201934578

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201934578 A

(43)公開日： 中華民國 108 (2019) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：107145062 (22)申請日： 中華民國 107 (2018) 年 12 月 13 日

(51)Int. Cl.： *C07K16/28 (2006.01)* *A61K39/395 (2006.01)*

(30)優先權：2017/12/14 歐洲專利局 17207423.9

2018/03/05 歐洲專利局 18160044.6

(71)申請人：瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：波西達 賽德 BOUSEIDA, SAID (FR)；珊多佛 莫拉李斯 費德瑞可 SANDOVAL MORALES, FEDERICO (CR)；莎洛 荷西 SARO, JOSE (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：22 項 圖式數：0 共 66 頁

(54)名稱

治療方法

TREATMENT METHOD

(57)摘要

本發明係關於癌症治療，尤其關於使用 CEA CD3 雙特異性抗體及 PD-1 軸結合拮抗劑進行之癌症治療。

The present invention relates to the treatment of cancer, in particular to the treatment of cancer using a CEA CD3 bispecific antibody and a PD-1 axis binding antagonist.

【發明說明書】

【中文發明名稱】

治療方法

【英文發明名稱】

TREATMENT METHOD

【技術領域】

【0001】 本發明係關於癌症治療，尤其關於使用CEA CD3雙特異性抗體及PD-1軸結合拮抗劑進行之癌症治療。

【先前技術】

【0002】 T細胞活化雙特異性抗體為經設計以將細胞毒性T細胞抵靠腫瘤細胞接合之一類新穎癌症治療劑。此抗體與T細胞上之CD3及腫瘤細胞上表現之抗原的同時結合將迫使腫瘤細胞與T細胞之間的臨時相互作用，引起T細胞活化及腫瘤細胞之後續溶解。

【0003】 CEA TCB (RG7802，RO6958688， 昔比塔單抗(cibisatamab))為靶向腫瘤細胞上之CEA及T細胞上之CD3ε之新穎T細胞活化雙特異性抗體。在小鼠模型中，CEA TCB顯示強效抗腫瘤活性，引起瘤內T細胞浸潤及活化增加且上調PD-L1/PD-1路徑。其當前在兩個進行中的劑量遞增I期研究中測試，在患有晚期CEA陽性腫瘤之患者中以單藥療法形式或與阿特珠單抗組合給與。

【0004】 已證實建立T細胞活化雙特異性抗體之安全且有效的給藥方案具有挑戰性。對於數種T細胞活化雙特異性抗體，已報告上升給藥方案(參見例如WO 2011/051307、WO 2016/081490、WO 2018/093821、Blincyto®處方資訊(07/2017版本；在2018年11月22日在

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/125557s008lbl.pdf)處獲取)。

【發明內容】

【0005】 本發明提供用於以最佳化功效及安全性治療癌症之CEA CD3雙特異性抗體，諸如與諸如阿特珠單抗之PD-1軸結合拮抗劑組合之CEA TCB的給藥方案。

【0006】 在第一態樣中，本發明提供一種用於癌症治療之CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB，其中該治療包含投與與PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗組合之CEA CD3雙特異性抗體，

其中該CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量，尤其以約100 mg之劑量每週(QW)或每三週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑尤其以固定劑量，更尤其以約1200 mg之固定劑量每3週(Q3W)投與。

【0007】 在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包含投與CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB，及PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗，

其中該CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量，尤其以約100 mg之劑量每週(QW)或每三週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑尤其以固定劑量，更尤其以約1200 mg之固定劑量每3週(Q3W)投與。

【0008】 在又另一態樣中，本發明提供CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB在治療癌症之藥劑之製造中的用途，其中該治療包含投與與PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗組合之CEA CD3雙特異性抗體，

其中該CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量，尤其以約100 mg之劑量每週(QW)或每三週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑尤其以固定劑量，更尤其以約1200 mg之固定劑量每3週(Q3W)投與。

【0009】 在另一態樣中，本發明提供一種用於癌症治療之CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB，其中該治療包含投與與PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗組合之CEA CD3雙特異性抗體，

其中該CEA CD3雙特異性抗體最初用於以遞增劑量每週(QW)進行之一定數目的投與，尤其3、4、5或6次投與，且隨後以固定劑量，尤其以與該等遞增劑量中之最後一次劑量相同的劑量每週(QW)或每3週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑尤其以固定劑量，更尤其以約1200 mg之固定劑量每3週(Q3W)投與。

【0010】 在另一態樣中，本發明提供一種治療癌症之方法，其包含投與CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB，及PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗，

其中該CEA CD3雙特異性抗體最初用於以遞增劑量每週(QW)進行之一定數目的投與，尤其3、4、5或6次投與，且隨後以固定劑量，尤其以與該等遞增劑量中之最後一次劑量相同的劑量每週(QW)或每3週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑尤其以固定劑量，更尤其以約1200 mg之固定劑量每3週(Q3W)投與。

【0011】 在又另一態樣中，本發明提供CEA CD3雙特異性抗體，尤

其CEA TCB在治療癌症之藥劑之製造中的用途，其中該治療包含投與與PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗組合之CEA CD3雙特異性抗體，

其中該CEA CD3雙特異性抗體最初用於以遞增劑量每週(QW)進行之一定數目的投與，尤其3、4、5或6次投與，且隨後以固定劑量，尤其以與該等遞增劑量中之最後一次劑量相同的劑量每週(QW)或每3週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑尤其以固定劑量，更尤其以約1200 mg之固定劑量每3週(Q3W)投與。

【實施方式】

【0012】 上文及本文所描述之CEA CD3雙特異性抗體、方法或用途可單獨或組合地併有下文中所描述之特徵中之任一者(除非上下文以其他方式規定)。

【0013】 本文中之CEA CD3雙特異性抗體為特異性結合至CD3及CEA之雙特異性抗體。尤其適用之CEA CD3雙特異性抗體描述於例如PCT公開案第WO 2014/131712號(以全文引用之方式併入本文中)中。

【0014】 術語「雙特異性」意謂抗體能夠特異性結合至至少兩種不同的抗原決定子。典型地，雙特異性抗體包含兩個抗原結合位點，其各自對不同抗原決定子具有特異性。在某些實施例中，雙特異性抗體能夠同時結合兩個抗原決定子，尤其在兩個不同細胞上表現之兩個抗原決定子。

【0015】 如本文所用，術語「抗原決定子」與「抗原」及「抗原決定基」同義，且係指多肽大分子上的位點(例如相連胺基酸區段或由非相連胺基酸之不同區域構成的構形組態)，該位點與抗原結合部分結合，形成抗原結合部分-抗原複合物。適用的抗原決定子可發現於例如腫瘤細胞

表面上、病毒所感染細胞之表面上、其他病變細胞表面上、免疫細胞表面上、游離於血清中及/或細胞外基質(ECM)中。

【0016】 如本文所使用，術語「抗原結合部分」係指特異性結合至抗原決定子之多肽分子。在一個實施例中，抗原結合部分能夠使其所連接的實體(例如第二抗原結合部分)指向靶位點，例如攜帶抗原決定子的特定類型腫瘤細胞。在另一實施例中，抗原結合部分能夠經由其靶抗原(例如T細胞受體複合物抗原)活化信號傳導。抗原結合部分包括如本文進一步定義之抗體及其片段。特定抗原結合部分包括抗體之抗原結合域，包含抗體重鏈可變區及抗體輕鏈可變區。在某些實施例中，抗原結合部分可包含如本文進一步定義及此項技術中已知的抗體恆定區。適用之重鏈恆定區包括五種同型中之任一者：α、δ、ε、γ或μ。適用之輕鏈恆定區包括兩種同型中之任一者：κ及λ。

【0017】 「特異性結合」意謂結合對抗原具選擇性且可與非所需或非特異性相互作用區分。抗原結合部分結合至特定抗原性決定子之能力可經由酶聯免疫吸附劑分析法(ELISA)或熟習此項技術者熟悉的其他技術量測，例如表面電漿子共振(SPR)技術(在BIAcore儀器上分析) (Liljeblad等人, Glyco J 17, 323-329 (2000))及傳統結合分析(Heeley, Endocr Res 28, 217-229 (2002))。在一個實施例中，如例如藉由SPR量測，抗原結合部分與不相關蛋白之結合程度低於抗原結合部分與抗原之結合的約10%。在某些實施例中，結合至抗原之抗原結合部分，或包含彼抗原結合部分之抗體的解離常數(K_D) ≤ 1 μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM或≤ 0.001 nM (例如10^{-8} M或更小，例如10^{-8} M至10^{-13} M，例如10^{-9} M至10^{-13} M)。

【0018】「親和力」係指分子(例如，受體)之單個結合位點與其結合搭配物(例如，配位體)之間的非共價相互作用總和之強度。除非另外指明，否則如本文所使用，「結合親和力」係指反映結合對成員(例如抗原結合部分與抗原，或受體與其配體)之間的1:1相互作用的固有結合親和力。分子X對其搭配物Y之親和力一般可由解離常數(Kd)表示，解離常數為解離速率常數與締合速率常數(分別為k_{off}及k_{on})之比率。因此，等效親和力可包含不同速率常數，只要速率常數之比率保持相同即可。親和力可藉由此項技術中已知的沿用已久之方法，包括本文所述之方法量測。一種用於測量親和力之特定方法為表面電漿子共振(SPR)。

【0019】除非另外指明，否則「CD3」係指來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)、非人類靈長類動物(例如食蟹獼猴)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))的任何原生CD3。該術語涵蓋「全長」未經處理之CD3以及由在細胞中處理產生之任何形式之CD3。該術語亦涵蓋天然存在之CD3變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。在一個實施例中，CD3為人類CD3，尤其人類CD3之ε次單元(CD3ε)。人類CD3ε之胺基酸序列展示於UniProt (www.uniprot.org)寄存編號P07766(版本144)或NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_000724.1中。亦參見SEQ ID NO: 22。食蟹獼猴[食蟹猴] CD3ε之胺基酸序列展示於NCBI GenBank編號BAB71849.1中。亦參見SEQ ID NO: 23。

【0020】除非另外指明，否則「癌胚抗原」或「CEA」(亦稱為癌胚抗原相關細胞黏附分子5 (CEACAM5))係指來自任何脊椎動物來源(包括哺乳動物，諸如靈長類動物(例如人類)、非人類靈長類動物(例如食蟹獼猴)及嚙齒動物(例如小鼠及大鼠))之任何原生CEA。該術語涵蓋「全

長」未經處理之CEA以及由在細胞中處理產生之任何形式之CEA。該術語亦涵蓋天然存在之CEA變異體，例如剪接變異體或對偶基因變異體。在一個實施例中，CEA為人類CEA。人類CEA之胺基酸序列展示於UniProt (www.uniprot.org)寄存編號P06731，或NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/) RefSeq NP_004354.2中。

【0021】 如本文所使用，當各類型部分超過一種時，為了便於區別，結合Fab分子使用術語「第一」、「第二」或「第三」。除非明確如此陳述，否則此等術語之使用不旨在賦予雙特異性抗體之特定順序或方向。

【0022】 如本文所使用，術語「價」表示抗體中存在指定數目之抗原結合位點。因此，術語「單價結合至抗原」表示抗體中存在一個(且不超過一個)對抗原具有特異性之抗原結合位點。

【0023】 術語「抗體」在本文中以最廣泛意義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所需抗原結合活性即可。

【0024】 術語「全長抗體」、「完整抗體」及「完全抗體」在本文中可互換使用，其係指結構與原生抗體結構基本上類似的抗體。

【0025】 「抗體片段」係指不同於完整抗體，包含完整抗體之一部分，結合完整抗體所結合之抗原的分子。抗體片段之實例包括但不限於Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體(例如scFv)及單域抗體。關於某些抗體片段之綜述，參見Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)。關於scFv片段之綜述，參見例如Plückthun, The Pharmacology of Monoclonal Antibodies, 第113卷, Rosenburg及Moore編, Springer-Verlag, New York, 第269-315頁(1994)；亦參見

WO93/16185；及美國專利第5,571,894號及第5,587,458號。關於包含救助受體結合抗原決定基殘基及具有延長之活體內半衰期之Fab及$F(ab')_2$片段的論述，參見美國專利第5,869,046號。雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點之抗體片段，其可為二價或雙特異性抗體片段。參見例如EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)；及Hollinger等人, Proc Natl Acad Sci USA 90, 6444-6448 (1993)。三功能抗體及四功能抗體亦描述於Hudson等人, Nat Med 9, 129-134 (2003)中。單域抗體為包含抗體重鏈可變域之全部或一部分或輕鏈可變域之全部或一部分的抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人類單域抗體(Domantis, Inc., Waltham, MA；參見例如美國專利第6,248,516 B1號)。如本文所描述，抗體片段可藉由各種技術製得，包括但不限於完整抗體之蛋白分解消化以及由重組宿主細胞(例如大腸桿菌或噬菌體)產生。

【0026】 術語「可變區」或「可變域」係指參與抗體與抗原結合之抗體重鏈或輕鏈域。原生抗體之重鏈及輕鏈可變域(分別為VH及VL)一般具有類似的結構，其中各域包含四個保守性構架區(FR)及三個高變區(HVR)。參見例如Kindt等人, Kuby Immunology, 第6版, W.H. Freeman and Co., 第91頁(2007)。單一VH或VL域可足以賦予抗原結合特異性。如本文關於可變區序列所使用，「Kabat編號」係指Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, 公共衛生署(Public Health Service), 美國國家衛生研究院(National Institutes of Health), Bethesda, MD (1991)所闡述之編號系統。

【0027】 如本文所使用，重鏈及輕鏈之所有恆定區及恆定域的胺基酸位置均根據Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological

Interest, 第5版, 公共衛生署, 美國國家衛生研究院, Bethesda, MD (1991)中所描述之Kabat編號系統進行編號，在本文中稱為「根據Kabat編號」或「Kabat編號」。具體而言，κ及λ同型之輕鏈恆定域CL使用Kabat編號系統(參見Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, 公共衛生署, 美國國家衛生研究院, Bethesda, MD (1991)之第647-660頁)且重鏈恆定域(CH1、鉸鏈、CH2及CH3)使用Kabat EU索引編號系統(參見第661-723頁)，在此情況下，在本文中藉由參考「根據Kabat EU索引編號」來進一步澄清。

【0028】 如本文所使用，術語「高變區」或「HVR」係指抗體可變域中之各區域，其序列高變(「互補決定區」或「CDR」)及/或形成結構上限定之環(「高變環」)及/或含有抗原接觸殘基(「抗原觸點」)。一般而言，抗體包含六個HVR；三個在VH (H1、H2、H3)中，且三個在VL (L1、L2、L3)中。本文中之例示性HVR包括：

(a)出現在胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處之高變環(Chothia及Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))；

(b)出現在胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)及95-102 (H3)處之CDR (Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版, 公共衛生署, 美國國家衛生研究院, Bethesda, MD (1991))；

(c)出現在胺基酸殘基27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)及93-101 (H3)處之抗原觸點(MacCallum等人, *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))；及

(d) (a)、(b)及/或(c)之組合，包括HVR胺基酸殘基46-56 (L2)、47-56 (L2)、48-56 (L2)、49-56 (L2)、26-35 (H1)、26-35b (H1)、49-65 (H2)、93-102 (H3)及94-102 (H3)。

【0029】 除非另外指示，否則在本文中，根據Kabat等人之前述文獻對可變域中之HVR殘基及其他殘基(例如FR殘基)進行編號。

【0030】 「構架」或「FR」係指除高變區(HVR)殘基以外的可變域殘基。可變域之FR一般由四個FR域組成：FR1、FR2、FR3及FR4。因此，在VH (或VL)中，HVR及FR序列一般依以下次序呈現：FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0031】 抗體或免疫球蛋白之「類別」係指其重鏈所具有之恆定域或恆定區的類型。存在五個主要類別之抗體：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干者可進一步分成亞類(同型)，例如IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1及IgA_2。對應於不同類別免疫球蛋白之重鏈恆定域分別稱作α、δ、ε、γ及μ。

【0032】 「Fab分子」係指由免疫球蛋白之重鏈(「Fab重鏈」)之VH及CH1域及輕鏈(「Fab輕鏈」)之VL及CL域組成的蛋白質。

【0033】 「互換型」Fab分子(亦稱為「互換Fab」)意謂Fab重鏈及Fab輕鏈之可變域或恆定域交換(亦即相互替代)的Fab分子，亦即互換型Fab分子包含由輕鏈可變域VL及重鏈恆定域1 CH1構成之肽鏈(VL-CH1，在N端至C端方向上)及由重鏈可變域VH及輕鏈恆定域CL構成之肽鏈(VH-CL，在N端至C端方向上)。為了清楚起見，在Fab輕鏈與Fab重鏈之可變域交換的互換型Fab分子中，包含重鏈恆定域1 CH1之肽鏈在本文中稱為(互換型) Fab分子之「重鏈」。相反，在Fab輕鏈與Fab重鏈之恆定域發生

交換的互換型Fab分子中，包含重鏈可變域VH的肽鏈在本文中稱為(互換型) Fab分子之「重鏈」。

【0034】 與此相反，「習知」Fab分子意謂呈天然格式，亦即包含由重鏈可變域及恆定域(VH-CH1，在N端至C端方向上)構成之重鏈及由輕鏈可變域及恆定域構成之輕鏈(VL-CL，在N端至C端方向上)的Fab分子。

【0035】 術語「免疫球蛋白分子」係指具有天然存在之抗體結構的蛋白質。舉例而言，IgG類免疫球蛋白為約150,000道爾頓(dalton)之雜四聚體糖蛋白，其由兩條輕鏈及兩條重鏈經二硫鍵鍵結而構成。自N端至C端，各重鏈具有可變域(VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變區；後接三個恆定域(CH1、CH2及CH3)，亦稱為重鏈恆定區。類似地，自N端至C端，各輕鏈具有可變域(VL)，亦稱為可變輕鏈域或輕鏈可變區，後接恆定輕鏈(CL)域，亦稱為輕鏈恆定區。免疫球蛋白之重鏈可歸為五種類型中之一者，該五種類型稱為α (IgA)、δ (IgD)、ε (IgE)、γ (IgG)或μ (IgM)，其中一些可進一步分成亞型，例如γ_1 (IgG_1)、γ_2 (IgG_2)、γ_3 (IgG_3)、γ_4 (IgG_4)、α_1 (IgA_1)及α_2 (IgA_2)。免疫球蛋白之輕鏈基於其恆定域之胺基酸序列可歸為兩種類型中之一者，該兩種類型稱為卡帕(kappa；κ)及拉姆達(lambda；λ)。免疫球蛋白基本上由兩個Fab分子及一個Fc域經由免疫球蛋白鉸鏈區連接而組成。

【0036】 本文術語「Fc域」或「Fc區」用於定義含有恆定區之至少一部分的免疫球蛋白重鏈的C端區。該術語包括原生序列Fc區及變異型Fc區。雖然IgG重鏈之Fc區的邊界可能稍微變化，但人類IgG重鏈Fc區通常定義為自Cys226或自Pro230延伸至重鏈之羧基端。然而，宿主細胞所產生的抗體可能在重鏈C端經歷一或多個(尤其一或兩個)胺基酸之轉譯後分

裂。因此，宿主細胞藉由表現編碼全長重鏈之特定核酸分子產生的抗體可包括全長重鏈，或其可包括全長重鏈之分裂變異體。此可為重鏈之最後兩個C端胺基酸為甘胺酸(G446)及離胺酸(K447，根據Kabat EU索引編號)的情況。因此，Fc區之C端離胺酸(Lys447)或C端甘胺酸(Gly446)及離胺酸(K447)可能存在或可能不存在。除非本文另外說明，否則Fc區或恆定區中之胺基酸殘基之編號係根據EU編號系統，亦稱為EU索引，如Kabat等人, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, 美國公共衛生署, 國家衛生研究院, Bethesda, MD (1991)中所描述(亦參見上文)。如本文所使用，Fc域之「次單元」係指形成二聚Fc域之兩個多肽中的一個，亦即包含免疫球蛋白重鏈之C端恆定區的多肽，其能夠穩定自結合。舉例而言，IgG Fc域之次單元包含IgG CH2及IgG CH3恆定域。

【0037】「促進Fc域之第一及第二次單元之締合的修飾」為肽主鏈之操縱或Fc域次單元之轉譯後修飾，其減少或阻止包含Fc域次單元之多肽與一致多肽締合形成均二聚體。如本文所使用之促進締合之修飾尤其包括對期望締合之兩個Fc域次單元(亦即Fc域之第一及第二次單元)中之每一者所做的單獨修飾，其中該等修飾彼此互補，以便促進兩個Fc域次單元之締合。舉例而言，促進締合之修飾可改變Fc域次單元中之一或兩者的結構或電荷，以便分別使其在空間上或靜電上有利的締合。因此，在包含第一Fc域次單元之多肽與包含第二Fc域次單元之多肽之間發生(雜)二聚合，其可能不一致，意為融合至次單元之另外組分(例如抗原結合部分)不相同。在一些實施例中，促進締合之修飾包含Fc域中之胺基酸突變，特定言之胺基酸取代。在一特定實施例中，促進締合之修飾包含Fc域之兩個次單元中之每一者中的各別胺基酸突變，特定言之胺基酸取代。

【0038】 術語「效應物功能」係指可歸因於抗體之Fc區的彼等生物活性，其因抗體同型而異。抗體效應物功能之實例包括：C1q結合及補體依賴性細胞毒性(CDC)、Fc受體結合、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、細胞介素分泌、抗原呈現細胞對免疫複合體介導之抗原的攝取、細胞表面受體(例如B細胞受體)之下調及B細胞活化。

【0039】 相對於參考多肽序列之「胺基酸序列一致性百分比(%)」定義為在比對序列且引入空位(若需要)以達到最大序列一致性百分比之後，候選序列中之與參考多肽序列胺基酸殘基一致的胺基酸殘基百分比，且不將任何保守性取代基視為序列一致性之部分。出於測定胺基酸序列一致性百分比之目的的比對可以此項技術中之技能範圍內的各種方式達成，例如使用公開可獲得的電腦軟體，諸如BLAST、BLAST-2、Clustal W、Megalign (DNASTAR)軟體或FASTA套裝程式。熟習此項技術者可確定適用於比對序列之參數，包括在所比較序列之全長內達成最大比對所需的任何演算法。然而，出於本文之目的，胺基酸序列一致性%值係使用FASTA套裝36.3.8c版或更近版中之ggsearch程式，用BLOSUM50比較矩陣來產生。FASTA套裝程式的作者為W. R. Pearson及D. J. Lipman (1988),「Improved Tools for Biological Sequence Analysis」, PNAS 85:2444-2448；W. R. Pearson (1996)「Effective protein sequence comparison」Meth. Enzymol. 266:227-258；及Pearson等人(1997) Genomics 46:24-36，且公開獲自http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/fasta_down.shtml。或者，可以使用在http://fasta.bioch.virginia.edu/fasta_www2/index.cgi可存取的

公共伺服器來比較序列，使用ggsearch (全域蛋白質:蛋白質)程式及預設選項(BLOSUM50；開端：-10；ext：-2；Ktup = 2)以確保進行全域比對而非局域比對。胺基酸一致性百分比在輸出比對標題中給出。

【0040】「活化Fc受體」為在與抗體Fc域接合之後，引發信號傳導事件，刺激攜帶受體之細胞執行效應物功能的Fc受體。人類活化Fc受體包括FcγRIIIa (CD16a)、FcγRI (CD64)、FcγRIIa (CD32)及FcαRI (CD89)。

【0041】「結合減弱」(例如與Fc受體之結合減弱)係指如藉由例如SPR所量測，各別相互作用之親和力降低。為了清楚起見，該術語亦包括親和力降低至零(或低於分析方法之偵測極限)，亦即相互作用完全消除。相反，「結合增強」係指各別相互作用之結合親和力增加。

【0042】「融合」意謂組分(例如Fab分子及Fc域次單元)由肽鍵直接或經由一或多個肽連接子連接。

【0043】CEA CD3雙特異性抗體包含特異性結合至CD3之第一抗原結合部分及特異性結合至CEA之第二抗原結合部分。

【0044】在一個實施例中，第一抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 1之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 2之HCDR2及SEQ ID NO: 3之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 4之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 5之LCDR2及SEQ ID NO: 6之LCDR3。

【0045】在一個實施例中，第二抗原結合部分包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 9之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 10之HCDR2及SEQ ID NO: 11之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 12之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 13之LCDR2及SEQ ID NO: 14之LCDR3。

【0046】 在一特定實施例中，CEA CD3雙特異性抗體包含

(i)第一抗原結合部分，其特異性結合至CD3且包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 1之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 2之HCDR2及SEQ ID NO: 3之HCDR3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 4之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 5之LCDR2及SEQ ID NO: 6之LCDR3；及

(ii)第二抗原結合部分，其特異性結合至CEA且包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 9之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 10之HCDR2及SEQ ID NO: 11之HCDR3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 12之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 13之LCDR2及SEQ ID NO: 14之LCDR3。

【0047】 在一個實施例中，第一抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

【0048】 在一個實施例中，第一抗原結合部分包含SEQ ID NO: 7之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區序列。

【0049】 在一個實施例中，第二抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 15之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

【0050】 在一個實施例中，第二抗原結合部分包含SEQ ID NO: 15之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區序列。

【0051】 在一些實施例中，第一及/或第二抗原結合部分為Fab分子。在一些實施例中，第一抗原結合部分為互換型Fab分子，其中Fab輕鏈及Fab重鏈之可變區或恆定區交換。在此類實施例中，第二抗原結合部分較佳為習知Fab分子。

【0052】 在一些實施例中，第一及第二抗原結合部分視情況經由肽連接子彼此融合。

【0053】 在一些實施例中，第一及第二抗原結合部分各自為Fab分子，且(i)第二抗原結合部分在Fab重鏈之C端與第一抗原結合部分之Fab重鏈之N端融合，或(ii)第一抗原結合部分在Fab重鏈之C端與第二抗原結合部分之Fab重鏈之N端融合。

【0054】 在一些實施例中，CEA CD3雙特異性抗體提供與CD3之單價結合。

【0055】 在特定實施例中，CEA CD3雙特異性抗體包含特異性結合至CD3之單個抗原結合部分，及特異性結合至CEA之兩個抗原結合部分。因此，在一些實施例中，CEA CD3雙特異性抗體包含特異性結合至CEA之第三抗原結合部分。在一些實施例中，第三抗原部分與第一抗原結合部分一致(例如亦為Fab分子且包含相同胺基酸序列)。

【0056】 在具體實施例中，CEA CD3雙特異性抗體進一步包含由第一及第二次單元構成之Fc域。在一個實施例中，Fc域為IgG Fc域。在一特定實施例中，Fc域為IgG_1 Fc域。在另一實施例中，Fc域為IgG_4 Fc域。在一更特定實施例中，Fc域為包含位置S228 (Kabat EU索引編號)處之胺基酸取代，尤其胺基酸取代S228P的IgG_4 Fc域。此胺基酸取代減少活體內IgG_4抗體之Fab臂交換(參見Stubenrauch等人, Drug Metabolism and

Disposition 38, 84-91 (2010))。在另一特定實施例中，Fc域為人類Fc域。在一尤其較佳實施例中，Fc域為人類IgG_1 Fc域。人類IgG_1 Fc區之例示性序列在SEQ ID NO: 21中給出。

【0057】 在一些實施例中，其中第一、第二及(當存在時)第三抗原結合部分各自為Fab分子，(a) (i)第二抗原結合部分在Fab重鏈之C端與第一抗原結合部分之Fab重鏈之N端融合，且第一抗原結合部分在Fab重鏈之C端與Fc域之第一次單元之N端融合，或(ii)第一抗原結合部分在Fab重鏈之C端與第二抗原結合部分之Fab重鏈之N端融合，且第二抗原結合部分在Fab重鏈之C端與Fc域之第一次單元之N端融合；及(b)第三抗原結合部分(當存在時)在Fab重鏈之C端與Fc域之第二次單元之N端融合。

【0058】 在特定實施例中，Fc域包含促進Fc域之第一及第二次單元之締合的修飾。人類IgG Fc域之兩個次單元之間的最廣泛蛋白質-蛋白質相互作用位點處於CH3域。因此，在一個實施例中，該修飾存在於Fc域之CH3域中。

【0059】 在一特定實施例中，促進Fc域之第一及第二次單元之締合的該修飾為所謂的「臼包杵(knob-into-hole)」型修飾，包含發生於Fc域之兩個次單元中之一者的「杵」型修飾及發生於Fc域之兩個次單元中之另一者中的「臼」型修飾。臼包杵技術描述於例如US 5,731,168；US 7,695,936；Ridgway等人, Prot Eng 9, 617-621 (1996)及Carter, J Immunol Meth 248, 7-15 (2001)中。一般而言，方法包括在第一多肽之界面處引入隆凸(「杵」)及在第二多肽之界面處引入相應凹穴(「臼」)，使得隆凸可定位於凹穴中以便促進雜二聚體形成且阻礙均二聚體形成。藉由用較大側鏈(例如酪胺酸或色胺酸)置換第一多肽界面中之小胺基酸側鏈來

構建隆凸。藉由用較小胺基酸側鏈(例如丙胺酸或蘇胺酸)置換大胺基酸側鏈而在第二多肽界面中產生尺寸與隆凸相同或類似的補償性凹穴。

【0060】 因此，在一些實施例中，Fc域之第一次單元之CH3域中的胺基酸殘基經具有較大側鏈體積的胺基酸殘基置換，由此在第一次單元之CH3域內產生可定位於第二次單元之CH3域內之凹穴中的隆凸，且Fc域之第二次單元之CH3域中的胺基酸殘基經具有較小側鏈體積的胺基酸殘基置換，由此在第二次單元之CH3域內產生可供第一次單元之CH3域內之隆凸可定位於其中的凹穴。較佳地，具有較大側鏈體積之該胺基酸殘基選自由精胺酸(R)、苯丙胺酸(F)、酪胺酸(Y)及色胺酸(W)組成之群。較佳地，具有較小側鏈體積之該胺基酸殘基選自由丙胺酸(A)、絲胺酸(S)、蘇胺酸(T)及纈胺酸(V)組成之群。隆凸及凹穴可藉由改變編碼多肽之核酸，例如藉由定點突變誘發或藉由肽合成產生。

【0061】 在特定此類實施例中，在Fc域之第一次單元中，位置366處之蘇胺酸殘基經色胺酸殘基(T366W)置換，且在Fc域之第二次單元中，位置407處之酪胺酸殘基經纈胺酸殘基(Y407V)置換且視情況地，位置366處之蘇胺酸殘基經絲胺酸殘基(T366S)置換且位置368處之白胺酸殘基經丙胺酸殘基(L368A)置換(根據Kabat EU索引編號)。在另一實施例中，在Fc域之第一次單元中，另外，位置354處之絲胺酸殘基經半胱胺酸殘基(S354C)置換或位置356處之麩胺酸殘基經半胱胺酸殘基(E356C)置換(特定言之，位置354處之絲胺酸殘基經半胱胺酸殘基置換)，且在Fc域之第二次單元中，另外，位置349處之酪胺酸殘基經半胱胺酸殘基(Y349C)置換(根據Kabat EU索引編號)。在一較佳實施例中，Fc域之第一次單元包含胺基酸取代S354C及T366W，且Fc域之第二次單元包含胺基酸取代

Y349C、T366S、L368A及Y407V (根據Kabat EU索引編號)。

【0062】 在一些實施例中，Fc域包含減少與Fc受體之結合及/或效應物功能之一或多種胺基酸取代。

【0063】 在一特定實施例中，Fc受體為Fcγ受體。在一個實施例中，Fc受體為人類Fc受體。在一個實施例中，Fc受體為活化Fc受體。在一特定實施例中，Fc受體為活化人類Fcγ受體，更特定言之人類FcγRIIIa、FcγRI或FcγRIIa，最特定言之人類FcγRIIIa。在一個實施例中，效應物功能為選自以下之群的一或多者：補體依賴性細胞毒性(CDC)、抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)及細胞介素分泌。在一特定實施例中，效應物功能為ADCC。

【0064】 典型地，相同一或多種胺基酸取代存在於Fc域之兩個次單元中之每一者中。在一個實施例中，一或多種胺基酸取代降低Fc域對Fc受體之結合親和力。在一個實施例中，一或多種胺基酸取代使Fc域對Fc受體之結合親和力降低至少2倍、至少5倍或至少10倍。

【0065】 在一個實施例中，Fc域包含位於選自以下之群之位置的胺基酸取代：E233、L234、L235、N297、P331及P329 (根據Kabat EU索引編號)。在一更特定實施例中，Fc域包含位於選自以下之群之位置的胺基酸取代：L234、L235及P329 (根據Kabat EU索引編號)。在一些實施例中，Fc域包含胺基酸取代L234A及L235A (根據Kabat EU索引編號)。在一個此類實施例中，Fc域為IgG_1 Fc域，尤其人類IgG_1 Fc域。在一個實施例中，Fc域包含位置P329處之胺基酸取代。在一更特定實施例中，胺基酸取代為P329A或P329G，尤其P329G (根據Kabat EU索引編號)。在一個

實施例中，Fc域包含位置P329之胺基酸取代及選自E233、L234、L235、N297及P331之位置的另一胺基酸取代(根據Kabat EU索引編號)。在一更特定實施例中，另一胺基酸取代為E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D或P331S。在特定實施例中，Fc域包含位置P329、L234及L235之胺基酸取代(根據Kabat EU索引編號)。在更特定實施例中，Fc域包含胺基酸突變L234A、L235A及P329G (「P329G LALA」、「PGLALA」或「LALAPG」)。特定言之，在較佳實施例中，Fc域中之各次單元包含胺基酸取代L234A、L235A及P329G (Kabat EU索引編號)，亦即，在Fc域之第一及第二次單元中之每一者中，位置234處之白胺酸殘基經丙胺酸殘基(L234A)置換，位置235處之白胺酸殘基經丙胺酸殘基(L235A)置換且位置329處之脯胺酸殘基經甘胺酸殘基(P329G)置換(根據Kabat EU索引編號)。在一個此類實施例中，Fc域為IgG_1 Fc域，尤其人類IgG_1 Fc域。

【0066】 在一較佳實施例中，CEA CD3雙特異性抗體包含

(i)第一抗原結合部分，其特異性結合至CD3，包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 1之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 2之HCDR2及SEQ ID NO: 3之HCDR3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 4之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 5之LCDR2及SEQ ID NO: 6之LCDR3，其中該第一抗原結合部分為互換型Fab分子，其中Fab輕鏈及Fab重鏈之可變區或恆定區，尤其恆定區交換；

(ii)第二及第三抗原結合部分，其特異性結合至CEA，包含重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 9之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 10之HCDR2及SEQ ID NO: 11之HCDR3；及輕鏈可變區，該輕鏈可

變區包含SEQ ID NO: 12之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 13之LCDR2及SEQ ID NO: 14之LCDR3，其中該第二及第三抗原結合部分各自為Fab分子，尤其習知Fab分子；

(iii)由第一及第二次單元構成之Fc域，

其中該第二抗原結合部分在Fab重鏈之C端與該第一抗原結合部分之Fab重鏈之N端融合，且該第一抗原結合部分在Fab重鏈之C端與該Fc域之第一次單元之N端融合，且其中該第三抗原結合部分在Fab重鏈之C端與該Fc域之第二次單元之N端融合。

【0067】 在一個實施例中，第一抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

【0068】 在一個實施例中，第一抗原結合部分包含SEQ ID NO: 7之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 8之輕鏈可變區序列。

【0069】 在一個實施例中，第二及第三抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 15之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

【0070】 在一個實施例中，第二及第三抗原結合部分包含SEQ ID NO: 15之重鏈可變區及SEQ ID NO: 16之輕鏈可變區。

【0071】 根據上述實施例之Fc域可單獨或組合併有上文相對於Fc域描述之所有特徵。

【0072】 在一個實施例中，抗原結合部分及Fc區藉由肽連接子，尤

其藉由如SEQ ID NO: 19及SEQ ID NO: 20中之肽連接子彼此融合。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體包含有包含與SEQ ID NO: 17之序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的多肽(尤其兩個多肽)、包含與SEQ ID NO: 18之序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的多肽、包含與SEQ ID NO: 19之序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的多肽及包含與SEQ ID NO: 20之序列至少80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致之序列的多肽。

【0073】 在一尤其較佳實施例中，CEA CD3雙特異性抗體包含有包含SEQ ID NO: 17序列之多肽(尤其兩個多肽)、包含SEQ ID NO: 18序列之多肽、包含SEQ ID NO: 19序列之多肽及包含SEQ ID NO: 20序列之多肽。(CEA TCB)

【0074】 在一尤其較佳實施例中，CEA CD3雙特異性抗體為CEA TCB。

【0075】 本文中CEA CD3雙特異性抗體與PD-1軸結合拮抗劑，尤其人類PD-1軸結合拮抗劑組合使用。術語「PD-1軸結合拮抗劑」係指抑制PD-1軸結合配偶體與其結合配偶體中之一或多者相互作用，以便消除由PD-1信號傳導軸上之信號傳導引起之T細胞功能異常，結果恢復或增強T細胞功能(例如，增生、細胞介素產生、靶細胞殺滅)的分子。如本文所使用，PD-1軸結合拮抗劑包括PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。「人類」PD-1軸結合拮抗劑係指對人類PD-1信號傳導軸具有上述作用之PD-1軸結合拮抗劑。

【0076】 在一些實施例中，PD-1軸結合拮抗劑選自由以下組成之

群：PD-1結合拮抗劑、PD-L1結合拮抗劑及PD-L2結合拮抗劑。術語「PD-1結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-1與其結合搭配物中之任一或多者(諸如PD-L1、PD-L2)之相互相用引起的信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抑制PD-1與其結合搭配物中之一或多者之結合的分子。在一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1及/或PD-L2之結合。舉例而言，PD-1結合拮抗劑包括抗PD-1抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-1與PD-L1及/或PD-L2之相互相用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1結合拮抗劑減少由經由PD-1在T淋巴球上表現之細胞表面蛋白介導之信號傳導介導或經由其產生之負共刺激信號，以致使功能異常T細胞較少功能異常(例如，增強對抗原識別之效應物反應)。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抗PD-1抗體。在一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為MDX-1106 (納武單抗(nivolumab))。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為MK-3475 (帕博利珠單抗(pembrolizumab))。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為CT-011 (皮立珠單抗(pidilizumab))。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為本文所描述之MEDI-0680 (AMP-514)。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為PDR001。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為REGN2810。在另一特定態樣中，PD-1結合拮抗劑為BGB-108。術語「PD-L1結合拮抗劑」係指降低、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L1與其結合搭配物中之任一或多者(諸如PD-1、B7-1)之相互相用引起的信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抑制PD-L1與其結合搭配物之結合的分子。在一特定態樣中，PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1及/或B7-1之結合。在

一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑包括抗PD-L1抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽及降低、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L1與其結合搭配物中之一或多者(諸如PD-1、B7-1)之相互相用引起的信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1結合拮抗劑減少由經由PD-L1在T淋巴球上表現之細胞表面蛋白介導之信號傳導介導或經由其產生之負共刺激信號，以致使功能異常T細胞較少功能異常(例如，增強對抗原識別之效應物反應)。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。在一特定態樣中，抗PD-L1抗體為YW243.55.S70。在另一特定態樣中，抗PD-L1抗體為MDX-1105。在再一特定態樣中，抗PD-L1抗體為MPDL3280A (阿特珠單抗)。在再一特定態樣中，抗PD-L1抗體為MDX-1105。在再一特定態樣中，抗PD-L1抗體為MEDI4736 (德瓦魯單抗(durvalumab))。在再一特定態樣中，抗PD-L1抗體為MSB0010718C (阿維魯單抗(avelumab))。術語「PD-L2結合拮抗劑」係指減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L2與其結合搭配物中之任一或多者(諸如PD-1)之相互相用引起的信號轉導的分子。在一些實施例中，PD-L2結合拮抗劑為抑制PD-L2與其結合搭配物中之一或多者之結合的分子。在一特定態樣中，PD-L2結合拮抗劑抑制PD-L2與PD-1之結合。在一些實施例中，PD-L2拮抗劑包括抗PD-L2抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由PD-L2與其結合搭配物中之任一或多者(諸如PD-1)之相互相用引起之信號轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2結合拮抗劑減少由經由PD-L2在T淋巴球上表現之細胞表面蛋白介導之信號傳導介導或經由其產生之負共刺激信號，以致使功能異常T細胞較少功能異常(例如，增強對抗原識別之效應物反應)。在一些實施例中，

PD-L2結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0077】 在一些實施例中，PD-1軸結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，抗體為人類化抗體、嵌合抗體或人類抗體。在一些實施例中，抗體為抗原結合片段。在一些實施例中，抗原結合片段選自由以下組成之群：Fab、Fab'、$F(ab')_2$及Fv。

【0078】 在一些實施例中，PD-1軸結合拮抗劑為PD-1結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與其配位體結合搭配物之結合。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1之結合。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L2之結合。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-1與PD-L1及PD-L2兩者之結合。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑為抗體。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑選自由以下組成之群：MDX 1106 (納武單抗)、MK-3475 (帕博利珠單抗)、CT-011 (皮立珠單抗)、MEDI-0680 (AMP-514)、PDR001、REGN2810及BGB-108。

【0079】 在一些實施例中，PD-1軸結合拮抗劑為PD-L1結合拮抗劑。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1之結合。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑抑制PD-L1與B7-1之結合。在一些實施例中，PD-1結合拮抗劑抑制PD-L1與PD-1及B7-1兩者之結合。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑為抗PD-L1抗體。在一些實施例中，PD-L1結合拮抗劑選自由以下組成之群：MPDL3280A (阿特珠單抗)、YW243.55.S70、MDX-1105、MEDI4736 (德瓦魯單抗)及MSB0010718C (阿維魯單抗)。

【0080】 在一較佳實施例中，PD-1軸結合拮抗劑為阿特珠單抗。在

一些實施例中，阿特珠單抗以每三週約800 mg至約1500 mg (例如每三週約1000 mg至約1300 mg，例如每三週約1100 mg至約1200 mg)之劑量投與。在一較佳實施例中，阿特珠單抗以每三週(Q3W)，尤其在每一治療週期(C)之第1天(D1)每三週(Q3W)約1200 mg之劑量投與。

【0081】 術語「癌症」係指哺乳動物中通常特徵為不受調控之細胞增生的生理病狀。癌症之實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病。此類癌症之更特定實例包括鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺之非鱗狀及鱗狀癌瘤)、腹膜癌、肝細胞癌、胃(gastric/stomach)癌(包括胃腸癌)、胰臟癌(包括轉移性胰臟癌)、神經膠母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝腫瘤、乳癌(包括局部晚期、復發性或轉移性HER-2陰性乳癌及局部復發性或轉移性HER2陽性乳癌)、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜或子宮癌瘤、唾液腺癌瘤、腎臟癌或腎癌、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌瘤及各種類型之頭頸癌以及B細胞淋巴瘤(包括低級/濾泡非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma；NHL)；小淋巴細胞性(SL) NHL；中級/濾泡NHL；中級彌漫性NHL；高級免疫母細胞NHL；高級淋巴母細胞性NHL；高級小非核裂細胞NHL；巨塊疾病NHL；套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))；慢性淋巴球性白血病(CLL)；急性淋巴母細胞白血病(ALL)；毛細胞白血病；慢性骨髓母細胞白血病；及移植後淋巴增生病症(PTLD)，以及與母斑(細胞)病相關之異常血管增生、水腫(諸如與腦腫瘤相關之水腫)及梅格斯氏症候群(Meigs' syndrome)。

【0082】 在本發明之CEA CD3雙特異性抗體、方法及用途之一些實

施例中，癌症為實體腫瘤癌症。「實體腫瘤癌症」意謂在患者體內形成位於特定位置處之離散腫瘤塊(亦包括腫瘤轉移)之惡性腫瘤，諸如肉瘤或癌瘤(不同於諸如白血病之血癌，血癌一般並不形成實體腫瘤)。實體腫瘤之非限制性實例包括膀胱癌、腦癌、頭頸癌、胰臟癌、肺癌、乳癌、卵巢癌、子宮癌、子宮頸癌、子宮內膜癌、食道癌、結腸癌、結腸直腸癌、直腸癌、胃癌、前列腺癌、皮膚癌、鱗狀細胞癌、骨癌、肝癌及腎臟癌。在本發明之上下文中涵蓋之其他實體腫瘤癌症包括(但不限於)位於以下中之贅瘤：腹部、骨骼、乳房、消化系統、肝臟、胰臟、腹膜、內分泌腺體(腎上腺、副甲狀腺、垂體、睾丸、卵巢、胸腺、甲狀腺)、眼、頭頸部、神經系統(中樞及周邊)、淋巴系統、骨盆、皮膚、軟組織、肌肉、脾臟、胸部區域及泌尿生殖系統。亦包括癌前病狀或病變及癌症轉移。

【0083】 在一些實施例中，癌症為CEA陽性癌症。「CEA陽性癌症」或「表現CEA之癌症」意謂特徵為在癌細胞上表現或過度表現CEA之癌症。可藉由免疫組織化學(IHC)或流動式細胞測量檢定測定CEA之表現。在一個實施例中，癌症表現CEA。在一個實施例中，如藉由免疫組織化學(IHC)，使用對CEA具有特異性的抗體所測定，癌症在至少20%，較佳至少50%或至少80%之腫瘤細胞中表現CEA。

【0084】 在一些實施例中，患者體內之癌細胞表現PD-L1。可藉由IHC或流動式細胞測量檢定測定PD-L1之表現。

【0085】 在一些實施例中，癌症為結腸癌、肺癌、卵巢癌、胃癌、膀胱癌、胰臟癌、子宮內膜癌、乳癌、腎臟癌、食道癌、前列腺癌或本文所描述之其他癌症。

【0086】 在特定實施例中，癌症為選自由以下組成之群的癌症：結

腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、乳癌及胃癌。在一較佳實施例中，癌症為結腸直腸癌(CRC)。在一個實施例中，結腸直腸癌為轉移性結腸直腸癌(mCRC)。在一個實施例中，結腸直腸癌為微衛星穩定(MSS)結腸直腸癌。在一個實施例中，結腸直腸癌為微衛星穩定轉移性結腸直腸癌(MSS mCRC)。

【0087】 本文中「患者」或「個體」係經歷或已經歷一或多種癌症徵象、症狀或其他指標之符合治療條件的任何單個人類個體。在一些實施例中，患者患有癌症或已診斷患有癌症。在一些實施例中，患者患有局部晚期或轉移癌或已診斷患有局部晚期或轉移癌。患者可此前經CEA CD3雙特異性抗體或另一藥物治療，或未如此治療。在特定實施例中，患者此前尚未經CEA CD3雙特異性抗體治療。在開始CEA CD3雙特異性抗體療法之前，患者可經包含除CEA CD3雙特異性抗體外之一或多種藥物的療法治療。

【0088】 如本文所使用，「治療(treatment)」(及其文法變化形式，諸如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指試圖改變所治療個體之疾病之自然過程的臨床介入且可出於預防或在臨床病理學過程中進行。所需治療作用包括(但不限於)預防疾病發生或復發、緩解症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理性結果、預防癌轉移、減緩疾病進展速率、改善或緩和疾病病況及緩解或改良預後。

【0089】 為了獲得利用與諸如阿特珠單抗之PD-1軸結合拮抗劑組合之諸如CEA TCB之CEA CD3抗體之癌症治療的最佳功效及安全性，本發明提供特定給藥方案。

【0090】 在一個實施例中，每一治療週期(C)持續21天。

【0091】在較佳實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量投與。

【0092】在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體每週(QW)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體在每一治療週期(C)之第1天(D1)、第8天(D8)及第15天(D15)每週(QW)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量每週(QW)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量在每一治療週期(C)之第1天(D1)、第8天(D8)及第15天(D15)每週(QW)投與。在一個實施例中，固定劑量為約80 mg至160 mg，尤其約100 mg。

【0093】在另一實施例中，CEA CD3雙特異性抗體每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體在每一治療週期(C)之第1天(D1)每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量在每一治療週期(C)之第1天(D1)每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，固定劑量為約80 mg至160 mg，尤其約100 mg。

【0094】在一較佳實施例中，CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB，以約100 mg之固定劑量在每一治療週期(C)之第1天(D1)每3週(Q3W)投與，且PD-1軸結合拮抗劑，尤其阿特珠單抗，以約1200 mg之固定劑量在每一治療週期(C)之D1 Q3W投與。

【0095】在一些實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以遞增劑量投與。如本文所使用，術語「遞增劑量」係指自CEA CD3雙特異性抗體之一次投與至下一次投與增加劑量，亦即CEA CD3雙特異性抗體之第二劑量超過第一劑量，且第三劑量超過第二劑量，等等。在一些實施例中，在

投與之間的劑量增加(例如在第一與第二劑量之間，或在第二與第三劑量之間等)為較低劑量之至少20%，尤其至少50% (例如第二劑量超過第一劑量至少20% (或至少50%)且第三劑量超過第二劑量至少20% (或至少50%))。舉例而言，劑量自100 mg增加至150 mg為增加較低劑量之50%。自100 mg增加至200 mg為增加較低劑量之100%。

【0096】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以遞增劑量每週(QW)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以遞增劑量在每一治療週期(C)之第1天(D1)、第8天(D8)及第15天(D15)每週(QW)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，且以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與，以約900 mg之劑量在第二治療週期之第8天(C2D8)投與，且以約1200 mg之劑量在第二治療週期之第15天(C2D15)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與，以約900 mg之劑量在第二治療週期之第8天(C2D8)投與，以約1200 mg之劑量在第二治療週期之第15天(C2D15)投與，且以約1200 mg之劑量在第三治療週期之第1天(C3D1)及後續治療週期之第1天投與。

【0097】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體根據以下給藥方案投與：

(i) 在C1D1時40 mg，

(ii) 在C1D8時150 mg，

(iii) 在C1D15時300 mg，

(iv) 在C2D1時600 mg，

(v) 在C2D8時900 mg，

(vi) 在C2D15時1200 mg，

(vii) 在C3D1時1200 mg，及

(viii) 在每一後續治療週期之D1時1200 mg或其後約每3週(Q3W) 1200 mg。

【0098】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，且以約600 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約600 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約1200 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約600 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約1200 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【0099】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體根據以下給藥方案投與：

(i) 在C1D1時40 mg，

(ii) 在C1D8時150 mg，

(iii) 在C1D15時600 mg，

(iv) 在C2D1時1200 mg，及

(v) 在每一後續治療週期之D1時1200 mg或其後約每3週(Q3W) 1200 mg。

【0100】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約100 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，且以約150 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約100 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約150 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約100 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約150 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【0101】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體根據以下給藥方案投與：

(i) 在C1D1時40 mg，

(ii) 在C1D8時100 mg，

(iii) 在C1D15時150 mg，

(iv) 在C2D1時150 mg，及

(v) 在每一後續治療週期之D1時150 mg或其後約每3週(Q3W) 150 mg。

【0102】在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【0103】在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體根據以下給藥方案投與：

(i) 在C1D1時40 mg，

(ii) 在C1D8時150 mg，

(iii) 在C1D15時300 mg，

(iv) 在C2D1時600 mg，及

(v) 在每一後續治療週期之D1時600 mg或其後約每3週(Q3W) 600 mg。

【0104】在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約100 mg之

劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與。在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體以約100 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【0105】 在一個實施例中，CEA CD3雙特異性抗體根據以下給藥方案投與：

(i) 在C1D1時100 mg，

(ii) 在C1D8時150 mg，

(iii) 在C1D15時300 mg，

(iv) 在C2D1時600 mg，及

(v) 在每一後續治療週期之D1時600 mg或其後約每3週(Q3W) 600 mg。

【0106】 CEA CD3雙特異性抗體典型地藉由靜脈內(IV)輸注投與。

【0107】 在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑在每一(21天)治療週期(C)之第1天(D1)投與。在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑以固定劑量每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑以1200 mg之劑量每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑藉由靜脈內(IV)輸注投與。在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑藉由靜脈內(IV)輸注以1200 mg

之劑量每3週(Q3W)投與。在一個實施例中，PD-1軸結合拮抗劑藉由靜脈內(IV)輸注以1200 mg之劑量在每一治療週期(C)之第1天(D1)每3週(Q3W)投與。

【0108】 在一個實施例中，在每一治療週期(C)之第1天(D1)，在投與CEA CD3雙特異性抗體及PD-1軸結合拮抗劑兩者時，在PD-1軸結合拮抗劑之後投與CEA CD3雙特異性抗體。在一個實施例中，在PD-1軸結合拮抗劑輸注結束之後至少半小時投與CEA CD3雙特異性抗體。

【0109】 在每週(QW)投與治療劑，例如CEA CD3雙特異性抗體或PD-1軸結合拮抗劑時，可存在與排定投與之準確日(例如治療週期之第1天、第8天、第15天) +/-1天的偏差。在每三週(Q3W)投與治療劑，例如CEA TCB或阿特珠單抗時，可存在與排定投與之準確日(例如治療週期之第1天) +/-2天的偏差。

【0110】 在某些實施例中，亦可在不投與PD-1軸結合拮抗劑之情況下實施本文針對CEA CD3雙特異性抗體描述之給藥方案(例如在C1D1以40 mg、在C1D8以150 mg、在C1D15以300 mg、在C2D1以600 mg及其後Q3W以600 mg，投與CEA CD3雙特異性抗體)，其中利用CEA CD3雙特異性抗體之單藥療法係指定或所需的。

【0111】 在本發明之CEA CD3雙特異性抗體、方法或用途之某些實施例中，治療進一步包含在第一次投與CEA CD3雙特異性抗體之前，投與II型抗CD20抗體。

【0112】 「II型抗CD20抗體」意謂如Cragg等人, Blood 103 (2004) 2738-2743；Cragg等人, Blood 101 (2003) 1045-1052, Klein等人, mAbs 5 (2013), 22-33中所描述且在下表1中概述的具有II型抗CD20抗體之結合

特性及生物活性的抗CD20抗體。

表1. I型及II型抗CD20抗體之特性

I型抗CD20抗體	II型抗CD20抗體
結合I類CD20抗原決定基	結合II類CD20抗原決定基
使CD20定位於脂筏	不使CD20定位於脂筏
高CDC *	低CDC *
ADCC活性*	ADCC活性*
與B細胞之完全結合力	與B細胞之大致一半之結合力
弱同型聚集	同型聚集
低細胞死亡誘導	強細胞死亡誘導

*若IgG_1同型

【0113】II型抗CD20抗體之實例包括例如奧濱尤妥珠單抗(obinutuzumab；GA101)、托斯圖單抗(tositumumab；B1)、人類化B-Ly1抗體IgG1 (揭示於WO 2005/044859中之嵌合人類化IgG1抗體)、11B8 IgG1 (揭示於WO 2004/035607中)及AT80 IgG1。

【0114】I型抗CD20抗體之實例包括例如利妥昔單抗(rituximab)、奧伐木單抗(ofatumumab)、維托珠單抗(veltuzumab)、奧卡拉珠單抗(ocaratuzumab)、奧克珠單抗(ocrelizumab)、PRO131921、尤必昔單抗(ublituximab)、HI47 IgG3 (ECACC，融合瘤)、2C6 IgG1 (揭示於WO 2005/103081中)、2F2 IgG1 (揭示於WO 2004/035607及WO 2005/103081中)及2H7 IgG1 (揭示於WO 2004/056312中)。

【0115】在一個實施例中，II型抗CD20抗體包含重鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 24之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 25之HCDR2及SEQ ID NO: 26之HCDR3；及輕鏈可變區，其包含SEQ ID NO: 27之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 28之LCDR2及SEQ ID NO: 29之LCDR3。在一更特定實施例中，II型抗CD20抗體包含SEQ ID NO: 30之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 31之輕鏈可變區序列。在一個實施例中，II型抗CD20

抗體為IgG抗體，尤其IgG_1抗體。在一個實施例中，II型抗CD20抗體為全長抗體。在一個實施例中，II型抗CD20抗體包含Fc區，尤其IgG Fc區，或更尤其IgG1 Fc區。在一個實施例中，與未經工程改造之抗體相比，II型抗CD20抗體經工程改造而在Fc區中具有增加之比例的非海藻糖基化寡醣。在一個實施例中，II型抗CD20抗體之Fc區中的至少約40%之N-連接寡醣係非海藻糖基化的。

【0116】 在一較佳實施例中，II型抗CD20抗體為奧濱尤妥珠單抗(INN, WHO Drug Information, 第26卷, 第4期, 2012, 第453頁所推薦)。如本文所使用，奧濱尤妥珠單抗與GA101同義。商品名為GAZYVA®或GAZYVARO®。此置換所有先前版本(例如，第25卷, 第1期, 2011, 第75-76頁)且以前被稱為阿夫妥珠單抗(afutuzumab) (INN, WHO Drug Information, 第23卷, 第2期, 2009, 第176頁；第22卷, 第2期, 2008, 第124頁所推薦)。

【0117】 在一些實施例中，II型抗CD20抗體之投與係單次投與。在一個實施例中，在第一次投與CEA CD3雙特異性抗體之前約10至15天，尤其約12至14天，投與II型抗CD20抗體。在一個實施例中，II型抗CD20抗體之投與係在第一次投與CEA CD3抗體之前約13天(第-13天)的單次投與。在一個實施例中，II型抗CD20抗體以約2000 mg之劑量在單次投與中投與。在一較佳實施例中，II型抗CD20抗體，尤其奧比尼單抗，在第一次投與CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB之前約13天，以約2000 mg之劑量投與。如上文所描述，CEA CD3雙特異性抗體之第一次投與典型地在第一治療週期(C1)之第1天(D1)進行。

【0118】 在一些實施例中，II型抗CD20抗體之投與係兩次或更多次

獨立投與。在一個實施例中，連續兩日或更多日進行兩次或更多次獨立投與。在一個實施例中，在第一次投與CEA CD3雙特異性抗體之前約10至15天，尤其約11至14天，進行II型抗CD20抗體之兩次或更多次獨立投與。在一個實施例中，II型抗CD20抗體之投與係在第一次投與CEA CD3抗體之前約13天(第-13天)及約12天(第-12天)進行之兩次獨立投與。在一個實施例中，II型抗CD20抗體以約2000 mg之總劑量投與。在一較佳實施例中，II型抗CD20抗體，尤其奧比尼單抗，在第一次投與CEA CD3雙特異性抗體，尤其CEA TCB之前約13天及約12天，各自以約1000 mg之劑量在兩次投與中投與。如上文所描述，CEA CD3雙特異性抗體之第一次投與典型地在第一治療週期(C1)之第1天(D1)進行。

【0119】 因此，在一較佳實施例中，II型抗CD20抗體，尤其奧比尼單抗，(i)在第一次投與CEA CD3雙特異性抗體之前約13天，以約2000 mg之劑量投與，或(ii)在投與CEA CD3雙特異性抗體之前約13天及約12天，各自以約1000 mg之劑量投與。

【0120】 在一個實施例中，在投與CEA CD3雙特異性抗體之前或之後，不向個體另外投與II型抗CD20抗體。在一個實施例中，II型抗CD20抗體之投與係單次投與，或在連續兩日進行之兩次投與，且不另外投與II型抗CD20抗體。在一個實施例中，在投與II型抗CD20抗體之前，不向個體投與CEA CD3雙特異性抗體(至少不在同一療程內)。

【0121】 在一個實施例中，II型抗CD20抗體非經腸，尤其靜脈內，例如藉由靜脈內輸注投與。

【0122】 不希望受理論所束縛，在投與CEA CD3雙特異性抗體之前投與II型抗CD20抗體(經由減少個體體內B細胞之數目)將減少或防止形成

針對CEA CD3雙特異性抗體之抗藥物抗體(ADA)，且因此進一步提高治療之功效及/或安全性。

【0123】

實例

以下為本發明之方法及組合物之實例。應理解，考慮到上文所提供之一般說明，可實施各種其他實施例。

【0124】

實例1

與阿特珠單抗組合之CEA-TCB (RG7802，RO6958688)之開放標記、多中心、劑量遞增及擴增Ib期臨床研究

進行開放標記、多中心、劑量遞增及擴增Ib期臨床研究以評估與阿特珠單抗組合之CEA-TCB (RG7802，RO6958688)在患有局部晚期及/或轉移性CEA陽性實體腫瘤之患者中的安全性、藥物動力學及治療活性。

【0125】 在研究之劑量遞增部分(1A部分)中，CEA TCB以遞增劑量在每一21天治療週期之第1天或在每一21天治療週期之第1天、第8天及第15天藉由IV輸注投與，其與在每一治療週期之第1天每三週(Q3W) 1200 mg阿特珠單抗之固定劑量組合，直至確定CEA TCB之建議劑量及排程。

【0126】 在研究之劑量/排程發現部分(IB部分)中，存在以下組。將CEA TCB以100 mg之固定劑量向A組每週(QW)或每3週(Q3W)投與(在每一21天治療週期之第1天開始)。

【0127】 在B1組中，CEA TCB根據以下給藥方案投與：

在C1D1時40 mg，

在C1D8時150 mg，

在C1D15時300 mg，

在C2D1時600 mg，

在C2D8時900 mg，

在C2D15時1200 mg，

在C3D1時1200 mg，及

其後每3週(Q3W) 1200 mg。

【0128】 在B2組中，CEA TCB根據以下給藥方案投與：

在C1D1時40 mg，

在C1D8時150 mg，

在C1D15時600 mg，

在C2D1時1200 mg，及

其後每3週(Q3W) 1200 mg。

【0129】 在C1組及C2組中探索另外兩個上升劑量方案。CEA TCB根據以下給藥方案向C1組投與：

在C1D1時40 mg，

在C1D8時100 mg，

在C1D15時150 mg，

在C2D1時150 mg，及

其後每3週(Q3W) 150 mg。

【0130】 CEA TCB根據以下給藥方案向C2組投與：

在C1D1時40 mg，

在C1D8時150 mg，

在C1D15時300 mg，

在C2D1時600 mg，及

其後每3週(Q3W) 600 mg。

【0131】 視情況，CEA TCB根據以下給藥方案向另外一組，C3組投與：

在C1D1時100 mg

在C1D8時150 mg

在C1D15時300 mg

在C2D1時600 mg

其後每三週(Q3W) 600 mg。

【0132】 在所有組中，阿特珠單抗以1200 mg之固定劑量在每一治療週期之第1天每三週(Q3W)投與。

【0133】

結果

在上述研究之1B部分中已測試與阿特珠單抗組合之CEA TCB的多個劑量及時程。

【0134】 基於可獲得的功效、安全性及PK資料，選擇100 mg Q3W之固定劑量用於進一步研究。

【0135】 與以40 mg之劑量開始且遞增至1200 mg之劑量的上升給藥方案相比，固定劑量方案似乎具有更有利的益處-風險概況。

【0136】 在QW或Q3W投與之100 mg之固定劑量下，與阿特珠單抗組合之CEA TCB展現大體上可管理之安全概況。

【0137】 儘管此等給藥方案之安全概況與臨床功效相當，但100 mg Q3W排程表示較方便的方法，此係由於與QW相比，較不頻繁之給藥及允

許在CEA TCB投與之間較長的恢復時段。

【0138】 100 mg Q3W方案將用於評估與阿特珠單抗組合之CEA TCB的另一1b期研究。

【0139】 雖然出於清楚理解之目的，上述發明已藉助於說明及實例較詳細地加以描述，但該等描述及實例不應解釋為限制本發明之範疇。本文引用的所有專利及科學文獻之揭示內容以全文引用的方式明確併入本文中。

201934578

【發明摘要】

【中文發明名稱】

治療方法

【英文發明名稱】

TREATMENT METHOD

【中文】

本發明係關於癌症治療，尤其關於使用CEA CD3雙特異性抗體及PD-1軸結合拮抗劑進行之癌症治療。

【英文】

The present invention relates to the treatment of cancer, in particular to the treatment of cancer using a CEA CD3 bispecific antibody and a PD-1 axis binding antagonist.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種CEA CD3雙特異性抗體之用途，其用於製造用於癌症治療之藥劑，其中該治療包含投與該CEA CD3雙特異性抗體與PD-1軸結合拮抗劑之組合，

其中該CEA CD3雙特異性抗體以固定劑量每週(QW)或每三週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑每3週(Q3W)投與。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體在每一治療週期(C)之第1天(D1)、第8天(D8)及第15天(D15)每週(QW)投與，或在每一治療週期(C)之第1天(D1)每3週(Q3W)投與。

【第3項】

如請求項1之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體之該固定劑量為約80 mg至約160 mg，尤其約100 mg。

【第4項】

一種CEA CD3雙特異性抗體之用途，其用於製造用於癌症治療之藥劑，其中該治療包含投與該CEA CD3雙特異性抗體與該PD-1軸結合拮抗劑之組合，

其中該CEA CD3雙特異性抗體最初用於以遞增劑量每週(QW)進行一定次數的投與，且隨後以固定劑量每週(QW)或每3週(Q3W)投與，

且該PD-1軸結合拮抗劑每3週(Q3W)投與。

【第5項】

如請求項4之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體最初用於以遞增劑量每週(QW)進行3、4、5或6次投與。

【第6項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體隨後以與該等遞增劑量中之最後一次劑量相同的劑量投與。

【第7項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體最初以遞增劑量在每一治療週期(C)之第1天(D1)、第8天(D8)及第15天(D15)每週(QW)投與。

【第8項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在該第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在該第一治療週期之第15天(C1D15)投與，以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)投與，以約900 mg之劑量在該第二治療週期之第8天(C2D8)投與，以約1200 mg之劑量在該第二治療週期之第15天(C2D15)投與，且以約1200 mg之劑量在第三治療週期之第1天(C3D1)及後續治療週期之第1天投與。

【第9項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在該第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在該第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約600 mg之劑量在該第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約1200 mg之劑量在該第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【第10項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在該第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約100 mg之劑量在該第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約150 mg之劑量在該第一治療週期之第15天(C1D15)投與，且以約150 mg之劑量在該第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【第11項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體以約40 mg之劑量在該第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在該第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在該第一治療週期之第15天(C1D15)投與，以約600 mg之劑量在該第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【第12項】

如請求項4或5之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體以約100 mg之劑量在該第一治療週期之第1天(C1D1)投與，以約150 mg之劑量在該第一治療週期之第8天(C1D8)投與，以約300 mg之劑量在該第一治療週期之第15天(C1D15)投與，以約600 mg之劑量在第二治療週期之第1天(C2D1)及後續治療週期之第1天投與。

【第13項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑以固定劑量，尤其約1200 mg之固定劑量投與。

【第14項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑在每一治

療週期(C)之第1天(D1)投與。

【第15項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中每一治療週期持續21天。

【第16項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體及/或該PD-1軸結合拮抗劑係藉由靜脈內輸注投與。

【第17項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該CEA CD3抗體包含

(i)第一抗原結合部分，其特異性結合至CD3，包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 1之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 2之HCDR2及SEQ ID NO: 3之HCDR3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 4之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 5之LCDR2及SEQ ID NO: 6之LCDR3，其中該第一抗原結合部分係互換型Fab分子，其中Fab輕鏈及Fab重鏈之可變區或恆定區，尤其恆定區交換；

(ii)第二及第三抗原結合部分，其特異性結合至CEA，包含：重鏈可變區，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 9之重鏈CDR (HCDR) 1、SEQ ID NO: 10之HCDR2及SEQ ID NO: 11之HCDR3；及輕鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 12之輕鏈CDR (LCDR) 1、SEQ ID NO: 13之LCDR2及SEQ ID NO: 14之LCDR3，其中該第二及第三抗原結合部分各自為Fab分子，尤其習知Fab分子；

(iii)由第一及第二次單元構成之Fc域，

其中該第二抗原結合部分在Fab重鏈之C端與該第一抗原結合部分之該Fab重鏈之N端融合，且該第一抗原結合部分在該Fab重鏈之C端與該Fc

域之該第一次單元之N端融合，且其中該第三抗原結合部分在該Fab重鏈之C端與該Fc域之該第二次單元之N端融合。

【第18項】

如請求項17之用途，其中該第一抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 7之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 8之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列，及/或該第二及第三抗原結合部分包含與SEQ ID NO: 15之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的重鏈可變區序列，及與SEQ ID NO: 16之胺基酸序列至少約95%、96%、97%、98%、99%或100%一致的輕鏈可變區序列。

【第19項】

如請求項17之用途，其中該Fc域包含促進該Fc域之該第一及第二次單元之締合的修飾，及/或該Fc域包含減少與Fc受體之結合及/或效應物功能之一或多種胺基酸取代。

【第20項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該CEA CD3雙特異性抗體係CEA TCB。

【第21項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該PD-1軸結合拮抗劑係阿特珠單抗(atezolizumab)。

【第22項】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該癌症係選自由以下組成之群的癌症：結腸直腸癌、肺癌、胰臟癌、乳癌及胃癌。