



(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 I792743 B

(45)公告日：中華民國 112 (2023) 年 02 月 11 日

(21)申請案號：110145536

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 03 月 01 日

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

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/03/02 美國

62/466,239

2017/03/09 美國

62/469,317

2017/04/18 美國

62/486,876

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)

美國

瑞士商赫孚孟拉羅股份公司 (瑞士) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)

瑞士

(72)發明人：班尤內斯 馬克 C BENYUNES, MARK C. (US)；羅斯 格拉罕 亞歷山大 ROSS, GRAHAM ALEXANDER (GB)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

CN 104334189A

網路文獻 History of Changes for Study: NCT01358877. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer, Submitted Date: November 1, 2016 (v112)。

期刊 Tiwari, Shruti R., et al. "Retrospective study of the efficacy and safety of neoadjuvant docetaxel, carboplatin, trastuzumab/pertuzumab (TCH-P) in nonmetastatic HER2-positive breast cancer." Breast cancer research and treatment 158.1 (2016): 189-193.

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：10 共 118 頁

(54)名稱

HER2 陽性乳癌之輔助治療

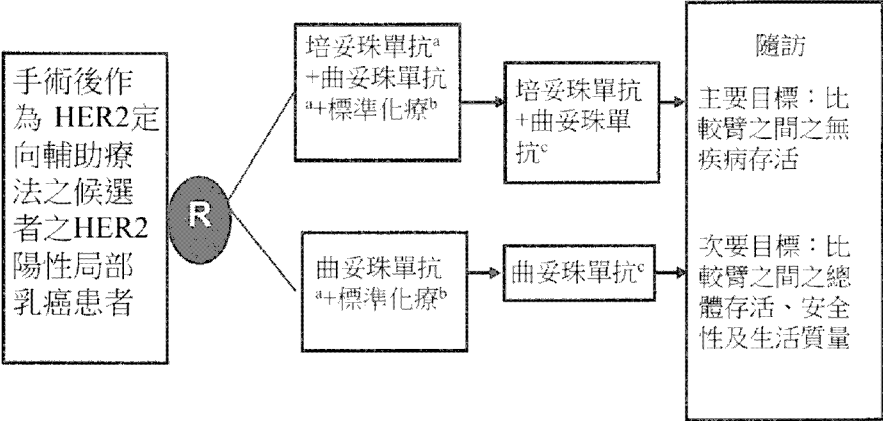
(57)摘要

提供用於藉由除化療及曲妥珠單抗之外亦投與培妥珠單抗來輔助治療人類患者之可手術 HER2 陽性原發性乳癌之方法。相較於在沒有培妥珠單抗之情況下投與曲妥珠單抗及化療，該等方法降低經診斷患有 HER2 陽性早期乳癌(eBC)之患者的侵襲性乳癌復發或死亡之風險。

Methods are provided for the adjuvant treatment of operable HER2-positive primary breast cancer in human patients by administration of pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab. The methods reduce the risk of recurrence of invasive breast cancer or death for a patient diagnosed with HER2-positive early breast cancer (eBC) compared to administration of trastuzumab and chemotherapy, without pertuzumab.

指定代表圖：

APHINITY臨床試驗之方案



【圖 6A】



I792743

【發明摘要】

【中文發明名稱】

HER2陽性乳癌之輔助治療

【英文發明名稱】

ADJUVANT TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST
CANCER

【中文】

提供用於藉由除化療及曲妥珠單抗之外亦投與培妥珠單抗來輔助治療人類患者之可手術HER2陽性原發性乳癌之方法。相較於在沒有培妥珠單抗之情況下投與曲妥珠單抗及化療，該等方法降低經診斷患有HER2陽性早期乳癌(eBC)之患者的侵襲性乳癌復發或死亡之風險。

【英文】

Methods are provided for the adjuvant treatment of operable HER2-positive primary breast cancer in human patients by administration of pertuzumab in addition to chemotherapy and trastuzumab. The methods reduce the risk of recurrence of invasive breast cancer or death for a patient diagnosed with HER2-positive early breast cancer (eBC) compared to administration of trastuzumab and chemotherapy, without pertuzumab.

【指定代表圖】

圖6A

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

HER2陽性乳癌之輔助治療

【英文發明名稱】

ADJUVANT TREATMENT OF HER2-POSITIVE BREAST
CANCER

【技術領域】

【0001】 本發明係關於藉由除化療及曲妥珠單抗之外亦投與培妥珠單抗來治療人類患者之可手術HER2陽性原發性乳癌。具體而言，本發明係關於藉由輔助投與培妥珠單抗、曲妥珠單抗及化療來治療可手術HER2陽性早期乳癌(eBC)。

【0002】 本發明亦係關於一種製品，該製品包含：在其中具有培妥珠單抗之小瓶；提供用於與曲妥珠單抗及化療組合來輔助投與培妥珠單抗以治療HER2陽性早期乳癌之說明的藥品說明書；及用於在本文中之方法中使用之組成物。

【先前技術】

【0003】 受體酪胺酸激酶之HER家族之成員為細胞生長、分化及存活之重要媒介物。該受體家族包括四種不同成員，包括表皮生長因子受體(EGFR、ErbB1或HER1)、HER2 (ErbB2或p185^{neu})、HER3 (ErbB3)及HER4 (ErbB4或tyro2)。受體家族之成員涉及各種類型的人類惡性腫瘤。

【0004】 鼠類抗HER2抗體4D5之重組人源化型式(huMAb4D5-8、rhuMAb HER2、曲妥珠單抗或HERCEPTIN®；美國專利第5,821,337號)在已接受廣泛先前抗癌療法之患有HER2過表現轉移性乳癌之患者中為臨

床活性的(Baselga 等人, *J. Clin. Oncol.* 14:737-744 (1996))。

【0005】 曲妥珠單抗於1998年9月25日獲得食品藥品管理局的上市核準，以治療腫瘤過度表現HER2蛋白的患有轉移性乳癌之患者。目前，曲妥珠單抗經核準作為單一藥劑或與化療或與激素療法組合用於轉移性環境中，且作為單一藥劑或與作為輔助治療的化療組合用於患有早期HER2陽性乳癌之患者。基於曲妥珠單抗的療法現為用於對該療法之使用不具有禁忌症的患有HER2陽性早期乳癌之患者的推薦治療(Herceptin®處方資訊；NCCN指導方針，2.2011版)。曲妥珠單抗加多烯紫杉醇(或紫杉醇)為第一線轉移性乳癌(MBC)治療環境中之註冊護理標準(Slamon等人*N Engl J Med.*2001;344(11):783-792 ； Marty 等 人 *J Clin Oncol.* 2005;23(19):4265-4274)。

【0006】 用HER2抗體曲妥珠單抗治療之患者經選擇用於基於HER2表現之療法。參見，例如WO99/31140 (Paton 等人)、US2003/0170234A1 (Hellmann, S.)及US2003/0147884 (Paton 等人)；以及WO01/89566、US2002/0064785及US2003/0134344 (Mass 等人)。亦參見，美國專利第6,573,043號、美國專利第6,905,830號及US2003/0152987 (Cohen 等人)，其關於用於偵測HER2過表現及擴增之免疫組織化學(IHC)及螢光原位雜交(FISH)。因此，轉移性乳癌之最佳管理現不僅考慮患者之一般病狀、病史及受體狀態，亦考慮HER2狀態。

【0007】 培妥珠單抗(亦稱為重組人源化單株抗體2C4 (rhuMAb 2C4)；Genentech, Inc, South San Francisco)代表稱為稱為HER二聚合抑制劑(HDI)之新的一類藥劑之第一位，且起到抑制HER2與其他HER受體(諸如EGFR/HER1、HER2、HER3及HER4)形成活性異二聚體或同二聚

體之能力的作用。參見，例如 Harari 及 Yarden *Oncogene* 19:6102-14 (2000)；Yarden 及 Sliwkowski. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2:127-37 (2001)；Sliwkowski *Nat Struct Biol* 10:158-9 (2003)；Cho 等人 *Nature* 421:756-60 (2003)；及 Malik 等人 *Pro Am Soc Cancer Res* 44:176-7 (2003)。

【0008】 腫瘤細胞中 HER2-HER3 異二聚體之形成之培妥珠單抗阻斷已證明抑制關鍵細胞信號傳導，其導致腫瘤增殖及存活減少 (Agus 等人 *Cancer Cell* 2:127-37 (2002))。

【0009】 培妥珠單抗已在臨床中在 Ia 期試驗的情況下在患有晚期癌症的患者中以及在 II 期試驗的情況下在患有卵巢癌及乳癌以及肺及前列腺癌的患者中作為單一藥劑進行測試。在 I 期研究中，患有在標準療法期間或之後已進展的不可治癒、局部晚期、復發性或轉移性實體腫瘤之患者用每 3 週以靜脈內方式給予之培妥珠單抗治療。培妥珠單抗通常耐受良好。可評估反應之 20 名患者中有 3 名患者達成腫瘤消退。兩名患者已確認部分反應。21 名患者中有 6 名患者觀察到持續超過 2.5 個月的穩定疾病 (Agus 等人 *Pro Am Soc Clin Oncol* 22:192 (2003))。在 2.0-15 mg/kg 的劑量下，培妥珠單抗之藥物動力學為線性的，且平均清除率的範圍為 2.69 至 3.74 mL/天/kg，且平均末端消除半衰期的範圍為 15.3 至 27.6 天。未偵測到培妥珠單抗之抗體 (Allison 等人. *Pro Am Soc Clin Oncol* 22:197 (2003))。

【0010】 US 2006/0034842 描述用於用抗 ErbB2 抗體組合治療 ErbB 表現癌症之方法。US 2008/0102069 描述曲妥珠單抗及培妥珠單抗在治療 HER2 陽性轉移性癌症諸如乳癌中之用途。Baselga 等人, *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 第 I 部分, 第 25 卷, 編號 18S (6 月 20 日增刊), 2007:1004 報告用曲妥珠單抗劑培妥珠單抗之組合治療患有經

預治療之HER2陽性乳癌之患者，該癌症已在用曲妥珠單抗治療期間進展。Portera等人, *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 第I部分. 第25卷, 編號18S (6月20日增刊), 2007:1028評估曲妥珠單抗 + 培妥珠單抗組合療法在HER2陽性乳癌患者中之功效及安全性，該等患者在基於曲妥珠單抗療法時患有進行性疾病。作者推斷，需要進一步評估組合治療之功效，以定義此治療方案之總體風險及益處。

【0011】 培妥珠單抗已在患有HER2陽性轉移性乳癌之患者中以與曲妥珠單抗組合之形式在II期研究中經評估，該等患者先前已針對轉移性疾病接受曲妥珠單抗。由國家癌症學會(NCI)進行之一個研究招募11名患有先前經治療之HER2陽性轉移性乳癌之患者。11名患者中有兩名展現部分反應(PR) (Baselga等人, *J Clin Oncol* 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings; 25:18S (6月20日增刊): 1004)。

【0012】 評估在具有早期階段HER2陽性乳癌之女性中培妥珠單抗及曲妥珠單抗加化療(多烯紫杉醇)之新穎組合方案(提出於CTRC-AACR聖安東尼奧乳癌研討會(SABCS)，2010年12月8-12日)之作用的II期新輔助研究之結果顯示，在手術之前在新輔助環境中給予兩種HER2抗體加多烯紫杉醇顯著相較於曲妥珠單抗加多烯紫杉醇(pCR為29.0百分比)顯著提高乳房中腫瘤完全消失速率(病理完全反應速率pCR為45.8百分比)超過一半， $p=0.014$ 。

【0013】 培妥珠單抗及曲妥珠單抗之臨床評估(CLEOPATRA)II期臨床研究評定培妥珠單抗加曲妥珠單抗加多烯紫杉醇(相較於安慰劑加曲妥珠單抗加多烯紫杉醇)作為用於患有局部復發性、不可切除性或轉移性HER2陽性乳癌之患者的第一線治療的功效及安全性。相較於安慰劑加曲

妥珠單抗加多烯紫杉醇，當作用於HER2陽性轉移性乳癌的第一線治療時，培妥珠單抗加曲妥珠單抗加多烯紫杉醇之組合顯著延長無進展存活，而未增加心臟毒性作用。(Baselga等人, *N Eng J Med* 2012 366:2, 109-119)。

【0014】 II期臨床研究NeoSphere評定新輔助投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗在患有可手術、局部晚期及炎性乳癌之未經治療(treatment-naïve)女性(尚未接受任何先前癌症療法之患者)中的功效及安全性。相較於給予曲妥珠單抗加多烯紫杉醇之彼等患者，給予培妥珠單抗及曲妥珠單抗加多烯紫杉醇的患者顯示病理學完全反應率顯著改善，而耐受性沒有實質性差異(Gianni等人, *Lancet Oncol* 2012 13(1):25-32)。5年隨訪之結果由Gianni等人, *Lancet Oncol* 2016 17(6):791-800)報告。

【0015】 在廣義上，輔助療法為除殺死任何可能已經擴散之癌細胞之主要療法外給予之治療，即使擴散不能藉由放射學或實驗室測試來偵測。

【0016】 與輔助療法有關之公開案或研討會包括：Paik等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 92(24):1991-1998 (2000)；Paik等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 94:852-854 (2002)；Paik等人 Successful quality assurance program for HER2 testing in the NSABP Trial for Herceptin. San Antonio Breast Cancer Symposium, 2002；Roche P C等人, *J. Natl. Cancer Inst.*, 94(11):855-7 (2002)；Albain等人, *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology Thirty-Eighth Annual Meeting*, 2002年5月18-21日, Orlando, Fla., 摘要143；The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group,

Lancet, 359:2131-39 (2002) ; Geyer 等人, 26th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS), 2003 年 12 月, 摘要 12 ; Perez 等人, Proc. ASCO, 2005, 摘要 556。

【0017】 美國專利公開案第 2004/0014694 號 (2004 年 1 月 22 日公開) 描述用於治療早期乳癌之輔助療法之方法，其包含投與多烯紫杉醇、多柔比星及環磷醯胺。

【0018】 藉由投與 HERCEPTIN® 來輔助治療乳癌揭示於美國專利第 8,591,897 號中。

【0019】 與 HER2 抗體有關之專利公開案包括：美國專利第 5,677,171 號；第 5,720,937 號；第 5,720,954 號；第 5,725,856 號；第 5,770,195 號；第 5,772,997 號；第 6,165,464 號；第 6,387,371 號；第 6,399,063 號；第 6,015,567 號；第 6,333,169 號；第 4,968,603 號；第 5,821,337 號；第 6,054,297 號；第 6,407,213 號；第 6,639,055 號；第 6,719,971 號；第 6,800,738 號；第 5,648,237 號；第 7,018,809 號；第 6,267,958 號；第 6,695,940 號；第 6,821,515 號；第 7,060,268 號；第 7,682,609 號；第 7,371,376 號；第 6,127,526 號；第 6,333,398 號；第 6,797,814 號；第 6,339,142 號；第 6,417,335 號；第 6,489,447 號；第 7,074,404 號；第 7,531,645 號；第 7,846,441 號；第 7,892,549 號；第 6,573,043 號；第 6,905,830 號；第 7,129,840 號；第 7,344,840 號；第 7,468,252 號；第 7,674,589 號；第 6,949,245 號；第 7,485,302 號；第 7,498,030 號；第 7,501,122 號；第 7,537,931 號；第 7,618,631 號；第 7,862,817 號；第 7,041,292 號；第 6,627,196 號；第 7,371,379 號；第 6,632,979 號；第 7,097,840 號；第 7,575,748 號；第 6,984,494 號；第

7,279,287 號；第 7,811,773 號；第 7,993,834 號；第 7,435,797 號；第
7,850,966 號；第 7,485,704 號；第 7,807,799 號；第 7,560,111 號；第
7,879,325 號；第 7,449,184 號；第 7,700,299 號；第 8,591,897 號；及 US
2010/0016556；US 2005/0244929；US 2001/0014326；US
2003/0202972；US 2006/0099201；US 2010/0158899；US
2011/0236383；US 2011/0033460；US 2005/0063972；US
2006/018739；US 2009/0220492；US 2003/0147884；US
2004/0037823；US 2005/0002928；US 2007/0292419；US
2008/0187533；US 2003/0152987；US 2005/0100944；US
2006/0183150；US2008/0050748；US 2010/0120053；US
2005/0244417；US 2007/0026001；US 2008/0160026；US
2008/0241146；US 2005/0208043；US 2005/0238640；US
2006/0034842；US 2006/0073143；US 2006/0193854；US
2006/0198843；US 2011/0129464；US 2007/0184055；US
2007/0269429；US 2008/0050373；US 2006/0083739；US
2009/0087432；US 2006/0210561；US 2002/0035736；US
2002/0001587；US 2008/0226659；US 2002/0090662；US
2006/0046270；US 2008/0108096；US 007/0166753；US
2008/0112958；US 2009/0239236；US 2004/008204；US
2009/0187007；US 2004/0106161；US 2011/0117096；US
2004/048525；US 2004/0258685；US 2009/0148401；US
2011/0117097；US 2006/0034840；US 2011/0064737；US
2005/0276812；US 2008/0171040；US 2009/0202536；US

2006/0013819 ; US 2006/0018899 ; US 2009/0285837 ; US
 2011/0117097 ; US 2006/0088523 ; US 2010/0015157 ; US
 2006/0121044 ; US 2008/0317753 ; US 2006/0165702 ; US
 2009/0081223 ; US 2006/0188509 ; US 2009/0155259 ; US
 2011/0165157 ; US 2006/0204505 ; US 2006/0212956 ; US
 2006/0275305 ; US 2007/0009976 ; US 2007/0020261 ; US
 2007/0037228 ; US 2010/0112603 ; US 2006/0067930 ; US
 2007/0224203 ; US 2008/0038271 ; US 2008/0050385 ; 2010/0285010 ;
 US 2008/0102069 ; US 2010/0008975 ; US 2011/0027190 ; US
 2010/0298156 ; US 2009/0098135 ; US 2009/0148435 ; US
 2009/0202546 ; US 2009/0226455 ; US 2009/0317387 ; 及 US
 2011/0044977 。

【發明內容】

【0020】 患有HER2陽性乳癌之患者需要新的積極治療，該HER2陽性乳癌據估計導致美國每年約6000-8000例死亡，歐洲每年12,000-15,000例死亡，及全球每年60,000-90,000例死亡(基於總體乳癌之死亡率) (Levi等人，Eur J Cancer Prev 2005;14:497-502 ; Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.Int J Cancer 2010;127:2893-917 ; SEER cancer statistics review, 1975-2008 [網際網路].Bethesda, MD.National Cancer Institute;2010年十一月[2011年更新] ; Malvezzi等人，Ann Oncol 2013; 24:792-800)。呈現HER2陽性乳癌的患者之中值年齡係在50歲中期，比一般乳癌群體年輕約5歲(Breast Cancer Res Treat 2008;110:153-9; Breast Cancer Res 2009; 11:R31)。在

婦女之精算存活>80歲時，每名患者壽命年數之中值損失為約二十年。當疾病仍然局限於乳及區域性淋巴結時，改善初始療法之結果提供潛在治癒疾病之機會，以及延緩未經治癒之彼等患者的疾病復發及死亡。

【0021】 本發明至少部分基於隨機化、雙盲、安慰劑對照雙臂III期臨床研究(乳癌之初始療法中之佐劑培妥珠單抗及賀癌平(APHINITY)，NCT01358877/BO25126)之結果之分析，其評定培妥珠單抗除化療加曲妥珠單抗作為輔助療法之外在患有可手術HER2陽性原發性癌之患者中的安全性及功效。

【0022】 在第一態樣中，本發明係關於一種降低經診斷患有HER2陽性早期乳癌(eBC)之患者的侵襲性乳癌復發或死亡之風險的方法，其包含在手術後向該患者投與與曲妥珠單抗及化療組合之培妥珠單抗，其中相較於在沒有培妥珠單抗之情況下投與曲妥珠單抗及化療，侵襲性乳癌復發或死亡之風險降低。

【0023】 在一個實施例中，患者在該投與之後在沒有侵襲性乳癌之復發之情況下維持活著，持續至少一年。

【0024】 在第二態樣中，本發明係關於一種輔助療法之方法，其包含在手術後向患有HER2陽性早期乳癌(eBC)之人類受試者投與與曲妥珠單抗及化療組合之培妥珠單抗，其中相較於在沒有培妥珠單抗之情況下投與曲妥珠單抗及化療，該療法在投與之後降低該患者之侵襲性乳癌復發或死亡之風險至少一年。

【0025】 在兩個態樣中及在各種實施例中，患者在投與之後在沒有侵襲性乳癌之復發之情況下維持活著，持續至少2年或至少3年。

【0026】 在一個實施例中，患者為淋巴結陽性。

【0027】 在第二實施例中，患者為激素受體(HR)陰性。

【0028】 在第三實施例中，相較於在沒有培妥珠單抗之情況下投與曲妥珠單抗及化療，侵襲性乳癌復發或死亡之風險降低至少約5%、或至少約10%、或至少約15%、或至少約20%或至少約25%，諸如，例如相較於在沒有培妥珠單抗之情況下投與曲妥珠單抗及化療，降低至少19%。

【0029】 在第四實施例中，HER2陽性癌症之特徵在於HER2表現水準為IHC 2+或3+。

【0030】 在第五實施例中，癌症為HER2擴增的，其中HER2擴增可例如藉由螢光原位雜交(FISH)確定。

【0031】 在第六實施例中，癌症為HER2突變的，其中HER2突變可例如選自由以下所組成之群組：在HER2之外顯子20內之插入、在HER2之胺基酸殘基755-759周圍之缺失、G309A、G309E、S310F、D769H、D769Y、V777L、P780-Y781insGSP、V842I、R896C及見於二或更多個獨特試樣之其他推定活化突變。

【0032】 培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗可以靜脈內方式或以皮下方式投與。

【0033】 在各種實施例中，培妥珠單抗及曲妥珠單抗通常每三週投與一次。

【0034】 根據一個投與時程，培妥珠單抗係作為840 mg IV速效劑量來投與，接著每3週藉由IV給予420 mg一次。

【0035】 根據一個投與時程，曲妥珠單抗係作為8 mg/kg靜脈內(IV)速效劑量來投與，接著每3週藉由IV輸注給予6 mg/kg一次。

【0036】 根據另一投與時程，培妥珠單抗以1200 mg之速效劑量以

皮下方式投與，接著每3週投與600 mg一次。

【0037】 培妥珠單抗及曲妥珠單抗可作為兩種單獨的皮下注射液來以皮下方式共同投與，或作為單一皮下注射液來共同混合，或作為用於皮下投與之單一共同調配物來投與。

【0038】 在一個實施例中，培妥珠單抗及曲妥珠單抗投與至少52週。

【0039】 在另一實施例中，在化療之後投與培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0040】 化療可包含基於蔥環之化療，或可為非基於蔥環之化療。

【0041】 在一個實施例中，化療包含投與5-氟尿嘧啶+表柔比星或多柔比星+環磷醯胺，視情況進一步包含投與紫杉烷，例如多烯紫杉醇及/或紫杉醇。

【0042】 在第二實施例中，化療包含投與多柔比星或表柔比星+環磷醯胺，視情況進一步包含投與紫杉烷，例如多烯紫杉醇及/或紫杉醇。

【0043】 例如，非基於蔥環之化療可例如包含投與多烯紫杉醇+卡鉑。

【0044】 在另一態樣中，本發明係關於一種製品，其包含具有培妥珠單抗之小瓶及藥品說明書，其中該藥品說明書提供投與如本文所揭示之該培妥珠單抗之說明。

【0045】 在又一態樣中，本發明係關於一種製品，其包含具有培妥珠單抗及曲妥珠單抗之一個小瓶或多個小瓶及藥品說明書，其中該藥品說明書提供投與如本文所揭示之該培妥珠單抗及曲妥珠單抗之說明。

【0046】 在一進一步實施例中，本發明係關於一種培妥珠單抗之組

成物，其用於與曲妥珠單抗組合用於治療如本文所揭示之患有HER2陽性早期乳癌(eBC)之患者。

【0047】 在仍進一步實施例中，本發明係關於一種培妥珠單抗在製備用於與曲妥珠單抗組合治療如本文所揭示之患有HER2陽性早期乳癌(eBC)之患者的藥物中之用途。

【0048】 基於本揭露及相關技術中之一般知識，此等及進一步態樣及實施例將對熟習此項技術者顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0049】 圖1提供HER2蛋白結構之示意圖、及其細胞外域中之域I至IV(分別為SEQ ID No.1-4)之胺基酸序列。

【0050】 圖2A及圖2B描述以下之胺基酸序列之比對：鼠類單株抗體2C4之可變輕(V_L) (圖2A)及可變重(V_H) (圖2B)域(分別為SEQ ID No. 5及6)；變異體574/培妥珠單抗之V_L及V_H域(分別為SEQ ID NO. 7及8)；及人V_L及V_H一致構架(hum κ1、輕κ子組I；humIII，重子組III) (分別為SEQ ID No. 9及10)。星號鑒別培妥珠單抗與鼠類單株抗體2C4之可變域之間或培妥珠單抗與人類構架之可變域之間的差異。互補決定區(CDR)處於括號中。

【0051】 圖3A及圖3B顯示培妥珠單抗輕鏈之胺基酸序列(圖3A；SEQ ID NO. 11)及重鏈之胺基酸序列(圖3B；SEQ ID No. 12)。CDR以粗體顯示。輕鏈及重鏈之計算分子量為23,526.22 Da及49,216.56 Da (還原形式之半胱胺酸)。碳水化合物部分連接至重鏈之Asn 299。

【0052】 圖4A及4B分別顯示曲妥珠單抗輕鏈(圖4A；SEQ ID NO. 13)及重鏈(圖4B；SEQ ID NO. 14)之胺基酸序列。可變輕域及可變重域

之邊界由箭頭指示。

【0053】 圖5A及圖5B分別描繪變異體培妥珠單抗輕鏈序列(圖5A；SEQ ID NO. 15)及變異體培妥珠單抗重鏈序列(圖5B；SEQ ID NO. 16)。

【0054】 圖6A為如實例1中所述之評估基於輔助培妥珠單抗之療法在可手術HER2陽性早期乳癌(eBC)中之功效的APHINITY臨床試驗之方案。注意：^a曲妥珠單抗6 mg/kg IV q3週，培妥珠單抗420 mg IV q3週；^b基於蔥環之方案與紫杉烷，或剋癌易與卡鉑；^cHER2療法，持續1年(52週)。縮寫：HER：人類表皮生長因子受體；IV：靜脈內；q3週：每3週。

【0055】 圖6B顯示使用基於蔥環之化療的APHINITY臨床試驗之研究設計

【0056】 圖6C顯示使用非基於蔥環之化療的APHINITY臨床試驗之研究設計。

【0057】 圖7A顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=2400)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=2404)治療之患者中使用無侵襲性疾病存活(iDFS)作為主要臨床終點之功效結果。

【0058】 圖7B顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=2400)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=2404)治療之患者中無遠處復發間隔(月)之卡本－麥爾圖。

【0059】 圖8A顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=1503)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=1502)治療之結節陽性乳癌患者中之功效結果(iDFS)。

【0060】 圖8B顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗

(n=1503)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=1502)治療之乳癌患者之結節陽性小組中治療方案的時間與第一IDFS事件(月)之卡本－麥爾圖。

【0061】 圖8C顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=987)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=902)治療之乳癌患者之結節陰性小組中治療方案的時間與第一IDFS事件(月)之卡本－麥爾圖。

【0062】 圖9A顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=864)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=858)治療之中央激素受體陰性乳癌患者中之功效結果(iDFS)。

【0063】 圖9B顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=864)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=858)治療之中央激素受體陰性患者中治療方案的時間與第一IDFS事件(月)之卡本－麥爾圖。

【0064】 圖9C顯示如實例1中所述之分別用培妥珠單抗+曲妥珠單抗(n=1536)及安慰劑+曲妥珠單抗(n=1546)治療之中央激素受體陽性患者中治療方案的時間與第一IDFS事件(月)之卡本－麥爾圖。

【0065】 圖10顯示如實例1中所述之治療方案(分別用培妥珠單抗(Ptz)+曲妥珠單抗(H)+化療(n=2400)及安慰劑(Pla)+曲妥珠單抗+化療(n=2404)治療之患者)(ITT群體)的顯示經審查患者之時間與第一IDFS事件(月)之卡本－麥爾圖。

【實施方式】

序列表

【0066】 本申請案含有已以ASCII格式電子提交且據此以全文引用的方式併入本文中之序列表。2018年2月5日創建之該ASCII複本名為P34141-TW_SL.txt且大小為33,168位元組。

I. 定義

【0067】 如本文所用之術語「化療」係指包含投與化療之治療，如下文所定義。

【0068】 「存活」係指患者維持活著，且包括總體存活以及無進展存活。

【0069】 「總體存活」或「OS」係指患者自診斷或治療之時間維持活著，持續經定義時間段，諸如1年、5年等。出於實例中所述之臨床試驗之目的，總體存活(OS)定義為自患者群體之隨機化之日期至由於任何原因而死亡之日期的時間。

【0070】 「無進展存活」或「PFS」係指患者維持活著，而沒有癌進展或惡化。處於實例中所述之臨床試驗之目的，無進展存活(PFS)定義為自研究群體之隨機化至首次證明之進行性疾病、或不可管理之毒性、或由於任何原因而死亡(不管哪一個首先發生)的時間。疾病進展可藉由任何臨床上接受之方法來證明，諸如，例如，放射照相進行性疾病，如藉由實體腫瘤反應評估標準(RECIST) (Therasse 等人, *J Natl Ca Inst* 2000; 92(3):205-216)所確定，藉由腦脊髓液之細胞學評估診斷癌性腦膜炎，及/或監測皮下病變之胸壁復發的醫學攝影。

【0071】 「無疾病存活」或「DFS」係指患者自治療開始或自初始診斷在沒有癌症重返之情況下維持活著，持續經定義時間段，諸如約1年、約2年、約3年、約4年、約5年等、約10年等。在本發明下之研究中，根據意向治療原則分析DFS，亦即基於患者之指定療法來評估患者。在DFS分析中使用之事件通常包括癌症之局部、區域性及遠處復發；繼發性癌症之發生、無先前事件(乳癌復發或第二原發性癌症)之患者之由於任

何原因之死亡。

【0072】如本文所定義，「iDFS」之「無侵襲性疾病存活」係指患者在輔助治療之後在沒有任何部位處之侵襲性乳癌重返或由於任何原因而死亡之情況下生活之時間。換言之，iDFS定義為患者自治療開始或自初始診斷在輔助治療之後在沒有侵襲性疾病重返之情況下維持活著(存活)，持續經定義時間段，諸如約1年、約2年、約3年、約4年、約5年等、約10年等。在一個實施例中，iDFS係在自治療開始之約1年或約3年時。

【0073】「延長存活」意指根據本發明治療之患者相對於未治療患者及/或相對於用一或多種經批准抗腫瘤藥劑但不接受根據本發明之治療的患者的遞增總體存活或無進展存活。在一特定實例中，「延長存活」意指接受本發明組合療法(例如用培妥珠單抗、曲妥珠單抗及化療之組合的治療)之癌症患者相對於僅用曲妥珠單抗及化療治療之患者的延長無進展存活(PFS)及/或總體存活(OS)。在另一特定實例中，「延長存活」意指接受本發明組合療法(例如用培妥珠單抗、曲妥珠單抗及化療之組合的治療)之癌症患者相對於僅用培妥珠單抗及化療治療之患者的延長無進展存活(PFS)及/或總體存活(OS)。

【0074】客觀反應係指可測量的反應，包括完全反應(CR)或部分反應(PR)。

【0075】「完全反應」或「CR」意謂癌症之所有徵象回應於治療而消失。這不總是意指癌症已治癒。

【0076】「部分反應」或「PR」係指體內一或多個腫瘤或病變之大小、或癌症之程度回應於治療而減小。

【0077】「HER受體」係屬於HER受體家族且包括EGFR、HER2、

HER3及HER4受體之受體蛋白酪胺酸激酶。HER受體將通常包含：細胞外域，其可結合HER配位體及/或與另一HER受體分子二聚合；親脂性跨膜域；保守細胞內酪胺酸激酶域；及容納若乾酪胺酸殘基之羧基末端信號傳導域，其可為磷酸化的。HER受體可為「天然序列」HER受體或其「胺基酸序列變異體」。較佳的是，HER受體為天然序列人類HER受體。

【0078】表述「ErbB2」及「HER2」可在本文互換使用且係指例如 Semba 等人, PNAS (USA) 82:6497-6501 (1985)及Yamamoto 等人 *Nature* 319:230-234 (1986)中所述之人類HER2蛋白(Genebank登錄號X03363)。術語「*erbB2*」係指編碼人類ErbB2之基因，且「*neu*」係指編碼大鼠 p185^{neu}之基因。較佳HER2為天然序列人類HER2。

【0079】在本文中，「HER2細胞外域」或「HER2 ECD」係指HER2之處於細胞外、錨定至細胞膜或處於循環中的域，包括其片段。HER2之胺基酸序列顯示於圖1中。在一個實施例中，HER2之細胞外域可包含四個域：「域I」(約1-195之胺基酸殘基；SEQ ID NO:1)、「域II」(約196-319之胺基酸殘基；SEQ ID NO:2)、「域III」(約320-488之胺基酸殘基；SEQ ID NO:3)及「域IV」(約489-630之胺基酸殘基；SEQ ID NO:4) (無訊息肽之殘基編號)。參見，Garrett 等人 *Mol. Cell.* 11: 495-505 (2003)、Cho 等人 *Nature* 421: 756-760 (2003)、Franklin 等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)及Plowman 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci.* 90:1746-1750 (1993)以及本文中之圖1。

【0080】本文中之「HER3」或「ErbB3」係指如例如美國專利第 5,183,884 及 5,480,968 號 以及 Kraus 等人 *PNAS (USA)* 86:9193-9197

(1989)中所揭示之受體。

【0081】「低HER3」癌症為HER3之表現水準小於該癌症類型中HER3表現之中值水準的癌症。在一個實施例中，低HER3癌症為上皮性卵巢癌、腹膜癌或輸卵管癌。癌症中之HER3 DNA、蛋白質及/或mRNA水準可經評估以確定該癌症是否為低HER3癌症。參見，例如美國專利第7,981,418號之關於低HER3癌症之額外資訊。視情況，執行HER3 mRNA表現分析以確定該癌症為低HER3癌症。在一個實施例中，癌症中之HER3 mRNA水準係例如使用聚合酶鏈反應(PCR)諸如定量逆轉錄PCR(qRT-PCR)來評估。視情況，癌症以等於或低於約2.81之濃度比表現HER3，如例如使用COBAS z480®儀器之qRT-PCR所評定。

【0082】本文中之「HER二聚體」為包含至少兩種HER受體之非共價締合二聚體。此類複合物可在表現二或更多種HER受體之細胞暴露於HER配位體時形成，且可藉由免疫沉澱隔離並藉由SDS-PAGE分析，如例如Sliwowski等人, *J. Biol. Chem.*, 269(20):14661-14665 (1994)中所述。其他蛋白質(諸如細胞介素受體次單元(例如gp130))可與二聚體締合。較佳的是，HER二聚體包含HER2。

【0083】本文「HER異二聚體」為包含至少兩種不同HER受體之非共價締合異二聚體，諸如EGFR-HER2、HER2-HER3、或HER2-HER4異二聚體。

【0084】「HER抗體」為結合至HER受體之抗體。視情況，HER抗體進一步干擾HER活化或功能。較佳的是，HER抗體結合至HER2受體。本文關注之HER2抗體為培妥珠單抗及曲妥珠單抗。

【0085】「HER活化」係指任何一或多種HER受體之活化或磷酸

化。一般而言，HER活化導致信號轉導(例如由使HER受體或受質多肽中之酪胺酸殘基磷酸化的HER受體之細胞內激酶域所致)。HER活化可藉由結合至包含關注之HER受體之HER二聚體的HER配位體而介導。結合至HER二聚體之HER配位體可活化二聚體中HER受體之一或多者之激酶域，且從而導致HER受體之一或多者中酪胺酸殘基之磷酸化激/或額外受質多肽中酪胺酸激酶之磷酸化，諸如Akt或MAPK細胞內激酶。

【0086】「磷酸化」係指將一或多個磷酸酯基團添加至蛋白質諸如HER受體、或其受質。

【0087】「抑制HER二聚合」之抗體為抑制或干擾HER二聚體之形成的抗體。較佳的是，此一抗體在HER2之異二聚結合位點結合至HER2。本文最佳二聚合抑制抗體為培妥珠單抗或MAb 2C4。抑制HER二聚合抗體之其他實例包括結合至EGFR且抑制其與一或多種其他HER受體(例如EGFR單株抗體806，MAb 806，其結合至活化或「未拴住之」EGFR；參見Johns等, *J. Biol. Chem.* 279(29):30375-30384 (2004))二聚合之抗體；結合至HER3且抑制其與一或多種其他HER受體二聚合之抗體；以及結合至HER4且抑制其與一或多種其他HER受體二聚合之抗體。

【0088】「HER2二聚合抑制劑」為抑制包含HER2之二聚體或異二聚體之形成的藥劑。

【0089】HER2上之「異二聚體結合位點」係指與HER2之細胞外域中的在與EGFR、HER3或HER4形成二聚體時與EGFR、HER3或HER4之細胞外域中的區接觸或交界的區。該區見於HER2之域II (SEQ ID NO: 15)。Franklin等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)。

【0090】「結合至HER2之異二聚體結合位點」的HER2抗體結合至

域II (SEQ ID NO: 2)中的殘基，且亦視情況結合至HER2細胞外域之其他域(諸如域I及III，SEQ ID NO: 1及3))中的殘基，且至少在一定程度上可空間阻礙HER2-EGFR、HER2-HER3或HER2-HER4異二聚體之形成。Franklin 等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)表徵HER2-培妥珠單抗晶體結構，RCSB蛋白質資料庫保藏(ID碼IS78)，其例示結合至HER2之異二聚結合位點的示範性抗體。

【0091】 「結合至HER2之域II」的抗體結合至域II (SEQ ID NO: 2)中之殘基，且視情況結合至HER2之其他域(諸如域I及III (分別為SEQ ID NO: 1及3))中之殘基。較佳的是，結合至域II之抗體結合至HER2之域I、II及III之間的連結。

【0092】 出於本文目的，「培妥珠單抗」及「rhuMAb 2C4」(其可互換使用)係指包含分別SEQ ID NO: 7及8中之可變輕胺基酸序列及可變重胺基酸序列的抗體。當培妥珠單抗為完整抗體時，其較佳包含IgG1抗體；在一個實施例中，其包含SEQ ID NO: 11或15中之輕鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12或16中之重鏈胺基酸序列。該抗體視情況由重組中國倉鼠卵巢(CHO)細胞產生。本文術語「培妥珠單抗」及「rhuMAb 2C4」涵蓋具有美國通用藥品名稱(United States Adopted Name, USAN)或國際非專利名稱(INN)：培妥珠單抗之藥物之生物類似物型式。

【0093】 出於本文目的，「曲妥珠單抗」及「rhuMAb4D5」(其可互換使用)係指包含分別SEQ ID NO: 13及14內之可變輕胺基酸序列及可變重胺基酸序列的抗體。當曲妥珠單抗為完整抗體時，其較佳包含IgG1抗體；在一個實施例中，其包含輕鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 13及重鏈胺基酸序列SEQ ID NO: 14。該抗體視情況由中國倉鼠卵巢(CHO)細胞產

生。本文術語「曲妥珠單抗」及「rhuMAb 4D5」涵蓋具有美國通用藥品名稱(USAN)或國際非專利名稱(INN)：曲妥珠單抗之藥物之生物類似物型式。

【0094】 本文術語「抗體」以最廣泛意義使用且尤其涵蓋單株抗體、多株抗體、多特異性抗體(例如雙特異性抗體)及抗體片段，只要其展現所要生物活性即可。

【0095】 非人類(例如，齧齒動物)抗體之「人源化」形式為含有來源於非人類免疫球蛋白之最小序列的嵌合抗體。在大多數情況下，人源化抗體為人類免疫球蛋白(接受者抗體)，其中來自接受者之高變區之殘基由來自非人類物種(施體抗體)(諸如小鼠、大鼠、兔、或具有所要特異性、親和力及能力之非人類靈長動物)之高變區之殘基置換。在一些情況下，人類免疫球蛋白之構架區(FR)殘基由對應的非人類殘基置換。此外，人源化抗體可包含見於接受者抗體或施體抗體中之殘基。進行此等修飾以進一步改良抗體性能。一般而言，人源化抗體將包含實質上全部至少一個且通常兩個可變域，其中全部或實質上全部高變環對應於非人類免疫球蛋白之高變環，且全部或實質上全部FR為人類免疫球蛋白序列之FR。人源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，通常為人類免疫球蛋白之至少一部分。對於進一步細節，參見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)。人源化HER2抗體尤其包括如美國專利5,821,337 (其以引用方式明確併入本文)之表3中所述且如本文所定義之曲妥珠單抗(HERCEPTIN®)；及人源化2C4抗體，諸如本文所述且定義之培妥珠單抗。

【0096】 本文「完整抗體」為包含兩個抗體結合區及Fc區的抗體。較佳的是，完整抗體具有功能性Fc區。

【0097】 「抗體片段」包含完整抗體之一部分，較佳包含其抗原結合區。抗體片段之實例包括Fab、Fab'、F(ab')₂及Fv片段；雙功能抗體；線性抗體；單鏈抗體分子；及由抗體片段形成之多特異性抗體。

【0098】 「天然抗體」通常為約150,000道爾頓之異四聚醣蛋白，其由兩條相同的輕(L)鏈及兩條相同的重(H)鏈構成。各輕鏈藉由一個共價雙硫鍵鏈聯至重鏈，而雙硫鍵之數目在不同免疫球蛋白同型之重鏈之間變化。各重鏈及輕鏈亦具有規則隔開的鏈內雙硫橋。各重鏈在一端具有可變域(V_H)，接著為多個恆定域。各輕鏈在一端具有可變域(V_L)，且在其另一端具有恆定域。輕鏈之恆定域與重鏈之第一恆定域對準，且輕鏈可變域與重鏈之可變域對準。據信特定胺基酸殘基形成輕鏈可變域與重鏈可變域之間的界面。

【0099】 術語「超變區」當本文中使用时係指負責抗原結合的抗體之胺基酸殘基。高變區通常包含來自「互補決定區」或「CDR」之胺基酸殘基(例如，輕鏈可變域中之殘基24-34(L1)、50-56(L2)及89-97(L3)，及重鏈可變域中之31-35(H1)、50-65(H2)及95-102(H3)；Kabat等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*,第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD. (1991))及/或來自「高變環」之彼等殘基(例如，輕鏈可變域中之殘基26-32 (L1)、50-52 (L2)及91-96 (L3)，以及重鏈可變域中之26-32 (H1)、53-55 (H2)及96-101 (H3)；Chothia及Lesk *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (1987))。「構架區」或「FR」殘基為除本文所定義之超變區殘基之外的可變域殘基。

【0100】 本文術語「Fc區」用於定義免疫球蛋白重鏈之C末端區，包括天然序列Fc區及變異體Fc區。儘管免疫球蛋白重鏈之Fc區之邊界可能有所變化，但是人類IgG重鏈Fc區通常定義成從位置Cys226或Pro230處之胺基酸殘基延伸至其羧基末端。Fc區之C末端離胺酸(根據EU編號系統之殘基447)可例如在抗體之產生或純化期間，或藉由重組工程改造編碼抗體之重鏈的核酸來移除。據此，完整抗體之組成物可包含所有K447均移除之抗體群體、無K447殘基移除之抗體群體及具有帶有或不帶有K447殘基之抗體之混合物之抗體群體。

【0101】 除非另外指示，否則本文免疫球蛋白重鏈中殘基之編號為如Kabat等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)中之EU索引者，該文獻以引用方式明確併入本文。「如Kabat中之EU索引」係指人類IgG1 EU抗體之殘基編號。

【0102】 「功能性Fc區」具有天然序列Fc區之「效應子功能」。示範性「效應子功能」包括C1q結合；補體依賴性細胞毒性；Fc受體結合；抗體依賴性細胞介導之細胞毒性(ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體(例如B細胞受體；BCR)之下調等。此類效應子功能通常需要Fc區與結合域(例如抗體可變域)組合且可例如使用如本文所揭示之各種分析來評定。

【0103】 「天然序列Fc區」包含與自然界中所見之Fc區之胺基酸相同的胺基酸序列。天然序列人類Fc區包括天然序列人類IgG1 Fc區(非A及A同種異型)；天然序列人類IgG2 Fc區；天然序列人類IgG3 Fc區；及天然序列人類IgG4 Fc區以及其天然存在之變異體。

【0104】 「變異體Fc區」包含由於至少一個胺基酸修飾，較佳一或

多個胺基酸取代而不同於天然序列Fc區的胺基酸序列。較佳的是，相較於天然序列Fc區或親本多肽之Fc區，變異體Fc區具有至少一個胺基酸取代，例如約一至約十個胺基酸取代，且較佳地在天然序列Fc區或在親本多肽之Fc區中有約一至約五個胺基酸取代。本文變異體Fc區較佳與天然序列Fc區及/或親本多肽之Fc區具有至少約80%同源性，並且最佳與其具有至少約90%同源性，更佳與其具有至少約95%同源性。

【0105】根據其重鏈之恆定域之胺基酸序列，完整抗體可歸為不同的「類別」。存在五個主要的完整抗體類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，且此等類別中之若干類別可進一步劃分成A子類@ (同型)，例如，IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA及IgA2。對應於不同抗體類別之重鏈恆定域分別稱為 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 及 μ 。不同免疫球蛋白類別之次單元結構及三維組態已為人熟知。

【0106】「裸抗體」為未接合至異源分子諸如細胞毒性部分或放射性標記之抗體。

【0107】「親和力成熟」抗體為在其一或多個高變區中具有一或多個改變從而導致抗體對抗原之親和力相較於不具有彼等改變之親本抗體得以改善之抗體。較佳親和力成熟抗體對靶抗原具有奈莫耳級或甚至皮莫耳級親和力。親和力成熟抗體藉由本領域已知的程序產生。Marks等人 *Bio/Technology* 10:779-783 (1992)描述藉由VH及VL域改組進行之親和力成熟。CDR及/或構架殘基之隨機誘變由以下來描述：Barbas等人 *Proc Nat. Acad. Sci, USA* 91:3809-3813 (1994)；Schier等人 *Gene* 169:147-155 (1995)；Yelton等人 *J. Immunol.* 155:1994-2004 (1995)；Jackson等人, *J. Immunol.* 154(7):3310-9 (1995)；及Hawkins等人, *J. Mol. Biol.*

226:889-896 (1992)。

【0108】「去醯胺基化」抗體為其一或多個天冬醯胺殘基經衍生成例如天冬胺酸、琥珀醯亞胺或異天冬胺酸之抗體。

【0109】術語「癌症」及「癌性」係指或描述哺乳動物中之生理病狀，其特徵通常在於不受調控之細胞生長。

【0110】如本文所用，「早期階段乳癌」或「早期乳癌」或「eBC」係指尚未擴散超過乳房或腋淋巴結的乳癌。此類癌症通常用新輔助或輔助療法治療。

【0111】「晚期」癌症為藉由局部侵入或轉移擴散起源部位或器官以外的癌症。據此，術語「晚期」癌症包括局部晚期及轉移性疾病，諸如「晚期乳癌」。

【0112】「難治性」癌症為即使向癌症患者投與抗腫瘤劑(諸如化療)亦進展的癌症。難治性癌症之實例為鉑難治性癌症。

【0113】「復發性」癌症為在對初始療法(諸如手術)反應之後在初始部位或遠處部位處重新生長的癌症。

【0114】「局部復發性」癌症為在治療後在與先前治療的癌症相同的位置中重返之癌症。

【0115】「非可切除」或「不可切除」癌症不能藉由手術來移除(切除)。

【0116】「輔助療法」、或「輔助治療」或「輔助投與」係指在手術之後給予之全身性療法。輔助治療可在確定性手術後給予，其中不可偵測到殘留疾病之證據，以便降低疾病復發之風險。輔助治療之目標為預防癌症之復發，因此減少癌症相關死亡之機會。

【0117】「確定性手術」係指完全移除腫瘤及周圍組織以及任何涉及之淋巴結。此類手術包括乳房腫瘤切除術、乳房切除術諸如全乳房切除術加腋解剖、雙乳房切除術等。

【0118】「結節陽性」或「淋巴結陽性」乳癌為已擴散至區域性淋巴結(通常為臂下之彼等淋巴結)之乳癌。本文中患有結節陽性乳癌之受試者包括具有1-3個涉及之結節；4-9個涉及之結節；及10或更多個涉及之結節之受試者。具有4或更多個涉及之結節之受試者與具有較少或無涉及之結節之彼等受試者相比處於較高的復發風險中。

【0119】「雌激素受體(ER)陽性」癌症為ER表現測試為陽性之癌症。相反，「ER陰性」癌症對此類表現測試為陰性。ER狀態分析可藉由此項技術中已知的任何方法來執行。出於本文研究之目的，藉由經葡聚糖包被之木炭或蔗糖密度梯度方法將ER陽性腫瘤定義為 ≥ 10 fmol/mg胞質液蛋白，或藉由酶免疫分析(EIA)或藉由免疫細胞化學分析來將其定義為陽性(使用個體實驗室標準)。

【0120】本文中之「癌症復發」係指治療後癌症之重返，且包括乳房中癌症之重返以及遠處重返，其中癌症在乳房外重返。

【0121】處於「癌症復發之高風險」中之受試者為經歷癌症復發之機會較大之受試者，例如相對年輕受試者(例如，小於約50歲)、具有陽性淋巴結之彼等受試者、尤其是4或更多個淋巴結(包括4-9個涉及之淋巴結及10或更多個涉及之淋巴結)、腫瘤直徑大於2 cm之彼等受試者、患有HER2陽性乳癌之彼等受試者、及患有激素受體陰性乳癌(亦即，雌激素受體(ER)陰性及孕酮受體(PR)陰性)之彼等受試者。受試者之風險水準可由熟練醫師來確定。一般而言，此類高風險受試者將具有淋巴結受累(例如

有4個或更多的淋巴結侵犯)；然而，沒有淋巴結侵犯之受試者亦處於高風險中，例如，如果其腫瘤大於或等於2 cm。

【0122】 「孕酮受體(PR)陽性」癌症為PR表現測試為陽性之癌症。相反，「PR陰性」癌症對此類表現測試為陰性。PR狀態分析可藉由此項技術中已知的任何方法來執行。出於本文研究之目的，可接受之方法包括經葡聚糖包被之木炭或蔗糖密度梯度方法、酶免疫分析(EIA)技術及免疫細胞化學分析。

【0123】 「新輔助療法」、或「新輔助治療」、或「新輔助投與」係指在手術之前給予之全身性療法。

【0124】 在本文中，「治療開始」係指手術切除腫瘤後的治療方案之開始。在一個實施例中，該治療開始可係指手術後的AC之投與。可替代地，這可係指HER2抗體及/或化療劑之初始投與。

【0125】 HER2抗體及化療劑之「初始投與」意指HER2抗體或化療劑之作為治療方案之一部分的第一劑量。

【0126】 本文中「治癒」癌症意指在開始輔助療法後約4或約5年時不存在癌症復發。

【0127】 「轉移性」癌症係指從身體之一個部分(例如，乳房)擴散至身體之另一部分的癌症。

【0128】 在本文中，「患者」或「受試者」為人類患者。患者可為「癌症患者」，亦即，罹患或處於罹患癌症(特別是乳癌)之一或多個症狀或處於罹患其之風險中的患者。

【0129】 「患者群體」係指癌症患者之群組。此類群體可用於證明藥物諸如培妥珠單抗及/或曲妥珠單抗之統計學顯著的功效及/或安全性。

【0130】 「復發」患者為在緩解之後具有癌症之徵象或症狀的患者。視情況，患者在輔助或新輔助療法之後復發。

【0131】 「展示HER表現、擴增或活化」之癌症或生物樣品為在診斷測試中表現(包括過表現) HER受體，具有擴增HER基因，及/或以其他方式證明HER受體之活化或磷酸化的樣品。

【0132】 「展示HER活化」之癌症或生物樣品為在診斷測試中證明HER受體之活化或磷酸化的樣品。此類活化可直接(例如藉由ELISA測量HER磷酸化)或間接(例如藉由基因表現剖析或藉由偵測HER異二聚體，如本文所述)確定。

【0133】 具有「HER受體過度表現或擴增」之癌細胞為相較於相同組織類型之非癌細胞其HER受體蛋白或基因之水準顯著較高的細胞。此類過表現可由基因擴增或藉由轉錄或轉譯增加造成。HER受體過表現或擴增可在診斷或預後分析中藉由評估細胞表面上存在之HER蛋白之增加水準(例如經由免疫組織化學分析；IHC)來確定。可替代地或另外，可例如經由以下來量測細胞中HER編碼核酸之水準：原位雜交(ISH) (包括螢光原位雜交(FISH；參見1998年10月公開之WO98/45479)及顯色原位雜交(CISH；參見，例如Tanner等人，*Am. J. Pathol.* 157(5): 1467-1472 (2000)；Bella等人，*J. Clin. Oncol.*26: (5月20日增刊；摘要22147) (2008))、南方墨點或聚合酶連鎖反應(PCR)技術，諸如定量即時PCR(qRT-PCR)。亦可藉由測量生物流體諸如血清中之脫出抗原(例如，HER細胞外域)研究HER受體過表現或擴增(參見例如，1990年6月12日頒佈之美國專利第4,933,294號；1991年4月18日公開之WO91/05264；1995年3月28日頒佈之美國專利5,401,638；及Sias等人 *J. Immunol. Methods* 132:

73-80 (1990))。除上文分析之外，各種活體內分析可供熟練從業者使用。例如，可將患者體內之細胞暴露於視情況用可偵測標記標記(例如，放射性同位素)之抗體，且抗體結合至患者之細胞可例如藉由外部掃描放射性或藉由分析取自先前暴露於抗體之患者的生檢來評估。

【0134】「HER2陽性」癌症包含具有高於正常水準的HER2之癌細胞，諸如HER2陽性乳癌。視情況，HER2陽性癌症具有2+或3+之免疫組織化學(IHC)評分及/或 ≥ 2.0 之原位雜交(ISH)擴增比率。

【0135】在本文中，「抗腫瘤藥劑」係指治療癌症所用之藥物。本文抗腫瘤藥劑之非限制性實例包括化療藥劑、HER二聚合抑制劑、HER抗體、針對腫瘤相關抗原之抗體、抗激素化合物、細胞介素、EGFR靶向藥物、抗生成血管藥劑、酪胺酸激酶抑制劑、生長抑制藥劑及抗體、細胞毒性劑、誘導細胞凋亡之抗體、COX抑制劑、法尼基(farnesyl)轉移酶抑制劑、結合癌胚蛋白CA 125之抗體、HER2疫苗、Raf或ras抑制劑、脂質體多柔比星、拓撲替康(topotecan)、紫杉烷、雙重酪胺酸激酶抑制劑、TLK286、EMD-7200、培妥珠單抗、曲妥珠單抗、埃羅替尼(erlotinib)及貝伐單抗。

【0136】「表位2C4」為抗體2C4結合的HER2之細胞外域中之區。為了篩檢基本上結合至2C4表位的抗體，可執行例行交叉阻斷分析，諸如 *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow及David Lane編 (1988)中所述者。較佳的是，抗體阻斷2C4結合至HER2約50%或更多。可替代地，可執行表位定位以評定抗體是否基本上結合至HER2之2C4表位。表位2C4包含HER2之細胞外域之域II (SEQ ID NO: 2)之殘基。2C4及培妥珠單抗在域I、II及III (分別為SEQ ID NO:

1、2及3)之連結處結合至HER2之細胞外域。Franklin 等人 *Cancer Cell* 5:317-328 (2004)。

【0137】 「表位4D5」為抗體4D5 (ATCC CRL 10463)及曲妥珠單抗結合的HER2之細胞外域中之區。此表位接近於HER2之跨膜域，且在HER2之域IV (SEQ ID NO: 4)內。為了篩檢基本上結合至4D5表位的抗體，可執行例行交叉阻斷分析，諸如*Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Laboratory, Harlow及David Lane編 (1988)中所述者。可替代地，可執行表位定位以評定抗體是否基本上結合至HER2之4D5表位(例如，約殘基529至約殘基625之區中的任一或多個殘基，包括HER2 ECD，殘基編號包括訊息肽)。

【0138】 「治療」係指治療性治療劑預防性或預防性措施。需要治療者包括已具有癌症者以及欲預防癌症者。因此，本文欲治療之患者可已診斷為患有癌症或可能傾向於或易患癌症。

【0139】 術語「有效量」係指有效治療患者之癌症的藥物之量。有效量之藥物可減少癌細胞之數目；降低腫瘤大小；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳地停止)癌細胞浸潤至外周器官中；抑制(亦即，在某種程度上減慢且較佳地停止)腫瘤轉移；在某種程度上抑制腫瘤生長；及/或在某種程度上減輕與癌症相關之一或多種症狀。倘若藥物可預防生長及/或殺傷現有癌細胞，則其可為細胞抑制性的及/或細胞毒性的。有效量可延長無進展存活(例如，如藉由實體腫瘤反應評估標準RECIST或CA-125改變所測量)，導致客觀反應(包括部分反應PR或完全反應CR)，增加總體存活時間，及/或改良癌症之一或多種症狀(例如，如藉由FOSI所評定)。

【0140】 如本文所用之術語「細胞毒性劑」係指抑制或組織細胞功

能及/或造成細胞破壞之物質。該術語意圖包括放射性同位素(例如 At^{211} 、 I^{131} 、 I^{125} 、 Y^{90} 、 Re^{186} 、 Re^{188} 、 Sm^{153} 、 Bi^{212} 、 P^{32} 及Lu之放射性同位素)、化療劑及毒素諸如細菌、真菌、植物、或動物來源之小分子毒素或酶活性毒素，包括其片段及/或變異體。

【0141】「化療」為用於治療癌症之化合物之用途。化療中所用所用之化療劑之實例包括烷化劑，諸如噻替派(thiotepa)及CYTOXAN®環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如白消安(busulfan)、英丙舒凡(improsulfan)及保釋芬(piposulfan)；氮丙啶，諸如本多帕(benzodopa)、卡巴醌(carboquone)、米特多帕(meturedopa)及優多帕(uredopa)；伸乙亞胺及甲基蜜胺(methylamelamine)，包括六甲蜜胺(altretamine)、三伸乙基蜜胺(triethylenemelamine)、三伸乙基磷醯胺(triethylenephosphoramidate)、三伸乙基硫代磷醯胺(triethylenethiophosphoramidate)及三羥甲基蜜胺(trimethylolomelamine)；TLK 286 (TELCYTA™)；多聚乙醯(acetogenin)(尤其布拉它辛(bullatacin)及布拉它辛酮(bullatacinone))； δ -9-四氫大麻酚(tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol)，MARINOL®)； β -拉帕醌(beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙素(colchicine)；樺木酸(betulinic acid)；喜樹鹼(camptothecin)(包括合成類似物拓撲替康(HYCAMTIN®)、CPT-11(伊立替康(irinotecan)，CAMPTOSAR®)、乙醯基喜樹鹼(acetylcamptothecin)、莨菪素(scopolectin)及9-胺基喜樹鹼(aminocamptothecin))；苔蘚抑素(bryostatin)；凱利他汀(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)；鬼臼毒素(podophyllotoxin)；足葉草酸(podophyllinic acid)；替尼泊苷

(teniposide)；念珠藻素(cryptophycin)(特定言之念珠藻素1及念珠藻素8)；司多拉他汀(dolastatin)；倍癌黴素(duocarmycin)(包括合成類似物 KW-2189 及 CB1-TM1)；軟珊瑚醇(eleutherobin)；潘卡他汀(pancratistatin)；匍枝珊瑚醇(sarcodictyin)；海綿抑制素(spongistatin)；氮芥，諸如苯丁酸氮芥(chlorambucil)、萘氮芥(chlornaphazine)、氯磷醯胺(cholophosphamide)、雌氮芥(estramustine)、異環磷醯胺(ifosfamide)、二氯甲基二乙胺(mechlorethamine)、二氯甲基二乙胺氧化物鹽酸鹽、美法侖(melphalan)、新恩比興(novembichin)、苯芥膽甾醇(phenesterine)、松龍苯芥(prednimustine)、氯乙環磷醯胺(trofosfamide)、尿嘧啶氮芥(uracil mustard)；亞硝基脲，諸如卡莫司汀(carmustine)、吡葡亞硝脲(chlorozotocin)、福莫司汀(fotemustine)、洛莫司汀(lomustine)、尼莫司汀(nimustine)及雷莫司汀(ranimustine)；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；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及卡奇黴素 ω II (參見例如，Agnew, *Chem Intl. Ed. Engl.*, 33: 183-186 (1994))；及蒽環(anthracycline)，諸如蒽環黴素(annamycin)、AD 32、阿柔比星(alcarubicin)、唐黴素(daunorubicin)、多柔比星、右雷佐生(dexrazoxane)、DX-52-1、表柔比星(epirubicin)、GPX-100、艾達黴素(idarubicin)、戊柔比星(valrubicin)、KRN5500、美諾立爾(menogaril)、達內黴素(dynemicin)(包括達內黴素A)、埃斯培拉黴素(esperamicin)、新制癌菌素生色團(neocarzinostatin chromophore)及有關色蛋白烯二炔抗生素生色團、阿克拉黴素(aclacinomysin)、放線菌素(actinomycin)、氮苄黴素(authramycin)、偶氮絲胺酸、博萊黴素、放線菌素(cactinomycin)、卡拉

比星(carabycin)、洋紅黴素(carminomycin)、嗜癌黴素(carzinophilin)、色黴素(chromomycinis)、更生黴素(dactinomycin)、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、脂質體 柔比星及去氧基多柔比星)、依索比星(esorubicin)、麻西羅黴素(marcellomycin)、絲裂黴素(mitomycin)(諸如絲裂黴素C)、黴酚酸(mycophenolic acid)、諾加黴素(nogalamycin)、橄欖黴素(olivomycin)、派來黴素(peplomycin)、泊非黴素(potfiromycin)、嘌呤黴素(puromycin)、三鐵阿黴素(quelamycin)、羅多比星(rodorubicin)、鏈黑菌素(streptonigrin)、鏈脲黴素(streptozocin)、殺結核菌素(tubercidin)、烏苯美司(ubenimex)、淨司他丁(zinostatin)及佐柔比星(zorubicin)；葉酸類似物，諸如二甲葉酸(denopterin)、蝶羅呤(pteropterin)及甲曲沙(trimetrexate)；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱(fludarabine)、6-巯嘌呤、硫咪嘌呤(thiamiprine)及硫鳥嘌呤(thioguanine)；嘧啶類似物，諸如環胞苷(ancitabine)、阿紮胞苷(azacitidine)、6-氮尿苷、卡莫氟(carmofur)、阿糖胞苷(cytarabine)、二去氧尿苷、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依諾他濱(enocitabine)及氟尿苷(floxuridine)；雄激素，諸如卡魯甾酮(calusterone)、屈他雄酮丙酸酯(dromostanolone propionate)、硫雄甾醇(epitiostanol)、美雄烷(mepitiostane)及甾內酯(testolactone)；抗腎上腺劑，諸如胺魯米特(aminoglutethimide)、米托坦(mitotane)及曲洛司坦(trilostane)；葉酸補充劑，諸如亞葉酸(folinic acid)(leucovorin)；醋葡醛內酯(aceglatone)；抗葉酸抗贅生劑(諸如ALIMTA®)、LY231514培美曲塞、二氫葉酸還原酶抑制劑(諸如甲胺蝶呤)、抗代謝藥諸如5-氟尿嘧啶(5-

FU)及其前藥諸如UFT、S-1及卡培他濱(capecitabine)及胸苷合成酶抑制劑及甘胺醯胺核醯核苷酸甲醯基轉移酶抑制劑諸如雷替曲塞(raltitrexed)(TOMUDEX^{RM}, TDX)；二氫嘧啶脫氫酶抑制劑，諸如恩尿嘧啶(eniluracil)；醛磷醯胺糖苷(aldophosphamide glycoside)；胺基乙醯丙酸(aminolevulinic acid)；安吡啶(amsacrine)；倍曲布西(bestrabucil)；比生群(bisantrene)；依達曲沙(edatraxate)；地佛法明(defofamine)；地美可辛(demecolcine)；地吡醯(diaziquone)；依氟烏胺酸(elfornithine)；依利乙酸鉍(elliptinium acetate)；埃博黴素(epothilone)；依託格魯(etoglucid)；硝酸鎂(gallium nitrate)；羥基脲(hydroxyurea)；香菇多糖(lentinan)；洛尼代寧(lonidainine)；類美登醇(maytansinoid)，諸如美登素(maytansine)及安絲菌素(ansamitocin)；米托胍脲(mitoguazone)；米托蒽醯(mitoxantrone)；莫匹達洛(mopidanmol)；二胺硝吡啶(nitraerine)；噴司他汀(pentostatin)；苯來美特(phenamet)；吡柔比星(pirarubicin)；洛索蒽醯(losoxantrone)；2-乙基醯肼(2-ethylhydrazide)；丙卡巴肼(procarbazine)；PSK7多醣複合物(JHS Natural Products, Eugene, OR)；雷佐生(razoxane)；根黴素(rhizoxin)；西索菲蘭(sizofiran)；螺旋鍺(spirogermanium)；細交鏈孢菌酮酸(tenuazonic acid)；三亞胺醯(triaziquone)；2,2',2''-三氯三乙胺；新月毒素(trichothecene)(尤其T-2毒素、維拉庫林A(verracurin A)、桿孢菌素A(roridin A)及蛇形菌素(anguidine))；烏拉坦(urethan)；長春地辛(vindesine) (ELDISINE®, FILDESIN®)；達卡巴嗪(dacarbazine)；甘露醇氮芥(mannomustine)；二溴甘露醇(mitobronitol)；二溴衛矛醇(mitolactol)；哌泊溴烷(pipobroman)；格塞圖辛(gacytosine)；阿拉伯糖苷(arabinoside) (「Ara-

C」)；環磷醯胺；噻替派(thiotepa)；紫杉烷；苯丁酸氮芥(chloranbucil)；吉西他濱(gemcitabine) (GEMZAR®)；6-硫鳥嘌呤(6-thioguanine)；巯基嘌呤(mercaptopurine)；鉑；鉑類似物或基於鉑之類似物，諸如順鉑、奧沙利鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin)；長春花鹼(vinblastine) (VELBAN®)；依託泊苷(etoposide) (VP-16)；異環磷醯胺(ifosfamide)；米托蒽醌(mitoxantrone)；長春新鹼(vincristine) (ONCOVIN®)；長春花生物鹼(vinca alkaloid)；長春瑞濱(vinorelbine) (NAVELBINE®)；諾安托(novantrone)；依達曲沙(edatrexate)；道諾黴素(daunomycin)；胺基蝶呤(aminopterin)；截瘤達(xeloda)；伊班膦酸鹽(ibandronate)；拓撲異構酶(topoisomerase)抑制劑RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸(DMFO)；類視色素諸如視黃酸；上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述二或更多者之組合，諸如CHOP (環磷醯胺、多柔比星、長春新鹼及潑尼松龍之組合療法之縮寫)及FOLFOX (奧沙利鉑(ELOXATIN™)與5-FU及亞葉酸組合之治療方案之縮寫)。

【0142】 此定義中亦包括抗激素劑，其起作用以調控或抑制腫瘤上之激素作用諸如抗雌激素劑及選擇性雌激素受體調節劑(SERM)，包括例如它莫西芬(tamoxifen) (包括NOLVADEX®它莫西芬)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羥基它莫西芬曲沃昔芬(trioxifene)、克昔芬(keoxifene)、LY117018、奧那司酮(onapristone)及FARESTON®托瑞米芬(toremifene)；芳香酶抑制劑；及抗雄激素諸如氟他胺(flutamide)、尼魯米特(nilutamide)、比卡魯胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)及戈舍瑞林(goserelin)；以及曲沙他濱(troxacitabine) (1,3-二氧戊環核苷胞嘧啶類似物)；反義寡核苷酸，尤其抑制涉及異常細

胞增殖之信號傳導途徑中之基因表現的反義寡核苷酸，諸如，例如，PKC- α 、Raf、H-Ras及表皮生長因子受體(EGF-R)；疫苗，諸如基因療法疫苗，例如，ALLOVECTIN®疫苗、LEUVECTIN®疫苗及VAXID®疫苗；PROLEUKIN® rIL-2；LURTOTECAN®拓撲異構酶1抑制劑；ABARELIX® rmRH；及上述任一者之醫藥學上可接受之鹽、酸或衍生物。

【0143】「紫杉烷」為抑制有絲分裂並干擾微管之化療。紫杉烷之實例包括紫杉醇(TAXOL®; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)；紫杉醇或*nab*-紫杉醇之無克列莫佛(cremophor)白蛋白工程化奈米粒子調配物(ABRAXANE™; American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois)；及多西紫杉醇(TAXOTERE®; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France)。

【0144】「蒽環(anthacycline)」為來自真菌波賽鏈球菌(*Streptococcus peucetius*)之一類抗生素，實例包括：唐黴素、多柔比星、表柔比星及任何其他蒽環化療劑，包括之前列出者。

【0145】「基於蒽環之化療」係指由一或多種蒽環組成或包括一或多種蒽環之化療方案。實例包括但不限於5-FU、表柔比星及環磷醯胺(FEC)；5-FU、多柔比星及環磷醯胺(FAC)；多柔比星及環磷醯胺(AC)；表柔比星及環磷醯胺(EC)；劑量密集(dose-dense)多柔比星及環磷醯胺(ddAC)及其類似者。

【0146】出於本文目的，「基於卡鉑之化療」係指由一或多種卡鉑組成或包括一或多種卡鉑之化療方案。實例為TCH（多烯紫杉醇/TAXOL®、卡鉑及曲妥珠單抗/HERCEPTIN®）。

【0147】「芳香酶抑制劑」抑制芳香酶，其調控腎上腺中之雌激素產生。芳香酶抑制劑之實例包括：4(5)-咪唑、胺魯米特、MEGASE®乙酸甲地孕酮、AROMASIN®依西美坦(exemestane)、福美司坦(formestane)、法偈唑(fadrozole)、RIVISOR®伏氯唑(vorozole)、FEMARA®來曲唑(letrozole)、及ARIMIDEX®阿那曲唑(anastrozole)。在一個實施例中，本文芳香酶抑制劑為來曲唑或阿那曲唑。

【0148】「抗代謝物化療」為結構上類似於代謝物但不可由身體以生產方式使用的藥劑之用途。許多抗代謝物化療干擾核酸、RNA及DNA之產生。抗代謝物化療劑之實例包括吉西他濱(GEMZAR®)、5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他濱(XELODA™)、6-巯嘌呤、甲胺蝶呤、6-硫鳥嘌呤、培美曲塞、雷替曲塞、阿糖胞嘧啶(arabinosylcytosine)ARA-C阿糖胞苷(CYTOSAR-U®)、達卡巴嗪(DTIC-DOME®)、偶氮胞嘧啶、去氧基胞嘧啶、嘧啶、氟達拉濱(FLUDARA®)、克拉屈濱(cladribine)、2-去氧基-D-葡萄糖等。

【0149】「化療抗性」癌症意指癌症患者在接受化療方案時進展(亦即該患者為「化療難治性」)，或該患者在完成化療方案之後12個月內(例如，在6個月內)進展。

【0150】術語「鉑」在本文用於指代基於鉑之化療，包括但不限於順鉑、卡鉑及奧沙利鉑。

【0151】術語「氟嘧啶」在本文用於指代抗代謝物化療，包括但不限於卡培他濱、氟尿苷及氟尿嘧啶(5-FU)。

【0152】在本發明之上下文中，「化療」用於指用於治療侵襲性乳癌之任何化療，包括護理標準基於蔥環之化療及非基於蔥環之化療。在一

個實施例中，化療包含投與5-氟尿嘧啶+表柔比星或多柔比星+環磷醯胺，視情況進一步包含投與紫杉烷，例如多烯紫杉醇及/或紫杉醇。在另一實施例中，化療包含投與多柔比星或表柔比星+環磷醯胺，視情況進一步包含投與紫杉烷，例如多烯紫杉醇及/或紫杉醇。例如，非基於蒽環之化療可例如包含投與多烯紫杉醇+卡鉑。

【0153】 本文中之治療劑之「固定」或「單調(flat)」劑量係指在不考慮患者體重(WT)或身體表面積(BSA)的情況下向於人類患者投與之劑量。因此，固定或單調劑量未作為mg/kg劑量或mg/m²劑量來提供，而是作為治療劑之絕對量來提供。

【0154】 本文「速效」劑量通常包含向患者投與的治療劑之初始劑量，且之後為其一或多個維持劑量。一般而言，投與單個速效劑量，但是本文涵蓋多個速效劑量。通常，投與之速效劑量之量超過投與之維持劑量之量，及/或速效劑量比維持劑量投與地更頻繁，以便早於以維持劑量達成治療劑之所要穩態濃度。

【0155】 本文「維持」劑量係指在治療時期內向患者投與之治療劑之一或多個劑量。通常，維持劑量係以間隔開的治療間隔投與，諸如約每週、約每2週、約每3週或約每4週，較佳每3週。

【0156】 「靜脈內」投與係指例如藉由輸注(緩慢治療引入至靜脈中)將藥物(例如曲妥珠單抗及/或培妥珠單抗及/或化療)投與至患者之靜脈中。

【0157】 「皮下」投與係指在患者皮膚下方投與藥物(例如曲妥珠單抗及/或培妥珠單抗及/或化療)。

【0158】 「輸注(Infusion或infusing)」係指出於治療性目的透過靜

脈將含藥物之溶液引入至體內。一般而言，此舉經由靜脈內(IV)袋達成。

【0159】「靜脈內袋」或「IV袋」為可容納可經由患者之靜脈投與之溶液的袋。在一個實施例中，該溶液為鹽水溶液(例如約0.9%或約0.45% NaCl)。視情況，IV袋係由聚烯烴或聚氯乙烯形成。

【0160】「共投與」意指在同一投與期間以靜脈內方式投與兩種(或更多種)藥品，而不是連續輸注二或更多種藥品。一般而言，這將涉及在共同投與之前將兩種(或更多種)藥品組合至同一IV袋中。

【0161】「心臟毒性」係指由藥品或藥品組合之投予引起的任何毒副作用。心臟毒性可基於以下中之一或多者來評估：有症狀的左心室收縮功能障礙(LVSD)或充血性心臟衰竭(CHF)之發病率、或左心室射出分率(LVEF)之減少。

【0162】用於藥品組合(包括培妥珠單抗)之片語「不增加心臟毒性」係指等於或小於在用除了藥品組合中的培妥珠單抗以外的藥品治療的患者中觀察到者之心臟毒性之發病率(例如，等於或小於由曲妥珠單抗及化療(例如多烯紫杉醇)之投予所引起者)。

【0163】「小瓶」為適用於容納液體或凍乾製劑的容器。在一個實施例中，小瓶為單次使用小瓶，例如具有塞子的20-cc單次使用小瓶。

【0164】「藥品說明書」為奉食品藥物管理局(FDA)或其他管理機關之命必須放置在每個處方藥物之包裝內的散頁印刷品。該散頁印刷品通常包括藥物之商標、其通用名及其作用機制；說明其適應症、禁忌症、注意事項、預防措施、不良作用及劑型；且包括推薦劑量、時間及投與途徑之說明。

【0165】表述「安全性資料」係指在受控臨床試驗中獲得之顯示不

良事件之盛行率及嚴重性以關於藥物之安全性指導使用者的資料，包括關於如何監測及預防藥物之不良反應的指導。本文表3及表4提供培妥珠單抗之安全性資料。該安全性資料包含在表3及4中包含最常見不良事件(AE)或不良反應(ADR)之任何一或多者(例如二、三、四、或更多者)。例如，安全性資料包含關於嗜中性球減少症、發熱性嗜中性球減少症、腹瀉及/或心臟毒性之資訊，如本文所揭示。

【0166】 「功效資料」係指在受控臨床試驗中獲得之顯示藥物有效治療疾病諸如癌症的資料。

【0167】 「穩定混合物」當指代二或更多種藥物諸如培妥珠單抗及曲妥珠單抗之混合物時意指如藉由一或多種分析所評估，混合物中之各藥物在混合物中保留其物理及化學穩定性。此目的之示範性分析包括：顏色、外觀及澄清度(CAC)；濃度及混濁度分析；顆粒分析；粒徑排阻層析法(SEC)；離子交換層析法(IEC)；毛細管區帶電泳(CZE)；成像毛細管等電聚焦(iCIEF)；及效能分析。在一個實施例中，混合物已顯示在5°C或30°C下穩定至多24小時。

【0168】 與一或多種其他藥物「並行」投與的藥物係在相同的治療循環期間、在與一或多種其他藥物相同的治療日及視情況在與一或多種其他藥物相同的時間投與。例如，對於每3週給予的癌症治療，並行投與之藥物各在3週循環之第1天投與。

II. 抗體及化療組成物

【0169】 欲用於生產抗體的HER2抗原可為例如可溶形式的HER2受體之細胞外域或其含有所要表位的一部分。可替代地，在細胞表面表現HER2之細胞(例如轉型以過表現HER2之NIH-3T3細胞；或癌細胞株諸如

SK-BR-3細胞，參見Stancovski等人 *PNAS (USA)* 88:8691-8695 (1991)) 可用於生成抗體。實用於生成抗體之其他形式的HER2受體將對熟習此項技術者顯而易見。

【0170】 本文用於製備單株抗體之各種方法可供此項技術中使用。例如，單株抗體可使用首先由Kohler等人, *Nature*, 256:495 (1975)描述之融合瘤方法，藉由重組DNA方法(美國專利第4,816,567號)製備。

【0171】 根據本發明使用之抗HER2抗體曲妥珠單抗及培妥珠單抗為可商購的。

(i) 人源化抗體

【0172】 此項技術中已描述用於人源化非人類抗體之方法。較佳的是，人源化抗體中引入了來自非人類來源的一或多個胺基酸殘基。此等非人類胺基酸殘基經常被稱為「輸入」殘基，其通常係自「輸入」可變域獲得。人源化可基本上遵循Winter及合作者之方法(Jones等人, *Nature*, 321:522-525 (1986)；Riechmann等人, *Nature*, 332:323-327 (1988)；Verhoeyen等人, *Science*, 239:1534-1536 (1988))，藉由取代人類抗體之對應序列之超變區序列來執行。據此，此等「人源化」抗體為嵌合抗體(美國專利第4,816,567號)，其中實質上小於完整人類可變域經來自非人類物種之對應序列取代。實際上，人源化抗體通常為一些超變區殘基及可能地一些FR殘基經來自齧齒動物抗體中類似位點之殘基取代的人類抗體。

【0173】 欲用於製備人源化抗體之人類可變域(輕鏈及重鏈)之選擇對於降低抗原性非常重要。根據所謂的「最佳擬合」方法，齧齒動物抗體之可變域之序列係針對已知人類可變域序列之整個文庫進行篩檢。接近齧齒動物之序列的人類序列然後作為人源化抗體之人類構架區(FR)被接受

(Sims 等人, *J. Immunol.*, 151:2296 (1993); Chothia 等人, *J. Mol. Biol.*, 196:901 (1987))。另一方法使用源於輕鏈或重鏈之特定子組之所有人類抗體之一致序列的特定構架區。相同構架可用於若干不同的人源化抗體 (Carter 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:4285 (1992); Presta 等人, *J. Immunol.*, 151:2623 (1993))。

【0174】進一步重要的是，經人源化之抗體保留對抗原的高親和力及其他有利生物性質。為了達成此目標，根據較佳方法，人源化抗體係藉由使用親代及人源化序列之三維模型分析親代序列及各種概念人源化產物之過程製備。三維免疫球蛋白模型為商購的且為熟習此項技術者熟悉的。例示並展示經選擇候選免疫球蛋白序列之可能的三維構形結構的電腦程式可供使用。此等展示之檢查允許分析殘基在候選免疫球蛋白序列之功能中可能的作用，亦即，分析影響候選免疫球蛋白結合其抗原之能力的殘基。以此方式，FR殘基可自接受者及輸入序列選擇並組合，使得達成所要抗體特性，諸如靶抗原之親和力增加。一般而言，超變區殘基直接且幾乎實質上涉及影響抗原結合。

【0175】美國專利第6,949,245號描述結合HER2且阻斷HER受體之配位體活化的示範性人源化HER2抗體之產生。

【0176】人源化HER2抗體尤其包括如美國專利5,821,337 (其以引用方式明確併入本文)之表3中所述且如本文所定義之曲妥珠單抗；及人源化2C4抗體，諸如本文所述且定義之培妥珠單抗。

【0177】本文人源化抗體可例如包含併入至人類可變重域的非人類超變區殘基，且可進一步包含在選自由69H、71H及73H組成之群組的位置處(Kabat 等人, *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 第5版

Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991)中所闡述之可變域編號系統)的構架區(FR)取代。在一個實施例中，人源化抗體包含在位置69H、71H及73H之二者或所有處的FR取代。

【0178】 本文所關注之示範性人源化抗體包含可變重域互補決定殘基 GFTFTDYTMX (SEQ ID NO: 17)，其中 X 較佳為 D 或 S；DVNPNSGGSIYNQRFKG (SEQ ID NO:18)；及/或NLGPSFYFDY (SEQ ID NO:19)，其視情況包含那些CDR殘基之胺基酸修飾，*例如*在修飾基本上保持或改良抗體之親和力之情況下。例如，用於本發明方法之抗體變異體可在可變重CDR序列中包含約一個至約七個或約五個胺基酸取代。此類抗體變異體可藉由親和力成熟來製備，*例如*，如下文所述。

【0179】 人源化抗體可包含可變氫域 互補決定殘基 KASQDVSIGVA (SEQ ID NO:20)；SASYX¹X²X³，其中X¹較佳為R或L，X²較佳為Y或E，且X³較佳為T或S (SEQ ID NO:21)；及/或QQYYIYPYT (SEQ ID NO:22)，*例如*除前述段落中之那些可變重域CDR殘基之外。此類人源化抗體視情況包含以上CDR殘基之胺基酸修飾，*例如*，其中該等修飾基本上維持或改善抗體之親和力。例如，所關注之抗體變異體可在上文可變輕CDR序列中具有約一個至約七個或約五個胺基酸取代。此類抗體變異體可藉由親和力成熟來製備，*例如*，如下文所述。

【0180】 本申請亦涵蓋結合HER2之親和力成熟之抗體。親本抗體可為人類抗體或人源化抗體，*例如*，包含分別為SEQ ID No. 7及8之可變輕及/或可變重序列的抗體(亦即包含培妥珠單抗之VL及/或VH)。培妥珠單抗之親和力成熟之變異體結合至HER2受體，其親和力優於鼠類2C4或培妥珠單抗之親和力(例如約二或約四倍至約100倍或約1000倍改良親和

力，例如，如使用HER2-細胞外域(ECD) ELISA所評定)。取代之示範性可變重CDR殘基包括H28、H30、H34、H35、H64、H96、H99、或二或更多者之組合(例如，此等殘基之二、三、四、五、六或七者)。改變之可變輕CDR殘基之實例包括L28、L50、L53、L56、L91、L92、L93、L94、L96、L97、或二或更多者之組合(例如，此等殘基之二至三、四、五或至多約十者)。

【0181】產生其人源化變異體(包括曲妥珠單抗)之鼠類4D5抗體之人源化描述於美國專利第5,821,337號、第6,054,297號、第6,407,213號、第6,639,055號、第6,719,971號及第6,800,738號以及Carter等人 PNAS (USA), 89:4285-4289 (1992)中。HuMAb4D5-8 (曲妥珠單抗)結合HER2抗原比小鼠4D5抗體緊密3倍，且具有次級免疫功能(ADCC)，其允許在人類效應子細胞之存在下引起人源化抗體之細胞毒性活性。HuMAb4D5-8包含併入至V_L κ子組I一致構架中之可變輕(V_L) CDR殘基及併入至V_H子組III一致構架中之可變重(V_H) CDR殘基。抗體進一步在V_H之位置：71、73、78及93 (FR殘基之Kabat編號處包含構架區(FR)取代；且在V_L之位置66 (FR殘基之Kabat編號)處包含FR取代。曲妥珠單抗包含非A同種異型人類γ1 Fc區。

【0182】涵蓋各種形式的人源化抗體或親和力成熟抗體。例如，人源化抗體或親和力成熟抗體可為抗體片段。可替代地，人源化抗體或親和力成熟抗體可為完整抗體，諸如完整IgG1抗體。

(ii) 培妥珠單抗組成物

【0183】在HER2抗體組成物之一個實施例中，該組成物包含主要物種培妥珠單抗抗體及其一或多種變異體之混合物。培妥珠單抗主要物種

抗體之本文較佳實施例為包含SEQ ID No. 5及6中之可變輕及可變重胺基酸序列，且最佳包含輕鏈胺基酸序列SEQ ID No. 11及重鏈胺基酸序列SEQ ID No. 12 (包括彼等序列之去醯胺基化及/或氧化變異體)。在一個實施例中，該組成物包含主要物種培妥珠單抗抗體及包含胺基末端前導延長之其胺基酸序列變異體之混合物。較佳的是，胺基末端前導延長在抗體變異體之輕鏈上(例如在抗體變異體之一或兩條輕鏈上)。主要物種HER2抗體或抗體變異體可為全長抗體或抗體片段(例如F(ab=)2片段之Fab)，但較佳的是兩者均為全長抗體。本文抗體變異體可在其重或輕鏈之任一或多者上包含胺基末端前導延長。較佳的是，胺基末端前導延長在抗體之一或兩條輕鏈上。胺基末端前導延長較佳包含VHS-或由其組成。組成物中胺基末端前導延長之存在可藉由各種分析技術偵測，包括但不限於N末端序列分析、電荷不均性質分析(例如，陽離子交換層析法或毛細管區帶電泳)、質譜法等。組成物中抗體變異體之量之範圍通常為組成用於偵測變異體之任何分析(較佳N末端序列分析)之偵測極限的量至小於主要物種抗體之量的量。一般而言，組成物中約20%或更少(例如約1%至約15%，例如5%至約15%)抗體分子包含胺基末端前導延長。此類百分比量較佳使用定量N末端序列分析或陽離子交換分析(較佳使用高解析度、弱陽離子交換管柱，諸如PROPAC WCX-10™陽離子交換管柱)確定。除胺基末端前導延長變異體以外，涵蓋主要物種抗體及/或變異體之另外胺基酸序列改變，包括但不限於在其一或兩條重鏈上包含C末端離胺酸殘基之抗體、去醯胺基化抗體變異體等。

【0184】此外，主要物種抗體或變異體可進一步包含醣化變化，其非限制性實例包括：包含連接至其Fc區的G1或G2寡醣結構的抗體、包含

連接至其輕鏈的碳水化合物部分的抗體(例如連接至抗體之一或兩條輕鏈(例如連接至一或兩個離胺酸殘基)之一或兩個碳水化合物部分(諸如葡萄糖或半乳糖))、包含一或兩條非醯化重鏈的抗體、或包含連接至其一或兩條重鏈的唾液酸醯化寡糖的抗體等。

【0185】 該組成物可自基因工程化細胞株(例如表現HER2抗體之中國倉鼠卵巢(CHO)細胞株)回收，或可藉由肽合成製備。

【0186】 關於示範性曲妥珠單抗組成物的更多資訊參見美國專利第7,560,111號及第7,879,325號以及US 2009/0202546A1。

(iii) 曲妥珠單抗組成物

【0187】 曲妥珠單抗組成物通常包含主要物種抗體(分別包含SEQ ID NO: 13及14之輕鏈序列及重鏈序列)及其變異體形式(特別是酸性變異體(包括去醯胺基化變異體))之混合物。較佳的是，組成物中此類酸性變異體之量小於約25%、或小於約20%、或小於約15%。參見，美國專利第6,339,142號。亦參見Harris等人，*J. Chromatography, B* 752:233-245 (2001)，其關於可藉由陽離子交換層析法解析之曲妥珠單抗之形式，包括峰A (兩條輕鏈中去醯胺基化成Asp之Asn30)；峰B (一條重鏈中去醯胺基化成異Asp之Asn55)；峰1 (一條輕鏈中去醯胺基化成Asp之Asn30)；峰2 (一條輕鏈中去醯胺基化成Asp之Asn30，及一條重鏈中異構化成異Asp之Asp102)；峰3 (主峰形式，或主要物種抗體)；峰4 (一條重鏈中異構化成異Asp之Asp102)；及峰C (一條重鏈中Asp102琥珀醯亞胺(Asu))。此類變異體形式及組成物包括在本發明中。

(iv) 治療

【0188】 用於治療HER2陽性早期乳癌(eBC)之標準化療包括但不限

於含蔥環之及非含蔥環之化療，諸如用多柔比星、表柔比星、5-氟尿嘧啶+表柔比星、多柔比星+環磷醯胺及紫杉烷(例如，多烯紫杉醇或紫杉醇)進行之治療。本發明方法中使用之標準化療尤其包括1) 3-4個週期(q3w)之5-氟尿嘧啶+表柔比星或多柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w)之多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇。2) 4個週期(q3w)之多柔比星或表柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w)之多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇，以及3) (非蔥環化療療法)6個週期(q3w)之多烯紫杉醇+卡鉑，如實例1中所述。在各種標準化療方案中使用之藥物為可商購的並且根據當地處方資訊且如實例1中所述來投與。

III. 選擇療法之患者

【0189】 HER2之偵測可用來選擇用於根據本發明治療的患者。若干FDA核准的商業檢定可用於鑒別HER2陽性癌症患者。此等方法包括HERCEPTEST® (Dako)及PATHWAY® HER2 (免疫組織化學(IHC)分析)以及PathVysion®及HER2 FISH pharmDx™ (FISH分析)。使用者在驗證及執行各分析時應參考具體分析套組之說明書之資訊。

【0190】 例如，HER2表現或過表現可藉由IHC，例如使用HERCEPTEST® (Dako)來分析。來自腫瘤生檢之石蠟包埋之組織切片可經歷IHC分析且符合如下之HER2蛋白質染色強度標準：

評分0未觀察到染色或在少於10%腫瘤細胞中觀察到膜染色。

評分1+在多於10%腫瘤細胞中偵測到微弱/幾乎察覺不到的膜染色。
該等細胞僅其膜之部分經染色。

評分2+在多於10%腫瘤細胞中觀察到弱至中度的完整膜染色。

評分3+在多於10%腫瘤細胞中觀察到中度至強的完整膜染色。

【0191】 HER2過表現評定0或1+評分的該等腫瘤可表徵為HER2陰性，而2+或3+評分的該等腫瘤可表徵為HER2陽性。

【0192】 過表現HER2之腫瘤可藉由對應於每個細胞表現之HER2分子之複本數的免疫組織化學評分來評價，且可經生物化學確定：

0 = 0-10,000個複本/細胞，

1+ = 至少約200,000個複本/細胞，

2+ = 至少約500,000個複本/細胞，

3+ = 至少約2,000,000個複本/細胞。

【0193】 3+水準之HER2之過表現(其引起酪胺酸激酶之配位體依賴性活化) (Hudziak 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84:7159-7163 (1987))發生於約30%乳癌中，且在此等患者中，無復發存活及總體存活減少(Slamon 等人, *Science*, 244:707-712 (1989); Slamon 等人, *Science*, 235:177-182 (1987))。

【0194】 HER2蛋白質過表現之存在及基因擴增高度相關，因此，可替代地或另外，使用偵測基因擴增的**原位雜交(ISH)**例如螢光**原位雜交(FISH)**分析亦可用於選擇適合於根據本發明之治療的患者。可對福馬林固定、石蠟包埋之腫瘤組織進行FISH分析諸如INFORM™ (由Ventana, Arizona銷售)或PathVysion® (Vysis, Illinois)以確定腫瘤中HER2擴增之程度(若存在)。

【0195】 最通常的是，HER2陽性狀態使用歸檔石蠟包埋之腫瘤組織，使用任一前文方法確認。

【0196】 較佳地，選擇具有2+或3+ IHC評分或FISH或ISH陽性之HER2陽性患者以根據本發明來治療。

【0197】亦參見，美國專利第7,981,418號之用於篩檢以培養珠單抗之療法的患者之替代分析及實例。

IV. 醫藥調配物

【0198】根據本發明使用之HER2抗體之治療性調配物係藉由將具有所要純度之抗體與視情況選用之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑、或穩定劑(*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編 (1980)) 混合成通常以凍乾調配物或水性溶液之形式來製備以供儲存。亦涵蓋抗體晶體(參見美國專利申請案2002/0136719)。可接受之載劑、賦形劑或穩定劑在所採用之劑量及濃度下對接受者無毒性，且包括：緩衝劑，諸如磷酸鹽、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(諸如氯化十八烷基二甲基苯甲基銨；氯化六羥季銨；氯化苄烷銨；氯化本索寧；苯酚、丁醇、或苯甲醇；對羥基苯甲酸烷基酯，諸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，諸如血清白蛋白、明膠、或免疫球蛋白；親水性聚合物，諸如聚乙烯吡咯啉酮；胺基酸，諸如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺、組胺酸、精胺酸、或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露糖、或糊精；螯合劑，諸如EDTA；糖，諸如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖、或山梨糖醇；成鹽相對離子，諸如鈉；金屬錯合物(例如Zn-蛋白質錯合物)；及/或非離子界面活性劑，諸如TWEEN™、PLURONICS™或聚乙二醇(PEG)。凍乾抗體調配物描述於WO 97/04801中，其以引用方式明確併入本文。

【0199】凍乾抗體調配物描述於美國專利第6,267,958號、第6,685,940號及第6,821,515號中，其以引用方式明確併入本文。

【0200】 在一個實施例中，曲妥珠單抗調配物為用於靜脈內(IV)投與之無菌、白色至淺黃色無防腐劑凍乾粉末，其包含440 mg曲妥珠單抗、400 mg α,α -海藻糖二水合物、9.9 mg L-組胺酸-HCl、6.4 mg L-組胺酸及1.8 mg聚山梨醇酯20 (USP)。20 mL注射用抑菌水(BWFI) (含有1.1%苯甲醇作為防腐劑)之復原產生在約6.0之pH下含有21 mg/mL曲妥珠單抗之多劑量溶液。進一步細節參見曲妥珠單抗處方資訊。

【0201】 在另一實施例中，例如適用於皮下投與之曲妥珠單抗調配物揭示於美國專利第9,345,661號中。此調配物包含

- (a) 約100至約150 mg/ml曲妥珠單抗；
- (b) 提供5.5+-.2.0之pH之約1至約50 mM緩衝劑；
- (c) 作為第一穩定劑之約150至約250 mM α,α -海藻糖二水合物或蔗糖，以及作為第二穩定劑之約5至約15 mM甲硫胺酸；
- (d) 約0.01至約0.08%非離子界面活性劑；以及
- (e) 約1'000至16'000 U/ml之至少一種透明質酸酶。

【0202】 在一個實施例中，治療性用途之培妥珠單抗調配物包含於20 mM組胺酸乙酸鹽、120 mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20 (pH 6.0)中之30 mg/mL培妥珠單抗。替代培妥珠單抗調配物包含25 mg/mL培妥珠單抗、10 mM組胺酸-HCl緩衝劑、240 mM蔗糖、0.02%聚山梨醇酯20，pH 6.0。

【0203】 在另一實施例中，治療性用途之培妥珠單抗調配物適用於皮下投與，且包含600 mg濃度為60 mg/ml之培妥珠單抗、600 mg濃度為60 mg/ml之曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、105 mM海藻糖、100 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫

胺酸及至多總體積為10 ml之無菌注射用水，其可含於15-ml小瓶中。

【0204】 在一進一步實施例中，治療性用途之培妥珠單抗調配物適用於皮下投與，且包含1,200 mg濃度為80 mg/ml之培妥珠單抗、600 mg濃度為40 mg/ml之曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、70 mM海藻糖、133 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體積為15 ml之無菌注射用水，其可含於20-ml小瓶中。

【0205】 在仍進一步實施例中，例如適用於皮下投與之培妥珠單抗及曲妥珠單抗之共同調配物包含約600 mg單一固定劑量之培妥珠單抗及約600 mg單一固定劑量之曲妥珠單抗、或約1200 mg單一固定劑量之培妥珠單抗及約600 mg單一固定劑量之曲妥珠單抗、及透明質酸酶，諸如重組人類透明質酸酶(rHuPH20)，其量足以導致相同液體調配物中含有的培妥珠單抗及曲妥珠單抗在皮下投與期間之分散增加，諸如其濃度為至少約600 U/mL或濃度介於約600 U/ml與約2,000 U/ml之間，例如濃度為約1,000 U/mL。

【0206】 在進一步實施例中，例如適用於皮下投與之培妥珠單抗及曲妥珠單抗之共同調配物包含：

600 mg濃度為60 mg/ml之培妥珠單抗、600 mg濃度為60 mg/ml之曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、105 mM海藻糖、100 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體積為10 ml之無菌注射用水，或

1,200 mg濃度為80 mg/ml之培妥珠單抗、600 mg濃度為40 mg/ml之曲妥珠單抗、1,000 U/mL rHuPH20、20 mM His-HCl pH 5.5、70 mM海藻糖、133 mM蔗糖、0.04%聚山梨醇酯20、10 mM甲硫胺酸及至多總體

積為15 ml之無菌注射用水。

【0207】 在實例中所述的臨床試驗中使用的安慰劑之調配物等效於沒有活性劑之培妥珠單抗。

【0208】 本文中之調配物亦可含有所治療之特定適應症所需要之多於一種活性化合物，較佳為具有互補活性之不會對彼此有不良影響者。可與HER二聚合抑制劑組合之各種藥物描述於下文方法章節中。此類分子合適地以對預期之目的有效之量組合之形式存在。

【0209】 欲用於活體內投與之調配物必須為無菌的。此可藉由透過無菌過濾膜過濾來輕易完成。

V. 治療方法

【0210】 本發明係關於一種用於治療HER2陽性早期乳癌之方法，其包含向患有HER2陽性早期乳癌之患者投與有效量之組合培妥珠單抗、曲妥珠單抗及標準化療，其中此類投與增加達到主要及/或次要功效終點，諸如相對於投與曲妥珠單抗與標準化療而不投與培妥珠單抗，無疾病存活(DFS) (特別是無侵襲性疾病存活(iDFS))之增加。

【0211】 在一個實施例中，根據本發明治療之患者已經診斷患有HER2陽性、結節陽性早期乳癌。

【0212】 在另一實施例中，根據本發明治療之患者已經診斷患有HER2陽性、激素受體陰性乳癌。

【0213】 在一個實施例中，培妥珠單抗、曲妥珠單抗及化療遵循以下時程之一來投與：與化療組合之培妥珠單抗IV及曲妥珠單抗IV q3w，該化療係根據以下時程之一(依據醫師之裁量)：1) 3-4個週期(q3w)或5-氟尿嘧啶+表柔比星或多柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w) (q3w)之

多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇；2) 4個週期(q3w)之多柔比星或表柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w)或多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇；3) (非蔥環療法)6個週期(q3w)之多烯紫杉醇+卡鉑。

【0214】 在一個實施例中，曲妥珠單抗及/或培妥珠單抗以靜脈內方式投與。在其他實施例中，曲妥珠單抗及/或培妥珠單抗以皮下方式投與(例如，經由適用於皮下投與之包括曲妥珠單抗及培妥珠單抗之共同調配物)。

【0215】 在一個實施例中，培妥珠單抗iv以840 mg之速效劑量投與，接著每3週投與420 mg一次。

【0216】 在一個實施例中，曲妥珠單抗iv以8 mg/mg之速效劑量投與，接著每3週投與6 mg/kg一次。

【0217】 在一個實施例中，培妥珠單抗sc以1200 mg之速效劑量投與，接著每3週投與600 mg一次。

【0218】 在一個實施例中，曲妥珠單抗sc以600 mg之速效劑量投與，接著每3週投與600 mg一次。

【0219】 用於治療HER2陽性早期乳癌之化療之額外劑量及時程揭示於以下實例中，但是在本文中，根據本發明，已知且涵蓋其他劑量及時程。

VI. 製品

【0220】 在本發明之另一實施例中，提供含有用於治療乳癌之材料的製品。該製品包含具有固定劑量HER2 (培妥珠單抗)之小瓶，其中該固定劑量為約420 mg、約525 mg、約600 mg、約840 mg、或約1050 mg或約1200 mg HER抗體。

【0221】 該製品較佳進一步包含藥品說明書。該藥品說明書可提供以靜脈內方式或以皮下方式向乳癌患者投與固定劑量之說明。

【0222】 在一個實施例中，該製品包含兩個小瓶，其中第一小瓶含有約840 mg固定劑量之培妥珠單，且第二小瓶含有約420 mg固定劑量之培妥珠單抗。

【0223】 在另一實施例中，該製品包含兩個小瓶，其中第一小瓶含有約1200 mg固定劑量之培妥珠單，且第二小瓶含有約600 mg固定劑量之培妥珠單抗。

【0224】 在一個實施例中，本文製品包含靜脈內(IV)袋，其含有適用於向癌症患者投與的培妥珠單抗及曲妥珠單抗之穩定混合物。視情況，混合物處於鹽水溶液中；例如包含約0.9% NaCl或約0.45% NaCl。示範性IV袋為聚烯烴或聚氯乙烯輸注袋，例如250 mL IV袋。根據本發明之一個實施例，該混合物包括約420 mg或約840 mg培妥珠單抗及約200 mg至約1000 mg曲妥珠單抗(例如約400 mg至約900 mg曲妥珠單抗)。

【0225】 視情況，IV袋中之混合物在5°C或30°C下穩定至多24小時。混合物之穩定性可藉由選自由以下所組成之群組的一或多種分析評估：顏色、外觀及澄清度(CAC)；濃度及混濁度分析；顆粒分析；粒徑排除層析法(SEC)；離子交換層析法(IEC)；毛細管區帶電泳(CZE)；成像毛細管等電聚焦(iCIEF)；及效能分析。

VII. 生物材料之保藏

【0226】 以下融合瘤細胞株已保藏於美國菌種中心(American Type Culture Collection, 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, USA)(ATCC)：

抗體名稱	ATCC號	保藏日期
4D5	ATCC CRL 10463	1990年5月24日
2C4	ATCC HB-12697	1999年4月8日

表1

序列表

描述	SEQ ID NO	圖
HER2域I	1	1
HER2域II	2	1
HER2域III	3	1
HER2域IV	4	1
2C4可變輕	5	2A
2C4可變重	6	2B
574/培妥珠單抗可變輕	7	2A
574/培妥珠單抗可變重	8	2B
人類V _L 一致構架	9	2A
人類V _H 一致構架	10	2B
培妥珠單抗輕鏈	11	3A
培妥珠單抗重鏈	12	3B
曲妥珠單抗輕鏈	13	4A
曲妥珠單抗重鏈	14	4B
變異體培妥珠單抗輕鏈	15	5A
變異體培妥珠單抗重鏈	16	5B
GFTFTDYTEMX	17	
DVNPNSGGSIYNQRFKG	18	
NLGPSFYFDY	19	
KASQDV SIGVA	20	
SASYX ¹ X ² X ³	21	
QQYYIYPYT	22	

【0227】 本發明之進一步細節藉由以下非限制性實例來說明。本說明書中之所有引用之揭露皆以引用之方式明確併入本文。

【0228】 下表2中提供術語之縮寫及定義之清單，如本說明書通篇

所用，包括實例。

縮寫	定義
AC	多柔比星(Adriamycin®)加環磷醯胺
ADCC	抗體依賴性細胞介導之細胞毒性
AE	不良事件
ARDS	急性呼吸窘迫症候群
ATA	抗治療性抗體
BCS	保乳手術
bpCR	乳病理學完全反應
BSA	體表面積
CALGB	癌症及白血病群組B
CBE	臨床乳檢查
CHF	充血性心臟衰竭
CISH	顯色原位雜交
CR	完全反應
CSR	臨床研究報告
CT	計算之斷層顯像法
CTCAE	不良事件之常見術語標準
D	多烯紫杉醇
DCarbH	多 烯 紫 杉 醇 、 卡 鉑 及 曲 妥 珠 單 抗 (Herceptin®) (亦被稱為TCH)
DCIS	導管原位癌
dd	劑量密集
ddAC	劑量密集多柔比星(Adriamycin®)加環磷醯胺
DFS	無疾病存活
EBC或eBC	早期乳癌
EBCTCG	早期乳癌試驗者之協作群組
ECG	心電圖
ECHO	超音波心動圖
ECOG	東部合作腫瘤學群組
eCRF	電子病例報告表
EDC	電子資料捕獲
EFS	無時間存活
EGFR	表皮生長因子受體
ER	雌激素受體

縮寫	定義
ESMO	歐洲醫學腫瘤學學會
FFPE	福馬林固定石蠟包埋
FISH	螢光原位雜交
GCG	德國乳群組
G-CSF	顆粒球群落刺激因子
H	賀癌平
HER2	人類表皮生長因子受體2
HR	危險比
IB	研究者手冊
IBC	炎性乳癌
ICH	國際協調會議
iDFS	無侵襲性疾病存活
IMP	研究性藥用產品
IND	研究性新藥
ISH	原位雜交
ITT	意向治療
IV	靜脈內
IUD	子宮內裝置
IxRS	交互式聲音/網絡反應系統
LABC	局部晚期乳癌
LCIS	小葉原位癌
LPLV	最後一名患者，最後一次訪問
LVEF	左心室射出分率
LVSD	左心室收縮功能障礙
MAPK	促分裂原活化蛋白激酶
MBC	轉移性乳癌
MRI	磁共振成像
mRNA	信使RNA
MUGA	多工門控採集掃描
NCCN	國際綜合癌症網路
NCCTG	北部中心癌症治療群組
NCI	國家癌症研究所
NSABP	國家手術輔助乳及腸工程
NYHA	紐約心臟協會
OS	總體存活

縮寫	定義
P	紫杉醇
pCR	病理學完全反應
PET	正電子發射斷層攝影術
PFS	無進展存活
PgR	孕酮受體
PH	<i>Perjeta[®]</i> 及 <i>Herceptin[®]</i>
PI3K	肌醇磷脂3激酶
Pla	安慰劑
PR	部分反應
PVC	聚氯乙烯
RCB	殘餘癌症負載
RCR	羅克臨床資料庫
RECIST	實體腫瘤之反應評估標準
RT	放射療法
SD	穩定疾病
SISH	銀原位雜交
SLN	前哨淋巴結
SLNB	前哨淋巴結生檢
SWFI	無菌注射用水
T	紫杉醇(Taxol [®])
TCH	多烯紫杉醇(Taxotere [®])、環磷醯胺及曲妥珠單抗(Herceptin [®]) (在本文件中縮寫為DCarbH)
TH	紫杉醇加 <i>Herceptin[®]</i>
tpCR	總病理學完全反應
ULN	正常上限

實例1

培妥珠單抗除化療及曲妥珠單抗作為輔助療法之外在患有HER2陽性原發性乳癌之參與者中之III期研究。

目的

【0229】 此隨機化、雙盲、安慰劑對照雙臂III期臨床研究(乳癌之初始療法中之佐劑培妥珠單抗及賀癌平，APHINITY，NCT01358877)當

前正在招募4806名患者，以評定培妥珠單抗除化療加曲妥珠單抗作為輔助療法之外在患有可手術HER2陽性原發性乳癌之參與者中的安全性及功效。本研究係與乳國際群組(BIG)協作進行。

研究設計

【0230】 研究設計之示意圖代表顯示於圖6A、圖6B及圖6C中。該研究中招募之患者經受手術且經隨機化至兩個治療群組(1:1)之一以接受以下任一者：

- **PERJETA®**及賀癌平與六至八個週期之化療(含蔥環之或非含蔥環之方案)，接著每三週進行**PERJETA®**及**HERCEPTIN®**一次，持續總計一年(52周)之治療。具體而言，在此實驗臂中，參與者接受與化療組合之培妥珠單抗IV及曲妥珠單抗IV q3w，持續1年之治療，該化療係根據以下時程之一(依據研究者之裁量)：1) 3-4個週期(q3w)之5-氟尿嘧啶+表柔比星或多柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w)之多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇。2) 4個週期(q3w)之多柔比星或表柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w)之多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇。3) (非蔥環療法) 6個週期(q3w)之多烯紫杉醇+卡鉑。

- 安慰劑及**HERCEPTIN®**與六至八個週期之化療(含蔥環之或非含蔥環之方案)，接著每三週進行安慰劑及賀癌平一次，持續總計一年(52週)之治療。具體而言，在此安慰劑比較者臂中，參與者接受與化療組合之安慰劑IV及曲妥珠單抗IV q3w，持續1年之治療，該化療係根據以下時程之一(依據研究者之裁量)：1) 3-4個週期(q3w)之5-氟尿嘧啶+表柔比星或多柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期(q3w)之多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇。2) 4個週期(q3w)之多柔比星或表柔比星+環磷醯胺，接著為4個週期

(q3w)之多烯紫杉醇或12週週期之紫杉醇。3) (非蔥環療法) 6個週期(q3w)之多烯紫杉醇+卡鉑。

- 藥物培妥珠單抗：參與者在第1週期中接受840 mg IV之培妥珠單抗速效劑量，接著為420 mg IV q3w。

- 藥物曲妥珠單抗：參與者接受8毫克/公斤(mg/kg)速效劑量之曲妥珠單抗，接著為6 mg/kg IV q3w。

- 藥物：5-氟尿嘧啶：參與者可接受5-氟尿嘧啶500-600毫克/平方米(mg/m^2) IV q3w。

- 藥物：卡鉑：參與者可接受6倍濃度時間曲線下面積(AUC) (最大劑量為900 mg) IV q3w之卡鉑劑量。

- 藥物：環磷醯胺：參與者可接受環磷醯胺500-600 mg/m^2 IV q3w。

- 藥物：多烯紫杉醇：參與者可接受多烯紫杉醇75 mg/m^2 IV q3w、或100 mg/m^2 IV q3w或75 mg/m^2 IV q3w，持續第一週期，接著為100 mg/m^2 IV q3w。

- 藥物：多柔比星：參與者可接受多柔比星50 mg/m^2 IV q3w。

- 藥物：表柔比星：參與者可接受表柔比星90-120 mg/m^2 IV q3w。

- 藥物：紫杉醇：參與者每週可接受紫杉醇80 mg/m^2 IV一次。

【0231】 放射療法及/或內分泌療法可在輔助療法結束時開始。APHINITY研究允許使用標準的輔助化療方案。淋巴結陽性及淋巴結陰性參與者皆有資格招募(參見下文)。

合格性

有資格研究之年齡：18歲及以上(成人，較年長者)

有資格研究之性別：所有

接受健康志工：否

納入標準

- 經組織學確認且經充分切除之非轉移性可手術原發性侵襲性HER2陽性乳癌

- 淋巴結陽性疾病或淋巴結陰性疾病(pN0)及腫瘤大小>1.0 cm。若存在以下特徵之至少一者：3級、兩種激素受體陰性或年齡<35歲，則患有pN0腫瘤且腫瘤大小介於0.5-1.0 cm之間之患者最初為合格的。在將3655名患者隨機化後，患有pN0之患者在方案修正案下不再合格。

- 東部合作腫瘤學群組(ECOG)性能狀態小於或等於(<=) 1

- 乳癌之確定性手術與化療之第一劑量之間之間隔必須不多於8週(56天)。第一週期之化療必須在隨機化之7天內或在第56天投與，以先發生者為準

- 已知激素受體狀態(雌激素受體及孕酮受體)

- 超音波心動圖(ECHO)或多工門控採集(MUGA)掃描所量測之基線LVEF大於或等於(>=) 55百分比(%)

- 經確認之HER2陽性狀態，其需要確認患者之乳癌在>10%免疫反應性細胞中具有免疫組織化學評分3+，或藉由原位雜交確認c-erbB2基因擴增(c-erbB2基因訊息與著絲粒17訊息之比率≥2)。

- 具有生育潛力之婦女及具有生育潛力之伴侶之男性參與者必須同意由參與者及/或伴侶使用有效避孕(如由方案所定義)，持續研究治療之持續時間以及研究藥物之最後給藥後至少7個月。

排除標準

- 任何先前(同側及/或對側)侵襲性乳癌史
- 研究進入前5年內之非乳惡性腫瘤史，除子宮頸原位癌、結腸原位癌、原位黑色素瘤及皮膚之基底細胞及鱗狀細胞癌之外
- 如由原發性腫瘤/區域性淋巴結/遠處轉移(TNM)所定義之任何"臨床T4腫瘤，包括炎性乳癌
- 任何先前用於癌症之全身性化療或用於癌症之放射療法
- 先前出於任何原因使用抗HER2療法或用於癌症之其他先前生物或免疫療法
- 另一研究試驗中之並行抗癌治療
- 嚴重心臟或心血管疾病或病狀
- 可能干擾計劃治療之併發性嚴重疾病，包括重度肺病狀/疾病
- 即將隨機化之前之異常實驗室測試
- 懷孕或泌乳之婦女
- 對任何研究藥物或此等藥物之任何成分或賦形劑具有敏感性

結果度量

【0232】 下文列出該研究之主要及次要結果度量之完整列表。

【0233】 APHINITY研究之一個主要功效終點為iDFS，其為患者在輔助治療之後在沒有任何部位處之侵襲性乳癌重返或由於任何原因而死亡之情況下生活之時間。

【0234】 使用分層對數秩檢驗來比較兩個治療群組之間之IDFS。使用卡本－麥爾方法來估計每個治療群組之3年IDFS百分比。使用分層Cox比例風險模型來估計兩個治療群組之間之危險比(HR)及其95%信賴區間(CI)。主要分析係基於意向治療(ITT)群體。設計該研究以具有80%能力

在5%、2側顯著性水準下偵測到0.75之危險比。基於BCIRG 006研究(NCT00021255)之發現假設安慰劑群組之3年IDFS百分比為89.2%。在此等假設下，IDFS之主要分析需要約379個IDFS事件。

【0235】 次要功效終點包括心臟及整體安全性、總體存活、無病存活及健康相關之生活質量。

【0236】 無遠處復發間隔(DRFI)定義為隨機化與遠處乳癌復發日期之間之時間。在分析之時沒有遠處疾病復發之患者將在死亡日期或最後一次已知活著日期時進行審查。當已發生640例死亡時，計劃確定性(最終事件驅動)OS分析。可在IDFS之主要分析時使用OS之第一中期分析，其相較於確定性分析資訊有限。將執行兩個隨後中期分析。出於監管目的，四個OS分析之總體 α 水準將控制在0.05。OS之第一中期分析時之經調整雙側顯著性水準 <0.00001 。

【0237】 將接受任何量之研究治療(化療或靶向治療)之患者納入實際接受之治療患者之安全性分析中。接受輔助培妥珠單抗之患者處於培妥珠單抗安全性分析群體臂中。接受研究藥物但未接受培妥珠單抗之患者處於安慰劑安全性分析群體臂中。

【0238】 主要心臟終點為重度充血性心臟衰竭(CHF)，其定義為：心臟衰竭NYHA III或IV類，且LVEF自基線下降至少10 EF點且至低於50%或心臟死亡。藉由APHINITY心臟諮詢委員會(CAB)鑒定心臟死亡。

【0239】 次要心臟終點定義為由MUGA掃描或ECHO進行之LVEF之無症狀或輕度症狀(NYHA II類)顯著下降，其在約3週內藉由第二LVEF評定來確認，亦顯示如由APHINITY CAB所確認之顯著下降OR。

主要結果度量

- 無侵襲性疾病存活(iDFS)持續時間(排除第二原發性非乳癌為IDFS事件)，如使用放射學、組織學檢查或實驗室發現所評定[時段：隨機化直至方案定義之IDFS事件(排除第二原發性非乳癌) (至多總體12年)]

- 紐約心臟協會(NYHA) III或IV類心臟衰竭及左心室射出分率(LVEF)自基線下降至少10點且至低於50百分比(%)之參與者之百分比[時段：基線至多12年(每12週評定一次，至多前12個月；第18個月、第24個月、第30個月、第36個月、第48個月、第60個月且此後每12個月評定一次，至多總體12年)]

次要結果度量

- IDFS持續時間(包括第二原發性非乳癌為IDFS事件)，如使用放射學、組織學檢查或實驗室發現所評定[時段：隨機化直至方案定義之IDFS事件(包括第二原發性非乳癌) (至多總體12年)]

- 無疾病存活(DFS)持續時間(包括第二原發性非乳癌或對側或同側導管原位癌為事件)，如使用放射學、組織學檢查或實驗室發現所評定[時段：隨機化直至方案定義之DFS事件(包括第二原發性非乳癌或對側或同側導管原位癌) (至多總體12年)]

- 總體存活(OS) [時段：隨機化直至由於任何原因所引起之死亡(至多總體12年)]

- 無復發間隔(RFI)，如使用放射學、組織學檢查或實驗室發現所評定[時段：隨機化直至局部、區域性或遠處乳癌復發(至多總體12年)]

- 無遠處復發間隔(DRFI)，如使用放射學、組織學檢查或實驗室發現所評定[時段：隨機化直至遠處乳癌復發(至多總體12年)]

- 具有不良事件之參與者之百分比[時段：基線至多12年]

- 左心室射血分數(LVEF)自基線之無症狀或輕度症狀(NYHA II類)下降至少10點且至低於50%之參與者之百分比[時段：基線至多12年(每12週評定一次，至多前12個月；第18個月、第24個月、第30個月、第36個月、第48個月、第60個月且此後每12個月評定一次，至多總體12年)]
- 研究過程中之LVEF量測[時段：基線至多12年(每12週評定一次，至多前12個月；第18個月、第24個月、第30個月、第36個月、第48個月、第60個月且此後每12個月評定一次，至多總體12年)]
- 歐洲癌症研究及治療組織生活質量問卷-核心30 (EORTC QLQ-C30)評分[時段：基線，第10週、第13週、第19週及第25週；研究藥物之最後給藥後28天(第56週)；及第18週、第24週及第36週]
- 歐洲癌症研究及治療組織乳癌模組生活質量(EORTC QLQ BR23)功能性量表評分[時段：基線，第10週、第13週、第19週及第25週；研究藥物之最後給藥後28天(第56週)；及第18週、第24週及第36週]
- 歐洲生活質量-5維度(EQ-5D)問卷評分[時段：基線，第10週、第13週、第19週及第25週；研究藥物之最後給藥後28天(第56週)；及第18週、第24週及第36週。]

調配物、包裝及處理

【0240】 將PERJETA®提供作為單次使用調配物，其含有在20 mM L-組胺酸(pH 6.0)、120 mM蔗糖及0.02%聚山梨醇酯-20中調配之30 mg/mL培妥珠單抗。各20-cc小瓶含有約420 mg培妥珠單抗(14.0 mL/小瓶)。對於進一步細節，參考PERJETA®之PERJETA® IB或當地處方資訊。

PERJETA®之標記

【0241】 將根據各國之監管要求以及根據國際協調會議(ICH)良好臨床實踐來標記PERJETA[®]。研究贊助者將向所有僅用於調查性使用之研究地點提供PERJETA[®]。

PERJETA[®]之儲存

【0242】 PERJETA[®]之小瓶在範圍為2°C-8°C (36°F-46°F)之溫度下運輸，且必須一收到就立即放置在冷藏機(相同溫度範圍)內，以確保最佳保留物理及生物化學完整性，且應保持冷藏直至即將使用前。必須維持(根據當地藥學實踐)關於冷藏機之溫度日誌，以確保適當的儲存條件。若在運輸或儲存期間發現與允許的2°C-8°C的溫度偏差，則聯繫贊助者以確定該藥品是否仍然適於使用。

【0243】 不可搖動PERJETA[®]小瓶。應將所有小瓶儲存在外箱內，且避光。不得超過IMP套件標籤上提供的使用日期資訊使用藥物。

PERJETA[®]之製備

【0244】 因為PERJETA[®]調配物不含防腐劑，所以僅可將小瓶密封穿刺一次。任何剩餘的溶液皆應丟棄。

【0245】 應將指示體積的PERJETA[®]溶液自小瓶中取出，且添加至250-cc 0.9%氯化鈉注射液之IV袋中。應輕輕倒置該袋以混合溶液，但不應劇烈搖動。在投與之前，應視覺檢查該溶液之顆粒及變色。該袋內之整個體積應作為連續IV輸注投與。投與管中所含有之體積應使用0.9%注射用氯化鈉注射液完全注滿。

【0246】 可將含有0.9%氯化鈉注射液之聚氯乙烯(PVC)或非PVC聚氯乙烯袋中稀釋的用於輸注之PERJETA[®]溶液在2°C-8°C (36°F-46°F)下儲存，持續至多24小時後方使用。已經顯示經稀釋PERJETA[®]在室溫(2°C-

25°C)下穩定至多24小時。然而，因為經稀釋PERJETA®)不含防腐劑，所以無菌稀釋溶液應冷藏(2°C-8°C)儲存不多於24小時。

【0247】 速率調控裝置可用於所有研究藥品輸注。當研究藥品IV袋為空的時，可向IV袋中添加50 mL 0.9%氯化鈉注射液，或可以懸掛額外袋，且可繼續輸注，以便體積等於管之體積，以確保研究藥品之完全輸送。

【0248】 若發生研究藥品輸注液之外滲，則應採取以下步驟：
中止輸注。

【0249】 根據非腐蝕劑外滲之機構性指導方針來處理外滲。

【0250】 若剩餘顯著體積的研究藥物輸注液，則在相同肢體較接近部位或在另一側重新開始輸注。

HERCEPTIN®之調配物

【0251】 用於本研究中之HERCEPTIN®(凍乾調配物)將作為冷凍乾燥調配物由贊助者供應。將所有HERCEPTIN®供應用於腸胃外IV投與；本在研究中不容許皮下的HERCEPTIN®。將HERCEPTIN®在組胺酸、海藻糖及聚山梨醇酯20中調配。用於本研究中之HERCEPTIN®將由贊助者供應在含有冷凍乾燥製劑的小瓶中，以進行腸胃外投與。對於IV投與，將各小瓶之HERCEPTIN®根據小瓶大小用無菌注射用水(SWFI)如下復原：

【0252】 將HERCEPTIN® 440-mg小瓶與20.0 mL SWFI(未提供)混合，

【0253】 將HERCEPTIN® 150-mg小瓶與7.2 mL SWFI(未提供)混合，

【0254】 不允許使用其他復原溶劑。復原溶液含有21 mg/mL曲妥

珠單抗，且將添加至250 mL 0.9%氯化鈉注射液中，以向患者投與。沒有HERCEPTIN®調配物含有防腐劑。該產品不意欲在復原及稀釋後儲存，除非這在無菌條件下發生。因此，一旦配製輸注液，其僅用於單次使用，且應立即投與。劑量必須在復原後8小時內輸注，除非無菌製備且在2°C-8°C下儲存(最大冷藏儲存時間為24小時)。經提供用於本研究之各HERCEPTIN®小瓶欲僅用作單劑量小瓶。各小瓶不應用於多於一次的賀癌平投與，且不應一次用於多於1名患者。不可冷凍已經復原之賀癌平。

HERCEPTIN®之標記

【0255】 將根據各國之監管要求以及根據ICH良好臨床實踐來標記HERCEPTIN®。研究贊助者將向所有僅用於調查性使用之研究地點提供HERCEPTIN®。

HERCEPTIN®之儲存

【0256】 將HERCEPTIN®之小瓶用冷包裝在範圍為2°C至8°C (36°F至46°F)之溫度下運輸，且必須一收到就立即放置在冷藏機(相同溫度範圍)內，以確保最佳保留物理及生物化學完整性。必須維持(根據當地藥學實踐)關於冷藏機之溫度日誌，以確保適當的儲存條件。不得超過小瓶上戳印之使用日期使用。不可冷凍。

【0257】 HERCEPTIN®可能對剪切誘導之應力(例如，攪拌或自注射器快速排出)敏感。不可搖動。對HERCEPTIN®溶液之劇烈操縱導致蛋白質聚集，且可能產生混濁溶液。在復原過程中應小心操縱HERCEPTIN®。在復原或搖動HERCEPTIN®過程中引起過度起泡可能導致可自小瓶中取出的HERCEPTIN®之量出現問題。

HERCEPTIN®之製備

【0258】 應在製備研究藥品時使用適當的無菌技術。將各小瓶之HERCEPTIN®如上所述用SWFI重構。在復原過程中應小心操縱HERCEPTIN®。在復原或搖動HERCEPTIN®過程中引起過度起泡可能導致可自小瓶中取出的HERCEPTIN®之量出現問題。

【0259】 必須遵循以下說明：

1. 使用無菌注射器，將無菌注射用水緩慢注射在含有凍乾HERCEPTIN®之小瓶中，將流引導入凍乾餅中。

2. 輕輕使小瓶打旋以幫助復原。不可搖動！

【0260】 產品在復原時之輕微起泡不罕見。使小瓶不受干擾靜置約5分鐘。經復原HERCEPTIN®產生無色至淺黃色透明溶液，且應基本上不含可見的顆粒。

【0261】 不可冷藏或冷凍已經復原之HERCEPTIN®。

藥品製備：稀釋

【0262】 將經復原溶液添加至含有250 mL 0.9%氯化鈉注射液(美國藥典)之輸注袋中。一旦製備輸注液，應將其立即投與。若無菌稀釋，則可自復原儲存最多24小時(不可在30°C以上儲存)。

結果

【0263】 該研究滿足其主要終點，且顯示相較於單獨HERCEPTIN®及化療，用PERJETA®-HERCEPTIN®組合進行之輔助(手術後)治療顯著降低患有HER2陽性eBC之人之侵襲性疾病復發或死亡(無侵襲性疾病存活；iDFS)之風險。下文論述之7 A及B、8 A-C、9 A-C中所呈現之結果代表研究之iDFS之主要分析之結果(基於電子病例報告表「eCRF」上收集之資料)。

主要終點：

【0264】 如圖7A中所示，iDFS之危險比(HR)為0.81；[95% CI 0.66-1.00；p = 0.0446]代表相較於HERCEPTIN®對照臂，PERJETA®-HERCEPTIN®臂之患者之侵襲性乳癌復發風險或死亡之風險降低19%。亦參見圖7B中所示之卡本－麥爾曲線。

【0265】 三年iDFS之對應估計值為：

PERJETA®、HERCEPTIN®及化療臂= 94.06%

安慰劑、HERCEPTIN®及化療(對照)臂= 93.24%

功效

【0266】 該研究滿足其具有無侵襲性疾病存活(iDFS)之統計學顯著改善之主要研究終點，危險比為0.81 (95% CI，0.66至1.00；P=0.0446)，有利於培妥珠單抗群組。中值隨訪45.4個月後，在隨機化至培妥珠單抗群組之患者中報告171例(7.1%)iDFS事件，且在隨機化至對照群組之患者中報告210例(8.7%)事件。培妥珠單抗群組中3年時iDFS之估計值為94.1%，且安慰劑群組中為93.2%。在培妥珠單抗及對照群組中，分別在112例(4.7%)及139例(5.8%)患者中發生作為第一iDFS事件之遠處復發，而局部復發患者之數目分別為16例(1.1%)及34例(1.4%)。在帕托珠單抗及對照群組中，分別在1.9%及1.8%患者中發生作為第一iDFS事件之中樞神經系統(CNS)轉移。第一遠處復發之內臟或CNS部位比骨更常見。

【0267】 在次要分析中，亦將第二次原發性非乳癌事件視為iDFS事件。事件數目分別在培妥珠單抗及對照群組中增至189及230，導致統計學顯著危險比為0.82 (95% CI，0.68至0.99；P=0.043)。

【0268】 PERJETA®-HERCEPTIN®組合之心臟及總體安全性特性

與先前PERJETA®研究一致，且未鑒定新的安全性訊息。

【0269】 儘管在各種子組患者中皆均勻觀察到包括培妥珠單抗在治療方案中之積極作用，但是iDFS之子組分析顯示治療作用在淋巴結陽性(圖8A及圖8B)及激素受體(HR)陰性患者(圖9A及圖9B)中最為顯著。如圖8A中所示，在患有淋巴結陽性疾病之患者中，培妥珠單抗群組中有139例(9.2%) IDFS事件且安慰劑群組中有181例(12.1%) iDFS事件。培妥珠單抗群組中3年IDFS百分比為92.0%，且安慰劑群組中為90.2%。危險比為0.77 (95% CI 0.62-0.96；P=0.0188)。卡本－麥爾圖之曲線開始在隨機化後2年分離(圖8B)。相反，患有淋巴結陰性疾病之患者顯示IDFS事件之數目非常低(在培妥珠單抗群組之情況下為32例[3.6%]，且在安慰劑群組之情況下為29例[3.2%])，且未偵測到治療作用(危險比1.13 (95% CI 0.68-1.86；P=0.6436) (圖8C)。

【0270】 在患有激素受體陰性腫瘤之患者中，培妥珠單抗群組中有71例(8.2%)IDFS事件，在安慰劑群組中有91例(10.6%)，導致危險比為0.76 (0.56-1.04；P=0.0847)。培妥珠單抗群組中3年IDFS百分比為92.8%，且安慰劑群組中為91.2% (圖9A及圖9B)。在患有激素受體陽性腫瘤之患者中，事件數目非常低(在培妥珠單抗群組中為100例[6.5%]，且在安慰劑群組中為119例[7.7%])，導致危險比為0.86 (0.66-1.13) (P=0.2771)。培妥珠單抗群組中3年IDFS百分比為94.8%，且安慰劑群組中為94.4% (圖9C)。

【0271】 在此主要終點分析時，執行總體存活之第一中期分析，培妥珠單抗臂中有80例死亡，且安慰劑臂中有89例死亡。在此早期時間點時沒有顯著治療作用(危險比0.89；95% CI 0.66-1.21；P=0.4673)。

【0272】 圖10及下表3及表4呈現APHINITY研究之主要iDFS終點之預先指定敏感性分析之結果，其基於由交互式網絡/語音反應系統「IxRS」收集之分層因子資料。

表3 APHINITY臨床研究之功效結果

	PERJETA + 曲妥珠單抗+化療 N=2400	安慰劑+ 曲妥珠單抗+化療 N=2404
無侵襲性疾病存活(IDFS) 具有事件之患者之數目(%) HR [95% CI] ¹ p值(對數秩檢驗，分層 ¹) 3年無事件比率 ² ， % [95% CI]	171例(7.1%) 0.82 [0.67， 1.00] 0.047 94.1 [93.1， 95.0]	210例(8.7%) 0.82 [0.67， 1.00] 0.047 93.2 [92.2， 94.3]
包括第二原發性非乳癌之IDFS 具有事件之患者之數目(%) HR [95% CI] ¹ 3年無事件比率 ² ， % [95% CI]	189例(7.9%) 0.83 [0.68， 1.00] 93.5 [92.5， 94.5]	230例(9.6%) 0.83 [0.68， 1.00] 92.5 [91.4， 93.6]
無疾病存活(DFS) 具有事件之患者之數目(%) HR [95% CI] ¹ 3年無事件比率 ² ， % [95% CI]	192例(8.0%) 0.82 [0.68， 0.99] 93.4 [92.4， 94.4]	236例(9.8%) 0.82 [0.68， 0.99] 92.3 [91.2， 93.4]
總體存活(OS) ³ 具有事件之患者之數目(%) HR [95% CI] ¹ 3年無事件比率 ² ， % [95% CI]	80例(3.3%) 0.89 [0.66， 1.21] 97.7 [97.0， 98.3]	89例(3.7%) 0.89 [0.66， 1.21] 97.7 [97.1， 98.3]

HR=危險比，CI=信賴區間

¹藉由結節狀態、方案版本、中央激素受體狀態及輔助化療方案分層之所有分析。根據IDFS之隨機化資料來定義分層因子。

²來源於卡本－麥爾估計值之3年無事件比率

³第一中期分析之資料

表4 APHINITY臨床研究¹之基線疾病特徵及輔助化療之功效結果

群體	事件數目/總N (%)		3年時之IDFS (% , 95% CI)		非分層HR (95% CI)
	PERJETA +曲妥珠單 抗+化療	安慰劑+ 曲妥珠單抗 +化療	PERJETA +曲妥珠單 抗+化療	安慰劑+ 曲妥珠單抗 +化療	
激素受體狀態					
陰性	71/864 (8.2%)	91/858 (10.6%)	92.8 (90.8 , 94.3)	91.2 (89.0, 92.9)	0.76 (0.56 , 1.04)
陽性	100/1536 (6.5%)	119/1546 (7.7%)	94.8 (93.5 , 95.8)	94.4 (93.1 , 95.4)	0.86 (0.66 , 1.13)
結節狀態					
陰性	32/897 (3.6%)	29/902 (3.2%)	97.5 (96.3 , 98.4)	98.4 (97.3 , 99.0)	1.13 (0.68 , 1.86)
陽性	139/1503 (9.2%)	181/1502 (12.1%)	92.0 (90.5 , 93.3)	90.2 (88.5 , 91.6)	0.77 (0.62 , 0.96)
輔助化療方案					
蒽環	139/1865 (7.4%)	171/1877 (9.1%)	93.8 (92.6 , 94.8)	93.0 (91.8 , 94.1)	0.82 (0.66 , 1.03)
非蒽環	32/535 (6.0%)	39/527 (7.4%)	94.9 (92.6 , 96.6)	94.0 (91.5 , 95.8)	0.82 (0.51 , 1.31)

¹沒有調整多個比較之情況下之探究性分析，因此結果被認為是描述性的。

安全性

【0273】 在患有激素受體陰性腫瘤之患者中，培妥珠單抗臂中有71例(8.2%)IDFS事件，在安慰劑臂中有91例(10.6%)，導致危險比為0.76 (0.56-1.04；P=0.0847)。培妥珠單抗臂中3年IDFS百分比為92.8%，且安慰劑臂中為91.2%。在患有激素受體陽性腫瘤之患者中，事件數目非常低

(在培妥珠單抗臂中為100例[6.5%]，且在安慰劑臂中為119例[7.7%])，導致危險比為0.86 (0.66-1.13) ($P=0.2771$)。培妥珠單抗臂中3年IDFS百分比為94.8%，且安慰劑臂中為94.4%。

【0274】 在此主要終點分析時，執行總體存活之第一中期分析，培妥珠單抗臂中有80例死亡，且安慰劑臂中有89例死亡。在此早期時間點時沒有顯著治療作用(危險比0.89；95% CI 0.66-1.21； $P=0.4673$)。

心臟安全性

【0275】 將接受至少一種劑量之研究治療(化療或靶向治療)之患者納入實際接受之治療患者之安全性分析中。接受培妥珠單抗以進行輔助治療之患者處於培妥珠單抗安全性分析群體群組中。接受研究藥物但未接受培妥珠單抗之患者處於對照安全性分析群體群組中。

【0276】 主要心臟終點為重度充血性心臟衰竭(CHF)，其定義為：心臟衰竭NYHA III或IV類，且LVEF自基線下降至少10 EF點且至低於50%或心臟死亡。預先藉由APHINITY心臟諮詢委員會(CAB)定義心臟死亡。

【0277】 次要心臟終點定義為由MUGA掃描或ECHO進行之LVEF之無症狀或輕度症狀(NYHA II類)顯著下降，其在約3週內藉由第二LVEF評定來確認，亦顯示如由APHINITY CAB所確認之顯著下降OR。

論述

【0278】 APHINITY研究為一項大的充分有能力之安慰劑對照III期臨床研究。治療作用在整個所有子組中皆為均勻的；然而，在分析之此早期時間點時，在由於淋巴結侵犯或陰性激素受體狀態而引起復發之風險較高的患者中出現最佳可偵測性。以此組合給予一年之培妥珠單抗之安全性

特性為有利的，且相較於轉移性或新輔助環境中報告之安全性，未觀察到新的安全性訊息。

【0279】 患者益處之評估總是必須將作用大小與副作用之潛在風險相關聯。 ≥ 3 級之腹瀉在添加培妥珠單抗之情況下在超過6.2%中發生，且可能無法用抗腹瀉藥物來充分治療，並且因此導致治療中止。然而，相較於安慰劑，在培妥珠單抗之情況下之總體治療中止率僅高2.9%。最重要的是，儘管患者數目較大，但是不可偵測到關於心臟毒性之統計差異。假設培妥珠單抗之心臟毒性類型與由曲妥珠單抗誘導之類型相當，大多數心臟事件將早已在當前分析時觀察到，且晚期心臟事件將為罕見的。培妥珠單抗之心臟安全性已經在轉移性環境之先前試驗中證明(Swain等人, *Oncologist*. 2013; 18(3):257-64)，且甚至在新輔助環境中在曲妥珠單抗及表柔比星之情況下進行同時應用(Schneeweiss等人, *Ann. Oncol.* 2013 24(9);278-84)。

【0280】 APHINITY研究發現之重要性超出培妥珠單抗作為輔助治療之應用。此輔助研究亦被認為是新輔助研究中對於長期結果所觀察到之病理學完全反應(pCR)代理(surrogacy)之概念驗證。NeoSphere研究報告，在相同治療但添加培妥珠單抗之後，在多烯紫杉醇及曲妥珠單抗治療12週後，pCR率自29.0%增加至45.8% (Gianni等人, *Lancet Oncol.* 2012 13(1):25-32)。對應的5年無進展存活率在無培妥珠單抗之情況下為81% (95% CI 71%-87%)且在培妥珠單抗之情況下為86% (95% CI 77%-91%)；但是該試驗沒有足夠能力來顯示統計學顯著差異。考慮到包括紫杉烷及蒽環(或卡鉑)之較強化療，在APHINITY研究中觀察到之作用大小良好對應於達到pCR時報告之新輔助作用。

【0281】 最後，APHINITY試驗證明，培妥珠單抗在添加至化療及曲妥珠單抗中時顯著改善患有可手術HER2陽性乳癌之患者之IDFS，且未鑒定新的安全性訊息。儘管將需要進一步探究進一步態樣，諸如治療之功效或較長或較短持續時間，但是此試驗代表HER2陽性EBC患者之治療之陸標。

【0282】 雖然本文已顯示並描述本發明之某些實施例，但熟習此項技術者應理解此類實施例僅作為實例提供。在不脫離本發明之情況下，熟習此項技術者現可作出諸多變更、改變及代替。應理解，對於本文描述之本發明實施例的各種替代實施例可在實踐本發明時採用。意欲使隨附申請專利範圍界定本發明之範疇且藉此涵蓋此等申請專利範圍及其等效物之範疇內的方法及結構。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司(GENENTECH, INC.)
瑞士商赫孚孟拉羅股份公司(F. HOFFMANN-LA ROCHE AG)

<120> HER2陽性乳癌之輔助治療

<130> P34141-TW

<140>
<141>

<150> 62/486,876
<151> 2017-04-18

<150> 62/469,317
<151> 2017-03-09

<150> 62/466,239
<151> 2017-03-02

<160> 22

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1
<211> 195
<212> PRT
<213> 智人

<400> 1
Thr Gln Val Cys Thr Gly Thr Asp Met Lys Leu Arg Leu Pro Ala Ser
1 5 10 15

Pro Glu Thr His Leu Asp Met Leu Arg His Leu Tyr Gln Gly Cys Gln
20 25 30

Val Val Gln Gly Asn Leu Glu Leu Thr Tyr Leu Pro Thr Asn Ala Ser
35 40 45

Leu Ser Phe Leu Gln Asp Ile Gln Glu Val Gln Gly Tyr Val Leu Ile
50 55 60

Ala His Asn Gln Val Arg Gln Val Pro Leu Gln Arg Leu Arg Ile Val
65 70 75 80

Arg Gly Thr Gln Leu Phe Glu Asp Asn Tyr Ala Leu Ala Val Leu Asp
85 90 95

Asn Gly Asp Pro Leu Asn Asn Thr Thr Pro Val Thr Gly Ala Ser Pro
100 105 110

Gly Gly Leu Arg Glu Leu Gln Leu Arg Ser Leu Thr Glu Ile Leu Lys
115 120 125

Gly Gly Val Leu Ile Gln Arg Asn Pro Gln Leu Cys Tyr Gln Asp Thr
130 135 140

Ile Leu Trp Lys Asp Ile Phe His Lys Asn Asn Gln Leu Ala Leu Thr
145 150 155 160

Leu Ile Asp Thr Asn Arg Ser Arg Ala Cys His Pro Cys Ser Pro Met
165 170 175

Cys Lys Gly Ser Arg Cys Trp Gly Glu Ser Ser Glu Asp Cys Gln Ser
180 185 190

Leu Thr Arg
195

<210> 2
<211> 124
<212> PRT
<213> 智人

<400> 2
Thr Val Cys Ala Gly Gly Cys Ala Arg Cys Lys Gly Pro Leu Pro Thr
1 5 10 15

Asp Cys Cys His Glu Gln Cys Ala Ala Gly Cys Thr Gly Pro Lys His
20 25 30

Ser Asp Cys Leu Ala Cys Leu His Phe Asn His Ser Gly Ile Cys Glu
35 40 45

Leu His Cys Pro Ala Leu Val Thr Tyr Asn Thr Asp Thr Phe Glu Ser
50 55 60

Met Pro Asn Pro Glu Gly Arg Tyr Thr Phe Gly Ala Ser Cys Val Thr
65 70 75 80

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

Val Cys Pro Leu His Asn Gln Glu Val Thr Ala Glu Asp Gly Thr Gln
100 105 110

Arg Cys Glu Lys Cys Ser Lys Pro Cys Ala Arg Val
115 120

<210> 3
<211> 169
<212> PRT
<213> 智人

<400> 3
Cys Tyr Gly Leu Gly Met Glu His Leu Arg Glu Val Arg Ala Val Thr
1 5 10 15

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

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

Ala Pro Leu Gln Pro Glu Gln Leu Gln Val Phe Glu Thr Leu Glu Glu
50 55 60

Ile Thr Gly Tyr Leu Tyr Ile Ser Ala Trp Pro Asp Ser Leu Pro Asp
65 70 75 80

Leu Ser Val Phe Gln Asn Leu Gln Val Ile Arg Gly Arg Ile Leu His
85 90 95

Asn Gly Ala Tyr Ser Leu Thr Leu Gln Gly Leu Gly Ile Ser Trp Leu
100 105 110

Gly Leu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Gly Ser Gly Leu Ala Leu Ile His
115 120 125

His Asn Thr His Leu Cys Phe Val His Thr Val Pro Trp Asp Gln Leu
130 135 140

Phe Arg Asn Pro His Gln Ala Leu Leu His Thr Ala Asn Arg Pro Glu
145 150 155 160

Asp Glu Cys Val Gly Glu Gly Leu Ala
165

<210> 4
<211> 142
<212> PRT

<213> 智人

<400> 4
Cys His Gln Leu Cys Ala Arg Gly His Cys Trp Gly Pro Gly Pro Thr
1 5 10 15

Gln Cys Val Asn Cys Ser Gln Phe Leu Arg Gly Gln Glu Cys Val Glu
20 25 30

Glu Cys Arg Val Leu Gln Gly Leu Pro Arg Glu Tyr Val Asn Ala Arg
35 40 45

His Cys Leu Pro Cys His Pro Glu Cys Gln Pro Gln Asn Gly Ser Val
50 55 60

Thr Cys Phe Gly Pro Glu Ala Asp Gln Cys Val Ala Cys Ala His Tyr
65 70 75 80

Lys Asp Pro Pro Phe Cys Val Ala Arg Cys Pro Ser Gly Val Lys Pro
85 90 95

Asp Leu Ser Tyr Met Pro Ile Trp Lys Phe Pro Asp Glu Glu Gly Ala
100 105 110

Cys Gln Pro Cys Pro Ile Asn Cys Thr His Ser Cys Val Asp Leu Asp
115 120 125

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

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 5
Asp Thr Val Met Thr Gln Ser His Lys Ile Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly

50 55 60

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

Glu Asp Leu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 6
<211> 119
<212> PRT
<213> 小家鼠

<400> 6
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Thr
1 5 10 15

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

Thr Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

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

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

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

Ala Arg Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 7
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 7
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 8
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 8
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 Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg 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 Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
 100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210>	9
<211>	107
<212>	PRT
<213>	人工序列

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 9
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

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

<210>	10
<211>	119
<212>	PRT
<213>	人工序列

 $\langle 220 \rangle$

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 10

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 Ser Tyr
20 25 30

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

Ala Val Ile Ser Gly Asp Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser 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 Gly Arg Val Gly Tyr Ser Leu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 11

<211> 214

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 11

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

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 12
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 12
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 Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg 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 Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys
210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

260

265

270

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu
305 310 315 320

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys
325 330 335

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

Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr
355 360 365

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu
370 375 380

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

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

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

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

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 13
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Thr Thr Pro Pro
85 90 95

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

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

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

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

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

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

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 14
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 14

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 Asn Ile Lys Asp Thr
20 25 30

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

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

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

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

Ser Arg Trp Gly Gly Asp Gly Phe Tyr Ala Met 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 225	Thr	His	Thr	Cys	Pro 230	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro 235	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly 240				
Pro	Ser	Val	Phe	Leu 245	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro 250	Lys	Asp	Thr	Leu	Met 255	Ile				
Ser	Arg	Thr	Pro 260	Glu	Val	Thr	Cys	Val 265	Val	Val	Asp	Val	Ser 270	His	Glu				
Asp	Pro	Glu 275	Val	Lys	Phe	Asn	Trp 280	Tyr	Val	Asp	Gly	Val 285	Glu	Val	His				
Asn 290	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg 295	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn 300	Ser	Thr	Tyr	Arg				
Val 305	Val	Ser	Val	Leu	Thr 310	Val	Leu	His	Gln	Asp 315	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys 320				
Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys 325	Val	Ser	Asn	Lys	Ala 330	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile 335	Glu				
Lys	Thr	Ile	Ser 340	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln 345	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln 350	Val	Tyr				
Thr	Leu	Pro 355	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu 360	Met	Thr	Lys	Asn 365	Gln	Val	Ser	Leu				
Thr	Cys 370	Leu	Val	Lys	Gly	Phe 375	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile 380	Ala	Val	Glu	Trp				
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

<210> 15
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

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

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

Ser Ile Gly Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys
35 40 45

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

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

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

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

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

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
130 135 140

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

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

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

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

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 16
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成多肽

<400> 16
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 Thr Asp Tyr
20 25 30

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Val Asp Arg 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 Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

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

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

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

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

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

Lys

<210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (10)..(10)
<223> Asp或Ser

<400> 17
Gly Phe Thr Phe Thr Asp Tyr Thr Met Xaa
1 5 10

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 18
Asp Val Asn Pro Asn Ser Gly Gly Ser Ile Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 19

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 19
Asn Leu Gly Pro Ser Phe Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 20
Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Ile Gly Val Ala
1 5 10

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<220>
<221> MOD_RES
<222> (5)..(5)
<223> Arg或Leu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (6)..(6)
<223> Tyr或Glu

<220>
<221> MOD_RES
<222> (7)..(7)
<223> Thr或Ser

<400> 21
Ser Ala Ser Tyr Xaa Xaa Xaa
1 5

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列之描述：合成肽

<400> 22
Gln Gln Tyr Tyr Ile Tyr Pro Tyr Thr
1 5

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種培妥珠單抗(pertuzumab)之用途，其用於製備增加HER2陽性早期乳癌患者在3年時之無侵襲性疾病存活(IDFS)且不增加心臟毒性之醫藥品，其中該患者具有癌症復發之高風險、具有基線左心室射出分率(LVEF)大於或等於($\geq$)55%，且先前未曾接受抗HER2療法，其中該醫藥品之使用方法包含：

在手術後向該患者投與培妥珠單抗、曲妥珠單抗(trastuzumab)及非基於蒽環(non-anthracycline)之化療，其中該非基於蒽環之化療包含6個週期之：每3週75 mg/m²多烯紫杉醇(docetaxel)及6倍濃度時間曲線下面積(6 times Area Under the Concentration Time Curve，AUC6)之卡鉑，其中培妥珠單抗及曲妥珠單抗各在該非基於蒽環之化療之第一週期之第1天開始靜脈投與，且投與共52週，且其中培妥珠單抗之初始劑量為840 mg，之後每3週420 mg培妥珠單抗，且曲妥珠單抗之初始劑量為8 mg/kg，之後每3週6 mg/kg曲妥珠單抗，

其中該患者自初始投與之該在3年時之IDFS增加，相較於在沒有培妥珠單抗之情況下經投與非基於蒽環之化療及曲妥珠單抗之患者；其中該心臟毒性係LVEF自基線下降 ≥ 10 點且降至低於50%，且其中該高風險患者為結節(node)陽性或激素受體陰性。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該高風險患者為結節陽性。

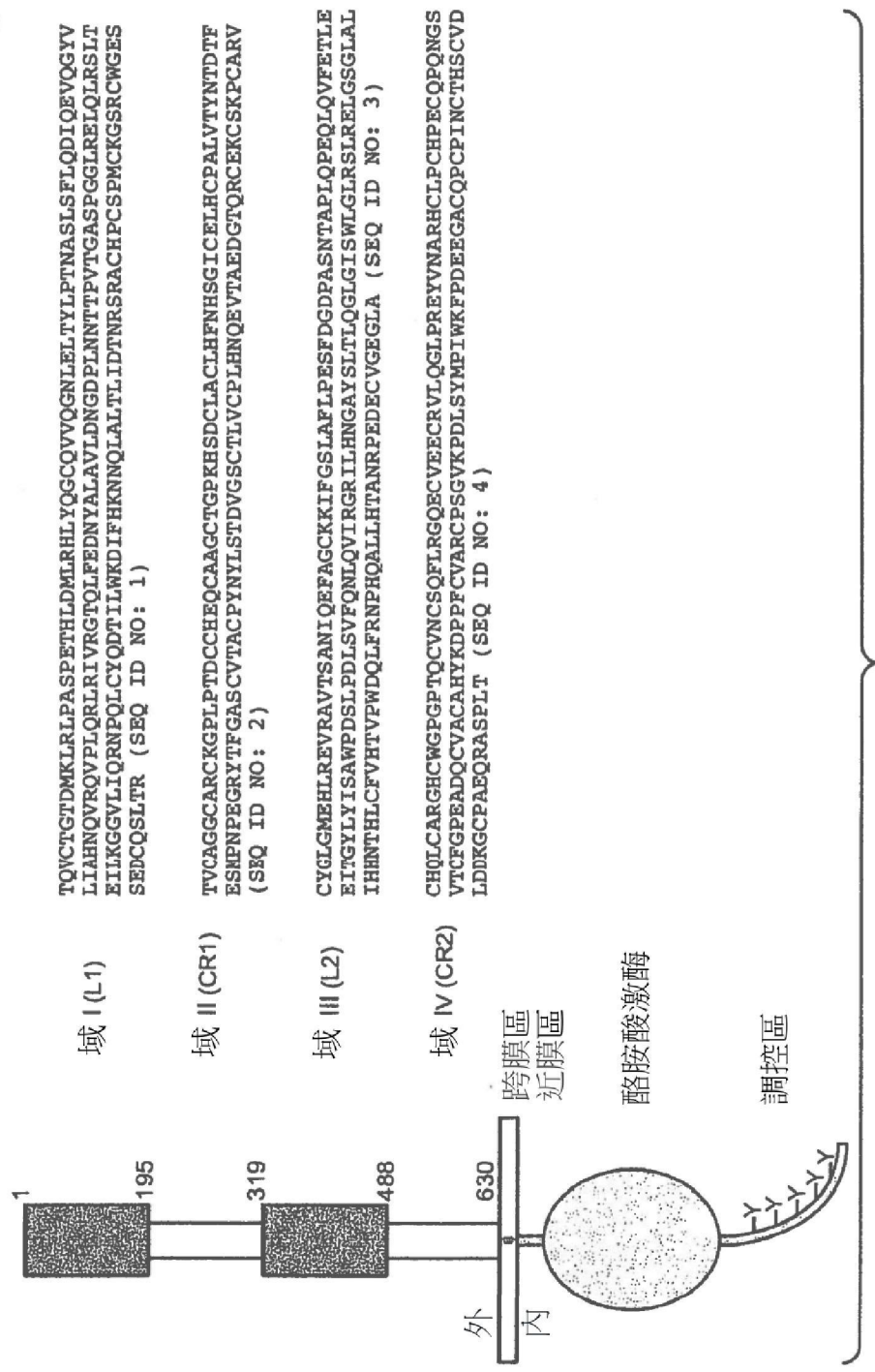
【請求項3】

如請求項1之用途，其中該高風險患者為激素受體陰性。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該高風險患者為結節陽性且激素受體陰性。

【發明圖式】



【圖 1】

可變輕

	10	20	30	40
2C4	DTVMTQSHKIMSTSVGDRVSITC	[KASQDVSIGVA]	WYQQR	P
	**	**** *	*	*
574	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	[KASQDVSIGVA]	WYQQK	P
		*	** **	
hum κI	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC	[RASQISNYLA]	WYQQK	P
	50	60	0	80
2C4	GQSPKLLIY [SASYRYT]	GVPDRFTGSGSGTDFTFTISSVQA		
	**	*	*	**
574	GKAPKLLIY [SASYRYT]	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP		
		* ****		
hum κI	GKAPKLLIY [AASSLES]	GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP		
	90	100		
2C4	EDLAVYYC [QQYIYPYT]	FGGGTKLEIK (SEQ ID NO:5)		
	*	*		
574	EDFATYYC [QQYIYPYT]	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:7)		
		*** *		
hum κI	EDFATYYC [QQYNSLPWT]	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO:9)		

【圖 2A】

可變重

	10	20	30	40
2C4	EVQLQQSGPELVKPGTSVKISCKAS	[GFTFTDYTMD]	WVKQS	
	**	** * * * *	*	*
574	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	[GFTFTDYTMD]	WVRQA	
			** * *	
hum III	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS	[GFTFSSYAMS]	WVRQA	
	50 a	60	70	80
2C4	HGKSLEWIG [DVNPNSGGSIYNQRFKG]	KASLTVDRSSRIVYM		
	*	*	*	*
574	PGKLEWVA [DVNPNSGGSIYNQRFKG]	RFTLSVDRSKNTLYL		
	*****	*****	*	*
hum III	PGKLEWVA [VISGDGGSTYYADSVKG]	RFTISRDNKNTLYL		
	abc	90	100ab	110
2C4	ELRSLTFEDTAVYYCAR [NLGPSFYFDY]	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:6)		
	***	**	**	
574	QMNSLRAEDTAVYYCAR [NLGPSFYFDY]	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:8)		

hum III	QMNSLRAEDTAVYYCAR [GRVGYSLYDY]	WGQGTTLTVSS (SEQ ID NO:10)		

【圖 2B】

培妥珠單抗輕鏈之胺基酸序列

1 10 20 30 40 50 60
DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCKASQDVSIQVAWYQOKPGKAPKLLIYSASRYRTGVPS
70 80 90 100 110 120
RFSGSGSGTDFTLTISSLPEDFATYYCQQYYIYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP
130 140 150 160 170 180
SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSDSTYSLSTLT
190 200 210
LSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 11)

【圖 3A】

培妥珠單抗重鏈之胺基酸序列

1 10 20 30 40 50 60
EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTDYTMDWVRQAPGKGLEWVADVNPNSSGGSIY
70 80 90 100 110 120
NQRFKGRFTLSVDRSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNLGPSFYFDYWGQGLTVTVSSA
130 140 150 160 170 180
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG
190 200 210 220 230 240
LYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGP
250 260 270 280 290 300
SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
310 320 330 340 350 360
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEM
370 380 390 400 410 420
TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
430 440 448
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 12)

【圖 3B】

曲妥珠單抗輕鏈

1

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVNTAVAWYQQKPGKAPK

45

46

LLIYSAFLLYSGVPSRFSGSRSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQ

90

91

HYTTPTFGGQGTKVEIX

135

136

LNNFYPRREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSITYSLSSLT

180

181

LSKADYEKKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

214

(SEQ ID NO: 13)

【圖 4A】

曲妥珠單抗重鏈

1 15 30 45
|EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTNIKDTYIHWVQRAPGKGL
46 60 75 90
EWVARIYPTNGYTRYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAED
91 105 120 135
TAVYYCSRWGDDGFYAMDYWGQGTLVTVSS↓ASTKGPSVFPLAPSS
136 150 165 180
KSTSGGTAAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSS
181 195 210 225
GLYSSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKKVEPKSCDK
226 240 255 270
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS
271 285 300 315
HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
316 330 345 360
WLNKGKEYKCKVSNKALPAPIEKTTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
361 375 390 405
MTKNQVSLTCLVKGFYPPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG
406 420 435 449
SFPLYSKLTVDKSRWQQGQNVFSCSVMHHEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO: 14)

【圖 4B】

培妥珠單抗變異體輕鏈

1

V H S D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C K A S Q D V S I G V A W Y Q Q K P G K

45

46

A P K L L I Y S A S Y R Y T G V P S R F S G S G T D F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y

90

91

C Q Q Y Y I Y P Y T F G Q G T K K V E I K R T V A A P S V F I F P P S D E Q L K S G T A S V

135

136

V C L L N N F Y P R E A K V Q W K V D N A L Q S G N S Q E S V T E Q D S K D S T Y S L S S

180

181

T L T L S K A D Y E K H K V Y A C E V T H Q G L S S P V T K S F N R G E C (SEQ ID NO: 15)

217

【圖 5A】

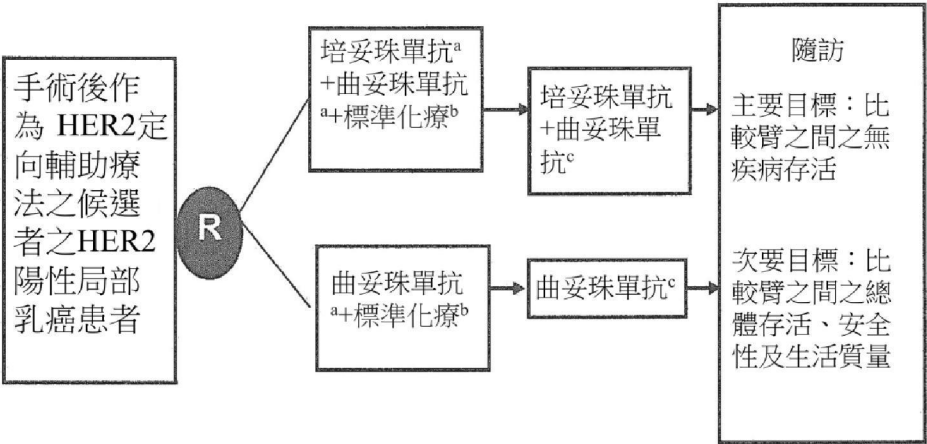
培妥珠單抗變異體重鏈

1 E V Q L V E S G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F T D Y T M D W V R Q A P G K G L 45
46 E W V A D V N P N S G G S I Y N Q R F K G R F T L S V D R S K N T L Y L Q M N S L R A E D 90
91 T A V Y Y C A R N L G P S F Y F D Y W G Q G T L V T V S S A S T K G P S V F P L A P S S K 135
136 S T S G G T A A L G C L V K D Y F P E P V T V S W N S G A L T S G V H T F P A V L Q S S G 180
181 L Y S L S S V V T V P S S S L G T Q T Y I C N V N H K P S N T K V D K K V E P K S C D K T 225
226 H T C P P C P A P E L L G G P S V F L F P P K P K D T L M I S R T P E V T C V V D V S H 270
271 E D P E V K F N W Y V D G V E V H N A K T K P R E E Q Y N S T Y R V V S V L T V L H Q D W 315
316 L N G K E Y K C K V S N K A L P A P I E K T I S K A K G Q P R E P Q V Y T L P P S R E E M 360
361 T K N Q V S L T C L V K G F Y P S D I A V E W E S N G Q P E N N Y K T T P P V L D S D G S 405
406 F F L Y S K L T V D K S R W Q Q G N V F S C S V M H E A L H N H Y T Q K S L S L S P G K 449

(SEQ ID NO: 16)

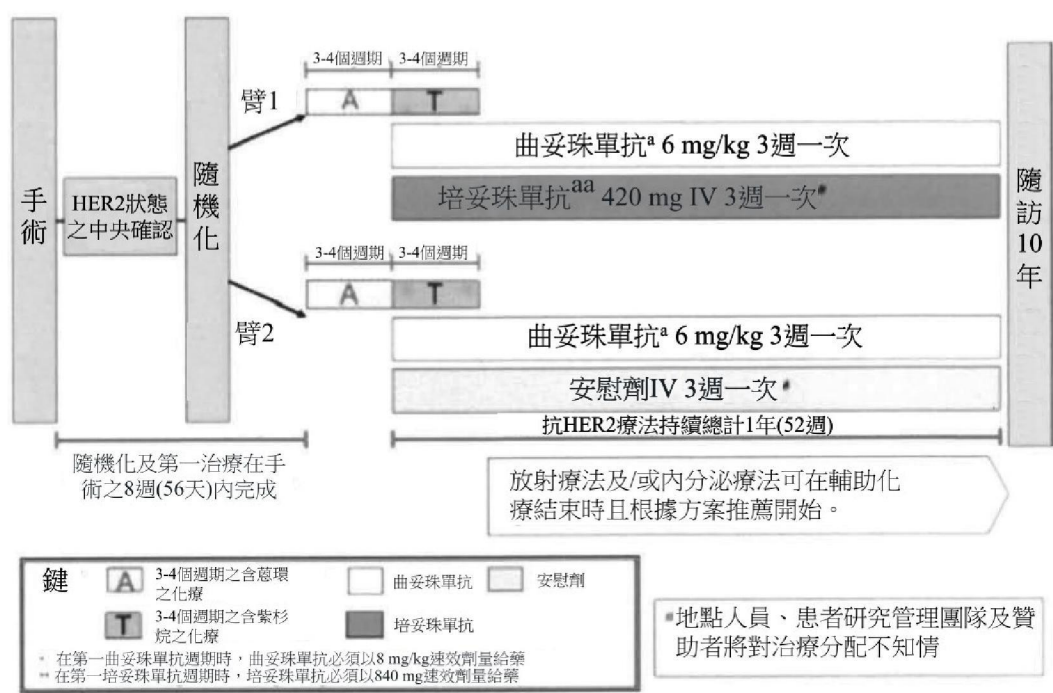
【圖 5B】

APHINITY臨床試驗之方案



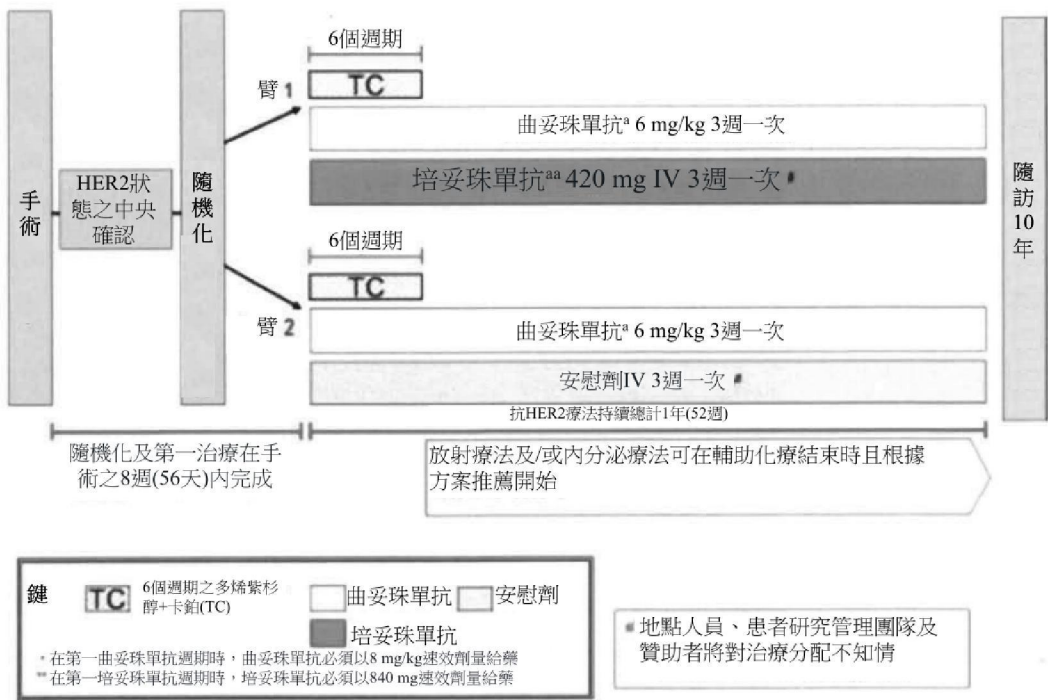
【圖 6A】

基於蔥環之化療



【圖 6B】

非基於蔥環之化療



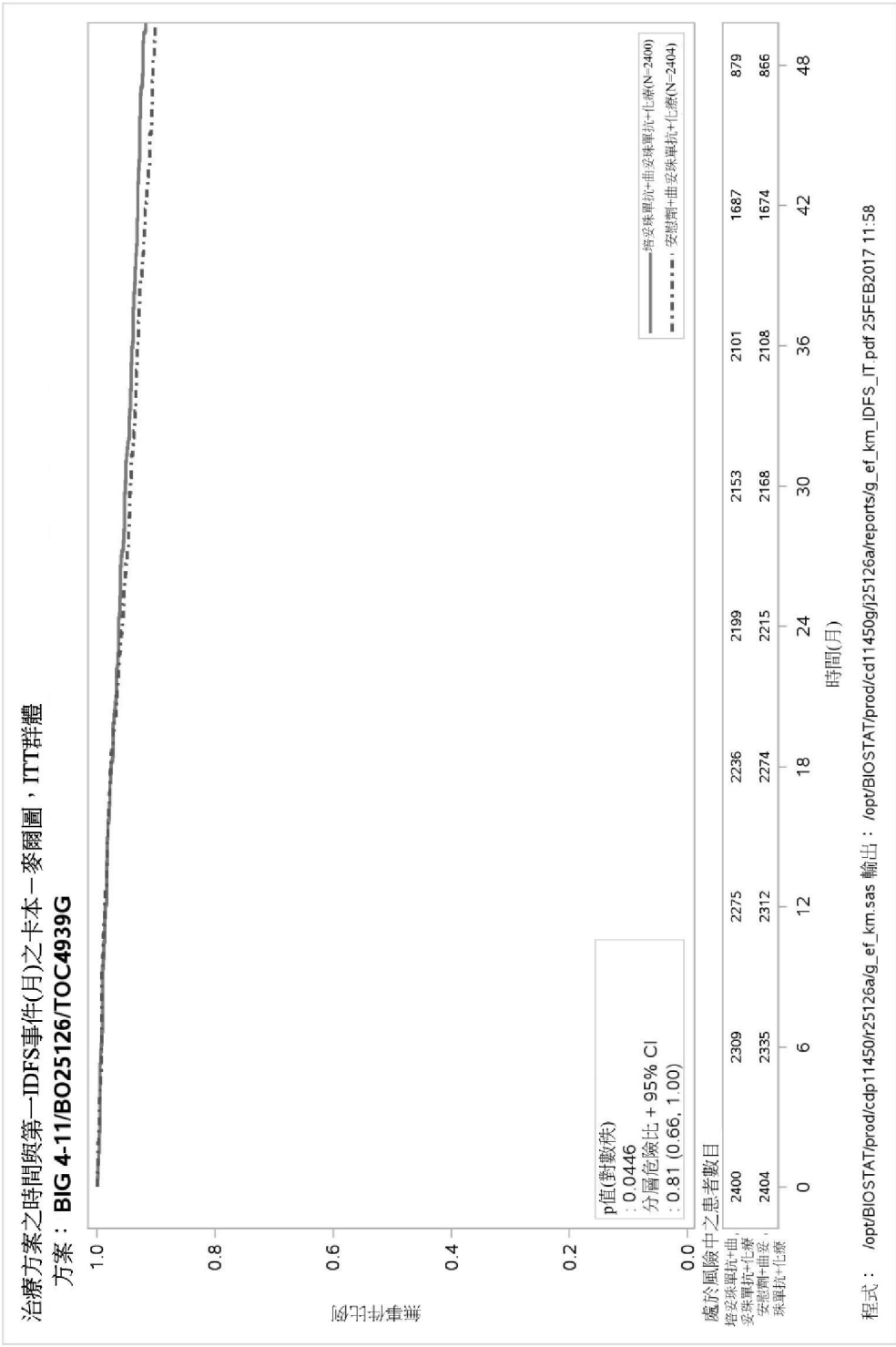
【圖 6C】

功效iDFS (ITT)

	危險比	P值	3年 iDFS		
			培妥珠單抗+ 曲妥珠單抗 n=2400	安慰劑+曲 妥珠單抗 n=2404	Δ 3年 iDFS
主要 終點 iDFS	0.81 (CI: 0.66, 1.00)	0.0446*	94.06% (CI: 93.01, 95.03)	93.24% (CI: 92.21, 94.26)	0.82%
具有事件之患者			171 事件	210 事件	

*此表中所示之p值基於自eCRF採集之分層因子資料。在基於來自IxRS系統之分層因子資料之敏感性分析(FDA分析)中，來自分層對數秩檢驗之p值為0.0471。

【圖 7A】



【圖 7B】

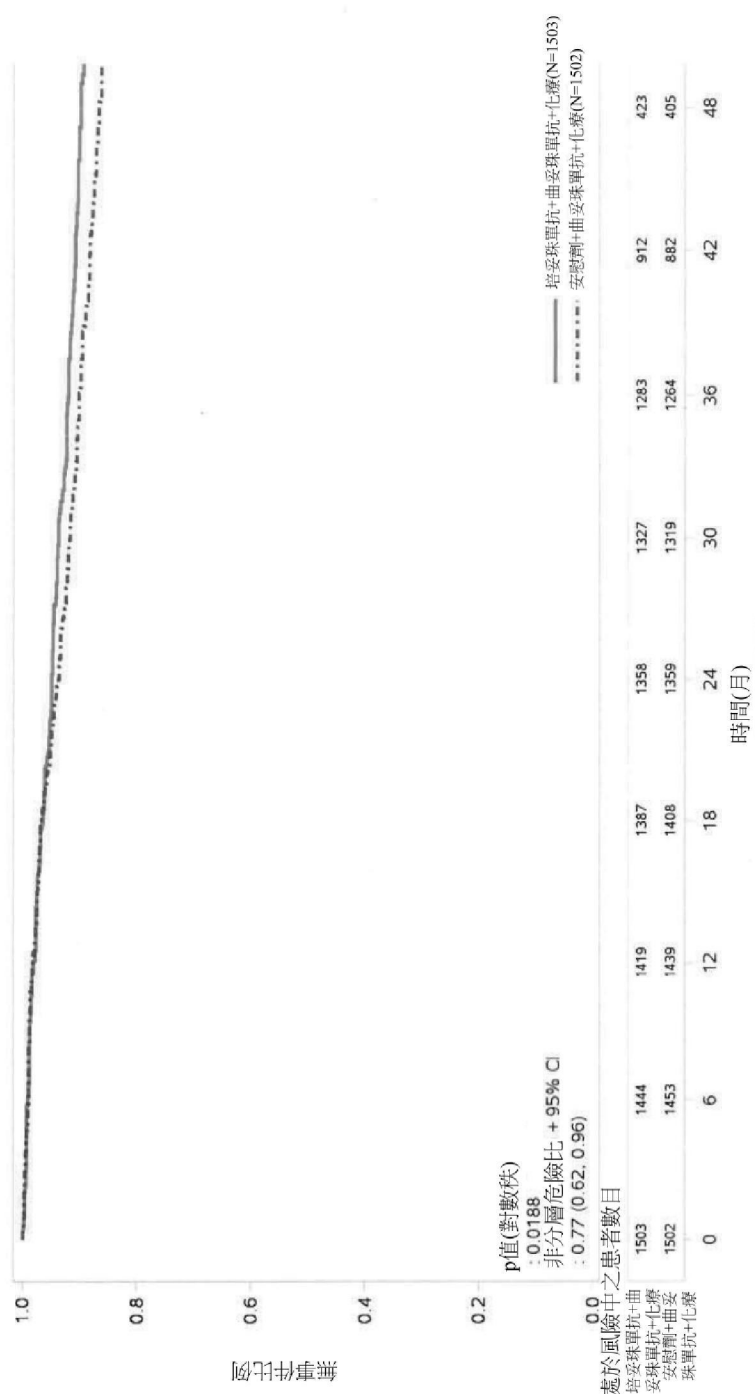
功效IDFS (結節狀態)

		3年 IDFS		
結節陽性	危險比			
具有事件	P值	培妥珠單抗+ 曲妥珠單抗 n=1503	安慰劑+曲 妥珠單抗 n=1502	Δ 3年 IDFS
		0.77 (CI: 0.62, 0.96)	90.15% (CI: 89.62, 91.69)	1.84%
		139 事件		
		181 事件		

【圖 8A】

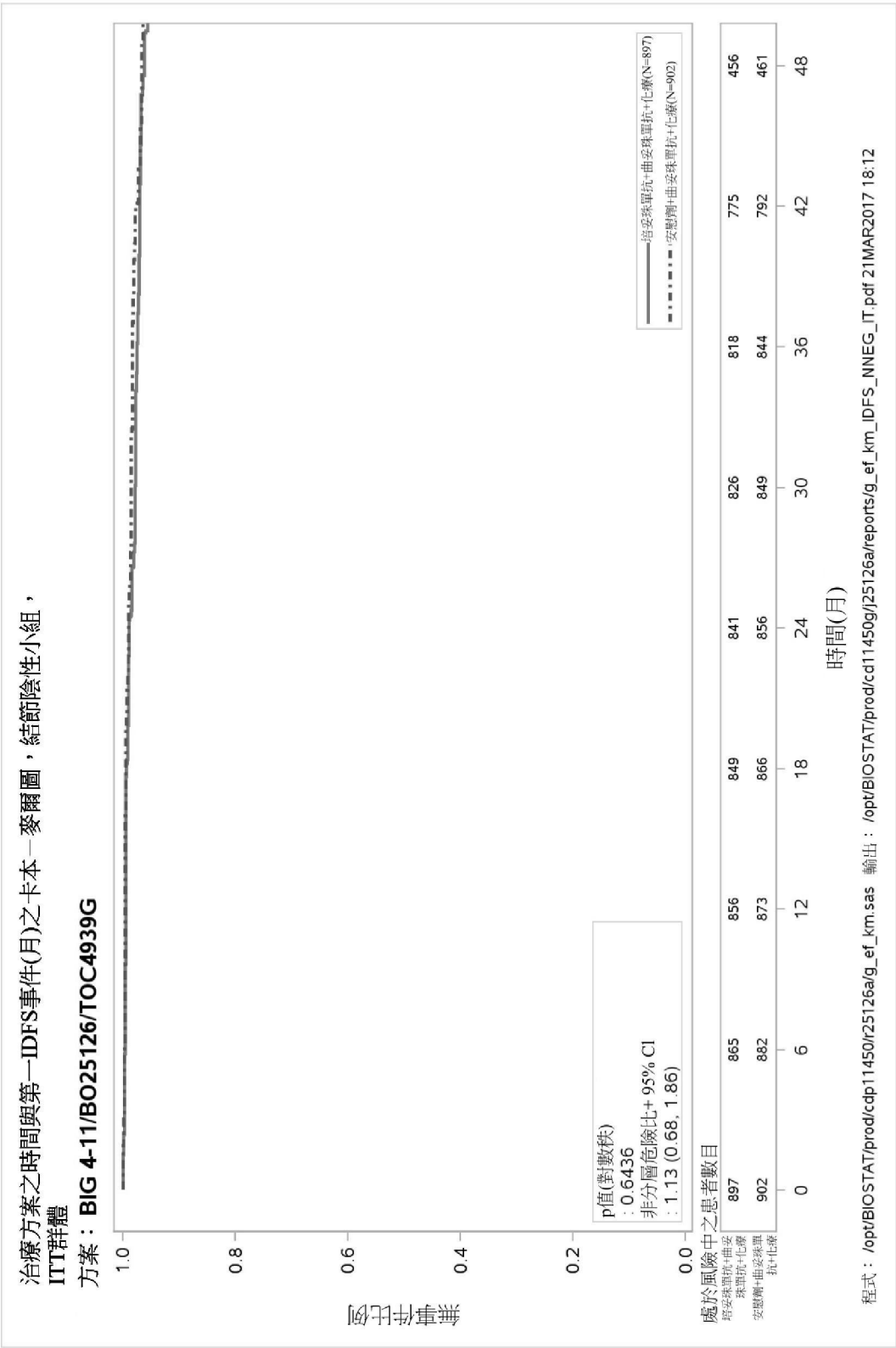
治療方案之時間與第一IDFS事件(月)之卡本-麥爾圖，結節
陽性小組，ITT群體

方案：BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



程式：/opt/BIOSTAT/prod/cdp11450r25126a/g_ef_fm.sas輸出：/opt/BIOSTAT/prod/cd11450g/j25126a/reports/g_ef_km_IDFS_NPOS_IT.pdf 21MAR2017 18:10

【圖 8B】



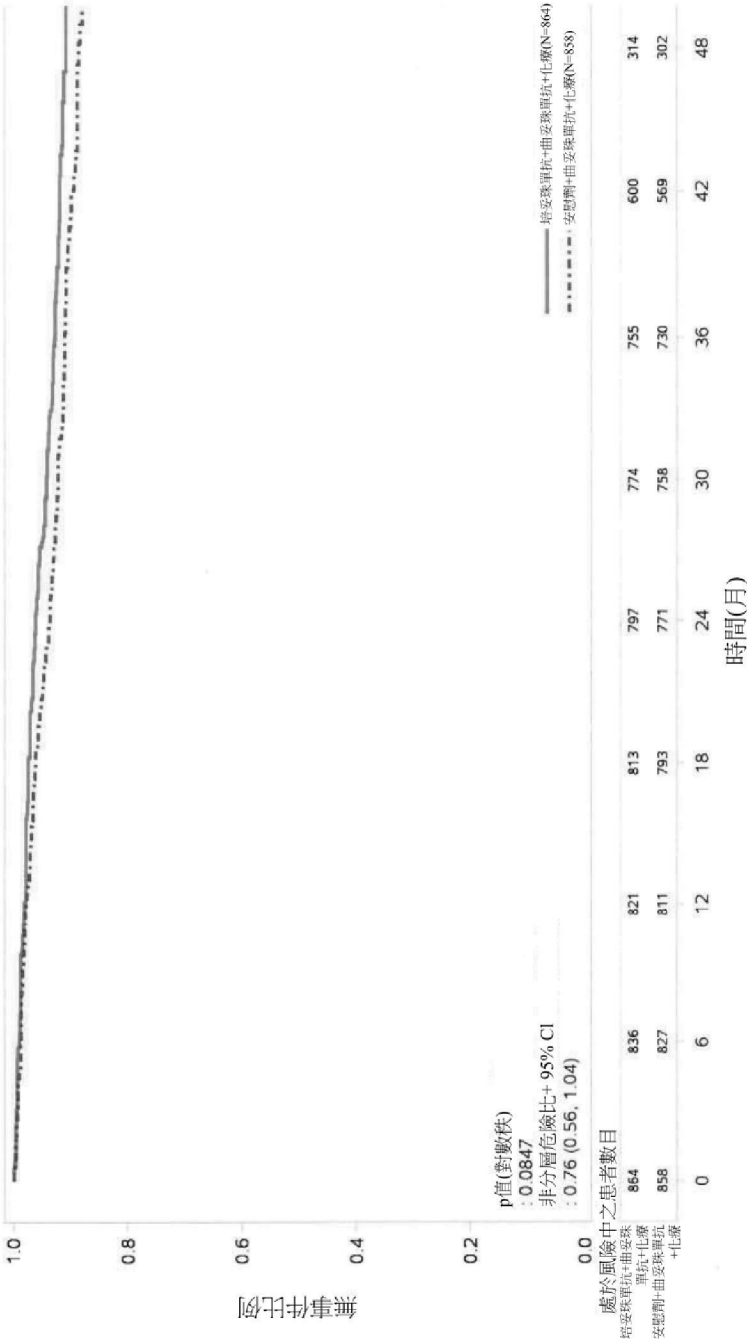
【圖 8C】

功效IDFS (HR狀態)

				3年IDFS
	危險比	P值	培妥珠單抗+曲妥珠單抗 n=864	安慰劑+曲妥珠單抗 n=858 Δ 3年IDFS
危險比陰性	0.76 (CI: 0.56, 1.04)	0.0847	92.71% (CI: 91.01, 94.53)	91.2% (CI: 89.24, 93.12) 1.51%
具有事件之患者			71事件	91事件

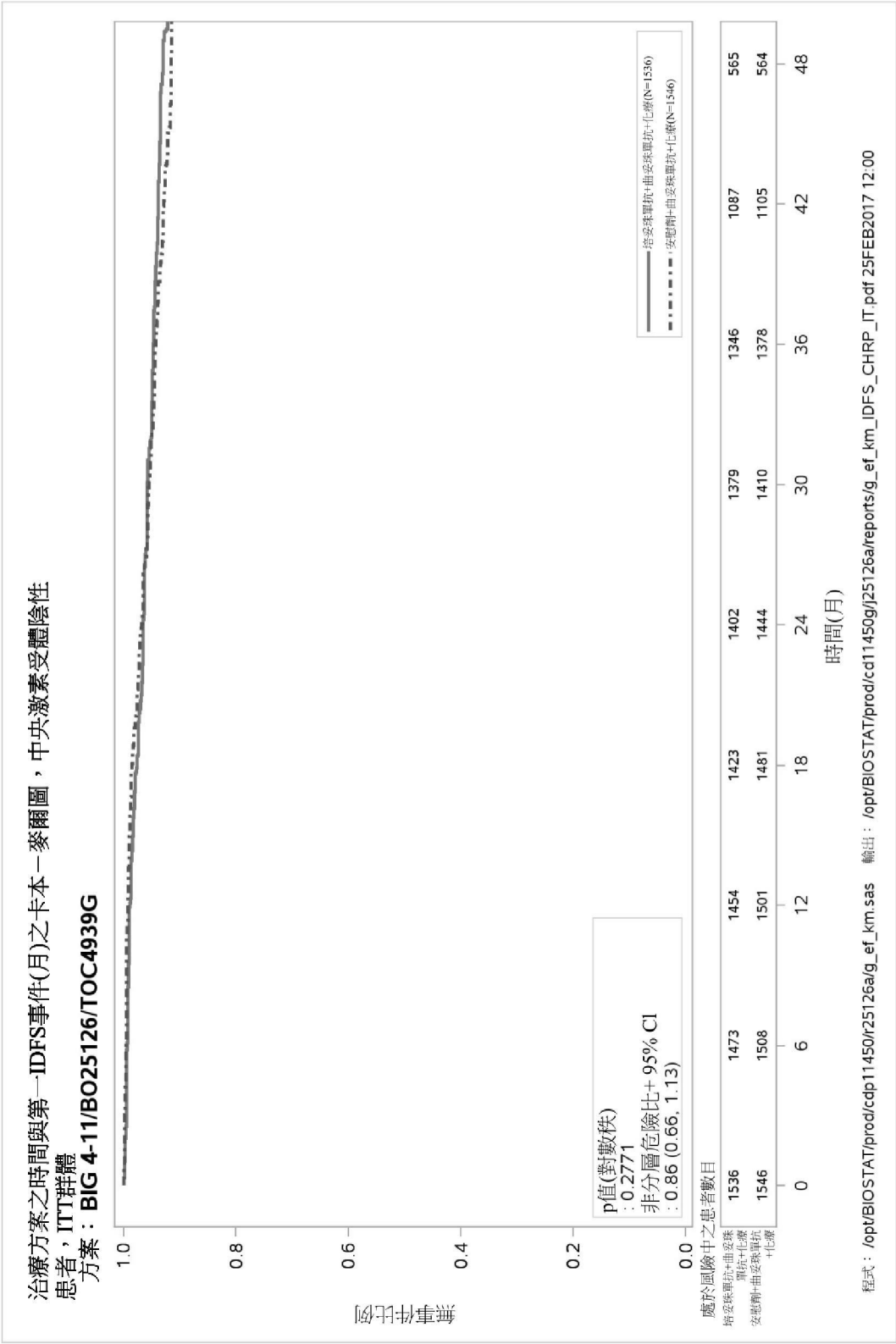
【圖9A】

治療方案之時間與第一IDFS事件(月)之卡本-麥爾圖，中央激素受體陰性患者，ITT群體
方案：BIG 4-11/B025126/TOC4939G



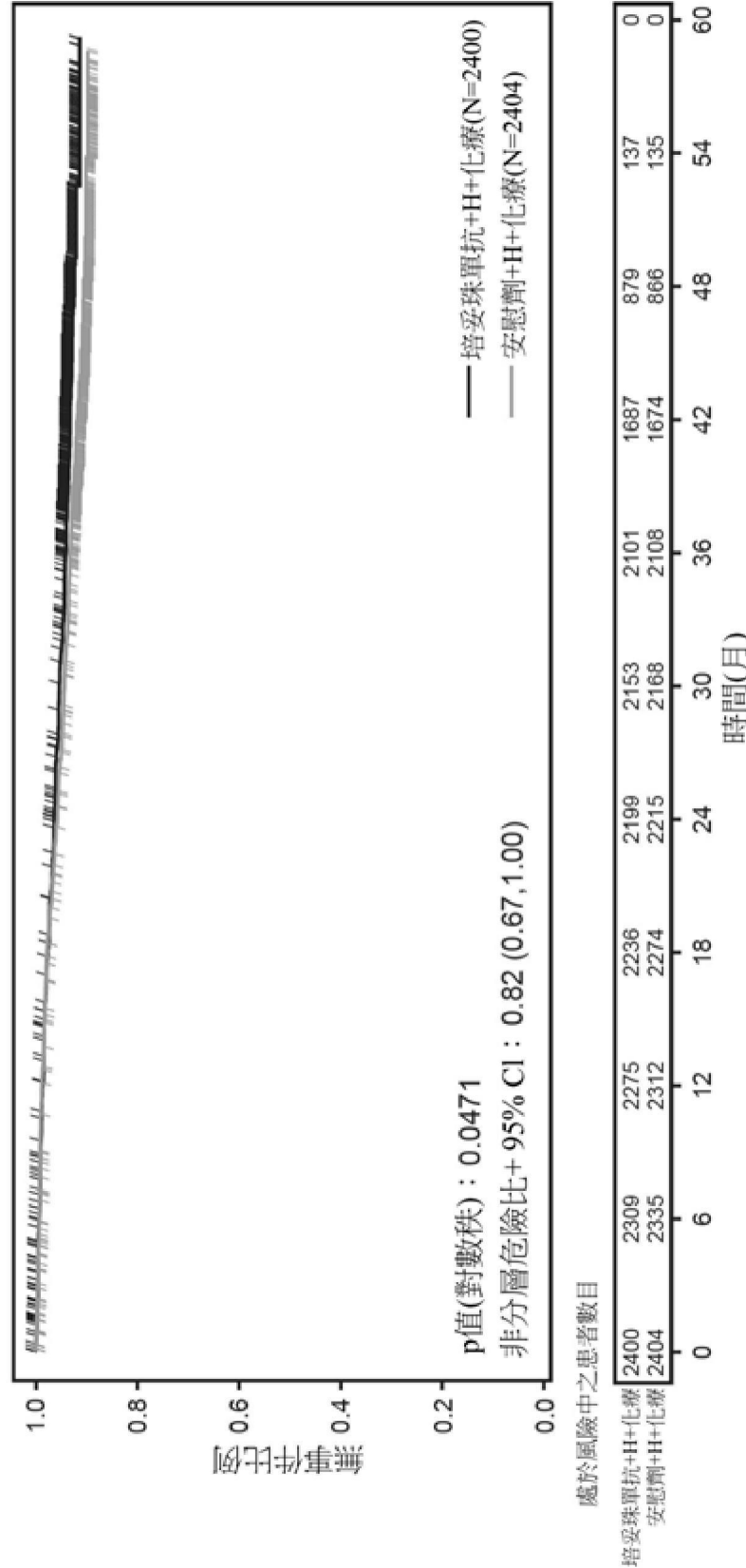
程式：/opt/BIOSTAT/prod/cdp11450r25126a/g_ef_lm.sas 輸出：/opt/BIOSTAT/prod/cd11450g/25126a/reports/g_ef_lm_IDFS_CHRN_IT.pdf 25FEB2017 12:03

【圖 9B】



【圖 9C】

截止日期：2016年12月19日
治療方案之顯示經審查患者之時間與第一IDFS事件(月)之卡本－麥爾圖，
ITT群體
方案：BIG 4-11/BO25126/TOC4939G



【圖 10】