



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114502196 A

(43) 申请公布日 2022.05.13

(21) 申请号 202080065914.X

(22) 申请日 2020.07.31

(30) 优先权数据

62/881,518 2019.08.01 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2022.03.18

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/044533 2020.07.31

(87) PCT国际申请的公布数据

W02021/022172 EN 2021.02.04

(71) 申请人 因赛特公司

地址 美国特拉华州

(72) 发明人 M·史密斯 R·C·牛顿

S·欧文斯

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4245 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书2页 说明书44页

序列表7页

(54) 发明名称

IDO抑制剂的给药方案

(57) 摘要

本公开涉及通过施用依帕卡司他与结合至PD-1的抗体或其抗体片段的组合来治疗癌症的给药方案。

1. 一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用:
 - (i) 依帕卡司他或其药学上可接受的盐,剂量为基于游离碱约400mg至约700mg,BID;以及
 - (ii) 结合至人PD-1的抗体或其抗原结合片段,其中所述抗体包含(ii-1)包含VH互补决定区(CDR)1、VH CDR2和VH CDR3的可变重(VH)结构域;和(ii-2)包含VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的可变轻(VL)结构域;其中:
 - (a) 所述VH CDR1包含氨基酸序列SYWMN(SEQ ID NO:6);
 - (b) 所述VH CDR2包含氨基酸序列VIHPSDSETWLDQKFKD(SEQ ID NO:7);
 - (c) 所述VH CDR3包含氨基酸序列EHYGTSPFAY(SEQ ID NO:8);
 - (d) 所述VL CDR1包含氨基酸序列RASESVDNYGMSFMNW(SEQ ID NO:9);
 - (e) 所述VL CDR2包含氨基酸序列AASNQGS(SEQ ID NO:10);并且
 - (f) 所述VL CDR3包含氨基酸序列QQSKEVPYT(SEQ ID NO:11)。
2. 如权利要求1所述的方法,其中所述依帕卡司他以所述游离碱形式施用。
3. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约400mg的剂量BID施用。
4. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约425mg的剂量BID施用。
5. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约450mg的剂量BID施用。
6. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约475mg的剂量BID施用。
7. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约500mg的剂量BID施用。
8. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约525mg的剂量BID施用。
9. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约550mg的剂量BID施用。
10. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约575mg的剂量BID施用。
11. 如权利要求2所述的方法,其中所述依帕卡司他以约600mg的剂量BID施用。
12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述抗体以约500mg的剂量施用。
13. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述抗体以约500mg的固定剂量每四周一次施用。
14. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中所述抗体以约375mg的固定剂量每3周一次施用。
15. 如权利要求1-14中任一项所述的方法,其中所述抗体经由静脉内施用来施用。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法,其中所述VH结构域包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列。
17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中所述抗体包含重链,并且其中所述重链包含SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列。
18. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中所述VL结构域包含SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列。
19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中所述抗体包含轻链,并且其中所述轻链包含SEQ ID NO:3中列出的氨基酸序列。
20. 如权利要求1-19中任一项所述的方法,其中所述VH结构域包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列,并且所述VL结构域包含SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列。
21. 如权利要求1-20中任一项所述的方法,其中所述抗体包含重链和轻链,并且其中所

述重链包含SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列,并且所述轻链包含SEQ ID NO:3中列出的氨基酸序列。

22.如权利要求1-21中任一项所述的方法,其中所述抗体包含IgG4同种型的Fc区和包含稳定突变的IgG4铰链结构域。

23.如权利要求1-22中任一项所述的方法,其中所述抗体是人源化抗体。

24.如权利要求1-23中任一项所述的方法,其中所述癌症是实体瘤。

25.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是皮肤癌,肺癌,淋巴瘤,肉瘤,膀胱癌,输尿管、尿道和脐尿管癌,胃癌,宫颈癌,肝癌,乳腺癌,肾癌,头颈癌,鳞状细胞癌,结肠直肠癌,子宫内膜癌,肛门癌和伴有高微卫星不稳定性(MSI-H)、错配修复缺陷(dMMR)或DNA聚合酶 ϵ 核酸外切酶结构域突变阳性疾病的肿瘤。

26.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是胆管癌、黑素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌胃癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、三阴性乳腺癌、肾细胞癌、头颈部鳞状细胞癌和结肠直肠癌。

27.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是肛管鳞状细胞癌。

28.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是梅克尔细胞癌。

29.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌。

30.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是宫颈癌。

31.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是肾癌。

32.如权利要求31所述的方法,其中所述癌症是肾脏肾透明细胞癌。

33.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是肺癌。

34.如权利要求33所述的方法,其中所述癌症是肺腺癌。

35.如权利要求33所述的方法,其中所述癌症是肺鳞状细胞癌。

36.如权利要求33所述的方法,其中所述癌症是非小细胞肺癌。

37.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是头颈癌。

38.如权利要求37所述的方法,其中所述癌症是头颈部鳞状细胞癌。

39.如权利要求1-24中任一项所述的方法,其中所述癌症是膀胱癌。

40.如权利要求39所述的方法,其中所述膀胱癌是高危BCG无反应性非肌肉浸润性膀胱癌。

41.如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中所述癌症是微卫星稳定的(MSS)。

42.如权利要求1-40中任一项所述的方法,其中所述癌症是PD-L1阳性的。

43.如权利要求1-41中任一项所述的方法,其中所述癌症是微卫星稳定的(MSS)且PD-L1阳性的。

IDO抑制剂的给药方案

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年8月1日提交的美国临时申请序列号62/881,518的权益,所述临时申请的公开内容以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及通过施用依帕卡司他与结合至PD-1的抗体或其抗体片段的组合来治疗癌症的给药方案。

[0004] 发明背景

[0005] 色氨酸(Trp)是蛋白质、烟酸和神经递质5-羟色胺(血清素)的生物合成所需的必需氨基酸。酶吡啶胺2,3-双加氧酶(也称为INDO、IDO或IDO1)在L-色氨酸降解为N-乙酰基-犬尿氨酸中催化第一和限速步骤。在人细胞中,IDO活性导致的Trp耗减是突出的 γ 干扰素(IFN- γ)诱导型抗微生物效应机制。IFN- γ 刺激诱导IDO的活化,其导致Trp耗减,从而阻止Trp依赖性细胞内病原体如刚地弓形虫和沙眼衣原体的生长。IDO活性还对许多肿瘤细胞具有抗增殖作用,并且已在同种异体肿瘤的排斥反应期间在体内观察到IDO诱导,从而表明这种酶在肿瘤排斥过程中的可能作用(Daubener, 等人,1999, *Adv. Exp. Med. Biol.*, 467:517-24; Taylor, 等人,1991, *FASEB J.*, 5:2516-22)。

[0006] 已经观察到与外周血淋巴细胞(PBL)共培养的HeLa细胞通过上调IDO活性而获得免疫抑制性表型。据信在用白细胞介素-2(IL2)治疗后PBL增殖的减少是由肿瘤细胞响应于PBL分泌IFNG而释放的IDO引起的。这种效应通过用1-甲基-色氨酸(1MT)(一种特异性IDO抑制剂)治疗逆转。提出,肿瘤细胞中的IDO活性可能有损于抗肿瘤反应(Logan, 等人,2002, *Immunology*, 105:478-87)。

[0007] 最近,Trp耗减的免疫调控作用受到了很多关注。几条证据表明IDO参与诱导免疫耐受。哺乳动物妊娠、肿瘤耐药性、慢性感染和自身免疫性疾病的研究表明,表达IDO的细胞可抑制T细胞反应并促进耐受。例如,在自身免疫性疾病中观察到IFN水平升高和尿Trp代谢物水平升高;据推测,在自身免疫性疾病中发生的Trp的全身或局部耗减可能与这些疾病的变性和损害健康的症状有关。

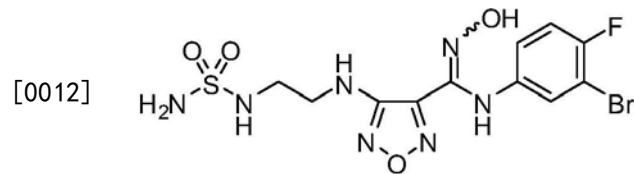
[0008] 基于IDO色氨酸降解的肿瘤免疫抗性机制的进一步证据来自观察到大多数人肿瘤组成性表达IDO,并且免疫原性小鼠肿瘤细胞表达IDO防止其被预免疫化小鼠排斥。这种效应伴随着特异性T细胞在肿瘤部位缺乏累积,并且可通过在没有显著毒性的情况下用IDO抑制剂全身性治疗小鼠而部分逆转。因此,暗示通过伴随施用IDO抑制剂可改善癌症患者的治疗性疫苗接种的功效(Uyttenhove等人,2003, *Nature Med.*, 9:1269-74)。还显示IDO抑制剂1-MT可与化学治疗剂协同作用以减少小鼠中的肿瘤生长,从而表明IDO抑制也可增强常规细胞毒性疗法的抗肿瘤活性(Muller等人,2005, *Nature Med.*, 11:312-9)。

[0009] 促成对肿瘤的免疫无反应性的一种机制可能是通过致耐受性宿主APC呈递肿瘤抗原。也已经描述了共表达CD123(IL3RA)和CCR6并抑制T细胞增殖的人IDO表达抗原呈递细胞(APC)的子集。成熟和未成熟的CD123阳性树突细胞两者均抑制T细胞活性,并且这种IDO抑

制活性被1MT阻断 (Munn, 等人, 2002, Science, 297:1867-70)。还已经证明, 小鼠肿瘤引流淋巴结 (TDLN) 含有组成性表达免疫抑制水平的IDO的浆细胞样树突细胞 (pDC) 的子集。尽管仅构成0.5%的淋巴结细胞, 但在体外这些pDC有效地抑制了对由pDC本身呈递的抗原的T细胞反应, 并且还以主导方式抑制了对由非抑制性APC呈递的第三方抗原的T细胞反应。在pDC群体中, 大部分功能性IDO介导的抑制因子活性仅存在于共表达B谱系标志物CD19的pDC的新颖子集中。因此, 假设在TDLN中通过pDC的IDO介导的抑制产生有效抑制宿主抗肿瘤T细胞反应的局部微环境 (Munn, 等人, 2004, J.Clin. Invest., 114 (2):280-90)。

[0010] IDO降解色氨酸、血清素和褪黑激素的吲哚部分, 并开始产生神经活性和免疫调控代谢物, 统称为犬尿氨酸。通过局部耗减色氨酸和增加促凋亡犬尿氨酸, 由树突细胞 (DC) 表达的IDO可极大地影响T细胞增殖和存活。DC中的IDO诱导可能是调控性T细胞驱动的缺失耐受性的常见机制。由于预期这种致耐受性反应可在各种病理生理学疾患中起作用, 所以色氨酸代谢和犬尿氨酸产生可能代表免疫系统与神经系统之间的关键界面 (Grohmann, 等人, 2003, Trends Immunol., 24:242-8)。在持续免疫活化的状态下, 游离血清Trp的可用性降低, 并且由于血清素产生减少, 血清素功能也可能受到影响 (Wirleitner, 等人, 2003, Curr.Med.Chem., 10:1581-91)。

[0011] 鉴于表明IDO在免疫抑制和肿瘤耐药性和/或排斥中的作用的实验数据, 旨在通过抑制IDO活性来抑制色氨酸降解的治疗剂是合乎需要的。IDO1的一种有效抑制剂是依帕卡司他 (INCB24360; 4-((2-[(氨基磺酰基)氨基]乙基)氨基)-N-(3-溴-4-氟苯基)-N'-羟基-1,2,5-噁二唑-3-碳酰亚胺酰胺), 其具有以下式:



[0013] 仍然需要使用IDO1抑制剂的用于癌症的新治疗方案。本公开针对这种需要和其他需要。

发明内容

[0014] 本公开尤其提供了治疗患者的癌症的方法, 所述方法包括向所述患者施用:

[0015] (i) 依帕卡司他或其药学上可接受的盐, 剂量为基于游离碱约400mg至约700mg, BID; 以及

[0016] (ii) 结合至人PD-1的抗体, 其中抗体包含 (ii-1) 包含VH互补决定区 (CDR) 1、VH CDR2和VH CDR3的可变重 (VH) 结构域; 和 (ii-2) 包含VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的可变轻 (VL) 结构域; 其中:

[0017] (a) VH CDR1包含氨基酸序列SYWMN (SEQ ID NO:6);

[0018] (b) VH CDR2包含氨基酸序列VIHPSDSETWLDQKFKD (SEQ ID NO:7);

[0019] (c) VH CDR3包含氨基酸序列EHYGTSPFAY (SEQ ID NO:8);

[0020] (d) VL CDR1包含氨基酸序列RASESVDNYGMSFMNW (SEQ ID NO:9);

[0021] (e) VL CDR2包含氨基酸序列AASNQGS (SEQ ID NO:10); 并且

[0022] (f) VL CDR3包含氨基酸序列QQSKEVPYT (SEQ ID NO:11)。

[0023] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约600mg的剂量BID施用。

具体实施方式

[0024] 本公开进一步提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用:

[0025] (i) 依帕卡司他或其药学上可接受的盐,剂量为基于游离碱约400mg至约700mg, BID;以及

[0026] (ii) 结合至人PD-1的抗体,所述抗体是抗体X。

[0027] 抗体X是瑞弗利单抗(retifanlimab)。出人意料地,当与抗体X组合施用时,本公开方法中的依帕卡司他的剂量(例如,600mg)已显示出相对于较低剂量(例如,100mg BID)出人意料地降低犬尿氨酸水平(参见下文实施例1)。虽然不想受任何特定理论束缚,但要求保护的依帕卡司他剂量被认为通过阻断由免疫系统刺激剂(如抗体X)诱导的额外IDO1活性而起作用。

[0028] 人PD-1蛋白(Genbank登录号NP_005009)的氨基酸序列是:MQIPQAPWPVVWAVLQLGWRPGWFLDSPDRPWNPPFTFSPALLVTEGDNATFTCSFSNTSESFVLNWRMSPSNQTDKLAAPEDRSQPGQDCRFVVTQLPNGRDFHMSVVRARRNDSGYLCAISLAPKAQIKESLRAELRVTTERRAEVPTAHPSPSPRPAGQFQTLVVGVVGGLLGSLLVWVLAIVCSRAARGTIGARRTGQPLKEDPSAVPVFVSDYGELEDFQWREKTPEPPVPCVPEQTEYATIVFPSMGMTSSPARRGSADGPRSAQPLRPEDGHCSWPL (SEQ ID NO:1)。

[0029] 抗体X是结合至人PD-1的人源化IgG4单克隆抗体(参见W02017019846,其以引用的方式整体并入本文)。成熟抗体X重链和轻链的氨基酸序列在下文描述。

[0030] 可变重(VH)结构域和可变轻(VL)结构域的互补决定区(CDR)1、2和3按成熟VL和VH序列的N至C末端的顺序显示,并且加下划线且加粗。由下文列出的成熟重链(SEQ ID NO:2)和成熟轻链(SEQ ID NO:3)组成的抗体称为抗体X。

[0031] 成熟抗体X重链(HC)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSYWMNWVRQ

[0032] **APGQGLEWIGVIHPSDSETWLDQKFKDRVTITVDKSTSTAYMEL
SSLRSEDVAVYYCAREEHYGTSPFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVF
PLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES
KYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVS
QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ**

[0033] **DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE
EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSD
GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLSLG
(SEQ ID NO:2)**

[0034] 成熟抗体X轻链(LC)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGMSFMNWFQQ
KPGQPPKLLIHAAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV
YFCQQSKEVPYTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS

[0035]

VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL
SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID
NO:3)

[0036] 抗体X的可变重(VH)结构域具有以下氨基酸序列:

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTSSYWMNWVRQ
APGQGLEWIGVIHPSDSETWLDQKFKDRVITITVDKSTSTAYMEL

[0037]

SSLRSEDVAVYYCAREEHYGTSPFAYWGQGLTVTVSS (SEQ ID
NO:4)

[0038] 抗体X的可变轻(VL)结构域具有以下氨基酸序列:

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNYGMSFMNWFQQ

[0039]

KPGQPPKLLIHAAASNQGSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAV
YFCQQSKEVPYTFGGGKVEIK (SEQ ID NO:5)

[0040] 抗体X的VH CDR的氨基酸序列在下文列出:

[0041] VH CDR1:SYWMN (SEQ ID NO:6);

[0042] VH CDR2:VIHPSDSETWLDQKFKD (SEQ ID NO:7);

[0043] VH CDR3:EHYGTSPFAY (SEQ ID NO:8)

[0044] 抗体X的VL CDR的氨基酸序列在下文列出:

[0045] VL CDR1:RASESVDNYGMSFMNW (SEQ ID NO:9);

[0046] VL CDR2:AASNQGS (SEQ ID NO:10);以及

[0047] VL CDR3:QQSKEVPYT (SEQ ID NO:11)。

[0048] 因此,本公开提供了一种治疗患者的癌症的方法,所述方法包括向所述患者施用:

[0049] (i) 依帕卡司他或其药学上可接受的盐,剂量为基于游离碱约400mg至约700mg,
BID;以及

[0050] (ii) 结合至人PD-1的抗体,其中抗体包含(ii-1)包含VH互补决定区(CDR)1、VH
CDR2和VH CDR3的可变重(VH)结构域;和(ii-2)包含VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的可变轻
(VL)结构域;其中:

[0051] (a) VH CDR1包含氨基酸序列SYWMN (SEQ ID NO:6);

[0052] (b) VH CDR2包含氨基酸序列VIHPSDSETWLDQKFKD (SEQ ID NO:7);

[0053] (c) VH CDR3包含氨基酸序列EHYGTSPFAY (SEQ ID NO:8);

[0054] (d) VL CDR1包含氨基酸序列RASESVDNYGMSFMNW (SEQ ID NO:9);

[0055] (e) VL CDR2包含氨基酸序列AASNQGS (SEQ ID NO:10);并且

[0056] (f) VL CDR3包含氨基酸序列QQSKEVPYT (SEQ ID NO:11)。

[0057] 在一些实施方案中,抗体包含Fc区,其中Fc区是IgG4同种型。在一些实施方案中,抗体包含IgG4同种型的Fc区和包含稳定突变的IgG4铰链结构域。在一些实施方案中,抗体包含IgG4同种型的Fc区和包含S228P取代的IgG4铰链结构域(参见例如,SEQ ID NO:13: ESKYGPPCPPCP, (Lu等人, (2008) "The Effect Of A Point Mutation On The Stability Of IgG4 As Monitored By Analytical Ultracentrifugation," J.Pharmaceutical Sciences 97:960-969) 以降低链交换的发生率。

[0058] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐和抗体X同时或依序施用于患者。在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐和抗体X同时施用于患者。在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐和抗体X依序施用于患者。

[0059] 在一些实施方案中,癌症是实体瘤。

[0060] 在一些实施方案中,VH结构域包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列。

[0061] 在一些实施方案中,抗体包含重链,其中重链包含SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列。

[0062] 在一些实施方案中,VL结构域包含SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列。

[0063] 在一些实施方案中,抗体包含轻链,其中轻链包含SEQ ID NO:3中列出的氨基酸序列。

[0064] 在一些实施方案中,VH结构域包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列;并且VL结构域包含SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列。

[0065] 在一些实施方案中,抗体包含重链和轻链,并且其中重链包含SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列,并且轻链包含SEQ ID NO:3中列出的氨基酸序列。

[0066] 在一些实施方案中,抗体是人源化抗体。

[0067] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约500mg至约700mg的剂量BID施用。

[0068] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约400mg至约600mg的剂量BID施用。

[0069] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约500mg至约600mg的剂量BID施用。

[0070] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约400mg至约600mg的剂量BID施用。

[0071] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约550mg至约650mg的剂量BID施用。

[0072] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约575mg至约625mg的剂量BID施用。

[0073] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约400mg的剂量BID施用。

[0074] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约425mg的剂量BID施用。

[0075] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约450mg的

剂量BID施用。

[0076] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约475mg的剂量BID施用。

[0077] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约500mg的剂量BID施用。

[0078] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约525mg的剂量BID施用。

[0079] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约550mg的剂量BID施用。

[0080] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约575mg的剂量BID施用。

[0081] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约600mg的剂量BID施用。

[0082] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约625mg的剂量BID施用。

[0083] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约650mg的剂量BID施用。

[0084] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约675mg的剂量BID施用。

[0085] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以基于游离碱约700mg的剂量BID施用。

[0086] 在一些实施方案中,依帕卡司他以游离碱形式施用。

[0087] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约400mg的剂量BID施用。

[0088] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约425mg的剂量BID施用。

[0089] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约450mg的剂量BID施用。

[0090] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约475mg的剂量BID施用。

[0091] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约500mg的剂量BID施用。

[0092] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约525mg的剂量BID施用。

[0093] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约550mg的剂量BID施用。

[0094] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约575mg的剂量BID施用。

[0095] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约600mg的剂量BID施用。

[0096] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约625mg的剂量BID施用。

[0097] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约650mg的剂量BID施用。

[0098] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约675mg的剂量BID施用。

[0099] 在一些实施方案中,依帕卡司他以约700mg的剂量BID施用。

[0100] 在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以药物组合物形式施用。

在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐口服施用。在一些实施方案中,依帕卡司他或其药学上可接受的盐以固体口服剂型形式施用。在一些实施方案中,固体口服剂型是片剂或胶囊。在一些实施方案中,固体口服剂型是片剂。在一些实施方案中,施用多个

片剂以达到所需剂量。

[0101] 抗PD-1抗体或其抗原结合片段可通过多种方法施用于受试者,例如,有需要的受试者,例如,人受试者。对于许多应用来说,施用途径是以下之一:静脉内注射或输注(IV)、皮下注射(SC)、腹膜内(IP)或肌肉内注射。还有可能使用关节内递送。也可使用其他胃肠外施用模式。此类模式的实例包括:动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、经气管、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内和硬膜上以及胸骨内注射。在一些情况下,施用可以是口服。

[0102] 抗体或其抗原结合片段的施用途径和/或模式还可针对个体情况进行定制,例如通过监测受试者,例如使用断层成像,例如以便可视化肿瘤。

[0103] 抗体或抗原结合片段可以固定剂量,或以mg/kg患者体重剂量来施用。还可选择剂量以便减少或避免针对抗体或其抗原结合片段的抗体的产生。调整剂量方案以便提供所需反应,例如,治疗反应或组合治疗效果。总体上,可使用一定剂量的抗体或其抗原结合片段(和任选地第二剂)以便向受试者提供生物利用数量的剂。例如,可施用约0.1-100mg/kg、约0.5-100mg/kg、约1mg/kg-100mg/kg、约0.5-20mg/kg、约0.1-10mg/kg或约1-10mg/kg范围内的剂量。也可使用其他剂量。在具体实施方案中,以约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约10mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg、约30mg/kg、约35mg/kg或约40mg/kg的剂量向需要治疗的受试者施用抗体或抗原结合片段。关于剂量或用量,术语“约”旨在表示为列举剂量的 $\pm 10\%$ 的范围,使得例如3mg/kg的剂量将介于2.7mg/kg与3.3mg/kg患者体重之间。

[0104] 组合物可包含约1mg/mL至100mg/mL、或约10mg/mL至100mg/mL、或约50至250mg/mL、或约100至150mg/mL、或约100至250mg/mL的抗体或抗原结合片段。

[0105] 如本文所用的剂量单位形式或“固定剂量(fixed dose)”或“固定剂量(flat dose)”是指适合作为用于待治疗的受试者的单一剂量的物理上离散单位;每个单位含有经计算可产生所需治疗效果的与所需药物载体缔合且任选地与其他剂缔合的预定量的活性化化合物。可给予单个或多个剂量。可替代地或此外,抗体或其抗原结合片段可经由连续输注来施用。示例性固定剂量包括约375mg、约500mg和约750mg。关于剂量或用量,术语“约”旨在表示为列举剂量的 $\pm 10\%$ 的范围,使得例如约375mg的剂量将介于337.5mg与412.5mg之间。

[0106] 抗体或抗原结合片段剂量可例如在足以涵盖至少2个剂量、3个剂量、5个剂量、10个剂量或更多个剂量的一段时间(治疗过程)内以周期性间隔来施用,例如,每天一次或两次,或每周约一次至四次,或优选地每周一次、两周一次(每两周)、每三周一次、每月一次,例如持续约1至12周之间,优选地2至8周之间,更优选地约3至7周之间,并且甚至更优选地持续约4、5或6周。可影响有效地治疗受试者所需的剂量和时机的因素包括例如疾病或病症的严重性、制剂、递送途径、先前治疗、一般健康状况和/或受试者年龄以及存在的其他疾病。此外,用治疗有效量的化合物来治疗受试者可包括单一治疗,或优选地,可包括一系列治疗。

[0107] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约375mg的固定剂量每3周一次施用。

[0108] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约500mg的固定剂量每4周一次施用。

[0109] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约750mg的固定剂量每4周一次施用。

[0110] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约1mg/kg的剂量每2周一次施用。

[0111] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约3mg/kg的剂量每2周一次施用。

[0112] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约3mg/kg的剂量每4周一次施用。

[0113] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约10mg/kg的剂量每2周一次施用。

[0114] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约10mg/kg的剂量每4周一次施用。

[0115] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约375mg的固定剂量每3周一次施用。

[0116] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约500mg的固定剂量每4周一次施用。

[0117] 在任何上述方面的一些实施方案中,抗体或抗原结合片段以约750mg的固定剂量每4周一次施用。

[0118] 在一些实施方案中,术语“约”是指值的正负10%。本领域的技术人员知道,由于实验条件(例如数据收集或仪器的可变性),本文中呈现的值可能变化。

[0119] 依帕卡司他

[0120] 依帕卡司他可如美国专利号8,088,803和9,321,755中所描述合成,所述专利以引用的方式整体并入本文。

[0121] 本公开还包括本文所述的依帕卡司他的药学上可接受的盐。

[0122] 在一些实施方案中,依帕卡司他及其盐基本上分离的。“基本上分离”是指化合物与形成或检测到化合物的环境至少部分或基本上分离。部分分离可包括,例如,富含依帕卡司他的组合物。基本上分离可包括含有至少约50重量%、至少约60重量%、至少约70重量%、至少约80重量%、至少约90重量%、至少约95重量%、至少约97重量%或至少约99重量%的依帕卡司他或其盐的组合物。用于分离化合物及其盐的方法是本领域的常规方法。

[0123] 依帕卡司他可以各种固体形式存在。如本文所用,“固体形式”意指以一种或多种性质来表征的固体,所述性质例如熔点、溶解度、稳定性、结晶度、吸湿性、水含量、TGA特征、DSC特征、DVS特征、XRPD特征等。例如,固体形式可以是非晶的、结晶的或其混合物。

[0124] 不同的结晶固体形式通常具有不同的晶格(例如,晶胞),并且因此通常具有不同的物理性质。在一些情况下,不同的结晶固体形式具有不同的水或溶剂含量。不同的晶格可通过固态表征方法,如通过X射线粉末衍射(XRPD)鉴定。其他表征方法如差示扫描量热法(DSC)、热重分析(TGA)、动态气相吸附(DVS)等进一步有助于鉴定固体形式以及帮助确定稳定性和溶剂/水含量。

[0125] 在一些实施方案中,固体形式是结晶固体。在一些实施方案中,依帕卡司他是如美国专利号8,088,803中所述的结晶固体。在一些实施方案中,固体形式基本上是无水的(例

如,含有少于约1%的水、少于约0.5%的水、少于约1.5%的水、少于约2%的水)。例如,水含量由卡尔费休滴定法测定。在一些实施方案中,固体形式的特征在于约162°C至约166°C的熔点或DSC吸热聚集在约162°C至约166°C。在一些实施方案中,固体形式的特征在于约164°C的熔点或DSC吸热集中在约164°C。在一些实施方案中,以10°C/min的加热速率从20°C加热至150°C,固体形式具有0.3%的重量损失。

[0126] 在其他实施方案中,固体形式具有至少一个、两个或三个选自约18.4°、约18.9°、约21.8°、约23.9°、约29.2°和约38.7°的以2- θ 计的XRPD峰。

[0127] 在一些实施方案中,结晶形式具有下表中提供的来自2- θ 峰列表的一个或多个峰。

2- θ	高度	H%
3.9	74	1.1
7.2	119	1.8
13.4	180	2.8
14.0	150	2.3
15.9	85	1.3
18.4	903	13.9
18.9	1469	22.7

[0128]

21.3	519	8
21.8	6472	100
22.7	516	8
23.9	2515	38.9
24.8	804	12.4
25.3	182	2.8
27.4	476	7.4
28.6	354	5.5
29.2	1767	27.3
29.9	266	4.1
30.6	773	11.9
31.2	379	5.8
31.6	291	4.5
32.7	144	2.2
33.5	221	3.4
36.4	469	7.2
37.6	152	2.3
38.7	1381	21.3
41.0	153	2.4
42.1	382	5.9
43.6	527	8.1
44.4	1080	16.7

[0129]

[0130] 反射(峰)的XRPD图通常被认为是特定结晶形式的指纹。众所周知,取决于样品制

备技术、晶体尺寸分布、所使用的各种过滤器、样品安装程序以及所使用的特定仪器,XRPD峰的相对强度可广泛变化。在一些情况下,取决于仪器的类型或设置,可能观察到新的峰或现有的峰可能消失。如本文所用,术语“峰”是指具有最大峰高度/强度的至少约4%的相对高度/强度的反射。此外,仪器变化和其他因素可影响 $2-\theta$ 值。因此,诸如本文所报告的那些峰分配可以正负约 0.2° ($2-\theta$)变化,并且本文中在XRPD的情况下使用的术语“基本上”意味着包括上述变化。

[0131] 同样,根据仪器、特定设置、样品制备等,与DSC、TGA或其他热实验相关的温度读数可变化约 $\pm 3^\circ\text{C}$ 。

[0132] 药物组合物可包含“治疗有效量”的本文所述的剂。此类有效量可基于所施用剂的效果,或如果使用多于一种剂,则为剂的组合效果来确定。剂的治疗有效量还可根据诸如以下因素的而变化:个体的疾病状态、年龄、性别和体重以及化合物引发个体的所需反应(例如,改善至少一种病症参数或改善病症的至少一种症状)的能力。治疗有效量也是其中组合物的任何毒性或有害作用被治疗有益效果所超过的量。

[0133] 抗体的制备和抗体的药物组合物

[0134] 在某些实施方案中,结合至人PD-1的抗体包含人重链和轻链恒定区。在某些实施方案中,重链恒定区包含CH1结构域和铰链区。在一些实施方案中,重链恒定区包含CH3结构域。如果重链恒定区包含取代,则此类取代改变抗体的性质(例如,增加或减少以下性质中的一者或多者:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能或补体功能)。在某些实施方案中,抗体是IgG抗体。在具体实施方案中,抗体选自由以下组成的组: IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。

[0135] 可例如通过制备和表达编码所述氨基酸序列的合成基因或通过突变人种系基因以提供编码所述氨基酸序列的基因来制备诸如抗体X的抗体。此外,可例如使用以下一种或多种方法获得这种抗体和结合至人PD-1的其他抗体。

[0136] 人源化抗体可通过用来自人Fv可变区的等效序列置换不直接参与抗原结合的Fv可变区序列来产生。用于产生人源化抗体的一般方法由Morrison, S.L., *Science*, 229: 1202-1207 (1985); Oi等人, *BioTechniques*, 4: 214 (1986); US 5,585,089; US 5,693,761; US 5,693,762; US 5,859,205; 和US 6,407,213提供。那些方法包括从重链或轻链中的至少一者分离、操作和表达编码全部或部分免疫球蛋白Fv可变区的核酸序列。这种核酸的来源是本领域技术人员所熟知的,例如,可从产生针对预定靶标的抗体的杂交瘤获得,如上所述,从种系免疫球蛋白基因获得,或者从合成构建体获得。然后可将编码人源化抗体的重组DNA克隆至适当的表达载体中。

[0137] 例如,人种系序列公开于Tomlinson, I.A.等人, *J. Mol. Biol.*, 227: 776-798 (1992); Cook, G.P.等人, *Immunol. Today*, 16: 237-242 (1995); Chothia, D.等人, *J. Mol. Bio.* 227: 799-817 (1992); 和Tomlinson等人, *EMBO J.*, 14: 4628-4638 (1995)中。VBASE目录提供人免疫球蛋白可变区序列的综合目录(由Tomlinson, I.A.等人MRC Centre for Protein Engineering, Cambridge, UK编译)。这些序列可用作人序列的来源,例如,用于框架区和CDR。也可使用共有人框架区,例如,如美国专利号6,300,064中所述。

[0138] 也可使用用于使抗体人源化的其他方法。例如,其他方法可解释抗体的三维结构与结合决定簇三维接近的框架位置和免疫原性肽序列。参见例如,WO 90/07861;美国专利

号5,693,762;5,693,761;5,585,089;5,530,101;和6,407,213;Tempest等人(1991) *Biotechnology* 9:266-271。仍然另一种方法被称为“人工程化(humaneering)”,并且例如在U.S.2005-008625中进行了描述。

[0139] 恒定区可包括人Fc区,例如,野生型Fc区,或包含一个或多个改变的Fc区。在一个实施方案中,使恒定区改变,例如突变,以改变抗体的性质(例如,增加或减少以下性质中的一者或多者:Fc受体结合、抗体糖基化、半胱氨酸残基的数量、效应细胞功能或补体功能)。举例来说,人IgG1恒定区可在一个或多个残基,例如,残基234和237(基于Kabat编号)中的一者或多者处进行突变。抗体可在重链的CH2区中具有突变,所述突变减少或改变效应功能,例如,Fc受体结合和补体活化。举例来说,抗体可具有诸如美国专利号5,624,821和5,648,260中描述的那些的突变。抗体还可具有如在本领域中公开(例如,Angal等人(1993) *Mol. Immunol.* 30:105-08)的使免疫球蛋白的两个重链之间的二硫键稳定化的突变,如IgG4的铰链区中的突变。还参见例如U.S.2005-0037000。

[0140] 结合至人PD-1或人PD-L1的抗体可呈全长抗体的形式,或呈结合至人PD-1或人PD-L1的抗体的低分子量形式(例如,生物活性抗体片段或微型抗体),例如Fab、Fab'、F(ab')₂、Fv、Fd、dAb、scFv和sc(Fv)₂。本公开涵盖的其他抗体包括含有单一可变链如VH或VL的单结构域抗体(sdAb)或其生物活性片段。参见例如,Moller等人,*J. Biol. Chem.*, 285(49):38348-38361(2010);Harmsen等人,*Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 77(1):13-22(2007);U.S.2005/0079574和Davies等人(1996) *Protein Eng.*, 9(6):531-7。如同完整抗体,sdAb能够选择性地结合至特异性抗原。在分子量只有12-15kDa的情况下,sdAb比常见抗体小得多并且甚至比Fab片段和单链可变片段更小。

[0141] 本文提供了组合物,所述组合物包含结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段与其一种或多种酸性变体的混合物,例如,其中一种或多种酸性变体的量小于约80%、70%、60%、60%、50%、40%、30%、30%、20%、10%、5%或1%。还提供了包含结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段的组合物,所述抗体或其抗原结合片段包含至少一个脱酰胺位点,其中组合物的pH是约5.0至约6.5,使得例如,至少约90%的抗体没有脱酰胺(即,少于约10%的抗体脱酰胺)。在某些实施方案中,少于约5%、3%、2%或1%的抗体脱酰胺。pH可以是5.0至6.0,如5.5或6.0。在某些实施方案中,组合物的pH是5.5、5.6、5.7、5.8、5.9、6.0、6.1、6.2、6.3、6.4或6.5。

[0142] “酸性变体”是目标多肽的变体,其比所述目标多肽更具有酸性(例如,如通过阳离子交换色谱确定的)。酸性变体的实例是脱酰胺变体。

[0143] 多肽分子的“脱酰胺”变体是这样的多肽,其中原始多肽的一个或多个天冬酰胺残基已转化为天冬氨酸,即中性酰胺侧链已转化为具有整体酸性特征的残基。

[0144] 如本文关于包含结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段的组合物所用,术语“混合物”是指结合至人PD-1或人PD-L1的所需抗体或其抗原结合片段以及其一种或多种酸性变体的存在。酸性变体可主要包含结合至人PD-1或人PD-L1的脱酰胺抗体,以及少量的其他酸性变体。

[0145] 在某些实施方案中,进行突变以消除脱酰胺的抗体的结合亲和力(K_D)、缔合速率(K_D on)和/或解离速率(K_D off)与野生型抗体相似,例如,具有小于约5倍、2倍、1倍(100%)、50%、30%、20%、10%、5%、3%、2%或1%的差异。

[0146] 抗体片段

[0147] 抗体片段(例如,Fab、Fab'、F(ab')₂、Fab和Fv)可通过完整抗体的蛋白水解消化来制备。举例来说,抗体片段可通过用酶如木瓜蛋白酶、胃蛋白酶或纤溶酶处理完整抗体来获得。完整抗体的木瓜蛋白酶消化产生F(ab)₂或Fab片段;完整抗体的胃蛋白酶消化产生F(ab')₂或Fab';并且完整抗体的纤溶酶消化产生Fab片段。

[0148] 可替代地,抗体片段可重组产生。举例来说,编码目标抗体片段的核酸可加以构建,引入表达载体中,并且在合适宿主细胞中表达。参见例如,Co,M.S.等人,J. Immunol., 152:2968-2976(1994);Better,M.和Horwitz,A.H.,Methods in Enzymology,178:476-496(1989);Plueckthun,A.和Skerra,A.,Methods in Enzymology,178:476-496(1989);Lamoyi,E.,Methods in Enzymology,121:652-663(1989);Rousseaux,J.等人,Methods in Enzymology,(1989) 121:663-669(1989);和Bird,R.E.等人,TIBTECH,9:132-137(1991)。抗体片段可表达于大肠杆菌中并且从大肠杆菌分泌,因而允许容易地产生大量的这些片段。抗体片段可从抗体噬菌体库中分离。或者,Fab'-SH片段可直接从大肠杆菌中回收并且化学偶联以便形成F(ab)₂片段(Carter等人,Bio/Technology,10:163-167(1992))。根据另一种方法,F(ab')₂片段可直接从重组宿主细胞培养物中分离。包含拯救受体结合表位残基的具有增加的体内半衰期的Fab和F(ab')₂片段描述于美国专利号5,869,046中。

[0149] 微型抗体

[0150] 结合至人PD-1或人PD-L1的微型抗体包括双抗体、单链(scFv)和单链(Fv)₂(sc(Fv)₂)。

[0151] “双抗体”是通过基因融合构建的二价微型抗体(参见例如,Holliger,P.等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,90:6444-6448(1993);EP 404,097;WO 93/11161)。双抗体是主要由两个多肽链组成的二聚体。双抗体的每个多肽链的VL和VH结构域通过接头来结合。构成接头的氨基酸残基的数量可介于2至12个残基之间(例如,3-10个残基或五个或约五个残基)。双抗体中的多肽的接头通常太短而不允许VL和VH彼此结合。因此,同一多肽链中编码的VL和VH不能形成单链可变区片段,而是替代地与不同单链可变区片段形成二聚体。因此,双抗体具有两个抗原结合部位。

[0152] scFv是通过使用接头将VH与VL连接来获得的单链多肽抗体(参见例如Huston等人,Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.,85:5879-5883(1988);和Plickthun,“the Pharmacology of Monoclonal Antibodies”第113卷,Ed Resenburt和Moore,Springer Verlag,New York,第269-315页,(1994))。将要连接的VH和VL的顺序不特定受到限制,并且其可以任何顺序排列。排列的实例包括[VH]接头[VL];或[VL]接头[VH]。scFv中的H链V区和L链V区可源自本文所述的结合至人PD-1或人PD-L1的任何抗体或其抗原结合片段。

[0153] sc(Fv)₂是其中两个VH和两个VL通过接头连接以便形成单链的微型抗体(Hudson,等人,J. Immunol.Methods,(1999) 231:177-189(1999))。sc(Fv)₂可例如通过使用接头来连接scFv而制备。本公开的sc(Fv)₂包括优选地两个VH和两个VL以如下顺序排列的抗体:从单链多肽的N末端开始,VH、VL、VH和VL([VH]接头[VL]接头[VH]接头[VL]);然而,两个VH和两个VL的顺序不限于上述排列,并且其可以任何顺序排列。

[0154] 双特异性抗体

[0155] 双特异性抗体是具有针对至少两个不同表位的结合特异性的抗体。示例性双特异

性抗体可结合至PD-1蛋白的两个不同表位。其他此类抗体可将PD-1结合位点与另一种蛋白质的结合位点相组合。双特异性抗体可制备为全长抗体或其低分子量形式(例如, $F(ab')_2$ 双特异性抗体、sc(Fv) 2双特异性抗体、双抗体双特异性抗体)。

[0156] 全长双特异性抗体的传统生产是基于两个免疫球蛋白重链-轻链对的共表达,其中两个链具有不同特异性(Millstein等人, *Nature*, 305:537-539 (1983))。在不同方法中,具有所需结合特异性的抗体可变结构域融合至免疫球蛋白恒定结构域序列。将编码免疫球蛋白重链融合体和(如果需要的话)免疫球蛋白轻链的DNA插入单独表达载体,并且共同转染至合适宿主细胞中。这在调整三个多肽片段的比例方面提供更大灵活性。然而,当相等比率的至少两个多肽链的表达导致高产率时,可将两个或所有三个多肽链的编码序列插入单一表达载体中。

[0157] 根据在美国专利号5,731,168中描述的另一种方法,一对抗体分子之间的界面可进行工程化以便将从重组细胞培养物回收的异源二聚体的比例最大化。优选界面包含 C_{H3} 结构域的至少一部分。在此方法中,第一抗体分子的界面的一个或多个小氨基酸侧链用更大侧链(例如,酪氨酸或色氨酸)来替代。通过将大的氨基酸侧链替换为较小的侧链(例如,丙氨酸或苏氨酸),在第二抗体分子的界面上生成与该或这些大的侧链相同或相似大小的补偿“腔”。这提供了用于增加异源二聚体的产率超过其他不需要的最终产物如同源二聚体的机制。

[0158] 双特异性抗体包括交联或“异缀合物”抗体。举例来说,异缀合物中的一个抗体可偶联至抗生物素蛋白,另一个抗体可偶联至生物素。异缀合物抗体可使用任何便利的交联方法来制成。

[0159] “双抗体”技术提供制造双特异性抗体片段的替代机制。片段包括通过接头连接至VL的VH,所述接头太短而不允许同一链上的两个结构域之间配对。因此,一个片段的VH和VL结构域被迫与另一个片段的互补VL和VH结构域配对,从而形成两个抗原结合位点。

[0160] 多价抗体

[0161] 与二价抗体相比,多价抗体可被表达抗体所结合的抗原的细胞更快地内化(和/或分解代谢)。本文描述的抗体可以是具有三个或更多个抗原结合部位的多价抗体(例如,四价抗体),其可容易地通过编码抗体的多肽链的核酸的重组表达来产生。多价抗体可包含二聚化结构域和三个或更多个抗原结合位点。示例性二聚化结构域包含Fc区域或铰链区(或由其组成)。多价抗体可包括三个至约八个(例如,四个)抗原结合部位(或由其组成)。多价抗体任选地包含至少一个多肽链(例如,至少两个多肽链),其中多肽链包括两个或更多个可变结构域。例如,多肽链可包含VD1-(X1)_n-VD2-(X2)_n-Fc,其中VD1是第一可变结构域,VD2是第二可变结构域,Fc是Fc区的多肽链,X1和X2表示氨基酸或多肽,并且n是0或1。

[0162] 缀合抗体

[0163] 本文公开的抗体可以是结合至各种分子的缀合抗体,所述分子包括大分子物质如聚合物(例如,聚乙二醇(PEG)、用PEG修饰的聚乙烯亚胺(PEI)(PEI-PEG)、聚谷氨酸(PGA)(N-(2-羟丙基)甲基丙烯酰胺(HPMA)共聚物)、透明质酸、放射性物质(例如⁹⁰Y、¹³¹I)、荧光物质、发光物质、半抗原、酶、金属螯合物、药物和毒素(例如卡奇霉素、假单胞菌外毒素A、蓖麻毒素(例如,去糖基化的蓖麻毒素A链))。

[0164] 在一个实施方案中,为了改善结合至人PD-1或人PD-L1的抗体的细胞毒性作用并

因此提高它们的治疗有效性,使抗体与高毒性物质(包括放射性同位素和细胞毒性剂)缀合。这些缀合物可选择性地将毒性负荷递送至靶位点(即表达由抗体识别的抗原的细胞),而抗体不识别的细胞则可幸免。为了最大限度地降低毒性,缀合物通常基于血清半衰期短的分子进行工程化(因此,使用鼠序列和IgG3或IgG4同种型)。

[0165] 在某些实施方案中,结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段用如下部分来修饰,所述部分改进其稳定性和/或在循环例如血液、血清或其他组织中的保持例如至少1.5、2、5、10或50倍。举例来说,结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段可与聚合物缔合(例如,缀合至聚合物),所述聚合物是例如大致上非抗原性聚合物,如聚亚烷基氧化物或聚氧化乙烯。合适的聚合物按分子量计有实质性不同。可使用具有约200至约35,000道尔顿(或约1,000至约15,000,和2,000至约12,500)范围内的数量平均分子量的聚合物。例如,结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段可缀合至水溶性聚合物,例如亲水性聚乙烯聚合物,例如聚乙烯醇或聚乙烯吡咯烷酮。此类聚合物的实例包括聚亚烷基氧化物均聚物诸如聚乙二醇(PEG)或聚丙二醇、聚氧乙烯化多元醇、其共聚物和其嵌段共聚物,条件是保持嵌段共聚物的水溶性。额外有用聚合物包括聚氧化烯如聚氧乙烯、聚氧丙烯和聚氧乙烯与聚氧丙烯的嵌段共聚物;聚甲基丙烯酸酯;卡波姆;和支链或非支链多糖。

[0166] 上述缀合抗体可通过对于本文所述的抗体或其低分子量形式执行化学修饰来制备。用于修饰抗体的方法在本领域中是熟知的(例如,US 5057313和US 5156840)。

[0167] 产生抗体的方法

[0168] 抗体可在细菌或真核细胞中产生。一些抗体例如Fab可在细菌细胞,例如,大肠杆菌细胞中产生。抗体也可在真核细胞如转化的细胞系(例如CHO、293E、COS)中产生。另外,抗体(例如,scFv)可在酵母细胞如毕赤酵母属(参见例如,Powers等人,J Immunol Methods.251:123-35(2001))、汉逊酵母属或酵母属中表达。为了产生目标抗体,将编码抗体的多核苷酸加以构建,引入至表达载体中,然后表达于合适宿主细胞中。使用标准分子生物学技术来制备重组表达载体,转染宿主细胞,选择转化株,培养宿主细胞并且回收抗体。

[0169] 如果抗体将要在细菌细胞(例如大肠杆菌)中表达,那么表达载体应具有允许载体在细菌细胞中扩增的特性。另外,在大肠杆菌如JM109、DH5 α 、HB101或XL1-Blue用作宿主时,载体必须具有启动子,例如,lacZ启动子(Ward等人,341:544-546(1989))、araB启动子(Better等人,Science,240:1041-1043(1988))或可允许在大肠杆菌中有效表达的T7启动子。此类载体的实例包括例如M13系列载体、pUC系列载体、pBR322、pBluescript、pCR-Script、pGEX-5X-1(Pharmacia)、“QIAexpress系统”(QIAGEN)、pEGFP和pET(当使用这种表达载体时,宿主优选地是表达T7 RNA聚合酶的BL21)。表达载体可含有用于抗体分泌的信号序列。为了在大肠杆菌的周质中产生,pe1B信号序列(Lei等人,J.Bacteriol.,169:4379(1987))可作用于抗体分泌的信号序列。对于细菌表达,可使用氯化钙方法或电穿孔方法来将表达载体引入细菌细胞中。

[0170] 如果抗体将要在动物细胞如CHO、COS和NIH3T3细胞中表达,那么表达载体包括在这些细胞中表达所必需的启动子,例如,SV40启动子(Mulligan等人,Nature,277:108(1979))、MMLV-LTR启动子、EF1 α 启动子(Mizushima等人,Nucleic Acids Res.,18:5322(1990))或CMV启动子。除了编码免疫球蛋白或其结构域的核酸序列以外,重组表达载体可携带额外序列,如调控载体在宿主细胞中的复制的序列(例如,复制起点)和选择性标记基

因。选择性标记基因有助于载体已经引入其中的宿主细胞的选择(参见例如,美国专利号4,399,216、4,634,665和5,179,017)。举例来说,通常选择性标记基因赋予已经向其中引入载体的宿主细胞对药物如G418、潮霉素或甲氨蝶呤的抗性。具有选择性标记的载体的实例包括pMAM、pDR2、pBK-RSV、pBK-CMV、pOPRSV和pOP13。

[0171] 在一个实施方案中,抗体在哺乳动物细胞中产生。用于表达抗体的示例性哺乳动物宿主细胞包括中国仓鼠卵巢(CHO细胞)(包括dhfr⁻CHO细胞,其描述于Urlaub和Chasin(1980)Proc.Natl.Acad.Sci.USA77:4216-4220中,所述细胞与DHFR选择性标记一起使用,例如,如在Kaufman和Sharp(1982)Mol.Biol.159:601-621中所描述)、人胚肾293细胞(例如,293、293E、293T)、COS细胞、NIH3T3细胞、淋巴细胞系例如NS0骨髓瘤细胞和SP2细胞,以及来自转基因动物,例如转基因哺乳动物的细胞。例如,细胞是乳腺上皮细胞。

[0172] 在用于抗体表达的示例性系统中,将编码结合至人PD-1或人PD-L1抗体(例如,抗体X)的抗体的抗体重链和抗体轻链的重组表达载体通过磷酸钙介导的转染引入dhfr⁻CHO细胞中。在重组表达载体内,抗体重链和轻链基因各自可操作地连接至增强子/启动子调控元件(例如,源自SV40、CMV、腺病毒等,如CMV增强子/AdMLP启动子调控元件或SV40增强子/AdMLP启动子调控元件)以便驱动高水平的基因转录。重组表达载体也带有DHFR基因,其允许使用甲氨蝶呤选择/扩增来选择已用载体转染的CHO细胞。培养所选择的转化株宿主细胞以便允许表达抗体重链和轻链并且从培养基中回收抗体。

[0173] 抗体也可由转基因动物产生。例如,美国专利号5,849,992描述了在转基因哺乳动物的乳腺中表达抗体的方法。构建的转基因包含乳特异性启动子和编码目标抗体的核酸和用于分泌的信号序列。由此类转基因哺乳动物的雌性产生的乳包括分泌于其中的目标抗体。抗体可从乳中纯化,或对于一些应用来说,直接使用。还提供了包含一种或多种本文所述的核酸的动物。

[0174] 本公开的抗体可从宿主细胞的内部或外部(如培养基)中分离并且纯化为基本上纯的和均质的抗体。通常用于抗体纯化的分离和纯化方法可用于分离和纯化抗体,并且不限于任何特定方法。抗体可通过适当地选择和组合以下方法来分离和纯化,所述方法例如柱色谱法、过滤、超滤、盐析、溶剂沉淀、溶剂萃取、蒸馏、免疫沉淀、SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳、等电点聚焦、透析和重结晶。色谱法包括例如亲和色谱法、离子交换色谱法、疏水性色谱法、凝胶过滤、逆相色谱法和吸附色谱法(Strategies for Protein Purification and Characterization:A Laboratory Course Manual.Ed Daniel R.Marshak et al.,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1996)。色谱法可使用液相色谱法如HPLC和FPLC来执行。用于亲和色谱法的柱包括蛋白A柱和蛋白G柱。使用蛋白A柱的柱的实例包括Hyper D、POROS和Sepharose FF(GE Healthcare Biosciences)。本公开还包括使用这些纯化方法来高度纯化的抗体。

[0175] 具有改变的糖基化的抗体

[0176] 不同糖型可深远地影响治疗剂的特性,包括药代动力学、药效学、受体相互作用和组织特异性靶向输送(Graddis等人,2002,Curr Pharm Biotechnol.3:285-297)。具体地,对于抗体来说,寡糖结构可影响与蛋白酶抗性相关的特性、FcRn受体介导的抗体血清半衰期、噬菌作用和抗体反馈,除了抗体的效应功能(例如,结合至诱导CDC的补体复合物C1,和结合至负责调节ADCC途径的Fc γ R受体)以外(Nose和Wigzell,1983;Leatherbarrow和

Dwek, 1983; Leatherbarrow 等人, 1985; Walker 等人, 1989; Carter 等人, 1992, PNAS, 89: 4285-4289)。

[0177] 因此, 调节抗体效应功能的另一种方法包括改变抗体恒定区的糖基化。改变的糖基化包括例如糖基化残基数量的减少或增加、糖基化残基的模式或位置的改变, 以及糖结构的改变。在人 IgG 上发现的寡糖影响其效应功能的程度 (Raju, T. S. BioProcess International 2003 年 4 月. 44-53); 人 IgG 寡糖的微异质性可影响诸如 CDC 和 ADCC 的生物学功能, 与各种 Fc 受体结合, 并且与 C1q 蛋白结合 (Wright A. 和 Morrison SL. TIBTECH 1997, 15 26-32; Shields 等人 J Biol Chem. 2001 276 (9): 6591-604; Shields 等人 J Biol Chem. 2002; 277 (30): 26733-40; Shinkawa 等人 J Biol Chem. 2003 278 (5): 3466-73; Umana 等人 Nat Biotechnol. 1999 Feb; 17 (2): 176-80)。举例来说, IgG 结合 C1q 并且启动补体级联的能力可取决于位于两个 CH2 结构域之间的碳水化合物部分 (通常锚定于 Asn297 处) 的存在、不存在或修饰 (Ward 和 Ghetie, Therapeutic Immunology 2: 77-94 (1995))。

[0178] 含有 Fc 的多肽, 例如抗体如 IgG 抗体中的糖基化部位可通过标准技术来鉴定。糖基化部位的鉴定可为实验性的或基于序列分析或建模数据。已经描述共有基序, 即由不同糖基转移酶识别的氨基酸序列。举例来说, N 连接糖基化基序的共有基序常常是 NXT 或 NXS, 其中 X 可为除脯氨酸以外的任何氨基酸。也已经描述用于定位潜在糖基化基序的一些算法。因此, 为了鉴定抗体或含有 Fc 的片段内的潜在糖基化部位, 抗体的序列例如通过使用可公开获得的数据库如由生物序列分析中心提供的网站来检查 (关于预测 N 连接糖基化部位, 参见 NetNGlyc 服务, 并且关于预测 O 连接糖基化部位, 参见 NetOGlyc 服务)。

[0179] 体内研究已经证实无糖基抗体的效应功能的减少。举例来说, 无糖基的抗-CD8 抗体不能消耗小鼠中的带有 CD8 的细胞 (Isaacs, 1992 J. Immunol. 148: 3062), 并且无糖基的抗-CD3 抗体不诱导小鼠或人中的细胞因子释放综合征 (Boyd, 1995 同上; Friend, 1999 Transplantation 68: 1632)。PD-1 抗体的无糖基化形式也具有降低的效应功能。

[0180] 重要的是, 虽然去除 CH2 结构域中的多糖似乎对于效应功能具有显著效应, 但是抗体的其他功能性和物理性质保持不变。具体来说, 已经证明去除多糖对于血清半衰期和与抗原的结合几乎没有影响 (Nose, 1983 同上; Tao, 1989 同上; Dorai, 1991 同上; Hand, 1992 同上; Hobbs, 1992 Mol. Immunol. 29: 949)。

[0181] 本公开的结合至人 PD-1 或人 PD-L1 的抗体可进行修饰或改变以引发增加或减少的效应功能 (与第二 PD-1 特异性抗体相比)。改变抗体的糖基化部位的方法描述于例如 US 6, 350, 861 和 US 5, 714, 350、WO 05/18572 和 WO 05/03175 中; 这些方法可用于产生具有改变、减少的或无糖基化的本公开抗体。

[0182] 实体瘤和癌症

[0183] 本文所述的方法涉及治疗癌症, 优选实体瘤。

[0184] 在一些实施方案中, 实体瘤选自皮肤癌, 肺癌, 淋巴瘤, 肉瘤, 膀胱癌, 输尿管、尿道和脐尿管癌, 胃癌, 宫颈癌, 肝癌, 乳腺癌, 肾癌, 鳞状细胞癌, 结肠直肠癌, 子宫内膜癌, 肛门癌和伴有高微卫星不稳定性 (MSI-H)、错配修复缺陷 (dMMR) 和 DNA 聚合酶 ϵ 核酸外切酶结构域突变阳性疾病的肿瘤。

[0185] 在一些实施方案中, 实体瘤选自胆管癌、黑素瘤、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、霍奇金淋巴瘤、尿路上皮癌、胃癌、肝细胞癌、梅克尔细胞癌、三阴性乳腺癌、肾细胞癌、头颈部鳞

状细胞癌和结肠直肠癌。

[0186] 在一些实施方案中,实体瘤是微卫星稳定的(MSS)。在一些实施方案中,实体瘤是PD-L1阳性的。在一些实施方案中,实体瘤是微卫星稳定的(MSS)且PD-L1阳性的。在一些实施方案中,实体瘤是子宫内膜癌(例如,子宫内膜癌)。在一些实施方案中,实体瘤是膀胱癌(例如,非肌肉浸润性膀胱癌,如卡介苗无反应性非肌肉浸润性膀胱癌)。

[0187] 可使用本公开的治疗方法和方案治疗的癌症的实例包括但不限于骨癌、胰腺癌、皮肤癌、头颈癌、皮肤或眼内恶性黑素瘤、子宫癌、卵巢癌、直肠癌、肛区癌、胃癌、睾丸癌、子宫癌、输卵管癌、子宫内膜癌(carcinoma of the endometrium)、子宫内膜癌(endometrial cancer)、子宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金氏病、非霍奇金氏淋巴瘤、食道癌、小肠癌、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、肾上腺癌、软组织肉瘤、输尿管、尿道和脐尿管癌、阴茎癌、慢性或急性白血病(包括急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性成淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病)、儿童实体瘤、淋巴细胞性淋巴瘤、膀胱癌、肾或尿道癌、肾盂癌、中枢神经系统肿瘤(CNS)、原发性CNS淋巴瘤、肿瘤血管生成、脊轴肿瘤、脑干胶质瘤、垂体腺瘤、卡波济氏肉瘤、表皮样癌、鳞状细胞癌、T细胞淋巴瘤、环境诱导的癌症(包括由石棉诱导的那些)以及所述癌症的组合。本公开的方法也可用于治疗转移性癌症,尤其是表达PD-L1的转移性癌症。

[0188] 在一些实施方案中,癌症是子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是微卫星稳定的(MSS)。在一些实施方案中,子宫内膜癌是PD-L1阳性的。在一些实施方案中,子宫内膜癌是微卫星稳定的(MSS)且PD-L1阳性的。在一些实施方案中,子宫内膜癌是转移性子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是转移性、微卫星稳定(MSS)且PD-L1阳性子宫内膜癌(例如,转移性、微卫星稳定(MSS)且PD-L1阳性子宫内膜癌)。

[0189] 在一些实施方案中,本申请提供了一种治疗患者的微卫星稳定(MSS)、PD-L1阳性子宫内膜癌(例如,微卫星稳定(MSS)、PD-L1阳性子宫内膜癌)的方法,所述方法包括向所述患者施用:

[0190] (i) 依帕卡司他或其药学上可接受的盐,剂量为基于游离碱约600mg,BID;以及

[0191] (ii) 结合至人PD-1的抗体或其抗原结合片段,其中抗体包含(ii-1)包含VH互补决定区(CDR)1、VH CDR2和VH CDR3的可变重(VH)结构域;和(ii-2)包含VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的可变轻(VL)结构域;其中:

[0192] (a) VH CDR1包含氨基酸序列SYWMN(SEQ ID NO:6);

[0193] (b) VH CDR2包含氨基酸序列VIHPSDSETWLDQKFKD(SEQ ID NO:7);

[0194] (c) VH CDR3包含氨基酸序列EHYGTSPFAY(SEQ ID NO:8);

[0195] (d) VL CDR1包含氨基酸序列RASESVDNYGMSFMNW(SEQ ID NO:9);

[0196] (e) VL CDR2包含氨基酸序列AASNQGS(SEQ ID NO:10);并且

[0197] (f) VL CDR3包含氨基酸序列QQSKEVPYT(SEQ ID NO:11);

[0198] 其中抗体以约375mg每三周一次或约500mg每四周一次的固定剂量施用。在一些实施方案中,微卫星稳定(MSS)、PD-L1阳性子宫内膜癌是转移性微卫星稳定(MSS)、PD-L1阳性子宫内膜癌。

[0199] 在一些实施方案中,癌症是膀胱癌。在一些实施方案中,膀胱癌是非肌肉浸润性膀胱癌(例如,卡介苗无反应性非肌肉浸润性膀胱癌)。

[0200] 在一些实施方案中,本申请提供了一种治疗患者的非肌肉浸润性膀胱癌的方法,所述方法包括向所述患者施用:

[0201] (i) 依帕卡司他或其药学上可接受的盐,剂量为基于游离碱约600mg,BID;以及

[0202] (ii) 结合至人PD-1的抗体或其抗原结合片段,其中抗体包含(ii-1)包含VH互补决定区(CDR)1、VH CDR2和VH CDR3的可变重(VH)结构域;和(ii-2)包含VL CDR1、VL CDR2和VL CDR3的可变轻(VL)结构域;其中:

[0203] (a) VH CDR1包含氨基酸序列SYWMN (SEQ ID NO:6);

[0204] (b) VH CDR2包含氨基酸序列VIHPSDSETWLDQKFKD (SEQ ID NO:7);

[0205] (c) VH CDR3包含氨基酸序列EHYGTSPFAY (SEQ ID NO:8);

[0206] (d) VL CDR1包含氨基酸序列RASESVDNYGMSFMNW (SEQ ID NO:9);

[0207] (e) VL CDR2包含氨基酸序列AASNQGS (SEQ ID NO:10);并且

[0208] (f) VL CDR3包含氨基酸序列QQSKEVPYT (SEQ ID NO:11);

[0209] 其中抗体以约375mg每三周一次或约500mg每四周一次的固定剂量施用。

[0210] 在一些实施方案中,膀胱癌是卡介苗无反应性非肌肉浸润性膀胱癌(即,BCG无反应性非肌肉浸润性膀胱癌)。在一些实施方案中,膀胱癌是高危BCG无反应性非肌肉浸润性膀胱癌。在一些实施方案中,膀胱癌是具有原位癌(CIS)(例如,伴有或不伴有乳头状肿瘤)的高危BCG-无反应性非肌肉浸润性膀胱癌。在一些实施方案中,患有非肌肉浸润性膀胱癌的患者不适合或选择不进行膀胱切除术。

[0211] 在一些实施方案中,可用本公开的方法治疗的癌症包括伴有高微卫星不稳定性(MSI-H)、错配修复缺陷(dMMR)或DNA聚合酶 ϵ 核酸外切酶结构域突变阳性疾病的肿瘤。

[0212] 在一些实施方案中,癌症具有至少10的吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)与色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO)比率。

[0213] 在一些实施方案中,癌症具有至少50%的吡啶胺-2,3-双加氧酶-hi(IDOhi)与色氨酸-2,3-双加氧酶-低(TDOlow)比率。

[0214] 在一些实施方案中,癌症是宫颈癌。

[0215] 在一些实施方案中,癌症是肾癌。

[0216] 在一些实施方案中,癌症肾脏肾透明细胞癌。

[0217] 在一些实施方案中,癌症癌症是肺癌。

[0218] 在一些实施方案中,癌症是肺腺癌。

[0219] 在一些实施方案中,癌症肺鳞状细胞癌。

[0220] 在一些实施方案中,癌症是非小细胞肺癌。

[0221] 在一些实施方案中,癌症为头颈癌。

[0222] 在一些实施方案中,癌症是头颈部鳞状细胞癌。

[0223] 在一些实施方案中,可用本公开的方法治疗的癌症包括黑素瘤(例如,转移性恶性黑素瘤)、肾癌(例如透明细胞癌)、前列腺癌(例如激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、结肠癌、肺癌(例如非小细胞肺癌和小细胞肺癌)、鳞状细胞头颈癌、尿路上皮癌(例如膀胱)和具有高度微卫星不稳定性(MSIhigh)的癌症。此外,本公开包括可使用本公开的方法抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0224] 在一些实施方案中,可使用本公开的方法治疗的癌症包括但不限于实体瘤(例如,

前列腺癌、结肠癌、食道癌、子宫内膜癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、头颈癌、甲状腺癌、成胶质细胞瘤、肉瘤、膀胱癌等)、血液系统癌症(例如淋巴瘤、白血病如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、DLBCL、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤或多发性骨髓瘤)和所述癌症的组合。

[0225] 在一些实施方案中,可使用本公开的治疗方法和方案治疗的癌症包括但不限于胆管癌(cholangiocarcinoma)、胆管癌(bile duct cancer)、胆道癌、三阴性乳腺癌、横纹肌肉瘤、小细胞肺癌、平滑肌肉瘤、肝细胞癌、尤文氏肉瘤、脑癌、脑肿瘤、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经纤维瘤、基底细胞癌、软骨肉瘤、上皮样肉瘤、眼癌、输卵管癌、胃肠道间质瘤、毛细胞白血病、肠癌、胰岛细胞癌、口腔癌(oral cancer)、口腔癌(mouth cancer)、喉癌(throat cancer)、喉癌(laryngeal cancer)、唇癌、间皮瘤、颈癌、鼻腔癌、眼癌、眼部黑素瘤、盆腔癌、直肠癌、肾细胞癌、唾液腺癌、鼻窦癌、脊柱癌、舌癌、肾小管癌、尿道癌和输尿管癌。

[0226] 在一些实施方案中,可使用本公开的治疗方法和方案治疗的疾病和适应症包括但不限于血液系统癌症、肉瘤、肺癌、胃肠癌、泌尿生殖道癌、肝癌、骨癌、神经系统癌症、妇科癌症和皮肤癌。

[0227] 示例性血液系统癌症包括淋巴瘤和白血病,如急性成淋巴细胞性白血病(ALL)、急性髓细胞性白血病(AML)、急性早幼粒细胞白血病(APL)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、慢性髓细胞性白血病(CML)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、套细胞淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤(包括复发性或难治性NHL和复发性滤泡性淋巴瘤)、霍奇金淋巴瘤、骨髓增生性疾病(例如,原发性骨髓纤维化(PMF)、真性红细胞增多症(PV)、原发性血小板增多症后骨髓纤维化、真性红细胞增多症后骨髓纤维化、真性红细胞增多症后/原发性血小板增多症后骨髓纤维化和原发性血小板增多症(ET))、骨髓增生异常综合征(MDS)、T细胞急性成淋巴细胞性淋巴瘤(T-ALL)和多发性骨髓瘤(MM)。

[0228] 示例性肉瘤包括软骨肉瘤、尤文氏肉瘤、阿斯金氏瘤、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、纤维肉瘤、脂肪肉瘤、粘液瘤、横纹肌瘤、横纹肉瘤、纤维瘤、脂肪瘤、错构瘤、畸胎瘤、葡萄状肉瘤、软骨肉瘤、恶性血管内皮瘤、恶性神经鞘瘤、腺泡状软组织肉瘤、叶状囊肉瘤、隆突性皮纤维肉瘤、硬纤维瘤、促纤维增生性小圆细胞瘤、上皮样肉瘤、骨骼外软骨肉瘤、骨骼外骨肉瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、血管外皮细胞瘤、血管肉瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴肉瘤、恶性周围神经鞘瘤(MPNST)、神经纤维肉瘤、滑膜肉瘤和未分化多形性肉瘤。

[0229] 示例性肺癌包括非小细胞肺癌(NSCLC)(例如鳞状细胞NSCLC)、小细胞肺癌、支气管癌(鳞状细胞、未分化小细胞、未分化大细胞、腺癌)、肺泡(细支气管)癌、支气管腺瘤、软骨瘤性错构瘤和间皮瘤。

[0230] 示例性胃肠癌包括食道癌(癌、鳞状细胞癌、腺癌、平滑肌肉瘤、淋巴瘤)、胃癌(癌、淋巴瘤、平滑肌肉瘤、腺癌)、胰腺癌(导管腺癌、胰岛瘤、胰高血糖素瘤、胃泌素瘤、类癌瘤、血管活性肠肽瘤)、小肠癌(腺癌、淋巴瘤、类癌瘤、卡波济氏肉瘤、平滑肌瘤、血管瘤、脂肪瘤、神经纤维瘤、纤维瘤)、大肠癌(腺癌、管状腺瘤、绒毛状腺瘤、错构瘤、平滑肌瘤)和结肠直肠癌(如结肠直肠腺癌)。

[0231] 示例性泌尿生殖道癌症包括肾癌(腺癌、维尔姆斯氏肿瘤[肾母细胞瘤])、膀胱和尿道癌(鳞状细胞癌、移行细胞癌、腺癌)、前列腺癌(腺癌、肉瘤)和睾丸癌(精原细胞瘤、畸胎瘤、胚胎癌、畸胎瘤、绒毛膜癌、肉瘤、间质细胞癌、纤维瘤、纤维腺瘤、腺瘤样肿瘤、脂肪瘤)。在一些实施方案中,癌症是泌尿系统癌症(例如,乳头状肾癌、睾丸生殖细胞癌、嫌色肾细胞癌、透明细胞肾癌或前列腺腺癌)。

[0232] 示例性肝癌包括肝癌(肝细胞癌)、胆管癌、肝母细胞瘤、血管肉瘤、肝细胞腺瘤和血管瘤。

[0233] 示例性骨癌包括例如,成骨肉瘤(骨肉瘤)、纤维肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤、软骨肉瘤、尤因氏肉瘤、恶性淋巴瘤(网织细胞肉瘤)、多发性骨髓瘤、恶性巨细胞瘤、脊索瘤、骨软骨瘤(骨软骨性外生骨疣)、良性软骨瘤、软骨母细胞瘤、软骨粘液纤维瘤、骨样骨瘤和巨细胞瘤。

[0234] 示例性神经系统癌症包括颅骨癌(骨瘤、血管瘤、肉芽肿瘤、黄色瘤、畸形性骨炎)、脑膜癌(脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经胶质瘤病)、脑癌(星形细胞瘤、髓母细胞瘤、胶质瘤、室管膜瘤、生殖细胞瘤(松果体瘤)、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、少突胶质细胞瘤、神经鞘瘤、视网膜母细胞瘤、先天性肿瘤)和脊髓癌(神经纤维瘤、脑膜瘤、胶质瘤、肉瘤)以及神经母细胞瘤和Lhermitte-Duclos病。

[0235] 示例性妇科癌症包括子宫癌(子宫内膜癌)、宫颈癌(宫颈癌、瘤前宫颈发育不良)、卵巢癌(卵巢癌(浆液性囊腺癌、浆液性腺癌、粘液性囊腺癌、未分类癌)、粒层-卵泡膜细胞瘤、塞莱二氏(Sertoli-Leydig)细胞瘤、无性细胞瘤、恶性畸胎瘤)、外阴癌(鳞状细胞癌、上皮内癌、腺癌、纤维肉瘤、黑素瘤)、阴道癌(透明细胞癌、鳞状细胞癌、葡萄状肉瘤(胚胎性横纹肌肉瘤)和输卵管癌(癌))。

[0236] 示例性皮肤癌包括黑素瘤、基底细胞癌、鳞状细胞癌(例如,皮肤鳞状细胞癌)、卡波济氏肉瘤、痣发育不良痣、脂肪瘤、血管瘤、皮肤纤维瘤和瘢痕疙瘩。在一些实施方案中,可使用本公开的治疗方法和方案治疗的疾病和适应症包括但不限于镰状细胞病(例如,镰状细胞性贫血)、三阴性乳腺癌(TNBC)、骨髓增生异常综合征、睾丸癌、胆管癌、食道癌和尿路上皮癌。

[0237] 在一些实施方案中,可使用本公开的治疗方法和方案治疗的疾病和适应症包括但不限于肾上腺肿瘤、AIDS相关癌症、腺泡状软组织肉瘤、星形细胞肿瘤、膀胱癌、骨癌、脑和脊髓癌、转移性脑肿瘤、乳腺癌、颈动脉体肿瘤、宫颈癌、软骨肉瘤、脊索瘤、嫌色肾细胞癌,透明细胞癌、结肠癌、结肠直肠癌、皮肤良性纤维组织细胞瘤、促纤维增生性小圆细胞瘤、室管膜瘤、尤文氏瘤、骨外粘液样软骨肉瘤、骨纤维发育不全、骨纤维发育不良、胆囊或胆管癌、胃癌、妊娠滋养细胞疾病、生殖细胞肿瘤、头颈癌、肝细胞癌、胰岛细胞肿瘤、卡波济氏肉瘤、肾癌、白血病、脂肪瘤/良性脂肪瘤性肿瘤、脂肪肉瘤/恶性脂肪瘤性肿瘤、肝癌、淋巴瘤、肺癌、髓母细胞瘤、黑素瘤、脑膜瘤、多发性内分泌瘤、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、神经母细胞瘤、神经内分泌肿瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳头状甲状腺癌、甲状旁腺瘤、儿科癌症、周围神经鞘瘤、嗜铬细胞瘤、垂体瘤、前列腺癌、葡萄膜后黑素瘤、罕见血液病症、肾转移癌、横纹肌瘤、横纹肌肉瘤、肉瘤、皮肤癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃癌、滑膜肉瘤、睾丸癌、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺转移性癌症和子宫癌。

[0238] 在一些实施方案中,本公开癌症的治疗方法和方案选自但不限于结肠直肠癌、肝

细胞癌、神经胶质瘤、肾癌、乳腺癌、多发性骨髓瘤、膀胱癌、神经母细胞瘤；肉瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、卵巢癌、胰腺癌、直肠癌、急性骨髓性白血病 (AML)、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性B成淋巴细胞性白血病 (B-ALL)、慢性淋巴细胞性白血病 (CLL)、毛细胞白血病 (HCL)、母细胞性浆细胞样树突细胞肿瘤 (BPDCN)、非霍奇金淋巴瘤 (NHL) (包括套细胞白血病 (MCL) 和小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL))、霍奇金淋巴瘤、系统性肥大细胞增多症和伯基特氏淋巴瘤。

[0239] 如本文所用,术语“细胞”意指体外、离体或体内细胞。在一些实施方案中,离体细胞可以是生物体例如哺乳动物切下的组织样品的一部分。在一些实施方案中,体外细胞可以是细胞培养物中的细胞。在一些实施方案中,体内细胞是生活在诸如哺乳动物的生物体中的细胞。

[0240] 如本文所用,术语“接触”是指在体外系统或体内系统中将指定的部分聚集在一起。例如,使IDO酶与依帕卡司他“接触”包括将依帕卡司他施用于患有IDO的个体或患者,如人,以及例如将依帕卡司他引入含有细胞或纯化制剂的样品中,所述细胞或纯化制剂含有IDO酶。

[0241] 如本文所使用,可互换使用的术语“受试者”、“个体”或“患者”是指包括哺乳动物的任何动物,诸如小鼠、大鼠、其他啮齿类动物、兔、犬、猫、猪、牛、绵羊、马,或灵长类动物,且最优选为人。

[0242] 如本文所用,术语“治疗 (treating)”或“治疗 (treatment)”是指1) 抑制疾病;例如,在遭受或显示疾病、疾患或病症的病变或症状的个体中抑制疾病、疾患或病症(即,阻止病变或症状的进一步发展),或2) 改善疾病;例如,在遭受或显示疾病、疾患或病症的病变或症状的个体中改善疾病、疾患或病症(即,逆转病变或症状的进一步发展)。

[0243] 如本文所用,术语“预防 (preventing)”或“预防 (prevention)”是指预防个体中的疾病、疾患或病症,所述个体可能易感染所述疾病、疾患或病症但是还没有遭受或显示所述疾病的病变或症状。

[0244] 肛管鳞状细胞癌

[0245] 肛管鳞状细胞癌 (SCAC) 占消化系统癌症的近3%,并且由于其与HPV和HIV感染有关,其发病率正在增加。尽管大多数患者有局部疾病,但大约25%的患者将发展全身转移,并且这些个体的5年存活率较差。使用基于铂的方案挽救化学疗法是公认的护理标准;然而,反应并不持久,并且这些治疗后的无进展和总体存活期仅以月为单位进行衡量。对于一线化学疗法后进展的患者,目前尚无公认的挽救治疗方法。

[0246] 梅克尔细胞癌

[0247] 梅克尔细胞癌是罕见的侵袭性皮肤恶性肿瘤,归因于多种因素,如默克尔细胞多瘤病毒、紫外线照射和免疫抑制。这种疾病通常见于皮肤较浅的老年人,并且与其他皮肤恶性肿瘤相比,预后较差,存活率较低。手术和/或放射治疗是指征并且潜在治愈局部区域疾病和复发是常见的。

[0248] 患有MCC的患者的5年存活率对于原发性局限性肿瘤、伴有区域淋巴结转移(或局部复发)的肿瘤和伴有远处转移的肿瘤分别为75%、59%和25%。超过30%的患者将发生远处转移,并且这些患者的5年存活率仅为大约10%。

[0249] 从历史上看,转移性MCC采用与用于小细胞肺癌相似的化疗方案进行治疗。基于铂

的化学疗法提供高初始反应率,且持续时间短。在这种疾病中,化学疗法从未显示出任何存活优势。化学疗法也与严重毒性和毒性死亡的风险相关,尤其是在老年患者中。

[0250] 子宫内膜癌

[0251] 子宫内膜癌是影响美国女性的第四大常见癌症,估计有60,050例新确诊病例;估计将发生10,470例子宫内膜癌相关死亡,使其成为影响美国女性的第六大常见癌症相关死亡。在全球范围内,它是女性癌症相关死亡的第四大常见原因。子宫内膜癌是困扰女性的最常见的妇科恶性肿瘤,其中腺癌是最常见的组织学类型。早期诊断的癌症可通过手术和/或放射治疗提供良好的预后,但侵袭性晚期癌症的治疗选择有限,五年存活率在20%-60%的范围内。用于局部晚期或转移性癌症的标准治疗包括全身治疗,如激素疗法、单剂化学疗法(如多柔比星)或基于铂的组合化疗方案(如卡铂和多西他赛)。鉴于这些患者的长期预后不佳,需要额外的和更新的治疗方法。

[0252] 药物组合物

[0253] 在一些实施方案中,化合物依帕卡司他可配制为药物组合物的一部分。在一些实施方案中,结合至人PD-1或人PD-L1的抗体可配制为药物组合物的一部分。包含本文所述的化合物和结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段的药物组合物可配制为用于施用于受试者例如以治疗本文所述的病症的药物组合物。典型地,药物组合物包含药学上可接受的载体。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理学上可相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣剂、抗细菌和抗真菌剂、等渗和吸收延迟剂等。组合物可包括药学上可接受的盐,例如,酸加成盐或碱加成盐(参见例如,Berge, S.M., 等人(1977) J. Pharm. Sci. 66:1-19)。

[0254] 药物配制是沿用已久的领域,并且进一步描述于例如Gennaro(编), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 第20版, Lippincott, Williams&Wilkins (2000) (ISBN:0683306472); Ansel等人, Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 第7版, Lippincott Williams&Wilkins Publishers (1999) (ISBN:0683305727); 和Kibbe(编), Handbook of Pharmaceutical Excipients American Pharmaceutical Association, 第3版(2000) (ISBN:091733096X)中。

[0255] 药物组合物可呈各种形式。这些形式包括例如液体、半固体和固体剂型,如液体溶液(例如可注射溶液和可输注溶液)、分散液或混悬液、片剂、丸剂、粉末、脂质体和栓剂。优选形式可取决于意图施用模式和治疗应用。典型地本文所述的剂的组合物呈可注射或可输注的溶液形式。

[0256] 组合物可配制为溶液、微乳液、分散液、脂质体或适合于在高浓度下稳定存储的其他有序结构。可制备无菌可注射溶液,方式是将所需量的本文所述的剂与按需要以上列举成分的一种或其组合一起并入合适溶剂中,然后进行过滤灭菌。总体上,分散液通过将本文所述的剂并入无菌媒介物中来制备,所述媒介物含有基本分散介质和来自以上列举的那些成分的所需其他成分。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选制备方法是真空干燥和冷冻干燥,从而产生本文所述的剂的粉末加上来自其以前无菌过滤溶液的任何额外所需成分。可例如通过使用包衣(诸如卵磷脂)、在分散液的情况下通过维持所需粒度以及通过使用表面活性剂来维持溶液的适当流动性。可通过将延迟吸收的剂(例如单硬脂酸盐和明胶)包括于组合物中来实现可注射组合物的延长吸收。

[0257] 在某些实施方案中,结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段可与保护化合物以便避免快速释放的载体一起制备,例如控制释放制剂,包括植入物,和微囊化输送系统。可使用可生物降解、生物相容的聚合物,诸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯以及聚乳酸。制备此类制剂的许多方法是受专利权保护的或总体上是已知的。参见例如,Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems,J.R.Robinson,编,Marcel Dekker,Inc.,New York(1978)。

[0258] 在一些实施方案中,化合物配制为还包含至少一种赋形剂的药物组合物的一部分。

[0259] 在一些实施方案中,在制备本文提供的组合物时,化合物与赋形剂混合,由赋形剂稀释或封闭在这种载体内呈例如胶囊、药囊、纸或其他容器形式。当赋形剂用作稀释剂时,它可以是固体、半固体或液体材料,它们充当活性组分的媒介物、载体或介质。因此,组合物可呈片剂、丸剂、散剂、含片、药囊、扁囊剂、酞剂、悬浮液、乳液、溶液、糖浆、气雾剂(呈固体形式或于液体介质中)、含有例如多达10重量%活性化合物的软膏剂、软质和硬质明胶胶囊、栓剂、无菌可注射溶液和无菌包装散剂的形式。

[0260] 在一些实施方案中,本文所述的药物组合物呈片剂形式。

[0261] 在制备制剂时,化合物可在与其他组分合并之前研磨以提供合适的粒度。在一些实施方案中,可将化合物研磨至小于200目的粒度。在一些实施方案中,可以通过研磨来调节粒度以在制剂中提供基本均匀的分布,例如,约40目。

[0262] 合适的赋形剂的一些实例包括乳糖、右旋糖、蔗糖、山梨糖醇、甘露醇、淀粉、阿拉伯胶、磷酸钙、藻酸盐、黄蓍胶、明胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆和甲基纤维素。制剂可另外包含:润滑剂,诸如滑石、硬脂酸镁和矿物油;湿润剂;乳化剂和悬浮剂;防腐剂,诸如苯甲酸甲酯和羟基苯甲酸丙酯;甜味剂;以及调味剂。本文提供的组合物可通过采用本领域中已知的程序配制,以便在向患者施用之后提供活性成分的快速、持续或延迟释放。

[0263] 组合物可以配制成单位剂型。术语“单位剂型”是指适合用作人受试者和其他哺乳动物的单位剂量的物理离散单位,各单位均含有经计算结合适合的药物赋形剂可产生所需治疗作用(例如所需PK概况)的预定量的化合物。

[0264] 在某些实施方案中,为了制备固体组合物如片剂,将化合物与药物赋形剂混合以形成含有化合物的均匀混合物的固体预制剂组合物。当提及这些预制剂组合物为均质时,化合物通常均匀分散在整个组合物中以使组合物可易于再分成等效单位剂型,如片剂、丸剂和胶囊。然后将该固体预制剂再分成单位剂型。

[0265] 本公开的片剂或丸剂可被包衣或以其他方式复合以提供具有延长作用的优点的剂型。例如,片剂或丸剂可包含内部剂量组分和外部剂量组分,后者为前者上的包封的形式。两种组分可由肠溶层分开,所述肠溶层用于抵抗胃中的崩解并且允许内部组分完整进入十二指肠或延迟释放。多种材料可用于此类肠溶层或包衣,此类材料包括许多聚合酸和聚合酸与如虫胶、十六醇和乙酸纤维素的材料的混合物。

[0266] 可掺入本文所述的组合物用于经口施用的液体形式包括水溶液、适当调味的糖浆、水或油悬浮液,和具有食用油如棉子油、芝麻油、椰子油或花生油的调味乳剂,以及酞剂和类似的药物媒介物。

[0267] 在一些实施方案中,本文所述的组合物通过常规灭菌技术灭菌,或者可以无菌过滤。水溶液可按原样包装使用或冻干,冻干制剂在施用之前与无菌水性载体组合。化合物制剂的pH通常为3至11,更优选为5至9,最优选为7至8。应当理解,某些前述赋形剂、载体或稳定剂的使用将导致形成药用盐。

[0268] 组合疗法

[0269] I. 癌症疗法

[0270] 癌细胞生长和存活可能受到多种信号传导途径的功能障碍的影响。因此,有用的是组合不同的酶/蛋白质/受体抑制剂以治疗此类疾患,所述抑制剂在它们调节酶/蛋白质/受体活性的靶标中表现出不同的偏好。靶向多于一个的信号传导通路(或给定的信号传导通路中涉及的多于一个生物分子)可以降低细胞群中产生耐药性的可能性,和/或降低治疗的毒性。

[0271] 一种或多种另外的药剂,例如化学治疗剂、抗炎剂、类固醇、免疫抑制剂、免疫肿瘤剂、代谢酶抑制剂、趋化因子受体抑制剂和磷酸酶抑制剂以及靶向疗法如Bcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、FAK、CDK2和CDK4/6激酶抑制剂,例如在WO 2006/056399中描述的那些可与本公开的治疗方法和方案组合用于治疗癌症和实体瘤。其他剂如治疗性抗体可与本公开的治疗方法和方案组合用于治疗癌症和实体瘤。可同时或依序向患者施用一种或多种另外的药剂。

[0272] 如本文公开的治疗方法可与一种或多种其他酶/蛋白质/受体抑制剂疗法组合使用,用于治疗疾病,如癌症和本文所述的其他疾病或病症。例如,本公开的治疗方法和方案可与用于治疗癌症的一种或多种以下激酶的抑制剂组合: Akt1、Akt2、Akt3、BCL2、CDK2、CDK4/6、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM激酶、磷酸化酶激酶、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IDH2、IGF-1R、IR-R、PDGF α R、PDGF β R、PI3K (α 、 β 、 γ 、 δ 和多重或选择性)、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、PARP、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、TAM激酶(Axl、Mer、Tyro3)、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK和B-Raf。可与本公开的治疗方法和方案组合用于治疗癌症的抑制剂的非限制性实例包括FGFR抑制剂(FGFR1、FGFR2、FGFR3或FGFR4,例如培米替尼(pemigatinib)(INCY54828)、INCB62079)、EGFR抑制剂(也称为ErB-1或HER-1;例如埃罗替尼、吉非替尼、凡德他尼、奥希替尼、西妥昔单抗、耐昔妥珠单抗或帕尼单抗)、VEGFR抑制剂或途径阻断剂(例如贝伐单抗、帕唑帕尼、舒尼替尼、索拉非尼、阿西替尼、瑞戈非尼、普纳替尼、卡博替尼、凡德他尼、雷莫芦单抗、乐伐替尼、阿柏西普(ziv-aflibercept))、PARP抑制剂(例如奥拉帕尼、鲁卡帕尼、维利帕尼或尼拉帕尼)、JAK抑制剂(JAK1和/或JAK2,例如,鲁索替尼、巴瑞替尼、伊西替尼(INCB39110)、LSD1抑制剂(例如,INCB59872和INCB60003)、TDO抑制剂、PI3K- δ 抑制剂(例如,INCB50465和INCB50797)、PI3K- γ 抑制剂如PI3K- γ 选择性抑制剂、Pim抑制剂(例如,INCB53914)、CSF1R抑制剂、TAM受体酪氨酸激酶(Tyro-3、Axl和Mer)、腺苷受体拮抗剂(例如A2a/A2b受体拮抗剂)、HPK1抑制剂、趋化因子受体抑制剂(例如CCR2或CCR5抑制剂)、SHP1/2磷酸酶抑制剂、组蛋白去乙酰化酶抑制剂(HDAC)如HDAC8抑制剂、血管生成抑制剂、白细胞介素受体抑制剂、布罗莫和额外末端家族成员抑制剂(例如,布罗莫结构域抑制剂或BET抑制剂如INCB54329和INCB57643)或其组合。

[0273] 在一些实施方案中,本文所述的治疗方法方法与PI3K δ 抑制剂的施用组合。在一些实施方案中,本文所述的治疗方法方法与JAK抑制剂的施用组合。在一些实施方案中,本文所述的治疗方法方法与JAK1或JAK2抑制剂(例如,巴瑞替尼或鲁索替尼)的施用组合。在一些实施方案中,本文所述的治疗方法方法与JAK1抑制剂的施用组合。在一些实施方案中,本文所述的治疗方法方法与对JAK2具有选择性的JAK1抑制剂的施用组合。

[0274] 可在组合疗法中施用的示例性抗体包括但不限于曲妥珠单抗(例如,抗HER2)、雷珠单抗(例如,抗VEGF-A)、贝伐单抗(AVASTINTM,例如抗VEGF)、帕尼单抗(例如,抗EGFR)、西妥昔单抗(例如,抗EGFR)、利妥昔单抗(例如,抗CD20)和针对c-MET的抗体。

[0275] 一种或多种以下剂可与本公开的治疗方法组合施用于患者并且作为非限制性列表呈现:细胞生长抑制剂、顺铂、多柔比星、泰索帝、紫杉酚、依托泊苷、伊立替康、开普拓、拓扑替康、紫杉醇、多西他赛、埃博霉素、他莫昔芬、5-氟尿嘧啶、甲氨蝶呤、替莫唑胺、环磷酰胺、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、IRESSATM(吉非替尼)、TARCEVATM(埃罗替尼)、针对EGFR的抗体、甘乐能(intron)、阿糖胞苷(ara-C)、阿霉素、癌得星(cytosan)、吉西他滨、尿嘧啶氮芥、氮芥、异环磷酰胺、美法仑、苯丁酸氮芥、哌泊溴烷、三亚乙基密胺、三亚乙基硫磷酰胺、白消安、卡莫司汀、洛莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪、氟尿苷、阿糖胞苷、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、磷酸氟达拉滨、奥沙利铂、甲酰四氢叶酸、ELOXATINTM(奥沙利铂)、喷司他丁、长春花碱、长春新碱、长春地辛、博来霉素、更生霉素、道诺霉素、多柔比星、表柔比星、伊达比星、光神霉素、脱氧助间型霉素、丝裂霉素-C、L-天冬酰胺酶、替尼泊昔17. α .-炔雌醇、二乙基己烯雌酚、睾酮、泼尼松、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、甲泼尼龙、甲睾酮、泼尼松龙、曲安西龙、氯烯雌醚、羟孕酮、氨鲁米特、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他米特、托瑞米芬、戈舍瑞林、卡铂、羟基脲、安吡啶、丙卡巴肼、米托坦、米托蒽醌、左旋咪唑、诺维本、阿那曲唑、来曲唑、卡培他滨、雷洛昔芬、屈洛昔芬、六甲密胺、阿瓦斯丁(avastin)、HERCEPTINTM(曲妥珠单抗)、BEXXARTM(托西莫单抗)、VELCADETM(硼替佐米)、ZEVALINTM(替伊莫单抗)、TRISENOXTM(三氧化二砷)、XELODATM(卡培他滨)、长春瑞滨、吡吩姆、ERBITUXTM(西妥昔单抗)、噻替派、六甲密胺、美法仑、曲妥珠单抗、来曲唑、氟维司群、依西美坦、异环磷酰胺、利妥昔单抗、C225(西妥昔单抗)、Campath(阿仑单抗)、氟达拉滨、克拉屈滨、艾菲地可宁、美罗华(rituxan)、舒尼替尼、达沙替尼、替扎他滨、Sm11、氟达拉滨、喷司他丁、triapine、didox、trimidox、amidox、3-AP和MDL-101,731。

[0276] 本公开的治疗方法和方案可进一步与治疗癌症的其他方法组合使用,例如通过化学疗法、放射疗法、肿瘤靶向疗法、辅助疗法、免疫疗法或手术。免疫疗法的实例包括细胞因子治疗(例如,干扰素、GM-CSF、G-CSF、IL-2)、CRS-207免疫疗法、癌症疫苗、单克隆抗体、双特异性或多特异性抗体、抗体药物缀合物、过继性T细胞转移、Toll受体激动剂、RIG-I激动剂、溶瘤病毒疗法和免疫调节小分子,包括沙利度胺或JAK1/2抑制剂、PI3K δ 抑制剂等。化合物可与一种或多种抗癌药物如化学治疗剂组合施用。化学治疗剂的实例包括以下中的任一者:阿巴瑞克(abarelix)、阿地白介素、阿仑单抗(alemtuzumab)、阿利维A酸、别嘌呤醇、六甲密胺、阿那曲唑、三氧化二砷、天冬酰胺酶、阿扎胞苷、贝伐单抗、贝沙罗汀、巴瑞替尼、博来霉素、硼替佐米、静脉内注射白消安、口服白消安、卡普睾酮、卡培他滨、卡铂、卡莫司汀、西妥昔单抗、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氟达拉滨、环磷酰胺、阿糖胞苷、达卡巴嗪、更生霉素、达肝素钠、达沙替尼、柔红霉素、地西他滨、地尼白介素、地尼白介素-毒素连接物

(denileukin diftitox)、右雷佐生、多西他赛、多柔比星、丙酸屈他雄酮、依库两单抗(eculizumab)、表柔比星、埃罗替尼、雌莫司汀、磷酸依托泊苷、依托泊苷、依西美坦、柠檬酸芬太尼、非格司亭、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟维司群、吉非替尼、吉西他滨、吉妥珠单抗奥唑米星、醋酸戈舍瑞林、醋酸组氨瑞林、替伊莫单抗、伊达比星、异环磷酰胺、甲磺酸伊马替尼、干扰素 α 2a、伊立替康、二苯磺酸拉帕替尼、来那度胺、来曲唑、甲酰四氢叶酸、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、醋酸甲地孕酮、美法仑、巯嘌呤、甲氨蝶呤、甲氧沙林、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、苯丙酸诺龙、奈拉滨、若莫单抗(nofetumomab)、奥沙利铂、紫杉醇、帕米膦酸盐、帕尼单抗(panitumumab)、培门冬酶、非格司亭、培美曲塞二钠、喷司他丁、哌泊溴烷、普卡霉素、丙卡巴肼、唑吡因、拉布立酶、利妥昔单抗、鲁索替尼、索拉非尼、链佐星、舒尼替尼、马来酸舒尼替尼、他莫昔芬、替莫唑胺、替尼泊苷、鞣内酯、沙利度胺、硫鸟嘌呤、塞替派、托泊替康、托瑞米芬、托西莫单抗、曲妥珠单抗、维甲酸、尿嘧啶氮芥、戊柔比星、长春碱、长春新碱、长春瑞滨、伏立诺他和唑来膦酸盐。

[0277] 化学治疗剂的另外实例包括蛋白酶体抑制剂(例如硼替佐米)、沙利度胺、雷利米德(revlimid)和DNA破坏剂(诸如美法仑、多柔比星、环磷酰胺、长春新碱、依托泊苷、卡莫司汀等)。

[0278] 示例性类固醇包括皮质类固醇,诸如地塞米松或泼尼松。

[0279] 示例性Bcr-Abl抑制剂包括甲磺酸伊马替尼(GLEEVECTM)、尼罗替尼、达沙替尼、博舒替尼和帕纳替尼,以及药学上可接受的盐。其他示例性合适的Bcr-Abl抑制剂包括美国专利号5,521,184、W004/005281和美国序列号60/578,491中公开的属类和种类的化合物和其药学上可接受的盐。

[0280] 示例性合适的F1t-3抑制剂实例包括米哚妥林、来他替尼、立尼法尼、舒尼替尼、舒尼替尼、马来酸盐、索拉非尼、奎扎替尼、克瑞兰尼、帕克替尼、坦度替尼、PLX3397和ASP2215,以及它们的药学上可接受的盐。其他示例性合适的F1t-3抑制剂包括如W0 03/037347、W0 03/099771和W0 04/046120中公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0281] 合适的RAF抑制剂实例包括达拉菲尼、索拉非尼和威罗菲尼,以及它们的药学上可接受的盐。其他示例性合适的RAF抑制剂包括如W0 00/09495和W0 05/028444中公开的化合物及其药学上可接受的盐。

[0282] 示例性合适的FAK抑制剂包括VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520和GSK2256098,以及它们的药学上可接受的盐。其他示例性合适的FAK抑制剂包括如W0 04/080980、W0 04/056786、W0 03/024967、W0 01/064655、W0 00/053595和W0 01/014402中公开的化合物和其药学上可接受的盐。

[0283] 示例性合适的CDK4/6抑制剂包括帕博西尼、瑞博西尼、曲拉西尼、莱罗西尼和阿贝西尼,以及它们的药学上可接受的盐。其他示例性合适的CDK4/6抑制剂包括如W0 09/085185、W0 12/129344、W0 11/101409、W0 03/062236、W0 10/075074和W0 12/061156中公开的化合物和其药学上可接受的盐。

[0284] 在一些实施方案中,本公开化合物可与一种或多种其他激酶抑制剂(包括伊马替尼)组合使用,特别是用于治疗对伊马替尼或其他激酶抑制剂抵抗的患者。

[0285] 在一些实施方案中,本公开的治疗方法可与化学治疗剂组合用于治疗癌症,并且相较于对单独化学治疗剂的反应,可改善治疗反应而不加剧其毒性作用。在一些实施方案

中,本公开的治疗方法可与本文提供的化疗剂组合使用。例如,用于治疗多发性骨髓瘤的其他药用制剂的实例例如,可包括但不限于美法仑、美法仑加泼尼松[MP]、阿霉素、地塞米松和万珂(硼替佐米)。用于治疗多发性骨髓瘤的其他另外的剂包括Bcr-Ab1、Flt-3、RAF和FAK激酶抑制剂。在一些实施方案中,所述的剂是烷化剂、蛋白酶体抑制剂、皮质类固醇或免疫调节剂。烷化剂的实例包括环磷酰胺(CY)、美法仑(MEL)和苯达莫司汀。在一些实施方案中,蛋白酶抑制剂是卡非佐米。在一些实施方案中,皮质类固醇是地塞米松(DEX)。在一些实施方案中,免疫调节剂是来那度胺(LEN)或泊马度胺(POM)。累加作用或协同作用是组合本公开的治疗方法与另一剂的所要结果。

[0286] 所述的剂可与本公开治疗方法的依帕卡司他和/或结合至人PD-1或人PD-L1的抗体或其抗原结合片段组合在单一或连续剂型中,或者所述的剂可作为单独的剂型同时或依序施用。

[0287] 在一些实施方案中,皮质类固醇(诸如地塞米松)与本公开的治疗方法组合施用于患者,其中与连续施用相反,间歇地施用地塞米松。

[0288] 本文所述的治疗方法可与另一种免疫原性剂,诸如癌细胞、纯化的肿瘤抗原(包括重组蛋白、肽和碳水化合物分子)、细胞和用编码免疫刺激细胞因子的基因转染的细胞组合。可使用的肿瘤疫苗的非限制性实例包括黑素瘤抗原的肽,如gp100、MAGE抗原、Trp-2、MARTI和/或酪氨酸酶的肽,或转染以表达细胞因子GM-CSF的肿瘤细胞。

[0289] 本文所述的治疗方法可与用于治疗癌症的疫苗接种方案组合使用。在一些实施方案中,肿瘤细胞被转导以表达GM-CSF。在一些实施方案中,肿瘤疫苗包括来自与人类癌症有关的病毒的蛋白质,如人乳头状瘤病毒(HPV)、肝炎病毒(HBV和HCV)和卡波济氏疱疹肉瘤病毒(KHSV)。在一些实施方案中,本公开的治疗方法和方案可与肿瘤特异性抗原如从肿瘤组织本身分离的热休克蛋白组合使用。在一些实施方案中,本文所述的治疗方法可与树突细胞免疫组合以激活有效的抗肿瘤反应。

[0290] 本公开的治疗方法和方案可与使表达Fe α 或Fe γ 受体的效应细胞靶向肿瘤细胞的双特异性大环肽组合使用。本公开的治疗方法和方案也可与激活宿主免疫反应性的大环肽组合。

[0291] 在一些其他实施方案中,本公开的治疗方法与在骨髓移植或干细胞移植之前、期间和/或之后向患者施用其他治疗剂组合。本公开的治疗方法和方案可与骨髓移植组合使用以治疗多种造血来源的肿瘤。

[0292] 当向患者施用多于一种药剂时,如上述实施方案中的任一者中所论述,它们可同时、分开、依序或组合施用(例如,对于多于两种剂)。

[0293] 大多数这些化学治疗剂的安全和有效施用的方法是本领域技术人员已知的。此外,标准文献中描述了它们的施用。例如,许多化学治疗剂的施用描述于“Physicians’ Desk Reference”(PDR,例如,1996年版,Medical Economics Company, Montvale, NJ)中,其公开内容以引用的方式并入本文,如同以其整体列出一样。

[0294] II. 免疫检查点疗法

[0295] 本公开的治疗方法可与一种或多种免疫检查点抑制剂或激动剂(例如抗体或小分子)的施用组合使用以治疗疾病,如癌症。示例性免疫检查点分子包括CBL-B、CD20、CD28、CD40、CD70、CD122、CD96、CD73、CD47、CDK2、GITR、CSF1R、JAK、PI3K- δ 、PI3K- γ 、TAM、精氨酸

酶、HPK1、CD137 (还称为4-1BB)、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TLR (TLR7/8)、TIGIT、CD112R和VISTA。在一些实施方案中,免疫检查点分子是选自CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR和CD137 (4-1BB) 的刺激性检查点分子。在一些实施方案中,本文提供的化合物可与选自KIR抑制剂、TIGIT抑制剂、LAIR1抑制剂、CD160抑制剂、2B4抑制剂和TGFR β 抑制剂的一种或多种剂组合使用。

[0296] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是KIR、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4或TGFR β 的抑制剂。

[0297] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CTLA-4的抑制剂,例如抗CTLA-4抗体。在一些实施方案中,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗、曲美木单抗、AGEN1884或CP-675,206。

[0298] 在一些实施方案中,抑制剂是MCLA-145。

[0299] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是LAG3的抑制剂,例如抗LAG3抗体。在一些实施方案中,抗LAG3抗体是BMS-986016、LAG525、INCAGN2385或依替莫德 α (IMP321)。

[0300] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD73的抑制剂。在一些实施方案中,CD73的抑制剂是奥来鲁单抗 (oleclumab)。

[0301] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIGIT的抑制剂。在一些实施方案中,TIGIT的抑制剂是OMP-31M32。

[0302] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是VISTA的抑制剂。在一些实施方案中,VISTA的抑制剂是JNJ-61610588或CA-170。

[0303] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是B7-H3的抑制剂。在一些实施方案中,B7-H3抑制剂是依诺妥珠单抗、MGD009或8H9。

[0304] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是KIR的抑制剂。

[0305] 在一些实施方案中,KIR的抑制剂是利瑞鲁单抗或IPH4102。

[0306] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是A2aR的抑制剂。在一些实施方案中,A2aR的抑制剂是CPI-444。

[0307] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TGF- β 的抑制剂。在一些实施方案中,TGF- β 的抑制剂是曲贝德生、galusertinib或M7824。

[0308] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是PI3K- γ 的抑制剂。在一些实施方案中,PI3K- γ 的抑制剂是IPI-549。

[0309] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD47的抑制剂。在一些实施方案中,CD47的抑制剂是Hu5F9-G4或TTI-621。

[0310] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD73的抑制剂。在一些实施方案中,CD73的抑制剂是MEDI9447。

[0311] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD70的抑制剂。在一些实施方案中,CD70抑制剂是cusatuzumab或BMS-936561。

[0312] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是TIM3的抑制剂,例如抗TIM3抗体。在一些实施方案中,抗TIM3抗体是INCAGN2390、MBG453或TSR-022。

[0313] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的抑制剂是CD20的抑制剂,例如抗CD20抗体。在一些实施方案中,抗CD20抗体是奥比妥珠单抗或利妥昔单抗。

[0314] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、

CD40、TLR7/8和CD137(也称为4-1BB)的激动剂。

[0315] 在一些实施方案中,CD137的激动剂是乌瑞鲁单抗。在一些实施方案中,CD137的激动剂是乌托鲁单抗。

[0316] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是GITR的激动剂。在一些实施方案中,GITR的激动剂是TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873或MEDI6469。

[0317] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是OX40的激动剂,例如OX40激动剂抗体或OX40L融合蛋白。在一些实施方案中,OX40激动剂抗体是INCAGN01949、MEDI0562(他利昔珠单抗)、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178或9B12。在一些实施方案中,OX40L融合蛋白的激动剂是MEDI6383。

[0318] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是CD40的激动剂。在一些实施方案中,CD40的激动剂是CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、R07009789、JNJ-64457107、APX-005M或Chi Lob 7/4。

[0319] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是ICOS的激动剂。在一些实施方案中,ICOS的激动剂是GSK-3359609、JTX-2011或MEDI-570。

[0320] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是CD28的激动剂。在一些实施方案中,CD28的激动剂是theralizumab。

[0321] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是CD27的激动剂。在一些实施方案中,CD27的激动剂是伐立鲁单抗。

[0322] 在一些实施方案中,免疫检查点分子的激动剂是TLR7/8的激动剂。在一些实施方案中,TLR7/8的激动剂是MEDI9197。

[0323] 本公开的治疗方法和方案可与双特异性抗体组合使用。在一些实施方案中,双特异性抗体的结构域之一靶向PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3或TGF β 受体。在一些实施方案中,双特异性抗体结合至PD-1和PD-L1。在一些实施方案中,结合至PD-1和PD-L1的双特异性抗体是MCLA-136。在一些实施方案中,双特异性抗体结合至PD-L1和CTLA-4。在一些实施方案中,结合至PD-L1和CTLA-4的双特异性抗体是AK104。

[0324] 在一些实施方案中,本公开的化合物可与一种或多种代谢酶抑制剂组合使用。在一些实施方案中,代谢酶抑制剂是TDO或精氨酸酶的抑制剂。

[0325] 如通篇所提供的,另外的化合物、抑制剂、剂等可与本发明化合物组合于单一剂型或连续剂型中,或者它们可作为单独剂型同时或依序施用。

[0326] 标记的化合物

[0327] 本公开的另一方面涉及标记的依帕卡司他(放射性标记的、荧光标记的、同位素标记的等),其不仅可用于成像技术,而且可用于体外和体内测定,用于定位和定量组织样品(包括人)中的ID01。

[0328] 本公开还包括同位素标记的依帕卡司他。“同位素地”或“放射性标记的”化合物是依帕卡司他,其中一个或多个原子被原子质量或质量数不同于自然界(即天然存在的)中通常发现的原子质量或质量数的原子替代或取代。可掺入本公开的化合物中的合适的放射性核素包括但不限于 ^2H (对于氘也写为D)、 ^3H (对于氚也写为T)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 和 ^{131}I 。例如,本公开的化合物中的一个

或多个氢原子可被氘原子替代,可任选地被氘原子取代。

[0329] 依帕卡司他的一个或多个组成原子可被天然或非天然丰度的原子同位素代替或取代。在一些实施方案中,依帕卡司他包含至少一个氘原子。例如,本文呈现的化合物中的一个或多个氢原子可被氘替代或取代。在一些实施方案中,化合物包含两个或更多个氘原子。在一些实施方案中,化合物包含1-2、1-3、1-4、1-5或1-6个氘原子。在一些实施方案中,化合物中的所有氢原子都可被氘原子替代或取代。

[0330] 用于将同位素包含到有机化合物中的合成方法是本领域已知的 (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F.Thomas (New York,N.Y.,Appleton-Century-Crofts,1971;The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt,Volker Derdau,Thorsten Fey和Jochen Zimmermann,Angew.Chem.Int.Ed.2007,7744-7765;The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R.Hanson,Royal Society of Chemistry,2011)。同位素标记的化合物可用于各种研究,如NMR光谱、代谢实验和/或测定。

[0331] 用较重的同位素(如氘)进行取代可带来某些治疗优势,所述优势源于更高的代谢稳定性,例如体内半衰期增加或剂量要求降低,并且因此在一些情况下可能是优选的。(参见例如,A.Kerekes等人J.Med.Chem.2011,54,201-210;R.Xu等人J.Label Compd.Radiopharm.2015,58,308-312)。特别地,在一个或多个代谢位点的取代可提供一种或多种治疗优势。

[0332] 应了解“放射性标记”或“标记的化合物”是已掺入至少一种放射性核素的化合物。在一些实施方案中,放射性核素选自自由³H和¹⁴C组成的组。在一些实施方案中,放射性核素选自自由¹¹C、¹⁸F、⁷⁵Br、⁷⁶Br和⁷⁷Br组成的组。

[0333] 药盒

[0334] 本公开还包括可用于例如治疗本文提及的癌症和实体瘤的药物药盒,所述药盒包括含有本文所述的药物组合物的一个或多个容器。如对于本领域技术人员而言是显而易见的,这样的药盒还可根据需要包括一种或多种各种常规药物药盒组分,例如,具有一种或多种药学上可接受的载体的容器、另外的容器等。药盒中还可以包括指示要施用的组分的量、施用指南和/或用于混合组分的指南的说明书(插页的形式或标签的形式)。

[0335] 以下是本发明的实践的实施例。所述实施例不应解释为以任何方式限制本发明的范围。

[0336] 实施例

[0337] 提供以下实施例以更好说明要求保护的本发明且不应解释为限制本发明的范围。就提及特定材料的程度而言,其仅出于说明的目的并且不旨在限制本发明。本领域的技术人员可在不行使本发明的能力且不脱离本发明范围的情况下开发等效的手段或反应物。

[0338] 实施例1.依帕卡司他与抗体X的组合的1b期研究

[0339] 一般研究设计

[0340] 研究是开放标签、非随机、多中心、1b期研究,具有独立的治疗组。研究包括2个部分:1)剂量递增以找到抗体X与依帕卡司他的组合的最大耐受剂量(MTD)/推荐的2期剂量(RP2D),以及2)以所选剂量扩展以进一步探索安全性和临床活性的初步证据。

[0341] 对于剂量递增,使用贝叶斯最佳区间(BOIN)设计,群组大小为大约3名可评估参与者。剂量限制性毒性(DLT)的目标率对于每种组合假设为30%。在每个剂量水平,招募最多9

名参与者。抗体X与依帕卡司他的组合的剂量水平在表1中给出。

[0342] 表1: 抗体X与依帕卡司他的组合的剂量水平

群组	抗体X的剂量	依帕卡司他的剂量
-1	500mg Q4W	50mg BID
1 (起始剂量)	500mg Q4W	100mg BID
2	500mg Q4W	300mg BID
3	500mg Q4W	400mg BID
4	500mg Q4W	600mg BID
5	500mg Q4W	900mg BID
6	500mg Q4W	1200mg BID

[0344] 治疗组以非随机方式平行招募,参与者由发起人或指定人员分配至开放群组。优先考虑开放剂量递增群组。如果多于一个剂量扩展群组可用,则以交替方式分配参与者,同时考虑有关参与者的肿瘤类型的组合的可用数据,直到招募完成。基于新出现的药代动力学(PK)或药效学数据(包括探索性免疫测定的结果),可探索额外的剂量水平或方案,或者可扩展或不开放一些剂量递增群组。可探索中间剂量水平或替代剂量方案以收集额外的安全性、PK和药效学数据。此外,如果较高剂量水平超过MTD,则可探索中间剂量水平。

[0345] 针对DLT的发生观察剂量递增群组中的参与者持续28天。接受抗体X与依帕卡司他的组合的参与者必须接受至少75%的口服剂量才能针对DLT进行评估。

[0346] 一旦确定组合的RP2D,如果参与者在递增时满足方案资格标准,在没有药物相关毒性 ≥ 2 级的情况下耐受当前剂量,则可在医学监察员的批准下允许正在接受较低剂量的参与者递增至RP2D,并且研究者确定参与者可从更高剂量中潜在受益。

[0347] MTD被定义为少于大约三分之一的参与者具有DLT时的最高剂量。在治疗的前28天内发生的剂量限制性毒性指导剂量递增以及MTD和RP2D的确定。此外,在选择每种组合RP2D时,考虑具有满足DLT定义的迟发性安全事件的参与者或被确定为可归因于任一研究药物的不可耐受的较低级别持续毒性(例如,2级周围神经病变)的那些参与者。RP2D可从不超过MTD的任何可用剂量水平中选择。如果未达到MTD,则基于安全性、药代动力学(PK)和转化数据从可用剂量中选择RP2D。

[0348] 获取所有参与者的基线肿瘤活检样品。除非另有说明,否则治疗周期是28天。在第1周期之后的每个治疗周期开始时,参与者必须满足以下标准:

[0349] (i) 血红蛋白 ≥ 8 g/dL

[0350] (ii) ANC $\geq 1.0 \times 10^9$ /L

[0351] (iii) 血小板计数 $\geq 75 \times 10^9$ /L

[0352] (iv) ALT/AST/胆红素 ≤ 2 级

[0353] (v) 所有免疫相关的治疗突发不良事件(TEAE)消退至 ≤ 1 级(高血糖症[允许至2级]和用激素替代控制的内分泌病除外)

[0354] (vi) 所有非免疫相关的TEAE均消退至 ≤ 1 级或基线(2级脱发除外)。如果参与者无症状并且如果升高在临床上不显著并且已与医学监察员讨论过,则短暂的无症状实验室升高 ≤ 3 级不需要剂量中断。

[0355] 在没有临床进展或不可耐受的毒性的情况下,研究的治疗持续时间长达2年。一旦

每个治疗组中的最后一名参与者已被追踪大约6个月,研究将结束。

[0356] 仅当所有以下标准适用时,参与者才有资格被纳入研究:

[0357] • 能够理解并愿意为研究签署书面ICF。

[0358] • 18岁或以上的成年男性和女性(或根据当地国家要求在适用的情况下)。

[0359] • 没有可用的已证明有临床益处的批准疗法的患有经组织学证实的局部晚期不可切除或转移性实体瘤的参与者,或者对标准疗法不耐受或已拒绝标准疗法的参与者。

[0360] • 根据RECIST v 1.1可测量或不可测量的肿瘤病灶。(注意:参与剂量递增群组的参与者必须具有至少1个可活检的病灶)。

[0361] • 愿意为相关研究提供新鲜或存档的肿瘤组织。

[0362] • 东部肿瘤协作组(ECOG)行为状态0至1

[0363] • 基于特定标准避免怀孕或生育孩子的意愿。

[0364] 如果任何以下标准适用,则参与者将从研究中排除:

[0365] • 在首次施用研究治疗后21天内接受抗癌疗法,局部放疗除外。

[0366] • 先前疗法的毒性尚未恢复至 \leq 1级或基线(脱发和不需要输血支持的贫血除外)。

[0367] • 在表2中定义的筛选时具有实验室值的参与者。

[0368] • 需要全身免疫抑制超过生理维持剂量的皮质类固醇的活动性自身免疫性疾病。

[0369] • 已知活动性CNS转移和/或癌性脑膜炎。

[0370] • 正在进展或需要积极治疗的已知的其他恶性肿瘤,或在进入研究的2年内有其他恶性肿瘤病史,治愈的皮肤基底细胞癌或鳞状细胞癌、浅表性膀胱癌、前列腺上皮内肿瘤、宫颈原位癌除外,或其他非侵入性或无痛性恶性肿瘤,或参与者在根治性目的治疗后 >1 年一直无疾病的癌症。

[0371] • 已知的活动性甲型、乙型或丙型肝炎,如定义为具有以下血清学的转氨酶升高:在没有先前免疫接种的情况下甲型肝炎病毒IgM抗体、抗丙型肝炎病毒、抗乙型肝炎核心抗原IgG或IgM或乙型肝炎表面抗原阳性。

[0372] • 需要全身性抗生素的活动性感染。

[0373] • 接受先前免疫疗法时出现任何 ≥ 2 级免疫相关毒性。

[0374] • 已知对任何研究药物、赋形剂或另一种单克隆抗体的不能用标准措施(例如,抗组胺药和皮质类固醇)控制的超敏反应。

[0375] • 患有心脏功能受损或有临床意义的心脏病的参与者:

[0376] ○ 纽约心脏协会III级或IV级心脏病,包括预先存在的具有临床意义的室性心律失常、充血性心力衰竭或心肌病

[0377] ○ 参与研究前 ≤ 6 个月的不稳定性心绞痛。

[0378] ○ 参与研究前 ≤ 6 个月的急性心肌梗死。

[0379] ○ 其他有临床意义的心脏病(即, ≥ 3 级高血压、不稳定高血压病史或抗高血压方案依从性差)必须已从与先前治疗相关的毒性中恢复(至基线或 ≤ 1 级)。

[0380] • 怀孕或正在哺乳的女性。

[0381] • 如果参与者接受了大手术,则他们必须在开始研究治疗之前从干预的毒性和/或并发症中充分恢复。

- [0382] • 在计划的研究治疗开始后30天内接种了活疫苗。
- [0383] • 间质性肺病或活动性非感染性肺炎的证据。
- [0384] • 目前使用禁用药物,包括其他抗癌疗法,包括研究性治疗;超过生理维持皮质类固醇剂量的免疫抑制(AE的急性治疗除外);白细胞输注;研究期间和5个半衰期的持续时间的活疫苗;含有超过2g或2000mg每日总剂量的乙酰-对氨基苯酚的产品;从开始研究治疗前21天至服用依帕卡司他最终剂量后14天,禁止任何MAOI或与显著MAO抑制性活性剂相关的药物;以及基于香豆素的抗凝剂。
- [0385] • 根据研究者的判断,将干扰研究的完全参与,包括研究治疗的施用和参加所需的研究随访;对参与者构成重大风险;或干扰研究数据的解释任何情况。
- [0386] • 在接受1种或多种血清素能药物后可能没有血清素综合征病史的参与者。
- [0387] • 已知为HIV阳性的参与者,除非满足所有以下标准:
- [0388] ○ CD4+计数 $\geq 300/\mu\text{L}$ 。
- [0389] ○ 不可检测到的病毒载量。
- [0390] ○ 接受高活性抗逆转录病毒疗法。
- [0391] • 参与者可能没有可影响药物吸收的胃肠道疾患病史(例如炎症性肠病、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎)。

[0392] 表2

[0393]

实验室参数		排除标准
血液学		
a	血小板	$< 100 \times 10^9/\text{L}$
b	血红蛋白	$< 8 \text{ g/L}$
c	ANC	$< 1.5 \times 10^9/\text{L}$
肝		
d	ALT	$> 2 \times \text{ULN}$
e	AST	$> 2 \times \text{ULN}$
f	胆红素	$\geq 1.5 \times \text{ULN}$, 除非缀合胆红素 $\leq \text{ULN}$ (仅当总胆红素超过 ULN 时才需要测试缀合胆红素)。如果没有机构 ULN, 则直接胆红素必须小于总胆红素的 40%
肾		
g	血清肌酐	$> 1.5 \times \text{机构 ULN}$, 或测量或计算的肌酐清除率(肾小球滤过率也可用于代替肌酐或肌酐清除率) $< 50 \text{ mL/min}$
凝血		
h	INR 或 PT	$> 1.5 \times \text{ULN}$, 除非使用治疗性抗凝剂
i	aPTT	$> 1.5 \times \text{ULN}$

[0394] 表3呈现输注研究药物和口服研究药物的研究治疗信息。在诊所施用口服研究药物的随访中,口服研究药物就在抗体X输注开始之前施用。

[0395] 表3

研究治疗名称:	抗体 X	依帕卡司他
[0396] 剂量制剂:	液体制剂	25 mg、100 mg (均未包衣)和 300 mg (包衣)片剂
单位剂量强度/ 剂量水平:	500 mg Q4W	50 mg BID 100 mg BID 300 mg BID 400 mg BID 600 mg BID 900 mg BID 1200 mg BID
施用途径	IV	PO
[0397] 施用说明:	IV 超过 60 (+15)分钟。	除了在 PK 门诊就诊的早晨外, 不考虑食物用水 BID
包装和标记:	抗体 X 25 mg/mL 将提供在玻璃小瓶中供单次使用。 每个小瓶将根据国家要求根据需要标记。	片剂将被包装在高密度聚乙烯瓶中。 每个瓶子/吸塑卡将根据国家要求根据需要标记。
储存:	在 2°C-8°C (36°F-46°F) 冷藏下直立避光	室温, 15°C-30°C (59°F-86°F)

[0398] 剂量限制性毒性

[0399] DLT定义为表4中列出的任何毒性的发生可能、很可能或肯定是由于从治疗开始直至且包括第28天发生的研究治疗。研究人员将使用不良事件通用术语标准:第5版(CTCAE v5)标准评估所有DLT。接受抗体X与口服研究药物的组合的参与者必须接受至少75%的口服剂量才能对DLT进行评估。如果研究治疗因药物相关毒性而中断,则这将被视为DLT。

[0400] 表4. 剂量限制性毒性的定义

一般
[0401] <ul style="list-style-type: none"> 任何不明确因潜在疾病或外因所致的死亡。 可能危及生命并且不能用标准措施(例如皮质类固醇)控制的任何 2 级毒性(据研究者的见解)。 在 DLT 评估期过程中观察到的任何级别的药物相关 AE, 所述药物相关 AE 导致持续药物中断并阻止参与者接受至少 75%的计

	划群组指定剂量的研究治疗，或者是研究治疗永久停止的主要原因。
	血液学毒性
	<ul style="list-style-type: none"> ● 4 级血小板减少症或≥ 3 级血小板减少症伴有临床显著出血(需要住院、输注血液制品或其他紧急医疗干预)。 ● ≥ 4 级嗜中性粒细胞减少症持续> 5 天或伴有发热。 ● 不能通过潜在疾病或不相关疾病(例如溶血)解释的 4 级贫血。
	非血液学毒性
[0402]	<ul style="list-style-type: none"> ● 任何≥ 3 级非血液学毒性，以下情况除外： <ul style="list-style-type: none"> - 不需要管理(例如，淀粉酶)的瞬时(≤72 小时)异常实验室值。 - 3 级恶心/呕吐或腹泻< 72 小时，具有足够的止吐剂和其他支持性护理。 - 3 级疲劳< 1 周。 - 血脂或血糖的无症状变化。 - 脱发。 ● 符合 Hy 定律标准的事件(定义为 AST 或 ALT > 3 × ULN 和总胆红素> 2 × ULN 的增加，其中不能找到其他原因来解释增加的组合)。

[0403] 在每个治疗周期开始时，参与者必须在输注抗体X之前满足上述治疗继续标准。如果不满足标准，则中断研究治疗(两种研究药物)。如果在计划的周期开始后28天内未满足治疗继续标准，则参与者将退出研究的活性剂治疗部分。如果由于不可接受的毒性而必须停用组合中的任一种研究药物，则参与者将从两种研究药物(即研究治疗)中退出并进入研究的随访部分。

[0404] 抗体X和依帕卡司他不允许减少剂量。

[0405] 反应评价

[0406] 为了评估实体瘤的反应，遵循实体瘤反应评价标准(RECIST) v1.1指南。用于测量和追踪肿瘤负荷的推荐方法由CT扫描确定，所述扫描使用一致的技术和设施进行。如果在整个研究过程中使用相同的模式并且方法与RECIST v1.1一致，则可由研究者自行决定替代模式(例如MRI)替代CT扫描。在第一剂量的研究治疗前28天内进行初始肿瘤成像。位于先前照射区域或经受其他局部区域疗法的区域中的肿瘤病灶不被选择作为目标病灶。此外，建议被选择用于活检的肿瘤病灶不被选择作为目标病灶。

[0407] 免疫治疗剂可通过增强内源性癌症特异性免疫反应而产生抗肿瘤作用。用这种方法观察到的反应模式可能超出用细胞毒剂观察到的典型反应时程，并且可在肿瘤负荷最初增加或甚至出现新病灶后表现出临床反应。标准RECIST v1.1可能无法提供对免疫治疗剂的完全准确的反应评估，并且可能要求将参与者从治疗中移除，否则他们可能从进一步的免疫治疗中受益。因此，用于基于免疫的治疗剂的RECIST v1.1修改版的一般原则，称为iRECIST，在本研究中用于评价在探索性能力方面的参与者反应。iRECIST的使用说明了免疫疗法的反应模式，并且包括确认进展以排除或确认假性进展的要求。

[0408] 监测不良事件,记录并报告所有严重不良事件(SAE)。进行临床实验室测试,包括测量血浆和肿瘤样品中的犬尿氨酸水平。

[0409] 在World Wide Clinical Trials,Inc通过LC-MS/MS方法测量血浆犬尿氨酸水平。患者样品在给药前和治疗后的限定时间获得。血浆犬尿氨酸水平基本上可如Huang,等人,Bioanalysis,2013;5(11):1397-1407所述进行测量。

[0410] 快速冷冻肿瘤样品中的犬尿氨酸水平将通过定量质谱成像或通过LC-MS/MS进行测量。将在治疗前和治疗的第5周期间获得肿瘤活检物。

[0411] 随访分析

[0412] 因除疾病进展以外的原因停止研究治疗的参与者将进入疾病状态随访期,并且应每12周±7天通过放射成像评估以监测疾病状态。可努力收集有关疾病状态的信息,直到开始新的抗癌疗法;疾病进展;死亡;研究结束;并且参与者失去随访。一旦参与者接受了最后一个剂量的研究治疗,已确认疾病进展或开始新的抗癌疗法,参与者就进入存活随访期,并且应通过电话、电子邮件或访问联系至少每12周以评估存活状态直至死亡、撤回同意或研究结束,以先发生者为准。

[0413] 结果

[0414] 在上述研究中,向两组各自患有实体瘤的三名患者(第1组和第2组)给予抗体X(500mg Q4W)与100mg BID或600mg BID依帕卡司他的组合。向第1组的患者施用100mg BID依帕卡司他,而向第2组的患者施用600mg BID依帕卡司他。在治疗的第8天与第1组中的三名患者相比,第2组中的患者显示血浆犬尿氨酸水平的降低增加,其中2/3显示在治疗5周后持续降低。这表明更高剂量的依帕卡司他导致更高水平的IDO1抑制。

[0415] 在600mg BID依帕卡司他情况下血浆犬尿氨酸水平的这种降低基于先前使用300mg BID依帕卡司他与另一种抗PD-1抗体派姆单抗(200mg/kg Q3W)的组合的临床试验结果是出人意料地,其显示 I_{max} 、 I_{min} 和 I_{avg} 值为97%、76%和88%。

[0416] 术语“ I_{max} ”是指所有PK时间点上所计算的IDO抑制的最大百分比。 I_{max} 是药物施用时间至其谷(例如,存在于受试者中的药物的最低浓度)之间的IDO抑制的最大或最高百分比。例如,在每日两次施用中, I_{max} 是指在介于0小时(给药前)至给药后12小时之间的时间段期间IDO抑制的最高百分比。

[0417] 术语“ I_{min} ”是指所有PK时间点计算的IDO抑制的最小百分比。 I_{min} 是在谷(例如,通常在每天两次施用的第12小时)处的IDO抑制的百分比。例如, $I_{min} \geq 50$ 是指在谷(例如,在第12小时)IDO抑制为50%或更大。

[0418] 术语“ I_{avg} ”是指在从药物施用至谷的时间段期间的IDO抑制的平均百分比。它被计算为随时间推移的抑制曲线下面积(AUC)(使用线性梯形法计算)除以给药间隔(例如对于BID给药为12小时)。

[0419] 每个受试者的计算的 I_{max} 、 I_{min} 和 I_{avg} 值汇总为每个剂量组的平均值±标准偏差(几何平均值)标准统计计算。

[0420] 已在剂量发现研究(INCMGA 0012-102,NCT03059823)中评估了抗体X与依帕卡司他的组合。31名参与者用抗体X 500mg Q4W与100mg、400mg、600mg和900mg BID剂量的依帕卡司他的组合进行了治疗。依帕卡司他900mg BID超过MTD,基于3名参与者中有2名出现3级皮疹,第三名参与者就在方案定义的DLT窗口后出现皮疹。超过10%的参与者报告的治疗突

发不良事件 (TEAE) 包括疲劳、恶心、腹痛、瘙痒、斑丘疹和腹泻。8名参与者 (25.8%) 发生严重不良事件 (SAE), 但超过1名参与者未发生严重不良事件 (SAE)。三名参与者具有剂量限制性毒性 (DLT), 均为3级斑丘疹 (1例DLT发生在400mg BID剂量的依帕卡司他与抗体X组合时, 并且2例发生在900mg BID剂量的依帕卡司他时)。在初始参与者群组中, 依帕卡司他600mg BID与抗体X 500mg Q4W的组合耐受性良好, 并且正在进一步评估中。此外, 在初步观察结果中, 依帕卡司他600mg BID导致犬尿氨酸持久正常化。

[0421] 图1示出用抗体X与指定剂量的依帕卡司他 (100mg BID; 400mg BID; 600mg BID; 900mg BID) 的组合治疗的患者的血浆犬尿氨酸结果。血浆犬尿氨酸在治疗前 (C1D1) 和指定就诊时测量。图1示出, 在大多数患者中, 用600mg BID治疗使得血浆kyn持续下降 (长达4个月)。

[0422] 实施例2. 抗体X与依帕卡司他的组合在患有复发性或晚期PD-L1阳性微卫星稳定子宫内膜癌的患者中的2期研究

[0423] 一般研究设计

[0424] 这是抗体X与依帕卡司他的组合在患有微卫星稳定 (MSS) 且PD-L1阳性的晚期或转移性子宫内膜癌并且在基于铂的化学疗法时或之后进展的参与者中的多中心、开放标签、非随机、2期研究。参与者将接受抗体X 500mg Q4W (IV施用) 与依帕卡司他600mg BID (PO施用) 的组合, 持续长达26个周期。这项研究将包括在招募24名参与者后针对无效性的一项期中分析。表5描述本研究的目标和终点。

[0425] 表5.

[0426]

目标	终点
主要	
确定抗体 X 与依帕卡司他的组合在患有晚期或转移性 MSS、PD-L1 阳性子宫内膜癌患者中的功效。	客观反应率(ORR), 定义为根据 RECIST v1.1 由独立中央审查(ICR)确定的确认的完全反应(CR)或部分反应(PR)的最佳总体反应的参与者的百分比
次要	
进一步评估抗体 X 与依帕卡司他的组合的临床功效。	<ul style="list-style-type: none"> ● 反应持续时间(DOR), 定义为从根据 RECIST v1.1 (如通过 ICR 确定)首次确认的客观反应(CR 或 PR)直到疾病进展或因任何原因死亡的时间。 ● 疾病控制率(DCR), 定义为具有最佳总体确认反应 CR 或 PR 或 SD 持续至少 24 周(如通过 ICR 确定)的参与者的比例。
探索性	
评估抗体 X 与依帕卡司他组合时的药代动力学(PK)。	将汇总在与依帕卡司他组合给予时抗体 X 的 PK (包括 C_{max} 、 T_{max} 、 C_{min} 和 AUC_{0-t})。
评估依帕卡司他与抗体 X 组合给予时的 PK。	将汇总在与抗体 X 组合给予时依帕卡司他的 PK (包括 C_{max} 、 T_{max} 、 C_{min} 和 AUC_{0-t})。
通过研究者评估来确定抗体 X 与依帕卡司他的组合在患有晚期或转移性 MSS、PD-L1 阳性子宫内膜癌患者中的功效。	● ORR, 定义为由研究者根据 RECIST v1.1 和 iRECIST 确定的具有确认 CR 或 PR 的最佳总体反应的参与者的百分比

[0427]

目标	终点
	<ul style="list-style-type: none"> ● DOR, 定义为从根据 RECIST v1.1 (如由研究者确定)和 iRECIST 首次确认客观反应 (CR 或 PR)直到疾病进展或因任何原因死亡的时间。 ● DCR, 定义为根据 RECIST v1.1 和 iRECIST, 具有最佳总体确认反应 CR 或 PR 或 SD 持续至少 24 周(如由研究者确定)的参与者的比例。 ● 无进展存活期(PFS), 定义为根据 RECIST v1.1 和 iRECIST, 从第一剂量的研究治疗直到疾病进展(如通过 ICR 确定)或由于因 ICR 引起的任何原因所致的死亡的时间。 ● 总体存活期(OS), 定义为从第一剂量的研究治疗直到因任何原因死亡的时间。
<p>通过 ICR 评估来进一步评价抗体 X 与依帕卡司他的组合在患有晚期或转移性 MSS、PD-L1 阳性子宫内膜癌的参与者中的临床功效。</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● ORR, 定义为根据 iRECIST 通过 ICR 确定的具有确认 CR 或 PR 的最佳总体反应的参与者的百分比。 ● DOR, 定义为如通过 IRC 确定的根据 iRECIST 确定的首次确认的客观反应(CR 或 PR)直到疾病进展或因任何原因死亡的时间。 ● DCR, 定义为根据 iRECIST, 具有最佳总体确认反应 CR 或 PR 或 SD 持续至少 24 周(如通过 ICR 确定)的参与者的比例。 ● PFS, 定义为从第一剂量的研究治疗直到由 RECISTv1.1 和 iRECIST 定义的疾病进展(如通过 ICR 确定)或因任何原因死亡的时间。

[0428] 停止研究治疗后, 研究的治疗部分将结束, 并且参与者将进入随访。随访由3个部分, 即安全性随访、疾病状态随访和存活随访组成。在最后剂量的研究治疗后或直到参与者

开始新的抗癌疗法(以先发生者为准),追踪参与者的安全性持续90天。因除疾病进展以外的原因停止研究治疗的参与者将进入疾病状态随访期,并且应继续接受Q8W评估以监测疾病状态,直到开始新的抗癌疗法、疾病进展、死亡、研究结束,或参与者失去随访。

[0429] 背景和原理

[0430] 如通过用针对PD-1/PD-L1的抗体所观察到的临床反应证明,阻断免疫抑制途径正在成为治疗癌症的重要治疗方式。尽管这些单一剂具有抗肿瘤活性,但在肿瘤微环境中同时存在多种免疫抑制机制,从而表明可能需要组合疗法以获得最佳治疗效果(Quezada和Peggs, *Br. J. Cancer*. 2013, 108:1560-1565)。此研究的目的是检查抗体X(一种PD-1抑制剂)与依帕卡司他(一种IDO1抑制剂)的组合的安全性和功效,这可提高抗PD-1单一疗法在患有PD-L1阳性MSS子宫内膜癌的患者中的治疗功效。

[0431] 子宫内膜癌(EC)是发达国家最常见的妇科癌症(Colombo等人, *Int. J. Gynecol. Cancer* 2016, 26:2-30)。2018年,全球诊断出大约380,000例新的子宫内膜癌病例,并且估计全球有90,000名女性死于这种疾病。它是全球女性第六大常见癌症(Brey等人, *CA Cancer J. Clin.* 2018, 68:394-424)。预计2020年美国将有大约65,620例新病例和12,590例子宫内膜癌导致的死亡。三分之二的新病例在早期诊断。呈现时的平均年龄为60岁,并且在45岁以下的女性中很少见。在世界上许多国家,子宫内膜癌的发病率随时间推移和连续世代而增加,特别是在社会经济快速转型的那些国家(Lortet-Tieulent等人, *J. Natl. Cancer Inst.* 2018, 110:354-361)。虽然局部疾病的5年存活率为95%,但预计只有17%的患有远处转移性疾病的女性在诊断后存活5年。

[0432] 子宫内膜癌的风险因素包括雌激素水平升高(由肥胖、糖尿病和高脂肪饮食引起)、初潮早、未经产、绝经晚、年龄较大(≥ 55 岁)和他莫昔芬使用(Van den Bosch等人, *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012, 26:257-66; Kitchener和Trimble, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2009, 19:134-140; Dinkelspiel等人, *Obstet. Gynecol. Int.* 2013, 2013:583891; Obermair等人, *Int. J. Cancer*, 2010年12月1日, 127:2678-2684)。BMI大于30的肥胖导致高达81%的新诊断子宫内膜癌(Nevadunsky等人, *Obstet. Gynecol.* 2014, 124:300-306)。子宫内膜癌的发病率正在增加,这主要是因为肥胖和由此产生的高胰岛素血症的发病率增加。

[0433] 大多数子宫内膜癌是散发性的,但2%-5%的病例是家族性的并且在错配修复基因中具有种系突变(Lynch等人, *Nat. Rev. Cancer*, 2015, 15:181-194)。通过癌症基因组图谱(TCGA)(Kandoth等人, *Nature*, 2013, 497:67-73),在对373种EC的综合研究中已经鉴定了四个EC分子簇。它们是:(1)超突变的/聚合酶 ϵ (POLE)的;(2)超突变的/MSI(MSI-H);(3)拷贝数-低(微卫星稳定[MSS]);以及(4)拷贝数-高。POLE肿瘤具有最佳PFS,并且拷贝数高的肿瘤最差。不幸的是,TCGA中使用的基因组测序方法不适合更广泛的临床应用。局部子宫内膜癌可通过手术切除治愈。全身疗法用于更晚期的疾病。激素疗法在不快速进展的低级别激素阳性疾病中是优选的。不推荐用于患有内脏和快速进展疾病的患者(参见Colombo等人, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, 26:2-30)。子宫内膜癌是化学敏感性的,并且对于转移性、复发性或高危疾病,优选多剂化学疗法(Colombo等人, *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2016, 26:2-30; National Comprehensive Care Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine Neoplasms*. 版本3. 2019-2019年2月11日)。蒽环类、紫杉烷类和基于铂

的化合物已在这种疾病中进行了广泛研究。卡铂和紫杉醇的组合通常用作晚期EC的一线疗法,并且具有大约50%的ORR,PFS为13个月且OS为3年(Miller等人,Gynecol.Oncol.2012,125:771-773;Colombo等人,Int.J.Gynecol.Cancer,2016,26:2-30)。

[0434] 一线化学疗法失败后的治疗选择是有限的(Fleming等人,J.Clin.Oncol.2015,33:3535-3540)。在初始化学疗法失败后,在这种疾病中没有确立的活性二线剂。在先前用顺铂与阿霉素的组合治疗的患者中,紫杉醇具有25%的最高RR。在一线疗法中用紫杉醇治疗的患者中,多西他赛的RR仅为8%。二线疗法后晚期/复发性可测量疾病的5年存活率<10%(Moxeley等人,The Oncologist,2010,15:1026-1033;Dizon等人,J.Clin.Oncol.2009,27:3104-3108;和Garcia等人,Gynecol.Oncol.2008,111:22-26)。依维莫司加来曲唑和贝伐单抗在小型无对照试验中也显示出适度的活性,PD-1抑制剂单一疗法以及由于DNA修复异常而未选择的肿瘤的其他疗法的组合也如此(Ott等人,J.Immunother.Cancer 2017,5:16;和Oaknin等人,Gynecol.Oncol.2019,154(1增刊):Abstract 33)。特别地,MMR缺乏与对常用化学治疗剂的耐药性相关(Guillotin和Martin,Exper.Cell Res.2014,329:110-115)。在大约25%-30%的EC中,肿瘤是MMR缺陷型或MSI-H(Murali等人,Lancet Oncol.2014,Jun;15(7):e268-278;Karamurzin和Rutgers,Int.J.Gynecol.Pathol.2009,28:239-255)。在以与高新抗原负荷相关的DNA修复异常(例如,MSI-H、dMMR或POLE超突变)为特征的肿瘤中,已经观察到基于免疫疗法的方法的有希望的临床活性(Mittica等人,Oncotarget,2017,8:90532-90544;Brooks等人,CA Cancer J.Clin.2019,69:258-279;和Di Tucci等人,J.Gynecol.Oncol.2019,30:e46)。派姆单抗已被证明可有效治疗MMR缺陷型肿瘤,包括MMR缺陷型子宫内膜癌(Le等人,N.Engl.J.Med.2015,372:2509-2520)。它在美国被批准用于治疗在先前疗法时进展的MSI-H或MMR缺陷型子宫内膜癌。EC的ORR为36%,并且反应的持续时间在4-17个月的范围内。

[0435] 然而,大部分EC由MSS肿瘤组成。对在初始基于铂的化学疗法后进展的MSS子宫内膜癌的更有效治疗存在尚未满足的需求。EC细胞在25%-75%的病例中过表达PD-1和PD-L1,在所有妇科癌症中最高(Herzog等人,Gynecol.Oncol.2015,137:204-205)。使用针对MSS肿瘤的抗PD-(L)-1抗体的单一疗法且没有DNA修复异常的情况下的临床活性是适度的,并且没有确立的对存活的益处(Ott等人,J.Immunother.Cancer,2017,5:16;Marcus等人,Clin.Cancer Res.2019,25:3753-3758;和Fleming等人,J.Clin.Onc.2017,35(15suppl):Abstract5585。

[0436] 与抗PD-1抗体的组合疗法可能更有效。最近,派姆单抗与乐伐替尼的组合在先前全身疗法后进展的MSI-H和MSS肿瘤中显示出额外的益处,在第24周MSI-H肿瘤的总反应率为63.6%,并且在患有MSS肿瘤的参与者中为36.2%(Makker等人,J.Clin.Oncol.2020;DOI:10.1200/JCO.19.02627)。在66.9%的参与者中报告了3级或4级不良事件,并且21%的参与者因不良事件而停止治疗。需要在此群体中评估更多的组合方案,以提高当前可用疗法的安全性和功效。

[0437] 此外,与色氨酸-2,3-双加氧酶(TDO)相比,子宫内膜癌已被证明在发炎组织中具有更高量的吡啶胺-2,3-双加氧酶(IDO)。IDO和TDO是调控犬尿氨酸途径的第一和限速步骤的两种主要酶。如上所述,色氨酸的局部耗减和促凋亡犬尿氨酸的累积可极大地影响T细胞增殖和存活。因此,与TDO相比,表达更高量的IDO的癌症可能对用IDO抑制剂和PD-1抗体(如

抗体X)治疗反应更好。当前的转化数据集显示,子宫内膜癌表达与TDO和60% ID0hi/TDOlow相比高40倍水平的ID0,使其对用ID0抑制剂(如依帕卡司他)治疗更敏感。ID0:TDO比率高的其他癌症包括宫颈癌(ID0:TDO 79:1和60% ID0hi/TDOlow)、肾癌(或肾脏肾透明细胞癌(KIRC)(ID0:TDO 45:1和60% ID0hi/TDOlow)、肺癌(包括肺腺癌(ID0:TDO 7.5:1和>25% ID0hi/TDOlow))和头颈癌(头颈鳞状细胞癌)(ID0:TDO 8:1和20% ID0hi/TDOlow)。如实施例1所示,在大多数患者中,较高剂量的依帕卡司他(高达600mg)导致血浆犬尿氨酸水平持续(长达4个月)降低,相较于与TPO相比ID0水平低的癌症,这些癌症对用依帕卡司他治疗应该更敏感。

[0438] 纳入标准

[0439] 仅当所有以下标准适用时,参与者才有资格被纳入研究:

[0440] • 能够理解并愿意为研究签署书面ICF。

[0441] • 18岁或以上的女性(或根据当地国家要求在适用的情况下)。

[0442] • 晚期或转移性子官内膜癌(癌肉瘤和子宫肉瘤除外)的组织学确诊。

[0443] • 晚期或转移性疾病用不超过1种含铂方案治疗后疾病进展的放射学证据。

[0444] ○允许在疾病早期进行一种新辅助/辅助化学疗法。只要在新辅助或辅助治疗环境中给予一种,参与者可总共接受至多2种基于铂的化学疗法方案。在任何疾病环境中都可允许先前的激素疗法。

[0445] • 愿意提供肿瘤组织样品(新鲜或存档)。将集中测试肿瘤组织的MSS和PD-L1状态。

[0446] ○肿瘤必须是PD-L1阳性和MSS,才能按照中心测试结果的定义参加研究。

[0447] • 根据RECIST v1.1必须至少有1个可测量的肿瘤病灶。

[0448] • ECOG行为状态0或1。

[0449] • 基于以下标准避免怀孕的意愿。

[0450] ○有生育能力的女性在筛查时血清妊娠试验必须为阴性,并且必须同意采取适当的预防措施以避免在最后剂量的研究治疗后6个月的筛查期间怀孕(至少99%的确定性)。应向参与者传达至少99%有效预防怀孕的允许方法,并确认他们的理解。

[0451] • 具有非生育能力的女性(即手术绝育并进行子宫切除术和/或双侧卵巢切除术或闭经≥12个月且至少50岁)是符合条件的。

[0452] 研究治疗信息

[0453] 表6描述研究治疗信息。在诊所施用依帕卡司他的随访中,应就在抗体X输注开始前施用。不允许抗体X和依帕卡司他的剂量修改。如果需要中断剂量以管理药物相关的TEAE,则抗体X将以500mg Q4W重新开始。

[0454] 表6. 研究治疗信息

	研究治疗名称:	抗体 X	依帕卡司他
	作用机制:	PD-1 抑制剂	IDO1 抑制剂
	剂量制剂:	液体制剂	300 mg 片剂
[0455]	单位剂量强度/剂量水平:	500 mg Q4W	600 mg BID
	施用说明:	使用过滤器 IV 经 30 (+ 15)分钟	每天两次, 每次 2 片, 不考虑食物

[0456] 实施例3. 瑞弗利单抗加依帕卡司他对比瑞弗利单抗加安慰剂在患有高危BCG无反应性非肌肉浸润性膀胱癌的参与者中的2/3期研究

[0457] 一般研究设计

[0458] 这是抗体X (即瑞弗利单抗) 和依帕卡司他在患有BCG无反应性的高危非肌肉浸润性膀胱癌 (NMIBC)、伴有原位癌 (CIS)、伴有或不伴有乳头状肿瘤的不符合或选择不接受符合良好临床实践的膀胱切除术的参与者中的多中心、随机、双盲、安慰剂对照的2/3期研究。参与者将按PD-L1状态 (PD-L1阳性对比PD-L1阴性) 和乳头状疾病状态 (基线时存在乳头状对比非乳头状疾病) 进行分层。研究由2个治疗组组成:

[0459] A组: 瑞弗利单抗500mg Q4W加安慰剂BID

[0460] B组: 瑞弗利单抗500mg Q4W加依帕卡司他600mg BID

[0461] 此研究将包括2期。2期将以2:1随机化开始, 参与者分别接受瑞弗利单抗和安慰剂或瑞弗利单抗和依帕卡司他。在招募150名参与者后, 将暂停招募, 以监测参与者对治疗的反应长达6个月。如果2期结束时的分析符合所需标准, 则研究将以1:2随机化开启3期招募, 另外150名参与者分别接受瑞弗利单抗和安慰剂或瑞弗利单抗和依帕卡司他。

[0462] 停止研究治疗后, 研究的治疗部分将结束, 并且参与者将进入随访。随访由2个部分, 即安全性随访、疾病状态随访组成。在最后剂量的研究治疗后或直到参与者开始新的抗癌疗法 (以先发生者为准), 追踪参与者的安全性持续90天。因除疾病进展以外的原因停止研究治疗的参与者将进入疾病状态随访期, 并且应继续通过功效评估进行Q12W评估以监测疾病状态, 直到开始新的抗癌疗法、疾病进展、死亡、研究结束, 或参与者失去随访。

[0463] 纳入标准

[0464] 仅当所有以下标准适用时, 参与者才有资格被纳入研究:

[0465] 1. 能够理解并愿意为研究签署书面ICF。

[0466] 2. 18岁或以上的男性和女性 (或根据当地国家要求在适用的情况下)。

[0467] 3. 病理学确认的高危NMIBC, 定义为原位癌 (CIS) 伴有或不伴有乳头状肿瘤 (高级别Ta或T1),

[0468] ○主要的组织学成分 (>50%) 必须是尿路上皮 (移行细胞) 癌

[0469] 4. 展示BCG无反应 (根据2018年2月FDA指南),

[0470] ○ BCG无反应的高危NMIBC定义为: 在完成充分BCG治疗的12个月内, 持续或复发性CIS单独或伴有复发性Ta/T1 (非侵袭性乳头状疾病/肿瘤侵入上皮下结缔组织) 疾病。充分BCG治疗定义为至少6个剂量中的5个诱导疗程 (充分诱导) 加上3个剂量中的2个维持疗程, 或6个剂量中的2个第二诱导疗程。

[0471] 5. 进行了 ≥ 2 次膀胱镜检查程序,在研究开始前最近 ≤ 8 周确认存在如纳入标准#4中定义的高危NMIBC,包括完全TURBT。

[0472] 6. 研究进入时完全切除的乳头状疾病;残留CIS可接受。

[0473] 7. 愿意提供肿瘤组织样品(含CIS的存档或新鲜活检)。存档组织必须可用且足够用于生物标志物分析。样品应在筛查后6个月内,并且包括来自怀疑CIS疾病的膀胱每个部分的组织代表。

[0474] 8. 没有资格或选择不接受根治性膀胱切除术。

[0475] 9. ECOG行为状态0至1。

[0476] 10. 基于以下标准避免怀孕的意愿。

[0477] o 具有生育潜力的男性参与者必须同意采取适当的预防措施,以避免在最后剂量的研究治疗后的90天内筛查生育孩子(至少99%的确定性),并且在此期间必须避免捐献精子。应向参与者传达至少99%有效预防怀孕的允许方法,并确认他们的理解。

[0478] o 有生育能力的女性在筛查时血清妊娠试验必须为阴性,并且必须同意采取适当的预防措施以避免在最后剂量的研究治疗后6个月的筛查期间怀孕(至少99%的确定性)。应向参与者传达至少99%有效预防怀孕的允许方法,并确认他们的理解。

[0479] o 具有非生育能力的女性(即手术绝育并进行子宫切除术和/或双侧卵巢切除术或闭经 ≥ 12 个月且至少50岁)是符合条件的。

[0480] 研究治疗信息

[0481] 表7分别描述瑞弗利单抗和依帕卡司他的研究治疗信息。在诊所施用依帕卡司他的随访中,应就在瑞弗利单抗输注开始前施用。不允许瑞弗利单抗和依帕卡司他的剂量修改。

[0482] 表7. 研究治疗信息

	研究治疗名称:	瑞弗利单抗	依帕卡司他
	作用机制:	PD-1 抑制剂	IDO1 抑制剂
	剂量制剂:	液体制剂	300 mg 片剂
[0483]	单位剂量强度/剂量水平:	500 mg Q4W	600 mg BID
	施用说明:	使用过滤器 IV 经 30 (+ 15)分钟	2 片, 口服 BID, 不考虑食物

[0484] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语均具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。虽然与本文所述的那些方法和材料类似或等效的方法和材料可用于本公开的实践或测试,但是以下描述示例性方法和材料。本文提及的所有出版物、专利申请、专利以及其他参考文献以引用方式整体并入本文。如有冲突,以本公开(包括定义)为准。材料、方法和示例仅是说明性的而不是旨在限制。

序列表

<110> 因赛特公司 (Incyte Corporation)

<120> IDO抑制剂的给药方案

<130> 20443-0610W01

<150> US 62/881,518

<151> 2019-08-01

<160> 11

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 288

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> 1

```

Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1           5           10           15
Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp
           20           25           30
Asn Pro Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp
           35           40           45
Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val
           50           55           60
Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala
65           70           75           80
Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg
           85           90           95
Val Thr Gln Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg
           100          105          110
Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu
           115          120          125
Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val
           130          135          140
Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro
145          150          155          160
Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly
           165          170          175
Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys
           180          185          190
Ser Arg Ala Ala Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro

```

195	200	205
Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly		
210	215	220
Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro		
225	230	235
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly		
245	250	255
Met Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg		
260	265	270
Ser Ala Gln Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu		
275	280	285
<210> 2		
<211> 445		
<212> PRT		
<213> 人工(Artificial)		
<220>		
<223> 抗PD-1抗体序列		
<400> 2		
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala		
1	5	10
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Ser Tyr		
20	25	30
Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
35	40	45
Gly Val Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Trp Leu Asp Gln Lys Phe		
50	55	60
Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Glu His Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly		
100	105	110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe		
115	120	125
Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu		
130	135	140
Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp		
145	150	155
Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu		

	165		170		175
Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser					
	180		185		190
Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro					
	195		200		205
Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro					
	210		215		220
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe 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 Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val					
	260		265		270
Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr					
	275		280		285
Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe 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 Gly Leu Pro Ser Ser 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 Gln Glu Glu Met 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 Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp					
	405		410		415
Gln Glu 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 Leu Gly					
	435		440		445

<210> 3

<211> 218

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

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

<210> 5

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 抗PD-1抗体序列

<400> 5

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

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 抗PD-1抗体序列

<400> 6

Ser Tyr Trp Met Asn

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 抗PD-1抗体序列

<400> 7

Val Ile His Pro Ser Asp Ser Glu Thr Trp Leu Asp Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 抗PD-1抗体序列

<400> 8

Glu His Tyr Gly Thr Ser Pro Phe Ala Tyr

1 5 10

<210> 9

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

<223> 抗PD-1抗体序列

<400> 9

Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Met Ser Phe Met Asn Trp

1 5 10 15

<210> 10

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工(Artificial)

<220>

