



(21)申請案號：110117153

(22)申請日：中華民國 110 (2021) 年 05 月 12 日

(51)Int. Cl. : A61K39/00 (2006.01)

C07K16/28 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2020/05/12 美國

63/023,554

(71)申請人：瑞典商阿斯特捷利康公司 (瑞典) ASTRAZENECA AB (SE)

瑞典

(72)發明人：庫爾蘭德 約翰 KURLAND, JOHN (US)；尼格羅 亞歷珍德拉 NEGRO,

ALEJANDRA (US)；張 少群 CHANG, SHAO-CHUN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

網路文獻 A Phase I/II Study of Pexa-Vec Oncolytic Virus in Combination With Immune Checkpoint Inhibition in Refractory Colorectal Cancer 2020 年 5 月 1 日 https://clinicaltrials.gov/study/NCT03206073?term=durvalumab%20and%20tremelimumab%20and%201500%20and%20300&firstPost=_2020-05-12&rank=8&tab=history&a=75#version-content-panel

網路文獻 A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC) 2020 年 4 月 20 日 https://clinicaltrials.gov/study/NCT02821754?term=durvalumab%20and%20tremelimumab%20and%201500&limit=100&firstPost=_2020-05-12&rank=30&tab=history&a=44#version-content-panel

網路文獻 A Pilot Study of Combined Immune Checkpoint Inhibition in Combination With Ablative Therapies in Subjects With Hepatocellular Carcinoma (HCC) or Biliary Tract Carcinomas (BTC) 2020 年 4 月 20 日 https://clinicaltrials.gov/study/NCT02821754?term=durvalumab%20and%20tremelimumab%20and%201500&limit=100&firstPost=_2020-05-12&rank=30&tab=history&a=44#version-content-panel

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：12 項 圖式數：16 共 66 頁

(54)名稱

使用免疫檢查點抑制劑抗體治療癌症之方法和組合

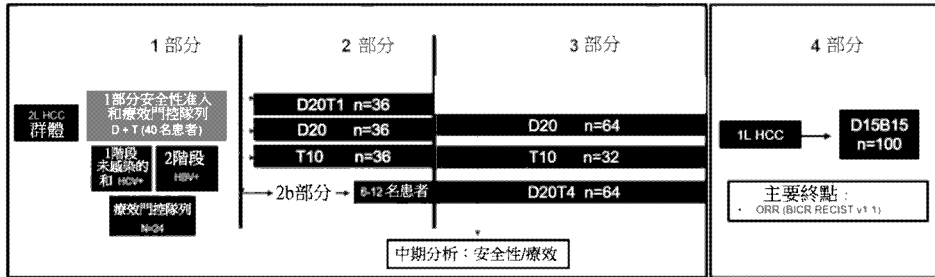
(57)摘要

本揭露內容關於用於治療癌症之方法、組成物和組合。具體地，本揭露內容關於包括向有需要的受試者投與抗 CTLA-4 抗體或抗原結合片段和抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段中的至少一種之方法。本揭露內容還關於包含抗 CTLA-4 抗體或抗原結合片段和抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段中的至少一種的組合。

The disclosure relates to methods, compositions, and combinations for the treatment of cancer. Specifically, the disclosure relates to methods comprising administering to a subject in need thereof at least one of an anti-CTLA-4 antibody or an antigen-binding fragment and an anti-PD-L1 antibody or an antigen-binding fragment thereof. The disclosure also relates to combinations comprising at least one of an anti-

CTLA-4 antibody or an antigen-binding fragment and an anti-PD-L1 antibody or an antigen-binding fragment thereof.

指定代表圖：



D15B15= 度伐魯單抗 15mg/kg (1120mg) + 貝伐珠單抗 15mg/kg Q3W
 D20T1= 度伐魯單抗 1500 mg Q4W + 曲美木單抗 75 mg x 4 個劑量
 D20T4= 度伐魯單抗 1500 mg Q4W + 曲美木單抗 300 mg x 1 個劑量
 D20= 度伐魯單抗單一療法 1500 mg Q4W
 T10= 曲美木單抗單一療法 750 mg Q4W

【圖 1】



I870592

【發明摘要】

【中文發明名稱】 使用免疫檢查點抑制劑抗體治療癌症之方法和組合

【英文發明名稱】 METHODS AND COMBINATIONS FOR THE TREATMENT

OF CANCER USING IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ANTIBODIES

【中文】

本揭露內容關於用於治療癌症之方法、組成物和組合。具體地，本揭露內容關於包括向有需要的受試者投與抗CTLA-4抗體或抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段中的至少一種之方法。本揭露內容還關於包含抗CTLA-4抗體或抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段中的至少一種的組合。

【英文】

The disclosure relates to methods, compositions, and combinations for the treatment of cancer. Specifically, the disclosure relates to methods comprising administering to a subject in need thereof at least one of an anti-CTLA-4 antibody or an antigen-binding fragment and an anti-PD-L1 antibody or an antigen-binding fragment thereof. The disclosure also relates to combinations comprising at least one of an anti-CTLA-4 antibody or an antigen-binding fragment and an anti-PD-L1 antibody or an antigen-binding fragment thereof.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 使用免疫檢查點抑制劑抗體治療癌症之方法和組合

【英文發明名稱】 METHODS AND COMBINATIONS FOR THE TREATMENT OF CANCER USING IMMUNE CHECKPOINT INHIBITOR ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本揭露內容關於用於治療癌症之方法、組成物和組合。具體地，本揭露內容關於包括向有需要的受試者投與抗CTLA-4抗體或抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段中的至少一種之方法。本揭露內容還關於包含抗CTLA-4抗體或抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段中的至少一種的組合。

【先前技術】

【0002】 肝細胞癌（HCC）係全球癌症死亡的第三大原因。HCC的當前治療範例係使用多方式療法。對於患有早期疾病的患者，治療基於治癒的意圖，並且選擇包括手術切除、肝移植和/或局部區域療法如射頻消融術（radiofrequency ablation）。不幸的是，那些沒有資格接受治癒性治療的患者接受其他姑息性局部區域療法，其主要包括溫和的經動脈栓塞術（TAE），用含化療粒子或放射性粒子或者用全身性療法如索拉非尼（sorafenib）、樂伐替尼（lenvatinib）、卡博替尼（cabozantinib）和雷莫蘆單抗（ramucirumab）進行的經動脈栓塞術。此外，對於一些晚期患者群體，瑞戈菲尼（regorafenib）可能是一種選擇。

【0003】 作為晚期HCC的初始治療（一線療法），索拉非尼表現出在生存方面的改善，這得到了全球監管部門的批准（Llovet等人, *N Engl J Med* [新英格蘭醫學雜誌] 359 (4): 378-90 (2008)）。與索拉非尼相比，基於非劣效的生存結果及改善的總體緩解率（ORR）和無進展生存期（PFS），樂伐替尼也被批准為晚期HCC的初始治療（Kudo等人, *Lancet* [柳葉刀] 391 (10126): 1163-73 (2018)）。瑞戈菲尼已被證明可適度延長二線HCC患者的生存。儘管有各種各樣可用的新治療選擇，但晚期HCC患者的總體結局仍然很差。因此，HCC代表了顯著未滿足的醫療需求。本揭露內容描述了解決該未滿足的醫療需求的用於治療HCC之方法、組成物和組合。

【發明內容】

【0004】 在一方面，本文的揭露內容提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及 (ii) 劑量為1 mg/kg至10 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0005】 在另一方面，本文的揭露內容提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及 (ii) 劑量為75 mg至1120 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0006】 在另一方面，本文的揭露內容提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為5 mg/kg至15 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0007】在又另一方面，本文的揭露內容提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為650 mg至850 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0008】在另一方面，本文的揭露內容提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及(ii) 劑量為1 mg/kg至10 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0009】在另一方面，本文的揭露內容提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及(ii) 劑量為75 mg至1120 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0010】在又另一方面，本文的揭露內容提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為5 mg/kg至15 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0011】在又另一方面，本文的揭露內容提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為650 mg至850 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【圖式簡單說明】

【0012】[圖1]說明了如實例1中所揭露的，單獨使用度伐魯單抗（durvalumab）和曲美木單抗（tremelimumab）以及組合使用二者的治療之研究流程圖。

【0013】[圖2]說明了如實例1中所述揭露的HIMALAYA研究的給藥方案。

【0014】[圖3]說明了實例2中所揭露的研究之總體設計。

【0015】[圖4]示出了實例2中所揭露的研究之給藥方案。

【0016】 [圖5]示出了實例2中所揭露的研究的每組之總體生存期（OS）。

【0017】 [圖6]示出了實例2中所揭露的研究中所治療的患者之OS、生存率和總治療持續時間。

【0018】 [圖7]示出了無論PD-L1表現水平或病毒狀態如何，都觀察到了實例2中所揭露的研究的緩解。圖7A示出了對用度伐魯單抗1500 mg加曲美木單抗300 mg進行的組合療法（T300+D）的緩解。圖7B示出了對1500 mg度伐魯單抗單一療法（D）的緩解。圖7C示出了對曲美木單抗750 mg單一療法（T）的緩解。圖7D示出了對用度伐魯單抗1500 mg加曲美木單抗75 mg進行的組合療法（T75+D）的緩解。

【0019】 [圖8]示出了實例2中所揭露的研究中測量的次要終點。

【0020】 [圖9]示出了實例2中所揭露的患者群體的藥效生物標誌物分析的結果。

【0021】 [圖10]示出了對實例2中所揭露的研究的靶病灶相對基線的最佳緩解。

【0022】 [圖11]示出了實例2中所揭露的研究的PFS的Kaplan-Meier分析。

【0023】 [圖12]示出了實例2中所揭露的研究的淋巴細胞群體計數與標準（canon）-1或標準-2得分的相關性（相關係數 > 0.1）。

【0024】 [圖13]示出了藉由第1天和第15天的緩解對實例2中所揭露的研究的患者樣本進行的CD3+ CD8+ Ki67+ T細胞分析。

【0025】 [圖 14]示出了實例 2 中所揭露的研究中所有組的 T 細胞的基線豐富度或辛普森選殖形成能力（Simpson clonality）沒有顯著差異。

【0026】 [圖15]示出了更大的T細胞選殖擴增與緩解相關並且由更高劑量的曲美木單抗（T）驅動。

【0027】 [圖16]示出了更大的T細胞選殖擴增與更好的OS相關，並且在實例2中所揭露的研究中的度伐魯單抗 + 曲美木單抗（D + T）組合組中觀察到。

【實施方式】

【0028】 本揭露內容關於用於治療癌症之方法、組成物和組合。具體地，本揭露內容關於包括向有需要的受試者投與抗 CTLA-4 抗體或抗原結合片段和抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段中的至少一種之方法。本揭露內容還關於包含抗 CTLA-4 抗體或抗原結合片段和抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段中的至少一種的組合。

【0029】 如根據本揭露內容所使用的，除非另外指出，否則所有技術和科學術語應被理解為具有與熟悉該項技術者通常理解之相同含義。除非上下文另有要求，否則單數術語應包括複數形式，並且複數術語應包括單數形式。

【0030】 在一些實施方式中，本文提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，以及劑量為 1 mg/kg 至 5 mg/kg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0031】 在一些實施方式中，本文提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，以及劑量為 75 mg 至 1120 mg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0032】 在一些實施方式中，本文提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為 5 mg/kg 至 15 mg/kg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0033】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含治療有效量的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段和劑量為 1 mg/kg 至 5 mg/kg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0034】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含治療有效量的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段和平劑量為 75 mg 至 1120 mg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0035】 在一些實施方式中，本文提供了一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為 5 mg/kg 至 15 mg/kg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0036】 如本文所用，術語「抗體」係指能夠識別並特異性結合抗原的蛋白質。普通的或常規的哺乳動物抗體包含四聚體，其通常由兩對相同的多肽鏈構成，每對由一條「輕」鏈（通常具有約25 kDa的分子量）和一條「重」鏈（通常具有約50-70 kDa的分子量）組成。如本文所用，術語「重鏈」和「輕鏈」係指具有足夠的可變結構域序列以賦予對靶抗原的特異性的任何免疫球蛋白多肽。每條輕鏈和重鏈的胺基末端部分典型地包括通常負責抗原識別的約100個至110個或更多個胺基酸的可變結構域。每條鏈的羧基末端部分典型地定義負責效應子功能的恒定結構域。因此，在天然存在的抗體中，全長重鏈免疫球蛋白多肽包括可變結構域（V_H）和三個恒定結構域（C_{H1}、C_{H2}和C_{H3}）以及C_{H1}和C_{H2}之間的鉸鏈區，其中該V_H結構域位於多肽的胺基末端且該C_{H3}結構域位於羧基末端，並且全長輕鏈免疫球蛋白多肽包括可變結構域（V_L）和恒定結構域（C_L），其中該V_L結構域位於多肽的胺基末端且該C_L結構域位於羧基末端。

【0037】 在全長輕鏈和重鏈內，可變結構域和恒定結構域通常由約12個或更多個胺基酸的「J」區域連接，重鏈還包括約10個以上胺基酸的「D」區域。每個輕/重鏈對的可變區通常形成抗原結合位點。天然存在的抗體的可變結構域通

常表現出由三個高變區（也稱為互補決定區或CDR）連接的相對保守的框架區（FR）的相同的一般結構。來自每對的兩條鏈的CDR通常藉由框架區比對，這可以使得能夠結合至特定表位。從胺基末端到羧基末端，輕鏈和重鏈可變結構域通常都包含結構域FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。

【0038】術語「抗原結合片段」係指完整抗體的一部分，並且/或係指完整抗體的抗原決定可變結構域。已知的是，抗體的抗原結合功能可以由全長抗體的片段來執行。抗體片段之實例包括但不限於：Fab、Fab'、F(ab')₂和Fv片段，線性抗體，單鏈抗體，雙體抗體，以及由抗體片段形成的多特異性抗體。

【0039】在一些實施方式中，該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗。度伐魯單抗（MEDI4736，Imfinzi[®]）係針對人PD-L1的能夠阻斷PD-L1與PD1和CD80受體兩者的結合的人單株抗體。與度伐魯單抗相關的揭露內容可以發現於美國專利案號8,779,108和9,493,565中，將其藉由引用併入本文。

【0040】用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的度伐魯單抗及其抗原結合片段包含重鏈和輕鏈或重鏈可變區和輕鏈可變區。在一些實施方式中，用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的度伐魯單抗或其抗原結合片段包含輕鏈可變區和重鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 1的胺基酸序列，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 2的胺基酸序列。在一些實施方式中，用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的度伐魯單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 3-5的卡巴特（Kabat）定義的CDR1、CDR2和CDR3序列，並且其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 6-8的卡巴特定義的CDR1、CDR2和CDR3序列。熟悉該項技術者將能夠容易地鑒定熟悉該項技術者已知的喬西亞（Chothia）定義的、Abm定義的或其他的CDR定義。在一些實施方式中，用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的度伐魯單抗或其抗原結合片段包含如在美国專利案號8,779,108和9,493,565（將其藉由

引用以其全文併入本文)中揭露的2.14H9OPT抗體的可變重鏈和可變輕鏈CDR序列。

【0041】 度伐魯單抗輕鏈 (LC) 可變區：

【0042】 EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDAS
SRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPWTFGQGTKVEIK (SEQ ID
NO: 1)

【0043】 度伐魯單抗重鏈 (HC) 可變區：

【0044】 EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLEWVANI
KQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAREGGWFGELAF
DYWGQGTLLVTVSS (SEQ ID NO: 2)

【0045】 度伐魯單抗重鏈CDR：

【0046】 HC-CDR1：GFTFSRYWMS (SEQ ID NO: 3)

【0047】 HC-CDR2：NIKQDGSEKYYVDSVKG (SEQ ID NO: 4)

【0048】 HC-CDR3：EGGWFGELAFDY (SEQ ID NO: 5)

【0049】 度伐魯單抗，輕鏈CDR：

【0050】 LC-CDR1：RASQRVSSSYLA (SEQ ID NO: 6)

【0051】 LC-CDR2：DASSRAT (SEQ ID NO: 7)

【0052】 LC-CDR3：QQYGSLPWT (SEQ ID NO: 8)

【0053】 在一些實施方式中，該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的曲美木單抗及其抗原結合片段包含重鏈和輕鏈或重鏈可變區和輕鏈可變區。在一些實施方式中，用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的曲美木單抗或其抗原結合片段包含輕鏈可變區和重鏈可變區，該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 9的胺基酸序列，該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 10的胺基酸序列。在一些實施方式中，用於在本文提供

的方法、組成物和組合中使用的曲美木單抗或其抗原結合片段包含重鏈可變區和輕鏈可變區，其中該重鏈可變區包含SEQ ID NO: 11-13的卡巴特定義的CDR1、CDR2和CDR3序列，並且其中該輕鏈可變區包含SEQ ID NO: 14-16的卡巴特定義的CDR1、CDR2和CDR3序列。熟悉該項技術者將能夠容易地鑒定熟悉該項技術者已知的喬西亞定義的、Abm定義的或其他的CDR定義。在一些實施方式中，用於在本文提供的方法、組成物和組合中使用的曲美木單抗或其抗原結合片段包含或如在美國專利案號6,682,736（將其藉由引用以其全文併入本文）中揭露的11.2.1抗體的可變重鏈和可變輕鏈CDR序列。

【0054】 曲美木單抗輕鏈（LC）可變區：

【0055】 PSSLSASVGDRVTITCRASQSINSYLDWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSR
FSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQYYSTPFTFGPGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDE
QLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV（SEQ ID NO: 9）

【0056】 曲美木單抗重鏈（HC）可變區：

【0057】 GVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVIWIYDGSNKY
YADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDPRGATLYYYYYGMDVW
GQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
H（SEQ ID NO: 10）

【0058】 曲美木單抗重鏈CDR：

【0059】 HC-CDR1：GFTFSSYGMH（SEQ ID NO: 11）

【0060】 HC-CDR2：VIWYDGSNKYYADSV（SEQ ID NO: 12）

【0061】 HC-CDR3：DPRGATLYYYYYGMDV（SEQ ID NO: 13）

【0062】 曲美木單抗輕鏈CDR1

【0063】 LC-CDR1：RASQSINSYLD（SEQ ID NO: 14）

【0064】 LC-CDR2：AASSLQS（SEQ ID NO: 15）

【0065】 LC-CDR3：QQYYSTPFT（SEQ ID NO: 16）

【0066】 如本文所用，術語「血管內皮生長因子（VEGF）抑制劑」意指抑制VEGF和VEGFR的活性的藥劑。VEGR和VEGFR（酪胺酸激酶受體）傳訊調節血管生成，這涉及從現有血管中製造新血管。已知在癌症、退行性眼病和其他涉及炎症的病症中可發生異常的血管生成。特定的單株抗體可用作VEGF抑制劑，並且特定的酪胺酸激酶抑制劑用作VEGFR抑制劑。血管內皮生長因子（VEGF）/血管內皮生長因子受體（VEGFR）抑制劑用於治療各種類型的癌症。

【0067】 術語「受試者」旨在包括人和非人動物、特別是哺乳動物。在某些實施方式中，該受試者係人患者。

【0068】 在一些實施方式中，本文揭露之方法、組成物和組合涉及治療受試者的腫瘤障礙和/或癌症障礙。在一些實施方式中，該腫瘤係實性瘤。在一些實施方式中，該癌症選自肝細胞癌（HCC）、膽管癌或膽道癌、膀胱尿路上皮癌（UBC）或胃癌。

【0069】 如本文所用，術語「實性瘤」係指通常不包含囊腫或液體區域的異常組織塊。

【0070】 如本文所用，術語「治療（treatment或treat）」係指治療性治療和預防性（prophylactic或preventative）措施兩者。需要治療的受試者包括患有癌症的那些以及易於患上癌症的那些或要預防癌症的那些。在一些實施方式中，本文揭露之方法、組成物和組合可以用於治療癌症。在其他實施方式中，需要治療的受試者包括患有腫瘤的那些以及易於患上腫瘤的那些或要預防腫瘤的那些。在某些實施方式中，本文揭露之方法、組成物和組合可以用於治療腫瘤。在其他實施方式中，腫瘤的治療包括抑制腫瘤生長、促進腫瘤減小、或既抑制腫瘤生長又促進腫瘤減小。

【0071】如本文所用，術語「投與 (administration 或 administering)」係指藉由任何適當的途徑提供、接觸和/或遞送一或多種化合物以實現所需效果。投與可以包括但不限於口服、舌下、腸胃外（例如，靜脈內、皮下、皮內、肌內、關節內、動脈內、滑膜內、胸骨內、鞘內、病灶內或顱內注射）、透皮、局部、頰、直腸、陰道、鼻、眼、經由吸入以及植入物。

【0072】本文提供了在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為 5 mg/kg 至 15 mg/kg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。在一些實施方式中，本文提供了一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為 650 mg 至 850 mg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0073】本文還提供了用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為 5 mg/kg 至 15 mg/kg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。在一些實施方式中，本文提供了用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為 650 mg 至 850 mg 的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0074】要向受試者投與的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的劑量將部分地根據受試者的體型（體重、體表或器官大小）和狀況（年齡和總體健康）而變化。

【0075】在特定的實施方式中，向受試者投與一或多個劑量的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段，其中該劑量係5 mg/kg、6 mg/kg、7 mg/kg、8 mg/kg、9 mg/kg、10 mg/kg、11 mg/kg、12 mg/kg、13 mg/kg、14 mg/kg或15 mg/kg。在一些實施方式中，向受試者投與一或多個劑量的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段，其中該劑量係10 mg/kg。

【0076】在特定的實施方式中，向受試者投與一或多個劑量的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段，其中該劑量係650 mg、675 mg、700 mg、725 mg、750

mg、775 mg、800 mg、825 mg、850 mg、875 mg、900 mg、925 mg、950 mg、975 mg、1000 mg、1025 mg、1050 mg、1075 mg、1100 mg或1120 mg。在一些實施方式中，向受試者投與一或多個劑量的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段，其中該劑量係750 mg。

【0077】 在特定的實施方式中，向患有腫瘤的受試者僅一次或不頻繁地投與抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段，同時仍然為該受試者提供益處。在其他實施方式中，向受試者投與另外的後繼劑量。可以取決於受試者的年齡、體重、臨床評估、腫瘤負荷和/或其他因素（包括主治醫師的判斷），以不同時間間隔投與後繼劑量。

【0078】 在特定的實施方式中，在兩週治療期內、在四週治療期內、在六週治療期內、在八週治療期內、在十二週治療期內、在二十四週治療期內或在一年或更長時間的治療期內投與抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。在某些實施方式中，在三週治療期內、在六週治療期內、在九週治療期內、在十二週治療期內、在二十四週治療期內或在一年或更長時間的治療期內投與抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。在某些實施方式中，在兩個月治療期內、在四個月治療期內或在六個月或更長時間的治療期內投與抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0079】 在特定的實施方式中，將抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段每週、每兩週、每四週、每六週、每八週、每十週或每十二週投與一次。

【0080】 在特定的實施方式中，本文提供了用於在有需要的受試者中治療腫瘤之方法、組成物和組合，其中向該受試者以 10 mg/kg 的劑量每四週投與一次，共七個劑量的曲美木單抗，隨後向該受試者以 10 mg/kg 的劑量每十二週投與一次曲美木單抗。在特定的實施方式中，本文提供了用於在有需要的受試者中治療腫瘤之方法、組成物和組合，其中向該受試者以 750 mg 的劑量每四週投與

一次，共七個劑量的曲美木單抗，隨後向該受試者以 750 mg 的劑量每十二週投與一次曲美木單抗。

【0081】如本文所用，「共同投與」、「組合」或「組合療法」係指同時或依序投與多種化合物或藥劑。第一化合物或藥劑可以在投與第二化合物或藥劑之前、與其同時或之後投與。第一化合物或藥劑和第二化合物或藥劑可以在同一天同時或依序投與，或者可以在 1 天、2 天、3 天、4 天、5 天、6 天、1 週、2 週、3 週或 1 個月內彼此依序投與。在一些實施方式中，化合物或藥劑在每種化合物或藥劑發揮至少某種生理作用和/或具有剩餘功效的期間共同投與。

【0082】在一些實施方式中，抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段可以與抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段組合投與。

【0083】抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段與抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段的組合療法劑量將部分地根據受試者的體型（體重、體表或器官大小）和狀況（年齡和總體健康）而變化。在特定的實施方式中，向受試者投與一或多個劑量的抗 CTLA-4 或其抗原結合片段作為組合療法，其中該劑量係 1 mg/kg、2 mg/kg、3 mg/kg、4 mg/kg 或 5 mg/kg。在特定的實施方式中，向受試者投與一或多個平劑量的抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段，其中該劑量係 75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、250 mg、275 mg、300 mg、325 mg、350 mg、375 mg、400 mg、425 mg、450 mg、475 mg 或 500 mg。

【0084】抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段的組合療法劑量將部分地根據受試者的體型（體重、體表或器官大小）和狀況（年齡和總體健康）而變化。在特定的實施方式中，向受試者投與一或多個劑量的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段作為組合療法，其中該劑量係 15 mg/kg、16 mg/kg、17 mg/kg、18 mg/kg、19 mg/kg、20 mg/kg、21 mg/kg、22 mg/kg、23 mg/kg、24 mg/kg 或 25 mg/kg。在特定的實施方式中，向受試者投與一或多個平劑量的抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，其中

該劑量係1110 mg、1125 mg、1150 mg、1175 mg、1200 mg、1225 mg、1250 mg、1275 mg、1300 mg、1325 mg、1350 mg、1375 mg、1400 mg、1425 mg、1450 mg、1475 mg、1500 mg、1525 mg、1550 mg、1575 mg或1600 mg。

【0085】在特定的實施方式中，向患有腫瘤的受試者僅一次或不頻繁地投與組合療法，同時仍然為該受試者提供益處，該組合療法包含抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。在另外的實施方式中，向受試者投與另外的後繼劑量。可以取決於受試者的年齡、體重、臨床評估、腫瘤負荷和/或其他因素（包括主治醫師的判斷），以不同時間間隔投與後繼劑量。

【0086】在特定的實施方式中，在兩週治療期內、在四週治療期內、在六週治療期內、在八週治療期內、在十二週治療期內、在二十四週治療期內或在一年或更長時間的治療期內向受試者投與組合療法，該組合療法包含抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。在特定的實施方式中，在三週治療期內、在六週治療期內、在九週治療期內、在十二週治療期內、在二十四週治療期內或在一年或更長時間的治療期內向受試者投與組合療法，該組合療法包含抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。

【0087】在特定的實施方式中，向受試者每兩週、每四週、每六週、每八週、每十週或每十二週一次投與組合療法，該組合療法包含抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。

【0088】在特定的實施方式中，將抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段同時、分開或依序投與。

【0089】在特定的實施方式中，向受試者投與四次組合療法，隨後每四週投與一次抗PD-L1抗體或其抗原結合片段，該組合療法包含抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段和抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。

【0090】 在特定的實施方式中，向受試者投與一個劑量的組合療法，隨後每四週投與一次抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，該組合療法包含抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段和抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段。

【0091】 在特定的實施方式中，投與包含抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的組合療法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以20 mg/kg的劑量投與的度伐魯單抗，該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係以1 mg/kg的劑量投與的曲美木單抗。

【0092】 在特定的實施方式中，向受試者投與包含抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的組合療法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係劑量為1500 mg的度伐魯單抗，該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係劑量為75 mg的曲美木單抗。

【0093】 在特定的實施方式中，向受試者投與包含抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的組合療法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係劑量為1500 mg的度伐魯單抗，該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係劑量為300 mg的曲美木單抗。

【0094】 在某些實施方式中，組合治療進一步包括投與VEGFR酪胺酸激酶抑制劑（TKI），其包括但不限於：阿柏西普（ziv-aflibercept）、貝伐珠單抗（bevacizumab）、帕唑帕尼（pazopanib）、舒尼替尼（sunitinib）、索拉非尼（sorafenib）、樂伐替尼（lenvatinib）、卡博替尼（cabozantinib）、瑞戈菲尼（regorafenib）、帕納替尼（ponatinib）、雷莫蘆單抗（ramucirumab）和凡德他尼（vandetanib）。在某些實施方式中，組合治療進一步包括投與抗TIGIT抗體、莫那利珠單抗、齊墩果酸和/或奧來魯單抗。

【0095】 本文所揭露之方法、組成物和組合可以進一步與常規的癌症療法組合以治療患有腫瘤或攜帶癌細胞的受試者，該等常規的癌症療法係例如溫和

的經動脈栓塞術 (TAE)、用含化療粒子或放射性粒子進行的經動脈栓塞術、化療、放射療法、熱療法、手術 (腫瘤切除) 和 TACE (經動脈化療栓塞術)。在特定的實施方式中, 方法、組成物和組合進一步包括向受試者投與 TACE。

【0096】 如本文所用, 術語「藥物組成物」或「治療性組成物」係指當適當地向受試者投與時能夠誘導所需治療效果的化合物或組成物。在一些實施方式中, 本揭露內容提供了藥物組成物, 其包含藥學上可接受的載體和治療有效量的至少一種本揭露內容之抗體。

【0097】 如本文所用, 術語「藥學上可接受的載體」或「生理上可接受的載體」係指適合於完成或增強本揭露內容之一或多種抗體的遞送的一或多種配製物材料。

【0098】 當用於體內投與時, 本揭露內容之配製物應係無菌的。本揭露內容之配製物可以藉由各種滅菌方法 (包括例如無菌過濾或放射) 滅菌。在一個實施方式中, 將該配製物用預先滅菌的 0.22 微米過濾器進行過濾滅菌。注射用無菌組成物可以按照如在「Remington: The Science & Practice of Pharmacy [雷明頓: 藥學科學與實踐],」第 21 版, Lippincott Williams & Wilkins [利平科特·威廉斯·威爾金斯出版公司], (2005) 中描述的常規製藥實踐來配製。

【0099】 在一些實施方式中, 可以將抗體配製用於特定投與途徑, 如口服、鼻、肺、局部 (包括頰和舌下)、直腸、陰道和/或腸胃外投與。如本文所用, 術語「腸胃外投與」和「腸胃外投與的」係指除了腸道和局部投與以外的投與方式 (通常藉由注射), 並且包括但不限於靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眼眶內、心臟內、皮內、腹膜內、經氣管、皮下、表皮下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊柱內、硬膜外和胸骨內注射和輸注。本揭露內容之適合於局部或經皮投與的配製物包括粉劑、噴霧劑、軟膏劑、糊劑、乳劑、洗劑、凝膠劑、溶液、貼劑以及吸入劑。該等抗體和其他活性物可以在無菌條件下與藥學上可接受的載體

混合、並且與可能要求的任何防腐劑、緩衝劑、或推進劑混合（參見，例如，美國專利案號 7,378,110；7,258,873；以及 7,135,180；美國專利申請公開案號 2004/0042972 和 2004/0042971）。

【0100】 該等配製物可以以單位劑型呈現，並且可以藉由藥學領域已知的任何方法製備。本揭露內容之配製物中的活性成分的實際劑量水平可以變化以便於獲得有效實現對於特定受試者、組成物和投與方式所需的治療緩解而對該受試者無毒的活性成分的量（例如，「治療有效量」）。還可以將劑量經由連續輸注（如通過泵）投與。投與劑量還可取決於投與途徑。例如，皮下投與可能需要比靜脈內投與更高的劑量。

【0101】 在不限制本揭露內容之情況下，本文出於說明目的描述了本揭露內容之多個實施方式。

【0102】 項目1. 一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及 (ii) 劑量為1 mg/kg至10 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0103】 項目2. 根據項目1所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段以1 mg/kg的劑量投與。

【0104】 項目3. 根據項目1或2所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段以15 mg/kg至25 mg/kg的劑量投與。

【0105】 項目4. 根據項目1至3中任一項所述之方法，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【0106】 項目5. 根據項目1至4中任一項所述之方法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗。

【0107】 項目6. 根據項目1至5中任一項所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段每四週投與一次。

【0108】 項目7. 根據項目6所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段每四週投與一次，共四個劑量，隨後將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段每四週投與一次。

【0109】 項目8. 根據項目1至7中任一項所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段同時、分開或依序投與。

【0110】 項目9. 根據項目1至8中任一項所述之方法，該方法進一步包括投與經動脈化療栓塞術（TACE）。

【0111】 項目10. 根據項目1至9中任一項所述之方法，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【0112】 項目11. 根據項目1至10中任一項所述之方法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以20 mg/kg的劑量投與的度伐魯單抗，並且該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係以1 mg/kg的劑量投與的曲美木單抗。

【0113】 項目12. 一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及 (ii) 劑量為75 mg至1120 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0114】 項目13. 根據項目12所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段以1000 mg至1600 mg的劑量投與。

【0115】 項目14. 根據項目12所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段以75 mg的劑量投與。

【0116】 項目15. 根據項目12所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段以300 mg的劑量投與。

【0117】 項目16. 根據項目12至15中任一項所述之方法，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【0118】 項目17. 根據項目12至16中任一項所述之方法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗。

【0119】 項目18. 根據項目12至17中任一項所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段每四週投與一次。

【0120】 項目19. 根據項目18所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段每四週投與一次，共四個劑量，隨後將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段每四週投與一次。

【0121】 項目20. 根據項目12至19中任一項所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段投與一個劑量，隨後將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段每四週投與一次。

【0122】 項目21. 根據項目12至20中任一項所述之方法，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段同時、分開或依序投與。

【0123】 項目22. 根據項目12至21中任一項所述之方法，該方法進一步包括投與經動脈化療栓塞術（TACE）。

【0124】 項目23. 根據項目12至22中任一項所述之方法，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【0125】 項目24. 根據項目12至23中任一項所述之方法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以1500 mg的劑量投與的度伐魯單抗，並且該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係以75 mg的劑量投與的曲美木單抗。

【0126】 項目25. 根據項目13至25中任一項所述之方法，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係以1500 mg的劑量投與的度伐魯單抗，並且該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係以300 mg的劑量投與的曲美木單抗。

【0127】 項目26. 一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為5 mg/kg至15 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0128】 項目27. 一種在有需要的受試者中治療腫瘤之方法，該方法包括向該受試者投與劑量為650 mg至850 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0129】 項目28. 根據項目26所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段以10 mg/kg的劑量投與。

【0130】 項目29. 根據項目27所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段以750 mg的劑量投與。

【0131】 項目30. 根據項目26至29中任一項所述之方法，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【0132】 項目31. 根據項目26至30中任一項所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段每四週投與一次。

【0133】 項目32. 根據項目26至30中任一項所述之方法，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段每十二週投與一次。

【0134】 項目33. 根據項目26至30中任一項所述之方法，該方法進一步包括投與經動脈化療栓塞術（TACE）。

【0135】 項目34. 根據項目28至33中任一項所述之方法，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【0136】 項目35. 根據項目27所述之方法，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係以750 mg的劑量每四週投與一次，共七個劑量的曲美木單抗，隨後以750 mg的劑量每十二週投與一次曲美木單抗。

【0137】 項目36. 一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及 (ii) 劑量為1 mg/kg至10 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0138】 項目37. 根據項目36所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的劑量係1 mg/kg。

【0139】 項目38. 根據項目36或37所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段的劑量係15 mg/kg至25 mg/kg。

【0140】 項目39. 根據項目36至38中任一項所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【0141】 項目40. 根據項目36至39中任一項所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗。

【0142】 項目41. 根據項目36至40中任一項所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次。

【0143】 項目42. 根據項目41所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次，共四個劑量，隨後將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次。

【0144】 項目43. 根據項目36至42中任一項所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向受試者同時、分開或依序投與。

【0145】 項目44. 根據項目36至43中任一項所述之組合，其中該組合進一步包括向該受試者投與經動脈化療栓塞術（TACE）。

【0146】 項目45. 根據項目36至44中任一項所述之組合，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【0147】 項目46. 根據項目36至45中任一項所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係20 mg/kg劑量的度伐魯單抗，並且該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係1 mg/kg劑量的曲美木單抗。

【0148】 項目47. 一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含：(i) 治療有效量的抗PD-L1抗體或其抗原結合片段；以及(ii) 劑量為75 mg至1120 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0149】 項目48. 根據項目47所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段的劑量係1000 mg至1600 mg。

【0150】 項目49. 根據項目47所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的劑量係75 mg。

【0151】 項目50. 根據項目47所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的劑量係300 mg。

【0152】 項目51. 根據項目47至50中任一項所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【0153】 項目52. 根據項目47至51中任一項所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗。

【0154】 項目53. 根據項目47至52中任一項所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次。

【0155】 項目54. 根據項目53所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次，共四個劑量，隨後將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次。

【0156】 項目55. 根據項目47至54中任一項所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者投與一個劑量，隨後將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次。

【0157】 項目56. 根據項目47至55中任一項所述之組合，其中將該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段和該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向受試者同時、分開或依序投與。

【0158】 項目57. 根據項目47至56中任一項所述之組合，其中該組合進一步包括向該受試者投與經動脈化療栓塞術（TACE）。

【0159】 項目58. 根據項目47至57中任一項所述之組合，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【0160】 項目59. 根據項目47至58中任一項所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係1500 mg劑量的度伐魯單抗，並且該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係75 mg劑量的曲美木單抗。

【0161】 項目60. 根據項目48至59中任一項所述之組合，其中該抗PD-L1抗體或其抗原結合片段係1500 mg劑量的度伐魯單抗，並且該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係300 mg劑量的曲美木單抗。

【0162】 項目61. 一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為5 mg/kg至15 mg/kg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0163】 項目62. 一種用於在有需要的受試者中治療腫瘤之組合，其中該組合包含劑量為650 mg至850 mg的抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段。

【0164】 項目63. 根據項目61所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的劑量係10 mg/kg。

【0165】 項目64. 根據項目62所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段的劑量係750 mg。

【0166】 項目65. 根據項目61至64中任一項所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【0167】 項目66. 根據項目61至65中任一項所述之組合，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者每四週投與一次。

【0168】 項目67. 根據項目61至65中任一項所述之組合，其中將該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段向該受試者每十二週投與一次。

【0169】 項目68. 根據項目61至65中任一項所述之組合，其中該組合進一步包括向該受試者投與經動脈化療栓塞術（TACE）。

【0170】 項目69. 根據項目63至68中任一項所述之組合，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【0171】 項目70. 根據項目62所述之組合，其中該抗CTLA-4抗體或其抗原結合片段係以750 mg的劑量向該受試者每四週投與一次，共七個劑量的曲美木單抗，隨後以750 mg的劑量向該受試者每十二週投與一次曲美木單抗。

實例

【0172】 以下實例說明了本揭露內容之具體實施方式及其各種用途。闡述它們僅出於解釋目的並且不應以任何方式解釋為限制本揭露內容之範圍。

實例 1: 在患有晚期肝細胞癌的受試者中以單一療法投與的度伐魯單抗或與曲美木單抗組合的度伐魯單抗

【0173】 以下揭露的研究係一項多中心、開放標籤、分層的研究，旨在評估在患有晚期 HCC 的受試者中以單一療法投與的度伐魯單抗或與曲美木單抗組

合的度伐魯單抗的安全性、耐受性和臨床活性（臨床試驗政府識別字號 NCT03298451；HIMALAYA）。

【0174】受試者為男性或女性，年齡 ≥ 18 歲（除日本以外的所有國家/地區）或 ≥ 20 歲（僅日本），經病理或藉由無創成像方法確診為晚期 HCC，並保留了肝功能（Child-Pugh 得分 A 級）。受試者未接受過免疫療法，並且對索拉非尼或其他 VEGFR TKI 治療已出現疾病進展、對其不耐受或已拒絕接受該治療。

【0175】圖 1 示出了研究的總體給藥方案。圖 2 示出了研究的各組，下面將對此進行詳細描述。患者接受度伐魯單抗或曲美木單抗作為單一療法或組合治療，並給予其任一種基於體重的平給藥方案，這取決於何時將他們納入研究。

1A 部分：度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法的安全性准入 (Run-in)

【0176】如圖 1 所示，將患有晚期未感染 HCV 的 HCC 或 HCV+ HCC 的受試者納入 1A 部分第 1 階段，以使用基於風險的交錯方法進行安全性准入。每 4 週一次（Q4W）向受試者投與 4 個劑量的度伐魯單抗 20 mg/kg 和曲美木單抗 1 mg/kg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 20 mg/kg 單一療法，直到確認進行性疾病（PD）或滿足任何其他中斷標準。

【0177】在第 2 階段，在已觀察到第 1 階段的第一批受試者至少 4 週後開始招募其他患有晚期 HBV+ HCC 的受試者。以 Q4W 向受試者投與 4 個劑量的度伐魯單抗 20 mg/kg 和曲美木單抗 1 mg/kg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 20 mg/kg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。

1B 部分：度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法的療效門控隊列 (Efficacy Gating Cohort)

【0178】 將患有晚期 HCC 但未接受過免疫療法的受試者納入 1B 部分，以進行療效門控，該等受試者對基於索拉非尼的療法已出現疾病進展、對其不耐受或拒絕接受該療法。將受試者（未感染、HBV 感染或 HCV 感染）納入療效門控隊列，以確定是否有足夠的臨床活性證據可確保 2 部分開始招募。以 Q4W 向受試者投與 4 個劑量的度伐魯單抗 20 mg/kg 和曲美木單抗 1 mg/kg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 20 mg/kg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。在最終劑量的度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法後 4 週以 20 mg/kg Q4W 給予第一個度伐魯單抗單一療法劑量（參見圖 2）。

2A 部分：評估度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法、度伐魯單抗單一療法和曲美木單抗單一療法的隨機組

【0179】 如圖 1 所示，在 2A 部分中基於病毒狀態（未感染、HCV 感染或 HBV 感染）和 PD-L1 表現，對患有晚期 HCC 但未接受過免疫療法的受試者進行分層（陽性、陰性或不可評估），以評估作為單一療法或組合的度伐魯單抗和曲美木單抗，該等受試者對基於索拉非尼的療法已出現疾病進展、對其不耐受或拒絕接受該療法。將各層內的受試者以 1:1:1 隨機分配到 3 個治療組中的 1 個，每個治療組中大約有 36 名受試者（大約 12 名受試者/病毒狀態類型）（參見圖 2）：

- A 組：以 Q4W 投與 4 個劑量的度伐魯單抗 20 mg/kg 和曲美木單抗 1 mg/kg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 20 mg/kg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。在最終劑量的度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法後 4 週以 20 mg/kg Q4W 給予第一個度伐魯單抗單一療法劑量。

- B 組：以 Q4W 投與度伐魯單抗 20 mg/kg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。

- C組：以 Q4W 投與 7 個劑量的曲美木單抗 10 mg/kg 單一療法，隨後每 12 週投與一次（Q12W），直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。

【0180】對 1A 部分、1B 部分和 2A 部分中的所有受試者的療效進行評估，並根據 RECIST v1.1 對其疾病狀態進行初步分析。跟蹤所有受試者的生存情況直至研究結束。

2B 部分：度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法的安全性准入

【0181】如圖 1 所示，將患有晚期 HCC 但未接受過免疫療法的受試者納入 2B 部分，以進行安全性准入，該等受試者對基於索拉非尼的療法已出現疾病進展、對其不耐受或已拒絕接受該療法。將十名受試者納入 D 組，從而評估單次更高劑量的曲美木單抗與度伐魯單抗組合：

- D組：投與 1 個劑量的度伐魯單抗 1500 mg 和曲美木單抗 300 mg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。在最終劑量的度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法後 4 週以 1500 mg Q4W 給予第一個度伐魯單抗單一療法劑量。

【0182】一旦 6 名安全性可評估的受試者完成了 4 週的訪視，就進行安全性評估。將安全性可評估的受試者定義為接受至少 1 個劑量的研究藥物並完成至少 4 週的訪視，或由於不良事件而在完成 4 週的訪視之前中斷治療的受試者。

3 部分：評估度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法、度伐魯單抗單一療法和曲美木單抗單一療法的隨機組

【0183】如圖 1 所示，在 3 部分中基於病毒狀態（未感染，HCV 感染或 HBV 感染）和索拉非尼/VEGFR TKI 治療（索拉非尼/VEGFR TKI 拒絕者與其他人），對患有晚期 HCC 但未接受過免疫療法的受試者進行分層，該等受試者對

基於索拉非尼或另一個已批准的 VEGFR TKI 的療法已出現疾病進展、對其不耐受或拒絕接受該療法。將受試者以 2:1:2 的比率隨機分配到最多 3 個治療組中的 1 個：

- A 組：以 Q4W 投與 4 個劑量的度伐魯單抗 1500 mg 和曲美木單抗 75 mg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。在最終劑量的度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法後 4 週以 1500 mg Q4W 給予第一個度伐魯單抗單一療法劑量。

- B 組：以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。

- C 組：以 Q4W 投與 7 個劑量的曲美木單抗 750 mg 單一療法，隨後以 Q12W 投與，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷情況。

- D 組：投與 1 個劑量的度伐魯單抗 1500 mg 和曲美木單抗 300 mg 組合療法，隨後以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg 單一療法，直到確認 PD 或滿足任何其他中斷標準。在最終劑量的度伐魯單抗和曲美木單抗組合療法後 4 週以 1500 mg Q4W 給予第一個度伐魯單抗單一療法劑量。

【0184】對 3 部分中的所有受試者的安全性和療效進行評估，並根據 RECIST v1.1 對其疾病狀態進行初步分析。

【0185】所有與腫瘤評估有關的終點的初步分析均基於根據 RECIST v1.1 的 BICR 評估。

【0186】對靶病灶的評估分類如下：

- **完全緩解** - 所有靶病灶的消失。任何病理性淋巴結（無論是靶或非靶）的短軸必須減少至 < 10 mm（如果存在靶結節，則總和不是「0」）。

- **部分緩解** - 靶病灶的直徑總和減少至少 30%，以基線總和直徑作為參考。

- **進行性疾病** - 靶病灶的直徑總和增加至少 20%，以研究的最小總和作為參考（這包括基線總和，條件是它係研究的最小總和）。除 20%的相對增加之外，總和還必須表現出至少 5 mm 的絕對增加。（注意：一或多個新病灶的出現可以被認為是疾病進展。）
- **穩定性疾病** - 既不是足夠的收縮以符合 PR，也不是足夠的增加以符合 PD，在研究時以直徑最小的總和作為參考。

【0187】 將對**非靶病灶**的評估分類如下：

- **完全緩解** - 所有非靶病灶的消失和腫瘤標誌物水平的歸一化所有淋巴結的大小都必須是非病理性的（短軸 < 10 mm）。
- **非完全緩解/非進行性疾病** - 1 個或多個非靶病灶的持續和/或腫瘤標誌物水平維持在正常限以上。
- **進行性疾病** - 將現有非靶病灶的明確進展定義為非靶疾病中實質性惡化的總體水平，使得即使在靶疾病中存在 SD 或 PR，總體腫瘤負荷已經增加到足以值得中斷治療。在不存在可測量的疾病的情況下，不可測量的疾病的變化幅度與對可測量的疾病聲明 PD 所需的增加相當。實例包括胸腔積液從「痕量」增加到「大量」，淋巴管疾病從局部增加到廣泛。

實例 2：度伐魯單抗和曲美木單抗作為晚期肝細胞癌患者的一線治療的隨機化、開放標籤、多中心的臨床研究

【0188】 下面揭露的研究係一項隨機化、開放標籤、多中心、全球性的臨床研究，旨在評估度伐魯單抗單一療法和度伐魯單抗加曲美木單抗組合療法與索拉非尼在治療患有 HCC 但未接受過免疫檢查點抑制劑的患者中的療效和安全性，該等患者對索拉非尼已出現疾病進展、對其不耐受或拒絕接受該藥物。在前

述揭露內容中，在這項研究中使用了 1500 mg（大約相當於 20 mg/kg）的度伐魯單抗加 300 mg（相當於 4 mg/kg）的曲美木單抗的平劑量方案。

【0189】 研究群體包括 18 歲或以上的患有晚期 HCC、巴賽隆納臨床肝癌 B 期（Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B）（不符合局部區域療法的資格）或 C 期以及 Child-Pugh A 級肝病的患者。患者必須事先未接受過任何針對 HCC 的全身性療法。根據大血管浸潤（是或否）、肝病的病因（B 型肝炎病毒[確認的 HBV]與 C 型肝炎病毒[確認的 HCV]與其他）以及體力狀態（東部合作腫瘤小組 [ECOG] 0 與 1）對患者進行分層。

【0190】 方法：

【0191】 共納入 332 名患者（T300+D，n = 75；度伐魯單抗，n = 104；曲美木單抗，n = 69；T75+D，n = 84）。將患者按等比率隨機分為用以下治療的各組：度伐魯單抗 1500 mg 單一療法（D）、曲美木單抗 750 mg 單一療法（T）、度伐魯單抗 1500 mg 加曲美木單抗 75 mg × 4 個劑量的組合療法（T75+D），隨後是度伐魯單抗 Q4W、度伐魯單抗 1500 mg 加曲美木單抗 300 mg × 1 個劑量的組合療法（T300+D），隨後是度伐魯單抗 Q4W。在終止進一步納入 T75+D 組後，將患者按等比率隨機分為用 D、T300+D 和索拉非尼治療的各組。每 4 週 1 次（Q4W）經由靜脈內（IV）輸注投與度伐魯單抗和曲美木單抗。索拉非尼經口服 BID 投與（參見圖 3 和圖 4）。

【0192】 曲美木單抗 750 mg 單一療法

【0193】 於第 0 週開始經由 IV 輸注以 Q4W 投與曲美木單抗 750 mg，共七個劑量，然後以 Q12W 投與，直到確認 PD、不可接受的毒性或滿足任何中斷標準。（注意：如果患者體重減輕至 ≤ 30 kg，則患者將接受基於體重的曲美木單抗 10 mg/kg Q4W 給藥，直到體重增加至 > 30 kg，此時患者將接受平劑量的曲美木單抗 750 mg Q4W）。

【0194】 度伐魯單抗 1500 mg 單一療法

- 於第 0 週開始經由 IV 輸注以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg，直到確認 PD、不可接受的毒性或滿足任何中斷標準。（注意：如果患者體重減輕至 ≤ 30 kg，則患者將接受基於體重的度伐魯單抗 20 mg/kg Q4W 給藥，直到體重增加至 > 30 kg，此時患者將接受平劑量的度伐魯單抗 1500 mg Q4W）。

【0195】 度伐魯單抗 1500 mg 加曲美木單抗 75 mg \times 4 個劑量的組合療法 (B 組)

- 於第 0 週開始投與度伐魯單抗 1500 mg 加曲美木單抗 75 mg \times 4 個劑量，隨後在最後一次輸注組合療法 4 週後開始以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg 單一療法，直到確認 PD、不可接受的毒性或滿足任何中斷標準。（注意：如果患者體重減輕至 30 kg 或以下 (≤ 30 kg)，則患者將接受基於體重的度伐魯單抗 20 mg/kg Q4W 和曲美木單抗 1 mg/kg Q4W 給藥，直到體重增加至 > 30 kg，此時患者將接受原定平劑量的度伐魯單抗 1500 mg Q4W（含或不含曲美木單抗 75 mg Q4W））。

【0196】 度伐魯單抗 1500 mg 加曲美木單抗 300 mg \times 1 個劑量的組合療法 (C 組)

- 於第 0 週開始投與度伐魯單抗 1500 mg 加曲美木單抗 300 mg \times 1 個劑量，隨後在第一次和最後一次輸注組合療法 4 週後開始以 Q4W 投與度伐魯單抗 1500 mg 單一療法，直到確認 PD、不可接受的毒性或滿足任何中斷標準。（注意：如果患者體重減輕至 30 kg 或以下 (≤ 30 kg)，則患者將接受基於體重的度伐魯單抗 20 mg/kg Q4W 和曲美木單抗 4 mg/kg \times 1 個劑量給藥，直到體重增加至大於 30 kg (> 30 kg)，此時患者將接受原來平劑量的度伐魯單抗 1500 mg Q4W（含或不含曲美木單抗 300 mg））。

【0197】 索拉非尼 400 mg BID 療法 (D 組)

- 索拉非尼 400 mg (2 × 200 mg 片劑) 口服 BID，直到確認 PD、不可接受的毒性或滿足任何中斷標準。

【0198】 結果：

【0199】 除了針對每種藥劑（單獨或組合）建立的安全性特徵之外，未鑒定出新的安全性信號。如圖5和6所示，T300+D組患者的確認的ORR最高（24%）且OS最長（18.73（10.78-27.27）個月）。中位數PFS（95% CI）為2.17（1.91-5.42）個月（T300+D），2.07（1.84-2.83）個月（度伐魯單抗），2.69（1.87-5.29）個月（曲美木單抗）和1.87（1.77-2.53）個月（T75+D）（圖11）。與其他ICI方案相比，在所有組中，T300+D提供了最佳的益處-風險特徵。此外，無論PD-L1表現水平或病毒狀態如何，均觀察到該等緩解（參見圖7）。圖8描述了該研究的次要療效終點。

【0200】 此外，藥效生物標誌物分析顯示具有總體緩解的患者表現出高細胞毒性（CD8⁺）計數，表明 T300+D 驅動了與緩解相關的 CD8⁺淋巴細胞的急性擴增。這提供了獨特的增殖性 T 細胞特徵，表明該組合具有附加的生物學活性。具體地，在第 15 天對 26 個淋巴細胞群體值進行二次判別分析，發現患者最大程度地被分別與 CD4⁺和 CD8⁺ T 細胞相關的淋巴細胞群體的兩種離散組合（標準-1 和標準-2）所區分。接受 T300+D 的患者表現出最高的標準-2 得分（圖 9A）。線性回歸分析表明，標準-2 主要與 CD8⁺ T 細胞的 Ki67⁺亞群的升高有關（圖 12）。緩解與該等 CD8⁺ Ki67⁺淋巴細胞在治療早期（第 15 天）的擴增有關。使用 T300+D 觀察到最高的中位數目（圖 9B 和 13），這與觀察到 T300+D 產生最高的 ORR 一致。

【0201】 在 Q4W 給藥第一個週期的第 29 天，對周邊血 T 細胞受體（TCR）進行的分子分析表明，在第 29 天，T 細胞選殖擴增的中位數增加似乎是 T 劑量依賴性的，D 組和 T75+D 組之間沒有顯著差異。所有組的 T 細胞的基線豐富度

或辛普森選殖形成能力沒有顯著差異（圖 14）。更大的 T 細胞選殖擴增與緩解相關，並且似乎是由更高劑量的 T 驅動的。具體地，所有組的回應者在第 29 天擴增的 T 細胞選殖的中位數比無回應者大（77.5 對 40）。與無回應者相比，用 T300D 治療的回應者顯示出顯著增加的選殖擴增。單一療法 D 或更低劑量的 T 組合（T75+D）中未見該趨勢（圖 15）。此外，更大的 T 細胞選殖擴增與更好的 OS 相關，並且在 D+T 組合組中可觀察到（圖 16）。

[表 1]：可評估的樣本、TCR 選殖形成能力和臨床結果

	T300+D (n = 75)	D (n = 104)	T (n = 69)	T75+D (n = 84)
免疫序列配對樣本，n	30	31	17	26
第29天前的T的劑量， mg	300	0	750	75
ORR，%	24.0	10.6	7.2	9.5
中位數（95% CI）	18.7（10.8-	13.6（8.7-	15.1（11.3-	11.3（8.4-
OS，mo	27.3）	17.6）	20.5）	15.0）
在第29天擴增的T細胞 選殖的中位數，n	56（36， 84）	32（13， 46）	100（50， 160）	36（22， 70）

【0202】最後，開發了一種暴露-緩解模型，以描述 uHCC 患者的曲美木單抗暴露與 CD8+ Ki67+ T 細胞增殖之間的關係。使用線性和非線性回歸模型評估了首次劑量後曲美木單抗濃度（Cmin）與 CD8+ Ki67+ T 細胞計數相對基線的最大變化（CFB）之間的關係。使用逐步搜索方法評估模型截距和藥物效應（Emax）的共變量效應。Emax 模型最好地描述了 CD8+ Ki67+ T 細胞計數 CFB 與曲美木單抗濃度之間的關係。唯一具有統計學意義和良好估計的共變量效應係 Emax 的基線 CD8+ Ki67+ T 細胞計數。基線 CD8+ Ki67+ T 細胞計數更低的患者的最大效應更高，而基線 CD8+ Ki67+ T 細胞計數更高的患者的最大效應更低。在基線 CD8+ 的第 10、中位數和第 90 個百分位數（分別為 3、9 和 25 個

細胞/uL) 時，最大效應分別相對基線變化 593%、341%和 77.9%。估計的半數最大有效濃度 (EC50) 為 5.24 ug/mL，遠低於 300 mg 曲美木單抗的 12.9 ug/mL 的中位數 Cmin。暴露-緩解分析表明，在 CD8+ Ki67+ T 細胞增殖中觀察到的飽和關係對於 T300+D 方案接近於 Emax。

【0203】 上述結果表明，單次初免劑量的曲美木單抗與每月一次的度伐魯單抗組合可在HCC群體中產生具有臨床意義的結果。

【符號說明】 無

【生物材料寄存】 無

【序列表】

<110> 瑞典商阿斯特捷利康公司 (AstraZeneca AB)

<120> 癌症的高劑量抗體治療

<130> 19-992

<160> 16

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 輕鏈可變區

<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

I870592

<210> 2
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈可變區

<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> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HC-CDR1

<400> 3

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

<210> 4

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HC-CDR2

<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> 人工序列

<220>

<223> HC-CDR3

<400> 5

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

<210> 6

<211> 12

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LC-CDR1

<400> 6

Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser Tyr Leu Ala

I870592

1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC-CDR2

<400> 7

Asp Ala Ser Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LC-CDR3

<400> 8

Gln Gln Tyr Gly Ser Leu Pro Trp Thr
1 5

<210> 9
<211> 139
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈可變區

<400> 9

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

Arg Ala Ser Gln Ser Ile Asn Ser Tyr Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys
20 25 30

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

I870592

35

40

45

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

Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr
65 70 75 80

Cys Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys
85 90 95

Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro
100 105 110

Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu
115 120 125

Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val
130 135

<210> 10

<211> 167

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 重鏈可變區

<400> 10

Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
1 5 10 15

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro
20 25 30

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn
35 40 45

Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

I870592

50

55

60

Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
65 70 75 80

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu
85 90 95

Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
100 105 110

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

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

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

Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165

<210> 11

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HC-CDR1

<400> 11

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
1 5 10

<210> 12

<211> 15

<212> PRT

<213> 人工序列

I870592

<220>

<223> HC-CDR2

<400> 12

Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
1 5 10 15

<210> 13

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> HC-CDR3

<400> 13

Asp Pro Arg Gly Ala Thr Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LC-CDR1

<400> 14

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

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LC-CDR2

<400> 15

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser
1 5

I870592

<210> 16

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> LC-CDR3

<400> 16

Gln Gln Tyr Tyr Ser Thr Pro Phe Thr

1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項 1】一種醫藥組合之用途，其係用於製備治療在有需要的受試者中之腫瘤之醫藥品，其中該醫藥組合包含抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，及抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段；

其中該治療包含向該受試者進行投與：

(i) 於治療的第一天投與 20 mg/kg 之該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，隨後每四週投與 20 mg/kg 之該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段；及

(ii) 於治療的第一天投與作為單一劑量之 4 mg/kg 之該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段；及

其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗 (durvalumab)，且該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗 (tremelimumab)。

【請求項 2】如請求項 1 之用途，其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段和該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係經同時、分開或依序投與。

【請求項 3】如請求項 1 之用途，其中該治療進一步包括施用經動脈化療栓塞術 (TACE)。

【請求項 4】如請求項 1 至 3 中任一項之用途，其中該腫瘤係肝細胞癌 (HCC)。

【請求項 5】一種醫藥組合之用途，其係用於製備治療在有需要的受試者中之腫瘤之醫藥品，其中該醫藥組合包含抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，及抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段；

其中該治療包含向該受試者進行投與：

(i) 於治療的第一天投與 1500 mg 之該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，隨後每四週投與該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段；及

(ii) 於治療的第一天投與作為單一劑量之 300 mg 之該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段；及

其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗，且該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【請求項 6】如請求項 5 之用途，其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段和該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係經同時、分開或依序投與。

【請求項 7】如請求項 5 之用途，其中該治療進一步包括施用經動脈化療栓塞術（TACE）。

【請求項 8】如請求項 5 至 7 中任一項之用途，其中該腫瘤係肝細胞癌（HCC）。

【請求項 9】一種包含抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療在有需要的受試者中之腫瘤之醫藥品，其中該治療包含向該受試者投與劑量為 4 mg/kg 之該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段，及組合投與劑量為 20 mg/kg 之抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段；且其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗，且該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

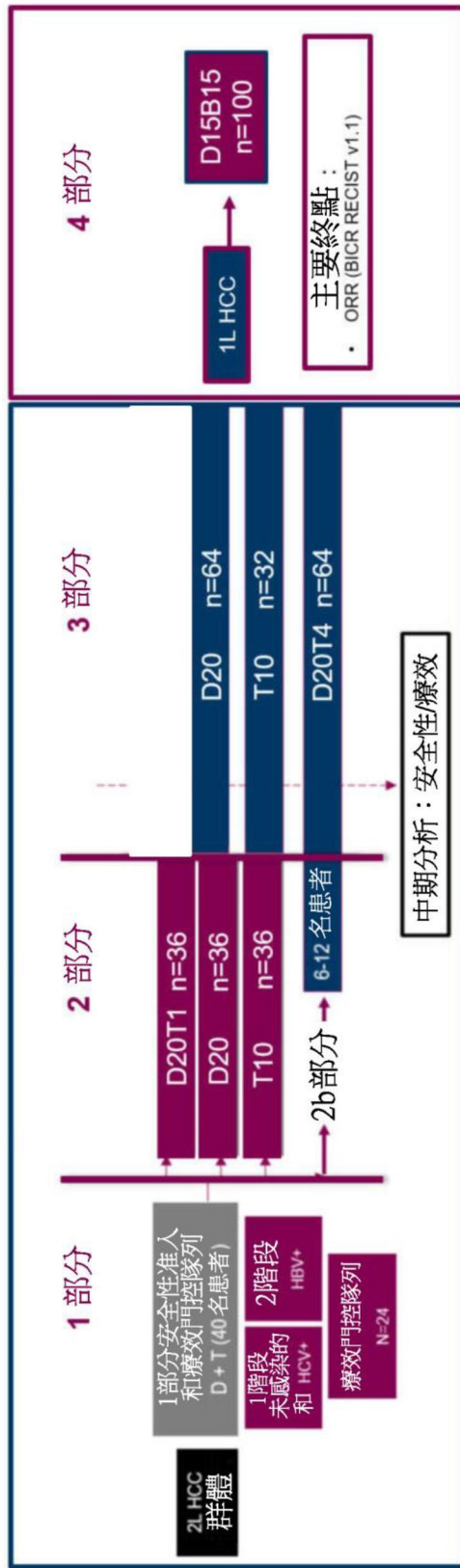
【請求項 10】一種包含抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療在有需要的受試者中之腫瘤之醫藥品，其中該治療包含向該受試者投與平劑量（flat dose）為 300 mg 之該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段，及組合投與平劑量為 1500 mg 之抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段；且其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗，且該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【請求項 11】一種包含抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療在有需要的受試者中之腫瘤之醫藥品，其中該治療包含向該受試者投與劑量為 20 mg/kg 之該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，及組合投

與劑量為 4 mg/kg 之抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段；且其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗，且該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

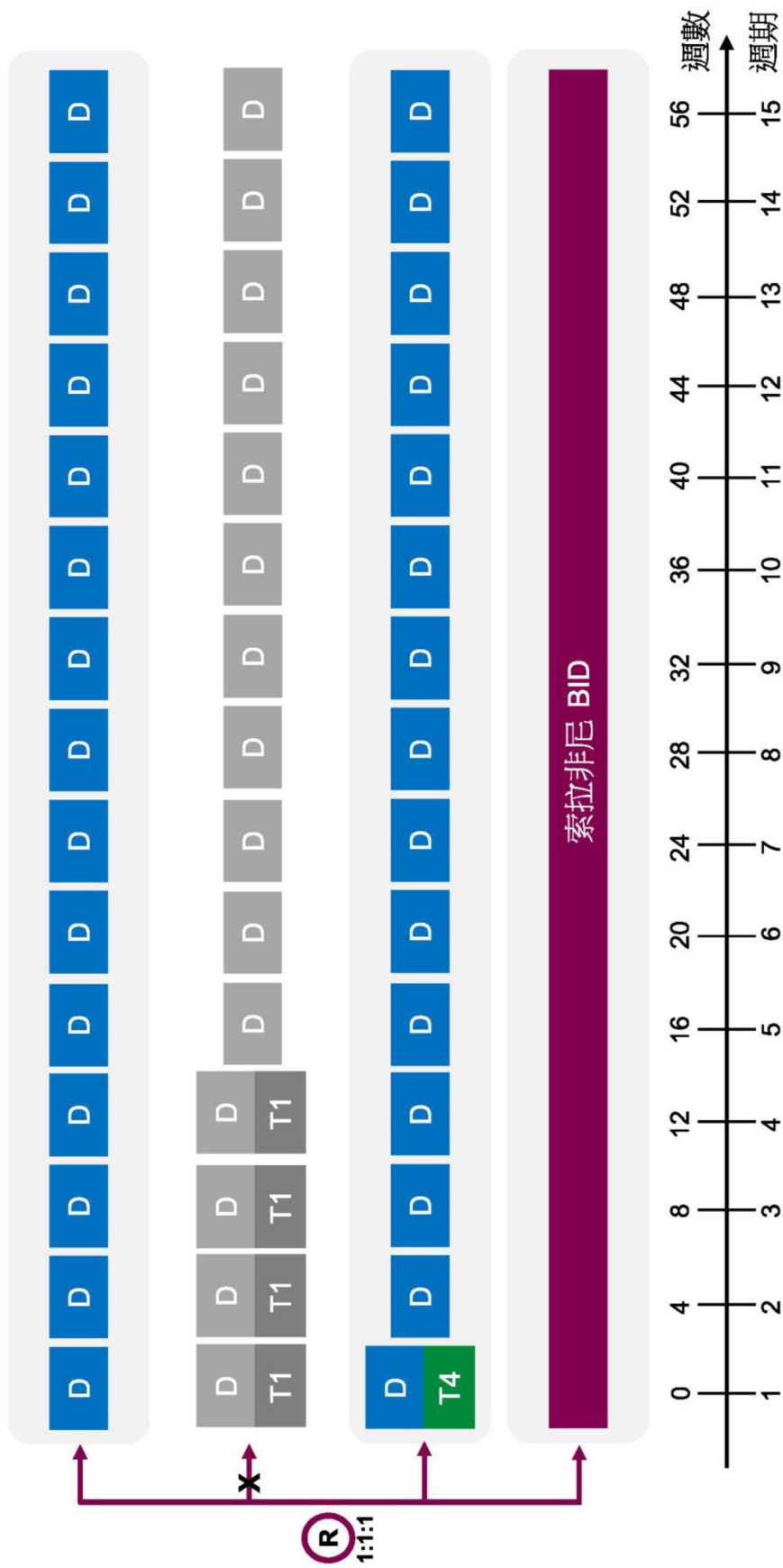
【請求項 12】 一種包含抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段之醫藥組合物之用途，其係用於製備治療在有需要的受試者中之腫瘤之醫藥品，其中該治療包含向該受試者投與平劑量為 1500 mg 之該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段，及組合投與平劑量為 300 mg 之抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段；且其中該抗 PD-L1 抗體或其抗原結合片段係度伐魯單抗，且該抗 CTLA-4 抗體或其抗原結合片段係曲美木單抗。

【發明圖式】

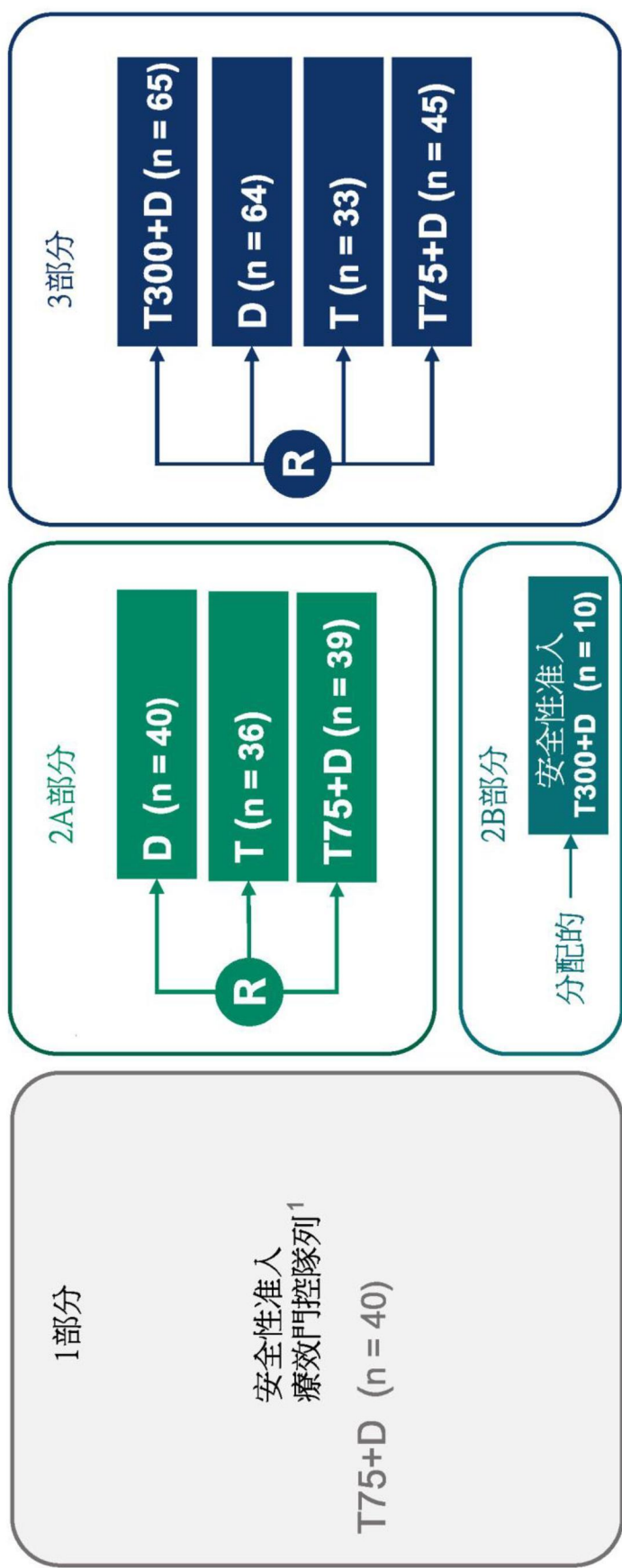


D15B15= 度伐魯單抗 15mg/kg (1120mg) + 貝伐珠單抗 15mg/kg Q3W
 D20T1= 度伐魯單抗 1500 mg Q4W + 曲美木單抗 75 mg x 4 個劑量
 D20T4= 度伐魯單抗 1500 mg Q4W + 曲美木單抗 300 mg x 1個劑量
 D20= 度伐魯單抗單一療法 1500 mg Q4W
 T10= 曲美木單抗單一療法 750 mg Q4W

【圖 1】



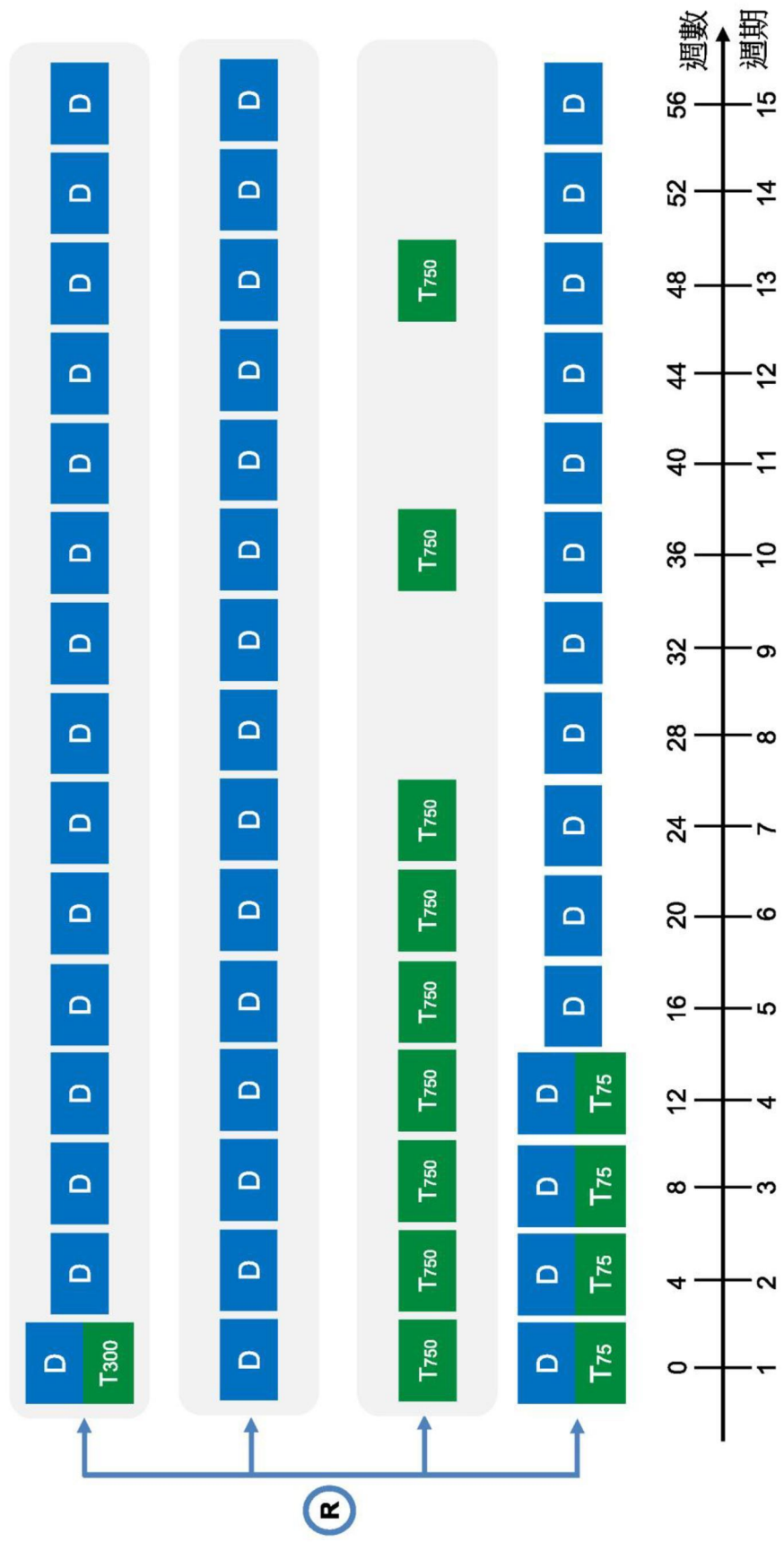
【圖 2】



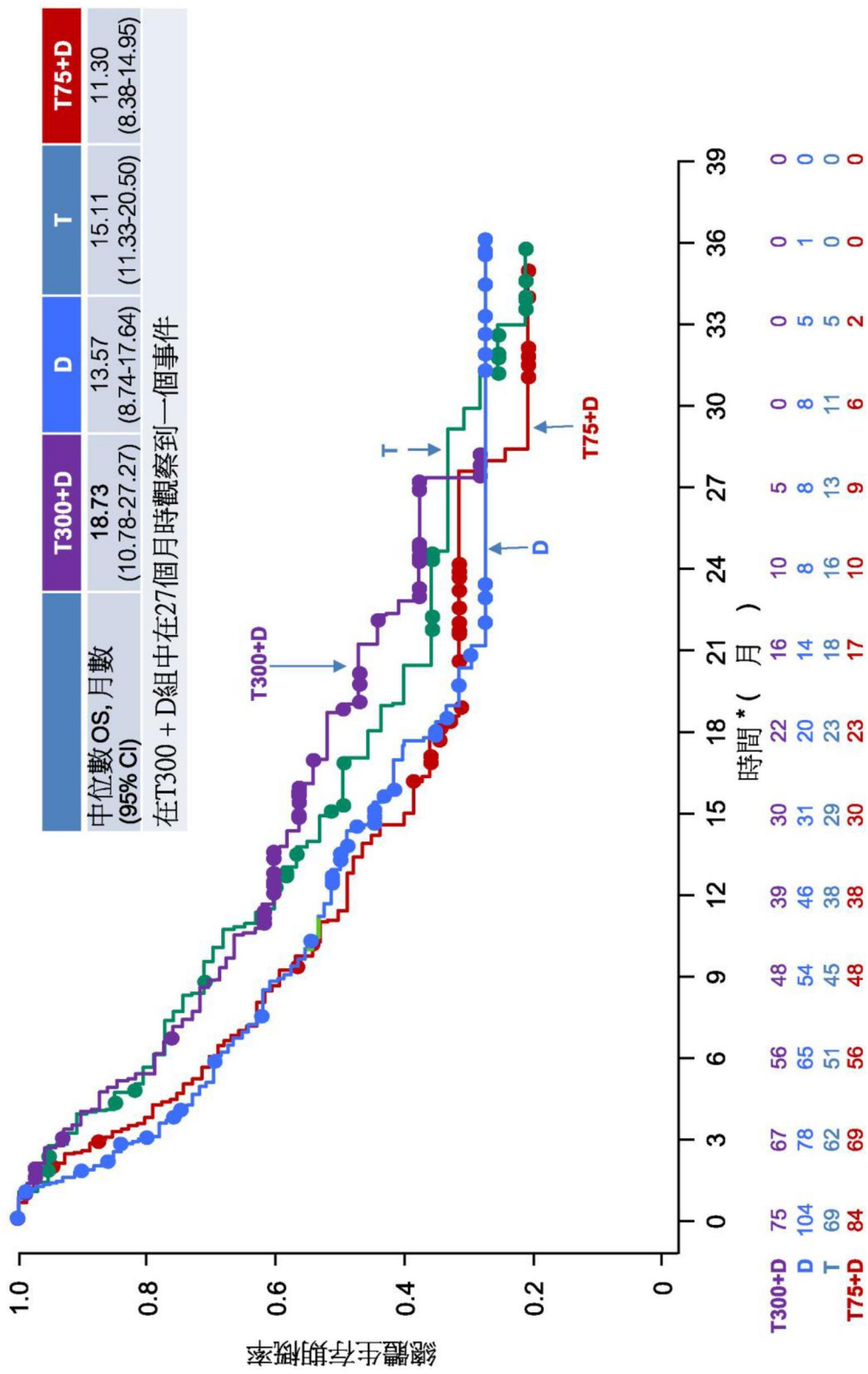
治療和方案

- T300+D 曲美木單抗 300 mg x 1個劑量+度伐魯單抗 1500 mg Q4W
- D 度伐魯單抗 1500 mg Q4W
- T 曲美木單抗單一療法 750 mg Q4W x 7個劑量, 之後Q12W
- T75+D 曲美木單抗 75 mg x 4個劑量+度伐魯單抗 1500 mg Q4W

【圖 3】



【圖 4】

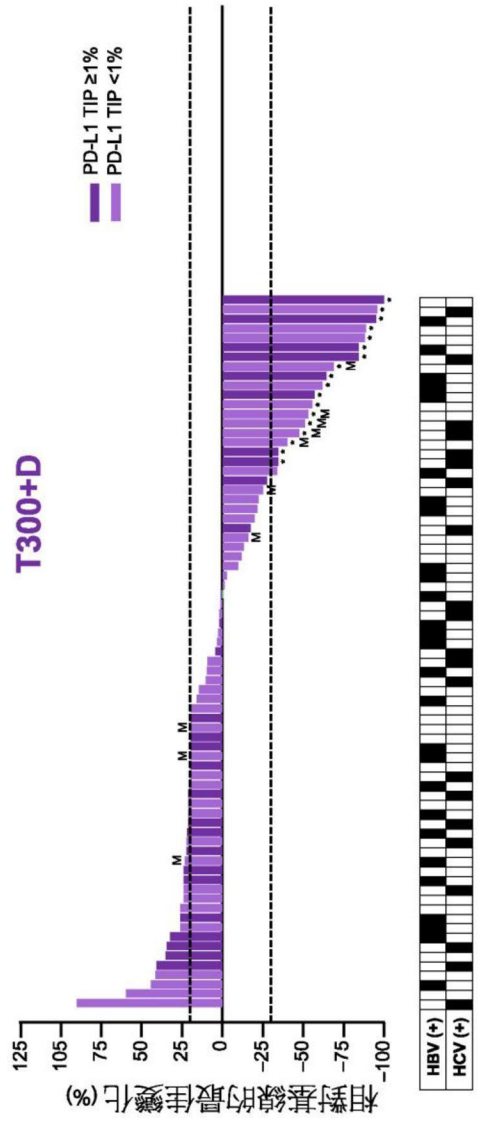


有風險的患者數量

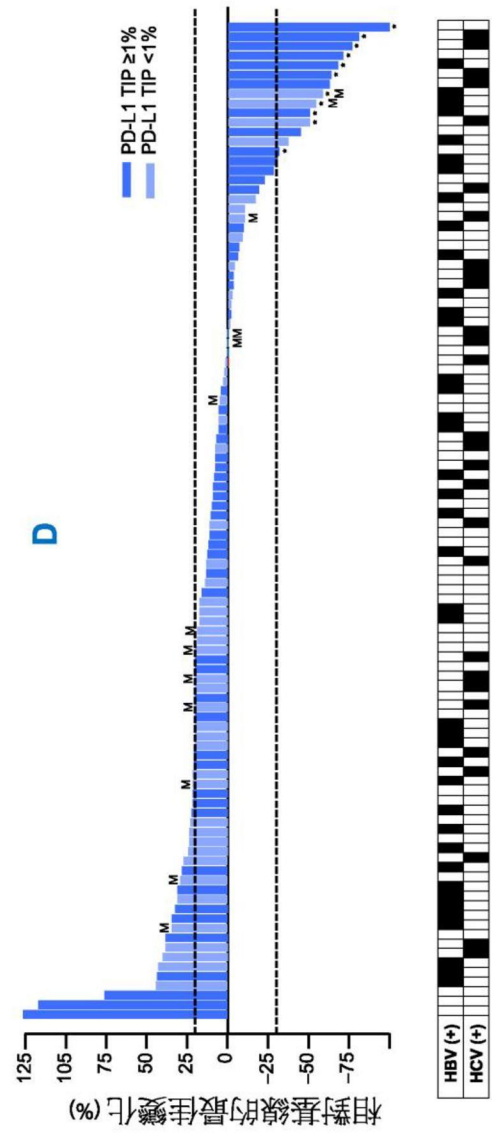
【圖 5】

	T300+D (n = 75)	D (n = 104)	T (n = 69)	T75+D (n = 84)
OS, 月數, 中位數 (95% CI)	18.73 (10.78-27.27)	13.57 (8.74-17.64)	15.11 (11.33-20.50)	11.30 (8.38-14.95)
生存率				
12 個月 (95% CI), %	60.3 (47.9-70.6)	51.2 (40.8-60.8)	60.2 (47.3-70.9)	49.2 (37.9-59.6)
18 個月 (95% CI), %	52.0 (38.9-63.6)	35.3 (25.0-45.8)	45.7 (32.8-57.7)	34.7 (24.4-45.2)
總治療持續時間, 月數, 中位數 (範圍)	3.7 (0.8-27.1)	3.7 (0.7-34.3)	3.7 (0.9-31.2)	2.4 (0.6-31.4)

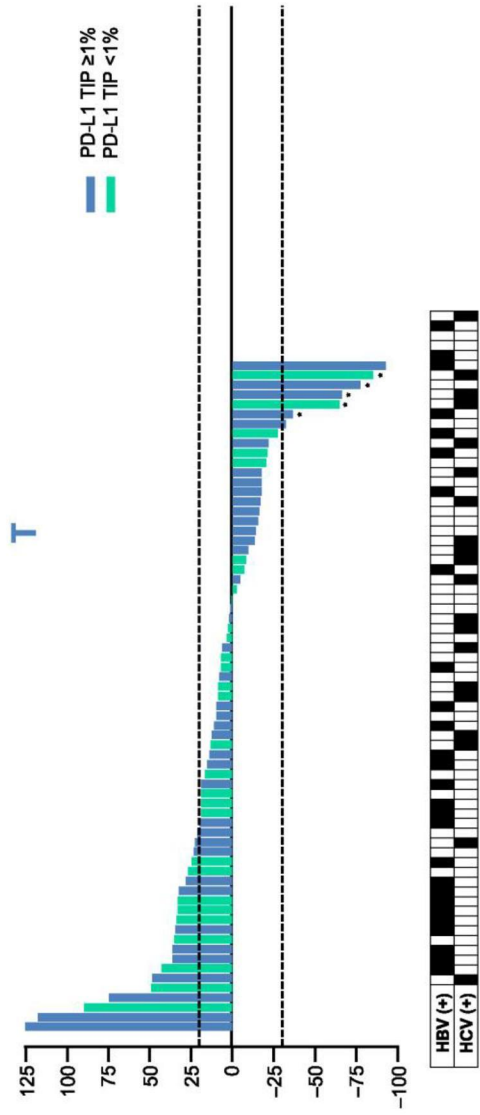
【圖 6】



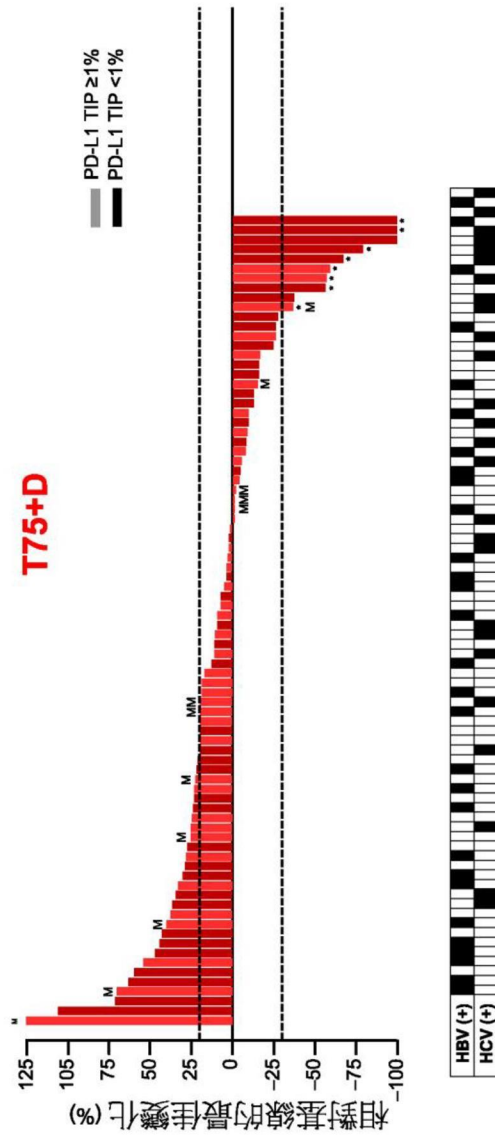
【圖 7A】



【圖 7B】



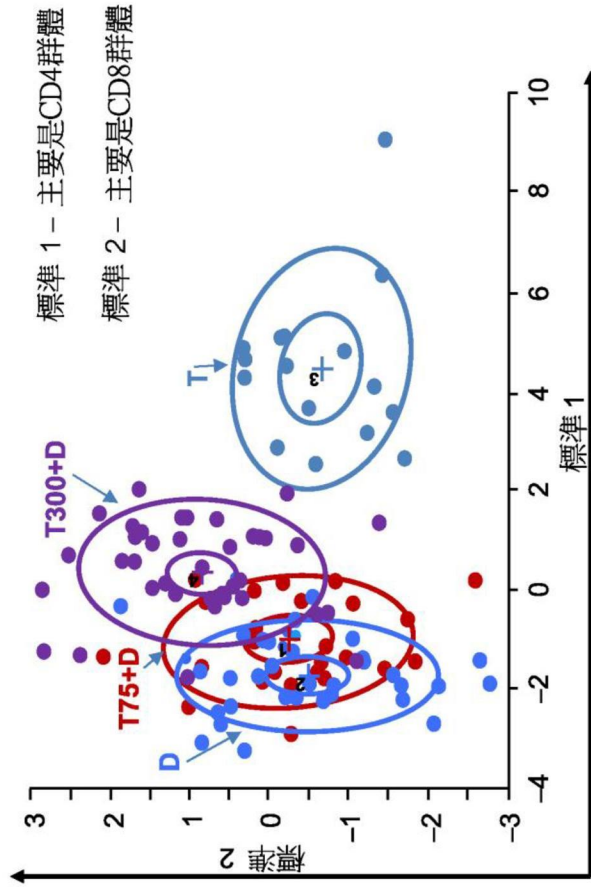
【圖 7C】
T75+D



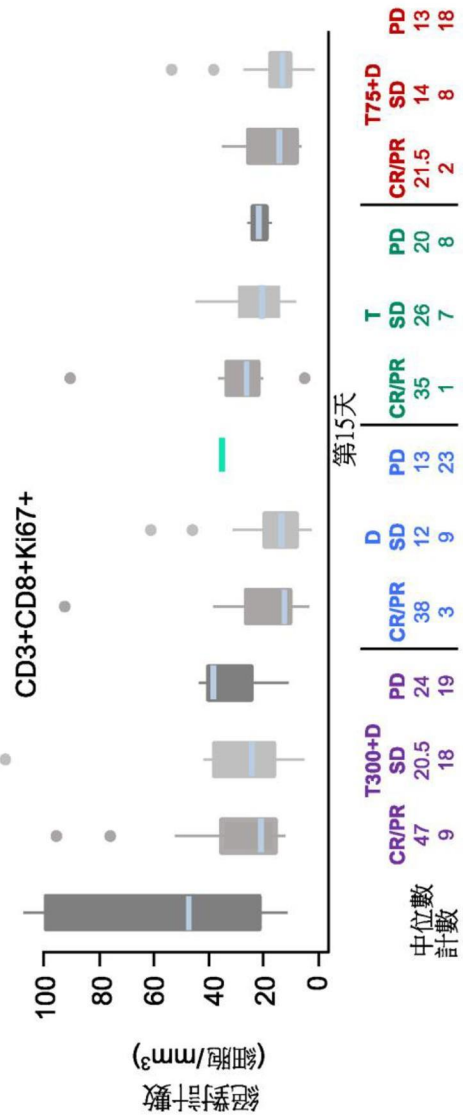
【圖 7D】

	T300+D (n = 75)	D (n = 104)	T (n = 69)	T75+D (n = 84)
客觀緩解率 (95% CI) ^a	24.0 (14.9-35.3)	10.6 (5.4-18.1)	7.2 (2.4-16.1)	9.5 (4.2-17.9)
CR	1 (1.3)	0	0	2 (2.4)
PR	17 (22.7)	11 (10.6)	5 (7.2)	6 (7.1)
SD	16 (21.3)	28 (26.9)	29 (42.0)	23 (27.4)
疾病控制率, n (%)	34 (45.3)	39 (37.5)	34 (49.3)	31 (36.9)
緩解的中位數持續時間, ^b 月	NR	11.17	23.95	13.21
至緩解的中位數時間, 月數	1.86	3.65	1.81	2.86
PFS, 月數, 中位數 (95% CI)	2.17 (1.91-5.42)	2.07 (1.84-2.83)	2.69 (1.87-5.29)	1.87 (1.77-2.43)

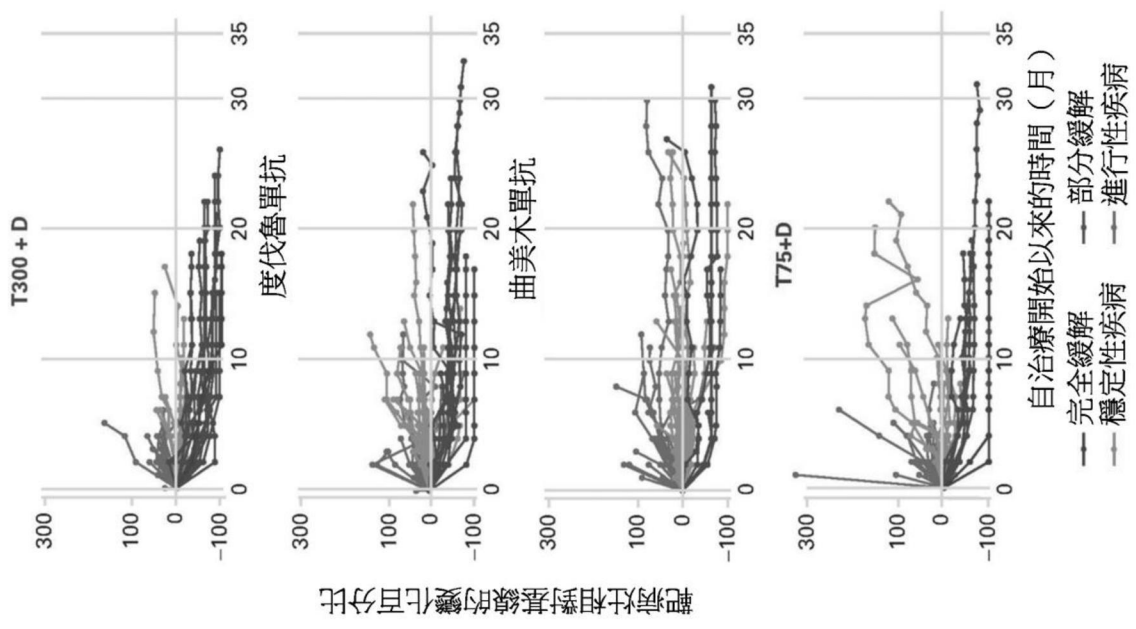
【圖 8】



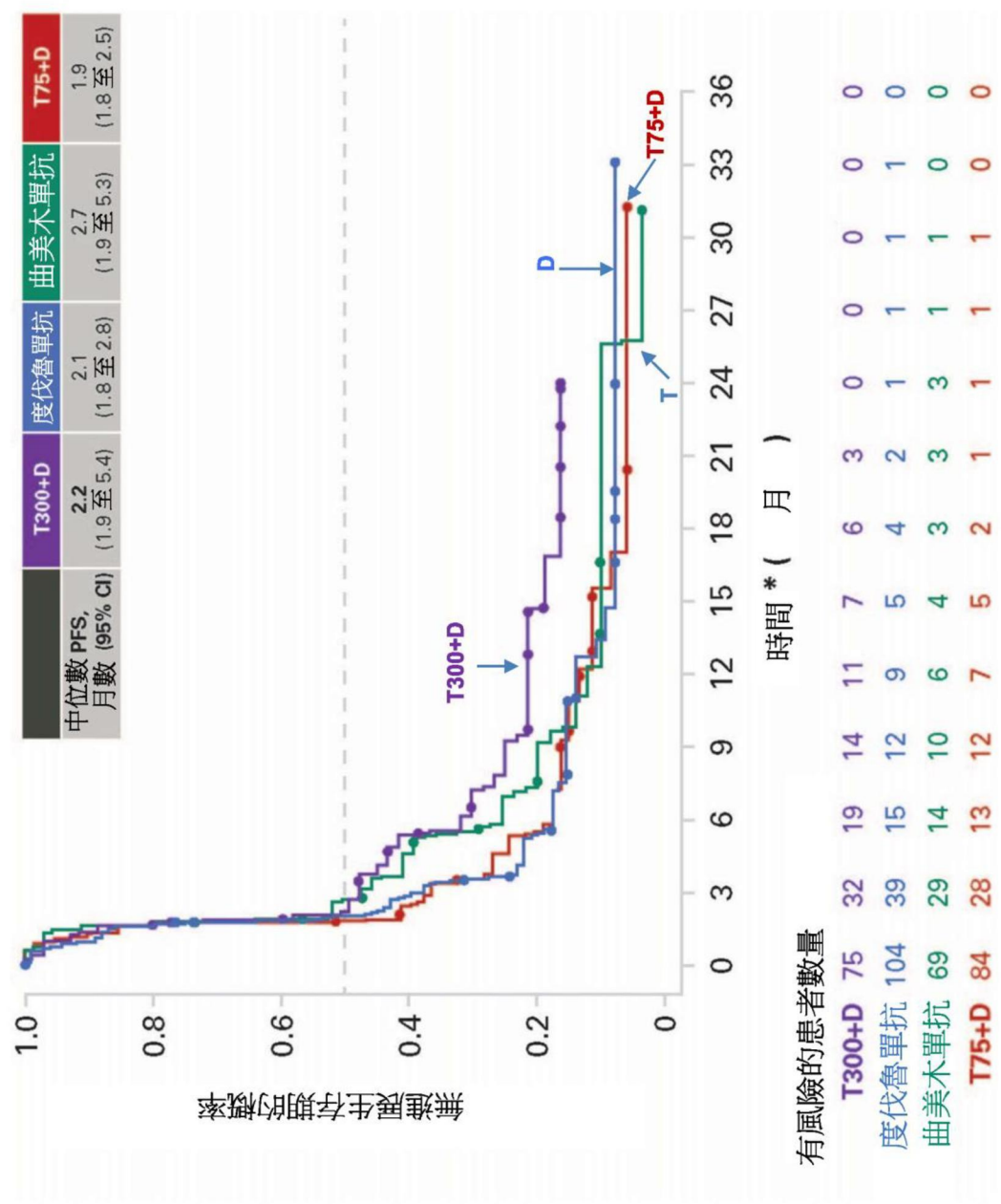
【圖 9A】



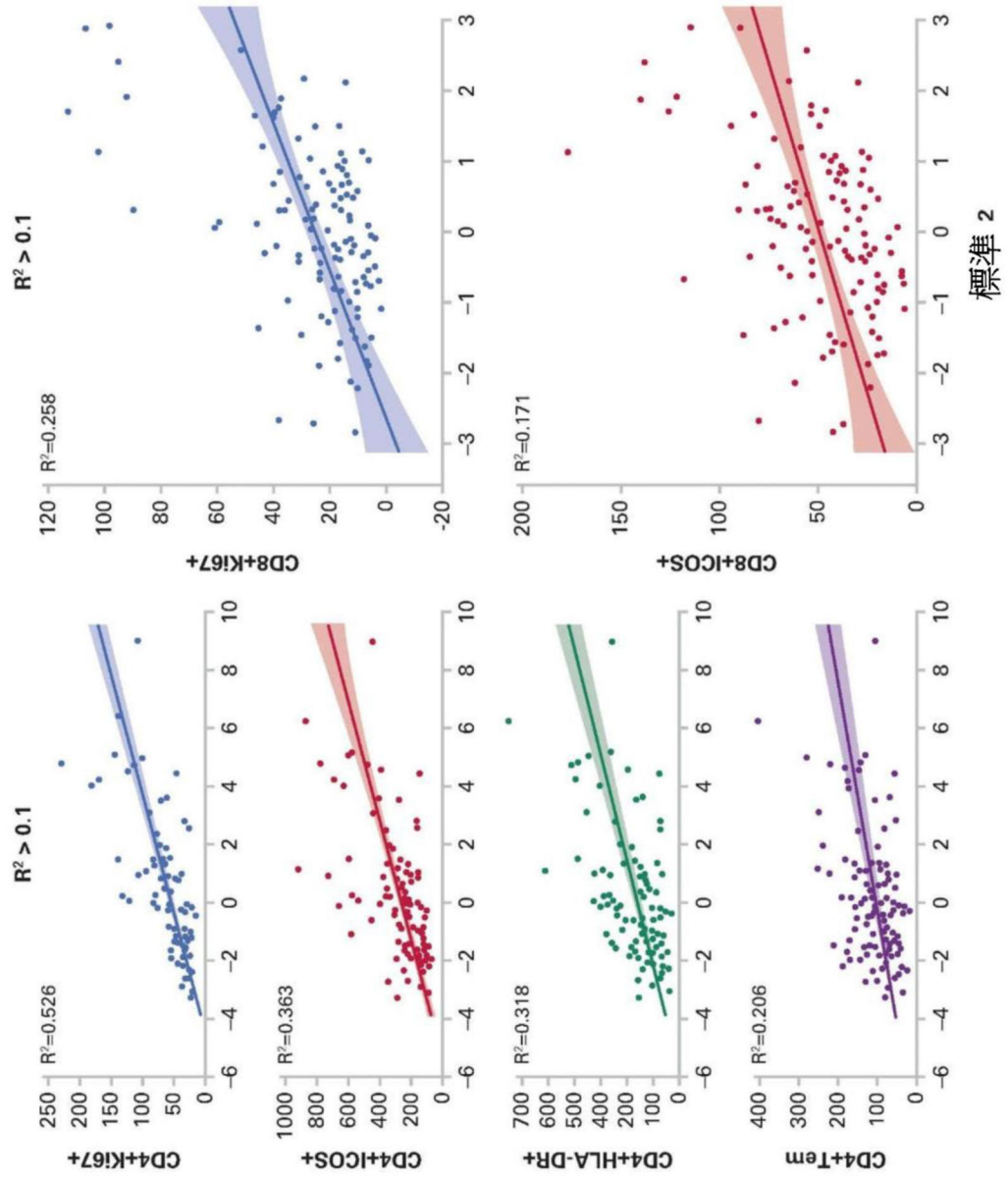
【圖 9B】



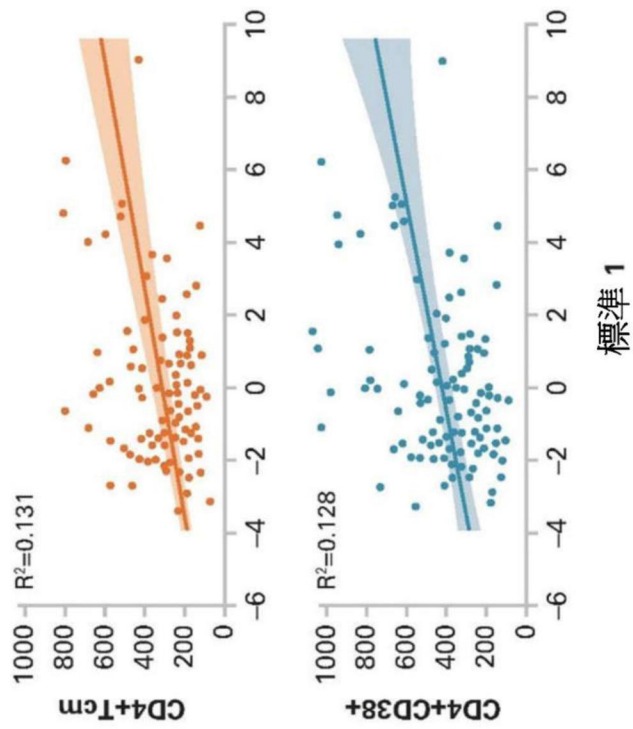
【圖 10】



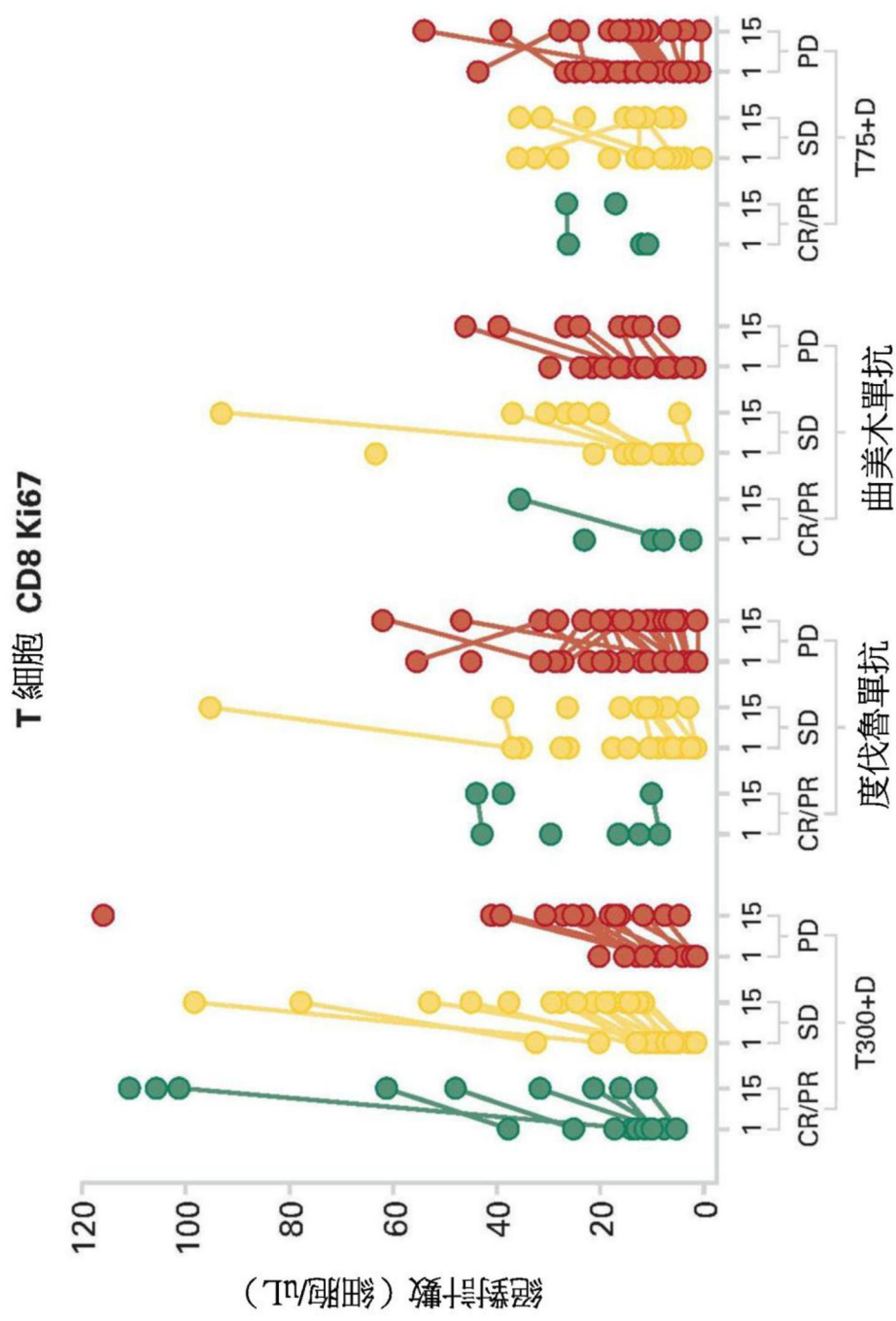
【圖 11】



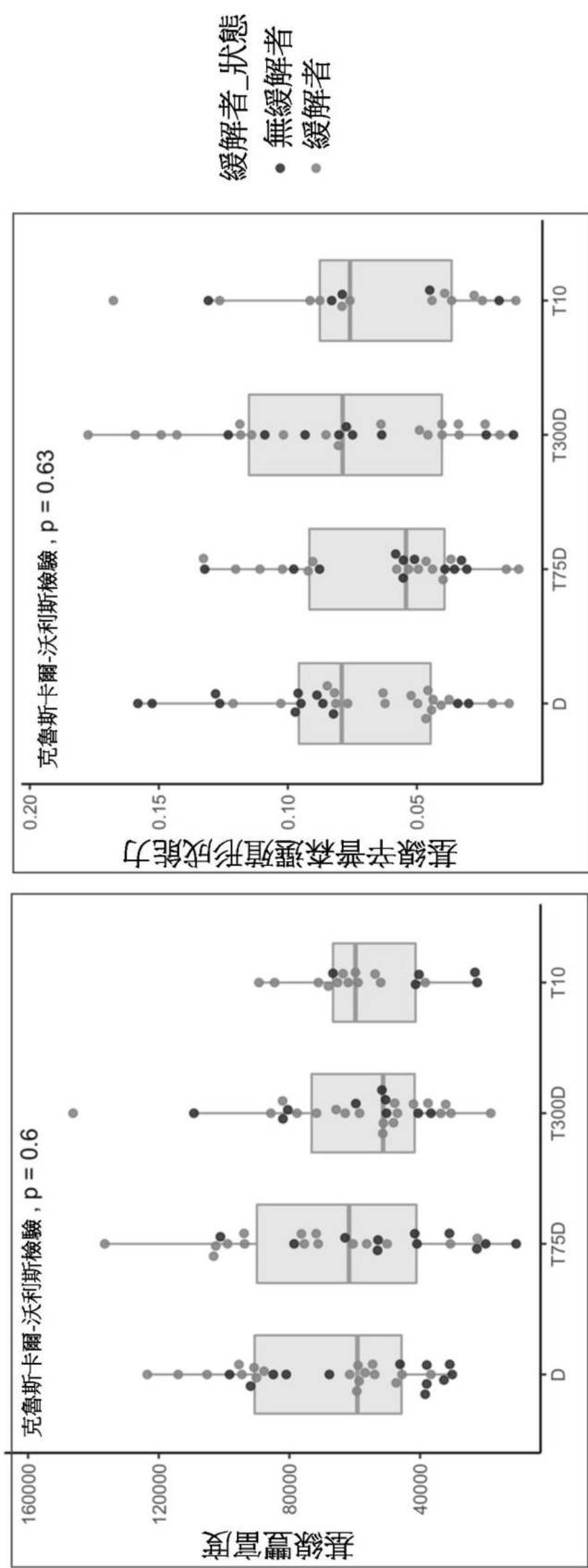
【圖 12】



【圖 12 續】

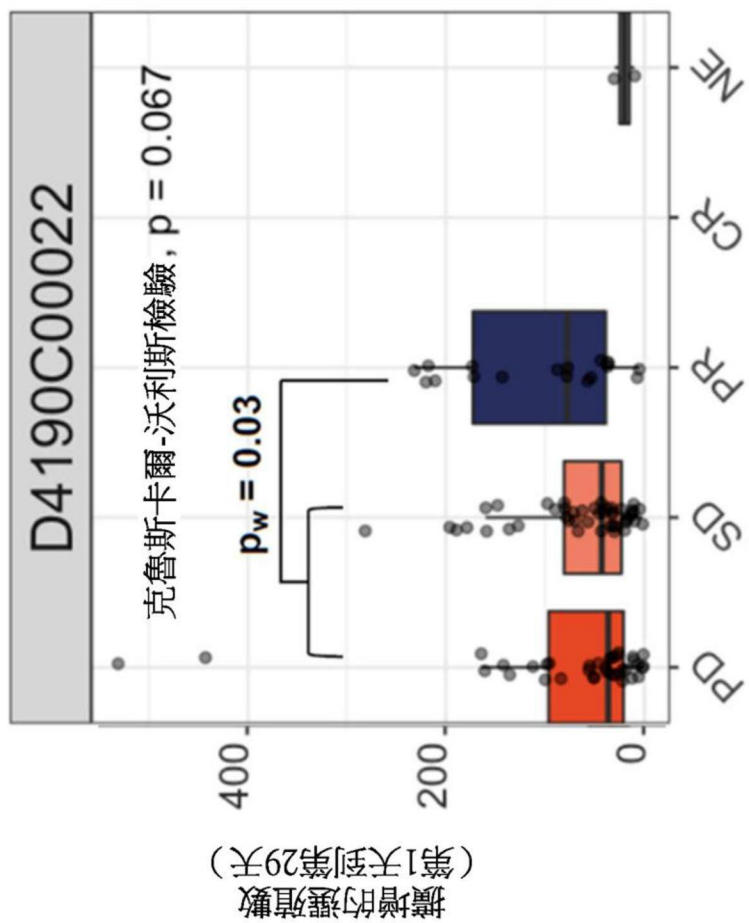


【圖 13】



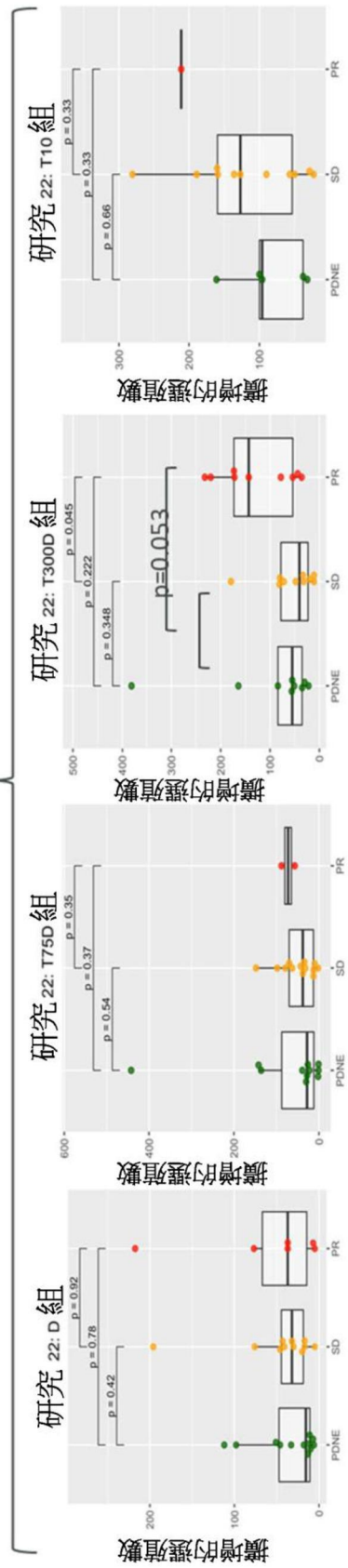
【圖 14】

全部研究22組合計



【圖 15】

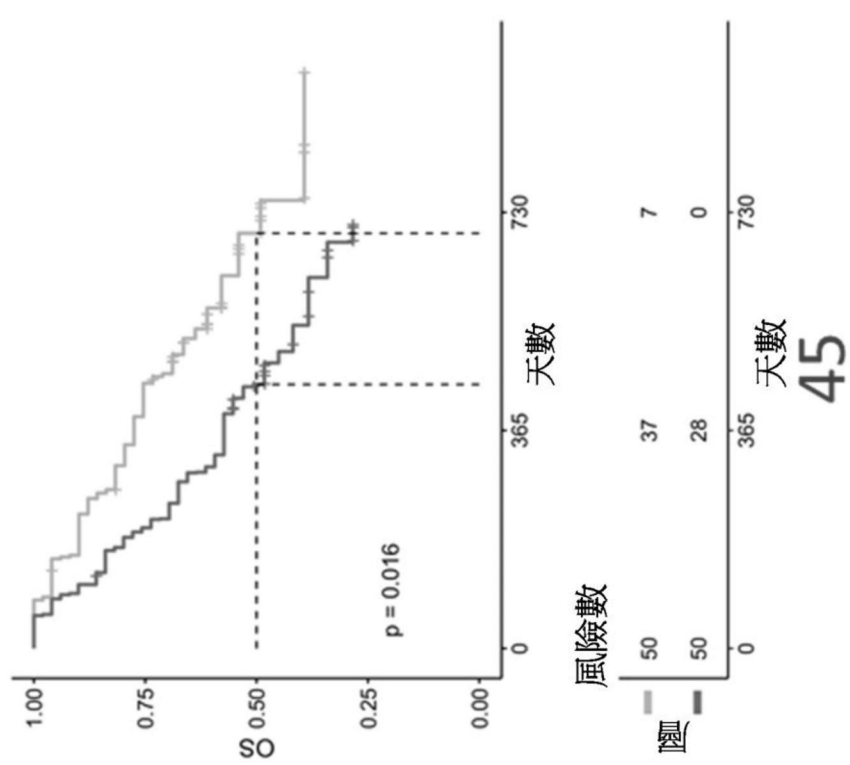
單獨組



【圖 15 續】

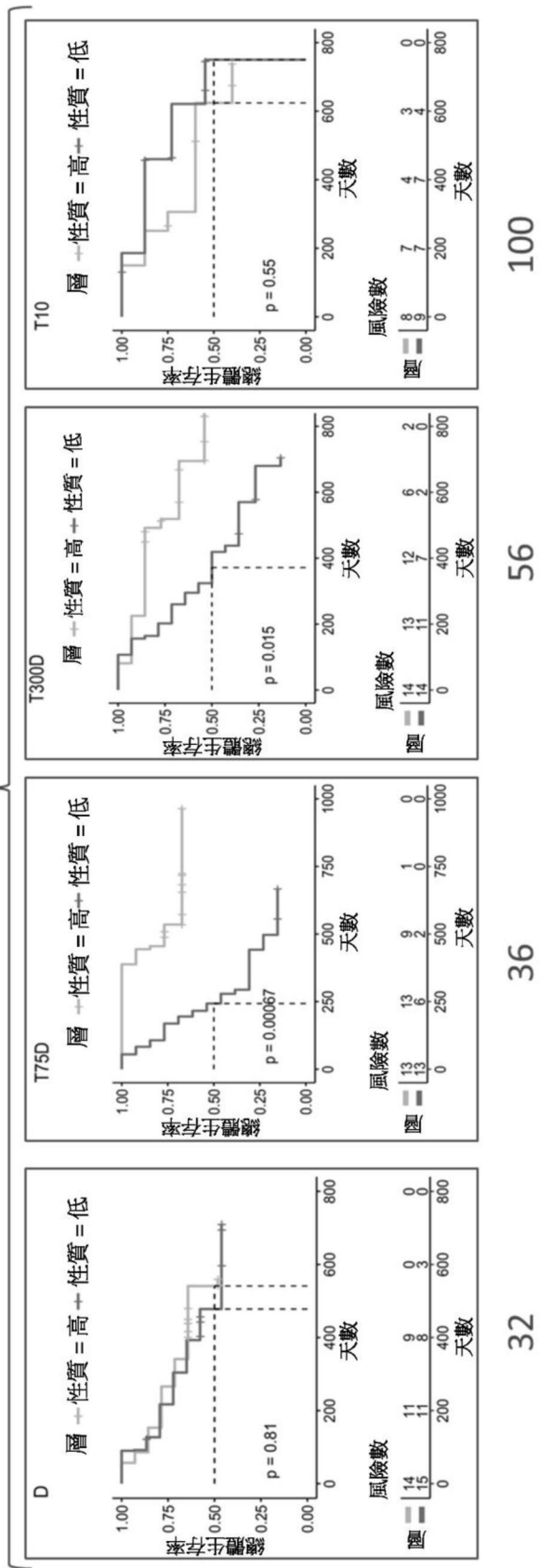
全部研究22組合計

總擴增數 | 切點: 45
層 + 性質 = 高 + 性質 = 低



【圖 16】

單獨組



切點係每組擴增的選殖的中位數 (如上所示)

【圖 16 續】