



(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 I748942 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：105106010

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 02 月 26 日

(51)Int. Cl. : A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/02/26 美國 62/121,025

2015/03/16 美國 62/133,721

2015/05/12 美國 62/160,291

2015/09/08 美國 62/215,394

2015/11/12 美國 62/254,424

(71)申請人：德商馬克專利公司(德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

美商輝瑞大藥廠(美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：庫里絡 詹 馬瑞 CUIILLEROT, JEAN-MARIE (FR)；馮 海德布瑞克 安加 VON HEYDEBRECK, ANJA (DE)；袁 國君 YUAN, GUOJUN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Brahmer et al., "Safety and Activity of Anti-PD-L1 Antibody in Patients with Advanced Cancer" The New England Journal of Medicine, 2012; vol. 366, pages:2455-65.

Jose Lutzky et al., "A phase 1 study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody, in patients with advanced solid tumors." Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 3001-3001. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3001

Segal et al., "Preliminary data from a multi-arm expansion study of MEDI4736, an anti-PD-L1 antibody." Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 3002-3002. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3002

Powles et al., "Inhibition of PD-L1 by MPDL3280A and clinical activity in pts with metastatic urothelial bladder cancer (UBC)." Journal of Clinical Oncology 32, no. 15_suppl (May 20, 2014) 5011-5011. DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.5011

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：7 項 圖式數：2 共 83 頁

(54)名稱

用於治療癌症之 PD-1 / PD-L1 抑制劑

(57)摘要

本發明係關於治療個體癌症之方法，其包括向該個體投與治療上有效量之 PD-1 受體與其配位體 PD-L1 之間相互作用的抑制劑。

The invention relates to methods of treating cancer in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an inhibitor of the interaction between the PD-1 receptor and its ligand PD-L1.

指定代表圖：

阿芙單抗之重鏈序列-SEQ ID NO:7：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG
GITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG
QGTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSWTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

圖 1a

I748942

發明摘要

※ 申請案號：105106010

※ 申請日：105年2月26日

※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療癌症之PD-1 / PD-L1抑制劑

PD-1 / PD-L1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【中文】

本發明係關於治療個體癌症之方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

【英文】

The invention relates to methods of treating cancer in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an inhibitor of the interaction between the PD-1 receptor and its ligand PD-L1.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1a）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療癌症之PD-1 / PD-L1抑制劑

PD-1 / PD-L1 INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF CANCER

【技術領域】

本發明係關於治療個體之癌症之方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

【先前技術】

癌症

癌症係傾向於以失控之方式增殖並於一些情況下轉移(擴散)之細胞的異常生長。癌症不係一種疾病。其係一組超過100種不同且獨特之疾病。癌症可涉及身體之任何組織且於各身體區域具有許多不同形式。大多數癌症係以其開始之細胞或器官之類型命名。若癌症擴散(轉移)，新的腫瘤具有與原始(原發)腫瘤相同的名字。特定癌症之頻率可取決於性別。雖然皮膚癌係針對男性及女性二者最常見類型之惡性腫瘤，然於男性中第二大類型係前列腺癌而女性係乳癌。

肺癌

肺癌係導致美國男性及女性癌症死亡之首要原因且產生比合併之乳癌、前列腺癌及大腸癌更多的癌症死亡。美國癌症協會估計於2014年僅於美國將會有224,210例新肺癌病例且159,260人將會死於其肺癌(www.cancer.org: American Cancer Society Fact Sheet for 2014)。

全世界於2012年診斷出估計180萬例新肺癌病例，約佔所診斷出之總體所有新癌症的13%(Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M等人，GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide:

IARC Cancer Base No. 11 [Internet]。Lyon, France: International Agency for Research on Cancer ; 2013)。

非小細胞肺癌(NSCLC)佔肺癌所有病例的約80%。於NSCLC中，標準治療之結果係不佳的，除其中外科手術及/或綜合治療可為小百分率患者提供治癒的大多數局部癌症外。

於晚期疾病中，儘管總體存活率不良，然化療提供適度的效益(針對非小細胞肺癌之化療(Chemotherapy for non-small cell lung cancer)。非小細胞肺癌協作組(Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group)。Cochrane Database Syst Rev (2):CD002139，2000；非小細胞肺癌協作組。於非小細胞肺癌中之化療(Chemotherapy in non-small cell lung cancer)。BMJ 1995;311(7010):899-909)。在第二線情境中，存在5種針對晚期NSCLC之治療而指出的藥劑：多西紫杉醇(docetaxel)、培美曲塞(pemetrexed)、及酪胺酸激酶抑制劑(TKI)厄洛替尼(erlotinib)、吉非替尼(gefitinib)及克唑替尼(crizotinib)。此等藥劑於未選定之患者群體中具有<10%之總體反應率(Taxotere處方資訊。sanofi-aventis U.S. LLC；Alimta處方資訊。Eli Lilly and Company；Tarceva處方資訊。OSI Pharmaceuticals, Inc.及Genentech, Inc.；Iressa處方資訊。AstraZeneca Pharmaceuticals LP)及存在越來越多的證據表明化療係優於厄洛替尼及吉非替尼，尤其於其之腫瘤不懷有表皮生長因子受體(EGFR)活化突變的患者中(Carnio S、Novelo S、Mele T、Levra MG、Scagliotti GV. Extending survival of Stage IV non-small cell lung cancer.Semin Oncol 2014;41:69-92)。

程式化死亡1(PD-1)受體及PD-1配位體1及2(PD-L1、PD-L2)在免疫調節中發揮整體作用。表現於經活化之T細胞上之PD-1係藉由經由間質細胞、腫瘤細胞或二者表現之PD-L1及PD-L2活化，從而引發T細

胞死亡及局部免疫抑制(Dong H、Zhu G、Tamada K、Chen L. B7-H1, a third member of the B7 family, co-stimulates T-cell proliferation and interleukin-10 secretion. *Nat Med* 1999;5:1365-69 ; Freeman GJ、Long AJ、Iwai Y等人, Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation. *J Exp Med* 2000;192:1027-34 ; Dong H、Strome SE、Salomao DR等人, Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002 ; 8:793-800. [Erratum, *Nat Med* 2002;8:1039 ; Topalian SL、Drake CG、Pardoll DM. Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity. *Curr Opin Immunol* 2012;24:207-12), 潛在地提供針對腫瘤形成及生長之免疫耐受環境。相反, 於非臨床動物模型中此相互作用之抑制可增強局部T細胞反應及調節抗腫瘤活性(Dong H、Strome SE、Salomao DR等人, *Nat Med* 2002 ; 8:793-800.[Erratum, *Nat Med* 2002;8:1039 ; Iwai Y、Ishida M、Tanaka Y等人, Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:12293-97)。在臨床情境中, 已報導使用阻斷PD-1與PD-L1之相互作用的抗體於罹患晚期或轉移性實體瘤之患者中進行治療產生7%至38%的客觀反應率, 具有可耐受安全性概況(Hamid O、Robert C、Daud A等人, Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma.*N Engl J Med* 2013;369:134-44 ; Brahmer JR、Tykodi SS、Chow LQ等人, Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* 2012;366(26):2455-65 ; Topalian SL、Hodi FS、Brahmer JR等人, Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer.

N Engl J Med 2012;366(26):2443-54 ; Herbst RS 、 Soria J-C 、 Kowanetz M等人， Predictive correlates of response to the anti-PD-L1 antibody MPDL3280A in cancer patients. Nature 2014;515:563-67) 。 尤其地，反應出現延長，其中大多數患者具有1年或更長之持續時間。

存在相對少的考慮到於NSCLC中之PD-L1表現的研究及罹患PD-L1陽性(PD-L1+)腫瘤之患者之比例廣泛地自25%至接近60%變化之評估(Velcheti V 、 Schalper KA 、 Carvajal DE等人， Programmed death ligand-1 expression in nonsmall cell lung cancer. Lab Invest 2014;94:107-16 ; Chen YB 、 Mu CY 、 Huang JA. Clinical significance of programmed death-1 ligand-1 expression in patients with non-small cell lung cancer: a 5-year-follow-up study. Tumori 2012;98(6):751-55) ; 然而，使用針對PD-1或PD-L1之抗體來治療罹患NSCLC之未選定患者群體顯示一些臨床活性，其中於188例患者中記錄30例反應(Brahmer JR 、 Tykodi SS 、 Chow LQ等人， N Engl J Med 2012;366(26):2455-65 ; Topalian SL 、 Hodi FS 、 Brahmer JR 等人， N Engl J Med 2012;366(26):2443-54 ; Herbst RS 、 Soria J-C 、 Kowanetz M 等人， Nature 2014;515:563-67) 。

默克爾(Merkel)細胞癌

默克爾細胞癌係罕見及高度侵襲性皮膚癌，其於大多數情況下係由匹茲堡大學之科學家於2008年發現之默克爾細胞多瘤病毒(MCV)所引起。其亦稱為皮膚APUD瘤、皮膚原發性神經內分泌癌、皮膚原發性小細胞癌及皮膚小柱癌。默克爾細胞癌具有次優治療選擇(Rabinowits G. Cancers 2014;6:1180-94)。

約80%之默克爾細胞癌係由MCV引起。該等病毒係選殖地整合至癌變默克爾細胞。另外，該等病毒僅當於癌細胞中發現時有特定突變，然當於健康皮膚細胞中偵測時無特定突變。針對此致癌機制之直

接證據來自顯示以下之研究：抑制MCV蛋白質的生成導致感染MCV之默克爾癌細胞死亡，然對彼等沒有感染此病毒的惡性默克爾細胞無影響。未感染MCV之腫瘤(其佔默克爾細胞癌之約20%)似乎具有單獨且迄今未知之原因。目前為止沒有其他癌症已確認係由此病毒引起。據認為此癌症係一種神經內分泌之形式。雖然罹患尚未轉移到區域淋巴結之小腫瘤(小於2 cm)之患者具有超過80%之預期5年存活率，然一旦病灶已區域性地轉移，則該比率下降到約50%。看似經成功治療(即最初似乎無癌症)之多達一半患者隨後遭受其疾病的復發。近期評論引述針對組合之所有MCC約60%的總體5年存活率。

胃癌

胃癌(GC)係第五大惡性腫瘤，然因全球癌症死亡之原因而排名第三(Globocan Cancer Fact Sheet 2012)。GC的最高區域率出現在東亞及東南亞。於日本，針對男性及女性之年齡標準化發病率分別為45.7及16.5。組織學上GC係由兩種主要類型(勞倫(Lauren)分類)組成：腸道及瀰漫。腸型趨向於擴散至血行性及淋巴管途徑，而瀰漫型趨向於顯示腹膜轉移癌或淋巴結轉移。

鉑劑、順鉑、或氟嘧啶係主要包含於用於治療GC的化療方案中。於美國及中國，相對5年存活率分別為29%及30%，然於日本，由於容易獲得醫院及診所之早期診斷而達成64%的相對5年存活率。

針對轉移性疾病所觀測到之5年總存活率(OS)係低的(約4至5%)。

間皮瘤

間皮瘤係與不良預後相關聯之漿膜表面(諸如胸膜及腹膜)的侵襲性癌症。(Robinson BW、Lake RA.，N Engl J Med 2005；353:1591-1603)。胸膜間皮瘤通常侵襲肺及鄰近胸腔結構且於大多數患者中以胸腔積液呈現，而腹膜間皮瘤通常以腹水呈現。針對罹患不可切除之胸膜間皮瘤之患者使用順鉑加上培美曲塞(pemetrexed)之方案的化療

係護理標準，其具有1年中值總體存活期。

泌尿上皮癌

移行細胞癌(TCC，亦為泌尿上皮細胞癌或UCC)係一種癌症類型，其通常出現於泌尿系統：腎、膀胱及周邊器官中。其係最常見之膀胱癌及輸尿管、尿道及膽尿管癌症類型。其係第二常見之腎癌類型，然僅佔所有原發性腎臟惡性腫瘤的5至10%(en.wikipedia.org)。

TCC係源自移行上皮(此等中空器官之內表面之組織內層)。其可自腎收集系統延伸至膀胱。移行細胞癌(TCC)可非常難以治療。針對局部階段TCC之治療係外科手術切除腫瘤，然復發係常見的。對一些患者於術後早期(24小時內)作為一次性劑量或於外科手術幾週後作為六劑量方案給與絲裂黴素(一種化療藥物)至膀胱中。

卵巢癌

針對全球女性，卵巢癌係第七大癌症且癌症死亡之第八首要原因(Globocan Population Fact Sheet 2012)。於美國，基於2007至2011年病例之年齡標準化發病率(ASR)為12.3/100,000個婦女，其表示自基於2000至2009年病例所估計之8.1/100,000的ASR有所增加。因為該疾病缺乏於早期階段可察覺的症狀，故患者通常以晚期疾病呈現。

5年存活率係於約30%至50%之範圍內(SEER Stat Fact Sheet Ovary Cancer 2014)。添加紫杉醇至基於鉑之化療改良於罹患晚期疾病之患者的無疾病進展存活期(PFS)及總體存活期(OS)二者。抗血管生成劑(諸如貝伐單抗(bevacizumab)及帕唑帕尼(pazopanib))已顯示延長PFS，然不延長OS。

將PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib))添加至化療已顯示前景，然主要地係用於維持情境中。大多數患者經歷復發，通常與鉑耐藥性相關，如此使卵巢癌成為經常致命之疾病，其具有很少經批准或有效的治療選擇(Luvero D等人，Ther Adv Med Oncol.2014;6(5):229-239)。

乳癌

乳癌係於已開發及未開發國家二者之女性中最常見癌症。據估計於2011年世界上超過508000例女性死於乳癌(Global Health Estimates, WHO 2013)。儘管乳癌被認為係已開發國家之疾病，然幾乎50%之乳癌病例及58%之死亡出現於未開發國家(GLOBOCAN 2008)。

針對乳癌之主要治療係：外科手術、放射治療、化療、激素治療及生物治療(靶向治療)。

於局部以及轉移性乳癌(MBC)之治療中使用蒽環黴素及紫杉烷基化療方案。最近，此等2種藥劑已經作為針對MBC之第一線療法組合在一起。於蒽環黴素及紫杉烷療法失敗後，罹患晚期或MBC之患者具有非常少之可用治療選擇。使用較新藥(如吉西他濱(gemcitabine)、卡培他濱(capecitabine)、長春瑞濱(vinorelbine))之化療係正在針對有效緩解及較長存活期進行測試。

胸腺瘤

胸腺瘤(胸腺上皮腫瘤，TET)係源自胸腺上皮細胞之腫瘤。胸腺瘤係罕見腫瘤，最知名的係其與神經肌肉病症重症肌無力相關聯；於20%罹患重症肌無力之患者中發現胸腺瘤。

腎上腺皮質癌

腎上腺皮質癌(adrenocortical carcinoma/adrenal cortical carcinoma(ACC)/adrenal cortex cancer)係源自腎上腺之皮質(產甾脂類激素組織)的侵襲性癌症。腎上腺皮質癌係罕見腫瘤，其中每年每百萬群體有1至2例之發病率。腎上腺皮質癌具有隨年齡之雙峰分佈，其中病例集中於小於5歲之兒童及30至40歲成人。

【發明內容】

因此，本發明之一態樣係提供一種治療個體之癌症之方法，其

包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

根據本發明待治療之具體癌症類型包括(但不限於)：肺癌、膀胱癌、頭頸鱗狀細胞癌、腎細胞癌、胃癌、默克爾細胞癌、胃/胃食道交界處癌、乳癌、結腸直腸癌、去勢抗性前列腺癌、黑色素瘤、卵巢癌、腎上腺皮質癌、間皮瘤、食道鱗狀細胞癌(ESCC)、胸腺瘤、腎上腺皮質癌或泌尿上皮癌，其癌症可係未治療或先前經治療、原發性或轉移性、難治或復發的。

於本發明之一實施例中，該個體係人類，該PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於本發明之一較佳實施例中，該抑制劑結合PD-L1。

於本發明之一更佳實施例中，該抑制劑係抗-PD-L1抗體。於一些實施例中，該抗-PD-L1抗體包括來自顯示於圖1a (SEQ ID NO:7)及1b (SEQ ID NO:8)中之重鏈胺基酸序列之三個互補決定區(CDR) (SEQ ID NO:1、2及3)及來自顯示於圖2 (SEQ ID NO:9)中之輕鏈胺基酸序列之三個CDR (SEQ ID NO:4、5及6)，如藉由下劃線標記，並進一步詳細描述於WO2013079174中。於一更佳實施例中，該抗-PD-L1抗體係阿芙單抗(Avelumab)，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8，及9)中之重鏈及輕鏈序列。

圖1a (SEQ ID NO:7)顯示阿芙單抗之全長重鏈序列。然而，通常觀測到於抗體製備過程中重鏈之C端離胺酸(K)經切除。此修飾對抗體抗原結合沒有影響。因此，於一些實施例中不存在阿芙單抗之重鏈序列之C端離胺酸(K)。無C端離胺酸之阿芙單抗之重鏈序列係顯示於圖1b (SEQ ID NO:8)中。

於本發明之另一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以10 mg/kg體重之劑量每隔一週(即每兩週或「Q2W」))投與。

於一實施例中，該方法於該個體中產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

於一實施例中，該抑制劑係經靜脈內(即以靜脈內輸注)投與。較佳地，該抑制劑係以一小時靜脈內輸注投與。

於一態樣中，該癌症經確定為PD-L1陽性癌症。

於一態樣中，該癌症局部晚期不可切除、轉移性或復發之癌症。

於一實施例中，該局部晚期不可切除、轉移性或復發性非小細胞肺癌於化療後已進展，其中該化療較佳包括含鉑化療劑，更佳該化療係含鉑雙效藥劑化療。

於另一態樣中，該待治療之癌症係非小細胞肺癌。

於一實施例中，該罹患非小細胞肺癌之個體先前已接受化療。於一較佳實施例中，該化療包括包括含鉑化療劑。於更佳實施例中，該化療係含鉑雙效藥劑化療。

於另一實施例中，該非小細胞肺癌於化療後已進展。於一較佳實施例中，該化療包括含鉑化療劑。於更佳實施例中，該化療係含鉑雙效藥劑化療。

於另一態樣中，該待治療之癌症係默克爾細胞癌，其係轉移性及/或於化療後已進展。

於又一特定態樣中，該待治療之癌症係間皮瘤，其係晚期及不可切除的。

於又一態樣中，該待治療之癌症係卵巢癌，其係經大量前治療、復發或難治的。

於又一特定態樣中，該待治療之癌症係胃或胃食道交界處癌，其於化療後已進展。

於又一特定態樣中，該待治療之癌症係泌尿上皮癌，其係局部

晚期或轉移性。

於又一特定態樣中，該待治療之癌症係乳癌。於又一特定態樣中該待治療之癌症係乳癌，其係局部晚期或轉移性。

亦提供一種抗-PD-L1抗體之用途，其用於製造用來治療個體之癌症的藥物。亦提供一種抗-PD-L1抗體，其用於治療癌症。

「抗體」係能透過位於免疫球蛋白分子之可變區之至少一個抗原識別位點特異性結合靶(諸如碳水化合物、多核苷酸、脂質、多肽等)的免疫球蛋白分子。如本文所用，術語「抗體」不僅涵蓋完整多株或單株抗體，而且(除非另有指明，否則)涵蓋與完整抗體針對特異性結合競爭之其任何抗原結合片段、包括抗原結合部分之融合蛋白質(即抗體-藥物偶聯物)、包括抗原識別位點之任何其他經修飾組態之免疫球蛋白分子、具有多抗原決定基特異性之抗體組合物、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。

抗原結合片段包括(例如)Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、域抗體(dAb，例如鯊魚及駱駝抗體)、包含互補決定區(CDR)之片段、單鏈可變片段抗體(scFv)、最大抗體、最小抗體、胞內抗體、二抗體、三抗體、四抗體、v-NAR及雙-scFv抗體、及至少含有足以賦與多肽之特異性抗原結合性之免疫球蛋白部分的多肽。

術語「免疫球蛋白」(Ig)係與本文中之「抗體」可互換使用。基本的4-鏈抗體單元為一種由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈組成之異質四聚糖蛋白。IgM抗體係由5個基本的異質四聚體單元連同稱為J鏈之額外多肽所組成，且含有10個抗原結合位點，而IgA抗體包含可聚合形成多價聚集物之2至5個基本4-鏈單元及J鏈。在IgG之情況下，4-鏈單元通常約為150,000道爾頓。各L鏈係藉由一個共價雙硫鍵與H鏈連接，而兩條H鏈藉由一或多個雙硫鍵彼此連接，視H鏈同型物而定。各H及L鏈亦具有有規律間隔的鏈內雙硫橋。各H鏈在N-端具有

一個可變域(V_H)，以每一 α 及 γ 鏈而言，其後接著三個恆定域(C_H)，而在 μ 及 ϵ 同型物則是接著四個 C_H 域。各L鏈在N-端具有一個可變域(V_L)，並在其另一端接著一個恆定域。 V_L 係與 V_H 對齊，而 C_L 係與重鏈之第一恆定域(C_{H1})對齊。據信特定胺基酸殘基形成介於輕鏈與重鏈可變域之間的界面。 V_H 與 V_L 配對一起形成單一抗原結合位點。不同類型抗體之結構及性質，請參見例如，Basic and Clinical Immunology，第8版，Daniel P. Sties、Abba I. Terr及Tristram G. Parslow (編輯), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994，第71頁及第6章。基於L鏈恆定域之胺基酸序列，任何脊椎動物物種之L鏈可歸類為兩種截然不同類型其中之一，稱為 κ 及 λ 。根據免疫球蛋白重鏈(CH)之恆定域的胺基酸序列，免疫球蛋白可歸類為不同類型或同型物。存在五種類型之免疫球蛋白：具有分別指定為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈的IgA、IgD、IgE、IgG及IgM。該 γ 及 α 類基於CH序列及功能之相對較小差異而進一步分為亞類，例如，人類表現以下亞類：IgG1、IgG2A、IgG2B、IgG3、IgG4、IgA1及IgK1。

「單離」抗體係指一種已自其生產環境的組分(例如，天然或重組)中加以識別、分離及/或回收之抗體。較佳地，該單離多肽係與其生產環境之所有其他組分無關聯。其生產環境之污染物組分(諸如由重組轉染細胞所產生者)係通常會干擾抗體之研究、診斷及治療用途之物質，且可包括酵素、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。於較佳實施例中，該多肽將經純化：(1)至大於95重量%之抗體，如由(例如)勞立法(Lowry method)測定，且於一些實施例中，至大於99重量%；(2)至足以藉由使用旋杯式定序儀得到N-端或內部胺基酸序列之至少15個殘基之程度；或(3)至在非還原或還原條件下藉由SDS-PAGE使用考馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色測定為均質性。單離抗體包括於重組細胞內原位的抗體，因為將不會存在該抗體之天然環境之至

少一種組分。然而，通常單離多肽或抗體將係藉由至少一個純化步驟來製備。

抗體之「可變區」或「可變域」係指該抗體之重鏈或輕鏈之胺基端區域。該重鏈及輕鏈之可變域可分別稱為「VH」及「VL」。此等區域通常係抗體最多變的部分(相對於同類抗體之其他抗體而言)，且包含抗原結合位點。

術語「可變」係指抗體中之可變域之某些片段在序列上有廣泛差異的事實。V域介導抗原結合，並定義特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性並非均勻分佈在整個可變域範圍。相反地，其係集中在輕鏈及重鏈可變域兩者中之三個稱為超變區(HVR)之片段中。可變域中較高保守部分被稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各包含由三個HVR連接(形成環形連接，而在一些情況中形成 β 折疊結構之一部分)之四個FR區(其主要採用 β 折疊組態)。各條鏈中之HVR係藉由FR區緊密相鄰地固定在一起，而與其他鏈之HVR有助於形成抗體之抗原結合位點(參見Kabat等人，*Sequences of Immunological Interest*，第5版，National Institute of Health, Bethesda, MD (1991))。雖然恆定域不會直接涉及抗體與抗原之結合，但會展現各種效應子功能，諸如抗體在抗體依賴性細胞毒性中的參與。

如本文所用之術語「單株抗體」係指一種自實質上均質抗體之群體所得到之抗體，即，若不是可能少量存在之潛在天然生成的突變及/或轉譯後修飾(例如，異構化作用、醯胺化作用)，組成該群體之個別抗體係相同。單株抗體具有高度特異性，係指向對抗單一抗原位點。與通常包括指向不同決定子(抗原決定基)之不同抗體之多株抗體製劑不同的是，每一單株抗體係指向對抗該抗原上之單一決定子。除了其等特異性外，該等單株抗體有利之處在於其等可藉由融合瘤培養加以合成，不會受到其他免疫球蛋白的污染。修飾語「單株」意指係

自實質上均質的抗體群體得到之抗體的性質，而並不應視為需以任何特定方法生產該抗體。例如，待根據本發明使用之單株抗體可係藉由各種技術製造，包括(例如)融合瘤方法(例如Kohler及Milstein, *Nature*, 256:495-97 (1975); Hongo等人, *Hybridoma*, 14 (3):253-260 (1995), Harlow等人, *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 第2版, 1988); Hammerling等人, in: *Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N. Y., 1981))、重組DNA法(參見例如美國專利第4,816,567號)、噬菌體展示技術(參見例如Clackson等人, *Nature*, 352:624-628 (1991); Marks等人, *J. Mol Biol.* 222:581-597 (1992); Sidhu等人, *J. Mol Biol.* 338(2):299-310 (2004); Lee等人, *J. Mol Biol.* 340(5):1073-1093 (2004); Fellouse, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101(34):12467-12472 (2004); 及Lee等人, *J. Immunol. Methods* 284(1-2):119-132 (2004))、及用於在動物中產生人類或類人類抗體的技術，該動物具有部分或所有編碼人類免疫球蛋白序列的人類免疫球蛋白基因座或基因(參見例如, WO 1998/24893; WO 1996/34096; WO 1996/33735; WO 1991/10741; Jakobovits等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:2551 (1993); Jakobovits等人, *Nature* 362:255-258 (1993); Bruggemann等人, *Year in Immunol.* 7:33 (1993); 美國專利第5,545,807號; 第5,545,806號; 第5,569,825號; 第5,625,126號; 第5,633,425號; 及第5,661,016號; Marks等人, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992); Lonberg等人, *Nature* 368:856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812-813 (1994); Fishwild等人, *Nature Biotechnol* 14:845-851 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnol.* 14:826 (1996); 及Lonberg及Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995)。

抗體之「抗原結合片段」或「抗體片段」包含完整抗體之仍然

能夠抗原結合之一部分及/或該完整抗體之可變區。抗體片段之實例包含Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體(參見美國專利5,641,870，實例2；Zapata等人，Protein Eng. 8HO):1057-1062 [1995])；自抗體片段形成之單鏈抗體分子及多特異性抗體。抗體經木瓜蛋白酶消化會產生兩條稱為「Fab」片段之相同抗原結合片段及殘餘「Fc」片段，名稱反映易於結晶之能力。該Fab片段係由整條L鏈連同H鏈可變區域(V_H)，及一條重鏈之第一恆定域(C_H1)所組成。每一Fab片段相對於抗原結合係為單價的，即其具有單一抗原-結合位點。抗體經胃蛋白酶處理會產生單一大型F(ab')₂片段，其大體上相當於兩條經雙硫鍵所連接的具有不同抗原結合活性之Fab片段，且仍能夠與抗原交聯。Fab'片段與Fab片段之不同在於其在C_H1域之羰基末端具有一些額外殘基，包括來自抗體鉸鏈區之一或多個半胱胺酸。本文中Fab'-SH係指其中恆定域之半胱胺酸殘基帶有游離硫醇基之Fab'的名稱。F(ab')₂抗體片段最初作為其間具有鉸鏈半胱胺酸之Fab'片段對產生。抗體片段之其他化學偶聯物亦係已知的。

該Fc片段包含藉由雙硫化物固定在一起之兩條H鏈之羰基端部分。抗體之效應子功能係由Fc區中之序列所決定，該區域亦會被特定類型細胞上所發現的Fc受體(FcR)所識別。

「Fv」係包含完整抗原識別及抗原結合位點之最小抗體片段。該片段係由一條重鏈及一條輕鏈的可變區域以緊密、非共價締合之二聚體組成。此等兩個域之折疊會產生有助於胺基酸殘基之抗原結合並賦與抗體抗原結合特異性之六個超變回環(H及L鏈各3個回環)。然而，甚至單一可變域(或半個Fv，其僅包含三個對抗原具特異性之HVR)具有識別並結合抗原之能力，但親和力低於整個結合位點。「單一鏈Fv」亦可簡寫為「sFv」或「scFv」，係指包含經連接成單一多肽鏈之V_H及V_L抗體域之抗體片段。較佳地，sFv多肽進一步在V_H與V_L域

間包含多肽連接子，其能夠使該 sFv 能形成抗原結合所需之結構。針對 sFv 之評審，參見 Pluckthun in *The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113 卷，Rosenburg 及 Moore 編輯，Springer-Verlag, New York，第 269 至 315 頁 (1994)。本發明抗體之「功能片段」包含完整抗體之一部分，大體上包含該完整抗體之抗原結合或可變區，或者包含抗體之保有或具有經改良的 FcR 結合能力之 Fc 區。抗體片段之實例包括由該等抗體片段所形成之線性抗體、單鏈抗體分子及多特異性抗體。

術語「雙功能抗體」係指藉由以短連接子(約 5 至 10 個殘基)於 V_H 與 V_L 域間構築出 sFv 片段(參見先前段落)，使得達成 V 域之鏈間(inter-chain)而非鏈內(intra-chain)配對所製備之小抗體片段，從而產生二價片段(即具有兩個抗原結合位點之片段)。雙特異性雙功能抗體係兩條「交叉」sFv 片段組成之異二聚體，其中兩個抗體之 V_H 及 V_L 域出現在不同多肽鏈上。雙功能抗體係更詳細地描述於(例如) EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-6448 (1993) 中。

術語「奈米抗體」係指單域抗體，其係由單一單體可變抗體域組成之片段。如全抗體，其係能夠選擇性結合特異性抗原。僅具有 12 至 15 kDa 之分子量之單域抗體係比常見抗體(150 至 160 kDa)小得多。第一單域抗體係自於駱駝中發現之重鏈抗體改造而來。Gibbs, W. Wayt (2005 年 8 月). 「Nanobodies」. *Scientific American Magazine*。

本文單株抗體特定地包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)(其中重鏈及/或輕鏈之一部分與源自特定物種或者屬於特定抗體類別或亞類之抗體中之相應序列是相同的或同質的，而該(等)鏈之其餘部分則與源自另一物種或者屬於另一抗體類別或亞類之抗體中之相應序列是相同的或同質的)及此等抗體之片段，只要該等抗體呈現所需的生物活性

(美國專利第4,816,567號；Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))。如本文所用，「人源化抗體」係作為「嵌合抗體」之子集使用。

非人類(例如，鼠科)抗體之「人源化」形式係指嵌合抗體，其含有源自非人類免疫球蛋白之最小序列。在一個實施例中，人源化抗體係指人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之HVR(下文定義)之殘基被替換成來自非人類物種(諸如小鼠、大鼠、兔子或非人類靈長類動物)(供者抗體)具有所需特異性親和力及/或能力之HVR之殘基。在一些實例中，人類免疫球蛋白之框架(「FR」)殘基被替換為相應的非人類殘基。此外，人源化抗體可包含未見於接受者抗體或供者抗體之殘基。為進一步改善抗體性能(諸如結合親和力)，可以進行此等修飾。一般而言，人源化抗體將包含實質上所有至少一個可變域及典型地兩個可變域，其中所有或實質上所有超變回環對應於彼等非人類免疫球蛋白序列之超可變回環，且所有或實質上所有FR區係彼等非人類免疫球蛋白序列之FR區，但此等FR區可包括一或多個可改良抗體性能(諸如結合親和力、異構化作用、免疫原性等)之個別FR殘基取代。FR中此等胺基酸取代之數量在H鏈中通常不超過6個，而在L鏈中不超過3個。人源化抗體視情況亦可包含通常為人類免疫球蛋白之免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分。為瞭解進一步細節，請參見，例如Jones等人，Nature 321:522-525 (1986)；Riechmann等人，Nature 332:323-329 (1988)；及Presta, Curr. Op. Struct. Biol. 2:593-596 (1992)。亦參見例如Vaswani及Hamilton, Ann.Allergy, Asthma & Immunol.1 :105-115 (1998)；Harris, Biochem.Soc.Transactions 23:1035-1038 (1995)；Hurle及Gross, Curr.Op.Biotech.5:428-433 (1994)；及美國專利第6,982,321號及第7,087,409號。

「人類抗體」係擁有對應於藉由人類產生之抗體之胺基酸序列

之胺基酸序列的抗體及/或已使用用於製造如本文所揭示之人類抗體之任何技術來製造之抗體。此人類抗體之定義特地排除包含非人類抗原結合殘基之人源化抗體。可使用各種此項技藝中已知之技術製造人類抗體，包括噬菌體展示庫。Hoogenboom及Winter, J. Mol.Biol, 227:381 (1991); Marks等人, J. Mol.Biol, 222:581 (1991)。亦可用於製備人類單株抗體的是於Cole等人, Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, 第77頁 (1985); Boerner等人, J. Immunol., 147(1):86-95 (1991)中所描述之方法。亦參見van Dijk及van de Winkel, Curr.Opin.Pharmacol, 5:368-74 (2001)。藉由將抗原投與至經修飾成產生可針對抗原激發(challenge)作出反應但其內源基因座已失效之此等抗體之轉殖基因動物(例如，經免疫異種移植小鼠)而製備出人類抗體(關於XENOMOUSE™技術，請參見，例如美國專利第6,075,181號及第6,150,584號)。關於經由人類B細胞雜合瘤技術生成之人類抗體亦參見，例如Li等人, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 103:3557-3562 (2006)。

阿芙單抗(正式地指定為MSB0010718C)係免疫球蛋白(Ig) G1同型物的全人源單株抗體。阿芙單抗選擇性地結合PD-L1並競爭性地阻斷其與PD-1相互作用。

相較於靶向T細胞之抗-PD-1抗體，阿芙單抗靶向腫瘤細胞，並因此期望具有較少副作用(包括較低風險之與自體免疫有關的安全問題)，因為阻斷PD-L1使PD-L2-PD-1途徑完好以促進周邊自身耐受性(Latchman Y、Wood CR、Chernova T等人, PD-L1 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation.Nat Immunol 2001;2(3):261-68)。

阿芙單抗，其之序列及許多其之性質已經描述於WO2013079174中，其經指定為A09-246-2，具有根據SEQ ID NO:32及33之重鏈及輕鏈序列，如本專利申請案之圖1 (SEQ ID NO:7)及圖2 (SEQ ID

NO:9)。如 WO2013079174 中所示，阿芙單抗之性質之一係發揮抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)的能力，從而藉由誘導其裂解直接作用於 PD-L1 腫瘤細胞而不顯示任何顯著毒性。

通常，抑制劑(例如本發明抗體或抗體片段)係併入適於向個體投與之醫藥組合物中，其中該醫藥組合物包括抑制劑(例如抗體或抗體片段)及醫藥上可接受之載劑。如本文所用，「醫藥上可接受之載劑」包括任何及所有溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等滲及吸收延遲劑以及生理上相容的類似物。醫藥上可接受之載劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、葡萄糖、甘油、乙醇及類似物中之一或多者以及其組合。

於許多情況下，較佳於組合物中包括等滲劑(例如糖)、多元醇(諸如甘露醇、山梨醇)或氯化鈉。醫藥上可接受之載劑可進一步包括少量之輔助物質(諸如潤濕劑或乳化劑、防腐劑或緩衝劑)，其增強抑制劑(例如抗體或抗體片段)之保質期或有效性。

本發明組合物可係以各種形式。此等包括(例如)液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如可注射及可輸注溶液)、分散液及懸浮液、錠劑、丸劑、粉劑、脂質體及栓劑。較佳形式取決於期望投藥模式及治療應用。典型較佳組合物係以可注射及可輸注溶液形式，諸如類似於彼等用於人類被動免疫之組合物。較佳投藥模式係非經腸(例如靜脈內、皮下、腹膜內、肌內)。於一較佳實施例中，抑制劑(例如抗體或抗體片段)係藉由靜脈內輸注或注射來投與。於另一較佳實施例中，抑制劑(例如抗體或抗體片段)係藉由肌內或皮下注射來投與。

治療組合物通常須於製造及貯存之條件下無菌及穩定。組合物可調配為溶液、微乳劑、分散液、脂質體或適合於高藥物濃度之其他有序結構。藉由將溶於適當溶劑中之所需量活性化合物(即，抑制劑(例如抗體或抗體片段))併入含有上述成分中一種或其組合中，依需

要，隨後進行過濾除菌，以製備出無菌注射溶液。一般而言，分散液係藉由將活性化合物併入至無菌媒劑中製備而成，該媒劑含有基本分散介質及彼等上述所需之其他成分。就用於製備無菌可注射溶液之無菌粉劑之情形而言，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其可產生含有活性成分及來自其先前經無菌過濾溶液中任一額外所需成分之粉劑。溶液之適度流動性可(例如)藉由使用諸如卵磷脂之包衣，若為分散液則藉由維持所需之粒徑，及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由於組合物中包括延遲吸收之試劑(例如單硬脂酸鹽及明膠)來實現。

抑制劑(例如本發明抗體或抗體片段)之「治療上有效量」係指在必要劑量及時間段下可有效達成所需治療結果之量。該治療上有效量可因以下因素而有所不同，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，及抑制劑(例如抗體或抗體片段)在個體中引發所需反應的能力。治療上有效量亦係指治療有利效果超過抑制劑(例如抗體或抗體片段)之任何毒性或有害影響之量。

「化療」係涉及「化療劑」之治療，化療劑係用於治療癌症之化學化合物。化療劑之實例包括烷基化劑(諸如噻替哌(thiotepa)及環磷醯胺)；磺酸烷基酯(諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan))；氧雜氮丙啶(諸如苯唑達帕(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、美托達帕(meturedopa)、尤裏達帕(uredopa))；乙二胺及甲基蜜胺(包括六甲蜜胺、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺、三羥甲基蜜胺)；聚乙醯(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol))； β -拉帕醌；拉帕醌；秋水仙素；樺木酸；喜樹鹼(包括合成類似物托泊替康(topotecan) (CPT-11 (伊立替康(irinotecan))、乙醯喜樹鹼、東莨菪素及9-胺基喜樹城)；苔蘚抑素；培美曲塞；卡裏

斯他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其之阿多來新(adozelesin)、卡則來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；鬼臼素；鬼臼樹脂酸；替尼泊苷(teniposide)；念珠藻素(cryptophycin)(特別是念珠藻素 1 及念珠藻素 8)；多拉司他汀(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物、KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；TLK- 286；CDP323、口服 α -4整合酶抑制劑；肉質網囊素；海綿抑素；氮芥諸如苯丁酸氮芥、蔡氮芥、膽磷醯胺、雌氮芥、異環磷醯胺、氮芥、氧化氮芥鹽酸鹽、美法侖、新氮芥、膽甾醇對苯乙酸氮芥、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲(諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲黴素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine))；抗生素(諸如烯二炔類抗生素(例如刺孢黴素(calicheamicin)，尤其刺孢黴素 γ II及刺孢黴素 Ω II))(參見例如Nicolaou等人，Angew.Chem Intl. Ed. Engl.，33:183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)(包括達內黴素A；埃斯培拉黴素(esperamicin))；以及新抑癌蛋白生色團及相關色蛋白烯二炔抗生素生色團)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放線菌素(actinomycin)、胺茴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素C(cactinomycin)、卡柔比星(carabycin)、去甲柔紅黴素(carminomycin)、嗜癌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素D(dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、地拖比新(detorubicin)、6-重氮基-5-側氧基-L-正亮胺酸、多柔比星(doxorubicin) (包括嗎啉代-多柔比星、氰基嗎啉代-多柔比星、2-吡咯啉子基-多柔比星、多柔比星HCl脂質體注射劑及去氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、伊索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycins) (諸如絲裂黴素

C)、麥考酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycins)、培洛黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐星(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物(諸如甲胺喋呤、吉西他濱(gemcitabine)、喃氟啟(tegafur)、卡培他濱(capecitabine)、埃博黴素(epothilone)及5-氟尿嘧啶(5-FU))；葉酸類似物(諸如二甲葉酸、甲胺喋呤、喋羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate))；嘌呤類似物(諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-疏嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine))；嘧啶類似物(諸如安西他濱(ancitabine)、阿扎胞苷(azacitidine)、6-氮鳥苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、伊諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)、及伊馬替尼(imatinib)(一種2-苯基胺基嘧啶衍生物)以及其他c-Kit抑制劑)；抗腎上腺素(諸如胺魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane))；葉酸補充劑(諸如亞葉酸)；醋葡醛內酯(aceglatone)；醛磷酸胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；比曲部(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；伊達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾氟尼新(elfornithine)；依利醋酸銨(elliptinium acetate)；依托格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；美登醇(maytansinoid)諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；根硫菌劑(nitraerine)；

噴司他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蔥醌(losoxantrone)；2-乙基肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofiran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢菌毒素(trichothecene)（尤其係T-2毒素、疣孢菌素(verracurin)A、桿孢菌素A及阿鬼啖(anguidine)）；烏拉坦；長春地辛；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加賽特辛(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside)（「Ara-C」）；塞替派(thiotepa)；紫杉烷(taxoid)(例如紫杉醇、紫杉醇之白蛋白工程改造之奈米微粒調配物；苯丁酸氮芥；6-硫代鳥嘌呤；疏嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物(諸如順鉑及卡鉑)；長春鹼；鉑；依托泊苷(VP-16)；異環磷醯胺；米托蔥醌；長春新鹼；奧沙利鉑(oxaliplatin)；亞葉酸；長春瑞濱(vinorelbine)；諾消靈(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素；胺基喋呤(aminopterin)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑RFS2000；二氟甲基鳥胺酸(difluoromethylornithine)(DMFO)；類視黃醇(retinoid)(諸如視黃酸(retinoic acid))；上述任何藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述中之兩或多者的組合物諸如CHOP(環磷醯胺之組合療法的縮寫)、多柔比星、長春新鹼、及潑尼松龍(prednisolone)及FOLFOX(奧沙利鉑與5-FU及亞葉酸之組合的治療方案的縮寫)。

如本文所用之「基於鉑之化療」係指使用一或多種基於鉑之化療劑，視情況組合一或多種其他化療劑之治療。

如本文所用之「含鉑雙效藥劑化療」係由含鉑化療劑(諸如順鉑或卡鉑)及第二化療劑(如吉西他濱、長春瑞濱、伊立替康、紫杉醇或

多西他賽)組成之組合治療。

如本文所用之「培美曲塞基化療」係指使用一或多種培美曲塞基化療劑，視情況組合一或多種其他化療劑之治療。

片語「化療後進展」係指於接受化療時癌之進展(即難治性)或於完成化療方案後的12個月內(例如於6個月內)癌之進展。

「客觀反應」係指可測反應，其包括完全反應(CR)或部分反應(PR)。

「完全反應」或「完全緩解」係指針對治療作出反應而使癌症之所有徵兆消失。這並不總是意味著癌症已經治癒。

「部分反應」係指針對治療作出反應而使一或多種腫瘤或病灶之尺寸或於體內之癌症的程度減少。

「PD-L1陽性」癌症係包括於其細胞表面存在PD-L1之細胞者。較佳地，當介於至少0.1%與至少10%之間的癌症細胞於其細胞表面存在PD-L1時，該癌症係本發明之「PD-L1陽性」。更佳地，當介於至少0.5%與5%之間的癌症細胞於其細胞表面存在PD-L1時，該癌症係「PD-L1陽性」。最佳地，當至少1%之癌症細胞於其細胞表面存在PD-L1時，該癌症係「PD-L1陽性」。

術語「PD-L1陽性」亦係指一種於其細胞表面產生足夠水平之PD-L1的癌症，使得抗-PD-L1抑制劑(例如抗體)具有藉由該抗-PD-L1抑制劑(例如抗體)與PD-L1之結合調節的治療效果。

於一較佳實施例中，PD-L1表現係藉由免疫組織化學(IHC)來測定。

具有「化療後進展」之罹患非小細胞肺癌之個體包括於接受化療時非小細胞肺癌已進展，或於完成化療方案後(例如於完成化療之12個月(或6個月)內)小細胞肺癌已進展的個體。

「晚期」癌症係藉由局部浸潤或轉移已擴散至起源部位或器官

外者。因此，術語「晚期」癌症包括局部晚期及轉移性疾病二者。

「復發」癌症係於針對最初治療(諸如外科手術)作出反應後已於最初部位或於遙遠部位再生長者。「局部復發」癌症係於治療後在先前經治療之癌症之相同位置再出現的癌症。

「不可切除」癌症係不能藉由外科手術移除(切除)。

「轉移性」癌症係指已自身體之一部分(例如肺)擴散至身體之另一部分的癌症。

「局部晚期」癌症係指已擴散到鄰近組織或淋巴結，然非轉移之癌症。

「晚期不可切除」癌症係藉由局部浸潤或轉移已擴散至起源部位或器官外且其係不能藉由外科手術移除(切除)者。

「個體」包括人類患者。患者可係「癌症患者」，即罹患或處於罹患癌症(尤其非小細胞肺癌)之一或多種症狀的風險者。

「輸注(Infusion/infusing)」係指通過靜脈將含藥物之溶液引入體內用於治療目的。此一般係經由靜脈內注射(IV)袋達成。

應理解，提及「治療(treating/treatment)」包括預防以及減輕病況已確立之症狀。因此，病況、病症或病狀之治療(Treating/treatment)」包括：(1)預防或延遲該病況、病症或病狀之臨床症狀出現發生於可能患有或易患該病況、病症或病狀然尚未經歷或顯示該病況、病症或病狀之臨床或亞臨床症狀的人，(2)抑制該病況、病症或病狀，即阻止、減少或延遲該疾病的發展或其復發(於維持治療的情況下)或其至少一種臨床或亞臨床症狀，或(3)減輕或減緩該疾病，即引起該病況、病症或病狀或至少一種其臨床或亞臨床症狀消退。

「抗體依賴性細胞介導之細胞毒性」或ADCC係指一種細胞毒性的形式，其中結合於存在於某些細胞毒性細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)上之Fc受體(FcRs)的分泌Ig會讓此等細

胞毒性效應細胞特異性地結合至帶有抗原的靶細胞，且隨後以細胞毒素殺死該靶細胞。該等抗體「武裝」該等細胞毒性細胞且為此機制殺死靶細胞所需。介導ADCC之初細胞NK細胞僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。Ravetch及Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92 (1991)之第464頁表3中概述造血細胞上之Fc表現。

【圖式簡單說明】

圖1a (SEQ ID NO:7)顯示阿芙單抗之全長重鏈序列。

圖1b (SEQ ID NO:8)顯示於無C端離胺酸情況下之阿芙單抗之重鏈序列。

圖2 (SEQ ID NO:9)顯示阿芙單抗之輕鏈序列。

【實施方式】

非小細胞肺癌

於本發明之一具體態樣中提供一種治療個體之非小細胞肺癌的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中非小細胞肺癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

於一實施例中，該非小細胞肺癌係鱗狀細胞癌。或者，該非小細胞肺癌係非鱗狀細胞癌。

於一實施例中，該非小細胞肺癌係復發性非小細胞肺癌。或者

或另外，該非小細胞肺癌係IV期非小細胞肺癌。

NSCLC係根據I至IV期來分期，其中I係早期及IV係最晚期。NSCLC之治療取決於癌症之分期。如本文所用，片語「IV期非小細胞肺癌」係指具有一或多種以下特徵之非小細胞肺癌：i)於兩肺中存在一或多個腫瘤；ii)癌症係發現於肺部或心臟周圍之流體中；及/或iii)癌症已擴散到身體的其他部位，諸如腦、肝臟、腎上腺、腎臟、或骨。另外，腫瘤可係任何尺寸且癌症可已擴散到淋巴結。

於一實施例中，該個體先前沒有接受針對轉移性或復發疾病的治療。或者或另外，該個體先前沒有接受針對自體免疫疾病之診斷。或者或另外，該個體先前沒有接受使用免疫檢查點療法之治療。

如本文所用，片語「自體免疫疾病」係指具有自體免疫組分之疾病或病症，包括(但不限於)：類風濕性關節炎、多發性硬化症、全身性紅斑狼瘡(SLE)、硬皮病、糖尿病、炎症性腸病、銀屑病及動脈粥樣硬化。

如本文所用，片語「免疫檢查點療法」係指使用一或多種能夠變更免疫檢查點之功能的藥劑之治療，該等免疫檢查點包括CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200及/或PD-1路徑。例示性免疫檢查點調節劑包括抗-CTLA-4抗體(例如依匹裏單抗(ipilimumab))、抗LAG-3抗體、抗-B7-H3抗體、抗-B7-H4抗體、抗-Tim3抗體、抗-BTLA抗體、抗-KIR抗體、抗-A2aR抗體、抗-CD200抗體、抗-PD-1抗體、抗-PD-L1抗體、抗-CD28抗體、抗-CD80或-CD86抗體、抗-B7RP1抗體、抗-B7-H3抗體、抗-HVEM抗體、抗-CD137或-CD137L抗體、抗-OX40或-OX40L抗體、抗-CD40或-CD40L抗體、抗GAL9抗體、抗IL-10抗體及A2aR藥物。

於一實施例中，該非小細胞肺癌經確定為PD-L1陽性癌症。或者或另外，該非小細胞肺癌經確定為針對活化EGFR突變為陰性。或者

或另外，該非小細胞肺癌經確定為針對ALK重排為陰性。

可於患者樣本中測定活化突變存在與否。就NSCLC之EGFR狀態而言，可容易地使用此項技術中熟知之檢定來測定。已顯示EGF受體(EGFR)係於肺的特定癌症類型(腺癌，包括細支氣管肺泡癌(BAC)及非小細胞肺癌(NSCLC))中的過度表現。於腫瘤細胞之細胞膜上之EGF受體的擴增及/或過度表現與不良預後相關聯。

如本文所用，術語「ALK重排」係指間變性淋巴瘤激酶(ALK)基因之任何重排或融合。就NSCLC之ALK基因狀態而言可容易地使用此項技術中熟知之技術(例如 FISH及PCR分析)來測定。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注來投與。較佳地，該抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

泌尿上皮癌

於本發明之一具體態樣中提供一種治療個體之泌尿上皮癌的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中泌尿上皮癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO 1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO 4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及

2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

於一實施例中，該泌尿上皮癌係局部晚期或轉移性。

於一實施例中，該癌係膀胱癌、尿道癌、腎盂癌或輸尿管癌。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。

於一實施例中，該泌尿上皮癌於化療後已進展。

於一實施例中，該局部晚期或轉移性泌尿上皮癌於完成第一線化療期間或其後沒有進展。

於一實施例中，該泌尿上皮癌經確定為PD-L1陽性癌症。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

間皮瘤

於本發明之一具體態樣中提供一種治療個體之間皮瘤之方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中間皮瘤經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及

2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。於一實施例中，該化療包括基於鉑之化療。於一實施例中，該化療包括培美曲塞基化療。於一實施例中，該化療包括基於鉑之化療及包括培美曲塞基化療。例如，化療方案可包括組合鉑與培美曲塞之方案。或者，化療方案可包括基於鉑之化療及培美曲塞基化療之序貫投藥，例如投與基於鉑之化療及隨後投與培美曲塞基化療之。

於一實施例中，該間皮瘤於化療後已進展。

於一實施例中，該間皮瘤係胸膜間皮瘤。於一實施例中，該間皮瘤係腹膜間皮瘤。

於一實施例中，該間皮瘤係晚期不可切除間皮瘤。

於一實施例中，該間皮瘤經確定為PD-L1陽性癌症。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

默克爾細胞癌

於本發明之一具體態樣中提供一種治療個體之默克爾細胞癌的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中默克爾細胞癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-

L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。

於一實施例中，該默克爾細胞癌於化療後已進展。

於一實施例中，該默克爾細胞癌經確定為PD-L1陽性癌症。

於一實施例中，該默克爾細胞癌係轉移性。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

胃或胃食道交界處癌

於本發明之一態樣中提供一種治療個體之胃或胃食道交界處癌之方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於本發明之此態樣之一實施例中，於其中胃或胃食道交界處癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區

(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。

於一實施例中，該胃或胃食道交界處癌於化療後已進展。或者，胃或胃食道交界處癌於在化療後沒有進展及抑制劑係作為維持治療，較佳作為轉換維持治療投與。

在該個體先前已接受化療及胃或胃食道交界處癌於化療後沒有進展之情況下，抑制劑可係作為維持治療投與。如本文所用，片語「維持治療」係指於第一線方案後接受之治療，其中該個體罹患穩定或反應的癌性疾病(即非進展者)。維持治療可係「轉換維持」(其中該維持需要轉換至不係用於第一線情境中之方案之組分的維持治療)，或「連續維持」(其中該維持需要用於第一線情境之治療的延續)。

於一實施例中，該胃或胃食道交界處癌經確定為PD-L1陽性癌症。

於一實施例中，該胃或胃食道交界處癌係局部晚期不可切除或轉移性胃或胃食道交界處癌。

於一實施例中，該癌症治療係不可切除、復發或轉移性胃或胃食道交界處癌之第三線治療。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

卵巢癌

於本發明之一態樣中提供一種治療個體之卵巢癌的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中卵巢癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。

於一實施例中，該個體先前已經大量前治療。

如本文所用，片語「經大量前治療」係指患者已接受三次或更多次先前治療。更特別地，片語「經大量前治療」係指對患者進行六或更多個含鉑或烷基化劑化療療程，或至少兩個亞硝基脲或絲裂黴素療程。

於一實施例中，該卵巢癌於化療後已進展。

於一實施例中，該卵巢癌係III至IV期癌症。

於一實施例中，該卵巢癌係復發或難治性卵巢癌。

於一實施例中，該卵巢癌係復發或難治性卵巢癌III至IV期癌症。

卵巢癌係根據I至IV期來分期，其中I係早期及IV係最晚期。卵巢癌之治療取決於癌症之分期。如本文所用，片語「III期卵巢癌」係指一種卵巢癌，其中該癌症係於一或兩個卵巢或輸卵管內且存在以下中

之一或二者：i)該癌症已擴散超過骨盆至腹部內層及/或ii)該癌症已擴散到於腹部之背面的淋巴結(腹膜後淋巴結)。如本文所用，片語「IV期卵巢癌」係指一種卵巢癌，其中該癌症已擴散到脾臟、肝臟、肺、或其他位於腹膜腔外之器官的內部。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抑制劑係抗-PD-L1抗體，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

乳癌

於本發明之一態樣中提供一種治療個體之乳癌的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中乳癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。於一較佳實施例中，該化療包括使用紫杉烷及/或蒽環黴素。

於一實施例中，該乳癌係局部晚期或轉移性。

於一實施例中，該乳癌於化療後已進展。

於一實施例中，該乳癌係復發或難治性乳癌。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抑制劑係抗-PD-L1抗體，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

胸腺瘤

於本發明之一態樣中提供一種治療個體之胸腺瘤的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中胸腺瘤經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療及/或放射治療。於一較佳實施例中，該個體先前已接受化療。於另一較佳實施例中，該個體先前已接受放射治療。於一第三較佳實施例中，該個體先前已接受化

療及放射治療。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抑制劑係抗-PD-L1抗體，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

腎上腺皮質癌

於本發明之一態樣中提供一種治療個體之腎上腺皮質癌的方法，其包括向該個體投與治療上有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間相互作用的抑制劑。

於此態樣之一實施例中，於其中腎上腺皮質癌經治療之該個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

於一實施例中，該抑制劑結合PD-L1。較佳地，抑制劑係抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗-PD-L1抗體或其抗原結合片段包含於其重鏈內根據SEQ ID NO:1、2及3之三個互補決定區(CDR)，及於其輕鏈內根據SEQ ID NO:4、5及6之三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗-PD-L1抗體係阿芙單抗，其具有顯示於1a或1b及2 (SEQ ID NO:7或8及9)中之重鏈及輕鏈序列或其抗原結合片段。

於一實施例中，該個體先前已接受化療。於一較佳實施例中，該化療係基於鉑。

於一實施例中，該腎上腺皮質癌係局部晚期或轉移性。

於一實施例中，該腎上腺皮質癌於化療後已進展。

於一實施例中，該腎上腺皮質癌係復發或難治性腎上腺皮質

癌。

於一實施例中，該抑制劑係抗PD-L1抗體，其係以約10 mg/kg體重之劑量每隔一週投與。

於一實施例中，該抑制劑係抗-PD-L1抗體，該抗-PD-L1抗體係以靜脈內輸注投與。

於一實施例中，該抗-PD-L1抗體係以一小時靜脈內輸注來投與。

於一實施例中，該方法產生客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

略語

AE	不良事件
AUC	曲線下面積
Av	阿芙單抗
BOR	最佳總體反應
CR	完全反應
CTCAE	針對不良事件之通用術語標準
ECOG	東部腫瘤協作組
EGFR	表皮生長因子受體
EORTC	歐洲癌症研究與治療組織
EQ-5D	EuroQOL 5維問卷
IERC	獨立終點審查委員會
IHC	免疫組織化學
IV	靜脈內
ITT	治療意向
LA	局部晚期
NSCLC	非小細胞肺癌

ORR	客觀反應率
OS	總體存活期
PD	進展性疾病
PFS	無進展存活期
PR	部分反應
QLQ-LC13	肺癌患者生活品質表
RECIST 1.1	針對於實體腫瘤之反應評價標準之修訂準則
SAE	嚴重不良事件
SD	穩定疾病
SOC	護理標準
TEAE	治療突發不良事件

實例1

此實例係關於在基於鉑之化療後進展之罹患轉移性或復發性非小細胞肺癌的患者中測試阿芙單抗的Ib期試驗。

患者係使用阿芙單抗以10 mg/kg Q2W進行治療直至確認進展、不可接受之毒性或任何撤銷標準出現時。每6週對腫瘤進行評估(RECIST 1.1)。對未確認之最佳總體反應(BOR)、無疾病進展存活期(PFS)、及總體存活期(OS)進行評估。進行基於如藉由免疫組織化學所評估之於基線處之組織學及腫瘤PD-L1表現的亞組分析。

184例於基於鉑之兩藥化療後進展之罹患轉移性或復發性NSCLC的患者係使用阿芙單抗以10 mg/kg以1-h輸注Q2W進行治療且具有≥6個月的隨訪。中值治療持續時間係12.2週(2至64之範圍內)。中值年齡係65歲(31至83之範圍內)及ECOG性能狀態係0 [29.9%]、1 [69.6%]或>1 [0.5%]。組織學係腺癌(62%)、鱗狀細胞癌(29%)或其他(9%)。腫瘤於86%之可評估患者中係PD-L1+(n=142；1%腫瘤表現截止)。出現>10%之與治療相關之治療突發AE(TEAE；所有等級)係疲勞(25.0%)、

與輸注相關之反應(IRR；20.7%)及噁心(13.0%)。於23例患者(12.5%)中出現與治療相關之等級 ≥ 3 TEAE，其包括4級3/4 IRR及2級5個事件(放射性肺炎、急性呼吸衰竭)。25(13.6%)例患者(95% CI：9.0，19.4)中觀測到客觀反應，其中1例CR及24例PR，於此等患者中觀測到 $> 30\%$ 之腫瘤收縮；19例反應於資料截止時仍繼續。反應係報告於所有組織學中：腺癌(13例患者；ORR，11.4% [95% CI：6.2，18.7])、鱗狀細胞(7例患者；13.2% [5.5，25.3])、及其他(5例患者；29.4% [10.3，56.0])。於68例患者(37.0%)中觀測到穩定疾病。中值PFS係11.6週(95% CI：8.4，13.7)及1年PFS率係18.1% (95% CI：12.0，25.2)。中值OS係8.4個月。於PD-L1+患者(n=122)中之ORR係15.6% (95% CI：9.6，23.2)及於PD-L1-患者(n=20)中係10.0% (95% CI：1.2，31.7)。於PD-L1+患者中之中值PFS係12.0週而於PD-L1-患者中係5.9週。針對PD-L1+群體之中值OS係8.6個月(95% CI：8.1，不可估)及針對PD-L1-患者係4.9個月(95% CI：2.76，不可估)。

結論：阿芙單抗於罹患晚期NSCLC的患者中顯示可管理之安全性概況及初步臨床活性，與腫瘤組織學無關。相較於PD-L1-腫瘤(使用1%腫瘤表現截止)，PD-L1之腫瘤表現係與較高RR及較長中值PFS相關聯。

實例2

此實例係關於在含鉑雙效藥劑後仍進展之罹患局部晚期不可切除、轉移性或復發性NSCLC之患者中進行阿芙單抗對比多西他賽之多中心國際隨機開放標籤III期試驗。於試驗中約有650例個體，於其中522例PD-L1檢定陽性個體係以1:1比率隨機分組到以10 mg/kg之劑量每2週接受一次阿芙單抗或以75 mg/m²之起始劑量每3週接受一次多西他賽。個體係根據PD-L1檢定狀態(於腫瘤細胞中之陽性表現對比陰性表現)及NSCLC組織學及EGFR狀態(鱗狀細胞對比非鱗狀細胞EGFR

正常對比非鱗狀細胞EGFR活化突變)進行分層。

個體定期返回診所進行評估。藉由電腦斷層術(CT)掃描或磁共振成像(MRI)每6週進行一次腫瘤測量以測定對治療的反應。採用中心成像實驗室讀取及解釋所有CT / MRI資料。反應係使用RECIST 1.1評估且如藉由盲法IERC裁定。治療繼續直至疾病進展、顯著臨床惡化(臨床進展)、不可接受之毒性、或符合任何自試驗或試驗藥物撤銷之標準。

在研究者之判定下，已經歷CR之接受阿芙單抗之個體於確認後接受治療最少6個月且最多12個月。

分配到多西他賽組之個體經治療直至疾病進展、不可接受之毒性、或符合任何自試驗治療撤銷之標準。

個體定期參加門診以接受試驗治療及進行療效及安全性評估。

試驗之主要終點係定義為自隨機分組至死亡之時間的OS時間。

次要終點包括根據RECIST 1.1且如藉由IERC裁定之PFS時間、根據RECIST 1.1且如藉由IERC裁定之BOR、如藉由EQ-5D、EORTC QLQ-C30及模組QLQ-LC13問卷評估之個體報告之結果/生活品質的變化、及藉由AE、SAE、死亡及實驗室異常之發生率來測量之試驗藥物的安全性及耐受性。

探索性終點包括根據RECIST 1.1且如藉由IERC裁定之反應持續時間、於自基線之每一時間點之標靶病灶中的腫瘤收縮、抗阿芙單抗抗體之血清效價及抗藥物抗體之中和效應、阿芙單抗之PK概況；將測定曝露-安全性及曝露-療效關係，於腫瘤細胞及腫瘤微環境細胞(例如，浸潤性淋巴細胞)中之PD-L1表現水平與OS、PFS及ORR之間的關係，於可溶性因子(例如，細胞因子譜)中之變化，及於基因表現(基因表現譜)中之變化。

阿芙單抗係希望用於靜脈內投藥之無菌、透明及無色溶液。其

以20 mg/mL之濃度存在於經橡皮塞封閉及用鋁聚丙稀易拉蓋密封的單次使用之玻璃瓶內。多西他賽係白色至近白色粉末。多西他賽係以20 mg/² mL且以160/16 mL於聚山梨醇酯80/無水酒精懸浮液中來市售(Hospira, Lake Forest, Illinois)供應。

於此試驗中，提供治療直至PD、顯著臨床惡化(臨床進展)、不可接受之毒性、或滿足任何自試驗或試驗藥物撤銷之標準。

實例3

此實例係關於一種多中心國際單組開放標籤II期試驗以評估在已接受一或多種先前化療線之罹患轉移性默克爾細胞癌的患者中的阿芙單抗的療效及安全性。

至多84例合格個體將接受以10 mg/kg之劑量每2週一次以1 h靜脈內輸注的阿芙單抗。治療將繼續直至疾病進展、不可接受之毒性、或若任何撤銷標準出現時。

試驗的主要目標係評估如藉由根據獨立終點評審委員會之RECIST 1.1之客觀反應率所測定之阿芙單抗的臨床活性。將每6週進行腫瘤測量以測定反應。次要目標包括評估反應持續時間、無疾病進展存活時間、總體存活期及安全性。探索性目標包括評估與免疫相關之反應及評價PD-L1表現及其與反應之潛在關聯性。

實例4a

此實例係關於募集先前沒有接受針對轉移性或復發性疾病之治療的罹患組織學上確認之IV期(根據IASLC)或復發性NSCLC的患者的試驗。另外，此小組係僅限於無活化EGFR突變或ALK重排的患者。具有未知EGFR或ALK狀態之患者將於篩選期間進行測試並需要具有陰性狀態以納入。合格患者亦須具有腫瘤檔案材料或新鮮活體組織檢查，於試驗進入之時間下0或1之ECOG性能狀態，及根據RECIST 1.1具有至少1個可測量病灶之疾病。排除標準包括使用免疫檢查點藥物

進行先前治療或自體免疫疾病之已知病史。

至多150例合格患者將以10 mg/kg以輸注Q2W接受阿芙單抗。治療將繼續直至疾病進展、不可接受之毒性、或任何撤銷標準出現時。若患者臨床狀態係穩定的及根據研究者意見不需要開始挽救療法，則不顧根據RECIST 1.1之進展可繼續治療。試驗之主要目標係評估阿芙單抗作為第一線療法之安全性及耐受性。選擇之次要目標包括：根據RECIST 1.1來評估最佳總體反應(BOR)及無疾病進展存活期(PFS)；(使用經修改之與免疫相關之反應標準)評估與免疫相關BOR及與免疫相關PFS；及評估總體存活期。將評估腫瘤PD-L1表現與療效之間的關聯性。亦將進行細胞及可溶性標記之免疫監測及瘤內細胞監測。於治療階段期間之每次訪問中，不良事件將根據NCI-CTCAE v4.0來評估及分級。每6週進行腫瘤評估直至進展。

實例4b

此實例係關於在化療初始(第一線)轉移性或復發性PD-L1陽性NSCLC個體中之多中心國際隨機開放標籤III期試驗，其比較阿芙單抗與第一線基於鉑之化療。該試驗將於北美、南美、亞洲、非洲及歐洲中之全球範圍內之約243個位點進行。

其係由28天篩選期，隨後治療期(隨機分組後4天)組成。將每2週(-3/+1天)進行針對分配接受阿芙單抗之個體的訪問並將每3週(-3/+1天)進行針對分配接受化療之個體的訪問。

將篩選約570例個體，其中420例將隨機地以1:1之比率來接受以下任一者：

- 每2週一次以10 mg/kg之劑量以1小時靜脈內(IV)輸注阿芙單抗直至疾病進展或不可接受之毒性，或

- 以3週週期至多達6個週期的靜脈內注射來投與研究者之選擇含鉑化療方案直至由以下中之一者組成的疾病進展或不可接受之毒性：

○針對其之腫瘤係非鱗狀組織學的患者：培美曲塞(500 mg/m^2)組合順鉑(於每個週期之第1天投與 75 mg/m^2)或卡鉑(於每個週期之第1天投與AUC $6 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$)。

○針對其之腫瘤係鱗狀組織學之患者：

•紫杉醇(200 mg/m^2)加上卡鉑(於每個週期之第1天投與AUC $6 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$)；或

•吉西他濱(於第1天及第8天投與 1250 mg/m^2)加上順鉑(75 mg/m^2)或

•吉西他濱(於第1天及第8天投與 1000 mg/m^2)加上卡鉑(AUC $5 \text{ mg/mL} \cdot \text{min}$)。

個體將根據NSCLC組織學分層(鱗狀對比非鱗狀細胞)。每6週進行藉由電腦斷層術(CT)掃描或磁共振成像(MRI)之腫瘤測量以測定對治療的反應。反應將使用於實體腫瘤中之反應評估標準版本1.1(RECIST 1.1)來評估。

經阿芙單抗之治療將繼續直至疾病進展或不可接受之毒性。經化療之治療將繼續直至疾病進展或不可接受之毒性或於完成6個化療週期後。具有非鱗狀組織學之患者經授權繼續接受培美曲塞作為維持治療，即使其未完成6個週期之組合治療(鉑鹽及培美曲塞)。

分配至基於鉑之化療之患者將僅於疾病進展已藉由獨立放射科醫師確認後可以選擇接受阿芙單抗(以 10 mg/kg 每2週直至疾病進展或不可接受之毒性)。

關於個體的醫療管理決策將由研究者制定；然而，次要終點測定(反應及疾病進展[PD])將根據盲法獨立評審委員會(IRC)之中心成像評估及評審。

評估於整個試驗中之不良事件(AE)及使用國家癌症研究所(NCI)通用技術標準版本不良事件版本4.03 (CTCAE v4.03) 來評估。

試驗資料之定期評估將藉由獨立資料監測委員會(IDMC)進行以確保個體安全性及試驗之有效性及科學評價。

中止訪問：針對AE而中止試驗治療的所有個體應具有於中止之時間下的完全安全性評估(中止訪問)。

隨訪期：當已作出停止試驗藥物治療之決策時開始隨訪期。個體將具有以下：

- 於試驗治療之最後投藥後或於任何其他抗腫瘤治療開始前的於28天($\pm$ 5天)下之結束治療訪問，及

- 於試驗治療之最後投藥後之安全性隨訪期12週($\pm$ 2週)。

計劃個體數量：將篩選約570例個體。增加將繼續直至420例經募集之個體的目標數量。

主要終點：試驗之主要終點係定義為自隨機分組日期直至藉由獨立反應委員會/放射科醫師(按照RECIST 1.1)確定之PD的首次記載日期或由於任何原因死亡(不存在記載之PD)日期(以先出現為準)的時間的PFS。

次要終點：次要終點包括：

- 於PD L1++個體中之PFS時間，
- 根據RECIST 1.1及如藉由IRC裁定之BOR，
- OS時間(定義為自隨機分組至死亡日期之時間)，
- 於個體報告之結果/生活品質的變化(藉由EQ-5D及EORTC QLQ-C30、及模組QLQ-LC13問卷來評估)
- 安全性終點(包括AE、臨床實驗室評估、生命體徵、體格檢查、心電圖[ECG]參數及ECOG PS)。

探索性終點：探索性終點包括：

- 根據RECIST 1.1之反應的持續時間，
- 根據RECIST 1.1之反應的時間，(自隨機分組至證實CR或PR之

首次評估的日期)，

- 自基線之每個時間點下之靶病灶中之腫瘤收縮，
- 於基線處之腫瘤細胞及腫瘤微環境細胞中之PD-L1表現水平及其與選定臨床反應參數之相關性，
- 阿芙單抗之PK概況，
- 阿芙單抗之免疫原性，
- 可與對阿芙單抗之作用機制或反應/耐藥性相關的於外周血液及/或腫瘤組織中之分子、細胞及可溶性標記。

關鍵納入標準：≥ 18歲之男性或女性個體，於試驗進入時具有0至1之ECOG PS、具有可用的含腫瘤組織之經福爾馬林固定、石蠟包埋的塊或7(較佳10)個具有PD-L1+的未染色腫瘤載玻片、至少1個可測量的腫瘤病灶及具有組織學上確認之轉移性或復發性NSCLC。個體必須沒有接受任何針對全身性肺癌之治療並具有超過12週之估計的預期壽命。

關鍵排除標準：其之疾病懷有活化EFGR突變或其之疾病懷有非鱗狀細胞NSCLC及具有間變性淋巴瘤激酶(ALK)重排的個體不合格。其他排除標準包括使用任何靶向T細胞共調節蛋白質之抗體或藥物進行先前治療、合併之抗癌治療、或免疫抑制劑、對單株抗體之已知嚴重過敏反應(等級≥ 3 NCI-CTCAE v 4.03)、過敏性反應之病史或失控之哮喘(即3或多種特徵的部分失控之哮喘)，及與等級> 1 NCI-CTCAE v 4.03之先前治療相關的持續毒性(除神經病變外)。排除罹患腦轉移之個體，除彼等滿足以下標準者外：已經局部治療且於完成治療後至少2個月沒有進展，不需要類固醇維持治療，且沒有與疾病之腦局部相關之持續神經症狀的腦轉移。

研究性藥品：劑量/給藥方式/投藥時間表：阿芙單抗將以1小時靜脈內輸注10 mg/kg每2週投與一次直至疾病進展或不可接受之毒

性。為了減輕與輸注相關之反應，在每次阿芙單抗輸注前所有個體將接受組胺H1受體(H1)阻斷劑及乙醯胺基酚預處理30至60分鐘。在各劑量之阿芙單抗前以抗組胺及撲熱息痛(paracetamol)(乙醯胺基酚)(例如25至50 mg苯海拉明與500至650 mg撲熱息痛[乙醯胺基酚]靜脈內或口服相當量)之前期給藥約30至60分鐘係強制的。此方案可基於當地治療標準及準則按需要修改，限制條件為不包含全身性皮質類固醇。

參考療法：劑量/給藥方式/投藥時間表：隨機分組至化療之個體將根據協定投與研究者選定之化療方案達至多6個週期或直至疾病進展或不可接受之毒性。劑量調整可根據標籤指示及當地機構常規進行。

每個體之計劃試驗及治療持續時間：於此試驗中，經阿芙單抗之治療將繼續至疾病進展或不可接受之毒性。另外，在研究者之判定下，已經歷CR之接受阿芙單抗之個體於確認後應治療最多24個月。將投與化療直至疾病進展或不可接受之毒性或最多6個週期化療。

統計方法：試驗之主要終點(PFS時間)將於ITT群體中使用單邊分層之對數秩檢定以2.5%單邊之顯著性水平在考慮隨機分層下分析。隨機化將藉由組織學(鱗狀/非鱗狀)分層。將於觀測到256個事件後進行分析，並計劃420位個體之樣本尺寸。假使於ITT群體中之PFS分析證實阿芙單抗優於基於鉑之兩藥，則計劃使用分級測試程序於ITT群體之PD-L1 ++子集中之PFS、BOR、及OS的驗證分析來控制於0.025單邊之總顯著性水平。將彙總安全性資料，且將藉由發生率、嚴重程度、嚴重性及與試驗藥物之關係來概述AE。

實例4c

此實例係關於在罹患晚期NSCLC之患者中測試阿芙單抗之Ib期試驗。先前未針對轉移性或復發性疾病進行全身治療，沒有活化EGFR突變或ALK重排及未針對PD-L1表現進行選擇之罹患晚期NSCLC的患

者經阿芙單抗 10 mg/kg IV Q2W治療直至進展、不可接受之毒性、或撤銷。每6週對反應進行評估(RECIST 1.1)。不良事件(AE)係藉由NCI-CTCAE v4.0分級。PD-L1表現係藉由IHC評估。

至2015年10月23日為止，145例患者接受阿芙單抗 (中值10週 [2至30之範圍內])。中值年齡係70歲(41至90之範圍內)，ECOG PS係0 (31.0%)或1 (69.0%)，及組織學係腺癌(63.4%)、鱗狀(26.9%)、其他(3.4%)、或未知(6.2%)。與治療相關之(TR) AE出現於82例患者(56.6%；所有等級)中；彼等出現 $\geq 10\%$ 係與輸注相關之反應(IRR；24 [16.6%])及疲勞(21 [14.5%])。等級 ≥ 3 TRAE係報告於13例患者(9.0%)中；僅IRR及疲勞出現於 >1 例患者中(每3例[2.1%])。不存在與治療相關之死亡。於具有 ≥ 3 個月f/u之75例患者中，未確認之ORR基於1例CR及13例PR係18.7% (95% CI：10.6，29.3)；12例於截止下仍繼續。穩定疾病係報告於34例患者(45.3%)中；疾病控制率係64.0%。PD-L1表現係於45/75患者(60.0%)中進行評估。基於針對腫瘤細胞染色之 $\geq 1\%$ 截止，35/45 (77.8%)係PD-L1+及ORR於PD-L1+患者中係20.0%(7/35；95% CI：8.4，36.9)而於PD-L1-患者中係0/10 (0.0，30.8)。針對所有經治療之患者之中值PFS係11.6週(95% CI：6.7，17.9)。

結論：單藥阿芙單抗顯示於罹患NSCLC之患者中可接受之安全性概況及臨床活性，該患者係EGFR-野生型及ALK-陰性，係未針對晚期疾病進行先前治療及針對PD-L1表現未選擇的。提出於PD-L1+腫瘤中之較高ORR之傾向。

實例5

於間皮瘤患者腫瘤樣本及衍生自惡性積液之腫瘤細胞中之高PD-L1表現(其中後者係藉由產生IFN- γ 之PD-1+T細胞誘導)表明PD-1/PD-L1路徑對維持間皮瘤中的免疫抑制環境發揮突出作用。

此實例係關於在罹患晚期、不可切除之間皮瘤之患者中測試阿

阿美單抗之Ib期試驗。

患者接受以10 mg/kg以1-h輸注Q2W之阿美單抗直至進展、確認完全反應(CR)、或不可接受之毒性、或任何撤銷標準出現。每6週對腫瘤進行評估(RECIST 1.1)。於第20例患者之第一治療後13週進行反應之預定分析。對未確認之最佳總體反應(BOR)及無疾病進展存活期(PFS)進行評估。不良事件(AE)係藉由NCI-CTCAE v4.0分級。

總共20例罹患組織學或細胞學確認之不可切除之間皮瘤(胸膜或腹膜)之患者係經阿美單抗治療，該等患者於先前含鉑與培美曲塞方案或基於鉑之方案隨後培美曲塞後進展。至2015年2月13日為止，治療之中值持續時間係12週(4至24之範圍內)及8例患者保持在治療。中值年齡係67歲(32至84之範圍內)，ECOG性能狀態係0 (15%)或1 (85%)，且患者已接受中值2次先前治療(1至≥4之範圍內)。組織學係上皮細胞(65%)、混合(15%)、或肉瘤樣(5%)。任何等級之與治療相關之治療突發不良事件(TEAE)出現於17例患者(85%)中；最常見(>10%)的係與輸注相關之反應(9 [45%])、疲勞(3 [15%])、發熱(3 [15%])及瘙癢(3 [15%])。3例患者(15%)經歷與治療相關之等級≥3 TEAE(腹瀉、結腸炎、減少之淋巴細胞計數、及增加之血液肌酸磷酸激酶；各1例事件)，然與治療相關之TEAE不具有致命結果。於3(15%)例患者(95% CI：3.2，37.9)中觀測到客觀反應；所有係部分反應及於資料截止時仍繼續。於9例額外患者(45%)中觀測到穩定疾病(SD)。總疾病控制率(PR加上SD)係60.0% (20例患者中之12例)。藉由RECIST之中值PFS係16.3週(95% CI：6.1，不可估)，及於12週時PFS率係66.7% (95% CI：40.4, 83.4)。

結論：阿美單抗於未針對腫瘤PD-L1陽性進行選擇的經先前治療之罹患晚期不可切除之間皮瘤的患者中顯示初步臨床活性及可管理之安全性概況。

更新：至2015年10月23日為止，53例患者係經阿芙單抗治療。中值年齡係67歲(32至84之範圍內)，ECOG PS係0 (26.4%)或1 (73.6%)，針對LA/M疾病之先前治療的中值數量係1.5(0至7之範圍內)。組織學係上皮細胞(81.1%)、混合(11.3%)、或肉瘤樣(3.8%)、或未知(3.8%)。與治療相關之(TR) AE出現於41例患者(77.4%)中；最常見(>10%)的係等級1/2之與輸注相關的反應(20 [37.7%])、疲勞(8 [15.1%])、發冷(8 [15.1%])、及發熱(6 [11.3%])。等級≥3 TRAE出現於4例患者(7.5%；結腸炎、減少之淋巴細胞、及增加之GGT或CPK[各1例事件])中，及不存在與治療相關之死亡。未確認ORR係9.4% (5例PR；95% CI：3.1，20.7)；4例於截止時仍繼續。25例患者(47.2%)中觀測到穩定疾病；疾病控制率係56.6%。中值PFS係17.1週(95% CI：6.1，30.1)，及於24週時之PFS率係38.4% (95% CI：23.3，53.4)。針對腫瘤細胞染色使用≥5%截止，14/39可評估者(35.9%)係PD-L1+，ORR於PD-L1+患者中係14.3%(2/14)而於PD-L1-患者中係8.0%(2/25)，及中值PFS於PD-L1+患者中係17.1週(95% CI：5.4，ne)而於PD-L1-患者中係7.4週(95% CI：6.0，30.1)。

結論：阿芙單抗於罹患晚期不可切除之間皮瘤的PD-L1+及PD-L1-患者中顯示可接受之安全性概況及臨床活性。

實例6

此實例係關於在罹患經大量前治療、復發性或難治性卵巢癌之患者中測試阿芙單抗之Ib期試驗。

75例罹患復發性或難治性III至IV期卵巢癌之女性經阿芙單抗治療。至2015年2月13日為止，治療之中值持續時間係12週(2至54之範圍內)及8例患者保持在治療。中值年齡係62歲(38至84之範圍內)，ECOG性能狀態係0 [41.3%]或1[58.7%]，且患者已接受中值4線先前治療(1至≥5之範圍內)。任何等級之與治療相關之治療突發不良事件

(TEAE)出現於 52 例患者 (69.3%) 中；最常見 (>10%) 的係疲勞 (12 [16.0%])、發冷 (9 [12.0%])、噁心 (8 [10.7%]) 及腹瀉 (8 [10.7%])。存在報告與治療相關之等級 3/4 TEAE 之 6 例患者 (8.0%) (沒有一例於多於 1 個患者中出現) 及無與治療相關之等級 5 TEAE。於 8 (10.7%) 例患者 (95% CI: 4.7, 19.9) 中觀測到客觀反應。所有係部分反應及 5 例 (62.5%) 係於資料截止時仍繼續。於 3 例額外患者 (4.0%) 中觀測到於標靶病灶中 $\geq 30\%$ 之腫瘤收縮；然而，按照研究者之 RECIST 標準此等患者不滿足針對反應之標準。於 33 例額外患者 (44.0%) 中觀測到穩定疾病。中值 PFS 係 11.4 週 (95% CI: 6.3, 12.0)，及於 24 週時之 PFS 率係 17.2% (95% CI: 8.1, 29.2)。腫瘤於 74.6% 之可評估患者 (n=67；1% 腫瘤表現截止) 中係 PD-L1+。於 PD-L1+ 患者中之 ORR 係 12.0% (n=50) 而於 PD-L1- 患者中係 5.9% (n=17)。於此時間時之 OS 資料係不成熟的。

結論：阿芙單抗於此迄今最大小組之經抗-PD-(L)1 療法治療之罹患經大量前治療、晚期卵巢癌的患者中顯示可接受之安全性概況及鼓勵性臨床活性。PD-L1 表現之分析顯示於 PD-L1+ 腫瘤中較佳反應之傾向。

實例 7

此實例係關於在第二線及轉換維持情境 (SWM) 下之罹患晚期胃或胃食道交界處癌之患者中測試阿芙單抗之 Ib 期試驗。

患者接受以 10 mg/kg 以 1-h 輸注 Q2W 之阿芙單抗直至進展、確認完全反應 (CR)、或不可接受之毒性。每 6 週對腫瘤進行評估 (RECIST 1.1)。對未確認之最佳總體反應 (BOR) 及無疾病進展存活期 (PFS) 進行評估。不良事件 (AE) 係藉由 NCI-CTCAE v4.0 分級。

至 2015 年 2 月 13 日為止，75 例罹患不可切除 LA/M (局部晚期或轉移性 GGEJC) 之患者係經阿芙單抗治療：於 2L 情境中之 20 例患者及於 SwM 組中之 55 例患者。中值隨訪時間係 6 個月 (3 至 11 之範圍內) 及中值

治療持續時間係12週(2至36之範圍內)。中值年齡係57歲(29至85之範圍內)，ECOG性能狀態係0 (40%)或1 (60%)，且患者已接受中值1次先前化療(1至≥4之範圍內)。任何等級之與治療相關之治療突發不良事件(TEAE)出現於47例患者(62.7%)中；最常見(>9%)的係與輸注相關之反應(12 [16.0%])、噁心(7 [9.3%])、增加之AST (7 [9.3%])、及增加之ALT (7 [9.3%])。存在報告與治療相關之等級≥3 TEAE之9例患者(12.0%)；最常見的係疲勞、血小板減少及貧血(各自2例患者[2.7%])。存在1例與治療相關之等級5 TEAE(與自體免疫性肝炎相關聯之肝功能衰竭)。於2L患者中，反應率(ORR)係15% (20例患者中之3例；95% CI：3.2，37.9；所有3例部分反應[PR]；1例截止時仍繼續)。於SwM群體中，ORR係7.3%(55例患者之4例；95% CI，2.0，17.6；1例CR，3例PR；3例截止時仍繼續)。7例額外2L患者(35.0%)及26例額外SwM患者(47.3%)中觀測到穩定疾病(SD)。針對2L患者中值PFS持續時間及於24週時之PFS率分別係11.6週(95% CI：6.0，21.9)及19.3% (95% CI：3.7，44.1)。於SwM組中，此等值係14.1週(9.9，18.0)及34.0% (19.8，48.6)。

結論：阿芙單抗於2L及SwM情境二者中顯示可管理之安全性概況。於兩組中觀測到客觀反應及疾病穩定，該患者係沒有基於PD-L1表現水平進行選擇。

實例8

此實例係關於在罹患轉移性泌尿上皮癌之患者中測試阿芙單抗之Ib期試驗。

未針對PD-L1表現進行選擇之患者係接受以10 mg/kg Q2W以1-h輸注之阿芙單抗直至經確認之進展、不可接受之毒性或任何撤銷標準出現時。每6週對腫瘤進行評估(RECIST 1.1)。對最佳總體反應及無疾病進展存活期(PFS)進行評估。不良事件(AE)係藉由NCI-CTCAE

v4.0分級。PD-L1表現係藉由免疫組織化學使用各種截止標準進行評估。

至2015年3月19日為止，44例罹患UC之患者經阿芙單抗治療(中值13週[2至28之範圍內])及隨訪持續中值3.5個月(3.0至5.0之範圍內)。中值年齡係68歲(30至84之範圍內)，ECOG性能狀態係0 (43.2%)或1 (56.8%)，且所有已接受中值2次先前治療(1至 ≥ 4 之範圍內)。任何等級之與治療相關之治療突發AE (TR-TEAE)出現於26例患者(59.1%)中；彼等出現 $\geq 10\%$ 的係與輸注相關之反應(8 [18.2%])及疲勞(7 [15.9%])。未出現與治療相關之死亡；觀測到1例等級 ≥ 3 TR-TEAE (乏力)。總體ORR係15.9% (7例患者；95% CI：6.6，30.1)，其中1例CR及6例PR；6例反應係於截止時仍繼續。於19例患者(42.3%)中觀測到穩定疾病；疾病控制率係59.1%。PD-L1表現係可於32例患者(包括7例反應者中之6例)中評估。使用 $\geq 5\%/\geq 1$ -強度截止(≥ 5 之腫瘤細胞顯示任一強度($\geq 1+$)的染色)時，於PD-L1+患者(4/10)中之ORR係40.0%然於PD-L1-患者(2/22； $p=0.060$)中係9.1%。於12週時，在PD-L1+腫瘤中之PFS係70.0% (95% CI：32.9，89.2)，然於PD-L1-腫瘤中係45.5% (95% CI 22.7, 65.8)。

結論：阿芙單抗於罹患UC之患者中顯示可接受之安全性概況及具有臨床活性。於罹患PD-L1+腫瘤之患者中，存在於12週時較高ORR及較長PFS之傾向。

實例9

此實例係關於在護理標準治療難治或護理標準治療後進展之罹患局部晚期或轉移性乳癌(MBC)的患者中測試阿芙單抗的Ib期試驗。

患者接受以10 mg/kg Q2W之阿芙單抗直至經確認之進展、不可接受之毒性或任何撤銷標準出現時。每6週對腫瘤進行評估(RECIST 1.1)。對未確認之最佳總體反應進行評估。不良事件(AE)係藉由NCI-

CTCAE v4.0分級。活體組織檢查或手術標本係於第1劑量之阿芙單抗前的90天內收集以進行生物標記分析。腫瘤PD-L1表現係藉由免疫組織化學使用各種截止標準進行評估。

至2015年2月27日為止，168例罹患MBC之患者(167例女性，1例男性)(包括乳腺管(56.5%)、癌性NOS (9.5%)、小葉(3.6%)、或其他(30.4%))係經阿芙單抗治療及隨訪中值10個月(6至15之範圍內)。中值年齡係55歲(31至81之範圍內)，ECOG性能狀態係0 (49.4%)或1 (50.6%)，及患者已接受中值3次針對LA疾病之先前治療(0至10之範圍內；除非忌服，否則患者須接受紫杉烷及蒽環黴素之先前治療)。患者係HER2-/ER+或PR+ (69 [41.1%])、三陰性(TNBC = HER2-/ER-/PR-；57 [33.9%])、HER2+ (26 [15.5%])、或具有未知生物標記狀態(16 [9.5%])。中值治療持續時間係8週(2至50之範圍內)，及9例患者(5.4%)保持接受阿芙單抗。任何等級與治療相關之治療突發AE (TEAE)出現於120例患者(71.4%)中；最常見(>10%)的係疲勞(33 [19.6%])、噁心(24 [14.3%])、及與輸注相關之反應(20 [11.9%])。與治療相關之等級≥3 TEAE出現於24例患者(14.3%)中及包括(≥1%)疲勞、貧血、增加之GGT、及自體免疫性肝炎(各3例 [1.8%])、及關節痛(2 [1.2%])。存在2例與治療相關之死亡(急性肝衰竭、呼吸窘迫)。於整個小組中未確認之客觀反應率(ORR)係5.4% (9例患者；95% CI：2.5，9.9)，其中1例CR及8例PR。9例反應中之5例係於截止時間時仍繼續。針對29.2%之總體疾病控制率，於額外40例患者(23.8%)中觀測到穩定疾病。可於15例患者(8.9%)中看見腫瘤減少30%之證據。於所有生物標記亞組中存在反應者，包括於TNBC(n=57 [8.8%；95% CI：2.9，19.3])中之5例PR。於136例患者中可評估PD-L1表現。於所有具有於腫瘤內表現PD-L1之免疫細胞的患者中，33.3% (12例中之4例)具有PR。於具有於腫瘤內表現PD-L1+之免疫細胞的罹患TNBC之患者

中，44.4% (9例中之4例)具有PR，然相比之下針對TNBC及PD-L1-免疫細胞為2.6% (39例中之1例)。

結論：阿芙單抗於罹患MBC之患者的子集中顯示可接受之安全性概況及具有臨床活性。於罹患TNBC之患者中，於腫瘤內表現PD-L1之免疫細胞的存在可與對阿芙單抗之臨床反應相關聯。

實例10

此實例係關於在罹患不可切除局部晚期或轉移性胃或胃食道交界處(GEJ)之腺癌的個體中比較經阿芙單抗之維持治療與繼續第一線化療的多中心國際隨機開放標籤III期試驗。將募集約629例個體並接受12週的由奧沙利鉑及5-FU或卡培他濱之第一線治療(誘導期)。

誘導期後，於12週後經歷CR、PR或SD之個體(約440例個體)將隨機地接受阿芙單抗或繼續自誘導期之相同化療方案(維持期)。

於誘導期期間之化療的劑量及時間表係如下：

- 於第1天以85 mg/m² IV之奧沙利鉑與於第1天之經24小時靜脈內持續輸注以2600 mg/m²之5-FU加上於第1天以200 mg/m²靜脈內之爾可福鈣，每2週(持續至多12週)給與，或

- 於第1天以130 mg/m² IV之奧沙利鉑與以1000 mg/m²之卡培他濱，每3週(持續至多12週)給與(每天2次持續2週，隨後1週休息時間)。當完成誘導期化療時，無疾病進展之個體(具有SD、PR或CR之個體)將係合格以隨機地進行維持期，於維持期其將接受阿芙單抗或繼續自誘導期之相同化療方案。

於維持期期間之治療係如下：

- 1.針對隨機分組為阿芙單抗之個體：阿芙單抗將以10 mg/kg之劑量以1小時輸注每2週給與一次。

- 2.針對隨機分組為化療之個體：繼續以與如於誘導期中之奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥之相同方案持續2個額外週期：

- 於維持期期間完成奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥時，所有患者將繼續接受最佳支持護理(BSC)

- 於2個奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥之週期後，只要S1單藥於研究者之機構處經批准用作護理標準(SOC)，則患者可接受作為維持之S1單藥治療

- 對於接受化療之患者，若繼續奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥係受毒性禁止，則允許於起始劑量後進行劑量修改。

個體將定期返回診所進行評估。每6週將進行藉由電腦斷層術(CT)掃描或磁共振成像(MRI)之腫瘤測量以測定對治療的反應。臨床決策將基於研究者對掃描之評估。然而，中心成像實驗室將係用於收集所有CT/MRI掃描及獨立審查委員會(IRC)將使用RECIST v1.1針對研究終點之目的對反應進行評估。

研究治療將繼續直至：

- 疾病進展
- 由研究者認為之顯著臨床惡化(臨床進展)
- 由研究者認為之不可接受之毒性，或
- 滿足任何針對自試驗或試驗治療之撤銷標準。

針對接受阿芙單抗之個體，只要滿足以下標準，則治療可按照RECIST版本1.1繼續以往疾病進展之初始判定：

- 研究者評估之臨床效益，無任何快速疾病進展
- 試驗治療之耐受性
- 穩定的東部腫瘤協作組(ECOG)性能狀態 (PS=0或1)
- 超過進展的治療將不會延遲即時干預以預防疾病進展之嚴重併發症(例如，中樞神經系統轉移)。

已經歷CR之接受阿芙單抗之個體於確認反應後應經治療最少12個月及/或直至疾病進展或不可接受之毒性。假使具有確認之CR之個

體於停止治療後復發，然於結束試驗前，於研究者之判定下及於醫療監測者之同意下允許1次重新開始的治療。為了符合再治療，個體必須未經歷導致初始阿芙單抗治療之治療中斷的任何毒性。重新開始治療之個體將留在試驗中及將根據協定及於評估時間表中之「直至進展」時間表進行治療及監測。於維持期中之個體將接受試驗治療直至按照RECIST v1.1之進展疾病(PD)、顯著臨床惡化(臨床進展)、不可接受之毒性、撤銷同意、或若滿足針對自試驗或試驗治療之撤銷標準時。

於研究中之個體管理將係基於研究者評估，而研究終點將係基於IRC評估。個體將定期參加門診以接受試驗治療及進行療效及安全性評估。於完成維持期後，個體將進入隨訪期。

計劃個體數量：計劃約629例個體進入化療誘導期及計劃440例個體隨機地進入維持期。

主要終點：試驗之主要終點係OS，其定義為自隨機分組至死亡(不管導致個體死亡之實際原因)之日期之時間。

次要終點：關鍵次要終點包括如由IRC裁定之根據RECIST v1.1的PFS及最佳總體反應(BOR)。其他次要終點包括個體報告之結果/生活品質(藉由EQ-5D-5L、EORTC QLQ-C30及EORTC模組QLQ-STO22問卷評估)。

探索性終點：

- 自基線之每個時間點下之於靶病灶中的腫瘤收縮
- 於基線處之腫瘤細胞及腫瘤微環境細胞中之PD-L1表現水平及其與選定臨床反應參數之相關性，
- 可與對阿芙單抗之作用機制或反應/耐藥性相關的於外周血液及/或腫瘤組織中之分子、細胞及可溶性標記
- 阿芙單抗之反應之持續時間

- 對阿芙單抗反應之時間
- 基於稀疏PK取樣之阿芙單抗之群體PK及個體藥物曝露
- 就選定安全性及療效終點而言的針對阿芙單抗之曝露反應(曝露安全性及曝露療效)
- 阿芙單抗之免疫原性。

安全性終點：安全性終點包括於整個試驗中評估及使用國家癌症研究所(NCI)不良事件通用術語標準(CTCAE) v4.03進行評估的不良事件(AE)、體格檢查、臨床實驗室評估、合併用藥、生命體徵、心電圖參數、及ECOG PS。

關鍵納入標準：年齡≥18歲之男性或女性個體，於試驗進入時具有0至1之ECOG PS，具有可用之適於進行PD-L1表現評估的含腫瘤組織之經福爾馬林固定、石蠟包埋的塊或最小7(較佳10)個未染色腫瘤載玻片，至少1個可測量的腫瘤病灶及具有組織學上確認之不可切除、局部晚期或轉移性胃或GEJ之腺癌。

關鍵排除標準：使用靶向T細胞共調節蛋白質之任何抗體或藥物進行先前治療、同時抗癌治療、或免疫抑制劑。其他排除標準包括對單株抗體之嚴重過敏反應(等級排除標準包括過敏性反應之病史或失控之哮喘(即，3或多種特徵的部分控制之哮喘)，等級re featurTCAE v4.03之與先前治療相關的持續毒性及針對不可切除局部晚期或轉移性胃或GEJ之腺癌的先前化療。

研究性藥品：劑量/給藥方式/投藥時間表：阿芙單抗將以1小時靜脈內輸注10 mg/kg每2週治療週期投與一次直至PD或不可接受之毒性。為了減輕與輸注相關之反應，個體接受每次阿芙單抗輸注前將接受組胺H1受體(H1)阻斷劑及乙醯胺基酚預處理30至60分鐘。在各劑量之阿芙單抗之前以抗組胺及撲熱息痛(乙醯胺基酚)之前期給藥約30至60分鐘係強制的(例如，25至50 mg苯海拉明與500至650 mg撲熱息痛

[乙醯胺基酚]靜脈內或口服相當量)。此方案可係基於當地治療標準及準則按需要修改，限制條件為不包含全身性皮質類固醇且已作為合併用藥記錄。

參考療法：於維持期期間之化療將係根據以下規則投與：

1. 針對隨機分組為阿芙單抗之個體：阿芙單抗將以10 mg/kg之劑量以1小時輸注每2週給與一次

2. 針對隨機分組為化療之個體：繼續以與如於誘導期中之奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥之相同方案持續2個額外週期：

- 於維持期期間完成奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥時，所有患者將繼續接受BSC

- 於奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥之2個週期後，只要S1單藥於研究者之機構處經批准用作SOC，則患者可接受作為維持的S1單藥治療

- 對於接受化療之患者，若繼續奧沙利鉑與氟嘧啶兩藥係受毒性禁止，則允許於起始劑量後進行劑量修改。

治療將經投與直至疾病進展、不可接受之毒性、或持續選定藥劑所接受之最大持續時間。

每個患者之計劃試驗及治療持續時間：於此試驗中，於誘導期期間之使用化療進行治療將持續12週，接著使用阿芙單抗或繼續自誘導期之相同化療方案的維持期，其將繼續直至疾病進展或不可接受之毒性。已經歷CR之接受阿芙單抗之個體於確認反應後應經治療最少12個月及/或直至疾病進展或不可接受之毒性。

統計方法：主要終點係OS及將經視為確定療效之證據。主要分析集將係ITT分析集。針對主要終點(OS)之第1類統計錯誤率及2個關鍵次要終點(PFS及BOR)將使用分層測試程序控制在2.5% (1側)水平下。只有與主要終點(OS)假設相關聯之試驗係顯著時，將測試關鍵次要終點PFS。類似地，只有與關鍵次要終點PFS假設相關聯之試驗係

顯著時，將測試關鍵次要終點BOR。分層因素將係區域性的(亞洲對比非亞洲)。

樣本尺寸：針對此研究之樣本尺寸係藉由主要終點OS驅動。研究係事件驅動。對OS之主要分析將係於維持期及長時間隨訪期期間已出現336例死亡後進行。於已使用針對奧布萊恩-弗萊明(O'Brien-Fleming)療效邊界之Lan-DeMets α 消耗函數觀測到252例死亡(即，OS事件的計劃最大數量的75%)後，亦將存在針對療效之中期分析。於336例死亡下，該研究提供針對主要終點分析之~90%能力。針對中期及最終分析之名義上單邊 α 水平分別係0.0096及0.0221。假設約70%之於誘導期募集之個體於完成誘導期後將仍然符合維持期，則將於誘導期中募集約629例個體，其產生440例隨機分在維持期之合格患者以觀測336例OS事件。

實例11

此實例係關於阿芙單抗作為不可切除復發性或轉移性胃或胃食道交界處腺癌之第三線治療的III期開放標籤多中心試驗。此試驗之目的係證實使用阿芙單抗加上最佳支持護理的治療比醫師之選擇加上最佳支持護理化療優越。

約330例合格患者不預選PD-L1表現(ECOG性能狀態0至1，組織學上確認之不可切除局部晚期或轉移性胃或胃食道交界處[GEJ]之腺癌，用於PD-L1表現評估之新鮮或存檔組織，2個對不可切除復發性或轉移性胃或GEJ之腺癌的全身性治療的先前療程，沒有使用靶向T細胞共調節蛋白質之抗體或藥物進行先前治療及沒有同時抗癌治療或免疫抑制劑，於其他納入/排除標準中將係隨機分組至接受以10 mg/kg之劑量以1 h靜脈內輸注Q2W的BSC+ 阿芙單抗或BSC±化療(於符合接受化療之患者中伊立替康[150 mg/m²]或紫杉醇 [80 mg/m²]的醫師選擇)。不符合化療之患者將接受BSC Q3W。

第一組：實驗：阿芙單抗+最佳支持護理(BSC)

阿芙單抗將伴隨最佳支持護理(BSC)以10毫克/千克(mg/kg)以1小時靜脈內(IV)輸注每2週治療週期投與一次直至經確認之疾病進展或不可接受之毒性。

最佳支持護理係定義為在無特定抗腫瘤藥方案下以意向最大化生活品質投與且係基於研究者之判定的治療。

第二組：活性對照組：醫師之選擇化療

醫師之選擇化療係由以下組成：

- 紫杉醇+ BSC或
- 伊立替康+ BSC或
- 單獨BSC：於該指定劑量及時間表下經認為不符合接受紫杉醇或伊立替康之個體將按照研究者判定每3週接受BSC一次。

伊立替康將伴隨BSC係以150 mg/m²之劑量於4週治療週期之第1及15天投與直至疾病進展或不可接受之毒性。紫杉醇將伴隨BSC係以80 mg/m²之劑量於4週治療週期之1、8及15天投與直至疾病進展或不可接受之毒性。最佳支持護理係定義為在無特定抗腫瘤藥方案下以意向最大化生活品質投與且係基於研究者之判定的治療。

結果測量：

1.總體存活期：不管個體死亡之實際原因，自隨機分組至死亡之日期的時間(以月計)。

2.無疾病進展存活期(PFS)：PFS係定義為自隨機分組之日期直至進展疾病(PD)或由於任何原因死亡的首次記載(在不存在經文檔記錄之PD下，以先出現為準)之日期的時間。PFS將係按照於實體腫瘤中之反應評估標準版本1.1 (RECIST v1.1)來評估。PD係定義為以自基線記錄之最小SLD作為參考最長直徑之和(SLD)至少增加20%或出現1或多個新病灶。

3.最佳總體反應(BOR)：BOR將係根據RECIST 1.1測定且如藉由獨立審查委員會(IRC)裁定。BOR係定義為自隨機化之日期直至疾病進展或復發(以自治療開始記錄之最小測量作為參考)所記錄的完全反應(CR)、部分反應(PR)、穩定疾病(SD)及進展疾病(PD)的任一者之最佳反應。CR：所有標靶及非標靶病灶之證據消失。PR：所有病灶之最長直徑之和(SLD)自基線至少減少30%。穩定疾病(SD)=既不足以增加而使PD有資格亦不足以收縮而使PR有資格。PD係定義為SLD增加至少20%，以自基線所記錄之最小SLD作為參考或出現1或多個新病灶。

4.於歐洲生活品質5維(EQ-5D-5L)健康結果問卷中自基線之變化：EQ-5D-5L健康結果問卷係提供簡單描述性概況及單一指標值之健康狀況的量度。EQ-5D-5L係從行動能力、自我護理、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱方面來定義健康。5項經組合以生成健康概況。此等概況係使用一對一匹配轉換為連續單一指數評分。最低可能評分為-0.59(無法行走、無法自理、不能做日常活動、極度疼痛或不適、極度焦慮或抑鬱)及最高為1.00(在所有5個維度中沒有問題)。

5.於歐洲組織中針對研究及治療癌症之生活品質(EORTC QLQ-C30)全球健康狀況自基線之變化：EORTC QLQ-C30係用於評估癌症個體之總體生活品質(QoL)的30個問題工具。其係由15個域組成：1個全球健康狀況(GHS)量表、5個功能性量表(身體、角色、認知、情感、社會)、及9個症狀量表/項(疲勞、噁心及嘔吐、疼痛、呼吸困難、睡眠障礙、食慾不振、便秘、腹瀉、財務影響)。EORTC QLQ-C30 GHS/QoL評分係於0至100之範圍內；高評分表明較佳GHS/QoL。評分0表示：非常不良的身體狀況及QoL。評分100表示：極佳的總體身體狀況及QoL。

6.於歐洲組織中針對研究及治療癌症之生活品質問卷-胃癌特異

性(EORTC STO22)問卷評分自基線之變化：QLQ-STO22係胃癌生活品質問卷。存在22個問題，其係關於疾病、與治療相關之症狀、副作用、吞嚥困難、營養態樣、及關於胃癌的情感問題方面的問題(吞嚥困難、疼痛、反流、飲食限制、焦慮、口乾、身體形象及脫髮)。針對症狀量表或單項，參與者將使用4點量表(1=完全沒有；2 =稍微；3 =相當多；4 =非常多)進行評估。所有量表及單項評分係於0至100之範圍內。針對症狀量表或單項，較高評分表明高水平之症狀及問題，即0=無症狀、100=最嚴重症狀。

納入標準：

- 年齡大於或等於($\geq$) 18歲之男性或女性個體
- 疾病須係可藉由RECIST 1.1測量
- 罹患組織學上確認之不可切除局部晚期或轉移性胃或胃食道交界處(GEJ)之腺癌的個體
- 於試驗進入時0至1之東部腫瘤協作組(ECOG)性能狀態(PS)
- 期望估計壽命多於12週
- 藉由協定定義之足夠血液、肝臟及腎功能
- 於針對育齡婦女篩選時之陰性血液妊娠試驗
- 若存在受孕風險，則針對男性及女性個體二者進行有效避孕
- 其他協定中定義的標準可適用。

排除標準：

- 使用靶向T細胞共調節蛋白質之任何抗體或藥物進行先前治療
- 同時抗癌治療
- 主要外科手術
- 針對任何原因接受免疫抑制劑(諸如類固醇)之個體應於開始試驗治療前應逐漸停止此等藥物(除罹患腎上腺皮質功能不全者外，其可以生理替代劑量繼續皮質類固醇，相當於每天小於[<]10 mg強的松)

- 所有罹患腦轉移之個體，除彼等滿足以下標準者外：a.腦轉移已經局部治療及b.無與疾病之腦局部相關之持續神經症狀(屬於腦轉移之治療結果的後遺症係可接受的)

- 自過去5年內之先前惡性疾病(不係胃癌)，除皮膚之基底或鱗狀細胞癌或原位癌(膀胱癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、乳癌)外

- 先前器官移植，包括同種異基因之幹細胞移植

- 顯著急性或慢性感染

- 當接受免疫刺激劑時可能惡化之活性自體免疫疾病

- 對單株抗體之已知嚴重過敏反應，任何過病史、或失控之哮喘(即3或多種特徵的部分控制之哮喘)

- 與先前治療相關的持續毒性(除脫髮外)

- 大於(>) 3之神經病變等級

- 懷孕或哺乳期

- 已知酒精或藥物濫用

- 失控之間發疾病(包括高血壓、活性感染、糖尿病)病史

- 臨床上顯著(即活性)心血管疾病

- 所有可能影響個體對試驗治療之耐受性的其他顯著疾病

- 任何阻止知情同意書之理解或渲染及可能限制符合研究需要之精神狀況

- 於第一劑之阿芙單抗的4週內接種疫苗然於試驗上係禁止的(除投與滅活疫苗外)

- 無法律行為能力或限制法律行為能力。

實例12

此實例係關於在罹患局部晚期或轉移性泌尿上皮癌之患者中阿芙單抗加上最佳支持護理(BSC)對比單獨BSC作為維持治療的III期多中心多國隨機開放標籤平行組研究，該患者之疾病於完成第一線含鉑

化療後未進展。此試驗之主要目的係比較使用阿芙單抗加上最佳支持護理(BSC)與單獨BSC進行之維持治療以測定阿芙單抗是否對於完成第一線化療期間或之後未惡化的罹患局部晚期或轉移性泌尿上皮癌的患者中之存活率的影響。

主要結果測量：

- 總體存活期：總體存活期係定義為自隨機化之日期至由於任何原因死亡之日期的時間。最後已知存活之患者將於最後接觸日期進行審查。

第二結果測量：

- 無疾病進展存活期(PFS)：PFS係定義為自隨機化至疾病之客觀進展(PD)之首次記載日期或由於任何原因死亡之日期(以先出現為準)的時間。

- 客觀反應(OR)：客觀反應係定義為根據RECIST v1.1自隨機化直至疾病進展或由於任何原因死亡之日期所記錄的完全反應(CR)或部分反應(PR)。

- 反應之持續時間：反應之持續時間(DR)係定義為針對按照RECIST v1.1具有客觀反應之患者，自客觀腫瘤反應(CR或PR)之首次記載至客觀腫瘤進展之首次記載或由於任何原因死亡(以先出現為準)的時間。

- 疾病控制：疾病控制(DC)係定義為根據RECIST v.1.1自隨機化直至疾病進展或由於任何原因死亡所記錄的CR、PR、或穩定疾病(SD)。

- 惡化時間(TTD)：TTD係定義為自基線之時間至患者評分之第一時間顯示於FACT膀胱癌症狀指數與疾病相關之症狀分量表-物理(FBISI-DRS-P)中3點或更高之增加。

- EuroQoL EQ-5D：歐洲生活品質：6項患者完成之問卷設計為於

單一指標值或效用評分方面評估健康狀況。對於EuroQol EQ5D存在2個組分：於5個領域(行動能力、自我護理、日常活動、疼痛/不適及焦慮/抑鬱)具有個人評價其問題水平的健康狀況概況(無、一些或中度、極度)及直觀式模擬量表(VAS)，其中患者從0(可想象之最差)至100(可想象之最佳)評價其總體健康狀況。

- Cmax：Cmax定義為阿芙單抗之最大血漿濃度。

- Ctrough：Ctrough係定義為於阿芙單抗給藥間隔結束時之波谷血漿濃度。

- 抗藥物抗體(ADA)之發生率：具有陽性ADA及中和抗體之接受阿芙單抗患者的百分率。

- 腫瘤組織生物標記：分析以評估候選預測生物標記對阿芙單抗之敏感性或耐藥性，包括(但不限於)PD-L1表現。

- 不良事件的發生率：經歷治療突發不良事件之患者的頻率，根據NCI CTCAE v4.03分級。

- 實驗室異常的發生率：具有實驗室測試異常之患者的頻率，根據NCI CTCAE v4.03分級。

其他預定之結果測量：

- 按照irRECIST之抗腫瘤活性：客觀反應及PFS將係按照與免疫相關之反應標準(irRECIST)進行評估。

估計募集：668例

組A：阿芙單抗加上最佳支持護理(BSC)

生物學/疫苗：阿芙單抗

於4週週期內每2週(Q2W)以10 mg/kg以1小時靜脈內輸注

其他：最佳支持護理

BSC將係由治療醫師認為適當地進行投與，及可包括使用抗生素之治療、營養支持、代謝病症的校正、最佳症狀控制及疼痛管理(包

括姑息性放射治療)等。BSC不包括任何活性抗腫瘤治療，然而具有姑息性意向之單離病灶的局部放射治療係可接受的。

組B：單獨最佳支持護理(BSC)

其他：最佳支持護理

BSC將係由治療醫師認為適當地進行投與，及可包括使用抗生素之治療、營養支持、代謝病症的校正、最佳症狀控制及疼痛管理(包括姑息性放射治療)等。BSC不包括任何活性抗腫瘤治療，然而具有姑息性意向之單離病灶的局部放射治療係可接受的。

實例13

此實例係關於基於PD-L1表現水平之在罹患晚期胃或胃食道交界處腺癌(GC/GEJ)之日本患者中的阿芙單抗的Ib期試驗。此試驗之目的係證實安全性及臨床活性。

患者接受以10 mg/kg Q2W靜脈內輸注的阿芙單抗直至經確認之進展、不可接受之毒性或撤銷。每6週對腫瘤進行評估(RECIST 1.1)。對最佳總體反應率(ORR)及無疾病進展存活期(PFS)進行評估。不良事件(AE)係藉由NCI-CTCAE v4.0分級。於新鮮組織樣本中之PD-L1表現收集至多試驗前6個月，及檔案樣本係藉由免疫組織化學使用各種截止標準進行評估。至2015年3月11日為止，20例患者係經治療，中值隨訪期為6個月。任何等級之與治療相關之AE(TRAЕ)出現於18/20患者(90%)中；1例患者(5%)報告等級3 TRAЕ (丙胺酸轉胺酶升高)。不存在與治療相關之死亡。經確認之ORR基於3例部分反應(PR)係15.0%及疾病控制率(PR+疾病穩定)係65.0%。基於針對腫瘤細胞染色 $\geq 1\%$ 截止，具有PD-L1+樣本之患者 (n=6 [30.0%])顯示50.0% ORR而相比之下具有PD-L1-樣本之患者(n=14 [70.0%])無反應。中值PFS針對PD-L1+係12.3週(95% CI：3.1，ne)，而針對PD-L1-(亦 $\geq 1\%$ 截止)係11.1週(6.0，12.1)。針對PD-L1+及PD-L1-患者於12週時之PFS率分

別係66.7% (95% CI: 19.5, 90.4)及32.1% (10.2, 56.9)。於腫瘤內之浸潤免疫細胞中未觀測到PD-L1-陽性($\geq 10\%$ 截止)。

結論：單藥阿芙單抗於GC/GEJ患者中顯示可接受之安全性概況及臨床活性。於此小組中，相較於PD-L1-，於PD-L1+患者中觀測到更高ORR之傾向。分析係繼續及擴展此小組至40例患者係正在進行。

實例14

此實例係關於在晚期胸腺上皮腫瘤(TET, 胸腺瘤)中阿芙單抗之I期試驗。此試驗之目的係證實於I期試驗中募集之罹患復發性TET之患者中的安全性及療效。

合格標準：多於一種先前標準治療，無先前免疫檢查點抑制劑，無自體免疫(AI)疾病病史。**治療：**Av以10至20 mg/kg經1 hr輸注q2週直至進展或不可接受之毒性。反應係藉由與免疫相關之RECIST 1.1 q6週進行評估。相關性研究：於腫瘤樣本中之PD-1、PD-L1 IHC及外周血液免疫亞組分析。

募集7例罹患胸腺瘤 (T; 1例B1、3例B2、2例B3、1例B2/B3)之患者及1例罹患胸腺癌(TC)之患者。中值年齡53(39至76)歲。3例罹患T (2例B3、1例B2/B3)之患者接受Av 20 mg/kg及4例T (1例B1、3例B2)及1例TC接受Av 10 mg/kg。反應：4(57%)例罹患T之患者具有PR (於20 mg/kg下2例、於10 mg/kg下2例)，2 (29%)例SD及1(14%)例PD；1例罹患TC之患者具有SD。於4例具有PR之患者之3例中，反應係於1劑量Av後觀測到。於>15%患者中與治療相關之不良事件(AE，所有等級)係AI病症(5 (63%)例患者)及疲勞(4 (50%)例患者)。等級 ≥ 3 AE係AI病症(3 (38%)例患者中為G3；2 (25%)例患者中為G4)及低鉀血症(1 (13%)例患者中為G4)。AI AE包括以下中之一或多者：肌無力、肌痛、肌炎、呼吸肌功能不全、嘶啞、感覺異常、吞嚥困難、呼吸困難、腹瀉及肌酸激酶升高。AI AE於3例患者中經口服類固醇迅速且完

全逆轉；於1例患者中經口服類固醇不完全緩解，及於1例患者中經額外藥物(IVIG，環孢黴素A)逐步緩解。所有經歷AI AE的反應者(於3例患者中肌炎，所有於Av之單次劑量後及於1例患者中腸炎)及反應係見於在3例患者中開始類固醇前或不久後，這表明反應係與Av相關。減少之CTLA4+調節T細胞及粒細胞髓源抑制細胞(MDSC)對比單核細胞MDSC之比率的降低係見於治療後。

結論：阿芙單抗於胸腺瘤中係活性的。反應係伴隨AI AE的發展，AI AE通常經口服類固醇為可逆。

實例15

此實例係關於在罹患不可切除局部晚期或轉移性胃癌之患者中進行阿芙單抗之維持治療對比繼續第一線化療的III期全球性多中心試驗。

此全球性多中心開放標籤試驗之主要目標係證實阿芙單抗之維持治療對比繼續1L化療之優越性，其藉由總體存活期或無疾病進展存活期定義。約666例合格患者將接受誘導化療及完成時，約466例無疾病進展患者將係隨機地接受維持期中之治療。

主要合格標準包括：組織學上經確認之不可切除局部晚期或轉移性(LA/M)胃或胃食道交界處(AS/GEJ)之腺癌，ECOG PS 0至1，無針對LA/M疾病之先前化療，沒有使用任何靶向T細胞共調節蛋白質之藥物進行先前治療，及沒有合併抗癌治療或免疫抑制劑。患者未針對PD-L1表現進行預選；排除HER2+患者。

於誘導期期間，患者接受12週化療(奧沙利鉑+5-氟尿嘧啶+爾可福鈣或奧沙利鉑+卡培他濱)。進入維持期之患者係隨機地接受以10 mg/kg以1h靜脈內輸注Q2W之阿芙單抗或繼續1L化療。

提供治療直至疾病進展、不可接受之毒性、或同意撤銷。次要終點包括最佳總體反應、生活品質(經由EQ-5D-5L、EORTC QLQ-C30

及EORTC QLQ-STO22評估)、按照NCI-CTCAE v4.03之安全性及腫瘤生物標記。反應係根據RECIST 1.1評估及藉由盲法獨立委員會裁定。試驗募集開始於2015年12月。

實例16

此實例係關於針對IIIb/IV期或復發性非小細胞肺癌之阿芙單抗對比多西他賽作為第二線治療的III期全球性多中心隨機化開放標籤試驗。

該試驗之主要目標係證實於罹患局部晚期不可切除轉移性或復發性NSCLC之患者中阿芙單抗對比多西他賽的優越性，其藉由總體存活期或無疾病進展存活期定義，該等患者之疾病於經含鉑雙效藥劑治療後已進展及其之腫瘤表現PD-L1(主要分析群體)。約650例患者將經隨機化。

合格標準包括組織學上經確認之NSCLC，用於評估PD-L1表現之新鮮或檔案腫瘤組織，已知陰性EGFR突變/ALK重排狀態，且ECOG性能狀態0至1。患者接受以10 mg/kg靜脈內Q2W之阿芙單抗或以75 mg/m²之起始劑量(按照標籤)靜脈內Q3W之多西他賽。患者係根據PD-L1狀態及NSCLC組織學(鱗狀對比非鱗狀)分層。

提供治療直至疾病進展、不可接受之毒性、或同意撤銷。

次要終點包括無疾病進展存活期、客觀反映率、生活品質(經由EQ-5D、EORTC QLQ-C30及QLQ-LC13評估)、按照NCI-CTCAE v4.03之安全性。反應係根據RECIST 1.1評估及藉由盲法獨立終點審查委員會裁定。當於計劃分析中尚未滿足主要終點時，經多西他賽治療之患者不可能與阿芙單抗組交叉。試驗募集開始於2015年4月。

實例17

此實例係關於在罹患轉移性腎上腺皮質癌之患者中測試阿芙單抗之Ib期試驗。

於基於鉑之治療後已進展且係未針對PD-L1表現作選擇之罹患mACC之患者係使用以10 mg/kg靜脈內Q2W之阿芙單抗進行治療直至進展、不可接受之毒性、或撤銷。允許使用米托坦(mitotane)進行先前及持續治療。每6週對腫瘤進行評估(RECIST 1.1)。對客觀反應率(ORR)及無疾病進展存活期(PFS)進行評估。不良事件(AE)係藉由NCI-CTCAE v4.0分級。

至2015年10月23日為止，於ITT群體中之37例患者經阿芙單抗治療(中值8週[2至48之範圍內])。於所有經治療之患者中，中值年齡係50歲(23至71之範圍內)，ECOG PS係0 (37.8%)或1 (62.2%)，及針對轉移性疾病之先前治療的中值次數係1 (0至5之範圍內)。與治療相關之(TR)AE出現於23例患者(62.2%)中；最常見(>10%)係等級1/2噁心(6 [16.2%])、疲勞(5 [13.5%])、發熱(5 [13.5%])、及與輸注相關之反應(5 [13.5%])。等級≥3 TRAE出現於5例患者(13.5%；各1例事件)中：高鉀血症、增加之ALT、GGT、或轉胺酶、敗血症、脊髓感染及肺炎。潛在與免疫相關之TRAЕ出現於4例患者(10.8%)中，包括1例罹患等級3肺炎的患者，其已解決。不存在與治療相關之死亡。於19例具有≥13週f/u之患者中，未經確認之ORR係10.5% (2 PRs；95% CI：1.3，33.1)。於5例患者(26.3%)中觀測到穩定疾病 (SD)；疾病控制率係36.8% (7/19)。中值PFS係7.6週(95% CI：5.9，23.9)，及於12週時之PFS率係30.3% (95% CI：12.3，50.7)。

結論：阿芙單抗於罹患mACC之患者中顯示可接受之安全性概況及臨床活性(代表於此罕見腫瘤類型中之抗-PD-(L)1藥劑的第一研究日期的資料集)。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 德商馬克專利公司(Merck Patent GmbH)

<120> 用於治療癌症之PD-1/PD-L1抑制劑

<140> TW105106010

<141> 2016-02-26

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 來自人類Fab庫

<400> 1

Ser Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>

<223> 來自人類Fab庫

<400> 2

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<400> 3

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 14
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<400> 4

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<400> 5

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<400> 6

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg Val
1 5 10

<210> 7
<211> 450
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<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	Ser	Tyr
		20						25					30		
Ile	Met	Met	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ser	Ser	Ile	Tyr	Pro	Ser	Gly	Gly	Ile	Thr	Phe	Tyr	Ala	Asp	Thr	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	Ile	Lys	Leu	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
		100						105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
		115					120					125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
	130					135					140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155				160	

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Lys
450

<210> 8
<211> 449
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<400> 8

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 Ser Tyr
20 25 30

Ile Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser	Ser	Ile	Tyr	Pro	Ser	Gly	Gly	Ile	Thr	Phe	Tyr	Ala	Asp	Thr	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	Ile	Lys	Leu	Gly	Thr	Val	Thr	Thr	Val	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
		100						105						110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val
	115						120					125			
Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala
130						135					140				
Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser
145					150					155					160
Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val
			165						170					175	
Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro
		180							185					190	
Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys
		195						200					205		
Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp
		210					215					220			
Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly
225					230					235					240
Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile
				245					250					255	

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly

<210> 9
<211> 216
<212> PRT
<213> 人造序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫

<400> 9

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Ser Ile Thr Ile Ser Cys Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr
 20 25 30

Asn Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu
 35 40 45

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
 50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
 85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
 100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
 115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
 130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180 185 190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195 200 205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

申請專利範圍

1. 一種抗-PD-L1抗體之用途，其係用於製造治療個體非小細胞肺癌的藥物，其中該抗體抑制PD-1受體與其配位體PD-L1之間的交互作用，且其中該抗-PD-L1抗體包含分別具有SEQ ID NO:1、2及3所示胺基酸序列之重鏈互補決定區(CDR)1至3，及分別具有SEQ ID NO:4、5及6所示胺基酸序列之輕鏈互補決定區(CDR)1至3，其中該個體先前未接受針對轉移性或復發疾病的治療。
2. 如請求項1之用途，其中該個體係人類，該PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。
3. 如請求項1或2之用途，其中該癌症經確定為PD-L1陽性癌症。
4. 如請求項1或2之用途，其中該抗-PD-L1抗體係阿芙單抗(Avelumab)，其具有選自SEQ ID NO: 7或8所示胺基酸序列之重鏈序列及SEQ ID NO: 9所示之輕鏈序列。
5. 如請求項1或2之用途，其中該抗-PD-L1抗體係以10 mg/kg體重之劑量每隔一週以1小時靜脈內輸注投與。
6. 如請求項1或2之用途，其中該治療產生客觀反應(objective response)。
7. 如請求項6之用途，其中該客觀反應為完全反應或部分反應。

圖式

阿美單抗之重鏈序列-SEQ ID NO:7 :

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG
GITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG
 QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
 DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
 LSPGK

圖 1a

缺失C-端K之 阿美單抗之重鏈序列-SEQ ID NO:8 :

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG
GITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG
 QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC.
 DKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
 WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
 PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
 ENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS
 LSPG

圖 1b

阿芙單抗之輕鏈序列-SEQ ID NO:9：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLG
QPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTK
PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

圖 2