 B 中胺基酸殘基總數目。應當理解當胺基酸序列 A 的長度不等於胺基酸序列 B 的長度時，A 對 B 的 % 序列同一性不等於 B 對 A 的 % 序列同一性。

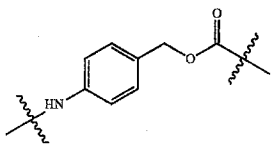
【0035】 當使用抗體作為配體並且抗原作為分析物的 Octet HTX 儀器中的例如 BioLayer Interferometry (BLI) 技術測定時，在抗體與預定抗原結合的背景下，本文所用，術語「結合 (binding)」、「結合 (bind)」或「特異性結合」典型為具有對應於 K_D 為約 10^{-6} M 或更少、例如， 10^{-7} M 或更少、諸如約 10^{-8} M 或更少、諸如約 10^{-9} M 或更少、約 10^{-10} M 或更少、或約 10^{-11} M 或更少的親和性之結合，且其中，抗體以對應到比結合到非特異性抗原 (例如，BSA、酪蛋白) (除了預定抗原或密切相關抗原以外) 的其 K_D 低至少十倍，例如至少低 100 倍，例如低至少 1,000 倍，諸如低至少 10,000 倍，例如低至少 100,000 倍的 K_D 親和性結合到預定抗原。結合的 K_D 量較低是取決於抗體的 K_D 使得當抗體的 K_D 非常低時，與抗原結合的 K_D 低於與非特異性抗原結合的 K_D 的量可以是至少 10,000 倍 (即，抗體為高度特異性)。

【0036】本文所用術語「 K_D 」(M)係指特定抗體-抗原交互作用的解離平衡恆定。本文所用親和性及 K_D 是反相關的，即，較高親和性意於指較低 K_D ，而較低親和性意於指較高 K_D 。

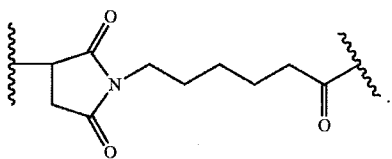
【0037】術語「ADC」係指抗體-藥物共軛物，其在本發明的背景下係指抗-TF抗體，其如本申請案所述與藥物部分(例如，MMAE或MMAF)偶合。

【0038】縮寫「vc」及「val-cit」係指二胜肽纈胺酸-瓜胺酸。

【0039】縮寫「PAB」係指自消耗(self-immolative)間隔子：



【0040】縮寫「MC」係指延伸子順丁烯二醯亞胺基己醯基(maleimidocaproyl)：



【0041】術語「Ab-MC-vc-PAB-MMAE」係指通過MC-vc-PAB連接子共軛到藥物MMAE之抗體。

【0042】「以鉑為主之劑」係指包含含有配位錯合物(包含化學元素鉑)之分子的分子或組成物且用作為化療藥物。以鉑為主之劑一般藉由抑制DNA合成來作用且一些具有烷基化活性。以鉑為主之劑涵蓋目前用作為化療治療方

案一部份的該者、目前發展中的該者、及未來可能發展的該者。

【0043】「癌症」係指一大組的各種疾病，其特徵是體內異常細胞的不受控制的生長。「癌症」或「癌症組織」可包括腫瘤。不受調節的細胞分裂和生長導致侵入鄰近組織的惡性腫瘤形成，並且還可以通過淋巴系統或血流轉移到身體的遠端部位。在轉移後，遠端腫瘤可以說是「衍生自」轉移前腫瘤。例如，「衍生自」子宮頸癌之腫瘤係指為轉移之子宮頸癌結果的腫瘤。

【0044】個體的「治療」或「療法」係指對個體進行的任何類型的干預或過程，或對其投予活性劑，目的是逆轉、緩解、改善、抑制、減緩或預防與疾病相關的症狀、併發症、病症或生化指標的發作、進展、發展、嚴重度或復發。在一些具體實施例中，疾病為癌症。

【0045】「個體」包括任何人類或非人類動物。術語「非人類動物」包括，但不限於，脊椎動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗，及嚙齒動物諸如小鼠、大鼠和天竺鼠。在一些具體實施例中，個體為人類。術語「個體」及「患者」及「個人」在本文中可互換使用。

【0046】藥物或治療劑的「有效量」或「治療有效量」或「治療有效劑量」為當單獨使用或與其他治療劑組合時，保護個體對抗疾病發作或通過疾病症狀嚴重程度的降低、疾病無症狀期的頻率和持續時間的增加、或預防由疾病折磨引起的損傷或殘疾來證明促進疾病的消退的藥物

任何量。治療劑促進疾病消退的能力可以使用本領域技術人員已知的各種方法來評估，例如在臨床試驗期間的人類個體中、在預測人類中的功效的動物模型系統中、或體外試驗中藉由分析劑的活性。

【0047】 舉例來說，對於腫瘤的治療，相對於未經治療的個體(群)(例如，一或多個未經治療的個體)，抗癌劑的治療有效量抑制經治療的個體(群)(例如，一或多個經治療的個體)中細胞生長或腫瘤生長至少約 10%、至少約 20%、至少約 30%、至少約 40%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或 by 至少約 80%、至少約 90%、至少約 95%、至少約 96%、至少約 97%、至少約 98%、或至少約 99%。在一些具體實施例中，相對於未經治療的個體(群)(例如，一或多個未經治療的個體)，抗-癌症劑的治療有效量抑制經治療的個體(群)(例如，一或多個經治療的個體)中細胞生長或腫瘤生長 100%。

【0048】 在本揭露之其他具體實施例中，以觀察到腫瘤消退並持續至少約 20 天、至少約 30 天、至少約 40 天、至少約 50 天、或至少約 60 天期間。儘管有這些治療效果的最終測量，免疫治療藥物的評估也必須考慮到「免疫相關的反應模式」。

【0049】 藥物(例如，抗-TF 抗體-藥物共軛物或以鉑為主之劑)的治療有效量包括「預防有效量」，當單獨投予或組合抗癌劑投予有發展癌症風險的個體(例如，具有惡性前病症的個體)或有癌症復發風險的個體時，其抑

制癌症的發展或復發的藥物任何量。在一些具體實施例中，預防有效量完全防止癌症的發展或復發。「抑制」癌症發展或復發意指著減少癌症發展或復發的可能性，或者完全防止癌症的發生或復發。

【0050】 本文所用，「亞治療劑量」意指當單獨用於治療過度增殖性疾病(例如，癌症)時，低於通常或典型的治療化合物劑量的治療化合物(例如，抗-TF抗體-藥物共軛物或以鉑為主之劑)的劑量。

【0051】 「免疫相關的反應模式」係指在以藉由誘導癌症特異性免疫反應或藉由改變天然免疫過程產生抗腫瘤效果的免疫治療劑處理之癌症患者中經常觀察到的臨床反應模式。此反應模式的特徵在於在腫瘤負荷的初始增加或新病變的出現之後的有益治療效果，其在傳統化療劑的評估中將是分類為疾病進展並且將與藥物失敗同義。因此，對免疫治療劑的適當評估可能需要長期監測這些劑對目標疾病的效果

【0052】 舉例來說，「抗-癌症劑」促進個體中癌症消退。在一些具體實施例中，藥物的治療有效量促進癌症消退到消除癌症的重點。「促進癌症消退」意指投予藥物有效量，單獨或組合抗-癌症劑，導致腫瘤生長或大小減少、腫瘤壞死、至少一種疾病症狀的嚴重度降低、疾病無症狀期的頻率和持續時間增加、或預防由於疾病折磨導致的損傷或殘疾。此外，關於治療的術語「有效」及「有效性」包括藥理學有效性和生理安全性。藥理學有效性係指

藥物促進患者癌症消退的能力。生理安全性係指投予藥物導致的細胞、器官及/或生物體水平的毒性量或其他不良生理效果(不良效果)。

【0053】「持續反應」係指停止治療後減少腫瘤生長的持續效果。例如，腫瘤尺寸與投予階段開始時的大小相比，可以保持相同或更小。在一些具體實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同、或比治療持續時間長至少 1.5、2.0、2.5、或 3 倍的持續時間。

【0054】本文所用，「完全反應」或「CR」係指所有目標病變消失；「部分反應」或「PR」係指以基線 SLD 為參考，至少目標病變的最長直徑(SLD)總和減少 30%；及「穩定疾病」或「SD」係指以從治療開始起最小 SLD 為參考，既無目標病變的充分收縮來符合 PR，亦無充分增加來符合 PD。

【0055】本文所用，「無進展存活」或「PFS」係指在治療期間和之後的時間長度，在此期間，被治療的疾病(例如，癌症)不會惡化。無進展存活可能包括患者經歷完全反應或部分反應的時間量，以及患者經歷過穩定疾病的時間量。

【0056】本文所用，「整體反應率」或「ORR」係指完全反應(CR)率和部分反應(PR)率的總和。

【0057】本文所用，「整體存活」或「OS」係指在特定的持續時間之後很可能還活著的群體中個人的百分比。

【0058】本文所指術語「重量為主之劑量」意指投予到個體的劑量依據個體重量計算。例如，當有 60 kg 體重的個體需要 2.0 mg/kg 的以鉑為主之劑或抗-TF 抗體-藥物共軛物時，人們可以計算並使用適量的以鉑為主之劑或抗-TF 抗體-藥物共軛物（即 120 mg）投予該個體。

【0059】關於本揭露之方法的術語「固定劑量」之使用意指兩種或更多種不同的劑（例如，以鉑為主之劑及抗-TF 抗體-藥物共軛物）以彼此特定（固定）比例投予到個體。在一些具體實施例中，固定劑量是基於劑的量（例如，mg）。在某些具體實施例中，固定劑量是基於劑的濃度（例如，mg/ml）。例如，投予到個體 3:1 比例之以鉑為主之劑對抗-TF 抗體-藥物共軛物可意指約 240 mg 的以鉑為主之劑與約 80 mg 的抗-TF 抗體-藥物共軛物或約 3 mg/ml 的以鉑為主之劑與約 1 mg/ml 的抗-TF 抗體-藥物共軛物投予到個體。

【0060】關於本揭露之方法與劑量術語「平調劑量 (flat dose)」的使用意指不考慮個體的重量或體表面積 (BSA) 投予到個體的劑量。平調劑量 (flat dose) 因此不以 mg/kg 劑量提供，而是作為劑（例如，抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑）的絕對量。例如，60 kg 體重個體與 100 kg 體重個體將會接受相同劑量的抗體或抗體-藥物共軛物（例如，240 mg 之抗-TF 抗體-藥物共軛物或例如，750 mg 的以鉑為主之劑）。

【0061】片語「醫藥上可接受」指示物質或組成物與其他成分包括調配物，及/或用其治療的哺乳動物必須在

化學和/或毒理學上相容。

【0062】 本文所用片語「醫藥上可接受之鹽」係指本發明化合物醫藥上可接受之有機或無機鹽。例示性鹽類包括，但不限於硫酸鹽、檸檬酸鹽、乙酸鹽、草酸鹽、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、異菸鹼酸鹽、乳酸鹽、水楊酸鹽、酸式檸檬酸鹽、酒石酸鹽、油酸鹽、單寧酸鹽、泛酸鹽、酒石酸氫鹽、抗壞血酸鹽、琥珀酸鹽、順丁烯二酸鹽、龍膽酸鹽(gentisinate)、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、葡萄糖醛酸鹽、葡萄糖二酸鹽、甲酸鹽、苯甲酸鹽、麩胺酸鹽、甲烷磺酸鹽「甲磺酸鹽」、乙烷磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽、雙羥萘酸鹽(即，4,4'-亞甲基-雙-(2-羥基-3-萘甲酸鹽))鹽、鹼金屬(例如，鈉和鉀)鹽、鹼土金屬(例如，鎂)鹽、及銨鹽。醫藥上可接受之鹽可涉及包含另一個分子，諸如：乙酸根離子、琥珀酸根離子或其他相對離子。相對離子可以是穩定母體化合物上的電荷的任何有機或無機部分。此外，醫藥上可接受之鹽在其結構中可具有多於一個帶電原子。多個帶電原子是醫藥上可接受之鹽之部分的例子可具有多個相對離子。因此，醫藥上可接受之鹽可具有一個或多個帶電原子及/或一或多個相對離子。

【0063】 「投予(administering)」或「投予(administration)」指使用發明所屬技術領域中具有通常知識者所知的各種方法和傳遞系統中的任一種物理性導入治療劑到個體。抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑

的例示性投予途徑包括靜脈內、肌肉內、皮下、腹膜內、脊髓或其它腸胃外投予途徑，例如通過注射或輸注(例如，靜脈內輸液)。本文所用片語「腸胃外投予」意指除了腸內和局部投予之外，通常藉由注射，的投予方式，且包括但不限於靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內、淋巴管內、病灶內、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、經氣管內、皮下、表皮(角質層下)、關節內、囊膜下(囊下)、蛛網膜下、脊髓內、硬膜上(硬膜外)和胸骨內注射和輸注，以及活體內電穿孔。治療劑可以通過非腸胃外途徑或口服投予。其他非腸胃外途徑包括投予的局部，表皮或粘膜途徑，例如，鼻內、陰道、直腸、舌下或局部。投予也可以進行，例如，一次、多次、及/或超過一個或多個延長期。

【0064】 在本文中可交替使用的術語「基線」或「基線值」可指療法(例如，如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物及/或如本文所述之以鉑為主之劑)投予之前或療法投予開始時症狀的測量或表徵。基線值可以與參考值進行比較，以確定本文考慮的疾病症狀的減少或改善，諸如如本文所考慮的TF相關疾病(例如，膀胱癌或子宮頸癌)。術語在本文中可交替使用的「參考」或「參考值」可指療法(例如，如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物及/或如本文所述之以鉑為主之劑)投予之後症狀的測量或表徵。參考值在劑量治療方案或治療週期或劑量治療方案或治療週期完成時，可以測量一次或多次。「參考值」可為絕對值；

相對值；具有上限及/或下限的值；值的範圍；平均值；中位值；均值；或與基線值相比的值。

【0065】同樣地，「基線值」可為絕對值；相對值；具有上限及/或下限的值；值的範圍；平均值；中位值；均值；或與參考值相比的值。參考值及/或基線值可從一個個人、從2個不同個人或從一群個人(例如，2、3、4、5或更多個人的群組)獲得。

【0066】本文所用術語「單療法」意指抗-TF抗體-藥物共軛物或以鉑為主之劑在治療週期期間為唯一投予到個體的抗-癌症劑。然而，其他治療劑可以投予到個體。例如，在單療法期間可投予投予到有癌症個體的抗-炎症劑或其他劑以治療與癌症相關的症狀，但非潛在癌症本身，包括，例如炎症、疼痛、重量減少、及一般不適。

【0067】本文所用「不良事件」(AE)為與使用醫療治療有關的任何不利及一般不欲或非所欲跡象(包括異常實驗室發現)、症狀、或疾病。醫療治療可具有一或多個相關之AE且各AE可具有相同或不同程度的嚴重度。參考能夠「改變不良事件」的方法意指降低與使用不同治療方案相關的一或多個AE的發病率和/或嚴重度的治療方案。

【0068】本文所用「嚴重不良事件」或「SAE」為符合下列標準之一的不良事件：

- 為致命或危及生命(如嚴重不良事件的定義中所使用的，「危及生命的」係指其中患者在事件發生時有死亡風險的事件；它不是指如果事件更嚴重，那麼假設可能

導致死亡的事件。

- 導致持續或嚴重殘疾/喪失能力
- 構成先天性異常/出生缺陷
- 為醫學上顯著，即，被定義為危害患者的事件或可能需要醫療或外科手術干預以防止上述結果之一。在決定AE是否「醫學上顯著」時，必須運用醫療和科學判斷
- 需要患者住院治療或延長現有住院時間，排除下述：1)常規治療或監控潛在疾病，與任何狀況惡化無關；2)選擇性或預先計劃的治療，用於與研究中的適應症無關的預先存在的病症，並且自簽署知情同意書以來並未惡化；及3)在患者的一般情況沒有任何惡化的情況下，社會原因和暫緩照顧。

【0069】 選擇(例如，「或」)的使用應理解為選擇中的一者、二者或選擇的其任何組合。本文所用，不定冠詞「一(a)」或「一(an)」應理解為是指任何主張或列舉的組件的「一或多個」。

【0070】 術語「約」或「基本上包含」指本發明所屬技術領域中具有通常知識者測定的特定值或組成的可接受誤差範圍內的值或組成，其部分取決於如何測量或測定該值或組成，即，測量系統的局限性。例如，「約」或「基本上包含」根據本領域的實踐，可以表示1或大於1的標準偏差。或者，「約」或「基本上包含」可指的是高達20%

的範圍。此外，特別是對於生物系統或過程，術語可以表示高達一個數量級或高達5倍的值。當在申請案和申請專利範圍中提供特定值或組成時，除非另有說明，否則「約」或「基本上包含」的含義應假定在該特定值或組成的可接受誤差範圍內。

【0071】 本文所用術語「約每週一次」、「約每二週一次」、或任何其他類似的給藥區間術語意指近似數字。「約每週一次」可以包括每7天 \pm 一天，即，每6天至每8天。「約每二週一次」可以包括每隔14天 \pm 2天，即每12天至每16天。「約每3週一次」可以包括每21天 \pm 3天，即每18天至每24天。類似的近似值適用於例如，約每4週一次，約每5週一次，約每6週一次，及約每12週一次。在一些具體實施例中，約每6週一次或約每12週一次的給藥間隔意指第一劑量可以在第一周的任何一天投予，然後下一劑量可以分別在第6週或第12週的任何一天投予。在其他具體實施例，約每6週一次或約每12週一次的給藥間隔意指第一劑在第一周的特定日(例如，星期一)投予，然後下一劑分別在第6週或者第12週的同一天(即，星期一)投予。

【0072】 如本文所述，任何濃度範圍、百分比範圍、比率範圍或整數範圍應理解為包括所主張範圍內的任何整數的值，並且在適當時，包括其分數(諸如整數的十分之一和百分之一)，除非另有指示。

【0073】 在以下小節中更詳細地描述了本揭露之各種

態樣。

II. 組合療法

【0074】本發明提供結合到TF之抗-TF抗體-藥物共軛物，用於治療癌症，其中，抗體-藥物共軛物用於投予、或與以鉑為主之劑組合投予，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。在另一態樣中，本發明提供以鉑為主之劑，用於治療癌症，其中，以鉑為主之劑係用於投予、或與結合到TF之抗體-藥物共軛物組合投予，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。在一些具體實施例中，癌症為膀胱癌。在一些具體實施例中，癌症為子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為後期子宮頸癌(例如，第3期子宮頸癌或第4期子宮頸癌或轉移性子宮頸癌)。在一些具體實施例中，後期子宮頸癌為轉移性癌症。在一些具體實施例中，個體具有再發、復發及/或轉移性子宮頸癌。

A. 抗-TF抗體

【0075】一般而言，本揭露之抗-TF抗體結合TF，例如，人類TF，且對惡性細胞，諸如膀胱癌細胞或子宮頸癌細胞發揮細胞生長抑制及細胞毒性效果。本揭露之抗-TF

抗體較佳為單株，且可為多特異性、人類、擬人化或嵌合抗體、單鏈抗體、Fab片段、F(ab')片段、Fab表現庫產生的片段、及上述任一的TF結合片段。在一些具體實施例中，本揭露之抗-TF抗體特異性結合TF。本揭露之免疫球蛋白分子可為任何免疫球蛋白分子的類型(例如，IgG、IgE、IgM、IgD、IgA及IgY)、類別(例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)或子類。

【0076】 在本揭露之某些具體實施例中，抗-TF抗體為抗原結合片段(例如，人類抗原結合片段)如本文所述且包括，但不限於，Fab、Fab'及F(ab')₂、Fd、單鏈Fvs(scFv)、單鏈抗體、二硫化物-連接之Fvs(sdFv)及包含V_L或V_H結構域之片段。抗原結合片段，包括單鏈抗體，可包含單獨可變區(群)或組合下述的整體或部分：鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL結構域。亦包括在本揭露的為抗原結合片段，包含可變區(群)與鉸鏈區、CH1、CH2、CH3及CL結構域的任何組合。在一些具體實施例中，抗-TF抗體或抗原結合片段因而為人類、鼠類(例如，小鼠及大鼠)、驢、綿羊、兔、山羊、天竺鼠、駱駝、馬、或雞。

【0077】 本揭露之抗-TF抗體可以是單特異性的，雙特異性的，三特異性的或更高的多特異性。多特異性抗體可以對TF的不同表位特異，或者可以對TF和異源蛋白質都具有特異性。見，例如，PCT公開案WO 93/17715；WO 92/08802；WO 91/00360；WO 92/05793；Tutt，等人

， 1991, J. Immunol. 147:60-69；美國專利案第 4,474,893；4,714,681；4,925,648；5,573,920；5,601,819 號；Kostelny 等人，1992, J. Immunol. 148:1547-1553。

【0078】本揭露之抗-TF 抗體可以根據它們包含的特定 CDR 來描述或指定。給定 CDR 或 FR 的精確胺基酸序列邊界可以使用許多廣知的方案中的任何一種容易地測定，包括下列所述者：Kabat 等人 (1991)，"Sequences of 蛋白質s of Immunological Interest," 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani 等人，(1997)JMB 273,927-948(「Chothia」編號方案)；MacCallum 等人，J. Mol. Biol. 262:732-745(1996)，"Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography," J. Mol. Biol. 262, 732-745."(「Contact」編號方案)；Lefranc MP 等人，"IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains," Dev Comp Immunol, 2003 Jan；27(1):55-77(「IMGT」編號方案)；Honegger A and Plückthun A，"Yet another numbering scheme for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8；309(3):657-70,(「Aho」編號方案)；及 Martin 等人，"Modeling antibody hypervariable loops: a combined algorithm," PNAS, 1989, 86(23):9268-9272,(「AbM」編號方案)。給定 CDR 的邊界可以根據用於識別的

方案而變化。在一些具體實施例中，給定抗體或其區域(例如，其可變區)的「CDR」或「補體決定區」、或個別特定CDR(例如，CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)應理解為涵蓋由上述方案任一所定義的(或特定的)CDR。例如，在陳述特定CDR(例如，CDR-H3)包含給定 V_H 或 V_L 區胺基序列中對應CDR的胺基酸序列的情況下，應理解此等CDR具有在可變區中對應CDR(例如，CDR-H3)之序列，如上述方案任一所定義。可以指定用於識別特定CDR或CDR群的方案，諸如由Kabat、Chothia、AbM或IMGT方法定義的CDR。

【0079】 本文提供的CDR序列中的胺基酸殘基的編號是根據在Lefranc, M. P.等人，Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77所述的IMGT編號方案。本文提供的抗-TF抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體之CDR序列是根據在Lefranc, M. P.等人，Dev. Comp. Immunol., 2003, 27, 55-77所述的IMGT方法。

【0080】 在某些具體實施例中，本揭露之抗體包含抗體011之一或多個CDR。見WO 2011/157741及WO 2010/066803。揭露涵蓋抗體或其衍生物，包含重或輕鏈可變結構域，該可變結構域包含(a)3個CDR組，其中該CDR組來自單株抗體011，且(b)4框架區組，其中該框架區組不同於單株抗體011中的框架區組，且其中該抗體或其衍生物結合到TF。在一些具體實施例中，該抗體或其衍生物特異性結合到TF。在某些具體實施例中，抗-TF抗體為011。抗體011亦已知為蒂索素單抗(tisotumab)。

【0081】在一態樣中，本文亦提供與蒂索素單抗(tisotumab)競爭結合到TF之抗-TF抗體。本文亦提供結合到與蒂索素單抗(tisotumab)相同的表位之抗-TF抗體。

【0082】在一態樣中，本文提供為抗-TF抗體，包含蒂索素單抗(tisotumab)CDR序列之1、2、3、4、5、或6個。

【0083】在一態樣中，本文提供為抗-TF抗體，包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含(i)CDR-H1，包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列，(ii)CDR-H2，包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列，及(iii)CDR-H3，包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列；及/或其中，輕鏈可變區包含(i)CDR-L1，包含SEQ ID NO:4之胺基酸序列，(ii)CDR-L2，包含SEQ ID NO:5之胺基酸序列，及(iii)CDR-L3，包含SEQ ID NO:6之胺基酸序列，其中，抗-TF抗體之CDR藉由IMGT編號方案定義。

【0084】本文所述之抗-TF抗體可包含任何適當的框架可變結構域序列，唯抗體維持結合TF(例如，人類TF)的能力。本文所用，重鏈框架區命為「HC-FR1-FR4」，而輕鏈框架區命為「LC-FR1-FR4」。在一些具體實施例中，抗-TF抗體包含SEQ ID NO:9、10、11、及12的重鏈可變結構域框架序列(分別為HC-FR1、HC-FR2、HC-FR3、及HC-FR4)。在一些具體實施例中，抗-TF抗體包含SEQ ID NO:13、14、15、及16的輕鏈可變結構域框架序列(分別為LC-FR1、LC-FR2、LC-FR3、及LC-FR4)。

【0085】在本文所述之抗-TF抗體的一些具體實施例中，重鏈可變結構域包含

EVQLLES GGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSNYAMSWVRQ
APGKGLEWVSSISGSGDYTYTDSVKGRFTISRDN SKNTL
YLQMNSLR AEDTAVYYCARSPWGY YLDSWGQGTLVTVSS
(SEQ ID NO:7)之胺基酸序列且輕鏈可變結構域包含
DIQMTQSPPSLSASAGDRV TITCRASQG ISSRLAWYQQKPE
KAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF
ATYYCQQYNSYPYTFGQG TKLEIK(SEQ ID NO:8)之胺基
酸序列。

【0086】在本文所述之抗-TF抗體的一些具體實施例中，重鏈CDR序列包含下述：

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

【0087】在本文所述之抗-TF抗體的一些具體實施例中，重鏈FR序列 包含下述：

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

【0088】在本文所述之抗-TF抗體的一些具體實施例中，輕鏈CDR序列包含下述：

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

【0089】在本文所述之抗-TF抗體的一些具體實施例中，輕鏈FR序列包含下述：

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

【0090】在一些具體實施例中，本文提供為結合到TF(例如，人類TF)之抗-TF抗體，其中，抗體包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，抗體包含：

(a)重鏈可變結構域，包含：

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

及

(7) HC-FR4，包含 SEQ ID NO:12 之胺基酸序列，

及/或

(b) 輕鏈可變結構域，包含：

(1) LC-FR1，包含 SEQ ID NO:13 之胺基酸序列；

(2) CDR-L1，包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；

(3) LC-FR2，包含 SEQ ID NO:14 之胺基酸序列；

(4) CDR-L2，包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；

(5) LC-FR3，包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列；

(6) CDR-L3，包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列；

及

(7) LC-FR4，包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【0091】 在一態樣中，本文提供為抗-TF抗體，包含重鏈可變結構域，包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，或包含輕鏈可變結構域，包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一態樣中，本文提供為抗-TF抗體，包含重鏈可變結構域，包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，及包含輕鏈可變結構域，包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

【0092】 在一些具體實施例中，本文提供為抗-TF抗體，包含重鏈可變結構域，包含具有與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性的胺基酸序列。在某些具體實施例中，包含具有與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85%、86%、87%、

88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%序列同一性的胺基酸序列之重鏈可變結構域相對於參考序列包含取代(例如，保留取代)、插入、或刪除且保留結合到TF(例如，人類TF)之能力。在某些具體實施例中，在SEQ ID NO:7中總共1至10個胺基酸已經取代、插入和/或刪除。在某些具體實施例中，取代、插入、或刪除(例如，1、2、3、4、或5個胺基酸)發生在CDR以外的區(即，在FR)。在一些具體實施例中，抗-TF抗體包含SEQ ID NO:7之重鏈可變結構域序列，包括該序列轉譯後修飾。在特定具體實施例中，重鏈可變結構域包含1、2或3個CDR選自下述：(a)CDR-H1，包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列，(b)CDR-H2，包含SEQ ID NO:2之胺基酸序列，以及(c)CDR-H3，包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列。

【0093】 在一些具體實施例中，本文提供為抗-TF抗體，包含輕鏈可變結構域，包含具有與SEQ ID NO:8之胺基酸序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%序列同一性的胺基酸序列。在某些具體實施例中，包含具有與SEQ ID NO:8之胺基酸序列至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%序列同一性的胺基酸序列的輕鏈可變結構域相對於參考序列包含取代(例如，保留取代)、插入、或刪除且保留結合到TF(例如，人類TF)之能力。在某

些具體實施例中，在 SEQ ID NO:8 中總共 1 至 10 個胺基酸已經取代、插入和 / 或刪除。在某些具體實施例中，取代、插入、或刪除 (例如，1、2、3、4、或 5 個胺基酸) 發生在 CDR 以外的區 (即，在 FR)。在一些具體實施例中，抗-TF 抗體包含輕鏈 SEQ ID NO:8 之可變結構域序列，包括該序列轉譯後修飾。在特定具體實施例中，輕鏈可變結構域包含 1、2 或 3 個 CDR 選自：(a) CDR-L1，包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列，(b) CDR-L2，包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列，以及 (c) CDR-L3，包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列。

【0094】 在一些具體實施例中，抗-TF 抗體包含如在上列提供的具體實施例任一中的重鏈可變結構域，及如在上列提供的具體實施例任一中的輕鏈可變結構域。在一具體實施例中，抗體包含 SEQ ID NO:7 之重鏈可變結構域序列及 SEQ ID NO:8 之輕鏈可變結構域序列，包括該些序列轉譯後修飾。

【0095】 在一些具體實施例中，抗-TF 抗體-藥物共軛物的抗-TF 抗體包含：i) 包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列的重鏈 CDR1、包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列的重鏈 CDR2、包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列的重鏈 CDR3；及 ii) 包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列的輕鏈 CDR1、包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列的輕鏈 CDR2、及包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列的輕鏈 CDR3，其中，抗-TF 抗體之 CDR 藉由 IMGT 編號方案定義。

【0096】 在一些具體實施例中，抗-TF 抗體-藥物共軛

物的抗-TF抗體包含：i)具有與包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列的重鏈可變區至少85%序列同一性之胺基酸序列，以及ii)具有與包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列的輕鏈可變區至少85%序列同一性之胺基酸序列。

【0097】在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的抗-TF抗體為單株抗體。

【0098】在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的抗-TF抗體為蒂索素單抗(tisotumab)，其亦已知為如WO 2011/157741及WO 2010/066803所述之抗體011。

【0099】本發明抗-TF抗體也可以根據其與TF(例如，人類TF)的結合親和性來描述或指定。較佳結合親和性包括具有解離恆定或 K_d 小於 5×10^{-2} M、 10^{-2} M、 5×10^{-3} M、 10^{-3} M、 5×10^{-4} M、 10^{-4} M、 5×10^{-5} M、 10^{-5} M、 5×10^{-6} M、 10^{-6} M、 5×10^{-7} M、 10^{-7} M、 5×10^{-8} M、 10^{-8} M、 5×10^{-9} M、 10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 10^{-14} M、 5×10^{-15} M、或 10^{-15} M者。

【0100】有5類別的免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，具有分別命為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。 γ 與 α 類別進一步分為子類，例如，人類表現下述子類：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。IgG1抗體可存在於多種稱為同種異型性的多型性變體(在Jefferis and Lefranc 2009. *mAbs* Vol 1 Issue 4 1-7評論)，其中任何一種都適用於本文的一些具體實施例。人類群體中常見的同種異型性

變體是由字母 a、f、n、z 或其組合命名的那些。在本文具體實施例任一中，抗體可包含重鏈 Fc 區，包含人類 IgG Fc 區。在另外的具體實施例中，人類 IgG Fc 區包含人類 IgG1。

【0101】抗體亦包括即，藉由任何類型的分子與抗體的共價附接而被修飾的衍生物，使得共價附接不阻止抗體與 TF 結合或對 HD 細胞產生細胞生長抑制或細胞毒性效果。例如，但不作為限制，抗體衍生物包括已被修飾的抗體，例如，藉由醯基化、乙醯化、聚乙二醇化、磷酸化、醯胺化、通過已知的保護/阻斷基團衍生化、蛋白酶切割、連接到細胞配體或其他蛋白質等。可以通過已知技術進行許多化學修飾中的任何一種，包括但不限於特定化學切割、乙醯化、甲醯化、衣黴素(tunicamycin)的代謝合成等。此外，衍生物可包含一或多個非典型胺基酸。

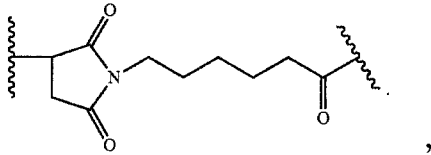
B. 抗體-藥物共軛物結構

【0102】在一些態樣中，本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物包含如本文所述之抗-TF 抗體或其抗原結合片段與細胞生長抑制或細胞毒性藥物之間的連接子。在一些具體實施例中，連接子為非可裂解連接子。在一些具體實施例中，連接子為可裂解連接子。

【0103】在一些具體實施例中，連接子為可裂解胜肽連接子，包含順丁烯二醯亞胺基(maleimido)己醯基(MC)、二胜肽纈胺酸-瓜胺酸(vc)及對胺基苄基胺甲酸酯

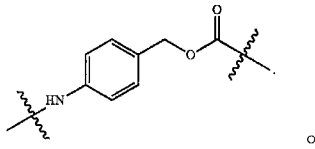
(PAB)。在一些具體實施例中，可裂解胜肽連接子具有式：MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 為：



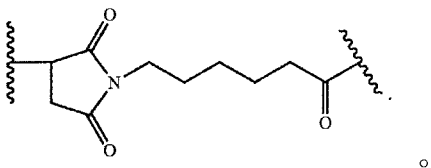
b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB 為：



【0104】在一些具體實施例中，連接子為可裂解胜肽連接子包含順丁烯二醯亞胺基(maleimido)己醯基(MC)。在一些具體實施例中，可裂解胜肽連接子具有式：MC-，其中：

a) MC 為：



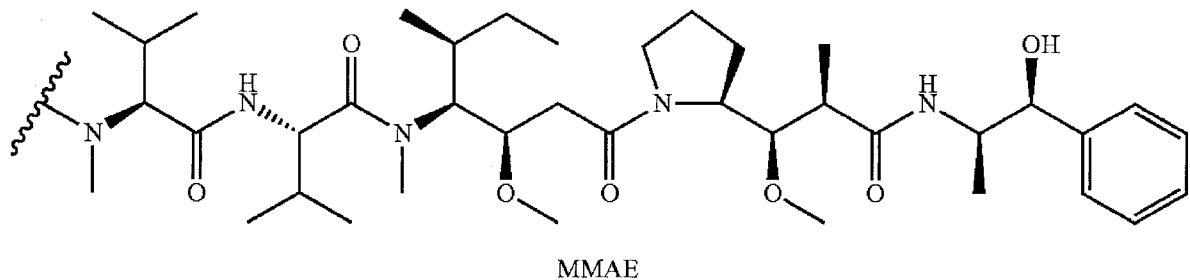
【0105】在一些具體實施例中，連接子附接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF抗體或其抗原結合片段之巰基(sulphydryl)殘基。在一些具體實施例中，連接子附接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之部分還原所得之抗-TF抗體或其抗原結合片段之巰基(sulphydryl)殘基。在一些具體實施例中，連接子附

接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之全還原所得之抗-TF抗體或其抗原結合片段之巰基(sulphydryl)殘基。

【0106】在一些態樣中，本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物包含如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段與細胞生長抑制或細胞毒性藥物之間的如本文所述之連接子。阿瑞他汀(auristatin)已顯示可干擾微管動力學、GTP水解和核與細胞分裂(見Woyke等人(2001)*Antimicrob. Agents and Chemother.* 45(12): 3580-3584)且具有抗-癌症(見美國專利案第5663149號)及抗真菌活性(見Pettit等人，(1998) *Antimicrob. Agents and Chemother.* 42: 2961-2965)。例如，阿瑞他汀(auristatin) E可與對乙醯基苯甲酸或苄醯基戊酸反應以分別產生AEB與AEVB。其他典型阿瑞他汀(auristatin)衍生物包括AFP、MMAF(一甲基阿瑞他汀(auristatin)F)、及MMAE(一甲基阿瑞他汀E)。適當的阿瑞他汀(auristatin)與阿瑞他汀(auristatin)類似物、衍生物與前藥，以及共軛阿瑞他汀(auristatin)到Ab之適當連接子均描述於例如，美國專利案第5,635,483、5,780,588與6,214,345號及國際專利申請公開案WO2088172、WO2004010957、WO2005081711、WO2005084390、WO2006132670、WO03026577、WO200700860、WO207011968及WO205082023中。在本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物的一些具體實施例中，細胞生長抑制或細胞毒性藥物為阿瑞他汀(auristatin)或其功能性類似物(例如，其功能性胜肽)或其功能性衍生物。在一些具體實施

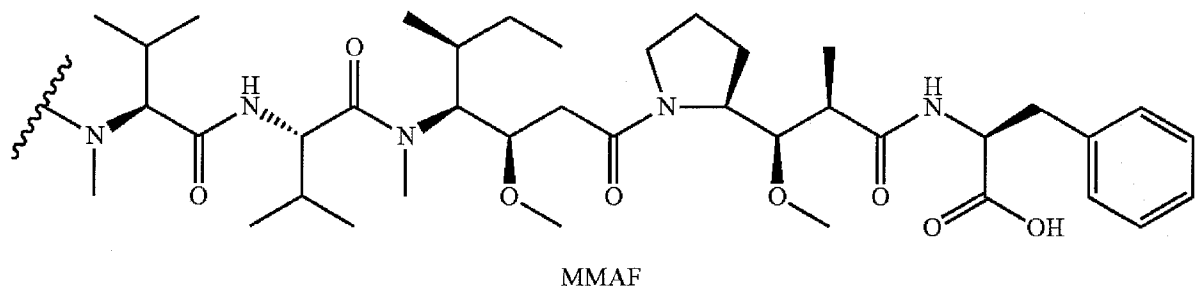
例中，阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin)或其功能性類似物(例如，其功能性胜肽)或其功能性衍生物。

【0107】在一具體實施例中，阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀E(MMAE)：



其中，波浪線指示連接子的附接位置。

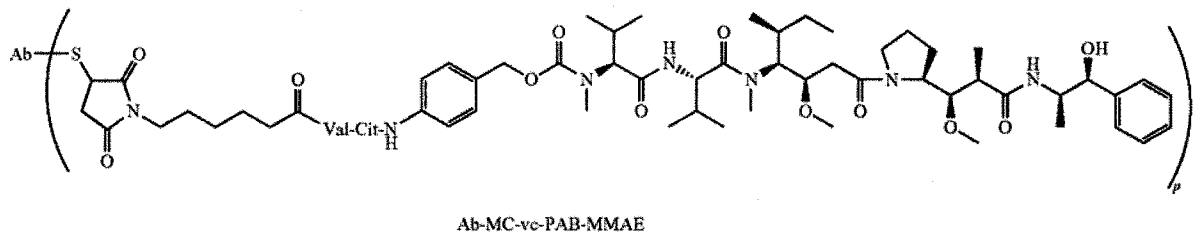
【0108】在一具體實施例中，阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin)F(MMAF)：



其中，波浪線指示連接子的附接位置。

【0109】在一具體實施例中，可裂解胜肽連接子具有式：MC-vc-PAB-，且附接到MMAE。所得之連接子-阿瑞他汀(auristatin)，MC-vc-PAB-MMAE亦命為vcMMAE。vcMMAE藥物連接子部分其共軛方法係揭露於WO2004010957、US7659241、US7829531與US7851437。當vcMMAE附接到如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合

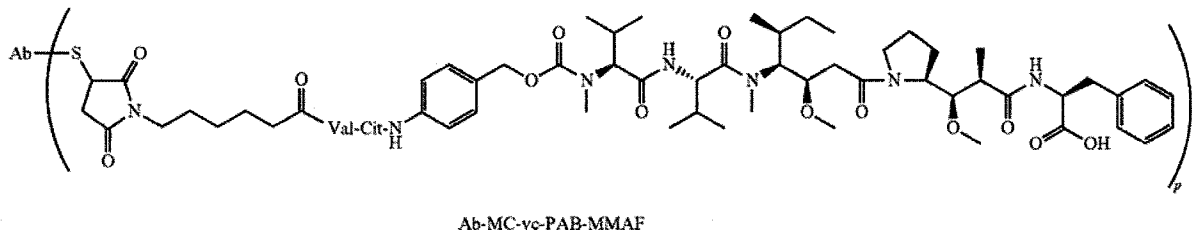
片段時，所得結構為：



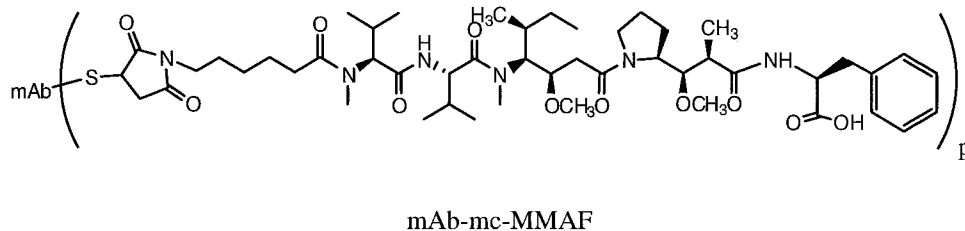
其中， p 表示1至8的數目，例如，1、2、3、4、5、6、7或8，例如，可為3至5， S 代表抗-TF抗體之巰基(sulphydryl)殘基且 Ab 命為如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段。在一具體實施例中，在抗體-藥物共軛物群組中 p 之平均值為約4。在一些具體實施例中， p 藉由疏水交互作用層析術(HIC)測量，例如藉由基於疏水性增加來解析藥物負載種類，其中疏水性最小的未共軛形式首先洗提，而最疏水的8-藥物形式最後洗提，峰的面積百分比代表特定藥物負載抗體-藥物共軛物種類的相對分佈。見Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols)*。在一些具體實施例中， p 藉由逆相高效液相層析術(RP-HPLC)測量，例如，首先進行還原反應以完全解離ADC的重及輕鏈，然後在RP管柱上分離輕和重鏈及其對應的藥物負載形式，其中百分比峰來自輕鏈和重鏈峰的整合，結合每個峰的指定藥物負載，用於計算加權平均藥物對抗體比。見Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols)*。

【0110】 在一具體實施例中，可裂解胜肽連接子具有

式：MC-vc-PAB-，且附接到 MMAF。所得之連接子-阿瑞他汀 (auristatin)，MC-vc-PAB-MMAF 亦命為 vcMMAF。在另一具體實施例中，非可裂解連接子 MC 附接到 MMAF。所得連接子-阿瑞他汀 (auristatin)MC-MMAF 亦命為 mcMMAF。vcMMAF 及 mcMMAF 藥物連接子部分二者及共軛方法揭露於 WO2005081711 及 US7498298。當 vcMMAF 或 mcMMAF 附接到如本文所述之抗-TF 抗體或其抗原結合片段時，所得結構為：



或



其中， p 表示 1 至 8 的數目，例如，1、2、3、4、5、6、7 或 8，例如， p 可為 3 至 5，S 代表抗-TF 抗體之巰基 (sulphydryl) 殘基且 Ab 或 mAb 命為如本文所述之抗-TF 抗體或其抗原結合片段。在一具體實施例中，在抗體-藥物共軛物群組中 p 之平均值為約 4。在一些具體實施例中， p 藉由疏水交互作用層析術 (HIC) 測量，例如藉由基於疏水性增加來解析藥物負載種類，其中疏水性最小的未共軛形式

首先洗提，而最疏水的 8-藥物形式最後洗提，峰的面積百分比代表特定藥物負載抗體-藥物共軛物種類的相對分佈。見 Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols)*。在一些具體實施例中，p 藉由逆相高效液相層析術 (RP-HPLC) 測量，例如，首先進行還原反應以完全解離 ADC 的重及輕鏈，然後在 RP 管柱上分離輕和重鏈及其對應的藥物負載形式，其中百分比峰來自輕鏈和重鏈峰的整合，結合每個峰的指定藥物負載，用於計算加權平均藥物對抗體比。見 Ouyang, J., 2013, *Antibody-Drug Conjugates, Methods in Molecular Biology(Methods and Protocols)*。

【0111】在一具體實施例中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。

C. 以鉑為主之劑

【0112】一般而言，本揭露之以鉑為主之劑為分子或包含分子的組成物，分子包含配位錯合物，其包含化學元素鉑且用作為化療藥物。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑共價結合 DNA 且交聯股，抑制 DNA 合成、及/或抑制轉錄。以鉑為主之劑涵蓋目前正在用作化療治療方案的一部分之彼等，目前正在開發之彼等，以及將來可能開發之彼等。以鉑為主之劑包括，但不限於，卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、三鉑(triplatin)四硝酸酯、菲鉑

(phenanthriplatin)、吡鉑(picoplatin)及沙鉑(Satraplatin)。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)或奈達鉑(nedaplatin)。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑為順鉑(cisplatin)。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑為奧沙利鉑(oxaliplatin)。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑為奈達鉑(nedaplatin)。

D. 核酸、宿主細胞及製造方法

【0113】在一些態樣中，本文亦提供為編碼如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段之核酸。本文再提供為載體，包含編碼如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段之核酸。本文再提供為表現編碼如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段之核酸的宿主細胞。本文再提供為宿主細胞，包含載體，其包含編碼如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段之核酸。產生抗-TF抗體、連接子及抗-TF抗體-藥物共軛物之方法係描述於美國專利案第9,168,314號。

【0114】藉由廣知重組技術使用廣知表現載體系統及宿主細胞可製備本文所述之抗-TF抗體。在一具體實施例中，抗體在CHO細胞中使用GS表現載體系統如De la Cruz Edmunds等人，2006, *Molecular Biotechnology* 34 ; 179-190、EP216846、美國專利案第5,981,216號、

WO 87/04462、EP323997、美國專利案第 5,591,639 號、美國專利案第 5,658,759 號、EP338841、美國專利案第 5,879,936 號、及美國專利案第 5,891,693 號所揭露製備。

【0115】使用本領域廣知技術從細胞培養基中單離和純化抗 -TF 抗體後，通過連接子將其與阿瑞他汀 (auristatin) 共軛，如美國專利案第 9,168,314 號所述。

【0116】本文所述之單株抗 -TF 抗體可例如，藉由 Kohler 等人，*Nature*, 256, 495(1975) 首次描述的融合瘤方法產生，或者可以通過重組 DNA 方法產生。單株抗體亦可使用述於，例如，Clackson 等人，*Nature*, 352, 624-628(1991) 與 Marks 等人，*JMol, Biol.*, 222(3):581-597(1991) 之技術從噬菌體抗體庫單離。單株抗體可以從任何合適的來源獲得。因此，例如，單株抗體可以從獲自用有興趣的抗原(例如，呈表面上表現抗原的細胞形式，或編碼有興趣抗原的核酸)免疫的小鼠的鼠類脾臟 B 細胞製備的融合瘤獲得。單株抗體也可以從衍生自免疫人類或非人類哺乳動物諸如大鼠、狗、靈長類動物等的抗體表現細胞的融合瘤中獲得。

【0117】在一具體實施例中，本發明抗體(例如，抗 -TF 抗體)為人類抗體。可使用攜帶部分人類免疫系統而非小鼠系統的轉基因或轉染色體小鼠產生針對 TF 的人類單株抗體。此等轉基因與轉染色體性小鼠包括在本文中分別稱為 HuMAb 小鼠與 KM 小鼠的小鼠，且在本文中統稱為「轉基因小鼠」。

【0118】HuMAb小鼠包含人類免疫球蛋白基因小基因座(minilocus)，其編碼未重排人類重(μ 及 γ)與 κ 輕鏈免疫球蛋白序列，連同使內源性 μ 和 κ 鏈基因座失活的靶向突變(Lonberg, N.等人, *Nature*, 368, 856-859(1994))。因此，小鼠呈現出小鼠IgM或 κ 的表現減少且對免疫作用有反應，引入的人類重和輕鏈轉基因經歷類別轉換及體細胞突變以產生高親和性人類IgG、 κ 單株抗體(Lonberg, N.等人(1994), *supra*；在Lonberg, N. *Handbook of Experimental Pharmacology* 113, 49-101(1994)評論，Lonberg, N. and Huszar, D., *Intern. Rev. Immunol*, Vol. 13 65-93(1995)及Harding, F. and Lonberg, N. *Ann, N.Y. Acad. Sci* 764:536-546(1995))。製備HuMAb小鼠係詳細描述於Taylor, L.等人, *Nucleic Acids Research*. 20:6287-6295(1992)、Chen, J.等人, *International Immunology*. 5:647-656(1993)、Tuailon等人, *J. Immunol*, 152:2912-2920(1994)、Taylor, L.等人, *International Immunology*, 6:579-591(1994)、Fishwild, D.等人, *Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996)。亦見美國專利案第5,545,806號、美國專利案第5,569,825號、美國專利案第5,625,126號、美國專利案第5,633,425號、美國專利案第5,789,650號、美國專利案第5,877,397號、美國專利案第5,661,016號、美國專利案第5,814,318號、美國專利案第5,874,299號、美國專利案第5,770,429號、美國專利案第5,545,807號、WO 98/24884、WO 94/25585、WO 93/1227、WO 92/22645、WO 92/03918

及 WO 01/09187。

【0119】HCo7小鼠在其內源性輕鏈(卡帕)基因具有JKD中斷(如Chen等人，*EMBO J.* 12:821-830(1993)所述)、在其內源性重鏈基因具有CMD中斷(如WO 01/14424之實施例1所述)、KCo5人類卡帕輕鏈轉基因(如Fishwild等人，*Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996)所述)、以及HCo7人類重鏈轉基因(如所述美國專利案第5,770,429號)。

【0120】HCo12小鼠在其內源性輕鏈(卡帕)基因具有JKD中斷(如所述Chen等人，*EMBO J.* 12:821-830(1993))、在其內源性重鏈基因具有CMD中斷(如所述WO 01/14424之實施例1所述)、KCo5人類卡帕輕鏈轉基因(如所述Fishwild等人，*Nature Biotechnology*，14:845-851(1996))、及HCo12人類重鏈轉基因(如WO 01/14424之實施例2所述)。

【0121】藉由共注射pHC2的80 kb插入物(Taylor等人(1994)*Int. Immunol.*, 6:579-591)、pVX6的Kb插入物、及yIgH24染色體的-460 kb酵母人工染色體片段產生HCo17轉基因小鼠品系(亦見US 2010/0077497)。此系命為(HCo17)25950。(HCo17)25950系之後與包含CMD突變(在PCT公開案WO 01109187的實施例1中描述)、JKD突變(Chen等人，(1993) *EMBO J.* 12:811-820)、及(KCo5)9272轉基因(Fishwild等人(1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851)之小鼠繁殖。所得小鼠在背景同型合子中表現人類免疫球蛋白重及卡帕輕鏈轉基因，用於中斷內源性小鼠重及卡帕輕鏈基因座。

【0122】 HCo20轉基因小鼠品系是小基因座(minilocus)30重鏈 轉基因 pHC2、含種系可變區(Vh)-YAC yIgH10、及小基因座(minilocus)構築體 pVx6(述於 WO09097006)的共注射結果。(HCo20)系之後與包含 CMD 突變(PCT公開案 WO 01/09187之實施例1所述)、JKD突變(Chen等人(1993) *EMBO J.* 12:811-820)、及(KCO5) 9272 轉基因(Fishwild eta).(1996) *Nature Biotechnology*, 14:845-851)之小鼠繁殖。所得小鼠在背景同型合子中表現人類 10 免疫球蛋白重及卡帕輕鏈轉基因，用於中斷內源性小鼠重及卡帕輕鏈基因座。

【0123】 為了生產具有 Balb/c 品系有益效果的 HuMab 小鼠，將 HuMab 小鼠與 KCO05 [MIK](Balb)小鼠(藉由 KCO5 品系(如 Fishwild 等人(1996)*Nature Biotechnology*, 14:845-851所述)與野生型 Balb/c 小鼠回交產生)雜交以產生如 WO09097006 所述之小鼠。使用此雜交 Balb/c 雜種為 HCo12、HCo17、及 HCo20 品系創造。

【0124】 在 KM 小鼠品系，內源性小鼠卡帕輕鏈基因已受同型合子中斷，如 Chen 等人，*EMBO J.* 12:811-820 (1993)所述且內源性鼠重鏈基因已受同型合子中斷如 WO 01/09187之實施例1所述。此小鼠品系攜帶人類卡帕輕鏈轉基因，KCo5，如 Fishwild 等人，*Nature Biotechnology*, 14:845-851(1996)所述。此小鼠品系亦攜帶染色體 14 個片段 hCF(SC20)構成的人類重鏈轉染色體，如 WO 02/43478 所述。

【0125】來自這些轉基因小鼠的脾細胞可根據廣知技術用於產生分泌人類單株抗體的融合瘤。本發明人類單株或多株抗體、或源自其他物種的本發明抗體亦可通過產生經轉基因有興趣的免疫球蛋白重及輕鏈序列的另一非人類哺乳動物或植物及由此產生呈可回收形式的抗體而轉基因產生。關於哺乳動物中的轉基因產生，抗體可以在山羊，奶牛或其它哺乳動物的乳汁中產生並從中回收。見例如，美國專利案第 5,827,690 號、美國專利案第 5,756,687 號、美國專利案第 5,750,172 號及美國專利案第 5,741,957 號。

【0126】再者，本發明人類抗體或來自其他物種的本發明抗體可通過顯示型技術使用本領域廣知技術產生，包括，但不限於，噬菌體顯示、反轉錄病毒顯示、核糖體顯示、及其他技術，且所得分子可經過額外成熟，諸如親和性成熟，此等技術於本領域廣知(見例如，Hoogenboom 等人，*J. Mol. Biol.* 227(2):381-388(1992)(噬菌體顯示)，Vaughan 等人，*Nature Biotech.* 14:309(1996)(噬菌體顯示)，Hanes and Pluchau, *PNAS USA* 94:4937-4942(1997)(核糖體顯示)，Parmley and Smith, *Gene*, 73:305-318(1988)(噬菌體顯示)，Scott, *TIBS.* 17:241-245(1992)，Cwirla 等人，*PNAS USA*, 87:6378-6382(1990)，Russel 等人，*Nucl. Acids Research*, 21:1081-4085(1993)，Hogenboom 等人，*Immunol. Reviews*, 130:43-68(1992)，Chiswell and McCafferty, *TIBTECH*, 10:80-84(1992)，及美國專利案第 5,733,743 號)。若利用顯示技術產生非人類抗體人類，此等抗體可

經擬人化。

III. 治療方法

【0127】本發明提供以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物及本文所述之以鉑為主之劑治療個體中癌症之方法。在一態樣中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。在一態樣中，以鉑為主之劑為卡鉑。在一態樣中，以鉑為主之劑為順鉑(cisplatin)。在特定具體實施例中，個體為人類。

【0128】在另一態樣中，本發明提供用於治療癌症的結合到TF之抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物係用於投予，或與以鉑為主之劑組合投予，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

【0129】在另一態樣中，本發明提供用於治療癌症的以鉑為主之劑，其中，以鉑為主之劑係用於投予、或與結合到TF之抗體-藥物共軛物組合投予，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

A. 膀胱癌

【0130】膀胱癌是美國第五大常見的癌症診斷。The American Cancer Society(ACS)估計2009年有70980膀胱癌

新患者，且每年有 14330 人死於膀胱癌。ACS 估計，膀胱癌發病率為男性 1/27，女性 1/85，而膀胱癌患者的 90% 超過 55 歲。侵襲性膀胱癌可能擴散到淋巴結，骨盆中的其他器官(導致腎臟和腸道功能問題)，或身體其他器官，如肝臟和肺臟。膀胱癌的標準治療是手術，放射療法，化療和生物療法。

【0131】 在一些態樣中，本發明提供以本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物及本文所述之以鉑為主之劑治療個體膀胱癌之方法。在一態樣中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。在一態樣中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。在一態樣中，以鉑為主之劑為順鉑(cisplatin)。在特定具體實施例中，個體為人類。

【0132】 在一些具體實施例中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80% 的來自個體之膀胱癌細胞表現 TF。在一些具體實施例中，至少 0.1%、至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 9%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、或至少 80% 的來自個體之膀胱癌細胞表現 TF。在一些具體實施例中，表現

TF細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)測定。在一些具體實施例中，表現TF細胞的百分比使用流動式細胞測量術測定。在一些具體實施例中，表現TF細胞的百分比使用酶聯免疫吸附檢定法(ELISA)測定。

B. 子宮頸癌

【0133】儘管在篩檢、診斷、預防和治療方面取得了進展，但子宮頸癌仍然是女性與癌症相關死亡的主要原因之一。它佔新診斷的癌症病例總數的~4%，佔癌症總死亡的4%。見Zhu等人，2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895。子宮頸癌是全球第7位最常見的女性癌症，且是歐盟第16位最常見的癌症。根據初次呈現的階段，子宮頸癌將在25-61%的女性中復發。見Tempfer等人，2016, *Oncol. Res. Treat.* 39:525-533。在大多數情況下，復發疾病在初始治療2年內被診斷出來，並且可以在不同部位觀察到。化療是這些患者的標準治療。見Zhu等人，2016, *Drug Des. Devel. Ther.* 10:1885-1895。中位整體存活現在超過一年，然而，第IV期子宮頸癌的5年相對存活僅為15%，證實對治療子宮頸癌的改進方法的高度需求。

【0134】在一些態樣中，本文提供為以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物及本文所述之以鉑為主之劑治療個體子宮頸癌之方法。在一態樣中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。在一態樣中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。在一態樣中，以鉑為主之劑為

順鉑 (cisplatin)。在一些具體實施例中，個體先前尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，未考慮化療為先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，未考慮放射療法為先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，未考慮化療組合放射療法為先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，個體先前曾以化療及/或放射療法治療。在一些具體實施例中，個體不為治癒性療法之候選人。在一些具體實施例中，治癒性療法為放射線療法及/或切除 (exenterative) 療法。在一些具體實施例中，治癒性療法為放射線療法。在一些具體實施例中，治癒性療法為切除 (exenterative) 療法。在特定具體實施例中，個體為人類。

【0135】在一些本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌、鱗狀細胞癌、小細胞癌、神經內分泌腫瘤、玻璃狀細胞癌或乳頭狀 (villoglandular) 腺癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為腺癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為腺鱗癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為鱗狀細胞癌。

【0136】在一些具體實施例中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約

50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%之個體子宮頸癌細胞表現 TF。在一些具體實施例中，至少 0.1%、至少 1%、至少 2%、至少 3%、至少 4%、至少 5%、至少 6%、至少 7%、至少 8%、至少 9%、至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、或至少 80%之個體子宮頸癌細胞表現 TF。在一些具體實施例中，表現 TF 細胞的百分比使用免疫組織化學(IHC)測定。在一些具體實施例中，表現 TF 細胞的百分比使用流動式細胞測量術測定。在一些具體實施例中，表現 TF 細胞的百分比使用酶聯免疫吸附檢定法(ELISA)測定。

【0137】 在一些本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，子宮頸癌為第 0、1、2、3、或 4 期子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為第 0、1A、1B、2A、2B、3A、3B、4A 或 4B 期子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌由 International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) 分級系統分級。在一些具體實施例中，分級是基於臨床檢驗。在一些具體實施例中，在第 0 期子宮頸癌，癌症局限於表層(細胞襯裡)子宮頸。在一些具體實施例中，在第 1 期子宮頸癌，癌症已經深入子宮頸，但還沒有擴散到它之外。在一些具體實施例中，在第 1A 期子宮頸癌中，侵襲性癌只能通過顯微鏡診斷，且最深侵入小於 5 mm，最大延伸小於 7 mm。在一些具體實施例中，在第 1B 期子宮頸癌，病變在臨床上是可見的並且僅限

於子宮頸。在一些具體實施例中，在第2期子宮頸癌，子宮頸癌已侵入子宮外，但未侵入盆腔壁或陰道下三分之一。在一些具體實施例中，在第2A期子宮頸癌，沒有子宮旁侵入。在一些具體實施例中，在第2B期子宮頸癌，有子宮旁侵入。在一些具體實施例中，在第3期子宮頸癌，腫瘤延伸到骨盆壁及/或涉及陰道的下三分之一及/或引起水腎或無功能的腎臟。在一些具體實施例中，在第3A期子宮頸癌，腫瘤涉及陰道的下三分之一，沒有延伸到骨盆壁。在一些具體實施例中，在第3B期子宮頸癌，延伸到骨盆壁及/或引起水腎或無功能的腎臟。在一些具體實施例中，在第4期子宮頸癌，癌已超出真正的骨盆或涉及膀胱或直腸的黏膜。在一些具體實施例中，在第4A期子宮頸癌，腫瘤已擴散到鄰近器官。在一些具體實施例中，在第4B期子宮頸癌，腫瘤已擴散到遠處的器官。在一些具體實施例中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。在一些具體實施例中，後期子宮頸癌為第3級或第4級子宮頸癌。在一些具體實施例中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為轉移性及復發子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。

【0138】 在一些本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，未考慮化療為先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，未考慮放射療法為先

前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，未考慮化療組合放射療法為先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，個體先前曾以化療及/或放射療法治療。在一些具體實施例中，個體對化療和放射療法的治療沒有反應。在一些具體實施例中，個體接受子宮頸癌的化療治療，且對化療沒有反應。在一些具體實施例中，個體接受子宮頸癌的放射治療並且對放射沒有反應。在一些具體實施例中，個體以化療和放射療法治療後再發。在一些具體實施例中，個體接受子宮頸癌化療治療且在化療治療之後再發。在一些具體實施例中，個體接受子宮頸癌放射治療且在放射治療之後再發。在一些具體實施例中，個體在化療及/或放射療法治療之後經歷疾病進展。在一些具體實施例中，個體接受子宮頸癌化療治療且在化療治療之後經歷疾病進展。在一些具體實施例中，個體接受子宮頸癌放射治療且在放射治療之後經歷疾病進展。在一些具體實施例中，個體先前曾以一或多個治療劑治療子宮頸癌。在一些具體實施例中，個體先前曾以一或多個治療劑治療且對治療無反應。在一些具體實施例中，個體先前曾以一或多個治療劑治療且在治療之後再發。在一些具體實施例中，個體先前曾以一或多個治療劑治療且在治療期間經歷疾病進展。在一些具體實施例中，一或多個治療劑係選自下列所組成之群組：化療劑、培美曲塞 (pemetrexed)、白蛋白結合型紫杉醇 (nab-paclitaxel)、長春瑞濱 (vinorelbine)、貝伐單抗 (Bevacizumab)、順鉑 (cisplatin)、卡鉑 (

carboplatin)、紫杉醇、拓撲替康(topotecan)、貝伐單抗(Bevacizumab)與紫杉醇的組合、貝伐單抗(Bevacizumab)與順鉑(cisplatin)的組合、貝伐單抗(Bevacizumab)與卡鉑(carboplatin)的組合、紫杉醇與拓撲替康(topotecan)的組合、貝伐單抗(Bevacizumab)與拓撲替康(topotecan)的組合、貝伐單抗(Bevacizumab)、順鉑(cisplatin)與紫杉醇的組合、貝伐單抗(Bevacizumab)、卡鉑(carboplatin)與紫杉醇的組合、以及貝伐單抗(Bevacizumab)、紫杉醇與拓撲替康(topotecan)的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為化療劑。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗(Bevacizumab)。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為順鉑(cisplatin)，在一些具體實施例中，一或多個治療劑為卡鉑(carboplatin)。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為紫杉醇。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為拓撲替康(topotecan)。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為的組合貝伐單抗(Bevacizumab)與紫杉醇。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗(Bevacizumab)與順鉑(cisplatin)的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗(Bevacizumab)與卡鉑(carboplatin)的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為紫杉醇與拓撲替康(topotecan)的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗(Bevacizumab)與拓撲替康(topotecan)的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗(Bevacizumab)、順鉑(cisplatin)與紫

杉醇的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗 (Bevacizumab)、卡鉑 (carboplatin) 與紫杉醇的組合。在一些具體實施例中，一或多個治療劑為貝伐單抗 (Bevacizumab)、紫杉醇與拓撲替康 (topotecan) 的組合。在一些具體實施例中，個體不為治癒性療法之候選人。在一些具體實施例中，治癒性療法為放射線療法及/或切除 (exenterative) 療法。在一些具體實施例中，治癒性療法為放射線療法。在一些具體實施例中，治癒性療法為切除 (exenterative) 療法。在特定具體實施例中，個體為人類。

C. 投予途徑

【0139】本文所述之以鉑為主之劑及/或本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段可以任何合適的途徑和方式投予。本發明以鉑為主之劑及/或抗體-藥物共軛物的合適投予途徑為本領域中廣知且可由發明所屬技術領域中具有通常知識者選擇。在一具體實施例中，以鉑為主之劑及/或抗-TF抗體-藥物共軛物為腸胃外投予。腸胃外投予係指除了腸內與局部投予之外的投予方式，通常藉由注射，且包括表皮、靜脈內、肌肉內、動脈內、鞘內腔、囊內、眶內、心內、皮內、腹膜內、腱內、經氣管、皮下、角質層下、關節內、囊下、蜘蛛膜下、脊椎內、顱內、胸腔內、硬膜外及胸骨內注射與輸注。在一些具體實施例中，本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或抗原結合片段的投予途徑為靜脈內注射或輸注。在一些具體實施例

中，本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或抗原結合片段的投予途徑為靜脈內輸注。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內注射或輸注。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內輸注。

D. 劑量及投予頻率

【0140】 在一態樣中，本發明提供以特定劑量的如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段與如本文所述之以鉑為主之劑治療如本文所述之癌症個體之方法，其中，如本文所述之抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段及如本文所述之以鉑為主之劑以特定頻率投予個體。

【0141】 在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以劑量範圍為約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg的個體體重，將如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段投予到個體。在某些具體實施例中，劑量為約0.9 mg/kg、約1.0 mg/kg、約1.1 mg/kg、約1.2 mg/kg、約1.3 mg/kg、約1.4mg/kg、約1.5 mg/kg、約1.6 mg/kg、約1.7 mg/kg、約1.8 mg/kg、約1.9 mg/kg、約2.0 mg/kg或約2.1 mg/kg。在一具體實施例中，劑量為約2.0 mg/kg。在某些具體實施例中，劑量為0.9 mg/kg、1.0 mg/kg、1.1 mg/kg、1.2 mg/kg、1.3 mg/kg、1.4mg/kg、1.5 mg/kg、1.6 mg/kg、1.7 mg/kg、1.8 mg/kg、1.9 mg/kg、2.0 mg/kg或2.1 mg/kg。在一具體實施例中，劑量為2.0 mg/kg。在一些具

體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且抗-TF 抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。在一具體實施例中，劑量為約 1.3 mg/kg。在一具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且抗-TF 抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。在一些具體實施例中，對於體重超過 100 kg 的個體，抗-TF 抗體-藥物共軛物投予劑量為若個體體重 100 kg 時會投予的量。在一些具體實施例中，對於體重超過 100 kg 的個體，抗-TF 抗體-藥物共軛物投予劑量為 65 mg、90 mg、130 mg、或 200 mg。

【0142】 在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段投予到個體約每 1 至 4 週 1 次。在某些具體實施例中，如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予。在一具體實施例中，如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段約每 3 週 1 次投予。在一具體實施例中，如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 0.9 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 0.9 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 0.9 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 0.9 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.0 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具

體實施例中，劑量為約 1.0 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.0 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.0 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.1 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.1 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.1 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.1 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.2 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.2 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.2 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.2 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.3 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.3 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.3 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.3 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.4 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.4 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.4 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.4 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.5 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.5 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.5 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具

體實施例中，劑量為約 1.5 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.6 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.6 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.6 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.6 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.7 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.7 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.7 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.7 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.8 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.8 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.8 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.8 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.9 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.9 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.9 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 1.9 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.0 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.0 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.0 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.0 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.1 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具

體實施例中，劑量為約 2.1 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.1 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 2.1 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 0.9 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 0.9 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 0.9 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 0.9 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.0 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.0 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.0 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.0 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.1 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.1 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.1 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.1 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.2 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.2 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.2 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.2 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且約每 4 週 1 次投

予。在一些具體實施例中，劑量為 1.4 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.4 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.4 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.4 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.5 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.5 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.5 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.5 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.6 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.6 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.6 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.6 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.7 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.7 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.7 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.7 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.8 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.8 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.8 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.8 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.9 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.9 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.9 mg/kg 且約每 3

週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.9 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.1 mg/kg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.1 mg/kg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.1 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.1 mg/kg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且約每 3 週 1 次投予(例如， ± 3 天)。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且每 3 週 1 次投予以及抗體 - 藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。在一些具體實施例中，劑量為 2.0 mg/kg 且每 3 週 1 次投予以及抗體 - 藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 與若一或多種不良事件發生，劑量降為 1.3 mg/kg。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且每 3 週 1 次投予以及抗體 - 藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。在一些具體實施例中，劑量為 1.3 mg/kg 且每 3 週 1 次投予以及抗體 - 藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 與若一或多種不良事件發生，劑量降為 0.9 mg/kg。

【0143】在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以平調劑量 (flat dose) 範圍約 50 mg 至約 200 mg，諸如以平調劑量 (flat dose) 為約 50 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 60 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 70 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 80 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 90 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 100 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 110 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 120 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 130 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 140 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 150 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 160 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 170 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 180 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 190 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 200 mg 投予如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段到個體。在一些具體實施例中，約每 1 至 4 週 1 次投予平調劑量 (flat dose) 到個體。在某些具體實施例中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予平調劑量 (flat dose) 到個體。在一些具體實施例中，約每 3 週 1 次 (例如， ± 3 天) 投予平調劑量 (flat dose) 到個體。在一些具體實施例中，每 3 週 1 次投予平調劑量 (flat dose) 到個體。在一些具體實施例中，每 3 週 1 次投予平調劑量 (flat dose) 到個體且抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。

【0144】在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以平調劑量 (flat dose) 範圍 50 mg 至 200 mg，諸如以平調劑量 (flat dose) 為 50 mg 或平調劑量 (flat dose) 為

60 mg或平調劑量(flat dose)為70 mg或平調劑量(flat dose)為80 mg或平調劑量(flat dose)為90 mg或平調劑量(flat dose)為100 mg或平調劑量(flat dose)為110 mg或平調劑量(flat dose)為120 mg或平調劑量(flat dose)為130 mg或平調劑量(flat dose)為140 mg或平調劑量(flat dose)為150 mg或平調劑量(flat dose)為160 mg或平調劑量(flat dose)為170 mg或平調劑量(flat dose)為180 mg或平調劑量(flat dose)為190 mg或平調劑量(flat dose)為200 mg投予如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段到個體。在一些具體實施例中，約每1至4週1次投予平調劑量(flat dose)到個體。在某些具體實施例中，約每1週1次、約每2週1次、約每3週1次或約每4週1次投予平調劑量(flat dose)到個體。在一些具體實施例中，約每3週1次(例如，±3天)投予平調劑量(flat dose)到個體。在一些具體實施例中，每3週1次投予平調劑量(flat dose)到個體。在一些具體實施例中，每3週1次投予平調劑量(flat dose)到個體且抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。

【0145】在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以基於卡爾弗特公式(Calvert formula)的劑量投予本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)，到個體：

$$\text{以鉑為主之劑劑量(mg)} = (\text{目標 AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

其中，AUC表示「濃度與時間曲線下的面積」(AUC以mg/mL·分鐘表示)與GFR表示「腎小球濾過率」(GFR以

mL/分鐘表示)。在一些具體實施例中，GFR係藉由經計算的肌酸廓清估算。在一些具體實施例中，血清肌酸藉由IDMS方法測量。在一些具體實施例中，以劑量介於約AUC=4與約AUC=6之間投予本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)，之劑量為約AUC=4、AUC=4.5、AUC=5、AUC=5.5、或AUC=6之任一。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)，之劑量為約AUC=5。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)，之劑量為AUC=5。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4且約每1週1次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4且約每2週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4且約每3週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4且約每4週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4.5且約每1週1次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4.5且約每2週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4.5且約每3週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=4.5且約每4週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=5且約每1週1次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=5且約每2週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=5且約每3週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約AUC=5且約每4週一次投予。在一些具體實

施例中，劑量為約 $AUC=5.5$ 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=5.5$ 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=5.5$ 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=5.5$ 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=6$ 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=6$ 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=6$ 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為約 $AUC=6$ 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑 (carboplatin)，之劑量為 $AUC=4$ 、 $AUC=4.5$ 、 $AUC=5$ 、 $AUC=5.5$ 、或 $AUC=6$ 之任一。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑 (carboplatin)，之劑量為 $AUC=5$ 。在一些具體實施例中，本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑 (carboplatin)，之劑量為 $AUC=5$ 。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4$ 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4$ 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4$ 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4$ 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4.5$ 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4.5$ 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4.5$ 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=4.5$ 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 $AUC=5$ 且約每 1 週 1 次投

予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5.5 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5.5 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5.5 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5.5 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=6 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=6 且約每 2 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=6 且約每 3 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=6 且約每 4 週一次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5 且約每 3 週 1 次投予(例如， ± 3 天)。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5 且每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，劑量為 AUC=5 且每 3 週 1 次投予以及以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

【0146】在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以平調劑量(flat dose)範圍約 50 mg 至約 900 mg，諸如以平調劑量(flat dose)為約 50 mg 或平調劑量(flat dose)為約 60 mg 或平調劑量(flat dose)為約 70 mg 或平調劑量(flat dose)為約 80 mg 或平調劑量(flat dose)為約 90 mg 或平調劑量(flat dose)為約 100 mg 或平調劑量(flat dose)為約 120 mg 或平調劑量(flat dose)為約 140 mg 或平調劑量(flat dose)為約 160 mg 或平調劑量(flat dose)為約 180 mg 或平調

劑量 (flat dose) 為約 200 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 220 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 240 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 260 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 280 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 300 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 320 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 340 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 360 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 380 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 400 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 420 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 440 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 460 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 480 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 500 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 520 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 540 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 560 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 580 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 600 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 620 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 640 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 660 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 680 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 700 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 720 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 740 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 750 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 760 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 780 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 800 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 820 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 840 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 860 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 880 mg 或平調劑量 (flat dose) 為約 900 mg 投予如本文所述之以鉑為主之劑到個體。在一些本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以平調劑量 (flat dose) 範圍 50 mg 至 900 mg，

諸如以平調劑量 (flat dose) 為 50 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 60 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 70 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 80 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 90 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 100 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 120 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 140 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 160 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 180 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 200 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 220 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 240 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 260 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 280 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 300 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 320 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 340 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 360 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 380 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 400 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 420 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 440 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 460 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 480 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 500 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 520 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 540 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 560 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 580 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 600 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 620 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 640 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 660 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 680 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 700 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 720 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 740 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 750 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 760 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 780 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 800 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 820 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 840 mg 或

平調劑量 (flat dose) 為 860 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 880 mg 或平調劑量 (flat dose) 為 900 mg 投予如本文所述之以鉑為主之劑到個體。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 750 mg。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 750 mg 且以鉑為主之劑為卡鉑 (carboplatin)。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 600 mg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 600 mg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 600 mg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 600 mg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 750 mg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 750 mg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 750 mg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為約 750 mg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 600 mg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 600 mg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 600 mg 且約每 3 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 600 mg 且約每 4 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 750 mg 且約每 1 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 750 mg 且約每 2 週 1 次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose) 為 750

mg且約每3週1次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose)為750 mg且約每4週1次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose)為750 mg且約每3週1次投予(例如，±3天)。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose)為750 mg且每3週1次投予。在一些具體實施例中，平調劑量 (flat dose)為750 mg且每3週1次投予以及以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

【0147】在一些本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以固定劑量投予如本文所述之以鉑為主之劑及如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段到個體。在一些具體實施例中，固定劑量係基於劑的量(例如，mg)。在某些具體實施例中，固定劑量係基於劑的濃度(例如，mg/ml)。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑的量(例如，mg)對抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段的量(例如，mg)之比為約1:1、約1:2、約1:3、約1:4、約1:5、約1:6、約1:7、約1:8、約1:9、約1:10、約1:15、約1:20、約1:30、約1:40、約1:50、約1:60、約1:70、約1:80、約1:90、約1:100、約1:120、約1:140、約1:160、約1:180、約1:200、約200:1、約180:1、約160:1、約140:1、約120:1、約100:1、約90:1、約80:1、約70:1、約60:1、約50:1、約40:1、約30:1、約20:1、約15:1、約10:1、約9:1、約8:1、約7:1、約6:1、約5:1、約4:1、約3:1、或約2:1。在一些具體實施例中，以鉑為主之劑的濃度(例如，mg/ml)對抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片

段的濃度(例如, mg/ml)之比為約 1:1、約 1:2、約 1:3、約 1:4、約 1:5、約 1:6、約 1:7、約 1:8、約 1:9、約 1:10、約 1:15、約 1:20、約 1:30、約 1:40、約 1:50、約 1:60、約 1:70、約 1:80、約 1:90、約 1:100、約 1:120、約 1:140、約 1:160、約 1:180、約 1:200、約 200:1、約 180:1、約 160:1、約 140:1、約 120:1、約 100:1、約 90:1、約 80:1、約 70:1、約 60:1、約 50:1、約 40:1、約 30:1、約 20:1、約 15:1、約 10:1、約 9:1、約 8:1、約 7:1、約 6:1、約 5:1、約 4:1、約 3:1、或約 2:1。在一些具體實施例中,以鉑為主之劑的量(例如, mg)對抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段的量(例如, mg)之比為 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、4:1、3:1、或 2:1。在一些具體實施例中,以鉑為主之劑的濃度(例如, mg/ml)對抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段的濃度(例如, mg/ml)之比為 1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7、1:8、1:9、1:10、1:15、1:20、1:30、1:40、1:50、1:60、1:70、1:80、1:90、1:100、1:120、1:140、1:160、1:180、1:200、200:1、180:1、160:1、140:1、120:1、100:1、90:1、80:1、70:1、60:1、50:1、40:1、30:1、20:1、15:1、10:1、9:1、8:1、7:1、6:1、5:1、

4:1、3:1、或 2:1。

【0148】在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的劑量為 2.0 mg/kg且約每3週1次投予(例如，±3天)與以鉑為主之劑的劑量為 AUC=5且約每3週1次投予(例如，±3天)。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的劑量為 2.0 mg/kg且每3週1次投予且以鉑為主之劑的劑量為 AUC=5且每3週1次投予。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的劑量為 2.0 mg/kg且每3週1次投予以及抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與以鉑為主之劑的劑量為 AUC=5且每3週1次投予且以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

【0149】在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的劑量為 1.3 mg/kg且約每3週1次投予(例如，±3天)與以鉑為主之劑的劑量為 AUC=5且約每3週1次投予(例如，±3天)。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的劑量為 1.3 mg/kg且每3週1次投予且以鉑為主之劑的劑量為 AUC=5且每3週1次投予。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物的劑量為 1.3 mg/kg且每3週1次投予以及抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與以鉑為主之劑的劑量為 AUC=5且每3週1次投予且以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

【0150】在一些具體實施例中，如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段及如本文所述之以鉑為主之劑係共投予。在一些具體實施例中，共投予係同時

或依序。在一些具體實施例中，如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物與如本文所述之以鉑為主之劑同時投予。在一些具體實施例中，同時意指投予抗-TF抗體-藥物共軛物與以鉑為主之劑到個體相隔少於1小時，諸如相隔少於約30分鐘、相隔少於約15分鐘、相隔少於約10分鐘或相隔少於約5分鐘。在一些具體實施例中，如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物與如本文所述之以鉑為主之劑依序投予。在一些具體實施例中，依序投予意指投予抗-TF抗體-藥物共軛物與以鉑為主之劑相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小時、相隔至少23小時、相隔至少24小時、相隔至少2天、相隔至少3天、相隔至少4天、相隔至少5天、相隔至少5天、相隔至少7天、相隔至少2週、相隔至少3週或相隔至少4週。

【0151】 在一些具體實施例中，本文所述之治療方法或用途或使用產物進一步包含投予一或多個額外治療劑。在一些具體實施例中，一或多個額外治療劑係與如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及如本文所述之以鉑為

主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)同時投予。在一些具體實施例中，一或多個額外治療劑與如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及如本文所述之以鉑為主之劑，諸如卡鉑(carboplatin)，係依序投予。

E. 治療結果

【0152】 在一態樣中，以如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及如本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療癌症之方法相對於基線，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後造成個體中一或多個治療效果之改良。在一些具體實施例中，一或多個治療效果為衍生自癌症(例如，膀胱癌或子宮頸癌)之腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、整體存活、或其任何組合。在一具體實施例中，一或多個治療效果為衍生自癌症之腫瘤尺寸。在一具體實施例中，一或多個治療效果為縮小的腫瘤尺寸。在一具體實施例中，一或多個治療效果為穩定疾病。在一具體實施例中，一或多個治療效果為部分反應。在一具體實施例中，一或多個治療效果為完全反應。在一具體實施例中，一或多個治療效果為客觀反應率。在一具體實施例中，一或多個治療效果為反應持續時間。在一具體實施例中，一或多個治療效果為反應時間。在一具體實施例中，

一或多個治療效果為無進展存活。在一具體實施例中，一或多個治療效果為整體存活。在一具體實施例中，一或多個治療效果為癌症消退。

【0153】在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，對以如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及如本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療的反應可包括下述標準(RECIST標準 1.1)：

	類別	標準
基於目標病變	完全反應(CR)	所有目標病變消失。任何病理性淋巴結必須在短軸上減少到< 10 mm。
	部分反應(PR)	目標病變的最長直徑(LD)之總和≥ 30%減少，參考LD的基線總和
	穩定疾病(SD)	既沒有足夠的收縮率以符合PR，也沒有足夠的增加以符合PD，在試驗中參考LD的最小值。
	進行性疾病(PD)	目標病變的LD之總和≥ 20%(及≥ 5 mm)增加，參考試驗中記錄的目標LD的最小總和或者一個或多個新病變的出現。
基於非目標病變	cr	所有非目標病變的消失和腫瘤標記量的正常化。所有淋巴結必須是非病理性尺寸(< 10 mm短軸)。
	sd	持續一個或多個非目標病變(群)或/及維持腫瘤標記量高於正常限值。
	pd	現有非目標病變的一或多個新病變及/或明確進展的出現。

【0154】在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗

原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑 (carboplatin)，的治療有效性係藉由測量客觀反應率來評估。在一些具體實施例中，客觀反應率是指在預定量和最小時間期間內腫瘤尺寸減少的患者比例。在一些具體實施例中，客觀反應率係基於 RECIST v1.1。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 20%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 30%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 40%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 50%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 60%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 70%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 85%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 90%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 95%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 98%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少約 99%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 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%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 20%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少

30%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 40%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 50%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 60%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 70%至 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 80%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 85%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 90%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 95%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 98%。在一具體實施例中，客觀反應率為至少 99%。在一具體實施例中，客觀反應率為 100%。

【0155】 在一本文提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，對以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療的反應係藉由測量衍生自癌症(例如，膀胱癌或子宮頸癌)的腫瘤尺寸來評估。在一具體實施例中，相對於在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之前衍生自癌症的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 10%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 20%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤

尺寸減少至少約 30% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 40% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 50% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 60% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 70% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 85%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 90%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 95%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 98%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少約 99%。在一具體實施例中，相對於在投予抗-TF 抗體至藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之前衍生自癌症的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 10%、至少 15%、至少 20%、至少 25%、至少 30%、至少 35%、至少 40%、至少 45%、至少 50%、至少 60%、至少 70%、或至少 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 10% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 20% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 30% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 40% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 50% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 60% 至 80%。在一具體實施例中，衍

生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 70% 至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 85%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 90%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 95%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 98%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少至少 99%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少 100%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸係藉由核磁共振造影 (MRI) 測量。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤尺寸係藉由電腦斷層攝影 (CT) 測量。在一些具體實施例中，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸係藉由骨盆檢查測量。見 Choi 等人，2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205。在一些具體實施例中，衍生自膀胱癌的腫瘤尺寸係藉由膀胱鏡檢查或細胞學測量。見 US 2017/0181988。在一些具體實施例中，相對於在投予抗-TF 抗體藥物共軛物及以鉑為主之劑之前的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少。在一些具體實施例中，相對於在投予抗-TF 抗體藥物共軛物之前的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少。在一些具體實施例中，相對於在投予以鉑為主之劑之前的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤尺寸減少。

【0156】 在一本文所述提供之方法或用途或使用產物的具體實施例中，對以本文所述之抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀 (tisotumab

vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療的反應促進衍生自癌症(例如，膀胱癌或子宮頸癌)的腫瘤消退。在一具體實施例中，相對於在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之前衍生自癌症的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤消退至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、或至少約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約10%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約20%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約30%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約40%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約50%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約60%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約70%至約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約85%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約90%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約95%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約98%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少約99%。在一具體實施例中，相對於在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之前衍生自癌症的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤消

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%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 10%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 20%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 30%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 40%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 50%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 60%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 70%至 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 80%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 85%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 90%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 95%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 98%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退至少 99%。在一具體實施例中，衍生自癌症的腫瘤消退 100%。在一具體實施例中，腫瘤的消退係藉由核磁共振造影 (MRI) 測量腫瘤尺寸測定。在一具體實施例中，腫瘤的消退係藉由電腦斷層攝影 (CT) 測量腫瘤尺寸測定。在一些具體實施例中，腫瘤的消退係藉由骨盆檢查測量腫瘤尺寸測定。見 Choi 等人，2008, *J. Gynecol. Oncol.* 19(3):205。在一些具體實施例中，衍生自膀胱癌的腫瘤尺寸係藉由膀胱鏡檢查或細胞學測量。見 US 2017/0181988。在一些具體實施例中，相對

於在投予抗-TF抗體藥物共軛物及以鉑為主之劑之前的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤消退。在一些具體實施例中，相對於在投予抗-TF抗體藥物共軛物之前的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤消退。在一些具體實施例中，相對於在投予以鉑為主之劑之前的腫瘤尺寸，衍生自癌症的腫瘤消退。

【0157】 在一本文所述之方法或用途或使用產物的具體實施例中，對以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療的反應係藉由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後的無進展存活時間來評估。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約2年、至少約3年、至少約4年、或至少約5年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約6個月之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約1年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約

2年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約3年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約4年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約5年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少2年、至少3年、至少4年、或至少5年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少6個月之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少1年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少2年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少3年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少4年之無進展存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少5年之無進展存活。在

一些具體實施例中，對治療的反應係藉由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後的無進展存活時間來評估。在一些具體實施例中，對治療的反應係藉由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物之後的無進展存活時間來評估。在一些具體實施例中，對治療的反應係藉由測量在投予以鉑為主之劑之後的無進展存活時間來評估。

【0158】 在一本文所述之方法或用途或使用產物的具體實施例中，對以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療的反應係藉由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後的整體存活時間來評估。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約2年、至少約3年、至少約4年、或至少約5年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約6個月的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約1年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約2年的整體

存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約3年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約4年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約5年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少2年、至少3年、至少4年、或至少5年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少6個月的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少1年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少2年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少3年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少4年的整體存活。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，個體呈現至少5年的整體存活。在一些具體實施例中，對治療的反應係藉

由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後的整體存活時間來評估。在一些具體實施例中，對治療的反應係藉由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物之後的整體存活時間來評估。在一些具體實施例中，對治療的反應係藉由測量在投予以鉑為主之劑之後的整體存活時間來評估。

【0159】 在一本文所述之方法或用途或使用產物的具體實施例中，對以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)，治療的反應係藉由測量在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間來評估。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約2年、至少約3年、至少約4年、或至少約5年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約6個月。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛

物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約1年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約2年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約3年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約4年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少約5年。在一些具體實施例中，在投予抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少1個月、至少2個月、至少3個月、至少4個月、至少5個月、至少6個月、至少7個月、至少8個月、至少9個月、至少10個月、至少11個月、至少12個月、至少18個月、至少2年、至少3年、至少4年、或至少5年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少6個月。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少1年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主

之劑的反應持續時間為至少 2 年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF 抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少 3 年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物之後，對抗-TF 抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少 4 年。在一些具體實施例中，在投予抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之後，對抗-TF 抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑的反應持續時間為至少 5 年。在一些具體實施例中，在投予抗-TF 抗體藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，測量反應持續時間。在一些具體實施例中，在投予抗-TF 抗體藥物共軛物之後，測量反應持續時間。在一些具體實施例中，在投予以鉑為主之劑之後，測量反應持續時間。

F. 不良事件

【0160】在一態樣中，以本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑 (carboplatin)，治療癌症(例如，膀胱癌或子宮頸癌)之方法造成發展一或多種不良事件的個體。在一些具體實施例中，個體經投予額外治療劑以消除或減少不良事件之嚴重度。在一些具體實施例中，個體發展的一或多種不良事件為出血增加、出血、肝功能異常(例如，升高的肝臟酵素)、黏膜炎、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球

減少症、周邊神經病變、血小板計數減少、嘔吐、神經病變、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、瞼球黏連(symblepharon)、輸注相關之反應、或一般健康惡化、或其任何組合。在一些具體實施例中，個體發展的一或多種不良事件為貧血、腹痛、出血、低鉀血症、低鈉血症、鼻出血、疲勞、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、血小板計數減少、周邊神經病變、或一般身體健康惡化、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第1級或更高級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第2級或更高級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第3級或更高級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第1級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第2級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第3級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第4級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎、結膜潰瘍、及/或角膜炎且額外治療劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎、結膜潰瘍、及角膜炎且額外治療劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良

事件為結膜炎及角膜炎且額外治療劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎且額外治療劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為角膜炎且額外治療劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些任何本文具體實施例中，以額外治療劑投予個體治療以消除或減少不良事件之嚴重度(例如，結膜炎、結膜潰瘍、及/或角膜炎)。在一些具體實施例中，治療為眼睛冷卻墊(例如，THERA PEARL Eye Mask或類似)。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為復發輸注相關之反應且額外治療劑為抗組織胺、乙醯胺酚及/或皮質類固醇。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為嗜中性球減少症且額外治療劑為生長因子支撐物(G-CSF)。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為甲狀腺機能亢進且額外劑為非選擇性 β 阻斷劑(例如，心得安(propranolol))或硫代醯胺。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為甲狀腺功能低下症且額外劑為甲狀腺替代激素(例如，左旋甲狀腺素或三碘甲狀腺胺酸(liothyronine))。

【0161】 在一態樣中，以本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及本文所述之以鉑為主之劑，諸如例

如，卡鉑(carboplatin)，治療的個體有發展一或多種不良事件的風險。在一些具體實施例中，個體經投予額外治療劑以避免發展不良事件或降低不良事件之嚴重度。在一些具體實施例中，個體有發展風險的一或多種不良事件為出血增加、出血、肝功能異常(例如，升高的肝臟酵素)、黏膜炎、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、周邊神經病變、血小板計數減少、嘔吐、神經病變、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、瞼球黏連(symblepharon)、輸注相關之反應、或一般健康惡化、或其任何組合。在一些具體實施例中，個體有發展風險的一或多種不良事件為貧血、腹痛、出血、低鉀血症、低鈉血症、鼻出血、疲勞、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、血小板計數減少、周邊神經病變、或一般身體健康惡化、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第1級或更高級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第2級或更高級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第3級或更高級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第1級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第2級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第3級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為第4級不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎、結膜潰

瘍、及/或角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎及角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為結膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑、抗生素、類固醇眼藥水、或其任何組合。在一些任何本文具體實施例中，以額外治療劑投予個體治療以避免發展不良事件或降低不良事件之嚴重度(例如，結膜炎、結膜潰瘍、及/或角膜炎)。在一些具體實施例中，治療為眼睛冷卻墊(例如，THERA PEARL Eye Mask 或類似)。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為復發輸注相關之反應且額外劑為抗組織胺、乙醯胺酚及/或皮質類固醇。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為嗜中性球減少症且額外劑為生長因子支撐物(G-CSF)。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為甲狀腺機能亢進且額外劑為非選擇性 β 阻斷劑(例如，心得安(propranolol))或硫代醯胺。在一些具體實施例中，一或多種不良事件為甲狀腺功能低下症且額外劑為甲狀腺替代激素(例如，左旋甲狀腺素或三碘甲狀腺胺酸(liothyronine))。

IV. 組成物

【0162】在一些態樣中，本文亦提供為包含本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及/或本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)之任一之組成物(例如，醫藥組成物及治療調配物)。

【0163】藉由混合具有所欲純度程度的活性成份與視需要醫藥上可接受之載劑、賦形劑或安定劑來製備供儲存的治療調配物(Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., Lippincott Williams & Wiklins, Pub., Gennaro Ed., Philadelphia, Pa. 2000)。

【0164】可接受之載劑、賦形劑、或安定劑在所運用的劑量及濃度對接受者無毒，且包括緩衝劑、抗氧化劑(包括抗壞血酸、甲硫胺酸、維他命E、偏二亞硫酸鈉)；防腐劑、等張劑、安定劑、金屬錯合物(例如，Zn-蛋白質錯合物)；螯合劑諸如EDTA及/或非離子界面活性劑。

【0165】可使用緩衝劑控制pH在最佳化治療有效性之範圍，特別是若穩定性是pH依賴性。緩衝劑可以濃度範圍約50 mM至約250 mM存在。合適的與本發明使用之緩衝劑包括有機及無機酸二者及其鹽。例如，檸檬酸鹽、磷酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、反丁烯二酸鹽、葡萄糖酸鹽、草酸鹽、乳酸鹽、乙酸鹽。此外，緩衝劑可包含組胺酸及三甲基胺鹽，諸如Tris。

【0166】可加入防腐劑以防止微生物生長，且典型以約0.2%至1.0%(w/v)範圍存在。合適的與本發明使用之防

腐劑包括十八基二甲基苄基銨氯化物；六羥季銨氯化物；卞二甲羥銨鹵化物(例如，氯化物、溴化物、碘化物)、氯化苯鈦；乙汞硫柳酸鈉、酚、丁基或苄基醇；烷基對羥苯甲酸酯類，諸如甲基或丙基對羥苯甲酸酯；苯二酚；間苯二酚；環己醇、3-戊醇、及間甲酚。

【0167】 滲壓劑，有時稱為「安定劑」可以存在以調節或維持組成物中液體的張力。當與大的帶電生物分子諸如蛋白質和抗體一起使用時，它們通常被稱為「安定劑」，因為它們可以與胺基酸側鏈的帶電基團相互作用，從而減少分子間和分子內相互作用的可能性。考慮到其他成分的相對量，滲壓劑可以以約0.1重量%至約25重量%之間或約重量%至約5重量%之間的任何量存在。在一些具體實施例中，滲壓劑包括多元糖醇、三元或更高糖醇，諸如甘油、赤蘚糖醇、阿拉伯糖醇、木糖醇、山梨糖醇和甘露醇。

【0168】 額外賦形劑包括可作為下述一或多者之劑：
(1)增積劑、(2)溶解度增強劑、(3)安定劑及(4)與防止變性或黏附在容器壁上的劑。此等賦形劑包括：多元糖醇(以上列舉)；胺基酸諸如丙胺酸、甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸、離胺酸、鳥胺酸、白胺酸、2-苯基丙胺酸、麩胺酸、蘇胺酸、等；有機糖或糖醇，諸如蔗糖、乳糖、乳糖醇(lactitol)、海藻糖、水蘇糖、甘露糖、山梨糖、木糖、核糖、核糖醇、肌糖(myoinisitose)、肌糖醇(myoinisitol)、半乳糖、半乳糖醇、甘油、環多醇

(例如，肌醇)、聚乙二醇；含硫還原劑，諸如尿素、麩胱甘肽、類脂酸、巯乙酸鈉、硫甘油、 α -單硫甘油及硫代硫酸鈉；低分子量蛋白質，諸如人類血清白蛋白、牛清白蛋白、明膠或其他免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯烷酮；單醣(例如，木糖、甘露糖、果糖、葡萄糖；雙醣(例如，乳糖、麥芽糖、蔗糖)；三醣，諸如棉子糖；及多醣，諸如糊精或聚葡萄糖。

【0169】非離子界面活性劑或清潔劑(亦已知為「潤濕劑」)可存在以幫助溶解治療劑以及保護治療性蛋白質免於攪動誘導的聚集，此也允許調配物暴露於剪切表面應力而不會引起活性治療蛋白質或抗體的變性。非離子界面活性劑存在範圍為約 0.05 mg/ml 至約 1.0 mg/ml 或約 0.07 mg/ml 至約 0.2 mg/ml。在一些具體實施例中，非離子界面活性劑存在範圍為約 0.001% 至約 0.1% w/v 或約 0.01% 至約 0.1% w/v 或約 0.01% 至約 0.025% w/v。

【0170】合適的非離子界面活性劑包括聚山梨醇酯(20、40、60、65、80、等)、泊洛沙姆(polyoxamer)(184、188、等)、PLURONIC®多元醇、TRITON®、聚氧乙烯山梨糖醇酐單醚(TWEEN®-20、TWEEN®-80、等)、聚桂醇(Lauromacrogol)400、聚乙二醇 40 硬脂酸酯、聚氧乙烯氫化蓖麻油 10、50 及 60、甘油單硬脂酸酯、蔗糖脂肪酸酯、甲基纖維素及羧基甲基纖維素。可使用的陰離子清潔劑包括月桂基硫酸鈉、磺琥珀酸鈉二辛酯及磺酸鈉二辛酯。陽離子清潔劑包括卞二甲烴銨氯化物或氯化苯鈦。

【0171】包含用於本文提供的治療方法的本文所述之抗-TF抗體-共軛物之調配物述於WO2015/075201。在一些具體實施例中，本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物係於包含抗-TF抗體藥物共軛物、組胺酸、蔗糖、及D-甘露醇的調配物中，其中，調配物具有pH為約6.0。在一些具體實施例中，本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物係於包含濃度為約10 mg/ml之抗-TF抗體藥物共軛物、濃度為約30 mM之組胺酸、濃度為約88 mM之蔗糖、濃度為約165 mM之D-甘露醇的調配物中，其中，調配物具有pH為約6.0。在一些具體實施例中，本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物係於包含濃度為10 mg/ml之抗-TF抗體藥物共軛物、濃度為30 mM之組胺酸、濃度為88 mM之蔗糖、濃度為165 mM之D-甘露醇的調配物中，其中，調配物具有pH為6.0。在一些具體實施例中，調配物包含濃度為10 mg/ml之蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、濃度為30 mM之組胺酸、濃度為88 mM之蔗糖、濃度為165 mM之D-甘露醇，其中，調配物具有pH為6.0。

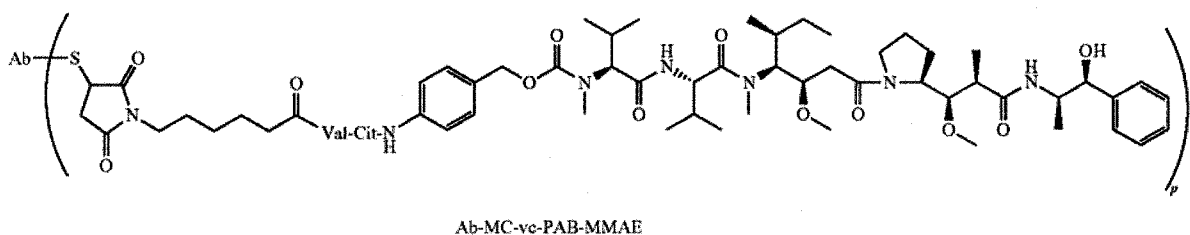
【0172】在一些本文提供的具體實施例中，包含本文所述之抗-TF抗體-共軛物的調配物不包含界面活性劑(即，無界面活性劑)。

【0173】為了使調配物用於體內投予，它們必須是無菌。調配物可以通過無菌過濾膜過濾使其無菌。本文治療組成物一般放入具有無菌進入口的容器中，例如，靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿的塞子的小瓶。

【0174】投予途徑是按照已知和可接受的方法，例如長期通過單一或多次推注或輸注，以合適的方式，例如，藉由皮下、靜脈內、腹膜內、肌肉內、動脈內、病變內或關節內途徑注射或輸注、局部投予、吸入或藉由持續釋放或延長釋放方式。

【0175】本文調配物還可含有一種以上的活性化合物，對於所治療的特定適應症是必需的，較佳地不會不利地影響彼此的具有補體活性者。或者，或此外，組成物可包含細胞毒性劑，細胞因子或生長抑製劑。這樣的分子合適地以組合存在，其量對於預期目的是有效。

【0176】本發明提供包含如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段之群組的組成物，用於如本文所述之治療子宮頸癌之方法。在一些態樣中，本文提供為包含抗體-藥物共軛物之群組的組成物，其中，抗體-藥物共軛物包含附接到MMAE之連接子，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：



其中， p 表示1至8的數目，例如，1、2、3、4、5、6、7或8，S代表抗-TF抗體之巰基(sulphydryl)殘基或其抗原結合片段，及Ab命為如本文所述之抗-TF抗體或其抗原結合片段，諸如蒂索素單抗(tisotumab)。在一些具體實施

例中， p 表示3至5的數目。在一些具體實施例中，在組成物中 p 之平均值為約4。在一些具體實施例中，群組為抗體-藥物共軛物之混合群組，其中對各抗體-藥物共軛物， p 從1至8變化。在一些具體實施例中，群組為抗體-藥物共軛物的同源群組，各抗體-藥物共軛物具有相同的 p 值。

【0177】 在一些具體實施例中，包含如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物或其抗原結合片段，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)，之組成物與包含如本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)，之組成物共投予。在一些具體實施例中，共投予係同時或依序。在一些具體實施例中，如本文所述之抗-TF抗體-藥物共軛物與以鉑為主之劑同時投予。在一些具體實施例中，同時意指抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑投予到個體相隔少於約1小時，諸如相隔少於約30分鐘、相隔少於約15分鐘、相隔少於約10分鐘或相隔少於約5分鐘。在一些具體實施例中，同時意指抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑投予到個體相隔少於1小時，諸如相隔少於30分鐘、相隔少於15分鐘、相隔少於10分鐘或相隔少於5分鐘。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物與以鉑為主之劑依序投予。在一些具體實施例中，依序投予意指抗-TF抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑投予相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔

至少 10 小時、相隔至少 11 小時、相隔至少 12 小時、相隔至少 13 小時、相隔至少 14 小時、相隔至少 15 小時、相隔至少 16 小時、相隔至少 17 小時、相隔至少 18 小時、相隔至少 19 小時、相隔至少 20 小時、相隔至少 21 小時、相隔至少 22 小時、相隔至少 23 小時、相隔至少 24 小時、相隔至少 2 天、相隔至少 3 天、相隔至少 4 天、相隔至少 5 天、相隔至少 5 天、相隔至少 7 天、相隔至少 2 週、相隔至少 3 週或相隔至少 4 週。在一些具體實施例中，包含如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或如本文所述之以鉑為主之劑的組成物與一或多個治療劑共投予以消除或減少一或多種不良事件之嚴重度。在一些具體實施例中，包含如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或如本文所述之以鉑為主之劑之組成物與一或多個治療劑共投予亦避免不良事件發展或降低不良事件之嚴重度。

【0178】在一些具體實施例中，包含如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物，諸如例如，蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)、及/或如本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑 (carboplatin)，之組成物與一或額外治療劑共投予。在一些具體實施例中，共投予為同時或依序。在一些具體實施例中，如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或如本文所述之以鉑為主之劑與一或多個額外治療劑同時投予。在一些具體實施例中，同時意指抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑及一或多個治療劑投予到個體相隔少於約 1 小時，諸如相隔少於約 30 分鐘、相隔少

於約 15 分鐘、相隔少於約 10 分鐘或相隔少於約 5 分鐘。在一些具體實施例中，抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與一或多個額外治療劑依序投予。在一些具體實施例中，同時意指抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與一或多個治療劑投予到個體相隔少於 1 小時，諸如相隔少於 30 分鐘、相隔少於 15 分鐘、相隔少於 10 分鐘或相隔少於 5 分鐘。在一些具體實施例中，抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與一或多個額外治療劑依序投予。在一些具體實施例中，依序投予意指投予抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與一或多個額外治療劑相隔至少 1 小時、相隔至少 2 小時、相隔至少 3 小時、相隔至少 4 小時、相隔至少 5 小時、相隔至少 6 小時、相隔至少 7 小時、相隔至少 8 小時、相隔至少 9 小時、相隔至少 10 小時、相隔至少 11 小時、相隔至少 12 小時、相隔至少 13 小時、相隔至少 14 小時、相隔至少 15 小時、相隔至少 16 小時、相隔至少 17 小時、相隔至少 18 小時、相隔至少 19 小時、相隔至少 20 小時、相隔至少 21 小時、相隔至少 22 小時、相隔至少 23 小時、相隔至少 24 小時、相隔至少 2 天、相隔至少 3 天、相隔至少 4 天、相隔至少 5 天、相隔至少 5 天、相隔至少 7 天、相隔至少 2 週、相隔至少 3 週或相隔至少 4 週。

【0179】 在一些具體實施例中，包含如本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物，諸如例如，蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)、及/或如本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑 (carboplatin)，的組成物與一或多個治療

劑共投予以消除或減少一或多種不良事件之嚴重度。在一些具體實施例中，共投予以同時或依序。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與一或多個治療劑同時投予以消除或減少一或多種不良事件之嚴重度。在一些具體實施例中，同時意指抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與消除或減少一或多種不良事件之嚴重度的一或多個治療劑投予以個體相隔少於約1小時，諸如相隔少於約30分鐘、相隔少於約15分鐘、相隔少於約10分鐘或相隔少於約5分鐘。在一些具體實施例中，同時意指抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與消除或減少一或多種不良事件之嚴重度的一或多個治療劑投予以個體相隔少於1小時，諸如相隔少於30分鐘、相隔少於15分鐘、相隔少於10分鐘或相隔少於5分鐘。在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與消除或減少一或多種不良事件之嚴重度的一或多個治療劑依序投予以。在一些具體實施例中，依序投予以意指抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑與一或多個額外治療劑投予以相隔至少1小時、相隔至少2小時、相隔至少3小時、相隔至少4小時、相隔至少5小時、相隔至少6小時、相隔至少7小時、相隔至少8小時、相隔至少9小時、相隔至少10小時、相隔至少11小時、相隔至少12小時、相隔至少13小時、相隔至少14小時、相隔至少15小時、相隔至少16小時、相隔至少17小時、相隔至少18小時、相隔至少19小時、相隔至少20小時、相隔至少21小時、相隔至少22小

時、相隔至少 23 小時、相隔至少 24 小時、相隔至少 2 天、相隔至少 3 天、相隔至少 4 天、相隔至少 5 天、相隔至少 5 天、相隔至少 7 天、相隔至少 2 週、相隔至少 3 週或相隔至少 4 週。在一些具體實施例中，在消除或減少一或多種不良事件之嚴重度的一或多個治療劑之前，投予抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑。在一些具體實施例中，在抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑之前，投予消除或減少一或多種不良事件之嚴重度的一或多個治療劑。

V. 製造物件及套組

【0180】 在另一態樣中，提供製造物件或套組，其包含本文所述之抗-TF 抗體-藥物共軛物，諸如例如，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、及/或本文所述之以鉑為主之劑，諸如例如，卡鉑(carboplatin)。製造物件或套組可進一步包含在本發明方法中使用抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑的說明書。因此，在某些具體實施例中，製造物件或套組包含在治療個體癌症(例如，膀胱癌或子宮頸癌)的方法中使用抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑的說明書，包含投予到該個體有效量之抗-TF 抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑。在一些具體實施例中，癌症為膀胱癌。在一些具體實施例中，癌症為子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。在一些具體實施例中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。在

一些具體實施例中，後期子宮頸癌為第3期或第4期子宮頸癌。在一些具體實施例中，子宮頸癌為轉移性癌症及復發癌症。在一些具體實施例中子宮頸癌為復發癌症。在一些具體實施例中，個體不為治癒性療法之候選人。在一些具體實施例中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。在一些具體實施例中，個體為人類。

【0181】 製造物件或套組可進一步包含容器。合適的容器包括，例如，瓶子、小瓶(例如、雙室小瓶)、注射器(諸如單室或雙室注射器)與試管。在一些具體實施例中，容器為小瓶。容器可從許多材料諸如玻璃或塑膠形成。容器持有調配物。

【0182】 製造物件或套組可進一步包含標籤或藥品仿單，其在或與容器相連，可指示重配和/或使用調配物的指示。標籤或藥品仿單可進一步指示調配物有用於或意於用於皮下、靜脈內(例如，靜脈內輸注)、或其他投予方式來治療本文所述之個體中癌症，諸如膀胱癌或子宮頸癌(例如，後期子宮頸癌，諸如第3級或第4級或轉移性子宮頸癌)。持有調配物的容器可為單次使用小瓶或多次使用小瓶，其允許重複投予重配調配物。製造物件或套組可進一步包含第二容器，包含合適的稀釋劑。製造物件或套組可進一步包括從商業、治療和使用者的角度來看，是理想的其他材料，包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭、注射器、及有使用說明書的藥品仿單。

【0183】 本文製造物件或套組視需要進一步包含容

器，其包含第二藥劑，其中，抗-TF抗體-藥物共軛物為第一藥劑，且物件或套組進一步包含在標籤或藥品仿單上以有效量的第二藥劑治療個體之說明書。在一些具體實施例中，第二藥劑為如本文所述之以鉑為主之劑。在一些具體實施例中，標籤或藥品仿單指示第一與第二藥劑是如本文所述之依序投予或同時投予。

【0184】 本文之製造物件或套組視需要進一步包含容器，其包含第三藥劑，其中，第三藥劑是用於消除或減少一或多種不良事件之嚴重度，其中，抗-TF抗體-藥物共軛物為第一藥劑、以鉑為主之劑為第二藥劑、且物件或套組進一步包含在標籤或藥品仿單上以有效量的第三藥劑治療個體的說明書。在一些具體實施例中，標籤或藥品仿單指示第一、第二與第三藥劑係如本文所述之依序投予或同時投予，例如其中，標籤或藥品仿單指示抗-TF抗體-藥物共軛物先被投予，接著投予以鉑為主之劑，接著投予第三藥劑。

【0185】 在一些具體實施例中，抗-TF抗體-藥物共軛物及/或以鉑為主之劑作為凍乾粉末存在於容器中。在一些具體實施例中，凍乾粉末係於非常緊密的密封容器，諸如小瓶、安瓿或小袋，表示活性劑的數量。當藥物通過注射給予時，可以例如提供用於注射的無菌水或鹽水安瓿，視需要作為套組的一部分，以便在投予之前可以混合成分。如果需要，此等套組可進一步包括一或多種各種習知醫藥組分，諸如例如，有一或多個醫藥上可接受載劑的容

器、額外容器、等，對發明所屬技術領域中具有通常知識者將為顯而易知。表示欲投予的組分量之印刷的說明書，作為仿單或作為標籤、投予指南、及/或混合組分的指南也可包括在套組中。

VII. 例示性具體實施例

【0186】在本文提供的具體實施例為：

1. 治療個體中癌症之方法，方法包含投予到個體以鉑為主之劑及結合到組織因子(TF)的抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

2. 具體實施例1之方法，其中，抗體-藥物共軛物以劑量範圍為約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg投予。

3. 具體實施例2之方法，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約1.3 mg/kg投予。

4. 具體實施例2之方法，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為1.3 mg/kg投予。

5. 具體實施例2之方法，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約2.0 mg/kg投予。

6. 具體實施例2之方法，其中，以劑量為2.0 mg/kg投予抗體-藥物共軛物。

7. 具體實施例1至6中任一者之方法，其中，約每1週1次、約每2週1次、約每3週1次或約每4週1次投予抗體-藥

物共軛物。

8. 具體實施例 7 之方法，其中，約每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

9. 具體實施例 7 之方法，其中，每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

10. 具體實施例 1 至 9 中任一者之方法，其中，以劑量介於約 AUC=4 與約 AUC=6 之間投予以鉑為主之劑。

11. 具體實施例 10 之方法，其中，投予劑量為約 AUC=5 之以鉑為主之劑。

12. 具體實施例 10 之方法，其中，投予劑量為 AUC=5 之以鉑為主之劑。

13. 具體實施例 1 至 12 中任一者之方法，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予以鉑為主之劑。

14. 具體實施例 13 之方法，其中，約每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

15. 具體實施例 13 之方法，其中，每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

16. 具體實施例 1 至 15 中任一者之方法，其中，癌症為膀胱癌。

17. 具體實施例 1 至 15 中任一者之方法，其中，癌症為子宮頸癌。

18. 具體實施例 17 之方法，其中，個體不為治癒性療法之候選人。

19. 具體實施例 18 之方法，其中，治癒性療法包含放射線療法及/或切除手術(exenterative surgery)。

20. 具體實施例 17 之方法，其中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。

21. 具體實施例 17 至 20 中任一者之方法，其中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

22. 具體實施例 17 至 21 中任一者之方法，其中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。

23. 具體實施例 22 之方法，其中，後期子宮頸癌為第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

24. 具體實施例 22 或 23 之方法，其中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。

25. 具體實施例 17 至 24 中任一者之方法，其中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。

26. 具體實施例 1 至 25 中任一者之方法，其中，一甲基阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin) E(MMAE)。

27. 具體實施例 1 至 26 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。

28. 具體實施例 1 至 27 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及
(iii) CDR-H3，包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；及
其中，輕鏈可變區包含：

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

29. 具體實施例 1 至 28 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列。

30. 具體實施例 1 至 29 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

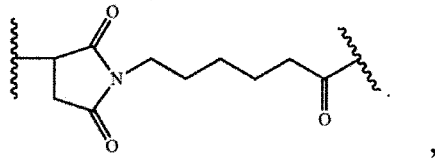
31. 具體實施例 1 至 30 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體為蒂索素單抗(tisotumab)。

32. 具體實施例 1 至 31 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物進一步包含抗-TF 抗體或其抗原結合片段與一甲基阿瑞他汀(auristatin)之間的連接子。

33. 具體實施例 32 之方法，其中，連接子為可裂解胜肽連接子。

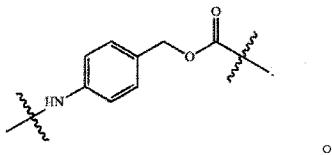
34. 具體實施例 33 之方法，其中，可裂解胜肽連接子具有式： $-MC-vc-PAB-$ ，其中：

a) MC 為：



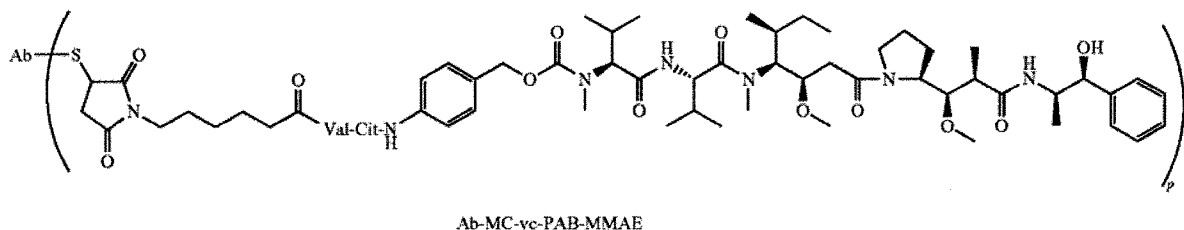
b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB 為：



35. 具體實施例 32 至 34 中任一者之方法，其中，連接子附接到藉由抗-TF 抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF 抗體之巰基(sulphydryl)殘基。

36. 具體實施例 35 之方法，其中，連接子附接到 MMAE，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：



其中， p 表示 1 至 8 的數目，S 代表抗-TF 抗體之巰基(sulphydryl)殘基，及 Ab 命為抗-TF 抗體或其抗原結合片段。

37. 具體實施例 36 之方法，其中，抗體-藥物共軛物群中 p 之平均值為約 4。

38. 具體實施例 1 至 37 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。

39. 具體實施例 1 至 38 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物的投予途徑為靜脈內。

40. 具體實施例 1 至 39 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑係選自下列所組成之群組：卡鉑(carboplatin)、順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)、及奈達鉑(nedaplatin)。

41. 具體實施例 1 至 39 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

42. 具體實施例 1 至 39 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑為順鉑(cisplatin)。

43. 具體實施例 1 至 42 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內。

44. 具體實施例 1 至 43 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係依序投予。

45. 具體實施例 1 至 43 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係同時投予。

46. 具體實施例 1 至 45 中任一者之方法，其中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約

80%的子宮頸癌細胞表現 TF。

47. 具體實施例 1 至 46 中任一者之方法，其中，相對於基線，個體中一或多個治療效果在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後受到改善。

48. 具體實施例 47 之方法，其中，一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。

49. 具體實施例 1 至 48 中任一者之方法，其中，相對於在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之前衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

50. 具體實施例 1 至 49 中任一者之方法，其中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

51. 具體實施例 1 至 50 中任一者之方法，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4

年、或至少約5年的無進展存活。

52. 具體實施例 1 至 51 中任一者之方法，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。

53. 具體實施例 1 至 52 中任一者之方法，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對抗體-藥物共軛物的反應持續時間為至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年。

54. 具體實施例 1 至 53 中任一者之方法，其中，個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少一或多種不良事件之嚴重度。

55. 具體實施例 1 至 54 中任一者之方法，其中，個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以避免或減少一或多種不良事件之嚴重度。

56. 具體實施例 54 或具體實施例 55 之方法，其中，一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中

性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。

57. 具體實施例 54 或具體實施例 55 之方法，其中，一或多種不良事件為第 3 級或更高級不良事件。

58. 具體實施例 54 或具體實施例 55 之方法，其中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。

59. 具體實施例 54 或具體實施例 55 之方法，其中，一或多種不良事件為結膜炎及 / 或角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑及 / 或類固醇眼藥水。

60. 具體實施例 1 至 59 中任一者之方法，其中，個體為人類。

61. 具體實施例 1 至 60 中任一者之方法，其中，抗體-藥物共軛物為在包含抗體-藥物共軛物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

62. 具體實施例 1 至 61 中任一者之方法，其中，以鉑為主之劑為在包含以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

63. 套組，包含：

(a) 範圍為約 $AUC=4$ 至約 $AUC=6$ 的以鉑為主之劑之劑量；

(b) 範圍為約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的結合到組織因子 (TF) 的抗體-藥物共軛物之劑量，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀 (auristatin) 的抗-TF 抗體或其

抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物；及

(c) 使用根據具體實施例 1 至 62 中任一者之方法的以鉑為主之劑及抗體藥物共軛物的說明書。

64. 具體實施例 63 之套組，其中，以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

65. 具體實施例 63 或具體實施例 64 之套組，其中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。

66. 用於治療個體癌症之結合到 TF 之抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物用於投予，或與以鉑為主之劑組合投予，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF 抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

67. 具體實施例 66 之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物以劑量範圍為約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 投予。

68. 具體實施例 67 之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 1.3 mg/kg 投予。

69. 具體實施例 67 之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為 1.3 mg/kg 投予。

70. 具體實施例 67 之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 2.0 mg/kg 投予。

71. 具體實施例 67 之所用抗體-藥物共軛物，其中，以劑量為 2.0 mg/kg 投予抗體-藥物共軛物。

72. 具體實施例 66 至 71 中任一者之所用抗體-藥物共

軛物，其中，約每1週1次、約每2週1次、約每3週1次或約每4週1次投予抗體-藥物共軛物。

73. 具體實施例 72 之所用抗體-藥物共軛物，其中，約每3週1次投予抗體-藥物共軛物。

74. 具體實施例 72 之所用抗體-藥物共軛物，其中，每3週1次投予抗體-藥物共軛物。

75. 具體實施例 66 至 74 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以劑量介於約 $AUC=4$ 與約 $AUC=6$ 之間投予以鉑為主之劑。

76. 具體實施例 75 之所用抗體-藥物共軛物，其中，投予劑量為約 $AUC=5$ 之以鉑為主之劑。

77. 具體實施例 75 之所用抗體-藥物共軛物，其中，投予劑量為 $AUC=5$ 之以鉑為主之劑。

78. 具體實施例 66 至 77 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，約每1週1次、約每2週1次、約每3週1次或約每4週1次投予以鉑為主之劑。

79. 具體實施例 78 之所用抗體-藥物共軛物，其中，約每3週1次投予以鉑為主之劑。

80. 具體實施例 78 之所用抗體-藥物共軛物，其中，每3週1次投予以鉑為主之劑。

81. 具體實施例 66 至 80 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，癌症為膀胱癌。

82. 具體實施例 66 至 80 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，癌症為子宮頸癌。

83. 具體實施例 82 之所用抗體-藥物共軛物，其中，個體不為治癒性療法之候選人。

84. 具體實施例 83 之所用抗體-藥物共軛物，其中，治癒性療法包含放射線療法及/或切除手術(exenterative surgery)。

85. 具體實施例 82 之所用抗體-藥物共軛物，其中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。

86. 具體實施例 82 至 85 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

87. 具體實施例 82 至 86 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。

88. 具體實施例 87 之所用抗體-藥物共軛物，其中，後期子宮頸癌為第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

89. 具體實施例 87 或 88 之所用抗體-藥物共軛物，其中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。

90. 具體實施例 82 至 89 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。

91. 具體實施例 66 至 90 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，一甲基阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin)E(MMAE)。

92. 具體實施例 66 至 91 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。

93. 具體實施例 66 至 92 中任一者之所用抗體-藥物共

軛物，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含：

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

其中，輕鏈可變區包含：

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

中，抗-TF抗體或其抗原結合片段之CDR藉由IMGT編號方案定義。

94. 具體實施例66至93中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與SEQ ID NO:7之胺基酸序列至少85%同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與SEQ ID NO:8之胺基酸序列至少85%同一性之胺基酸序列。

95. 具體實施例66至94中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:7之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:8之胺基酸序列。

96. 具體實施例66至95中任一者之所用抗體-藥物共

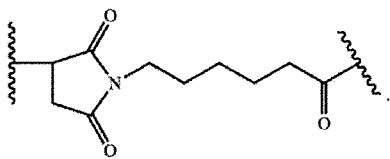
軛物，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體為蒂索素單抗 (tisotumab)。

97. 具體實施例 66 至 96 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物進一步包含抗-TF抗體或其抗原結合片段與一甲基阿瑞他汀 (auristatin) 之間的連接子。

98. 具體實施例 97 之所用抗體-藥物共軛物，其中，連接子為可裂解胜肽連接子。

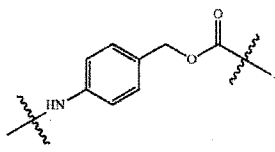
99. 具體實施例 98 之所用抗體-藥物共軛物，其中，可裂解胜肽連接子具有式：-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 為：



b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

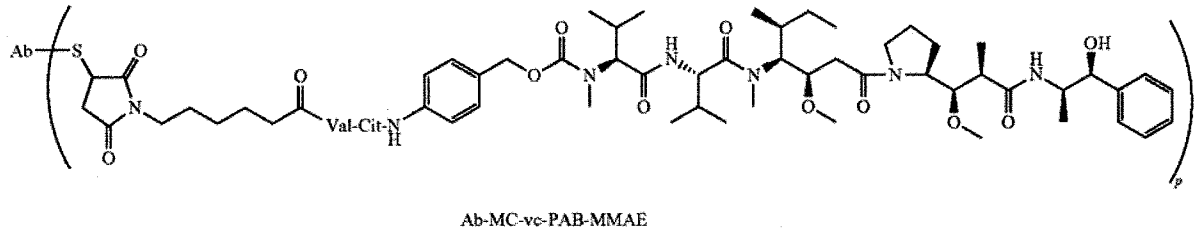
c) PAB 為：



100. 具體實施例 97 至 99 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，連接子附接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF抗體之巰基 (sulphydryl) 殘基。

101. 具體實施例 100 之所用抗體-藥物共軛物，其

中，連接子附接到 MMAE，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：



其中， p 表示 1 至 8 的數目，S 代表抗-TF 抗體之巰基 (sulphydryl) 殘基，及 Ab 命為抗-TF 抗體或其抗原結合片段。

102. 具體實施例 101 之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物群中 p 之平均值為約 4。

103. 具體實施例 66 至 102 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。

104. 具體實施例 66 至 103 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物的投予途徑為靜脈內。

105. 具體實施例 66 至 104 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑係選自下列所組成之群組：卡鉑 (carboplatin)、順鉑 (cisplatin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、及奈達鉑 (nedaplatin)。

106. 具體實施例 66 至 104 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑為卡鉑 (carboplatin)。

107. 具體實施例 66 至 104 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑為順鉑 (cisplatin)。

108. 具體實施例 66 至 107 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內。

109. 具體實施例 66 至 108 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係依序投予。

110. 具體實施例 66 至 108 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係同時投予。

111. 具體實施例 66 至 110 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80% 的子宮頸癌細胞表現 TF。

112. 具體實施例 66 至 111 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，相對於基線，個體中一或多個治療效果在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後受到改善。

113. 具體實施例 112 之所用抗體-藥物共軛物，其中，一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。

114. 具體實施例 66 至 113 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，相對於在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為

主之劑之前衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

115. 具體實施例 66 至 114 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

116. 具體實施例 66 至 115 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的無進展存活。

117. 具體實施例 66 至 116 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。

118. 具體實施例 66 至 117 中任一者之所用抗體-藥物

共軛物，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對抗體-藥物共軛物的反應持續時間為至少約1個月、至少約2個月、至少約3個月、至少約4個月、至少約5個月、至少約6個月、至少約7個月、至少約8個月、至少約9個月、至少約10個月、至少約11個月、至少約12個月、至少約18個月、至少約2年、至少約3年、至少約4年、或至少約5年。

119. 具體實施例 66 至 118 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少該一或多種不良事件之嚴重度。

120. 具體實施例 66 至 119 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以避免或減少一或多種不良事件之嚴重度。

121. 具體實施例 119 或具體實施例 120 之所用抗體-藥物共軛物，其中，一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。

122. 具體實施例 119 或具體實施例 120 之所用抗體-藥物共軛物，其中，一或多種不良事件為第 3 級或更高級不良事件。

123. 具體實施例 119 或具體實施例 120 之所用抗體-藥

物共軛物，其中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。

124. 具體實施例 119 或具體實施例 120 之所用抗體-藥物共軛物，其中，一或多種不良事件為結膜炎及/或角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑及/或類固醇眼藥水。

125. 具體實施例 66 至 124 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，個體為人類。

126. 具體實施例 66 至 125 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，抗體-藥物共軛物為在包含抗體-藥物共軛物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

127. 具體實施例 66 至 126 中任一者之所用抗體-藥物共軛物，其中，以鉑為主之劑為在包含以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

128. 結合到 TF 之抗體-藥物共軛物於製造用於治療個體中癌症的藥劑之用途，其中，藥劑與以鉑為主之劑組合使用，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀 (auristatin) 的抗-TF 抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

129. 具體實施例 128 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量範圍為約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 投予。

130. 具體實施例 129 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 1.3 mg/kg 投予。

131. 具體實施例 129 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為 1.3 mg/kg 投予。

132. 具體實施例 129 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 2.0 mg/kg 投予。

133. 具體實施例 129 之用途，其中，以劑量為 2.0 mg/kg 投予抗體-藥物共軛物。

134. 具體實施例 128 至 133 中任一者之用途，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

135. 具體實施例 134 之用途，其中，約每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

136. 具體實施例 134 之用途，其中，每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

137. 具體實施例 128 至 136 中任一者之用途，其中，以劑量介於約 AUC=4 與約 AUC=6 之間投予以鉑為主之劑。

138. 具體實施例 137 之用途，其中，投予劑量為約 AUC=5 之以鉑為主之劑。

139. 具體實施例 137 之用途，其中，投予劑量為 AUC=5 之以鉑為主之劑。

140. 具體實施例 128 至 139 中任一者之用途，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予以鉑為主之劑。

141. 具體實施例 140 之用途，其中，約每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

142. 具體實施例 140 之用途，其中，每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

143. 具體實施例 128 至 142 中任一者之用途，其中，癌症為膀胱癌。

144. 具體實施例 128 至 142 中任一者之用途，其中，癌症為子宮頸癌。

145. 具體實施例 144 之用途，其中，個體不為治癒性療法之候選人。

146. 具體實施例 145 之用途，其中，治癒性療法包含放射線療法及/或切除手術(exenterative surgery)。

147. 具體實施例 144 之用途，其中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。

148. 具體實施例 144 至 147 中任一者之用途，其中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

149. 具體實施例 144 至 148 中任一者之用途，其中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。

150. 具體實施例 149 之用途，其中，後期子宮頸癌為第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

151. 具體實施例 149 或 150 之用途，其中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。

152. 具體實施例 144 至 151 中任一者之用途，其中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。

153. 具體實施例 128 至 152 中任一者之用途，其中，一甲基阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin) E(MMAE)。

154. 具體實施例 128 至 153 中任一者之用途，其中，

抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。

155. 具體實施例 128 至 154 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；及

其中，輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；及

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

156. 具體實施例 128 至 155 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列。

157. 具體實施例 128 至 156 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

158. 具體實施例 128 至 157 中任一者之用途，其中，

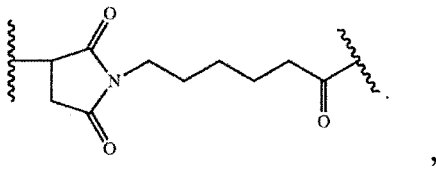
抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體為蒂索素單抗(tisotumab)。

159. 具體實施例 128 至 158 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物進一步包含抗-TF抗體或其抗原結合片段與一甲基阿瑞他汀(auristatin)之間的連接子。

160. 具體實施例 159 之用途，其中，連接子為可裂解胜肽連接子。

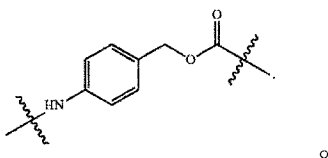
161. 具體實施例 160 之用途，其中，可裂解胜肽連接子具有式： $-MC-vc-PAB-$ ，其中：

a) MC 為：



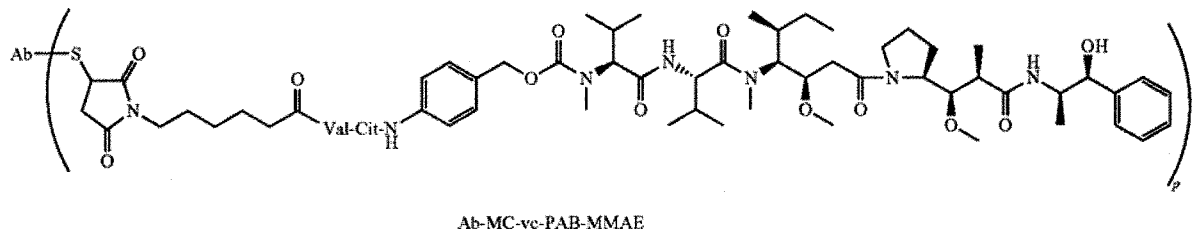
b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB 為：



162. 具體實施例 159 至 161 中任一者之用途，其中，連接子附接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF抗體之巰基(sulphydryl)殘基。

163. 具體實施例 162 之用途，其中，連接子附接到 MMAE，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：



其中， p 表示 1 至 8 的數目， S 代表抗 -TF 抗體之巯基 (sulphydryl) 殘基，及 Ab 命為抗 -TF 抗體或其抗原結合片段。

164. 具體實施例 163 之用途，其中，抗體-藥物共軛物群中 p 之平均值為約 4。

165. 具體實施例 128 至 164 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。

166. 具體實施例 128 至 165 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物的投予途徑為靜脈內。

167. 具體實施例 128 至 166 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑係選自下列所組成之群組：卡鉑 (carboplatin)、順鉑 (cisplatin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、及奈達鉑 (nedaplatin)。

168. 具體實施例 128 至 166 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑為卡鉑 (carboplatin)。

169. 具體實施例 128 至 166 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑為順鉑 (cisplatin)。

170 具體實施例 128 至 169 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內。

171. 具體實施例 128 至 170 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係依序投予。

172. 具體實施例 128 至 170 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係同時投予。

173. 具體實施例 128 至 172 中任一者之用途，其中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80% 的子宮頸癌細胞表現 TF。

174. 具體實施例 128 至 173 中任一者之用途，其中，相對於基線，個體中一或多個治療效果在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後受到改善。

175. 具體實施例 174 之用途，其中，一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。

176. 具體實施例 128 至 175 中任一者之用途，其中，相對於在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之前衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

177. 具體實施例 128 至 176 中任一者之用途，其中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

178. 具體實施例 128 至 177 中任一者之用途，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的無進展存活。

179. 具體實施例 128 至 178 中任一者之用途，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。

180. 具體實施例 128 至 179 中任一者之用途，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對抗體-藥物共軛物的反應持續時間為至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、

至少約2年、至少約3年、至少約4年、或至少約5年。

181. 具體實施例 128 至 180 中任一者之用途，其中，個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少該一或多種不良事件之嚴重度。

182. 具體實施例 128 至 181 中任一者之用途，其中，個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以避免或減少一或多種不良事件之嚴重度。

183. 具體實施例 181 或具體實施例 182 之用途，其中，一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。

184. 具體實施例 181 或具體實施例 182 之用途，其中，一或多種不良事件為第3級或更高級不良事件。

185. 具體實施例 181 或具體實施例 182 之用途，其中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。

186. 具體實施例 181 或具體實施例 182 之用途，其中，一或多種不良事件為結膜炎及/或角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑及/或類固醇眼藥水。

187. 具體實施例 128 至 186 中任一者之用途，其中，個體為人類。

188. 具體實施例 128 至 187 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物為在包含抗體-藥物共軛物及醫藥上可接

受之載劑的醫藥組成物中。

189. 具體實施例 128 至 188 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑為在包含以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

190. 用於治療個體癌症之以鉑為主之劑，其中，以鉑為主之劑係用於投予、或與結合到 TF 之抗體-藥物共軛物組合投予，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF 抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

191. 具體實施例 190 之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物以劑量範圍為約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 投予。

192. 具體實施例 191 之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 1.3 mg/kg 投予。

193. 具體實施例 191 之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為 1.3 mg/kg 投予。

194. 具體實施例 191 之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 2.0 mg/kg 投予。

195. 具體實施例 191 之所用以鉑為主之劑，其中，以劑量為 2.0 mg/kg 投予抗體-藥物共軛物。

196. 具體實施例 190 至 195 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

197. 具體實施例 196 之所用以鉑為主之劑，其中，約

每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

198. 具體實施例 196 之所用以鉑為主之劑，其中，每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

199. 具體實施例 190 至 198 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，以劑量介於約 $AUC=4$ 與約 $AUC=6$ 之間投予以鉑為主之劑。

200. 具體實施例 199 之所用以鉑為主之劑，其中，劑量為約 $AUC=5$ 投予以鉑為主之劑。

201. 具體實施例 199 之所用以鉑為主之劑，其中，劑量為 $AUC=5$ 投予以鉑為主之劑。

202. 具體實施例 190 至 201 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予以鉑為主之劑。

203. 具體實施例 202 之所用以鉑為主之劑，其中，約每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

204. 具體實施例 202 之所用以鉑為主之劑，其中，每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

205. 具體實施例 190 至 204 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，癌症為膀胱癌。

206. 具體實施例 190 至 204 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，癌症為子宮頸癌。

207. 具體實施例 206 之所用以鉑為主之劑，其中，個體不為治癒性療法之候選人。

208. 具體實施例 207 之所用以鉑為主之劑，其中，治

癒性療法包含放射線療法及 / 或切除手術 (exenterative surgery)。

209. 具體實施例 206 之所用以鉑為主之劑，其中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。

210. 具體實施例 206 至 209 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

211. 具體實施例 206 至 210 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。

212. 具體實施例 211 之所用以鉑為主之劑，其中，後期子宮頸癌為第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

213. 具體實施例 211 或 212 之所用以鉑為主之劑，其中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。

214. 具體實施例 206 至 213 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。

215. 具體實施例 190 至 214 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，一甲基阿瑞他汀 (auristatin) 為一甲基阿瑞他汀 (auristatin)E(MMAE)。

216. 具體實施例 190 至 215 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。

217. 具體實施例 190 至 216 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；
(ii) CDR-H2，包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及
(iii) CDR-H3，包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；及
其中，輕鏈可變區包含：

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

218. 具體實施例 190 至 217 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列。

219. 具體實施例 190 至 218 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

220. 具體實施例 190 至 219 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體為蒂索素單抗 (tisotumab)。

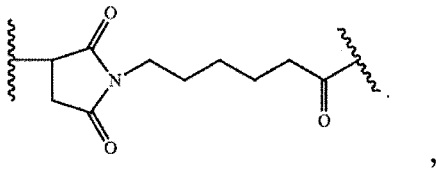
221. 具體實施例 190 至 220 中任一者之所用以鉑為主

之劑，其中，抗體-藥物共軛物進一步包含抗-TF抗體或其抗原結合片段與一甲基阿瑞他汀(auristatin)之間的連接子。

222. 具體實施例 221 之所用以鉑為主之劑，其中，連接子為可裂解胜肽連接子。

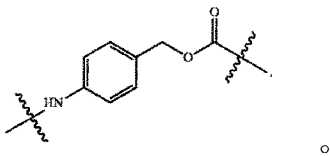
223. 具體實施例 222 之所用以鉑為主之劑，其中，可裂解胜肽連接子具有式：-MC-vc-PAB-，其中：

a) MC 為：



b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB 為：



224. 具體實施例 221 至 223 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，連接子附接到藉由抗-TF抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF抗體之巰基(sulphydryl)殘基。

225. 具體實施例 224 之所用以鉑為主之劑，其中，連接子附接到 MMAE)，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：

233. 具體實施例 190 至 232 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係依序投予。

234. 具體實施例 190 至 232 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係同時投予。

235. 具體實施例 190 至 234 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約 4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80% 的子宮頸癌細胞表現 TF。

236. 具體實施例 190 至 235 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，相對於基線，個體中一或多個治療效果在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後受到改善。

237. 具體實施例 236 之所用以鉑為主之劑，其中，一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。

238. 具體實施例 190 至 237 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，相對於在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之前衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至

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

239. 具體實施例 190 至 238 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

240. 具體實施例 190 至 239 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的無進展存活。

241. 具體實施例 190 至 240 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。

242. 具體實施例 190 至 241 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對抗體-藥物共軛物的反應持續時間為至少約 1 個月、

至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年。

243. 具體實施例 190 至 242 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少該一或多種不良事件之嚴重度。

244. 具體實施例 190 至 243 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以避免或減少一或多種不良事件之嚴重度。

245. 具體實施例 243 或具體實施例 244 之所用以鉑為主之劑，其中，一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。

246. 具體實施例 243 或具體實施例 244 之所用以鉑為主之劑，其中，一或多種不良事件為第 3 級或更高級不良事件。

247. 具體實施例 243 或具體實施例 244 之所用以鉑為主之劑，其中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。

248. 具體實施例 243 或具體實施例 244 之所用以鉑為主之劑，其中，一或多種不良事件為結膜炎及/或角膜炎

且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑及/或類固醇眼藥水。

249. 具體實施例 190 至 248 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，個體為人類。

250. 具體實施例 190 至 249 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，抗體-藥物共軛物為在包含抗體-藥物共軛物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

251. 具體實施例 190 至 250 中任一者之所用以鉑為主之劑，其中，以鉑為主之劑為在包含以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

252. 以鉑為主之劑於製造用於治療個體中癌症的藥劑之用途，其中，藥劑係用於與結合到 TF 之抗體-藥物共軛物組合，其中，抗體-藥物共軛物包含共軛到-甲基阿瑞他汀 (auristatin) 的抗-TF 抗體或其抗原結合片段或其功能性類似物或其功能性衍生物。

253. 具體實施例 252 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量範圍為約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 投予。

254. 具體實施例 253 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 1.3 mg/kg 投予。

255. 具體實施例 253 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為 1.3 mg/kg 投予。

256. 具體實施例 253 之用途，其中，抗體-藥物共軛物以劑量為約 2.0 mg/kg 投予。

257. 具體實施例 253 之用途，其中，以劑量為 2.0

mg/kg 投予抗體-藥物共軛物。

258. 具體實施例 252 至 257 中任一者之用途，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

259. 具體實施例 258 之用途，其中，約每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

260. 具體實施例 258 之用途，其中，每 3 週 1 次投予抗體-藥物共軛物。

261. 具體實施例 252 至 260 中任一者之用途，其中，以劑量介於約 $AUC=4$ 與約 $AUC=6$ 之間投予以鉑為主之劑。

262. 具體實施例 261 之用途，其中，投予劑量為約 $AUC=5$ 之以鉑為主之劑。

263. 具體實施例 261 之用途，其中，投予劑量為 $AUC=5$ 之以鉑為主之劑。

264. 具體實施例 252 至 263 中任一者之用途，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予以鉑為主之劑。

265. 具體實施例 264 之用途，其中，約每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

266. 具體實施例 264 之用途，其中，每 3 週 1 次投予以鉑為主之劑。

267. 具體實施例 252 至 266 中任一者之用途，其中，癌症為膀胱癌。

268. 具體實施例 252 至 266 中任一者之用途，其中，

癌症為子宮頸癌。

269. 具體實施例 268 之用途，其中，個體不為治癒性療法之候選人。

270. 具體實施例 269 之用途，其中，治癒性療法包含放射線療法及/或切除手術(exenterative surgery)。

271. 具體實施例 268 之用途，其中，個體尚未接受先前子宮頸癌的全身性療法。

272. 具體實施例 268 至 271 中任一者之用途，其中，子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

273. 具體實施例 268 至 272 中任一者之用途，其中，子宮頸癌為後期子宮頸癌。

274. 具體實施例 273 之用途，其中，後期子宮頸癌為第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

275. 具體實施例 273 或 274 之用途，其中，後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。

276. 具體實施例 268 至 275 中任一者之用途，其中，子宮頸癌為復發子宮頸癌。

277. 具體實施例 252 至 276 中任一者之用途，其中，一甲基阿瑞他汀(auristatin)為一甲基阿瑞他汀(auristatin) E(MMAE)。

278. 具體實施例 252 至 277 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF 抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。

279. 具體實施例 252 至 278 中任一者之用途，其中，

抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，重鏈可變區包含：

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

其中，輕鏈可變區包含：

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

280. 具體實施例 252 至 279 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列。

281. 具體實施例 252 至 280 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

282. 具體實施例 252 至 281 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物之抗-TF抗體為蒂索素單抗(tisotumab)。

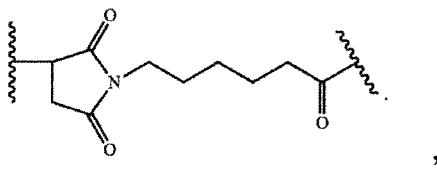
283. 具體實施例 252 至 282 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物進一步包含抗-TF抗體或其抗原結合片段

與一甲基阿瑞他汀(auristatin)之間的連接子。

284. 具體實施例 283 之用途，其中，連接子為可裂解胜肽連接子。

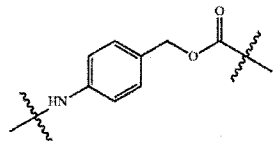
285. 具體實施例 284 之用途，其中，可裂解胜肽連接子具有式： $-MC-vc-PAB-$ ，其中：

a) MC 為：



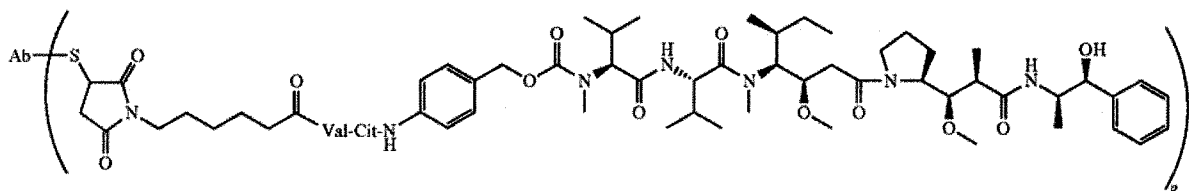
b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB 為：



286. 具體實施例 283 至 285 中任一者之用途，其中，連接子附接到藉由抗-TF 抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之抗-TF 抗體之巰基(sulphydryl)殘基。

287. 具體實施例 286 之用途，其中，連接子附接到 MMAE，其中，抗體-藥物共軛物具有下述結構：



Ab-MC-vc-PAB-MMAE

其中， p 表示 1 至 8 的數目， S 代表抗-TF 抗體之巰基(sulphydryl)殘基，及 Ab 命為 抗-TF 抗體或其抗原結合片

段。

288. 具體實施例 287 之用途，其中，抗體-藥物共軛物群中 p 之平均值為約 4。

289. 具體實施例 252 至 288 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin)。

290. 具體實施例 252 至 289 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物的投予途徑為靜脈內。

291. 具體實施例 252 至 290 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑係選自下列所組成之群組：卡鉑 (carboplatin)、順鉑 (cisplatin)、奧沙利鉑 (oxaliplatin)、及奈達鉑 (nedaplatin)。

292. 具體實施例 252 至 290 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑為卡鉑 (carboplatin)。

293. 具體實施例 252 至 290 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑為順鉑 (cisplatin)。

294. 具體實施例 252 至 293 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內。

295. 具體實施例 252 至 294 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係依序投予。

296. 具體實施例 252 至 294 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑及抗體-藥物共軛物係同時投予。

297. 具體實施例 252 至 296 中任一者之用途，其中，至少約 0.1%、至少約 1%、至少約 2%、至少約 3%、至少約

4%、至少約 5%、至少約 6%、至少約 7%、至少約 8%、至少約 9%、至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80% 的子宮頸癌細胞表現 TF。

298. 具體實施例 252 至 297 中任一者之用途，其中，相對於基線，個體中一或多個治療效果在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後受到改善。

299. 具體實施例 298 之用途，其中，一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。

300. 具體實施例 252 至 299 中任一者之用途，其中，相對於在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之前衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自子宮頸癌的腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

301. 具體實施例 252 至 300 中任一者之用途，其中，客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

302. 具體實施例 252 至 301 中任一者之用途，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，個體呈現

至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的無進展存活。

303. 具體實施例 252 至 302 中任一者之用途，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。

304. 具體實施例 252 至 303 中任一者之用途，其中，在投予抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對抗體-藥物共軛物的反應持續時間為至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年。

305. 具體實施例 252 至 304 中任一者之用途，其中，個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少該一或多種不良事件之嚴重度。

306. 具體實施例 252 至 305 中任一者之用途，其中，個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外

治療劑以避免或減少一或多種不良事件之嚴重度。

307. 具體實施例 305 或具體實施例 306 之用途，其中，一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。

308. 具體實施例 305 或具體實施例 306 之用途，其中，一或多種不良事件為第 3 級或更高級不良事件。

309. 具體實施例 305 或具體實施例 306 之用途，其中，一或多種不良事件為嚴重不良事件。

310. 具體實施例 305 或具體實施例 306 之用途，其中，一或多種不良事件為結膜炎及/或角膜炎且額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑及/或類固醇眼藥水。

311. 具體實施例 252 至 310 中任一者之用途，其中，個體為人類。

312. 具體實施例 252 至 311 中任一者之用途，其中，抗體-藥物共軛物為在包含抗體-藥物共軛物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

313. 具體實施例 252 至 311 中任一者之用途，其中，以鉑為主之劑為在包含以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

【0187】 通過參考以下實施例將更全面地理解本發明。然而，其不應被解釋為限制本發明之範疇。應理解本

文描述的實施例和具體實施例僅用於說明目的且對發明所屬技術領域中具有通常知識者建議鑑於此的各種修飾或變化，並且被包括於本申請的精神及範圍以及所附申請專利範圍的範疇中。

實施例

實施例 1：與以鉑為主之劑組合的蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 在子宮頸癌小鼠模式中的抗腫瘤活性

【0188】蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 為抗體-藥物共軛物，包含結合到組織因子 (TF)、蛋白酶-可裂解連接子、及微管干擾劑 MMAE 之抗體。TF 為蛋白質，在許多腫瘤中包括子宮頸癌異常表現且與不良預後有關。見 Förster Y 等人 *Clin Chim Acta*. 364(1-2):12-21, 2006 及 Cocco E 等人 *BMC Cancer*. 11:263, 2011。蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 選擇性靶定 TF 向腫瘤細胞遞送臨床驗證的毒性載荷。見 Breij EC 等人 *Cancer Res*. 74(4):1214-1226, 2014 與 Chu AJ. *Int J Inflamm*. 2011 ; 2011. doi: 10.4061/2011/367284。

【0189】順鉑 (cisplatin)，以鉑為主之劑，係用於組合紫杉醇，微管抑制劑，作為第 IVB 期、復發或持續性子宮頸癌治療的護理選擇標準。見 Kitagawa R 等人，*J Clin Oncol.*, 33:2129-2135, 2015。蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 與以鉑為主之劑諸如順鉑 (cisplatin) 的組合於本文評估治療子宮頸癌。

材料與方法

【0190】 蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 組合順鉑 (cisplatin) 的活體內抗-腫瘤功效在 BALB/c 裸鼠 (Crown Bioscience Inc.) 中患者-衍生之異種移植 (PDX) 小鼠模式中評估。異種移植物係衍生自癌症患者的腫瘤檢體。在初次植入到裸鼠後進行 PDX 模式的建立和特徵化。腫瘤異種移植物傳代約 3 至 5 次，直至建立穩定的生長模式。腫瘤片段係在裸鼠中連續傳代的異種移植物獲得。將腫瘤切成 2 至 3 mm 直徑的片段，並置於磷酸鹽-緩衝之鹽水 (PBS) 中直至皮下植入。在此實驗使用子宮頸癌 PDX 模式 (HuPrime® 子宮頸異種移植模式 CV1248[R4P5]；Crown Bioscience Inc.)。通過卡尺測量測定腫瘤尺寸每週至少 2 次，並且計算腫瘤體積為 $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到體積 200 mm^3 時，小鼠隨機分為 11 組 (每治療組 7 至 8 隻小鼠)。小鼠用以下靜脈內注射治療：1) 蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 單獨以劑量量為 0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg 或 4 mg/kg，提供於治療的第 0 及第 7 天；2) 順鉑 (cisplatin) 單獨以劑量為 4 mg/kg 提供於治療的第 0、7 及 14 天；3) 蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 以劑量量為 0.5 mg/kg、1 mg/kg、2 mg/kg 或 4 mg/kg 提供於治療的第 0 及 7 天，組合順鉑 (cisplatin) 以劑量為 4 mg/kg 提供於治療的第 0、7 及 14 天；4) IgG1 同型控制組以劑量為 4 mg/kg 提供於治療的第 0 及 7 天；或 5) IgG1-MMAE 控制組以劑量為 4 mg/kg 提供於治療的

第 0 及 7 天。觀察小鼠的疾病臨床症候。將小鼠置於個人通風 (IVC

)籠中，每籠 4 或 5 隻小鼠，並用耳標識別。

【0191】為了測定控制組和治療組的腫瘤體積之間是否有統計學上的顯著差異，使用 Mann-Whitney 分析在所有組都完好的最後一天，即第 38 天，將治療組中的腫瘤體積與控制組的腫瘤體積 (例如，治療組與 IgG1-MMAE 控制組) 進行比較。對於存活分析 (腫瘤體積截止值為 1,000 mm³)。在 Kaplan-Meier 圖上進行 Mantel-Cox 分析，有截止值設在腫瘤體積 >1,000 mm³。

結果

【0192】以劑量為 2 mg/kg 與 4 mg/kg 二者，蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 單獨治療在子宮頸癌小鼠模式有效地抑制腫瘤生長 (圖 1A 至 C) 與延長生存 (圖 1D 及 1E)。順鉑 (cisplatin) 單獨治療亦抑制腫瘤生長 (FIG. 1A-C) 與延長生存 (圖 1D and 1E)。2 mg/kg 或 4 mg/kg 蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 組合順鉑 (cisplatin) 治療相較於蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 單獨或順鉑 (cisplatin) 單獨，增強抗腫瘤活性 (圖 1A-E)。

表 A. 統計分析

	Mann-Whitney 第38天 p值	Mantel-Cox p值
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) , 4 mg/kg對IgG1-MMAE , 4 mg/kg	< 0.001	0.000
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) , 2 mg/kg對IgG1-MMAE , 4 mg/kg	< 0.001	0.000
順鉑(cisplatin) , 4 mg/kg對IgG1-MMAE , 4 mg/kg	< 0.05	0.008
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) , 4 mg/kg+順鉑(cisplatin) , 4 mg/kg 對蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 4 mg/kg	< 0.01	0.001
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) , 4 mg/kg+順鉑(cisplatin) , 4 mg/kg 對順鉑(cisplatin) 4 mg/kg	< 0.001	0.000
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) , 2 mg/kg+順鉑(cisplatin) , 4 mg/kg 對蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 2 mg/kg	< 0.01	0.007
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) , 2 mg/kg+順鉑(cisplatin) , 4 mg/kg 對順鉑(cisplatin) 4 mg/kg	< 0.001	0.000

實施例 2：與以鉑為主之劑組合的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)在膀胱癌小鼠模式中的抗腫瘤活性

【0193】 本文評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與以鉑為主之劑，諸如順鉑(cisplatin)的組合治療膀胱癌。

材料與方法

【0194】 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)組合順鉑(cisplatin)的活體內抗-腫瘤功效在雌性 Crl:NMRI-Foxn1^{nu}(Envigo RMS SARL, France)裸鼠(Charles River Discovery Research Services)中在PDX小鼠模式中評估。異種移植物係衍生自癌症患者的腫瘤檢體。在初次植入到裸

鼠後進行PDX模式的建立和特徵化。腫瘤異種移植物傳代約3至5次，直至建立穩定的生長模式。腫瘤片段係在裸鼠中連續傳代的異種移植物獲得。將腫瘤切成2至3 mm直徑的片段，並置於磷酸鹽-緩衝之鹽水(PBS)中直至皮下植入。在此實驗使用膀胱癌PDX模式(膀胱異種移植模式BXF1036；Charles River Discovery Research Services)。通過卡尺測量測定腫瘤尺寸每週至少2次，並且計算腫瘤體積為 $0.52 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到體積為50至250 mm³，小鼠隨機分為5組(每治療組10隻小鼠)。小鼠接受以下治療：1)蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨以劑量量為0.5 mg/kg提供於治療的第1天；2)順鉑(cisplatin)單獨以劑量為2 mg/kg提供於治療的第1及8天；3)蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)以劑量量為0.5 mg/kg提供於治療的第1天，組合順鉑(cisplatin)以劑量為2 mg/kg提供於治療的第1及8天；4)IgG1同型控制組以劑量為0.5 mg/kg提供於治療的第1天；或5)IgG1-MMAE控制組以劑量為0.5 mg/kg提供於治療的第1天。IgG1同型控制組、IgG1-MMAE控制組與蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)各於PBS中且靜脈內注射。順鉑(cisplatin)係於0.9% NaCl中且皮下注射。觀察小鼠的疾病臨床症候。將小鼠置於個人通風(IVC)籠中，每籠最多5隻小鼠，並用耳標識別。

【0195】為了測定控制組和治療組的腫瘤體積之間是否有統計學上的顯著差異，使用Mann-Whitney分析在所有組都完好的最後一天，即第25天，將治療組中的腫瘤體積

與控制組(例如, IgG1-MMAE控制組、蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或順鉑(cisplatin)單獨)的腫瘤體積進行比較。以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)組合順鉑(cisplatin)治療的組與以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或順鉑(cisplatin)單獨治療的組之間差異的統計分析在第32天進行。

【0196】在Kaplan-Meier圖中繪製腫瘤進展,有截止值設在腫瘤體積 $>500\text{ mm}^3$ 。對於以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)組合順鉑(cisplatin)治療的小鼠之Kaplan-Meier曲線與以IgG1-MMAE控制組、蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或順鉑(cisplatin)單獨治療的小鼠使用Mantel-Cox分析在Kaplan-Meier圖上比較。

結果

【0197】在膀胱癌PDX模式中以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨治療有效地抑制腫瘤生長(圖2A至)與延長生存(圖2D)。以順鉑(cisplatin)單獨(圖2A至C)治療亦抑制腫瘤生長及延長生存(圖2D)。相較於蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或順鉑(cisplatin)單獨,以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)組合順鉑(cisplatin)治療增強在膀胱癌PDX模式中的抗腫瘤活性(圖2A-D)。統計分析結果顯示於表B。

表 B. 統計分析

	Mann-Whitney p值	Mantel-Cox p值
Mann-Whitney第25天		
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)(0.5 mg/kg)對IgG1-MMAE(0.5 mg/kg)	< 0.001	< 0.0001
順鉑(cisplatin)(2 mg/kg)對IgG1-MMAE(0.5 mg/kg)	< 0.0001	< 0.01
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+順鉑(cisplatin)對IgG1-MMAE	< 0.0001	< 0.0001
Mann-Whitney第32天		
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+順鉑(cisplatin)對蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)	0.0089	0.011
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+順鉑(cisplatin)對順鉑(cisplatin)	<0.001	<0.0001

實施例 3：與以鉑為主之劑組合的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)在子宮頸癌小鼠模式中之抗腫瘤活性

【0198】 本文評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與以鉑為主之劑諸如卡鉑(carboplatin)的組合治療子宮頸癌。

材料與方法

【0199】 在雌性 BALB/c 裸鼠 (Crown Bioscience [Taicang] Inc.) 中患者-衍生之異種移植 (PDX) 小鼠模式中評估蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 組合卡鉑 (carboplatin) 的活體內抗-腫瘤功效。異種移植物係衍生自癌症患者的腫瘤檢體。腫瘤片段係在裸鼠中連續傳代的異種移植物獲得。將腫瘤切成 2 至 4 mm 直徑的片段，並置於磷酸鹽-緩衝之鹽水 (PBS) 中直至皮下植入。在此實驗使用子宮頸癌 PDX 模式 (HuPrime® 子宮頸異種移植模式

CV1248 [P3]；Crown Bioscience Inc.)。通過卡尺測量測定腫瘤尺寸每週至少2次，並且計算腫瘤體積為 $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到平均體積為 150 mm^3 ，鼠隨機分為7組(每治療組10隻小鼠)。隨機分組日指定為第0天。小鼠用以下靜脈內注射治療：1)蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨以劑量為 2 mg/kg ，提供於第0、7及14天；2)卡鉑(carboplatin)(Selleck Chemicals，目錄編號S121511)單獨以劑量為 40 mg/kg 或 80 mg/kg ，提供於第0、7及14天；3)蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)以劑量為 2 mg/kg ，提供於第0、7及14天，組合卡鉑(carboplatin)以劑量為 40 mg/kg 或 80 mg/kg ，提供於第0、7及14天；4)IgG1同型控制組以劑量為 2 mg/kg 提供於第0、7及14天；或5)IgG1-MMAE控制組以劑量為 2 mg/kg 提供於第0、7及14天。觀察小鼠的疾病臨床症候。將小鼠置於個人通風(IVC)籠中，每籠達最多5隻小鼠並用耳標識別。為了測定控制組和治療組的腫瘤體積之間是否有統計學上的顯著差異，使用Mann-Whitney分析在所有組都完好的最後一天，即第20天，將治療組中的腫瘤體積與控制組的腫瘤體積進行比較(例如，治療組對IgG1-MMAE控制組)且組合治療組與化合物單獨任一治療的組比較。為了分析無進展存活時間(腫瘤尺寸截止值 750 mm^3)，Mantel-Cox分析係在Kaplan-Meier圖上進行。

【0200】在子宮頸癌小鼠PDX模式中，以 2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨治療有效地抑制腫瘤

生長(圖 3A 與 3B)。以卡鉑(carboplatin)單獨於劑量為 40 或 80 mg/kg 治療未抑制腫瘤生長(圖 3A 與 3B)。相較於卡鉑(carboplatin)單獨，以 2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)組合 40 mg/kg 卡鉑(carboplatin)治療有效地增強抗腫瘤活性(圖 3A 與 3B)。相較於卡鉑(carboplatin)單獨或蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨，2 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與 80 mg/kg 卡鉑(carboplatin)的組合有效地增強抗腫瘤活性。相較於單一劑，所有組合增強無進展存活時間(腫瘤尺寸截止值 750 mm³)(圖 3C)。統計分析結果顯示於表 C。

表 C. 統計分析

	平均腫瘤體積	具腫瘤體積<750 mm ³ 之小鼠百分比
	Mann-Whitney Day 20 P值	Mantel-Cox P值
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)對IgG1-MMAE	0.0068	0.171
卡鉑(carboplatin) , 40 mg/kg對IgG1-MMAE	0.5787	0.340
卡鉑(carboplatin) , 80 mg/kg對IgG1-MMAE	0.1716	0.900
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+卡鉑(carboplatin) , 40 mg/kg對 IgG1-MMAE	< 0.0001	0.019
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+卡鉑(carboplatin) , 80 mg/kg對 IgG1-MMAE	< 0.0001	0.003
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+卡鉑(carboplatin) , 40 mg/kg對 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)	0.0524	0.029
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+卡鉑(carboplatin) , 40 mg/kg對 卡鉑(carboplatin) , 40 mg/kg	< 0.0001	0.000
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+卡鉑(carboplatin) , 80 mg/kg對 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)	0.0011	0.000
蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)+卡鉑(carboplatin) , 80 mg/kg對 卡鉑(carboplatin) , 80 mg/kg	< 0.0001	0.000

實施例 4：與卡鉑(carboplatin)組合的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)在子宮頸癌鼠異種移植模式中之抗腫瘤活性

【0201】 評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與以鉑為主之劑卡鉑(carboplatin)的組合於治療子宮頸癌。

材料與方法

【0202】 在 NMRI nu/nu 小鼠(模式 CEXF663)中在患者-

衍生之異種移植(PDX)子宮頸癌小鼠模式評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)組合卡鉑(carboplatin)的活體內抗-腫瘤功效。異種移植物係衍生自癌症患者的腫瘤檢體。在初次植入到裸鼠後進行PDX模式的建立和特徵化。腫瘤異種移植物傳代約3至5次，直至建立穩定的生長模式。腫瘤片段係在裸鼠中連續傳代的異種移植物獲得。將腫瘤切成3至4 mm直徑的片段，並置於PBS中直至皮下植入。通過卡尺測量測定腫瘤尺寸每週2次，並且計算腫瘤體積為 $0.5 \times \text{長度} \times \text{寬度}^2$ 。當腫瘤達到體積為大約50-250 mm³，將小鼠隨機分為7組，每治療組10隻小鼠。小鼠經投予下述治療，所有每週提供達4週(QWx4)：1)蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨以2 mg/kg(靜脈內)；2)卡鉑(carboplatin)單獨以40 mg/kg(腹膜內)；3)蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)以2 mg/kg(靜脈內)組合卡鉑(carboplatin)以40 mg/kg(腹膜內)；4)IgG1同型控制組以2 mg/kg(靜脈內)；或5)IgG1-MMAE控制組以2 mg/kg(靜脈內)。

【0203】每治療組繪製平均腫瘤體積(圖4A)。為了測定控制組和治療組的腫瘤體積之間是否有統計學上的顯著差異，在所有組都完好的最後一天，使用Mann-Whitney分析比較治療組中腫瘤體積(表D)。以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與卡鉑(carboplatin)組合治療在兩種模式中，比使用單一劑的治療組顯著更有效，如接受組合治療的小鼠中腫瘤尺寸顯著減少所示。無進展存活分析(使

用腫瘤體積截止值為 750 mm³)證實相較於單一劑治療，組合組的延長之無進展存活 (Mantel-Cox 分析；圖 4B；表 D)。

表 D. 統計分析

治療組比較			分析日	腫瘤體積	Kaplan Meier 分析無進展存活
				Mann-Whitney P值	Mantel-Cox P值
蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) , 2 mg/kg+卡鉑 (carboplatin) 40 mg/kg	對	IgG1-b12-MMAE , 2 mg/kg	第41天	<0.0001	0.000
蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) , 2 mg/kg+卡鉑 (carboplatin) 40 mg/kg	對	蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) , 2 mg/kg	第69天	<0.0001	0.000
蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) , 2 mg/kg+卡鉑 (carboplatin) 40 mg/kg	對	卡鉑 (carboplatin) , 40 mg/kg	第69天	<0.0001	0.004

實施例 5：在第一線復發或第 IVB 期子宮頸癌中蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 單獨或與以鉑為主之劑組合的第 II 期試驗

【0204】第 I/II 期試驗證實對於 2.0 mg/kg 蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 投予到有再發、復發、及/或轉移性子宮頸癌之個體 (NCT02001623) 有強大功效和可管理的安全概況。初步數據表明，對高度未滿足需求的人群的利益風險為正。需要在較大的子宮頸癌患者群體中進一步研究蒂索素單抗維多汀 (tisotumab vedotin) 作為單療法與組

合治療劑(例如，以鉑為主之劑)。

【0205】本文評估 1.3 mg/kg 或 2.0 mg/kg 蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin)，以鉑為主之劑，作為有復發或第 IVB 期子宮頸癌個體中的第一線療法之功效、安全性及耐受性。

方法

【0206】此第 II 期、開放標籤、多中心試驗評估在有子宮頸的第一線復發或第 IVB 期鱗狀、腺鱗狀、或腺癌之個體(對其復發或第 IVB 期疾病未經手術及/或放射療法的治癒性治療且尚未接受先前全身性療法)中蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin)之功效、安全性及耐受性。有復發疾病，為藉由骨盆切除之治癒性療法的候選人之個體沒有資格參加試驗。

【0207】個體對稱地分配給 4 個治療組之一。分配是以最小化疾病狀態(轉移性/復發)與組織學(鱗狀/非鱗狀)不平衡的方式進行。有資格的個體以下述治療：蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)1.3 mg/kg Q3W，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)2.0 mg/kg Q3W，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)1.3 mg/kg Q3W+卡鉑(carboplatin) AUC 5 Q3W 或蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)2.0 mg/kg Q3W+卡鉑(carboplatin) AUC 5 Q3W。治療週期每 21 天(±3 天)發生。所有治療成分都是靜脈內(IV)投予。大約 60 個個體，年齡 ≥ 18 歲，受招募於試驗。試驗持續時間為

大約 7 年。招募於試驗中的個體之包含標準與排除標準顯示於表 1。

表 1. 包含與排除標準列表

包含標準	<ul style="list-style-type: none"> • 必須具有復發或第IVB期子宮頸的鱗狀、腺鱗狀、或腺癌組織學，其未經治癒性治療手術及/或放射療法。 • 對復發或第IVB期疾病，必須尚未接受先前全身性療法。 <i>注意：若其為藉由骨盆切除的治癒性療法之候選人，則排除個體。</i> • <i>注意：在輔助或新輔助設定中的化療投予，或組合放射療法不算先前全身性療法。</i> • 依照RECIST v1.1，必須具有基線可測量疾病。 <i>注意：如果進展在病變中已被證實，則位於先前放射區域的此病變被認為是可測量。</i> • 在簽署知情同意書的當天年齡≥18歲。 • 可接受之腎功能：計算(Cockcroft-Gault) 腎絲球過濾率(GFR) > 50 mL/分鐘。 • 可接受之肝功能： <ul style="list-style-type: none"> ○ 丙胺酸胺基轉移酶(ALT)與天門冬胺酸胺基轉移酶(AST) ≤ 2.5 x 正常上限(ULN)(若存在肝腫瘤/轉移，允許n ≤ 5x ULN)； ○ 膽紅素 ≤ 1.5x ULN，除非直接膽紅素 ≤ 制度ULN，排除在診斷有捷倍耳氏症候群(Gilbert's syndrome)的個體中，直接膽紅素 ≤ 2x ULN。 • 可接受之血液學狀態： <ul style="list-style-type: none"> ○ 血紅素 ≥ 5.6 mmol/L(9.0 g/dL).* ○ 絕對嗜中性球計數(ANC) ≥ 1500/μL(1.5x 10⁹/L)。 ○ 血小板計數 ≥ 100x 10⁹/L。 <p><i>*必須符合可接受之血液學狀態而無紅血球生成素依賴性且在最近2週無包裝紅血球(pRBC)輸血。</i></p> • 可接受之凝結狀態： <ul style="list-style-type: none"> ○ 對於不在抗-凝結療法的個體： <ul style="list-style-type: none"> - 活化部分凝血質時間(aPTT) ≤ 1.25x ULN。 - 國際標準化比(INR) ≤ 1.2。 ○ 對於在抗-凝結療法的個體： <ul style="list-style-type: none"> - aPTT ≤ 1.25x ULN - INR：(1)需要實驗室評估劑量滴定的在抗-凝結療法之個體(苯甲香豆醇或其他維他命K依賴性抗凝劑)在第一計畫劑量的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)之前必須在穩定劑量(無
------	--

	<p>活性滴定)至少4週且必須具有INR \leq 2.5以符合資格。(2)不需要實驗室評估劑量滴定的在抗凝劑之個體必須具有INR為\leq 1.2且在第一計畫劑量之研究藥用產品之前不需要在穩定劑量\geq 4週。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 對在任何類型的抗-凝結療法之個體都禁止同時使用預防性乙醯柳酸(ASA，例如，阿斯匹靈)。 <ul style="list-style-type: none"> • Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG) 表現狀態為0或1。 • 預期壽命\geq 3個月 • 女性個體有資格參加，如果她沒有懷孕、母乳喂養或期待懷孩子，或者在預計試驗的持續時間期間及在最後一次試驗投予後至少6個月未為輔助生育目的希望捐贈卵子，且符合下列條件之至少一個： <ul style="list-style-type: none"> ○ 不是一個有生育潛力的女人(WOCBP) • WOCBP必須同意在期間與試驗治療投予的最後一劑之後的6個月內使用充分的避孕措施。對女人充分的避孕被定義為避孕的高度有效方法。在需要2個高度有效避孕方法的國家，此將是一個包含標準。 • 必須從先前未放射過的病變中提供新鮮檢體。不能獲得新鮮樣本的個體(例如，難以接近的腫瘤或安全性問題)可以提交存檔的檢體代替新鮮組織。 <p><i>注意：吸出不為可接受。</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • 因為先前療法到\leq 第1級，必須從所有AE恢復。有\leq 第2級神經病變或脫毛的個體符合資格。 • 必須願意並且能夠遵守此協議中規定的禁止和限制。 • 收到有關試驗的口頭和書面資訊後，個人必須在進行任何與試驗相關的活動之前提供簽署的知情同意書。
排除標準	<ul style="list-style-type: none"> • 臨床相關的雙側腎水腫，輸尿管支架或經皮引流無法緩解。 • 具有胃腸道阻塞的臨床症候或症狀，並且需要胃腸道外水合及/或營養。 • 血液學：已知的過去或現在的凝結缺陷導致出血風險增加；來自血管炎的瀰漫性肺泡出血；已知出血體質；持續大出血；在試驗進入8週內，有危及生命的出血風險增加之創傷或嚴重頭部創傷或顱內手術史。 • 眼科：基線的活動性眼表疾病。先前有癩痕性結膜炎或史蒂芬強生症候群(Steven Johnson Syndrome)病史的個體均無資格參加。 • 心血管：臨床上顯著的心臟疾病，包括在篩選前6個月內的不穩定性心絞痛，急性心肌梗塞；鬱血性心衰竭的任何醫療病史(第III或IV級，如由New York Heart Association分類)，降低之心臟射

	<p>出率為<45%的任何醫療病史；QT/QTc間隔顯著的基線延長(例如，重複證明QTc間隔>450 msec)，完整左心束支傳導阻斷(定義為在左心束支傳導阻斷形式中QRS間隔\geq 120 msec)或不完整左心束支傳導阻斷。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 其他癌症：包含診斷以外的已知過去或目前惡性癌，排除：非侵襲性基底細胞或鱗狀細胞皮膚癌；非侵襲性，表淺膀胱癌；有完全反應(CR)為 > 5年持續時間的任何癌症。 • 已知活性CNS轉移及/或癌腦膜炎。具有先前治療的腦轉移的個體可以參與，只要其在放射學上是穩定，(即，沒有進展的證據)達至少28天(藉由重複成像)(請注意，應在試驗篩選期間進行重複成像)，個體應該是臨床穩定的，並且在第一劑量的試驗治療之前不應該需要類固醇治療至少14天。 • 先前療法： <ul style="list-style-type: none"> ○ 以MMAE-衍生之藥物的任何先前治療。 ○ 已接受先前的腹主動脈旁放射治療。 ○ 先前放射線療法(除了腹主動脈旁放射治療)在試驗治療開始的2週(14天)內。個體必須從所有放射相關的毒性中恢復，不需要皮質類固醇，並且沒有放射性肺炎。對於非CNS疾病，姑息性放射(\leq2週放射線療法)允許1週的沖洗。 ○ 已接受先前全身性抗-癌症療法，包括第一劑量的試驗治療之前4週(28天)內的研究劑。 • 手術/程序：4週(28天)內的主要手術或第一劑量的試驗治療之前7天內的小手術。個體必須已從開始試驗治療之前的介入之毒性及/或併發症中恢復。在治療期間已計劃主要手術的個體也必須從試驗中排除。 • 其他：進行中的重大、不受控制的醫療病症；臨床上顯著的活性病毒、細菌或真菌感染，需要以抗微生物療法IV或口服(PO)治療，第一試驗治療投予之前結束不到7天； • 不耐受蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)或其賦形劑且對卡鉑(carboplatin)嚴重過敏反應。 • 有任何情況、療法、或實驗室異常的病史或當前證據可能會混淆試驗的結果，干擾個體參與完整試驗持續時間，或在治療研究者的觀點中不是參與的最有興趣個體。 • 有已知的精失調或藥物濫用失調，會干擾與試驗要求的配合。 • 治療之前WOCBP具有陽性懷孕測試(例如，在72小時內)。如果尿液測試陽性或不能確認為陰性，則需要進行血清懷孕試驗。絕經或絕育的個體可被視為沒有生育潛力。
--	--

【0208】卡鉑(carboplatin)以靜脈內輸注溶液提供。以每分鐘 AUC 5 mg/mL的劑量遞送1小時輸注。計算卡鉑(carboplatin)劑量將基於個體的腎絲球過濾率(GFR以 mL/分鐘)與藉由 Calvert，在濃度與時間曲線下的目標區域(AUC以 mg/mL分鐘)。可以藉由計算的肌酸酐廓清或基於當地制度標準來估計 GFR。從基線具有 $\geq 10\%$ 重量變化或者經歷CTCAE \geq 第2級腎毒性(血清肌酸酐 $> 1.5 \times \text{ULN}$)的個體需要重新計算卡鉑(carboplatin)劑量以用於後續循環。根據照護制度標準，個體應接受卡鉑(carboplatin)的預用藥物。投予卡鉑(carboplatin)之後至少30分鐘開始藉由靜脈內輸注的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)投予。包含40 mg的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)之凍乾小瓶儲存在 2°C 至 8°C 之冰箱。蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)重配在4 ml的水，造成重配溶液包含10 mg/mL蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)、30 mM 組胺酸、88 mM 蔗糖、及165 mM D-甘露醇。重配抗體藥物-共軛物溶液具有pH為6.0。根據個體計算劑量，重配之蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)經稀釋成0.9% NaCl 100 mL輸注袋。蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)小瓶已經重配之後24小時內完成靜脈內輸注。使用 $0.2 \mu\text{m}$ 管線內過濾器於靜脈內輸注。投予來自製備的輸注袋的整個100 mL體積。無怠體積提供。

【0209】目標和終點描述於表2。治療個體，直到疾病進展，毒性或撤回同意。每隔6週獲得成像達32週，然

後之後每 12 週獲得一次，從第一劑量的日期計算。繼續試驗中成像直到個體經歷放射學疾病進展，開始新抗-癌症療法，撤回同意或個體死亡。在 3 個時間點分析腫瘤反應；分別為無效評估、早期功效評估和主要功能評估。

表 2. 目標和終點

目標	終點
主要	
<ul style="list-style-type: none"> 評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin)的抗-腫瘤功效。 	<ul style="list-style-type: none"> 客觀反應率(ORR)，如根據實體腫瘤(RECIST) v1.1中反應評估標準測定。
次要	
<ul style="list-style-type: none"> 評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin)之安全性及耐受性。 	<ul style="list-style-type: none"> 不良事件(AE)的頻率、持續時間、及嚴重度與安全性實驗室參數的評估。
<ul style="list-style-type: none"> 評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin) 的耐久性。 	<ul style="list-style-type: none"> 依照RECIST v1.1之反應持續時間(DOR)。 依照RECIST v1.1之反應時間(TTR)。
<ul style="list-style-type: none"> 以蒂索素單抗(tisotumab)單獨或組合卡鉑(carboplatin) 評估臨床反應。 	<ul style="list-style-type: none"> 依照RECIST v 1.1之無進展存活(PFS)。 整體存活(OS)。
<ul style="list-style-type: none"> 評估蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨與組合卡鉑(carboplatin)之藥物動力學(PK)與免疫原性。 	<ul style="list-style-type: none"> 與蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨及組合卡鉑(carboplatin)相關的TPK及抗-藥物抗體(ADA)。
探索	
<ul style="list-style-type: none"> 探索生物標記及臨床反應之間的關係。 評估潛在藥效動力學生物標記。 	<ul style="list-style-type: none"> 在腫瘤生檢的TF，循環TF，蛋白質體學分析和基因體標誌。 循環組織因子(TF)與蛋白質體學分析。

【0210】對於不能耐受程序規定的給藥時間表的個體，允許蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)劑量減少，

以允許個體繼續以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin)治療(表3)。卡鉑(carboplatin)劑量亦可減少(表4)。

表3.蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)劑量減少時間表

蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)目前劑量	蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)之減少劑量
2.0 mg/kg	1.3 mg/kg
1.3 mg/kg	0.9 mg/kg*

* 允許不超過2次蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)劑量減少。若在蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)第二劑量減少之後AE再發生，則個體必須永久停止試驗治療。

表4.卡鉑(carboplatin)劑量減少時間表

卡鉑(carboplatin)目前劑量	卡鉑(carboplatin)之減少劑量
AUC 5	AUC 4*

*若在持續治療大於12週之後與卡鉑(carboplatin)相關之(S)AE再發生且未解決到≤第1級，則個體必須停止卡鉑(carboplatin)。不允許劑量減少低於AUC 4。

【0211】在先前試驗中以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨治療期間辨識出3件特定有興趣之不良事件：1)眼部不良事件；2)周邊神經病變的不良事件；及3)出血的不良事件。

【0212】對於眼部AE：第1-2級結膜炎的AE經常報導與以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療有關。實施

全面的緩解計劃和預防措施大大降低了眼部不良事件的頻率和嚴重度。在目前的試驗中，為了防止眼部 AE，二治療組(即，蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)單獨或組合卡鉑(carboplatin))中所有個體必須遵守以下眼部預備用藥指南：1)在整個實驗治療期期間(即，從蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)的第一劑量直到安全性後續訪問)使用不含防腐劑的潤滑眼藥水。潤滑眼藥水應該是根據產品處方資訊投予；2)在以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療時從第一劑量直到安全性後續訪問，建議不要戴隱形眼鏡；3)輸注期間使用冰箱為主之眼睛冷卻墊，例如，RA PEARL Eye Mask或類似，依據與眼睛冷卻墊提供的說明書，在輸注之前立刻施用；4)輸注之前投予局部眼部血管收縮劑(溴莫尼定(brimonidine)酒石酸鹽 0.2%眼藥水或類似，輸注開始之前立刻每眼 3 滴；否則根據產品處方資訊使用)。如果個體由於不良反應而不能耐受眼部血管收縮劑，以這些的持續治療可停止；及5)各治療週期的前 3 天期間施用類固醇眼藥水(地塞米松 0.1%眼藥水或均等物)(即，在蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)輸注開始之前給予第一滴；之後繼續治療 72 小時)。類固醇眼藥水在每眼應投予 1 滴，每天 3 次，達 3 天，或根據產品處方資訊使用。眼部 AE 指南顯示於表 5。

表 5.對於眼部不良事件的劑量修飾和毒性管理指南。

不良事件&毒性等級(CTCAE 4.0)	以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)採取的行動	以卡鉑(carboplatin)採取的行動	眼科醫生處方的治療指南
結膜炎			
結膜炎第1級	持續給藥，直到有效管理事件。 以相同劑量量繼續蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	繼續。	當地眼科醫生必須處方無防腐劑局部類固醇滴劑頻繁給藥。
結膜炎第2級 第1次發生	持續給藥，直到事件已改善到≤第1級。 以相同劑量量繼續蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	繼續。	當地眼科醫生必須處方無防腐劑局部類固醇滴劑之頻繁給藥(每第二小時)，連同無防腐劑抗生素預防，諸如氯黴素，直到當地眼科醫生認為必要。
結膜炎第2級 第2次發生	持續蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)之劑量： - 若在6週內事件已改善到基線(從第2次第2級事件的發作日期算起)，則根據表3降低蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)的下一次劑量。 - 若事件在6週內未改善到≤第1級基線(從第2次第2級事件的發作日期算起)，則永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到≤第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	
結膜炎第2級 第3次發生	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	
結膜炎≥第3級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	
角膜炎			
角膜炎第1或2級	持續蒂索素單抗維多汀	扣留直到事件已改	當地眼科醫生必須處

第1次發生	(tisotumab vedotin)直到事件已改善到 ≤ 第1級。 根據表3減少蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	善到≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	方無防腐劑局部類固醇滴劑之頻繁給藥(每第二小時)，連同無防腐劑抗生素預防，諸如氯黴素，直到當地眼科醫生認為必要。
角膜炎≤ 第2級 第2次發生	持續 蒂 索 素 單 抗 維 多 汀(tisotumab vedotin) 直到事件已改善到 ≤ 第1級。 根據表3再次減少蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	
角膜炎≤ 第2級 第3次發生	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。聯繫贊助者討論繼續卡鉑(carboplatin)單獨。	扣留直到事件已改善到≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	
角膜炎≥ 第3級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。聯繫贊助者討論繼續卡鉑(carboplatin)單獨。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。	
結膜潰瘍及螢光貼劑的眼科發現必須如下處理			
任何等級 第1次發生	持續 蒂 索 素 單 抗 維 多 汀(tisotumab vedotin)直到事件有效管理。 根據表3減少蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。	當地眼科醫生必須處方無防腐劑局部類固醇滴劑之頻繁給藥(每第二小時)，連同無防腐劑抗生素預防，諸如氯黴素，直到當地眼科醫生認為必要。
任何等級 ≥ 第2次發生	如果在減少劑量後症狀不穩定/改善，個體必須永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。		
瞼球黏連(syblepharon)必須如下處理			
任何等級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。聯繫贊助者討論繼續卡鉑(carboplatin)單獨。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。	立即諮詢當地眼科醫生。
所有或眼部毒性			
所有或眼部毒性 第1級	持續給藥，直到有效管理事件。 以相同劑量量繼續蒂索素單抗維	繼續。	當地眼科醫生必須處方無防腐劑局部類固

	多汀(tisotumab vedotin)。		醇滴劑之頻繁給藥(每第二小時)，連同無防腐劑抗生素預防，諸如氯黴素，直到當地眼科醫生認為必要。
所有或眼部毒性 第2級 第1次發生	持續 蒂 索 素 單 抗 維 多 汀 (tisotumab vedotin)直到事件有效管理。 根據表3減少蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	繼續。	
所有或眼部毒性 第2級 第2次發生	持續 蒂 索 素 單 抗 維 多 汀 (tisotumab vedotin)之劑量： - 若在6週內事件已改善到基線，則根據表3降低蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)的下一劑量。 - 若事件在6週內未改善到基線，則永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	
所有或眼部毒性 第2級 第3次發生	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	立即諮詢當地眼科醫生。
所有或眼部毒性 ≥ 第3級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件已改善到 ≤ 第1級。以相同劑量量繼續卡鉑(carboplatin)。	

【 0213 】 對於周邊神經病變的 AE(包括周邊神經病變；周邊感官神經病變；周邊運動神經病變；多發性神經病變)：周邊神經病變為廣知對以鉑與紫杉烷為主的化療以及 MMAE 為主之 ADC 的治療之不良反應並報告在大約 35% 接受以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療的個體。大多數報導的病例是第 1-2 級；然而周邊神經病變是永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療的主要

原因。對 AE 或周邊神經病變的指南顯示於表 6。

【0214】對於出血的 AE：由於蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)的作用方式，出血事件被認為是特別感興趣。鼻出血是最常見報導的 AE，然而，幾乎所有病例都是第 1 級。再者，沒有觀察到活化部分凝血質時間(aPTT)或凝血酶原時間(PT)的臨床相關擾亂。劑量修改和毒性管理指南已到位(表 6)。

【0215】不良事件(AE)諸如出血增加、出血、升高的肝臟酵素、黏膜炎、嗜中性球減少症、及周邊神經病變可與蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)投予相關。血小板計數減少、嗜中性球減少症、嘔吐、及神經病變可與卡鉑(carboplatin)投予相關。提供與蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)與卡鉑(carboplatin)組合治療相關的 AE 之劑量修改和毒性管理指南，諸如出血、肝功能異常、黏膜炎、及神經病變(表 6)與對於血小板減少症、嗜中性球減少症、嘔吐(表 7)。

表 6. 與卡鉑(carboplatin)組合蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療組相關之AE(出血、肝功能異常、黏膜炎、及神經病變)之劑量修改和毒性管理指南

AE (CTCAE v4.0)	以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 採取的行動	以卡鉑(carboplatin)採取的行動
出血事件		
<ul style="list-style-type: none"> 個體根據當地標準控制生命徵象並確保個體穩定。 及時評估以辨識出血事件的潛在病因。管理最終應由潛在的診斷指示。 盡快控制實驗室凝結及血液學參數包括PT、aPTT、纖維蛋白原、血小板、INR及血紅素。 		
所有個體		
任何等級肺部或CNS出血≥第2級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 治療。	扣留直到事件解決到≤第1級以及血小板在正常範圍。
個體未在抗-凝結療法		
第1次發生出血(其他) ¹ ≥第3級	持續給藥直到： <ul style="list-style-type: none"> a) 出血已經解決。 b) 血液血紅素量穩定。 c) 沒有出血體質可能會增加持續療法的風險。 d) 沒有解剖學或病理情況可以增加出血復發的風險。 當滿足以上標準時，個體可以恢復以事件之前相同的劑量的蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療。	扣留直到事件解決到≤第1級以及血小板在正常範圍。
≥第2次發生出血(其他) ¹ ≥第3級	聯繫贊助者以討論個體可能繼續或必須永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療。	聯繫贊助者以決定卡鉑(carboplatin)單獨是否可繼續。
個體在抗-凝結療法		
INR > 3.0	輸注蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)之前，INR為> 3.0的在治療	無。

AE (CTCAE v4.0)	以蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 採取的行動	以卡鉑(carboplatin)採取的行動
	性抗凝結的個體必須持續蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)直到INR為≤3.0。在INR為≤3.0之後，個體可立刻恢復蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)投予。強烈考慮持續抗凝結直到滿足上述參數。	
出血(其他) ¹ ≥ 第3級	持續抗-凝結療法。 聯繫贊助者以討論個體是否可繼續或必須永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療。	聯繫贊助者以決定是否可繼續卡鉑(carboplatin)單獨。
肝參數升高(AST、ALT、或膽紅素)		
≥ 第3級	投予下一次劑量之前聯繫贊助者以討論蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)是否應減少、延遲或永久停止。	扣留直到事件解決到第0或1級。
黏膜炎		
第3級	持續蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 直到事件已改善到≤第2級。 根據當地實務處理。	無
≥ 第4級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	扣留直到事件解決到第0或1級。聯繫贊助者討論繼續卡鉑(carboplatin)單獨。
周邊神經病變(包括較佳術語為：神經病變周邊；周邊感官神經病變；周邊運動神經病變；多發性神經病變)		
第2及3級 先前病症起始 或惡化	持續蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin) 直到事件已改善到≤ 第1級。 根據表3減少下一次劑量	持續給藥，直到事件已改善到≤ 第1級。 根據表4減少下一次劑量。
≥ 第4級	永久停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	永久停止卡鉑(carboplatin)。

INR = 國際標準化比

¹除了發光體 (luminary) 或 CNS 出血以外之任何其他出血。

表 7.與卡鉑(carboplatin)組合蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)治療組相關之AE(血小板減少症、嗜中性球減少症、嘔吐)之劑量修改和毒性管理指南

AE (CTCAE v4.0)	毒性等級 (CTCAE v4.0)	對蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)採取的行動	對卡鉑(carboplatin)採取的行動	支持性護理
血液學				
血小板計數減少	第3至4級 第1次發生	持續給藥，直到事件已改善到≤ gr 1。繼續相同DL。	持續給藥，直到事件已改善到≤ gr 1。根據表4減少下一次劑量1 DL。	根據機構標準可使用血小板輸血。
	第3至4級 第2次發生	持續給藥，直到事件已改善到≤ gr 1。繼續相同DL。	停止。	
嗜中性球減少症	第3至4級 第1次發生	持續給藥，直到事件已改善到≤ gr 1。繼續相同DL。	持續給藥，直到事件已改善到≤ gr 1。根據表4減少下一次劑量1 DL。	根據機構標準投予群落刺激因子。
	第3至4級 第2次發生	持續給藥，直到事件已改善到≤ gr 1。聯繫贊助者以討論劑量減少或停止蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。	停止。	
發熱性嗜中性球減少症	第3級 ¹	持續給藥，直到發燒已解決且嗜中性球計數已改善到> 500/mm ³ 。繼續相同DL。	持續給藥，直到發燒已解決且嗜中性球計數已改善到> 500/mm ³ 。根據表4減少下一次劑量1 DL。	投予皮質類固醇(起始劑量為0.5至1 mg/kg強體松或均等物)，然後逐漸減少

AE (CTCAE v4.0)	毒性等級 (CTCAE v4.0)	對蒂索素單抗維 多汀 (tisotumab vedotin)採取的行 動	對卡鉑 (carboplatin) 採 取的行動	支持性護理
	第4級	持續給藥，直到 事件已改善到 ≤ gr 1。聯繫贊助者 以討論劑量減少 或停止蒂索素單 抗 維 多 汀 (tisotumab vedotin)。	停止。	投予皮質類固醇s(起 始劑量為1至2 mg/kg 強體松或均等物)，然 後逐漸減少
非血液學				
嘔吐	第4級	持續給藥，直到 事件已改善到≤ gr 1。根據表3減 少1 DL	持續給藥，直到事件已 解決。根據表4減少下 一次劑量1 DL。	根據機構標準應該充 分考慮對預防性止吐 療法的投予。

DL =劑量量； gr = 第...級

¹ 一旦復發 ≥ 第3級事件，停止卡鉑 (carboplatin)。聯繫
贊助者以討論劑量減少或停止蒂索素單抗維多汀
(tisotumab vedotin)。

【序列表】

- <110> 珍美寶股份有限公司(Genmab A/S)
- <120> 以鉑為主之劑與抗組織因子抗體-藥物共軛物的組合治療癌症之方法
- <130> 76168-20006.40
- <140> TW 108109345
<141> 2019-03-19
- <150> US 62/753,730
<151> 2018-10-31
- <150> US 62/646,256
<151> 2018-03-21
- <160> 16
- <170> FastSEQ for Windows Version 4.0
- <210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 合成構築體
- <400> 1
Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
1 5
- <210> 2
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 合成構築體
- <400> 2
Ile Ser Gly Ser Gly Asp Tyr Thr
1 5
- <210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
- <220>
<223> 合成構築體
- <400> 3
Ala Arg Ser Pro Trp Gly Tyr Tyr Leu Asp Ser
1 5 10
- <210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 4

Gln Gly Ile Ser Ser Arg
1 5

<210> 5

<211> 3

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 5

Ala Ala Ser
1

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 6

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 7

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

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 8

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

<210> 9

<211> 25

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 9

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

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 10

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

<210> 11

<211> 38

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成構築體

<400> 11

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

<210> 12

<211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 合成構築體

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

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

<220>
 <223> 合成構築體

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

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

<220>
 <223> 合成構築體

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

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

<220>
 <223> 合成構築體

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

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

<220>
 <223> 合成構築體

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

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種結合到組織因子(TF)的抗體-藥物共軛物於製造用於治療個體中癌症之方法的藥劑之用途，其中該藥劑係與以鉑為主之劑組合使用，其中，該抗體-藥物共軛物包含共軛到阿瑞他汀(auristatin)的抗-TF抗體或其抗原結合片段，其中，該抗體-藥物共軛物之該抗-TF抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，該重鏈可變區包含：

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

其中，該輕鏈可變區包含：

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

【第2項】

如申請專利範圍第1項之用途，其中，以劑量範圍為約0.9 mg/kg至約2.1 mg/kg投予該抗體-藥物共軛物。

【第3項】

如申請專利範圍第2項之用途，其中，以劑量為約1.3 mg/kg投予該抗體-藥物共軛物。

【第4項】

如申請專利範圍第2項之用途，其中，以劑量為1.3

mg/kg 投予該抗體-藥物共軛物。

【第 5 項】

如申請專利範圍第 2 項之用途，其中，以劑量為約 2.0 mg/kg 投予該抗體-藥物共軛物。

【第 6 項】

如申請專利範圍第 2 項之用途，其中，以劑量為 2.0 mg/kg 投予該抗體-藥物共軛物。

【第 7 項】

如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予該抗體-藥物共軛物。

【第 8 項】

如申請專利範圍第 7 項之用途，其中，約每 3 週 1 次投予該抗體-藥物共軛物。

【第 9 項】

如申請專利範圍第 7 項之用途，其中，每 3 週 1 次投予該抗體-藥物共軛物。

【第 10 項】

如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，以劑量介於約 AUC=4 與約 AUC=6 之間投予該以鉑為主之劑。

【第 11 項】

如申請專利範圍第 10 項之用途，其中，投予劑量為約 AUC=5 之該以鉑為主之劑。

【第 12 項】

如申請專利範圍第 10 項之用途，其中，投予劑量為 AUC=5 之該以鉑為主之劑。

【第 13 項】

如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，約每 1 週 1 次、約每 2 週 1 次、約每 3 週 1 次或約每 4 週 1 次投予該以鉑為主之劑。

【第 14 項】

如申請專利範圍第 13 項之用途，其中，投予該以鉑為主之劑約每 3 週 1 次。

【第 15 項】

如申請專利範圍第 13 項之用途，其中，投予該以鉑為主之劑每 3 週 1 次。

【第 16 項】

如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，該癌症為膀胱癌。

【第 17 項】

如申請專利範圍第 1 項之用途，其中，該癌症為子宮頸癌。

【第 18 項】

如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，該個體不為治癒性療法之候選人。

【第 19 項】

如申請專利範圍第 18 項之用途，其中，治癒性療法包含放射線療法及/或切除手術(exenterative surgery)。

【第 20 項】

如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，該個體尚未接受先前該子宮頸癌的全身性療法。

【第 21 項】

如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，該子宮頸癌為腺癌、腺鱗癌或鱗狀細胞癌。

【第 22 項】

如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，該子宮頸癌為後期子宮頸癌。

【第 23 項】

如申請專利範圍第 22 項之用途，其中，該後期子宮頸癌為第 3 期或第 4 期子宮頸癌。

【第 24 項】

如申請專利範圍第 22 項之用途，其中，該後期子宮頸癌為轉移性子宮頸癌。

【第 25 項】

如申請專利範圍第 17 項之用途，其中，該子宮頸癌為復發子宮頸癌。

【第 26 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該阿瑞他汀為一甲基阿瑞他汀。

【第 27 項】

如申請專利範圍第 26 項之用途，其中，該一甲基阿瑞他汀為一甲基阿瑞他汀 E(MMAE)。

【第 28 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該抗體-藥物共軛物之該抗-TF 抗體或其抗原結合片段為單株抗體或其單株抗原結合片段。

【第 29 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該抗體-藥物共軛物之該抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含與 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列至少 85% 同一性之胺基酸序列。

【第 30 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該抗體-藥物共軛物之該抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:7 之該胺基酸序列，以及輕鏈可變區，其包含 SEQ ID NO:8 之該胺基酸序列。

【第 31 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該抗體-藥物共軛物之該抗-TF 抗體為蒂索素單抗 (tisotumab)。

【第 32 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該抗體-藥物共軛物進一步包含該抗-TF 抗體或其抗原結合片段與該阿瑞他汀之間的連接子。

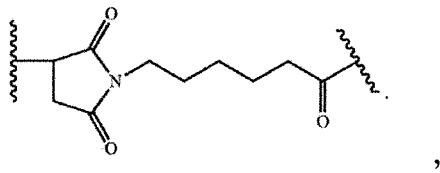
【第 33 項】

如申請專利範圍第 32 項之用途，其中，該連接子為可裂解胜肽連接子。

【第 34 項】

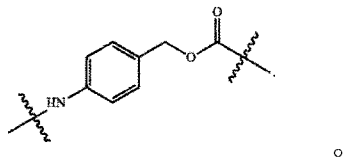
如申請專利範圍第 33 項之用途，其中，該可裂解胜肽連接子具有式： $-MC-vc-PAB-$ ，其中：

a) MC 為：



b) vc 為二胜肽纈胺酸-瓜胺酸，以及

c) PAB 為：

**【第 35 項】**

如申請專利範圍第 32 項之用途，其中，該連接子附接到藉由該抗-TF 抗體或其抗原結合片段之部分還原或全還原所得之該抗-TF 抗體之巰基(sulphydryl)殘基。

【第 36 項】

如申請專利範圍第 35 項之用途，其中，該連接子附接到 MMAE，其中該抗體-藥物共軛物具有下述結構：

該以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

【第42項】

如申請專利範圍第1至25項中任一項之用途，其中，該以鉑為主之劑為順鉑(cisplatin)。

【第43項】

如申請專利範圍第1至25項中任一項之用途，其中，該以鉑為主之劑的投予途徑為靜脈內。

【第44項】

如申請專利範圍第1至25項中任一項之用途，其中，該以鉑為主之劑及該抗體-藥物共軛物係依序投予。

【第45項】

如申請專利範圍第1至25項中任一項之用途，其中，該以鉑為主之劑及該抗體-藥物共軛物係同時投予。

【第46項】

如申請專利範圍第1至25項中任一項之用途，其中，至少約0.1%、至少約1%、至少約2%、至少約3%、至少約4%、至少約5%、至少約6%、至少約7%、至少約8%、至少約9%、至少約10%、至少約15%、至少約20%、至少約25%、至少約30%、至少約35%、至少約40%、至少約45%、至少約50%、至少約60%、至少約70%、或至少約80%之該子宮頸癌細胞表現TF。

【第47項】

如申請專利範圍第1至25項中任一項之用途，其中，相對於基線，該個體中一或多個治療效果在投予該抗體-

藥物共軛物及該以鉑為主之劑之後受到改善。

【第 48 項】

如申請專利範圍第 47 項之用途，其中，該一或多個治療效果係選自下列所組成之群組：衍生自該子宮頸癌的腫瘤尺寸、客觀反應率、反應持續時間、反應時間、無進展存活、及整體存活。

【第 49 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，相對於在投予該抗體-藥物共軛物及該以鉑為主之劑之前衍生自該子宮頸癌的腫瘤尺寸，衍生自該子宮頸癌的該腫瘤尺寸縮小至少約 10%、至少約 15%、至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

【第 50 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該客觀反應率為至少約 20%、至少約 25%、至少約 30%、至少約 35%、至少約 40%、至少約 45%、至少約 50%、至少約 60%、至少約 70%、或至少約 80%。

【第 51 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，在投予該抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少

約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的無進展存活。

【第 52 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，在投予該抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，該個體呈現至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年的整體存活。

【第 53 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，在投予該抗體-藥物共軛物及以鉑為主之劑之後，對該抗體-藥物共軛物的該反應持續時間為至少約 1 個月、至少約 2 個月、至少約 3 個月、至少約 4 個月、至少約 5 個月、至少約 6 個月、至少約 7 個月、至少約 8 個月、至少約 9 個月、至少約 10 個月、至少約 11 個月、至少約 12 個月、至少約 18 個月、至少約 2 年、至少約 3 年、至少約 4 年、或至少約 5 年。

【第 54 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該個體具有一或多種不良事件且經進一步投予額外治療劑以消除或減少該一或多種不良事件之嚴重度。

【第 55 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該個體有發展一或多種不良事件的風險且經進一步投予額外治療劑以避免或減少該一或多種不良事件之嚴重度。

【第 56 項】

如申請專利範圍第 54 項之用途，其中，該一或多種不良事件為出血、噁心、脫毛、結膜炎、角膜炎、結膜潰瘍、黏膜炎、便秘、食慾下降、腹瀉、嘔吐、嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、血小板計數減少、或出血增加。

【第 57 項】

如申請專利範圍第 54 項之用途，其中，該一或多種不良事件為第 3 級或更高級不良事件。

【第 58 項】

如申請專利範圍第 54 項之用途，其中，該一或多種不良事件為嚴重不良事件。

【第 59 項】

如申請專利範圍第 54 項之用途，其中，該一或多種不良事件為結膜炎及/或角膜炎且該額外劑為不含防腐劑的潤滑眼藥水、眼部血管收縮劑及/或類固醇眼藥水。

【第 60 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該個體為人類。

【第 61 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，

該抗體-藥物共軛物為在包含該抗體-藥物共軛物及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

【第 62 項】

如申請專利範圍第 1 至 25 項中任一項之用途，其中，該以鉑為主之劑為在包含該以鉑為主之劑及醫藥上可接受之載劑的醫藥組成物中。

【第 63 項】

一種套組，包含：

(a) 範圍為約 AUC=4 至約 AUC=6 的以鉑為主之劑之劑量；

(b) 範圍為約 0.9 mg/kg 至約 2.1 mg/kg 的結合到組織因子 (TF) 的抗體-藥物共軛物之劑量，其中，該抗體-藥物共軛物包含共軛到阿瑞他汀的抗-TF 抗體或其抗原結合片段，其中，該抗體-藥物共軛物之該抗-TF 抗體或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中，該重鏈可變區包含：

(i) CDR-H1，包含 SEQ ID NO:1 之胺基酸序列；

(ii) CDR-H2，包含 SEQ ID NO:2 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-H3，包含 SEQ ID NO:3 之胺基酸序列；

其中，該輕鏈可變區包含：

(i) CDR-L1，包含 SEQ ID NO:4 之胺基酸序列；

(ii) CDR-L2，包含 SEQ ID NO:5 之胺基酸序列；及

(iii) CDR-L3，包含 SEQ ID NO:6 之胺基酸序列；以及

(c) 使用根據申請專利範圍第 1 至 62 項中任一項之用

途的該以鉑為主之劑及該抗體藥物共軛物的說明書。

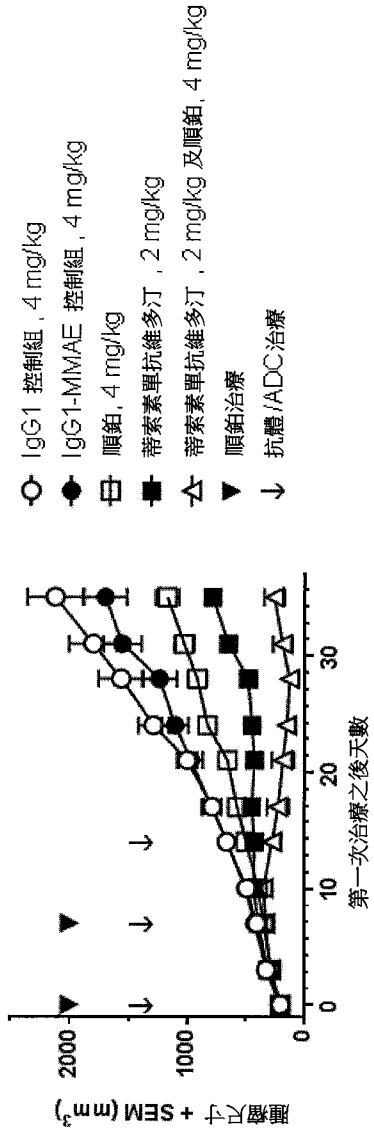
【第 64 項】

如申請專利範圍第 63 項之套組，其中，該以鉑為主之劑為卡鉑(carboplatin)。

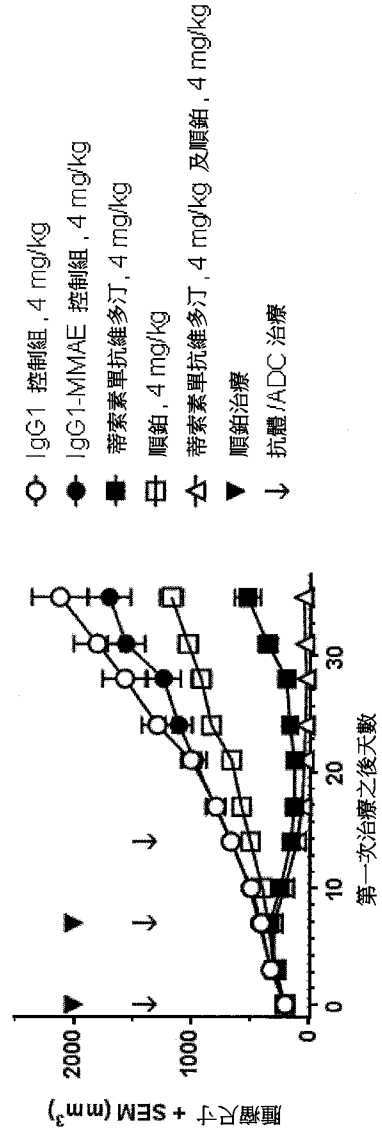
【第 65 項】

如申請專利範圍第 63 或 64 項之套組，其中，該抗體-藥物共軛物為蒂索素單抗維多汀(tisotumab vedotin)。

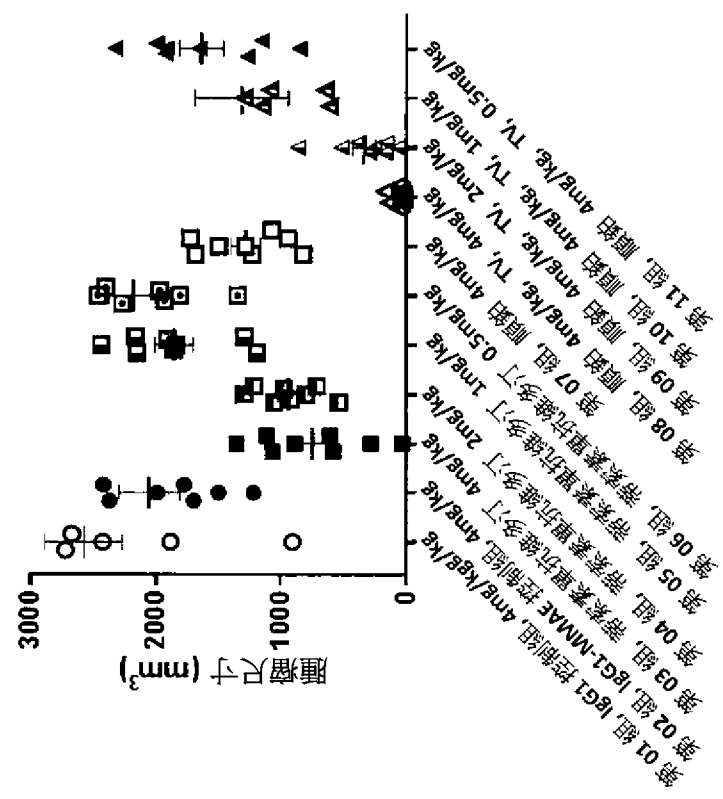
【發明圖式】



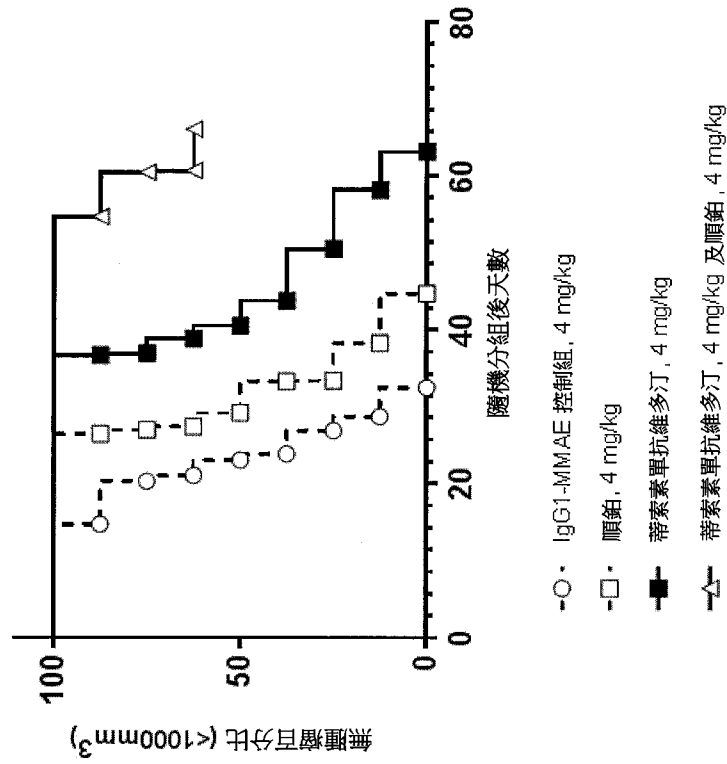
【圖 1A】



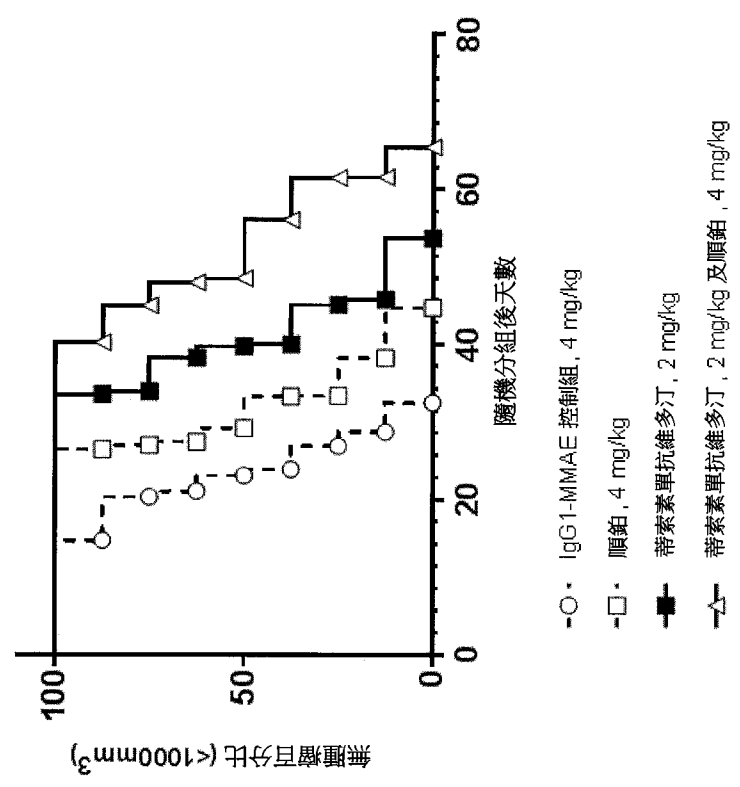
【圖 1B】



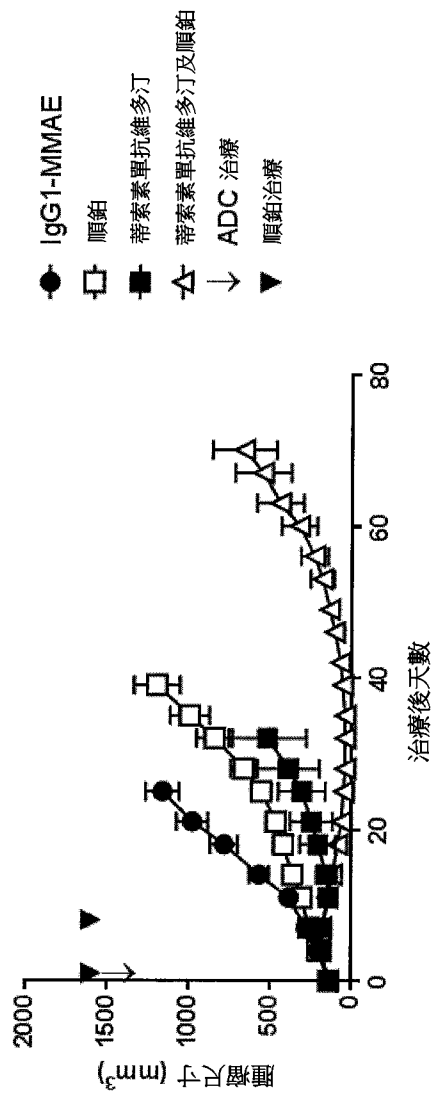
【圖 1C】



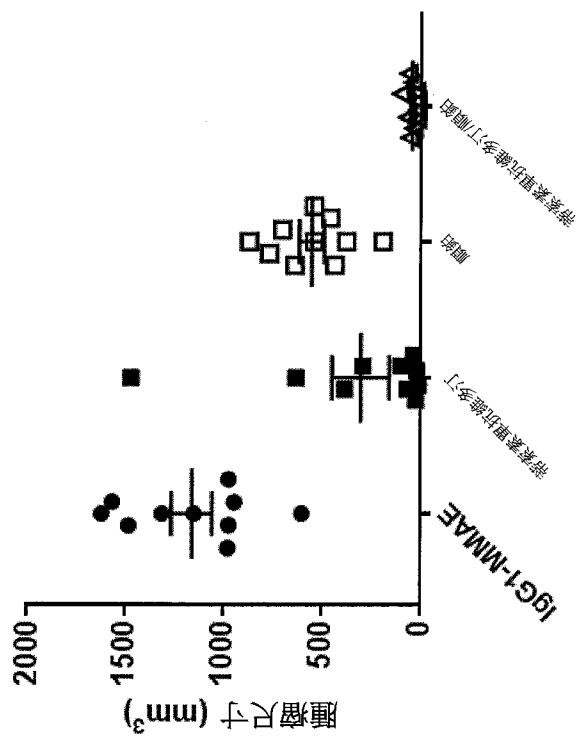
【圖 1D】



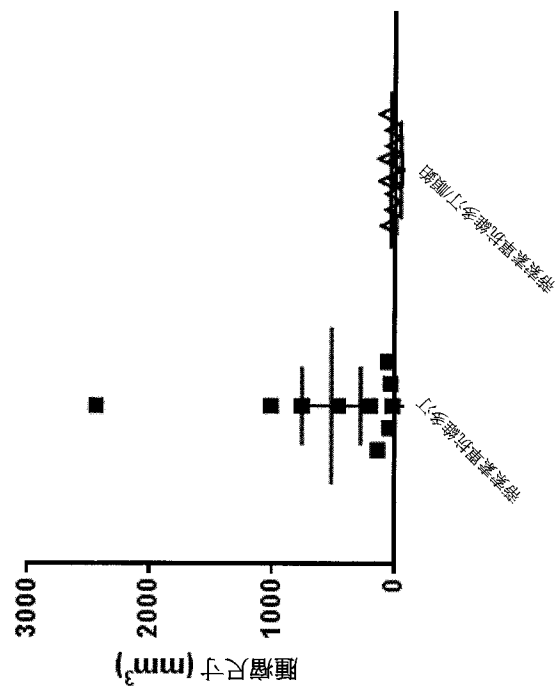
【圖 1E】



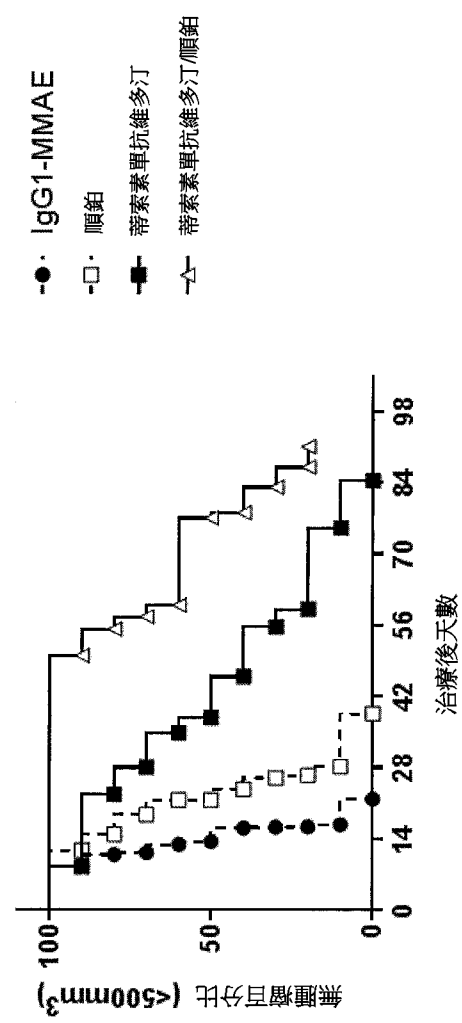
【圖 2A】



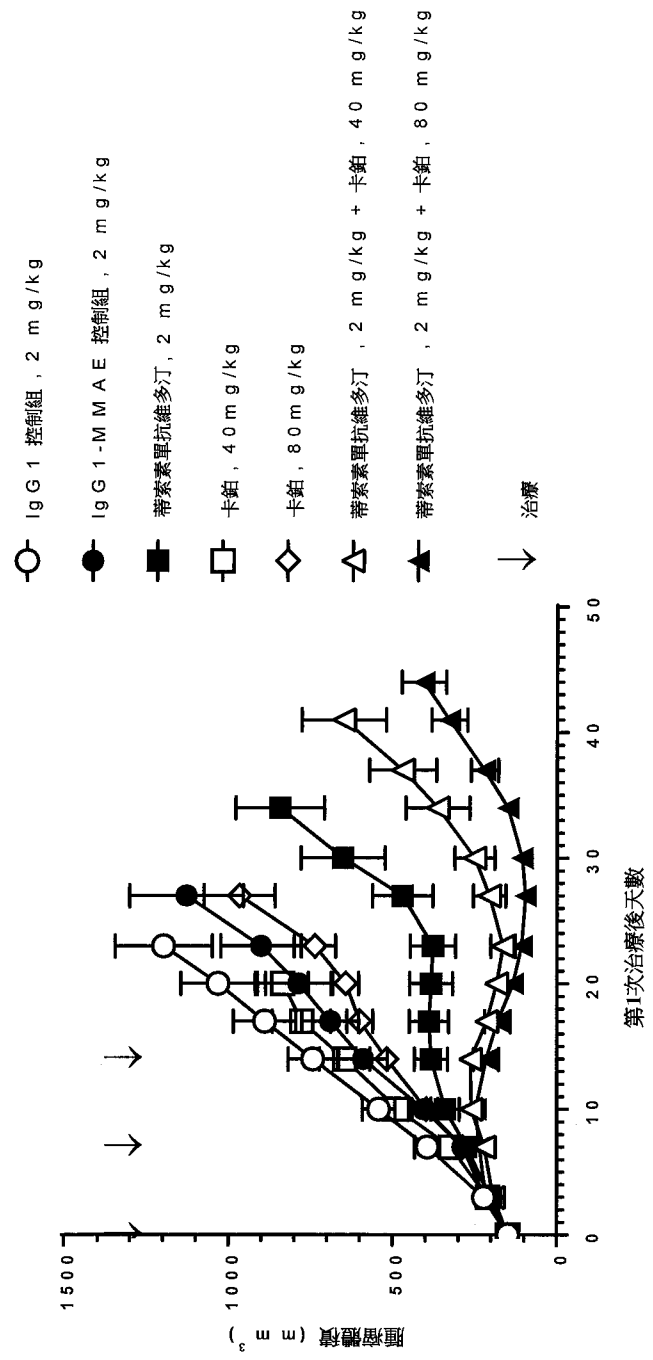
【圖 2B】



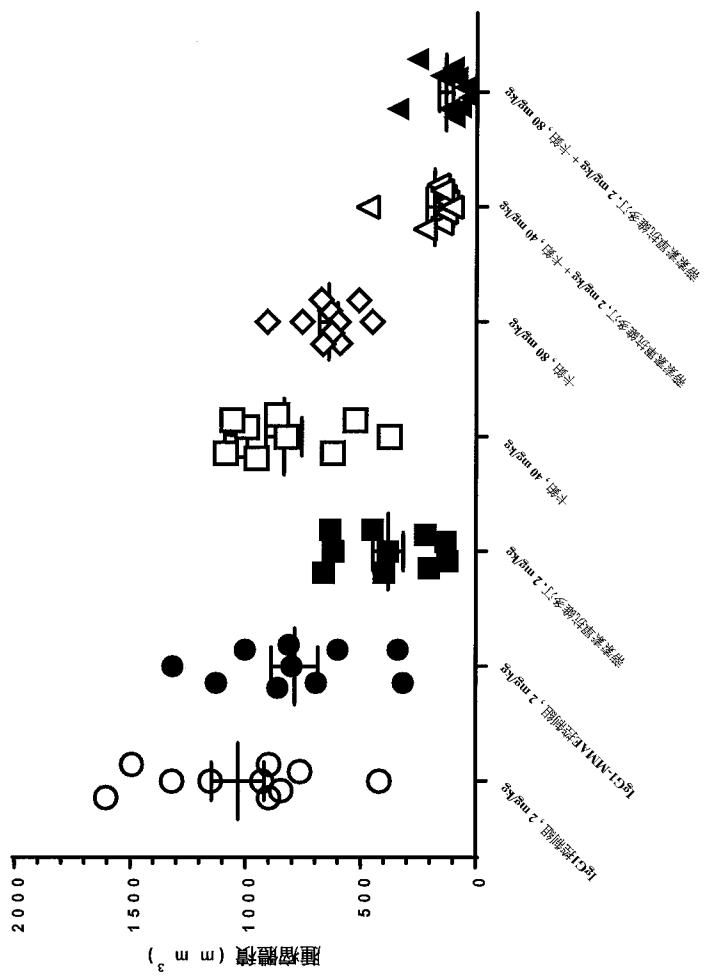
【圖 2C】



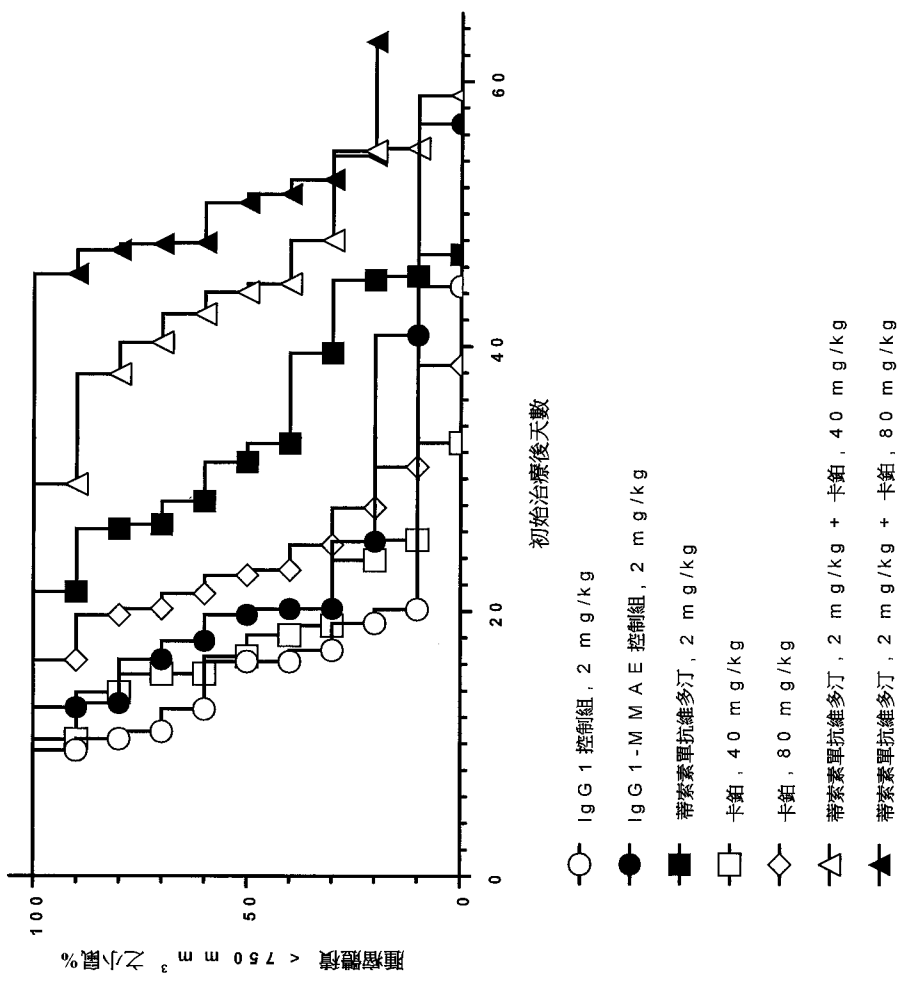
【圖 2D】



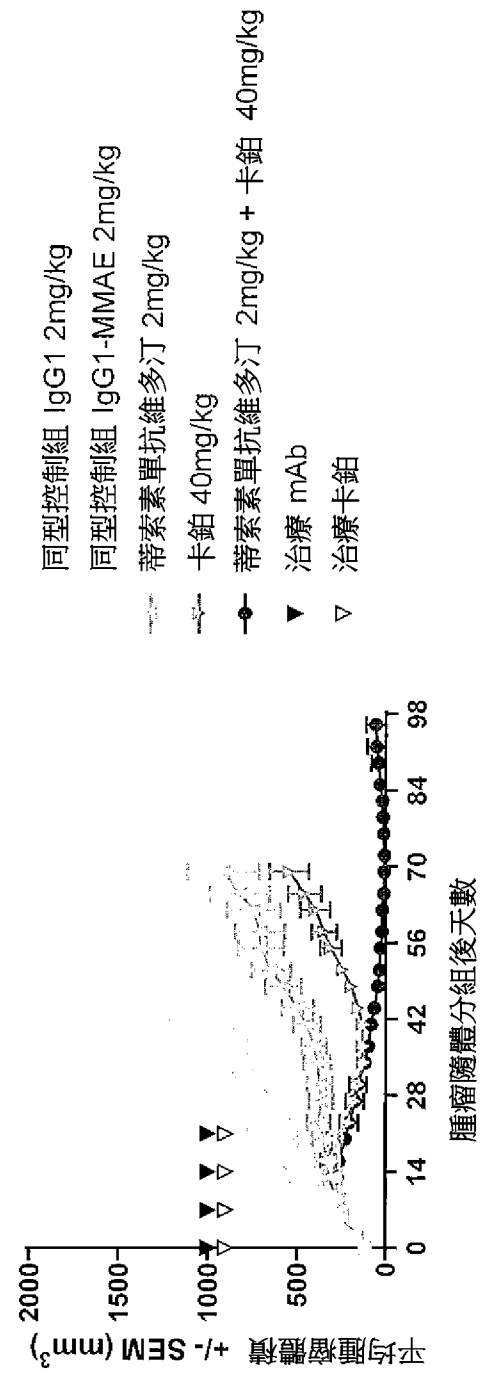
【圖 3A】



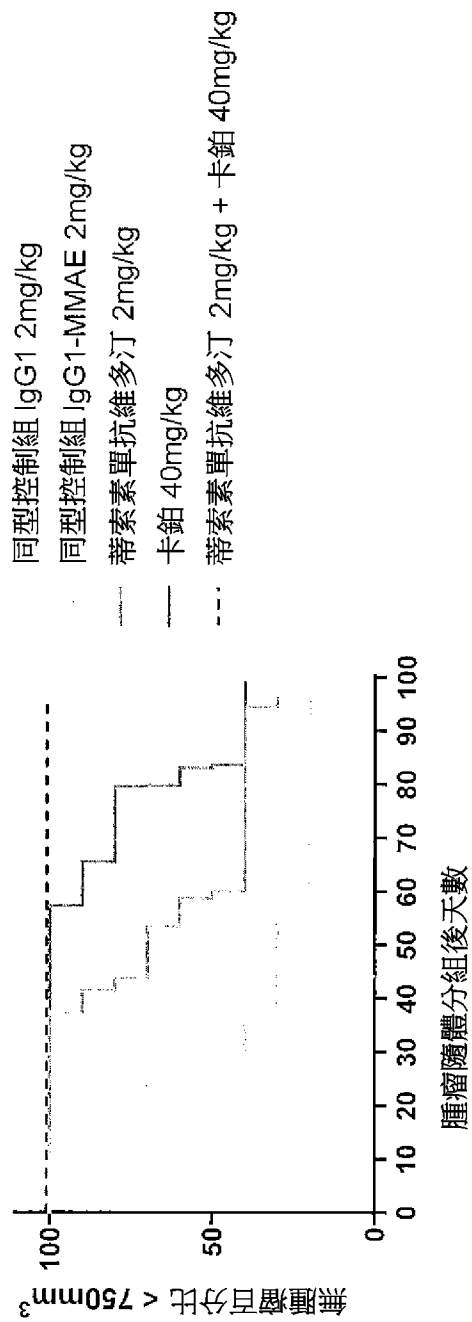
【圖 3B】



【圖 3C】



【圖 4A】



【圖 4B】