(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201343178 A

(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102108775 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61P15/08 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/13 美國 61/610,128
2012/05/31 美國 61/653,598
2012/07/18 美國 61/672,987

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：伯納斯康尼 克雷多 BERNASCONI, CORRADO (CH)；玻雷格 大衛 BOLLAG, DAVID (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：3 共 64 頁

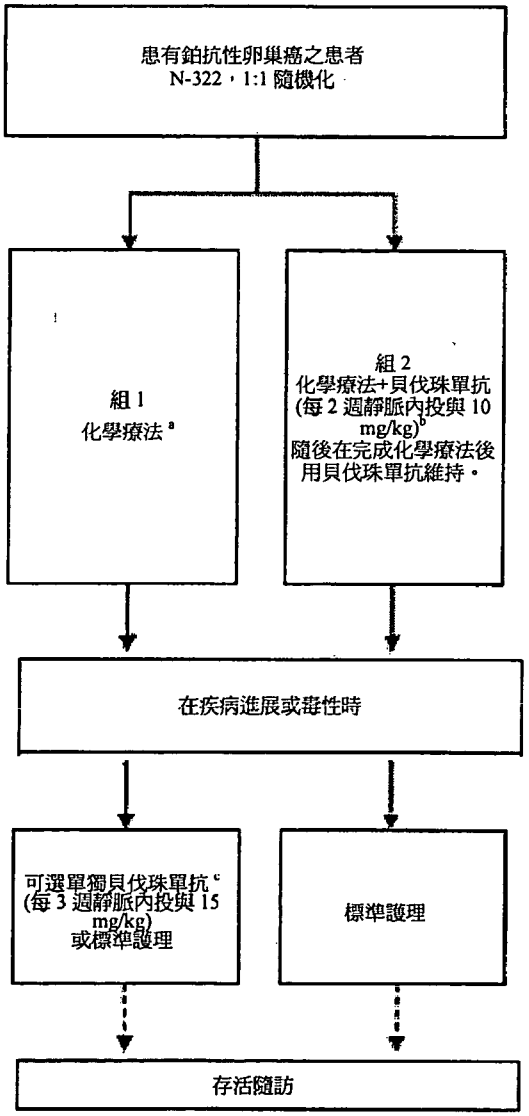
(54)名稱

用於治療卵巢癌之組合療法

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

(57)摘要

本發明係關於治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，該方法包括投與該患者有效量之抗-VEGF 抗體及化學治療劑。



a.選擇紫杉醇、托泊替康或 PLD (Caeytx)
b.若選擇托泊替康且在每 3 週時間表之第 1 天至第 5 天以 1.25 mg/m² 之劑量投與，則使用每 3 週 15 mg/kg 替代
c.參照章節 6.1.3 Treatment at disease progression only

圖 1

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201343178 A

(43)公開日： 中華民國 102 (2013) 年 11 月 01 日

(21)申請案號：102108775 (22)申請日： 中華民國 102 (2013) 年 03 月 12 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *A61P15/08 (2006.01)*
A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/03/13 美國 61/610,128
2012/05/31 美國 61/653,598
2012/07/18 美國 61/672,987

(71)申請人：赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)
瑞士

(72)發明人：伯納斯康尼 克雷多 BERNASCONI, CORRADO (CH)；玻雷格 大衛 BOLLAG, DAVID (CH)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：47 項 圖式數：3 共 64 頁

(54)名稱

用於治療卵巢癌之組合療法

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

(57)摘要

本發明係關於治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，該方法包括投與該患者有效量之抗-VEGF 抗體及化學治療劑。

201343178

發明摘要

※ 申請案號：102108775

※ 申請日：102 3 12

※IPC 分類：A61K 39/395 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療卵巢癌之組合療法

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

【中文】

本發明係關於治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，該方法包括投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑。

【英文】

This invention concerns methods of treating a patient diagnosed with a platinum-resistant ovarian cancer comprising administering to said patient an effective amount of an anti-VEGF antibody and a chemotherapeutic.

【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】

用於治療卵巢癌之組合療法

COMBINATION THERAPY FOR THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

【技術領域】

本發明概言之係關於使用抗-VEGF抗體來治療疾病及病理學病狀。更具體而言，本發明係關於使用抗-VEGF抗體與一或多種其他抗腫瘤治療劑之組合治療易患或經診斷患有卵巢癌之人類患者。

【先前技術】

在歐洲，上皮卵巢癌連同原發性腹膜癌及輸卵管癌係女性癌症相關之死亡之第五最常見原因，其亦係死亡率最高之婦科惡性腫瘤(BRAY F等人，*Ovarian cancer in Europe: Cross-sectional trends in incidence and mortality in 28 countries*, 1953-2000. Int J Cancer 113,977-90 (2005)；National Comprehensive Cancer Network, *Clinical Practice Guidelines in Oncology*: Ovarian cancer，第1卷(2008) http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf. (2008))。儘管卵巢癌之治療有改善，但OS增加卻不大(Chan,J.K.等人，*Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years*, Obstet. Gynecol. 108, 521-528 (2006)；Engel,J.等人，*Moderate progress for ovarian cancer in the last 20 years: prolongation of survival, but no improvement in the cure rate*, Eur. J Cancer 38, 2435-2445 (2002))，且因此，死亡率仍較高。此部分地係由於卵巢癌時常直至其進展至晚期才能確診。卵巢癌被視爲是化學反應性腫瘤，其中當與首次減積手術

(primary cytoreductive surgery)結合時對全身性化學療法之初始反應率超過80% (Bookman,M.A. *Developmental chemotherapy and management of recurrent ovarian cancer*. J. Clin. Oncol. 21, 149s-167s (2003))。儘管如此，但超過50%經診斷患有上皮卵巢癌之女性最終因其疾病而死亡(Harries,M.及Gore,M. *Part I: chemotherapy for epithelial ovarian cancer-treatment at first diagnosis*. Lancet Oncol. 3, 529-536 (2002))。在過去15年內公佈之大部分試驗報導患有晚期疾病之患者PFS之中位數介於16個月至23個月範圍內，而中位數OS介於31個月與65個月之間(國際卵巢癌協作組(International Collaborative Ovarian Neoplasm Group). *Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial*. Lancet 360, 505-515 (2002)；Armstrong,D.K.等人，*Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N. Engl. J. Med. 354, 34-43 (2006)；McGuire,W.P.等人，*Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer*. N. Engl. J. Med. 334, 1-6 (1996)；Muggia,F.M.等人，*Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study*. J. Clin. Oncol. 18, 106-115 (2000)；Piccart,M.J.等人，*Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results*. J. Natl. Cancer Inst. 92, 699-708 (2000))。

大部分利用一線化學療法達成CR之患者最終會發展成復發性疾病。該等患者細分爲鉑敏感性群或鉑抗性群。在鉑敏感性患者中，在

中止初始含鉑化學療法後6個月以上發生疾病復發。鑒於在實施二次基於鉑之治療之該等患者中觀察到之臨床上有意義之反應，故通常使用基於鉑之療法來再治療該等患者。目前，對在完成初始基於鉑之化學療法6個月內疾病復發之鉑抗性患者尚無最佳治療策略。儘管已實施多種可行治療，但在此環境下未顯示延長之存活，且ORR通常小於20%。由於抗性疾病無法治癒，故該等患者之治療目標包括症狀之緩和、延長存活及生活品質之提高。

因此，鉑抗性係治療方案需要改良之重大臨床問題。具體而言，貝伐珠單抗(bevacizumab) (Avastin®) (靶向促血管新生血管內皮生長因子(VEGF)之單株抗體)擁有顯著治療潛力。

【發明內容】

本發明涵蓋治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，其包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，其中該患者接受過兩種或更少種先前抗癌方案，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該治療延長該患者無進展存活時間之中位數。在一實施例中，鉑抗性卵巢癌係上皮卵巢癌(EOC)、輸卵管癌(FTC)或原發性腹膜癌(PPC)。在另一實施例中，患者對於先前鉑治療非爲難治性的及/或患有根據RECIST 1.0可量測之疾病或根據GCIG準則CA-125可評價之疾病。在又一實施例中，患者具有0至2之ECOG體能狀態及至少12週之預期壽命。

本發明涵蓋治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，如上文所述，該方法包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，其中該化學治療劑係選自由紫杉醇、托泊替康(topotecan)或聚乙二醇化多柔比星脂質體(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)組成之群。在又一實施例中，有效量之該紫杉醇係每4週在第1天、第8天、第15天及第22天以80 mg/m2經1小時靜脈內輸注投與。

在上文所述方法之另一實施例中，有效量之該托泊替康係每4週在第1天、第8天及第15天以4 mg/m2經30分鐘靜脈內輸注投與。在上文所述方法之替代實施例中，有效量之該托泊替康係每3週在第1天至第5天以1.25 mg/m2經30分鐘靜脈內輸注投與。

在上文所述方法之另一實施例中，有效量之該PLD係每4週僅在第1天以40 mg/m2經1 mg/min靜脈內輸注投與，此後經1小時輸注。

在上文所述本發明中，其涵蓋治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，該方法包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，該抗-VEGF抗體可結合A4.6.1抗原決定子。在又一實施例中，抗-VEGF抗體係貝伐珠單抗。在再一實施例中，抗-VEGF抗體包含可變重鏈(VH)及可變輕鏈(VL)，其中該VH具有SEQ ID NO:2之胺基酸序列且該VL具有SEQ ID NO:1之胺基酸序列。

在上文所述本發明中，其涵蓋治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，該方法包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，有效量之該抗-VEGF抗體係每2週靜脈內投與10 mg/kg且有效量之該抗-VEGF抗體係首先經90分鐘靜脈內投與，隨後經60分鐘輸注且然後經30分鐘輸注。在又一實施例中，有效量之該抗-VEGF抗體係每3週靜脈內投與15 mg/kg，其中抗-VEGF抗體係首先經90分鐘靜脈內投與，隨後經60分鐘輸注且然後經30分鐘輸注。

在上文所述本發明中，在第一個循環時首先將抗-VEGF抗體投與該患者且然後在該化學治療劑之前或之後實施該抗-VEGF抗體之後續投與。在另一實施例中，抗-VEGF抗體與該化學治療劑並行地投與。

在上文所述本發明中，其涵蓋治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之方法，如上文所述，該方法包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，無進展存活時間之中位數可延長約3個月，其中危害比(HR)等於

0.48。在另一實施例中，與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，無進展存活時間之中位數可延長至少3個月或更久，其中危害比(HR)等於0.48。在另一實施例中，與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，無進展存活時間之中位數可延長至少3個月或更久，其中危害比(HR)係約0.32至約0.57。在另一實施例中，與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，無進展存活時間之中位數可延長約3個月，其中危害比(HR)係約0.32至約0.57。在上文所述方法之又一實施例中，該化學治療劑係紫杉醇且與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該患者無進展存活時間之中位數可延長至少6個月或更久，其中危害比(HR)係約0.46。在上文所述方法之又一實施例中，該化學治療劑係聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)，且與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該患者無進展存活時間之中位數可延長至少2個月或更久，其中危害比係約0.57。在上文所述方法之又一實施例中，該化學治療劑係托泊替康且與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該患者無進展存活時間之中位數可延長至少3個月或更久，其中危害比(HR)係約0.32。在上文所述方法之又一實施例中，患者小於65歲。在上文所述方法之又一實施例中，患者等於或大於65歲。在上文所述方法之一實施例中，患者具有小於3個月之無鉑時段(PFI)。在上文所述方法之替代實施例中，患者具有3個月至6個月之PFI。在上文所述方法之一實施例中，患者患有腹部腹水。在上文所述方法之替代實施例中，患者未有腹部腹水。

在上文所述方法之又一實施例中，與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該治療進一步提高該患者之客觀反應率(ORR)。在一實施例中，與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，ORR提高至至少1.5倍或至少2倍。在又一實施例中，與接受

單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，ORR提高至約30.9%。在上文所述方法之另一實施例中，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，ORR提高至至少1.5倍，該化學治療劑係紫杉醇或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)。在上文所述方法之另一實施例中，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，ORR提高至至少2倍，該化學治療劑係托泊替康。

本發明亦涵蓋套組，其包含基本上可結合抗原決定子A4.6.1之抗-VEGF抗體、化學治療劑及具有治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之說明書之包裝插頁或標籤，該等說明書包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，其中該患者接受過兩個或更少個先前抗癌方案，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該治療延長該患者無進展存活時間之中位數。在上文所述套組之一實施例中，鉑抗性卵巢癌係上皮卵巢癌(EOC)、輸卵管癌(FTC)或原發性腹膜癌(PPC)。在上文所述套組之另一實施例中，抗-VEGF抗體係貝伐珠單抗且該化學治療劑係選自由紫杉醇、托泊替康或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)組成之群。

本發明進一步涵蓋推廣投與基本上可結合抗原決定子A4.6.1之抗-VEGF抗體及化學治療劑來治療患者之鉑抗性卵巢癌之方法，其中該推廣係藉由書面材料來達成。在所述推廣方法之一實施例中，抗-VEGF抗體係貝伐珠單抗，且該化學治療劑係選自由紫杉醇、托泊替康或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)組成之群。在所述推廣方法之另一實施例中，書面材料係該抗-VEGF抗體與該化學治療劑之市售調配物所附之包裝插頁或標籤。

【圖式簡單說明】

圖1顯示如實例1中詳細揭示之兩組III期研究設計治療順序。在該兩個組1及2中，可選擇化學治療劑紫杉醇、托泊替康或PLD。在組

S

2中，對於貝伐珠單抗而言，若選擇化學治療劑托泊替康且在第1天至第5/每3週時間表以1.25 mg/m2之劑量投與，則替代劑量係每3週15 mg/kg。

圖2顯示自III期AURELIA試驗得到之無進展存活期(PFS)結果之患者分層分析，該III期AURELIA試驗基於不同風險因素將患者細分爲子群並比較在哪個患者子群中貝伐珠單抗及化學療法組合治療與單獨化學療法治療相比獲得更佳之PFS結果。CT =化學療法；BEV + CT =貝伐珠單抗+化學療法；HR =未調整之危害比；PFI =無鉑時段，以月量測，其中總計8名患者之資訊缺失。

圖3顯示最佳總反應率(ORR)之彙總，如藉由雙側卡方檢定量測並進行Schouten校正，當在該兩個治療組單獨化學療法(CT) (如在每一情形下以灰色點狀條形顯示)與貝伐珠單抗與化學療法之組合(BEV + CT) (如在每一情形下以灰色條形顯示)之間進行量測時，比較經量測爲RECIST及/或CA-125反應者、單獨RECIST反應者及單獨CA-125反應者之患者之百分比。N顯示每一測試組中之患者數。

【實施方式】

定義

「抗血管新生劑」或「血管新生抑制劑」係指直接地或間接地抑制血管新生、血小管新生或不合意之血管通透性的小分子量物質、多核苷酸、多肽、經分離蛋白質、重組蛋白質、抗體或其偶聯物或融合蛋白。應瞭解，抗血管新生劑包括彼等結合血管新生因子或其受體並阻斷其血管新生活性之藥劑。舉例而言，如在整篇說明書中所定義或業內已知，抗血管新生劑係血管新生劑之抗體或其他拮抗劑，例如(但不限於) VEGF-A之抗體或VEGF-A受體(例如，KDR受體或Flt-1受體)之抗體、VEGF陷阱(VEGF-trap)、抗-PDGFR抑制劑(例如Gleevec™ (甲磺酸伊馬替尼(Imatinib Mesylate))。抗血管新生劑亦包

括天然血管新生抑制劑，例如血管抑制素、內皮抑制素等。例如，參見Klagsbrun及D'Amore，Annu. Rev. Physiol., 53:217-39 (1991)；Streit及Detmar，Oncogene, 22:3172-3179 (2003) (例如，表3列示惡性黑色素瘤之抗血管新生療法)；Ferrara及Alitalo，Nature Medicine 5:1359-1364 (1999)；Tonini等人，Oncogene, 22:6549-6556 (2003) (例如，表2列示已知抗血管新生因子)；及Int. J. Clin. Oncol., 8:200-206 (2003) (例如，表1列示在臨床試驗中使用之抗血管新生劑)。

本文術語「抗體」係在最廣泛意義上使用且涵蓋多種抗體結構，包括(但不限於)單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如，雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展示期望抗原結合活性即可。

術語「腹水」或腹部腹水係指在腹部中已累積過量之流體。在卵巢癌存在下，腹水液通常含有自由漂移癌細胞，其在癌性生長中破裂。與彼等不具有腹部腹水之患者相比，腹部腹水之存在通常指示更多症狀性疾病及更差之結果。

術語「貝伐珠單抗」係指按照Presta等人(1997) Cancer Res. 57:4593-4599產生之重組人類化抗-VEGF單株抗體，亦稱爲「rhuMAb VEGF」或「AVASTIN®」。其包含突變人類IgG1框架區及來自阻斷人類VEGF與其受體之結合之鼠類抗-人類VEGF單株抗體A.4.6.1之抗原結合互補決定區。貝伐珠單抗之胺基酸序列之約93% (包括大多數框架區)係源自人類IgGl，且該序列之約7%係源自鼠類抗體A4.6.1。貝伐珠單抗與融合瘤ATCC HB 10709所產生之單株抗-VEGF抗體A4.6.1可結合相同抗原決定子。

「CA-125」意指癌症抗原125或碳水化合物抗原125係臨床上經批准用於跟蹤對治療之反應及在治療後預測預後之血液測試。其尤其可用於檢測卵巢癌之復發。儘管其被認爲是最佳卵巢癌之標記，但其在其他癌症(包括子宮內膜癌、輸卵管癌、肺癌、乳癌及胃腸癌)中亦

S

可能會升高。

術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物之典型特徵在於細胞生長失調之生理學病狀。該定義包括良性及惡性癌症以及休眠腫瘤或微轉移。癌症之實例包括(但不限於)癌、淋巴瘤、胚細胞瘤、肉瘤及白血病。該等癌症之更具體實例包括(但不限於)卵巢癌，包括上皮卵巢癌(EOC)、輸卵管癌(FTC)或原發性腹膜癌(PPC)或鉑抗性卵巢癌。其他癌症包括(例如)乳癌、鱗狀細胞癌、肺癌(包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀癌)、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌(gastric cancer或stomach cancer) (包括胃腸癌)、胰臟癌、膠質胚細胞瘤、子宮頸癌、肝癌、膀胱癌、肝瘤、結腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌(kidney cancer或renal cancer)、肝癌、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌及各種類型之頭頸癌、以及B細胞淋巴瘤(包括低度/濾泡性非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma) (NHL)；小淋巴細胞性(SL) NHL；中度/濾泡性NHL；中度彌漫性NHL；高度免疫性胚細胞NHL；高度淋巴性胚細胞NHL；高度小無核裂細胞NHL；巨瘤症(bulky disease) NHL；外套細胞淋巴瘤；AIDS相關淋巴瘤；及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's Macroglobulinemia))；慢性淋巴細胞性白血病(CLL)；急性淋巴胚細胞白血病(ALL)；髮樣細胞白血病(Hairy cell leukemia)；慢性髓胚細胞性白血病；及移植後淋巴組織增殖性病症(PTLD)、以及與斑痣性錯構瘤病有關之異常血管增殖、水腫(例如與腦瘤有關之水腫)及Meigs氏症候群(Meigs' syndrome)。

「化學治療劑」係用於治療癌症之化合物。「化學治療劑」之實例包括可用於治療癌症之化合物。化學治療劑之實例包括(例如)紫杉醇或托泊替康或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)。化學治療劑之其他實例包括烷基化劑，例如塞替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯

胺；磺酸烷基酯，例如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶類，例如苯替派(benzodopa)、卡波醌(carboquone)、米多帕(meturedopa)及烏瑞替派(uredopa)；伸乙基亞胺類及甲基嘧胺類，包括六甲嘧胺、三伸乙基嘧胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫化磷醯胺及三羥甲基嘧胺；乙醯生合成物(acetogenin) (尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))；喜樹鹼(camptothecin)；苔藓蟲素(bryostatin)；卡利他汀(callystatin)；CC-1065 (包括其阿多來新(adozelesin)、卡折來新(carzelesin)及比折來新(bizelesin)合成類似物)；念珠藻素(cryptophycin) (尤其念珠藻素1及念珠藻素8)；尾海兔素(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin) (包括合成類似物KW-2189及CB1-TM1)；艾榴素(eleutherobin)；水鬼蕉鹼(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿素(spongistatin)；氮芥(nitrogen mustard)，例如氯芥苯丁酸(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌莫司汀(estramustine)、依弗醯胺(ifosfamide)、雙氯乙基甲胺(mechlorethamine)、鹽酸氧氮芥(mechlorethamine oxide hydrochloride)、黴法蘭(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、潑尼莫司汀(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥；亞硝基脲，例如卡莫司汀(carmustine)、氯脲菌素(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimnustine)；抗生素，例如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素γ1I及卡奇黴素ωI1 (例如，參見Agnew, Chem. Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，包括達內黴素A；雙膦酸鹽類，例如氯膦酸鹽(clodronate)；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新製癌菌素發色團(neocarzinostatin chromophore)及相關色蛋白烯二炔抗

S

生素發色團)、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、安麯黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素C (cactinomycin)、卡拉黴素(carabicin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素D (dactinomycin)、柔紅黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-側氧基-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN®多柔比星(包括嗎啉基-多柔比星、氰基嗎啉基-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星及脫氧多柔比星)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、伊達比星(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin) (例如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、波弗黴素(porfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈佐黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)、佐柔比星(zorubicin)；抗代謝物，例如胺甲喋呤(methotrexate)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，例如二甲葉酸(denopterin)、胺甲喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、三甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，例如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，例如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-硫唑脲嘧啶(6-azauridine)、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二脫氧尿苷(dideoxyuridine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷(floxuridine)；雄激素，例如卡普睾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、環硫雄醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)、睾內酯(testolactone)；抗腎上腺素，例如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司

坦(trilostane)；葉酸補充劑，例如亞葉酸；乙醯葡醛酸內酯(aceglatone)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吖啶(amsacrine)；雌二醇-氮芥苯丁酸複合物(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吖醌(diaziquone)；依氟鳥胺酸(eflornithine)；依利乙銨(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎵；羥基脲；香菇多糖；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，例如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍腙(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；尼群克林(nitraerine)；噴托他丁(pentostatin)；蛋胺氮芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醌(losoxantrone)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；2-乙基醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK®多糖複合物(JHS Natural Products, Eugene, Oreg.)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西佐喃(sizofuran)；鍺螺胺(spirogermanium)；細格孢氮雜酸(tenuazonic acid)；三亞胺醌(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；新月毒素(trichothecene)(尤其T-2毒素、疣皰菌素A(verrucarin A)、桿孢菌素(roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露莫司汀(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；格斯托辛(gacytosine)；阿糖胞苷(arabinoside)(「Ara-C」)；環磷醯胺；塞替派；類紫杉醇，例如TAXOL®紫杉醇(Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、ABRAXANE®無克列莫佛(Cremophor)之白蛋白改造之紫杉醇奈米粒子調配物(American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.)及TAXOTERE®多西他賽(Rhone-Poulenc Rorer, Antony, France)；氯芥苯丁酸；GEMZAR®吉西

S

他濱(gemcitabine)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；胺甲喋呤；鉑類似物，例如順鉑(cisplatin)、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine)；鉑；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；依弗醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE®長春瑞濱(vinorelbine)；諾肖林(novantrone)；替尼泊苷(teniposide)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺蝶呤(aminopterin)；希羅達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；伊立替康(irinotecan) (Camptosar, CPT-11) (包括伊立替康與5-FU及甲醯四氫葉酸(leucovorin)之治療方案)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(difluoromethylornithine) (DMFO)；類視色素，例如視黃酸；卡培他濱(capecitabine)；考布他汀(combretastatin)；甲醯四氫葉酸(LV)；奧沙利鉑，包括奧沙利鉑治療方案(FOLFOX)；拉帕替尼(lapatinib) (Tykerb®)；減少細胞增殖之PKC-α抑制劑、Raf抑制劑、H-Ras抑制劑、EGFR抑制劑(例如，埃羅替尼(erlotinib) (Tarceva®))及VEGF-A抑制劑及上文任一者之醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物。

術語「並行地」在本文中用以指兩種或更多種治療劑之投與，其中至少部分投與在時間上重疊。因此，並行地投與包括在中斷投與一或多種藥劑後繼續投與一或多種其他藥劑之給藥方案。

術語「有效量」係指有效治療哺乳動物之疾病或病症之藥物的量。在癌症之情形下，藥物之治療有效量可減少癌細胞數量；縮減腫瘤大小；抑制(即，在一定程度上減緩且較佳終止)癌細胞滲入周圍器官中；抑制(即，在一定程度上減緩且較佳終止)腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕一或多種與該病症有關之症狀。在此意義上，藥物可阻止現存癌細胞生長及/或殺死現存癌細胞，其可具有細胞生長抑制性及/或細胞毒性。對於癌症療法而言，活體內功效可(例如)藉由評價存活期持續時間、無進展存活期

(PFS)持續時間、反應率(RR)、反應持續時間及/或生活品質來量測。

「抗原決定子A4.6.1」係指由抗-VEGF抗體貝伐珠單抗(AVASTIN®)識別之抗原決定子(參見Muller Y等人，Structure 1998年9月15日，6:1153-1167)。在本發明之某些實施例中，抗-VEGF抗體包括(但不限於)與融合瘤ATCC HB 10709所產生之單株抗-VEGF抗體A4.6.1可結合相同抗原決定子之單株抗體；按照Presta等人，(1997) Cancer Res. 57:4593-4599產生之重組人類化抗-VEGF單株抗體。

「人類抗體」係胺基酸序列對應於由人類或人類細胞產生或源自利用人類抗體譜或其他人類抗體編碼序列之非人類來源之抗體之胺基酸序列者。此人類抗體之定義明確排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。

「人類化」抗體係指包含來自非人類HVR之胺基酸殘基及來自人類FR之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人類化抗體將包含實質上全部的至少一個、且通常兩個可變結構域，其中全部的或實質上全部的HVR (例如，CDR)對應於非人類抗體之彼等，且全部的或實質上全部的FR對應於人類抗體之彼等。人類化抗體視情況可包含源自人類抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體(例如，非人類抗體)之「人類化形式」係指已經歷人類化之抗體。

本文所用術語「高可變區」或「HVR」係指抗體可變結構域中序列具有高可變性及/或可形成結構上經界定之環(「高可變環」)之區域中之每一者。通常，天然四鏈抗體包含6個HVR；3個在VH中(H1、H2、H3)且三個在VL中(L1、L2、L3)。HVR通常包含來自高可變環及/或來自「互補決定區」 (CDR)之胺基酸殘基，後者具有最高序列可變性及/或參與抗原識別。例示性高可變環出現在胺基酸殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)處(Chothia及Lesk，J. Mol. Biol. 196:901-917 (1987).)。例示性CDR

(CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3、CDR-H1、CDR-H2及CDR-H3)出現在胺基酸殘基24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35B (H1)、50-65 (H2) 及 95-102 (H3) 處 (Kabat 等人，Sequences of Proteins of Immunological Interest，第5版，Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991).)。除VH中之CDR1以外，CDR通常包含形成高可變環之胺基酸殘基。CDR亦包含「特異性決定殘基」或「SDR」，其係接觸抗原之殘基。SDR係包含於CDR中稱爲縮略-CDR或a-CDR的區中。例示性a-CDR (a-CDR-L1、a-CDR-L2、a-CDR-L3、a-CDR-H1、a-CDR-H2及a-CDR-H3)出現在胺基酸殘基31-34 (L1)、50-55 (L2)、89-96 (L3)、31-35B (H1)、50-58 (H2)及95-102 (H3) 處 (參見 Almagro 及 Fransson，Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008).)。除非另有說明，否則HVR殘基及可變結構域中之其他殘基(例如，FR殘基)在本文中係按照Kabat等人進行編號，見上文。

「個體」或「受試者」係哺乳動物。哺乳動物包括(但不限於)馴化動物(例如，母牛、綿羊、貓、狗及馬)、靈長類(例如，人類及非人類靈長類動物，例如猴)、兔及齧齒動物(例如，小鼠及大鼠)。在某些實施例中，個體或受試者係人類。

對於本發明方法而言，術語「指導」受試者意指藉由任何方式(但較佳以書面形式，例如以包裝插頁或其他書面推廣材料形式)提供適用療法、藥療法、治療、治療方案及諸如此類之用法說明。

術語「靜脈內輸注」係指經大於約5分鐘、較佳約30分鐘至90分鐘時間段將藥物引入動物或人類受試者之靜脈中，但根據本發明，靜脈內輸注或者投與10小時或更短。

術語「靜脈濃注」或「靜脈推注」係指將藥物投與動物或人類之靜脈中以使生命體在約15分鐘或更短、較佳5分鐘或更短內接受藥物。

「經分離」抗體係已與其自然環境之組份分離之抗體。在一些實施例中，係將抗體純化至大於95%或99%純度，如藉由(例如)電泳(例如，SDS-PAGE、等電集聚(IEF)、毛細管電泳)或層析(例如，離子交換或反相HPLC)所測定。關於評價抗體純度之方法之綜述，例如參見Flatman等人，J. Chromatogr. B 848:79-87 (2007)。

「維持」劑量在本文中係指在治療階段期間或之後投與受試者之治療劑之一或多種劑量。通常，維持劑量係以隔開的治療間隔投與，例如約每週、約每2週、約每3週或約每4週。

所謂「維持療法」意指以降低疾病復發或進展之可能性爲目的而給予之治療方案。維持療法可提供任意長時間，包括長達受試者壽命之長時間段。維持療法可在初始療法後提供，或與初始療法或其他療法聯合提供。用於維持療法之劑量可變化且可包括比用於其他類型療法之劑量降低之劑量。亦參見本文中之「維持」。

術語「推銷」在本文中用以描述產品(例如，藥物)之推廣、銷售或流通。推銷尤其包括包裝、推廣及出於產品商業化目的而進行之任何商業活動。

「轉移」或「轉移性」意指癌症自其原發位點向體內其他位置擴散。癌細胞可自原發腫瘤脫離，滲透至淋巴管及血管中，在血流中循環並在體內其他地方之正常組織中在遠處病灶中(轉移)生長。轉移可爲局部轉移或遠處轉移。轉移係一個連續過程，視腫瘤細胞而定，自原發腫瘤脫離，在血流中行進並停在遠處位點。在新位點，細胞建立血液供應並可生長形成威脅生命之團塊。腫瘤細胞內之刺激及抑制分子路徑均調控該行爲，且遠處位點處腫瘤細胞與宿主細胞之間之相互作用亦非常重要。

「單一療法」意指在治療階段期間僅包括用於治療癌症或腫瘤之單一治療劑的治療方案。使用VEGF特異性拮抗劑之單一療法意指

S

在治療階段期間在不存在其他抗癌療法時投與VEGF特異性拮抗劑。

本文所用術語「單株抗體」係指自實質上同源抗體群體獲得之抗體，即，除(例如)含有天然存在之突變或在製造單株抗體製劑期間產生之可能變體抗體以外，包含該群體之個別抗體相同及/或可結合相同抗原決定子，該等變體通常係以較小量存在。與通常包括針對不同決定簇(抗原決定子)之不同抗體的多株抗體製劑相比，單株抗體製劑之每一單株抗體係針對抗原上之單一決定簇。因此，修飾語「單株」指示自實質上同源抗體群體獲得之抗體之特徵，且不應視爲需要藉助任一具體方法產生抗體。舉例而言，欲根據本發明使用之單株抗體可藉由多種技術來製備，包括(但不限於)融合瘤法、重組DNA法、噬菌體展示法及利用含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分之基因轉殖動物之方法，本文闡述用於製備單株抗體之該等方法及其他例示性方法。

術語「醫藥調配物」係指呈容許其中所含活性成份之生物活性有效之形式且不含其他對投與調配物之受試者具有不可接受之毒性之組份的製劑。

「醫藥上可接受之載劑」係指醫藥調配物中除活性成份以外之成份，其對受試者無毒性。醫藥上可接受之載劑包括(但不限於)緩衝劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

「鉑抗性」意指在自完成最少四(4)個鉑療法循環小於六(6)個月內卵巢癌疾病進展。日期係自鉑療法最後一次投與之劑量計算。

術語「無鉑時段」 (PFI)意指自完成基於鉑之療法起逝去的時間。一般而言，無鉑時段越長，對再治療之反應越高。

對於本發明方法而言，術語「推廣」意指藉由任何方式(包括書面形式，例如以包裝插頁形式)提供、推廣、銷售或描述一種特定藥物、藥物組合或治療形式。本發明中之推廣係指推廣適應症(例如乳

癌治療)治療劑(例如VEGF拮抗劑，例如，抗-VEGF抗體或化學治療劑)，其中該推廣由食品與藥品管理局(Food and Drug Administration)(FDA)授權，因爲其已展示可在受試者群體中達成統計學顯著之治療功效及可接受之安全性。

「無進展存活期(PFS)」係指自治療(或隨機化)至第一疾病進展或死亡之時間。舉例而言，該時間係自開始治療或自最初診斷起受試者保持生存且癌症無復發之時間，例如，界定時間段，例如約1個月、約2個月、約3個月、約4個月、約5個月、約6個月、約7個月、約8個月、約9個月、約1年、約2年、約3年等。在本發明之一態樣中，PFS可藉由實體瘤之反應評估準則(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (RECIST)來評價。

受試者「群體」係指患有癌症之受試者群組，例如在臨床試驗中或如在FDA批准用於特定適應症(例如乳癌療法)後由腫瘤學家認定。

所謂「受試者」意指哺乳動物，包括(但不限於)人類或非人類哺乳動物，例如牛科動物、馬科動物、犬科動物、綿羊科動物或貓科動物。較佳地，受試者係人類。患者在本文中亦爲受試者。

「存活期」係指受試者保持生存，且包括無進展存活期(PFS)及總體存活期(OS)。存活期可藉由Kaplan-Meier方法來估計，且利用分層對數等級檢定來計算存活期之任何差異。

「總體存活期」係指自開始治療或最初診斷起受試者保持生存達界定時間段，例如，約1年、約2年、約3年、約4年、約5年、約10年等。在先於本發明之研究中，用於存活期分析之事件係任一原因之死亡。

「總反應率」或「客觀反應率」 (ORR) —在最小量時間內經歷癌症大小(或血癌之量)降低之人之百分比；ORR係完全反應率與部分

S

反應率之總和。

「延長存活」或「增加存活之可能性」意指相對於未經治療之受試者(即相對於未經VEGF抗體治療之受試者)或相對於對照治療方案(例如僅經化學治療劑(例如彼等用於卵巢癌標準護理者，例如，紫杉醇、托泊替康或PLD)治療)增加經治療之受試者之PFS及/或OS。在開始治療或最初診斷後至少約1個月、約2個月、約4個月、約6個月、約9個月、或至少約1年、或至少約2年、或至少約3年、或至少約4年、或至少約5年、或至少約10年等時間內監測存活。

危害比(HR)係事件率之統計學定義。出於本發明目的，危害比定義爲表示在任一特定時間點時實驗組之事件概率除以對照組之事件概率。無進展存活期分析中之「危害比」係兩條無進展存活期曲線之差異概括，其表示在隨訪期中與對照相比治療後死亡風險之降低。

本文所用「治療」(及其語法變化形式，例如「治療(treat)」或「治療(treating)」)係指試圖改變所治療個體之自然過程的臨床幹預，且可出於預防目的或在臨床病理學過程期間實施。治療之合意效果包括(但不限於)防止疾病發生或復發、減輕症狀、減弱疾病之任何直接或間接病理結果、防止轉移、降低疾病進展速率、改善或緩和疾病狀態及緩解或改良預後。在一些實施例中，本發明之抗體用於延緩疾病發展或減慢疾病進程。

術語「可變區」或「可變結構域」係指抗體結合至抗原所涉及之抗體重鏈或輕鏈之結構域。天然抗體之重鏈及輕鏈之可變結構域(分別爲VH及VL)通常具有類似結構，其中每一結構域包含4個保守框架區(FR)及3個高可變區(HVR)(例如，參見Kindt等人，Kuby Immunology，第6版，W.H. Freeman and Co.，第91頁(2007).)。單一VH或VL結構域可足以提供抗原結合特異性。此外，可使用VH或VL結構域來分離結合特定抗原之抗體與結合抗原之抗體以分別篩選互補

VL或VH結構域之文庫。例如，參見Portolano等人，J. Immunol. 150:880-887 (1993)；Clarkson等人，Nature 352:624-628 (1991)。

術語「VEGF」或「VEGF-A」用以指165-胺基酸人類血管內皮細胞生長因子及相關121-、145-、189-及206-胺基酸人類血管內皮細胞生長因子以及其天然存在之等位形式及經處理形式，如(例如) Leung等人Science, 246:1306 (1989)及Houck等人 Mol. Endocrin., 5:1806 (1991)所述。VEGF-A係包括VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D、VEGF-E、VEGF-F及PlGF在內之基因家族的一部分。VEGF-A主要結合兩種高親和力受體酪胺酸激酶VEGFR-1 (Flt-1)及VEGFR-2 (Flk-1/KDR)，後者係VEGF-A之血管內皮細胞促有絲分裂信號之主要遞質。另外，跨膜蛋白-1已經鑒定爲結合肝素之VEGF-A同種型的受體，且可能在血管發生中起作用。術語「VEGF」或「VEGF-A」亦指來自諸如小鼠、大鼠或靈長類動物等非人類物種的VEGF。有時，來自特定物種之VEGF由諸如hVEGF(人類VEGF)或mVEGF(鼠類VEGF)等術語來指代。通常，VEGF係指人類VEGF。術語「VEGF」亦用以指包含165-胺基酸人類血管內皮細胞生長因子之胺基酸8至109或1至109之多肽的截短形式或片段。在本申請案中，該等VEGF形式中任一種之指示物可藉由例如「VEGF (8-109)」、「VEGF (1-109)」或「VEGF165」來識別。「截短」天然VEGF之胺基酸位置係如天然VEGF序列中所示進行編號。舉例而言，截短天然VEGF中之胺基酸位置17 (甲硫胺酸)亦爲天然VEGF中之位置17 (甲硫胺酸)。截短天然VEGF對KDR及Flt-1受體之結合親和力與天然VEGF相當。

「抗-VEGF抗體」係以足夠親和力及特異性結合VEGF之抗體。所選抗體通常對VEGF具有結合親和力，例如，該抗體可以100 nM-1 pM之Kd值結合hVEGF。舉例而言，可藉由基於表面電漿共振之分析(例如闡述於PCT申請公開案第WO2005/012359號中之BIAcore分析)；

S

酶聯免疫吸附分析(ELISA)；及競爭性分析(例如RIA's)來測定抗體親和力。在某些實施例中，本發明抗-VEGF抗體可在涉及VEGF活性之疾病或病狀之靶向及幹預中用作治療劑。同樣，可對抗體實施其他生物活性分析，以(例如)評估其作爲治療劑之效力。該等分析爲業內已知，且取決於抗體之靶抗原及既定用途。實例包括HUVEC抑制分析；腫瘤細胞生長抑制分析(例如，如WO 89/06692中所述)；抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及補體調介之細胞毒性(CDC)分析(美國專利第5,500,362號)；及拮抗活性或造血作用分析(參見WO 95/27062)。抗-VEGF抗體通常並不結合諸如VEGF-B或VEGF-C等其他VEGF同源物，亦不結合諸如PlGF、PDGF或bFGF等其他生長因子。

「VEGF拮抗劑」係指能夠中和、阻斷、抑制、消除、降低或干擾VEGF活性(包括結合一或多種VEGF受體)之分子。VEGF拮抗劑包括抗-VEGF抗體及其抗原結合片段、特異性結合VEGF由此隔絕其與一或多種受體之結合的受體分子及衍生物、抗-VEGF受體抗體及諸如VEGFR酪胺酸激酶之小分子抑制劑等VEGF受體拮抗劑。

「嵌合VEGF受體蛋白質」係具有源自至少兩種不同蛋白質之胺基酸序列的VEGF受體分子，其中至少一種蛋白質係VEGF受體蛋白質。在某些實施例中，嵌合VEGF受體蛋白質能夠結合VEGF並抑制VEGF之生物活性。

嵌合及人類化抗體

在某些實施例中，本文提供之抗體係嵌合抗體。某些嵌合抗體闡述於(例如)美國專利第4,816,567號中；及Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))。在一實例中，嵌合抗體包含非人類可變區(例如，源自小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類(例如猴)之可變區)及人類恆定區。在又一實例中，嵌合抗體係「種類轉換」抗體，其中該種類或子類已自親本抗體之種類或子類變化。嵌合

抗體包括其抗原結合片段。

在某些實施例中，嵌合抗體係人類化抗體。通常，非人類抗體經人類化以減少對人類之免疫原性，同時保持親本非人類抗體之特異性及親和力。通常，人類化抗體包含一或多個可變結構域，其中HVR (例如，CDR) (或其部分)係源自非人類抗體，且FR (或其部分)源自人類抗體序列。人類化抗體視情況將亦包含人類恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人類化抗體中之一些FR殘基經來自非人類抗體(例如，產生HVR殘基之抗體)之相應殘基取代(例如)以修復或改良抗體特異性或親和力。

人類化抗體及其製備方法係綜述於(例如) Almagro及Fransson，Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008)中，且進一步闡述於(例如)下列中：Riechmann等人，Nature 332:323-329 (1988)；Queen等人，Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 86:10029-10033 (1989)；美國專利第5,821,337號、第7,527,791號、第6,982,321號及第7,087,409號；Kashmiri等人，Methods 36:25-34 (2005) (闡述SDR (a-CDR)接枝)；Padlan, Mol. Immunol. 28:489-498 (1991) (闡述「表面重修」)；Dall'Acqua等人，Methods 36:43-60 (2005) (闡述「FR重排」)；及Osbourn等人，Methods 36:61-68 (2005)及Klimka等人，Br. J. Cancer, 83:252-260 (2000) (闡述FR重排之「導向選擇」方法)。

用於人類化之人類框架區包括(但不限於)：使用「最佳擬合」方法選擇之框架區(例如，參見Sims等人J. Immunol. 151:2296 (1993))；源自輕鏈或重鏈可變區之特定子群之人類抗體之共有序列之框架區(例如，參見Carter等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992)；及Presta等人，J. Immunol., 151:2623 (1993))；人類成熟(體細胞突變)框架區或人類生殖系框架區(例如，參見Almagro及Fransson，Front. Biosci. 13:1619-1633 (2008))；及源自篩選FR文庫之

S

框架區(例如，參見Baca等人，J. Biol. Chem. 272:10678-10684 (1997)及Rosok等人，J. Biol. Chem. 271:22611-22618 (1996))。

人類抗體

在某些實施例中，本文提供之抗體係人類抗體。可使用多種業內已知技術來產生人類抗體。人類抗體通常闡述於van Dijk及van de Winkel，Curr. Opin. Pharmacol. 5: 368-74 (2001)及Lonberg, Curr. Opin. Immunol. 20:450-459 (2008)中。

人類抗體可藉由將免疫原投與經修飾以產生對抗原刺激有反應之完整人類抗體或具有人類可變區之完整抗體之基因轉殖動物來製備。該等動物通常含有人類免疫球蛋白基因座之全部或一部分，該等人類免疫球蛋白基因座替代內源性免疫球蛋白基因座，或其係存在於染色體外或隨機地結合至動物染色體中。在該等基因轉殖小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常不活化。關於自基因轉殖動物獲得人類抗體之方法之綜述參見Lonberg, Nat. Biotech. 23:1117-1125 (2005)。例如，亦參見闡述XENOMOUSETM技術之美國專利第6,075,181號及第6,150,584號；闡述HUMAB®技術之美國專利第5,770,429號；闡述K-M MOUSE®技術之美國專利第7,041,870號及闡述VELOCIMOUSE®技術之美國專利申請公開案第US 2007/0061900號)。可藉由(例如)與不同人類恆定區組合來進一步修飾來自該等動物產生之完整抗體之人類可變區。

人類抗體亦可藉由基於融合瘤之方法來製備。已闡述用於產生人類單株抗體之人類骨髓瘤及小鼠-人類異源骨髓瘤細胞系。(例如，參見Kozbor J. Immunol., 133: 3001 (1984)；Brodeur等人，Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications，第51頁至第63頁(Marcel Dekker公司，New York, 1987)；及Boerner等人，J. Immunol., 147: 86 (1991).)。經由人類B-細胞融合瘤技術產生之人類抗體亦闡述

於Li等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 103:3557-3562 (2006)中。其他方法包括彼等(例如)美國專利第7,189,826號(闡述自融合瘤細胞系產生單株人類IgM抗體)及Ni, Xiandai Mianyixue, 26(4):265-268 (2006)(闡述人類-人類融合瘤)中所闡述者。人類融合瘤技術(Trioma技術)亦闡述於Vollmers及Brandlein，Histology and Histopathology, 20(3):927-937 (2005) 及 Vollmers 及 Brandlein，Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, 27(3):185-91 (2005)中。

人類抗體亦可藉由分離選自來源於人類之噬菌體展示文庫之Fv選殖可變結構域序列來產生。然後可將該等可變結構域序列與期望人類恆定結構域組合。下文闡述自抗體文庫選擇人類抗體之技術。

來源於文庫之抗體

可藉由篩選具有期望活性之抗體之組合文庫來分離本發明抗體。舉例而言，業內已知多種用於產生噬菌體展示文庫及篩選該等具有期望結合特性之抗體之文庫的方法。該等方法綜述於(例如)Hoogenboom等人，Methods in Molecular Biology 178:1-37 (O'Brien等人編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2001)中且進一步闡述於(例如)下列中：McCafferty等人，Nature 348:552-554；Clackson等人，Nature 352: 624-628 (1991)；Marks等人，J. Mol. Biol. 222: 581-597 (1992)；Marks及Bradbury，Methods in Molecular Biology 248:161-175 (Lo編輯，Human Press, Totowa, NJ, 2003)；Sidhu等人，J. Mol. Biol. 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人，Mol. Biol. 340(5): 1073-1093 (2004)；Fellouse, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 101(34): 12467-12472 (2004)；及Lee等人，J. Immunol. Methods 284(1-2): 119-132(2004)。

在某些噬菌體展示方法中，VH及VL基因譜係藉由聚合酶鏈反應(PCR)單獨選殖並隨機地重組於噬菌體文庫中，然後可從該噬菌體文庫中篩選抗原結合噬菌體，如Winter等人，Ann. Rev. Immunol., 12:

433-455 (1994)中所述。噬菌體通常以單鏈Fv (scFv)片段或以Fab片段展示抗體片段。來自免疫來源之文庫向免疫原提供高親和力抗體而無需建構融合瘤。或者，可選殖天然譜(例如，自人類)以向多種無任何免疫作用之非自身抗原以及自身抗原提供單一來源之抗體，如Griffiths等人，EMBO J, 12: 725-734 (1993)所述。最後，亦可以合成方式製備天然文庫，藉由選殖來自幹細胞之未重排V-基因節段並使用含有無規序列之PCR引子來編碼高度可變CDR3區並實現活體外重排，如Hoogenboom及Winter，J. Mol. Biol., 227: 381-388 (1992)所述。闡述人類抗體噬菌體文庫之專利申請案包括(例如)：美國專利第5,750,373號及美國專利申請案第2005/0079574號、第2005/0119455號、第2005/0266000號、第2007/0117126號、第2007/0160598號、第2007/0237764號、第2007/0292936號及第2009/0002360號。

自人類抗體文庫分離之抗體或抗體片段視爲本文人類抗體或人類抗體片段。

抗-VEGF抗體及拮抗劑

擬用於製備VEGF抗體之VEGF抗原可爲例如$VEGF_{165}$分子以及VEGF之其他同種型或其含有期望抗原決定子之片段。在一實施例中，期望抗原決定子係由貝伐珠單抗識別之抗原決定子，貝伐珠單抗與融合瘤ATCC HB 10709所產生之單株抗-VEGF抗體A4.6.1可結合相同抗原決定子(稱爲本文所定義之「抗原決定子A.4.6.1」)。熟習此項技術者將易知可用於產生本發明抗-VEGF抗體之其他形式VEGF。

人類VEGF係藉由以下獲得：首先使用牛科動物VEGF cDNA作爲雜交探針篩選製備自人類細胞之cDNA文庫。Leung等人(1989) *Science*, 246:1306。由此識別之一種cDNA編碼與牛科動物VEGF具有95%以上同源性之165-胺基酸蛋白質；該165-胺基酸蛋白質通常稱爲人類VEGF (hVEGF)或$VEGF_{165}$。人類VEGF之促有絲分裂活性係藉由

在哺乳動物宿主細胞中表現人類VEGF cDNA來證實。藉由經人類VEGF cDNA轉染之細胞調節之培養基促進毛細血管內皮細胞增殖，而對照細胞則未如此。Leung等人(1989) Science，見上文。進一步努力經由重組DNA技術選殖及表現VEGF。(例如，參見Ferrara, Laboratory Investigation 72:615-618 (1995)及其中所引用之參考文獻)。

VEGF在各種組織中以自選擇性RNA剪接產生之多種同源二聚體形式(每個單體121個、145個、165個、189個及206個胺基酸)表現。$VEGF_{121}$係不結合肝素之可溶性絲裂原；較長形式之VEGF結合肝素且親和力逐漸增高。肝素結合形式之VEGF可藉由纖溶酶在羧基末端裂解以釋放可擴散形式之VEGF。纖溶酶裂解後所識別之羧基末端肽之胺基酸序列爲Arg_{110}-Ala_{111}。與完整$VEGF_{165}$同源二聚體相比，以同源二聚體形式分離之胺基末端「核心」蛋白質VEGF (1-110)以類似親和力結合中和單株抗體(例如稱爲4.6.1及3.2E3.1.1之抗體)及可溶性VEGF受體形式。

最近亦識別出數種與VEGF結構相關之分子，包括胎盤生長因子(PIGF)、VEGF-B、VEGF-C、VEGF-D及VEGF-E。Ferrara及Davis-Smyth (1987) Endocr. Rev.，見上文；Ogawa等人，J. Biological Chem. 273:31273-31281 (1998)；Meyer等人，EMBO J., 18:363-374 (1999)。受體酪胺酸激酶Flt-4 (VEGFR-3)已經鑒定爲VEGF-C及VEGF-D之受體。Joukov等人，EMBO. J. 15:1751 (1996)；Lee等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93:1988-1992(1996)；Achen等人，(1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95:548-553。已顯示VEGF-C與淋巴血管新生之調控有關。Jeltsch等人，Science 276:1423-1425 (1997)。

已識別出兩種VEGF受體：Flt-1 (亦稱爲VEGFR-1)及KDR (亦稱爲VEGFR-2)。Shibuya等人，(1990) Oncogene 8:519-527；de Vries等

S

人，(1992) Science 255:989-991；Terman等人，(1992) Biochem. Biophys. Res. Commun. 187:1579-1586。已顯示跨膜蛋白-1爲選擇性VEGF受體，其能夠與結合肝素之VEGF同種型結合(Soker等人，(1998) Cell 92:735-45)。

可用於本發明方法中之抗-VEGF抗體包括以足夠親和力及特異性結合VEGF且可降低或抑制VEGF之生物活性之任何抗體或其抗原結合片段。抗-VEGF抗體通常並不結合諸如VEGF-B或VEGF-C等其他VEGF同源物，亦不結合諸如PlGF、PDGF或bFGF等其他生長因子。

在本發明之某些實施例中，抗-VEGF抗體包括(但不限於)與融合瘤ATCC HB 10709所產生之單株抗-VEGF抗體A4.6.1可結合相同抗原決定子之單株抗體；按照Presta等人，(1997) Cancer Res. 57:4593-4599產生之重組人類化抗-VEGF單株抗體。在一實施例中，抗-VEGF抗體係「貝伐珠單抗(BV)」，亦稱爲「rhuMAb VEGF」或「AVASTIN®」。其包含突變人類IgG1框架區及來自阻斷人類VEGF與其受體之結合之鼠類抗-hVEGF單株抗體A.4.6.1之抗原結合互補決定區。包括大部分框架區在內之約93%之貝伐珠單抗胺基酸序列係源自人類IgG1，而約7%之該序列係源自鼠類抗體A4.6.1。

貝伐珠單抗(AVASTIN®)係經FDA批准之第一種抗-血管新生療法，且已批准用於治療轉移性結腸直腸癌(一線及二線治療，與基於靜脈內5-FU之化學療法組合)、晚期非鱗非小細胞肺癌(NSCLC) (不可切除、局部晚期、復發性或轉移性NSCLC之一線治療，與卡鉑及紫杉醇組合)及轉移性HER2-陰性乳癌(先前未經治療之轉移性HER2陰性乳癌，與紫杉醇組合)。

貝伐珠單抗及其他人類化抗-VEGF抗體進一步闡述於2005年2月26日頒佈之美國專利第6,884,879號中。其他抗體包括G6或B20系列抗體(例如，G6-31、B20-4.1)，如PCT公開案第WO2005/012359號、PCT

公開案第WO2005/044853號及美國專利申請案60/991,302中所闡述，該等專利申請案之內容明確地以引用方式併入本文中。其他抗體參見美國專利第7,060,269號；第6,582,959號；第6,703,020號；第6,054,297號；WO 98/45332；WO 96/30046；WO 94/10202；歐洲專利第0666868B1號；美國專利申請公開案第2006009360號；第20050186208號；第20030206899號；第20030190317號；第20030203409號及第20050112126號；及Popkov等人，Journal of Immunological Methods 288:149-164 (2004)。其他抗體包括彼等結合人類VEGF上之功能抗原決定子之抗體，該人類VEGF包含殘基F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、I191、K101、E103及C104，或者包含殘基F17、Y21、Q22、Y25、D63、I83及Q89。

在本發明之一實施例中，該抗-VEGF抗體具有包含以下胺基酸序列之輕鏈可變區：

DIQMTQSPSS LSASVGDRVT ITCSASQDIS NYLNWYQQKP GKAPKVLIYF TSSLHSGVPS RFSGSGSGTD FTLTISSLQP EDFATYYCQQ YSTVPWTFGQ GTKVEIKR。(SEQ ID No: 1)

及包含以下胺基酸序列之重鏈可變區：

EVQLVESGGG LVQPGGSLRL SCAASGYTFT NYGMNWVRQA PGKGLEWVGW INTYTGEPTY AADFKRRFTF SLDTSKSTAY LQMNSLRAED TAVYYCAKYP HYYGSSHWYF DVWGQGTLVT VSS (SEQ ID NO:2)。

按照PCT公開案第WO2005/012359號之圖7、圖24至圖26及圖34至圖35中的任一者，本發明「G6系列抗體」係源自G6抗體或G6衍生抗體序列之抗-VEGF抗體，該公開案之全部揭示內容明確地以引用方式併入本文中。亦參見PCT公開案第WO2005/044853號，其全部揭示內容明確地以引用方式併入本文中。在一實施例中，G6系列抗體結

合包含殘基F17、Y21、Q22、Y25、D63、I83及Q89之人類VEGF上之功能抗原決定子。

按照PCT公開案第WO2005/012359號之圖27至圖29中的任一者，本發明「B20系列抗體」源自B20抗體或B20衍生抗體序列之抗-VEGF抗體，該公開案之全部揭示內容明確地以引用方式併入本文中。亦參見PCT公開案第WO2005/044853號及美國專利申請案第60/991,302號，該等專利申請案之內容明確地以引用方式併入本文中。在一實施例中，B20系列抗體結合包含殘基F17、M18、D19、Y21、Y25、Q89、I91、K101、E103及C104之人類VEGF上之功能抗原決定子。

本發明之「功能抗原決定子」係指積極促進對抗體之結合之抗原胺基酸殘基。積極促進對抗體之結合之抗原殘基中之任一者發生突變(例如，野生型VEGF之丙胺酸突變或類似突變)將破壞對抗體之結合，使得抗體之相對親和力比(IC50突變體VEGF/IC50野生型VEGF)大於5 (參見WO2005/012359之實例2)。在一實施例中，相對親和力比係藉由溶液結合噬菌體展示ELISA來測定。簡言之，將96孔Maxisorp酶標板(NUNC)用存於PBS中之2 μg/ml濃度之擬測試Fab形式抗體在4℃下塗敷過夜，並用PBS、0.5% BSA及0.05% Tween20 (PBT)在室溫下阻斷2 h。將噬菌體展示hVEGF丙胺酸點突變體(殘基8-109形式)或野生型hVEGF (8-109)存於PBT中之連續稀釋物首先在塗敷有Fab之板上在室溫下培育15 min，並將板用PBS、0.05% Tween20 (PBST)洗滌。將結合之噬菌體用以1:5000稀釋於PBT中之抗-M13單株抗體辣根過氧化物酶(Amersham Pharmacia)偶聯物進行檢測，用3,3',5;5'-四甲基聯苯胺(TMB, Kirkegaard及Perry Labs, Gaithersburg, Md.)受質使其顯色約5 min，用1.0 M H_3PO_4中止，並用分光光度計在450 nm下讀數。IC50值之比(IC50, ala/IC50, wt)表示結合親和力之降低倍數(相對結合親和力)。

VEGF受體分子

兩種經充分表徵之VEGF受體係VEGFR1 (亦稱爲Flt-1)及VEGFR2 (對於鼠類同源物亦稱爲KDR及FLK-1)。各受體對各VEGF家族成員之特異性有差異，但VEGF-A結合Flt-1及KDR二者。Flt-I及KDR二者均屬於受體酪胺酸激酶(RTK)家族。RTK包含具有不同生物活性之跨膜受體大家族。已鑒定出至少十九(19)個明顯不同之RTK亞族。該受體酪胺酸激酶(RTK)家族包括對多種細胞類型之生長及分化極爲重要之受體(Yarden及Ullrich (1988) Ann. Rev. Biochem. 57:433-478；Ullrich及Schlessinger (1990) Cell 61:243-254)。RTK之固有功能在配體結合後激活，導致受體及多種細胞受質磷酸化及隨後多種細胞反應(Ullrich及Schlessinger (1990) Cell 61:203-212)。因此，受體酪胺酸激酶調介之信號轉導係由與特定生長因子(配體)之細胞外相互作用而啓動，通常隨後受體二聚化、固有蛋白質酪胺酸激酶活性受刺激及受體轉磷酸作用。由此產生用於細胞內信號轉導分子之結合位點並導致與一系列促進適當細胞反應之細胞質信號傳導分子形成複合物。(例如，細胞分裂、分化、代謝效應、細胞外微環境之變化)參見Schlessinger及Ullrich (1992) Neuron 9:1-20。在結構方面，Flt-1及KDR二者均具有七個免疫球蛋白樣結構域(在細胞外結構域中)、單跨膜區及間雜有激酶插入結構域之共有酪胺酸激酶序列。Matthews等人(1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:9026-9030；Terman等人(1991) Oncogene 6:1677-1683。細胞外結構域與結合VEGF有關，而細胞內結構域與信號轉導有關。

特異性結合VEGF之VEGF受體分子或其片段可用於本發明方法中以結合及隔絕VEGF蛋白質，由此阻止其信號傳導。在某些實施例中，該VEGF受體分子或其VEGF結合片段係可溶性形式，例如sFlt-1。可溶性形式之受體藉由結合VEGF、由此阻止VEGF與存於靶細胞

S

表面上之其天然受體之結合而對VEGF蛋白質之生物活性具有抑制效應。本發明亦包括VEGF受體融合蛋白，其實例在下文中予以闡述。

嵌合VEGF受體蛋白質係具有源自至少兩種不同蛋白質之胺基酸序列且能夠結合VEGF並抑制VEGF之生物活性的受體分子，其中至少一種蛋白質係VEGF受體蛋白質(例如，flt-1或KDR受體)。在某些實施例中，本發明之嵌合VEGF受體蛋白質由源自僅兩種不同VEGF受體分子之胺基酸序列組成；然而，包含來自flt-1及/或KDR受體之細胞外配體結合區之一個、兩個、三個、四個、五個、六個或全部七個Ig樣結構域之胺基酸序列可連接至來自其他不相關蛋白質之胺基酸序列(例如，免疫球蛋白序列)。熟習此項技術者將易知與Ig樣結構域組合之其他胺基酸序列。嵌合VEGF受體蛋白質之實例包括(例如)可溶性Flt-1/Fc、KDR/Fc或FLt-1/KDR/Fc(亦稱爲VEGF陷阱)。(例如，參見PCT申請公開案第WO97/44453號)。

本發明之可溶性VEGF受體蛋白質或嵌合VEGF受體蛋白質包括未經由跨膜結構域固定至細胞表面上之VEGF受體蛋白質。因此，包括嵌合受體蛋白質在內之可溶性形式之VEGF受體儘管能夠結合VEGF並使VEGF失活但不包含跨膜結構域，且因此通常不與表現該分子之細胞之細胞膜結合。

治療用途及組合物

本發明涵蓋抗血管新生療法，其爲新穎癌症治療策略，目的在於抑制提供營養物以支持腫瘤生長所需要之腫瘤血管發生。由於血管新生與原發腫瘤生長及轉移均有關，因此本發明所提供之抗血管新生治療能夠抑制原發位點處之贅生性腫瘤生長以及阻止繼發位點處之腫瘤轉移，由此容許其他治療劑攻擊腫瘤。

特定而言，本文提供治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之受試者之方法，其包含投與該受試者有效量之化學治療劑與抗-VEGF抗體組合

之治療方案。另外，受試者對卵巢癌先前治療不係難治性的且僅歷經兩種或更少種先前抗癌方案。化學療法與投與抗-VEGF抗體組合之治療方案延長受試者之無進展存活期(PFS)。

組合療法

本發明之特徵在於抗VEGF抗體與一或多種其他抗癌療法之組合之用途或組合物。抗癌療法之實例包括(但不限於)外科手術、放射療法(radiation therapy、radiotherapy)、生物療法、免疫療法、化學療法或該等療法之組合。另外，細胞毒性劑、抗血管新生劑及抗增殖劑可與抗VEGF抗體組合使用。

在任一方法及用途之某些態樣中，本發明藉由投與經診斷患有鉑抗性卵巢癌之受試者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑來治療乳癌。多種化學治療劑可用於本發明之組合治療方法及用途中。所涵蓋化學治療劑之實例性及非限制性列表在本文中提供於「定義」標題下或在本文中予以闡述。在一實施例中，化學治療劑係紫杉醇。在另一實施例中，化學治療劑係托泊替康。在又一實施例中，化學治療劑係聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)。

在一實例中，上文所涵蓋之組合治療涉及投與，該投與包括使用分開調配物或單一醫藥調配物之同時投與及以任一順序進行之連續投與，其中較佳地在一定時間段內兩種(或所有)活性劑可同時發揮其生物活性。該等化學治療劑之製備及給藥時間表可按照製造商說明書使用或由熟習此項技術者根據經驗確定。化學療法之製備及給藥時間表亦闡述於Chemotherapy Service Ed., M. C. Perry, Williams及Wilkins, Baltimore, Md. (1992)中。化學治療劑可在抗VEGF抗體投與之前或之後投與，或二者可同時給予。

在任一方法及用途之一些其他態樣中，可用於與本發明抗體之組合腫瘤療法中之其他治療劑包括與腫瘤生長有關之其他因子之拮抗

S

劑，該等因子係例如EGFR、ErbB3、ErbB4或TNF。有時，亦向受試者投與一或多種細胞因子可能有利。在一實施例中，該VEGF抗體係與生長抑制劑共投與。舉例而言，可首先投與生長抑制劑，隨後投與VEGF抗體。然而，亦涵蓋同時投與或首先投與VEGF抗體。生長抑制劑之適宜劑量係彼等目前使用之劑量，且可能由於生長抑制劑與抗-VEGF抗體之組合作用(協同作用)而降低。

本發明調配物亦可視需要含有一種以上用於所治療特定適應症之活性化合物，較佳爲彼等相互間不會產生不利影響之具有補充活性的化合物。舉例而言，在一種調配物中進一步提供結合EGFR、VEGF(例如結合VEGF上之不同抗原決定子或相同抗原決定子的抗體)、VEGFR或ErbB2 (例如，Herceptin®)之抗體可能係合意的。或者或另外，組合物可包含化學治療劑或細胞毒性劑。該等分子適宜以對欲達成目的有效的量以組合存在。

在任一方法及用途之某些態樣中，可用於與本發明抗體之組合癌症療法中之其他治療劑包括其他抗血管新生劑。已經識別出許多抗血管新生劑且爲業內所知，包括彼等由Carmeliet及Jain (2000)列示者。在一實施例中，本發明抗-VEGF抗體係與另一VEGF拮抗劑或VEGF受體拮抗劑組合使用，例如VEGF變體、可溶性VEGF受體片段、能夠阻斷VEGF或VEGFR之適配體、中和抗-VEGFR抗體、VEGFR酪胺酸激酶之低分子量抑制劑及其任一組合。或者或另外，兩種或更多種抗-VEGF抗體可共投與受試者。

對於預防或治療疾病而言，VEGF特異性拮抗劑之合適劑量可取決於：擬治療疾病之類型(如上文所定義)、疾病之嚴重程度及病程、投與VEGF特異性拮抗劑之目的係預防抑或治療、先前療法、受試者臨床病史及對VEGF特異性拮抗劑之反應以及主治醫師之決定。VEGF特異性拮抗劑係一次性地或經一系列治療適當地投與受試者。在組合

療法方案中，本發明之VEGF特異性拮抗劑及一或多種抗癌治療劑係以治療有效或協同作用量投與。本文所用之治療有效量係可降低或抑制如上文所述癌症之所共投與VEGF特異性拮抗劑與一或多種其他治療劑或所投與本發明組合物的量。治療協同作用量係以協同方式或顯著降低或消除特定疾病伴隨之病狀或症狀所需要之VEGF特異性拮抗劑及一或多種其他治療劑的量。

VEGF特異性拮抗劑及一或多種其他治療劑可同時或依序以足夠量投與足夠時間，以降低或消除腫瘤、休眠腫瘤或微轉移之發生或復發。VEGF特異性拮抗劑及一或多種其他治療劑可作爲維持療法投與以防止或降低腫瘤復發可能性。

熟習此項技術者應瞭解，化學治療劑或其他抗癌劑之合適劑量通常約等於臨床療法中早已使用之劑量，例如，在化學治療劑單獨或與其他化學治療劑組合投與之情況下。端視所治療病狀而定，有可能發生劑量改變。實施治療之醫師能夠確定個別受試者之合適劑量。

除上文治療方案外，亦可對受試者實施放射療法。

在任一方法、用途及組合物之某些實施例中，所投與VEGF抗體係完整裸抗體。然而，VEGF抗體可與細胞毒性劑偶聯。在任一方法及用途之某些實施例中，偶聯抗體及/或其所結合之抗原被細胞內在化，使得偶聯物殺死其所結合癌細胞之治療功效增強。在一實施例中，細胞毒性劑靶向癌細胞中之核酸或干擾癌細胞中之核酸。該等細胞毒性劑之實例包括類美登素、卡奇黴素、核糖核酸酶及DNA內切核酸酶。

本發明之特徵亦在於指導患有鉑抗性卵巢癌之人類受試者或護理人員之方法，其藉由指導其接受抗-VEGF抗體與化學治療劑及一或多種其他治療劑組合治療以延長無進展存活期、降低受試者癌症復發風險或提高受試者存活可能性來達成。在一些實施例中，該方法進一

S

步包含指導其接受至少一種化學治療劑治療。抗-VEGF抗體治療可與化學治療劑治療並行或依序進行。在某些實施例中，按照指導方法之指示來治療受試者。藉由投與抗-VEGF抗體與或不與化學療法來治療鉑抗性卵巢癌可持續至癌症復發或死亡。

本發明進一步提供一種推廣方法，其包含推廣投與抗-VEGF抗體及一或多種其他治療劑來治療人類受試者之鉑抗性卵巢癌。在一些實施例中，該方法進一步包含推廣投與至少一種化學治療劑。抗-VEGF抗體之投與可與化學治療劑之投與並行或依序進行。推廣可藉由任何可行方式實施。在一些實施例中，推廣係藉由抗-VEGF抗體之市售調配物所附之包裝插頁來達成。推廣亦可藉由化學治療劑之市售調配物所附之包裝插頁來達成。推廣可藉由醫師或護理人員之書面或口頭傳達來達成。在一些實施例中，推廣係藉由包裝插頁來達成，其中該包裝插頁提供接受使用抗-VEGF抗體與一或多種其他治療劑組合之鉑抗性卵巢癌療法之說明書。在又一實施例中，包裝插頁包括實例1之一些或全部結果。在一些實施例中，推廣使用抗-VEGF抗體與化學治療劑來治療受試者。

本發明提供一種商業方法，其包含推銷抗-VEGF抗體與一或多種其他治療劑組合用於治療人類受試者之鉑抗性卵巢癌以延長受試者之無進展存活期、降低受試者癌症復發可能性或提高受試者存活可能性。在一些實施例中，該方法進一步包含推銷化學治療劑與抗-VEGF抗體組合使用。在一些實施例中，推銷使用抗-VEGF抗體與化學治療劑來治療受試者。

本發明亦提供一種商業方法，其包含推銷化學治療劑與抗-VEGF抗體組合用於治療人類受試者之卵巢癌、尤其鉑抗性卵巢癌以延長受試者之無進展存活期、降低受試者癌症復發可能性或提高受試者存活可能性。在一些實施例中，推銷使用化學治療劑與抗-VEGF抗體之組

合來治療受試者。

劑量及持續時間

本發明應以符合良好醫療實踐之方式調配、給藥及投與。在此情況下考慮因素包括所治療特定病症、所治療特定受試者、個別受試者之臨床病狀、病症原因、藥劑之遞送位點、投與方法、投與時間表及醫務人員已知之其他因素。本發明擬投與之「治療有效量」將由該等考慮因素決定，且係預防、改善或治療或穩定化癌症；延長至進展時間(無進展存活期之持續時間)或治療或預防腫瘤、休眠腫瘤或微轉移之發生或復發所需要之最小量。VEGF特異性拮抗劑無需(但視情況)與一或多種當前用於預防或治療癌症或發生癌症之風險的藥劑一起調配。該等其他藥劑之有效量取決於存於調配物中之VEGF特異性拮抗劑的量、病症或治療的類型及上文所論述之其他因素。該等通常以與前文所用相同之劑量及使用與前文所用相同之投與途徑或以約1%至99%之前文所使用劑量使用。

端視疾病類型及嚴重程度而定，無論係(例如)藉由一或多次分開投與抑或藉由連續輸注，投與受試者之抗VEGF抗體的初始候選劑量爲約1 μg/kg至100 mg/kg (例如0.1 mg/kg至20 mg/kg)。在一實施例中，合意劑量包括(例如) 6 mg/kg、8 mg/kg、10 mg/kg及15 mg/kg。在數天或更長時間內重複投與或循環時，端視病狀而定，持續治療直至癌症治癒，如藉由上文所述或業內已知之方法所量測。然而，可使用其他劑量方案。在一個實例中，若該VEGF特異性拮抗劑係以約6 mg/kg至約15 mg/kg範圍內(包括(但不限於) 6 mg/kg、8 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg)之劑量每週、每2週或每3週投與一次。本發明療法之進展易於藉由習用技術及分析來監測。在其他實施例中，該給藥方案與化學療法方案組合用於鉑抗性卵巢癌。關於適宜劑量之更多資訊提供於下文實例1中。

S

療法持續時間將根據醫療需要而延長或直至達成期望治療效果(例如，彼等本文所述者)。在某些實施例中，所主張之療法持續1個月、2個月、4個月、6個月、8個月、10個月、1年、2年、3年、4年、5年或受試者生命結束前的時間段。

本發明之VEGF特異性拮抗劑係按照已知方法投與受試者(例如，人類受試者)，例如，作爲濃注藥物靜脈內投與或經一段時間連續輸注、藉由肌內、腹膜內、腦室脊柱內、皮下、關節內、滑膜內、鞘內、經口、局部或吸入途徑。若VEGF拮抗劑會引起廣泛副作用或毒性，則局部投與尤其期望。離體策略亦可用於治療應用。離體策略涉及用編碼VEGF拮抗劑之多核苷酸轉染或轉導獲自受試者之細胞。隨後將經轉染或轉導之細胞返回到受試者。細胞可爲多種細胞類型中之任一種，包括(但不限於)造血細胞(例如，骨髓細胞、巨噬細胞、單核細胞、樹突細胞、T細胞或B細胞)、成纖維細胞、上皮細胞、內皮細胞、角質形成細胞或肌細胞。

舉例而言，若該VEGF特異性拮抗劑係抗體，則該抗體可藉由任一適宜方式投與，包括非經腸、皮下、腹膜腔內、肺內及鼻內，並且，若期望，實施局部免疫抑制治療時，可使用病變內投與。非經腸輸注包括肌內、靜脈內、動脈內、腹膜腔內或皮下投與。另外，該抗體適宜藉由脈衝輸注(尤其以抗體之遞減劑量)進行投與。較佳地，此給藥應部分地端視投與期的長短而藉由注射(最佳係靜脈內或皮下注射)給予。

在另一實例中，當病症或腫瘤位置容許時，VEGF抗體係局部投與(例如，藉由直接注射)，且可週期性地重複注射。VEGF抗體亦可以全身方式遞送至受試者或直接遞送至腫瘤細胞(例如，腫瘤或腫瘤床)，隨後手術切除腫瘤，以預防或減少(例如)休眠腫瘤或微轉移之局部復發或轉移。

醫藥調配物

藉由將具有期望純度之抗體與可選醫藥上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑混合來製備根據本發明使用之本文所述抗體之治療調配物以用於儲存(Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，Osol, A. 編輯(1980))，該等調配物呈凍乾調配物或水性溶液形式。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑需在所使用之劑量及濃度下對接受者無毒性，且包括緩衝劑，例如磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；抗氧化劑，包括抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑(例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；氯化六甲雙銨；氯苄烷銨；氯化苯銨松寧(benzethonium chloride)；苯酚；丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，例如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；兒茶酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇；及間甲酚)；低分子量(少於約10個殘基)多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單糖、二糖及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖或糊精；螯合劑，例如EDTA；糖，例如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨醇；鹽形成抗衡離子，例如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子型表面活性劑，例如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。凍乾抗-VEGF抗體調配物闡述於WO 97/04801中，其明確地以引用方式併入本文中。

調配物視情況(但較佳地)含有醫藥上可接受之鹽，通常為例如氯化鈉，且較佳以約生理學濃度。本發明調配物可視情況含有醫藥上可接受之防腐劑。在一些實施例中，防腐劑濃度在0.1%至2.0%範圍內(通常為v/v)。適宜防腐劑包括彼等醫藥技術中已知者。防腐劑之實例係苄醇、苯酚、間甲酚、對羥基苯甲酸甲酯及對羥基苯甲酸丙酯。本發明調配物可視情況以0.005%至0.02%之濃度包括醫藥上可接受之表

S

面活性劑。

通常，貝伐珠單抗係於100 mg及400 mg無防腐劑之一次性使用小瓶中供應用於治療用途，各小瓶遞送4 ml或16 ml貝伐珠單抗(25 mg/ml)。將100 mg產品調配於240 mg去水α,α-海藻糖、23.2 mg磷酸鈉(單鹼價，單水合物)、4.8 mg磷酸鈉(二鹼價，無水)、1.6 mg聚山梨酯20及注射用水(USP)中。將400 mg產品調配於960 mg去水α,α-海藻糖、92.8 mg磷酸鈉(單鹼價，單水合物)、19.2 mg磷酸鈉(二鹼價，無水)、6.4 mg聚山梨酯20及注射用水(USP)中。亦參見貝伐珠單抗之標籤。

本發明調配物亦可視需要含有一種以上用於所治療特定適應症之活性化合物，較佳爲彼等相互間不會產生不利影響之具有補充活性的化合物。舉例而言，在一種調配物中進一步提供結合VEGF (例如結合VEGF上之不同抗原決定子的抗體)、VEGFR之抗體可能係合意的。或者或另外，該組合物可包含細胞毒性劑、細胞因子、生長抑制劑及/或VEGFR拮抗劑。該等分子適宜以對欲達成目的有效的量以組合存在。

該等活性成份亦可裝入分別(例如)藉由凝聚技術或藉由介面聚合製備之微膠囊中，例如，羥甲基纖維素或明膠微膠囊及聚(甲基丙烯酸甲酯)微膠囊，該等系統呈膠體藥物遞送系統(例如，脂質體、白蛋白微球、微乳液、奈米粒子及奈米膠囊)或巨乳液形式。該等技術揭示於Remington's Pharmaceutical Sciences，第16版，Osol, A.編輯(1980)中。

可製備成緩釋製劑。緩釋製劑之適宜實例包括含有抗體之固態疏水性聚合物之半滲透性基質，該等基質呈成形物件形式，例如薄膜或微膠囊。緩釋基質之實例包括聚酯、水凝膠(例如聚(甲基丙烯酸-2-羥乙基酯)或聚(乙烯基醇))、聚交酯(美國專利第3,773,919號)、L-穀

胺酸與L-穀胺酸乙酯之共聚物、不可降解乙烯-乙酸乙烯酯、可降解乳酸-乙醇酸共聚物，例如LUPRON DEPOT™ (由乳酸-乙醇酸共聚物及乙酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)組成之可注射微球)及聚-D-(-)-3-羥基丁酸。儘管諸如乙烯-乙酸乙烯酯及乳酸-乙醇酸等聚合物使分子持續釋放超過100天，但某些水凝膠僅在較短時間內釋放蛋白質。當經囊封之抗體長時間停留在體內時，在37℃下暴露於水分中會使其變性或聚集，造成生物活性損失及免疫原性可能改變。根據所涉及機制可設計出合理的策略以保持穩定性。舉例而言，若發現聚集機制係通過硫代-二硫化物互換形成分子間S--S鍵，則穩定化可藉由修飾巯基殘基、自酸性溶液凍乾、控制水分含量、使用適當添加劑及形成特定聚合物基質組合物來達成。

用於活體內投與之調配物可爲無菌。此可易於藉由過濾過無菌過濾膜達成。

治療功效

本發明所提供任一方法、用途及組合物之主要優點係能夠在人類受試者中產生顯著抗癌效果而不造成顯著毒性或不利作用，使得受試者總體受益於治療。在任一方法、用途或組合物之一實施例中，安全性特徵與先前貝伐珠單抗III期研究相當。本發明治療之功效可藉由常用於評估癌症治療之各種終點來量測，包括(但不限於)腫瘤消退、腫瘤重量或大小收縮、至進展時間、存活持續時間、無進展存活期、總體反應率、反應持續時間及生活品質。

套組

在本發明另一實施例中，提供含有可用於治療上文所述病症之物質的製品。該製品包含容器、標籤及包裝插頁。適宜容器包括(例如)瓶子、小瓶、注射器等。該等容器可由諸如玻璃或塑膠等多種材料製成。該容器盛裝可有效治療病狀之組合物，且可具有無菌入口孔

S

(例如，該容器可爲靜脈內溶液袋或具有可由皮下注射針刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之至少一種活性劑係抗-VEGF抗體。位於容器上或與容器相連之標籤指示該組合物係用於治療所選病狀。該製品可進一步包含第二容器，該第二容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，例如磷酸鹽緩衝鹽水、林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及用戶角度考慮所期望之其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針及注射器。另外，該製品包含具有使用說明書之包裝插頁，包括(例如)指導組合物使用者將抗-VEGF抗體組合物及化學治療劑(例如紫杉醇、托泊替康或PLD或其組合)投與受試者。該包裝插頁可視情況含有實例1中所發現之一些或全部結果。

抗-VEGF抗體可單獨或與其他抗癌治療化合物組合作爲套組進行包裝。該套組可包括有助於將單位劑量投與受試者之可選組件，例如用於重構粉末形式之小瓶、注射用注射器、定做IV遞送系統、吸入器等。另外，單位劑量套組可含有製備及投與組合物之說明書。在某些實施例中，該說明書包含使用說明書，包括(例如)指導組合物使用者將抗-VEGF抗體組合物及化學治療劑(例如紫杉醇、托泊替康或PLD或其組合)投與受試者。該等說明書可視情況含有實例1中所發現之一些或全部結果。該套組可製造成用於一個受試者之一次使用單位劑量、供特定受試者多次使用之劑量(以恆定劑量或其中各化合物之效能隨療法進展可能會有所變化)；或該套組可含有適於投與多個受試者之多個劑量(「散式包裝(bulk packaging)」)。可將該等套組組件組裝於紙板箱、泡罩包裝、瓶、管及諸如此類中。

實例

以下爲本發明方法及組合物之實例。應瞭解，理解上文提供之一般說明後，可實施各種其他實施例。

實例1 -貝伐珠單抗加化學療法與單獨化學療法在患有鉑抗性上皮卵

巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌之患者中之多中心、開放標籤、隨機化、兩組III期試驗(AURELIA)

AURELIA試驗評估貝伐珠單抗與化學療法組合對鉑抗性卵巢癌之功效及安全性。此研究設計爲貝伐珠單抗加化學療法與單獨化學療法之預期、開放標籤、隨機化、兩組III期評估。合格條件係患者必須患有在先前基於鉑之療法6個月內進展之卵巢癌。選擇紫杉醇、托泊替康或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)作爲化學治療組合夥伴，因爲其通常用於治療鉑抗性疾病。藉由將添加貝伐珠單抗至化學療法中，AURELIA試驗旨在改良此具有有限治療選擇且面臨特別差的預後之患者群之PFS。主要目的係比較隨機化僅選擇化學療法或選擇化學療法加貝伐珠單抗之患者之無進展存活期(PFS)。

研究設計-此試驗由兩個(2)治療組組成：單獨化學療法(組1)及化學療法加貝伐珠單抗(組2)。將患者隨機地指配(1:1)於任一組中，參見圖1。

組1 (單獨化學療法)：合格患者在4週循環時在研究者決定下接受以下化學療法中之一者：

a. 每4週在第1天、第8天、第15天及第22天經1小時靜脈內輸注紫杉醇80 mg/m2。

b. 每4週在第1天、第8天及第15天經30分鐘靜脈內輸注托泊替康4 mg/m2。或者，可每3週在第1天至第5天經30分鐘投與1.25 mg/m2劑量。

c. 每4週僅在第1天經1 mg/min靜脈內輸注聚乙二醇化多柔比星脂質體40 mg/m2。在1個循環後，藥物可以1 h輸注遞送。

端視所選化學療法而定，根據地方實際實施術前用藥。在疾病進展時，組1中之患者選擇接受下列中之任一者：(a)單獨貝伐珠單抗(每3週靜脈內15 mg/kg)；或(b)標準護理。

組2 (化學療法加貝伐珠單抗)：該化學療法係在研究者決定下選自彼等組1中所述者中之一者。首先將所選化學療法與每2週靜脈內10 mg/kg貝伐珠單抗組合(或若與在每3週時間表之第1天至第5天1.25 mg/m2托泊替康組合使用則每3週15 mg/kg)。當耐受時，貝伐珠單抗首先經90分鐘輸注，隨後經60分鐘輸注且然後經30分鐘輸注。貝伐珠單抗在第一個循環時係在化學療法之前投與且然後在後續循環時在化學療法之前或之後投與。倘若在診斷爲進展性疾病之前完成化學療法，則患者繼續以下列任一方式接受貝伐珠單抗：(a)每2週靜脈內10 mg/kg；或(b)若選擇托泊替康且在每3週時間表之第1天至第5天以1.25 mg/m2之劑量投與則每3週15 mg/kg。在疾病進展後，患者接受標準護理治療。

PFS及ORR之分析係基於使用骨盆及腹部之截面成像(倘若對比過敏則較佳藉由CT或MRI)及胸腔之截面成像(藉由X-射線或較佳藉由CT掃描)之腫瘤評價(基於RECIST準則)。在整個研究中使用同一評價技術以評估具體損害。

然後每8週在基線處實施腫瘤評價(對於在每3週循環之第1天至第5天用1.25 mg/m2托泊替康治療之患者每9週)。藉由在第一次滿足反應準則後不早於4週實施之第二次CT掃描來證實反應。

使用血清CA-125之進展性連續升高來測定CA-125反應及生物無進展間隔(PFIbio)。自隨機化日期至任一原因死亡日期量測總存活率。

研究群體-納入準則

患者≥18歲且在組織學上經證實並經記載患病。以下組織學類型合格：腺癌NOS；透明細胞腺癌；子宮內膜樣腺癌；惡性布倫納瘤(Brenner's tumour)；混合型上皮癌；黏液性腺癌；漿液性腺癌；移行細胞癌；未分化型癌。

5

患者必須具有鉑抗性疾病(定義爲自完成最少4個鉑療法循環< 6個月內進展。日期應自鉑療法最後一次投與之劑量計算)。

患者必須具有可根據RECIST量測或可根據婦科癌症國際協作組(Gynecologic Cancer InterGroup, GCIG) CA-125準則評價之疾病且需要化學療法治療，並且ECOG PS爲0至2且預期壽命≥ 12週。

研究群體-排除準則

癌症相關性：所患疾病對於其先前鉑治療係難治性的患者。難治性疾病定義爲在前述鉑治療期間進展之彼等患者；非上皮腫瘤，包括惡性混合型Müllerian腫瘤；具有低惡性潛力之卵巢腫瘤(即交界性腫瘤)；在登記5年內具有其他臨床上活性惡性腫瘤病史，轉移或死亡之風險可忽略不計之腫瘤除外，例如充分受控之皮膚之基底細胞癌或鱗狀細胞癌或宮頸或乳腺之原位癌。

先前、目前或計劃治療：先前經> 2個抗癌方案治療；先前對骨盆或腹部實施任一放射療法；在研究開始之前4週內實施外科手術(包括開放性生檢)，或在研究治療期間預見需要重大外科手術；在第一次研究治療之前24小時內實施小型外科手術程序；先前暴露於鼠類CA-125抗體(僅適用於彼等患有不可藉由RECIST量測之疾病之患者)；目前或最近(在第一次研究藥物投用之前10天內)用阿司匹林(aspirin) (> 325 mg/天)進行慢性每日治療；目前或最近(在第一次研究治療給藥30天內或參與此研究初期)用另一研究藥物治療；用皮質類固醇進行慢性每日治療(甲潑尼龍(methylprednisolone)等效物劑量> 10 mg/天)，不包括吸入型類固醇。

實驗室：

不適當骨髓功能：舉例而言，ANC：< 1.5 × 109個/l，或血小板計數< 100 × 109個/l，或血紅素< 9 g/dl。患者可輸血以維持血紅素值> 9 g/dl。排除亦包括不適當凝結參數：aPTT > 1.5 × ULN (進行肝素

S

治療之患者必須具有介於1.5 × ULN至2.5 × ULN之間之aPTT)，或INR > 1.5。(在接受抗凝劑(例如華法林(warfarin))之患者中，間隔1至4天之兩次連續量測之INR必須介於2.0與3.0之間)。排除包括不適當肝功能，其定義爲：血清(總)膽紅素> 1.5 ×規定ULN；鹼性磷酸酶、AST/SGOT或ALT/SGPT > 2.5 × ULN (或在肝轉移存在下5 × ULN)。排除包括不適當腎功能，其定義爲對於意欲用托泊替康治療之患者，血清肌酸酐> 2.0 mg/dl或> 177 μmol/l或所計算肌酸酐清除率< 40 ml/min (藉由Cockroft及Gault公式)；或針對蛋白尿之尿液試紙> 2+。在基線試紙分析時蛋白尿≥ 2+之患者應經歷24小時尿液收集且必須顯示在24小時尿液中蛋白質≤ 1 g。或者，可根據地方標準實施蛋白尿測試。

先前或伴發之病狀或程序：

除非適當地經標準醫學療法治療，否則在身體/神經學檢查後與癌症不相關之CNS疾病之病史或證據(例如不受控癲癇)；症狀性CNS轉移；彼等計劃接受紫杉醇之患者預先存在之≥ CTC 2級周圍神經病變；懷孕或哺乳女性。欲在研究治療開始之前7天內、或在14天內(其中在研究治療開始之前7天內確認尿液妊娠測試)評價血清妊娠測試；在研究期間及在研究藥療法最後一次給藥後6個月內未使用高效激素或非激素避孕手段(即子宮內避孕器件)之具有生育潛力之女性(定義爲在最後一次月經後< 2年且未經外科手術絕育)；血栓性或出血性病症之病史或證據；包括在第一次研究治療之前≤ 6個月內腦血管意外(CVA) /中風或短暫性腦缺血發作(TIA)或蛛膜下出血；不受控高血壓(儘管進行抗高血壓療法，但持續心臟收縮> 150 mmHg及/或心臟舒張> 100 mmHg)或臨床上重大(即活性)心血管疾病，其包括：在第一次研究治療之前≤ 6個月內心肌梗塞或不穩定型咽峽炎、或紐約心臟協會(New York Heart Association, NYHA) II級或更大級之充血性心臟衰

竭(CHF)或需要藥療法之嚴重心律不整(心房震顫或陣發性室上性心動過速除外)或> 3級周邊血管疾病(即需要修復或修正之症狀性且干擾日常生活活動之周邊血管疾病)。排除亦包括左心室射血分數(定義爲MUGA/ECHO)低於規定正常下限(僅適用於意欲用聚乙二醇化多柔比星脂質體治療之患者)；與潛在疾病相關之腸阻塞病史(包括亞阻塞性疾病)及腹部瘻管、胃腸穿孔或腹內膿腫病史。藉助骨盆檢查直腸乙狀結腸受累或在CT掃描上腸受累之證據或腸阻塞之臨床症狀；非治癒性創傷、潰瘍或骨折；需要靜脈內抗生素之嚴重活動性感染及/或在研究開始時住院；已知對研究藥物或賦形劑中之任一者過敏；任何其他醫學病狀(例如精神病、消化性潰瘍等)之證據；可干擾計劃治療、影響患者依從性或使患者處於治療相關併發症之高風險下之身體檢查或實驗室發現。

結果：

合格患者患有在≥ 4個基於鉑之療法循環後≤ 6個月進展之卵巢癌(可藉由RECIST 1.0量測或可評價)。具有難治性卵巢癌、腸阻塞病史或> 2個先前抗癌方案之患者不合格。在選擇化學療法(聚乙二醇化多柔比星脂質體[PLD]、托泊替康[TOP]或每週一次紫杉醇[PAC])後，將患者隨機化於單獨化學療法或化學療法與貝伐珠單抗(每2週10 mg/kg或每3週15 mg/kg，此視化學療法而定)直至進展、不可接受之毒性或撤除同意。單獨化學療法組中之患者在進展時可與貝伐珠單抗單一療法交叉進行。主要終點係藉助RECIST之PFS。次要終點包括客觀反應率(ORR)、總存活率、安全性及生活品質。假定化學療法之PFS中位數爲4.0個月且化學療法+貝伐珠單抗爲5.7個月，利用雙側對數等級測試檢定及α = 0.05在247個事件後該設計提供80%檢定力檢測PFS危害比(HR)爲0.7。如IDMC所建議增加樣品大小；計劃在事件後對361名患者中之291名進行初步分析。

S

在2009年10月與2011年4月之間，361名患者隨機化接受單獨所選化學療法或所選化學療法與貝伐珠單抗(PLD：126；PAC：115；TOP：120)。隨訪期中位數係13.5個月。

表1：AURELIA III期結果

	化學療法(CT)	貝伐珠單抗+ CT
藉助RECIST之PFS	(N = 182)	(N = 179)
事件，n (%)	166 (91)	135 (75)
HR (95% CI)	0.48 (0.38-0.60) 對數等級p < 0.001	
中位數，月(95% CI)	3.4 (2.2-3.7)	6.7 (5.7- 7.9)
ORR, % (95% CI)	12.6 (8.0-18.4)	30.9 (24.1-38.3)
	p = 0.001	
	(N = 181)	(N = 179)
所選≥3級AE，%		
高血壓(≥ 2級)	7	20
蛋白尿(≥ 2級)	1	11
出血症	1	1
血栓栓塞性事件 動脈 靜脈	4 0 4	5 2 3
GI穿孔(≥ 2級)	0	2
瘻管/膿腫(≥ 2級)	0	2
RPLS	0	1
發熱性嗜中性白血球減少症	1	1
CHF	1	1

圖2顯示試驗參與者之患者分層，此係藉由按不同風險因素將患者細分爲子群來達成，例如年齡大於或等於65歲或小於65歲；無鉑時段(PFI)小於3個月之患者(該等患者係與其他患者相比通常具有更差預

後因子之患者)或PFI介於3個月至6個月之間之患者；具有可量測疾病或腫瘤(如所指示以公分量測)之患者；患有腹水(意味著在腹腔內具有流體)之患者與彼等不具有腹水者相比通常具有更多症狀性疾病及更差之結果；及如由患者之主治醫師選擇接受三種化學療法方案紫杉醇、PLD或托泊替康中之一者之患者。不論治療哪個患者子群，貝伐珠單抗與化學療法之組合均顯示功效及患者益處之增加(如在所有情形下)，每一子群之危害比經對準爲約0.5，如在圖底部處在x軸上所顯示。

圖3使用血液測試CA-125或藉由放射線照相術(RECIST)或組合二者(RECIST + CA 125)比較該兩種最常用方法量測對療法之反應。使用所有方法，數據顯示與彼等經單獨化學療法治療之患者相比，添加貝伐珠單抗增加總反應率(ORR)，此指示使用該組合療法，患者卵巢腫瘤呈現比使用單獨化學療法更大之收縮。

化學療法小組之分析匯總於下文表2中。在鉑抗性卵巢癌中，在所有化學療法小組中均觀察到藉由將貝伐珠單抗添加至單一藥劑化學療法中獲得之PFS及ORR之改良。

表2：AURELIA III期化學療法暴露及功效

	PAC (n = 115)		PLD (n = 126)		TOP (n = 120)	
	CT (n = 55)	BEV + CT (n = 60)	CT (n = 64)	BEV + CT (n = 62)	CT (n = 63)	BEV + CT (n = 57)
年齡中位數，歲	60	60	62	63.5	61	60
FIGO III/IV期，%	87	90	81	90	89	96
無PT期< 3個月，%	27	27	20	27	25	26
CT循環次數中位數(範圍)	4 (1至15)	6 (1至13)	3 (1至	4 (1至11)	3 (1至	6 (1至14)

S

			17)		11)	
PFS						
事件，%	89	62	95	87	89	77
中位數，月	3.9	10.4	3.5	5.4	2.1	5.8
HR (95% CI)[a]	0.46 (0.30至0.71)		0.57 (0.39至0.83)		0.32 (0.21至0.49)	
ORR, %	28.8	51.7	7.9	18.3	3.3	22.8
差值 (95% CI)	22.9 (3.9至41.8)		10.4 (-2.4至23.2)		19.5 (6.7至32.3)	

[a]未分層

ORR =總反應率(RECIST及/或CA-125)

在鉑抗性卵巢癌中，在所有化學療法小組中均觀察到藉由將貝伐珠單抗添加至單一藥劑化學療法中獲得之PFS及ORR之改良。與延長之PFS相關之化學療法暴露增加導致累積化學療法毒性之一些增加。

AURELIA係貝伐珠單抗在鉑抗性卵巢癌中之第一個隨機化試驗。已顯示，與單獨化學療法相比，貝伐珠單抗及化學療法提供統計學上顯著且臨床上有意義之ORR及PFS之改良。仔細的患者篩選最小化貝伐珠單抗不利事件之風險。此係在鉑抗性卵巢癌中顯示使用目標療法之益處及與單一療法相比使用組合之改良結果的第一個III期試驗。

【符號說明】

無

序 列 表

<110> 大衛　玻雷格(BÖLLAG, DAVID)
克雷多　伯納斯康尼(BERNASCONI, CORRADO)

<120> 用於治療卵巢癌之組合療法

<130> P4879R1

<150> US 61/610,128
<151> 2012-03-13

<150> US 61/653,598
<151> 2012-05-31

<150> US 61/672,987
<151> 2012-07-18

<160> 2

<210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體可變輕鏈之胺基酸序列

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

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

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

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

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

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
80 85 90

Tyr Ser Thr Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
95 100 105

Ile Lys Arg

<210> 2
<211> 123
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類化抗體可變重鏈之胺基酸序列

<400> 2
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
1 5 10 15

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

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

Glu Trp Val Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr
50 55 60

Ala Ala Asp Phe Lys Arg Arg Phe Thr Phe Ser Leu Asp Thr Ser
65 70 75

Lys Ser Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
80 85 90

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Lys Tyr Pro His Tyr Tyr Gly Ser
95 100 105

Ser His Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
110 115 120

Val Ser Ser

S

申請專利範圍

1. 一種抗-VEGF抗體在製造藥劑中之用途，該藥劑用於與化學治療劑組合治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者，其中該患者接受過兩種或更少種先前抗癌方案，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該治療延長該患者無進展存活時間之中位數。
2. 如請求項1之用途，其中該鉑抗性卵巢癌係上皮卵巢癌(epithelial ovarian cancer；EOC)、輸卵管癌(fallopian tube carcinoma；FTC)或原發性腹膜癌(primary peritoneal carcinoma；PPC)。
3. 如請求項1之用途，其中該患者對於先前鉑治療非爲難治性的。
4. 如請求項1之用途，其中該患者患有根據RECIST 1.0可量測之疾病或根據GCIG準則CA-125可評價之疾病。
5. 如請求項1之用途，其中該患者具有0至2之ECOG體能狀態。
6. 如請求項1之用途，其中該患者具有至少12週之預期壽命。
7. 如請求項1之用途，其中該化學治療劑係選自由紫杉醇(paclitaxel)、托泊替康(topotecan)或聚乙二醇化多柔比星脂質體(pegylated liposomal doxorubicin, PLD)組成之群。
8. 如請求項7之用途，其中有效量之該紫杉醇係每4週的第1天、第8天、第15天及第22天以80 mg/m2經1小時靜脈內輸注方式投與。
9. 如請求項7之用途，其中有效量之該托泊替康係每4週的第1天、第8天及第15天以4 mg/m2經30分鐘靜脈內輸注方式投與。
10. 如請求項7之用途，其中有效量之該托泊替康係每3週的第1天至第5天以1.25 mg/m2經30分鐘靜脈內輸注方式投與。
11. 如請求項7之用途，其中有效量之該PLD係每4週僅在第1天以40

mg/m2經1 mg/min靜脈內輸注，此後經1小時輸注方式投與。

12. 如請求項1之用途，其中該抗-VEGF抗體可結合A4.6.1抗原決定子。

13. 如請求項1之用途，其中該抗-VEGF抗體係貝伐珠單抗(bevacizumab)。

14. 如請求項1之用途，其中該抗-VEGF抗體包含可變重鏈(VH)及可變輕鏈(VL)，其中該VH具有SEQ ID NO:2之胺基酸序列且該VL具有SEQ ID NO:1之胺基酸序列。

15. 如請求項1之用途，其中有效量之該抗-VEGF抗體係每2週以靜脈內方式投與10 mg/kg。

16. 如請求項10之用途，其中有效量之該抗-VEGF抗體係每3週以靜脈內方式投與15 mg/kg。

17. 如請求項15之用途，其中有效量之該抗-VEGF抗體係開始時以靜脈內方式投與90分鐘，隨後經60分鐘輸注且然後經30分鐘輸注。

18. 如請求項16之用途，其中有效量之該抗-VEGF抗體係開始時以靜脈內方式投與90分鐘，隨後經60分鐘輸注且然後經30分鐘輸注。

19. 如請求項1之用途，其中該抗-VEGF抗體在第一個循環時首先投與該患者。

20. 如請求項19之用途，其中該抗-VEGF抗體之後續投與係在該化學治療劑之前或之後。

21. 如請求項1之用途，其中該抗-VEGF抗體係與該化學治療劑並行地投與。

22. 如請求項1之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該無進展存活時間之中位數延長約3個月，其中危

害比(HR)等於0.48。

23. 如請求項1之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該無進展存活時間之中位數延長至少3個月或更久，其中危害比(HR)等於0.48。

24. 如請求項1之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該無進展存活時間之中位數延長約3個月，其中危害比(HR)係約0.32至約0.57。

25. 如請求項1之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該無進展存活時間之中位數延長至少3個月或更久，其中危害比(HR)係約0.32至約0.57。

26. 如請求項22、23、24或25之用途，其中該患者小於65歲。

27. 如請求項22、23、24或25之用途，其中該患者等於或大於65歲。

28. 如請求項22、23、24或25之用途，其中該患者具有小於3個月之無鉑時段(platinum free interval；PFI)。

29. 如請求項22、23、24或25之用途，其中該患者具有3個月至6個月之PFI。

30. 如請求項22、23、24或25之用途，其中該患者患有腹部腹水。

31. 如請求項22、23、24或25之用途，其中該患者未有腹部腹水。

32. 如請求項1之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該治療進一步改善該患者之客觀反應率(objective response rate；ORR)。

33. 如請求項32之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該ORR改善至少1.5倍。

34. 如請求項32之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該ORR改善至少2倍。

35. 如請求項32之用途，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該ORR改善至約30.9%。

36. 如請求項25之用途，其中該化學治療劑係紫杉醇，且此外，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該患者無進展存活時間之中位數延長至少6個月或更久，其中危害比(HR)係約0.46。

37. 如請求項24之用途，其中該化學治療劑係聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)，且此外，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該患者無進展存活時間之中位數延長至少2個月或更久，其中危害比係約0.57。

38. 如請求項25之用途，其中該化學治療劑係托泊替康，且此外，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該患者無進展存活時間之中位數延長至少3個月或更久，其中危害比(HR)係約0.32。

39. 如請求項33之用途，其中該化學治療劑係紫杉醇。

40. 如請求項33之用途，其中該化學治療劑係聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)。

41. 如請求項34之用途，其中該化學治療劑係托泊替康。

42. 一種套組，其包含基本上可結合抗原決定子A4.6.1之抗-VEGF抗體、化學治療劑及具有治療經診斷患有鉑抗性卵巢癌之患者之說明書之包裝插頁或標籤，該等說明書包含投與該患者有效量之抗-VEGF抗體及化學治療劑，其中該患者接受過兩種或更少種先前抗癌方案，其中與接受單獨該化學治療劑之鉑抗性卵巢癌患者相比，該治療可延長該患者無進展存活時間之中位數。

43. 如請求項42之套組，其中該鉑抗性卵巢癌係上皮卵巢癌(EOC)、輸卵管癌(FTC)或原發性腹膜癌(PPC)。

S

44. 如請求項42之套組，其中該抗-VEGF抗體係貝伐珠單抗，且該化學治療劑係選自由紫杉醇、托泊替康或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)組成之群。

45. 一種推廣投與基本上可結合抗原決定子A4.6.1之抗-VEGF抗體及化學治療劑以治療患者之鉑抗性卵巢癌之方法，其中該推廣係藉由書面材料來達成。

46. 如請求項45之方法，其中該抗-VEGF抗體係貝伐珠單抗，且該化學治療劑係選自由紫杉醇、托泊替康或聚乙二醇化多柔比星脂質體(PLD)組成之群。

47. 如請求項45之方法，其中該書面材料係該抗-VEGF抗體與該化學治療劑之市售調配物所附之包裝插頁或標籤。

圖式

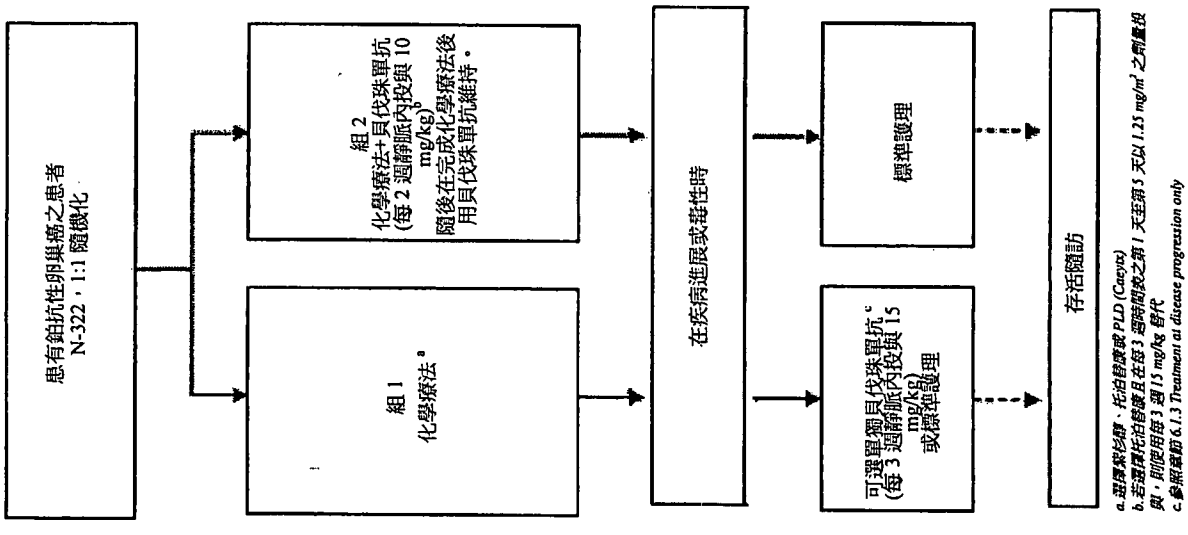
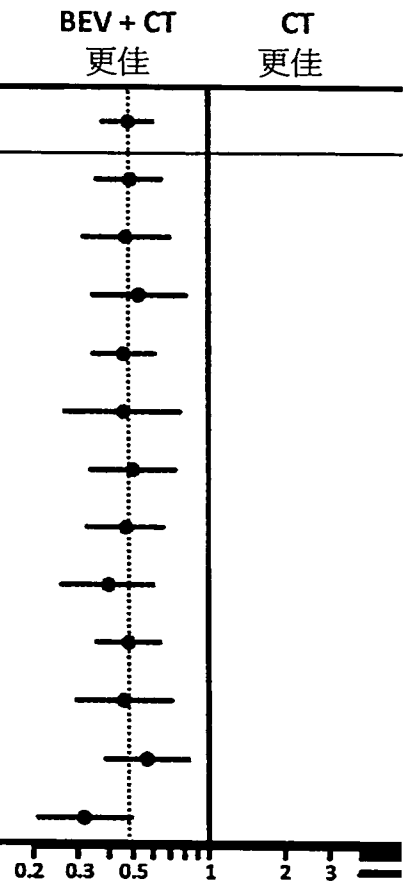

患有鉑抗性卵巢癌之患者
N-322，1:1 隨機化
組 1
化學療法 a
組 2
化學療法+貝伐珠單抗
(每 2 週靜脈內投與 10 mg/kg)b
隨後在完成化學療法後
用貝伐珠單抗維持。
在疾病進展或難性時
可選單獨貝伐珠單抗 c
(每 3 週靜脈內投與 15 mg/kg)
或標準護理
標準護理
存活隨訪
a.選擇紫杉醇、托泊替康或 PLD (Caelyx)
b.若選擇托泊替康且在每 3 週時間表之第 1 天至第 5 天以 1.25 mg/m² 之劑量投與，則使用每 3 週 15 mg/kg 替代
c.參照章節 6.1.3 Treatment at disease progression only

圖 1

子群		患者數	中位數 PFS，月 CT	中位數 PFS，月 BEV + CT	HR[a]
所有患者		361	3.4	6.7	0.48
年齡，歲	<65	228	3.4	6.0	0.49
	≥65	133	3.5	7.8	0.47
PFI，月[b]	<3	96	2.1	5.4	0.53
	3–6	257	3.6	7.8	0.46
可量測疾病(cm)	無(< 1)	74	3.7	7.5	0.46
	有(1 至< 5)	126	3.3	7.5	0.50
	有(≥ 5)	161	3.3	6.0	0.47
腹水	有	113	2.5	5.6	0.40
	無	248	3.5	7.6	0.48
化學療法	紫杉醇	115	3.9	10.4	0.46
	PLD	126	3.5	5.4	0.57
	托泊替康	120	2.1	5.8	0.32



[a] 未經調整. [b] 缺失 n = 8

圖 2

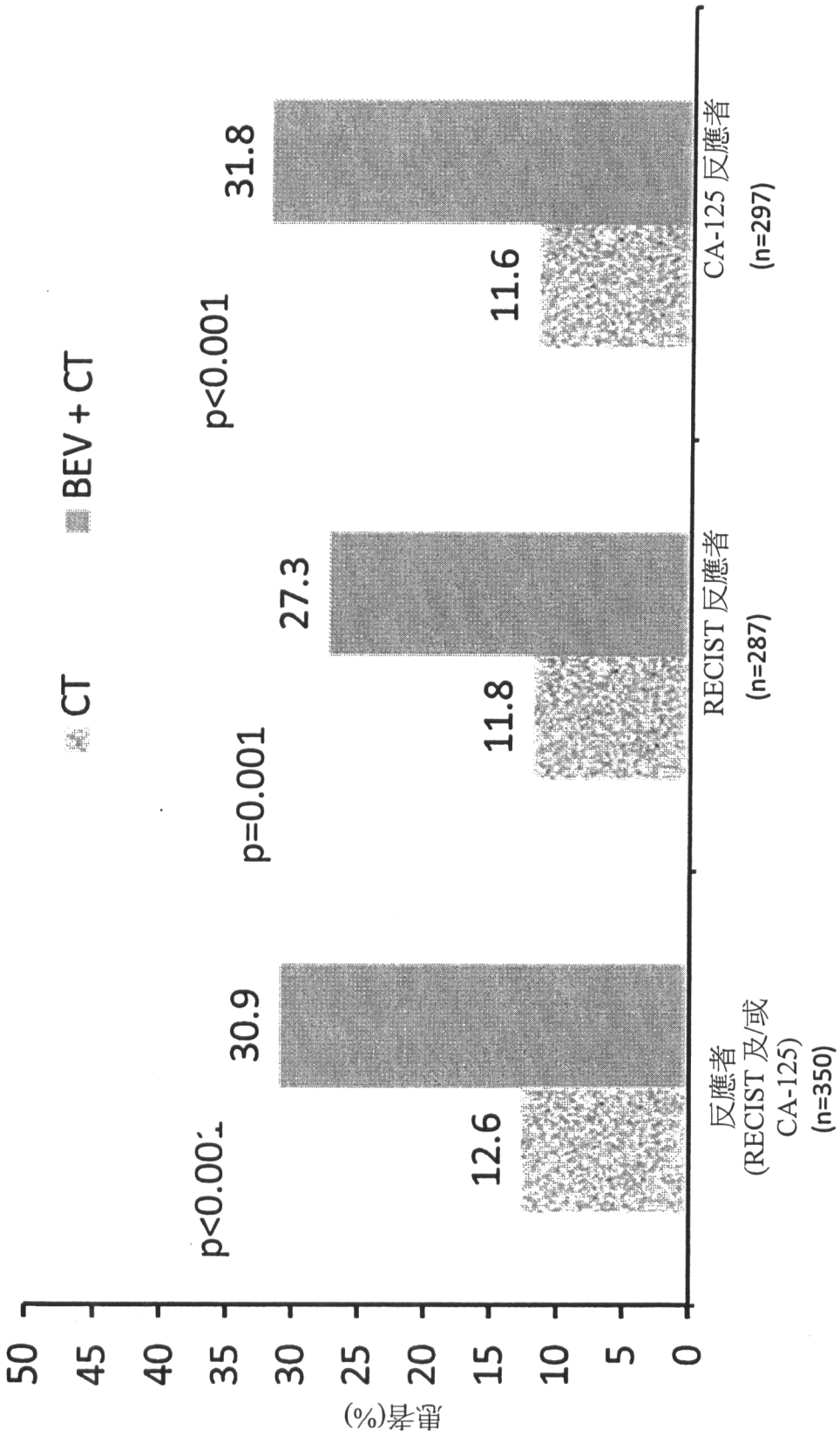

CT
BEV + CT
患者(%)
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
p<0.001
30.9
12.6
p=0.001
27.3
11.8
p<0.001
31.8
11.6
反應者
(RECIST 及/或
CA-125)
(n=350)
RECIST 反應者
(n=287)
CA-125 反應者
(n=297)

圖 3