



(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 201625300 A

(43)公開日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 16 日

(21)申請案號：104117528

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 05 月 29 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2014/05/29 美國

62/004,731

(71)申請人：梅迪繆思有限公司 (英國) MEDIMMUNE LIMITED (GB)

英國

(72)發明人：史迪爾 凱斯 STEELE, KEITH (US)；瑞比拉圖 馬隆 C REBELATTO, MARLON C. (US)；布雷克 漢斯金 約翰 安德魯 BLAKE-HASKINS, JOHN ANDREW (US)；羅賓斯 保羅 B ROBBINS, PAUL B. (US)；維斯里 詹姆士 R VASSELLI, JAMES R. (US)；史都華特 羅斯 A STEWART, ROSS A. (GB)；伊布漢 瑞米 IBRAHIM, RAMY (US)；夏拉比 艾曼 SHALABI, AIMAN (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：27 項 圖式數：10 共 90 頁

(54)名稱

用於治療 HPV－陰性癌症之 PDL－1 及 PD－1 拮抗劑

ANTAGONISTS OF PDL-1 AND PD-1 FOR THE TREATMENT OF HPV-NEGATIVE CANCERS

(57)摘要

本文提供治療 HPV-陰性腫瘤之方法，其包含投與有效量之 PDL-1/PD-1 相互作用之拮抗劑(例如抗 PDL-1 或抗 PD-1 抗體或其抗原結合片段)。

Provided herein are methods of treating HPV-negative tumors comprising administering an effective amount of an antagonist of the PDL-1/PD-1 interaction (e.g., an anti-PDL-1 or anti-PD-1 antibody antigen binding fragment thereof).

指定代表圖：

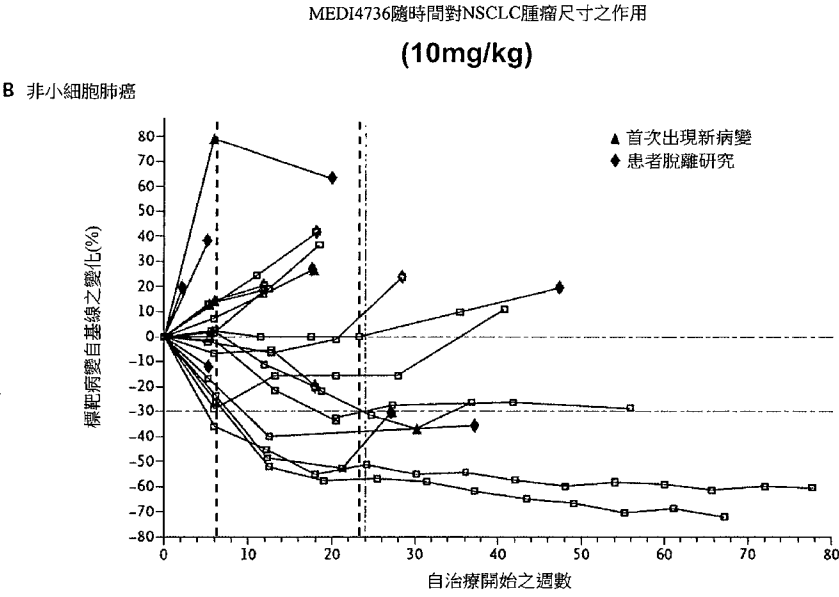


圖8

發明摘要

※ 申請案號：

104117528

A61K 39/395 (2006.01)

※ 申請日：

104.5.21

※IPC 分類：

A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療HPV-陰性癌症之PDL-1及PD-1拮抗劑

ANTAGONISTS OF PDL-1 AND PD-1 FOR THE TREATMENT OF
HPV-NEGATIVE CANCERS

● 【中文】

本文提供治療HPV-陰性腫瘤之方法，其包含投與有效量之PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑(例如抗PDL-1或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)。

● 【英文】

Provided herein are methods of treating HPV-negative tumors comprising administering an effective amount of an antagonist of the PDL-1/PD-1 interaction (e.g., an anti-PDL-1 or anti-PD-1 antibody antigen binding fragment thereof).

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（8）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

（無）

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療HPV-陰性癌症之PDL-1及PD-1拮抗劑

ANTAGONISTS OF PDL-1 AND PD-1 FOR THE TREATMENT OF
HPV-NEGATIVE CANCERS

【先前技術】

癌症依然為一種嚴重的全球健康負擔。儘管癌症治療取得進展，但對更有效及毒性較低的療法依然存在未滿足的醫學需求，尤其對於患有對現有療法具有抗性之晚期疾病或癌症的彼等患者而言。

免疫系統能夠鑑別腫瘤相關抗原且去除表現其之癌細胞。此腫瘤免疫監督或腫瘤免疫編輯的過程在預防且對抗腫瘤生長中起重要作用，且浸潤腫瘤之淋巴細胞且更尤其細胞毒性T細胞的含量與多種癌症中的改良預後有關。因此，提高免疫反應可提供控制腫瘤之方法。

近期研究表明免疫路徑之顛覆(稱為免疫檢查點，其通常用來調和T細胞介導之免疫反應且控制自體免疫)提供使腫瘤能夠逃避宿主免疫反應之常用機制。因此，瞭解免疫檢查點路徑已得到大量關注以期望將此瞭解轉換成下一代免疫刺激藥物。一種T細胞抑制檢查點路徑經由程式化死亡-1 (PD-1，CD279)及其配位體程式化死亡配位體-1 (PDL-1，CD274，B7-H1)傳導信號。

PD-1/PDL-1路徑被認為主要用於藉由限制慢性發炎、感染及癌症期間周邊的T細胞活性來限制自體免疫。此路徑被認為傳遞主要調節T細胞針對腫瘤細胞之效應子階段的抑制信號且參與腫瘤生長及進展。

PD-1表現在經活化T細胞及調節性T細胞、NK-T細胞、B細胞及

經活化單核細胞上。在正常組織中，PDL-1表現在T細胞、B細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞、間質幹細胞、骨髓衍生之肥大細胞以及各種非造血細胞上。PDL-1亦由腫瘤表現且作用於多個位點以輔助腫瘤逃避宿主免疫系統之偵測及去除。PDL-1以高頻率表現在大量癌症中。在一些癌症中，PDL-1之表現與降低之存活及不利預後有關。

阻斷PD-1與PDL-1之間的相互作用的抗體能夠降低PDL-1依賴性免疫抑制作用且提高活體外抗腫瘤T細胞之細胞毒活性，且此等抗體中的一些(例如MEDI4736)正研究作為癌症療法。

數種類型之癌症與人類乳頭狀瘤病毒(HPV)有關，且PD-1之表現已展示在自患有HPV相關癌症之患者分離的浸潤腫瘤之淋巴細胞上上調。此外，已展示PDL-1之表現在HPV相關癌症中增加。參見例如 Pike S.L. 等人，Cancer Research, 73: 1733 (2013); Pai S.I, OncoImmunology, 2(5):e24065-1 (2013)。

數種抗體療法之功效已展示與抗原表現量相關。舉例而言，Herceptin®(曲妥珠單抗(trastuzumab))結合於HER2蛋白，且Herceptin®之功效試驗的資料展示有利的治療作用主要限於具有最高HER2蛋白表現量之患者。將HER2過度表現程度視為治療作用之預測因子，且Herceptin®尤其指定用於過度表現HER2之癌症。

因此，鑒於治療癌症之需求高度未滿足，研究了PD-1拮抗劑(例如阻斷PD-1與PDL-1之相互作用的抗體)治療HPV-陽性及HPV-陰性癌症之能力以判定HPV-陽性腫瘤狀態是否為治療功效之預測因子。

【發明內容】

本文提供治療HPV-陰性癌症之方法。

在一些情況下，治療癌症之方法包含投與患有癌症之人類患者PDL-1拮抗劑，其中該癌症為HPV-陰性的。在一些情況下，PDL-1拮抗劑為抗PDL-1抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，PDL-1拮抗

劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段)抑制PDL-1與PD-1之相互作用。在一些情況下，PDL-1拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段)提高了對HPV-陰性癌症之免疫反應。

在一些情況下，治療癌症之方法包含投與患有癌症之人類患者PD-1拮抗劑，其中該癌症為HPV-陰性的。在一些情況下，PD-1拮抗劑為抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在一些情況下，PD-1拮抗劑(例如抗PD-1抗體或其抗原結合片段)抑制PDL-1與PD-1之相互作用。在一些情況下，PD-1拮抗劑(例如抗PD-1抗體或其抗原結合片段)提高了對HPV-陰性癌症之免疫反應。

在一些情況下，治療癌症之方法包含投與患有癌症之人類患者PDL-1與PD-1之相互作用的拮抗劑，其中癌症為HPV-陰性的。

在一些情況下，拮抗劑為MEDI4736或其抗原結合片段。

在一些情況下，方法進一步包含判定癌症是否為HPV-陰性的。

在一些情況下，投藥降低腫瘤生長。在一些情況下，投藥降低腫瘤尺寸。在一些情況下，投藥使腫瘤尺寸降低至少25%。在一些情況下，在第一次投與拮抗劑約12週內，投藥使腫瘤尺寸降低至少25%。

在一些情況下，投藥產生約100至約2,500 d·μg/mL之AUC (τ)。在一些情況下，投藥產生約15至約350 μg/mL之C_{max}。

在一些情況下，MEDI4736或其抗原結合片段之半衰期為約5至約25天。在一些情況下，MEDI4736或其抗原結合片段之清除率為約1-10毫升/天/公斤。

在一些情況下，投與約0.1、約0.3、約1、約3、約10或約15 mg/kg MEDI4736或其抗原結合片段。在一些情況下，投與約0.1 mg/kg MEDI4736或其抗原結合片段。在一些情況下，投與約0.3 mg/kg MEDI4736或其抗原結合片段。在一些情況下，投與約1 mg/kg

MEDI4736或其抗原結合片段。在一些情況下，投與約3 mg/kg
MEDI4736或其抗原結合片段。在一些情況下，投與約10 mg/kg
MEDI4736或其抗原結合片段。在一些情況下，投與約15 mg/kg
MEDI4736或其抗原結合片段。

在一些情況下，約每14到21天重複投藥。在一些情況下，約每14天重複投藥。

在一些情況下，腫瘤尺寸降低或腫瘤生長降低，且隨後約每2個月投與MEDI4736或其抗原結合片段作為維持療法。

在一些情況下，投藥產生部分反應。在一些情況下，投藥產生完全反應。

在一些情況下，癌症為頭頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)。在一些情況下，癌症為口咽鱗狀細胞癌。

在一些情況下，腫瘤為至少一種化學治療劑難治癒的。

【圖式簡單說明】

圖1展示用每兩週(Q2W)靜脈內(IV)投與之MEDI4736進行之治療的時間表。在6、12及16週後量測免疫相關之反應標準(irRC)，隨後每8週量測。

圖2A展示該研究之劑量增大及劑量遞增部分的研究流程圖。研究之劑量增大部分使用兩週給藥時程(Q2W)及三週給藥時程(Q3W)進行。在研究之遞增部分中評估患有非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤及其他腫瘤之患者；2B展示增大部分之腫瘤類型。

圖3展示在研究之劑量遞增階段期間以0.1 mg/kg或0.3 mg/kg投與MEDI4736 (每2週)後藥物動力學資料之概述。「AUC」=曲線下面積；「Cmax」=最大觀察濃度。

圖4展示在研究之劑量遞增階段期間在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg或1 mg/kg MEDI4736 (每2週)之患者中觀察到的MEDI4736隨時間變化

之濃度。

圖5展示在研究之劑量遞增階段期間在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg或1 mg/kg MEDI4736 (每2週)之患者中觀察到的隨時間變化之標靶接合。「LLOQ」=定量下限。

圖6展示在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg或1 mg/kg MEDI4736之患有非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤或結腸直腸癌(CRC)之患者中觀察到的MEDI4736之臨床活性。最佳反應表徵為穩定疾病(SD)、進行性疾病(PD)、部分反應(PR)或不可評估(NE)。

圖7展示MEDI4736對接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg MEDI4736之患者之腫瘤尺寸的作用。

圖8展示10 mg/kg MEDI4736對NSCLC腫瘤之作用。

圖9展示10 mg/kg對頭頸(SCCHN)腫瘤中HPV-陽性(#)及HPV-陰性鱗狀細胞癌的作用。9A展示隨時間自基線之變化，且9B展示在任何時間點在各患者中觀察到的基線的最佳變化。

圖10展示用MEDI4736治療並追蹤24個月之個體的結果。反應率基於HPV狀態及/或PDL1狀態呈現。

【實施方式】

本文提供治療HPV-陰性癌症之方法。所提供之方法包括投與有效量之一或多種PD-1與PDL-1之相互作用的拮抗劑。

I. 定義

應注意，術語「一(a/an)」實體係指一或多個該實體；例如，「一種抗PDL-1抗體」應理解為表示一或多種抗PDL-1抗體。因此，術語「一」、「一或多」及「至少一」在本文中可互換使用。

術語「抑制」、「阻斷」及「抑止」在本文中可互換使用且指任何統計學上顯著之生物活性降低，包括完全阻斷活性。舉例而言，「抑制」可指生物活性降低至少10%、或至少20%、或至少30%、或

至少40%、或至少50%、或至少60%、或至少70%、或至少80%、或至少90%、或約100%。因此，當術語「抑制」或「抑止」用於描述例如PD-1及/或PDL-1表現對T細胞及/或T細胞介導之細胞溶解活性的作用時，該術語係指例如拮抗劑(諸如抗PD-1抗體及/或抗PDL1抗體)統計學上顯著降低拮抗劑所結合之抗原的活性的能力。舉例而言，術語抑制或阻斷可用於指相對於未處理細胞群體(對照物)中的表現及/或T細胞介導之細胞溶解活性，在活體外或活體內抗PDL-1抗體及/或抗PD1抗體降低PDL-1或PD1之表現的能力及/或該抗體提高T細胞介導之細胞溶解活性的能力。術語抑制或阻斷在本文中亦用以指拮抗劑(例如抗PDL-1或抗PD1抗體或其抗原結合片段)降低PDL-1與PD-1相互作用(亦即結合於PD-1)之能力的能力。

如本文所用，術語「抑制效應細胞(諸如T細胞)之活化」或「抑止效應細胞(諸如T細胞)之活化」係指相對於在拮抗劑抗體不存在下表現表面抗原之效應細胞(例如T細胞)之活化，本文所揭示之組合物(如抗PD1抗體及/或抗PDL-1抗體)統計學上顯著降低該效應細胞之活化的能力。在一個實施例中，T細胞或表現表面抗原之其他效應細胞的活化在細胞與拮抗劑抗體接觸時相對於在拮抗劑抗體不存在下量測之活化，降低至少10%、或至少20%、或至少30%、或至少40%、或至少50%、或至少60%、或至少70%、或至少80%、或至少90%、或約100%。

效應細胞活化可使用此項技術中已知之量測例如表面標記物表現、胞內信號傳導、細胞分裂速率、細胞溶解活性及/或細胞激素產生的技術分析。

術語「抗體」意謂經由免疫球蛋白分子可變區內之至少一個抗原識別位點識別且特異性結合於標靶(諸如蛋白質、多肽、肽、碳水化合物、聚核苷酸、脂質或上述各者之組合)的免疫球蛋白分子。如

本文所用，術語「抗體」涵蓋完整多株抗體、完整單株抗體、抗體片段(諸如Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段)、單鏈Fv(scFv)突變體、多特異性抗體(諸如由至少兩種完整抗體產生之雙特異性抗體)、嵌合抗體、人類化抗體、人類抗體、包含抗體之抗原決定部分的融合蛋白，及包含抗原識別位點的任何其他經修飾之免疫球蛋白分子，只要該等抗體展現所需生物活性即可。抗體可分別基於稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之免疫球蛋白之重鏈恆定域的身分，而具有免疫球蛋白之五個主要類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，或其亞類(同型)(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1及IgA2)。免疫球蛋白之不同類別具有不同且熟知之次單元結構及三維構型。抗體可為裸抗體或結合於其他分子(諸如毒素、放射性同位素等)以形成抗體藥物結合物(ADC)。

術語「抗體」或「免疫球蛋白」在本文中可互換使用且包括整個抗體及其任何抗原結合片段或單鏈。典型抗體包含藉由二硫鍵互連之至少兩條重(H)鏈及兩條輕(L)鏈。各重鏈包含重鏈可變區(本文中縮寫為VH)及重鏈恆定區。重鏈恆定區包含3個域CH1、CH2及CH3。各輕鏈包含輕鏈可變區(本文中縮寫為VL)及輕鏈恆定區。輕鏈恆定區包含一個域，CL。VH及VL區可進一步再分為與較為保守之區(稱作構架區(FW))交替之高變區(稱作互補決定區(CDR))。各VH及VL由三個CDR及四個FR構成，且胺基末端至羧基末端按以下順序排列：FW1、CDR1、FW2、CDR2、FW3、CDR3、FW4。重鏈及輕鏈之可變區含有與抗原相互作用之結合域。該等抗體之恆定區可介導免疫球蛋白與宿主組織或因子(包括免疫系統之各種細胞(例如效應細胞)及經典補體系統之第一組分(C1q))的結合。本發明之例示性抗體包括典型抗體scFv及其組合，其中例如scFv共價連接於(例如經由肽鍵或經由化學連接子)典型抗體之重鏈及/或輕鏈之N端，或插入典型抗體之重鏈及/或輕鏈中。本文中之另一例示性「抗體」包括融合蛋白，其包

含抗體部分及包含抗原識別位點之任何其他經修飾免疫球蛋白分子。出於本發明之目的，術語抗體亦涵蓋含有免疫球蛋白衍生、天然存在及/或合成之胺基酸序列的Fc融合蛋白(例如肽體)，其結合於欲靶向之相關細胞上的表現物(例如細胞表面免疫檢查點抗原，諸如PD-1L)。

片語「抗原結合片段」係指完整抗體之一部分及/或指完整抗體之抗原決定可變區。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。

在特定實施例中，根據所揭示方法使用之抗體具有降低之效應功能。在一些實施例中，抗體在負責效應功能之Fc區中含有突變，諸如國際申請公開案第WO09/100309號、第WO06/076594號、第WO06/053301號、第WO06/047350號；及第WO99/58572號；美國申請公開案第6,737,056號及第5,624,821號，及美國申請公開案第US 2010/0166740號及第2006/0134709號中所述之一或多種突變，其各自之內容以全文引用的方式併入本文中。「降低之效應功能」指與對照(例如具有野生型Fc區之多肽)相比，特定效應功能(諸如ADCC或CDC)降低至少20%、至少30%或至少50%。

「阻斷」抗體或「拮抗劑」抗體或藥劑為抑制或降低其所結合之抗原的生物活性(例如抑制或降低PDL-1與PD-1相互作用或結合於PD-1的能力)的物質。在特定實施例中，阻斷抗體或拮抗劑抗體實質上或完全抑制抗原之生物活性。生物活性宜降低至少10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%或約100%。

如本文所用，術語「特異性黏合」係指如下情形，其中在診斷或治療相關濃度下，如藉由此項技術中之技術(例如藉由競爭ELISA或藉由用BIAcore或KINEXA分析量測KD)所量測，特定結合對之一個成員(諸如抗體)不顯著結合於除其特異性結合搭配物以外的分子(亦

即交叉反應性小於約25%、20%、15%、10%或5%)。

如本文所用，術語「MEDI4736」係指具有包含胺基酸序列SEQ ID NO:1之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:2之重鏈可變區的抗體。MEDI4736進一步揭示於國際申請公開案第WO 2011/066389 A1號及美國申請公開案第2010/0028330號中，其各自之揭示內容以全文引用的方式併入本文中。MEDI4736之Fc域在IgG1重鏈之恆定域中含有三重突變，其降低了與負責調節抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)的補體組分C1q及Fcγ受體之結合。MEDI4736特異性結合PDL-1且阻斷PDL-1與PD-1及CD80 (B7.1)受體之結合。MEDI4736可在活體外降低PDL-1介導之對人類T細胞活化的抑止且經由T細胞依賴性機制抑制異種移植模型中的腫瘤生長。

用於本文中提供之方法的MEDI4736及其抗原結合片段包含重鏈及輕鏈或重鏈可變區及輕鏈可變區。在一特定實施例中，用於本文中提供之方法的MEDI4736或其抗原結合片段包含有包含胺基酸序列SEQ ID NO:1之輕鏈可變區及包含胺基酸序列SEQ ID NO:2之重鏈可變區。在一特定實施例中，用於本文中提供之方法的MEDI4736或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區分別包含CDR1、CDR2及CDR3序列SEQ ID NO:3、4及5，且其中輕鏈可變區分別包含SEQ ID NO:6、7及8之CDR1、CDR2及CDR3序列。一般技術者應能容易地鑑別一般技術者已知的Chothia定義、Abm定義之CDR定義或其他CDR定義。在一特定實施例中，用於本文中提供之方法的MEDI4736或其抗原結合片段包含國際申請公開案第WO 2011/066389號中所揭示的2.14H9OPT抗體之可變重鏈及可變輕鏈CDR序列，其內容以全文引用的方式併入本文中。

術語「個體」係指任何動物(例如哺乳動物)，包括(但不限於)人類、非人類靈長類動物、啮齒動物及其類似物，其為特定治療之接受

者。通常，關於人類個體之術語「個體」及「患者」在本文中可互換使用。

術語「醫藥組合物」係指一種製劑，其呈使活性成分之生物活性有效之形式，且其不含對組合物所投與之個體具有不可接受之毒性的其他組分。此類組合物可為無菌的。

諸如「治療」之術語參考係指治癒、減緩所診斷之病理性病狀或病症、減輕其症狀及/或中斷其進展的治療措施。因此，需要治療者包括已診斷患有或懷疑患有該病症者。防治性或預防性措施係指預防及/或減緩標靶病理性病狀或病症之發展的措施。因此，需要防治性或預防性措施者包括易於患該病症者及預防該病症者。

II. 拮抗劑

已發現PDL-1與PD-1之相互作用向T細胞及B細胞提供關鍵陰性共刺激信號。本文所述之方法提供投與PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑以治療HPV-陰性癌症的方法。PDL-1與PD-1之相互作用的拮抗劑為特異性結合於PDL-1及/或PD-1且抑制PDL-1與PD-1相互作用或結合於PD-1之能力(亦即，PD-1與PDL-1相互作用或結合於PDL-1之能力)的拮抗劑。

特異性結合PD-1或PDL-1且抑制其相互作用之拮抗劑為已知的及/或可使用此項技術中已知之技術容易地鑑別及製備。在一些實施例中，PDL-1及/或PD-1之拮抗劑提高對HPV-陰性癌症之免疫反應。在一些實施例中，PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑為特異性結合PD-1及/或PDL-1之抗體或其抗原結合片段。確定拮抗劑可抑制PDL-1與PD-1之相互作用的方法為已知的。舉例而言，可用於展示拮抗劑可抑制PDL-1與PD-1之相互作用的特定分析揭示於WO 2012/145493中，其以全文引用的方式併入本文中。

本文所述之方法亦提供投與PD-1拮抗劑以治療HPV-陰性癌症的

方法。在一些實施例中，PD-1拮抗劑抑制PDL-1與PD-1之相互作用。在一些實施例中，PD-1拮抗劑為結合PD-1之抗體或其抗原結合片段。在其他實施例中，PD-1拮抗劑為一種Fc融合蛋白，其包含與一或多種多肽(諸如PDL-1之一部分、scFv或結合PD-1之合成肽)融合之IgG Fc區。特定PD-1拮抗劑例如揭示於WO 2012/145493中。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:29中所述之序列的VL及SEQ ID NO:30中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:29中所述之序列的VL及SEQ ID NO:30中所述之序列的VH的抗體結合於PD-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:29中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:30中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:31中所述之序列的VL及SEQ ID NO:32中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:31中所述之序列的VL及SEQ ID NO:32中所述之序列的VH的抗體結合於PD-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:31中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:32中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:33中所述之序列的VL及SEQ ID NO:34中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:33中所述之序列的VL及SEQ ID NO:34中所述之序列的VH的抗體結合於PD-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:33中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:34中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與含

有具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH的抗體結合於PD-1之相同抗原決定基。在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:40中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:41中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:42中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:43中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:44中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:40中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:41中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述

之序列的VL及具有SEQ ID NO:42中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:43中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:36中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:44中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:40中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:41中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:42中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:43中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:37中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:44中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39-44中之任一者中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:40中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:41中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述

之序列的VL及具有SEQ ID NO:42中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:43中所述之序列的VH。在其他實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:38中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:44中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:39中所述之序列的VH。在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:40中所述之序列的VH。在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:41中所述之序列的VH。在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:42中所述之序列的VH。在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:43中所述之序列的VH。在一些實施例中，PD-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:35-38中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:44中所述之序列的VH。

在其他實施例中，PD-1拮抗劑與尼沃單抗(nivolumab)(例如BMS-936558/MDX-1106/ONO-4538)競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與尼沃單抗結合於PD-1之相同抗原決定基。在特定實施例中，根據所揭示方法使用之PD-1拮抗劑為尼沃單抗。參見例如Brahmer等人, J. Clin. Oncol. 28:3167-3175 (2010)及Topalian等人, N. Engl. J. Med. 28;366 (26):2443-54 (2012)。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑與皮立珠單抗(pidilizumab)(例如CT-011；Curetech/Teva)競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與皮立珠單抗結合於PD-1之相同抗原決定基。在特定實施例中，

根據所揭示方法使用之PD-1拮抗劑為皮立珠單抗。參見例如Berger等人, Clin. Cancer Res. 14:3044-3051 (2008)。

在一些實施例中，PD-1拮抗劑與拉立珠單抗(lambrolizumab)(例如MK-3475；Merck)競爭結合於PD-1。在其他實施例中，PD-1拮抗劑與拉立珠單抗結合於PD-1之相同抗原決定基。在特定實施例中，根據所揭示方法使用之PD-1拮抗劑為拉立珠單抗。參見例如Hamid等人, N. Engl. J. Med. 11369(2):134-44 (2013)。

本文所述之方法亦提供投與PDL-1拮抗劑以治療HPV-陰性癌症的方法。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑抑制PDL-1與PD-1之相互作用。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑為結合於PDL-1之抗體或其抗原結合片段。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑為一種Fc融合蛋白，其包含與一或多種多肽(諸如PD-1之一部分、scFv或結合PDL-1之合成肽)融合之IgG Fc區。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與MEDI4736 (MedImmune/AstraZeneca)競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與MEDI4736結合於PDL-1之相同抗原決定基。在特定實施例中，根據所揭示方法使用之PDL-1拮抗劑為MEDI4736。

特定其他PDL-1拮抗劑例如揭示於WO 2012/145493中。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:9中所述之序列的VL及SEQ ID NO:10中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:9中所述之序列的VL及SEQ ID NO:10中所述之序列的VH的抗體結合於PDL-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:9中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:10中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:11中所述

之序列的VL及SEQ ID NO:12中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:11中所述之序列的VL及SEQ ID NO:12中所述之序列的VH的抗體結合於PDL-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:11中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:12中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:13中所述之序列的VL及SEQ ID NO:14中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:13中所述之序列的VL及SEQ ID NO:14中所述之序列的VH的抗體結合於PDL-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:13中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:14中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:15中所述之序列的VL及SEQ ID NO:16中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:15中所述之序列的VL及SEQ ID NO:16中所述之序列的VH的抗體結合於PDL-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:15中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:16中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:45中所述之序列的VL及SEQ ID NO:46中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:45中所述之序列的VL及SEQ ID NO:46中所述之序列的VH的抗體結合於PDL-1之相同抗原決定基。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:45中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:46中所述之序列

的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH的抗體競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與含有具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH的抗體結合於PDL-1之相同抗原決定基。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，

PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:18中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:19中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，

PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:20中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:21中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23-28中之任一者中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，

PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:22中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:23中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:24中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:25中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:26中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:27中所述之序列的VH。在一些實施例中，PDL-1拮抗劑包含具有SEQ ID NO:17-22中之任一者中所述之序列的VL及具有SEQ ID NO:28中所述之序列的VH。

在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與BMS-936559(亦稱為MDX-1105；Bristol-Myers Squibb)競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與BMS-936559結合於PDL-1之相同抗原決定基。在特定實施例中，根據所揭示方法使用之PDL-1拮抗劑為BMS-936559。參見例如Brahmer等人, N. Engl. J. Med. 366:2455-2465 (2012)。

在其他實施例中，PD-1拮抗劑與MPDL-3280A(亦稱為RG7446；Genentech/Roche)競爭結合於PDL-1。在其他實施例中，PDL-1拮抗劑與MPDL-3280A結合於PDL-1之相同抗原決定基。在特定實施例中，根據所揭示方法使用之PDL-1拮抗劑為MPDL-3280A。參見例如Chen, D., Ann Oncol. 24 (增刊1): i7 (2013)。

III. 使用PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑治療的方法

如本文所展現及描述，PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑(包括例如MEDI4736)適用於治療性治療方法，包括治療HPV-陰性癌症。在某些實施例中，拮抗劑適用於抑制HPV-陰性腫瘤生長，誘導HPV-陰性腫瘤細胞之分化，抑制HPV-陰性腫瘤之轉移，降低HPV-陰性腫瘤體積及/或降低HPV-陰性腫瘤之致瘤性，例如在活體內方法中。

判定癌症是否為HPV陽性或HPV陰性是已知的。

在一些實施例中，HPV-陰性癌症為頭頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)。

在某些態樣中，投與展現HPV-陰性癌症之患者PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段。可僅投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)一次或不頻繁地投與但仍向患者提供益處。在其他態樣中，投與患者額外追加劑量。可視患者之年齡、重量、臨床評定、腫瘤負荷及/或其他因素(包括主治醫師之判斷)而定以各種時間間隔投與追加劑量。

劑量之間的時間間隔可為每兩週。劑量之間的時間間隔可為每三週。劑量之間的時間間隔可為每兩個月(例如在維持階段期間)。

給藥間隔亦可為約每14天或約每21天。在一些實施例中，「約」每14天或「約」每21天表明14天 $\pm$ 2天或21天 $\pm$ 2天。在一些實施例

中，約每14至21天投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

在一些實施例中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，可投與患者至少三種劑量、至少四種劑量、至少五種劑量、至少六種劑量、至少七種劑量、至少八種劑量、至少九種劑量、至少十種劑量或至少十五種劑量或十五種以上劑量。在一些實施例中，經兩週治療時段、經四週治療時段、經六週治療時段、經八週治療時段、經十二週治療時段、經二十四週治療時段或經一年或一年以上治療時段投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，經三週治療時段、經六週治療時段、經九週治療時段、經十二週治療時段、經二十四週治療時段或經一年或一年以上治療時段投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段。在一些實施例中，經兩個月治療時段、經四個月治療時段或經六個月或六個月以上治療時段(例如在維持階段期間)投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段。

欲投與患者之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)之量取決於各種參數，諸如患者之年齡、重量、臨床評定、腫瘤負荷及/或其他因素，包括主治醫師之判斷。

在某些態樣中，投與患者一或多種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.1 mg/kg。在某些態樣中，投與患者一或多種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.3 mg/kg。在某些態樣中，投與患者一或多種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約1 mg/kg。在某些態樣中，投與患者一或多種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約3 mg/kg。在某些態樣中，投與患者一或多種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約10 mg/kg。在某些態樣中，投與患者一或多種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約15 mg/kg。

在某些態樣中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.1 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.3 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用

用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約1 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約3 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約10 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少兩種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約15 mg/kg。在一些實施例中，至少兩種劑量相隔約兩週投與。在一些實施例中，至少兩種劑量相隔約三週投與。

在某些態樣中，投與患者至少三種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.1 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少三種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.3 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少三種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約1 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少三種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約3 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少三種劑量之PDL-1/PD-1相互作用

用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約10 mg/kg。在某些態樣中，投與患者至少三種劑量之PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑，例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段，其中該劑量為約15 mg/kg。在一些實施例中，至少三種劑量相隔約兩週投與。在一些實施例中，至少三種劑量相隔約三週投與。

在某些態樣中，根據本文中提供之方法投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)經由非經腸投與進行。舉例而言，PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可藉由靜脈內輸注或藉由皮下注射投與。在一些實施例中，投與藉由靜脈內輸注進行。

在某些態樣中，根據本文中提供之方法，PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)以與其他癌症療法組合或結合之方式投與。此類療法包括(但不限於)化學治療劑，諸如維羅非尼(Vemurafenib)、埃羅替尼(Erlotinib)、阿法替尼(Afatinib)、西妥昔單抗(Cetuximab)、卡鉑(Carboplatin)、貝伐單抗(Bevacizumab)、埃羅替尼或培美曲塞(Pemetrexed)，或其他化學治療劑以及輻射或任何其他抗癌療法。

本文中提供之方法可降低腫瘤尺寸、扼止腫瘤生長或維持穩定狀態。在某些態樣中，基於適當統計分析，腫瘤尺寸降低可為顯著的。腫瘤尺寸降低可藉由與基線下患者腫瘤之尺寸、預期腫瘤尺寸、基於大型患者群體之預期腫瘤尺寸或對照群體之腫瘤尺寸比較來量

測。在本文所提供之某些態樣中，投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可使腫瘤尺寸降低至少25%。在本文所提供之某些態樣中，投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可使腫瘤尺寸在第一次治療約6週內降低至少25%。在本文所提供之某些態樣中，投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可使腫瘤尺寸在第一次治療約12週內降低至少25%。在本文所提供之某些態樣中，投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可使腫瘤尺寸在第一次治療約18週內降低至少25%。

在某些態樣中，使用本文中提供之方法，亦即投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可使腫瘤尺寸在第一次治療6週內、7週內、8週內、9週內、10週內、12週內、16週內、20週內、24週內、28週內、32週內、36週內、40週內、44週內、48週內或52週內降低。

本文所提供之方法可降低或扼止腫瘤生長。在一些態樣中，降低或扼止可為統計學上顯著的。腫瘤生長降低可藉由與基線下患者腫瘤之生長、預期腫瘤生長、基於大型患者群體之預期腫瘤生長或對照群體之腫瘤生長比較來量測。

在某些態樣中，患者達成疾病控制(DC)。疾病控制可為完全反應(CR)、部分反應(PR)或穩定疾病(SD)。

「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、連續評定獲得確定。新不可量測病變排除CR。

「部分」(PR)係指腫瘤負荷相對於基線降低 $\geq 50\%$ 。確定可使用在距首次記錄之日至少4週的連續重複評定獲得。

「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 $\geq 25\%$ 。確定可藉由在距首次記錄之日至少4週的連續重複評定獲得。新不可量測病變不能定義PD。

「穩定疾病」(SD)係指不滿足CR、PR或PD之標準。

在某些態樣中，投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可提高無進展生存期(PFS)。

在某些態樣中，投與PDL-1/PD-1相互作用拮抗劑(例如抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)或抗PD-1抗體或其抗原結合片段)可提高總生存期(OS)。

在一些實施例中，患者已用至少一種化學治療劑預先接受治療。在一些實施例中，患者已用至少兩種化學治療劑預先接受治療。化學治療劑可為例如且不限於維羅非尼、埃羅替尼、阿法替尼、西妥昔單抗、卡鉑、貝伐單抗、埃羅替尼及/或培美曲塞。

在一些實施例中，腫瘤為至少一種化學治療劑難治癒的或對其具有抗性。在一些實施例中，腫瘤為至少兩種化學治療劑難治癒的或對其具有抗性。腫瘤可為以下藥劑中之一或多者難治癒的或對其具有抗性，例如且不限於維羅非尼、埃羅替尼、阿法替尼、西妥昔單抗、卡鉑、貝伐單抗、埃羅替尼及/或培美曲塞。

在一些實施例中，患者在投與MEDI4736或其抗原結合片段之前的東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group；ECOG)(Oken MM等人, *Am. J. Clin. Oncol.* 5: 649-55 (1982))效能狀態

為0或1。

在一些實施例中，患者在投與MEDI4736或其抗原結合片段之前的東部腫瘤協作組(ECOG)(Oken MM等人, *Am. J. Clin. Oncol.* 5: 649-55 (1982))效能狀態為0或1。

如本文中所論述，在一些實施例中，PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑為MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與MEDI4736或其抗原結合片段可得到所要藥物動力學參數。全藥物暴露可使用「曲線下面積」(AUC)估算。「AUC (τ)」係指直到給藥時段結束為止之AUC，而「AUC (∞)」係指直到無窮大時間為止的AUC。投藥可產生約100至約2,500 d· μ g/mL之AUC (τ)。投藥可產生約15至約350 μ g/mL之最大觀察濃度(C_{max})。MEDI4736或其抗原結合片段之半衰期可為約5至約25天。此外，MEDI4736或其抗原結合片段之清除率可為約1-10毫升/天/公斤。

如本文中所論述，在一些實施例中，PDL-1/PD-1相互作用之拮抗劑為抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)。在一些實施例中，投與抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)可降低游離PDL-1含量。游離PDL-1係指未結合(例如MEDI4736)之PDL-1。在一些實施例中，PDL-1含量降低至少80%。在一些實施例中，PDL-1含量降低至少90%。在一些實施例中，PDL-1含量降低至少95%。在一些實施例中，PDL-1含量降低至少99%。在一些實施例中，投與抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)後去除PDL-1含量。在一些實施例中，相較於例如投與抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)前PDL-1含量增加之速率，投與抗PDL-1抗體或其抗原結合片段(例如MEDI4736或其抗原結合片段)降低PDL-1含量增加之速率。

實例

實例1：患者及方法

(a) 個體

此研究中之個體需要為18歲齡或大於18歲齡，患有標準療法難治癒或不存在標準療法的晚期惡性黑色素瘤、腎細胞癌(RCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)或結腸直腸癌(CRC)。該研究之劑量增大階段中的個體為患有標準療法難治癒或不存在標準療法的晚期惡性黑色素瘤、NSCLC或CRC的成人。劑量增大階段中的其他個體患有NSCLC(鱗狀細胞癌)、肝細胞癌(HCC)、三陰乳癌(TNBC)、胰臟癌、GI癌、黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤或頭頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)。癌症必須在組織學或細胞學上確定。個體之東部腫瘤協作組(ECOG)狀態必須為0或1，以及具有足夠器官及骨髓功能。足夠器官及骨髓功能定義為：血紅蛋白 ≥ 9 g/dL；絕對嗜中性白血球計數 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ；淋巴細胞計數 $\geq 800/\text{mm}^3$ ；血小板計數 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ；天冬胺酸轉胺酶(AST)及丙胺酸轉胺酶(ALT) $\leq 2.5 \times$ 規定之正常值上限(ULN)；膽紅素 $\leq 1.5 \times$ ULN，除了在個體患有記錄或懷疑之吉伯氏病(Gilbert's disease)(對於此等個體，膽紅素必須 $\leq 5 \times$ ULN)的情形下；如由科克羅夫特-高爾特方程式(Cockcroft-Gault equation)或藉由用於測定肌酐清除率之24小時尿收集所測定，肌酐清除率 ≥ 50 mL/min。

在抗-PD-1或抗PDL-1療法之前，或嚴重或持久性免疫相關不良事件(irAE)之前，個體若患有活性自體免疫疾病，則不能參與。個體不允許進行任何同時化學療法、免疫療法、生物或激素療法來治療癌症，但允許同時使用用於非癌症相關病狀的激素(例如用於糖尿病及激素替代療法之胰島素)。

(b) 研究之設計

研究為第一次在人類中進行之多中心、開放標記、1期劑量遞增

及劑量增大研究，其中多種劑量之MEDI4736經由靜脈內(IV)輸注投與癌症患者。MEDI4736以0.1、0.3、1、3、10及15 mg/kg劑量投與。研究流程圖展示於圖1中。給藥之第一次視為第1天，且疾病評定在6、12及16週後進行，隨後每8週進行。

藉由每2週(Q2W)(+/-2天)投與不同群組0.1、0.3、1、3及10 mg/kg劑量之劑量來進行劑量遞增。

各別劑量遞增藉由每3週(Q3W)投與15 mg/kg來進行。隨後使用劑量遞增中鑑別之最大耐受劑量(MTD)或最佳生物學劑量(OBD)進行增大階段。

劑量遞增

在劑量遞增階段中，以經4小時給與之0.1 mg/kg輸注形式投與第一群組中所有個體第一劑量之MEDI4736。第一群組之連續輸注(第2劑量及第3劑量等)每2週經60分鐘給與。後續群組之劑量為0.3、1.0、3.0或10 mg/kg，其每2週以60分鐘靜脈內輸注形式投與。初始劑量遞增之給藥群組的概述提供於下表1中。亦每3週投與15 mg/kg額外劑量。

表1：每2週給藥方案

給藥群組	個體數	給藥方案
1	3-6	初始劑量為0.1 mg/kg，4小時靜脈內輸注形式，隨後60分鐘靜脈內輸注形式，每2週一次
2	3-6	0.3 mg/kg，60分鐘靜脈內輸注形式，每2週一次
3	3-6	1.0 mg/kg，60分鐘靜脈內輸注形式，每2週一次
4	3-6	3.0 mg/kg，60分鐘靜脈內輸注形式，每2週一次
5	3-6	10 mg/kg，60分鐘靜脈內輸注形式，每2週一次
6	3-6	15 mg/kg，60分鐘靜脈內輸注形式，每3週一次

在完成每2週劑量遞增方案中之所有群組的情況下，開始使用每3週方案之各別劑量遞增且基於可獲得之安全性、PK/藥效學及臨床資料進行至高達每3週15 mg/kg的劑量。每3週遞增中之初始劑量為最佳生物學劑量(OBD)(或在未鑑別OBD時所測試之最高劑量)的等效給藥

速率(毫克/公斤/週，平均值)。

劑量遞增階段中之個體繼續治療直至確定PD、開始替代性癌症療法、不可接受之毒性或停止治療進行之其他原因為止。在達成確定之疾病控制(DC)的彼等個體中，可繼續治療直至超過確定DC之日6個月為止。DC包括穩定疾病(SD)持續3個月或3個月以上，部分反應(PR)及完全反應(CR)。

劑量增大

完成每2週及每3週之劑量遞增後，選擇增大階段之給藥方案。劑量增大群組中登記之個體以最大耐受劑量(MTD)、最佳生物學劑量(OBD)或在未測定MTD或OBD時劑量遞增期間評估之最高劑量接受MEDI4736，其以所選劑量及頻率以靜脈內輸注形式給與。達成疾病控制(DC)之個體將繼續治療，隨後進入維持階段。在維持階段期間的任何時間證明進行性疾病(PD)後，再以靜脈內輸注形式投與MEDI4736直至確定之PD或停止MEDI4736之其他原因為止。

維持階段

在遞增或增大階段期間達成疾病控制(DC)之個體進入維持階段，在此階段可繼續治療直至超過確定DC之日六個月為止。

在維持階段期間，以靜脈內輸注形式每2個月投與MEDI4736持續6個月。在第2、4及6個月執行個體之身體檢查。每2個月給藥持續6個月之時段後，停止MEDI4736。證明進行性疾病(PD)後，再以靜脈內輸注形式以每2週或每3週時程投與MEDI4736直至確定PD、開始替代性癌症療法、不可接受之毒性、退出知情同意書或停止治療其他原因為止，持續最多2年。

(c) 藥物動力學、抗腫瘤及安全性評估

在每2週劑量遞增階段期間使用經驗證之免疫分析執行血清中MEDI4736濃度之量測。在每2週劑量遞增階段期間根據以下方案收集

藥物動力學評定以及可溶性PDL-1(sPDL-1)濃度之血液樣品：

- 第一劑量：給藥前1天，輸注結束(EOI)及EOI後3小時，及第2、3、5及10天(+/-1天)。在個體之初始4小時輸注的第一研究期間開始輸注後2小時取出另一樣品。

- 第二劑量：給藥前，EOI，EOI後3小時及第8天。

- 僅後續偶數編號之劑量：給藥前及EOI。

- 停止或最後一次給藥後，在最後一次給藥後14天、30天、2個月及3個月抽取藥物動力學(PK)樣品。

為進行每3週給藥，以與每2週給藥相同之方案執行藥物動力學評定，其例外之處在於亦在第一劑量後第15天收集血液樣品。在劑量增大階段期間，每兩個月(給藥前1天及EOI)執行藥物動力學評定。此外，在停止或最後一次給藥後，在最後一次給藥後14天、30天、2個月及3個月抽取藥物動力學(PK)樣品。在維持階段期間，在第14天及第30天(+/-3天)及第2、4及6個月(+/-1週)執行sPDL-1之藥物動力學評定及評估。

在第1天(輸注前)及在每2週劑量遞增階段期間劑量2後之所有劑量時評定抗藥物抗體(ADA)之存在(且繼續評定)。根據每3週劑量遞增及劑量增大階段中之相同方案評定ADA。在維持階段期間，在第6個月(+/-1週)評定ADA。

在篩選(第-28天至第-1天)期間及每2週劑量遞增階段中之第7週執行腫瘤評定(且將繼續執行)。以每3週劑量遞增階段及劑量增大階段中之相同時序執行腫瘤評定。腫瘤評定可包括以下評估：身體檢查(若適用，對皮膚病變進行拍照及量測)，胸部、腹部及骨盆之CT或MRI掃描，及腦之CT或MRI掃描。僅在篩選時或個體有神經學症狀時執行腦之電腦斷層攝影術或MRI掃描。在維持階段期間，在第2、4及6個月(+/-1週)執行腫瘤評定。

在增大階段期間，在篩選(第-28天至第-1天)期間及第7週亦執行腫瘤活檢。

評定抗腫瘤活性係基於免疫相關之客觀反應率(ORR)、免疫相關之疾病控制率(DCR)、免疫相關之反應持續時間(DR)、免疫相關之無進展生存期(PFS)及總生存期(OS)。使用免疫相關之反應標準(Wolchok等人, *Clin Cancer Res.* 15:7412-20 (2009))確定腫瘤反應。

ORR定義為具有確定之完全反應(CR)或確定之部分反應(PR)的個體的比例。確定之反應為基於重複成像研究在初次記錄反應後保持 ≥ 4 週之反應。DCR定義為具有CR、PR或穩定疾病(SD)之個體的比例(達成SD之個體在其維持SD ≥ 3 個月時包括於DCR中)。使用精確概率法估算ORR及DCR之95%信賴區間(CI)。反應持續時間(DR)為首次記錄目標反應至首次記錄疾病進展之持續時間。無進展生存期(PFS)由開始用MEDI4736治療直至記錄確定之免疫相關疾病進展或歸因於任何原因之死亡(無論何者第一個發生)為止來量測。總生存期(OS)為開始用MEDI4736治療直至死亡為止的時間

投與MEDI4736後監測不良事件。其他評估包括身體檢查、生命徵象監測及實驗室量測。

實例2：結果

(a) 登記及基線特徵

在每2週劑量遞增階段中投與0.1、0.3或1 mg/kg MEDI4736之個體的基線特徵提供於下表2中。

表2：每2週給藥之人口統計資料

特徵	0.1 mg/kg (n=4)	0.3 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=3)	總計 (N=11)
平均年齡(歲)	58.5 (46-65)	68.0 (65-71)	65.3 (43-77)	63.8 (43-77)
性別(男/女)	2/2	3/1	1/2	6/5

基線時 ECOG 1 (n)	2	1	2	5
基線時 ECOG 0 (n)	2	3	1	6
癌症療法前之平均值(範圍)	9.8 (5-17)	5.8 (4-9)	6.0 (1-10)	7.3 (1-17)
結腸直腸腫瘤 (n)	0	1	0	1
黑色素瘤(n)	1	0	1	2
NSCLC (n)	3	3	2	8

(b) 藥物動力學

在每2週劑量遞增階段中以0.1及0.3 mg/kg投與MEDI4736所產生的藥物動力學資料概括於圖3中。MEDI4736在較低劑量下展現非線性PK，但在每2週給與劑量 ≥ 1.0 mg/kg時展現線性PK。參見圖4。MEDI4736亦展示劑量依賴性標靶接合增加，其與MEDI4736與PDL-1之結合相符。基於使用pK資料進行之計算及可溶性PDL-1之量測，用每2週 ≥ 0.3 mg/kg之劑量達成顯著標靶佔用，且在每2週 ≥ 3 mg/kg之劑量下預期接近完全飽和。參見圖5。

(c) 功效

在所有劑量下均觀察到腫瘤收縮，包括在高強度預處理之患者中及具有大腫瘤負荷之患者中。活性明顯很快(6週)且持久。在每2週接受少至0.1 mg/kg之患者中觀察到部分反應(PR)及穩定疾病(SD)。參見圖6及下表3。

劑量 (mg/kg)	給藥頻率	個體ID	接受之給藥次數	最佳反應	腫瘤負荷變化%
0.1	每2週	1056201004	25	SD	-47.6
0.1	每2週	1056201006	11	PD	50.3
0.1	每2週	1245501002	3	NE	NE
0.1	每2週	1245501003	8	PD	55.8
0.3	每2週	1094301002	5	PD	+>100
0.3	每2週	1245501006	24	PR	-60.1
0.3	每2週	1351901002	1	NE	NE
0.3	每2週	1351901004	22	PR	-71.2
1	每2週	1056201009	19	SD	-46.6
1	每2週	1094301003	18	PR	-83.3
1	每2週	1351901007	17	PR	-76.8

3	每2週	1056201010	5	SD	-16.1
3	每2週	1094301004	7	PD	38
3	每2週	1351901008	3	PD	+>100
10	每2週	1002501208	5	SD	32.4
10	每2週	1056201201	5	PD	+>100
10	每2週	1094301205	13	SD	9.3
10	每2週	1245501206	5	PD	60
10	每2週	1351901209	3	PD	82
10	每2週	1371501207	2	PD	75.1
15	每3週	1002501313	1	NA	NA
15	每3週	1056201213	4	SD	16.4
15	每3週	1245501211	5	SD	-5
15	每3週	1351901223	4	SD	10
15	每3週	1371501297	2	NA	NA
15	每3週	1372001228	5	SD	0

此外，在每2週接受高達10 mg/kg之患者中，腫瘤負荷降低多達83%。參見圖6至圖8。舉例而言，一名接受0.3 mg/kg之NSCLC腺癌患者(1351901004)展示6週後腫瘤負荷降低31%，且23週後腫瘤負荷降低71%。在一名個體中使用防治性類固醇且未呈現出影響臨床活性。

在劑量增大階段中，首先在患有非小細胞肺癌、黑色素瘤及胰臟癌之個體中觀察到臨床活性。在患有非小細胞肺癌(非鱗狀)、胰臟癌、GI癌、黑色素瘤及頭頸之鱗狀細胞癌的個體中觀察到穩定疾病(12週)。

(d) 安全性及抗藥物抗體

MEDI4736通常可充分耐受。未觀察到肺炎、結腸炎(任何等級)或高血糖。此外，未觀察到治療相關之≥3級的事件，且未觀察到劑量限制性毒性。

在0.1至3 mg/kg之劑量範圍內觀察到極低ADA發生率。詳言之，僅1/15接受0.1至1 mg/kg之劑量範圍之劑量的患者用PK/PD推論測試出ADA陽性。

(e) 討論

此研究展現MEDI4736具有有利pK特性且通常可充分耐受。此

外，MEDI4736在治療腫瘤(包括黑色素瘤及非小細胞肺癌)中有效，同時產生低ADA發生率。

實例3：HPV狀態與治療功效之相關性

數種抗體療法之功效已展示與抗原表現量相關。舉例而言，Herceptin®(曲妥珠單抗)結合於HER2蛋白，且Herceptin®之功效試驗的資料展示有利的治療作用主要限於具有最高HER2蛋白表現量之患者。將HER2過度表現程度視為治療作用之預測因子，且Herceptin®尤其指定用於過度表現HER2之癌症。

增加含量之PD-1及PDL-1已在HPV-陽性腫瘤中觀察到。因此，檢驗MEDI4736在治療HPV-陽性及HPV-陰性腫瘤中之功效以判定人類乳突狀瘤病毒-陽性腫瘤狀態是否為治療作用之預測因子。在此等實驗中，確定十二種頭頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)腫瘤的HPV狀態。十二名患者中有四名患有HPV-陽性腫瘤，且十二名患者中有八名患有HPV-陰性腫瘤。亦評定PDL-1狀態。十二名個體中有兩名為PDL-1陽性，且個體中有八名為PDL-1陰性(兩名個體之PDL-1狀態不可獲得)。

在用MEDI4736治療前及治療後第6、12及18週量測腫瘤尺寸。圖9A及圖9B中展示結果。每2週投與10 mg/kg MEDI4736後，12名個體中有4名觀察到腫瘤收縮。在此等患者之所有4者中，腫瘤收縮至少25%。此等患者中有兩名為PDL-1陽性，一名為PDL-1陰性，且第四名之PDL-1狀態未知。此外，在3/19(15.8%)個體中觀察到完全反應(CR)及部分反應(PR)，在PDL-1陽性患者中觀察到甚至更高百分比(2/3；66.7%)。圖10概述用MEDI4736治療(包括追蹤24個月)之個體的反應。因此，MEDI4736有效治療PDL-1陽性腫瘤。然而，出乎意料地，所有4個響應於MEDI4736治療收縮之腫瘤均為HPV-陰性。因此，MEDI4736有效治療HPV-陰性腫瘤，儘管HPV-陰性腫瘤與較低含量之MEDI4736抗原PDL-1結合。

熟習此項技術者應認識到或能夠使用不超過常規實驗之途徑即可確定本文中所述之本發明的特定態樣的許多等效物。此類等效物意欲由以下申請專利範圍所涵蓋。

本文中引用各種公開案，其揭示內容以全文引用的方式併入。

儘管出於清楚理解之目的，上述本發明已藉由說明及舉例之方式以某種程度詳細描述，但顯然在隨附申請專利範圍之範疇內可實施某些變化及修改。

序列表

SEQ ID NO:1

> PCT/US2010/058007_77序列77，來自PCT/US2010/058007生物

體：智人

EIVLTQSPGTLSSLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASSRAT
GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:2

> PCT/US2010/058007_72序列72，來自PCT/US2010/058007生物

體：智人

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANIKQDGSE
KYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQG
TLVTVSS

SEQ ID NO:3-VH CDR1

> PCT/US2010/058007_73序列73，來自PCT/US2010/058007生物

體：智人

RYWMS

SEQ ID NO:4-VH CDR2

> PCT/US2010/058007_74序列74，來自PCT/US2010/058007生物

體：智人

NIKQDGSEKYYVDSVKG

SEQ ID NO:5-VH CDR3

> PCT/US2010/058007_75序列75，來自PCT/US2010/058007生物體：智人

EGGWFGELAFDY

SEQ ID NO:6-VL CDR1

> PCT/US2010/058007_78序列78，來自PCT/US2010/058007生物體：智人

RASQRVSSSYLA

SEQ ID NO:7-VL CDR2

> PCT/US2010/058007_79序列79，來自PCT/US2010/058007生物體：智人

DASSRAT

SEQ ID NO:8-VL CDR3

> PCT/US2010/058007_80序列80，來自PCT/US2010/058007生物體：智人

QQYGSLPWT

SEQ ID NO:9

> WO 2012/145493_1序列1，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

DIVMTQSHKLMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIYWASTRHTG
VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQDSSYPLTFGAGTKVELK

SEQ ID NO:10

> WO 2012/145493_2序列2，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

EVKLQESGPSLVKPSQTLSTCSVTGYSITSDYWNWIRKFPGNKLEYVGYISYTGST
YYNPSLKSRISITRDTSKNQYYLQLNSVTSEDTATYYCARYGGWLSPFDYWQGQTTL
TVSS

SEQ ID NO: 11

> WO 2012/145493_3序列3，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

DIVTTQSHKLMSTSVGDRVSITCKASQDVGTAVAWYQQKPGQSPKLLIWASTRHTG
VPDRFTGSGSGTDFTLTISNVQSEDLADYFCQQDSSYPLTFGAGTKVELK

SEQ ID NO: 12

> WO 2012/145493_4序列4，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

EVQLQESGPGLVAPSQSL SITCTVSGFSLTTY SINWIRQPPGKGLEWLGVMWAGGGT
NSNSVLKSRLIISKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTARYYCARYYGNSPYAIDYWGQGT
SVTVSS

SEQ ID NO: 13

> WO 2012/145493_5序列5，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

DIVMTQSPSSLAVSVGEKVS MGCKSSQSLLYSSNQKNSLAWYQQKPGQSPKLLIDWA
STRESGVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVKAEDLAVYYCQYYGYPLTFGAGTKLELK

SEQ ID NO: 14

> WO 2012/145493_6序列6，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

EVKLQESGPSLVKPSQTL SLTCSVTGYSIISDYWNWIRKFPGNKLEYLGYISYTGST
YYNPSLKSRI SITRDTSKNQYYLQLNSVTTEDTATYYCARRGGWLLPFDYWGQGTTL
TVSS

SEQ ID NO: 15

> WO 2012/145493_7序列7，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

DIVMTQSPA IMSASPGEKVTMTCSASSSIRYMHWYQQKPGTSPKRWISDTSKLTSGV
PARFSGSGSGTSYALT ISSMEAEDAATYYCHQRSSYPWTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO: 16

> WO 2012/145493_8序列8，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

EVKLQESGPSLVKPGASVKLSCKASGYTFTSYDINWVKQRPQGQGLEWIGWIFPRDNN
TKYNENFKGKATLTVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCTKENWVGDFDYWGQGTTL
TLSS

SEQ ID NO: 17

> WO 2012/145493_81序列81，來自 WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFFQQKPGQAPRLLIYAAFNRATGI
PARFSGSGSGTDYTLTISLEPEDFAVYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 18

> WO 2012/145493_82序列82，來自 WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFFQQKPGQSPRPLIYAAFNRATGI
PARFSGSGSGTDYTLTISLEPEDFAVYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 19

> WO 2012/145493_83序列83，來自 WO 2012/145493生物體：小

家鼠

QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYIYWFFQQKPGQSPRPLIYATFNLASGI
PARFSGSGSGTSYTLTISRLEPEDFAVYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 20

> WO 2012/145493_84序列84，來自 WO 2012/145493生物體：小

家鼠

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSGVSYIYWFFQQKPGKAPKLLIYAAFNLASGV
PSRFSGSGSGTEYTLTISLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 21

> WO 2012/145493_85序列85，來自 WO 2012/145493生物體：小

家鼠

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASSGVSYIYWFFQQKPGKAPKPLIYAAFNLASGV
PSRFSGSGSGTEYTLTISLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 22

> WO 2012/145493_86序列86，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

DIQLTQSPSILSASVGDRVTTICRASSSVSYIYWFQQKPGKAPKPLIYATFNLASGV
PSRFSGSGSGTSTYTLTISSLQPEDFATYYCQQWSNNPLTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO: 23

> WO 2012/145493_90序列90，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQGLEWMGDIDPNYGG
TNYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 24

> WO 2012/145493_91序列91，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQSLEWMGDIDPNYGG
TNYNQKFQGRVTMTRDTSISTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 25

> WO 2012/145493_92序列92，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFPDYYMNWVRQAPGQSLEWMGDIDPNYGG
TNYNQKFQGRVTMTVDRSSSTAYMELSRRLSDDTAVYYCARGALTDWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 26

> WO 2012/145493_93序列93，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEWVGIDIDPNYGG
TTYAASVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCTRGALTDWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 27

> WO 2012/145493_94序列94，來自WO 2012/145493生物體：小家鼠

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEWVGIDIDPNYGG
TTYNASVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCARGALTDWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 28

> WO 2012/145493_95序列95，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGYTFPDYYMNWVRQAPGKGLEWVGDIDPNYGG
TTYNQSVKGRFTISVDRSKSIAYLQMSSLKTEDTAVYYCARGALTDWGQGTMTVTVSS

SEQ ID NO: 29

> WO 2012/145493_11序列11，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

DIQMTQFPSSLCASQGGKVTVTCKASQDINNMAWYQHKPGKGPRLLIHYTSTLLSG
IPSRFSGSGSGRDYSFISISNLEPEDIATYYCLQYDNLWTFGGGKLEIK

SEQ ID NO: 30

> WO 2012/145493_12序列12，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EVQLQQSGPVLVKPGASVKMSCKASGYTFTDYYMNWVKQSHGKSLEWIGNINPYNGG
TTYNQKFKGKATLTVDKSSRTAYMEINSLTSEDSAVYYCARGRIYDGSLDYWGQGTAL
TVSS

SEQ ID NO: 31

> WO 2012/145493_13序列13，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSVTCKASQSVDTNVAWYQQKPGQSPKALIFSASYRYS
VPDRFTGSGSGTDFTLTINSVQSEDLAEYFCQQYNSYPYTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 32

> WO 2012/145493_14序列14，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

QVQLQQSGAELAKPGASVRLSCKASGYTFTNYWMHWVKQRPGQGLEWIGHINPSSGF
TTYNQNFKD KATLTADKSSNTAYMQLSSLTYEDSAVYFCAREDYVDYWGQGTTLTV
SS

SEQ ID NO: 33

> WO 2012/145493_15序列15，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

QIVLTQSPALMSASPGEKVTMTCSASSSVSYMYWYQQKPRSSPKPWIYLTSNLASGV
PARFSGSGSGTSYSLTISSMEAEDAATYYCQQWSSNPFTFGSGTKLEIK

SEQ ID NO: 34

> WO 2012/145493_16序列16，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EVQLVESGGGLVKPGGSLKLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPEKGLEWVAYISSGSYT
IYYTDTVKGRFTISRDNAKNTLFLQMTSLRSEDTAMYYCARRGYGSFYEYYFDYWGO
GTTTLTVSS

SEQ ID NO: 35

> WO 2012/145493_97序列97，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYLASNRATGI
PARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 36

> WO 2012/145493_98序列98，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

QIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSASSSVSYMYWYQQKPGQAPRLLIYLTSNRATGI
PARFSGSGSGTDYTLTISSLEPEDFAVYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 37

> WO 2012/145493_99序列99，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYLASNLASGV
PSRFSGSGSGTEYTLTISSLEPEDFATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 38

> WO 2012/145493_100序列100，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

QIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCSASSSVSYMYWYQQKPGKAPKLLIYLTSNLASGV
PSRFSGSGSGTEYTLTISSLEPEDFATYYCQQWSSNPFTFGQGTKLEIK

SEQ ID NO: 39

> WO 2012/145493_104序列104，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSST
IYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQ
GTTVTVSS

SEQ ID NO: 40

> WO 2012/145493_105序列105，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVSYISSGSST
IYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQ
GTTVTVSS

SEQ ID NO: 41

> WO 2012/145493_106序列106，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGKGLEWVAYISSGSYT
IYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQ
GTTVTVSS

SEQ ID NO: 42

> WO 2012/145493_107序列107，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWMGYISSGSST
IYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSEDVAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQ
GTTLTVSS

SEQ ID NO: 43

> WO 2012/145493_108序列108，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWMGYISSGSYT
IYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSEDVAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQ
GTTLTVSS

SEQ ID NO: 44

> WO 2012/145493_109序列109，來自WO 2012/145493生物體：

小家鼠

EVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCAASGFTFSDYGMHWVRQAPGQRLEWVAYISSGSYT
IYYSQKFQGRVTITRDNSASTLYMELSSLRSED TAVYYCARRGYGSFYEYYFDYWGQ
GTTLTIVSS

SEQ ID NO: 45

> WO 2012/145493_9序列9，來自WO 2012/145493生物體：小家

鼠

QIVLSQSPAI LSASPGEKVT MTCRASSSVS YIYWFQKPG SSPKPWIYAT
FNLASGVPAR FSGSGSGTSY SLTISRVETE DAATYYCQQW SNNPLTFGAG
TKLELK

SEQ ID NO: 46

> WO 2012/145493_10序列10，來自WO 2012/145493生物體：小

家鼠

EVQLQQSGPD LVTPGASVRI SCQASGYTFP DYIMNWKQS HGKSLEWIGD
IDPNYGGTTY NQKFKGKAIL TVDRSSSTAY MELRSLTSED SAVYYCARGA
LTDWGQGTSL TVSS

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 英商梅迪繆思有限公司

<120> 用於治療HPV-陰性癌症之PDL-1及PD-1拮抗劑

<130> B7H1-250 WO1

<140>

<141>

<150> 62/004,731

<151> 2014-05-29

<160> 46

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

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> 2

<211> 121

<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
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> 3
<211> 5
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Arg Tyr Trp Met Ser
1 5

<210> 4
<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

<400> 4
Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 5
Glu Gly Gly Trp Phe Gly Glu Leu Ala Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

<400> 6
Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

<400> 7
Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

<400> 8
Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 9
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 9
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

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

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

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

<210> 10
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 10
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Val
35 40 45

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

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

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

Arg Tyr Gly Gly Trp Leu Ser Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Thr Leu Thr Val Ser Ser

115

<210> 11

<211> 107

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 11

Asp Ile Val Thr Thr Gln Ser His Lys Leu Met Ser Thr Ser Val Gly

151015

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala

202530

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile

354045

Tyr Trp Ala Ser Thr Arg His Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

505560

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser

65707580

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Ser Ser Tyr Pro Leu

859095

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys

100105

<210> 12

<211> 120

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 12

Glu Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln

151015

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Thr Tyr

202530

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

Gly Val Met Trp Ala Gly Gly Gly Thr Asn Ser Asn Ser Val Leu Lys
50 55 60

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

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

Arg Tyr Tyr Gly Asn Ser Pro Tyr Tyr Ala Ile Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 13
<211> 113
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 13
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ala Val Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Ser Met Gly Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

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

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

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

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

Tyr Tyr Gly Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu

100 105 110

Lys

<210> 14
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 14
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

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

Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Tyr Leu
35 40 45

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

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

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

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

Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 15
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 15
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Ile Arg Tyr Met
20 25 30

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

Asp Thr Ser Lys Leu Thr Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Ser Ser Tyr Pro Trp Thr
85 90 95

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

<210> 16
<211> 118
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 16
Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Ser Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Asp Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Thr Lys Glu Asn Trp Val Gly Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100

105

110

Thr Leu Thr Leu Ser Ser

115

<210> 17

<211> 106

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 17

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

151015

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

202530

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

354045

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser

505560

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

65707580

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr

859095

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100105

<210> 18

<211> 106

<212> PRT

<213> 小家鼠

<400> 18

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

151015

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile

202530

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Ala Phe Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 19
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 19
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Arg Pro Leu Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

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

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

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

<210> 20

<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 20
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 21
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 21
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Ala Ala Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60



Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 22
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 22
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ile Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

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

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
65 70 75 80

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

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

<210> 23
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 23
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 24
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 24
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 25
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 25
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

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

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Arg Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 26
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 26
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 27
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 27
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 28
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 28
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

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

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

Gly Asp Ile Asp Pro Asn Tyr Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 29

<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 29
Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Cys Ala Ser Gln Gly
1 5 10 15

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

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

His Tyr Thr Ser Thr Leu Leu Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Trp Thr
85 90 95

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

<210> 30
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 30
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Val Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Gly Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Arg Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Arg Ile Tyr Asp Gly Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ala Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 31
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 32
<211> 116
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 32
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly His Ile Asn Pro Ser Ser Gly Phe Thr Thr Tyr Asn Gln Asn Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Asn Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 33
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 33
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Leu Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Arg Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80
Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Phe Thr
85 90 95
Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 34
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 34
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 35
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 35
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Leu Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 36
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 36
Gln Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Leu Thr Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 37
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 37
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Leu Ala Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 38
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 38
Gln Ile Gln Leu 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 Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

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

Leu Thr Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
65 70 75 80

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

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 39
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 39
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 40
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 41
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 41
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

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

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

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

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 42
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Ser Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 43
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Gly Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 44
<211> 122
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 44
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

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

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

Ala Tyr Ile Ser Ser Gly Ser Tyr Thr Ile Tyr Tyr Ser Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Arg Asp Asn Ser Ala Ser Thr Leu Tyr
65 70 75 80

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

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

Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 45
<211> 106
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 45
Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile Leu Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Ile
20 25 30

Tyr Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr
35 40 45

Ala Thr Phe Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Thr Glu
65 70 75 80

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp Ser Asn Asn Pro Leu Thr
85 90 95

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

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 46
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Asp Leu Val Thr Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Ile Ser Cys Gln Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Pro Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Gly Ala Leu Thr Asp Trp Gly Gln Gly Thr Ser Leu Thr Val
100 105 110

Ser Ser

申請專利範圍

1. 一種PDL-1拮抗劑之用途，其係用於製造治療癌症之藥物，其中該癌症為HPV-陰性。
2. 如請求項1之用途，其中該PDL-1拮抗劑為抗PDL-1抗體或其抗原結合片段。
3. 如請求項1或2之用途，其中該PDL-1拮抗劑抑制PDL-1與PD-1之相互作用。
4. 一種PD-1拮抗劑之用途，其係用於製造治療癌症之藥物，其中該癌症為HPV-陰性。
5. 如請求項4之用途，其中該PD-1拮抗劑為抗PD-1抗體或其抗原結合片段。
6. 如請求項4或5之用途，其中該PD-1拮抗劑抑制PD-1與PDL-1之相互作用。
7. 一種PDL-1與PD-1之相互作用的拮抗劑之用途，其係用於製造治療癌症之藥物，其中該癌症為HPV-陰性。
8. 如請求項1、2及7中任一項之用途，其中該拮抗劑為MEDI4736或其抗原結合片段。
9. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中該治療進一步包含判定該癌症是否為HPV-陰性。
10. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中投與該藥物降低腫瘤生長。
11. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中投與該藥物降低腫瘤尺寸。
12. 如請求項11之用途，其中投與該藥物使腫瘤尺寸降低至少25%。
13. 如請求項12之用途，其中投與該藥物使腫瘤尺寸在首次投與該

拮抗劑約12週內降低至少25%。

14. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中投與該藥物產生約100至約2,500 d· $\mu\text{g/mL}$ 之AUC (τ)。
15. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中投與該藥物產生約15至約350 $\mu\text{g/mL}$ 之C_{max}。
16. 如請求項8之用途，其中該MEDI4736或其抗原結合片段之半衰期為約5至約25天。
17. 如請求項8之用途，其中該MEDI4736或其抗原結合片段之清除率為約1-10毫升/天/公斤。
18. 如請求項8之用途，其中投與約0.1、約0.3、約1、約3、約10或約15 mg/kg MEDI4736或其抗原結合片段。
19. 如請求項17之用途，其中投與約10 mg/kg MEDI4736或其抗原結合片段。
20. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中約每14至21天重複投與該藥物。
21. 如請求項20之用途，其中約每14天重複投與該藥物。
22. 如請求項8之用途，其中投與該藥物使腫瘤尺寸降低或腫瘤生長降低，且其中隨後約每2個月投與MEDI4736或其抗原結合片段作為維持療法。
23. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中投與該藥物產生部分反應。
24. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中投與該藥物產生完全反應。
25. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中該癌症為頭頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)。
26. 如請求項25之用途，其中該癌症為口咽鱗狀細胞癌。

27. 如請求項1、2、4、5及7中任一項之用途，其中該腫瘤為至少一種化學治療劑難治癒的。

MEDI4736研究之時間線

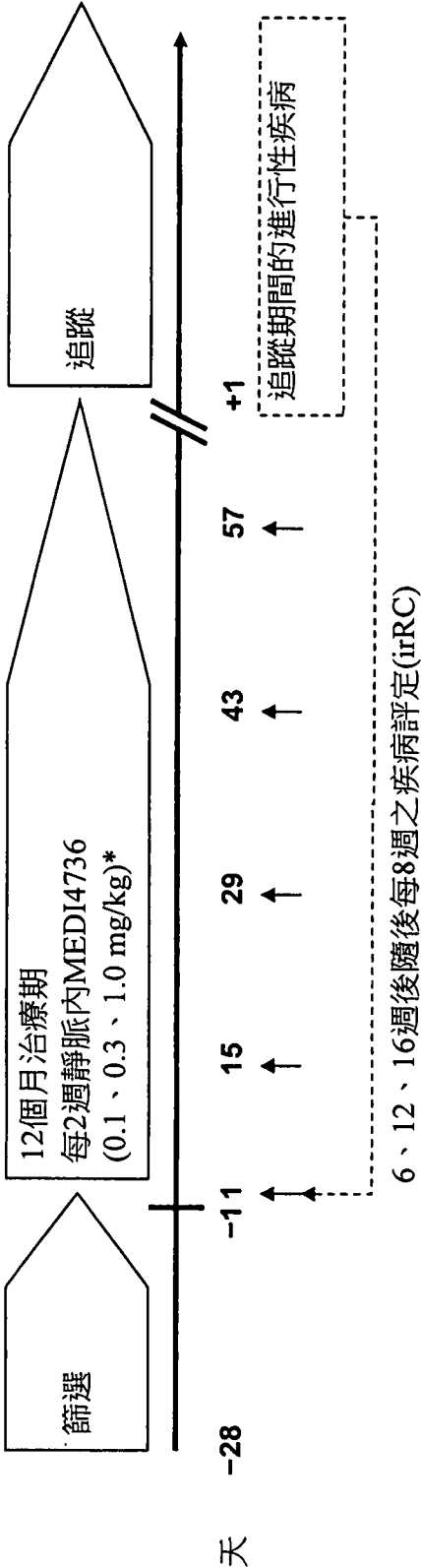


圖1

圖式

MEDI4736之藥物動力學

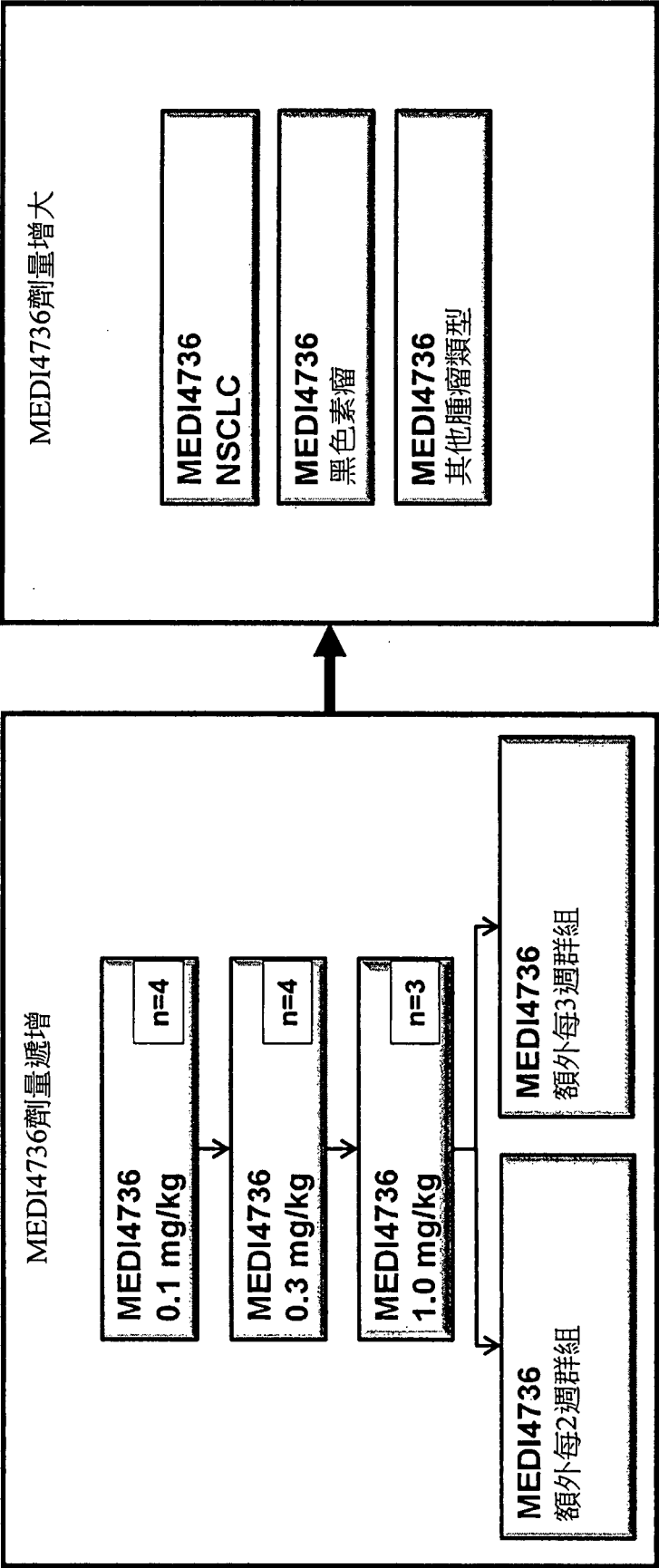


圖2A

增大

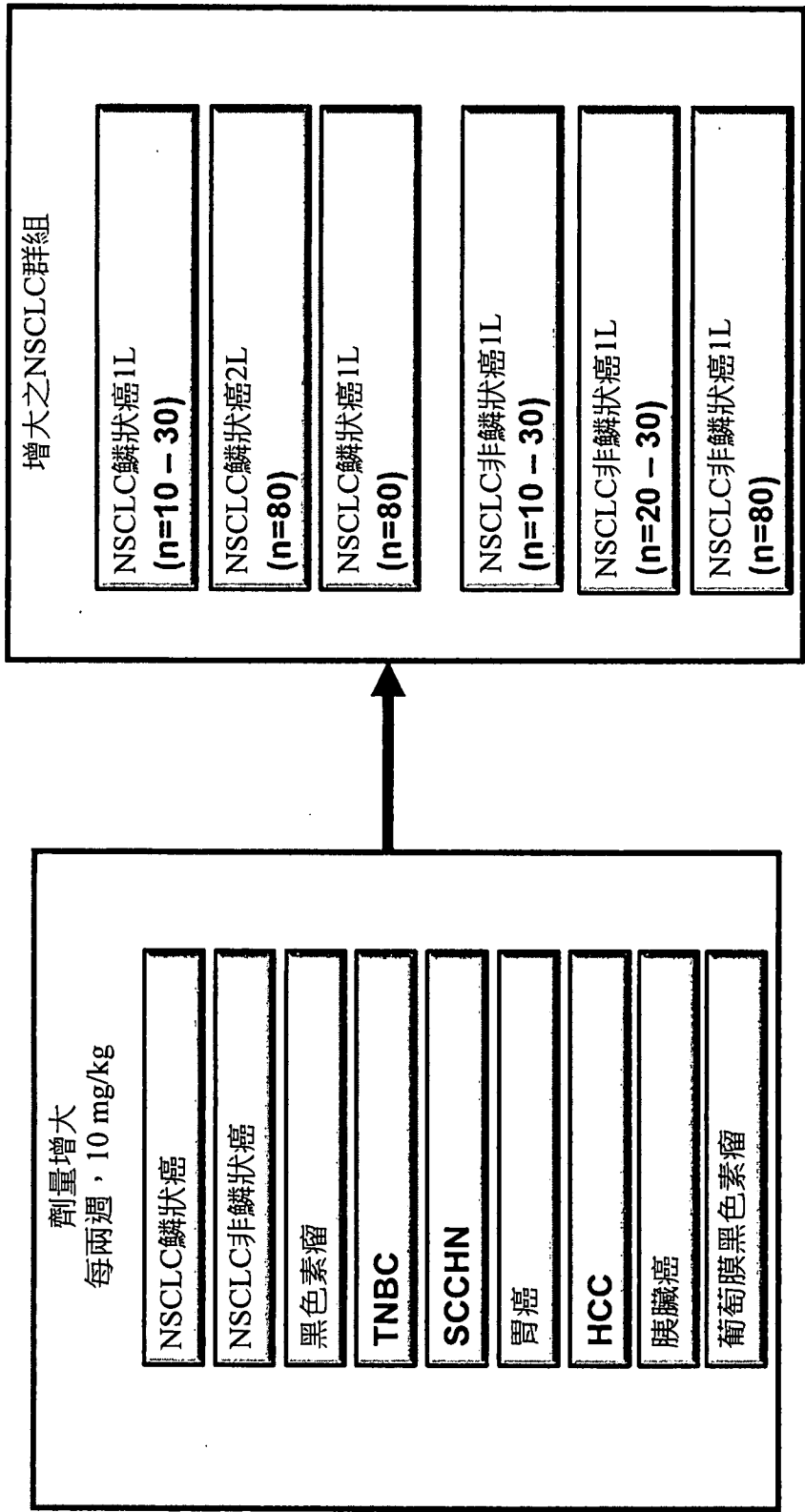


圖2B

MEDI4736之藥物動力學

MEDI4736 之靜脈內劑 量(mg/kg)	人類 AUC (∞) (d·µg/mL)	安全性限度 (AUCm/AUCh)	實際 人類 Cmax (µg/mL)	安全性限度 (Cmaxm/Cmaxh)
0.1	6	4733	2.8	1357
0.3	28	1014	8.0	475

圖3

MEDI4736濃度(劑量：0.1至1 mg/kg，每2週，靜脈內)

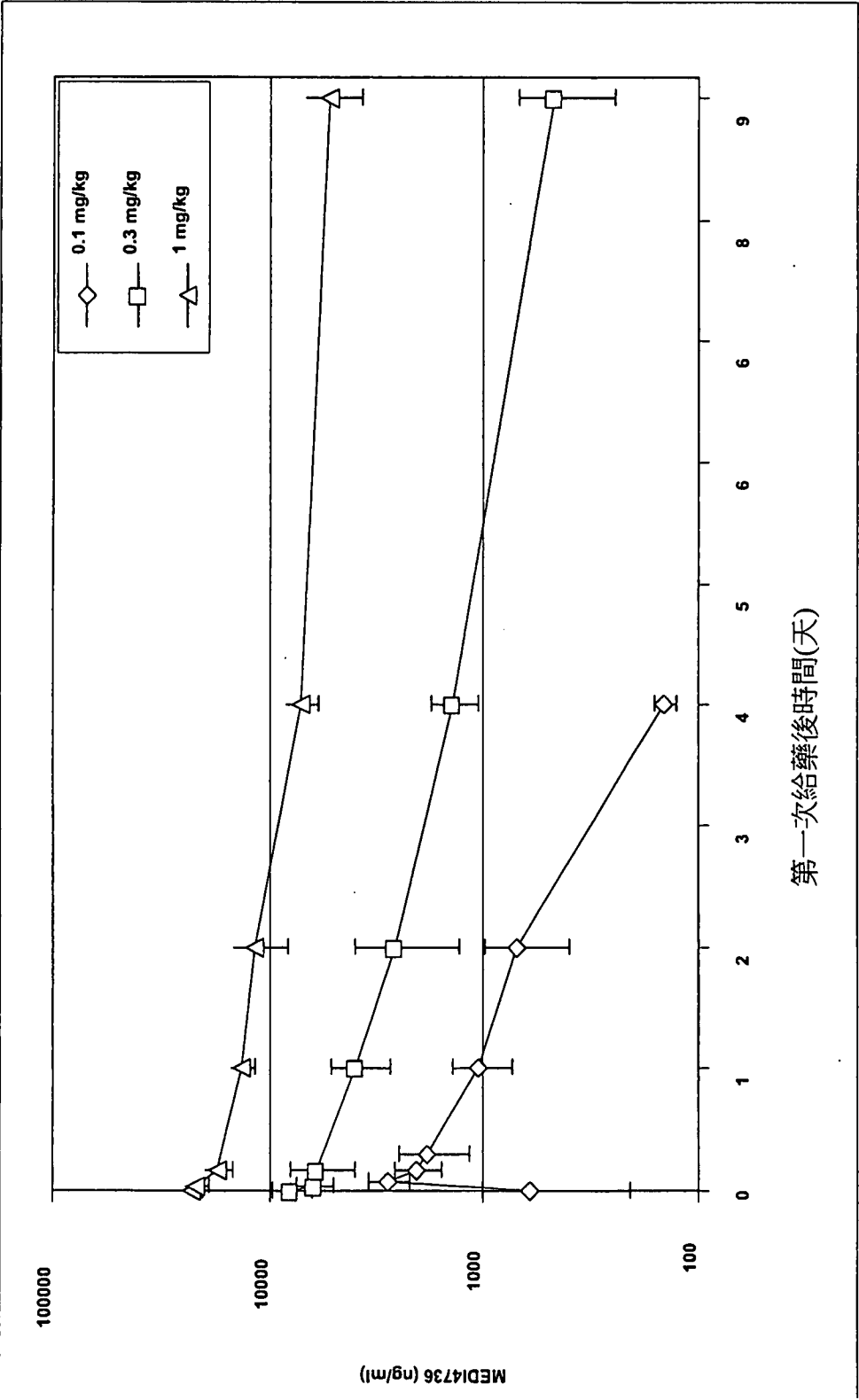


圖4

MEDI4736標靶接合(劑量：0.1至1 mg/kg，每2週，靜脈內)

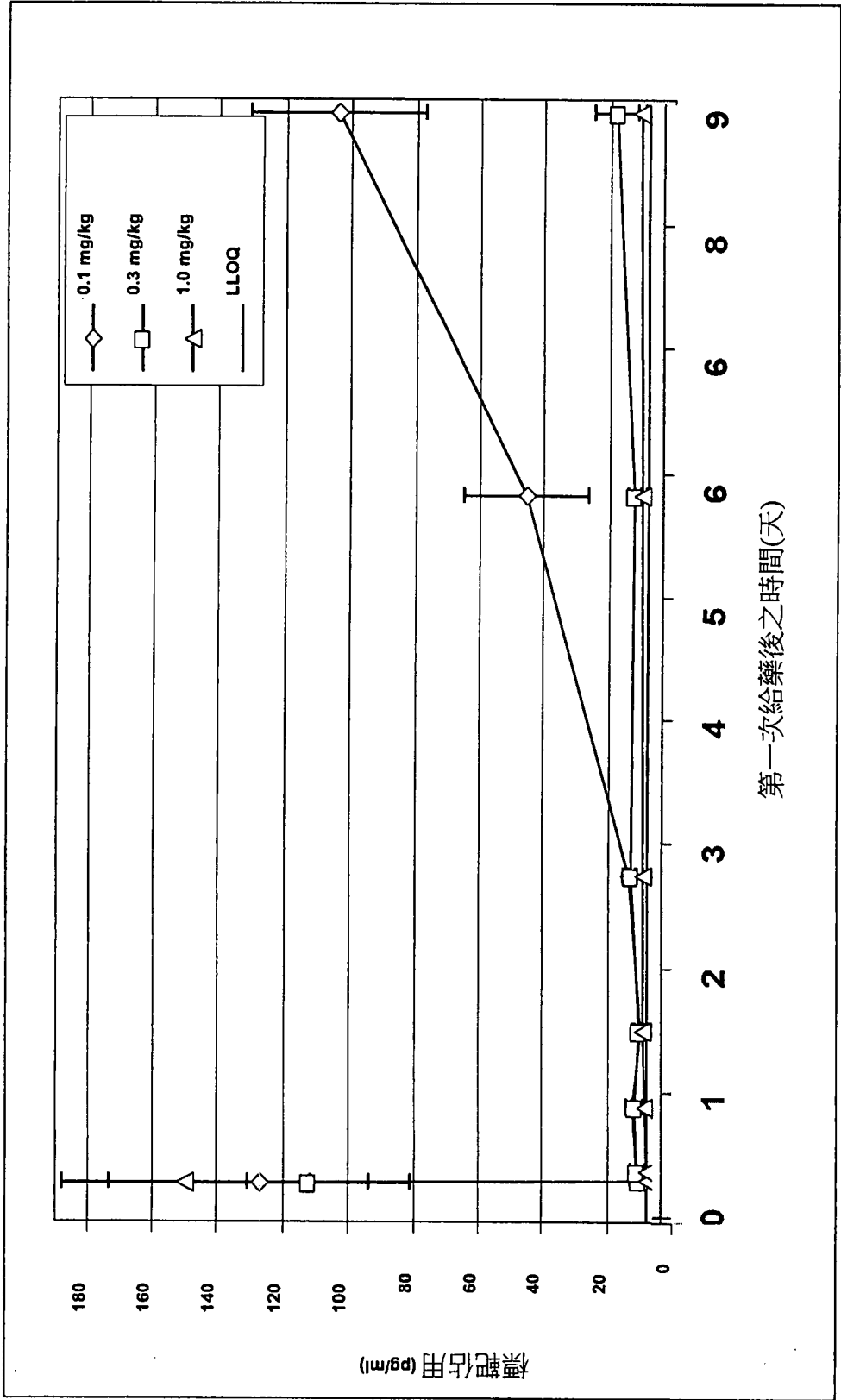


圖5

MEDI4736臨床活性

MEDI4736劑量	患者	腫瘤類型	接受之給藥次數	最佳反應(irRC)	腫瘤負荷變化%
0.1 mg/kg，每2週	1056201004	NSCLC	18+	SD	-47.6%
0.1 mg/kg，每2週	1056201006	NSCLC	11	PD	+50.3%
0.1 mg/kg，每2週	1245501002	NSCLC	3	NE	NE
0.1 mg/kg，每2週	1245501003	黑色素瘤	8	PD	+55.8
0.3 mg/kg，每2週	1094301002	CRC	5	PD	+>100%
0.3 mg/kg，每2週	1245501006	NSCLC	12+	SD	-60.1%
0.3 mg/kg，每2週	1351901002	NSCLC	1	NE	NE
0.3 mg/kg，每2週	1351901004	NSCLC	11+	SD	-34.1%
1.0 mg/kg，每2週	1056201009	NSCLC	8+	SD	-42.2%
1.0 mg/kg，每2週	1094301003	NSCLC	9+	PR	-83.1%
1.0 mg/kg，每2週	1351901007	黑色素瘤	8+	PR	-69.1%

* 患者1056201004在給藥前接受防治性類固醇

圖6

MEDI4736隨時間對腫瘤尺寸之作用

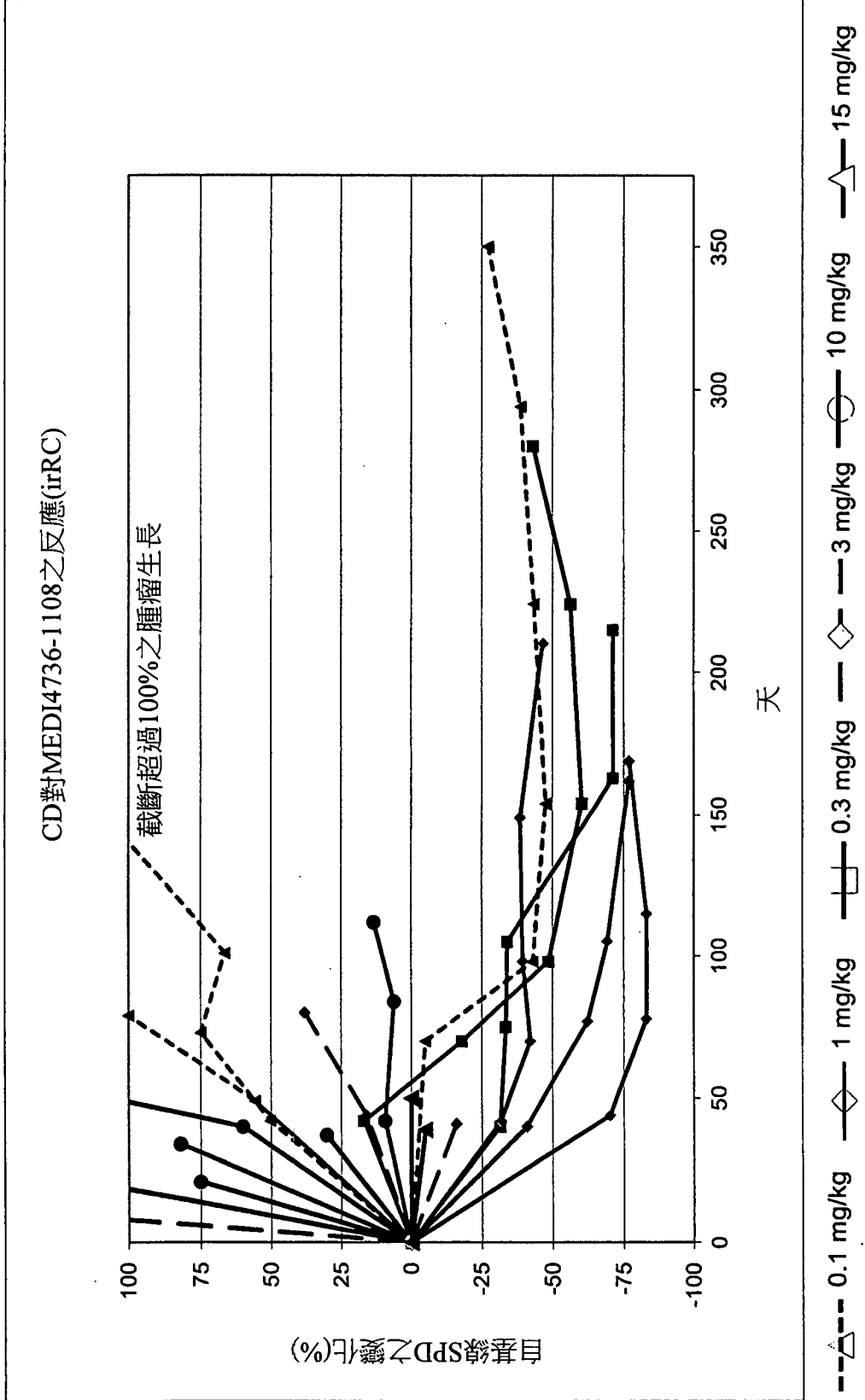


圖7

MEDI4736隨時間對NSCLC腫瘤尺寸之作用
(10mg/kg)

B 非小細胞肺癌

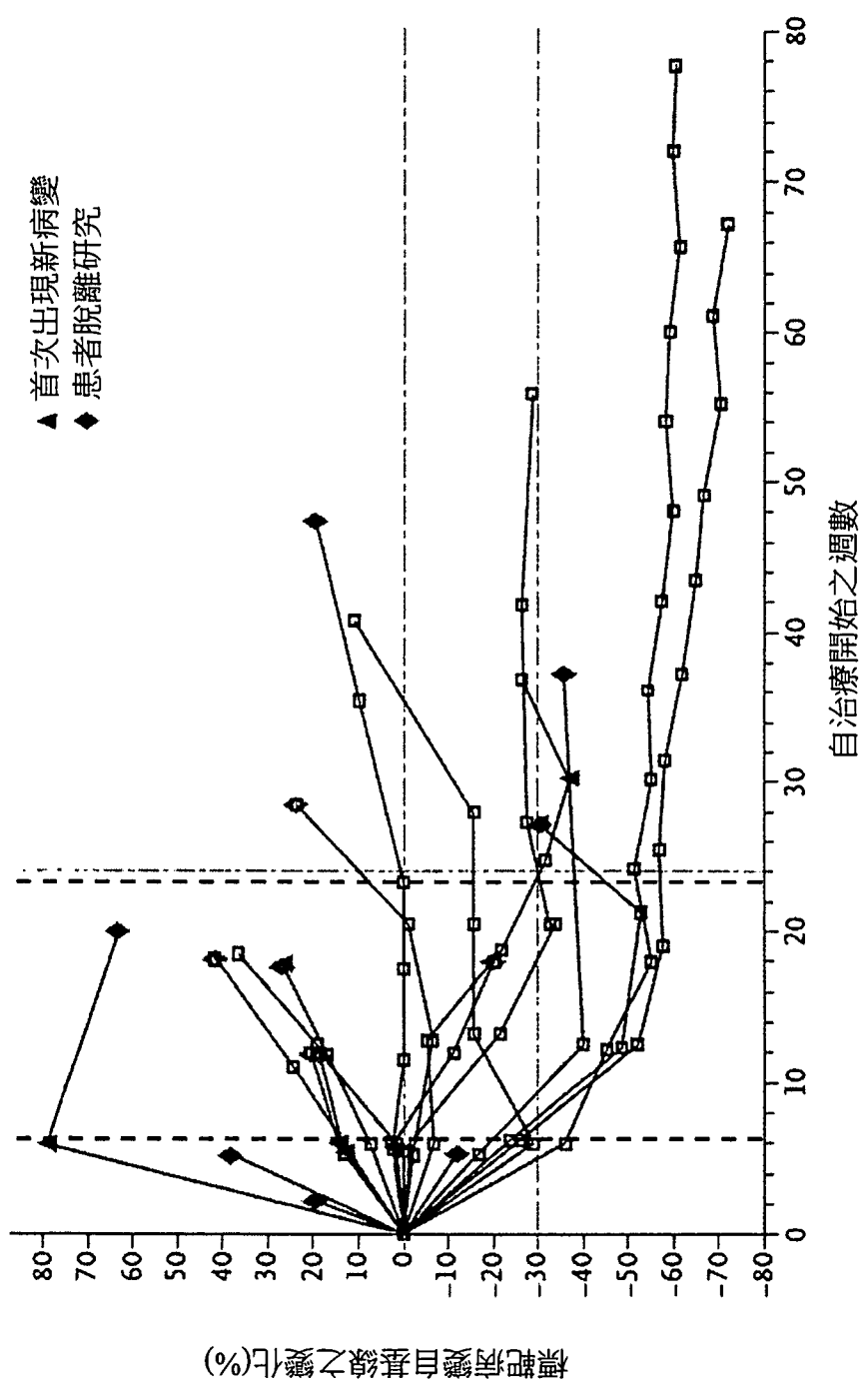


圖8

由PDL-1狀態達成的腫瘤尺寸自基線之變化
(SCCHN，10 mg/kg，每兩週)

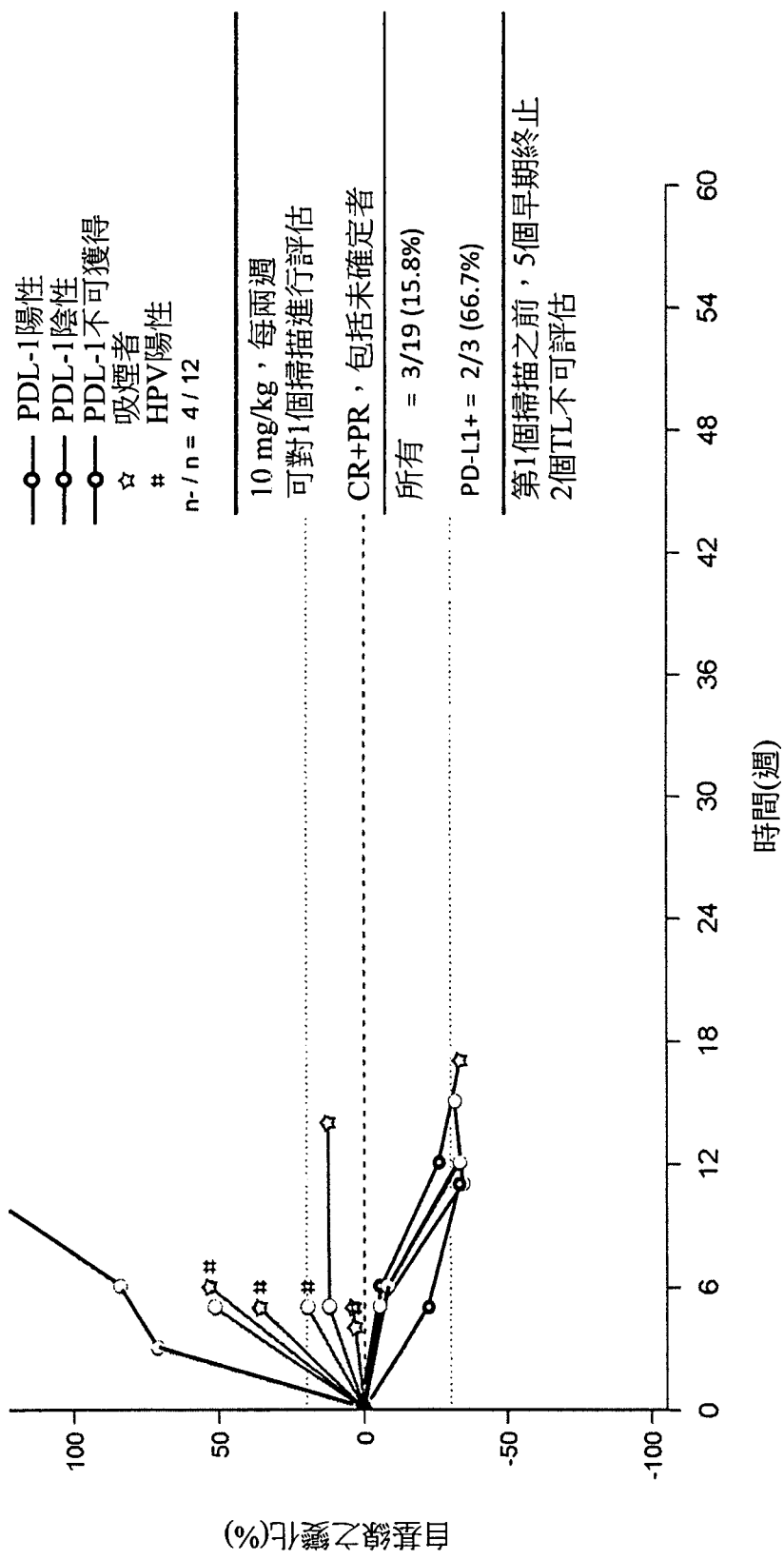


圖9A

由PDL-1狀態達成的腫瘤尺寸自基線之最佳變化
(SCCHN，10 mg/kg，每兩週)

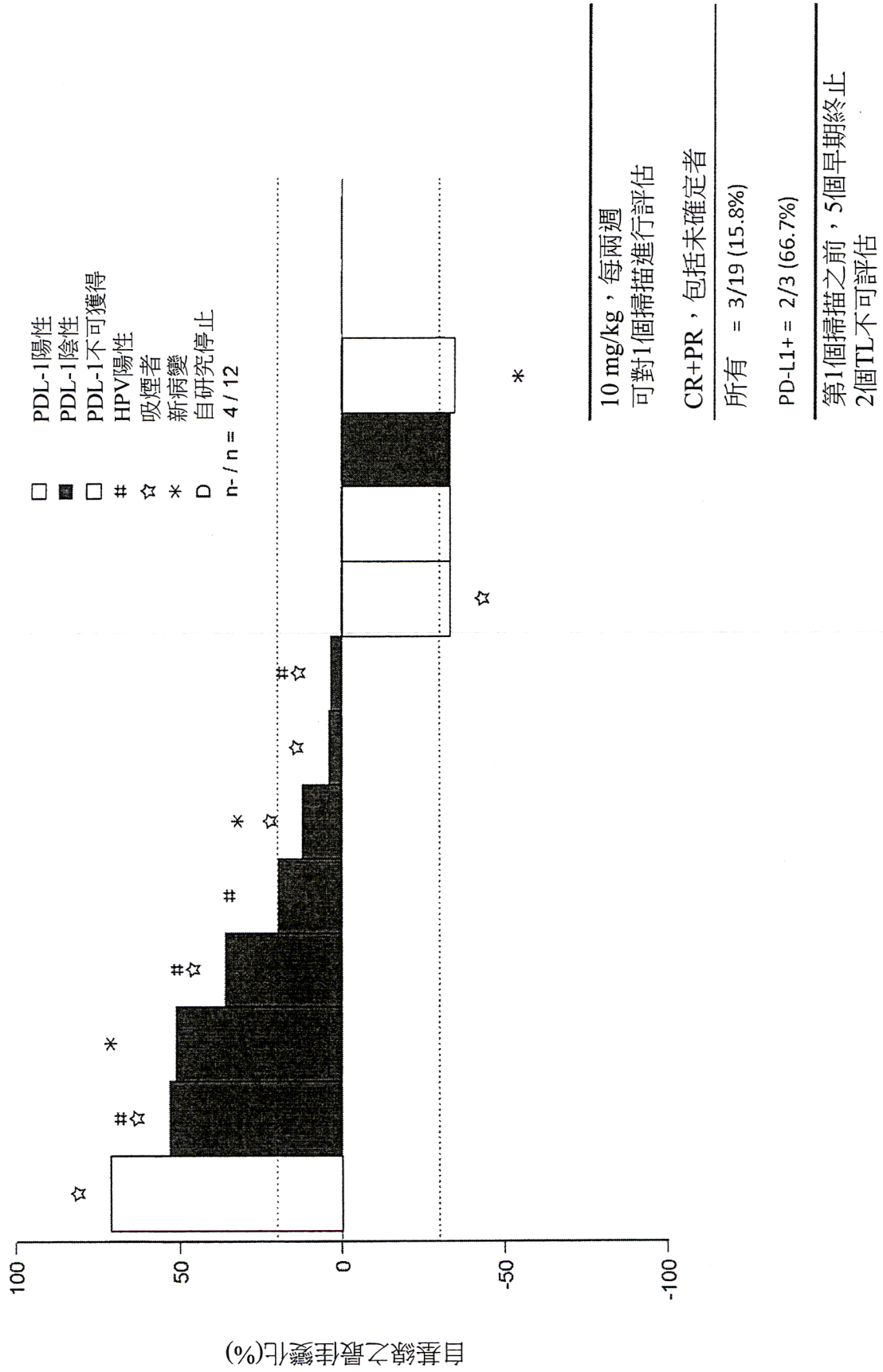


圖9B

MEDI4736之臨床活性
可評估群體-24週追蹤-SCCHN

	CR/PR			ORR			疾病控制		
	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI	n/N	%	95% CI
所有個體									
10 mg/kg，每兩週	7/42	11.3	(4.7% - 21.5%)	7/42	11.3	(4.7% - 21.5%)	9/62	14.5	(6.9% - 25.0%)
PD-L1+ 10 mg/kg	4/22	18.2	(5.2% - 40.3%)	4/22	18.2	(5.2% - 40.3%)	4/22	18.2	(5.2% - 40.3%)
PD-L1- 10 mg/kg	3/37	8.1	(1.7% - 21.5%)	3/37	8.1	(1.7% - 21.5%)	4/37	10.8	(3.0% - 25.4%)
HPV+									
10 mg/kg，每兩週	1/25	4.0	(0.1% - 20.4%)	1/25	4.0	(0.1% - 20.4%)	1/25	4.0	(0.1% - 20.4%)
PD-L1+ 10 mg/kg	0/7	0.0	(0.0% - 41.0%)	0/7	0.0	(0.0% - 41.0%)	0/7	0.0	(0.0% - 41.0%)
PD-L1- 10 mg/kg	1/16	6.3	(0.2% - 30.2%)	1/16	6.3	(0.2% - 30.2%)	1/16	6.3	(0.2% - 30.2%)
HPV-									
10 mg/kg，每兩週	4/25	16.0	(4.5% - 36.1%)	4/25	16.0	(4.5% - 36.1%)	5/25	20.0	(6.9% - 40.7%)
PD-L1+ 10 mg/kg	3/12	25.0	(5.5% - 57.5%)	3/12	25.0	(5.5% - 57.5%)	3/12	25.0	(5.5% - 57.5%)
PD-L1- 10 mg/kg	1/12	8.3	(0.2% - 38.5%)	1/12	8.3	(0.2% - 38.5%)	1/12	8.3	(0.2% - 38.5%)
全身方案前之一名患者									
10 mg/kg，每兩週	4/13	30.8	(9.1% - 61.4%)	4/13	30.8	(9.1% - 61.4%)	4/13	30.8	(9.1% - 61.4%)
PD-L1+ 10 mg/kg	3/6	50.0	(11.0% - 88.2%)	3/6	50.0	(11.0% - 88.2%)	3/6	50.0	(11.0% - 88.2%)
PD-L1- 10 mg/kg	1/7	14.3	(0.4% - 57.5%)	1/7	14.3	(0.4% - 57.5%)	1/7	14.3	(0.4% - 57.5%)
全身方案前之至少2名患者									
10 mg/kg，每兩週	3/48	6.3	(1.3% - 17.2%)	3/48	6.3	(1.3% - 17.2%)	5/48	10.4	(3.5% - 22.7%)
PD-L1+ 10 mg/kg	1/16	6.3	(0.2% - 30.2%)	1/16	6.3	(0.2% - 30.2%)	1/16	6.3	(0.2% - 30.2%)
PD-L1- 10 mg/kg	2/29	6.9	(0.5% - 22.6%)	2/29	6.9	(0.5% - 22.6%)	3/29	10.3	(2.2% - 27.4%)

圖10

