



(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 I772261 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 08 月 01 日

(21)申請案號：105118967

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 06 月 16 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/06/16 美國

62/180,543

2015/09/17 美國

62/219,995

2016/01/25 美國

62/286,501

2016/05/17 美國

62/337,489

(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：安德魯斯 格倫 伊恩 ANDREWS, GLEN IAN (US)；陳 士浩 CHEN, SHIHAO (CA)；皮托 艾莉珊德拉 迪 PIETRO, ALESSANDRA DI (IT)；佛塔納 大衛 FONTANA, DAVID (US)；高伯格 納連娜 GOLDBERG, ZELANNA (US)；林家揚 LIN, CHIA-YANG (US)；龍 華 LONG, HUA (US)；馬丁吉奧尼 瑪席拉 MARTIGNONI, MARCELLA (IT)；努坦 迪米里 瑟吉 安東尼 NUYTEN, DIMITRY SERGE ANTOINE (NL)；泰爾 亞隆 大衛 THALL, ARON DAVID (US)；沃弗森 愛德瑞恩 WOOLFSON, ADRIAN (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2013/079174A1

期刊 Yasuda S et al. "Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo" Clinical and Experimental Immunology vol.172 British Society for Immunology 2013/01/10 p. 500-506

期刊 Hu-Lowe DD et al. "Nonclinical Antiangiogenesis and Antitumor Activities of Axitinib (AG-013736), an Oral, Potent, and Selective Inhibitor of Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinases 1, 2, 3" Clinical Cancer Research vol.14 no.22 American Association for Cancer 2008/11/15 p.7272-7283

審查人員：施雅儀

申請專利範圍項數：20 項 圖式數：3 共 115 頁

(54)名稱

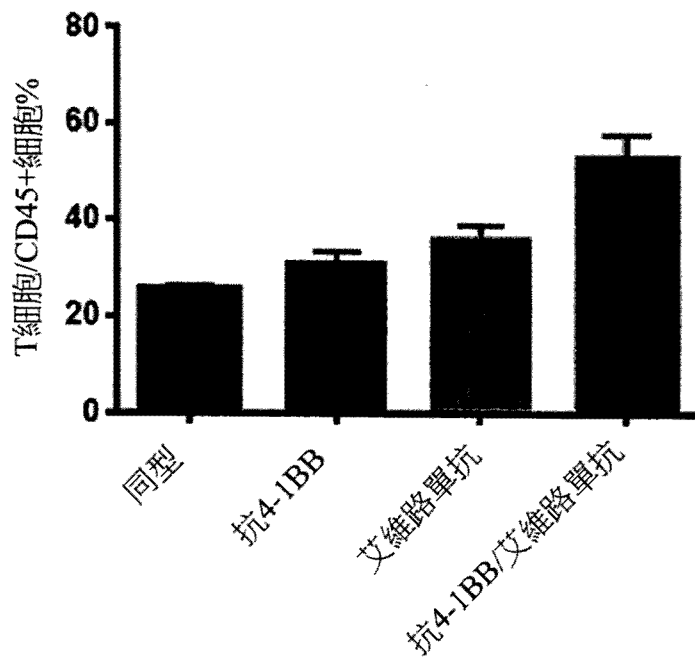
PD-L1 拮抗劑組合治療

(57)摘要

本發明描述一種包含計劃性死亡配位體 1 受體(PD-L1)之拮抗劑及另一種治療劑之組合療法，及該等組合療法於治療癌症上之用途。

The present disclosure describes combination therapies comprising an antagonist of Programmed Death Ligand 1 receptor (PD-L1) and another therapeutic agent, and the use of the combination therapies for the treatment of cancer.

指定代表圖：



抗4-1BB/艾維路單抗

與同型對比, $p < 0.0001$

與抗4-1BB對比, $p < 0.01$

與艾維路單抗對比, $p < 0.05$

圖1

I772261

發明摘要

※ 申請案號：105118967

※ 申請日：105年6月16日

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

【發明名稱】

PD-L1拮抗劑組合治療

PD-L1 ANTAGONIST COMBINATION TREATMENTS

【中文】

本發明描述一種包含計劃性死亡配位體1受體(PD-L1)之拮抗劑及另一種治療劑之組合療法，及該等組合療法於治療癌症上之用途。

【英文】

The present disclosure describes combination therapies comprising an antagonist of Programmed-Death Ligand 1 receptor (PD-L1) and another therapeutic agent, and the use of the combination therapies for the treatment of cancer.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）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】

PD-L1拮抗劑組合治療

PD-L1 ANTAGONIST COMBINATION TREATMENTS

【技術領域】

本發明係關於適用於治療癌症之組合療法。特定言之，本發明係關於組合療法，其包含計劃性死亡配位體1蛋白質(PD-L1)之拮抗劑及一或多種其他治療劑。

【先前技術】

腎細胞癌(RCC)為最常見的腎臟癌症且占成年人中所有惡性腫瘤之約3%。直至2005年，干擾素- α (IFN- α)及高劑量介白素(IL)-2療法為用於晚期RCC (aRCC)患者之護理標準，但功效有限。此後，雷帕黴素(rapamycin；mTOR)抑制劑之多重血管內皮生長因子(VEGF)路徑及哺乳動物目標之研發及認可顯著改良aRCC患者之結果。此等藥劑包括VEGF受體(VEGFR)酪胺酸激酶抑制劑(TKI)舒尼替尼(sunitinib)、帕佐泮尼(pazopanib)、阿西替尼(axitinib)及索拉非尼(sorafenib)，mTOR抑制劑坦羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(依維莫司)，以及抗VEGF單株抗體貝伐單抗(bevacizumab)。然而，儘管使用此等試劑獲得患者結果之實質性改良，但aRCC患者中之持久及完全反應並不常見；大部分患者將最終發展抗性，在療法同時呈現疾病進程，且由於轉移性疾病而死亡。

計劃性死亡1 (PD-1)受體及PD-1配位體1及2 (分別為PD-L1及PD-L2)在免疫調節中起一體式作用。在經活化之T細胞上表現，PD-1由基質細胞、腫瘤細胞或其兩者表現之PD-L1 (亦稱為B7-H1)及PD-L2活

化，引發T細胞死亡及局部免疫抑制(Dong等人，Nat Med 1999; 5:1365-69；Freeman等人 J Exp Med 2000; 192:1027-34)，潛在地提供腫瘤發展及生長之免疫耐受環境。相反，在非臨床動物模型中抑制此相互相用可增強局部T細胞反應及介導抗腫瘤活性(Iwai Y等人，Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99:12293-97)。艾維路單抗(Avelumab)為IgG1同型之完全人類mAb，其特異性靶向及阻斷PD-L1。艾維路單抗為抗PD-L1單株抗體MSB0010718C之國際非專利名稱(International Nonproprietary Name；INN)。

阿西替尼(Axitinib)為VEGF受體(VEGFR)TKI。在隨機、開放標記、3期試驗中針對索拉非尼評估過去未曾治療之具有透明細胞aRCC之患者中兩次每天(BID)5 mg單藥劑阿西替尼之抗腫瘤活性。儘管研究未說明用阿西替尼或索拉非尼治療之患者之間無惡化存活期(PFS)中之統計顯著差異，但阿西替尼與較長中值PFS (mPFS)時間相關聯(阿西替尼之10.1個月之mPFS (95%CI 7.2，12.1)對比索拉非尼之6.5個月(95% CI 4.7，8.3)，分層風險比率0.77 (95% CI 0.56，1.05)。

4-1BB (CD137及TNFRSF9)，其首先鑑別為表現於經活化之T細胞上之誘導性共刺激受體，為跨越腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族之醣蛋白的膜。當前對4-1BB之理解表明表現通常為活化依賴性且涵蓋免疫細胞之廣泛子集，包括經活化之NK及NKT細胞；調節T細胞；樹突狀細胞(DC)，包括濾泡DC；經刺激之肥大細胞、分化骨髓細胞、單核細胞、嗜中性白血球、嗜伊紅血球及經活化之B細胞。亦在腫瘤脈管(19-20)及動脈粥樣硬化內皮上證實4-1BB表現。刺激4-1BB (4-1BBL)之配位體表現於經活化之抗原呈現細胞(APC)、骨髓祖細胞及造血幹細胞上。4-1BB促效劑mAb增加共刺激分子表現且顯著增強溶胞T淋巴細胞反應，在多種模型中引起抗腫瘤功效。4-1BB促效劑mAb在預防性及治療性設置以及單藥療法及組合療法腫瘤模型中顯示

功效且具有已獲確認的持久抗腫瘤保護性T細胞記憶體反應。

巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)為稱為群落刺激因子(CSF)之蛋白質家族之成員。M-CSF，亦稱為CSF-1，為分泌性或細胞表面醣蛋白，其包含藉由雙硫鍵接合之兩個子單元，其總分子量在40至90 kD範圍內((Stanley E. R.等人, Mol. Reprod. Dev., 46:4-10 (1997))。與其他CSF類似，M-CSF由巨噬細胞、單核細胞及人類關節組織細胞(諸如軟骨細胞及滑膜纖維母細胞)產生回應於蛋白質(諸如介白素-1或腫瘤壞死因子- α)而產生。M-CSF刺激由多能造血祖細胞幹細胞形成巨噬細胞群落(Stanley E. R.等人, Mol. Reprod. Dev., 46:4-10 (1997))。M-CSF通常結合於其受體c-fms，以發揮生物作用。c-fms含有五個細胞外Ig結構域，一個跨膜結構域及具有兩個激酶結構域之胞內域。當M-CSF結合於c-fms時，受體均二聚化且引發信號轉導路徑之級聯，包括JAK/STAT、PI3K及ERK路徑。

OX40受體(OX40，亦稱為CD134、TNFRSF4、ACT-4、ACT35及TXGP1L)為TNF受體超家族之成員。發現OX40表現於經活化之CD4⁺T細胞上。已在癌症患者之腫瘤(腫瘤浸潤性淋巴球)及引流淋巴結中發現大量OX40⁺T細胞(Weinberg, A等人, J. Immunol. 164: 2160-69, 2000；Petty, J.等人, Am. J. Surg. 183: 512-518, 2002)。在小鼠中之腫瘤模型中證實，與經處理之對照小鼠相比，腫瘤激活期間之活體內OX40之接合顯著延遲且阻止腫瘤出現(Weinberg等人, 2000)。因此，預期經由使用OX40結合劑，可藉由接合OX40來增強哺乳動物對抗原之免疫反應(WO 99/42585；Weinberg等人, 2000)。

利妥昔單抗(rituximab)抗體為針對CD20抗原之經基因工程改造之嵌合鼠類/人類單株抗體。利妥昔單抗為1998年4月7日頒佈之美國專利第5,736,137號(Anderson等人)中稱為「C2B8」之抗體。指示利妥昔單抗用於治療復發性或難治性低級或濾泡性、CD20陽性、B細胞非

霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之患者。活體外作用機制研究表明利妥昔單抗結合人類補體且經由補體依賴性細胞毒性(CDC)溶解淋巴B細胞株(Reff等人 *Blood* 83(2):435-445 (1994))。此外，其在抗體依賴性細胞細胞毒性(ADCC)之分析法中具有顯著活性。

需要經改良之用於治療癌症之療法。此外，需要與現有療法相比具有較大功效之療法。本發明之較佳組合療法與單獨具有任一種治療劑之治療相比展示較大功效。

【發明內容】

本發明係關於用於治療癌症之治療方案。

本文中提供用於治療個體中之癌症的方法。亦提供抑制患有惡性細胞之個體中之腫瘤生長或進程的方法。亦提供抑制個體中惡性細胞轉移之方法。亦提供誘導患有惡性細胞之個體中腫瘤消退之方法。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及VEGFR抑制劑。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與VEGFR抑制劑組合使用之PD-L1拮抗劑。在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之VEGFR抑制劑。其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造在與VEGFR抑制劑組合投與時用於治療個體中之癌症之藥劑，及VEGFR抑制劑之用途，其係用於製造在與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症之藥劑。在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及VEGFR抑制劑之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與VEGFR抑制劑之組合治療個體中之癌症的說明。在本文中之治療方法、藥劑及用途之所有以上實施例中，VEGFR抑制劑為N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基硫基]-苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

亦提供套組，其包含第一容器、第二容器及藥品說明書，其中第一容器包含至少一種劑量之包含抗PD-L1拮抗劑之藥劑，第二容器包含至少一種劑量之包含VEGFR抑制劑之藥劑，且藥品說明書包含使用藥劑治療個體之癌症的說明。

在以上方法、藥劑、用途或套組之一些實施例中，VEGFR抑制劑可為阿西替尼且可調配成1 mg錠劑、3 mg錠劑或5 mg錠劑。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及抗-4-1BB抗體。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及抗M-CSF抗體。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及抗OX40抗體。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、抗4-1BB抗體及抗OX40抗體。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及CD20拮抗劑。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、CD20拮抗劑及抗4-1BB抗體。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為艾維路單抗且CD20拮抗劑為利妥昔單抗。在一些實施例中，抗4-1BB抗體為PF-05082566。在一些實施例中，該方法包含在28天週期中之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在每一週期之第2天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第2天及第16天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在每一週期之第1天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第2天及第16天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期中之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在

每一週期之第1天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第1天及第15天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期中之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在每一週期之第2天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第1天及第15天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，在PF-05082566之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，在PF-05082566之後約60分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，在PF-05082566之後約30分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，癌症為R/R DLBCL。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、CD20拮抗劑及苯達莫司汀(bendamustine)。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、CD20拮抗劑及苯達莫司汀。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為艾維路單抗且CD20拮抗劑為利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在各28天週期之第2天及第3天靜脈內投與90 mg/m²之劑量之苯達莫司汀，及在每一週期之第2天及第16天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在各28天週期之第1天及第2天靜脈內投與90 mg/m²之劑量之苯達莫司汀，及在每一週期之第2天及第16天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天靜脈內投與375

mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在各28天週期之第2天及第3天靜脈內投與90 mg/m²之劑量之苯達莫司汀，及在每一週期之第1天及第15天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天靜脈內投與375 mg/m²之劑量之利妥昔單抗，在各28天週期之第1天及第2天靜脈內投與90 mg/m²之劑量之苯達莫司汀，及在每一週期之第1天及第15天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及苯達莫司汀時，在苯達莫司汀之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，癌症為R/R DLBCL。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、阿紫胞苷(azacitidine)及抗4-1BB抗體。在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含艾維路單抗、阿紫胞苷及PF-05082566。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天至第7天每天皮下(SC)投與75 mg/m²之日劑量之阿紫胞苷，在每一週期之第2天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第2天及第16天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天至第7天每天投與75 mg/m²之日劑量之阿紫胞苷，在每一週期之第1天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第2天及第16天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天至第7天每天皮下投與75 mg/m²之日劑量之阿紫胞苷，在每一週期之第1天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第1天及第15天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，該方法包含在28天週期之第1天至第7天每天皮下投與75 mg/m²之日劑量之阿紫胞苷，

在每一週期之第2天以1小時靜脈內輸注方式投與100 mg之固定劑量之PF-05082566，及在每一週期之第1天及第15天以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗與阿紫胞苷時，在阿紫胞苷投藥之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，在PF-05082566之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，在PF-05082566之後約60分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，在PF-05082566之後約30分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，癌症為R/R DLBCL。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含艾維路單抗及PF-05082566。在一些實施例中，癌症為晚期NSCLC、RCC或尿道上皮癌症，其對先前療法具有抗性(回應且接著進行)或頑抗性(從不回應)，先前療法包括例如單藥劑免疫檢查點抑制劑(例如抗PD-1抗體、抗PD-L1抗體或抗CTLA-4抗體治療)。在一些實施例中，每2週以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗，在每一週期之第1天，每四週一次以1小時靜脈內輸注方式投與10 mg之固定劑量之PF-05082566，且在同一天投與艾維路單抗及PF-05082566時，首先投與PF-05082566，接著在PF-05082566輸注結束之後30分鐘內進行艾維路單抗輸注。

在一些實施例中，該方法包含投與個體組合療法，其包含艾維路單抗及化學放射線療法。在一些實施例中，化學放射線療法包含順鉑及決定性放射療法。在一些實施例中，個體患有頭部及頸部之局部晚期鱗狀細胞癌(SCCHN)。在一些實施例中，SCCHN位於口腔、口咽、喉或喉咽。在一些實施例中，該方法包含引入階段及化學放射線療法(CRT)階段，其中引入階段在CRT階段起始之前七天開始。在一

些實施例中，在引入階段之第1天以及CRT階段之第8天、第29天及第39天投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗；在CRT階段之第1天、第22天及第23天投與100 mg/m²之劑量之順鉑；且放射療法為70 Gy/33-35次/天、5次/週強度調控放射療法(IMRT)。在一些實施例中，該方法包含維持階段，其在CRT階段完成之後兩週開始。在一些實施例中，維持階段包含CRT階段完成之後，每兩週(Q2W)投與10 mg/kg之劑量之艾維路單抗。

在所有以上治療方法、藥劑及用途中，PD-L1拮抗劑抑制PD-L1與PD-1之結合。在以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，PD-L1拮抗劑為單株抗體或其抗原結合片段，其特異性結合於PD-L1或PD-L1且阻斷PD-L1與PD-1之結合。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體，其包含來自包含SEQ ID NO:8中展示之胺基酸序列之重鏈可變區的三個互補決定區(CDR)及來自包含SEQ ID NO:9中展示之胺基酸序列之輕鏈可變區的三個CDR。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體，其包含重鏈及輕鏈可變區，其分別包含SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9中展示之胺基酸序列。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗4-1BB抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗4-1BB抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗4-1BB抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，及抗4-1BB抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗4-1BB抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，

藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗4-1BB抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗M-CSF抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗M-CSF抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗M-CSF抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，及抗M-CSF抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗M-CSF抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗M-CSF抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗OX40抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗OX40抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗OX40抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，及抗OX40抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗OX40抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗OX40抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗M-CSF抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗M-CSF抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗M-CSF抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，及抗M-CSF抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗M-CSF抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗M-CSF抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗OX40抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗OX40抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗OX40抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，及抗OX40抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗OX40抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗OX40抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，以及抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與抗4-1BB抗體及抗OX40抗體組合使用之PD-L1拮抗劑。

在一些實施例中，本發明提供一種用於治療癌症之藥劑，其包含與PD-L1拮抗劑組合使用之抗4-1BB抗體及抗OX40抗體。

其他實施例提供PD-L1拮抗劑之用途，其係用於製造當與抗4-1BB抗體及抗OX40抗體組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑，以及抗4-1BB抗體及抗OX40抗體之用途，其係用於製造當與PD-L1拮抗劑組合投與時用於治療個體中之癌症的藥劑。

在一些實施例中，本發明提供PD-L1拮抗劑及抗4-1BB抗體及抗OX40抗體之用途，其係用於製造用以治療個體中之癌症的藥劑。在一些實施例中，藥劑包含套組，且套組亦包含藥品說明書，其包含使用PD-L1拮抗劑與抗4-1BB抗體及抗OX40抗體之組合治療個體中之癌症的說明。

在所有以上治療方法、藥劑及用途中，PD-L1拮抗劑抑制PD-L1與PD-1之結合。在以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，PD-

L1拮抗劑為單株抗體或其抗原結合片段，其特異性結合於PD-L1或PD-L1且阻斷PD-L1與PD-1之結合。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體，其包含來自包含SEQ ID NO:8中展示之胺基酸序列之重鏈可變區的三個CDR，及來自包含SEQ ID NO:9中展示之胺基酸序列之輕鏈可變區的三個CDR。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體，其包含重鏈及輕鏈可變區，其分別包含SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9中展示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗PD-L1抗體為艾維路單抗。

在一些實施例中，抗4-1BB抗體可包含重鏈可變區，其包含來自具有SEQ ID NO:18中展示之胺基酸序列之重鏈可變區的三個CDR，及輕鏈可變區，其包含來自具有SEQ ID NO:19中展示之胺基酸序列之輕鏈可變區的三個CDR。在一些實施例中，抗4-1BB抗體可包含重鏈及輕鏈可變區，其分別包含SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:19中展示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗4-1BB抗體為PF-05082566。

在一些實施例中，抗M-CSF抗體可包含重鏈可變區，其包含來自具有SEQ ID NO:30中展示之胺基酸序列之重鏈可變區的三個CDR，及輕鏈可變區，其包含來自具有SEQ ID NO:31中展示之胺基酸序列之輕鏈可變區的三個CDR。在一些實施例中，抗M-CSF抗體可包含重鏈及輕鏈可變區，其分別包含SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31中展示之胺基酸序列。在一些實施例中，抗M-CSF抗體為PD-0360324。

在一些實施例中，抗OX40抗體可包含重鏈可變區，其包含來自具有SEQ ID NO:38中展示之胺基酸序列之重鏈可變區的三個CDR，及輕鏈可變區，其包含來自具有SEQ ID NO:39中展示之胺基酸序列之輕鏈可變區的三個CDR。在一些實施例中，抗OX40抗體可包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO:38中展示之胺基酸序列，及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO:39中展示之胺基酸序列。在一些實施例中，

抗OX40抗體為PF-04518600。

在本發明之以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，個體為人類且癌症為實體腫瘤。在一些實施例中，實體腫瘤為腎細胞癌(RCC)、膀胱癌、乳癌、透明細胞腎臟癌、頭部/頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)、肺鱗狀細胞癌、惡性黑色素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、小細胞肺癌(SCLC)或三陰性乳癌。

在本發明之以上治療方法、藥劑及用途之其他實施例中，個體為人類且癌症為血色素惡性疾病且在一些實施例中，血色素惡性疾病為急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓白血病(CML)、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、EBV陽性DLBCL、原發性縱隔大B細胞淋巴瘤、富含T細胞/組織細胞之大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma；HL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓細胞白血病-1蛋白(Mcl-1)、骨髓發育不良症候群(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)或小淋巴球性淋巴瘤(SLL)。

又，在以上治療方法、藥劑及用途中任一者之一些實施例中，關於PD-L1及PD-L2中之一者或兩者之表現之癌症測試為陽性。在其他實施例中，癌症具有升高之PD-L1表現。

在以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，個體為人類且癌症為對人類PD-L1測試為陽性之RCC。

在以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，癌症為具有透明細胞次型之晚期RCC且存在於先前未接受RCC治療之人類中。

在以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，癌症為復發性或難治性(R/R)癌症。在一些實施例中，R/R癌症為R/R DLBCL。

在以上治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，癌症為局部晚期癌症。在一些實施例中，局部晚期癌症為局部晚期SCCHN。在一

些實施例中，SCCHN位於口腔、口咽、喉或喉咽。

【圖式簡單說明】

圖1描繪概述回應於治療之T細胞之浸潤的圖。

圖2描繪概述回應於治療之CD8+ T細胞/Treg之比率的圖。

圖3描繪概述回應於治療之Eomes誘導之圖。

【實施方式】

I. 定義

為使本發明可更容易理解，在下文中特定地定義某些技術及科學術語。除非在本文件中其他地方特定地定義，否則本文所使用之所有其他技術及科學術語均具有一般熟習此項技術者通常所理解之含義。

當用於修飾數值定義參數(例如PD-L1拮抗劑或VEGFR抑制劑之劑量，或本文中所描述之組合療法之治療時間長度)時，「約」意謂參數可變化多達低於或高於關於該參數所陳述之數值的10%。舉例而言，約5 mg/kg之劑量可在4.5 mg/kg與5.5 mg/kg之間變化。

除非上下文另外清楚地規定，否則如本文(包括隨附申請專利範圍)所用，諸如「一(a/an)」及「該(the)」之詞語之單數形式包括其對應複數個參考物。

「投與」及「治療」在應用於動物、人類、實驗個體、細胞、組織、器官或生物流體時係指外源性醫藥、治療、診斷劑或組合物與動物、人類、個體、細胞、組織、器官或生物流體接觸。細胞處理涵蓋使試劑接觸細胞，以及使試劑接觸流體，其中該流體與細胞接觸。「投與」及「治療」亦意謂藉由試劑、診斷劑、結合化合物或藉由另一細胞活體外及離體治療例如細胞。術語「個體」包括任何生物體，較佳為動物，更佳為哺乳動物(例如大鼠、小鼠、犬、貓、兔)且最佳為人類。

「抗體」為能夠經由至少一個位於免疫球蛋白分子之可變區之抗原識別位點特異性結合於諸如碳水化合物、聚核苷酸、脂質、多肽等目標之免疫球蛋白分子。如本文中所使用，該術語不僅涵蓋完整多株或單株抗體，而且涵蓋其片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv)、單鏈(scFv)及域抗體(包括例如鯊魚及駱駝抗體)以及包含抗體之融合蛋白，及包含抗原識別位點之免疫球蛋白分子之任何其他經修飾之構型。抗體包括任何類別之抗體，諸如IgG、IgA或IgM(或其子類)，且該抗體無需為任何特定類別。免疫球蛋白可視其重鏈之恆定區之抗體胺基酸序列而歸為不同類別。存在五種主要類別之免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干者可進一步分成子類(同型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2。對應於不同種類之免疫球蛋白之重鏈恆定區分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同類別之免疫球蛋白的子單元結構及三維構型為熟知的。

如本文所使用之術語抗體之「抗原結合片段」或「抗原結合部分」係指保留特與既定抗原(例如PD-L1)特異性結合之能力之完整抗體的一或多個片段。抗體之抗原結合功能可由完整抗體之片段執行。涵蓋在術語抗體之「抗原結合片段」內之結合片段之實例包括Fab；Fab'；F(ab')₂；由VH域及CH1域組成之Fd片段；由抗體之單臂之VL域及VH域組成之Fv片段；單域抗體(dAb)片段(Ward等人，Nature 341:544-546, 1989)及經分離之互補決定區(CDR)。

「優先結合」或「特異性結合」(在本文中可互換地使用)於目標(例如PD-L1蛋白質)之抗體、抗體結合物或多肽為此項技術中良好理解之術語，且用於測定此類特異性或優先結合之方法亦為此項技術中熟知的。若分子與特定細胞或物質之反應或締合比其與替代性細胞或物質更頻繁、更快速，持續時間更長及/或親和力更大，則稱其呈現「特異性結合」或「優先結合」。若與抗體與其他物質結合相比，其與

目標結合具有更大親和性、親合力、更容易及/或具有更長持續時間，則抗體「特異性結合」或「優先結合」於標靶。舉例而言，與抗體與其他PD-L1抗原決定基或非PD-L1抗原決定基之結合相比，若抗體以更大親和性、親合力、更容易及/或以更長持續時間與PD-L1抗原決定基結合，則抗體與此抗原決定基「特異性結合」或「優先結合」。藉由閱讀此定義亦應理解，例如特異性或優先結合於第一目標之抗體(或部分或抗原決定基)可或可不特異性或優先結合於第二目標。因此，「特異性結合」或「優先結合」未必需要(儘管其可包括)獨佔式結合。提及結合一般但不一定意謂優先結合。

抗體之「可變區」係指單獨或呈組合形式之抗體輕鏈之可變區或抗體重鏈之可變區。如此項技術中已知，各自由三個互補決定區(CDR)連接之四個構架區(FR)組成之重鏈及輕鏈之可變區亦稱為高變區。各鏈中之CDR由FR緊密結合在一起且與來自另一個鏈之CDR結合在一起，促進形成抗體之抗原結合位點。存在至少兩種用於測定CDR之技術：(1)基於交叉物種序列變化性之方法(亦即Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, (第5版, 1991, 美國國家衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda MD.))；及(2)基於抗原-抗體複合物之結晶學研究之方法(Al-lazikani等人, 1997, *J. Molec. Biol.* 273:927-948))。如本文中所使用，CDR可指由任一種方法或由兩種方法之組合定義之CDR。

可變域之「CDR」為可變區內之胺基酸殘基，其係根據Kabat定義、Chothia定義、Kabat與Chothia之累積、AbM、接觸及/或構形定義或此項技術中熟知之任何CDR測定方法鑑別。抗體CDR可鑑別為最初由Kabat等人定義之高變區。參見例如Kabat等人, 1992, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, Public Health Service, NIH, Washington D.C.。CDR之位置亦可鑑別為最初由Chothia及其他

人描述之結構環結構。參見例如 Chothia 等人, *Nature* 342:877-883, 1989。其他 CDR 鑑別方法包括「AbM 定義」, 其為 Kabat 與 Chothia 之間的平衡且係使用 Oxford Molecular's AbM 抗體模型化軟體(現為 Accelrys®)或基於所觀測之抗原接觸之 CDR 之「接觸定義」獲得, 闡述於 MacCallum 等人, *J. Mol. Biol.*, 262:732-745, 1996 中。在另一方法(在本文中稱為 CDR 之「構形定義」)中, CDR 之位置可鑑別為向抗原結合貢獻熱焓之殘基。參見例如 Makabe 等人, *Journal of Biological Chemistry*, 283:1156-1166, 2008。其他 CDR 邊界定義可不嚴格遵循以上方法中之一者, 但仍然將與 Kabat CDR 之至少一部分重疊, 但其可根據以下預測或實驗結果而縮短或延長: 特定殘基或殘基組或甚至全部 CDR 不顯著影響抗原結合。如本文所用, CDR 可指由此項技術中已知之任何方法, 包括方法之組合所定義的 CDR。本文所用之方法可利用根據任何此等方法定義之 CDR。對於任何含有超過一個 CDR 之既定實施例, CDR 可根據 Kabat 定義、Chothia 定義、擴展定義、AbM 定義、接觸定義及/或構形定義中之任一者定義。

「經分離之抗體」及「經分離之抗體片段」係指純化狀態且在此類情形中意謂所提及之分子實質上不含其他生物分子, 諸如核酸、蛋白質、脂質、碳水化合物或諸如細胞碎片及生長培養基之其他材料。通常, 術語「經分離」並不意欲指該材料完全不存在或不存在水、緩衝液或鹽, 除非其含量實質上干擾如本文所述之結合化合物之實驗或治療用途。

如本文中所使用,「單株抗體」或「mAb」或「Mab」係指實質上均質抗體之群, 亦即除可能少量存在之有可能的天然存在之突變以外, 包含該群體之抗體分子在胺基酸序列方面一致。相比之下, 習知(多株)抗體製劑典型地包括在可變結構域、尤其 CDR 中具有不同胺基酸序列之眾多不同抗體, 其通常對不同抗原決定基具有特異性。修飾

語「單株」指示抗體之特徵為自實質上同種之抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法產生該抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由Kohler等人 (1975) *Nature* 256: 495首先描述的融合瘤方法製得，或可藉由重組型DNA方法(參見例如美國專利第4,816,567號)製得。「單株抗體」亦可例如使用Clackson等人 (1991) *Nature* 352: 624-628及Marks等人 (1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597中描述之技術自噬菌體抗體文庫分離。亦參見Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731。

「嵌合抗體」係指以下抗體：其中一部分重鏈及/或輕鏈與來源於特定物種(例如人類)或屬於特定抗體類別或子類別之抗體中之相應序列一致或同源，而鏈之其餘部分與來源於另一物種(例如小鼠)或屬於另一抗體類別或子類之抗體中之相應序列一致或同源，以及此類抗體之片段，只要其呈現所需生物活性即可。

「人類抗體」係指僅包含人類免疫球蛋白序列之抗體。若人類抗體產生於小鼠中、小鼠細胞中或來源於小鼠細胞之融合瘤中，則人類抗體可含有鼠類碳水化合物鏈。類似地，「小鼠抗體」或「大鼠抗體」分別指僅包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列之抗體。

「人類化抗體」係指含有來自非人類(例如鼠類)抗體以及人類抗體之序列之抗體形式。此類抗體含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列。通常，人類化抗體將包含至少一個且典型地兩個可變域中之實質上全部，其中全部或實質上全部高變環對應於非人類免疫球蛋白之高變環且全部或實質上全部FR域為人類免疫球蛋白序列之FR域。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，典型地，人類免疫球蛋白之恆定區的至少一部分。當需要區分人類化抗體與親本啮齒動物抗體時，將字首「hum」、「hu」或「h」添加於抗體純系名稱中。啮齒動物抗體之人類化形式通常將包含親本啮齒動物抗

體之相同CDR序列，不過可包括某些胺基酸取代以提高親和力、增加人類化抗體之穩定性或為了其他原因。

術語「癌症」、「癌性」或「惡性」係指或描述哺乳動物中之生理學病狀，其特徵典型地在於不受調控之細胞生長。癌症之實例包括(但不限於)癌瘤、淋巴瘤、白血病、母細胞瘤及肉瘤。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、骨髓瘤、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神經膠質瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、急性骨髓白血病(AML)、多發性骨髓瘤、胃腸(道)癌、腎癌、卵巢癌、肝癌、淋巴母細胞白血病、淋巴球性白血病、結腸直腸癌、子宮內膜癌、腎癌、前列腺癌、甲狀腺癌、黑素瘤、軟骨肉瘤、神經母細胞瘤、胰臟癌、多形性膠質母細胞瘤、子宮頸癌、腦癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳癌、結腸癌及頭頸癌。癌症之另一特定實例包括腎細胞癌。

「生物治療劑」意謂生物分子，諸如抗體或融合蛋白，其阻斷任何生物路徑中支持腫瘤維持及/或生長或抑止抗腫瘤免疫反應之配位體/受體信號傳導。

「化學治療劑」為適用於治療癌症之化合物。化學治療劑之類別包括(但不限於)：烷基化劑、抗代謝劑、激酶抑制劑、紡錘體毒素植物鹼、細胞毒性/抗腫瘤抗生素、拓撲異構酶抑制劑、光敏劑、抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)、抗孕酮劑、雌激素受體下調劑(ERD)、雌激素受體拮抗劑、黃體生成荷爾蒙釋放荷爾蒙促效劑、抗雄激素劑、芳香酶抑制劑、EGFR抑制劑、VEGF抑制劑及反義寡核苷酸，其抑制與異常細胞增殖或腫瘤生長有關之基因之表現。適用於本發明之治療方法之化學治療劑包括細胞生長抑制及/或細胞毒素劑。

「經保守性修飾之變異體」或「保守性取代」係指用其他具有類似特徵(例如電荷、側鏈尺寸、疏水性/親水性、主鏈構形及剛性等)之

胺基酸取代蛋白質中之胺基酸，使得該等變化通常可在不改變蛋白質之生物活性或其他所需性質(諸如抗原親和力及/或特異性)之情況下進行。熟習此項技術者認識到，通常，多肽之非必需區域中之單個胺基酸取代不會實質上改變生物活性(參見例如 Watson 等人，(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., 第224頁 (第4版))。此外，結構上或功能上類似之胺基酸之取代不大可能破壞生物活性。例示性保守性取代闡述於下文表1中。

表1. 例示性保守性胺基酸取代

原始殘基	保守性取代
Ala (A)	Gly ; Ser
Arg (R)	Lys ; His
Asn (N)	Gln ; His
Asp (D)	Glu ; Asn
Cys (C)	Ser ; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp ; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn ; Gln
Ile (I)	Leu ; Val
Leu (L)	Ile ; Val
Lys (K)	Arg ; His
Met (M)	Leu ; Ile ; Tyr
Phe (F)	Tyr ; Met ; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr ; Phe
Tyr (Y)	Trp ; Phe
Val (V)	Ile ; Leu

如本說明書及申請專利範圍中所用，「基本上由……組成 (Consists essentially of)」及諸如「基本上由……組成 (consist essentially of)」或「基本上由……組成 (consisting essentially of)」之變化形式指示包括任何所述要素或要素之群，及視情況包括與所述要素類似或不同之其他要素，其並不實質上改變指定給藥方案、方法或組合物之基礎或新穎特性。作為非限制性實例，基本上由所述胺基酸

序列組成之PD-L1拮抗劑亦可包括一或多個胺基酸，包括一或多個胺基酸殘基之取代，其並不實質上影響結合化合物之特性。

「診斷性抗PD-L1單株抗體」意謂特異性結合於表現於某些哺乳動物細胞之表面上之PD-L1的mAb。成熟PD-L1不具有預分泌性前導序列，亦稱為前導肽。除非另有指示或可由上下文容易地顯而易見，否則術語「PD-L1」及「成熟PD-L1」在本文中可互換地使用，且應理解為意謂相同分子。

如本文中所使用，抗人類PD-L1 mAb或診斷性抗hPD-L1 mAb係指特異性結合於成熟人類PD-L1之單株抗體。成熟人類PD-L1分子由以下序列 (SEQ ID NO:1) 之胺基酸 19-290 組成：
MRIFAVFIFMTYWHLLNAFTVTVPKDLYVVEYGSNMTIECKFPVEKQ
LDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEEDLKVQHSSYRQRARLLKDQLSL
GNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQR
ILVVDPTSEHELTCAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREE
KLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPLAHPNER
THLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDTH
LEET (SEQ ID NO: 1)。

「同源」係指當兩個多肽序列最佳對準時在該兩個序列之間的序列相似性。當兩個比較比較性序列中之位置皆由相同胺基酸單體子單元佔據時，例如若兩個不同Ab之輕鏈CDR中之位置由丙胺酸佔據時，則該兩個Ab在該位置處同源。同源性百分比為由兩個序列共有之同源性位置之數目除以所比較之位置之總數目 $\times 100$ 。舉例而言，若當序列最佳對準時，兩個序列中之10個位置中的8個位置匹配或同源，則該兩個序列為80%同源。通常，在兩個序列經對準以產生最大同源性百分比時進行比較。舉例而言，比較可藉由BLAST演算法進行，其中該演算法之參數經選擇以在各別參考序列之完整長度上的各

別序列之間產生最大匹配。

以下參考文獻係關於通常用於序列分析之BLAST演算法：
BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F.等人, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410；Gish, W.等人, (1993) Nature Genet. 3:266-272；Madden, T.L.等人, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141；Altschul, S.F.等人, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402；Zhang, J.等人, (1997) Genome Res. 7:649-656；Wootton, J.C.等人, (1993) Comput. Chem. 17:149-163；Hancock, J.M.等人, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70；ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O.等人, 「A model of evolutionary change in proteins.」 Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) 第5卷, 增刊3. M.O. Dayhoff (編), 第345-352頁, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC；Schwartz, R.M.等人, 「Matrices for detecting distant relationships.」 Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) 第5卷, 增刊3. M.O. Dayhoff (編), 第353-358頁, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC；Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565；States, D.J.等人, (1991) Methods 3:66-70；Henikoff, S.等人, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919；Altschul, S.F.等人, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300；ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S.等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268；Karlin, S.等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877；Dembo, A.等人, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039；及Altschul, S.F. 「Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.」 Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai編), (1997) 第1-14頁, Plenum, New York。

「患者」或「個體」係指需要療法或正在參與臨床試驗、流行病

研究或用作對照物之任何單一個體，包括人類及哺乳動物獸醫學患者，諸如牛、馬、犬及貓。

「PD-L1拮抗劑」意謂阻斷表現於癌細胞上之PD-L1與PD-1之結合的任何化合物或生物分子。在本發明之其中治療人類個體之治療方法、藥劑及用途中之任一者中，PD-L1拮抗劑阻斷人類PD-L1與人類PD-1之結合。

適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之任一者之PD-L1拮抗劑包括特異性結合於PD-L1且較佳特異性結合於人類PD-L1之單株抗體(mAb)。mAb可為人類抗體、人類化抗體或嵌合抗體，且可包括人類恆定區。在一些實施例中，人類恆定區係選自由IgG1、IgG2、IgG3及IgG4恆定區組成之群，且在較佳實施例中，人類恆定區為IgG1或IgG4恆定區。在一些實施例中，抗原結合片段係選自由Fab、Fab'-SH、F(ab')₂、scFv及Fv片段組成之群。

結合於人類PD-L1且適用於本發明之治療方法、藥劑及用途之mAb之實例描述於WO2013079174、WO2015061668、WO2010089411、WO/2007/005874、WO/2010/036959、WO/2014/100079、WO2013/019906、WO/2010/077634及美國專利第8552154號、美國專利第8779108號及美國專利第8383796號中。適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之PD-L1拮抗劑之特定抗人類PD-L1 mAb包括例如(但不限於)：艾維路單抗(MSB0010718C)、尼沃單抗(nivolumab)(BMS-936558)、MPDL3280A(經IgG1工程改造之抗PD-L1抗體)、BMS-936559(完全人類、抗PD-L1、IgG4單株抗體)、MEDI4736(在Fc域中具有三重突變以移除抗體依賴性、細胞介導之細胞毒活性之經工程改造之IgG1 κ 單株抗體)及分別包含WO2013/019906之SEQ ID NO:24及SEQ ID NO:21之重鏈及輕鏈可變區之抗體。

其他適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之任一者之PD-L1

拮抗劑包括特異性結合於PD-L1且較佳特異性結合於人類PD-L1之免疫黏附素，例如含有與恆定區(諸如免疫球蛋白分子之Fc區)融合之PD-1之PD-L1結合部分的融合蛋白。

以下表2提供用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之例示性抗PD-L1抗體序列。

表2. 例示性抗人類PD-L1單株抗體序列	
重鏈CDR1 (CDRH1)	SYIMM (SEQ ID NO:2)
重鏈CDR2 (CDRH2)	SIYPSGGITFY (SEQ ID NO:3)
重鏈CDR3 (CDRH3)	IKLGTVTTVDY (SEQ ID NO:4)
輕鏈CDR1 (CDRL1)	TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:5)
輕鏈CDR2 (CDRL2)	DVSNRPS (SEQ ID NO:6)
輕鏈CDR3 (CDRL3)	SSYTSSSTRV (SEQ ID NO:7)
重鏈可變區(VR)	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGL EWWSSIYPSGGITFYADKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 8)
輕鏈VR	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSSTRVFGTGKVTVL (SEQ ID NO:9)
重鏈	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGL EWWSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKF NWWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 10)
輕鏈	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKA PKLMIYDVSNRPSGVSNRFGSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCS SYTSSSTRVFGTGKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYYASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS (SEQ ID NO: 11)

如本文所使用，「PD-L1」表現意謂任何可偵測程度之細胞表面上PD-L1蛋白質之表現或細胞或組織內PD-L1 mRNA之表現。PD-L1蛋白質表現可用診斷性PD-L1抗體在腫瘤組織切片之IHC分析法中或藉由流動式細胞測量術偵測。或者，可使用特異性結合於PD-L1之結

合劑(例如抗體片段、親和抗體及其類似物)藉由PET顯影來偵測腫瘤細胞之PD-L1蛋白質表現。用於偵測及量測PD-L1 mRNA表現之技術包括RT-PCR及即時定量RT-PCR。

已描述若干種用於在腫瘤組織切片之IHC分析法中定量PD-L1蛋白質表現之方法。參見例如Thompson, R. H.,等人, PNAS 101 (49); 17174-17179 (2004); Thompson, R. H.等人, Cancer Res. 66:3381-3385 (2006); Gadiot, J.,等人, Cancer 117:2192-2201 (2011); Taube, J. M.等人, Sci Transl Med 4, 127ra37 (2012); 及Toplian, S. L.等人, New Eng. J Med. 366 (26): 2443-2454 (2012)。

一種方法使用關於PD-L1表現呈陽性或陰性之簡單二元端點，其中陽性結果關於呈現細胞-表面膜染色之組織學跡象之腫瘤細胞的百分比定義。關於PD-L1表現被視為陽性之腫瘤組織切片為全部腫瘤細胞之至少1%，且較佳為5%。

在另一方法中，腫瘤組織切片中之PD-L1表現在腫瘤細胞中以及在浸潤性免疫細胞中定量，該等細胞主要包含淋巴細胞。呈現膜染色之腫瘤細胞及浸潤性免疫細胞之百分比分別定量為<5%、5至9%且接著以10%遞增至100%。關於腫瘤細胞，若評分為<5%記分，則PD-L1表現視為陰性且若記分 $\geq 5\%$ ，則PD-L1表現視為陽性。免疫浸潤中之PD-L1表現報導為半定量量測值，稱為經調節之發炎評分(AIS)，其藉由膜染色細胞之百分比乘以浸潤之強度來測定，浸潤之強度分級為無(0)、輕度(記分1，罕有淋巴細胞)、中等(記分2，由淋巴組織細胞集合體局部浸潤腫瘤)或嚴重(記分3，擴散浸潤)。若AIS ≥ 5 ，則藉由免疫浸潤將腫瘤組織切片視為關於PD-L1表現呈陽性。

PD-L1 mRNA表現量可與頻繁地用於定量RT-PCR之一或多種參考基因(諸如泛素C)之mRNA表現量相比。

在一些實施例中，基於與適當對照物之PD-L1表現量(蛋白質及/

或mRNA)相比，腫瘤內惡性細胞及/或浸潤性免疫細胞之PD-L1表現量(蛋白質及/或mRNA)經測定為「過度表現」或「升高」。舉例而言，對照PD-L1蛋白質或mRNA表現量可為在相同類型之非惡性細胞中或在來自匹配正常組織之切片中定量之量。

如本文所使用，「RECIST 1.1反應準則」意謂Eisenhauer等人，E.A.等人，Eur. J Cancer 45:228-247 (2009)中關於目標病灶或非目標病灶所闡述之定義，按需要基於其中量測反應之情形。

「持續回應」意謂在停止用治療劑或本文所述之組合療法治療之後之持續治療效果。在一些實施例中，持續反應具有至少與治療持續時間相同或至少為治療持續時間之1.5、2.0、2.5或3倍長之持續時間。

「組織切片」係指單一部分或塊之組織樣品，例如，自正常組織或腫瘤之樣品切割之組織之薄切片。

如本文所用之「治療(treat)」或「治療(treating)」癌症意謂向患有癌症或經診斷患有癌症之個體投與PD-L1拮抗劑及另一治療劑之組合療法，以達成至少一種正性治療效果，諸如減少之癌細胞數目、降低腫瘤尺寸、降低之癌細胞浸潤至周邊器官中之速率或降低之腫瘤轉移或腫瘤生長速率。可以多種方式量測癌症中之正性治療性作用(參見W. A. Weber, J. Nucl. Med. 50:1S-10S (2009))。舉例而言，相對於腫瘤生長抑制，根據國家癌症學會(National Cancer Institute; NCI)標準，T/C低於或等於42%為最小抗腫瘤活性含量。T/C<10%視為高抗腫瘤活性含量， $T/C (\%) = \frac{\text{經處理之中值腫瘤體積}}{\text{對照性中值腫瘤體積}} \times 100$ 。在一些實施例中，由本發明之組合實現之治療為以下中之任一者：部分反應(PR)、完全反應(CR)、整體反應(OR)、無惡化存活期(PFS)、無疾病存活期(DFS)及總存活期(OS)。PFS，亦稱為「腫瘤進程時間」，指示在治療期間及在治療之後癌症不生長之時間長度，且

包括患者經歷CR或PR之時間量，以及患者經歷穩定疾病(SD)之時間量。DFS係指在患者保持無疾病之治療期間及之後的時間長度。OS係指與未處理或未經治療之個體或患者相比預期壽命延長。在一些實施例中，對本發明之組合之反應為使用實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST)1.1反應準則評估之PR、CR、PFS、DFS、OR或OS中之任一者。可有效治療癌症患者之本發明之組合之治療方案可根據諸如疾病病況、患者之年齡及體重以及療法引發個體中之抗癌反應之能力之因素而變化。儘管本發明之態樣中之任一者之一實施例在每一個個體中實現正性治療作用方面可能並不有效，但其應在統計顯著數目之個體中有效，如藉由此項技術中已知的任何統計測試所測定，諸如斯圖登氏t檢驗(Student's t - test)、chi2測試、根據Mann及Whitney之U測試、克拉斯卡-瓦立斯測試(Kruskal-Wallis test)(H測試)、瓊克希爾-特普斯特拉測試(Jonckheere-Terpstra-test)及威爾科克森測試(Wilcoxon-test)。

術語「治療方案」、「給藥規程」及給藥方案可互換地用於指本發明之組合中各種治療劑之投藥劑量及時序。

如本文中所使用，「治療」為用於獲得有利或所需臨床結果之方法。在本發明中，有利或所需臨床結果包括(但不限於)以下中之一或多者：減少(或毀壞)贅生性或癌細胞之增殖、抑制贅生性細胞之轉移、收縮或減小腫瘤尺寸、緩解PD-L1相關疾病(例如癌症)、減少由PD-L1相關疾病(例如癌症)引起之症狀、提高PD-L1相關疾病(例如癌症)患者之生活品質、降低所需用於治療PD-L1相關疾病(例如癌症)之其他藥物之劑量、延緩PD-L1相關疾病(例如癌症)之進程、治癒PD-L1相關疾病(例如癌症)及/或延長PD-L1相關疾病(例如癌症)患者之存活期。

「改善」意謂與未投與PD-L1抗體相比，一或多種症狀減輕或改

良。「改善」亦包括縮短或降低症狀之持續時間。

如本文中所使用，藥物、化合物或醫藥組合物之「有效劑量」或「有效量」為足以影響任一或多種有利或所需結果之量。關於預防性用途，有利或所需結果包括消除或降低疾病之風險、減輕疾病之嚴重程度或延緩疾病發生，其中疾病包括疾病、其併發症及在疾病發展期間所呈現之中間病理性表型之生物化學、組織及/或行為症狀。關於治療性用途，有利或所需結果包括臨床結果，諸如降低發病率或改善各種PD-L1相關疾病或病狀(諸如晚期RCC)之一或多種症狀、降低所需用於治療疾病之其他藥物之劑量、增強另一種藥物之作用及/或延緩患者之PD-L1相關疾病之進程。有效劑量可在一或多次投藥中投與。在本發明目的中，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量為足以直接或間接進行預防性或治療性治療之量。如在臨床情形下所理解，藥物、化合物或醫藥組合物之有效劑量可以與或不與另一藥物、化合物或醫藥組合物一起達成。因此，「有效劑量」可視為在投與一或多種治療劑之情形下，且若連同一或多種其他藥劑，可達成或已達成所需結果，則單個藥劑可視為以有效量給出。

「腫瘤」在應用於經診斷患有或懷疑患有癌症之個體時係指任何大小之惡性或潛在惡性贅瘤或組織塊狀物，且包括原發性腫瘤及繼發性贅瘤。實體腫瘤為通常不含囊腫或液體區域之組織之異常生長或塊狀物。不同類型的實體腫瘤係依據形成其之細胞類型而命名。實體腫瘤之實例為肉瘤、癌瘤及淋巴瘤。白血病(血液癌症)通常不形成實體腫瘤(國家癌症學會，癌症術語詞典(Dictionary of Cancer Terms))。

「腫瘤負荷」亦稱為「腫瘤負載」，係指分佈於體內之腫瘤物質之總量。腫瘤負荷係指體內(包括淋巴結及骨髓)癌細胞之總數或腫瘤之總尺寸。腫瘤負荷可藉由此項技術中已知之多種方法，諸如藉由在自個體移出之後例如使用測徑規量測腫瘤之尺寸，或當在體內時使用

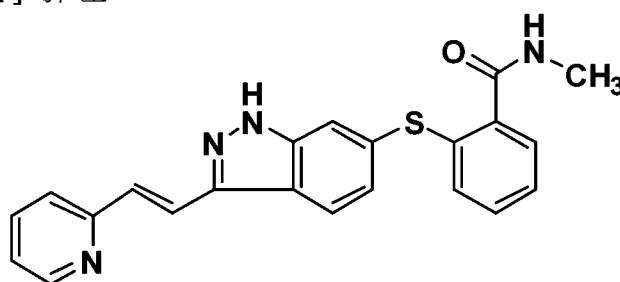
顯影技術，例如超音波、骨掃描、電腦斷層攝影術(CT)或磁共振顯影(MRI)掃描來測定。

術語「腫瘤尺寸」係指可作為腫瘤之長度及寬度量測的腫瘤之總尺寸。腫瘤尺寸可藉由此項技術中已知之多種方法，諸如藉由在自個體移出之後例如使用測徑規量測腫瘤之尺寸，或當在體內時使用顯影技術，例如骨掃描、超音波、CT或MRI掃描來測定。

如本文所用之「可變區」或「V區」意謂在不同抗體之間序列可變之IgG鏈之區段。其延伸至輕鏈中之Kabat殘基109及重鏈中之Kabat殘基113。

「VEGFR抑制劑」意謂血管內皮生長因子(VEGF)受體之小分子抑制劑或針對血管內皮生長因子(VEGF)之單株抗體。在一個實施例中，「VEGFR抑制劑」意謂血管內皮生長因子(VEGF)受體之小分子抑制劑。適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之VEGFR抑制劑之特異性VEGFR抑制劑包括阿西替尼(axitinib)、舒尼替尼(sunitinib)、索拉非尼(sorafenib)、替沃紫尼(tivozanib)及貝伐單抗(bevacizumab)。在一個實施例中，適用作本發明之治療方法、藥劑及用途中之VEGFR抑制劑之特異性VEGFR抑制劑包括阿西替尼、舒尼替尼、索拉非尼及替沃紫尼。

在本發明之治療方法、藥劑及用途之一個實施例中，VEGFR抑制劑為具有以下結構之化合物N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙基)-1H-吡唑-6-基硫基]-苯甲醯胺或6-[2-(甲基胺甲醯基)苯基硫基]-3-E-[2-(吡啶-2-基)乙基]吡唑：



其稱為阿西替尼或AG-013736。

阿西替尼為血管內皮生長因子(VEGF)受體1、2及3之強效及選擇性抑制劑。此等受體涉及病理性血管生成、腫瘤生長及癌症之轉移性進程。已證實阿西替尼可有效抑制VEGF介導之內皮細胞增殖及存活(Hu-Lowe, D.D.等人, Clin Cancer Res 14: 7272-7283 (2008); Solowiej, S.等人, Biochemistry 48: 7019-31 (2009))。當前正在進行或已進行臨床試驗以研究阿西替尼在治療多種癌症(包括肝癌、黑素瘤、間皮瘤、非小細胞肺癌、前列腺癌、腎細胞癌、軟組織肉瘤及實體腫瘤)中之用途。Inlyta® (阿西替尼)已在美國、歐洲、日本及其他管轄區批准用於治療腎細胞癌。

阿西替尼以及其醫藥學上可接受之鹽描述於美國專利第6,534,524號中。製造阿西替尼之方法描述於美國專利第6,884,890號及第7,232,910號、美國公開案第2006-0091067號及第2007-0203196號以及國際公開案第WO 2006/048745號中。阿西替尼之劑型描述於美國公開案第2004-0224988號中。阿西替尼之多晶型形式及醫藥組合物亦描述於美國公開案第2006-0094763號、第2008-0274192號及第2010-0179329號以及國際公開案第WO 2013/046133號中。以上列出之專利案及專利申請案以引用之方式併入本文中。

除非另有指示，否則應理解，阿西替尼包括對其鹽之參考。阿西替尼之性質為鹼性且能夠與多種無機及有機酸形成多種鹽。如本文所使用，術語「鹽」表示與無機及/或有機酸形成之酸式鹽。可例如藉由使阿西替尼與一定量(諸如等量)之酸在諸如其中鹽沈澱之介質或在水性介質中反應，接著凍乾來形成阿西替尼之醫藥學上可接受之鹽。

式I化合物之例示性酸加成鹽包括乙酸鹽、抗壞血酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、硼酸鹽、丁酸鹽、檸檬酸鹽、樟腦酸鹽、

樟腦磺酸鹽、反丁烯二酸鹽、氫氯酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、硝酸鹽、草酸鹽、磷酸鹽、丙酸鹽、水楊酸鹽、丁二酸鹽、硫酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、甲苯磺酸鹽(toluenesulfonates/tosylates)及其類似物。此外，通常認為適用於自鹼性醫藥學化合物形成醫藥學上適用之鹽的酸由例如S. Berge等人, *Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19；P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217；Anderson等人, *The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York；及The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., 在其網站上)論述。此等揭示內容以引用之方式併入本文中。

如本發明中所用，所有此類酸鹽意欲為阿西替尼範疇內之醫藥學上可接受之鹽，且在本發明中，所有酸鹽視為等效於相應化合物之游離形式。

亦預期阿西替尼之前藥用於本發明之方法、藥劑及用途中。如本文所用之術語「前藥」表示作為藥物前驅體之化合物，其在投與個體時藉由代謝或化學過程經歷化學轉化以產生阿西替尼或其鹽。前藥之論述提供於T. Higuchi及V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series及Bioreversible Carriers in Drug Design, (1987) Edward B. Roche 編，American Pharmaceutical Association and Pergamon Press中，其皆以引用之方式併入本文中。

如本文所使用，術語「4-1BB抗體」意謂如本文所定義之能夠結合於人類4-1BB受體之抗體。

術語「4-1BB」及「4-1BB受體」在本申請案中可互換地使用，且係指4-1BB受體之任何形式，以及其保留4-1BB受體之至少一部分活性的變異體、同功異型物及物質同系物。因此，如本文中所定義及

揭示之結合分子亦可結合來自除人類以外之物種的4-1BB。在其他情況下，結合分子可對人類4-1BB具有完全特異性且可不呈現物種或其他類型之交叉反應性。除非另有不同指示，諸如藉由特定參考人類4-1BB，否則4-1BB包括原生序列4-1BB之所有哺乳動物物種，例如人類、犬、貓、馬及牛。一個例示性人類4-1BB為255胺基酸蛋白質(寄存編號NM_001561；NP_001552)。

4-1BB包含信號序列(胺基酸殘基1-17)，接著為細胞外結構域(169個胺基酸)、跨膜區(27個胺基酸)及胞內域(42個胺基酸)(Cheuk ATC等人 2004 Cancer Gene Therapy 11: 215-226)。受體以單體及二聚體形式表現於細胞表面上且可能與4-1BB配位體三聚化以進行信號傳導。

如本文所使用，「4-1BB促效劑」意謂如本文所定義之任何化合物或生物分子，其在結合於4-1BB時(1)刺激或活化4-1BB，(2)增強、增加、促進、誘導或延長4-1BB之活性、功能或存在或(3)增強、增加、促進或誘導4-1BB之表現。適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之任一者中之4-1BB促效劑包括特異性結合於4-1BB之單株抗體(mAb)或其抗原結合片段。4-1BB之替代性名稱或同義詞包括CD137及TNFRSF9。在本發明之其中治療人類個體之治療方法、藥劑及用途中之任一者中，4-1BB促效劑增加4-1BB介導之反應。在本發明之治療方法、藥劑及用途之一些實施例中，4-1BB促效劑顯著增強細胞毒性T細胞反應，在若干模型中引起抗腫瘤活性。

人類4-1BB包含信號序列(胺基酸殘基1-17)，接著為細胞外結構域(169個胺基酸)、跨膜區(27個胺基酸)及胞內域(42個胺基酸)(Cheuk ATC等人 2004 Cancer Gene Therapy 11: 215-226)。受體以單體及二聚體形式表現於細胞表面上且可能與4-1BB配位體三聚化以進行信號傳導。

結合於人類4-1BB且適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之mAb之實例描述於US 8,337,850及US20130078240中。在一些實施例中，適用於本文中所揭示之治療、方法、藥劑及用途中之抗4-1BB抗體為完全人類化IgG2促效劑單株抗體，其包含有分別包含SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:19中展示之胺基酸序列的重鏈可變區及輕鏈可變區。

以下表3A提供用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之例示性抗4-1BB抗體序列。

表3A. 例示性抗人類4-1BB單株抗體序列	
CDRH1	STYWIS (SEQ ID NO:12)
CDRH2	KIYPGDSYTNYSFSFQG (SEQ ID NO:13)
CDRH3	RGYGIFDY (SEQ ID NO:14)
CDRL1	SGDNIGDQYAH (SEQ ID NO:15)
CDRL2	QDKNRPS (SEQ ID NO:16)
CDRL3	ATYTGFGSLAV (SEQ ID NO:17)
重鏈VR	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGL EWMGKIYPGDSYTNYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARGYGIFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 18)
輕鏈VR	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVL VIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYT GFGSLAVFGGGTKLTVL (SEQ ID NO: 19)
重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYSFSTYWISWVRQMPGKGL EWMGKIYPGDSYTNYSFSFQGQVTISADKSISTAYLQWSSLKASDT AMYYCARGYGIFDYWGQGTLVTVSSastkgpsvflapcsrstsestaalgclvk dyfpepvtvswngaltsgvhtfpavllqssglyslssvvtvpssnfgtqtytcnvdhkpsntkvd ktverkccvecppcpappvagpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfnwyv dgvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktgqpr epqvytlppsreemtknqvsltclvkgfypsdiavewesngqpennykttppmldsdgsfflys kltvdksrwqqgnvfscsvmhcalhnyhtqkslsispkg (SEQ ID NO: 20)
輕鏈	SYELTQPPSVSVSPGQTASITCSGDNIGDQYAHWYQQKPGQSPVL VIYQDKNRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAMDEADYYCATYT GFGSLAVFGGGTKLTVLgqpkaapsvtfppsseelqankatlvcisdfypgavtva wkadsspvkagvettpskqsnnyaassylstpeqwkshrsycqvthegstvektvapte cs (SEQ ID NO: 21)

如本文所使用，術語「M-CSF抗體」意謂如本文所定義之能夠結合於人類M-CSF受體之抗體。

術語「M-CSF」及「M-CSF受體」在本申請案中可互換地使用，且係指M-CSF受體之任何形式，以及其保留M-CSF受體之至少一部分活性的變異體、同功異型物及物質同系物。因此，如本文中所定義及揭示之結合分子亦可結合來自除人類以外之物種的M-CSF。在其他情

況下，結合分子可對人類M-CSF具有完全特異性且可不呈現物種或其他類型之交叉反應性。除非另有不同指示，諸如藉由特定參考人類M-CSF，否則M-CSF包括原生序列M-CSF之所有哺乳動物物種，例如人類、犬、貓、馬及牛。一種例示性人類M-CSF為554胺基酸蛋白質(UniProt寄存編號P09603)。

如本文所使用，「M-CSF拮抗性抗體」意謂如本文所定義之在結合於M-CSF時抑制M-CSF與c-fms受體之結合且阻斷或防止c-fms活化之任何抗體。適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之任一者中之M-CSF拮抗劑包括特異性結合於M-CSF之單株抗體(mAb)。

結合於人類M-CSF且適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之mAb之實例描述於例如美國專利第7,326,414號、PCT專利申請公開案第WO2014167088號及美國專利申請公開案第20140242071號中。在一些實施例中，適用於本文中所揭示之治療、方法、藥劑及用途中之抗M-CSF抗體為完全人類IgG2拮抗劑單株抗體，其包含有分別包含SEQ ID NO:30及SEQ ID NO:31中展示之胺基酸序列的重鏈可變區及輕鏈可變區。

以下表3B提供用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之例示性抗M-CSF抗體序列。

表3B. 例示性抗人類M-CSF單株抗體序列	
CDRH1	SFSMT (SEQ ID NO: 24)
CDRH2	YISSRSSTISYADSVKG (SEQ ID NO: 25)
CDRH3	DPLLAGATFFDY (SEQ ID NO: 26)
CDRL1	RASQSVSSSYLA (SEQ ID NO: 27)
CDRL2	GASSRAT (SEQ ID NO: 28)
CDRL3	QQYGSSPLT (SEQ ID NO: 29)
重鏈VR	MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFSMTWVRQAPGKGLEWVSYISSRSSTISYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLTVVSSA (SEQ ID NO: 30)
輕鏈VR	METPAQLLFLLLLWLPDTTGEFVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 31)
重鏈	MELGLCWVFLVAILEGVQCEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASG

	FTFSSFSMTWVRQAPGKGLEWVSYISSRSSTISYADSVKGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRDEDTAVYYCARDPLLAGATFFDYWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSNFGTQTYTCNVDHK PSNTKVDKTVKCCVECPAPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTF RVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 22)
輕鏈	METPAQLLFLLLLWLPDTTGEFVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRAS QSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 23)

如本文所使用，術語「OX40抗體」意謂如本文所定義之能夠結合於人類OX40受體之抗體。

術語「OX40」及「OX40受體」在本申請案中可互換地使用，且係指OX40受體之任何形式，以及其保留OX40受體之至少一部分活性的變異體、同功異型物及物質同系物。因此，本文中所定義及揭示之結合分子亦可結合來自除人類以外之物種的OX40。在其他情況下，結合分子可對人類OX40具有完全特異性且可不呈現物種或其他類型之交叉反應性。除非另有不同指示，諸如藉由特定參考人類OX40，否則OX40包括原生序列OX40之所有哺乳動物物種，例如人類、犬、貓、馬及牛。一種例示性人類OX40為277胺基酸蛋白質(UniProt寄存編號P43489)。

如本文所使用，「OX40促效抗體」意謂如本文所定義之在結合於OX40時發揮以下作用之任何抗體：(1)刺激或活化OX40，(2)增強、增加、促進、誘導或延長OX40之活性、功能或存在，或(3)增強、增加、促進或誘導OX40之表現。適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之任一者中之OX40拮抗劑包括特異性結合於OX40單株抗體(mAb)。

結合於人類OX40且適用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之mAb之實例描述於例如美國專利第7,960,515號、PCT專利申請公開案

第WO2013028231號及第WO2013/119202號，以及美國專利申請公開案第20150190506號中。在一些實施例中，適用於本文中所揭示之治療、方法、藥劑及用途中之抗OX40抗體為完全人類促效劑單株抗體，其包含有分別包含SEQ ID NO:38及SEQ ID NO:39中展示之胺基酸序列的重鏈可變區及輕鏈可變區。在一些實施例中，抗OX40抗體為完全人類IgG2或IgG1抗體。

以下表3C提供用於本發明之治療方法、藥劑及用途中之例示性抗OX40抗體序列。

表3C. 例示性抗人類OX40單株抗體序列	
CDRH1	SYSMN (SEQ ID NO: 32)
CDRH2	YISSSSSTIDYADSVKG (SEQ ID NO: 33)
CDRH3	ESGWYLFDY (SEQ ID NO: 34)
CDRL1	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 35)
CDRL2	AASSLQS (SEQ ID NO: 36)
CDRL3	QQYNSYPPT (SEQ ID NO: 37)
重鏈VR	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG LEWWSYISSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDT AVYYCARESGWYLFDYWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 38)
輕鏈VR	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKS LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNS YPPTFGGGTKVEIK (SEQ ID NO: 39)
重鏈	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPGKG LEWWSYISSSSSTIDYADSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRDEDT AVYYCARESGWYLFDYWGQGTLVTVSSastkgpsvflapcsrstsestaalg clvkdyfpepvtvswngaltsgvhtfpavlgssglyslssvvtvpssnfgtqytycnvdhkpsnt kvdktkverkcvecppcpappvagpsvflfpkpkdtlmisrtpevtcvvvdvshedpevqfn wyvdgvevhnaktkpreeqfnstfrvsvltvvhqdwlngkeykckvsnkglpapiektisktk gqprepqvyltppsreemtknqvslclvkgfypsdiavewesngqpennykttppmltdsg sfflyskltvdksrwqqgnvfscsvmhcalnhytqkslsispkg (SEQ ID NO: 40)
輕鏈	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKS LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNS YPPTFGGGTKVEIKrtvaapsvfifppsdeqlksgtasvvcilnnfybreakvqwkvdna lqsgnsqesvteqdskdstyslsstltlskadyekhkvyacevthqglsspvtksfnrgec (SEQ ID NO: 41)

「CD20」抗原為在超過90%之來自末梢血液或淋巴器官之B細胞之表面上發現的約35 kDa、非糖基化磷蛋白。CD20在早期前B細胞發育期間表現且保持直至漿細胞分化。CD20存在於正常B細胞以及惡性B細胞上。文獻中CD20之其他名稱包括「B淋巴細胞受限抗原」及「Bp35」。CD20抗原描述於例如Clark等人 *PNAS(USA)*82:1766 (1985) 中。

除非另外定義，否則本文所使用的所有技術及科學術語均具有與一般熟習此項技術者通常所理解相同的含義。在有矛盾的情況下，將以本發明(包括定義)為準。在整個本說明書及申請專利範圍中，措詞「包含 (comprise)」或諸如「包含 (comprises)」或「包含 (comprising)」之變體應理解為意謂包括所述整數或整數群但不排除任何其他整數或整數群。除非上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

本文描述例示性方法及物質，但類似或等效於本文所述之方法及物質之方法及物質亦可用於本發明之實踐或測試。該等材料、方法及實例僅為說明性的且不意欲為限制性的。

II. 方法、用途及藥劑

在本發明之一個態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及VEGR抑制劑。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及抗4-1BB抗體。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及抗M-CSF抗體。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及抗OX40抗體。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、抗4-1BB抗體及抗OX40抗體。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、抗4-1BB抗體及CD20拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為艾維路單抗，抗4-1BB抗體為PF-05082566，且CD20拮抗劑為利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法包含28天週期，其中利妥昔單抗在各28天週期之第1天以375 mg/m²之劑量投與，PF-05082566在第1天或第2天以100 mg之固定劑量投與，且艾維路單抗在各28天週期之第2天及第15天或第16天以10 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後約30分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後約60分鐘投與艾維路單抗。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、抗4-1BB抗體及阿紫胞苷。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為艾維路單抗，且抗4-1BB抗體為PF-05082566。在一些實施例中，該方法包含28天週期，其中在各28天週期之第1天至第7天連續以75 mg/m²之日劑量皮下投與阿紫胞苷，在第1天或第2天以100 mg之固定劑量靜脈內投與PF-05082566，且在各28天週期之第2天及第15天或第16天以10 mg/kg之劑量投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後約30分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後約60分鐘投與艾維路單抗。在一些

實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後約30分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在PF-05082566投藥之後約60分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，當在同一天給藥時，在PF-05082566之前至少3小時投與阿紮胞苷。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑、苯達莫司汀及CD20拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1拮抗劑為艾維路單抗且CD20拮抗劑為利妥昔單抗。在一些實施例中，該方法包含28天週期，其中利妥昔單抗在各28天週期之第1天以375 mg/m²之劑量投與，苯達莫司汀在第2天及第3天以90 mg/m²之劑量靜脈內投與，且艾維路單抗在各28天週期之第2天及第15天或第16天以10 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，該方法包含28天週期，其中利妥昔單抗在各28天週期之第1天以375 mg/m²之劑量投與，苯達莫司汀在第1天及第2天以90 mg/m²之劑量靜脈內投與，且艾維路單抗在各28天週期之第2天及第15天或第16天以10 mg/kg之劑量投與。在一些實施例中，在第2天，在苯達莫司汀投藥之後至少3小時投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在苯達莫司汀投藥之後約30分鐘投與艾維路單抗。在一些實施例中，在第2天，在苯達莫司汀投藥之後約60分鐘投與艾維路單抗。

在本發明之另一態樣中，本發明提供用於治療個體中之癌症的方法，其包含投與個體組合療法，其包含PD-L1拮抗劑及化學放射線療法。

組合療法亦可包含一或多種其他治療劑。該其他治療劑可為例如除VEGR抑制劑以外的化學治療劑、生物治療劑(包括(但不限於)針對VEGF、EGFR、Her2/neu、其他生長因子受體、CD40、CD-40L、

CTLA-4及ICOS之抗體)、免疫原性劑(例如滅毒癌細胞、腫瘤抗原、抗原呈現細胞(諸如具有腫瘤衍生之抗原或核酸之樹突狀細胞)、免疫刺激細胞激素(例如IL-2、IFN α 2、GM-CSF)、嵌合抗原受體(CAR)-T細胞及經編碼免疫刺激細胞激素(諸如(但不限於)GM-CSF)之基因轉染之細胞)。

化學治療劑之實例包括烷基化劑，諸如噻替派(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)；氮丙啶(aziridines)，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基三聚氰胺，包括六甲蜜胺(altretamine)、曲他胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三甲密胺(trimethylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenins)(尤其為布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓朴替康(topotecan))；苔蘚蟲素(bryostatin)；海洋抑素(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻環肽(cryptophycins)(尤其克瑞托欣1 (cryptophycin 1)及克瑞托欣8)；海兔毒素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物KW-2189及CBI-TMI)；艾榴塞洛素(eleutherobin)；盤克斯塔叮(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustards)，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、氧化雙氯乙基甲胺鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新氮芥(novembichin)、膽固醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；

亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)、雷莫司汀(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II及卡奇黴素 ϕ II，參見例如 Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)；達米辛(dynemicin)，包括達米辛 A；雙膦酸鹽，諸如氯屈膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素色素體)、阿克拉黴素(aclacinomysins)、放射菌素(actinomycin)、安麴黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸(azaserine)、博來黴素(bleomycins)、放線菌素 C (cactinomycin)、卡拉比辛(carabycin)、洋紅黴素(caminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycins)、放線菌素 D (dactinomycin)、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、多柔比星(doxorubicin)(包括N-嗎啉基-多柔比星、氰基-N-嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及去氧小紅莓(deoxydoxorubicin))、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素 C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、奎那黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝劑，諸如甲胺喋呤(甲胺喋呤)及5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil；5-FU)；葉酸類似物，諸如迪諾特寧(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巰基嘌呤、硫米嘌呤(thiamiprine)、硫鳥

嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、6-氮尿苷(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷(dideoxyuridine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、甾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺格魯米特(aminogluthimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡萄糖酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比山群(bisantrene)；艾達曲克(edatraxate)；得弗伐胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾福米辛(elformithine)；依利醋鉍(elliptinium acetate)；埃坡黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂；脛基尿素；香菇多糖(lentinan)；氯尼達明(lonidamine)；類美登素(諸如maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；丙脒脞(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidamol)；二胺硝吡啶(nitracrine)；噴司他汀(pentostatin)；凡那明(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；單端孢黴烯(trichothecenes)(尤其為T-2毒素、弗納庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及胺癸叮(anguidine))；尿烷(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇

(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；加西托星(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇(taxoids)，例如太平洋紫杉醇(paclitaxel)及多西他賽(doxetaxel)；苯丁酸氮芥(chlorambucil)；吉西他濱(gemcitabine)；6-硫代鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺嘌呤；鉑類似物，諸如卡鉑(carboplatin)；長春鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine)；長春瑞賓(vinorelbine)；米托蒽醌(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基嘌呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。亦包括用於調節或抑制對腫瘤之荷爾蒙作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如他莫昔芬(tamoxifen)、雷諾昔酚(raloxifene)、曲洛昔芬(droloxifene)、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、雷洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及托瑞米芬(toremifene)(法樂通(Fareston))；抑制芳香酶之芳香酶抑制劑，其調節腎上腺中之雌激素產生，諸如4(5)-咪唑、胺格魯米特(aminoglutethimide)、乙酸甲地孕酮(megestrol acetate)、依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法屈唑(fadrozole)、伏羅唑(vorozole)、來曲唑(letrozole)及阿那曲唑(anastrozole)；及抗雄激素，諸如氟他胺(flutamide)、尼魯胺(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙立德(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；及以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

根據標準醫藥實踐，本發明之組合療法中之各治療劑可單獨或

在包含該治療劑及一或多種醫藥學上可接受之載劑、賦形劑及稀釋劑的藥劑(在本文中亦稱為醫藥組合物)中投與。

本發明之組合療法中之各治療劑可同時(亦即在同一藥劑中)、並行(亦即在以任何順序在投與一種之後立即投與另一種之單獨藥劑中)或以任何順序連續投與。當組合療法中之治療劑呈不同劑型(一種藥劑為錠劑或膠囊且另一藥劑為無菌液體)及/或以不同給藥時程投與，例如化學治療劑至少每天投與且生物治療劑不太頻繁地投與，諸如每週一次、每兩週一次或每三週一次時，依序投與為尤其適用的。

在一些實施例中，在PD-L1拮抗劑投藥之前投與VEGFR抑制劑或抗4-1BB抗體，而在其他實施例中，在PD-L1拮抗劑投藥之後投與VEGFR抑制劑或抗4-1BB抗體。

在一些實施例中，組合療法中之至少一種治療劑使用當該藥劑用作治療相同癌症之單一療法時典型地使用之相同給藥方案(治療之劑量、頻率及持續時間)投與。在其他實施例中，患者接受的組合療法中之至少一種治療劑之總量低於當該藥劑用作單一療法時，例如較小劑量、不太頻繁給藥及/或較短治療持續時間。

本發明之組合療法中之各小分子治療劑可經口或非經腸投與，包括靜脈內、肌肉內、腹膜內、皮下、經直腸、局部及經皮投與途徑。

本發明之組合療法可在手術移除腫瘤之前或之後使用且可在輻射療法之前、期間或之後使用。

在一些實施例中，本發明之組合療法投與至先前未經生物治療劑或化學治療劑治療，亦即未治療之患者。在其他實施例中，該組合療法投與至在使用生物治療劑或化學治療劑之先前療法之後未能達成持續反應，亦即經歷治療之患者。

本發明之組合療法典型地用於治療足夠大以藉由觸診或藉由此

項技術中熟知之顯影技術，諸如MRI、超音波或CAT掃描發現之腫瘤。在一些實施例中，本發明之組合療法用於治療具有至少約200 mm³、300 mm³、400 mm³、500 mm³、750 mm³或直至1000 mm³之尺寸之晚期腫瘤。

在一些實施例中，本發明之組合療法投與患有關於PD-L1表現測試呈陽性之癌症的人類患者。在一些實施例中，可在自患者移除之腫瘤樣品之FFPE或冷凍組織切片上，在IHC分析法中使用診斷性抗人類PD-L1抗體或其抗原結合片段偵測PD-L1表現。典型地，患者之醫師將定製診斷性測試來測定在起始用PD-L1拮抗劑及VEGFR抑制劑治療之前自患者移出之腫瘤組織樣品中的PD-L1表現，但設想該醫師可定製最初診斷性測試或在起始治療之後，諸如在完成治療週期之後的任何時間之後續診斷性測試。

選擇用於本發明之組合療法之給藥方案(在本文中亦稱為投與方案)取決於若干因素，包括實體之血清或組織周轉率、症狀之程度、實體之免疫原性及所治療之個體中之目標細胞、組織或器官之可接近性。較佳地，給藥方案根據副作用之可接受含量來使傳遞至患者之各治療劑之量最大化。因此，組合中之各生物治療劑及化學治療劑之劑量及給藥頻率部分地視特定治療劑、經治療癌症之嚴重程度及患者特徵而定。關於選擇抗體、細胞因子及小分子之適當劑量之指導為可獲得的。參見例如Wawrzynczak (1996) Antibody Therapy, Bios Scientific Pub. Ltd, Oxfordshire, UK; Kresina (編) (1991) Monoclonal Antibodies, Cytokines and Arthritis, Marcel Dekker, New York, NY; Bach (編) (1993) Monoclonal Antibodies and Peptide Therapy in Autoimmune Diseases, Marcel Dekker, New York, NY; Baert等人 (2003) New Engl. J. Med. 348:601-608; Milgrom等人 (1999) New Engl. J. Med. 341:1966-1973; Slamon等人 (2001) New Engl. J. Med. 344:783-792;

Beniaminovitz等人 (2000) *New Engl. J. Med.* 342:613-619 ; Ghosh等人 (2003) *New Engl. J. Med.* 348:24-32 ; Lipsky等人 (2000) *New Engl. J. Med.* 343:1594-1602 ; Physicians' Desk Reference 2003 (Physicians' Desk Reference, 第57版) ; Medical Economics Company ; ISBN: 1563634457 ; 第57版 (2002年11月)。適當給藥方案之確定可由臨床醫師例如使用此項技術中已知或懷疑影響治療或經預測影響治療之參數或因素來進行，且將取決於例如患者的臨床病史(例如前述療法)、待治療之癌症之類型及階段及回應於組合療法中之一或多種治療劑的生物標記。

本發明之組合療法中之生物治療劑可藉由連續輸注或藉由以例如每天、每隔一天、每週三次或每週、兩週、三週、每月、每兩月一次等時間間隔分劑投與。總每週劑量一般為至少0.05 $\mu\text{g/kg}$ 、0.2 $\mu\text{g/kg}$ 、0.5 $\mu\text{g/kg}$ 、1 $\mu\text{g/kg}$ 、10 $\mu\text{g/kg}$ 、100 $\mu\text{g/kg}$ 、0.2 mg/kg 、1.0 mg/kg 、2.0 mg/kg 、10 mg/kg 、25 mg/kg 、50 mg/kg 體重或更大。參見例如Yang等人 (2003) *New Engl. J. Med.* 349:427-434 ; Herold等人 (2002) *New Engl. J. Med.* 346:1692-1698 ; Liu等人 (1999) *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 67:451-456 ; Portielji等人 (20003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:133-144。

在使用抗人類PD-L1 mAb作為組合療法中之PD-L1拮抗劑的一些實施例中，給藥方案將包含在治療過程中以1、2、3、5或10 mg/kg 之劑量以約14天(± 2 天)或約21天(± 2 天)或約30天(± 2 天)之時間間隔投與抗人類PD-L1 mAb。

在採用抗人類PD-L1 mAb作為組合療法中之PD-L1拮抗劑之其他實施例中，給藥方案將包含在患者內劑量遞增下以約0.005 mg/kg 至約10 mg/kg 之劑量投與抗人類PD-L1 mAb。在其他遞增劑量實施例中，劑量之間的時間間隔將逐漸地縮短，例如在第一與第二劑量之間為約

30天(± 2 天)、在第二與第三劑量之間為約14天(± 2 天)。在某些實施例中，關於在第二劑量之後的劑量，給藥時間間隔將為約14天(± 2 天)。

在某些實施例中，個體將投與包含本文所述之任何PD-L1拮抗劑之藥劑之靜脈內(IV)輸注。

在一些實施例中，組合療法中之PD-L1拮抗劑為艾維路單抗，其以選自由以下組成之群的劑量靜脈內投與：約1 mg/kg Q2W (Q2W=每兩週一次給藥)、約2 mg/kg Q2W、約3 mg/kg Q2W、約5 mg/kg Q2W、約10 mg Q2W、約1 mg/kg Q3W (Q3W=每三週一次給藥)、約2 mg/kg Q3W、約3 mg/kg Q3W、約5 mg/kg Q3W及約10 mg Q3W。

在本發明之一些實施例中，組合療法中之PD-L1拮抗劑為艾維路單抗，其在液體藥劑中以選自由以下組成之群的劑量投與：約1 mg/kg Q2W、約2 mg/kg Q2W、約3 mg/kg Q2W、約5 mg/kg Q2W、約10 mg Q2W、約1 mg/kg Q3W、約2 mg/kg Q3W、約3 mg/kg Q3W、約5 mg/kg Q3W及約10 mg Q3W。

在一些實施例中，治療週期在組合治療之第一天開始且持續2週。在此類實施例中，較佳持續至少12週(6個治療週期)，更佳持續至少24週且甚至更佳在患者實現CR之後至少2週投與組合療法。

在一些實施例中，組合療法中之4-1BB促效劑包含抗4-1BB單株抗體，其包含有分別包含SEQ ID NO:18及SEQ ID NO:19中展示之胺基酸序列的重鏈可變區及輕鏈可變區，且在液體藥劑中以選自由以下組成之群的劑量投與：1 mg/kg Q2W、2 mg/kg Q2W、3 mg/kg Q2W、5 mg/kg Q2W、10 mg Q2W、1 mg/kg Q3W、2 mg/kg Q3W、3 mg/kg Q3W、5 mg/kg Q3W及10 mg Q3W。在一些實施例中，抗4-1BB單株抗體以液體藥劑形式投與，且藉由靜脈內輸注在約60分鐘時段內投與所選擇劑量之藥劑。

在一些實施例中，抗4-1BB單株抗體以約0.6 mg/kg Q4W之起始

劑量投與且艾維路單抗以10 mg/kg Q2W之起始劑量投與，且若患者不耐受起始劑量組合，則艾維路單抗之劑量降低至5 mg/kg Q2W及/或抗4-1BB單株抗體之劑量降低至0.3 mg/kg Q4W。

在一些實施例中，經選擇用於用本發明之組合療法治療之患者為已診斷患有具有顯著透明細胞次型之晚期RCC且原發性腫瘤已切除之患者。在一些實施例中，患者未接受用於晚期RCC之先前全身性療法。

本發明亦提供包含如上文所述之PD-L1拮抗劑及醫藥學上可接受之賦形劑的藥劑。當PD-L1拮抗劑為生物治療劑，例如mAb時，該拮抗劑可在CHO細胞中使用習知細胞培養及回收/純化技術產生。

在一些實施例中，包含抗PD-L1抗體作為PD-L1拮抗劑之藥劑可以液體調配物之形式提供，或藉由在使用之前用注射用無菌水復原凍乾粉末來製備。

本發明亦提供一種藥劑，其包含阿西替尼及醫藥學上可接受之賦形劑。

本文所述之抗PD-L1及VEGFR抑制劑藥劑可以包含第一容器及第二容器及藥品說明書之套組形式提供。第一容器含有至少一個劑量之包含抗PD-L1拮抗劑之藥劑，第二容器含有至少一個劑量之包含VEGFR抑制劑之藥劑，且藥品說明書或標籤包含關於使用藥劑治療患者癌症之說明書。第一及第二容器可包含相同或不同形狀(例如小瓶、注射器及瓶子)及/或材料(例如塑膠或玻璃)。該套組可進一步包含可適用於投與該等藥劑之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋及線、針及注射器。在該套組之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體且說明書表明該等藥劑意欲用於治療患有藉由IHC分析測試關於PD-L1表現呈陽性之癌症的患者。

本文所述之抗PD-L1抗體及抗4-1BB抗體藥劑可以包含第一容器

及第二容器及藥品說明書之套組形式提供。第一容器含有至少一個劑量之包含抗PD-L1拮抗劑之藥劑，第二容器含有至少一個劑量之包含抗4-1BB抗體之藥劑，且藥品說明書或標籤包含關於使用藥劑治療患者癌症之說明書。第一及第二容器可包含相同或不同形狀(例如小瓶、注射器及瓶子)及/或材料(例如塑膠或玻璃)。該套組可進一步包含可適用於投與該等藥劑之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋及線、針及注射器。在該套組之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體且說明書表明該等藥劑意欲用於治療患有藉由IHC分析測試關於PD-L1表現呈陽性之癌症的患者。

本文所述之抗PD-L1抗體及CD20拮抗劑藥劑可以包含第一容器及第二容器及藥品說明書之套組形式提供。第一容器含有至少一個劑量之包含抗PD-L1拮抗劑之藥劑，第二容器含有至少一個劑量之包含CD20拮抗劑之藥劑，且藥品說明書或標籤包含關於使用藥劑治療患者癌症之說明書。第一及第二容器可包含相同或不同形狀(例如小瓶、注射器及瓶子)及/或材料(例如塑膠或玻璃)。該套組可進一步包含可適用於投與該等藥劑之其他材料，諸如稀釋劑、過濾器、IV袋及線、針及注射器。在該套組之一些實施例中，抗PD-L1拮抗劑為抗PD-L1抗體且說明書表明該等藥劑意欲用於治療患有藉由IHC分析測試關於PD-L1表現呈陽性之癌症的患者。

本發明之此等及其他態樣，包括下文所列舉之例示性特定實施例將根據本文所含之教示而清楚。

III. 一般方法

Sambrook, Fritsch及Maniatis (1982 & 1989 第2版, 2001 第3版) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY ; Sambrook及Russell (2001) Molecular Cloning, 第3版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

Spring Harbor, NY ; Wu (1993) Recombinant DNA, 第217卷, Academic Press, San Diego, CA)描述分子生物學中之標準方法。標準方法亦見於Ausbel等人 (2001) Current Protocols in Molecular Biology, 第1-4卷, John Wiley and Sons, Inc. New York, NY中, 其描述細菌細胞及DNA突變誘發中之選殖(第1卷)、哺乳動物細胞及酵母中之選殖(第2卷)、糖共軛物及蛋白質表現(第3卷)及生物資訊(第4卷)。

描述用於蛋白質純化之方法, 包括免疫沈澱、層析、電泳、離心及結晶(Coligan等人 (2000) Current Protocols in Protein Science, 第1卷, John Wiley and Sons, Inc., New York)。描述化學分析、化學修飾、轉譯後修飾、融合蛋白質之製備、蛋白質之糖基化(參見例如Coligan等人, (2000) Current Protocols in Protein Science, 第2卷, John Wiley and Sons, Inc., New York ; Ausubel等人, (2001) Current Protocols in Molecular Biology, 第3卷, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY, 第16.0.5-16.22.17頁 ; Sigma-Aldrich, Co. (2001) Products for Life Science Research, St. Louis, MO; 第45-89頁 ; Amersham Pharmacia Biotech (2001) BioDirectory, Piscataway, N.J., 第384-391頁)。描述多株及單株抗體之製備、純化及片段化(Coligan等人, (2001) Current Protocols in Immunology, 第1卷, John Wiley and Sons, Inc., New York ; Harlow及Lane (1999) Using Antibodies, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY ; Harlow及Lane, 見上文)。可獲得用於表徵配位體/受體相互作用之標準技術(參見例如Coligan等人, (2001) Current Protocols in Immunology, 第4卷, John Wiley, Inc., New York)。

可製備單株、多株及人類化抗體(參見例如Sheperd及Dean (編) (2000) Monoclonal Antibodies, Oxford Univ. Press, New York, NY ; Kontermann及Dubel (編) (2001) Antibody Engineering, Springer-Verlag,

New York ; Harlow及Lane (1988) *Antibodies A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY, 第 139-243頁 ; Carpenter等人, (2000) *J. Immunol.* 165:6205 ; He等人, (1998) *J. Immunol.* 160:1029 ; Tang等人 (1999) *J. Biol. Chem.* 274:27371-27378 ; Baca等人 (1997) *J. Biol. Chem.* 272:10678-10684 ; Chothia等人 (1989) *Nature* 342:877-883 ; Foote及Winter (1992) *J. Mol. Biol.* 224:487-499 ; 美國專利第6,329,511號)。

人類化之替代性方法為使用轉殖基因小鼠中在噬菌體或人類抗體文庫上呈現之人類抗體文庫 (Vaughan 等人 (1996) *Nature Biotechnol.* 14:309-314 ; Barbas (1995) *Nature Medicine* 1:837-839 ; Mendez 等人 (1997) *Nature Genetics* 15:146-156 ; Hoogenboom 及 Chames (2000) *Immunol. Today* 21:371-377 ; Barbas等人 (2001) *Phage Display: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New York ; Kay等人 (1996) *Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual*, Academic Press, San Diego, CA ; de Bruin等人 (1999) *Nature Biotechnol.* 17:397-399)。

抗原之純化並非抗體產生所必需。動物可經攜帶相關抗原之細胞免疫。接著可自經免疫之動物分離脾細胞，且脾細胞可與骨髓瘤細胞株融合以產生融合瘤 (參見例如 Meyaard 等人 (1997) *Immunity* 7:283-290 ; Wright 等人 (2000) *Immunity* 13:233-242 ; Preston 等人, 見上文 ; Kaithamana 等人 (1999) *J. Immunol.* 163:5157-5164)。

抗體可結合於例如小型藥物分子、酶、脂質體、聚乙二醇 (PEG)。抗體適用於治療性、診斷性、套組或其他目的，且包括與例如染料、放射性同位素、酶或金屬 (例如膠態金) 偶合之抗體 (參見例如 Le Doussal 等人 (1991) *J. Immunol.* 146:169-175 ; Gibellini 等人 (1998) *J. Immunol.* 160:3891-3898 ; Hsing及Bishop (1999) *J. Immunol.*

162:2804-2811；Everts等人 (2002) J. Immunol. 168:883-889)。

可獲得用於流式細胞測量術(包括螢光活化細胞分選(FACS))之方法(參見例如Owens等人, (1994) Flow Cytometry Principles for Clinical Laboratory Practice, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ；Givan (2001) Flow Cytometry, 第2版；Wiley-Liss, Hoboken, NJ；Shapiro (2003) Practical Flow Cytometry, John Wiley and Sons, Hoboken, NJ)。可獲得用作例如診斷劑之適用於修飾核酸(包括核酸引子及探針、多肽及抗體)之螢光試劑(Molecular Probes (2003) Catalogue, Molecular Probes, Inc., Eugene, OR；Sigma-Aldrich (2003) Catalogue, St. Louis, MO)。

描述免疫系統之組織學之標準方法(參見例如Muller-Harmelink (編) (1986) Human Thymus: Histopathology and Pathology, Springer Verlag, New York, NY；Hiatt等人, (2000) Color Atlas of Histology, Lippincott, Williams及Wilkins, Phila, PA；Louis等人, (2002) Basic Histology: Text and Atlas, McGraw-Hill, New York, NY)。

可獲得用於測定例如抗原片段、前導序列、蛋白質摺疊、功能性結構域、糖基化位點及序列比對之套裝軟體及資料庫(參見例如GenBank, Vector NTI® Suite (Informax, Inc, Bethesda, MD)；GCG Wisconsin Package (Accelrys, Inc., San Diego, CA)；DeCypher® (TimeLogic Corp., Crystal Bay, Nevada)；Menne等人, (2000) Bioinformatics 16: 741-742；Menne等人, (2000) Bioinformatics Applications Note 16:741-742；Wren等人, (2002) Comput. Methods Programs Biomed. 68:177-181；von Heijne (1983) Eur. J. Biochem. 133:17-21；von Heijne (1986) Nucleic Acids Res. 14:4683-4690)。

IV. 實例

實例1：使用艾維路單抗及阿西替尼之組合治療

此實例說明用於評估先前未經治療之晚期腎細胞癌(aRCC)患者

中艾維路單抗(MSB0010718C)與阿西替尼(AG-013736)之組合之安全性、功效、藥物動力學及藥物效應動力學的臨床試驗研究。

此研究為開放標記、多中心、多劑量試驗，其經設計以評估最大耐受劑量(MTD)且選擇艾維路單抗(MSB0010718C)與阿西替尼(AG-013736)之所建議之2期劑量(RP2D)。在評估與阿西替尼組合投與之艾維路單抗之MTD時(劑量表現部分)，將開放劑量擴增階段以根據安全概況、抗腫瘤活性、藥物動力學、藥物效應動力學及生物標記調節來進一步表徵該組合。方案設計闡述於表4中。

劑量表現階段將使用經改良之毒性機率間隔(mTPI)方法評估具有透明細胞組織學之aRCC患者中之MTD及RP2D，該等患者先前未接受晚期疾病之全身療法。35劑量表現將遵循「自上而下」設計，其中測試至多4種潛在劑量(DL)，如表4中展示。

劑量表現階段將引起aRCC患者中艾維路單抗與阿西替尼之組合之擴增測試劑量之鑑別，該等患者先前未接受用於其晚期疾病之全身療法。擴增測試劑量將為MTD (亦即與<33%患者中出現DLT相關聯之艾維路單抗及阿西替尼之最高劑量)或RP2D，亦即由研究者及發起人聲明安全且可耐受之最高測試劑量。一旦鑑別擴增測試劑量，將開放劑量擴增階段，且將在至多約20-40名先前未經治療之aRCC患者中評估艾維路單抗與阿西替尼之組合。

表4

群組	指定干預
劑量表現階段	第1組：艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，5 mg，每天兩次經口投與
	第2組：艾維路單抗，5 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，5 mg，每天兩次經口投與
	第3組：艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，3 mg，每天兩次經口投與
	第4組：艾維路單抗，5 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，3 mg，每天兩次經口投與

劑量擴增階段	第1組： 艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，5 mg，每天兩次經口投與 第2組： 艾維路單抗，5 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，5 mg，每天兩次經口投與 第3組： 艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，3 mg，每天兩次經口投與 第4組： 艾維路單抗，5 mg/kg，IV，Q2W；阿西替尼，3 mg，每天兩次經口投與
---------------	--

包涵準則：以組織學或細胞學方式確認具有透明細胞組分之晚期RCC。切除原發性腫瘤。來自原發性腫瘤割除樣品之強制性存檔福馬林(formalin)固定、鏈烷烴嵌入(FFPE)腫瘤組織塊(所有患者)。僅關於擴展群組，除非自研究條目之6個月進行之程序獲得且若患者未接受介入性全身抗癌治療劑，否則強制性重新腫瘤活檢來自局部復發性或轉移性病灶。如由RECIST版本1.1所定義之至少一個可量測病灶。年齡 ≥ 18 週歲。東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group；ECOG)效能狀態0或1。充分骨髓功能，腎及肝功能。

參與劑量表現階段之患者之數目將取決於所觀測之安全概況及測試劑量之數量。計劃至多約55名患者(包括劑量表現階段及劑量擴增階段)參與該研究。

研究治療：在連續給藥時程中與或不與食物一起每天兩次(BID)經口(PO)投與阿西替尼。艾維路單抗將以每兩週一次(Q2W)、以1小時靜脈內輸注(IV)形式投與。在所有患者中，用研究藥物進行之治療可持續直至確認疾病進程、患者拒絕、患者追蹤流失、不可接受之毒性或由發起人終止研究(無論哪個首先發生)。

為了緩和艾維路單抗輸注相關反應，可在艾維路單抗之每次給藥之前約30至60分鐘投與25至50 mg IV或經口等效苯海拉明(diphenhydramine)及650 mg IV或經口等效乙醯胺苯酚/撲熱息痛(paracetamol)(根據局部實踐)之術前用藥方案。此可視需要基於局部治療標準及指南而變化。

腫瘤評估：將使用RECIST版本1.1以6週間隔藉由放射學腫瘤評估來評估抗腫瘤活性。在初始資料之後至少4週在重複顯影上確認完全及部分反應。在參與該研究1年之後，應不太頻繁地進行腫瘤評估(亦即以12週間隔)。此外，亦將在每當懷疑疾病進程(例如症狀性惡化)時及在治療/戒斷(若未在先前6週中進行)結束時進行放射學腫瘤評估。若放射性顯影展示進行性疾病(PD)，則腫瘤評估隨後應重複至少 ≥ 4 第週以確認PD。

需要在基線處及當存在懷疑性大腦轉移時進行腦部電腦化斷層攝影術(CT)磁共振顯影(MRI)掃描。需要在基線處進行骨掃描(骨閃爍攝影術)或18氟去氧葡萄糖-正電子發射斷層攝影法/CT(18FDG-PET/CT)，接著僅當基線處存在癌轉移時才每隔16週進行一次。另外，僅當懷疑新骨癌轉移時才需要骨顯影。亦在確認患有骨癌轉移之患者之CR時需要骨顯影。

藥物動力學/免疫原性評估：將收集PK/免疫原性樣品。為了理解艾維路單抗對阿西替尼之PK作用，將在研究之劑量表現階段中在所有患者中之第1週期之前及在劑量擴增階段中之至少8名患者中包括用單藥劑阿西替尼進行之7天引入期。因為艾維路單抗具有長半衰期(3-5天)，進行引入以研究單獨的艾維路單抗之PK為不可行的。因此，將藉由比較在阿西替尼存在下之穩定狀態下之艾維路單抗谷值濃度與先前研究中關於單獨的艾維路單抗所報導之濃度來評估阿西替尼對艾維路單抗之作用。

生物標記評估：此研究中將進行之生物標記分析之關鍵目標為研究可潛在地預測艾維路單抗與阿西替尼之組合之治療益處的生物標記。此外，將進行腫瘤及血液生物樣品之生物標記研究以幫助進一步理解艾維路單抗與阿西替尼之組合之作用機制，以及潛在抗性機制。

由於鑑別最可能受益於用研究藥物進行之治療之患者的能力，

將使用來自存檔組織樣品及轉移性病灶之腫瘤生物樣品分析候選DNA、RNA或蛋白質標記物或相關標記物標誌。可分析之標記物包括(但不限於)PD-L1表現腫瘤浸潤CD8+ T淋巴球及T細胞受體基因序列定量。在疾病進行時獲得之視情況選用之腫瘤活檢體將用於研究後天性抗性機制。僅核心穿刺或切除活檢體，或割除樣品為適合的。

末梢血液：除非由地方條例或機構審查委員會(Institutional Review Board)或倫理委員會(Ethics Committee)之決策禁止，否則樣品將在生物樣品庫(biobank)中以全血、血清及血漿形式保留以用於探索性生物標記評估。樣品可用於鑑別或表徵已知或懷疑與作用機制或與對阿西替尼組合使用之艾維路單抗之抗性發展相關之細胞、DNA、RNA或蛋白質標記物。此等物質包括生物標記，其可輔助鑑別可優先受益於用艾維路單抗與阿西替尼之組合進行之治療的患者，包括(但不限於)與抗腫瘤免疫反應或目標調節相關之生物標記，諸如可溶性VEGF-A、IL-8、IFN γ 及/或組織FoxP3、PD-1、PD-L2。不論何時，應在有可能時在給藥前及與PK樣品同時獲得生物樣品。

實例2：用阿西替尼及艾維路單抗進行之組合治療與舒尼替尼之對比

此實例說明臨床試驗研究，其用於評估艾維路單抗(MSB0010718C)與阿西替尼(AG-013736)之組合之安全性及功效，及說明在晚期RCC(aRCC)患者之一線治療中，此組合對比標準護理舒尼替尼單藥療法之優越性。蘋果酸舒尼替尼(SUTENT®)為在多個國家批准用於治療aRCC、伊馬替尼抗性或不耐受性胃腸道基質腫瘤(GIST)及不可切除性、良好分化之轉移性胰腺神經內分泌腫瘤(NET)之幹細胞受體因子(KIT)、血小板衍生生長因子-受體(PDGFR)、VEGFR、神經膠質細胞株神經營養因子受體(RET)及FMS類酪胺酸激酶3 (FLT3)及群落刺激因子受體類型1 (CSR-1R)之經口多目標TKI。

研究為3階段、隨機、跨國、多中心、開放標記、平行2組研

究，其中計劃約465名患者隨機接受艾維路單抗與阿西替尼之組合或舒尼替尼單藥療法：組A：艾維路單抗與阿西替尼之組合；組B：舒尼替尼。患者將根據ECOG效能狀態(0對比1)及LDH (>1.5 ULN對比 ≤ 1.5 ULN)分類。在組A (艾維路單抗與阿西替尼之組合)中，艾維路單抗將在6週週期中每2週一次以1小時靜脈內輸注(IV)形式投與。阿西替尼將在連續給藥時程中與或不與食物一起每天兩次(BID)經口(PO)投與。

用研究藥物進行之治療可持續直至確認疾病進程、患者拒絕、患者追蹤流失、不可接受之毒性或由發起人終止研究(無論哪個首先發生)。可藉由具有或不具有劑量降低之給藥中斷來調節阿西替尼治療。若符合患者內遞增準則，則可進行患者內阿西替尼劑量遞增。

研究治療：阿西替尼將在連續每天給藥時程中每天兩次經口投與。艾維路單抗將在6週週期中每2週一次以1小時靜脈內輸注形式投與。舒尼替尼將在4週治療時程中每天一次以50 mg經口投與，接著中斷2週(時程4/2)。在研究治療中發展疾病進程，但以其他方式繼續自研究治療獲得臨床益處之患者將符合繼續使用艾維路單抗與阿西替尼之組合，或單藥劑艾維路單抗，或單藥劑阿西替尼，或單藥劑舒尼替尼的條件，只要治療醫師確定由此產生之益處/風險為有利的即可。

腫瘤評估：將藉由放射學腫瘤評估且將基於第一及第二終點之RECIST指南版本1.1以及用於探索性終點之免疫相關RECIST(irRECIST)指南來評估抗腫瘤活性。將在自第一次給藥療法開始持續長達1年內每6週一次(Q6W)進行腫瘤評估；隨後，將每2個週期一次進行腫瘤評估。此外，亦將在懷疑疾病進程(例如症狀性惡化)時、在治療/戒斷訪診結束時(若過去6週中未進行)及在短期追蹤期期間(僅在90天訪診時)進行放射學腫瘤評估；可在不存在戒斷同意書之情況下收集在長期追蹤期期間之後續腫瘤評估(與後續抗癌療法之起始無

關)。

腫瘤評估將包括所有已知或懷疑疾病位點。顯影可包括胸部、腹部及骨盆CT或MRI掃描；腦部CT或MRI掃描(需要測定基線時及當懷疑腦部轉移時)及骨掃描或¹⁸F FDG PET(需要測定基線，接著僅當基線處存在骨癌轉移時才再每16週進行一次)。另外，僅當懷疑出現新的骨轉移時及在確認具有骨癌轉移之患者有完全反應時才需要骨顯影。除非基於醫學原因而限制，否則應使用造影劑進行CT掃描。以下腫瘤評估中將使用與用於表徵各已判別及報導之病灶相同之顯影技術。抗腫瘤活性之評估將透過放射學腫瘤評估法，在基線處、在療法之第一次給藥之後6週、接著在從療法第一次給藥起長達1年內每6週一次且隨後每12週一次(若過去6週中未曾進行)來進行，且在短期追蹤期期間(僅在第90天訪診時)進行；可在沒有戒斷同意書之情況下收集在長期追蹤期期間之後續腫瘤評估(與後續抗癌療法之起始無關)。可在有臨床指示(例如懷疑PD、症狀性惡化等)時在任何時間進行其他顯影評估。將使用RECIST版本1.1及根據免疫相關反應準則(irRC)(Nishino 2013)進行反應評估。將收集所有放射性影像且可藉由BICR獨立第三方核心顯影實驗室客觀地檢驗。

第一終點：如根據RECIST v1.1第二終點藉由盲式獨立中心綜述(BICR)評估之無惡化存活期(PFS)；總存活期(OS)；客觀腫瘤反應率(OR)，如：根據RECIST版本1.1藉由BICR評估；疾病控制(DC)，如：根據RECIST版本1.1藉由BICR評估；至事件發生的時間：至發生反應的時間(TTR)、反應持續時間(DR)；不良事件(AE)，如：由類型、頻率、嚴重度(如：由國家癌症學會常用不良事件術語準則(National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events；NCI CTCAE v.4.03)分級)、時序、嚴重性及與研究療法之相關性所分析特徵；實驗室異常，如由類型、頻率、嚴重度(如由NCI CTCAE

v.4.03 分級)及時序表徵；PK 參數，包括艾維路單抗之谷值濃度(Ctrough)以及阿西替尼之谷值濃度(Ctrough)及最大濃度(Cmax)；腫瘤組織生物標記狀況(亦即陽性或陰性；基於例如腫瘤浸潤性CD8+ T淋巴球之PD-L1表現及/或定量，如藉由免疫組織化學評估)；生物標記陽性及生物標記陰性子群中臨床結果(PFS、OS、OR、DCR、DR及TTR)之量測值；當與阿西替尼組合時，艾維路單抗之抗藥物抗體(ADA；中和抗體)；患者報導結果(PRO)：FACT-腎臟症狀指數(FKSI-19)，EuroQol 5 Dimension (EQ 5D)。

實例3：用抗4-1BB抗體及艾維路單抗進行之組合治療

此實例說明在鼠類B16F10黑素瘤及MC38結腸癌模型中，抗4-1BB抗體與艾維路單抗組合療法之治療活性。

自Jackson Laboratories購得六(6)至8週齡雌性C57BL/6小鼠。所有動物在Rinat於無病原體飼養機構中圈養且根據符合機構動物護理及使用委員會(Institutional Animal Care and Use Committee；IACUC)指南之方案進行實驗。

自美國菌種保藏中心(American Type Culture Collection；ATCC)購得B16F10黑素瘤細胞株。MC38結腸癌細胞株由University of California, Los Angeles, CA之Antoni Ribas博士友好提供。細胞在補充有10%胎牛血清(FBS)、2 mM L-麩醯胺酸之杜貝克改良伊格爾培養基(Dulbecco's Modified Eagle's Medium；DMEM)中，在37℃及5%二氧化碳(CO₂)下培養，且在研究動物診斷實驗室(Research Animal Diagnostic Laboratory；RADIL)(Columbia, MO)進行關於病原體之IMPACT測試。收集在指數生長期中生長之無病原體細胞且用於腫瘤接種。

用於細胞表面或細胞內染色之抗體購自BD Biosciences或eBioscience。其為大鼠抗小鼠CD4-PerCP-Cy5.5 (純系RM4-5，BD

Biosciences)、大鼠抗小鼠 CD8a-APC-H7 (純系 53-6.7, BD Biosciences)、大鼠抗小鼠 CD25-PE-Cy7 (純系 PC61, BD Biosciences)、大鼠抗小鼠 CD45-BV510 (純系 30-F11, BD Biosciences)、大鼠抗小鼠 CD90.2-FITC (純系 53-2.1, BD Biosciences)、大鼠抗小鼠 Eomes-PE (純系: Dan11mag, eBioscience)、大鼠抗小鼠 FoxP3-eFluor450 (純系 FJK-16s, eBioscience)及大鼠抗小鼠 NKp46-BV421或-AF647 (純系 29A1.4, BD Biosciences)。使用 LIVE/DEAD Fixable Blue Dead Cell Stain Kit (Invitrogen)自死細胞分離活細胞。

內部製備來源於親本純系 MAB9371 (R&D Systems)之治療性小鼠抗小鼠 4-1BB mAb (小鼠免疫球蛋白 G1[mIgG1])。艾維路單抗由 Merck Serono 提供。自 BioXcell 購得同型對照 mIgG1 (純系: MOPC-21)。內部製備人類 IgG1。抗 4-1BB 及艾維路單抗分別在磷酸鹽緩衝生理食鹽水 (PBS)(Life Technologies)中稀釋至 0.1 mg/mL 及 1 mg/mL 之濃度, 且以每隔 3 至 4 天 3 次給藥之形式在每隻小鼠腹膜內(ip)以 0.2 mL 給藥。

C57BL/6 小鼠在右側用含 0.2×10^6 個 B16F10 或 0.5×10^6 個 MC38 細胞之 0.1 mL 無血清 DMEM 皮下接種。當腫瘤達到目標尺寸時, 小鼠隨機分配至處理組。治療在隨機分配之同一天開始。使用測徑規以 2 維形式每週兩次量測腫瘤尺寸, 且體積使用式: $V = 0.5 \times L \times W^2$ 以立方公分表示, 其中 L 為腫瘤之最長直徑且 W 為垂直於 L 之直徑。每週一次記錄體重。

根據具有改良之製造商方案, 使用平緩 MACS 及 Miltenyi 小鼠解離套組 (Miltenyi Biotec) 使腫瘤散播性至單細胞懸浮液中。使用銨-氯化物至鉀 (ACK) 裂解緩衝液 (Life Technologies) 移除紅血球。細胞用 FACS 染色緩衝液 (補充有 2% FBS 及 0.9% 疊氮化鈉 [NaN_3] 之 PBS) 洗滌兩次, 且最終再懸浮於 FACS 染色緩衝液中。

細胞之等分試樣與10 µg/mL之小鼠BD Fc嵌段(BD Biosciences)一起預培育10分鐘，隨後添加表型mAb以特異性染色免疫細胞。藉由在4°C下培育細胞30分鐘來標記細胞表面抗原。在移除未結合之mAb之後，細胞用FACS染色緩衝液洗滌兩次，固定於固定緩衝液(PBS+2% FBS+1% 多聚甲醛)中，且在黑暗中在4°C下儲存直至藉由流式細胞測量術分析。根據製造商方案使用Foxp3/轉錄因子染色緩衝液集合(eBioscience)進行細胞內染色。使用LSR Fortessa (BD Biosciences)獲得流式細胞測量術且使用FlowJo (TreeStar Inc.)分析。

結果表示為平均值 ± SEM。使用GraphPad Prism 6.0進行統計分析。應用單向或2向ANOVA以比較相對於同型對照之多個組中之統計差異。P<0.05視為顯著差異。

使用兩種鼠類模型評估抗4-1BB與艾維路單抗之組合之治療功效。在B16F10黑素瘤模型中，平均起始腫瘤尺寸為67至78 mm³ (範圍44至114 mm³；n=7隻動物/組)(表5)。在腫瘤接種後第26天，同型、單獨的抗4-1BB及單獨的艾維路單抗組之腫瘤分別達到1206±397 mm³、1979±425 mm³及2112±429 mm³之平均值(表5)。相比之下，在同時投與動物抗4-1BB及艾維路單抗時觀測到顯著腫瘤抑制(341±146 mm³之平均值)(p<0.0001對比單獨的單藥劑組)(表5)。

表5. 隨時間推移之皮下B16F10黑素瘤之腫瘤量測結果(平均值±SEM)

天數	同型			抗4-1BB			艾維路單抗			抗4-1BB/艾維路單抗		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
13	67	4	7	69	6	7	78	8	7	70	10	7
17	251	109	7	364	87	7	327	78	7	219	57	7
20	475	222	7	725	266	7	654	174	7	272	94	7
24	909	368	7	1511	417	7	1304	274	7	243	106	6
26	1206	397	7	1979	425	7	2112	429	7	341	146	6

腫瘤體積以mm³表示。

N=各組內之動物數目；SEM=平均值之標準誤差。

在MC38結腸癌模型中，平均起始腫瘤尺寸為約60 mm³ (範圍41-92 mm³；n=10隻動物/組)(表6)。在研究結束時(腫瘤移植後第23天)，同型、單獨的抗4-1BB、單獨的艾維路單抗及抗4-1BB抗體/艾維路單抗組合組之平均腫瘤體積分別為1177±252 mm³、1093±183 mm³、901±206 mm³及530±190 mm³ (表6)。與同型對照(p<0.001)及單獨的4-1BB組(p<0.01)相比，藉由組合治療之腫瘤尺寸降低為顯著的，但與艾維路單抗組相比並非如此(p>0.05)(表6)。

表6. 隨時間推移之皮下MC38結腸癌之腫瘤量測結果(平均值±SEM)

天數	同型			抗4-1BB			艾維路單抗			抗4-1BB/艾維路單抗		
	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N	平均值	SEM	N
7	60	5	10	62	3	10	63	5	10	64	5	10
10	130	21	10	122	15	10	127	19	10	117	13	10
14	357	72	10	250	30	10	254	42	10	146	42	10
16	501	108	10	355	56	10	384	86	10	176	64	10
18	680	148	10	508	76	10	523	114	10	246	93	10
21	987	236	9	785	143	10	714	158	9	416	149	10
23	1177	252	9	1093	183	10	901	206	9	530	190	10

腫瘤體積以mm³表示。

N=各組內之動物數目；SEM=平均值之標準誤差。

在處理之後自MC38腫瘤分離腫瘤浸潤淋巴球(TIL)且分析與抗腫瘤免疫反應相關之標記物。在全部CD45+細胞之平均53%中，組合治療促進T細胞浸潤至腫瘤中，同時同型、單獨的抗4-1BB抗體治療及單獨的艾維路單抗組中之(CD45+細胞之)T細胞出現率分別為25%、31%及36%(圖1)。同型及艾維路單抗組中CD8+ T細胞/調節性T細胞(Treg)之比率分別為1.2及2.5。單獨的抗4-1BB抗體治療及與艾維路單抗之組合中此比率分別增加至10及21 (圖2)。此外，在單獨的抗4-1BB抗體治療及抗4-1BB與艾維路單抗組合組中觀測到Eomes (與T細胞效應子/記憶體分化相關之標記物)之誘導(圖3)。

此等結果說明用抗4-1BB抗體與艾維路單抗之組合進行之治療具有協同抗腫瘤作用，伴有腫瘤中T細胞之富集、增加之CD8⁺ T細胞/調節性T細胞(Treg)比率及艾索德明 (eomesodermin；Eomes)表現之誘導。此外，組合療法引發腫瘤微環境中之抗腫瘤免疫反應。

實例4：用艾維路單抗及PF-05082566進行之晚期惡性病之組合治療

此實例說明在患有局部晚期或轉移性實體腫瘤(例如非小細胞肺癌(NSCLC)、黑素瘤及鱗狀細胞癌(SCCHN))之患者中，用於評估艾維路單抗(MSB0010718C)與PF-05082566 (一種抗4-1BB促效劑IgG2抗體)之組合之安全性、功效、藥物動力學及藥物效應動力學的臨床試驗研究。方案設計闡述於表7中。

表7

群組	指定介入
群組A1：用10 mg/kg艾維路單抗+500 mg PF-05082566治療之NSCLC患者	艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；PF-05082566，500 mg，IV，每4週一次。用艾維路單抗與PF-05082566之組合進行之治療將持續直至疾病發展。
群組A2：用10 mg/kg艾維路單抗+100 mg PF-05082566治療之NSCLC患者	艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；PF-05082566，100 mg，IV，每4週一次。用艾維路單抗與PF-05082566之組合進行之治療將持續直至疾病發展。
群組A3：用10 mg/kg艾維路單抗+20 mg PF-05082566治療之NSCLC患者	艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；PF-05082566，20 mg，IV，每4週一次。用艾維路單抗與PF-05082566之組合進行之治療將持續直至疾病發展。
群組A4：用10 mg/kg艾維路單抗+100 mg PF-05082566治療之黑素瘤患者	艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；PF-05082566，100 mg，IV，每4週一次。用艾維路單抗與PF-05082566之組合進行之治療將持續直至疾病發展。
群組A5：用10 mg/kg艾維路單抗+100 mg PF-05082566治療之SCCHN患者	艾維路單抗，10 mg/kg，IV，Q2W；PF-05082566，100 mg，IV，每4週一次。用艾維路單抗與PF-05082566之組合進行之治療將持續直至疾病發展。

實例5：用艾維路單抗、抗4-1BB抗體及抗M-CSF抗體進行之癌症之組合治療

此實例說明抗4-1BB抗體、抗M-CSF抗體及抗PD-L1抗體艾維路單抗三重組合療法在鼠類MC38結腸癌模型中之治療活性。

自Jackson Laboratories購得六(6)至8週齡雌性C57BL/6小鼠。所有動物在Rinat於無病原體飼養機構中圈養且根據機構動物護理及使用委員會(IACUC)指南之方案進行實驗。

MC38結腸癌細胞株由California, Los Angeles, CA之Antoni Ribas博士友好提供。細胞在補充有10%胎牛血清(FBS)、2 mM L-麩醯胺酸之杜貝克改良伊格爾培養基(DMEM)中在37°C及5%二氧化碳(CO₂)下培養，且在研究動物診斷實驗室(RADIL)(Columbia, MO)進行關於病原體之IMPACT測試。收集在指數生長期中生長之無病原體細胞且用於腫瘤接種。

內部製備來源於親本純系MAB9371 (R&D Systems)之治療性小鼠抗小鼠4-1BB mAb (小鼠免疫球蛋白G1[mIgG1])。艾維路單抗由Merck Serono提供。大鼠抗小鼠M-CSF (純系5A1)、大鼠IgG1 (純系HRPN)及mIgG1 (純系：MOPC-21)同型對照物購自BioXcell。內部製備人類IgG1同型。抗4-1BB、艾維路單抗及抗M-CSF mAb分別在磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)(Life Technologies)中稀釋至0.1 mg/mL及1 mg/mL，及1.5 mg/mL之濃度，且以每隔3至4天3次給藥之形式在每隻小鼠腹膜內(ip)以0.2 mL給藥。

C57BL/6小鼠在右側用含 $0.5-1 \times 10^6$ 個MC38細胞之0.1 mL DMEM皮下接種。當腫瘤達到約60 mm³之平均值(範圍41-93 mm³)時，小鼠隨機分成10隻動物/組之群組，且在同一天開始處理。使用測徑規以二維量測腫瘤尺寸，且體積使用式： $V=0.5 \times L \times W^2$ 以mm³表示，其中L及W分別為腫瘤之長及短直徑。每週一次記錄體重。

結果表示為平均值±SEM (表8)。使用GraphPad Prism 6.0進行統計分析。應用單向或雙向ANOVA以比較相對於同型對照物之多個組

中之統計差異。P<0.05視為顯著差異。

表8

第1組. 同型對照			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
7	60	5	10
10	130	21	10
14	357	72	10
16	501	108	10
18	680	148	10
21	987	236	9
23	1177	252	9
第2組. 抗4-1BB抗體(1 mg/kg)			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
7	62	3	10
10	122	15	10
14	250	30	10
16	355	56	10
18	508	76	10
21	785	143	10
23	1093	183	10
第3組. 抗M-CSF抗體(15 mg/kg)			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
7	58	4	10
10	138	27	10
14	196	32	10
16	268	43	10
18	350	56	10
21	432	84	9
23	572	123	9
第4組. 抗PD-L1抗體(艾維路單抗，10 mg/kg)			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
7	63	5	10
10	127	19	10
14	254	42	10
16	384	86	10
18	523	114	10
21	714	158	9
23	901	206	9
第5組. 抗4-1BB抗體(1 mg/kg)+抗PD-L1抗體(艾維路單抗，10 mg/kg)			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
7	64	5	10
10	117	13	10
14	146	42	10
16	176	64	10
18	246	93	10
21	416	149	10

23	530	190	10
第6組. 抗M-CSF抗體(15 mg/kg)+抗PD-L1抗體(艾維路單抗，10 mg/kg)			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
7	62	4	10
10	106	10	10
14	182	29	10
16	211	32	9
18	297	65	9
21	436	112	9
23	499	145	9
第7組. 抗4-1BB抗體(1 mg/kg)+抗M-CSF抗體(15 mg/kg)+抗PD-L1抗體(艾維路單抗，10 mg/kg)			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
7	61	4	10
10	120	16	10
14	139	15	10
16	145	20	10
18	166	20	10
21	214	28	10
23	277	39	10

與同型對照相比，用三重組合抗4-1BB抗體、艾維路單抗及抗M-CSF抗體進行之治療延緩MC38腫瘤生長。三重抗體組合(表8，第7組)比艾維路單抗與抗4-1BB抗體(表8，第5組)或艾維路單抗與抗CSF-1抗體(表8，第6組)之雙重組合更有效。舉例而言，在腫瘤接種後第23天，用艾維路單抗、抗4-1BB抗體及抗CSF-1抗體之三重組合處理之動物中之腫瘤之平均尺寸為277 mm³。相比之下，在第23天，用艾維路單抗與抗4-1BB抗體或艾維路單抗與抗CSF-1抗體之雙重組合處理之動物中之腫瘤之平均尺寸分別為530 mm³及499 mm³。在第23天，投與同型對照之動物中之腫瘤之平均尺寸為1177 mm³。在第23天，投與抗4-1BB抗體之動物中之腫瘤之平均尺寸為1093 mm³。在第23天，投與抗CSF-1抗體之動物中之腫瘤之平均尺寸為572 mm³。在第23天，投與抗PD-L1抗體(艾維路單抗)之動物中之腫瘤之平均尺寸為901 mm³。此等結果說明與單一抗體或雙重抗體組合治療相比，用抗4-1BB抗體、艾維路單抗及抗M-CSF抗體之三重組合進行之治療在治療癌症方面更有效。

實例6：用艾維路單抗、抗4-1BB抗體及抗OX40抗體進行之結腸癌瘤之組合治療

此實例說明抗PD-L1抗體艾維路單抗、抗4-1BB抗體及抗OX40抗體三重組合療法在鼠類癌症模型中之治療活性。

使用兩種鼠類模型評估抗OX40抗體、抗4-1BB及艾維路單抗之組合治療之治療功效。自Jackson Laboratories購得六(6)至8週齡雌性C57BL/6小鼠或Balb/C小鼠。所有動物在Rinat於無病原體飼養機構中圈養且根據機構動物護理及使用委員會(IACUC)指南之方案進行實驗。

自美國菌種保藏中心(ATCC)購得B16F10黑素瘤細胞株。MC38結腸癌瘤細胞株由California, Los Angeles, CA之Antoni Ribas博士友好提供。細胞在補充有10%胎牛血清(FBS)、2 mM L-麩醯胺酸之杜貝克改良伊格爾培養基(DMEM)中在37°C及5%二氧化碳(CO₂)下培養。收集在指數生長期中生長之細胞且用於腫瘤接種。

內部自親本純系OX86獲得具有mIgG1或mIgG2a同型之治療性小鼠抗OX40抗體(分別為抗OX40 mIgG1及抗OX40 mIgG2a)。內部製備來源於親本純系MAB9371 (R&D Systems)之治療性小鼠抗小鼠4-1BB抗體(小鼠免疫球蛋白G1[mIgG1])。艾維路單抗由Merck Serono提供。同型對照mIgG1 (純系：MOPC-21)及mIgG2a (C1.18.4)購自BioXcell。內部製備人類IgG1。抗OX40抗體、抗4-1BB抗體及艾維路單抗在B16F10模型中分別以於磷酸鹽緩衝生理食鹽水(PBS)(Life Technologies)中之3 mg/kg、1 mg/kg及20 mg/kg給藥，且在MC38模型中分別以於磷酸鹽緩衝生理食鹽水中之1 mg/kg、1 mg/kg及10 mg/kg給藥，且以每隔3至4天給藥3次之方式、以腹膜內(ip)方式、以每隻小鼠0.2 mL給藥。

C57BL/6小鼠在右側以含 0.3×10^6 個B16F10細胞之0.1 mL PBS皮下

接種。Balb/C小鼠在右側以含 0.5×10^6 個MC38細胞之0.1 mL PBS皮下接種。當腫瘤達到目標尺寸時，小鼠隨機分配至處理組。治療在隨機分配之同一天開始。每週兩次使用測徑規以2維量測腫瘤尺寸，且體積使用式： $V=0.5 \times L \times W^2$ 以立方公分計算，其中L為腫瘤之最長直徑且W為垂直於L之直徑。每週一次記錄體重。

結果概述於以下表9 (B16F10黑素瘤)及表10 (MC38結腸癌瘤)中(平均腫瘤尺寸 $\pm$ SEM)。使用GraphPad Prism 6.0進行統計分析。應用2向ANOVA以比較相對於同型對照或其他處理組之多個組中之統計差異。P<0.05視為顯著差異。腫瘤量測結果以 mm^3 給出。

表9. 隨時間推移之皮下B16F10黑素瘤之腫瘤量測結果

第1組. 同型對照			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm^3)	SEM	N
12	74	11	8
15	214	46	8
18	392	67	8
22	1015	204	8
25	1897	310	8
29	2233	249	8
32	2311	228	8
第2組. 抗4-1BB抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm^3)	SEM	N
12	73	9	8
15	282	67	8
18	413	98	8
22	742	155	8
25	1392	278	8
29	2620	518	8
32	2759	493	8
第3組. 抗OX40 mIgG2a抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm^3)	SEM	N
12	71	7	9
15	198	51	9
18	370	105	9
22	783	293	9
25	1147	283	9
29	2046	433	9
32	2576	360	9
第4組. 艾維路單抗			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm^3)	SEM	N

12	77	15	5
15	236	71	5
18	396	137	5
22	750	134	5
25	1291	210	5
29	2159	326	5
32	2352	264	5
第5組. 抗4-1BB抗體+抗OX40 mIgG2a抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
12	78	14	9
15	155	23	9
18	313	50	9
22	595	87	9
25	861	65	9
29	1453	137	9
32	2003	245	9
第6組. 抗OX40 mIgG1抗體+艾維路單抗			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
12	76	15	8
15	228	77	8
18	336	80	8
22	648	149	8
25	1009	248	8
29	1381	228	8
32	1908	261	8
第7組. 艾維路單抗+抗OX40 mIgG2a抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
12	75	11	8
15	184	37	8
18	297	61	8
22	505	111	8
25	833	191	8
29	1731	392	8
32	2056	371	8
第8組. 艾維路單抗+抗4-1BB抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
12	73	10	8
15	229	52	8
18	274	52	8
22	537	117	8
25	803	192	8
29	1435	305	8
32	1572	307	8
第9組. 艾維路單抗+抗4-1BB抗體+抗OX40 mIgG1抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
12	72	9	9
15	176	32	9
18	228	60	9

22	373	114	9
25	585	192	9
29	788	267	9
32	979	329	9
第10組. 艾維路單抗+抗4-1BB抗體+抗OX40 mIgG2a抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
12	74	10	9
15	104	17	9
18	120	17	9
22	155	49	9
25	208	54	9
29	365	93	9
32	442	114	9

表10 .隨時間推移之皮下MC38結腸癌瘤之腫瘤量測結果

第1組. 同型對照			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
10	85	7	9
13	162	23	9
16	305	41	9
21	696	66	9
24	1064	112	9
28	1830	214	9
第2組. 抗OX40 mIgG1抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
10	85	6	9
13	160	15	9
16	280	28	9
21	751	79	9
24	1238	139	9
28	2223	270	9
第3組. 抗OX40 mIgG2a抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
10	85	7	9
13	154	11	9
16	247	18	9
21	455	64	9
24	648	102	9
28	1053	181	9
第4組. 抗4-1BB抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm³)	SEM	N
10	84	7	8
13	161	11	8
16	264	19	8
21	585	37	8
24	909	65	8
28	1494	129	8
第5組. 抗OX40 mIgG1抗體+抗4-1BB抗體			

腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
10	85	7	9
13	171	11	9
16	246	20	9
21	492	27	9
24	737	62	9
28	1241	217	9
第6組. 抗OX40 mIgG2a抗體+抗4-1BB抗體			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
10	85	7	8
13	175	15	8
16	248	29	8
21	387	74	8
24	567	119	8
28	854	163	8
第7組. 抗4-1BB抗體+艾維路單抗			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
10	85	6	9
13	152	8	9
16	195	27	9
21	349	89	9
24	573	157	9
28	1026	255	9
第8組. 抗OX40 mIgG1抗體+抗4-1BB抗體+艾維路單抗			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
10	85	6	9
13	167	12	9
16	170	32	9
21	228	65	9
24	304	86	9
28	448	108	9
第9組. 抗OX40 mIgG2a抗體+抗4-1BB抗體+艾維路單抗			
腫瘤接種後天數	平均腫瘤尺寸(mm ³)	SEM	N
10	85	6	9
13	153	17	9
16	127	23	9
21	116	37	9
24	165	67	9
28	260	107	9

使用兩種鼠類模型評估抗OX40抗體、抗4-1BB抗體及艾維路單抗治療三重組合治療之治療功效。在B16F10黑素瘤模型中，平均腫瘤尺寸在治療開始時為71-78 mm³ (表9)。在腫瘤接種後第32天，用同型對照、單獨的抗4-1BB抗體、單獨的艾維路單抗、單獨的抗OX40 mIgG2a抗體及抗OX40 mIgG1抗體加艾維路單抗群組處理之動物中之

腫瘤非常接近或超過 2000 mm^3 ；其分別為 $2311\pm228\text{ mm}^3$ 、 $2759\pm493\text{ mm}^3$ 、 $2352\pm264\text{ mm}^3$ 、 $2576\pm360\text{ mm}^3$ 及 $1908\pm261\text{ mm}^3$ 。與經同型對照處理之動物相比，用抗4-1BB抗體加抗OX40 mIgG2a抗體、抗OX40 mIgG2a抗體加艾維路單抗或抗4-1BB抗體加艾維路單抗進行之動物治療在第25天具有較好治療功效；然而，腫瘤尺寸差異在第32天變得不顯著。相比之下，在向動物同時投與艾維路單抗、抗4-1BB抗體及抗OX40 mIgG1抗體時(表9，第9組)或同時投與艾維路單抗、抗4-1BB抗體及抗OX40 mIgG2a抗體時(表9，第10組)觀測到顯著腫瘤抑制。腫瘤分別為 $979\pm329\text{ mm}^3$ (表9，第9組； $p<0.001$ 對比同型對照及單獨的單藥劑組)及 $442\pm114\text{ mm}^3$ (表9，第10組； $p<0.00001$ 對比同型對照及單獨的單藥劑組)。在具有抗4-1BB抗體、抗OX40 mIgG2a抗體及艾維路單抗組合之三重組合之情況下，其與雙重組合組相比亦顯著更好($p<0.01$)(表9)。

在MC38結腸癌瘤模型中，平均腫瘤尺寸在治療開始時為84-85 mm^3 。在腫瘤移植後第28天，用抗OX40 mIgG2a抗體(表10，第3組)、抗OX40 mIgG1抗體加抗4-1BB抗體(表10，第5組)、抗OX40 mIgG2a加抗4-1BB抗體(表10，第6組)或抗4-1BB抗體加艾維路單抗(表10，第7組)處理之動物中之腫瘤之腫瘤尺寸分別為 $1053\pm181\text{ mm}^3$ 、 $1241\pm217\text{ mm}^3$ 、 $854\pm163\text{ mm}^3$ 及 $1026\pm255\text{ mm}^3$ ，其顯著低於同型對照處理組($1830\pm214\text{ mm}^3$)($p<0.001$)(表10，第1組)。用單獨的抗OX40 mIgG1抗體(表10，第2組)或單獨的抗4-1BB抗體(表10，第4組)進行之治療不抑制腫瘤生長。相比之下，用抗4-1BB抗體及艾維路單抗以及抗OX40 mIgG1抗體(表10，第8組)或抗OX40 mIgG2a抗體(表10，第9組)抗體之三重組合進行之治療顯著抑制腫瘤生長，其中平均腫瘤尺寸分別為 $448\pm108\text{ mm}^3$ 及 $260\pm107\text{ mm}^3$ 。在兩種情況下，此不僅與同型對照組相比較顯著($p<0.0001$)，兩種三重組合與任一種雙重組合相比亦顯著

更好($p < 0.001$)(表10)。

此等結果說明與單一抗體或雙重抗體組合治療相比，用抗4-1BB抗體、艾維路單抗及抗OX40抗體之三重組合進行之治療在治療癌症方面更有效。

實例7：用艾維路單抗與抗4-1BB抗體、阿紮胞苷、抗CD20拮抗性抗體及/或習知化學療法(苯達莫司汀)之組合進行之復發性或難治性(R/R)瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)之組合治療

在此研究實例中，說明三種治療方案：

- 用於治療復發性或難治性DLBCL之艾維路單抗與利妥昔單抗及PF-05082566之組合
- 用於治療復發性或難治性DLBCL患者之艾維路單抗與阿紮胞苷及PF-05082566之組合
- 指示艾維路單抗與利妥昔單抗及苯達莫司汀之組合用於治療復發性或難治性DLBCL患者

研究之目標群體為R/R DLBCL患者，其定義如下：(i)先前利妥昔單抗/多藥劑化學療法之至少2線(且最大4線)失效後之R/R DLBCL患者及/或(ii)ASCT失效，或(iii)不為ASCT (拒絕或不可用供體)之候選者，或(iv)不為強烈第二線化學療法之候選者。

當前DLBCL之NCCN指南(版本1.2016)推薦在新診斷之疾病之患者中，在所有疾病階段中用利妥昔單抗、環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及強的松(R-CHOP)進行治療，或在>80週歲之具有共患病之患者中用微型CHOP進行治療。約60%DLBCL患者預期在用R-CHOP治療後痊癒。然而，三十至50%此等晚期疾病患者將具有對R-CHOP具有原發性頑抗性(約15%)或抗性(約25%)之疾病(NCCN Guidelines, 2016；Sehn及Gascoyne, 2015；Vaccaro等人, 2014)。

高劑量化學療法接著進行ASCT可提供在第二線情形中R/R

DLBCL患者之最佳治癒機會；然而，歸因於高齡及/或共患病，僅約50%一線R-CHOP失效之患者適應高劑量化學療法，且其中，僅約50%在第二線情形中具有化學敏感性疾病且適用於ASCT (Sehn及Gascoyne, 2015)。即使符合高劑量化學療法之條件，患者可拒絕ASCT、缺乏良好供體或由於多種共患病而不符合條件。即使在使用高劑量化學療法接著ASCT治療之患者中，僅少數(<10%)患者痊癒。

當前NCCN指南(版本1.2016)推薦以下含有利妥昔單抗之化學療法方案用於第二線補救療法及除不符合高劑量化學療法及ASCT條件以外的患者：苯達莫司汀±利妥昔單抗、貝倫妥單抗、環磷醯胺/依託泊苷/丙卡巴肼/強的松(CEPP)、環磷醯胺/依託泊苷/長春新鹼/強的松(CEOP)、劑量調節型依託泊苷、強的松、長春新鹼、環磷醯胺及多柔比星(DA-EPOCH)±利妥昔單抗、吉西他濱、地塞米松及順鉑(GDP)±利妥昔單抗、吉西他濱/奧沙利鉑±利妥昔單抗、來那度胺±利妥昔單抗及利妥昔單抗(NCCN Guidelines, 2016)。

經歷R-CHOP失效治療且不符合高劑量化學療法或ASCT之條件之患者之結果為可怕的，其中中值PFS為3.6個月(Vacirca等人, 2014)。此等患者之治療選擇方案仍極有限，且因此在R/R DLBCL患者中存在發展可延長PFS及總存活期(OS)之更有效的補救策略之高度未滿足的醫學需要。

所提議的研究為用於治療R/R DLBCL之多種組合中艾維路單抗之多中心、國際、平行設計、隨機化、開放標記、2-組分(第1b階段接著第3階段)研究。所測試之藥劑將包括：

(i) PF-05082566，新穎的4-1BB之完全人類IgG2單株抗體促效劑，

(ii) 阿紮胞苷，一種DNA甲基轉移酶抑制劑(DNMTi)及表觀遺傳劑，已證實其具有經由多種機制發揮之前在免疫激活活性，包括腫瘤

浸潤性淋巴球(TIL)上PD-1及腫瘤細胞上PD-L1之誘導以及腫瘤新抗原表現之誘導，

(iii) 利妥昔單抗，一種CD20拮抗性抗體，及

(iv) 苯達莫司汀，一種烷基化化學治療劑，其為國家綜合癌症網(National Comprehensive Cancer Network；NCCN)推薦用於DLBCL患者之補救療法之藥劑之一，該等患者不符合高劑量化學療法及自體幹細胞移植(ASCT)之條件。

該研究中推薦之治療方案包括艾維路單抗與以下之組合：

(i) 利妥昔單抗及PF-05082566

(ii) 阿紫胞苷及PF-05082566，及

(iii) 利妥昔單抗及苯達莫司汀

在第3階段中，患者將以1:1比率隨機分配至第1b階段中所選擇的治療方案對比研究者選擇護理標準(Investigator's Choice standard of care；SOC)治療以測定所選擇的治療方案在延長無惡化存活期(PFS)方面是否優於研究者選擇SOC治療。

此第1b階段/第3階段註冊研究之目標研究群體將包含已完成至少2 (但不超過4)線先前利妥昔單抗/多藥劑化學療法或ASCT已失效或不為ASCT之候選者或不符合強烈化學療法條件之R/R DLBCL患者。研究將評估安全性、功效、藥物動力學(PK)、免疫原性及患者報導之結果。

第1b階段組分之第一目標為進行各組合療程之安全性之基本評估。在最初6名患者中無顯著安全性信號之各組將接著擴展至每組總共28名患者以選擇發展至研究之第3階段組分之治療方案。此決策將基於研究者觀測之各組合療程之客觀反應率(ORR)及安全概況。在28天環中，在研究在第1b階段組分中評估之組合方案包括：

組A：艾維路單抗/利妥昔單抗/PF-05082566 (4-1BB)

(i) 利妥昔單抗，375 mg/m²(IV)，各28天週期之第1天之早晨。
投與利妥昔單抗持續最多8個週期。

當在同一天給藥時，利妥昔單抗將在PF-05082566之前至少3小時投與。

(ii) PF-05082566，100 mg固定劑量(IV)，在各28天週期之第1及2個週期之第2天早晨。若PF-05082566在第1及2週期中具有良好耐受性，則可在第3週期(及所有後續週期)中之第1天進行PF-05082566投藥。

在第1週期中，PF-05082566將在艾維路單抗之前至少3小時投與。若PF-05082566在第1週期、第2週期及所有後續週期中具有良好耐受性，則PF-05082566與艾維路單抗之間的劑量投藥窗口可自至少相隔3小時降低至相隔30-60分鐘。

(iii) 艾維路單抗，10 mg/kg(IV)，每2週一次，在第1週期及第2週期中之各28天週期之第2天及第16天。若艾維路單抗在第1及2週期中具有良好耐受性，則可在第3週期(及所有後續週期)中之第1天及第15天進行艾維路單抗投藥。

在第1週期及第2週期中，艾維路單抗將在PF-05082566之後至少3小時投與。若艾維路單抗在第1週期第2天、第2週期第2天及後續週期中具有良好耐受性，則艾維路單抗與PF-05082566之間的劑量投藥窗口可自相隔至少3小時降低至相隔30-60分鐘。

組B：艾維路單抗/阿紮胞苷/PF-05082566 (4-1BB)

(i) 阿紮胞苷，75 mg/m²(SC)，在各28天週期之連續第1天-第7天之早晨。投與阿紮胞苷持續最多6個週期。

當在同一天給藥時，阿紮胞苷將在PF-05082566之前至少3小時投與。

(ii) PF-05082566，100 mg固定劑量(IV)，在各28天週期之第1週

期及第2週期中之第2天早晨。若PF-05082566在第1及2週期中具有良好耐受性，則可在第3週期(及後續週期)中之第1天開始投與PF-05082566。

PF-05082566應在艾維路單抗投藥之前至少3小時投與。若PF-05082566在第1週期、第2週期及所有後續週期中具有良好耐受性，則PF-05082566與艾維路單抗之間的劑量投藥窗口可自至少相隔3小時降低至相隔30-60分鐘。

(iii) 艾維路單抗，10 mg/kg，每2週一次(IV)，在第1週期及第2週期中之各28天週期之第2天及第16天。若艾維路單抗在第1及2週期中具有良好耐受性，則可在第3週期(及所有後續週期)中之第1天及第15天投與艾維路單抗。

在第1週期及第2週期中，艾維路單抗投藥應在PF-05082566之後至少3小時進行。若艾維路單抗在第1週期第2天、第2週期第2天及後續週期中具有良好耐受性，則艾維路單抗與PF-05082566之間的劑量投藥窗口可自相隔至少3小時降低至相隔30-60分鐘。

組C：艾維路單抗/苯達莫司汀/利妥昔單抗

(i) 利妥昔單抗，375 mg/m²(IV)，各28天週期之第1天之早晨。投與利妥昔單抗持續最多8個週期。

(ii) 苯達莫司汀，90 mg/m²(IV)，在第1週期及第2週期中各28天週期之第2天及第3天。若苯達莫司汀在第1及2週期中具有良好耐受性，則可在第3週期(及所有後續週期)中之第1天及第2天投與苯達莫司汀。投與苯達莫司汀持續最多6個週期。

(iii) 艾維路單抗，10 mg/kg，每2週一次(IV)，在第1週期及第2週期中之各28天週期之第2天及第16天。若艾維路單抗在第1及2週期中具有良好耐受性，則可在第3週期(及所有後續週期)中之第1天及第15天投與艾維路單抗。艾維路單抗投藥應在苯達莫司汀之後至少3小

時進行。

在第3階段(N=220)中，第一目標為說明在第1b階段中鑑別之組合療程與對照性治療，亦即研究者選擇SOC化學療法(包含利妥昔單抗/苯達莫司汀或利妥昔單抗/吉西他濱/奧沙利鉑)相比在PFS方面之優越性(如藉由盲式獨立中心綜述[BICR]評估)。

研究之第3階段組分中將評估以下治療方案，其中所有治療在28天週期中投與：

組D (N=110)：選自第1b階段之療程

組D將為基於安全性及功效評估而選擇之第1b階段中評估之治療方案之一，亦即組A、B或C。

群組E (N=110)：以下護理標準方案之間的研究者選擇選擇方案：

(i) 利妥昔單抗/苯達莫司汀

- 利妥昔單抗，375 mg/m²，IV，第1天
- 苯達莫司汀，120 mg/m²，IV，第1天及第2天

(ii) 利妥昔單抗/吉西他濱/奧沙利鉑

- 利妥昔單抗，375 mg/m²，IV，第1天
- 吉西他濱，1000 mg/m²，IV，第2天及第17天
- 奧沙利鉑，100 mg/m²，IV，第2天及第17天

實例8：用艾維路單抗與抗4-1BB抗體之組合進行之疾病在投與免疫檢查點抑制劑後惡化之晚期惡性病患者之組合治療

此實例說明一種2階段研究，其評估艾維路單抗(MSB0010718C)與抗4-1BB促效抗體PF-05082566之組合在晚期NSCLC、RCC或尿道上皮癌症(UC)患者中之安全性及功效，該等患者之疾病投與先前療法(包括單藥劑免疫檢查點抑制劑)後惡化。

此研究之目標為基於艾維路單抗加PF-05082566之RECIST 1.1評

估客觀反應率(ORR)。患者必須患有對先前療法(包括單藥劑免疫檢查點抑制劑(例如抗-PD-1/抗PD-L1或抗CTLA-4))具有抗性(有反應後接著惡化)或頑抗性(從不反應)之晚期NSCLC、RCC或尿道上皮癌症。

艾維路單抗將在全部三個群組中每2週一次以1小時靜脈內輸注形式，以10 mg/kg之劑量投與。PF-05082566將以每4週一次，在每一週期之第1天，以1小時靜脈內輸注形式，以100 mg投與。

當在同一天投與兩種藥物時，將首先投與PF 05082566，接著在PF-05082566輸注結束之後不超過30分鐘進行艾維路單抗輸注。

給藥將持續直至由研究者確認疾病進程、患者拒絕、不可接受的毒性、患者追蹤流失或直至由發起人終止研究(無論哪個首先發生)。

已使用標準人類PBMC活體外測試評估艾維路單抗加抗4-1BB抗體PF-05082566及抗OX40抗體PF-04518600之組合之細胞激素釋放。完成單獨的PF-05082566及艾維路單抗與PF-04518600之組合之細胞激素釋放分析法。單獨的PF-05082566抗體之結果未展示細胞激素釋放之顯著增加。此外，當組合三種單株抗體時，不存在對細胞激素釋放之加成作用。

ORR評估將為艾維路單抗與除PF-05082566以外的免疫療法之組合之任何潛力評估中的主要目標。在各種情況下，將藉由潛在群組擴展之資料之總體性或測試多種腫瘤類型及/或其他組合免疫治療劑來評估ORR。

實例9：頭部及頸部之局部晚期鱗狀細胞癌患者之前線治療中艾維路單抗(MSB0010718C)與護理標準化學放射線療法(順鉑及決定性放射療法)之組合對比護理標準化學放射線療法之隨機化、3階段研究

此實例說明頭部及頸部之局部晚期鱗狀細胞癌患者之前線治療中，艾維路單抗(MSB0010718C)與護理標準(SOC)化學放射線療法(順

鉑及決定性放射療法)之組合對比SOC化學療法之3階段、多中心、多國、隨機化、安慰劑控制研究。

約640名接受用於其SCCHN(口腔、口咽、喉或喉咽)HPV-：III、IVa或IVb或HPV+階段：T4或N3(符合用順鉑進行之決定性化學放射線療法之條件)之先前療法的患者將以1:1隨機接受用艾維路單抗+SOC化學放射線療法劑安慰劑+化學放射線療法進行之治療，接著維持艾維路單抗或安慰劑長達1年。患者將基於以下分類：

- 腫瘤(T)階段(<T4對比T4)；
- 結節(N)階段(N0對比N1/N2a/N2b對比N2c/N3)

將在完成決定性化學放射線療法之後每12週一次進行腫瘤評估保持2年，且接著每16週進行一次。

除研究者審核以外，盲式獨立綜述委員會(BICR)將審核腫瘤評估。

當研究治療由於除進行性疾病(PD)、患者同意戒斷或死亡以外的原因停止時，將追蹤患者且每12週一次進行腫瘤評估直至：1)PD，2)死亡，3)患者同意退出研究，或4)距化學放射線療法完成已達2年，隨後可每16週一次進行腫瘤評估(無論哪個首先發生)。

組A：艾維路單抗(MSB0010718C)+SOC化學放射線療法(CRT)。

在此研究中，引入階段應在CRT階段起始之前七天開始。維持階段將在CRT階段完成之後(亦即在CRT完成之後兩週)開始。

- 順鉑，100 mg/m²，第1、22、43天。在500 ml標準生理食鹽水中經由60-120分鐘輸注投與，其中在水合作用後投與額外的1至1.5 L流體。

- 放射療法(RT)，70 Gy/33-35次/天，5次/週強度調節型放射療法(IMRT)

- 艾維路單抗：10 mg/kg，在引入階段之第1天及CRT階段之第

8、29、39天投與，且隨後每2週一次(Q2W)投與持續長達12個月。

組B：SOC化學放射線療法。

- 順鉑，100 mg/m²，第1、22、43天
- RT 70 Gy/33-35次/天，5次/週IMRT
- 安慰劑：引入階段之第1天，第8、29、39天，且隨後Q2W持續長達12個月。

艾維路單抗及安慰劑將以靜脈內輸注形式投與。

患者將接受研究治療直至：1)在開始維持治療之後12個月(研究介入完成)，2)PD，3)死亡，4)患者同意退出，5)患者追蹤流失，6)產生不可接受的毒性或7)由發起人終止研究(無論哪個首先發生)。

可由於毒性而在第22天及/或第43天如下修改順鉑之劑量：起始劑量水準為100 mg/m²，劑量水準-1為75 mg/m²，且劑量水準-2為50 mg/m²。

末梢血液及其他腫瘤組織生物標記由某些含量之可與抗腫瘤免疫反應及/或對艾維路單抗之反應或疾病進程相關之細胞、去氧核糖核酸(DNA)、核糖核酸(RNA)或蛋白質(諸如與IFN- γ 或轉型生長因子(TGF)- β 相關之基因)組成。

實例10：第1b階段劑量-未經治療之晚期腎細胞癌患者中艾維路單抗(MSB0010718C；抗PD-L1)+阿西替尼之表現研究

此實例說明來自以上實例1中描述之研究之結果。符合條件的患者具有以組織學方式確認之具有透明細胞組分之aRCC、原發性腫瘤割除、 ≥ 1 個可量測之病灶、存檔/新鮮腫瘤活檢、ECOG PS ≤ 1 、先前不存在不可控的高血壓且先前未接受用於aRCC之全身療法。為了測定未來群組之劑量變化，使用根據經改良之毒性機率間隔方法之劑量遞增/遞減法則。藉由NCI CTCAE v4對不良事件(AE)進行分級。評估目標反應率(ORR；RECIST v1.1)。

艾維路單抗10 mg/kg (1小時靜脈內輸注)Q2W+阿西替尼5 mg PO BID之起始劑量符合MTD準則。至2016年4月5日，6 pts(中值年齡為59.5[範圍45-73])已用艾維路單抗治療，其中中值為17.0週(範圍11.9-21.7)，及用阿西替尼治療，中值為16.3週(範圍12.7-22.7)。出現一個3級蛋白尿之DLT。任何級別之最常見治療相關(TR)AE為發聲障礙(n=4)、高血壓(n=4)、疲憊(n=3)及頭痛(n=3)。3-4級TRAE為高血壓(n=2)、手腳症候群(n=1)、脂肪酶升高(n=1)及蛋白尿(n=1)。基於1名患者中之5 PR及穩定疾病，確認的ORR為83.3% (95%CI：35.9，99.6)。

已確認此擴展階段之MTD/RP2D及aRCC中之其他研究為持續投與艾維路單抗10 mg/kg IV Q2W+阿西替尼5 mg PO BID。療程在未經治療之aRCC患者中展示初步抗腫瘤活性。擴展群組進行參與。此等結果說明在aRCC中，艾維路單抗+阿西替尼對比當前單藥療法之功效及安全性。

儘管已參考不同申請案、方法、套組及組合物描述所揭示之教示內容，但應瞭解在不偏離本文中之教示內容及下文所主張之本發明之情況下可進行不同變化及修改。提供前述實例以更好地說明本發明之教示內容，且不意欲限制本文中所呈現之教示內容之範疇。儘管已在此等例示性實施例方面描述本發明教示內容，但熟習此項技術者將容易理解在無不當實驗情況下此等例示性實施例之大量變化及修改為可能的。所有此類變化及修改皆在本教示內容之範疇內。

本文中所引用之全部參考文獻(包括專利案、專利申請案、論文、課本及類似者)及其中引用的參考文獻至其尚未引用之程度，在此以全文引用之方式併入本文中。在所併入文獻及類似材料中之一或多者(包括(但不限於)定義術語、術語用法、所描述之技術等)與本申請案不同或抵觸的情況下，以本申請案為準。

前述描述及實例詳述本發明的某些特定實施例，且描述本發明人預期之最佳模式。然而應瞭解，無論以文字呈現的前述內容如何詳細，本發明可以許多方式實施，且本發明應根據隨附申請專利範圍及其任何等效物來解釋。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 德商馬克專利公司 (MERCK PATENT GMBH)

美商輝瑞大藥廠 (PFIZER INC.)

<120> PD-L1拮抗劑組合治療

<140> TW105118967

<141> 2016-06-16

<150> 62/180,543

<151> 2015-06-16

<150> 62/219,995

<151> 2015-09-17

<150> 62/286,501

<151> 2016-01-25

<150> 62/337,489

<151> 2016-05-17

<160> 41

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 290

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu
1 5 10 15

Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr
20 25 30

Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu
35 40 45

Asp Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile
50 55 60

Ile Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser
65 70 75 80

Tyr Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn
85 90 95

Ala Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr
100 105 110

Arg Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val
115 120 125

Lys Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val
130 135 140

Asp Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr
145 150 155 160

Pro Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser
165 170 175

Gly Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn
180 185 190

Val Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr
195 200 205

Cys Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu
210 215 220

Val Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His
225 230 235 240

Leu Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr
245 250 255

Phe Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys
260 265 270

Gly Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu
275 280 285

Glu Thr
290

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2

Ser Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4

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

<210> 5
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5

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

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 7
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7

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

<210> 8
<211> 118
<212> PRT
<213> 智人

<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 Lys Gly

50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 9
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<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
100 105 110

<210> 10
<211> 450
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

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> 11
 <211> 216
 <212> PRT
 <213> 智人

<400> 11

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

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 12

Ser Thr Tyr Trp Ile Ser
1 5

<210> 13
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 13

Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 14
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 14

Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr
 1 5

<210> 15
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 15

Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala His
 1 5 10

<210> 16
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 16

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser
 1 5

<210> 17
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 17

Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu Ala Val
 1 5 10

<210> 18
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 18

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類抗體序列

<400> 19

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu
85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 20
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> 人類化抗體序列

<400> 20

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Thr Tyr
 20 25 30

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

Gly Lys Ile Tyr Pro Gly Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
 50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
 85 90 95

Ala Arg Gly Tyr Gly Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110

Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125

Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140

Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160

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

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe
 180 185 190

Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205

Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro
 210 215 220

Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 225 230 235 240

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
245 250 255

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp
260 265 270

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
275 280 285

Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val
290 295 300

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
305 310 315 320

Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly
325 330 335

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
340 345 350

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
355 360 365

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
370 375 380

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
385 390 395 400

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
405 410 415

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
420 425 430

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 21
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體序列

<400> 21

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Asn Ile Gly Asp Gln Tyr Ala
20 25 30

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

Gln Asp Lys Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Tyr Thr Gly Phe Gly Ser Leu
85 90 95

Ala Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

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

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

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

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

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

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 22
<211> 466
<212> PRT
<213> 智人

<400> 22

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

35	40	45
Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu		
50	55	60
Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala		
65	70	75
80		
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn		
85	90	95
Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val		
100	105	110
Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp		
115	120	125
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys		
130	135	140
Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu		
145	150	155
160		
Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro		
165	170	175
Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr		
180	185	190
Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val		
195	200	205
Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn		
210	215	220
Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg		
225	230	235
240		
Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly		
245	250	255
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
260	265	270
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
275	280	285
Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
290	295	300
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Phe Arg		

305 310 315 320

Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
325 330 335

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala Pro Ile Glu
340 345 350

Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
355 360 365

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
370 375 380

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
385 390 395 400

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Met
405 410 415

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
420 425 430

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
435 440 445

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
450 455 460

Gly Lys
465

<210> 23
<211> 235
<212> PRT
<213> 智人
<400> 23

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
130 135 140

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
165 170 175

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
180 185 190

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
195 200 205

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
210 215 220

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 24
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 24

Ser Phe Ser Met Thr
1 5

<210> 25
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 25

Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 26
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 26

Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 27
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 27

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 28
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MCSF抗體CDRL2序列

<400> 28

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 29

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
1 5

<210> 30
<211> 141
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> MCSF抗體重鏈可變區序列

<400> 30

Met Glu Leu Gly Leu Cys Trp Val Phe Leu Val Ala Ile Leu Glu Gly
1 5 10 15

Val Gln Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
20 25 30

Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
35 40 45

Ser Ser Phe Ser Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Val Ser Tyr Ile Ser Ser Arg Ser Ser Thr Ile Ser Tyr Ala
65 70 75 80

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
85 90 95

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val
100 105 110

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Leu Leu Ala Gly Ala Thr Phe Phe Asp
115 120 125

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

<210> 31
<211> 128
<212> PRT
<213> 智人

<400> 31

Met Glu Thr Pro Ala Gln Leu Leu Phe Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Asp Thr Thr Gly Glu Phe Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
20 25 30

Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
50 55 60

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro
65 70 75 80

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
85 90 95

Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
100 105 110

Gly Ser Ser Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
115 120 125

<210> 32
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 32

Ser Tyr Ser Met Asn
1 5

<210> 33
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 33

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

Gly

<210> 34
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr
1 5

<210> 35
<211> 11
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp Leu Ala
1 5 10

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro Thr
1 5

<210> 38
<211> 118

<212> PRT

<213> 智人

<400> 38

Glu Val Gln Leu Val 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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 39

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 39

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 40
<211> 444
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40

Glu Val Gln Leu Val 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

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

Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Ser Ser Thr Ile Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Gly Trp Tyr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

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

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

Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

225		230		235		240									
Pro	Pro	Lys	Pro	Lys 245	Asp	Thr	Leu	Met	Ile 250	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu 255	Val
Thr	Cys	Val	Val 260	Val	Asp	Val	Ser	His 265	Glu	Asp	Pro	Glu	Val 270	Gln	Phe
Asn	Trp	Tyr 275	Val	Asp	Gly	Val	Glu 280	Val	His	Asn	Ala	Lys 285	Thr	Lys	Pro
Arg	Glu 290	Glu	Gln	Phe	Asn	Ser 295	Thr	Phe	Arg	Val	Val 300	Ser	Val	Leu	Thr
Val 305	Val	His	Gln	Asp	Trp 310	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu 315	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val 320
Ser	Asn	Lys	Gly	Leu 325	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu 330	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys 335	Thr
Lys	Gly	Gln	Pro 340	Arg	Glu	Pro	Gln	Val 345	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro 350	Ser	Arg
Glu	Glu	Met 355	Thr	Lys	Asn	Gln	Val 360	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu 365	Val	Lys	Gly
Phe	Tyr 370	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala 375	Val	Glu	Trp	Glu	Ser 380	Asn	Gly	Gln	Pro
Glu 385	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr 390	Thr	Pro	Pro	Met	Leu 395	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser 400
Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser 405	Lys	Leu	Thr	Val	Asp 410	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln 415	Gln
Gly	Asn	Val	Phe 420	Ser	Cys	Ser	Val	Met 425	His	Glu	Ala	Leu	His 430	Asn	His
Tyr	Thr	Gln 435	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu 440	Ser	Pro	Gly	Lys				
<210>	41														
<211>	214														
<212>	PRT														
<213>	智人														
<400>	41														
Asp	Ile	Gln	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly
1				5				10						15	
Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly	Ile	Ser	Ser	Trp
			20					25					30		

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Pro
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 100 105 110
 Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 115 120 125
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 130 135 140
 Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 145 150 155 160
 Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 165 170 175
 Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 180 185 190
 Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 195 200 205
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

申請專利範圍

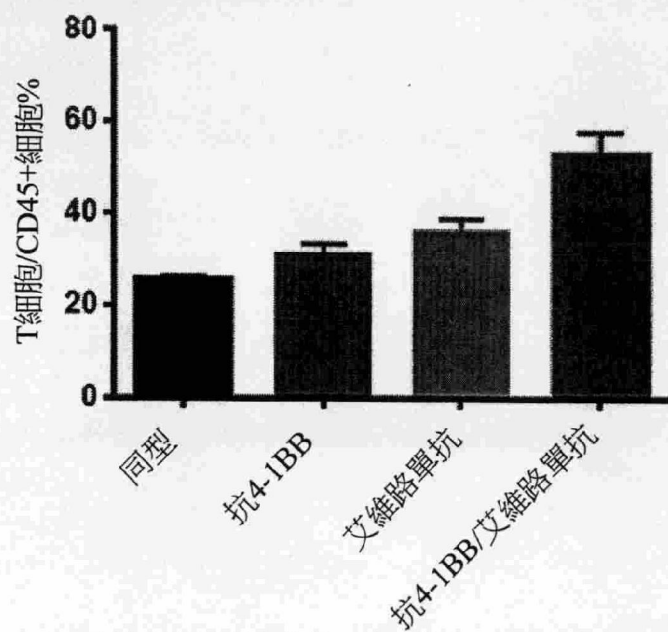
1. 一種計劃性死亡配位體1蛋白質(PD-L1)之拮抗劑之用途，其係用於製造用以治療個體癌症的醫藥品，其中該醫藥品係用於與VEGFR抑制劑併用，其中該PD-L1拮抗劑為包含以下之抗PD-L1單株抗體：具有根據SEQ ID NO:2、3及4的胺基酸序列之三個重鏈可變區的CDR，及具有根據SEQ ID NO:5、6及7的胺基酸序列之三個輕鏈可變區的CDR，且其中該VEGFR抑制劑為N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基硫基]-苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
2. 一種VEGFR抑制劑之用途，其係用於製造用以治療個體癌症的醫藥品，其中該醫藥品係用於與計劃性死亡配位體1蛋白質(PD-L1)之拮抗劑併用，且其中該VEGFR抑制劑為N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基硫基]-苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽，且此外其中該PD-L1拮抗劑為包含以下之抗PD-L1單株抗體：具有根據SEQ ID NO:2、3及4的胺基酸序列之三個重鏈可變區的CDR，及具有根據SEQ ID NO:5、6及7的胺基酸序列之三個輕鏈可變區的CDR。
3. 如請求項1或2之用途，其中該癌症為腎細胞癌。
4. 如請求項1或2之用途，其中該PD-L1拮抗劑為艾維路單抗(avelumab)且該VEGFR抑制劑為阿西替尼(axitinib)。
5. 如請求項1或2之用途，其中該PD-L1拮抗劑係用於以至少5 mg/kg或10 mg/kg之初始劑量投與；且該VEGFR抑制劑係用於以至少3 mg/kg或5 mg/kg之初始劑量投與。
6. 如請求項1或2之用途，其中該PD-L1拮抗劑係用於以每兩週一次投與；且該VEGFR抑制劑係用於以每天兩次投與。

7. 如請求項6之用途，其中該PD-L1拮抗劑係用於以1小時靜脈內輸注投與，且該VEGFR抑制劑係經口投與。
8. 如請求項7之用途，其中該VEGFR抑制劑係用於與或不與食物投與。
9. 如請求項7之用途，其中該VEGFR抑制劑係用於在連續給藥時程中投與。
10. 如請求項1或2之用途，其中該VEGFR抑制劑經調配為5 mg錠劑。
11. 如請求項1或2之用途，其中該PD-L1拮抗劑經調配成液體醫藥品且該VEGFR抑制劑經調配成1 mg錠劑、3 mg錠劑或5 mg錠劑。
12. 一種套組，其包含第一容器、第二容器及藥品說明書，其中該第一容器包含至少一種劑量之包含計劃性死亡配位體1蛋白質(PD-L1)之拮抗劑之藥劑，該第二容器包含至少一種劑量之包含VEGFR抑制劑之藥劑，且該藥品說明書包含使用該等藥劑治療個體癌症的說明，其中該PD-L1拮抗劑為包含以下之抗PD-L1單株抗體：具有根據SEQ ID NO:2、3及4的胺基酸序列之三個重鏈可變區的CDR，及具有根據SEQ ID NO:5、6及7的胺基酸序列之三個輕鏈可變區的CDR，且其中該VEGFR抑制劑為N-甲基-2-[3-((E)-2-吡啶-2-基-乙烯基)-1H-吡啶-6-基硫基]-苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。
13. 如請求項12之套組，其中該等說明書說明該等藥劑意欲用於治療患有癌症之個體，該癌症藉由免疫組織化學(IHC)分析法之PD-L1表現測試為陽性。
14. 如請求項12或13之套組，其中該PD-L1拮抗劑為經調配成液體醫藥品之艾維路單抗，且該VEGFR抑制劑為經調配成1 mg錠劑或5 mg錠劑之阿西替尼。

15. 如請求項1或2之用途，其中該癌症為膀胱癌、乳癌、透明細胞腎臟癌症、頭部/頸部鱗狀細胞癌、肺鱗狀細胞癌、惡性黑素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌、小細胞肺癌(SCLC)、三陰性乳癌、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma；HL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓細胞白血病-1蛋白質(Mcl-1)、骨髓發育不良症候群(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、頭部及頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)或小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)。
16. 如請求項1或2之用途，其中該癌症為晚期腎細胞癌。
17. 如請求項16之用途，其中該腎細胞癌為過去未曾治療之晚期腎細胞癌。
18. 如請求項12或13之套組，其中該癌症為膀胱癌、乳癌、透明細胞腎臟癌症、頭部/頸部鱗狀細胞癌、肺鱗狀細胞癌、惡性黑素瘤、非小細胞肺癌(NSCLC)、卵巢癌、胰臟癌、前列腺癌、腎細胞癌、小細胞肺癌(SCLC)、三陰性乳癌、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、急性骨髓白血病(AML)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、瀰漫性大型B細胞淋巴瘤(DLBCL)、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma；HL)、套細胞淋巴瘤(MCL)、多發性骨髓瘤(MM)、骨髓細胞白血病-1蛋白質(Mcl-1)、骨髓發育不良症候群(MDS)、非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)、頭部及頸部鱗狀細胞癌(SCCHN)或小型淋巴球性淋巴瘤(SLL)。
19. 如請求項12或13之套組，其中該癌症為晚期腎細胞癌。

20. 如請求項19之套組，其中該腎細胞癌為過去未曾治療之晚期腎細胞癌。

圖式



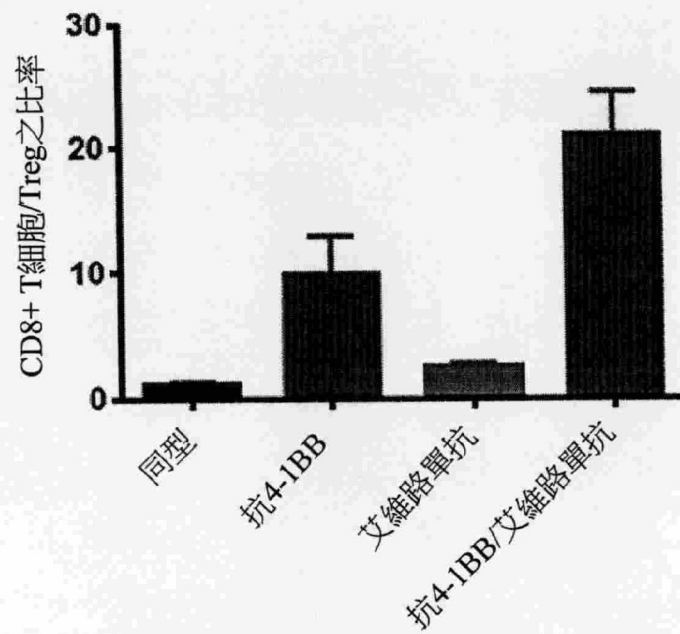
抗4-1BB/艾維路單抗

與同型對比, $p < 0.0001$

與抗4-1BB對比, $p < 0.01$

與艾維路單抗對比, $p < 0.05$

圖1



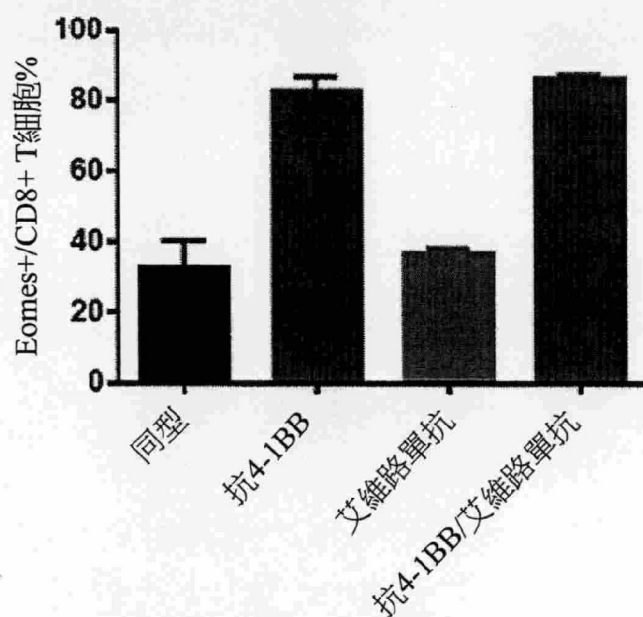
抗4-1BB/艾維路單抗

與同型對比, $p < 0.01$

與抗4-1BB對比, $p < 0.05$

與艾維路單抗對比, $p < 0.01$

圖2



抗4-1BB/艾維路單抗

與同型對比, $p < 0.0001$

與抗4-1BB對比, 不顯著

與艾維路單抗對比, $p < 0.0001$

圖3