



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113018429 A

(43) 申请公布日 2021.06.25

(21) 申请号 202011549093.5

(22) 申请日 2020.12.24

(66) 本国优先权数据

201911347822.6 2019.12.24 CN

(71) 申请人 正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

地址 211122 江苏省南京市江宁区福英路
1099号(江宁高新区)

申请人 正大天晴药业集团股份有限公司

(72) 发明人 陈莉 王训强 戴峻 李许 于鼎

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书20页
序列表11页

(54) 发明名称

治疗卵巢癌的药物组合

(57) 摘要

本申请属于生物医药领域,涉及治疗卵巢癌的药物组合,具体涉及药物组合、联用药物组合物、试剂盒及其用途。

1. 一种药物组合在制备用于治疗卵巢癌的药物中的用途,所述的药物组合包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,所述药物组合是固定组合或非固定组合。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其特征在于,所述组合物包装于同一试剂盒中,所述试剂盒还包括PD-L1抗体、安罗替尼或其药学上可接受的盐、以及联合使用治疗卵巢癌の説明。

4. 根据权利要求1-3任一项所述的用途,其特征在于,所述药物组合的给药周期是14天~42天;优选地,给药周期为14天、21天、28天、35天或42天;更优选地,给药周期是21天。

5. 根据权利要求1-4任一项所述的用途,其特征在于,抗PD-L1抗体每个周期给药一次;或者抗PD-L1抗体于每个给药周期的第1、2、3、4、5、6、或7天给药一次;和/或安罗替尼或其药学上可接受的盐于每个给药周期的第1-7天、第7-14天、第1-14天、或第7-21天连续给药。

6. 根据权利要求1-5任一项所述的用途,其特征在于,所述药物组合的给药周期是21天。

7. 根据权利要求1-5任一项所述的用途,其特征在于:

1) 抗PD-L1抗体于每个给药周期的第1-7天内的一天给药一次;2) 安罗替尼或其药学上可接受的盐于每个给药周期的第1-28天连续给药;或者,

1) 抗PD-L1抗体于每个给药周期的第1天给药一次;2) 安罗替尼或其药学上可接受的盐于每个给药周期的第1-14天连续给药;或者,

1) 抗PD-L1抗体hu5G11-hIgG1于每个给药周期的第1天给药一次;2) 安罗替尼二盐酸盐于每个给药周期的第1-14天连续给药。

8. 权利要求1-7任一项所述的用途,其中所述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐可同时、顺序或间隔给药;或者抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物,可同时、顺序或间隔给药。

9. 根据权利要求1-8任一项所述的用途,其特征在于,抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以相同或者不同的给药方案进行给药。

10. 根据权利要求1-8任一项所述的用途,其特征在于,所述抗PD-L1抗体可以每周、每2周、每3周、或者每4周施用一次;和/或所述安罗替尼或其药学上可接受的盐可以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量,连续用药2周,停1周的给药方案给药。

11. 根据权利要求1-9任一项所述的用途,其特征在于,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR1区;与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR2区;与SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR3区;与SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR1区;与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR2区;与SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR3区。

12. 根据权利要求1-11任一项所述的用途,其特征在于,所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌。

13. 根据权利要求1-12任一项所述的用途,所述卵巢癌选自复发和/或难治性卵巢癌和/或晚期卵巢癌。

14. 根据权利要求1-13任一项所述的用途,所述卵巢癌选自铂类耐药型或铂类敏感型卵巢癌。

15. 根据权利要求1-14任一项所述的用途,所述卵巢癌为KRAS和/或BRCA(例如BRCA1、BRCA2)突变的卵巢癌。

16. 根据权利要求1-15任一项所述的用途,其特征在于,所述卵巢癌的患者为在先接受过细胞毒治疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗和/或激素治疗中的一种、两种、三种或者四种后疾病进展或复发的卵巢癌患者;或者所述卵巢癌的患者既往减瘤术后接受过 ≥ 1 线含铂类化疗方案;任选地,含铂治疗至少4个周期。

治疗卵巢癌的药物组合

技术领域

[0001] 本申请属于生物医药领域,涉及治疗卵巢癌的药物组合、联用药物组合物、试剂盒及其用途。

背景技术

[0002] 酪氨酸激酶是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酶,在细胞内的信号转导中起着重要的作用,它参与正常细胞的调节、信号传递和发育,也与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡密切相关。许多受体酪氨酸激酶都与肿瘤的形成相关,根据其细胞外区域结构的不同可分为表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等等。

[0003] PD-L1(Programmed death-ligand 1)又称为CD247和B7-H1,是程序性死亡分子1(Programmed death,PD-1)的一个配体。PD-L1在多种肿瘤细胞表面高表达,而且肿瘤的恶性程度以及不良预后与PD-L1的表达水平密切相关。在肿瘤微环境中,癌症细胞表面的PD-L1通过与T细胞表面的PD-1或CD80的结合,抑制T细胞的激活和增殖,促进效应T细胞进入衰竭或无反应状态,诱导T细胞的凋亡,刺激辅助T细胞分化成为调节性T细胞,从而阻止T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。抗PD-L1抗体可以通过阻断PD-L1与PD-1及CD80的相互作用,使得相关的负调控信号不能被启动与传导,从而避免了在肿瘤微环境中的效应T细胞的活性被抑制,使T细胞可以发挥杀伤和抑制肿瘤细胞的功能。由于抗PD-L1抗体能够直接作用于肿瘤组织,因而具有较高的特异性和安全性。

[0004] 卵巢癌发病率居女性生殖系统恶性肿瘤第3位,死亡率居妇科恶性肿瘤之首。在全球范围内,发达国家的卵巢癌发病率为9.1/10万,发展中国家为5.0/10万。2018年美国约有22240例女性罹患卵巢癌,14070例患者死于卵巢癌。

[0005] 目前,晚期卵巢癌的标准治疗方式主要包括卵巢癌全面分期术/肿瘤细胞减灭术,以及术后以铂类为基础的一线化疗。尽管20年多来,随着外科手术技能的提升,以及紫杉醇类、铂类和众多二线化疗药物的临床应用,卵巢癌患者的预后得到了明显的改善,但晚期患者的5年生存率仍然不足30%。大部分晚期患者在完成了标准的治疗后最终出现疾病复发。临床上,根据患者接受含铂方案的化疗后出现复发的时间不同,化疗结束6个月以后出现的复发为铂敏感型复发;化疗结束6个月以内复发的则为铂耐药型复发。但可惜的是,几乎所有铂敏感型的患者最终都会发展为对铂类耐药,这些患者预后差,生存期短,是卵巢癌当下的研究热点。而铂耐药型卵巢癌治疗选择非常有限,可试用的化疗药物包括脂质体阿霉素、吉西他滨、拓扑替康、依托泊苷、多西他赛等,但这些单药化疗方案的客观有效率(ORR)大约只有10%-30%,其中位无进展生存期(PFS)仅为3-4个月。因此,临床上通过寻找新的有效药物治疗铂耐药患者显得尤为迫切。

[0006] 发明概述

[0007] 一方面,本申请提供药物组合,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0008] 另一方面,本申请提供用于治疗卵巢癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或药学上可接受的盐。

[0009] 进一步地,安罗替尼处于自由碱形式、或处于其药学上可接受的盐的形式。例如,所述安罗替尼的药学上可接受的盐可以是盐酸盐或二盐酸盐。

[0010] 进一步地,抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR1区;与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR2区;与SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR3区;与SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR1区;与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR2区;与SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR3区。更进一步地,抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:选自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4的重链CDR1区;选自SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的重链CDR2区;选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6的重链CDR3区;选自SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10的轻链CDR1区;选自SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11的轻链CDR2区;选自SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12的轻链CDR3区。更进一步地,所述抗PD-L1抗体包含:具有以SEQ ID NO:1示出的氨基酸序列的重链CDR1区,具有以SEQ ID NO:2示出的氨基酸序列的重链CDR2区,具有以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的重链CDR3区;以及具有以SEQ ID NO:7示出的氨基酸序列的轻链CDR1区,具有以SEQ ID NO:8示出的氨基酸序列的轻链CDR2区,具有以SEQ ID NO:9示出的氨基酸序列的轻链CDR3区。更进一步地,抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链可变区;与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链可变区。更进一步地,所述抗PD-L1抗体包含:选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变重链,和选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变轻链。

[0011] 进一步地,本申请的上述联用药物组合物包装于同一试剂盒中,所述试剂盒还包括PD-L1抗体和安罗替尼联合使用治疗卵巢癌的说明。

[0012] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。其中含抗PD-L1抗体的药物组合物为单剂量或者多剂量。

[0013] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。

[0014] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其为适用于在单个治疗周期(例如21天的一个治疗周期)内施用的制剂,包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和含84~168mg安罗替尼的药物组合物(例如,含1200mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和含168mg安罗替尼的药物组合物)。

[0015] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。其中,抗PD-L1抗体和安罗替尼可分开地包装或者包装在一起。并且其中,安罗替尼能够以多个等份(例如2等份、7等份、14等份、28等份或更多等份)进行包装;抗PD-L1抗体能够以单等分或

多个等分(例如2等份、4等份或更多等份)进行包装。

[0016] 再一方面,本申请还提供本申请的药物组合、或本申请的联用药物组合物、或本申请的试剂盒在制备用于治疗患者的卵巢癌的药物用途。本申请还提供治疗卵巢癌的方法,其包括向有需要的患者给予有效量的本申请的药物组合、或本申请的联用药物组合物、或本申请的试剂盒。本申请还提供本申请的药物组合、或本申请的联用药物组合物、或本申请的试剂盒用于治疗患者的卵巢癌用途。

[0017] 另一方面,本申请还提供抗PD-L1抗体和安罗替尼联用在制备治疗卵巢癌的药物用途。或者,本申请还提供治疗卵巢癌的方法,包括向受试者给予有效量的抗PD-L1抗体和安罗替尼。本申请还提供抗PD-L1抗体和安罗替尼联用治疗卵巢癌用途。或者,本申请还提供用于治疗卵巢癌的联用的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0018] 进一步地,所述抗PD-L1抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式,可同时、顺序或间隔给药。更进一步地,所述抗PD-L1抗体每周、每2周、每3周、或者每4周施用一次;优选地,所述抗PD-L1抗体每次以600~2400mg的剂量施用。更进一步地,所述安罗替尼以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量,连续用药2周,停1周的给药方案给药。

[0019] 另外,本申请提供用于治疗卵巢癌的试剂盒,所述试剂盒包括抗PD-L1抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物,以及治疗卵巢癌说明。

[0020] 进一步地,上述试剂盒为适用于在单个治疗周期(例如21天的一个治疗周期)内施用的试剂盒,包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和含84~168mg安罗替尼的药物组合物。

[0021] 发明详述

[0022] 药物组合

[0023] 一方面,本申请提供药物组合,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0024] 在本申请的一些实施方案中,所述药物组合包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合是固定组合。在一些方案中,所述固定组合呈固体药物组合物形式或液体药物组合物形式。在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合是非固定组合。在一些方案中,所述非固定组合中的抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自呈药物组合物形式。

[0025] 在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合包括:

[0026] i) 在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体为W02016022630或CN107001463A中的抗体。进一步的,所述抗PD-L1抗体选自13C5或5G11抗体的重链互补决定区(CDR),和选自13C5或5G11抗体的轻链互补决定区;在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体,其包含选自ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4嵌合抗体的可变重链,和选自ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4嵌合抗体的可变轻链;在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体,其包含选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变重链,和选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变轻链;在一个实施方案中,所述抗PD-L1抗体选自:13C5、

ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4、hu13C5-hIgG1或hu13C5-hIgG4的HCDR1序列为SYGMS,HCDR2序列为SISSGGSTYYPDSVKG,HCDR3序列为GYDSGFAY,LCDR1序列为ASQSVSTSSSSFMH,LCDR2序列为YASNLES,LCDR3序列为QHSWEIPYT;5G11、ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4的HCDR1序列为TYGVH,HCDR2序列为VIWRGVTTDYNAAFMS,HCDR3序列为LGFYAMDY,LCDR1序列为KASQSVSNDVA,LCDR2序列为YAANRYT,LCDR3序列为QQDYTSPYT;

[0027] ii) 安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0028] 在一些实施方案中,提供了一种药物组合,其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。其中,抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐可分开地包装或者包装在一起。并且其中,安罗替尼或其药学上可接受的盐能够以多个等份(例如2等份、7等份、14等份、28等份或更多等份)进行包装。

[0029] 联用药物组合物

[0030] 另一方面,本申请提供用于治疗卵巢癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐;或者,其包括前述药物组合。

[0031] 在本申请的一些实施方案中,所述联用药物组合物包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐;或者,其包括上述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0032] 在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的联用药物组合物包括抗PD-L1抗体药物组合物和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。在本申请的一些实施方案中,所述联用药物组合物包装于同一试剂盒中,所述试剂盒还包括PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的联合使用治疗卵巢癌の説明。

[0033] 在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的联用药物组合物包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量是6mg、8mg、10mg和/或12mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。其中抗PD-L1抗体的药物组合物为单剂量或者多剂量。

[0034] 在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的联用药物组合物包括抗PD-L1抗体浓度为10-60mg/mL的抗PD-L1抗体药物组合物和单剂量是6mg、8mg、10mg和/或12mg的安罗替尼的药物组合物。

[0035] 在本申请的一些实施方案中,所述包括抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐的联用药物组合物包括抗PD-L1抗体浓度为10mg/mL的抗PD-L1抗体药物组合物和单剂量是8mg、10mg和/或12mg的安罗替尼的药物组合物。

[0036] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗卵巢癌的联用药物组合物,其包括含1200mg的抗PD-L1抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为8mg和/或10mg安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物。

[0037] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗卵巢癌的联用药物组合物,其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐。其中,抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐可分开地包装或者包装在一起。并且其中,安罗替尼能够以多个等份(例如2等份、7等份、

14等份、28等份或更多等份) 进行包装。

[0038] 试剂盒

[0039] 又一方面, 本申请提供用于治疗卵巢癌的试剂盒, 所述试剂盒包括抗PD-L1抗体药物组合物和安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物, 以及联合使用治疗卵巢癌的说明; 在一些实施方案中, 提供了一种用于治疗卵巢癌的试剂盒, 所述试剂盒包括抗PD-L1抗体药物组合物, 其进一步含有安罗替尼或其药学上可接受的盐药物组合物, 以及联合使用治疗卵巢癌的说明; 或者, 所述试剂盒包括本申请的药物组合或联用药物组合物, 以及联合使用治疗卵巢癌的说明。

[0040] 用途

[0041] 再一方面, 本申请还提供本申请的药物组合、或本申请的联用药物组合物、或本申请的试剂盒在制备用于治疗患者的卵巢癌的药物用途。本申请还提供治疗患者的卵巢癌的方法, 其包括向有需要的患者给予有效量的本申请的药物组合、或本申请的联用药物组合物、或本申请的试剂盒。本申请还提供本申请的药物组合、或本申请的联用药物组合物、或本申请的试剂盒用于治疗患者的卵巢癌用途。所述药物组合、或联用药物组合物、或试剂盒如前所述。

[0042] 在本申请的一些实施方案中, 上述用途或者治疗方法中, 所述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐可同时、顺序或间隔给药。

[0043] 在本申请的一些实施方案中, 上述用途或者治疗方法中, 所述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中所述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以相同或者不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以不同的给药方案进行给药。

[0044] 在本申请的一些实施方案中, 所述用途或治疗方法, 所述抗PD-L1抗体可以每周(q1w)、每2周(q2w)、每3周(q3w)、或者每4周(q4w)施用一次。在一个具体的实施方案中, 每3周给予抗PD-L1抗体一次。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体每次以600~2400mg的剂量施用。在一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体每次以1200mg的剂量施用。

[0045] 在本申请的一些实施方案中, 所述安罗替尼或其药学上可接受的盐可以以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量, 连续用药2周, 停1周的给药方案给药。此时, 每3周为一个给药周期。

[0046] 在本申请的一些实施方案中, 抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别具有相同或者不同的给药周期。在一些具体的实施方案中, 抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐具有相同的给药周期, 例如每1周、每2周、每3周或者每4周为一个给药周期。

[0047] 在本申请的一些实施方案中, 所述药物组合或联用药物组合物的给药方案, 或所述用途或者治疗方法中, 21天为一个给药周期, 在每个给药周期的第一天给予PD-L1抗体, 在每个周期的第1-14天每天给予安罗替尼或其药学上可接受的盐。在一个具体的实施方案中, 在每个周期的第一天给予PD-L1抗体一次, 在每个周期的第1-14天每天一次给予安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0048] 在本申请的一些实施方案中, 所述用途或者治疗方法中, 其中所述抗PD-L1抗体可

以包括选自0.01至40mg/kg, 0.1至30mg/kg, 0.1至20mg/kg, 0.1至15mg/kg, 0.1至10mg/kg, 1至15mg/kg, 1至20mg/kg, 1至3mg/kg, 3至10mg/kg, 3至15mg/kg, 3至20mg/kg, 3至30mg/kg, 10至20mg/kg, 或15至20mg/kg的剂量给予;或者以60mg至2400mg, 90mg至约1800mg, 120mg至1500mg, 300mg至900mg, 600mg至900mg, 300mg至1200mg, 600mg至1200mg, 或900mg至1200mg的剂量施用于患者。

[0049] 在所述用途或者治疗方法的一些实施方案中, 21天为一个给药周期, 在每个周期的第一天给予1200mg的PD-L1抗体, 在每个周期的第1-14天每天给予6mg、8mg、10mg和/或12mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0050] 在本申请的一些实施方案中, 在每三周的一个治疗周期中, 以(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的重量比向受试者给予抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐, 其中, 将所述抗PD-L1抗体和安罗替尼或其药学上可接受的盐分别以单剂量和多剂量进行给予。

[0051] 又一方面, 本申请还提供用于治疗卵巢癌的抗PD-L1抗体。本申请还提供治疗卵巢癌的方法, 其包括向患者给予有效量的本申请的抗PD-L1抗体。本申请还提供抗PD-L1抗体用于治疗卵巢癌的用途。本申请还提供抗PD-L1抗体在制备用于治疗卵巢癌的药物中的用途。

[0052] 抗PD-L1抗体

[0053] 在本申请的一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体为W02016022630中的抗体。进一步的, 在本申请的一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列: 与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列有至少80% (例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同源性的重链CDR1区; 与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列有至少80% (例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同源性的重链CDR2区; 与SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列有至少80% (例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同源性的重链CDR3区; 与SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列有至少80% (例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同源性的轻链CDR1区; 与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列有至少80% (例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同源性的轻链CDR2区; 与SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列有至少80% (例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%) 同源性的轻链CDR3区。

[0054] 在本申请的一些实施方案中, 所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列: 选自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4的重链CDR1区; 选自SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的重链CDR2区; 选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6的重链CDR3区; 选自SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10的轻链CDR1区; 选自SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11的轻链CDR2区; 选自SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12的轻链CDR3区。

[0055] 在本申请的一些实施方案中, 本文所述的抗PD-L1抗体包含: 具有以SEQ ID NO:1

示出的氨基酸序列的重链CDR1区,具有以SEQ ID NO:2示出的氨基酸序列的重链CDR2区,具有以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的重链CDR3区;以及具有以SEQ ID NO:7示出的氨基酸序列的轻链CDR1区,具有以SEQ ID NO:8示出的氨基酸序列的轻链CDR2区,具有以SEQ ID NO:9示出的氨基酸序列的轻链CDR3区。

[0056] 本文所述的各CDR区及其上述的各种变体能够特异性地识别并结合PD-L1,从而有效地阻断PD-L1和PD-1之间的信号传导。

[0057] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链可变区;与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链可变区。

[0058] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:13所示的重链可变区;如SEQ ID NO:15所示的轻链可变区。

[0059] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:14所示的重链可变区;如SEQ ID NO:16所示的轻链可变区。

[0060] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:17所示的重链氨基酸序列;如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列。

[0061] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:19所示的重链氨基酸序列;如SEQ ID NO:20所示的轻链氨基酸序列。

[0062] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:21所示的重链氨基酸序列;如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列。

[0063] 在一个具体实施方案中,本申请提供的抗PD-L1人源化单抗包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO:17、SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19、SEQ ID NO:20、SEQ ID NO:21中的一个或多个的保守置换变体。包含所述保守置换变体的抗PD-L1人源化单抗保留了特异性地识别并结合PD-L1的能力。

[0064] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体可为IgG1或IgG4抗体。

[0065] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体为IgG1抗体。在部分实施方案中,所述抗PD-L1抗体为糖基化的IgG1抗体。

[0066] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体是人源化抗体。在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体是人源化单克隆抗体。

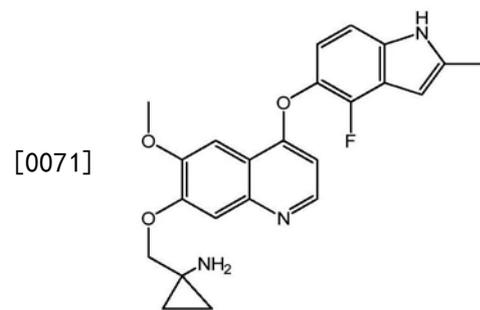
[0067] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体为W02016022630中的抗体。进一步的,在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含选自13C5或5G11抗体的重链互补决定区(CDR),和选自13C5或5G11抗体的轻链互补决定区。在一个实施方案中,本申请所述的抗PD-L1抗体,其包含选自ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4嵌合抗体的可变重链,和选自ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4嵌合抗体的可变轻链。在一个实施方案中,本申请所述的抗PD-L1抗体,其包含选自hu13C5-

hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变重链,和选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变轻链。可以参考专利文献W02016022630或CN107001463A的记载:13C5、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4、hu13C5-hIgG1或hu13C5-hIgG4的HCDR1序列为SYGMS (SEQ ID NO:4),HCDR2序列为SISSGGSTYYPDVSKG (SEQ ID NO:5),HCDR3序列为GYDSGFAY (SEQ ID NO:6),LCDR1序列为ASQSVSTSSSSFMH (SEQ ID NO:10),LCDR2序列为YASNLES (SEQ ID NO:11),LCDR3序列为QHSWEIPYT (SEQ ID NO:12);5G11、ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4的HCDR1序列为TYGVH (SEQ ID NO:1),HCDR2序列为VIWRGVTTDYNAAFMS (SEQ ID NO:2),HCDR3序列为LGFYAMDY (SEQ ID NO:3),LCDR1序列为KASQSVSNDVA (SEQ ID NO:7),LCDR2序列为YAANRYT (SEQ ID NO:8),LCDR3序列为QQDYTSPYT (SEQ ID NO:9)。

[0068] 在本申请的一些实施方案中,所述药物组合中的抗PD-L1抗体可以选自一种或多种。如本申请所用,术语“多种”可以是多于一种,例如,两种,三种,四种,五种或更多种。例如,在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体选自包含如SEQ ID NO:13所示的重链可变区和如SEQ ID NO:15所示的轻链可变区,或选自包含如SEQ ID NO:14所示的重链可变区和如SEQ ID NO:16所示的轻链可变区,或选自上述的组合。又例如,所述抗PD-L1抗体选自如SEQ ID NO:17所示的重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列,或选自如SEQ ID NO:19所示的重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:20所示的轻链氨基酸序列,或选自如SEQ ID NO:21所示的重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列,或选自上述任选多种的组合。

[0069] 安罗替尼

[0070] 如本申请所用,所述安罗替尼的自由碱的化学名为1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-咪唑-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺,其具有如下的结构式:



[0072] 在一些实施方案中,为安罗替尼的药学上可接受的盐可以是盐酸盐或二盐酸盐。本申请中涉及的安罗替尼或其药学上可接受的盐的剂量,除非另有说明,均基于安罗替尼游离碱的分子量。

[0073] 抗PD-L1抗体的药物组合物

[0074] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的单剂量包括300mg或600mg的抗PD-L1抗体。

[0075] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的总剂量为600~2400mg。在部分方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的总剂量包括选自600mg、900mg、1200mg、1500mg、1800mg、2100mg、2400mg、或上述任意值形成的范围。在部分方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的总剂量优选600~2100mg、或900mg~1500mg。

[0076] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物包含缓冲液、等渗调节剂、稳定剂和/或表面活性剂中的一种或几种。特别地,所述抗PD-L1抗体的药物组合物包含1-150mg/mL抗PD-L1抗体(例如单抗)、3-50mM缓冲液、2-150mg/mL等渗调节剂/稳定剂和0.01-0.8mg/mL表面活性剂,且pH为约4.5-6.8。

[0077] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的浓度以质量/体积(w/v)计算,抗PD-L1单抗浓度约为5-150mg/mL;优选为约10-60mg/mL;更优选为约10-30mg/mL。在一些具体方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约60mg/mL、约70mg/mL、约80mg/mL、约90mg/mL、约100mg/mL、约110mg/mL或约120mg/mL,优选为约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL或约60mg/mL,更优选为约10mg/mL、约20mg/mL或约30mg/mL。在一些实施方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度约10mg/mL。在另一些实施方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度约30mg/mL。在另一些实施方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度约60mg/mL。

[0078] 在本申请的一些实施方案中,所述缓冲液为组氨酸盐缓冲液。所述组氨酸盐缓冲液浓度约为5-30mM,优选约为10-25mM,更优选为约为10-20mM,最优选约为10-15mM。在一些具体方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度为约5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM或约30mM。在一些实施方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度为约10mM。在另一些实施方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度为约15mM。在另一些实施方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度为约20mM。其中,所述组氨酸盐缓冲液包含组氨酸和盐酸。

[0079] 在本申请的一些实施方案中,以w/v计算,所述等渗调节剂/稳定剂为约20-150mg/mL的蔗糖,优选约为40-100mg/mL的蔗糖,更优选约为60-80mg/mL的蔗糖。在一些具体方案中,所述蔗糖的浓度约为40mg/mL、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL或100mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约60mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约70mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约80mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约90mg/mL。

[0080] 在本申请的一些实施方案中,所述表面活性剂选自聚山梨酯80、聚山梨酯20、泊洛沙姆188;优选聚山梨酯80或聚山梨酯20;更优选为聚山梨酯80。在一些方案中,以w/v计算,所述表面活性剂的浓度约为0.05-0.6mg/mL,优选约为0.1-0.4mg/mL,更优选约为0.2-0.3mg/mL。

[0081] 在本申请的一些实施方案中,以w/v计算,所述表面活性剂的浓度为约0.01-0.8mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20。在一些具体方案中,所述表面活性剂的浓度为约0.05-0.6mg/mL的聚山梨酯80,优选约为0.1-0.4mg/mL的聚山梨酯80,更优选约为0.2-0.3mg/mL的聚山梨酯80,最优选约为0.2mg/mL的聚山梨酯80。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL、0.5mg/mL或0.6mg/mL;优选地,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL或0.5mg/mL;更优地,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL、0.3mg/mL或0.4mg/mL;最优地,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约0.1mg/mL。在另一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约0.2mg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约0.3mg/mL。在另一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约0.4mg/mL。在一些实施方案中,

所述药物组合物中聚山梨酯80含量约0.5mg/mL。

[0082] 在本申请的一些实施方案中,所述药物组合物的水溶液pH值选自4.0-6.8;优选为4.5-6.5;更优选为5.5-6.0;最优选5.5。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约4.5、约4.8、约5.0、约5.2、约5.4、约5.5、约5.6、约5.8或约6.0,优选为约5.0、约5.2、约5.4、约5.5或约5.6,更优选为约5.5。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.0。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.2。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.4。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.5。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.6。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.8。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约6.0。

[0083] 在本申请的一些具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约20mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约70mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.1mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约20mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.0。本申请的一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约20mg/mL抗PD-L1单抗,(b)质量体积浓度约70mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.1mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约20mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.0。

[0084] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约10mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0085] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约50mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.3mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0086] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约100mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.5mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0087] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约30mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0088] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约60mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0089] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约10mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度约70mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.4mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约20mM的组氨酸,(e)任选醋酸适量,调节组合物的pH值为约6.5。

[0090] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度约10mg/mL抗PD-L1单抗,(b)质量体积浓度约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约20mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0091] 在本申请的另一个具体实施方案中,药物组合物为水溶性注射液,所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。在另一些方案中,

药物组合物为冻干制剂。所述冻干制剂是指水溶液经历冻干过程制备制剂。本申请的冻干制剂还可以通过本领域已知的其它方法干燥,如喷雾干燥和鼓泡干燥(bubble drying)。

[0092] 安罗替尼或其药学上可接受的盐的药物组合物

[0093] 在本申请的一些实施方案中,所述安罗替尼或其药学上可接受的盐药物组合物的单剂量包括6mg、8mg、10mg、或12mg的安罗替尼或其药学上可接受的盐。

[0094] 在本申请的一些实施方案中,按照给药2周停1周,每3周为一个给药周期,每个周期给予所述安罗替尼或其药学上可接受的盐药物组合物的总剂量包括84~168mg。在部分方案中,所述安罗替尼或其药学上可接受的盐药物组合物的总剂量包括选自84mg、112mg、140mg、168mg或上述任意值形成的范围。在部分方案中,所述安罗替尼或其药学上可接受的盐药物组合物的总剂量优选包括112mg~168mg。

[0095] 卵巢癌

[0096] 在一些实施方案中,所述卵巢癌选自上皮性卵巢癌(Epithelial ovarian cancer)、输卵管癌和/或原发性腹膜癌。

[0097] 在一些实施例中,所述的卵巢癌包括但不限于卵巢上皮细胞癌(ovarian carcinoma)、恶性生殖细胞瘤、性索基质肿瘤。在一些实施例中,根据组织学类型,所述卵巢癌包括但不限于浆液性卵巢癌、粘液性卵巢癌、子宫内膜样癌、透明细胞癌。

[0098] 在一些实施方案中,所述卵巢癌选自复发或难治性卵巢癌。在一些实施方案中,所述卵巢癌选自铂类耐药型或铂类敏感型卵巢癌。在一些实施方案中,所述卵巢癌选自晚期卵巢癌。

[0099] 在一些实施方案中,所述的卵巢癌包括但不限于KRAS、BRCA(例如BRCA1、BRCA2)突变的卵巢癌;在一些实施方案中,所述的卵巢癌为BRCA1和/或BRCA2突变的卵巢癌。

[0100] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者已在先接受过细胞毒治疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗和/或激素治疗中的一种、两种、三种或者四种后疾病进展或复发。在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者已在先接受过化疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗和/或激素治疗中的一种、两种、三种或者四种后疾病进展或复发,所述的化疗包括但不限于细胞毒治疗。在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者至少先接受过含铂的化疗疾病进展或复发。

[0101] 所述的细胞毒治疗包括但不限于铂类(例如顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂(dicycloplatin)、吡铂(picoplatin)、奥沙利铂、米铂、洛铂中的一种或者几种)、紫杉烷类(例如紫杉醇、紫杉醇白蛋白结合型、多西他赛中的一种或者几种)、喜树碱、阿霉素、米托蒽醌、伊立替康、拓扑替康、依托泊苷、替尼泊苷、博来霉素、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、六甲密胺、卡培他滨、异环磷酰胺、培美曲塞或长春瑞滨中的一种或者几种。所述的靶向治疗包括但不限于PARP抑制剂(例如olaparib、rucaparib、niraparib)。所述的激素治疗包括但不限于芳香酶抑制剂、他莫昔芬、氟维司群、亮丙瑞林、醋酸甲地孕酮。所述的免疫治疗包括但不限于贝伐珠单抗、派姆单抗。

[0102] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者为在先接受过含铂类药物治疗失败的患者;在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者为在先接受过含铂类方案治疗失败的患者。

[0103] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者为至少接受过1线以上铂治疗失败的患者。

[0104] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者为至少接受过1线以上铂治疗的患者,所述患者在接受末次含铂治疗要求停药后6个月内疾病复发或进展。

- [0105] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者为铂类耐药的患者。
- [0106] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者既往减瘤术后接受过 ≥ 1 线含铂类化疗方案;任选地,含铂治疗至少4个周期。
- [0107] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者是铂类耐药或难治型患者,包括既往含铂类化疗方案治疗期间或者含铂治疗结束后 ≤ 6 个月内疾病进展或复发的患者。
- [0108] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者是铂类敏感患者,所述患者既往接受过的化疗方案中至少有2种不同含铂化疗方案后疾病进展或复发(含最初铂类治疗方案)。
- [0109] 在一些实施方案中,所述的铂类方案治疗包括但不限于顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂或洛铂中的一种或几种的治疗。
- [0110] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者为在先接受过含紫杉烷类药物治疗失败的患者;所述的紫杉烷类包括但不限于紫杉醇、紫杉醇白蛋白结合型、多西他赛中的一种或者几种。
- [0111] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者已在先接受过一种或几种下述方案治疗,包括:紫杉醇和卡铂;卡铂和多柔比星;多西他赛和卡铂;紫杉醇、卡铂和贝伐珠单抗;博来霉素、依托泊苷和顺铂;依托泊苷和卡铂;卡铂和多柔比星;卡铂、吉西他滨和贝伐珠单抗;顺铂和吉西他滨;5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂;或卡培他滨和奥沙利铂。
- [0112] 在一些实施方案中,所述卵巢癌的患者已在先接受过一种或几种下述方案治疗,包括:
- [0113] 1) 紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共3~6个周期;
- [0114] 2) 卡铂AUC 5联合多柔比星脂质体 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,每4周重复,共3~6个周期;
- [0115] 3) 多西他赛 $60\sim 75\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注1小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;
- [0116] 4) 紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;
- [0117] 5) 紫杉醇 $80\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注1小时,第1、8、15天,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;
- [0118] 6) 紫杉醇 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{周}$,静滴1小时,卡铂AUC 2/周,静滴30分钟,共18周;
- [0119] 7) 多西他赛 $60\sim 75\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注1小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;
- [0120] 8) 卡铂AUC 5联合多柔比星脂质体 $30\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注,每4周重复,共6个周期;
- [0121] 9) 紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,贝伐珠单抗 $7.5\text{mg}/\text{kg}$,静脉滴注30~90分钟,第1天,每3周重复,共5~6个周期,之后贝伐珠单抗单药继续维持治疗12个周期;
- [0122] 10) 紫杉醇 $175\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时,卡铂AUC 6,静脉滴注1小时,第1天。每3周重复,共6个周期,从第2个周期第1天给予贝伐珠单抗 $15\text{mg}/\text{kg}$,静脉滴注30~90分钟,每3个周期重复,共22个周期;
- [0123] 11) 紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$,静脉滴注3小时或24小时,第1天,顺铂 $75\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ 腹腔注射,第2天,紫杉醇 $60\text{mg}/\text{m}^2$ 腹腔注射,第8天,每3周重复,共6个周期;

[0124] 或者,12) BEP方案:博来霉素30单位,每周1次,依托泊苷每天100mg/m²,第1~5天,顺铂每天20mg/m²,第1~5天,静脉滴注,每3周重复。

[0125] 在一些实施方案中,卵巢癌选自上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌;任选地,所述卵巢癌选自复发或难治性卵巢癌;任选地,所述卵巢癌选自铂类耐药型或铂类敏感型卵巢癌;任选地,所述卵巢癌的患者已在先接受过手术治疗、细胞毒治疗、靶向治疗、免疫治疗、放疗或激素治疗后疾病进展或复发;任选地,所述卵巢癌的患者已在先接受过顺铂、卡铂、奈达铂、双环铂、吡铂、奥沙利铂、米铂、洛铂、喜树碱、阿霉素、米托蒽醌、伊立替康、拓扑替康、依托泊苷、替尼泊苷、紫杉醇或其白蛋白结合型、贝伐珠单抗、多柔比星或其脂质体、多西他赛、博来霉素、吉西他滨、5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸、奥沙利铂、六甲密胺、卡培他滨、异环磷酰胺、培美曲塞或长春瑞滨的一种或几种的治疗;任选地,所述卵巢癌的患者已在先接受过一种或几种下述方案治疗,包括:紫杉醇和卡铂;卡铂和多柔比星;多西他赛和卡铂;紫杉醇、卡铂和贝伐珠单抗;博来霉素、依托泊苷和顺铂;依托泊苷和卡铂;卡铂和多柔比星;卡铂、吉西他滨和贝伐珠单抗;顺铂和吉西他滨;5-氟尿嘧啶、甲酰四氢叶酸和奥沙利铂;或卡培他滨和奥沙利铂;任选地,所述卵巢癌的患者已在先接受过一种或几种下述方案治疗,包括:1) 紫杉醇175mg/m²,静脉滴注3小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共3~6个周期;2) 卡铂AUC 5联合多柔比星脂质体30mg/m²静脉滴注,每4周重复,共3~6个周期;3) 多西他赛60~75mg/m²,静脉滴注1小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;4) 紫杉醇175mg/m²,静脉滴注3小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;5) 紫杉醇80mg/m²静脉滴注1小时,第1、8、15天,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;6) 紫杉醇60mg/m²/周,静滴1小时,卡铂AUC 2/周,静滴30分钟,共18周;7) 多西他赛60~75mg/m²,静脉滴注1小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,第1天,每3周重复,共6个周期;8) 卡铂AUC 5联合多柔比星脂质体30mg/m²静脉滴注,每4周重复,共6个周期;9) 紫杉醇175mg/m²,静脉滴注3小时,卡铂AUC 5~6,静脉滴注1小时,贝伐珠单抗7.5mg/kg,静脉滴注30~90分钟,第1天,每3周重复,共5~6个周期,之后贝伐珠单抗单药继续维持治疗12个周期;10) 紫杉醇175mg/m²,静脉滴注3小时,卡铂AUC 6,静脉滴注1小时,第1天。每3周重复,共6个周期,从第2个周期第1天给予贝伐珠单抗15mg/kg,静脉滴注30~90分钟,每3个周期重复,共22个周期;11) 紫杉醇135mg/m²,静脉滴注3小时或24小时,第1天,顺铂75~100mg/m²腹腔注射,第2天,紫杉醇60mg/m²腹腔注射,第8天,每3周重复,共6个周期;或者,12) BEP方案:博来霉素30单位,每周1次,依托泊苷每天100mg/m²,第1~5天,顺铂每天20mg/m²,第1~5天,静脉滴注,每3周重复。

[0126] 施用方式

[0127] 下述内容并非限制本申请药物组合的施用方式。

[0128] 本申请的药物组合物中的组分可以各自独立地,或者其中的部分或全部共同以适合的各种途径施用,包括,但不限于,口服或肠胃外(通过静脉内、肌肉、局部或皮下途径)。在一些实施方案中,本申请的药物组合的组分可以各自独立地,或者其中的部分或全部共同口服施用或注射施用,例如静脉注射或腹腔注射。

[0129] 本申请的药物组合物中的组分可以各自独立地,或者其中的部分或全部共同是适合的剂型,包括,但不限于,片剂、含片、丸剂、胶囊剂(例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂)、酞剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂(肌肉内、静脉内、腹腔内)、颗粒剂、乳剂、悬浮液、溶液、

分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。

[0130] 本申请的药物组合中的组分可以各自独立地,或者其中的部分或全部共同含有药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0131] 本申请的药物组合还可以包含另外的治疗剂。在一个实施方式中,所述另外的治疗剂可以是本领域已知的小细胞癌症治疗剂。

[0132] 给药方案

[0133] 本申请所述的给药方案也适用于本申请所述的制备用于治疗患者的卵巢癌的药物用途、治疗患者的卵巢癌的方法和用于治疗患者的卵巢癌的用途。

[0134] 在本申请的一些实施方案中,所述给药方案的给药周期是14天~42天;在一些实施方案中,所述给药周期为14天、21天、28天、35天或42天;在一些实施方案中,所述给药周期是21天。

[0135] 在本申请的一些实施方案中,所述给药方案包括:1) 抗PD-L1抗体于每个给药周期的第1-7天内的一天给药一次;2) 安罗替尼或其药学上可接受的盐于每个给药周期的第1-28天连续给药。

[0136] 在一个具体的实施方案中,每21天为一个给药周期,所述给药方案包括:1) 抗PD-L1抗体于每个给药周期的第1天给药一次;2) 安罗替尼或其药学上可接受的盐于每个给药周期的第1-14天连续给药。

[0137] 在本申请的一些实施方案中,所述给药方案包括:1) 抗PD-L1抗体hu5G11-hIgG1(即W02016022630中的hu5G11-hIgG1)于每个给药周期的第1天给药一次;2) 安罗替尼二盐酸盐于每个给药周期的第1-14天连续给药。

[0138] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体于每个给药周期的第1、2、3、4、5、6、或7天给药一次,优选于每个给药周期的第1天给药一次。

[0139] 在本申请的一些实施方案中,所述安罗替尼或其药学上可接受的盐于每个给药周期的第1-7天、第7-14天、第1-14天、或第7-21天连续给药,优选于每个给药周期的第1-14天连续给药。

[0140] 技术效果

[0141] 本申请的药物组合或联用药物组合物具有良好的治疗卵巢癌的活性。多种活性成分的组合或者联用,与它们单独使用的情况相比,表现出优异的抗肿瘤效果。

[0142] 通常,使用上述的本申请的联用药物组合物将有助于:

[0143] (1) 与单独给予该组合中的任一药物相比,在减少肿瘤的生长或甚至消除肿瘤方面产生更好的疗效;

[0144] (2) 与该组合中的任一药物单独给药相比,提供更少量的给药;

[0145] (3) 提供在患者中具有良好耐受的治疗,与单一给予的任一药物相比,其不良反应和/或并发症更少;

[0146] (4) 提供在所治疗患者之中的更好的疾病控制率;

[0147] (5) 提供在所治疗的患者具有更长的生存期(例如中位生存期、无进展生存期或总生存期);

[0148] (6) 提供相比于标准的化疗而言,所治疗患者具有更长的生存期(例如中位生存期、无进展生存期或总生存期);

[0149] (7) 提供更长时间的疾病缓解持续时间 (DOR); 和/或有效延缓复发时间, 从而延长患者的生存期; 和/或

[0150] (8) 与单独给予该组合中的任一药物相比, 具有良好的卵巢癌的抑制活性, 表现出更优异的抗肿瘤协同效果。

[0151] 定义和说明

[0152] 除非另有说明, 本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的, 而应该按照本领域普通的含义去理解。当本申请中出现商品名时, 意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0153] 如本文所用, 术语“抗体”是指具有至少一个抗原结合结构域的结合蛋白。本申请的抗体和其片段可以是整个抗体或其任何片段。因此, 本申请的抗体和片段包括单克隆抗体或其片段和抗体变体或其片段, 以及免疫缀合物。抗体片段的实例包括Fab片段、Fab'片段、F(ab)'片段、Fv片段、分离的CDR区、单链Fv分子(scFv)和本领域已知的其他抗体片段。抗体和其片段还可以包括重组多肽、融合蛋白和双特异性抗体。本文公开的抗PD-L1抗体和其片段可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型。术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体种类。在一个实施方案中, 本文公开的抗PD-L1抗体和其片段是IgG1或IgG4同种型。本申请的PD-L1抗体和其片段可以衍生自任何物种, 其包括但不限于小鼠、大鼠、兔、灵长类动物、美洲驼和人。PD-L1抗体和其片段可以是嵌合抗体、人源化抗体或完整的人抗体。在一个实施方案中, 抗PD-L1抗体是由源自小鼠的杂交瘤细胞系产生的抗体。因此, 在一个实施方案中, 抗PD-L1抗体是鼠类抗体。在另一个实施方案中, 抗PD-L1抗体是嵌合抗体。在另一个实施方案中, 嵌合抗体是小鼠-人嵌合抗体。在另一个实施方案中, 抗体是人源化抗体。在另一个实施方案中, 抗体衍生自鼠类抗体并且是人源化的。

[0154] “人源化抗体”是下述抗体: 所述抗体含有衍生自非人抗体的互补决定区(CDR); 和衍生自人抗体的框架区以及恒定区。例如, 本文提供的抗PD-L1抗体可以包含衍生自一种或多种鼠类抗体的CDR以及人框架区和恒定区。因此, 在一个实施方案中, 本文提供的人源化抗体与所述抗体的CDR所衍生自的鼠类抗体结合PD-L1上的相同表位。本文提供了示例性人源化抗体。包含本文提供的重链CDR和轻链CDR的另外的抗PD-L1抗体或其变体可以使用任何人框架序列产生, 并且也包括在本申请中。在一个实施方案中, 适用于在本申请中使用的框架序列包括在结构上与本文提供的框架序列类似的那些框架序列。可以在框架区中进行另外修饰以改进本文提供的抗体的特性。此类另外的框架修饰可以包括化学修饰; 点突变以降低免疫原性或去除T细胞表位; 或使突变回复为原始种系序列中的残基。在一些实施方案中, 此类修饰包括对应于本文示例的突变的那些修饰, 包括对种系序列的回复突变。例如, 在一个实施方案中, 本文提供的人源化抗体的VH和/或VL的人框架区中的一个或多个氨基酸被回复突变为亲本鼠类抗体中对应的氨基酸。例如, 对于人源化5G11和人源化13C5的VH和VL, 上述模板人抗体的框架氨基酸的几个位点被回复突变为小鼠5G11和13C5抗体中对应的氨基酸序列。在一个实施方案中, 轻链可变区的位置53和/或60和/或67处的氨基酸被回复突变为在小鼠5G11或13C5轻链可变区中的所述位置处发现的对应的氨基酸。在另一个实施方案中, 重链可变区的位置24和/或28和/或30和/或49和/或73和/或83和/或94处的氨基酸被回复突变为在小鼠5G11或13C5重链可变区中的所述位置处发现的对应的氨基酸。在一个实施方案中, 人源化5G11抗体包含轻链可变区, 其中在位置60处的氨基酸从Ser(S)突

变为Asp (D),并且在位置67处的氨基酸从Ser (S)突变为Tyr (Y);以及重链可变区,其中在位置24处的氨基酸从Phe (F)突变为Val (V),在位置49处的氨基酸从Ala (A)突变为Gly (G),在位置73处的氨基酸从Thr (T)突变为Asn (N),并且在位置83处的氨基酸从Thr (T)突变为Asn (N)。在一个实施方案中,人源化13C5抗体包含轻链可变区,其中在位置53处的氨基酸从Tyr (Y)突变为Lys (K);以及重链可变区,其中在位置28处的氨基酸从Thr (T)突变为Ile (I),在位置30处的氨基酸从Ser (S)突变为Arg (R),在位置49处的氨基酸从Ser (S)突变为Ala (A),并且在位置94处的氨基酸从Tyr (Y)突变为Asp (D)。另外的或另选的回突变可以在本文提供的人源化抗体的框架区中进行以改进抗体的特性。本申请还包括下述人源化抗体,所述人源化抗体结合PD-L1并且包含对应于本文所述的相对于任何合适的框架序列的示例性修饰的框架修饰,以及以其他方式改进抗体特性的其他框架修饰。

[0155] 本申请提供了结合PD-L1的分离的抗体或其片段,其中所述抗体由可以杂交瘤产生,所述杂交瘤选自由本文称为13C5、5G11的杂交瘤组成的组。因此,本申请还包括杂交瘤13C5、5G11,以及产生本文公开的抗体的任何杂交瘤。本申请还提供了编码本文提供的抗体和其片段的分离的多核苷酸。本申请还包括包含分离的多核苷酸的表达载体,和包含所述表达载体的宿主细胞。

[0156] 术语“单克隆抗体”(“mAb”)表示单一分子组成的抗体分子(即,这样的抗体分子:其基本序列是基本上相同的,并且其表现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力)的非天然存在的制备物。mAb是分离的抗体的一个例子。通过本领域技术人员已知的杂交瘤技术、重组技术、转基因技术或其它技术,可以生产mAb。

[0157] 本文公开的抗体和其抗原结合片段对PD-L1是特异性的。在一个实施方案中,抗体或和其片段对PD-L1是特异性的。在一个实施方案中,本文提供的抗体和片段结合人或灵长类动物PD-L1,但不结合来自任何其他哺乳动物的PD-L1。在另一个实施方案中,抗体或和其片段不结合小鼠PD-L1。术语“人PD-L1”、“hPD-L1”和“huPD-L1”等在本文中可互换使用,并且是指人PD-L1和人PD-L1的变体或同种型。“特异于”意指抗体和其片段以比任何其他靶标更大的亲和力结合PD-L1。

[0158] 术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用,可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗,包括:(a)抑制疾病的症状,即阻止其发展;或(b)缓解疾病的症状,即,导致疾病或症状退化。

[0159] 术语“有效量”意指(i)治疗或预防特定疾病、病况或障碍,(ii)减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状,或(iii)预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的活性物质(例如本申请的抗体或化合物)的量可根据一些因素而变化,诸如个体的疾病状态、年龄、性别和重量,以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发所需应答的能力。有效量也可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

[0160] 术语“施用”表示,使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种,向主体物理引入包含治疗剂的组合物。免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-L1抗体)的施途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施途径,例如通过注射或输注。本文中使用的短语“胃肠外施用”是指,通常通过注射进行的除了肠内和局部施用以外的施用

模式,且包括、但不限于,静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。在某些实施方案中,所述免疫检验点抑制剂(例如,抗-PD-L1抗体)通过非胃肠外途径施用,在某些实施方案中,口服施用。其它非胃肠外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如,鼻内地、阴道地、直肠地、舌下地或局部地。还可以执行施用,例如,一次、多次,和/或在一个或多个延长的时间段中。

[0161] 术语“剂量”的应用是指,不考虑患者的重量或体表面积(BSA)施用给患者的剂量。例如,60kg人和100kg人将接受相同剂量的抗体(例如,240mg抗-PD-L1抗体)。

[0162] 本文提及的术语“基于重量的剂量”是指基于患者的重量计算出的、施用给患者的剂量。例如,当具有60kg体重的患者需要3mg/kg的抗PD-L1抗体时,人们可以从抗PD-L1抗体的固定剂量制剂中一次性抽取适当量的抗PD-L1抗体(即,180mg)。

[0163] 安罗替尼或其药学上可接受的盐可通过多种途径给药,该途径包括但不限于口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、经吸入、阴道、眼内、经局部给药、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。在一些特定的实施方案中,通过口服给药。给予安罗替尼或其药学上可接受的盐的量可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态来确定。例如,给予安罗替尼或其药学上可接受的盐的日剂量可为2毫克至20毫克,在一些实施方案中,给予安罗替尼或其药学上可接受的盐的日剂量可为2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15和16毫克。安罗替尼或其药学上可接受的盐可以每日施用一次或多次。在一些实施方案中,安罗替尼或其药学上可接受的盐以口服固体制剂每天给药一次。

[0164] 安罗替尼或其药学上可接受的盐的给药方案可根据药物的活性、毒性以及患者的耐受性等来综合确定。优选地,以间隔给药的方式给予安罗替尼或其药学上可接受的盐。所述的间隔给药包括给药期和停药期,在给药期内可以每天一次或多次给予安罗替尼或其药学上可接受的盐。例如给药期和停药期的以天数计的比值为2:0.5~5,优选2:0.5~3,较优选2:0.5~2,更优选2:0.5~1。在一些实施方案中,连续给药2周停药2周。在一些实施方案中,连续给药2周停药1周。在一些实施方案中,连续给药5天停药2天。例如安罗替尼或其药学上可接受的盐可以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量口服给药,连续用药2周,停1周的给药方式给药。

[0165] 术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0166] 术语“药学上可接受的盐”,包括碱根离子与自由酸形成的盐或酸根离子与自由碱形成的盐,例如包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐,优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、钠盐、钾盐、铵盐、氨基酸盐等。本申请中,当形成药学上可接受的盐时,所述自由酸与碱根离子的摩尔量之比为约1:0.5~1:5,优选1:0.5、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7或1:8。本申请中,当形成药学上可接受的盐时,所述自由碱与酸根离子的摩尔量之比为约1:0.5~1:5,优选1:0.5、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7或1:8。

[0167] 术语“患者”或者“受试者”是哺乳动物。在部分实施方案中,所述患者或者受试者是小鼠。在部分实施方案中,所述患者或者受试者是人。

[0168] 术语“约”应理解为包括在平均值的三个标准偏差内或特定领域中的标准公差范围内。在某些实施方式中,约应理解为不超过0.5的变异。“约”修饰其后所有列举的值。例如,“约1、2、3”表示“约1”、“约2”、“约3”。

[0169] 如本文所用,“联用”或“联合使用”意指两种或更多种活性物质可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于患者。

[0170] 术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元,例如一盒药有七粒胶囊,则每个胶囊为单剂量;或者每瓶注射液为单剂量。

[0171] 术语“多剂量”由多个单剂量组成。

[0172] 术语“药物组合”指同时、并行或依序组合使用的两种以上活性组分。

[0173] 术语“固定组合”指活性组分(例如抗PD-L1抗体和安罗替尼)以固定总剂量或剂量比例,或以单一实体、药物组合物或制剂的形式同时给予患者。

[0174] 术语“非固定组合”指两种以上活性组分作为独立的实体(例如药物组合物、制剂)同时、并行或依序且无具体时间限制地给予患者,其中所述给予患者的活性成份达到治疗有效量水平。非固定组合可列举的例子是鸡尾酒疗法,例如给予3种或以上之活性组分。在非固定组合中,所述各个活性组分可以作为完全独立的药物组合物进行包装、销售或给药。所述“非固定组合”也包括“固定组合”之间、或“固定组合”与任一或多种活性组分的独立实体的联合使用。

[0175] 术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的活性成分或其药物组合与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对患者给予本申请的化合物或其药物组合。

[0176] 如文本所用,术语“联用药物组合物”是指同时或先后施用的两种或两种以上的活性成分(以各自的活性成分本身的形式施用,或者以其各自的药学上可接受的盐或酯等衍生物、前药或组合物的形式施用)的组合。在本文中,术语“联用药物组合物”、“药物组合物”和“药物组合”可互换使用。

[0177] 术语“铂类耐药”包括既往含铂类化疗方案治疗期间疾病进展、和含铂治疗结束后 ≤ 6 个月内疾病进展或复发。

[0178] 术语“铂类敏感”指含铂类化疗方案结束后 ≥ 6 个月后疾病进展或复发;包括既往接受过的化疗方案中至少有2种不同含铂治疗方案后疾病进展或者复发。

具体实施方式

[0179] 为清楚起见,进一步用实施例来阐述本申请,但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。实施例中抗PD-L1抗体按W02016022630中所述方法制得,经亲和层析后,按常规的抗体纯化方法得到含有该抗体的洗脱液。

[0180] 实施例1临床试验

[0181] 1.1入选标准

[0182] 1) 理解并自愿签署书面知情同意书;

- [0183] 2) 年龄 \geq 18周岁,女性;ECOG评分0-1,预计生存期 \geq 3个月;
- [0184] 3) 经组织学确诊的上皮性卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌;
- [0185] 4) 受试者既往减瘤术后接受过 \geq 1线含铂类化疗方案(含铂治疗至少4个周期),同时满足以下任何一条标准:
- [0186] 铂类耐药或难治型患者,包括既往含铂类化疗方案治疗期间或者含铂治疗结束后 \leq 6个月内疾病进展或复发的患者;
- [0187] 若铂类敏感者(即含铂类化疗方案结束后 \geq 6个月后疾病进展或复发),应既往接受过的化疗方案中至少有2种不同含铂化疗方案后疾病进展或复发(含最初铂类治疗方案);
- [0188] 5) 根据RECIST1.1实体瘤评价标准至少含有一个可测量病灶;
- [0189] 6) 筛选期的实验室检查满足以下条件:
- [0190] 血常规:血红蛋白(HB) \geq 90g/L;中性粒细胞绝对值(ANC) \geq 1.5×10^9 /L;血小板(PLT) \geq 80×10^9 /L;
- [0191] 血生化:总胆红素(TBIL) \leq 1.5倍正常值上限(ULN);丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶AST \leq 2.5ULN,如伴肝转移,则ALT和AST \leq 5ULN;血清肌(Cr) \leq 1.5ULN或肌酐清除率(CCr) \geq 60mL/min;
- [0192] 尿常规:尿蛋白 $<$ 2+(基线尿蛋白 \geq 2+时,7天内进行24小时尿蛋白定量检测,当尿蛋白 $<$ 1g时方可入选);
- [0193] 凝血功能:INR和APTT \leq 1.5 \times ULN;
- [0194] 心功能:左室射血分数(LVEF) \geq 50%;
- [0195] 7. 女性必须满足以下条件之一:
- [0196] 1) 已行手术绝育;
- [0197] 2) 已绝经者,停经至少1年以上;
- [0198] 3) 具有生育能力,需满足下列条件;
- [0199] 首次用药前血清/尿妊娠检查结果阴性;整个研究期间同意采取一种被认可的方法避孕(例如:口服避孕法、注射避孕法或者植入的、有屏障作用的避孕方法,杀精剂和避孕套,或者宫内避孕器),且在整个研究期间避孕方法不变。
- [0200] 1.2 试验药&给药方案
- [0201] 含有hu5G11-hIgG1的注射剂:1200mg抗PD-L1抗体注射液用生理盐水稀释至250mL,输注时间 60 ± 5 min,输注完成后按医院常规要求进行生理盐水冲管,每21天给药一次。
- [0202] 规格:100mg/10mL、300mg/10mL。
- [0203] 所述抗PD-L1抗体hu5G11-hIgG1包含如SEQ ID NO:13所示的重链可变区序列以及如SEQ ID NO:15所示的轻链可变区序列。所述hu5G11-hIgG1重链氨基酸序列如SEQ ID NO:17所示,轻链氨基酸序列如SEQ ID NO:18所示。
- [0204] 盐酸安罗替尼胶囊(活性成分为安罗替尼二盐酸盐):抗PD-L1抗体注射液开始输注 \pm 5min内空腹服用盐酸安罗替尼胶囊每次一粒,连续口服2周停1周,即21天为一治疗周期。
- [0205] 规格:12mg、10mg、8mg。

[0206] 1.3评价标准

[0207] 根据RECIST 1.1/irRECIST判定疾病状态。以RECIST 1.1评价标准为主,以iRECIST评价标准为辅。

[0208] 1.4终点指标

[0209] 21天为一个治疗周期,治疗期的前18个周期,每42天(2周期)进行一次影像学评估,18周期之后改为每63天(3周期)进行一次影像学评估。

[0210] 无进展生存期(PFS);

[0211] 抗肿瘤疗效指标:客观缓解率(ORR)=(完全缓解(CR)+部分缓解(PR))、疾病控制率(DCR=CR+PR+疾病稳定(SD))、无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)等。

[0212] 1.5数据结果

[0213] 26例受试者中有25例进行了至少一次疗效评价,11例受试者因影像评估进展、自愿退出、疾病症状加重等原因出组。

[0214] 在25例进行了至少一次疗效评价的患者中,有12例的最佳疗效评估达到部分缓解(PR),12例的最佳疗效评估达到稳定(SD),客观缓解率(ORR)为52.0%,疾病控制率(DCR)为96.0%,中位无进展生存期达到7.03个月,和铂耐药患者的历史数据(PFS 3-4个月)相比,显示了很好的疗效。

序列表

<110> 正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

正大天晴药业集团股份有限公司

<120> 治疗卵巢癌的药物组合

<130> 2020

<160> 21

<170> SIPOSequenceListing 1.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 1

Thr Tyr Gly Val His

1 5

<210> 2

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 2

Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser

1 5 10 15

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 3

Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 4

Ser Tyr Gly Met Ser

1 5

<210> 5

<211> 16

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 5

Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly

1 5 10 15

<210> 6

<211> 8

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 6

Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr

1 5

<210> 7

<211> 11

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 7

Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala

1 5 10

<210> 8

<211> 7

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 8

Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr

1 5

<210> 9

<211> 9

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 9

Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr Thr

1 5

<210> 10

<211> 14

<212> PRT

<213> Mus sp.

<400> 10

Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Ser Ser Phe Met His

1 5 10

<210> 11
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 11
 Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 1 5
 <210> 12
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Mus sp.
 <400> 12
 Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
 1 5
 <210> 13
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <400> 13
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
 50 55 60
 Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115
 <210> 14
 <211> 116
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<400> 14

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser
 115

<210> 15

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<400> 15

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 Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

<210> 16

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<400> 16

```

Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1           5           10           15
Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
           20           25           30
Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
           35           40           45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
           50           55           60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65           70           75           80
Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
           85           90           95
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
           100          105          110

```

<210> 17

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<400> 17

```

Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1           5           10           15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
           20           25           30
Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
           35           40           45
Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
           50           55           60
Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65           70           75           80
Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
           85           90           95
Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
           100          105          110
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
           115          120          125
Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
           130          135          140

```

Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly
145					150					155					160
Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser
				165					170					175	
Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu
			180						185					190	
Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr
		195					200						205		
Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr
		210				215						220			
Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe
225					230					235					240
Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro
				245					250					255	
Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Ala	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val
			260						265					270	
Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr
		275					280						285		
Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val
		290				295						300			
Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys
305					310					315					320
Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser
				325					330					335	
Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro
			340						345				350		
Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val
		355					360						365		
Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly
		370				375					380				
Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
385					390						395				400
Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp
				405						410				415	
Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His
			420						425				430		
Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys		
		435					440						445		

<210> 18

<211> 214
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <400> 18
 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 Ser Val Ser Asn Asp
 20 25 30
 Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 50 55 60
 Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
 Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
 85 90 95
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu 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> 19

<211> 446

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<400> 19

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr
 20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys
 50 55 60
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
 65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asp Cys Ala
 85 90 95
 Arg Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr
 195 200 205
 Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr
 210 215 220
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 225 230 235 240
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 245 250 255
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 260 265 270
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 275 280 285
 Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val
 290 295 300
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 305 310 315 320
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

	325		330		335
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro					
	340		345		350
Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val					
	355		360		365
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly					
	370		375		380
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp					
385		390		395	400
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp					
	405		410		415
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His					
	420		425		430
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys					
	435		440		445
<210> 20					
<211> 218					
<212> PRT					
<213> Artificial Sequence					
<400> 20					
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly					
1	5		10		15
Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser					
	20		25		30
Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro					
	35		40		45
Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala					
	50		55		60
Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn					
65		70		75	80
Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp					
	85		90		95
Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg					
	100		105		110
Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln					
	115		120		125
Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr					
	130		135		140
Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser					

145 150 155 160
 Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
 165 170 175
 Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 180 185 190
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
 195 200 205
 Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 210 215
 <210> 21
 <211> 442
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <400> 21
 Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
 Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
 20 25 30
 Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
 50 55 60
 Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 65 70 75 80
 Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 100 105 110
 Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 115 120 125
 Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 130 135 140
 Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
 145 150 155 160
 Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
 165 170 175
 Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
 180 185 190
 Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr

195	200	205
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro		
210	215	220
Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro		
225	230	235
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr		
245	250	255
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn		
260	265	270
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg		
275	280	285
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val		
290	295	300
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser		
305	310	315
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys		
325	330	335
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu		
340	345	350
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe		
355	360	365
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu		
370	375	380
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe		
385	390	395
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly		
405	410	415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr		
420	425	430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
435	440	