

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局



(10) 国际公布号

WO 2020/249018 A1

(43) 国际公布日

2020 年 12 月 17 日 (17.12.2020)

(51) 国际专利分类号:

A61K 39/395 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/095417

(22) 国际申请日: 2020 年 6 月 10 日 (10.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910496033.2 2019年6月10日 (10.06.2019) CN

(71) 申请人: 正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司(NANJING SHUNXIN PHARMACEUTICALS CO., LTD. OF CHIATAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区福英路 1099 号 (江宁高新区), Jiangsu 211100 (CN)。正大天晴药业集团股份有限公司(CHIA TAI TIANQING PHARMACEUTICAL GROUP CO., LTD.) [CN/CN]; 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(72) 发明人: 于浩(YU, Hao); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。潘茂琼(PAN, Maoqiong); 中国江苏省连云港市郁州南路 369 号, Jiangsu 222062 (CN)。

(74) 代理人: 北京信慧永光知识产权代理有限公司(BEIJING SUNHOPE INTELLECTUAL PROPERTY LTD.); 中国北京市海淀区知春路 9 号坤讯大厦 1106 室, Beijing 100191 (CN)。

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

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区

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

本国际公布:

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

(54) Title: COMBINED PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING DRIVER-GENE-POSITIVE LUNG CANCER

(54) 发明名称: 治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物

(57) Abstract: Disclosed is a combined pharmaceutical composition for treating driver-gene-positive lung cancer, wherein the composition comprises an anti-PD-L1 antibody and anlotinib, and same has a good activity against driver-gene-positive lung cancer.

(57) 摘要: 治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物, 其包括抗 PD-L1 抗体和安罗替尼, 其具有良好的抗驱动基因阳性肺癌活性。

WO 2020/249018 A1

治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物

技术领域

本申请属于生物医药领域，涉及治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物。

背景技术

酪氨酸激酶是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酶，在细胞内的信号转导中起着重要的作用，它参与正常细胞的调节、信号传递和发育，也与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡密切相关。许多受体酪氨酸激酶都与肿瘤的形成相关，根据其细胞外区域结构的不同可分为表皮生长因子受体（EGFR）、血小板衍生生长因子受体（PDGFR）、血管内皮细胞生长因子受体（VEGFR）、成纤维细胞生长因子受体（FGFR）等等。

PD-L1（Programmed death-ligand 1）又称为 CD247 和 B7-H1，是程序性死亡分子 1（Programmed death, PD-1）的一个配体。PD-L1 在多种肿瘤细胞表面高表达，而且肿瘤的恶性程度以及不良预后与 PD-L1 的表达水平密切相关。在肿瘤微环境中，癌症细胞表面的 PD-L1 通过与 T 细胞表面的 PD-1 或 CD80 的结合，抑制 T 细胞的激活和增殖，促进效应 T 细胞进入衰竭或无反应状态，诱导 T 细胞的凋亡，刺激辅助 T 细胞分化成为调节性 T 细胞，从而阻止 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。抗 PD-L1 抗体可以通过阻断 PD-L1 与 PD-1 及 CD80 的相互作用，使得相关的负调控信号不能被启动与传导，从而避免了在肿瘤微环境中的效应 T 细胞的活性被抑制，使 T 细胞可以发挥杀伤和抑制肿瘤细胞的功能。由于抗 PD-L1 抗体能够直接作用于肿瘤组织，因而具有较高的特异性和安全性。

癌症是世界许多地区的主要公共健康问题。其中，由于肺癌发病率和死亡率高，成为全世界癌症死亡的主要原因。在 2012 年，全球约有 180 万人新罹患肺癌，并导致 160 万人死亡。肺癌是男性常见的癌症致死病因，在女性则仅次于乳腺癌，列名第二。肺癌驱动基因主要有表皮生长因子受体（EGFR）、间变淋巴瘤激酶（ALK）、c-ROS 原癌基因 1 受体酪氨酸激酶（ROS1）、MET 基因受体酪氨酸激酶（MET）及人类表皮生长因子受体 2（HER-2）等。尽管针对驱动基因的靶向治疗目前取得了很大进展，仍存在诸多问题。因此，需要开发除靶向治疗、化疗之外的其它治疗模式，以期进一步提高治疗效果，改善患者预后。

WO2016022630 公开了一类 PD-L1 抗体，对 PD-L1 具有较高的亲和力，能够显著抑制细胞表面的 PD-L1 和 PD-1 的相互作用，并显著促进 T 细胞分泌 IL-2 和 INF- γ 。

尽管对增殖性疾病（癌症）患者而言有许多治疗选择，仍需要更为有效的治疗剂以供临床使用，尤其是一种以上药物的组合使用。

发明概述

一方面，本申请提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。

进一步地，安罗替尼处于自由碱形式、或处于其药学上可接受的盐的形式。例如，所述安罗替尼的药学上可接受的盐可以是盐酸盐或二盐酸盐。

进一步地，抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：与 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链 CDR1 区；与 SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链 CDR2 区；与 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:6 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链 CDR3 区；与 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链 CDR1 区；与 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:11 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链 CDR2 区；与 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:12 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链 CDR3 区。更进一步地，抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：选自 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:4 的重链 CDR1 区；选自 SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:5 的重链 CDR2 区；选自 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:6 的重链 CDR3 区；选自 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:10 的轻链 CDR1 区；选自 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:11 的轻链 CDR2 区；选自 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:12 的轻链 CDR3 区。更进一步地，所述抗 PD-L1 抗体包含：具有以 SEQ ID NO:1 示出的氨基酸序列的重链 CDR1 区，具有以 SEQ ID NO:2 示出的氨基酸序列的重链 CDR2 区，具有以 SEQ ID NO:3 示出的氨基酸序列的重链 CDR3 区；以及具有以 SEQ ID NO:7 示出的氨基酸序列的轻链 CDR1 区，具有以 SEQ ID NO:8 示出的氨基酸序列的轻链 CDR2 区，具有以 SEQ ID NO:9 示出的氨基酸序列的轻链 CDR3 区。更进一步地，抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：与 SEQ ID NO:13 或 SEQ ID NO:14 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链可变区；与 SEQ ID NO:15 或 SEQ ID NO:16 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链可变区。更进一步地，所述抗 PD-L1 抗体包含：选自 hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 人源化抗体的可变重链，和选自 hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 人源化抗体的可变轻链。

进一步地，本申请的上述联用药物组合物包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括 PD-L1 抗体和安罗

替尼联合使用治疗驱动基因阳性肺癌的说明。

进一步地，本申请提供了一种联用药物组合物，其包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和单剂量为 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。其中含抗 PD-L1 抗体的药物组合物为单剂量或者多剂量。

进一步地，本申请提供了一种联用药物组合物，其包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。

进一步地，本申请提供了一种联用药物组合物，其为适用于在单个治疗周期（例如 21 天的一个治疗周期）内施用的制剂，包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和含 84~168mg 安罗替尼的药物组合物。

进一步地，本申请提供了一种联用药物组合物，其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1 的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。其中，抗 PD-L1 抗体和安罗替尼可分开地包装或者包装在一起。并且其中，安罗替尼能够以多个等份（例如 2 等份、7 等份、14 等份、28 等份或更多等份）进行包装；抗 PD-L1 抗体能够以单等份或多个等份（例如 2 等份、4 等份或更多等份）进行包装。

另一方面，本申请还提供本文中的联用药物组合物在制备用于治疗驱动基因阳性肺癌的药物的用途。或者，本申请还提供治疗驱动基因阳性肺癌的方法，其包括向受试者给予有效量的本申请的联用药物组合物。本申请还提供本申请的联用药物组合物用于治疗驱动基因阳性肺癌的用途。所述联用药物组合物包括抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。

另一方面，本申请还提供抗 PD-L1 抗体和安罗替尼在制备治疗驱动基因阳性肺癌的药物的用途。或者，本申请还提供治疗驱动基因阳性肺癌的方法，包括向受试者给予有效量的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。本申请还提供抗 PD-L1 抗体和安罗替尼联用治疗驱动基因阳性肺癌的用途。或者，本申请还提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。

进一步地，所述抗 PD-L1 抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式，可同时、顺序或间隔给药。更进一步地，所述抗 PD-L1 抗体每周、每 2 周、每 3 周、或者每 4 周施用一次；优选地，所述抗 PD-L1 抗体每次以 600~2400mg 的剂量施用。更进一步地，所述安罗替尼以每日一次 6mg、8mg、10mg 或者 12mg 的剂量，连续用药 2 周，停 1 周的给药方案给药。

另外，本申请提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的试剂盒，所述试剂盒包括抗 PD-L1 抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物，以及抗 PD-L1 抗体和安罗替尼联合使用治疗驱动基因阳性肺癌的说明。

进一步地，上述试剂盒为适用于在单个治疗周期（例如 21 天的一个治疗周期）内施用的试剂盒，包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和含 84~168mg 安罗替尼的药物组合物。

发明详述

一方面，本申请提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。

在本申请的一些实施方案中，所述联用药物组合物包括抗 PD-L1 抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物。

在本申请的一些实施方案中，所述联用药物组合物包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括 PD-L1 抗体和安罗替尼联合使用治疗驱动基因阳性肺癌的说明。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和单剂量为 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。其中含抗 PD-L1 抗体的药物组合物为单剂量或者多剂量。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1 的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。其中，抗 PD-L1 抗体和安罗替尼可分开地包装或者包装在一起。并且其中，安罗替尼能够以多个等份（例如 2 等份、7 等份、14 等份、28 等份或更多等份）进行包装。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物，其中抗 PD-L1 抗体的药物组合物被制备为适合第一次给药时向患者给予 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的单剂量或多剂量，所述安罗替尼的药物组合物被制备为适合连续 14 天、每天向患者给予 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的单剂量。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体浓度为 10-60 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和单剂量为 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体浓度为 10mg/mL 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和单剂量为 8mg 和/或 10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。

在一些实施方案中，提供了一种用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括含 1200mg 的抗 PD-L1 抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为 8mg 和/或 10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。

另一方面，本申请还提供联用药物组合物在制备用于治疗驱动基因阳性肺癌的药物的用途。本申请还提供治疗驱动基因阳性肺癌的方法，其包括向受试者给予有效量的本申请的联用药物组合物。本申请还提供联用药物组合物用于治疗驱动基因阳性肺癌的用途。在一些实施方案中，所述联用药物组合物包括抗 PD-L1 人源化单克隆抗体和安罗替尼。

另一方面，本申请还提供抗 PD-L1 抗体和安罗替尼在制备治疗驱动基因阳性肺癌的药物的用途。本申请还提供治疗驱动基因阳性肺癌的方法，包括向受试者给予有效量的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。本申请还提供抗 PD-L1 抗体和安罗替尼联用治疗驱动基因阳性肺癌的用途。本申请还提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。

又一方面，本申请提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的试剂盒，所述试剂盒包括抗 PD-L1 抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物，以及抗 PD-L1 抗体和安罗替尼联合使用治疗驱动基因阳性肺癌的说明。

又一方面，本申请还提供用于治疗驱动基因阳性肺癌的抗 PD-L1 抗体。本申请还提供治疗驱动基因阳性肺癌的方法，其包括向受试者给予有效量的本申请的抗 PD-L1 抗体。本申请还提供抗 PD-L1 抗体用于治疗驱动基因阳性肺癌的用途。本申请还提供抗 PD-L1 抗体在制备用于治疗驱动基因阳性肺癌的药物中的用途。

联用药物组合物的给药/治疗方案

在一个方面，本发明提供一种联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。

在本申请的一些实施方案中，上述用途或者治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式，可同时、顺序或间隔给药。

在本申请的一些实施方案中，上述用途或者治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体和安罗替尼各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中所述抗体和安罗替尼分别以相同或者不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中，分别以不同的给药方案进行给药。

在本申请的一些实施方案中，所述用途或治疗方法中，所述抗 PD-L1 抗体可以每周（q1w）、每 2 周（q2w）、每 3 周（q3w）、或者每 4 周（q4w）施用一次。在一个具体的实施方案中，每 3 周给予抗 PD-L1 抗体一次。在一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体每次以 600~2400mg 的剂量施用。

所述安罗替尼可以每日一次 6mg、8mg、10mg 或者 12mg 的剂量，连续用药 2 周，停 1 周的给药方案给药。

在一些实施方案中，抗 PD-L1 抗体和安罗替尼分别具有相同或者不同的治疗周期。在一些具体的实施方案中，抗 PD-L1 抗体和安罗替尼具有相同的治疗周期，例如每 1 周、每 2 周、每 3 周或者每 4 周为一个治疗周期。

在本申请的一些实施方案中，所述用途或者治疗方法中，21 天为一个治疗周期，在每个周期的第一天给予 PD-L1 抗体，在每个周期的第 1-14 天每天给予安罗替尼。在一个具体的实施方案中，在每个周期的第一天给予 PD-L1 抗体一次，在每个周期的第 1-14 天每天一次给予安罗替尼。

在本申请的一些实施方案中，所述用途或者治疗方法中，其中所述抗 PD-L1 抗体可以包括选自 0.01 至 40 mg/kg，0.1 至 30 mg/kg，0.1 至 20 mg/kg，0.1 至 15 mg/kg，0.1 至 10 mg/kg，1 至 15 mg/kg，1 至 20 mg/kg，1 至 3 mg/kg，3 至 10 mg/kg，3 至 15 mg/kg，3 至 20 mg/kg，3 至 30 mg/kg，10 至 20 mg/kg，或 15 至 20 mg/kg 的剂量给予受试者；或者以 60 mg 至 2400 mg，90 mg 至约 1800 mg，120 mg 至 1500 mg，300mg 至 900 mg，600 mg 至 900 mg，300mg 至 1200 mg，600 mg 至 1200 mg，或 900 mg 至 1200 mg 的剂量施用于受试者。

在所述用途或者治疗方法的一些实施方案中，21 天为一个治疗周期，在每个周期的第一天给予 1200mg 的 PD-L1 抗体，在每个周期的第 1-14 天每天给予 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 的安罗替尼。

在本申请的一些实施方案中，在每三周的一个治疗周期中，以(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1 的重量比向受试者给予抗 PD-L1 抗体和安罗替尼，其中，将所述抗 PD-L1 抗体和安罗替尼分别以单剂量和多剂量进行给予。

抗 PD-L1 抗体的药物组合物

在本申请的一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物的单剂量包括 300mg 或 600mg 的抗 PD-L1 抗体。

在本申请的一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物的总剂量为 600~2400mg。在部分方案中，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物的总剂量包括选自 600mg、900mg、1200mg、1500mg、1800mg、2100mg、2400mg、或上述任意值形成的范围。在部分方案中，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物的总剂量优选 600~2100mg、或 900mg~1500mg。

在本申请的一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物包含缓冲液、等渗调节剂、稳定剂和/或表面活性剂中的一种或几种。特别地，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物包含 1-150 mg/mL 抗 PD-L1 抗体（例如单抗）、3-50 mM 缓冲液、2-150 mg/mL 等渗调节剂/稳定剂和 0.01-0.8 mg/mL 表面活性剂，且 pH 为约 4.5-6.8。

在本申请的一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体的药物组合物以 w/v 计算，抗 PD-L1 单抗浓度约为 5-150 mg/mL；优选为约 10-60 mg/mL；更优选为约 10-30 mg/mL。在一些具体方案中，抗 PD-L1 单抗质量体积浓度为约 10 mg/mL、约 20 mg/mL、约 30 mg/mL、约 40 mg/mL、约 50 mg/mL、约 60 mg/mL、约 70 mg/mL、约 80 mg/mL、约 90 mg/mL、约 100 mg/mL、约 110 mg/mL 或约 120 mg/mL，优选为约 10 mg/mL、约 20 mg/mL、约 30 mg/mL、约 40 mg/mL、约 50 mg/mL 或约 60 mg/mL，更优选为约 10 mg/mL、约 20 mg/mL 或约 30 mg/mL。在一些实施方案中，抗 PD-L1 单抗质量体积浓度为约 10 mg/mL。在另一些实施方案中，抗 PD-L1 单抗质量体积浓度为约 30 mg/mL。在另一些实施方案中，抗 PD-L1 单抗质量体积浓度为约 60 mg/mL。

在本申请的一些实施方案中，所述缓冲液为组氨酸盐缓冲液。所述组氨酸盐缓冲液浓度约为 5-30 mM，优选约为 10-25 mM，更优选约为 10-20 mM，最优选约为 10-15 mM。在一些具体方案中，所述组氨酸盐缓冲液浓度约为 5 mM、约 10 mM、约 15 mM、约 20 mM、约 25 mM 或约 30 mM。在一些实施方案中，所述组氨酸盐缓冲液浓度约为 10 mM。在另一些实施方案中，所述组氨酸盐缓冲液浓度约为 15 mM。在另一些实施方案中，所述组氨酸盐缓冲液浓度约为 20 mM。其中，所述组氨酸盐缓冲液包含组氨酸和盐酸。

在本申请的一些实施方案中，以 w/v 计算，所述等渗调节剂/稳定剂为约 20-150 mg/mL 的蔗糖，优选约为 40-100 mg/mL 的蔗糖，更优选约为 60-80 mg/mL 的蔗糖。在一些具体方案中，所述蔗糖的浓度约为 40 mg/mL、50 mg/mL、60 mg/mL、70 mg/mL、80 mg/mL、90 mg/mL 或 100 mg/mL。在一些具体实施方案中，所述蔗糖的浓度约为 60 mg/mL。在一些具体实施方案中，所述蔗糖的浓度约为 70 mg/mL。在一些具体实施方案中，所述蔗糖的浓度约为 80 mg/mL。在一些具体实施方案中，所述蔗糖的浓度约为 90 mg/mL。

在本申请的一些实施方案中，所述表面活性剂选自聚山梨酯 80、聚山梨酯 20、泊洛沙姆 188；优选聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20；更优选为聚山梨酯 80。在一些方案中，以 w/v 计算，所述表面活性剂的浓度约为 0.05-0.6 mg/mL，优选约为 0.1-0.4 mg/mL，更优选约为 0.2-0.3 mg/mL。

在本申请的一些实施方案中，以 w/v 计算，所述表面活性剂为约 0.01-0.8 mg/mL 的聚山梨酯 80 或聚山梨酯 20。在一些具体方案中，所述表面活性剂为约 0.05-0.6 mg/mL 的聚山梨酯 80，优选约为 0.1-0.4 mg/mL 的聚山梨酯 80，更优选约为 0.2-0.3 mg/mL 的聚山梨酯 80，最优选约为 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80。在一些实施方案中，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.1 mg/mL、0.2 mg/mL、0.3 mg/mL、0.4 mg/mL、0.5 mg/mL 或 0.6 mg/mL；优选地，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.2 mg/mL、0.3 mg/mL、0.4 mg/mL 或 0.5 mg/mL；更优地，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.2 mg/mL、0.3 mg/mL 或 0.4 mg/mL；最优地，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.2 mg/mL。在一些实施方案中，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.1mg/mL。在另一些实施方案中，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.2 mg/mL。在一些实施方案中，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.3 mg/mL。在另一些实施方案中，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.4 mg/mL。在一些实施方案中，所述药物组合物中聚山梨酯 80 含量约为 0.5 mg/mL。

在本申请的一些实施方案中，所述药物组合物的水溶液 pH 值选自 4.0-6.8；优选为 4.5-6.5；更优选为 5.5-6.0；最优选 5.5。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 4.5、约 4.8、约 5.0、约 5.2、约 5.4、约 5.5、约 5.6、约 5.8 或约 6.0，优选为约 5.0、约 5.2、约 5.4、约 5.5 或约 5.6，更优选为约 5.5。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 5.0。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 5.2。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 5.4。在一些实施方案中，药物组合物水溶液

的 pH 值为约 5.5。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 5.6。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 5.8。在一些实施方案中，药物组合物水溶液的 pH 值为约 6.0。

在本申请的一些具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 20mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 70mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.1mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 20 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.0。本发明的一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 20mg/mL 的抗 PD-L1 单抗，(b)质量体积浓度为约 70 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.1mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 20 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.0。

在本申请的一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 10 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 80 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 10 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.5。

在本申请的另一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 50 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 80 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.3 mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 10 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.5。

在本申请的另一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 100 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 80 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.5 mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 10 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.5。

在本申请的一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 30 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 80 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 10 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.5。

在本申请的另一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 60 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 80 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 10 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.5。

在本申请的一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 10 mg/mL 的抗 PD-L1 抗体，(b)质量体积浓度为约 70 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.4mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 20 mM 的组氨酸，(e)任选醋酸适量，调节组合物的 pH 值为约 6.5。

在本申请的一个具体实施方案中，所述药物组合物包含：(a)质量体积浓度为约 10 mg/mL 的抗 PD-L1 单抗，(b)质量体积浓度为约 80 mg/mL 的蔗糖，(c)质量体积浓度为约 0.2 mg/mL 的聚山梨酯 80，(d)摩尔浓度为约 20 mM 的组氨酸，(e)任选盐酸适量，调节组合物的 pH 值为约 5.5。

在本申请的另一个具体实施方案中，药物组合物为水溶性注射液，所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。在另一些方案中，药物组合物为冻干制剂。所述冻干制剂是指水溶液经历冻干过程制备的制剂，在该过程中物质首先被冷冻，然后先通过升华降低溶剂数量（初级干燥过程），然后通过脱附作用降低溶剂数量（二级干燥过程），直到溶剂数量为不再支持生物学活性或化学反应的值。本申请的冻干制剂还可以通过本领域已知的其它方法干燥，如喷雾干燥和鼓泡干燥（bubble drying）。

安罗替尼的药物组合物

在本申请的一些实施方案中，所述安罗替尼的药物组合物的单剂量包括 6mg、8mg、10mg、或 12mg 的安罗替尼。

在本申请的一些实施方案中，按照给药 2 周停 1 周的治疗周期，每个周期给予所述安罗替尼的药物组合物的总剂量包括 84~168mg。在部分方案中，所述安罗替尼的药物组合物的总剂量包括选自 84mg、112mg、140mg、168mg 或上述任意值形成的范围。在部分方案中，所述安罗替尼的药物组合物的总剂量优选包括 112mg~168mg。

抗 PD-L1 抗体

在本申请的一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体为 WO2016022630 或 CN107001463A 中的抗体。

在本申请的一些实施方案中，所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：与 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列有至少 80%（例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%）同源性的重链 CDR1 区；与 SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列有至少 80%（例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或 100%）同源性的重链 CDR2 区；与 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:6 所示的氨基酸序列有至少 80%（例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、

88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链 CDR3 区;与 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列有至少 80% (例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链 CDR1 区;与 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:11 所示的氨基酸序列有至少 80% (例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链 CDR2 区;与 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:12 所示的氨基酸序列有至少 80% (例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链 CDR3 区。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:选自 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:4 的重链 CDR1 区;选自 SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:5 的重链 CDR2 区;选自 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:6 的重链 CDR3 区;选自 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:10 的轻链 CDR1 区;选自 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:11 的轻链 CDR2 区;选自 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:12 的轻链 CDR3 区。

在本申请的一些实施方案中,本文所述的分离的抗 PD-L1 抗体包含:具有以 SEQ ID NO:1 示出的氨基酸序列的重链 CDR1 区,具有以 SEQ ID NO:2 示出的氨基酸序列的重链 CDR2 区,具有以 SEQ ID NO:3 示出的氨基酸序列的重链 CDR3 区;以及具有以 SEQ ID NO:7 示出的氨基酸序列的轻链 CDR1 区,具有以 SEQ ID NO:8 示出的氨基酸序列的轻链 CDR2 区,具有以 SEQ ID NO:9 示出的氨基酸序列的轻链 CDR3 区。

本文所述的各 CDR 区及其上述的各种变体能够特异性地识别并结合 PD-L1,从而有效地阻断 PD-L1 和 PD-1 之间的信号传导。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:与 SEQ ID NO:13 或 SEQ ID NO:14 所示的氨基酸序列有至少 80% (例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链可变区;与 SEQ ID NO:15 或 SEQ ID NO:16 所示的氨基酸序列有至少 80% (例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链可变区。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:如 SEQ ID NO:13 所示的重链可变区;如 SEQ ID NO:15 所示的轻链可变区。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:如 SEQ ID NO:14 所示的重链可变区;如 SEQ ID NO:16 所示的轻链可变区。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:如 SEQ ID NO:17 所示的重链氨基酸序列;如 SEQ ID NO:18 所示的轻链氨基酸序列。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:如 SEQ ID NO:19 所示的重链氨基酸序列;如 SEQ ID NO:20 所示的轻链氨基酸序列。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列:如 SEQ ID NO:21 所示的重链氨基酸序列;如 SEQ ID NO:18 所示的轻链氨基酸序列。

在一个具体实施方案中,本申请提供的抗 PD-L1 人源化单抗包含选自 SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21 中的一个或多个的保守置换变体。包含所述保守置换变体的抗 PD-L1 人源化单抗保留了特异性地识别并结合 PD-L1 的能力。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体可为 IgG1 或 IgG4 抗体。

在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体为 IgG1 抗体。在部分实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体为糖基化的 IgG1 抗体。

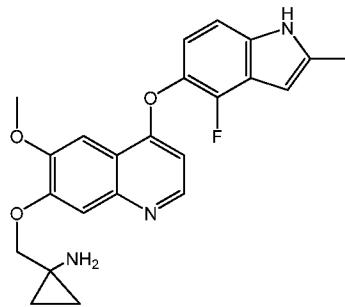
在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体包含选自 13C5 或 5G11 抗体的重链互补决定区(CDR),和选自 13C5 或 5G11 抗体的轻链互补决定区。在一个实施方案中,本申请所述的抗 PD-L1 抗体,其包含选自 ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4 嵌合抗体的可变重链,和选自 ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4 嵌合抗体的可变轻链。在一个实施方案中,本申请所述的抗 PD-L1 抗体,其包含选自 hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 人源化抗体的可变重链,和选自 hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 人源化抗体的可变轻链。可以参考专利文献 WO2016022630 或 CN107001463A 的记载:13C5、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4、hu13C5-hIgG1 或 hu13C5-hIgG4 的 HCDR1 序列为 SYGMS (SEQ ID NO:4),HCDR2 序列

为 SISSGGSTYYPD SVKG (SEQ ID NO: 5), HCDR3 序列为 GYDSGFAY (SEQ ID NO: 6), LCDR1 序列为 ASQSVSTSSSSFMH (SEQ ID NO: 10), LCDR2 序列为 YASNLES (SEQ ID NO: 11), LCDR3 序列为 QHSWEIPYT (SEQ ID NO: 12); 5G11、ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 的 HCDR1 序列为 TYGVH (SEQ ID NO: 1), HCDR2 序列为 VIWRGVTTDYNAAFMS (SEQ ID NO: 2), HCDR3 序列为 LGFYAMDY (SEQ ID NO: 3), LCDR1 序列为 KASQSVSNDVA (SEQ ID NO: 7), LCDR2 序列为 YAANRYT (SEQ ID NO: 8), LCDR3 序列为 QQDYTSPYT (SEQ ID NO: 9)。

在本申请的一些实施方案中,所述药物组合中的抗 PD-L1 抗体可以选自一种或多种。如本申请所用,术语“多种”可以是多于一种,例如,两种,三种,四种,五种或更多种。例如,在本申请的一些实施方案中,所述抗 PD-L1 抗体选自包含如 SEQ ID NO:13 所示的重链可变区和如 SEQ ID NO:15 所示的轻链可变区,或选自包含如 SEQ ID NO:14 所示的重链可变区和如 SEQ ID NO:16 所示的轻链可变区,或选自上述的组合。又例如,所述抗 PD-L1 抗体选自如 SEQ ID NO:17 所示的重链氨基酸序列和如 SEQ ID NO:18 所示的轻链氨基酸序列,或选自如 SEQ ID NO:19 所示的重链氨基酸序列和如 SEQ ID NO:20 所示的轻链氨基酸序列,或选自如 SEQ ID NO:21 所示的重链氨基酸序列和如 SEQ ID NO:18 所示的轻链氨基酸序列,或选自上述任选多种的组合。

安罗替尼

如本申请所用,所述安罗替尼的自由碱的化学名为 1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺,其具有如下的结构式:



如本申请所用,所述安罗替尼包括其非盐形式(例如,自由碱),也包括其药学上可接受的盐,所述非盐形式或盐都纳入本申请的保护范围内。例如,所述安罗替尼的药学上可接受的盐可以是盐酸盐或二盐酸盐。本申请中涉及的安罗替尼或其盐的剂量,除非另有说明,均基于安罗替尼游离碱的分子量。

驱动基因阳性肺癌

在本申请的一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌选自驱动基因阳性非小细胞肺癌。在一些实施方案中,所述驱动基因阳性非小细胞肺癌包括肺鳞癌或肺腺癌。在一些实施方案中,所述驱动基因阳性非小细胞肺癌为非鳞状非小细胞肺癌。在一些实施方案中,所述驱动基因阳性非小细胞肺癌为晚期和/或转移性肺癌。

在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌包括但不限于 EGFR 突变(例如 EGFR-T790M)、ALK 突变、ROS1 突变、KRAS 突变、MET 突变、HER-2 突变、BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变或其任意两种以上突变的肺癌。

在一些实施方案中,所述的驱动基因阳性肺癌为至少一种铂类药物治疗失败的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌为铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的肺癌。在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌为铂类药物和一种其它化疗药物治疗失败的肺癌。

在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌为在先接受一种或多种激酶抑制剂治疗失败的肺癌。

在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌为铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的肺癌,所述驱动基因阳性包括但不限于 EGFR 突变、ALK 突变、ROS1 突变、KRAS 突变、MET 突变、HER-2 突变、BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变、NTRK 融合突变中的一种或多种突变。

在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌为一种或多种激酶抑制剂治疗失败的肺癌,所述的驱动基因阳性包括但不限于 EGFR 突变、ALK 突变、ROS1 突变、KRAS 突变、MET 突变、HER-2 突变、BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变中的一种或多种突变。

在一些实施方案中,所述驱动基因阳性肺癌为在先接受铂类药物、至少一种其它化疗药物,以及一种或多种激酶抑制剂治疗失败的肺癌,其中驱动基因阳性包括但不限于 EGFR 突变、ALK 突变、ROS1 突变、KRAS 突变、MET 突变、HER-2 突变、BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变中的一种或多种突变。

在一些实施方案中,所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 EGFR 抑制剂治疗失败的 EGFR

基因突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 EGFR-TKI 抑制剂（EGFR 酪氨酸激酶抑制剂）治疗失败的 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 EGFR 抑制剂和至少一种化疗药物治疗失败的 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 EGFR 抑制剂和至少一种铂类药物治疗失败的 EGFR 基因突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的 EGFR 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物、至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 EGFR-T790M 酪氨酸激酶抑制剂治疗失败的 EGFR-T790M 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ALK 抑制剂治疗失败的 ALK 突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ALK 抑制剂治疗失败的 ALK 突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ALK 抑制剂和至少一种化疗药物治疗失败的 ALK 突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ALK 抑制剂和至少一种铂类药物治疗失败的 ALK 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及至少一种 ALK 抑制剂治疗失败的 ALK 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及包括克唑替尼在内的两种或两种以上的 ALK 抑制剂治疗失败的 ALK 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ROS1 抑制剂治疗失败的 ROS1 突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ROS1 抑制剂治疗失败的 ROS1 突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ROS1 抑制剂和至少一种化疗药物治疗失败的 ROS1 突变的非小细胞肺癌；在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过至少一种 ROS1 抑制剂和至少一种铂类药物治疗失败的 ROS1 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 ROS1 抑制剂治疗失败的 ROS1 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的 KRAS 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 KRAS 抑制剂治疗失败的 KRAS 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的 MET 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 c-MET 抑制剂治疗失败的 MET 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的 HER-2 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 HER-2 抑制剂治疗失败的 HER-2 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的 BRAF 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 BRAF 抑制剂治疗失败的 BRAF 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的 KIF5B 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 KIF5B 抑制剂治疗失败的 KIF5B 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物治疗失败的 RET 突变的非小细胞肺癌。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌为在先接受过铂类药物和至少一种其它化疗药物、以及一种或多种 RET 抑制剂治疗失败的 RET 突变的非小细胞肺癌。

在一些实施方案中，所述 EGFR 突变包括但不限于 19 外显子缺失突变 19DEL、20 外显子 T790M 突变、20 外显子 C797S 突变、21 外显子 L858R 突变和拷贝数扩增的 EGFR 突变中的一种或多种突变。

在一些实施方案中，所述 ALK 突变包括但不限于 EML4-ALK、NPM-ALK 融合基因阳性中的一种或多种突变。

在一些实施方案中，所述 ROS1 突变包括但不限于 CD74-ROS1、SDC-ROS1 融合基因阳性中的一种或多种突变。

在一些实施方案中，所述 KRAS 突变包括但不限于 2 外显子 G12C 突变、2 外显子 G12V 突变、2 外

显子 G12A 突变、3 外显子 G61H 突变中的一种或多种突变。

在一些实施方案中，所述 BRAF 突变包括但不限于 15 外显子 V600E 的突变。

在本申请的一些实施方案中，所述的 Met 基因突变包括但不限于 14 号外显子跳跃突变、Met 基因扩增，所述 Met 基因突变引起 c-Met 异常。

本申请中，所述的化疗药物 (chemotherapy drugs) 包括但不限于烷化剂 (alkylating agents, 包括但不限于苯达莫司汀、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、氮芥、罗氮芥、卡铂、顺铂、奥沙利铂、环磷酰胺、异环磷酰胺、达卡巴嗪、替莫唑胺)、抗代谢物 (antimetabolites, 包括但不限于阿扎胞苷、阿糖胞苷、5-氟尿嘧啶、6-巯基嘌呤、卡培他滨、地西他滨、吉西他滨、氟尿苷、氟达拉滨、奈拉滨、羟基脲、甲氨蝶呤、普拉曲沙、培美曲塞、喷司他丁、三氟尿苷/地匹福林的组合)、植物生物碱 (plant alkaloid, 包括但不限于喜树碱) 和抗肿瘤抗生素 (antitumor antibiotics, 包括但不限于柔红霉素、阿霉素、表柔比星、伊达比星、戊柔比星、博来霉素、米托蒽醌)、拓扑异构酶抑制剂 (Topoisomerase inhibitors, 包括但不限于伊立替康、拓扑替康、依托泊苷、替尼泊苷)、有丝分裂抑制剂 (Mitotic inhibitors, 包括但不限于紫杉醇、白蛋白结合型紫杉醇、多西紫杉醇、卡巴他赛) 中的一种或者多种。

在一些实施方案中，所述的化疗药物包括但不限于铂类药物、氟嘧啶衍生物、喜树碱类、紫杉烷类、长春碱类、蒽环类、抗生素类、鬼臼类、抗肿瘤、抗代谢类药物中的一种或多种，可以列举的实例包括但不限于铂类药物 (例如奥沙利铂、米铂、顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂 (dicycloplatin)、乐铂 (Lobaplatin)、四硝酸三铂、菲铂、吡铂、沙铂、洛铂)、氟嘧啶衍生物 (例如吉西他滨、卡培他滨、安西他滨、氟尿嘧啶、双氟尿嘧啶、去氧氟尿苷、替加氟、卡莫氟、三氟尿苷)、紫杉烷类 (例如紫杉醇、白蛋白结合的紫杉醇以及多西紫杉醇、喜树碱类 (例如喜树碱、羟基喜树碱、9-氨基喜树碱、7-乙基喜树碱、伊立替康、拓扑替康)、长春碱类 (长春瑞滨、长春碱、长春新碱、长春地辛、长春富宁 (vinflunine)、去甲长春花碱)、蒽环类 (表柔比星、多柔比星、阿霉素、柔红霉素、吡柔比星、氨柔比星、伊达柔比星、米托蒽醌、阿柔比星、戊柔比星、佐柔比星、匹杉琼、吡喃阿霉素)、阿糖胞苷、巯鸟嘌呤、培美曲塞、卡氮芥、美法仑、依托泊苷 (足叶乙苷)、替尼泊苷、丝裂霉素、异环磷酰胺、环磷酰胺、阿扎胞苷、甲氨蝶呤、苯达莫司汀、脂质体阿霉素、放线菌素 D (更生霉素)、博来霉素、平阳霉素、替莫唑胺、氨烯咪胺、培洛霉素、艾日布林、普那布林 (plinabulin)、Sapacitabine、曲奥舒凡 (treosulfan)、¹⁵³Sm-EDTMP、替吉奥、左旋门冬酰胺酶、培门冬酶、和 encequidar 中的一种或多种。

在一些实施方案中，所述的铂类药物包括但不限于顺铂、卡铂、奈达铂、奥沙利铂、米铂、双环铂、吡铂、沙铂、菲铂、四硝基三铂或洛铂中的一种或者多种。在一些实施方案中，所述的其它化疗药物是指除铂类药物以外的化疗药物，包括但不限于吉西他滨、紫杉醇、多西紫杉醇、长春瑞滨、培美曲塞、依托泊苷、伊立替康、或拓扑替康。

在一些实施方案中，所述的铂类药物和一种其它化疗药物选自以下的组合：顺铂和吉西他滨、顺铂和多西紫杉醇、顺铂和紫杉醇、顺铂和长春瑞滨、顺铂和培美曲塞、顺铂和依托泊苷、顺铂和伊立替康、顺铂和拓扑替康、卡铂和吉西他滨、卡铂和多西紫杉醇、卡铂和紫杉醇、卡铂和长春瑞滨、卡铂和培美曲塞、卡铂和依托泊苷、卡铂和伊立替康、或卡铂和拓扑替康。

在一些实施方案中，所述的驱动基因阳性肺癌的患者在先接受过其它药物治疗，所述其它药物选自多西紫杉醇和奈达铂，培美曲塞和奈达铂，培美曲塞和卡铂，培美曲塞，培美曲塞、卡铂和贝伐珠单抗，培美曲塞和贝伐珠单抗，贝伐珠单抗和奥希替尼中的一种或多种形成的组合。

在一些实施方案中，所述激酶抑制剂包括但不限于布加替尼 Brigatinib、奥希替尼 (Osimertinib) Dacomitinib、吉非替尼 (Gefitinib)、阿法替尼 (Afatinib)、厄洛替尼 (Erlotinib)、Necitumumab、埃克替尼 (Icotinib)、Olmotinib、阿来替尼 (Alectinib)、克唑替尼 (Crizotinib)、Lorlatinib、色瑞替尼 (Certinib)、奥美替尼、Cabozantinib、Dacomitinib、Dabrafenib、Elpercatinib、Vorolanib、Ponatinib、Sitratatinib、Lenvatinib、或 dovitinib。

在一些实施方案中，所述 EGFR 抑制剂包括但不限于 Brigatinib、奥希替尼 (Osimertinib)、Dacomitinib、吉非替尼 (Gefitinib)、阿法替尼 (Afatinib)、厄洛替尼 (Erlotinib)、Necitumumab、埃克替尼 (Icotinib)、或 Olmutinib。在一些实施方案中，所述 EGFR-T790M 抑制剂包括奥希替尼 (Osimertinib)。

在一些实施方案中，所述 ALK 抑制剂包括但不限于 Brigatinib、阿来替尼 (Alectinib)、克唑替尼 (Crizotinib)、Lorlatinib、或色瑞替尼 (Certinib)。

在一些实施方案中，所述 ROS1 抑制剂包括但不限于 Brigatinib、克唑替尼 (Crizotinib)、Lorlatinib、或色瑞替尼 (Certinib)。

在一些实施方案中，所述 c-MET 抑制剂包括但不限于克唑替尼 (Crizotinib)、或 Cabozantinib。

在一些实施方案中，所述 HER-2 抑制剂包括但不限于 Dacomitinib、或阿法替尼（Afatinib）。

在一些实施方案中，所述 BRAF 抑制剂包括但不限于 Dabrafenib。

在一些实施方案中，所述 RET 抑制剂包括但不限于 Selpercatinib、Vorolanib、Ponatinib、Sitravatinib、Lenvatinib、或 Dovitinib。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌是肺腺癌，所述驱动基因阳性是 BRAF p.V600E 突变。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌是肺腺癌，所述驱动基因阳性是 BRAF p.V600E 突变，该驱动基因阳性肺癌的患者接受过下述方案中的一种或任意两种以上的治疗：1）多西紫杉醇和奈达铂，2）培美曲塞和奈达铂，3）培美曲塞和卡铂，4）培美曲塞，5）厄洛替尼。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌是肺腺癌，所述驱动基因阳性是 EGFR del 突变和/或 EGFR-T790M 突变。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌是肺腺癌，所述驱动基因阳性是 EGFR del 突变和/或 EGFR-T790M 突变，该驱动基因阳性肺癌的患者接受过下述方案中的一种或任意两种以上的治疗：1）培美曲塞、卡铂和贝伐珠单抗，2）培美曲塞和贝伐珠单抗，3）贝伐珠单抗和奥希替尼，4）吉非替尼，5）奥希替尼。

在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌是肺腺癌，所述驱动基因阳性是 KIF5B-RET 融合基因阳性。在一些实施方案中，所述驱动基因阳性肺癌是肺腺癌，所述驱动基因阳性是 KIF5B-RET 融合基因阳性，该驱动基因阳性肺癌的患者接受过下述方案中的一种或两种的治疗：1）培美曲塞和卡铂，2）培美曲塞。

在一些实施方案中，患有所述驱动基因阳性肺癌的患者是接受过抗 VEGFR 单抗（例如贝伐珠单抗）、抗代谢物（例如培美曲塞）、紫杉烷类药物（例如多西紫杉醇）、铂类药物（例如奈达铂和/或卡铂）和/或 EGFR 抑制剂（例如阿法替尼、厄洛替尼、吉非替尼和/或奥希替尼）治疗失败的 BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变和/或 EGFR 突变（例如 BRAF p.V600E 突变、EGFR del 突变和/或 EGFR-T790M 突变、KIF5B-RET 融合基因突变）的非小细胞肺癌患者。

施用方式

下述内容并非限制本申请药物组合的施用方式。

本申请的药物组合物中的组分可以各自独立地，或者其中的部分或全部共同以适合的各种途径施用，包括但不限于，口服或肠胃外（通过静脉内、肌内、局部或皮下途径）。在一些实施方案中，本申请的药物组合的组分可以各自独立地，或者其中的部分或全部共同口服施用或注射施用，例如静脉注射或腹腔注射。

本申请的联用药物组合物中的组分可以各自独立地，或者其中的部分或全部共同是适合的剂型，包括但不限于，片剂、含片、丸剂、胶囊剂（例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂）、酏剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂（肌肉内、静脉内、腹腔内）、颗粒剂、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。

本申请的联用药物组合中的组分可以各自独立地，或者其中的部分或全部共同含有药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本申请的联用药物组合还可以包含另外的治疗剂。在一个实施方式中，所述另外的治疗剂可以是本领域已知的癌症治疗剂，优选肺癌治疗剂。

技术效果

通常，使用上述的本申请的联用药物组合将有助于：

- （1）与单独给予该组合中的任一药物相比，在减少肿瘤的生长或甚至消除肿瘤方面产生更好的疗效；
- （2）与该组合中的任一药物单独给药相比，提供更少量的给药；
- （3）提供在患者中具有良好耐受的治疗，与单一给予的任一药物相比，其不良反应和/或并发症更少；
- （4）提供在所治疗患者之中的更好的疾病控制率；
- （5）提供在所治疗的患者中的更长的生存期（例如中位生存期、无进展生存期或总生存期）；
- （6）提供相比于标准的化疗而言，所治疗患者具有更长的生存期（例如中位生存期、无进展生存期或总生存期）；
- （7）提供更长时间的疾病缓解持续时间（DOR）；和/或
- （8）与单独给予该组合中的任一药物相比，具有良好的驱动基因阳性肺癌的抑制活性，表现出更优异的抗肿瘤协同效果。

定义和说明

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本申请中出现商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

如文本所用，术语“联用药物组合物”是指同时或先后施用的两种或两种以上的活性成分（以各自的活性成分本身的形式施用，或者以其各自的药学上可接受的盐或酯等衍生物、前药或组合物的形式施用）的组合。在本文中，术语“联用药物组合物”和“药物组合”可互换使用。

如本文所用，术语“抗体”是指具有至少一个抗原结合结构域的结合蛋白。本申请的抗体和其片段可以是整个抗体或其任何片段。因此，本申请的抗体和片段包括单克隆抗体或其片段和抗体变体或其片段，以及免疫缀合物。抗体片段的实例包括 Fab 片段、Fab' 片段、F(ab')₂ 片段、Fv 片段、分离的 CDR 区、单链 Fv 分子(scFv)、Fd 片段和本领域已知的其它抗体片段。抗体和其片段还可以包括重组多肽、融合蛋白和双特异性抗体。本文公开的抗 PD-L1 抗体和其片段可以是 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同种型。术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体种类。在一个实施方案中，本文公开的抗 PD-L1 抗体和其片段是 IgG1 或 IgG4 同种型。本发明的抗 PD-L1 抗体和其片段可以衍生自任何物种，其包括但不限于小鼠、大鼠、兔、灵长类动物、美洲驼和人。抗 PD-L1 抗体和其片段可以是嵌合抗体、人源化抗体或完整的人抗体。在一个实施方案中，抗 PD-L1 抗体是由源自小鼠的杂交瘤细胞系产生的抗体。因此，在一个实施方案中，抗 PD-L1 抗体是鼠类抗体。在另一个实施方案中，抗 PD-L1 抗体是嵌合抗体。在另一个实施方案中，嵌合抗体是小鼠-人嵌合抗体。在另一个实施方案中，抗体是人源化抗体。在另一个实施方案中，抗体衍生自鼠类抗体并且是人源化的。

“人源化抗体”是下述抗体：所述抗体含有衍生自非人抗体的互补决定区（CDR）；和衍生自人抗体的框架区以及恒定区。例如，本文提供的抗 PD-L1 抗体可以包含衍生自一种或多种鼠类抗体的 CDR 以及人框架区和恒定区。因此，在一个实施方案中，本文提供的人源化抗体与所述抗体的 CDR 所衍生自的鼠类抗体结合 PD-L1 上的相同表位。本文提供了示例性人源化抗体。包含本文提供的重链 CDR 和轻链 CDR 的另外的抗 PD-L1 抗体或其变体可以使用任何人框架序列产生，并且也包括在本发明中。在一个实施方案中，适用于在本申请中使用的框架序列包括在结构上与本文提供的框架序列类似的那些框架序列。可以在框架区中进行另外修饰以改进本文提供的抗体的特性。此类另外的框架修饰可以包括化学修饰；点突变以降低免疫原性或去除 T 细胞表位；或使突变回复为原始种系序列中的残基。在一些实施方案中，此类修饰包括对应于本文示例的突变的那些修饰，包括对种系序列的回复突变。例如，在一个实施方案中，本文提供的人源化抗体的 VH 和/或 VL 的人框架区中的一个或多个氨基酸被回复突变为亲本鼠类抗体中对应的氨基酸。例如，对于人源化 5G11 和人源化 13C5 的 VH 和 VL，上述模板人抗体的框架氨基酸的几个位点被回复突变为小鼠 5G11 和 13C5 抗体中对应的氨基酸序列。在一个实施方案中，轻链可变区的位置 53 和/或 60 和/或 67 处的氨基酸被回复突变为在小鼠 5G11 或 13C5 轻链可变区中的所述位置处发现的对应的氨基酸。在另一个实施方案中，重链可变区的位置 24 和/或 28 和/或 30 和/或 49 和/或 73 和/或 83 和/或 94 处的氨基酸被回复突变为在小鼠 5G11 或 13C5 重链可变区中的所述位置处发现的对应的氨基酸。在一个实施方案中，人源化 5G11 抗体包含轻链可变区，其中在位置 60 处的氨基酸从 Ser(S)突变为 Asp(D)，并且在位置 67 处的氨基酸从 Ser(S)突变为 Tyr(Y)；以及重链可变区，其中在位置 24 处的氨基酸从 Phe(F)突变为 Val(V)，在位置 49 处的氨基酸从 Ala(A)突变为 Gly(G)，在位置 73 处的氨基酸从 Thr(T)突变为 Asn(N)，并且在位置 83 处的氨基酸从 Thr(T)突变为 Asn(N)。在一个实施方案中，人源化 13C5 抗体包含轻链可变区，其中在位置 53 处的氨基酸从 Tyr(Y)突变为 Lys(K)；以及重链可变区，其中在位置 28 处的氨基酸从 Thr(T)突变为 Ile(I)，在位置 30 处的氨基酸从 Ser(S)突变为 Arg(R)，在位置 49 处的氨基酸从 Ser(S)突变为 Ala(A)，并且在位置 94 处的氨基酸从 Tyr(Y)突变为 Asp(D)。另外的或另选的回位突变可以在本文提供的人源化抗体的框架区中进行以改进抗体的特性。本发明还包括下述人源化抗体，所述人源化抗体结合 PD-L1 并且包含对应于本文所述的相对于任何合适的框架序列的示例性修饰的框架修饰，以及以其它方式改进抗体特性的其它框架修饰。

本申请提供了结合 PD-L1 的分离的抗体或其片段，其中所述抗体可以由杂交瘤产生，所述杂交瘤选自由本文称为 13C5、5G11 的杂交瘤组成的组。因此，本申请还包括杂交瘤 13C5、5G11，以及产生本文公开的抗体的任何杂交瘤。本发明还提供了编码本文提供的抗体和其片段的分离的多核苷酸。本发明还包括包含分离的多核苷酸的表达载体，和包含所述表达载体的宿主细胞。

术语“分离的抗体”表示这样的抗体：其基本上不含有具有不同抗原特异性的其它抗体（例如，分离的特异性地结合 PD-1 的抗体基本上不含有特异性地结合除 PD-1 以外的抗原的抗体）。但是，分离的特异性地结合 PD-1 的抗体可以具有与其它抗原（诸如来自不同物种的 PD-1 分子）的交叉反应性。此外，分离的抗体可以基本上不含有其它细胞材料和/或化学物质。

术语“单克隆抗体”(“mAb”)表示单一分子组成的抗体分子(即,这样的抗体分子:其基本序列是基本上相同的,并且其表现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力)的非天然存在的制备物。mAb是分离的抗体的一个例子。通过本领域技术人员已知的杂交瘤技术、重组技术、转基因技术或其它技术,可以生产 mAb。

本文公开的抗体和其抗原结合片段对 PD-L1 是特异性的。在一个实施方案中,抗体或和其片段对 PD-L1 是特异性的。在一个实施方案中,本文提供的抗体和片段结合人或灵长类动物 PD-L1,但不结合来自任何其它哺乳动物的 PD-L1。在另一个实施方案中,抗体或和其片段不结合小鼠 PD-L1。术语“人 PD-L1”、“hPD-L1”和“huPD-L1”等在本文中可互换使用,并且是指人 PD-L1 和人 PD-L1 的变体或同种型。“特异性”意指抗体和其片段以比任何其它靶标更大的亲和力结合 PD-L1。

术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用,可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗,包括:(a)抑制疾病的症状,即阻止其发展;或(b)缓解疾病的症状,即,导致疾病或症状退化。

术语“有效量”意指(i)治疗定疾病、病况或障碍,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状,或(iii)延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的活性物质(例如本申请的抗体或化合物)的量可根据一些因素而变化,诸如个体的疾病状态、年龄、性别和重量,以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发所需应答的能力。有效量也可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

术语“施用”表示,使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种,向主体物理引入包含治疗剂的组合物。免疫检查点抑制剂(例如,抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体)的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。本文中使用的短语“胃肠外施用”是指,通常通过注射进行的除了肠内和局部施用以外的施用模式,且包括但不限于,静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。在某些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂(例如,抗 PD-1 抗体或抗 PD-L1 抗体)通过非胃肠外途径施用,在某些实施方案中,口服施用。其它非胃肠外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如,鼻内地、阴道地、直肠地、舌下地或局部地。还可以执行施用,例如,一次、多次,和/或在一个或多个延长的时间段中。

除非另有说明,术语“剂量”的应用是指,不考虑患者的重量或体表面积(BSA)施用给患者的剂量。例如,60 kg 人和 100 kg 人将接受相同剂量的抗体(例如,240 mg 抗 PD-1 抗体)。

本文提及的术语“基于重量的剂量”是指基于患者的重量计算出的、施用给患者的剂量。例如,当具有 60 kg 体重的患者需要 3 mg/kg 的抗 PD-1 抗体时,人们可以从抗 PD-1 抗体的固定剂量制剂中一次性抽取适当量的抗 PD-1 抗体(即,180 mg)。

安罗替尼可通过多种途径给药,该途径包括但不限于口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、经吸入、阴道、眼内、经局部给药、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。在一些特定的实施方案中,通过口服给药。给予安罗替尼的量可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态来确定。例如,给予安罗替尼的日剂量可为 2 毫克至 20 毫克,在一些实施方案中,给予安罗替尼或其药学上可接受的盐的日剂量可为 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15 和 16 毫克。安罗替尼可以每日施用一次或多次。在一些实施方案中,安罗替尼以口服固体剂型每天给药一次。

安罗替尼的给药方案可根据药物的活性、毒性以及患者的耐受性等来综合确定。优选地,以间隔给药的方式给予安罗替尼。所述的间隔给药包括给药期和停药期,在给药期内可以每天一次或多次给予安罗替尼。例如给药期和停药期的以天数计的比值为 2:0.5~5,优选 2:0.5~3,较优选 2:0.5~2,更优选 2:0.5~1。在一些实施方案中,连续给药 2 周停药 2 周。在一些实施方案中,连续给药 2 周停药 1 周。在一些实施方案中,连续给药 5 天停药 2 天。例如安罗替尼可以每日一次 6mg、8mg、10mg 或者 12mg 的剂量口服给药,连续用药 2 周,停 1 周的给药方式给药。

术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”包括碱根离子与自由酸形成的盐或酸根离子与自由碱形成的盐,例如包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐,优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、钠盐、钾盐、铵盐、

氨基酸盐等。本申请中，当形成药学上可接受的盐时，所述自由酸与碱根离子的摩尔量之比为约 1:0.5~1:5，优选 1:0.5、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7 或 1:8。

在本文中，术语“受试者”或“患者”或“主体”可互换使用。在一些实施方案中，术语“受试者”或“患者”是哺乳动物。在部分实施方案中，所述受试者或患者是小鼠。在部分实施方案中，所述受试者或患者是人。

术语“约”应理解为包括在平均值的三个标准偏差内或特定领域中的标准公差范围内。在某些实施方式中，约应理解为不超过 0.5 的变异。“约”修饰其后所有列举的值。例如，“约 1、2、3”表示“约 1”、“约 2”、“约 3”。

如本文所用，“联用”或“联合使用”意指两种或更多种活性物质可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。

术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元，例如一盒药有七粒胶囊，则每个胶囊为单剂量；或者每瓶注射液为单剂量。在本文中，术语“单剂量”和“单位剂量”具有相同的含义，并可互换使用。

术语“多剂量”由多个单剂量组成。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的活性成分或其药物组合与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予本申请的化合物或其药物组合。

在本文中，除非另有说明，否则术语“包含、包括和含有 (comprise、comprises 和 comprising)”或等同物为开放式表述，意味着除所列出的要素、组分和步骤外，还可涵盖其它未指明的要素、组分和步骤。

为了描述和公开的目的，以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们公开早于本申请的申请日而提供。所有关于这些文件的日期或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息，并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且，在任何国家，在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

具体实施方式

为清楚起见，进一步用实施例来阐述本发明，但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的，无需进一步纯化即可使用。实施例中抗 PD-L1 抗体按 WO2016022630 中所述方法制得，经亲和层析后，按常规的抗体纯化方法得到含有该抗体的洗脱液。

实施例 1 临床试验

1.1 入选标准

1. 性别不限，年龄 ≥ 18 周岁；
2. ECOG 评分 0~1 分，预计生存期 ≥ 12 周；
3. 经组织学或细胞学确诊为驱动基因阳性非小细胞肺癌（包括但不限于 EGFR/ALK/ROS-1/c-MET/RET/HER-2/BRAF-V600E，检测方法参考临床实践），且按照 IASLC 第 8 版 TNM 分期系统定义的 IIIB/IV 期受试者；
4. 经过标准治疗失败，定义包括但不限于如下：
 - 4.1 EGFR 基因敏感突变阳性：需经过至少一种 EGFR-TKI 抑制剂治疗失败，以及包括含铂双药方案在内的至少一种化疗方案治疗失败；如果存在 EGFR-T790M 突变的患者，需接受过三代 EGFR 抑制剂治疗失败后方可入选；
 - 4.2 ALK 基因重排阳性的患者须经过 ALK 抑制剂治疗失败，以及包括含铂双药方案在内的至少一种化疗方案治疗失败；如患者仅接受过克唑替尼治疗，则需要再接受一种新一代 ALK 抑制剂治疗失败。
 - 4.3 ROS1 基因重排阳性的患者须经过 ROS1 抑制剂治疗失败，以及包括含铂双药方案在内的至少一种化疗方案治疗失败；
 - 4.4 其余基因变异阳性的患者，需接受包括含铂双药方案在内的至少一种化疗方案治疗失败；
5. 根据实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1，至少具有一个可测量病灶；
6. 筛选期主要器官功能正常，即符合下列标准：
 - ① 血常规检查（14 天内未输血）：
 - 中性粒细胞绝对值 (ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ；
 - 血小板计数 (PLT) $\geq 75 \times 10^9/L$ ；
 - 血红蛋白 (Hb) $\geq 80g/L$ ；
 - ② 血生化检查：
 - 总胆红素 (TBIL) $\leq 1.5 \times ULN$ ；

- 谷丙转氨酶 (ALT) 及谷草转氨酶 (AST) $\leq 3 \times \text{ULN}$ (肿瘤肝脏转移者, $\leq 5 \times \text{ULN}$);
- 血清肌酐 (Cr) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$, 且肌酐清除率 (Ccr) $\geq 50 \text{ ml/min}$ (按标准 Cockcroft-Gault 公式);

③尿常规

- 尿蛋白 $< 2+$ (基线尿蛋白 $\geq 2+$ 时, 7 天内进行 24 小时尿蛋白定量检测, 当尿蛋白 $< 1 \text{ g}$ 时方可入选);

④凝血功能

- INR 和 APTT $\leq 1.5 \times \text{ULN}$;

⑤心功能

- 左室射血分数 (LVEF) $\geq 50\%$;

7. 女性必须满足以下条件之一:

- ①已行手术绝育;
- ②已绝经者, 停经至少 1 年以上;
- ③具有生育能力, 需满足下列条件:

入组本研究前血清/尿妊娠检查结果阴性; 整个研究期间, 同意采取一种被认可的方法避孕 (例如: 口服避孕药、注射避孕法或者植入的、有屏障作用的避孕方法, 杀精剂和避孕套, 或者宫内避孕器), 且在整个研究期间避孕方法不变。

男性必须满足以下条件之一:

- ①已行手术绝育;
- ②必须在整个研究期间采用一种被认可的避孕方法, 且在研究期间避孕方法不变。

1.2 试验药

抗 PD-L1 抗体注射剂 hu5G11-hIgG1: 1200 mg 抗 PD-L1 抗体注射液用生理盐水稀释至 250 mL, 输注时间 $60 \pm 10 \text{ min}$, 输注完成后按医院常规要求进行生理盐水冲管, 每 21 天给药一次, 即 21 天为一个治疗周期。

抗 PD-L1 抗体注射剂的规格: 100mg/10mL。

盐酸安罗替尼胶囊 (活性成分为安罗替尼二盐酸盐): 起始剂量 12mg。抗 PD-L1 抗体注射液开始输注 $\pm 5 \text{ min}$ 内空腹服用盐酸安罗替尼胶囊, 每天一粒, 连续口服 2 周停 1 周, 即 21 天为一治疗周期。

对于盐酸安罗替尼胶囊, 设计 3 个剂量水平, 起始剂量 12mg, 剂量水平 1 为 10mg, 剂量水平 2 为 8mg。任何受试者如果需减少盐酸安罗替尼胶囊剂量, 将在其后的周期继续接受减量的剂量治疗。

规格: 12mg、10mg、8mg、或 6mg。

1.3 评价标准

根据 RECIST 1.1 判定疾病状态。

1.4 疗效评估

ORR (客观缓解率): 经过确认的疾病评估为 CR (完全缓解) + PR (部分缓解) 的受试者的比例;

PFS (无进展生存期): 随机入组至疾病进展或死亡 (以先出现者计);

OS (总生存期): 随机入组至全因死亡的时间。末次随访时仍存活的受试者, 其 OS 以末次随访时间计为数据删失。失访的受试者, 其 OS 以失访前末次证实存活的时间计为数据删失;

DCR (疾病控制率): 肿瘤缩小或稳定且保持一定时间的病人的比例, 包含 CR、PR 和 SD (疾病稳定) 的病例; 或者

健康相关的生活质量 (EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-LC13): 观察治疗前后肿瘤患者相关临床症状及客观检查结果的变化进行计分, 按生活质量量表的要求将量表各领域的打分结果记录在 EDC 中。

1.5 结果

患者编号	特征	基因型	给药周期	给药剂量	疗效
001	左上肺中至低分化腺癌	BRAF p.V600E 突变	C17	C1-C3: 1200mg、100mg/10mL 抗 PD-L1 抗体注射剂 hu5G11-hIgG1 + 12mg 规格安罗替尼。 C4-C17: 1200mg、100mg/10mL 抗 PD-L1 抗体注射剂 hu5G11-hIgG1 + 10mg 规格安	PR

				罗替尼。	
008	左肺腺癌	EGFR ^{del} / EGFR-T790M 突变	C14	C1-C14: 1200mg、100mg/10mL 抗 PD-L1 抗体注射剂 hu5G11-hIgG1 + 12mg 规格安罗替尼。	SD
024	右肺腺癌	KIF5B-RET 融合基 因突变	C6	C1-C6: 1200mg、100mg/10mL 抗 PD-L1 抗体注射剂 hu5G11-hIgG1 + 12mg 规格安罗替尼。	PR

1.6 各患者既往治疗史

001 患者既往接受过化疗和靶向治疗:

化疗方案描述	治疗周期
多西紫杉醇+奈达铂	3
培美曲塞+奈达铂	1
培美曲塞+卡铂	6
培美曲塞	37

靶向治疗药物: 厄洛替尼。

008 患者既往接受过化疗和靶向治疗:

化疗方案描述	治疗周期
培美曲塞+卡铂+贝伐珠单抗	3
培美曲塞+贝伐珠单抗	2
贝伐珠单抗+奥希替尼	--

靶向治疗药物: 吉非替尼和奥希替尼。

024 患者既往接受过化疗:

化疗方案描述	治疗周期
培美曲塞+卡铂	4
培美曲塞	6

上述实施例中, 盐酸安罗替尼胶囊的量以其中包含的安罗替尼游离碱的重量计, 每个给药周期均为 21 天, C6、C14、C17 分别表示给药 6 个周期、14 个周期和 17 个周期。

权利要求书

1. 用于治疗驱动基因阳性肺癌的联用药物组合物，其包括抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。
2. 根据权利要求 1 所述的联用药物组合物，其中，所述联用药物组合物包括抗 PD-L1 抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物。
3. 根据权利要求 1 或 2 中任一所述的联用药物组合物，其中，所述联用药物组合物包装于同一试剂盒中，所述试剂盒还包括 PD-L1 抗体和安罗替尼联合使用治疗驱动基因阳性肺癌的说明。
4. 根据权利要求 1-3 中任一所述的联用药物组合物，其中，所述联用药物组合物包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和单剂量为 6mg、8mg、10mg 和/或 12mg 安罗替尼的药物组合物。
5. 根据权利要求 1-4 中任一所述的联用药物组合物，其中，所述联用药物组合物包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1 的抗 PD-L1 抗体和安罗替尼。
6. 根据权利要求 1-5 中任一所述的联用药物组合物，其中，所述联用药物组合物为适用于在单个治疗周期（例如 21 天的一个治疗周期）内施用的制剂，包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和含 84~168mg 安罗替尼的药物组合物。
7. 权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物在制备用于治疗驱动基因阳性肺癌的药物的用途。
8. 抗 PD-L1 抗体和安罗替尼在制备治疗驱动基因阳性肺癌的药物的用途。
9. 根据权利要求 7 或 8 中任一所述的用途，其中，所述抗 PD-L1 抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式，可同时、顺序或间隔给药。
10. 根据权利要求 7-9 中任一所述的用途，其中，所述抗 PD-L1 抗体每周、每 2 周、每 3 周、或者每 4 周施用一次，优选，每次以 600~2400mg 的剂量施用。
11. 根据权利要求 7-10 中任一所述的用途，其中，所述安罗替尼以每日一次 6mg、8mg、10mg 或者 12mg 的剂量，连续用药 2 周，停 1 周的给药方案给药。
12. 用于治疗驱动基因阳性肺癌的试剂盒，所述试剂盒包括抗 PD-L1 抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物，以及抗 PD-L1 抗体和安罗替尼联合使用治疗驱动基因阳性肺癌的说明。
13. 根据权利要求 12 所述的试剂盒，其中，所述试剂盒为适用于在单个治疗周期（例如 21 天的一个治疗周期）内施用的试剂盒，包括含 600~2400mg 的抗 PD-L1 抗体的药物组合物和含 84~168mg 安罗替尼的药物组合物。
14. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：与 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:4 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链 CDR1 区；与 SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:5 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链 CDR2 区；与 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:6 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链 CDR3 区；与 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:10 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链 CDR1 区；与 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:11 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链 CDR2 区；与 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:12 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链 CDR3 区。
15. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：选自 SEQ ID NO:1 或 SEQ ID NO:4 的重链 CDR1 区；选自 SEQ ID NO:2 或 SEQ ID NO:5 的重链 CDR2 区；选自 SEQ ID NO:3 或 SEQ ID NO:6 的重链 CDR3 区；选自 SEQ ID NO:7 或 SEQ ID NO:10 的轻链 CDR1 区；选自 SEQ ID NO:8 或 SEQ ID NO:11 的轻链 CDR2 区；选自 SEQ ID NO:9 或 SEQ ID NO:12 的轻链 CDR3 区。
16. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，所述抗 PD-L1 抗体包含：具有以 SEQ ID NO:1 示出的氨基酸序列的重链 CDR1 区，具有以 SEQ ID NO:2 示出的氨基酸序列的重链 CDR2 区，具有以 SEQ ID NO:3 示出的氨基酸序列的重链 CDR3 区；以及具有以 SEQ ID NO:7 示出的氨基酸序列的轻链 CDR1 区，具有以 SEQ ID NO:8 示出的氨基酸序列的轻链 CDR2 区，具有以 SEQ ID NO:9 示出的氨基酸序列的轻链 CDR3 区。
17. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：与 SEQ ID NO:13 或 SEQ ID NO:14 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的重链可变区；与 SEQ ID NO:15 或 SEQ ID NO:16 所示的氨基酸序列有至少 80%同源性的轻链可变区。
18. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，所述抗 PD-L1 抗体包含如下氨基酸序列：其包含选自 hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 人源化抗体的可变重链，和选自 hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1 或 hu5G11-hIgG4 人源化抗体的可变轻链。
19. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12

或 13 所述的试剂盒，其中，安罗替尼处于自由碱形式、或处于其药学上可接受的盐的形式。

20. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，所述驱动基因阳性包括 EGFR 突变、ALK 突变、ROS1 突变、KRAS 突变、c-MET 突变、HER-2 突变、BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变中的一种或多种突变。
21. 根据权利要求 1-6 中任一所述的联用药物组合物、或权利要求 7-11 中任一所述的用途、或权利要求 12 或 13 中任一所述的试剂盒，其中，患有所述驱动基因阳性肺癌是接受过抗 VEGFR 单抗、抗代谢物、紫杉烷类药物、铂类药物和/或 EGFR 抑制剂治疗失败的 BRAF 突变、KIF5B 突变、RET 突变和/或 EGFR 突变的非小细胞肺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/095417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 39/395(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; C07K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPTXT; DWPI; USTXT; WOTXT; CNABS; CNTXT; CNKI; BAIDU SCHOLAR; PubMed; SpringerLink; 安罗替尼, PD-1, PD-L1抗体, 替尼, VEGFR, VEGFR2, 抗血管, 抗PD-L1, PD-L1, 驱动基因, EGFR突变, 抗PD-L1抗体, 检查点, 抗体, 肺癌, VEGFR+, 肿瘤, 程序性死亡配体, anlotinib, anti, atezolizumab, durvalumab, 阿特唑, 晚期, 二线, 三线, 难治, 非小细胞肺癌, NSCLC, third-line, refractory advanced, RA-NSCLC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018068691 A1 (SUZHOU SUNCADIA BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 19 April 2018 (2018-04-19) claims 1-3, 9, description page 3 lines 27, 35, embodiment 3	1-21
Y	WO 2018160841 A1 (GENENTECH, INC.) 07 September 2018 (2018-09-07) description page 21 line 40 to page 22 line 8	1-21
Y	HAN, B.H. et al. "Anlotinib as a Third-Line Therapy in Patients with Refractory Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)" <i>British Journal of Cancer</i> , Vol. 118, 13 February 2018 (2018-02-13), abstract	1-21
Y	WO 2019096194 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 23 May 2019 (2019-05-23) claims 1-16	1-21
Y	CN 107750166 A (MERCK PATENT GMBH et al.) 02 March 2018 (2018-03-02) claims 1, 5, 23	1-21



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 August 2020

Date of mailing of the international search report

15 September 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/095417

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 107001463 A (Crown Bioscience Inc. (Taicang) et al.) 01 August 2017 (2017-08-01) entire document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/095417

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
 - a. ☒ forming part of the international application as filed:
 - ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - ☐ on paper or in the form of an image file.
 - b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.
 - c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:
 - ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).
 - ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095417

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018068691	A1	19 April 2018	EP	3524268	A4	01 July 2020
				CA	3038586	A1	19 April 2018
				BR	112019005908	A2	11 June 2019
				TW	201813667	A	16 April 2018
				CN	108601831	A	28 September 2018
				CN	108601831	B	12 November 2019
				US	2020040078	A1	06 February 2020
				AU	2017342880	A9	09 May 2019
				MX	2019003780	A	01 July 2019
				EP	3524268	A1	14 August 2019
				JP	2019530752	A	24 October 2019
				KR	20190066012	A	12 June 2019
				AU	2017342880	A1	18 April 2019
WO	2018160841	A1	07 September 2018	MX	2019010295	A	21 November 2019
				US	2019369098	A1	05 December 2019
				EP	3589754	A1	08 January 2020
				AU	2018228873	A1	29 August 2019
				IL	268396	D0	26 September 2019
				JP	2020513788	A	21 May 2020
				CA	3052670	A1	07 September 2018
				TW	201837467	A	16 October 2018
				KR	20190134631	A	04 December 2019
				CN	110546277	A	06 December 2019
WO	2019096194	A1	23 May 2019	CN	111065411	A	24 April 2020
				TW	201922793	A	16 June 2019
CN	107750166	A	02 March 2018	RU	2018101314	A	16 July 2019
				MX	2017016324	A	02 March 2018
				AU	2016280003	A1	01 February 2018
				TW	201709933	A	16 March 2017
				US	2018169232	A1	21 June 2018
				EP	3310810	A1	25 April 2018
				PH	12017501857	A1	26 February 2018
				IL	256245	D0	28 February 2018
				JP	2018522850	A	16 August 2018
				CA	2989586	A1	22 December 2016
				WO	2016205277	A1	22 December 2016
				RU	2018101314	A3	29 January 2020
				KR	20180018762	A	21 February 2018
CN	107001463	A	01 August 2017	CN	110964108	A	07 April 2020
				SG	11201700687T	A	27 February 2017
				EP	3177649	A1	14 June 2017
				RU	2017106804	A	06 September 2018
				CN	107001463	B	17 January 2020
				US	2017204184	A1	20 July 2017
				JP	2017523786	A	24 August 2017
				KR	20170039706	A	11 April 2017
				WO	2016022630	A1	11 February 2016
				IL	250415	D0	30 March 2017
				RU	2017106804	A3	27 August 2019
				RU	2722212	C2	28 May 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/095417

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 10435470 B2	08 October 2019
		SG 10201901057U A	28 March 2019
		MX 2017001597 A	17 November 2017
		CA 2956399 A1	11 February 2016
		CN 110964109 A	07 April 2020
		US 2020031935 A1	30 January 2020
		BR 112017002234 A2	24 July 2018
		EP 3177649 A4	25 April 2018
		AU 2015301126 A1	23 February 2017

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/095417

A. 主题的分类

A61K 39/395(2006.01)i; C07K 16/28(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; C07K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))

EPTXT;DWPI;USTXT;WOTXT;CNABS;CNTXT;CNKI;BAIDU SCHOLAR;PubMed;SpringerLink;安罗替尼, PD-1, PD-L1抗体, 替尼, VEGFR, VEGFR2, 抗血管, 抗PD-L1, PD-L1, 驱动基因, EGFR突变, 抗PD-L1抗体, 检查点, 抗体, 肺癌, VEGFR+, 肿瘤, 程序性死亡配体, anlotinib, anti, atezolizumab, durvalumab, 阿特唑, 晚期, 二线, 三线, 难治, 非小细胞肺癌, NSCLC, third-line, refractory advanced, RA-NSCLC

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2018068691 A1 (苏州盛迪亚生物医药有限公司 等) 2018年 4月 19日 (2018 - 04 - 19) 权利要求1-3、9, 说明书第3页第27、35行, 实施例3	1-21
Y	WO 2018160841 A1 (GENENTECH, INC.) 2018年 9月 7日 (2018 - 09 - 07) 说明书第21页第40行至第22页第8行	1-21
Y	HAN, B.H. 等. "Anlotinib as a third-line therapy in patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised phase II trial (ALTER0302)" British Journal of Cancer, 第118卷, 2018年 2月 13日 (2018 - 02 - 13), 摘要	1-21
Y	WO 2019096194 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2019年 5月 23日 (2019 - 05 - 23) 权利要求1-16	1-21
Y	CN 107750166 A (默克专利股份有限公司 等) 2018年 3月 2日 (2018 - 03 - 02) 权利要求1、5、23	1-21

☒ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件	“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件
---	---

国际检索实际完成的日期

2020年 8月 27日

国际检索报告邮寄日期

2020年 9月 15日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

张艳青

电话号码 86-(10)-53962112

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

第I栏

核苷酸和/或氨基酸序列 (续第1页第1. c项)

1. 关于国际申请中所公开的任何核苷酸和/或氨基酸序列, 国际检索是基于下列序列表进行的:

a. ☒ 作为国际申请的一部分提交的:

☒ 附件C/ST. 25文本文件形式

☐ 纸件或图形文件形式

b. ☐ 根据细则13之三. 1(a) 仅为国际检索目的以附件C/ST. 25文本文件形式与国际申请同时提交的:

c. ☐ 仅为国际检索目的在国际申请日之后提交的:

☐ 附件C/ST. 25文本文件形式 (细则13之三. 1(a))

☐ 纸件或图形文件形式 (细则13之三. 1(b) 和行政规程第713段)

2. ☐ 另外, 在提交/提供了多个版本或副本的序列表的情况下, 提供了关于随后提交的或附加的副本中的信息与申请时提交的作为申请一部分的序列表的信息相同或未超出申请时提交的申请中的信息范围 (如适用) 的所需声明。

3. 补充意见:

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095417

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
WO	2018068691	A1	2018年 4月 19日	EP	3524268	A4	2020年 7月 1日
				CA	3038586	A1	2018年 4月 19日
				BR	112019005908	A2	2019年 6月 11日
				TW	201813667	A	2018年 4月 16日
				CN	108601831	A	2018年 9月 28日
				CN	108601831	B	2019年 11月 12日
				US	2020040078	A1	2020年 2月 6日
				AU	2017342880	A9	2019年 5月 9日
				MX	2019003780	A	2019年 7月 1日
				EP	3524268	A1	2019年 8月 14日
				JP	2019530752	A	2019年 10月 24日
				KR	20190066012	A	2019年 6月 12日
				AU	2017342880	A1	2019年 4月 18日
WO	2018160841	A1	2018年 9月 7日	MX	2019010295	A	2019年 11月 21日
				US	2019369098	A1	2019年 12月 5日
				EP	3589754	A1	2020年 1月 8日
				AU	2018228873	A1	2019年 8月 29日
				IL	268396	D0	2019年 9月 26日
				JP	2020513788	A	2020年 5月 21日
				CA	3052670	A1	2018年 9月 7日
				TW	201837467	A	2018年 10月 16日
				KR	20190134631	A	2019年 12月 4日
				CN	110546277	A	2019年 12月 6日
WO	2019096194	A1	2019年 5月 23日	CN	111065411	A	2020年 4月 24日
				TW	201922793	A	2019年 6月 16日
CN	107750166	A	2018年 3月 2日	RU	2018101314	A	2019年 7月 16日
				MX	2017016324	A	2018年 3月 2日
				AU	2016280003	A1	2018年 2月 1日
				TW	201709933	A	2017年 3月 16日
				US	2018169232	A1	2018年 6月 21日
				EP	3310810	A1	2018年 4月 25日
				PH	12017501857	A1	2018年 2月 26日
				IL	256245	D0	2018年 2月 28日
				JP	2018522850	A	2018年 8月 16日
				CA	2989586	A1	2016年 12月 22日
				WO	2016205277	A1	2016年 12月 22日
				RU	2018101314	A3	2020年 1月 29日
				KR	20180018762	A	2018年 2月 21日
CN	107001463	A	2017年 8月 1日	CN	110964108	A	2020年 4月 7日
				SG	11201700687T	A	2017年 2月 27日
				EP	3177649	A1	2017年 6月 14日
				RU	2017106804	A	2018年 9月 6日
				CN	107001463	B	2020年 1月 17日
				US	2017204184	A1	2017年 7月 20日
				JP	2017523786	A	2017年 8月 24日
				KR	20170039706	A	2017年 4月 11日
				WO	2016022630	A1	2016年 2月 11日
				IL	250415	D0	2017年 3月 30日
				RU	2017106804	A3	2019年 8月 27日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/095417

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		RU 2722212 C2	2020年 5月 28日
		US 10435470 B2	2019年 10月 8日
		SG 10201901057U A	2019年 3月 28日
		MX 2017001597 A	2017年 11月 17日
		CA 2956399 A1	2016年 2月 11日
		CN 110964109 A	2020年 4月 7日
		US 2020031935 A1	2020年 1月 30日
		BR 112017002234 A2	2018年 7月 24日
		EP 3177649 A4	2018年 4月 25日
		AU 2015301126 A1	2017年 2月 23日