



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I735456 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：105124178

(22)申請日：中華民國 105 (2016) 年 07 月 29 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2015/07/29 美國

62/198,384

2016/06/21 美國

62/352,637

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：福捷爾斯哥 瑪莉 路易斯 FJAELLSKOG, MARIE-LOUISE (SE)；卡曼羅 強森

史考特 CAMERON, JOHN SCOTT (US)；曹 祝 亞歷山大 CAO, ZHU

ALEXANDER (US)；希波列塔 丹妮埃拉 CIPOLLETTA, DANIELA (IT)；瑪西斯

埃克 肯西 丹尼爾 MACISAAC, KENZIE DANIEL (CA)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 201522376A

WO 2005/068503A2

Zhu, Yu et al. "CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint

immunotherapy in pancreatic cancer models." Cancer research vol.

74,18 (2014): 5057-5069

審查人員：吳佩諄

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：1 共 100 頁

(54)名稱

用於治療癌症之新穎組合

(57)摘要

本發明係關於包含 PD-1 拮抗劑及 M-CSF 拮抗劑之醫藥組合物。本發明組合可以對於治療癌症治療有效之量獨立地或單獨地投與。本發明亦提供此一組合用於製造藥劑之用途；此一組合作為藥物之用途；包含此一組合之部分之套組；及此一組合之治療方法。

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a PD-1 antagonist and an M-CSF antagonist. The present combination can be administered independently or separately, in a quantity which is therapeutically effective for the treatment of cancer. The invention also provides the use of such a combination for the manufacture of a medicament; the use of such a combination as a medicine; a kit of part comprising such a combination; and a method of treatment of such a combination.

指定代表圖：

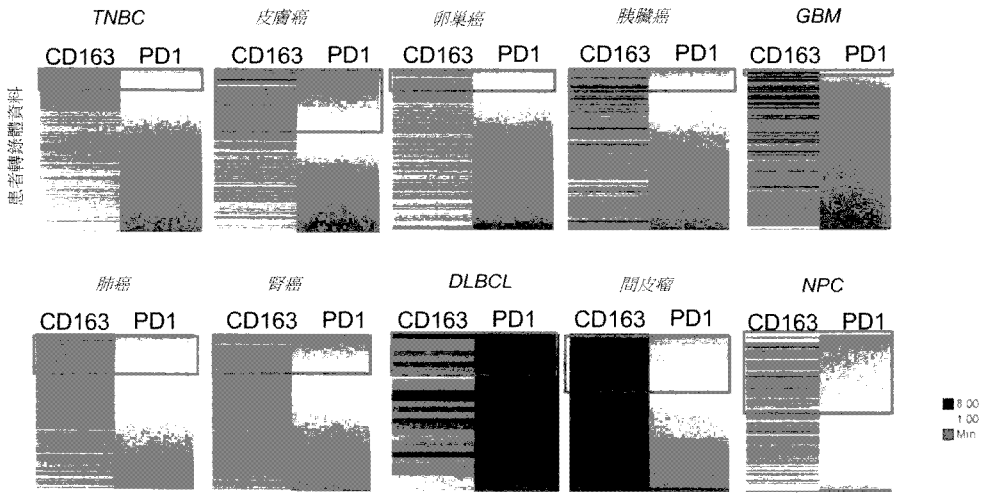


圖 1

I735456

發明摘要

※ 申請案號： 105124178

※ 申請日： 105/07/29

※IPC 分類： **A61K 39/395** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療癌症之新穎組合

NOVEL COMBINATION FOR USE IN THE TREATMENT OF
CANCER

【中文】

本發明係關於包含PD-1拮抗劑及M-CSF拮抗劑之醫藥組合物。本發明組合可以對於治療癌症治療有效之量獨立地或單獨地投與。本發明亦提供此一組合用於製造藥劑之用途；此一組合作為藥物之用途；包含此一組合之部分之套組；及此一組合之治療方法。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a PD-1 antagonist and an M-CSF antagonist. The present combination can be administered independently or separately, in a quantity which is therapeutically effective for the treatment of cancer. The invention also provides the use of such a combination for the manufacture of a medicament; the use of such a combination as a medicine; a kit of part comprising such a combination; and a method of treatment of such a combination.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（1）圖。

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：

無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療癌症之新穎組合

NOVEL COMBINATION FOR USE IN THE TREATMENT OF
CANCER

【技術領域】

本發明部分係關於包含PD-1拮抗劑及M-CSF拮抗劑之醫藥組合物。本發明組合係以用於治療癌症之治療有效量獨立地或單獨地投與。本發明進一步係關於此一組合用於製造藥劑之用途；該組合作為藥物之用途；包含此一組合之部分之套組；及涉及該組合之治療方法。

【先前技術】

實體腫瘤癌症需要更有效治療。目前出現靶向免疫檢查點之免疫療法作為癌症療法中之關鍵藥劑。抑制細胞毒性T-淋巴球相關蛋白質4 (CTLA-4)及程式化死亡-1 (PD-1)之抗體(亦稱為檢查點抑制劑)已在一些癌症患者中顯示有效性。患者及腫瘤類型具有顯著不同之反應，且在晚期黑色素瘤中觀察到最高反應率。已觀察到對檢查點抑制無反應性以及初始反應及之後的進展二者，指示固有抗性及療法誘導之後天抗性之存在。其疾病在CTLA-4、PD-1或PD-L1檢查點抑制劑後進展之黑色素瘤患者需要可穩定或逆轉疾病進展之其他治療選擇。

一種可受益於檢查點抑制抗體治療之癌症係乳癌，全世界女性中最常見之癌症，估計2008年有1.38百萬新病例，且其亦係女性最常見之癌症死因，有458,000例死亡。三陰性乳癌(TNBC)佔新近診斷之乳癌之約15%，但由於其侵襲性，在轉移情境中報導TNBC之非比例

數(25%)。TNBC之特徵為缺少雌激素(ER)及助孕酮(PR)受體之表現及缺少人類表皮生長因子受體2 (HER2)之過表現。

TNBC之臨床病程與遠端轉移(尤其轉移至肺及腦)之高機率相關。目前，尚無用於此乳癌亞型之靶向療法且唯一治療選擇係化學療法。即使若干研究表明，TNBC係高化學敏感性疾病，預後仍較差，且初始療法後之無病間歇期較短，且轉移情境中之臨床病程更具侵襲性。在輔助情境中大多數患者接受蒽環及紫杉烷且對於患有轉移TNBC之患者不存在其他標準照護療法。然而，新資料表明，鉑鹽(即順鉑及卡鉑)在早期及晚期TNBC具有高活性，且因此廣泛用於臨床情境中。轉移TNBC之中值存活期為約1年，使得TNBC成為具有高未滿足醫學需求之疾病。其他具有高未滿足患者需求之癌症亦包括患有胰臟癌(尤其患有胰臟腺癌之患者)或子宮內膜癌之患者。業內需要研發可用於治療癌症之新穎組合療法。

【發明內容】

本發明部分係關於巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)拮抗劑與程式化死亡1 (PD-1)拮抗劑之組合，其可提供用於治療癌症之有利效應。M-CSF拮抗劑及PD-1拮抗劑組合用於治療癌症，包括三陰性乳癌(TNBC)、皮膚、卵巢、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、肺癌、腎細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤、子宮內膜癌及鼻咽癌(NPC)，或已對PD-1或PD-L1療法抵抗或難治之癌症，例如TNBC或黑色素瘤。

在另一態樣中，本發明包括上述醫藥組合，其用於治療癌症，包括三陰性乳癌(TNBC)、皮膚癌、卵巢癌、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、肺癌、腎細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤及鼻咽癌(NPC)，或對其他療法、尤其對PD-1或PD-L1療法抵抗、復發性或難治之癌症，例如TNBC或黑色素瘤。本發明組合可用於治

療肺癌，包括非小細胞肺癌及鱗狀細胞肺癌。本文所述醫藥組合包括治療有效量。乳癌包括內分泌受體(雌激素或助孕酮受體)陽性、HER2陽性、三陰性(對於雌激素、助孕酮或HER2之受體並非陽性)或三陽性(對於雌激素受體、助孕酮受體及HER2為陽性)且本發明組合針對三陰性乳癌尤其有用。胰臟癌主要為腺癌或癌瘤型，其係外分泌癌症。胰臟外分泌癌症包括胰臟腺癌、胰臟腺泡細胞癌、囊腺癌、胰母細胞瘤腺鱗狀癌、戒環細胞癌、肝樣癌、膠體癌、未分化癌、具有破骨細胞樣巨細胞之未分化癌、實性假乳頭狀瘤及胰臟黏液性囊性腫瘤。

在一個實施例中，本文所述醫藥組合包括用於治療乳癌之治療有效量，該乳癌例如內分泌受體(雌激素或助孕酮受體)陽性、HER2陽性、三陰性(對於雌激素、助孕酮或HER2之受體並非陽性)或三陽性(對於雌激素受體、助孕酮受體及HER2為陽性)。在另一實施例中，本文所述醫藥組合包括用於治療卵巢癌之治療有效量。在另一實施例中，本文所述醫藥組合包括用於治療黑色素瘤(包括黑色素瘤)之治療有效量。在另一實施例中，本文所述醫藥組合包括用於治療胰臟癌之治療有效量。在另一實施例中，本文所述醫藥組合包括用於治療肺癌(包括非小細胞肺癌及鱗狀細胞肺癌)之治療有效量。在另一實施例中，本文所述醫藥組合包括用於治療已對PD-1或PD-L1療法抵抗或難治之癌症(例如TNBC或黑色素瘤)之治療有效量。

在另一態樣中，本發明包括本文所述醫藥組合，其用於治療癌症，例如乳癌(三陰性乳癌(TNBC))、皮膚、卵巢、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、肺癌、腎細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤及鼻咽癌(NPC)，或已對PD-1或PD-L1療法抵抗或難治之癌症，例如TNBC或黑色素瘤。

在另一態樣中，本發明包括本文所述醫藥組合之用途，其用於製造用於治療癌症之藥劑，該癌症例如乳癌(包括三陰性乳癌(TNBC))、皮膚、卵巢、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、肺癌、腎細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤及鼻咽癌(NPC)，或已對PD-1或PD-L1療法抵抗或難治之癌症，例如TNBC或黑色素瘤。

【圖式簡單說明】

圖1顯示來自TCGA及內部資料庫之Rnaseq資料，其顯示M2巨噬細胞之代用標記CD163在藉由最高PD1表現程度(框)界定之特定患者群體內之高表現程度。

【實施方式】

業內需要可用於治療癌症之新穎組合。本發明係關於可用於治療癌症之M-CSF拮抗劑(例如抗M-CSF抗體分子)與PD-1拮抗劑(例如抗PD-1抗體分子)之組合。儘管不期望受限於理論，但人們認為使用本文所揭示之新穎組合治療特定癌症係有利的，此乃因其影響挽救T細胞抗腫瘤反應並擴展T細胞之內源抗腫瘤反應之免疫反應。如圖1中所示，在活化後，T細胞增加其表面上之PD-1之表現，容許其接受負信號，由此抑制T細胞反應。腫瘤細胞藉由表現過早關閉針對腫瘤之T細胞反應之PD-1之結合配偶體(例如PD-L1)來利用此系統。在本發明組合中，抗PD1抗體分子識別並結合T細胞上之PD-1，由此防止腫瘤細胞結合PD-1並降低T細胞活性。抗PD-1抗體分子結合T細胞但不干擾T細胞功能，由此確保T細胞保留其腫瘤殺傷影響。抗M-CSF抗體繼而藉由影響不同細胞軸來增加T細胞活性。在腫瘤位點處，腫瘤相關巨噬細胞(TAMS)分泌細胞介素以按旁分泌方式抑制IL-2產生及T細胞增殖。使用抗M-CSF抗體藉由消耗M2巨噬細胞自T細胞隔室釋放間隔物(break)，該等M2巨噬細胞可經由產生免疫調節細胞介素抑制T細

胞功能及增殖。因此，認為抗MSCF抗體分子與抗PD1抗體分子之組合可挽救已因腫瘤細胞及M2巨噬細胞受損之衰竭T細胞之功能，從而在腫瘤患者中導致有利治療影響。本發明新穎組合可用於指示表現或過表現PD-1標記及CD163 (巨噬細胞標記)之位置。該組合具有有利影響之癌症的實例包括卵巢癌、乳癌(例如TNBC)、胰臟癌、黑色素瘤、肺癌(例如非小細胞肺癌及鱗狀細胞肺癌)、鼻咽癌(NPC)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤、腎細胞癌或神經膠母細胞瘤。此外，本發明組合可用於治療對PD1/PDL-1治療抵抗或難治之癌症，包括黑色素瘤及三陰性乳癌(TNBC)。

因此，本發明提供組合物，例如醫藥組合物，其包括醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑及本文所述之抗PD-1抗體分子及如本文所述之抗M-CSF抗體，以及其治療癌症之用途。在一個實施例中，組合物(例如醫藥組合物)包括抗PD-1與抗M-CSF抗體分子之組合及如本文所述之一或多種藥劑(例如治療劑或其他抗體分子)。

定義

術語「程式化死亡1」或「PD-1」包括哺乳動物同種型，例如人類PD-1、人類PD-1之物種同系物及包含至少一個與PD-1之共有表位之類似物。PD-1(例如人類PD-1)之胺基酸序列為業內已知，例如Shinohara T等人(1994) *Genomics* 23(3):704-6；Finger LR等人，*Gene* (1997) 197(1-2):177-87。

術語「聯合治療有效」意指，PD-1拮抗劑(例如抗PD-1抗體分子)及M-CSF拮抗劑(例如抗M-CSF抗體分子)可同時(在一個劑型或多個劑型中)給予或以其在欲治療之個體(例如人類)中較佳且仍顯示(較佳改良或協同)相互作用之時間間隔分開(以按時間順序交錯之方式，尤其順序特異性方式)給予。在一個實施例中，組合在投與時顯示與作為單一療法投與癌症個體時之治療反應相比改良之治療反應。

如本文所用冠詞「一(a)」及「一(an)」係指一個或一個以上(例如係指至少一個)該冠詞之文法受詞。

除非上下文另有明確指示，否則術語「或」在本文中用於意指術語「及/或」，且可與「及/或」互換使用。

「約」及「大約」一般應意指對於給定量測之性質或精密度時量測之量，可接受程度之誤差。實例性誤差程度在給定值或值範圍之20百分比(%)內，通常在10%內，且更通常在5%內。

本發明之組合物及方法涵蓋具有指定序列或與其實質上一致或類似之序列(例如與指定序列至少85%、90%、95%一致或更高一致性之序列)之多肽及核酸。在胺基酸序列之情況下，術語「實質上一致」在本文中用於指含有足夠或最小數目之胺基酸殘基之第一胺基酸序列，該等胺基酸殘基i) 與第二胺基酸序列中之對齊胺基酸殘基一致，或ii) 係第二胺基酸序列中之對齊胺基酸殘基之保守取代，使得第一及第二胺基酸序列可具有共有結構域及/或共有功能活性。舉例而言，含有共有結構域之胺基酸序列與參照序列(例如本文所提供序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

在核苷酸序列之情況下，術語「實質上一致」在本文中用於指含有足夠或最小數目之核苷酸之第一核酸序列，該等核苷酸與第二核酸序列中之對齊核苷酸一致，使得第一及第二核苷酸序列編碼具有工友功能活性之多肽，或編碼共有結構多肽域或共有功能多肽活性。舉例而言，核苷酸序列與參照序列(例如本文所提供序列)具有至少約85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。

術語「功能變體」係指具有與天然序列實質上一致之胺基酸序列或由實質上一致之核苷酸序列編碼，且能具有天然序列之一或多種

活性之多肽。

術語「抗原結合位點」係指抗體分子中包含決定子之部分，該等決定子形成結合至PD-1或M-CSF多肽或其表位之界面。關於蛋白質(或蛋白質模擬物)，抗原結合位點通常包括一或多個環(至少4個胺基酸或胺基酸模擬物)，該等環形成結合至PD-1或M-CSF多肽之界面。通常，抗體分子之抗原結合位點包括至少1個或2個CDR及/或超變環，或更多、通常至少3、4、5或6個CDR及/或超變環。

如本文所用術語「單株抗體」或「單株抗體組合物」係指單一分子組成之抗體分子之製劑。單株抗體組合物顯示對特定表位之單一結合特異性及親和性。單株抗體可藉由雜交瘤技術或藉由不使用雜交瘤技術之方法(例如，重組法)來製備。

「有效人類」蛋白質係不誘發中和性抗體反應(例如人類抗鼠類抗體(HAMA)反應)之蛋白質。

「組合」係指單獨配偶體之調配物，其具有或不具有組合使用之說明，或係指組合產物。因此，組合配偶體可為完全分開之醫藥劑型或醫藥組合物，其亦彼此獨立出售且僅在包裝設備中提供其組合使用之說明，例如宣傳頁或諸如此類，或例如提供給醫師及醫務人員之其他資訊(例如口頭溝通、書面溝通或諸如此類)，用於同時或依序使用以獲得聯合活性。

「組合產物」包括組合投與之部分之套組，其中抗PD-1抗體及抗M-CSF抗體可同時或在時間間隔內分開地獨立投與，尤其在該等時間間隔容許組合配偶體顯示合作(= 聯合)、例如改良、增強或協同效應之情況下。如本文所用術語「共投與」或「組合投與」或諸如此類意欲涵蓋將所選組合配偶體投與有需要之單一個體(例如患者)，且意欲包括其中無需藉由相同投與路徑或同時投與藥劑之治療方案。

術語「未固定組合」意指，將活性成份二者作為單獨實體同

時、並行或依序(無具體時間限制)投與患者，其中該投與在患者體內提供治療有效量之兩種抗體。後者亦適用於雞尾酒療法，例如投與三種或更多種活性成份。因此，術語「未固定組合」尤其就以下意義而言定義「部分之套組」：如本文所定義之組合配偶體(i) 抗PD-1抗體及(ii) 抗M-CSF抗體可彼此獨立地投用或藉由使用組合配偶體之不同量之不同固定組合投用，即同時或在不同時間點投用，其中組合配偶體亦可作為完全分開之醫藥劑型或醫藥調配物使用，其亦彼此獨立地出售且僅在包裝設備中提供其組合使用之可能性之說明，例如宣傳頁或諸如此類，或例如提供給醫師及醫務人員之其他資訊。然後，獨立調配物或部分套組之部分可(例如)同時或按時間順序交錯(即，部分套組之任一部分在不同時間點且以相同或不同時間間隔)投與。極佳地，時間間隔經選擇使得在部分之組合使用中對所治療疾病之效應大於藉由僅使用組合配偶體(i)及(ii)中之任一者可獲得之效應，由此獲得聯合活性。欲以組合製劑投與之組合配偶體(i)對組合配偶體(ii)之總量之比率可變，以(例如)應付欲治療患者亞群之需要或單一患者之需要，該等不同需要可係由於患者之年齡、性別、體重等所致。

如本文所用片語「非經腸投與」及「以非經腸方式投與」意指除經腸及局部投與以外之投與模式，通常係注射且包括(不限於)靜脈內、肌內、動脈內、鞘內、囊內、眶內、心內、真皮內、腹膜內、經氣管、皮下、角質層下、關節內、囊下、蛛網膜下、脊椎內、硬膜外及胸骨內注射及輸注。

如本文所用術語「經分離」係指自其原始和天然環境(例如，若其為天然的則為天然環境)移出的材料。例如，存在於活動物中之天然多核苷酸或多肽未經分離，但藉由人類介入與天然系統中之一些或全部共存材料分離之相同多核苷酸或多肽係經分離的。該等多核苷酸可為載體之部分及/或該等多核苷酸或多肽可為組合物之部分，且由

於該載體或組合物並非其在自然界中發現所處之環境之部分而仍係經分離的。

如本文所用術語「抗體分子」係指蛋白質，例如免疫球蛋白鏈或其片段，包含至少一個免疫球蛋白可變結構域序列。術語「抗體分子」包括例如單株抗體(包括全長抗體，其具有免疫球蛋白Fc區)。在實施例中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈。在實施例中，抗體分子包含全長抗體或全長免疫球蛋白鏈之抗原結合或功能片段。在另一實例中，抗體分子包括兩個重(H)鏈可變結構域序列及兩個輕(L)鏈可變結構域序列，由此形成兩個抗原結合位點，例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fc、Fd、Fd'、Fv、單鏈抗體(例如scFv)、單可變結構域抗體、雙價抗體(Dab) (二價且雙特異性)及嵌合(例如，人類化)抗體，其可藉由修飾完整抗體來產生或係使用重組體DNA技術重新合成之彼等。該等功能性抗體片段保留與其各別抗原或受體選擇性結合之能力。抗體及抗體片段可來自任何抗體種類，包括但不限於IgG、IgA、IgM、IgD及IgE，且來自任何抗體亞類(例如，IgG1、IgG2、IgG3及IgG4)。抗體分子之製劑可為單株或多株。抗體分子亦可為人類、人類化、CDR移植或活體外生成之抗體。抗體可具有選自例如IgG1、IgG2、IgG3或IgG4之重鏈恆定區。抗體亦可具有選自例如κ或λ之輕鏈。術語「免疫球蛋白」(Ig)在本文中可與術語「抗體」互換使用。

抗體分子之抗原結合片段之實例包括：(i) Fab片段，其係由VL、VH、CL及CH1結構域組成之單價片段；(ii) F(ab')₂片段，其係包含兩個藉由鉸鏈區處之二硫橋連接之Fab片段之二價片段；(iii) Fd片段，其係由VH及CH1結構域組成；(iv) Fv片段，其係由抗體之單臂之VL及VH結構域組成，(v) 雙價抗體(dAb)片段，其係由VH結構域組成；(vi) 駱駝科動物或駱駝化可變結構域；(vii) 單鏈Fv (scFv)；

(viii) 單一結構域抗體。該等抗體片段係使用熟習此項技術者已知之習用技術獲得，且以與完整抗體相同之方式針對實用性篩選該等片段。術語「抗體」包括完整分子以及其功能性片段。抗體恆定區可經改變(例如突變)以修改抗體性質(例如，增強或降低以下中之一或多者：Fc受體結合、抗體醣基化、半胱胺酸殘基數、效應細胞功能或補體功能)。

VH及VL區可細分為超變區，其名為「互補決定區」(CDR)，散佈有名為「框架區」(FR或FW)之更保守區域。

框架區及CDR之範圍已藉由多種方法準確界定(參見Kabat, E. A. 等人(1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第5版，U.S. Department of Health and Human Services, NIH公開號91-3242；Chothia, C. 等人 (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917；及 Oxford Molecular's AbM抗體建模軟體所用之AbM定義。一般參見例如 *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains.*，Antibody Engineering Lab Manual (編輯：Duebel, S.及 Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg)。

如本文所用術語「互補決定區」及「CDR」係指抗體可變區內賦予抗原特異性及結合親和性之胺基酸序列。一般而言，在每一重鏈可變區內有3個CDR (HCDR1、HCDR2、HCDR3)且在每一輕鏈可變區內有3個CDR (LCDR1、LCDR2、LCDR3)。

給定CDR之準確胺基酸序列邊界可使用多種熟知方案中之任一種來測定，包括由以下所述之彼等：Kabat等人 (1991)，「*Sequences of Proteins of Immunological Interest*」，第5版，Public Health Service, 國立衛生研究院, Bethesda, MD (「Kabat」編號方案)；Al-Lazikani等人，(1997) *JMB* 273,927-948 (「Chothia」編號方案)。如本文所用，根據「Chothia」編號方案定義之CDR有時亦稱為「超變環」。

舉例而言，在Kabat下，重鏈可變結構域(VH)中之CDR胺基酸殘基編號為31-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且輕鏈可變結構域(VL)中之CDR胺基酸殘基編號為24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)。在Chothia下，VH中之CDR胺基酸編號為26-32 (HCDR1)、52-56 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)；且VL中之胺基酸殘基編號為26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)。藉由組合Kabat及Chothia二者之CDR定義，CDR由人類VH中之胺基酸殘基26-35 (HCDR1)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)以及人類VL中之胺基酸殘基24-34 (LCDR1)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)組成。

通常，除非明確指示，否則抗PD-1抗體分子可包括一或多個Kabat CDR及/或Chothia超變環之任一組合，例如表2中所述。在一個實施例中，以下定義用於表2中所述之抗PD-1抗體分子：符合Kabat及Chothia二者之組合CDR定義之HCDR1，以及符合Kabat之CDR定義之HCCDR 2-3及LCCDR 1-3。在所有定義下，各VH及VL通常包括3個CDR及4個FR，其自胺基端至羧基端按以下順序排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

在實施例中，抗體分子係單特異性抗體分子且結合單一表位。例如，具有複數個免疫球蛋白可變結構域序列之單特異性抗體分子，每一免疫球蛋白可變結構域序列結合相同表位。

在實施例中，抗體分子係多特異性抗體分子，例如其包含複數個免疫球蛋白可變結構域序列，其中該複數個中之第一免疫球蛋白可變結構域序列具有對第一表位之結合特異性，且該複數個中之第二免疫球蛋白可變結構域序列具有對第二表位之結合特異性。在實施例中，第一及第二表位位於相同抗原上，例如相同蛋白質(或多聚蛋白質之亞單位)上。在實施例中，第一及第二表位重疊。在實施例中，

第一及第二表位不重疊。在實施例中，第一及第二表位位於不同抗原上，例如不同蛋白質(或多聚蛋白質之不同亞單位)上。在實施例中，多特異性抗體分子包含第三、第四或第五免疫球蛋白可變結構域。在實施例中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子、三特異性抗體分子或四特異性抗體分子。

在實施例中，多特異性抗體分子係雙特異性抗體分子。雙特異性抗體具有對不多於兩種抗原之特異性。雙特異性抗體分子之特徵在於第一免疫球蛋白可變結構域序列具有對第一表位之結合特異性且第二免疫球蛋白可變結構域序列具有對第二表位之結合特異性。在實施例中，第一及第二表位位於相同抗原上，例如相同蛋白質(或多聚蛋白質之亞單位)上。在實施例中，第一及第二表位重疊。在實施例中，第一及第二表位不重疊。在實施例中，第一及第二表位位於不同抗原上，例如不同蛋白質(或多聚蛋白質之不同亞單位)上。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有對第一表位之結合特異性之重鏈可變結構域序列及輕鏈可變結構域序列以及具有對第二表位之結合特異性之重鏈可變結構域序列及輕鏈可變結構域序列。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有對第一表位之結合特異性之半抗體及具有對第二表位之結合特異性之半抗體。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有對第一表位之結合特異性之半抗體或其片段及具有對第二表位之結合特異性之半抗體或其片段。在實施例中，雙特異性抗體分子包含具有對第一表位之結合特異性之scFv或其片段及具有對第二表位之結合特異性之scFv或其片段。在實施例中，第一表位位於PD-1上且第二表位位於TIM-3、LAG-3、CEACAM (例如，CEACAM-1及/或CEACAM-5)、PD-L1或PD-L2上。

人類化或CDR移植抗體將具有至少1個或2個但通常全部3個經供體CDR替代之受體CDR (重鏈及/或輕鏈免疫球蛋白鏈)。抗體可經至

少一部分非人類CDR替代或僅一些CDR可經非人類CDR替代。僅需要替代人類化抗體結合至PD-1所需之數目之CDR。較佳地，供體將係齧齒類動物抗體，例如大鼠或小鼠抗體，且受體將係人類框架或人類共有框架。通常，提供CDR之免疫球蛋白稱為「供體」且提供框架之免疫球蛋白稱為「受體」。在一個實施例中，供體免疫球蛋白係非人類(例如，齧齒類動物)。受體框架係天然(例如，人類)框架或共有框架，或與其約85%或更高、較佳90%、95%、99%或更高一致之序列。

如本文所用術語「共有序列」係指自相關序列家族中出現最頻繁之胺基酸(或核苷酸)形成之序列。在蛋白質家族中，共有序列中之每一位置由家族中該位置處最常出現之胺基酸佔據。若兩個胺基酸出現同等頻繁，則共有序列中可包括任一者。「共有框架」係指共有免疫球蛋白序列中之框架區。

本發明醫藥組合物可包括「治療有效量」或「預防有效量」之本發明抗體或抗體部分。「治療有效量」或「聯合治療有效量」係指在所需劑量及時間段下有效達成期望治療結果之量。經修飾抗體或抗體片段之治療有效量可根據諸如以下等因素而變：個體之疾病狀態、年齡、性別及體重，以及抗體或抗體部分引發個體之期望反應之能力。治療有效量亦為治療有益效應勝過經修飾抗體或抗體片段之任何毒性或有害效應之量。所揭示組合之治療有效劑量較佳將可量測參數(例如腫瘤生長速率)相對於未治療個體抑制至少約20%，更佳至少約40%，甚至更佳至少約60%，且更佳至少約80%。本文所揭示組合抑制可量測參數(例如癌症)之能力可在臨床試驗中評估並由熟練開業醫師評估。

「預防有效量」係指在所需劑量及時間段下有效達成期望預防結果之量。通常，由於預防劑量係在患病之前或患病早期用於個體

中，故預防有效量將小於治療有效量。

本發明範圍內亦包括係套組，其包含如本文所述之抗PD-1抗體分子及抗M-CSF抗體分子。套組可包括一或多個其他要素，包括：使用說明書；其他試劑，例如，標記、治療劑或可用於螯合或以其他方式偶合之試劑、針對標記或治療劑之抗體或放射保護性組合物；用於製備投與用抗體之裝置或其他材料；醫藥上可接受之載劑；及用於投與個體之裝置或其他材料。

序列表

本申請案含有以ASCII格式電子提交且全文以引用方式併入本文中之序列表。該ASCII拷貝創建於2016年7月11日，名為PAT057000_SL.txt且大小為55,243位元組。

巨噬細胞群落刺激因子(M-CSF)抗體拮抗劑之實例

如下文所述各種形式之M-CSF藉由結合至其靶細胞上之受體(M-CSFR)發揮功能。M-CSFR係跨膜分子，其具有5個細胞外免疫球蛋白樣結構域、跨膜結構域及細胞內中斷之Src相關酪胺酸激酶結構域。M-CSFR係由c-fms原癌基因編碼。M-CSF結合至M-CSFR之細胞外結構域導致受體二聚化，從而活化細胞質激酶結構域，引起其他細胞蛋白質之自磷酸化及磷酸化(Hamilton J. A., J Leukoc Biol., 62(2):145-55 (1997); Hamilton J, A., Immuno Today., 18(7): 313-7(1997))。

全長人類M-CSF (亦稱為群落刺激因子(CSF-1)) mRNA編碼554個胺基酸之前體蛋白質。經由選擇式mRNA剪接及差異性轉譯後蛋白水解處理，M-CSF可作為醣蛋白或含有蛋白多醣之硫酸軟骨素分泌至循環中，或作為跨膜醣蛋白在產生M-CSF之細胞表面上表現。人類M-CSF之細菌表現之胺基末端150個胺基酸(完整活體外生物活性所需之最小序列)之三維結構指示，此蛋白質係二硫鍵連接之二聚體且每一單體由4個 α 螺旋束及反向平行 β 褶疊組成(Pandit等人，Science 258:

1358-62 (1992))。經由選擇式mRNA剪接產生3種獨特M-CSF物質。3種多肽前體係256個胺基酸之M-CFS α 、554個胺基酸之M-CSF β 及438個胺基酸之M-CSF γ 。M-CSF β 係布衣膜結合形式存在之分泌蛋白。M-CSF α 表現為藉由蛋白水解裂解緩慢釋放之膜主體蛋白。M-CSF α 係於胺基酸191-197處裂解。M-CSF之膜結合形式可與附近細胞上之受體相互作用並由此介導特異性細胞間接觸。術語「M-CSF」亦可包括胺基酸36-438。

已闡述M-CSF拮抗劑。組合中之M-CSF拮抗劑可為小分子、抗體或其他抗原結合蛋白、核酸(例如siRNA)或任何其他干擾M-CSF活化或功能之此類分子。

在一實例中，M-CSF拮抗劑係抗M-CSF抗體分子。可用於本發明中之抗M-CSF抗體包括揭示於國際公開案第WO 2005/068503號中之彼等抗M-CSF抗體，該案中關於M-CSF抗體之教示之全文係以引用方式併入本文中。WO 2005/068503揭示例如結合與抗體RX1、5H4、MC1及/或MC3相同之表位之抗體，包括上文所提及之抗體之抗M-CSF特異性抗體Human EngineeredTM形式之醫藥調配物，及製備該等醫藥調配物之方法。術語「抗體」以最廣泛意義使用且包括完全組裝抗體、單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)、可結合抗原之抗體片段(例如，Fab'、F'(ab)₂、Fv、單鏈抗體、雙價抗體)及包含前述各項之重組肽，只要其展現期望生物學活性即可。

可用於本發明中之其他抗M-CSF抗體包括揭示於國際公開案第WO 2003/028752號、US2009117103及US2005059113中之彼等M-CSF抗體，每一該等案件中關於抗M-CSF抗體分子之教示之全文係以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，可用於本發明方法中之抗體分子包括結合至由RFRDNTPN (SEQ ID NO: 42)或RFRDNTAN (SEQ ID NO: 43)表示之

線性表位之抗體分子。此一抗體係揭示於WO 2005/068503中之人類經改造RX1 (H-RX1)抗體。在另一實施例中，抗體可為結合至由ITFEFVDQE (SEQ ID NO: 44)表示之線性表位之抗體分子。此一抗體係揭示於WO 2005/068503中之5H4。

在一個實施例中，H-RX1用於本發明組合中。H-RX1抗體或其抗原結合片段之重鏈及輕鏈恆定區、可變區及互補決定區(CDR)顯示於表1中。

表1 抗M-CSF抗體H-RX1

(H-RX1) HC 衍生蛋白質	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSDYAWN WIRQFPGKGLEWMGYISYSGSTSYNPSLKSRTISRDT SKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYAHAMDYWGQ GTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFPYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SPGK (SEQ ID NO: 1)
(H-RX1) LC 衍生蛋白質	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTTCQASQSIGTSIH WYQQKT DQAPKLLIKYASESISGIPSRFSGSGSGTDF TLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGGTKLEIK RTVAAPSVFIFPPSD EQLKSGTASVVCLLNNFYPRE AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLT LSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)
重鏈CDR1 (Kabat)	SDYAWN (SEQ ID NO: 3)

重鏈CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (SEQ ID NO: 4)
重鏈CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (SEQ ID NO: 5)
輕鏈CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSIH (SEQ ID NO: 6)
輕鏈CDR2 (Kabat)	YASESIS (SEQ ID NO: 7)
輕鏈CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (SEQ ID NO: 8)
(H-RX1) HC 衍生蛋白質 (包括前導肽)	<i>MGWSCILFLVATATGVHSQVQLQESGPGLVKPSQTLST</i> <i>CTVSDYSITSDYAWNWRQFPGKGLEWMGYISYSGSTS</i> <i>YNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASF</i> <i>DYAHAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS</i> <i>GGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL</i> <i>QSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK</i> <i>RVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI</i> <i>SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK</i> <i>PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA</i> <i>LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTC</i> <i>LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL</i> <i>YSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLS</i> <i>PGK (SEQ ID NO: 9)</i>
(H-RX1) LC 衍生蛋白質 (包括前導肽)	<i>MVSTPQFLVLLFWIPASRGDIVLTQSPAFLSVTPGEKVTF</i> <i>TCQASQSIGTSIHWHYQQKTDQAPKLLIKYASESISGIPSRF</i> <i>SGSGSGTDFTLTISSVEAEDAADYYCQQINSWPTTFGGG</i> <i>TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYP</i> <i>REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL</i> <i>TLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC</i> <i>(SEQ ID NO: 10)</i>

在一個實施例中，M-CSF拮抗劑抗體係人類化抗體分子，其具有SEQ ID NO: 1中所述之重鏈可變區序列及SEQ ID NO: 2中所述之輕鏈可變區序列。在另一實施例中，抗體分子包含重鏈可變區，其包含CDR1、CDR2及CDR3結構域；及輕鏈可變區，其包含CDR1、CDR2及CDR3結構域，其中重鏈可變區CDR3包含具有SEQ ID NO:5中所述序列之胺基酸；且輕鏈可變區CDR3包含具有SEQ ID NO:8中所述序列之胺基酸；且其中抗體或其抗原結合部分以約 10^{-7} M之結合親和性結合至人類M-CSF。抗體或其片段可進一步包括重鏈可變區CDR2，其包含具有SEQ ID NO:4中所述序列之胺基酸；及輕鏈可變區CDR2，其包含具有SEQ ID NO:7中所述序列之胺基酸。抗體或其片段可進一步包括重鏈可變區CDR1，其包含具有SEQ ID NO:3中所述序列之胺基酸；及輕鏈可變區CDR1，其包含具有SEQ ID NO:6中所述序列之胺基酸。

在另一實例中，可用於本發明方法中之人類化抗體或人類經改造抗體或其片段結合至人類M-CSF，其中該抗體結合M-CSF之包含RFRDNTPN (SEQ ID NO: 42)或RFRDNTAN (SEQ ID NO: 43)中至少4個鄰接殘基之表位，其中該抗體具有關於人類M-CSF之至少 10^{-7} M之親和性Kd (解離平衡常數)，其中該抗體包含如上文所指定之全部3個重鏈CDR。

本文所揭示抗體可為單鏈抗體、雙價抗體、結構域抗體、奈米抗體及單抗體之衍生物。舉例而言，本發明提供包含重鏈可變區及輕鏈可變區之經分離單株抗體(或其功能片段)，其中重鏈可變區包含與SEQ ID NO: 1之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；輕鏈可變區包含與SEQ ID NO:2之胺基酸序列至少80%、至少90%或至少95%一致之胺基酸序列；抗體結合至M-CSF (例如，人類及/或食蟹猴M-CSF)並與闡述於上文所述序列中之可變區相比中

和M-CSF之信號傳導活性。

在其他實施例中，可變重鏈(VH)及/或可變輕鏈(VL)胺基酸序列可與上文表1中所述之序列50%、60%、70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%一致。

在某些實施例中，本發明抗體具有包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區，其中該等CDR序列中之一或多者具有基於本文所述抗體之指定胺基酸序列或其保守修飾，且其中抗體保留表1中所述M-CSF結合抗體之期望功能性質。

因此，本發明提供經分離M-CSF單株抗體或其片段，其由包含CDR1、CDR2及CDR3序列之重鏈可變區及包含CDR1、CDR2及CDR3序列之輕鏈可變區組成，其中：重鏈可變區CDR1胺基酸序列包括SEQ ID NO: 3及其保守修飾；重鏈可變區CDR2胺基酸序列包括SEQ ID NO: 4及其保守修飾；重鏈可變區CDR3胺基酸序列包括SEQ ID NO: 5及其保守修飾；輕鏈可變區CDR1胺基酸序列包括SEQ ID NO: 6及其保守修飾；輕鏈可變區CDR2胺基酸序列包括SEQ ID NO: 7及其保守修飾；輕鏈可變區CDR3胺基酸序列包括SEQ ID NO: 8及其保守修飾；抗體分子特異性結合至M-CSF，並中和M-CSF活性。

用於本發明中之抗體可為選自由以下組成之群之結合至M-CSF之抗體片段：Fab、F(ab₂)'、F(ab)₂'、scFv、VHH、VH、VL、dAb。產生M-CSF抗體之方法闡述於WO 2005/068503中。

抗體PD-1拮抗劑之實例

可用於本發明中之PD-1分子可為任何PD-1拮抗劑。在一實例中，諸如抗PD-1抗體分子等PD-1拮抗劑分子可抑制、降低或中和PD-1之一或多種活性，從而阻斷或減少免疫檢查點。在一個實施例中，諸如抗PD-1抗體等PD-1拮抗劑分子導致以下中之一或多者：腫瘤浸

潤淋巴球增加、T細胞受體介導之增殖之增加、癌細胞免疫逃避之降低、效應細胞功能(例如，T細胞增殖、IFN- α 分泌或細胞溶解功能中之一或多者)之恢復、對調節T細胞功能之抑制或對多種細胞類型(例如調節T細胞、效應T細胞及NK細胞)之活性之效應。

可用於本發明中之PD-1分子顯示於表1中且如PCT申請案PCT/US2015/012754中所述，該案係全文以引用方式併入本文中。

在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係人類化抗PD-1抗體且包括重鏈可變結構域及恆定區、輕鏈可變結構域及恆定區或二者，包含如表2中所述之BAP049-純系-B或BAP049-純系-E之胺基酸序列，或由表2中之核苷酸序列編碼。抗PD-1抗體分子視情況包含來自重鏈、輕鏈或二者之前導序列，如表3中所述；或與其實質上一致之序列。

在另一實施例中，抗PD-1抗體分子包括至少1個、2個或3個互補決定區(CDR)來自本文所述抗體之重鏈可變區(例如選自如表2中所述之BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中之任一者或由表2中之核苷酸序列編碼之抗體)。

在實施例(例如包含可變區、CDR (例如，Chothia CDR或Kabat CDR)或本文(例如表2)中提及之其他序列之實施例)中，抗體分子係單特異性抗體分子、雙特異性抗體分子，或係包含抗體之抗原結合片段(例如半抗體或半抗體之抗原結合片段)之抗體分子。

表2：PD-1抗體重鏈及輕鏈、CDR以及重鏈及輕鏈可變結構域

BAP049-純系-B		
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 11	VH	

SEQ ID NO: 12	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLDLSGNQKNFLT TWYQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFITSSSLQPEDIAITYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 13 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 14 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 15 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 16 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLDLSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 17 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 18 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 19	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYITLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHREALHNH YTQKSLSLSLG

		EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPG KAPKLLIYWASTRESGVPSRFGS GSGTDFTFITISLQPEDATYYCQ NDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLS KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 20	LC	
BAP049-純系-E HC		
SEQ ID NO: 21 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 22 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 23 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTTGTGAYWGQGT TVTVSS
SEQ ID NO: 24	VH	

		EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCK GSGYTFTTYWMHWVRQATGQG LEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKN RVTITADKSTSTAYMELSSLRSED TAVYYCTRWTGTGAYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRST SESTAALGCLVKDYFPEPVTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDH KPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPR EPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSGDSFFLYSRLTVD KSRWQEGNVFSCSVMEALHNH YTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 25	HC	
BAP049-純系-E LC		
SEQ ID NO: 26 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 27 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 28 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 29	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLLDSGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGKVEIK

SEQ ID NO: 30	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKS SQSLDSDGNQKNFLTWYQQKPG QAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGS GSGTDFTFTISSLEAEDAATYYCQ NDYSYPYTFGQGKVEIKRTVAA PSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKSTYSLSTLTLS KADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC
---------------	----	---

表3 人類化mAb BAP049-純系-B及BAP049-純系-E之重鏈及輕鏈前導序列之胺基酸序列

BAP049-純系-B SEQ ID NO: 31	HC	MAWVWTLPLMAAAQSVQA
SEQ ID NO: 32	LC	MSVLTQVLALLLWLTGTRC
BAP049-純系-E SEQ ID NO: 33	HC	MAWVWTLPLMAAAQSVQA
SEQ ID NO: 34	LC	MSVLTQVLALLLWLTGTRC

表4 人類IgG重鏈及人類κ輕鏈之恆定區胺基酸序列

HC SEQ ID NO: 35	IgG4 (S228P)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK
LC SEQ ID NO: 36	人類 κ 恆定區胺基酸序列 RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLISKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC
HC SEQ ID NO: 37	綴有C-末端離胺酸(K)之IgG4 (S228P)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG

HC SEQ ID NO: 38	IgG1野生型 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRV EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
HC SEQ ID NO: 39	IgG1 (N297A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRV EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK
HC SEQ ID NO: 40	IgG1 (D265A、P329A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRV EP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LA APIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

HC	IgG1 (L234A、L235A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號)
SEQ ID	ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS
NO: 41	WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRV EP KSCDKTHTCP PCPAPEAAAGG PSVFLFPPKP KDTLMISRTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDS DGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK

人類化BAP049-純系-B及BAP049-純系E之生成及其表徵

將鼠類抗PD-1單株抗體BAP049人類化。獲得16個具有獨特可變區序列之人類化BAP049純系之序列及測試樣品。針對其生物功能(例如，抗原結合及配體阻斷)、結構特徵及在CHO細胞中之瞬時表現進一步分析該等純系。

結合親和性及特異性

使用Biacore方法量測實例性人類化抗PD-1抗體與人類PD-1蛋白質之結合。結果係： $K_a = 2.78 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ ； $K_d = 2.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ； $K_D = 0.0827 \pm 0.005505 \text{ nM}$ 。

人類化技術及過程

BAP049之人類化係使用人類種系可變區框架(FW)之組合庫來實施。該技術使得需要將框架中之鼠類CDR轉移至已藉由隨機組合人類種系FW1、FW2及FW3序列構築之人類可變區(VR)之庫中。僅使用一個FW4序列，其對於重鏈(HC) (Kabat人類HC亞組I)係WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 45)且對於輕鏈(LC) (Kabat人類 κ 亞組I)係FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 46)。將VR序列庫融合至人類恆定區(CR)序列、HC之人類IgG4(S228P)及LC之人類 κ CR，且在CHO細胞

中表現所得完整IgG庫以供篩選。篩選係用組織培養上清液實施，從而以全細胞ELISA模式或在FACS上量測對表現抗原之細胞之結合親合力。

人類化過程係以逐步方式來實施，始於構築及表現適當嵌合mAb (鼠類VR、IgG4(S228P)、人類κ)，其可用作篩選人類化純系之比較器。LC及HC之VR之人類化係以兩個獨立步驟來實施。將人類化LC (huLC)之庫與嵌合HC (鼠類VR、IgG4(S228P))配對並藉由ELISA針對結合活性篩選所得「半人類化」mAb。選擇具有足夠結合活性之純系 ($\geq$ 嵌合mAb之結合)之huLC。類似地，將人類化HC (huHC)之庫與嵌合LC (鼠類VR、人類κ)配對並藉由ELISA針對結合活性進行篩選。選擇具有足夠結合活性 ($\geq$ 嵌合mAb之結合)之純系之huHC。

然後對所選huLC及huHC之可變區進行測序以鑑別具有獨特序列之huLC及huHC(一些來自初始選擇過程之純系可共有相同LC或HC)。然後將獨特huLC及huHC隨機組合以形成人類化mAb (humAb)之小庫，將其在CHO細胞中表現並以ELISA及FACS模式在表現抗原之細胞上篩選。結合活性等於或優於嵌合比較器mAb之結合之純系係人類化過程之最終產物。

嵌合抗體之構築

製備嵌合抗體之3種變體，其在LC序列之位置102處具有Cys、Tyr或Ser殘基。在CHO細胞中表現該3種嵌合抗體(即BAP049-chi (Cys)、BAP049-chi (Tyr)及BAP049-chi (Ser)，分別亦稱為BAP049-chi、BAP049-chi-Y及BAP049-chi-S)，並測試其與經標記鼠類抗體競爭結合至表現PD-1之Jurkat細胞之能力。該3種變體在競爭實驗中無差別。結果顯示，3種嵌合mAb (Cys、Tyr、Ser)同等程度地競爭結合經標記鼠類mAb BAP049。嵌合mAb曲線與鼠類mAb曲線之間之微小差異可能係由於用於測定mAb濃度之方法不同所致。鼠類mAb之濃度係

藉由OD280量測來測定，而上清液中之嵌合mAb濃度係藉由ELISA使用IgG4標準品來測定。針對人類化抗體選擇種系殘基Tyr。

人類化抗體純系

人類化過程產生16個結合親和性與嵌合抗體相當之純系。除了結合資料外，對於每一純系，提供VR序列以及mAb樣品。該等樣品係藉由瞬時轉染CHO細胞來製備且係經濃縮組織培養上清液。溶液中之抗體濃度係藉由IgG4特異性ELISA來測定。

16個獨特純系係4個獨特HC序列及9個獨特LC序列之組合。對於HC FW區，HC序列係2種不同VHFW1中之一者、3種不同VHFW2中之一者及2種不同VHFW3序列中之一者之組合。對於LC FW區，LC序列係5種不同VLFW1中之一者、3種不同VLFW2中之一者及4種不同VLFW3序列中之一者之組合。人類化BAP049純系B及E之重鏈及輕鏈可變結構域之胺基酸及核苷酸序列顯示於表2中。人類化BAP049純系之重鏈及輕鏈CDR之胺基酸及核苷酸序列亦顯示於表2中。

人類化純系之選擇

針對其阻斷PD-L1及PD-L2結合至PD-1之能力且針對在使用人類PBMC之活體外分析中增強T細胞活性進一步測試包括純系B及E在內之所選純系。

人類化抗PD-1抗體BAP049之表現

選擇5種人類化純系用於評估在中國倉鼠卵巢(CHO)細胞中之表現。

使用Lonza's GS Xceed載體(用於重鏈之IgG4pro Δ k及用於輕鏈之 κ)構築單一基因載體(SGV)。擴增SGV並瞬時共轉染至2.8 L體積之表現用CHOK1SV GS-KO細胞中。

在轉染後第6天收穫表現培養物並藉由離心及無菌過濾使其澄清。使用一步式蛋白A層析純化澄清細胞培養上清液。以1 mg/ml濃度

(包括作為對照樣品之抗體)使用純化材料實施呈SE-HPLC、SDS-PAGE、IEF及LAL形式之產物品質分析。

載體構築

藉由GeneArt AG合成輕鏈及重鏈可變結構域編碼區之序列。分別使用N-末端限制位點Hind III及C-末端限制位點BsiWI (輕鏈)及ApaI (重鏈)將輕鏈可變結構域編碼區亞選殖至pXC- κ 中且將重鏈可變結構域編碼區亞選殖至pXC-IgG4pro Δ K載體中。藉由PCR擴增(引子1053 : GCTGACAGACTAACAGACTGTTCC (SEQ ID NO: 47) 及1072 : CAAATGTGGTATGGCTGA (SEQ ID NO: 48))篩選陽性純系並藉由所關注基因之限制消化(使用EcoRI-HF及HindIII-HF之雙酶消化(double digest))及核苷酸測序來檢驗。

DNA擴增

將單一細菌群落撿至15 ml含有50 μ g/ml胺苄青黴素之Luria Bertani (LB)培養基(LB培養液, Sigma-Aldrich, L7275)中並在37°C下以220 rpm振盪培育過夜。使用所得起子培養物接種1 L含有50 μ g/ml胺苄青黴素之Luria Bertani (LB)培養基並在37°C下以220 rpm振盪培育過夜。使用QIAGEN Plasmid Plus Gigaprep系統(QIAGEN, 12991)分離載體DNA。在所有情況下, DNA濃度係使用Nanodrop 1000分光光度計(Thermo-Scientific)量測且用EB緩衝液(10 mM Tris-Cl, pH 8.5)調節至1 mg/ml。藉由量測吸光度比率A260/A280來評價單一基因載體之DNA品質。發現此比率介於1.88與1.90之間。

CHOK1SV GS-KO細胞之培養

在補充有6 mM麩醯胺酸(Invitrogen, 25030-123)之CD-CHO培養基(Invitrogen, 10743-029)中培養CHOK1SV GS-KO細胞。在36.5°C、5% CO₂、85%濕度、140 rpm下在振盪培育器中培育細胞。每3-4天以常規方式將細胞繼代培養, 以 2×10^5 個細胞/ml接種並繁殖以獲得足夠

細胞用於轉染。截至第20次傳代棄去細胞。

CHOK1SV GS-KO細胞之瞬時轉染

瞬時轉染係使用已培養至少2週之CHOK1SV GS-KO細胞來實施。在轉染前24 h將細胞繼代培養且在轉染時細胞存活率>99%。

所有轉染皆係經由電穿孔使用Gene Pulse MXCell (Bio-Rad, 基於板之電穿孔系統)來實施。對於每一轉染, 使活細胞再懸浮於預熱培養基中至 2.86×10^7 個細胞/ml。將80 μ g DNA (1:1比率之重鏈及輕鏈SGV)及700 μ l細胞懸浮液等分至各比色管/孔中。在300 V、1300 μ F下對細胞進行電穿孔。將經轉染細胞轉移至Erlenmeyer燒瓶中之預熱培養基中且將比色管/孔用預熱培養基沖洗兩次, 將其亦轉移至燒瓶中。將經轉染細胞培養物在振盪培育器中在36.5°C、5% CO₂、85%濕度、140 rpm下培育6天。在收穫時使用Cedex HiRes自動化細胞計數器(Roche)來量測細胞存活率及活細胞濃度。

人類化抗PD-1抗體之表徵

結合親和性及特異性

使用Biacore方法量測包括如表2中所示之純系B及純系E在內之實例性人類化抗PD-1抗體與人類PD-1蛋白質之結合。結果係： $K_a = 2.78 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ； $K_d = 2.13 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ ； $K_D = 0.0827 \pm 0.005505 \text{ nM}$ 。

使用FACS分析量測相同人類化抗PD-1抗體在表現人類PD-1之300.19細胞上之結合。結果顯示, 與人類IgG4同型對照相比, 抗PD-1抗體(人類IgG4)以高親和性結合至人類PD-1。

發現實例性人類化抗PD-1抗體可展現與食蟹猴PD-1蛋白質及表現食蟹猴PD-1之300.19細胞之高親和性。如藉由Biacore方法所量測, 抗PD-1抗體以 $0.093 \pm 0.015 \text{ nM}$ 之 K_D 結合至食蟹猴PD-1。與食蟹猴PD-1之結合親和性與其與人類PD-1之結合親和性相當。

其他結合分析顯示, 實例性人類化抗PD-1抗體無與小鼠PD-1之

交叉反應或與親代細胞系之交叉反應性。

PD-1與其配體之間之相互作用之阻斷

檢查實例性人類化抗PD-1抗體阻斷PD-1與其兩種已知配體PD-L1及PD-L2之間之相互作用之能力。結果顯示，與人類IgG4同型對照及無抗體對照相比，抗PD-1抗體阻斷PD-L1及PD-L2在表現人類PD-1之300.19細胞上之結合。抗PD-1抗體以 0.94 ± 0.15 nM之IC₅₀阻斷在300.19細胞上之PD-L1結合。相同抗體以 1.3 ± 0.25 nM之IC₅₀阻斷300.19細胞上之PD-L2結合。

抗PD-1抗體之生物活性及功能

在其他實施例中，前述抗體分子能以小於約0.2 nM之解離常數(K_D)結合至人類PD-1。

在一些實施例中，前述抗體分子以小於約0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM或0.02 nM、例如約0.13 nM至0.03 nM、例如約0.077 nM至0.088 nM、例如約0.083 nM之K_D結合至人類PD-1，例如如藉由Biacore方法所量測。

在其他實施例中，前述抗體分子以小於約0.2 nM、0.15 nM、0.1 nM、0.05 nM或0.02 nM、例如約0.11 nM至0.08 nM、例如約0.093 nM之K_D結合至食蟹猴PD-1，例如如藉由Biacore方法所量測。

在某些實施例中，前述抗體分子以類似K_D (例如在nM範圍內)結合至人類PD-1及食蟹猴PD-1二者，例如如藉由Biacore方法所量測。在一些實施例中，前述抗體分子以小於約0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nM或0.01 nM、例如約0.04 nM之K_D結合至人類PD-1-Ig融合蛋白，例如如藉由ELISA所量測。

在一些實施例中，前述抗體分子以小於約0.1 nM、0.075 nM、0.05 nM、0.025 nM或0.01 nM、例如約0.06 nM之K_D結合至表現人類PD-1之Jurkat細胞(例如，經人類PD-1轉染之Jurkat細胞)，例如如藉由

FACS分析所量測。

在一些實施例中，前述抗體分子以小於約1 nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM或0.1 nM、例如約0.4 nM之 K_D 結合至食蟹猴T細胞，例如如藉由FACS分析所量測。

在一些實施例中，前述抗體分子以小於約1nM、0.75 nM、0.5 nM、0.25 nM或0.01 nM、例如約0.6 nM之 K_D 結合至表現食蟹猴PD-1之細胞(例如，經食蟹猴PD-1轉染之細胞)，例如如藉由FACS分析所量測。

在其他實施例中，前述抗體分子能降低PD-1與PD-L1、PD-L2或二者之結合，或PD-1與表現PD-L1、PD-L2或二者之細胞之結合。在一些實施例中，前述抗體分子以小於約1.5 nM、1 nM、0.8 nM、0.6 nM、0.4 nM、0.2 nM或0.1 nM、例如介於約0.79 nM與約1.09 nM之間、例如約0.94 nM或約0.78 nM或更小、例如約0.3 nM之IC50降低(例如，阻斷) PD-L1與表現PD-1之細胞(例如，表現人類PD-1之300.19細胞)之結合。在一些實施例中，前述抗體以小於約2 nM、1.5 nM、1 nM、0.5 nM或0.2 nM、例如介於約1.05 nM與約1.55 nM之間或約1.3 nM或更小、例如約0.9 nM之IC50降低(例如，阻斷) PD-L2與表現PD-1之細胞(例如，表現人類PD-1之300.19細胞)之結合。

在其他實施例中，前述抗體分子能增強抗原特異性T細胞反應。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如，IgG4)時IL-2之表現相比，前述抗體分子將來自藉由葡萄球菌腸毒素B (SEB) (例如，25 μ g/mL)活化之細胞之IL-2表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約2至3倍，例如約2至2.6倍，例如約2.3倍，例如如在SEB T細胞活化分析或人類全血離體分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如，IgG4)時IFN- γ 之表現相比，前述抗體分子將來自藉由抗CD3 (例如，0.1 μ g/mL)刺激之T細

胞之IFN- γ 表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約1.2至3.4倍，例如約2.3倍，例如如在IFN- γ 活性分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如，IgG4)時IFN- γ 之表現相比，前述抗體分子將來自藉由SEB (例如，3 pg/mL)活化之T細胞之IFN- γ 之表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約0.5至4.5倍，例如約2.5倍，例如如在IFN- γ 活性分析中所量測。

在一些實施例中，與使用同型對照(例如，IgG4)時IFN- γ 之表現相比，前述抗體分子將來自用CMV肽活化之T細胞之IFN- γ 之表現增加至少約2、3、4、5倍，例如約2至3.6倍，例如約2.8倍，例如如在IFN- γ 活性分析中所量測。

在一些實施例中，與在使用同型對照(例如，IgG4)時CD8⁺ T細胞之增殖相比，前述抗體分子將用CMV肽活化之CD8⁺ T細胞之增殖增加至少約1、2、3、4、5倍，例如約1.5倍，例如如藉由傳代至少n (例如，n = 2或4)次細胞分裂之CD8⁺ T細胞之百分比所量測。

在某些實施例中，前述抗體分子之C_{max}介於約100 μ g/mL與約500 μ g/mL之間、介於約150 μ g/mL與約450 μ g/mL之間、介於約250 μ g/mL與約350 μ g/mL之間或介於約200 μ g/mL與約400 μ g/mL之間、例如約292.5 μ g/mL，例如如在猴中所量測。

在某些實施例中，前述抗體分子之T_{1/2}介於約250小時與約650小時之間、介於約300小時與約600小時之間、介於約350小時與約550小時之間或介於約400小時與約500小時之間、例如約465.5小時，例如如在猴中所量測。

在一些實施例中，前述抗體分子以慢於 5×10^{-4} 、 1×10^{-4} 、 5×10^{-5} 或 1×10^{-5} s⁻¹、例如約 2.13×10^{-4} s⁻¹之K_d結合至PD-1，例如如藉由Biacore方法所量測。在一些實施例中，前述抗體分子以快於 1×10^4 、 5×10^4 、 1×10^5 或 5×10^5 M⁻¹s⁻¹、例如約 2.78×10^5 M⁻¹s⁻¹之K_a結合至PD-1，例如

如藉由Biacore方法所量測。

其他組合配偶體

在任一實施例中，抗PD-1抗體及抗M-CSF抗體之組合配偶體較佳經調配或使用以具有聯合治療活性。此尤其意指，存在至少一種有益效應，例如相互增強組合配偶體之效應，具體而言例如協同作用、大於加和之效應、其他有利效應(例如對於任一單一抗體未發現之另一治療效應)、較少副作用及/或在組合配偶體之一者或兩者之非有效劑量中之組合治療效應。舉例而言，術語「聯合(治療)活性」可意指，化合物可以使得其較佳在所治療溫血動物、尤其人類中仍展示(較佳增強、大於加和或協同)相互作用(聯合治療效應)之時間間隔分開或依序(以長期交錯之方式，尤其順序特異性方式)給予。聯合治療活性尤其可藉由腫瘤體積之減小或症狀之減少及如下文所述來測定。

在一態樣中，本發明係關於在活體內使用抗PD-1抗體分子及抗M-CSF抗體分子之組合治療個體，使得抑制或降低如本文所述癌性腫瘤之生長。抗PD-1抗體與抗M-CSF抗體分子之組合可單獨用於抑制癌性腫瘤之生長，或可與以下中之一或多者組合使用：標準照護治療(例如，用於癌症)、另一抗體或其抗原結合片段、免疫調節劑(例如，共刺激分子之活化劑或抑制性分子之抑制劑)；或疫苗，例如細胞免疫療法之其他形式之治療性癌症疫苗。

在一實施例中，本文所述組合可用於治療乳癌，例如內分泌受體(雌激素或助孕酮受體)陽性、HER2陽性、三陰性(對於雌激素、助孕酮或HER2之受體並非陽性)或三陽性(對於雌激素受體、助孕酮受體及HER2為陽性)。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護(將取決於乳癌之階段)治療或正在經標準照護治療之患者，或尚未接受任何治療之患者。在一實施例中，本文所述組合用於治療已經治療或正在接受標準照護但顯示疾病進展之患有晚期三陰性乳癌之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療黑色素瘤。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護(例如，卡鉑及太平洋紫杉醇(paclitaxel)或卡鉑/吉西他濱(Gemcitabine)或太平洋紫杉醇)治療或正在經標準照護治療或對其他免疫調節檢查點抑制劑(例如PD-1或PD-L1)抵抗或難治之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經PD-1或PD-L1治療且對該治療抵抗或難治或正在接受標準照護但顯示疾病進展之患有黑色素瘤之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療卵巢癌。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護(例如，卡鉑及太平洋紫杉醇或卡鉑/吉西他濱或太平洋紫杉醇)治療或正在經標準照護治療之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療或正在接受標準照護但顯示疾病進展之患有晚期卵巢癌之患者。

在一實例中，本文所述組合可用於治療胰臟癌。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護(例如，吉西他濱)治療或正在經標準照護治療之患有胰臟癌之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療或正在接受標準照護但顯示疾病進展之患有晚期胰臟癌之患者。本文所述組合可投與正在接受標準照護或已接受標準照護之彼等。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療神經膠母細胞瘤。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護治療或正在經標準照護治療之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療但顯示疾病進展之患有神經膠母細胞瘤之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療肺癌，例如非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌或鱗狀細胞肺癌。接受該組合之癌症個體可為

先前已經標準照護(例如，卡鉑/吉西他濱或太平洋紫杉醇)治療或正在經標準照護治療之患有肺癌之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療但顯示疾病進展之患有肺癌之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療腎細胞癌。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護治療或正在經標準照護治療之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療但顯示疾病進展之患有腎細胞癌之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療瀰漫性大B細胞淋巴瘤。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護治療或正在經標準照護治療之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療但顯示疾病進展之患有瀰漫性大B細胞淋巴瘤之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療間皮瘤。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護治療或正在經標準照護治療之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療但顯示疾病進展之患有間皮瘤之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療鼻咽癌。接受該組合之癌症個體可為先前已經標準照護治療或正在經標準照護治療之患者或尚未接受任何治療之患者。在一實例中，本文所述組合用於治療已經標準照護治療但顯示疾病進展之患有鼻咽癌之患者。

在另一實例中，本文所述組合可用於治療對免疫調節劑(例如免疫檢查點分子抑制劑)抵抗或難治之癌症。在一個實施例中，免疫調節劑係PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及/或TGFR β 之抑制劑。在另一實例中，免疫調節劑係抗PD-1或抗PD-L1。在此實例中，本文所述組

合用於治療先前已經抗PD-1或抗PDL1治療但顯示疾病進展之患有晚期三陰性乳癌之患者。在另一實例中，本文所述組合用於治療先前已經抗PD-1或抗PDL1治療但顯示疾病進展之患有黑色素瘤之患者。

因此，本發明組合提供抑制個體之腫瘤細胞生長之方法，其包含向該個體投與治療有效量之本文所述組合。在另一實施例中，本發明組合可單獨或與一或多種其他藥劑組合投與，且該組合可以任一順序或同時投與。在一實例中，本文所揭示之組合療法可包括與一或多種其他治療劑(例如一或多種抗癌劑、細胞毒性劑或細胞生長抑制劑、激素治療、疫苗及/或其他免疫療法)共調配及/或共投與之本發明組合物。在其他實施例中，本文所述組合可與其他治療性治療方式(包括手術、輻射、冷凍手術及/或溫熱療法)組合投與。該等組合療法可有利地利用較低劑量之所投與治療劑，由此避免與各種單一療法相關之可能的毒性或併發症。

「與……組合」不欲暗示療法或治療劑必須同時投與及/或經調配以一起遞送，但該等遞送方法在本文所述之範圍內。抗PD-1抗體及抗M-CSF分子可與一或多種其他額外療法或治療劑並行、在其之前或在其之後投與。抗PD-1抗體及抗M-CSF分子及其他藥劑或治療方案可以任何順序投與。一般而言，每一藥劑將按針對該藥劑確定之劑量及/或時間表來投與。另外將瞭解，所用額外治療劑可以單一組合物一起投與或以不同組合物分開投與。一般而言，預期組合利用之額外治療劑之用量不超過其個別利用時之量。在一些實施例中，組合用量將低於個別用量。

在某些實施例中，本發明組合係與一或多種業內已知之PD-1、PD-L1及/或PD-L2之其他抑制劑組合投與。拮抗劑可為抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白或寡肽。在一些實施例中，其他抗PD-1抗體選自MDX-1106、Merck 3475或CT-011。在一些實施例中，

PD-1抑制劑係免疫黏附素(例如，包含與恆定區(例如，免疫球蛋白序列之Fc區)融合之PD-L1或PD-L2之細胞外或PD-1結合部分之免疫黏附素)。在一些實施例中，PD-1抑制劑係AMP-224。在一些實施例中，PD-L1抑制劑係抗PD-L1抗體。在一些實施例中，抗PD-L1結合拮抗劑選自YW243.55.S70、MPDL3280A、MEDI-4736、MSB-0010718C或MDX-1105。MDX-1105亦稱為BMS-936559，係闡述於WO2007/005874中之抗PD-L1抗體。抗體YW243.55.S70(分別顯示於SEQ ID No. 20及21中之重鏈及輕鏈可變區序列)係闡述於WO2010/077634中之抗PD-L1。

MDX-1106亦稱為MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558，係闡述於WO2006/121168中之抗PD-1抗體。Merck 3745亦稱為MK-3475或SCH-900475，係闡述於WO2009/114335中之抗PD-1抗體。匹利珠單抗(Pidilizumab，CT-011；Cure Tech)係結合至PD-1中人類化IgG1k單株抗體。匹利珠單抗及其他人類化抗PD-1單株抗體揭示於WO2009/101611中。在其他實施例中，抗PD-1抗體係派姆單抗(pembrolizumab)。派姆單抗(商標名Keytruda，曾用名蘭布魯珠單抗(lambrolizumab)，亦稱為MK-3475)揭示於例如Hamid, O.等人(2013) *New England Journal of Medicine* 369 (2): 134-44中。AMP-224 (B7-DCIg；Amplimmune；例如，揭示於WO2010/027827及WO2011/066342中)係PD-L2 Fc融合可溶受體，其阻斷PD-1與B7-H1之間之相互作用。其他抗PD-1抗體尤其包括AMP 514 (Amplimmune)，例如揭示於US 8,609,089、US 2010028330及/或US 20120114649中之抗PD-1抗體。

實例性的其他可與本發明組合組合之藥劑可包括標準照護化學治療劑，包括但不限於阿那曲唑(anastrozole，Arimidex®)、比卡魯胺(bicalutamide，Casodex®)、硫酸博來黴素(bleomycin sulfate，

Blenoxane®)、白消安(busulfan, Myleran®)、白消安注射劑(Busulfex®)、卡培他濱(capecitabine, Xeloda®)、N4-戊氧基羰基-5-去氧-5-氟胞苷、卡鉑(Paraplatin®)、卡莫司汀(carmustine, BiCNU®)、氮芥苯丁酸(chlorambucil, Leukeran®)、順鉑(Platinol®)、克拉屈濱(cladribine, Leustatin®)、環磷醯胺(Cytoxan®或Neosar®)、阿糖胞苷、胞嘧啶阿拉伯糖苷(Cytosar-U®)、阿糖胞苷脂質體注射劑(DepoCyt®)、達卡巴嗪(dacarbazine, DTIC-Dome®)、放線菌素(放線菌素D、Cosmegen)、鹽酸道諾黴素(daunorubicin hydrochloride, Cerubidine®)、檸檬酸道諾黴素脂質體注射劑(DaunoXome®)、地塞米松(dexamethasone)、多西他賽(docetaxel, Taxotere®)、鹽酸多柔比星(doxorubicin hydrochloride, Adriamycin®、Rubex®)、依託泊苷(etoposide, Vepesid®)、磷酸氟達拉濱(fludarabine phosphate, Fludara®)、5-氟尿嘧啶(Adrucil®、Efudex®)、氟他胺(flutamide, Eulexin®)、替紮他濱(tezacitibine)、吉西他濱(二氟去氧胞苷)、羥基脲(Hydrea®)、伊達比星(Idarubicin, Idamycin®)、異環磷醯胺(IFEX®)、伊立替康(irinotecan, Camptosar®)、L-天冬醯胺酶(ELSPAR®)、甲醯四氫葉酸鈣、美法侖(melphalan, Alkeran®)、6-巯嘌呤(Purinethol®)、胺甲喋呤(Folex®)、米托蒽醌(mitoxantrone, Novantrone®)、滅髓瘤(mylotarg)、太平洋紫杉醇(Taxol®)、菲尼克斯(phoenix, 鉕90/MX-DTPA)、噴司他汀(pentostatin)、聚苯丙生(polifeprosan) 20及卡莫司汀植入物(Gliadel®)、檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate, Nolvadex®)、替尼泊苷(teniposide, Vumon®)、6-硫鳥嘌呤、噻替派(thiotepa)、替拉紮明(tirapazamine, Tirazone®)、注射用鹽酸托泊替康(topotecan hydrochloride, Hycamptin®)、長春鹼(vinblastine, Velban®)、長春新鹼(vincristine, Oncovin®)、長春瑞濱

(vinorelbine , Navelbine®)、依魯替尼 (Ibrutinib)、艾代拉裡斯 (idelalisib)及貝倫妥單抗維多汀(brentuximab vedotin)。

實例性烷基化劑包括(但不限於)氮芥、次乙亞胺衍生物、磺酸烷基酯、亞硝基脲及三氮烯)：尿嘧啶氮芥(Aminouracil Mustard®、Chlorethaminacil®、Demethyldopan®、Desmethyldopan®、Haemanthamine®、Nordopan®、Uracil nitrogen mustard®、Uracillost®、Uracilmustaza®、Uramustin®、Uramustine®)、甲川氮(Mustargen®)、環磷醯胺(Cytosan®、Neosar®、Clafen®、Endoxan®、Procytox®、Revimmune™)、異環磷醯胺(Mitoxana®)、美法侖(Alkeran®)、氮芥苯丁酸(Leukeran®)、哌泊溴烷(pipobroman, Amedel®、Vercyte®)、三乙烯三聚氰胺(Hemel®、Hexalen®、Hexastat®)、三乙烯硫代磷胺、替莫唑胺(Temozolomide, Temodar®)、噻替派(Thioplex®)、白消安(Busilvex®、Myleran®)、卡莫司汀(BiCNU®)、洛莫司汀(lomustine, CeeNU®)、鏈脲黴素(streptozocin, Zanosar®)及達卡巴嗪(DTIC-Dome®)。其他實例性烷基化劑包括(但不限於)奧沙利鉑(Oxaliplatin, Eloxatin®)；替莫唑胺(Temodar®及 Temodal®)；放線菌素(亦稱為放線菌素-D, Cosmegen®)；美法侖(亦稱為L-PAM、L-溶肉瘤素及苯丙胺酸氮芥、Alkeran®)；六甲蜜胺(亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®)；卡莫司汀(BiCNU®)；苯達莫司汀(Bendamustine, Treanda®)；白消安(Busulfex®及 Myleran®)；卡鉑(Paraplatin®)；洛莫司汀(亦稱為CCNU、CeeNU®)；順鉑(亦稱為CDDP、Platinol®及Platinol®-AQ)；氮芥苯丁酸(Leukeran®)；環磷醯胺(Cytosan®及Neosar®)；達卡巴嗪(亦稱為DTIC、DIC及咪唑甲醯胺、DTIC-Dome®)；六甲蜜胺(亦稱為六甲基三聚氰胺(HMM)、Hexalen®)；異環磷醯胺(Ifex®)；普雷德氮芥(Prednumustine)；丙卡巴肼(Procarbazine, Matulane®)；甲基二氮

乙基胺(亦稱為氮芥(nitrogen mustard)、氮芥(mustine)及鹽酸甲基二氯乙胺、Mustargen®)；鏈脲黴素(Zanosar®)；噻替派(亦稱為硫代磷酰胺、TESPA及TSPA、Thioplex®)；環磷酰胺(Endoxan®、Cytosan®、Neosar®、Procytox®、Revimmune®)；及苯達莫司汀 HCl (Treanda®)。

實例性蒽環包括例如多柔比星(Adriamycin®及Rubex®)；博來黴素(lenoxane®)；道諾黴素(鹽酸道諾黴素、道諾黴素及鹽酸紅比黴素、Cerubidine®)；道諾黴素脂質體(檸檬酸道諾黴素脂質體、DaunoXome®)；米托蒽醌(DHAD、Novantrone®)；泛艾黴素(epirubicin, Ellence™)；伊達比星(Idamycin®、Idamycin PFS®)；絲裂黴素C (mitomycin C, Mutamycin®)；格爾德黴素(geldanamycin)；除莠黴素(herbimycin)；近灰黴素(ravidomycin)；及去乙酰基拉維黴素(desacetylavidomycin)。

可與單獨或與另一免疫調節劑(例如，抗LAG-3、抗PD-L1或抗TIM-3抗體分子)組合之抗PD-1抗體分子組合使用之實例性長春花生物鹼包括(但不限於)酒石酸長春瑞濱(Navelbine®)、長春新鹼(Oncovin®)及長春地辛(Vindesine, Eldisine®)；長春鹼(亦稱為硫酸長春鹼、長春花鹼(vincalukoblastine)及VLB、Alkaban-AQ®及Velban®)；及長春瑞濱(Navelbine®)。

組合物及使用

本發明係關於醫藥產物或商業包裝，其包含本文所述之本發明組合產物，該組合產物尤其與其在癌症治療中之同時、分開或依序使用(尤其用於呈聯合活性)之說明書一起。在一態樣中，本發明提供組合物，尤其醫藥上可接受之組合物，其包括如本文所述之PD-1抗體分子及如本文所述之M-CSF抗體分子，其與醫藥上可接受之載劑一起調配。如本文所用「醫藥上可接受之載劑」包括生理上相容之任何及所

有溶劑、分散介質、等滲及吸收延遲劑等。載劑可適於靜脈內、肌內、皮下、非經腸、經直腸、經脊柱或經表皮投與(例如，藉由注射或輸注)。

本發明組合物可呈多種形式。該等形式包括(例如)液體、半固體及固體劑型，例如液體溶液(例如，可注射及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、脂質體及栓劑。較佳形式取決於既定投與模式及治療應用。典型較佳組合物呈可注射或可輸注溶液之形式。較佳投與模式係非經腸(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌內)。在較佳實施例中，本文所揭示組合係藉由靜脈內輸注或注射投與。在另一較佳實施例中，本文所揭示組合係藉由肌內或皮下注射投與。

治療組合物通常應無菌且在製造及儲存條件下穩定。可將組合物調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或其他適於高抗體濃度之有序結構。無菌可注射溶液可藉由以下方式製備：將活性化合物(即抗體或抗體部分)以所需量納入具有上文所列舉成份之一種或組合(視需要)之適當溶劑中，隨後過濾滅菌。通常，分散液係藉由將活性化合物納入含有基礎分散介質及來自上文所列舉之彼等之其他所需成份之無菌媒劑中來製備。在使用無菌粉末製備無菌可注射溶液之情形中，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其可自其先前經無菌過濾之溶液產生活性成份加上任何其他期望成份之粉末。可藉由(例如)使用諸如卵磷脂等包衣、藉由在分散劑情形中維持所需粒徑及藉由使用表面活性劑來維持適當流動性。可注射組合物之吸收延長可藉由在組合物中包括可延遲吸收之試劑(例如，單硬脂酸鹽及明膠)來實現。

用於所揭示方法中之醫藥組合物可以習用方式製造。現在普遍使用抗體作為活性醫藥成份，包括產品 Herceptin® (曲妥珠單抗(trastuzumab))、Rituxan® (利妥昔單抗(rituximab))、Synagis® (帕利珠單抗(palivizumab))等。用於凍乾、製備水性調配物及將抗體純化至

醫藥級之技術為業內所熟知。

通常將抗體調配為備妥用於非經腸投與之水性形式或調配為用於在投與之前使用適宜稀釋劑重構之凍乾物。在所揭示方法及用途之一些實施例中，將本發明抗體調配為凍乾物。適宜凍乾物調配物可於小體積(例如，2 ml或更小)液體中重構以容許皮下投與並可提供具有低抗體聚集程度之溶液。對於即刻投與，將其溶解於適宜水性載劑中，例如注射用無菌水或無菌緩衝生理鹽水中。若認為期望製備較大體積溶液用於藉由輸注而非濃注注射投與，則可有利地在調配時將人類血清白蛋白或患者自身之肝素化血液納入鹽水中。過量之該生理惰性蛋白質之存在可防止抗體因吸附至用於輸注溶液之容器及管路之壁上而損失。若使用白蛋白，則適宜濃度係鹽水溶液之0.5重量%至4.5重量%。

投與方法及速率

本文所揭示組合之抗體分子可藉由業內已知之多種方法來投與，但對於多種治療性應用，較佳投與途徑/模式係靜脈內注射或輸注。例如，參見Sachs等人，Optimal Dosing for Targeted Therapies in Oncology: Drug Development Cases Leading by Example, Clin. Cancer Res ; 22(6) 2016 ; Bai等人，A Guide to Rational Dosing of Monoclonal Antibodies, Clin. Pharmacokinet. 2012: 51 (2) 119-135 ; Le Tourneau, J., Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials, J Natl Cancer Inst 2009 ; 101:708-720 ; Wang, D.等人，Fixed Dosing Versus Body Size-Based Dosing of Monoclonal Antibodies in Adult Clinical Trials, J Clin Pharmacol 2009 ; 29:1012-1024 ; Hempel, G. et ano, Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Aread-Based Dosing of Anticancer Drugs: There Is a Difference, The Oncologist 2007: 12:924-926, Mathijssen, R., Flat-Fixed Dosing Versus Body Surface Area-Based

Dosing of Anticancer Drugs in Adults: Does It Make a Difference?, The Oncologist, 2007 ; 12:913-923 ; Leveque, Evaluation of Fixed Dosing of New Anticancer Agents in Phase I Studies, Anticancer Research 28:300275-2078 (2008), Gurney, How to calculate the dose of chemotherapy, British Journal of Cancer (2002) 86, 1297-1302。舉例而言，抗體分子可藉由靜脈內輸注以大於20 mg/min、例如20-40 mg/min、且通常大於或等於40 mg/min之速率投與，以達到約35至440 mg/m²、通常約70至310 mg/m²、且更通常約110至130 mg/m²之劑量。在實施例中，抗體分子可藉由靜脈內輸注以小於10mg/min、較佳小於或等於5 mg/min之速率投與，以達到約1至100 mg/m²、較佳約5至50 mg/m²、約7至25 mg/m²且更佳約10 mg/m²之劑量。投與途徑及/或模式將端視期望結果而變。

劑量方案

調節劑量方案以提供最佳期望反應(例如治療反應)。例如，可投與單次濃注劑，可隨時間投與若干個分次劑量，或劑量可如治療狀況緊急程度所指示按比例減少或增加。尤其有利地，以劑量單位形式調配非經腸組合物以便於投與及劑量一致性。如本文所使用之劑量單元形式係指適於作為用於欲治療個體之單位劑量之物理離散單元；各單元含有預定量之活性化合物，該預定量經計算與所需醫藥載劑一起產生期望治療效應。本發明劑量單位形式之規格取決於且直接依賴於(a) 活性化合物之獨特特性及欲達成之特定治療效應，及(b) 複合此一活性化合物用於治療個體敏感性之技術中固有之限制。

體重劑量

抗體可根據患者之體重來投用。抗體分子之治療性或預防性有效量之實例性非限制性範圍係0.1-30 mg/kg，更佳1-25 mg/kg。本文所揭示組合之劑量及治療方案可由熟習此項技術者確定。其可分開或

同時遞送。在某些實施例中，抗PD-1抗體係藉由注射(例如，皮下或靜脈內)以約1至40 mg/kg、例如1至30 mg/kg、例如約3至25 mg/kg、約3至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、1至10 mg/kg、3至10 mg/kg、5至15 mg/kg、10至20 mg/kg、15至25 mg/kg或約3 mg/kg之劑量投與，且抗M-CSF抗體係藉由注射(例如，皮下或靜脈內)以約1至40 mg/kg、例如1至30 mg/kg、例如約3至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg、3至10 mg/kg、1至10 mg/kg、5至15 mg/kg、10至20 mg/kg、15至25 mg/kg或約3 mg/kg之劑量投與。

均一劑量(Flat Dosage)

抗體亦可以均一劑量形式投與患者，亦即給予每一患者固定或預定量之劑量。術語均一劑量與固定劑量可互換使用。平坦或固定劑量可有益於患者，例如節省藥物供應並減少藥學誤差。

在一些實施例中，抗PD-1抗體分子係藉由注射(例如，皮下或靜脈內)以約200 mg至500 mg、例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg或約300 mg或約400 mg之劑量(例如，均一劑量)投與。投藥時間表(例如，單一劑量投藥時間表)可自例如一週一次至每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg至400 mg之劑量每3週一次或每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每3週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約300 mg之劑量每4週一次投與。在一個實施例中，抗PD-1抗體分子係以約400 mg之劑量每3週一次投與。

抗M-CSF抗體亦可以均一劑量投與。在一些實施例中，抗M-CSF抗體分子係藉由注射(例如，皮下或靜脈內)以約200 mg至500 mg、例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約

350 mg至450 mg或約300 mg或約400 mg之劑量(例如，均一劑量)投與。另外，抗M-CSF抗體分子亦可藉由注射以約300 mg至800 mg、包括約800 mg之均一劑量投與。投藥時間表(例如，單一劑量投藥時間表)可自例如一週一次至每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實施例中，抗M-CSF抗體分子係以約300 mg至400 mg之劑量每3週一次或每4週一次投與。在一個實施例中，抗M-CSF抗體分子係以約300 mg之劑量每3週一次投與。在一個實施例中，抗M-CSF抗體分子係以約400 mg之劑量每4週一次投與。在一個實施例中，抗M-CSF抗體分子係以約300 mg之劑量每4週一次投與。在一個實施例中，抗M-CSF抗體分子係以約400 mg之劑量每3週一次投與。

投藥時間表

投藥時間表可自例如一週一次至每2、3或4週一次變化。在一個實施例中，抗PD-1抗體及抗M-CSF抗體或兩種分子係以約3至10 mg/kg之劑量每隔一週投與。應注意，劑量水平可隨欲緩解病況之類型及嚴重性而變。應進一步理解，對於任一特定個體，應根據個體需要及執行或監督組合物投與之個人的專業判斷隨時間調節具體劑量方案，且本文所述劑量範圍僅為實例性且不欲限制所主張組合物之範圍或實踐。

3種(或更多種)藥劑方案之實例性劑量如下。抗PD-1抗體及抗M-CSF抗體或兩種分子可例如以約1至40 mg/kg、例如1至30 mg/kg、例如約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg或約3 mg/kg之劑量投與。M-CSF抗體分子可例如以約1至40 mg/kg、例如1至30 mg/kg、例如約5至25 mg/kg、約10至20 mg/kg、約1至5 mg/kg或約3 mg/kg之劑量投與。

生物標記

本發明進一步包括選擇可自使用抗PD-1抗體分子及抗M-CSF抗

體分子之組合之治療受益最多之患者。患者之選擇可藉由確定PD-1之存在或腫瘤相關巨噬細胞(TAMS)之存在來達成。儘管不期望受限於理論，但在一些實施例中，若患者患有高度表現PD-L1之癌症，及/或該癌症經抗腫瘤免疫細胞(例如TIL)浸潤及/或具有高TAMS含量，例如如下文所述藉由尋找CD163或CD163/CD8所確定，則患者更有可能對使用本發明組合之治療反應。

另外，組合之潛在效能之其他潛在預測因子包括在基線(TAM及TIL表型之調節)及抗腫瘤活性終點(例如在所有反應速率下)處之FoxP3、PD-L1及CD68表現程度。在本發明之一個實施例中，可分析患者血液中之CD163或CD163/CD8作為組合效能之單一預測因子。

組合之藥效學效應可潛在地藉由在基線處及基線後(TAM及TIL表型之調節)之CD8、CD163、FoxP3、PD-L1、CD68表現程度、CD4、LAG3或TIM3 (以及(若可獲得) CD80、LKB2、CCL2)來評價。另外，可量測在基線處及基線後之全身性細胞介素濃度以評價藥效學(例如，GM-CSF、IFN- γ 、IL-10、IL-18、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、MCP-1、MIP-1 α MIP-1 β 、TNF- α 或TNF- β)。

BRCA1/BRCA2突變體及非突變體TNBC患者中根據RECIST v1.1之ORR可分別用於評估BRCA1及BRCA2狀態是否影響TNBC患者對治療之反應。符合MSI狀態及突變負荷之根據RECIST v1.1之ORR評估微衛星不穩定狀態及突變負荷是否影響總反應率。MCS110與PDR001之組合在具有對PD-1/PDL-1靶向療法之固有或後天抗性之黑色素瘤患者中之抗腫瘤活性可分別藉由具有對PD-1之固有或後天抗性(根據病史)之黑色素瘤患者中之根據RECIST v1.1之ORR來評估。

具有PD-1之患者之選擇

在一實施例中，測定PD-1之存在可為藉由分析對CD8、PD-L1及/或IFN- γ 呈陽性之細胞來測定抗腫瘤免疫細胞；因此CD8、PD-L1及/或

IFN- γ 之濃度可用作微環境中TIL濃度之讀出。在某些實施例中，將癌症微環境稱為對PD-L1/CD8/IFN- γ 呈三陽性。

因此，在某些態樣中，本申請案提供如下方法：測定腫瘤樣品是否對PD-L1、CD8及IFN- γ 中之一或多者呈陽性以及腫瘤樣品是否對該等標記中之一或多者(例如二者或全部三者)呈陽性，然後向患者投與治療有效量之視情況與一或多種其他免疫調節劑或抗癌劑組合之抗PD-1抗體分子。

在以下適應症中，大部分患者對PD-L1/CD8/IFN- γ 呈三陽性：TN乳癌。不管係大部分抑或小部分患者對該等標記呈三陽性，針對該等標記篩選患者容許鑑別有極高可能性對使用與M-CSF-1及視情況一或多種其他免疫調節劑(例如，抗TIM-3抗體分子、抗LAG-3抗體分子或抗PD-L1抗體分子)及/或抗癌劑組合之PD-1抗體(例如，阻斷性PD-1抗體)的療法有利地反應之患者分率。

在一些實施例中，將癌症樣品歸類為對PD-L1/CD8/IFN- γ 呈三陽性。此量測可大致分解為兩個臨限值：個別細胞是否歸類為陽性，以及樣品作為整體是否歸類為陽性。第一，可在個別細胞內量測PD-L1、CD8及/或IFN- γ 之含量。在一些實施例中，對該等標記中之一或多者呈陽性之細胞係與對照細胞或參照值相比具有較高標記含量之細胞。舉例而言，在一些實施例中，給定細胞中之高PD-L1含量係高於患者之對應非癌性組織中之PD-L1含量之含量。作為另一實例，在一些實施例中，給定細胞中之高CD8或IFN- γ 含量係通常在TIL中所見之該蛋白質之含量。第二，亦可量測對PD-L1、CD8及/或IFN- γ 呈陽性之細胞在樣品中之百分比。(單一細胞不一定表現所有三種標記。)在一些實施例中，三陽性樣品係具有對該等標記呈陽性之細胞之高百分比(例如高於參照值或高於對照樣品)之樣品。

在其他實施例中，可量測樣品中PD-L1、CD8及/或IFN- γ 之總含

量。在此情形中，樣品中CD8或IFN- γ 之高含量可為在經TIL浸潤之腫瘤中通常所見之該蛋白質之含量。類似地，PD-L1之高含量可為腫瘤樣品、例如腫瘤微環境中通常所見之該蛋白質之含量。

對PD-L1/CD8/IFN- γ 呈三陽性之患者亞組之鑑別揭露可能對PD-1抗體療法反應之患者之某些亞群。例如，許多IM-TN (免疫調節性，三陰性)乳癌患者對PD-L1/CD8/IFN- γ 呈三陽性。IM-TN乳癌闡述於例如Brian D. Lehmann等人，「Identification of human triple-negative breast cancer subtypes and preclinical models for selection of targeted therapies」, *J Clin Invest.* 2011年7月1日；121(7): 2750-2767中。三陰性乳癌係不表現雌激素受體(ER)、助孕酮受體(PR)及Her2/neu之彼等。該等癌症難以治療，此乃因其通常對靶向ER、PR及Her2/neu之藥劑無反應。三陰性乳癌可進一步細分為不同種類，其中一類係免疫調節性。如Lehmann等人中所述，IM-TN乳癌富含免疫細胞過程中所涉及之因子，該等過程例如免疫細胞信號傳導(例如，TH1/TH2路徑、NK細胞路徑、B細胞受體信號傳導路徑、DC路徑及T細胞受體信號傳導)、細胞介素信號傳導(例如，細胞介素路徑、IL-12路徑及IL-7路徑)、抗原處理及呈遞、經由核心免疫信號轉導路徑之信號傳導(例如，NFKB、TNF及JAK/STAT信號傳導)、T細胞功能中所涉及之基因、免疫轉錄、干擾素(IFN)反應及抗原處理中之一或多者。因此，在一些實施例中，所治療癌症係對IM-TN乳癌之一或多種標記呈陽性或經測定呈陽性之癌症，該等標記例如促進以下中之一或多者之因子：免疫細胞信號傳導(例如，TH1/TH2路徑、NK細胞路徑、B細胞受體信號傳導路徑、DC路徑及T細胞受體信號傳導)、細胞介素信號傳導(例如，細胞介素路徑、IL-12路徑及IL-7路徑)、抗原處理及呈遞、經由核心免疫信號轉導路徑之信號傳導(例如，NFKB、TNF及JAK/STAT信號傳導)、T細胞功能中所涉及之基因、免疫轉錄、干擾

素(IFN)反應及抗原處理。

使用TAM之患者之選擇

本發明係關於表1中所述之抗M-CSF抗體與表2中所述之PD-1抗體之組合用於治療諸如三陰性乳癌等癌症之用途。目前，尚無用於此乳癌亞型之靶向療法且唯一治療選擇係化學療法。本發明提供藉由鑑別在用M-CSF治療之前可能有利地反應的彼等患者使在癌症群體中使用抗M-CSF抗體分子之益處最大化且使其風險最小化之個人化療法。在一實例中，本發明包括鑑別患有癌症之患者，例如三陰性乳癌患者，其腫瘤相關巨噬細胞(TAM)含量指示該患者可能對M-CSF拮抗劑治療反應。具體而言，患者之TAM含量係藉由量測患者樣品中之CD163 (例如，mRNA或蛋白質)含量來測定，且患者之CD163含量繼而用於指示患者是否更可能有利地對M-CSF治療反應。在一實例中，若患者之CD163含量與對照相比增加，則將該患者鑑別為更可能對M-CSF拮抗劑反應之患者。在另一實例中，若患者之CD163含量等於或大於預定CD163含量(「截止值」)，則將該患者鑑別為更可能對M-CSF拮抗劑反應之患者。在得自癌症患者之樣品中分析之CD163表現程度可為例如mRNA表現及/或蛋白質。

樣品製備

可使用取自患有癌症之個體之細胞之任何適宜樣品或測試樣品。通常，細胞測試樣品或組織樣品將藉由生檢或手術切除術自患有癌症之個體獲得。細胞、組織或體液之樣品可藉由針抽吸生檢來移除。為此，將附接至注射器之細針穿過皮膚插入目標組織中。通常使用超音波或電腦斷層攝影(CT)成像將針引導至目標區域。在將針插入組織中後，用注射器產生真空，使得可經由針抽吸細胞或體液並收集於注射器中。細胞或組織樣品亦可藉由切開式或核心生檢來移除。為此，自目標區域移除組織之錐體、圓柱或極少量組織。通常使用CT

成像、超音波或內視鏡來引導此類生檢。更具體而言，可藉由切除式生檢或手術切除術移除整個癌性病灶。在本發明中，測試樣品通常係作為手術切除術之部分移除之細胞樣品。

例如，組織之測試樣品亦可儲存於RNAlater (Ambion ; Austin Tex.)至或急凍並儲存於-80℃下以供後續使用。亦可用固定劑、例如甲醛、多聚甲醛或乙酸/乙醇來固定生檢組織樣品。可將經固定組織樣品包埋於蠟(石蠟)或塑膠樹脂中。可將經包埋組織樣品(或經冷凍組織樣品)切成薄切片。亦可自經固定或蠟包埋之組織樣品或經冷凍組織樣品提取RNA或蛋白質。在自患有癌症之個體移除細胞樣品或組織樣品後，其可經處理用於使用業內熟知且如下文所述之技術分離RNA或蛋白質。

自取自患有癌症之患者之生檢提取RNA之實例可包括(例如)硫氰酸胍鎘鹽溶解後CsCl離心。來自單細胞之RNA可如用於自單細胞製備cDNA庫之方法中所述來獲得。在一個實施例中，RNA群可富含CD163。富含可藉由例如隨機六聚體及引子特異性cDNA合成來完成，或藉由基於cDNA合成及模板引導之活體外轉錄之多輪線性擴增來完成。

患有腫瘤或癌症之個體通常將為哺乳動物個體，例如靈長類動物。在實例性實施例中，個體係人類。

TAM之存在可藉由檢測CD163+之存在來評價

本文所揭示之方法尤其採用對CD163含量之測定。CD163含量可預測個體是否更可能對M-CSF拮抗劑反應。在一實例中，預測性CD163含量係指高於癌症中CD163表現之中值程度(對照)或大於預定截止值之表現程度。

在一個實施例中，將CD163蛋白質之表現程度與對照或截止值相比較，用於選擇使用M-CSF拮抗劑治療之患者，例如與對照相比之

CD163表現程度可預測患者可能或不可能對M-CSF拮抗劑(例如H-RX1)反應。在一個實施例中，選擇CD163蛋白質表現之表現程度(亦稱為「TAM密度」)高於10%、15%、20%、30%、40%或更高之臨限值之患者用於使用M-CSF拮抗劑治療。CD163之對照含量可與量測CD163表現基本上同時測定或可預先測定。

檢測CD163核酸表現

可藉由任何適用手段分析來自患者之生物樣品中CD163表現(例如mRNA)之存在。增加之CD163表現程度可用於預測改良之患有癌症(例如TBNC)之患者對M-CSF拮抗之反應。

檢測CD163蛋白質

在一些情形中，CD163之存在可藉由分析CD163多肽產物來測定。多肽產物之檢測可使用業內任一已知方法來實施，包括但不限於免疫細胞化學染色、ELISA、流式細胞術、西方墨點(Western blot)、分光光度法、HPLC及質譜。

對照

如本文所用用於比較之對照可由熟習此項技術者來確定。在一實施例中，對照係藉由選擇具有界定截止值之TAM密度值之對照樣品來確定。舉例而言，該值可為在例如其中個體之CD163 (或TAM密度)小於15%之測試樣品或其中個體之CD163 (或TAM密度)等於或大於15% CD163 (或TAM密度)之測試樣品之間區別之值；或在其中個體可能受益於M-CSF拮抗劑療法之彼等測試樣品與可能不受益之彼等測試樣品之間區別之值。

在另一實施例中，對照可為來自健康志願者之樣品或來自已知具有低CD163表現(mRNA或蛋白質)之癌症患者之樣品，且在所測定CD163值大於彼等對照時選擇患者進行治療。

在另一實施例中，對照值可為根據作為數學模型之基礎之歷史對

照預定之值。亦稱為分類器之模型可藉由使用來自癌症患者集合(例如，TBNC)之表現程度(例如， mRNA或蛋白質)來構建。數學模型可為例如任何種類預測方法或可使用其變化形式及衍生對照值作為臨限值。若表現程度等於或高於臨限值，則患者更可能對使用M-CSF拮抗劑之治療反應。在一個實施例中，選擇CD163表現程度等於或大於臨限值(例如可為15%、20%、30%、40%或更高)之個體。

患有癌症之患者之選擇及治療

CD163核酸表現或CD163蛋白質之含量容許臨床醫師為癌症患者(例如TBNC、胰臟癌、卵巢癌、黑色素瘤、鼻咽癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤、間皮瘤、腎細胞癌或神經膠母細胞瘤)提供個人化療法，即其容許確定是否用M-CSF拮抗劑選擇性治療患者。以此方式，在受癌症困擾之整個患者群體中，臨床醫師可使M-CSF拮抗之益處最大化並使其風險最小化。下文更詳細地闡述本發明之各個態樣。其他定義展示於整篇說明書中。

實例1

用每3週一次經由i.v.輸注分別經30分鐘及1小時投與之MCS110及PDR001實施Ib期臨床試驗。藥物將以兩種抗體之間至少30 min間隔分開投與。若臨床上指示，則每一抗體之輸注可延長至長達2小時。以下投藥方案用於下表10中。

表5 實例投藥方案

研究治療	醫藥形式及投與途徑	劑量	頻率及/或方案
MCS110	小瓶中之液體濃縮物 i.v.輸注	3 mg/kg (開始劑量)	每3週
PDR001	小瓶中之凍乾物 i.v.輸注	100 mg (開始劑量)	每3週

兩種研究藥物可使用相同i.v.進入位點來輸注。所有患者遵循相

同投與順序，即應首先輸注PDR001。若在投與PDR001後發生輸注反應，則後續MCS110輸注延遲，直至基於研究人員之臨床決定，患者可安全地接受MCS110為止。若臨床上指示，則PDR001與MCS110輸注之間之延遲可長達4小時。

研究中藥物之排定劑量可延遲長達7天以自先前AE或漏失就診回復。若研究中藥物之排定劑量延遲由於AE未消退超過7天，則應略過該投與並在下一排定劑量以較低劑量水平(若符合DLT之準則)恢復治療。評價時間表將相應改變。劑量延遲涉及所有研究中藥物：對於MCS110及PDR001二者之組合治療且對於MCS110或PDR001之單一藥劑治療。MCS110研究藥物之劑量係自個別個體之體重來計算，體重如在篩選就診及後續投與前就診時所量測。

開始劑量

MCS110之開始劑量及方案將為每3週3 mg/kg iv，對應於在PVNS患者中投與之單一藥劑劑量(在研究NCT01643850、CMCS110X2201中每4週10 mg/kg)之約40%及在TNBC中與卡鉑/吉西他濱組合投與之劑量(在研究NCT02435680、CMCSZ2201中每3週10 mg/kg)之30%。

10 mg/kg之MCS110劑量在PVNS患者中耐受良好，且在PVNS患者中顯示顯著腫瘤減小。在健康志願者中在3 mg/kg MCS110之單一劑量後，觀察到CSF-1已經MCS110飽和約21天(CMCSX2101)。在HV研究中實施之藥效學分析指示，循環生物標記反應應接近等於或高於5 mg/kg劑量之最大值及低於3 mg/kg劑量之最小值。慮及潛在重疊毒性之風險，選擇3 mg/kg MCS110之劑量作為研究之劑量遞增部分之開始劑量。

PDR001之開始劑量及方案係每3週100 mg iv。已在正在進行之NCT02404441、CPRD001X2101研究中測試高達每2週10 mg/kg之劑量之PDR001。尚未測定MTD且計劃推薦II期劑量(RP2D)為每3週給予

300 mg (3.75 mg/kg)或每4週給予400 mg (5 mg/kg)。所建議之兩個RP2D可達成高於以0.42 µg/mL評價之PDR001之活體外/離體功效EC50約77倍之穩定平均C_{ss} (C谷)濃度。在100 mg Q3W開始劑量下之PDR001暴露在於無DLT之CPDR001X2101研究中觀察到之彼等之範圍內。預期PDR001在每3週100 mg或更高之劑量下可顯示抗腫瘤活性。

表6

劑量水平*	建議劑量MCS110	建議劑量PDR001
-2**	0.3 mg/kg Q3W	100 mg Q3W
-1**	1 mg/kg Q3W	100 mg Q3W
1 (開始劑量)	3 mg/kg Q3W	100 mg Q3W
2	3 mg/kg Q3W	300 mg Q3W
3	5 mg/kg Q3W	300 mg Q3W
4	10 mg/kg Q3W	300 mg Q3W

* 可能在研究過程期間添加額外及/或中間劑量水平。可在低於MTD之任何劑量水平處增加隊列以更充分理解安全性、PK或PD

** 劑量水平-1或-2代表需要自開始劑量水平降低劑量之患者之暫時劑量水平及/或治療劑量。此研究中不允許低於-2劑量水平之劑量降低

潛在毒性

此係首個評估MCS110及PDR001之組合之研究。潛在重疊毒性包括免疫誘導(PDR001)或肝酶消除減少(MCS110)引起之肝酶升高、免疫介導之不良事件之頻率增加或加重以及皮膚毒性。

劑量限制性毒性(DLT)定義為評價為與疾病無關、疾病進展、間發病或合併用藥之CTCAE等級 ≥ 3之不良事件或異常實驗室值，其在使用組合治療之治療之最初兩個週期內發生且符合表XX中包括之任何準則。

來自免疫-免疫組合研究之新領域之新資料表明，一些免疫相關之不良事件具有延長之潛伏期。因此，此試驗中組合隊列之DLT窗延

長至兩個週期或42天之長度。

國家癌症研究院常見不良事件評價準則(NCI CTCAE) 4.03版將用於所有評級。出於劑量遞增決定之目的，將在Bayesian邏輯式回歸模型(BLRM)中考慮並包括DLT。

對於不耐受方案指定之投藥時間表之患者，允許調整劑量以使患者可繼續進行研究治療，但若患者經歷DLT，則僅容許在最初兩個週期期間修改劑量。需要應用以下導則：

若患者經歷符合如6.2.4章節中概述之DLT準則之AE，則應阻止治療。針對與研究用藥相關之毒性之劑量修改歸納於表6-44中。在毒性消退至1級或消退至患者之基線值後，若根據irRC無疾病進展之證據，則患者可以低於在該時刻(按相同投藥時間表)所測試之劑量水平恢復研究治療。在發生DLT後恢復治療之決定係基於研究人員之決定。在符合DLT準則之AE後，若患者恢復研究治療，則其應使用下一較低劑量水平。不允許劑量降低至低於MCS110 0.3 mg/kg / PDR001 100 mg Q3W之劑量。若由於研究治療相關之毒性而不得不略過多於2次連續劑量，則除非在研究人員看來患者經歷臨床益處，否則患者必須中斷研究。在此情形中，可以Novartis及研究人員同意之劑量繼續治療。

若中斷研究藥物中之一者，則若研究人員認為對患者最有利，患者可繼續使用其餘研究藥物。其餘研究藥物之劑量必須經Novartis及研究人員同意。

對於腹瀉/結腸炎、腎、肺、內分泌病、肝及皮膚AE，首先排除非發炎性病因。若認為係發炎性病因，則根據附錄14.3：用於可疑毒性之推薦管理算法 (Appendix 14.3: Recommended management algorithms for suspected toxicities)，其納入皮質類固醇療法。

劑量限制性毒性之準則

表 7

出於劑量遞增及隊列擴大之目的，DLT將定義如下：
任何4級AE將被視為DLT，以下除外：
與發熱或其他臨床症狀無關之持續 $\leq$ 5天之嗜中性球減少症。
任一等級之淋巴球減少症或白血球減少症
任何3級AE將被視為DLT，以下除外：
與臨床後遺症無關且在發作72小時內經適當管理或補充校正至 $\leq$ 1級之電解質異常。
在6小時內消退至 $\leq$ 1級之輸注反應。
在最佳止吐療法下持續 $<$ 2天之噁心及嘔吐。
無顯著流血之血小板減少症。
在最佳抗腹瀉療法下持續 $<$ 2天之腹瀉。
在最佳療法下持續 $<$ 7天之高血壓。
在嗜中性球減少症不存在下持續 $<$ 7天之感染或發熱。
在治療後持續 $<$ 7天之疹或光敏性。
持續 $<$ 7天之疲勞。
在用皮質類固醇治療後持續 $<$ 7天之免疫相關之3級不良事件。
*根據研究人員決定無相關肌肉損傷之CK升高
*孤立AST升高(無 $\geq$ 1級之膽紅素或ALT升高)
以下2級AE將被視為DLT：
總膽紅素具有 $\geq$ CTCAE 2級之AST/ALT。
儘管用皮質類固醇治療仍持續 $>$ 7天之肺炎。
對局部療法無反應且在起始局部療法2週內不改良至1級嚴重度或需要全身治療之眼睛疼痛或視覺敏銳度降低。
其他臨床顯著毒性可視為DLT，包括單一事件或相同事件多次發生。
* MCS110治療導致CK及AST升高且無任何相關肌肉損傷，Radi, 2011 Am J Pathol. 2011 Jul ; 179(1):240-7。CK/AST升高係由於肝中之巨噬細胞(庫弗氏細胞(Kupffer cell))數減小，導致自循環清除之速率降低所引起(章節1.2.2.1)。

表8 針對藥物相關毒性之劑量修改

毒性	劑量調整規則*
血液學	
> 5天之3級熱性嗜中性球減少症或4級嗜中性球減少症	延遲治療直至ANC $\geq 1000/\text{mm}^3$ 且無發熱為止。
具有臨床顯著流血之3級血小板減少症(TCP)或4級TCP	延遲對具有臨床顯著流血之TCP之治療直至血小板 $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ 且流血消退為止。
4級熱性嗜中性球減少症 > 5天之4級TCP	中斷治療。
胃腸(結腸炎)	
2級	延遲治療直至等級 ≤ 1 或基線為止。
3級或4級	中斷治療。
肺(肺炎)	
1級	可繼續治療並密切臨床隨訪
2級	延遲治療直至消退至等級 ≤ 1 為止。若在2週內未消退則中斷治療。
3級或4級	中斷治療。
肝(AST/ALT或膽紅素)	
2級ALT或膽紅素	延遲治療直至消退至等級 ≤ 1 為止。
3級ALT或膽紅素	若ALT $\leq 8 \times \text{ULN}$ 或膽紅素 $\leq 5 \times \text{ULN}$ ：延遲治療。在消退至等級 ≤ 1 時再次開始。降低MCS110 1劑量水平。 若ALT $> 8 \times \text{ULN}$ 或膽紅素 $> 5 \times \text{ULN}$ ：中斷治療。
4級AST/ALT或膽紅素或2級膽紅素及2級AST或ALT	中斷治療。
CK升高	

毒性	劑量調整規則*
3-4級	監測CK-MB同功酶、肌鈣蛋白(I或T)及肌酸酐。 ● 若CK-MB及肌鈣蛋白(I或T)正常，肌酸酐$\leq 1.5 \times$基線且患者無症狀，則繼續治療。 ● 若CK-MB及肌鈣蛋白(I或T)異常或肌酸酐($> 1.5 \times$基線且$> \text{ULN}$)或患者有症狀，則延遲治療並根據當地準則探索升高CK之備選病因(例如肌炎及橫紋肌溶解)。 在CK-MB、肌鈣蛋白(I或T)及肌酸酐回復至1級或基線後，再次開始治療。降低MCS110 1劑量水平。
腎(肌酸酐)	
2級或3級	延遲治療直至消退至等級 ≤ 1 或基線為止。
4級	中斷治療。
內分泌	
2級或3級	延遲治療直至 ≤ 1 級為止。
4級	中斷治療或在充分替代治療後與Novartis討論再次開始。
眼(眼色素層炎)	
2級	延遲治療直至消退至 ≤ 1 級為止。
3級或4級	中斷治療。
眶週水腫	
2級	延遲治療直至消退至 ≤ 1 級為止。降低MCS110 1劑量水平。
3級	中斷治療。
皮膚(疹)	
2級	若持續 > 7 天則延遲治療。在消退至等級 ≤ 1 時再次開始。
3級	延遲治療直至消退至 ≤ 1 級為止。降低MCS110 1劑量水平。若AE復發，則中斷治療。
4級	中斷治療。

毒性	劑量調整規則*
心臟(心肌炎/心包炎)	
2級	延遲治療直至 $\leq$ 1級為止。若復發，則中斷治療。
持續> 6天之3級 或4級	中斷治療。

實例2

在Ib期部分後，若新PK、PD及安全性資料指示，MCS110之單一劑量投藥策略適當，則可在研究之II期部分中實踐單一劑量投藥策略。在此研究之Ib期部分期間獲得之PK資料將與來自其他MCS110臨床研究之PK資料組合以評價相對於基於體重之投藥之單一劑量投藥，且可鑑別用於此研究之II期部分之均一劑量。

實例3

來自TCGA資料庫之Rnaseq資料顯示M2巨噬細胞之代用品標記CD163在藉由最高PD1表現程度定義之患者群體內之高表現程度。對各種腫瘤類型實施分析以測定CD163及PD1在各種腫瘤類型中之表現。使用來自TCGA資料庫及內部資料庫之在各種癌症(包括三陰性乳癌(TNBC)、皮膚、卵巢、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、肺癌、腎細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤及鼻咽癌(NPC))中之RNAseq，觀察與CD163相關之PD-1之表現程度。圖a藉由將PD-1表現自高至低分選來顯示PD-1表現程度與CD163相關之聯繫。結果顯示，高PD-1表現通常與高CD163含量密切相關。

實例4

M-CSF抗體H-RX1 (具有包括SEQ ID NO: 1中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 2中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)與PD-1 BAP049-純系-E抗體分子(具有包括SEQ ID NO: 11中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 12中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)

分子)組合投與已經歷標準照護療法之患有晚期三陰性乳癌(TNBC)之患者。腫瘤反應係根據實體腫瘤中之反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) v1.1局部測定(Therasse 等人, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16及經修訂RECIST導則(1.1版)(Eisenhauer 等人 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247。

實例5

M-CSF抗體H-RX1 (具有包括SEQ ID NO: 1中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 2中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)與PD-1 BAP049-純系-E抗體分子(具有包括SEQ ID NO: 11中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 12中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體分子)組合投與患有胰臟癌之患者。腫瘤反應將根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1局部測定(Therasse 等人, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16及經修訂RECIST導則(1.1版)(Eisenhauer 等人 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247。

實例6

M-CSF抗體H-RX1 (具有包括SEQ ID NO: 1中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 2中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)與PD-1 BAP049-純系-E抗體分子(具有包括SEQ ID NO: 11中所述胺基酸之

重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 12中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體分子)組合投與患有子宮內膜癌之患者。腫瘤反應將根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1局部測定(Therasse等人, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16及經修訂RECIST導則(1.1版) (Eisenhauer 等人 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247。

實例7

M-CSF抗體H-RX1 (具有包括SEQ ID NO: 1中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 2中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)與PD-1純系E 抗體分子(具有包括SEQ ID NO: 11中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 12中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體分子)組合投與已經歷標準照護且抵抗PD-1或PD-L1療法之患有黑色素瘤之患者。腫瘤反應將根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1局部測定(Therasse等人, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16及經修訂RECIST導則(1.1版) (Eisenhauer 等人 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247。

實例8

M-CSF抗體H-RX1 (具有包括SEQ ID NO: 1中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 2中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)與PD-1 BAP049-純系-E抗體分子(具有包括SEQ ID NO: 11中所述胺基酸之

重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 12中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體分子)組合投與已經歷標準照護療法且對PD-1或PD-L1療法難治或抵抗之患有晚期三陰性乳癌(TNBC)之患者。腫瘤反應係根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1局部測定(Therasse等人, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16及經修訂RECIST導則(1.1版)(Eisenhauer 等人 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247。

實例9

M-CSF抗體H-RX1 (具有包括SEQ ID NO: 2中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 4中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體)與PD-1 BAP049-純系-E抗體分子(具有包括SEQ ID NO: 37中所述胺基酸之重鏈可變區及包括SEQ ID NO: 47中所述胺基酸之輕鏈可變區之抗體分子)組合投與患有非小細胞肺癌及鱗狀細胞肺癌中之任一者或二者之患者。腫瘤反應將根據實體腫瘤中之反應評估準則(RECIST) v1.1局部測定(Therasse等人, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16); New Guidelines to Evaluate the Response in Solid Tumors, Journal of National Cancer Institute, 第92卷; 205-16及經修訂RECIST導則(1.1版)(Eisenhauer 等人 2009) European Journal of Cancer; 45:228-247。

本文所提及之所有出版物、專利申請案、專利及其他參考文獻之全部內容皆以引用方式併入本文中。根據本說明書及圖式以及申請專利範圍, 本發明之其他特徵、目的及優勢將變得顯而易見。

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 瑞士商諾華公司(NOVARTIS AG)

<120> 用於治療癌症之新穎組合

<140> 105124178

<141> 2016-07-29

<150> 62/352,637

<151> 2016-06-21

<150> 62/198,384

<151> 2015-07-29

<160> 48

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 448

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<221> source

<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 1

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

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

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

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

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

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

Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

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

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
 130 135 140
 Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
 145 150 155 160
 Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
 165 170 175
 Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
 180 185 190
 Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
 195 200 205
 Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr
 210 215 220
 His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
 225 230 235 240
 Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
 245 250 255
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
 260 265 270
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 275 280 285
 Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
 290 295 300
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 305 310 315 320
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
 325 330 335
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 340 345 350
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 355 360 365
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 370 375 380
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
 385 390 395 400

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

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 2
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 2
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Phe Leu Ser Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser
20 25 30

Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Asp Gln Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210

<210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 3
Ser Asp Tyr Ala Trp Asn
1 5

<210> 4
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 4
Tyr Ile Ser Tyr Ser Gly Ser Thr Ser Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 5
Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 6
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 6
Gln Ala Ser Gln Ser Ile Gly Thr Ser Ile His
1 5 10

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 7
Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 8
Gln Gln Ile Asn Ser Trp Pro Thr Thr
1 5

<210> 9
<211> 467
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 9
Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly
1 5 10 15

Val His Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
20 25 30

Pro Ser Gln Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Asp Tyr Ser Ile
35 40 45

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

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

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn
 85 90 95
 Gln Phe Ser Leu Gln Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
 100 105 110
 Tyr Tyr Cys Ala Ser Phe Asp Tyr Ala His Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 115 120 125
 Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 130 135 140
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 145 150 155 160
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 165 170 175
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 180 185 190
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 195 200 205
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 210 215 220
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys
 225 230 235 240
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 245 250 255
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 260 265 270
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 275 280 285
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 290 295 300
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr
 305 310 315 320
 Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 325 330 335
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 340 345 350

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
355 360 365

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
370 375 380

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
385 390 395 400

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
405 410 415

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
420 425 430

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
435 440 445

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
450 455 460

Pro Gly Lys
465

<210> 10
<211> 234
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 10
Met Val Ser Thr Pro Gln Phe Leu Val Phe Leu Leu Phe Trp Ile Pro
1 5 10 15

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

Val Thr Pro Gly Glu Lys Val Thr Phe Thr Cys Gln Ala Ser Gln Ser
35 40 45

Ile Gly Thr Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Thr Asp Gln Ala Pro
50 55 60

Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser
65 70 75 80

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
85 90 95

Ser Val Glu Ala Glu Asp Ala Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Gln Ile Asn
100 105 110

Ser Trp Pro Thr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
115 120 125

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
130 135 140

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
145 150 155 160

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
165 170 175

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
180 185 190

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
195 200 205

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
210 215 220

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230

<210> 11
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 11
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 12
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 13
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 13
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 14
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 14
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 15
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 15
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 16
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 16
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 17
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 17
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 18
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 18
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 19
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 19
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

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

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

Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser
165 170 175

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
225 230 235 240

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
245 250 255

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
275 280 285

Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
290 295 300

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
305 310 315 320

Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
325 330 335

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 20
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 21
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 21
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 22
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 22
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 23
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 23
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 24
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

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

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

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

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

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
 100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 25
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

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

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
 20 25 30

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

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

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

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

C198425SEQBX20210309C.docx

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 355 360 365

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 370 375 380

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
385 390 395 400

Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu
 405 410 415

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
 435 440

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 26
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 27
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 27
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 28
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 28
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 29
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

<400> 29
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 30
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成多肽」

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

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

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

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

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 31
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 31
Met Ala Trp Val Trp Thr Leu Pro Phe Leu Met Ala Ala Ala Gln Ser
1 5 10 15

Val Gln Ala

<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 32
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 33
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

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

Val Gln Ala

<210> 34
<211> 20
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 34
Met Ser Val Leu Thr Gln Val Leu Ala Leu Leu Leu Trp Leu Thr
1 5 10 15

Gly Thr Arg Cys
20

<210> 35
<211> 327
<212> PRT
<213> 智人

<400> 35
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80

Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110

Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140

Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205

Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285

Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320

Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 36
<211> 107
<212> PRT
<213> 智人

<400> 36
Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
1 5 10 15

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

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

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
50 55 60

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

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
85 90 95

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
100 105

<210> 37
<211> 326
<212> PRT
<213> 智人

<400> 37
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50	55	60
Leu 65	Ser Ser Val Val Thr 70	Val Pro Ser Ser Ser 75
	Leu Gly Thr Lys Thr 80	
Tyr	Thr Cys Asn 85	Val Asp His Lys Pro Ser 90
	Asn Thr Lys Val Asp 95	Lys
Arg	Val Glu Ser 100	Lys Tyr Gly Pro Pro 105
	Cys Pro Pro Cys Pro 110	Ala Pro
Glu	Phe Leu Gly Gly Pro Ser 120	Phe Leu Phe Pro Pro 125
	Lys Pro Lys	
Asp	Thr Leu Met Ile Ser 135	Arg Thr Pro Glu Val Thr 140
	Cys Val Val Val	
Asp	Val Ser Gln Glu Asp 150	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp 160
Gly	Val Glu Val His 165	Asn Ala Lys Thr Lys 170
	Pro Arg Glu Glu Gln Phe 175	
Asn	Ser Thr Tyr 180	Arg Val Val Ser Val 185
	Leu Thr Val Leu His Gln Asp 190	
Trp	Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys 200	Cys Lys Val Ser Asn 205
	Lys Gly Leu	
Pro	Ser Ser Ile Glu Lys Thr 215	Ile Ser Lys Ala Lys 220
	Gly Gln Pro Arg	
Glu	Pro Gln Val Tyr Thr 230	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys 240
Asn	Gln Val Ser Leu 245	Thr Cys Leu Val Lys 250
	Gly Phe Tyr Pro Ser Asp 255	
Ile	Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly 265	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys 270
Thr	Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser 280	Asp Gly Ser Phe Phe 285
	Leu Tyr Ser	
Arg	Leu Thr Val Asp Lys Ser 295	Arg Trp Gln Glu Gly 300
	Asn Val Phe Ser	
Cys	Ser Val Met His Glu 310	Ala Leu His Asn His 315
	Tyr Thr Gln Lys Ser 320	

Leu Ser Leu Ser Leu Gly
325

<210> 38
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 38
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225					230						235				240
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr
			245						250					255	
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn
			260					265					270		
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe
		275					280					285			
Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn
	290					295					300				
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr
305					310					315					320
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys						
			325						330						
<210> 39															
<211> 330															
<212> PRT															
<213> 智人															
<400> 39															
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
	50					55					60				
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75					80
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85						90					95	
Arg	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100					105					110		
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
		115					120					125			
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
	130					135					140				

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 40
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 40
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Ala Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 41
<211> 330
<212> PRT
<213> 智人

<400> 41
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

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

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 42
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 42
Arg Phe Arg Asp Asn Thr Pro Asn
1 5

<210> 43
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

<400> 43
Arg Phe Arg Asp Asn Thr Ala Asn
1 5

<210> 44
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> source
<223> /註=「人工序列之說明：合成肽」

申請專利範圍

1. 一種醫藥組合，其包含：

i) 能結合至人類程式化死亡-1 (PD-1)之經分離抗體分子，其包含：

重鏈可變區(VH)，其包括SEQ ID NO: 21之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 22之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 23之VHCDR3胺基酸序列；及

輕鏈可變區(VL)，其包括SEQ ID NO: 26之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 27之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 28之VLCDR3胺基酸序列；及

ii) 能結合至巨噬細胞群落刺激因子1 (M-CSF)之經分離抗體分子，其包含：

重鏈可變區(VH)，其包括SEQ ID NO: 3之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 4之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO:5之VHCDR3胺基酸序列；及

輕鏈可變區(VL)，其包括SEQ ID NO: 6之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO:7之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 8之VLCDR3胺基酸序列。

2. 如請求項1之醫藥組合，其中

(i) 該能結合至人類程式化死亡-1 (PD-1)之經分離抗體分子具有SEQ ID NO: 25之重鏈(HC)序列及SEQ ID NO: 30之輕鏈(LC)序列；及

(ii) 該能結合至巨噬細胞群落刺激因子1 (M-CSF)之經分離抗體分子具有SEQ ID NO: 1之HC序列及SEQ ID NO: 2之LC序列。

3. 如請求項1或2之醫藥組合，其中該PD-1抗體分子及該M-CSF抗

體分子係在分開的組合物中或一起存在於單一組合物中。

4. 如請求項1或2之醫藥組合，其用作藥物，其中該PD-1抗體分子及該M-CSF抗體分子係同時獨立投與或在時間間隔內分開投與。
5. 如請求項4之醫藥組合，其中時間間隔容許組合配偶體具有活性。
6. 一種如請求項1至5中任一項之醫藥組合之用途，其用於製造治療癌症之藥劑，其中該癌症為選自由三陰性乳癌(TNBC)、皮膚癌、卵巢癌、黑色素瘤、胰臟癌、神經膠母細胞瘤(GBM)、肺癌、腎細胞癌、彌漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、間皮瘤、子宮內膜癌及鼻咽癌(NPC)組成之群，或該癌症為已對PD-1或PD-L1療法具抗性或難治之癌症。
7. 如請求項6之用途，其中該癌症為三陰性乳癌。
8. 如請求項6之用途，其中該癌症為卵巢癌。
9. 如請求項6之用途，其中該癌症為黑色素瘤。
10. 如請求項6之用途，其中該癌症為胰臟癌。
11. 如請求項6之用途，其中該癌症為已對PD-1或PD-L1療法具抗性或難治之癌症。
12. 如請求項11之用途，其中該癌症係TNBC。
13. 如請求項11之用途，其中該癌症係黑色素瘤。
14. 如請求項6至13中任一項之用途，其中該PD-1抗體分子及該M-CSF抗體係同時或依序投與。
15. 如請求項6至13中任一項之用途，其中該藥劑係與化學治療劑併用。
16. 一種醫藥組合物，其包含如請求項1至3中任一項之組合及醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑。

圖式

患者轉錄體資料

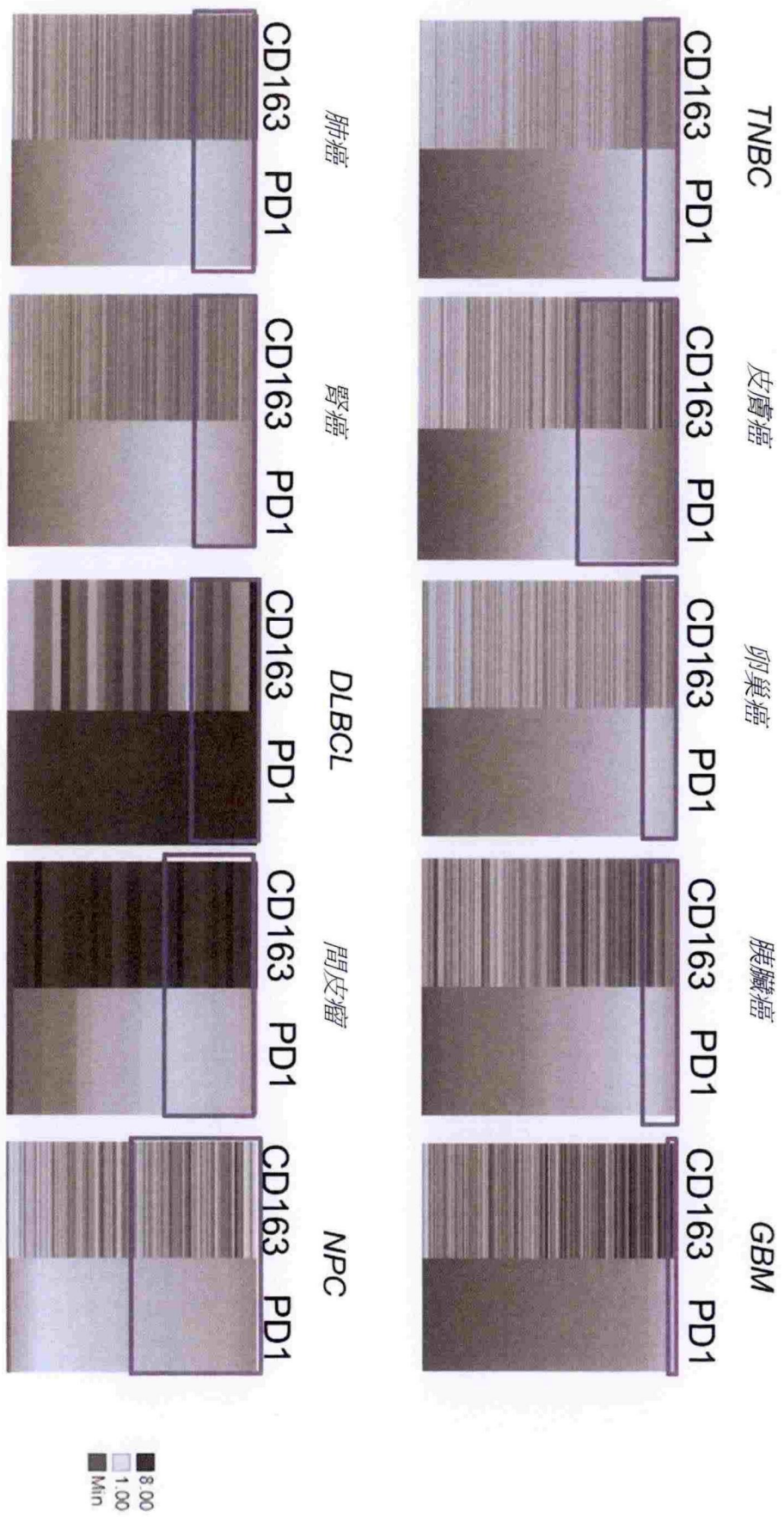


圖 1