



(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 201800108 A

(43)公開日：中華民國 107 (2018) 年 01 月 01 日

(21)申請案號：106117304

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 05 月 25 日

(51)Int. Cl.：

*A61K45/06 (2006.01)**A61K39/395 (2006.01)**A61P35/00 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)*

(30)優先權：2016/05/26

美國

62/341,921

2016/11/17

美國

62/423,358

2017/03/15

美國

62/471,459

(71)申請人：馬克專利公司 (德國) MERCK PATENT GMBH (DE)

德國

輝瑞大藥廠 (美國) PFIZER INC. (US)

美國

(72)發明人：努坦 迪米里 瑟吉 安東尼 NUYTEN, DIMITRY SERGE ANTOINE (NL)；莫洛索

亞雷西 MOROZOV, ALEXEI (US)；沃弗森 愛德瑞恩 WOOLFSON, ADRIAN

(GB)；泰爾 亞隆 大衛 THALL, ARON DAVID (US)；金凱文 CHIN, KEVIN

(US)；巴拉 薩吉 辛 BRAR, SATJIT SINGH (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：40 項 圖式數：2 共 50 頁

(54)名稱

用於癌症治療的 PD-1/PD-L1 抑制劑

PD-1 / PD-L1 INHIBITORS FOR CANCER TREATMENT

(57)摘要

本發明係關於治療個體中之癌症之方法，該等方法包含向該個體投與治療有效量之 PD-1 受體與其配位體 PD-L1 之間的相互作用之抑制劑。

The invention relates to methods of treating cancer in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an inhibitor of the interaction between the PD-1 receptor and its ligand PD-L1.



201800108

申請日: 106/05/25

【發明摘要】

IPC分類: **A61K 45/06** (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07K 16/28 (2006.01)

【中文發明名稱】

用於癌症治療的PD-1/PD-L1抑制劑

【英文發明名稱】

PD-1 / PD-L1 INHIBITORS FOR CANCER TREATMENT

【中文】

本發明係關於治療個體中之癌症之方法，該等方法包含向該個體投與治療有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑。

【英文】

The invention relates to methods of treating cancer in a subject, comprising administering to the subject a therapeutically effective amount of an inhibitor of the interaction between the PD-1 receptor and its ligand PD-L1.

【指定代表圖】

無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於癌症治療的PD-1/PD-L1抑制劑

【英文發明名稱】

PD-1 / PD-L1 INHIBITORS FOR CANCER TREATMENT

【技術領域】

本發明係關於治療個體中之癌症之方法，該等方法包含向個體投與治療有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑。

【先前技術】

癌症

癌症係細胞之異常生長，其往往會以不受控方式增殖，且在一些情況下，會發生轉移(擴散)。癌症並非一種疾病。其係超過100種不同且獨特的疾病之群。癌症可涉及身體之任何組織且在各身體區域中具有諸多不同形式。大多數癌症係以其開始所處之細胞或器官之類型來命名。若癌症擴散(轉移)，則新腫瘤具有與初始(原發性)腫瘤相同的名稱。

特定癌症之頻率可視性別而定。儘管對於男性及女性而言皮膚癌係最常見之惡性疾病類型，但第二常見類型在男性中係前列腺癌且在女性中係乳癌。

卵巢癌

對於全球女性而言，卵巢癌係第七常見癌症且係癌症死亡之第八大主要原因(全球癌症人口情況表2012 (Globocan Population Fact Sheet 2012))。在美國，基於2007年至2011年病例之年齡標準化發生率(ASR)係每100,000名女性中12.3例，其表示自基於2000年至2009年病例所估計的

每100,000名中8.1例之ASR有所增加。由於該疾病在早期缺乏可察覺之症狀，因此患者之疾病通常呈現為晚期。

5年存活率在約30%至50%範圍內(SEER Stat Fact Sheet Ovary Cancer 2014)。向基於鉑的化學療法中添加太平洋紫杉醇來延長晚期疾病患者之無進展存活期(PFS)及總存活期(OS)。已顯示抗血管生成劑，諸如貝伐單抗(bevacizumab)及帕佐帕尼(pazopanib)會延長PFS但並不會延長OS。

添加至化學療法中之PARP抑制劑(例如奧拉帕尼(olaparib))已顯示出前景，但主要用於維持情況中。大多數患者會經歷復發，其通常與鉑抗性有關，因此使卵巢癌在批准的或有效的治療選擇很少的情況下成為通常致命的疾病(Luvero D等人，Ther Adv Med Oncol. 2014;6(5):229-239)。

腎細胞癌

腎細胞癌(RCC)為最常見的腎臟癌症且在成年人中占全部惡性腫瘤之約3%。到2005年，雖然功效不大，但干擾素- α (IFN- α)及高劑量介白素(IL)-2療法係用於晚期RCC (aRCC)患者之護理標準。此後，多重血管內皮生長因子(VEGF)路徑及哺乳動物雷帕黴素(rapamycin)靶蛋白(mTOR)抑制劑之研發及批准顯著改善了aRCC患者之狀況。此等藥劑包括VEGF受體(VEGFR)酪胺酸激酶抑制劑(TKI)舒尼替尼(sunitinib)、帕佐帕尼、阿西替尼(axitinib)及索拉非尼(sorafenib)；mTOR抑制劑坦羅莫司(temsirolimus)及依維莫司(everolimus)；及抗VEGF單株抗體貝伐單抗。然而，儘管使用此等藥劑帶來患者狀況之實質性改善，但aRCC患者中之持久及完全反應並不常見；大多數患者將最終產生抗性，在治療同時呈現疾病進展，且由於轉移性疾病而死亡。

霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's Lymphoma)

淋巴瘤係最常見的血液癌症。淋巴瘤之兩個主要形式係霍奇金淋巴瘤(HL)及非霍奇金淋巴瘤(NHL)。當稱作淋巴細胞(白血球的一種)的免疫系統之細胞不受控制地生長且倍增時，便會產生淋巴瘤。癌性淋巴細胞可行進至身體之多個部位，其包括淋巴結、脾、骨髓、血液或其他器官，且形成稱作腫瘤的腫塊。身體具有可發展成淋巴瘤的兩種主要類型之淋巴細胞：B淋巴細胞(B細胞)及T淋巴細胞(T細胞)。

HL，亦稱為霍奇金病(Hodgkin disease)，並非如NHL般常見。每年預計有大約9,000個新HL病例。儘管HL可出現在兒童及成年人中，但其最常診斷於年齡在20歲與34歲之間的青年人中。

儘管可能存在其他異常細胞類型，但HL由稱作Reed-Sternberg二氏(Reed-Sternberg；RS)細胞之超大細胞之存在來表徵。HL通常開始於淋巴結；然而其通常自一個淋巴結擴散至另一淋巴結且亦可擴散至其他器官。

HL之常見病徵及症狀包括淋巴結腫脹(其通常係無痛的，但未必總係無痛的)、發熱、盜汗、不可解釋的體重減輕及精力缺乏。雖然具有此等不適之大多數人將不會患有HL，但任何具有持續症狀的人應由醫師加以檢查以確保不存在淋巴瘤。

HL已劃分為兩種主要類別：典型HL (CHL)，其占病例之百分之90至百分之95，及結節性淋巴細胞為主型HL。患者患有的HL之類型可影響其治療選擇。

典型霍奇金淋巴瘤

結節性硬化CHL係最常見的HL次型，其占全部HL病例之百分之60至百分之80。在結節性(結樣)硬化CHL中，所涉及的淋巴結含有與正常白血

球混合之RS細胞。淋巴結通常含有許多疤痕組織，其為名稱結節性硬化(結疤)之來源。該疾病在女性中要比在男性中更為常見，且其通常影響年齡在50歲以下之青少年及成年人。大多數患者曾經當前治療得到治癒。

混合細胞型CHL占全部HL病例之約百分之15至百分之30。發現該疾病在男性中要比在女性中更為常見，且其主要影響老年人。對於此類型之CHL，淋巴結含有許多RS細胞以及若干其他細胞類型。到診斷出此次型時通常已係較晚期疾病。

極少診斷出淋巴細胞耗竭型CHL。大量RS細胞及極少正常淋巴細胞存在於患有此次型的患者之淋巴結中，該次型具有侵襲性且通常在其廣泛擴散於整個身體中之前診斷不出來。

淋巴細胞豐富型CHL占HL病例之小於百分之五。該疾病可呈彌漫(擴散)或結節形式且由許多普通外觀的淋巴細胞及典型RS細胞之存在表徵。此次型之HL通常在成年人中在早期得到診斷且具有低復發(治療後疾病再出現)率。

淋巴細胞為主型霍奇金淋巴瘤

結節性淋巴細胞為主型HL占全部HL病例之百分之五至百分之10。相比於女性，其通常較影響男性，且通常在35歲之前診斷出。在結節性淋巴細胞為主型HL中，淋巴結中所發現的大多數淋巴細胞係正常(非癌性)的。在此次型中通常未發現典型RS細胞，但可發現大型異常B細胞(有時稱作爆米花細胞)以及小B細胞，其可能以結節性型樣分佈於組織內。此次型通常在早期得到診斷且並非非常具有侵襲性。在很多方面，此形式之HL與晚復發的惰性(慢生長)B細胞NHL相似。

(來源：<http://www.lymphoma.org>)

頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)

在2016年，據估計在美國將有61,760人診斷出頭頸癌及約13,190例由該疾病導致之死亡。大多數患有頭頸癌之患者在診斷時具有轉移性疾病(43%有局部結節受累(nodal involvement)且10%有遠距轉移(distant metastasis))。

頭頸癌涵蓋一組不同的非常見腫瘤，其生物行為中常常伴有侵襲性。此外，具有頭頸癌病史之患者一般由習慣性吸菸導致而有可能罹患第二原發腫瘤。

此等新原發腫瘤每年以3%至7%之速率出現，且50%至75%之此類新癌症出現在上呼吸消化道或肺中。與菸草相關的頭頸癌之發生率正在降低。然而，由人類乳突狀瘤病毒(HPV)導致的癌症之發生率以每年2%至4%之速率持續增長。

(來源：<http://www.cancernetwork.com>)

【發明內容】

由於仍存在高度未滿足的關於先前提及的癌症類型之治療的醫學需求，因此本發明之一態樣提供一種治療個體中之此等癌症類型之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑。

待根據本發明治療之癌症的特定類型包括(但不限於)卵巢癌、腎細胞癌或霍奇金氏淋巴瘤，該等癌症可為未經治療的或先前經治療的、原發性或轉移性、難治性或復發性。

在本發明之一個實施例中，個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

在本發明之一個較佳實施例中，抑制劑與PD-L1結合。

在一更佳實施例中，抑制劑係抗PD-L1抗體。在一些實施例中，抗PD-L1抗體包含來自圖1a (SEQ ID NO:7)中及圖1b (SEQ ID NO:8)中所示之重鏈胺基酸序列的三個互補決定區(CDR) (SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3)及來自圖2 (SEQ ID NO:9)中所示之輕鏈胺基酸序列的三個CDR (SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6)，如由下劃線標記且進一步詳細描述於WO2013079174中。在一更佳實施例中，抗PD-L1抗體係艾維路單抗(Avelumab)，其具有圖1a或圖1b及圖2(SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9)中所示之重鏈及輕鏈序列。

圖1a (SEQ ID NO:7)展示艾維路單抗之全長重鏈序列。然而，在抗體產生之過程中常常觀測到重鏈之C-末端離胺酸(K)裂解。此修飾對抗體-抗原結合無影響。因此，在一些實施例中，不存在艾維路單抗之重鏈序列之C-末端離胺酸(K)。艾維路單抗之不含C-末端離胺酸的重鏈序列展示於圖1b (SEQ ID NO:8)中。

在本發明之另一個實施例中，抗PD-L1抗體每隔一週(亦即每兩週或「Q2W」)以10毫克/公斤體重之劑量投與。

在一個實施例中，該方法在個體中引起客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

在一個實施例中，靜脈內(例如以靜脈內輸注形式)或皮下投與抑制劑。較佳地，抑制劑以靜脈內輸注形式投與。更佳地，抑制劑以一小時靜脈內輸注形式投與。

在一個實施例中，抑制劑以單一藥劑形式，亦即並非作為組合療法中一部分的形式來投與。

在一個態樣中，癌症係卵巢癌。

在一個實施例中，患有卵巢癌之個體先前未治療過卵巢癌，亦即卵巢癌先前未經治療。

在一個實施例中，患有先前未經治療的卵巢癌之個體接受與化學療法組合之抑制劑。

在一個實施例中，患有先前未經治療的卵巢癌之個體在化學療法之後接受抑制劑。

在另一實施例中，該化學療法係基於鉑的化學療法。

在另一態樣中，癌症係腎細胞癌。

在一個實施例中，腎細胞癌係轉移性腎細胞癌。

在一個實施例中，轉移性腎細胞癌先前已接受過全身性治療。

在一個實施例中，用抑制劑以單一藥劑形式，亦即並非作為組合療法中一部分的形式來治療腎細胞癌。

在另一態樣中，癌症係霍奇金氏淋巴瘤。

在一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤係典型霍奇金氏淋巴瘤。

在一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤係晚期。

在一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤先前已接受過化學療法。

在另一態樣中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。

在一個實施例中，HNSCC係轉移性的。

在一個實施例中，HNSCC先前已接受過包含含鉑化學治療劑之化學療法。

在一個實施例中，HNSCC係鉑難治性的。

在一個實施例中，HNSCC係鉑無效性。

在一個實施例中，HNSCC係轉移性的及鉑難治性的或鉑無效性。

亦提供抗PD-L1抗體在用於治療個體中之癌症的藥劑之製造中之用途。亦提供用於治療癌症的抗PD-L1抗體。

「抗體」係一種免疫球蛋白分子，其能夠經由至少一個位於免疫球蛋白分子之可變區中之抗原識別位點特異性結合至諸如碳水化合物、聚核苷酸、脂質、多肽等標靶。如本文所使用，除非另外規定，否則術語「抗體」不僅涵蓋完整多株或單株抗體，亦涵蓋與用於特異性結合的完整抗體相競爭之其任何抗原結合片段、包含抗原結合部分(例如抗體-藥物結合物)之融合蛋白、包含抗原識別位點的免疫球蛋白分子之任何其他經修飾組態、具有多抗原決定基特異性之抗體組合物、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)。

抗原結合片段包括例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fd、Fv、域抗體(dAb，例如鯊魚及駱駝抗體)、包括互補決定區(CDR)之片段、單鏈可變片段抗體(scFv)、最大抗體、微型抗體、內抗體、雙功能抗體、三功能抗體、四功能抗體、v-NAR及雙scFv及含有足以使特定抗原結合於多肽的至少一部分免疫球蛋白的多肽。

在本文中，術語「免疫球蛋白」(Ig)可與「抗體」互換使用。基本4鏈抗體單元係由兩條相同輕(L)鏈及兩條相同重(H)鏈構成之雜四聚糖蛋白。IgM抗體由5個基本雜四聚體單元以及稱為J鏈的額外多肽組成，且含有10個抗原結合位點，而IgA抗體包含2至5個基本4鏈單元，其可聚合形成與J鏈組合的多價集合體。在IgG之情況中，4鏈單元通常係約150,000道爾頓(dalton)。各L鏈經一個共價二硫鍵連接至H鏈，而兩條H鏈經一或多個二硫鍵彼此連接，其視H鏈同型而定。各H鏈及L鏈亦具有有規律地隔開之鏈內二硫橋鍵。各H鏈在N-末端具有可變域(V_H)，該可變域之後為α鏈及γ鏈

中之每一者之三箇恆定域(C_H)及 μ 同型及 ϵ 同型之四箇 C_H 域。各L鏈在N-末端具有可變域(V_L)，在其另一端接有恆定域。 V_L 與 V_H 對準，且 C_L 與重鏈之第一恆定域(C_{H1})對準。咸信特定胺基酸殘基在輕鏈可變域與重鏈可變域之間形成界面。 V_H 與 V_L 一起之配對形成單一抗原結合位點。對於不同類別之抗體的結構及特性，參見例如Basic and Clinical Immunology，第8版，Daniel P. Sties, Abba I. Terr及Tristram G. Parslow (編), Appleton & Lange, Norwalk, CT, 1994，第71頁及第6章。來自任何脊椎動物物種之L鏈可基於其恆定域之胺基酸序列而歸屬於兩種顯然不同的類型(稱為 κ 及 λ)中之一者。視免疫球蛋白之重鏈(CH)的恆定域之胺基酸序列而定，免疫球蛋白可歸屬於不同類別或同型。存在五種類別之免疫球蛋白： IgA 、 IgD 、 IgE 、 IgG 及 IgM ，其分別具有命名為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 之重鏈。基於CH序列及功能之相對較小差異， γ 及 α 類別進一步分成子類，例如人類表現出以下子類： $IgG1$ 、 $IgG2A$ 、 $IgG2B$ 、 $IgG3$ 、 $IgG4$ 、 $IgA1$ 及 $IgK1$ 。

舉例而言，「經分離」抗體係已自其產生環境之組分鑑別、分離及/或回收之抗體(例如天然或重組)。較佳地，經分離多肽與來自其產生環境之全部其他組分無關聯。其產生環境之污染物組分(諸如由重組轉染細胞產生的組分)係通常會干擾抗體之研究、診斷性或治療性用途之物質，且可包括酶、激素及其他蛋白質或非蛋白質溶質。在較佳實施例中，將多肽純化(1)至大於抗體之95 wt%，如藉由例如勞立法(Lowry method)所測定，且在一些實施例中純化至大於99 wt%；(2)至足以藉由使用例如旋杯式定序儀獲得N-末端或內部胺基酸序列之至少15個殘基的程度；或(3)至均質，此係藉由使用例如庫馬斯藍(Coomassie blue)或較佳銀染色在非還原或還原條件下進行SDS-PAGE所達成。經分離抗體包括重組細胞內之原位抗體，因

為抗體之天然環境之至少一種組分將不存在。然而，通常，經分離多肽或抗體將藉由至少一個純化步驟來製備。

抗體之「可變區」或「可變域」係指抗體之重鏈或輕鏈之胺基端域。重鏈及輕鏈之可變域可分別稱為「VH」及「VL」。此等域一般係抗體之最可變部分(相對於同一類別之其他抗體而言)且含有抗原結合位點。

術語「可變」係指抗體之間的可變域之某些區段序列方面有廣泛不同之事實。V域介導抗原結合且界定特定抗體對其特定抗原之特異性。然而，可變性並非橫跨整個可變域均勻分佈。相反，其集中在輕鏈可變域及重鏈可變域中之三個稱作高變區(HVR)的區段中。可變域之較高度保守之部分稱為框架區(FR)。天然重鏈及輕鏈之可變域各包含四個FR區，該等FR區大體上採用 β -片層組態，由三個HVR連接，該等HVR形成連接 β -片層結構之環且在一些情況下形成 β -片層結構之一部分。在各鏈中HVR藉由FR區極為接近地結合在一起，且與來自另一條鏈之HVR一起促進形成抗體之抗原結合位點(參見Kabat等人，*Sequences of Immunological Interest*，第五版，National Institute of Health, Bethesda, MD (1991))。恆定域不直接參與抗體與抗原之結合，但會展現各種效應功能，諸如參與抗體的抗體依賴性細胞毒性。

如本文中所用，術語「單株抗體」係指一種由實質上均質抗體之群體獲得之抗體，亦即包含所述群體之個別抗體除了可能天然存在的突變及/或可能少量存在的轉譯後修飾(例如，異構化、醯胺化)之外，其等為相同的。單株抗體針對單一抗原位點具有高度特異性。與通常包括針對不同決定子(抗原決定基)的不同抗體之多株抗體製備物相反，各單株抗體係針對抗原上之單一決定子。除了其特異性之外，單株抗體之優點在於其藉由融

合瘤培養合成，未被其他免疫球蛋白污染。修飾語「單株」指示該抗體之特徵係由實質上同質的抗體群體獲得，且不應理解為需要藉由任何特定方法製造該抗體。例如，根據本發明所使用之單株抗體可藉由各種技術製得，包括例如，融合瘤方法(例如，Kohler及Milstein., *Nature*, 256:495-97 (1975)；Hongo等人，*Hybridoma*, 14 (3): 253-260 (1995)；Harlow等人，*Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press，第2版 1988)；Hammerling等人，於：*Monoclonal Antibodies and T-Cell Hybridomas* 563-681 (Elsevier, N. Y., 1981)中)、重組DNA方法(參見，例如美國專利第4,816,567號)、噬菌體呈現技術(參見，例如，Clackson等人，*Nature*, 352: 624-628 (1991)；Marks等人，*J. Mol Biol.* 222: 581-597 (1992)；Sidhu等人，*J. Mol Biol.* 338(2): 299-310 (2004)；Lee等人，*J. 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))及用於在具有部分或全部人類免疫球蛋白基因座或編碼人類免疫球蛋白序列之基因的動物中製造人類或類人型抗體的技術(參見，例如，WO 1998/24893；WO 1996/34096；WO 1996/33735；WO 1991/10741；Jakobovits等人，*Proc. Natl. Acad. Sci USA* 90: 2551 (1993)；Jakobovits等人，*Nature* 362: 255-258 (1993)；Bruggemann等人，*Year in Immunol.* 7:33 (1993)；美國專利第5,545,807號、第5,545,806號、第5,569,825號、第5,625,126號、第5,633,425號及第5,661,016號；Marks等人，*Bio/Technology* 10: 779-783 (1992)；Lonberg等人，*Nature* 368: 856-859 (1994)；Morrison，*Nature* 368: 812-813 (1994)；Fishwild等人，*Nature Biotechnol* 14: 845-851 (1996)；Neuberger，*Nature Biotechnol.* 14: 826

(1996)；及Lonberg及Huszar, Intern. Rev. Immunol. 13: 65-93 (1995))。

抗體之「抗原結合片段」或「抗體片段」包含仍能夠結合抗原的完整抗體之一部分及/或完整抗體之可變區。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線抗體(參見美國專利5,641,870，實例2；Zapata 等人，Protein Eng. 8HO): 1057-1062 [1995])；單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。抗體之木瓜酶消化產生兩種相同抗原結合片段(稱作「Fab」片段)及殘餘「Fc」片段(反映易於結晶之能力的名稱)。Fab片段由整個L鏈以及H鏈之可變區域(V_H)及一個重鏈之第一恆定域(C_{H1})組成。各Fab片段就抗原結合而言係單價的，亦即其具有單一抗原結合位點。抗體之胃蛋白酶處理產生單一大F(ab')₂片段，該片段大致對應於經二硫鍵連接的具有不同抗原結合活性的兩個Fab片段且仍能夠交聯抗原。Fab'片段不同於Fab片段，因為Fab'片段在C_{H1}域之羧基末端處具有若干額外殘基，其包括一或多種來自抗體鉸鏈區之半胱胺酸。Fab'-SH在本文中為其中恆定域之半胱胺酸殘基帶有游離巯基的Fab'之名稱。F(ab')₂抗體片段最初係作為其間具有鉸鏈半胱胺酸之Fab'片段對而產生。抗體片段之其他化學偶合亦為已知的。

Fc片段包含藉由二硫鍵結合在一起的兩個H鏈之羧基末端部分。抗體之效應功能由Fc區中之序列決定，該區亦由在特定類型之細胞上所發現之Fc受體(FcR)識別。

「Fv」係含有完整抗原識別及抗原結合位點之最小抗體片段。此片段由緊密、非共價締合之一個重鏈可變區域與一個輕鏈可變區域之二聚體組成。自此等兩個域之摺疊產生六個高變環(各來自H鏈及L鏈之3個環)，其促成用於抗原結合之胺基酸殘基且賦予抗體抗原結合特異性。然而，即使

單一可變域(或僅包含三個對抗原具有特異性之HVR的半個Fv)亦具有識別且結合抗原之能力，但其親和力低於整個結合位點。「單鏈Fv」(亦縮寫為「sFv」或「scFv」)係包含連接於單一多肽鏈中之V_H及V_L抗體域的抗體片段。較佳地，sFv多肽在V_H與V_L域之間進一步包含多肽連接子，其使sFv能夠形成用於抗原結合之所期望的結構。關於sFv之綜述，參見Pluckthun，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第113卷，Rosenburg及Moore編，Springer-Verlag, New York，第269-315頁(1994)。本發明之抗體之「功能片段」包含完整抗體之一部分，該等片段通常包括完整抗體之抗原結合區或可變區或保留有或具有經修飾的FcR結合能力的抗體之Fc區。抗體片段之實例包括線抗體、單鏈抗體分子及由抗體片段形成之多特異性抗體。

術語「雙功能抗體」係指藉由以下製備的小抗體片段：用V_H與V_L域之間的短連接子(約5至個10個殘基)構建sFv片段(參見前述段落)，以使得達成V域之鏈間配對而非鏈內配對，由此產生二價片段，亦即具有兩個抗原結合位點之片段。雙特異性雙功能抗體係兩個「交換」sFv片段之雜二聚體，其中兩個抗體之V_H及V_L域存在於不同多肽鏈上。雙功能抗體較詳細地描述於例如EP 404,097；WO 93/11161；Hollinger等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)中。

術語「奈米抗體」係指單域抗體，其係由單一單體可變抗體域組成之片段。與完整抗體相同，其能夠選擇性結合至特異性抗原。單域抗體具有僅12 kDa至15 kDa之分子量，其要比普通抗體(150 kDa至160 kDa)小得多。第一單域抗體係經在駱駝中所發現的重鏈抗體工程改造。Gibbs, W. Wayt (2005年8月). 「Nanobodies」. *Scientific American Magazine*。

在本文中單株抗體具體包括「嵌合」抗體(免疫球蛋白)，其中重鏈及/或輕鏈之一部分與在衍生自特定物種或屬於特定抗體類別或子類的抗體中之相應序列相同或同源，而鏈之其餘部分與在衍生自另一物種或屬於另一抗體類別或子類的抗體以及此類抗體之片段中之相應序列相同或同源，只要其呈現所期望的生物活性即可(美國專利第4,816,567號；Morrison等人，Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 81:6851-6855 (1984))。如本文所使用，「人類化抗體」係「嵌合抗體」之子組。

非人類(例如鼠類)抗體之「人類化」形式係含有衍生自非人類免疫球蛋白的最小序列的嵌合抗體。在一個實施例中，人類化抗體係人類免疫球蛋白(受體抗體)，其中來自受體之HVR的殘基(下文所定義)經來自非人類物種(供體抗體)(諸如小鼠、大鼠、兔或非人類靈長類動物)之具有所需特性、親和力及/或能力的HVR之殘基替代。在一些情況下，人類免疫球蛋白之框架(「FR」)殘基經相應非人類殘基替代。此外，人類化抗體可包含在受體抗體或供體抗體中未發現之殘基。可進行此等修飾以進一步優化抗體效能，諸如結合親和力。一般而言，人類化抗體將大體上包含至少一個且通常兩個可變域之全部，其中全部或大體上全部高變環對應於非人類免疫球蛋白序列之高變環，且全部或大體上全部FR區係人類免疫球蛋白序列之FR區，但該等FR區可包括一或多種改善抗體效能(諸如結合親和力、異構化、免疫原性等)的個別FR殘基取代物。在FR中此等胺基酸取代物之數目通常在H鏈中不多於6個且在L鏈中不多於3個。人類化抗體視情況亦將包含免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分，通常人類免疫球蛋白之免疫球蛋白恆定區(Fc)之至少一部分。其他詳情參見例如，Jones等人，Nature 321 :522-525 (1986)；Riechmann等人，Nature 332:323-329 (1988)；及

Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)。亦參見例如, Vaswani 及 Hamilton, *Ann. Allergy, Asthma & Immunol.* 1 :105-115 (1998); Harris, *Biochem. Soc. Transactions* 23:1035-1038 (1995); Hurle及Gross, *Curr. Op. Biotech.* 5:428-433 (1994); 及美國專利第6,982,321號及第7,087,409號。

「人類抗體」係一種具有胺基酸序列的抗體, 該胺基酸序列對應於由人類產生及/或已使用如本文所揭示之人類抗體製備技術中之任一者所製得的抗體之胺基酸序列。人類抗體之此定義特別排除包含非人類抗原結合殘基之人類化抗體。人類抗體亦可使用此項技術中已知之各種技術製備, 包括噬菌體呈現庫。Hoogenboom及Winter, *J. Mol. Biol.* 227:381 (1991); Marks等人, *J. Mol. Biol.* 222:581 (1991)。亦可供用於製備人類單株抗體的係描述於Cole等人, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, 第77頁 (1985); Boerner等人, *J. Immunol.* 147(1):86-95 (1991)中之方法。亦參見van Dijk及van de Winkel, *Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)。人類抗體可藉由向轉殖基因動物投與抗原來製備, 該轉殖基因動物已經改良而產生對抗原攻擊起反應之此類抗體, 但其內源性基因座已失能, 例如, 經免疫異種小鼠 (xenomice) (參見例如, 關於XENOMOUSE™技術之美國專利第6,075,181號及第6,150,584號)。亦參見例如, 關於經由人類B細胞融合瘤技術產生的人類抗體之Li等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006)。

艾維路單抗(先前命名為MSB0010718C)係免疫球蛋白(Ig) G1同型之完全人類單株抗體。艾維路單抗選擇性結合於PD-L1且競爭性地阻斷其與PD-1之相互作用。

與標靶T細胞的抗PD-1抗體相比，艾維路單抗標靶腫瘤細胞，且因此預期具有較少副作用，包括較低自體免疫相關安全問題之風險，因為PD-L1之阻斷使PD-L2 - PD-1路徑完整以促進外周自身耐受(Latchman Y, Wood CR, Chernova T等人 PD-L1為PD-1之第二配位體且抑制T細胞活化。(PD-L1 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation.) Nat Immunol 2001;2(3):261-68)。

艾維路單抗，其序列及其許多特性已描述於WO2013079174中，其中其命名為A09-246-2，具有對應於SEQ ID NO:32及SEQ ID NO:33之重鏈及輕鏈序列，如本專利申請案之圖1中(SEQ ID NO:7)及圖2中(SEQ ID NO:9)所示。如WO2013079174中所示，艾維路單抗之特性之一者係其發揮抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)之能力，由此藉由誘導帶有PD-L1的腫瘤細胞裂解來直接作用於帶有PD-L1的腫瘤細胞而不會顯示任何顯著毒性。

通常，將抑制劑，例如根據本發明之抗體或抗體片段併入至適合於向個體投與之醫藥組合物中，其中該醫藥組合物包含抑制劑，例如抗體或抗體片段，及醫藥學上可接受之載劑。如本文所用，「醫藥學上可接受之載劑」包括任何及全部溶劑、分散介質、包衣、抗細菌劑及抗真菌劑、等張劑及吸收延遲劑及生理學上可相容之類似者。醫藥學上可接受之載劑之實例包括水、鹽水、磷酸鹽緩衝鹽水、右旋糖、甘油、乙醇及其類似者中之一或多者以及其組合。

在許多情況下，組合物中較佳包括等張劑，例如糖、多元醇(諸如甘露糖醇、山梨糖醇)或氯化鈉。

醫藥學上可接受之載劑可進一步包含少量輔助物質，諸如潤濕劑或乳

化劑、防腐劑或緩衝劑，該等輔助物質提昇抑制劑，例如抗體或抗體片段之存放期或有效性。

本發明之組合物可呈多種形式。此等形式包括例如，液體、半固體及固體劑型，諸如液體溶液(例如，可注射溶液及可輸注溶液)、分散液或懸浮液、錠劑、丸劑、散劑、脂質體及栓劑。較佳形式視預期投與模式及治療應用而定。典型較佳組合物係呈可注射溶液或可輸注溶液之形式，諸如類似於用於人類之被動免疫接種之組合物的組合物。較佳投與模式係非經腸的(例如，靜脈內、皮下、腹膜內、肌肉內)。在一較佳實施例中，抑制劑，例如抗體或抗體片段係藉由靜脈內輸注或注射投與。在另一較佳實施例中，抑制劑，例如抗體或抗體片段係藉由肌肉內或皮下注射投與。

治療組合物在製造及儲存條件下通常必須為無菌及穩定的。組合物可調配為溶液、微乳液、分散液、脂質體或適合於高藥物濃度之其他有序結構。無菌可注射溶液可藉由將活性化合物(亦即抑制劑，例如抗體或抗體片段)以所需量併入含有以上所列舉的成分中之一者或組合的合適溶劑中來製備，視需要之後進行過濾滅菌。一般而言，分散液藉由將活性化合物併入含有鹼性分散介質及來自以上所列舉的成分的所需其他成分的無菌媒劑中來製備。在用於製備無菌可注射溶液之無菌散劑之情況下，較佳製備方法係真空乾燥及冷凍乾燥，其自其先前經無菌過濾之溶液產生活性成分加上任何其他所需成分之散劑。溶液之適當流動性可例如，藉由使用諸如卵磷脂之包衣、在分散液之情況下藉由維持所需粒度、及藉由使用界面活性劑來維持。可注射組合物之延長吸收可藉由在組合物中包括延遲吸收的藥劑，例如單硬脂酸鹽及明膠來實現。

抑制劑(例如本發明之抗體或抗體片段)之「治療有效量」指在劑量下

且持續所需時段有效達成所期望之治療結果的量。此類治療有效量可根據以下因素而變化，諸如個體之疾病病況、年齡、性別及體重，及抑制劑(例如抗體或抗體片段)在個體中引發所期望的反應之能力。治療有效量亦係抑制劑(例如抗體或抗體片段)之治療有利作用超過任何有毒或有害作用的量。

「化學療法」係涉及「化學治療劑」的療法，該化學治療劑係適用於癌症治療的化學化合物。化學治療劑之實例包括：烷基化劑，諸如噻替派(thiotepa)及環磷醯胺；磺酸烷酯，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及哌泊舒凡(piposulfan)；氮丙啶，諸如苯唑多巴(benzodopa)、卡波醯(carboquone)、米特多巴(meturedopa)及尤利多巴(uredopa)；伸乙亞胺及甲基蜜胺(methylamelamine)，其包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺、三伸乙基磷醯胺、三伸乙基硫代磷醯胺及三羥甲三聚氰胺(trimethylolomelamine)；多聚乙醯(acetogenins)(尤其布拉他辛(bullatacin)及布拉他辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(屈大麻酚(dronabinol))； β -拉帕酮(beta-lapachone)；拉帕酚(lapachol)；秋水仙鹼(colchicine)；樺木酸；喜樹鹼(包括合成類似物拓朴替康(topotecan)(CPT-11 (伊立替康(irinotecan))、乙醯基喜樹鹼、東莨菪素(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼)；苔蘚抑素(bryostatin)；培美曲塞(pemetrexed)；卡利斯他汀(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)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；鬼臼酸(podophyllinic acid)；替尼泊昔(teniposide)；念珠藻素(尤其念珠藻素1及念珠藻素8)；海兔毒素(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)；TLK-286；CDP323，一種口服 α -4整合素抑制劑；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑素(spongistatin)；氮芥，諸如氮芥苯丁酸(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺、雌氮芥(estramustine)、依弗醯胺(ifosfamide)、甲基二(氯乙基)胺(mechlorethamine)、甲基二(氯乙基)胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、膽甾醇對苯乙酸氮芥(phenesterine)、潑尼氮芥(prednimustine)、曲磷胺(trofosfamide)、尿嘧啶芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(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(ranimustine)；抗生素，諸如烯二炔抗生素(例如，卡奇黴素(calicheamicin)，尤其卡奇黴素 γ II (calicheamicin gammall)及卡奇黴素 Ω II (calicheamicin omegall) (參見，例如，Nicolaou等人, Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994))；達內黴素(dynemicin)，其包括達內黴素A；埃斯培拉黴素(esperamicin)；以及新抑癌蛋白(neocarzinostatin)發色團及相關色蛋白烯二炔抗生素發色團、阿克拉黴素(aclacinomycin)、放線菌素(actinomycin)、安黴黴素(authrarnycin)、偶氮絲胺酸、博萊黴素(bleomycin)、放線菌素c、卡柔比星(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌菌素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、放線菌素d、道諾黴素(daunorubicin)、地托比星(detorubicin)、6-重氮-5-氧代-L-正白胺酸、小紅莓(doxorubicin) (包括N-嗎啉基-小紅莓、氰基N-嗎啉基-小紅莓、2-吡咯啉并-小紅莓、小紅莓HCl脂質體注射液及去氧小紅莓)、表柔比星(epirubicin)、依索比星(esorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂

黴素(mitomycin) (諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾拉黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、培洛黴素(peplomycin)、潑非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑黴素(streptonigrin)、鏈脲菌素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他汀(zinostatin)、左柔比星(zorubicin)；抗代謝物，諸如甲胺喋呤、吉西他濱(gemcitabine)、喃氟啶、卡培他濱(capecitabine)、埃博黴素(epothilone)及5-氟尿嘧啶(5-FU)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、甲胺喋呤、蝶羅呤(pteropterin)、曲美沙特(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉賓(fludarabine)、6-巰嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)、硫鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安西他濱(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮雜尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、雙去氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱(enocitabine)、氟尿苷及伊馬替尼(imatinib) (2-苯基胺基嘧啶衍生物)以及其他c-Kit抑制劑；抗腎上腺類，諸如胺格魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)、曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸；乙醯葡萄糖酯；醛磷醯胺糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶(eniluracil)；安吡啶(amsacrine)；貝斯布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地磷醯胺(defofamine)；秋水仙胺(demecolcine)；地吡醌(diaziquone)；艾弗鳥胺酸(elfornithine)；依利乙銨(elliptinium acetate)；乙環氧啶(etoglucid)；硝酸鎂；羥基脲；蘑菇多醣(lentinan)；氯尼達明(lonidainine)；類美登素(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醌(mitoxantrone)；莫哌達醇(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；

蛋氨酸芥(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蔥醌(losoxantrone)；2-乙醯肼；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根瘤菌素；西佐喃(sizofiran)；鍺螺旋胺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2,2',2"-三氯三乙胺；新月毒素(尤其T-2毒素、黏液黴素A(verracurin A)、桿孢菌素A及蛇形菌素(anguidine))；尿烷；長春地辛(vindesine)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露氨酸芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷；甲托辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(「Ara-C」)；噻替派(thiotepa)；類紫杉醇，例如，太平洋紫杉醇、太平洋紫杉醇之經白蛋白工程改造的奈米粒子調配物及多西他賽(doxetaxel)；氯芥苯丁酸；6-硫鳥嘌呤；巯嘌呤；甲胺喋呤；鉑類似物，諸如順鉑及卡鉑；長春鹼；鉑；依託泊苷(etoposide)(VP-16)；依弗醯胺；米托蔥醌；長春新鹼；奧沙利鉑(oxaliplatin)；亮克沃林(leucovorin)；長春瑞濱(vinorelbine)；諾安托(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；柔紅黴素(daunomycin)；胺基喋呤；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視黃素，諸如視黃酸；以上中之任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及以上中之兩者或更多者之組合，諸如CHOP(環磷醯胺、小紅莓、長春新鹼及潑尼龍(prednisolone)之組合療法之縮寫)及FOLFOX(奧沙利鉑與5-FU及亮克沃林組合的治療療程之縮寫)。

如本文所使用之「基於鉑的化學療法」係指具有一或多種基於鉑的化學治療劑，視需要與一或多種其他化學治療劑組合的療法。

片語「在化學療法後進展」係指在接受化學療法時癌瘤之進展(亦即難治性)或在完成化學療法療程之後12個月內(例如6個月內)癌瘤之進展。

「客觀反應」係指可量測的反應，其包括完全反應(CR)或部分反應(PR)。

「完全反應」或「完全緩解」係指癌症之全部病徵對治療起反應而消失。此並非總意謂癌症已得到治癒。

「部分反應」係指一或多種腫瘤或病變之大小或體內癌症之範圍對治療起反應而有所減小。

「PD-L1陽性」癌症係包含在其細胞表面存在PD-L1的細胞的癌症。較佳地，根據本發明，當至少0.1%與至少10%之間的癌症細胞具有PD-L1存在於其細胞表面時，癌症為「PD-L1陽性」。更佳地，當至少0.5%與5%之間的癌症細胞具有PD-L1存在於其細胞表面時，癌症為「PD-L1陽性」。最佳地，當至少1%之癌症細胞具有PD-L1存在於其細胞表面時，癌症為「PD-L1陽性」。

術語「PD-L1陽性」亦指在其細胞之表面產生足夠量之PD-L1的癌症，以使得抗PD-L1抑制劑(例如抗體)具有藉由該抗PD-L1抑制劑(例如抗體)與PD-L1之結合介導的治療作用。

在一較佳實施例中，PD-L1表現係藉由免疫組織化學(IHC)測定。

「晚期」癌症係藉由局部侵入或轉移已在起始位點或器官之外部擴散的癌症。相應地，術語「晚期」癌症包括局部晚期及轉移性疾病。

「復發性」癌症係在對初始治療，諸如手術起反應後，在初始位點或遠距位點處已再生長的癌症。「局部復發性」癌症係治療後在與先前經治療的癌症相同的位置處再出現的癌症。

「不可切除性」癌症不能夠藉由手術移除(切除)。

「轉移性」癌症係指已自身體之一個部位(例如肺)擴散至身體之另一部

位的癌症。

「局部晚期」癌症係指已擴散至鄰近組織或淋巴結但未發生轉移的癌症。

「晚期不可切除性」癌症係藉由局部侵入或轉移已在起始位點或器官之外部擴散且不能夠藉由手術移除(切除)的癌症。

「個體」包括人類患者。患者可能係「癌症患者」，亦即罹患一或多種癌症(尤其非小細胞性肺癌)症狀或處於罹患一或多種癌症症狀之風險下的患者。

「輸注(*infusion/infusing*)」係指出於治療目的而經由靜脈將含藥物溶液引入體內。一般而言，此係由靜脈內(IV)袋達成。

「全身性治療」係其中原料藥行進通過血流、到達且影響全身細胞的治療。

應瞭解，對「治療(*treating/treatment*)」之提及包括預防以及緩解已確定的病狀之症狀。對病況、病症或病狀之「治療(*treating/treatment*)」因此包括：(1)防止或延緩在可能罹患或易患病況、病症或病狀但尚未經歷或顯示出病況、病症或病狀之臨床或亞臨床症狀的人類中發展的病況、病症或病狀之臨床症狀之出現，(2)抑制病況、病症或病狀，亦即遏制、減小或延緩疾病之發展或其復發(在維持治療之情況下)或其至少一個臨床或亞臨床症狀，或(3)減輕或緩解疾病，亦即引起病況、病症或病狀或其臨床或亞臨床症狀中之至少一者消退。

「抗體依賴性細胞介導的細胞毒性」或ADCC係指一種形式之細胞毒性，其中結合在存在於特定細胞毒性細胞(例如自然殺手(NK)細胞、嗜中性白血球及巨噬細胞)上的Fc受體(FcR)上的分泌性Ig使此等細胞毒性效應細

胞能夠特異性地結合於帶有抗原的靶細胞且隨後用細胞毒素殺死靶細胞。抗體「武裝」細胞毒性細胞且需要藉由此機制殺死靶細胞。用於介導ADCC之原生細胞，NK細胞僅表現FcγRIII，而單核細胞表現FcγRI、FcγRII及FcγRIII。造血細胞上之Fc表現概述於Ravetch及Kinet，Annu. Rev. Immunol. 9: 457-92 (1991)之第464頁之表3中。

【圖式簡單說明】

圖1a (SEQ ID NO:7)展示艾維路單抗之全長重鏈序列。

圖1b (SEQ ID NO:8)展示不存在C-末端離胺酸的艾維路單抗之重鏈序列。

圖2 (SEQ ID NO:9)展示艾維路單抗之輕鏈序列。

【實施方式】

卵巢癌

在一個特定態樣中，本發明提供一種治療個體中之卵巢癌之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑。

在此態樣之一個實施例中，卵巢癌經治療之個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

在一個實施例中，抑制劑結合於PD-L1。較佳地，抑制劑係抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗PD-L1抗體或其抗原結合片段包含

其重鏈中對應於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3的三個互補決定區(CDR)及其輕鏈中對應於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6的三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗PD-L1抗體係艾維路單抗，其具有圖1a或圖1b及圖2 (SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9)

中所示之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

在一個實施例中，患有卵巢癌之個體先前未治療過卵巢癌。

在一個實施例中，患有先前未經治療的卵巢癌之個體接受與化學療法組合之抑制劑。

在一個實施例中，該組合療法係同時的。在另一實施例中，該組合療法係依序的。

在一個實施例中，患有先前未經治療的卵巢癌之個體在化學療法之後接受抑制劑。

在一較佳實施例中，該化學療法係基於鉑的化學療法。

在一個實施例中，卵巢癌鑑定為PD-L1陽性癌症。

在一個實施例中，抑制劑係抗PD-L1抗體，其每隔一週以約10毫克/公斤體重之劑量投與。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體以靜脈內輸注投與或皮下投與。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體以一小時靜脈內輸注投與。

在一個實施例中，該方法引起客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

腎細胞癌

在一個特定態樣中，本發明提供一種治療個體中之腎細胞癌之方法，該方法包含向個體投與治療有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑。

在此態樣之一個實施例中，腎細胞癌經治療之個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

在一個實施例中，抑制劑結合於PD-L1。較佳地，抑制劑係抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗PD-L1抗體或其抗原結合片段包含

其重鏈中對應於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3的三個互補決定區(CDR)及其輕鏈中對應於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6的三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗PD-L1抗體係艾維路單抗，其具有圖1a或圖1b及圖2 (SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9) 中所示之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

在一個實施例中，患有轉移性腎細胞癌之個體先前已接受過全身性治療。

在一個實施例中，用抑制劑以單一藥劑形式治療腎細胞癌。

在一個實施例中，腎細胞癌鑑定為PD-L1陽性癌症。

在一個實施例中，抑制劑係抗PD-L1抗體，其每隔一週以約10毫克/公斤體重之劑量投與。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體以靜脈內輸注投與或皮下投與。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體以一小時靜脈內輸注投與。

在一個實施例中，該方法引起客觀反應，較佳完全反應或部分反應。

霍奇金氏淋巴瘤

其他人之先前研究表明，霍奇金氏淋巴瘤(HL)細胞株中存在大量的PD-L1及PD-L2轉錄物。具有增加的9p24.1拷貝的HL細胞株具有顯著較高PD-L1及PD-L2蛋白之細胞表面表現。一般咸信，為治療霍奇金氏淋巴瘤，需要阻斷PD-L1/PD-1相互作用及PD-L2/PD-1相互作用(M. Shipp等人，Blood,第116卷，第17期，2010)。出人意料地發現，作為PD-L1抑制劑的艾維路單抗(無對PD-L2的已知結合親和力($K_d > 1 \mu M$))顯示出對患有典型霍奇金氏淋巴瘤之患者的功效。

在一個特定態樣中，本發明提供一種治療個體中之霍奇金氏淋巴瘤之

方法，該方法包含向個體投與治療有效量之PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑。較佳地，抑制劑係以比其結合於人類PD-L1低至少10倍、100倍、1000倍、 10^4 倍、 10^5 倍或 10^6 倍之親和力結合於人類PD-L2的抗PD-L1抗體。甚至更佳地，抑制劑係以比其結合於人類PD-L1低至少1000倍之親和力結合於人類PD-L2的抗PD-L1抗體。

在此態樣之一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤經治療的個體係人類，PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

在一個實施例中，抑制劑結合於PD-L1。較佳地，抑制劑係抗PD-L1抗體或其抗原結合片段。更佳地，抗PD-L1抗體或其抗原結合片段包含

其重鏈中對應於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3的三個互補決定區(CDR)及其輕鏈中對應於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6的三個互補決定區(CDR)。最佳地，抗PD-L1抗體係艾維路單抗，其具有圖1a或圖1b及圖2 (SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8及SEQ ID NO:9) 中所示之重鏈及輕鏈序列，或其抗原結合片段。

在一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤係典型霍奇金氏淋巴瘤。

在一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤係晚期。

在一個實施例中，個體先前已接受過化學療法。

在一個實施例中，抑制劑係抗PD-L1抗體，其每隔一週以約10毫克/公斤體重之劑量投與。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體以靜脈內輸注投與或皮下投與。

在一個實施例中，霍奇金氏淋巴瘤係典型霍奇金氏淋巴瘤且在投與抑制劑之前，個體曾接受過同種異體幹細胞移植。

在此實施例之一個態樣中，在投與抑制劑前至少六個月，且較佳投與

抑制劑之前至少十二個月，個體曾接受過同種異體幹細胞移植。更佳地，在投與抑制劑前六個月至五年、六個月至四年、六個月至三年或六個月至兩年之間，個體曾接受過同種異體幹細胞移植。

在此實施例之另一態樣中，個體不具有表明投與抗PD-L1抗體後發生嚴重移植物抗宿主疾病之顯著風險的病史。更特定言之，在投與抑制劑前的3個月內，個體未接受針對急性或慢性移植物抗宿主疾病(GVHD)之免疫抑制治療；在任何時間未患有3級或4級GVHD；在任何時間未患有持續超過6個月且需要全身性免疫抑制的慢性GVHD；及/或在投與抑制劑前的6個月內未接受供體淋巴細胞輸注(DLI)。

在此實施例之另一態樣中，抑制劑係抗PD-L1抗體艾維路單抗，且每兩週以10 mg/kg至20 mg/kg之劑量、每兩週以70 mg至500 mg之均一劑量或每三週以70 mg至500 mg之均一劑量靜脈內投與個體艾維路單抗。較佳地，劑量係每兩週至少70 mg。更佳地，劑量係每兩週70 mg、每兩週350 mg或每兩週500 mg。較佳地，對個體進行艾維路單抗之治療持續一段時間，其間個體接受至少一次劑量、至少兩次劑量、至少三次劑量或至少4次劑量之艾維路單抗。

在一個實施例中，抗PD-L1抗體以一小時靜脈內輸注投與。

縮寫

AE	不良事件
Allo-SCT	同種異體幹細胞移植
AUC	曲線下面積
Av	艾維路單抗
BOR	最佳總反應

CR	完全反應
CTCAE	不良事件之常用術語標準
ECOG	東部腫瘤協作組(Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	表皮生長因子受體
EORTC	歐洲癌症研究及治療組織(European Organization for Research and Treatment of Cancer)
EQ-5D	EuroQOL 5維問卷
GVHD	移植物抗宿主疾病
IERC	獨立終點審查委員會 (Independent Endpoint Review Committee)
IHC	免疫組織化學
IV	靜脈內
ITT	治療意向
LA	局部晚期
NSCLC	非小細胞性肺癌
ORR	客觀反應率(Objective response rate)
OS	總存活期
pCR	病理性完全反應
PD	進展性疾病
PFS	無進展存活期
PFS2	至第二客觀疾病進展之時間(Time to second objective disease progression)
PR	部分反應

QLQ-LC13 生活品質問卷-肺癌

Q2W 每兩週

Q3W 每三週

RECIST 1.1 實體腫瘤之反應評估標準之修訂指南 (Revised Guidelines for Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

SAE 嚴重不良事件

SD 穩定疾病

SOC 護理標準

TEAE 治療引發的不良事件

實例1

此實例係關於一種開放標記、多中心、三臂III期試驗，其在患有先前未治療過卵巢癌的患者中測試與基於鉑的化學療法組合及/或基於鉑的化學療法之後的艾維路單抗。

首要目標係證明與一線化學療法組合及/或一線化學療法之後的艾維路單抗要優於後接藉由中心審查觀測無進展存活期(PFS)的單獨化學療法。合格性標準包括減積手術之後或新輔助化學療法之前的新診斷的III期至IV期上皮卵巢癌、輸卵管癌或原發性腹膜癌，其與PD-L1狀態無關。化學療法主幹允許選擇每週(80 mg/m²)或Q3W (175 mg/m²)之太平洋紫杉醇與Q3W(每三週)卡鉑。對約951符合條件的患者進行隨機化以接受化學療法，之後進行觀測；化學療法，之後接受艾維路單抗；或化學療法+艾維路單抗，之後接受艾維路單抗。艾維路單抗以10 mg/kg Q3W與化學療法一起投與。維持治療係以10 mg/kg Q2W進行，持續最多24個月。在各臂中，新輔助患者在3個週期之後將經歷間隔減積。次要終點包括總存活期、根據

婦科癌症群間標準(gynecological cancer intergroup criteria)的PFS、維持PFS pCR、PFS2、藥物動力學、免疫原性、生活品質、安全性、及腫瘤及血液中之生物標記。

實例2

此實例係關於Ib期試驗，其在患有轉移性腎細胞癌的患者中測試艾維路單抗。

符合條件的患者患有經組織學確認的mRCC，且具有透明細胞組分、可量測的疾病、可獲得的存檔/新鮮腫瘤活組織檢查及0至1之ECOG效能評分。亦需要初始患者的先前mRCC全身性治療失敗過1次。患者以10 mg/kg (1 h IV輸注) Q2W接受艾維路單抗直至出現確認進展、不可接受的毒性或退出。每6週藉由RECIST 1.1對腫瘤進行評定，且藉由NCI-CTCAE v4.0對不良事件(AE)進行分級。

至資料截止時，19名患者已用艾維路單抗治療平均20週(範圍，2週至32週)且跟蹤≥13週。中值年齡係69歲(範圍，30歲至80歲)且15名患者(78.9%)係男性。自轉移性診斷起之中值時間係14.7個月，且患者已接受平均1次針對晚期疾病之前一線治療(範圍，1至5)，其包括9名患者(47.4%)中之激酶抑制劑及8名患者(42.1%)中之化學療法。在艾維路單抗治療期間，14名患者(73.7%)具有治療相關的(TR) AE；在≥10%之患者中僅出現疲乏(5名患者[26.3%])及輸注相關之反應(5名患者[26.3%])。僅1名患者(5.3%)具有3級TRAE (疲乏)，且未出現4級TRAE或治療相關的死亡。基於2個部分反應，未確認的總反應率係10.5% (95% CI：1.3、33.1)；二者在上一次評估時均在進行中。另外14名患者(73.7%)具有穩定疾病，得到84.2%之疾病控制率。未達到中值無進展存活期；12週率係64.9% (95%

CI：38.0、82.5)。

結論:單一藥劑艾維路單抗在二線情況中在mRCC患者中具有抗腫瘤活性及可管理之安全概況。基於所觀測到之反應，此群組已擴大至招收> 30名接受一線艾維路單抗的mRCC患者。

實例3

此實例係關於艾維路單抗在先前經治療的晚期典型霍奇金氏淋巴瘤中之I期藥物動力學-藥效學研究。

研究係1b期劑量探索研究以評估艾維路單抗在患有cHL的成年患者中之藥物動力學、藥效學及初步抗腫瘤活性。需要參與研究的患者的一線救助化學療法療程以失敗告終。治療群組將探索以下因素：標稱劑量、給藥頻率及基於重量之給藥對比固定給藥。在引入階段，總共N=30名患者將隨機化(1:1)分入5個治療群組中。在劑量擴增中將對至多3個治療群組進行擴大，其中至多N=36名額外患者將經隨機化分入(1:1)。劑量擴增群組之選擇標準包括：安全性、達成>90%平均目標佔有率(TO)及根據惡性淋巴瘤之反應標準(Response Criteria for Malignant Lymphoma)觀測到≥3次確認的客觀反應。將進行生物標記評估以評定靶向物表現、浸潤性免疫細胞之表型及與免疫活化及耐受以及細胞介素、趨化細胞素及與免疫調節相關的可溶性受體之水準相關之標記。此研究將界定艾維路單抗之藥物動力學參數、確認TO且鑑定藥效學作用及/或與cHL患者中之腫瘤及臨床反應相關之免疫表型。其將亦確定PD-L2在影響疾病表型方面之功能相關性。

截至2017年3月，31名患者已給藥至少兩週，但較佳超過6週之時段，以允許吾人評估藥物之功效。三十一中有六名經治療患者接受過先前同種異體幹細胞移植(allo SCT後)。用艾維路單抗以以下給藥方案中之一者來

治療患者：70 mg艾維路單抗Q2W、350 mg艾維路單抗Q2W、500 mg艾維路單抗Q3W、500 mg艾維路單抗Q2W及10 mg/kg艾維路單抗Q2W。患者反應顯示於下表1(全部患者)及表2 (allo SCT後患者)中。

表1 全部患者反應

	70 mg Q2W (N=6)	350 mg Q2W (N=7)	500 mg Q3W (N=6)	500 mg Q2W (N=7)	10 mg/kg Q2W (N=6)	總計 (N=31)
CR (n)	1	0	1	0	0	2 (6.5%)
PR (n)	3	1	4	3	4	15 (48.4%)
ORR	66.7%	14.3	83.3%	50%	66.7%	17 (54.8%)

表2 allo-SCT後患者*之反應

	70 mg Q2W (N=1)	350 mg Q2W (N=2)	500 mg Q3W (N=2)	500 mg Q2W (N=2)	10 mg/kg Q2W (N=1)	總計 (N=6)
CR (n)	0	0	1	0	0	1 (12.5%)
PR (n)	1	0	4	2	1	5 (62.5%)
ORR	100%	0	100%	100%	100%	6 (75%)

注意：*患者在投與艾維路單抗之前接受過同種異體幹細胞移植。

一名患者顯示出完全反應(CR)；此患者已用500 mg艾維路單抗Q3W治療且先前已接受過同種異體幹細胞移植。顯示出部分反應(PR)的患者包括：三名接受過70 mg艾維路單抗Q2W的患者、一名接受過350 mg艾維路單抗Q2W的患者、四名接受過500 mg艾維路單抗Q3W的患者、三名接受過500 mg艾維路單抗Q2W的患者及四名接受過10 mg/kg艾維路單抗Q2W的患者。

在投與艾維路單抗之前已接受過同種異體幹細胞移植的患者具有75%總反應率(ORR)及12.5%完全反應率(CR)及62.5%部分反應率(PR) (表2)。相比而言，全部患者中之反應率如下：54.8% ORR、6.5% CR及54.8%

PR。

應注意，一名allo SCT後患者在僅一劑量之艾維路單抗(呈500 mg)之後達成完全反應。患者在第一次投與艾維路單抗之後患有GVHD，且患者未接受額外劑量之艾維路單抗。GVHD隨後得到控制。

實例4

此實例係關於Ib期試驗，其在患有鉑難治性或鉑無效性轉移性頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)的患者中測試艾維路單抗。

患有鉑難治性或鉑無效、人類乳突狀瘤病毒-陽性或陰性、轉移性HNSCC的患者接受10 mg/kg (1 h IV)艾維路單抗Q2W直至出現確認進展、不可接受的毒性或退出。每6週對腫瘤進行評定(RECIST v1.1，藉由獨立審查)。終點包括客觀反應率(ORR)、無進展存活期(PFS)及安全性(NCI-CTCAE v4.0)。

截至2015年12月18日，已使用艾維路單抗對153名患者進行治療。原發腫瘤部位係口腔(28.1%)、口咽(21.6%)、下嚥(13.1%)、喉(10.5%)、其他(25.5%)或未知(1.3%)。自轉移性診斷起之中值時間係13.7個月。48.3%已接受≥2次針對晚期疾病之前一線治療(範圍0至6)。中值治療持續時間係11.9週(範圍2週至34週)。79名患者(51.6%)具有治療相關的(TR) AE；最常見的(≥6%)係疲乏(9.8%)、發熱(9.2%)及輸注相關的反應(8.5%)。8名患者(5.2%)具有3級至4級TRAE。5名患者(3.3%)具有免疫介導之TRAE，包括1名3級(牛皮癬)。不存在治療相關的死亡。在90名患者中進行≥3個月的追蹤，基於11個部分反應，未確認的ORR係12.2% (95% CI 6.3、20.8)；截止時9/11 (81.8 %)正在進行中。28名患者(31.1%)具有穩定疾病。基於≥5% PD-L1染色臨限值(76/90可評估)，PD-L1+腫瘤及PD-L1-腫瘤中之ORR係

9.8% (5/51 ; 95% CI : 3.3 、 21.4)及16.0% (4/25 ; 4.5 、 36.1)。中值PFS在全部經治療的患者中係7.7週(95% CI 6.0 、 11.7)，且在患有PD-L1+腫瘤或PD-L1-腫瘤之可評估患者中係6.0對6.4週。

*結論:*艾維路單抗顯示出有前景的臨床活性且在患有鉑難治性或鉑無效性HNSCC之患者中具有良好耐受性。

【序列表】

<110> 德商馬克專利公司

<120> 用於癌症治療的PD-1/PD-L1抑制劑

<130> P 16/087

<160> 9

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 來自人類Fab庫

<400> 1

Ser Tyr Ile Met Met
1 5

<210> 2

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 來自人類Fab庫

<400> 2

Ser Ile Tyr Pro Ser Gly Gly Ile Thr Phe Tyr Ala Asp Thr Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 3

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 來自人類Fab庫

<400> 3

Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr
1 5 10

<210> 4

<211> 14

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 來自人類Fab庫

<400> 4

Thr Gly Thr Ser Ser Asp Val Gly Gly Tyr Asn Tyr Val Ser
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫
<400> 5

Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser
1 5

<210> 6
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫
<400> 6

Ser Ser Tyr Thr Ser Ser Ser Thr Arg Val
1 5 10

<210> 7
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫
<400> 7

Glu Val Gln Leu Leu 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 Ser Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr 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 Ile Lys Leu Gly Thr Val Thr Thr Val Asp Tyr Trp Gly Gln

	100		105		110
Gly Thr	Leu Val Thr Val Ser	Ser Ala Ser Thr Lys	Gly Pro Ser Val		
	115	120	125		
Phe Pro	Leu Ala Pro Ser	Ser Lys Ser Thr Ser	Gly Gly Thr Ala Ala		
	130	135	140		
Leu Gly Cys	Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro	Glu Pro Val Thr Val	Ser		
145	150	155	160		
Trp Asn Ser	Gly Ala Leu Thr Ser	Gly Val His Thr Phe Pro	Ala Val		
	165	170	175		
Leu Gln Ser	Ser Gly Leu Tyr Ser	Leu Ser Ser Val Val	Thr Val Pro		
	180	185	190		
Ser Ser	Ser Leu Gly Thr Gln	Thr Tyr Ile Cys Asn	Val Asn His Lys		
	195	200	205		
Pro Ser	Asn Thr Lys Val Asp	Lys Lys Val Glu Pro	Lys Ser Cys Asp		
	210	215	220		
Lys Thr His	Thr Cys Pro Pro Cys Pro	Ala Pro Glu Leu Leu Gly	Gly		
225	230	235	240		
Pro Ser Val	Phe Leu Phe Pro Pro	Lys Pro Lys Asp Thr	Leu Met Ile		
	245	250	255		
Ser Arg Thr	Pro Glu Val Thr Cys	Val Val Val Asp Val	Ser His Glu		
	260	265	270		
Asp Pro	Glu Val Lys Phe Asn	Trp Tyr Val Asp Gly	Val Glu Val His		
	275	280	285		
Asn Ala	Lys Thr Lys Pro Arg	Glu Glu Gln Tyr Asn	Ser Thr Tyr Arg		
	290	295	300		
Val Val	Ser Val Leu Thr Val	Leu His Gln Asp Trp	Leu Asn Gly Lys		
305	310	315	320		
Glu Tyr Lys	Cys Lys Val Ser Asn	Lys Ala Leu Pro Ala Pro	Ile Glu		
	325	330	335		
Lys Thr Ile	Ser Lys Ala Lys Gly	Gln Pro Arg Glu Pro	Gln Val Tyr		
	340	345	350		
Thr Leu	Pro Pro Ser Arg Asp	Glu Leu Thr Lys Asn	Gln Val Ser Leu		
	355	360	365		
Thr Cys	Leu Val Lys Gly Phe Tyr	Pro Ser Asp Ile Ala	Val Glu Trp		

370

375

380

Glu
385

Ser

Asn

Gly

Gln

Pro
390

Glu

Asn

Asn

Tyr

Lys
395

Thr

Thr

Pro

Pro

Val
400

Leu

Asp

Ser

Asp

Gly
405

Ser

Phe

Phe

Leu

Tyr
410

Ser

Lys

Leu

Thr

Val
415

Asp

Lys

Ser

Arg

Trp
420

Gln

Gln

Gly

Asn

Val
425

Phe

Ser

Cys

Ser

Val
430

Met

His

Glu

Ala

Leu
435

His

Asn

His

Tyr

Thr
440

Gln

Lys

Ser

Leu

Ser
445

Leu

Ser

Pro

Gly

Lys
450

<210>

8

<211>

449

<212>

PRT

<213>

人工序列

<220>

<223>

來自人類Fab庫

<400>

8

Glu
1

Val

Gln

Leu

Leu
5

Glu

Ser

Gly

Gly

Gly
10

Leu

Val

Gln

Pro

Gly
15

Gly

Ser

Leu

Arg

Leu
20

Ser

Cys

Ala

Ala

Ser
25

Gly

Phe

Thr

Phe

Ser
30

Ser

Tyr

Ile

Met

Met
35

Trp

Val

Arg

Gln

Ala
40

Pro

Gly

Lys

Gly

Leu
45

Glu

Trp

Val

Ser

Ser
50

Ile

Tyr

Pro

Ser

Gly
55

Gly

Ile

Thr

Phe

Tyr
60

Ala

Asp

Thr

Val

Lys
65

Gly

Arg

Phe

Thr

Ile
70

Ser

Arg

Asp

Asn

Ser
75

Lys

Asn

Thr

Leu

Tyr
80

Leu

Gln

Met

Asn

Ser
85

Leu

Arg

Ala

Glu

Asp
90

Thr

Ala

Val

Tyr

Tyr
95

Cys

Ala

Arg

Ile

Lys
100

Leu

Gly

Thr

Val

Thr
105

Thr

Val

Asp

Tyr

Trp
110

Gly

Gln

Gly

Thr

Leu
115

Val

Thr

Val

Ser

Ser
120

Ala

Ser

Thr

Lys

Gly
125

Pro

Ser

Val

Phe

Pro
130

Leu

Ala

Pro

Ser

Ser
135

Lys

Ser

Thr

Ser

Gly
140

Gly

Thr

Ala

Ala

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
 145 150 155 160
 Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
 165 170 175
 Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
 180 185 190
 Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
 195 200 205
 Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
 210 215 220
 Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
 225 230 235 240
 Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile
 245 250 255
 Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
 260 265 270
 Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285
 Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300
 Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335
 Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350
 Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380
 Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

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

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

Gly

<210> 9
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 來自人類Fab庫
<400> 9

Gln Ser Ala Leu Thr Gln Pro Ala Ser Val Ser Gly Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15

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

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

Met Ile Tyr Asp Val Ser Asn Arg Pro Ser Gly Val Ser Asn Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Ile Ser Gly Leu
65 70 75 80

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Ser Ser Tyr Thr Ser Ser
85 90 95

Ser Thr Arg Val Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110

Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125

Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr
130 135 140

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys
145 150 155 160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165 170 175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His

180							185				190				
Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val	Glu	Lys
		195					200					205			
Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser								
	210					215									

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種PD-1受體與其配位體PD-L1之間的相互作用之抑制劑之用途，其用於製造治療個體中之癌症之藥劑。

【第2項】

如請求項1之用途，其中該癌症係卵巢癌、腎細胞癌、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)或頭頸部鱗狀細胞癌(HNSCC)。

【第3項】

如請求項1或2之用途，其中該個體係人類，該PD-1受體係人類PD-1受體，且PD-L1係人類PD-L1。

【第4項】

如請求項1或2之用途，其中該抑制劑結合於PD-L1。

【第5項】

如請求項1或2之用途，其中該癌症鑑定為PD-L1陽性癌症。

【第6項】

如請求項4之用途，其中該抑制劑係抗PD-L1抗體。

【第7項】

如請求項6之用途，其中該抗PD-L1抗體在其重鏈中包含對應於SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2及SEQ ID NO:3的三個互補決定區(CDR)及在其輕鏈中包含對應於SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5及SEQ ID NO:6的三個互補決定區(CDR)。

【第8項】

如請求項6之用途，其中該抗PD-L1抗體係艾維路單抗(Avelumab)，

其具有對應於SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:8之重鏈序列及對應於SEQ ID NO:9之輕鏈序列。

【第9項】

如請求項6之用途，其中該藥劑每隔一週以10毫克/公斤體重之劑量投與，以提供抗PD-L1抗體。

【第10項】

如請求項6之用途，其中該藥劑用於靜脈內輸注或皮下投與。

【第11項】

如請求項10之用途，其中該藥劑以一小時靜脈內輸注投與。

【第12項】

如請求項1或2之用途，其中該藥劑之投與引起客觀反應，較佳為完全反應或部分反應。

【第13項】

如請求項1或2之用途，其中該藥劑以單一藥劑形式，而非作為組合療法中一部分的形式來投與。

【第14項】

如請求項1或2之用途，其中該個體先前已接受過癌症治療。

【第15項】

如請求項14之用途，其中該癌症治療係化學療法。

【第16項】

如請求項15之用途，其中該化學療法包含含鉑化學治療劑。

【第17項】

如請求項之16用途，其中該化學療法係含鉑的雙重化學療法。

【第18項】

如請求項2之用途，其中該癌症係卵巢癌。

【第19項】

如請求項18之用途，其中該卵巢癌先前未經治療。

【第20項】

如請求項18或19之用途，其中用該抑制劑與化學療法之組合來治療該卵巢癌。

【第21項】

如請求項18或19之用途，其中在化學療法之後用該抑制劑來治療該卵巢癌。

【第22項】

如請求項20之用途，其中化學療法係基於鉑的化學療法。

【第23項】

如請求項2之用途，其中該癌症係腎細胞癌。

【第24項】

如請求項23之用途，其中該腎細胞癌係轉移性腎細胞癌。

【第25項】

如請求項24之用途，其中該轉移性腎細胞癌先前已接受過全身性治療。

【第26項】

如請求項2之用途，其中該癌症係霍奇金氏淋巴瘤。

【第27項】

如請求項1或2之用途，其中該抑制劑係抗PD-L1抗體，其與人類PD-L2

之結合親和力比與人類PD-L1之結合親和力低至少10倍、100倍、1000倍、 10^4 倍、 10^5 倍或 10^6 倍。

【第28項】

如請求項26之用途，其中該霍奇金氏淋巴瘤係典型霍奇金氏淋巴瘤。

【第29項】

如請求項26之用途，其中該霍奇金氏淋巴瘤係晚期。

【第30項】

如請求項26之用途，其中該霍奇金氏淋巴瘤先前已接受過化學療法。

【第31項】

如請求項28之用途，其中在投與該抑制劑之前，該個體曾接受過同種異體幹細胞移植(allo SCT)。

【第32項】

如請求項31之用途，其中在投與該抑制劑前至少六個月，該個體曾接受過allo SCT。

【第33項】

如請求項32之用途，其中在投與該抑制劑前六個月至五年之間，該個體曾接受過allo SCT。

【第34項】

如請求項31之用途，其中在投與該抑制劑前的3個月內，該個體未接受針對急性或慢性移植物抗宿主疾病(GVHD)之免疫抑制治療；在任何時間未患有3級或4級GVHD；在任何時間未患有持續超過6個月且需要全身性免疫抑制的慢性GVHD；及/或在投與該抑制劑前的6個月內未接受供體淋巴細胞輸注(DLI)。

【第35項】

如請求項2之用途，其中該癌症係HNSCC。

【第36項】

如請求項35之用途，其中該HNSCC係轉移性。

【第37項】

如請求項35之用途，其中該HNSCC先前已接受過包含含鉑化學治療劑之化學療法。

【第38項】

如請求項37之用途，其中該HNSCC係鉑難治性。

【第39項】

如請求項35之用途，其中該HNSCC係鉑無效性。

【第40項】

如請求項35之用途，其中該HNSCC係轉移性的及鉑難治性或鉑無效性。

【發明圖式】

艾維路單抗之重鏈序列- SEQ ID NO:7：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG
GITFYADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPGK

【圖1a】

艾維路單抗之重鏈序列，缺失C-末端K - SEQ ID NO:8：

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLEWVSSIYPSG
GITFYADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARIKLGTVTTVDYWG
QGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSC
DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFN
WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLS
LSPG

【圖1b】

艾維路單抗之輕鏈序列- SEQ ID NO:9：

QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPKLMYDVSN
RPSGVSNRFGSGKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTSSSTRVFGTGTKVTVLG
QPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTK
PSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

【圖2】