202011954

(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 202011954 A

(43)公開日：中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

(21)申請案號：108120366　(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 06 月 12 日

(51)Int. Cl.：
A61K31/282 (2006.01)　*A61K38/16 (2006.01)*
A61K39/395 (2006.01)　*C07K14/495 (2006.01)*
C07K14/705 (2006.01)　*C07K14/71 (2006.01)*
C07K16/28 (2006.01)　*A61P35/00 (2006.01)*
A61P11/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/06/13　美國　62/684,385
2019/02/04　美國　62/800,808
2019/05/31　美國　62/855,170

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

(72)發明人：葛瑞佳　義塔莉亞 GRENGA, ITALIA (IT)；杜沙特　伊莎貝爾 DUSSAULT, ISABELLE (US)；維格美斯特　優利亞 VUGMEYSTER, YULIA (US)；坎德瓦　阿卡許 KHANDELWAL, AKASH (IN)；克里史坦森　歐雷夫 CHRISTENSEN, OLAF (US)；艾爾　巴瓦伯　沙曼 EL BAWAB, SAMER (FR)；藍　延 LAN, YAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：109 項　圖式數：17　共 222 頁

(54)名稱

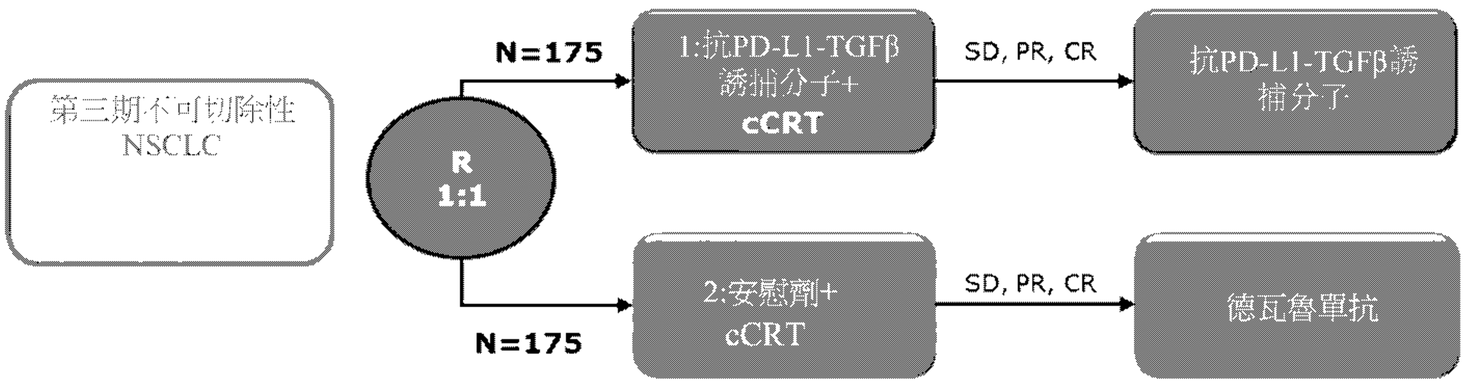
第三期 NSCLC 之治療及與該治療相關之病理症狀之減緩

(57)摘要

本發明大體上係關於用雙功能融合蛋白靶向抑制 TGF-β 之給藥方案，其係用於治療診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者及/或減緩與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病況的方法中。

This disclosure relates generally to dosage regimens for targeted TGF-β inhibition with a bi-functional fusion protein for use in a method of treating a treatment naïve patient diagnosed with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), and/or mitigating a pathological condition associated with chemotherapy and radiotherapy (cCRT).

指定代表圖：


第三期不可切除性
NSCLC
R
1:1
N=175
1:抗PD-L1-TGFβ
誘捕分子+
cCRT
SD, PR, CR
抗PD-L1-TGFβ誘
捕分子
N=175
2:安慰劑+
cCRT
SD, PR, CR
德瓦魯單抗

【圖17】

202011954

【發明摘要】

【中文發明名稱】

第三期NSCLC之治療及與該治療相關之病理症狀之減緩

【英文發明名稱】

TREATMENT OF STAGE III NSCLC AND MITIGATION OF PATHOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT

【中文】

本發明大體上係關於用雙功能融合蛋白靶向抑制TGF-β之給藥方案，其係用於治療診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者及/或減緩與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病況的方法中。

【英文】

This disclosure relates generally to dosage regimens for targeted TGF-β inhibition with a bi-functional fusion protein for use in a method of treating a treatment naïve patient diagnosed with stage III non-small cell lung cancer (NSCLC), and/or mitigating a pathological condition associated with chemotherapy and radiotherapy (cCRT).

【指定代表圖】

圖17

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

第三期NSCLC之治療及與該治療相關之病理症狀之減緩

【英文發明名稱】

TREATMENT OF STAGE III NSCLC AND MITIGATION OF PATHOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH THE TREATMENT

【技術領域】

【0001】 本發明大體上係關於用雙功能融合蛋白靶向抑制TGF-β之給藥方案，其係用於治療診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者及/或減緩與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病況的方法中。

【先前技術】

【0002】 用化學療法及同步放射療法(cCRT)治療局部晚期、不可切除性第三期NSCLC通常無法限制NSCLC患者之疾病進展。另外，放射療法會引起病理病況，例如肺纖維化。在起始治療之後前6個月內，在以≥20 Gy照射的肺組織中可能發生放射誘發之肺纖維化。

【0003】 TGFβ係促使肺纖維化發展之主要促纖維化分子。以引用之方式併入本文中的美國專利申請公開案第US 20150225483 A1號描述一種雙功能融合蛋白，其將抗計劃性死亡配體1 (PD-L1)抗體與作為TGFβ中和「誘捕劑(Trap)」之腫瘤生長因子β受體II型(TGFβRII)之可溶性細胞外結構域組合成單一分子。具體而言，該蛋白質係雜四聚體，由抗PD-L1之兩條免疫球蛋白輕鏈以及包含抗PD-L1之重鏈的兩條重鏈經由可撓性甘胺酸-絲胺酸連接子與人類TGFβRII之細胞外結構域基因融合組成(參見圖

1)。此抗PD-L1/TGFβ誘捕分子係設計成靶向腫瘤微環境中免疫抑制之兩個主要機制。美國專利申請公開案第US 20150225483 A1號描述以基於患者體重之劑量投與該誘捕分子。

【0004】 本發明提供用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子靶向抑制TGF-β之給藥方案，其係用於治療診斷患有第三期NSCLC之未治療個體及/或減緩與同步cCRT相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)的方法中。

【發明內容】

【0005】 為有效治療診斷患有第三期NSCLC之患者且為了對抗由纖維化引起的急性及長期有症狀性肺損傷，本發明提供一種治療第三期NSCLC之治療方案，該治療方案儘可能多的自放射誘發之損傷中挽救出正常肺組織，並由此改善NSCLC患者之疾病預後及總體存活期。

【0006】 在一個態樣中，本發明提供抗PD-L1/TGFβ誘捕分子聯合cCRT以同時靶向兩個免疫抑制路徑：PD-L1及TGF-β，並由此治療第三期NSCLC，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)的發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC的轉移發作之時間及/或遠端轉移之時間。

【0007】 本發明提供改善之給藥方案，其投與靶向PD-L1及TGFβ之雙功能蛋白質以治療第三期NSCLC，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)的發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC的轉移發作之時間及/或遠端轉移之時間。確切地說，包含以各種給藥頻率投與至少500 mg(例如1200 mg、1800 mg、2400 mg)雙功能蛋白質的不依賴於體重(不依賴於BW)之給藥方案及相關劑型可以用作抗腫瘤及抗癌治療劑以治療第三期NSCLC，同時使與聯合放射療法相關之病

理病況(例如肺纖維化、肺炎)的發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC的轉移發作之時間及/或遠端轉移之時間。不依賴於BW之給藥方案確保所有第三期NSCLC患者無論體重如何，在腫瘤部位處皆具有足夠藥物暴露。

【0008】 本發明之雙功能蛋白質(抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)包括第一多肽及第二多肽。第一多肽包括：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1 (PD-L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β(TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II (TGFβRII)或其片段(例如可溶性片段)。第二多肽包括結合PD-L1之抗體之至少輕鏈可變區，其中第一多肽之重鏈與第二多肽之輕鏈在組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點(例如本文所述之抗體或抗體片段中之任一種)。由於本發明之雙功能蛋白質結合至兩個目標：(1) PD-L1，其主要結合膜；及(2) TGFβ，其可溶於血液及間質中，故不依賴於BW之給藥方案需要不僅在腫瘤部位處有效抑制PD-L1且亦充分抑制TGFβ之劑量。

【0009】 在一個態樣中，本發明提供用雙功能融合蛋白靶向抑制TGF-β之給藥方案，其係用於治療診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者及/或減緩與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病況的方法中。

【0010】 在一個態樣中，本發明提供用雙功能融合蛋白靶向抑制TGF-β給藥方案，其係用於治療展現鱗狀或非鱗狀組織學之第三期NSCLC及/或減緩與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病況的方法中。在某些實施例中，第三期NSCLS係不可切除性的。

【0011】 在一個態樣中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除

性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與本發明之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT(例如基於鉑之化學放射)的組合，隨後向該患者投與該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子實現。在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與同步基於鉑之化學放射後，投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步基於鉑之化學放射的組合實現。

【0012】 在某些實施例中，cCRT係以順鉑(cisplatin)/依託泊苷(etoposide)、順鉑/培美曲塞(pemetrexed)、或卡鉑(carboplatin)/太平洋紫杉醇(paclitaxel)聯合同步放射(例如藉由強度調節之放射療法遞送的放射)投與。

【0013】 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者的呈非鱗狀組織學之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT(例如順鉑/培美曲塞及放射)的組合，隨後向該患者投與該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子實現。在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與同步順鉑/培美曲塞及放射(例如藉由強度調節之放射療法遞送的放射)之後，投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步順鉑/培美曲塞及放射之組合實現。

【0014】 本發明之特徵亦在於一種促進TGFβ局部耗盡之方法。該方法包括投與上述蛋白質，其中該蛋白質結合溶液中之TGFβ，結合細胞表面上之PD-L1，且將結合之TGFβ載運至細胞(例如癌細胞)中。

【0015】 本發明之特徵亦在於一種抑制細胞(例如癌細胞或免疫細胞)中之SMAD3磷酸化的方法，該方法包括使腫瘤微環境中之細胞暴露於

上述蛋白質。

【0016】 本發明之其他實施例及細節呈現於下文。

【圖式簡單說明】

【0017】 **圖1**係抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之示意圖，該分子包括一個抗PD-L1抗體經由$(Gly_4Ser)_4Gly$(SEQ ID NO: 11)連接子與TGFβ受體II之兩個細胞外結構域(ECD)融合。

【0018】 **圖2**顯示兩步ELISA之圖，展示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子同時結合至PD-L1及TGFβ。

【0019】 **圖3**係顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子誘導IL-2水準顯著增加之圖。

【0020】 **圖4A**係顯示響應於抗PD-L1/TGFβ誘捕分子而在活體內耗盡TGFβ1的圖。線形圖表示未治療組、同型對照組及三個不同劑量組，如圖例中所指示。**圖4B**係顯示響應於抗PD-L1/TGFβ誘捕分子而在活體內耗盡TGFβ2的圖。線形圖表示未治療組、同型對照組及三個不同劑量組，如圖例中所指示。**圖4C**係顯示響應於抗PD-L1/TGFβ誘捕分子而在活體內耗盡TGFβ3的圖。線形圖表示未治療組、同型對照組及三個不同劑量組，如圖例中所指示。**圖4D**係顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子對PD-L1之佔用支持EMT-6腫瘤系統中之受體結合模型的圖。

【0021】 **圖5**係顯示在Detroit 562異種移植模型中抗PD-L1/TGFβ誘捕分子對照(抗PD-L1(mut)/TGFβ)之抗腫瘤功效的圖。

【0022】 **圖6A**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(1200 mg)對比以mg/kg計之劑量(17.65 mg/kg)下整個群體之C_{avg}分佈的盒狀圖。**圖6B**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(1200 mg)對比以

mg/kg計之劑量(17.65 mg/kg)下整個群體之暴露AUC分佈的盒狀圖。**圖6C**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(1200 mg)對比以mg/kg計之劑量(17.65 mg/kg)下整個群體之$C_{谷}$分佈的盒狀圖。**圖6D**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(1200 mg)對比以mg/kg計之劑量(17.65 mg/kg)下整個群體之C_{max}分佈的盒狀圖。

【0023】 **圖6E**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(500 mg)對比以mg/kg計之劑量(7.35 mg/kg)下整個群體之C_{avg}分佈的盒狀圖。**圖6F**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(500 mg)對比以mg/kg計之劑量(7.35 mg/kg)下整個群體之暴露AUC分佈的盒狀圖。**圖6G**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(500 mg)對比以mg/kg計之劑量(7.35 mg/kg)下整個群體之$C_{谷}$分佈的盒狀圖。**圖6H**係在68 kg中值體重之模擬群體中在固定劑量(500 mg)對比以mg/kg計之劑量(7.35 mg/kg)下整個群體之C_{max}分佈的盒狀圖。

【0024】 **圖7A-7C**係顯示在小鼠中與腫瘤停滯相關之劑量及時程下抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之預測PK及PD-L1受體佔有率(「RO」)的圖。**圖7A**係顯示預測血漿濃度隨時間變化之圖。**圖7B**係顯示PBMC中之預測PD-L1 RO隨時間變化之圖。**圖7C**係顯示腫瘤中之預測PD-L1 RO隨時間變化之圖。

【0025】 **圖8**表示在對照小鼠(未經治療)中及用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子、放射以及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及放射治療之小鼠中之基因表現標籤相關纖維化的盒狀圖。

【0026】 **圖9**表示在用放射、抗PD-L1/TGFβ誘捕分子以及聯合抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及放射治療小鼠之後Cxcl12、Fap及Cdc6(基於

RNA測序分析)之基因表現標籤。「對照」表示保持未經治療之小鼠中的基因表現。

【0027】 **圖10**係實例3中所描述之治療方案的示意圖。穩定疾病、部分反應及完全反應分別由SD、PR及CR表示。

【0028】 **圖11**係實例4中所描述之治療方案的示意圖。穩定疾病、部分反應及完全反應分別由SD、PR及CR表示。

【0029】 **圖12A-12C**係顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及誘捕分子對照減少化學療法誘發之纖維化且抗PD-L1不誘導纖維化的條形圖。**圖12A**顯示，相對於同型對照，抗PD-L1抗體不影響膠原蛋白含量，而誘捕分子對照及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療使膠原蛋白含量明顯減少(總膠原蛋白(天狼星紅(picrosirius red，PSR)百分比；PSR染色係觀測石蠟包埋之組織切片中之膠原蛋白的一種常用組織學技術。PSR染色之膠原蛋白在光學顯微鏡檢查中呈現紅色))；分別為，p=0.0038及p=0.0019)。**圖12B**顯示相對於同型對照，抗PD-L1抗體不影響αSMA百分比，而誘捕分子對照及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療使αSMA百分比明顯減少(分別為，p=0.0003及p=0.0013)。**圖12C**係顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子使pSmad2/3比率相對於同型對照治療減小之條形圖(p=0.0006)。

【0030】 **圖13A**係一散佈圖，顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法使上皮-間質轉變(EMT)標籤分數相對於同型對照減小(p<0.0001)，且抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合使EMT標籤分數相對於同型對照明顯下調(p<0.0001)。**圖13B**係一散佈圖，顯示相對於同型對照，促纖維化基因標籤分數亦在抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法作用下減小，而在放射療法作用下明顯增加(p<0.0001)。另外，放射與抗PD-L1/TGFβ誘

捕分子之組合使促纖維化標籤分數相對於單獨放射減小。

【0031】 **圖14A**描繪盒狀圖，顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合明顯減少ACTA2表現。在4T1模型中，單獨放射治療對ACTA2表現無顯著影響，而抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法以及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合明顯減少ACTA2表現(分別為，p<0.0001及p=0.0236)。

【0032】 **圖14B**描繪盒狀圖，顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子使CTGF表現相對於同型對照明顯減少(p=0.0019)，且正如預期，放射治療增加CTGF，但相較於放射單藥療法，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子組合明顯抵消放射治療之影響(P=0.0024)。

【0033】 **圖14C**描繪盒狀圖，顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子使FAP表現相對於同型對照明顯減少(p<0.0001)且抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射之組合使得用放射療法所見到的FAP減少進一步減少(P=0.0054)。

【0034】 **圖15**描繪盒狀圖，其顯示在每個腫瘤之多個關注區(ROI)測定並針對ROI面積正規化的α-SMA+像素之數量；每一符號表示單一腫瘤中陽性像素之比例。P值係藉由單因素變異數分析測定。比例尺，250 μm。

【0035】 **圖16A-16D**係顯示抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療減少小鼠腫瘤中α-SMA之表現的影像。相對於同型對照組(**圖16A**)，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療使α-SMA表現明顯減少(p<0.0001)(**圖16B**)，而放射療法使α-SMA表現明顯增加(p=0.0002)(**圖16C**)。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合使α-SMA表現相對於放射單藥療法明顯減少(p=0.0001)(**圖16D**)，表明抗PD-L1/TGFβ誘捕分子可減少放射誘發之癌症

相關纖維母細胞(CAF)活性。

【0036】 **圖17**係實例6中所描述之治療方案的示意圖。穩定疾病、部分反應及完全反應分別由SD、PR及CR表示。

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0037】 本申請案主張2018年6月13日提交之美國臨時專利申請案第62/684,385號；2019年2月4日提交之美國臨時專利申請案第62/800,808號；以及2019年5月31日提交之美國臨時專利申請案第62/855,170號之權益及優先權，其全部揭示內容以引用的方式併入本文中。

序列表

【0038】 本申請案含有序列表，該序列表已以ASCII格式以電子方式提交且其全文以引用的方式併入本文中。該ASCII複本創建於2019年5月31日，命名為EMD-010WO_SL_ST25.txt且大小為75,888位元組。

【0039】 「TGFβRII」或「TGFβ受體II」意謂具有野生型人類TGFβ受體2型同功異型物A序列(例如NCBI參考序列(RefSeq)寄存編號NP_001020018之胺基酸序列(SEQ ID NO: 8))之多肽，或具有野生型人類TGFβ受體2型同功異型物B序列(例如NCBI參考序列RefSeq寄存編號NP_003233之胺基酸序列(SEQ ID NO: 9))或具有與SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 9之胺基酸序列實質上一致之序列的多肽。TGFβRII可保留TGFβ與野生型序列結合之活性的至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%或99%。表現之TGFβRII之多肽缺乏信號序列。

【0040】 「TGFβRII中能夠結合TGFβ之片段」意謂保留野生型受體

或相應野生型片段之至少部分TGFβ結合活性(例如至少0.1%、0.5%、1%、5%、10%、25%、35%、50%、75%、90%、95%或99%)的NCBI RefSeq寄存編號NP_001020018 (SEQ ID NO: 8)或NCBI RefSeq寄存編號NP_003233(SEQ ID NO: 9)之任何部分，或與SEQ ID NO: 8或SEQ ID NO: 9實質上一致的長度為至少20個(例如至少30、40、50、60、70、80、90、100、110、120、130、140、150、160、175或200個)胺基酸的序列。通常，此類片段係可溶性片段。例示性此類片段係具有SEQ ID NO: 10之序列的TGFβRII細胞外結構域。

【0041】「未治療」係指個體或患者先前未因診斷患有第三期NSCLC而接受針對該疾病之全身治療。在本發明之各種實施例中，未治療患者未接受用抗PD-1、抗PD-L1或抗細胞毒性T淋巴球相關抗原-4(CTLA-4)抗體(包括伊匹單抗(ipilimumab))或特異性靶向T細胞共刺激或檢查點路徑之任何其他抗體藥物進行之先前療法。在本發明之各種實施例中，選擇未治療患者進行本發明之一線(1L)治療。

【0042】「PD-L1陽性」或「PD-L1+」指示如例如藉由Dako IHC 22C3 PharmDx分析或藉由VENTANA PD-L1 (SP263)分析所測定，PD-L1陽性腫瘤細胞≥1%。

【0043】「PD-L1高」或「高PD-L1」係指如藉由PD-L1 IHC 73-10分析(Dako)所測定，PD-L1陽性腫瘤細胞≥80%，或如藉由Dako IHC 22C3 PharmDx分析所測定，腫瘤比例分數(tumor proportion score，TPS)≥50%(TPS係此項技術中與IHC 22C3 PharmDx分析相關之術語，其描述具有部分或完全膜染色(例如針對PD-L1染色)之活腫瘤細胞的百分比)。IHC 73-10與IHC 22C3分析在其各別截止值下選擇類似患者群體。

在某些實施例中，VENTANA PD-L1 (SP263)分析與22C3 PharmDx分析(參見Sughayer等人, Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol., (2018))高度一致，亦可用於測定PD-L1高表現量。

【0044】「實質上一致」意謂與參考胺基酸序列展現至少50%、理想地60%、70%、75%或80%、更理想地85%、90%或95%且最理想地99%胺基酸序列一致性之多肽。比較序列之長度一般為至少10個胺基酸，理想地為至少15個連續胺基酸，更理想地為至少20個、25個、50個、75個、90個、100個、150個、200個、250個、300個或350個連續胺基酸，且最理想地為全長胺基酸序列。

【0045】「患者」意謂人類或非人類動物(例如哺乳動物)。「患者」、「個體」、「有需要之患者」及「有需要之個體」在本發明中可互換使用，且係指罹患可使用本發明中所提供之方法及組合物藉由投與來治療之疾病或病況或者易患上該疾病或病況的活生物體。

【0046】如本發明中所使用，術語「治療(treat)」、「治療(treating)」或「治療(treatment)」及其他語法等效表示包括緩解、緩和、改善或預防疾病、病況或症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之根本代謝病因；抑制疾病或病況，例如停滯疾病或病況之發展；減輕疾病或病況；使疾病或病況消退；減輕疾病或病況所引起之病況；或終止疾病或病況之症狀，且意欲包括預防。該等術語進一步包括達成治療效益及/或預防效益。治療益處意謂根除或改善所治療的潛在病症。此外，藉由根除或改善與潛在病症相關之一或多種生理症狀以使得在患者中觀察到改善來實現治療效益，但該患者仍可能罹患潛在病症。

【0047】在本發明之治療方案的情況下，術語「鞏固」係以此項技

術中通常所理解之含義使用。舉例而言，根據美國國家癌症研究所(National Cancer Institute)，術語「鞏固療法」係「癌症在初始療法後消失之後所給與的治療。鞏固療法係用於殺滅可能留在體內的任何癌細胞。其可包括放射療法、幹細胞移植或用殺滅癌細胞之藥物進行之治療。又稱為強化療法及緩解後療法。」https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/consolidation-therapy，在2018年6月9日最後一次訪問。

【0048】術語「無進展存活期」或PFS係定義為自隨機分組(可在治療起始後6週或更長時間發生)至第一個有記錄之腫瘤進展事件或在無疾病進展存在下死亡之日期的時間。術語「總體存活期」係定義為自隨機分組直至由任何原因引起之死亡的時間。無進展存活期係由研究人員根據1.1版RECIST評估為預先定義之靈敏度分析。

【0049】如本發明中所使用，術語「減緩(mitigate)」、「減緩(mitigating)」或「減緩(mitigation)」及其他語法等效表示包括緩解、緩和、改善或預防疾病、病況或症狀；預防其他症狀；改善或預防症狀之根本代謝病因；抑制疾病或病況，例如停滯疾病或病況之發展；減輕疾病或病況；使疾病或病況消退；減輕疾病或病況所引起之病況；或終止疾病或病況之症狀，且意欲包括預防。

【0050】「癌症」意謂第III期(第IIIA期、第IIIB期及/或第IIIC期)非小細胞肺癌(NSCLC)，其係根據其簡單且一般含義使用，由例如美國國家癌症研究所表徵。因此，在各種實施例中，癌症例如擴散至原發腫瘤同側上之淋巴結或胸部與原發腫瘤相對側上之淋巴結。

【0051】術語『不可切除』意思指無法經由手術移除的癌症。

【0052】 術語「風險」、「有……風險」及「風險因素」在此處係作為此項技術中通常所理解之含義使用。舉例而言，風險因素係增加發展疾病或損傷之可能性的個體之任何屬性、特徵或暴露。在某些實施例中，處於發展疾病、病症或病況之風險的個人意思係指使個人暴露於促成或增加該疾病、病症或病況之發病機率的風險因素。

【0053】 在本發明之描述及申請專利範圍通篇，「包含(comprise)」一詞及該詞語之其他形式諸如「包含(comprising)」及「包含(comprises)」意謂包括(但不限於)，且不意欲排除例如其他組分。

【0054】 「共投與」意謂在投與額外療法之同時投與，在即將投與額外療法之前投與，或在投與額外療法之後立即投與本文所述之組合物。本發明之蛋白質及組合物可單獨投與患者，或可與第二、第三或第四治療劑共投與患者。共投與意欲包括個別或組合地(超過一種治療劑)同時或依序投與蛋白質或組合物。

【0055】 術語「一個(種)」不意圖限制為單數。在某些實施例中，術語「一個(種)」可指複數形式。除非上下文另外明確規定，否則如本發明通篇所使用，單數形式「一個(種)(a/an)」及「該(the)」包括複數形式。因此，例如，提及「一種組合物」包括複數種此類組合物，以及單一組合物。

【0056】 「復原」調配物係藉由將凍乾調配物溶解於水性載劑中，使得雙功能分子溶解於復原調配物中而製備之調配物。復原調配物適合於靜脈內投與(IV)有需要之患者。

【0057】 術語「約」係指在製備調配物及治療疾病或病症時不改變藥劑功效的藥劑濃度或量之任何最小改變。在實施例中，術語「約」可包

括指定數字值或數據點±15%。

【0058】範圍在本發明中可表示為自「約」一個特定值及/或至「約」另一特定值。當表示此類範圍時，另一個態樣包括自一個特定值及/或至另一個特定值。類似地，當藉由在前面使用「約」，以近似值表示值時，應理解，特定值形成另一態樣。還應理解，範圍中之每一端點明顯與另一端點相關且獨立於另一端點。亦應理解，本發明中揭示多個值且除值本身外，每個值亦揭示為「約」該特定值。亦應理解，在本申請案通篇，數據係以多種不同格式提供且此數據表示端點及起點以及該等數據點之任何組合的範圍。舉例而言，若揭示特定數據點「10」及特定數據點「15」，則應理解，視為揭示大於、大於或等於、小於、小於或等於及等於10及15以及在10與15之間。亦應理解，亦揭示兩個特定單元之間的每個單元。舉例而言，若揭示10及15，則亦揭示11、12、13及14。

【0059】「等滲」調配物係滲透壓與人類血液基本上相同之調配物。等滲調配物之滲透壓將一般為約250至350 mOsmol/kgH_2O。術語「高滲」用於描述滲透壓高於人類血液之調配物。等滲性可使用例如蒸氣壓或冰凍型滲透計量測。

【0060】術語「緩衝劑」係指當添加至水溶液中時能夠保護溶液對抗添加酸或鹼時或用溶劑稀釋時pH值之變化的一或多種組分。除磷酸鹽緩衝劑之外，可使用甘胺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽緩衝劑及類似物，在此情況下，鈉、鉀或銨離子可充當抗衡離子。

【0061】「酸」係在水溶液中產生氫離子之物質。「醫藥學上可接受之酸」包括在其調配濃度及方式下無毒之無機酸及有機酸。

【0062】「鹼」係在水溶液中產生羥基離子之物質。「醫藥學上可接

受之鹼」包括在其調配濃度及方式下無毒之無機鹼及有機鹼。

【0063】「凍乾保護劑」係這樣一種分子，其與所關注蛋白質組合時防止或降低該蛋白質在凍乾及隨後儲存時的化學及/或物理不穩定性。

【0064】「防腐劑」係減少細菌作用且可視情況添加至本文中之調配物中的試劑。防腐劑之添加可例如有助於製造多次使用之(多劑量)調配物。可能的防腐劑之實例包括氯化十八烷基二甲基苯甲基銨、氯化六羥季銨、苯紮氯銨(benzalkonium chloride)(氯化烷基苯甲基二甲基銨之混合物，其中烷基係長鏈化合物)及苄索氯銨(benzethonium chloride)。其他類型之防腐劑包括芳族醇，諸如苯酚、丁醇及苄醇；對羥基苯甲酸烷酯，諸如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚。

【0065】「界面活性劑」係含有疏水性部分(例如烷基鏈)與親水性部分(例如羧基及羧酸酯基)兩者之表面活性分子。界面活性劑可添加至本發明之調配物中。適用於本發明之調配物中的界面活性劑包括(但不限於)聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20或聚山梨醇酯80)；泊洛沙姆(poloxamer)(例如泊洛沙姆188)；脫水山梨糖醇酯及衍生物；曲拉通(Triton)；月桂基硫酸鈉；辛基糖苷鈉；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油基-或硬脂醯基-磺基甜菜鹼；月桂基-、肉豆蔻基-、亞油基-或硬脂醯基-肌胺酸；亞油基-、肉豆蔻基-或鯨蠟基-甜菜鹼；月桂醯胺基丙基-、椰油醯胺基丙基-、亞油醯胺基丙基-、肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺基丙基-或異硬脂醯胺基丙基-甜菜鹼(例如月桂醯胺基丙基)；肉豆蔻醯胺基丙基-、棕櫚醯胺丙基-或異硬脂醯胺基丙基-二甲胺；甲基椰油醯基牛磺酸鈉或甲基油基牛磺酸二鈉；及MONAQUAT™系列(Mona Industries, Inc.,

Paterson, N.J.)；聚乙二醇、聚丙二醇，及乙二醇與丙二醇之共聚物(例如Pluronics, PF68等)。

不依賴於體重之給藥方案

【0066】由本文所述之雙功能抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之多項臨床前及臨床評估的結果獲悉，已開發出包括向未治療患者投與至少500 mg該等分子的不依賴於體重之給藥方案。兩項研究對該分子之安全性、耐受性及藥物動力學進行研究，且包括對獲自經治療患者之血液的周邊血液單核細胞上PD-L1之目標佔有率的評估以及對TGFβ1、TGFβ2及TGFβ3之濃度的量測。此等評估係基於來自總計350名個體(實體腫瘤中1、3、10及20 mg/kg之劑量遞增組，及所選腫瘤類型中3 mg/kg、10 mg/kg、500 mg及1200 mg之擴增組)之資料。

PK/*功效模型(小鼠模型)*

【0067】亦進行實驗以確定腫瘤模型中抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之功效。使用由EMT-6異種移植物得到的功效結果建立PK/功效模型。使用所建立的小鼠PK模型模擬在功效實驗設置下抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之血漿暴露情況。估計之參數報告於表1中。估計之KC50值係55.3 μg/mL，表示可實現抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之最大抗腫瘤活性之50%的平均血漿濃度。

【0068】該模型之基礎診斷學圖未顯示模型誤設。該等模型預測能夠捕捉腫瘤體積分佈。條件加權殘差係以0平均值及1變異數常態分佈，無趨勢。接著，使用PK/功效模型，在不同劑量下使用人類預測濃度-時間曲線模擬腫瘤生長抑制(TGI)。

【0069】**表1**：在EMT-6異種移植小鼠中抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之

小鼠PK/功效模型參數

參數	估計值	Std	CV%	%IIV
$K_g(h^{-1})$	0.068	0.0005	0.82	40
K_{tr} (h^{-1})	0.055	0.0024	4.4	76
KC_{50} (ng/mL)	55324.6	522.3	4.4	232
K_{max}	2	0.09	1	93
基線(mm^3)	88.3	0.87	1	47

基於PD-L1佔有率之反應分析(小鼠模型中)

【0070】使用功效實驗，分析小鼠中之反應，並依據腫瘤消退或腫瘤停滯進行分選，且基於整合之PK/RO模型預測PK及PD-L1受體佔有率(RO)。該方法展示，實現腫瘤消退需要與腫瘤中PD-L1 RO超過95%相關的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子血漿濃度介於40與100 μg/mL之間。實現腫瘤停滯需要與周圍中PD-L1 RO超過95%相關的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子血漿濃度介於10與40 μg/mL之間。

【0071】在小鼠中之反應分析及預測之PK/RO產生圖7A-7C，該等圖概述小鼠中抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之PK/RO/功效。在40 μg/mL之血漿濃度下實現95%之PD-L1 RO，且預期/估計TGI僅為約65%。濃度增加至超過40 μg/mL引起腫瘤生長抑制之進一步增加。在約100 μg/mL之平均血漿濃度下實現95%之腫瘤生長抑制。

【0072】基於下文描述之群體PK模型，維持約100 μg/mL之平均濃度需要每兩週投與一次至少500 mg之均一劑量，而維持約100 μg/mL之$C_{谷}$需要每兩週投與一次約1200 mg之均一劑量。在某些實施例中，向個體投與約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg等)本發明之蛋白質產物(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)。在某些實施例中，每兩週

一次向個體投與約1200 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子。在某些實施例中，每三週一次向個體投與約1800 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子。

【0073】 在實施例中，向個體投與約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg等)該蛋白質產物，其具有包括SEQ ID NO:3之胺基酸序列的第一多肽及包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列的第二多肽。在某些實施例中，向個體投與約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg等)該蛋白質產物，其包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列的第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列的第二多肽。

【0074】 在某些實施例中，每兩週一次向個體投與約1200 mg該蛋白質產物，其具有包括SEQ ID NO:3之胺基酸序列的第一多肽及包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列的第二多肽。在某些實施例中，每三週一次向個體投與約1800 mg該蛋白質產物，其具有包括SEQ ID NO:3之胺基酸序列的第一多肽及包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列的第二多肽。在某些實施例中，每兩週一次向個體投與約1200 mg該蛋白質產物，其包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列的第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列的第二多肽。在某些實施例中，每三週一次向個體投與約1800 mg該蛋白質產物，其包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列的第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列的第二多肽。

確定不依賴於體重之給藥方案

【0075】由臨床及臨床前資料獲悉，已建立用於投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子的不依賴於體重之新給藥方案，以相較於以mg/kg計之劑量，實現較小的暴露變化，減小劑量誤差，減少劑量製備所需之時間，且減少藥物消耗，由此促進有利的治療結果。根據一個實施例，無論患者體重如何，均可投與至少500 mg之均一劑量。根據另一個實施例，無論患者體重如何，均可投與至少1200 mg之均一劑量。根據另一個實施例，無論患者體重如何，均可投與1800 mg之均一劑量。根據某些實施例，無論患者體重如何，均可投與2400 mg之均一劑量。通常，重複投與此類劑量，諸如每兩週一次或每3週一次。舉例而言，可每兩週投與一次1200 mg之均一劑量，或可每三週投與一次1800 mg之均一劑量，或可每三週投與一次2400 mg之均一劑量。

在人類中之藥物動力學(PK)分析取樣

【0076】下文描述之實驗將提供確定抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之最佳均一劑量的藥物動力學分析之實例。

【0077】在開始第一次劑量之前及在第一次劑量之後的以下時間點收集用於藥物動力學(PK)資料分析之血清樣品：第1天，緊接地在輸注之後及在開始輸注之後4小時；第2天，即在第1天輸注結束之後至少24小時；以及在第8天及第15天。在第15天、第29天、第43天，在給藥前、輸注結束後以及輸注結束後2至8小時的所選後續給藥場合，收集樣品。在第57天、第71天及第85天的後續時間點，收集或打算收集給藥前樣品，隨後每6週一次進行PK取樣，直至12週，接著每12週一次進行PK取樣。在擴增期，進行稀疏PK取樣。

【0078】使用上述PK資料產生群體PK模型且模擬可能的給藥方

案。將Gastonguay,M., Full Covariate Models as an Alternative to Methods Relying on Statistical Significance for Inferences about Covariate Effects: A Review of Methodology and 42 Case Studies, (2011)第20頁, Abstract 2229中所描述之建模方法，稱為完全方法模型應用於由該模擬獲得的群體模型資料，以獲得具有以下特徵之參數：利用線性消元之2隔室PK模型、基於CL、V1及V2之IIV、合併之加性及比例殘差、基於CL及V1之全共變數模型。最終模型中包括以下基線共變數：年齡、體重、性別、人種、白蛋白、CRP、血小板計數、eGFR、肝損傷、ECOG評分、腫瘤尺寸、腫瘤類型及先前用生物製品治療。獲得本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)之藥物動力學之典型參數估計值的以下估計值：清除率(CL) 0.0177 L/h (6.2%)、中央室分佈體積(V1) 3.64 L (8.81%)、周圍室分佈體積(V2) 0.513 L (25.1%)及隔室間清除率(Q) 0.00219 L/h (17.8%)。患者間變化對於CL為22%，對於V1為20%且對於V2為135%。體重係基於CL及V1之相關共變數。為證實均一劑量方法，研究給藥策略對本發明蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)之暴露變化的影響。具體而言，執行模擬以比較使用每兩週一次1200 mg之均一劑量方法對比每兩週一次17.65 mg/kg (對應於68 kg個體每兩週一次1200 mg)或每兩週一次15 mg/kg (對應於80 kg個體1200 mg)的根據BW調整之劑量方法的暴露分佈。進一步執行模擬以比較使用每兩週一次500 mg之均一劑量方法對比每兩週一次7.35 mg/kg (對應於68 kg個體每兩週一次500 mg)的根據BW調整之劑量方法的暴露分佈。另外，再執行模擬以評估以下每三週一次之均一劑量：1200 mg、1400、mg、1600 mg、1800 mg、2000 mg、2200 mg、2400 mg、2600 mg、2800 mg、3000 mg。

【0079】使用以下模擬方法：使用最終PK模型變異數-共變數矩陣，自參數估計值之多變數常態分佈獲取N=200組參數估計值。對於每一參數估計值，自$OMEGA多變數常態分佈獲取200個IIV估計值，得到總計40000 (200×200)位個體。在不重複情況下對原始資料集(N=380)再取樣，產生40000組相配之共變數，且產生各給藥方案之穩態暴露量度(AUC、C_{avg}、$C_{谷}$及C_{max})。

【0080】模擬顯示，在較寬BW範圍內，基於BW之劑量的暴露變化性略高於固定劑量。對於68 kg中值體重，在17.65 mg/kg及1200 mg均一劑量、或7.35 mg/kg及500 mg均一劑量下暴露分佈之實例分別顯示於圖6A及6E中。模擬亦顯示，患者群體在一定體重分位數內的暴露分佈呈現相反趨勢：體重較輕之患者在固定劑量下具有較高暴露，而體重較重之患者在基於BW調整之劑量下具有較高暴露。

在人類中建立有效劑量/給藥方案：在每2週一次(q2w)給與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之後第2線非小細胞肺癌(2L NSCLC)中之初步劑量-反應

【0081】藉由下文描述之臨床研究建立抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之治療功效的實例。

【0082】將患有未針對PD-L1選擇之晚期NSCLC且在第1線標準治療(先前未進行免疫療法)後進展之患者隨機化，以使其接受每兩週一次(q2w) 500 mg或1200 mg本發明之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(n=40名/組)，直至疾病進展、毒性不可接受或退出試驗。主要目標係根據實體腫瘤反應評價標準1.1版(RECIST v1.1)評估最佳總體反應(BOR)。其他目標包括劑量探索及安全性/耐受性評估。腫瘤細胞PD-L1表現量(Ab純系73-10

(Dako) [>80% = >50%，利用Ab純系22C3(Dako)]之特徵在於PD-L1 <1%、≥1% (PD-L1+)或≥80% (PD-L1高)。可在75名患者中評估腫瘤細胞PD-L1表現。

【0083】 截至分析時的資料截止值，80名患者接受抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，持續中值為11.9週(範圍2-66.1)時間，且中值隨訪期為51.1週。十名患者仍繼續治療。經研究者評估確定之總體反應率(ORR)係23.8% (500 mg ORR，20.0%；1200 mg ORR，27.5%)，其中在兩種劑量下觀察到18例部分反應(PR)，且在1200 mg下觀察到1例完全反應(CR)。如表2中所示，在PD-L1表現量中觀察到臨床活性：在1200 mg下，ORR在PD-L1+患者中為37.0%，且在PD-L1高患者中為85.7%。最常見的治療相關不良事件(TRAE)有瘙癢(20.0%)、斑狀丘疹(18.8%)及食慾降低(12.5%)。在23名患者中出現3級TRAE(28.8%)，且在2名患者中出現4級TRAE。八名患者(500 mg，n=2；1200 mg，n=6)因TRAE而中斷治療。未出現治療相關死亡。

【0084】 **表2**：在每2週一次用500 mg或1200 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療之2L NSCLC患者中觀察到的反應率

ORR	**500 mg**	**1200 mg**	**總計**
總數, n, %	8/40, 20.0	11/40, 27.5	19/80, 23.8
PD-L1+ (≥1%) pts, n, %	6/31, 19.4	11/27, 40.7	17/58, 29.3
PD-L1高 (≥80%) pts, n, %	2/6, 33.3	6/7, 85.7	8/13, 62.0

【0085】 此等結果展示，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法具有良好耐受性，且在PD-L1亞組中顯示功效，其中在1200 mg下PD-L1+患者及PD-L1高患者中之ORR分別為37.0%及85.7%。鑒於在較高PD-L1腫瘤細胞表現下反應率顯著改善(例如以1200 mg治療之患者)，預期將抗PD-L1/TGFβ誘捕分子作為2L治療所觀察到的此有前景之活性在未治療之PD-

L1高或與PD-L1無關之NSCLC患者中轉變為一線(1L)療法或作為1L療法而增加。

建立利用多種給藥頻率之給藥方案

【0086】已建立利用多種給藥頻率之資料方案，以允許不太頻繁地投藥及/或使給藥時程與聯合藥物治療協調。具體而言，已使用上述初步群體PK建模及模擬方法模擬多種給藥方案之暴露並基於暴露比較各方案。

【0087】基於此等模擬，在典型個體中維持約100 μg/mL之平均濃度需要每兩週投與一次至少500 mg之均一劑量，而維持約100 μg/mL之$C_{谷}$需要每兩週投與一次約1200 mg之均一劑量。

【0088】基於關於C_{avg}之模擬，每兩週一次1200 mg等效於每三週一次1800 mg，而對於$C_{谷}$，每兩週一次1200 mg等效於每三週一次2800 mg。且對於C_{avg}，每兩週一次500 mg等效於每三週一次750 mg；對於$C_{谷}$，每兩週一次500 mg等效於每三週一次1,167 mg。

作為癌症目標之TGFβ

【0089】本發明允許藉由使用可溶性細胞介素受體(TGFβRII)捕捉TGFβ，使腫瘤微環境中之TGFβ局部減少，該TGFβRII繫栓至靶向在某些腫瘤細胞或免疫細胞之外表面上發現之細胞免疫檢查點受體的抗體部分。針對免疫檢查點蛋白的本發明之抗體部分的實例係抗PD-L1。本發明之雙功能分子，在本文中有時稱為「抗體-細胞介素誘捕分子」，正是由於抗受體抗體與細胞介素誘捕分子係以物理方式連接而有效。由此得到的益處(例如相對於將該抗體及該受體作為獨立分子投與)部分地因為細胞介素在局部環境中主要經由自分泌及旁分泌功能發揮作用。抗體部分將細胞介素

誘捕分子引導至腫瘤微環境，在腫瘤微環境中，其可藉由中和局部免疫抑制性自分泌或旁分泌作用而發揮最大效力。此外，在抗體之目標在抗體結合時內化之情況下，提供有效清除細胞介素/細胞介素受體複合物之機制。顯示針對PD-L1的抗體介導之目標內化，且經顯示，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子具有與抗PD-L1類似之內化速率。此係相對於使用抗TGFβ抗體之獨特益處，因為首先，抗TGFβ抗體可能無法完全中和；且其次，該抗體可用作載劑，用以延長細胞介素之半衰期。

【0090】 實際上，如下所述，用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行之治療因同時阻斷腫瘤細胞上之PD-L1與免疫細胞上之PD-1之間的相互作用以及中和腫瘤微環境中之TGFβ而引起協同抗腫瘤作用。不受理論束縛，此可能歸因於由同時阻斷兩種主要免疫逃避機制以及單分子實體耗盡腫瘤微環境中之TGFβ所獲得的協同效應。此耗盡係藉由以下來達成：(1)抗PD-L1靶向腫瘤細胞；(2)TGFβ誘捕分子結合腫瘤微環境中之TGFβ自分泌/旁分泌；以及(3)經由PD-L1受體介導之內吞作用破壞結合之TGFβ。此外，TGFβRII與Fc(IgG之結晶片段)之C末端融合要比將TGFβRII置於Fc之N末端的TGFβRII-Fc強效若干倍。

【0091】 TGFβ因其作為癌症之分子雙重人格(Jekyll and Hyde)的反常作用而成為有些可疑的目標(Bierie等人, Nat. Rev. Cancer, 2006; 6:506-20)。與一些其他細胞介素相同，TGFβ活性視發育階段及環境而定。實際上，TGFβ可充當腫瘤促進劑或腫瘤抑制劑，影響腫瘤起始、進展及轉移。此TGFβ雙重作用之潛在機制仍不明瞭(Yang等人, Trends Immunol. 2010; 31:220-227)。儘管已假定Smad依賴性信號傳導介導TGFβ信號傳導之生長抑制，而不依賴Smad之路徑促成其促腫瘤作用，但

亦有資料顯示Smad依賴性路徑與腫瘤進展有關(Yang等人, Cancer Res. 2008; 68:9107-11)。

【0092】 已深入地研究TGFβ配體與受體作為治療目標。存在三種配體同功異型物：TGFβ1、TGFβ2及TGFβ3，均以同二聚體形式存在。亦存在三種TGFβ受體(TGFβR)，稱為TGFβR I型、II型及III型(López-Casillas等人, J. Cell Biol. 1994; 124:557-68)。TGFβRI係信號傳導鏈且無法結合配體。TGFβRII以高親和力結合配體TGFβ1及TGFβ3，而不結合TGFβ2。TGFβRII/TGFβ複合物募集TGFβRI，形成信號傳導複合物(Won等人, Cancer Res. 1999; 59:1273-7)。TGFβRIII係TGFβ結合至其信號傳導受體之正調控劑，且以高親和力結合全部3種TGFβ同功異型物。在細胞表面上，TGFβ/TGFβRIII複合物結合TGFβRII且接著募集TGFβRI，其取代TGFβRIII形成信號傳導複合物。

【0093】 雖然三種不同TGFβ同功異型物均經由相同受體傳導信號，但已知其在活體內具有不同表現模式及不重疊之功能。該三種不同TGF-β同功異型物基因剔除小鼠具有不同表型，表明具有眾多未補償之功能(Bujak等人, Cardiovasc. Res. 2007; 74:184-95)。無TGFβ1之小鼠具有血細胞生成及血管生成缺陷，且無TGFβ3之小鼠顯示肺部發育及缺陷性齶發育，而無TGFβ2之小鼠顯示多種發育異常，最主要的是多種心臟畸形(Bartram等人, Circulation 2001; 103:2745-52；Yamagishi等人, Anat. Rec. 2012; 295:257-67)。此外，TGFβ亦涉及在局部缺血及再灌注損傷之後心肌損傷之修復中起到主要作用。在成年心臟中，心肌細胞分泌TGFβ，其充當自分泌以維持自發跳動速率。重要的是，心肌細胞分泌的TGFβ中有70%-85%係TGFβ2 (Roberts等人, J. Clin. Invest. 1992;

90:2056-62)。儘管心臟毒性問題由TGFβRI激酶抑制劑治療引起，但本案申請者已觀察到在猴中抗PD-L1/TGFβ誘捕分子沒有毒性，包括心臟毒性。

【0094】中和TGFβ之治療方法包括使用TGFβ受體之細胞外結構域作為可溶性受體誘捕劑及中和抗體。在受體誘捕方法中，可溶性TGFβRIII看起來係顯而易見之選擇，因為其結合全部三種TGFβ配體。然而，TGFβRIII係一種用於生物治療劑開發之極複雜蛋白質，其在自然界中以280-330 kD葡糖胺聚糖(GAG)-糖蛋白形式存在，且其細胞外結構域具有762個胺基酸殘基。缺乏GAG之可溶性TGFβRIII可在昆蟲細胞中產生，且經顯示，其係一種有效TGFβ中和劑(Vilchis-Landeros等人, Biochem. J., (2001), 355:215)。TGFβRIII之兩個獨立結合結構域(內皮因子相關結合結構域及尿調素相關結合結構域)可獨立地表現，但經顯示，其親和力比可溶性TGFβRIII之親和力低20至100倍，且具有明顯降低之中和活性(Mendoza等人, Biochemistry 2009; 48:11755-65)。另一方面，TGFβRII之細胞外結構域僅為136個胺基酸殘基長度，且可以25-35 kD之糖基化蛋白質形式產生。另外，經顯示重組可溶性TGFβRII以200 pM之K_D結合TGFβ1，與對細胞上全長TGFβRII的50 pM之K_D極其類似(Lin等人, J. Biol. Chem. 1995; 270:2747-54)。將可溶性TGFβRII-Fc作為抗癌劑進行測試，且顯示其抑制腫瘤模型中建立之鼠類惡性間皮瘤生長(Suzuki等人, Clin. Cancer Res., 2004; 10:5907-18)。由於TGFβRII不結合TGFβ2且TGFβRIII以比TGFβRII低之親和力結合TGFβ1及TGFβ3，故在細菌中產生TGFβRIII之內皮因子結構域與TGFβRII之細胞外結構域的融合蛋白且其在基於細胞之分析中顯示的對TGFβ1及TGFβ2之信號傳導之

抑制作用比TGFβRII或TGFβRIII更有效(Verona等人, Protein Engg. Des. Sel. 2008; 21:463-73)。

【0095】 中和TGFβ配體之全部三種同功異型物的又另一方法係篩選全中和抗TGFβ抗體，或阻斷受體與TGFβ1、TGFβ2及TGFβ3之結合的抗受體抗體。GC1008係一種對TGFβ之所有同功異型物具有特異性之人類抗體，正處於晚期惡性黑色素瘤或腎細胞癌患者之I/II期研究中(Morris等人, J. Clin. Oncol. 2008; 26:9028 (會議概要))。儘管發現該治療很安全且具有良好耐受性，但僅觀察到有限的臨床功效，且因此在未進一步表徵免疫作用下難以解釋抗TGFβ療法之重要性(Flavell等人, Nat. Rev. Immunol. 2010; 10:554-67)。亦在臨床中測試TGFβ同功異型物特異性抗體。在2期臨床試驗中將作為TGFβ1特異性抗體之美泊珠單抗(Metelimumab)作為預防青光眼手術之過量術後結疤的治療進行測試；且在3期研究中發現作為TGFβ2特異性抗體之樂地單抗(Lerdelimumab)係安全的，但在改善眼部手術後結疤方面不太有效(Khaw等人, Ophthalmology 2007; 114:1822-1830)。阻斷受體與全部三種TGFβ同功異型物結合之抗TGFβRII抗體，諸如抗人類TGFβRII抗體TR1及抗小鼠TGFβRII抗體MT1，針對小鼠模型中原發性腫瘤生長及轉移亦顯示出某種治療功效(Zhong等人, Clin. Cancer Res. 2010; 16:1191-205)。然而，在近期針對抗體TR1(LY3022859)之I期研究中，儘管用於預防性治療，但由於細胞介素釋放不可控，故認為超劑量遞增出25 mg(均一劑量)係不安全的(Tolcher等人, Cancer Chemother. Pharmacol. 2017; 79:673-680)。迄今為止，絕大部分關於靶向TGFβ之抗癌治療，包括通常毒性極高的針對TGFβ信號傳導之小分子抑制劑的研究主要處於臨床前階段中且所獲得的抗腫瘤功效有限(Calone等人, Exp

Oncol. 2012; 34:9-16；Connolly等人, Int. J. Biol. Sci. 2012; 8:964-78)。

【0096】本發明之抗體-TGFβ誘捕分子係含有能夠結合TGFβ之人類TGFβ受體II (TGFβRII)之至少一部分的雙功能蛋白質。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽係能夠結合TGFβ之人類TGFβ受體2型同功異型物A (SEQ ID NO: 8)之可溶性部分。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽含有SEQ ID NO: 8之至少胺基酸73-184。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽含有SEQ ID NO: 8之胺基酸24-184。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽係能夠結合TGFβ之人類TGFβ受體2型同功異型物B (SEQ ID NO: 9)之可溶性部分。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽含有SEQ ID NO: 9之至少胺基酸48-159。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽含有SEQ ID NO: 9之胺基酸24-159。在某些實施例中，TGFβ誘捕多肽含有SEQ ID NO: 9之胺基酸24-105。

作用機制

【0097】靶向T細胞抑制檢查點以解除治療性抗體之抑制的方法係深入調查之領域(有關評述，參見Pardoll, Nat. Rev. Cancer 2012; 12:253-264)。在一種方法中，抗體部分或其抗原結合片段靶向T細胞上之T細胞抑制檢查點受體蛋白質，諸如：CTLA-4、PD-1、BTLA、LAG-3、TIM-3或LAIR1。在另一方法中，抗體部分靶向抗原呈現細胞及腫瘤細胞上之反受體(增選此等反受體中之一部分用於其自身免疫逃避)，諸如：PD-L1 (B7-H1)、B7-DC、HVEM、TIM-4、B7-H3或B7-H4。

【0098】本發明涵蓋經由抗體部分或其抗原結合片段靶向T細胞抑制檢查點以解除抑制的抗體TGFβ誘捕分子。為此，申請者已測試TGFβ誘

捕分子與諸如抗PD-1、抗PD-L1、抗TIM-3及抗LAG3之類靶向多種T細胞抑制檢查點受體蛋白質之抗體之組合的抗腫瘤功效。

【0099】 計劃性死亡1 (PD-1)/PD-L1軸係腫瘤免疫逃避之一種重要機制。長期感測抗原之效應T細胞呈現藉由PD-1表現標記之耗盡表型，此係腫瘤細胞藉由上調PD-L1實現接合之狀態。另外，在腫瘤微環境中，骨髓細胞、巨噬細胞、實質細胞及T細胞均上調PD-L1。阻斷該軸將復原此等T細胞之效應功能。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子亦結合TGFβ (1、2及3同功異型物)，TGFβ係一種在腫瘤微環境中由包括凋亡之嗜中性白血球、骨髓源性抑制細胞、T細胞及腫瘤在內之細胞產生的抑制性細胞介素。可溶性TGFβRII抑制TGFβ以與CD8+ T細胞抗腫瘤作用之增加相關的方式減少惡性間皮瘤。經顯示，由活化CD4+ T細胞及Treg細胞產生之TGFβ1的缺乏可抑制腫瘤生長，且保護小鼠以防自發性癌症。因此，TGFβ看來對於腫瘤免疫逃避極為重要。

【0100】 TGFβ對正常上皮細胞具有生長抑制作用，用作上皮細胞動態平衡之調控劑，且其充當早期癌發生期間之腫瘤抑制因子。當腫瘤朝向惡性疾病進展時，TGFβ對腫瘤之生長抑制作用經由一或多個TGFβ路徑信號傳導組分之突變或經由致癌重編程而消失。在喪失對TGFβ抑制之敏感性時，腫瘤繼續產生高水準TGFβ，接著該高水準TGFβ用於促進腫瘤生長。TGFβ細胞介素在多種癌症類型中過度表現且與腫瘤階段相關。腫瘤微環境中之許多類型細胞產生TGFβ，包括腫瘤細胞自身、不成熟骨髓細胞、調節T細胞及基質纖維母細胞；此等細胞一起在細胞外基質中產生大量TGFβ。TGFβ信號傳導藉由促進轉移、刺激血管生成以及抑制先天性及適應性抗腫瘤免疫而促成腫瘤進展。作為廣泛免疫抑制因子，TGFβ直接

下調活化之細胞毒性T細胞及NK細胞之效應功能，且有效地誘導天然CD4+ T細胞分化成免疫抑制性調節T細胞(Treg)表型。另外，TGFβ將巨噬細胞及嗜中性白血球極化成與免疫抑制性細胞介素產生相關的傷口癒合表型。作為治療策略，中和TGFβ活性能夠藉由恢復有效抗腫瘤免疫、阻斷轉移及抑制血管生成來控制腫瘤生長。

【0101】 在起始治療之後前6個月內，在以≥20 Gy照射的肺組織中可能發生放射誘發之肺纖維化。TGFβ係促使肺纖維化發展之主要促纖維化分子。因此，在用cCRT治療局部晚期、不可切除性第三期NSCLC期間，靶向TGFβ可幫助抵消cCRT之有害影響。

【0102】 許多肺纖維化病例在開始時係無症狀的，且具有極小變化的肺組織中之早期纖維化改變可能難以與肺部炎性變化相區分。有症狀的病例通常涉及以初始急性炎症之後高水準表現的循環血小板源性及鹼性纖維母細胞生長因子、纖維母細胞增殖及遷移、TGFβ釋放以及包括血管及肺泡隔室在內的經照射肺之任何組織學空間中膠原蛋白沈積為特徵的慢性發炎。肺部之此類慢性發炎會引起通氣與灌流差異(ventilation-perfusion mismatch)並導致肺功能(或甚至功能狀態)惡化作為主要症狀。其他症狀可類似於急性放射肺炎，包括非排痰性咳嗽及呼吸困難，不過此等症狀一般持續時間較長。歸因於病理生理時程，症狀要到放射療法之後數月才能見到，且可能在療法後繼續進展數年。

【0103】 因此，在用聯合化學療法及放射療法治療診斷患有第三期NSCLC之患者期間，有利的情況是，儘可能多的自放射誘發之損傷中挽救出正常肺組織，以避免急性及長期有症狀的肺損傷，以及用於有效癌症療法。

【0104】 本發明提供用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子靶向抑制TGF-β之給藥方案，其係用於治療診斷患有第三期NSCLC之未治療個體及/或減緩與同步cCRT相關之病理病況(例如肺纖維化)的方法中。所治療之第三期NSCLC不依賴於基線PD-L1表現量。肺纖維化自基線之變化係用高解析度CT掃描及肺功能測試量測。

【0105】 聯合PD-1及TGFβ阻斷可恢復促炎性細胞介素。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子包括例如人類TGFβ受體TGFβRII之細胞外結構域經由甘胺酸/絲胺酸連接子共價接合至完全人類IgG1抗PD-L1抗體每一重鏈之C末端。考慮到PD-1/PD-L1類別之新興景象，其中反應明顯但效應量仍有增加空間，假定共靶向互補免疫調節步驟將改善腫瘤反應。一種類似的TGF靶向劑福萊索單抗(fresolimumab)係靶向TGFβ1、TGFβ2及TGFβ3之單株抗體，在患有黑素瘤之個體的I期試驗中顯示出腫瘤反應之初始證據。

【0106】 本發明提供的實驗展示，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(誘捕分子對照「抗PDL-1(mut)/TGFβ誘捕分子」)之TGFβRII部分引發抗腫瘤活性。舉例而言，在Detroit 562人類咽癌模型中進行皮下植入後，抗PDL-1(mut)/TGFβ誘捕分子當以25 μg、76 μg或228 μg投與時引發腫瘤體積之劑量依賴性減小(圖5)。

【0107】 本發明提供的實驗展示，本發明之蛋白質同時結合至PD-L1與TGFβ兩者(圖2)。

【0108】 本發明提供的實驗展示，本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)在活體外抑制PD-L1及TGFβ依賴性信號傳導。本發明提供的實驗展示，如藉由在超級抗原刺激後進行的IL-2誘導分析所量測，

本發明之蛋白質在活體外經由阻斷PD-L1介導之免疫抑制來增強T細胞效應功能(圖3)。在約100 ng/ml下，本發明之蛋白質在活體外誘導IL-2水準顯著增加(圖3)。

【0109】本發明提供的實驗展示，本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)在活體內引起血液中TGFβ耗盡。用55 μg或164 μg或492 μg本發明之蛋白質治療在JH小鼠中正位植入之EMT-6乳癌細胞引起TGFβ1 (圖4A)、TGFβ2 (圖4B)及TGFβ3 (圖4C)之有效且特異性的耗盡。此外，本發明提供的實驗展示，本發明之蛋白質佔用PD-L1目標，證實本發明之蛋白質與EMT-6腫瘤系統中之受體結合模型相配的概念(圖4D)。

【0110】本發明提供的實驗展示，本發明之蛋白質高效、特異性且同時結合至PD-L1及TGFβ，在多種小鼠模型中具有強效抗腫瘤活性，抑制腫瘤生長及轉移，以及延長存活期(例如存活長達並包括6個月、12個月、18個月、22個月、28個月、32個月、38個月、44個月、50個月、56個月、62個月、68個月、74個月、80個月、86個月、92個月、98個月、104個月或110個月)且賦予長期保護性抗腫瘤免疫。在某些實施例中，延長之存活期係至少108個月。

抗PD-L1抗體

【0111】本發明之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子可以包括此項技術中描述之任何抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。抗PD-L1抗體係可商購的，例如29E2A3抗體(Biolegend，目錄號329701)。抗體可為單株抗體、嵌合抗體、人類化抗體或人類抗體。抗體片段包括Fab、F(ab')2、scFv及Fv片段，其進一步詳細描述於下文中。

【0112】例示性抗體描述於PCT公開案WO 2013/079174中。此等抗

體可包括含HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3序列之重鏈可變區多肽，其中：

(a)該HVR-H1序列係$X_1YX_2MX_3$ (SEQ ID NO: 21)；

(b) 該HVR-H2序列係$SIYPSGGX_4TFYADX_5VKG$ (SEQ ID NO: 22)；

(c) 該HVR-H3序列係$IKLGTVTTVX_6Y$ (SEQ ID NO: 23)；

又其中：X_1係K、R、T、Q、G、A、W、M、I或S；X_2係V、R、K、L、M或I；X_3係H、T、N、Q、A、V、Y、W、F或M；X_4係F或I；X_5係S或T；X_6係E或D。

【0113】 在一個實施例中，X_1係M、I或S；X_2係R、K、L、M或I；X_3係F或M；X_4係F或I；X_5係S或T；X_6係E或D。

【0114】 在另一個實施例中，X_1係M、I或S；X_2係L、M或I；X_3係F或M；X_4係I；X_5係S或T；X_6係D。

【0115】 在又另一實施例中，X_1係S；X_2係I；X_3係M；X_4係I；X_5係T；X_6係D。

【0116】 在另一態樣中，根據下式，多肽進一步包括並置於HVR之間的可變區重鏈構架序列：(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4)。

【0117】 在又另一態樣中，該構架序列係來源於人類共同構架序列或人類生殖系構架序列。

【0118】 在另一態樣中，至少一個構架序列係以下：

HC-FR1 係 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 24)；

HC-FR2係WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 25)；

HC-FR3 係 RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 26)；

HC-FR4係WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 27)。

【0119】 在另一態樣中，重鏈多肽進一步與包括HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3之可變區輕鏈組合，其中：

(a)該HVR-L1序列係TGTX$_7$X$_8$DVGX$_9$YNYVS (SEQ ID NO: 28)；

(b) 該HVR-L2序列係X$_{10}$VX$_{11}$X$_{12}$RPS (SEQ ID NO: 29)；

(c) 該HVR-L3序列係SSX$_{13}$TX$_{14}$X$_{15}$X$_{16}$X$_{17}$RV (SEQ ID NO: 30)；

又其中：X$_7$係N或S；X$_8$係T、R或S；X$_9$係A或G；X$_{10}$係E或D；X$_{11}$係I、N或S；X$_{12}$係D、H或N；X$_{13}$係F或Y；X$_{14}$係N或S；X$_{15}$係R、T或S；X$_{16}$係G或S；X$_{17}$係I或T。

【0120】 在另一實施例中，X$_7$係N或S；X$_8$係T、R或S；X$_9$係A或G；X$_{10}$係E或D；X$_{11}$係N或S；X$_{12}$係N；X$_{13}$係F或Y；X$_{14}$係S；X$_{15}$係S；X$_{16}$係G或S；X$_{17}$係T。

【0121】 在又另一實施例中，X$_7$係S；X$_8$係S；X$_9$係G；X$_{10}$係D；X$_{11}$係S；X$_{12}$係N；X$_{13}$係Y；X$_{14}$係S；X$_{15}$係S；X$_{16}$係S；X$_{17}$係T。

【0122】 在另一態樣中，根據下式，多肽進一步包括並置於HVR之間的可變區輕鏈構架序列：(LC-FR1MHVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4)。

【0123】 在又另一態樣中，該輕鏈構架序列係來源於人類共同構架序列或人類生殖系構架序列。

【0124】 在另一態樣中，輕鏈構架序列係λ輕鏈序列。

【0125】 在另一態樣中，至少一個構架序列係以下：

LC-FR1係QSALTQPASVSGSPGQSITISC (SEQ ID NO: 31)；

LC-FR2係WYQQHPGKAPKLMIY (SEQ ID NO: 32)；

LC-FR3 係 GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 33)；

LC-FR4係FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 34)。

【0126】 在另一個實施例中，本發明提供一種抗PD-L1抗體或抗原結合片段，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a)該重鏈包括HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其中另外：(i)該HVR-H1序列係$X_1YX_2MX_3$ (SEQ ID NO: 21)；(ii)該HVR-H2序列係$SIYPSGGX_4TFYADX_5VKG$ (SEQ ID NO: 22)；(iii)該HVR-H3序列係$IKLGTVTTVX_6Y$ (SEQ ID NO: 23)，且；

(b)該輕鏈包括HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3，其中另外：(iv)該HVR-L1序列係$TGTX_7X_8DVGX_9YNYVS$ (SEQ ID NO: 28)；(v)該HVR-L2序列係$X_{10}VX_{11}X_{12}RPS$ (SEQ ID NO: 29)；(vi)該HVR-L3序列係$SSX_{13}TX_{14}X_{15}X_{16}X_{17}RV$ (SEQ ID NO: 30)；其中：X_1係K、R、T、Q、G、A、W、M、I或S；X_2係V、R、K、L、M或I；X_3係H、T、N、Q、A、V、Y、W、F或M；X_4係F或I；X_5係S或T；X_6係E或D；X_7係N或S；X_8係T、R或S；X_9係A或G；X_{10}係E或D；X_{11}係I、N或S；X_{12}係D、H或N；X_{13}係F或Y；X_{14}係N或S；X_{15}係R、T或S；X_{16}係G或S；X_{17}係I或T。

【0127】 在一個實施例中，X_1係M、I或S；X_2係R、K、L、M或I；X_3係F或M；X_4係F或I；X_5係S或T；X_6係E或D；X_7係N或S；X_8係T、R或S；X_9係A或G；X_{10}係E或D；X_{11}係N或S；X_{12}係N；X_{13}係F或Y；X_{14}

係S；X_{15}係S；X_{16}係G或S；X_{17}係T。

【0128】在另一實施例中，X_1係M、I或S；X_2係L、M或I；X_3係F或M；X_4係I；X_5係S或T；X_6係D；X_7係N或S；X_8係T、R或S；X_9係A或G；X_{10}係E或D；X_{11}係N或S；X_{12}係N；X_{13}係F或Y；X_{14}係S；X_{15}係S；X_{16}係G或S；X_{17}係T。

【0129】在又另一實施例中，X_1係S；X_2係I；X_3係M；X_4係I；X_5係T；X_6係D；X_7係S；X_8係S；X_9係G；X_{10}係D；X_{11}係S；X_{12}係N；X_{13}係Y；X_{14}係S；X_{15}係S；X_{16}係S；X_{17}係T。

【0130】在另一態樣中，該重鏈可變區包括如下並置於HVR之間的一或多個構架序列：(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4)，且輕鏈可變區包括如下並置於HVR之間的一或多個構架序列：(LC-FR1 MHVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4)。

【0131】在又另一態樣中，該構架序列係來源於人類共同構架序列或人類生殖系序列。

【0132】在另一態樣中，一或多個重鏈構架序列如下：

HC-FR1 係 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 24)；

HC-FR2係WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 25)；

HC-FR3 係 RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 26)；

HC-FR4係WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 27)。

【0133】在另一態樣中，輕鏈構架序列係λ輕鏈序列。

【0134】 在另一態樣中，一或多個輕鏈構架序列如下：

LC-FR1係QSALTQPASVSGSPGQSITISC (SEQ ID NO: 31)；

LC-FR2係WYQQHPGKAPKLMIY (SEQ ID NO: 32)；

LC-FR3 係 GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ ID NO: 33)；

LC-FR4係FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 34)。

【0135】 在另一態樣中，重鏈可變區多肽、抗體或抗體片段進一步包括至少一個C_H1結構域。

【0136】 在一更特定態樣中，重鏈可變區多肽、抗體或抗體片段進一步包括C_H1、C_H2及C_H3結構域。

【0137】 在另一態樣中，可變區輕鏈、抗體或抗體片段進一步包括C_L結構域。

【0138】 在另一態樣中，抗體進一步包括C_H1、C_H2、C_H3及C_L結構域。

【0139】 在另一特定態樣中，抗體進一步包括人類或鼠類恆定區。

【0140】 在又另一態樣中，人類恆定區係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4。

【0141】 在另一特定態樣中，人類或鼠類恆定區係lgG1。

【0142】 在又另一實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a) 該重鏈包括HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其分別與SYIMM(SEQ ID NO:35)、SIYPSGGITFYADTVKG(SEQ ID NO:36)及IKLGTVTTVDY(SEQ ID NO:37)具有至少80%總體序列一致性，且

(b) 該輕鏈包括HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3，其分別與TGTSSDVGGYNYVS(SEQ ID NO:38)、DVSNRPS(SEQ ID NO:39)及SSYTSSSTRV(SEQ ID NO:40)具有至少80%總體序列一致性。

【0143】在一特定態樣中，該序列一致性係81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0144】在又另一實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a) 該重鏈包括HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其分別與MYMMM(SEQ ID NO:41)、SIYPSGGITFYADSVKG(SEQ ID NO:42)及IKLGTVTTVDY(SEQ ID NO:37)具有至少80%總體序列一致性，且

(b) 該輕鏈包括HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3，其分別與TGTSSDVGAYNYVS(SEQ ID NO:43)、DVSNRPS(SEQ ID NO:39)及SSYTSSSTRV(SEQ ID NO:40)具有至少80%總體序列一致性。

【0145】在一特定態樣中，該序列一致性係81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0146】在另一態樣中，在根據本發明之抗體或抗體片段中，與HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3之序列相比，至少如下序列中藉由加下劃線突出之該等胺基酸保持不變：

(a) HVR-H1 S<u>YI</u><u>M</u>M (SEQ ID NO: 35)，

(b) HVR-H2 <u>SIYPSGGITFYADTVKG</u> (SEQ ID NO: 36)，

(c) HVR-H3 <u>IKLGTVTTVDY</u> (SEQ ID NO: 37)；

且又其中，與HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3之序列相比，至少如下序列中藉由加下劃線突出之該等胺基酸保持不變：

(a) HVR-L1 TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO: 38)

(b) HVR-L2 DVSNRPS (SEQ ID NO: 39)

(c) HVR-L3 SSYTSSSTRV (SEQ ID NO: 40)。

【0147】 在另一態樣中，重鏈可變區包括如下並置於HVR之間的一或多個構架序列：(HC-FR1)-(HVR-H1)-(HC-FR2)-(HVR-H2)-(HC-FR3)-(HVR-H3)-(HC-FR4)，且輕鏈可變區包括ia並置於HVR之間的一或多個構架序列：(LC-FR1)-(HVR-L1)-(LC-FR2)-(HVR-L2)-(LC-FR3)-(HVR-L3)-(LC-FR4)。

【0148】 在又另一態樣中，構架序列係來源於人類生殖系序列。

【0149】 在另一態樣中，一或多個重鏈構架序列如下：

HC-FR1 係 EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS (SEQ ID NO: 24)；

HC-FR2係WVRQAPGKGLEWVS (SEQ ID NO: 25)；

HC-FR3 係 RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR (SEQ ID NO: 26)；

HC-FR4係WGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 27)。

【0150】 在另一態樣中，輕鏈構架序列係來源於λ輕鏈序列。

【0151】 在另一態樣中，一或多個輕鏈構架序列如下：

LC-FR1係QSALTQPASVSGSPGQSITISC (SEQ ID NO: 31)；

LC-FR2係WYQQHPGKAPKLMIY (SEQ ID NO: 32)；

LC-FR3 係 GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYC (SEQ

ID NO: 33)；

LC-FR4係FGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 34)。

【0152】 在另一特定態樣中，抗體進一步包括人類或鼠類恆定區。

【0153】 在又另一態樣中，人類恆定區係選自由以下組成之群：IgG1、IgG2、IgG2、IgG3、IgG4。

【0154】 在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMVWRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF
YADWKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV
TVSS (SEQ ID NO: 44)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSN
RPSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL (SEQ
ID NO: 45)。

【0155】 在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID

NO: 45具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 44具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 45具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 44且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 45。

【0156】 在某些實施例中，本發明提供一種抗PD-L1抗體，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYMMMWVRQAPGKGLEVWSSIYPSGGI
TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARIKLGTVTTVDYWG
QGTLVTVSS (SEQ ID NO: 46)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGAYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNR
PSGVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVL (SEQ ID NO: 47)。

【0157】 在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列

與SEQ ID NO: 47具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 46具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 47具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 46且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 47。

【0158】 在另一實施例中，該抗體結合至人類、小鼠或食蟹獼猴PD-L1。在一特定態樣中，該抗體能夠阻斷人類、小鼠或食蟹獼猴PD-L1

與各別人類、小鼠或食蟹獼猴PD-1受體之間的相互作用。

【0159】 在另一個實施例中，該抗體以5×10^{-9} M或更低之KD、較佳地以2×10^{-9} M或更低之KD且甚至更佳地以1×10^{-9} M或更低之KD結合至人類PD-L1。

【0160】 在又另一個實施例中本發明係關於一種結合至包括人類PD-L1之殘基Y56及D61之功能性抗原決定基的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。

【0161】 在一特定態樣中，該功能性抗原決定基進一步包括人類PD-L1之E58、E60、Q66、R113及M115。

【0162】 在一更特定態樣中，該抗體結合至構形抗原決定基，包括人類PD-L1之殘基54-66及112-122。

【0163】 在某些實施例中，本發明係關於抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，其與如本文所述的根據本發明之抗體交叉競爭結合至PD-L1。

【0164】 在某些實施例中，本發明之特徵在於包括上述抗PD-L1抗體中之任一種與至少一種醫藥學上可接受之載劑之組合的蛋白質及多肽。

【0165】 在某些實施例中，本發明之特徵在於一種經分離之核酸，其編碼如本文所述之多肽、或抗PD-L1抗體或其抗原結合片段之輕鏈或重鏈可變區序列。在某些實施例中，本發明提供一種經分離之核酸，其編碼抗PD-L1抗體之輕鏈或重鏈可變區序列，其中：

(a) 該重鏈包括HVR-H1、HVR-H2及HVR-H3，其分別與SYIMM(SEQ ID NO:35)、SIYPSGGITFYADTVKG(SEQ ID NO:36)及IKLGTVTTVDY(SEQ ID NO:37)具有至少80%序列一致性，或

(b) 該輕鏈包括HVR-L1、HVR-L2及HVR-L3，其分別與

TGTSSDVGGYNYVS(SEQ ID NO:38)、DVSNRPS(SEQ ID NO:39)及SSYTSSSTRV(SEQ ID NO:40)具有至少80%序列一致性。

【0166】在一特定態樣中，該序列一致性係81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%。

【0167】在另一態樣中，重鏈之核酸序列為：

```
atggagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgctag ctccagcgag      60
gtgcagctgc tggaatccgg cggaggactg gtgcagcctg gcggctccct gagactgtct     120
tgcgccgcct ccggcttcac cttctccagc tacatcatga tgtgggtgcg acaggccccc     180
ggcaagggcc tggaatgggt gtcctccatc taccctccg gcggcatcac cttctacgcc      240
gacaccgtga agggccggtt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg     300
cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gatcaagctg     360
ggcaccgtga ccaccgtgga ctactggggc cagggcaccc tggtgacagt gtcctccgcc     420
tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc     480
acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg     540
aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga     600
ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac     660
atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa     720
tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg    780
tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag     840
gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac     900
gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc     960
acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag    1020
tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa    1080
gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcacg ggatgagctg    1140
accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc    1200
gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg    1260
gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag    1320
caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag    1380
aagagcctct ccctgtcccc gggtaaa                                        1407
```

(SEQ ID NO: 48)

且輕鏈之核酸序列為：

```
atggagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cttaagccag      60
tccgccctga cccagcctgc ctccgtgtct ggctcccctg gccagtccat caccatcagc     120
tgcaccggca cctccagcga cgtgggcggc tacaactacg tgtcctggta tcagcagcac     180
cccggcaagg cccccaagct gatgatctac gacgtgtcca accggccctc cggcgtgtcc     240
aacagattct ccggctccaa gtccggcaac accgcctccc tgaccatcag cggactgcag     300
gcagaggacg aggccgacta ctactgctcc tcctacacct cctccagcac cagagtgttc     360
ggcaccggca caaaagtgac cgtgctgggc cagcccaagg ccaacccaac cgtgacactg     420
ttcccccccat cctccgagga actgcaggcc aacaaggcca ccctggtctg cctgatctca     480
gatttctatc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggctg atggctcccc agtgaaggcc     540
ggcgtggaaa ccaccaagcc ctccaagcag tccaacaaca aatacgccgc ctcctcctac     600
ctgtccctga cccccgagca gtggaagtcc caccggtcct acagctgcca ggtcacacac     660
gagggctcca ccgtggaaaa gaccgtcgcc cccaccgagt gctca                     705
```

(SEQ ID NO: 49)。

【0168】 可用於抗PD-L1/TGFβ誘捕分子中之其他例示性抗PD-L1抗體描述於美國專利申請公開案US 2010/0203056中。在本發明之一個實施例中，該抗體部分係YW243.55S70。在本發明之另一實施例中，該抗體部分係MPDL3289A。

【0169】 在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體部分，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a) 該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTL
VTVSS (SEQ ID NO: 12)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO:
13)。

【0170】 在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO:

12具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 12具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 12且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 13。

【0171】 在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體部分，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中：

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTL VTVSA (SEQ ID NO: 14)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR (SEQ ID NO: 13)。

【0172】在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有

至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 14具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 13具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 14且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 13。

【0173】 可用於抗PD-L1/TGFβ誘捕分子中之其他例示性抗PD-L1抗體描述於美國專利申請公開案US 2018/0334504中。

【0174】 在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體部分，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLEYIGYISYTGSTYY
NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGGWLAPFDYWGRGTLVTVS
S (SEQ ID NO: 55)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYGYPYTFGGGTKVEIK (SEQ
ID NO: 56)) 。

【0175】 在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少91%序列一

致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 55具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 56具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 55且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 56。

【0176】 在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體部分，其包括重鏈及輕鏈可變區序列，其中

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNS
GFTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGQG
TTVTVSS (SEQ ID NO: 57)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIK(SEQ ID
NO: 58)。

【0177】 在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少

86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 57具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 58具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 57且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 58。

【0178】在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體部分，其包括重鏈及輕鏈序列，其中：

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLEYIGYISYTGSTYY
NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGGWLAPFDYWGRGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK (SEQ ID NO: 59)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYGYPYTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 60)。

【0179】在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少

93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 59具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 60具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 59且該輕鏈序列包含SEQ ID NO: 60。

【0180】在某些實施例中，本發明之特徵在於一種抗PD-L1抗體部分，其包括重鏈及輕鏈序列，其中：

(a)該重鏈序列與以下重鏈序列具有至少85%序列一致性：

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNS
GFTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGA (SEQ ID NO: 61)，且

(b)該輕鏈序列與以下輕鏈序列具有至少85%序列一致性：

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62)。

【0181】 在各種實施例中，該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少86%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少86%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少87%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少87%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少88%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少88%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少89%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少89%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少90%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少90%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少91%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少91%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少92%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少92%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少93%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少93%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少94%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少94%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少95%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少95%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少96%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少96%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少97%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少97%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少98%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少98%序列一致性；該重鏈序列與SEQ ID NO: 61具有至少99%序列一致性且該輕鏈序列與SEQ ID NO: 62具有至少99%序列一致性；或該重鏈序列包含SEQ ID NO: 61且該

輕鏈序列包含SEQ ID NO: 62。

【0182】 可用於抗PD-L1/TGFβ誘捕分子中之又其他例示性抗PD-L1抗體描述於美國專利申請公開案US 7,943,743中。

【0183】 在本發明之一個實施例中，抗PD-L1抗體係MDX-1105。

【0184】 在某些實施例中，抗PD-L1抗體係MEDI-4736。

恆定區

【0185】 本發明之蛋白質及肽可包括免疫球蛋白之恆定區或該恆定區之片段、類似物、變異體、突變體或衍生物。在某些實施例中，該恆定區係來源於人類免疫球蛋白重鏈，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其他類別。在某些實施例中，該恆定區包括CH2結構域。在某些實施例中，該恆定區包括CH2及CH3結構域，或包括鉸鏈-CH2-CH3。或者，該恆定區可包括鉸鏈區、CH2結構域及/或CH3結構域之全部或一部分。

【0186】 在一個實施例中，該恆定區含有降低對Fc受體之親和力或降低Fc效應功能之突變。舉例而言，該恆定區可含有消除IgG重鏈恆定區內之糖基化位點的突變。在一些實施例中，該恆定區在對應於IgG1之Leu234、Leu235、Gly236、Gly237、Asn297或Pro331之胺基酸位置處含有突變、缺失或插入(胺基酸係根據EU命名法編號)。在一特定實施例中，該恆定區在對應於IgG1之Asn297之胺基酸位置處含有突變。在替代性實施例中，該恆定區在對應於IgG1之Leu281、Leu282、Gly283、Gly284、Asn344或Pro378之胺基酸位置處含有突變、缺失或插入。

【0187】 在一些實施例中，該恆定區含有來源於人類IgG2或IgG4重鏈之CH2結構域。較佳地，該CH2結構域含有消除CH2結構域內之糖基化位點的突變。在一個實施例中，該突變改變IgG2或IgG4重鏈之CH2結構

域內Gln-Phe-Asn-Ser (SEQ ID NO: 15)胺基酸序列內的天冬醯胺。較佳地，該突變使天冬醯胺變成麩醯胺酸。或者，該突變改變Gln-Phe-Asn-Ser (SEQ ID NO: 15)胺基酸序列內之苯丙胺酸與天冬醯胺。在一個實施例中，Gln-Phe-Asn-Ser (SEQ ID NO: 15)胺基酸序列經Gln-Ala-Gln-Ser(SEQ ID NO: 16)胺基酸序列置換。Gln-Phe-Asn-Ser (SEQ ID NO: 15)胺基酸序列內之天冬醯胺對應於IgG1之Asn297。

【0188】 在另一個實施例中，該恆定區包括CH2結構域及至少一部分鉸鏈區。鉸鏈區可來源於免疫球蛋白重鏈，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其他類別。較佳地，鉸鏈區來源於人類IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其他適合類別。更佳地，鉸鏈區來源於人類IgG1重鏈。在一個實施例中，IgG1鉸鏈區之Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys (SEQ ID NO: 17)胺基酸序列中的半胱胺酸改變。在某些實施例中，Pro-Lys-Ser-Cys-Asp-Lys (SEQ ID NO: 17)胺基酸序列經Pro-Lys-Ser-Ser-Asp-Lys (SEQ ID NO: 18)胺基酸序列置換。在某些實施例中，該恆定區包括來源於第一抗體同型之CH2結構域及來源於第二抗體同型之鉸鏈區。在某些實施例中，CH2結構域來源於人類IgG2或IgG4重鏈，而鉸鏈區來源於改變之人類IgG1重鏈。

【0189】 靠近Fc部分與非Fc部分之接合點的胺基酸之改變可顯著增加Fc融合蛋白之血清半衰期(PCT公開案WO 0158957，其揭示內容以引用的方式併入本文中)。因此，本發明之蛋白質或多肽的接合區可含有改變，相對於免疫球蛋白重鏈及紅血球生成素之天然存在之序列，該等改變較佳在該接合點之約10個胺基酸內。此等胺基酸變化會使疏水性增加。在一個實施例中，該恆定區來源於C末端離胺酸殘基經置換之IgG序列。較佳地，IgG序列之C末端離胺酸經非離胺酸胺基酸，諸如丙胺酸或白胺酸

置換，以進一步增加血清半衰期。在另一實施例中，該恆定區來源於靠近恆定區C末端之Leu-Ser-Leu-Ser (SEQ ID NO: 19)胺基酸序列經改變以消除潛在接合性T細胞抗原決定基之IgG序列。舉例而言，在一個實施例中，Leu-Ser-Leu-Ser (SEQ ID NO: 19)胺基酸序列經Ala-Thr-Ala-Thr (SEQ ID NO: 20)胺基酸序列置換。在其他實施例中，Leu-Ser-Leu-Ser (SEQ ID NO: 19)區段內之胺基酸經其他胺基酸，諸如甘胺酸或脯胺酸置換。在靠近IgG1、IgG2、IgG3、IgG4或其他免疫球蛋白類別分子之C末端的Leu-Ser-Leu-Ser (SEQ ID NO: 19)區段產生胺基酸取代的詳細方法已描述於美國專利公開案第20030166877號，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0190】適用於本發明之鉸鏈區可來源於IgG1、IgG2、IgG3、IgG4及其他免疫球蛋白類別。IgG1鉸鏈區具有三個半胱胺酸，其中兩個參與免疫球蛋白兩條重鏈之間的二硫鍵。此等半胱胺酸允許在Fc部分之間形成高效且一致之二硫鍵。因此，本發明之鉸鏈區來源於IgG1，例如人類IgG1。在一些實施例中，人類IgG1鉸鏈區域內之第一個半胱胺酸突變成另一胺基酸，較佳地為絲胺酸。IgG2同型鉸鏈區具有四個二硫鍵，在重組系統中分泌期間，該等二硫鍵往往促進寡聚及可能不正確之二硫鍵鍵結。適合鉸鏈區可來源於IgG2鉸鏈；頭兩個半胱胺酸各自較佳地突變成另一胺基酸。已知IgG4之鉸鏈區低效地形成鏈間二硫鍵。然而，適用於本發明之鉸鏈區可來源於IgG4鉸鏈區，其較佳地含有增進重鏈源性部分之間二硫鍵之正確形成的突變(Angal S等人(1993) Mol. Immunol., 30:105-8)。

【0191】根據本發明，該恆定區可含有來源於不同抗體同型之CH2

及/或CH3結構域及鉸鏈區，亦即,混合恆定區。舉例而言，在一個實施例中，該恆定區含有來源於IgG2或IgG4之CH2及/或CH3結構域及來源於IgG1之突變鉸鏈區。或者，將來自另一IgG亞類之突變鉸鏈區用於混合恆定區。舉例而言，可使用允許在兩條重鏈之間實現高效二硫鍵鍵結的IgG4鉸鏈之突變形式。突變鉸鏈亦可來源於IgG2鉸鏈，其中頭兩個半胱胺酸各自較佳地突變成另一胺基酸。此類混合恆定區之組裝已描述於美國專利公開案第20030044423號中，其揭示內容以引用的方式併入本文中。

【0192】 根據本發明，該恆定區可含有一或多個本文所述之突變。Fc部分中突變之組合在延長雙功能分子之血清半衰期及增加其活體內效力方面可具有累加或協同作用。因此，在一例示性實施例中，該恆定區可含有(i)來源於Leu-Ser-Leu-Ser (SEQ ID NO: 19)胺基酸序列經Ala-Thr-Ala-Thr (SEQ ID NO: 20)胺基酸序列置換之IgG序列之區域；(ii)代替離胺酸之C末端丙胺酸殘基；(iii)來源於不同抗體同型之CH2結構域及鉸鏈區，例如IgG2 CH2結構域及改變之IgG1鉸鏈區；以及(iv)消除IgG2源性CH2結構域內之糖基化位點的突變，例如Gln-Ala-Gln-Ser (SEQ ID NO: 16)胺基酸序列代替IgG2源性CH2結構域內之Gln-Phe-Asn-Ser (SEQ ID NO: 15)胺基酸序列。

抗體片段

【0193】 本發明之蛋白質及多肽亦可包括抗體之抗原結合片段。例示性抗體片段包括scFv、Fv、Fab、$F(ab')_2$及單結構域VHH片段，諸如駱駝起源之該等片段。

【0194】 單鏈抗體片段，又稱為單鏈抗體(scFv)，係通常結合抗原或受體之重組多肽；此等片段含有抗體可變重鏈胺基酸序列(V_H)之至少一

個片段經由或不經由一或多個互連連接子繫栓至抗體可變輕鏈序列(V_L)之至少一個片段。此類連接子可為較短的可撓性肽，其經選擇以確保V_L及V_H結構域在連接後發生適當三維摺疊，從而維持作為單鏈抗體片段來源之完全抗體的目標分子結合特異性。一般而言，V_L或V_H序列之羧基末端藉由此類肽連接子與互補V_L及V_H序列之胺基酸末端共價連接。單鏈抗體片段可藉由分子選殖、抗體噬菌體呈現文庫或類似技術產生。此等蛋白質可在真核細胞或原核細胞，包括在細菌中產生。

【0195】 單鏈抗體片段包含具有本說明書中所描述之完全抗體之可變區或CDR中之至少一個的胺基酸序列，但缺乏該等抗體之恆定結構域中的一些或全部。此等恆定結構域並非抗原結合所需的，但構成完全抗體之結構的主要部分。因此，單鏈抗體片段可克服與使用含有一部分或全部恆定結構域之抗體相關的一些問題。舉例而言，單鏈抗體片段往往在生物分子與重鏈恆定區之間沒有不希望的相互作用，或不具有其他不想要的生物活性。另外，單鏈抗體片段明顯小於完全抗體，且因此可具有比完全抗體更大的毛細管滲透性，從而允許單鏈抗體片段更高效地定位且結合至目標抗原結合位點。另外，抗體片段可在原核細胞中相對大規模地產生，由此促進其產生。此外，單鏈抗體片段相對較小的尺寸使其相較於完全抗體不太可能在接受者中刺激免疫反應。

【0196】 亦可存在與完全抗體具有相同或相當之結合特徵的抗體片段。此類片段可含有一個或兩個Fab片段或$F(ab')_2$片段。抗體片段可含有完全抗體之全部六個CDR，不過含有此類區域之少於全部，諸如含有三個、四個或五個CDR之片段亦具有功能。

醫藥組合物

【0197】本發明之特徵亦在於含有治療有效量本文所述之蛋白質的醫藥組合物。該組合物可調配用於多種藥物遞送系統。為適當調配，該組合物中亦可包括一或多種生理學上可接受之賦形劑或載劑。適用於本發明中之調配物見於Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, Pa., 第17版, 1985。關於藥物遞送方法之簡短評述，參見例如Langer (Science 249:1527-1533, 1990)。

【0198】在一個態樣中，本發明提供一種用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的靜脈內藥物遞送調配物，其包括500 mg-2400 mg蛋白質，該蛋白質包括第一多肽及第二多肽，該第一多肽包括：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1(PD-L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β(TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II(TGFβRII)或其片段，該第二多肽包括結合PD-L1之抗體的至少輕鏈可變區，且該第一多肽之重鏈及第二多肽之輕鏈當組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【0199】在某些實施例中，本發明之蛋白質產物包括含SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，本發明之蛋白質產物包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽。

【0200】在本發明之某些實施例中，該用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的靜脈內藥物遞送調配物可以包括約500 mg至約2400 mg (例如約500 mg至約2300 mg、約500 mg至約2200 mg、約500 mg至約2100 mg、約500 mg至約2000 mg、約500 mg

至約1900 mg、約500 mg至約1800 mg、約500 mg至約1700 mg、約500 mg至約1600 mg、約500 mg至約1500 mg、約500 mg至約1400 mg、約500 mg至約1300 mg、約500 mg至約1200 mg、約500 mg至約1100 mg、約500 mg至約1000 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約800 mg、約500 mg至約700 mg、約500 mg至約600 mg、約600 mg至2400 mg、約700 mg至2400 mg、約800 mg至2400 mg、約900 mg至2400 mg、約1000 mg至2400 mg、約1100 mg至2400 mg、約1200 mg至2400 mg、約1300 mg至2400 mg、約1400 mg至2400 mg、約1500 mg至2400 mg、約1600 mg至2400 mg、約1700 mg至2400 mg、約1800 mg至2400 mg、約1900 mg至2400 mg、約2000 mg至2400 mg、約2100 mg至2400 mg、約2200 mg至2400 mg、或約2300 mg至2400 mg)劑量本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列的第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括約500至約2000 mg劑量本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列的第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列的第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括約500 mg劑量之本發明之蛋白質產物，該蛋白質產物具有包括SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之第一多肽及包括SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括500 mg劑量之本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括約1200 mg劑量之本發明之蛋白質產物，該蛋白質產物具有包括SEQ

ID NO: 3之胺基酸序列之第一多肽及包括SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括1200 mg劑量之本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括約1800 mg劑量之本發明之蛋白質產物，該蛋白質產物具有包括SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之第一多肽及包括SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括1800 mg劑量之本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括1800 mg劑量之本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO: 35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO: 38、39及40之胺基酸序列之第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括約2400 mg劑量之本發明之蛋白質產物，該蛋白質產物具有包括SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之第一多肽及包括SEQ ID NO: 1之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括2400 mg劑量之本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽))。在某些實施例中，該靜脈內藥物遞送調配物可包括2400 mg劑量之本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO: 35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO: 38、39及40之胺基酸序列之第二多肽))。

【0201】在某些實施例中，該用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的靜脈內藥物遞送調配物可包括約1200 mg至約3000 mg (例如約1200 mg至約3000 mg、約1200 mg至約2900 mg、約1200 mg至約2800 mg、約1200 mg至約2700 mg、約1200 mg至約2600 mg、約1200 mg至約2500 mg、約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約3000 mg、約1400 mg至約3000 mg、約1500 mg至約3000 mg、約1600 mg至約3000 mg、約1700 mg至約3000 mg、約1800 mg至約3000 mg、約1900 mg至約3000 mg、約2000 mg至約3000 mg、約2100 mg至約3000 mg、約2200 mg至約3000 mg、約2300 mg至約3000 mg、約2400 mg至約3000 mg、約2500 mg至約3000 mg、約2600 mg至約3000 mg、約2700 mg至約3000 mg、約2800 mg至約3000 mg、約2900 mg至約3000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約2600 mg、約2700 mg、約2800 mg、約2900 mg或約3000 mg)本發明之蛋白質產物(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)。在某些實施例中，該用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的靜脈內藥物遞送調配物可包括約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg至約3000 mg、約1200 mg至約2900 mg、約1200 mg至約2800 mg、約1200 mg至約2700 mg、約

1200 mg至約2600 mg、約1200 mg至約2500 mg、約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約3000 mg、約1400 mg至約3000 mg、約1500 mg至約3000 mg、約1600 mg至約3000 mg、約1700 mg至約3000 mg、約1800 mg至約3000 mg、約1900 mg至約3000 mg、約2000 mg至約3000 mg、約2100 mg至約3000 mg、約2200 mg至約3000 mg、約2300 mg至約3000 mg、約2400 mg至約3000 mg、約2500 mg至約3000 mg、約2600 mg至約3000 mg、約2700 mg至約3000 mg、約2800 mg至約3000 mg、約2900 mg至約3000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約2600 mg、約2700 mg、約2800 mg、約2900 mg或約3000 mg)具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物。

【0202】 在某些實施例中，該用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的靜脈內藥物遞送調配物可包括約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975

mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg、約2100 mg、約2125 mg、約2150 mg、約2175 mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250 mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375 mg或約2400 mg本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，其包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽)。

【0203】 用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的本發明之靜脈內藥物遞送調配物可包含在袋子、筆或注射器中。在某些實施例中，袋子可連接至包含管及/或針之通道。在某些實施例中，調配物可為凍乾調配物或液體調配物。在某些實施例中，調配物可經冷凍乾燥(凍乾)且包含在約12-60個小瓶中。在某些實施例中，調配物可經冷凍乾燥且可在一個小瓶中含有約45 mg冷凍乾燥之調配物。在某些實施例中，在一個小瓶中可含有約40 mg至約100 mg冷凍乾燥之調配物。在某些實施例中，將來自12、27或45個小瓶的冷凍乾燥之調配物合併以在靜脈內藥物調配物中獲得該蛋白質之治療劑量。在某些實施例中，調配物可為具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID

NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物之液體配製物，且以約250毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶(例如約250毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1900毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1800毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1700毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1600毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1500毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1400毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1300毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1200毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1100毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約1000毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約900毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約800毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約700毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約600毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約500毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約400毫克/小瓶、約250毫克/小瓶至約300毫克/小瓶、約300毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約400毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約500毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約600毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約700毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約800毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約900毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1000毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1100毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1200毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1300毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1400毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1500毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1600毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1700毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、約1800毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶、或約1900毫克/小瓶至約2000毫克/小瓶)儲存。在某些實施例中，該調配物可為液體調配物且以約600毫克/小瓶儲存。在某些實施例中，該調配物可為

液體調配物且以約1200毫克/小瓶儲存。在某些實施例中，該調配物可為液體調配物且以約1800毫克/小瓶儲存。在某些實施例中，該調配物可為液體調配物且以約2400毫克/小瓶儲存。在某些實施例中，該調配物可為液體調配物且以約250毫克/小瓶儲存。

【0204】 本發明提供一種液體水性醫藥調配物，其在緩衝溶液中包括治療有效量的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)，形成用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的調配物。

【0205】 用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的此等組合物可藉由習知滅菌技術滅菌，或可經無菌過濾。所得水溶液可經包裝以按原樣使用，或經凍乾，凍乾製劑在投與之前與無菌水性載劑組合。該製劑之pH值通常在3與11之間，更佳地在5與9之間或在6與8之間，且最佳地在7與8之間，諸如為7至7.5。所得呈固體形式之組合物可包裝於多個單次劑量單元中，各單元含有固定量的一或多種以上提及之藥劑。呈固體形式之組合物亦可以靈活數量包裝於容器中。

【0206】 在某些實施例中，本發明提供用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的具有較長保存期限之調配物，該調配物包括本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽))與甘露糖醇、單水合檸檬酸、檸檬酸鈉、二水合磷酸二鈉、二水合磷酸二氫鈉、氯化鈉、聚山梨醇酯80、水及氫氧化鈉的組合。

【0207】 在某些實施例中，製備出用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的水性調配物，其包括在pH緩衝

溶液中的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)。本發明之緩衝液的pH值範圍可為約4至約8，例如為約4至約8、約4.5至約8、約5至約8、約5.5至約8、約6至約8、約6.5至約8、約7至約8、約7.5至約8、約4至約7.5、約4.5至約7.5、約5至約7.5、約5.5至約7.5、約6至約7.5、約6.5至約7.5、約4至約7、約4.5至約7、約5至約7、約5.5至約7、約6至約7、約4至約6.5、約4.5至約6.5、約5至約6.5、約5.5至約6.5、約4至約6.0、約4.5至約6.0、約5至約6、或約4.8至約5.5，或其pH值可為約5.0至約5.2。預期在上述pH值中間之範圍亦為本發明之一部分。舉例而言，希望包括使用任何上述值之組合作為上限及/或下限之值範圍。將pH值控制在此範圍內的緩衝液之實例包括乙酸鹽(例如乙酸鈉)、琥珀酸鹽(諸如琥珀酸鈉)、葡糖酸鹽、組胺酸、檸檬酸鹽及其他有機酸緩衝液。

【0208】在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的調配物包括緩衝系統，其含有檸檬酸鹽及磷酸鹽，以將pH值維持在約4至約8之範圍內。在某些實施例中，pH值範圍可為約4.5至約6.0，或約pH 4.8至約5.5，或在約5.0至約5.2之pH值範圍內。在某些實施例中，該緩衝系統包括單水合檸檬酸、檸檬酸鈉、二水合磷酸二鈉及/或二水合磷酸二氫鈉。在某些實施例中，該緩衝系統包括約1.3 mg/ml檸檬酸(例如1.305 mg/ml)、約0.3 mg/ml檸檬酸鈉(例如0.305 mg/ml)、約1.5 mg/ml二水合磷酸二鈉(例如1.53 mg/ml)、約0.9 mg/ml二水合磷酸二氫鈉(例如0.86)及約6.2 mg/ml氯化鈉(例如6.165

mg/ml)。在某些實施例中，該緩衝系統包括約1-1.5 mg/ml檸檬酸、約0.25至約0.5 mg/ml檸檬酸鈉、約1.25至約1.75 mg/ml二水合磷酸二鈉、約0.7至約1.1 mg/ml二水合磷酸二氫鈉及6.0至6.4 mg/ml氯化鈉。在某些實施例中，調配物之pH值係用氫氧化鈉調整。

【0209】 調配物中亦可包括充當張力劑且可以使抗體穩定的多元醇。添加至調配物中的多元醇之量可根據調配物之所需等滲性而改變。在某些實施例中，水性調配物可具有等滲性。多元醇之添加量亦可根據多元醇之分子量而改變。舉例而言，相較於二醣(諸如海藻糖)，可添加較低量之單醣(例如甘露糖醇)。在某些實施例中，可作為張力劑用於調配物中之多元醇係甘露糖醇。在某些實施例中，甘露糖醇之濃度可為約5至約20 mg/ml。在某些實施例中，甘露糖醇之濃度可為約7.5至約15 mg/ml。在某些實施例中，甘露糖醇之濃度可為約10至約14 mg/ml。在某些實施例中，甘露糖醇之濃度可為12 mg/ml。在某些實施例中，調配物中可以包括多元醇山梨糖醇。

【0210】 亦可將清潔劑或界面活性劑添加至調配物中。例示性清潔劑包括非離子型清潔劑，諸如聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20、80等)或泊洛沙姆(poloxamers)(例如泊洛沙姆188)。清潔劑之添加量係使得其減少所調配之抗體聚集且/或使在調配物中微粒之形成減到最少及/或減少吸附。在某些實施例中，調配物可以包括界面活性劑聚山梨醇酯。在某些實施例中，調配物可以含有清潔劑聚山梨醇酯80或Tween 80。Tween 80係用於描述聚氧化乙烯(20)脫水山梨糖醇單油酸酯的術語(參見Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, Editio Cantor Verlag Aulendorf, 第4版, 1996)。在某些實施例中，調配物可以含有在約0.1 mg/mL與約10 mg/mL之間，

或在約0.5 mg/mL與約5 mg/mL之間的聚山梨醇酯80。在某些實施例中，調配物中可添加約0.1%聚山梨醇酯80。

凍乾調配物

【0211】 用於本發明的治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的凍乾調配物包括抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及凍乾保護劑。凍乾保護劑可為糖，例如雙醣。在某些實施例中，凍乾保護劑可為蔗糖或麥芽糖。凍乾調配物亦可包括緩衝劑、界面活性劑、增積劑及/或防腐劑中之一或多種。

【0212】 可用於穩定凍乾藥品的蔗糖或麥芽糖之量可為至少1:2重量比之蛋白質比蔗糖或麥芽糖。在某些實施例中，蛋白質與蔗糖或麥芽糖之重量比可為1:2至1:5。

【0213】 在某些實施例中，調配物在凍乾之前的pH可藉由添加醫藥學上可接受之酸及/或鹼來設定。在某些實施例中，醫藥學上可接受之酸可為鹽酸。在某些實施例中，醫藥學上可接受之鹼可為氫氧化鈉。

【0214】 在凍乾之前，含有本發明之蛋白質之溶液的pH值可在約6至約8之間調整。在某些實施例中，凍乾藥品之pH值範圍可為約7至約8。

【0215】 在某些實施例中，鹽或緩衝劑組分可以約10 mM至約200 mM之量添加。鹽及/或緩衝劑係醫藥學上可接受的，且衍生自多種已知酸(無機及有機酸)與「成鹼」金屬或胺。在某些實施例中，緩衝液可為磷酸鹽緩衝液。在某些實施例中，緩衝液可為甘胺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽緩衝液，在此情況下，鈉、鉀或銨離子可充當抗衡離子。

【0216】 在某些實施例中，可以添加「增積劑」。「增積劑」係使凍乾混合物的質量增加且促成凍乾塊之物理結構(例如有助於製造維持開放

式孔隙結構的基本上均一之凍乾塊)的一種化合物。說明性增積劑包括甘露糖醇、甘胺酸、聚乙二醇及山梨糖醇。本發明之凍乾調配物可含有此類增積劑。

【0217】防腐劑可視情況添加至本文中之調配物中以減少細菌作用。防腐劑之添加可例如有助於製造多次使用之(多劑量)調配物。

【0218】在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的凍乾藥品可以用水性載劑復原。本文所關注之水性載劑係醫藥學上可接受(例如對於投與人類而言為安全且無毒的)且可用於在凍乾之後製備液體調配物的水性載劑。說明性稀釋劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水)、無菌生理食鹽水溶液、林格氏溶液(Ringer's solution)或右旋糖溶液。

【0219】在某些實施例中，本發明之凍乾藥品係用USP級無菌注射用水 (SWFI)或USP級0.9%氯化鈉注射液復原。在復原期間，將凍乾粉末溶解成溶液。

【0220】在某些實施例中，本發明之凍乾蛋白質產物用約4.5 mL注射用水復原且用0.9%生理食鹽水溶液(氯化鈉溶液)稀釋。

液體調配物

【0221】在實施例中，本發明之蛋白質產物係調配為液體調配物形式以用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中。液體調配物可以10 mg/mL濃度提供於USP/Ph Eur I型50R小瓶中，用橡膠塞封閉且用鋁褶密封蓋密封。該橡膠塞可由符合USP及Ph Eur之彈性體製成。在某些實施例中，小瓶可填充約61.2 mL蛋白質產物溶液以便

達到60 mL之可萃取體積。在某些實施例中，液體調配物可用0.9%生理食鹽水溶液稀釋。在某些實施例中，小瓶可以含有約61.2 mL的約20 mg/mL至約50 mg/mL(例如約20 mg/mL、約25 mg/mL、約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL或約50 mg/mL)之蛋白質產物(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽))溶液以便允許60 mL之可萃取體積向個體遞送約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg至約3000 mg、約1200 mg至約2900 mg、約1200 mg至約2800 mg、約1200 mg至約2700 mg、約1200 mg至約2600 mg、約1200 mg至約2500 mg、約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約3000 mg、約1400 mg至約3000 mg、約1500 mg至約3000 mg、約1600 mg至約3000 mg、約1700 mg至約3000 mg、約1800 mg至約3000 mg、約1900 mg至約3000 mg、約2000 mg至約3000 mg、約2100 mg至約3000 mg、約2200 mg至約3000 mg、約2300 mg至約3000 mg、約2400 mg至約3000 mg、約2500 mg至約3000 mg、約2600 mg至約3000 mg、約2700 mg至約3000 mg、約2800 mg至約3000 mg、約2900 mg至約3000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約2600 mg、約2700 mg、約2800 mg、約2900 mg或約3000 mg)蛋白質產

物(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物))。

【0222】 在某些實施例中，小瓶可以含有約61.2 mL的約20 mg/mL至約50 mg/mL(例如約20 mg/mL、約25 mg/mL、約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL或約50 mg/mL)之蛋白質產物溶液(具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)以便允許60 mL之可萃取體積向未治療個體遞送約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg至約3000 mg、約1200 mg至約2900 mg、約1200 mg至約2800 mg、約1200 mg至約2700 mg、約1200 mg至約2600 mg、約1200 mg至約2500 mg、約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約3000 mg、約1400 mg至約3000 mg、約1500 mg至約3000 mg、約1600 mg至約3000 mg、約1700 mg至約3000 mg、約1800 mg至約3000 mg、約1900 mg至約3000 mg、約2000 mg至約3000 mg、約2100 mg至約3000 mg、約2200 mg至約3000 mg、約2300 mg至約3000 mg、約2400 mg至約3000 mg、約2500 mg至約3000 mg、約2600 mg至約3000 mg、約

2700 mg至約3000 mg、約2800 mg至約3000 mg、約2900 mg至約3000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約2600 mg、約2700 mg、約2800 mg、約2900 mg或約3000 mg)蛋白質產物。

【0223】 在某些實施例中，可以製備呈與穩定水準之糖組合之10 mg/mL濃度溶液形式的液體配製物，其係用於本發明的治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)的發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC行業轉移發作之時間及/或遠端轉移之時間之方法中。在某些實施例中，液體調配物可以在水性載劑中製備。在某些實施例中，穩定劑之添加量可不超過可能引起靜脈內投藥不合意或不適合之黏度。在某些實施例中，糖可為雙醣，例如蔗糖。在某些實施例中，液體調配物亦可包括緩衝劑、界面活性劑及防腐劑中之一或多種。

【0224】 在某些實施例中，液體調配物之pH值可藉由添加醫藥學上可接受之酸及/或鹼設定。在某些實施例中，醫藥學上可接受之酸可為鹽酸。在某些實施例中，鹼可為氫氧化鈉。

【0225】 除聚集之外，脫醯胺係在醱酵、收集/細胞澄清、純化、藥物物質/藥品儲存期間及在樣品分析期間可能產生的肽及蛋白質之常見產物變異體。脫醯胺係蛋白質損失NH_3，形成可經歷水解之琥珀醯亞胺中間物。琥珀醯亞胺中間物引起親本肽減少17 u質量。隨後的水解引起18 u質量增加。琥珀醯亞胺中間物因在水性條件下不穩定而難以分離。因此，當增加1 u質量時，通常可偵測到脫醯胺。天冬醯胺脫醯胺產生天冬胺酸或

異天冬胺酸。影響脫醯胺速率之參數包括pH、溫度、溶劑介電常數、離子強度、一級序列、局部多肽構形及三級結構。與肽鏈中之Asn相鄰之胺基酸殘基影響脫醯胺速率。蛋白質序列中在Asn之後的Gly及Ser使得更易於脫醯胺。

【0226】 在某些實施例中，用於本發明的治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的液體配製物可以在防止蛋白質產物脫醯胺之pH及濕度條件下保存。

【0227】 本文所關注之水性載劑係醫藥學上可接受(例如對於投與人類而言為安全且無毒的)且可用於製備液體調配物的水性載劑。說明性稀釋劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水)、無菌生理食鹽水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

【0228】 防腐劑可視情況添加至本文中之調配物中以減少細菌作用。防腐劑之添加可例如有助於製造多次使用之(多劑量)調配物。

【0229】 在特定情況下，諸如當患者移植之後在醫院經由IV途徑接受所有藥物時，靜脈內(IV)調配物可為較佳投與途徑。在某些實施例中，液體調配物在投與之前用0.9%氯化鈉溶液稀釋。在某些實施例中，供注射的經稀釋藥品具有等滲性且適合於藉由靜脈內輸注來投與。

【0230】 在某些實施例中，鹽或緩衝劑組分之添加量可為10 mM-200 mM。鹽及/或緩衝劑係醫藥學上可接受的，且衍生自多種已知酸(無機及有機酸)與「成鹼」金屬或胺。在某些實施例中，緩衝液可為磷酸鹽緩衝液。在某些實施例中，緩衝液可為甘胺酸鹽、碳酸鹽、檸檬酸鹽緩衝液，在此情況下，鈉、鉀或銨離子可充當抗衡離子。

【0231】防腐劑可視情況添加至本文中之調配物中以減少細菌作用。防腐劑之添加可例如有助於製造多次使用之(多劑量)調配物。

【0232】本文所關注之水性載劑係醫藥學上可接受(例如對於投與人類而言為安全且無毒的)且可用於製備液體調配物的水性載劑。說明性稀釋劑包括無菌注射用水(SWFI)、抑菌注射用水(BWFI)、pH緩衝溶液(例如磷酸鹽緩衝生理食鹽水)、無菌生理食鹽水溶液、林格氏溶液或右旋糖溶液。

【0233】防腐劑可視情況添加至本文中之調配物中以減少細菌作用。防腐劑之添加可例如有助於製造多次使用之(多劑量)調配物。

治療癌症或抑制腫瘤生長之方法

【0234】在一個態樣中，本發明提供一種治療有需要之未治療個體之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)之發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間的方法，該方法包括向該個體投與至少500 mg劑量的包括第一多肽及第二多肽之蛋白質。第一多肽包括：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1 (PD-L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β (TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II (TGFβRII)或其片段。第二多肽包括結合PD-L1之抗體之至少輕鏈可變區，且第一多肽之重鏈與第二多肽之輕鏈在組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【0235】在一個態樣中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT(例如基於鉑之化學放射)的組合，隨後向該患者投與該抗PD-

L1/TGFβ誘捕分子實現。在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與同步基於鉑之化學放射(cCRT)後，投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步cCRT之組合實現。

【0236】 在某些實施例中，用順鉑/培美曲塞及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合治療的患者係診斷患有展現非鱗狀組織學的晚期不可切除性第三期NSCLC。

【0237】 在某一實施例中，cCRT係將順鉑/依託泊苷、順鉑/培美曲塞、或卡鉑/太平洋紫杉醇與60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射同步投與。在某一實施例中，cCRT係將順鉑/依託泊苷與60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射同步投與。在某一實施例中，cCRT係將卡鉑/太平洋紫杉醇與60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射同步投與。在某一實施例中，cCRT係將順鉑/培美曲塞與60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射同步投與。

【0238】 在某些實施例中，本發明的治療第三期NSCLC或抑制腫瘤生長之方法涉及向未治療個體投與包括兩種肽之蛋白質，其中第一多肽包括SEQ ID NO:3之胺基酸序列且第二多肽包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列。在某些實施例中，該蛋白質係抗PD-L1/TGFβ誘捕分子。

【0239】 在一個實施例中，根據本文所揭示之方法治療的未治療個體未曾接受用本發明之雙功能蛋白質(抗PD-L1/TGFβ誘捕分子)進行之先前療法。在一些實施例中，根據本發明之方法治療的未治療之癌症患者具有或不具有表皮生長因子受體(EGFR)敏感性(活化)突變、退行性變化淋

巴瘤激酶(ALK)易位及/或ROS1突變。

【0240】 在某些實施例中，本發明的治療第三期NSCLC或抑制腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)之發展減到最少，並增加患者之第三期NSCLC轉移發作之比及/或遠端轉移之時間的方法涉及向未治療個體投與約1200 mg至約3000 mg(例如約1200 mg至約3000 mg、約1200 mg至約2900 mg、約1200 mg至約2800 mg、約1200 mg至約2700 mg、約1200 mg至約2600 mg、約1200 mg至約2500 mg、約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約3000 mg、約1400 mg至約3000 mg、約1500 mg至約3000 mg、約1600 mg至約3000 mg、約1700 mg至約3000 mg、約1800 mg至約3000 mg、約1900 mg至約3000 mg、約2000 mg至約3000 mg、約2100 mg至約3000 mg、約2200 mg至約3000 mg、約2300 mg至約3000 mg、約2400 mg至約3000 mg、約2500 mg至約3000 mg、約2600 mg至約3000 mg、約2700 mg至約3000 mg、約2800 mg至約3000 mg、約2900 mg至約3000 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg、約2500 mg、約2600 mg、約2700 mg、約2800 mg、約2900 mg或約3000 mg)劑量的蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多

肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物))。在某些實施例中，每兩週一次將約1200 mg 抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)。在某些實施例中，每三週一次將約1800 mg 抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)。在某些實施例中，每兩週一次將約1200 mg的具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物投與未治療個體。在某些實施例中，每三週一次將約1800 mg具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)。在某些實施例中，每三週一次將約1800 mg具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)。在某些實施例中，每三週一次將約2400 mg具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物投與個體。在某些實施例中，每三週一次將約2400 mg具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物投與個體。

【0241】 在某些實施例中，投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)之劑量可為約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700

mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg, 1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg, 2100 mg、約2125 mg、約2150 mg、約2175 mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250 mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375 mg或約2400 mg。

【0242】 在某些實施例中，投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)之劑量可每兩週投與一次。在某些實施例中，投與未治療之第三期NSCLC個體(例如不可切除性第三期NSCLC個體)之劑量可每三週投與一次。在某些實施例中，蛋白質可例如利用預填充袋、預填充筆或預填充注射器，藉由靜脈內投與來投與。在某些實施例中，經靜脈內自250 ml生理食鹽水袋投與蛋白質，且靜脈內輸注可持續約一小時(例如50至80分鐘)。在某些實施例中，袋子係連接至包含管及/或針之通道。

【0243】 在一些實施例中，第三期NSCLC展現鱗狀或非鱗狀組織學。舉例而言，在一個實施例中，該方法治療鱗狀第三期NSCLC。在一

些實施例中，該方法治療非鱗狀第三期NSCLC。

【0244】 在某些實施例中，患第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由靜脈內投與至少500 mg(例如約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或更高劑量)抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療，該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由靜脈內投與至少500 mg(例如約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或更高劑量)抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽。在某些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由靜脈內投與2400 mg 抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽。

【0245】 在某些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由靜脈內投與約1200 mg至約

2400 mg(例如約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約2400 mg、約1400 mg至約2400 mg、約1500 mg至約2400 mg、約1600 mg至約2400 mg、約1700 mg至約2400 mg、約1800 mg至約2400 mg、約1900 mg至約2400 mg、約2000 mg至約2400 mg、約2100 mg至約2400 mg、約2200 mg至約2400 mg、或約2300 mg至約2400 mg)抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽。

【0246】 在某些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由靜脈內投與約1200 mg至約2400 mg(例如約1200 mg至約2400 mg、約1200 mg至約2300 mg、約1200 mg至約2200 mg、約1200 mg至約2100 mg、約1200 mg至約2000 mg、約1200 mg至約1900 mg、約1200 mg至約1800 mg、約1200 mg至約1700 mg、約1200 mg至約1600 mg、約1200 mg至約1500 mg、約1200 mg至約1400 mg、約1200 mg至約1300 mg、約1300 mg至約2400 mg、約1400 mg至約2400 mg、約1500 mg至約2400 mg、約1600 mg至約2400 mg、約1700 mg至約2400 mg、約1800 mg至約2400 mg、約1900 mg至約2400 mg、約2000 mg至約2400 mg、約2100 mg至約2400 mg、約2200 mg至約2400 mg、或約2300 mg至約2400 mg)抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，該抗PD-L1/TGFβ誘捕分子包括含SEQ ID NO:35、36及37之胺

基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽。

【0247】在一些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每2週一次靜脈內投與約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約1800 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。

【0248】在某些實施例中，待治療之第三期NSCLC呈PD-L1陽性。在某些實施例中，待治療之第三期NSCLC呈PD-L1陰性。在例示性實施例中，待治療之第三期NSCLC展現高PD-L1表現(例如「高PD-L1」)。在例示性實施例中，待治療之第三期NSCLC不展現PD-L1表現。在例示性實施例中，患有待治療之第三期NSCLC的患者診斷患有PD-L1陽性第三期NSCLC。在例示性實施例中，患有待治療之第三期NSCLC的患者診斷患有PD-L1陰性第三期NSCLC。

【0249】偵測例如癌症或腫瘤上之生物標記物，諸如PD-L1的方法係此項技術中的常規方法，且涵蓋於本文中。非限制性實例包括免疫組織化學、免疫螢光法及螢光活化細胞分選(FACS)。在某些實施例中，使用抗PD-L1抗體偵測第三期NSCLC中之PD-L1表現量。組織樣品可為福馬林

(formalin)固定、石蠟包埋之第三期NSCLC組織。

【0250】 在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由靜脈內投與至少500 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每2週一次靜脈內投與約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約1800 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。

【0251】 在某些實施例中，用順鉑/培美曲塞及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合治療的患者誘捕診斷患有表現PD-L1的晚期不可切除性第三期NSCLC。在某些實施例中，用順鉑/培美曲塞及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合治療的患者誘捕診斷患有不表現PD-L1的晚期不可切除性第三期NSCLC。在某些實施例中，診斷患有晚期不可切除性第三期NSCLC之患者係用化學療法(例如順鉑/培美曲塞)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。

【0252】在一些實施例中，診斷患有晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之患者係用化學療法(例如順鉑及依託泊苷之組合、或卡鉑及太平洋紫杉醇之組合)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，藉由靜脈內投與至少500 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。在一些實施例中，診斷患有晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之患者係用化學療法(例如順鉑及依託泊苷之組合、或卡鉑及太平洋紫杉醇之組合)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，藉由每2週一次靜脈內投與約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。在一些實施例中，診斷患有晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)之患者係用化學療法(例如順鉑及培美曲塞之組合)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，藉由每3週一次靜脈內投與約1800 mg或2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。

【0253】在一些實施例中，診斷患有呈非鱗狀組織學之晚期不可切除性第三期NSCLC的患者係用化學療法(例如順鉑及培美曲塞之組合)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，藉由靜脈內投與至少500 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。在一些實施例中，診斷患有呈非鱗狀組織學之晚期不可切除性第三期NSCLC的患者係用化學療法(例如順鉑及培美曲塞之組合)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組

合，藉由每2週一次靜脈內投與約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。在一些實施例中，診斷患有呈非鱗狀組織學之晚期不可切除性第三期NSCLC的患者係用化學療法(例如順鉑及培美曲塞之組合)及放射療法(cCRT)與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，藉由每3週一次靜脈內投與約1800 mg或2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療，無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)。

【0254】 在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC之方法，該方法係藉由向該患者投與同步基於鉑之化學放射(cCRT)後，投與至少500 mg劑量(例如約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或更高劑量)之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步cCRT之組合實現。在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與同步基於鉑之化學放射(cCRT)之後，約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步cCRT之組合實現。在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與同步基於鉑之化學放射(cCRT)後，投與約1800 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步cCRT之組合實現。在某些實施例中，本發明提供一種治療患者之晚期不可切除性第三期NSCLC的方法，其係藉由向該患者投與同步基於鉑之化學放射(cCRT)後，投與約2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與同步cCRT之組合實

現。

【0255】在一些實施例中，待治療之未治療個體或患者具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位及ROS1突變之突變。舉例而言，在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位及ROS1突變之突變的未治療個體或患者係藉由靜脈內投與至少500 mg劑量(例如約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或更高劑量)之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位及ROS1突變之突變的未治療個體或患者係藉由每2週一次靜脈內投與約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位及ROS1突變之突變的未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約1800 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位及ROS1突變之突變的未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約

2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。

【0256】 在一些實施例中，待治療之未治療個體或患者不具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位、ROS1突變及BRAF V600E突變之突變。舉例而言，在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且不具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位、ROS1突變及BRAF V600E突變之突變的未治療個體或患者係藉由靜脈內投與至少500 mg劑量(例如約500 mg、約600 mg、約700 mg、約800 mg、約900 mg、約1000 mg、約1100 mg、約1200 mg、約1300 mg、約1400 mg、約1500 mg、約1600 mg、約1700 mg、約1800 mg、約1900 mg、約2000 mg、約2100 mg、約2200 mg、約2300 mg、約2400 mg或更高劑量)之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且不具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位、ROS1突變及BRAF V600E突變之突變的未治療個體或患者係藉由每2週一次靜脈內投與約1200 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且不具有選自EGFR敏感性突變、ALK易位、ROS1突變及BRAF V600E突變之突變的未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約1800 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。在一些實施例中，患有高PD-L1第三期NSCLC或無關PD-L1表現(第三期NSCLC呈PD-L1陽性或PD-L1陰性)(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)且不具有選自EGFR敏感性突變、

ALK易位、ROS1突變及BRAF V600E突變之突變的未治療個體或患者係藉由每3週一次靜脈內投與約2400 mg劑量之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行治療。

【0257】 在一些實施例中，本文所揭示之治療方法引起該個體或患者之疾病反應或存活期改善(例如存活期長達且包括6個月、12個月、18個月、22個月、28個月、32個月、38個月、44個月、50個月、56個月、62個月、68個月、74個月、80個月、86個月、92個月、98個月、104個月或110個月)。在某些實施例中，改善之存活期係至少108個月。在一些實施例中，例如，疾病反應可為完全反應、部分反應或穩定疾病。在一些實施例中，例如，改善之存活期(例如存活期長達並包括6個月、12個月、18個月、22個月、28個月、32個月、38個月、44個月、50個月、56個月、62個月、68個月、74個月、80個月、86個月、92個月、98個月、104個月或110個月)可為無進展存活期(PFS)或總體存活期(OS)。在某些實施例中，改善之存活期PFS及/或OS係至少108個月。在一些實施例中，確定相對於開始用本發明之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療前之時段的改善(例如PFS)。測定癌症或腫瘤療法之疾病反應(例如完全反應、部分反應穩定穩定疾病)及患者存活期(例如PFS、總體存活期(例如存活期長達並包括6個月、12個月、18個月、22個月、28個月、32個月、38個月、44個月、50個月、56個月、62個月、68個月、74個月、80個月、86個月、92個月、98個月、104個月或110個月))的方法係此項技術中之常規方法且涵蓋於本文中。在某些實施例中，患者存活期係至少108個月。在一些實施例中，疾病反應係在對經治療患者之患病區域(例如覆蓋自胸廓入口較大範圍至恥骨聯合之區域的胸部/腹部及骨盆)進行造影劑增強型電腦斷層攝影(CT)

或磁共振成像(MRI)之後根據RECIST 1.1評價。

遞送裝置

【0258】 在一個態樣中，本發明提供一種用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長之方法中的藥物遞送裝置，其中該裝置包括含約500 mg至約3000 mg蛋白質之調配物，該蛋白質包括第一多肽及第二多肽，該第一多肽包括：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1(PD-L1)之抗體之至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β(TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II(TGFβRII)或其片段，該第二多肽包括結合PD-L1之抗體之至少輕鏈可變區，且該第一多肽之重鏈及該第二多肽之輕鏈當組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【0259】 在某些實施例中，該裝置可為袋、筆或注射器。在某些實施例中，袋子可連接至包含管及/或針之通道。

【0260】 在本發明之某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)之發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間的方法中之藥物遞送裝置可以包括約500 mg至約3000 mg(例如約500 mg至約3000 mg、約500 mg至約2900 mg、約500 mg至約2800 mg、約500 mg至約2700 mg、約500 mg至約2600 mg、約500 mg至約2500 mg、約500 mg至約2400 mg、約500 mg至約2300 mg、約500 mg至約2200 mg、約500 mg至約2100 mg、約500 mg至約2000 mg、約500 mg至約1900 mg、約500 mg至約1800 mg、約500 mg至約1700 mg、約500 mg至約1600 mg、約500 mg至約1500 mg、約500 mg至約1400 mg、約500 mg至約1300 mg、約500 mg至約1200 mg、

約500 mg至約1100 mg、約500 mg至約1000 mg、約500 mg至約900 mg、約500 mg至約800 mg、約500 mg至約700 mg、約500 mg至約600 mg、約600 mg至約3000 mg、約700 mg至約3000 mg、約800 mg至約3000 mg、約900 mg至約3000 mg、約1000 mg至約3000 mg、約1100 mg至約3000 mg、約1200 mg至約3000 mg、約1300 mg至約3000 mg、約1400 mg至約3000 mg、約1500 mg至約3000 mg、約1600 mg至約3000 mg、約1700 mg至約3000 mg、約1800 mg至約3000 mg、約1900 mg至約3000 mg、約2000 mg至約3000 mg、約2100 mg至約3000 mg、約2200 mg至約3000 mg、約2300 mg至約3000 mg、約2400 mg至約3000 mg、約2500 mg至約3000 mg、約2600 mg至約3000 mg、約2700 mg至約3000 mg、約2800 mg至約3000 mg、或約2900 mg至約3000 mg)本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，其包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)。在某些實施例中，該藥物遞送裝置可包括約500至約1200 mg劑量的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，其包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽)。在某些實施例中，該藥物遞送裝置可包括約500 mg劑量的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，其包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)。

【0261】在某些實施例中，藥物遞送裝置包括約1200 mg劑量的本

發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，其包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)。在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)之發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間的方法中之藥物遞送裝置包括約1800 mg劑量的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，其包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)。在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)之發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間的方法中之藥物遞送裝置包括約1200 mg、約1800 mg或2400 mg劑量的具有含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物。

【0262】在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)之發展減到最少，並增加該患者之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間的方法中之藥物遞送裝置包括約1200 mg劑

量的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物))。在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長的方法中之藥物遞送裝置包括約1800 mg劑量的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽；或具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物))。在某些實施例中，用於治療未治療之癌症患者之第三期NSCLC或抑制其腫瘤生長的方法中之藥物遞送裝置可包括約500 mg、約525 mg、約550 mg、約575 mg、約600 mg、約625 mg、約650 mg、約675 mg、約700 mg、約725 mg、約750 mg、約775 mg、約800 mg、約825 mg、約850 mg、約875 mg、約900 mg、約925 mg、約950 mg、約975 mg、約1000 mg、約1025 mg、約1050 mg、約1075 mg、約1100 mg、約1125 mg、約1150 mg、約1175 mg、約1200 mg、約1225 mg、約1250 mg、約1275 mg、約1300 mg、約1325 mg、約1350 mg、約1375 mg、約1400 mg、約1425 mg、約1450 mg、約1475 mg、約1500 mg、約1525 mg、約1550 mg、約1575 mg、約1600 mg、約1625 mg、約1650 mg、約1675 mg、約1700 mg、約1725 mg、約1750 mg、約1775 mg、約1800 mg、約1825 mg、約1850 mg、約1875 mg、約1900 mg、約1925 mg、約1950 mg、約1975 mg、約2000 mg、約2025 mg、約2050 mg、約2075 mg、約2100 mg、約2125 mg、約2150 mg、約2175

mg、約2200 mg、約2225 mg、約2250 mg、約2275 mg、約2300 mg、約2325 mg、約2350 mg、約2375 mg或約2400 mg的本發明之蛋白質(例如抗PD-L1/TGFβ誘捕分子，例如具有含SEQ ID NO:35、36及37之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:38、39及40之胺基酸序列之第二多肽的蛋白質產物)。

蛋白質產生

【0263】 抗體-細胞介素誘捕蛋白一般係以重組方式，使用含有經工程改造成表現該蛋白質之核酸的哺乳動物細胞產生。儘管US 20150225483 A1之實例1及2中描述適合細胞株及蛋白質產生方法之一個實例，但已使用多種適合載體、細胞株及蛋白質產生方法產生基於抗體之生物藥劑，且其可用於合成此等抗體-細胞介素誘捕蛋白。

治療適應症

【0264】 可使用本申請案中所描述之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽)以及所揭示的包含該等抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白之靜脈內藥物遞送調配物及遞送裝置治療未治療患者之第三期NSCLC或減少其腫瘤生長。

【0265】 擬用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療之第三期NSCLC或腫瘤可具有在該腫瘤中升高之PD-L1及/或TGFβ之表現、其表現量與預後或疾病進展之相關性及關於腫瘤對靶向PD-L1及TGFβ之治療之敏感性的臨床前及臨床經驗。

【0266】 在一些實施例中，待根據本發明之方法治療的未治療之癌症患者具有或不具有選自表皮生長因子受體(EGFR)敏感性(活化)突變、

退行性變化淋巴瘤激酶(ALK)易位及ROS1突變之突變。在一些實施例中，待根據本發明之方法治療的未治療之癌症(例如具有高PD-L1表現之晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)；PD-L1陽性晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)；或PD-L1陰性晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC))患者具有或不具有表皮生長因子受體(EGFR)敏感性(活化)突變。在一些實施例中，待根據本發明之方法治療的未治療之癌症(例如具有高PD-L1表現之晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)；PD-L1陽性晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)；或PD-L1陰性晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC))患者具有或不具有退行性變化淋巴瘤激酶(ALK)易位。在一些實施例中，待根據本發明之方法治療的未治療之癌症(例如具有高PD-L1表現之晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)；PD-L1陽性晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC)；或PD-L1陰性晚期第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀第三期NSCLC))患者具有或不具有ROS1突變。

實例

【0267】 參照以下實例將更容易地理解現大體上描述的本發明，該等實例僅出於說明本發明某些態樣及實施例之目的而包括在內，且不意欲以任何方式限制本發明之範圍。

實例1：靜脈內藥物調配物之包裝

【0268】 將抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之調配物製備為凍乾調配物或液體調配物形式。為製備凍乾調配物，對冷凍乾燥之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子滅菌且儲存於一次性玻璃小瓶中。接著，將若干此類玻璃小瓶包裝於

套組中以向經診斷患有癌症或腫瘤之個體遞送與具體體重無關之劑量。取決於劑量要求，該套組含有12-60個小瓶。或者，將調配物製備成液體調配物形式並包裝，且以250毫克/小瓶至1000毫克/小瓶儲存。舉例而言，該調配物係液體調配物且以600毫克/小瓶儲存或以250毫克/小瓶儲存。在另一實例中，將抗PD-L1/TGFβ誘捕分子調配為10 mg/mL溶液且供應於USP/Ph Eur I型小瓶中，填充至60 mL(600 mg/60 mL)之可萃取體積，且遵從USP及Ph Eur，以漿液形式用橡膠塞封閉，並用鋁褶密封蓋密封。

【0269】 向診斷患有第三期NSCLC之個體靜脈內投與含有500 mg至2400 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之調配物。舉例而言，向該個體每兩週一次靜脈內投與1200 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子或每三週一次靜脈內投與1800 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子。靜脈內投與係自生理食鹽水袋進行。投與個體之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之量與個體之體重無關。

實例2：抗PD-L1/TGFβ誘捕分子在減緩cCRT誘發之纖維化中的作用

【0270】 在本實例中，描述為評價投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及放射或化學療法之組合對減緩肺纖維化之影響而執行的實驗。

【0271】 *細胞株*：在補充有10%熱滅活胎牛血清(FBS)(Life Technologies)之RPMI1640培養基中培養自美國典型培養物保藏中心(American Type Culture Collection，ATCC)獲得的4T1鼠類乳癌細胞。所有細胞均在無菌條件下培養並在37℃及5% CO_2下培育。在活體內植入之前，使細胞繼代並用TrypLE Express(Gibco)或0.25%胰蛋白酶收集黏附細胞。

【0272】 *小鼠*：BALB/c係自Charles River Laboratories獲得。用於實驗之所有小鼠均為6至12週齡之雌性。小鼠在無病原體設施中圈養，並

使其任意接取食物及水。

【0273】 *鼠類腫瘤模型*：在起始治療前6天，將4T1細胞(約0.5×10^5個)肌肉內(i.m.)接種於BALB/c小鼠之大腿中。治療在6天後(第0天)起始，並在第6天(亦即，i.m.之後12天)處死小鼠。

【0274】 *治療*：對於所有研究，在治療起始當天(第0天)，將小鼠隨機分入各治療組。

【0275】 *抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及對照*：本發明之抗PD-L1/TGFβ誘捕分子係針對人類PD-L1之完全人類免疫球蛋白1 (IgG1)單株抗體與人類TGF-β受體II之細胞外結構域的融合物(例如包括含SEQ ID NO:3之胺基酸序列之第一多肽及含SEQ ID NO:1之胺基酸序列之第二多肽)。同型對照係抗PD-L1之突變形式，其完全不能結合PD-L1。在荷瘤小鼠中，在第0天、第2天及第4天，藉由靜脈內注射(i.v.)以0.2 mL PBS投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(492 μg)或同型對照(400 μg)。向非荷瘤BALB/c小鼠i.v.注射抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(20 mg/kg)、抗PD-L1(16.3 mg/kg)、誘捕分子對照(抗PD-L1(mut)/TGF-β誘捕分子，20 mg/kg)或同型對照(抗PD-L1(mut)，16.3 mg/kg)。

【0276】 CCl_4(*四氯化碳*)*依賴性纖維化誘導*：對小鼠稱重且一週2天，用玻璃製Hamilton注射器及27G ×1/2針腹膜內注射1 μL/g 1:3之CCL_4/橄欖油溶液。

【0277】 *放射*：為評估放射與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，將小鼠隨機分入以下治療組：同型對照(133、400 μg)+媒劑對照(0.2mL)、放射(3.6、7.5、8 Gy/天)、抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(164、492 μg)或抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+放射。為遞送放射治療，使用帶鉛屏蔽之準直儀

裝置定位遞送至小鼠之荷瘤大腿。此區域藉由定時曝露於銫-137γ照射器(GammaCell® 40 Exactor, MDS Nordion, Ottawa, ON, Canada)進行照射。每天一次給與放射治療，持續四天。

CCl_4誘發之肝纖維化

【0278】 *組織學*：將左肝樣品送至Histotox(Boulder, CO)進行加工及染色。藉由標準組織學方法，針對αSMA(Abcam，目錄號ab124964，1:200)及天狼星紅對來自中葉上部、中間及下部部分之5 μm切片進行染色。為使載片最適合形態測量分析，省去二次染色或背景染色，以使得僅顯示出呈陽性染色之細胞或結構。使用Agilent Envision+兔HRP套組(目錄號K4011)標記一次抗體，該套組包括二次HRP標記之抗體以允許DAB顯現。

【0279】 SMAD/*磷酸*SMAD *分析*：將在RIPA緩衝液(Sigma)中含有0.02% HALT蛋白酶抑制劑混合液(Thermo)及1 mM EDTA之組織溶解溶液以1:2重量:體積比例添加至冷凍之肝樣品中，同時解凍。接著，在組織研磨機(Tissuelyser)(Qiagen)中，使用珠粒破壞以每秒30次之頻率使樣品均質化，持續2分鐘/秒。破壞之後，在4℃下以12,000 rpm離心溶解產物20分鐘。將上清液等分並經由20 μm網孔過濾板(EMD Millipore)過濾。在-80℃下冷凍最終溶解產物以待稍後分析，或根據製造商之說明書，使用SMAD2/3及磷酸SMAD 2/3 ELISA(Cell Signaling)直接量測。

【0280】 *形態測量分析*：使用Hamamatsu Nanozoomer掃描儀及數位病理學軟體對載片進行數位掃描。使用Hamamatsu NDP.view軟體評述保存之影像並縮減至1.5%變焦。藉由使用Image Pro Premier對陽性染色之細胞進行臨限值分析來分析最終影像。該臨限值亦適用於所有該等組

織。影像表示平均結果。

【0281】 RNA-seq*分析*：針對Ensembl 75小鼠基因組(GRCm38，2014年2月)對RNA定位，用Bowtie 2比對(Langmead及Salzber(2012), Nat.Methods, 9(4):357-359)並用RSEM定量(Li, B.及Dewey(2011), BMC Bioinformatics, 12:323)。

【0282】 標籤分數定義為所有基因中以每一基因標籤計之平均$\log_2$(倍數變化)。此等標籤分數係藉由對所有基因及樣品增加0.5 TPM之偽計數，測定$\log_2$(TPM)，接著自每一基因之$\log_2$-TPM減去所有樣品中每一基因之中值$\log_2$-TPM來計算。基因集之標籤分數及各個基因之表現(log2倍數變化)以盒狀圖顯示，指示中值以及第25及第75百分位數；晶鬚(whisker)橫跨最小值至最大值。

【0283】 α-SMA*免疫組織化學*：在室溫下，將分離之腫瘤固定於10%中性緩衝福馬林(NBF)中，保持24小時，脫水並包埋於固體石蠟中。將組織切割成5 μm切片並轉移至帶正電之載片上。染色之前，使切片脫蠟並復水。使用確定之方案及Leica BOND-RX自動染色儀執行抗α-SMA免疫組織化學分析。簡言之，在95℃下，使用抗原決定基修復溶液2(Leica，目錄號AR9640)執行抗原修復，保持20分鐘。阻斷後，接著將切片與HRP結合之5 μg/ml抗α-SMA抗體(純系1A4，Sigma，目錄號SAB420067)一起培育60分鐘。使用二胺基聯苯胺受質(DAB)執行偵測並用蘇木精對切片進行對比染色。在染色完成後，使載片脫水並蓋上蓋玻片。使用Hamamatsu Nanozoomer顯微鏡獲取染色切片之影像。

【0284】 使用Aperio ImageScope軟體(12.3.2.8013版)對影像執行數位定量。對於每一腫瘤，分析多個關注區(ROI)(8-11個ROI)。自分析中排

除壞死區域及腫瘤邊緣。測定高於背景的針對DAB呈陽性之總像素並除以ROI內之像素總數，得到每一ROI之陽性率百分比。使用GraphPad Prism標繪藉由對ROI求平均值獲得的每一腫瘤之陽性分數百分比。

【0285】 *統計分析：*使用7.0版GraphPad Prism軟體執行統計分析。對於pSMAD及天狼星紅分析，使用不成對雙尾t檢驗比較治療組與同型對照組。為評估各治療組之間基因標籤分數之差異，執行單因素變異數分析(ANOVA)，隨後執行杜凱氏多重比較測試(Tukey's multiple comparison test)。

*抗*PD-*L1/TGFβ誘捕分子及誘捕分子對照減少化學療法誘發之纖維化，但抗*PD-L1*不能*

【0286】 BALB/c小鼠中CCl_4誘發之肝纖維化：為評價抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之活體內抗纖維化作用，利用四氯化碳(CCl_4)化學療法治療誘發肝纖維化模型。一週兩次用CCl_4治療BALB/c小鼠，持續六週，並用三次劑量之同型對照、抗PD-L1、誘捕分子對照或抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療。

【0287】 在本實驗中，使用五組小鼠：未經治療之BALB/c小鼠(Nv)(n=4隻小鼠/組)、用CCl_4(1 μL/g，i.p.；每週2天，持續6週)治療之BALB/c小鼠(n=8隻小鼠/組)，及用同型對照(16.3 mg/kg，i.v.；第0天、第2天、第4天)、抗PD-L1(16.3 mg/kg，i.v.；第0天、第2天、第4天)、誘捕分子對照(20 mg/kg，i.v.；第0天、第2天、第4天)或抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(20 mg/kg，i.v.；第0天、第2天、第4天)治療之BALB/c小鼠。

【0288】 6週後收集小鼠並針對天狼星紅或pSMAD2/3對肝染色。在同型對照小鼠之肝中，如藉由天狼星紅百分比所量測，CCl_4使總膠原蛋白

含量明顯增加。相對於同型對照，抗PD-L1抗體不影響膠原蛋白含量，而誘捕分子對照及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療使膠原蛋白含量明顯降低(總膠原蛋白(天狼星紅百分比)；分別為p=0.0038及p=0.0019)(**圖12A**)。經治療肝樣品中αSMA(肌纖維母細胞之標記物)之百分比類似地不受抗PD-L1治療影響，不過，誘捕分子對照及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療明顯減小αSMA百分比(分別為p=0.0003及p=0.0013)(**圖12B**)。鑒於TGF-β同功異型物1-3可誘導R-Smad之磷酸化，諸如pSmad2/3，故亦測定經治療肝樣品中pSmad2/3相對於總Smad2/3之比率(磷酸化SMAD2/3相對於總SMAD2/3之比率係以平均值±SEM表示，其中每一點表示個別小鼠)。使用不成對t檢驗比較治療組與同型對照組。** $p \leq 0.01$及***$p \leq 0.001$表示顯著差異。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子係能夠減小pSmad2/3相對於同型對照治療之比率的唯一治療(p=0.0006)(**圖12C**)。

抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合療法減小EMT及促纖維化基因標籤分數

【0289】 為檢查誘導組合療法之抗腫瘤活性增強的可能作用機制，經由靶向RNA測序(RNAseq)剖析4T1腫瘤組織中之基因表現。

【0290】 圖13A、13B及圖8提供在4T1模型中由RNAseq分析得到的資料。對BALB/c小鼠肌肉內(i.m.)接種0.5×10^5個4T1細胞(第-6天)並用同型對照(400 μg，i.v.；第0天、第2天、第4天)+媒劑對照(0.2 mL，經口(口服(p.o.))，每日兩次(q.d.)，第0-6天)、抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(492 μg，靜脈內(i.v.)；第0天、第2天、第4天)、放射(8戈雷(gray；Gy)，第0-3天)或抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+RT治療(n=10隻小鼠/組)。在第6天處死小鼠且收集並加工腫瘤以提取RNA。用Qiaseq靶向RNA小組執行RNAseq

並確定標籤分數。EMT及促纖維化基因之標籤分數(定義為在所有基因中以該標籤計之平均log2倍數變化)呈現於散佈圖或盒須圖中。晶鬚橫跨最小值至最大值。

【0291】作為RNA測序分析之一部分，將基因分類至各功能組中並測定「標籤分數」作為基因表現之量度。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法使上皮-間質轉變(EMT)標籤分數相對於同型對照減小($p<0.0001$)。儘管添加放射療法不會明顯影響EMT標籤($p>0.05$)，但抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合使EMT標籤分數相對於同型對照明顯下調($p<0.0001$)(**圖13A**)。

【0292】相對於同型對照，促纖維化基因標籤分數亦在抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法作用下減小，而在放射療法作用下明顯增加($p<0.0001$)。另外，放射與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合使促纖維化標籤分數相對於單獨放射減小(**圖13B**)。在抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療後，放射誘發之纖維化基因標籤分數(根據Alsner等人,(2007)Radiotherapy and Oncology, 83(3):261-266)類似地減小($p=0.0014$)。值得注意的是，相對於放射單藥療法，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療當與放射治療組合時能夠明顯減少放射誘發之纖維化標籤($p=0.0365$)(**圖8**)。對於放射誘發之纖維化基因標籤分數，量測Cdc6、Cxcl12及Fap之表現量。在單基因層面上，Fap下調27.1%，藉由limma調整p值為0.0107(該調整係針對所量測之總體基因)。Cdc6及Cxcl12之變化並不顯著(**圖9**)。在此比較中，作為纖維化之關鍵驅動因子之Ctgf亦下調34.4%，$p=0.00350$。

【0293】為進一步評價抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及放射療法對EMT

及纖維化之影響，對與纖維母細胞及EMT相關之個別基因的表現進行定量。

【0294】 平滑肌α肌蛋白(ACTA2)之表現侷限於平滑肌細胞、外被細胞及肌纖維母細胞，且對於肌纖維母細胞功能極為重要。對BALB/c小鼠肌肉內(i.m.)接種0.5×10^5個4T1細胞(第-6天)並用同型對照(400 μg，i.v.；第0天、第2天、第4天)+媒劑對照(0.2 mL，經口(口服(p.o.))，每日兩次(q.d.)，第0-6天)、抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(492 μg，靜脈內(i.v.)；第0天、第2天、第4天)、放射(8 Gy，第0-3天)或抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+RT治療(n=10隻小鼠/組)。在第6天處死小鼠且收集並加工腫瘤以提取RNA。用Qiaseq靶向RNA小組執行RNAseq並確定標籤分數。對於Acta2、Ctgf及Fap，每一治療之基因表現(log2倍數變化)以盒鬚圖表示。晶鬚橫跨最小值至最大值。

【0295】 在活體外，TGF-β1治療使ACTA2表現增加。在4T1模型中，單獨放射治療對ACTA2表現無顯著影響，而抗PD-L1/TGFβ誘捕分子單藥療法以及抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合明顯減少ACTA2表現(分別為$p< 0.0001$及$p=0.0236$)(**圖14A**)。

【0296】 結締組織生長因子(CTGF)係經顯示為組織重塑及纖維化之重要介體的一種分泌蛋白質。甚至已顯示，在小鼠模型中CTGF抑制可逆轉纖維化過程且靶向CTGF之單株抗體明顯減少放射誘發之肺纖維化。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子使CTGF表現相對於同型對照明顯減少($p=0.0019$)，且正如預期，放射治療增加CTGF，但相較於放射單藥療法，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子組合明顯抵消放射治療之影響($P=0.0024$)(**圖14B**)。

【0297】 在超過90%之人類上皮細胞癌症中，癌症相關纖維母細胞(CAF)高水準表現纖維母細胞活化蛋白質(FAP)，其可經由STAT3信號傳導促進TME中CAF之免疫抑制。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子使FAP表現相對於同型對照明顯減少($p<0.0001$)且抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射之組合使得用放射療法所見到的FAP減少進一步減少($P=0.0054$)(**圖14C**)。

*抗*PD-L1/*TGFβ誘捕分子治療降低小鼠腫瘤中之*α-SMA*表現*

【0298】 TGF-β活性之增加誘導作為CAF標記物之α-平滑肌肌蛋白(α-SMA)之表現，CAF可造成耐藥性且係作為免疫療法目標出現(Calon等人 (2014), Semin. Cancer Biol. 25:15-22 ； Kakarla 等 人 (2012), Immunotherapy, 4(11): 1129-1138)。為評價抗PD-L1/TGFβ誘捕分子及放射療法對α-SMA表現之影響，對4T1腫瘤切片執行α-SMA IHC。對BALB/c小鼠肌肉內(i.m.)接種0.5×10^5個4T1細胞(第-6天)並用同型對照(400 μg，i.v.；第0天、第2天、第4天)+媒劑對照(0.2 mL，p.o.，每日兩次(q.d.)，第0-6天)、抗PD-L1/TGFβ誘捕分子(492 μg，i.v.；第0天、第2天、第4天)、放射(8 Gy，第0-3天)或抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+放射治療(n=10隻小鼠/組)。在**圖15**中所示之盒狀圖中，對於定量，測定每個腫瘤之多個關注區(ROI)中α-SMA+像素之數量並針對ROI面積正規化；每一符號表示單一腫瘤中陽性像素之比例。P值係藉由單因素變異數分析測定。比例尺，250 μm。

【0299】 示出抗α-SMA IHC之代表性影像(**圖16A-16D**)。相對於同型對照組(**圖16A**)，抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療使α-SMA表現明顯減少($p<0.0001$)(**圖16B**)，而放射療法使α-SMA表現明顯增加($p=0.0002$)(**圖16C**)。抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與放射療法之組合使α-SMA表現相對於放

射單藥療法明顯減少(p=0.0001)(**圖16D**)，表明抗PD-L1/TGFβ誘捕分子可降低放射誘發之CAF活性。

實例3：抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與聯合化學療法及放射療法(cCRT)一起投與未治療之第三期NSCLC患者組-研究設計1

【0300】 用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT之組合治療患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者，隨後用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療以進行鞏固(第1組)，並與所招收的用cCRT且隨後用抗PD-L1TGFβ誘捕分子鞏固治療組中的患者(第2組)及用cCRT且隨後德瓦魯單抗治療之患者(第3組)相比較。在一個例示性實施例中，cCRT係以順鉑/依託泊苷、順鉑/培美曲塞、或卡鉑/太平洋紫杉醇聯合60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射投與。化學療法方案係分層因子。

【0301】 在一個例示性實施例中，每兩週一次將1200 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一個例示性實施例中，每三週一次將1800 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一個例示性實施例中，每三週一次將2400 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一或多個例示性實施例中，為減緩可能的輸注相關反應，在前2次輸注中，在每劑抗PD-L1/TGFβ誘捕分子前約30至60分鐘，投與用抗組胺劑及撲熱息痛(paracetamol)(乙醯胺苯酚)進行之前驅用

藥(例如25-50 mg苯海拉明(diphenhydramine)及500-650 mg撲熱息痛[乙醯胺苯酚]IV或口服等效物)。若在前兩次輸注期間觀察到級別≥2級之輸注反應，則不停止前驅用藥。不容許類固醇作為前驅用藥。

【0302】 以下描述本實例中使用之患者的納入標準。患者：

- 在簽署知情同意書時，≥18歲，包括18歲
- 在組織學或細胞學上確診局部晚期、不可切除性(第三期)NSCLC
- 距先前開胸術(若執行)至少3週
- 自診斷第三期NSCLC起，未接受先前全身療法治療，或靶向T細胞共調控蛋白質(免疫檢查點)之任何抗體或藥物，諸如抗PDL1或抗CTLA-4抗體
- 預期壽命為至少12週(基於醫師在診斷之後對患者預後之評估)
- 具有適用於生物標記物分析的可用腫瘤材料(＜6個月時間)
- 東部腫瘤協作組活動狀態(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS))為0至1
- 具有如下定義之適當肺功能：在隨機分組前3週內量測到1秒用力呼氣量(FEV_1)≥1.2公升或≥50%預測正常體積
- 具有如下定義之適當血液功能：絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1.5×10^9個/L，血小板計數≥100×10^9個/L，及Hgb≥9 g/dL
- 具有如下定義之適當肝功能：總膽紅素含量≤1.5×正常上限(ULN)，天冬胺酸胺基轉移酶(AST)含量≤3.0×ULN，丙胺酸轉胺酶(ALT)含量≤3.0×ULN及鹼性磷酸酶≤2.5 ULN。
- 具有如下定義之適當腎功能：對於Cr>1.5×ULN(亦可使用GFR)之參與者，肌酸≤1.5×ULN或肌酐清除率計算值(CrCl)≥50 mL/min

– 具有如下定義之適當凝血功能：除非參與者正接受抗凝血療法，否則國際標準化比值(INR)或凝血酶原時間(PT)≤1.5×ULN，且除非參與者正接受抗凝血療法，否則活化部分凝血活酶時間(aPTT)≤1.5×ULN。

實例4：抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與聯合化學療法及放射療法(cCRT) 一起投與未治療之第三期NSCLC患者組-研究設計2

【0303】 用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT之組合治療患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者，隨後用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療以進行鞏固(第1組)，並與兩週一次用10 mg/kg德瓦魯單抗與cCRT之組合治療且隨後兩週一次用10 mg/kg德瓦魯單抗鞏固治療之患者(第2組)以及用單獨cCRT且隨後安慰劑治療之患者(第3組)相比較。在一個例示性實施例中，cCRT係以順鉑/依託泊苷、順鉑/培美曲塞、或卡鉑/太平洋紫杉醇聯合60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射投與。化學療法方案係分層因子。

【0304】 在一個例示性實施例中，每兩週一次將1200 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一個例示性實施例中，每三週一次將1800 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一個例示性實施例中，每三週一次將2400 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一或多個例示性實施例中，為減緩可能的輸注相關

反應，在前2次輸注中，在每劑抗PD-L1/TGFβ誘捕分子前約30至60分鐘，投與用抗組胺劑及撲熱息痛(乙醯胺苯酚)進行之前驅用藥(例如25-50 mg苯海拉明及500-650 mg撲熱息痛[乙醯胺苯酚]IV或口服等效物)。若在前兩次輸注期間觀察到級別≥2級之輸注反應，則不停止前驅用藥。不容許類固醇作為前驅用藥。

【0305】 實例4之納入標準與實例2類似，但可根據研究者之判斷進行調整。

實例5：用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療第三期NSCLC患者之治療功效

【0306】 根據RECIST 1.1，量測如實例3及4中所描述用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT之組合治療之參與者的無進展存活期(PFS)作為主要終點。對每一實例中各組之間之功效差異進行研究。

【0307】 在一個例示性實施例中，在基於cCRT之誘導期間，在第1天、第8天、第29天、第36天，經60分鐘或根據當地標準靜脈內投與50 mg/m^2劑量之順鉑。在基於cCRT之誘導期間，在第1-5天、第29-33天，每天經最短30分鐘至最多60分鐘靜脈內投與50 mg/m^2劑量之依託泊苷。

【0308】 根據當地指導原則，投與由H2阻斷劑、止吐藥、地塞米松(dexamethasone)(經口或靜脈內)組成之標準前驅用藥。根據當地實踐，確保接受順鉑/依託泊苷之參與者在治療前及治療後充分水合。

【0309】 在一個例示性實施例中，在基於cCRT之誘導期間，在每週第1天，經60分鐘或根據當地處方資訊，靜脈內投與45 mg/m^2劑量之太平洋紫杉醇。在投與太平洋紫杉醇之前至少30分鐘，根據當地標準，給與由25-50 mg苯海拉明、H2阻斷劑及地塞米松(經口或IV可接受)組成之標準前驅用藥。

【0310】對於用卡鉑/太平洋紫杉醇方案治療且未能接受抗PD-L1/TGFβ誘捕分子或德瓦魯單抗作為鞏固的參與者，根據研究者之決定，再給與2個週期之卡鉑/太平洋紫杉醇(卡鉑AUC 6、200 mg/m^{2}太平洋紫杉醇，Q3W)作為鞏固治療。

【0311】在基於cCRT之誘導期間，在每週第1天，經30分鐘或根據當地標準，基於AUC 2靜脈內投與卡鉑。在投與太平洋紫杉醇之後，給與卡鉑及標準止吐藥。

【0312】亦可藉由另外三個結果決定因素量測治療功效。治療功效可以客觀反應率(ORR)量度，根據美國食品及藥物管理局(U.S. Food and Drug Administration)，ORR係在「最短時間段內腫瘤尺寸減少預定量之患者的比例。」參見FDA 2007。根據美國國家癌症研究所(NCI，USA)，完全反應係「癌症之所有病徵響應於治療而消失。」相對於CR，ORR係對治療功效之較佳量度。參見Kogan及Haren (2008), Biotech. Healthcare, 5(1):22-35。治療功效之另一量度係總體存活期(OS)，OS係自隨機分組至計劃評估的時間，例如57個月。治療功效亦可以反應持續時間(自CR或部分反應(PR)直至疾病進展(PD)、死亡或最後一次腫瘤評估所評估)量度，反應持續時間係自隨機分組至計劃評估的時間，例如57個月。

【0313】覆蓋自胸廓入口較大範圍至恥骨聯合之區域的胸部/腹部及骨盆的造影劑增強電腦斷層攝影(CT)係評估治療功效之首選成像模式。儘可能在即將開始鞏固治療之前以及在基於CRT之誘導結束後14天內，執行鞏固前之腫瘤評估。對於自與cCRT相關之毒性恢復的患者，將鞏固之起始延遲至自cCRT結束時起42天。在參與者接受第一劑之15個月內每6週，

接著之後每12週藉由放射線照相成像評價參與者以評估針對治療之反應。

【0314】 研究額外終點以進一步確定治療功效。舉例而言，藉由腫瘤體積分析，相較於基線評價腫瘤尺寸之變化，且用PET掃描量測腫瘤代謝體積之變化。用高解析度CT掃描及肺功能測試量測肺纖維化自基線之變化。藉由檢查血漿中或腫瘤組織中之突變類型及數量(腫瘤突變負荷(TMB))並研究TMB與臨床結果之間之相關性，評價臨床反應之潛在預測生物標記物。

【0315】 預期用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療在未治療之第三期NSCLC患者中引起初始臨床活性。經治療之患者展現疾病反應(例如部分反應、完全反應、穩定疾病)及/或改善之存活期(例如無進展存活期及/或總體存活期)。預期用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子聯合cCRT治療且隨後抗PD-L1/TGFβ誘捕分子鞏固治療使未治療之第三期NSCLC患者之存活期優於單獨cCRT，或用cCRT且隨後安慰劑治療之患者。

【0316】 總體而言，發現抗PD-L1/TGFβ誘捕分子聯合cCRT係一種創新的一類雙功能融合蛋白，其係設計成同時靶向2個免疫抑制路徑：PD-L1及TGF-β，並由此治療第三期NSCLC，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)的發展減到最少，並增加該個體之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間。

實例6：抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與聯合化學療法及放射療法(cCRT)一起投與晚期不可切除性第三期NSCLC患者組[總計350例]-研究設計3

【0317】 用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT(例如基於鉑之化學放射)之組合治療患有晚期不可切除性第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之患者，隨後投與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子進行鞏固(第1組)，並與用cCRT以

及與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子相配之安慰劑且隨後德瓦魯單抗治療之患者(第2組)相比較。治療方案之示意圖描述於圖17中。在一個例示性實施例中，cCRT係以順鉑/依託泊苷、順鉑/培美曲塞、或卡鉑/太平洋紫杉醇聯合60-66 Gy(例如60 Gy)總劑量的藉由強度調節之放射療法遞送的放射投與。化學療法方案及/或PD-L1表現係本研究中之分層因子。

【0318】在一個例示性實施例中，每兩週一次將1200 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一個例示性實施例中，每三週一次將1800 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一個例示性實施例中，每三週一次將2400 mg不依賴於BW之劑量的抗PD-L1/TGFβ誘捕分子投與患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之癌症患者。靜脈內投與持續約一小時(-10分鐘/+20分鐘，例如50分鐘至80分鐘)。在一或多個例示性實施例中，為減緩可能的輸注相關反應，在前2次輸注中，在每劑抗PD-L1/TGFβ誘捕分子前約30至60分鐘，投與用抗組胺劑及撲熱息痛(乙醯胺苯酚)進行之前驅用藥(例如25-50 mg苯海拉明及500-650 mg撲熱息痛[乙醯胺苯酚]IV或口服等效物)。若在前兩次輸注期間觀察到級別≥2級之輸注反應，則不停止前驅用藥。不容許類固醇作為前驅用藥。

【0319】在一個例示性實施例中，在cCRT期間且直至cCRT之後1年，每兩週經1小時向患有晚期不可切除性第三期NSCLC之患者靜脈內輸注1200 mg抗PD-L1/TGFβ誘捕分子直至出現不可接受之毒性、確定之疾

病進展。在一個例示性實施例中，在誘導階段期間，投與4劑(例如每劑1200 mg)抗PD-L1/TGFβ誘捕分子聯合cCRT。在一或多個例示性實施例中，在鞏固階段期間，投與26劑(例如每劑1200 mg)抗PD-L1/TGFβ誘捕分子。

【0320】在一個例示性實施例中，在cCRT期間，在第1-5天及第29-33天每天經最短30分鐘至最多60分鐘靜脈內投與50 mg/m^2或根據當地標準之劑量的依託泊苷。在一個例示性實施例中，在cCRT期間，在第1天、第22天及第43天，經10分鐘或根據當地標準靜脈內投與500 mg/m^2或根據當地標準之劑量的培美曲塞。在一個例示性實施例中，在cCRT期間，在第1天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天及第43天，經30分鐘基於曲線下面積(AUC)2靜脈內投與卡鉑。在一個例示性實施例中，在cCRT期間，在第1天、第8天、第15天、第22天、第29天、第36天及第43天，經60分鐘靜脈內投與45 mg/m^2或根據當地標準之劑量的太平洋紫杉醇。在投與太平洋紫杉醇之前至少30分鐘，根據當地標準，給與由25-50 mg苯海拉明、H2阻斷劑及地塞米松(經口或IV可接受)組成之標準前驅用藥。

【0321】在一個例示性實施例中，在基於cCRT之誘導期間，在第1天、第8天、第29天、第36天，經60分鐘或根據當地標準靜脈內投與50 mg/m^2劑量之順鉑。在基於cCRT之誘導期間，在第1-5天、第29-33天，每天經最短30分鐘至最多60分鐘靜脈內投與50 mg/m^2劑量之依託泊苷。

【0322】在一個例示性實施例中，在基於cCRT之誘導期間，在第1天、第22天、第43天，經60分鐘或根據當地標準靜脈內投與75 mg/m^2劑量之順鉑。在cCRT期間，在第1天、第22天及第43天，經10分鐘或根據

當地標準靜脈內投與500 mg/m^{2}或根據當地標準之劑量的培美曲塞。

【0323】 在第2組中，在cCRT期間，每2週經1小時向患有晚期不可切除性第三期NSCLC之患者靜脈內輸注與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子相配之安慰劑，直至出現可接受之毒性、確定之疾病進展。在cCRT期間且直至cCRT之後1年，兩週一次經1小時投與10 mg/kg德瓦魯單抗，直至出現可接受之毒性、確定之疾病進展。在一或多個例示性實施例中，在鞏固階段期間，投與26劑(例如每劑10 mg/kg)德瓦魯單抗。

【0324】 在一個例示性實施例中，為減緩可能的輸注相關反應，在前2次輸注中，在每劑抗PD-L1/TGFβ誘捕分子前約30至60分鐘，投與用抗組胺劑及撲熱息痛(乙醯胺苯酚)進行之前驅用藥(例如25-50 mg苯海拉明及500-650 mg撲熱息痛[乙醯胺苯酚]IV或口服等效物)。若在前兩次輸注期間觀察到級別≥2級之輸注反應，則不停止前驅用藥。不容許類固醇作為前驅用藥。

【0325】 在一個例示性實施例中，根據當地指導原則，投與由H2阻斷劑、止吐藥、地塞米松(經口或靜脈內)組成之標準前驅用藥。根據當地實踐，確保接受順鉑/依託泊苷之參與者在治療前及治療後充分水合。

【0326】 以下描述本實例中使用之患者的納入標準。患者：

- 在簽署知情同意書時，≥18歲，包括18歲
- 具有組織學證明之NSCLC，其呈現第三期局部晚期不可切除性疾病(國際肺癌研究協會胸部腫瘤分期手冊(International Association for the Study of Lung Cancer Staging Manual in Thoracic Oncology))
- 患有含表皮生長因子受體(EGFR)敏感性(活化)突變、退行性變化淋巴瘤激酶(ALK)易位、ROS-1重排之腫瘤的患者係符合條件的

- 具有如下定義之適當肺功能：在隨機分組前3週內量測的1秒用力呼氣量(FEV1)大於等於(>=)1.2公升或>=50%預測正常體積

- 具有如下定義之適當血液功能：絕對嗜中性白血球計數(ANC)≥1.5×10^9個/L，血小板計數≥100×10^9個/L，及血紅蛋白≥9 g/dL

- 具有如下定義之適當肝功能：總膽紅素含量≤1.5×正常上限(ULN)，天冬胺酸胺基轉移酶(AST)含量≤3.0×ULN，丙胺酸轉胺酶(ALT)含量≤3.0×ULN及鹼性磷酸酶≤2.5 ULN

- 具有如下定義之適當腎功能：對於Cr>1.5×ULN(亦可使用GFR)之參與者，肌酸≤1.5×ULN或肌酐清除率計算值(CrCl)≥50 mL/min

- 遵照當地有關避孕方法之法規，使用避孕藥(男性及女性)

- 東部腫瘤協作組活動狀態為0至1

【0327】患者由於針對其NSCLC之任何先前全身細胞毒性化學療法或靶向T細胞共調控蛋白質之任何抗體或藥物而自本研究中排除。

實例7：如實例6中所描述治療晚期不可切除性第三期NSCLC患者之治療功效

【0328】如實例6中所描述，根據RECIST 1.1，量測用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子與cCRT之組合且隨後抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療之參與者的無進展存活期(PFS)作為主要終點。對每一實例中各組之間之功效差異進行研究。

【0329】亦可藉由另外的結果決定因素量測治療功效。治療功效之一量度係總體存活期(OS)，OS係自隨機分組至計劃評估的時間，例如59個月。亦可研究最佳總體反應(BOR)以進一步確定治療功效，BOR係所記錄的自研究治療開始直至疾病進展/復發之最佳反應。治療功效之另一量

度係經由評價基線時之PD-L1表現。另一次要終點係安全性。研究額外終點以進一步確定治療功效。舉例而言，藉由腫瘤體積分析，相較於基線評價腫瘤尺寸之變化，且用PET掃描量測腫瘤代謝體積之變化。用高解析度CT掃描及肺功能測試量測肺纖維化自基線之變化。

【0330】 覆蓋自胸廓入口較大範圍至恥骨聯合之區域的胸部/腹部及骨盆的造影劑增強電腦斷層攝影(CT)係評估治療功效之首選成像模式。在參與者第一次劑量之長達24個月內，每8週藉由放射線照相成像對參與者進行評價以評估針對研究干預之反應，除非進展或自研究退出，以先發生者為准。隨後，每8-12週進行掃描，直至進展、開始新治療或死亡。

【0331】 可藉由檢查血漿中或腫瘤組織中之突變類型及數量(腫瘤突變負荷(TMB))並研究TMB與臨床結果之間之相關性，評價可能的臨床反應預測生物標記物。

【0332】 研究額外探索性終點以進一步確定治療功效。舉例而言，根據實體腫瘤之免疫相關反應評價標準(immune-related Response Evaluation Criteria in Solid Tumors，irRECIST)，循環腫瘤DNA(ctDNA)含量之變化、免疫相關最佳總體反應(irBOR)及免疫相關無進展存活期(irPFS)。

【0333】 預期用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療在治療晚期不可切除性第三期NSCLC患者時引起初始臨床活性。經治療之患者展現疾病反應(例如部分反應、完全反應、穩定疾病)及/或改善之存活期(例如無進展存活期及/或總體存活期)。預期用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子聯合cCRT治療且隨後抗PD-L1/TGFβ誘捕分子鞏固治療使晚期不可切除性第三期NSCLC患者之存活期優於用cCRT以及與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子相配之安慰劑且

隨後德瓦魯單抗治療之患者。

【0334】在一個例示性實施例中，藉由FDA批准之測試(例如(腫瘤比例分數(TPS)或VENTANA PD-L1(SP263)分析)測定PD-L1表現。在一個例示性實施例中，使用抗PD-L1抗體測定福馬林固定、石蠟包埋之組織中PD-L1蛋白質之表現。在一個例示性實施例中，無關PD-L1表現，招收患者，並用SP263分析針對PD-L1表現進行回顧性分層。在一個例示性實施例中，在主要功效分析(分層對數秩測試、PD-L1分層之考克斯模型(Cox-model)、PD-L1調整之考克斯模型作為靈敏度分析以估計關於PFS及OS之治療作用)中考慮PD-L1資料(回溯性及前瞻性)。

【0335】在一個例示性實施例中，在本研究中使用化學療法方案(例如順鉑/培美曲塞)作為分層因子。在一個例示性實施例中，藉由靜脈內投與順鉑/依託泊苷或卡鉑/太平洋紫杉醇與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，隨後用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療來治療診斷患有第三期NSCLC(例如鱗狀或非鱗狀)之患者。在一個例示性實施例中，藉由靜脈內投與順鉑/培美曲塞與抗PD-L1/TGFβ誘捕分子之組合，隨後用抗PD-L1/TGFβ誘捕分子治療來治療診斷患有呈非鱗狀組織學之第三期NSCLC的患者。

【0336】總體而言，發現抗PD-L1/TGFβ誘捕分子聯合cCRT係一種創新的一類雙功能融合蛋白，其係設計成同時靶向2個免疫抑制路徑：PD-L1及TGF-β，並由此治療第三期NSCLC，同時使與聯合放射療法相關之病理病況(例如肺纖維化、肺炎)的發展減到最少，並增加該個體之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間。

序列

SEQ ID NO: 1

分泌之抗PD-L1λ輕鏈之肽序列

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYDVSNRPS

GVSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLGQPKANP

TVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNK

YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: 2

分泌之抗PDL1重鏈之肽序列

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF

YADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV

TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA

PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 3

分泌之抗PDL1/TGFβ誘捕分子重鏈之肽序列

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGITF

YADTVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTLV

TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA

VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPA

PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT

KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ

VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL

YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGGGS

GGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITS

ICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFF

MCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 4

自抗PD-L1λ輕鏈之轉譯起始密碼子至轉譯終止密碼子的DNA序列

(在VL前之前導序列係來自尿激酶纖維蛋白溶酶原活化物之信號肽)

atgagggccctgctggctagactgctgctgtgcgtgctggtcgtgtccgacagcaagggcCAGTCCGCCCTGACCCAG
CCTGCCTCCGTGTCTGGCTCCCCTGGCCAGTCCATCACCATCAGCTGCACCGGCAC
CTCCAGCGACGTGGGCGGCTACAACTACGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGGCA
AGGCCCCCAAGCTGATGATCTACGACGTGTCCAACCGGCCCTCCGGCGTGTCCAAC
AGATTCTCCGGCTCCAAGTCCGGCAACACCGCCTCCCTGACCATCAGCGGACTGCA
GGCAGAGGACGAGGCCGACTACTACTGCTCCTCCTACACCTCCTCCAGCACCAGAG
TGTTCGGCACCGGCACAAAAGTGACCGTGCTGggccagcccaaggccaacccaaccgtgacactgttcc
ccccatcctccgaggaactgcaggccaacaaggccaccctggtctgcctgatctcagatttctatccaggcgccgtgaccgtggcctgg
aaggctgatggctccccagtgaaggccggcgtggaaaccaccaagccctccaagcagtccaacaacaaatacgccgcctcctcctacc
tgtccctgaccccgagcagtggaagtcccaccggtcctacagctgccaggtcacacacgagggctccaccgtggaaaagaccgtcg
cccccaccgagtgctcaTGA

SEQ ID NO: 5

自轉譯起始密碼子至轉譯終止密碼子之DNA序列(mVK SP前導序列：小寫加下劃線；VH：大寫字母；具有K變為A突變之IgG1m3：小寫字母；(G4S)x4-G (SEQ ID NO: 11)連接子：粗體大寫字母；TGFβRII：粗體加下劃線之小寫字母；兩個終止密碼子：粗體加下劃線之大寫字母)

atggaaacagacaccctgctgctgtgggtgctgctgctgtgggtgcccggctccacaggcGAGGTGCAGCTGCTGGAA
TCCGGCGGAGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCTCCCTGAGACTGTCTTGCGCCGCCTC
CGGCTTCACCTTCTCCAGCTACATCATGATGTGGGTGCGACAGGCCCCTGGCAAGG
GCCTGGAATGGGTGTCCTCCATCTACCCCTCCGGCGGCATCACCTTCTACGCCGAC
ACCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAACTCCAAGAACACCCTGTACCT
GCAGATGAACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCCGGATC
AAGCTGGGCACCGTGACCACCGTGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGGTGACAG
TGTCCTCCgctagcaccaagggcccatcggtcttccccctggcaccctcctccaagagcacctctgggggcacagcggccctgg

gctgcctggtcaaggactacttccccgaaccggtgacggtgtcgtggaactcaggcgccctgaccagcggcgtgcacaccttcccggct

gtcctacagtcctcaggactctactccctcagcagcgtggtgaccgtgccctccagcagcttgggcacccagacctacatctgcaacgtg

aatcacaagcccagcaacaccaaggtggacaagagagttgagcccaaatcttgtgacaaaactcacacatgcccaccgtgcccagcac

ctgaactcctgggggggaccgtcagtcttcctcttcccccaaaacccaaggacaccctcatgatctcccggacccctgaggtcacatgcg

tggtggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgccaagacaaagcc

gcgggaggagcagtacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtcctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaa

gtgcaaggtctccaacaaagccctcccagcccccatcgagaaaaccatctccaaagccaaagggcagccccgagaaccacaggtgta

caccctgcccccatcccgggaggagatgaccaagaaccaggtcagcctgacctgcctggtcaaaggcttctatcccagcgacatcgcc

gtggagtgggagagcaatgggcagccggagaacaactacaagaccacgcctcccgtgctggactccgacggctccttcttcctctatag

caagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcatgaggctctgcacaaccactacacg

cagaagagcctctccctgtccccgggtgct**GGCGGCGGAGGAAGCGGAGGAGGTGGCAGCGGTG**

GCGGTGGCTCCGGCGGAGGTGGCTCCGGAatccctccccacgtgcagaagtccgtgaacaacgac

atgatcgtgaccgacaacaacggcgccgtgaagttccctcagctgtgcaagttctgcgacgtgaggttcagcacctgcgacaacc

agaagtcctgcatgagcaactgcagcatcacaagcatctgcgagaagccccaggaggtgtgtgtggccgtgtggaggaagaac

gacgaaaacatcaccctcgagaccgtgtgccatgaccccaagctgccctaccacgacttcatcctggaagacgccgcctccccc

aagtgcatcatgaaggagaagaagaagcccggcgagaccttcttcatgtgcagctgcagcagcgacgagtgcaatgacaacat

catctttagcgaggagtacaacaccagcaaccccgacTGATAA

SEQ ID NO: 6

分泌之抗PD-L1(mut)/TGFβ誘捕分子λ輕鏈之多肽序列，具有突變

A31G、D52E、R99Y

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMIYEVSNRPSG

VSNRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTYVFGTGTKVTVLGQPKANPT

VTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNNKY

AASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

SEQ ID NO: 7

分泌之抗PD-L1(mut)/TGFβ誘捕分子重鏈之多肽序列

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSMYMMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSGGI

TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCARIKLGTVTTVDYWGQGTL

VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP

AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP

APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGAGGGGSGGGGSGGG
GSGGGGSGIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSI
TSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGET
FFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 8

人類TGFβRII同功異型物A前驅多肽(NCBI RefSeq寄存編號：NP_001020018)

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSDVEMEAQKDEIICPSCNRTAHPLRHINN
DMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKN
DENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSE
EYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGVAISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEF
SEHCAIILEDDRSDISSTCANNINHNTELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFE
TVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDINLKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKG
NLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLARGIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKND
LTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLANSGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDV
YSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYEPPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFW
LNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARLTAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSL
NTTK

SEQ ID NO: 9

人類TGFβRII同功異型物B前驅多肽(NCBI RefSeq寄存編號：NP_003233

MGRGLLRGLWPLHIVLWTRIASTIPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRF
STCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAA
SPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPDLLLVIFQVTGISLLPPLGV
AISVIIIFYCYRVNRQQKLSSTWETGKTRKLMEFSEHCAIILEDDRSDISSTCANNINHNT
ELLPIELDTLVGKGRFAEVYKAKLKQNTSEQFETVAVKIFPYEEYASWKTEKDIFSDIN
LKHENILQFLTAEERKTELGKQYWLITAFHAKGNLQEYLTRHVISWEDLRKLGSSLAR
GIAHLHSDHTPCGRPKMPIVHRDLKSSNILVKNDLTCCLCDFGLSLRLDPTLSVDDLAN
SGQVGTARYMAPEVLESRMNLENVESFKQTDVYSMALVLWEMTSRCNAVGEVKDYE
PPFGSKVREHPCVESMKDNVLRDRGRPEIPSFWLNHQGIQMVCETLTECWDHDPEARL
TAQCVAERFSELEHLDRLSGRSCSEEKIPEDGSLNTTK

SEQ ID NO: 10

人類TGFβRII同功異型物B細胞外結構域多肽
IPPHVQKSVNNDMIVTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQE
VCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSS
DECNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 11

$(Gly_4Ser)_4Gly$連接子

GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSG

SEQ ID NO: 12

分泌之抗PD-L1抗體MPDL3289A之重鏈可變區之多肽序列
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTL
VTVSS

SEQ ID NO: 13

分泌之抗PD-L1抗體MPDL3289A之輕鏈可變區之多肽序列
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVP
SRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIKR

SEQ ID NO: 14

分泌之抗PD-L1抗體YW243.55S70之重鏈可變區之多肽序列
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGS
TYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTL
VTVSA

SEQ ID NO: 50

截短之人類TGFβRII同功異型物B細胞外結構域多肽
GAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETV
CHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 51

截短之人類TGFβRII同功異型物B細胞外結構域多肽
VKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCH
DPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 52

截短之人類TGFβRII同功異型物B細胞外結構域多肽
VTDNNGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENI
TLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNT
SNPD

SEQ ID NO: 53

截短之人類TGFβRII同功異型物B細胞外結構域多肽
LCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENITLETVCHDPKLP
YHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNTSNPD

SEQ ID NO: 54

突變之人類TGFβRII同功異型物B細胞外結構域多肽
VTDNAGAVKFPQLCKFCDVRFSTCDNQKSCMSNCSITSICEKPQEVCVAVWRKNDENI
TLETVCHDPKLPYHDFILEDAASPKCIMKEKKKPGETFFMCSCSSDECNDNIIFSEEYNT
SNPD

SEQ ID NO: 55

抗PD-L1抗體重鏈可變區之多肽序列
QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLEYIGYISYTGSTYY
NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGGWLAPFDYWGRGTLVTVS
S

SEQ ID NO: 56

抗PD-L1抗體輕鏈可變區之多肽序列
DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYGYPYTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO: 57

抗PD-L1抗體重鏈可變區之多肽序列
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNS
GFTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGQG
TTVTVSS

SEQ ID NO: 58

抗PD-L1抗體輕鏈可變區之多肽序列

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 59

抗PD-L1抗體重鏈之多肽序列

QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGGSISNDYWTWIRQHPGKGLEYIGYISYTGSTYY
NPSLKSRVTISRDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARSGGWLAPFDYWGRGTLVTVS
SASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQ
SSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGG
PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS
QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 60

抗PD-L1抗體輕鏈之多肽序列

DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSLFYHSNQKHSLAWYQQKPGQPPKLLIYGAST
RESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQYYGYPYTFGGGTKVEIKRTVA
APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 61

抗PD-L1抗體重鏈之多肽序列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNS
GFTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGQG
TTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPA
PEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP
QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGA

SEQ ID NO: 62

抗PD-L1抗體輕鏈之多肽序列

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAPS
VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDST
YSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

以引用之方式併入

【0337】本文所提及之專利文件及科學論文各自之完整揭示內容以引用之方式併入用於所有目的。

等效物

【0338】在不偏離本發明之精神或基本特徵之情況下，本發明可以其他特定形式體現。因此，前述實施例在所有方面中應視為說明性的，而非限制本文所描述之揭示內容。不同實施例及多種所揭示之方法步驟的多種結構要素可呈多種組合及排列形式利用，且所有此類變化形式均視為本發明之形式。因此，本發明之範圍係由所附申請專利範圍而非前述描述指示，且在與申請專利範圍等效之含義及範圍內的所有變化均意欲包括在本文中。

【序列表】

<110> 德商馬克專利公司

<120> 第三期NSCLC之治療及與該治療相關之病理病狀之減緩

<130> EMD-010WO

<150> 62/684,385
<151> 2018-06-13

<150> 62/800,808
<151> 2019-02-04

<150> 62/855,170
<151> 2019-05-31

<160> 62

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 1

```
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> 2
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 2

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 Arg 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 Glu Glu Met 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> 3
<211> 607
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 3

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 Arg 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 Glu Glu Met 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 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
465 470 475 480

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
485 490 495

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
500 505 510

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
515 520 525

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
530 535 540

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
545 550 555 560

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
565 570 575

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
580 585 590

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600 605

<210> 4
<211> 711
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 4
atgagggccc tgctggctag actgctgctg tgcgtgctgg tcgtgtccga cagcaagggc 60

cagtccgccc tgacccagcc tgcctccgtg tctggctccc ctggccagtc catcaccatc 120

agctgcaccg gcacctccag cgacgtgggc ggctacaact acgtgtcctg gtatcagcag 180

caccccggca aggcccccaa gctgatgatc tacgacgtgt ccaaccggcc ctccggcgtg 240

tccaacagat tctccggctc caagtccggc aacaccgcct ccctgaccat cagcggactg 300

caggcagagg acgaggccga ctactactgc tcctcctaca cctcctccag caccagagtg 360

ttcggcaccg gcacaaaagt gaccgtgctg ggccagccca aggccaaccc aaccgtgaca 420

ctgttccccc catcctccga ggaactgcag gccaacaagg ccaccctggt ctgcctgatc 480

tcagatttct atccaggcgc cgtgaccgtg gcctggaagg ctgatggctc cccagtgaag 540

gccggcgtgg aaaccaccaa gccctccaag cagtccaaca acaaatacgc cgcctcctcc 600

tacctgtccc tgaccccga gcagtggaag tcccaccggt cctacagctg ccaggtcaca 660

cacgagggct ccaccgtgga aaagaccgtc gcccccaccg agtgctcatg a 711

<210> 5
<211> 1887
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成聚核苷酸

<400> 5
atggaaacag acaccctgct gctgtgggtg ctgctgctgt gggtgcccgg ctccacaggc 60

gaggtgcagc tgctggaatc cggcggagga ctggtgcagc ctggcggctc cctgagactg 120

tcttgcgccg cctccggctt caccttctcc agctacatca tgatgtgggt gcgacaggcc 180

cctggcaagg gcctggaatg ggtgtcctcc atctacccct ccggcggcat caccttctac 240

gccgacaccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgggaca actccaagaa caccctgtac 300

ctgcagatga actccctgcg ggccgaggac accgccgtgt actactgcgc ccggatcaag 360

ctgggcaccg tgaccaccgt ggactactgg ggccagggca ccctggtgac agtgtcctcc 420

```
gctagcacca agggcccatc ggtcttcccc ctggcaccct cctccaagag cacctctggg      480

ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg      540

tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca      600

ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc      660

tacatctgca acgtgaatca caagcccagc aacaccaagg tggacaagag agttgagccc      720

aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga      780

ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct      840

gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg      900

tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc aagacaaagc cgcgggagga gcagtacaac      960

agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag     1020

gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc     1080

aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag gtgtacaccc tgccccatc ccgggaggag      1140

atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc     1200

gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg     1260

ctggactccg acggctcctt cttcctctat agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg     1320

cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg     1380

cagaagagcc tctccctgtc cccgggtgct ggcggcggag gaagcggagg aggtggcagc     1440

ggtggcggtg gctccggcgg aggtggctcc ggaatccctc cccacgtgca gaagtccgtg     1500

aacaacgaca tgatcgtgac cgacaacaac ggcgccgtga agttccctca gctgtgcaag     1560

ttctgcgacg tgaggttcag cacctgcgac aaccagaagt cctgcatgag caactgcagc     1620

atcacaagca tctgcgagaa gccccaggag gtgtgtgtgg ccgtgtggag gaagaacgac     1680

gaaaacatca ccctcgagac cgtgtgccat gaccccaagc tgccctacca cgacttcatc     1740

ctggaagacg ccgcctcccc caagtgcatc atgaaggaga agaagaagcc cggcgagacc     1800

ttcttcatgt gcagctgcag cagcgacgag tgcaatgaca acatcatctt tagcgaggag     1860
```

tacaacacca gcaaccccga ctgataa 1887

<210> 6
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 6

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 Glu 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 Tyr 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> 7
<211> 607
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30

Met 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 Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile 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 Arg 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 Glu Glu Met 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 Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
465 470 475 480

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
485 490 495

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
500 505 510

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
515 520 525

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
530 535 540

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
545 550 555 560

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
565 570 575

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
580 585 590

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
595 600 605

<210> 8
<211> 592
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu

1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Asp
20 25 30

Val Glu Met Glu Ala Gln Lys Asp Glu Ile Ile Cys Pro Ser Cys Asn
35 40 45

Arg Thr Ala His Pro Leu Arg His Ile Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
50 55 60

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
65 70 75 80

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
85 90 95

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
100 105 110

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
115 120 125

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
130 135 140

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
145 150 155 160

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
165 170 175

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu Leu Leu Val Ile Phe Gln Val
180 185 190

Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu Gly Val Ala Ile Ser Val Ile

195 200 205

Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser
210 215 220

Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys Leu Met Glu Phe Ser Glu His
225 230 235 240

Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys
245 250 255

Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp
260 265 270

Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu
275 280 285

Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu Thr Val Ala Val Lys Ile Phe
290 295 300

Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser
305 310 315 320

Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu
325 330 335

Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe
340 345 350

His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr Leu Thr Arg His Val Ile Ser
355 360 365

Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala
370 375 380

His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile

385 390 395 400

Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu
405 410 415

Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr
420 425 430

Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg
435 440 445

Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser Arg Met Asn Leu Glu Asn Val
450 455 460

Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr Ser Met Ala Leu Val Leu Trp
465 470 475 480

Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu
485 490 495

Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu His Pro Cys Val Glu Ser Met
500 505 510

Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe
515 520 525

Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu
530 535 540

Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala
545 550 555 560

Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser
565 570 575

Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys

580 585 590

<210> 9
<211> 567
<212> PRT
<213> 智人

<400> 9

Met Gly Arg Gly Leu Leu Arg Gly Leu Trp Pro Leu His Ile Val Leu
1 5 10 15

Trp Thr Arg Ile Ala Ser Thr Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val
20 25 30

Asn Asn Asp Met Ile Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro
35 40 45

Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln
50 55 60

Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro
65 70 75 80

Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr
85 90 95

Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile
100 105 110

Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys
115 120 125

Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn
130 135 140

Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp Leu
145 150 155 160

```
Leu Leu Val Ile Phe Gln Val Thr Gly Ile Ser Leu Leu Pro Pro Leu
                165                 170                 175

Gly Val Ala Ile Ser Val Ile Ile Ile Phe Tyr Cys Tyr Arg Val Asn
            180                 185                 190

Arg Gln Gln Lys Leu Ser Ser Thr Trp Glu Thr Gly Lys Thr Arg Lys
        195                 200                 205

Leu Met Glu Phe Ser Glu His Cys Ala Ile Ile Leu Glu Asp Asp Arg
    210                 215                 220

Ser Asp Ile Ser Ser Thr Cys Ala Asn Asn Ile Asn His Asn Thr Glu
225                 230                 235                 240

Leu Leu Pro Ile Glu Leu Asp Thr Leu Val Gly Lys Gly Arg Phe Ala
                245                 250                 255

Glu Val Tyr Lys Ala Lys Leu Lys Gln Asn Thr Ser Glu Gln Phe Glu
            260                 265                 270

Thr Val Ala Val Lys Ile Phe Pro Tyr Glu Glu Tyr Ala Ser Trp Lys
        275                 280                 285

Thr Glu Lys Asp Ile Phe Ser Asp Ile Asn Leu Lys His Glu Asn Ile
    290                 295                 300

Leu Gln Phe Leu Thr Ala Glu Glu Arg Lys Thr Glu Leu Gly Lys Gln
305                 310                 315                 320

Tyr Trp Leu Ile Thr Ala Phe His Ala Lys Gly Asn Leu Gln Glu Tyr
                325                 330                 335

Leu Thr Arg His Val Ile Ser Trp Glu Asp Leu Arg Lys Leu Gly Ser
            340                 345                 350
```

```
Ser Leu Ala Arg Gly Ile Ala His Leu His Ser Asp His Thr Pro Cys
        355                 360                 365

Gly Arg Pro Lys Met Pro Ile Val His Arg Asp Leu Lys Ser Ser Asn
    370                 375                 380

Ile Leu Val Lys Asn Asp Leu Thr Cys Cys Leu Cys Asp Phe Gly Leu
385                 390                 395                 400

Ser Leu Arg Leu Asp Pro Thr Leu Ser Val Asp Asp Leu Ala Asn Ser
                405                 410                 415

Gly Gln Val Gly Thr Ala Arg Tyr Met Ala Pro Glu Val Leu Glu Ser
            420                 425                 430

Arg Met Asn Leu Glu Asn Val Glu Ser Phe Lys Gln Thr Asp Val Tyr
        435                 440                 445

Ser Met Ala Leu Val Leu Trp Glu Met Thr Ser Arg Cys Asn Ala Val
    450                 455                 460

Gly Glu Val Lys Asp Tyr Glu Pro Pro Phe Gly Ser Lys Val Arg Glu
465                 470                 475                 480

His Pro Cys Val Glu Ser Met Lys Asp Asn Val Leu Arg Asp Arg Gly
                485                 490                 495

Arg Pro Glu Ile Pro Ser Phe Trp Leu Asn His Gln Gly Ile Gln Met
            500                 505                 510

Val Cys Glu Thr Leu Thr Glu Cys Trp Asp His Asp Pro Glu Ala Arg
        515                 520                 525

Leu Thr Ala Gln Cys Val Ala Glu Arg Phe Ser Glu Leu Glu His Leu
    530                 535                 540
```

Asp Arg Leu Ser Gly Arg Ser Cys Ser Glu Glu Lys Ile Pro Glu Asp
545 550 555 560

Gly Ser Leu Asn Thr Thr Lys
565

<210> 10
<211> 136
<212> PRT
<213> 智人

<400> 10

Ile Pro Pro His Val Gln Lys Ser Val Asn Asn Asp Met Ile Val Thr
1 5 10 15

Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp
20 25 30

Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys
35 40 45

Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val
50 55 60

Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp
65 70 75 80

Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro
85 90 95

Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met
100 105 110

Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu
115 120 125

Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
130 135

<210> 11
<211> 21
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 11

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly
20

<210> 12
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12

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 Asp Ser
20 25 30

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 13
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13

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 Asp Val Ser Thr Ala
20 25 30

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

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr 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 Leu Tyr His Pro Ala

85 90 95

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

<210> 14
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14

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 Asp Ser
20 25 30

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

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ala Asp Thr Ser Lys Asn Thr Ala 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 Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 15
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 15

Gln Phe Asn Ser
1

<210> 16
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 16

Gln Ala Gln Ser
1

<210> 17
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 17

Pro Lys Ser Cys Asp Lys
1 5

<210> 18
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18

Pro Lys Ser Ser Asp Lys
1 5

<210> 19
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19

Leu Ser Leu Ser
1

<210> 20
<211> 4
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20

Ala Thr Ala Thr
1

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)
<223> Lys、Arg、Thr、Gln、Gly、Ala、Trp、Met、Ile或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Val、Arg、Lys、Leu、Met或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> His、Thr、Asn、Gln、Ala、Val、Tyr、Trp、Phe或Met

<400> 21

Xaa Tyr Xaa Met Xaa
1 5

<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Phe或Ile

<220>
<221> MOD_RES
<222> (14)..(14)
<223> Ser或Thr

<400> 22

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

Gly

<210> 23
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Glu或Asp

<400> 23

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

<210> 24
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 24

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
20 25 30

<210> 25
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 25

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

<210> 26
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 26

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
1 5 10 15

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

<210> 27
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 27

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 28
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)

<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Thr、Arg或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (9)..(9)
<223> Ala或Gly

<400> 28

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

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (1)..(1)
<223> Glu或Asp

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Ile、Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (4)..(4)
<223> Asp、His或Asn

<400> 29

Xaa Val Xaa Xaa Arg Pro Ser
1 5

<210> 30
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (3)..(3)
<223> Phe或Tyr

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Asn或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Arg、Thr或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Gly或Ser

<220>
<221> MOD_RES
<222> (8)..(8)
<223> Ile或Thr

<400> 30

Ser Ser Xaa Thr Xaa Xaa Xaa Xaa Arg Val
1 5 10

<210> 31
<211> 22
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 31

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
20

<210> 32
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 32

Trp Tyr Gln Gln His Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Met Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 33
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 33

Gly Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser
1 5 10 15

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

<210> 34
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 34

Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
1 5 10

<210> 35
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 35

Ser Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 36
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 36

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

Gly

<210> 37
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 37

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

<210> 38
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 38

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

<210> 39
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 39

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 40
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 40

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

<210> 41
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 41

Met Tyr Met Met Met
1 5

<210> 42
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 42

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

Gly

<210> 43
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 43

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

<210> 44
<211> 119

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 44

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 Val Trp 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 Trp Lys
50 55 60

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

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

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

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 45
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 45

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> 46
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 46

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 Met Tyr
20 25 30

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

Ser Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile 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
115 120

<210> 47
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 47

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 Ala 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> 48
<211> 1407
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：來自人類Fab文庫之合成聚核苷酸

<400> 48
atggagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgctag ctccagcgag 60

gtgcagctgc tggaatccgg cggaggactg gtgcagcctg gcggctccct gagactgtct 120

tgcgccgcct ccggcttcac cttctccagc tacatcatga tgtgggtgcg acaggccccct 180

ggcaagggcc tggaatgggt gtcctccatc tacccctccg gcggcatcac cttctacgcc 240

gacaccgtga agggccggtt caccatctcc cgggacaact ccaagaacac cctgtacctg 300

cagatgaact ccctgcgggc cgaggacacc gccgtgtact actgcgcccg gatcaagctg 360

ggcaccgtga ccaccgtgga ctactggggc cagggcaccc tggtgacagt gtcctccgcc 420

tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc 480

acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg 540

aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga 600

ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg ccctccagca gcttgggcac ccagacctac 660

atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac accaaggtgg acaagaaagt tgagcccaaa 720

tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg 780

tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag gacaccctca tgatctcccg gacccctgag 840

gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac 900

gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag acaaagccgc gggaggagca gtacaacagc 960

acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag 1020

tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa 1080

gccaaagggc agccccgaga accacaggtg tacaccctgc ccccatcacg ggatgagctg 1140

accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc 1200

gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg 1260

gactccgacg gctccttctt cctctatagc aagctcaccg tggacaagag caggtggcag 1320

caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag 1380

aagagcctct ccctgtcccc gggtaaa 1407

<210> 49
<211> 705
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：來自人類Fab文庫之合成聚核苷酸

<400> 49
atggagttgc ctgttaggct gttggtgctg atgttctgga ttcctgcttc cttaagccag 60

tccgccctga cccagcctgc ctccgtgtct ggctcccctg gccagtccat caccatcagc 120

tgcaccggca cctccagcga cgtgggcggc tacaactacg tgtcctggta tcagcagcac 180

cccggcaagg ccccaagct gatgatctac gacgtgtcca accggccctc cggcgtgtcc 240

aacagattct ccggctccaa gtccggcaac accgcctccc tgaccatcag cggactgcag 300

gcagaggacg aggccgacta ctactgctcc tcctacacct cctccagcac cagagtgttc 360

ggcaccggca caaaagtgac cgtgctgggc cagcccaagg ccaacccaac cgtgacactg 420

ttcccccat cctccgagga actgcaggcc aacaaggcca ccctggtctg cctgatctca 480

gatttctatc caggcgccgt gaccgtggcc tggaaggctg atggctcccc agtgaaggcc 540

ggcgtggaaa ccaccaagcc ctccaagcag tccaacaaca aatacgccgc ctcctcctac 600

ctgtccctga cccccgagca gtggaagtcc caccggtcct acagctgcca ggtcacacac 660

gagggctcca ccgtggaaaa gaccgtcgcc cccaccgagt gctca 705

<210> 50
<211> 117
<212> PRT
<213> 智人

<400> 50

Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe
1 5 10 15

Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr
20 25 30

Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys
35 40 45

Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu
50 55 60

Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile
65 70 75 80

Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys
85 90 95

Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn
100 105 110

Thr Ser Asn Pro Asp

115

<210> 51
<211> 115
<212> PRT
<213> 智人

<400> 51

Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr
1 5 10 15

Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile
20 25 30

Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp
35 40 45

Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr
50 55 60

His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys
65 70 75 80

Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser
85 90 95

Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser
100 105 110

Asn Pro Asp
115

<210> 52
<211> 122
<212> PRT
<213> 智人

<400> 52

```
Val Thr Asp Asn Asn Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
1               5                  10                  15

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
            20                  25                  30

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
        35                  40                  45

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
    50                  55                  60

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
65                  70                  75                  80

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
                85                  90                  95

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
            100                 105                 110

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
        115                 120
```

<210> 53
<211> 110
<212> PRT
<213> 智人

<400> 53

```
Leu Cys Lys Phe Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys
1               5                  10                  15

Ser Cys Met Ser Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln
            20                  25                  30
```

Glu Val Cys Val Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu
35 40 45

Glu Thr Val Cys His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu
50 55 60

Glu Asp Ala Ala Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro
65 70 75 80

Gly Glu Thr Phe Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp
85 90 95

Asn Ile Ile Phe Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
100 105 110

<210> 54
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 54

Val Thr Asp Asn Ala Gly Ala Val Lys Phe Pro Gln Leu Cys Lys Phe
1 5 10 15

Cys Asp Val Arg Phe Ser Thr Cys Asp Asn Gln Lys Ser Cys Met Ser
20 25 30

Asn Cys Ser Ile Thr Ser Ile Cys Glu Lys Pro Gln Glu Val Cys Val
35 40 45

Ala Val Trp Arg Lys Asn Asp Glu Asn Ile Thr Leu Glu Thr Val Cys
50 55 60

His Asp Pro Lys Leu Pro Tyr His Asp Phe Ile Leu Glu Asp Ala Ala
65 70 75 80

Ser Pro Lys Cys Ile Met Lys Glu Lys Lys Lys Pro Gly Glu Thr Phe
85 90 95

Phe Met Cys Ser Cys Ser Ser Asp Glu Cys Asn Asp Asn Ile Ile Phe
100 105 110

Ser Glu Glu Tyr Asn Thr Ser Asn Pro Asp
115 120

<210> 55
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 55

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

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Asp
20 25 30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

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

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 56
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 56

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr His
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 57
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 57

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 58
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 58

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

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30

Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 59
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 59

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

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Asn Asp
            20                  25                  30

Tyr Trp Thr Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr Ile
        35                  40                  45

Gly Tyr Ile Ser Tyr Thr Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

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

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Ser Gly Gly Trp Leu Ala Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Arg 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

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

```
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
    210                 215                 220

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

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

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
            260                 265                 270

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

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

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

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
                325                 330                 335

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

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
        355                 360                 365

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

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385                 390                 395                 400
```

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

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

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 60
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 60

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

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Phe Tyr His
20 25 30

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

Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

```
Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
        115                 120                 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
    130                 135                 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145                 150                 155                 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
                165                 170                 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
            180                 185                 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215                 220
```

<210> 61
<211> 446
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 61

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
            20                  25                  30
```

```
Trp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

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

Lys Asn Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65                  70                  75                  80

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro
    210                 215                 220
```

```
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe
225                 230                 235                 240

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

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val
            260                 265                 270

Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
        275                 280                 285

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

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

Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser
                325                 330                 335

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

Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
        355                 360                 365

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
    370                 375                 380

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

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

Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
420 425 430

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

<210> 62
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 62

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

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile His
20 25 30

Gly Thr His Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

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

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

Glu Asp Pro Leu Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

```
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
    130                 135                 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145                 150                 155                 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
                165                 170                 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
            180                 185                 190

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

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種治療診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)及處於發展與聯合化學療法及放射療法(cCRT)相關之肺部病理病症之風險的未治療患者之方法，該方法包含向該患者投與至少1200 mg劑量包含第一多肽及第二多肽之蛋白質且投與聯合cCRT的第一步驟，以及向該患者投與至少1200 mg該蛋白質且不投與聯合cCRT的第二步驟，

其中該第一多肽包含：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1 (PD-L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β (TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II (TGFβRII)或其片段，

其中該第二多肽至少包含結合PD-L1之抗體之輕鏈可變區，且

其中該第一多肽之重鏈與該第二多肽之輕鏈在組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【第2項】

如請求項1之方法，其中該方法減緩與該第一步驟中該cCRT相關的肺部病理病症。

【第3項】

如請求項2之方法，其中該病理病症係肺炎及/或肺纖維化。

【第4項】

如請求項1至3中任一項之方法，其中該方法使該患者之第三期NSCLC之轉移發作時間及/或遠端轉移之時間增加。

【第5項】

如請求項1至4中任一項之方法，其中該第一多肽包含SEQ ID NO:3

之胺基酸序列，且該第二多肽包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列。

【第6項】

如請求項1至5中任一項之方法，其中該劑量係1200 mg至2400 mg。

【第7項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該劑量係1800 mg至2400 mg。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該劑量係1800 mg。

【第9項】

如請求項1至7中任一項之方法，其中該劑量係2400 mg。

【第10項】

如請求項1至6中任一項之方法，其中該劑量係每兩週投與一次或每三週投與一次。

【第11項】

如請求項10之方法，其中該劑量係1200 mg，每兩週投與一次。

【第12項】

如請求項10之方法，其中該劑量係2400 mg，每三週投與一次。

【第13項】

如請求項10之方法，其中該劑量係2100 mg或2400 mg，每三週投與一次。

【第14項】

如請求項1至13任一項之方法，其中該第三期NSCLC展現鱗狀或非鱗狀組織學。

【第15項】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該第三期NSCLC展現PD-L1+表現。

【第16項】

如請求項1至14中任一項之方法，其中該第三期NSCLC不展現PD-L1+表現。

【第17項】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該患者具有或不具有EGFR敏感性突變。

【第18項】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該患者具有或不具有退行性變化淋巴瘤激酶(ALK)易位。

【第19項】

如請求項1至16中任一項之方法，其中該患者具有或不具有ROS1重排。

【第20項】

如請求項1至19中任一項之方法，其中該治療引起該患者之疾病反應或經改善存活期。

【第21項】

如請求項20之方法，其中該疾病反應係完全反應、部分反應或穩定疾病。

【第22項】

如請求項21之方法，其中該存活期係無進展存活期(PFS)。

【第23項】

如請求項1至22中任一項之方法，其中該化學療法包含向該患者投與順鉑(cisplatin)/依託泊苷(etoposide)、順鉑/培美曲塞(pemetrexed)、及/或卡鉑(carboplatin)/太平洋紫杉醇(paclitaxel)。

【第24項】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該化學療法包含順鉑/培美曲塞且該第三期NSCLC展現非鱗狀組織學。

【第25項】

如請求項23或24之方法，其中順鉑係以約50 mg/m^2-80 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第26項】

如請求項23或24之方法，其中培美曲塞係以約500 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第27項】

如請求項23之方法，其中依託泊苷係以約50 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第28項】

如請求項23之方法，其中太平洋紫杉醇係以約45 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第29項】

如請求項23之方法，其中卡鉑係經30分鐘基於AUC 2靜脈內投與。

【第30項】

如請求項1至29中任一項之方法，其中該放射療法包含60-74 Gy劑量。

【第31項】

如請求項30之方法，其中該放射療法在該第一步驟期間係在第1至5天投與，持續6至7週。

【第32項】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該蛋白質係藉由靜脈內投與方式投與。

【第33項】

如請求項32之方法，其中該靜脈內投與係用包括含該蛋白質之調配物的預填充袋、預填充筆或預填充注射器執行。

【第34項】

如請求項33之方法，其中該袋係經連接至包含管及/或針之通道。

【第35項】

如請求項1至34中任一項之方法，其中該第二步驟係在該第一步驟完成後1至42天起始。

【第36項】

如請求項35之方法，其中該第二步驟持續12至24個月。

【第37項】

一種減緩診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者的與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病症的方法，該方法包含向該患者投與至少1200 mg劑量包含第一多肽及第二多肽之蛋白質且投與聯合化學療法及放射療法(cCRT)的第一步驟，以及向該患者投與至少1200 mg該蛋白質且不投與聯合cCRT的第二步驟，

其中該第一多肽包含：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1 (PD-

L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β (TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II (TGFβRII)或其片段，

其中該第二多肽至少包含結合PD-L1之抗體之輕鏈可變區，且

其中該第一多肽之重鏈與該第二多肽之輕鏈在組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【第38項】

如請求項37之方法，其中該病理病症係肺炎及/或肺纖維化。

【第39項】

如請求項37或38之方法，其中該第一多肽包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列，且該第二多肽包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列。

【第40項】

如請求項37至39中任一項之方法，其中該劑量係1200 mg至2400 mg。

【第41項】

如請求項37至40中任一項之方法，其中該劑量係1800 mg至2400 mg。

【第42項】

如請求項37至40中任一項之方法，其中該劑量係1200 mg。

【第43項】

如請求項37至41中任一項之方法，其中該劑量係2400 mg。

【第44項】

如請求項37至40中任一項之方法，其中該劑量係每兩週投與一次或每三週投與一次。

【第45項】

如請求項44之方法，其中該劑量係1200 mg，每兩週投與一次。

【第46項】

如請求項44之方法，其中該劑量係2400 mg，每三週投與一次。

【第47項】

如請求項44之方法，其中該劑量係2100 mg或2400 mg，每三週投與一次。

【第48項】

如請求項37至47中任一項之方法，其中該第三期NSCLC展現鱗狀或非鱗狀組織學。

【第49項】

如請求項37至48中任一項之方法，其中該第三期NSCLC展現PD-L1+表現。

【第50項】

如請求項37至48中任一項之方法，其中該第三期NSCLC不展現PD-L1+表現。

【第51項】

如請求項37至50中任一項之方法，其中該患者具有或不具有EGFR敏感性突變。

【第52項】

如請求項37至50中任一項之方法，其中該患者具有或不具有退行性變化淋巴瘤激酶(ALK)易位。

【第53項】

如請求項37至50中任一項之方法，其中該患者具有或不具有ROS1重排。

【第54項】

如請求項37至53中任一項之方法，其中該治療引起該患者之第三期NSCLC之疾病反應或經改善存活期。

【第55項】

如請求項54之方法，其中該疾病反應係完全反應、部分反應或穩定疾病。

【第56項】

如請求項55之方法，其中該存活期係無進展存活期(PFS)。

【第57項】

如請求項37至56中任一項之方法，其中該化學療法包含向該患者投與順鉑/依託泊苷、順鉑/培美曲塞、及/或卡鉑/太平洋紫杉醇。

【第58項】

如請求項37至57中任一項之方法，其中該化學療法包含順鉑/培美曲塞且該第三期NSCLC展現非鱗狀組織學。

【第59項】

如請求項57或58之方法，其中順鉑係以約50 mg/m^2-80 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第60項】

如請求項57或58之方法，其中培美曲塞係以約500 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第61項】

如請求項57之方法，其中依託泊苷係以約50 mg/m^{2}之劑量靜脈內投與。

【第62項】

如請求項57之方法，其中太平洋紫杉醇係以約45 mg/m^{2}之劑量靜脈內投與。

【第63項】

如請求項57之方法，其中卡鉑係經30分鐘基於AUC 2靜脈內投與。

【第64項】

如請求項37至63中任一項之方法，其中該放射療法包含60-74 Gy劑量。

【第65項】

如請求項64之方法，其中該放射療法在該第一步驟期間係在第1至5天投與，持續6至7週。

【第66項】

如請求項37至65中任一項之方法，其中該蛋白質係藉由靜脈內投與方式投與。

【第67項】

如請求項66之方法，其中該靜脈內投與係用包括含該蛋白質之調配物的預填充袋、預填充筆或預填充注射器執行。

【第68項】

如請求項67之方法，其中該袋係經連接至包含管及/或針之通道。

【第69項】

如請求項37至68中任一項之方法，其中該第二步驟係在該第一步驟

完成後1至42天起始。

【第70項】

如請求項69之方法，其中該第二步驟持續12至24個月。

【第71項】

如請求項1至70中任一項之方法，其中該第三期非小細胞肺癌(NSCLC)係不可切除的。

【第72項】

如請求項1至22及37至56中任一項之方法，其中該化學療法係基於鉑之化學療法。

【第73項】

一種包含第一多肽及第二多肽之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其係用於治療診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)及處於發展與聯合化學療法及放射療法(cCRT)相關之肺部病理病症之風險的未治療患者之方法中，該方法包含向該患者投與至少1200 mg劑量該蛋白質且投與聯合cCRT的第一步驟，以及向該患者投與至少1200 mg該蛋白質且不投與聯合cCRT的第二步驟，

其中該第一多肽包含：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1 (PD-L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β (TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II (TGFβRII)或其片段，

其中該第二多肽至少包含結合PD-L1之抗體之輕鏈可變區，且

其中該第一多肽之重鏈與該第二多肽之輕鏈在組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【第74項】

一種包含第一多肽及第二多肽之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其係用於減緩診斷患有第三期非小細胞肺癌(NSCLC)之未治療患者中與化學療法及放射療法(cCRT)相關之病理病症的方法中，該方法包含向該患者投與至少1200 mg劑量該蛋白質且投與聯合化學療法及放射療法(cCRT)的第一步驟，以及向該患者投與至少1200 mg該蛋白質且不投與聯合cCRT的第二步驟，

其中該第一多肽包含：(a)結合至人類蛋白質計劃性死亡配體1 (PD-L1)之抗體的至少重鏈可變區；以及(b)能夠結合轉型生長因子β (TGFβ)之人類轉型生長因子β受體II (TGFβRII)或其片段，

其中該第二多肽至少包含結合PD-L1之抗體之輕鏈可變區，且

其中該第一多肽之重鏈與該第二多肽之輕鏈在組合時形成結合PD-L1之抗原結合位點。

【第75項】

如請求項73或74使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該方法減緩與該第一步驟中該cCRT相關的肺部病理病症。

【第76項】

如請求項75使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該病理病症係肺炎及/或肺纖維化。

【第77項】

如請求項73至76中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該方法使該患者之第三期NSCLC的轉移發作之時間及/或遠端轉移之時間增加。

【第78項】

如請求項73至77中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該第一多肽包含SEQ ID NO:3之胺基酸序列，且該第二多肽包含SEQ ID NO:1之胺基酸序列。

【第79項】

如請求項73至78中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係1200 mg至2400 mg。

【第80項】

如請求項73至79中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係1800 mg至2400 mg。

【第81項】

如請求項73至79中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係1200 mg。

【第82項】

如請求項73至80中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係2400 mg。

【第83項】

如請求項73至79中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係每兩週投與一次或每三週投與一次。

【第84項】

如請求項83使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係1200 mg，每兩週投與一次。

【第85項】

如請求項83使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係2400

mg，每三週投與一次。

【第86項】

如請求項79使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該劑量係2100 mg或2400 mg，每三週投與一次。

【第87項】

如請求項73至86中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該第三期NSCLC展現鱗狀或非鱗狀組織學。

【第88項】

如請求項73至87中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該第三期NSCLC展現PD-L1+表現。

【第89項】

如請求項73至87中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該第三期NSCLC不展現PD-L1+表現。

【第90項】

如請求項73至89中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該患者具有或不具有EGFR敏感性突變。

【第91項】

如請求項73至89中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該患者具有或不具有退行性變化淋巴瘤激酶(ALK)易位。

【第92項】

如請求項73至89中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該患者具有或不具有ROS1重排。

【第93項】

如請求項73至92中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該治療引起該患者之疾病反應或經改善存活期。

【第94項】

如請求項93使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該疾病反應係完全反應、部分反應或穩定疾病。

【第95項】

如請求項93使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該存活期係無進展存活期(PFS)。

【第96項】

如請求項73至95中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該化學療法包含向該患者投與順鉑/依託泊苷、順鉑/培美曲塞、及/或卡鉑/太平洋紫杉醇。

【第97項】

如請求項73至95中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該化學療法包含順鉑/培美曲塞且該第三期NSCLC展現非鱗狀組織學。

【第98項】

如請求項96或97使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中順鉑係以約50 mg/m^2-80 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第99項】

如請求項96或97使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中培美曲塞係以約500 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第100項】

如請求項96使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中依託泊苷係以約50

mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第101項】

如請求項96使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中太平洋紫杉醇係以約45 mg/m^2之劑量靜脈內投與。

【第102項】

如請求項96使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中卡鉑係經30分鐘基於AUC 2靜脈內投與。

【第103項】

如請求項73至102中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該放射療法包含60至74 Gy劑量。

【第104項】

如請求項103使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該放射療法在該第一步驟期間係在第1至5天投與，持續6至7週。

【第105項】

如請求項73至104中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該蛋白質係藉由靜脈內投與方式投與。

【第106項】

如請求項105使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該靜脈內投與係用包括含該蛋白質之調配物的預填充袋、預填充筆或預填充注射器執行。

【第107項】

如請求項106使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該袋係經連接至包含管及/或針之通道。

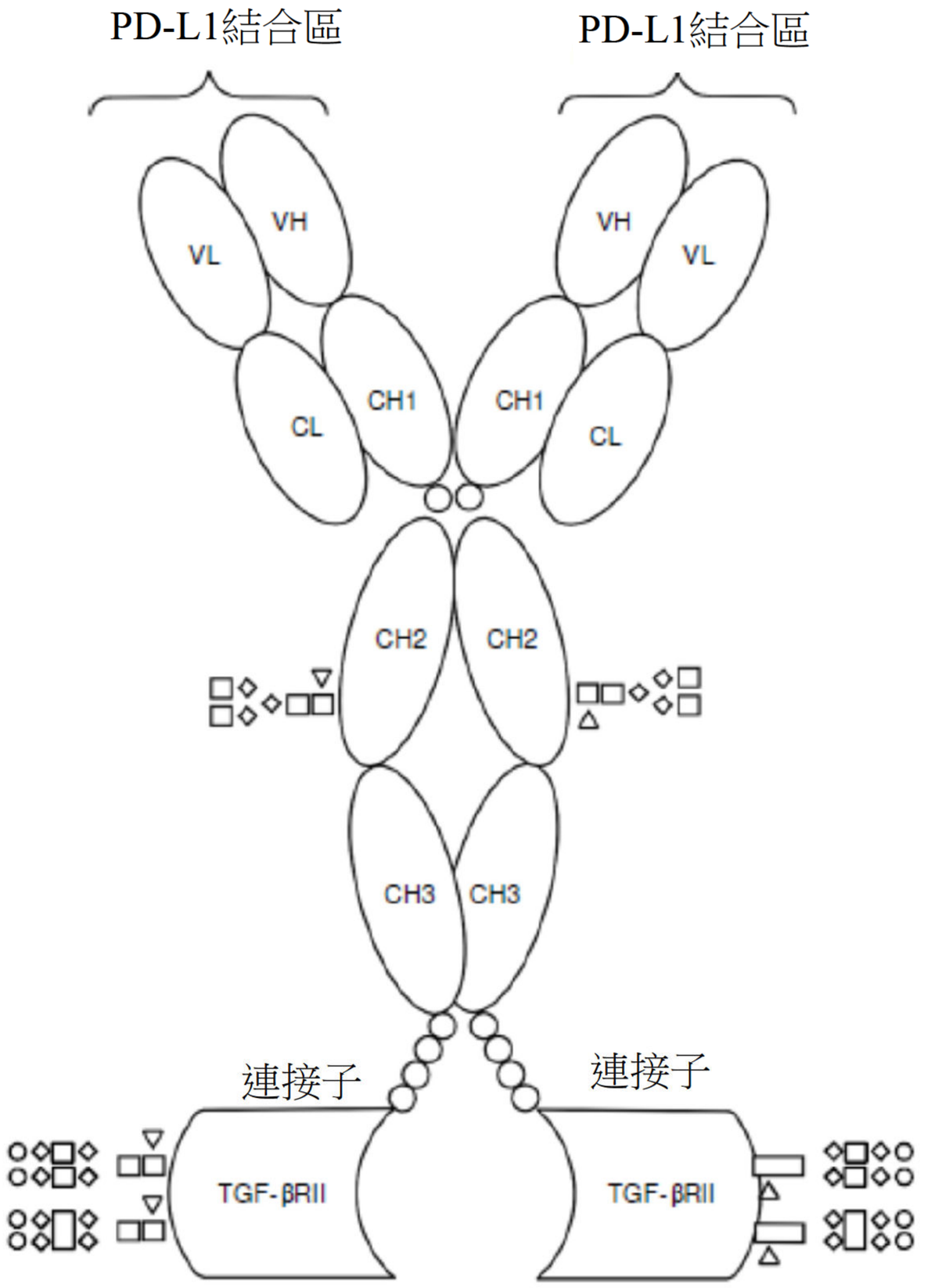
【第108項】

如請求項73至107中任一項使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該第二步驟係在該第一步驟完成後1至42天起始。

【第109項】

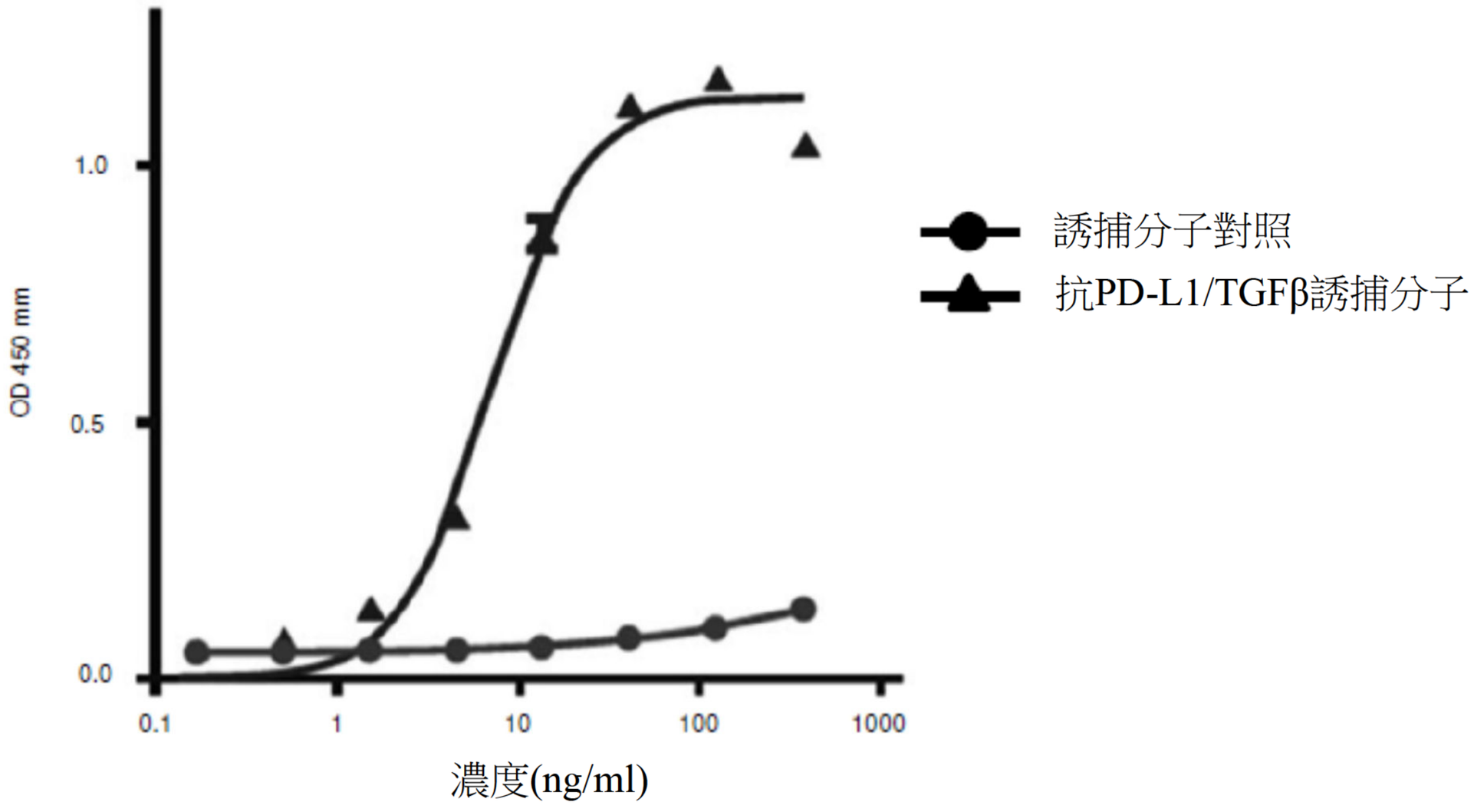
如請求項108使用之抗PD-L1/TGFβ誘捕蛋白，其中該第二步驟持續12至24個月。

【發明圖式】

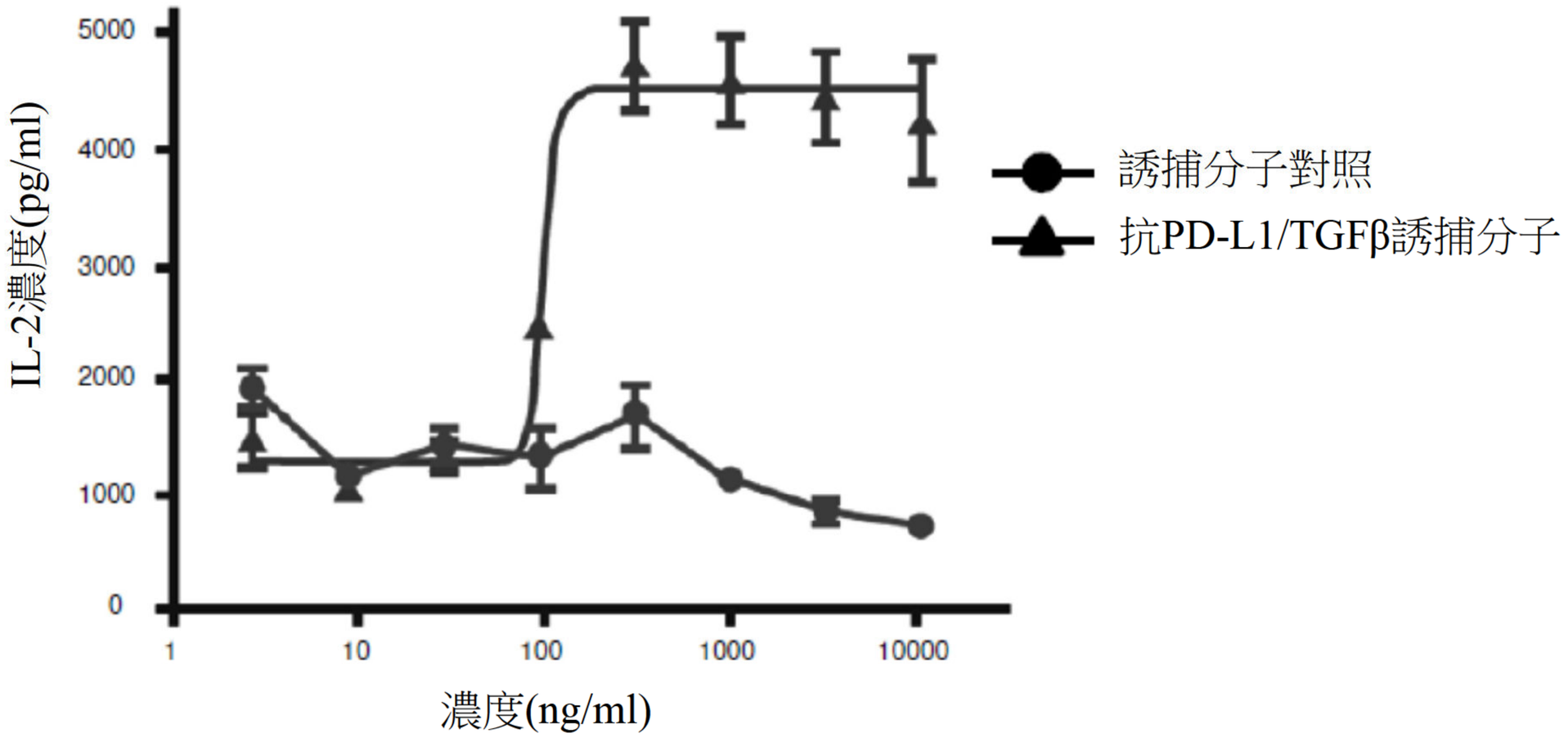


TGF-β誘捕分子

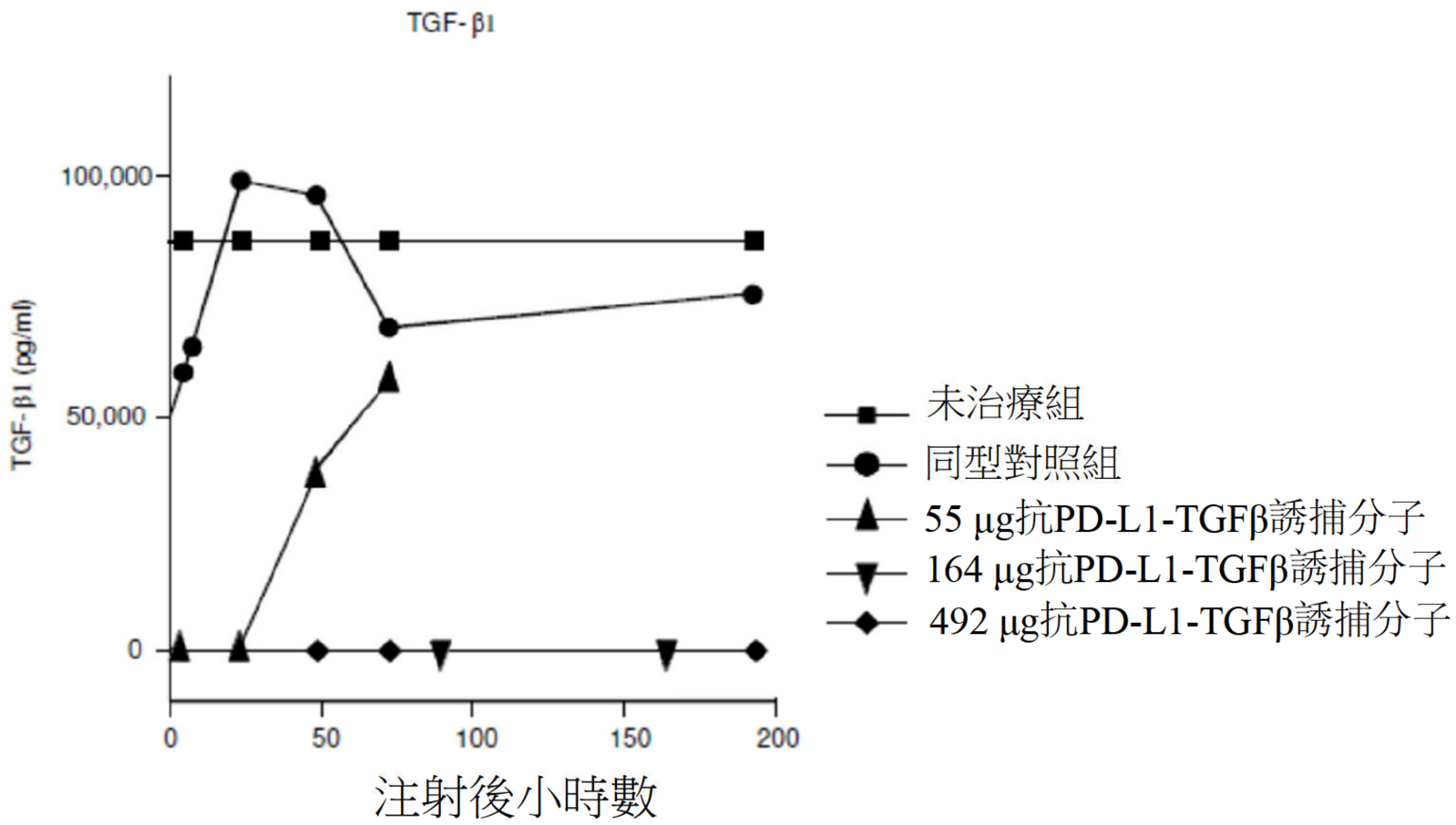
【圖1】


OD 450 mm
0.0
0.5
1.0
0.1
1
10
100
1000
濃度(ng/ml)
誘捕分子對照
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子

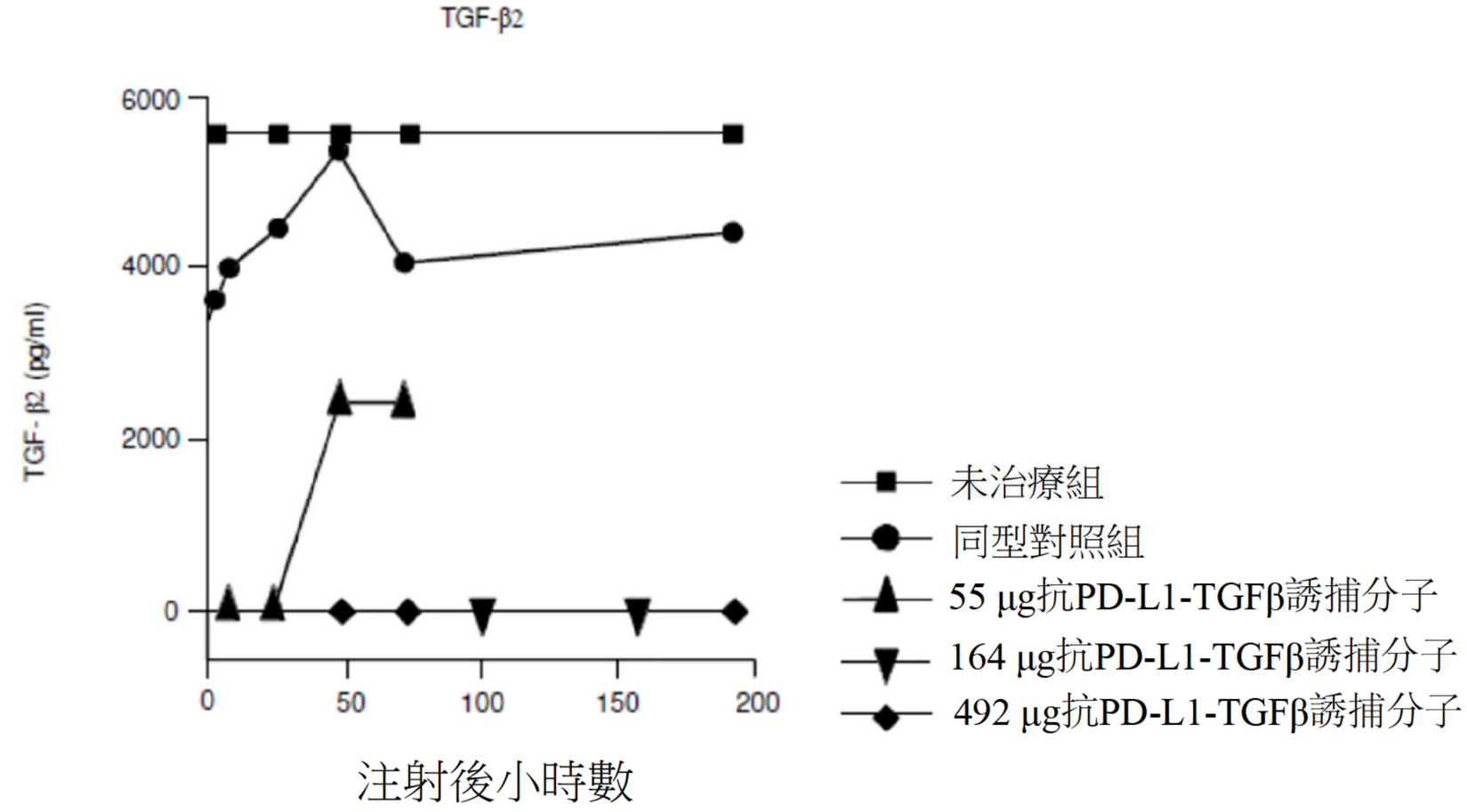
【圖2】


IL-2濃度(pg/ml)
5000
4000
3000
2000
1000
0
1
10
100
1000
10000
濃度(ng/ml)
誘捕分子對照
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子

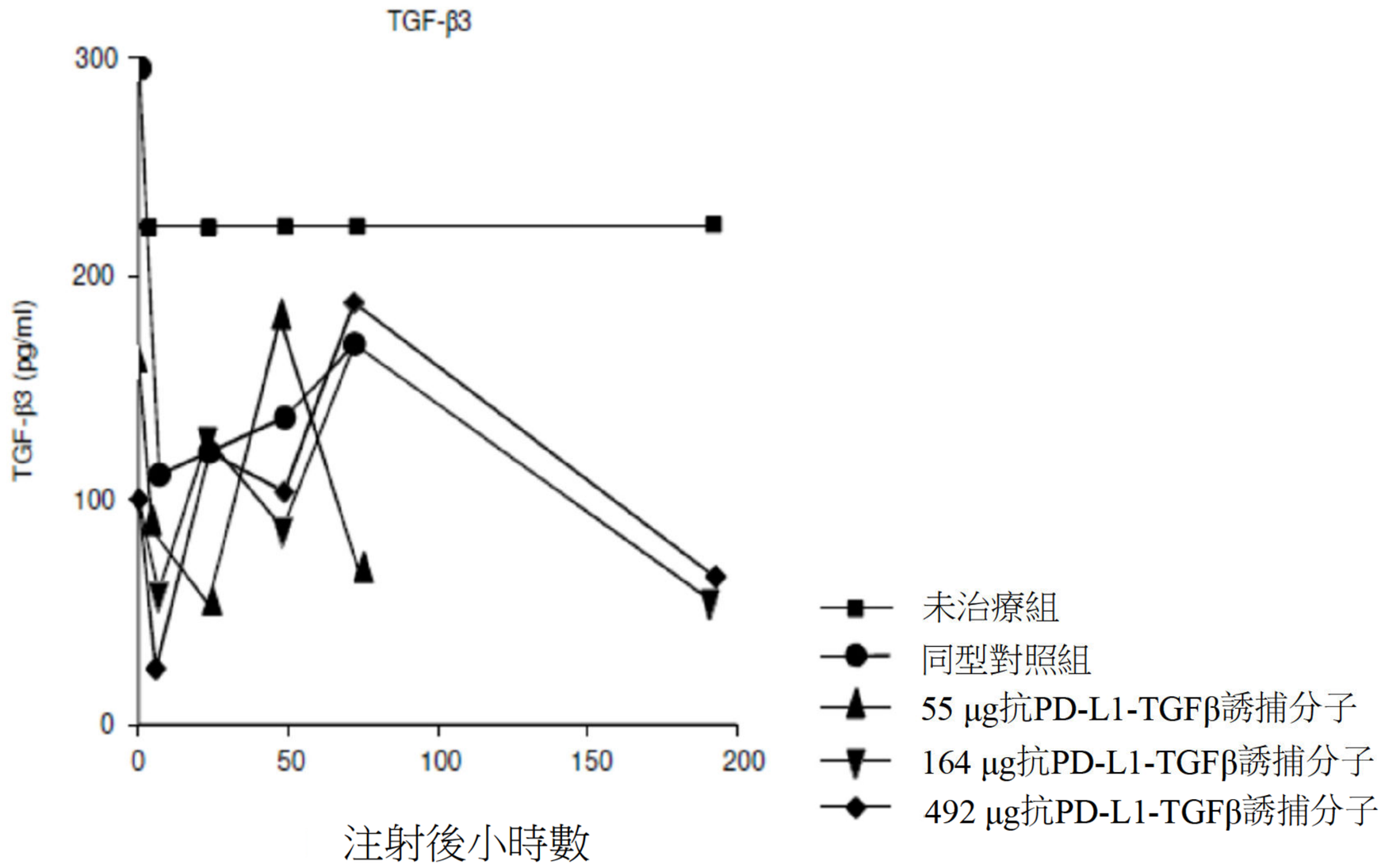
【圖3】


TGF-β1
100,000
50,000
0
TGF-β1 (pg/ml)
0
50
100
150
200
注射後小時數
未治療組
同型對照組
55 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
164 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
492 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子

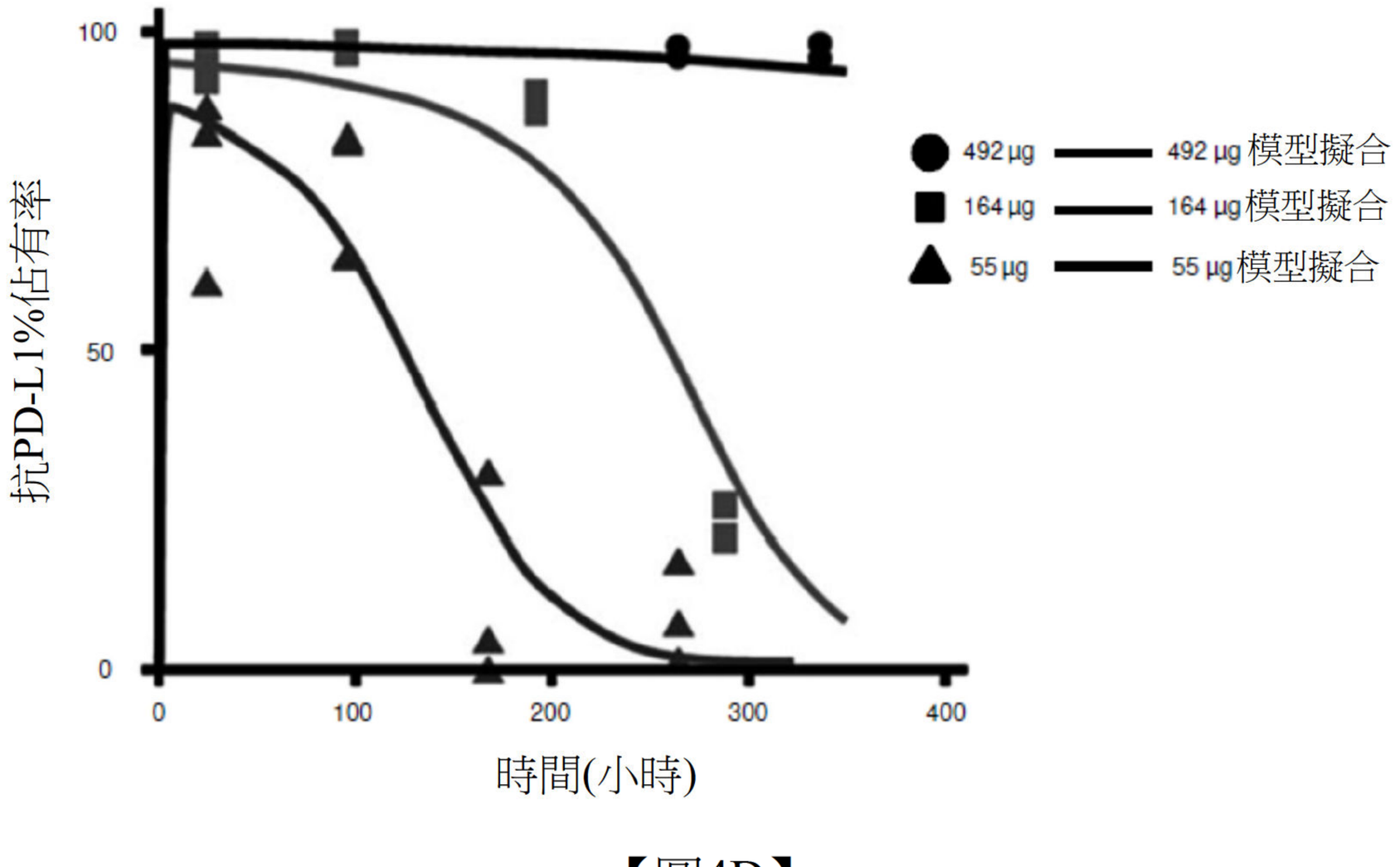
【圖4A】


TGF-β2
6000
4000
2000
0
TGF-β2 (pg/ml)
0
50
100
150
200
注射後小時數
未治療組
同型對照組
55 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
164 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
492 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子

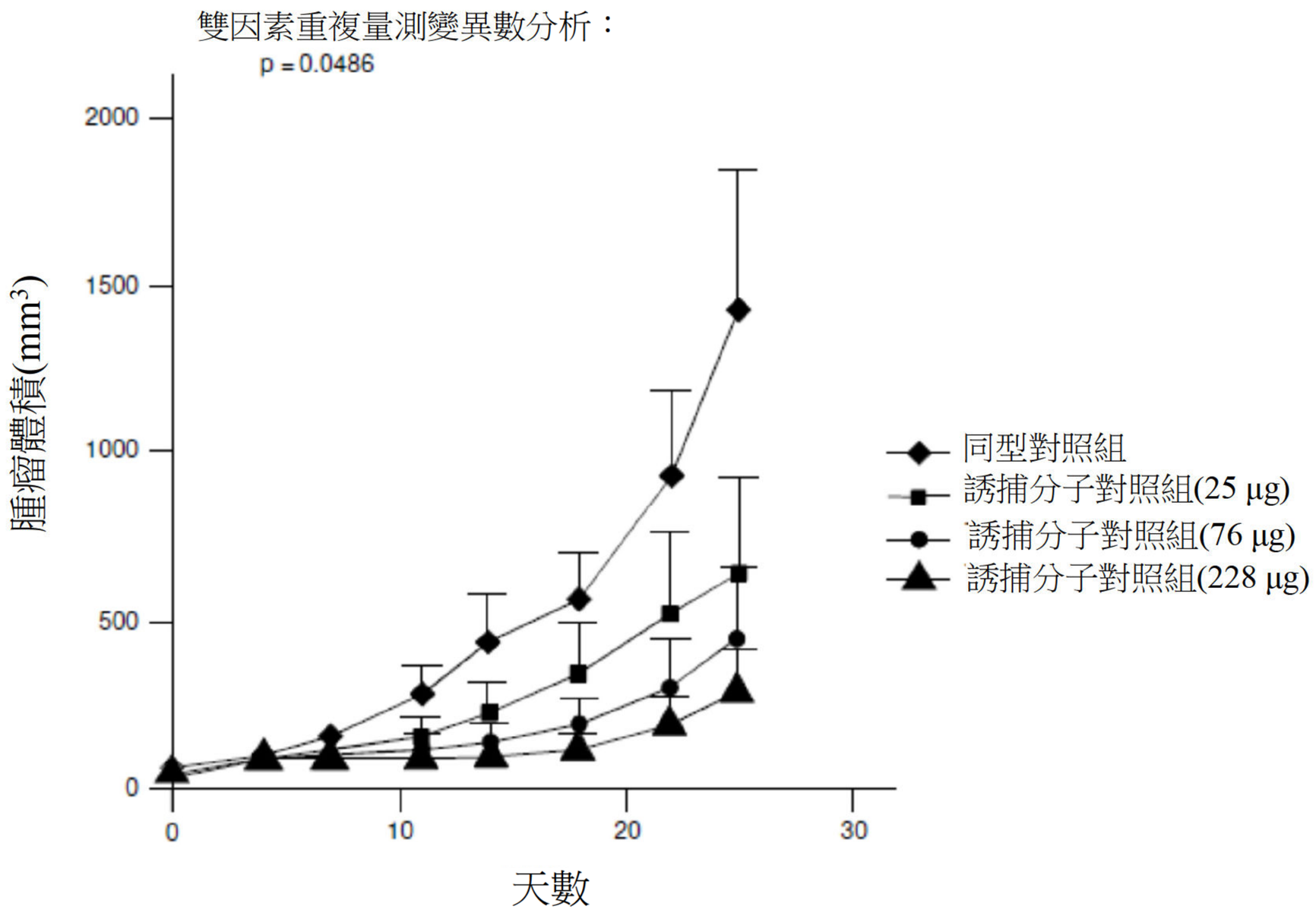
【圖4B】


TGF-β3
300
200
100
0
TGF-β3 (pg/ml)
0
50
100
150
200
注射後小時數
未治療組
同型對照組
55 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
164 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
492 μg抗PD-L1-TGFβ誘捕分子

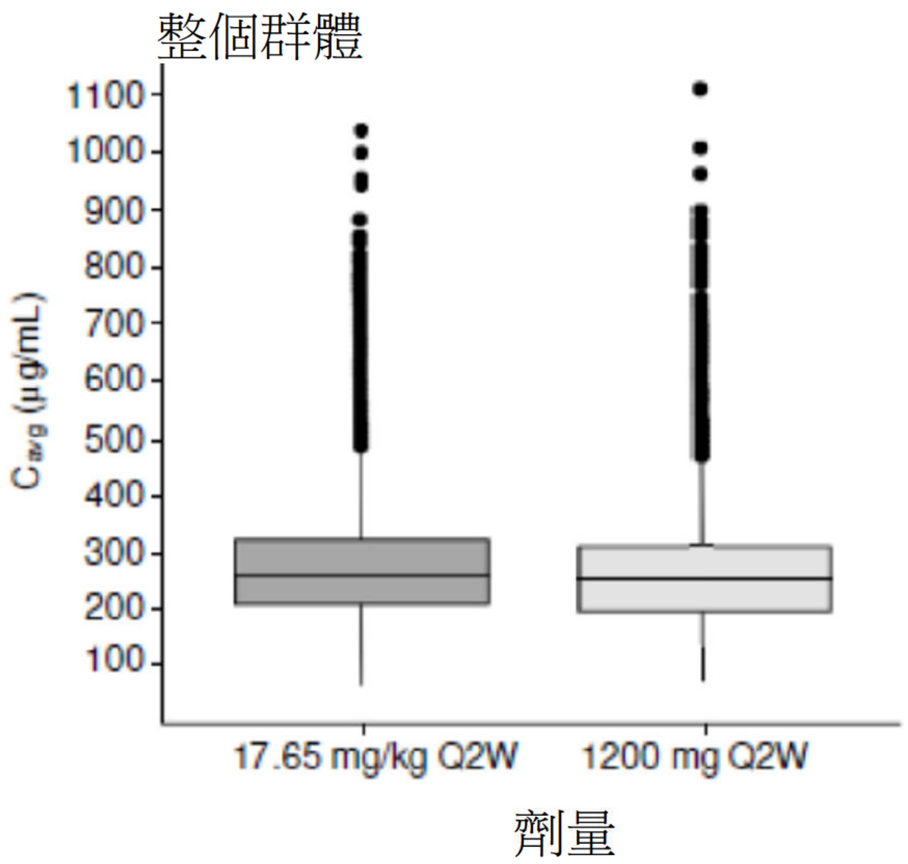
【圖4C】


100
50
0
抗PD-L1%佔有率
0
100
200
300
400
時間(小時)
492 μg
492 μg 模型擬合
164 μg
164 μg 模型擬合
55 μg
55 μg 模型擬合

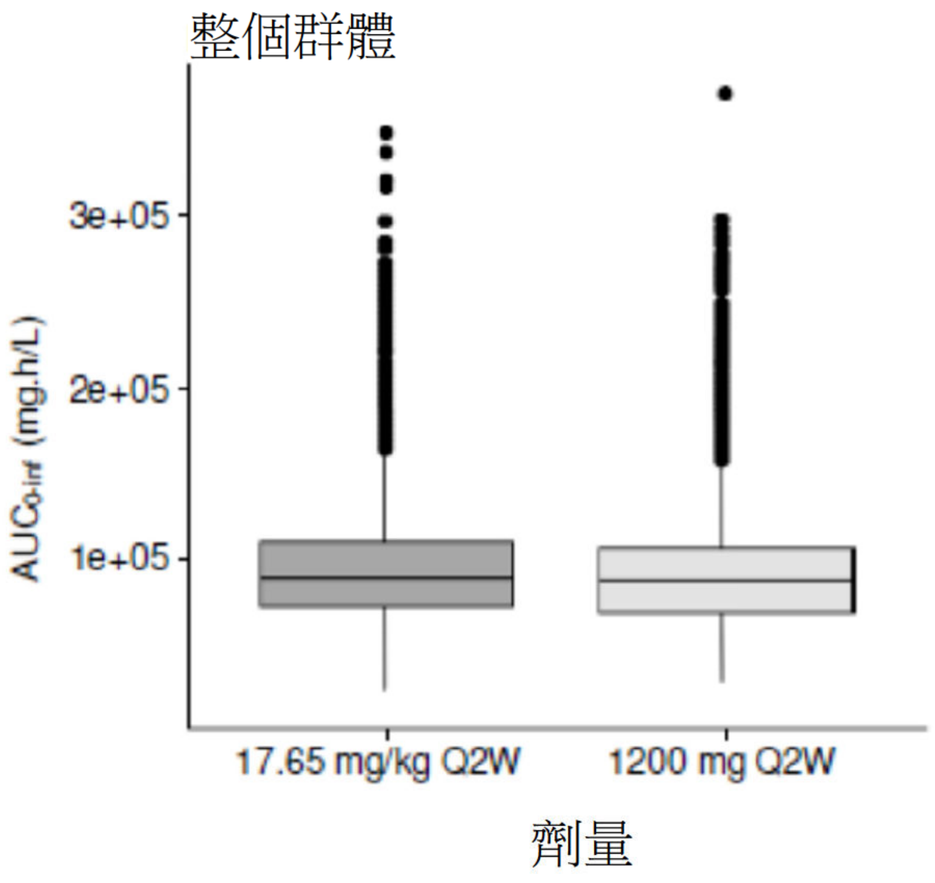
【圖4D】


雙因素重複量測變異數分析：
p = 0.0486
腫瘤體積(mm3)
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
天數
同型對照組
誘捕分子對照組(25 μg)
誘捕分子對照組(76 μg)
誘捕分子對照組(228 μg)

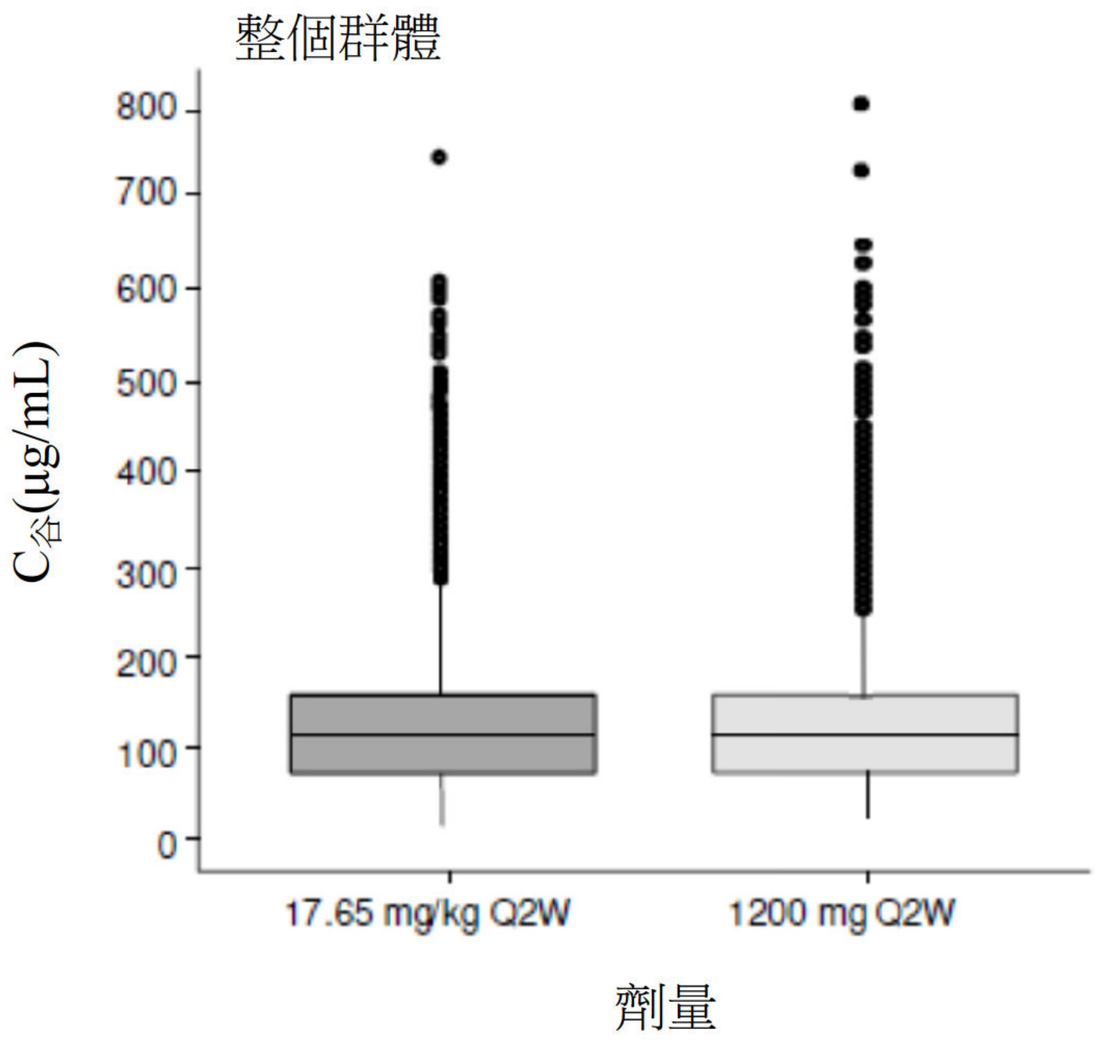
【圖5】


整個群體
1100
1000
900
800
700
600
500
400
300
200
100
C_{avg} (µg/mL)
17.65 mg/kg Q2W
1200 mg Q2W
劑量

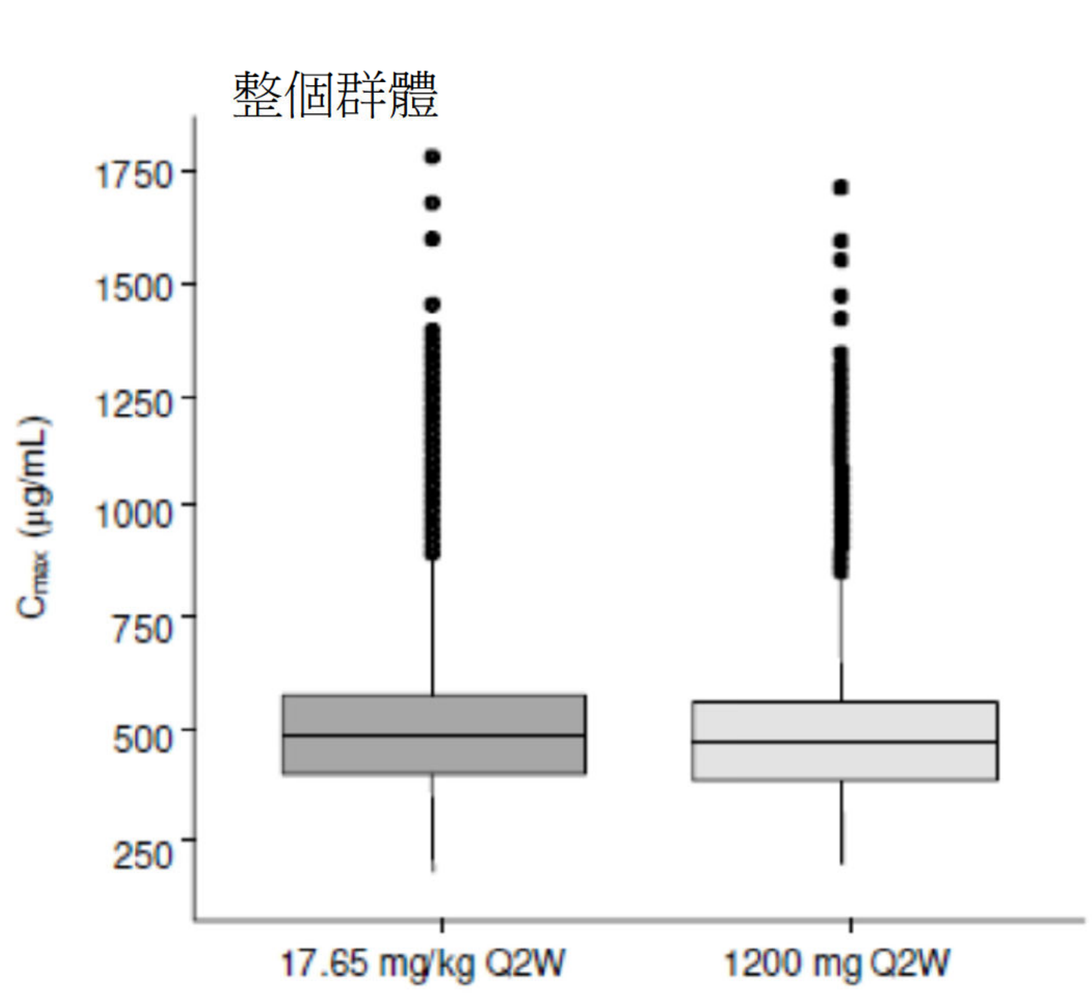
【圖6A】


整個群體
3e+05
2e+05
1e+05
AUC_{0-Inf} (mg.h/L)
17.65 mg/kg Q2W
1200 mg Q2W
劑量

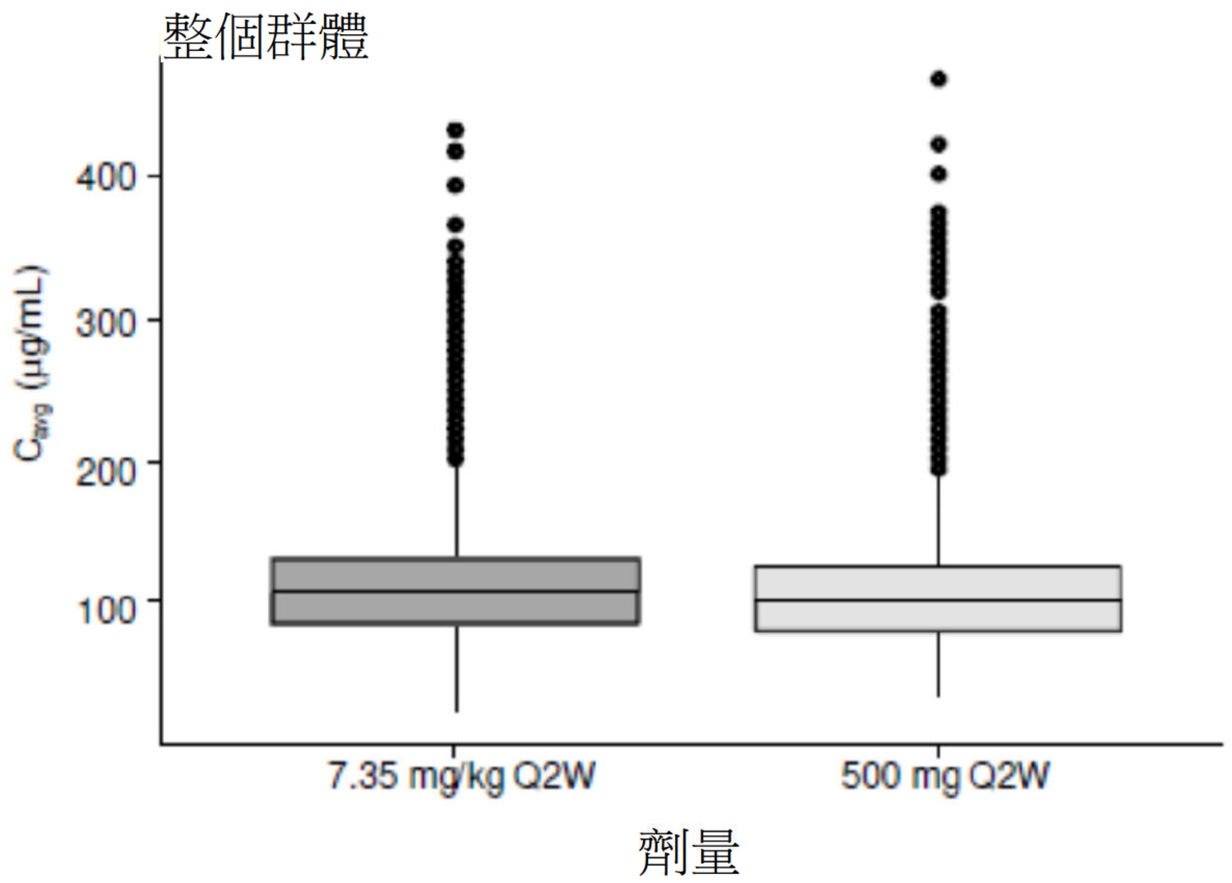
【圖6B】


整個群體
800
700
600
500
400
300
200
100
0
C谷(μg/mL)
17.65 mg/kg Q2W
1200 mg Q2W
劑量

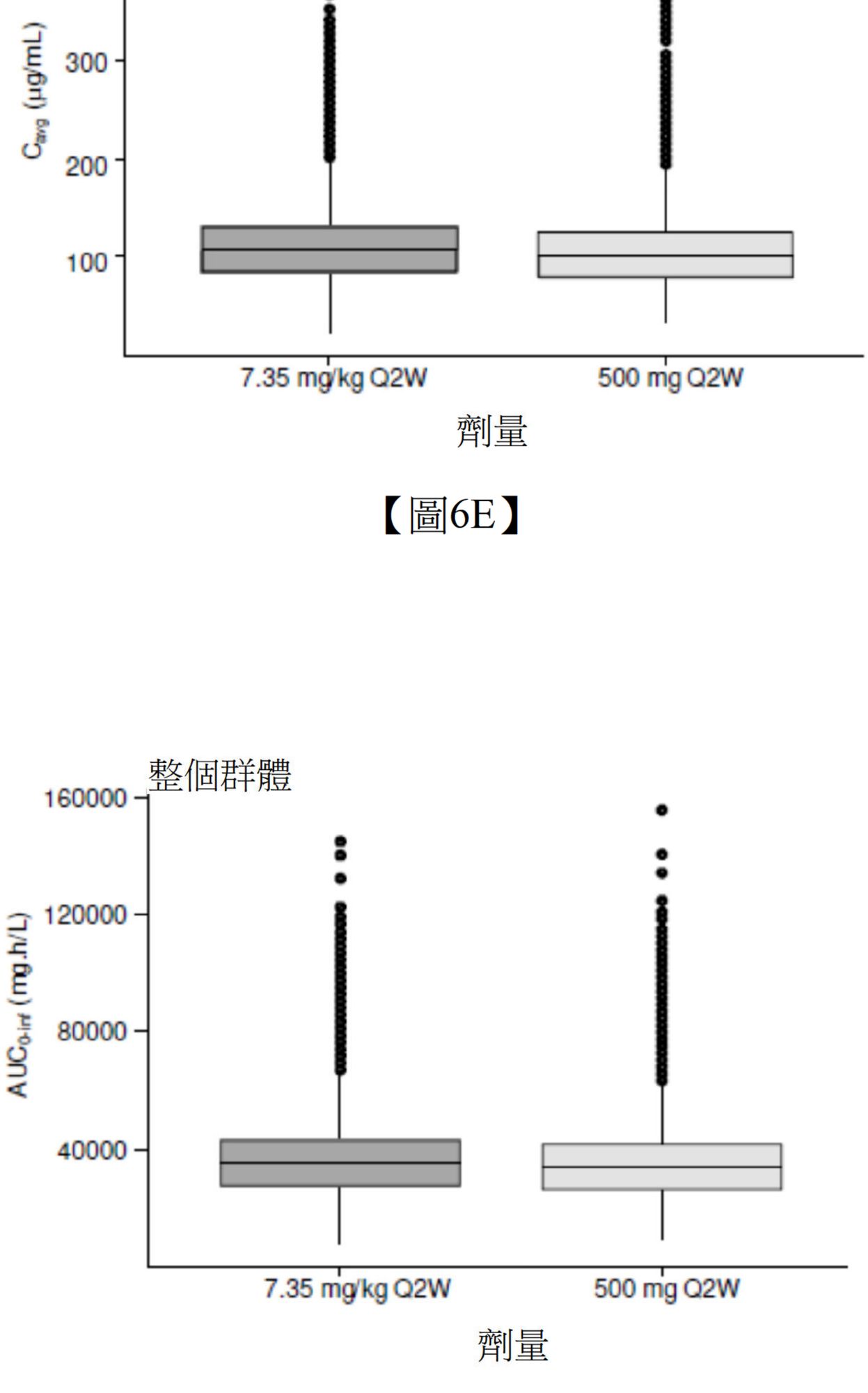
【圖6C】


整個群體
1750
1500
1250
1000
750
500
250
Cmax (μg/mL)
17.65 mg/kg Q2W
1200 mg Q2W
劑量

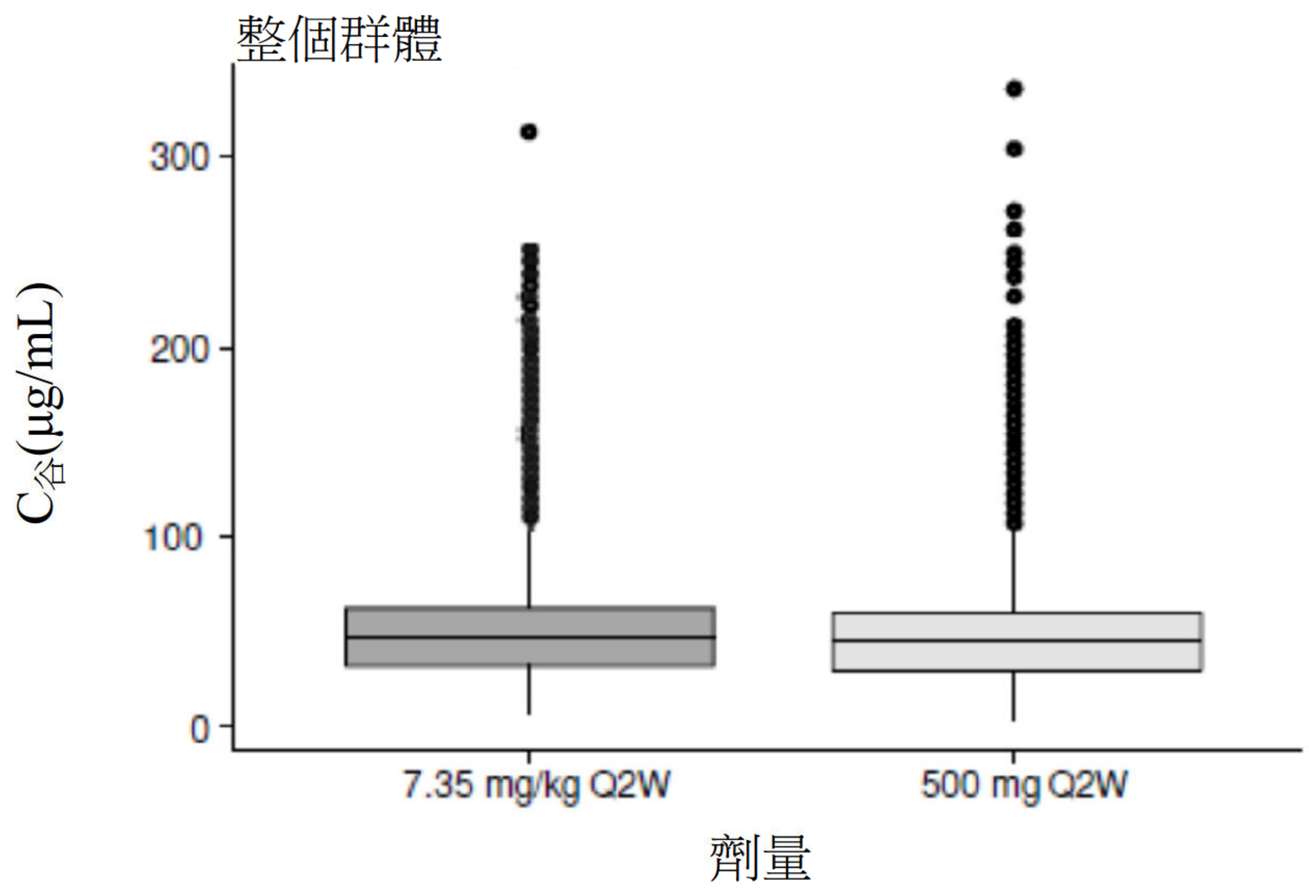
【圖6D】


整個群體
400
300
200
100
C_{avg} (μg/mL)
7.35 mg/kg Q2W
500 mg Q2W
劑量

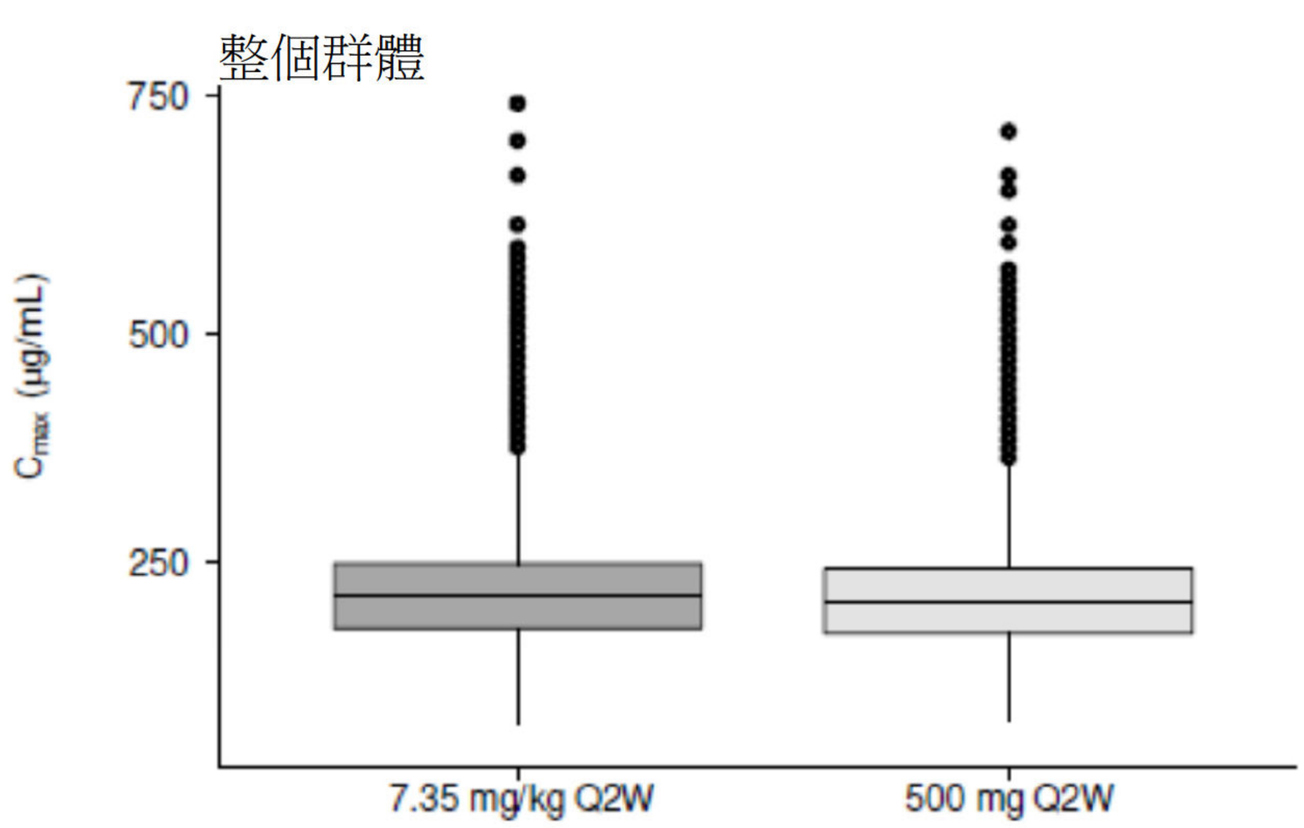
【圖6E】


整個群體
160000
120000
80000
40000
$AUC_{0\text{-}Inf}$ (mg.h/L)
7.35 mg/kg Q2W
500 mg Q2W
劑量

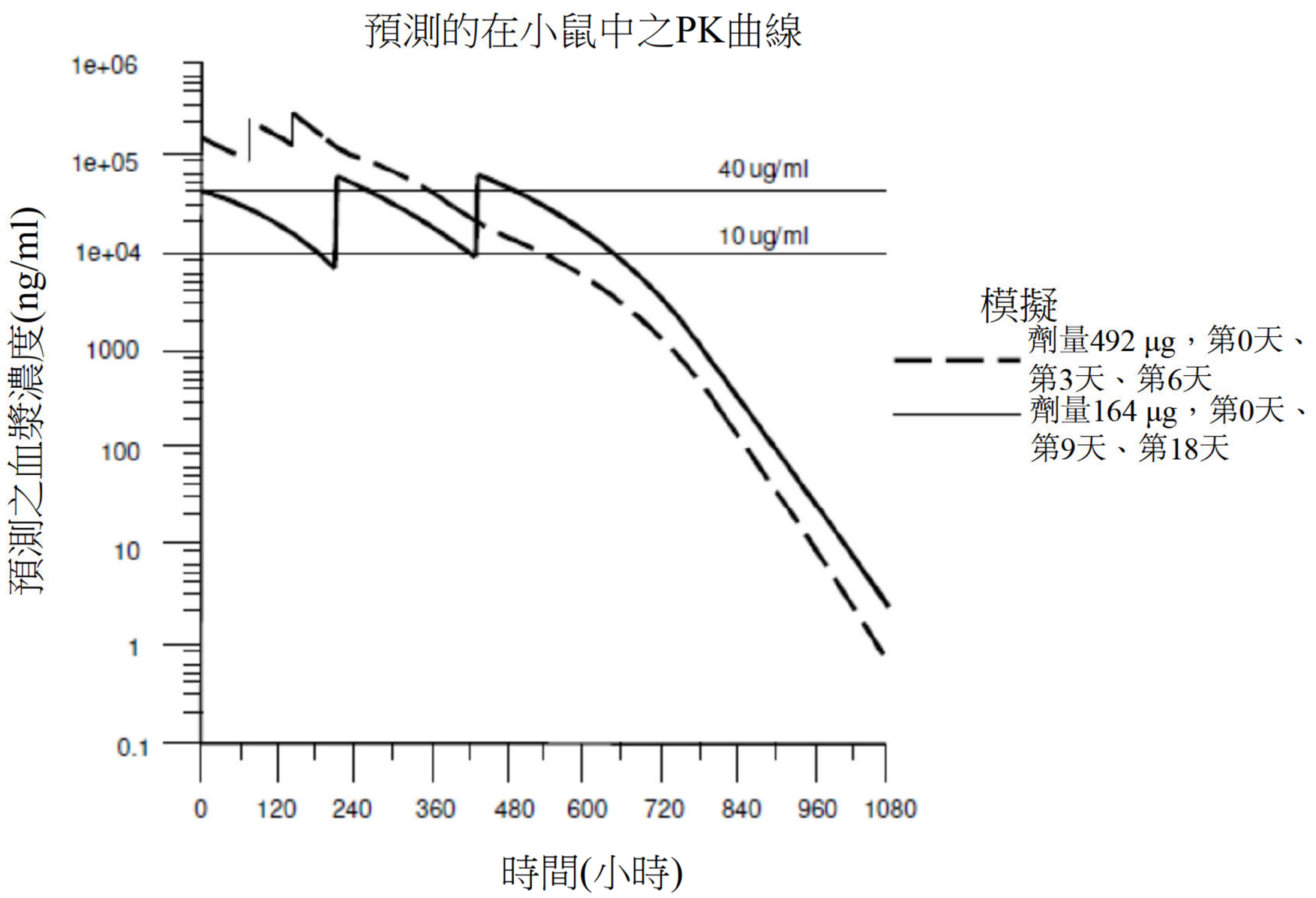
【圖6F】


整個群體
300
200
100
0
$C_{谷}$(μg/mL)
7.35 mg/kg Q2W
500 mg Q2W
劑量

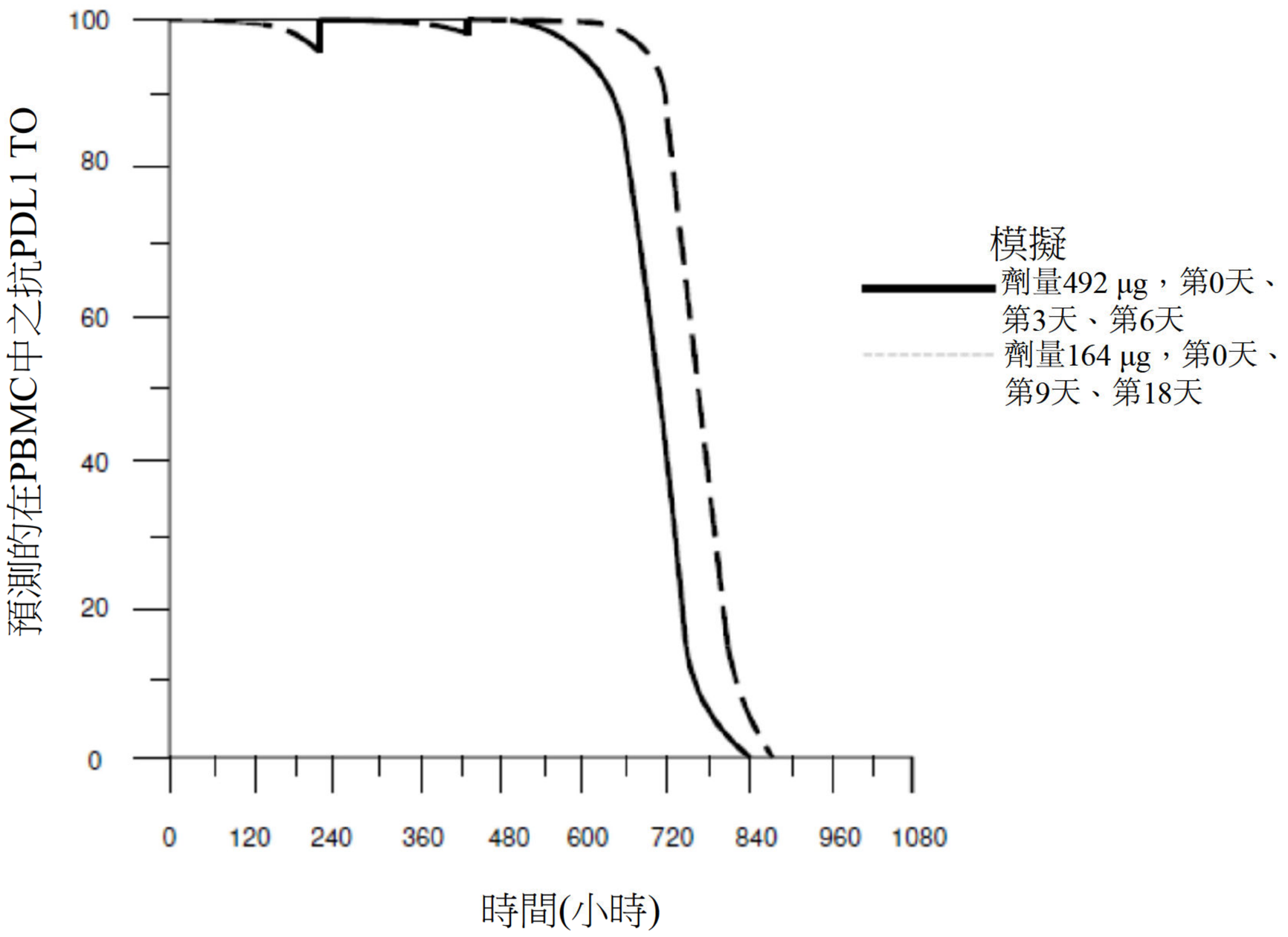
【圖6G】


整個群體
750
500
250
C_{max} (μg/mL)
7.35 mg/kg Q2W
500 mg Q2W
劑量

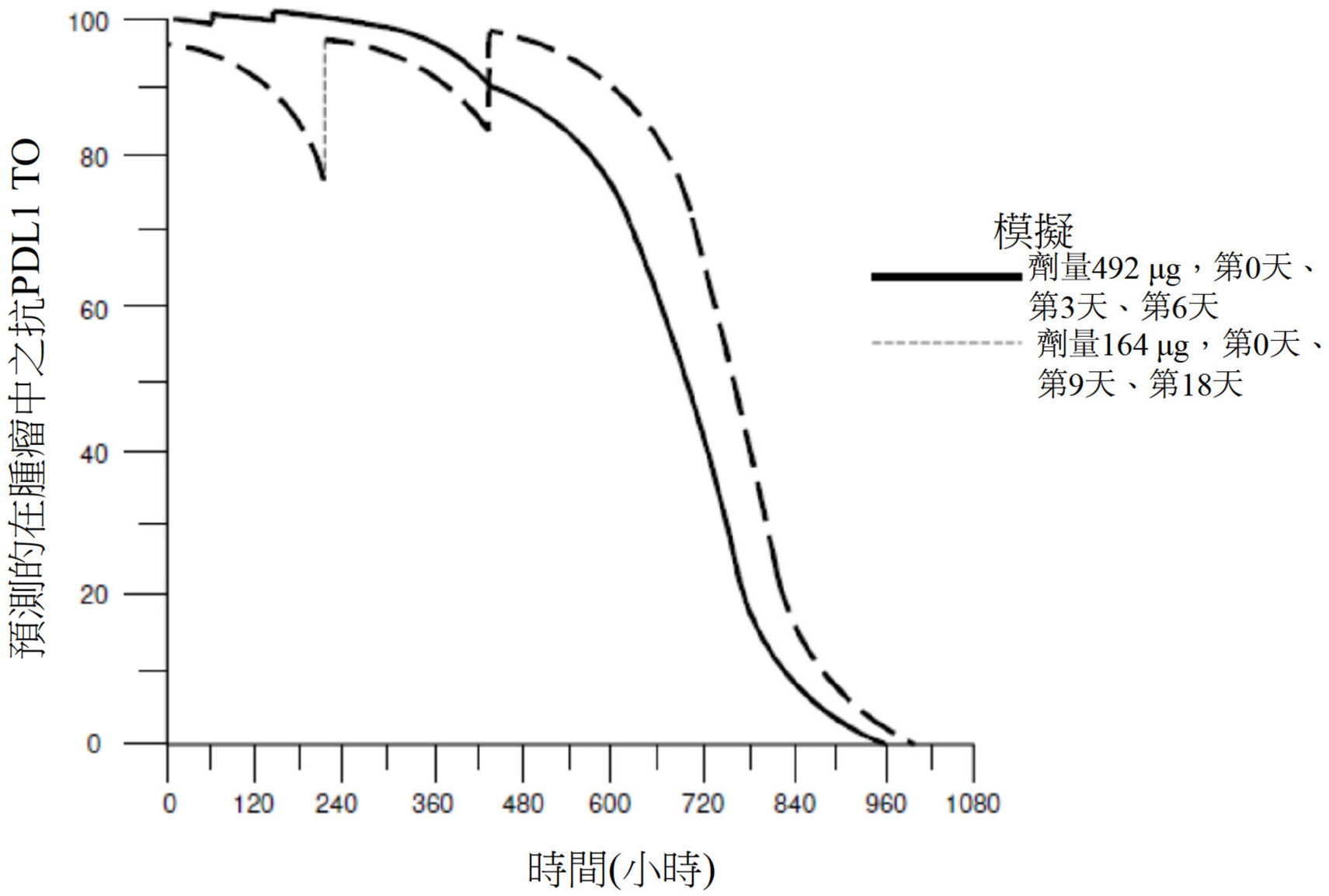
【圖6H】


預測的在小鼠中之PK曲線
1e+06
1e+05
1e+04
1000
100
10
1
0.1
預測之血漿濃度(ng/ml)
40 ug/ml
10 ug/ml
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
時間(小時)
模擬
劑量492 μg，第0天、第3天、第6天
劑量164 μg，第0天、第9天、第18天

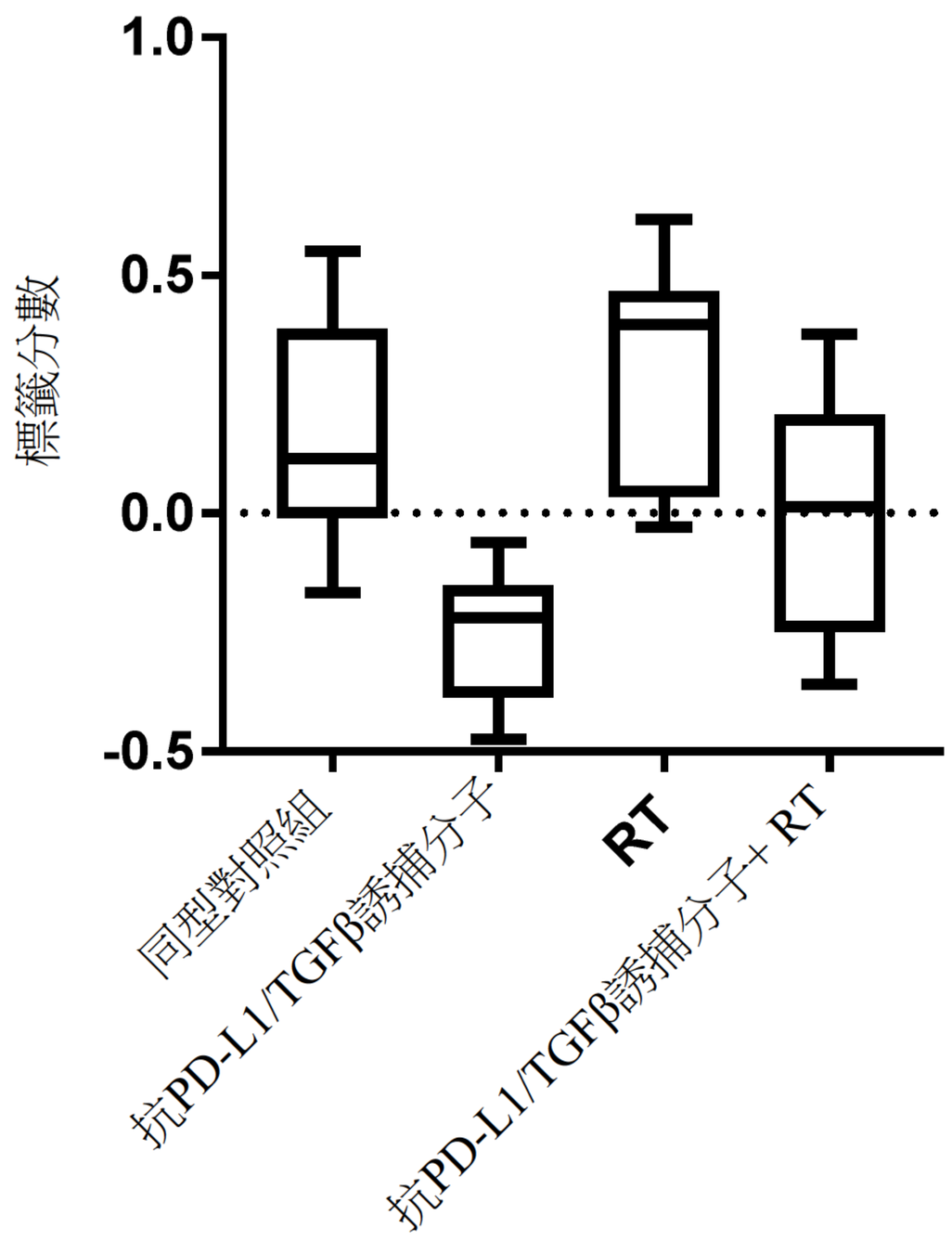
【圖7A】


預測的在PBMC中之PD-L1 RO曲線
預測的在PBMC中之抗PDL1 TO
100
80
60
40
20
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
模擬
劑量492 μg，第0天、第3天、第6天
劑量164 μg，第0天、第9天、第18天
時間(小時)

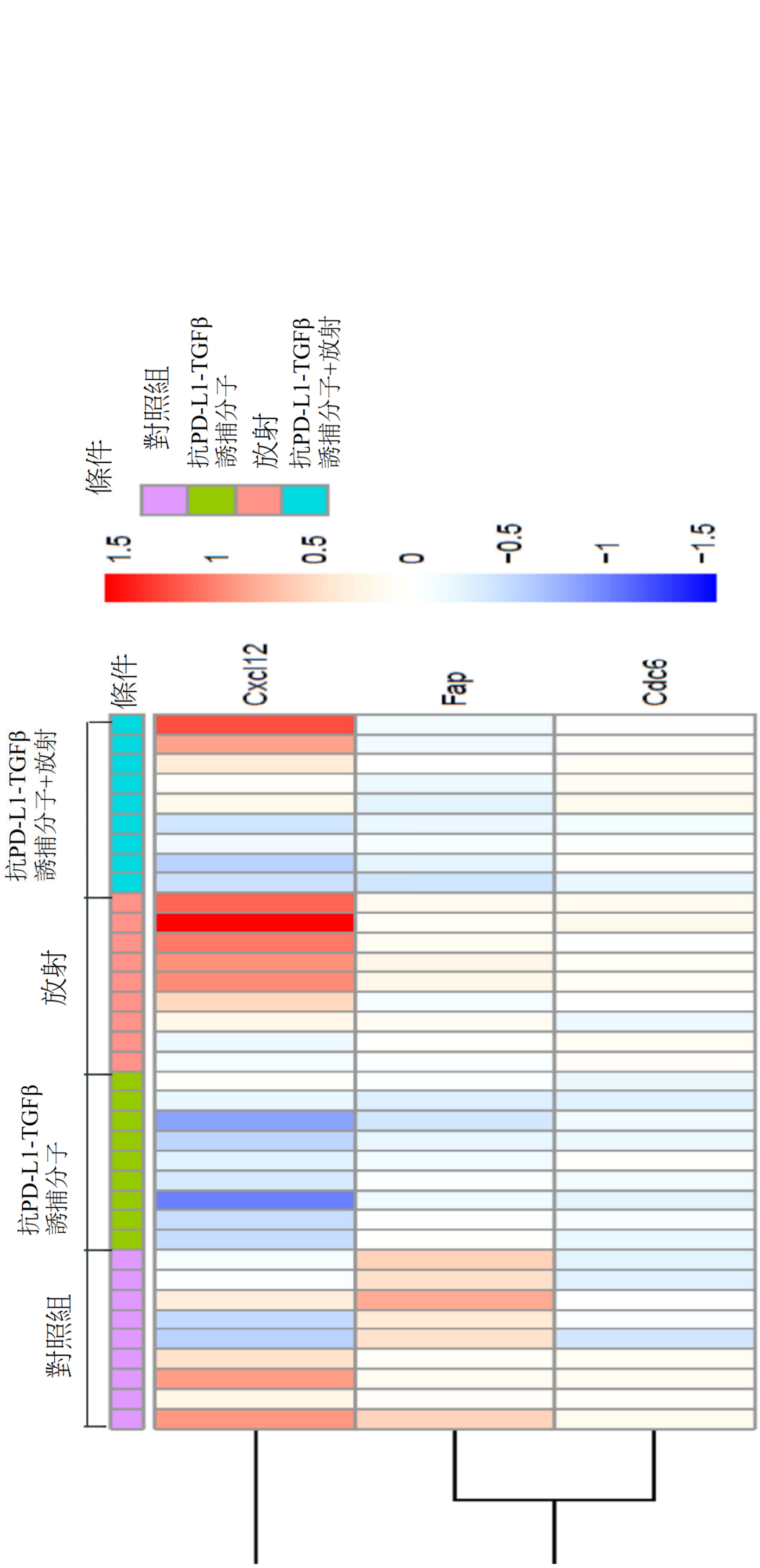
【圖7B】


預測的在腫瘤中之PD-L1 RO曲線
預測的在腫瘤中之抗PDL1 TO
100
80
60
40
20
0
0
120
240
360
480
600
720
840
960
1080
時間(小時)
模擬
劑量492 μg，第0天、第3天、第6天
劑量164 μg，第0天、第9天、第18天

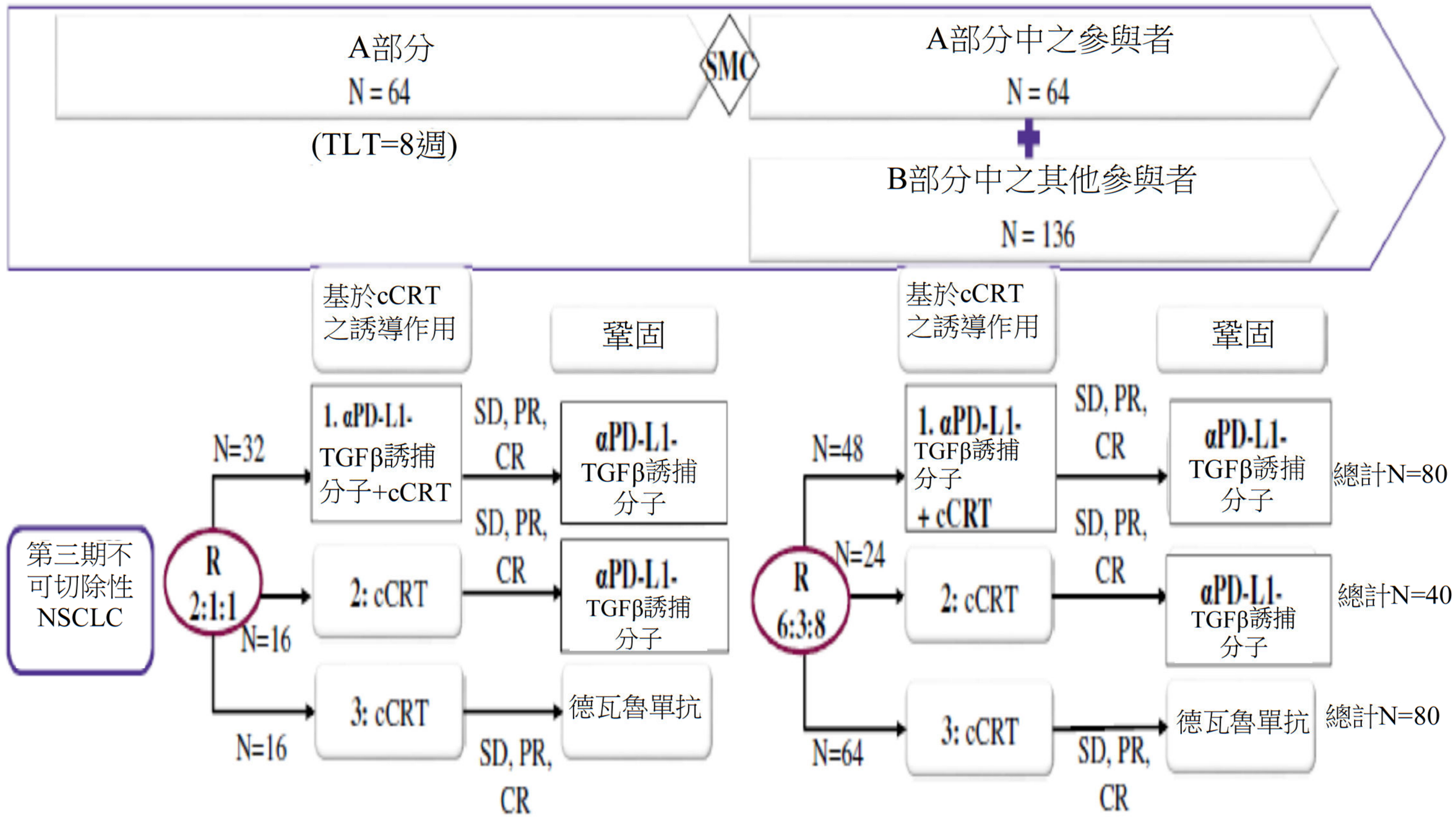
【圖7C】


放射誘發之纖維化
1.0
0.5
0.0
-0.5
標籤分數
同型對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
RT
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

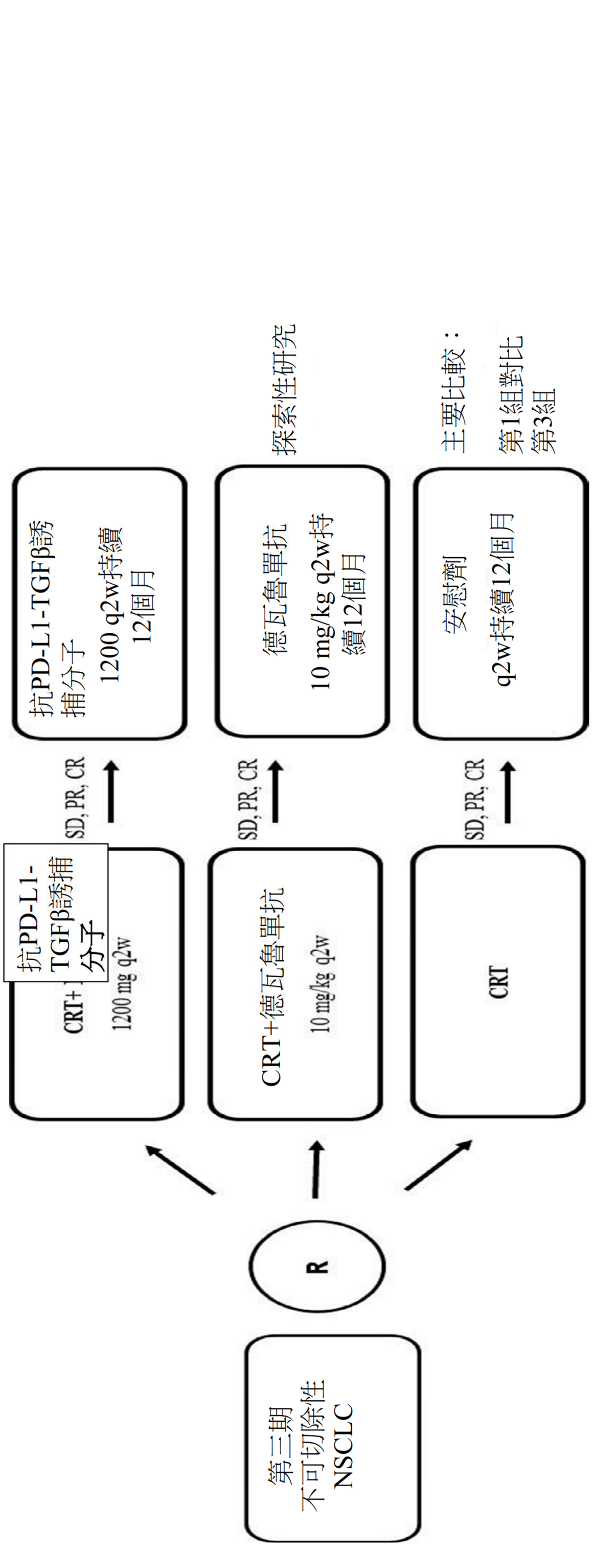
【圖8】


條件
對照組
抗PD-L1-TGFβ
誘捕分子
放射
抗PD-L1-TGFβ
誘捕分子+放射
1.5
1
0.5
0
-0.5
-1
-1.5
抗PD-L1-TGFβ
誘捕分子+放射
放射
抗PD-L1-TGFβ
誘捕分子
對照組
條件
Cxcl12
Fap
Cdc6

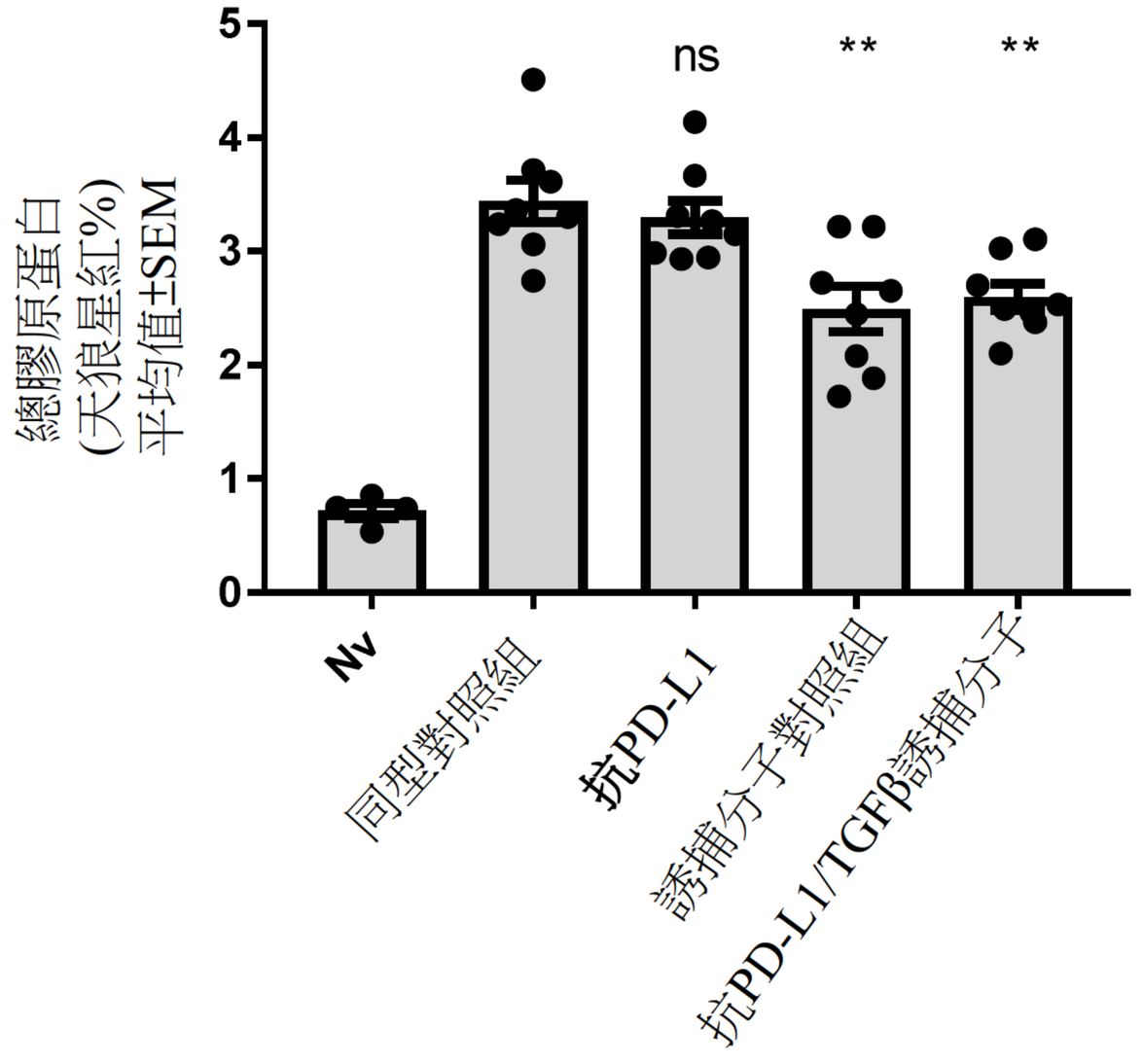
【圖9】


A部分
N = 64
(TLT=8週)
SMC
A部分中之參與者
N = 64
B部分中之其他參與者
N = 136
第三期不可切除性NSCLC
R 2:1:1
N=32
N=16
N=16
基於cCRT之誘導作用
1. αPD-L1-TGFβ誘捕分子+cCRT
2: cCRT
3: cCRT
SD, PR, CR
SD, PR, CR
SD, PR, CR
鞏固
αPD-L1-TGFβ誘捕分子
αPD-L1-TGFβ誘捕分子
德瓦魯單抗
SD, PR, CR
R 6:3:8
N=48
N=24
N=64
基於cCRT之誘導作用
1. αPD-L1-TGFβ誘捕分子 + cCRT
2: cCRT
3: cCRT
SD, PR, CR
SD, PR, CR
SD, PR, CR
鞏固
αPD-L1-TGFβ誘捕分子
αPD-L1-TGFβ誘捕分子
德瓦魯單抗
總計N=80
總計N=40
總計N=80

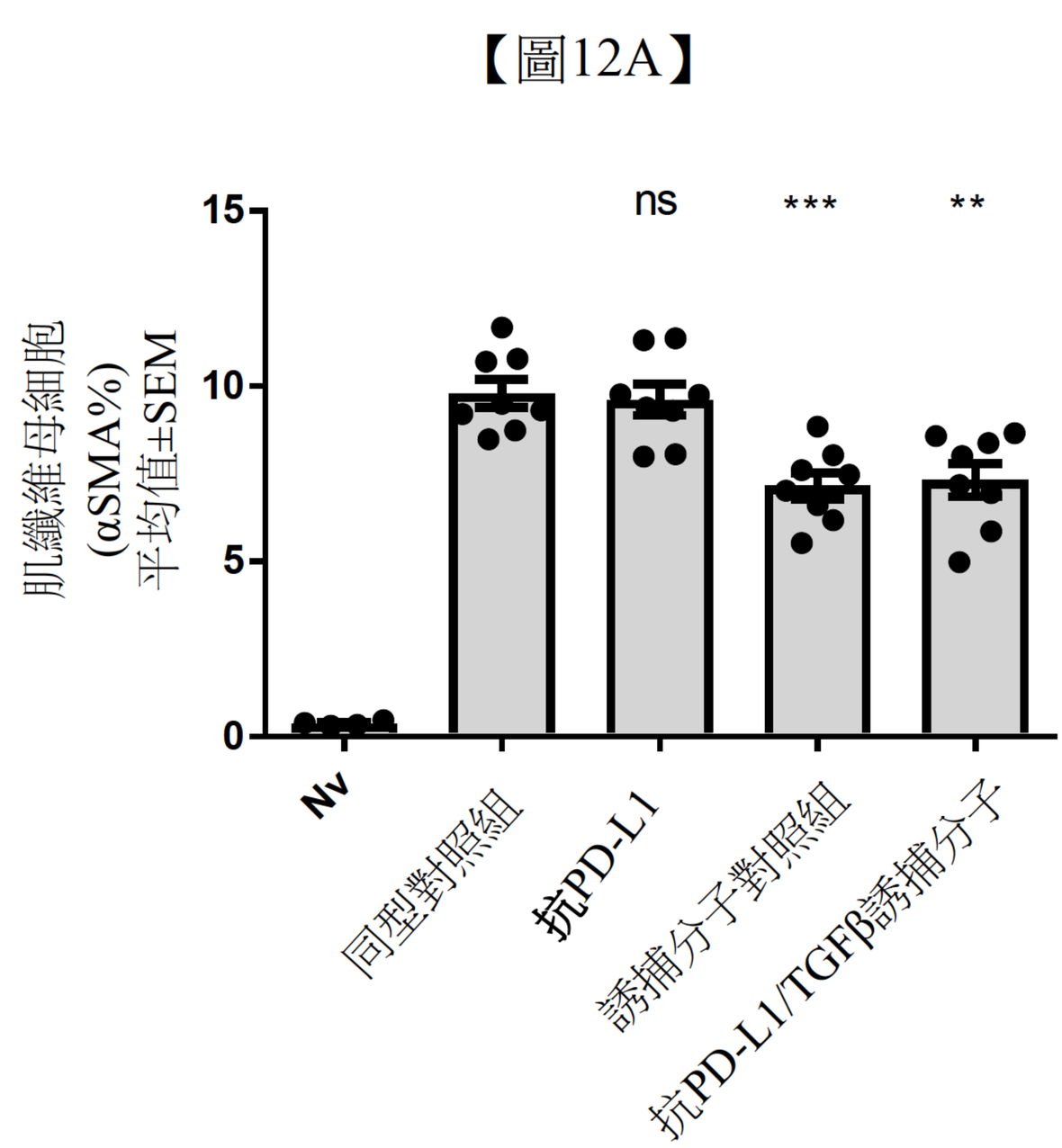
【圖10】


第三期
不可切除性
NSCLC
R
CRT+抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
1200 mg q2w
CRT+德瓦魯單抗
10 mg/kg q2w
CRT
SD, PR, CR
SD, PR, CR
SD, PR, CR
抗PD-L1-TGFβ誘捕分子
1200 q2w持續12個月
德瓦魯單抗
10 mg/kg q2w持續12個月
安慰劑
q2w持續12個月
探索性研究
主要比較：
第1組對比
第3組

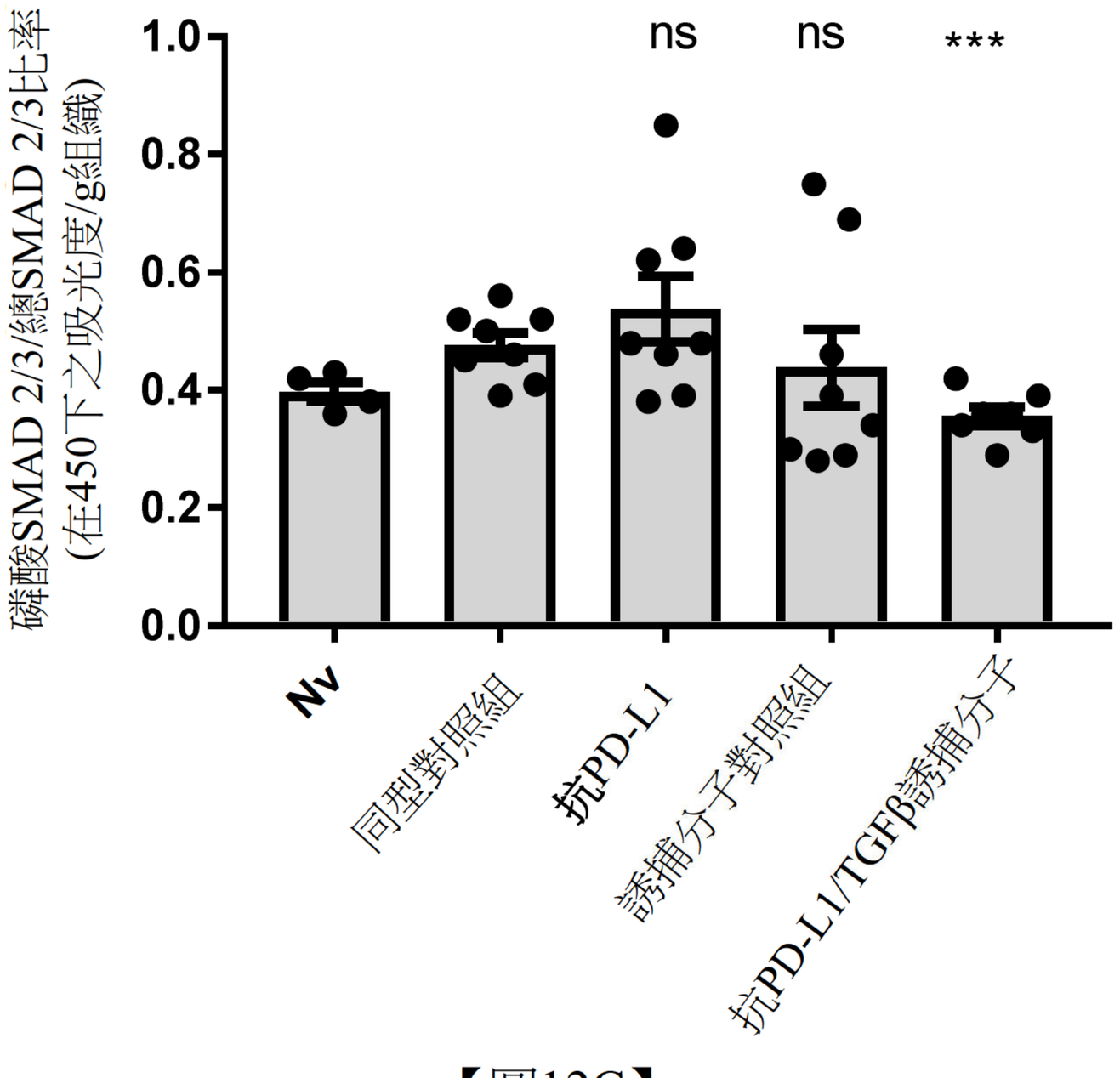
【圖11】


總膠原蛋白
(天狼星紅%)
平均值±SEM
5
4
3
2
1
0
ns
**
**
Nv
同型對照組
抗PD-L1
誘捕分子對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子

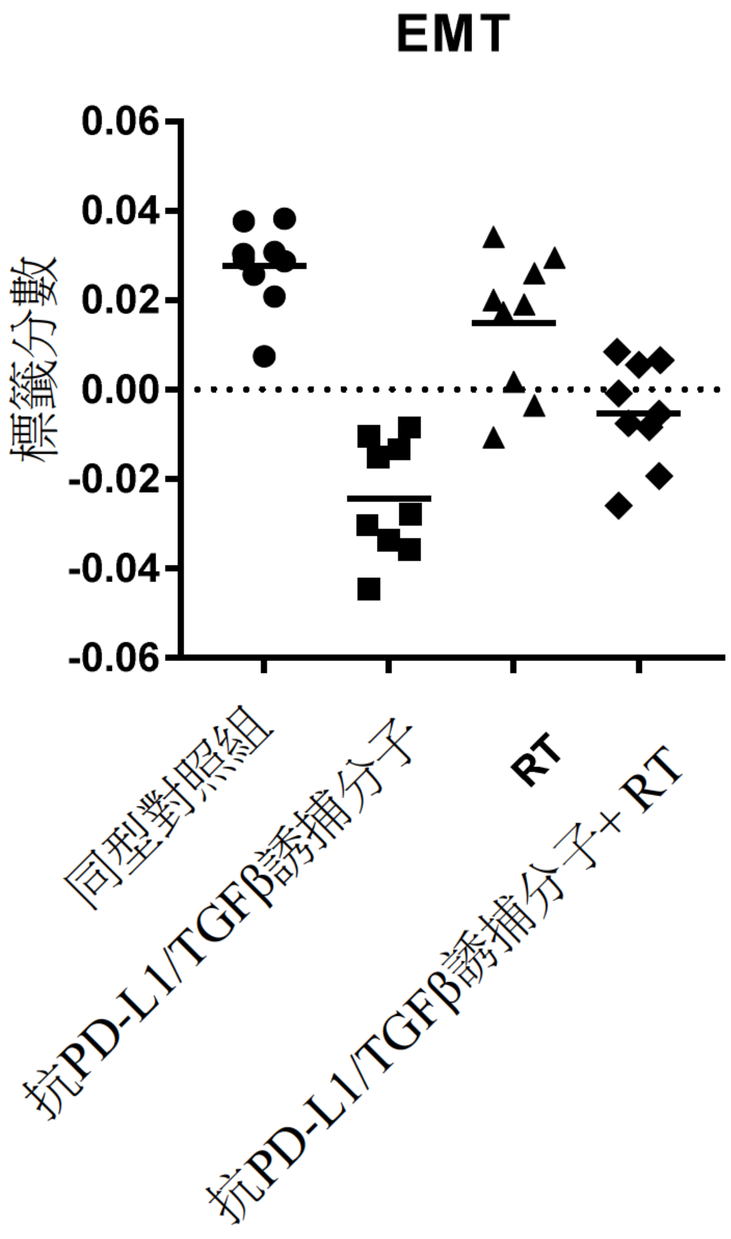
【圖12A】


肌纖維母細胞
(αSMA%)
平均值±SEM
15
10
5
0
ns
***
**
Nv
同型對照組
抗PD-L1
誘捕分子對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子

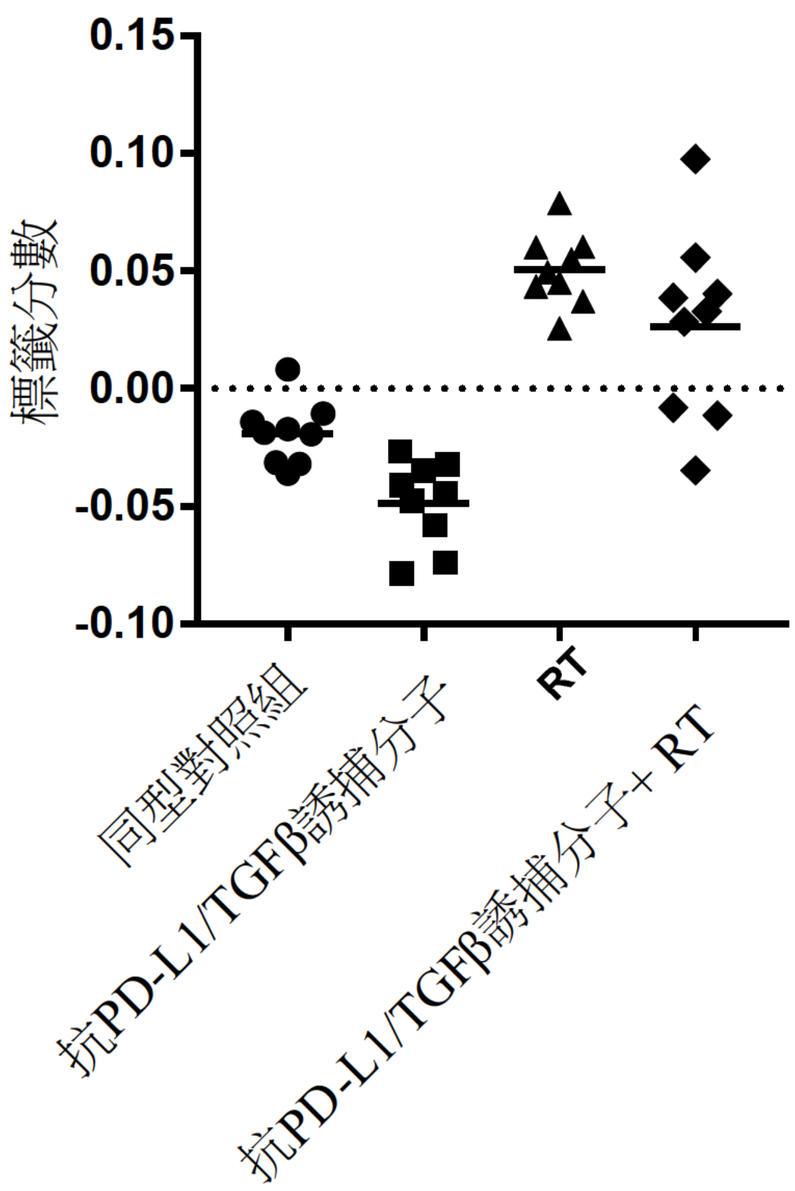
【圖12B】


磷酸SMAD 2/3/總SMAD 2/3比率
(在450下之吸光度/g組織)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
ns
ns
***
Nv
同型對照組
抗PD-L1
誘捕分子對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子

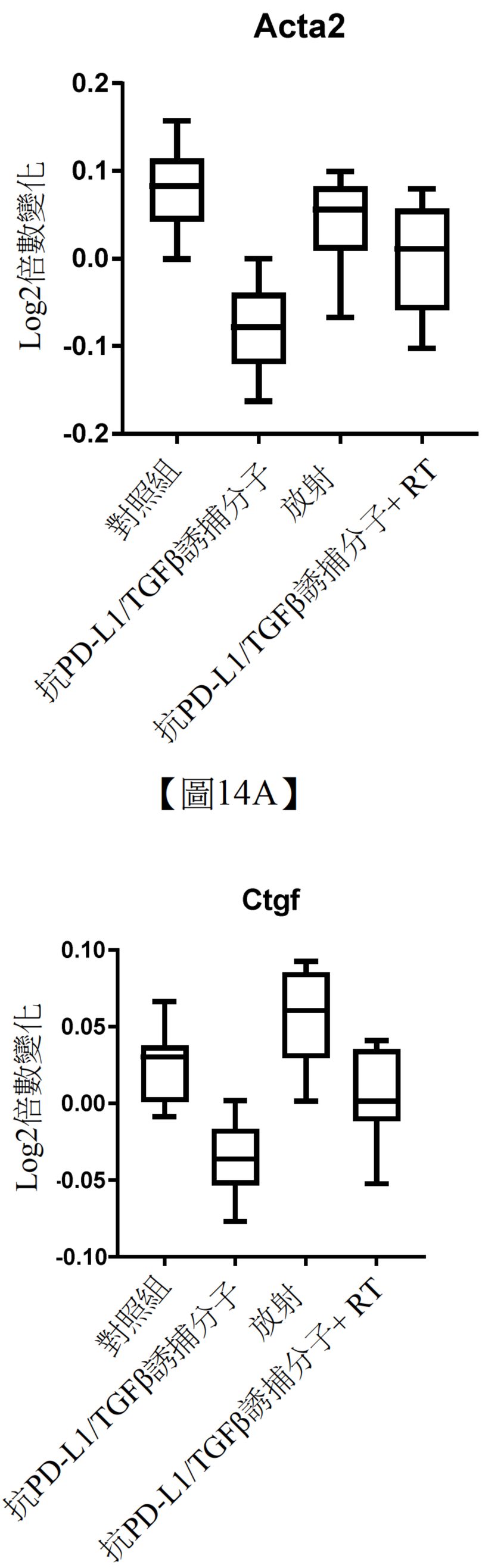
【圖12C】


EMT
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
-0.06
標籤分數
同型對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
RT
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

【圖13A】


促纖維化
0.15
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
標籤分數
同型對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
RT
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

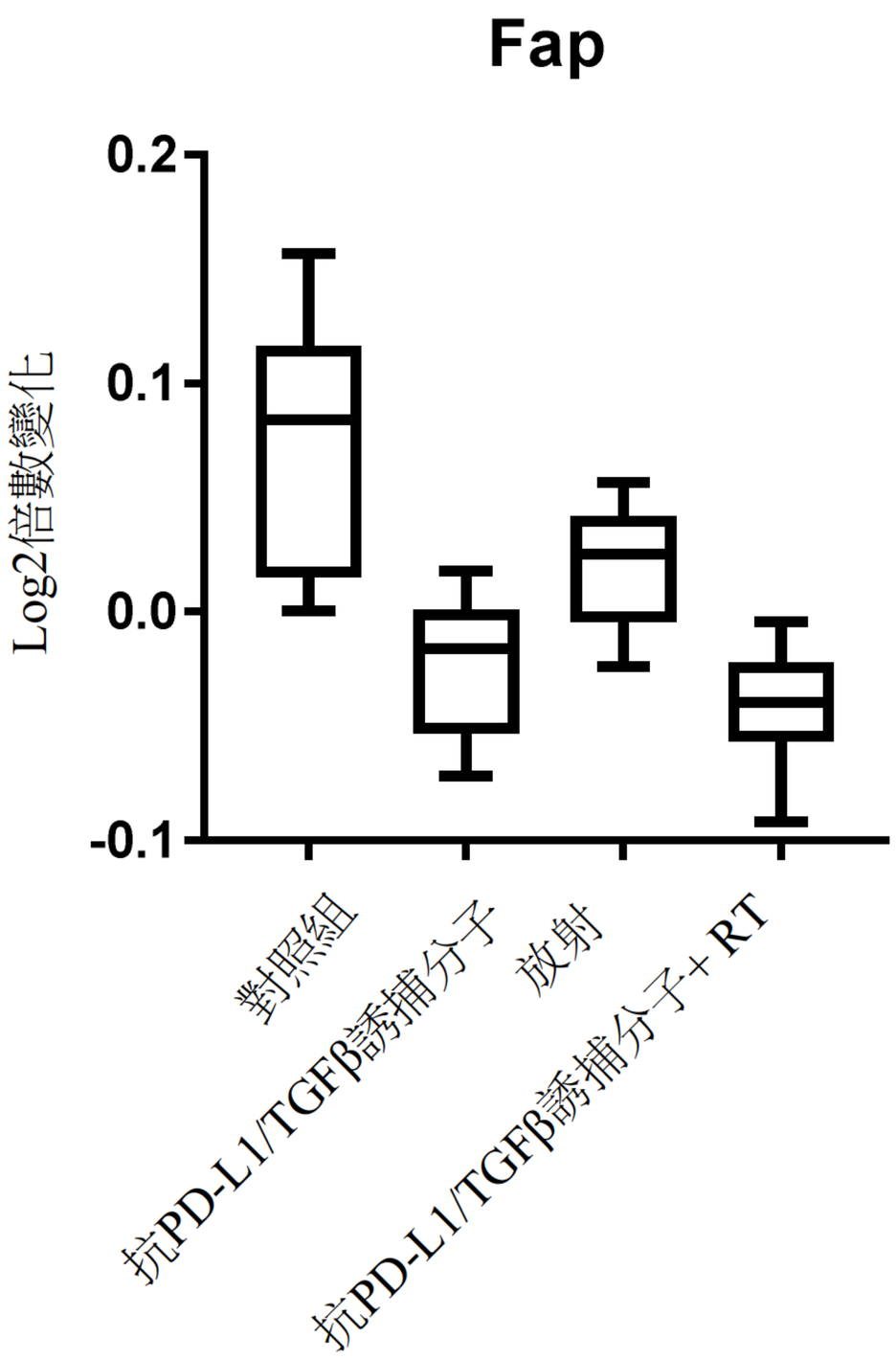
【圖13B】


Acta2
0.2
0.1
0.0
-0.1
-0.2
Log2倍數變化
對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
放射
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

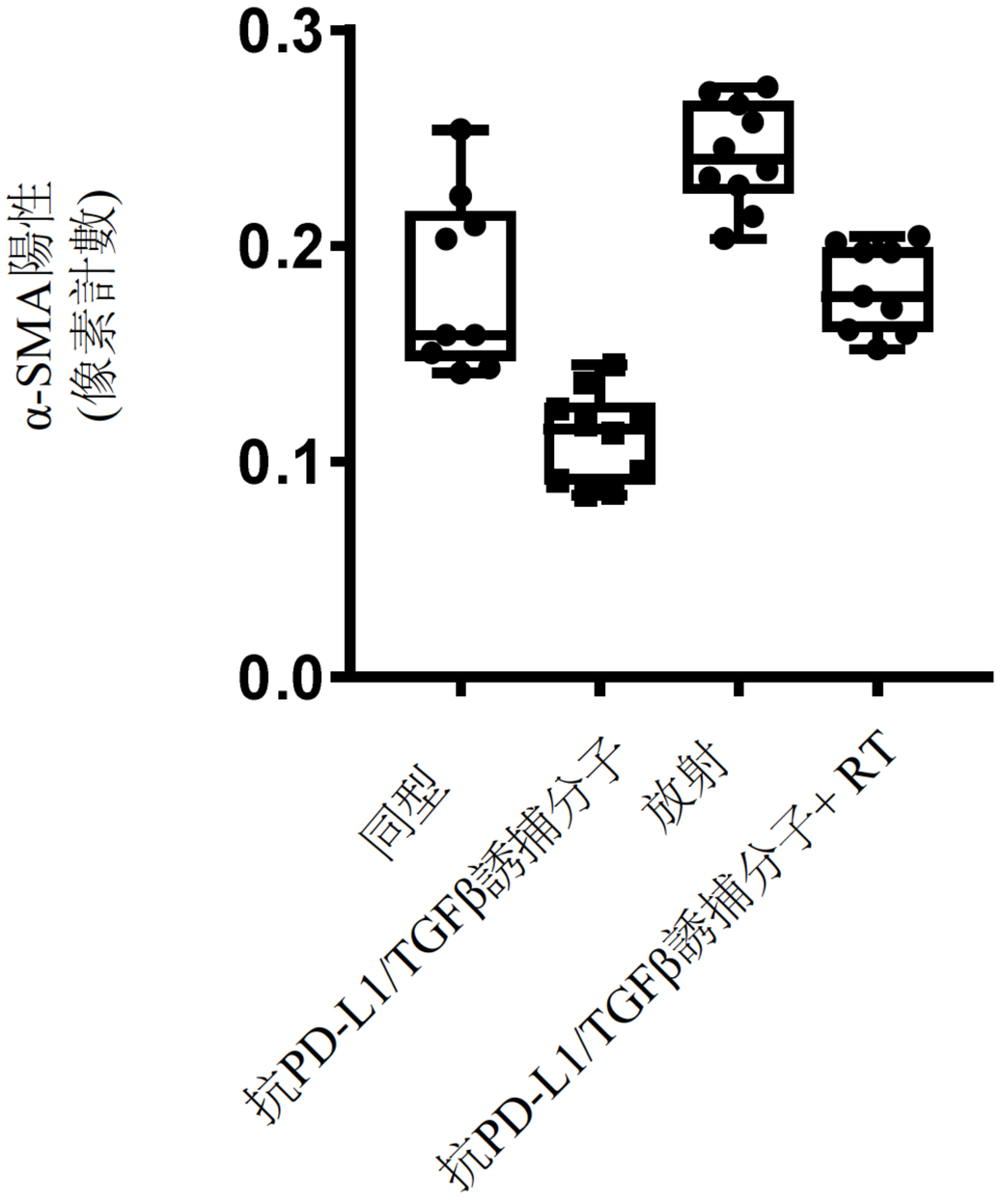
【圖14A】

Ctgf
0.10
0.05
0.00
-0.05
-0.10
Log2倍數變化
對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
放射
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

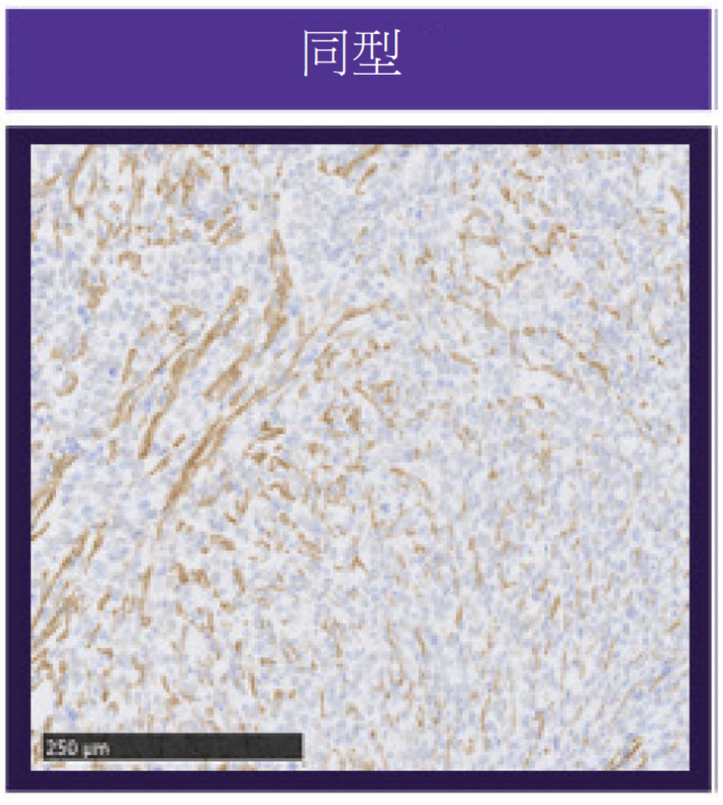
【圖14B】


Fap
0.2
0.1
0.0
-0.1
Log2倍數變化
對照組
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
放射
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

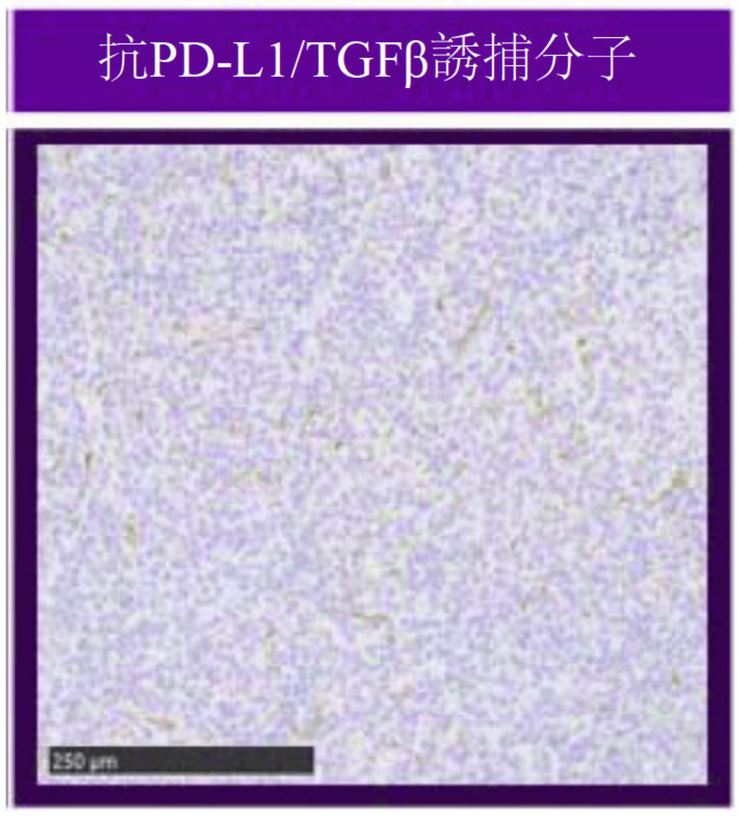
【圖14C】


aSMA定量
α-SMA陽性
(像素計數)
0.3
0.2
0.1
0.0
同型
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子
放射
抗PD-L1/TGFβ誘捕分子+ RT

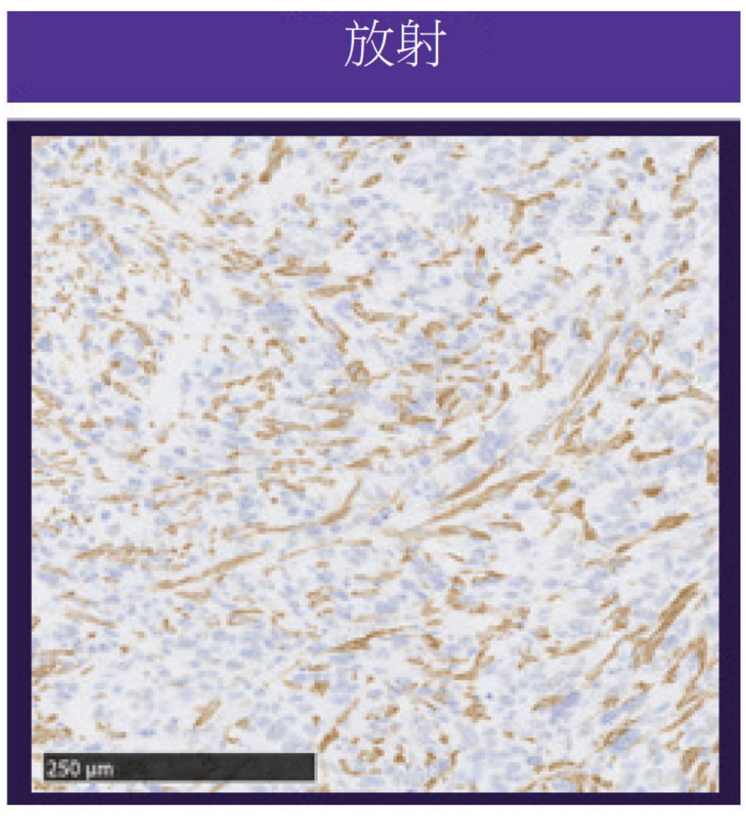
【圖15】



【圖16A】

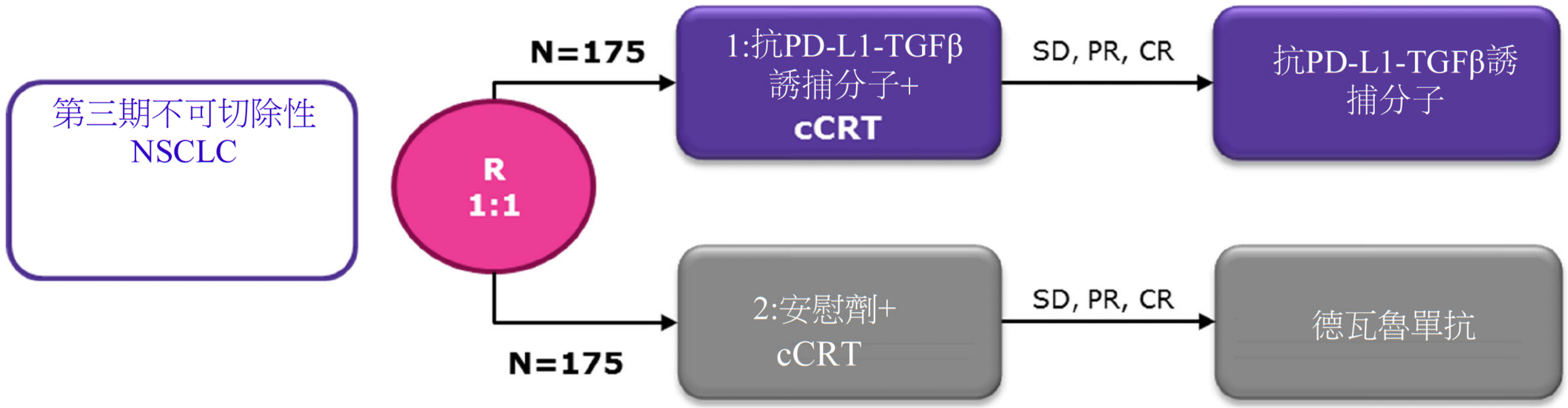


【圖16B】



【圖16C】

【圖16D】


第三期不可切除性
NSCLC
R
1:1
N=175
1:抗PD-L1-TGFβ
誘捕分子+
cCRT
SD, PR, CR
抗PD-L1-TGFβ誘
捕分子
N=175
2:安慰劑+
cCRT
SD, PR, CR
德瓦魯單抗

【圖17】