



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118176017 A

(43) 申请公布日 2024.06.11

(21) 申请号 202280066732.3

(22) 申请日 2022.10.25

(66) 本国优先权数据

202111247635.8 2021.10.26 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.04.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/127280 2022.10.25

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/072043 ZH 2023.05.04

(71) 申请人 正大天晴药业集团股份有限公司

地址 222062 江苏省连云港市郁州南路369号

(72) 发明人 李许 张喜全 王训强 于鼎

梁洪铭 黄剑强

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 38/17 (2006.01)

A61K 47/55 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

(54) 发明名称

治疗肿瘤的联用药物

(57) 摘要

提供一种治疗肿瘤的联用药物,其包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇;任选地,还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。还提供一种治疗肿瘤的联用药物,其包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、亚叶酸、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂;任选地,还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。还提供用于治疗肿瘤的试剂盒,其包含所述的联用药物。此外,还提供所述联用药物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途以及所述联用药物治疗肿瘤的方法。

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2023年5月4日 (04.05.2023)



(10) 国际公布号
WO 2023/072043 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 39/395 (2006.01) *A61K 31/4709* (2006.01)
A61K 38/17 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01) *A61P 35/02* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/127280

(22) 国际申请日: 2022年10月25日 (25.10.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202111247635.8 2021年10月26日 (26.10.2021) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团股份有限公司 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路369号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 李许 (LI, Xu); 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。张喜全 (ZHANG, Xiquan); 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。王训强 (WANG, Xunqiang); 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。于鼎 (YU, Ding); 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。梁洪铭 (LIANG, Hongming); 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。黄剑强 (HUANG, Jianqiang); 中国江苏省南京市江宁区福英路1099号 (江宁高新园), Jiangsu 211100 (CN)。

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 包括说明书序列表部分(细则5.2(a))。

(54) Title: COMBINED DRUG FOR TREATING TUMORS

(54) 发明名称: 治疗肿瘤的联用药物

(57) Abstract: Provided is a combined drug for treating tumors, comprising an anti-PD-L1 antibody-TGFβRII fusion protein, gemcitabine and abraxane, and optionally, further comprising anlotinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided is a combined drug for treating tumors, comprising an anti-PD-L1 antibody-TGFβRII fusion protein, folinic acid, fluorouracil, irinotecan and oxaliplatin, and optionally, further comprising anlotinib or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also provided is a kit for treating tumors, comprising the combined drug. In addition, also provided are the use of the combined drug in preparation for a drug for treating tumors and a method for treating tumors by using the combined drug.

(57) 摘要: 提供一种治疗肿瘤的联用药物, 其包括抗PD-L1抗体-TGFβRII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇; 任选地, 还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。还提供一种治疗肿瘤的联用药物, 其包括抗PD-L1抗体-TGFβRII融合蛋白、亚叶酸、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂; 任选地, 还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。还提供用于治疗肿瘤的试剂盒, 其包含所述的联用药物。此外, 还提供所述联用药物在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途以及所述联用药物治疗肿瘤的方法。

WO 2023/072043 A1

治疗肿瘤的联用药物

技术领域

本公开属于生物医药领域，具体涉及治疗肿瘤的联用药物。

背景技术

胰腺癌是最具侵袭性的癌症，大多数患者初诊时已发生转移。转移性胰腺癌预后极差，即使随着科技的发展，治疗胰腺癌的外科手术技术和药物治疗等手段在不断改进，但胰腺癌患者存活率的提升仍然非常有限，在过去的45年内（1975-2020），胰腺癌患者的5年生存率仅仅从3%提升到9%。

目前针对失去手术价值的转移性胰腺癌主要依靠药物治疗，全球多个国家包括我国胰腺癌治疗指南推荐的一线治疗方案有两种，即AG方案（吉西他滨(Gemcitabine)和白蛋白紫杉醇(Abraxane/nab-paclitaxel)联用)和FOLFIRINOX方案（亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂联用）。

程序性死亡配体1 (Programmed death-ligand 1, PD-L1) 是程序性死亡分子1 (Programmed death, PD-1) 的一个配体，高表达于各种实体恶性肿瘤，且表达水平和受试者的临床表现及预后紧密相关。在肿瘤微环境中，肿瘤细胞表面的PD-L1通过与T细胞表面的PD-1或CD80的结合，抑制T细胞的激活和增殖，促进效应T细胞进入衰竭或无反应状态，诱导T细胞的凋亡，刺激辅助T细胞分化为调节性T细胞，从而阻止T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。抗PD-L1抗体可以通过阻断PD-L1与PD-1及CD80的相互作用，避免肿瘤微环境中的效应T细胞的活性被抑制，增强内源性抗肿瘤免疫效应。TGF- β (Transforming growth factor β) 属于调节细胞生长和分化的TGF- β 超家族，通过介导SMAD通路促进肿瘤侵袭和转移，同时抑制T细胞的活化和分化，提高PD-L1表达，进而促进肿瘤生长。抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白能够在抑制PD-L1/PD-1通路的基础上抑制TGF- β 信号通路，改善免疫微环境，增强免疫治疗的效果。

酪氨酸激酶 (Tyrosine kinase) 是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酶，在细胞内的信号转导中起着重要的作用，它参与正常细胞的调节、信号传递和发育，也与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡密切相关。许多受体酪氨酸激酶 (Receptor tyrosine kinase, RTK) 都与肿瘤的形成相关，根据其细胞外区域结构的不同可分为表皮生长因子受体 (EGFR)、血小板衍生生长因子受体 (PDGFR)、血管内皮生长因子受体 (VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 等。

安罗替尼 (Anlotinib) 是一种喹啉衍生物类酪氨酸激酶抑制剂，其作为多靶点酪氨酸激酶抑制剂在影响肿瘤血管生成和增殖信号传导方面发挥作用，主要靶点包括：受体酪氨酸激酶 VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), VEGFR3 (FLT4), EGFR, FGFR1-4, PDGFR α 和 β , 以及干细胞因子受体 (SCFR) 7、8 和 9。

因此，需要更为有效的治疗剂以供临床使用，例如一种以上药物的组合使用。

发明概述

在一方面，本公开提供药物组合，其包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物；任选地，还包括含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为200-1200 mg的抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、单位剂量为0.2 g和/或1.0 g的吉西他滨、和单位剂量为100 mg的白蛋白紫杉醇；任选地，所述药物组合还包括单位剂量为6 mg、8 mg、10 mg和/或12 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇可分开包装或包装在一起。并且其中，所述抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白能够以单份或多个等份进行包装，所述吉西他滨能够以单份或多个等份进行包装，所述白蛋白紫杉醇能够以单份或多个等份进行包装。

在一些实施方案中，所述抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐可分开包装或包装在一起。并且其中，所述抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白能够以单份或多个等份进行包装，所述吉西他滨能够以单份或多个等份进行包装，所述白蛋白紫杉醇能够以单

份或多个等份进行包装，所述安罗替尼或其药学上可接受的盐能够以单份或多个等份进行包装。

在一些实施方案中，所述药物组合用于治疗肿瘤。在一些实施方案中，所述药物组合用于治疗胰腺癌。

在另一方面，本公开提供用于治疗胰腺癌的药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在另一方面，本公开还提供在受试者中治疗胰腺癌的方法，其包括向受试者给予有效量的本公开的药物组合。另外，本公开还提供了本公开的药物组合在制备用于治疗胰腺癌的药物中的用途。或者，本公开还提供了抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇，任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐在制备用于治疗胰腺癌的药物中的用途。

在一些实施方案中，所述药物组合是固定组合。在一些实施方案中，所述固定组合呈固体药物组合物的形式或液体药物组合物的形式。

在一些实施方案中，所述药物组合是非固定组合。在一些实施方案中，所述非固定组合中的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式。在一些实施方案中，所述非固定组合中的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为液体药物组合物。在一些具体实施方案中，所述液体药物组合物为注射液。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含吉西他滨的药物组合物为固体药物组合物。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含白蛋白紫杉醇的药物组合物为固体药物组合物。

在一些实施方案中，所述非固定组合中，含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物为固体药物组合物。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白每次以 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 的剂量施用。

在一些实施方案中，所述吉西他滨以每周一次 500-1000 mg/m² 吉西他滨的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

在一些实施方案中，所述白蛋白紫杉醇以每周一次 75-125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

在一些实施方案中，所述安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 6 mg、8 mg、10 mg 或 12 mg 安罗替尼的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

在另一方面，本公开提供用于治疗胰腺癌的试剂盒，其包括本公开的药物组合。在一些实施方案中，所述试剂盒包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在另一方面，本公开还提供药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。另外，本公开提供用于治疗胰腺癌的药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。另外，本公开还提供了抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂，任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐在制备用于治疗胰腺癌肿瘤的药物中的用途。

发明详述

本公开提供药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。或者，本公开还提供药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII

融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂；任选地，还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中，所述药物组合用于治疗肿瘤。

本公开还提供本公开的¹药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供本公开的¹药物组合治疗肿瘤的用途。本公开还提供治疗肿瘤的方法，包括向受试者给予有效量的本公开的¹药物组合。

本公开还提供用于治疗肿瘤的试剂盒，所述试剂盒包括本公开的¹药物组合。在一些实施方案中，所述试剂盒还包括本公开的¹药物组合治疗肿瘤的说明。

此外，本公开还提供用于治疗肿瘤的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白。本公开还提供抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白治疗肿瘤的用途。本公开还提供治疗肿瘤的方法，包括向受试者给予有效量的本公开的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白。

在一些实施方案中，所述肿瘤为胰腺癌。

药物组合

在一方面，本公开提供一种药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括含抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物。任选地，所述药物组合还包括含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。

在一些实施方案中，所述药物组合包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括将抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇联合使用以治疗肿瘤的说明。在一些实施方案中，所述药物组合中的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇分开包装于各自的药盒中，所述药盒还包括将抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇联合使用以治疗肿瘤的说明。在另外一些实施方案中，所述药物组合包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括将抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和安罗替尼或其药学上可接受的盐联合使用以治疗肿瘤的说明。在另外一些实施方案中，所述药物组合中的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和安罗替尼或其药学上可接受的盐分开包装于各自的药盒中，所述药盒还包括将抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和安罗替尼或其药学上可接受的盐联合使用以治疗肿瘤的说明。在一些实施方案中，所述肿瘤为胰腺癌。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 200-1200 mg 或 200-600 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 的吉西他滨、和单位剂量为 100 mg 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括单位剂量为 6 mg、8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 350 mg、约 400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg 和/或约 1200 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白，单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 的吉西他滨，和单位剂量为 100 mg 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括单位剂量为 6 mg、8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 200 mg、约 400 mg 和/或约 600 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白，单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 的吉西他滨，和单位剂量为 100 mg 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括单位剂量为 8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为 200-1200 mg 或 200-600 mg 抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白的含抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白的药物组合物、单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 吉西他滨的含吉西他滨的药物组合物、和单位剂量为 100 mg 白蛋白紫杉醇的含白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括单位剂量为 6 mg、8 mg、10 mg 和/或 12 mg 安罗替尼的含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位剂量为约 200 mg、约 250 mg、约 300 mg、约 350 mg、约

400 mg、约 450 mg、约 500 mg、约 550 mg、约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg 和/或约 1200 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物，单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 吉西他滨的含吉西他滨的药物组合物，和单位为 100 mg 白蛋白紫杉醇的含白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括单位为 6 mg、8 mg、10 mg 和/或 12 mg 安罗替尼的含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合包括单位为约 200 mg、约 400 mg 和/或约 600 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物，单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 吉西他滨的含吉西他滨的药物组合物，和单位为 100 mg 白蛋白紫杉醇的含白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括单位为 8 mg、10 mg 和/或 12 mg 安罗替尼的含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合包括 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，100-3000 mg/m²、200-2000 mg/m²、500-1500 mg/m²、或 500-1000 mg/m² 的吉西他滨，和 10-500 mg/m²、30-300 mg/m²、100-200 mg/m²、或 75-125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg、约 1800 mg、约 1900 mg、约 2000 mg、约 2100 mg、约 2200 mg、约 2300 mg 和/或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，500-1000 mg/m² 的吉西他滨，和 75-125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括约 600 mg、约 1200 mg、约 1800 mg 和/或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，500-1000 mg/m² 的吉西他滨，和 75-125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合包括约 1200 mg 和/或约 1800 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、1000 mg/m² 的吉西他滨、和 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 8 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的含量为一日剂量。在一些实施方案中，所述药物组合中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的含量为统一剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合中，吉西他滨的含量为一日剂量。在一些实施方案中，所述药物组合中，吉西他滨的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合中，白蛋白紫杉醇的含量为一日剂量。在一些实施方案中，所述药物组合中，白蛋白紫杉醇的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合中，安罗替尼或其药学上可接受的盐的含量为一日剂量。在一些实施方案中，所述药物组合中，安罗替尼或其药学上可接受的盐的含量为一日一次剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，200-6000 mg/m²、400-4000 mg/m²、1000-3000 mg/m²、或 1000-2000 mg/m² 的吉西他滨，和 20-1000 mg/m²、60-600 mg/m²、200-400 mg/m²、或 150-250 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 84-168 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg、约 1800 mg、约 1900 mg、约 2000 mg、约 2100 mg、约 2200 mg、约 2300 mg 和/或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，1000-2000 mg/m² 的吉西他滨，和 150-250 mg/m² 的白蛋白

紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 84-168 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括约 600 mg、约 1200 mg、约 1800 mg 和/或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，1000-2000 mg/m² 的吉西他滨，和 150-250 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 84-168 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括约 1200 mg 和/或约 1800 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、2000 mg/m² 的吉西他滨、和 250 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。任选地，所述药物组合还包括 112 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括含 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物，含 200-6000 mg/m²、400-4000 mg/m²、1000-3000 mg/m²、或 1000-2000 mg/m² 吉西他滨的药物组合物，和含 20-1000 mg/m²、60-600 mg/m²、200-400 mg/m²、或 150-250 mg/m² 白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括含 84-168 mg 安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括含约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg、约 1800 mg、约 1900 mg、约 2000 mg、约 2100 mg、约 2200 mg、约 2300 mg 和/或约 2400 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物，含 1000-2000 mg/m² 吉西他滨的药物组合物，和含 150-250 mg/m² 白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括含 84-168 mg 安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括含约 600 mg、约 1200 mg、约 1800 mg 和/或约 2400 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物，含 1000-2000 mg/m² 吉西他滨的药物组合物，和含 150-250 mg/m² 白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括含 84-168 mg 安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括含约 1200 mg 和/或约 1800 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含 2000 mg/m² 吉西他滨的药物组合物、和含 250 mg/m² 白蛋白紫杉醇的药物组合物；其中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为单剂量或多剂量。任选地，所述药物组合还包括含 112 mg 安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为多剂量。

在一些实施方案中，所述药物组合中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和吉西他滨的质量比为 (0.1-10):1、(0.125-2):1、(0.125-1.5):1 或 (0.25-1.5):1，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和白蛋白紫杉醇的质量比为 (0.1-30):1、(1-15):1、(2-15):1 或 (2-10):1；其中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇可分开包装或包装在一起。并且其中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白能够以单份或多个等份（例如 2 等份、3 等份、4 等份、5 等份、6 等份、7 等份、8 等份、9 等份、10 等份、12 等份或更多等份）进行包装；吉西他滨能够以单份或多个等份进行包装；白蛋白紫杉醇能够以单份或多个等份进行包装。

在另外一些实施方案中，所述药物组合中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和吉西他滨的质量比为 (0.1-10):1、(0.125-2):1、(0.125-1.5):1 或 (0.25-1.5):1，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和白蛋白紫杉醇的质量比为 (0.1-30):1、(1-15):1、(2-15):1 或 (2-10):1，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和安罗替尼或其药学上可接受的盐的质量比为 (3.5-29.0):1、(7.1-29.0):1、(7.1-21.5):1、(7.1-14.5):1、(10.5-21.5):1、50:7 或 75:7；其中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和安罗替尼或其药学上可接受的盐可分开包装或包装在一起。并且其中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白能够以单份或多个等份（例如 2 等份、3 等份、4 等份、5 等份、6 等份、7 等份、8 等份、9 等份、10 等份、12 等份或更多等份）进行包装。

份)进行包装;吉西他滨能够以单份或多个等份进行包装;白蛋白紫杉醇能够以单份或多个等份进行包装;安罗替尼或其药学上可接受的盐能够以单份或多个等份(例如7等份、14等份、28等份或更多等份)进行包装。

在一些实施方案中,所述药物组合包括含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物,其中含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物被制备为适合第一次给药时向患者给予600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或1800-2400 mg抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的单剂量或多剂量,含吉西他滨的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予100-3000 mg/m²、200-2000 mg/m²、500-1500 mg/m²、或500-1000 mg/m²吉西他滨的单剂量或多剂量,含白蛋白紫杉醇的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予10-500 mg/m²、30-300 mg/m²、100-200 mg/m²、或75-125 mg/m²白蛋白紫杉醇的单剂量或多剂量。

在一些实施方案中,所述药物组合包括含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物,其中含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物被制备为适合第一次给药时向患者给予约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg、约1200 mg、约1300 mg、约1400 mg、约1500 mg、约1600 mg、约1700 mg、约1800 mg、约1900 mg、约2000 mg、约2100 mg、约2200 mg、约2300 mg或约2400 mg抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的单剂量或多剂量,含吉西他滨的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予500-1000 mg/m²吉西他滨的单剂量或多剂量,含白蛋白紫杉醇的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予75-125 mg/m²白蛋白紫杉醇的单剂量或多剂量。

在一些实施方案中,所述药物组合包括含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物,其中含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物被制备为适合第一次给药时向患者给予约600 mg、约1200 mg、约1800 mg或约2400 mg抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的单剂量或多剂量,含吉西他滨的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予500-1000 mg/m²吉西他滨的单剂量或多剂量,含白蛋白紫杉醇的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予75-125 mg/m²白蛋白紫杉醇的单剂量或多剂量。

在一些实施方案中,所述药物组合包括含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物,其中含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的药物组合物被制备为适合第一次给药时向患者给予约1200 mg或约1800 mg抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白的单剂量或多剂量,含吉西他滨的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予1000 mg/m²吉西他滨的单剂量或多剂量,含白蛋白紫杉醇的药物组合物被制备为适合连续2周、每周向患者给予125 mg/m²白蛋白紫杉醇的单剂量或多剂量。

在另外一些实施方案中,所述含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物被制备为适合连续14天、每天向患者给予6-12 mg安罗替尼的单剂量。更具体地,所述含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物被制备为适合连续14天、每天向患者给予6 mg、8 mg、10 mg或12 mg安罗替尼的单剂量。更具体地,所述含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物被制备为适合连续14天、每天向患者给予8 mg安罗替尼的单剂量。

在另一方面,本公开还提供包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇的药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇的药物组合治疗肿瘤的方法,包括向受试者给予有效量的包含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇的药物组合。在一些实施方案中,所述肿瘤为胰腺癌。

或者,本公开还提供包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供包括抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合治疗肿瘤的方法,包括向受试者给予有效量的包含抗PD-L1抗体-TGF β RII融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合。在一些实施方案中,所述肿瘤为胰腺癌。

在另一方面, 本公开提供用于治疗肿瘤的试剂盒, 所述试剂盒包括含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物, 以及将含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物和含白蛋白紫杉醇的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。在一些实施方案中, 所述肿瘤为胰腺癌。

或者, 本公开提供用于治疗肿瘤的试剂盒, 所述试剂盒包括含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物、含白蛋白紫杉醇的药物组合物、和含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物, 以及将含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含吉西他滨的药物组合物、含白蛋白紫杉醇的药物组合物、和含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物联合使用以治疗肿瘤的说明。在一些实施方案中, 所述肿瘤为胰腺癌。

另外, 本公开还提供药物组合, 其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂。任选地, 所述药物组合还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中, 所述药物组合包括含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含亚叶酸钙的药物组合物、含氟尿嘧啶的药物组合物、含伊立替康的药物组合物和含奥沙利铂的药物组合物。任选地, 所述药物组合还包括含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。

本公开还提供包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂的药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂的药物组合治疗肿瘤的用途。本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法, 包括向受试者给予有效量的包含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂的药物组合。在一些实施方案中, 所述肿瘤为胰腺癌。

或者, 本公开还提供包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合在制备用于治疗肿瘤的药物中的用途。本公开还提供包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合治疗肿瘤的用途。本公开还提供在受试者中治疗肿瘤的方法, 包括向受试者给予有效量的包含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合。在一些实施方案中, 所述肿瘤为胰腺癌。

本公开还提供用于治疗肿瘤的试剂盒, 所述试剂盒包括含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物、含亚叶酸钙的药物组合物、含氟尿嘧啶的药物组合物、含伊立替康的药物组合物和含奥沙利铂的药物组合物。在一些实施方案中, 所述试剂盒还包括含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在一些实施方案中, 所述肿瘤为胰腺癌。

药物组合的给药/治疗方案

在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式, 可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式, 先后给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式, 交替给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式, 且各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇分别以不同的给药方案进行给药。

在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式, 可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式, 先后给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式, 交替给药。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各

自呈药物组合物的形式，且各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以不同的给药方案进行给药。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白每周 (q1w)、每 2 周 (q2w)、每 3 周 (q3w)、或每 4 周 (q4w) 施用一次。在一个具体的实施方案中，每 3 周给予抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白一次。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白每次以 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白每次以约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg、约 1800 mg、约 1900 mg、约 2000 mg、约 2100 mg、约 2200 mg、约 2300 mg 或约 2400 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白每次以约 600 mg、约 1200 mg、约 1800 mg 或约 2400 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白每次以约 1200 mg 的剂量施用。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白每次以约 1800 mg 的剂量施用。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述吉西他滨每周施用一次。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述吉西他滨每次以 100-3000 mg/m²、200-2000 mg/m²、500-1500 mg/m² 或 500-1000 mg/m² 的剂量施用。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述吉西他滨每次以 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 的剂量施用。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述吉西他滨以每周一次 500-1000 mg/m² 吉西他滨的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述吉西他滨以每周一次 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 吉西他滨的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述吉西他滨以每周一次 1000 mg/m² 吉西他滨的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述白蛋白紫杉醇每周施用一次。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述白蛋白紫杉醇每次以 10-500 mg/m²、30-300 mg/m²、100-200 mg/m² 或 75-125 mg/m² 的剂量施用。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述白蛋白紫杉醇每次以 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 的剂量施用。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述白蛋白紫杉醇以每周一次 75-125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述白蛋白紫杉醇以每周一次 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述白蛋白紫杉醇以每周一次 125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 6-12 mg 安罗替尼的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 6 mg、8 mg、10 mg 或 12 mg 安罗替尼的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 8 mg 安罗替尼的剂量、连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇分别具有相同或不同的治疗周期。在一些具体的实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇具有相同的治疗周期，例如每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。

在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别具有相同或不同的治疗周期。在一些具体的实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和安罗替尼或其药学上可接受的盐具有相同的治疗周期，例如每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周为一个治疗周期。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，每 21 天为一个治疗周期，在每个周期给予抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白，在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予吉西他滨，在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，每 21 天为一个治疗周期，在每个周

期给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白一次, 在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予吉西他滨一次, 在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予白蛋白紫杉醇一次。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予白蛋白紫杉醇。在一个具体的实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白一次, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予吉西他滨一次, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予白蛋白紫杉醇一次。

在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予吉西他滨, 在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第 1-14 天每天给予安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白一次, 在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予吉西他滨一次, 在每个周期的第 1 周和第 2 周分别给予白蛋白紫杉醇一次, 在每个周期的第 1-14 天每天给予安罗替尼或其药学上可接受的盐一次。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第 1-14 天每天给予安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一个具体的实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白一次, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予吉西他滨一次, 在每个周期的第 1 天和第 8 天分别给予白蛋白紫杉醇一次, 在每个周期的第 1-14 天每天给予安罗替尼或其药学上可接受的盐一次。

在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 500-1000 mg/m², 或者 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 75-125 mg/m², 或者 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg、约 1800 mg、约 1900 mg、约 2000 mg、约 2100 mg、约 2200 mg、约 2300 mg 或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 600 mg、约 1200 mg、约 1800 mg 或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 1200 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 1800 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 1200 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 1800 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 1000 mg/m² 的吉西他滨, 在每个周期的第 1 天和第 8 天每天给予 125 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。

在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每 21 天为一个治疗周期, 在每个周期的第 1 天给予约 600-2400 mg、1200-2400 mg、1200-1800 mg、或 1800-2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白, 在每

个周期的第1天和第8天每天给予500-1000 mg/m², 或者500 mg/m²、750 mg/m²或1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予75-125 mg/m², 或者75 mg/m²、100 mg/m²或125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予6 mg、8 mg、10 mg和/或12 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每21天为一个治疗周期, 在每个周期的第1天给予约600 mg、约700 mg、约800 mg、约900 mg、约1000 mg、约1100 mg、约1200 mg、约1300 mg、约1400 mg、约1500 mg、约1600 mg、约1700 mg、约1800 mg、约1900 mg、约2000 mg、约2100 mg、约2200 mg、约2300 mg或约2400 mg的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白, 在每个周期的第1天和第8天每天给予500 mg/m²、750 mg/m²或1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予75 mg/m²、100 mg/m²或125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予6 mg、8 mg、10 mg和/或12 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每21天为一个治疗周期, 在每个周期的第1天给予约600 mg、约1200 mg、约1800 mg或约2400 mg的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白, 在每个周期的第1天和第8天每天给予500 mg/m²、750 mg/m²或1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予75 mg/m²、100 mg/m²或125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予6 mg、8 mg、10 mg和/或12 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每21天为一个治疗周期, 在每个周期的第1天给予约1200 mg的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白, 在每个周期的第1天和第8天每天给予500 mg/m²、750 mg/m²或1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予75 mg/m²、100 mg/m²或125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予6 mg、8 mg、10 mg和/或12 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每21天为一个治疗周期, 在每个周期的第1天给予约1800 mg的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白, 在每个周期的第1天和第8天每天给予500 mg/m²、750 mg/m²或1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予75 mg/m²、100 mg/m²或125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予6 mg、8 mg、10 mg和/或12 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每21天为一个治疗周期, 在每个周期的第1天给予约1200 mg的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白, 在每个周期的第1天和第8天每天给予1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予8 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 每21天为一个治疗周期, 在每个周期的第1天给予约1800 mg的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白, 在每个周期的第1天和第8天每天给予1000 mg/m²的吉西他滨, 在每个周期的第1天和第8天每天给予125 mg/m²的白蛋白紫杉醇, 在每个周期的第1-14天每天给予8 mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

在一些实施方案中, 在每一个治疗周期中, 以(0.1-10):1、(0.125-2):1、(0.125-1.5):1或(0.25-1.5):1的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白和吉西他滨的质量比, 以及(0.1-30):1、(1-15):1、(2-15):1或(2-10):1的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白和白蛋白紫杉醇的质量比, 向受试者给予抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨或白蛋白紫杉醇以多剂量或单剂量给予。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇均以多剂量给予。

在一些实施方案中, 在每一个治疗周期中, 以(0.1-10):1、(0.125-2):1、(0.125-1.5):1或(0.25-1.5):1的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白和吉西他滨的质量比, (0.1-30):1、(1-15):1、(2-15):1或(2-10):1的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白和白蛋白紫杉醇的质量比, 以及(3.5-29.0):1、(7.1-29.0):1、(7.1-21.5):1、(7.1-14.5):1、(10.5-21.5):1、50:7或75:7的抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白和安罗替尼或其药学上可接受的盐的质量比, 向受试者给予抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、或安罗替尼或其药学上可接受的盐以多剂量或单剂量给予。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇均以多剂量给予, 安罗替尼或其药学上可接受的盐以单剂量给予。在一些实施方案中, 每一次给药时, 所述抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇均以多剂量给予, 安罗替尼或其药学上可接受的盐以单剂量给予。

在一些实施方案中, 上述用途或治疗方法中, 所述抗PD-L1抗体-TGFβ RII融合蛋白可以选自0.01至

50 mg/kg、0.1 至 40 mg/kg、0.1 至 35 mg/kg、0.1 至 30 mg/kg、0.1 至 25 mg/kg、0.1 至 20 mg/kg、0.1 至 15 mg/kg、0.1 至 10 mg/kg、1 至 40 mg/kg、1 至 35 mg/kg、1 至 30 mg/kg、1 至 25 mg/kg、1 至 20 mg/kg、1 至 15 mg/kg、1 至 10 mg/kg、1 至 3 mg/kg、3 至 40 mg/kg、3 至 35 mg/kg、3 至 30 mg/kg、3 至 25 mg/kg、3 至 20 mg/kg、3 至 15 mg/kg、3 至 10 mg/kg、10 至 40 mg/kg、20 至 40 mg/kg、20 至 30 mg/kg、25 至 35 mg/kg、或者 30 至 40 mg/kg 的剂量给予受试者；或者以 60 mg 至 2400 mg、90 mg 至 2400 mg、120 mg 至 2400 mg、180 mg 至 2400 mg、300 mg 至 2400 mg、600 mg 至 2400 mg、900 mg 至 2400 mg、1200 mg 至 2400 mg、1500 mg 至 2400 mg、1800 mg 至 2400 mg、300 mg 至 2000 mg、600 mg 至 2000 mg、900 mg 至 2000 mg、1200 mg 至 2000 mg、1500 mg 至 2000 mg、300 mg 至 1800 mg、600 mg 至 1800 mg、900 mg 至 1800 mg、1200 mg 至 1800 mg、1200 mg 至 1600 mg、1400 mg 至 1800 mg、1500 mg 至 1800 mg、或者 1600 mg 至 1800 mg 的统一剂量施用于受试者。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂各自呈药物组合物的形式，且各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式，且各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂分别以相同或不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以相同或不同的给药方案进行给药。

在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，所述亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂每两周施用一次。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，每三周给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白一次，每两周施用亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂各一次。在一些实施方案中，上述用途或治疗方法中，每三周的第 1 天给予约 600 mg、约 700 mg、约 800 mg、约 900 mg、约 1000 mg、约 1100 mg、约 1200 mg、约 1300 mg、约 1400 mg、约 1500 mg、约 1600 mg、约 1700 mg、约 1800 mg、约 1900 mg、约 2000 mg、约 2100 mg、约 2200 mg、约 2300 mg 或约 2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白一次，每两周的第 1 天给予 400 mg/m² 的亚叶酸钙，每两周的第 1 天给予 2800 mg/m² 的氟尿嘧啶，每两周的第 1 天给予 180 mg/m² 的伊立替康，每两周的第 1 天给予 85 mg/m² 的奥沙利铂。在上述实施方案中，所述肿瘤为胰腺癌。

在一些实施方案中，所述胰腺癌是胰腺内分泌肿瘤。在一些实施方案中，所述胰腺癌是胰腺神经内分泌肿瘤。在一些实施方案中，所述胰腺癌是胰腺外分泌肿瘤。在一些实施方案中，所述胰腺癌是导管腺癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是腺泡细胞癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是鳞癌和/或腺鳞癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是胶样癌（又称为黏液性非囊性癌）。在一些实施方案中，所述胰腺癌是肝样腺癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是髓样癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是浸润性微乳头状癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是印戒细胞癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是未分化癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是胰母细胞癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌是实性-假乳头状肿瘤。

在一些实施方案中，所述胰腺癌为难治的、不可切除的、复发性的晚期的和/或转移性的胰腺癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌为转移性胰腺癌。在一些方案中，所述胰腺癌为晚期胰腺癌。在一些方案中，所述胰腺癌为局部晚期胰腺癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌为晚期转移性胰腺癌。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前未治疗过胰腺癌（例如，转移性胰腺癌）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前未接受过化学疗法以治疗胰腺癌（例如，先前未在转移性环境中接受过化疗）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前未接受过一线系统化疗以治疗胰腺癌（例如，先前未在转移性环境中接受过一线系统化疗）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前未接受过手术、放射治疗和/或免疫治疗以治疗胰腺癌（例如，先前未在转移性环境中接受手术、放射治疗和/或免疫治疗）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前未接受过辅助疗法以治疗胰腺癌（例如，先前未在转移性环境中接受辅助疗法）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过胰腺癌。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体先前已经用手术、放射疗法、化学疗法和免疫疗法中的一种或多种治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用化学疗法治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用于化疗）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用一线系统化疗方案治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用于系统化疗）。在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体在一线治疗过程中出现疾病进展或治疗结束后进展。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用 FOLFIRINOX 方案（亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和奥沙利铂的联合化疗）治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用于系统化疗）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用 FOLFIRINOX 方案联合乳腺癌易感蛋白（BRCA）突变靶向治疗方案治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。在一些实施方案中，所述 BRCA 突变靶向治疗方案包括但不限于 PARP 抑制剂，例如奥拉帕利。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用 PD-1/PD-L1 抑制剂疗法治疗过胰腺癌。在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体是 PD-1/PD-L1 抑制剂不充分响应者。在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体用 PD-1/PD-L1 抑制剂难以治疗，例如在至少 2 个剂量之后。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用 FOLFIRINOX 方案联合 PD-1/PD-L1 抑制剂治疗方案治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。

在一些实施方案中，所述 PD-1/PD-L1 抑制剂疗法中，所述 PD-1 抑制剂为抗 PD-1 抗体，例如纳武利尤单抗（Nivolumab）、帕博利珠单抗（Pembrolizumab）、特瑞普利单抗（JS-001）、信迪利单抗（IBI308）、卡瑞利珠单抗（Camrelizumab）、替雷利珠单抗（BGB-A317）、巴替利单抗（Balstilimab）、AK105、杰诺单抗（GB226）、LZM009、HLX10、AK103（HX008）、CS1003、SCT-H10A、F520、SG001 或赛帕利单抗（GLS-010）。

在一些实施方案中，所述 PD-1/PD-L1 抑制剂疗法中，所述 PD-L1 抑制剂为抗 PD-L1 抗体，例如阿替利珠单抗（Atezolizumab）、度伐利尤单抗（Durvalumab）、阿利库单抗（Avelumab）、恩沃利单抗（KN035）、舒格利单抗（CS1001）、TQB2450、SHR-1316、Socazolimab（ZKAB001）、HS636、LP002、JS003、MSB2311、KL-A167 或 STI-A1014。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用含替吉奥的治疗方案治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用含铂类（例如，奥沙利铂和/或顺铂）的治疗方案治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用新辅助化疗或辅助化疗方案治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用新辅助化疗或辅助化疗方案治疗过胰腺癌，且在新辅助化疗或辅助治疗期间或治疗结束后 6 个月以内出现疾病进展或复发。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用局部放疗治疗过胰腺癌（例如治疗失败或不适用）。

在一些实施方案中，所述胰腺癌的主体已经用局部放疗治疗过胰腺癌，且局部放疗结束超过 4 周（脑部放疗超过 2 周），并且本次研究的靶病灶不在放疗区域内，或靶病灶位于放疗区域内，但已确认进展。

抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白

抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：

(a) 抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段；和

(b) TGFβ 结合结构域。

在一些实施方案中，所述 TGFβ 结合结构域是人 TGFβ RII 或其 TGFβ 结合片段，例如是氨基酸序列与

SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的多肽或肽段，或任何文本所述的片段。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:12 所示的重链 CDR (HCDR) 1，SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:13 所示的 HCDR2，SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:14 所示的 HCDR3，SEQ ID NO:4 或 SEQ ID NO:15 所示的轻链 CDR (LCDR) 1，SEQ ID NO:5 或 SEQ ID NO:16 所示的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 或 SEQ ID NO:17 所示的 LCDR3。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含：SEQ ID NO:1 所示的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示的 LCDR3；或 SEQ ID NO:12 所示的 HCDR1，SEQ ID NO:13 所示的 HCDR2，SEQ ID NO:14 所示的 HCDR3，SEQ ID NO:15 所示的 LCDR1，SEQ ID NO:16 所示的 LCDR2，和 SEQ ID NO:17 所示的 LCDR3。上述 CDR 序列提供于下表 1 中。

表 1. CDR 序列

HCDR1	SYGMS	SEQ ID NO:1
	TYGVH	SEQ ID NO:12
HCDR2	SISSGGSTYYPDSVKG	SEQ ID NO:2
	VIWRGVTTDYNAAFMS	SEQ ID NO:13
HCDR3	GYDSGFAY	SEQ ID NO:3
	LGFYAMDY	SEQ ID NO:14
LCDR1	ASQSVSTSSSSFMH	SEQ ID NO:4
	KASQSVSNDVA	SEQ ID NO:15
LCDR2	YASNLES	SEQ ID NO:5
	YAANRYT	SEQ ID NO:16
LCDR3	QHSWEIPYT	SEQ ID NO:6
	QQDYTSPYT	SEQ ID NO:17

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变结构域，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包括包含 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:18 所示的氨基酸序列的重链可变结构域，和包含 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:19 所示的氨基酸序列的轻链可变结构域。在一些具体的实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列的重链可变结构域，和 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列的轻链可变结构域。在另一些具体的实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列的重链可变结构域，和 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列的轻链可变结构域。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段还可包含免疫球蛋白的恒定区，或所述恒定区的片段、类似物、变体或衍生物。在一些实施方案中，所述恒定区来自人免疫球蛋白重链，例如 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 或其他类别免疫球蛋白的重链，优选为 IgG1 的重链。在一些实施方案中，所述恒定区可包含任何文本所述的修饰，例如氨基酸的插入、缺失、取代或化学修饰。在一些实施方案中，所述恒定区包含改变效应功能的突变，例如，将抗体恒定区 C 末端的赖氨酸残基突变为疏水性氨基酸，如丙氨酸或亮氨酸，减少蛋白酶的水解切割，增加血清半衰期。在一些实施方案中，所述恒定区的任意氨基酸残基可用任意同种异型 (allotype) 的氨基酸残基取代，优选地，用 G1m(3)和/或 nG1m(1)的氨基酸残基取代。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:23 或 SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列具有至

少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链。在另一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体包含氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 或 SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白还包含将所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段的 C 末端与所述 TGF β 结合结构域的 N 末端相连接的连接肽；可选地，所述 TGF β 结合结构域是人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段。所述连接肽可以采用柔性连接肽或刚性连接肽；可选地，所述连接肽由甘氨酸和丝氨酸组合而成，例如，(G₄S)_xG 所示的连接肽，其中 x 可选地为 3-6 的一个整数，优选为 4 或 5，最优选为 4（即 SEQ ID NO:29 所示的氨基酸序列）。也可以采用不含连接肽的连接方式。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段，和 TGF β 结合结构域；所述抗体或其抗原结合片段可任选地包含未修饰或经修饰的恒定区，例如恒定区 C 末端的 K 突变为 A，或同种异型氨基酸取代；所述 TGF β 结合结构域包含人 TGF β RII 或其能够结合 TGF β 的片段或变体，例如人 TGF β RII 的胞外结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含：(a)氨基酸序列与 SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变结构域和氨基酸序列与 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变结构域，或者氨基酸序列与 SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链可变结构域和氨基酸序列与 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的轻链可变结构域；和(b)TGF β 结合结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含：(a)SEQ ID NO:7 所示重链可变结构域和 SEQ ID NO:8 所示轻链可变结构域，或者 SEQ ID NO:18 所示重链可变结构域和 SEQ ID NO:19 所示轻链可变结构域；和(b)TGF β 结合结构域。在一些具体实施方案中，所述 TGF β 结合结构域是人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段或变体，例如是氨基酸序列与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的多肽或肽段。

EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFIKRSYGMWVRQAPGKGLWVASISSGGSTYYPDQSVKGRF TISRDNKNSLYLQMNLSRAEDTAVYDCARGYDSGFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:7)；

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASQSVSTSSSSFMHWYQKPGQPPKLLIKYASNLESQVDFRSGS GSGTDFTLTINPVEANDTANYCYQHSWEIPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:8)；

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTVSGFSLSTYGVHWIRQPPGKALEWLGVIWRGVTDDYNAAFMSRL TITKDNKSNQVLTMMNMDPVDATYYCARLGFYAMDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO:18)；

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSVSNDAVYQKPGKAPKLLIYYAANRYTGVPDRFSGSGY GTDFTFTISSLQPEDATYFCQQDYTSPYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO:19)；

IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDFRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRK NDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAAAPKICMKEKPKPGETFFMCSSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD (SEQ ID NO:28)。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含：(a)氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性的重链和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、

94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链，或者氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链；和(b)TGFβ 结合结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)氨基酸序列与 SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链，或者氨基酸序列与 SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的重链和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的轻链；和(b)TGFβ 结合结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)SEQ ID NO:9 所示重链和 SEQ ID NO:10 所示轻链，或者 SEQ ID NO:20 所示重链和 SEQ ID NO:21 所示轻链；和(b)TGFβ 结合结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)SEQ ID NO:23 所示重链和 SEQ ID NO:10 所示轻链，或者 SEQ ID NO:25 所示重链和 SEQ ID NO:21 所示轻链；和(b)TGFβ 结合结构域。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)SEQ ID NO:25 所示重链和 SEQ ID NO:21 所示轻链；和(b)TGFβ 结合结构域。在一些具体实施方案中，所述 TGFβ 结合结构域是人 TGFβ RII 或其 TGFβ 结合片段或变体，例如是氨基酸序列与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性的多肽或肽段。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)第一多肽，其氨基酸序列与 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24 或 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性，和(b)第二多肽，其氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)第一多肽，其氨基酸序列与 SEQ ID NO:11 或 SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性，和(b)第二多肽，其氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)第一多肽，其氨基酸序列与 SEQ ID NO:22 或 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性，和(b)第二多肽，其氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的同一性。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)第一多肽，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:11 或 SEQ ID NO:24 所示，和(b)第二多肽，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:10 所示。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)第一多肽，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:22 或 SEQ ID NO:26 所示，和(b)第二多肽，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:21 所示。

在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白包含：(a)第一多肽，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:26 所示，和(b)第二多肽，其氨基酸序列如 SEQ ID NO:21 所示。

在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白由两个完全相同的第一多肽和两个完全相同的第二多肽组成，其中：(a)第一多肽的氨基酸序列与 SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:22、SEQ ID NO:24 或 SEQ

ID NO:26 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100% 的同一性；且(b)第二多肽的氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 或 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100% 的同一性。在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白由两个完全相同的第一多肽和两个完全相同的第二多肽组成，其中：(a)第一多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:11 或 SEQ ID NO:24 所示；且(b)第二多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:10 所示。在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白由两个完全相同的第一多肽和两个完全相同的第二多肽组成，其中：(a)第一多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:22 或 SEQ ID NO:26 所示；且(b)第二多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:21 所示。在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白由两个完全相同的第一多肽和两个完全相同的第二多肽组成，其中：(a)第一多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:26 所示；且(b)第二多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:21 所示。其中所述第一多肽的氨基酸序列从 N 端到 C 端依次为：识别 PD-L1 抗原表位或抗原的抗体重链可变结构域、抗体重链恒定区、连接肽、人 TGF β RII 的 TGF β 结合片段的序列。

在另一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白为 CN106103488 中的抗 PD-L1 抗体-TGF β 受体 II 融合蛋白。

在另一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白为 CN110050000 中的 PD-L1/TGF- β trap 融合蛋白。

在另一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白为 WO2020006509 中的 Bi-PLB-1 融合蛋白。

含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物

在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物的单位剂量为 200-1200 mg 或其他量的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白，例如 200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、700 mg、800 mg、900 mg、1000 mg、1100 mg、1200 mg 或其他量的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白。

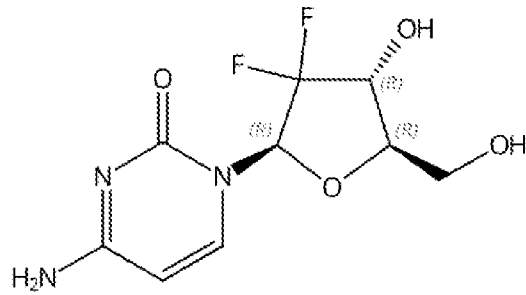
在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物中抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的浓度为 1 mg/mL 至 200 mg/mL、2 mg/mL 至 150 mg/mL、5 mg/mL 至 100 mg/mL、10 mg/mL 至 80 mg/mL、10 mg/mL 至 60 mg/mL、或 10 mg/mL 至 50 mg/mL。在一些具体的实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的浓度为约 10 mg/mL、约 15 mg/mL、约 20 mg/mL、约 25 mg/mL、约 30 mg/mL、约 35 mg/mL、约 40 mg/mL、约 45 mg/mL、约 50 mg/mL、约 55 mg/mL、约 60 mg/mL、约 80 mg/mL、或约 100 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的浓度为约 20 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的浓度为约 25 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的浓度为约 40 mg/mL。在另一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的浓度为约 50 mg/mL。

在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物中还可包含一种或多种生理学上可接受的赋形剂或载体以制成合适的制剂。可用于本公开的合适制剂可见《雷明顿药物科学》第 17 版，宾夕法尼亚州伊斯顿的马克出版公司 (Mack Publishing Company)，1985。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物中还包含缓冲液、等渗调节剂、稳定剂、表面活性剂中的一种或几种。在一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物中还包含缓冲液、稳定剂和表面活性剂。

在一个具体实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为水溶性注射液，所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。在另一些实施方案中，所述含抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的药物组合物为冻干制剂。所述冻干制剂是指水溶液经历冻干过程制备的制剂，在该过程中物质首先被冷冻，然后先通过升华降低溶剂数量（初级干燥过程），然后通过脱附作用降低溶剂数量（二级干燥过程），直到溶剂数量为不再支持生物学活性或化学反应的值。本公开的冻干制剂还可以通过本领域已知的其它方法干燥，如喷雾干燥和鼓泡干燥 (bubble drying)。

吉西他滨

如本公开所用，所述吉西他滨的化学名为 2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷(β -异构体)，其具有式 (I) 的结构式：



(I)。

如本公开所用，所述吉西他滨包括其游离碱形式，也包括药学上可接受的盐，所述非盐形式或盐都纳入本公开的保护范围内。吉西他滨可以以其游离碱形式给药，也可以以其药学上可接受的盐的形式给药。例如吉西他滨的药学上可接受的盐在本公开的范围，可按照本领域公知的方法由不同的有机酸和无机酸产生所述盐，例如无机酸可选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸，有机酸可选自琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸或甲磺酸。在一些实施方案中，吉西他滨的药学上可接受的盐可以是吉西他滨的盐酸盐。

在本公开的一些实施方案中，吉西他滨以其盐酸盐的形式给药。在一些实施方案中，吉西他滨以其一盐酸盐的形式给药。

本公开中涉及的吉西他滨的剂量，除非另有说明，均基于式 (I) 化合物的分子量。

含吉西他滨的药物组合物

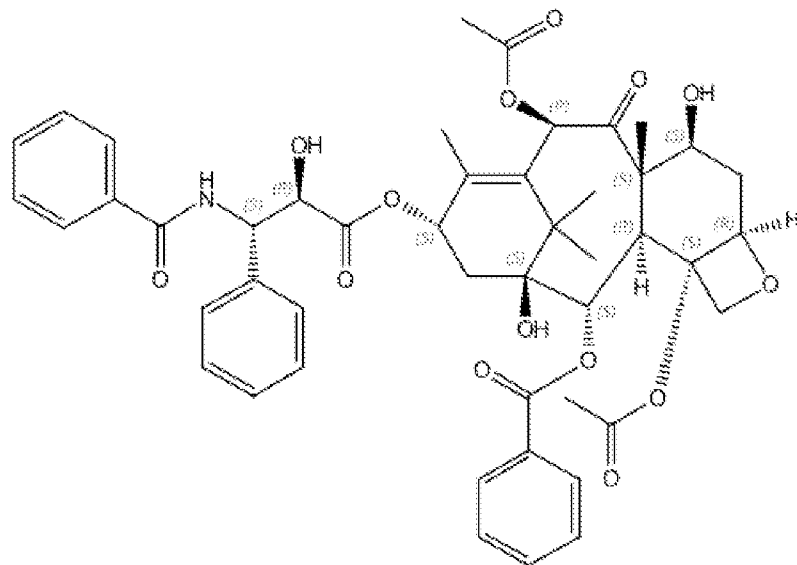
在本公开的一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物的单位剂量为 0.2 g 或 1.0 g 吉西他滨。

在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为包括但不限于适合静脉内、口服、肠道外、局部给药的制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为适合注射的制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为液体制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为适合注射的液体制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为适合静脉注射的液体制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为冻干制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为适合注射的冻干制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为适合静脉注射的冻干制剂。

所述适合注射的冻干制剂可使用本领域公知的药学上可接受的载体通过常规方法制得。药学上可接受的载体包括填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。在一个特定实施方案中，所述适合注射的冻干制剂的药学上可接受的载体包括甘露醇、醋酸钠、盐酸、氢氧化钠。

白蛋白紫杉醇

如本公开所用，所述白蛋白紫杉醇为白蛋白结合型的紫杉醇；所述紫杉醇的化学名为 5 β ,20-环氧-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -六羟基紫杉烷-11-烯-9-酮-4,10-二乙酸酯-2-苯甲酸酯-13-(2R,3S)-N-苯甲酰-3-苯基异丝氨酸酯，其具有式 (II) 的结构式：



(II)。

本公开中涉及的白蛋白紫杉醇的剂量，除非另有说明，均基于式 (II) 化合物的分子量。

含白蛋白紫杉醇的药物组合物

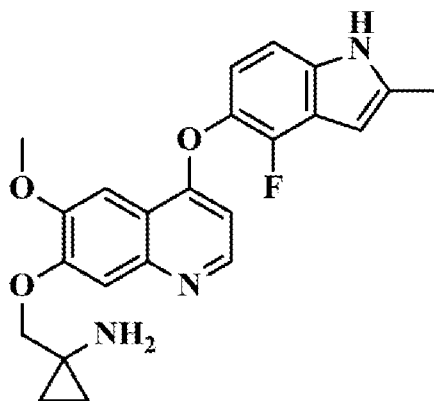
在本公开的一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物的单位剂量为 100 mg 白蛋白紫杉醇，其包含 100 mg 紫杉醇和约 900 mg 人血白蛋白。

在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为包括但不限于适合静脉内、口服、肠道外、局部给药的制剂。在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为适合注射的制剂。在一些实施方案中，所述含吉西他滨的药物组合物为液体制剂。在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为适合注射的液体制剂。在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为适合静脉注射的液体制剂。在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为冻干制剂。在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为适合注射的冻干制剂。在一些实施方案中，所述含白蛋白紫杉醇的药物组合物为适合静脉注射的冻干制剂。

此外，其他制剂形式制备的紫杉醇也同样涵盖在本公开的范围，例如紫杉醇注射液、紫杉醇口服液、紫杉醇脂质体等。

安罗替尼或其药学上可接受的盐

如本公开所用，所述安罗替尼的化学名为 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡咯-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺，其具有式 (III) 的结构式：



(III)。

如本公开所用，安罗替尼可以以其游离碱形式给药，也可以以其药学上可接受的盐的形式给药。例如安罗替尼的药学上可接受的盐在本公开的范围，可按照本领域公知的方法由不同的有机酸和无机酸产生所述盐，例如无机酸可选自盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸，有机酸可选自琥珀酸、马来酸、乙酸、富马酸、柠檬酸、酒石酸、苯甲酸、对甲苯磺酸或甲磺酸。在一些实施方案中，安罗替尼的药学上可接受的盐可以是安罗替尼的盐酸盐（例如安罗替尼的二盐酸盐）。

在本公开的一些实施方案中，安罗替尼以其盐酸盐的形式给药。在一些实施方案中，以安罗替尼一盐酸盐的形式给药。在本公开的一些实施方案中，以安罗替尼二盐酸盐的形式给药。在一些实施方案中，以安罗替尼盐酸盐的晶体形式给药。在特定的实施方案中，以安罗替尼二盐酸盐的晶体形式给药。

本公开中涉及的安罗替尼或其药学上可接受的盐的剂量，除非另有说明，均基于式 (III) 化合物的分子量。

含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物

在本公开的一些实施方案中，所述含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物的单位剂量为 6 mg、8 mg、10 mg、或 12 mg 安罗替尼。

安罗替尼或其药学上可接受的盐优选适于口服的制剂，包括片剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、滴丸、糊剂、散剂等，优选片剂和胶囊剂。其中片剂可以是普通片剂、分散片、泡腾片、缓释片、控释片或肠溶片，胶囊剂可以是普通胶囊、缓释胶囊、控释胶囊或肠溶胶囊。所述的口服制剂可使用本领域公知的药学上可接受的载体通过常规方法制得。药学上可接受的载体包括填充剂、吸收剂、润湿剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂等。

在一个实施方案中，含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物是适于口服的固体制剂。在一个实施方案中，含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物可以是片剂或胶囊的形式。在一个特定实施

方案中，含安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物是胶囊的形式。在一个特定实施方案中，安罗替尼或其药学上可接受的盐的口服固体制剂的药学上可接受的载体包括甘露醇、微晶纤维素、羟丙纤维素、硬脂酸镁。

施用方式

下述内容并非限制本公开药物组合的施用方式。

本公开的药物组合中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同以适合的各种途径施用，包括但不限于，口服或肠胃外（通过静脉内、肌内、局部或皮下途径）施用。在一些实施方案中，本公开的药物组合的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同口服施用或注射施用，例如静脉注射、皮下注射或腹腔注射。

本公开的药物组合中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同是适合的剂型，包括但不限于，片剂、含片、丸剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、酞剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂（肌肉内、静脉内、腹腔内、皮下）、颗粒剂、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。

本公开的药物组合中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同含有药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本公开的药物组合还可以包含另外的治疗剂。在一个实施方案中，所述另外的治疗剂可以是本领域已知的癌症治疗剂。

技术效果

通常，使用上述的本公开的药物组合将有助于：

- (1) 与单独给予该组合中的任一药物相比，在减少肿瘤的生长或甚至消除肿瘤方面产生更好的疗效；
- (2) 与该组合中的任一药物单独给药相比，提供更少量的给药；
- (3) 提供在患者中具有良好耐受的治疗，与单一给予的任一药物相比，其不良反应和/或并发症更少；
- (4) 提供在所治疗患者之中的更好的疾病控制率；
- (5) 提供在所治疗的患者具有更长的生存期（例如中位生存期、无进展生存期或总生存期）；
- (6) 提供相比于标准的化疗而言，所治疗患者具有更长的生存期（例如中位生存期、无进展生存期或总生存期）；
- (7) 提供更长时间的疾病缓解持续时间（DOR）；和/或
- (8) 与单独给予该组合中的任一药物相比，具有良好的治疗胰腺癌的活性，表现出更优异的抗肿瘤协同效果。

定义和说明

除非另有说明，本公开中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本公开中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

如文本所用，术语“药物组合”是指同时或先后施用的两种或两种以上的活性成分（以各自的活性成分本身的形式施用，或者以其各自的药学上可接受的盐或酯等衍生物、前药或组合物的形式施用）的组合。所述活性成分可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。

术语“固定组合”指活性组分以固定总剂量或剂量比例，或以单一实体、药物组合物或制剂的形式同时给予受试者。

术语“非固定组合”指两种以上活性组分作为独立的实体（例如药物组合物、制剂）同时、并行或依序地给予受试者，其中所述给予受试者的活性成份达到治疗有效量水平。非固定组合可列举的例子是鸡尾酒疗法，例如给予3种或以上之活性组分。在非固定组合中，所述各个活性组分可以作为完全独立的药物组合物进行包装、销售或给药。所述“非固定组合”也包括“固定组合”之间、或“固定组合”与任一或多种活性组分的独立实体的联合使用。

“TGFβ RII”或“TGFβ 受体 II”是指具有野生型人 TGFβ 受体 2 同种型 B 序列的多肽或蛋白，例如 SEQ ID NO:27 所示的多肽，或具有与 SEQ ID NO:27 所示氨基酸序列具有至少 80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%

同一性的序列的多肽。

TGFβ RII 的“结合 TGFβ 的片段”或“TGFβ 结合片段”是指 TGFβ RII 中具有 TGFβ 结合活性的片段，约占 TGFβ RII 序列的至少 0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%、99% 或 100%。该片段通常是可溶片段，例如人 TGFβ RII 的胞外结构域或其变体，非限制性实例包括 SEQ ID NO:28 所示的多肽。

如本文所用，术语“抗体”是指具有至少一个抗原结合结构域的结合蛋白。本公开的抗体和其抗原结合片段可以是整个抗体或抗体的任何片段。因此，本公开的抗体和其抗原结合片段包括单克隆抗体或其片段和抗体变体或其片段，以及免疫缀合物。抗体片段的实例包括 Fab 片段、Fab' 片段、F(ab)'₂ 片段、Fv 片段、Fd 片段、Fd' 片段、分离的 CDR 区、单链 Fv 分子 (scFv) 和本领域已知的其他抗体片段，以及经过任何本领域已知修饰的抗体（例如糖基化修饰、化学修饰等）。抗体和其抗原结合片段还可以包括重组多肽、融合蛋白和双特异性抗体。本文公开的抗 PD-L1 抗体和其抗原结合片段可以是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同种型。术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体种类。抗体和其抗原结合片段可以是嵌合抗体、人源化抗体或完整的人抗体。

“嵌合抗体”是下述抗体：所述抗体具有衍生自一种物种的重链可变结构域的至少一部分和轻链可变结构域的至少一部分；以及衍生自另一物种的恒定区的至少一部分。例如，在一个实施方案中，嵌合抗体可以包含鼠类可变结构域和人恒定区。

“人源化抗体”是下述抗体：所述抗体含有衍生自非人抗体的互补决定区 (CDR)；和衍生自人抗体的框架区以及恒定区。例如，抗 PD-L1 抗体可以包含衍生自一种或多种鼠类抗体的 CDR 以及人框架区和恒定区。本文提供了示例性人源化抗体。包含本文提供的 HCDR 和 LCDR 的另外的抗 PD-L1 抗体或其变体可以使用任何人框架序列产生，并且也包括在本公开中。在一个实施方案中，适用于在本公开中使用的框架序列包括在结构上与本文提供的框架序列类似的那些框架序列。可以在框架区中进行另外修饰以改进本文提供的抗体的特性。此类另外的框架修饰可以包括化学修饰；点突变以降低免疫原性或去除 T 细胞表位；或使突变回复为原始种系序列中的残基。在一些实施方案中，此类修饰包括对应于本文示例的突变的那些修饰，包括对种系序列的回复突变。例如，在一个实施方案中，本文提供的人源化抗体的 VH 和/或 VL 的人框架区中的一个或多个氨基酸被回复突变为亲本鼠类抗体中对应的氨基酸。

“抗原结合片段”是指保留全长抗体的抗原结合功能的片段，包括 Fab、Fab'、F(ab)'₂、scFv、Fv、Fd、Fd'、分离的 CDR 区和单一结构域 VHH 片段和本领域已知的其他抗体片段，或将上述片段进行任何本领域已知修饰的片段。

“同一性”是指两个参考序列之间的相似性，同一性百分比是指通过本领域技术人员熟知的序列比较算法，将序列或序列指定区域进行比较所得出的百分数。

术语“治疗”指试图改变治疗个体中疾病的自然进程，并且可以是为了预防、改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状，包括但不限于预防疾病的发生或复发，缓解症状，降低疾病的任何直接或间接病理学后果，预防转移，减缓疾病进展率，改善或减轻疾病状态，及消退或改善的预后。

术语“有效量”意指 (i) 治疗特定疾病、病况或障碍，(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状，或 (iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本公开化合物的用量。构成“治疗有效量”的活性物质（例如本公开的融合蛋白或化合物）的量可根据一些因素而变化，诸如个体的疾病状态、年龄、性别和重量，以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发所需应答的能力。有效量也可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“施用”表示，使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种，向主体物理引入包含治疗剂的组合物。

融合蛋白（例如，抗 PD-L1 抗体-TGFβ RII 融合蛋白）的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施用途径，例如通过注射或输注。本文中使用的短语“胃肠外施用”是指，通常通过注射进行的除了肠内和局部施用以外的施用模式，且包括但不限于，静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。还可以执行施用，例如，一次、多次，和/或在一个或多个延长的时间段中。

给予抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、和/或者安罗替尼或其药学上可接受的盐的量可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态来确定或进行调整。例如，在一些实施方案中，吉西他滨的单次给药剂量可以为：100-3000 mg/m²、500-3000 mg/m²、600-2500 mg/m²、200-2000 mg/m²、800-2000 mg/m²、500-1500 mg/m²、500-1000 mg/m² 或 1000-1500 mg/m²。在一些实施方案中，吉西他滨的单次给药剂量可以为：100 mg/m²、200 mg/m²、500 mg/m²、600 mg/m²、750 mg/m²、800 mg/m²、1000 mg/m²、1500 mg/m²、2000 mg/m²、2500 mg/m² 或 3000 mg/m²。在一些实施方案中，吉西他滨的单次给药剂量可以为 600-4800 mg。又例如，在一些实施方案中，白蛋白紫杉醇的单次给药剂量可以为：10-500 mg/m²、30-400 mg/m²、30-300 mg/m²、50-300 mg/m²、100-200 mg/m²、50-200 mg/m²、50-150 mg/m² 或 75-125 mg/m²。在一些实施方案中，白蛋白紫杉醇的单次给药剂量可以为：10 mg/m²、30 mg/m²、50 mg/m²、75 mg/m²、100 mg/m²、125 mg/m²、150 mg/m²、175 mg/m²、200 mg/m²、300 mg/m²、400 mg/m² 或 500 mg/m²。在一些实施方案中，白蛋白紫杉醇的单次给药剂量可以为 90-300 mg。又例如，给予安罗替尼或其药学上可接受的盐的日剂量可以为 3-30 mg、5-20 mg 或 6-12 mg。在一些实施方案中，给予安罗替尼或其药学上可接受的盐的日剂量可为 3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、8 mg、10 mg 或 12 mg。吉西他滨、白蛋白紫杉醇、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康和/或奥沙利铂可以每周施用一次或多次。安罗替尼或其药学上可接受的盐可以每日施用一次或多次。在一些实施方案中，吉西他滨和白蛋白紫杉醇以注射制剂每周给药一次；优选地，以静脉注射制剂每周给药一次。在一些实施方案中，安罗替尼或其药学上可接受的盐以口服固体制剂每天给药一次。

抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、亚叶酸钙、氟尿嘧啶、伊立替康、奥沙利铂、和/或者安罗替尼或其药学上可接受的盐的给药方案（例如，给药周期等）可根据药物的活性、毒性以及患者的耐受性等来综合确定或进行调整。例如，可以将抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的一个治疗周期调整为 4 周、5 周、6 周、7 周、8 周、9 周、10 周、11 周、12 周或更多周。在一些实施方案中，吉西他滨和白蛋白紫杉醇以每周给药一次的方式给予。在一些实施方案中，安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日给药一次的方式给予。在一些实施方案中，吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自以间隔给药的方式给予，例如给药 7 周停药 1 周、给药 3 周停药 1 周、给药 2 周停药 2 周、或给药 2 周停药 1 周；所述间隔给药方式可以反复进行多次。在一些实施方案中，安罗替尼或其药学上可接受的盐以间隔给药的方式给予，例如连续给药 2 周停药 2 周、连续给药 2 周停药 1 周、或连续给药 5 天停药 2 天；所述间隔给药方式可以反复进行多次。所述的间隔给药包括给药期和停药期，在给药期内可以每天一次或多次给予。在一些实施方案中，吉西他滨、白蛋白紫杉醇、或者安罗替尼或其药学上可接受的盐连续给药 2 周、停药 1 周。在一些实施方案中，吉西他滨以每周一次 500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 吉西他滨的剂量静脉注射给药，连续给药 2 周、停 1 周。在一些实施方案中，白蛋白紫杉醇以每周一次 75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量静脉注射给药，连续给药 2 周、停 1 周。在一些实施方案中，安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 6 mg、8 mg、10 mg 或 12 mg 安罗替尼的剂量口服给药，连续用药 2 周、停 1 周。

术语“统一剂量 (flat dose)”的应用是指，不考虑患者的重量或体表面积 (BSA) 施用给患者的剂量。因此将统一剂量规定为药剂（例如，抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白）的绝对量，而不是规定为 mg/kg 剂量。例如，60 kg 人和 100 kg 人将接受相同剂量的抗体（例如，1800 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白）。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”，包括碱根离子与自由酸形成的盐或酸根离子与自由碱形成的盐，例如包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐，优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、钠盐、钾盐、铵盐、氨基酸盐等。

在本文中，术语“受试者”、“患者”或“主体”可互换使用。在一些实施方案中，术语“受试者”、“患者”或“主体”是哺乳动物。在部分实施方案中，所述受试者、患者或主体是小鼠。在部分实施方案中，

所述受试者、患者或主体是人。

如本文所用，“约”表示在本领域普通技术人员判定的对特定值可以接受的误差范围内，其部分取决于如何测量或测定该值，即测量系统的限制。例如，“约”按照本领域实践可表示 1 倍或超过 1 倍标准偏差以内。或者，“约”可以表示多至 $\pm 5\%$ 的范围，例如在所给定的具体数值范围 $\pm 2\%$ 范围内、 $\pm 1\%$ 范围内或 $\pm 0.5\%$ 范围内波动。当本公开或权利要求中给出特定值时，除非另有说明，“约”的含义应认为是在该特定值的可接受的误差范围内。在本文中，除非另有说明，步骤参数或条件的值默认均由“约”修饰。

如本文所用，“联用”或“联合使用”意指两种或更多种活性物质可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。

术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元，例如一盒药有七粒胶囊，则一粒胶囊为单剂量；或者一瓶注射液为单剂量。术语“多剂量”由多个单剂量组成。

“单位剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元中所含的活性成分的剂量，例如则一粒盐酸安罗替尼胶囊中所含的安罗替尼的剂量为单位剂量；或者一瓶融合蛋白注射液中所含的融合蛋白的剂量为单位剂量；或者一瓶白蛋白紫杉醇冻干粉中所含的紫杉醇的剂量为单位剂量。

术语“药物组合物”是指一种或多种本公开的活性成分或其药物组合与药学上可接受的载体组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予本公开的化合物或其药物组合。在本文中，术语“药物组合物”和“制剂”具有相同的含义，并可互换使用。

术语“复发性”癌症是在对初始治疗（例如手术）产生应答后，在初始部位或远处部位再生的癌症。“局部复发性”癌症是在治疗后，在与先前治疗的癌症相同的位置出现的癌症。

术语“转移性”癌症是指从身体的一部分（例如肺部）扩散到身体的另一部分的癌症。

如本文所用，“治疗失败”的定义为在治疗过程中或未次治疗后出现疾病进展或复发。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们公开早于本公开的申请日而提供。所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

本公开还提供了以下一些具体的实施方案，但本公开的保护范围不限于此：

实施方案1. 一种药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇。

实施方案2. 根据实施方案 1 所述的药物组合，其中，所述药物组合包括单位剂量为 200-1200 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 的吉西他滨、和单位剂量为 100 mg 的白蛋白紫杉醇。

实施方案3. 根据实施方案 1 或 2 所述的药物组合，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和吉西他滨的质量比为(0.1-10):1，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和白蛋白紫杉醇的质量比为(0.1-30):1。

实施方案4. 根据实施方案 1-3 中任一项所述的药物组合，其中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括 600-2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、1000-2000 mg/m² 的吉西他滨、和 150-250 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。

实施方案5. 根据实施方案 1-4 中任一项所述的药物组合，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含：

(a) 抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段；和

(b) 人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段；

其中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含：

(a) SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3；或

(b) SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:16 所示氨基酸

序列的 LCDR2, 和 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列的 LCDR3。

实施方案6. 根据实施方案5所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含:

(a) SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列的重链可变结构域, 和 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列的轻链可变结构域; 或

(b) SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列的重链可变结构域, 和 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列的轻链可变结构域。

实施方案7. 根据实施方案5或6所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含:

(a) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链; 或

(b) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 或 SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。

实施方案8. 根据实施方案5-7中任一项所述的药物组合, 其中, 所述人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段包含与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列。

实施方案9. 根据实施方案5-8中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白还包含将所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段的 C 末端与所述人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段的 N 末端相连接的连接肽; 优选地, 所述连接肽为(G4S)_xG, x 为 3-6 的一个整数; 优选所述连接肽具有 SEQ ID NO:29 所示的氨基酸序列。

实施方案10. 根据实施方案5-9中任一项所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含:

(a) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:11 或 SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第一多肽, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第二多肽; 或

(b) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:22 或 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第一多肽, 和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第二多肽。

实施方案11. 根据实施方案1-10中任一项所述的药物组合, 其中, 所述药物组合还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐; 可选地, 所述安罗替尼的药学上可接受的盐为一盐酸盐或二盐酸盐。

实施方案12. 根据实施方案11所述的药物组合, 其中, 所述安罗替尼或其药学上可接受的盐的单位剂量为 6 mg、8 mg、10 mg 和/或 12 mg。

实施方案13. 根据实施方案11或12所述的药物组合, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和安罗替尼或其药学上可接受的盐的质量比为(3.5-29.0):1。

实施方案14. 根据实施方案11-13中任一项所述的药物组合, 其中, 所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用, 所述安罗替尼或其药学上可接受的盐的剂量为 84-168 mg。

实施方案15. 根据实施方案1-14中任一项所述的药物组合, 其中, 所述药物组合用于治疗胰腺癌。

实施方案16. 实施方案1-15中任一项所述的药物组合在制备用于治疗胰腺癌的药物中的用途。

实施方案17. 根据实施方案16所述的用途, 其中所述胰腺癌为难治的、不可切除的、复发性的、晚期的和/或转移性的胰腺癌; 优选地, 所述胰腺癌为转移性胰腺癌。

实施方案18. 根据实施方案16或17所述的用途, 其中所述胰腺癌为胰腺内分泌肿瘤和/或胰腺外分泌肿瘤。

实施方案19. 根据实施方案16-18中任一项所述的用途, 其中所述胰腺癌的主体先前未治疗过胰腺癌。

实施方案20. 根据实施方案16-18中任一项所述的用途, 其中所述胰腺癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过胰腺癌。

实施方案21. 根据实施方案16-20中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式, 可同时、先后和/或交替给药。

实施方案22. 根据实施方案16-20中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式, 可同时、先后和/或交替给药。

实施方案23. 根据实施方案 16-22 中任一项所述的用途, 其中, 所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次, 每次以 600-2400 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的剂量施用。

实施方案24. 根据实施方案 16-23 中任一项所述的用途, 其中, 所述吉西他滨以每周一次 500-1000 mg/m²、500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 吉西他滨的剂量, 连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

实施方案25. 根据实施方案 16-24 中任一项所述的用途, 其中, 所述白蛋白紫杉醇以每周一次 75-125 mg/m²、75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量, 连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

实施方案26. 根据实施方案 16-20、22-25 中任一项所述的用途, 其中, 所述安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 6-12 mg、6 mg、8 mg、10 mg 或 12 mg 安罗替尼的剂量, 连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。

实施方案27. 一种用于治疗胰腺癌的试剂盒, 其包含实施方案 1-15 中任一项所述的药物组合。

实施例

为清楚起见, 进一步用实施例来阐述本公开, 但是实施例并非限制本公开的范围。本公开所使用的所有试剂是市售的, 无需进一步纯化即可使用。

本公开中抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的制备、纯化方法已在公开号为 WO2021037184 的专利申请文件中记载, WO2021037184 专利申请文件的全部内容均引入本公开。实施例中的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 为 WO2021037184 中的 hu5G11-hIgG1-TGF β RII, 所述 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 由两个完全相同的第一多肽和两个完全相同的第二多肽组成, 其中: (1)所述第一多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:26 所示, 所述第一多肽是融合蛋白, 其由抗人 PD-L1 抗体 (SEQ ID NO:25) 的重链、人 TGF β RII 的胞外结构域氨基酸序列 (SEQ ID NO:28) 以及将两者相连的(G₄S)₄G 连接肽 (SEQ ID NO:29) 组成; 且(2)所述第二多肽的氨基酸序列如 SEQ ID NO:21 所示。

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 第一多肽的氨基酸序列 (SEQ ID NO:26):

QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTVSGFSLSTYGVHWIRQPPGKALEWLGVIWRGVTTDYNAAFMSRL
TITKDNSKNQVVLTMNNMDPVDATYYCARLGFYAMDYWGQGLVTVSSASTKGPSVFLAPSSKSTS
GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKP
SNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVAVVAVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK
SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMI
VTDNNGAVKFPQLCKFCDFRSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCAVWRKNDENITLETVCHDPKL
PYHDFILEDAAAPKICMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 第二多肽的氨基酸序列 (SEQ ID NO:21):

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQSVSNDAWYQQKPKGAPKLLIYYAANRYTGVPDRFSGSG
YGTDFTFITISLQPEDATYFCQQDYTSPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNN
FYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK
SFNRGEC

实施例 1: 晚期转移性胰腺癌的临床试验

1. 入选标准

- (1) 受试者自愿加入本研究, 签署知情同意书;
- (2) 年龄 18-75 周岁 (签署知情同意书时间);
- (3) 第 1 阶段, 要求纳入既往至少一线系统化疗失败或研究者认为不适合接受系统化疗的患者;
第 2 阶段的队列 1 和队列 2, 要求纳入初诊经组织或细胞学确诊的转移性胰腺癌患者;
第 2 阶段的队列 3, 要求纳入经过一线 FOLFIRINOX 或 FOLFIRINOX+BRCA 突变靶向治疗或 PD-1/PD-L1 治疗失败后的转移性胰腺癌患者;

注: 一线治疗失败的定义: a. 一线治疗过程中出现疾病进展或治疗结束后进展; b. 新辅助或辅助治疗

后 6 个月内疾病进展。

- (4) 第 1 阶段要求根据 RECIST 1.1 标准证实具有至少一个可评估病灶；第 2 阶段要求根据 RECIST 1.1 标准证实具有至少一个可测量病灶；
- (5) ECOG 评分 0-1 分，预计生存期大于 3 个月；
- (6) 主要器官功能良好，符合下列标准：
- 1) 血常规检查标准（检查前 7 天内未输血、未使用造血刺激因子类药物纠正）：
 - a) 血红蛋白（HGB） ≥ 90 g/L；
 - b) 中性粒细胞绝对值（NEUT） $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ；
 - c) 血小板计数（PLT） $\geq 100 \times 10^9/L$ 。
 - 2) 生化检查需符合以下标准：
 - a) 总胆红素（TBIL） ≤ 1.5 倍正常值上限（ULN）（允许有胆道支架）；
 - b) 丙氨酸氨基转移酶（ALT）和天门冬氨酸氨基转移酶（AST） $\leq 2.5 \times ULN$ 。若伴肝转移，则 ALT 和 AST $\leq 5 \times ULN$ ；
 - c) 血清肌酐（CR） $\leq 1.5 \times ULN$ 或肌酐清除率（CCR） ≥ 60 mL/min。
 - 3) 凝血功能需符合以下标准：

国际标准化比值（INR） $\leq 1.5 \times ULN$ （未接受过抗凝治疗）；
 - 4) 甲状腺功能检查需符合以下标准：

促甲状腺激素（TSH） $\leq ULN$ ；如果异常应考察三碘甲状腺原氨酸（T3）和甲状腺素（T4）水平，T3 和 T4 水平正常则可以入选。
 - 5) 心脏彩超评估：左室射血分数（LVEF） $\geq 50\%$ 。
- (7) 患者在研究期间和研究期结束后 6 个月内必须采用可靠避孕措施；在研究入组前的 7 天内血清妊娠/尿妊娠试验阴性，且必须为非哺乳期受试者；男性受试者应同意在研究期间和研究期结束后 6 个月内必须采用避孕措施；

2. 试验药物

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液：规格为 200 mg（4 mL）/瓶和 600 mg（12 mL）/瓶；

吉西他滨：规格为 0.2 g/瓶和 1.0 g/瓶；

白蛋白紫杉醇：规格为 100 mg/瓶；

盐酸安罗替尼胶囊：规格为 6 mg/粒、8 mg/粒、10 mg/粒和 12 mg/粒。

3. 给药方案

3.1 第 1 阶段：

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液：600 mg、1200 mg、1800 mg 或 2400 mg，静脉滴注，每 3 周给药一次，3 周为 1 个治疗周期。

3.2 第 2 阶段：

队列 1：hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液+吉西他滨+白蛋白紫杉醇一线治疗：

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液：600 mg、1200 mg、1800 mg 或 2400 mg，静脉滴注，每 21 天一次；

吉西他滨：1000 mg/m²，静脉滴注，每 7 天一次，连用 2 周停 1 周；

白蛋白紫杉醇：125 mg/m²，静脉滴注，每 7 天一次，连用 2 周停 1 周；

给药顺序：先输注 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液，白蛋白紫杉醇，最后吉西他滨。

队列 2：hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液+盐酸安罗替尼胶囊+吉西他滨+白蛋白紫杉醇一线治疗：

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液：600 mg、1200 mg、1800 mg 或 2400 mg，静脉滴注，每 21 天一次；

盐酸安罗替尼胶囊：8 mg，口服，每日 1 次，连用 2 周停 1 周；

吉西他滨：1000 mg/m²，静脉滴注，每 7 天一次，连用 2 周停 1 周；

白蛋白紫杉醇：125 mg/m²，静脉滴注，每 7 天一次，连用 2 周停 1 周；

给药顺序：先口服盐酸安罗替尼胶囊，后输注 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液，白蛋白紫杉醇，最后吉西他滨。

队列 3：hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液+吉西他滨+白蛋白紫杉醇二线治疗：

hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液：600 mg、1200 mg、1800 mg 或 2400 mg，静脉滴注，每 21 天一次；
吉西他滨：1000 mg/m²，静脉滴注，每 7 天一次，连用 2 周停 1 周；
白蛋白紫杉醇：125 mg/m²，静脉滴注，每 7 天一次，连用 2 周停 1 周。
给药顺序：先输注 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液，白蛋白紫杉醇，最后吉西他滨。

研究过程中允许根据受试者的情况进行用药延迟或者剂量下调，但不允许跨剂量下调：例如白蛋白紫杉醇的剂量从 125 mg/m² 调整至 100 mg/m²，或从 100 mg/m² 调整至 75 mg/m²；吉西他滨的剂量从 1000 mg/m² 调整至 750 mg/m²，或从 750 mg/m² 调整至 500 mg/m²。

4. 评价标准

采用 RECIST 1.1 标准为主判断疾病状态，并通过 iRECIST 标准对疗效进行确认补充。

5. 终点指标

客观缓解率 (ORR) = (完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR))；

疾病控制率 (DCR = CR + PR + 疾病稳定 (SD))、缓解持续时间 (DOR)、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS)；

不良事件 (AE) 发生率及严重程度；

免疫原性，如受试者的抗药抗体 (ADA) 的发生率及其滴度，中和抗体 (Nab) 的发生率。

并评估治疗相关的生物标志物，如肿瘤组织中 PD-L1 和血液样本中 TGF- β 与 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液治疗胰腺癌抗肿瘤疗效的关系。

6. 治疗效果

转移性胰腺癌的受试者经 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液 (1200 mg) + 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇一线治疗后，可显著提升临床疗效和生存获益，在 8 名被诊断为转移性胰腺癌的受试者中，2 名受试者 (患者 A 和患者 B) 达到部分缓解 PR (25%)，达到疾病稳定 (SD) 的受试者中多名受试者肿瘤缩小 20% 以上；具体示例性结果如下所述。

转移性胰腺癌的受试者经 hu5G11-hIgG1-TGF β RII 注射液 (600 mg-1800 mg) + 盐酸安罗替尼胶囊 + 吉西他滨 + 白蛋白紫杉醇一线治疗后，可显著提升临床疗效和生存获益，在 4 名被诊断为转移性胰腺癌的受试者 (患者 C、患者 D、患者 E 和患者 F) 中，所有受试者均达到部分缓解 (PR)；具体示例性结果如下所述。

初步结果表明，hu5G11-hIgG1-TGF β RII、吉西他滨和白蛋白紫杉醇联合使用，以及 hu5G11-hIgG1-TGF β RII、吉西他滨、白蛋白紫杉醇和盐酸安罗替尼胶囊联合使用，可以安全、有效地治疗转移性胰腺癌，并具有延长转移性胰腺癌受试者无进展生存期 FPS 和总生存期 OS 的潜在优势。

6.1 治疗前诊断结果

患者 A：

转移性胰腺癌：肝胆胰肿瘤及血管 CTA 显示，胰腺尾部胰腺癌累及脾门伴脾局部梗死，肝多发转移，腹膜网膜系膜多发种植转移，脾大。对患者进行穿刺活检术，病理显示，(肝穿刺标本) 低分化癌转移或浸润。

患者 B：

转移性胰腺癌：肝胆胰肿瘤及血管 CTA (肝胆胰脾) 显示，胰管扩张；肝内外胆管扩张；腹膜后多发稍大淋巴结；肝脏 S4 占位，考虑转移；肝多发囊肿；肝左动脉与胃左动脉共干；两肾多发囊肿。对患者肝占位穿刺活检术；免疫组化显示，(肝 S4 段穿刺标本) 胰腺浸润或转移，提示胰胆管表型。

患者 C-F：

转移性胰腺癌。

6.2 治疗效果及评估

患者 A：

筛选期：靶病灶：81.61 mm；

第 2 周期给药后：靶病灶：65.16 mm；

第 4 周期给药后：靶病灶：47.7mm；

根据疗效评估标准，最佳治疗效果为 PR。

患者 B:

筛选期: 靶病灶: 33.10 mm;

第 2 周期给药后: 靶病灶: 17.7 mm;

根据疗效评估标准, 最佳治疗效果为 PR。

患者 C:

筛选期: 靶病灶: 90.9 mm;

第 2 周期给药后: 靶病灶: 63.1 mm;

根据疗效评估标准, 最佳治疗效果为 PR。

患者 D:

筛选期: 靶病灶: 66.79 mm;

第 2 周期给药后: 靶病灶: 46.2 mm;

第 4 周期给药后: 靶病灶: 37.9 mm;

根据疗效评估标准, 最佳治疗效果为 PR。

患者 E:

筛选期: 靶病灶: 79.19 mm;

第 2 周期给药后: 靶病灶: 39.3 mm;

根据疗效评估标准, 最佳治疗效果为 PR。

患者 F:

筛选期: 靶病灶: 53.06 mm;

第 2 周期给药后: 靶病灶: 47.9 mm;

第 4 周期给药后: 靶病灶: 35.3 mm;

根据疗效评估标准, 最佳治疗效果为 PR。

权利要求书

1. 一种药物组合，其包括抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇；其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含：
 - (a) 抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段；和
 - (b) 人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段；其中，所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段包含：
 - (a) SEQ ID NO:12 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:13 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:14 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:15 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:16 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:17 所示氨基酸序列的 LCDR3；
 - (b) SEQ ID NO:1 所示氨基酸序列的 HCDR1，SEQ ID NO:2 所示氨基酸序列的 HCDR2，SEQ ID NO:3 所示氨基酸序列的 HCDR3，SEQ ID NO:4 所示氨基酸序列的 LCDR1，SEQ ID NO:5 所示氨基酸序列的 LCDR2，和 SEQ ID NO:6 所示氨基酸序列的 LCDR3；
 - (c) SEQ ID NO:18 所示氨基酸序列的重链可变结构域，和 SEQ ID NO:19 所示氨基酸序列的轻链可变结构域；
 - (d) SEQ ID NO:7 所示氨基酸序列的重链可变结构域，和 SEQ ID NO:8 所示氨基酸序列的轻链可变结构域；
 - (e) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:20 或 SEQ ID NO:25 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链；或
 - (f) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:23 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的重链，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的轻链。
2. 根据权利要求 1 所述的药物组合，其中，所述人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段包含与 SEQ ID NO:28 所示氨基酸序列具有至少 80%同一性的氨基酸序列。
3. 根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白还包含将所述抗 PD-L1 抗体或其抗原结合片段的 C 末端与所述人 TGF β RII 或其 TGF β 结合片段的 N 末端相连接的连接肽；优选地，所述连接肽为(G4S)_xG，x 为 3-6 的一个整数；优选地，所述连接肽具有 SEQ ID NO:29 所示的氨基酸序列。
4. 根据权利要求 1-3 中任一项所述的药物组合，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白包含：
 - (a) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:22 或 SEQ ID NO:26 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第一多肽，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:21 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第二多肽；或
 - (b) 氨基酸序列与 SEQ ID NO:11 或 SEQ ID NO:24 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第一多肽，和氨基酸序列与 SEQ ID NO:10 所示氨基酸序列具有至少 95%同一性的第二多肽。
5. 根据权利要求 1-4 中任一项所述的药物组合，其中，所述药物组合包括单位剂量为 200-1200 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、单位剂量为 0.2 g 和/或 1.0 g 的吉西他滨、和单位剂量为 100 mg 的白蛋白紫杉醇。
6. 根据权利要求 1-5 中任一项所述的药物组合，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和吉西他滨的质量比为(0.1-10):1，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和白蛋白紫杉醇的质量比为(0.1-30):1。
7. 根据权利要求 1-6 中任一项所述的药物组合，其中，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，其包括 600-2400 mg 的抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、1000-2000 mg/m² 的吉西他滨、和 150-250 mg/m² 的白蛋白紫杉醇。
8. 根据权利要求 1-7 中任一项所述的药物组合，其中，所述药物组合还包括安罗替尼或其药学上可接受的盐；可选地，所述安罗替尼的药学上可接受的盐为一盐酸盐或二盐酸盐。
9. 根据权利要求 8 所述的药物组合，其中，所述药物组合包括单位剂量为 6 mg、8 mg、10 mg 和/或 12 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐；可选地，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白和安罗替尼或其药学上可接受的盐的质量比为(3.5-29.0):1；可选地，所述药物组合适用于在单个治疗周期内施用，所述药物组合还包括 84-168 mg 的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

10. 权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合在制备用于治疗胰腺癌的药物中的用途；优选地，所述胰腺癌为难治的、不可切除的、复发性的、晚期的和/或转移性的胰腺癌；更优选地，所述胰腺癌为转移性胰腺癌。
11. 根据权利要求 10 所述的用途，其中所述胰腺癌为胰腺内分泌肿瘤和/或胰腺外分泌肿瘤。
12. 根据权利要求 10 或 11 所述的用途，其中所述胰腺癌的主体先前未治疗过胰腺癌；或所述胰腺癌的主体先前已经用一种或多种不同的抗肿瘤治疗方法治疗过胰腺癌。
13. 根据权利要求 10-12 中任一项所述的用途，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨和白蛋白紫杉醇各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药；或所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白、吉西他滨、白蛋白紫杉醇、和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物的形式，可同时、先后和/或交替给药。
14. 根据权利要求 10-13 中任一项所述的用途，其中，所述抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白每 1 周、每 2 周、每 3 周、或每 4 周施用一次，每次以 600-2400 mg 抗 PD-L1 抗体-TGF β RII 融合蛋白的剂量施用；
任选地，所述吉西他滨以每周一次 500-1000 mg/m²、500 mg/m²、750 mg/m² 或 1000 mg/m² 吉西他滨的剂量，连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药；
任选地，所述白蛋白紫杉醇以每周一次 75-125 mg/m²、75 mg/m²、100 mg/m² 或 125 mg/m² 白蛋白紫杉醇的剂量，连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药；
任选地，所述安罗替尼或其药学上可接受的盐以每日一次 6-12 mg、6 mg、8 mg、10 mg 或 12 mg 安罗替尼的剂量，连续用药 2 周、停 1 周的给药方案给药。
15. 一种用于治疗胰腺癌的试剂盒，其包含权利要求 1-9 中任一项所述的药物组合。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127280

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 39/395(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; A61K 47/55(2017.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)n; A61P 35/02(2006.01)n		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K; A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, ENTXT, VEN, CNKI, 万方数据库 WANFANG DATABASE, 百度 BAIDU, Pubmed, ISI web of Science, NCBI, EBI, STN; 吉西他滨, Pd-L1, TGFβ, 融合蛋白, fusion, 紫杉醇, 白蛋白紫杉醇, 吉西他滨, 安罗替尼, anlotinib, gemcitabine, paclitaxel, albumin, abraxane, combination, pancreatic cancer, 胰腺癌, 正大天晴药业集团股份有限公司, SEQ ID NOs: 1-29		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 114984204 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 02 September 2022 (2022-09-02) see description, embodiments 1 and 10	1-15
Y	WO 2021037184 A1 (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 04 March 2021 (2021-03-04) description, page 1 paragraph 6-page 5 paragraph 2	1-15
Y	JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. "NCT04624217. A Trial of SHR-1701 in Combination With Gemcitabine and Albumin Paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer" <i>ClinicalTrials.gov</i> , 28 September 2021 (2021-09-28), Study Description, Arms and Interventions	1-15
Y	CN 113518621 A (NANJING ADVENCHEN LABORATORIES, LLC. et al.) 19 October 2021 (2021-10-19) claims 1-2, 11, 16, and 18	8-15
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 January 2023		Date of mailing of the international search report 19 January 2023
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/127280

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DEL RE, M. et al. "Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel Induces PD-L1 mRNA Expression in Plasma-Derived Microvesicles in Pancreatic Cancer" <i>CANCERS</i> , Vol. 13., 25 July 2021 (2021-07-25), pp. 1-12	1-15
A	CN 113318226 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) 31 August 2021 (2021-08-31) entire document	1-15
A	WO 2021123432 A1 (ARES TRADING S.A. et al.) 24 June 2021 (2021-06-24) entire document	1-15
A	CN 112940134 A (CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. et al.) 11 June 2021 (2021-06-11) entire document	1-15
A	WO 2021164701 A1 (NANJING GENSCRIPT BIOTECH CO., LTD.) 26 August 2021 (2021-08-26) entire document	1-15
A	CN 108699153 A (CELL MEDICA SWITZERLAND AG) 23 October 2018 (2018-10-23) entire document	1-15
A	CN 112512550 A (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 16 March 2021 (2021-03-16) entire document	1-15

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. forming part of the international application as filed:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - on paper or in the form of an image file.
 - b. furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).
 - on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:
 - [1] The actually submitted sequence listing is an XML file in Standard ST.26.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/127280

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	114984204	A	02 September 2022	None			
WO	2021037184	A1	04 March 2021	US	2022289825	A1	15 September 2022
				EP	4023679	A1	06 July 2022
				CN	114072428	A	18 February 2022
CN	113518621	A	19 October 2021	CA	3132670	A1	10 September 2020
				WO	2020181214	A1	10 September 2020
				US	2022054475	A1	24 February 2022
				KR	20210151806	A	14 December 2021
				IL	286183	A	31 October 2021
				EP	3934645	A1	12 January 2022
				AU	2020231236	A1	04 November 2021
				JP	2022524761	A	10 May 2022
CN	113318226	A	31 August 2021	None			
WO	2021123432	A1	24 June 2021	CN	115135302	A	30 September 2022
				BR	112022011775	A2	30 August 2022
				IL	293990	A	01 August 2022
				AU	2020409873	A1	30 June 2022
				EP	4076388	A1	26 October 2022
				CA	3161504	A1	24 June 2021
				TW	202135781	A	01 October 2021
				KR	20220118514	A	25 August 2022
CN	112940134	A	11 June 2021	None			
WO	2021164701	A1	26 August 2021	CN	115135675	A	30 September 2022
CN	108699153	A	23 October 2018	WO	2017144681	A1	31 August 2017
				CA	3014001	A1	31 August 2017
				RU	2018128464	A	25 March 2020
				WO	2017147383	A1	31 August 2017
				RU	2018128462	A	25 March 2020
				SG	11201807187 X	A	27 September 2018
				AU	2017224843	A1	23 August 2018
				CN	108884164	A	23 November 2018
				US	2019048085	A1	14 February 2019
				BR	112018067696	A2	08 January 2019
				BR	112018067698	A2	08 January 2019
				KR	20180111870	A	11 October 2018
				AU	2017223846	A1	23 August 2018
				US	2019055312	A1	21 February 2019
				EP	3420000	A1	02 January 2019
				CA	3014067	A1	31 August 2017
				KR	20190003938	A	10 January 2019
				ES	2903408	T3	01 April 2022
				EP	4086285	A1	09 November 2022
				JP	2022116230	A	09 August 2022
				EP	3420001	A1	02 January 2019
				JP	2019515646	A	13 June 2019
				SG	11201807188V	A	27 September 2018
				JP	2019513009	A	23 May 2019
CN	112512550	A	16 March 2021	KR	20210090643	A	20 July 2021
				CA	3118415	A1	14 May 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/127280

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		EP 3878461 A1	15 September 2021
		TW 202031279 A	01 September 2020
		AU 2019374363 A1	03 June 2021
		BR 112021008288 A2	10 August 2021
		US 2022017601 A1	20 January 2022
		WO 2020094122 A1	14 May 2020
		JP 2022512862 A	07 February 2022
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/127280

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 39/395(2006.01)i; A61K 38/17(2006.01)i; A61K 47/55(2017.01)i; A61K 31/4709(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)n; A61P 35/02(2006.01)n</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, ENTXT, VEN, CNKI, 万方数据库, 百度, Pubmed, ISI web of Science, NCBI, EBI, STN:吉西他滨, Pd-L1, TG-Fβ, 融合蛋白, fusion, 紫杉醇, 白蛋白紫杉醇, 吉西他滨, 安罗替尼, anlotinib, gemcitabine, paclitaxel, albumin, abraxane, combination, pancreatic cancer, 胰腺癌, 正大天晴药业集团股份有限公司, SEQ ID NOs: 1-29</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>CN 114984204 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2022年9月2日 (2022 - 09 - 02) 参见说明书实施例1、10</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2021037184 A1 (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第1页第6段至第5页第2段</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. "NCT04624217. A Trial of SHR-1701 in Combination With Gemcitabine and Albumin Paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer" ClinicalTrials.gov, 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28), Study Description, Arms and Interventions</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 113518621 A (南京爱德程医药科技有限公司等) 2021年10月19日 (2021 - 10 - 19) 权利要求1-2、11、16、18</td> <td>8-15</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	PX	CN 114984204 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2022年9月2日 (2022 - 09 - 02) 参见说明书实施例1、10	1-15	Y	WO 2021037184 A1 (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第1页第6段至第5页第2段	1-15	Y	JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. "NCT04624217. A Trial of SHR-1701 in Combination With Gemcitabine and Albumin Paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer" ClinicalTrials.gov, 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28), Study Description, Arms and Interventions	1-15	Y	CN 113518621 A (南京爱德程医药科技有限公司等) 2021年10月19日 (2021 - 10 - 19) 权利要求1-2、11、16、18	8-15
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
PX	CN 114984204 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2022年9月2日 (2022 - 09 - 02) 参见说明书实施例1、10	1-15															
Y	WO 2021037184 A1 (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司等) 2021年3月4日 (2021 - 03 - 04) 说明书第1页第6段至第5页第2段	1-15															
Y	JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. "NCT04624217. A Trial of SHR-1701 in Combination With Gemcitabine and Albumin Paclitaxel in Patients With Pancreatic Cancer" ClinicalTrials.gov, 2021年9月28日 (2021 - 09 - 28), Study Description, Arms and Interventions	1-15															
Y	CN 113518621 A (南京爱德程医药科技有限公司等) 2021年10月19日 (2021 - 10 - 19) 权利要求1-2、11、16、18	8-15															
<p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2023年1月9日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2023年1月19日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>武雪梅</p> <p>电话号码 86-(10)-53961961</p>															

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	DEL RE, M. 等. "Gemcitabine Plus Nab-Paclitaxel Induces PD-L1 mRNA Expression in Plasma-Derived Microvesicles in Pancreatic Cancer" CANCERS, 第13卷, 2021年7月25日 (2021 - 07 - 25), 第1-12页	1-15
A	CN 113318226 A (正大天晴药业集团股份有限公司) 2021年8月31日 (2021 - 08 - 31) 全文	1-15
A	WO 2021123432 A1 (ARES TRADING S. A. 等) 2021年6月24日 (2021 - 06 - 24) 全文	1-15
A	CN 112940134 A (正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司等) 2021年6月11日 (2021 - 06 - 11) 全文	1-15
A	WO 2021164701 A1 (NANJING GENSCRIPT BIOTECH CO., LTD.) 2021年8月26日 (2021 - 08 - 26) 全文	1-15
A	CN 108699153 A (细胞医学瑞士公司) 2018年10月23日 (2018 - 10 - 23) 全文	1-15
A	CN 112512550 A (江苏恒瑞医药股份有限公司等) 2021年3月16日 (2021 - 03 - 16) 全文	1-15

第1栏 核苷酸和/或氨基酸序列(续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列列表进行的:
- a. 作为国际申请的一部分提交的:
- 附件C/ST. 25文本文件形式
 - 纸件或图形文件形式
- b. 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:
- c. 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:
- 附件C/ST. 25文本文件形式(细则13之三. 1(a))
 - 纸件或图形文件形式(细则13之三. 1(b)和行政规程第713段)
2. 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围(如适用)的所需声明。
3. 补充意见:
- [1] 实际提交的序列列表是ST. 26标准的XML文件。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/127280

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	114984204	A	2022年9月2日	无			
WO	2021037184	A1	2021年3月4日	US	2022289825	A1	2022年9月15日
				EP	4023679	A1	2022年7月6日
				CN	114072428	A	2022年2月18日
CN	113518621	A	2021年10月19日	CA	3132670	A1	2020年9月10日
				WO	2020181214	A1	2020年9月10日
				US	2022054475	A1	2022年2月24日
				KR	20210151806	A	2021年12月14日
				IL	286183	A	2021年10月31日
				EP	3934645	A1	2022年1月12日
				AU	2020231236	A1	2021年11月4日
				JP	2022524761	A	2022年5月10日
CN	113318226	A	2021年8月31日	无			
WO	2021123432	A1	2021年6月24日	CN	115135302	A	2022年9月30日
				BR	112022011775	A2	2022年8月30日
				IL	293990	A	2022年8月1日
				AU	2020409873	A1	2022年6月30日
				EP	4076388	A1	2022年10月26日
				CA	3161504	A1	2021年6月24日
				TW	202135781	A	2021年10月1日
				KR	20220118514	A	2022年8月25日
CN	112940134	A	2021年6月11日	无			
WO	2021164701	A1	2021年8月26日	CN	115135675	A	2022年9月30日
CN	108699153	A	2018年10月23日	WO	2017144681	A1	2017年8月31日
				CA	3014001	A1	2017年8月31日
				RU	2018128464	A	2020年3月25日
				WO	2017147383	A1	2017年8月31日
				RU	2018128462	A	2020年3月25日
				SG	11201807187X	A	2018年9月27日
				AU	2017224843	A1	2018年8月23日
				CN	108884164	A	2018年11月23日
				US	2019048085	A1	2019年2月14日
				BR	112018067696	A2	2019年1月8日
				BR	112018067698	A2	2019年1月8日
				KR	20180111870	A	2018年10月11日
				AU	2017223846	A1	2018年8月23日
				US	2019055312	A1	2019年2月21日
				EP	3420000	A1	2019年1月2日
				CA	3014067	A1	2017年8月31日
				KR	20190003938	A	2019年1月10日
				ES	2903408	T3	2022年4月1日
				EP	4086285	A1	2022年11月9日
				JP	2022116230	A	2022年8月9日
				EP	3420001	A1	2019年1月2日
				JP	2019515646	A	2019年6月13日
				SG	11201807188V	A	2018年9月27日
				JP	2019513009	A	2019年5月23日
CN	112512550	A	2021年3月16日	KR	20210090643	A	2021年7月20日
				CA	3118415	A1	2020年5月14日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/127280

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		EP 3878461 A1	2021年9月15日
		TW 202031279 A	2020年9月1日
		AU 2019374363 A1	2021年6月3日
		BR 112021008288 A2	2021年8月10日
		US 2022017601 A1	2022年1月20日
		WO 2020094122 A1	2020年5月14日
		JP 2022512862 A	2022年2月7日