



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 110505884 B

(45) 授权公告日 2022.08.12

(21) 申请号 201880023850.X

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(22) 申请日 2018.04.04

专利代理人 陈桉

(65) 同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 110505884 A

(51) Int.CI.

A61K 45/06 (2006.01)

(43) 申请公布日 2019.11.26

A61K 31/4162 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61K 31/506 (2006.01)

17165111.0 2017.04.05 EP

A61K 31/5365 (2006.01)

17197930.5 2017.10.24 EP

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2019.10.08

(56) 对比文件

WO 2017060431 A1, 2017.04.13

(86) PCT国际申请的申请数据

WO 2016100882 A1, 2016.06.23

PCT/EP2018/058562 2018.04.04

WO 2017019894 A1, 2017.02.02

(87) PCT国际申请的公布数据

WO 2013111105 A1, 2013.08.01

W02018/185135 EN 2018.10.11

WO 2016205566 A1, 2016.12.22

(73) 专利权人 勃林格殷格翰国际有限公司

审查员 赵陆海

地址 德国殷格翰

权利要求书2页 说明书48页

(72) 发明人 D·鲁道夫 M·雷什克

序列表26页 附图8页

(54) 发明名称

抗癌组合疗法

(57) 摘要

本发明描述了抗癌疗法，其包括使用MDM2抑制剂与PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂的组合，它们各自如本文所述。

1. HDM-201在制备用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病的药物组合物中的用途,其中所述HDM-201待与PD-1拮抗剂和与LAG-3拮抗剂组合给药,所述PD-1拮抗剂选自由帕博利珠单抗、纳武单抗、pidilizumab、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、PDR-001、BAP049-克隆-B、BAP049-克隆-E、PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5组成的组,所述LAG-3拮抗剂选自由BMS-986016、LAG525、MK4280、BAP050-克隆-F、BAP050-克隆-G、BAP050-克隆-H、BAP050-克隆-I、BAP050-克隆-J、LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5组成的组。

2. 根据权利要求1所述的HDM-201的用途,其中所述HDM-201与如权利要求1所限定的所述PD-1拮抗剂和与如权利要求1所限定的所述LAG-3拮抗剂同时、并行、依次、相继、交替或单独给药。

3. 根据权利要求1或2所述的HDM-201的用途,其中待治疗的肿瘤性疾病为选自肺癌、脑癌、软组织肉瘤,以及泌尿生殖系统癌症的癌症。

4. 根据权利要求1或2所述的HDM-201的用途,其中待治疗的肿瘤性疾病为选自非小细胞肺癌(NSCLC)、胶质母细胞瘤、脂肪肉瘤或膀胱癌的癌症。

5. 根据权利要求4所述的HDM-201的用途,其中待治疗的肿瘤性疾病为脂肪肉瘤。

6. PD-1拮抗剂在制备用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病的药物组合物中的用途,所述PD-1拮抗剂选自帕博利珠单抗、纳武单抗、pidilizumab、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、PDR-001、BAP049-克隆-B、BAP049-克隆-E、PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5,其中所述PD-1拮抗剂待与HDM-201和LAG-3拮抗剂组合给药,所述LAG-3拮抗剂选自BMS-986016、LAG525、MK4280、BAP050-克隆-F、BAP050-克隆-G、BAP050-克隆-H、BAP050-克隆-I、BAP050-克隆-J、LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5。

7. 根据权利要求6所述的PD-1拮抗剂的用途,其中所述PD-1拮抗剂与所述HDM-201和所述LAG-3拮抗剂同时、并行、依次、相继、交替或单独给药。

8. 一种药物组合物,其包含:

· HDM-201,

· PD-1拮抗剂,其选自帕博利珠单抗、纳武单抗、pidilizumab、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、PDR-001、BAP049-克隆-B、BAP049-克隆-E、PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5,

· LAG-3拮抗剂,其选自BMS-986016、LAG525、MK4280、BAP050-克隆-F、BAP050-克隆-G、BAP050-克隆-H、BAP050-克隆-I、BAP050-克隆-J、LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5,和

· 任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂。

9. 根据权利要求8的所述药物组合物,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病的方法中。

10. 根据权利要求8的所述药物组合物,其用于治疗和/或预防肿瘤性疾病,其选自脂肪肉瘤、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)和膀胱癌。

11. 一种试剂盒,其包含:

· 第一药物组合物或剂型,其包含HDM-201以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,

· 第二药物组合物或剂型,其包含PD-1拮抗剂以及任选的一种或多种药学上可接受的

载体、赋形剂和/或媒剂,所述PD-1拮抗剂选自帕博利珠单抗、纳武单抗、pidilizumab、阿特珠单抗、阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗、PDR-001、BAP049-克隆-B、BAP049-克隆-E、PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5,和

·第三药物组合物或剂型,其包含LAG-3拮抗剂以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,所述LAG-3拮抗剂选自BMS-986016、LAG525、MK4280、BAP050-克隆-F、BAP050-克隆-G、BAP050-克隆-H、BAP050-克隆-I、BAP050-克隆-J、LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5。

12.根据权利要求11所述的试剂盒,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病。

13.根据权利要求11所述的试剂盒,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病的方法中,其中所述疾病选自脂肪肉瘤、胶质母细胞瘤、非小细胞肺癌(NSCLC)和膀胱癌。

14.根据权利要求11所述的试剂盒,其中所述第一药物组合物或剂型与所述第二和第三药物组合物或剂型同时、并行、依次、相继、交替或单独给药。

15.根据权利要求11所述的试剂盒,该试剂盒进一步包含

包含印刷说明的包装说明书,该印刷说明是在有此需要的患者的肿瘤性或过度增生性疾病的治疗和/或预防中同时、并行、依次、相继、交替或单独使用的印刷说明。

抗癌组合疗法

[0001] 肿瘤抑制蛋白质p53为一种序列特异性转录因子且在调节若干细胞过程,包括细胞周期及生长停滞、细胞雕亡、DNA修复、衰老、血管生成及先天免疫中扮演重要的角色。小鼠双微体2(MDM2)蛋白质(或其人类同源物,亦称为HDM2)用以自动调节方式下调p53活性,及在正常细胞条件(无应力)下,MDM2蛋白质可用来维持p53活性于低水平。MDM2直接抑制p53的转活化功能,将p53从细胞核中输出,且促进经由其E3泛素连接酶活性之p53之蛋白酶体介导的降解。

[0002] 通过过度表现MDM2或通过p53突变或损失使MDM2/p53平衡失调,致使正常细胞恶性转化。目前,已知p53在实务中所有类型的人类癌症中具有重要作用,及可在超过50%的全球所有人类癌症中识别得p53基因的突变或损失。分析近4,000个人类肿瘤样本中28种不同类型的人类癌症显示,MDM2在7%的人类癌症中扩增及因扩增引起的MDM2过度表现与p53突变很大程度上互相排斥(Momand et al., Nucleic Acid Res (1998) 26:3453-3459)。

[0003] 因为p53具强大的肿瘤抑制功能,故长期寻求p53的再活化作为一有潜力的新颖癌症治疗策略。在具有野生型p53的肿瘤中,MDM2为p53活性的主要细胞抑制剂,及在许多人类肿瘤中发现MDM2的过度表现。由于MDM2经由直接蛋白质-蛋白质相互作用来抑制p53,故上个十年在若干学术及工业医药实验室中追求使用小分子来阻断此种相互作用。多种非肽药物类小分子诸如例如咪唑化合物(例如陆特林(Nutlin)或RG7112)、苯并二氮呼二酮化合物、螺吲哚酮化合物(例如MI-219)、经取代的哌啶、吡咯烷酮化合物(例如PZN820-d1)及其修饰已被选定并设计以作为再活化细胞中的p53的手段来阻断MDM2/p53相互作用(Vassilev et al., Science (2004) 303:844-848; Grasberger et al., J Med Chem (2005) 48:909-912; Parks et al., Bioorg Med Chem Lett (2005) 15:765; Ding et al., J Am Soc (2005) 127:10130-10131; WO 2010/028862、US Patent 7,884,107、WO 2008/119741)。已在人类癌症的动物模型中评估多种强效MDM2/p53抑制剂的抗肿瘤活性(Vassilev et al., Science (2004) 303:844-848; Tovar et al., Cancer Res (2013) 73 (8) :2587-2597; Ding et al., Journal of Medicinal Chemistry (2013) 56 (14) :5979-5983; Rew et al., Journal of Medicinal Chemistry (2012) 55:4936-4954; Sun et al., Journal of Medicinal Chemistry (2014) 57 (4) :1454-1472)。

[0004] 在NCI的儿童临床前测试计划(PPTP)中,可在活体外及活体内观察到证实RG7112(MDM2-p53相互作用的抑制剂)的高水平抗增殖活性的早期证据。特定言之, RG-7112显示,以p53野生型相对p53突变体细胞系的较低中位IC₅₀值的细胞毒性活性(Carol et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60 (4) :633-641)。此外, RG-7112在实体肿瘤异种移植模型中引起肿瘤生长抑制且在具有混合谱系白血病(MLL)重排的急性淋巴母细胞性白血病(ALL)异种移植模型中尤其有效(Carol et al., Pediatric Blood and Cancer (2013) 60 (4) :633-641)。另外,已在具有p53野生型的人类急性骨髓性白血病(AML)及人类前列腺肿瘤异种移植模型中观察到RG7112的抗增殖及促凋亡活性(Tovar et al., Cancer Res (2013) 73 (8) :2587-2597)。

[0005] 癌症免疫疗法是肿瘤学的一个分支,其中免疫系统用于治疗癌症,这与现有的直

接切除或治疗肿瘤的常用治疗方法形成鲜明对比。该治疗概念基于T细胞表面上许多蛋白质的识别,其起到抑制这些细胞免疫功能的作用。在这些蛋白质中列出的是PD-1。

[0006] PD-1 (Programmed cell Death 1,程序性细胞死亡1) 是在T细胞上表达的细胞表面受体蛋白。该蛋白起“免疫检查点”抑制剂的作用,即它起调节免疫系统中细胞活性的作用,从而调节和限制自身免疫疾病。最近已知的是,许多癌症可通过修饰“免疫检查点”抑制剂来保护自己免受免疫系统的影响,从而避免检测。

[0007] PD-1具有两个配体,PD-L1和PD-L2,它们与细胞表面受体相互作用。在结合时,PD-1诱导负调节T细胞应答的细胞内信号。

[0008] 如上所述,PD-1是T细胞活性的关键调节剂。最近,已在一系列不同的癌症设定中显示所述拮抗性PD-1抗体分子纳武单抗(nivolumab) 和帕博利珠单抗(pembrolizumab) 可用于刺激免疫系统从而治疗癌症。

[0009] 淋巴细胞活化基因-3(Lymphocyte Activation Gene-3,LAG-3;CD223) 是I型跨膜蛋白,其主要在活化的T细胞的细胞表面上表达,但被发现于NK和树突细胞的亚群上。LAG3与CD4密切相关,CD4是辅助性T细胞活化的共同受体。两种分子都具有四个细胞外Ig样结构域,并且由于它们的功能活性,需要与它们的配体(主要组织相容性复合体(MHC) II类) 结合。在与MHC-II结合时,LAG-3诱导负调节T细胞应答的细胞内信号。最近的研究表明,LAG-3和PD-1在肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocytes,TILs) 上共表达,这表明它们可能有助于肿瘤介导的免疫抑制。据称,长期暴露于抗原导致T细胞通过称为“衰竭”的过程逐步失活。衰竭的T细胞通常共表达负调节受体,例如PD-1和LAG-3。

[0010] 尽管PD-1拮抗单克隆抗体纳武单抗和帕博利珠单抗的临床结果令人鼓舞,但多至70%的经治疗的患者对治疗无响应。患者来源的T细胞以及来自同系肿瘤小鼠模型的临床前数据已经证明,除了PD1之外,肿瘤来源的T细胞经常表达其它抑制性受体。在体外和体内模型中,与单独的PD-1中和相比,使用拮抗性单克隆抗体分子,PD-1和LAG-3的组合中和增加了T细胞的再活化并改善了肿瘤排斥。基于这些结果,预期LAG-3的中和将增强拮抗性PD1mAb的功效。

[0011] 通过使用与其它化合物的组合疗法(特别是在肿瘤学中) 和/或改善剂量安排,可改善治疗剂的功效。即使组合几种治疗剂的概念已被提出,且尽管各种组合疗法正在被研究并在临床试验中,仍需用于治疗癌症疾病(例如,实体瘤) 的新且有效的治疗概念,该概念显示出优于标准疗法的优点,例如,如更好的治疗结果、有益效果、优越的功效和/或改善的耐受性,例如,减少组合治疗的副作用。具体而言,需要针对患有以下癌症的患者的额外治疗选择:例如,肺癌(例如NSCLC) 、脑癌(例如,胶质母细胞瘤,还包括其它来源的癌症的脑转移) 、软组织肉瘤(例如,脂肪肉瘤) 和泌尿生殖系统癌症(例如膀胱癌) 。

[0012] 因此,本发明的一个目的是提供组合治疗/组合治疗方法,与现有技术中目前使用和/或已知的治疗/治疗方法相比,本发明提供了某些优点。这些优点可包括体内功效(例如改善的临床响应、响应的延长、响应速率的增加、持续响应、疾病稳定速率、持续稳定、至疾病进展的时间、无进展存活(PFS) 和/或总体存活(OS) 、推迟出现抵抗,等等) 、安全且耐受良好的给药以及不良事件的频率和严重程度降低。

[0013] 在这种情况下,令人惊讶的是,本申请的发明人发现MDM2和p53相互作用的抑制剂(本文称为“MDM2抑制剂”) 与PD-1(程序性细胞死亡1) 拮抗剂组合使用,即优选在本发明的

上下文中的抗PD-1或抗PD-L1抗体,与LAG-3(淋巴细胞活化基因-3)拮抗剂,即优选抗LAG-3抗体,与单独使用MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂或LAG-3拮抗剂或这些治疗剂的任何双重组合相比,三者的组合具有改善临床结果的潜力。

[0014] 因此,本发明涉及用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,如本文所述,其包括组合给药MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂,它们各自如本文所述,以及涉及医疗用途、使用、包含这种治疗剂的药物组合物或组合和试剂盒。

[0015] 此外,本发明涉及抗癌疗法,其包括组合使用MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂,它们各自如本文所述。

[0016] 对于肿瘤性疾病的治疗,已提出大量的抗癌剂(包括靶特异性和非靶特异性抗癌剂),它们可作为单一疗法或涉及一种以上药剂的组合疗法(例如,双重或三重组合治疗)和/或可与放射疗法(例如放射治疗)、放射免疫疗法和/或手术相结合。

[0017] 本发明的目的是提供与本文所述治疗剂的组合疗法,其用于治疗或控制各种恶性肿瘤(例如,基于组合中涉及的活性成分的协同作用、互补作用、相互作用或改善作用)。

[0018] 因此,本发明的一个方面提供治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,其包括向有此需要的患者给药治疗有效量的MDM2抑制剂、治疗有效量的PD-1拮抗剂和治疗有效量的LAG-3拮抗剂,它们各自如本文所述。

[0019] 在另一个方面,所述治疗和/或预防的方法进一步包括给药治疗有效量的一种或多种其它治疗剂,如本文所述。

[0020] 这种组合治疗可作为物质的非固定(例如自由)的组合或以固定组合的形式(包括试剂盒)给予。

[0021] 本发明的另一个方面提供MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂的组合,它们各自如本文所述,尤其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,所述方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的所述组合。

[0022] 在另一个方面,所述组合进一步包含一种或多种其它治疗剂,如本文所述。

[0023] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的MDM2抑制剂,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,所述方法包括向有此需要的患者组合给药所述MDM2抑制剂与PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂,它们各自如本文所述。

[0024] 在另一个方面,所述治疗和/或预防的方法进一步包括与一种或多种其它治疗剂组合给药,如本文所述。

[0025] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的PD-1拮抗剂,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,所述方法包括向有此需要的患者组合给药所述PD-1拮抗剂与MDM2抑制剂和LAG-3拮抗剂,它们各自如本文所述。

[0026] 在另一个方面,所述治疗和/或预防的方法进一步包括与一种或多种其它治疗剂组合给药,如本文所述。

[0027] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的LAG-3拮抗剂,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,所述方法包括向有此需要的患者将所述LAG-3拮抗剂与MDM2抑制剂和PD-1拮抗剂组合给药,它们各自如本文所述。

[0028] 在另一个方面,所述治疗和/或预防的方法进一步包括与一种或多种其它治疗剂组合给药,如本文所述。

- [0029] 本发明的另一个方面涉及试剂盒，该试剂盒包含
- [0030] • 第一药物组合物或剂型，其包含如本文所述的MDM2抑制剂，以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂，
- [0031] • 第二药物组合物或剂型，其包含如本文所述的PD-1拮抗剂，以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂，和
- [0032] • 第三药物组合物或剂型，其包含如本文所述的LAG-3拮抗剂，以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂。
- [0033] 在另一个方面，所述试剂盒包含一种或多种其它药物组合物或剂型，它们各自包含一种如本文所述的其它治疗剂，以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂。
- [0034] 本发明的另一个方面涉及上述试剂盒，该试剂盒进一步包含
- [0035] • 包含印刷说明的包装说明书，如本文所述，该印刷说明是在有此需要的患者的肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的治疗和/或预防中同时、并行、依次、相继、交替或单独使用的印刷说明。
- [0036] 本发明的另一个方面涉及上述试剂盒，该试剂盒用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中，如本文所述。
- [0037] 本发明的另一个方面涉及药物组合物，其包含
- [0038] • MDM2抑制剂，其如本文所述，
- [0039] • PD-1拮抗剂，其如本文所述，
- [0040] • LAG-3拮抗剂，其如本文所述，和
- [0041] • 任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂。
- [0042] 在另一个方面，所述药物组合物包含一种或多种其它治疗剂，如本文所述。
- [0043] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的MDM2抑制剂的用途，其用于制备药物组合物，该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中，如本文所述，其中所述MDM2抑制剂与PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂组合使用，它们各自如本文所述。
- [0044] 在所述MDM2抑制剂用途的另一个方面，所述MDM2抑制剂与PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂(它们各自如本文所述)以及一种或多种其它治疗剂组合使用，如本文所述。
- [0045] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的PD-1拮抗剂的用途，其用于制备药物组合物，该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中，如本文所述，其中所述PD-1拮抗剂与MDM2抑制剂和LAG-3拮抗剂组合使用，它们各自如本文所述。
- [0046] 在所述PD-1拮抗剂用途的另一个方面，所述PD-1拮抗剂与MDM2抑制剂和LAG-3拮抗剂(它们各自如本文所述)以及一种或多种其它治疗剂组合使用，如本文所述。
- [0047] 本发明的另一个方面涉及如本文所述的LAG-3拮抗剂的用途，其用于制备药物组合物，该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中，如本文所述，其中所述LAG-3拮抗剂与MDM2抑制剂和PD-1拮抗剂组合使用，它们各自如本文所述。
- [0048] 在所述LAG-3拮抗剂用途的另一个方面，所述LAG-3拮抗剂与MDM2抑制剂和PD-1拮

抗剂(它们各自如本文所述)以及一种或多种其它治疗剂组合使用,如本文所述。

[0049] 本发明的另一个方面涉及MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂的用途,它们各自如本文所述且用于制备药物组合物,该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述。

[0050] 本发明的另一个方面涉及MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂、LAG-3拮抗剂和一种或多种其它治疗剂的用途,它们各自如本文所述且用于制备药物组合物,该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病、尤其是癌症的方法中,如本文所述。

[0051] 本发明的另一个方面涉及根据本发明的组合、药物组合物或试剂盒,它们各自如本文所述且包含MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂,由或基本由MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂构成,它们各自如本文所述,用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述。

[0052] 本发明还公开MDM2和p53相互作用的抑制剂(本文称为“MDM2抑制剂”)与PD-1(程序性细胞死亡1)拮抗剂(即优选抗PD-1或抗PD-L1抗体)或与LAG-3(淋巴细胞活化基因-3)拮抗剂(即优选抗LAG-3抗体)的组合的用途。所述MDM2抑制剂优选地为实施方案A1-A47所公开的任意化合物,所述PD-1拮抗剂为实施方案B1-B15所公开的任意化合物且所述LAG-3拮抗剂为实施方案C1-C12所公开的任意化合物。

[0053] 本发明还公开用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,如本文所述,该方法包括组合给药MDM2抑制剂和PD-1拮抗剂或MDM2抑制剂和LAG-3拮抗剂,它们各自如本文所述,还公开了医疗用途、使用、包含此类治疗剂的药物组合物或组合和试剂盒。

[0054] 此外,本发明还公开抗癌疗法,其包括与PD-1拮抗剂或LAG-3拮抗剂组合使用MDM2抑制剂。

[0055] 附图简述

[0056] 图1显示,与来自C57BL/6小鼠中的黑素瘤细胞系B16-F10的皮下同系小鼠模型中的媒剂/同种型或RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)单一试剂或C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)单一试剂或RMP1-14和C9B7W的组合相比较,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与RMP1-14或与RMP1-14和C9B7W组合的抗肿瘤活性。

[0057] 图2显示响应者的数量,其定义为对于图1中所示研究的每个治疗组,与第1天的治疗开始相比,在第32天具有相对肿瘤体积<1的肿瘤的动物数量。

[0058] 图3显示,与来自Balb/C小鼠中的结肠癌细胞系克隆26的皮下同系小鼠模型中的媒剂/同种型或RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)单一试剂或C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)单一试剂或RMP1-14和C9B7W的组合相比较,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与RMP1-14或与RMP1-14和C9B7W组合的抗肿瘤活性。

[0059] 图4显示响应者的数量,其定义为对于图3中所示的研究的每个治疗组,与第1天的治疗开始相比,在第38天具有相对肿瘤体积<1的肿瘤的动物数量。

[0060] 图5显示,与来自Balb/C小鼠中的结肠癌细胞系克隆26的皮下同系小鼠模型中的媒剂/同种型或C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)单一试剂相比较,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与C9B7W组合或与RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)和C9B7W组合的抗肿瘤活性。

[0061] 图6显示响应者的数量,其定义为对于图5中所示研究的每个治疗组,与第1天的治疗开始相比,在第31天具有相对肿瘤体积<1的肿瘤的动物数量。

[0062] 图7:携带ASB-XIV肿瘤的小鼠用RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)预处理8天,显示无肿瘤生长的对照按肿瘤体积约400mm³进行随机化,其用于随后接受示例性MDM2抑制剂BIA-1与RMP1-14和C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)组合的后续治疗,或接受媒剂/同种型、RMP1-14单一试剂或RMP1-14和C9B7W的组合。

[0063] 图8显示,在来自Balb/C小鼠中的结肠癌细胞系克隆26的皮下同系小鼠模型中,所述MDM2抑制剂HDM-201与RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)和C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)组合的抗肿瘤活性。

[0064] MDM2抑制剂

[0065] 本发明含义内的所述MDM2抑制剂以及它全部的实施方案为抑制MDM2与p53相互作用的化合物。

[0066] 优选地,本发明内的所述MDM2抑制剂以及它全部的实施方案选自以下(A0):

[0067] • 如WO 2015/155332(一般地和/或具体地)公开的MDM2抑制剂(即化合物),或其药学上可接受的盐;

[0068] • 如WO 2016/001376(一般地和/或具体地)公开的MDM2抑制剂(即化合物),或其药学上可接受的盐;

[0069] • 如WO 2016/026937(一般地和/或具体地)公开的MDM2抑制剂(即化合物),或其药学上可接受的盐;

[0070] • 如WO 2017/060431(一般地和/或具体地)公开的MDM2抑制剂(即化合物),或其药学上可接受的盐;

[0071] • 如WO 2013/111105(一般地和/或具体地)公开的MDM2抑制剂(即化合物),或其药学上可接受的盐;

[0072] • 如WO 2011/076786(一般地和/或具体地)公开的MDM2抑制剂(即化合物),或其药学上可接受的盐;

[0073] • HDM-201,即WO 2013/111105中的实施例102(第207页),或其药学上可接受的盐;

[0074] • NVP-CGM097,即WO 2011/076786中的实施例106(第265页),或其药学上可接受的盐;

[0075] • 称为RG-7112的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

[0076] • 称为MK-8242的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

[0077] • 称为RG-7388的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

[0078] • 称为SAR405838的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

[0079] • 称为AMG-232的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

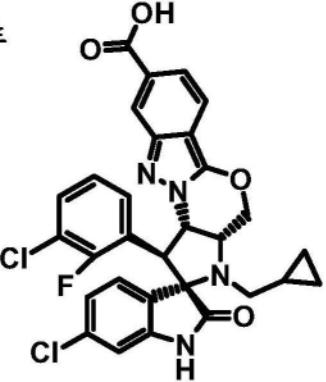
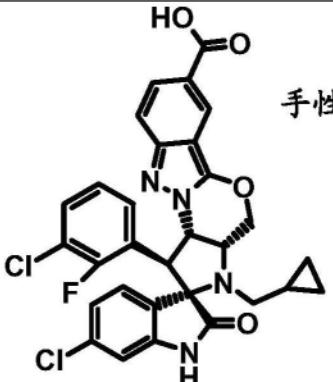
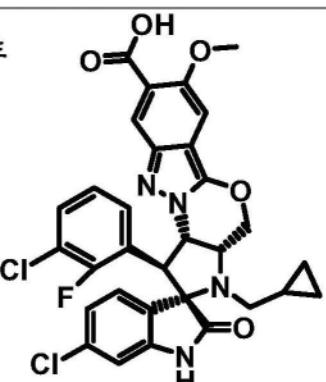
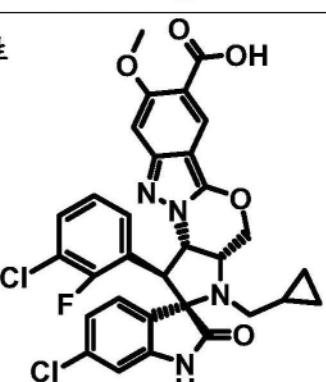
[0080] • 称为DS-3032的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

[0081] • 称为RG-7775的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

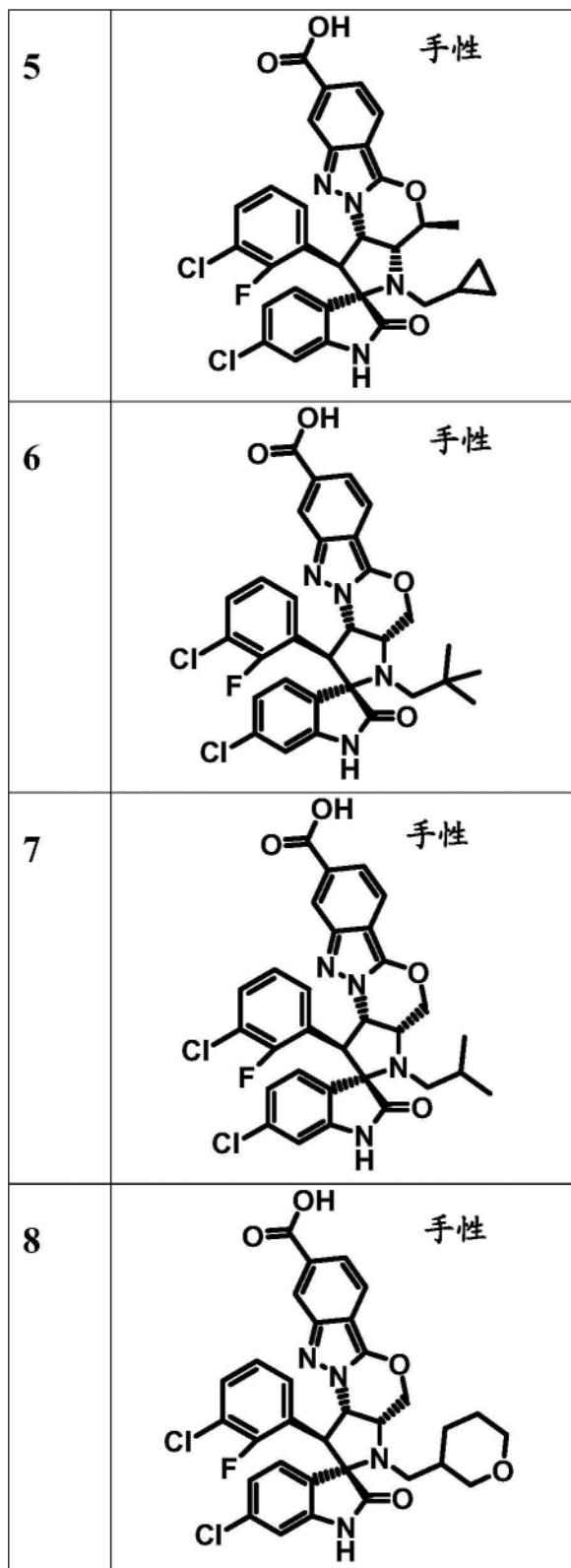
[0082] • 称为APG-115的MDM2抑制剂,或其药学上可接受的盐;

[0083] • WO 2017/060431的表1中公开的MDM2抑制剂1至36,或其药学上可接受的盐:

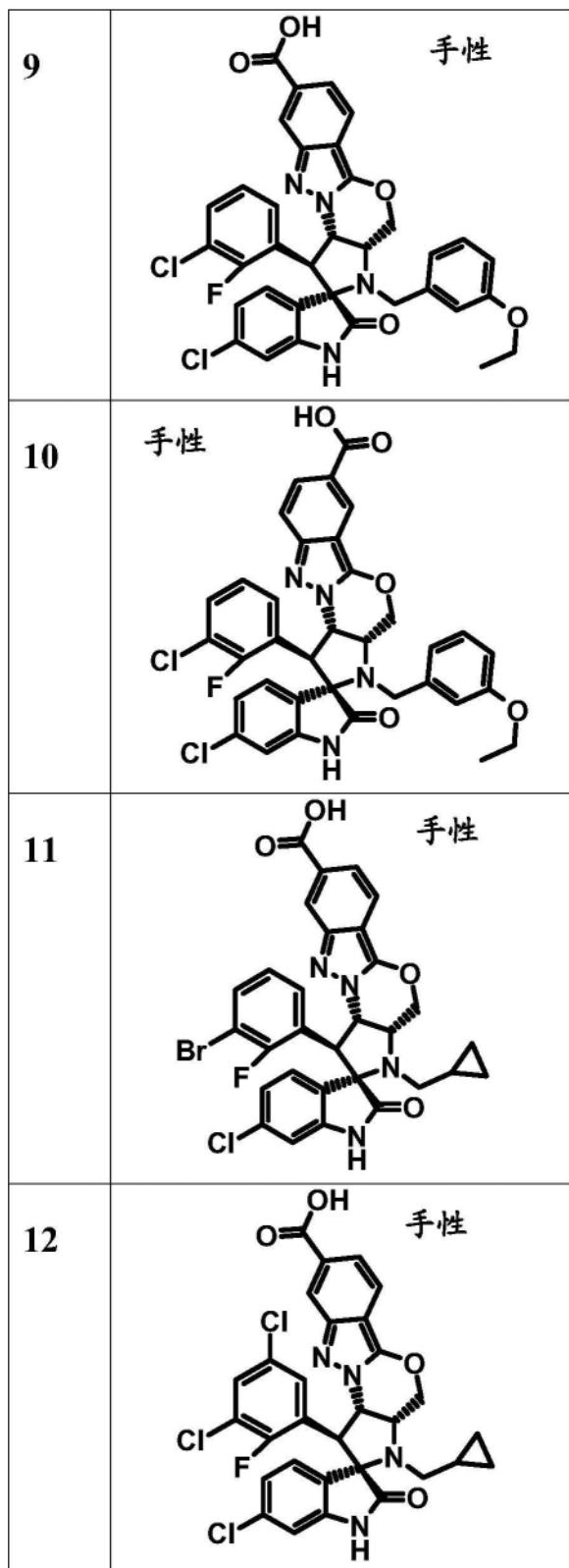
[0084] 表1

1	手性 
2	 手性
[0085]	
3	手性 
4	手性 

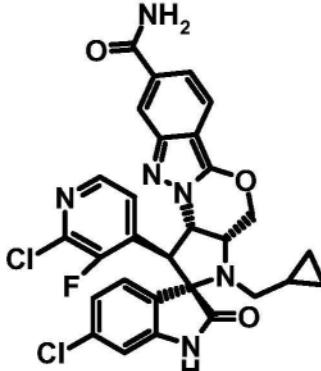
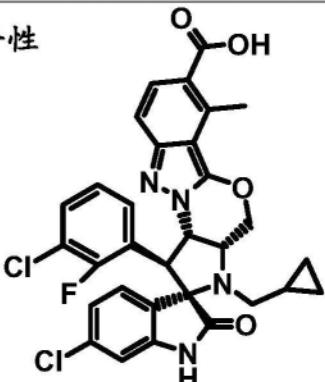
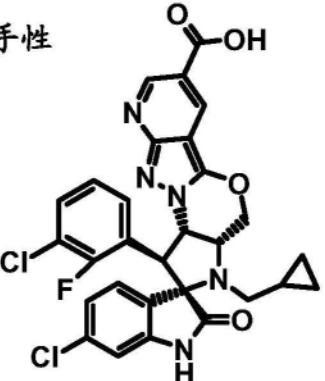
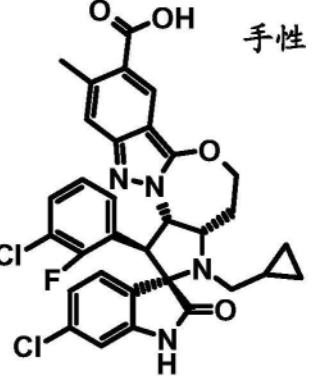
[0086]

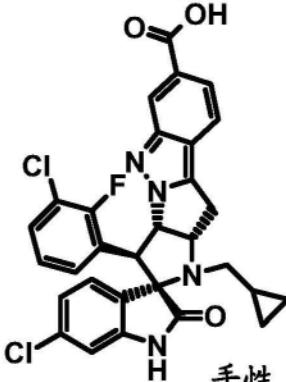
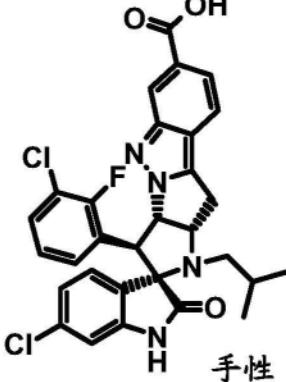
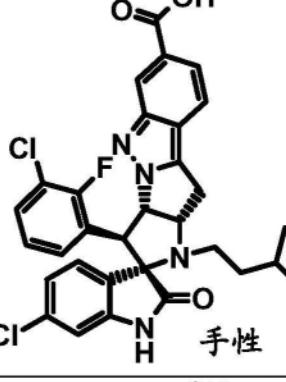
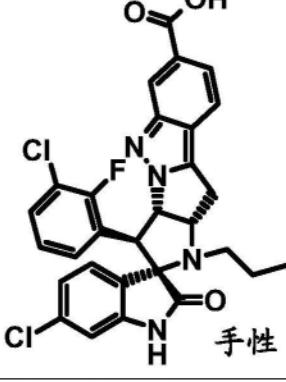


[0087]

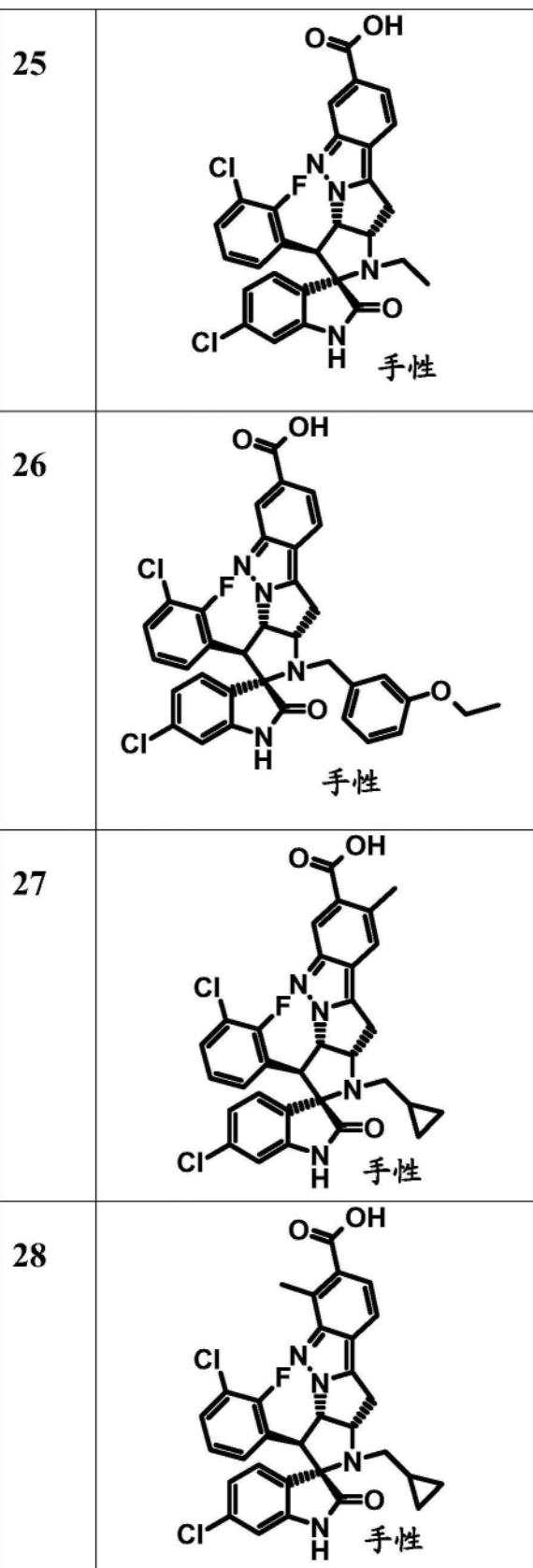


13		手性
14		手性
[0088] 15		手性
16		手性

17	
18	手性 
[0089]	
19	手性 
20	手性 

21	
22	
[0090] 23	
24	

[0091]



29	
30	
[0092] 31	
32	

33	
34	
[0093]	
36	

[0094] 本文所用的术语“MDM2抑制剂”还包括以互变异构体、药学上可接受的盐、水合物

或溶剂合物(包括药学上可接受的盐的水合物或溶剂合物)形式的上述MDM2抑制剂。它还包括以所有固体形式(优选地为晶体)和以其药学上可接受的盐、水合物和溶剂合物(包括药学上可接受的盐的水合物和溶剂合物)的所有结晶形式的MDM2抑制剂。

[0095] 上面列出的所有MDM2抑制剂具有各自的合成和性质,它们在本领域中都是已知的。上面提到的所有专利申请都通过引用整体并入本文。

[0096] 在一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为HDM-201或其药学上可接受的盐(A1)。

[0097] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为NVP-CGM097或其药学上可接受的盐(A2)。

[0098] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物1或其药学上可接受的盐(A3)。

[0099] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物2或其药学上可接受的盐(A4)。

[0100] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物3或其药学上可接受的盐(A5)。

[0101] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物4或其药学上可接受的盐(A6)。

[0102] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物5或其药学上可接受的盐(A7)。

[0103] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物6或其药学上可接受的盐(A8)。

[0104] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物7或其药学上可接受的盐(A9)。

[0105] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物8或其药学上可接受的盐(A10)。

[0106] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物9或其药学上可接受的盐(A11)。

[0107] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物10或其药学上可接受的盐(A12)。

[0108] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物11或其药学上可接受的盐(A13)。

[0109] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物12或其药学上可接受的盐(A14)。

[0110] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物13或其药学上可接受的盐(A15)。

[0111] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物14或其药学上可接受的盐(A16)。

[0112] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物15或其药学上可接受的盐(A17)。

[0113] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物16或其药学上可接受的

盐(A18)。

[0114] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物17或其药学上可接受的盐(A19)。

[0115] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物18或其药学上可接受的盐(A20)。

[0116] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物19或其药学上可接受的盐(A21)。

[0117] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物20或其药学上可接受的盐(A22)。

[0118] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物21或其药学上可接受的盐(A23)。

[0119] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物22或其药学上可接受的盐(A24)。

[0120] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物23或其药学上可接受的盐(A25)。

[0121] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物24或其药学上可接受的盐(A26)。

[0122] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物25或其药学上可接受的盐(A27)。

[0123] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物26或其药学上可接受的盐(A28)。

[0124] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物27或其药学上可接受的盐(A29)。

[0125] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物28或其药学上可接受的盐(A30)。

[0126] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物29或其药学上可接受的盐(A31)。

[0127] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物30或其药学上可接受的盐(A32)。

[0128] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物31或其药学上可接受的盐(A33)。

[0129] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物32或其药学上可接受的盐(A34)。

[0130] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物33或其药学上可接受的盐(A35)。

[0131] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物34或其药学上可接受的盐(A36)。

[0132] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物35或其药学上可接受的盐(A37)。

[0133] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为表1中的化合物36或其药学上可接受的盐(A38)。

[0134] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为RG-7112或其药学上可接受的盐(A39)。

[0135] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为MK-8242或其药学上可接受的盐(A40)。

[0136] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为RG-7388或其药学上可接受的盐(A41)。

[0137] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为RG-7388或其药学上可接受的盐(A42)。

[0138] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为SAR405838或其药学上可接受的盐(A43)。

[0139] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为AMG-232或其药学上可接受的盐(A44)。

[0140] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为DS-3032或其药学上可接受的盐(A45)。

[0141] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为RG-7775或其药学上可接受的盐(A46)。

[0142] 在另一个实施方案中,所述MDM2抑制剂为APG-115或其药学上可接受的盐(A47)。

[0143] 就MDM2抑制剂的性质而言,所有的实施方案(A1)至(A47)为实施方案(A0)的优选实施方案。

[0144] 为了用于治疗,所述MDM2抑制剂涵盖在适于促进向动物或人类给药的药物组合物中。

[0145] 用于给药本申请MDM2抑制剂的典型药物组合物包括(例如)片剂、胶囊、栓剂、溶液(例如注射用溶液(s.c.、i.v.、i.m.)及输液)、酏剂、乳液或可分散粉末。药学活性化合物的含量可在作为整体的组合物的0.1至90重量%,优选40至60重量%范围内,例如,其量在足以达到下文指定的所需剂量范围。单一剂量若需要则可一天分几次提供,以递送每日所需的总剂量。

[0146] 典型的片剂可例如通过将活性物质与已知的赋形剂,任选组合例如惰性稀释剂(诸如碳酸钙、磷酸钙、纤维素或乳糖)、崩解剂(诸如玉米淀粉或海藻酸或交联聚维酮)、粘合剂(诸如淀粉或明胶)、润滑剂(硬脂酸镁或滑石)和/或用于延迟释放的药剂(诸如羧甲基纤维素、乙酸邻苯二甲酸纤维素或聚乙酸乙烯酯)混合得到。该片剂可通过常规方法制备,例如通过直接压片或辊压。片剂亦可包含若干层。

[0147] 经包衣的片剂可相应地通过以通常用于片剂包衣的物质(例如可力酮(collidone)或虫胶、阿拉伯胶、滑石、二氧化钛或糖)涂覆类似于片剂所制得的核心而制得。为实现延迟释放或防止不相容,该核心亦可由多个层组成。类似地,片剂包衣可由多个层组成以达成延迟释放,其可使用以上针对片剂所提及的赋形剂。

[0148] 包含活性物质的糖浆或酏剂可额外地包含甜味剂(诸如糖精、环己胺磺酸盐、甘油或糖)及香味增强剂(例如调味剂,诸如香草醛或橙提取物)。其等亦可包含悬浮佐剂或增稠剂(诸如羧甲基纤维素钠)、润湿剂(诸如(例如)脂肪醇与环氧乙烷的缩合产物)或防腐剂(诸如对羟基苯甲酸盐)。

[0149] 注射及输注用溶液系依常见方式,例如,通过添加等渗剂、防腐剂(诸如对羟基苯甲酸盐)或稳定剂(诸如乙二胺四乙酸的碱金属盐),任选使用乳化剂及/或分散剂,同时若使用水作为稀释剂,则可任选使用例如有机溶剂作为溶剂化剂或溶解助剂而制得,并转移至注射瓶或安瓿或输液瓶中。

[0150] 包含一种或多种活性物质的胶囊可例如通过将活性物质与惰性载剂(诸如乳糖或

山梨糖醇)混合并将其包装于明胶胶囊中而制得。

[0151] 典型的栓剂可例如通过所述活性物质与针对于此目的提供的载剂(诸如中性脂肪或聚乙二醇或其衍生物)混合制得。

[0152] 可使用的赋形剂包括(例如)水、药学上可接受的有机溶剂(诸如石蜡(例如,石油馏份)、植物油(例如,花生油或芝麻油)、单-或多官能醇(例如,乙醇或甘油))、载剂(诸如(例如)天然矿物粉(例如,高岭土、黏土、滑石、白垩)、合成矿物粉(例如,高度分散的硅酸及硅酸盐))、糖(例如,蔗糖、乳糖及葡萄糖)、乳化剂(例如,木质素、亚硫酸盐废液、甲基纤维素、淀粉及聚乙烯吡咯烷酮)及润滑剂(例如,硬脂酸镁、滑石、硬脂酸及月桂基硫酸钠)。

[0153] 本发明的MDM2抑制剂及其所有的实施方案依常见方式,优选通过口服或非经肠途径,最优先通过口服途径给药。就口服而言,除上述载剂外,片剂当然尚可包含添加剂(诸如柠檬酸钠、碳酸钙及磷酸二钙)及各种添加剂(诸如淀粉,优选马铃薯淀粉、明胶等)。此外,润滑剂(诸如硬脂酸镁、月桂基硫酸钠及滑石)可在相同时间用于压片工艺。就水性悬浮液而言,可将活性物质与除了上述赋形剂外的各种香味增强剂或着色剂组合。

[0154] 就非经肠使用而言,可使用活性物质与适宜液体载剂的溶液。

[0155] 用于口服使用的MDM2抑制剂的剂量,尤其是表1中的MDM2抑制剂,为每剂1mg至2000mg(例如,每剂10mg至1000mg;在更优选的实施方案中,每剂10mg至500mg,最优先为每剂10mg至100mg)。给出的所有量均指MDM2抑制剂的游离碱,并且若使用药学上可接受的盐或其它固体形式,则该量可以按比例更高。

[0156] 在一个实施方案中,每日1次(q.d.)给予所述MDM2抑制剂,尤其是表1中的MDM2抑制剂。

[0157] 在一个实施方案中,在28天周期的第1天和第8天给予所述MDM2抑制剂,尤其是表1中的MDM2抑制剂。

[0158] 在一个实施方案中,在28天周期的第1天给予所述MDM2抑制剂,尤其是表1中的MDM2抑制剂。

[0159] 在一个实施方案中,在28天周期的第1天至第7天给予所述MDM2抑制剂。

[0160] 静脉使用的剂量为每小时1mg至1000mg,优选地为每小时5至500mg。

[0161] 然而,有时可能需要偏离指定量,根据体重、投药途径、个体对药物的响应、其调配物的性质及给药药物的时间或时间间隔而定。因此,在某些情况中,使用小于上文所给定的最小剂量的剂量可能就足够了,而在其它情况中,可能必须超出上限。在给药大量时,可适当地将其分成一天多个小剂量。

[0162] PD-1拮抗剂

[0163] 本发明含义内的PD-1拮抗剂及其所有实施方案为抑制PD-1与其受体相互作用的化合物,优选抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0164] 优选地,所述PD-1拮抗剂,即本发明中的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体及其所有实施方案为人源化的或完全人抗PD-1抗体或人源化的或完全人抗PD-L1抗体。

[0165] 更优选地,本发明所述的PD-1拮抗剂及其所有实施方案选自以下(B0):

[0166] • 帕博利珠单抗;

[0167] • 纳武单抗;

[0168] • pidilizumab;

- [0169] • 阿特珠单抗(atezolizumab)；
- [0170] • 阿维鲁单抗(avelumab)；
- [0171] • 德瓦鲁单抗(durvalumab)；
- [0172] • WO 2015/112900(一般地和/或具体地)公开的抗PD-1抗体：
- [0173] o如WO 2015/112900中表1(第171页)所限定的任一种抗体
- [0174] o如WO 2015/112900中表1(第171页)所限定的任一种人源化抗体
- [0175] o如WO 2015/112900中表1(第171页)所限定的BAP049-hum01至BAP049-hum16的任一项
- [0176] o如WO 2015/112900中表1(第171页)所限定的BAP049-克隆-A至BAP049-克隆-E的任一项
- [0177] • PDR-001；
- [0178] • WO 2016/061142(一般地和/或具体地)公开的抗-PD-L1抗体：
- [0179] o如WO 2016/061142中表1(第265页)所限定的任一种抗体；
- [0180] o如WO 2016/061142中表1(第265页)所限定的任一种人源化抗体；
- [0181] o如WO 2016/061142中表1(第265页)所限定的BAP058-hum01至BAP058-hum17的任一项
- [0182] o如WO 2016/061142中表1(第265页)所限定的BAP058-克隆-K至BAP058-克隆-O的任一项
- [0183] • 如下文所公开的抗PD-1抗体PD1-1、PD1-2、PD1-3、PD1-4和PD1-5。
- [0184] 帕博利珠单抗(以前也称为lambrolizumab；商品名Keytruda；也称为MK-34750)公开于例如Hamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2) :134-44中，其为一种与PD-1结合的人源化IgG4单克隆抗体；它含有在C228P处的突变，旨在防止Fc介导的细胞毒性。帕博利珠单抗公开于例如US 8,354,509和WO2009/114335中。它被FDA批准用于治疗患有不可切除或转移性黑素瘤的患者和患有转移性NSCLC的患者。
- [0185] 纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4；BMS-936558或MDX1106b)为一种完全人IgG4单克隆抗体，可特异性阻断PD-1，其缺乏可检测的抗体依赖性细胞毒性(ADCC)。纳武单抗公开于例如US 8,008,449和WO2006/121168中。它被FDA批准用于治疗患有不可切除或转移性黑素瘤、转移性NSCLC和晚期肾细胞癌的患者。
- [0186] pidilizumab(CT-011；Cure Tech)是一种与PD-1结合的人源化IgG1k单克隆抗体。pidilizumab公开于例如WO 2009/101611中。
- [0187] 阿特珠单抗(特善奇(Tecentriq)，也称为MPDL3280A)是噬菌体衍生的靶向PD-L1的人IgG1k单克隆抗体，其被描述于Deng et al. mAbs 2016;8:593-603中。它已被FDA批准用于治疗患有尿路上皮癌瘤的患者。
- [0188] 阿维鲁单抗为完全人类抗PD-L1 IgG1单克隆抗体，其例如Boyerinas et al. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1148-1157中所描述的。
- [0189] 德瓦鲁单抗(MEDI4736)为对PD-L1具有高度特异性的人类IgG1k单克隆抗体，其例如Stewart et al. Cancer Immunol. Res. 2015;3:1052-1062或Ibrahim et al. Semin. Oncol. 2015;42:474-483中所描述的。
- [0190] PDR-001或PDR001是高亲和力的、配体阻断的人源化抗PD-1 IgG4抗体，其阻断PD-

L1和PD-L2与PD-1的结合。PDR-001公开于W02015/112900和W02017/019896中。

[0191] 抗体PD1-1至PD1-5是由表2中所示序列定义的抗体分子,其中HC表示(全长)重链,且LC表示(全长)轻链:

[0192] 表2

序列号	序列名称	氨基酸序列
1	PD1-1的重链	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYSSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYAMDYWGQGTLTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
2	PD1-1的轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTSGISFMNWYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
3	PD1-2的重链	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSASAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGGDTYSSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNPNEYAMDYWGQGTLTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESENQGPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG

[0193]

序列号	序列名称	氨基酸序列
4	PD1-2的轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDTGISFMNWYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
5	PD1-3的重链 [0194]	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGDTYSSSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYAMDYWGQGTLTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCCPAPEFLGGPSV FLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
6	PD1-3的轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

序列号	序列名称	氨基酸序列
7	PD1-4的轻链	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGDYYSSSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQQTLTVT SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPDKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
8	PD1-4的轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
9	PD1-5的重链	EVMLVESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFSKSAMSWVRQ APGKGLEWVAYISGGGDYYSSSVKGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARHSNVNYYAMDYWGQQTLTVT SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSVVTPSSSLGTKT YTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCPAPEFLGGPSV FLFPPKPDKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPVLDSD GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL SLSLG
10	PD1-5的轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATMSCRASENIDVSGISFMNWYQ QKPGQAPKLLIYVASNQGSGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQSKEVPWTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS QESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC

[0195]

[0196] 具体地，上文所述的抗PD-1抗体分子具有：

[0197] (PD1-1) 包含SEQ ID N0:1氨基酸序列的重链和包含SEQ ID N0:2氨基酸序列的轻链；或

- [0198] (PD1-2) 包含SEQ ID NO:3氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:4氨基酸序列的轻链;或
- [0199] (PD1-3) 包含SEQ ID NO:5氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:6氨基酸序列的轻链;或
- [0200] (PD1-4) 包含SEQ ID NO:7氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:8氨基酸序列的轻链;或
- [0201] (PD1-5) 包含SEQ ID NO:9氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:10氨基酸序列的轻链。
- [0202] 本文使用的INN还意在涵盖具有与起始抗体相同或基本相同的氨基酸序列的所有生物类似抗体(biosimilar antibodies),其包括但不限于在美国42USC§262分节(k)及其它司法管辖区的同等规定中授权的那些生物相似抗体。
- [0203] 以上列出的所有PD-1拮抗剂在本领域中是已知的,具有它们各自的制造、治疗用途和性质。上面提到的所有专利申请都通过引用它们的整体并入本文。
- [0204] 在一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为帕博利珠单抗(B1)。
- [0205] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为纳武单抗(B2)。
- [0206] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为pidilizumab(B3)。
- [0207] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为阿特珠单抗(B4)。
- [0208] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为阿维鲁单抗(B5)。
- [0209] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为德瓦鲁单抗(B6)。
- [0210] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为PDR-001(B7)。
- [0211] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为如WO 2015/112900中表1(第171页)所限定的BAP049-克隆-B(B8)。
- [0212] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为如WO 2015/112900中表1(第171页)所限定的BAP049-克隆-E(B9)。
- [0213] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂选自如WO 2016/061142中表1(第265页)所限定的BAP058-克隆-K至BAP058-克隆-O(B10)。
- [0214] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为PD1-1(B11)。
- [0215] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为PD1-2(B12)。
- [0216] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为PD1-3(B13)。
- [0217] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为PD1-4(B14)。
- [0218] 在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂为PD1-5(B15)。就所述PD-1拮抗剂的性质而言,所有实施方案(B1)至(B15)为实施方案(B0)的优选实施方案。.
- [0219] 在一个实施方案中,根据WO 2017/019896(第336页最后一段)公开的时间表,给予和给药如WO 2015/112900的表1(第171页)所限定的BAP049-克隆-E。
- [0220] 对于已经上市的PD-1拮抗剂的更详细描述及其用途,参考相应的产品特征概述(通过引用它们的整体并入本文)。
- [0221] LAG-3拮抗剂
- [0222] 本发明含义内的LAG-3拮抗剂及其所有的实施方案为抑制LAG-3与其受体相互作用的化合物。

- [0223] 优选地，本发明含义内所述的LAG-3拮抗剂及其所有的实施方案为抗LAG-3抗体。
- [0224] 优选地，所述LAG-3拮抗剂，即本发明内所述的抗LAG-3抗体以及它全部的实施方案为人源化的或完全人抗LAG-3抗体。
- [0225] 更优选地，本发明内所述的LAG-3拮抗剂以及它全部的实施方案选自以下 (C0)：
- [0226] • 如WO 2015/042246公开的BMS-986016；(第3/4页和实施例1)
- [0227] • LAG525；
- [0228] • MK4280；
- [0229] • WO 2015/138920公开的抗LAG-3抗体(一般地和/或具体地)：
- [0230] o如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的任一种抗体
- [0231] o如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的任一种人源化抗体
- [0232] o如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-hum01至BAP050-hum20中的任一项
- [0233] o如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-hum01-Ser至BAP050-hum15-Ser和BAP050-hum18-Ser至BAP050-hum20-Ser中的任一项
- [0234] o如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-克隆-F至BAP050-克隆-J中的任一项
- [0235] • 如下文公开的抗LAG-3抗体LAG3-1、LAG3-2、LAG3-3、LAG3-4和LAG3-5
- [0236] 抗体LAG3-1至LAG3-5为表3中所示序列定义的抗体分子，其中HC表示(全长)重链，LC表示(全长)轻链：
- [0237] 表3

序列号	序列名称	氨基酸序列	
11	LAG3-1的重链	QVTLVESGGGVVQPGRSLRLSCAFSGFSLSTSDMGVG WIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCARIEDYGVSYFDYWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEA GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG	
[0238]	12	LAG3-1的轻链	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQ GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSLTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
	13	LAG3-2的重链	QVTLKESGPTLVKPTQTLTCSFGFSLSTSDMGVGWI RQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDT SKN QVVLMTNMDPVDATYFCARIEDYGVSYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVVTV SSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

序列号	序列名称	氨基酸序列
14	LAG3-2的轻链	DIQMTQSPSFLSASVGDRVFTCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDFSGSGSGTDFTLTSSL QPEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSQ GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC
15	LAG3-3的重链 [0239]	QVTLVESGGGVVQPGRSLSLSCAFSGFSLSTSDMGVG WVRQPPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRD NSKNLTYLQMNSLRaedtatyyCariedygvyyfdyw GQGTTTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLV KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPALQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPC PPCPAPEFLGGPSVFLFPPPKDLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQ EGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSG
16	LAG3-3的轻链	DIQMTQSPSFLSASVGDRVFTCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDFSGSGSGTDFTLTSSL QPEDFATYYCQQHYSIPLTFGAGTKLEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSQ GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTTLSKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

序列号	序列名称	氨基酸序列
17	LAG3-4的重链	QVTLVESGGVVQPGRLRLSCAFSGFSLSTSDMGVG WIRQAPGKGLEWVAHIWWDDVKRYNPALKSRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTATYFCARIEDYGVSYFYDWG QGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVV TVPSSSLGTKYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP PCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQ PREPVQVTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQE GNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
18	LAG3-4的轻链	DIVMTQSPSFLSASVGDRVTITCKASQDVSTAVAWYQQK PGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISQLQ PEDFATYYCQQHYSIPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
19	LAG3-5的重链	QVTLKESGPTLVKPTQTLTCSFGFSLSTSDMGVGWI RQPPGKALEWLAHIWWDDVKRYNPALKSRLTITKDTSKN QVVLTMNTMDPVDTATYFCARIVDYGVSYYFDYWGQGT TVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAPLQSSGLYSLSSVVTV SSSLGTKYTCNVVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQE DPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG
20	LAG3-5的轻链	DIQMTQSPSFLSASVGDRVSITCKASQDVSTAVAWYQQ KPGKAPKLLIYSASYRYTGVPDRFSGSGSGTDFTLTISL QPEDFAVYYCQQHYSIPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLKADYEKHKVYACE VTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0241] 具体地,上述抗LAG-3抗体分子具有:

[0242] (LAG3-1) 包含SEQ ID NO:11的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:12的氨基酸序列的轻链;或

[0243] (LAG3-2) 包含SEQ ID NO:13的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:14的氨基酸序列的轻链;或

[0244] (LAG3-3) 包含SEQ ID NO:15的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:16的氨基酸序列的轻链;或

[0245] (LAG3-4) 包含SEQ ID NO:17的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:18的氨基酸序列的轻链;或

[0246] (LAG3-5) 包含SEQ ID NO:19的氨基酸序列的重链和包含SEQ ID NO:20的氨基酸序列的轻链。

[0247] 以上列出的所有LAG-3拮抗剂在本领域中是已知的,具有它们各自的制造、治疗用途和性质。上面提到的所有专利申请都通过引用它们的整体并入本文。

[0248] 在一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为BMS-986016 (C1)。

[0249] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为LAG525 (C2)。

[0250] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-克隆-F (C3)。

[0251] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-克隆-G (C4)。

[0252] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-克隆-H (C5)。

[0253] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-克隆-I (C6)。

[0254] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为如WO 2015/138920的表1(第187页)中所限定的BAP050-克隆-J (C7)。

[0255] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为LAG3-1 (C8)。

[0256] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为LAG3-2 (C9)。

[0257] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为LAG3-3 (C10)。

[0258] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为LAG3-4 (C11)。

[0259] 在另一个实施方案中,所述LAG-3拮抗剂为LAG3-5 (C12)。

[0260] 就所述LAG-3拮抗剂的性质而言,全部实施方案 (C1) 至 (C12) 为实施方案 (C0) 的优选实施方案。

[0261] 对于本文公开/定义的抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体和抗LAG-3抗体,术语“抗体”涵盖抗体、抗体片段、抗体样分子和与任何以上的偶联物。抗体包括但不限于多克隆或单克隆、嵌合、人源化、人、单、双或多特异性抗体。术语“抗体”应涵盖完整的免疫球蛋白(因为它们由淋巴细胞产生且例如存在于血清中)、由杂交瘤细胞系分泌的单克隆抗体、通过在宿主细胞中重组表达产生的多肽(其具有免疫球蛋白或单克隆抗体的结合特异性),以及通过进一步加工从这些免疫球蛋白、单克隆抗体或多肽衍生的分子(同时保留它们的结合特异性)。特别地,术语“抗体”包括包含两条重链和两条轻链的完整免疫球蛋白。在另一个实施方案中,该术语涵盖免疫球蛋白的片段,如Fab片段。在另一个实施方案中,术语“抗体”涵盖具有一个或多个衍生自免疫球蛋白的可变结构域的多肽,如单链抗体(scFv)、单结构域抗体等。

[0262] 为了用于治疗,相应的抗PD1、抗PD-L1和/或抗LAG-3抗体分子包含在药物组合物

中,以便于向动物或人给药。

[0263] 对于药物用途,本发明的抗体分子可以配制成药物制剂,其包含(i)至少一种本发明的抗体和(ii)至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂和/或稳定剂,和(iii)任选的一种或多种其它药理学活性多肽和/或化合物。“药学上可接受的”意指相应的材料在给药个体时不显示任何生物学或其它不良作用,且其不以有害的方式与所述药物组合物含有的任何其它组分相互作用(例如,药物活性成分)。具体的例子可在标准手册中找到,例如,Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Mack Publishing Company, USA (1990)。例如,对于常规抗体和抗体片段和其它药学活性蛋白质,本发明的抗体可以以本身已知的任何方式配制和给药。因此,根据另一个实施方案,本发明涉及药物组合物或制剂,其含有至少一种本发明的抗体和至少一种药学上可接受的载体、稀释剂、赋形剂、佐剂和/或稳定剂,以及任选的一种或多种其它药理学活性物质。

[0264] 用于非经肠给药的药物制剂,例如用于静脉内、肌肉内、皮下注射或静脉内输注,可为例如无菌溶液、悬浮液、分散体、乳液或粉末,它们包含所述活性成分并且适合用于输液或注射(其任选地在进一步溶解或稀释步骤后进行)。用于此类制剂的合适载体或稀释剂包括但不限于无菌水和药学上可接受的水性缓冲液和溶液,例如生理磷酸盐缓冲盐水、林格氏溶液(Ringer's solutions)、葡萄糖溶液和Hank溶液(Hank's solution);水油;甘油;乙醇;二醇如丙二醇,以及矿物油、动物油和植物油,例如花生油、大豆油和它们适合的混合物。

[0265] 本发明抗体分子的溶液还可含有防腐剂以防止微生物的生长,该防腐剂例如抗菌和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸盐、对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、山梨酸、硫柳汞、乙二胺四乙酸(碱金属盐),等等。在许多情况下,优选包括等渗剂,例如糖、缓冲剂或氯化钠。任选地,可使用乳化剂和/或分散剂。例如,通过形成脂质体、通过在分散体中保持所需的粒度或通过使用表面活性剂,可保持适当的流动性。还可加入其它延迟吸收的试剂,例如单硬脂酸铝和明胶。可将该溶液填充到注射小瓶、安瓿、输液瓶等等中。

[0266] 在所有情况下,最终剂型必须是无菌的、流动的并且在制造和储存条件下是稳定的。通过将所需量的活性化合物与上面列举的多种其他成分(若需要)一起掺入适当的溶剂中,然后过滤灭菌,制备无菌可注射溶液。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,优选的制备方法是真空干燥和冷冻干燥技术,其产生所述活性成分的粉末加上先前无菌过滤的溶液中存在的任何其它所需成分。

[0267] 通常,优选水溶液或悬浮液。通常,用于治疗性蛋白质(例如本发明的抗体)的适合制剂为缓冲蛋白质溶液,例如包含适合浓度(例如0.001至400mg/mL,优选0.005至200mg/mL,更优选0.01至200mg/mL,更优选1.0-100mg/mL,例如1.0mg/mL(静脉内给药)或100mg/mL(皮下给药))的蛋白质的溶液以及缓冲水溶液,例如:

[0268] -磷酸盐缓冲溶液,pH 7.4,

[0269] -其它磷酸盐缓冲液,pH 6.2至8.2,

[0270] -乙酸盐缓冲液,pH 3.2至7.5,优选pH 4.8至5.5

[0271] -组氨酸缓冲液,pH 5.5至7.0,

[0272] -琥珀酸盐缓冲液,pH 3.2至6.6,和

[0273] -柠檬酸盐缓冲液,pH 2.1至6.2,

[0274] 以及任选地,盐(例如NaCl)和/或糖(例如蔗糖和海藻糖)和/或其它多元醇(例如甘露糖醇和甘油),以提供溶液的等渗性。

[0275] 优选的缓冲蛋白质溶液为包含约0.05mg/mL本发明抗体的溶液(其溶解在25mM磷酸盐缓冲液(pH6.5)中),其通过加入220mM海藻糖调节至等渗。此外,可将其它试剂,例如清洁剂如0.02%Tween-20或Tween-80包含在这种溶液中。用于皮下施用的制剂可包括显著更高浓度的本发明抗体,例如高至100mg/mL或甚至高于100mg/mL。然而,本领域技术人员将清楚,如上给出的成分和其量仅代表一种优选的选择。其替代物和变化形式对于本领域技术人员而言将是明显的,或可从上述公开内容容易想到。

[0276] 所述抗体可以以1mg/kg至20mg/kg的剂量,通过一次或多次单独给药,或通过连续输注,例如,输液超过1小时给予患者。典型的治疗时间表通常涉及每周一次至每三周一次给药该抗体。

[0277] 组合疗法

[0278] 在本发明内,应理解的是,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、方法、用途或化合物可设想为同时、并行、依次、相继、交替或单独给药所述活性成分或组分。可理解的是,所述MDM2抑制剂、所述PD-1拮抗剂和所述LAG-3拮抗剂可依赖地或独立地给药,例如可将所述MDM2抑制剂、所述PD-1拮抗剂和所述LAG-3拮抗剂作为同样的药物组合物/剂型的部分给药,或优选地,以单独的药物组合物/剂型给药,或它们中的两种作为同样的药物组合物/剂型的部分给药而第三种以单独的药物组合物/剂型给药。

[0279] 在本文中,本发明含义内的“组合”或“组合的”包括但不限于由多于一种活性成分的混合或组合产生的产品,并且包括固定和非固定(例如,自由的)组合(包括试剂盒)以及用途,例如组分或成分的同时、并行、依次、相继、交替或单独用途。术语“固定组合”表示所述活性成分以单一实体或剂量的形式同时向患者给药。术语“非固定组合”表示所述活性成分作为单独的实体同时、并行或依次地向患者给药,没有特定的时间限制,其中这种给药在患者体内提供治疗有效水平的两种化合物。后者也适用于鸡尾酒疗法,例如,给药三种或更多种活性成分。

[0280] 给药所述MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂可通过共同给药所述活性组分或成分来进行,例如,通过以一个或两个或三个单独的制剂或剂型同时或并行地将它们给药。或者,所述MDM2抑制剂、所述PD-1拮抗剂和所述LAG-3拮抗剂的给药可通过依次或交替给药所述活性成分或组分来进行,例如,以两种或三种单独的制剂或剂型给药。

[0281] 例如,同时给药包括在基本上相同的时间给药。这种给药形式也可称为“伴随”给药。并行给药包括在相同的一般时间段内给药活性药剂,例如在同一天,但不一定在同一时间。交替给药包括在一段时间内给药一种药剂,例如在几天或一周的过程中,然后在随后的一段时间内给药其它药剂,例如在几天或者一周的过程中,然后将该模式重复一个或多个周期。依次或相继给药包括在第一时间段(例如在几天或一周的过程中)使用一种或多种剂量给药一种药剂,然后在第二和第三时间段内使用一个或多个剂量给药其它药剂(例如,在几天或一周的过程中)。还可采用重叠的安排,其包括在治疗期间的不同日期给药所述活性药剂,不一定按照规律顺序。也可以采用这些一般性准则的变化形式,例如,根据所使用的药剂和受试者的状况。

[0282] 若所述组合设置不是三重组合而是更高的多重组合方法,则上述适用。

[0283] 本发明组合的要素可通过本领域技术人员常用的方法(依赖地或独立地)给药,例如通过口服、肠溶、肠胃外(例如,肌肉内、腹膜内、静脉内、透皮或皮下注射或植入)、鼻、阴道、直肠或局部给药途径给药,且可以单独或一同配制成含有适当剂量单位的制剂,该制剂含有适用于每种给药途径的常规无毒的药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂。

[0284] 因此,在本发明的一个方面,本发明提供治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,如本文所述,该方法包括向有此需要的患者给药治疗有效量的MDM2抑制剂、治疗有效量的PD-1拮抗剂和治疗有效量的LAG-3拮抗剂,以及任选的一种或多种其它治疗剂,它们各自如本文所述,其中所述MDM2抑制剂与所述PD-1拮抗剂、所述LAG-3拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0285] 本发明的另一个方面提供如本文所述的MDM2抑制剂,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,如本文所述,所述方法包括将所述MDM2抑制剂与PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂以及任选的一种或多种其它治疗剂组合给药,它们各自如本文所述,其中所述MDM2抑制剂与所述PD-1拮抗剂、所述LAG-3拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0286] 本发明的另一个方面提供如本文所述的PD-1拮抗剂,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,如本文所述,所述方法包括将所述PD-1拮抗剂与MDM2抑制剂、LAG-3拮抗剂以及任选的一种或多种其它治疗剂组合给药,它们各自如本文所述,其中所述PD-1拮抗剂与所述MDM2抑制剂、LAG-3拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0287] 本发明的另一个方面提供如本文所述的LAG-3拮抗剂,其用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法,如本文所述,所述方法包括将所述LAG-3拮抗剂与MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂以及任选的一种或多种其它治疗剂组合给药,它们各自如本文所述,其中所述LAG-3拮抗剂与所述MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0288] 本发明的另一个方面提供如本文所述的MDM2抑制剂的用途,其用于制备药物组合物,该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,其中所述MDM2抑制剂与PD-1拮抗剂、LAG-3拮抗剂以及任选的一种或多种其它治疗剂组合使用,它们各自如本文所述,且其中所述MDM2抑制剂与所述PD-1拮抗剂、所述LAG-3拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0289] 本发明的另一个方面提供如本文所述的PD-1拮抗剂的用途,其用于制备药物组合物,该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,其中所述PD-1拮抗剂与MDM2抑制剂、LAG-3拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂组合使用,它们各自如本文所述,且其中所述PD-1拮抗剂与所述MDM2抑制剂、LAG-3拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0290] 本发明的另一个方面提供如本文所述的LAG-3拮抗剂的用途,其用于制备药物组合物,该药物组合物用于治疗和/或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法中,如本文所述,其中所述LAG-3拮抗剂与MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和任选的一种或多种其它治疗剂组合使用,它们各自如本文所述,且其中所述LAG-3拮抗剂与所述MDM2抑制剂、PD-1拮抗

剂和任选的一种或多种其它治疗剂(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0291] 本发明的另一个方面提供试剂盒,该试剂盒包含

[0292] • 第一药物组合物或剂型,其包含如本文所述的MDM2抑制剂,以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,

[0293] • 第二药物组合物或剂型,其包含如本文所述的PD-1拮抗剂,以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,

[0294] • 第三药物组合物或剂型,其包含如本文所述的PD-1拮抗剂,以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,和任选的 • 一种或多种其它药物组合物或剂型,它们各自包含一种如本文所述的其它治疗剂,以及任选的一种或多种药学上可接受的载体、赋形剂和/或媒剂,

[0295] 用于治疗或预防肿瘤性或过度增生性疾病尤其是癌症的方法种,如本文所述,其中该第一药物组合物与第二和第三药物组合物或剂型和该任选的一种或多种其它药物组合物或剂型(若存在)同时、并行、依次、相继、交替或单独地给药。

[0296] 在本发明的另一实施方案中,将根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法和化合物的组分(即组合伴侣)同时给药。

[0297] 在本发明的另一实施方案中,将根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法和化合物的组分(即组合伴侣)并行给药。

[0298] 在本发明的另一实施方案中,将根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法和化合物的组分(即组合伴侣)依次给药。

[0299] 在本发明的另一实施方案中,将根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法和化合物的组分(即组合伴侣)相继给药。

[0300] 在本发明的另一实施方案中,将根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法和化合物的组分(即组合伴侣)交替给药。

[0301] 在本发明的另一实施方案中,根据本发明(包括所有实施方案)使用的组合、试剂盒、用途、方法和化合物的组分(即组合伴侣)单独给药。

[0302] 在优选的实施方案中,将本文所述的MDM2抑制剂口服给药。

[0303] 在另一个优选的实施方案中,将本文所述的PD-1拮抗剂静脉内给药。

[0304] 在另一个优选的实施方案中,将本文所述的LAG-3拮抗剂静脉内给药。

[0305] 待给药的活性化合物的“治疗有效量”是预防、改善或治疗疾病或病症所需的最小量。

[0306] 本发明的组合可以治疗有效的单次或分次日剂量给药。所述组合的活性成分可以在单一疗法中治疗有效的剂量给药,或以低于单一疗法中使用的剂量,但当组合时产生所需(组合)治疗有效量的剂量给药。

[0307] 实施方案(A0)至(A47)(关于所述MDM2抑制剂)与实施方案(B0)至(B15)(关于所述PD-1拮抗剂)和实施方案(C0)至(C12)的排列得到特定的三重组合或三重组合D0至D9984(D0=A0B0C0,D1=A0B0C1,D2=A0B0C2,等等)的组,它们都应被视为具体公开且为本发明及其所有组合、组合物、试剂盒、方法、用途和使用化合物的实施方案。

[0308] 其它治疗剂

[0309] 用于根据本发明(包括所有实施方案)的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和

化合物包括MDM2抑制剂、PD-1拮抗剂和LAG-3拮抗剂，它们各自如本文所述，可任选地包括一种或多种其它治疗剂。

- [0310] 此类其它治疗剂可(各自)选自以下(不限于此)：
- [0311] • 免疫治疗剂，例如以下检查点抑制剂的调节剂：TIM3、PD-L1、PD-L2、CTLA-4、VISTA、BTLA、TIGIT、CD160、LAIR1、2B4、CEACAM；• 癌症疫苗；
- [0312] • DNA损伤剂；
- [0313] • 血管生成的抑制剂；
- [0314] • 信号转导途径的抑制剂；
- [0315] • 有丝分裂检查点的抑制剂；和
- [0316] 激素、激素类似物及抗激素(例如，他莫昔芬(tamoxifen)、托瑞米芬(toremifene)、雷洛昔芬(raloxifene)、氟维司群(fulvestrant)、乙酸甲地孕酮、氟他胺、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、胺酰精(aminoglutethimide)、乙酸环丙孕酮(cyproterone acetate)、菲斯坦(finasteride)、乙酸布舍瑞林(buserelin acetate)、氟氢可的松(fludrocortisone)、氟甲睾酮(fluoxymesterone)、甲羟孕酮(medroxyprogesterone)、奥曲肽(octreotide))、芳香酶抑制剂(例如，阿那曲唑(anastrozole)、来曲唑(letrozole)、利阿唑(liarozole)、伏氯唑(vorozole)、依西美坦(exemestane)、阿他美坦(atamestane))、LHRH促效剂及拮抗剂(例如，乙酸戈舍瑞林(goserelin acetate)、柳普林(luprolide))、生长因子的抑制剂(生长因子，诸如(例如)“血小板衍生型生长因子(PDGF)”、“纤维母细胞生长因子(FGF)”、“血管内皮生长因子(VEGF)”、“表皮生长因子(EGF)”、“胰岛素样生长因子(IGF)”、“人类表皮生长因子(HER，例如HER2、HER3、HER4)”及“肝细胞生长因子(HGF)”)，抑制剂为(例如)“生长因子”抗体、“生长因子受体”抗体及酪氨酸激酶抑制剂，诸如(例如)西妥昔单抗(cetuximab)、吉非替尼(gefitinib)、伊马替尼(imatinib)、拉帕替尼(lapatinib)、博舒替尼(bosutinib)及曲妥珠单抗(trastuzumab))；抗代谢物(例如，抗叶酸药(诸如，甲胺喋呤、雷替曲塞(raltitrexed))、嘧啶类似物(诸如，5-氟尿嘧啶(5-FU)、卡培他滨(capecitabine)及吉西他滨(gemcitabine))、嘌呤及腺苷类似物(诸如巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、克拉屈滨(cladribine)及喷托他丁(pentostatin))、阿糖胞苷(cytarabine)(ara C)、氟达拉滨(fludarabine))；抗肿瘤抗生素(例如，蒽环霉素(诸如多柔比星(doxorubicin))、doxil(聚乙二醇化脂质体多柔比星盐酸盐、myocet(非聚乙二醇化脂质体多柔比星)、道诺霉素(daunorubicin)、表柔比星(epirubicin)及伊达比星(idarubicin)、丝裂霉素-C、博来霉素(bleomycin)、放线菌素(dactinomycin)、普卡霉素(plicamycin)、链脲霉素(streptozocin))；铂衍生物(例如，顺铂、奥沙利铂(oxaliplatin)、卡铂)；烷基化剂(例如，雌氮芥(estramustin)、氮芥(meclorethamine)、美法仑(melphalan)、氯芥苯丁酸(chlorambucil)、白消安(busulphan)、达卡巴嗪(dacarbazine)、环磷酰胺、异环磷酰胺(ifosfamide)、替莫唑胺(temozolomide)、亚硝基脲(诸如(例如)卡莫司汀(carmustine)及洛莫司汀(lomustine))、噻替派(thiotepa))；抗有丝分裂剂(例如，长春花(Vinca)生物碱，诸如(例如)长春花碱(vinblastine)、长春地辛(vindesine)、长春瑞滨(vinorelbine)及长春新碱(vincristine))；及紫杉烷类，诸如太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel))；血管生成抑制剂(例如他喹莫德(tasquinimod))、微管蛋白抑制剂；DNA合成

抑制剂(例如沙帕他滨(sapacitabine))、PARP抑制剂、拓朴异构酶抑制剂(例如表鬼臼毒素(epipodophyllotoxins)(诸如(例如)依托泊昔(etoposide)及凡毕复(etopophos))、替尼泊昔(teniposide)、安吖啶(amsacrine)、拓朴替康(topotecan)、伊立替康(irinotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone))、丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂(例如,PDK1抑制剂、Raf抑制剂、A-Raf抑制剂、B-Raf抑制剂、C-Raf抑制剂、mTOR抑制剂、mTORC1/2抑制剂、PI3K抑制剂、PI3Ka抑制剂、双重mTOR/PI3K抑制剂、STK33抑制剂、AKT抑制剂、PLK1抑制剂、CDK抑制剂(例如CDK4/6抑制剂)、Aurora激酶抑制剂)、酪氨酸激酶抑制剂(例如PTK2/FAK抑制剂)、蛋白质蛋白质相互作用抑制剂(例如IAP活化剂、Mc1-1、MDM2/MDMX)、MEK抑制剂(例如匹马色替(pimasertib))、ERK抑制剂、FLT3抑制剂(例如奎扎替尼(quizartinib))、BRD4抑制剂、IGF-1R抑制剂、TRAILR2促效剂、Bc1-xL抑制剂、Bc1-2抑制剂(例如凡尼托可拉斯(venetoclax))、Bc1-2/Bc1-xL抑制剂、ErbB受体抑制剂、BCR-ABL抑制剂、ABL抑制剂、Src抑制剂、雷帕霉素(rapamycin)类似物(例如依维莫司(everolimus)、替西罗莫司(temsirolimus)、利达莫司(ridaforolimus)、西罗莫司(sirolimus))、雄激素合成抑制剂(例如阿比特龙(abiraterone)、TAK-700)、雄激素受体抑制剂(例如恩杂鲁胺(enzalutamide)、ARN-509)、免疫治疗剂(例如西普鲁塞-T(sipuleucel-T))、DNMT抑制剂(例如SGI 110、替莫唑胺(temozolomide)、沃扎若辛(vosaroxin))、HDAC抑制剂(例如伏立诺他(vorinostat)、恩替司他(entinostat)、普辛司他(pracinostat)、帕比司他(panobinostat))、ANG1/2抑制剂(例如曲班那尼(trebananib))、CYP17抑制剂(例如加勒特龙(galeterone))、放射性药物(例如镭-223、氯化镭-223(alpharadin))、免疫治疗剂(例如基于痘病毒的疫苗、易普利单抗(ipilimumab)、免疫检查点抑制剂)及各种化疗剂(诸如阿米福汀(amifostine)、安那克来得(anagrelid)、氯膦酸盐(clodronate)、非格司亭(filgrastim)、干扰素、干扰素 α 、左旋亚叶酸钙(leucovorin)、利妥昔单抗(rituximab)、丙卡巴肼(procabazine)、左美索(levamisole)、美司那(mesna)、米托坦(mitotane)、帕米膦酸盐(pamidronate)及卟吩姆(porfimer))；

[0317] 2-氯脱氧腺苷、2-氟脱氧胞苷、2-甲氧基雌二醇、2C4、3-丙胺酰基-半胱胺-二硫化物(3-alethine)、131-I-TM-601、3CPA、7-乙基-10-羟基喜树碱、16-氮杂埃坡霉素B、abemaciclib、ABT-199、ABT-263/那托克斯(navitoclax)、ABT-737、A 105972、A 204197、阿地白介素(aldesleukin)、阿立塞替(alisertib)/MLN8237、阿曲诺英(alitretinoin)、allovectin-7、六甲蜜胺(altretamine)、阿瓦西地(alvocidib)、氨芥非特(amonafide)、蒽吡唑(anthrapyrazole)、AG-2037、AP-5280、阿普净醌(apaziquone)、阿坡胺(apomine)、阿拉糖(aranose)、阿格拉宾(arglabin)、阿佐昔芬(arzoxifene)、阿他美坦(atamestane)、阿曲生坦(atrasentan)、奥瑞司他汀PE(auristatin PE)、AVLB、AZ10992、ABX-EGF、AMG-479(戈尼土单抗(ganitumab))、AMG-232、AMG-511、AMG 2520765、AMG 2112819、ARRY 162、ARRY 438162、ARRY-300、ARRY-142886/AZD-6244(司美替尼(selumetinib))、ARRY-704/AZD-8330、ATSP-7041、AR-12、AR-42、AS-703988、AXL-1717、AZD-1480、AZD-4547、AZD-8055、AZD-5363、AZD-6244、AZD-7762、ARQ-736、ARQ 680、AS-703026(普利色替(primasertib))、阿伐司汀(avastin)、AZD-2014、阿札胞苷(azacitidine)(5-aza)、氮杂埃坡霉素B(azaepothilone B)、偶氮芥非特(azonafide)、巴拉色替(barasertib)/AZD1152、BAY-43-9006、BAY 80-6946、BBR-3464、BBR-3576、贝伐单抗(bevacizumab)、BEZ-235/达托利斯

(dactolisib)、比立考达二柠檬酸盐(biricodar dicitrate)、比立那班(birinapant)、BCX-1777、BKM-120/5-(2,6-二吗啉并嘧啶-4-基)-4-(三氟甲基)吡啶-2-胺(buparlisib)、博来霉素(bleocin)、BLP-25、BMS-184476、BMS-247550、BMS-188797、BMS-275291、BMS-663513、BMS-754807、BNP-1350、BNP-7787、BIBW 2992/阿法替尼(afatinib)、BIBF 1120/尼达尼布(nintedanib)、BI 836845、BI 2536、BI 6727/沃拉赛蒂(volasertib)、BI 836845、BI 847325、BI 853520、BIIB-022、博来霉素酸(bleomycinic acid)、博来霉素A、博来霉素B、布瑞法尼(brivanib)、苔藓虫素-1(bryostatin-1)、波替单抗(bortezomib)、伯斯他素(brostallicin)、白消安、BYL-719/阿培利斯(alpelisib)、CA-4前药、CA-4、卡巴他赛(cabazitaxel)、卡博替尼(cabozantinib)、CapCell、骨化三醇(calcitriol)、卡纳替尼(canertinib)、坎磷酰胺(canfosfamide)、卡培他滨(capecitabine)、羧基酰铂、CCI-779、CC-115、CC-223、CEP-701、CEP-751、CBT-1头孢克肟(CBT-1cefizime)、西福拉特宁(ceflatonin)、头孢曲松(ceftriaxone)、塞来考昔(celecoxib)、西莫白介素(celmoleukin)、西马多丁(cemadotin)、CGM-097、CH4987655/R0-4987655、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、西仑吉肽(cilengitide)、环孢素(ciclosporin)、CD20抗体、CDA-II、CDC-394、CKD-602、CKI-27、克罗拉滨(clofarabine)、秋水仙碱(colchicine)、考布他汀A4(combretastatin A4)、COT抑制剂、CHS-828、CH-5132799、CLL-Thera、CMT-3克利特非辛52(CMT-3cryptophycin 52)、CPI-613、CTP-37、CTLA-4单株抗体(例如易普利单抗(ipilimumab))、CP-461、克唑替尼(crizotinib)、CV-247、氟基吗啉并多柔比星、阿糖胞苷(cytarabine)、D 24851、达沙替尼(dasatinib)、地西他滨(decitabine)、小红莓(deoxorubicin)、去氧比星(deoxyrubicin)、去氧助间霉素(deoxycoformycin)、缩肽depsipeptide)、去氧埃坡霉素B(desoxyepothilone B)、地塞米松(dexamethasone)、得拉唑沙(dexrazoxane)、二乙基乙烯雌酚(diethylstilbestrol)、二氟莫替康(diflomotecan)、二氧杂环己烷(didox)、DMDC、海兔毒素(dolastatin 10)、多拉达唑(doranidazole)、DS-7423、DS-3032、E7010、E-6201、依达曲沙(edatrexate)、依度曲肽(edotreotide)、乙丙昔罗(efaproxitinal)、依氟鸟胺酸(eflornithine)、EGFR抑制剂、EKB-569、EKB-509、因扎斯道宁(enzastaurin)、伊利司莫(elesclomol)、依沙芦星(elsamitrucin)、埃坡霉素B、依帕珠单抗(epratuzumab)、EPZ-004777、ER-86526、厄洛替尼(erlotinib)、ET-18-OCH₃、乙炔基胞苷(ethynylcytidine)、乙炔基雌二醇、依克沙替康(exatecan)、甲磺酸依克沙替康(exatecan mesylate)、依西美坦(exemestane)、依昔舒林(exisulind)、芬维A胺(fenretinide)、氟吉妥单抗(figtumumab)、氟尿苷、叶酸、FOLFOX、FOLFOX4、FOLFIRI、福美斯坦(formestane)、福他替尼(fostamatinib)、福莫司汀(fotemustine)、加兰柔比星(galarubicin)、麦芽酚镓(gallium maltolate)、更特匹(ganetespib)、吉非替尼(gefitinib)、吉妥珠单抗(gemtuzumab)、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)、吉马替康(gimatecan)、葡磷酰胺(glufosfamide)、GCS-I00、GDC-0623、GDC-0941(2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲基磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶(pictrelisib))、GDC-0980、GDC-0032、GDC-0068、GDC-0349、GDC-0879、G17DT抗原体、GMK、GMX-1778、GPX-100、gp100-肽疫苗、GSK-5126766、GSK-690693、GSK-1120212(曲美替尼(trametinib))、GSK-1995010、GSK-2118436(达拉菲尼(dabrafenib))、GSK-2126458、GSK-2132231A、GSK-2334470、GSK-2110183、GSK-2141795、

GSK-2636771、GSK-525762A/I-BET-762、GW2016、格拉司琼(granisetron)、赫赛汀(herceptine)、六甲蜜胺、组织胺、高三尖杉酯碱(homoharringtonine)、玻尿酸(hyaluronic acid)、羟基脲、己酸羟孕酮、HDM-201、伊班膦酸盐(ibandronate)、替伊莫单抗(ibritumomab)、依布鲁替尼(ibrutinib)/PCI-32765、伊达沙诺林(idasanutlin)、伊达曲沙(idatrexate)、艾代拉里斯(idelalisib)/CAL-101、双烯雌酚(idenestrol)、IDN-5109、IGF-1R抑制剂、IMC-1C11、IMC-A12(西土木单抗(cixutumumab))、免疫(immunol)、N-(3-氯-1H-吲哚-7-基)-1,4-苯二磺酰胺(indisulam)、干扰素 α -2a、干扰素 α -2b、聚乙二醇化干扰素 α -2b、介白素-2、INK-1117、INK-128、INSM-18、洛那法尼(ionafarnib)、异丙铂(iproplatin)、伊罗夫文(irofulven)、异同型软海绵素-B(isohomohalichondrin-B)、异黄酮(isoflavone)、异维甲酸(isotretinoin)、伊沙匹隆(ixabepilone)、JRX-2、JSF-154、JQ-1、J-107088、偶联雌激素、哈利德-F(kahalid F)、酮康唑(ketoconazole)、KW-2170、KW-2450、KU-55933、LCL-161、乐铂(lobaplatin)、来氟米特(lefłunomide)、来那度胺(lenalidomide)、雷诺格拉斯蒂姆(lenograstim)、亮丙瑞林(leuprolide)、亮丙瑞林(leuporelin)、来昔决南钐(lexidronam)、LGD-1550、利奈唑胺(linezolid)、洛伐他汀(lovastatin)、得克萨菲啉镥(lutetium texaphyrin)、洛美曲索(lometrexol)、氯尼达明(lonidamine)、洛索蒽醌(losoxanthrone)、LU 223651、乐宾可啶(lurbinectedin)、勒托替康(lurtotecan)、LY-S6AKT1、LY-2780301、LY-2109761/加鲁什替(galunisertib)、马磷酰胺(mafosfamide)、马立马司他(marimastat)、马索罗酚(masoprolol)、氮芥(mechloroethamine)、MEK抑制剂、MEK-162、甲基睾酮(methyltestosterone)、甲泼尼龙(methylprednisolone)、MEDI-573、MEN-10755、MDX-H210、MDX-447、MDX-1379、MGV、米哚妥林(midostaurin)、米诺膦酸(minodronic acid)、丝裂霉素(mitomycin)、米伐布林(mivobulin)、MK-2206、MK-0646(达洛珠单抗(dalotuzumab))、MLN518、MLN-0128、MLN-2480、莫特沙芬钆(motexafin gadolinium)、MS-209、MS-275、MX6、奈力膦酸(neridronate)、来那替尼(neratinib)、蕾莎瓦(Nexavar)、尼华司他(neovastat)、尼勒替尼(nilotinib)、尼美舒利(nimesulide)、硝基甘油、诺拉曲塞(nolatrexed)、诺瑞林(norelin)、N-乙酰基半胱氨酸、NU-7441 06-苄基鸟嘌呤、奥利默森(oblimersen)、奥美拉唑(omeprazole)、奥拉帕利(olaparib)、奥克噬菌体(oncophage)、oncoVEX^{GM-CSF}、奥密铂(ormiplatin)、欧塔他赛(ortataxel)、OX44抗体、OSI-027、OSI-906(林西替尼(linsitinib))、4-1BB抗体、奥杉三唑(oxantrazole)、雌激素、奥那司酮(onapristone)、帕布昔利布(palbociclib)/PD-0332991、盘尼图单抗(panitumumab)、帕比司他(panobinostat)、帕土匹龙(patupilone)、帕唑帕尼(pazopanib)、乙二醇化非格司亭(pegfilgrastim)、PCK-3145、乙二醇化非格司亭(Pegfilgrastim)、PBI-1402、PBI-05204、PD0325901、PD-1及PD-L1抗体(例如帕博利珠单抗、纳武单抗、pidilizumab、MEDI-4736/德瓦鲁单抗、RG-7446/阿特珠单抗)、PD-616、PEG-太平洋紫杉醇(PEG-paclitaxel)、经白蛋白稳定的太平洋紫杉醇、PEP-005、PF-05197281、PF-05212384、PF-04691502、PF-3758309、PHA-665752、PHT-427、P-04、PKC412、P54、PI-88、培利替尼(peilitinib)、培美曲塞(pemetrexed)、皮特里斯(pentrix)、哌立福新(perifosine)、紫苏醇(perillylalcohol)、皮妥珠单抗(pertuzumab)、皮伐那地他(pevonedistat)、PI3K抑制剂、PI3K/mTOR抑制剂、PG-TXL、PG2、PLX-4032/R0-5185426(维罗非尼(vemurafenib))、PLX-3603/R0-5212054、PT-

100、PWT-33597、PX-866、吡铂(picoplatin)、丁酸特戊酰氧基甲酯、匹杉琼(pixantrone)、苯氧二醇0(phenoxydiol 0)、PKI166、普来曲塞(plevitrexed)、普卡霉素(plicamycin)、聚烯瑞尼酸(polyprenic acid)、帕纳替尼(ponatinib)、泊非霉素(porfiromycin)、泊沙康唑(posaconazole)、强的松(prednisone)、脱氢皮质醇(prednisolone)、PRT-062607、喹那麦得(quinamed)、喹奴普丁(quinupristin)、奎扎替尼(quizartinib)/AC220、R115777、RAF-265、雷莫司琼(ramosetron)、豹蛙酶(ranpirnase)、RDEA-119/BAY 869766、RDEA-436、雷贝卡霉素(rebeccamycin)类似物、受体酪氨酸激酶(RTK)抑制剂、雷维米德(revimid)、RG-7167、RG-7112、RG-7304、RG-7421、RG-7321、RG-7356、RG 7440、RG-7775、根霉素(rhizoxin)、rhu-MAb、瑞博西尼(ribociclib)、利格色替林菲培(rigosertib rinfabate)、利塞磷酸盐(risedronate)、利妥昔单抗(rituximab)、罗巴木单抗(robatumumab)、罗福克西(rofecoxib)、罗咪酯肽(romidepsin)、R0-4929097、R0-31-7453、R0-5126766、R0-5068760、RPR 109881A、红比腙(rubidazone)、鲁比替康(rubitecan)、R-氟比洛芬(R-flurbiprofen)、RX-0201、鲁索替尼(ruxolitinib)、S-9788、沙柔比星(sabarubicin)、SAHA、沙帕他滨(sapacitabine)、SAR-405838、沙格司亭(sargramostim)、赛特铂(satraplatin)、SB-408075、SB-431542、Se-015/Ve-015、SU5416、SU6668、SDX-101、利尼克扎(selinexor)、司莫司汀(semustin)、西奥骨化醇(seocalcitol)、SM-11355、SN-38、SN-4071、SR-27897、SR-31747、SR-13668、SRL-172、索拉非尼(sorafenib)、螺铂(spiroplatin)、角鲨胺(squalamine)、STF-31、辛二酰苯胺羟肟酸、索坦(sutent)、T 900607、T 138067、TAE-684、TAK-733、TAS-103、泰克地那林(tacedinaline)、他拉泊芬(talaporfin)、坦螺旋霉素(tanespimycin)、得舒缓(Tarceva)、塔喹达(tariquidar)、他索索兰(tasisulam)、多西紫杉醇(taxotere)、泰索普星(taxoprexin)、他佐罗汀(tazarotene)、替加氟(tegafur)、替莫唑胺(temozolamide)、替米利芬(tesmilifene)、睾固酮(testosterone)、丙酸睾固酮(testosterone propionate)、替米利芬、四铂、河豚毒素(tetrodotoxin)、替扎他滨(tezacitabine)、撒利多胺(thalidomide)、沙拉卢克(theralux)、四氢吡喃阿霉素(therarubicin)、胸腺法新(thymalfasin)、赛麦他新(thymectacin)、噻唑呋林(tiazofurin)、替吡法尼(tipifarnib)、替拉扎明(tirapazamine)、托拉地新(tocladesine)、托穆戴克斯(tomudex)、托瑞米芬(toremofin)、托舍多特(tosedostat)、曲贝替定(trabectedin)、TransMID-107、反式视黄酸(transretinic acid)、曲珠土单抗(traszutumab)、曲美目单抗(tremelimumab)、维甲酸(tretinoin)、三乙酰尿苷、非洛地平(triapine)、曲西立滨(triciribine)、曲美沙特(trimetrexate)、TLK-286TXD 258、泰嘉锭(tykerb)/拉帕替尼(tyverb)、优若西啶(urocidin)、丙戊酸、伐芦比星(valrubicin)、凡德他尼(vandetanib)、瓦他拉尼(vatalanib)、长春新碱、长春氟宁(vinflunine)、维如利金(virulizin)、维莫德吉(vismodegib)、沃扎若辛(vosaroxin)、WX-UK1、WX-554、维克替比(vectibix)、XAV-939、希罗达(xeloda)、XELOX、XL-147、XL-228、XL-281、XL-518/R-7420/GDC-0973、XL-765、YM-511、YM-598、ZD-4190、ZD-6474、ZD-4054、ZD-0473、ZD-6126、ZD-9331、ZDI839、ZSTK-474、唑来磷酸(zoledronat)及唑喹达(zosuquidar)。

[0318] 肿瘤性或过度增生性疾病/癌症

[0319] 用于根据本发明(包括所有实施方案)的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和

化合物对治疗和/或预防肿瘤性和过度增生性病症有用。

[0320] 在某些实施方案中,用于根据本发明(包括所有实施方案)的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物对治疗肿瘤性和过度增生性病症有用。

[0321] 在某些实施方案中,所述过度增生性病症为癌症。

[0322] 癌症以两种方式分类:按癌症起源的组织类型(组织学类型)和按原发部位(或癌症首次发生的身体部位)。癌症发生的最常见部位包括皮肤、肺、乳腺、前列腺、结肠和直肠、子宫颈和子宫以及血液室。

[0323] 用于根据本发明(包括所有实施方案)的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物可在治疗多种肿瘤性和过度增生性病症尤其是癌症中有用,这些病症包括(例如)但不限于以下:

[0324] • 头部和颈部的癌症/肿瘤/癌瘤:例如鼻腔、鼻窦(paranasal sinuses)、鼻咽(nasopharynx)、口腔(包括唇、牙龈、牙槽嵴、后磨牙三角区、口底、舌、硬腭、颊粘膜)、口咽(oropharynx,包括舌根、扁桃体、扁桃体柱、软腭、扁桃体窝、咽壁)、中耳、喉(larynx,包括上声门、声门、下声门、声带)、下咽(hypopharynx)、唾液腺(包括小唾液腺)的肿瘤/癌瘤/癌症;

[0325] • 肺部的癌症/肿瘤/癌瘤:例如非小细胞肺癌(NSCLC,鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma)、梭形细胞癌(spindle cell carcinoma)、腺癌、大细胞癌瘤、透明细胞癌瘤(clear cell carcinoma)、支气管肺泡(bronchioalveolar))、小细胞肺癌(SCLC,燕麦细胞癌、中间细胞癌、结合的燕麦细胞癌);

[0326] • 纵隔肿瘤:例如神经源性肿瘤(包括神经纤维瘤(neurofibroma)、神经鞘瘤(neurileoma)、恶性神经鞘瘤(malignant schwannoma)、神经肉瘤(neurosarcoma)、神经节神经母细胞瘤(ganglioneuroblastoma)、神经节细胞瘤(ganglioneuroma)、成神经细胞瘤(neuroblastoma)、嗜铬细胞瘤(pheochromocytoma)、副神经节瘤(paraganglioma))、生殖细胞肿瘤(包括精原细胞瘤(seminoma)、畸胎瘤(teratoma)、非精原细胞瘤(non-seminoma))、胸腺肿瘤(包括胸腺瘤(thymoma)、胸腺脂肪瘤(thymolipoma)、胸腺癌瘤(thymic carcinoma)、胸腺类癌(thymic carcinoid))、间质肿瘤(mesenchymal tumors,包括纤维瘤、纤维肉瘤、脂肪瘤(lipoma)、脂肪肉瘤、粘液瘤(myxoma)、间皮瘤(mesothelioma)、平滑肌瘤(leiomyoma)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)、黄色肉芽肿(xanthogranuloma)、间质瘤(mesenchymoma)、血管瘤(hemangioma)、血管内皮瘤(hemangioendothelioma)、血管外皮细胞瘤(hemangiopericytoma)、淋巴管瘤(lymphangioma)、淋巴管外皮细胞瘤(lymphangiopericytoma)、淋巴管肌瘤(lymphangiomyoma));

[0327] • 胃肠(GI)道的癌症/肿瘤/癌瘤:例如,食道、胃(胃癌)、胰腺、肝脏和胆管树(包括肝细胞癌瘤(HCC),例如儿童HCC、纤维板层HCC、联合HCC、梭形细胞HCC、透明细胞HCC、巨细胞HCC、癌肉瘤HCC、硬化性HCC;肝母细胞瘤(hepatoblastoma);胆管癌(cholangiocarcinoma);胆管细胞癌瘤(cholangiocellular carcinoma);肝囊腺癌(hepatic cystadenocarcinoma);血管肉瘤(angiosarcoma)、血管内皮瘤、平滑肌肉瘤、恶性神经鞘瘤、纤维肉瘤,Klatskin肿瘤)、胆囊、肝外胆管、小肠(包括十二指肠、空肠、回肠)、大肠(包括盲肠、结肠、直肠、肛门;结肠直肠癌(colorectal cancer)、胃肠道间质瘤

(gastrointestinal stroma tumor, GIST))、泌尿生殖系统(包括肾脏,如肾盂(renal pelvis)、肾细胞癌(RCC)、肾母细胞瘤(Wilms肿瘤)、肾上腺瘤(hypernephroma)、Grawitz肿瘤;输尿管;膀胱,例如脐尿管癌(urachal cancer)、尿路上皮癌(urothelial cancer);尿道,例如末端(distal)、球茎膜(bulbomembranous)、前列腺(prostatic);前列腺(雄激素依赖、雄激素独立、去势抵抗、激素非依赖性、激素难治性)、阴茎)的肿瘤/癌瘤/癌症;

- [0328] • 睾丸的癌症/肿瘤/癌瘤:例如精原细胞瘤、非精原细胞瘤;
- [0329] • 妇科的癌症/肿瘤/癌瘤:例如卵巢、输卵管、腹膜、子宫颈、外阴、阴道、子宫体(包括子宫内膜、基底)的肿瘤/癌瘤/癌症;
- [0330] • 乳腺的癌症/肿瘤/癌瘤:例如乳腺癌瘤(mammary carcinoma,浸润性导管、胶体、小叶浸润(lobular invasive)、管状(tubular)、腺样囊性(adenocystic)、乳突状(papillary)、髓质(medullary)、粘液性(mucinous))、激素受体阳性乳腺癌(雌激素受体阳性乳腺癌、孕激素受体阳性乳腺癌)、Her2阳性乳腺癌、三阴性乳腺癌、Paget乳腺疾病;
- [0331] • 内分泌系统的癌症/肿瘤/癌瘤:例如内分泌腺、甲状腺(甲状腺癌瘤/肿瘤;乳突状、滤泡性、间变性、髓质)、甲状旁腺(甲状旁腺癌瘤/肿瘤)、肾上腺皮质(肾上腺皮质的癌瘤/肿瘤)、脑下垂体(包括泌乳素瘤(prolactinoma)、颅咽管瘤(cranipharyngioma))、胸腺、肾上腺、松果体、颈动脉体、胰岛细胞瘤、副神经节、胰腺内分泌肿瘤(PET;非功能性PET、PPoma、胃泌素瘤、胰岛素瘤、VIPoma、胰高血糖素瘤,生长抑素瘤、GRFoma、ACTHoma)、类癌肿瘤的肿瘤/癌瘤/癌症;
- [0332] • 软组织肉瘤:例如纤维肉瘤、纤维组织细胞瘤(fibrous histiocytoma)、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、Kaposi肉瘤、血管球肿瘤、血管外皮细胞瘤、滑膜肉瘤、腱鞘巨细胞瘤、胸膜和腹膜孤立性纤维瘤、弥漫性间皮瘤(diffuse mesothelioma)、恶性外周神经鞘瘤(MPNST)、颗粒细胞瘤、透明肉瘤、黑素细胞神经鞘瘤(melanocytic schwannoma)、丛状肉瘤(plexosarcoma)、神经母细胞瘤、神经节细胞瘤(ganglioneuroblastoma)、神经上皮瘤(neuroepithelioma)、骨外Ewing肉瘤、副神经节瘤、骨外软骨肉瘤(extraskeletal chondrosarcoma)、骨外骨肉瘤(extraskeletal osteosarcoma)、间质瘤、肺泡软组织肉瘤、上皮样肉瘤、肾外横纹肌样瘤、结缔组织增生性小细胞肿瘤;
- [0333] • 骨肉瘤:例如骨髓瘤、网状细胞肉瘤、软骨肉瘤(包括中心性、外周性、透明细胞性、间质软骨肉瘤)、骨肉瘤(包括骨旁、骨膜、高级别表面、小细胞、辐射诱导骨肉瘤、Paget肉瘤)、Ewing肿瘤、恶性巨细胞肿瘤、釉质瘤(adamantinoma)、(纤维)组织细胞瘤、纤维肉瘤、脊索瘤(chordoma)、小圆细胞肉瘤、血管内皮瘤、血管外皮细胞瘤、骨软骨瘤(osteochondroma)、骨样骨瘤(osteoid osteoma)、成骨细胞瘤(osteoblastoma)、嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma)、软骨母细胞瘤(chondroblastoma)、
- [0334] • 间皮瘤:例如胸膜间皮瘤、腹膜间皮瘤;
- [0335] • 皮肤癌:例如基底细胞癌、鳞状细胞癌、Merkel细胞癌瘤、黑色瘤(包括皮肤、浅表扩散、恶性黑斑病(lentigo maligna)、肢端雀斑样(acral lentiginous)、结节性、眼内黑素瘤)、光化性角化病(actinic keratosis)、眼睑癌;
- [0336] • 中枢神经系统和大脑的肿瘤:例如星形细胞瘤(大脑、小脑、弥漫性、纤维性、间变性、毛细胞性、原生质的(protoplasmic)、胖细胞型(gemistocytic))、胶质母细胞瘤、神

经胶质瘤 (gliomas)、少突神经胶质瘤 (oligodendroglomas)、少突星形细胞瘤 (oligoastrocytomas)、室管膜瘤 (ependymomas)、室管膜母细胞瘤 (ependymoblastomas)、脉络丛肿瘤、成神经管细胞瘤 (medulloblastomas)、脑膜瘤 (meningioma)、神经鞘瘤、血管母细胞瘤 (hemangioblastomas)、血管瘤 (hemangiomas)、血管外皮细胞瘤、神经瘤 (neuromas)、神经节细胞瘤 (ganglioneuromas)、神经母细胞瘤 (neuroblastomas)、视网膜母细胞瘤 (retinoblastomas)、神经瘤 (例如听觉的)、脊髓轴肿瘤；

[0337] • 淋巴瘤和白血病：例如B细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL)（包括小淋巴细胞性淋巴瘤 (SLL)、淋巴浆细胞样淋巴瘤 (LPL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、弥漫性大细胞淋巴瘤 (DLCL)、Burkitt淋巴瘤 (BL)）、T细胞非霍奇金淋巴瘤（包括间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、成人型T细胞白血病/淋巴瘤 (ATLL)、皮肤T细胞淋巴瘤 (CTCL)、外周T细胞淋巴瘤 (PTCL)）、淋巴母细胞的T细胞淋巴瘤 (T-LBL)、成人型T细胞淋巴瘤、淋巴母细胞的B细胞淋巴瘤 (B-LBL)、免疫细胞瘤、慢性B细胞淋巴细胞性白血病 (B-CLL)、慢性T细胞淋巴细胞性白血病 (T-CLL)、B细胞小淋巴细胞性淋巴瘤 (B-SLL)、皮肤T细胞淋巴瘤 (CTLC)、原发性中枢神经系统淋巴瘤 (PCNSL)、免疫母细胞瘤 (immunoblastoma)、霍奇金病 (HD)（包括结节性淋巴细胞为主HD (NLPHD)、结节硬化型HD (NSHD)、混合细胞性HD (MCHD)、淋巴细胞富集的典型HD、淋巴细胞耗竭型HD (LDHD)）、大颗粒淋巴细胞白血病 (LGL)、慢性骨髓性白血病 (CML)、急性骨髓性/骨髓的白血病 (AML)、急性淋巴性/淋巴母细胞白血病 (ALL)、急性前髓细胞白血病 (APL)、慢性淋巴细胞/淋巴性白血病 (CLL)、前淋巴细胞性白血病 (PLL)、毛细胞白血病、慢性骨髓性/骨髓的白血病 (CML)、骨髓瘤、浆细胞瘤、多重骨髓瘤 (MM)、浆细胞瘤、骨髓增生异常综合征 (myelodysplastic syndromes, MDS)、慢性骨髓单核细胞性白血病 (CMML)；

[0338] • 原发部位不明的癌症 (CUP)；

[0339] 上文提到的所有癌症/肿瘤/癌瘤的特征在于它们在体内的特定位置/起源，意味着包括原发性肿瘤和由其衍生的转移性肿瘤。

[0340] 上文提到的所有癌症/肿瘤/癌瘤可进一步通过其组织病理学分类来区分：

[0341] 上皮性癌症，例如鳞状细胞癌瘤 (SCC)（原位癌瘤、浅表侵袭性、疣状癌瘤、假性肉瘤、间变性、移行性细胞、淋巴上皮）、腺癌 (AC)（分化良好、粘液性、乳突状、多形性巨细胞、导管、小细胞、印戒细胞 (signet-ring cell)、梭形细胞、透明细胞、燕麦细胞、胶体、腺鳞 (adenosquamous)、粘液表皮样 (mucoepidermoid)、腺样囊性 (adenoid cystic)）、粘液性囊腺癌 (mucinous cystadenocarcinoma)、腺泡细胞癌瘤、大细胞癌瘤、小细胞癌瘤、神经内分泌肿瘤、小细胞癌瘤、副神经节瘤、类癌）；嗜酸瘤细胞癌瘤；

[0342] 非上皮性癌症，例如肉瘤（纤维肉瘤、软骨肉瘤、横纹肌肉瘤、平滑肌肉瘤、血管内皮瘤、巨细胞肉瘤、淋巴肉瘤、纤维组织细胞瘤、脂肪肉瘤、血管肉瘤、淋巴管肉瘤、神经纤维肉瘤 (neurofibrosarcoma)）、淋巴瘤、黑素瘤、生殖细胞肿瘤、血液肿瘤、混合和未分化的癌瘤；

[0343] 在本发明的进一步的实施方案中，用于根据本发明（包括所有实施方案）的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗非小细胞肺癌 (NSCLC)（包括例如局部晚期或转移性NSCLC (IIIB/IV期)、NSCLC腺癌、具有鳞状组织学的NSCLC、非鳞状组织学的NSCLC）。

[0344] 在本发明的进一步的实施方案中，根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、

用途、方法和化合物用于治疗非小细胞肺癌(NSCLC)尤其是NSCLC腺癌。

[0345] 在本发明的进一步的实施方案中,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗脑癌尤其是胶质母细胞瘤,还包括其它来源的癌症的脑转移。

[0346] 在本发明的进一步的实施方案中,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗软组织肉瘤尤其是脂肪肉瘤。

[0347] 在本发明的进一步的实施方案中,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗泌尿生殖系统癌症,尤其是膀胱癌。

[0348] 在本发明的进一步的实施方案中,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗癌症患者,这些患者在用检查点抑制剂或免疫调节剂治疗方面初次治疗,即例如初次用PD-1拮抗剂和/或LAG-3拮抗剂或其组合治疗的患者。

[0349] 在本发明的进一步的实施方案中,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗癌症患者,这些患者在用检查点抑制剂或免疫调节剂治疗期间复发,例如,用PD-1拮抗剂和/或LAG-3拮抗剂治疗期间或在用其组合治疗期间复发的患者。

[0350] 在本发明的进一步的实施方案中,根据本发明使用的所述组合、组合物、试剂盒、用途、方法和化合物用于治疗具有功能性p53的癌症,特别是用于治疗野生型p53癌症中。

[0351] 根据本发明的组合疗法的治疗适用性可包括患者治疗的第一线、第二线、第三线或其它治疗线。所述癌症可为转移性、复发性、反复发作性、对一种或多种抗癌治疗的抵抗性难治性。因此,患者可为初次接受治疗,或者可能已经接受过一种或多种先前的抗癌疗法,这些疗法尚未完全治愈该疾病。

[0352] 根据本发明的组合治疗也适用于具有复发和/或抵抗一种或多种抗癌剂(例如组合的单一组分,或标准化疗剂)的患者,例如,用于第二或第三线治疗周期(任选地与一种或多种其他抗癌剂进一步组合),例如,作为附加组合或替代治疗。

[0353] 因此,本发明公开的组合疗法中的一些可有效治疗受试者,该受试者的癌症已复发或其癌症已成为耐药性或多重耐药性,或其癌症用一种或多种抗癌剂(例如组合的单一组分或标准化疗剂)的一线、二线或更多线单一或组合疗法已经失败的受试者。

[0354] 最初对抗癌药物起响应的癌症可复发,并且当抗癌药物不再有效治疗患有所述癌症的所述受试者时,它变得对抗癌药物抵抗,例如,尽管给药增加剂量的所述抗癌药物。对两种或多种抗癌药物产生抵抗的癌症具有所谓的多重耐药性。

[0355] 因此,在本发明的一些组合治疗的方法中,若患者对最初或之前给药的一种或多种药剂具有抗性或产生耐药性,则开始使用第二或第三次给药根据本发明组合的治疗。该患者可仅接受每个药剂的单一疗程或具有一种、两种或更多种药剂的多个疗程。

[0356] 因此,在某些情况下,根据本发明的组合疗法可包括初始或追加组合、替代或维持治疗。

[0357] 本发明不限于本文所述的具体实施方案的范围。除了本文描述的那些之外,对于本领域技术人员而言,在本公开的内容中,本发明的各种改型可变得明显。这些改型旨在落入所附权利要求的范围内。

[0358] 本文引用的所有专利申请均通过引用它们的整体并入本文。

[0359] 方法

[0360] 实施例1

[0361] 在来自C57BL/6小鼠中的黑素瘤细胞系B16-F10的皮下同系小鼠模型中,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)组合或与RMP1-14和C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)组合的抗肿瘤活性。

[0362] 在来自s.c.细胞系的黑素瘤(B16-F10)同系模型中,测试了示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与RMP1-14(对小鼠PD-1的大鼠抗体,BioXCell#BE0146)组合,或与RMP1-14和C9B7W(对小鼠LAG-3的大鼠抗体,BioXCell#BE0174)组合的功效。

[0363] 同系小鼠模型

[0364] 将C57BL/6NTac小鼠用于本研究中。将 5×10^4 个黑素瘤细胞/小鼠与Matrigel混合并注射以建立肿瘤。使用卡尺每周测量肿瘤体积两到三次。在研究第一天的细胞注射的3天后开始治疗,并在第32天停止。

[0365] 每天口服(p.o.)给药MDM2抑制剂BIA-1和每周腹膜内(i.p.)给药RMP1-14或C9B7W两次。在媒剂/同种型对照处理组中使用10只动物。

[0366] 细胞

[0367] 由ATCC(CRL-6475)得到B16-F10细胞。建立主细胞库(MCB)和工作细胞库(WCB)。将细胞在T175组织培养瓶中于37°C和5%CO₂中培养。所使用的介质为DMEM辅以10%FCS(Gibco)。使用在PBS(Gibco)中的Trypsin-EDTA将培养物从塑料表面上分离,并每隔一天或两天以1:4/1:10的比例分隔。

[0368] 小鼠

[0369] 小鼠为7-8周龄的C57BL/6NTac,购于Taconic,丹麦。到达动物设施后,允许小鼠在用于实验之前适应环境条件至少5天。在标准化的条件(21.5±1.5°C和55±10%湿度),将它们以10个为一组饲养在Macrolon® III型笼中。随意供给标准化的辐照饮食(PROVIMI KLIBA)和高压灭菌的自来水。在异氟烷的麻醉下,用皮下植入的微芯片以识别每只小鼠。在整个研究期间,显示研究编号、动物编号、化合物和剂量水平、给药途径以及安排的笼子卡与该动物一同保留。

[0370] 给药测试化合物

[0371] 将BIA-1悬浮于0.5%Natrosol中,并使用灌胃针以每只小鼠10mL/kg的施用体积每天胃内给药一次。

[0372] 将RMP1-14抗体和C9B7W抗体在PBS中稀释,并每周两次以10mL/kg/小鼠的体积在腹膜内注射。

[0373] 监测肿瘤生长和疾病进展

[0374] 用卡尺每周测量肿瘤直径2-3次。根据公式“肿瘤体积=长度*直径²*π/6”计算每个肿瘤的体积[以mm³计]。为了监测该治疗的副作用,每天检查小鼠的异常情况并且每天测定体重。在该研究结束时处死动物。出于伦理原因,在研究期间早期,处死具有坏死肿瘤或肿瘤尺寸超过1500mm³的动物。

[0375] 结果

[0376] 与媒剂/同种型对照处理的动物相比,所有治疗方案都具有良好的耐受性,减少体重的增加但没有减轻体重。确定每个治疗组的中位肿瘤体积(图1)。由于同系小鼠模型中(对治疗的响应)的治疗益处通常是异质性的,因此,计算研究结束时的肿瘤退化以评估功

效,其定义为与研究的第1天相比的相对肿瘤体积<1(图2)。

[0377] 简要地说,在研究结束时,BIA-1单一药剂显著地延缓肿瘤生长,但并不引起肿瘤退化。在研究结束时,RMP1-14和C9B7W单一药剂都没有显著地延缓肿瘤生长或引起肿瘤退化。两种双重组合(BIA-1+RMP1-14或RMP1-14+C9B7W)都显著地延缓肿瘤生长。在研究结束时,BIA-1+RMP1-14的双重组合不引起肿瘤退化,但在研究结束时,RMP1-14+C9B7W的双重组合引起10只中一只的肿瘤退化。在研究结束时,BIA-1+RMP1-14+C9B7W的三重组合示出了最好的功效,10只中有5只肿瘤退化。总之,这些数据显示出在抗PD-1单一药剂非响应模型中,三重组合的卓越功效(图1和2)。

[0378] 实施例2

[0379] 来自Balb/C小鼠中的结肠癌细胞系克隆26的皮下同系小鼠模型中,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)组合或与RMP1-14和C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)组合的抗肿瘤活性。

[0380] 在来自s.c.细胞系的结肠癌症(克隆26)同系模型中,测试了示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与RMP1-14(对小鼠PD-1的大鼠抗体,BioXCell#BE0146)组合,或与RMP1-14和C9B7W(对小鼠LAG-3的大鼠抗体,BioXCell#BE0174)组合的功效。

[0381] 同系小鼠模型

[0382] 将BALB/cJBoNTac小鼠用于本研究中。将 5×10^4 个结肠癌症细胞/小鼠与Matrigel混合并注射以建立肿瘤。使用卡尺每周测量肿瘤体积两到三次。在研究第一天的细胞注射的3天后开始治疗,并在第38天终止。

[0383] 每天口服(p.o.)给药MDM2抑制剂BIA-1和每周腹膜内(i.p.)给药RMP1-14或C9B7W两次。在媒剂/同种型对照处理组中使用10只动物。

[0384] 细胞

[0385] 克隆-26细胞获自Cell lines Services (CLS 400156-914SF)。建立主细胞库(MCB)。将细胞在T175组织培养瓶中于37°C和5%CO₂中培养。所使用的介质为RPMI-1640辅以2mM L-谷氨酰胺+10%FCS(Gibco)。使用Accutase®溶液(Sigma-Aldrich)将培养物从塑料表面上分离并且每周以1:4/1:6的比例分隔两到三次。

[0386] 小鼠

[0387] 小鼠为7-8周龄的BALB/cJBoNTac,购于Taconic,丹麦。到达动物设施后,允许小鼠在用于实验之前适应环境条件至少5天。在标准化的条件(21.5±1.5°C和55±10%湿度),将它们以10个为一组饲养在Macrolon® III型笼中。随意供给标准化的辐照饮食(PROVIMI KLIBA)和高压灭菌的自来水。在异氟烷的麻醉下,用皮下植入的微芯片以识别每只小鼠。在整个研究期间,显示研究编号、动物编号、化合物和剂量水平、给药途径以及安排的笼子卡与该动物一同保留。

[0388] 给药测试化合物

[0389] 将BIA-1悬浮于0.5%Natrosol中,并使用灌胃针以每只小鼠10mL/kg的施用体积每天胃内给药一次。

[0390] 将RMP1-14抗体和C9B7W抗体在PBS中稀释,并每周两次以10mL/kg/小鼠的体积在腹膜内注射。

[0391] 监测肿瘤生长和疾病进展

[0392] 用卡尺每周测量肿瘤直径2-3次。根据公式“肿瘤体积=长度*直径²*π/6”计算每个肿瘤的体积[以mm³计]。为了监测该治疗的副作用,每天检查小鼠的异常情况并且每天测定体重。在该研究结束时处死动物。出于伦理原因,在研究期间早期,处死具有坏死肿瘤或肿瘤尺寸超过1500mm³的动物。

[0393] 结果

[0394] 所有治疗方案都具有良好的耐受性。确定每个治疗组的中位肿瘤体积(图3)。由于同系小鼠模型中(对治疗的响应)的治疗益处通常是异质性的,因此,计算研究结束时的肿瘤退化以评估功效,其定义为与研究的第1天相比的相对肿瘤体积<1(图4)。

[0395] 简要地说,在研究结束时,BIA-1单一药剂和RMP1-14单一药剂均引起肿瘤退化(各自有2/10动物),而在研究结束时,C9B7W单一药剂并不引起肿瘤退化(0/10动物)。分别与任一种单一药剂治疗(具有5/10和4/10的肿瘤退化)相比,两种双重组合(BIA.1+RMP1-14或RMP1-14+C9B7W)更为卓越。BIA-1+RMP1-14+C9B7W的三重组合显示出最好的功效,具有9/10的肿瘤退化。总之,这些数据显示出三重组合的卓越功效(图3和4)。

[0396] 实施例3

[0397] 在来自Balb/C小鼠中的结肠癌细胞系克隆26的皮下同系小鼠模型中,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)组合或与C9B7W和RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)组合的抗肿瘤活性。

[0398] 在来自s.c.细胞系的结肠癌症(克隆26)同系模型中,测试了示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与C9B7W(对小鼠LAG-3的大鼠抗体,BioXCell#BE0174)组合,或与C9B7W和RMP1-14(对小鼠PD-1的大鼠抗体,BioXCell#BE0146)组合的功效。

[0399] 同系小鼠模型

[0400] 将BALB/cJBoTac小鼠用于本研究中。将5x10⁴个结肠癌症细胞/小鼠与Matrigel混合并注射以建立肿瘤。使用卡尺每周测量肿瘤体积两到三次。在研究第一天的细胞注射的3天后开始治疗,并在第46天终止。

[0401] 每天口服(p.o.)给药MDM2抑制剂BIA-1和每周腹膜内(i.p.)给药RMP1-14或C9B7W两次。在媒剂/同种型对照处理组中使用10只动物。

[0402] 细胞

[0403] 克隆-26细胞获自Cell lines Services (CLS 400156-914SF)。建立主细胞库(MCB)。将细胞在T175组织培养瓶中于37°C和5%CO₂中培养。所使用的介质为RPMI-1640辅以2mM L-谷氨酰胺+10%FCS(Gibco)。使用Accutase®溶液(Sigma-Aldrich)将培养物从塑料表面上分离并且每周以1:4/1:6的比例分隔两到三次。

[0404] 小鼠

[0405] 小鼠为7-8周龄的BALB/cJBoTac,购于Taconic,丹麦。到达动物设施后,允许小鼠在用于实验之前适应环境条件至少5天。在标准化的条件(21.5±1.5°C和55±10%湿度),将它们以10个为一组饲养在Macrolon® III型笼中。随意供给标准化的辐照饮食(PROVIMI KLIBA)和高压灭菌的自来水。在异氟烷的麻醉下,用皮下植入的微芯片以识别每只小鼠。在整个研究期间,显示研究编号、动物编号、化合物和剂量水平、给药途径以及安排的笼子卡与该动物一同保留。

[0406] 给药测试化合物

[0407] 将BIA-1悬浮于0.5%Natrosol中,并使用灌胃针以每只小鼠10mL/kg的施用体积每天胃内给药一次。

[0408] 将RMP1-14抗体和C9B7W抗体在PBS中稀释,并每周两次以10mL/kg/小鼠的体积在腹膜内注射。

[0409] 监测肿瘤生长和疾病进展

[0410] 用卡尺每周测量肿瘤直径2-3次。根据公式“肿瘤体积=长度*直径²*π/6”计算每个肿瘤的体积[以mm³计]。为了监测该治疗的副作用,每天检查小鼠的异常情况并且每天测定体重。在该研究结束时处死动物。出于伦理原因,在研究期间早期,处死具有坏死肿瘤或肿瘤尺寸超过1500mm³的动物。

[0411] 结果

[0412] 所有治疗方案都具有良好的耐受性。确定每个治疗组的中位肿瘤体积(图5)。由于同系小鼠模型中(对治疗的响应)的治疗益处通常是异质性的,因此,计算第31天的肿瘤退化以评估功效,其定义为与研究的第1天相比的相对肿瘤体积<1(图6)。

[0413] 简要地说,BIA-1单一药剂引起12只动物中的4只肿瘤退化,而抗LAG-3单一药剂并不引起肿瘤退化(0/12动物)。BIA-1+C9B7W(4/12肿瘤退化)的双重组合的功效与单一药剂BIA-1(4/12肿瘤退化)相当,但优于C9B7W单一药剂(0/12肿瘤退化)。BIA-1+RMP1-14+C9B7W的三重组合显示出最好的功效,12只中有9只肿瘤退化。总之,这些数据显示出三重组合的卓越功效(图5和6)。

[0414] 实施例4

[0415] 在来自Balb/C小鼠的肺癌细胞系ASB-XIV的皮下同系小鼠模型中,相对于RMP1-14(对小鼠LAG-3的工具抗体)单一药剂的功效或RMP1-14和C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)双重组合的功效,所述示例性MDM2抑制剂BIA-1与C9B7W和RMP1-14组合的抗肿瘤活性。

[0416] 在来自s.c.细胞系的肺癌(ASB-XIV)同系模型中,测试了示例性MDM2抑制剂BIA-1作为单一药剂或与C9B7W(对小鼠LAG-3的大鼠抗体,BioXCell#BE0174)和RMP1-14(对小鼠PD-1的大鼠抗体,BioXCell#BE0146)组合的功效。

[0417] 同系小鼠模型

[0418] 将BALB/cJBoTac小鼠用于本研究中。 1×10^5 肺癌细胞/小鼠与Matrigel混合并注射以建立肿瘤。用RMP1-14进行8天的每周两次对小鼠进行腹膜内预处理。将显示无肿瘤生长对照的那些小鼠随机化(=研究第1天),其肿瘤体积为400mm³用于后续治疗(媒剂/同种型比BIA1+RMP1-14+C9B7W比RMP1-14+C9B7W比RMP1-14)。每日口服(p.o.)给药MDM2抑制剂BIA-1,且每周两次腹膜内(i.p.)给药RMP1-14或C9B7W。在媒剂/同种型对照处理组中使用10只动物。使用卡尺每周测量肿瘤体积两到三次。该研究的最后一天为第22天。

[0419] 细胞

[0420] ASB-XIV细胞获自Cell lines Services (CLS 400120)。建立主细胞库(MCB)。在胶原包被的T175组织培养瓶中于37°C和5%CO₂培养细胞。所使用的介质为DMEM和4.5g/L葡萄糖辅以1mM丙酮酸钠+10%FCS(Gibco)。使用TrypleExpress (Gibco)将培养物从塑料表面上分离,并且每周以1:2/1:3的比例分隔一次。

[0421] 小鼠

[0422] 小鼠为7-8周龄的BALB/cJ BomTac, 购于Taconic, 丹麦。到达动物设施后, 允许小鼠在用于实验之前适应环境条件至少5天。在标准化的条件($21.5 \pm 1.5^{\circ}\text{C}$ 和 $55 \pm 10\%$ 湿度), 将它们以10个为一组饲养在**Macrolon® III**型笼中。随意供给标准化的辐照饮食(Provimi KLIBA)和高压灭菌的自来水。在异氟烷的麻醉下, 用皮下植入的微芯片以识别每只小鼠。在整个研究期间, 显示研究编号、动物编号、化合物和剂量水平、给药途径以及安排的笼子卡与该动物一同保留。

[0423] 给药测试化合物

[0424] 将BIA-1悬浮于0.5%Natrosol中, 并使用灌胃针以每只小鼠10mL/kg的施用体积每天胃内给药一次。

[0425] 将RMP1-14抗体和C9B7W抗体在PBS中稀释, 并每周两次以10mL/kg/小鼠的体积在腹膜内注射。

[0426] 监测肿瘤生长和疾病进展

[0427] 用卡尺每周测量肿瘤直径2-3次。根据公式“肿瘤体积=长度*直径 $2\pi/6$ ”计算每个肿瘤的体积[以 mm^3 计]。为了监测该治疗的副作用, 每天检查小鼠的异常情况并且每天测定体重。在该研究结束时处死动物。出于伦理原因, 在研究期间早期, 处死具有坏死肿瘤或肿瘤尺寸超过 1500mm^3 的动物。

[0428] 结果

[0429] 确定每个治疗组的中位肿瘤体积(图7)。简要地说, RMP1-14单一药剂或RMP1-14和C9B7W的组合并不显著地延缓中位数肿瘤生长, 但BIA-1、RMP1-14和C9B7W的三重组合显著地延缓中位数肿瘤生长并引起肿瘤退化。总之, 这些数据显示出三重组合的卓越功效(图7)。

[0430] 实施例5

[0431] 来自Balb/C小鼠中的结肠癌细胞系克隆26的皮下同系小鼠模型中, 所述MDM2抑制剂HDM-201与RMP1-14(对小鼠PD-1的工具抗体)和C9B7W(对小鼠LAG-3的工具抗体)组合的抗肿瘤活性。

[0432] 在来自s.c.细胞系的结肠癌症(克隆26)同系模型中, 测试了所述MDM2抑制剂HDM-201与C9B7W(对小鼠LAG-3的大鼠抗体, BioXCell#BE0174)和RMP1-14(对小鼠PD-1的大鼠抗体, BioXCell#BE0146)组合的功效。

[0433] 同系小鼠模型

[0434] 将BALB/cJ BomTac小鼠用于本研究中。将 5×10^4 个结肠癌症细胞/小鼠与Matrigel混合并注射以建立肿瘤。使用卡尺每周测量肿瘤体积两到三次。在研究第一天的细胞注射的3天后开始治疗, 并在第24天终止。

[0435] 每日口服(p.o.)给药MDM2抑制剂HDM-201, 且每周两次腹膜内(i.p.)给药RMP1-14或C9B7W。在媒剂/同种型对照处理组中使用10只动物。

[0436] 细胞

[0437] 克隆-26细胞获自Cell lines Services (CLS 400156-914SF)。建立主细胞库(MCB)。将细胞在T175组织培养瓶中于 37°C 和5% CO_2 中培养。所使用的介质为RPMI-1640辅以2mM L-谷氨酰胺+10%FCS(Gibco)。使用**Accutase®**溶液(Sigma-Aldrich)将培养物从塑料表面上分离, 并且每周以1:4/1:6的比例分隔两到三次。

[0438] 小鼠

[0439] 小鼠为7-8周龄的BALB/cJ BomTac, 购于Taconic, 丹麦。到达动物设施后, 允许小鼠在用于实验之前适应环境条件至少5天。在标准化的条件(21.5±1.5°C和55±10%湿度), 将它们以10个为一组饲养在Macrolon® III型笼中。随意供给标准化的辐照饮食(Provimi KLIBA) 和高压灭菌的自来水。在异氟烷的麻醉下, 用皮下植入的微芯片以识别每只小鼠。在整个研究期间, 显示研究编号、动物编号、化合物和剂量水平、给药途径以及安排的笼子卡与该动物一同保留。

[0440] 给药测试化合物

[0441] 将HDM-201悬浮于0.5%Natrosol中, 并使用灌胃针以每只小鼠10mL/kg的施用体积每天胃内给药一次。

[0442] 将RMP1-14抗体和C9B7W抗体在PBS中稀释, 并每周两次以10mL/kg/小鼠的体积在腹膜内注射。

[0443] 监测肿瘤生长和疾病进展

[0444] 用卡尺每周测量肿瘤直径2-3次。根据公式“肿瘤体积=长度*直径²*π/6”计算每个肿瘤的体积[以mm³计]。为了监测该治疗的副作用, 每天检查小鼠的异常情况并且每天测定体重。在该研究结束时处死动物。出于伦理原因, 在研究期间早期, 处死具有坏死肿瘤或肿瘤尺寸超过1500mm³的动物。

[0445] 结果

[0446] 确定每个治疗组的中位肿瘤体积(图8)。所述MDM2抑制剂HDM-201与RMP1-14和C9B7W的三重组合引起显著的肿瘤生长控制(图7)。这些数据表明, HDM-201+RMP1-14+C9B7W的三重组合所示的功效(图8)与BIA-1+RMP1-14+C9B7W所示的功效(图3和5)相当。

[0447] 在实施例中所用的示例性MDM2抑制剂BIA-1为表1所公开的化合物之一。

- [0001] 序列表
[0002] <110> 勃林格殷格翰国际有限公司
[0003] <120> 抗癌组合疗法
[0004] <130> 12-0420-W0-1
[0005] <160> 20
[0006] <170> BiSSAP 1.3.6
[0007] <210> 1
[0008] <211> 446
[0009] <212> PRT
[0010] <213> 人工序列
[0011] <220>
[0012] <223> PD1-1的重链
[0013] <400> 1
[0014] Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
[0015] 1 5 10 15
[0016] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser
[0017] 20 25 30
[0018] Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
[0019] 35 40 45
[0020] Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val
[0021] 50 55 60
[0022] Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
[0023] 65 70 75 80
[0024] Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
[0025] 85 90 95
[0026] Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[0027] 100 105 110
[0028] Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
[0029] 115 120 125
[0030] Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
[0031] 130 135 140
[0032] Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
[0033] 145 150 155 160
[0034] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
[0035] 165 170 175
[0036] Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
[0037] 180 185 190
[0038] Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys

[0039]	195	200	205
[0040]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[0041]	210	215	220
[0042]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0043]	225	230	235
[0044]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0045]	245	250	255
[0046]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[0047]	260	265	270
[0048]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0049]	275	280	285
[0050]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0051]	290	295	300
[0052]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0053]	305	310	315
[0054]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[0055]	325	330	335
[0056]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[0057]	340	345	350
[0058]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[0059]	355	360	365
[0060]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0061]	370	375	380
[0062]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0063]	385	390	395
[0064]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0065]	405	410	415
[0066]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0067]	420	425	430
[0068]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0069]	435	440	445
[0070]	<210> 2		
[0071]	<211> 218		
[0072]	<212> PRT		
[0073]	<213> 人工序列		
[0074]	<220>		
[0075]	<223> PD1-1的轻链		
[0076]	<400> 2		
[0077]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		

[0078]	1	5	10	15
[0079]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser			
[0080]		20	25	30
[0081]	Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
[0082]		35	40	45
[0083]	Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala			
[0084]		50	55	60
[0085]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
[0086]		65	70	75
[0087]	Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
[0088]		85	90	95
[0089]	Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[0090]		100	105	110
[0091]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
[0092]		115	120	125
[0093]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
[0094]		130	135	140
[0095]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
[0096]		145	150	155
[0097]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
[0098]		165	170	175
[0099]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
[0100]		180	185	190
[0101]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
[0102]		195	200	205
[0103]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0104]		210	215	
[0105]	<210> 3			
[0106]	<211> 446			
[0107]	<212> PRT			
[0108]	<213> 人工序列			
[0109]	<220>			
[0110]	<223> PD1-2的重链			
[0111]	<400> 3			
[0112]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0113]		1	5	10
[0114]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Ser			
[0115]		20	25	30
[0116]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			

[0117]	35	40	45
[0118]	Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val		
[0119]	50	55	60
[0120]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[0121]	65	70	75
[0122]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0123]	85	90	95
[0124]	Ala Arg His Ser Asn Pro Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[0125]	100	105	110
[0126]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
[0127]	115	120	125
[0128]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
[0129]	130	135	140
[0130]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
[0131]	145	150	155
[0132]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
[0133]	165	170	175
[0134]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
[0135]	180	185	190
[0136]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
[0137]	195	200	205
[0138]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[0139]	210	215	220
[0140]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0141]	225	230	235
[0142]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0143]	245	250	255
[0144]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[0145]	260	265	270
[0146]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0147]	275	280	285
[0148]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0149]	290	295	300
[0150]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0151]	305	310	315
[0152]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[0153]	325	330	335
[0154]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[0155]	340	345	350

[0156]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu			
[0157]	355	360	365	
[0158]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn			
[0159]	370	375	380	
[0160]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser			
[0161]	385	390	395	400
[0162]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg			
[0163]	405	410	415	
[0164]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu			
[0165]	420	425	430	
[0166]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
[0167]	435	440	445	
[0168]	<210> 4			
[0169]	<211> 218			
[0170]	<212> PRT			
[0171]	<213> 人工序列			
[0172]	<220>			
[0173]	<223> PD1-2的轻链			
[0174]	<400> 4			
[0175]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0176]	1 5 10 15			
[0177]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Thr Ser			
[0178]	20 25 30			
[0179]	Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
[0180]	35 40 45			
[0181]	Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala			
[0182]	50 55 60			
[0183]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
[0184]	65 70 75 80			
[0185]	Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
[0186]	85 90 95			
[0187]	Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[0188]	100 105 110			
[0189]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
[0190]	115 120 125			
[0191]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
[0192]	130 135 140			
[0193]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
[0194]	145 150 155 160			

[0195]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
[0196]		165	170	175
[0197]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
[0198]		180	185	190
[0199]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
[0200]		195	200	205
[0201]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0202]		210	215	
[0203]	<210> 5			
[0204]	<211> 446			
[0205]	<212> PRT			
[0206]	<213> 人工序列			
[0207]	<220>			
[0208]	<223> PD1-3的重链			
[0209]	<400> 5			
[0210]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0211]	1 5 10 15			
[0212]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser			
[0213]		20 25		30
[0214]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0215]		35 40		45
[0216]	Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val			
[0217]		50 55		60
[0218]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[0219]		65 70 75		80
[0220]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0221]		85 90		95
[0222]	Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
[0223]		100 105		110
[0224]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
[0225]		115 120		125
[0226]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
[0227]		130 135		140
[0228]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
[0229]		145 150 155		160
[0230]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[0231]		165 170		175
[0232]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
[0233]		180 185		190

[0234]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
[0235]	195	200	205
[0236]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[0237]	210	215	220
[0238]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0239]	225	230	235
[0240]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0241]	245	250	255
[0242]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[0243]	260	265	270
[0244]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0245]	275	280	285
[0246]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0247]	290	295	300
[0248]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0249]	305	310	315
[0250]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[0251]	325	330	335
[0252]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[0253]	340	345	350
[0254]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[0255]	355	360	365
[0256]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0257]	370	375	380
[0258]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0259]	385	390	395
[0260]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0261]	405	410	415
[0262]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0263]	420	425	430
[0264]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0265]	435	440	445
[0266]	<210> 6		
[0267]	<211> 218		
[0268]	<212> PRT		
[0269]	<213> 人工序列		
[0270]	<220>		
[0271]	<223> PD1-3的轻链		
[0272]	<400> 6		

[0273]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0274]	1 5 10 15			
[0275]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser			
[0276]	20 25 30			
[0277]	Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
[0278]	35 40 45			
[0279]	Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala			
[0280]	50 55 60			
[0281]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
[0282]	65 70 75 80			
[0283]	Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
[0284]	85 90 95			
[0285]	Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[0286]	100 105 110			
[0287]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
[0288]	115 120 125			
[0289]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
[0290]	130 135 140			
[0291]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
[0292]	145 150 155 160			
[0293]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
[0294]	165 170 175			
[0295]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
[0296]	180 185 190			
[0297]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
[0298]	195 200 205			
[0299]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0300]	210 215			
[0301]	<210> 7			
[0302]	<211> 446			
[0303]	<212> PRT			
[0304]	<213> 人工序列			
[0305]	<220>			
[0306]	<223> PD1-4的重链			
[0307]	<400> 7			
[0308]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0309]	1 5 10 15			
[0310]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser			
[0311]	20 25 30			

[0312]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
[0313]	35	40	45
[0314]	Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val		
[0315]	50	55	60
[0316]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
[0317]	65	70	75
[0318]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
[0319]	85	90	95
[0320]	Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln		
[0321]	100	105	110
[0322]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val		
[0323]	115	120	125
[0324]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala		
[0325]	130	135	140
[0326]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser		
[0327]	145	150	155
[0328]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val		
[0329]	165	170	175
[0330]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
[0331]	180	185	190
[0332]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
[0333]	195	200	205
[0334]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[0335]	210	215	220
[0336]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0337]	225	230	235
[0338]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0339]	245	250	255
[0340]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[0341]	260	265	270
[0342]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0343]	275	280	285
[0344]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0345]	290	295	300
[0346]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0347]	305	310	315
[0348]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[0349]	325	330	335
[0350]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		

[0351]	340	345	350
[0352]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[0353]	355	360	365
[0354]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0355]	370	375	380
[0356]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0357]	385	390	395
[0358]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0359]	405	410	415
[0360]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0361]	420	425	430
[0362]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0363]	435	440	445
[0364]	<210> 8		
[0365]	<211> 218		
[0366]	<212> PRT		
[0367]	<213> 人工序列		
[0368]	<220>		
[0369]	<223> PD1-4的轻链		
[0370]	<400> 8		
[0371]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
[0372]	1 5 10 15		
[0373]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser		
[0374]	20 25 30		
[0375]	Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro		
[0376]	35 40 45		
[0377]	Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala		
[0378]	50 55 60		
[0379]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser		
[0380]	65 70 75 80		
[0381]	Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys		
[0382]	85 90 95		
[0383]	Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg		
[0384]	100 105 110		
[0385]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln		
[0386]	115 120 125		
[0387]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr		
[0388]	130 135 140		
[0389]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser		

[0390]	145	150	155	160
[0391]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
[0392]		165	170	175
[0393]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
[0394]		180	185	190
[0395]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
[0396]		195	200	205
[0397]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0398]		210	215	
[0399]	<210> 9			
[0400]	<211> 446			
[0401]	<212> PRT			
[0402]	<213> 人工序列			
[0403]	<220>			
[0404]	<223> PD1-5的重链			
[0405]	<400> 9			
[0406]	Glu Val Met Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
[0407]	1	5	10	15
[0408]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Ser			
[0409]		20	25	30
[0410]	Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
[0411]		35	40	45
[0412]	Ala Tyr Ile Ser Gly Gly Gly Asp Thr Tyr Tyr Ser Ser Ser Val			
[0413]		50	55	60
[0414]	Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
[0415]		65	70	75
[0416]	Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
[0417]		85	90	95
[0418]	Ala Arg His Ser Asn Val Asn Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln			
[0419]		100	105	110
[0420]	Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
[0421]		115	120	125
[0422]	Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala			
[0423]		130	135	140
[0424]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
[0425]		145	150	155
[0426]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
[0427]		165	170	175
[0428]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			

[0429]	180	185	190
[0430]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys		
[0431]	195	200	205
[0432]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro		
[0433]	210	215	220
[0434]	Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val		
[0435]	225	230	235
[0436]	Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr		
[0437]	245	250	255
[0438]	Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu		
[0439]	260	265	270
[0440]	Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys		
[0441]	275	280	285
[0442]	Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser		
[0443]	290	295	300
[0444]	Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys		
[0445]	305	310	315
[0446]	Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile		
[0447]	325	330	335
[0448]	Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro		
[0449]	340	345	350
[0450]	Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu		
[0451]	355	360	365
[0452]	Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn		
[0453]	370	375	380
[0454]	Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser		
[0455]	385	390	395
[0456]	Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg		
[0457]	405	410	415
[0458]	Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu		
[0459]	420	425	430
[0460]	His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0461]	435	440	445
[0462]	<210> 10		
[0463]	<211> 218		
[0464]	<212> PRT		
[0465]	<213> 人工序列		
[0466]	<220>		
[0467]	<223> PD1-5的轻链		

[0468]	<400>	10		
[0469]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly			
[0470]	1	5	10	15
[0471]	Glu Arg Ala Thr Met Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Asp Val Ser			
[0472]	20	25	30	
[0473]	Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro			
[0474]	35	40	45	
[0475]	Lys Leu Leu Ile Tyr Val Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Ile Pro Ala			
[0476]	50	55	60	
[0477]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser			
[0478]	65	70	75	80
[0479]	Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Lys			
[0480]	85	90	95	
[0481]	Glu Val Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg			
[0482]	100	105	110	
[0483]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln			
[0484]	115	120	125	
[0485]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr			
[0486]	130	135	140	
[0487]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser			
[0488]	145	150	155	160
[0489]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr			
[0490]	165	170	175	
[0491]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys			
[0492]	180	185	190	
[0493]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro			
[0494]	195	200	205	
[0495]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0496]	210	215		
[0497]	<210>	11		
[0498]	<211>	448		
[0499]	<212>	PRT		
[0500]	<213>	人工序列		
[0501]	<220>			
[0502]	<223>	LAG3-1的重链		
[0503]	<400>	11		
[0504]	Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[0505]	1	5	10	15
[0506]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser			

[0507]	20	25	30
[0508]	Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[0509]	35	40	45
[0510]	Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala		
[0511]	50	55	60
[0512]	Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu		
[0513]	65	70	75
[0514]	Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe		
[0515]	85	90	95
[0516]	Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp		
[0517]	100	105	110
[0518]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[0519]	115	120	125
[0520]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
[0521]	130	135	140
[0522]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[0523]	145	150	155
[0524]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		
[0525]	165	170	175
[0526]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[0527]	180	185	190
[0528]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
[0529]	195	200	205
[0530]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
[0531]	210	215	220
[0532]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
[0533]	225	230	235
[0534]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[0535]	245	250	255
[0536]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[0537]	260	265	270
[0538]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[0539]	275	280	285
[0540]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[0541]	290	295	300
[0542]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[0543]	305	310	315
[0544]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
[0545]	325	330	335

[0546]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[0547]	340	345	350
[0548]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[0549]	355	360	365
[0550]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[0551]	370	375	380
[0552]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[0553]	385	390	395
[0554]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[0555]	405	410	415
[0556]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[0557]	420	425	430
[0558]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0559]	435	440	445
[0560]	<210> 12		
[0561]	<211> 214		
[0562]	<212> PRT		
[0563]	<213> 人工序列		
[0564]	<220>		
[0565]	<223> LAG3-1的轻链		
[0566]	<400> 12		
[0567]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0568]	1 5 10 15		
[0569]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala		
[0570]	20 25 30		
[0571]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[0572]	35 40 45		
[0573]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly		
[0574]	50 55 60		
[0575]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0576]	65 70 75 80		
[0577]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu		
[0578]	85 90 95		
[0579]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[0580]	100 105 110		
[0581]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0582]	115 120 125		
[0583]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		
[0584]	130 135 140		

[0585]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[0586]	145	150	155	160
[0587]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[0588]	165	170	175	
[0589]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[0590]	180	185	190	
[0591]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[0592]	195	200	205	
[0593]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0594]	210			
[0595]	<210> 13			
[0596]	<211> 448			
[0597]	<212> PRT			
[0598]	<213> 人工序列			
[0599]	<220>			
[0600]	<223> LAG3-2的重链			
[0601]	<400> 13			
[0602]	Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln			
[0603]	1	5	10	15
[0604]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser			
[0605]	20	25	30	
[0606]	Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu			
[0607]	35	40	45	
[0608]	Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala			
[0609]	50	55	60	
[0610]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val			
[0611]	65	70	75	80
[0612]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe			
[0613]	85	90	95	
[0614]	Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp			
[0615]	100	105	110	
[0616]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
[0617]	115	120	125	
[0618]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
[0619]	130	135	140	
[0620]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
[0621]	145	150	155	160
[0622]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
[0623]	165	170	175	

[0624]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[0625]	180	185	190
[0626]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
[0627]	195	200	205
[0628]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
[0629]	210	215	220
[0630]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
[0631]	225	230	235
[0632]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[0633]	245	250	255
[0634]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[0635]	260	265	270
[0636]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[0637]	275	280	285
[0638]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[0639]	290	295	300
[0640]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[0641]	305	310	315
[0642]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
[0643]	325	330	335
[0644]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[0645]	340	345	350
[0646]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[0647]	355	360	365
[0648]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[0649]	370	375	380
[0650]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[0651]	385	390	395
[0652]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[0653]	405	410	415
[0654]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[0655]	420	425	430
[0656]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0657]	435	440	445
[0658]	<210> 14		
[0659]	<211> 214		
[0660]	<212> PRT		
[0661]	<213> 人工序列		
[0662]	<220>		

[0663]	<223> LAG3-2的轻链			
[0664]	<400> 14			
[0665]	Asp	Ile	Gln	Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
[0666]	1	5	10	15
[0667]	Asp Arg Val Thr Phe Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala			
[0668]	20	25	30	
[0669]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[0670]	35	40	45	
[0671]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[0672]	50	55	60	
[0673]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[0674]	65	70	75	80
[0675]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu			
[0676]	85	90	95	
[0677]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[0678]	100	105	110	
[0679]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[0680]	115	120	125	
[0681]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala			
[0682]	130	135	140	
[0683]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln			
[0684]	145	150	155	160
[0685]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser			
[0686]	165	170	175	
[0687]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr			
[0688]	180	185	190	
[0689]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser			
[0690]	195	200	205	
[0691]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys			
[0692]	210			
[0693]	<210> 15			
[0694]	<211> 448			
[0695]	<212> PRT			
[0696]	<213> 人工序列			
[0697]	<220>			
[0698]	<223> LAG3-3的重链			
[0699]	<400> 15			
[0700]	Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg			
[0701]	1	5	10	15

[0702]	Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser			
[0703]		20	25	30
[0704]	Asp Met Gly Val Gly Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu			
[0705]		35	40	45
[0706]	Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala			
[0707]		50	55	60
[0708]	Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu			
[0709]		65	70	75
[0710]	Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr			
[0711]		85	90	95
[0712]	Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp			
[0713]		100	105	110
[0714]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
[0715]		115	120	125
[0716]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
[0717]		130	135	140
[0718]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
[0719]		145	150	155
[0720]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
[0721]		165	170	175
[0722]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
[0723]		180	185	190
[0724]	Val Pro Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
[0725]		195	200	205
[0726]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
[0727]		210	215	220
[0728]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro			
[0729]		225	230	235
[0730]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
[0731]		245	250	255
[0732]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
[0733]		260	265	270
[0734]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
[0735]		275	280	285
[0736]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
[0737]		290	295	300
[0738]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
[0739]		305	310	315
[0740]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			320

[0741]	325	330	335
[0742]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[0743]	340	345	350
[0744]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[0745]	355	360	365
[0746]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[0747]	370	375	380
[0748]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[0749]	385	390	395
[0750]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[0751]	405	410	415
[0752]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[0753]	420	425	430
[0754]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0755]	435	440	445
[0756]	<210> 16		
[0757]	<211> 214		
[0758]	<212> PRT		
[0759]	<213> 人工序列		
[0760]	<220>		
[0761]	<223> LAG3-3的轻链		
[0762]	<400> 16		
[0763]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly		
[0764]	1 5 10 15		
[0765]	Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala		
[0766]	20 25 30		
[0767]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile		
[0768]	35 40 45		
[0769]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly		
[0770]	50 55 60		
[0771]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro		
[0772]	65 70 75 80		
[0773]	Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu		
[0774]	85 90 95		
[0775]	Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala		
[0776]	100 105 110		
[0777]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly		
[0778]	115 120 125		
[0779]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala		

[0780]	130	135	140
[0781]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln		
[0782]	145	150	155
[0783]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser		
[0784]	165	170	175
[0785]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr		
[0786]	180	185	190
[0787]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser		
[0788]	195	200	205
[0789]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys		
[0790]	210		
[0791]	<210> 17		
[0792]	<211> 448		
[0793]	<212> PRT		
[0794]	<213> 人工序列		
[0795]	<220>		
[0796]	<223> LAG3-4的重链		
[0797]	<400> 17		
[0798]	Gln Val Thr Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg		
[0799]	1 5 10 15		
[0800]	Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser		
[0801]	20 25 30		
[0802]	Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu		
[0803]	35 40 45		
[0804]	Trp Val Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala		
[0805]	50 55 60		
[0806]	Leu Lys Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu		
[0807]	65 70 75 80		
[0808]	Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe		
[0809]	85 90 95		
[0810]	Cys Ala Arg Ile Glu Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp		
[0811]	100 105 110		
[0812]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro		
[0813]	115 120 125		
[0814]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr		
[0815]	130 135 140		
[0816]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr		
[0817]	145 150 155		160
[0818]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro		

[0819]	165	170	175
[0820]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr		
[0821]	180	185	190
[0822]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp		
[0823]	195	200	205
[0824]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr		
[0825]	210	215	220
[0826]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro		
[0827]	225	230	235
[0828]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser		
[0829]	245	250	255
[0830]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp		
[0831]	260	265	270
[0832]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn		
[0833]	275	280	285
[0834]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val		
[0835]	290	295	300
[0836]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu		
[0837]	305	310	315
[0838]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys		
[0839]	325	330	335
[0840]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr		
[0841]	340	345	350
[0842]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr		
[0843]	355	360	365
[0844]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu		
[0845]	370	375	380
[0846]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu		
[0847]	385	390	395
[0848]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys		
[0849]	405	410	415
[0850]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu		
[0851]	420	425	430
[0852]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly		
[0853]	435	440	445
[0854]	<210> 18		
[0855]	<211> 214		
[0856]	<212> PRT		
[0857]	<213> 人工序列		

[0858] <220>

[0859] <223> LAG3-4的轻链

[0860] <400> 18

[0861] Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

[0862] 1 5 10 15

[0863] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala

[0864] 20 25 30

[0865] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

[0866] 35 40 45

[0867] Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly

[0868] 50 55 60

[0869] Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

[0870] 65 70 75 80

[0871] Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu

[0872] 85 90 95

[0873] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

[0874] 100 105 110

[0875] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

[0876] 115 120 125

[0877] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

[0878] 130 135 140

[0879] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

[0880] 145 150 155 160

[0881] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

[0882] 165 170 175

[0883] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

[0884] 180 185 190

[0885] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

[0886] 195 200 205

[0887] Phe Asn Arg Gly Glu Cys

[0888] 210

[0889] <210> 19

[0890] <211> 448

[0891] <212> PRT

[0892] <213> 人工序列

[0893] <220>

[0894] <223> LAG3-5的重链

[0895] <400> 19

[0896] Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln

[0897]	1	5	10	15
[0898]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Ser Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser			
[0899]		20	25	30
[0900]	Asp Met Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu			
[0901]		35	40	45
[0902]	Trp Leu Ala His Ile Trp Trp Asp Asp Val Lys Arg Tyr Asn Pro Ala			
[0903]		50	55	60
[0904]	Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val			
[0905]		65	70	75
[0906]	Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Phe			
[0907]		85	90	95
[0908]	Cys Ala Arg Ile Val Asp Tyr Gly Val Ser Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp			
[0909]		100	105	110
[0910]	Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro			
[0911]		115	120	125
[0912]	Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr			
[0913]		130	135	140
[0914]	Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr			
[0915]		145	150	155
[0916]	Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro			
[0917]		165	170	175
[0918]	Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr			
[0919]		180	185	190
[0920]	Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp			
[0921]		195	200	205
[0922]	His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr			
[0923]		210	215	220
[0924]	Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro			
[0925]		225	230	235
[0926]	Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser			
[0927]		245	250	255
[0928]	Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp			
[0929]		260	265	270
[0930]	Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn			
[0931]		275	280	285
[0932]	Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val			
[0933]		290	295	300
[0934]	Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu			
[0935]		305	310	315
				320

[0936]	Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys			
[0937]	325	330	335	
[0938]	Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr			
[0939]	340	345	350	
[0940]	Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr			
[0941]	355	360	365	
[0942]	Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu			
[0943]	370	375	380	
[0944]	Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu			
[0945]	385	390	395	400
[0946]	Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys			
[0947]	405	410	415	
[0948]	Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu			
[0949]	420	425	430	
[0950]	Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly			
[0951]	435	440	445	
[0952]	<210> 20			
[0953]	<211> 214			
[0954]	<212> PRT			
[0955]	<213> 人工序列			
[0956]	<220>			
[0957]	<223> LAG3-5的轻链			
[0958]	<400> 20			
[0959]	Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly			
[0960]	1 5 10 15			
[0961]	Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Ala			
[0962]	20 25 30			
[0963]	Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile			
[0964]	35 40 45			
[0965]	Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly			
[0966]	50 55 60			
[0967]	Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
[0968]	65 70 75 80			
[0969]	Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Ile Pro Leu			
[0970]	85 90 95			
[0971]	Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala			
[0972]	100 105 110			
[0973]	Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly			
[0974]	115 120 125			

[0975]	Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
[0976]	130 135 140
[0977]	Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
[0978]	145 150 155 160
[0979]	Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
[0980]	165 170 175
[0981]	Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
[0982]	180 185 190
[0983]	Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
[0984]	195 200 205
[0985]	Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0986]	210

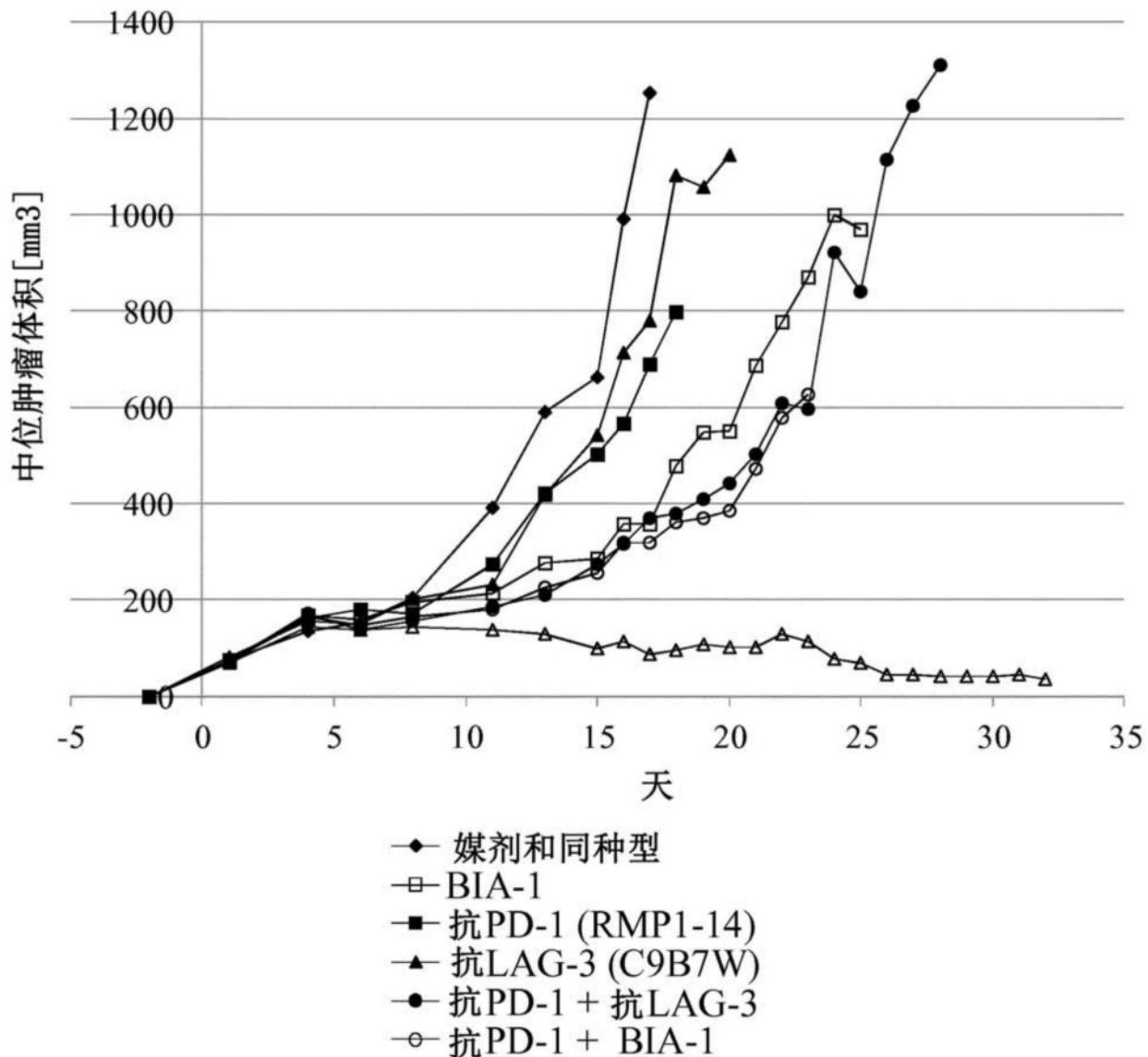


图1

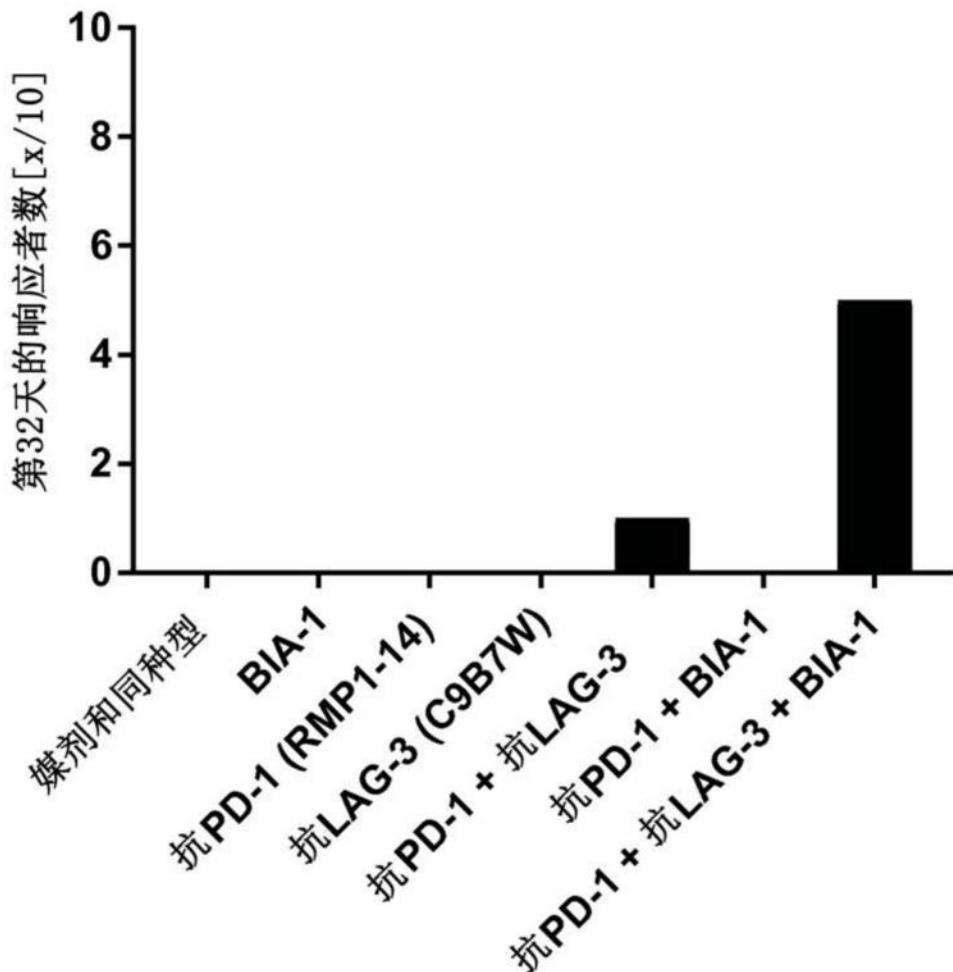


图2

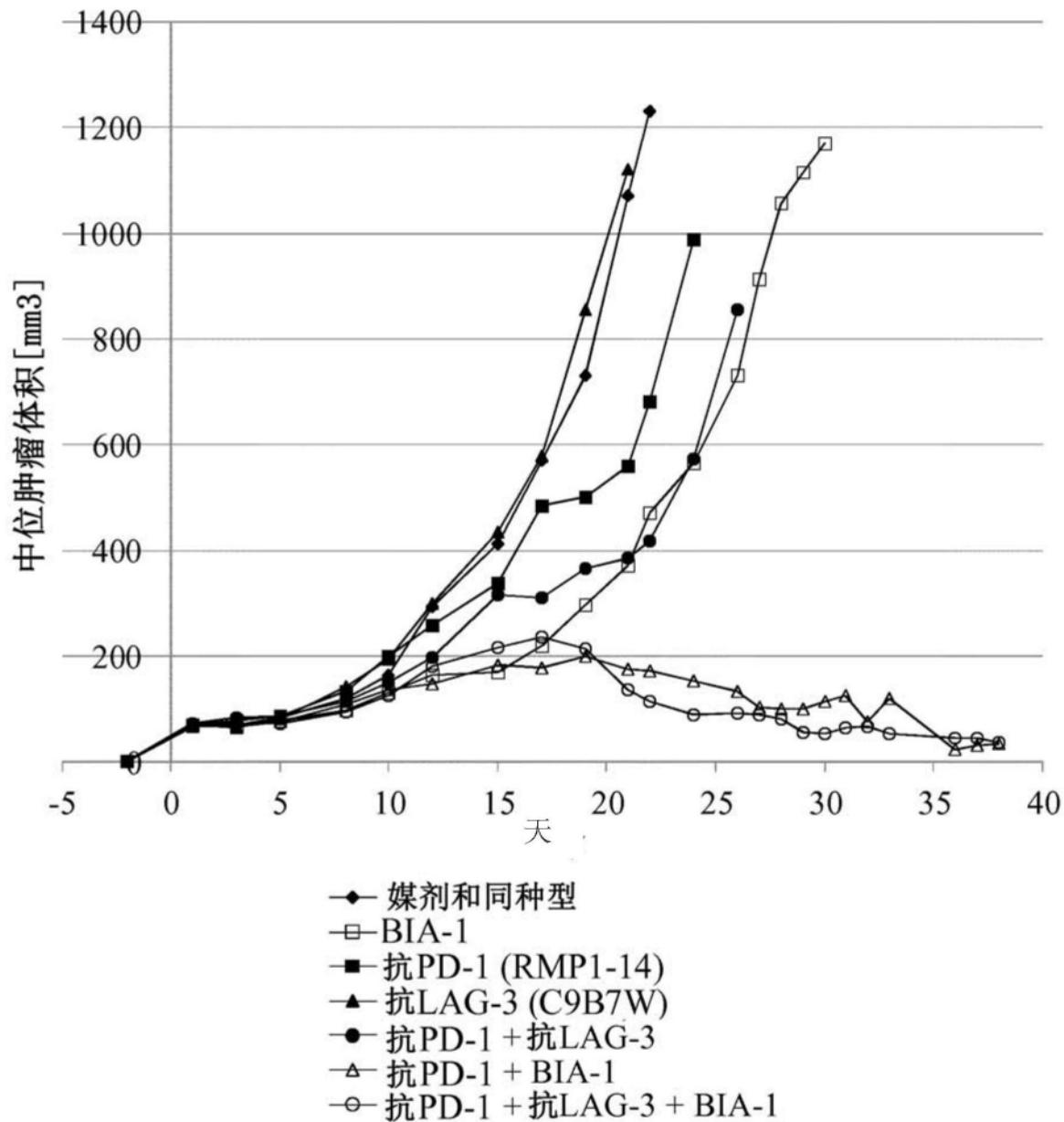


图3

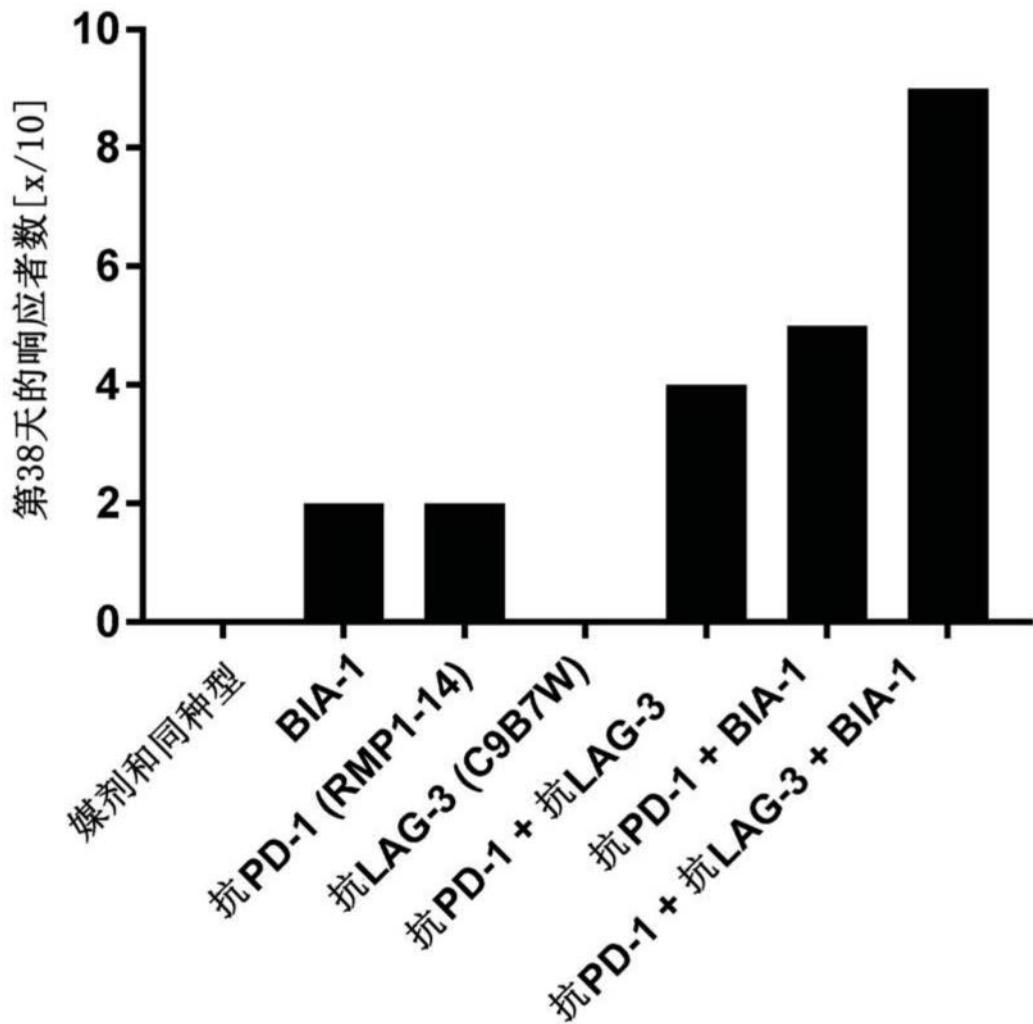


图4

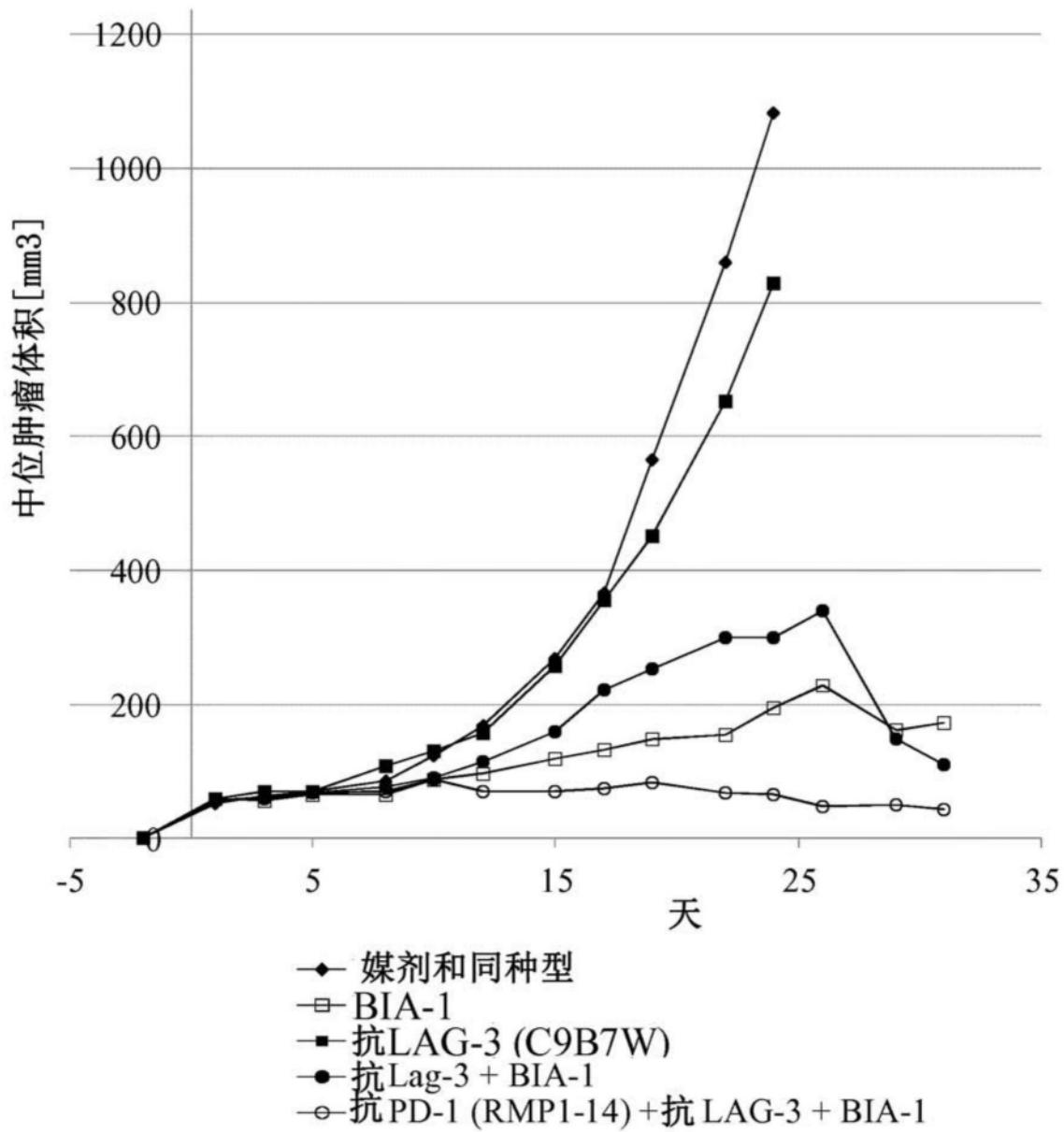


图5

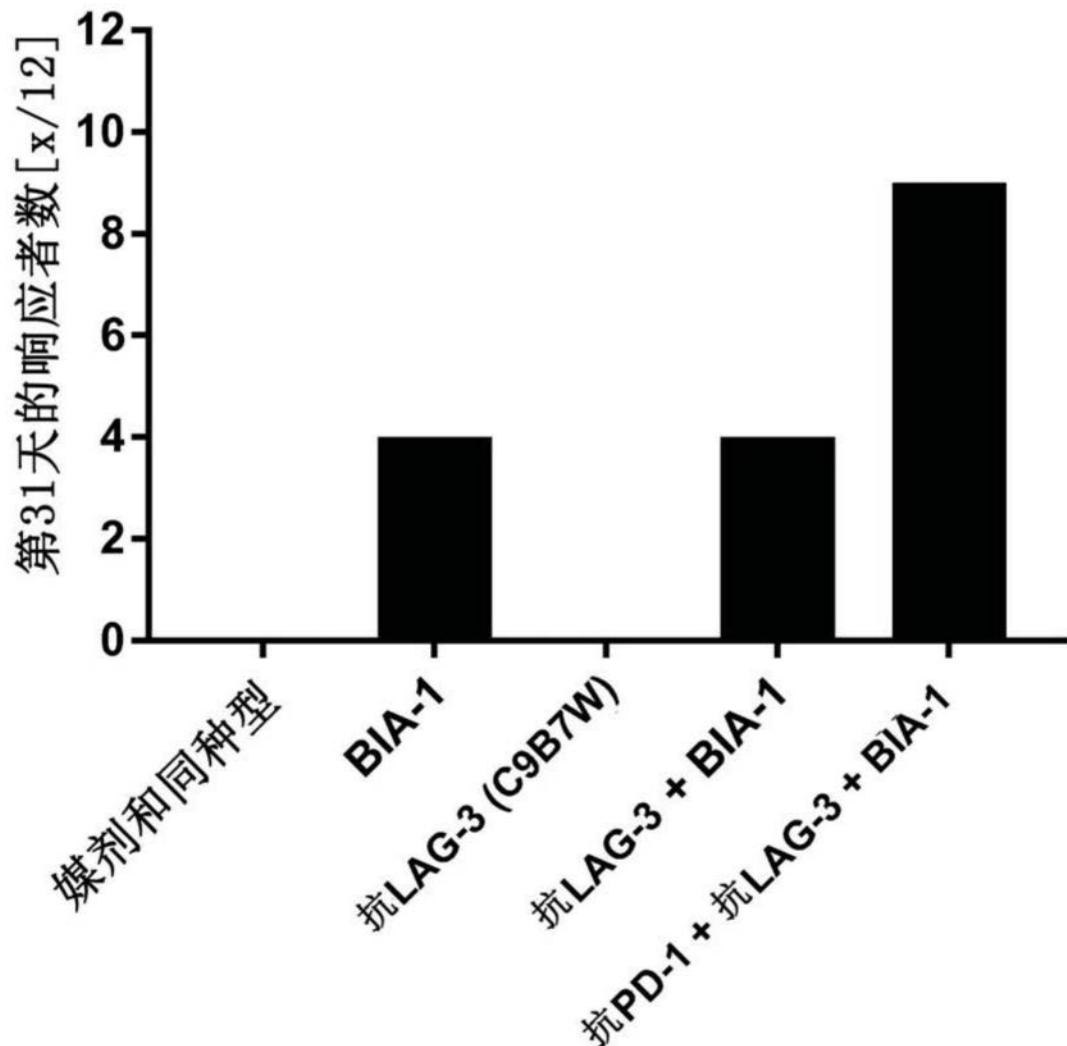


图6

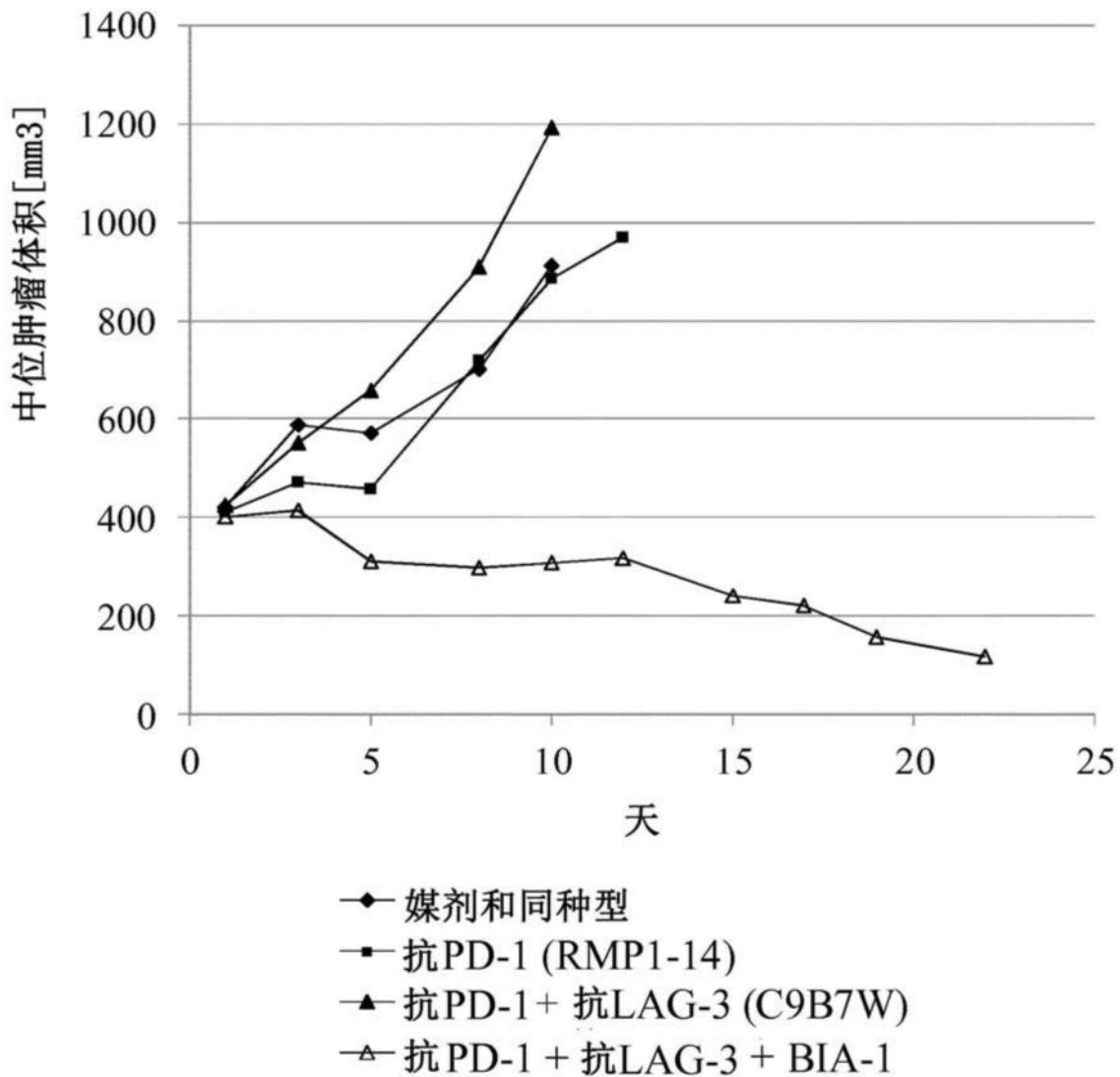


图7

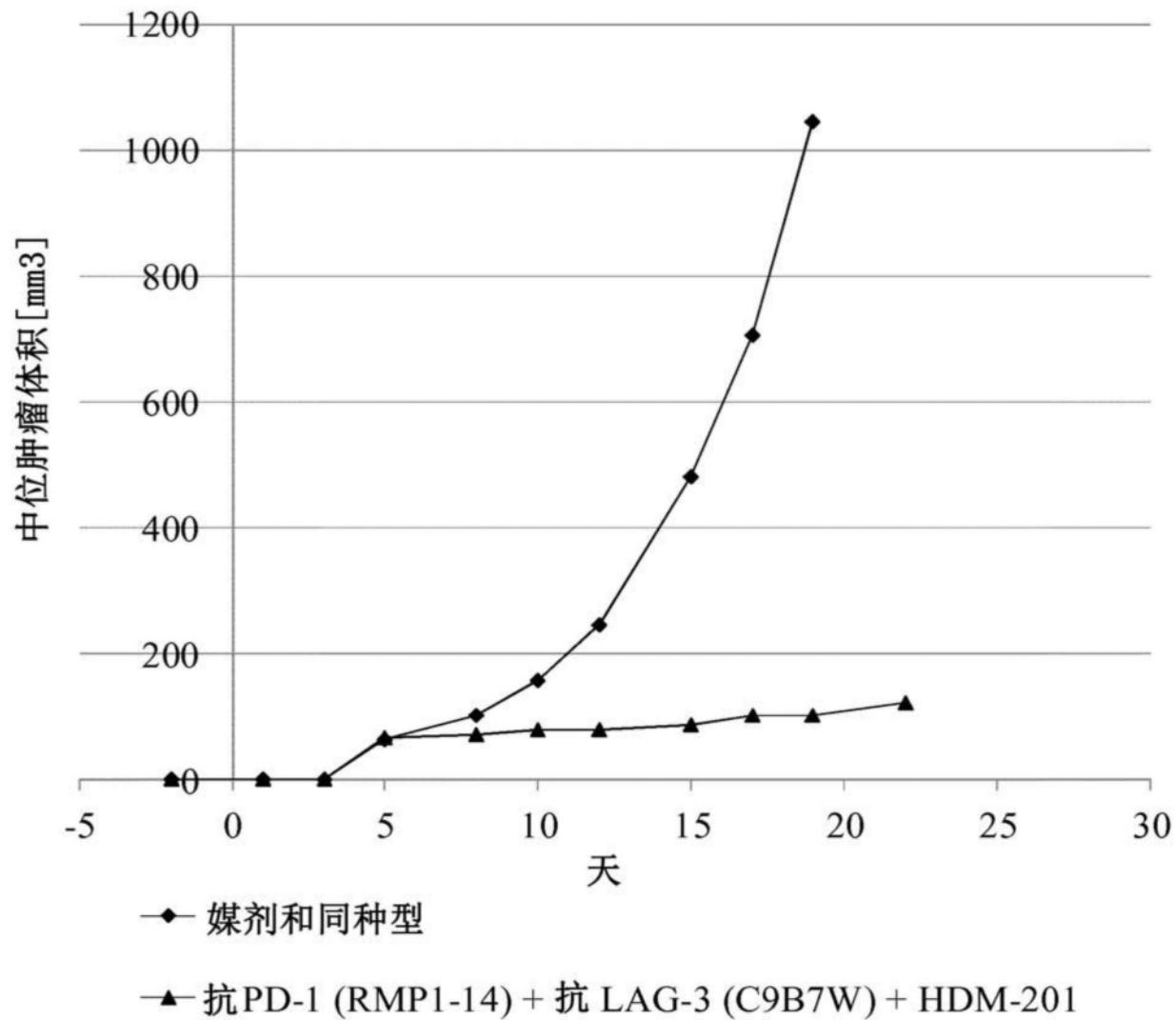


图8