

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020 年 4 月 30 日 (30.04.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/083338 A1

(51) 国际专利分类号:

A61K 31/519 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/113009

(22) 国际申请日: 2019 年 10 月 24 日 (24.10.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201811248478.0 2018 年 10 月 25 日 (25.10.2018) CN

(71) 申请人: 江苏恒瑞医药股份有限公司 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(72) 发明人: 曹永 (CAO, Yong); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。王富济 (WANG, Fuji); 中国江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号, Jiangsu 222047 (CN)。

(74) 代理人: 北京戈程知识产权代理有限公司 (GE CHENG & CO., LTD.); 中国北京市东城区东长安街 1 号东方广场东三办公楼 19 层程伟 (David W.Cheng), Beijing 100738 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区

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

本国际公布:

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

(54) **Title:** USE OF COMBINATION OF IRINOTECAN, IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR, AND 5-FU IN PREPARATION OF DRUGS FOR TREATING TUMOR DISEASES

(54) 发明名称: 伊立替康联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途

(57) **Abstract:** Provided in the present application is use of a combination of Irinotecan, an immune checkpoint inhibitor, and 5-FU in preparation of drugs for preventing or treating tumor diseases. Specifically, provided in the present application is use of a combination of Irinotecan or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a PD-L1 antibody or antigen binding segment, and 5-FU in preparation of drugs for preventing or treating tumor diseases.

(57) 摘要: 本申请提供了伊立替康联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。具体而言, 本申请提供了伊立替康或其可药用盐联合 PD-L1 抗体或抗原结合片段和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。



WO 2020/083338 A1

伊立替康联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备治疗肿瘤疾病的药物中的用途

技术领域

本申请属于医药领域，涉及伊立替康联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

背景技术

恶性肿瘤是危害人们生命健康的重大疾病。近年来，随着肿瘤生物学及相关学科的飞速发展，针对肿瘤细胞内异常信号系统靶点的特异性抗肿瘤药物是新药研发的焦点。同时，多种抗肿瘤药物联合用于治疗肿瘤疾病也是科学研究的热点。

食管癌是指发生于食管黏膜上皮的一类恶性肿瘤，在全球范围内肿瘤发病率占第 8 位，死亡率占第 6 位，超过 50% 的食管癌发生在中国。2015 年，我国新发食管癌患者 47.79 万；2001-2011 年，在男性肿瘤中的发病率居于第 5 位，死亡率居于第 4 位，在女性中的发病率和死亡率则呈现逐年下降的趋势。晚期食管癌一线化疗目前尚无公认的标准化疗方案，大多采用含铂或/和以氟尿嘧啶为基础的方案，有效率为 25%~35%，顺铂联合 5-FU 对比单药顺铂没有显示生存优势。因此探索新的一线化疗方案成为亟待解决的问题。

伊立替康是喜树碱的半合成衍生物。喜树碱可特异性地与拓扑异构酶 I 结合，后者诱导可逆性单链断裂，从而使 DNA 双链结构解旋；伊立替康及其活性代谢物 SN-38 可与拓扑异构酶 I-DNA 复合物结合，从而阻止断裂单链的再连接。现有研究提示，伊立替康的细胞毒作用归因于 DNA 合成过程中，复制酶与拓扑异构酶 I-DNA-伊立替康（或 SN-38）三联复合物相互作用，从而引起 DNA 双链断裂。目前，伊立替康在临床上主要用于晚期大肠癌患者的治疗。

5-氟尿嘧啶(5-FU 或 KU)是用在癌症治疗中的嘧啶类似物药物。它通过不可逆抑制胸苷酸合成酶来起作用，属于抗代谢药。L. Assersohn 等公开了伊立替康联合 5-氟尿嘧啶二线治疗晚期胃食管癌的临床研究 (*Annals of Oncology* 15: 64-69, 2004)，具体方案为伊立替康 $180\text{mg}/\text{m}^2$ +5-氟尿嘧啶 $400\text{mg}/\text{m}^2$ +5-氟尿嘧啶 $1200\text{mg}/\text{m}^2$ 持续泵注 48h，每 2 周重复 1 次。38 例晚期胃食管癌患者中，食管癌占 39.5%，组织学类型为腺癌的患者占 92.1%。总有效率为 29%，mPFS 为 3.7 个月，mOS 为 6.4 个月。

PD-1（程序性死亡受体 1）抗体可以特异性识别并结合淋巴细胞表面 PD-1，阻断 PD-1/PD-L1 信号通路，进而激活 T 细胞对肿瘤的免疫杀伤作用，调动机体免疫系统而清除体内肿瘤细胞。PD-1 有两个配体，分别为 PD-L1 和 PD-L2。PD-L1 主要表达于 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞和树突状细胞(dendritic cell, DC)上，在活化后细胞上的表达能够进行上调。PD-L1 通过和 PD-1 及 B7-1 的结合抑制免疫系统，很多肿瘤细胞及肿瘤组织微环境的免疫细胞表达 PD-L1。新的研究发现乳腺癌、肺癌、胃癌、肠癌、肾癌、黑素瘤、非小细胞肺癌、结肠癌、膀胱癌、卵巢癌、胰腺癌及肝癌等人类肿瘤组织中检测到高 PD-L1 蛋白的表达，且 PD-L1 的表达水平和患者的临床及预后紧密相关。由于 PD-L1 起到第二信号通路抑制 T 细胞增殖的作用，所以阻断 PD-L1 / PD-1 之间结合成为了肿瘤免疫治疗领域一个非常有潜力的新兴靶点。而 PD-1、PD-L1 抗体等免疫检查点抑制剂与其他药物联合治疗目前也是热门的研究领域。目前已公开了一系列抗 PD-L1 抗体，其中，WO2017084495 公开了一系列 PD-L1 抗体，能够有效地提高抑治肿瘤发生和发展的效果。其中代号为 HRP00052 的 PD-L1 抗体治疗效果优异。

一项来自日本的单臂研究（W. Joost Lesterhuis, et al, The Journal of Clinical Investigation, 2011, 128(1):3100-3108）报道了将 Nivolumab 用于经氟尿嘧啶类/铂类/紫杉类药物化疗失败或不可耐受的晚期食管鳞癌患者的疗效和安全性，64 例可评估疗效。独立评估后的 ORR 为 17%，其中 1 例获得 CR，中位 PFS 和 OS 分别为 1.5 个月和 2.3 个月。

本申请提供了一种伊立替康联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途，并显示了良好的抑瘤效果。

发明内容

本申请提供了伊立替康或其可药用盐联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

在某些实施方式中，所述的伊立替康或其可药用盐以脂质体的形式施用。优选的伊立替康脂质体含有伊立替康或其可药用盐，中性磷脂以及胆固醇，其中所述胆固醇与中性磷脂的重量比为 1：3~5，优选为 1：3.5~4.5，最优选为 1：4。

伊立替康或其可药用盐与中性磷脂的重量比为 1：2~5，优选 1：2.5-4，最优选为 1：4。

在优选的实施方案中，所述中性磷脂选自氢化大豆磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、卵磷脂、心磷脂中的一种或几种，优选氢化大豆磷脂。

在优选的实施方案中，所述脂质体还含有亲水性高分子的脂质衍生物，优选是培化磷脂酰乙醇胺 DSPE-PEG₂₀₀₀。

在某些实施方式中，所述免疫检查点抑制剂选自 PD-L1 抗体或抗原结合片段。

在某些实施方式中，所述的 PD-L1 抗体或抗原结合片段任意 1 个选自以下的 CDR 区序列或其突变序列：抗体重链可变区 HCDR 区序列： SEQ ID NO: 1-3；和抗体轻链可变区 LCDR 区序列： SEQ ID NO: 4-6；

具体如下：

HCDR1 选自：

SYWMH SEQ ID NO: 1

HCDR2 选自：

RI GPNSG FTSYNEKFKN SEQ ID NO: 2

HCDR3 选自：

GGSSYDYFDY SEQ ID NO: 3

LCDR1 选自：

RASESVSIHGTHLMH SEQ ID NO: 4

LCDR2 选自：

AASNLES SEQ ID NO: 5

LCDR3 选自：

QQSFEDPLT SEQ ID NO: 6。

在某些实施方式中，所述 PD-L1 抗体或抗原结合片段包含和氨基酸序列：SEQ ID NO: 4，SEQ ID NO: 5，SEQ ID NO: 6 具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或 99% 序列一致性的轻链可变区 CDR 序列，和氨基酸序列：SEQ ID NO: 1，SEQ ID NO: 2 和 SEQ ID NO: 3 具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或 99% 序列一致性的重链可变区 CDR 序列。

在某些实施方式中，所述 PD-L1 抗体或抗原结合片段可选自鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体，人抗体，优选人源化抗体。

在某些实施方式中，所述 PD-L1 抗体或抗原结合片段包含和氨基酸序列 SEQ ID NO: 7 具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或 99% 序列一致性的重链可变区序列，和氨基酸序列 SEQ ID NO:

8 具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或 99% 序列一致性的轻链可变区序列。

在某些实施方式中，所述的 PD-L1 抗体或抗原结合片段进一步包含人源 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 或其变体的重链恒定区，优选包含人源 IgG2 或 IgG4 重链恒定区，更优选包含引入 F234A 和 L235A 突变的 IgG4 重链恒定区；所述人源化抗体轻链进一步包含人源 κ 、 λ 链或其变体的恒定区。

在某些实施方式中，所述 PD-L1 抗体或抗原结合片段包含和氨基酸序列 SEQ ID NO: 9 具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或 99% 序列一致性的重链可变区序列，和氨基酸序列 SEQ ID NO: 11 具有至少 85%，86%，87%，88%，89%，90%，91%，92%，93%，94%，95%，96%，97%，98%，或 99% 序列一致性的轻链序列。

在某些实施方式中，所述的 PD-L1 抗体或抗原结合片段的重链序列为 SEQ ID NO: 9，轻链序列为 SEQ ID NO: 11。

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIGPNS
GFTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYWGQGTTVT
VSS

SEQ ID NO: 7

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQQKPGQPPKLLIYAASNLE
SGVPARFSGSGSGTDFTLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 8

注：序列中斜体为 FR 序列；下划线为 CDR 序列。

重链序列

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGRIG
PNSGFTSYNEKFKNRVTMTRDTSTSTVYMELSLRSEDTAVYYCARGGSSYDYFDYW
GQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTSWNSGALTSG
VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP
CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHN
AKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR
EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGS

FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO: 9

重链序列编码基因序列

CAGGTGCAACTGGTGCAGAGCGGTGCCGAGGTGAAGAAGCCTGGCGCAAGCG
TGAAAGTGAGCTGCAAGGCCAGCGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGATGCACTGG
GTGAGGCAGGCCCTGGACAGGGCCTGGAGTGGATGGGCAGGATCGGGCCCAACA
GTGGTTTCACTAGCTACAATGAAAAGTTCAAGAACAGGGTAACCATGACCAGGGAC
ACCTCCACCAGCACAGTGTATATGGAGCTGAGCAGCCTGAGGAGCGAGGACACCG
CCGTGTACTACTGTGCCAGAGGCGGCAGCAGCTACGACTACTTCGACTATTGGGGC
CAGGGCACCAACCGTGACCGTGAGCAGTGCTTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCC
CCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTG
GTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGAC
CAGCGGCGTGACACCTTCCCGGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCA
GCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAGACCTACACCTGCAA
CGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATAT
GGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAGCACCTGAGGCTGCTGGGGGACCATCAGTCTT
CCTGTTCCCCC AAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCA
CGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTA
CGTGGATGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTC
AACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAA
CGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG
AAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGC
CCCCATCCCAGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAA
AGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG
AACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTA
CAGCAGGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGC
TCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTC
TCTGGGTAAATGA

SEQ ID NO: 10

轻链序列

DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIHGTHLMHWYQOKPGQPPKLLIYAASN
LESGVPARFSGSGSTDFLTINPVEAEDTANYYCQQSFEDPLTFGQGTKLEIKRTVAAP
SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS
TYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 11

轻链序列编码基因序列:

GACATCGTGCTGACCCAGAGTCCCGCCTCACTTGCCGTGAGCCCCGGTCAGAG
GGCCACCATCACCTGTAGGGCCAGCGAGAGCGTGAGCATCCACGGCACCCACCTGA
TGCACTGGTATCAACAGAAACCCGGCCAGCCCCCAAAACTGCTGATCTACGCCGCC
AGCAACCTGGAGAGCGGCGTGCCCGCCAGGTTCAGCGGCTCCGGCAGCGGCACCG
ACTTCACCCTCACTATCAACCCCGTGGAGGCCGAGGACACCGCCAACTACTACTGC
CAGCAGAGCTTCGAGGACCCCTGACCTTCGGCCAGGGCACCAAGCTGGAGATCA
AGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGA
AATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCA
AAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTC
ACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCTGACGCTGA
GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGG
CCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTGA

SEQ ID NO: 12

在某些实施方式中,所述肿瘤选自恶性肿瘤、良性肿瘤;所述恶性肿瘤选自食管癌。所述食管癌包括但不限于食管鳞癌和食管腺癌。

在某些实施方式中,所述肿瘤选自晚期肿瘤、复发难治性肿瘤、经化疗药物治疗失败和/或复发肿瘤、经放疗失败和/或复发肿瘤、经靶向药物治疗失败和/或复发肿瘤、经免疫治疗失败和/或复发肿瘤。

在某些优选的实施方式中,所述肿瘤选自晚期食管癌、复发性食管癌、远处转移食管癌。

在某些实施方式中,所述的伊立替康的可药用盐为盐酸盐。伊立替康以及它们的脂质体,以盐酸伊立替康计,以40~200 mg/m²的剂量施用,例如可以是40 mg/m²、41 mg/m²、42 mg/m²、43 mg/m²、44 mg/m²、45 mg/m²、46 mg/m²、47 mg/m²、48 mg/m²、49 mg/m²、50 mg/m²、51 mg/m²、52 mg/m²、53 mg/m²、54 mg/m²、55 mg/m²、56 mg/m²、57 mg/m²、58 mg/m²、59 mg/m²、60 mg/m²、61 mg/m²、62 mg/m²、63 mg/m²、64 mg/m²、65 mg/m²、66 mg/m²、67 mg/m²、68 mg/m²、69 mg/m²、70 mg/m²、71 mg/m²、72 mg/m²、73 mg/m²、74 mg/m²、75 mg/m²、76 mg/m²、77 mg/m²、78 mg/m²、79 mg/m²、80 mg/m²、81 mg/m²、82 mg/m²、83 mg/m²、84 mg/m²、85 mg/m²、86 mg/m²、87 mg/m²、88 mg/m²、89 mg/m²、90 mg/m²、95 mg/m²、100 mg/m²、105 mg/m²、110 mg/m²、115 mg/m²、120 mg/m²、130 mg/m²、140 mg/m²、150 mg/m²、160 mg/m²、170 mg/m²、180 mg/m²、190 mg/m²、200 mg/m²。

在某些实施方式中, 所述 5-氟尿嘧啶的给药剂量为 1000-3000mg/m², 可以为 1000mg/m²、1100mg/m²、1200mg/m²、1300mg/m²、1400mg/m²、1500mg/m²、1600mg/m²、1700mg/m²、1800mg/m²、1900mg/m²、2000mg/m²、2100mg/m²、2200mg/m²、2300mg/m²、2400mg/m²、2500mg/m²、2600mg/m²、2700mg/m²、2800mg/m²、2900mg/m²、3000mg/m²。

在某些实施方式中, 所述的免疫检查点抑制剂剂量选自 1-50mg/kg, 优选自 1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、11mg/kg、12mg/kg、13mg/kg、14mg/kg、15mg/kg、16mg/kg、17mg/kg、18mg/kg、19mg/kg、20mg/kg、21mg/kg、22mg/kg、23mg/kg、24mg/kg、25mg/kg、26mg/kg、27mg/kg、28mg/kg、29mg/kg、30mg/kg、31mg/kg、32mg/kg、33mg/kg、34mg/kg、35mg/kg、36mg/kg、37mg/kg、38mg/kg、39mg/kg、40mg/kg、42mg/kg、45mg/kg、47mg/kg、50mg/kg, 更优选 1mg/kg、3mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、30mg/kg、40mg/kg。

在某些实施方式中, 所述的免疫检查点抑制剂剂量选自 50-3000mg, 优选自 50mg、60mg、70mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650 mg、700 mg、750 mg、800 mg、850 mg、900 mg、950 mg、1000 mg、1050 mg、1100 mg、1150 mg、1200 mg、1250 mg、1300 mg、1350 mg、1400 mg、1450 mg、1500 mg、1550 mg、1600 mg、1650 mg、1700 mg、1750 mg、1800 mg、1850 mg、1900 mg、1950 mg、2000 mg、2050 mg、2100 mg、2150 mg、2200 mg、2250 mg、2300 mg、2350 mg、2400 mg、2450 mg、2500 mg、2550 mg、2600 mg、2650 mg、2700 mg、2750 mg、2800 mg、2850 mg、2900 mg、2950 mg、3000 mg。

本申请所述联合的给药途径选自经口给药、胃肠外给药、经皮给药, 所述胃肠外给药包括但不限于静脉注射、皮下注射、肌肉注射。

本申请进一步涉及伊立替康或其可药用盐联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途, 其中伊立替康或其可药用盐的给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次、一月一次、五周一次、六周一次。其中 5-FU 的给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次、一月一次。免疫检查点抑制剂的给药频次可以是一日一次、一日二次、一日三次、一周一次、二周一次、三周一次、一月一次、五周一次、六周一次。

在某些实施方式中, 伊立替康或其可药用盐的给药频次为每 2 周为一个给药周期, 每周期给药一次, 剂量为 60mg/m² 或 80mg/m²; 5-FU 的给药频次为每 2 周为一个给药周期, 每周期给药一次, 剂量为 2400mg/m²; 免疫检查点抑制剂的给药频次为每 2 周为一

个给药周期，每周期给药一次，剂量为 10mg/kg。

在某些实施方式中，在施用伊立替康或其可药用盐、5-FU 或免疫检查点抑制剂药物时由于毒副作用等原因导致患者不能耐受的，可适当调整药物的剂量以及给药频次。

本申请所述的方案中，所述的联合任选的还包含其他组分，所述其他组分包括但不限于其他抗肿瘤药等。

本申请还提供了一种治疗肿瘤疾病的方法，包括向患者施用伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU。

在某些实施方式中，所述患者既往未接受过系统抗肿瘤治疗。

在某些实施方式中，所述患者接受过新辅助/辅助和根治性同步放化疗，且末次化疗时间至复发或进展时间超过 6 个月。

本申请还涉及一种包含伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU，以及一种或多种药用载体、赋形剂、稀释剂的药物组合物。所述药物组合物可以制成药学上可接受的任一剂型。例如，可以配制为片剂、胶囊剂、丸剂、颗粒剂、溶液剂、混悬剂、糖浆剂、注射剂（包括注射液、注射用无菌粉末与注射用浓溶液）、栓剂、吸入剂或喷雾剂。

本申请所述的含伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU 的药物组合物，可以单独给药，或者与一种或多种治疗剂联合使用。

本申请还提供了一种药物包装盒，其中包装有本申请所述的伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU 的药物组合物。

本申请将伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU 联合给药，从而增强了抗肿瘤活性，以及改善了肿瘤疾病的治疗效果。

发明详述

本申请所用氨基酸三字母代码和单字母代码如 J. biol. chem, 243, p3558 (1968)中所述。

本申请所述的“抗体”指免疫球蛋白，是由两条相同的重链和两条相同的轻链通过链间二硫键连接而成的四肽链结构。免疫球蛋白重链恒定区的氨基酸组成和排列顺序不同，故其抗原性也不同。据此，可将免疫球蛋白分为五类，或称为免疫球蛋白的同种型，即 IgM、IgD、IgG、IgA 和 IgE，其相应的重链分别为 μ 链、 δ 链、 γ 链、 α 链、和 ϵ 链。同一类 Ig 根据其铰链区氨基酸组成和重链二硫键的数目和位置的差别，又可分为不同的亚类，如 IgG 可分为 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4。轻链通过恒定区的不同分为 κ 链或 λ 链。五类 Ig 中每类 Ig 都可以有 κ 链或 λ 链。

在本申请中，本申请所述的抗体轻链可进一步包含轻链恒定区，所述的轻链恒定区包含人源或鼠源的 κ 、 λ 链或其变体。

在本申请中，本申请所述的抗体重链可进一步包含重链恒定区，所述的重链恒定区包含人源或鼠源的 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其变体。

本申请的抗体包括鼠源抗体、嵌合抗体、人源化抗体，优选人源化抗体。

术语“鼠源抗体”在本申请中为根据本领域知识和技能制备的对人 PD-L1 的单克隆抗体。制备时用 PD-L1 抗原注射试验对象，然后分离表达具有所需序列或功能特性的抗体的杂交瘤。在本申请一个优选的实施方案中，所述的鼠源 PD-L1 抗体或其抗原结合片段，可进一步包含鼠源 κ 、 λ 链或其变体的轻链恒定区，或进一步包含鼠源 IgG1、IgG2、IgG3 或其变体的重链恒定区。

术语“嵌合抗体 (chimeric antibody)”，是将鼠源性抗体的可变区与人抗体的恒定区融合而成的抗体，可以减轻鼠源性抗体诱发的免疫应答反应。建立嵌合抗体，要先建立分泌鼠源性特异性单抗的杂交瘤，然后从小鼠杂交瘤细胞中克隆可变区基因，再根据需要克隆人抗体的恒定区基因，将小鼠可变区基因与人恒定区基因连接成嵌合基因后插入人载体中，最后在真核工业系统或原核工业系统中表达嵌合抗体分子。在本申请一个优选的实施方案中，所述的 PD-L1 嵌合抗体的抗体轻链进一步包含人源 κ 、 λ 链或其变体的轻链恒定区。所述的 PD-L1 嵌合抗体的抗体重链进一步包含人源 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 或其变体的重链恒定区。人抗体的恒定区可选自人源 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 或其变体的重链恒定区，优选包含人源 IgG2 或 IgG4 重链恒定区，或者使用氨基酸突变后无 ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, 抗体依赖的细胞介导的细胞毒作用) 毒性的 IgG4。

术语“人源化抗体 (humanized antibody)”，也称为 CDR 移植抗体 (CDR-grafted antibody)，是指将小鼠的 CDR 序列移植到人的抗体可变区框架，即不同类型的人种系抗体构架序列中产生的抗体。可以克服嵌合抗体由于携带大量小鼠蛋白成分，从而诱导的强烈的抗体可变抗体反应。此类构架序列可以从包括种系抗体基因序列的公共 DNA 数据库或公开的参考文献获得。如人重链和轻链可变区基因的种系 DNA 序列可以在“VBase”人种系序列数据库 (在因特网 www.mrccpe.com.ac.uk/vbase 可获得)，以及在 Kabat, E.A. 等人, 1991 Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第 5 版中找到。为避免免疫原性下降的同时，引起的活性下降，可对所述的人抗体可变区框架序列进行最少反向突变或回复突变，以保持活性。本申请的人源化抗体也包括进一步由噬菌体展示对 CDR 进

行亲和力和成熟后的人源化抗体。

本申请中所述的“抗原结合片段”，指具有抗原结合活性的 Fab 片段，Fab ‘片段，F(ab’) 2 片段，以及与人 PD-L1 结合的 Fv 片段 ScFv 片段。Fv 片段含有抗体重链可变区和轻链可变区，但没有恒定区，并具有全部抗原结合位点的最小抗体片段。一般地，Fv 抗体还包含在 VH 和 VL 结构域之间的多肽接头，且能够形成抗原结合所需的结构。也可以用不同的连接物将两个抗体可变区连接成一条多肽链，称为单链抗体 (single chain antibody) 或单链 Fv (sFv)。本申请的术语“与 PD-L1 结合”，指能与人 PD-L1 相互作用。本申请的术语“抗原结合位点”指抗原上不连续的，由本申请抗体或抗原结合片段识别的三维空间位点。

“一致性”是指两个多核苷酸序列之间或两个多肽之间的序列相似性。当两个比较序列中的位置均被相同碱基或氨基酸单体亚基占据时，例如如果两个 DNA 分子的每一个位置都被腺嘌呤占据时，那么所述分子在该位置是一致的。两个序列之间的一致性百分率是两个序列共有的匹配或一致位置数除以比较的位置数 $\times 100$ 的函数。例如，在序列最佳比对时，如果两个序列中的 10 个位置有 6 个匹配或一致，那么两个序列为 60% 一致性。一般而言，当比对两个序列而得到最大的一致性百分率时进行比较。

“给予”和“处理”当应用于动物、人、实验受试者、细胞、组织、器官或生物流体时，是指外源性药物、治疗剂、诊断剂或组合物与动物、人、受试者、细胞、组织、器官或生物流体的接触。“给予”和“处理”可以指例如治疗、药物代谢动力学、诊断、研究和实验方法。细胞的处理包括试剂与细胞的接触，以及试剂与流体的接触，其中所述流体与细胞接触。“给予”和“处理”还意指通过试剂、诊断、结合组合物或通过另一种细胞体外和离体处理例如细胞。“处理”当应用于人、兽医学或研究受试者时，是指治疗处理、预防或预防性措施，研究和诊断应用。“治疗”意指给予患者内用或外用治疗剂，例如包含本申请的任一种结合化合物的组合物，所述患者具有一种或多种疾病症状，而已知所述治疗剂对这些症状具有治疗作用。通常，在受治疗患者或群体中以有效缓解一种或多种疾病症状的量给予治疗剂，以诱导这类症状退化或抑制这类症状发展到任何临床可测量的程度。有效缓解任何具体疾病症状的治疗剂的量（也称作“治疗有效量”）可根据多种因素变化，例如患者的疾病状态、年龄和体重，以及药物在患者产生需要疗效的能力。通过医生或其它专业卫生保健人士通常用于评价该症状的严重性或进展状况的任何临床检测方法，可评价疾病症状是否已被减轻。尽管本申请的实施方案（例如治疗方法或制品）在缓解每个目标疾病症状方面可能无效，但是根据本领域已知的任何统计

学检验方法如 Student t 检验、卡方检验、依据 Mann 和 Whitney 的 U 检验、Kruskal-Wallis 检验 (H 检验)、Jonckheere-Terpstra 检验和 Wilcoxon 检验确定, 其在统计学显著数目的患者中应当减轻目标疾病症状。

本申请所述的“联合”是一种给药方式, 是指一定时间期限内给予至少一种剂量的伊立替康或其可药用盐和至少一种剂量的免疫检查点抑制剂, 以及至少一种剂量的 5-FU, 其中三种药物都显示药理学作用。所述的时间期限可以是一个给药周期内, 优选 4 周内, 3 周内, 2 周内, 1 周内, 或 24 小时以内, 更优选 12 小时以内。可以同时或依次给予伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU。这种期限包括这样的治疗, 其中通过相同给药途径或不同给药途径给予伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU。本申请所述联合的给药方式选自同时给药、独立地配制并共给药或独立地配制并相继给药。

“有效量”包含足以改善或预防医学疾病的症状或病症的量。有效量还意指足以允许或促进诊断的量。用于特定患者或兽医学受试者的有效量可依据以下因素而变化: 例如, 待治疗的病症、患者的总体健康情况、给药的方法途径和剂量以及副作用严重性。有效量可以是避免显著副作用或毒性作用的最大剂量或给药方案。

本申请中所述“毒性不可耐受”是指因药物引起的不良反应不能继续接受治疗。

无进展生存期 (PFS): 从随机开始到首次记录前例腺癌客观进展日期或到任何原因导致死亡的时间, 以先出现者为准。

总生存期 (OS) 指从随机期至任何原因导致死亡的期。末次随访时仍存活的受试者, 其 OS 以末次随访时间计为数据删失。失访的受试者, 其 OS 以失访前末次证实存活时间计为数据删失。数据删失的 OS 定义为从随机分组到删失的时间。

客观缓解率 (Objective response rate, ORR) 指肿瘤缩小达到一定并且保持一定时间的病人的比例, 包含了 CR 和 PR 的病例。采用实体瘤缓解评估标准 (RECIST 1.1 标准) 来评定肿瘤客观缓解。受试者在基线时必须伴有可测量的肿瘤病灶, 疗效评定标准根据 RECIST 1.1 标准分为完全缓解 (CR)、部分缓解 (PR)、稳定 (SD)、进展 (PD)。

缓解持续时间 (DoR): 首次 PR 或者 CR 至首次 PD 或者死亡的时间。

疾病控制率 (Disease Control Rate, DCR) 指经确认的完全缓解、部分缓解和疾病稳定 (≥ 8 周) 病例数在可评价疗效患者中的百分比。

靶病灶评估

完全缓解 (CR): 所有靶病灶消失, 全部病理淋巴结 (包括靶结节和非靶结节) 短

直径必须减少至 <10 mm。

部分缓解 (PR): 靶病灶直径之和比基线水平减少至少 30%。

疾病进展 (PD): 以整个实验研究过程中所有测量的靶病灶直径之和的最小值为参照, 直径和相对增加至少 20% (如果基线测量值最小就以基线值为参照); 除此之外, 必须满足直径和的绝对值增加至少 5 mm (出现一个或多个新病灶也视为疾病进展)。

疾病稳定 (SD): 靶病灶减小的程度没达到 PR, 增加的程度也没达到 PD 水平, 介于两者之间, 研究时可以直径之和的最小值作为参考。

非靶病灶的评估

完全缓解 (CR): 所有非靶病灶消失, 且肿瘤标记物恢复至正常水平。所有淋巴结为非病理尺寸 (短径 <10 mm)。

非完全缓解/非疾病进展: 存在一个或多个非靶病灶和/或持续存在肿瘤标记物水平超出正常水平。

疾病进展: 已存在的非靶病灶出现明确进展。注: 出现一个或多个新病灶也被视为疾病进展。

具体实施方式

实施例1: 盐酸伊立替康脂质体联合PD-L1抗体和5-FU一线治疗晚期食管鳞癌的临床试验

1、试验药物

盐酸伊立替康脂质体, 按照CN103120645A公开的方法依下表处方制备成伊立替康脂质体冻干粉针, 规格40mg/支。

表1: 伊立替康脂质体处方

成分	用量	比例 (%, W/V)
盐酸伊立替康	40mg ^a	0.5
氢化大豆磷脂酰胆碱	160mg	2.0
胆固醇	40mg	0.5
乙醇 (无水)	0.64ml ^b	8
培化磷脂酰乙醇胺	16mg	0.2
硫酸铵	634.28mg ^c	7.93

依地酸钙钠	1.6mg	0.02
无水磷酸氢二钠	71.6mg	0.89
磷酸二氢钠	131.6mg ^d	1.64
注射用水	8ml	8ml

注：a 40mg用量以不含结晶水的盐酸伊立替康（ $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl$ ）计，b终产品中基本去除，c终产品中基本去除，d为折算无水磷酸二氢钠用量，实际使用为一水磷酸二氢钠，因盐酸伊立替康有结晶水，且投料后有约8%的损失，实际投料时按照盐酸伊立替康：氢化大豆磷脂酰胆碱=3:10的比例投料。

5-氟尿嘧啶注射液，规格：250mg/支；研制单位：上海旭东海普药业有限公司。

PD-L1抗体，对应其代号为HRP00052，重链序列为SEQ ID NO: 9，轻链序列为SEQ ID NO: 11。规格：600mg/支。

2、入组受试者

- (1) 年龄18~70岁，男女皆可；
- (2) 经组织学或细胞学确诊的不可切除的局部晚期/复发（不能接受根治性放化疗或根治性放疗等根治性治疗）或远处转移的食管鳞癌；
- (3) 既往未接受过系统抗肿瘤治疗，或者对于接受过新辅助/辅助和根治性同步放化疗的患者，末次化疗时间至复发或进展时间超过6个月。

3、给药方法

经筛选合格的受试者给予盐酸伊立替康脂质体、HRP00052抗体和5-FU。

盐酸伊立替康脂质体剂量为每个周期60 kg/m^2 或80 kg/m^2 ，5-FU的剂量为每个周期2400 mg/m^2 ，HRP00052剂量为每个周期10 mg/kg 。三种药物的给药周期均为每2周一个为给药周期，每个周期的第一天给药。

4、试验结果

共入组23例受试者，其中22例受试者完成1次以上疗效评价（8例受试者完成1次疗效评价，11例受试者完成2次疗效评价，3例受试者完成3次疗效评价）。9例受试者PR，9例受试者SD，4例受试者PD，有效率见表1。整体不良事件的发生率、药物相关的 ≥ 3 级不良事件的发生率、药物相关的 $> 10\%$ 的不良事件的发生率见表2、表3、表4。其中不良事件伊立替康+5FU组数据为伊立替康制剂CAMPTOSAR®上市药品说明书中记载的不良反应数据。

表 1 本研究疗效

客观缓解率 (%)	伊立替康脂质体+PD-L1 抗体+5-FU (N=22)
ORR	40.9%
CR	0 (0%)
PR	9 (40.9%)
SD	9 (40.9%)
PD	4 (18.2%)

本研究客观缓解率为40.9%，高于既往伊立替康相关研究的客观缓解率，展现出了联合用药较好的抗肿瘤活性。

表 2 整体不良事件的发生率

病例数 (N=23)	例次	例数	发生率
不良事件	1046	21	91.30%
CTCAE≥3 级 AE	17	9	39.13%
严重不良事件	5	3	13.04%
导致永久停药的 AE	0	0	0%
特别关注不良事件	0	0	0%

表 3 与研究药物有关的≥3 级不良事件的发生率

不良事件名称	伊立替康脂质体+PD-L1 抗体+5-FU			伊立替康+5FU
	例次	例数	发生率	发生率
ANC 减少	5	4	17.39%	46.2%
恶心	2	2	8.70%	2.1%
厌食	2	2	8.70%	2.1%
低钠血症	2	1	4.35%	-
腹泻	3	1	4.35%	23%
胆红素升高	1	1	4.35%	3.5%
呕吐	1	1	4.35%	3.5%
白细胞降低	1	1	4.35%	17.4%

表 4 药物相关的>10%的不良事件的发生率

不良事件名称	伊立替康脂质体+PD-L1 抗体 +5-FU			伊立替康 +5Fu
	例次	例数	发生率	发生率
恶心	70	19	82.61%	66.9%
呕吐	31	13	56.52%	44.8%
乏力	47	12	52.17%	57.9%
腹泻	39	12	52.17%	77%
厌食	34	11	47.82%	35.2%
白细胞降低	28	10	43.47%	81.3%
中性粒细胞降低	18	8	34.78%	82.5%
体重下降	10	7	30.43%	-
腹痛	5	4	17.39%	17.2%
ALT 升高	5	4	17.39%	-
AST 升高	4	4	17.39%	-
发热	6	3	13.04%	22.1%
贫血	3	3	13.04%	97.2%

综合来看，伊立替康脂质体联合PD-L1抗体和5-FU一线治疗晚期食管鳞癌既体现出了药物的抗肿瘤活性，同时也展现的较好的安全性数据。

权利要求书：

1. 伊立替康或其可药用盐联合免疫检查点抑制剂和 5-FU 在制备预防或治疗肿瘤疾病的药物中的用途。

5

2. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述伊立替康或其可药用盐以脂质体的形式施用。

3. 根据权利要求 2 所述的用途，其中所述的伊立替康脂质体含有伊立替康或其可药用盐，中性磷脂以及胆固醇。

10

4. 根据权利要求 3 所述的用途，其中所述胆固醇与中性磷脂的重量比为 1: 3~5，优选 1: 3.5~4.5，最优选为 1: 4。

5. 根据权利要求 3 所述的用途，其中所述的伊立替康或其可药用盐与中性磷脂的重量比为 1: 2~5，优选 1: 2.5-4，最优选为 1: 4。

15

6. 根据权利要求 3 所述的用途，其中所述中性磷脂选自氢化大豆磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、卵磷脂、心磷脂中的一种或几种，优选氢化大豆磷脂。

20

7. 根据权利要求 3 所述的用途，其中，所述脂质体还含有亲水性高分子的脂质衍生物，优选是培化磷脂酰乙醇胺 DSPE-PEG₂₀₀₀。

8. 根据权利要求 1 所述的用途，其中所述免疫检查点抑制剂选自 PD-L1 抗体或抗原结合片段。

25

9. 根据权利要求 8 所述的用途，其中所述的 PD-L1 抗体或抗原结合片段任意 1 个选自以下的 CDR 区序列或其突变序列：抗体重链可变区 HCDR 区序列：SEQ ID NO: 1-3；和抗体轻链可变区 LCDR 区序列：SEQ ID NO: 4-6；具体如下：

30

HCDR1 选自：

SYWMH

SEQ ID NO: 1

HCDR2 选自:

RI GPNSG FTSYNEKFKN SEQ ID NO: 2

HCDR3 选自:

GGSSYDYFDY SEQ ID NO: 3

5 LCDR1 选自:

RASESVSIHGTHLMH SEQ ID NO: 4

LCDR2 选自:

AASNLES SEQ ID NO: 5

LCDR3 选自:

10 QQSFEDPLT SEQ ID NO: 6。

10. 根据权利要求 9 所述的用途, 其中所述的 PD-L1 抗体或抗原结合片段的重链可变区序列为 SEQ ID NO: 7, 轻链可变区序列为 SEQ ID NO: 8。

15 11. 根据权利要求 10 所述的用途, 其中所述的 PD-L1 抗体或抗原结合片段的重链序列为 SEQ ID NO: 9, 轻链序列为 SEQ ID NO: 11。

12. 根据权利要求 1-11 任意一项所述的用途, 其中所述肿瘤疾病选自恶性肿瘤、良性肿瘤; 优选食管癌, 更优选食管鳞癌和食管腺癌。

20

13. 根据权利要求 1-12 任意一项所述的用途, 其中所述肿瘤选自晚期肿瘤、复发难治性肿瘤、经化疗药物治疗失败和/或复发肿瘤、经放疗失败和/或复发肿瘤、经靶向药物治疗失败和/或复发肿瘤、经免疫治疗失败和/或复发肿瘤。

25 14. 根据权利要求 1-13 任意一项所述的用途, 其中所述肿瘤选自晚期食管癌、复发性食管癌、远处转移食管癌。

15. 根据权利要求 1-14 任意一项所述的用途, 其中所述的伊立替康的可药用盐为盐酸盐, 其剂量范围以盐酸伊立替康计, 选自 40-200 mg/m²。

30

16. 根据权利要求 1-15 任意一项所述的用途, 其中所述 5-FU 的给药剂量为

1000-3000mg/m²。

17. 根据权利要求 1-16 任意一项所述的用途，其中所述免疫检查点抑制剂剂量选自 1-50mg/kg。

5

18. 根据权利要求 1-17 任意一项所述的用途，其中所述免疫检查点抑制剂剂量选自 50-3000mg。

19. 药物组合物，包含权利要求 1 所述的伊立替康或其可药用盐、免疫检查点抑制剂和 5-FU，以及一种或多种可药用的赋形剂、稀释剂或载体。

10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/113009

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K, A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CPEA, TWABS, CNABS, JPABS, CNTXT, USTXT, WOTXT, EPTXT, CNKI, 万方, WANFANG, ISI Web of Science, Elsevier Science, GenBank: 免疫检查点, 抑制剂, 抗体, 伊立替康, 依立替康, 5-氟尿嘧啶, 5-FU, 肿瘤, 癌症, PD-L2, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CTLA-4, irinotecan, fluorouracil, fluracil, fluoroplex, CPT-11, cancer, tumor, 基于序列SEQ ID NOs: 1-9和11的检索, search based on SEQ ID NOs: 1-9 and 11														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>FUMET, J.D. et al. "Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) Plus Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <i>ESMO Open</i>, Vol. 3, No. (4), 19 June 2018 (2018-06-19), e000375, see page 8, discussion</td> <td>1-8, 12-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>FUMET, J.D. et al. "Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) Plus Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <i>ESMO Open</i>, Vol. 3, No. (4), 19 June 2018 (2018-06-19), e000375, see page 8, discussion</td> <td>9-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WEISS, G.J. et al. "A Prospective Pilot Study of Genome-Wide Exome and Transcriptome Profiling in Patients with Small Cell Lung Cancer Progressing after First-Line Therapy" <i>PLoS One</i>, Vol. 12, No. (6), 06 June 2017 (2017-06-06), e0179170, see description, page 1, last paragraph and page 7, paragraph 1, and figure 4</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	FUMET, J.D. et al. "Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) Plus Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <i>ESMO Open</i> , Vol. 3, No. (4), 19 June 2018 (2018-06-19), e000375, see page 8, discussion	1-8, 12-19	Y	FUMET, J.D. et al. "Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) Plus Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <i>ESMO Open</i> , Vol. 3, No. (4), 19 June 2018 (2018-06-19), e000375, see page 8, discussion	9-11	Y	WEISS, G.J. et al. "A Prospective Pilot Study of Genome-Wide Exome and Transcriptome Profiling in Patients with Small Cell Lung Cancer Progressing after First-Line Therapy" <i>PLoS One</i> , Vol. 12, No. (6), 06 June 2017 (2017-06-06), e0179170, see description, page 1, last paragraph and page 7, paragraph 1, and figure 4	1-19
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	FUMET, J.D. et al. "Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) Plus Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <i>ESMO Open</i> , Vol. 3, No. (4), 19 June 2018 (2018-06-19), e000375, see page 8, discussion	1-8, 12-19												
Y	FUMET, J.D. et al. "Phase Ib/II Trial Evaluating the Safety, Tolerability and Immunological Activity of Durvalumab (MEDI4736) (Anti-PD-L1) Plus Tremelimumab (Anti-CTLA-4) Combined with FOLFOX in Patients with Metastatic Colorectal Cancer" <i>ESMO Open</i> , Vol. 3, No. (4), 19 June 2018 (2018-06-19), e000375, see page 8, discussion	9-11												
Y	WEISS, G.J. et al. "A Prospective Pilot Study of Genome-Wide Exome and Transcriptome Profiling in Patients with Small Cell Lung Cancer Progressing after First-Line Therapy" <i>PLoS One</i> , Vol. 12, No. (6), 06 June 2017 (2017-06-06), e0179170, see description, page 1, last paragraph and page 7, paragraph 1, and figure 4	1-19												
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.														
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 13 January 2020		Date of mailing of the international search report 31 January 2020												
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/113009

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	OKAMOTO, M. et al. "Down-Regulation of PD-1 Ligands by Chemotherapeutic Agents via Inhibition of STAT3 Activity Enhances T Cell-Stimulating Ability of Dendritic Cell" <i>Cancer Research</i> , Vol. 74, No. (19 Supplement), 31 October 2014 (2014-10-31), article no. 5033, see discussion	1-19
Y	ORECCHIONI, S. et al. "Vinorelbine, Cyclophosphamide and 5-FU Effects on the Circulating and Intratumoural Landscape of Immune Cells Improve Anti-PD-L1 Efficacy in Preclinical Models of Breast Cancer and Lymphoma" <i>British Journal of Cancer</i> , Vol. 118, No. (10), 26 April 2018 (2018-04-26), pages 1329-1336, see abstract, and figures 3 and 4	1-19
Y	CN 107614529 A (SUZHOU SUNCADIA BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 19 January 2018 (2018-01-19) see description, paragraphs [0011]-[0024] and [0036]-[0040]	9-11
A	MARQUES, R.P. et al. "Triplet (FOLFOXIRI) versus Doublet (FOLFOX or FOLFIRI) Backbone Chemotherapy as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis" <i>Critical Reviews in Oncology/Hematology</i> , Vol. vol. 118, 25 August 2017 (2017-08-25), pp. 54-62	1-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/113009

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	107614529	A	19 January 2018	CA	3004804	A1	26 May 2017
				EP	3378871	A4	07 August 2019
				MX	2018005720	A	09 November 2018
				AU	2016357901	A1	24 May 2018
				US	2018334504	A1	22 November 2018
				BR	112018009064	A8	26 February 2019
				CN	107614529	B	12 November 2019
				TW	201718657	A	01 June 2017
				WO	2017084495	A1	26 May 2017
				CN	109608544	A	12 April 2019
				EP	3378871	A1	26 September 2018
				KR	20180071376	A	27 June 2018
				JP	2018536401	A	13 December 2018
				BR	112018009064	A2	30 October 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2019/113009

A. 主题的分类 A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/505(2006.01)i; A61K 39/395(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类														
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, SIPOABS, CPRSABS, CPEA, TWABS, CNABS, JPABS, CNTXT, USTXT, WOTXT, EPTXT, CNKI, 万方, ISI Web of Science, Elsevier Science, GenBank:免疫检查点, 抑制剂, 抗体, 伊立替康, 依立替康, 5-氟尿嘧啶, 5-FU, 肿瘤, 癌症, PD-L2, PD-1, PD-L1, LAG-3, TIM-3, CTLA-4, irinotecan, fluorouracil, fluracil, fluoroplex, CPT-11, cancer, tumor, 基于序列SEQ ID NOs: 1-9和11的检索														
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>Fumet JD等. "Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MED14736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLF0X in patients with metastatic colorectal cancer" ESMO Open, 第3卷, 第4期, 2018年 6月 19日 (2018 - 06 - 19), e000375, 参见第8页Discussion</td> <td>1-8, 12-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Fumet JD等. "Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MED14736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLF0X in patients with metastatic colorectal cancer" ESMO Open, 第3卷, 第4期, 2018年 6月 19日 (2018 - 06 - 19), e000375, 参见第8页Discussion</td> <td>9-11</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>Glen JW等. "A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy" PLoS ONE, 第12卷, 第6期, 2017年 6月 6日 (2017 - 06 - 06), e0179170, 参见第1页末段, 第7页首段, 图4</td> <td>1-19</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	Fumet JD等. "Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MED14736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLF0X in patients with metastatic colorectal cancer" ESMO Open, 第3卷, 第4期, 2018年 6月 19日 (2018 - 06 - 19), e000375, 参见第8页Discussion	1-8, 12-19	Y	Fumet JD等. "Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MED14736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLF0X in patients with metastatic colorectal cancer" ESMO Open, 第3卷, 第4期, 2018年 6月 19日 (2018 - 06 - 19), e000375, 参见第8页Discussion	9-11	Y	Glen JW等. "A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy" PLoS ONE, 第12卷, 第6期, 2017年 6月 6日 (2017 - 06 - 06), e0179170, 参见第1页末段, 第7页首段, 图4	1-19
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求												
X	Fumet JD等. "Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MED14736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLF0X in patients with metastatic colorectal cancer" ESMO Open, 第3卷, 第4期, 2018年 6月 19日 (2018 - 06 - 19), e000375, 参见第8页Discussion	1-8, 12-19												
Y	Fumet JD等. "Phase Ib/II trial evaluating the safety, tolerability and immunological activity of durvalumab (MED14736) (anti-PD-L1) plus tremelimumab (anti-CTLA-4) combined with FOLF0X in patients with metastatic colorectal cancer" ESMO Open, 第3卷, 第4期, 2018年 6月 19日 (2018 - 06 - 19), e000375, 参见第8页Discussion	9-11												
Y	Glen JW等. "A prospective pilot study of genome-wide exome and transcriptome profiling in patients with small cell lung cancer progressing after first-line therapy" PLoS ONE, 第12卷, 第6期, 2017年 6月 6日 (2017 - 06 - 06), e0179170, 参见第1页末段, 第7页首段, 图4	1-19												
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。														
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件														
国际检索实际完成的日期 2020年 1月 13日		国际检索报告邮寄日期 2020年 1月 31日												
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		授权官员 李洋 电话号码 62411031												

C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	Masato T等. "Down-regulation of PD-1 ligands by chemotherapeutic agents via inhibition of STAT3 activity enhances T cell-stimulating ability of dendritic cell" Cancer Research, 第74卷, 第19 Supplement期, 2014年 10月 31日 (2014 - 10 - 31), 第5033篇, 参见Discussion	1-19
Y	Stefania O等. "Vinorelbine, cyclophosphamide and 5-FU effects on the circulating and intratumoural landscape of immune cells improve anti-PD-L1 efficacy in preclinical models of breast cancer and lymphoma" British Journal of Cancer, 第118卷, 第10期, 2018年 4月 26日 (2018 - 04 - 26), 第1329-1336页, 参见摘要, 图3和4	1-19
Y	CN 107614529 A (苏州盛迪亚生物医药有限公司等) 2018年 1月 19日 (2018 - 01 - 19) 参见说明书第[0011]-[0024]和[0036]-[0040]段	9-11
A	Rui PM等. "Triplet (FOLFOXIRI) versus doublet (FOLFOX or FOLFIRI) backbone chemotherapy as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis" Critical Reviews in Oncology/Hematology, 第118卷, 2017年 8月 25日 (2017 - 08 - 25), 第54-62页	1-19

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/113009

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	107614529	A	2018年 1月 19日	CA	3004804	A1	2017年 5月 26日
				EP	3378871	A4	2019年 8月 7日
				MX	2018005720	A	2018年 11月 9日
				AU	2016357901	A1	2018年 5月 24日
				US	2018334504	A1	2018年 11月 22日
				BR	112018009064	A8	2019年 2月 26日
				CN	107614529	B	2019年 11月 12日
				TW	201718657	A	2017年 6月 1日
				WO	2017084495	A1	2017年 5月 26日
				CN	109608544	A	2019年 4月 12日
				EP	3378871	A1	2018年 9月 26日
				KR	20180071376	A	2018年 6月 27日
				JP	2018536401	A	2018年 12月 13日
				BR	112018009064	A2	2018年 10月 30日