202102545

(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 202102545 A

(43)公開日： 中華民國 110 (2021) 年 01 月 16 日

(21)申請案號：109111394　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 04 月 01 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/04/02　美國　62/828,177

(71)申請人：美商麥迪紐有限責任公司 (美國) MEDIMMUNE, LLC　(US)

美國

(72)發明人：庫瑪　拉克什 KUMAR, RAKESH (US)；古柏　邱傑瑞 COOPER, ZACHARY (US)；韓　阿尼斯 KHAN, ANIS (US)；英格勒特　賈德森 ENGLERT, JUDSON (US)；穆勒　南西　凱瑟琳 MUELLER, NANCY KATHRYN (US)；費特　查爾斯 FERTE, CHARLES (FR)；馬汀尼茲　羅德里格斯　帕伯羅 MARTINEZ RODRIGUEZ, PABLO (ES)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：86 項　圖式數：32　共 141 頁

(54)名稱

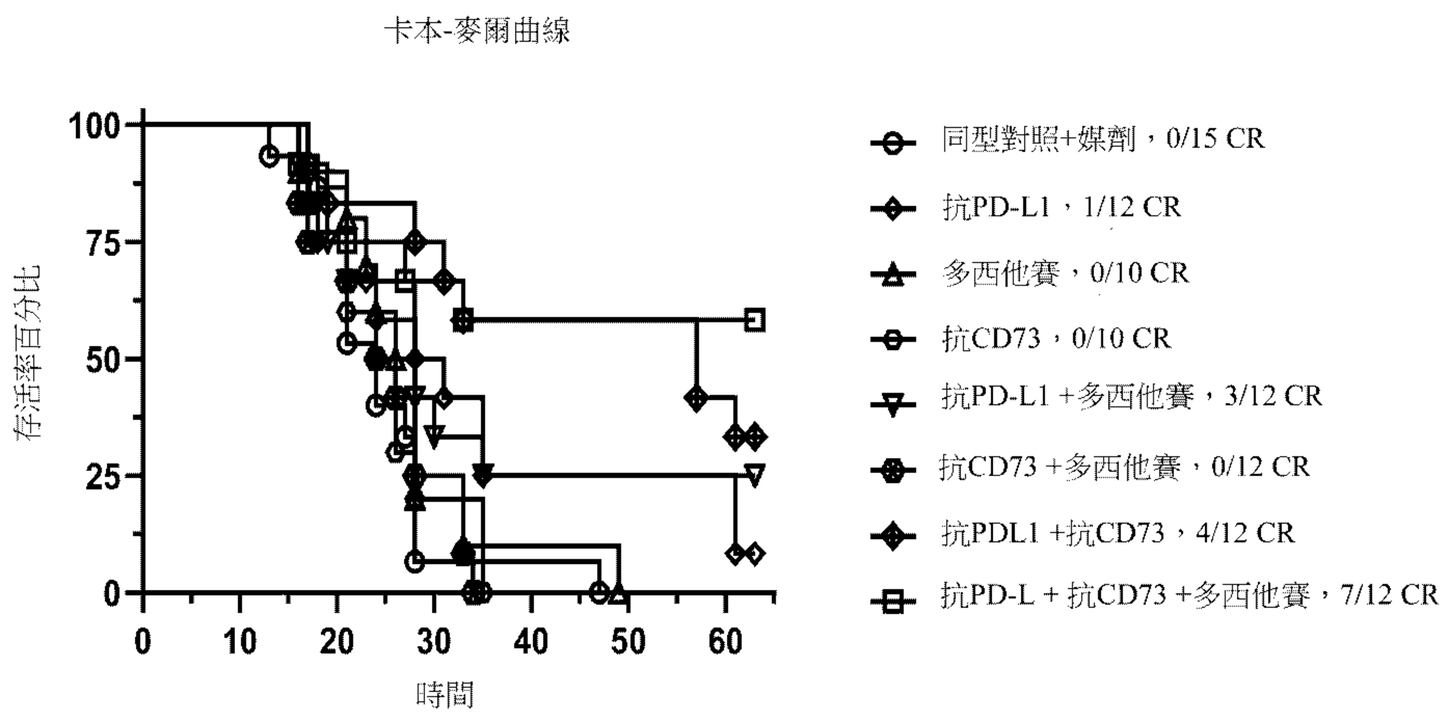
用於治療腫瘤之抗 CD73、抗 PD-L1 抗體及化學治療

(57)摘要

本發明係關於一種針對 CD73 之單株抗體或其抗原結合片段，及此抗體或其抗原結合片段治療腫瘤之用途。本發明亦關於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗 CD73 抗體或其抗原結合片段與針對計劃性死亡配體 1 (PD-L1) (亦稱為 B7 同系物 1 (B7-H1))之單株抗體或其抗原結合片段組合。本發明亦關於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗 CD73 抗體或其抗原結合片段與 PD-L1 抗體或其抗原結合片段及化學治療組合。

This disclosure relates to a monoclonal antibody directed against CD73 or an antigen-binding fragment thereof, and the use of such antibody or antigen-binding fragment thereof in the treatment of tumors. The disclosure also relates to methods for the treatment of tumors comprising administering to a patient in need thereof an anti-CD73 antibody or antigen-binding fragment thereof in combination with a monoclonal antibody directed against programmed death-ligand 1(PD-L1) also known as B7 homolog 1 (B7-H1), or an antigen-binding fragment thereof. The disclosure also relates to methods for the treatment of tumors comprising administering to a patient in need thereof an anti-CD73 antibody or antigen-binding fragment thereof in combination with a PD-L1 antibody or an antigen-binding fragment thereof and chemotherapy.

指定代表圖：


卡本-麥爾曲線
存活率百分比
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
50
60
時間
同型對照+媒劑，0/15 CR
抗PD-L1，1/12 CR
多西他賽，0/10 CR
抗CD73，0/10 CR
抗PD-L1 +多西他賽，3/12 CR
抗CD73 +多西他賽，0/12 CR
抗PDL1 +抗CD73，4/12 CR
抗PD-L + 抗CD73 +多西他賽，7/12 CR

【圖31I】

202102545

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於治療腫瘤之抗CD73、抗PD-L1抗體及化學治療

【英文發明名稱】

ANTI-CD73, ANTI-PD-L1 ANTIBODIES AND CHEMOTHERAPY FOR TREATING TUMORS

【中文】

本發明係關於一種針對CD73之單株抗體或其抗原結合片段，及此抗體或其抗原結合片段治療腫瘤之用途。本發明亦關於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗CD73抗體或其抗原結合片段與針對計劃性死亡配體1 (PD-L1) (亦稱為B7同系物1 (B7-H1))之單株抗體或其抗原結合片段組合。本發明亦關於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗CD73抗體或其抗原結合片段與PD-L1抗體或其抗原結合片段及化學治療組合。

【英文】

This disclosure relates to a monoclonal antibody directed against CD73 or an antigen-binding fragment thereof, and the use of such antibody or antigen-binding fragment thereof in the treatment of tumors. The disclosure also relates to methods for the treatment of tumors comprising administering to a patient in need thereof an anti-CD73 antibody or antigen-binding fragment thereof in combination with a monoclonal antibody directed against programmed death-ligand 1(PD-L1) also known as B7 homolog 1 (B7-H1), or an antigen-binding

fragment thereof. The disclosure also relates to methods for the treatment of tumors comprising administering to a patient in need thereof an anti-CD73 antibody or antigen-binding fragment thereof in combination with a PD-L1 antibody or an antigen-binding fragment thereof and chemotherapy.

【指定代表圖】

圖31I

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於治療腫瘤之抗CD73、抗PD-L1抗體及化學治療

【英文發明名稱】

ANTI-CD73, ANTI-PD-L1 ANTIBODIES AND CHEMOTHERAPY FOR TREATING TUMORS

【技術領域】

【0001】 本發明係關於一種針對抗團簇分化[CD]73 (CD73)之單株抗體或其抗原結合片段，及此類抗體或其抗原結合片段在治療腫瘤中之用途。本發明亦關於用於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗CD73抗體或其抗原結合片段與針對計劃性死亡配體1 (PD-L1) (亦稱為B7同系物1 (B7-H1))之單株抗體或其抗原結合片段組合。本發明亦關於用於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗CD73抗體或其抗原結合片段與PD-L1抗體或其抗原結合片段及/或化學治療組合。

【先前技術】

【0002】 CD73或胞外-5'-核苷酸酶(5'-NT)廣泛表現於許多組織中。此蛋白經由糖基化磷脂醯肌醇(GPI)鍵錨定至細胞膜，具有胞外酶活性且起信號轉導作用。CD73之主要功能為將細胞通常不可滲透之細胞外核苷酸(例如，5'-AMP)轉化為其可容易進入大部分細胞之對應核苷(例如，腺苷)。CD73藉由AMP之去磷酸化產生的腺苷已顯示在許多組織中調節腺苷受體接合，從而指示腺苷在細胞保護、細胞生長、血管生成及免疫抑制中起作用，且亦在腫瘤形成中起作用。

【0003】 腫瘤細胞上之CD73表現在數種類型癌症中有所報導，包

括結腸直腸癌、胰臟癌、膀胱癌、白血病、淋巴瘤、膠質瘤、神經膠母細胞瘤、黑素瘤、卵巢癌、甲狀腺癌、食道癌、前列腺癌及乳癌。CD73表現升高亦與腫瘤侵襲、轉移及患者存活時間縮短有關。CD73產生以腺苷含量增加為特徵之免疫抑制環境，由此促進癌症之發生及進展。尤其，CD73表現已與黑素瘤及乳癌中之促轉移表型有關。

【0004】 計劃性死亡配體1 (PD-L1) (亦稱為B7H1)為抗癌免疫性中之主要阻礙之40 kDa跨膜蛋白。結合於計劃性死亡受體(PD-1)之PD-L1使T細胞去活化，保護腫瘤細胞且抑制免疫系統偵測，從而允許未經檢查的癌細胞增殖。PD-L1亦結合共刺激分子CD80。廣泛範圍之致瘤及經活化免疫細胞類型天然地表現PD-L1，包括抗原呈遞細胞、巨噬細胞、單核球、B細胞、T細胞及非造血細胞。此外，發炎性細胞介素誘導PD-L1表現；包括干擾素γ (IFNγ)。經活化T細胞產生IFNγ，PD-L1之最強效誘導劑。IFNγ轉而誘導PD-L1表現，從而促進腫瘤保護，被稱為自適應免疫抗性之機制。

【0005】 免疫檢查點抑制劑保持有作為癌症治療劑之極大可能性。儘管如此，來自免疫檢查點抑制之臨床益處一般。一種可能的解釋為腫瘤使用非重疊免疫抑制機制來促進免疫逃逸。因此，需要用於減少腫瘤介導之免疫抑制的改良之組合物及方法。

【發明內容】

【0006】 本發明提供一種治療人類患者腫瘤之方法，其包含向患者投與奧勒魯單抗(oleclumab)或其抗原結合片段。在特定實施例中，以750-3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，以40 mg/kg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0007】 本發明進一步提供一種治療人類患者腫瘤之方法，其包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及德瓦魯單抗(durvalumab)或其抗原結合片段。

【0008】 本發明進一步提供一種治療人類患者腫瘤之方法，其包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及化學治療。

【0009】 在一些態樣中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0010】 在一些態樣中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0011】 在一些態樣中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及化學治療。在一些態樣中，該方法進一步包含投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0012】 在一些態樣中，以750 mg至3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以750 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以1500 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以2250 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以2250 mg之劑量及然後以3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以2250 mg之劑量持續四個劑量及然後以3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0013】 在一些態樣中，每14至28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每14天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每

14天持續至少兩個劑量及然後每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每14天持續四個劑量及然後每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天持續至少兩個劑量及然後每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天持續二至四個劑量及然後每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天持續兩個劑量及然後每28天一次投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天一次持續四個劑量及然後每28天一次投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0014】 在一些態樣中，以2250 mg之劑量每21天一次持續兩個劑量及然後以3000 mg之劑量每28天一次投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，以2250 mg之劑量每21天一次持續四個劑量及然後以3000 mg之劑量每28天一次投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0015】 在一些態樣中，靜脈內投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0016】 在一些態樣中，以1500 mg之劑量投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0017】 在一些態樣中，每21天至每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天持續至少兩個劑量及然後每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每21天持續四個劑量及然後每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0018】在一些態樣中，以1500 mg之劑量每21天持續四個劑量及然後以1500 mg之劑量每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0019】在一些態樣中，靜脈內投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0020】在一些態樣中，化學治療包含順鉑(cisplatin)、培美曲塞(pemetrexed)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、卡鉑(carboplatin)、吉西他濱(gemcitabine)、順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸、5-氟尿嘧啶及多西他賽(docetaxel)中之至少一者。

【0021】在一些態樣中，化學治療包含奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶。

【0022】在一些態樣中，以85 mg/m^2之劑量投與奧沙利鉑。在一些態樣中，每2週投與奧沙利鉑。

【0023】在一些態樣中，以400 mg/m^2之劑量投與甲醯四氫葉酸。在一些態樣中，每2週投與甲醯四氫葉酸。

【0024】在一些態樣中，以2400 mg/m^2之劑量投與5-氟尿嘧啶。在一些態樣中，藉由連續靜脈內輸注持續46至48小時投與5-氟尿嘧啶。在一些態樣中，每2週歷時46至48小時投與5-氟尿嘧啶。

【0025】在一些態樣中，化學治療包含85 mg/m^2奧沙利鉑、400 mg/m^2甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【0026】在一些態樣中，方法進一步包含投與貝伐單抗(bevacizumab)或其抗原結合片段。在一些態樣中，以5 mg/kg之劑量投與貝伐單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，每2週投與貝伐單抗或其抗原結合片段。在一些態樣中，靜脈內投與貝伐單抗或其抗原結合片段。

【0027】 在一些態樣中，化學治療包含(a)白蛋白結合之太平洋紫杉醇及卡鉑；(b)吉西他濱及順鉑；(c)吉西他濱及卡鉑；(d)培美曲塞及卡鉑；以及(e)培美曲塞及順鉑。

【0028】 在一些態樣中，以100 mg/m^2之劑量投與白蛋白結合之太平洋紫杉醇。在一些態樣中，在21天週期之第1天、第8天及第15天投與白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【0029】 在一些態樣中，以1000 mg/m^2或1250 mg/m^2之劑量投與吉西他濱。在一些態樣中，在21天週期之第1天及第8天投與吉西他濱。

【0030】 在一些態樣中，以500 mg/m^2之劑量投與培美曲塞。在一些態樣中，每三週投與培美曲塞。

【0031】 在一些態樣中，以AUC 5或6之劑量投與卡鉑。在一些態樣中，每三週投與卡鉑。

【0032】 在一些態樣中，以75 mg/m^2之劑量投與順鉑。在一些態樣中，每三週投與順鉑。

【0033】 在一些態樣中，化學治療包含1000 mg/m^2吉西他濱及125 mg/m^2白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【0034】 在一些態樣中，每7天至每28天投與化學治療。在一些態樣中，每14天投與化學治療。

【0035】 在一些態樣中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與引起部分反應。在一些態樣中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與引起完全反應。

【0036】 在一些態樣中，腫瘤為實體腫瘤。在一些態樣中，實體腫瘤為乳癌、卵巢癌、頭頸癌、前列腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、非小細胞

肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、腎細胞癌或胰臟癌。在一些態樣中，胰臟癌為胰管癌瘤。在一些態樣中，腫瘤為可切除的NSCLC腫瘤。在一些態樣中，腫瘤為早期NSCLC腫瘤。在一些態樣中，腫瘤為IV期NSCLC腫瘤。在一些態樣中，結腸直腸癌為轉移性微衛星穩定的。

【0037】 在一些態樣中，腫瘤具有高PD-L1表現。具有高PD-L1表現之腫瘤可為NSCLC腫瘤。

【0038】 在一些態樣中，腫瘤具有低PD-L1表現。具有低PD-L1表現之腫瘤可為NSCLC腫瘤。

【0039】 在一些態樣中，腫瘤缺乏活化表皮生長因子受體(EGFR)突變及/或間變性淋巴瘤激酶(ALK)融合。缺乏EGFR突變及/或ALK融合之腫瘤可為NSCLC腫瘤。

【0040】 在一些態樣中，患者患有先前未經治療之轉移性胰管腺癌。在一些態樣中，患者患有先前經基於吉西他濱之療法治療的轉移性胰管腺癌。

【0041】 在一些態樣中，腫瘤在復發性及/或轉移性背景(setting)下尚未接收先前治療。在一些態樣中，患者已進行含抗-PD-1或抗PD-L1之治療。

【0042】 在一些態樣中，腫瘤為第1線轉移性胰管腺癌，其中以1500 mg或3000 mg每2週持續四個劑量及然後每4週投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且其中化學治療包含1000 mg/m^2吉西他濱及125 mg/m^2白蛋白結合之太平洋紫杉醇，其中化學治療在四個28天週期之第1天、第8天及第15天投與及然後每4週投與。

【0043】 在一些態樣中，腫瘤為第2線轉移性胰管腺癌，以1500 mg

或3000 mg每2週持續四個劑量及然後每4週投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且其中化學治療包含85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及400 mg/m^2 5-FU，後接2400 mg/m^2 5-FU，其中化學治療在四個28天週期之第1天及第15天投與及然後每4週投與。

【0044】在一些態樣中，方法進一步包含每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0045】在一些態樣中，腫瘤為具有高PD-L1表現之第1線IV期NSCLC，其中以1500 mg或3000 mg每2週持續兩個14天週期及然後每4週投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且其中以1500 mg每4週投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0046】在一些態樣中，腫瘤為具有低PD-L1表現之第1線IV期NSCLC，其中(a)以1500 mg每3週持續四個21天週期及然後每4週；或(b)以2250 mg每3週持續四個21天週期及然後以3000 mg每4週投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段；以1500 mg每3週持續四個21天週期及然後每4週投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段；且化學治療包含：(a)在21天週期之第1天、第8天及第15天持續4個週期之100 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(b)在21天週期之第1天及第8天持續4個週期之1000 mg/m^{2}或1250 mg/m^{2}吉西他濱及在21天週期之第1天持續4個週期之75 mg/m^{2}順鉑；(c)在21天週期之第1天及第8天持續4個週期之1000 mg/m^{2}或1250 mg/m^{2}吉西他濱及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(d)在21天週期之第1天持續4個週期之500 mg/m^{2}培美曲塞及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑，視情況其中在該等4個週期後，每4週投與500 mg/m^{2}培美曲塞作為維

持治療；或(e)在21天週期之第1天持續4個週期之500 mg/m^{2}培美曲塞及在21天週期之第1天持續4個週期之75 mg/m^{2}順鉑，視情況其中在該等4個週期後，每4週投與500 mg/m^{2}培美曲塞作為維持治療。

【0047】在一些態樣中，腫瘤為局部晚期，不可切除之III期NSCLC腫瘤，且其中(i)每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，及(ii)每2週持續2個月及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0048】在一些態樣中，腫瘤為可切除的早期NSCLC腫瘤，且其中(i)投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，及(ii)每2週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0049】在一些態樣中，腫瘤為轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌腫瘤，且其中(i)每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段；(ii)每2週持續四個劑量及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段；(iii)化學治療包含(a)每2週400 mg/m^{2}醛葉酸，(b)每2週85 mg/m^{2}奧沙利鉑；及(c)每2週2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶；及(iv)每2週投與5 mg/kg貝伐單抗或其抗原結合片段。

【0050】在一些態樣中，腫瘤為微衛星穩定的結腸直腸癌腫瘤，且其中(i)每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段；(ii)每2週持續四或五個劑量及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段；以及(iii)化學治療包含(a)每2週400 mg/m^{2}醛葉酸，(b)每2週85 mg/m^{2}奧沙利鉑；及(c)第1天400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶及然後每2週2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【0051】在一些態樣中，患者具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合

作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)體能狀態 (performance status)。

【圖式簡單說明】

【0052】 **圖1**為展現經投與0 mg/kg (第1組)、1 mg/kg (第2組)、10 mg/kg (第3組)或107.8 mg/kg (第4組)劑量之奧勒魯單抗的食蟹獼猴體內之游離sCD73之濃度的曲線圖。(參見實例2。)

【0053】 **圖2A及圖2B**展示奧勒魯單抗投與並未以劑量依賴型方式增強匙孔螺血藍蛋白T依賴性抗體反應(key hole limpet hemocyanin T-dependent Antibody Response；KLH TDAR)。 **圖2A**展示經投與0 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或107.8 mg/kg劑量之奧勒魯單抗的猴體內之KLH免疫接種後的平均抗KLH IgM效價，且**圖2B**展示經投與0 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或107.8 mg/kg劑量之奧勒魯單抗的猴體內之KLH免疫接種後的平均抗KLH IgG效價。(參見實例2。)

【0054】 **圖3A及圖3B**展示奧勒魯單抗投與在外周血液單核細胞之KLH刺激後並未增大活體外IFN-γ或IL-2產生。 **圖3A**展示經投與0 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或107.8 mg/kg劑量之奧勒魯單抗的猴體內之KLH免疫接種後的平均KLH特異性IFN-γ產生，且**圖3B**展示經投與0 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或107.8 mg/kg劑量之奧勒魯單抗的猴體內之KLH免疫接種後的KLH特異性IL-2產生。(參見實例2。)

【0055】 **圖4**展示藉由qPCR在自經投與0 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或107.8 mg/kg劑量之奧勒魯單抗的猴獲得的大部分樣本中偵測到淋巴濾泡病毒(lymphocryptovirus；LCV)。(參見實例2。)

【0056】 **圖5**展示針對用於預測奧勒魯單抗之治療性人類劑量之藥

代動力學/藥效學模型的模型假定。具有線性及目標介導之藥物處置清除率之二室模型用於充分描述MEDI9447血清濃度曲線。此模型用於描述猴藥代動力學資料及然後將所得參數類比(allometrically scaled)至人類以使用模擬預測劑量。(參見實例2。)

【0057】 **圖6A及圖6B**展示食蟹獼猴藥代動力學模型化及人類劑量預測。藉由示意性地顯示於(圖5)中之非線性模型充分描述全部三種不同劑量水準下之食蟹獼猴血清MEDI9447濃度曲線(**圖6A**)。在將此模型之藥代動力學參數進行類比之後，模擬人類血清濃度曲線(**圖6B**)。根據同基因型小鼠之腫瘤抑制資料判定52 μg /mL之血清暴露目標且模擬建議將實現等於或高於每兩週(Q2W)給予15 mg/kg之劑量且在整個給藥期期間維持預期將產生功效之充分暴露。(參見實例2。)

【0058】 **圖7A及圖7B.圖7A**展示針對奧勒魯單抗單藥治療組(胰臟癌及微衛星穩定的結腸直腸癌(MSS-CRC))之劑量遞增階段的研究流程圖。**圖7B**展示向患有晚期實體腫瘤(胰臟癌及MSS-CRC)之人類患者投與呈組合治療形式之奧勒魯單抗(MEDI9447)及德瓦魯單抗之研究的劑量擴增及劑量遞增部分之研究流程圖。(參見實例3。)

【0059】 **圖8**展示用於向人類患者投與作為單藥治療之奧勒魯單抗(MEDI9447)及奧勒魯單抗(MEDI9447)/德瓦魯單抗組合治療之研究之篩選、治療及追蹤期的給藥方案。(參見實例3。)。

【0060】 **圖9A及圖9B**展示在投與奧勒魯單抗作為單藥治療(**圖9A**)或與德瓦魯單抗之組合治療(**圖9B**)後觀測到的游離可溶性CD73的量。sCD73，可溶性CD73；PD LLOQ，定量之下限。(參見實例3。)

【0061】 **圖10A-C**展示如藉由平均螢光強度(MFI)所量測，奧勒魯

單抗減小外周T細胞上之CD73及腫瘤CD73表面表現(**圖10A**)及在投與奧勒魯單抗後遍及所有劑量之外周血液中之$CD73^+$ CD4及CD8細胞百分比(**圖10B**)；及(**圖10C**)外周T細胞中之$CD73^+$ CD4及CD8細胞百分比。SSC；側面散射。(參見實例3。)

【0062】 **圖11A-C.圖11A**展示在胰臟或結腸直腸癌(CRC)個體中以10、20或40 mg/kg投與奧勒魯單抗之後20天藉由免疫組織化學在2+或3+強度下CD73染色腫瘤細胞的百分比變化。**圖11B**展示經奧勒魯單抗治療之前及之後的腫瘤上之CD73染色。**圖11C**展示在以10、20或40 mg/kg投與奧勒魯單抗之後20天相對於基線的在2+或3+染色強度下CD73染色腫瘤細胞之變化及CD8 TIL之變化。(參見實例3。)

【0063】 **圖12**展示奧勒魯單抗抑制腫瘤微環境中之CD73酶活性。染色展示游離腺苷減少。(參見實例3。)

【0064】 **圖13**展示奧勒魯單抗單藥治療研究之平均PK曲線。整個病症及單藥治療以及與德瓦魯單抗之組合的合併PK資料(N=116)。(參見實例3。)

【0065】 **圖14A及圖14B**展示奧勒魯單抗證實的PD效果的證據。**圖14A**展示腫瘤之變化百分比。**圖14B**展示CD8 TIL之變化。(參見實例3。)

【0066】 **圖15**展示針對奧勒魯單抗與德瓦魯單抗組合之劑量擴增階段。(參見實例4。)

【0067】 **圖16**展示奧勒魯單抗與德瓦魯單抗組合在MSS-CRC中之臨床活性。持續治療> 600天。(參見實例4。)

【0068】 **圖17**展示奧勒魯單抗與德瓦魯單抗組合在胰臟癌中之臨床活性。(參見實例4。)

【0069】 **圖18**展示奧勒魯單抗與德瓦魯單抗組合在EGFRm NSCLC中之臨床活性。(參見實例4。)

【0070】 **圖19**展示針對奧勒魯單抗與德瓦魯單抗及化學治療組合之劑量遞增階段的研究流程圖(針對患有1L轉移性PDAC之個體的吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇[群組A]；針對患有2L轉移性PDAC之個體的mFOLFOX [群組B])。(參見實例5。)

【0071】 **圖20**展示針對奧勒魯單抗與德瓦魯單抗及化學治療組合之劑量遞增階段的治療方案(針對患有1L轉移性PDAC之個體的吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇[群組A]；針對患有2L轉移性PDAC之個體的mFOLFOX [群組B])。(參見實例5。)

【0072】 **圖21**展示針對奧勒魯單抗與德瓦魯單抗及化學治療組合之劑量擴增階段的研究流程圖。(參見實例5。)

【0073】 **圖22**展示針對奧勒魯單抗與德瓦魯單抗及化學治療組合之劑量擴增階段的治療方案(針對患有1L轉移性PDAC之個體的吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇[群組A])。(參見實例5。)

【0074】 **圖23**展示針對奧勒魯單抗與德瓦魯單抗及化學治療組合之劑量擴增階段的治療方案(針對患有2L轉移性PDAC之個體的mFOLFOX [群組B])。(參見實例5。)

【0075】 **圖24A-D**展示針對患有第一線IV期非小細胞肺癌(NSCLC)之患者之治療方案。**圖24A**展示德瓦魯單抗單藥治療給藥排程。**圖24B**展示德瓦魯單抗+奧勒魯單抗給藥排程。**圖24C**展示德瓦魯單抗+化學治療給藥排程。**圖24D**展示德瓦魯單抗+化學治療+奧勒魯單抗給藥排程。(參見實例6。)

【0076】 **圖25A-B**展示針對局部晚期不可切除之III期非小細胞肺癌(NSCLC)之治療方案。**圖25A**展示德瓦魯單抗單藥治療給藥排程。D =德瓦魯單抗；a =個體每4週(Q4W)在每一週期之第1天靜脈內(IV)接收德瓦魯單抗1500 mg。**圖25B**展示德瓦魯單抗+奧勒魯單抗給藥排程。D =德瓦魯單抗；O =奧勒魯單抗；a =個體每4週(Q4W)在每一週期之第1天靜脈內(IV)接受1500 mg，且每2週(Q2W) (第1天及第15天)持續第1週期及第2週期，接著在第3週期第1天(D1)開始Q4W IV接受奧勒魯單抗3000 mg。在投與德瓦魯單抗及奧勒魯單抗當天，首先投與奧勒魯單抗。(參見實例7。)

【0077】 **圖26A-C**展示針對可切除早期非小細胞肺癌(NSCLC)之治療方案。**圖26A**展示在研究持續時間過程中之治療。**圖26B**展示德瓦魯單抗單藥治療給藥排程：個體每2週(Q4W)在第1週第1天靜脈內(IV)接受1500 mg德瓦魯單抗。W=週；D=天；Du=德瓦魯單抗。**圖26C**展示德瓦魯單抗+奧勒魯單抗給藥排程：個體Q4W在第1週第1天IV接受1500 mg德瓦魯單抗，且每2週(Q2W)在第1週第1天及第3週第1天IV接受3000 mg奧勒魯單抗。W=週；D=天；Du=德瓦魯單抗；O=奧勒魯單抗。(參見實例8。)

【0078】 **圖27**展示針對轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌之治療方案。DLT =劑量限制性毒性；FOLFOX =醛葉酸(甲醯四氫葉酸)、5-氟脲嘧啶、奧沙利鉑。對照組1中之個體接受FOLFOX加貝伐單抗。第S1組及第E1組中之個體亦每4週(Q4W)在每隔14天週期之第1天靜脈內(IV)接受德瓦魯單抗1500 mg，且在第1週期第1天開始每2週(Q2W) ×4個劑量，接著在第5週期第1天開始Q4W IV接受奧勒魯單抗3000 mg。在投與德瓦魯

單抗及奧勒魯單抗當天，首先投與奧勒魯單抗。(參見實例9。)

【0079】 **圖28**展示針對高風險轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌之治療方案。mFOLFOX6=醛葉酸(甲醯四氫葉酸)、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑。對照組中之個體接受mFOLFOX6。隊組E1-COC中之個體每4週(Q4W)靜脈內(IV)接受mFOLFOX6加德瓦魯單抗1500 mg。隊組E2中之個體Q4W IV接受mFOLFOX6加德瓦魯單抗1500 mg且每2週(Q2W)持續四個劑量，接著Q4W第5週期(第9週，第1天)開始IV接受奧勒魯單抗300 mg。在投與德瓦魯單抗及奧勒魯單抗當天，首先投與奧勒魯單抗。(參見實例10。)

【0080】 **圖29A-I.圖29A-H**展示經抗CD73、抗PD-L1、5FU及OHP之組合治療後的個別腫瘤生長(CT26)。**圖29I**展示攜帶CT26腫瘤之BALB/c小鼠在經抗CD73、抗PD-L1、5FU及OHP之組合治療後的卡本-麥爾(Kaplan-Meier) (存活率曲線)。(參見實例11。)

【0081】 **圖30**展示攜帶CT26腫瘤之BALB/c小鼠在經抗CD73、抗PD-L1、5FU及OHP之組合治療後的腫瘤微環境(TME)中之IFNγ+ CD8+、CD4+及NKp46+淋巴細胞的增加。(參見實例11。)

【0082】 **圖31A-I.圖31A-H**展示經抗CD73、抗PD-L1及多西他賽之組合治療後的個別腫瘤生長(CT26)。**圖31I**展示攜帶CT26腫瘤之BALB/c小鼠在經抗CD73、抗PD-L1及多西他賽之組合治療後的卡本-麥爾(存活率曲線)。(參見實例11。)

【0083】 **圖32A-H**展示攜帶MCA205腫瘤之C57BL/6小鼠在經抗CD73、抗PD-L1、5FU及OHP之組合治療後的個別腫瘤生長曲線。(參見實例11。)

【實施方式】

相關申請案之交叉引用

【0084】本申請案主張2019年4月2日申請之美國專利申請案系列第62/828,177號之權益，該申請案之全部內容以引用之方式併入。

【0085】本發明係關於一種針對CD73之單株抗體，諸如奧勒魯單抗或其抗原結合片段，及此類抗體或其抗原結合片段在治療腫瘤中之用途。本發明亦關於用於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗CD73抗體(諸如奧勒魯單抗或其抗原結合片段)以及針對PD-L1之單株抗體(諸如德瓦魯單抗或其抗原結合片段)。本發明亦關於用於治療腫瘤之方法，其包含向有需要之患者投與抗CD73抗體(諸如奧勒魯單抗或其抗原結合片段)與抗-PD-L1抗體(諸如德瓦魯單抗)組合，與化學治療組合。

【0086】除非另外指明，否則如根據本發明採用之以下術語應理解為具有以下含義。除非上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。

【0087】如本文中所用之術語「抗體」係指能夠識別且特異性結合抗原之蛋白質。普通或習知哺乳動物抗體包含通常由兩個相同的多肽鏈對構成之四聚體，每一對由一個「輕」鏈(通常地具有約25 kDa之分子量)及一個「重鏈」(通常具有約50至70 kDa之分子量)組成。如本文中所用之術語「重鏈」及「輕鏈」係指具有足夠可變結構域序列以賦予目標抗原特異性之任何免疫球蛋白多肽。每一輕鏈及重鏈之胺基端部分通常包括約100至110個或更多個胺基酸之可變結構域，該可變結構域通常負責抗原識別。每一鏈之羧基端部分通常定義負責效應功能之恆定結構域。因此，在天然存在之抗體中，全長重鏈免疫球蛋白多肽包括可變結構域(V_H)及三個恆定結構域(C_{H1}、C_{H2}及C_{H3})以及在C_{H1}與C_{H2}之間的鉸鏈區，其中V_H結構

域在多肽之胺基端處且C_{H3}結構域在羧基端處，且全長輕鏈免疫球蛋白多肽包括可變結構域(V_L)及恆定結構域(C_L)，其中V_L結構域在多肽之胺基端處且C_L結構域在羧基端處。

【0088】 在全長輕鏈及重鏈內，可變結構域及恆定結構域通常由約12個或更多個胺基酸之「J」區接合，其中重鏈亦包括約10個或更多個胺基酸之「D」區。每一輕/重鏈對之可變區通常形成抗原結合位點。天然存在之抗體之可變結構域通常展現由三個高變區(亦稱作互補決定區或CDR)接合之相對保守構架區(FR)之相同通式結構。來自每一對之兩條鏈之CDR通常由構架區對準，其可能夠結合於特異性抗原決定基。輕鏈及重鏈可變區之胺基端至羧基端通常均包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3及FR4。

【0089】 術語「抗原結合片段」係指完整抗體的一部分及/或係指完整抗體之抗原決定可變結構域。已知抗體之抗原結合功能可由全長抗體之片段執行。抗體片段之實例包括(但不限於) Fab、Fab'、F(ab')2及Fv片段、線性抗體、單鏈抗體、雙功能抗體及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0090】 如本文中所用之術語「患者」包括人類個體。

【0091】 「病症」為受益於使用本發明之抗體之治療的任何病狀。「病症」及「病狀」在本文中可互換地使用且包括慢性及急性病症或疾病，包括使患者易患所述病症之彼等病理學病狀。

【0092】 如本文中所用之術語「實體腫瘤」係指通常不含有胞囊或液體區域之異常組織塊。實體腫瘤之實例包括頭頸部鱗狀細胞癌、宮頸癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、胰臟癌、前列腺癌及尿道上皮膀胱癌。

【0093】 如本文中所用之術語「治療(treatment/treat)」係指治療性治療及防治性或預防性措施兩者。需要治療之彼等患者包括患有腫瘤之患者，以及易於患有腫瘤之患者或待預防腫瘤之患者。在特定實施例中，本文中揭示之抗體可用於治療腫瘤，諸如實體腫瘤。在特定實施例中，腫瘤治療包括抑制腫瘤生長、促進腫瘤減小或兩者。

【0094】 如本文中所用之術語「醫藥組合物」或「治療性組合物」係指當向患者正確地投與時能夠誘導所需治療效果之化合物或組合物。本發明之一個實施例提供一種醫藥組合物，其包含醫藥學上可接受之載劑及治療有效量之本發明之至少一種抗體。

【0095】 如本文中所用之術語「醫藥學上可接受之載劑」或「生理學上可接受之載劑」係指適用於實現或增強本發明之一或多種抗體之遞送的一或多種調配物材料。

【0096】 如本文中所用之術語「奧勒魯單抗」及「MEDI9447」係指選擇性地結合於CD73並抑制其外核苷酸酶活性之人類免疫球蛋白G1 λ (IgG1λ) mAb，如以全文引用之方式併入本文中之美國專利第9,938,356號中所揭示。三重突變L234F/L235E/P331S (根據歐盟編號公約(European Union numbering convention))係在重鏈恆定區中編碼以顯著地減小IgG效應功能。奧勒魯單抗藉由CD73抑制將AMP催化成腺苷及有機磷酸鹽。細胞外腺苷介導MDSC及Treg兩者以及其他之免疫抑止效果。

【0097】 在特定實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域。在特定實施例中，奧勒魯單抗包含輕鏈可變結構域，其包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列；及重鏈可變結構域，其包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗

原結合片段包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，其中重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 3-5之CDR1、CDR2及CDR3序列，且其中輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 6-8之CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0098】 在特定實施例中，藉由向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段來治療人類患者腫瘤。

【0099】 待向患者投與之奧勒魯單抗或其抗原結合片段之單藥治療劑量將部分地視患者之身材(體重、體表或器官大小)及條件(年齡及一般健康)而改變。

【0100】 在特定實施例中，向患者投與作為單藥治療或組合治療之一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段，其中奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為750 mg至3000 mg。在一些實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為750 mg。在一些實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為1500 mg。在一些實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為2250 mg。在一些實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為3000 mg。

【0101】 在特定實施例中，向患者投與作為單藥治療之一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段，其中該劑量為5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg或40 mg/kg。在一些實施例中，向患者投與作為單藥治療之一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段，其中該劑量為40 mg/kg。

【0102】 在特定實施例中，向呈現患有腫瘤之患者僅一次或偶爾地投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段，但仍為該患者提供益處。在其他實施例中，向患者投與額外追加劑量。可根據患者之年齡、體重、臨床評定、腫瘤負荷及/或其他因素(包括主治醫師之判斷)而以各種時間間隔投與追加

劑量。

【0103】在特定實施例中，向呈現患有腫瘤之患者投與推注負載劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，將向患者投與第一劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段，繼之以第二較低劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段。可每14天至28天重複第二較低劑量。在特定實施例中，奧勒魯單抗之第一劑量為40 mg/kg且奧勒魯單抗之第二較低劑量為20 mg/kg。

【0104】在特定實施例中，歷時兩週治療期、歷時四週治療期、歷時六週治療期、歷時八週治療期、歷時十二週治療期、歷時二十四週治療期或歷時一年或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時三週治療期、歷時六週治療期、歷時九週治療期、歷時十二週治療期、歷時二十四週治療期或歷時一年或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時兩個月治療期、歷時四個月治療期或歷時六個月或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時一年治療期、歷時兩年治療期、歷時三年或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0105】在特定實施例中，每週、每兩週、每四週、每六週、每八週、每10週或每十二週投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0106】在特定實施例中，每7至28天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，每14天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，每28天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。

【0107】在特定實施例中，每7至28天(例如每7天、每14天、每21

天或每28天)重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在特定實施例中，每14天持續至少兩個劑量(例如兩個、三個或四個劑量)及然後每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，每21天持續至少兩個劑量(例如兩個、三個或四個劑量)及然後每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0108】 本文中亦提供用於治療人類患者實體腫瘤之方法，其包含向患者投與40 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段。本文中亦提供用於治療人類患者實體腫瘤之方法，其包含向患者投與750至3000 mg (例如，750、1500、2250或3000 mg)奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0109】 在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段可在組合治療中與德瓦魯單抗或其抗原結合片段一起投與。

【0110】 如本文中所用之術語「德瓦魯單抗」係指選擇性地結合PD-L1且阻斷PD-L1結合於PD-1及CD80受體之抗體，如以全文引用之方式併入本文中之美國專利第9,493,565號中所揭示。德瓦魯單抗之片段可結晶(Fc)結構域在IgG1重鏈之恆定結構域中含有三重突變，其降低結合於負責介導抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)之補充組分C1q及Fcγ受體。

【0111】 在特定實施例中，德瓦魯單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域。在特定實施例中，德瓦魯單抗包含輕鏈可變結構域，其包含SEQ ID NO: 9之胺基酸序列；及重鏈可變結構域，其包含SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。在其他實施例中，德瓦魯單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，其中重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 11-13之CDR1、CDR2及CDR3序列，且其中輕鏈可變

結構域包含SEQ ID NO: 14-16之CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0112】 在特定實施例中，向呈現患有腫瘤之患者僅一次或偶爾地投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段以及德瓦魯單抗或其抗原結合片段，但仍向該患者提供益處。在其他實施例中，向患者投與額外追加劑量。可根據患者之年齡、體重、臨床評定、腫瘤負荷及/或其他因素(包括主治醫師之判斷)而以各種時間間隔投與追加劑量。

【0113】 在特定實施例中，歷時兩週治療期、歷時四週治療期、歷時六週治療期、歷時八週治療期、歷時十二週治療期、歷時二十四週治療期或歷時一年或更長時間治療期投與在組合治療中與德瓦魯單抗或其抗原結合片段一起投與之奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時三週治療期、歷時六週治療期、歷時九週治療期、歷時十二週治療期、歷時二十四週治療期或歷時一年或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時兩個月治療期、歷時四個月治療期或歷時六個月或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0114】 在特定實施例中，每兩週、每三週、每四週、每六週、每八週、每10週或每十二週投與在組合治療中與德瓦魯單抗或其抗原結合片段一起投與之奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時一年治療期、歷時兩年治療期、歷時三年或更長時間治療期投與在組合治療中與德瓦魯單抗或其抗原結合片段一起之奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0115】 在特定實施例中，每14至28天重複在組合治療中與德瓦魯單抗或其抗原結合片段一起之奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，每14天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，每21天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例

中，每28天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與為每14天持續至少兩個劑量(例如兩個、三個或四個劑量)及然後每28天。在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與為每21天持續至少兩個劑量(例如兩個、三個或四個劑量)及然後每28天。

【0116】 在特定實施例中，德瓦魯單抗之投與頻率大約與奧勒魯單抗相同。在特定實施例中，每14至28天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每14天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每21天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每28天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每21天持續至少兩個劑量(例如兩個劑量、三個劑量或四個劑量)重複及然後每28天重複德瓦魯單抗之投與。

【0117】 奧勒魯單抗或其抗原結合片段與德瓦魯單抗之組合治療劑量將部分地視患者之身材(體重、體表或器官大小)及條件(年齡及一般健康)而改變。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段作為組合治療，其中該劑量為5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg或40 mg/kg。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段作為組合治療，其中奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為750 mg、1500 mg、2250 mg或3000 mg。

【0118】 德瓦魯單抗與奧勒魯單抗之組合治療劑量將部分地視患者之身材(體重、體表或器官大小)及條件(年齡及一般健康)而改變。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之德瓦魯單抗或其抗原結合片段作為組合治療，其中該劑量為3 mg/kg、10 mg/kg或20 mg/kg。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之德瓦魯單抗或其抗原結合片段作為組合治

療，其中德瓦魯單抗或其抗原結合片段之劑量為1500 mg。

【0119】 在特定實施例中，向呈現患有腫瘤之患者投與推注負載劑量(bolus loading dose)之奧勒魯單抗或其抗原結合片段及/或德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，將向患者投與第一劑量之奧勒魯單抗或抗原結合片段及/或德瓦魯單抗或抗原結合片段，繼之以第二較低劑量之奧勒魯單抗或抗原結合片段及/或德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0120】 在特定實施例中，向患者每兩週投與2 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每兩週投與5 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每兩週投與10 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每兩週投與20 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與40 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0121】 在特定實施例中，向患者每四週投與2 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與5 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與10 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與20 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦

魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與40 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每2週投與10 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0122】在特定實施例中，向患者每四週投與2 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每四週投與20 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與5 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每四週投與20 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與10 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每四週投與20 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與20 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每四週投與20 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，向患者每四週投與40 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每四週投與20 mg/kg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0123】在特定實施例中，向患者每2週持續兩個28天週期劑量及然後每4週投與1500 mg或3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0124】在特定實施例中，向患者每2週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段及1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0125】在特定實施例中，向患者每2週持續兩個月及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段且每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0126】在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段可在組合治療中與化學治療一起投與。

【0127】 在特定實施例中，向呈現患有腫瘤之患者僅一次或偶爾地投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段以及化學治療，但仍為該患者提供益處。在其他實施例中，向患者投與額外追加劑量。可根據患者之年齡、體重、臨床評定、腫瘤負荷及/或其他因素(包括主治醫師之判斷)而以各種時間間隔投與追加劑量。

【0128】 在特定實施例中，歷時兩週治療期、歷時三週治療期、歷時四週治療期、歷時六週治療期、歷時八週治療期、歷時十二週治療期、歷時二十四週治療期或歷時一年或或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時三週治療期、歷時六週治療期、歷時九週治療期、歷時十二週治療期、歷時二十四週治療期或歷時一年或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時兩個月治療期、歷時四個月治療期或歷時六個月或更長時間治療期投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。在特定實施例中，歷時一年治療期、歷時兩年治療期、歷時三年或更長時間治療期投與在組合治療中與化學治療一起之奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0129】 在特定實施例中，每兩週、每三週、每四週、每六週、每八週、每10週或每十二週投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段以及化學治療。

【0130】 在特定實施例中，每14至28天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段以及化學治療之投與。在其他實施例中，每14天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，每21天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，每28天重複奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與。在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與為

每14天持續至少兩個劑量(例如兩個、三個或四個劑量)及然後每28天。在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與為每21天持續至少兩個劑量(例如兩個、三個或四個劑量)及然後每28天。

【0131】 奧勒魯單抗或其抗原結合片段與化學治療之組合治療劑量將部分地視患者之身材(體重、體表或器官大小)及條件(年齡及一般健康)而改變。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段以及化學治療，其中奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為750 mg、1500 mg或3000 mg。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之奧勒魯單抗或其抗原結合片段以及化學治療，其中奧勒魯單抗或其抗原結合片段之劑量為2250 mg。

【0132】 在特定實施例中，化學治療包含以下中之至少一者：順鉑、培美曲塞、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、順鉑、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸、5-氟尿嘧啶及多西他賽。在特定實施例中，化學治療包含以下中之至少兩者之組合：順鉑、培美曲塞、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、卡鉑、吉西他濱、順鉑、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸、5-氟尿嘧啶及多西他賽。在特定實施例中，化學治療包含奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶。在特定實施例中，化學治療包含白蛋白結合之太平洋紫杉醇及卡鉑。在特定實施例中，化學治療包含吉西他濱及順鉑。在特定實施例中，化學治療包含吉西他濱及卡鉑。在特定實施例中，化學治療包含培美曲塞及卡鉑。在特定實施例中，化學治療包含培美曲塞及順鉑。

【0133】 在特定實施例中，化學治療包含以下中之至少一者：吉西他濱、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶。

【0134】化學治療與奧勒魯單抗之組合治療劑量將部分地視患者之身材(體重、體表或器官大小)及條件(年齡及一般健康)而改變。奧勒魯單抗可與利用此項技術中已知之任何化學治療方案之化學治療組合使用。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之1000 mg/m^{2}劑量之吉西他濱及125 mg/m^{2}劑量之白蛋白結合之太平洋紫杉醇。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之85 mg/m^{2}劑量之奧沙利鉑、400 mg/m^{2}劑量之甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^{2}劑量之5-氟尿嘧啶。

【0135】在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之85 mg/m^{2}奧沙利鉑。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶(5-FU)。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【0136】在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之100 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之1000或1250 mg/m^{2}吉西他濱。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之500 mg/m^{2}培美曲塞。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之AUC 5或6卡鉑。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之75 mg/m^{2}順鉑。

【0137】在特定實施例中，化學治療之投與頻率大約與奧勒魯單抗相同。在特定實施例中，每7至28天重複化學治療之投與。在其他實施例中，每7天重複化學治療之投與。在其他實施例中，每14天重複化學治療之投與。在其他實施例中，每21天重複化學治療之投與。在其他實施例中，每28天重複化學治療之投與。在其他實施例中，在21天週期之第1天

及第8天重複化學治療之投與。

【0138】 在其他實施例中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段可在組合治療中與化學治療及德瓦魯單抗或其抗原結合片段一起投與。

【0139】 在特定實施例中，包括奧勒魯單抗、德瓦魯單抗及化學治療、德瓦魯單抗之組合治療的投與頻率大約與奧勒魯單抗相同。在特定實施例中，奧勒魯單抗之投與頻率為德瓦魯單抗之約兩倍。在特定實施例中，每14至28天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每14天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每21天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每28天重複德瓦魯單抗之投與。在其他實施例中，每21天持續至少兩個劑量(例如兩個劑量、三個劑量或四個劑量)重複及然後每28天重複德瓦魯單抗之投與。

【0140】 德瓦魯單抗或其抗原結合片段與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及化學治療之組合治療劑量將部分地視患者之身材(體重、體表或器官大小)及條件(年齡及一般健康)而改變。在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之德瓦魯單抗或其抗原結合片段作為組合治療，其中德瓦魯單抗或其抗原結合片段之劑量為1500 mg。

【0141】 在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與750 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，且在第1天、第8天及第15天，接著每4週投與1000 mg/m^2吉西他濱及125 mg/m^2白蛋白結合之太平洋紫杉醇。在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與1500 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，且在第1天、第8天及第15天，接著每4週投與1000 mg/m^2吉西他濱及125

mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇。在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，且在第1天、第8天及第15天，接著每4週投與1000 mg/m^{2}吉西他濱及125 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【0142】 在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與750 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，且在第1天及第15天及然後每4週投與85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與1500 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，且在第1天及第15天及然後每4週投與85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段，且在第1天及第15天及然後每4週投與85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【0143】 在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週投與1500 mg或3000奧勒魯單抗或其抗原結合片段及包含1000 mg/m^{2}吉西他濱及125 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇之化學治療。可在四個28天週期中之第1天、第8天及第15天及然後每4週投與化學治療。另外，可每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0144】 在特定實施例中，向患者每2週持續四個劑量及然後每4週

投與1500 mg或3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且投與包含85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及400 mg/m^2 5-FU，繼之以2400 mg/m^2 5-FU之化學治療。可在四個28天週期中之第1天及第15天及然後每4週投與化學治療。另外，可每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0145】 在特定實施例中，向患者投與(i)奧勒魯單抗或其抗原結合片段，其係按以下投與：(a)以1500 mg每3週持續四個21天週期及然後每4週；或(b)以2250 mg每3週持續四個21天週期及然後以3000 mg每4週；(ii)德瓦魯單抗或其抗原結合片段，其以1500 mg每3週持續四個21天週期及然後每4週；以及(iii)化學治療，其包含：(a)在21天週期之第1天、第8天及第15天持續4個週期之100 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(b)在21天週期之第1天及第8天持續4個週期之1000 mg/m^{2}或1250 mg/m^{2}吉西他濱及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(c)在21天週期之第1天及第8天持續4個週期之1000 mg/m^{2}或1250 mg/m^{2}吉西他濱及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(d)在21天週期之第1天持續4個週期之500 mg/m^{2}培美曲塞及在21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；或(e)在21天週期之第1天持續4個週期之500 mg/m^{2}培美曲塞及在21天週期之第1天持續4個週期之75 mg/m^{2}順鉑。可例如以是500 mg/m^{2}每4週進一步投與培美曲塞作為維持治療。

【0146】 在特定實施例中，向患者投與：(i)每4週1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段；(ii)每2週持續五個劑量及然後每4週3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段；及(iii)化學治療，包含(a)每2週400 mg/m^{2}醛

葉酸；(b)每2週85 mg/m^{2}奧沙利鉑；以及(c)第1天400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶及每2週2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【0147】 在其他實施例中，貝伐單抗或其抗原結合片段可在組合治療中與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及化學治療(例如，與包含奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶之化學治療)一起投與。

【0148】 如本文中所用之術語「貝伐單抗」係指選擇性地結合血管內皮生長因子(VEGF)之抗體，如以全文引用之方式併入本文中之美國專利第6,884,879號及第7,169,901號中所揭示。

【0149】 在特定實施例中，貝伐單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域。在特定實施例中，貝伐單抗包含輕鏈可變結構域，其包含SEQ ID NO: 17之胺基酸序列；及重鏈可變結構域，其包含SEQ ID NO: 18之胺基酸序列。在其他實施例中，德瓦魯單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變結構域及輕鏈可變結構域，其中重鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 19-21之CDR1、CDR2及CDR3序列，且其中輕鏈可變結構域包含SEQ ID NO: 22-24之CDR1、CDR2及CDR3序列。

【0150】 在特定實施例中，向患者投與一或多個劑量之5 mg/kg貝伐單抗或其抗原結合片段。可例如每2週投與貝伐單抗或其抗原結合片段。可例如靜脈內投與貝伐單抗或其抗原結合片段。

【0151】 在特定實施例中，向患者投與：(i)每4週1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段；(ii)每2週持續四個劑量及然後每4週3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段；(iii)化學治療，其包含(a)每2週400 mg/m^{2}醛葉酸，(b)每2週85 mg/m^{2}奧沙利鉑；及(c)每2週2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶；以及(iv)每2週5 mg/kg貝伐單抗或其抗原結合片段。

【0152】 在特定實施例中，接受治療之患者患有實體腫瘤，該實體腫瘤為乳癌、卵巢癌、頭頸癌、前列腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、腎細胞癌或胰臟癌。

【0153】 在特定實施例中，接受治療之患者患有實體腫瘤，諸如結腸直腸癌、非小細胞肺癌或胰臟癌。在特定實施例中，患者患有胰管腺癌。在特定實施例中，患者患有先前未經治療之轉移性胰管腺癌。在特定實施例中，患者患有先前經基於吉西他濱之療法治療的轉移性胰管腺癌。

【0154】 在特定實施例中，患者患有可切除NSCLC腫瘤、早期NSCLC腫瘤或IV期NSCLC腫瘤。

【0155】 在特定實施例中，患者患有轉移性結腸直腸癌。

【0156】 在特定實施例中，患者患有具有高PD-L1表現或具有低PD-L1表現之腫瘤。具有高PD-L1表現或低PD-L1表現之腫瘤可為NSCLC。

【0157】 在特定實施例中，患者患有缺乏活化表皮生長因子受體(EGFR)突變及/或間變性淋巴瘤激酶(ALK)融合之腫瘤。腫瘤可為NSCLC腫瘤。

【0158】 在特定實施例中，患者患有在復發性及/或轉移性背景下尚未接收先前治療之腫瘤。

【0159】 可選擇本發明之抗體以用於非經腸投與。舉例而言，可藉由靜脈內輸注或藉由皮下注射投與本發明之抗體。在特定實施例中，投藥係藉由靜脈內輸注進行。

【0160】 實體腫瘤之反應評估準則(RECIST)係指定義癌症患者在治療期間何時改善、保持不變或惡化的發佈之規則集合。患者可具有之反應

類型為完全反應(CR)、部分反應(PR)、進行性疾病(PD)及穩定疾病(SD)。

【0161】本文中所提供之方法可用於腫瘤之疾病控制(DC)。疾病控制可為完全反應(CR)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)。

【0162】「完全反應」(CR)係指所有病變消失，無論可量測或不可量測，且無新病變。可使用在距首次記錄之日不少於四週的重複連續評定獲得完全反應之確認。新的不可量測病變排除CR。

【0163】「部分反應」(PR)係指腫瘤負荷相對於基線降低≥ 50%。可使用距首次記錄之日至少4週的連續重複評定得到確認。

【0164】「進行性疾病」(PD)係指腫瘤負荷相對於所記錄之最小值(最低點)增加≥ 25%。可藉由距首次記錄之日至少4週的連續重複評定得到確認。新的不可量測病變不能定義PD。

【0165】「穩定疾病」(SD)係指不滿足針對CR、PR或PD之準則。

【0166】在不限制本發明的情況下，下文出於說明之目的描述本發明之多個實施例。

【0167】在本文中所提供之方法之一個態樣(A1)中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0168】在A1之一個態樣(A2)中，以2 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg或40 mg/kg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0169】在A1之另一態樣(A3)中，以40 mg/kg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0170】在A1至A3中之任一者的一個態樣(A4)中，每14至28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0171】 在A4之一個態樣(A5)中，每14天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0172】 在A4之另一態樣(A6)中，每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0173】 在A1至A6中之任一者之一個態樣(A7)中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與引起部分反應。

【0174】 在A1至A6中之任一者之另一態樣(A8)中，奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與引起完全反應。

【0175】 在A1至A6之另一態樣(A9)中，腫瘤為實體腫瘤。

【0176】 在A9之一個態樣(A10)中，實體腫瘤為結腸直腸癌、非小細胞肺癌或胰臟癌。

【0177】 在A1至A10中之任一者之一個態樣(A11)中，患者具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)體能狀態。

【0178】 在本文中所提供之方法之一個態樣(A12)中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與40 mg/kg奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0179】 在本文中所提供之方法之一個態樣(A13)中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0180】 在A13之一個態樣(A14)中，以2 mg/kg、5 mg/kg、10 mg/kg、20 mg/kg或40 mg/kg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0181】 在A13或A14之一個態樣(A15)中，以3 mg/kg、10 mg/kg或20 mg/kg之劑量投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0182】 在A13至A15中之任一者的一個態樣(A16)中，每14天至28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0183】 在A13至A16中之任一者之一個態樣(A17)中，每14天至每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0184】 在A13至A17之一個態樣(A18)中，腫瘤為實體腫瘤。

【0185】 在A18之一個態樣(A19)中，實體腫瘤為結腸直腸癌、非小細胞肺癌或胰臟癌。

【0186】 在A13至A19中之任一者之一個態樣(A20)中，患者具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)體能狀態。

【0187】 在本文所提供方法之一個態樣(A21)中，一種治療人類患者腫瘤之方法包含向患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及化學治療。

【0188】 在A21之一個態樣(A22)中，以750 mg、1500 mg或3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0189】 在A21至A22一個態樣(A23)中，每14天至28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【0190】 在A21至A23中之任一者之一個態樣(A24)中，該方法進一步包含投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0191】 在A24之一個態樣(A25)中，以1500 mg之劑量投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0192】 在A24或A25之一個態樣(A26)中，每28天投與德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【0193】 在A21至A26中之任一者之一個態樣(A27)中，化學治療包含以下中之至少一者：吉西他濱、白蛋白結合之太平洋紫杉醇、奧沙利

鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶。

【0194】 在A27之一個態樣(A28)中，化學治療包含1000 mg/m^{2}吉西他濱及125 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【0195】 在A27之另一態樣(A29)中，化學治療包含85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【0196】 在A21至A29中之任一者之一個態樣(A30)中，每7天至28天投與化學治療。

【0197】 在A29至A30中之任一者之一個態樣(A31)中，藉由連續靜脈內輸注持續46至48小時投與5-氟尿嘧啶。

【0198】 在A28之一個態樣(A32)中，患者患有先前未經治療之轉移性胰管腺癌。

【0199】 在A29之一個態樣(A33)中，患者患有先前經基於吉西他濱之療法治療的轉移性胰管腺癌。

實例

【0200】 以下實例說明本發明之特定實施例及其不同用途。其僅出於說明性目的進行闡述，且不應將其視為以任何方式限制本發明之範疇。

實例1：評估小鼠及猴物種中奧勒魯單抗之毒性

【0201】 選擇小鼠及食蟹獼猴作為用於評估奧勒魯單抗之毒性的藥理學相關物種。此評定係基於以下因素之組合：(i)小鼠及食蟹獼猴CD73與人類CD73之間的中度至高度蛋白質序列一致性(分別為86%及98%)；(ii)奧勒魯單抗對於小鼠、食蟹獼猴及人類CD73之類似結合親和力；以及(iii)在基於細胞之活體外分析中，奧勒魯單抗對抗小鼠、猴及人類重組CD73酶活性之類似效力。另外，在食蟹獼猴體內，≥ 1 mg/kg之單一IV劑

量之奧勒魯單抗(所測試的最低劑量)以劑量相關之抑制持續時間抑制血清中之可溶性CD73。在0 mg/kg、100 mg/kg或200 mg/kg下之CD-1小鼠(5週，重複靜脈內[IV]推注劑量，每4天一次，總計9個劑量)中及在0 mg/kg、30.5 mg/kg、103.7或300.7 mg/kg下之食蟹獼猴(5週，重複IV 30分鐘輸注劑量，每週一次，總計5個劑量)中之優良實驗室規範(Good Laboratory Practice；GLP)毒性研究中評估奧勒魯單抗之全身性及局部毒性。在至多200 mg/kg劑量下之CD-1小鼠中或在至多300.7 mg/kg劑量下之食蟹獼猴中未標示奧勒魯單抗相關副作用。亦不存在對於安全性藥理學終點(心電圖[ECG]、血壓及行為檢查)之奧勒魯單抗相關效果，將其作為5週食蟹獼猴研究之部分來評估。因此，認為未觀察到不利效果的量(NOAEL)在CD-1小鼠中為200毫克/公斤/劑量(mg/kg/dose) (所測試的最高劑量；最大觀測濃度[C_{max}], 6,200 μg/mL；濃度-時間曲線下之面積[$AUC]_{0\text{-}96hr}$，229,000 μg·hr/mL)及在食蟹獼猴中為300.7毫克/公斤/劑量(所測試的最高劑量；C_{max}，11,000 μg/mL；$AUC_{0\text{-}168.5hr}$，834,000 μg·hr/mL)。在人類組織交叉反應度評估中，在整個所檢測之人類組織圖中之多個細胞類型中觀察到奧勒魯單抗染色。

【0202】 在使用來自健康供體之血液或外周血單核細胞之人類活體外分析中評估奧勒魯單抗(單獨或與德瓦魯單抗組合)誘導細胞介素釋放之能力。存在於溶液中或藉由乾式塗佈固定在塑料孔上之奧勒魯單抗(單獨或與德瓦魯單抗組合)並未誘導細胞介素釋放。

實例2：單一劑量藥代動力學/藥效學食蟹獼猴研究

【0203】 以0 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或107.8 mg/kg之劑量向五隻雄性食蟹獼猴投與單一IV推注劑量之奧勒魯單抗。在第一劑量前

0.08、0.5、2、8及24小時及給藥後第2天、第3天、第5天、第7天、第10天、第14天、第21天、第28天及第35天收集血清。

【0204】 為偵測游離sCD73，將培養盤塗佈有0.5 ug/mL抗CD-73抗體隔夜及然後將50 uL猴血清添加至培養盤中。將培養盤溫育15min±1min，洗滌且添加抗CD73-HRP。游離sCD73在所有劑量組中受到抑制，然而，游離sCD73之抑制為劑量依賴性的(圖1)。

【0205】 為測定免疫調變，量測外源性抗原(KLH)反應。藉由首先在第1天用不含佐劑之KLH使猴免疫來測定外源性抗原(KLH)反應。在第7天、第8天、第11天、第15天、第22天、第29天及第36天進行KLH T細胞依賴性抗體反應(TDAR)。在第1天、第4天、第8天、第7天、第15天及第22天測定PBMC IFN-γ及IL-2 ELISPOT之離體KLH刺激。奧勒魯單抗並未增強對外源性抗原(KLH)之反應。抗KLH IgM及IgG抗體反應為可偵測的但並未展示伴隨奧勒魯單抗治療之劑量依賴型增加(圖2A及圖2B)。對離體KLH刺激之T細胞反應為可偵測的，但並未隨奧勒魯單抗治療而變化(圖3A及圖3B)。

【0206】 亦藉由內源性病原體驗證探究內源性病原體反應。使用化學發光ELISA在第1天、第8天、第14天、第15天及第29天量測內源性病原體抗體且在第-14天及第29天量測內源性病原體T細胞IFN-γ ELISPOT。在大部分食蟹獼猴中可偵測到低含量的LCV (EBV之猴同系物) (圖4)。對於EBV gp125及CMV gB之IgG效價為可偵測的，但並不隨奧勒魯單抗治療而變化。對於EBV BZLF1及不活化人類CMV之T細胞反應為可偵測的，但並不與奧勒魯單抗治療一致地變化。

實例3：實體腫瘤治療中之奧勒魯單抗單藥療法及與德瓦魯單抗之組合療

法

【0207】該研究為奧勒魯單抗作為單一試劑或與德瓦魯單抗組合投與在成年個體中以評估在患有選定晚期實體腫瘤的成年個體中之安全性、耐受性、PK、免疫原性、藥代動力學及基本的抗腫瘤活性的人類首次(first-time-in-human；FTIH)、1期、多中心、開放標記、劑量遞增及劑量擴增研究。用於此研究部分之劑量遞增及劑量擴增的研究流程圖經示出於圖7A及圖7B中。以下內容縮寫及圖例用於描述研究流程圖，DLT=劑量限制性毒性；MSS-CRC=微衛星穩定的CRC。

【0208】藉由不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、DLT及實驗室參數自基線之變化、生命體徵及心電圖結果之存在評估安全性。評定抗腫瘤活性之終點包括客觀反應(OR)、疾病控制(DC)、反應持續時間(DoR)、無進展存活期(PFS)及總存活率(OS)。RECIST v1.1用於評定腫瘤反應。藥代動力學參數包括(但不限於)最大觀測濃度、濃度時間曲線下之面積、清除率及終末半衰期。評定奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之免疫原性之終點包括已產生可偵測抗藥物抗體之個體的數目及百分比且評定藥效學活性之終點包括評定腫瘤切片標本中之目標表現(例如CD73、PD-L1)。

1. 個體

【0209】對於劑量遞增組，個體群體包括≥18歲，患有組織學或細胞學上證實之結腸直腸腺癌(CRC)或胰腺癌之個體。患有CRC或胰腺癌之個體必須已接受標準治療且有進展，為頑固性的或對標準治療不耐受。

【0210】在劑量遞增階段中，患有CRC或胰腺癌之個體尚未接受超過五次先前治療線。劑量擴增階段中入選之患有CRC之個體已在轉移性背景下接受至少兩次(除非禁忌，否則包括含氟嘧啶[例如，5-FU或卡培他

濱]、奧沙利鉑及伊立替康(irinotecan)之方案)但不超過四次先前全身性治療線且必須不具有缺陷性DNA錯配修復。允許入選具有KRAS突變(例如，外顯子2、密碼子12或13)之個體。

【0211】劑量擴增階段中入選之患有胰腺癌之個體必須已在轉移性背景下接受過一次，但不超過兩次先前全身性治療線。擴增階段中之前二十個患有CRC及胰腺癌之個體在具有弱、中度或強染色；或此類染色之組合的至少10%之腫瘤細胞上必須具有藉由IHC之陽性CD73表現。

【0212】所有個體必需具有至少1個病變(可使用RECIST指導原則量測，0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)分數)以及滿足要求的器官功能。滿足要求的器官功能定義為：絕對嗜中性白血球計數≥ 1,500/mm^3；血小板計數≥ 75,000/ mm^3；凝血酶原時間-國際標準化比值及部分凝血酶時間≤ 1.5 × ULN；血紅蛋白≥ 9.0 g/dL；如藉由科克羅夫特-高爾特(Cockcroft-Gault)公式所測定之肌酐清除率或24小時尿液CrCl > 50 mL/min ；除在患有記錄或疑似吉伯特氏(Gilbert's)疾病之個體的情況之外(對於此等個體，膽紅素必須為 ≤ 3 × ULN)，總膽紅素≤ 1.5 × ULN，；天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) ≤ 2.5 ×正常值上限(ULN) (在存在肝癌轉移的情況下，AST/ALT可多達5 × ULN，但不與並行升高之膽紅素相關)；鉀、鈉、鎂及鈣(針對血清白蛋白校正) ≤ 1級或在正常機構範圍內；及白蛋白≥ 3.0 g/dL。

【0213】排除以下個體參與該研究：若投與利用TNFRSF促效劑之先前治療；接受對於患有CRC或胰腺癌之個體用含有CTLA-4、PD-L1或PD-1拮抗劑之方案之先前治療；需要使用除皮質類固醇以外的額外免疫抑制來管理AE；在重新攻擊的情況下經歷AE復發；及當前每日需要> 10

mg潑尼松(prednisone)或等效物之維持劑量；在第一劑量之奧勒魯單抗之前的28天內、在第一劑量之奧勒魯單抗之14天內接受任何習知或研究性抗癌治療；或接受任何並行化學治療、免疫治療或生物或激素治療用於癌症治療。

2. 劑量遞增階段

【0214】該研究之劑量遞增階段由2個組組成：(i)奧勒魯單抗單藥治療之遞升劑量水準及(ii)奧勒魯單抗之遞升劑量水準與單一劑量水準之德瓦魯單抗，兩者經投與在患有晚期CRC或胰腺癌之個體中。

【0215】在奧勒魯單抗單藥治療劑量遞增隊組中，除非在完成所有劑量遞增群組(圖8)之前達成最大耐受劑量(MTD)，否則3至6名個體之連續群組各自經由IV輸注Q2W接受4種奧勒魯單抗劑量水準(5、10、20或40 mg/kg)中之1種。在奧勒魯單抗/德瓦魯單抗組合治療劑量遞增隊組中，除非在完成所有劑量遞增群組(圖8)之前達成MTD，3至6名個體之連續群組各自經由IV輸注Q2W接受4種奧勒魯單抗劑量水準(5、10、20或40 mg/kg)中之1種及單一劑量水準10 mg/kg德瓦魯單抗。若在單藥治療或組合治療組中，在5 mg/kg劑量水準下超出奧勒魯單抗之MTD，則在彼隊組中探索更低劑量水準2 mg/kg奧勒魯單抗。

【0216】奧勒魯單抗劑量選擇係基於非臨床資料及基於如上針對小鼠及猴所述之非臨床安全性資料之臨床安全性裕度。預期藥理學驅動起始劑量水準5 mg/kg奧勒魯單抗將在第一給藥間隔中具有98%至91%的CD73飽和(分別為峰值及谷值)。在起始劑量水準5 mg/kg下，食蟹獼猴毒性研究提供19倍安全性裕度(基於人類等效劑量[HED])、73倍安全性裕度(基於Cmax)及70倍安全性裕度(基於AUC)。此研究中之劑量遞增方案經設計

以達成CD73目標之更高且更穩定抑制，同時維持足夠的安全性裕度。在最高劑量40 mg/kg下，食蟹獼猴毒性研究提供2倍安全性裕度(基於HED)、8倍安全性裕度(基於Cmax)及8倍安全性裕度(基於AUC)。

【0217】用於德瓦魯單抗之劑量水準及治療排程(10 mg/kg Q2W)係基於評估德瓦魯單抗在患有晚期實體腫瘤之個體中之安全性、耐受性及PK之1/2期研究中確定之安全劑量。

【0218】所提議之初始奧勒魯單抗及德瓦魯單抗組合劑量水準1利用顯示具有可接受之安全曲線之德瓦魯單抗劑量水準(10 mg/kg IV Q2W)，以預期不會在整個給藥間隔中提供CD73之最大抑制的奧勒魯單抗之劑量水準(5 mg/kg IV Q2W)。若在所提議之40 mg/kg奧勒魯單抗及10 mg/kg德瓦魯單抗之最大組合劑量之前超出MTD，則利用3 mg/kg德瓦魯單抗以進一步探究組合給藥。

【0219】在3+3設計上執行劑量遞增階段。每一劑量水準群組中入選最少三名個體，其中第一劑量之研究藥品的投與在每一劑量水準群組中治療之第一個體與第二個體之間錯開最小24小時。若在DLT評估週期期間未在前3名個體中觀測到劑量限制毒性(DLT)且所有可用的安全性資料由研究特定劑量遞增委員會審查，則劑量遞增持續至下一更高劑量群組。若劑量水準群組中之3名個體中的1名個體經歷DLT，則彼劑量水準群組擴增至總計6名個體。若劑量水準群組中之6名個體中不超過1名個體經歷DLT，則劑量遞增持續至下一更高劑量水準群組。並未超出MTD之最高劑量水準群組中入選六名個體。

【0220】在奧勒魯單抗/德瓦魯單抗組合隊組中，若在任何奧勒魯單抗劑量水準下超出MTD，則探索Q2W奧勒魯單抗與3 mg/kg德瓦魯單抗之

額外群組。第一群組3至6名個體以超出MTD之相同劑量水準及治療排程接受奧勒魯單抗，但目前Q2W經由IV輸注3 mg/kg德瓦魯單抗。若未超出MTD且所提供此劑量並非為協定定義之最高單藥治療奧勒魯單抗劑量，則根據與3 mg/kg德瓦魯單抗Q2W組合之Q2W或Q4W治療排程後接上述奧勒魯單抗劑量水準入選各自3至6名個體之額外連續群組。在完成組合劑量遞增下，若藉由10 mg/kg德瓦魯單抗Q2W未超出MTD，則探索在Q2W或Q4W治療排程上並未超出MTD之最高劑量水準之奧勒魯單抗與20 mg/kg德瓦魯單抗Q4W組合之替代治療排程。

3. 結果

【0221】 在奧勒魯單抗40 mg/kg +德瓦魯單抗10 mg/kg劑量擴增階段中之42名可評估功效個體中，總客觀反應率(ORR；確認及未確認)為7.1% (95%信賴區間[CI]：1.5%，19.5%)。MSS-CRC (n = 21)及胰腺癌(n = 20)群組中之ORR (確認及未確認)分別為4.8% (95% CI：0.1%，23.8%)及10.0% (95% CI：1.2%，31.7%)。劑量擴增階段中之總疾病控制率(DCR；8週)為16.7% (95% CI；7.0%，31.4%)。MSS-CRC及胰腺癌群組中之DCR分別為14.3% (95% CI：3.0%，36.3%)及20.0% (95% CI：5.7%，43.7%)。

【0222】 以下PK資料係基於在經奧勒魯單抗5至40 mg/kg Q2W投與作為單藥治療(n=40)或與10 mg/kg Q2W德瓦魯單抗組合投與(n=57)治療後之總計97名個體。在單藥治療及組合治療群組兩者中，奧勒魯單抗似乎在最低劑量之奧勒魯單抗5 mg/kg下展現非線性PK且在奧勒魯單抗劑量10 mg/kg及更高下展現線性PK。當單獨或與德瓦魯單抗組合投與奧勒魯單抗時，血清暴露類似。PK暴露(低谷血漿濃度[Ctrough])以自奧勒魯單

抗5至10 mg/kg之超過比例方式及以自奧勒魯單抗10至40 mg/kg之大致劑量比例方式增大。在重複給藥之後觀測到奧勒魯單抗累積；平均累積比率介於C_{max}之1.15至1.46及C_{trough}之1.68至10.7之範圍變化。

【0223】 在投與作為單藥治療或組合治療之奧勒魯單抗後觀測到游離可溶性CD73之完全抑制。在第一劑量之奧勒魯單抗後，大部分個體中之游離血清可溶性CD73水準始終低於偵測極限(0.25 ng/mL)。(圖9).

【0224】 奧勒魯單抗在所有劑量下減小外周T細胞中之CD73表面表現(如藉由平均螢光強度(MFI)所量測) (圖10A)及CD73+CD4及CD8細胞%(圖10B)，而不伴隨減少總CD4及CD8細胞(圖10C)。

【0225】 利用劑量遞增之奧勒魯單抗治療藉由在治療開始後20天以40 mg/kg劑量之IHC引起CD73染色腫瘤細胞減少(圖11A及圖11B)。奧勒魯單抗單獨治療在基線處表現> 5% 2+/3+ CD73之5/9名患者中減小腫瘤CD73表現同時在所有5個樣本中增大CD8+ TIL (圖11C)。奧勒魯單抗亦抑制腫瘤微環境中之CD73酶活性(圖12)。

【0226】 在≥10 mg/kg劑量之奧勒魯單抗下可見線性PK。基於此等結果，預計高於40 μg/mL之血清濃度達至飽和>99% CD73，且給藥持續時間中所估計的有效半衰期經測定為約13天(圖13)。未偵測到ADA。奧勒魯單抗亦顯示PD效果之跡象(圖14)。CD73在40 mg/kg奧勒魯單抗下減少且其與在基線下>5% 2+/3+ CD73之患者的CD8+ T細胞的增加相關聯。基於安全性、藥代動力學(PK)、藥效學(PD)及基本功效之分析，選定推薦的2階段劑量Q2W奧勒魯單抗40 mg/kg。

實例4：奧勒魯單抗與德瓦魯單抗組合；劑量擴增階段

1. 個體

【0227】 在成年個體中進行奧勒魯單抗與德瓦魯單抗組合投與之劑量擴增研究以評估在患有選定晚期實體腫瘤的成年個體中之安全性、耐受性、PK、免疫原性、藥力學及基本的抗腫瘤活性。圖15中說明組合式劑量擴增之研究流程圖。以下縮寫及圖例用於描述該研究流程圖；MAD=最大投與劑量；MTD=最大耐受劑量；EGFRm=表皮生長因子受體突變體；NSCLC=非小細胞肺癌。

【0228】 劑量擴增階段中入選之患有NSCLC之個體必須具有已知與EGFR TKI敏感性相關聯之EGFR突變(包括G719X、外顯子19缺失、L858R、L861Q)且必須已在轉移性背景下接受至少一種但不超過4種先前治療線(包括研究性治療)，必須已接受經批准之EGFR TKI及然後臨床上或放射上有進展或不耐受的。

【0229】 排除以下個體參與該研究：若先前投與TNFRSF促效劑治療，先前已暴露於任何研究性免疫治療或接收EGFR TKI，接受藉由含有CTLA-4、PD-L1之方案之先前治療，需要使用除皮質類固醇以外之額外免疫抑制用於管理AE，在重新攻擊的情況下經歷AE復發及當前每日需要 > 10 mg潑尼松或等效物之維持劑量，在第一劑量之奧勒魯單抗前28天內、在第一劑量之奧勒魯單抗的14天內接受任何習知或研究性抗癌治療，或接受任何並行化學治療、免疫治療或生物或激素治療用於癌症治療。

【0230】 當劑量遞增階段之組合治療組中確定MTD或MAD時，開始奧勒魯單抗/德瓦魯單抗組合治療之劑量擴增。組合治療劑量擴增階段包括以下三個腫瘤特異性群組：a)患有先前經治療MSS-CRC之至多100名個體，b)患有先前經治療胰腺癌之至多100名個體，及c)患有先前經治療EGFRm NSCLC之至多40名個體。

【0231】劑量水準及治療排程之選擇係基於考慮隨劑量水準及治療排程而變化之PK、安全性及比較性藥效學效果，其中限制為劑量水準將不超出可應用的MTD或MAD。

【0232】對於MSS-CRC、胰腺癌及EGFRm NSCLC劑量擴增群組中之每一者，當前20名個體已入選且追蹤至少16週時執行期中分析。對於MSS-CRC及胰腺癌群組中之每一者，在40名個體已入選且追蹤至少16週後執行第二期中分析。

【0233】在常規基礎上評估所有個體之抗腫瘤活性。使用客觀反應(OR)、疾病控制(DC)、反應持續時間(DoR)、無進展存活期(PFS)及總存活率(OS)進行抗腫瘤活性之評估。RECIST v1.1指導原則用於評估腫瘤反應。將追蹤所有個體之存活直至研究結束。

3. 結果

【0234】在奧勒魯單抗40 mg/kg +德瓦魯單抗10 mg/kg劑量擴增階段中之42名可評估功效個體中，總客觀反應率(ORR；確認及未確認)為7.1% (95%信賴區間[CI]：1.5%，19.5%)。MSS-CRC (n = 41)及胰腺癌(n = 41)群組中之確認ORR分別為2.4% (95% CI：0.1%，23.8%)及7.3%(未確認)及4.9% (確認) (95% CI：1.2%，31.7%)。參看圖16及圖17。劑量擴增階段中之總疾病控制率(DCR；8週)為16.7% (95% CI；7.0%，31.4%)。MSS-CRC及胰腺癌群組中之DCR分別為14.3% (95% CI：3.0%，36.3%)及20.0% (95% CI：5.7%，43.7%)。

【0235】EGFRm NSCLC (n=20)中之確認ORRs對於所有患者為20%，相較於德瓦魯單抗作為單藥治療投與時為9.8%(參看*ATLANTIC*試驗；Clinictrials.gov第NCT02087423號) (圖18)。

實例5：在患有轉移性胰管腺癌之個體中與或不與德瓦魯單抗以及化學療法組合之奧勒魯單抗治療

【0236】 該研究為評估在患有轉移性胰管腺癌(PDAC)之個體中投與奧勒魯單抗與或不與德瓦魯單抗以及化學治療組合之安全性、基本抗腫瘤活性、免疫原性及PK的階段1b/2，多中心、開放標記、劑量遞增及劑量擴增研究。將患有先前未經治療之轉移性PDAC (1L轉移性PDAC)之個體入選於群組A中。將患有先前經基於吉西他濱之化學療法治療的轉移性PDAC (未暴露於5-FU、卡培他濱或奧沙利鉑；2L轉移性PDAC)之個體入選於群組B中。該研究由劑量遞增(部分1)及劑量擴增(部分2) 2個部分組成。

【0237】 此研究中入選至多大致204名個體：部分1 (劑量遞增)中至多24名個體且部分2 (劑量擴增)中至多180名個體。兩個群組中之所有個體經治療直至疾病進展(且不符合進行性疾病[PD]中之治療準則)，符合不耐受毒性、個體同意停藥或另一停止準則。

【0238】 藉由不良事件(AE)、嚴重不良事件(SAE)、DLT及實驗室參數自基線之變化、生命體徵及心電圖結果之存在評估安全性。評定抗腫瘤活性之終點包括客觀反應(OR)、疾病控制(DC)、反應持續時間(DoR)、無進展存活期(PFS)及總存活率(OS)。RECIST v1.1用於評定腫瘤反應。藥代動力學參數包括(但不限於)最大觀測濃度(C_{max})、達至C_{max}之時間(t_{max})、AUC、清除率、明顯分佈體積(V_d)及終半衰期($t_{1/2}$)。亦評估抗藥物抗體(ADA)之出現及其關於安全性、藥效學、PK及抗腫瘤活性之可能性效果。

1. 個體

【0239】 此研究中之個體包括≥ 18歲之患有組織學或細胞學上確認之胰腺癌之成年個體。將患有先前未經治療之轉移性PDAC (1L轉移性PDAC)之個體入選於群組A中。將患有先前經基於吉西他濱之化學療法治療的轉移性PDAC (未暴露於5-FU、卡培他濱或奧沙利鉑[在考慮治療線的情況下]；2L轉移性PDAC)之個體入選於群組B中。

【0240】 所有個體必需具有至少1個病變(可使用RECIST指導原則量測，0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)分數)以及滿足要求的器官功能。滿足要求的器官功能定義為：絕對嗜中性白血球數≥ 1,500μ/L；血小板數≥ 100,000μ/L；血紅蛋白≥ 9.0 g/dL；肌酐清除> 40 mL/min；除在患有記錄或疑似吉伯特氏疾病之個體(對於此等個體，膽紅素必須為≤ 3 × ULN)的情況下之外，總膽紅素≤ 1.5 × ULN；天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) ≤ 2.5 ×正常值上限(ULN) (在存在肝癌轉移的情況下，AST/ALT可多達5 × ULN)；以及白蛋白≥ 3.0 g/dL。

【0241】 排除以下個體參與該研究：在研究治療之經排程之第一劑量前之21天內投與任何習知或研究性抗癌療法或在前14天內投與緩解性放射治療，或先前經任何免疫介導性療法治療的情況。

2. 劑量遞增階段

【0242】 在部分1期間，執行奧勒魯單抗與德瓦魯單抗及化學治療之劑量遞增(對於患有1L轉移性PDAC之個體之吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇[群組A]；對於患有2L轉移性PDAC之個體之甲醯四氫葉酸、5-氟尿嘧啶及奧沙利鉑(mFOLFOX)之經修改方案[群組B])以測定各方案之最大耐受劑量(MTD)或協定定義之最高劑量(參看圖19)。將至多24名個體入選於部分1 (劑量遞增)中：將患有1L轉移性PDAC之9至12名個體入選

於群組A中且將患有2L轉移性PDAC之9至12名個體入選於群組B中且用增大劑量水準之奧勒魯單抗治療。

【0243】 劑量遞增在入選至少3名個體(且至多6名個體)下以劑量水準1 (1500 mg IV Q2W × 4，接著Q4W)開始。監測個體之DLT。若在3至6名可評估個體之群組中未觀測到DLT，則在審查所有可用安全性資料後准許劑量遞增至下一更高劑量群組。若3名或更多名可評估個體之劑量水準群組中之1名個體經歷DLT，則彼劑量水準群組擴增至總計6名個體。若劑量水準群組中之6名個體中不超過1名個體經歷DLT，則劑量遞增持續至下一更高劑量水準群組。若劑量水準群組中≥ 2名個體經歷DLT，則超出MTD，且不將其他個體入選至彼劑量水準群組中。若出現此情況，則評估先前劑量水準群組之MTD且若尚未擴增劑量，則總計6名個體在先前劑量水準下進行治療。若在先前劑量水準下6名個體中≤ 1個經歷DLT，則此劑量水準為MTD。若在起始劑量水準下超出MTD，則可評估更低劑量水準之奧勒魯單抗750 mg (劑量水準-1)。

【0244】 如圖20中所展示及下文概述，在劑量遞增階段期間，患者接受以下治療：

群組A:

- 以3個劑量水準(750 mg、1500 mg或3000 mg)中之一者IV Q2W持續4個劑量，接著每4週(Q4W)之奧勒魯單抗，及
- IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg，及
- 在第1天、第8天及第15天及然後以Q4W排程重複IV吉西他濱1000 mg/m^2及IV白蛋白結合之太平洋紫杉醇125 mg/m^2

群組B：

● 以3個劑量水準(750 mg、1500 mg或3000 mg)中之一者IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W之奧勒魯單抗，及

● IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg，及

● 第1天及第15天及然後以Q4W排程重複mFOLFOX：IV奧沙利鉑85 mg/m^2；IV甲醯四氫葉酸400 mg/m^2；IV推注5-FU 400 mg/m^2，繼之以歷時46至48小時藉由連續IV輸注投與5-FU 2400 mg/m^2

表1：用於部分1 (劑量遞增)中之評估的奧勒魯單抗劑量水準

藥劑	**劑量水準-1** **N = 3至6名個體**	**劑量水準1** **N = 3至6名個體**	**劑量水準2** **N = 6名個體**
奧勒魯單抗(群組A及群組B)	750 mg IV Q2W × 4，接著Q4W	1500 mg IV Q2W × 4，接著Q4W	3000 mg IV Q2W × 4，接著Q4W

3. 劑量擴增階段

【0245】當已識別出用於一群組之推薦的階段2劑量(RP2D)時，入選至如圖21中所概述進行之部分2劑量擴增中。在部分2(劑量擴增)期間，與或不與德瓦魯單抗以及化學療法組合評估用於各方案之部分1中識別出的奧勒魯單抗之RP2D。將至多180名個體入選於部分2中，其中每一治療組30名個體。患者係藉由免疫組織化學(IHC)根據CD73之腫瘤表現進行分級且隨機分組至治療組中。群組A中之個體(1L轉移性PDAC)經1:1:1隨機分組至3個治療組中之一者中：吉西他濱及白蛋白結合之太平洋紫杉醇(隊組A1)；奧勒魯單抗+吉西他濱及白蛋白結合之太平洋紫杉醇(隊組A2)；或奧勒魯單抗+德瓦魯單抗+吉西他濱及白蛋白結合之太平洋紫杉醇(隊組A3)。將群組B中之個體(2L轉移性PDAC) 1:1:1隨機分組至3個治療組中之一者：mFOLFOX (隊組B1)；奧勒魯單抗+mFOLFOX (隊組B2)；或奧勒魯單抗+德瓦魯單抗+ mFOLFOX (隊組B3)。治療組之間不存在交叉。

【0246】在部分1 (劑量遞增)期間測定奧勒魯單抗之劑量水準。如

圖22及圖23中所展示及下文所概述，群組A及群組B中之個體經隨機分組以接受如下治療：

群組A

- 隊組A1
  - 在第1天、第8天及第15天及然後以Q4W排程重複IV吉西他濱1000 mg/m^{2}及IV白蛋白結合之太平洋紫杉醇125 mg/m^2
- 隊組A2
  - IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W奧勒魯單抗，及
  - 在第1天、第8天及第15天及然後以Q4W排程重複IV吉西他濱1000 mg/m^{2}及IV白蛋白結合之太平洋紫杉醇125 mg/m^2
- 隊組A3
  - IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W奧勒魯單抗，及
  - IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg，及
  - 在第1天、第8天及第15天及然後以Q4W排程重複IV吉西他濱1000 mg/m^{2}及IV白蛋白結合之太平洋紫杉醇125 mg/m^2

群組B

- 隊組B1
  - 第1天及第15天及然後以Q4W排程重複mFOLFOX：IV奧沙利鉑85 mg/m^2；IV甲醯四氫葉酸400 mg/m^2；IV推注5-FU 400 mg/m^2，繼之以歷時46至48小時藉由連續IV輸注投與5-FU 2400 mg/m^2
- 隊組B2
  - IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W奧勒魯單抗，及
  - 第1天及第15天及然後以Q4W排程重複mFOLFOX：IV奧沙利鉑

85 mg/m^2；IV甲醯四氫葉酸400 mg/m^2；IV推注5-FU 400 mg/m^2，繼之以歷時46至48小時藉由連續IV輸注投與5-FU 2400 mg/m^2

- 隊組B3
  - IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W奧勒魯單抗，及
  - IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg，及
  - 第1天及第15天及然後以Q4W排程重複mFOLFOX：IV奧沙利鉑85 mg/m^2；IV甲醯四氫葉酸400 mg/m^2；IV推注5-FU 400 mg/m^2，繼之以歷時46至48小時藉由連續IV輸注投與5-FU 2400 mg/m^2。

實例6：在患有第一線IV期非小細胞肺癌(NSCLC)之個體中與或不與化學療法組合之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗治療

【0247】 執行階段1b開放標記多中心研究以評估與或不與化學療法組合之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗在患有第一線IV期非小細胞肺癌(NSCLC)之個體中之功效(抗腫瘤活性)及安全性。治療具有高PD-L1 (亦即，PD-L1 TC ≥ 50%)及低PD-L1 (亦即，PD-L1 TC < 50%)之個體。

1. 個體

【0248】 此研究中之個體包括患有不可由治癒性手術或輻射治療之組織學或細胞學上記錄的IV期NSCLC以及缺乏活化表皮生長因子受體(EGFR)突變及間變性淋巴瘤激酶(ALK)融合之腫瘤之≥ 18歲的成年個體。個體未針對IV期NSCLC進行先前化學治療或任何其他全身性治療。需要所有個體在入選及治療分配時具有0或1之世界衛生組織(World Health Organization，WHO)/美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)體能狀態。個體先前未暴露於免疫介導性治療，包括(排除)治療性抗癌疫苗。

【0249】 排除以下個體參與該研究：若其接受針對IV期NSCLC之任何先前化學治療或任何其他全身性治療；若其接受針對癌症治療之任何並行化學治療、生物或激素治療；若其在此研究之第一次投與前28天內已接受或正接受除(i)鼻內、吸入或局部類固醇或局部類固醇注射；(ii)以超出10毫克/天潑尼松或其等效物之生理劑量之全身性皮質類固醇；以及(iii)作為用於過敏反應之預先藥品類固醇以外之任何免疫抑止藥品。亦排除接受輻射治療之個體，除非該輻射治療為(i)已在IV期疾病進展日期前之至少12個月投與之確定性輻射；(ii)在第一研究治療劑量之前至少4週對於大腦之緩解性輻射，具有針對症狀穩定性或缺乏之相關準則；或(iii)在第一研究治療劑量之前至少2週對於疼痛骨病灶(必須包含小於30%骨髓)之緩解性輻射。

2. 治療

【0250】 將至少30名患者入選於各治療組中，如表2中所提供及圖24A至24D中所展示。將具有高PD-L1 (亦即，在≥ 50%腫瘤細胞上PD-L1表現)之患者入選在群組A中，且將具有低PD-L1 (亦即，在< 50%腫瘤細胞上PD-L1表現)之患者入選在群組B中。

表2：奧勒魯單抗+德瓦魯單抗±化學療法治療組

群組	**隊組**	**治療**
A	A1	德瓦魯單抗
A	A3	德瓦魯單抗+奧勒魯單抗
B	B1	德瓦魯單抗+化學治療
B	B3	德瓦魯單抗+化學治療 +奧勒魯單抗

【0251】 化學治療係選自：(a)白蛋白結合之太平洋紫杉醇+卡鉑(鱗狀及非鱗狀患者)；(b)吉西他濱+順鉑(僅鱗狀患者)；(c)吉西他濱+卡鉑(僅鱗狀患者)；(d)培美曲塞+卡鉑(僅非鱗狀患者)；及(e)培美曲塞+順鉑(僅非鱗狀患者)。除非禁忌，否則接受卡鉑/順鉑+培美曲塞之非鱗狀患者

及在4週期之卡鉑/順鉑+培美曲塞後進展之非鱗狀患者接受培美曲塞維持治療。對於隊組B1，可以每三週(q3w)或每四週(q4w)給予培美曲塞維持治療。對於隊組B3，可以q4w給予培美曲塞維持治療。

【0252】 根據表3中之排程投與奧勒魯單抗、德瓦魯單抗及化學治療。

表3：奧勒魯單抗+德瓦魯單抗±化學治療投與排程

治療	群組	劑量	排程
德瓦魯單抗	A	1500 mg[a]	Q4W
德瓦魯單抗	B	1500 mg[a]	Q3W持續前4個週期；接著在第5週期第1天開始Q4W
奧勒魯單抗	A	1500 mg	Q2W持續前2個週期(第1週期及第2週期之第1天及第15天)，接著在第3週期第1天開始Q4W
奧勒魯單抗	B	1500 mg	Q3W持續前4個週期；接著在第5週期第1天開始Q4W
白蛋白結合之太平洋紫杉醇	B	100 mg/m^2	每21天週期之第1天、第8天及第15天
吉西他濱	B	1000或1250 mg/m^2	每21天週期之第1天及第8天
培美曲塞	B	500 mg/m^2	每21天週期之第1天
卡鉑	B	AUC 5或6	每21天週期之第1天
順鉑	B	75 mg/m^2	每21天週期之第1天

[a]基於體重之給藥，在體重降低至≤ 30 kg的情況下以20 mg/kg投與。

【0253】 在容許隊組A3及/或B3中之初始劑量水準的情況下，以如4表中所展示之更高劑量之奧勒魯單抗開啟新治療組。

表4： 奧勒魯單抗遞增

治療	劑量水準	
	初始劑量(水準1)	劑量水準2
奧勒魯單抗-群組A	1500 mg iv Q2W持續前2個週期(C1及C2之D1及D15)，接著在C3D1開始Q4W	3000 mg iv Q2W持續前2個週期，接著在C3D1開始Q4W
奧勒魯單抗-群組B	1500 mg Q3W持續前4個週期，接著在C5D1開始1500 mg Q4W	2250 mg Q3W持續前4個週期，接著在C5D1開始3000 mg Q4W

【0254】 治療持續直至出現臨床進展或放射學進展。在包括化學治

療之隊組中，投與化學治療持續4個週期或直至觀測到疾病進展(PD)，無論哪一情況出現更早(亦即，除非在完成計劃治療之前出現PD，否則持續4個週期)。

3. 結果

【0255】根據所有隊組評估不良事件、身體檢查、實驗室發現及生命體徵以證明與或不與化學療法組合之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗為安全的。

【0256】群組A3中之8名患者經給藥德瓦魯單抗及奧勒魯單抗且群組B3中之6名患者經給藥安全性運行的德瓦魯單抗+化學治療+奧勒魯單抗隊組。評估安全性且劑量為良好耐受的。由於未報導DLT，因此研究水準安全性審查會議同意將群組B3自1500 mg奧勒魯單抗遞增至3000 mg劑量。

【0257】在所有隊組中評估總體反應率(ORR)、無進展存活時間及客觀反應日期以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之組合在具有高PD-L1之患者之第一線IV期非小細胞肺癌(NSCLC)之治療中為有效的且奧勒魯單抗、德瓦魯單抗及化學治療之組合在具有低PD-L1之患者之第一線IV期治療中為有效的。

實例7：患有局部晚期不可切除之III期非小細胞肺癌之個體中之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗治療

【0258】執行階段2，開放標記多中心研究以評估奧勒魯單抗及德瓦魯單抗在患有局部晚期不可切除之III期非小細胞肺癌(NSCLC)之個體中之功效(抗腫瘤活性)及安全性。

1. 個體

【0259】 此研究中之個體包括至少18歲(體重為至少35 kg)患有局部晚期不可切除之III期NSCLC，在確定性並行化學放射治療(cCRT)之後無進展的成年個體。確定性放射治療係指以每分數或生物等效劑量1.8 Gy計 ≥ 60 Gy之總劑量。並行化學治療係指基於鉑之二重峰。必須在輻射之最終劑量之前或與該輻射之最終劑量同時投與最終化學治療。

【0260】 需要所有個體具有可藉由RECISTv.1.1量測之先前輻射腫瘤病變、至少12週之生命預期及0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態。

【0261】 排除具有混合的小細胞及非小細胞肺癌組織學之個體參與該研究。亦將在第一劑量之研究藥物之前14天內使用除(i)鼻內、吸入或局部類固醇或局部類固醇注射；(ii)以生理劑量超出10毫克/天潑尼松或其等效物之全身性皮質類固醇；以及(iii)作為用於過敏反應之預先藥品之類固醇以外的免疫抑止藥品之個體排除在該研究外。亦排除任何先前暴露於用於治療NSCLC之抗-PD-1、抗PD-L1或抗細胞毒性T淋巴球相關抗原-4(CTLA-4)抗體的個體。

2. 治療

【0262】 患者在自其cCRT之最後療程之42天內開始研究治療。以相等比率將每一治療組至多60名個體隨機分組至德瓦魯單抗對照組及實驗組。對照組中之患者靜脈內接受每4週(Q4W) 1500 mg德瓦魯單抗持續12個月。參見圖25A。實驗組中之患者接受(i)靜脈內每4週(Q4W)持續12個月的1500 mg德瓦魯單抗加(ii)靜脈內每2週(Q2W)持續2個月及然後在第3週期第1天開始Q4W持續10個月的3000 mg奧勒魯單抗。參見圖25B。

【0263】 除非出現疾病進展、不可接受的毒性或結束治療之另一原

因(例如個體決策或不順應)，否則個體經治療至多12個月。

3. 結果

【0264】評估不良事件、實驗室發現、心電圖結果及生命體徵以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之組合為安全的。評估根據RECIST v. 1.1之客觀反應(OR)、反應持續時間(DoR)、疾病控制(DC)、在12個月之無進展存活期(PFS)及根據RECIST v. 1.1之PFS及總存活率(OS)以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之組合比單獨德瓦魯單抗在III期NSCLC之治療中更有效。

實例8：患有可切除之早期非小細胞肺癌之個體中之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗治療

【0265】執行階段2，開放標記多中心研究以評估奧勒魯單抗及德瓦魯單抗在患有可切除之早期非小細胞肺癌(NSCLC)之個體中之功效(抗腫瘤活性)及安全性。

1. 個體

【0266】此研究中之個體包括至少18歲(體重為至少35 kg)患有細胞學上及/或組織學記錄之NSCLC之成年個體，該NSCLC為(a)根據美國癌症聯合委員會(American Joint Committee on Cancer)分期分類法第8版之I期(> 2 cm)至IIIA期(對於患有N2疾病之個體，僅具有1個單一節點站≤ 3 cm之彼等個體為符合條件的) NSCLC；以及(b)經考慮適合於完全手術切除。個體尚未針對此病狀接受任何其他治療(化學治療、生物或放射治療)。所有個體具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)體能狀態。

【0267】排除具有混合的小細胞及非小細胞肺癌組織學之個體參與

該研究。亦將由於在入選之前90天內參與另一干預臨床研究之個體排除在該研究外。亦將在第一劑量之研究藥物之前14天內使用除(i)鼻內、吸入或局部類固醇或局部類固醇注射；(ii)以生理劑量超出12毫克/天潑尼松或其等效物之全身性皮質類固醇；以及(iii)作為用於過敏反應之預先藥品之類固醇以外之免疫抑止藥品的個體排除在該研究外。

【0268】 每一治療組入選至多40名個體。

2. 治療

【0269】 圖26A中展示在研究持續時間週期過程中之治療。個體經德瓦魯單抗單藥治療或德瓦魯單抗及奧勒魯單抗之組合治療持續至多28天。根據疾病進展、不可接受的毒性或另一原因(例如個體決策或不順從)停止治療。接受德瓦魯單抗單藥治療之個體在第1週第1天靜脈內Q4W接受1500 mg德瓦魯單抗。(圖26B.)接受組合治療之個體在第1週第1天靜脈內Q4W接受1500 mg德瓦魯單抗，外加在第1週第1天及第3週第1天靜脈內Q2W接受3000 mg奧勒魯單抗。(圖26C.)

【0270】 28天治療期之後為手術切除。手術切除在治療期之14天內。手術切除後，追蹤個體至第105天。若個體在第105天之前接受輔助化學治療或放射治療，則使個體離開研究，且在輔助治療開始之前安排研究問診之結束。

3. 結果

【0271】 評估病理變化(例如主要病理反應(MPR))以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之組合在早期NSCLC癌症患者之經切除之腫瘤標本內引起病理反應。亦評估MPR、病理完全反應(pCR)及根據RECIST v 1.1之最佳總體反應(BOR)及ORR以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之組合在可切除

之早期NSCLC中具有抗腫瘤活性。評估不良事件、實驗室發現及生命體徵以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗之組合為安全的。

實例9：患有轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌之個體中之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及化學治療及貝伐單抗治療

【0272】 執行階段1b/2，開放標記多中心研究以評估奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及化學治療及貝伐單抗作為第一線(1L)治療在患有轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌(MSS-CRC)之個體中之功效(抗腫瘤活性)及安全性。該研究包括兩個部分。部分1為階段1b安全性研究，且部分2為階段2功效及安全性研究。

1. 個體

【0273】 此研究中之個體包括至少18歲(體重為至少35 kg)患有轉移性MSS-CRC之成年個體，其在復發性/轉移性背景下尚未接受先前全身性治療(只要進展不在完成輔助方案之6個月內，則認可經先前輔助化學治療或放射化學療法治療之個體)。所有個體在篩選期間具有晚期或轉移性CRC之組織學記錄及記錄突變測試且根據疾病評定確認腫瘤位置。如藉由測試記錄，個體必須不具有缺陷DNA錯配修復(MSI)。個體具有可藉由RECIST v1.1量測之至少一種病變(若病變經充分定義、可根據RECIST量測，且在最近治療期間或之後具有明顯進展，則先前經輻射病變可考慮為目標病變)。所有個體具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態。

【0274】 由於癌症治療之任何並行化學治療、研究藥品、生物或激素治療(並行使用非癌症相關病狀之激素治療(例如激素替代治療))為可接受的，所以將個體排除在該研究之外。亦將因放射療法治療超過30%骨髓

或在研究治療的經排程第一劑量之前4週內的較大範圍輻射之個體排除在該研究外。亦排除先前接收任何免疫介導性治療或抗血管生成之個體。亦將在研究藥物之第一劑量前14天內使用除(i)鼻內、吸入或局部類固醇或局部類固醇注射及(ii)作為用於過敏反應之預先藥品的類固醇以外之免疫抑止藥品的個體排除在該研究外。

【0275】 將最少6名個體入選於部分1中且將每治療組至多50名個體入選於部分2中。

2. 治療

【0276】 在至多28天之篩選期之後，個體經指派(部分1)或隨機分組(部分2)至研究隊組。在兩個研究部分中，投與治療直至符合疾病進展或任何停止準則(例如同意停藥、不可接受的毒性、不順從、確認進行性疾病等等)。

【0277】 部分1並不涉及劑量遞增。將3名個體之初始群入選至部分1隊組中並且評估安全性。部分1中之決策係基於根據經修改毒性機率間隔-2 (mTPI -2)算法調適之規則(Guo等人，Contemp Clin Trials 58:23-33 (2017))，其採用單一的β二項式貝氏模型(Bayesian model)。若決策規則對於前3名個體為「保持」，則將2至4名個體之額外群入選在相同劑量水準下；若決策規則為「去遞增」，則將3名個體之額外群入選至更低劑量之奧勒魯單抗同時維持FOLFOX加貝伐單抗加德瓦魯單抗之標準劑量。若決策規則為「完成」，則選定當前劑量用於該研究之部分2。

【0278】 在部分2中，隨機化經初始地均勻分佈於所有隊組(1:1:1)中且基於原發性腫瘤之位置(右側對比左側)進行分級。在將50名個體隨機分組至對照組後，對照組繼續入選個體，但可調節針對不同組之分配比

率。

【0279】 將治療組提供於表5中且將治療排程s提供於圖27中。

表5：奧勒魯單抗+德瓦魯單抗±化學療法治療組

研究部分	隊組	治療
1	S1	FOLFOX+貝伐單抗+德瓦魯單抗+奧勒魯單抗
2	對照1	FOLFOX+貝伐單抗
2	E1	FOLFOX+貝伐單抗+德瓦魯單抗+奧勒魯單抗

【0280】 如根據美國國家綜合癌症資訊網(National Comprehensive Cancer Network；NCCN)及歐洲腫瘤內科學會(European Society for Medical Oncology；ESMO)指南之協定中所概述投與醛葉酸(甲醯四氫葉酸) + 5-氟尿嘧啶+奧沙利鉑(FOLFOX)加貝伐單抗。特定言之，靜脈內每2週(Q2W) (每14天週期之第1天)投與400 mg/m^{2}醛葉酸；藉由靜脈內輸注Q2W (每14天週期之第1天)投與85 mg/m^{2}奧沙利鉑；以及藉由連續靜脈內輸注歷時46至48小時Q2W (每14天週期之第1至2天)投與2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。僅以輸注形式而不以推注形式投與5-氟尿嘧啶。另外，藉由靜脈內輸注Q2W (每14天週期之第1天)投與5 mg/kg貝伐單抗。

【0281】 在隊組S1及E1中，靜脈內每4週(Q4W)投與1500 mg德瓦魯單抗，且靜脈內每2週(Q2W)持續四個劑量及然後在第5週期第1天開始Q4W投與3000 mg奧勒魯單抗。

3. 結果

【0282】 評估根據RECIST v 1.1之客觀反應以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及FOLFOX加貝伐單抗之組合相較於FOLFOX及貝伐單抗在患有1L MSS-CRC之個體中具有優異的抗腫瘤活性。亦評估最佳總體反應(BOR)、反應持續時間(DoR)、疾病控制(DC)、如藉由RECIST v 1.1評估之12-月無進展存活期(PFS-12)及無進展存活期(PFS)及總存活率(OS)以證

明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及FOLFOX加貝伐單抗之組合相較於FOLFOX及貝伐單抗而在患有1L MSS-CRC之個體中具有優異的抗腫瘤活性。評估不良事件、劑量限制性毒性(DLT)、實驗室發現及生命體徵以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及FOLFOX加貝伐單抗之組合為安全的。

實例10：患有高風險轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌之個體中之奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及輔助化學療法治療

【0283】 執行階段2，開放標記多中心研究以評估奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及輔助化學治療在患有高風險轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌(MSS-CRC)之個體中之功效(抗腫瘤活性)及安全性。

1. 個體

【0284】 此研究中之個體包括至少18歲(體重為至少35 kg)已進行針對II或III期MSS-CRC之根治性手術切除之成年個體，其符合在手術後8週內進行6個月mFOLFOX6輔助治療，且確認在手術後具有循環腫瘤DNA(ctDNA)陽性。要求所有個體為高風險II期；任何T4病變或具有以下特徵中之任一者之T3病變：高級別(3)、臨床呈現腸堵塞及穿孔、血管之組織學標記、淋巴及神經周侵入、檢測到≤ 12個淋巴結。個體必須未接受用於治療結腸直腸癌(CRC)之先前全身性化學治療、免疫治療或放射治療且必須不具有缺陷DNA錯配修復(MSI)。個體進行切緣陰性的(R0；定義為＞1 mm清除率)手術切除。所有個體具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (ECOG)體能狀態。

【0285】 若存在轉移性疾病跡象(包括在經切除之腹水或腹膜癌病中存在腫瘤細胞「en bloc」)，則將個體排除在該研究之外。亦排除由於癌症治療之並行化學治療、研究產品、生物或激素治療的個體。亦將在研究

藥物之第一劑量前14天內使用除(i)鼻內、吸入或局部類固醇或局部類固醇注射及(ii)作為用於過敏反應之預先藥品的類固醇以外之免疫抑止藥品的個體排除在該研究外。

2. 治療

【0286】 將個體隨機分組至研究隊組中之一者中。每一治療組入選大致40名個體。藉由美國癌症聯合委員會原發性腫瘤期(II期對比III期)進行隨機分組。研究隊組及治療概括於表6中，且將給藥方案提供於圖28中。

表6：奧勒魯單抗+德瓦魯單抗±化學療法治療組

隊組	**治療**
對照	mFOLFOX6
E1-COC	mFOLFOX6+德瓦魯單抗
E2	mFOLFOX6+德瓦魯單抗+奧勒魯單抗

COC =組分比重；E =實驗性；mFOLFOX6 =醛葉酸(甲醯四氫葉酸)、5-氟尿嘧啶、奧沙利鉑

【0287】 在所有隊組中，如根據美國國家綜合癌症資訊網及歐洲腫瘤內科學會指南之協定中所概述，每2週(Q2W)投與mFOLFOX6。特定言之，限制在2.0 m^2之最大體表面積(BSA)藉由靜脈內(IV)輸注(每14天週期之第1天)以85 mg/m^2之劑量投與奧沙利鉑。藉由IV輸注(每14天週期之第1天)以400 mg/m^2之劑量投與醛葉酸(甲醯四氫葉酸)。在第1天藉由IV推注以400 mg/m^2 之劑量，接著IV輸注(每14天週期之第1至2天)以1,200毫克/平方公尺/天($mg/m^2/day$)持續2天(歷時46至48小時，總計2,400 mg/m^2)投與氟尿嘧啶(5-FU)。IV每4週(Q4W)以1500 mg之劑量投與德瓦魯單抗，且IV Q2W持續四個劑量，接著在第5週期開始Q4W以3000 mg之劑量投與奧勒魯單抗。

【0288】 個體經治療至多6個月或直至復發、不可接受毒性、同意停藥等等。可隨機化追蹤個體至多5年。

3. 結果

【0289】 評估6個月之循環腫瘤DNA (ctDNA)清除率以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及mFOLFOX6之組合相較於mFOLFOX6而在患有高風險II期或III期MSS-CRC之個體中具有優異的抗腫瘤活性。CtDNA清除率定義為ctDNA狀態自基線處之ctDNA陽性變化至隨機化後之ctDNA陰性，且使用由顯著性水準0.2 (2-側)下之疾病期分級的Cochran-Matnel-Haenszel測試執行各組之間的比較。亦比較疾病自由生存期(DFS)、12個月之DFS (DFS-12)及總存活率(OS)以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及mFOLFOX6之組合相較於FOLFOX而在高風險II期或III期MSS-CRC之個體中具有優異的抗腫瘤活性。

【0290】 評估不良事件、實驗室發現及生命體徵以證明奧勒魯單抗及德瓦魯單抗以及mFOLFOX6之組合為安全的。

實例11：結腸直腸及纖維肉瘤模型中之抗CD73及抗PD-L1以及化學治療

【0291】 在鼠類結腸直腸及纖維肉瘤模型中執行分析以證明抗CD73及抗PD-L1抗體以及化學治療之功效。

1. 材料及方法

動物

【0292】 使 用8週 大BALB/cAnNCtr小 鼠(Charles River UK)或C57BL/6執行活體內研究。將動物圈養於可隨意獲取食物及水之AstraZeneca飼養室中並由訓練人員每日照護。根據Home Office Animals Scientific Procedures Act, 1986, UK操控小鼠。

活體內功效分析

【0293】 取決於小鼠品系將動物皮下植入鼠類同基因型腫瘤品系，0.5e6 CT26 (小鼠結腸直腸)或0.5e6 MCA205 (50% Matrigel) (小鼠纖維肉瘤)。藉由卡尺量測一週3次監測腫瘤進展。各別地藉由以下治療動物(作為單藥治療或以不同組合)：在第3天開始，10 mg/kg每週兩次，4個劑量之抗CD73小鼠IgG1 (內部，AstraZeneca)；在第10天(當與OHP及5FU組合時)或第4天(當與多西他賽組合時)開始，10 mg/kg，每週兩次至多總計6個劑量(參看關於特定實驗之資訊之圖式圖例)之抗PD-L1小鼠IgG1 D265A (內部，AstraZeneca)；在第9天(或一些實驗中在第10天)單一劑量50 mg/kg及6 mg/kg之5-氟尿嘧啶(Fresenius Kabi)及奧沙利鉑(Accord)；在第4天開始，10 mg/kg，每週一次，2個劑量的多西他賽(Sanofi)。腹膜內投與兩種抗體加5FU及OHP，同時靜脈內投與多西他賽。當腫瘤尺寸直徑達至15 mm時，人道地處死動物。

活體內藥效學分析

【0294】 將動物皮下植入0.5e6 CT26小鼠結腸直腸癌細胞。藉由卡尺量測一週3次監測腫瘤進展。各別地藉由以下治療動物(作為單藥治療或以不同組合)：在第3天開始，10 mg/kg，每週兩次，4個劑量之抗CD73小鼠IgG1 (內部，AstraZeneca)； 在第10天開始，10 mg/kg，每週兩次，2個劑量之抗PD-L1小鼠IgG1 D265A (內部，AstraZeneca)；在第10天，單一劑量，50 mg/kg及6 mg/kg之5-氟尿嘧啶(Fresenius Kabi)及奧沙利鉑(Accord)。腹膜內投與所有藥物。在植入後第15天人道地處死動物且將腫瘤用於下游分析。

組織處理及流式細胞術

【0295】使用1 mg/mL膠原蛋白酶IV、20單位/毫升(units/mL) DNase I及20單位/毫升玻尿酸酶I (全部來自Sigma)之酶混合液消化腫瘤。單細胞懸浮液接著藉由存活/死亡分化染料(參看下表7)染色並且用Fc嵌段(抗小鼠CD16/CD32 eBioScience目錄號14-0161-86)治療。接著，對細胞進行表面標記物染色(用於試劑清單，參看表及下文)且固定並使用eBioScience Foxp3/轉錄因子染色套組(00-5523-00)滲透。接著，對細胞進行胞內標記物染色(參看下表7)。在BD Symphony流式細胞儀上獲得樣本並且使用FlowJo軟體版本10進行分析。使用GraphPad Prizm軟體繪製資料。

表7：用於組織處理及流式細胞術之試劑

試劑	**螢光團**	**供應商**	**目錄號**
Zombie UV Fixable Viability套組eF506	n/a	eBioScience	65-0866-14
亮染色緩衝劑	n/a	Becton Dickinson	566349
真染色單核球阻斷劑	n/a	BioLegend	426103
抗小鼠CD45	BV785	BioLegend	103149
抗小鼠CD3	BUV395	Becton Dickinson	563565
抗小鼠CD4	BUV661	Becton Dickinson	612974
抗小鼠CD8	FITC	BioLegend	100706
抗小鼠NKp46	BV605	BioLegend	137619
抗小鼠CD25	PerCPCy5.5	BioLegend	102007
抗小鼠Ki67	APC	eBioScience	51-5698-82
抗小鼠IFNg	BV711	BioLegend	505836
抗小鼠Foxp3	eF450	eBioScience	48-5773-82
抗小鼠CD73*	PE	In house	n/a
抗小鼠CD38	AF700	Thermo Fisher Scientific	56-0381-82
抗小鼠CD39	PE-Cy7	BioLegend	143806
抗小鼠PD-1	APCeF780	Thermo Fisher Scientific	47-9985-82

*用於此組中之抗CD73抗體經產生並使用PE/R-藻紅素結合套組-Lightning-Link® (ab102918)內部結合。

2. 結果

CT26 (結腸直腸)模型中之抗CD73 + 抗PD-L1 + 5FU + OHP

【0296】為分析抗CD73及抗PD-L1抗體與5FU及OHP之組合在CT26模型中之功效，動物經皮下(s.c.)植入0.5e6 CT26，且每週兩次經腹膜內(i.p.)使用抗小鼠抗體治療(在植入後在第3天開始4個劑量之抗CD73，及在第10天開始6個劑量之抗PD-L1)。在第9天經腹膜內投與5-氟尿嘧啶(5FU)及奧沙利鉑(OHP)。當腫瘤直徑接近15 mm時人道地處死動物。該分析中會排除基於福祉問題(諸如腫瘤條件)而經提早處死之動物。計算存活期時，若腫瘤體積超過500 mm^3，則將在腫瘤直徑為15 mm之前由於腫瘤條件而處死之動物保留在分析中。結果示於圖29A-I中。

【0297】在CT26模型中進一步分析活性時，動物經皮下植入0.5e6 CT26且每週兩次經腹膜內使用抗小鼠抗體治療(在植入後第3天開始4個劑量之抗CD73，且在第10天，2個劑量之抗PD-L1)。在第9天腹膜內投與5FU及OHP。圖30呈現由流式細胞術分析完整腫瘤消化物(在植入後第15天收集的樣本)在沒有離體下重新刺激下的數據(胞內染色)。

CT26 (結腸直腸)模型中之抗CD73 + 抗PD-L1 + 多西他賽

【0298】為分析抗CD73及抗PD-L1抗體與多西他賽之組合在CT26模型中之功效，動物經皮下植入0.5e6 CT26，且每週兩次經腹膜內使用抗小鼠抗體治療(在植入後第3天開始4個劑量之抗CD73及在第4天，4個劑量之抗PD-L1)。每週一次(第4天開始，2個劑量)經靜脈內投與多西他賽。當腫瘤直徑接近15 mm時人道地處死動物。該分析中會排除由於福祉問題(諸如腫瘤條件)而經提早處死之動物。計算存活期，若腫瘤體積超過500 mm^3，則將在腫瘤直徑為15 mm之前由於腫瘤條件而經處死之動物保留在分析中。結果示於圖31A-I中。

MCA205 (纖維肉瘤)模型中之抗CD73 + 抗PD-L1 + 5FU + OHP

【0299】 為分析在MCA205模型中之功效，動物經皮下植入0.5e6 MCA205 (50% Matrigel)，且每週兩次經腹膜內使用抗小鼠抗體治療(在植入後第3天開始，4個劑量之抗CD73及在第10天，5個劑量之抗PD-L1)。在第9天腹膜內投與5FU及OHP。結果示於圖32A-H中。

3. 結論

【0300】 在植入有CT26腫瘤之小鼠中，相較於抗PD-L1 + 5FU + OHP組合組中之最大2/12 (約17%)完全反應，抗PD-L1 +抗CD73 + 5FU + OHP之組合產生6/12 (50%)完全反應。另外，相較於抗PD-L1+多西他賽組合組中之最大3/12 (25%)完全反應，抗PD-L1+抗CD73+多西他賽之組合產生7/12 (58%)完全反應。

【0301】 IFNγ+ CD8+、CD4+及NKp46+淋巴球之百分比在來自經抗CD73、抗PD-L1、5FU及OHP之組合治療的動物之樣本中的腫瘤微環境(TME)中增大。

【0302】 在植入有MCA205腫瘤之小鼠中，相較於抗PD-L1 + 5FU + OHP組合組中之4/13 (30%)完全反應，抗PD-L1 +抗CD73 + 5FU + OHP之組合引起8/13 (61%)完全反應。

【0303】 此等資料指示抗CD73抗體增大抗PD-L1加化學治療(包括例如5FU+OHP及多西他賽)治療在多種癌症類型中之功效。

* * *

【0304】 儘管本發明已根據各種實施例形式進行描述，但應理解熟習此項技術者將進行變化及修改。因此，隨附申請專利範圍意欲涵蓋出現在所主張之本發明之範疇內的所有此類等效變化。此外，本文中所用之章節標題僅出於組織目的而不應理解為限制所述標的物。

【0305】 除非明確相反地指示，否則本文所描述之各實施例可與任何其他一或多個實施例組合。特定言之，除非明確相反地指示，否則表示為較佳或有利的任何特徵或實施例可以與表示為較佳或有利的任何其他一或多個特徵或一或多個實施例組合。

【0306】 本申請案中所引用之所有參考文獻均以引用的方式明確地併入本文中。

表8：所揭示之序列

SEQ ID NO:	序列	描述
1	QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSLSNIGRNPVNWYQQLPGTAPKLLIYLDNLRLSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLQSEDEADYYCATWDDSHPGWTFGGGTKLTVL	奧勒魯單抗之輕鏈可變結構域
2	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAYSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLGYGRVDEWGRGTLVTVSS	奧勒魯單抗之重鏈可變結構域
3	SYAYS	奧勒魯單抗之CDRH1
4	AISGSGGRTYYADSVKG	奧勒魯單抗之CDRH2
5	LGYGRVDE	奧勒魯單抗之CDRH3
6	SGSLSNIGRNPVN	奧勒魯單抗之CDRL1
7	LDNLRLS	奧勒魯單抗之CDRL2
8	ATWDDSHPGWT	奧勒魯單抗之CDRL3
9	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK	德瓦魯單抗之輕鏈可變結構域
10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS	德瓦魯單抗之重鏈可變結構域
11	GFTFSRYWMS	德瓦魯單抗之CDRH1
12	NIKQDGSEKYYVDSVKG	德瓦魯單抗之CDRH2
13	EGGWFGELAFDY	德瓦魯單抗之CDRH3
14	RASQRVSSSYLA	德瓦魯單抗之CDRL1
15	DASSRAT	德瓦魯單抗之CDRL2
16	QQYGSLPWT	德瓦魯單抗之CDRL3
17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKVLIYFTSSLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYS	貝伐單抗之輕鏈可變結構域

	TVPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTL SKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFN RGEC	
18	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFT NYGMNWVRQAPGKGLEWVGWINTYTGEP TYAADFKRRFTFSLDTSKSTAYLQMNSLR AEDTAVYYCAKYPHYYGSSHWYFDVWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTA ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYIC NVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK	貝伐單抗之重鏈可變結構域
19	GYTFTNYGMN	貝伐單抗之CDRH1
20	WINTYTGEPTYAADFKR	貝伐單抗之CDRH2
21	YPHYYGSSHWYFDV	貝伐單抗之CDRH3
22	SASQDISNYLN	貝伐單抗之CDRL1
23	FTSSLHS	貝伐單抗之CDRL2
24	QQYSTVPWT	貝伐單抗之CDRL3

【序列表】

<110> 美商麥迪紐有限責任公司(MEDIMMUNE, LLC)

<120> 用於治療腫瘤之抗CD73、抗PD-L1抗體及化學治療

<150> US 62/828,177
<151> 2019-04-02

<160> 24

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 110
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之輕鏈可變結構域

<400> 1

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

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

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

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

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

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ala Thr Trp Asp Asp Ser His
85 90 95

Pro Gly Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105 110

<210> 2
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之重鏈可變結構域

<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

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Tyr 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 Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Leu Gly Tyr Gly Arg Val Asp Glu Trp Gly Arg Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 奧勒魯單抗之CDRH1

<400> 3

Ser Tyr Ala Tyr Ser
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之CDRH2

<400> 4

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

Gly

<210> 5
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之CDRH3

<400> 5

Leu Gly Tyr Gly Arg Val Asp Glu
1 5

<210> 6
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之CDRL1

<400> 6

Ser Gly Ser Leu Ser Asn Ile Gly Arg Asn Pro Val Asn
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之CDRL2

<400> 7

Leu Asp Asn Leu Arg Leu Ser
1 5

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 奧勒魯單抗之CDRL3

<400> 8

Ala Thr Trp Asp Asp Ser His Pro Gly Trp Thr
1 5 10

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之輕鏈可變結構域

<400> 9

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

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

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

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro
85 90 95

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

<210> 10
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之重鏈可變結構域

<400> 10

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 Arg Tyr
20 25 30

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 11
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之CDRH1

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之CDRH2

<400> 12

Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 13
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 德瓦魯單抗之CDRH3

<400> 13

Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 14
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之CDRL1

<400> 14

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

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之CDRL2

<400> 15

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 德瓦魯單抗之CDRL3

<400> 16

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 17
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之輕鏈

<400> 17

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 Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Tyr Phe Thr Ser Ser Leu His 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 Ser Thr Val Pro Trp
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

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

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 18
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之重鏈

<400> 18

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 Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe
50 55 60

Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser Lys Ser 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 Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly
115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly
130 135 140

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

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

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

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

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

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

Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
245 250 255

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
260 265 270

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

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

Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu
305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
420 425 430

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 19
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之CDRH1

<400> 19

Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly Met Asn
1 5 10

<210> 20
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之CDRH2

<400> 20

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Ala Asp Phe Lys
1 5 10 15

Arg

<210> 21
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之CDRH3

<400> 21

Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser Ser His Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 22
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之CDRL1

<400> 22

Ser Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn
1 5 10

<210> 23
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之CDRL2

<400> 23

Phe Thr Ser Ser Leu His Ser
1 5

<210> 24
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 貝伐單抗之CDRL3

<400> 24

Gln Gln Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療人類患者腫瘤之方法，其包含向該患者投與奧勒魯單抗(oleclumab)或其抗原結合片段。

【請求項2】

一種治療人類患者腫瘤之方法，其包含向該患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及德瓦魯單抗(durvalumab)或其抗原結合片段。

【請求項3】

一種治療人類患者腫瘤之方法，其包含向該該患者投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段及化學治療。

【請求項4】

如請求項3之方法，其進一步包含投與德瓦魯單抗(durvalumab)或其抗原結合片段。

【請求項5】

如請求項1至4中任一項之方法，其中以750 mg至3000 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項6】

如請求項5之方法，其中以750 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項7】

如請求項5之方法，其中以1500 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項8】

如請求項5之方法，其中以2250 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項9】

如請求項5之方法，其中以3000 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項10】

如請求項5之方法，其中以2250 mg之劑量及然後以3000 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項11】

如請求項10之方法，其中以2250 mg之劑量持續四個劑量及然後以3000 mg之劑量投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項12】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每14至28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項13】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每14天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項14】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每28天投與奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項15】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每14天持續至少兩個劑量及然後每28天投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項16】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每14天持續四個劑量及然後每28天投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項17】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每21天投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項18】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每21天持續至少兩個劑量及然後每28天投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項19】

如請求項1至11中任一項之方法，其中每21天持續兩個至四個劑量及然後每28天投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項20】

如請求項13之方法，其中每21天持續兩個劑量及然後每28天一次投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項21】

如請求項13之方法，其中每21天一次持續四個劑量及然後每28天一次投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項22】

如請求項1至5中任一項之方法，其中以2250 mg之劑量每21天一次持續兩個劑量及然後以3000 mg之劑量每28天一次投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項23】

如請求項1至5中任一項之方法，其中以2250 mg之劑量每21天一次持續四個劑量及然後以3000 mg之劑量每28天一次投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項24】

如請求項1至23中任一項之方法，其中該奧勒魯單抗或其抗原結合片段經靜脈內投與。

【請求項25】

如請求項2及4至24中任一項之方法，其中以1500 mg之劑量投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項26】

如請求項2及4至25中任一項之方法，其中每21天至每28天投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項27】

如請求項2及4至26中任一項之方法，其中每28天投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項28】

如請求項2及4至26中任一項之方法，其中每21天投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項29】

如請求項2及4至26中任一項之方法，其中每21天持續至少兩個劑量及然後每28天投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項30】

如請求項2及4至26中任一項之方法，其中每21天持續四個劑量及然

後每28天投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項31】

如請求項2及4至26中任一項之方法，其中以1500 mg之劑量每21天持續四個劑量及然後以1500 mg之劑量每28天投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項32】

如請求項1至31中任一項之方法，其中該德瓦魯單抗或其抗原結合片段經靜脈內投與。

【請求項33】

如請求項3至32中任一項之方法，其中該化學治療包含以下中之至少一者：順鉑(cisplatin)、培美曲塞(pemetrexed)、白蛋白結合之太平洋紫杉醇(nab-paclitaxel)、卡鉑(carboplatin)、吉西他濱(gemcitabine)、順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)、甲醯四氫葉酸(leucovorin)、5-氟尿嘧啶及多西他賽(docetaxel)。

【請求項34】

如請求項33之方法，其中該化學治療包含奧沙利鉑、甲醯四氫葉酸及5-氟尿嘧啶。

【請求項35】

如請求項33或34之方法，其中以85 mg/m^2之劑量投與該奧沙利鉑。

【請求項36】

如請求項33至35中任一項之方法，其中每2週投與該奧沙利鉑。

【請求項37】

如請求項33至36中任一項之方法，其中以400 mg/m^2之劑量投與該甲

醯四氫葉酸。

【請求項38】

如請求項33至38中任一項之方法，其中每2週投與該甲醯四氫葉酸。

【請求項39】

如請求項33至38中任一項之方法，其中以2400 mg/m^2之劑量投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項40】

如請求項33至39中任一項之方法，其中藉由連續靜脈內輸注46至48小時投與該5-氟尿嘧啶。

【請求項41】

如請求項33至40中任一項之方法，其中每2週投與該5-氟尿嘧啶46至48小時。

【請求項42】

如請求項33至41中任一項之方法，其中該化學治療包含85 mg/m^2奧沙利鉑、400 mg/m^2甲醯四氫葉酸及2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

【請求項43】

如請求項34至42中任一項之方法，其進一步包含投與貝伐單抗(bevacizumab)或其抗原結合片段。

【請求項44】

如請求項43之方法，其中以5 mg/kg之劑量投與貝伐單抗或其抗原結合片段。

【請求項45】

如請求項43或44之方法，其中每2週投與貝伐單抗或其抗原結合片

段。

【請求項46】

如請求項43至45中任一項之方法，其中貝伐單抗或其抗原結合片段經靜脈內投與。

【請求項47】

如請求項33之方法，其中該化學治療包含(a)白蛋白結合之太平洋紫杉醇及卡鉑；(b)吉西他濱及順鉑；(c)吉西他濱及卡鉑；(d)培美曲塞及卡鉑；及(e)培美曲塞及順鉑。

【請求項48】

如請求項33或47之方法，其中以100 mg/m^2之劑量投與該白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【請求項49】

如請求項33、47或48中任一項之方法，其中在21天週期之第1天、第8天及第15天投與該白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【請求項50】

如請求項33或47之方法，其中以1000 mg/m^2或1250 mg/m^2之劑量投與該吉西他濱。

【請求項51】

如請求項33、47或50中任一項之方法，其中在21天週期之第1天及第8天投與該吉西他濱。

【請求項52】

如請求項33或47之方法，其中以500 mg/m^2之劑量投與該培美曲塞。

【請求項53】

如請求項33、47及52中任一項之方法，其中每三週投與該培美曲塞。

【請求項54】

如請求項33及47至53中任一項之方法，其中以AUC 5或6之劑量投與該卡鉑。

【請求項55】

如請求項33及47至55中任一項之方法，其中每三週投與該卡鉑。

【請求項56】

如請求項33、47及50至53中任一項之方法，其中以75 mg/m^2之劑量投與該順鉑。

【請求項57】

如請求項33、47、50至53及56中任一項之方法，其中每三週投與該順鉑。

【請求項58】

如請求項33之方法，其中該化學治療包含1000 mg/m^2吉西他濱及125 mg/m^2白蛋白結合之太平洋紫杉醇。

【請求項59】

如請求項3至58中任一項之方法，其中每7天至28天投與該化學治療。

【請求項60】

如請求項59之方法，其中每14天投與該化學治療。

【請求項61】

如請求項1及5至24中任一項之方法，其中奧勒魯單抗或其抗原結合

片段之投與引起部分反應。

【請求項62】

如請求項1及5至24中任一項之方法，其中奧勒魯單抗或其抗原結合片段之投與引起完全反應。

【請求項63】

如請求項1至62中任一項之方法，其中該腫瘤為實體腫瘤。

【請求項64】

如請求項63之方法，其中該實體腫瘤為乳癌、卵巢癌、頭頸癌、前列腺癌、膀胱癌、結腸直腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、膠質母細胞瘤、腎細胞癌或胰臟癌。

【請求項65】

如請求項64之方法，其中該胰臟癌為胰管腺癌。

【請求項66】

如請求項64之方法，其中該腫瘤為可切除NSCLC腫瘤。

【請求項67】

如請求項64或66之方法，其中該腫瘤為早期NSCLC腫瘤。

【請求項68】

如請求項64之方法，其中該腫瘤為IV期NSCLC腫瘤。

【請求項69】

如請求項64之方法，其中該結腸直腸癌為轉移性微衛星穩定性。

【請求項70】

如請求項1至64中任一項之方法，其中該腫瘤具有高PD-L1表現，視情況其中該腫瘤為NSCLC腫瘤。

【請求項71】

如請求項1至64中任一項之方法，其中該腫瘤具有低PD-L1表現，視情況其中該腫瘤為NSCLC腫瘤。

【請求項72】

如請求項1至64中任一項之方法，其中該腫瘤缺乏活化表皮生長因子受體(EGFR)突變及/或間變性淋巴瘤激酶(ALK)融合，視情況其中該腫瘤為NSCLC腫瘤。

【請求項73】

如請求項1至64中任一項之方法，其中該患者患有先前未治療之轉移性胰管腺癌。

【請求項74】

如請求項1至64中任一項之方法，其中該患者患有先前經基於吉西他濱療法治療的轉移性胰管腺癌。

【請求項75】

如請求項1至74中任一項之方法，其中該腫瘤在復發性及/或轉移性背景(setting)下尚未接受先前治療。

【請求項76】

如請求項1至74中任一項之方法，其中該患者已進行含有抗PD-1或抗PD-L1之治療。

【請求項77】

如請求項3、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為第1線轉移性胰管腺癌，其中以1500 mg或3000 mg每2週持續四個劑量及然後每4週投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且其中該化學治療包含1000 mg/m^2吉

西他濱及125 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇，其中該化學治療在四個28天週期之第1天、第8天及第15天投與及然後每4週投與。

【請求項78】

如請求項3、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為第2線轉移性胰管腺癌，以1500 mg或3000 mg每2週持續四個劑量及然後每4週投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且其中該化學治療包含85 mg/m^{2}奧沙利鉑、400 mg/m^{2}甲醯四氫葉酸及400 mg/m^2 5-FU，然後2400 mg/m^2 5-FU，其中該化學治療在四個28天週期中之第1天及第15天投與及然後每4週投與。

【請求項79】

如請求項77或78之方法，其進一步包含每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項80】

如請求項2、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為具有高PD-L1表現之第1線IV期NSCLC，其中以1500 mg或3000 mg每2週持續兩個28天週期及然後每4週投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段，且其中以1500 mg每4週投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項81】

如請求項4、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為具有低PD-L1表現之第1線IV期NSCLC，其中

(i) (a)以1500 mg每3週持續四個21天週期及然後每4週；或(b)以2250 mg每3週持續四個21天週期及然後以3000 mg每4週投與該奧勒魯單抗或其抗原結合片段；

(ii)　以1500 mg每3週持續四個21天週期及然後每4週投與該德瓦魯單抗或其抗原結合片段；以及

(iii)　該化學治療包含：(a)在21天週期之第1天、第8天及第15天持續4個週期之100 mg/m^{2}白蛋白結合之太平洋紫杉醇及在該21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(b)在21天週期之第1天及第8天持續4個週期之1000 mg/m^{2}或1250 mg/m^{2}吉西他濱及在該21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(c)在21天週期之第1天及第8天持續4個週期之1000 mg/m^{2}或1250 mg/m^{2}吉西他濱及在該21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑；(d)在21天週期之第1天持續4個週期之500 mg/m^{2}培美曲塞及在該21天週期之第1天持續4個週期之5或6 AUC卡鉑，視情況其中在該等4個週期後，每4週投與500 mg/m^{2}培美曲塞作為維持治療；或(e)在21天週期之第1天持續4個週期之500 mg/m^{2}培美曲塞及在該21天週期之第1天持續4個週期之75 mg/m^{2}順鉑，視情況其中在該等4個週期後，每4週投與500 mg/m^{2}培美曲塞作為維持治療。

【請求項82】

如請求項2、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為局部晚期不可切除之III期NSCLC腫瘤，且其中(i)每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段且(ii)每2週持續2個月及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項83】

如請求項2、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為可切除之早期NSCLC腫瘤，且其中(i)投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段且(ii)每2週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段。

【請求項84】

如請求項4、24、32及46中任一項之方法，其中該腫瘤為轉移性微衛星穩定的結腸直腸癌腫瘤，且其中(i)每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段；(ii)每2週持續四個劑量及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段；(iii)該化學治療包含(a)每2週400 mg/m^{2}醛葉酸，(b)每2週85 mg/m^{2}奧沙利鉑；及(c)每2週2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶；及(iv)每2週投與5 mg/kg貝伐單抗或其抗原結合片段。

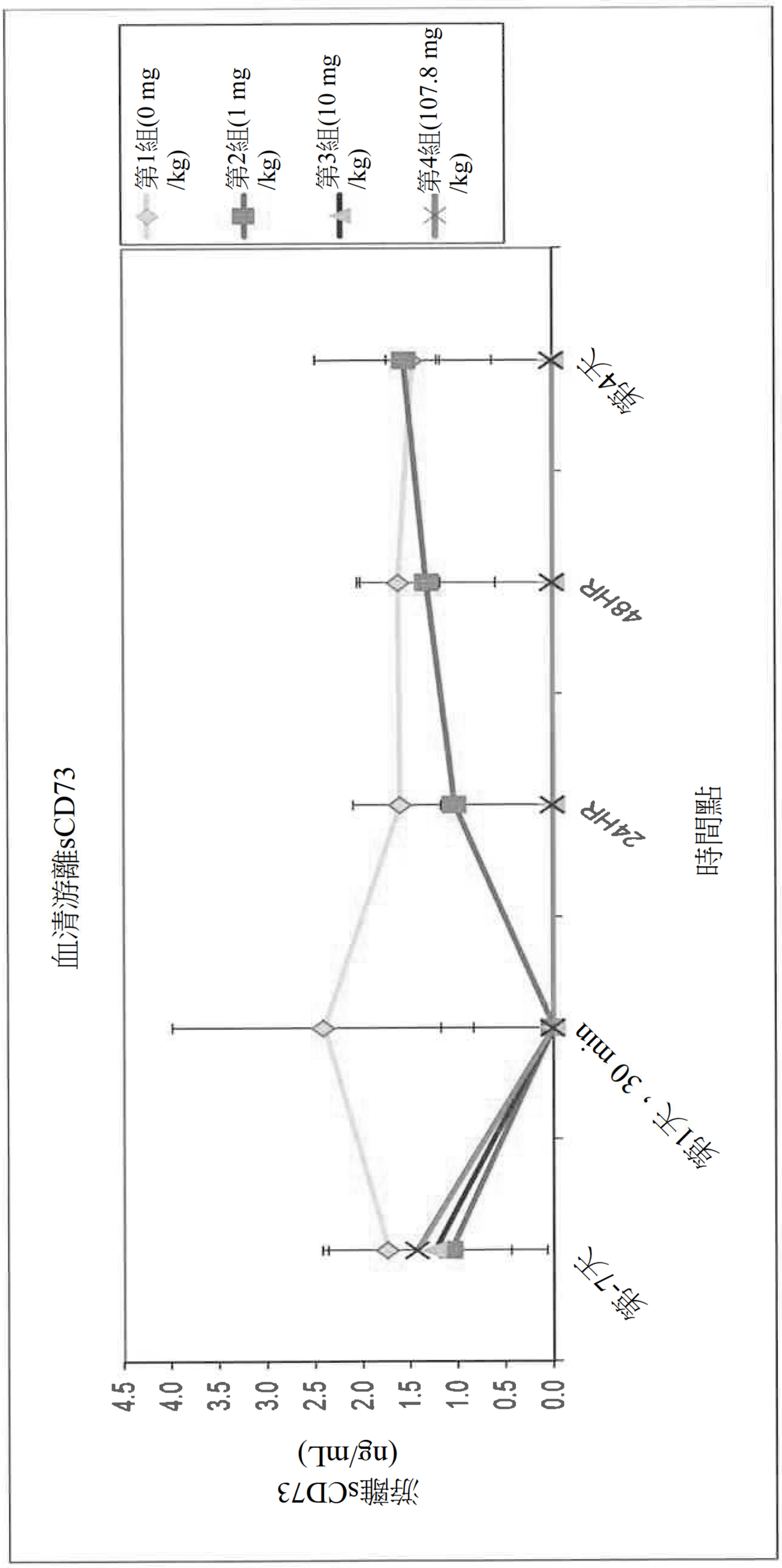
【請求項85】

如請求項4、24及32中任一項之方法，其中該腫瘤為微衛星穩定的結腸直腸癌腫瘤，且其中(i)每4週投與1500 mg德瓦魯單抗或其抗原結合片段；(ii)每2週持續五個劑量及然後每4週投與3000 mg奧勒魯單抗或其抗原結合片段；以及(iii)該化學治療包含(a)每2週400 mg/m^{2}醛葉酸，(b)每2週85 mg/m^{2}奧沙利鉑；及(c)第1天400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶及然後每2週2400 mg/m^2 5-氟尿嘧啶。

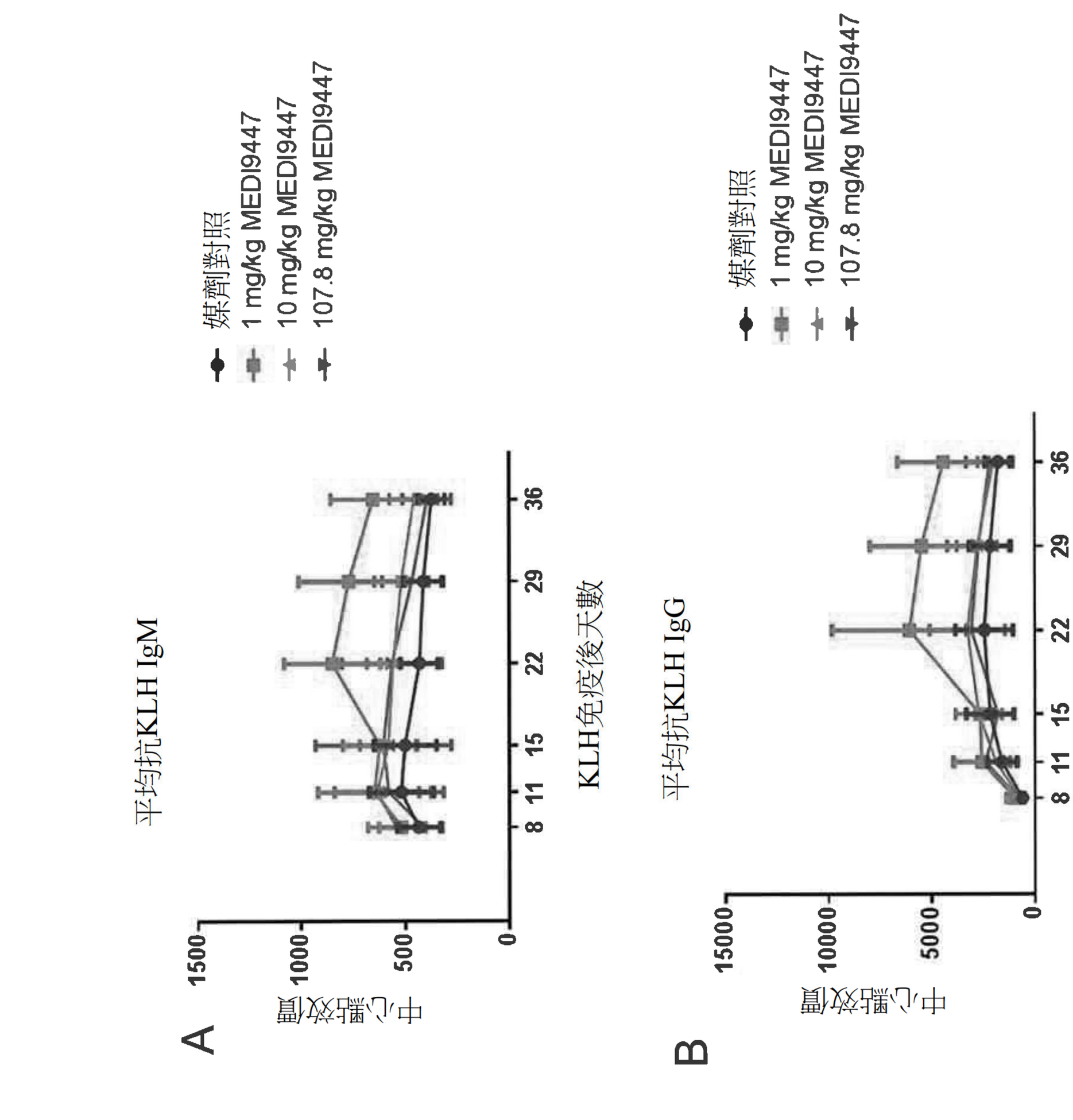
【請求項86】

如請求項1至85中任一項之方法，其中該患者具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織 (Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)體能狀態(performance status)。

【發明圖式】


第1組(0 mg /kg)
第2組(1 mg /kg)
第3組(10 mg /kg)
第4組(107.8 mg /kg)
第4次
48HR
24HR
第1次，30 min
第-7次
時間點
血清游離sCD73
游離sCD73 (ng/mL)
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0

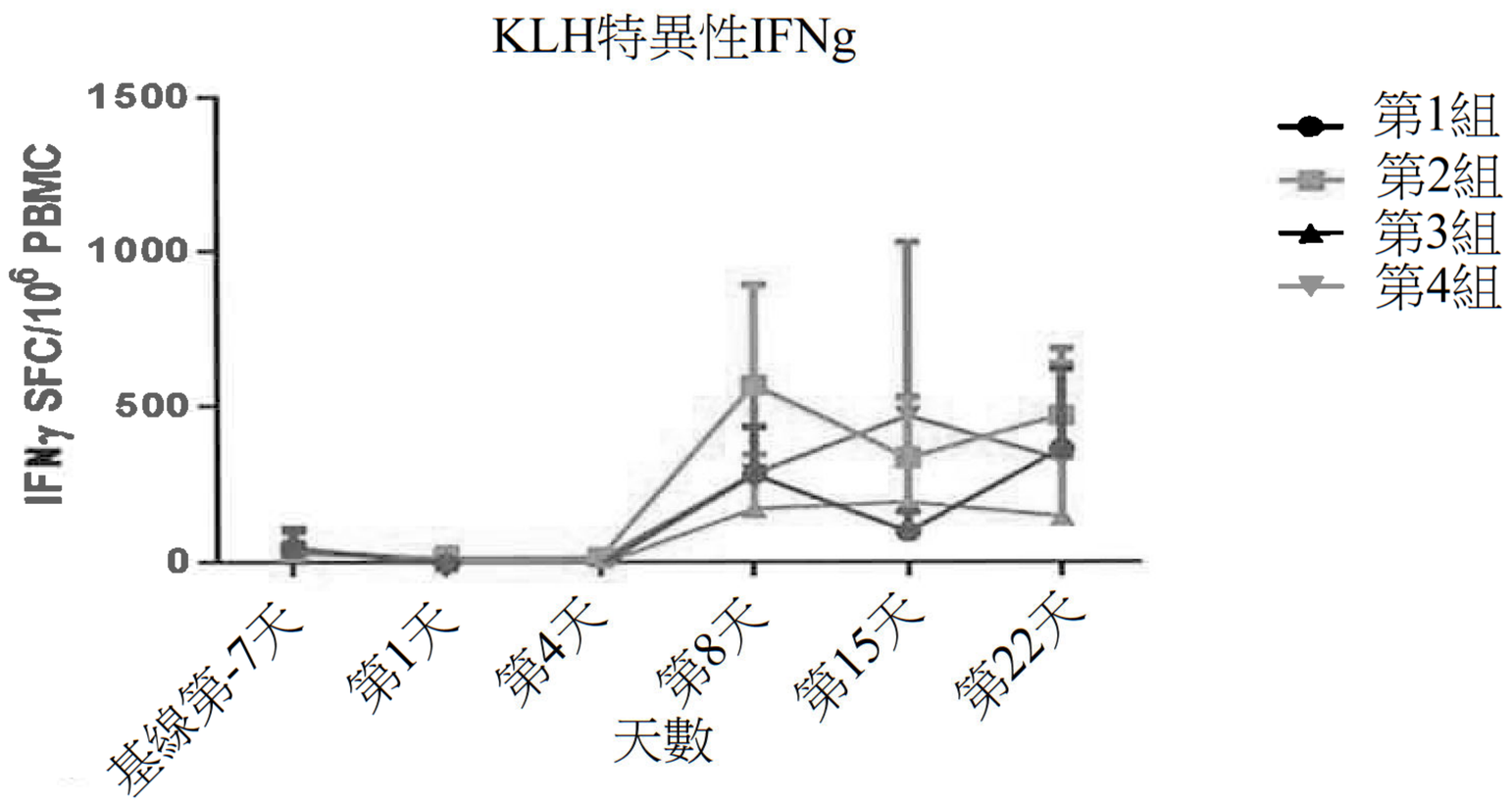
【圖1】


媒劑對照
1 mg/kg MEDI9447
10 mg/kg MEDI9447
107.8 mg/kg MEDI9447
A
平均抗KLH IgM
中心點效價
1500
1000
500
0
8
11
15
22
29
36
KLH免疫後天數
媒劑對照
1 mg/kg MEDI9447
10 mg/kg MEDI9447
107.8 mg/kg MEDI9447
B
平均抗KLH IgG
中心點效價
15000
10000
5000
0
8
11
15
22
29
36
KLH免疫後天數

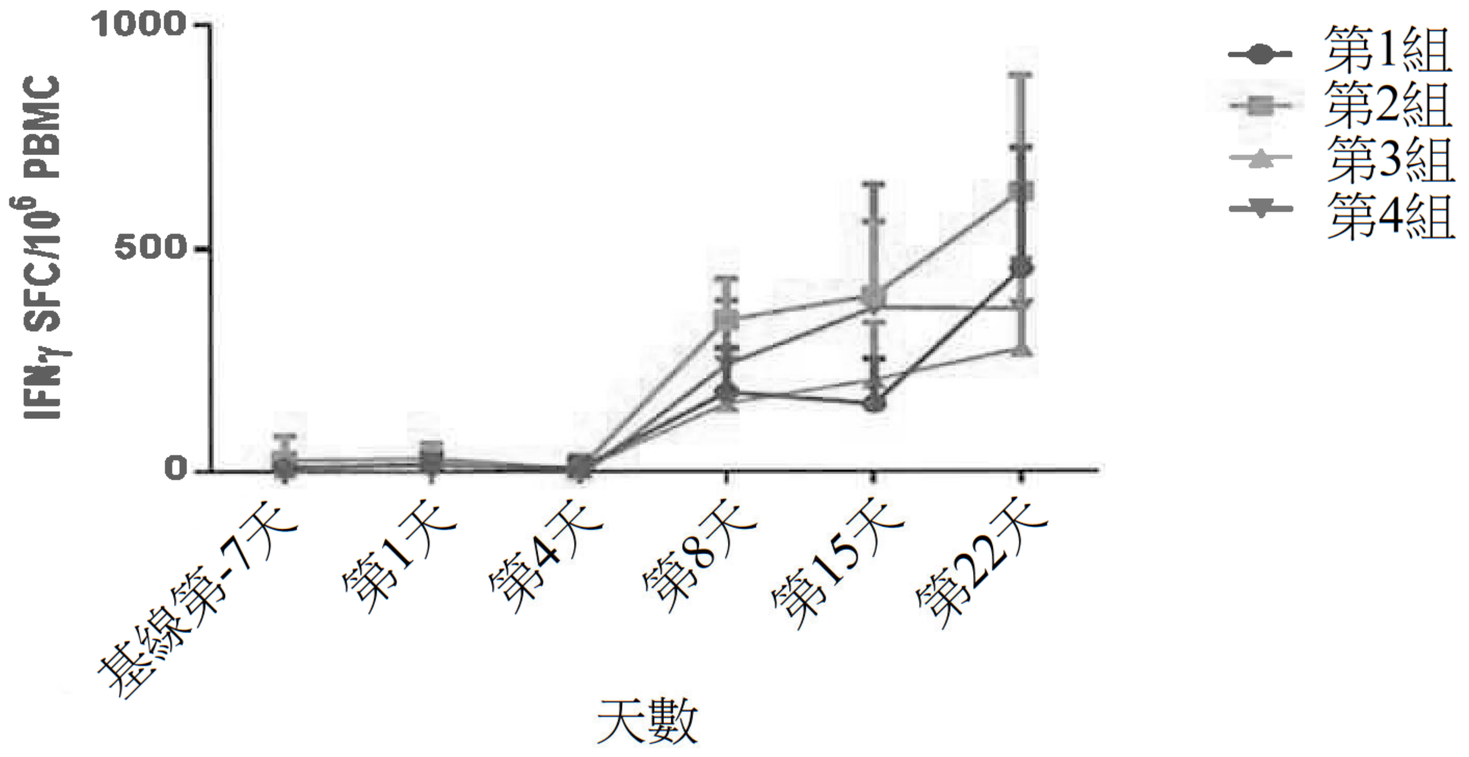
【圖2A-B】

202102545

A



B

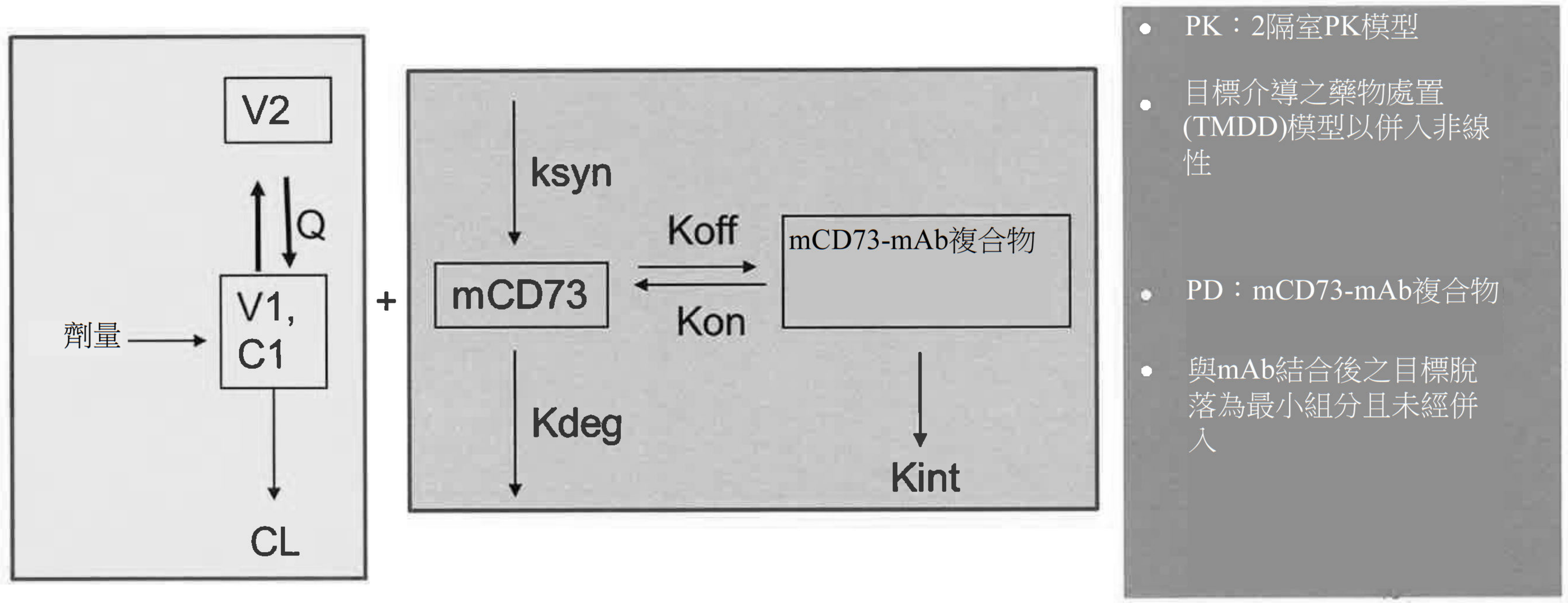


【圖3A-B】

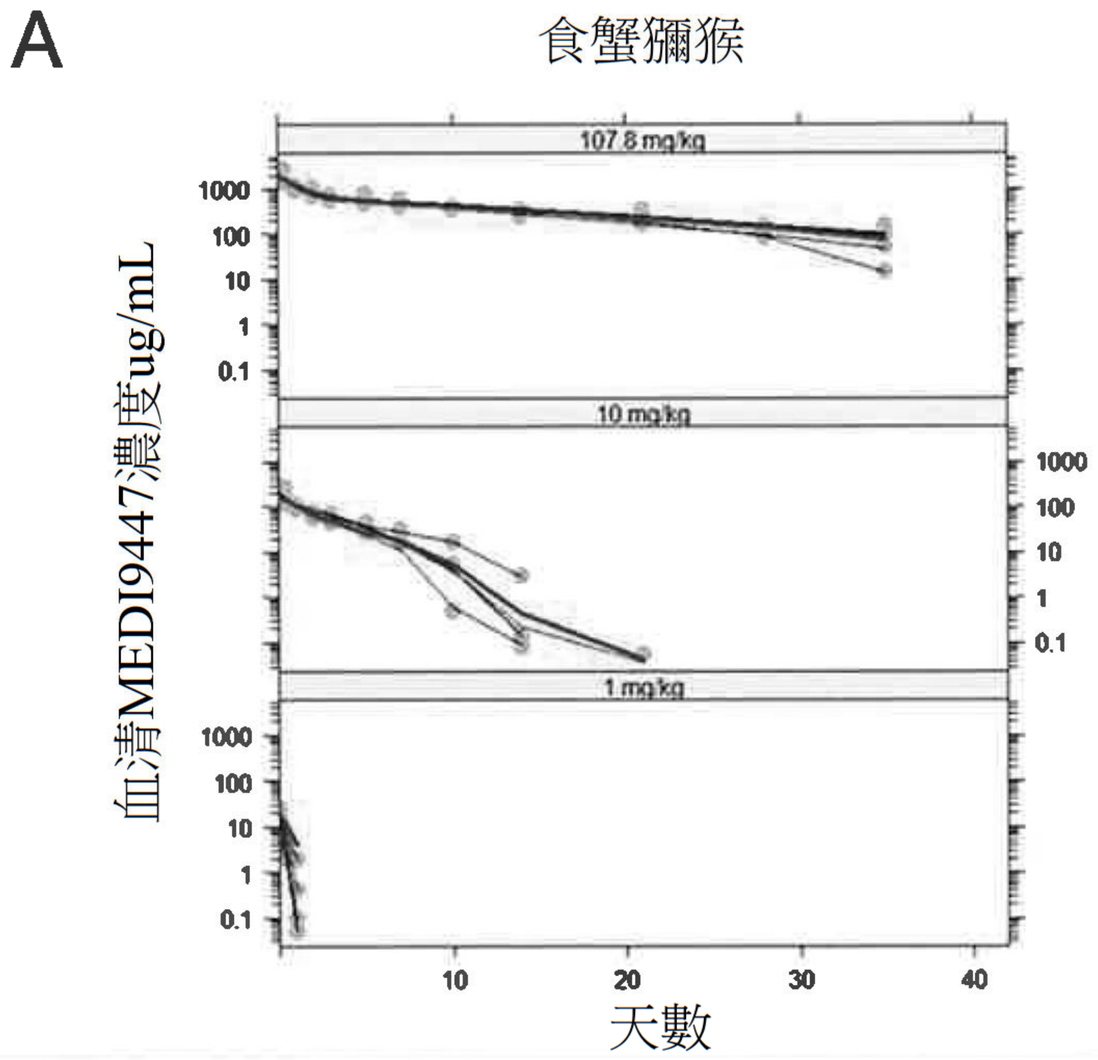
食蟹獼猴#	額外資訊	核酸濃度	LCV dpol qPCR結果					平均Qty. (複本/反應)	平均Qty. (*複本/毫升)	SCMV dpol qPCR結果				
		ng/ul	Ct #1	Ct #2	Ct #3	平均Ct	標準Ct			Ct #1	Ct #2	Ct #3	平均Ct	平均Qty.
第1組														
1-1103093M	D-14	32.2	U	51.14	51.21	51.18	0.05	0.42	20.78					
1001-1104313M	D-14	43.1	U	U	U	U	U	U	U					
1002-1012079M	D-14	36.5	46.26	47.17	47.70	47.04	0.73	4.16	207.87					
1003-1008073M	D-14	22.7	U	48.56	47.93	48.24	0.45	2.08	104.04					
1004-1008065M	D-14	39.4	42.33	43.01	44.08	43.14	0.89	35.43	1771.27					
1005-1002043M	D-14	31.8	41.92	42.05	42.62	42.19	0.37	55.73	2786.51					
第2組														
2001-0912095M	D-14	65.5	48.96	51.52	48.65	49.71	1.57	1.12	56.22					
2002-1103079M	D-14	33.2	52.62	54.36	U	53.49	1.23	0.13	6.58					
2003-1011091M	D-14	39.1	48.35	50.72	51.98	50.35	1.84	0.91	45.54					
2004-100865M	D-14	26.7	47.24	48.45	49.94	48.54	1.35	2.07	103.32					
2005-1010053M	D-14	34.3	48.08	52.51	52.11	50.90	2.45	0.90	44.91					
第3組										未測定				
3001-1003045M	D-14	32.1	46.69	47.72	52.63	49.01	3.17	2.56	128.10					
3002-1103087M	D-14	45.5	48.95	48.62	50.31	49.29	0.90	1.24	62.19					
3003-1011085M	D-14	47.2	47.88	48.27	50.62	48.92	1.48	1.70	84.80					
3004-1008085M	D-14	39.9	U	U	53.21	53.21	U	0.14	6.88					
3005-1005059M	D-14	48.2	54.34	52.19	51.39	52.64	1.53	0.23	11.40					
第4組														
4001-1004041M	D-14	54.2	U	54.15	51.33	52.74	1.99	0.23	11.63					
4002-100433M	D-14	31.1	U	U	U	U	U	U	U					
4003-1008071M	D-14	30.5	U	U	U	U	U	U	U					
4004-101183M	D-14	46.5	52.19	U	49.57	50.88	1.86	0.62	30.94					
4005-1012069M	D-14	19.4	U	48.40	U	48.40	U	1.88	94.24					

【圖4】

模型假定


V2
Q
V1,
C1
劑量
CL
+
ksyn
Koff
mCD73
Kon
mCD73-mAb複合物
Kdeg
Kint
PK：2隔室PK模型
目標介導之藥物處置(TMDD)模型以併入非線性
PD：mCD73-mAb複合物
與mAb結合後之目標脫落為最小組分且未經併入

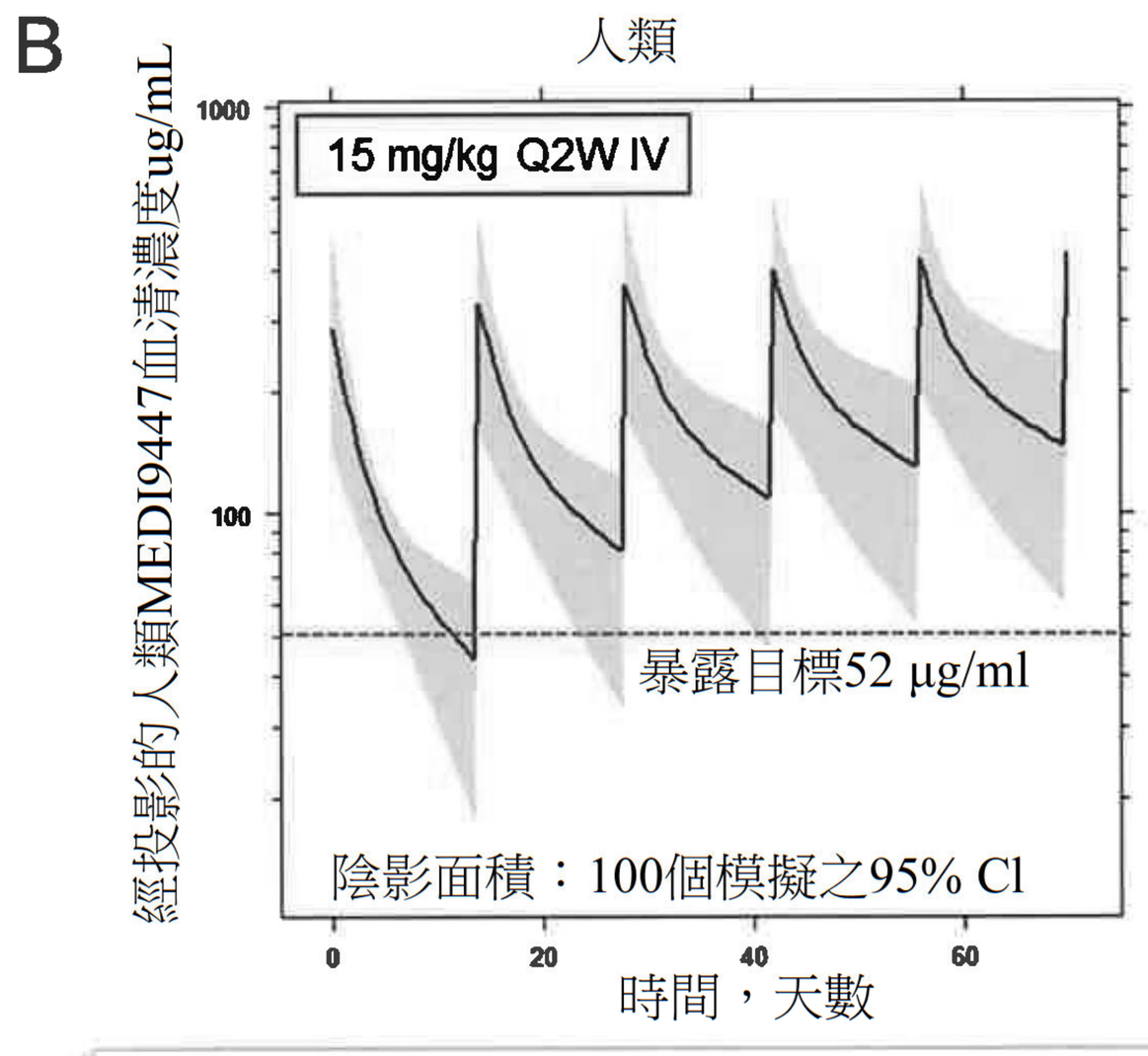
【圖5】



食蟹獼猴(n=5)中之單一劑量IV PK

關鍵點：

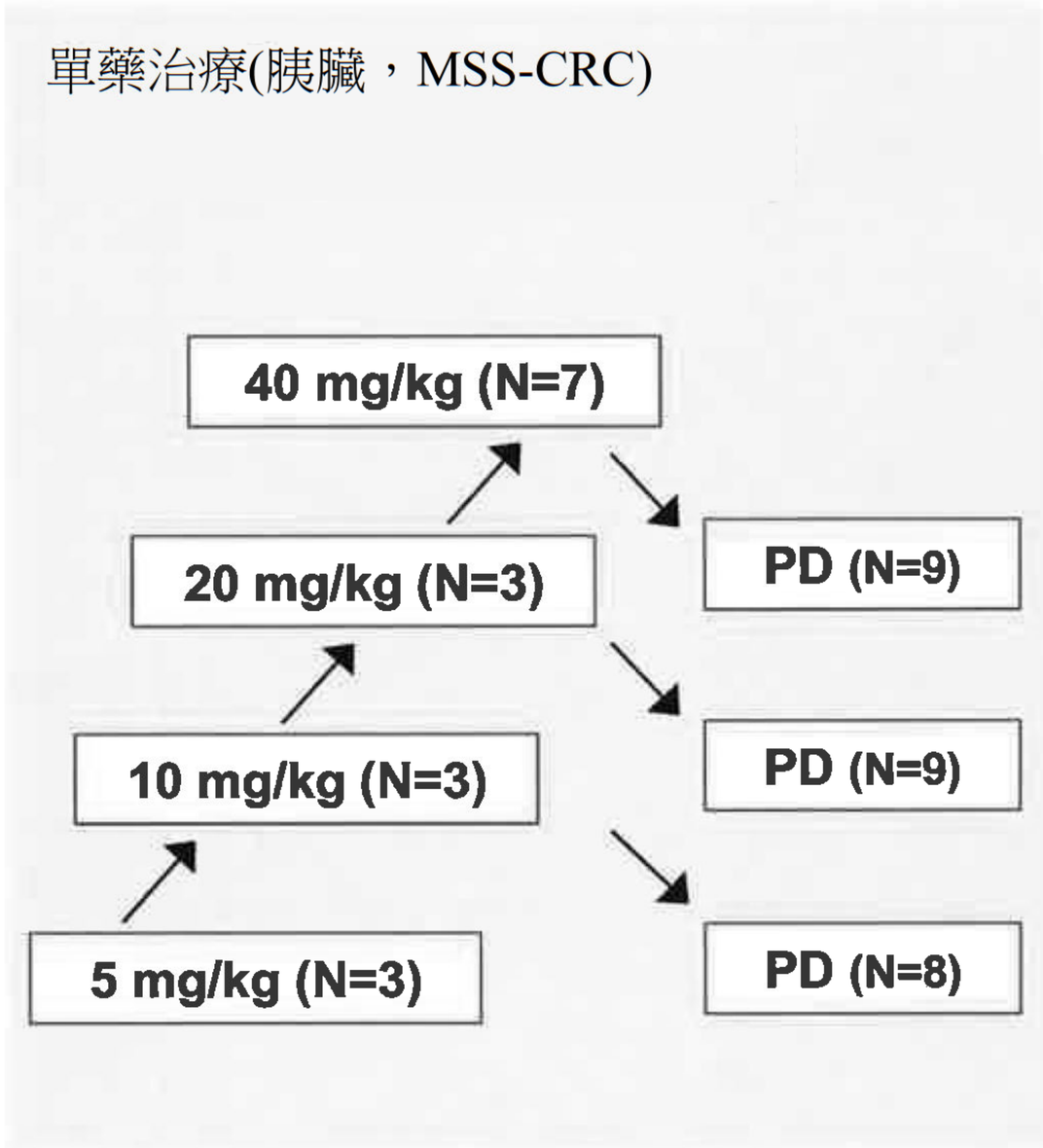
- 隨劑量增大觀測到PK之非線性
  - 清除率減小(363至8毫升/天/公斤)
  - 半衰期增加(0.2至10天)
- 在高於約40 μg/mL血清濃度下之彙聚飽和度(Km = 2 μg/mL)



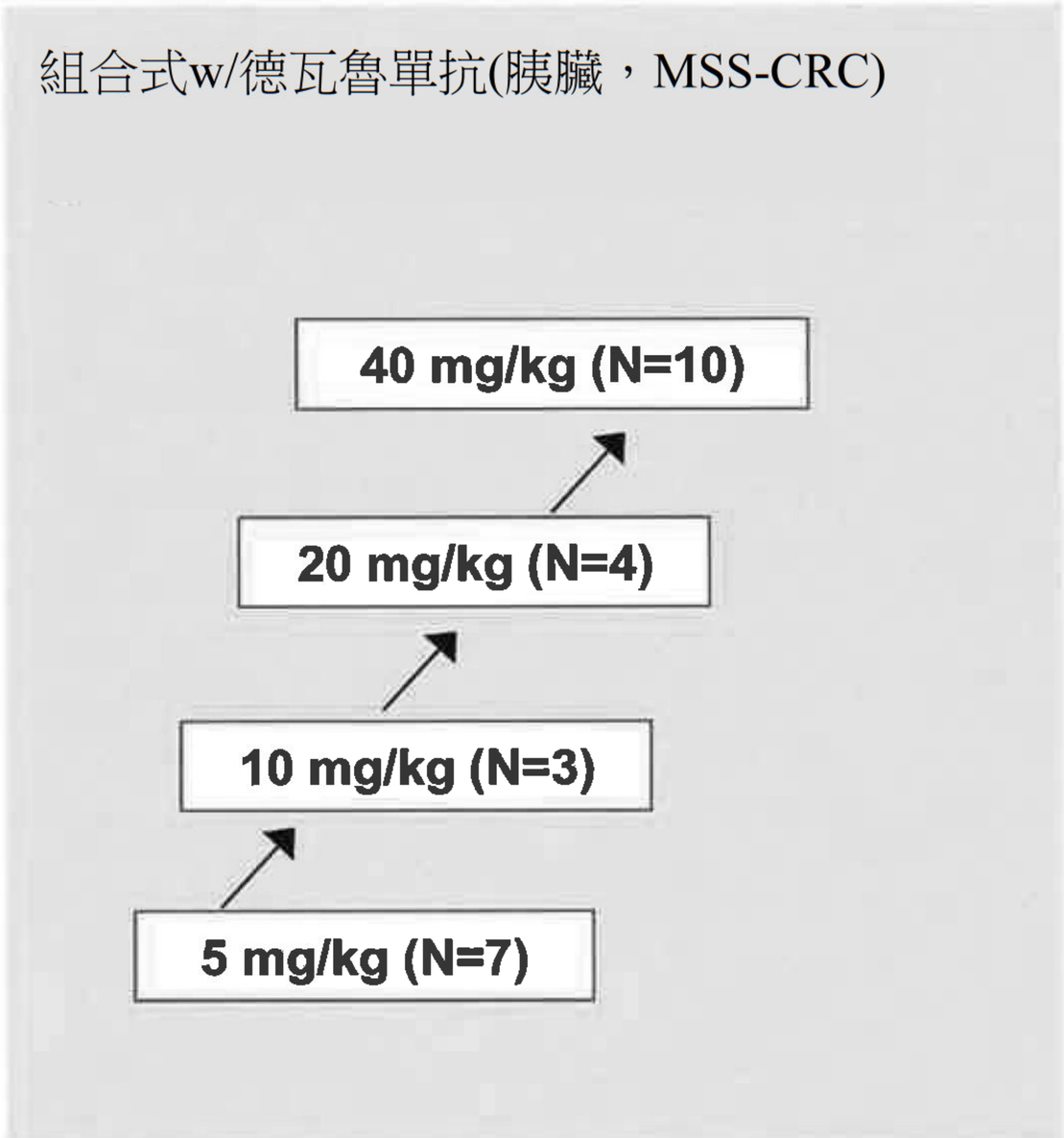
- 藉由模型化同基因型小鼠中之腫瘤體積抑制來估計血清暴露目標52 μg/mL
- 預測每隔一週IV投與臨床劑量15 mg/kg以在14天給藥期期間提供目標暴露覆蓋範圍

【圖6A-B】

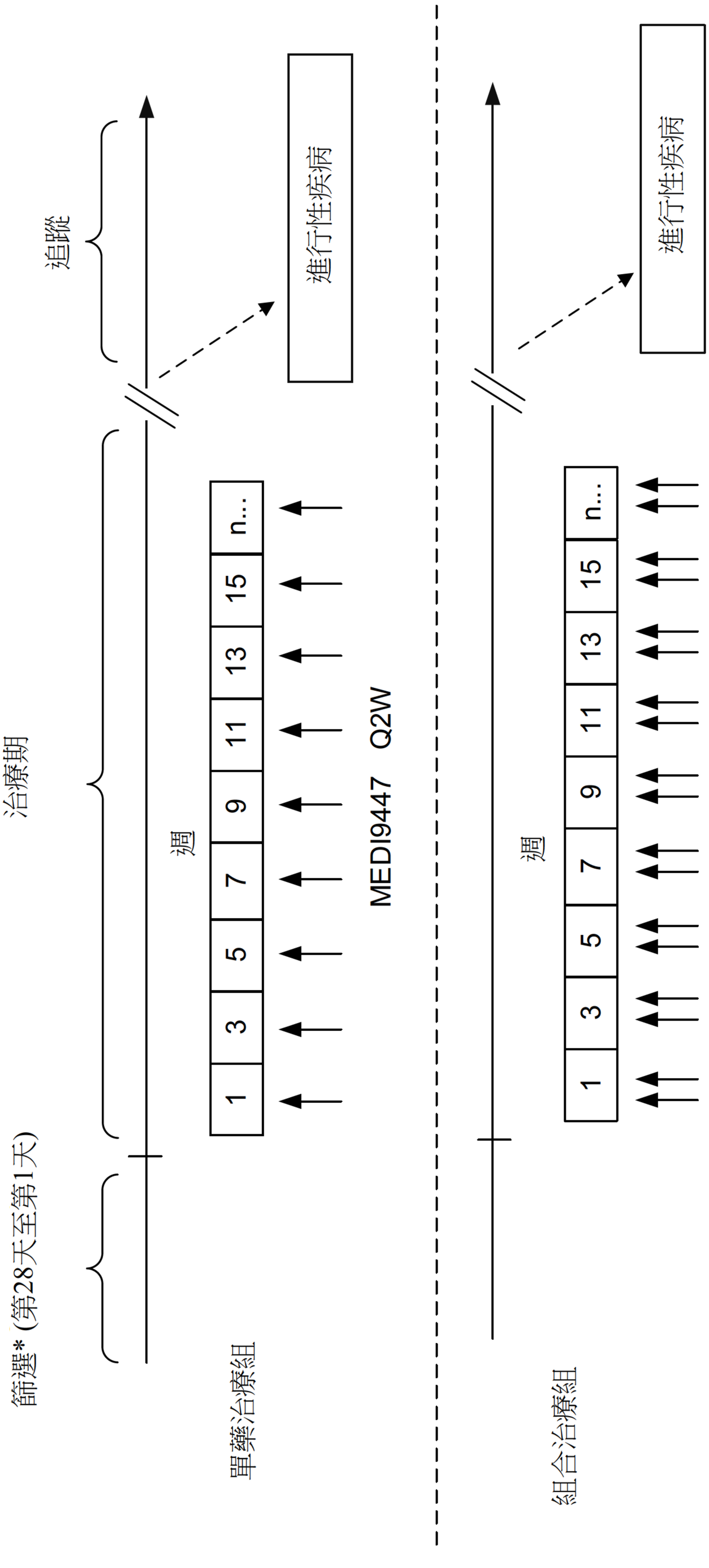
A


單藥治療(胰臟，MSS-CRC)
40 mg/kg (N=7)
20 mg/kg (N=3)
10 mg/kg (N=3)
5 mg/kg (N=3)
PD (N=9)
PD (N=9)
PD (N=8)

B


組合式w/德瓦魯單抗(胰臟，MSS-CRC)
40 mg/kg (N=10)
20 mg/kg (N=4)
10 mg/kg (N=3)
5 mg/kg (N=7)

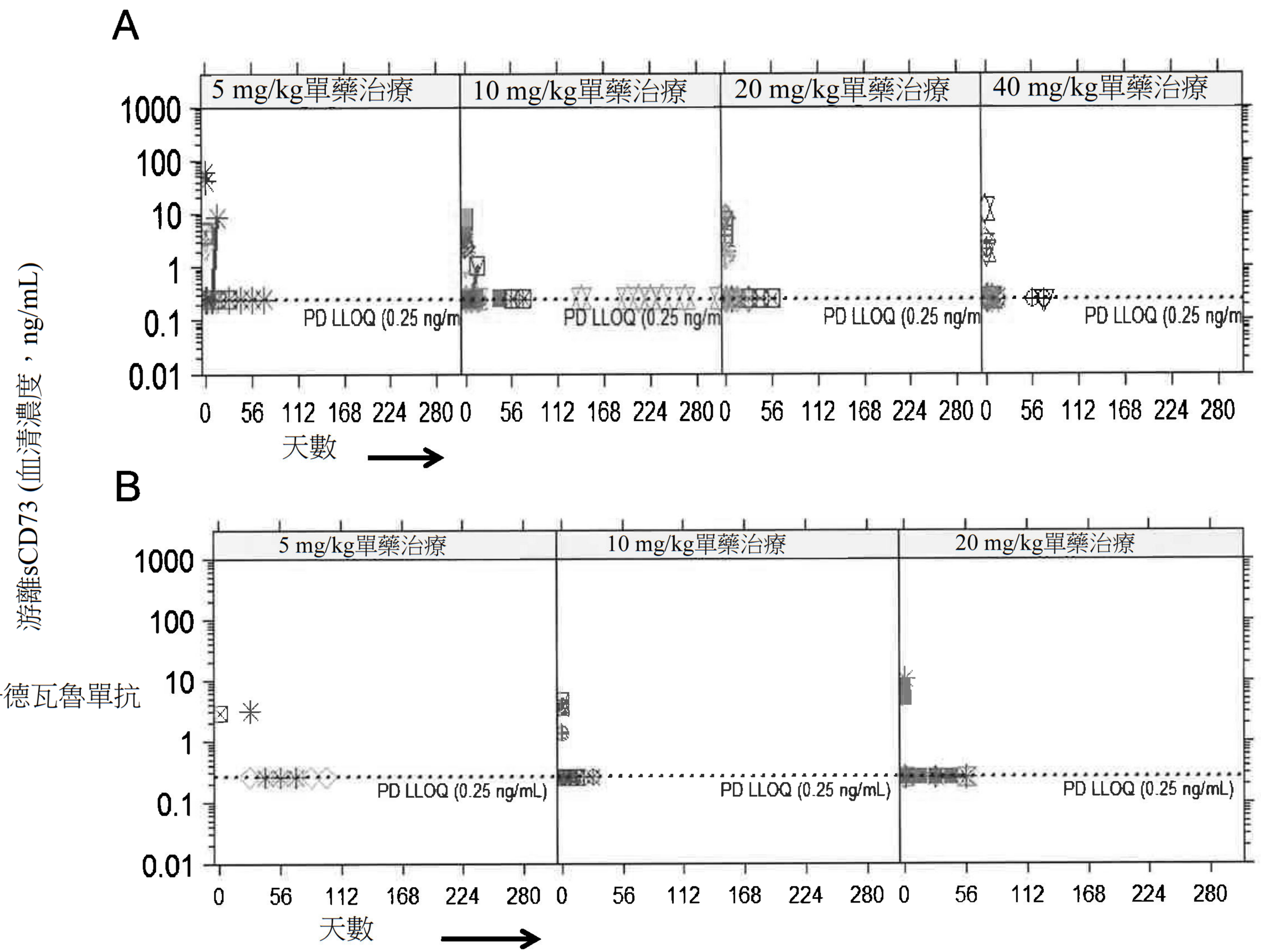
【圖7A-B】


篩選* (第28天至第1天)
治療期
追蹤
週
1
3
5
7
9
11
13
15
n...
MEDI9447 Q2W
進行性疾病
單藥治療組
組合治療組
MEDIS9447 Q2W +德瓦魯單抗Q2W
德瓦魯單抗

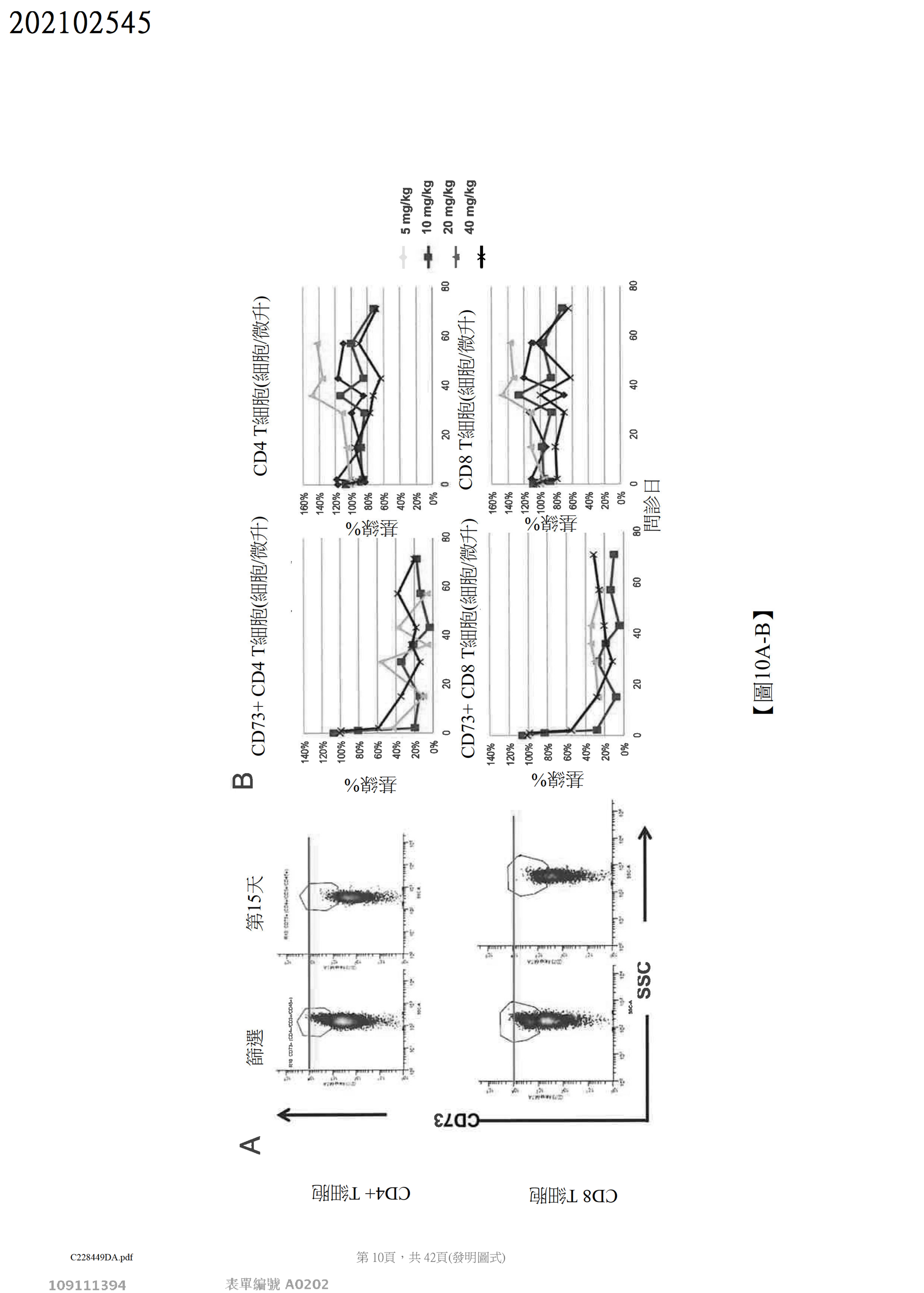
【圖8】

奧勒魯單抗

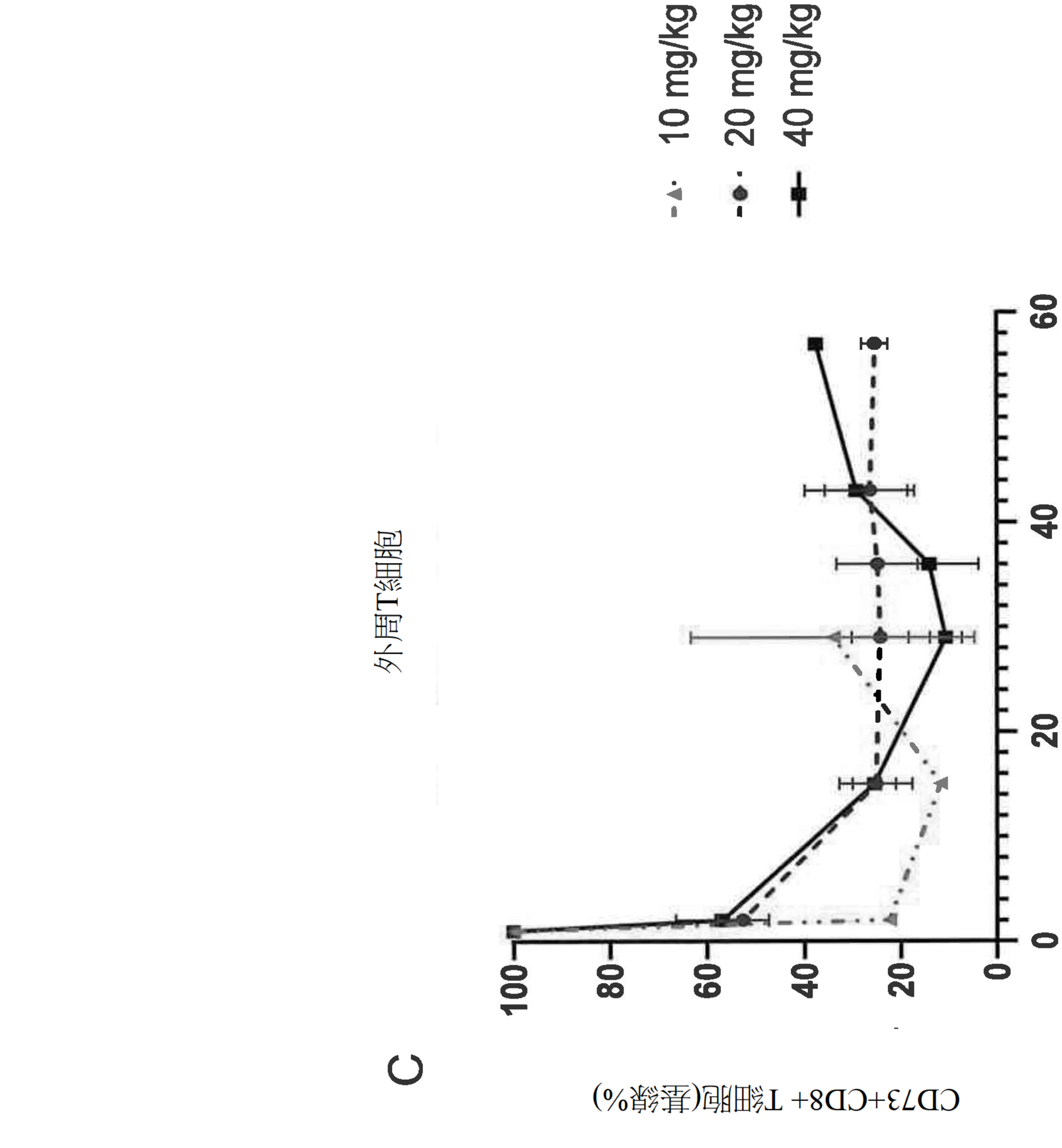
奧勒魯單抗+德瓦魯單抗



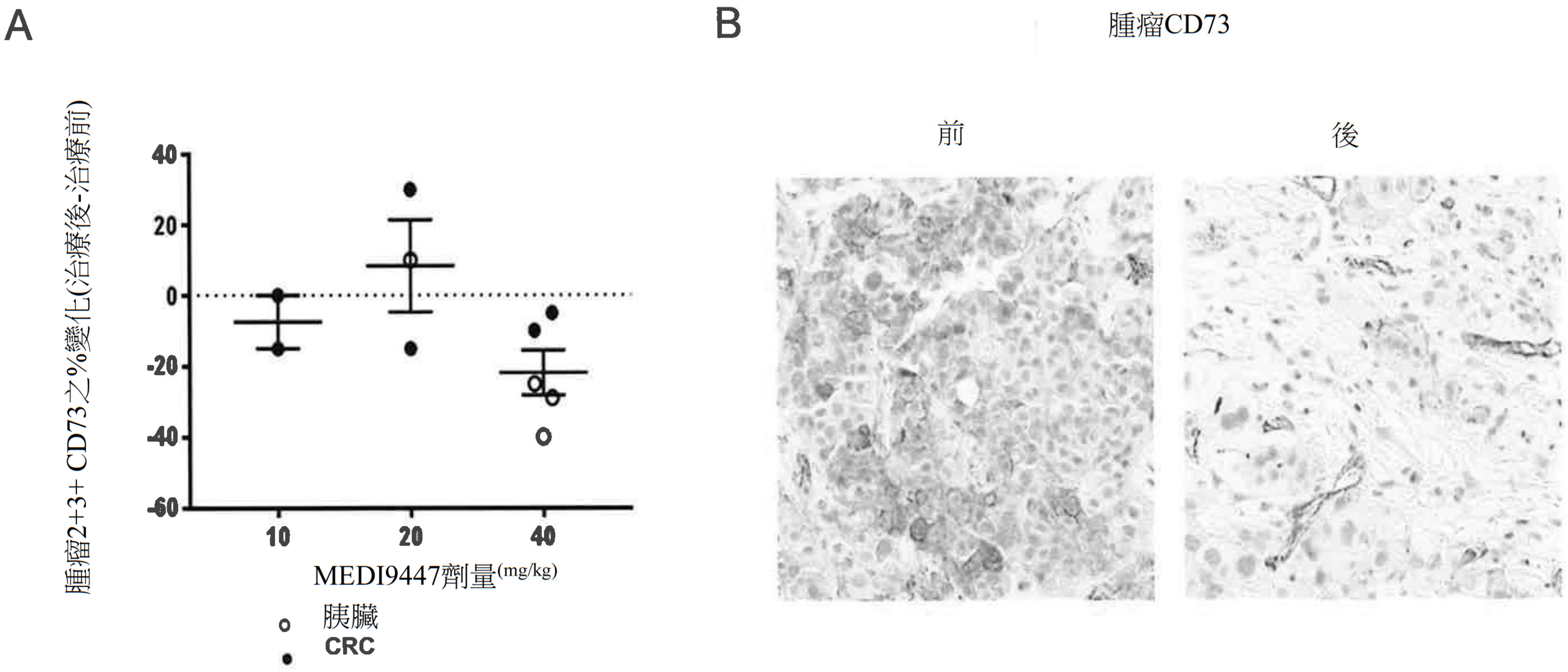
【圖9A-B】


5 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
CD4 T細胞(細胞/微升)
CD8 T細胞(細胞/微升)
CD73+ CD4 T細胞(細胞/微升)
CD73+ CD8 T細胞(細胞/微升)
基線%
問診日
B
第15天
篩選
A
CD73
SSC
CD8 T細胞
CD4+ T細胞

【圖10A-B】

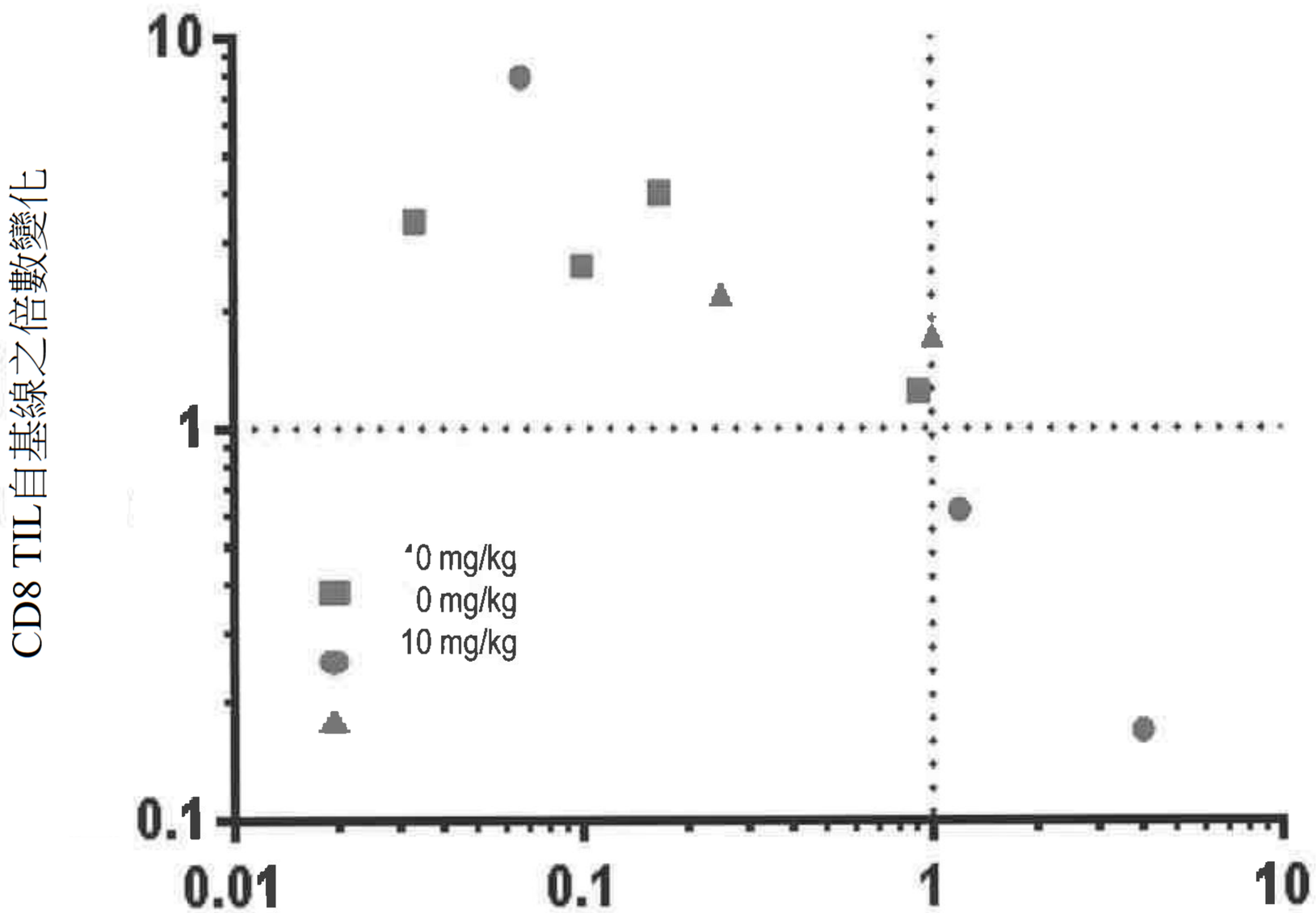

10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
C
外周T細胞
CD73+CD8+ T細胞(基線%)
100
80
60
40
20
0
0
20
40
60
天數

【圖10C】


A
腫瘤2+3+ CD73之%變化(治療後-治療前)
40
20
0
-20
-40
-60
10
20
40
MEDI9447劑量(mg/kg)
胰臟
CRC
B
腫瘤CD73
前
後

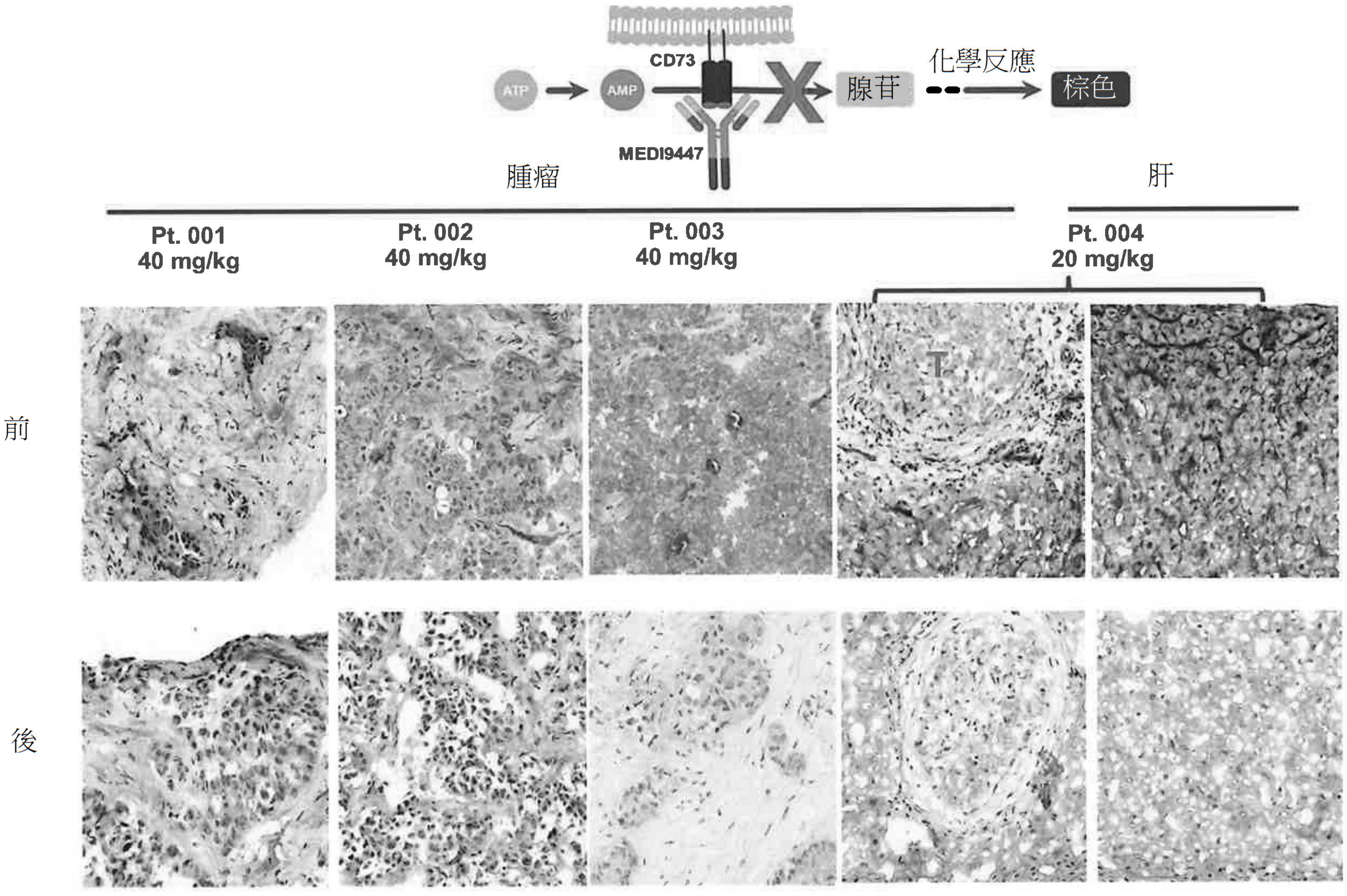
【圖11A-B】

C

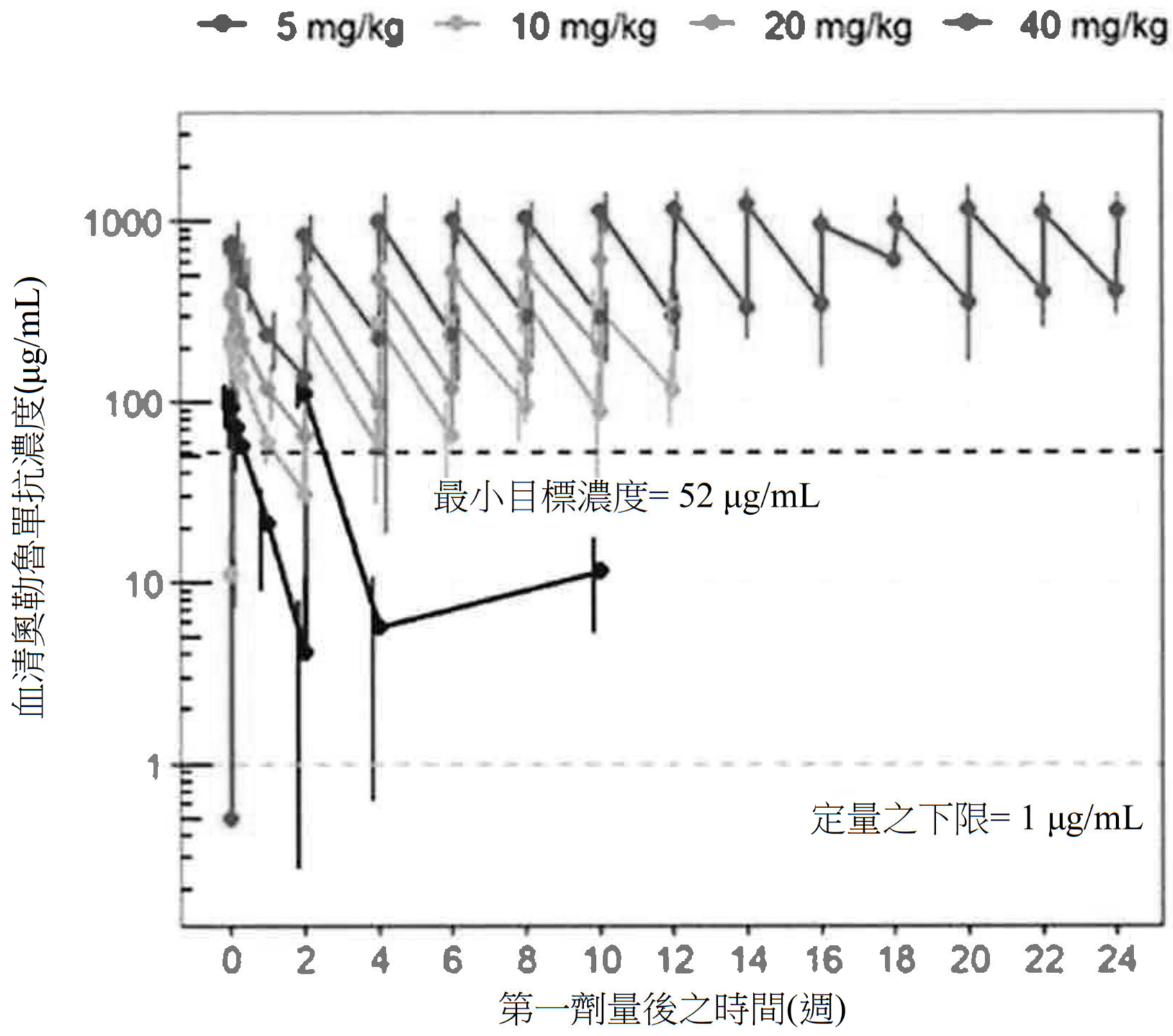

10
1
0.1
0.01
0.1
1
10
CD8 TIL自基線之倍數變化
CD73 2+/3+%(自基線之倍數變化)
10 mg/kg
0 mg/kg
10 mg/kg

【圖11C】

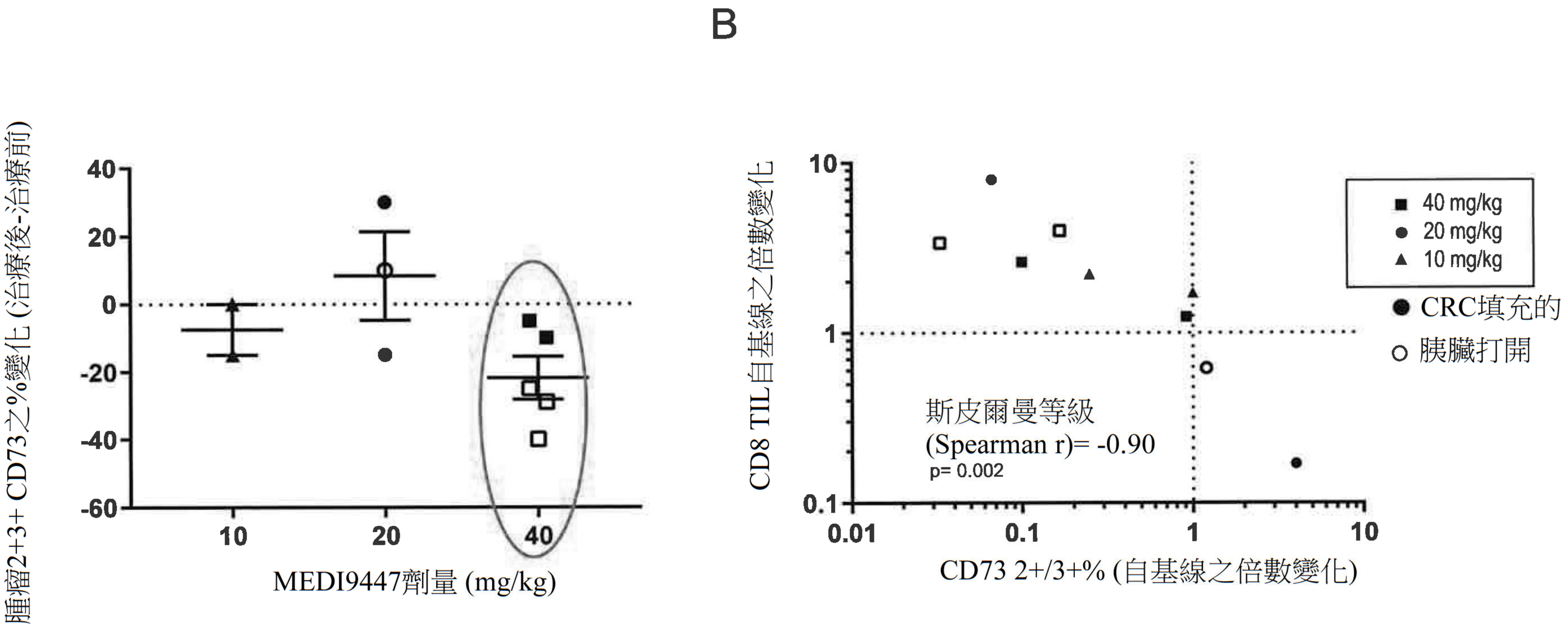
202102545



【圖12】


5 mg/kg
10 mg/kg
20 mg/kg
40 mg/kg
1000
100
10
1
最小目標濃度= 52 μg/mL
定量之下限= 1 μg/mL
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
血清奧勒魯單抗濃度(μg/mL)
第一劑量後之時間(週)

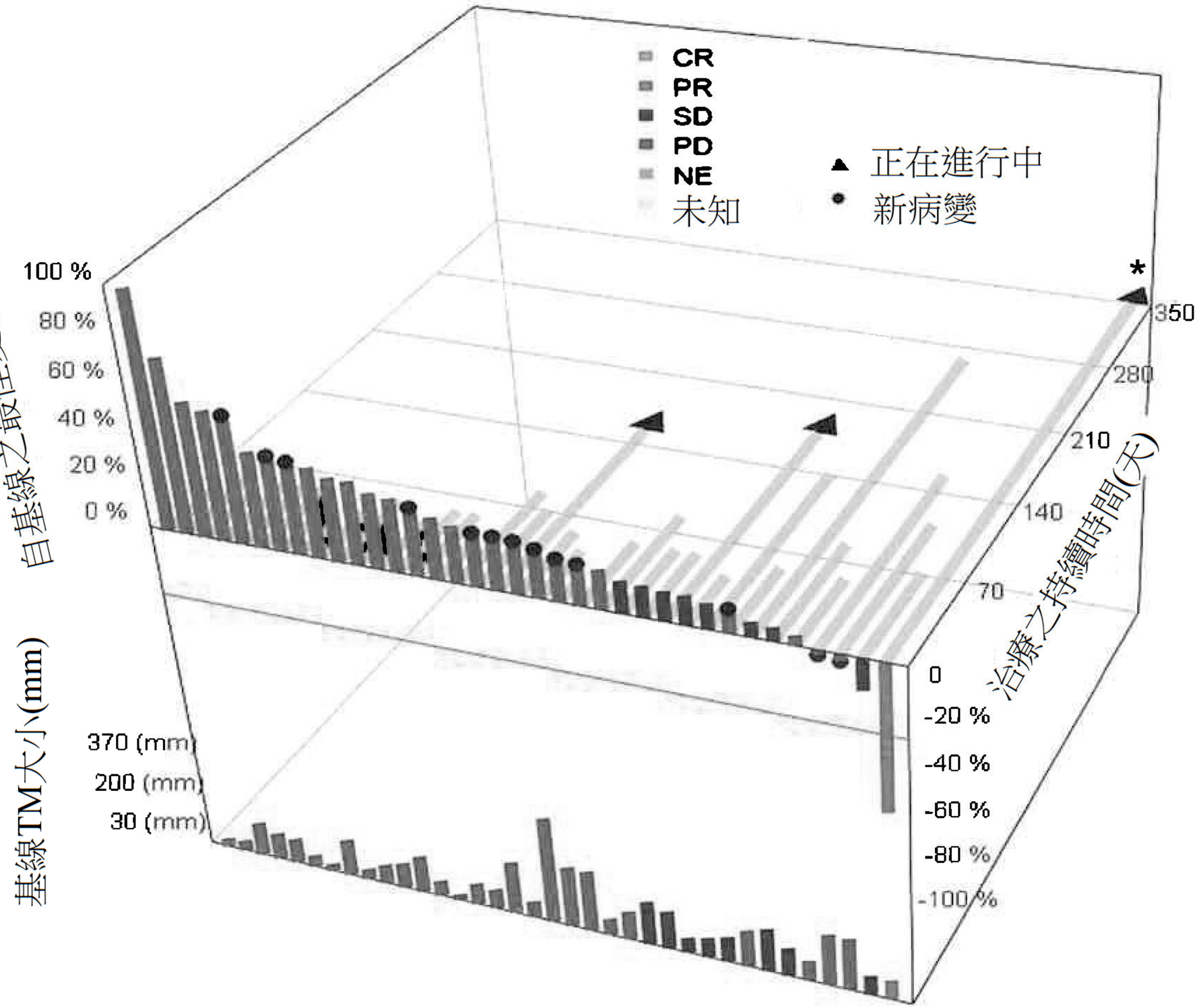
【圖13】


A
腫瘤2+3+ CD73之%變化 (治療後-治療前)
40
20
0
-20
-40
-60
10
20
40
MEDI9447劑量 (mg/kg)
B
CD8 TIL自基線之倍數變化
10
1
0.1
0.01
0.1
1
10
40 mg/kg
20 mg/kg
10 mg/kg
CRC填充的
胰臟打開
斯皮爾曼等級
(Spearman r)= -0.90
p= 0.002
CD73 2+/3+% (自基線之倍數變化)

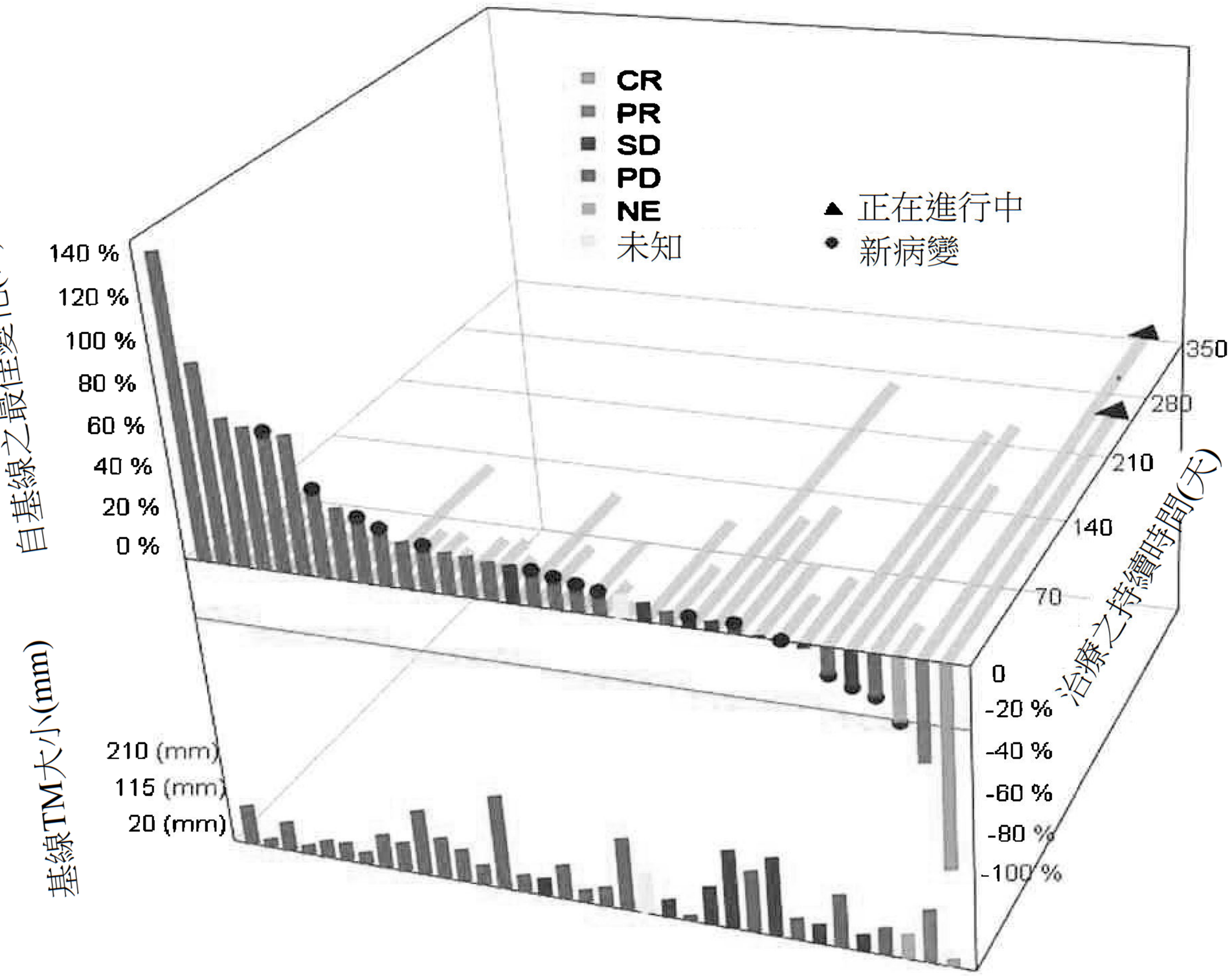
【圖14A-B】


組合式擴增(胰臟、MSS-CRC、EGFRm NSCLC)
胰臟癌* (N=42/42)
MSS結腸直腸癌 (N=42/42)
EGFRm NSCLC (N=20/20 + 0/20)

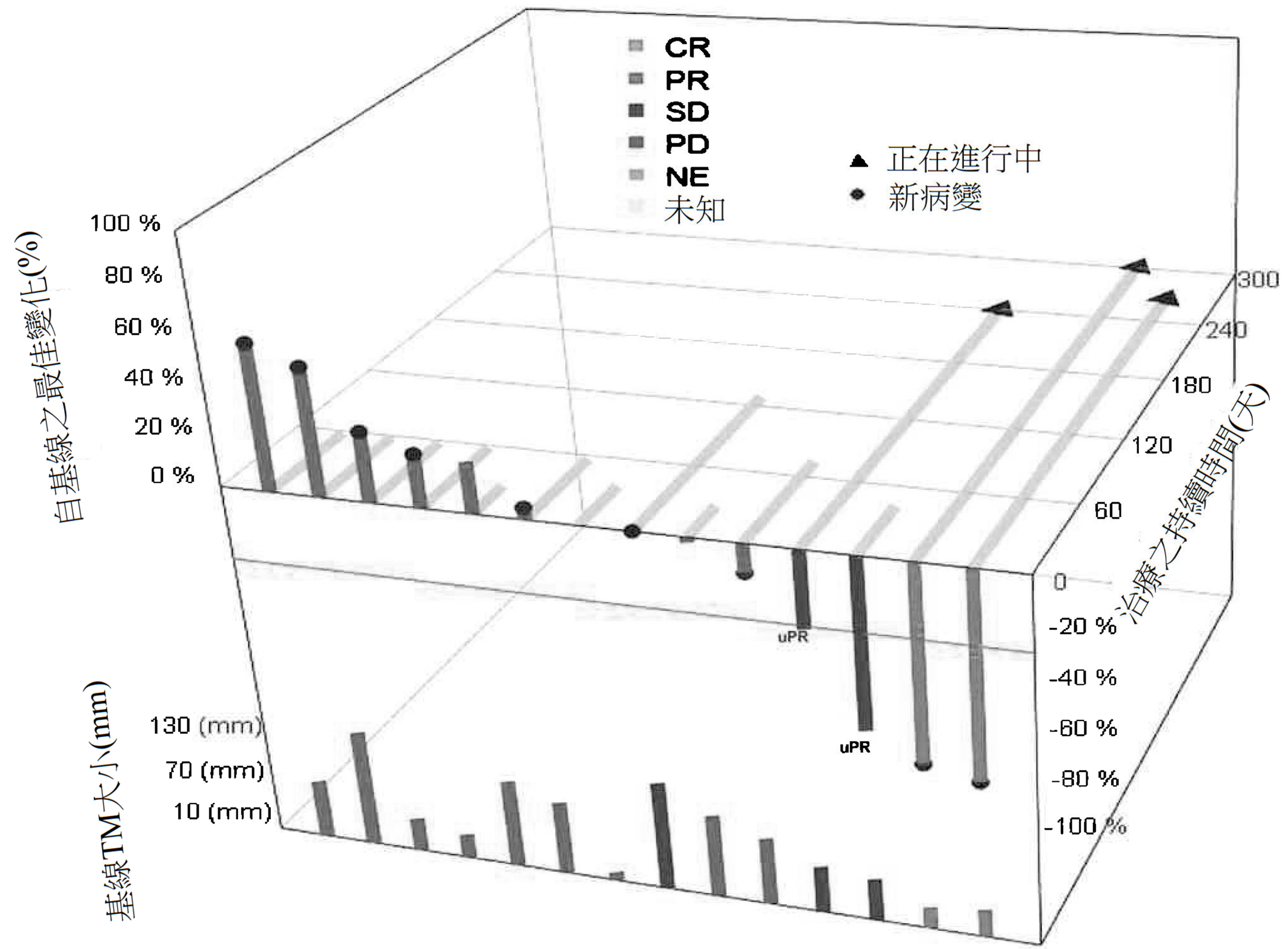
【圖15】


CR
PR
SD
PD
NE
未知
正在進行中
新病變
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
自基線之最佳變化(%)
370 (mm)
200 (mm)
30 (mm)
基線TM大小(mm)
*
350
280
210
140
70
0
-20 %
-40 %
-60 %
-80 %
-100 %
治療之持續時間(天)

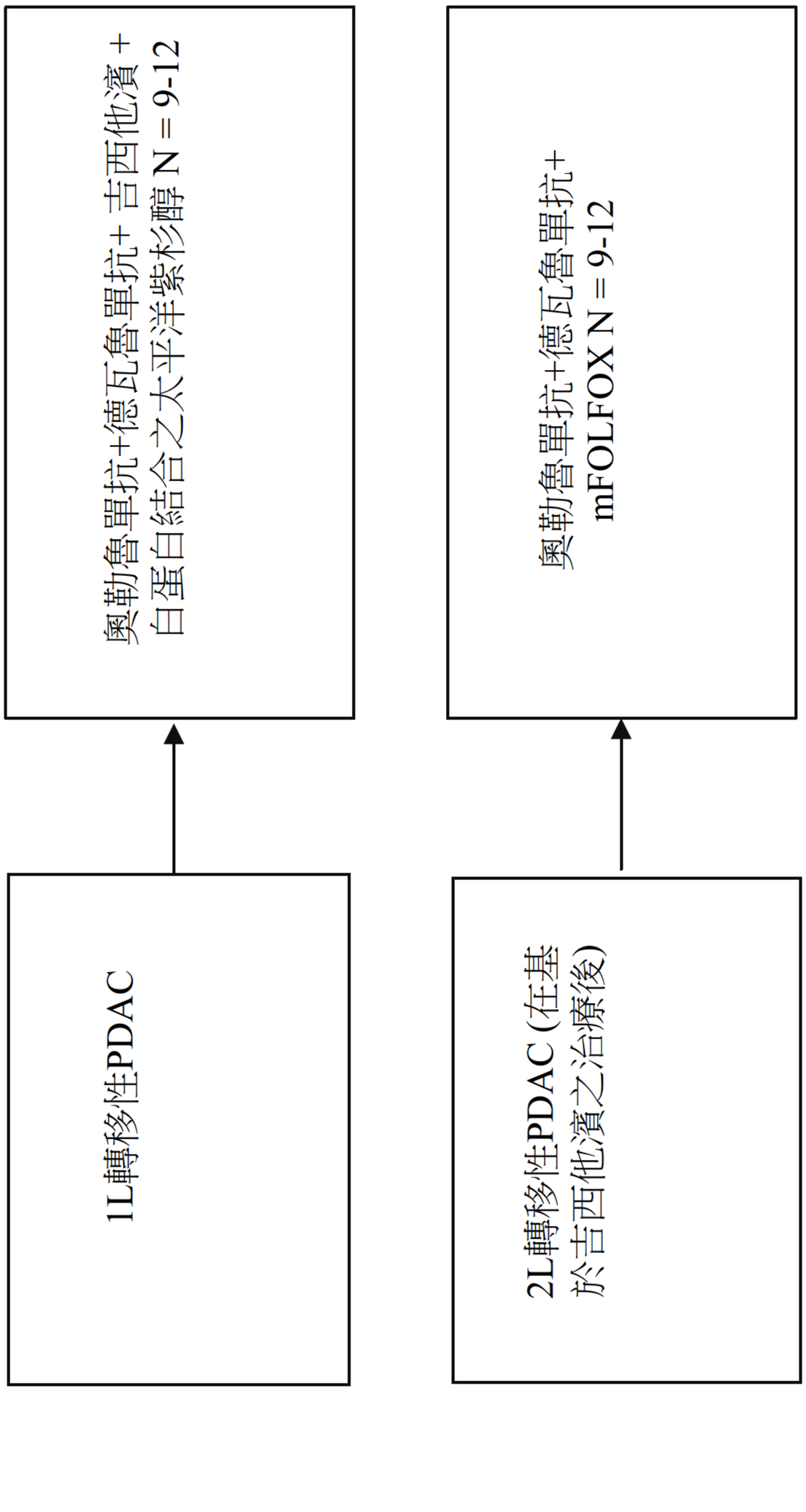
【圖16】


CR
PR
SD
PD
NE
未知
正在進行中
新病變
140 %
120 %
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
自基線之最佳變化(%)
210 (mm)
115 (mm)
20 (mm)
基線TM大小(mm)
350
280
210
140
70
0
-20 %
-40 %
-60 %
-80 %
-100 %
治療之持續時間(天)

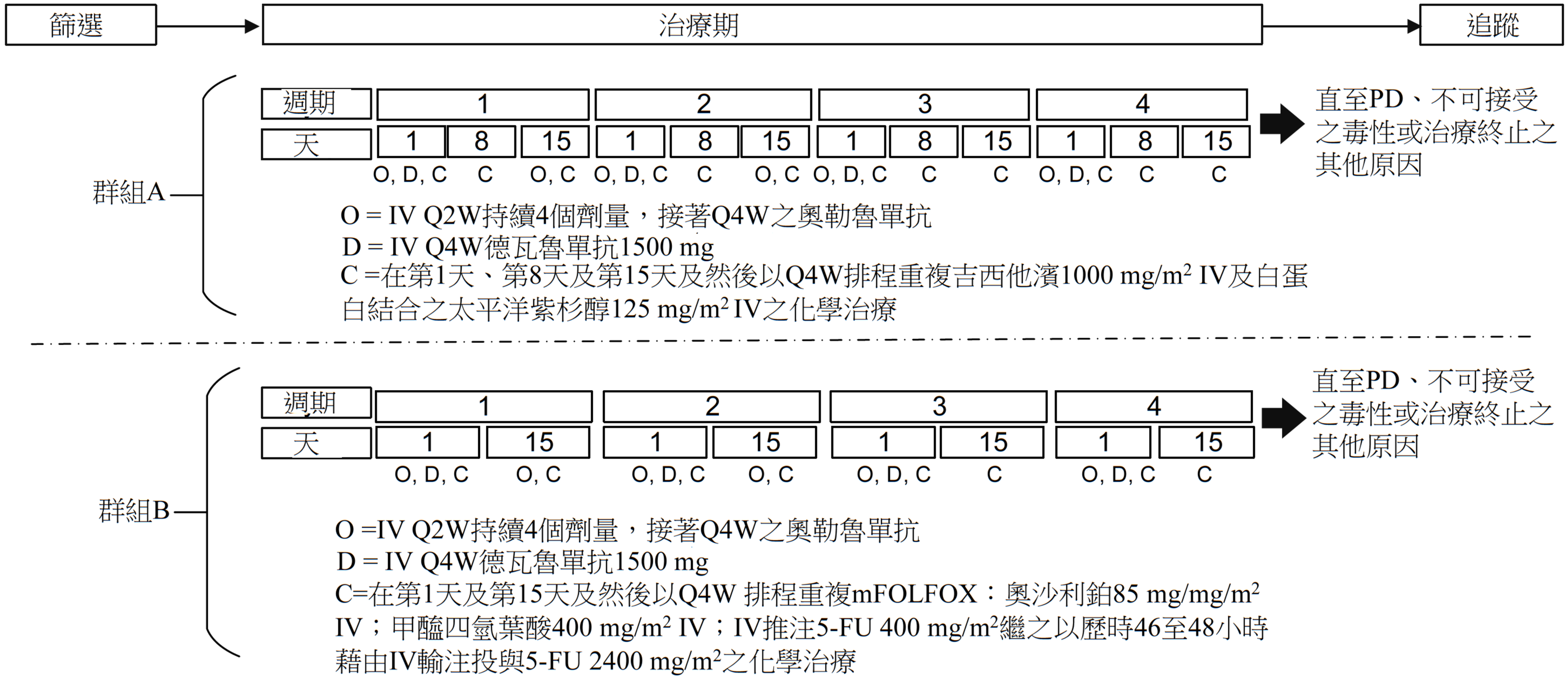
【圖17】


CR
PR
SD
PD
NE
未知
正在進行中
新病變
100 %
80 %
60 %
40 %
20 %
0 %
自基線之最佳變化(%)
300
240
180
120
60
0
-20 %
-40 %
-60 %
-80 %
-100 %
治療之持續時間(天)
uPR
uPR
130 (mm)
70 (mm)
10 (mm)
基線TM大小(mm)

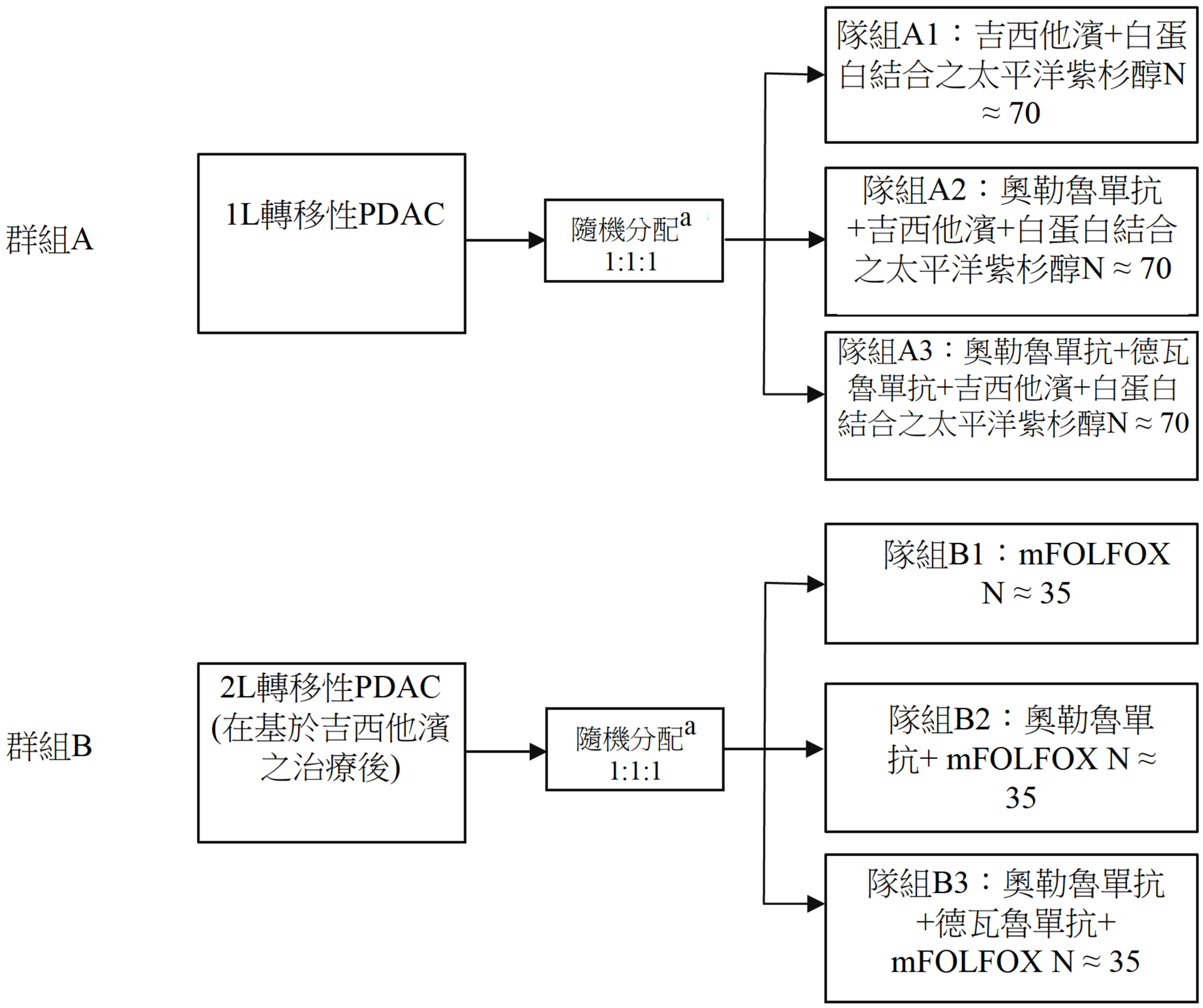
【圖18】


1L轉移性PDAC
奧勒魯單抗+德瓦魯單抗+ 吉西他濱 +
白蛋白結合之太平洋紫杉醇 N = 9-12
2L轉移性PDAC (在基
於吉西他濱之治療後)
奧勒魯單抗+德瓦魯單抗+
mFOLFOX N = 9-12
群組A
群組B

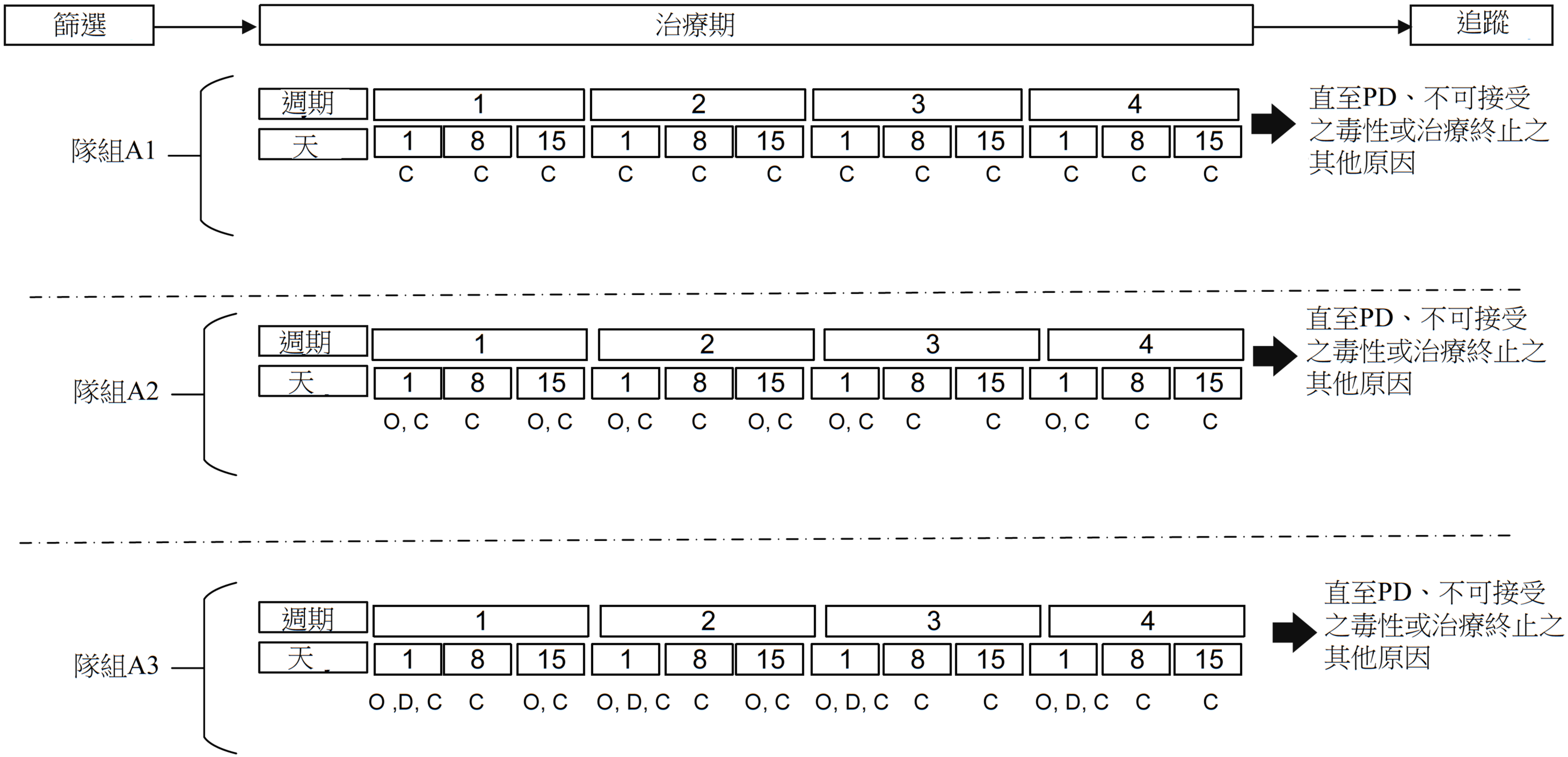
【圖19】


篩選
治療期
追蹤
群組A
週期
天
1
2
3
4
1 8 15 1 8 15 1 8 15 1 8 15
O, D, C C O, C O, D, C C O, C O, D, C C C O, D, C C C
直至PD、不可接受之毒性或治療終止之其他原因
O = IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W之奧勒魯單抗
D = IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg
C =在第1天、第8天及第15天及然後以Q4W排程重複吉西他濱1000 mg/m2 IV及白蛋白結合之太平洋紫杉醇125 mg/m2 IV之化學治療
群組B
週期
天
1
2
3
4
1 15 1 15 1 15 1 15
O, D, C O, C O, D, C O, C O, D, C C O, D, C C
直至PD、不可接受之毒性或治療終止之其他原因
O =IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W之奧勒魯單抗
D = IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg
C=在第1天及第15天及然後以Q4W 排程重複mFOLFOX：奧沙利鉑85 mg/mg/m2 IV；甲醯四氫葉酸400 mg/m2 IV；IV推注5-FU 400 mg/m2繼之以歷時46至48小時藉由IV輸注投與5-FU 2400 mg/m2之化學治療

【圖20】


群組A
1L轉移性PDAC
隨機分配a
1:1:1
隊組A1：吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇N ≈ 70
隊組A2：奧勒魯單抗+吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇N ≈ 70
隊組A3：奧勒魯單抗+德瓦魯單抗+吉西他濱+白蛋白結合之太平洋紫杉醇N ≈ 70
群組B
2L轉移性PDAC (在基於吉西他濱之治療後)
隨機分配a
1:1:1
隊組B1：mFOLFOX N ≈ 35
隊組B2：奧勒魯單抗+ mFOLFOX N ≈ 35
隊組B3：奧勒魯單抗+德瓦魯單抗+ mFOLFOX N ≈ 35

【圖21】

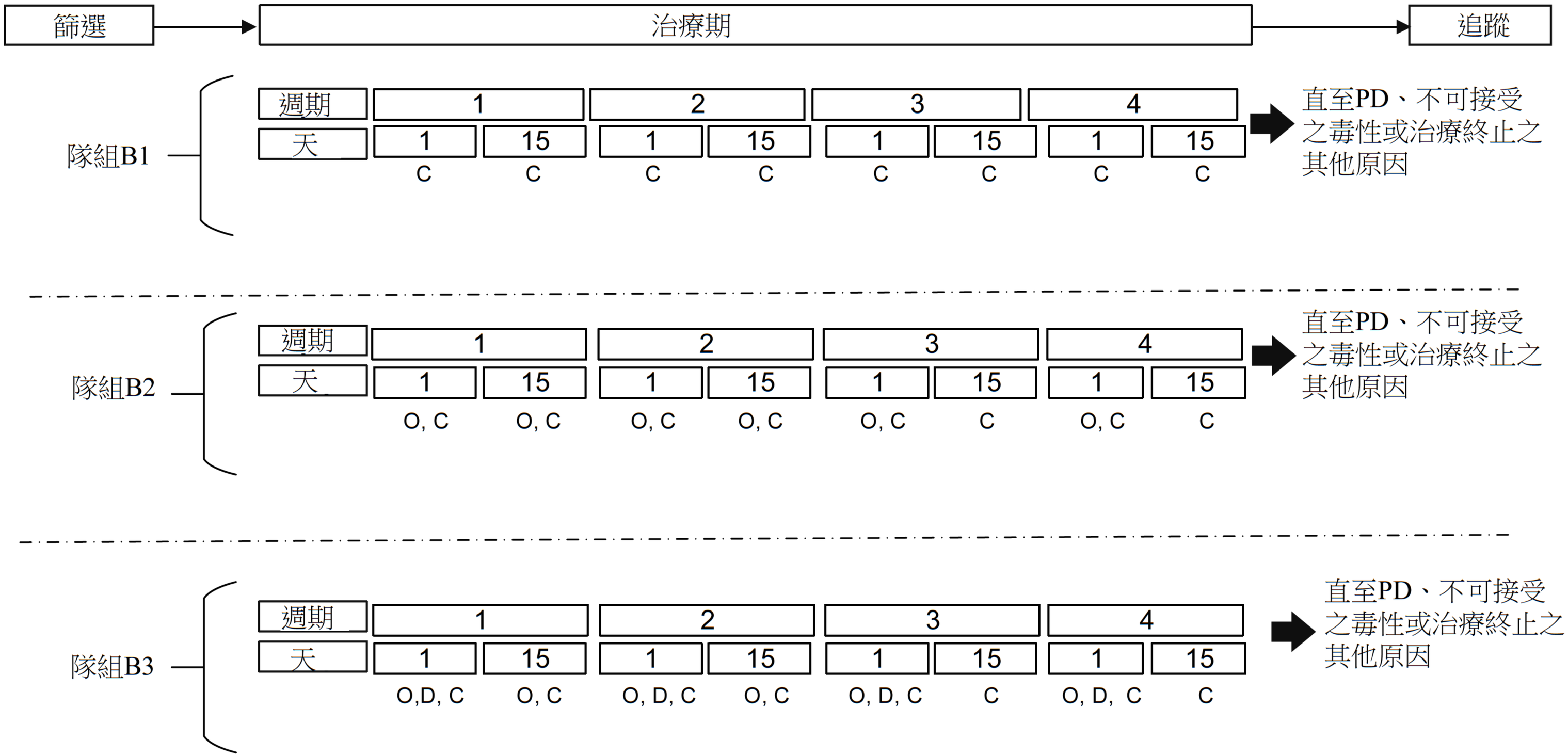


O = IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W之奧勒魯單抗

D = IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg

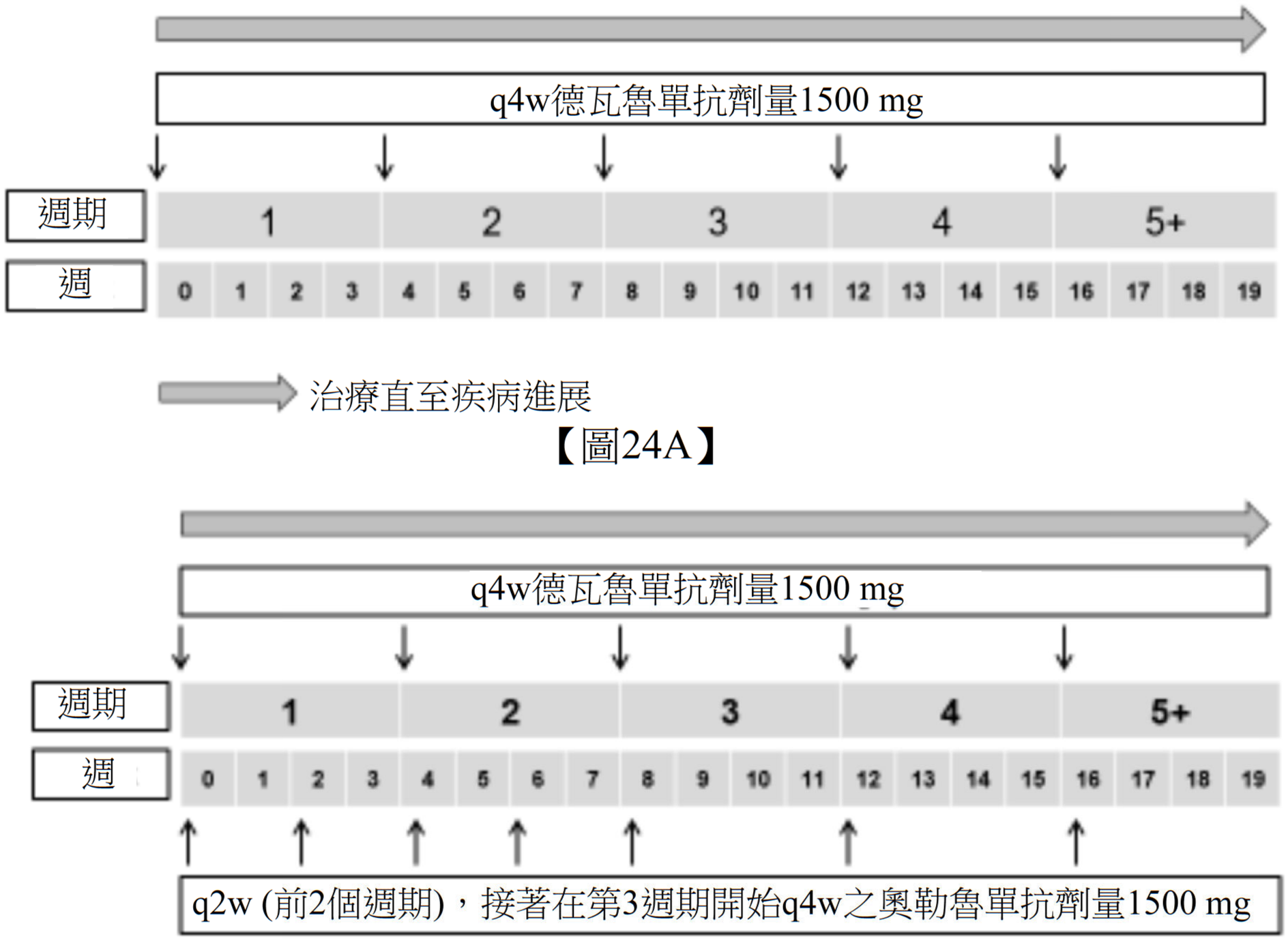
C =在第1天、第8天及第15天及然後以Q4W排程重複吉西他濱1000 mg/m^2 IV及白蛋白結合之太平洋紫杉醇125 mg/m^2 IV之化學治療

【圖22】



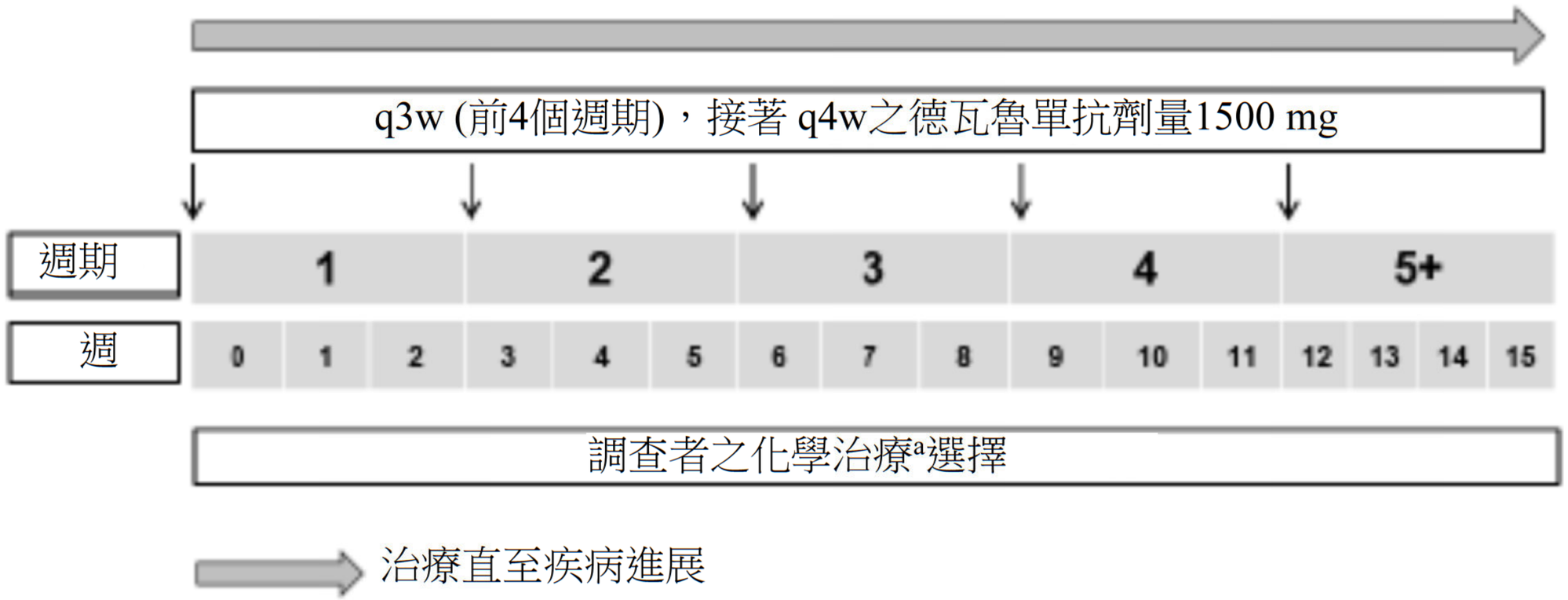
O = IV Q2W持續4個劑量，接著Q4W之奧勒魯單抗
D = IV Q4W德瓦魯單抗1500 mg
C =在第1天及第15天及然後以Q4W排程重複mFOLFOX；IV奧沙利鉑85 mg/m^2；IV甲醯四氫葉酸 400 mg/m^2；IV推注5-FU 400 mg/m^2，繼之以歷時46至48小時藉由IV輸注投與5-RU 2400 mg/m^{2}之化學治療

【圖23】

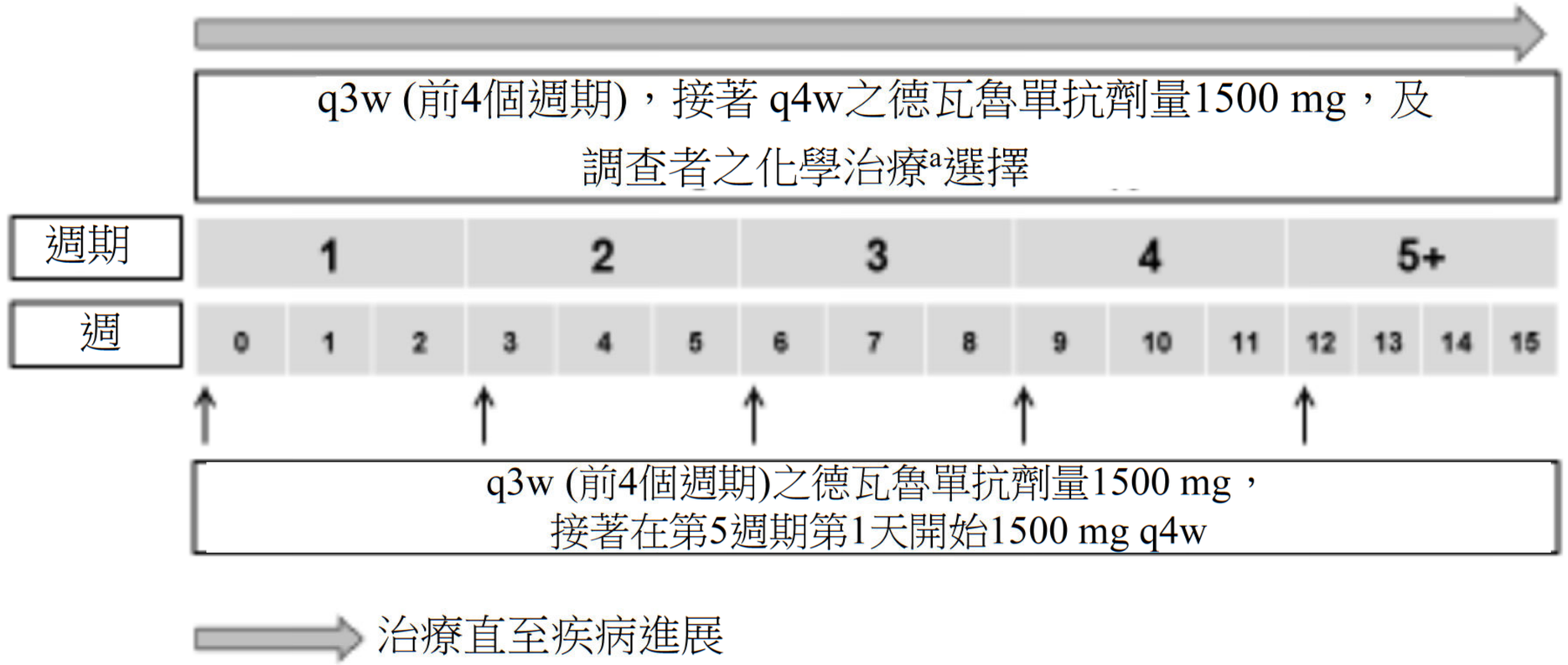

q4w德瓦魯單抗劑量1500 mg
週期
1
2
3
4
5+
週
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
治療直至疾病進展
q4w德瓦魯單抗劑量1500 mg
週期
1
2
3
4
5+
週
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19
q2w (前2個週期)，接著在第3週期開始q4w之奧勒魯單抗劑量1500 mg
治療直至疾病進展

【圖24A】

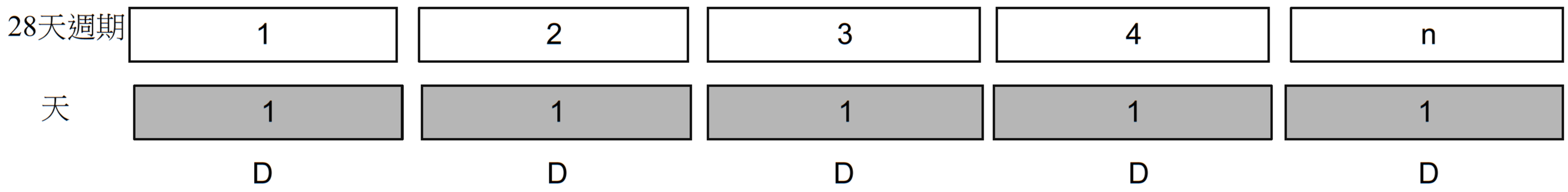
【圖24B】


q3w (前4個週期)，接著 q4w之德瓦魯單抗劑量1500 mg
週期
1
2
3
4
5+
週
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
調查者之化學治療[a]選擇
治療直至疾病進展

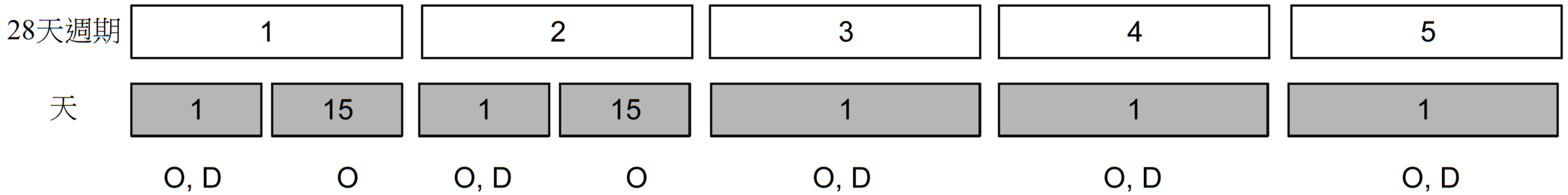
【圖24C】


q3w (前4個週期)，接著 q4w之德瓦魯單抗劑量1500 mg，及
調查者之化學治療[a]選擇
週期
1
2
3
4
5+
週
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15
q3w (前4個週期)之德瓦魯單抗劑量1500 mg，
接著在第5週期第1天開始1500 mg q4w
治療直至疾病進展

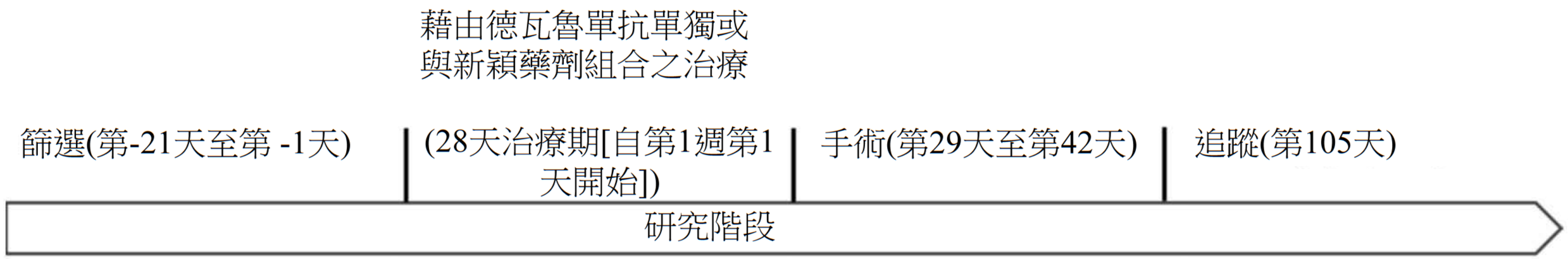
【圖24D】


治療期：至多12個月 a
28天週期
1
2
3
4
n
天
1
1
1
1
1
D
D
D
D
D

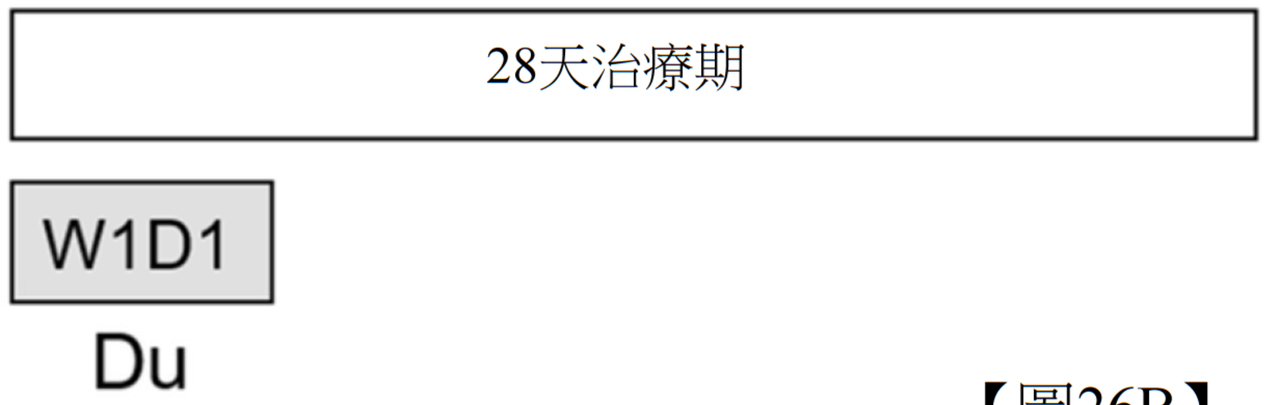
【圖25A】


28天週期
1
2
3
4
5
天
1
15
1
15
1
1
1
O, D
O
O, D
O
O, D
O, D
O, D

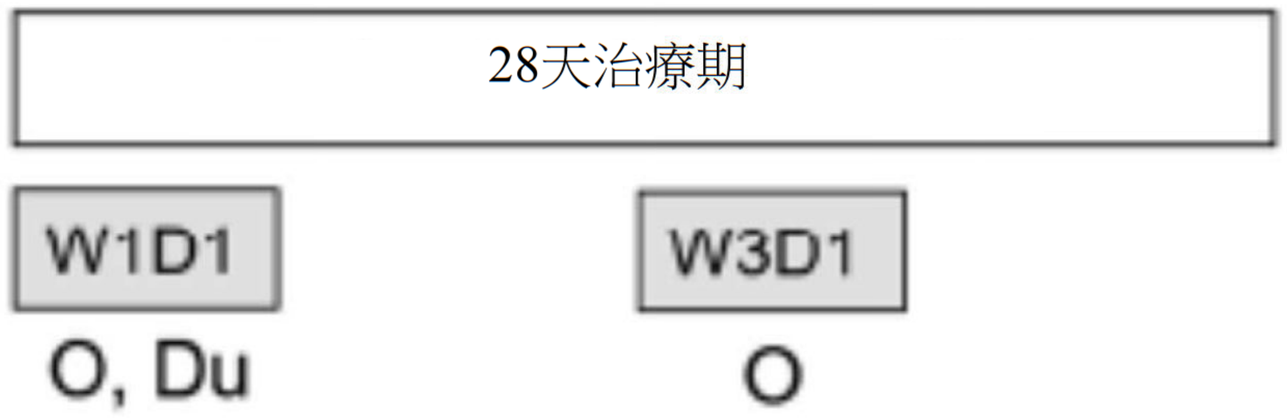
【圖25B】



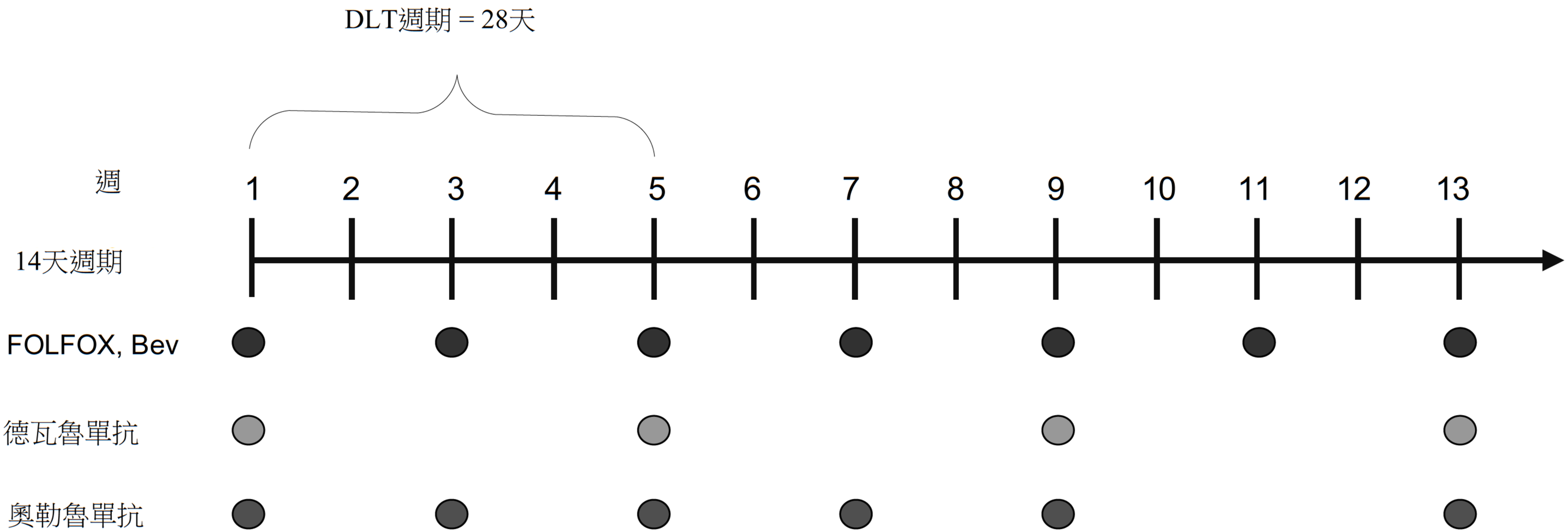
【圖26A】



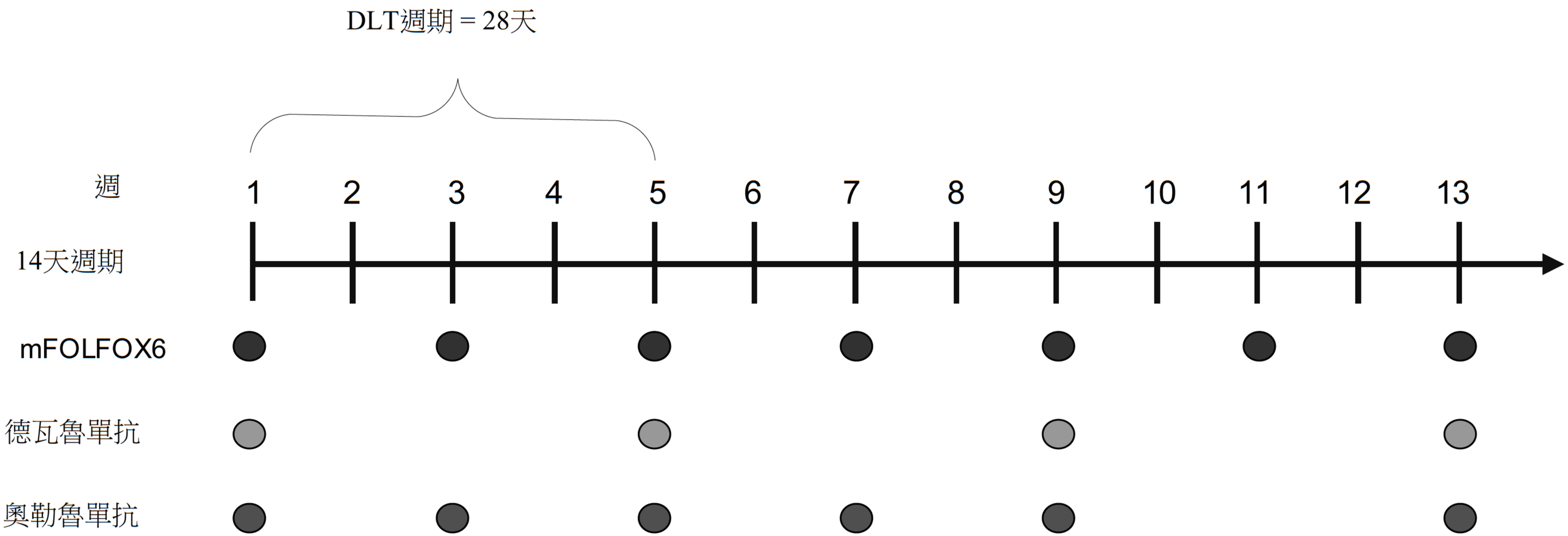
【圖26B】



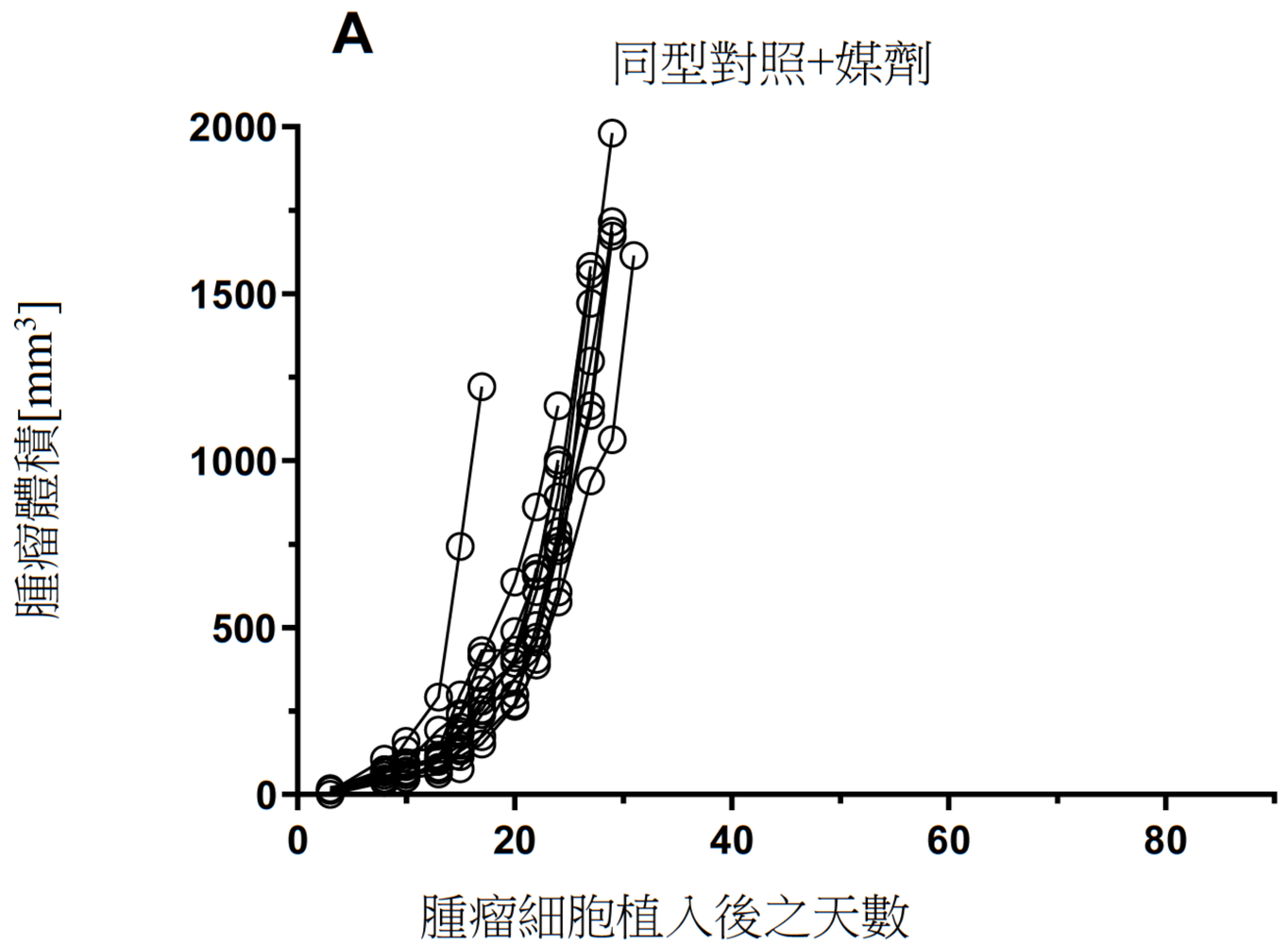
【圖26C】

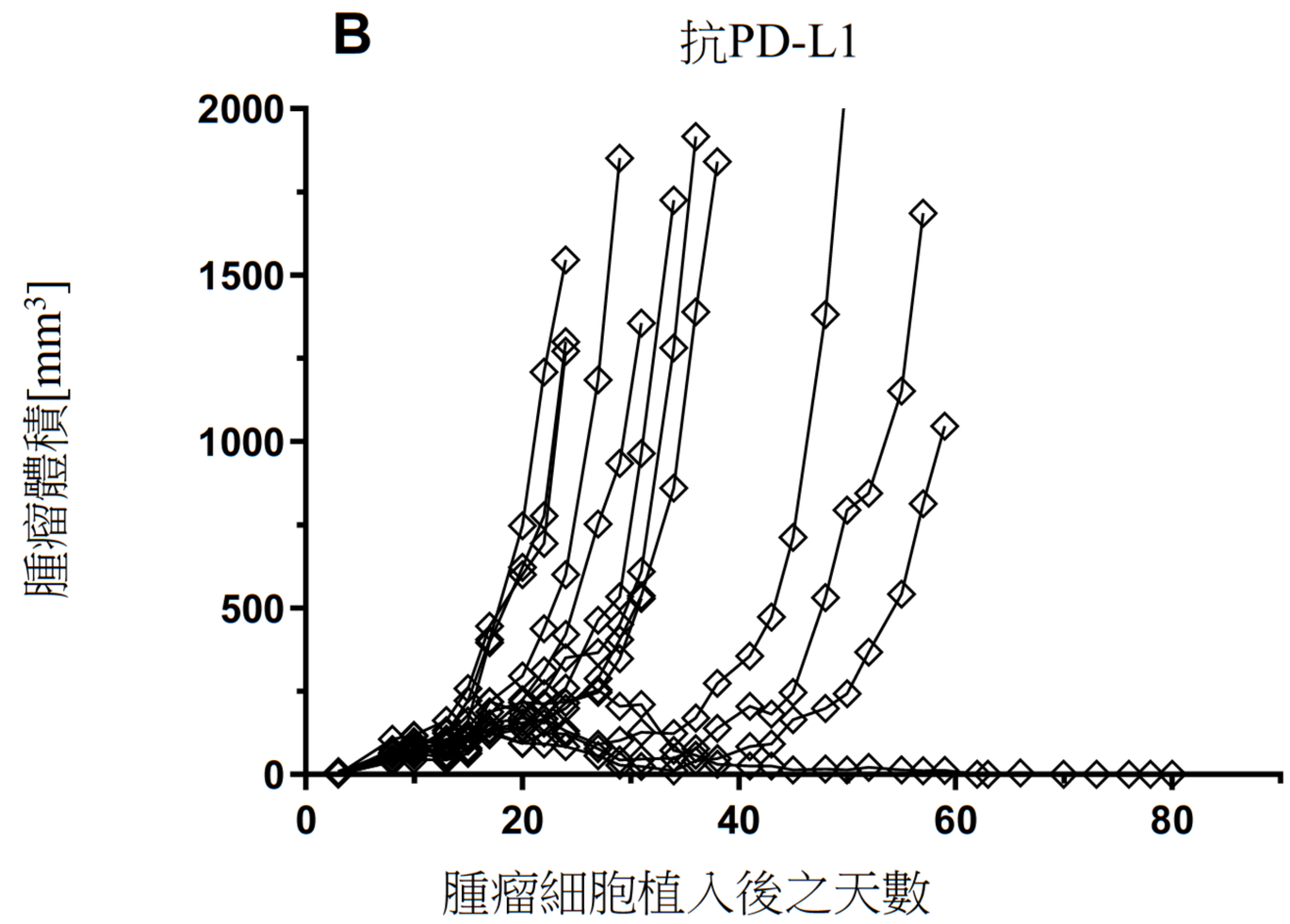

DLT週期 = 28天
週
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14天週期
FOLFOX, Bev
德瓦魯單抗
奧勒魯單抗

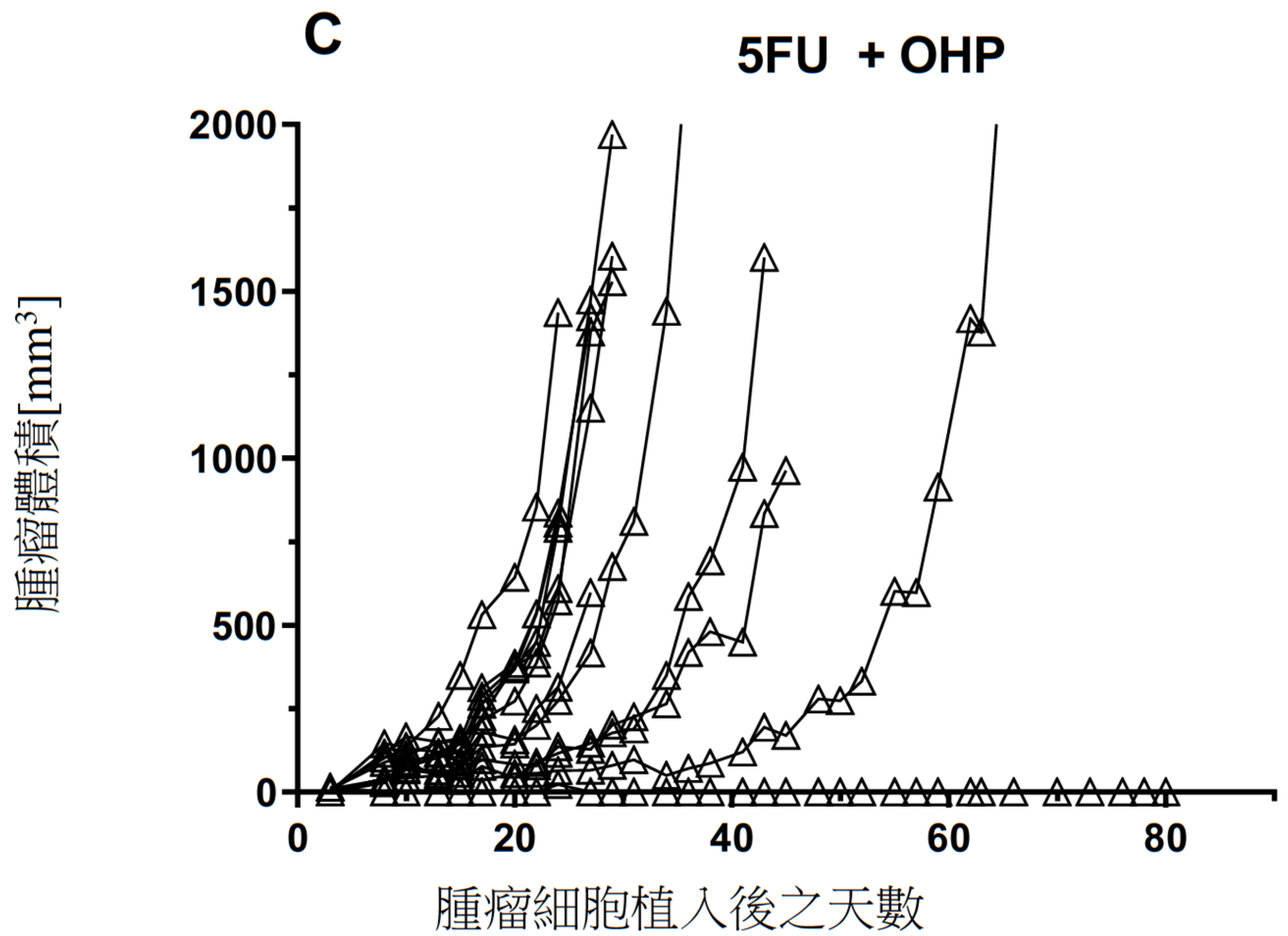
【圖27】

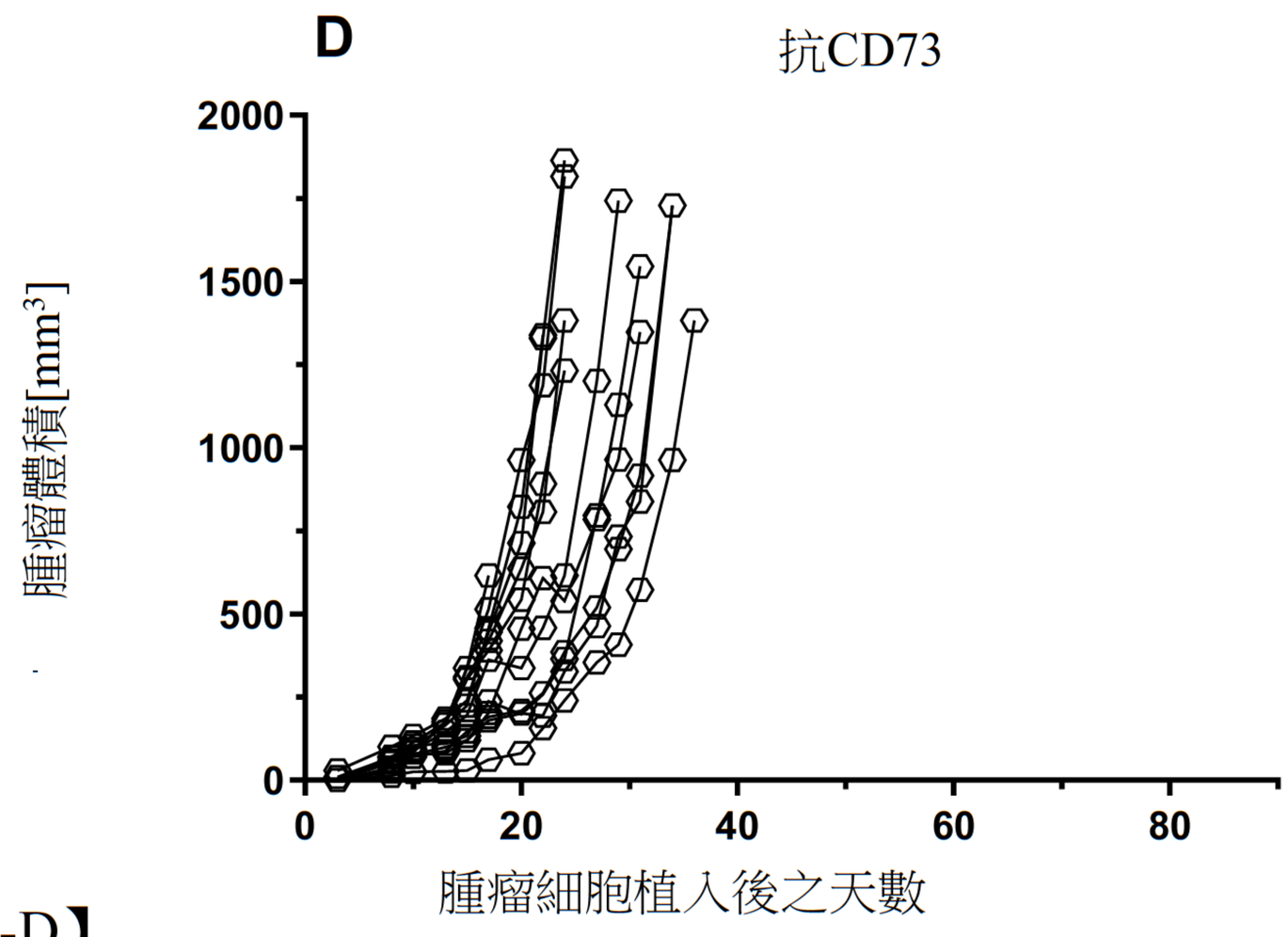


【圖28】

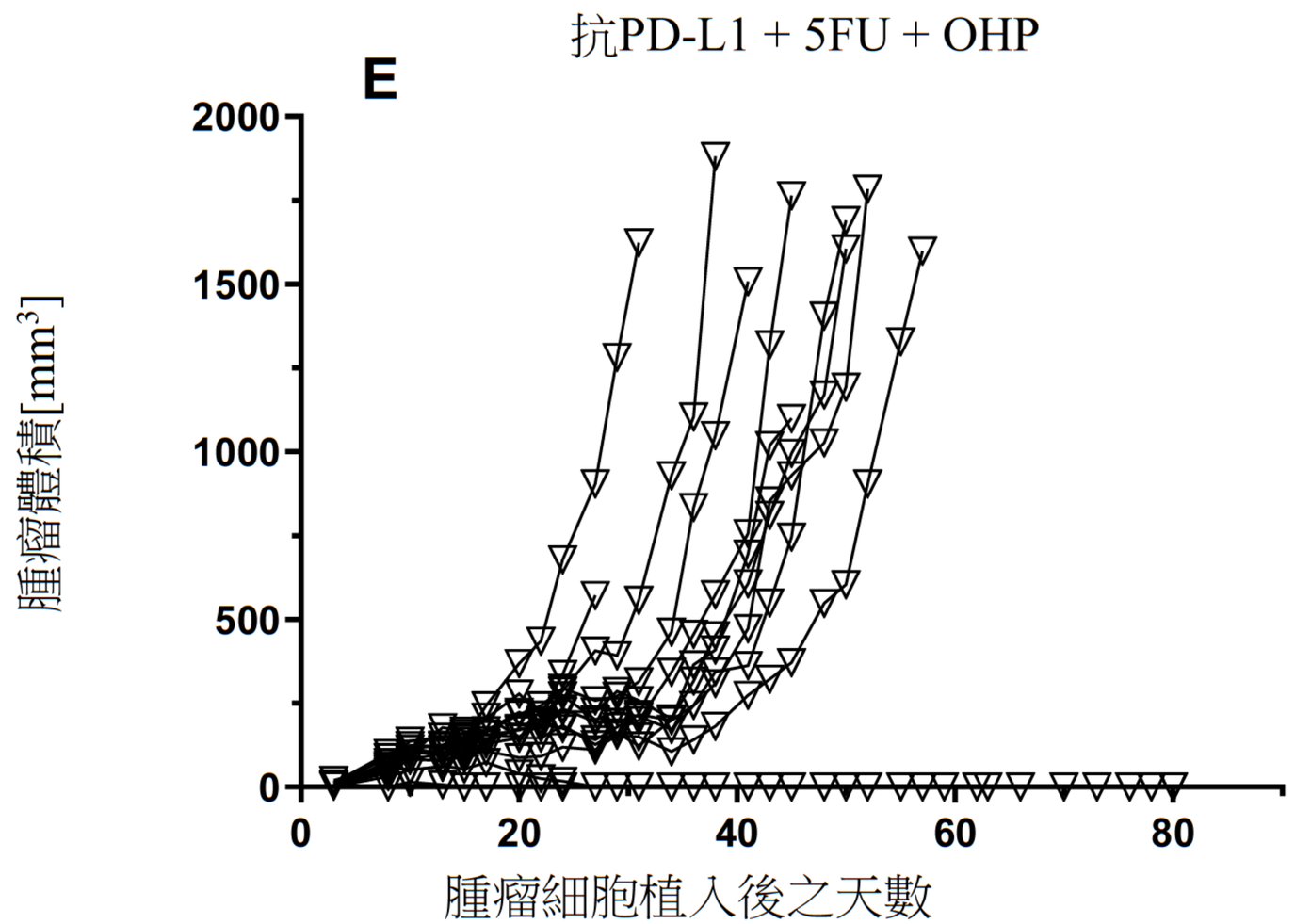

A
同型對照+媒劑
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數

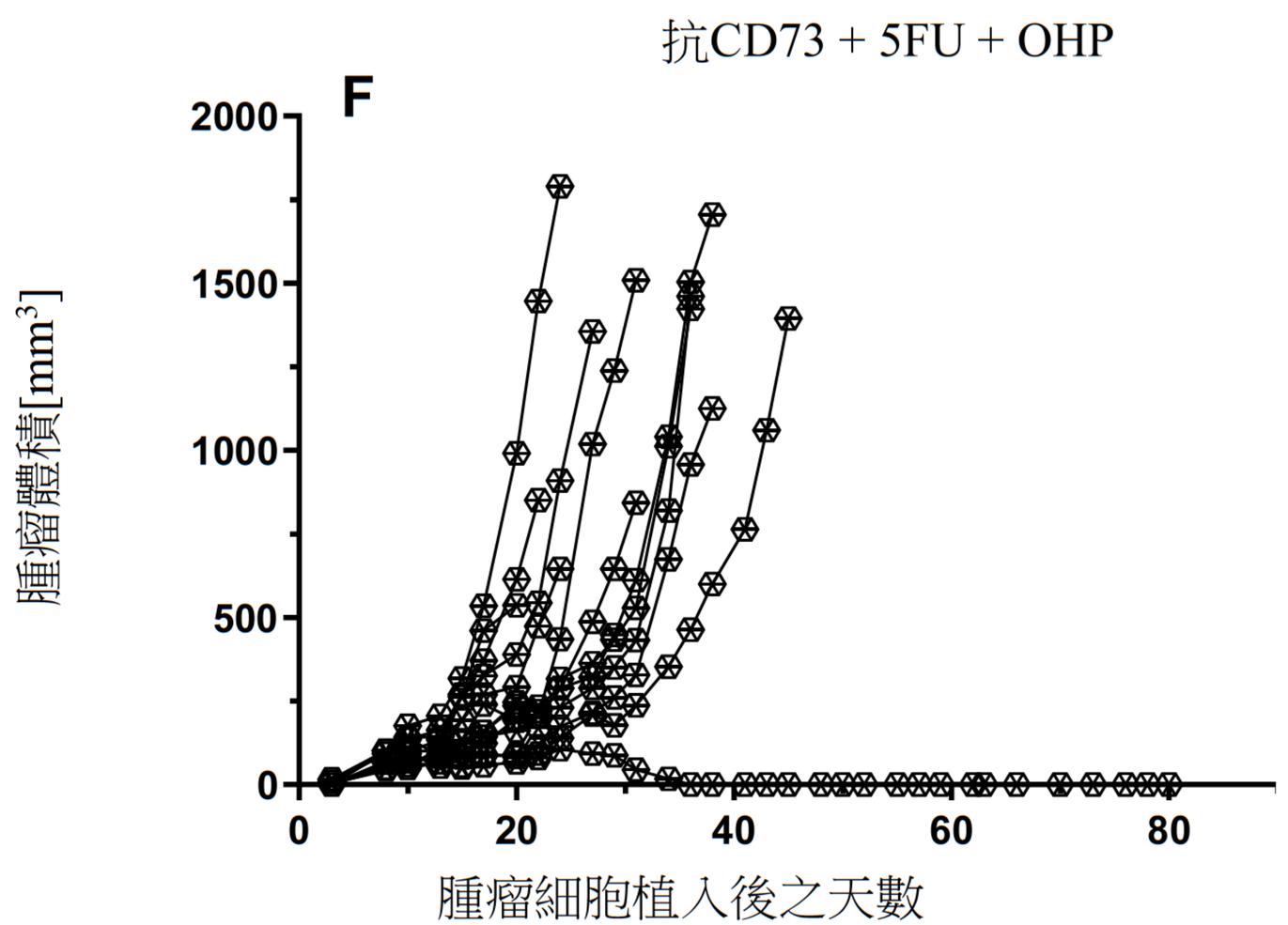

B
抗PD-L1
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數

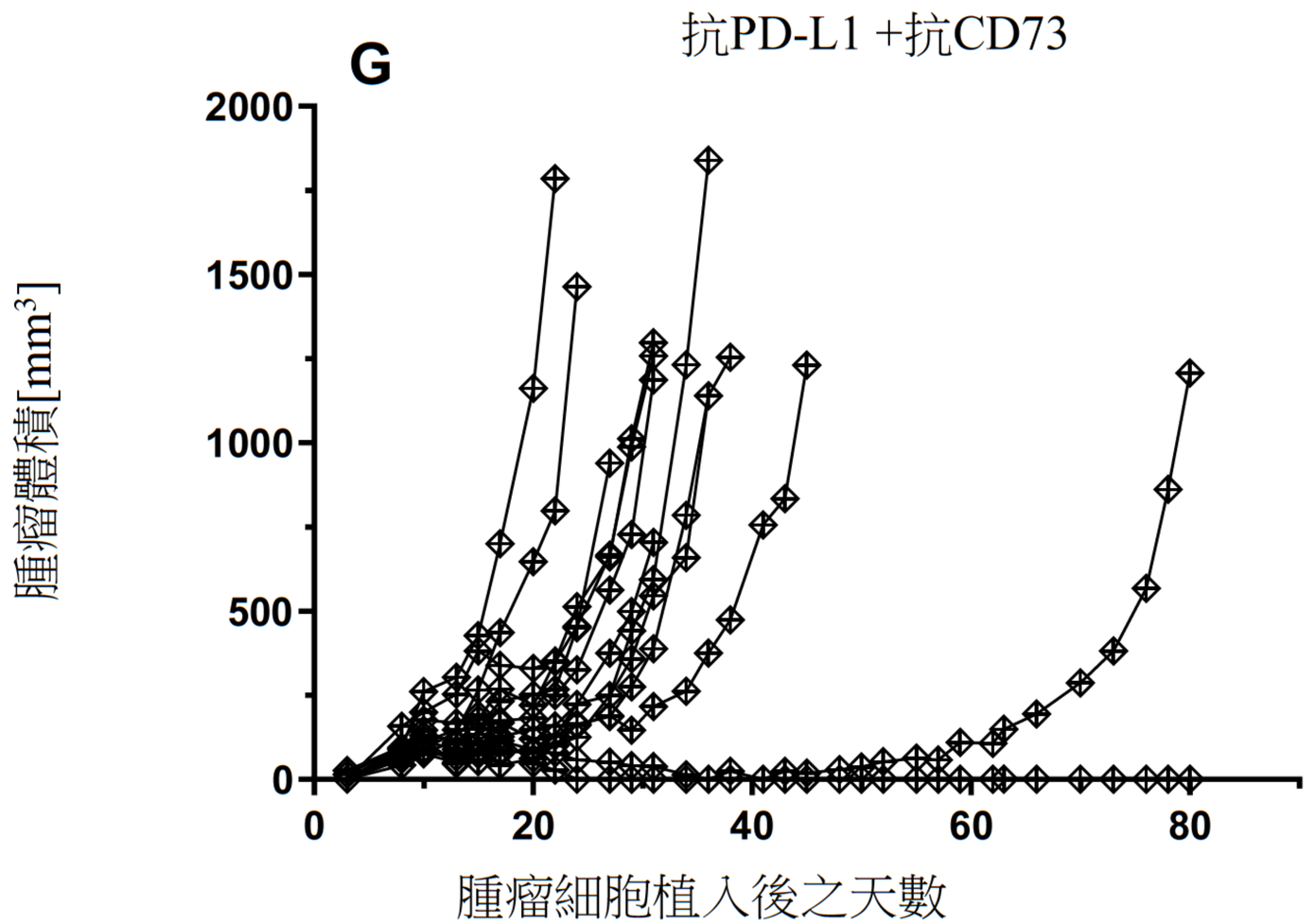

C
5FU + OHP
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數

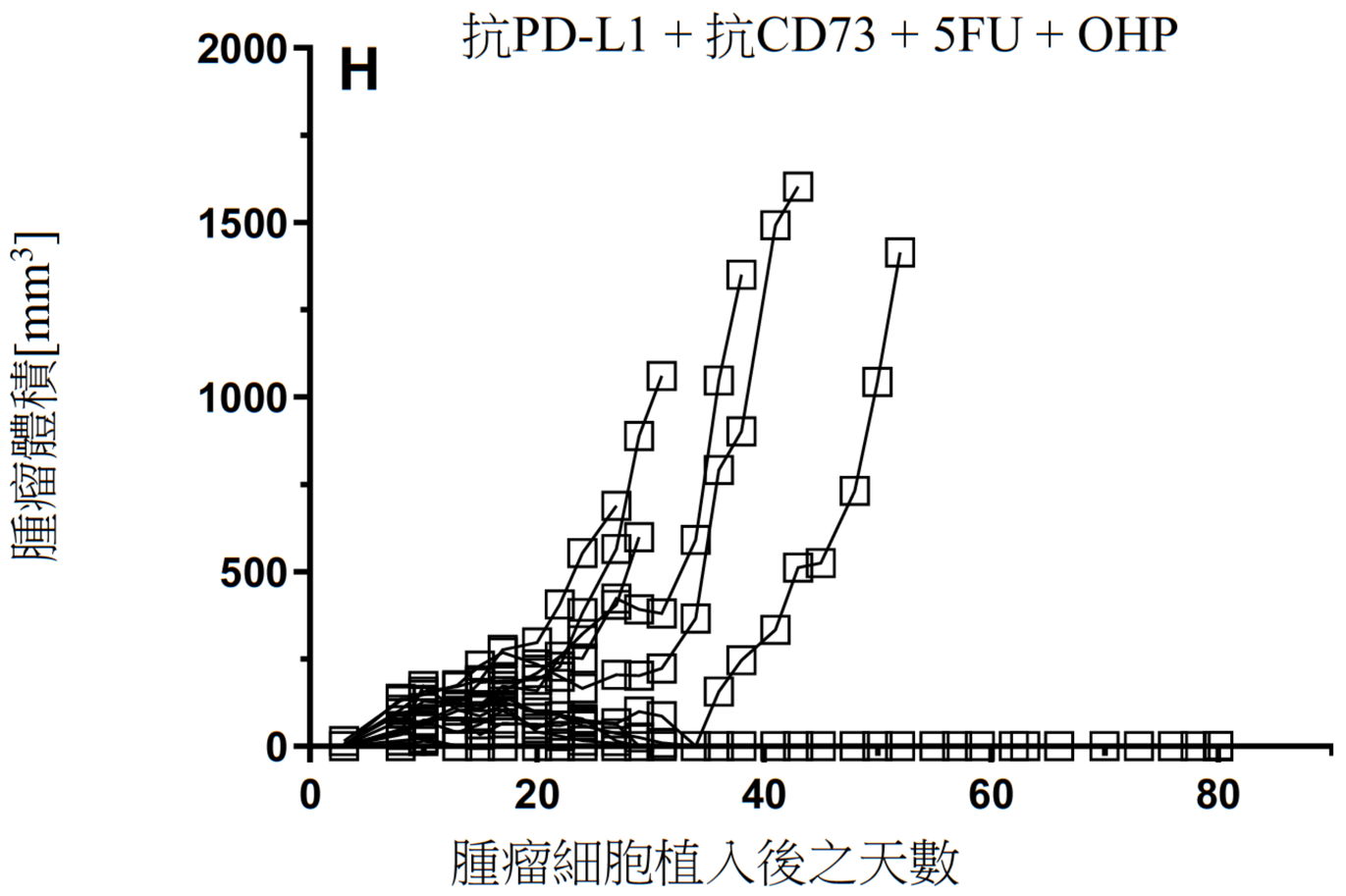

D
抗CD73
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數

【圖29A-D】


抗PD-L1 + 5FU + OHP
E
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數


抗CD73 + 5FU + OHP
F
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數

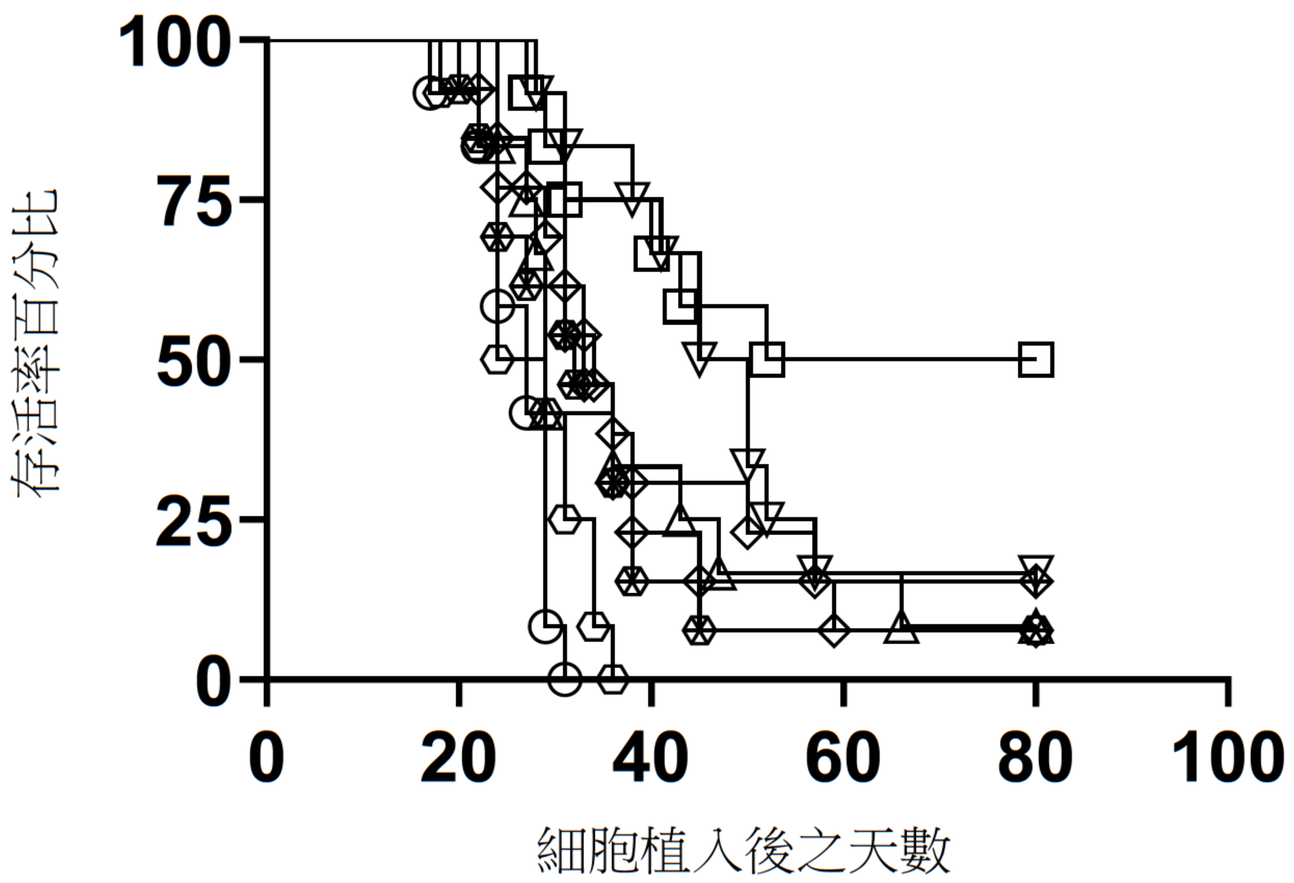

抗PD-L1 +抗CD73
G
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數


抗PD-L1 + 抗CD73 + 5FU + OHP
H
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
腫瘤細胞植入後之天數

【圖29E-H】

202102545

卡本-麥爾曲線



同型對照 + 媒劑，0/12 CR

抗PD-L1，0/13 CR

5FU + OHP, 1/12 CR

抗CD73，0/12 CR

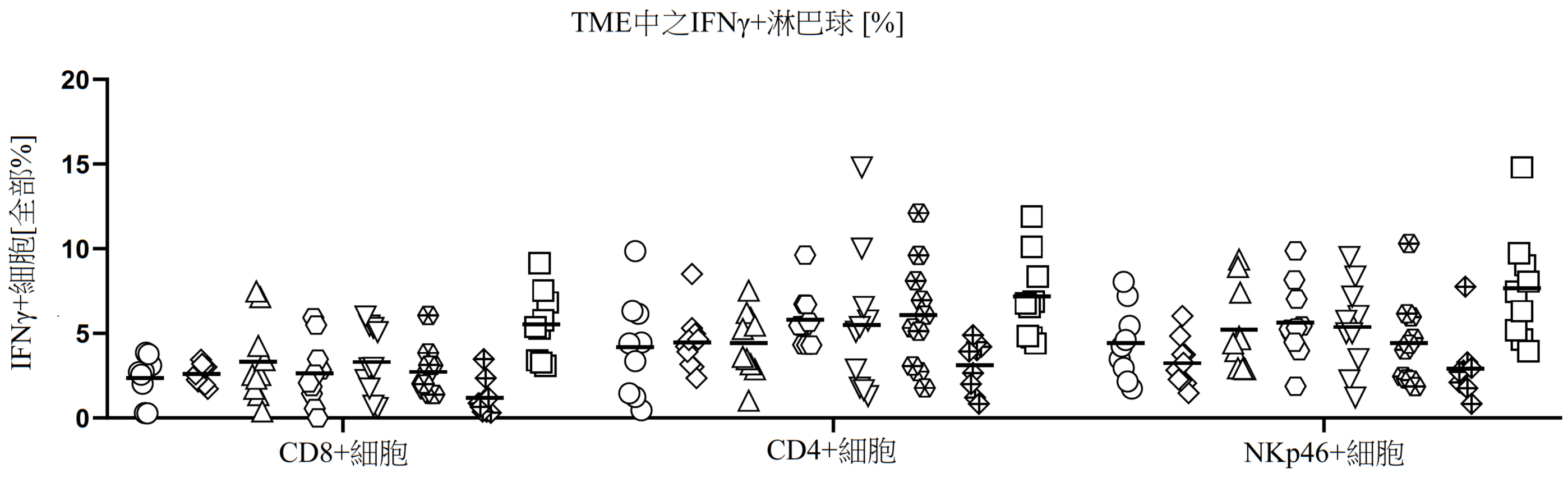
抗PD-L1 + 5FU + OHP，2/12 CR

抗CD73 + 5FU + OHP，1/13 CR

抗PD-L1 +抗CD73，1/13 CR

抗PD-L1 + 抗CD73 + 5FU + OHP，6/12 CR

【圖29I】



○ 同型對照+媒劑

◇ 抗PD-L1

△ 5FU + OHP

⬡ 抗CD73

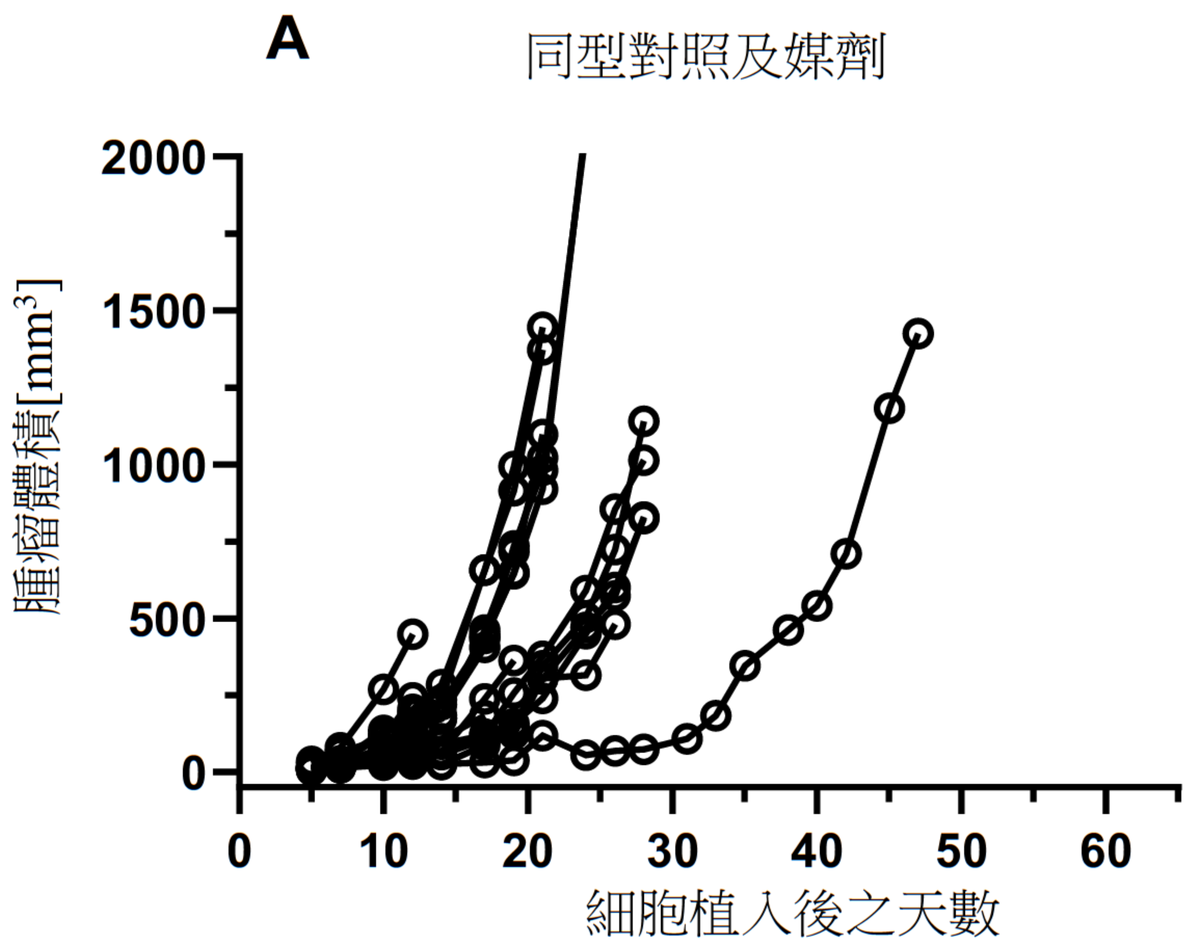
▽ 抗PD-L1 + 5FU + OHP

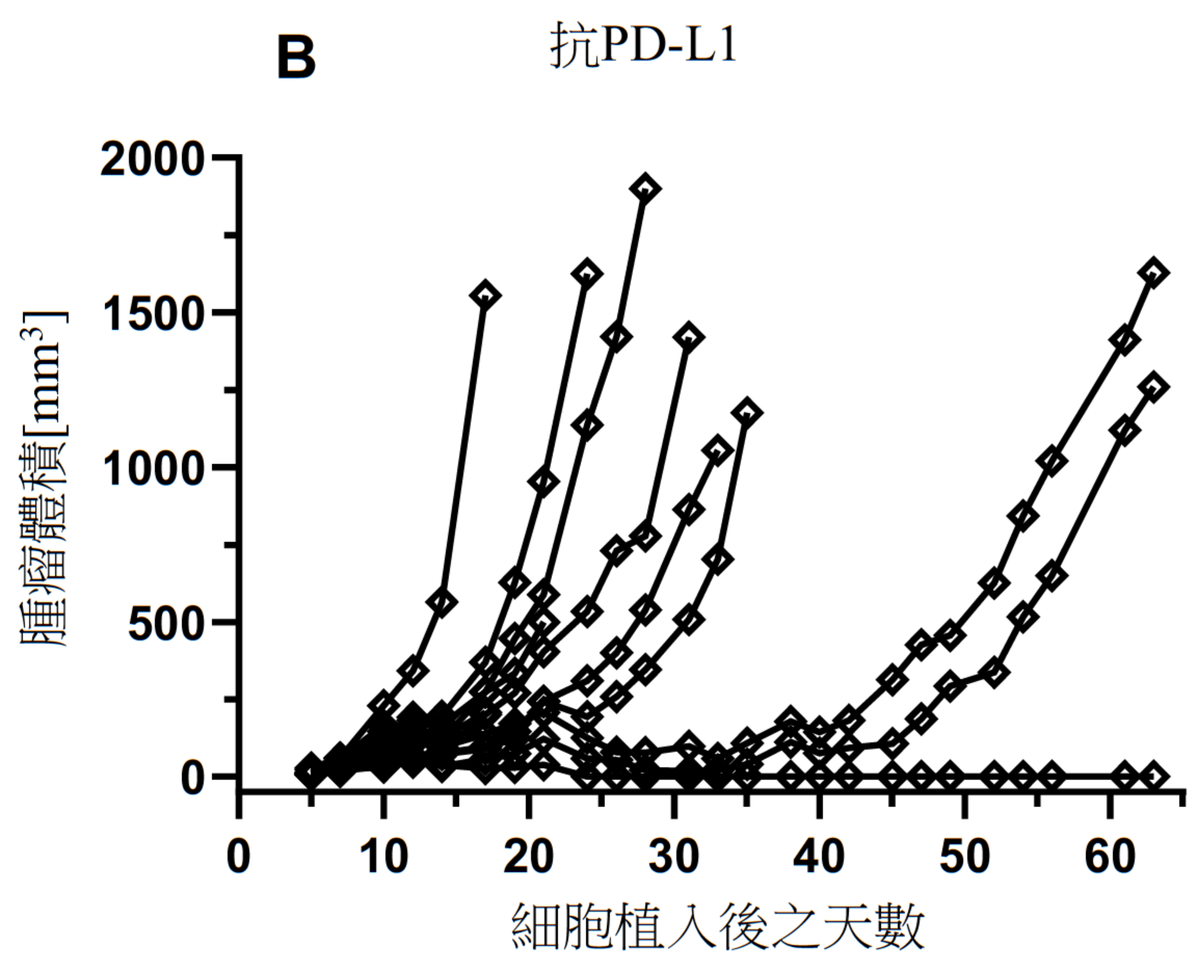
抗CD73 + 5FU + OHP

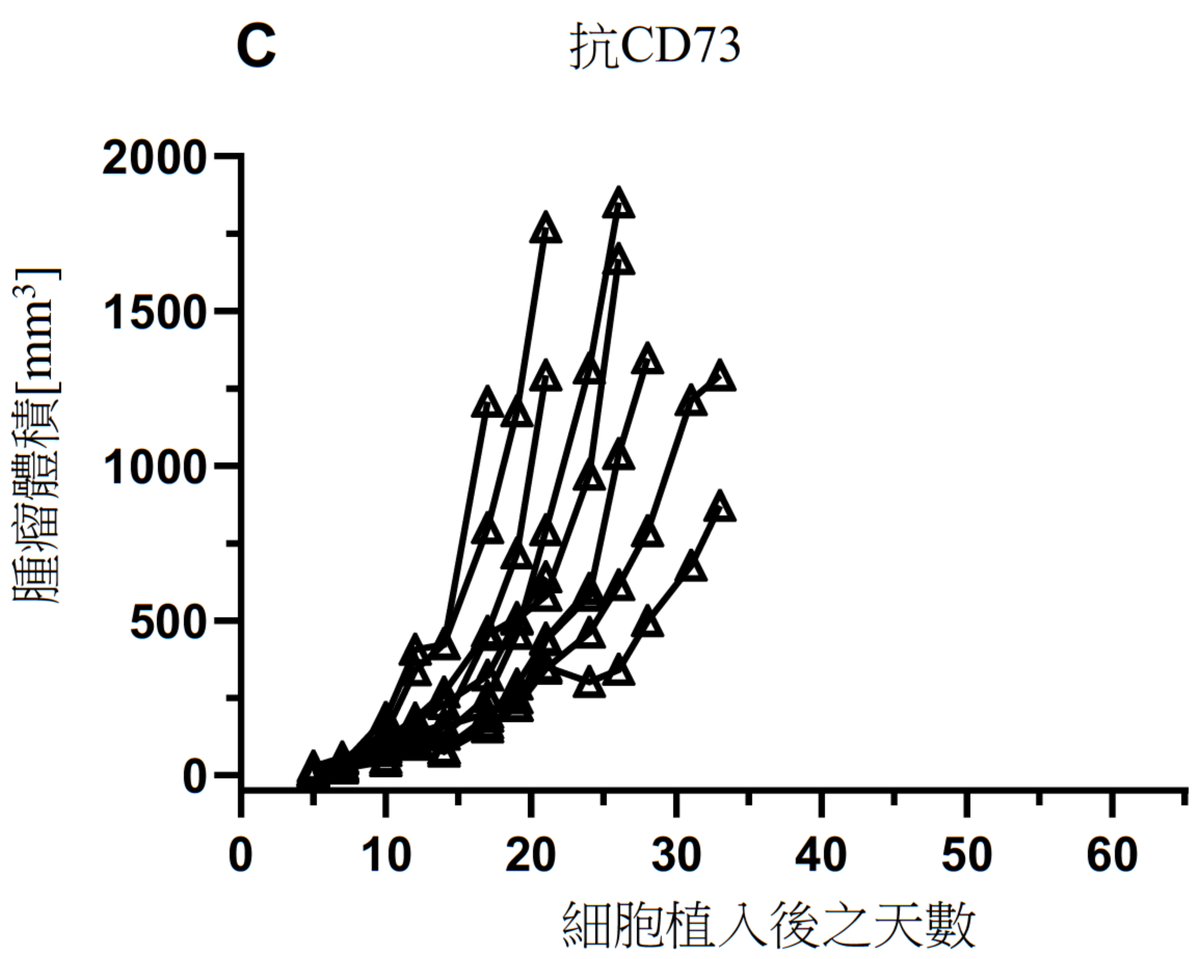
抗PD-L1 +抗CD73

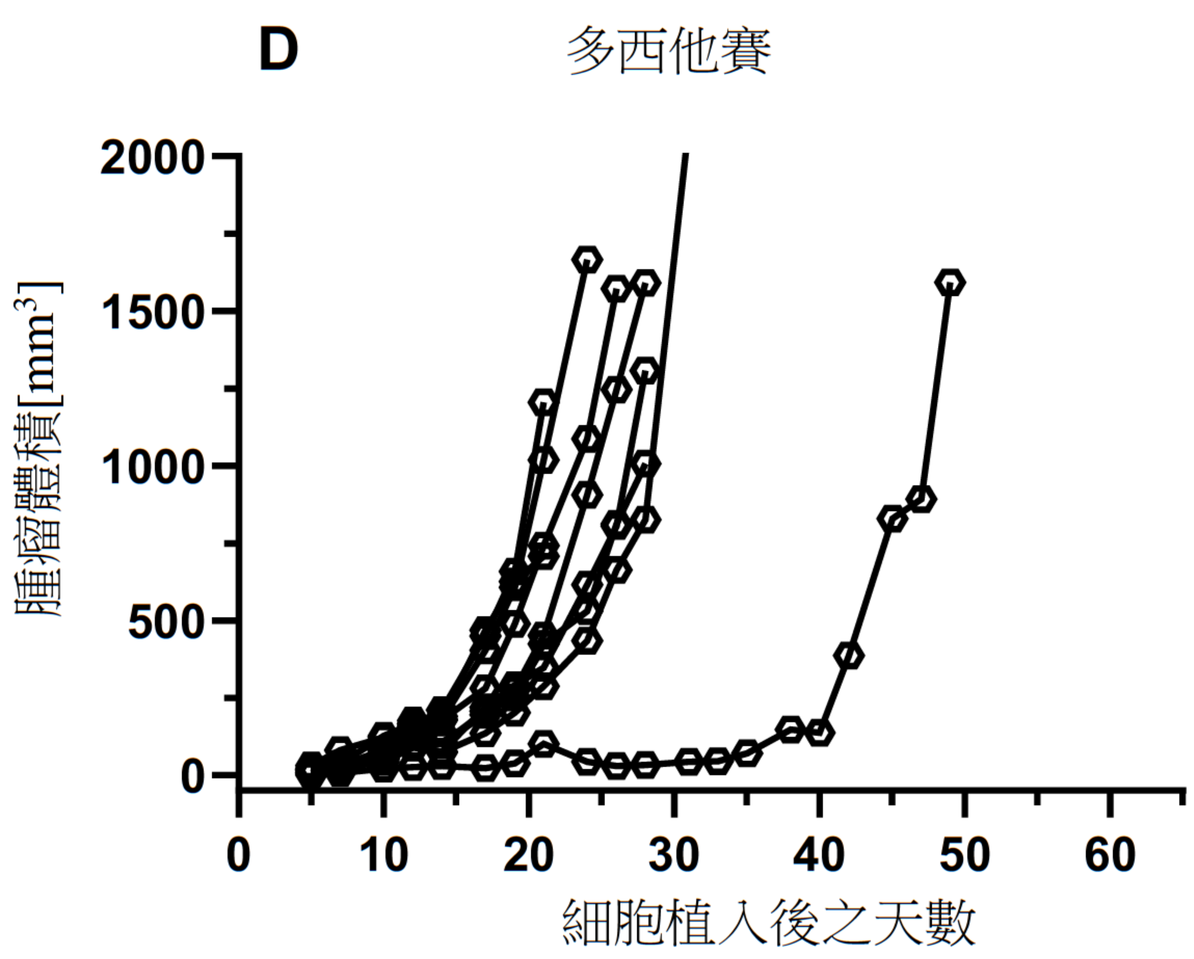
□ 抗PD-L1 +抗CD73 + 5FU + OHP

【圖30】

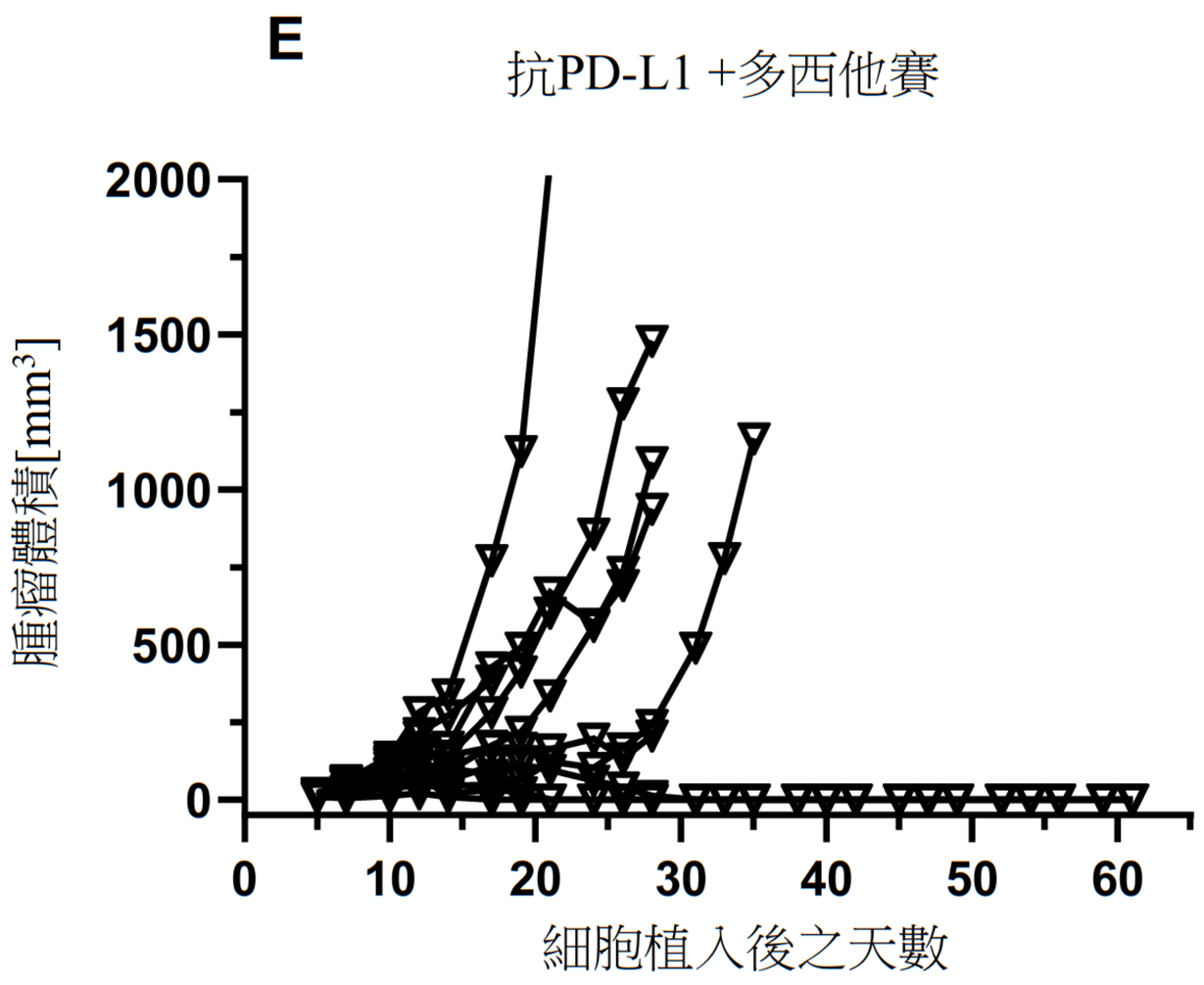

A
同型對照及媒劑
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數

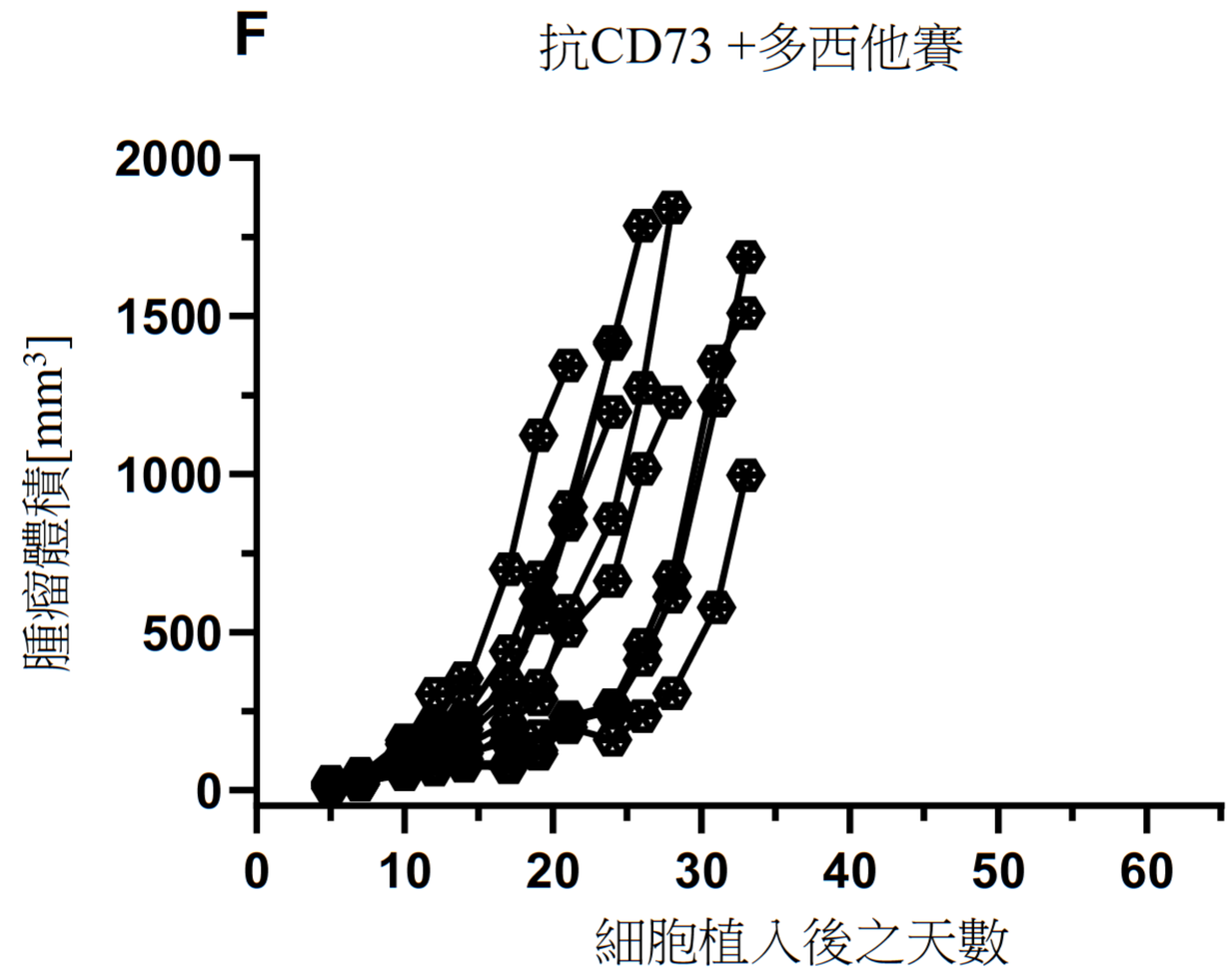

B
抗PD-L1
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數

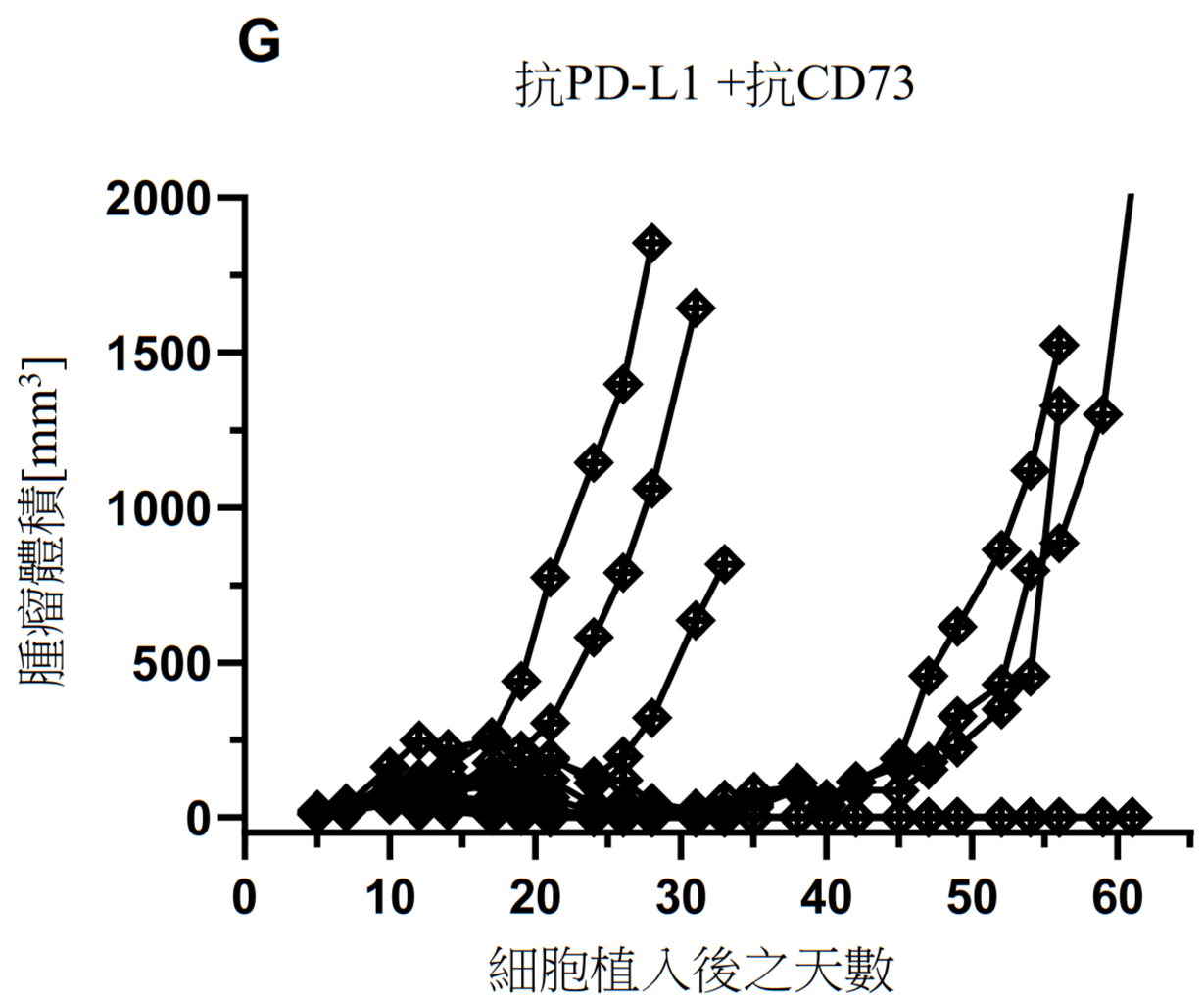

C
抗CD73
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數


D
多西他賽
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數

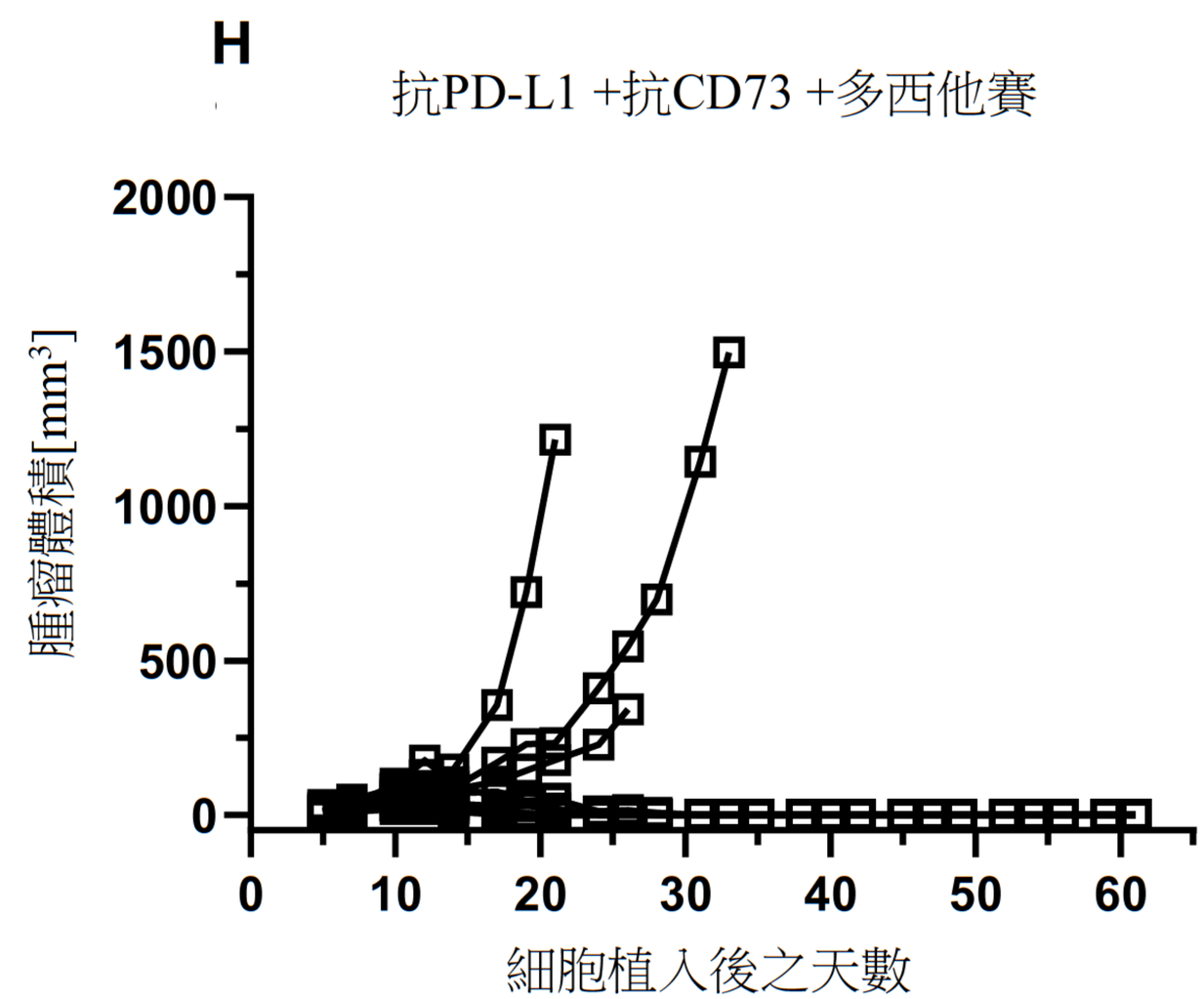
【圖31A-D】

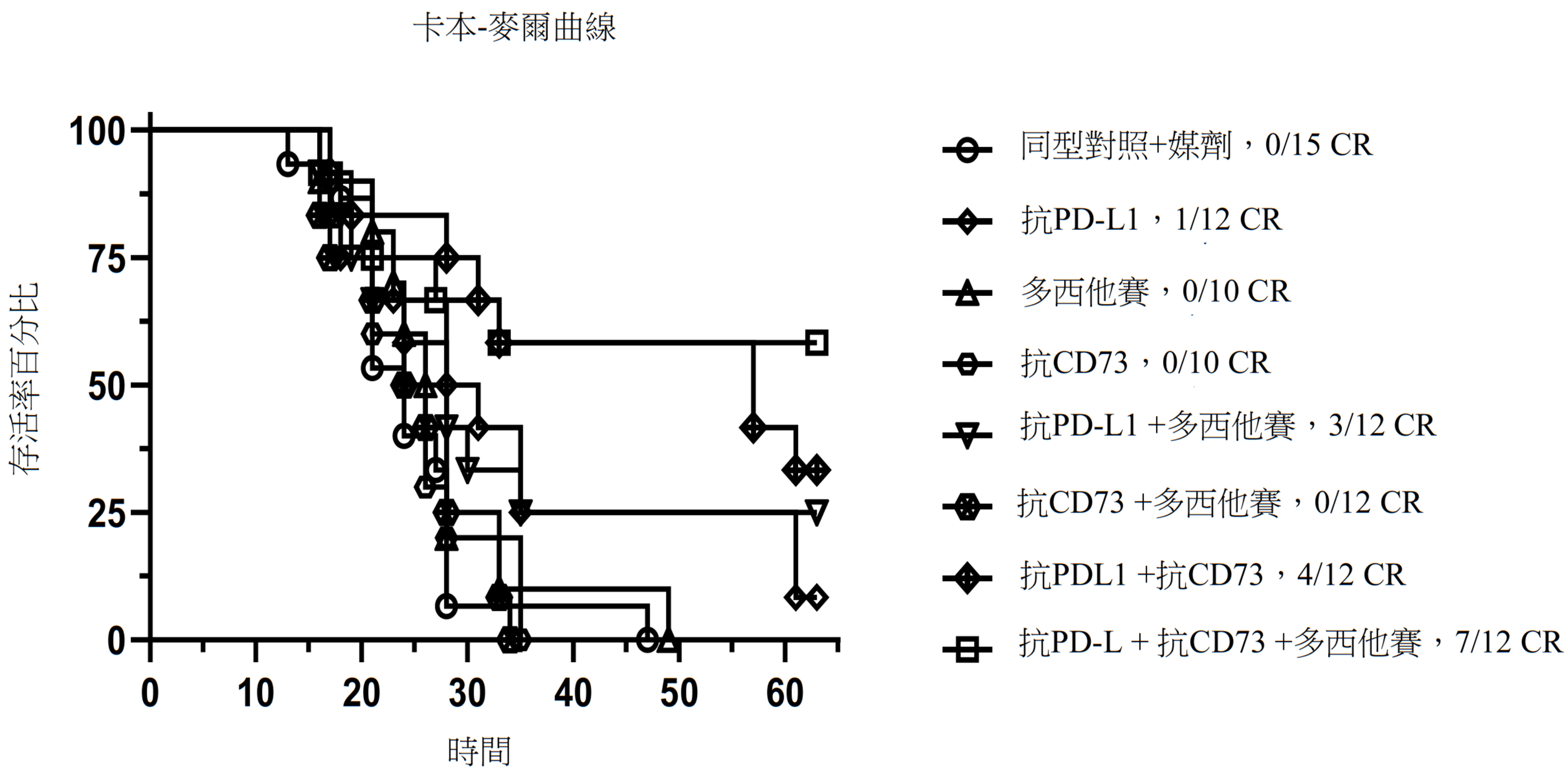

E
抗PD-L1 +多西他賽
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數


F
抗CD73 +多西他賽
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數

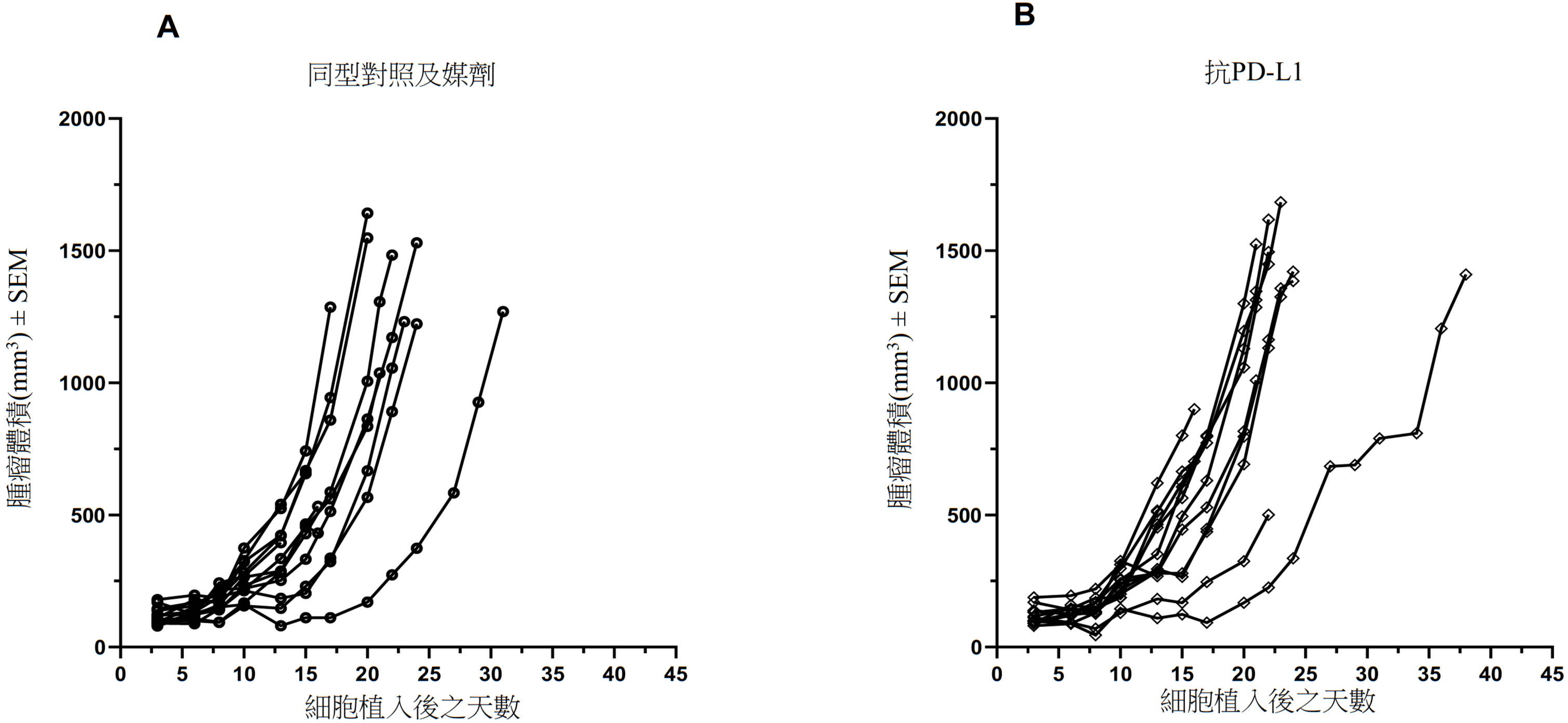

G
抗PD-L1 +抗CD73
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數

【圖31E-H】

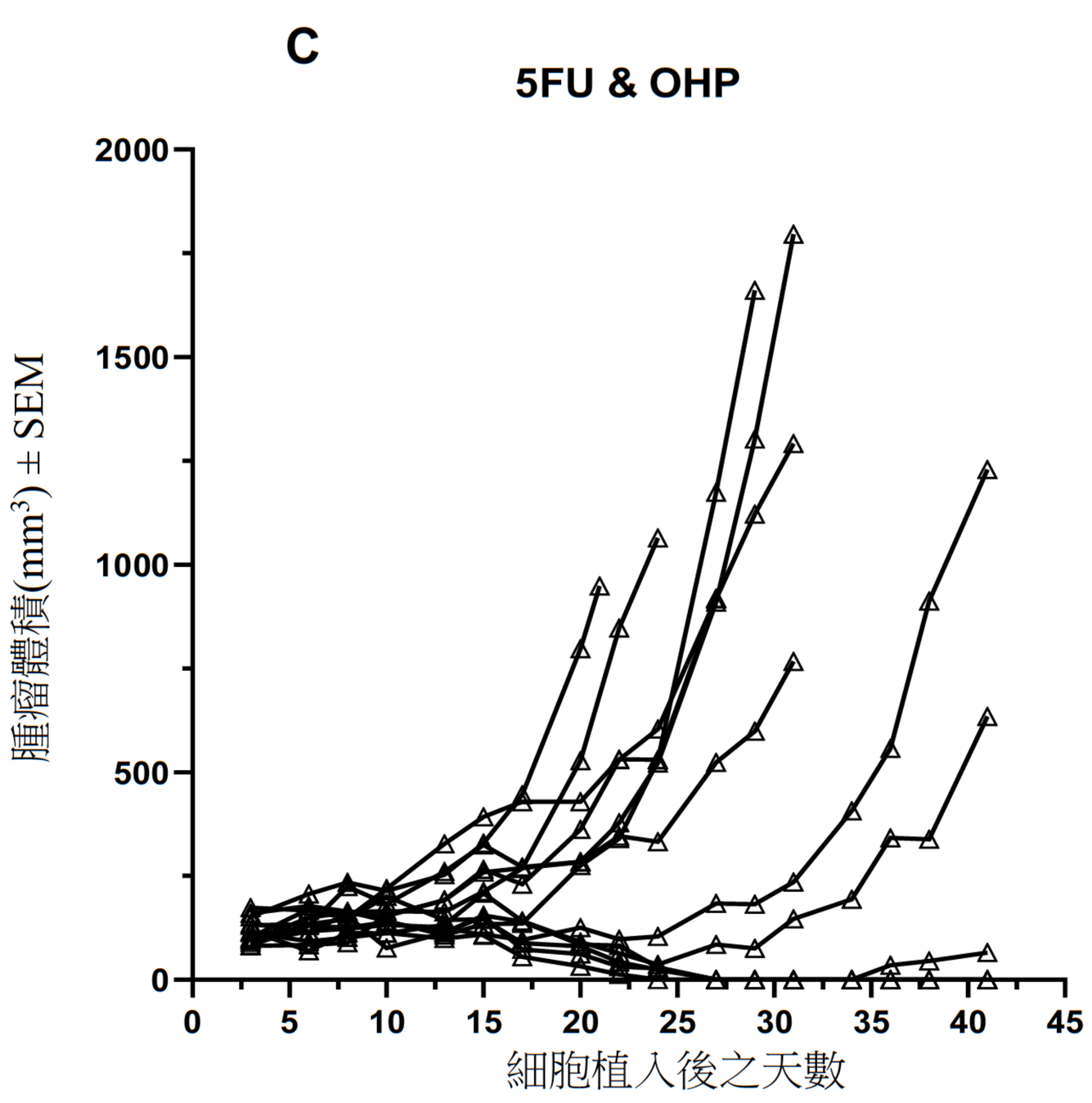

H
抗PD-L1 +抗CD73 +多西他賽
腫瘤體積[mm3]
2000
1500
1000
500
0
0
10
20
30
40
50
60
細胞植入後之天數

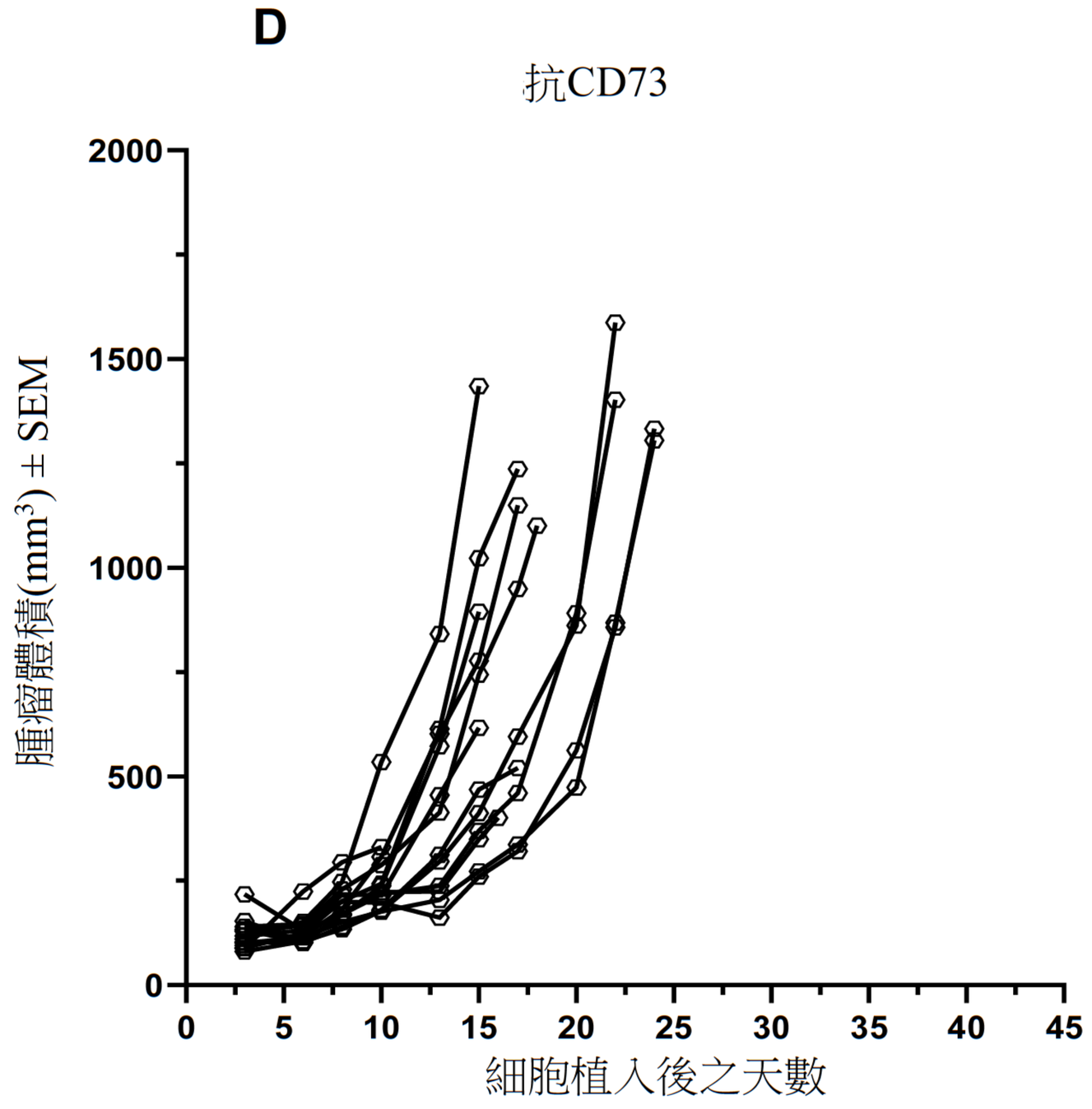

卡本-麥爾曲線
存活率百分比
100
75
50
25
0
0
10
20
30
40
50
60
時間
同型對照+媒劑，0/15 CR
抗PD-L1，1/12 CR
多西他賽，0/10 CR
抗CD73，0/10 CR
抗PD-L1 +多西他賽，3/12 CR
抗CD73 +多西他賽，0/12 CR
抗PDL1 +抗CD73，4/12 CR
抗PD-L + 抗CD73 +多西他賽，7/12 CR

【圖31I】

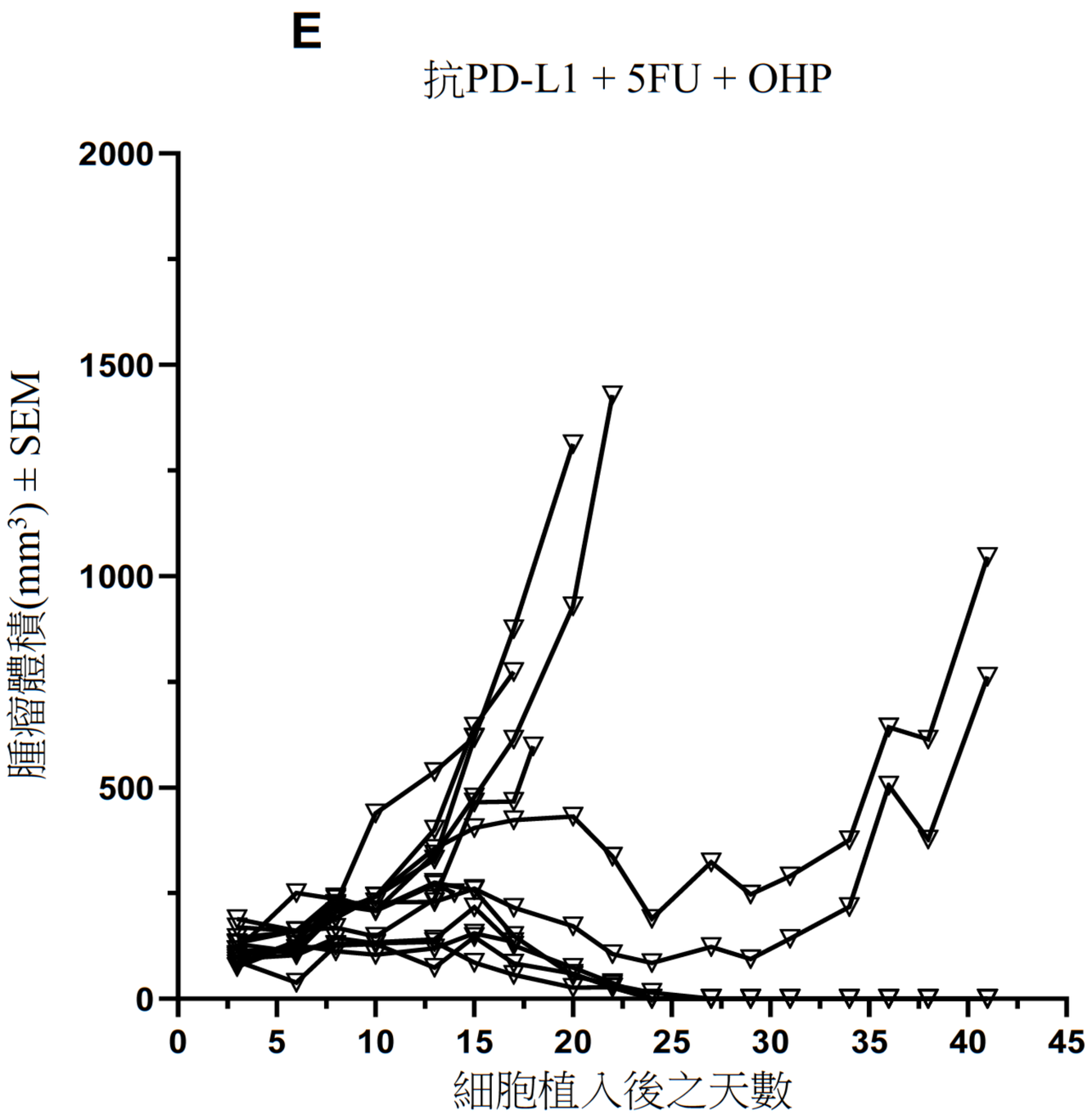

A
同型對照及媒劑
腫瘤體積(mm³) ± SEM
細胞植入後之天數
B
抗PD-L1
腫瘤體積(mm³) ± SEM
細胞植入後之天數

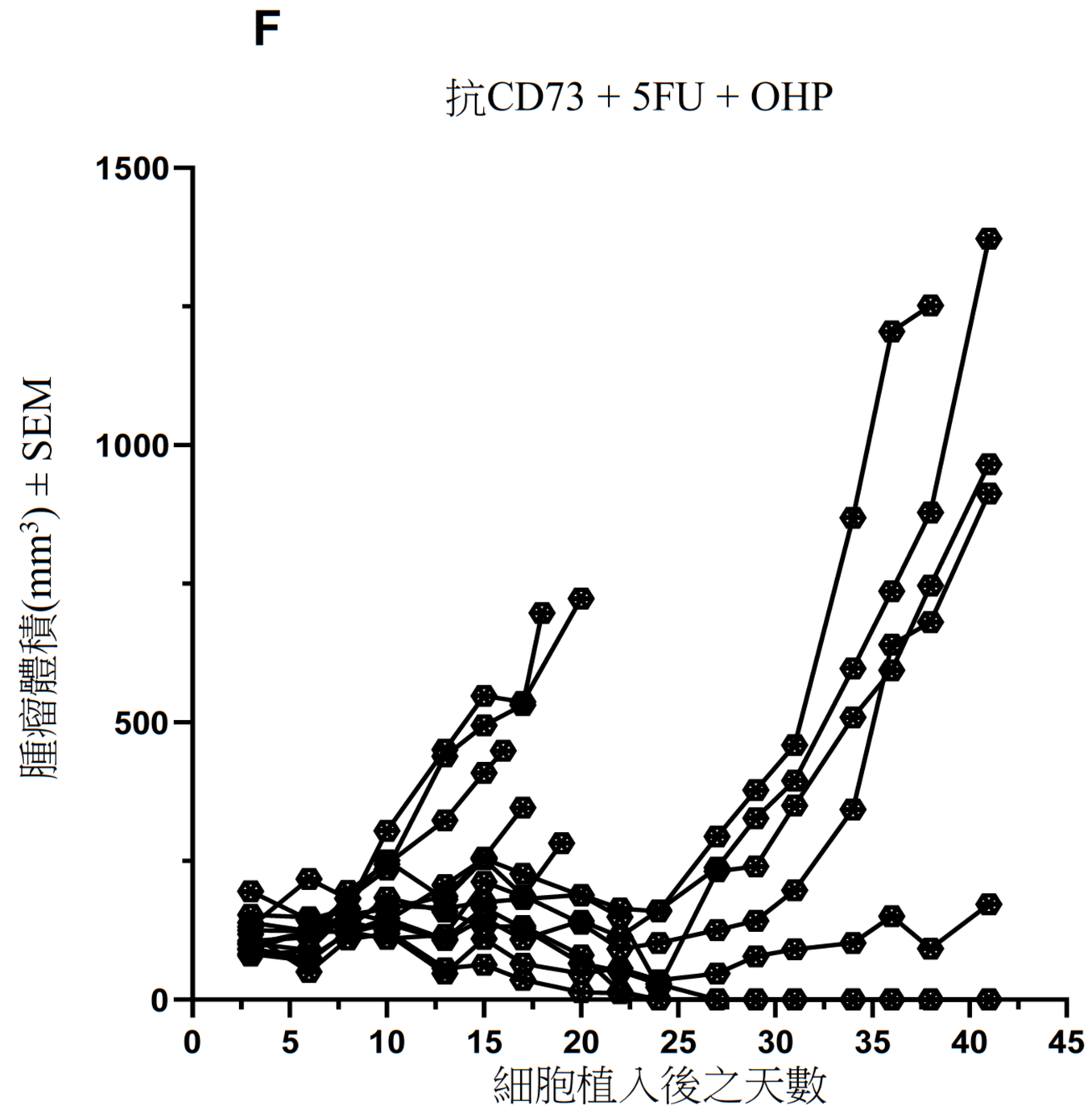
【圖32A-B】


C
5FU & OHP
腫瘤體積(mm3) ± SEM
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
細胞植入後之天數


D
抗CD73
腫瘤體積(mm3) ± SEM
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
細胞植入後之天數

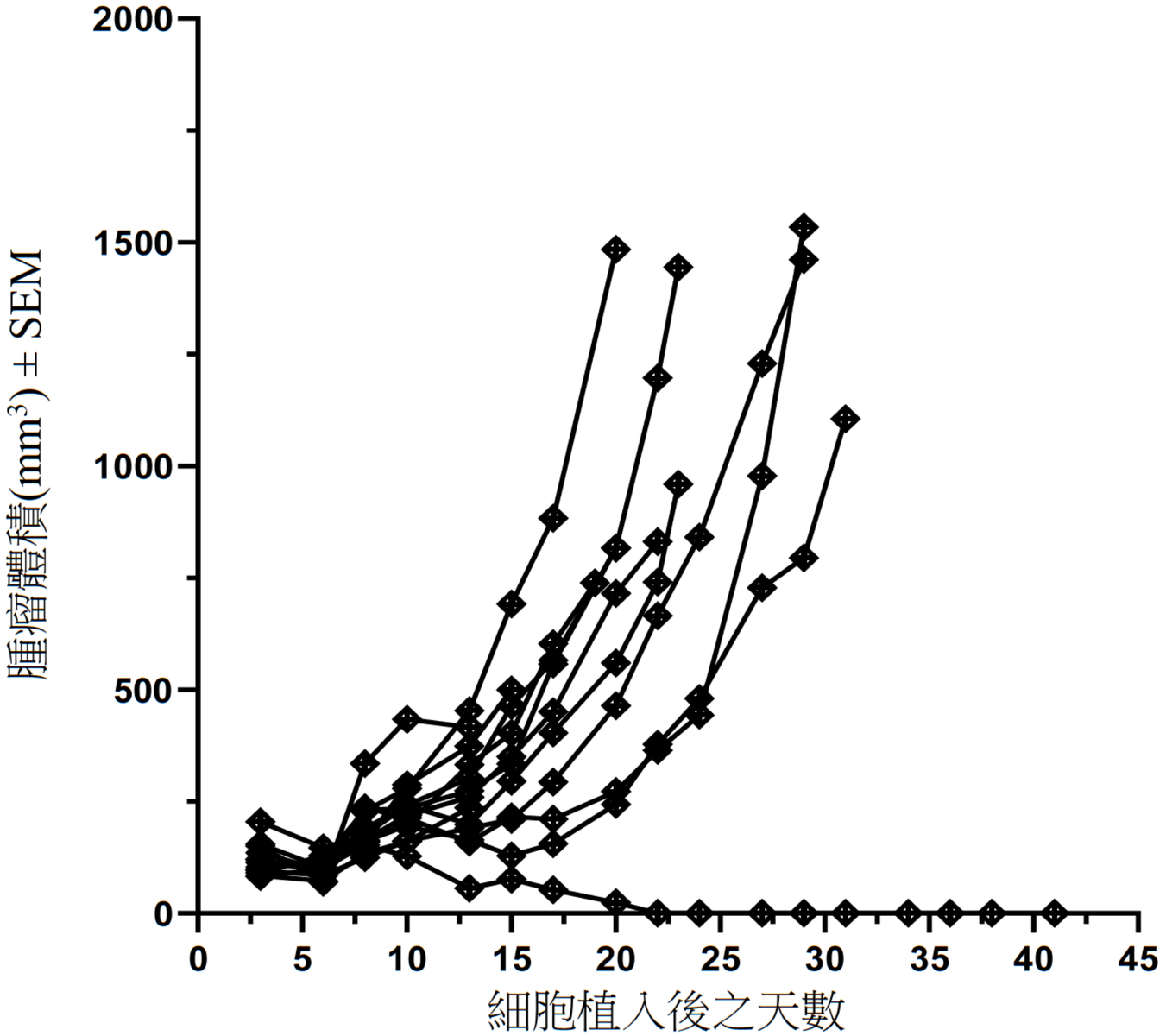
【圖32C-D】


E
抗PD-L1 + 5FU + OHP
腫瘤體積(mm³) ± SEM
2000
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
細胞植入後之天數

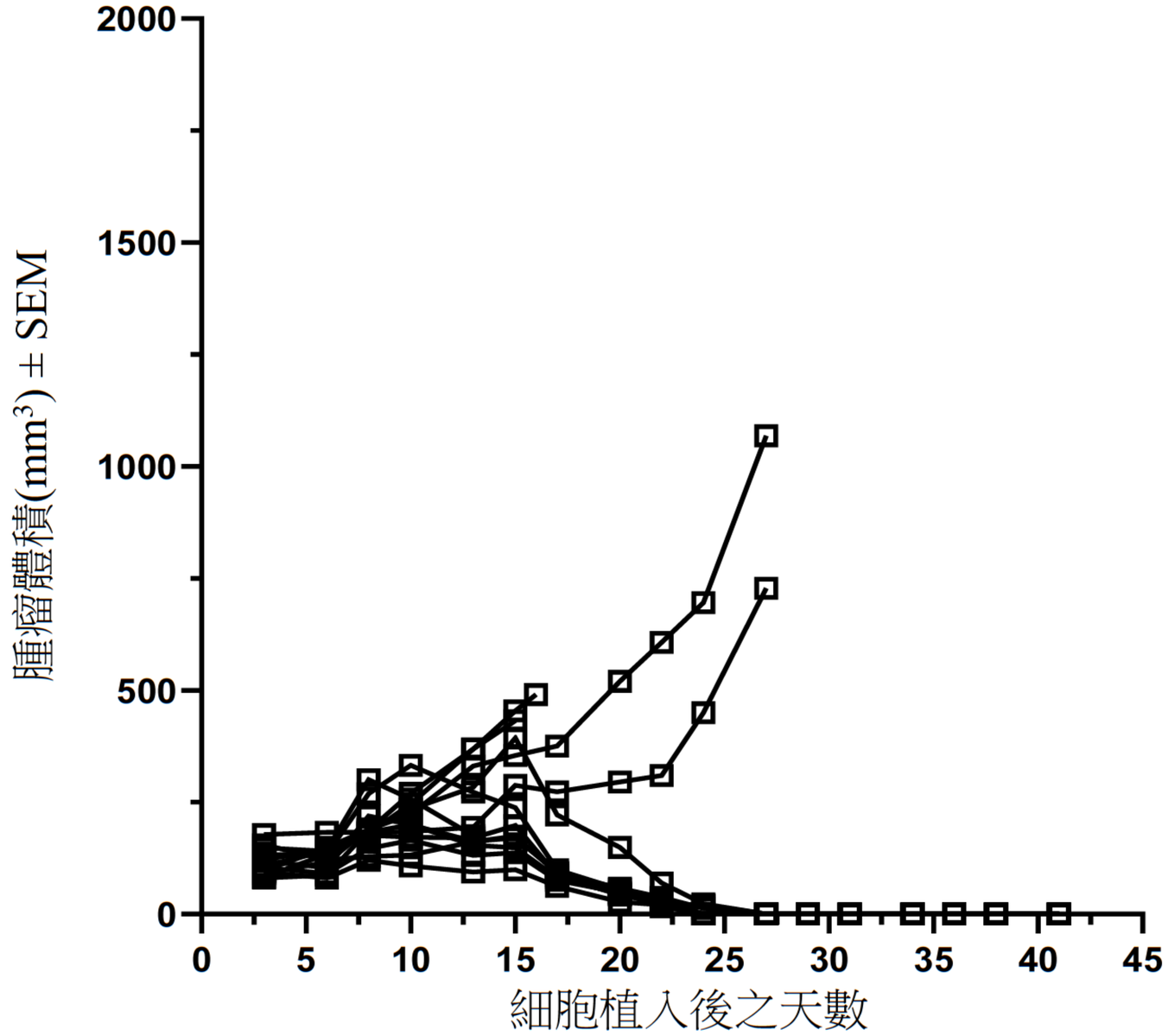

F
抗CD73 + 5FU + OHP
腫瘤體積(mm³) ± SEM
1500
1000
500
0
0 5 10 15 20 25 30 35 40 45
細胞植入後之天數

【圖32E-F】

G


抗PD-L1 + 抗CD73
腫瘤體積(mm³) ± SEM
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
細胞植入後之天數

H


抗PD-L1 +抗CD73 + 5FU + OHP
腫瘤體積(mm³) ± SEM
2000
1500
1000
500
0
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
細胞植入後之天數

【圖32G-H】