(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115087461 A
(43)申请公布日 2022.09.20

(21)申请号 202080097157.4
(22)申请日 2020.12.16
(30)优先权数据
62/951357 2019.12.20 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.08.19
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2020/065208 2020.12.16
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/126906 EN 2021.06.24
(71)申请人 默沙东有限责任公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 P·E·布兰迪什 R·A·阿尔图拉 B·皮珀迪
(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 任晓华 李唐
(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C12N 15/13(2006.01)

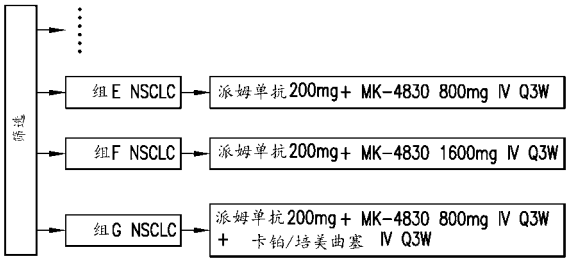
权利要求书3页 说明书46页
序列表6页 附图1页

(54)发明名称

使用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和化学治疗剂的组合治疗癌症的方法

(57)摘要

本文提供了治疗癌症(例如,NSCLC)的方法,其包括向有此需要的人患者施用:(a)PD-1拮抗剂;(b)ILT4拮抗剂;和(c)一种或多种化学治疗剂。还提供了用于治疗癌症的含有此类药剂的药物组合物和试剂盒。



CN 115087461 A

1.治疗癌症的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

2.权利要求1的方法,其中所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。

3.权利要求2的方法,其中所述烷化剂是卡铂;且其中所述抗代谢物是培美曲塞。

4.权利要求1-3中任一项的方法,其中所述癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm氏癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、胸膜间皮瘤、胃癌、结肠直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌样瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始性神经外胚层肿瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。

5.权利要求4的方法,其中所述癌症是NSCLC。

6.权利要求5的方法,其中所述NSCLC是晚期NSCLC。

7.权利要求5的方法,其中所述NSCLC是非鳞状NSCLC。

8.试剂盒,其包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

9.权利要求8的试剂盒,其中所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。

10.权利要求9的试剂盒,其中所述烷化剂是卡铂;且其中所述抗代谢物是培美曲塞。

11.权利要求10的试剂盒,其进一步包含用于向人患者施用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂、卡铂和培美曲塞的说明书。

12.治疗剂组合用于治疗人患者中的癌症的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

13.权利要求12的用途,其中所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。

14.权利要求13的用途,其中所述烷化剂是卡铂;且其中所述抗代谢物是培美曲塞。

15.权利要求12-14中任一项的用途,其中所述癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm氏癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌、非小细胞肺癌、胸膜间皮瘤、胃癌、结肠直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤、弥漫性大B-细胞淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌样瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始性神经外胚层肿瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性

红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。

16.权利要求15的用途，其中所述癌症是NSCLC。

17.权利要求16的用途，其中所述NSCLC是晚期NSCLC。

18.权利要求16的用途，其中所述NSCLC是非鳞状NSCLC。

19.权利要求1-18中任一项的方法、试剂盒或用途，其中所述PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。

20.权利要求1-18中任一项的方法、试剂盒或用途，其中所述PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。

21.权利要求19的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

22.权利要求19的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。

23.权利要求1-18中任一项的方法、试剂盒或用途，其中所述ILT4拮抗剂是抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段。

24.权利要求23的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人ILT4单克隆抗体是人源化抗体。

25.权利要求23的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人ILT4单克隆抗体是人抗体。

26.权利要求19的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人PD-1单克隆抗体是派姆单抗。

27.权利要求19的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人PD-1单克隆抗体是纳武单抗。

28.权利要求19的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人PD-1单克隆抗体是西米普利单抗。

29.权利要求23的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人ILT4单克隆抗体包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

30.权利要求23的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人ILT4单克隆抗体包含：包含如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的V_L区和包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的V_H区。

31.权利要求23的方法、试剂盒或用途，其中所述抗人ILT4单克隆抗体包含：包含如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或由其组成的轻链和包含如SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列或由其组成的重链。

32.权利要求3的方法，其中：

(a) 所述PD-1拮抗剂是派姆单抗；且

(b) 所述ILT4拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

33.权利要求3的方法，其中：

(a) 所述PD-1拮抗剂是纳武单抗；且

(b) 所述ILT4拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

34.权利要求3的方法，其中：

(a) 所述PD-1拮抗剂是西米普利单抗；且

(b) 所述ILT4拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

35.权利要求32的方法,其中每三周一次向所述人患者施用200 mg、240 mg或2 mg/kg派姆单抗。

36.权利要求32的方法,其中每六周一次向所述人患者施用400 mg派姆单抗。

37.权利要求33的方法,其中每两周一次向所述人患者施用240 mg或3 mg/kg纳武单抗。

38.权利要求33的方法,其中每四周一次向所述人患者施用480 mg纳武单抗。

39.权利要求34的方法,其中每三周一次向所述人患者施用350 mg 西米普利单抗。

40.权利要求32-34中任一项的方法,其中每三周一次向所述人患者施用约100 mg至约1600 mg的抗人ILT4抗体。

41.权利要求32-34中任一项的方法,其中每三周一次向所述人患者施用100、200、300、400、800、1000或1600 mg的抗人ILT4抗体。

42.权利要求41的方法,其中向所述人患者施用800 mg抗人ILT4抗体。

43.权利要求32-42中任一项的方法,其中每三周一次向所述人患者施用约AUC 2至约AUC 7的卡铂和约200 mg/m^2至约750 mg/m^2的培美曲塞。

44.权利要求32-42中任一项的方法,其中每三周一次向所述人患者施用AUC 5的卡铂和500 mg/m^2的培美曲塞。

45.治疗NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) 200 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞。

46.权利要求45的方法,其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

47.权利要求46的方法,其中在同一天施用(a)-(d),且其中依次施用(a)-(d)中的每一种,或同时施用(a)-(d)中的两种、三种或全部。

使用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和化学治疗剂的组合治疗癌症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求2019年12月20日提交的美国临时申请号62/951,357的优先权益处,所述美国临时申请的公开内容以其整体通过引用并入。

[0002] I. 领域

本文提供了使用(a) 程序性死亡1蛋白(PD-1)拮抗剂、(b) 免疫球蛋白样转录物4(ILT4)拮抗剂,和(c) 一种或多种化学治疗剂的组合治疗癌症(例如,非小细胞肺癌(NSCLC))的方法。

[0003] II. 发明背景

PPD-1被认为是免疫调节和维持外周耐受中的重要角色。靶向PD-1或其配体(例如,PD-L1)的免疫检查点疗法已导致多种人癌症类型中的临床应答的突破性改善(Brahmer等人, *N Engl J Med*, 366: 2455-2465 (2012); Garon等人, *N Engl J Med*, 372:2018-2028 (2015); Hamid等人, *N Engl J Med*, 369:134-144 (2013); Robert等人, *Lancet*, 384:1109-1117 (2014); Robert等人, *N Engl J Med*, 372: 2521-2532 (2015); Robert等人, *N Engl J Med*, 372:320-330 (2015); Topalian等人, *N Engl J Med*, 366:2443-2454 (2012); Topalian等人, *J Clin Oncol*, 32:1020-1030 (2014); Wolchok等人, *N Engl J Med*, 369:122-133 (2013))。靶向PD-1轴的免疫疗法包括针对PD-1受体的单克隆抗体(例如,KEYTRUDA® (派姆单抗), Merck and Co., Inc., Kenilworth, NJ; OPDIVO® (纳武单抗), Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ)和结合PD-L1配体的那些(例如,TECENTRIQ® (阿特珠单抗), Genentech, San Francisco, CA)。

[0004] 肿瘤细胞用来逃避先天和获得性免疫应答的另一种常用策略与人白细胞抗原(HLA)-G的异常表达相关(Curigliano等人Clin Cancer Res. 2013和Gonzalez等人Crit Rev Clin Lab Sci. 2012)。HLA-G可以通过受体结合和/或通过胞啃作用(trogocytosis)和趋化性的削弱而直接抑制免疫细胞功能(Morandi等人,Cytokine Growth Factor Review.2014和Lin等人,Mol Med.2015)。转基因小鼠模型中抗体介导的HLA-G功能的阻断已显示抑制肿瘤进展并阻断髓源性抑制细胞(MDSC)的扩增(Loumange等人. Int J Cancer. 2014., Lin等人Hum Immunol. 2013., 和Agaugue等人. Blood. 2011)。HLA-G与ILT4的结合可以直接抑制单核细胞、树突状细胞和中性粒细胞的功能,因此削弱先天免疫抗肿瘤应答。因此,预测ILT4阻断减轻肿瘤微环境中耐受原骨髓细胞的抑制,并且这已得到实验证据的支持(Chen等人, J. Clin. Invest. 2018, 128(12):5647-5662)。

[0005] 已提出如果与其他已批准或实验性的癌症疗法(例如,放射疗法、手术、化学治疗剂、靶向疗法、抑制在肿瘤中异常调节(disregulate)的其他信号通路的药剂和其他免疫增强剂)组合施用,则抗PD-1或抗PD-L1拮抗性抗体的功效可能增强。然而,关于哪种药物与抗PD-1或抗PD-L1抗体组合可能有效,或者该组合在哪些癌症类型中可以增强治疗效力,没有明确的指导。因此,本领域中存在对于可以生成针对癌症的稳健免疫应答的高效治疗剂组合的未满足的需求。

[0006] III. 概述

本公开提供了使用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和一种或多种化学治疗剂的组合治疗癌症(例如,NSCLC)的方法。

[0007] 本公开进一步提供了试剂盒,其包括PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和一种或多种化学治疗剂。

[0008] 本文还提供了治疗剂组合用于治疗癌症(例如,NSCLC)的用途,且所述治疗剂组合包括PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和一种或多种化学治疗剂。

[0009] 在一个方面,本文提供了治疗癌症的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c)一种或多种化学治疗剂。

[0010] 在本文所述的各种方法的某些实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0011] 在一些实施方案中,所述癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm氏癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌(例如,NSCLC)、胸膜间皮瘤、胃癌、结肠直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤(例如,弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)或非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌样瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始性神经外胚层肿瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。

[0012] 在某些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述癌症是复发性的。在其他实施方案中,所述癌症是难治性的。在还有其他实施方案中,所述癌症是复发性和难治性的。

[0013] 在一个实施方案中,所述癌症是骨肉瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是横纹肌肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是神经母细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肾癌。在一个实施方案中,所述癌症是白血病。在另一个实施方案中,所述癌症是肾移行细胞癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是膀胱癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是Wilm氏癌。在一个实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是骨癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是胃癌。在一个实施方案中,所述癌症是结肠直肠癌。在另一个实施方案中,所述癌症是宫颈癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是滑膜肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是头颈癌。在一个实施方案中,所述癌症是鳞状细胞癌。在另一个实施方案中,所述癌症是淋巴瘤。在一个实施方案中,所述癌症是DLBCL。在另一个实施方案中,所述癌症是NHL。在又另一个实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肾细胞癌。在一个实施方案

中,所述癌症是视网膜母细胞瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是肝母细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肝细胞癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是黑色素瘤。在一个实施方案中,所述癌症是肾横纹肌样瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是尤因氏肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是软骨肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是脑癌。在一个实施方案中,所述癌症是胶质母细胞瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是脑膜瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是垂体腺瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是前庭神经鞘瘤。在一个实施方案中,所述癌症是原始性神经外胚层肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是成神经管细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是星形细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是间变性星形细胞瘤。在一个实施方案中,所述癌症是少突神经胶质瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是室管膜瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是脉络丛乳头状瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是真性红细胞增多症。在一个实施方案中,所述癌症是血小板增多症。在另一个实施方案中,所述癌症是特发性骨髓纤维化。在又另一个实施方案中,所述癌症是软组织肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是甲状腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌。在另一个实施方案中,所述癌症是类癌。

[0014] 在一个实施方案中,所述癌症是晚期NSCLC。在另一个实施方案中,所述癌症是非鳞状NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是鳞状NSCLC。在另一个实施方案中,所述癌症是转移性NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是复发性NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是难治性NSCLC。在还有又另一个实施方案中,所述癌症是复发性和难治性NSCLC。

[0015] 在另一个方面,本文提供了试剂盒,其包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c)一种或多种化学治疗剂。

[0016] 在本文所述的各种试剂盒的某些实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0017] 在某些实施方案中,所述试剂盒进一步包含用于向人患者施用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0018] 在又另一个方面,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的癌症的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c)一种或多种化学治疗剂。

[0019] 在本文所述的各种用途的某些实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0020] 在一些实施方案中,所述癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm氏癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌(例如,

NSCLC)、胸膜间皮瘤、胃癌、结肠直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤(例如,弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)或非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌样瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始性神经外胚层肿瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。

[0021] 在某些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述癌症是复发性的。在其他实施方案中,所述癌症是难治性的。在还有其他实施方案中,所述癌症是复发性和难治性的。

[0022] 在一个实施方案中,所述癌症是骨肉瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是横纹肌肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是神经母细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肾癌。在一个实施方案中,所述癌症是白血病。在另一个实施方案中,所述癌症是肾移行细胞癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是膀胱癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是Wilm氏癌。在一个实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是骨癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是胃癌。在一个实施方案中,所述癌症是结肠直肠癌。在另一个实施方案中,所述癌症是宫颈癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是滑膜肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是头颈癌。在一个实施方案中,所述癌症是鳞状细胞癌。在另一个实施方案中,所述癌症是淋巴瘤。在一个实施方案中,所述癌症是DLBCL。在另一个实施方案中,所述癌症是NHL。在又另一个实施方案中,所述癌症是多发性骨髓瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肾细胞癌。在一个实施方案中,所述癌症是视网膜母细胞瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是肝母细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肝细胞癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是黑色素瘤。在一个实施方案中,所述癌症是肾横纹肌样瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是尤因氏肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是软骨肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是脑癌。在一个实施方案中,所述癌症是胶质母细胞瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是脑膜瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是垂体腺瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是前庭神经鞘瘤。在一个实施方案中,所述癌症是原始性神经外胚层肿瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是成神经管细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是星形细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是间变性星形细胞瘤。在一个实施方案中,所述癌症是少突神经胶质瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是室管膜瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是脉络丛乳头状瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是真性红细胞增多症。在一个实施方案中,所述癌症是血小板增多症。在另一个实施方案中,所述癌症是特发性骨髓纤维化。在又另一个实施方案中,所述癌症是软组织肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是甲状腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是子宫内膜癌。在另一个实施方案中,所述癌症是类癌。

[0023] 在一个实施方案中,所述癌症是晚期NSCLC。在另一个实施方案中,所述癌症是非鳞状NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是鳞状NSCLC。在另一个实施方案中,所述癌

症是转移性NSCLC。在又另一个实施方案中，所述癌症是复发性NSCLC。在又另一个实施方案中，所述癌症是难治性NSCLC。在还有又另一个实施方案中，所述癌症是复发性和难治性NSCLC。

[0024] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的某些实施方案中，所述PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0025] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的某些实施方案中，所述PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0026] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的一些实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

[0027] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。

[0028] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的某些实施方案中，所述ILT4拮抗剂是抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0029] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的一些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体是人源化抗体。

[0030] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体是人抗体。

[0031] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的一个实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体是派姆单抗。

[0032] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的另一个实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体是纳武单抗。

[0033] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的另一个实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体是西米普利单抗(cemiplimab)。

[0034] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的某些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0035] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的一些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体包含：包含如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的V_L区和包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的V_H区。

[0036] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体包含：包含如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或由其组成的轻链和包含如SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列或由其组成的重链。

[0037] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的一个具体实施方案中，所述PD-1拮抗剂是派姆单抗；且所述ILT4拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0038] 在本文提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一个具体实施方案中，所述PD-1拮抗剂是纳武单抗；且所述ILT4拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L

CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0039] 在本文提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一个具体实施方案中，所述PD-1拮抗剂是西米普利单抗；且所述ILT4拮抗剂是单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0040] 在本文所述的各种方法的一些实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是派姆单抗，每三周一次向人患者施用200 mg、240 mg或2 mg/kg派姆单抗。在一个实施方案中，每三周一次向人患者施用200 mg派姆单抗。在一个实施方案中，每三周一次向人患者施用240 mg派姆单抗。在一个实施方案中，每三周一次向人患者施用2 mg/kg派姆单抗。

[0041] 在本文所述的各种方法的某些实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是派姆单抗，每六周一次向人患者施用400 mg派姆单抗。

[0042] 在本文所述的各种方法的其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武单抗，每两周一次向人患者施用240 mg或3 mg/kg纳武单抗。在一个具体实施方案中，每两周一次向人患者施用240 mg纳武单抗。在一个具体实施方案中，每两周一次向人患者施用3 mg/kg纳武单抗。

[0043] 在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武单抗，每四周一次向人患者施用480 mg纳武单抗。

[0044] 在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西米普利单抗，每三周一次向人患者施用350 mg西米普利单抗。

[0045] 在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列，每三周一次向人患者施用约100 mg至约1600 mg的抗人ILT4抗体。在一些实施方案中，每三周一次向人患者施用100、200、300、400、800、1000或1600 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用100 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用200 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用300 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用400 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用800 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用1000 mg的抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用1600 mg的抗人ILT4抗体。

[0046] 在本文所述的各种方法的某些实施方案中，向人患者施用约AUC 2至约AUC 7的卡铂和约200 mg/m^2至约750 mg/m^2的培美曲塞，且每三周一次施用卡铂和培美曲塞。

[0047] 在本文所述的各种方法的一些实施方案中，向人患者施用AUC 2.5、AUC 3.75、AUC 5或AUC 6的卡铂和250 mg/m^2、375 mg/m^2或500 mg/m^2的培美曲塞，且每三周一次施用卡铂和培美曲塞。

[0048] 在本文所述的各种方法的其他实施方案中，向人患者施用AUC 5卡铂和500 mg/m^2培美曲塞，且每三周一次施用卡铂和培美曲塞。

[0049] 因此,在一些实施方案中,向人患者施用:

(a) 200 mg、240 mg或2 mg/kg派姆单抗;

(b) 100、200、300、400、800或1600 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0050] 在某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 200 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0051] 在某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 240 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0052] 在某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 2 mg/kg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0053] 在某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 400 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每六周一次施用(a),且每三周一次施用(b)-(d)中的每一种。

[0054] 在一个具体实施方案中,本文提供了治疗NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) 200 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞。

[0055] 在这种方法的某些实施方案中,每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0056] 在这种方法的一些实施方案中,在同一天施用(a)-(d);且依次施用(a)-(d)中的每一种,或同时施用(a)-(d)中的两种、三种或全部。

[0057] IV. 附图简述

图1举例说明了与派姆单抗组合或与派姆单抗、卡铂和培美曲塞组合的MK-4830在具有NSCLC的患者中的I期、开放标签、多组、多中心研究的方案。

[0058] V. 发明详述

1. 定义

在下文特别定义了某些技术和科学术语。除非在本文件中其他位置特别定义,在本文中使用的所有其他技术和科学术语具有本公开所属领域的普通技术人员通常理解的含义。

[0059] 当用于修饰数字定义的参数(例如,抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抗ILT4抗体或其抗原结合片段、卡铂或培美曲塞的剂量,或用本文所述的组合疗法的治疗时间长度)时,"约"意指参数在该参数的规定数值或范围的20%以内、15%以内、10%以内、9%以内、8%以内、7%以内、6%以内、5%以内、4%以内、3%以内、2%以内、1%以内或更少;在适当的情况下,规定参数可以四舍五入至最接近的整数。例如,约5 mg/kg的剂量可以在4.5 mg/kg和5.5 mg/kg之间变化。

[0060] 如本文所用(包括所附权利要求),词语的单数形式诸如"一个/种(a)"、"一个/种(an)"和"所述"包括其相应的复数对象,除非上下文明确地另外指出。

[0061] 术语"施用(administration)"或"施用(administer)"是指将存在于体外的物质(例如,如本文所述的抗PD-1抗体、抗ILT4抗体、卡铂和培美曲塞)注射或以其他方式物理递送入患者(诸如通过粘膜、皮内、静脉内、肌肉内递送和/或本文所述或本领域已知的任何其他物理递送方法)的行为。

[0062] "PD-1拮抗剂"意指阻断PD-L1结合PD-1且优选还阻断PD-L2与PD-1的结合的任何化学化合物或生物分子。PD-1和其配体的可选名称或同义词包括:对于PD-1:PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;对于PD-L1:PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;和对于PD-L2:PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。在其中人个体被治疗的任何治疗方法、药物和公开用途中,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,且优选地阻断人PD-L1和PD-L2两者与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可以在以下NCBI基因座号中找到:NP_005009。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可以分别在以下NCBI基因座号中找到:NP_054862和NP_079515。

[0063] “ILT4拮抗剂”意指阻断ILT4与HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F或血管生成素样蛋白(ANGPTL,诸如ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7)的结合的任何化学化合物或生物分子。ILT4及其配体的可选名称或同义词包括但不限于,对于ILT4:ILT-4、白细胞免疫球蛋白样受体亚家族B成员2 (LILRB2)、MIR10、MIR-10、LIR2、LIR-2、CD85D;对于HLA-G:MHC-G或主要组织相容性复合体,I类,G;对于HLA-A:主要组织相容性复合体,I类,A;对于HLA-B:AS,B-4901,主要组织相容性复合体,I类,B;对于HLA-F:CDA12、HLA-CDA12或主要组织相容性复合体,I类,F;对于ANGPTL1:血管生成素-3、ANG3、ANGPT3、ARP1、UNQ162、血管生成素样1;对于ANGPTL4:ARP4、HFARP、PGAR、UNQ171、血管生成素样4;和对于ANGPTL7:CDT6,血管生成素样7。在其中治疗人个体的任何治疗方法、药物和公开用途中,ILT4拮抗剂阻断人ILT4与人HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F、ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7的结合。人ILT4前体氨基酸序列可见于NCBI基因座号:AAB88119.1。人HLA-G、HLA-A、HLA-B和HLA-F前体氨基酸序列可分别见于NCBI基因座号:P17693.1、P04439.2、P01889.3、P30511.3。人ANGPTL1、ANGPTL4和ANGPTL7前体氨基酸序列可分别见于NCBI基因座号:NP_001363692、Q9BY76.2和O43827.1。

[0064] 如本文所用,术语“抗体”是指表现出期望的生物学活性或结合活性的免疫球蛋白的任何形式。因此,其以最广泛含义使用且特别涵盖,但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体)、人源化的、全人抗体和嵌合抗体。“亲本抗体”是在将抗体修饰用于预期用途之前(诸如用于用作人治疗剂的抗体的人源化),通过将免疫系统暴露于抗原获得的抗体。如本文所用,术语“抗体”不仅涵盖完整的多克隆或单克隆抗体,而且除非另有说明,还涵盖与完整抗体竞争特异性结合的任何抗原结合部分、包含抗原结合部分的融合蛋白,以及包含抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他修饰构型。

[0065] 通常,基本的抗体结构单元包含四聚体。每个四聚体包括两个相同的多肽链对,每对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端部分包括约100至110或更多个氨基酸的可变区,其主要负责抗原识别。每个轻链/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,通常,完整的抗体具有两个结合位点。重链的羧基末端部分可以定义主要负责效应子功能的恒定区。通常,人轻链被分类为κ和λ轻链。此外,人重链通常被分类为μ、δ、γ、α或ε,且将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链内,所述可变区和恒定区由约12或更多个氨基酸的“J”区相连,其中所述重链区还包括约10个更多氨基酸的“D”区。通常参见,Fundamental Immunology Ch. 7 (Paul, W., 编, 第2版. Raven Press, N.Y. (1989)。

[0066] 如本文所用的“可变区”或“V区”或“V链”意指IgG链的区段,其在不同抗体之间的序列是可变的。抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链可变区或抗体重链可变区。可以将重链可变区称为“V_H”。可以将轻链可变区称为“V_L”。通常,重链和轻链两者的可变区包含三个高变区,也被称为互补决定区(CDR),其位于相对保守的框架区(FR)中。所述CDR通常通过框架区排列,使得能够结合特异性表位。通常,从N-末端至C-末端,轻链和重链可变结构域均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。通常根据如下的定义,将氨基酸分配至各个结构域:Sequences of Proteins of Immunological Interest, Kabat, 等人; National Institutes of Health, Bethesda, Md.; 第5版; NIH Publ. No. 91-3242 (1991); Kabat (1978) Adv. Prot. Chem. 32:1-75; Kabat, 等人, (1977) J. Biol.

Chem. 252:6609-6616; Chothia, 等人, (1987) J Mol. Biol. 196:901-917或Chothia, 等人, (1989) Nature 342:878-883。

[0067] “CDR”是指在抗体V_H-折叠框架的非框架区内的三个高变区(H1、H2或H3)之一,或者在抗体V_L-折叠框架的非框架区内的三个高变区(L1、L2或L3)之一。因此,CDR是散布在框架区序列内的可变区序列。CDR区是本领域技术人员所众所周知的,并且已被例如Kabat定义为抗体可变结构域内最高变的区域。Chothia还将CDR区序列在结构上定义为不是保守的β折叠框架部分的那些残基,并且因此能够适于不同构象。两种术语均是本领域中众所周知的。AbM、Contact和IMGT也已对CDR区序列进行定义。还通过对大量结构进行比较,确定标准(canonical)抗体可变区内CDR的位置(Al-Lazikani等人,1997, J. Mol. Biol. 273: 927-48;Morea等人,2000, Methods 20 :267-79)。由于不同抗体中的高变区内残基的数量是不同的,相对于标准位置的其他残基通常在标准可变区编号方案中的残基编号旁边用a、b、c等编号(Al-Lazikani等人,同上)。类似地,这种命名法是本领域技术人员众所周知的。包括例如Kabat编号和IMGT独特编号系统在内的编号系统之间的关系是本领域技术人员众所周知的,并且如下表1中所示。在一些实施方案中,CDR是由Kabat编号系统所定义的。在其他实施方案中,CDR是由IMGT编号系统所定义的。在还有其他实施方案中,CDR是由AbM编号系统所定义的。在还有其他实施方案中,CDR是由Chothia编号系统所定义的。在还有其他实施方案中,CDR是由Contact编号系统所定义的。

[0068] 表1:CDR编号系统之间的关系

	Kabat + Chothia	IMGT	Kabat	AbM	Chothia	Contact
V_H CDR1	26-35	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35
V_H CDR2	50-65	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58
V_H CDR3	95-102	105-117	95-102	95-102	95-102	93-101
V_L CDR1	24-34	27-38	24-34	24-34	24-34	30-36
V_L CDR2	50-56	56-65	50-56	50-56	50-56	46-55
V_L CDR3	89-97	105-117	89-97	89-97	89-97	89-96

[0069] “嵌合抗体”是指这样的抗体以及此类抗体的片段(只要它们表现出期望的生物学活性),其重链和/或轻链的一部分含有从特定物种(例如人)衍生的或属于特定抗体类型或亚类的序列,而所述链的剩余部分衍生自另一个物种(例如小鼠)或属于另一抗体类型或亚类。

[0070] “人抗体”是指包含人免疫球蛋白蛋白质序列或其衍生物的抗体。如果在小鼠中、小鼠细胞中或在衍生自小鼠细胞的杂交瘤中产生,则人抗体可以含有鼠的碳水化合物链。相似地,“小鼠抗体”或“大鼠抗体”是指仅分别包含小鼠或大鼠免疫球蛋白序列或其衍生物的抗体。

[0071] “人源化抗体”是指含有来自非人(例如鼠)抗体以及人抗体的序列的抗体形式。这样的抗体含有尽可能少的衍生自非人免疫球蛋白的序列。通常,所述人源化抗体将包含基本全部的至少一种和通常两种可变结构域,其中全部或基本全部的高变环对应于非人免疫球蛋白的那些,且全部或基本全部的FR区是人免疫球蛋白序列的那些。所述人源化抗体任选地还将包含免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分,其通常为人免疫球蛋白的。当需要将人源化抗体和亲本啮齿类动物抗体区分时,可以向抗体克隆命名添加前缀“hum”、“hu”或

“h”。虽然为增加亲和力，增加人源化抗体稳定性或为了其他原因可以包括某些氨基酸取代，但啮齿类动物抗体的人源化形式将通常包含亲本啮齿类动物的相同的CDR序列。

[0072] 如本文所用的“单克隆抗体”或“mAb”或“Mab”是指基本同质的抗体的群体，即，构成该群体的抗体分子的氨基酸序列是相同的，除了可以以少量存在的可能自然出现的突变以外。相反，常规(多克隆)抗体制备物通常包括大量在其可变结构域(特别是它们的CDR，其通常对不同的表位具有特异性)具有不同氨基酸序列的不同抗体。修饰语“单克隆”指示抗体从基本同质的抗体群体中获得的特征，且其不被解释为需要通过任何特别的方法生产抗体。例如，根据本公开使用的单克隆抗体可以通过由Kohler等人(1975) *Nature* 256: 495首先描述的杂交瘤方法制备，或可以通过重组DNA方法制备(参见，例如，美国专利号4,816,567)。所述“单克隆抗体”还可以使用在例如Clackson等人(1991) *Nature* 352: 624-628和Marks等人(1991) *J. Mol. Biol.* 222: 581-597中描述的技术，从噬菌体抗体文库中分离。还参见Presta (2005) *J. Allergy Clin. Immunol.* 116:731。

[0073] 如本文所用，除非另外说明，“抗体片段”或“抗原结合片段”是指保留特异性结合抗原的能力的抗体片段，例如，保留一个或多个CDR区的片段。“特异性结合”PD-1或ILT4的抗体是表现出相比于其他蛋白，(在适当的情况下)优先结合PD-1或ILT4的抗体，但该特异性不需要绝对的结合特异性。如果抗体的结合对于样品中靶蛋白的存在是决定性的(例如，不产生不期望的结果诸如假阳性)，则对于意图的靶标，该抗体被认为是“特异性的”。抗体或其结合片段将以比非靶蛋白的亲和力高至少2倍，优选地高至少10倍，更优选地高至少20倍和最优选地至少高100倍的亲和力结合靶蛋白。

[0074] 抗原结合部分包括例如Fab、Fab’、$F(ab')_2$、Fd、Fv、包括CDR的片段和单链可变片段抗体(scFv)以及含有免疫球蛋白的至少一部分的多肽(其足以赋予对抗原(例如，PD-1或ILT4)的特异性抗原结合)。抗体包括任何类别的抗体，诸如IgG、IgA或IgM(或其亚类)，并且该抗体不需要是任何特定类别的。根据其重链恒定区的抗体氨基酸序列，免疫球蛋白可以分为不同的类别。存在五种主要类别的免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，并且这些中的几种可进一步分为亚类(同种型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别的免疫球蛋白的重链恒定区分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0075] 如本文所用，术语“至少一个/种”项目或“一个/种或多个/种”项目各自包括选自该列表的单个项目以及选自该列表的两个/种或多个/种项目的混合物。

[0076] 如本文所用，术语“免疫应答”涉及以下中的任何一种或多种：特异性免疫应答、非特异性免疫应答、特异性和非特异性应答、先天性应答、初级免疫应答、适应性免疫、次级免疫应答、记忆免疫应答、免疫细胞活化、免疫细胞-增殖、免疫细胞分化和细胞因子表达。

[0077] 如本文所用的术语“受试者”(或者“患者”)是指已经是治疗、观察或实验的对象的哺乳动物。哺乳动物可以是雄性或雌性。哺乳动物可以是选自以下的一种或多种：人、牛科动物(例如，牛)、猪(例如，猪)、绵羊(例如，绵羊)、山羊属动物(例如，山羊)、马科动物(例如，马)、犬科动物(例如，家养狗)、猫科动物(例如，家猫)、兔形目动物(例如，兔子)、啮齿动物(例如，大鼠或小鼠)、北美浣熊(例如，浣熊)。在具体实施方案中，受试者是人。

[0078] 如本文所用的术语“有此需要的受试者”是指被诊断具有或怀疑具有如本文所定义的癌症或传染病的受试者。

[0079] “生物治疗剂”意指细胞(诸如CAR-T细胞)、疫苗(诸如抗肿瘤疫苗)、生物分子(诸如抗体、抗体-药物缀合物、融合蛋白、肽、核酸等),其增强抗肿瘤免疫应答和/或抑制肿瘤生长。

[0080] “化学治疗剂”是指可引起癌细胞的死亡或干扰癌细胞的生长、分裂、修复和/或功能的化学物质。化学治疗剂的类型包括但不限于:烷化剂、抗代谢物、植物生物碱、抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂等。

[0081] “烷化剂”是指通过将烷基添加至癌细胞的DNA分子的鸟嘌呤碱基来抑制癌细胞的增殖的化合物。常用的烷化剂包括但不限于5-氮杂胞苷、地西他滨、替莫唑胺、放线菌素(也称为放线菌素-D)、美法仑、六甲密胺、卡莫司汀、苯达莫司汀、白消安、卡铂、洛莫司汀、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、六甲密胺、异环磷酰胺、丙卡巴肼、二氯甲基二乙胺、链脲佐菌素、噻替派或其药学上可接受的盐。

[0082] “抗代谢物”是指抑制癌细胞使用代谢物的化合物。在某些实施方案中,抗代谢物干扰DNA合成所必需的一种或多种酶或其反应。在一些实施方案中,抗代谢物充当将用于正常代谢中的实际代谢物的替代物。常用的抗代谢物包括但不限于克拉立滨(claribine)、5-氟尿嘧啶、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷(也称为阿糖胞嘧啶(Ara-C))、阿糖胞苷脂质体(也称为脂质体Ara-C,以商品名DepoCyt™销售)、地西他滨(以商品名Dacogen®销售)、羟基脲和氟达拉滨、氟尿苷、克拉屈滨(也称为2-氯脱氧腺苷(2-CdA)、甲氨蝶呤(也称为氨甲蝶呤、甲氨蝶呤钠(MTX))、培美曲塞和喷司他丁。

[0083] 本公开提供的治疗剂和组合物可以经由任何合适的肠内施用途径或肠胃外施用途径进行施用。术语施用的“肠内途径”是指经由胃肠道的任何部分施用。肠内途径的实例包括经口、粘膜、经颊和直肠途径或胃内途径。施用的“肠胃外途径”是指除了肠内途径以外的施用途径。肠胃外施用途径的实例包括静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、肿瘤内、膀胱内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、经气管、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内、皮下或局部施用。本公开的治疗剂和组合物可以使用任何合适的方法(诸如通过口服、鼻胃管、胃造口管、注射、输注、植入式输注泵和渗透泵)施用。合适的施用途径和方法可以根据许多因素(诸如所用的具体治疗剂、期望的吸收速率、所用的具体制剂或剂型、所治疗的疾病的类型或严重程度、作用的具体部位、患者的状况)而变化,并且可以由本领域技术人员容易地选择。

[0084] 当与抗体(例如,抗PD-1抗体或抗ILT4抗体)或抗体内的氨基酸区域相关使用时,术语“变体”可以指与天然或未修饰的序列相比包含一个或多个(诸如例如,约1至约25、约1至约20、约1至约15、约1至约10、或约1至约5)个氨基酸序列取代、缺失和/或添加的肽或多肽。例如,抗PD-1抗体的变体可以由对天然或先前未修饰的抗PD-1抗体的氨基酸序列的一个或多个(诸如例如,约1至约25、约1至约20、约1至约15、约1至约10、或约1至约5)个改变导致。变体可以是天然存在的,或者可以是人工构建的。多肽变体可以从编码变体的相应核酸分子制备。在具体实施方案中,抗体变体(例如,抗PD-1抗体变体或抗ILT4抗体变体)至少保留抗体功能活性。在具体实施方案中,抗PD-1抗体变体结合PD-1和/或拮抗PD-1活性。在一些实施方案中,抗ILT4抗体变体结合ILT4和/或拮抗ILT4活性。

[0085] “保守修饰变体”或“保守取代”是指使用具有相似特征(例如,电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、主链构象和刚性等)的其他氨基酸取代蛋白质中的氨基酸,使得变化可以在

不改变所述蛋白的生物学活性或其他期望的特性(诸如抗原亲和力和/或特异性)的情况下频繁地进行。本领域的那些技术人员意识到,通常,在多肽的非关键区域的单一氨基酸取代不会实质性地改变生物学活性(参见例如,Watson等人(1987) *Molecular Biology of the Gene*, The Benjamin/Cummings Pub. Co., p. 224 (第4版))。此外,结构或功能相似的氨基酸的取代几乎不破坏生物学活性。示例性的保守取代在下表2中陈述。

[0086] 表2.示例性的保守氨基酸取代

原始残基	保守取代
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His
Asp (D)	Glu; Asn
Cys (C)	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp; Gln
Gly (G)	Ala
His (H)	Asn; Gln
Ile (I)	Leu; Val
Leu (L)	Ile; Val
Lys (K)	Arg; His
Met (M)	Leu; Ile; Tyr
Phe (F)	Tyr; Met; Leu
Pro (P)	Ala
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Trp; Phe
Val (V)	Ile; Leu

[0087] "同源性"是指当两个多肽序列进行优化比对时,它们之间的序列相似性。当两个比较的序列中的位置被相同的氨基酸单体亚基占据时,例如,如果两个不同抗体的轻链CDR中的一个位置被丙氨酸占据,则两个抗体在该位置是同源的。同源性的百分比是由两条序列共享的同源位置的数量除以比较的位置的总数量×100。例如,如果当两条序列优化比对时,所述序列中10个位置中的8个匹配,则这两条序列是80%同源的。通常,当两条序列比对以给出最大同源百分比时,进行比较。例如,所述比较可以通过BLAST算法执行,其中选择算法的参数以给出相关序列之间相对于相应参考序列的全长最大的匹配。

[0088] 以下参考文献涉及经常用于序列分析的BLAST算法:BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F., 等人, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., 等人, (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., 等人, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., 等人, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., 等人, (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., 等人, (1993)

Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. 等人, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., 等人, "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (编), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., 等人, "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3." M.O. Dayhoff (编), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., 等人, (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., 等人, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., 等人, (1993) J. Mol. Evol. 36: 290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., 等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., 等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., 等人, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; and Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, 编), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York。

[0089] 如本文所用的"RECIST 1.1应答标准"意指如Eisenhauer, E.A. 等人, *Eur. J. Cancer* 45:228-247 (2009)中对于目标病变或非目标病变所示的定义,视情况而定,其基于测量应答的上下文。

[0090] "持续应答"意指在如本文描述的治疗终止后持续的治疗效果。在一些实施方案中,持续应答具有与治疗持续时间至少相同,或者比治疗持续时间长至少1.5、2.0、2.5或3倍的持续时间。

[0091] 如本文所用的"治疗(Treat)"或"治疗(treating)"癌症意指对患有癌症或被诊断患有癌症的受试者施用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和一种或多种化学治疗剂的治疗剂组合,以实现至少一项积极治疗效果,诸如例如,癌细胞数量减少、肿瘤大小减小、肿瘤细胞浸润外周器官的速率减小或肿瘤转移或肿瘤生长速率减小。这种"治疗"可导致如本文所述的癌症进展减缓、中断、阻止、控制或停止,但不一定指示癌症或癌症症状的完全消除。癌症中的积极治疗效果可以以多种方式测量(参见,W. A. Weber, *J. Nucl. Med.* 50:1S-10S (2009))。例如,关于肿瘤生长抑制,根据NCI标准,T/C≦42%是抗肿瘤活性的最小水平。T/C<10%被认为是高抗肿瘤活性水平,其中T/C(%)=受治疗肿瘤体积中值/对照肿瘤体积中值×100。在一些实施方案中,本公开的组合疗法实现的治疗是PR、CR、OR、PFS、DFS和OS中的任一者。PFS,也被称为"肿瘤进展时间",指示了治疗期间和之后肿瘤不生长的时间长度,且包括患者已经历CR或PR的时间量,以及患者已经历SD的时间量。DFS是指在治疗期间或之后患者保持无疾病的时间长度。OS是指相比于未治疗的("naïve"或"untreated")个体或患者的预期生命的延长。在一些实施方案中,对本公开的组合疗法的应答是使用RECIST 1.1应答标准评价的PR、CR、PFS、DFS或OR中的任一种。对治疗癌症患者有效的本公开的组合疗法的治疗方案可以根据因素变化,所述因素诸如疾病状态、年龄、和患者重量、和所述疗法在受试者中激发抗癌应答的能力。尽管本公开的任何方面的实施方案可能没有在每个受试者中都有效地实现积极治疗效果,但其应当是在由任何本领域已知统计学测试,诸如Student's

t-测试、chi2-测试、根据Mann和Whitney的U测试、Kruskal-Wallis测试(H-测试)、Jonckheere-Terpstra-测试和Wilcoxon-测试所确定的统计学显著的受试者数量中实现积极治疗效果。

[0092] 如本文所用,术语“组合疗法”和“治疗剂组合”是指其中抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞以及任选额外的治疗剂各自以协调的方式在重叠的时间段内施用于患者的治疗。用抗人PD-1单克隆抗体(或其抗原结合片段)治疗(“抗PD-1治疗”)的时段是患者经历用抗人PD-1单克隆抗体(或其抗原结合片段)治疗的时段;也就是说,从最初用抗人PD-1单克隆抗体(或其抗原结合片段)给药到治疗周期的最后一天的时间段。类似地,用抗人ILT4单克隆抗体(或其抗原结合片段)治疗(“抗ILT4治疗”)的时段是患者经历用抗人ILT4单克隆抗体(或其抗原结合片段)治疗的时段;也就是说,从最初用抗人ILT4单克隆抗体(或其抗原结合片段)给药到治疗周期的最后一天的时间段。用卡铂和培美曲塞治疗(“卡铂/培美曲塞治疗”)的时段是患者经历用卡铂和培美曲塞治疗的时间段;也就是说,从最初用卡铂和培美曲塞给药到治疗周期的最后一天的时间段。在本文所述的方法和治疗剂组合中,抗PD-1治疗与抗ILT4治疗重叠至少一天并且与卡铂/培美曲塞治疗重叠至少一天。在某些实施方案中,抗PD-1治疗、抗ILT4治疗和卡铂/培美曲塞治疗是相同的时间段。在一些实施方案中,抗PD-1治疗在抗ILT4和/或卡铂/培美曲塞治疗之前开始。在其他实施方案中,抗PD-1治疗在抗ILT4和/或卡铂/培美曲塞治疗之后开始。在还有其他实施方案中,抗ILT4治疗在抗PD-1和/或卡铂/培美曲塞治疗之前开始。在还有其他实施方案中,抗ILT4治疗在抗PD-1和/或卡铂/培美曲塞治疗之后开始。在一些实施方案中,卡铂/培美曲塞治疗在抗ILT4和/或抗PD-1治疗之前开始。在其他实施方案中,卡铂/培美曲塞治疗在抗ILT4和/或抗PD-1治疗之后开始。在某些实施方案中,在终止抗ILT4和/或卡铂/培美曲塞治疗之前终止抗PD-1治疗。在其他实施方案中,在终止抗ILT4和/或卡铂/培美曲塞治疗之后终止抗PD-1治疗。在还有其他实施方案中,在终止抗PD-1和/或卡铂/培美曲塞治疗之前终止抗ILT4治疗。在还有其他实施方案中,在终止抗PD-1和/或卡铂/培美曲塞治疗之后终止抗ILT4治疗。在某些实施方案中,在终止抗ILT4和/或抗PD-1治疗之前终止卡铂/培美曲塞治疗。在其他实施方案中,在终止抗ILT4和/或抗PD-1治疗之后终止卡铂/培美曲塞治疗。

[0093] 术语“治疗方案(treatment regimen)”、“给药方案(dosing protocol)”和“给药方案(dosing regimen)”可互换使用以指在本公开的组合疗法中施用每种治疗剂的剂量和时机。

[0094] 当应用于被诊断出患有或怀疑患有癌症的受试者时,“肿瘤”是指任意大小的恶性的或潜在恶性的瘤或组织块,且包括原发性肿瘤和继发性肿瘤。肿瘤的非限制性实例包括实体瘤(例如,肉瘤(诸如软骨肉瘤)、癌(诸如结肠癌)、母细胞瘤(诸如肝母细胞瘤)等)和血液肿瘤(例如,白血病(诸如急性髓性白血病)(AML))、淋巴瘤(诸如DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)等)。

[0095] 术语“肿瘤体积”或“肿瘤大小”是指肿瘤的总大小,其可以测量为肿瘤的长度和宽度。肿瘤大小可以通过本领域已知的多种方法确定,诸如,例如,通过将肿瘤从受试者移除后测量其尺寸,例如,使用卡尺,或在其处于体内时使用成像技术,例如,骨扫描、超声波、CT或MRI扫描。

[0096] 除非明确相反指明，否则本文引用的所有范围是包括性的；即，该范围包括范围的上限和下限的值以及其之间的所有值。作为一个实例，本文所述的温度范围、百分比、等效物的范围等包括所述范围的上限和下限以及其之间的连续的任何值。本文提供的数值以及术语“约”的使用可包括±1%、±2%、±3%、±4%、±5%、±10%、±15%和±20%及其数值等价物的变化。所有范围也意在包括所有包括的子范围，尽管不一定明确阐述。例如，3至7天的范围旨在包括3、4、5、6和7天。此外，如本文所用的术语“或”表示可在适当时组合的替代方案；也就是说，术语“或”包括每个单独列出的替代方案以及它们的组合。

[0097] 在根据马库什组或其他替代方案组来描述本公开的方面或实施方案的情况下，本公开不仅涵盖作为整体列出的整个组，而且涵盖单独的组的每个成员和主要组的所有可能子组，而且涵盖缺乏一个或多个组成员的主要组。本公开还设想明确排除权利要求中的任何组成员中的一个或多个。

[0098] 除非另有定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开涉及领域的普通技术人员通常理解的相同的含义。在冲突的情况下，将以本说明书(包括定义)为准。在整个本说明书和权利要求中，词语“包含(comprise)”或变型诸如“包含(comprises)”或“包含(comprising)”将被理解为暗示包括所述整数或整数组，但不排除任何其他整数或整数组。除非上下文另有要求，否则单数术语应当包括复数术语，并且复数术语应当包括单数术语。术语“例如(*e.g.*)”或“例如(for example)”后的任何实例并不意指详尽性的或限制性的。

[0099] 本文描述了示例性方法和材料，但与本文所述的方法和材料类似或等效的那些也可以用于实施或测试本公开。所述材料、方法和实例仅是说明性的，且并不意欲是限制性的。

[0100] 2. PD-1拮抗剂

本文提供了可用于本文公开的各种方法、试剂盒和用途中的PD-1拮抗剂，包括阻断PD-L1与PD-1的结合且优选还阻断PD-L2与PD-1的结合的任何化学化合物或生物分子。

[0101] 可以使用任何结合PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位并阻断PD-1与其配体PD-L1或PD-L2之间的相互作用的单克隆抗体。在一些实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体结合PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位并阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用。在其他实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体结合PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位并阻断PD-1和PD-L2之间的相互作用。在还有其他实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体结合PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位并阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用和PD-1和PD-L2之间的相互作用。

[0102] 也可以使用结合PD-L1多肽、PD-L1多肽片段、PD-L1肽或PD-L1表位并阻断PD-L1和PD-1之间的相互作用的任何单克隆抗体。

[0103] 在某些实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体选自派姆单抗、纳武单抗、西米普利单抗、匹地利珠单抗(pidilizumab) (美国专利号7,332,582)、AMP-514 (MedImmune LLC, Gaithersburg, MD)、PDR001 (美国专利号9,683,048)、BGB-A317 (美国专利号8,735,553)和MGA012 (MacroGenics, Rockville, MD)。在一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是派姆单抗。在另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是纳武单抗。在另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是西米普利单抗。在又另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是匹地利珠单抗。在一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是AMP-514。在另一个实施方案中，抗人

PD-1单克隆抗体是PDR001。在又另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是BGB-A317。在又另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是MGA012。

[0104] 在一些实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体可以是US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875、US2011/0271358和WO2008/156712(其公开内容通过引用以其整体并入本文)中公开的任何抗体、其抗原结合片段或其变体。

[0105] 可用于本文所述的各种方法、试剂盒和用途中的结合人PD-L1的单克隆抗体的实例公开于WO2013/019906、WO2010/077634和US8383796 (其公开内容通过引用以其整体并入本文)。在所述的各种方法、试剂盒和用途中可用作PD-1拮抗剂的特异性抗人PD-L1单克隆抗体包括阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗(avelumab)、BMS-936559和包含WO2013/019906的分别SEQ ID NO:20和SEQ ID NO:21的重链和轻链可变区的抗体。

[0106] 可用于本文所述的各种方法、试剂盒和用途中的其他PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1或PD-L1且优选特异性结合人PD-1或人PD-L1的免疫粘附素分子，例如，含有融合至恒定区(诸如免疫球蛋白分子的Fc区)的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分的融合蛋白。特异性结合PD-1的免疫粘附分子的实例描述于WO2010/027827和WO2011/066342 (其公开内容通过引用以其整体并入本文)。在本文所述的各种方法、试剂盒和用途中可用作PD-1拮抗剂的特定融合蛋白包括AMP-224 (也称为B7-DCIg)，其为PD-L2-Fc融合蛋白且结合人PD-1。

[0107] 在各个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段包含本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的氨基酸序列的变体。除了具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失和/或添加之外，变体氨基酸序列与参考序列相同。在一些实施方案中，所述取代、缺失和/或添加在CDR中。在一些实施方案中，所述取代、缺失和/或添加在框架区中。在某些实施方案中，所述氨基酸取代中的一个、两个、三个、四个或五个是保守取代。

[0108] 在一个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段具有与本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_L结构域，并且表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在另一个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段具有与本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_H结构域，并且表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在又另一个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段具有与本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_L结构域和与本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_H结构域，并且表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。

[0109] 在一个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段具有在本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_L结构域，并且表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在另一个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段具有在本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取

代、缺失和/或添加的V_H结构域，并且表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在又另一个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段具有在本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_L结构域和在本文所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_H结构域，并且表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。

[0110] 在各个实施方案中，所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段选自任何类型的免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE。优选地，所述抗体是IgG抗体。可以使用任何IgG同种型，包括IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。不同的恒定结构域可以附加至本文提供的V_L和V_H区。例如，如果本发明的抗体(或片段)的特定预期用途需要改变的效应子功能，则可以使用除了IgG1以外的重链恒定结构域。尽管IgG1抗体提供长半衰期和效应子功能，诸如补体活化和抗体依赖性细胞性细胞毒性，但此类活性可能不是抗体的所有用途所期望的。在此类情况下，例如，可以使用IgG4恒定结构域。在各个实施方案中，所述重链恒定结构域包含一个或多个氨基酸突变(例如，具有S228P突变的IgG4)以生成抗体的期望特征。这些期望特性包括但不限于修饰的效应子功能、物理或化学稳定性、抗体的半衰期等。

[0111] 通常，本文公开的抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体及其抗原结合片段的氨基酸序列变体将具有与参考抗体或抗原结合片段(例如，重链、轻链、V_H、V_L或人源化序列)的氨基酸序列具有至少75%、更优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95、98或99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。关于序列的同一性或同源性在本文中被定义为在比对序列并引入缺口(如果必要)以达到最大百分比序列同一性之后，候选序列中与参考序列相同的氨基酸残基的百分比，并且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分。对抗体序列的N-末端、C-末端或内部延伸、缺失或插入均不应解释为影响序列同一性或同源性。

[0112] 序列同一性是指当两个序列最佳比对时，两个多肽在等同位置的氨基酸相同的程度。

[0113] 序列同一性可以使用BLAST算法确定，其中选择算法的参数以给出相关序列之间相对于相应参考序列的全长最大的匹配。以下参考文献涉及经常用于序列分析的BLAST算法：BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F., 等人, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., 等人, (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., 等人, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., 等人, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., 等人, (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., 等人, (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. 等人, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., 等人, “A model of evolutionary change in proteins.” in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (编), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., 等人, “Matrices for detecting distant relationships.” in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (编), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., 等人, (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., 等人, (1992) Proc.

Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., 等人, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., 等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., 等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., 等人, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; 和 Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, 编), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York。

[0114] 在一些实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体是人源化抗体。

[0115] 在一些实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的轻链具有人κ骨架。在其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的轻链具有人λ骨架。

[0116] 在一些实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG1骨架。在其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG2骨架。在还有其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG3骨架。在还有其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG4骨架。

[0117] 在一些实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG1变体骨架。在其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG2变体骨架。在还有其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG3变体骨架。在还有其他实施方案中,所述抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG4变体(例如,具有S228P突变的IgG4)骨架。

[0118] 3. ILT4拮抗剂

本文还提供了可用于本文公开的各种方法、试剂盒和用途中的ILT4拮抗剂,包括阻断ILT4与HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F和/或ANGPTL(诸如ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7)的结合的任何化学化合物或生物分子。

[0119] 可以使用结合ILT4多肽、ILT4多肽片段、ILT4肽或ILT4表位并阻断ILT4和HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F和/或ANGPTL(诸如ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7)之间的相互作用的任何单克隆抗体。

[0120] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的某些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0121] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的一些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的V_L区和包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的V_H区。

[0122] 在本文提供的各种方法、试剂盒或用途的其他实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或由其组成的轻链和包含如SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列或由其组成的重链。

[0123] 在一些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体可以是WO 2018/187518和WO 2019/126514 (其公开内容通过引用以其整体并入本文)中公开的任何抗体、其抗原结合片段或

其变体。

[0124] 在各个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含本文公开的抗ILT4抗体的氨基酸序列的变体。除了具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失和/或添加之外，变体氨基酸序列与参考序列相同。在一些实施方案中，所述取代、缺失和/或添加在CDR中。在一些实施方案中，所述取代、缺失和/或添加在框架区中。在某些实施方案中，所述氨基酸取代中的一个、两个、三个、四个或五个是保守取代。

[0125] 在一个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段具有与本文所述的抗ILT4抗体的V_L结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_L结构域，并且表现出与ILT4的特异性结合。在另一个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段具有与本文所述的抗ILT4抗体的V_H结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_H结构域，并且表现出与ILT4的特异性结合。在又另一个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段具有与本文所述的抗人ILT4抗体的V_L结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_L结构域和与本文所述的抗人ILT4抗体的V_H结构域之一具有至少95%、90%、85%、80%、75%或50%序列同源性的V_H结构域，并且表现出与ILT4的特异性结合。

[0126] 在一个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段具有在本文所述的抗ILT4抗体的V_L结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_L结构域，并且表现出与ILT4的特异性结合。在另一个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段具有在本文所述的抗ILT4抗体的V_H结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_H结构域，并且表现出与ILT4的特异性结合。在又另一个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段具有在本文所述的抗ILT4抗体的V_L结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_L结构域和在本文所述的抗ILT4抗体的V_H结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_H结构域，并且表现出与ILT4的特异性结合。

[0127] 在各个实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段选自任何类型的免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE。优选地，所述抗体是IgG抗体。可以使用任何IgG同种型，包括IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。不同的恒定结构域可以附加至本文提供的V_L和V_H区。例如，如果本发明的抗体(或片段)的特定预期用途需要改变的效应子功能，则可以使用除了IgG1以外的重链恒定结构域。尽管IgG1抗体提供长半衰期和效应子功能，诸如补体活化和抗体依赖性细胞性细胞毒性，但此类活性可能不是抗体的所有用途所期望的。在此类情况下，例如，可以使用IgG4恒定结构域。在各个实施方案中，所述重链恒定结构域包含一个或多个氨基酸突变(例如，具有S228P突变的IgG4)以生成抗体的期望特征。这些期望特性包括但不限于修饰的效应子功能、物理或化学稳定性、抗体的半衰期等。

[0128] 通常，本文公开的抗ILT4单克隆抗体及其抗原结合片段的氨基酸序列变体将具有与参考抗体或抗原结合片段(例如，重链、轻链、V_H、V_L或人源化序列)的氨基酸序列具有至少75%、更优选至少80%、更优选至少85%、更优选至少90%、最优选至少95、98或99%氨基酸序列同一性的氨基酸序列。关于序列的同一性或同源性在本文中被定义为在比对序列并引入缺口(如果必要)以达到最大百分比序列同一性之后，候选序列中与参考序列相同的氨基酸残基的百分比，并且不将任何保守取代视为序列同一性的一部分。对抗体序列的N-末端、C-末

端或内部延伸、缺失或插入均不应解释为影响序列同一性或同源性。

[0129] 序列同一性是指当两个序列最佳比对时，两个多肽在等同位置的氨基酸相同的程度。序列同一性可以使用BLAST算法确定，其中选择算法的参数以给出相关序列之间相对于相应参考序列的全长最大的匹配。以下参考文献涉及经常用于序列分析的BLAST算法：BLAST ALGORITHMS: Altschul, S.F., 等人, (1990) J. Mol. Biol. 215:403-410; Gish, W., 等人, (1993) Nature Genet. 3:266-272; Madden, T.L., 等人, (1996) Meth. Enzymol. 266:131-141; Altschul, S.F., 等人, (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402; Zhang, J., 等人, (1997) Genome Res. 7:649-656; Wootton, J.C., 等人, (1993) Comput. Chem. 17:149-163; Hancock, J.M. 等人, (1994) Comput. Appl. Biosci. 10:67-70; ALIGNMENT SCORING SYSTEMS: Dayhoff, M.O., 等人, "A model of evolutionary change in proteins." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (编), pp. 345-352, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Schwartz, R.M., 等人, "Matrices for detecting distant relationships." in Atlas of Protein Sequence and Structure, (1978) vol. 5, suppl. 3. M.O. Dayhoff (编), pp. 353-358, Natl. Biomed. Res. Found., Washington, DC; Altschul, S.F., (1991) J. Mol. Biol. 219:555-565; States, D.J., 等人, (1991) Methods 3:66-70; Henikoff, S., 等人, (1992) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:10915-10919; Altschul, S.F., 等人, (1993) J. Mol. Evol. 36:290-300; ALIGNMENT STATISTICS: Karlin, S., 等人, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268; Karlin, S., 等人, (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877; Dembo, A., 等人, (1994) Ann. Prob. 22:2022-2039; and Altschul, S.F. "Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments." in Theoretical and Computational Methods in Genome Research (S. Suhai, 编), (1997) pp. 1-14, Plenum, New York。

[0130] 在一些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体是人源化抗体。

[0131] 在一些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的轻链具有人κ骨架。在其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的轻链具有人λ骨架。

[0132] 在一些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG1骨架。在其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG2骨架。在还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG3骨架。在还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG4骨架。

[0133] 在一些实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG1变体骨架。在其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG2变体骨架。在还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG3变体骨架。在还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体的重链具有人IgG4变体(例如，具有S228P突变的IgG4)骨架。

[0134] 在某些实施方案中，ILT4拮抗剂是结合HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F、ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7并阻断ILT4与HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F、ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7的结合的分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合HLA-G并阻断ILT4与HLA-G的结合的

分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合HLA-A并阻断ILT4与HLA-A的结合的分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合HLA-B并阻断ILT4与HLA-B的结合的分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合HLA-F并阻断ILT4与HLA-F的结合的分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合ANGPTL1并阻断ILT4与ANGPTL1的结合的分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合ANGPTL4并阻断ILT4与ANGPTL4的结合的分子。在一个实施方案中，ILT4拮抗剂是结合ANGPTL7并阻断ILT4与ANGPTL7的结合的分子。在一些实施方案中，结合HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F、ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7的分子是特异性结合HLA-G、HLA-A、HLA-B、HLA-F、ANGPTL1、ANGPTL4或ANGPTL7的单克隆抗体。

[0135] 4．额外治疗剂

PD-1拮抗剂和ILT4拮抗剂可以在本文公开的各种方法、试剂盒和用途中与额外的治疗剂一起使用。

[0136] 额外的治疗剂可以是例如化学治疗剂或生物治疗剂(包括但不限于特异性结合选自以下的抗原的抗体或其抗原结合片段:PD-L1、PD-L2、CTLA4、BTLA、TIM3、HVEM、GITR、CD27、ILT2、ILT3、ILT5、SIRPα、NKG2A、NKG2C、NKG2E、TSLP、IL10、VISTA、VEGF、EGFR、Her2/neu、VEGF受体、其他生长因子受体、CD20、CD28、CD40、CD-40L、CD70、OX-40、4-1BB和ICOS)。

[0137] 额外的治疗剂可以选自STING激动剂、聚ADP核糖聚合酶(PARP)抑制剂、丝裂原活化蛋白激酶(MEK)抑制剂、细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)抑制剂、吲哚胺2,3-双加氧酶(IDO)抑制剂、色氨酸2,3-双加氧酶(TDO)选择性抑制剂、抗病毒化合物、抗原、佐剂、抗癌剂、CTLA-4通路拮抗剂、脂质、脂质体、肽、细胞毒性剂、化学治疗剂、免疫调节细胞系、检查点抑制剂、血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂、拓扑异构酶II抑制剂、平滑抑制剂、烷化剂、抗肿瘤抗生素、抗代谢物、类维生素A和免疫调节剂，包括但不限于抗癌疫苗。

[0138] 额外的治疗剂可以是抗病毒化合物，包括但不限于乙型肝炎病毒(HBV)抑制剂、丙型肝炎病毒(HCV)蛋白酶抑制剂、HCV聚合酶抑制剂、HCV NS4A抑制剂、HCV NS5A抑制剂、HCV NS5b抑制剂和人免疫缺陷病毒(HIV)抑制剂。

[0139] 额外的治疗剂可以是细胞毒性剂，包括但不限于三氧化二砷(以商品名Trisenox®销售)和天冬酰胺酶(也称为L-天冬酰胺酶和欧文氏菌L-天冬酰胺酶，以商品名Elspar®和Kidrolase®销售)。

[0140] 额外的治疗剂可以是化学治疗剂，包括但不限于醋酸阿比特龙、六甲密胺、脱水长春碱、澳瑞他汀、贝沙罗汀、比卡鲁胺、BMS 184476、2,3,4,5,6-五氟-N-(3-氟-4-甲氧基苯基)苯磺酰胺、博来霉素、N,N-二甲基-L-缬氨酰-L-缬氨酰-N-甲基-L-缬氨酰-L-脯氨酰-1-L脯氨酸-叔丁酰胺、恶病质素、西马多丁、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、3',4'-二脱氢-4'脱氧-8'-去甲-长春碱、地那西利(dinaciclib)、多西紫杉醇(docetaxol)、多西他赛(doxetaxel)、环磷酰胺、卡莫司汀、卡铂、顺铂、念珠藻素(cryptophycin)、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪(DTIC)、放线菌素D、柔红霉素、地西他滨多拉司他丁、多柔比星(阿霉素)、依托泊苷、5-氟尿嘧啶、非那雄胺、氟他胺、羟基脲和羟基脲和紫杉烷类、异环磷酰胺、利阿唑、氯尼达明、洛莫司汀、MDV3100、二氯甲基二乙胺(氮芥)、美法仑、羟乙基磺酸米沃布林、根瘤菌素、sertenef、链脲佐菌素、丝裂霉素、甲氨蝶呤、紫杉烷类、尼鲁米特、奥拉帕尼、奥那司酮、紫杉醇、培美曲塞、泼尼莫司汀、丙卡巴肼、RPR109881、司美替尼、磷酸雌莫司汀(stramustine phosphate)、他莫昔芬、他索纳明、紫杉醇、维甲酸、长春碱、长春新碱、硫酸

长春地辛和长春氟宁及其药学上可接受的盐。

[0141] 额外的治疗剂可以是血管内皮生长因子(VEGF)受体抑制剂,包括但不限于贝伐单抗(由Genentech/Roche以商标AVASTIN销售)、阿西替尼(描述于PCT国际专利公开号WO01/002369)、丙氨酸布立尼布((S)-((R)-1-(4-(4-氟-2-甲基-1H-吲哚-5-基氧基)-5-甲基吡咯并[2,1-f][1,2,4]三嗪-6-基氧基)丙-2-基)2-氨基丙酸盐,也称为BMS-582664)、莫替沙尼(N-(2,3-二氢-3,3-二甲基-1H-吲哚-6-)基)-2-[(4-吡啶基甲基)氨基]-3-吡啶甲酰胺,且描述于PCT国际专利申请公开号WO02/068470)、帕西瑞肽(也称为SO 230,且描述于PCT国际专利公开号.WO02/010192)和索拉非尼。

[0142] 额外的治疗剂可以是拓扑异构酶II抑制剂,包括但不限于依托泊苷和替尼泊苷。

[0143] 额外的治疗剂可以是烷化剂,包括但不限于,5-氮杂胞苷、地西他滨、替莫唑胺、放线菌素(也称为放线菌素-D、美法仑、六甲密胺、卡莫司汀、苯达莫司汀、白消安、卡铂、洛莫司汀、顺铂、苯丁酸氮芥、环磷酰胺、达卡巴嗪、六甲密胺、异环磷酰胺、丙卡巴肼、二氯甲基二乙胺、链脲佐菌素、噻替派及其药学上可接受的盐。

[0144] 额外的治疗剂可以是抗肿瘤抗生素,包括但不限于多柔比星、博来霉素、柔红霉素脂质体(柠檬酸柔红霉素脂质体)、米托蒽醌、表柔比星、伊达比星和丝裂霉素C。

[0145] 额外的治疗剂可以是抗代谢物,包括但不限于克拉立滨、5-氟尿嘧啶、6-硫鸟嘌呤、阿糖胞苷(也称为阿糖胞嘧啶(Ara-C))、阿糖胞苷脂质体(也称为脂质体Ara-C,以商品名DepoCyt™销售)、地西他滨(以商品名Dacogen®销售)、羟基脲和氟达拉滨、氟尿苷、克拉屈滨(也称为2-氯脱氧腺苷(2-CdA)、甲氨蝶呤(也称为甲氨蝶呤、甲氨蝶呤钠(MTX))、培美曲塞和喷司他丁。

[0146] 额外的治疗剂可以是类视黄醇,包括但不限于阿利维A酸、维A酸、异维A酸和贝沙罗汀。

[0147] 在一个具体实施方案中,与PD-1拮抗剂和ILT4拮抗剂一起使用的额外的治疗剂是烷化剂和抗代谢物。在另一个具体实施方案中,与PD-1拮抗剂和ILT4拮抗剂一起使用的额外治疗剂是卡铂和培美曲塞。

[0148] 5. 使用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和一种或多种化学治疗剂的组合治疗癌症的方法

在另一个方面,本文提供了使用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和一种或多种额外化学治疗剂(例如,卡铂、培美曲塞)的组合治疗癌症(例如,NSCLC)的方法。

[0149] 在某些实施方案中,治疗癌症的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c)一种或多种化学治疗剂。

[0150] 在本文所述的各种方法的一些实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂。在本文所述的各种方法的其他实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含抗代谢物。在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0151] 在一些实施方案中，所述癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm氏癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌(例如，NSCLC)、胸膜间皮瘤、胃癌、结肠直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤(例如，弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)或非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌样瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始性神经外胚层肿瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。

[0152] 在某些实施方案中，所述癌症是转移性的。在一些实施方案中，所述癌症是复发性的。在其他实施方案中，所述癌症是难治性的。在还有其他实施方案中，所述癌症是复发性和难治性的。

[0153] 在一个实施方案中，所述癌症是骨肉瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是横纹肌肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是神经母细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是肾癌。在一个实施方案中，所述癌症是白血病。在另一个实施方案中，所述癌症是肾移行细胞癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是膀胱癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是Wilm氏癌。在一个实施方案中，所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中，所述癌症是胰腺癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是乳腺癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是前列腺癌。在一个实施方案中，所述癌症是骨癌。在另一个实施方案中，所述癌症是肺癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是NSCLC。在又另一个实施方案中，所述癌症是胃癌。在一个实施方案中，所述癌症是结肠直肠癌。在另一个实施方案中，所述癌症是宫颈癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是滑膜肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是头颈癌。在一个实施方案中，所述癌症是鳞状细胞癌。在另一个实施方案中，所述癌症是淋巴瘤。在一个实施方案中，所述癌症是DLBCL。在另一个实施方案中，所述癌症是NHL。在又另一个实施方案中，所述癌症是多发性骨髓瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是肾细胞癌。在一个实施方案中，所述癌症是视网膜母细胞瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是肝母细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是肝细胞癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是黑色素瘤。在一个实施方案中，所述癌症是肾横纹肌样瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是尤因氏肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是软骨肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是脑癌。在一个实施方案中，所述癌症是胶质母细胞瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是脑膜瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是垂体腺瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是前庭神经鞘瘤。在一个实施方案中，所述癌症是原始性神经外胚层肿瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是成神经管细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是星形细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是间变性星形细胞瘤。在一个实施方案中，所述癌症是少突神经胶质瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是室管膜瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是脉络丛乳头状瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是真性红细胞增多症。在一个实施方案中，所述癌症是血小板增多症。在另一个实施方案中，所述癌症是特发性骨髓纤维化。在又另一个实施方案中，所述癌症是软组织肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是甲状腺癌。在一个实施方案中，所述癌症是子宫内膜癌。在另一个实施方案中，所述癌症是类癌。

[0154] 在一个实施方案中,所述癌症是晚期NSCLC。在另一个实施方案中,所述癌症是非鳞状NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是鳞状NSCLC。在另一个实施方案中,所述癌症是转移性NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是复发性NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是难治性NSCLC。在还有又另一个实施方案中,所述癌症是复发性和难治性NSCLC。

[0155] 在某些实施方案中,本文提供了治疗肺癌的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c)一种或多种化学治疗剂。

[0156] 在一些实施方案中,本文提供了治疗NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0157] 在一些实施方案中,本文提供了治疗晚期NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0158] 在一些实施方案中,本文提供了治疗非鳞状NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0159] 在一些实施方案中,本文提供了治疗鳞状NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0160] 在一些实施方案中,本文提供了治疗转移性NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0161] 在一些实施方案中,本文提供了治疗复发性NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0162] 在一些实施方案中,本文提供了治疗难治性NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0163] 在一些实施方案中,本文提供了治疗复发性和难治性NSCLC的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0164] 在治疗肺癌的各种方法的一些实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂。在本文所述的各种方法的其他实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含抗代谢物。在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0165] 在某些实施方案中,治疗癌症的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 如部分V.2中所公开的PD-1拮抗剂;

(b) 如部分V.3中所公开的ILT4拮抗剂;和

(c) 如部分V.4中所公开的一种或多种治疗剂。

[0166] 在某些实施方案中,所述PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

[0167] 在某些实施方案中,所述PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗人PD-L1单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人PD-L1单克隆抗体是人源化抗体。

[0168] 在某些实施方案中,所述ILT4拮抗剂是抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体是人源化抗体。

[0169] 因此,在某些实施方案中,本文提供了用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) 人或人源化抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;

(b) 人或人源化抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0170] 在一些实施方案中,本文提供了用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的人患者施用:

(a) 人抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;

(b) 人抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段；

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0171] 在其他实施方案中,本文提供了用于治疗癌症的方法,其包括向有此需要的人患者施用：

(a) 人源化抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段；

(b) 人源化抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段；

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0172] 在本文提供的各种方法的一个实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是派姆单抗。

[0173] 在本文提供的各种方法的另一个实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是纳武单抗。

[0174] 在本文提供的各种方法的另一个实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是西米普利单抗。

[0175] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0176] 在本文提供的各种方法的一些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的V_L区和包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的V_H区。

[0177] 在本文提供的各种方法的其他实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或由其组成的轻链和包含如SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列或由其组成的重链。

[0178] 因此,在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗癌症的方法包括向有此需要的人患者施用：

(a) 派姆单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0179] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗癌症的方法包括向有此需要的人患者施用：

(a) 纳武单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0180] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗癌症的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 西米普利单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0181] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗肺癌的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 派姆单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0182] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗肺癌的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 纳武单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0183] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗肺癌的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 西米普利单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0184] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗NSCLC的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 派姆单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H

CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0185] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗NSCLC的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 纳武单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0186] 在本文提供的各种方法的一个具体实施方案中,用于治疗NSCLC的方法包括向有此需要的人患者施用:

(a) 西米普利单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0187] 在一些实施方案中,所述NSCLC是晚期NSCLC。在其他实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC。在某些实施方案中,所述NSCLC是鳞状NSCLC。在还有其他实施方案中,所述NSCLC是转移性NSCLC。在一些其他实施方案中,所述NSCLC是复发性NSCLC。在还有其他实施方案中,所述NSCLC是难治性NSCLC。在还有其他实施方案中,所述NSCLC是复发性和难治性NSCLC。

[0188] 6.给药和施用

本文进一步提供了使用PD-1拮抗剂(例如,抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段)、ILT4拮抗剂(例如,抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段)以及一种或多种化学治疗剂(例如,卡铂、培美曲塞等)的组合,治疗癌症(例如,NSCLC)的给药方案和施用途径。

[0189] 本文公开的抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞可以通过连续输注或通过例如每天一次、每周1-7次、每周一次、每两周一次、每三周一次、每四周一次、每五周一次、每6周一次、每个月一次、每两个月一次、每季度一次、每半年一次、每年一次等施用剂量来施用。可以例如静脉内、皮下、局部、经口、经鼻、直肠、肌肉内、脑内、脊柱内或通过吸入施用剂量。在某些实施方案中,静脉内施用所述剂量。在某些实施方案中,皮下施用所述剂量。治疗间隔的总剂量通常为至少0.05 μg/kg体重,更通常至少0.2 μg/kg、0.5 μg/kg、1 μg/kg、10 μg/kg、100 μg/kg、0.25 mg/kg、1.0 mg/kg、2.0 mg/kg、5.0 mg/ml、10 mg/kg、25 mg/kg、50 mg/kg或更多。还可以提供剂量以在受试者的血清中实现抗体(例如抗PD-1抗体)或其抗原结合片段的预定目标浓度,诸如0.1、0.3、1、3、10、30、100、300 μg/mL或更多。

[0190] 在一些实施方案中,每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每个月、每两个月

或每季度，以10、20、50、80、100、200、300、400、500、1000或2500 mg/受试者皮下或静脉内施用抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些具体方法中，所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约0.01 mg/kg至约50 mg/kg、0.05 mg/kg至约25 mg/kg、0.1 mg/kg至约10 mg/kg、0.2 mg/kg至约9 mg/kg、0.3 mg/kg至约8 mg/kg、0.4 mg/kg至约7 mg/kg、0.5 mg/kg至约6 mg/kg、0.6 mg/kg至约5 mg/kg、0.7 mg/kg至约4 mg/kg、0.8 mg/kg至约3 mg/kg、0.9 mg/kg至约2 mg/kg、1.0 mg/kg至约1.5 mg/kg、1.0 mg/kg至约2.0 mg/kg、1.0 mg/kg至约3.0 mg/kg、2.0 mg/kg至约4.0 mg/kg。在一些具体方法中，所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约10 mg至约500 mg、25 mg至约500 mg、50 mg至约500 mg、100 mg至约500 mg、200 mg至约500 mg、150 mg至约250 mg、175 mg至约250 mg、200 mg至约250 mg、150 mg至约240 mg、175 mg至约240 mg、200 mg至约240 mg。在一些实施方案中，所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为50 mg、75 mg、100 mg、125 mg、150 mg、175 mg、200 mg、225 mg、240 mg、250 mg、300 mg、400 mg或500 mg。

[0191] 在一些实施方案中，每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每个月、每两个月或每季度，以10、20、50、80、100、200、300、400、500、800,1000、1600、2000或2500 mg/受试者皮下或静脉内施用抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些具体方法中，所述抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约0.01 mg/kg至约50 mg/kg、0.05 mg/kg至约25 mg/kg、0.1 mg/kg至约10 mg/kg、0.2 mg/kg至约9 mg/kg、0.3 mg/kg至约8 mg/kg、0.4 mg/kg至约7 mg/kg、0.5 mg/kg至约6 mg/kg、0.6 mg/kg至约5 mg/kg、0.7 mg/kg至约4 mg/kg、0.8 mg/kg至约3 mg/kg、0.9 mg/kg至约2 mg/kg、1.0 mg/kg至约1.5 mg/kg、1.0 mg/kg至约2.0 mg/kg、1.0 mg/kg至约3.0 mg/kg、2.0 mg/kg至约4.0 mg/kg。在一些具体方法中，所述抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约10 mg至约2500 mg、25 mg至约2500 mg、50 mg至约2500 mg、100 mg至约2500 mg、200 mg至约2500 mg、300 mg至约2000 mg、100 mg至约1600 mg、200 mg至约1000 mg、300 mg至约1600 mg、300 mg至约800 mg、400 mg至约800 mg。在一些实施方案中，所述抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mg、1000 mg、1600 mg或2000 mg。

[0192] 在一些实施方案中，每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每个月、每两个月或每季度皮下或静脉内施用施用卡铂。在一些具体方法中，卡铂的剂量为约100 mg/m^2至约750 mg/m^2、200 mg/m^2至约700 mg/m^2、250 mg/m^2至约600 mg/m^2、300 mg/m^2至约500 mg/m^2或350 mg/m^2至约400 mg/m^2。在一个实施方案中，卡铂的剂量为200 mg/m^2、250 mg/m^2、300 mg/m^2或360 mg/m^2。在一个实施方案中，卡铂的剂量为200 mg/m^2。在一个实施方案中，卡铂的剂量为250 mg/m^2。在一个实施方案中，卡铂的剂量为300 mg/m^2。在一个实施方案中，卡铂的剂量为360 mg/m^2。在一些具体方法中，卡铂的剂量为约AUC 2至约AUC 7、AUC 2.5至约AUC 6.5、AUC 3至约AUC 6、AUC 3.5至约AUC 5.5或AUC 4至约AUC 5。在一个实施方案中，卡铂的剂量为AUC 2.5、AUC 3.75、AUC 5或AUC 6。在一个实施方案中，卡铂的剂量为AUC 2.5。在一个实施方案中，卡铂的剂量为AUC 3.75。在一个实施方案中，卡铂的剂量为AUC 5。在一个实施方案中，卡铂的剂量为AUC 6。

[0193] 在一些实施方案中，每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每个月、每两个月或每季度皮下或静脉内施用培美曲塞。在一些具体方法中，培美曲塞的剂量为约100 mg/m^2

至约750 mg/m^2、200 mg/m^2至约700 mg/m^2、250 mg/m^2至约600 mg/m^2、300 mg/m^2至约500 mg/m^2或350 mg/m^2至约400 mg/m^2。在一个实施方案中，培美曲塞的剂量为200 mg/m^2、250 mg/m^2、375 mg/m^2或500 mg/m^2。在一个实施方案中，培美曲塞的剂量为200 mg/m^2。在一个实施方案中，培美曲塞的剂量为250 mg/m^2。在一个实施方案中，培美曲塞的剂量为375 mg/m^2。在一个实施方案中，培美曲塞的剂量为500 mg/m^2。

[0194] 在本文所述的各种方法的一些实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是派姆单抗，向人患者施用200 mg、240 mg或2 mg/kg派姆单抗，且每三周一次施用派姆单抗。在一个实施方案中，每三周一次向人患者施用200 mg派姆单抗。在一个实施方案中，每三周一次向人患者施用240 mg派姆单抗。在一个实施方案中，每三周一次向人患者施用2 mg/kg派姆单抗。

[0195] 在本文所述的各种方法的某些实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是派姆单抗，向人患者施用400 mg派姆单抗，且每六周一次施用派姆单抗。

[0196] 在本文所述的各种方法的其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武单抗，向人患者施用240 mg或3 mg/kg纳武单抗，且每两周一次施用纳武单抗。在一个具体实施方案中，每两周一次向人患者施用240 mg纳武单抗。在一个具体实施方案中，每两周一次向人患者施用3 mg/kg纳武单抗。在本文所述的各种方法的其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武单抗，向人患者施用480 mg纳武单抗，且每四周一次施用纳武单抗。

[0197] 在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西米普利单抗，向人患者施用350 mg西米普利单抗，且每三周一次施用西米普利单抗。

[0198] 在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列，向所述人患者施用约100至约1600 mg抗人ILT4抗体，且每三周一次施用抗人ILT4抗体。在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中，所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列，向所述人患者施用100、200、300、400、800或1600 mg抗人ILT4抗体，且每三周一次施用抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用100 mg抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用200 mg抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用300 mg抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用400 mg抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用800 mg抗人ILT4抗体。在一个具体实施方案中，每三周一次向人患者施用1600 mg抗人ILT4抗体。

[0199] 在本文所述的各种方法的某些实施方案中，向人患者施用剂量为约2至约7的AUC的卡铂和剂量为约200 mg/m^2至约750 mg/m^2的培美曲塞，且每三周一次施用卡铂和培美曲塞。

[0200] 在本文所述的各种方法的一些实施方案中，向人患者施用剂量为AUC 2.5、AUC

3.75、AUC 5或AUC 6的卡铂和剂量为250 mg/m^2、375 mg/m^2或500 mg/m^2的培美曲塞，且每三周一次施用卡铂和培美曲塞。

[0201] 在本文所述的各种方法的其他实施方案中，向人患者施用AUC 5卡铂和500 mg/m^2培美曲塞，且每三周一次施用卡铂和培美曲塞。

[0202] 因此，在本文提供的各种方法的一些实施方案中，向人患者施用：

(a) 200 mg、240 mg或2 mg/kg派姆单抗；

(b) 100、200、300、400、800、1000或1600 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) AUC 5卡铂；和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞；

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0203] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中，向人患者施用：

(a) 200 mg派姆单抗；

(b) 300 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) AUC 5卡铂；和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞；

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0204] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中，向人患者施用：

(a) 240 mg派姆单抗；

(b) 300 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) AUC 5卡铂；和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞；

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0205] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中，向人患者施用：

(a) 2 mg/kg派姆单抗；

(b) 300 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) AUC 5卡铂；和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞；

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0206] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中，向人患者施用：

(a) 400 mg派姆单抗；

(b) 300 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L

CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每六周一次施用(a),且每三周一次施用(b)-(d)中的每一种。

[0207] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 200 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0208] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 240 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0209] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 2 mg/kg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每三周一次施用(a)-(d)中的每一种。

[0210] 在本文提供的各种方法的某些实施方案中,向人患者施用:

(a) 400 mg派姆单抗;

(b) 800 mg抗人ILT4抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) AUC 5卡铂;和

(d) 500 mg/m^2培美曲塞;

其中每六周一次施用(a),且每三周一次施用(b)-(d)中的每一种。

[0211] 在一些实施方案中,组合疗法中的治疗剂(例如,抗PD-1单克隆抗体或其结合片段、抗ILT4单克隆抗体或其结合片段、卡铂或培美曲塞)中的至少一种使用当药剂用作治疗

相同病况的单一疗法时通常采用的相同剂量方案(剂量、频率和治疗持续时间)进行施用。在其他实施方案中,患者接受的组合疗法中的治疗剂(例如,抗PD-1单克隆抗体或其结合片段、抗ILT4单克隆抗体或其结合片段、卡铂或培美曲塞)中的至少一种的总量低于当药剂用作单一疗法时,例如剂量更小、剂量频率更低和/或治疗持续时间更短。

[0212] 本文公开的组合疗法可以在手术之前或之后使用以除去肿瘤,并且可以在放射治疗之前、期间或之后使用。

[0213] 在一些实施方案中,将本文公开的组合疗法施用于先前未用治疗剂治疗(即未经治疗)的患者。在其他实施方案中,将组合疗法施用于在先前用治疗剂治疗(即,经历治疗)后未能实现持续应答的患者。

[0214] 本文公开的治疗剂组合可以与一种或多种其他活性剂(包括但不限于用于预防、治疗、控制、改善或降低特定疾病或病况(例如,癌症)的风险的其他抗癌剂)组合使用。此类其他活性剂可以通过其通常使用的途径和量与本公开的治疗剂组合同时或依次施用。

[0215] 一种或多种额外的活性剂可以与抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂或培美曲塞共同施用。额外的活性剂可以与一种或多种选自抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的共同施用药剂以单一剂型施用。额外的活性剂也可以与含有抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂或培美曲塞的剂型以分开的剂型施用。

[0216] 7．试剂盒

在又另一个方面,本文提供了试剂盒,其包含包装至合适的包装材料中的PD-1拮抗剂(例如,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段)、ILT4拮抗剂(例如,抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段)、卡铂和培美曲塞。试剂盒任选地包括标记或包装插页,其包括组分的描述或其中组分在体外、体内或离体使用的说明书。

[0217] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含:

(a) 抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0218] 在某些实施方案中,所述试剂盒进一步包含用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0219] 在一个实施方案中,所述试剂盒包含:(a)一定剂量的抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;(b)一定剂量的抗ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段;(c)一定剂量的卡铂;(d)一定剂量的培美曲塞;和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0220] 在一些实施方案中,所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西米普利单抗。

[0221] 在一个实施方案中,所述试剂盒包含:(a)剂量为200、240或400 mg的派姆单抗;(b) 剂量为100、200、300、400、800、1000或1600 mg抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片

段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500 mg/m^2的培美曲塞；和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0222] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包含：(a)剂量为200 mg的派姆单抗；(b)剂量为400 mg的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500 mg/m^2的培美曲塞；和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0223] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包含：(a)剂量为240 mg的派姆单抗；(b)剂量为400 mg的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500 mg/m^2的培美曲塞；和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0224] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包含：(a)剂量为400 mg的派姆单抗；(b)剂量为400 mg的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500 mg/m^2的培美曲塞；和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0225] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包含：(a)剂量为200 mg的派姆单抗；(b)剂量为800 mg的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500 mg/m^2的培美曲塞；和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0226] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包含：(a)剂量为240 mg的派姆单抗；(b)剂量为800 mg的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500 mg/m^2的培美曲塞；和(e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0227] 在另一个实施方案中，所述试剂盒包含：(a)剂量为400 mg的派姆单抗；(b)剂量为800 mg的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；(c)剂量为AUC 5的卡铂；(d)剂量为500

mg/m^2的培美曲塞;和 (e)用于向人患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段、卡铂和培美曲塞的说明书。

[0228] 在一些实施方案中,所述试剂盒包含用于单独保持组分的装置,诸如容器、分开的瓶子或分开的箔包。本公开的试剂盒可用于施用不同剂型,例如经口和肠胃外,用于以不同剂量间隔施用分开的组合物,或用于分开的组合物针对彼此的滴定。

[0229] 8.治疗剂组合用于治疗癌症的用途

在又另一个方面,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的癌症(例如,NSCLC)的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c)一种或多种化学治疗剂。

[0230] 在本文所述的各种方法的一些实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂。在本文所述的各种方法的其他实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含抗代谢物。在本文所述的各种方法的还有其他实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述一种或多种化学治疗剂包含烷化剂和抗代谢物,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0231] 在一些实施方案中,所述癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm氏癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌(例如,NSCLC)、胸膜间皮瘤、胃癌、结肠直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤(例如,弥漫性大B-细胞淋巴瘤(DLBCL)或非霍奇金氏淋巴瘤(NHL))、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌样瘤、尤因氏肉瘤、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始性神经外胚层肿瘤、成神经管细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。

[0232] 在某些实施方案中,所述癌症是转移性的。在一些实施方案中,所述癌症是复发性的。在其他实施方案中,所述癌症是难治性的。在还有其他实施方案中,所述癌症是复发性和难治性的。

[0233] 在一个实施方案中,所述癌症是骨肉瘤。在另一个实施方案中,所述癌症是横纹肌肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是神经母细胞瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是肾癌。在一个实施方案中,所述癌症是白血病。在另一个实施方案中,所述癌症是肾移行细胞癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是膀胱癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是Wilm氏癌。在一个实施方案中,所述癌症是卵巢癌。在另一个实施方案中,所述癌症是胰腺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是乳腺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是前列腺癌。在一个实施方案中,所述癌症是骨癌。在另一个实施方案中,所述癌症是肺癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是NSCLC。在又另一个实施方案中,所述癌症是胃癌。在一个实施方案中,所述癌症是结肠直肠癌。在另一个实施方案中,所述癌症是宫颈癌。在又另一个实施方案中,所述癌症是滑膜肉瘤。在又另一个实施方案中,所述癌症是头颈癌。在一个实

施方案中，所述癌症是鳞状细胞癌。在另一个实施方案中，所述癌症是淋巴瘤。在一个实施方案中，所述癌症是DLBCL。在另一个实施方案中，所述癌症是NHL。在又另一个实施方案中，所述癌症是多发性骨髓瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是肾细胞癌。在一个实施方案中，所述癌症是视网膜母细胞瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是肝母细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是肝细胞癌。在又另一个实施方案中，所述癌症是黑色素瘤。在一个实施方案中，所述癌症是肾横纹肌样瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是尤因氏肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是软骨肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是脑癌。在一个实施方案中，所述癌症是胶质母细胞瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是脑膜瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是垂体腺瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是前庭神经鞘瘤。在一个实施方案中，所述癌症是原始性神经外胚层肿瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是成神经管细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是星形细胞瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是间变性星形细胞瘤。在一个实施方案中，所述癌症是少突神经胶质瘤。在另一个实施方案中，所述癌症是室管膜瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是脉络丛乳头状瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是真性红细胞增多症。在一个实施方案中，所述癌症是血小板增多症。在另一个实施方案中，所述癌症是特发性骨髓纤维化。在又另一个实施方案中，所述癌症是软组织肉瘤。在又另一个实施方案中，所述癌症是甲状腺癌。在一个实施方案中，所述癌症是子宫内膜癌。在另一个实施方案中，所述癌症是类癌。

[0234] 在一个实施方案中，所述癌症是晚期NSCLC。在另一个实施方案中，所述癌症是非鳞状NSCLC。在又另一个实施方案中，所述癌症是鳞状NSCLC。在另一个实施方案中，所述癌症是转移性NSCLC。在又另一个实施方案中，所述癌症是复发性NSCLC。在又另一个实施方案中，所述癌症是难治性NSCLC。在还有又另一个实施方案中，所述癌症是复发性和难治性NSCLC。

[0235] 在一个实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的肺癌的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) PD-1拮抗剂；

(b) ILT4拮抗剂；和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0236] 在一些实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的NSCLC的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) PD-1拮抗剂；

(b) ILT4拮抗剂；和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0237] 在其他实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的晚期NSCLC的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) PD-1拮抗剂；

(b) ILT4拮抗剂；和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0238] 在还有其他实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的非鳞状NSCLC的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0239] 在还有其他实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的鳞状NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0240] 在一个实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的转移性NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0241] 在一些实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的复发性NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0242] 在其他实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的难治性NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0243] 在还有其他实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗人患者中的复发性和难治性NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) PD-1拮抗剂;

(b) ILT4拮抗剂;和

(c) 一种或多种化学治疗剂。

[0244] 在还有其他实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗癌症的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) 部分V.2中公开的抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;

(b) 部分V.3中公开的抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段;和

(c) 部分V.4中公开的一种或多种治疗剂。

[0245] 在治疗剂组合用于治疗癌症的各种用途的一些实施方案中,所述一种或多种治疗剂包含烷化剂。在本文所述的各种用途的其他实施方案中,所述一种或多种治疗剂包含抗代谢物。在本文所述的各种用途的还有其他实施方案中,所述一种或多种治疗剂包含烷化剂和抗代谢物。在一个实施方案中,所述烷化剂是卡铂。在另一个实施方案中,所述抗代谢物是培美曲塞。在又另一个实施方案中,所述一种或多种治疗剂包含烷化剂和抗代谢物,所述烷化剂是卡铂,且所述抗代谢物是培美曲塞。

[0246] 在某些实施方案中,所述PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

[0247] 在某些实施方案中,所述PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗人PD-L1单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人PD-L1单克隆抗体是人源化抗体。

[0248] 在某些实施方案中,所述ILT4拮抗剂是抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体是人抗体。在其他实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体是人源化抗体。

[0249] 在本文提供的各种用途的一些实施方案中,所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是派姆单抗。在本文提供的各种用途的一些实施方案中,所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武单抗。在本文提供的各种用途的一些实施方案中,所述抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西米普利单抗。

[0250] 在本文提供的各种用途的某些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列。

[0251] 在本文提供的各种用途的一些实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:4中所示的氨基酸序列的V_L区和包含如SEQ ID NO:9中所示的氨基酸序列的V_H区。

[0252] 在本文提供的各种用途的其他实施方案中,所述抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列或由其组成的轻链和包含如SEQ ID NO:10中所示的氨基酸序列或由其组成的重链。

[0253] 因此,在一个具体实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗癌症的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) 派姆单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0254] 在一个具体实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗癌症的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) 纳武单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0255] 在一个具体实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗癌症的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) 西米普利单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂；和

(d) 培美曲塞。

[0256] 在一个具体实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗肺癌的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) 派姆单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂；和

(d) 培美曲塞。

[0257] 在一个具体实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗肺癌的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) 纳武单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂；和

(d) 培美曲塞。

[0258] 在一个具体实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗肺癌的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) 西米普利单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂；和

(d) 培美曲塞。

[0259] 在一个具体实施方案中，本文提供了治疗剂组合用于治疗NSCLC的用途，其中所述治疗剂组合包含：

(a) 派姆单抗；

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段，其包含：V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列；

(c) 卡铂；和

(d) 培美曲塞。

[0260] 在一个具体实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) 纳武单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0261] 在一个具体实施方案中,本文提供了治疗剂组合用于治疗NSCLC的用途,其中所述治疗剂组合包含:

(a) 西米普利单抗;

(b) 抗人ILT4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含:V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:1、2和3中所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其包含分别如SEQ ID NO:6、7和8中所示的氨基酸序列;

(c) 卡铂;和

(d) 培美曲塞。

[0262] 在一些实施方案中,所述NSCLC是晚期NSCLC。在其他实施方案中,所述NSCLC是非鳞状NSCLC。在某些实施方案中,所述NSCLC是鳞状NSCLC。在还有其他实施方案中,所述NSCLC是转移性NSCLC。在一些其他实施方案中,所述NSCLC是复发性NSCLC。在还有其他实施方案中,所述NSCLC是难治性NSCLC。在还有其他实施方案中,所述NSCLC是复发性和难治性NSCLC。

[0263] 已经描述了本发明的许多实施方案。应理解,在不偏离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种修改。应进一步理解,每个实施方案可以与一个或多个其他实施方案组合,只要这种组合与实施方案的描述一致。

[0264] VI. 实施例

本部分(部分VI)中的实施例通过举例说明而非限制的方式提供。

[0265] 6.1 实施例1:在NSCLC患者中施用与抗ILT4抗体组合或与抗ILT4抗体、卡铂和培美曲塞组合的抗PD-1抗体的临床试验

抗ILT4抗体("MK-4830")作为单一疗法或与派姆单抗组合用于具有晚期实体瘤的参与者的1期开放标签、多组、多中心研究正在进行中(NCT03564691)。

[0266] 在2019年5月10日数据截止时,总共51名参与者已经接受至少1剂MK-4830。在正在进行的MK-4830单一疗法阶段,MK-4830单一疗法已达到1600 mg的最大计划剂量水平。在正在进行的MK-4830加派姆单抗组合阶段,MK-4830剂量水平已达到800 mg的最大剂量。

[0267] 在任何群组中均未达到目标剂量限制毒性(DLT)率,并且未定义最大耐受剂量(MTD)。

[0268] 在总共51名经治疗的参与者中,初步数据显示26名(51%)具有一个或多个药物相关的AE,其中大多数是1级。所有参与者中最常见的研究药物相关AE是关节痛(9.8%)、疲劳(9.8%)、食欲下降(7.8%)、腹泻(7.8%)和瘙痒(7.8%)。在MK-4830单一疗法群组中,在1600

mg剂量水平存在1次短暂的3级血压升高。没有4级或5级药物相关的AE或SAE。

[0269] 基于初步数据，并入特定适应症(例如，NSCLC)中的扩展阶段以支持该研究。图1举例说明NSCLC试验设计的示意图。组E是在未接受晚期疾病的先前治疗的晚期NSCLC患者(IIB或IV期)中测试800 mg MK-4830和200 mg派姆单抗的组合；组F是在未接受晚期疾病的先前治疗的晚期NSCLC患者(IIB或IV期)中测试1600 mg MK-4830和200 mg派姆单抗的组合；组G是在未接受晚期疾病的先前全身治疗的晚期非鳞状NSCLC患者中测试800 mg MK-4830、200 mg派姆单抗、AUC5卡铂和500 mg/m^2培美曲塞的组合。

[0270] 扩展阶段中的主要目标是确定与派姆单抗组合(组E和F)或与派姆单抗+卡铂/培美曲塞组合(组G)施用的MK-4830的安全性和耐受性；并基于研究者评估的实体瘤中的应答评估标准1.1版(RECIST 1.1)，评估用与派姆单抗组合的MK-4830治疗的参与者(组E和F)中的客观应答率(ORR)。

[0271] 扩展阶段中的次要目标是评估与派姆单抗组合(组E和F)或与派姆单抗+卡铂/培美曲塞组合(组G)施用的MK-4830的药代动力学(PK)。

[0272] 扩展阶段中的三级/探索性目标包括评估在施用与派姆单抗组合(组E和F)或与派姆单抗+卡铂/培美曲塞组合(组G)的MK-4830后循环抗MK4830抗体和抗派姆单抗抗体的发展；评估与MK-4830组合(组E和F)或与MK-4830+卡铂/培美曲塞组合(组G)施用的派姆单抗的PK。

[0273] 主要结果量度包括：

1．剂量限制毒性(DLT)[时间范围：周期1 (最长达21天)]

在研究者评估其可能、大概或确定与研究治疗施用相关的情况下，以下毒性的发生：

o 4级非血液学毒性(非实验室)

o 4级血液学毒性持续>=7天，除了血小板减少：

o任何严重程度>=3级的非血液学AE，除了例外

o任何3级或4级丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶和/或胆红素实验室值

o 在如下情况的任何其他非血液学实验室值：

需要有临床有意义的医疗干预来治疗参与者，或异常导致住院，或异常持续>1周，或异常导致药物诱导的肝损伤

o 发热性中性粒细胞减少症3级或4级

o 由于治疗相关的毒性，起始周期2中的延长延迟(>2周)。

o 任何引起参与者在周期1期间停止治疗的治疗相关的毒性。

o 5级毒性。

[0274] 2．不良事件(AE)[时间范围：最长达近似27个月]

经历AE的参与者数目。AE被定义为任何不利和非预期的体征，包括与使用医学治疗或程序相关的异常实验室发现、症状或疾病，无论它是否被认为与在研究过程期间发生的医学治疗或程序相关。

[0275] 3．由于AE导致的研究治疗停止[时间范围：最长达近似24个月]

由于AE停止治疗的参与者数目。

[0276] 次要结果量度包括：

1．血浆MK-4830的曲线下面积(AUC)[时间范围:周期1至周期4、周期6和周期8和其后每4个周期的第1天输注前24小时和输注结束,和周期1至周期4、周期6和周期8的第1天输注后2小时和周期1至周期3中的第8天和第15天(最长达近似24个月)]

2．血浆MK-4830的最低药物浓度(Cmin)[时间范围:周期1至周期4、周期6和周期8和其后每4个周期的第1天输注前24小时和输注结束,和周期1至周期4、周期6和周期8的第1天输注后2小时和周期1至周期3中的第8天和第15天(最长达近似24个月)]

3．血浆MK-4830的最大药物浓度(Cmax)[时间范围:周期1至周期4、周期6和周期8和其后每4个周期的第1天输注前24小时和输注结束,和周期1至周期4、周期6和周期8的第1天输注后2小时和周期1至周期3中的第8天和第15天(最长达近似24个月)]。

[0277] 三级/探索性结果量度包括:

1．循环抗MK-4830抗体水平

2．循环抗派姆单抗抗体水平

3．血浆派姆单抗的AUC [时间范围:周期1至周期4、周期6和周期8和其后每4个周期的第1天输注前24小时和输注结束,和周期1至周期4、周期6和周期8的第1天输注后2小时和周期1至周期3中的第8天和第15天(最长达近似24个月)]

4．血浆派姆单抗的Cmin [时间范围:周期1至周期4、周期6和周期8和其后每4个周期的第1天输注前24小时和输注结束,和周期1至周期4、周期6和周期8的第1天输注后2小时和周期1至周期3中的第8天和第15天(最长达近似24个月)]

5．血浆派姆单抗的Cmax [时间范围:周期1至周期4、周期6和周期8和其后每4个周期的第1天输注前24小时和输注结束,和周期1至周期4、周期6和周期8的第1天输注后2小时和周期1至周期3中的第8天和第15天(最长达近似24个月)]。

[0278] 将参与者登记在组E和F的每一个中,以接受800 mg或1600 mg (IV Q3W)的MK-4830加上派姆单抗200 mg (IV Q3W)最多达35次施用或直至根据RECIST 1.1疾病进展,毒性不可接受,撤回同意,开始新的抗癌治疗,阻止进一步施用治疗的并发疾病,研究者决定让参与者停止,怀孕,需要停止治疗的行政原因或死亡。组G登记参与者,其中主要目标是评估三联组合的安全性和耐受性。

[0279] 在治疗时段期间进行影像评价。

[0280] 本研究中登记了至少18岁的具有晚期NSCLC的男性和女性参与者。

[0281] 纳入标准:

o如当地研究者/放射科所评价,根据RECIST 1.1具有可测量的疾病。

o 提交可评估的基线肿瘤样品用于分析(最近的或存档的肿瘤样品)。

o 具有1个或多个可用于活检的离散恶性病灶。

o 具有在东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)表现量表上的0或1的表现状态。

o 表现出足够的器官功能。

o 男性参与者必须同意在治疗时段期间和最后一剂研究治疗后至少180天内使用经批准的避孕措施,并且在此时段期间不得捐献精子。

o 女性参与者有资格参加,如果她没有怀孕、没有哺乳,并且不是有生育能力的女性(WOCBP),或者如果WOCBP同意在治疗时段期间和研究治疗的最后一剂后至少120天内遵

循研究避孕指南。

[0282] 组E和F特定的纳入标准：

o 具有组织学或细胞学证实的晚期(IIIb期)或IV期转移性NSCLC的诊断。

o 未接受针对晚期NSCLC的先前全身疗法。

o 在随机化之前具有可用于中央PD-L1测试的存档或新鲜组织。

[0283] 组G特定的纳入标准：

o 具有组织学或细胞学证实的晚期(IIIb期)或IV期转移性非鳞状NSCLC(AJCC第8版)的诊断。

o 能够耐受用卡铂和培美曲塞的化学疗法。

[0284] 排除标准：

o在第一剂研究疗法前4周内(姑息性放射疗法为2周)内接受过化学疗法、确定性放射或生物癌症疗法，或没有从任何由于超过4周前施用的癌症治疗剂导致的AE恢复。

o 没有从所有放射疗法相关的毒性恢复至1级或以下，需要皮质类固醇，并具有放射性肺炎。

o 具有第二次恶性肿瘤病史，除非已完成潜在治愈性治疗且持续2年没有恶性肿瘤证据。

o 具有已知未经治疗的中枢神经系统转移或已知的癌性脑膜炎。

o 已经接受任何先前的免疫疗法，并且由于3级或更高的残留免疫相关AE而停止该治疗

o 先前对用单克隆抗体治疗具有严重的超敏反应，或已知对派姆单抗的任何组分敏感。

o 具有需要疗法的活动性感染。

o 具有间质性肺病史。

o 具有需要类固醇的非感染性肺炎病史或当前的肺炎。

o 具有过去2年中需要全身治疗的活动性自身免疫性疾病，除了白癜风或得到缓解的儿童哮喘/特应症。

o 从研究药物施用的第1天起6个月内具有临床显著的心脏病，包括不稳定型心绞痛、急性心肌梗塞，或纽约心脏协会III级或IV级充血性心力衰竭。

o 已知的人类免疫缺陷病毒(HIV)史。

o 已知的活动性乙型或丙型肝炎。

o 在试验治疗的第一剂前7天内正在服用剂量每天> 10mg的强的松或等效物的慢性全身性类固醇。

o 在没有显著可检测到的感染的情况下，尚未完全从大手术的任何影响中恢复。需要全身麻醉的手术必须在首次研究治疗施用前至少2周完成。需要局部/硬膜外麻醉的手术必须在首次研究治疗施用前至少72小时完成，并且参与者应当恢复。

o 在计划治疗开始的30天内已经接受活病毒疫苗。

o 目前正在参与并接受研究药剂研究中的研究疗法，或已参与并接受研究药剂研究中的研究疗法，或在施用MK-4830的28天内已经使用研究装置。

[0285] 组E、F和G特定的排除标准：

o 已经接受针对其IIIb期或IV期转移性NSCLC(组E和F)/非鳞状NSCLC(组G)的先前全身化学疗法或其他靶向或生物抗肿瘤疗法的治疗。

o 先前已经用任何抗PD-1、PD-L1或PD-L2药剂治疗。

[0286] 研究治疗概述于下表3中。

[0287] 表3. 研究治疗

研究治疗名称	剂量制剂	单位剂量强度/功效	剂量频率	剂量水平	施用途径	方案/治疗时段
MK-4830	用于输注的溶液	100 mg/小瓶	每3周(Q3W)	800 mg, 1600 mg	IV输注	每个21-天周期的第1天，持续最长达35个周期
派姆单抗	用于输注的溶液	100 mg/小瓶	每3周(Q3W)	200 mg	IV输注	每个21-天周期的第1天，持续最长达35个周期
卡铂	用于输注的溶液	AUC 5	每3周(Q3W)	AUC 5	IV输注	每个21-天周期的第1天，持续最长达35个周期
培美曲塞	用于输注的溶液	500 mg/m^2 (具有维生素补充剂)	每3周(Q3W)	500 mg/m^2	IV输注	每个21-天周期的第1天，持续最长达35个周期

[0288] MK-4830以特定研究组中指定的剂量作为每3周(Q3W) IV输注进行施用。在完成派姆单抗输注后施用MK-4830。派姆单抗和MK-4830在卡铂/培美曲塞之前施用。

[0289] 卡铂AUC 5在培美曲塞输注后每三周周期的第1天作为IV输注进行施用。

[0290] 培美曲塞500mg/m^2每三周作为IV输注进行施用。

[0291] 在完成具有良好安全性结果的组G后，进行群组的扩展以进一步研究与派姆单抗、卡铂和培美曲塞组合的MK-4830在治疗晚期NSCLC中的效力。

[0292] VII. 序列表

本说明书与序列表的计算机可读形式(CRF)副本一起提交。于2020年11月19日创建且大小为9.55 KB的命名为24947-WO-PCT-SEQLIST.txt的CRF通过引用以其整体并入本文。

[0293] 下表4总结本说明书中公开的所有序列。

[0294] 表4. SEQ ID NO和相应序列

SEQ ID NO	描述	序列
1	MK-4830, VL-CDR1	TGSSSNIGAGYDVH
2	MK-4830, VL-CDR2	GDSNRPS
3	MK-4830, VL-CDR3	QSFDNSLSAYV
4	MK-4830, VL	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGDSNRPSGVPDRFSVSKSGASASLAITGLQAEDEADYY CQSFDNSLSAYVFGGGTQLTVL
5	MK-4830，轻链	ESVLTQPPSVSGAPGQRVTISCTGSSSNIGAGYDVHWYQQLPGT APKLLIYGDSNRPSGVPDRFSVSKSGASASLAITGLQAEDEADYY CQSFDNSLSAYVFGGGTQLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNK YAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
6	MK-4830, VH-CDR1	GYYWS

SEQ ID NO	描述	序列
7	MK-4830, VH-CDR2	EINHAGSTNYNPSLKS
8	MK-4830, VH-CDR3	LPTRWVTTRYFDL
9	MK-4830, VH	EVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHAGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARLPTRWVTTRYFDLWGRGTLVTVSS
10	MK-4830，重链	EVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSGYYWSWIRQPPGK GLEWIGEINHAGSTNYNPSLKSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAA DTAVYYCARLPTRWVTTRYFDLWGRGTLVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYT LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK

。

序列表

<110> Merck Sharp & Dohme Corp.
Altura, Rachel A.
Brandish, Philip E.
Piperdi, Bilal
<120> 使用PD-1拮抗剂、ILT4拮抗剂和化学治疗剂的组合治疗癌症的方法
<130> 24947-WO-PCT
<160> 10
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VL-CDR1
<400> 1
Thr Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Ala Gly Tyr Asp Val His
1 5 10
<210> 2
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VL-CDR2
<400> 2
Gly Asp Ser Asn Arg Pro Ser
1 5
<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VL-CDR3
<400> 3
Gln Ser Phe Asp Asn Ser Leu Ser Ala Tyr Val
1 5 10
<210> 4
<211> 111

<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VL
<400> 4

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

<210> 5
<211> 217
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,轻链
<400> 5

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

100 105 110
Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
115 120 125
Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
130 135 140
Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
145 150 155 160
Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
165 170 175
Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
180 185 190
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
195 200 205
Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VH-CDR1
<400> 6
Gly Tyr Tyr Trp Ser
1 5

<210> 7
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VH-CDR2
<400> 7
Glu Ile Asn His Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VH-CDR3

<400> 8
Leu Pro Thr Arg Trp Val Thr Thr Arg Tyr Phe Asp Leu
1 5 10
<210> 9
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,VH
<400> 9
Glu Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Glu Ile Asn His Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Leu Pro Thr Arg Trp Val Thr Thr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120
<210> 10
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 抗ILT4抗体,重链
<400> 10
Glu Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Asn His Ala Gly Ser Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Leu Pro Thr Arg Trp Val Thr Thr Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly
100 105 110
Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220
Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Gln Glu Asp Pro
260 265 270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln 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

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Glu 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 Leu Gly Lys

435 440 445

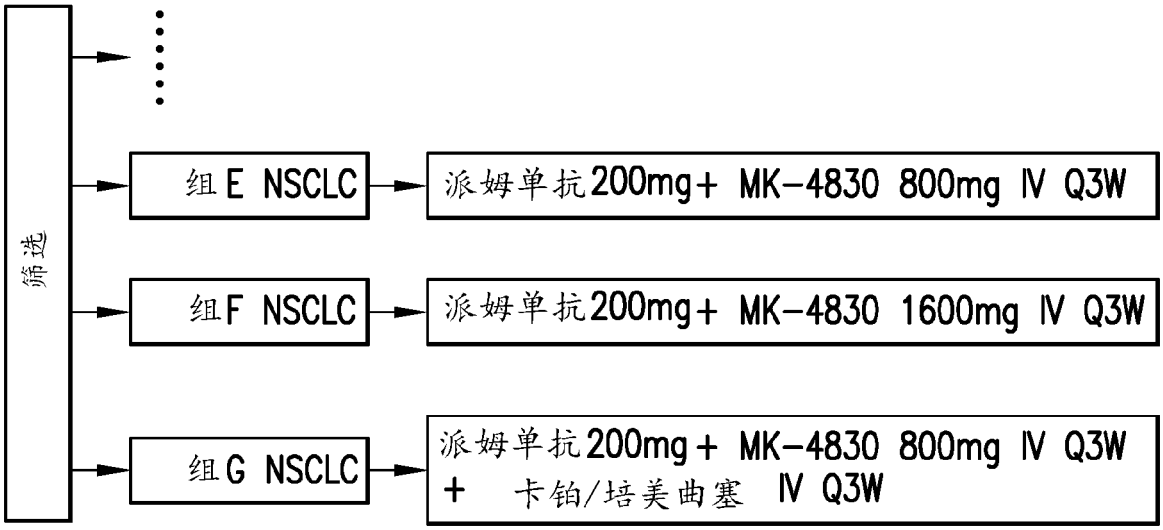

筛选
组E NSCLC
派姆单抗200mg+ MK-4830 800mg IV Q3W
组F NSCLC
派姆单抗200mg+ MK-4830 1600mg IV Q3W
组G NSCLC
派姆单抗200mg+ MK-4830 800mg IV Q3W
+ 卡铂/培美曲塞 IV Q3W

图 1