



(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 I643633 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 12 月 11 日

(21)申請案號：103131437

(22)申請日：中華民國 103 (2014) 年 09 月 11 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2013/09/11 美國

61/876,509

2014/03/27 美國

61/971,212

2014/04/11 美國

61/978,401

2014/05/27 美國

62/003,349

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

英國

(72)發明人：納沃爾 拉傑許 NARWAL, RAJESH (IN)；費爾曼 大衛 FAIRMAN, DAVID (GB)；羅賓斯 保羅 ROBBINS, PAUL (US)；梁 美納 LIANG, MEINA (US)；舒奈德 艾咪 SCHNEIDER, AMY (US)；舒凡茲 卡羅斯 CHAVEZ, CARLOS (US)；霍爾 卡琳那 HERL, CARINA (US)；帕克 敏 PAK, MIN (US)；盧 宏 LU, HONG (US)；瑞比拉圖 馬隆 REBELATTO, MARLON (US)；史迪爾 凱斯 STEELE, KEITH (US)；柏翠 安瑪麗 BOUTRIN, ANMARIE (US)；施 麗 SHI, LI (US)；洪 勝彥 HONG, SHENGYAN (US)；西葛斯 布蘭登 HIGGS, BRANDON (US)；洛司克斯 羅因 ROSKOS, LORIN (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

Medimmune LLC: "A Phase 1/2 Study to Evaluate MEDI4736", Clinical trials, 20120914, <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01693562>

審查人員：蔡明秀

申請專利範圍項數：18 項 圖式數：25 共 79 頁

(54)名稱

用於治療腫瘤之抗 B 7-H 1 抗體

ANTI-B7-H1 ANTIBODIES FOR TREATING TUMORS

(57)摘要

本文提供治療表現 B7-H1 之腫瘤之方法，其包括投與有效量之 MEDI4736 或其抗原結合片段。

Provided herein are methods of treating B7-H1-expressing tumors comprising administering an effective amount of MEDI4736 or an antigen-binding fragment thereof.

指定代表圖：

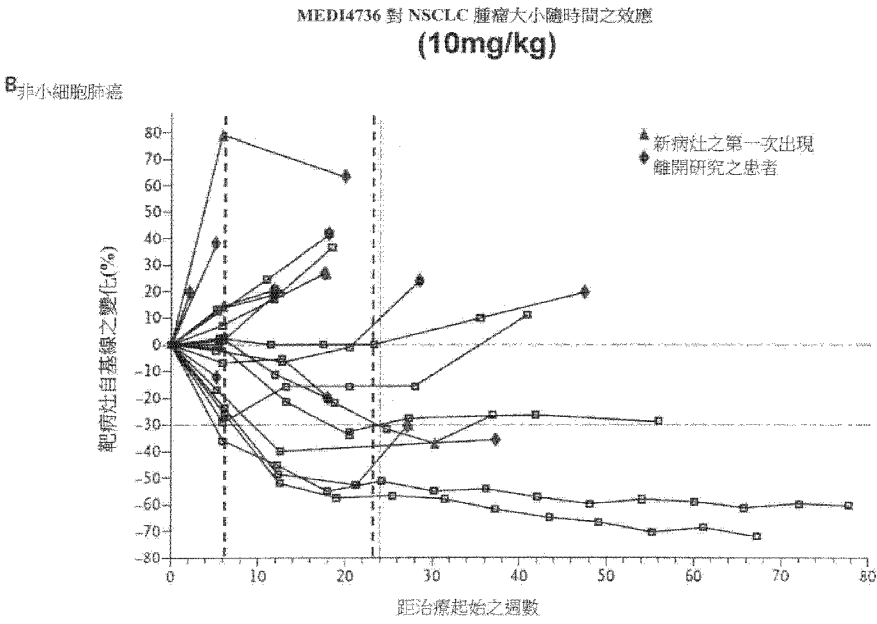


圖 9

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】

用於治療腫瘤之抗B7-H1抗體

ANTI-B7-H1 ANTIBODIES FOR TREATING TUMORS

【先前技術】

癌症仍係主要的全球性健康負擔。儘管癌症之治療已取得進展，但業內對更有效且毒性較小之療法仍存在迫切的醫學需要，尤其對於彼等患有抵抗現有治療劑之晚期疾病或癌症之患者而言。

免疫系統能夠鑑別出腫瘤相關抗原且消除表現其之癌細胞。此腫瘤免疫監督或腫瘤免疫編輯過程在預防及抵抗腫瘤之生長方面起重要作用，且腫瘤浸潤淋巴球、且更特定而言細胞毒性T細胞之含量與多種癌症中經改良之預後相關。因此，增強免疫反應可提供控制腫瘤之方式。

B7-H1 (亦稱為程式化死亡配體1 (PD-L1)或CD274)係參與控制T細胞活化之受體及配體之複合系統之一部分。在正常組織中，B7-H1係在T細胞、B細胞、樹突狀細胞、巨噬細胞、間質幹細胞、骨髓源性肥大細胞以及各種非造血細胞上表現。其正常功能係經由與其兩個受體：程式化死亡受體1 (亦稱為PD-1或CD279)及CD80 (亦稱為B7-1)之相互作用調控T細胞活化與耐受性之間之平衡。

B7-H1亦由腫瘤表現且在多個位點處起作用，以幫助腫瘤避開檢測並由宿主免疫系統消除。B7-H1以高頻率在寬範圍之癌症中表現。在一些癌症中，B7-H1之表現與縮短的存活期及不利預後相關。阻斷B7-H1與其受體之間之相互作用的抗體能夠減輕B7-H1依賴性免疫阻

抑效應，且增強活體外抗腫瘤T細胞之細胞毒性活性。

MEDI4736係能夠阻斷B7-H1與PD-1及CD80受體二者之結合之針對人類B7-H1的人類單株抗體。因此，鑒於高度迫切的治療腫瘤(包括具有高發生率以及具有有限治療選擇及較差結果之較不常見類型之彼等)之需要，檢查MEDI4736對人類患者之腫瘤之效應。

【發明內容】

本文提供將MEDI4736投與人類患者之方法及使用MEDI4736治療人類患者之腫瘤之方法。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中該投藥法減小腫瘤大小。

在某些態樣中，使患有表現B7-H1之腫瘤之人類患者產生之抗藥物抗體降至最少的方法(其中該患者正使用抗B7-H1抗體或其抗原結合片段進行治療)包含向患者投與MEDI4736或其抗原結合片段。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中該投藥法產生約100 d•μg/mL至約2,500 d•μg/mL之AUC (τ)。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中該投藥法產生約15 μg/mL至約350 μg/mL之C_{max}。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中MEDI4736或其抗原結合片段之半衰期為約5至約25天。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中MEDI4736或其抗原結合片段之清除率為約1-10 ml/天/kg。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與約3 mg/kg劑量之MEDI4736或其抗原結合片段。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含向患者投與約15 mg/kg劑量之MEDI4736或其抗原結合片段。

在某些態樣中，治療人類患者之表現B7-H1之腫瘤的方法包含投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中投與1 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段足以減小腫瘤大小。

在一些實施例中，投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與至少3個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與至少5個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段。

在一些實施例中，該投藥法會減緩腫瘤生長。在一些實施例中，該投藥法會減小腫瘤大小。在一些實施例中，該投藥法使腫瘤大小減小至少25%。在一些實施例中，該投藥法使腫瘤大小減小至少50%。在一些實施例中，該投藥法使腫瘤大小減小至少75%。

在一些實施例中，該投藥法會使患者產生抗藥物抗體之可能性降至最小。在一些實施例中，不大於10%之經MEDI4736治療之患者產生抗藥物抗體。在一些實施例中，不大於9%之經MEDI4736治療之患者產生抗藥物抗體。在一些實施例中，不大於8%之經MEDI4736治療之患者產生抗藥物抗體。在一些實施例中，不大於7%之經MEDI4736治療之患者產生抗藥物抗體。

在一些實施例中，該投藥法產生在中值範圍之AUC (τ)量測值。因此，例如，在一些實施例中，該投藥法產生約100 d• μ g/mL至約2,500 d• μ g/mL之AUC (τ)。在一些實施例中，該投藥法產生在中值範圍之C_{max}量測值。因此，例如，在一些實施例中，該投藥法產生約15 μ g/mL至約350 μ g/mL之C_{max}。在一些實施例中，該投藥法產生在

中值範圍之半衰期量測值。因此，例如，在一些實施例中，MEDI4736或其抗原結合片段之為半衰期約5至約25天。在一些實施例中，該投藥法產生在中值範圍之清除率量測值。因此，例如，在一些實施例中，MEDI4736或其抗原結合片段之清除率為約1-10 ml/天/kg。

在一些實施例中，投與約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg或約15 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與約1 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與約3 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與約10 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，投與約15 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段。

在一些實施例中，約每14天至21天重複投與。在一些實施例中，約每14天重複投與。在一些實施例中，約每21天重複投與。

在一些實施例中，腫瘤大小減小或腫瘤生長減緩，且MEDI4736或其抗原結合片段係隨後作為維持療法約每2個月投與。

在一些實施例中，腫瘤大小在約6週內減小至少25%。在一些實施例中，該投藥法使腫瘤大小減小至少50%。在一些實施例中，腫瘤大小在約10週內減小至少50%。在一些實施例中，該投藥法使腫瘤大小減小至少75%。在一些實施例中，腫瘤大小在約10週內減小至少75%。

在一些實施例中，該投藥法產生部分反應。在一些實施例中，該投藥法產生完全反應。在一些實施例中，該投藥法延長無惡化存活期(PFS)。在一些實施例中，該投藥法延長總存活期(OS)。

在一些實施例中，該投藥法可使游離B7-H1含量降低至少80%。在一些實施例中，該投藥法可使游離B7-H1含量降低至少90%。在一

些實施例中，該投藥法可使游離B7-H1含量降低至少95%。在一些實施例中，該投藥法可使游離B7-H1含量降低至少99%。在一些實施例中，該投藥法可降低B7-H1含量之增加速率。

在一些實施例中，癌症係實體腫瘤。在一些實施例中，實體腫瘤係黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌或結腸直腸癌。在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤。在一些實施例中，腫瘤係腎細胞癌。在一些實施例中，腫瘤係非小細胞肺癌。在一些實施例中，腫瘤係結腸直腸癌。

在一些實施例中，腫瘤係NSCLC（鱗狀細胞癌）、肝細胞癌（HCC）、三陰性乳癌（TNBC）、胰臟癌、GI癌、黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤或頭及頸之鱗狀細胞癌（SCCHN）。在一些實施例中，腫瘤係NSCLC（鱗狀細胞癌）。在一些實施例中，腫瘤係HCC。在一些實施例中，腫瘤係TNBC。在一些實施例中，腫瘤係胰臟癌。在一些實施例中，腫瘤係GI癌。在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤。在一些實施例中，腫瘤係葡萄膜黑色素瘤。在一些實施例中，腫瘤係SCCHN。

在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌（鱗狀細胞）、非小細胞肺癌（非鱗狀細胞）、結腸直腸癌、HCC、TNBC、胰臟癌、GI癌、葡萄膜黑色素瘤或SCCHN。

在一些實施例中，腫瘤對至少一種化學治療劑具有頑抗性。在一些實施例中，化學治療劑係威羅菲尼（Vemurafenib）、埃羅替尼（Erlotinib）、阿法替尼（Afatinib）、西妥昔單抗（Cetuximab）、卡鉑、貝伐珠單抗（Bevacizumab）、埃羅替尼或培美曲塞（Pemetrexed）。

在一些實施例中，患者具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織（Eastern Cooperative Oncology Group）（ECOG）體能狀態。

在一些實施例中，該投藥法係藉由靜脈內輸注來實施。在一些實施例中，該投藥法持續約1小時。

在所提供方法之某些態樣中，投與MEDI4736或其抗原結合片段產生藥代動力學曲線，如圖4-6中所顯示。

在所提供方法之某些態樣中，投與MEDI4736或其抗原結合片段產生在實例2中獲得之藥代動力學曲線。

在所提供方法之某些態樣中，投與MEDI4736或其抗原結合片段可治療腫瘤，如圖7-9中所顯示。

在所提供方法之某些態樣中，投與MEDI4736或其抗原結合片段可治療腫瘤，如實例2中所顯示。

本發明亦提供對可溶性B7-H1定量之方法，如實例3中所顯示。

在另一態樣中，本發明提供治療鑑別為患有表現B7-H1之腫瘤之患者的方法，該方法涉及向人類患者投與MEDI4736或其抗原結合片段，其中該患者係藉由檢測一或多個腫瘤細胞中之B7-H1表現來鑑別。

在另一態樣中，本發明提供增加MEDI4736癌症治療之效能之方法，其涉及向鑑別為具有表現B7-H1之腫瘤細胞之人類患者投與MEDI4736。

在前述態樣之多個實施例中，B7-H1係使用免疫組織化學例如在經福馬林(formalin)固定及石蠟包埋之腫瘤樣品中來檢測。在其他實施例中，至少25%之腫瘤細胞含有B7-H1膜染色。在其他實施例中，在鑑別為患有表現B7-H1之腫瘤之患者中存在40%或50%之客觀反應率。在其他實施例中，腫瘤係黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌、胰臟腺癌、胃食道癌、葡萄膜黑色素瘤、三陰性乳癌、肝細胞癌、鱗狀細胞癌或結腸直腸癌。在其他實施例中，腫瘤係非小細胞肺癌(例如，鱗狀細胞癌或非鱗狀細胞癌)。在其他實施例中，腫瘤係頭及頸之鱗狀細胞癌。在其他實施例中，投與約0.1 mg/kg、約0.3 mg/kg、約1 mg/kg、約3 mg/kg、約10 mg/kg或約15 mg/kg之MEDI4736或其抗

原結合片段。在具體實施例中，約每14天或21天重複投與。在其他實施例中，投與至少兩個、三個、四個或五個劑量之MEDI4736。

【圖式簡單說明】

圖1顯示使用每兩週(Q2W)靜脈內(IV)投與之MEDI4736治療之時間線。第6週、第12週及第16週後及隨後每8週量測免疫相關反應標準(irRC)。

圖2A顯示研究之劑量擴展及劑量遞增部分之研究流程圖。研究之劑量擴展部分係使用兩週投用方案(Q2W)及三週投用方案(Q3W)來實施。在研究之遞增部分中評估患有非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤及其他腫瘤之患者；圖2B顯示擴展之腫瘤類型。

圖3顯示在劑量遞增研究中經0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg之MED4736治療之個體的基線人口統計學。

圖4顯示在研究之劑量遞增期期間以0.1 mg/kg或0.3 mg/kg投與MEDI4736 (Q2W)後獲得之藥代動力學數據的概述。「AUC」= 曲線下面積；「Cmax」= 最大觀察濃度(圖A)。

圖5顯示在研究之劑量遞增期期間在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg MEDI4736 (Q2W)之患者中觀察到之MEDI4736隨時間之濃度。

圖6顯示在研究之劑量遞增期期間在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg或10 mg/kg MEDI4736 (Q2W)之患者中觀察到之隨時間的靶接合。「LLOQ」= 定量之下限。

圖7顯示在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg或1 mg/kg MEDI4736之非小細胞肺癌(NSCLC)、黑色素瘤或結腸直腸癌(CRC)患者中觀察到之MEDI4736的臨床活性。最佳反應之特徵在於穩定疾病(SD)、進行性疾病(PD)、部分反應(PR)或無法評估(NE)。

圖8顯示在接受0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、10 mg/kg或15 mg/kg MEDI4736之患者中MEDI4736對腫瘤大小之效應。

圖9顯示10 mg/kg MEDI4736對NSCLC腫瘤之效應。

圖10顯示在所有劑量值下NSCLC (非鱗狀及鱗狀)之腫瘤大小自基線之變化%。

圖11顯示在所有劑量值下晚期皮膚黑色素瘤之腫瘤大小自基線之變化%。

圖12顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之SCCHN患者之腫瘤大小自基線之變化%。

圖13顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之胰臟腺癌患者之腫瘤大小自基線之變化% (圖A)；腫瘤大小自基線之最佳變化顯示於圖B中。

圖14A及B顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之胃食道癌患者之腫瘤大小自基線之變化% (圖14A)。腫瘤大小自基線之最佳變化顯示於圖14B中。

圖15A及B顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之肝細胞癌(HCC)患者之腫瘤大小自基線之變化% (圖15A)。腫瘤大小自基線之最佳變化顯示於圖15B中。

圖16顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之三陰性乳癌(TNBC)患者之腫瘤大小自基線之變化%。

圖17顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之葡萄膜黑色素瘤患者之腫瘤大小自基線之變化%。

圖18A顯示經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之NSCLC患者可評估2次掃描之腫瘤大小自基線之變化%的比較。該圖顯示患有PD-L1陽性腫瘤、PD-L1陰性腫瘤之患者及無法獲得PD-L1腫瘤狀態之患者。鑑別為吸煙者之患者使用星形來顯示。所有患者之ORR (經確認CR +

PR)為3.7%。PD-L1+患者之ORR率為10%。

圖18B顯示經所有劑量值之MEDI4736 2QW治療之NSCLC患者可評估1次掃描之腫瘤大小自基線之變化%的比較。該圖顯示患有PD-L1陽性腫瘤、PD-L1陰性腫瘤之患者及無法獲得PD-L1腫瘤狀態之患者。鑑別為吸煙者之患者使用星形來顯示。所有經確認患者之ORR (經確認CR + PR)為4.3% (所有未經確認患者之ORR為8.5%)。PD-L1+患者之ORR率為8.3%。

圖19顯示在遞增期中6種腫瘤類型之腫瘤大小之變化。

圖20顯示經10 mg/kg Q2W MEDI4736治療之胰臟癌患者之反應。圖A顯示初始篩選，且圖B顯示第6週時之個體。

圖21顯示使用2次輸注10 mg/kg MEDI4736治療前(圖A)及治療後(圖B) SCCHN女性患者之反應。

圖22顯示NSCLC之個體組織(新鮮活組織檢查)中PD-L1之染色。

圖23顯示指示贅瘤性細胞及免疫細胞之個體組織(新鮮活組織檢查)中PD-L1之染色。

圖24顯示指示贅瘤性細胞以及免疫及內皮細胞之個體組織中PD-L1之染色。

圖25A-C顯示患者相對於其PD-L1腫瘤狀態對MEDI4736治療之反應。圖25A係顯示在MEDI4736治療後非鱗狀及鱗狀NSCLC之腫瘤大小之蛛網圖。圖25B係顯示在MEDI4736治療後PD-L1陽性及PD-L1陰性NSCLC腫瘤之腫瘤大小之蛛網圖。圖25C係顯示PD-L1陽性及PD-L1陰性NSCLC患者之腫瘤大小之變化之瀑布圖。

【實施方式】

應注意，術語「一(a或an)」個實體係指該實體中之一或多者；例如，「抗B7-H1抗體」應理解為表示一或多種抗B7-H1抗體。因此，術語「一(a)」(或「一(an)」)、「一或多個」及「至少一個」在本文中

可互換使用。

本文提供治療腫瘤之方法。所提供之方法包括投與有效量之MEDI4736或其抗原結合片段。

關於用於本文所提供方法中之MEDI4736 (或其片段)之資訊可參見國際申請公開案第WO 2011/066389 A1號，該公開案之揭示內容之全文以引用方式併入本文中。MEDI4736之片段可結晶(Fc)結構域含有在IgG1重鏈之恆定結構域中減少與負責調介抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)之補體補體C1q及Fc γ 受體結合之三重突變。MEDI4736對B7-H1具有選擇性且阻斷B7-H1與PD-1及CD80受體之結合。MEDI4736可在異種移植物模型中經由T細胞依賴性機制減輕活體外人類T細胞活化之B7-H1介導之阻抑且抑制腫瘤生長。

用於本文所提供方法中之MEDI4736及其抗原結合片段包含重鏈及輕鏈或重鏈可變區及輕鏈可變區。在特定態樣中，用於本文所提供方法中之MEDI4736或其抗原結合片段包含包括SEQ ID NO:1之胺基酸序列的輕鏈可變區及包括SEQ ID NO:2之胺基酸序列的重鏈可變區。在特定態樣中，用於本文所提供方法中之MEDI4736或其抗原結合片段包含重鏈可變區及輕鏈可變區，其中重鏈可變區包含SEQ ID NO:3-5之Kabat定義之CDR1、CDR2及CDR3序列，且其中輕鏈可變區包含SEQ ID NO:6-8之Kabat定義之CDR1、CDR2及CDR3序列。彼等熟習此項技術者將能夠容易地鑑別Chothia定義之CDR定義、Abm定義之CDR定義或彼等熟習此項技術者已知之其他CDR定義。在特定態樣中，用於本文所提供方法中之MEDI4736或其抗原結合片段包含如WO 2011/066389 A1中所揭示之2.14H9OPT抗體之可變重鏈及可變輕鏈CDR序列，該申請案之全文以引用方式併入本文中。

在某些態樣中，向呈現腫瘤之患者投與MEDI4736或其抗原結合片段。MEDI4736或其抗原結合片段可僅投與一次或不常投與，同時

仍為患者提供益處。在其他態樣中，向患者投與額外後續劑量。後續劑量可以不同時間間隔來投與，此端視患者之年齡、體重、臨床評估、腫瘤負荷及/或其他要素(包括主治醫師之判斷)而定。

劑量之間之間隔可為每兩週。劑量之間之間隔可為每三週。劑量之間之間隔可為每兩個月(例如，在維持期期間)。

投用間隔亦可為約每14天或約每21天。在一些實施例中，「約」每14天或「約」每21天指示14天 $\pm$ 2天或21天 $\pm$ 2天。在一些實施例中，MEDI4736之投與為約每14天至21天。

在一些實施例中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段。在一些實施例中，可向患者投與至少三個劑量、至少四個劑量、至少五個劑量、至少六個劑量、至少七個劑量、至少八個劑量、至少九個劑量、至少十個劑量或至少十五個劑量或更多個劑量。在一些實施例中，MEDI4736或其抗原結合片段係經兩週治療時段、經四週治療時段、經六週治療時段、經八週治療時段、經十二週治療時段、經二十四週治療時段或經一年或更長治療時段來投與。在一些實施例中，MEDI4736或其抗原結合片段係經三週治療時段、六週治療時段、經九週治療時段、經十二週治療時段、經二十四週治療時段或經一年或更長治療時段來投與。在一些實施例中，MEDI4736或其抗原結合片段係經兩個月治療時段、經四個月治療時段或經六個月或更長治療時段(例如，在維持期期間)來投與。

投與患者之MEDI4736或其抗原結合片段之量將端視多個參數而定，例如患者之年齡、體重、臨床評估、腫瘤負荷及/或其他要素，包括主治醫師之判斷。

在某些態樣中，向患者投與一或多個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.1 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與一或多個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.3

mg/kg。在某些態樣中，向患者投與一或多個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約1 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與一或多個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約3 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與一或多個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約10 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與一或多個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約15 mg/kg。

在某些態樣中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.1 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.3 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約1 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約3 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約10 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少兩個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約15 mg/kg。在一些實施例中，至少兩個劑量係間隔約兩週來投與。在一些實施例中，至少兩個劑量間隔約三週來投與。

在某些態樣中，向患者投與至少三個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.1 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少三個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約0.3 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少三個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約1 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少三個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約3 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與至少三個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約10 mg/kg。在某些態樣中，向患者投與

至少三個劑量之MEDI4736或其抗原結合片段，其中該劑量為約15 mg/kg。在一些實施例中，至少三個劑量係間隔約兩週來投與。在一些實施例中，至少三個劑量係間隔約三週來投與。

在某些態樣中，根據本文所提供之方法，MEDI4736或其抗原結合片段之投與係經由非經腸投與。舉例而言，MEDI4736或其抗原結合片段可藉由靜脈內輸注或皮下注射來投與。在一些實施例中，投與係藉由靜脈內輸注來實施。

在某些態樣中，根據本文所提供之方法，MEDI4736或其抗原結合片段係與其他癌症療法組合或結合投與。該等療法包括(但不限於)化學治療劑，例如威羅菲尼、埃羅替尼、阿法替尼、西妥昔單抗、卡鉑、貝伐珠單抗、埃羅替尼或培美曲塞；或其他化學治療劑以及輻射或任何其他抗癌治療劑。

本文所提供之方法可減小腫瘤大小、阻止腫瘤生長或維持穩態。在某些態樣中，腫瘤大小之減小基於適當統計學分析可較為顯著。腫瘤大小之減小可藉由比較基線處患者腫瘤之大小與預期腫瘤大小、基於大患者群體之預期腫瘤大小或對照群體之腫瘤大小來量測。在本文所提供之某些態樣中，投與MEDI4736可使腫瘤大小減小至少25%。在本文所提供之某些態樣中，投與MEDI4736可使腫瘤大小在第一次治療之約6週內減小至少25%。在本文所提供之某些態樣中，投與MEDI4736可使腫瘤大小減小至少50%。在本文所提供之某些態樣中，投與MEDI4736可使腫瘤大小在第一次治療之約10週內減小至少50%。在本文所提供之某些態樣中，投與MEDI4736可使腫瘤大小減小至少75%。在本文所提供之某些態樣中，投與MEDI4736可使腫瘤大小在第一次治療之約10週內減小至少75%。

在某些態樣中，使用本文所提供之方法(即投與MEDI4736或其抗原結合片段)可在第一次治療之6週內、7週內、8週內、9週內、10週

內、12週內、16週內、20週內、24週內、28週內、32週內、36週內、40週內、44週內、48週內或52週內減小腫瘤大小。

在一些實施例中，投與1 mg/kg之MEDI4736或其抗原結合片段(例如，每兩週或每三週至少一個劑量、至少兩個劑量、至少三個劑量、至少四個劑量、至少五個劑量、至少六個劑量、至少七個劑量、至少八個劑量、至少九個劑量、至少十個劑量或更多個劑量)可足以減小腫瘤大小。然而，如本文所提供，亦可投與較大劑量以例如最佳化效能、所需之劑量數或某些藥代動力學參數。

本文所提供之方法可減緩或阻止腫瘤生長。在一些態樣中，減緩或阻止可在統計學上較顯著。腫瘤生長之減緩可藉由比較基線處患者腫瘤之生長與預期腫瘤生長、基於大患者群體之預期腫瘤生長或對照群體之腫瘤生長來量測。

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

「完全反應」(CR)係指所有病灶消失而無論是否可量測且無新病灶。可使用自第一次記載之日起不少於四週之重複、連續評估獲得確認。無法量測之新病灶排除CR。

「部分反應」(PR)係指腫瘤負荷相對於基線之減小程度 $\geq 50\%$ 。可使用自第一次記載之日起至少4週之連續重複評估獲得確認。

「進行性疾病」(PD)係指腫瘤負荷相對於所記錄之最小值(最低點)之增加程度 $\geq 25\%$ 。可藉由自第一次記載之日起至少4週之連續重複評估獲得確認。無法量測之新病灶不能定義PD。

「穩定疾病」(SD)係指不符合CR、PR或PD之標準。

在某些態樣中，投與MEDI4736或其抗原結合片段可延長無惡化存活期(PFS)。

在某些態樣中，投與MEDI4736或其抗原結合片段可延長總存活

期(OS)。

在某些態樣中，患者患有特定類型之腫瘤。在一些實施例中，腫瘤係實體腫瘤。在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌(例如，鱗狀或腺癌)或結腸直腸癌。在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤、非小細胞肺癌(例如，鱗狀或腺癌)或結腸直腸癌。在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤。在一些實施例中，腫瘤係腎細胞癌。在一些實施例中，腫瘤係非小細胞肺癌。在一些實施例中，腫瘤係結腸直腸癌。

在一些實施例中，腫瘤係NSCLC (鱗狀細胞癌)、肝細胞癌(HCC)、三陰性乳癌(TNBC)、胰臟癌、GI癌、黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤或頭及頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)。在一些實施例中，腫瘤係NSCLC (鱗狀細胞癌)。在一些實施例中，腫瘤係HCC。在一些實施例中，腫瘤係TNBC。在一些實施例中，腫瘤係胰臟癌。在一些實施例中，腫瘤係GI癌。在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤。在一些實施例中，腫瘤係葡萄膜黑色素瘤。在一些實施例中，腫瘤係SCCHN。

在一些實施例中，腫瘤係黑色素瘤、腎細胞癌、非小細胞肺癌(鱗狀細胞)、非小細胞肺癌(非鱗狀細胞)、結腸直腸癌、HCC、TNBC、胰臟癌、GI癌、葡萄膜黑色素瘤或SCCHN。

在一些實施例中，患者先前已接受至少一種化學治療劑之治療。在一些實施例中，患者先前已接受至少兩種化學治療劑之治療。化學治療劑可係例如(但不限於)威羅菲尼、埃羅替尼、阿法替尼、西妥昔單抗、卡鉑、貝伐珠單抗、埃羅替尼及/或培美曲塞。

在一些實施例中，腫瘤對至少一種化學治療劑具有頑抗性或抗性。在一些實施例中，腫瘤對至少兩種化學治療劑具有頑抗性或抗性。腫瘤可對例如(但不限於)威羅菲尼、埃羅替尼、阿法替尼、西妥昔單抗、卡鉑、貝伐珠單抗、埃羅替尼及/或培美曲塞中之一或多者

具有頑抗性或抗性。

在一些實施例中，患者在投與MEDI4736或其抗原結合片段之前具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG) (Oken MM等人，*Am. J. Clin. Oncol.* 5: 649-55 (1982))體能狀態。

根據本文所提供之方法，投與MEDI4736或其抗原結合片段可產生期望藥代動力學參數。可使用「曲線下面積」(AUC)估計總藥物暴露。「AUC (τ)」係指直至投用時段結束之AUC，而「AUC (inf)」係指直至無限時間之AUC。投與可產生約100 d· μ g/mL至約2,500 d· μ g/mL之AUC (τ)。投與可產生約15 μ g/mL至約350 μ g/mL之最大觀察濃度(C_{max})。MEDI4736或其抗原結合片段之半衰期可為約5至約25天。另外，MEDI4736或其抗原結合片段之清除率可為約1-10 ml/天/kg。

如本文所提供，MEDI4736或其抗原結合片段亦可降低游離B7-H1含量。游離B7-H1係指B7-H1未經(例如MEDI4736)結合。在一些實施例中，B7-H1含量降低至少80%。在一些實施例中，B7-H1含量降低至少90%。在一些實施例中，B7-H1含量降低至少95%。在一些實施例中，B7-H1含量降低至少99%。在一些實施例中，投與MEDI4736或其抗原結合片段後消除B7-H1含量。在一些實施例中，與例如MEDI4736或其抗原結合片段投與前B7-H1含量之增加速率相比，投與MEDI4736或其抗原結合片段會降低B7-H1含量之增加速率。

有利地，本文所提供之投與方法亦最小化本文所提供之抗藥物抗體反應。因此，在一些實施例中，向需要使用抗B7-H1、抗B7-1或抗PD-1治療之患者投與MEDI4736或其抗原結合片段會最小化患者所產生之抗藥物抗體。在一些實施例中，抗藥物抗體不會影響MEDI4736在經MEDI4736治療之患者中之暴露。

實例

實例1：患者及方法

(a) 個體

要求此研究中之個體為18歲或以上患有對標準療法具有頑抗性或不存在針對其之標準療法的晚期惡性黑色素瘤、腎細胞癌(RCC)、非小細胞肺癌(NSCLC)或結腸直腸癌(CRC)者。該研究之劑量擴展期中之個體為患有對標準療法具有頑抗性或不存在針對其之標準療法的晚期惡性黑色素瘤、NSCLC或CRC之成人。劑量擴展期中之其他個體患有NSCLC(鱗狀細胞癌)、肝細胞癌(HCC)、三陰性乳癌(TNBC)、胰臟癌、GI癌、黑色素瘤、葡萄膜黑色素瘤或頭及頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)。癌症必須經組織學或細胞學確認。要求個體具有0或1之美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)狀態以及足夠的器官及骨髓功能。足夠的器官及骨髓功能定義為：血紅素 ≥ 9 g/dL；絕對嗜中性球計數 $\geq 1,500/\text{mm}^3$ ；淋巴球計數 $\geq 800/\text{mm}^3$ ；血小板計數 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ ；天冬胺酸胺基轉移酶(AST)及丙胺酸胺基轉移酶(ALT) $\leq 2.5 \times$ 正常值之制度性上限 (ULN)；膽紅素 $\leq 1.5 \times$ ULN，但在個體患有所記載或所推測之吉耳伯氏病(Gilbert's disease)的情形下除外(對於該等個體，膽紅素必須為 $\leq 5 \times$ ULN)；肌酸酐清除率 ≥ 50 mL/min，如藉由Cockcroft-Gault方程式所測定或藉由24小時尿液收集來測定肌酸酐清除率。

若個體患有活性自體免疫疾病，則其無法參與先前抗PD-1或抗PD-L1療法或先前嚴重或持久性免疫相關之不良事件(irAE)。不允許個體具有任何同步化學療法、免疫療法、生物或激素療法來治療癌症，但容許將激素同步用於非癌症相關病況(例如，將胰島素用於糖尿病及激素替代療法)。

(b) 該研究之設計

該研究係多中心、開放標記、第1期、人類中之第一次、劑量遞

增及劑量擴展研究，其中經由靜脈內(IV)輸注向癌症患者投與多個劑量之MEDI4736。MEDI4736係以0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg及15 mg/kg之劑量來投與。研究流程圖顯示於圖1中。將投用之第一天視為第1天，且在第6週、第12週及第16週後及隨後每8週進行疾病評估。

藉由每2週(Q2W) (+/- 2天)向不同組投與0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg及10 mg/kg劑量之劑量來實施劑量遞增。

藉由每3週(Q3W)投與15 mg/kg來實施單獨劑量遞增。然後使用在劑量遞增中鑑別之最大耐受劑量(MTD)或最佳生物劑量(OBD)來實施擴展期。

亦可實施15 mg/kg Q2W之劑量。

劑量遞增

在劑量遞增期中，向第一組中之所有個體投與MEDI4736之第一劑量，如經4小時給予0.1 mg/kg輸注。隨後經60分鐘Q2W給予用於第一組之輸注(第2及第3劑量等)。用於後續組之劑量為0.3 mg/kg、1.0 mg/kg、3.0 mg/kg或10 mg/kg，以60分鐘IV輸注Q2W來投與。用於初始劑量遞增之劑量組之概述提供於下表1中。亦以Q3W投與15 mg/kg之其他劑量。

表1：Q2W投用方案

劑量組	個體數量	投用方案
1	3-6	對於初始劑量為0.1 mg/kg以4小時IV輸注，且然後以60分鐘IV輸注每2週一次
2	3-6	0.3 mg/kg，以60分鐘IV輸注每2週一次
3	3-6	1.0 mg/kg，以60分鐘IV輸注每2週一次
4	3-6	3.0 mg/kg，以60分鐘IV輸注每2週一次
5	3-6	10 mg/kg，以60分鐘IV輸注每2週一次
6	3-6	15 mg/kg，以60分鐘IV輸注每3週一次

在完成Q2W劑量遞增方案中之所有組的同時，基於可用安全性、PK/藥效學及臨床數據開始使用Q3W方案之單獨劑量遞增且進行至高達15 mg/kg Q3W之劑量。Q3W遞增中之起始劑量係與最佳生物劑量(OBD)(或若未鑑別出OBD則與所測試之最高劑量)等效之投用速率(以平均mg/kg/週表示)。

持續治療劑量遞增期中之個體，直至經確認PD、開始替代性癌症療法、不可接受之毒性或其他原因中斷治療為止。在彼等達成經確認疾病控制(DC)之個體中，可持續治療直至經過經確認DC之日6個月為止。DC將包括持續時間為3個月或更長之穩定疾病(SD)、部分反應(PR)及完全反應(CR)。

劑量擴展

以Q2W及Q3W完成劑量遞增後，選擇用於擴展期之劑量方案。使劑量擴展組中所招募之個體接受在劑量遞增期間評估之最大耐受劑量(MTD)、最佳生物劑量(OBD)或最高劑量(若未確定MTD或OBD)之MEDI4736，以IV輸注以所選劑量及頻率給予。持續治療達成疾病控制(DC)之個體且然後進入維持時段。基於進行性疾病(PD)在維持時段之任何時間下之證據，以IV輸注再投與MEDI4736直至經確認PD或其他原因中斷MEDI4736為止。

維持時段

在遞增或擴展期期間達成疾病控制(DC)之個體進入維持時段，其中可持續治療直至經過經確認DC之日6個月為止。

在維持時段期間，以IV輸注每2個月投與MEDI4736持續6個月。在第2個月、第4個月及第6個月實施個體之體格檢查。每2個月投用6個月時段後，中斷MEDI4736。基於進行性疾病(PD)之證據，以Q2W或Q3W方案以IV輸注再投與MEDI4736，直至經確認PD、開始替代性癌症療法、不可接受之毒性、撤回同意書或其他原因中斷治療為止，

最長持續2年。

(c) 藥代動力學、抗腫瘤及安全性評估

在Q2W劑量遞增期期間使用經驗證之免疫分析來量測血清中之MEDI4736濃度。在Q2W劑量遞增期期間根據以下方案收集用於藥代動力學評估以及可溶性B7-H1 (sB7-H1)濃度之血液樣品：

- 第一劑量：第1天投用前、輸注結束(EOI)及EOI後3小時以及第2天、第3天、第5天及第10天(+/- 1天)。在第一研究個體之初始4小時輸注期間取出輸注開始後2小時時之另一樣品。
- 第二劑量：投用前、EOI、EOI後3小時及第8天。
- 僅後續偶數劑量：投用前及EOI。
- 中斷或最後一次劑量後，應在最後一次劑量後14天、30天、2個月及3個月時抽取藥代動力學(PK)樣品。

對於Q3W投用，以與Q2W投用相同之方案實施藥代動力學評估，只是亦在第一劑量後第15天時收集血液樣品。在劑量擴展期期間，每兩個月評估藥代動力學(第1天投用前及EOI)。另外，在中斷或最後一次劑量後，在最後一次劑量後14天、30天、2個月及3個月時抽取藥代動力學(PK)樣品。在維持期期間，在第14天及第30天(+/- 3天)以及第2個月、第4個月及第6個月(+/- 1週)時實施sB7-H1之藥代動力學評估及評估。

在Q2W劑量遞增期期間在第1天(輸注前)及第2劑量後所有劑量下評估抗藥物抗體(ADA)之存在(且將持續評估)。根據Q3W劑量遞增及劑量擴展期中之相同方案評估ADA。在維持期期間，在第6個月(+/- 1週)時評估ADA。

在篩選期間(第-28天至第-1天)及Q2W劑量遞增期之第7週時實施腫瘤評估(且將持續實施)。在Q3W劑量遞增期及劑量擴展期中使用相同計時實施腫瘤評估。腫瘤評估可包括以下評估：體格檢查(若適

用，利用皮膚病灶之照片及量測)、胸部、腹部及骨盆之CT或MRI掃描以及腦之CT或MRI掃描。僅在篩選時或若個體具有神經症狀，則實施腦之電腦斷層攝影或MRI掃描。在維持期期間，在第2個月、第4個月及第6個月(+/- 1週)時實施腫瘤評估。

在擴展期期間，亦在篩選(第-28天至第-1天)期間及第7週時實施腫瘤活組織檢查。

抗腫瘤活性之評估係基於免疫相關之客觀反應率(ORR)、免疫相關之疾病控制率(DCR)、免疫相關之反應持續時間(DR)、免疫相關之無惡化存活期(PFS)及總存活期(OS)。使用免疫相關之反應標準(Wolchok等人, *Clin Cancer Res.* 15:7412-20 (2009))來測定腫瘤反應。

ORR定義為具有經確認完全反應(CR)或經確認部分反應(PR)之個體之比例。經確認反應係在反應之初始記載後重複成像研究持續 ≥ 4 週之彼等。DCR定義為具有CR、PR或穩定疾病(SD)之個體之比例(若達成SD之個體使SD維持 ≥ 3 個月，則其包括在DCR中)。使用確切概率方法估計ORR及DCR之95%置信區間(CI)。反應之持續時間(DR)係自客觀反應之第一次記載至第一次記載之疾病惡化的持續時間。自使用MEDI4736治療開始直至記載經確認免疫相關疾病惡化或因任何原因所致之死亡(以首先發生者為準)為止量測無惡化存活期(PFS)。總存活期(OS)係開始使用MEDI4736治療直至死亡為止之時間。

投與MEDI4736後監測不良事件。其他評估包括體格檢查、生命體徵監及實驗室量測。

實例2：結果

(a) 招募及基線特徵

在Q2W劑量遞增期中投與0.1 mg/kg、0.3 mg/kg或1 mg/kg MEDI4736之個體之基線特徵提供於下表2中。另外，245個患者已經

10 mg/kg Q2W治療且6個患者已經15 mg/kg Q3W治療。

表2：針對Q2W投用之人口統計學

特徵	0.1 mg/kg (n=4)	0.3 mg/kg (n=4)	1.0 mg/kg (n=3)	總計 (N=11)
平均年齡(yr)	58.5 (46-65)	68.0 (65-71)	65.3 (43-77)	63.8 (43-77)
性別(男性/女性)	2/2	3/1	1/2	6/5
基線處之 ECOG 1 (n)	2	1	2	5
基線處之 ECOG 0 (n)	2	3	1	6
先前癌症治療 之平均數量 (範圍)	9.8 (5-17)	5.8 (4-9)	6.0 (1-10)	7.3 (1-17)
結腸直腸腫瘤 (n)	0	1	0	1
黑色素瘤(n)	1	0	1	2
NSCLC (n)	3	3	2	8

在 Q2W 及 Q3W 劑量遞增期中投與 0.1 mg/kg、0.3 mg/kg、1 mg/kg、3 mg/kg、10 mg/kg 或 15 mg/kg MEDI4736 之個體之基線特徵提供於圖3中。

(b) 藥代動力學

源自在 Q2W 劑量遞增期中投與 0.1 mg/kg 及 0.3 mg/kg 之 MEDI4736 的藥代動力學數據概述於圖4中。MEDI4736 在較低劑量下展現非線性 PK，但使用劑量 ≥ 1.0 mg/kg Q2W 展現線性 PK。參見圖5。MEDI4736

亦顯示靶接合之劑量依賴性增加(圖6)，此與MEDI4736與B7-H1之結合一致。基於使用pK數據及可溶性B7-H1之量測之計算，使用劑量 ≥ 0.3 mg/kg Q2W達成顯著靶佔據，且預期在劑量 ≥ 3 mg/kg Q2W下幾乎完全飽和。參見圖6。

(c) 效能

在所有劑量值下、包括在多次預治療之患者及具有較大腫瘤負荷之患者中觀察到腫瘤縮小。作用明顯較快(6週)且持久。在接受少至0.1 mg/kg Q2W之患者中觀察到部分反應(PR)及穩定疾病(SD)。參見圖7及下表3。

劑量 (mg/kg)	投用頻 率	個體ID	所接受劑量之 次數	最佳反應	腫瘤負荷之變化 %
0.1	Q2W	1056201004	25	SD	-47.6
0.1	Q2W	1056201006	11	PD	50.3
0.1	Q2W	1245501002	3	NE	NE
0.1	Q2W	1245501003	8	PD	55.8
0.3	Q2W	1094301002	5	PD	+>100
0.3	Q2W	1245501006	24	PR	-60.1
0.3	Q2W	1351901002	1	NE	NE
0.3	Q2W	1351901004	22	PR	-71.2
1	Q2W	1056201009	19	SD	-46.6
1	Q2W	1094301003	18	PR	-83.3
1	Q2W	1351901007	17	PR	-76.8
3	Q2W	1056201010	5	SD	-16.1
3	Q2W	1094301004	7	PD	38
3	Q2W	1351901008	3	PD	+>100
10	Q2W	1002501208	5	SD	32.4
10	Q2W	1056201201	5	PD	+>100
10	Q2W	1094301205	13	SD	9.3
10	Q2W	1245501206	5	PD	60

10	Q2W	1351901209	3	PD	82
10	Q2W	1371501207	2	PD	75.1
15	Q3W	1002501313	1	NA	NA
15	Q3W	1056201213	4	SD	16.4
15	Q3W	1245501211	5	SD	-5
15	Q3W	1351901223	4	SD	10
15	Q3W	1371501297	2	NA	NA
15	Q3W	1372001228	5	SD	0

另外，在接受最高10 mg/kg Q2W之患者中腫瘤負荷降低高達83%。參見圖7-9。例如，接受0.3 mg/kg之一個NSCLC腺癌患者(1351901004)顯示在6週後腫瘤負荷降低31%且在23週後腫瘤負荷降低71%。將預防性類固醇用於一個個體中且似乎不影響臨床活性。

在劑量擴展期中，在患有非小細胞肺癌、黑色素瘤及胰臟癌之個體中首先觀察到臨床活性。在患有非小細胞肺癌(非鱗狀)、胰臟癌、GI癌、黑色素瘤及頭及頸之鱗狀細胞癌之個體中觀察到穩定疾病(在12週時)。

在所有劑量值下NSCLC (非鱗狀及鱗狀)之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖10中。

在所有劑量值下晚期皮膚黑色素瘤之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖11中。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之SCCHN患者之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖12中。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之胰臟腺癌患者之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖13中。存在8個具有SD [41-108天]或更佳之個體。在該等個體中，6個患者在研究招募前具有 $\geq 2L$ 之療法。8個具有SD或更佳之患者中之7個為PD-L1(-) (另一個患者之PD-L1狀態未知)。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之胃食道癌患者之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖14中。存在9個具有SD [35-174天]或更佳之個體。在該等個體中，6個在研究招募前具有 $\geq 2L$ 之療法。三個具有SD或更佳之患者為PD-L1(-)，2個為PD-L1(+)且其餘未知。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之肝細胞癌(HCC)患者之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖15中。在所招募之17個患者中，皆在先前已接受索拉菲尼(Sorafenib)。三個為HBV(+)，2個為HCV(+)且其餘為HBV(-)及HCV(-)。存在5個具有SD [33-76天]或更佳之個體。在該等個體中，其中之4個在招募前已具有 $\geq 2L$ 之療法；1個為HBV(+)；4個為HBV(-)及HCV(-)。三個具有SD或更佳之患者為PD-L1(-)，且在該等患者之其餘部分中PD-L1狀態未知。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之三陰性乳癌(TNBC)患者之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖16中。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之葡萄膜黑色素瘤患者之腫瘤大小自基線之變化%顯示於圖17中。

經10 mg/kg MEDI4736 2QW治療之NSCLC患者可評估2次掃描之腫瘤大小自基線之變化%的比較顯示於圖18A中。該圖顯示患有PD-L1陽性腫瘤、PD-L1陰性腫瘤之患者及無法獲得PD-L1腫瘤狀態之患者。鑑別為吸煙者之患者使用星形來顯示。所有患者之ORR (經確認CR + PR)為3.7%。PD-L1+患者之ORR率為10%。

經所有劑量值之MEDI4736 2QW治療之NSCLC患者可評估1次掃描之腫瘤大小自基線之變化%的比較顯示於圖18B中。該圖顯示患有PD-L1陽性腫瘤、PD-L1陰性腫瘤之患者及無法獲得PD-L1腫瘤狀態之患者。鑑別為吸煙者之患者使用星形來顯示。所有經確認患者之ORR (經確認CR + PR)為4.3% (所有未經確認患者之ORR為8.5%)。PD-L1+患者之ORR率為8.3%。

遞增期中之6種腫瘤類型之腫瘤大小之變化顯示於圖19中。

在擴展期中經10 mg/kg MEDI4736 Q2W治療之一個患者之反應顯示於圖20中。在左上圖中，患者腫瘤經標記。在第6週後，腫瘤已縮小，如右上圖中所顯示。

僅兩次輸注MEDI4736 (10 mg/kg Q2W)後患有SCCHN之患者(PD-L1⁺)中腫瘤消退的顯著效應顯示於圖21中。

PD-L1染色

實施來自一組腫瘤之腫瘤組織之PD-L1染色以藉由IHC評估不同腫瘤中PD-L1之含量。結果顯示於表4中。

表4

腫瘤	所檢查數量	PD-L1陽性之數量	陽性%
NSCLC - SCC	75	22	29.3
NSCLC -腺癌	36	12	33.3
小細胞LC	37	2	5.4
乳房- TN	42	11	26.2
頭及頸SCC	18	3	16.7
胃	20	3	15.0
HCC	40	4	10.0
膀胱	18	2	11.1
葡萄膜黑色素瘤	12	3	25.0
間皮瘤	20	1	12.6
胰臟	25	1	3.6
CRC	32	1	3.1
RCC	20	0	0.0
卵巢	48	0	0.0

10 mg/kg Q2W劑量(N=245)係充分耐受的。最頻繁SAE顯示於下表5中：

在0.1 mg/kg至3 mg/kg之劑量範圍內觀察到ADA之極低發生率。具體而言，在接受0.1 mg/kg至1 mg/kg劑量範圍內之劑量之15個患者中僅1者經測試為具有PK/PD含義之ADA陽性。在0.1 mg/kg至1.0 mg/kg之劑量範圍內不存在影響藥物暴露或靶阻抑之證據。

(e) 討論

此研究展示MEDI4736具有有利的pK性質且通常充分耐受。另外，MEDI4736可有效地治療實體腫瘤(包括(但不限於)黑色素瘤、非小細胞肺癌、胰臟腺癌、葡萄膜黑色素瘤、頭及頸之鱗狀細胞癌、胃食道癌及肝細胞癌)，同時產生低發生率之ADA。在所測試之所有劑量值下皆觀察到臨床益處，且早在6週時即報告起作用。

實例3：可溶性B7-H1之定量

使用基於電化學發光(ECL)之分析來量測可溶性B7-H1 (未結合至MED4736)。用於分析人類血清中之可溶性B7-H1之特定程序顯示於下文中。

(a) 板製備

將I-封阻緩衝液(IBB) (MedImmune)平衡至室溫(RT)，且轉移至試劑槽(Fisher Scientific編號07-200-127)。將150 µl IBB吸取至經抗生蛋白鏈菌素塗覆之板(Meso Scale Discovery (「MSD」)目錄L11SA/L15SA)之每一板孔中。將板覆蓋且在室溫下培育最短1小時(不大於4小時)，同時在約450 rpm下在定軌板振盪器上振盪。

在即將使用前在室溫下使用IBB製備捕獲抗體工作溶液(WS)。捕獲抗體係生物素化抗人類B7-H1 IgG1 TM抗體(純系2.7A4)，如美國2013/0034559中所闡述。首先，將至少100 µL捕獲抗體原液於IBB中預稀釋至1000 µg/ml之濃度，如下表7中所顯示。然後，在聚丙烯管中之IBB中使用下表8所指示之體積製備250 µg/mL捕獲抗體WS。然後將捕獲抗體WS轉移至試劑槽。

表7：捕獲抗體原液之預稀釋，假設原液濃度為10 mg/mL

溶液	靶濃度	IBB體積 (μ L)	源溶液	源溶液體 積(μ L)	稀釋因數
捕獲抗體 預稀釋物 (PD)	1000 μ g/mL	90	捕獲抗體 原液	10	10

表8：自捕獲抗體PD製備捕獲抗體WS

溶液	靶濃度	IBB體積 (μ L)	源溶液	源溶液體 積(μ L)	稀釋因數
預稀釋物A	10 μ g/mL	990	捕獲抗體 PD	10	100
捕獲抗體 WS	250 ng/mL	7800	預稀釋物A	200	40

藉由使用板洗滌器用3 × 300 μ L 1× ELISA洗滌緩衝液(1× PBS, 0.05% Tween 20)洗滌板結束板封阻。將板吸乾且立即用35 μ L捕獲抗體WS/孔塗覆。將板密封且在室溫下培育1小時，同時在約450 rpm下在定軌板振盪器上振盪。

(b) 測試樣品、參考樣品及品質控制樣品製備

在室溫下使欲測試之人類血清樣品解凍且溫和地混合直至均勻。該等樣品未經稀釋即使用。

如下表9中所指示將重組B7-H1之參考標準原液(RS原液)於分析基質(AM)：Neal牛血清(Lonza，目錄14-401F)中預稀釋至47 μ g/mL之濃度。如下表10中所指示將RS預稀釋物於AM中連續稀釋至以下最終參考標準濃度：2000 (S1) pg/mL、1000 (S2) pg/mL、500 (S3) pg/mL、250 (S4) pg/mL、125 (S5) pg/mL、62.5 (S6) pg/mL、31.3 (S7) pg/mL、15.6 (S8) pg/mL、7.8 (S9) pg/mL及3.9 (S10) pg/mL。亦包括單獨AM樣品。在聚丙烯滴定管或等效物中製備稀釋物。

表9：參考標準原液之預稀釋，假設RS原液濃度為470 µg/mL.

溶液	靶濃度	分析基質 體積(µL)	源溶液	源溶液體 積(µL)	稀釋因數
RS預稀釋 物	47 µg/mL	90	RS原液， 470 µg/mL	10	10

表10：參考標準稀釋物之製備

溶液	靶濃度	分析基質 體積(µL)	源溶液	源溶液體 積(µL)	稀釋因數
預稀釋物 A	4700 µg/mL	90	RS預稀釋 物，47 µg/mL	10	10.0
預稀釋物 B	47 ng/mL	990	預稀釋物 A	10	100.0
S1	2000 pg/ml	800	預稀釋物 B	35.6	23.5
S2	1000 pg/ml	400	S1	400	2.0
S3	500 pg/ml	400	S2	400	2.0
S4	250 pg/ml	400	S3	400	2.0
S5	125 pg/ml	400	S4	400	2.0
S6	62.5 pg/ml	400	S5	400	2.0
S7	31.3 pg/mL	400	S6	400	2.0
S8	15.6 pg/mL	400	S7	400	2.0
S9	7.8 pg/mL	400	S8	400	2.0
S10	3.9 pg/mL	400	S9	400	2.0
AM	0 pg/mL	400	N/A	N/A	N/A

如下表11中所指示在聚丙烯管或等效物中製備AM中之品質控制(QC)樣品預稀釋物以及高、中等及低QC樣品。所使用之QC原液係90%牛血清(Lonza，目錄14-401F)中之重組B7-H1蛋白。

表11：QC樣品稀釋物之製備

溶液	靶濃度	分析基質 體積(μL)	源溶液	源溶液體 積(μL)	稀釋因數
預稀釋物 A	4700 μg/mL	90	QCS, 47 μg/mL	10	10.0
預稀釋物 B	47 ng/mL	990	預稀釋物 A	10	100.0
預稀釋物 C	4.7 pg/ml	180	預稀釋物 B	20	10.0
預稀釋物 D	0.47 pg/ml	180	預稀釋物 C	20	10.0
QC1 (高)	800 pg/ml	400	預稀釋物 B	6.9	58.8
QC2 (中 等)	200 pg/ml	400	預稀釋物 C	17.8	23.5
QC3 (低)	32 pg/ml	400	預稀釋物 D	29.2	14.7

(c) 可溶性B7-H1檢測

用3 × 300 μL 1× ELISA洗滌緩衝液洗滌所製備之板且吸乾。將測試樣品、參考標準、品質控制及分析基質單獨轉移至板上之一式兩份孔(各自35 μl)中。將板密封且在室溫下培育30分鐘，同時在約450 rpm下在定軌板振盪器上振盪。

如下表12中所指示在聚丙烯管之IBB (1 μg/mL)中製備初級檢測抗體工作溶液(WS)。初級檢測抗體係小鼠抗人類B7-H1 IgG1抗體純系130021 (R&D Systems，目錄MAB1561) (0.5 mg/ml)。

表12：初級檢測抗體工作溶液(WS)之製備

溶液	靶濃度	IBB體積 (μL)	源溶液	源溶液體積 (μL)	稀釋因數
初級檢測抗 體WS	1 μg/mL	8000	初級檢測抗 體原液，	16	500

			500 µg/mL		
--	--	--	-----------	--	--

自振盪器移除板並用3 × 300 µL 1× ELISA洗滌緩衝液洗滌且吸乾。將初級檢測抗體WS轉移至試劑槽中，且然後將35 µl吸取至每一板孔中。將板再密封且在室溫下培育1小時，同時在約450 rpm下在定軌板振盪器上振盪。

如下表13中所指示在聚丙稀管中之IBB (1 µg/mL)中製備二級檢測抗體工作溶液(WS)。二級檢測抗體係經釘標記之山羊抗小鼠B7-H1多株抗體(MSD，目錄R32AC-1) (0.5 mg/ml)。使二級檢測抗體WS避光。

表13：二級檢測抗體工作溶液(WS)之製備

溶液	靶濃度	IBB體積 (µL)	源溶液	源溶液體積(µL)	稀釋因數
二級檢測 抗體WS	1 µg/mL	8000	二級檢測 抗體原液，500 µg/mL	16	500

自振盪器移除板並用3 × 300 µL 1× ELISA洗滌緩衝液洗滌且吸乾。將二級檢測抗體WS轉移至試劑槽中，且然後將35 µl吸取至每一板孔中。將板再密封且在室溫下培育1小時，在避光的同時在約 450 rpm下在定軌板振盪器上振盪。

如下表14中所指示，藉由將讀取緩衝液T (4×) (MSD目錄R92TC-1)試劑稀釋於聚丙稀管中之細胞培養級水中來製備讀取緩衝液T (1×)。

表14：二級檢測抗體工作溶液(WS)之製備

溶液	靶濃度	細胞培養 級水體積 (µL)	源溶液	源溶液體積(µL)	稀釋因數
----	-----	----------------------	-----	-----------	------

1×讀取緩衝液T	1×	15	4×讀取緩衝液T	5	4
----------	----	----	----------	---	---

自振盪器移除板並用 $3 \times 300 \mu\text{L}$ 1× ELISA洗滌緩衝液洗滌。將板覆蓋且僅在即將添加1×讀取緩衝液T之前吸乾。將讀取緩衝液T (1×)轉移至試劑槽中。分析板未經覆蓋以讀取且吸乾。將讀取緩衝液T (1×)吸取至分析板之所有孔(150 μL)中，且在5分鐘內讀取板。

(d) 數據分析

將數據轉移至SoftMax® Pro GxP v. 5.2軟體(Molecular Devices)中用於分析，且針對ECL信號值使用 $1/y^2$ 加權4參數邏輯曲線擬合模型繪製參考標準濃度。

(反)計算針對所有參考標準及QC樣品稀釋物之sB7-H1 (pg/ml)。亦計算每一參考標準及QC樣品稀釋物之一式兩份孔之變異係數(CV%)。使用該等數據來確定板是否符合接受標準。若符合以下接受標準，則板視為有效：

- 1- 參考標準含量S2至S7之平均回收率%在標稱濃度之 $\pm 25\%$ 內，且含量S8在標稱濃度之 $\pm 30\%$ 內；
- 2-參考標準含量S2至S7之每一反計算濃度之CV%為 $\leq 25\%$ ，且含量S8 $\leq 30\%$ ；
- 3-每一QC含量之平均回收率%在標稱濃度之 $\pm 25\%$ 內；且
- 4-至少2/3 QC含量之反計算濃度之CV%為 $\leq 25\%$ 。

對於有效板，使用參考標準計算每一樣品中之sB7-H1 (pg/ml)。由於測試樣品係在無溶劑下測試，故每一測試樣品之稀釋因數為1.0，且無需稀釋因數校正。所得數據表示100%血清中之sB7-H1濃度。

亦檢視測試樣品之數據，以確定其是否符合接受標準。若符合以下接受標準，則測試樣品讀數視為有效：

1-兩個重複之反計算濃度在分析工作範圍內；

2-測試樣品之平均反計算濃度之CV%為 $\leq 25\%$ 。

在一種測試樣品中之反計算濃度在分析工作範圍內且另一者在分析定量下限(LLOQ)以下或分析定量上限(ULOQ)以上的情形下，採用以下標準：

- 若平均反計算濃度之CV%為 $>25\%$ ，則測試樣品視為無效。
- 若平均反計算濃度之CV%為 $\leq 25\%$ 且平均反計算濃度在分析工作範圍內，則測試樣品視為有效且以測試樣品之反計算濃度報告。
- 若平均反計算濃度之CV%為 $\leq 25\%$ ，則測試樣品視為有效且以低於定量限值或高於定量限值報告。

在兩個測試樣品重複之反計算濃度低於分析LLOQ之情形下，測試樣品視為有效且以低於定量限值報告。

在一個測試樣品重複之反計算濃度低於分析工作範圍且另一個重複超出範圍時，採用以下標準：

- 若超出範圍重複之ECL值低於分析之平均LLOQECL，則測試樣品視為有效且以低於定量限值報告。
- 若超出範圍重複之ECL值高於分析之平均ULOQ ECL，則測試樣品視為無效。

在兩個測試樣品重複之反計算濃度高於分析ULOQ之情形下，測試樣品視為有效且以高於定量限值報告。

在一個測試樣品重複之反計算濃度高於分析工作範圍且另一個重複超出範圍之情形下，採用以下標準：

- 若超出範圍重複之ECL值高於分析之平均ULOQ ECL，則測試樣品視為有效且以高於定量限值報告。
- 若超出範圍重複之ECL值低於分析之平均LLOQ ECL，則測試樣品視為無效。

在一個測試樣品重複之反計算濃度在分析工作範圍內且另一個重複超出範圍為情形下，測試樣品視為無效。

在兩個測試樣品重複之反計算濃度超出範圍之情形下，採用以下標準。

- 若兩個ECL值低於分析之平均LLOQ ECL，則測試樣品視為有效且以低於定量限值報告。
- 若兩個ECL值高於分析之平均ULOQ ECL，則測試樣品視為有效且以高於定量限值報告。
- 若一個重複之ECL值低於分析之平均LLOQ ECL且另一個重複之ECL值高於ULOQ ECL，則測試樣品視為無效。

該等程序用於測定人類血清樣品中之可溶性B7-H1，如上文實例1及2中所提供。

實例4：PD-L1表現驅動患者反應率

NSCLC患者之個別組織之特徵在於藉助經福馬林固定及石蠟包埋之組織樣品中之免疫組織化學的PDL1表現。若樣品含有25%或更多含有PDL1膜染色之腫瘤細胞，則該樣品經測定為「PD-L1陽性」。使用PDL1分析該等樣品在NSCLC群體中之盛行率為20%-40%。

藉由在第I期試驗(CP1108)中評估約60個患者之樣品來確定截留及評分算法。使用對第3期試驗建立之截留，約40%之NSCLC患者呈PD-L1陽性(下表15)。

表15：PD-L1表現係反應之關鍵驅動者

藥劑	PDL1+	PDL1-	PDL1+ 群體 - NSCLC
MEDI4736	39%* (5/13)	5%* (1/19)	39% (24/62)

***在所設限之數據截止之前治療<12 wk之患者**

鑑別為患有表現PDL1之腫瘤之患者比未經選擇之患者更可能因

應MEDI4736治療(下表16)。在經10 mg/kg MEDI4736治療16-24週以上之PDL1陽性NSCLC患者中存在50%之客觀反應率(表16)。在PDL1陰性或未經選擇之患者中未觀察到此顯著反應率(表16)。該等結果指示PDL1表現係NSCLC中反應之關鍵驅動者。

表16
客觀反應隨時間之演化

自招募之時間 (MEDI4736 10mg/kg)	≥24 wk	≥16 wk	≥12 wk	≥6 wk
PD-L1 ⁺	50% (1/2)	50% (2/4)	39% (5/13)	25% (5/20)
PD-L1 ⁻	17% (1/6)	11% (1/9)	5% (1/19)	6% (2/35)
未經選擇*	10% (2/20)	11% (3/27)	13% (6/47)	9% (7/75)

在經10 mg/kg MEDI4736治療16-24週以上之50%之PDL1陽性NSCLC患者中觀察到針對MEDI4736之完全或部分反應(CR/PR)(下表17)。僅可在6-12週觀察到針對MEDI4736治療之早期反應(表17)。

表17
PDL1⁺NSCLC患者之反應率(MEDI4736, 10 mg/kg)

自招募之時 間	≥24 wk (投用≤11/4/13)	≥16 wk (投用≤12/30/13)	≥12 wk (投用≤1/27/14)	≥6 wk (投用≤3/10/14)
PD-L1 ⁺ , n	2	4	13	20
CR/PR, % (n)	50% (1)	50% (2)	38.5% (5)	25% (5)

針對MEDI4736之反應之關鍵驅動者係PD-L1⁺狀態

未經選擇之患者不顯示同樣高的針對MEDI4736之反應率(下表18)。

表18
未經選擇之NSCLC患者之反應率(MEDI4736，所有劑量)

自招募之時間	≥24 wk (投用≤11/4/13)	≥16 wk (投用≤12/30/13)	≥12 wk (投用≤1/27/14)	≥6 wk (投用≤3/10/14)
可評估反應，n	31	38	58	87
CR/PR, % (n)	16.1% (5)	15.8% (6)	15.5% (9)	11.5% (10)

疾病反應之概述提供於表19.1 (10 mg/kg Q2W)中。當腫瘤樣品符合呈PDL1陽性之標準、即含有25%或更多含有PDL1膜染色之腫瘤細胞(MSCORE >25%)時，在治療至少16週至24週或更長時間之患者中觀察到40%反應率。在經10 mg/kg Q2W治療至少16週至24週或更長時間之患有頭及頸之鱗狀細胞癌(SCCHN)之個體中觀察到33%之完全或部分反應率。

所有劑量值下疾病反應之概述顯示於表19.2中。完全或部分反應率在符合PDL1陽性NSCLC之標準之患者中最高(表19.2)。在NSCLC及SCCHN中在較長治療時間下可見更大益處(表19.2)。表19.3顯示劑量遞增(Q2W及Q3W)個體中疾病反應之概述。

表 19.1
疾病反應之概述 - 10mg/kg Q2W

		具有以下潛在隨訪之個體			
		=24 週		=16 週	
		投用 <= 11/4/2013	投用 <= 12/30/2013	投用 <= 1/27/2014	投用 <= 3/10/2014
		所有	可評估 [4]	所有	可評估 [4]
所有個體		55	53	112	159
CR/PR [1]		4 (7.3%)	4 (7.5%)	10 (8.9%)	14 (8.8%)
輕度反應[2]		7 (12.7%)	7 (13.2%)	15 (13.4%)	21 (13.2%)
非習用反應[3]		3 (5.5%)	3 (5.7%)	3 (2.7%)	3 (1.9%)
N		21	20	27	47
CR/PR [1]		2 (9.5%)	2 (10.0%)	3 (10.3%)	3 (11.1%)
輕度反應[2]		2 (9.5%)	2 (10.0%)	2 (6.9%)	2 (7.4%)
N		8	8	14	34
可獲得之 PD-L1 狀態					
0					
PD-L1 陽性 (MSCORE >=25%)		2	2	4	14
CR/PR [1]		1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (35.7%)
輕度反應[2]		1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (7.1%)
N		19	18	25	44
可獲得之 PD-L1 狀態					
PD-L1 陽性 (>=25% 或 MEDI		7	7	10	20
CR/PR [1]		1 (14.3%)	1 (14.3%)	2 (20.0%)	5 (25.0%)
輕度反應[2]		2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (20.0%)	2 (10.5%)
N		18	17	23	45
PD-L1 狀態(新鮮)					
PD-L1 陽性(新鮮)		5	5	7	15
CR/PR [1]		1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	4 (26.7%)
輕度反應[2]		2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (13.3%)
N		1	1	1	4
可評估 [4]		1	1	1	4
[1] CR/PR：皆經確認及未經確認(基於 10 mg/kg 之 RECIST 或其他測量值之 IRRC)					
[2] 輕度反應：TLS 之最大降低>0. <30%且無因新病灶或 NTL 所致之 PD					
[3] 非習用反應：TLS 之最大降低>30%及因新病灶所致之 PD					
[4] 可評估群體：具有疾病評價或因不具任何疾病評價之臨床 PD 所致之死亡中斷之所有患者，參考支持數據表 16.3.2.					
/SASDATA/cars/dev/medi4736/cd1108/asoo02/cables/diresp_mur4.sas					

表 19.1
疾病反應之概述 - 10mg/kg Q2W

		具有以下潛在隨訪之個體									
		-24 週		-16 週		-12 週		-6 週			
		投用 <= 11/4/2013	可評估 [4]	投用 <= 12/30/2013	可評估 [4]	投用 <= 1/27/2014	可評估 [4]	投用 <= 3/10/2014	可評估 [4]		
		所有	所有	所有	所有	所有	所有	所有	所有		
PD-L1 陰性 ($\leq 25\%$)	N	6	6	10	9	20	19	38	35		
SCCHN	CR/PR (1)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (10.0%)	1 (11.1%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (5.3%)	2 (5.7%)		
	輕度反應[2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	5 (13.2%)	5 (14.3%)		
	N	3	3	15	15	22	22	44	41		
非習用反應[3]	CR/PR (1)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (20.0%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	4 (9.1%)	4 (9.8%)		
	輕度反應[2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (13.3%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (11.4%)	5 (12.2%)		
	N	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (6.7%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)		

[1] CR / PR : 皆經確認及未經確認(基於 10 mg/kg 之 RECIST 或其他測量值之 iRRC)
[2] 輕度反應 : TLS 之最大降低 $>0 - <30\%$ 且無因新病灶或 NTL 所致之 PD
[3] 非習用反應 : TLS 之最大降低 $>30\%$ 及因新病灶所致之 PD
[4] 可評估群體 : 具有疾病評價或因不具任何疾病評價之臨床 PD 所致之死亡/中斷之所有患者, 參考支持數據表 16.3.2.

/SNSDATA/cars/dev/medi4736/cdl108/asc002/tables/disresp_mur4.sas DRAFT 18MAY2014 16:54:02

表 19.2
疾病反應之概述-所有劑量值
具有以下潛在隨訪之個體

		>24 週			216 週			212 週			>26 週		
		投用 <= 11/4/2013			投用 <= 12/30/2013			投用 <= 1/27/2014			投用 <= 3/10/2014		
		可評估 [4]			可評估 [4]			可評估 [4]			可評估 [4]		
		所有			所有			所有			所有		
所有個體		74	72	138	132	186	179	285	267				
CR/PR [1]		9 (12.2%)	9 (12.5%)	15 (10.9%)	15 (11.4%)	19 (10.2%)	19 (10.6%)	23 (8.1%)	23 (8.6%)				
輕度反應[2]		11 (14.9%)	11 (15.3%)	19 (13.8%)	19 (14.4%)	25 (13.4%)	25 (14.0%)	43 (15.1%)	43 (15.1%)				
非習用反應[3]		3 (4.1%)	3 (4.2%)	3 (2.2%)	3 (2.3%)	3 (1.6%)	3 (1.7%)	3 (1.1%)	3 (1.1%)				
NSCLC													
CR/PR [1]		32	31	40	38	61	58	96	87				
輕度反應[2]		5 (15.6%)	5 (16.1%)	6 (15.0%)	6 (15.8%)	9 (14.8%)	9 (15.5%)	10 (10.4%)	10 (11.5%)				
可獲得之 PD-L1 狀態		5 (15.6%)	5 (16.1%)	5 (12.5%)	5 (13.2%)	6 (9.8%)	6 (10.3%)	13 (13.5%)	13 (14.9%)				
PD-L1 陽性													
(NSCORE >=25%)		8	8	14	13	34	32	62	55				
可獲得之 PD-L1 狀態													
PD-L1 陽性		2	2	4	4	14	13	24	20				
(NSCORE >=25%) 或 MEDI													
可獲得之 PD-L1 狀態													
PD-L1 陽性		1 (50.0%)	1 (50.0%)	2 (50.0%)	2 (50.0%)	5 (35.7%)	5 (38.5%)	5 (20.8%)	5 (25.0%)				
(>=25% 或 MEDI		1 (50.0%)	1 (50.0%)	1 (25.0%)	1 (25.0%)	1 (7.1%)	1 (7.7%)	2 (8.3%)	2 (10.0%)				
>=5%)													
PD-L1 狀態(新鮮)		24	23	32	30	52	49	82	74				
PD-L1 陽性(新鮮)		8	8	11	11	21	20	33	29				
(>=25% 或 MEDI													
>=5%)													
PD-L1 狀態(新鮮)													
PD-L1 陽性(新鮮)		1 (12.5%)	1 (12.5%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	5 (23.8%)	5 (25.0%)	5 (15.2%)	5 (17.2%)				
(>=25% 或 MEDI		2 (25.0%)	2 (25.0%)	2 (18.2%)	2 (18.2%)	2 (9.5%)	2 (10.0%)	3 (9.1%)	3 (10.3%)				
>=5%)													
PD-L1 狀態(新鮮)		18	17	25	23	45	42	73	65				
PD-L1 陽性(新鮮)		5	5	7	7	15	14	25	21				
(>=25% 或 MEDI													
>=5%)													
PD-L1 狀態(新鮮)													
PD-L1 陽性(新鮮)		1 (20.0%)	1 (20.0%)	1 (14.3%)	1 (14.3%)	4 (26.7%)	4 (28.6%)	4 (16.0%)	4 (19.0%)				
(>=25% 或 MEDI		2 (40.0%)	2 (40.0%)	2 (28.6%)	2 (28.6%)	2 (13.3%)	2 (14.3%)	2 (8.0%)	2 (9.5%)				
>=5%)													

[1] CR / PR : 皆經確認及未經確認(基於 10 mg/kg 之 RECIST 或其他劑量值之 iRRc)
[2] 輕度反應 : TLS 之最大降低>0 - <30%且無因新病灶或 NTL 所致之 PD
[3] 非習用反應 : TLS 之最大降低>30%及因新病灶所致之 PD
[4] 可評估群體 : 具有疾病評價或因不具任何疾病評價之臨床 PD 所致之死亡/中斷之所有患者, 參考支持數據表 16.3.2.

表19.2
疾病反應之概述-所有劑量值

		具有以下潛在隨訪之個體									
		≤224 週		≤216 週		≤212 週		≤26 週			
		投用 ≤ 11/4/2013		投用 ≤ 12/30/2013		投用 ≤ 1/27/2014		投用 ≤ 3/10/2014			
		可評估 [4]		可評估 [4]		可評估 [4]		可評估 [4]			
		所有		所有		所有		所有			
PD-L1 陰性	N	6	6	9	20	19	38	35			
	CR/PR [1]	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (11.1%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	2 (5.3%)	2 (5.7%)			
	輕度反應 [2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (5.0%)	1 (5.3%)	5 (13.2%)	5 (14.3%)			
SCCHN	N	3	3	15	22	22	44	41			
	CR/PR [1]	1 (33.3%)	1 (33.3%)	3 (20.0%)	3 (13.6%)	3 (13.6%)	4 (9.1%)	4 (9.8%)			
	輕度反應 [2]	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (13.3%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	5 (11.4%)	5 (12.2%)			
	非習用反應 [3]	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (6.7%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	1 (2.3%)	1 (2.4%)			

[1] CR / PR：皆經確認及未經確認(基於 10 mg/kg 之 RECIST 或其他劑量值之 iRRC)
[2] 輕度反應：TLS 之最大降低>0 - <30%且無因新病灶或 NTL 所致之 PD
[3] 非習用反應：TLS 之最大降低>30%及因新病灶所致之 PD
[4] 可評估群體：具有疾病評價或因不具任何疾病評價之臨床 PD 所致之死亡/中斷之所有患者，參考支持數據表 16.3.2.

表 19.3

疾病反應之概述-包括 Q2W 及 Q3W 之劑量遞增個體

		具有以下潛在隨訪之個體				26 週			
		224 週		216 週		212 週		26 週	
		— 投用 <= 11/4/2013 —	可評估 [4]	— 投用 <= 12/30/2013 —	可評估 [4]	— 投用 <= 1/27/2014 —	可評估 [4]	— 投用 <= 3/10/2014 —	可評估 [4]
		所有		所有		所有		所有	
所有個體	N	25	25	26	26	26	26	27	27
CR/PR [1]		5 (20.0%)	5 (20.0%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (19.2%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)
輕度反應 [2]		4 (16.0%)	4 (16.0%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	4 (15.4%)	5 (18.5%)	5 (18.5%)
NSCLC	N	13	13	13	13	13	13	14	14
CR/PR [1]		3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (21.4%)	3 (21.4%)
輕度反應 [2]		3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	3 (23.1%)	4 (28.6%)	4 (28.6%)
可獲得之 PD-L1 狀態	N	6	6	6	6	6	6	7	7
PD-L1 陽性 (>=25% 或 MED1 >=5%)	N	2	2	2	2	2	2	2	2

[1] CR / PR : 皆經確認及未經確認(基於 10 mg/kg 之 RECIST 或其他劑量值之 iRRC)

[2] 輕度反應 : TLS 之最大降低>0 - <30%且無因新病灶或 NTL 所致之 PD

[3] 非習用反應 : TLS 之最大降低>30%及因新病灶所致之 PD

[4] 可評估群體 : 具有疾病評價或因不具任何疾病評價之臨床 PD 所致之死亡/中斷之所有患者, 參考支持數據表 16.3.2.

其他患者反應率顯示於圖25A-C中。非鱗狀NSCLC患者及鱗狀NSCLC患者對MEDI4736治療之反應顯示於圖25A中。相對於腫瘤PD-L1狀態(陽性、陰性或NA)之反應率顯示於圖25B及C中。該數據展示患有PD-L1陽性腫瘤之患者之增加的反應率。

彼等熟習此項技術者僅使用常規實驗即可識別或能夠確定本文所述之本發明特定態樣的許多等效形式。該等等效形式皆意欲涵蓋於下述申請專利範圍內。

本文引用各種出版物，其揭示內容之全文皆以引用方式併入本文中。

儘管已出於明晰理解之目的而在一定程度上詳細闡述前述發明，但應明瞭可在隨附申請專利範圍之範疇內實踐某些改變及修改。

序列表

SEQ ID NO:1

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之
PCT/US2010/058007_77序列77

EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQA
PRLLIYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG
SLPWTFGQGKVEIK

SEQ ID NO:2

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之
PCT/US2010/058007_72序列72

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPG
KGLEWVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRA
EDTAVYYCAREGGWFGELAFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:3 - VH CDR1

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之

PCT/US2010/058007_73序列73

GFTFSRYWMS

SEQ ID NO:4 - VH CDR2

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之

PCT/US2010/058007_74序列74

NIKQDGSEKYYVDSVKG

SEQ ID NO:5 - VH CDR3

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之

PCT/US2010/058007_75序列75

EGGWFGELAFDY

SEQ ID NO:6 - VL CDR1

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之

PCT/US2010/058007_78序列78

RASQRVSSSYLA

SEQ ID NO:7 - VL CDR2

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之

PCT/US2010/058007_79序列79

DASSRAT

SEQ ID NO:8 - VL CDR3

> 來自 PCT/US2010/058007 生物體：智人之

PCT/US2010/058007_80序列80

QQYGSLPWT

【符號說明】

無

【序列表】

<110> 英商梅迪繆思有限公司
<120> 用於治療腫瘤之抗 B7-H1 抗體
<130> B7H1-200TW1
<140>
<141>

<150> 62/003,349
<151> 2014-05-27

<150> 61/978,401
<151> 2014-04-11

<150> 61/971,212
<151> 2014-03-27

<150> 61/876,509
<151> 2013-09-11

<160> 8

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 108
<212> PRT
<213> 智人

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Ser Ser Ser
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 2
<211> 121
<212> PRT
<213> 智人

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

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

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

Ala Asn Ile Lys Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Gly Phe Thr Phe Ser Arg Tyr Trp Met Ser
1 5 10

<210> 4

<211> 17
<212> PRT
<213> 智人

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

Gly

<210> 5
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

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

<210> 6
<211> 12
<212> PRT
<213> 智人

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

<210> 7
<211> 7
<212> PRT
<213> 智人

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

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 智人

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

I643633

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：A61K; A61P

【發明名稱】

用於治療腫瘤之抗B7-H1抗體

ANTI-B7-H1 ANTIBODIES FOR TREATING TUMORS

【中文】

本文提供治療表現B7-H1之腫瘤之方法，其包括投與有效量之MEDI4736或其抗原結合片段。

【英文】

Provided herein are methods of treating B7-H1-expressing tumors comprising administering an effective amount of MEDI4736 or an antigen-binding fragment thereof.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：第（9）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

申請專利範圍

1. 一種約10 mg/kg特異性結合PD-L1之抗體的用途，其用於製造用來治療鑑別為患有非小細胞肺癌(NSCLC)之患者的藥劑，其中該抗體為MEDI4736，且其中該NSCLC為PD-L1陽性。
2. 如請求項1之用途，其中每14天至21天重複投與該藥劑。
3. 如請求項2之用途，其中約每14天重複投與該藥劑。
4. 如請求項1之用途，其中該腫瘤對至少一種化學治療劑具有頑抗性。
5. 如請求項4之用途，其中該化學治療劑係威羅菲尼(Vemurafenib)、阿法替尼(Afatinib)、西妥昔單抗(Cetuximab)、卡鉑、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、埃羅替尼(Erlotinib)或培美曲塞(Pemetrexed)。
6. 如請求項1之用途，其中該腫瘤係為鱗狀細胞癌之非小細胞肺癌。
7. 如請求項1之用途，其中該腫瘤係為非鱗狀細胞癌之非小細胞肺癌。
8. 如請求項1之用途，其中PD-L1狀態係使用免疫組織化學來檢測。
9. 如請求項1之用途，其中該等腫瘤細胞中之至少25%為PD-L1陽性。
10. 一種約15 mg/kg特異性結合PD-L1之抗體的用途，其用於製造用來治療鑑別為患有非小細胞肺癌(NSCLC)之患者的藥劑，其中該抗體為MEDI4736，且其中該NSCLC為PD-L1陽性。
11. 如請求項10之用途，其中每14天或21天重複投與該藥劑。

12. 如請求項11之用途，其中約每14天重複投與該藥劑。
13. 如請求項10之用途，其中該腫瘤對至少一種化學治療劑具有頑抗性。
14. 如請求項13之用途，其中該化學治療劑係威羅菲尼(Vemurafenib)、阿法替尼(Afatinib)、西妥昔單抗(Cetuximab)、卡鉑、貝伐珠單抗(Bevacizumab)、埃羅替尼(Erlotinib)或培美曲塞(Pemetrexed)。
15. 如請求項10之用途，其中該腫瘤係為鱗狀細胞癌之非小細胞肺癌。
16. 如請求項10之用途，其中該腫瘤係為非鱗狀細胞癌之非小細胞肺癌。
17. 如請求項10之用途，其中PD-L1狀態係使用免疫組織化學來檢測。
18. 如請求項10之用途，其中該等腫瘤細胞中之至少25%為PD-L1陽性。