



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110366562 A

(43)申请公布日 2019.10.22

(21)申请号 201780076363.5

(22)申请日 2017.12.12

(30)优先权数据

62/433,158 2016.12.12 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.06.10

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2017/065841 2017.12.12

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/111890 EN 2018.06.21

(71)申请人 豪夫迈·罗氏有限公司

地址 瑞士巴塞尔

(72)发明人 S·马利亚萨桑 C·希夫

S·纳拉亚南

(74)专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

代理人 岑晓东

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

A61K 39/395(2006.01)

A61K 31/4166(2006.01)

权利要求书4页 说明书35页

序列表6页

(54)发明名称

使用抗PD-L1抗体和抗雄激素治疗癌症的方法

(57)摘要

本发明涉及癌症,诸如前列腺癌(例如去势抗性前列腺癌(CRPC))的治疗。更具体地,本发明关注用包括PD-1轴结合拮抗剂和抗雄激素的组合物治疗具有前列腺癌(例如CRPC,例如转移性CRPC)的人患者。

1. 一种用于治疗具有前列腺癌的受试者的方法,其包含在一个或多个给药周期中对该受试者施用有效量的抗PD-L1抗体和抗雄激素。

2. 权利要求1的方法,其中该抗雄激素是雄激素受体 (AR) 拮抗剂。

3. 权利要求2的方法,其中该AR拮抗剂是非类固醇AR拮抗剂。

4. 权利要求3的方法,其中该非类固醇AR拮抗剂是恩杂鲁胺 (enzalutamide)。

5. 权利要求4的方法,其中该方法包含以介于约80mg至约240mg之间的剂量施用恩杂鲁胺。

6. 权利要求5的方法,其中该方法包含以约160mg的剂量施用恩杂鲁胺。

7. 权利要求6的方法,其中该方法包含在该一个或多个给药周期的每一天以约160mg的剂量施用恩杂鲁胺。

8. 权利要求1-7任一项的方法,其中该抗PD-L1抗体抑制PD-L1对PD-1的结合,PD-L1对B7-1的结合,或PD-L1对PD-1和B7-1二者的结合。

9. 权利要求1-8任一项的方法,其中该抗PD-L1抗体选自由阿特殊单抗 (atezolizumab) (MPDL3280A), YW243.55.S70, MSB0010718C, MDX-1105, 和MEDI4736组成的组。

10. 权利要求1-9任一项的方法,其中该抗PD-L1抗体包含下面的高变区 (HVR):

(a) GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1) 的HVR-H1序列;

(b) AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2) 的HVR-H2序列;

(c) RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3) 的HVR-H3序列;

(d) RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4) 的HVR-L1序列;

(e) SASFLYS (SEQ ID NO:5) 的HVR-L2序列;和

(f) QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6) 的HVR-L3序列。

11. 权利要求10的方法,其中该抗PD-L1抗体包含:

(a) 包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的重链可变 (VH) 域;

(b) 包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变 (VL) 域;或

(c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。

12. 权利要求11的方法,其中该抗PD-L1抗体包含:

(a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域;

(b) 包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域;或

(c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。

13. 权利要求12的方法,其中该抗PD-L1抗体包含:

(a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域;和

(b) 包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域。

14. 权利要求13的方法,其中该抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。

15. 权利要求14的方法,其中该方法包含以介于约600mg至约1800mg之间的剂量施用阿特殊单抗。

16. 权利要求15的方法,其中该方法包含以约1200mg的剂量施用阿特殊单抗。

17. 权利要求14的方法,其中该方法包含以约5mg/kg至约20mg/kg的剂量施用阿特殊单

抗。

18. 权利要求17的方法,其中该方法包含以约15mg/kg的剂量施用阿特殊单抗。

19. 权利要求14-18任一项的方法,其中该方法包含以固定剂量施用阿特殊单抗。

20. 权利要求1-19任一项的方法,其中该方法包含在该一个或多个给药周期每一个的约第1天施用该抗PD-L1抗体。

21. 权利要求1-20任一项的方法,其中该一个或多个给药周期每一个的长度是18-24天。

22. 权利要求21的方法,其中该一个或多个给药周期每一个的长度是21天。

23. 权利要求1-22任一项的方法,其中该方法包含在该抗PD-L1抗体之前,与该抗PD-L1抗体同时,或在该抗PD-L1抗体之后施用该抗雄激素。

24. 权利要求1-23任一项的方法,其中该方法包含静脉内,肌肉内,皮下,表面,口服,经皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,室内,或鼻内施用该抗PD-L1抗体。

25. 权利要求24的方法,其中该方法包含静脉内施用该抗PD-L1抗体。

26. 权利要求1-25任一项的方法,其中该方法包含口服,静脉内,肌肉内,皮下,表面,经皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,室内,或鼻内施用该抗雄激素。

27. 权利要求26的方法,其中该方法包含口服施用该抗雄激素。

28. 权利要求1-27任一项的方法,进一步包含测定来自该受试者的样品中生物标志物的表达水平。

29. 权利要求28的方法,其中该生物标志物是T效应相关基因,活化的基质相关基因,或髓样衍生的抑制细胞相关基因。

30. 权利要求29的方法,其中该T效应相关基因是CD8A,穿孔蛋白(PRF1),粒酶A(GZMA),粒酶B(GZMB),干扰素- γ (IFN γ),CXCL9,或CXCL10。

31. 权利要求29的方法,其中该活化的基质相关基因是转化生长因子- β (TGF- β),成纤维细胞活化蛋白(FAP),podoplanin(PDPN),胶原基因,或双糖链蛋白聚糖(BGN)。

32. 权利要求29的方法,其中该髓样衍生的抑制细胞相关基因是CD68,CD163,FOXP3,或雄激素调节基因1。

33. 权利要求28的方法,其中该生物标志物是PD-L1,CD8,或雄激素受体(AR)基因。

34. 权利要求33的方法,其中该生物标志物是PD-L1。

35. 权利要求28-34任一项的方法,其中相对于参照水平该生物标志物的表达水平中的变化预测该受试者响应该治疗的可能性。

36. 权利要求1-35任一项的方法,其中该前列腺癌是去势抗性前列腺癌(CRPC)。

37. 权利要求36的方法,其中该CRPC是转移性CRPC。

38. 权利要求36的方法,其中该CRPC是局部受限的且不可手术的CRPC。

39. 权利要求1-38任一项的方法,其中该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗。

40. 权利要求39的方法,其中该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂和紫杉烷方案的先前的治疗。

41. 权利要求39的方法,其中该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗且不适合或拒绝用紫杉烷方案的治疗。

42. 权利要求40或41的方法,其中该紫杉烷方案用于治疗激素敏感性前列腺癌或CRPC。

43. 权利要求39-42任一项的方法,其中包含该雄激素合成抑制剂的该先前的治疗是至少28天。

44. 权利要求39-43任一项的方法,其中该雄激素合成抑制剂是阿比特龙(abiraterone),orterone1,galeterone,酮康唑(ketoconazole),或seviterone1。

45. 一种试剂盒,其包含抗PD-L1抗体和包装插页,该包装插页包含关于与抗雄激素组合施用该抗PD-L1抗体用于治疗具有前列腺癌的受试者的用法说明书。

46. 一种试剂盒,其包含包含抗PD-L1抗体的第一药物,包含抗雄激素的第二药物,和包装插页,该包装插页包含关于施用该第一药物和该第二药物用于治疗具有前列腺癌的受试者的用法说明书。

47. 一种试剂盒,其包含抗雄激素和包装插页,该包装插页包含关于与抗PD-L1抗体组合施用该抗雄激素用于治疗具有前列腺癌的受试者的用法说明书。

48. 权利要求45-47任一项的试剂盒,其中该抗雄激素是雄激素受体(AR)拮抗剂。

49. 权利要求48的试剂盒,其中该AR拮抗剂是非类固醇AR拮抗剂。

50. 权利要求49的试剂盒,其中该非类固醇AR拮抗剂是恩杂鲁胺。

51. 权利要求50的试剂盒,其中恩杂鲁胺配制用于以介于约80mg至约240mg之间的剂量施用。

52. 权利要求51的试剂盒,其中恩杂鲁胺配制用于以约160mg的剂量施用。

53. 权利要求52的试剂盒,其中恩杂鲁胺配制用于在该一个或多个给药周期的每一天以约160mg的剂量施用。

54. 权利要求45-53任一项的试剂盒,其中该抗PD-L1抗体抑制PD-L1对PD-1的结合,PD-L1对B7-1的结合,或PD-L1对PD-1和B7-1二者的结合。

55. 权利要求45-54任一项的试剂盒,其中该抗PD-L1抗体选自由阿特殊单抗(MPDL3280A),YW243.55.S70,MSB0010718C,MDX-1105,和MEDI4736组成的组。

56. 权利要求45-55任一项的试剂盒,其中该抗PD-L1抗体包含下面的高变区(HVR):

(a) GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1) 的HVR-H1序列;

(b) AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2) 的HVR-H2序列;

(c) RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3) 的HVR-H3序列;

(d) RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4) 的HVR-L1序列;

(e) SASFLYS (SEQ ID NO:5) 的HVR-L2序列;和

(f) QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6) 的HVR-L3序列。

57. 权利要求56的试剂盒,其中该抗PD-L1抗体包含:

(a) 包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的重链可变(VH)域;

(b) 包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变(VL)域;或

(c) 如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。

58. 权利要求57的试剂盒,其中该抗PD-L1抗体包含:

(a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域;

(b) 包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域;或

(c) 如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。

59. 权利要求58的试剂盒,其中该抗PD-L1抗体包含:

(a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域;和

(b) 包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域。

60. 权利要求59的方法,其中该抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。

61. 权利要求60的试剂盒,其中阿特殊单抗配制用于以介于约600mg至约1800mg之间的剂量施用。

62. 权利要求61的试剂盒,其中阿特殊单抗配制用于以约1200mg的剂量施用。

63. 权利要求62的试剂盒,其中阿特殊单抗配制用于以约5mg/kg至约20mg/kg的剂量施用。

64. 权利要求63的试剂盒,其中阿特殊单抗配制用于以约15mg/kg的剂量施用。

65. 权利要求60-64任一项的试剂盒,其中阿特殊单抗配制用于以固定剂量施用。

66. 权利要求45-65任一项的试剂盒,其中该前列腺癌是CRPC。

67. 权利要求66的试剂盒,其中该CRPC是转移性CRPC。

68. 权利要求66的试剂盒,其中该CRPC是局部受限的且不可手术的CRPC。

69. 权利要求45-68任一项的试剂盒,其中该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗。

70. 权利要求69的试剂盒,其中该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂和紫杉烷方案的先前的治疗。

71. 权利要求69的试剂盒,其中该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗且不适合或拒绝用紫杉烷方案的治疗。

72. 权利要求70或71的试剂盒,其中该紫杉烷方案用于治疗激素敏感性前列腺癌或CRPC。

73. 权利要求69-72任一项的试剂盒,其中包含该雄激素合成抑制剂的该先前的治疗是至少28天。

74. 权利要求69-73任一项的试剂盒,其中该雄激素合成抑制剂是阿比特龙, orteronel, galeterone, 酮康唑, 或seviteronel。

使用抗PD-L1抗体和抗雄激素治疗癌症的方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请含有序列表,已经以ASCII格式电子提交且据此通过援引完整收录。2017年12月4日创建的所述ASCII拷贝命名为50474-153W02_Sequence_Listing_12.4.17_ST25,而且大小为9,553个字节。

发明领域

[0003] 本发明涉及癌症,诸如前列腺癌(例如去势抗性前列腺癌(CRPC))的治疗。更具体地,本发明关注通过施用PD-1轴结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗(atezolizumab))和抗雄激素(例如恩杂鲁胺(enzalutamide))的组合,治疗具有前列腺癌,诸如转移性CRPC(mCRPC)或局部受限的,不可手术的CRPC的人患者。

[0004] 发明背景

[0005] 癌症的特征在于细胞亚群的生长不受控制。癌症是发达世界的首位死亡原因和发展中国家的第二位死亡原因,每年诊断超过1400万例新癌症病例且发生超过800万例癌症死亡。(美国)国家癌症学会估计2016年超过50万美国人会死于癌症,占全国死亡人数的接近四分之一。由于老龄人口增加,因此癌症的发病率伴随升高了,因为发生癌症的概率在70岁后要高超过两倍。如此,癌症护理构成一项重大的且不断变大的社会负担。

[0006] 凭借全世界每年大约110万例新诊断病例和超过30万例死亡,前列腺癌是西方世界男性中最常诊断的癌症和男性中位居第二的死因。发病率在发达地区最高,包括北美和澳大利亚。

[0007] 虽然大多数具有局限性前列腺癌的男性通过治疗得到治愈,但是具有复发的或新诊断的转移性前列腺癌的男性遭受显著的发病率和死亡率。对于在局限性治疗后具有复发性前列腺癌的患者和对于那些鉴定有重新转移性前列腺癌的患者,主要治疗是雄激素剥夺疗法(ADT);然而,尽管睾酮水平经由手术或药物去势降低至去势水平(<50ng/dL),多达三分之一的前列腺癌患者会进展。这些具有去势抗性前列腺癌(CRPC),特别是转移性CRPC(mCRPC)的男性大多数会经历生活质量恶化,残疾,而且最终死于他们的疾病。诊断有mCRPC的患者中的中值寿命预期小于3年,而且在两个在先线疗法失败的患者中小于1年。

[0008] 鉴于当前可用于具有前列腺癌(例如mCRPC)的患者,特别是先前用雄激素合成抑制剂的失败且紫杉烷方案失败,不适合,或拒绝的前列腺癌(例如mCRPC)患者的治疗的限制,本领域对于改良的和可耐受的用于前列腺癌(例如mCRPC)的治疗选项仍然存在未满足的需求。

[0009] 发明概述

[0010] 本发明涉及通过施用PD-1轴结合拮抗剂(例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和抗雄激素(例如恩杂鲁胺)的组合,治疗具有癌症(例如前列腺癌,例如去势抗性前列腺癌(CRPC),例如转移性CRPC(mCRPC)或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者的方法。

[0011] 在一个方面,本发明特征是一种治疗具有前列腺癌(例如CRPC)的受试者的方法,其包含在一个或多个给药周期中对该受试者施用有效量的抗PD-L1抗体和抗雄激素。

[0012] 在上述方面的一些实施方案中,该抗雄激素是雄激素受体 (AR) 拮抗剂。在一些实施方案中,该AR拮抗剂是非类固醇AR拮抗剂。在一些实施方案中,该非类固醇AR拮抗剂是恩杂鲁胺。在一些实施方案中,该方法包含以介于约80mg至约240mg之间的剂量施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,该方法包含以约160mg的剂量施用恩杂鲁胺。在一些实施方案中,该方法包含在该一个或多个给药周期的每一天以约160mg的剂量施用恩杂鲁胺。

[0013] 在上述方面的一些实施方案中,该抗PD-L1抗体抑制PD-L1对PD-1的结合,PD-L1对B7-1的结合,或PD-L1对PD-1和B7-1二者的结合。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体选自由阿特珠单抗 (MPDL3280A), YW243.55.S70, MSB0010718C, MDX-1105, 和MEDI4736组成的组。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含下面的高变区 (HVR): (a) GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1) 的HVR-H1序列, (b) AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2) 的HVR-H2序列, (c) RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3) 的HVR-H3序列, (d) RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4) 的HVR-L1序列, (e) SASFLYS (SEQ ID NO:5) 的HVR-L2序列, 和 (f) QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6) 的HVR-L3序列。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的重链可变 (VH) 域, (b) 包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变 (VL) 域, 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域, (b) 包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域, 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含: (a) 包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域和 (b) 包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域。

[0014] 在上述方面的一些实施方案中,该抗PD-L1抗体是阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以介于约600mg至约1800mg之间的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以介于约800mg至约1200mg之间的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以约1200mg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以约5mg/kg至约20mg/kg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以约10mg/kg至约15mg/kg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以约15mg/kg的剂量施用阿特珠单抗。在一些实施方案中,该方法包含以固定剂量 (例如约1200mg或约15mg/kg的固定剂量) 施用阿特珠单抗。

[0015] 在上述方面的一些实施方案中,该方法包含在该一个或多个给药周期每一个的约第1天施用该抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期每一个的长度是18-24天。在一些实施方案中,该一个或多个给药周期每一个的长度是21天。

[0016] 在上述方面的一些实施方案中,该方法包含在该抗PD-L1抗体之前,与该抗PD-L1抗体同时,或在该抗PD-L1抗体之后施用该抗雄激素。在一些实施方案中,该方法包含静脉内,肌肉内,皮下,表面,口服,经皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,室内,或鼻内施用该抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,该方法包含静脉内施用该抗PD-L1抗体。在一些实施方案中,该方法包含口服,静脉内,肌肉内,皮下,表面,经皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,室内,或鼻内施用该抗雄激素。在一些实施方案中,该方法包含口服施用该抗雄激素。

[0017] 在上述方面的一些实施方案中,该方法进一步包含在来自该受试者的样品中测定生物标志物的表达水平。在一些实施方案中,该生物标志物是T效应相关基因,活化的基质

相关基因,或髓样衍生的抑制细胞相关基因。在一些实施方案中,该T效应相关基因是CD8A,穿孔蛋白(PRF1),粒酶A(GZMA),粒酶B(GZMB),干扰素- γ (IFN- γ),CXCL9,或CXCL10。在一些实施方案中,该活化的基质相关基因是转化生长因子- β (TGF- β),成纤维细胞活化蛋白(FAP),podoplanin (PDPN),胶原基因,或双糖链蛋白聚糖(BGN)。在一些实施方案中,该髓样衍生的抑制细胞相关基因是CD68,CD163,FOXP3,或雄激素调节基因1。在一些实施方案中,该生物标志物是PD-L1,CD8,或雄激素受体(AR)基因。在一些实施方案中,该生物标志物是PD-L1。在一些实施方案中,相对于参照水平该生物标志物的表达水平中的变化预测该受试者响应该治疗的可能性。

[0018] 在上述方面的一些实施方案中,该前列腺癌是CRPC。在一些实施方案中,该CRPC是转移性CRPC(mCRPC)。在一些实施方案中,该CRPC是局部受限的且不可手术的CRPC。

[0019] 在上述方面的一些实施方案中,该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗。在一些实施方案中,该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂和紫杉烷方案的先前的治疗。在一些实施方案中,该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗且不适合或拒绝用紫杉烷方案的治疗。在一些实施方案中,该紫杉烷方案用于治疗激素敏感性前列腺癌或去势抗性前列腺癌。在一些实施方案中,包含该雄激素合成抑制剂的该先前的治疗是至少28天。在一些实施方案中,该雄激素合成抑制剂是阿比特龙(abiraterone),orterone, galeterone, 酮康唑(ketoconazole),或seviterone。

[0020] 在第二个方面,本发明特征是一种试剂盒,其包含抗PD-L1抗体和包装插页,该包装插页包含关于与抗雄激素组合施用该抗PD-L1抗体用于治疗具有前列腺癌(例如CRPC,例如mCRPC)的受试者的用法说明书。

[0021] 在第三个方面,本发明特征是一种试剂盒,其包含包含抗PD-L1抗体的第一药物,包含抗雄激素的第二药物,和包装插页,该包装插页包含关于施用该第一药物和该第二药物用于治疗具有前列腺癌(例如CRPC,例如mCRPC)的受试者的用法说明书。

[0022] 在第四个方面,本发明特征是一种试剂盒,其包含抗雄激素和包装插页,该包装插页包含关于与抗PD-L1抗体组合施用该抗雄激素用于治疗具有前列腺癌(例如CRPC,例如mCRPC)的受试者的用法说明书。

[0023] 在第二个,第三个,或第四个方面的一些实施方案中,该抗雄激素是AR拮抗剂。在一些实施方案中,该AR拮抗剂是非类固醇AR拮抗剂。在一些实施方案中,该非类固醇AR拮抗剂是恩杂鲁胺。在一些实施方案中,恩杂鲁胺配制用于以介于约80mg至约240mg之间的剂量施用。在一些实施方案中,恩杂鲁胺配制用于以约160mg的剂量施用。在一些实施方案中,恩杂鲁胺配制用于在该一个或多个给药周期的每一天以约160mg的剂量施用。

[0024] 在第二个,第三个,或第四个方面的一些实施方案中,该抗PD-L1抗体抑制PD-L1对PD-1的结合,PD-L1对B7-1的结合,或PD-L1对PD-1和B7-1二者的结合。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体选自阿特殊单抗(MPDL3280A),YW243.55.S70,MSB0010718C,MDX-1105,和MEDI4736组成的组。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含下面的HVR:(a) GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1)的HVR-H1序列,(b) AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2)的HVR-H2序列,(c) RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3)的HVR-H3序列,(d) RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4)的HVR-L1序列,(e) SASFLYS (SEQ ID NO:5)的HVR-L2序列,和(f) QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6)的HVR-L3序列。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a) 包含与SEQ ID NO:7的氨基酸序列具有至少

95%序列同一性的氨基酸序列的重链可变(VH)域,(b)包含与SEQ ID NO:8的氨基酸序列具有至少95%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变(VL)域,或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域,(b)包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域,或(c)如(a)中的VH域和如(b)中的VL域。在一些实施方案中,该抗PD-L1抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:7的氨基酸序列的VH域和(b)包含SEQ ID NO:8的氨基酸序列的VL域。

[0025] 在第二个,第三个,或第四个方面的一些实施方案中,该抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以介于约600mg至约1800mg之间的剂量施用。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以介于800mg至约1200mg之间的剂量施用。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以约1200mg的剂量施用。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以约5mg/kg至约20mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以约10mg/kg至约15mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以约15mg/kg的剂量施用。在一些实施方案中,阿特殊单抗配制用于以固定剂量(例如约1200mg或约15mg/kg的固定剂量)施用。

[0026] 在第二个,第三个,或第四个方面的一些实施方案中,该前列腺癌是CRPC。在一些实施方案中,该CRPC是转移性CRPC。在一些实施方案中,该CRPC是局部受限的且不可手术的CRPC。在一些实施方案中,该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗。在一些实施方案中,该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂和紫杉烷方案的先前的治疗。在一些实施方案中,该受试者未能响应包含雄激素合成抑制剂的先前的治疗且不适合或拒绝用紫杉烷方案的治疗。在一些实施方案中,该紫杉烷方案用于治疗激素敏感性前列腺癌或CRPC。在一些实施方案中,包含该雄激素合成抑制剂的该先前的治疗是至少28天。在一些实施方案中,该雄激素合成抑制剂是阿比特龙,orteronel,galeterone,酮康唑,或seviteronel。

[0027] 发明详述

[0028] I. 定义

[0029] 如本文中使用的,术语“约”指此技术领域中的技术人员容易知道的相应数值的常规误差范围。本文中提到“约”数值或参数包括(且描述)涉及该数值或参数本身的实施方案。

[0030] 如本文中使用的,“施用”指将一定剂量的化合物(例如抗PD-L1抗体和/或抗雄激素)或组合物(例如药物组合物,例如包含抗PD-L1抗体和/或抗雄激素的药物组合物)给予受试者的方法。本文所述方法中利用的化合物和/或组合物可以例如静脉内(例如通过静脉内输注),皮下,肌肉内,皮内,经皮,动脉内,腹膜内,病灶内,颅内,关节内,前列腺内,胸膜内,气管内,鼻内,玻璃体内,阴道内,直肠内,表面,肿瘤内,腹膜内,结膜下,膀胱内,经粘膜,心包内,脐内,眼内,口服,表面,局部,通过吸入,通过注射,通过输注,通过连续输注,通过直接浸浴靶细胞的局部灌注,通过导管,通过灌洗,以霜剂,或以脂质组合物来施用。施用的方法可以根据多种因素(例如所施用的化合物或组合物和所治疗的疾患,疾病,或病症的严重性)而变化。

[0031] “亲和力”指分子(例如抗体)的单一结合位点与其结合配偶体(例如抗原)之间全部非共价相互作用总和的强度。除非另有指示,如本文中使用的,“结合亲和力”指反映结合

对的成员(例如抗体和抗原)之间1:1相互作用的内在结合亲和力。分子X对其配偶体Y的亲和力通常可以用解离常数(K_D)来表述。亲和力可以通过本领域知道的常用方法来测量,包括本文中所描述的方法。下文描述了用于测量结合亲和力的具体的说明性和例示性的实施方案。

[0032] “亲和力成熟的”抗体指在一个或多个高变区(HVR)中具有一处或多处改变的抗体,与不拥有此类改变的亲本抗体相比,此类改变导致该抗体对抗原的亲和力改善。

[0033] 生物标志物与受试者增加的临床益处有关的“量”或“水平”是生物样品中的可检测水平。这些可通过本领域技术人员已知的及本文中公开的方法来测量。所评估的生物标志物的表达水平或量可用于确定对治疗的响应。

[0034] 术语“抗雄激素”指能够在身体中阻止或抑制雄激素(例如睾酮或二氢睾酮(DHT))对正常响应性组织的生物学效果的药剂。抗雄激素包括直接结合和/或阻断雄激素受体(AR)或它的一种或多种活性的药剂(例如AR拮抗剂),直接抑制雄激素的酶促生物合成的药剂(例如雄激素合成抑制剂),和遏制促性腺激素释放激素(GnRH)诱导的促性腺激素释放的药剂(抗促性腺激素)。抗雄激素可以是类固醇或非类固醇化合物。类固醇抗雄激素包括但不限于17 α -羟基孕酮衍生物(例如醋酸氯地孕酮(chlormadinone acetate),醋酸环丙孕酮(cyproterone acetate),或醋酸甲地孕酮(megestrol acetate)),19-去甲睾酮衍生物(例如地诺孕素(dienogest)或奥生多龙(oxendolone)),和17 α -螺内酯衍生物(例如屈螺酮(drospirenone)或螺内酯(spironolactone))。SAA可以作为AR拮抗剂以及抗促性腺激素起作用。非类固醇抗雄激素(NSAA)的例子包括第一代NSAA(例如比卡鲁胺(bicalutamide),氟他胺(flutamide),或尼鲁米特(nilutamide)),第二代NSAA(例如阿帕鲁胺(apalutamide),多拉鲁胺(darolutamide),或恩杂鲁胺(enzalutamide)),或非代NSAA(例如西咪替丁(cimetidine)或托匹芦胺(topilutamide))。

[0035] 术语“雄激素受体”或“AR”指一种经由它与雄激素的相互作用介导对多种生物学效应的诱导的配体活化的转录调节蛋白,其诱导受体的构象变化,影响受体-蛋白质相互作用和受体-DNA相互作用。AR主要在雄激素靶组织中表达,诸如前列腺,骨骼肌,肝,和中枢神经系统(CNS),在前列腺,肾上腺,和附睾中观察到最高的表达水平。AR可以通过内源雄激素,包括睾酮和5 α -二氢睾酮(5 α -DHT)的结合来活化。未结合的AR主要位于细胞质中且经由与AR配体结合域的相互作用而与热休克蛋白(Hsp,例如Hsp70,Hsp90,Hsp56,和p23)的复合物有关。在激动剂结合(例如雄激素的结合)后,AR经历一系列构象变化:热休克蛋白自AR解离,而转化的AR经历二聚化,磷酸化,并易位至核,这由核定位信号介导。易位的AR然后结合雄激素应答元件(ARE),其特征在于由三个随机核苷酸隔开的六核苷酸半位点共有序列5'-TGTTCT-3'且位于AR基因靶的启动子或增强子区域中。募集其它转录共调节物(包括共活化物和共遏制物)和转录机制进一步确保AR调节基因表达的反式激活。所有这些过程由配体结合域中配体诱导的构象变化启动。

[0036] “雄激素受体(AR)拮抗剂”或“AR抑制剂”指直接或间接抑制或降低AR多肽的至少一种活性,包括但不限于共活化物结合(例如ANPK,ARA24,ARA54,ARA70,ARA160,ARA267,ARIP3,BAG-1L, β -联蛋白,BRCA1,窖蛋白-1,BCP,Cyclin E,E6-Ap,FHL2,Gelsolin,HMG-1/-2,HSP40,PGC-1,PIAS1,RAF,Rb,RIP140,SNURF,SRC-1,SRC-3,Supervillin,TIF2,Tip60,Ubc9,和/或Zac-1结合),共遏制物结合(例如钙网蛋白,细胞周期蛋白D1,和/或HB01结合),

DNA结合(例如结合AR调节基因的雄激素响应元件),配体结合(例如雄激素,例如睾酮或5 α -DHT),或核易位的药剂。关于别的AR共调节物(例如共活化物,共遏制物)的例子的综述参见Heinlein et al.,*Endocrine Reviews*.23(2):175-200(2002),通过援引将其收入本文。

[0037] “雄激素合成抑制剂”指抑制雄激素的酶促生物合成的药剂。雄激素合成抑制剂的例子包括CYP17A1抑制剂(例如醋酸阿比特龙(abiraterone acetate),酮康唑(ketoconazole),或seviterone),CYP11A1(P450scc)抑制剂(例如氨基鲁米特(aminoglutethimide)),或5 α -还原酶抑制剂(例如阿尔法雌二醇(alfatradiol),度他雄胺(dutasteride),或非那雄胺(finasteride))。

[0038] 术语“抗癌疗法”指在治疗癌症(例如前列腺癌,例如去势抗性前列腺癌(CRPC),例如转移性CRPC(mCRPC)或局部受限的,不可手术的CRPC)中有用的疗法。抗癌治疗剂的例子包括但不限于例如化疗剂,生长抑制剂,细胞毒剂,放射疗法中所使用的药剂,抗血管发生剂,凋亡剂,抗微管蛋白剂,和其它治疗癌症的药剂。本发明还包括它们的组合。

[0039] 本文中的术语“抗体”以最广义使用,并且涵盖各种抗体结构,包括但不限于单克隆抗体,多克隆抗体,多特异性抗体(例如双特异性抗体),和抗体片段,只要它们展现出期望的抗原结合活性。

[0040] “抗体片段”指与完整抗体不同的分子,其包含完整抗体中结合完整抗体所结合抗原的部分。抗体片段的例子包括但不限于Fv,Fab,Fab',Fab'-SH,F(ab')₂;双抗体;线性抗体;单链抗体分子(例如scFv);和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0041] 术语“抗PD-L1抗体”和“结合PD-L1的抗体”指能够以足够亲和力结合PD-L1,使得该抗体可作为诊断剂和/或治疗剂用于靶向PD-L1的抗体。在一个实施方案中,根据例如通过放射免疫测定法(RIA)的测量,抗PD-L1抗体结合无关的,非PD-L1的蛋白质的程度小于该抗体对PD-L1的结合的约10%。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体结合在来自不同物种的PD-L1中保守的PD-L1表位。在某些实施方案中,抗PD-L1抗体是阿特殊单抗。PD-L1(程序性死亡配体1)在本领域中也称作“程序性细胞死亡1配体1”,“PDCD1LG1”,“CD274”,“B7-H”,和“PDL1”。一种例示性人PD-L1显示于UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZQ7.1。

[0042] “制品”是包含至少一种试剂,例如用于治疗疾病或病症(例如癌症,例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的药物或用于特异性检测本文所述生物标志物的探针的任何制造物(例如包装或容器)或试剂盒。在某些实施方案中,制造物或试剂盒以用于实施本文所述方法的单位推销,分销,或销售。

[0043] “阻断性”抗体或“拮抗性”抗体是抑制或降低其结合的抗原的生物学活性的抗体。优选的阻断性抗体或拮抗性抗体实质性或完全抑制抗原的生物学活性。

[0044] “结合域”表示特异性结合靶表位,抗原,配体,或受体的化合物或分子的一部分。结合域包括但不限于抗体(例如单克隆,多克隆,重组,人源化,和嵌合抗体),抗体片段或其部分(例如Fab片段,Fab'₂,scFv抗体,SMIP,域抗体,双抗体,微型抗体(minibody),scFv-Fc,亲和体(affibody),纳米抗体(nanobody),和抗体的VH和/或VL域),受体,配体,适体,和具有已鉴定的结合配偶的其它分子。

[0045] 如本文中使用的,术语“生物标志物”指可在样品中检测的指示物,例如预测性,诊断性和/或预后性的指示物。生物标志物可以充当由特定的分子,病理学,组织学和/或临床特征表征的特定疾病或病症(例如癌症,例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限

的,不可手术的CRPC)亚型的指示物。在一些实施方案中,生物标志物是一种基因。生物标志物包括但不限于,多核苷酸(例如DNA和/或RNA),多核苷酸拷贝数目改变(例如DNA拷贝数),多肽,多肽和多核苷酸修饰(例如翻译后修饰),碳水化合物和/或基于糖脂的分子标志物。

[0046] 术语“细胞增殖性病症”和“增殖性病症”指与一定程度的异常细胞增殖有关的病症。在一个实施方案中,细胞增殖性病症指癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)。在另一个实施方案中,细胞增殖性病症指肿瘤。

[0047] 术语“癌症”和“癌性”指向或描述哺乳动物中典型地以不受调节的细胞生长为特征的生理疾患。癌症的例子包括但不限于癌,淋巴瘤,母细胞瘤,肉瘤,和白血病或淋巴样恶性。此类癌症的更具体例子包括但不限于前列腺癌,诸如去势抗性前列腺癌(CRPC),其包括转移性CRPC(mCRPC)和局部受限的,不可手术的CRPC;鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌);肺癌,包括小细胞肺癌,非小细胞肺癌,肺的腺癌,和肺的鳞癌;腹膜癌;肝细胞癌;胃的癌或胃癌,包括胃肠癌和胃肠基质癌;胰腺癌;成胶质细胞瘤;宫颈癌;卵巢癌;肝癌;膀胱癌(例如尿道上皮膀胱癌(UBC),肌肉侵入性膀胱癌(MIBC),和BCG不应性非肌肉侵入性膀胱癌(NMIBC));尿道癌;肝癌;乳腺癌(例如HER2+乳腺癌和雌激素受体(ER-),孕酮受体(PR-),和HER2(HER2-)阴性的三重阴性乳腺癌(TNBC));结肠癌;直肠癌;结肠直肠癌;子宫内膜或子宫癌;唾液腺癌;肾癌或肾的癌(例如肾细胞癌(RCC));前列腺癌;外阴癌;甲状腺癌;肝的癌;肛门癌;阴茎癌;黑素瘤,包括浅表扩散性黑素瘤,恶性雀斑样痣黑素瘤,肢端黑素瘤,和结节性黑素瘤;多发性骨髓瘤和B细胞淋巴瘤(包括低级/滤泡性非霍奇金(Hodgkin)氏淋巴瘤(NHL);小淋巴细胞性(SL)NHL;中级/滤泡性NHL;中级弥漫性NHL;高级成免疫细胞性NHL;高级成淋巴细胞性NHL;高级小无核裂细胞NHL;贮积病NHL;套细胞淋巴瘤;AIDS相关淋巴瘤;和瓦尔登斯特伦(Waldenstrom)氏巨球蛋白血症);慢性淋巴细胞性白血病(CLL);急性成淋巴细胞性白血病(ALL);急性髓性白血病(AML);毛细胞白血病;慢性成髓细胞性白血病(CML);移植后淋巴增殖性病症(PTLD);和骨髓增生异常综合征(MDS),以及与癍痣病(phakomatoses),水肿(诸如与脑瘤有关的)和梅格斯氏(Meigs)综合征有关的异常血管增殖,脑癌,头和颈癌,和相关转移。

[0048] “化疗剂”是可用于治疗癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的化学化合物。化疗剂的实例包括烷化剂类(alkylating agents),诸如塞替派(thiotepa)和环磷酰胺(cyclophosphamide)(**CYTOXAN®**);磺酸烷基酯类(alkyl sulfonates),诸如白消安(busulfan),英丙舒凡(improsulfan)和哌泊舒凡(piposulfan);氮丙啶类(aziridines),诸如苯佐替派(benzodopa),卡波醌(carboquone),美妥替派(meturedopa)和乌瑞替派(uredopa);乙撑亚胺类(ethylenimines)和甲基蜜胺类(methylamelamines),包括六甲蜜胺(altretamine),三乙撑蜜胺(triethylenemelamine),三乙撑磷酰胺(triethylenephosphoramidate),三乙撑硫代磷酰胺(triethylenethiophosphoramidate)和三羟甲蜜胺(trimethylomelamine);番荔枝内酯类(acetogenin)(尤其是布拉他辛(bullatacin)和布拉他辛酮(bullatacinone)); δ -9-四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol)(屈大麻酚(dronabinol),**MARINOL®**); β -拉帕醌(lapachone);拉帕醇(lapachol);秋水仙素类(colchicines);白桦脂酸(betulinic acid);喜树碱(camptothecin)(包括合成类似物托泊替康(topotecan))

(**HYCAMTIN®**), CPT-11 (伊立替康 (irinotecan), **CAMPTOSAR®**), 乙酰喜树碱, 东莨菪亭 (scopolectin) 和 9-氨基喜树碱; 苔藓抑素 (bryostatin); callystatin; CC-1065 (包括其阿多来新 (adozelesin), 卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物); 鬼臼毒素 (podophyllotoxin); 鬼臼酸 (podophyllinic acid); 替尼泊苷 (teniposide); 隐藻素类 (cryptophycins) (特别是隐藻素 1 和隐藻素 8); 多拉司他汀 (dolastatin); duocarmycin (包括合成类似物, KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); pancratistatin; sarcodictyin; 海绵抑素 (spongistatin); 氮芥类 (nitrogen mustards), 诸如苯丁酸氮芥 (chlorambucil), 萘氮芥 (chlornaphazine), 胆磷酰胺 (chlorophosphamide), 雌莫司汀 (estramustine), 异环磷酰胺 (ifosfamide), 双氯乙基甲胺 (mechlorethamine), 盐酸氧氮芥 (mechlorethamine oxide hydrochloride), 美法仑 (melphalan), 新氮芥 (novembichin), 苯芥胆甾醇 (phenesterine), 泼尼莫司汀 (prednimustine), 曲磷胺 (trofosfamide), 尿嘧啶氮芥 (uracil mustard); 亚硝脲类 (nitrosoureas), 诸如卡莫司汀 (carmustine), 氯脲菌素 (chlorozotocin), 福莫司汀 (fotemustine), 洛莫司汀 (lomustine), 尼莫司汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素类, 诸如烯二炔类抗生素 (enediyne) (如加利车霉素 (calicheamicin), 尤其是加利车霉素 γ_1^1 和加利车霉素 ω I1 (参见例如 Nicolaou et al., Angew. Chem. Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994))); CDP323, 一种口服 α -4 整联蛋白抑制剂; 蒽环类抗生素 (dynemicin), 包括 dynemicin A; 埃斯波霉素 (esperamicin); 以及新制癌素 (neocarzinostatin) 发色团和相关色蛋白烯二炔类抗生素发色团, 阿克拉霉素 (aclacinomycin), 放线菌素 (actinomycin), 氨茴霉素 (authramycin), 偶氮丝氨酸 (azaserine), 博来霉素 (bleomycin), 放线菌素 C (cactinomycin), carabycin, 洋红霉素 (caminomycin), 嗜癌霉素 (carzinophilin), 色霉素 (chromomycin), 放线菌素 D (dactinomycin), 柔红霉素 (daunorubicin), 地托比星 (detorubicin), 6-二氮-5-氧-L-正亮氨酸, 多柔比星 (doxorubicin) (包括 **ADRIAMYCIN®**, 吗啉代多柔比星, 氰基吗啉代多柔比星, 2-吡咯代多柔比星, 盐酸多柔比星脂质体注射剂 (**DOXIL®**), 脂质体多柔比星 TLC D-99 (**MYOCET®**), PEG 化脂质体多柔比星 (**CAELYX®**), 和脱氧多柔比星), 表柔比星 (epirubicin), 依索比星 (esorubicin), 伊达比星 (idarubicin), 麻西罗霉素 (marcellomycin), 丝裂霉素类 (mitomycins) 诸如丝裂霉素 C, 霉酚酸 (mycophenolic acid), 诺拉霉素 (nogalamycin), 橄榄霉素 (olivomycin), 培洛霉素 (peplomycin), 泊非霉素 (porfiromycin), 嘌呤霉素 (puromycin), 三铁阿霉素 (quelamycin), 罗多比星 (rodorubicin), 链黑菌素 (streptonigrin), 链佐星 (streptozocin), 杀结核菌素 (tubercidin), 乌苯美司 (ubenimex), 净司他丁 (zinostatin), 佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物类, 诸如甲氨蝶呤, 吉西他滨 (gemcitabine) (**GEMZAR®**), 替加氟 (tegafur) (**UFTORAL®**), 卡培他滨 (capecitabine) (**XELODA®**), 埃坡霉素 (epothilone) 和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 考布他汀 (combretastatin); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸 (denopterin), 甲氨蝶呤, 蝶酰三谷氨酸 (pteropterin), 三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨 (fludarabine), 6-巯基嘌呤 (mercaptopurine), 硫咪嘌呤 (thiamiprine), 硫鸟嘌呤 (thioguanine); 嘧啶类似物, 诸如安西他滨 (ancitabine), 阿扎胞苷 (azacitidine), 6-氮

尿苷,卡莫氟(carmofur),阿糖胞苷(cytarabine),双脱氧尿苷(dideoxyuridine),去氧氟尿苷(doxifluridine),依诺他滨(enocitabine),氟尿苷(floxuridine);雄激素类,诸如卡鲁睾酮(calusterone),丙酸屈他雄酮(dromostanolone propionate),表硫雄醇(epitiostanol),美雄烷(mepitiothane),睾内酯(testolactone);抗肾上腺类,诸如氨鲁米特(aminoglutethimide),米托坦(mitotane),曲洛司坦(trilostane);叶酸补充剂,诸如亚叶酸(frolic acid);醋葡萄糖内酯(aceglatone);醛磷酸胺糖苷(aldophosphamide glycoside);氨基乙酰丙酸(aminolevulinic acid);恩尿嘧啶(eniluracil);安吡啶(amsacrine);bestrabucil;比生群(bisantrene);依达曲沙(edatraxate);地磷酰胺(defofamine);地美可辛(demecolcine);地吡酮(diaziquone);elformithine;依利醋铵(elliptinium acetate);epothilone;依托格鲁(etoglucid);硝酸镓;羟脲(hydroxyurea);香菇多糖(lentinan);氯尼达明(lonidainine);美登木素生物碱类(maytansinoids),诸如美登素(maytansine)和安丝菌素(ansamitocin);米托胍脲(mitoguazone);米托蒽醌(mitoxantrone);莫哌达醇(mopidanmol);二胺硝吡啶(nitraerine);喷司他丁(pentostatin);蛋氨酸(phenamet);吡柔比星(pirarubicin);洛索蒽醌(losoxantrone);2-乙基酰肼(ethylhydrazide);丙卡巴肼(procarbazine);**PSK®**多糖复合物(JHS Natural Products,Eugene,Oreg.);雷佐生(razoxane);根霉素(rhizoxin);西索菲兰(sizofuran);螺旋锗(spirogermanium);细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid);三亚胺酮(triaziquone);2,2',2''-三氯三乙胺;单端孢菌素类(trichothecenes)(尤其是T-2毒素,疣孢菌素(verracurin)A,杆孢菌素(roridin)A和蛇行菌素(anguidine));乌拉坦(urethan);长春地辛(vindesine)(**ELDISINE®**, **FILDESIN®**);达卡巴嗪(dacarbazine);甘露醇氮芥(mannomustine);二溴甘露醇(mitobronitol);二溴卫矛醇(mitolactol);哌泊溴烷(pipobroman);gacytosine;阿糖胞苷(arabinoside) (“Ara-C”);塞替派(thiotepa);类紫杉醇(taxoid),例如帕利他塞(paclitaxel)(**TAXOL®**,Bristol-Myers Squibb Oncology,Princeton,N.J.),清蛋白改造的纳米颗粒剂型帕利他塞(ABRAXANE™)和多西他塞(docetaxel)(**TAXOTERE®**,Rhône-Poulenc Rorer,Antony,France);苯丁酸氮芥(chlorambucil);6-硫鸟嘌呤(thioguanine);巯基嘌呤(mercaptopurine);甲氨蝶呤(methotrexate);铂剂,诸如顺铂(cisplatin),奥沙利铂(oxaliplatin)(例如**ELOXATIN®**)和卡铂(carboplatin);长春药类(vincas),其阻止微管蛋白聚合形成微管,包括长春碱(vinblastine)(**VELBAN®**),长春新碱(vincristine)(**ONCOVIN®**),长春地辛(vindesine)(**ELDISINE®**, **FILDESIN®**),和长春瑞滨(vinorelbine)(**NAVELBINE®**);依托泊苷(etoposide)(VP-16);异环磷酰胺(ifosfamide);米托蒽醌(mitoxantrone);亚叶酸(leucovorin);能灭瘤(novantrone);依达曲沙(edatrexate);道诺霉素(daunomycin);氨基蝶呤(aminopterin);伊本膦酸盐(ibandronate);拓扑异构酶抑制剂RFS 2000;二氟甲基鸟氨酸(DMFO);类维A酸(retinoids),诸如维A酸(retinoic acid),包括贝沙罗汀(bexarotene)(**TARGRETIN®**);二膦酸盐类(bisphosphonates),诸如氯膦酸盐(clodronate)(例如

BONEFOS®或**OSTAC®**),依替膦酸钠(etidronate) (**DIDROCAL®**),NE-58095,唑来膦酸/唑来膦酸盐(zoledronic acid/zoledronate) (**ZOMETA®**),阿伦膦酸盐(alendronate) (**FOSAMAX®**),帕米膦酸盐(pamidronate) (**AREDIA®**),替鲁膦酸盐(tiludronate) (**SKELID®**)或利塞膦酸盐(risedronate) (**ACTONEL®**);以及曲沙他滨(troxacitabine) (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,特别是抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途经中的基因表达的反义寡核苷酸,诸如例如PKC- α ,Raf,H-Ras和表皮生长因子受体(EGF-R) (例如厄洛替尼(erlotinib) (Tarceva™);和降低细胞增殖的VEGF-A;疫苗,诸如**THERATOPE®**疫苗和基因疗法疫苗,例如**ALLOVECTIN®**疫苗,**LEUVECTIN®**疫苗和**VAXID®**疫苗;拓扑异构酶1抑制剂(例如**LURTOTECAN®**);rmRH(例如**ABARELIX®**);BAY439006(sorafenib;Bayer);SU-11248(sunitinib, **SUTENT®**,Pfizer);哌立福辛(perifosine),COX-2抑制剂(如塞来考昔(celecoxib)或艾托考昔(etoricoxib)),蛋白体抑制剂(例如PS341);bortezomib(**VELCADE®**);CCI-779;tipifarnib(R11577);orafenib,ABT510;Bcl-2抑制剂,诸如oblimersen sodium (**GENASENSE®**);pixantrone;EGFR抑制剂;酪氨酸激酶抑制剂;丝氨酸-苏氨酸激酶抑制剂,诸如雷帕霉素(rapamycin) (sirolimus, **RAPAMUNE®**);法尼基转移酶抑制剂,诸如lonafarnib(SCH 6636, SARASAR™);及任何上述各项的药学可接受盐,酸或衍生物;以及两种或更多种上述各项的组合,诸如CHOP(环磷酰胺,多柔比星,长春新碱和泼尼松龙联合疗法的缩写)和FOLFOX(奥沙利铂(ELOXATIN™)联合5-FU和亚叶酸的治疗方案的缩写),及任何上述各项的药学可接受盐,酸或衍生物;以及两种或更多种上述各项的组合。

[0049] 本文中定义的化疗剂包括“抗激素剂”或“内分泌治疗剂”,其作用于调节,降低,阻断,或抑制能促进癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)生长的激素的效果。它们自身可以是激素,包括但不限于:抗雌激素类和选择性雌激素受体调控物类(SERM),包括例如他莫昔芬(tamoxifen) (包括**NOLVADEX®**他莫昔芬),雷洛昔芬(raloxifene),屈洛昔芬(droloxifene),4-羟基他莫昔芬,曲沃昔芬(trioxifene),那洛昔芬(keoxifene),LY117018,奥那司酮(onapristone)和**FARESTON®**托瑞米芬(toremifene);抑制在肾上腺中调节雌激素生成的芳香酶的芳香酶抑制剂,诸如例如4(5)-咪唑,氨鲁米特(aminoglutethimide),**MEGASE®**醋酸甲地孕酮(megestrol acetate),**AROMASIN®**依西美坦(exemestane),福美坦(formestane),法偈唑(fadrozole),**RIVISOR®**伏罗唑(vorozole),**FEMARA®**来曲唑(letrozole)和**ARIMIDEX®**阿那曲唑(anastrozole);抗雄激素类,诸如氟他米特/氟他胺(flutamide),尼鲁米特(nilutamide),比卡米特/比卡鲁胺(bicalutamide),亮丙瑞林(leuprolide),和戈舍瑞林(goserelin);以及曲沙他滨(troxacitabine) (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物);反义寡核苷酸,特别是抑制牵涉异常细胞增殖的信号传导途经中的基因表达的反义寡核苷酸,诸如例如PKC- α ,Raf和H-Ras;核酶,诸如VEGF表达抑制剂(例如**ANGIOZYME®**核酶)和HER2表达抑制剂;疫苗,诸如基因疗法疫苗,例如

ALLOVECTIN®疫苗, LEUVECTIN®疫苗和 VAXID®疫苗; PROLEUKIN®rIL-2; LURTOTECAN®拓扑异构酶1抑制剂; ABARELIX®rmRH; 长春瑞滨 (Vinorelbine) 和埃斯波霉素 (Esomeprazole) (见美国专利No. 4,675,187); 及任何上述物质的药剂学可接受的盐, 酸或衍生物; 以及两种或多种上述物质的组合。

[0050] 术语“嵌合”抗体指其中的重和/或轻链的一部分自特定的来源或物种衍生, 而重和/或轻链的剩余部分自不同来源或物种衍生的抗体。

[0051] 抗体的“类”指其重链拥有的恒定域或恒定区的类型。抗体有5大类: IgA, IgD, IgE, IgG, 和IgM, 并且这些中的几种可以进一步分成亚类(同种型), 例如, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁, 和IgA₂。与不同类免疫球蛋白对应的重链恒定域分别称作 α , δ , ϵ , γ , 和 μ 。

[0052] 应当理解, 本文中描述的本发明的方面和实施方案包括“包含……”, “由……组成”, 和“基本上由……组成”的方面和实施方案。

[0053] 术语“并行”在本文中用于指施用两种或更多种治疗剂, 其中至少部分施用在时间上交叠。因而, 并行施用包括如下的剂量给药方案, 一种或多种药剂的施用中断后继续施用一种或多种其它药剂。

[0054] 如本文中使用的, 术语“细胞毒剂”指抑制或阻止细胞功能和/或引起细胞死亡或破坏的物质。细胞毒剂包括但不限于: 放射性同位素 (例如At²¹¹, I¹³¹, I¹²⁵, Y⁹⁰, Re¹⁸⁶, Re¹⁸⁸, Sm¹⁵³, Bi²¹², P³², Pb²¹²和Lu的放射性同位素); 化学治疗剂或药物 (例如甲氨蝶呤 (methotrexate), 阿霉素 (adriamycin), 长春花生物碱类 (vinca alkaloids) (长春新碱 (vincristine), 长春碱 (vinblastine), 依托泊苷 (etoposide)), 多柔比星 (doxorubicin), 美法仑 (melphalan), 丝裂霉素 (mitomycin) C, 苯丁酸氮芥 (chlorambucil), 柔红霉素 (daunorubicin) 或其它嵌入剂); 生长抑制剂; 酶及其片段, 诸如溶核酶; 抗生素; 毒素, 诸如小分子毒素或者细菌, 真菌, 植物或动物起源的酶活性毒素, 包括其片段和/或变体; 及下文公开的各种抗肿瘤或抗癌剂。

[0055] 如本文中使用的, “延迟病症或疾病的进展”意指推迟, 阻碍, 减缓, 延迟, 稳定, 和/或延缓疾病或病症 (例如癌症, 例如前列腺癌, 例如CRPC, 例如mCRPC或局部受限的, 不可手术的CRPC) 的形成。根据疾病史和/或治疗的受试者, 此延迟可以是不同时间长度的。如对于本领域技术人员明显的是, 充分或显著的延迟实质上可以涵盖预防, 因为受试者不形成疾病。

[0056] 术语“检测”包括任何检测手段, 包括直接和间接检测。

[0057] “病症”或“疾病”为会受益于处理的任何状况, 包括但不限于慢性和急性病症或疾病, 包括那些使哺乳动物易患所讨论病症 (例如癌症, 例如前列腺癌, 例如CRPC, 例如mCRPC或局部受限的, 不可手术的CRPC) 的病理状况。

[0058] “效应器功能”指那些可归于抗体Fc区且随抗体同种型而变化的生物学活性。抗体效应器功能的例子包括: C1q结合和补体依赖性细胞毒性 (CDC); Fc受体结合; 抗体依赖性细胞介导的细胞毒性 (ADCC); 吞噬作用; 细胞表面受体 (例如PD-L1) 下调; 和B细胞活化。

[0059] 化合物 (例如抗PD-L1抗体或抗雄激素) 或其组合物 (例如药物组合物) 的“有效量”是实现期望的治疗或预防结果 (诸如特定疾病或病症 (例如癌症, 例如前列腺癌, 例如CRPC, 例如mCRPC或局部受限的, 不可手术的CRPC) 的总体存活或无进展存活的可测量延长) 所需要的至少最小量。本文中的有效量可以随诸如患者的疾病状态, 年龄, 性别, 和重量, 和抗体

引发受试者中期望的应答的能力等因素而变化。有效量也是治疗有益效果超过治疗的任何毒性或不利效果的量。为了预防性使用,有益或期望的结果包括如下的结果,诸如消除或降低风险,减轻严重性,或者延迟疾病的发作,包括疾病的生物化学,组织学和/或行为症状,其并发症和疾病形成期间呈现的中间病理学表型。为了治疗性使用,有益或期望的结果包括临床结果,诸如减少源自疾病的一种或多种症状(例如减轻或延迟癌症相关疼痛,有症状的骨骼相关事件(SSE),减轻遵照欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷的症状(EORTC QLQ-C30,例如疲劳,恶心,呕吐,疼痛,呼吸困难,失眠,食欲减退,便秘,腹泻,或身体情绪,认知,或社会功能的一般水平),减轻如通过例如该10点疼痛严重程度(在其最差时测量)数字评定量表(NRS)测量的疼痛,和/或减轻遵照EORTC生活质量问卷-泌尿量表与前列腺癌有关的泌尿症状(QLQ-PR25,例如排尿频率升高,排尿疼痛,或失禁),提高那些患有疾病的对象的生命质量,降低治疗疾病需要的其它药物的剂量,增强另一种药物的效果(诸如经由靶向),延迟疾病的进展(例如无进展存活或放射性照相术无进展存活(rPFS);延迟明确的临床进展(例如癌症相关疼痛进展,有症状的骨骼相关事件,东部肿瘤学合作组(ECOG)性能状态的恶化(例如疾病如何影响患者的日常生活能力),和/或下一次系统性抗癌疗法的启动),和/或延迟前列腺特异性抗原进展前时间),和/或延长存活。在癌症或肿瘤的情况中,药物的有效量在减少癌细胞的数目;降低肿瘤大小;抑制(即在一定程度上减缓或者期望地停止)癌细胞浸润入外周器官中;抑制(即在一定程度上减缓且期望地停止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;和/或在一定程度上减轻一种或多种与病症有关的症状中可以具有效果。可以在一次或多次施用中施用有效量。出于本发明的目的,药物,化合物,或药物组合物的有效量是足以直接或间接实现预防或治疗性处理的量。如在临床背景中理解的,药物,化合物,或药物组合物的有效量可以与或不与另一种药物,化合物,或药物组合物一起实现。如此,可以在施用一种或多种治疗剂的背景中考虑“有效量”,并且若与一种或多种其它药剂一起,可以实现或者实现期望的结果,则可以认为单一药剂以有效量给予。

[0060] “升高的表达”,“升高的表达水平”,或“升高的水平”指相对于对照诸如一名或多名并不罹患疾病或病症(例如癌症,例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者或内部对照(例如持家型生物标志物),受试者中生物标志物的增加的表达或增加的水平。

[0061] 响应治疗“失败”或治疗“失败”的受试者指在治疗后(例如在接受用雄激素合成抑制剂的的治疗至少28天之后)展示疾病进展(例如癌症,例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC进展)的个体。

[0062] 本文中的术语“Fc区”用于定义免疫球蛋白重链中至少含有恒定区一部分的C端区。该术语包括天然序列Fc区和变体Fc区。在一个实施方案中,人IgG重链Fc区自Cys226,或自Pro230延伸至重链的羧基端。然而,Fc区的C端赖氨酸(Lys447)可以存在或不存在。除非本文中另有规定,Fc区或恒定区中的氨基酸残基的编号方式依照EU编号系统,又称作EU索引,如记载于Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD, 1991。

[0063] “框架”或“FR”指除高变区(HVR)残基外的可变域残基。一般地,可变域的FR由4个FR域组成:FR1, FR2, FR3, 和FR4。因而,HVR和FR序列在VH(或VL)中一般以如下的顺序出现:FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

[0064] 术语“全长抗体”，“完整抗体”，和“全抗体”在本文中可互换使用，指与天然抗体结构具有基本上类似的结构或者具有含有如本文中所限定的Fc区的重链的抗体。

[0065] “人抗体”指拥有与由人或人细胞生成的或利用人抗体全集或其它人抗体编码序列自非人来源衍生的抗体的氨基酸序列对应的氨基酸序列的抗体。人抗体的此定义明确排除包含非人抗原结合残基的人源化抗体。人抗体可使用本领域已知的多种技术来生成，包括噬菌体展示文库(Hoogenboom and Winter, J.Mol.Biol.227:381(1991); Marks et al., J.Mol.Biol.222:581(1991))。还可用于制备人单克隆抗体的是以下文献中记载的方法：Cole et al., Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R.Liss, p.77(1985); Boerner et al., J.Immunol.147(1):86-95(1991)。还可参见van Dijk and van de Winkel, Curr.Opin.Pharmacol., 5:368-74(2001)。可通过给已经修饰以应答抗原性攻击而生成成人抗体但其内源基因座已经失去能力的转基因动物例如经过免疫的异种小鼠(xenomice)施用抗原来制备人抗体(参见例如美国专利No.6,075,181和6,150,584,关于XENOMOUSE™技术)。还可参见例如Li et al., Proc.Natl.Ascad.Sci.USA, 103:3557-3562(2006), 关于经人B-细胞杂交瘤技术生成的人抗体。

[0066] “人源化”抗体指包含来自非人HVR的氨基酸残基和来自人FR的氨基酸残基的嵌合抗体。在某些实施方案中，人源化抗体会包含至少一个，通常两个基本上整个可变域，其中所有或基本上所有HVR(例如，CDR)对应于非人抗体的那些，且所有或基本上所有FR对应于人抗体的那些。任选地，人源化抗体可以至少包含自人抗体衍生的抗体恒定区的一部分。抗体，例如非人抗体的“人源化形式”指已经经历人源化的抗体。

[0067] 如本文中使用的，术语“高变区”或“HVR”指抗体可变域中在序列上高变的(“互补决定区”或“CDR”)和/或形成结构上限定的环(“高变环”)和/或含有抗原接触残基(“抗原接触”)的每个区。一般地，抗体包含6个HVR：三个在VH中(H1,H2,H3)，且三个在VL中(L1,L2,L3)。本文中的例示性HVR包括：

[0068] (a) 高变环，存在于氨基酸残基26-32(L1)，50-52(L2)，91-96(L3)，26-32(H1)，53-55(H2)，和96-101(H3)(Chothia and Lesk, J.Mol.Biol.196:901-917(1987))；

[0069] (b) CDR，存在于氨基酸残基24-34(L1)，50-56(L2)，89-97(L3)，31-35b(H1)，50-65(H2)，和95-102(H3)(Kabat et al., Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed.Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD(1991))；

[0070] (c) 抗原接触，存在于氨基酸残基27c-36(L1)，46-55(L2)，89-96(L3)，30-35b(H1)，47-58(H2)，和93-101(H3)(MacCallum et al., J.Mol.Biol.262:732-745(1996))；和

[0071] (d) (a)，(b)，和/或(c)的组合，包括HVR氨基酸残基46-56(L2)，47-56(L2)，48-56(L2)，49-56(L2)，26-35(H1)，26-35b(H1)，49-65(H2)，93-102(H3)，和94-102(H3)。

[0072] 除非另有说明，HVR残基及可变域中的其它残基(例如FR残基)在本文中是依照Kabat等人，见上文编号的。

[0073] “个体响应”或“响应”可使用指示对受试者益处的任何终点评估，包括但不限于：(1)一定程度地抑制疾病进展(例如癌症，例如前列腺癌，例如CRPC，例如mCRPC或局部受限的，不可手术的CRPC的进展)，包括减缓和完全阻滞；(2)缩小肿瘤尺寸；(3)抑制(即减轻，减缓或完全终止)癌细胞浸润入临近周围器官和/或组织；(4)抑制(即减轻，减缓或完全终止)

转移；(5) 一定程度地减轻与疾病或病症（例如癌症，例如前列腺癌，例如CRPC，例如mCRPC或局部受限的，不可手术的CRPC）有关的一种或多种症状；(6) 存活（包括总体存活和无进展存活）的长度延长或扩展；和/或(9) 治疗后给定时间点的死亡率降低。

[0074] “分离的”抗体指已经与其天然环境的组分分开的抗体。在一些实施方案中，抗体纯化至大于95%或99%的纯度，如通过例如电泳（例如，SDS-PAGE，等电聚焦（IEF），毛细管电泳）或层析（例如，离子交换或反相HPLC）测定的。关于用于评估抗体纯度的方法的综述，见例如Flatman et al., J.Chromatogr.B 848:79-87 (2007)。

[0075] 术语“表达的水平”或“表达水平”一般可互换使用，一般指生物学样品中生物标志物的量。“表达”一般指信息（例如基因编码的和/或表观遗传的）转化成细胞中存在并运行的结构的过程。因此，如本文中使用的，“表达”可以指转录成多核苷酸，翻译成多肽，或甚至多核苷酸和/或多肽修饰（例如多肽的翻译后修饰）。转录的多核苷酸的，翻译的多肽的，或多核苷酸和/或多肽修饰（例如多肽的翻译后修饰）的片段也应视为表达的，无论它们是源自通过可变剪接生成的转录物或经过降解的转录物，或者是源自多肽的翻译后加工（例如通过蛋白水解）。“表达的基因”包括转录成多核苷酸（如mRNA），然后翻译成多肽的基因，还有转录成RNA但不翻译成多肽的基因（例如转运和核糖体RNA）。

[0076] 如本文中使用的，术语“单克隆抗体”指从一群基本上同质的抗体获得的抗体，即构成群体的各个抗体是相同的和/或结合相同表位，除了例如含有天然存在的突变或在单克隆抗体制备物的生成期间发生的可能的变体抗体外，此类变体一般以极小量存在。与通常包含针对不同决定簇（表位）的不同抗体的多克隆抗体制备物不同，单克隆抗体制备物的每种单克隆抗体针对抗原上的单一决定簇。如此，修饰语“单克隆”指示抗体自一群基本上同质的抗体获得的特性，而不应解释为要求通过任何特定方法来生成抗体。例如，可以通过多种技术来生成要依照本发明使用的单克隆抗体，包括但不限于杂交瘤方法，重组DNA方法，噬菌体展示方法，和利用含有所有或部分人免疫球蛋白基因座的转基因动物的方法，本文中描述了用于生成单克隆抗体的此类方法和其它例示性方法。

[0077] “裸抗体”指未与异源模块（例如细胞毒性模块）或放射性标记物缀合的抗体。裸抗体可以存在于药物配制剂中。

[0078] “天然抗体”指具有不同结构的天然存在的免疫球蛋白分子。例如，天然IgG抗体是约150,000道尔顿的异四聚糖蛋白，由二硫化物键合的两条相同轻链和两条相同重链构成。从N至C端，每条重链具有一个可变区（VH），又称作可变重域或重链可变域，接着是三个恒定域（CH1，CH2，和CH3）。类似地，从N至C端，每条轻链具有一个可变区（VL），又称作可变轻域或轻链可变域，接着是一个恒定轻（CL）域。根据其恒定域氨基酸序列，抗体轻链可归入两种类型中的一种，称作卡帕（κ）和拉姆达（λ）。

[0079] 术语“包装插页”用于指治疗产品的商业包装中通常包含的用法说明书，其含有关于涉及此类治疗产品应用的适应症，用法，剂量，施用，联合疗法，禁忌症和/或警告的信息。

[0080] 术语“药物配制剂”指处于如下的形式，使得允许其中含有的活性组分的生物学活性是有效的，且不含对会接受配制剂施用的受试者具有不可接受的毒性的另外的成分的制剂。

[0081] “药学可接受载剂”指药物配制剂中与活性组分不同的，且对受试者无毒的组分。药学可接受载剂包括但不限于缓冲剂，赋形剂，稳定剂，或防腐剂。

[0082] “前列腺癌”指前列腺的腺癌，它可以是已经组织学确认的。前列腺癌可以是转移性的或非转移性的。在一些情况中，前列腺癌是局部受限的，不可手术的前列腺癌，其不能以明确的意图治疗（例如没有治愈性干预的机会）。

[0083] 如本文中使用的，“去势抗性前列腺癌”或“CRPC”是通过尽管充分遏制睾酮水平（例如去势血清睾酮水平小于或等于50ng/dl (1.7nmol/L)），如通过前列腺特异性抗原（PSA）或放射学度量测量的疾病进展定义的前列腺癌。例如，具有CRPC的受试者可以在经历手术去势（例如双侧睾丸切除术）或化学去势（例如用黄体生成素释放激素激动剂或拮抗剂或聚磷酸雌二醇维持雄激素消融疗法）之后显示前列腺癌的疾病进展。CRPC可以是转移性的（mCRPC）或局部受限的，不可手术的CRPC。

[0084] 如本文中使用的，术语“蛋白质”指来自任何脊椎动物来源（包括哺乳动物，诸如灵长类（例如人）和啮齿类（例如小鼠和大鼠））的任何天然蛋白质，除非另有说明。该术语涵盖“全长”，未加工的蛋白质以及自细胞中加工得到的任何形式的蛋白质。该术语还涵盖天然存在的蛋白质变体，例如剪接变体或等位变体。

[0085] 关于参照多肽序列的“百分比（%）氨基酸序列同一性”定义为比对序列并在必要时引入缺口以获取最大百分比序列同一性后，且不将任何保守替代视为序列同一性的一部分时，候选序列中与参照多肽序列中的氨基酸残基相同的氨基酸残基的百分率。为测定百分比氨基酸序列同一性目的的对比可以以本领域技术范围内的多种方式进行，例如使用公众可得到的计算机软件，诸如BLAST, BLAST-2, ALIGN或Megalign (DNASTAR) 软件。本领域技术人员可以决定用于比对序列的合适参数，包括对所比较序列全长获得最大对比所需的任何算法。然而，为了本发明的目的，%氨基酸序列同一性值是使用序列比较计算机程序ALIGN-2产生的。ALIGN-2序列比较计算机程序由Genentech, Inc. 编写，并且源代码已经连同用户文档一起提交给美国版权局 (US Copyright Office, Washington D.C., 20559)，其中其以美国版权注册号TXU510087注册。公众自Genentech, Inc., South San Francisco, California可获得ALIGN-2程序，或者可以从源代码编译。ALIGN2程序应当编译成在UNIX操作系统，包括数码UNIX V4.0D上使用。所有序列比较参数由ALIGN-2程序设定且不变。

[0086] 在采用ALIGN-2来比较氨基酸序列的情况中，给定氨基酸序列A相对于 (to)，与 (with)，或针对 (against) 给定氨基酸序列B的%氨基酸序列同一性（或者可表述为具有或包含相对于，与，或针对给定氨基酸序列B的某一%氨基酸序列同一性的给定氨基酸序列A）如下计算：

[0087] 分数X/Y乘100

[0088] 其中X是由序列比对程序ALIGN-2在该程序的A和B比对中评分为相同匹配的氨基酸残基数，且其中Y是B中的氨基酸残基总数。应当领会，若氨基酸序列A的长度与氨基酸序列B的长度不相等，则A相对于B的%氨基酸序列同一性将不等于B相对于A的%氨基酸序列同一性。除非另有明确说明，本文中所使用的所有%氨基酸序列同一性值都是依照上一段所述，使用ALIGN-2计算机程序获得的。

[0089] 术语“药物配制剂”指处于如下的形式，使得允许其中含有的活性组分的生物学活性是有效的，且不含对会接受配制剂施用的受试者具有不可接受的毒性的另外的成分的制剂。

[0090] “药学可接受载剂”指药物配制剂中与活性组分不同的，且对受试者无毒的组分。

药可接受载剂包括但不限于缓冲剂,赋形剂,稳定剂,或防腐剂。

[0091] 术语“PD-1轴结合拮抗剂”指如下的分子,其抑制PD-1轴结合配偶与一种或多种它的结合配偶相互作用,从而去除源自PD-1信号传导轴上的信号传导的T细胞功能障碍,一项结果是恢复或增强T细胞功能(例如增殖,细胞因子生成,靶细胞杀伤)。如本文中使用的,PD-1轴结合拮抗剂包括PD-1结合拮抗剂,PD-L1结合拮抗剂,和PD-L2结合拮抗剂。

[0092] 术语“PD-1结合拮抗剂”指如下的分子,其降低,阻断,抑制,消除,或干扰源自PD-1与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-L1,PD-L2)相互作用的信号转导。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂是抑制PD-1结合一种或多种它的结合配偶的分子。在一个特定方面,PD-1结合拮抗剂抑制PD-1结合PD-L1和/或PD-L2。例如,PD-1结合拮抗剂包括降低,阻断,抑制,消除,或干扰源自PD-1与PD-L1和/或PD-L2相互作用的信号转导的抗PD-1抗体,其抗原结合片段,免疫粘附素,融合蛋白,寡肽,和其它分子。在一个实施方案中,PD-1结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白质介导的负面共刺激信号,诸如经由PD-1介导的信号传导,从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性(例如增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中,PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体。

[0093] 术语“PD-L1结合拮抗剂”指如下的分子,其降低,阻断,抑制,消除,或干扰源自PD-L1与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-1或B7-1)相互作用的信号转导。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抑制PD-L1结合它的结合配偶的分子。在一个特定方面,PD-L1结合拮抗剂抑制PD-L1结合PD-1和/或B7-1。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂包括降低,阻断,抑制,消除,或干扰源自PD-L1与一种或多种它的结合配偶(诸如PD-1或B7-1)相互作用的信号转导的抗PD-L1抗体,其抗原结合片段,免疫粘附素,融合蛋白,寡肽,和其它分子。在一个实施方案中,PD-L1结合拮抗剂降低由或经由T淋巴细胞上表达的细胞表面蛋白质介导的负面共刺激信号,诸如经由PD-L1介导的信号传导,从而使得功能障碍性T细胞不太功能障碍性(例如增强对抗原识别的效应器应答)。在一些实施方案中,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。在一个特定实施方案中,抗PD-L1抗体是本文中描述的阿特殊单抗(CAS注册号:1422185-06-5),也称作MPDL3280A。在另一个特定实施方案中,抗PD-L1抗体是本文中描述的YW243.55.S70。在另一个特定实施方案中,抗PD-L1抗体是本文中描述的MDX-1105。在仍有另一个特定实施方案中,抗PD-L1抗体是本文中描述的MEDI4736。

[0094] 如本文中使用的,“完全响应”或“CR”指所有靶损伤的消失。

[0095] 如本文中使用的,“部分响应”或“PR”指将基线SLD视为参照,靶损伤的最长直径和(SLD)的至少30%降低。

[0096] 如本文中使用的,“稳定疾病”或“SD”指将治疗开始起的最小SLD视为参照,既没有足够的靶损伤收缩以符合PR,也没有足够的增加以符合PD。

[0097] 如本文中使用的,“进行性疾病”或“PD”指将从治疗开始起记录的最小SLD视为参照,靶损伤的SLD的至少20%增加或一种或多种新损伤的存在。

[0098] 如本文中使用的,“无进展存活”(PFS)指治疗期间和治疗后,所治疗疾病(例如癌症,例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)不变坏的时间长度。无进展存活可以包括患者已经经历完全响应或部分响应的时间量,及患者已经经历稳定疾病的时间量。

[0099] 如本文中使用的,“总体存活(OS)”指组中在特定持续时间后有可能存活的受试者

的百分比。

[0100] “降低或抑制”指引起20%，30%，40%，50%，60%，70%，75%，80%，85%，90%，95%，或更大的总体降低的能力。例如，降低或抑制可以指所治疗的病症（例如癌症，例如前列腺癌，例如CRPC，例如mCRPC或局部受限的，不可手术的CRPC）的症状，转移的存在或大小，或原发性肿瘤的大小。

[0101] “降低的表达”，“降低的表达水平”，或“降低的水平”指相对于对照诸如一名或多名并不罹患疾病或病症（例如癌症，例如前列腺癌，例如CRPC，例如mCRPC或局部受限的，不可手术的CRPC）的受试者或内部对照（例如持家型生物标志物），受试者中生物标志物的减少的表达或减少的水平。在一些实施方案中，降低的表达是很少或不表达。

[0102] 如本文中使用的，“参照样品”，“参照细胞”，“参照组织”，“对照样品”，“对照细胞”，或“对照组织”指用于比较目的的样品，细胞，组织，标准，或水平。在一个实施方案中，参照样品，参照细胞，参照组织，对照样品，对照细胞，或对照组织自同一受试者的健康和/或无疾病身体部位（例如组织或细胞）获得，例如临近于患病细胞或组织的健康和/或无疾病细胞或组织（例如临近肿瘤的细胞或组织）。在另一个实施方案中，参照样品自同一受试者的身体的未治疗组织和/或细胞获得。在还有另一个实施方案中，参照样品，参照细胞，参照组织，对照样品，对照细胞，或对照组织自不是该受试者的受试者的健康和/或无疾病身体部位（例如组织或细胞）获得。在甚至另一个实施方案中，参照样品，参照细胞，参照组织，对照样品，对照细胞，或对照组织自不是该受试者的个体的身体的未治疗组织和/或细胞获得。

[0103] 术语“样品”在用于本文时指获得自或衍生自感兴趣的受试者和/或个体的组合物，其包含有待根据例如物理，生化，化学和/或生理特点来表征和/或鉴定的细胞和/或其它分子实体。例如，短语“疾病样品”或其变体指得自感兴趣的受试者的任何样品，预计或已知其包含待表征的细胞和/或分子实体。样品包括但不限于原代或培养的细胞或细胞系，细胞上清，细胞裂解物，血小板，血清，血浆，玻璃体液，淋巴液，滑液，滤泡液（follicular fluid），精液，羊水，乳，全血，血液衍生的细胞，尿液，脑脊髓液，唾液，痰，泪，汗液，粘液，肿瘤裂解物，和组织培养液（tissue culture medium），组织提取物如匀浆化的组织，肿瘤组织，细胞提取物，及其组合。

[0104] “受试者”或“个体”是哺乳动物。哺乳动物包括但不限于驯养的动物（例如，牛，绵羊，猫，犬，和马），灵长类（例如，人和非人灵长类诸如猴），家兔，和啮齿类（例如，小鼠和大鼠）。在某些实施方案中，个体或受试者是人。

[0105] 如本文中使用的，“治疗”（及其语法变化形式，诸如“处理”或“处置”）指试图改变所治疗受试者的自然进程的临床干预，可以是为了预防或在临床病理学的进程中进行。治疗的期望效果包括但不限于预防疾病（例如前列腺癌，例如CRPC，例如mCRPC或局部受限的，不可手术的CRPC）的发生或复发，缓解症状，削弱疾病的任何直接或间接病理学后果，预防转移，减缓疾病进展的速率，改善或减轻疾病状态，及免除或改善预后。在有些实施方案中，本发明的抗体用于延迟疾病（例如前列腺癌，例如CRPC，例如mCRPC或局部受限的，不可手术的CRPC）的发生/发展，或用于减缓疾病的进展。在一些情况中，治疗可延长总体存活（OS）（例如20%或更大，25%或更大，30%或更大，35%或更大，40%或更大，45%或更大，50%或更大，55%或更大，60%或更大，65%或更大，70%或更大，75%或更大，80%或更大，85%或

更大,90%或更大,95%或更大,96%或更大,97%或更大,98%或更大,或99%或更大)。在一些情况中,治疗可延长无进展存活(PFS)(例如20%或更大,25%或更大,30%或更大,35%或更大,40%或更大,45%或更大,50%或更大,55%或更大,60%或更大,65%或更大,70%或更大,75%或更大,80%或更大,85%或更大,90%或更大,95%或更大,96%或更大,97%或更大,98%或更大,或99%或更大)。

[0106] “组织样品”或“细胞样品”意指从受试者或个体的组织获得的相似细胞的集合。组织或细胞样品的来源可以是实体组织如来自新鲜,冷冻和/或保存的器官,组织样品,活组织检查和/或抽吸物;血液或任何血液成分如血浆;体液如脑脊髓液,羊水,腹膜液或间隙液(interstitial fluid);来自受试者的妊娠或发育中任意时间的细胞。组织样品还可以是原代或培养的细胞或细胞系。任选地,组织或细胞样品自疾病(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)组织/器官获得。组织样品可以含有在自然界中不天然与组织混杂的化合物,如防腐剂,抗凝血剂,缓冲剂,固定剂,营养物,抗生素等。

[0107] 如本文中使用的,“肿瘤”指所有赘生性(neoplastic)细胞生长和增殖,无论是恶性的还是良性的,及所有癌前(pre-cancerous)和癌性细胞和组织。术语“癌症”,“癌性”,“细胞增殖性病症”,“增殖性病症”和“肿瘤”在本文中提及时并不互相排斥。

[0108] 术语“可变区”或“可变域”指抗体重或轻链中牵涉抗体结合抗原的域。天然抗体的重链和轻链可变域(分别为VH和VL)一般具有类似的结构,其中每个域包含4个保守的框架区(FR)和3个高变区(HVR)。(见例如Kindt et al.,Kuby Immunology,6th ed.,W.H.Freeman and Co.,page 91(2007))。单个VH或VL域可以足以赋予抗原结合特异性。此外,可以分别使用来自结合抗原的抗体的VH或VL域筛选互补VL或VH域的文库来分离结合特定抗原的抗体。见例如,Portolano et al.,J.Immunol.150:880-887(1993);Clarkson et al.,Nature 352:624-628(1991)。

[0109] II. 治疗方法

[0110] 本文中提供的是用于治疗受试者中的癌症(例如前列腺癌,例如去势抗性前列腺癌(CRPC),例如转移性CRPC(mCRPC)或局部受限的,不可手术的CRPC)或延迟其进展的方法,其包括对受试者施用有效量的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和抗雄激素(例如雄激素受体(AR)拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。

[0111] A. 剂量和施用

[0112] 本文中描述的发明的方法包括将治疗有效量的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)施用于具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者,由此治疗受试者。在特定情况中,受试者具有转移性CRPC(mCRPC)和先前用雄激素合成抑制剂治疗失败且紫杉烷方案失败,不适合,或拒绝紫杉烷方案。对于PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)的适宜的剂量和给药方案可以基于疾病(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的严重性和过程,受试者的临床条件,受试者的临床史和对治疗的响应,和主治医师的斟酌来确定。

[0113] 在一些情况中,PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)的治疗有效量可以介于约60mg至约5000mg之间(例如介于约60mg至约

4500mg之间,介于约60mg至约4000mg之间,介于约60mg至约3500mg之间,介于约60mg至约3000mg之间,介于约60mg至约2500mg之间,介于约650mg至约2000mg之间,介于约60mg至约1500mg之间,介于约100mg至约1500mg之间,介于约300mg至约1500mg之间,介于约500mg至约1500mg之间,介于约700mg至约1500mg之间,介于约1000mg至约1500mg之间,介于约1000mg至约1400mg之间,介于约1100mg至约1300mg之间,介于约1150mg至约1250mg之间,介于约1175mg至约1225mg之间,或介于约1190mg至约1210mg之间,例如约1200mg $\pm$ 5mg,约1200 $\pm$ 2.5mg,约1200 $\pm$ 1.0mg,约1200 $\pm$ 0.5mg,约1200 $\pm$ 0.2mg,或约1200 $\pm$ 0.1mg)。在一些情况中,PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)的治疗有效量可以介于约800mg至约1200mg之间(例如介于约800mg至1100mg之间,介于约800mg至约1000mg之间,介于约800mg至约900mg之间,介于约800mg至约850mg之间,介于约800至约825mg之间,介于约800mg至约1200mg之间,介于约850mg至约1200mg之间,介于约900mg至约1200mg之间,介于约950mg至约1200mg之间,介于约1000mg至约1200mg之间,介于约1050mg至约1200mg之间,介于约1100mg至约1200mg之间,介于约1125mg至约1200mg之间,介于约1150mg至约1200mg之间,或介于约1175mg至约1200mg之间)。在一些情况中,以约1200mg(例如约1200mg或约15mg/kg的固定剂量)施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)。在一些情况中,施用的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)的量可以在约0.01至约50mg/kg受试者体重的范围中(例如介于约0.01至约45mg/kg之间,介于约0.01mg/kg至约40mg/kg之间,介于约0.01mg/kg至约35mg/kg之间,介于约0.01mg/kg至约30mg/kg之间,介于约0.1mg/kg至约30mg/kg之间,介于约1mg/kg至约30mg/kg之间,介于约2mg/kg至约30mg/kg之间,介于约5mg/kg至约30mg/kg之间,介于约5mg/kg至约25mg/kg之间,介于约5mg/kg至约20mg/kg之间,介于约10mg/kg至约20mg/kg之间,或介于约12mg/kg至约18mg/kg之间,例如约15 $\pm$ 2mg/kg,约15 $\pm$ 1mg/kg,约15 $\pm$ 0.5mg/kg,约15 $\pm$ 0.2mg/kg,或约15 $\pm$ 0.1mg/kg)。在一些情况中,施用的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)的量可以在约10mg/kg至约15mg/kg受试者体重的范围中(例如介于约10mg/kg至约14mg/kg之间,介于约10mg/kg至约13mg/kg之间,介于约10mg/kg至约12mg/kg之间,介于约10mg/kg至约11mg/kg之间,介于约11mg/kg至约15mg/kg之间,介于约12mg/kg至约15mg/kg之间,或介于约13mg/kg至约15mg/kg之间,例如约15 $\pm$ 1mg/kg,约15 $\pm$ 0.5mg/kg,约15 $\pm$ 0.2mg/kg,或约15 $\pm$ 0.1mg/kg)。在一些情况中,方法包括以15mg/kg施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)。在任何剂量的量或配制剂中,可以作为单剂或多剂(例如2或3剂)施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)。组合治疗中施用的抗体的剂量可以与单一治疗相比降低。这种疗法的进展可以通过常规技术来监测。

[0114] 本发明的方法进一步包括施用治疗有效量的抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)的治疗有效量可以介于约1mg至约600mg之间(例如介于约1mg至约550mg之间,介于约1mg至约500mg之间,介于约1mg至约450mg之间,介于约1mg至约400mg之间,介于约1mg至约350mg之间,介于约1mg至约300mg之间,介于约10mg至约300mg之间,介于约20mg至约300mg之间,介于约40mg至约300mg之间,介于约50mg至约300mg之间,介于约50mg至约250mg之间,介于约75mg至约225mg之间,

介于约100mg至约200mg之间,介于约110mg至约190mg之间,介于约120mg至约180mg之间,介于约130mg至约190mg之间,介于约140mg至约180mg之间,介于约150mg至约170mg之间,或介于约155mg至约165mg之间,例如约160mg $\pm$ 2.5mg,约160mg $\pm$ 1mg,约160 $\pm$ 0.5mg,约160 $\pm$ 0.2mg,或约160 $\pm$ 0.1mg)。在一些情况中,抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)的治疗有效量可以介于约80mg至约240mg之间(例如介于约80mg至约220mg之间,介于约80mg至约200mg之间,介于约80mg至约160mg之间,介于约80mg至约100mg之间,介于约100mg至约200mg之间,介于约120mg至约180mg之间,介于约140mg至约170mg之间,介于约150mg至约170mg之间,或介于约155mg至约165mg之间,例如约160mg $\pm$ 2.5mg,约160mg $\pm$ 1mg,约160 $\pm$ 0.5mg,约160 $\pm$ 0.2mg,或约160 $\pm$ 0.1mg)。在一些情况中,方法包括以约160mg的剂量施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在任何剂量的量或配制剂中,可以作为单剂或多剂(例如2或3剂)施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,可以以2或更多剂施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,以约40mg每剂的4剂施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。

[0115] 在本文中描述的任何方法中,可以在一个或多个给药周期(例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,或10或更多个给药周期)中施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,每个给药周期的长度可以是约18至24天(例如15天,16天,17天,18天,19天,20天,21天,22天,23天,或24天)。在一些情况中,给药周期的长度可以是约21天。在一些情况中,可以在给药周期的约第1天(例如第1天 $\pm$ 3天)施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)。例如,可以在每个21天周期的第1天以1200mg的剂量静脉内施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)。在一些情况中,可以在给药周期的每一天以一剂或多剂施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。例如,可以每天以160mg的剂量(例如四粒40mg胶囊)口服施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,受试者在一个或多个给药周期中接受用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)的治疗直至失去临床益处(例如经过确认的疾病进展,药物抗性,死亡,或不可接受的毒性)。

[0116] 在本文中描述的任何方法中,可以以本领域知道的任何合适方式施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。例如,可以顺序(在不同时间)或并行(约在相同时间)施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,在同一给药周期期间但用不同给药方案(例如在不同日子施用和/或以不同频率施用)施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些实施方案中,PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)与抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)在分开的组合物中。在一些实施方案中,PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)与抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)在同一组合物中。

[0117] 进一步地,可以通过相同施用路径或通过不同施用路径施用PD-1轴结合拮抗剂

(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,可以静脉内,肌肉内,皮下,表面,口服,经皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,室内,或鼻内施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)。在一种特定情况中,可以静脉内(例如静脉内输注)施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)。在一些情况中,可以口服,静脉内,肌肉内,皮下,表面,经皮,腹膜内,眶内,通过植入,通过吸入,鞘内,室内,或鼻内施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一种特定情况中,可以口服施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。

[0118] 在一些情况中,方法包括对受试者施用每个给药周期(例如21天给药周期)的第1天约1200mg剂量的静脉内阿特珠单抗和每个给药周期(例如21天给药周期)的每一天约160mg剂量(例如4剂,约40mg每剂)的口服恩杂鲁胺。

[0119] B. PD-1轴结合拮抗剂

[0120] 本文中提供的是用于治疗受试者中的癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)或延迟其进展的方法,其包括对该受试者施用有效量的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,PD-1轴结合拮抗剂可以是PD-1结合拮抗剂,PD-L1结合拮抗剂,或PD-L2结合拮抗剂。

[0121] 在一些情况中,PD-L1结合拮抗剂是抗PD-L1抗体。PD-L1(程序性死亡配体1),也称作PD-L1,B7-H1,B7-4,CD274,和B7-H,是一种跨膜蛋白,而且它与PD-1的相互作用抑制T细胞活化和细胞因子生成。在一些情况中,抗PD-L1抗体抑制PD-L1对它的结合配偶的结合。在一个具体方面,PD-L1结合配偶是PD-1和/或B7-1。在一些情况中,抗PD-L1抗体能够抑制PD-L1和PD-1之间的和/或PD-L1和B7-1之间的结合。

[0122] 在一些情况中,抗PD-L1抗体是单克隆抗体。在一些情况中,抗PD-L1抗体是选自由Fab,Fab'-SH,Fv,scFv,和(Fab')₂片段组成的组的抗体片段。在一些情况中,抗PD-L1抗体是人源化抗体。在一些情况中,抗PD-L1抗体是人抗体。在一些情况中,本文中描述的抗PD-L1抗体结合人PD-L1。

[0123] 在一些特定情况中,抗PD-L1抗体是阿特珠单抗(CAS注册号:1422185-06-5)。阿特珠单抗(Genentech)也称作MPDL3280A。

[0124] 阿特珠单抗包含重链可变区(HVR-H),其包含HVR-H1,HVR-H2,和HVR-H3序列,其中:

[0125] (a) HVR-H1序列是GFTFSDSWIH (SEQ ID NO:1);

[0126] (b) HVR-H2序列是AWISPYGGSTYYADSVKG (SEQ ID NO:2); 且 (c) HVR-H3序列是RHWPGGFDY (SEQ ID NO:3)。

[0127] 阿特珠单抗进一步包含轻链可变区(HVR-L),其包含HVR-L1,HVR-L2,和HVR-L3序列,其中:

[0128] (a) HVR-L1序列是RASQDVSTAVA (SEQ ID NO:4);

[0129] (b) HVR-L2序列是SASFLYS (SEQ ID NO:5); 且

[0130] (c) HVR-L3序列是QQYLYHPAT (SEQ ID NO:6)。

[0131] 阿特珠单抗包含重链和轻链序列,其中:

[0132] (a) 重链可变 (VH) 区序列包含氨基酸序列:

[0133] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSS (SEQ ID NO:7); 且

[0134] (b) 轻链可变 (VL) 区序列包含氨基酸序列:

[0135] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGGQTKVEIKR (SEQ ID NO:8)。

[0136] 阿特珠单抗包含重链和轻链序列, 其中:

[0137] (a) 重链包含氨基酸序列:

[0138] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLEWVAWISPYGGSTYYADSVKGRF
TISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPGGFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKS
CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG
FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
(SEQ ID NO:9); 且

[0139] (b) 轻链包含氨基酸序列:

[0140] DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSG
TDFTLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYPREA
KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:10)。

[0141] 在一些情况中, 抗PD-L1抗体包含 (a) VH域, 其包含包含SEQ ID NO:7的序列或与该序列具有至少95%序列同一性 (例如至少95%, 96%, 97%, 98%, 或99%序列同一性) 的氨基酸序列; (b) VL域, 其包含包含SEQ ID NO:8的序列或与该序列具有至少95%序列同一性 (例如至少95%, 96%, 97%, 98%, 或99%序列同一性) 的氨基酸序列; 或 (c) 如 (a) 中的VH域和如 (b) 中的VL域。在其它情况中, 抗PD-L1抗体选自YW243.55.S70, MDX-1105, 和MEDI4736 (度伐单抗 (durvalumab)), 和MSB0010718C (阿维单抗 (avelumab))。抗体YW243.55.S70是PCT公开号W0 2010/077634中描述的一种抗PD-L1抗体。MDX-1105, 也称作BMS-936559, 是PCT公开号W02007/005874中描述的一种抗PD-L1抗体。MEDI4736 (度伐单抗) 是PCT公开号W0 2011/066389和美国公开文本No.2013/034559中描述的一种抗PD-L1单克隆抗体。对于本发明的方法有用的抗PD-L1抗体的例子, 和用于生成它们的方法描述于PCT公开号W0 2010/077634, W0 2007/005874, 和W0 2011/066389, 还有美国专利No.8,217,149, 和美国公开文本No.2013/034559, 通过援引将其收入本文。在本发明中有用的PD-1轴结合拮抗剂 (例如PD-L1结合拮抗剂, 例如抗PD-L1抗体, 例如阿特珠单抗), 包括含有此类抗体的组合物, 可以与抗雄激素 (例如AR拮抗剂, 例如恩杂鲁胺) 组合使用来治疗癌症 (例如前列腺癌, 例如CRPC, 例如mCRPC或局部受限的, 不可手术的CRPC)。

[0142] 在一些情况中, PD-1结合拮抗剂是抗PD-1抗体, 诸如选自由MDX-1106 (纳武单抗 (nivolumab)), MK-3475 (派姆单抗 (pembrolizumab)), CT-011 (匹迪单抗 (pidilizumab)), MEDI-0680 (AMP-514), PDR001, REGN2810, 和BGB-108组成的组的抗PD-1抗体。MDX-1106, 也称作MDX-1106-04, ONO-4538, BMS-936558, 或纳武单抗, 是PCT公开号W0 2006/121168中描

述的一种抗PD-1抗体。MK-3475, 也称作派姆单抗或lambrolizumab, 是PCT公开号W0 2009/114335中描述的一种抗PD-1抗体。CT-011, 也称作hBAT, hBAT-1或匹迪单抗, 是PCT公开号W0 2009/101611中描述的一种抗PD-1抗体。在其它情况中, PD-1结合拮抗剂是免疫粘附素(例如包含与恒定区(例如免疫球蛋白序列的Fc区)融合的PD-L1或PD-L2的胞外或PD-1结合部分的免疫粘附素)。在其它情况中, PD-1结合拮抗剂是AMP-224。AMP-224, 也称作B7-DCIg, 是PCT公开号W0 2010/027827和W0 2011/066342中描述的PD-L2-Fc融合可溶性受体。

[0143] 在其它情况中, PD-L2结合拮抗剂是抗PD-L2抗体(例如人, 人源化, 或嵌合抗PD-L2抗体)。在一些情况中, PD-L2结合拮抗剂是免疫粘附素。

[0144] (i) 替代, 插入, 和删除变体

[0145] 在某些情况中, 提供了具有一处或多处氨基酸替代的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂, 例如抗PD-L1抗体, 例如阿特殊单抗)变体, 供本发明的方法, 组合物, 和/或试剂盒中使用。替代诱变感兴趣的位点包括HVR和FR。保守替代在表1中在“优选的替代”的标题下显示。更实质的变化在表1中在“例示性替代”的标题下提供, 并且如下文参照氨基酸侧链类别进一步描述的。可以将氨基酸替代引入感兴趣的抗体中, 并且对产物筛选期望的活性, 例如保留/改善的抗原结合, 降低的免疫原性, 或改善的ADCC或CDC。

[0146] 表1: 例示性和优选的氨基酸替代

[0147]

初始残基	例示性替代	优选的替代
Ala (A)	Val; Leu; Ile	Val
Arg (R)	Lys; Gln; Asn	Lys
Asn (N)	Gln; His; Asp, Lys; Arg	Gln
Asp (D)	Glu; Asn	Glu
Cys (C)	Ser; Ala	Ser
Gln (Q)	Asn; Glu	Asn
Glu (E)	Asp; Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn; Gln; Lys; Arg	Arg
Ile (I)	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 正亮氨酸	Leu
Leu (L)	正亮氨酸; Ile; Val; Met; Ala; Phe	Ile
Lys (K)	Arg; Gln; Asn	Arg
Met (M)	Leu; Phe; Ile	Leu
Phe (F)	Trp; Leu; Val; Ile; Ala; Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr

[0148]

Thr (T)	Val; Ser	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp; Phe; Thr; Ser	Phe
Val (V)	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 正亮氨酸	Leu

[0149] 依照共同的侧链特性,氨基酸可以如下分组:

[0150] (1) 疏水性的:正亮氨酸, Met, Ala, Val, Leu, Ile;

[0151] (2) 中性,亲水性的: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln;

[0152] (3) 酸性的: Asp, Glu;

[0153] (4) 碱性的: His, Lys, Arg;

[0154] (5) 影响链取向的残基: Gly, Pro;

[0155] (6) 芳香族的: Trp, Tyr, Phe。

[0156] 非保守替代会需要用这些类别之一的成员替换另一个类别的。

[0157] 一类替代变体牵涉替代亲本抗体(例如人源化或人抗体)的一个或多个高变区残基。一般地,为进一步研究选择的所得变体相对于亲本抗体会具有某些生物学特性的改变(例如改善)(例如升高的亲和力,降低的免疫原性)和/或会基本上保留亲本抗体的某些生物学特性。例示性的替代变体是亲和力成熟的抗体,其可以例如使用基于噬菌体展示的亲和力成熟技术诸如本文中所描述的那些技术来方便地生成。简言之,将一个或多个HVR残基突变,并将变体抗体在噬菌体上展示,并对其筛选特定的生物学活性(例如结合亲和力)。

[0158] 可以对HVR做出变化(例如,替代),例如以改善抗体亲和力。可以对HVR“热点”,即由在体细胞成熟过程期间以高频率经历突变的密码子编码的残基(见例如Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)),和/或接触抗原的残基做出此类变化,其中对所得的变体VH或VL测试结合亲和力。通过次级文库的构建和再选择进行的亲和力成熟已经记载于例如Hoogenboom等,于 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O' Brien等编, Human Press, Totowa, NJ, (2001))。在亲和力成熟的一些实施方案中,通过多种方法(例如,易错PCR,链改组,或寡核苷酸指导的诱变)任一将多样性引入为成熟选择的可变基因。然后,创建次级文库。然后,筛选文库以鉴定具有期望的亲和力的任何抗体变体。另一种引入多样性的方法牵涉HVR指导的方法,其中将几个HVR残基(例如,一次4-6个残基)随机化。可以例如使用丙氨酸扫描诱变或建模来特异性鉴定牵涉抗原结合的HVR残基。特别地,经常靶向CDR-H3和CDR-L3。

[0159] 在某些实施方案中,可以在一个或多个HVR内发生替代,插入,或删除,只要此类变化不实质性降低抗体结合抗原的能力。例如,可以对HVR做出保守变化(例如,保守替代,如本文中提供的),其不实质性降低结合亲和力。例如,此类变化可以在HVR中的抗原接触残基以外。在上文提供的变体VH和VL序列的某些实施方案中,每个HVR是未改变的,或者含有不超过1,2或3处氨基酸替代。

[0160] 一种可用于鉴定抗体中可以作为诱变靶位的残基或区域的方法称作“丙氨酸扫描诱变”,如由Cunningham and Wells (1989) *Science*, 244:1081-1085所描述的。在此方法中,将残基或靶残基的组(例如,带电荷的残基诸如Arg, Asp, His, Lys, 和Glu)鉴定,并用中性或带负电荷的氨基酸(例如,丙氨酸或多丙氨酸)替换以测定抗体与抗原的相互作用是否受到影响。可以在对初始替代表明功能敏感性的氨基酸位置引入进一步的替代。或者/另外,利用抗原-抗体复合物的晶体结构来鉴定抗体与抗原间的接触点。作为替代的候选,可以靶向或消除此类接触残基和邻近残基。可以筛选变体以确定它们是否含有期望的特性。

[0161] 氨基酸序列插入包括长度范围为1个残基至含有100或更多个残基的多肽的氨基和/或羧基端融合,及单个或多个氨基酸残基的序列内插入。末端插入的例子包括具有N端甲硫氨酰基残基的抗体。抗体分子的其它插入变体包括抗体的N或C端与酶(例如对于ADEPT)或延长抗体的血清半衰期的多肽的融合物。

[0162] (ii)糖基化变体

[0163] 在一些情况中,修饰PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)变体以提高或降低双特异性抗体糖基化的程度。可以通过改变氨基酸序列,使得创建或消除一个或多个糖基化位点来方便地实现对PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)的糖基化位点的添加或删除。

[0164] 在双特异性抗体包含Fc区的情况中,可以改变其附着的碳水化合物。由哺乳动物

细胞生成的天然抗体通常包含分支的,双触角寡糖,其一般通过N连接附着于Fc区的CH2域的Asn297。见例如Wright et al.,TIBTECH 15:26-32 (1997)。寡糖可以包括各种碳水化合物,例如,甘露糖,N-乙酰葡萄糖胺(GlcNAc),半乳糖,和唾液酸,以及附着于双触角寡糖结构“主干”中的GlcNAc的岩藻糖。在一些实施方案中,可以对本发明抗体中的寡糖进行修饰以创建具有某些改善的特性的抗体变体。

[0165] 在一些情况中,PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)变体具有缺乏附着(直接或间接)于Fc区的岩藻糖的碳水化合物结构。例如,此类抗体中的岩藻糖量可以是1%至80%,1%至65%,5%至65%或20%至40%。通过相对于附着于Asn297的所有糖结构(例如,复合的,杂合的和甘露糖的结构)的总和,计算Asn297处糖链内岩藻糖的平均量来测定岩藻糖量,如通过MALDI-TOF质谱术测量的,例如如记载于WO 2008/077546的。Asn297指位于Fc区中的约第297位(Fc区残基的EU编号方式)的天冬酰胺残基;然而,Asn297也可以由于抗体中的微小序列变异而位于第297位上游或下游约±3个氨基酸,即在第294位和第300位之间。此类岩藻糖基化变体可以具有改善的ADCC功能。见例如美国专利公开文本No.US 2003/0157108(Presta,L.);US 2004/0093621(Kyowa Hakko Kogyo Co.,Ltd)。涉及“脱岩藻糖基化的”或“岩藻糖缺乏的”抗体变体的出版物的例子包括:US 2003/0157108;WO 2000/61739;WO 2001/29246;US 2003/0115614;US 2002/0164328;US 2004/0093621;US 2004/0132140;US 2004/0110704;US 2004/0110282;US 2004/0109865;WO 2003/085119;WO 2003/084570;WO 2005/035586;WO 2005/035778;WO2005/053742;WO2002/031140;Okazaki et al.,J.Mol.Biol.336:1239-1249 (2004);Yamane-Ohnuki et al.,Biotech.Bioeng.87:614 (2004)。能够生成脱岩藻糖基化抗体的细胞系的例子包括蛋白质岩藻糖基化缺陷的Lec13CHO细胞(Ripka et al.,Arch.Biochem.Biophys.249:533-545 (1986);美国专利申请No US 2003/0157108A1,Presta,L;和WO 2004/056312A1,Adams等,尤其在实施例11),和敲除细胞系,诸如α-1,6-岩藻糖基转移酶基因FUT8敲除CHO细胞(见例如Yamane-Ohnuki et al.,Biotech.Bioeng.87:614 (2004);Kanda,Y.et al.,Biotechnol.Bioeng.,94 (4):680-688 (2006);和WO2003/085107)。

[0166] 鉴于上文,在一些情况中,本发明的方法牵涉在分级,剂量扩大给药方案的背景中对受试者施用包含无糖基化位点突变的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)变体。在一些情况中,无糖基化位点突变降低双特异性抗体的效应器功能。在一些情况中,无糖基化位点突变是替代突变。在一些情况中,双特异性抗体包含Fc区中降低效应器功能的替代突变。在一些情况中,替代突变在氨基酸残基N297,L234,L235,和/或D265(EU编号方式)处。在一些情况中,替代突变选自N297G,N297A,L234A,L235A,D265A,和P329G组成的组。在一些情况中,替代突变在氨基酸残基N297处。在一个优选的实施方案中,替代突变是N297A。

[0167] 在其它情况中,依照本发明的方法使用具有两分型寡糖的双特异性抗体变体,例如其中附着于抗体Fc区的双触角寡糖是通过GlcNAc两分的。此类抗体变体可以具有降低的岩藻糖基化和/或改善的ADCC功能。此类抗体变体的例子记载于例如WO 2003/011878(Jean-Mairet等);美国专利No.6,602,684(Umana等);和US 2005/0123546(Umana等)。还提供了在附着于Fc区的寡糖中具有至少一个半乳糖残基的抗体变体。此类抗体变体可以具有

改善的CDC功能。此类抗体变体记载于例如WO 1997/30087 (Patel等); WO 1998/58964 (Raju, S.); 和WO 1999/22764 (Raju, S.)。

[0168] (iii) Fc区变体

[0169] 在一些情况中, 可以依照本发明的方法将具有引入双特异性抗体的Fc区中的一处或多处氨基酸修饰的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂, 例如抗PD-L1抗体, 例如阿特殊单抗)变体(即Fc区变体(参见例如US 2012/0251531))施用于具有癌症(例如前列腺癌, 例如CRPC, 例如mCRPC或局部受限的, 不可手术的CRPC)的受试者。Fc区变体可以包含在一个或多个氨基酸位置包含氨基酸修饰(例如替代)的人Fc区序列(例如, 人IgG1, IgG2, IgG3或IgG4Fc区)。

[0170] 在一些情况中, 双特异性Fc区抗体变体拥有一些但不是所有效应器功能, 使其成为如下应用的期望候选物, 其中抗体的体内半衰期是重要的, 而某些效应器功能(诸如补体和ADCC)是不必要的或有害的。可以进行体外和/或体内细胞毒性测定法以确认CDC和/或ADCC活性的降低/消减。例如, 可以进行Fc受体(FcR)结合测定法以确保抗体缺乏Fc γ R结合(因此有可能缺乏ADCC活性), 但是保留FcRn结合能力。介导ADCC的主要细胞NK细胞仅表达Fc γ RIII, 而单核细胞表达Fc γ RI, Fc γ RII和Fc γ RIII。在Ravetch and Kinet, Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991) 的第464页上的表3中汇总了造血细胞上的FcR表达。评估感兴趣分子的ADCC活性的体外测定法的非限制性例子记载于美国专利No. 5,500,362 (见例如Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 83:7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I. et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 82:1499-1502 (1985); 5,821,337 (见 Bruggemann, M. et al., J. Exp. Med. 166:1351-1361 (1987))。或者, 可以采用非放射性测定方法(见例如用于流式细胞术的ACTI™非放射性细胞毒性测定法(Cell Technology, Inc. Mountain View, CA; 和CYTOTOX96®非放射性细胞毒性测定法(Promega, Madison, WI))。对于此类测定法有用的效应细胞包括外周血单个核细胞(PBMC)和天然杀伤(NK)细胞。或者/另外, 可以在体内评估感兴趣分子的ADCC活性, 例如在动物模型中, 诸如披露于 Clynes et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 95:652-656 (1998) 的。也可以实施C1q结合测定法以确认抗体不能结合C1q, 并且因此缺乏CDC活性。见例如WO 2006/029879和WO 2005/100402中的C1q和C3c结合ELISA。为了评估补体激活, 可以实施CDC测定法(见例如Gazzano-Santoro et al., J. Immunol. Methods 202:163 (1996); Cragg, M.S. et al., Blood 101:1045-1052 (2003); 和Cragg, M.S. and M.J. Glennie, Blood 103:2738-2743 (2004))。也可以使用本领域中已知的方法来实施FcRn结合和体内清除/半衰期测定(见例如Petkova, S.B. et al., Int'l. Immunol. 18 (12):1759-1769 (2006))。

[0171] 具有降低的效应器功能的抗体包括那些具有Fc区残基238, 265, 269, 270, 297, 327和329中的一个或多个的替代的(美国专利No. 6,737,056和8,219,149)。此类Fc突变体包括在氨基酸位置265, 269, 270, 297和327中的两处或更多处具有替代的Fc突变体, 包括残基265和297替代成丙氨酸的所谓的“DANA”Fc突变体(美国专利No. 7,332,581和8,219,149)。

[0172] 在某些情况中, 该抗体中的野生型人Fc区的位置329处的脯氨酸用甘氨酸或精氨酸或大得足以破坏Fc/Fc γ 受体界面内在Fc的脯氨酸329和Fc γ RIII的色氨酸残基Trp 87和Trp 110之间形成的脯氨酸三明治的氨基酸残基替代(Sondermann et al., Nature. 406:267-273 (2000))。在某些实施方案中, 该双特异性抗体包含至少一处别的氨基酸替代。在一

个实施方案中,该别的氨基酸替代是S228P,E233P,L234A,L235A,L235E,N297A,N297D,或P331S,且仍然在另一个实施方案中,该至少一处别的氨基酸替代是人IgG1Fc区的L234A和L235A或人IgG4Fc区的S228P和L235E(参见例如US2012/0251531),且仍然在另一个实施方案中,该至少一处别的氨基酸替代是人IgG1Fc区的L234A和L235A和P329G。

[0173] 描述了具有改善的或降低的对FcR的结合的某些抗体变体(见例如美国专利No.6,737,056;WO 2004/056312;和Shields et al.,J.Biol.Chem.9(2):6591-6604(2001))。

[0174] 在某些情况中,PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)包含具有改善ADCC的一处或多处氨基酸替代,例如Fc区的位置298,333,和/或334(残基的EU编号方式)的替代的Fc区。

[0175] 在一些情况中,对Fc区做出改变,其导致改变的(即,改善的或降低的)C1q结合和/或补体依赖性细胞毒性(CDC),例如,如记载于美国专利No.6,194,551,WO 99/51642,和Idusogie et al.,J.Immunol.164:4178-4184(2000)的。

[0176] 具有延长的半衰期和改善的对新生儿Fc受体(FcRn)的结合的抗体记载于US2005/0014934A1(Hinton等),新生儿Fc受体(FcRn)负责将母体IgG转移至胎儿(Guyer et al.,J.Immunol.117:587(1976)和Kim et al.,J.Immunol.24:249(1994))。那些抗体包含其中具有改善Fc区对FcRn结合的一处或多处替代的Fc区。此类Fc变体包括那些在Fc区残基238,256,265,272,286,303,305,307,311,312,317,340,356,360,362,376,378,380,382,413,424或434中的一处或多处具有替代,例如,Fc区残基434的替代的(美国专利No.7,371,826)。

[0177] 还可见Duncan and Winter,Nature 322:738-40(1988);美国专利No.5,648,260;美国专利No.5,624,821;和WO 94/29351,其关注Fc区变体的其它例子。

[0178] (iv) 经半胱氨酸工程化改造的抗体变体

[0179] 在某些实施方案中,可以期望创建经半胱氨酸工程化改造的抗PD-L1抗体,例如,“thioMAb”,其中抗体的一个或多个残基用半胱氨酸残基替代。在具体的实施方案中,替代的残基存在于抗体的可接近位点。通过用半胱氨酸替代那些残基,反应性硫醇基团由此定位于抗体的可接近位点,并且可以用于将抗体与其它模块,诸如药物模块或接头-药物模块缀合,以创建免疫缀合物,如本文中进一步描述的。在某些实施方案中,可以用半胱氨酸替代下列残基之任一个或多个:轻链的V205(Kabat编号方式);重链的A118(EU编号方式);和重链Fc区的S400(EU编号方式)。可以如例如美国专利No.7,521,541所述生成经半胱氨酸工程化改造的抗体。

[0180] (v) 其它抗体衍生物

[0181] 在一些情况中,可以修饰PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)以含有本领域知道的且易于获得的另外的非蛋白质性质模块并依照本文中描述的方法施用于受试者。适合于抗体衍生化的模块包括但不限于水溶性聚合物。水溶性聚合物的非限制性例子包括但不限于聚乙二醇(PEG),乙二醇/丙二醇共聚物,羧甲基纤维素,右旋糖苷,聚乙烯醇,聚乙烯吡咯烷酮,聚-1,3-二氧戊环,聚-1,3,6-三噁烷,乙烯/马来酸酐共聚物,聚氨基酸(均聚物或随机共聚物),和右旋糖苷或聚(n-乙烯吡咯烷酮)聚乙二醇,丙二醇均聚物,环氧丙烷/环氧乙烷共聚物,聚氧乙烯化多元醇(例如甘油),聚乙烯醇及其混合物。由于其在水中的稳定性,聚乙二醇丙醛在生产中可能具有优势。聚合

物可以是任何分子量,而且可以是分支的或不分支的。附着到抗体上的聚合物数目可以变化,而且如果附着了超过一个聚合物,那么它们可以是相同或不同的分子。一般而言,可根据下列考虑来确定用于衍生化的聚合物的数目和/或类型,包括但不限于抗体要改进的具体特性或功能,抗体衍生物是否将用于指定条件下的治疗等。

[0182] C. 抗雄激素

[0183] 在一些情况中,供本发明的方法和/或组合物(例如药物组合物,试剂盒,等)中使用的抗雄激素可以是AR拮抗剂(例如恩杂鲁胺)。AR拮抗剂可以是类固醇或非类固醇AR拮抗剂。在一些情况中,AR拮抗剂可以包括非类固醇抗雄激素(NSAA),包括但不限于第一代NSAA(例如比卡鲁胺,氟他胺,或尼鲁米特),第二代NSAA(例如阿帕鲁胺,多拉鲁胺,或恩杂鲁胺),或非代NSAA(例如西咪替丁或托匹芦胺)。在一些情况中,NSAA是恩杂鲁胺(例如4-(3-(4-氰基-3-(三氟甲基)苯基)-5,5-二甲基-4-氧代-2-硫代咪唑烷-1-基)-2-氟-N-甲基苯甲酰胺, **XTANDI®** (Medivation, Astellas)),或其药学可接受盐。例示性的用于施用恩杂鲁胺(**XTANDI®**)的方法描述于美国Astellas Pharma US, Inc. (2016年10月20日)中关于恩杂鲁胺(**XTANDI®**)的处方信息,通过援引将其完整收入本文。

[0184] 在一些情况中,AR拮抗剂可以包括类固醇抗雄激素(SAA),包括但不限于17 α -羟基孕酮衍生物(例如醋酸氯地孕酮,醋酸环丙孕酮,或醋酸甲地孕酮),19-去甲睾酮衍生物(例如地诺孕素或奥生多龙),和17 α -螺内酯衍生物(例如屈螺酮或螺内酯)。在一些情况中,SAA可以作为AR拮抗剂和抗促性腺激素起作用。

[0185] D. 治疗适应症

[0186] 本文中描述的发明的方法对于治疗具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者可能是有用的。特别地,适合用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)治疗的癌症包括但不限于前列腺癌(例如去势抗性前列腺癌(CRPC)),包括转移性CRPC或局部受限的,不可手术的CRPC。在一些情况中,该癌症处于早期阶段或晚期阶段。

[0187] 本文中描述的方法在治疗不响应其它抗癌疗法的具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者中或在不能耐受或不适合其它抗癌疗法的受试者中特别有用。例如,经历用于癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的治疗的受试者可以在接受本文中描述的治疗方法前先用抗癌疗法治疗,其中该受试者响应先前的抗癌疗法失败。在一些情况中,受试者(例如具有癌症,例如前列腺癌,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC的受试者)可以接受过包括雄激素合成抑制剂(例如阿比特龙, orteronel, galeterone, 酮康唑, 和/或 seviteronel)的治疗且响应失败。在一些情况中,受试者(例如具有癌症,例如前列腺癌,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC的受试者)响应包括施用至少28天的雄激素合成抑制剂(阿比特龙, orteronel, galeterone, 酮康唑, 和/或 seviteronel)的治疗失败。另外/或者,受试者(例如具有癌症,例如前列腺癌,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC的受试者)可以接受过包括紫杉烷方案(例如至少一个(例如至少两个或至少三个)给药周期的含紫杉烷方案)的治疗且响应失败。在一些情况中,受试者(例如具有癌症,例如前列腺癌,

例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC的受试者)可以不适合或拒绝经历包括紫杉烷方案(例如至少一个(例如至少两个或至少三个)给药周期的含紫杉烷方案)的治疗。在一些情况中,在先紫杉烷方案用于治疗激素敏感性前列腺癌或CRPC。

[0188] 在一些情况中,受试者具有对一种或多种抗癌疗法有抗性的癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)。在一些情况中,抗癌疗法的抗性包括癌症的复发或不应性的癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)。复发可以指在治疗之后,在原始部位或新部位,癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的再次出现。在一些情况中,对抗癌疗法的抗性包括在用抗癌疗法治疗期间或之后(例如在药物或手术去势期间或之后)癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的进展。例如,在一些情况中,受试者可展示前列腺特异性抗原(PSA)进展(例如,PSA较之先前的参照值升高2或更多次(例如升高3,4,或5或更多次)(例如PSA较之先前的参照值升高 $\geq 1\text{ng/ml}$ 作为最小起始值),每次进展测量相隔至少1周)。在一些情况中,对癌症疗法的抗性包括不响应治疗(例如包括雄激素合成抑制剂和/或紫杉烷方案的治疗)的癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)。癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)可以是在治疗(例如包括雄激素合成抑制剂和/或紫杉烷方案的治疗)开始时有抗性的,或者它可以在治疗(例如包括雄激素合成抑制剂和/或紫杉烷方案的治疗)期间变成有抗性。

[0189] III. 生物标志物

[0190] 本文中另外提供的是用于治疗受试者中的癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的方法,其中治疗受到牵涉测定自受试者获得的样品中一种或多种生物标志物的存在和/或表达水平/量的诊断方法的指导。

[0191] 生物标志物可包括但不限于肿瘤组织上的PD-L1和CD8表达,T效应相关基因(例如CD8A,穿孔蛋白(PRF1),粒酶A(GZMA),粒酶B(GZMB),干扰素- γ (IFN- γ),CXCL9,或CXCL10),活化的基质相关基因(例如转化生长因子- β (TGF- β),成纤维细胞活化蛋白(FAP),podoplanin(PDPN),胶原基因,或双糖链蛋白聚糖(BGN)),髓样衍生的抑制细胞相关基因(例如CD68,CD163,FOXP3,或雄激素调节基因1),雄激素受体(AR)基因的表达,经由WGS和/或NGS鉴定的,来自肿瘤组织和/或来自血液中的循环肿瘤DNA的种系和体细胞突变(包括但不限于突变负荷,MSI,和MMR缺陷),和血浆(plasma)衍生细胞因子。在一些情况中,PD-L1生物标志物是PD-L1。

[0192] 在一些情况中,方法包括测定来自个体的样品中生物标志物(例如PD-L1)的存在和/或表达水平/量,并将有效量的PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特珠单抗)和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)施用于个体。

[0193] 在一些情况中,第一样品中生物标志物(例如PD-L1)的表达水平或量与第二样品中的表达水平或量相比是增多的或升高的(例如表达或量增多至少约1.5倍,1.6倍,1.8倍,2倍,3倍,4倍,5倍,6倍,7倍,8倍,9倍,或10倍)。在一些情况中,第一样品中生物标志物(例如PD-L1)的表达水平或量与第二样品中的表达水平或量相比是减少的或降低的(例如表达或量减少至少约1.5倍,1.6倍,1.8倍,2倍,3倍,4倍,5倍,6倍,7倍,8倍,9倍,或10倍)。在某些情况中,第二样品是参照样品,参照细胞,参照组织,对样品,对照细胞,或对照组织。在

某些情况中,第一样品是自具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者获得的生物学样品(例如组织,血清,血浆,全血,或尿液)。

[0194] 在一些情况中,生物标志物(例如PD-L1)的存在和/或表达水平/量指示当用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)治疗受试者时受试者很可能具有增多的临床益处。在一些情况中,增多的临床益处包含下述一项或多项的相对增多:总体存活(OS),无进展存活(PFS),完全响应(CR),部分响应(PR)和其组合。可以基于本领域中已知的任何合适标准定性和/或定量地测定生物标志物(例如PD-L1)的存在和/或表达水平/量,所述标准包括但不限于DNA,mRNA,cDNA,蛋白质,蛋白质片段,和/或基因拷贝数。

[0195] IV. 药物组合物和配制剂

[0196] 可以通过混合具有期望纯度的超过一种活性组分(例如抗PD-L1抗体和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺))与一种或多种任选的药学可接受载剂(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编(1980))以冻干配制剂或水性溶液形式制备如本文中描述的药物组合物和配制剂。一般地,药学可接受载剂在所采用的剂量和浓度对接受者是无毒的,而且包括但不限于缓冲剂,诸如磷酸盐,柠檬酸盐,和其它有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(诸如氯化十八烷基二甲基苄基铵;氯化己烷双胺;苯扎氯铵,苄索氯铵;酚,丁醇或苯甲醇;对羟基苯甲酸烷基酯,诸如对羟基苯甲酸甲酯或丙酯;邻苯二酚;间苯二酚;环己醇;3-戊醇;和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,诸如血清清蛋白,明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,诸如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,诸如甘氨酸,谷氨酰胺,天冬酰胺,组氨酸,精氨酸或赖氨酸;单糖,二糖和其它碳水化合物,包括葡萄糖,甘露糖或糊精;螯合剂,诸如EDTA;糖类,诸如蔗糖,甘露醇,海藻糖或山梨醇;成盐相反离子,诸如钠;金属复合物(例如Zn-蛋白质复合物);和/或非离子表面活性剂,诸如聚乙二醇(PEG)。本文中的例示性的药学可接受载剂进一步包含间质药物分散剂诸如可溶性中性活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,诸如rHuPH20(HYLENEX®,Baxter International,Inc.)。某些例示性的sHASEGP和使用方法,包括rHuPH20记载于美国专利公开文本No.2005/0260186和2006/0104968。在一方面,将sHASEGP与一种或多种别的糖胺聚糖酶诸如软骨素酶组合。

[0197] 例示性的冻干抗体配制剂记载于美国专利No.6,267,958。水性抗体配制剂包括那些记载于美国专利No.6,171,586和WO 2006/044908的,后一种配制剂包含组氨酸-乙酸盐缓冲液。

[0198] 本文中的组合物和配制剂还可含有超过一种所治疗具体适应症所必需的活性组分,优选活性互补且彼此没有不利影响的。例如,可能期望进一步提供另外的治疗剂(例如化疗剂,细胞毒剂,生长抑制剂,和/或抗激素剂,诸如本文中上文描述的那些)。合适的是,此类活性组分以对于预定目的有效的量组合存在。

[0199] 活性组分可包载于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中(例如分别是羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊),在胶状药物投递系统中(例如脂质体,清蛋白微球体,微乳剂,纳米颗粒和纳米胶囊),或在粗滴乳状液中。此类技术披露于Remington's Pharmaceutical Sciences,第16版,Osol,A.编(1980)。

[0200] 可以制备持续释放制剂。持续释放制剂的合适的例子包括含有抗体的固体疏水性

聚合物的半透性基质,该基质为成形商品形式,例如膜,或微胶囊。用于体内施用的配制剂一般是无菌的。无菌性可容易地实现,例如通过穿过无菌滤膜过滤。

[0201] V. 制品和试剂盒

[0202] 在本发明的另一个方面,提供了一种制品或试剂盒,其含有对于治疗,预防和/或诊断上文描述的病症有用的材料。制品或试剂盒可包含PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。在一些情况中,制品或试剂盒进一步包含包装插页,其包含关于与抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)联合使用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)来治疗受试者中的癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)或延迟其进展的用法说明书。制品或试剂盒中可包括本文中描述的任何PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和/或抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)。

[0203] 在一些情况中,制品或试剂盒包括PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)和包装插页,其包括关于与抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)组合施用PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)来治疗具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者的用法说明书。

[0204] 在一些情况中,制品或试剂盒包括包括PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)的第一药物,包括抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)的第二药物,和包括关于施用第一药物和第二药物来治疗具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者的用法说明书的包装插页。

[0205] 在一些情况中,制品或试剂盒包括抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)和包装插页,其包括关于与PD-1轴结合拮抗剂(例如PD-L1结合拮抗剂,例如抗PD-L1抗体,例如阿特殊单抗)组合施用抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)来治疗具有癌症(例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的,不可手术的CRPC)的受试者的用法说明书。

[0206] 在一些实施方案中,制品包含容器和容器上或与容器联合的标签或包装插页。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体(例如阿特殊单抗)和抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)在同一容器或分开的容器中。合适的容器包括例如瓶,管形瓶,注射器,IV溶液袋,等。容器可以自多种材料诸如玻璃或塑料形成。在一些实施方案中,容器容纳单独或与另一种组合物组合有效治疗,预防和/或诊断状况的组合物,并且可以具有无菌存取口(例如,容器可以是具有由皮下注射针可刺穿的塞子的管形瓶或静脉内溶液袋)。组合物中的至少一种活性剂是本文中描述的抗PD-L1抗体。标签或包装插页指示使用组合物来治疗选择的状况(例如癌症,例如前列腺癌,例如CRPC,例如mCRPC或局部受限的CRPC)且进一步包括与本文中描述的给药方案中至少一种有关的信息。此外,制品可以包含(a)其中装有组合物的第一容器,其中组合物包含本文中描述的抗PD-L1抗体(例如阿特殊单抗);和(b)其中装有组合物的第二容器,其中组合物包含抗雄激素(例如AR拮抗剂,例如恩杂鲁胺)和任选的细胞毒剂或其它方面的治疗剂。或者/另外,制品可以进一步包含第二(或第三)容器,其包含药学可接受缓冲液,诸如抑菌性注射用水(BWFI),磷酸盐缓冲盐水,Ringer氏溶液和右旋糖溶液。

它可以进一步包含从商业和用户观点看期望的其它材料,包括其它缓冲剂,稀释剂,滤器,针,和注射器。

VI. 实施例

[0207] 下面是本发明的方法的实施例。理解的是,鉴于上文提供的一般性描述,可以实施各种其它实施方案。

[0208] 实施例1:与恩杂鲁胺组合的抗PD-L1抗体在具有去势抗性前列腺癌 (CRPC) 的患者中的功效

[0209] 为了评估与单独的恩杂鲁胺比较用与抗雄激素 (恩杂鲁胺) 组合的抗PD-L1抗体 (阿特殊单抗 (MPDL3280A)) 的治疗在具有前列腺癌 (例如CRPC (例如转移性或局部受限的,不可手术的CRPC)) 的患者中的安全性和功效,在一项III期,多中心,随机化,开放标签研究中登记患者。为了适格,患者必须 (i) 先前用于前列腺癌 (例如CRPC (例如转移性或局部受限的,不可手术的CRPC)) 的雄激素合成抑制剂的治疗失败 (例如在用雄激素合成抑制剂 (例如阿比特龙) 治疗期间进展) 和 (ii) 用紫杉烷方案 (例如用于前列腺癌 (例如转移性激素敏感性和/或CRPC (例如mCRPC)) 的紫杉烷方案) 治疗失败,不适合用于前列腺癌 (例如CRPC,例如mCRPC) 的紫杉烷方案治疗,或拒绝用于前列腺癌 (例如CRPC,例如mCRPC) 的紫杉烷方案治疗。临床试验由两个阶段组成,安全性插入阶段和随机化阶段,如下文详细描述。

[0210] 安全性插入阶段 (阶段1)

[0211] 首先,试验包括安全性插入阶段。将安全性插入阶段并入研究设计以在启动研究的随机化阶段前评估与恩杂鲁胺组合的阿特殊单抗的初步安全性概况。当前,没有阿特殊单抗和恩杂鲁胺的组合的安全性数据得到。基于每种产品的不同作用机制,认为恩杂鲁胺和阿特殊单抗的交叠风险是最低限度且预期并不显著提高在单一疗法研究中看到的不利事件的发生率。

[0212] 在研究的安全性插入阶段中,10名患者接受与恩杂鲁胺组合的阿特殊单抗。在登记10名患者之后,暂时停止登记并对该10名患者密切监测不利事件直至最后一名患者完成第一个周期 (21天)。为了对患者监测不利事件,对患者评估已知与阿特殊单抗和/或恩杂鲁胺有关的临床有关毒性。这些不利事件包括但不限于胃肠毒性 (例如腹泻和免疫相关性结肠炎),免疫相关肝炎,免疫相关胰腺炎,免疫相关肺炎,免疫相关内分泌病 (例如糖尿病,甲状腺功能减退,甲状腺功能亢进,或肾上腺皮质功能不全),和神经学病症 (例如免疫相关脑膜脑炎,免疫相关神经病 (例如肌无力综合征和/或重症肌无力,格林-巴利综合征),眩晕和/或头晕,跌倒,癫痫发作,或后部可逆性脑病综合征 (PRES))。

[0213] 在10名患者接受研究治疗并完成至少一个给药周期 (21天) 之后,评估数据以在启动研究的随机化阶段前评价组合治疗的安全性。为了评估来自安全性插入阶段的数据,将观察到的不利事件的类型和频率与在用阿特殊单抗或恩杂鲁胺的研究中先前描述的事件的类型和频率比较。基于这项评估,研究能将另外10名患者登记入研究的安全性插入部分。而且,在一些情况中,延长观察期直至最后一名患者完成两个周期 (42天),或可以提高研究的随机化阶段期间周期性安全性监测的频率。

[0214] 随机化阶段 (阶段2)

[0215] 在研究的这个第二阶段中,以1:1比将患者随机化至两个处理臂之一 (实验臂对对

照臂)。在实验臂中,患者接受与恩杂鲁胺组合的阿特殊单抗。在对照臂,患者接受单独的恩杂鲁胺。基于用于前列腺癌(例如CRPC,例如mCRPC)的在先含紫杉烷方案(例如患者接受至少一个周期的含紫杉烷方案),疼痛严重性(例如以它在过去24小时里最差时评估疼痛的简要疼痛问题清单),肝转移的存在,和血清乳酸脱氢酶(LDH)水平(例如LDH≤正常上限(ULN)较之>ULN)将随机化分层。这些分层因子已经鉴定为mCRPC患者的关键预后因子。特别地,用基于激素的疗法处理的患者中益处的幅度可能在含紫杉烷疗法之后削弱。

[0216] 在处理期间,患者每3周(21 ± 3 天)接受通过静脉内输注施用的1200mg固定剂量的阿特殊单抗(等同于15mg/kg基于平均体重的剂量)。在每个给药周期的第1天施用阿特殊单抗。每天一次以160mg的剂量(4粒40mg胶囊)口服施用恩杂鲁胺。继续处理直至缺乏临床益处,症状恶化,性能状况下降,或用方案接受的疗法不能管理的关键部位处肿瘤进展。

[0217] 生物标志物

[0218] 对于随机化阶段中的所有患者为了探索性生物标志物评估收集患者样品,包括存档的肿瘤组织,以及尿液,血清,血浆和全血。在评估PD-L1状态以外,分析与阿特殊单抗和/或恩杂鲁胺的抗性,疾病进展,和临床益处有关的生物标志物。例如,分析与阿特殊单抗和/或恩杂鲁胺的临床益处和安全性有关的潜在预测性和预后性生物标志物。

[0219] 在基线时收集的肿瘤组织和血液样品(和在疾病进展时收集的肿瘤组织,如果调查人员认为临床上可行的话)能够进行全外显子组测序(WES)和/或下一代测序(NGS)以鉴定预测对研究处理的响应,与进展至更加严重的疾病状态有关,与对研究处理的获得性抗性有关,与发生不利事件的易感性有关,或能增加疾病生物学的知识和了解的体细胞突变。

[0220] 生物标志物包括但不限于肿瘤组织上的PD-L1和CD8表达,T效应相关基因(例如CD8A,穿孔蛋白(PRF1),粒酶A(GZMA),粒酶B(GZMB),干扰素- γ (IFN- γ),CXCL9,或CXCL10),活化的基质相关基因(例如转化生长因子- β (TGF- β),成纤维细胞活化蛋白(FAP),podoplanin(PDPN),胶原基因,或双糖链蛋白聚糖(BGN)),髓样衍生的抑制细胞相关基因(例如CD68,CD163,FOXP3,或雄激素调节基因1),雄激素受体(AR)基因的表达,经由WGS和/或NGS鉴定的,来自肿瘤组织和/或来自血液中的循环肿瘤DNA的种系和体细胞突变(包括但不限于突变负荷,MSI,和MMR缺陷),和血浆(plasma)衍生细胞因子。

[0221] 伴随疗法

[0222] 允许某些伴随疗法。伴随疗法包括自启动研究处理前7天至处理中止拜访在方案强制性研究处理以外由患者使用的任何药疗(例如处方药,非处方药,疫苗,草药或顺势疗法补救,营养补充剂)。

[0223] 在研究期间允许患者使用下面的伴随疗法。没有经历双侧睾丸切除术的患者必须贯穿研究(即处理阶段和随访二者)维持GnRH类似物或GnRH拮抗剂。而且,允许患者使用预防性或治疗性抗凝疗法(例如低分子量肝素;为了恩杂鲁胺和华法林的潜在药物-药物相互作用),灭活流感疫苗接种,盐皮质激素(例如氟氢可的松),为了COPD或哮喘施用的皮质类固醇,为了直立性低血压或肾上腺皮质功能减退施用的低剂量皮质类固醇,不超过相当于每天10mg泼尼松或泼尼松龙的标准护理皮质类固醇使用,治疗骨骼相关事件的姑息性手术规程,局灶性姑息性放疗(例如解决单一疾病部位的外线束放疗)。另外,在姑息性放疗期间可继续阿特殊单抗和恩杂鲁胺处理。

[0224] 在登记前接受二膦酸盐或地诺单抗(denosumab)的患者在筛选期间和在用研究药

物积极处理时维持二膦酸盐或地诺单抗疗法。由于潜在的免疫调控特性,在研究的处理阶段期间不鼓励启动二膦酸盐或地诺单抗。然而,启动此类处理不应导致研究处理中止。

[0225] 贯穿研究容许输血。在一些情况中,根据调查人员的斟酌,仅仅为了第二次和后续阿特殊单抗输注施用抗组胺药,解热药,和/或镇痛药的前驱药疗。一般地,调查人员可遵照当地标准实践根据临床指示用支持疗法管理患者的护理。经历输注相关症状的患者可遵照当地标准实践接受醋氨酚,布洛芬,苯海拉明,和/或H2受体拮抗剂(例如法莫替丁,西咪替丁),或等效药疗的对症处理。应当根据临床指示用支持疗法(例如补充氧和 β_2 肾上腺素能激动剂)管理表现为呼吸困难,低血压,喘鸣,支气管痉挛,心动过速,氧饱和降低,或呼吸窘迫的严重输注相关事件。

[0226] 功效终点

[0227] 为了与单独的恩杂鲁胺比较评估阿特殊单抗和恩杂鲁胺的功效,作为终点测量总体存活(例如自随机化至任何起因的死亡的时间)。功效终点可进一步包括12或24个月时的总体存活概率,接受研究处理时的癌症相关疼痛进展前时间,第一例有症状的骨骼事件(SSE)前时间,放射性照相术无进展存活(rPFS,例如自随机化至最早发生的通过骨扫描的进展,软组织损害的进展,或任何起因的死亡的时间),6或12个月时的rPFS概率,和免疫改变rPFS(例如自随机化至最早发生的通过骨扫描检测的疾病进展,软组织损害进展,或任何起因的死亡的时间)。其它功效终点可包括接受研究处理时启动或增加用于癌症疼痛的阿片镇痛药使用前时间,前列腺特异性抗原(PSA)响应率(例如通过连续确认性PSA测量在 ≥ 3 周之后经过确认的PSA自基线降低 $>50\%$),PSA进展前时间(例如自随机化至PSA进展之时的时间),软组织损害中的客观响应率(例如在相隔 ≥ 6 周的两个连续时机具有CR或PR的患者的比例)。还有别的功效终点可包括软组织损害中的响应的持续时间,疾病控制率,改良的无进展存活,明确的临床进展前时间,启动下一次系统性抗癌疗法前时间,身体功能,健康相关生活质量,与前列腺癌有关的症状,疼痛缓解前时间,如使用用于健康经济建模的EuroQol五维五水平问卷(EQ-5D-5L)测量的健康状况,和/或在有或无阿特殊单抗的情况下恩杂鲁胺的耐受性。

[0228] 药动力学分析

[0229] 为了表征与恩杂鲁胺组合给予时阿特殊单抗的药动力学,在不同时间点自受试者测定阿特殊单抗的血清浓度。而且,为了表征单独或与阿特殊单抗组合施用恩杂鲁胺时恩杂鲁胺和它的活性代谢物N-去甲基恩杂鲁胺的药动力学,在随机化阶段中的PK队列中的安全性插入阶段中的不同时间点自受试者获得恩杂鲁胺和/或N-去甲基恩杂鲁胺的血浆浓度。使用描述性统计学报告并汇总PK分析。

[0230] VII. 其它实施方案

[0231] 虽然为了清楚理解的目的已经通过举例说明较为详细地描述了前述发明,但是描述和例子不应解释为限制本发明的范围。通过援引明确完整收录本文中引用的所有专利和科学文献的公开内容。

序列表

<110> 基因泰克公司(Genentech, Inc.)

豪夫迈·罗氏有限公司(F. Hoffmann-La Roche AG)

<120> 使用抗PD-L1抗体和抗雄激素治疗癌症的方法

<130> 50474-153W02

<150> US 62/433,158

<151> 2016-12-12

<160> 10

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Ser Trp Ile His

1 5 10

<210> 2

<211> 18

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 2

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

1 5 10 15

Lys Gly

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 3

Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 4

Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 5

Ser Ala Ser Phe Leu Tyr Ser

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 6

Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala Thr

1 5

<210> 7

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 7

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 Asp Ser

20 25 30

Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr 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
 Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 8

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 8

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 Ser 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 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 Leu Tyr His Pro Ala
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
 100 105

<210> 9

<211> 447

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成构建物

<400> 9

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 Asp Ser			
20	25	30	
Trp Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ala Trp Ile Ser Pro Tyr Gly Gly Ser Thr Tyr 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	
Ala Arg Arg His Trp Pro Gly Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr			
100	105	110	
Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro			
115	120	125	
Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly			
130	135	140	
Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn			
145	150	155	160
Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln			
165	170	175	
Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser			
180	185	190	
Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser			
195	200	205	
Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr			
210	215	220	
His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser			
225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
245	250	255	
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro			
260	265	270	
Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
275	280	285	
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val			
290	295	300	
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr		
325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu		
340	345	350
Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys		
355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser		
370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp		
385	390	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser		
405	410	415
Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala		
420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
435	440	445
<210> 10		
<211> 214		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 合成构建物		
<400> 10		
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly		
1	5	10
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Val Ser 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 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Tyr His Pro Ala		
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															