



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 118765284 A

(43) 申请公布日 2024.10.11

(21) 申请号 202380023726.4

(22) 申请日 2023.02.24

(30) 优先权数据

63/314,137 2022.02.25 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.08.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2023/063254 2023.02.24

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/164638 EN 2023.08.31

(71) 申请人 百时美施贵宝公司

地址 美国新泽西州

(72) 发明人 R·A·摩斯 P·A·巴斯奇亚诺

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494  
专利代理师 封新琴

(51) Int.Cl.

C07K 16/28 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

权利要求书6页 说明书54页  
序列表(电子公布)

(54) 发明名称

结直肠癌的组合疗法

(57) 摘要

本发明提供了一种用抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的组合治疗结直肠癌的方法。在一些方面,该组合包含480mg每种抗体,例如480mg抗LAG-3抗体(例如,瑞拉利单抗)和480mg抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)。在一些方面,结直肠癌是不可切除的、晚期或转移的,包括例如,微卫星稳定或高微卫星不稳定结直肠癌。

1. 一种治疗患有结直肠癌 (CRC) 的人类受试者的方法, 该方法包括向该受试者施用:
  - (a) 约480mg抗LAG-3抗体, 以及
  - (b) 约480mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
2. 如权利要求1所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体是全长抗体。
3. 如权利要求1或2所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。
4. 如权利要求3所述的方法, 其中该多特异性抗体是双亲和力再靶向抗体 (DART)、DVD-Ig或双特异性抗体。
5. 如权利要求1所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。
6. 如权利要求1-5中任一项所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体是BMS-986016 (瑞拉利单抗)、IMP731 (H5L7BW)、MK4280 (28G-10、玛维泽利单抗)、REGN3767 (弗安利单抗)、GSK2831781、人源化BAP050、IMP-701 (LAG525、埃拉利单抗)、aLAG3 (0414)、aLAG3 (0416)、Sym022、TSR-033、TSR-075、XmAb841 (XmAb22841)、MGD013 (特泊利单抗)、BI754111、FS118、P13B02-30、AVA-017、25F7、AGEN1746、R07247669、INCAGN02385、IBI-110、EMB-02、IBI-323、LBL-007、ABL501, 或包含其抗原结合部分。
7. 如权利要求1-6中任一项所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域, 以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。
8. 如权利要求1-7中任一项所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体包含:
  - (a) 包含SEQ ID NO:5中所示序列的重链可变区CDR1;
  - (b) 包含SEQ ID NO:6中所示序列的重链可变区CDR2;
  - (c) 包含SEQ ID NO:7中所示序列的重链可变区CDR3;
  - (d) 包含SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区CDR1;
  - (e) 包含SEQ ID NO:9中所示序列的轻链可变区CDR2; 以及
  - (f) 包含SEQ ID NO:10中所示序列的轻链可变区CDR3。
9. 如权利要求1-8中任一项所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:3和4中所示序列的重链和轻链可变区。
10. 如权利要求1-4和6-9中任一项所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:1和2中所示序列的重链和轻链。
11. 如权利要求1-4和6-9中任一项所述的方法, 其中该抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:21和2中所示序列的重链和轻链。
12. 如权利要求1-11中任一项所述的方法, 其中该抗PD-1抗体是全长抗体。
13. 如权利要求12所述的方法, 其中该抗PD-1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。
14. 如权利要求13所述的方法, 其中该多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。
15. 如权利要求1-11中任一项所述的方法, 其中该抗PD-1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。
16. 如权利要求1-15中任一项所述的方法, 其中该抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单

抗、PDR001 (斯巴达珠单抗)、MEDI-0680、TSR-042、西米普利单抗、JS001、PF-06801591、BGB-A317、BI 754091、INCSHR1210、GLS-010、AM-001、STI-1110、AGEN2034、MGA012、BCD-100、IBI308、SSI-361,或包含其抗原结合部分。

17. 如权利要求1-16中任一项所述的方法,其中抗PD-1抗体包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

18. 如权利要求1-17中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体包含:

- (a) 包含SEQ ID NO:15中所示序列的重链可变区CDR1;
- (b) 包含SEQ ID NO:16中所示序列的重链可变区CDR2;
- (c) 包含SEQ ID NO:17中所示序列的重链可变区CDR3;
- (d) 包含SEQ ID NO:18中所示序列的轻链可变区CDR1;
- (e) 包含SEQ ID NO:19中所示序列的轻链可变区CDR2;以及
- (f) 包含SEQ ID NO:20中所示序列的轻链可变区CDR3。

19. 如权利要求1-18中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:13和14中所示序列的重链和轻链可变区。

20. 如权利要求1-14或16-19中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

21. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中该抗PD-L1抗体是全长抗体。

22. 如权利要求1-11或21中任一项所述的方法,其中该抗PD-L1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。

23. 如权利要求22所述的方法,其中该多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

24. 如权利要求1-11中任一项所述的方法,其中该抗PD-L1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

25. 如权利要求1-11或21-24中任一项所述的方法,其中该抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、ICO 36、FAZ053、CK-301,或包含其抗原结合部分。

26. 如权利要求1-25中任一项所述的方法,其中将该抗LAG-3抗体配制用于静脉施用和/或将该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体配制用于静脉施用。

27. 如权利要求1-26中任一项所述的方法,其中将该抗LAG-3抗体和/或该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

28. 如权利要求1-27中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体在该抗LAG-3抗体之前施用。

29. 如权利要求1-27所述的方法,其中该抗LAG-3抗体在该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体之前施用。

30. 如权利要求1-27中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时施用。

31. 如权利要求1-30中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和该抗PD-1抗体或抗

PD-L1抗体分开配制。

32. 如权利要求1-27或30中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体一起配制。

33. 一种治疗患有结直肠癌(CRC)的人类受试者的方法,该方法包括向该受试者施用:

(a) 约480mg抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;以及

(b) 约480mg抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

34. 如权利要求33所述的方法,其中该抗LAG-3抗体是全长抗体。

35. 如权利要求34所述的方法,其中该抗LAG-3抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。

36. 如权利要求35所述的方法,其中该多特异性抗体是双亲和力再靶向抗体(DART)、DVD-Ig或双特异性抗体。

37. 如权利要求33所述的方法,其中该抗LAG-3抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

38. 如权利要求33-37中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体是BMS-986016(瑞拉利单抗)或包含其抗原结合部分。

39. 如权利要求33-38中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体包含:

- (a) 包含SEQ ID NO:5中所示序列的重链可变区CDR1;
- (b) 包含SEQ ID NO:6中所示序列的重链可变区CDR2;
- (c) 包含SEQ ID NO:7中所示序列的重链可变区CDR3;
- (d) 包含SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区CDR1;
- (e) 包含SEQ ID NO:9中所示序列的轻链可变区CDR2;以及
- (f) 包含SEQ ID NO:10中所示序列的轻链可变区CDR3。

40. 如权利要求33-39中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:3和4中所示序列的重链和轻链可变区。

41. 如权利要求33-36或38-40中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:1和2中所示序列的重链和轻链。

42. 如权利要求33-36或38-40中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:21和2中所示序列的重链和轻链。

43. 如权利要求33-42中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体是全长抗体。

44. 如权利要求43所述的方法,其中该抗PD-1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。

45. 如权利要求44所述的方法,其中该多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

46. 如权利要求33-42中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

47. 如权利要求33-46中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体是纳武单抗或包含其抗

原结合部分。

48. 如权利要求33-47中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体包含:

- (a) 包含SEQ ID NO:15中所示序列的重链可变区CDR1;
- (b) 包含SEQ ID NO:16中所示序列的重链可变区CDR2;
- (c) 包含SEQ ID NO:17中所示序列的重链可变区CDR3;
- (d) 包含SEQ ID NO:18中所示序列的轻链可变区CDR1;
- (e) 包含SEQ ID NO:19中所示序列的轻链可变区CDR2;以及
- (f) 包含SEQ ID NO:20中所示序列的轻链可变区CDR3。

49. 如权利要求33-48中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:13和14中所示序列的重链和轻链可变区。

50. 如权利要求33-45或47-49中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

51. 如权利要求33-50中任一项所述的方法,其中将该抗LAG-3抗体和/或该抗PD-1抗体配制用于静脉施用。

52. 如权利要求33-51中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和/或该抗PD-1抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

53. 如权利要求33-52中任一项所述的方法,其中该抗PD-1抗体在该抗LAG-3抗体之前施用。

54. 如权利要求33-52所述的方法,其中该抗LAG-3抗体在该抗PD-1抗体之前施用。

55. 如权利要求33-52中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和该抗PD-1抗体或同时施用。

56. 如权利要求33-54中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体分开配制。

57. 如权利要求33-52或55中任一项所述的方法,其中该抗LAG-3抗体和该抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体一起配制。

58. 如权利要求1-57中任一项所述的方法,其中该方法是一线疗法。

59. 如权利要求1-57中任一项所述的方法,其中该方法是二线疗法。

60. 如权利要求1-57中任一项所述的方法,其中该方法是三线疗法。

61. 如权利要求59或60所述的方法,其中该受试者在先前疗法中进展或对先前疗法不耐受。

62. 如权利要求61所述的方法,其中该先前疗法包括氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、抗血管内皮生长因子(VEGF)疗法、用于包括Kristen大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变的CRC的抗表皮生长因子受体(EGFR)疗法、瑞格非尼、TAS-102或其任何组合。

63. 如权利要求1-58中任一项所述的方法,其中该受试者未接受过用于晚期和/或转移性CRC的先前全身疗法。

64. 如权利要求1-63中任一项所述的方法,其中该受试者未接受过先前免疫肿瘤学疗法,该受试者未接受过用于CRC的先前免疫肿瘤学疗法,或该CRC未接受过先前免疫肿瘤学

疗法。

65. 如权利要求1-64中任一项所述的方法,其中该CRC包括腺癌组织学。

66. 如权利要求1-65中任一项所述的方法,其中该CRC是不可切除的、晚期和/或转移的。

67. 如权利要求1-66中任一项所述的方法,其中该CRC是微卫星稳定(MSS)CRC。

68. 如权利要求67所述的方法,其中该MSS CRC包括高T细胞活化和LAG-3上调。

69. 如权利要求1-66中任一项所述的方法,其中该CRC是高微卫星不稳定(MSI-H)CRC。

70. 如权利要求1-69中任一项所述的方法,其中该CRC包括KRAS突变。

71. 如权利要求1-69中任一项所述的方法,其中该CRC包括野生型KRAS。

72. 如权利要求1-71中任一项所述的方法,其中来自该受试者的肿瘤组织中的一个或多个免疫细胞表达LAG-3。

73. 如权利要求72所述的方法,其中至少约1%、至少约3%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的这些免疫细胞表达LAG-3。

74. 如权利要求72或73所述的方法,其中至少约1%的这些免疫细胞表达LAG-3。

75. 如权利要求72-74中任一项所述的方法,其中这些免疫细胞是肿瘤浸润性淋巴细胞。

76. 如权利要求75所述的方法,其中这些肿瘤浸润性淋巴细胞是CD8<sup>+</sup>细胞。

77. 如权利要求1-76中任一项所述的方法,其中来自该受试者的肿瘤组织中的一个或多个细胞表达PD-L1。

78. 如权利要求77所述的方法,其中该肿瘤组织包含至少约1%、至少约3%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的肿瘤细胞的PD-L1肿瘤比例得分(TPS)和/或组合阳性得分(CPS),其中该TPS是该肿瘤组织中表达PD-L1的肿瘤细胞的百分比,该CPS是该肿瘤组织中表达PD-L1的肿瘤和免疫细胞的数量占活肿瘤细胞总数的百分比。

79. 如权利要求77或78所述的方法,其中该肿瘤组织包含至少约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。

80. 如权利要求1-79中任一项所述的方法,其中该CRC是结肠癌。

81. 如权利要求1-79中任一项所述的方法,其中该CRC是直肠癌。

82. 如权利要求1-81中任一项所述的方法,其进一步包括向该受试者施用另外的治疗剂。

83. 如权利要求82所述的方法,其中该另外的治疗剂包括抗癌剂。

84. 如权利要求83所述的方法,其中该抗癌剂包括酪氨酸激酶抑制剂、抗血管生成剂、检查点抑制剂、检查点刺激剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、铂剂、烷化剂、紫杉烷、核苷类似物、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、蒽环霉素、长春花生物碱或其任何组合。

85. 如权利要求84所述的方法,其中该检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(TIGIT)抑制剂、含有T细胞免疫球蛋白

和粘蛋白结构域-3 (TIM-3) 抑制剂、TIM-1抑制剂、TIM-4抑制剂、B7-H3抑制剂、B7-H4抑制剂、B和T细胞淋巴细胞衰减剂 (BTLA) 抑制剂、T细胞活化的V结构域Ig阻遏剂 (VISTA) 抑制剂、吡啶胺2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶同种型2 (NOX2) 抑制剂、杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) 抑制剂、腺苷A2a受体 (A2aR) 抑制剂、转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 抑制剂、磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂、CD47抑制剂、CD48抑制剂、CD73抑制剂、CD113抑制剂、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-7 (SIGLEC-7) 抑制剂、SIGLEC-9抑制剂、SIGLEC-15抑制剂、糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白 (GITR) 抑制剂、半乳凝素-1抑制剂、半乳凝素-9抑制剂、癌胚抗原相关细胞粘附分子-1 (CEACAM-1) 抑制剂、G蛋白偶联受体56 (GPR56) 抑制剂、糖蛋白A重复优势 (GARP) 抑制剂、2B4抑制剂、程序性死亡-1同源物 (PD1H) 抑制剂、白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR1) 抑制剂或其任何组合。

86. 如权利要求84或85所述的方法, 其中该检查点抑制剂包括CTLA-4抑制剂。

87. 如权利要求86所述的方法, 其中该CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体。

88. 如权利要求87所述的方法, 其中该抗CTLA-4抗体是全长抗体。

89. 如权利要求87或88所述的方法, 其中该抗CTLA-4抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。

90. 如权利要求89所述的方法, 其中该多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

91. 如权利要求87所述的方法, 其中该抗CTLA-4抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

92. 如权利要求87-91中任一项所述的方法, 其中该抗CTLA-4抗体是伊匹单抗、曲美木单抗、MK-1308、AGEN-1884, 或包含其抗原结合部分。

## 结直肠癌的组合疗法

### 相关申请的交叉引用

[0001] 本PCT申请要求2022年2月25日提交的美国临时申请号63/314,137的优先权权益,将其通过引用以其全文并入本文。

### 以电子方式提交的 序列表的引用

[0002] 与本申请一起提交的以电子方式提交的序列表(名称:3338\_293PC01\_SeqListing\_ST26;大小:101,963字节;创建日期:2023年2月7日)的内容通过引用以其全文并入本文。

### 技术领域

[0003] 本披露提供了一种治疗患有结直肠癌(CRC)的人类受试者的方法,该方法包含抗淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)抗体和抗程序性死亡-1(PD-1)或抗程序性死亡配体-1(PD-L1)抗体。

### 背景技术

[0004] 在全世界,CRC是每年女性第二最常见的癌症形式,并且是男性第三最常见的癌症形式。这种疾病主要发生在发达区域,澳大利亚/新西兰和西欧的发病率最高,非洲和中南亚的发病率较低。每年约有880,800例CRC死亡病例,约占所有癌症死亡人数的9%,使CRC成为癌症死亡的第二最常见原因。在初步诊断时,约25%的患者表现出转移性疾病,并且几乎50%的患者将发生转移,这导致CRC患者中报道的死亡率高。

[0005] 需要用于治疗患有CRC的人类受试者的改进的方法。

### 发明内容

[0006] 本披露涉及一种治疗患有结直肠癌(CRC)的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用:(a)约480mg抗LAG-3抗体,和(b)约480mg抗PD-1或抗PD-L1抗体。

[0007] 在一些方面,抗LAG-3抗体是全长抗体。在一些方面,抗LAG-3抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是双亲和力再靶向抗体(DART)、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0008] 在一些方面,抗LAG-3抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0009] 在一些方面,抗LAG-3抗体是BMS-986016(瑞拉利单抗)、IMP731(H5L7BW)、MK4280(28G-10、玛维泽利单抗)、REGN3767(弗安利单抗)、GSK2831781、人源化BAP050、IMP-701(LAG525、埃拉利单抗)、aLAG3(0414)、aLAG3(0416)、Sym022、TSR-033、TSR-075、XmAb841(XmAb22841)、MGD013(特泊利单抗)、BI754111、FS118、P 13B02-30、AVA-017、25F7、AGEN1746、R07247669、INCAGN02385、IBI-110、EMB-02、IBI-323、LBL-007、ABL501,或包含其抗原结合部分。

[0010] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0011] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:5中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:6中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:7中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:9中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:10中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0012] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:3和4中所示序列的重链和轻链可变区。

[0013] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:1和2中所示序列的重链和轻链。

[0014] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:21和2中所示序列的重链和轻链。

[0015] 在一些方面,抗PD-1抗体是全长抗体。

[0016] 在一些方面,抗PD-1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0017] 在一些方面,抗PD-1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0018] 在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、PDR001(斯巴达珠单抗)、MEDI-0680、TSR-042、西米普利单抗、JS001、PF-06801591、BGB-A317、BI 754091、INCSHR1210、GLS-010、AM-001、STI-1110、AGEN2034、MGA012、BCD-100、IBI308、SSI-361,或包含其抗原结合部分。

[0019] 在一些方面,抗PD-1抗体包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0020] 在一些方面,抗PD-1抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:15中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:16中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:17中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:18中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:19中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:20中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0021] 在一些方面,抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:13和14中所示序列的重链和轻链可变区。

[0022] 在一些方面,抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

[0023] 在一些方面,抗PD-L1抗体是全长抗体。

[0024] 在一些方面,抗PD-L1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0025] 在一些方面,抗PD-L1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、

dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0026] 在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、IC0 36、FAZ053、CK-301,或包含其抗原结合部分。

[0027] 在一些方面,将抗LAG-3抗体配制用于静脉施用和/或将抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体配制用于静脉施用。

[0028] 在一些方面,将抗LAG-3抗体和/或抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

[0029] 在一些方面,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体在抗LAG-3抗体之前施用。

[0030] 在一些方面,抗LAG-3抗体在抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体之前施用。

[0031] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时施用。

[0032] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体分开配制。

[0033] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体一起配制。

[0034] 本披露涉及一种治疗患有结直肠癌(CRC)的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用:(a)约480mg抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和(b)约480mg抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0035] 在一些方面,抗LAG-3抗体是全长抗体。在一些方面,抗LAG-3抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是双亲和力再靶向抗体(DART)、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0036] 在一些方面,抗LAG-3抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0037] 在一些方面,抗LAG-3抗体是BMS-986016(瑞拉利单抗)或包含其抗原结合部分。

[0038] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:5中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:6中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:7中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:9中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:10中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0039] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:3和4中所示序列的重链和轻链可变区。

[0040] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:1和2中所示序列的重链和轻链。

[0041] 在一些方面,抗LAG-3抗体包含分别包含SEQ ID NO:21和2中所示序列的重链和轻链。

[0042] 在一些方面,抗PD-1抗体是全长抗体。

[0043] 在一些方面,抗PD-1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异

性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0044] 在一些方面,抗PD-1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0045] 在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗或包含其抗原结合部分。

[0046] 在一些方面,抗PD-1抗体包含:(a)包含SEQ ID NO:15中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:16中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:17中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:18中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:19中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:20中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0047] 在一些方面,抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:13和14中所示序列的重链和轻链可变区。

[0048] 在一些方面,抗PD-1抗体包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

[0049] 在一些方面,将抗LAG-3抗体和/或抗PD-1抗体配制用于静脉施用。

[0050] 在一些方面,抗LAG-3抗体和/或抗PD-1抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

[0051] 在一些方面,抗PD-1抗体在抗LAG-3抗体之前施用。

[0052] 在一些方面,抗LAG-3抗体在抗PD-1抗体之前施用。

[0053] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或同时施用。

[0054] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体分开配制。

[0055] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体一起配制。

[0056] 在一些方面,该方法是一线疗法。

[0057] 在一些方面,该方法是二线疗法。

[0058] 在一些方面,该方法是三线疗法。

[0059] 在一些方面,受试者在先前疗法中进展或对先前疗法不耐受。在一些方面,先前疗法包括氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、抗血管内皮生长因子(VEGF)疗法、用于包括Kristen大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)突变的CRC的抗表皮生长因子受体(EGFR)疗法、瑞格非尼、TAS-102或其任何组合。

[0060] 在一些方面,受试者未接受过用于晚期和/或转移性CRC的先前全身疗法。

[0061] 在一些方面,受试者未接受过先前免疫肿瘤学疗法,受试者未接受过用于CRC的先前免疫肿瘤学疗法,或CRC未接受过先前免疫肿瘤学疗法。

[0062] 在一些方面,CRC包括腺癌组织学。

[0063] 在一些方面,CRC是不可切除的、晚期和/或转移的。

[0064] 在一些方面,CRC是微卫星稳定(MSS)CRC。

[0065] 在一些方面,MSS CRC包括高T细胞活化和LAG-3上调。

[0066] 在一些方面,CRC是高微卫星不稳定(MSI-H)CRC。

[0067] 在一些方面,CRC包括KRAS突变。

[0068] 在一些方面,CRC包括野生型KRAS。

[0069] 在一些方面,来自受试者的肿瘤组织中的一个或多个免疫细胞表达LAG-3。在一些方面,至少约1%、至少约3%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的免疫细胞表达LAG-3。在一些方面,至少约1%的免疫细胞表达LAG-3。在一些方面,免疫细胞是肿瘤浸润性淋巴细胞。在一些方面,肿瘤浸润性淋巴细胞是CD8<sup>+</sup>细胞。

[0070] 在一些方面,至少约1%、至少约3%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达LAG-3。在一些方面,至少约1%的有核细胞表达LAG-3。

[0071] 在一些方面,来自受试者的肿瘤组织中的一个或多个细胞表达PD-L1。在一些方面,肿瘤组织包含至少约1%、至少约3%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的肿瘤细胞的PD-L1肿瘤比例得分(TPS)和/或组合阳性得分(CPS),其中TPS是肿瘤组织中表达PD-L1的肿瘤细胞的百分比,CPS是肿瘤组织中表达PD-L1的肿瘤和免疫细胞的数量占活肿瘤细胞总数的百分比。在一些方面,肿瘤组织包含至少约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。

[0072] 在一些方面,至少约1%、至少约3%、至少约5%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达PD-L1。在一些方面,至少约1%的有核细胞表达PD-L1。

[0073] 在一些方面,CRC是结肠癌。

[0074] 在一些方面,CRC是直肠癌。

[0075] 在一些方面,以上方法中的任一个进一步包括向受试者施用另外的治疗剂。在一些方面,另外的治疗剂包括抗癌剂。在一些方面,抗癌剂包括酪氨酸激酶抑制剂、检查点抑制剂、检查点刺激剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、铂剂、烷化剂、紫杉烷、核苷类似物、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、蒽环霉素、长春花生物碱或其任何组合。在一些方面,检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4) 抑制剂、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域 (TIGIT) 抑制剂、含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3 (TIM-3) 抑制剂、TIM-1抑制剂、TIM-4抑制剂、B7-H3抑制剂、B7-H4抑制剂、B和T细胞淋巴细胞衰减剂 (BTLA) 抑制剂、T细胞活化的V结构域Ig阻遏剂 (VISTA) 抑制剂、吡哆胺2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶同种型2 (NOX2) 抑制剂、杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) 抑制剂、腺苷A2a受体 (A2aR) 抑制剂、转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 抑制剂、磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂、CD47抑制剂、CD48抑制剂、CD73抑制剂、CD113抑制剂、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-7 (SIGLEC-7) 抑制剂、SIGLEC-9抑制剂、SIGLEC-15抑制剂、糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白 (GITR) 抑制剂、半乳凝素-1抑制剂、半乳凝素-9抑制剂、癌胚抗原相关细胞粘附分子-1 (CEACAM-1) 抑制剂、G蛋白偶联受体56 (GPR56) 抑制剂、糖蛋白A重复优势 (GARP) 抑制剂、2B4抑制剂、程序性死亡-1同源物 (PD1H) 抑制剂、白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR1) 抑制剂或其任何组合。在一些方面,检查点抑制剂包括CTLA-4抑制剂。在一些方面,CTLA-4抑制

剂是抗CTLA-4抗体。在一些方面,抗CTLA-4抗体是全长抗体。在一些方面,抗CTLA-4抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。在一些方面,抗CTLA-4抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。在一些方面,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗、曲美木单抗、MK-1308、AGEN-1884,或包含其抗原结合部分。

## 具体实施方式

[0076] 本披露提供了一种治疗患有结直肠癌(CRC)的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用抗LAG-3抗体和抗PD-1或抗PD-L1抗体。本披露的一些方面涉及一种治疗患有CRC的人类受试者的方法,其中该方法是一线、二线或三线疗法,和/或其中该受试者在先前疗法中已经进展或对先前疗法不耐受。本披露的一些方面涉及一种治疗患有不可切除的、晚期和/或转移性CRC的人类受试者的方法。本披露的一些方面涉及一种治疗患有微卫星稳定CRC的人类受试者的方法。本披露的一些方面涉及一种治疗患有高微卫星不稳定CRC的人类受试者的方法。本披露的一些方面涉及一种治疗患有CRC的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用另外的治疗剂(例如,抗癌剂)。

### I. 术语

[0077] 为了可以更容易地理解本披露,首先定义某些术语。如在本申请中使用的,除非文中另外明确地提供,以下术语中的每一个应具有以下陈述的含义。另外的定义在整个申请中阐述。

[0078] 应注意的是,术语“一个/种(a或an)”实体是指一个或多个实体;例如,“核苷酸序列”应理解为表示一个或多个核苷酸序列。因此,术语“一个/种(a或an)”、“一个/种或多个/种”和“至少一个/种”在本文中可以互换使用。

[0079] 本文使用的术语“和/或”应视为对两个指定特征或组分中的每一个与或不与另一个的特别披露。因此,如本文在短语如“A和/或B”中使用的术语“和/或”旨在包括“A和B”、“A或B”、“A”(单独)和“B”(单独)。同样,如在短语如“A、B和/或C”中使用的术语“和/或”旨在涵盖以下方面中的每一个:A、B和C;A、B或C;A或C;A或B;B或C;A和C;A和B;B和C;A(单独);B(单独);和C(单独)。

[0080] 应当理解,任何方面在文中均以“包含”一词描述,也提供了以“由……组成”和/或“基本上由……组成”描述的其他类似方面。

[0081] 术语“约”或“基本上由……组成”是指在本领域普通技术人员确定的特定值或组成的可接受误差范围内的值或组成,这将部分取决于如何测量或确定值或组成(即测量系统的限制)。例如,“约”或“基本上由……组成”可以意指根据本领域中的实践在1个或多于1个标准偏差内。可替代地,“约”或“基本上由……组成”可以意指高达10%或20%的范围(即,±10%或±20%)。例如,约3mg可以包括2.7mg至3.3mg(对于10%)或2.4mg至3.6mg(对于20%)之间的任何数值。此外,特别是对于生物系统或过程,术语可以意指高达一个数量级或高达值的5倍。当在申请和权利要求中提供特定值或组成时,除非另有说明,否则“约”或“基本上由……组成”的含义应被假设在该特定值或组成的可接受误差范围内。

[0082] 如本文所述,除非另有说明,否则任何浓度范围、百分比范围、比率范围或整数范围应理解为包括所述范围内的任何整数的值,以及在适当的情况下包括其分数(例如整数

的十分之一和百分之一)。

[0083] 除非另外定义,否则本文所用的全部技术和科学术语具有与本披露相关领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。例如,the Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology[生物医学与分子生物学简明词典],Juo,Pei-Show,第2版,2002,CRC出版社;The Dictionary of Cell and Molecular Biology[细胞与分子生物学词典],第5版,2013,学院出版社;以及the Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology[生物化学与分子生物学牛津词典],2006,牛津大学出版社为技术人员提供了在本披露中使用的许多术语的通用词典。

[0084] 单位、前缀和符号以其国际单位制(SI)接受形式表示。数值范围包括定义该范围的数值。

[0085] 本文提供的标题不是对本披露的各个方面的限制,这些方面可以通过将本说明书作为整体提及来获得。相应地,通过参考本说明书的全部内容,对下面定义的术语进行更全面地定义。

[0086] “拮抗剂”应包括但不限于能够阻断、降低或以其他方式限制靶分子(例如,LAG-3)的相互作用或活性的任何分子。在一些方面,拮抗剂是抗体。在其他方面,拮抗剂包括小分子。术语“拮抗剂”和“抑制剂”在本文中可互换使用。

[0087] “抗体”(Ab)应包括但不限于糖蛋白免疫球蛋白,其特异性结合抗原并且包含通过二硫键互连的至少两条重(H)链和两条轻(L)链。每个H链包括重链可变区(本文缩写为 $V_H$ )和重链恒定区(本文缩写为 $C_H$ )。重链恒定区包括三个恒定结构域 $C_{H1}$ 、 $C_{H2}$ 和 $C_{H3}$ 。每个轻链包括轻链可变区(本文缩写为 $V_L$ )和轻链恒定区(本文缩写为 $C_L$ )。轻链恒定区包含一个恒定结构域 $C_L$ 。 $V_H$ 和 $V_L$ 区可以进一步细分为高变区,称为互补决定区(CDR),散布有更保守区域,称为框架区(FR)。每个 $V_H$ 和 $V_L$ 包含三个CDR和四个FR,其从氨基末端到羧基末端按以下顺序排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合结构域。抗体的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子的结合,包括免疫系统的各种细胞(例如效应细胞)和经典补系统的第一组分(C1q)。重链可以具有或不具有C-末端赖氨酸。除非本文另有说明,否则可变区中的氨基酸使用Kabat编号系统编号,恒定区中的氨基酸使用EU系统编号。

[0088] 免疫球蛋白可以衍生自任何通常已知的同种型,包括但不限于IgA、分泌型IgA、IgG和IgM。IgG亚类也是本领域技术人员熟知的,包括但不限于人IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体类别或亚类(例如IgM或IgG1)。术语“抗体”包括例如天然存在的抗体和非天然存在的抗体;单克隆抗体和多克隆抗体;嵌合抗体和人源化抗体;人抗体或非人抗体;完全合成抗体;单链抗体;单特异性抗体;双特异性抗体;以及多特异性抗体。非人抗体可以通过重组方法被人源化以降低其在人类中的免疫原性。在没有明确说明的情况下,并且除非上下文另有说明,否则术语“抗体”还包括任何上述免疫球蛋白的抗原结合片段或抗原结合部分,并且包括单价和二价片段或部分,其保留了特异性结合由整个免疫球蛋白结合的抗原的能力。“抗原结合部分”或“抗原结合片段”的实例包括:(1)Fab片段(来自木瓜蛋白酶切割的片段)或由 $V_L$ 、 $V_H$ 、 $L_C$ 和 $C_{H1}$ 结构域组成的类似单价片段;(2)F(ab')<sub>2</sub>片段(来自胃蛋白酶切割的片段)或类似二价片段,其包含在铰链区通过二硫键连接的两个Fab片段;(3)由 $V_H$ 和 $CH1$ 结构域组成的Fd片段;(4)由单臂的 $V_L$ 和 $V_H$ 结构域组

成的Fv片段；(5)单结构域抗体(dAb)片段(Ward等人,(1989)Nature[自然]341:544-46),其由V<sub>H</sub>结构域组成；(6)由通过铰链连接的两个V<sub>H</sub>结构域组成的双单结构域抗体(双亲和力再靶向抗体(DART))；或(7)双可变结构域免疫球蛋白。此外,尽管Fv片段的两个结构域V<sub>L</sub>和V<sub>H</sub>由单独的基因编码,但它们可以使用重组方法通过合成接头连接,使得它们能够制成单个蛋白质链,其中V<sub>L</sub>和V<sub>H</sub>区域配对形成单价分子(称为单链Fv(scFv))；参见例如,Bird等人(1988)Science[科学]242:423-426；和Huston等人(1988)Proc.Natl.Acad.Sci.USA[美国国家科学院院刊]85:5879-5883)。

[0089] “分离抗体”是指基本上不含具有不同抗原特异性的其他抗体的抗体(例如,特异性结合LAG-3的分离抗体基本上不含不特异性结合LAG-3的抗体)。然而,特异性结合抗原的分离抗体可以与其他抗原具有交叉反应性(例如,特异性结合LAG-3的抗体与来自不同物种的LAG-3分子具有交叉反应性)。此外,分离抗体可以基本上不含其他细胞物质和/或化学物质。

[0090] 术语“单克隆抗体”(“mAb”)是指单分子组成的抗体分子的非天然存在的制剂,即一级序列基本上相同、并且对特定表位表现出单一结合特异性和亲和力的抗体分子。mAb是分离抗体的实例。mAb可以通过杂交瘤、重组、转基因或本领域技术人员已知的其他技术产生。

[0091] “人”抗体(HuMAb)是指具有可变区的抗体,其中框架区和CDR区均衍生自人种系免疫球蛋白序列。此外,如果抗体含有恒定区,则恒定区也衍生自人种系免疫球蛋白序列。本发明的人抗体可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或位点特异性诱变或通过体内体细胞突变引入的突变)。然而,如本文所用,术语“人抗体”并不旨在包括其中衍生自另一种哺乳动物物种(例如小鼠)的种系的CDR序列已经被移植到人框架序列上的抗体。术语“人”抗体和“完全人”抗体同义使用。

[0092] “人源化抗体”是指一种抗体,其中非人抗体的CDR结构域外的一些、大多数或所有氨基酸被衍生自人免疫球蛋白的相应氨基酸替换。在抗体的人源化形式的一个方面,CDR结构域外的一些、大多数或所有氨基酸已被来自人免疫球蛋白的氨基酸替换,而一个或多个CDR区域内的一些、大多数或所有氨基酸没有变化。允许对氨基酸进行小的添加、缺失、插入、取代或修饰,只要它们不会消除抗体与特定抗原结合的能力。“人源化”抗体保留了与原始抗体相似的抗原特异性。

[0093] “嵌合抗体”是指其中可变区衍生自一种物种而恒定区衍生自另一物种的抗体,例如其中可变区衍生自小鼠抗体而恒定区衍生自人抗体的抗体。

[0094] “抗抗原”抗体是指特异性结合抗原的抗体。例如,抗LAG-3抗体特异性结合LAG-3。

[0095] “LAG-3”是指淋巴细胞活化基因-3。术语“LAG-3”包括变体、同种型、同源物、直向同源物和旁系同源物。例如,在某些情况下,对人类LAG-3蛋白具有特异性的抗体可以与来自人类以外物种的LAG-3蛋白质交叉反应。在其他方面,对人类LAG-3蛋白具有特异性的抗体可以对人类LAG-3蛋白具有完全特异性并且不表现出物种或其他类型的交叉反应,或者可以与来自某些其他物种但不是所有其他物种的LAG-3交叉反应(例如,与猴LAG-3而不是小鼠LAG-3交叉反应)。术语“人类LAG-3”是指人类序列LAG-3,例如具有GenBank登录号NP\_002277的人类LAG-3的完整氨基酸序列。术语“小鼠LAG-3”是指小鼠序列LAG-3,例如具有GenBank登录号NP\_032505的小鼠LAG-3的完整氨基酸序列。LAG-3在本领域中也称为例如

CD223。人类LAG-3序列可以不同于GenBank登录号NP\_002277的人类LAG-3,例如具有保守突变或非保守区域中的突变,并且LAG-3具有与GenBank登录号NP\_002277的人类LAG-3基本上相同的生物学功能。例如,人类LAG-3的生物功能是在LAG-3的细胞外结构域中具有表位,该表位被本披露的抗体特异性结合,或者人类LAG-3的生物功能是与MHC II类分子结合。

[0096] 特定的人类LAG-3序列在氨基酸序列上通常与GenBank登录号NP\_002277的人类LAG-3至少约90%相同,并且与其他物种(例如鼠)的LAG-3氨基酸序列相比,含有将氨基酸序列鉴定为人类的氨基酸残基。在某些情况下,人类LAG-3在氨基酸序列上可以与GenBank登录号NP\_002277的LAG-3至少约95%、或甚至至少约96%、至少约97%、至少约98%、至少约99%或约100%相同。在某些方面,人类LAG-3序列与GenBank登录号NP\_002277的LAG-3序列表现出不超过10个氨基酸差异。在某些方面,人类LAG-3与GenBank登录号NP\_002277的LAG-3序列表现出不超过5个,或甚至不超过4、3、2或1个氨基酸差异。

[0097] “程序性死亡-1 (PD-1)”是指属于CD28家族的免疫抑制性受体。PD-1在体内主要在先前活化的T细胞上表达,并与两种配体PD-L1和PD-L2结合。如本文所用,术语“PD-1”包括人类PD-1 (hPD-1), hPD-1的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-1序列可以在GenBank登录号U64863下找到。“PD-1”和“PD-1受体”在本文中可互换使用。

[0098] “细胞毒性T淋巴细胞抗原-4 (CTLA-4)”是指属于CD28家族的免疫抑制性受体。CTLA-4在体内仅在T细胞上表达,并与两种配体CD80和CD86(也分别称为B7-1和B7-2)结合。如本文所用,术语“CTLA-4”包括人类CTLA-4 (hCTLA-4), hCTLA-4的变体、同种型和物种同源物,以及与hCTLA-4具有至少一个共同表位的类似物。完整的hCTLA-4序列可以在GenBank登录号AAB59385下找到。

[0099] “程序性死亡配体-1 (PD-L1)”是PD-1的两种细胞表面糖蛋白配体之一(另一种是PD-L2),其与PD-1结合后下调T细胞活化和细胞因子分泌。如本文所用,术语“PD-L1”包括人类PD-L1 (hPD-L1), hPD-L1的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-L1具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-L1序列可以在GenBank登录号Q9NZQ7下找到。

[0100] 如本文所用,“程序性死亡配体-2 (PD-L2)”包括人类PD-L2 (hPD-L2), hPD-L2的变体、同种型和物种同源物,以及与hPD-L2具有至少一个共同表位的类似物。完整的hPD-L2序列可以在GenBank登录号Q9BQ51下找到。

[0101] 如本文所用,“患者”包括患有CRC(例如,转移性CRC)的任何患者。术语“受试者”和“患者”在本文中可互换使用。

[0102] “施用”是指使用本领域技术人员已知的各种方法和递送系统中的任一种将治疗剂物理引入受试者(例如,包含治疗剂的组合物或配制品)。示例性施用途径包括静脉、肌肉、皮下、腹膜内、脊柱或其他肠胃外施用途径,例如通过注射或输注。如本文所用,短语“肠胃外施用”是指除肠内和局部施用以外的施用方式,通常通过注射,并且包括但不限于静脉、肌肉、动脉内、鞘内、淋巴内、病变内、囊内、眶内、心内、皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。在一些方面,配制品经由非肠胃外途径施用,在一些方面,口服施用。其他非肠胃外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如鼻内、阴道、直肠、舌下或局部施用。施用也可以进行,例如一次、多次和/或在一个或多个延长的时间段内。

[0103] 如本文所用,“东部肿瘤协作组表现状态(ECOGPS)”是用于定义试验中要研究的患者群体的编号量表,以便在招募患者的医生中统一再现。ECOGPS利用规范标准来测量疾病对患者日常生活能力的影响。ECOGPS的示例定义包括:“0”表示患者完全活跃并且能够不受限制地进行所有疾病前表现;“1”表示患者剧烈体力活动受限但可以走动并且能够从事轻度或久坐工作;“2”表示患者可以走动,能够自我护理,超过50%的清醒时间可起床并活动,但无法进行任何工作活动;“3”表示患者仅能进行有限自我护理,且超过50%的清醒时间被限制在床上或椅子上;以及“4”表示患者完全残疾,不能进行任何自我护理,完全限于床上或椅子上。

[0104] 受试者的“治疗”或“疗法”是指对受试者进行的任何类型的干预或过程,或向受试者施用活性剂,目的是逆转、缓解、改善、抑制、减缓症状、并发症或病症的进展、发展、严重程度或复发,或与疾病相关的生化指标。实体瘤反应评估标准(RECIST)是治疗功效的量度,并且是确定肿瘤在治疗过程中何时反应、稳定或进展的既定规则。RECIST v1.1是在成人和儿童癌症临床试验中用于客观评估肿瘤大小变化的实体瘤测量和定义的当前指南。

[0105] 如本文所用,“有效治疗”是指产生有益效果的治疗,例如改善疾病或障碍的至少一种症状。有益效果可以采取相对于基线的改善的形式,即相对于根据该方法开始疗法前进行的测量或观察有所改善。有益效果还可以采取阻止、减缓、延缓或稳定实体瘤标记物的有害进展的形式。有效治疗可以指缓解实体瘤的至少一种症状。这种有效治疗可以例如减轻患者疼痛,减少病变的大小和/或数量,可以减少或预防肿瘤的转移,和/或可以减缓肿瘤生长。

[0106] 术语“有效量”是指提供所需生物、治疗和/或预防结果的药剂的量。该结果可以是疾病的一个或多个体征、症状或病因的减少、改善、缓解、减轻、延迟和/或缓解,或生物系统的任何其他所需改变。就实体瘤而言,有效量包括足以使肿瘤缩小和/或降低肿瘤生长速率(例如抑制肿瘤生长)或延迟其他不需要的细胞增殖的量。在一些方面,有效量是足以预防或延迟肿瘤复发的量。有效量可以在一次或多次施用中施用。药物或组合物的有效量可以:(i)减少癌细胞的数量;(ii)减小肿瘤大小;(iii)在一定程度上抑制、延缓、减缓并且可以阻止癌细胞浸润到外周器官中;(iv)抑制(即,在一定程度上减缓并且可以阻止肿瘤转移);(v)抑制肿瘤生长;(vi)预防或延迟肿瘤的发生和/或复发;和/或(vii)在一定程度上缓解与癌症相关的症状中的一种或多种。在一个实例中,“有效量”是单独的抗LAG-3抗体的量或抗LAG-3抗体的量和另外的治疗剂(例如,抗PD-1抗体)的量的组合,临床上证明使癌症显著减少或减缓癌症(例如,晚期实体瘤)的进展。

[0107] 如本文所用,术语“固定剂量”、“平剂量”和“平固定剂量”可互换使用,并且是指在不考虑患者的体重或体表面积(BSA)的情况下向患者施用的剂量。因此,固定或平剂量不是以mg/kg剂量提供的,而是以药剂的绝对量(例如,以 $\mu\text{g}$ 或mg计的量)提供的。

[0108] 关于本发明组合物的术语“固定剂量组合”的使用意指单一组合物中本文所述的两种或更多种不同抑制剂(例如,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体)以彼此特定(固定)比率存在于组合物中。在一些方面,固定剂量是基于抑制剂的重量(例如,mg)。在某些方面,固定剂量是基于抑制剂的浓度(例如,mg/ml)。在一些方面,比率是至少约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约

200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1mg第一抑制剂与mg第二抑制剂。例如,第一抑制剂和第二抑制剂的1:1比率可以意指小瓶可以含有约480mg第一抑制剂和480mg第二抑制剂。

[0109] 本文所提及的术语“基于体重的剂量”意指基于患者的体重计算施用给患者的剂量。

[0110] 如本文所用,“给药间隔”意指向受试者施用本文披露的配制品的多个剂量之间经过的时间量。因此,给药间隔可以表示为范围。

[0111] 如本文所用,术语“给药频率”是指在给定时间内施用本文披露的配制品剂量的频率。给药频率可以表示为每个给定时间的剂量数量,例如每周一次或两周一次等。

[0112] 如本文所用,术语“每周约一次”、“约每周一次”、“约每两周一次”或任何其他类似的给药间隔术语意指近似数量,“每周约一次”或“约每周一次”可以包括每七天±两天,即每五天至每九天。因此,“每周一次”的给药频率可以是每五天、每六天、每七天、每八天或每九天。“约每三周一次”可以包括每21天±3天,即每25天至每31天。类似的近似值适用于例如约每两周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次和约每十二周一次。在一些方面,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意指第一剂量可以在第一周的任一天施用,然后下一剂量可以分别在第六周或第十二周的任一天施用。在其他方面,约每六周一次或约每十二周一次的给药间隔意指第一剂量在第一周的特定日(例如星期一)施用,然后下一剂量分别在第六周或第十二周的同一天(即星期一)施用。

[0113] 如本文所用,“不良事件(AE)”是与使用医学治疗相关的任何不利的并且通常是无意的或不希望的体征(包括异常的实验室发现)、症状或疾病。例如,不良事件可以与响应于治疗的免疫系统的活化或免疫系统细胞(例如,T细胞)的扩增相关。医学治疗可以具有一个或多个相关的AE,每个AE可以具有相同或不同的严重程度。

[0114] 如本文所用,术语“肿瘤”是指由过度细胞生长或增殖引起的任何组织块,无论是良性(非癌性)还是恶性(癌性),包括癌前病变。

[0115] 如本文所用,术语“生物样品”是指从受试者中分离的生物材料。生物样品可以含有任何适合分析的生物物质,例如,通过对肿瘤(或循环肿瘤细胞)中的核酸进行测序,并鉴定测序核酸中的基因组变化。生物样品可以是任何合适的生物组织或流体,例如肿瘤组织、血液、血浆和血清。生物样品可以是测试组织样品(例如,包含肿瘤细胞和肿瘤浸润性炎症细胞的组织样品)。在一方面,样品是肿瘤组织活检,例如福尔马林固定、石蜡包埋(FFPE)的肿瘤组织或新鲜冷冻的肿瘤组织等。在另一方面,生物样品是液体活检,在一些方面,液体活检包括血液、血清、血浆、循环肿瘤细胞、exoRNA、ctDNA和cfDNA中的一种或多种。

[0116] 例如,“抗癌剂”促进受试者的癌症消退。在优选方面,治疗有效量的药剂促进癌症消退到消除癌症的程度。“促进癌症消退”意指施用有效量的单独或与另一种药物组合的抗癌剂导致减缓肿瘤生长或减小肿瘤大小、肿瘤坏死、降低至少一种疾病症状的严重程度、增加无疾病症状期的频率和持续时间、或预防由于疾病折磨引起的损害或残疾。此外,关于治疗的术语“有效”和“有效性”包括药理学有效性和生理安全性。药理学有效性是指药剂促进患者的癌症消退的能力。生理安全性是指施用药剂引起的毒性水平或在细胞、器官和/或生

物体水平上的其他不良生理效应(不良效应)。

[0117] 例如,对于肿瘤的治疗,治疗有效量的抗癌剂可以相对于未治疗的受试者抑制细胞生长或肿瘤生长至少约20%、至少约40%、至少约60%或至少约80%。在本披露的其他方面,可以观察到肿瘤消退并且持续至少约20天,更优选至少约40天,或至少约60天的时间段。尽管有这些治疗有效性的测量,但免疫治疗药物的评估也必须考虑到免疫相关的反应模式。

[0118] 如本文所用,“免疫肿瘤学”疗法或“I-0”或“IO”疗法是指包括利用免疫反应靶向和治疗受试者肿瘤的疗法。因此,如本文所用,I-0疗法是一种抗癌疗法。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用抗体。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用免疫细胞,例如T细胞,例如修饰的T细胞,例如经修饰以表达嵌合抗原受体或特定T细胞受体的T细胞。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用治疗性疫苗。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用细胞因子或趋化因子。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用白细胞介素。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用干扰素。在一些方面,I-0疗法包括向受试者施用集落刺激因子。

[0119] “免疫反应”是指免疫系统细胞(例如,T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤(NK)细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、肥大细胞、树突状细胞和嗜中性粒细胞)和这些细胞中的任一者或肝脏产生的可溶性大分子(包括抗体、细胞因子和补体)的作用,导致选择性靶向、结合、损伤、破坏入侵病原体、感染病原体的细胞或组织、癌性或其他异常细胞、或(在自身免疫或病理性炎症的情况下)正常人细胞或组织,和/或将其从脊椎动物体内消除。

[0120] “肿瘤浸润性炎性细胞”或“肿瘤相关炎性细胞”是通常参与受试者炎症反应并浸润肿瘤组织的任何类型的细胞。这些细胞包括肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)、巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、组织细胞和树突状细胞。

[0121] 与LAG-3表达相关的术语“LAG-3阳性”或“LAG-3表达阳性”是指基于表达LAG-3的免疫细胞(例如,肿瘤浸润性淋巴细胞,例如CD8+T细胞)的比例(即,百分比)(例如,大于或等于1%表达)或基于表达LAG-3的有核细胞的比例(即,百分比)(即,表达LAG-3的免疫细胞占总核细胞的比例,例如,大于或者等于1%表达)被评分为表达LAG-3的肿瘤组织(例如,测试组织样品)。

[0122] “LAG-3阴性”或“LAG-3表达阴性”是指未被评分为表达LAG-3(例如,小于1% LAG-3表达)的肿瘤组织(例如,测试组织样品)。

[0123] 与细胞表面PD-L1表达相关的术语“PD-L1阳性”或“PD-L1表达阳性”是指基于肿瘤比例得分(TPS)(其是表达PD-L1的肿瘤细胞的比例(即,百分比)(例如,大于或等于1%表达))或基于组合阳性得分(CPS)(其是表达PD-L1的肿瘤组织中肿瘤细胞和免疫细胞(例如,肿瘤细胞、淋巴细胞和巨噬细胞)的数量占活肿瘤细胞总数的百分比(即,表达PD-L1的肿瘤细胞和免疫细胞的数量除以活肿瘤细胞的总数并乘以100(即,例如,大于或等于1%)))或基于表达PD-L1的有核细胞的比例(即,百分比)(即,表达PD-L1的肿瘤细胞占总核细胞的比例,例如,大于或等于1%表达)被评分为表达PD-L1的肿瘤组织(例如,测试组织样品)。

[0124] 术语“PD-L1阴性”或“PD-L1表达阴性”是指未被评分为表达PD-L1(例如,小于1%表达)的肿瘤组织(例如,测试组织样品)。

[0125] 在以下子节中进一步详细描述了本发明的各个方面。

## II. 本披露的方法

[0126] 本文提供了治疗患有结直肠癌 (CRC) 的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用抗LAG-3抗体和抗PD-1或抗PD-L1抗体。

[0127] 在一些方面,CRC是结肠癌、直肠癌或其组合。

[0128] 结肠癌分为五个阶段:0期(原位癌)、I期、II期、III期和IV期。结肠癌的标准护理治疗包括:1)手术,包括局部切除、吻合术切除结肠或结肠造口术切除结肠;2)射频消融;3)冷冻手术;4)化疗;5)放疗;和6)靶向疗法,包括单克隆抗体和血管生成抑制剂。在一些方面,本披露的方法进一步包括施用用于治疗结肠癌的标准护理疗法。

[0129] 直肠癌分为五个阶段:0期(原位癌)、I期、II期、III期和IV期。直肠癌的标准护理治疗包括:1)手术,包括息肉切除术、局部切除术、切除术、射频消融、冷冻手术和盆腔清除术;2)放疗;3)化疗;和4)靶向疗法,包括单克隆抗体疗法。在一些方面,本披露的方法进一步包括施用用于治疗直肠癌的标准护理疗法。

[0130] 在一些方面,该方法是一线(1L)疗法。

[0131] 在一些方面,该方法是二线(2L)疗法。

[0132] 在一些方面,该方法是三线(3L)疗法。

[0133] 在一些方面,受试者在先前疗法中进展或对先前疗法不耐受(例如,标准护理疗法,包括标准护理1L或2L疗法)。

[0134] 例如,转移性CRC (mCRC) 患者的主要一线治疗选择是含有5-氟尿嘧啶 (5-FU) 的方案与奥沙利铂 (FOLFOX) 或伊立替康 (FOLFIRI) 和生物药剂(例如贝伐单抗)组合。如果 Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) 状态是非突变的,则与表皮生长因子受体 (EGFR) 抑制剂西妥昔单抗和帕尼单抗组合也是选项。

[0135] FOLFIRI已用于那些已经用FOLFOX或另一种含有5-FU的疗法进行一线疗法的患者的二线疗法。贝伐单抗、雷莫卢单抗和阿柏西普也已经与化疗组合用于二线治疗。

[0136] 瑞格非尼(也称为**STIVARGA®**) (一种口服多激酶抑制剂) 和TAS-102(也称为**LONSURF®**) (一种三氟尿苷和盐酸替吡嘧啶的口服组合疗法) 各自用作先前已经用基于氟嘧啶、奥沙利铂和伊立替康的化疗、抗血管内皮生长因子 (VEGF) 疗法以及(如果是KRAS WT) 抗表皮生长因子受体 (EGFR) 疗法治疗的患者的后线疗法。

[0137] 在一些方面,先前疗法包括氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、抗血管内皮生长因子 (VEGF) 疗法、用于包括Kristen大鼠肉瘤病毒癌基因同源物 (KRAS) 突变的CRC的抗表皮生长因子受体 (EGFR) 疗法(例如,西妥昔单抗或帕尼单抗)、瑞格非尼、TAS-102或其任何组合。

[0138] 在一些方面,受试者已经接受了一种、两种、三种、四种或更多种先前疗法。

[0139] 在一些方面,受试者未接受过用于晚期和/或转移性CRC的先前全身疗法。

[0140] 在一些方面,受试者未接受过先前免疫肿瘤学 (I-O) 疗法。在一些方面,受试者从未接受过I-O疗法,已经接受过用于除CRC之外的癌症的I-O疗法,或已经接受过用于先前CRC但不是当前CRC的I-O疗法。在一些方面,受试者未接受过先前I-O疗法,受试者未接受过用于CRC的先前I-O疗法,或CRC未接受过先前I-O疗法。在一些方面,先前I-O疗法是抗体。在一些方面,抗体结合检查点抑制剂。在一些方面,先前I-O疗法是抗PD-1抗体和/或抗PD-1抗体和抗CTLA-4抗体的组合。

[0141] 在一些方面,与标准护理疗法和/或如本文所披露的先前疗法相比,本披露的方法增加无进展存活期 (PFS) 的持续时间、客观反应率 (ORR)、总存活期 (OS) 或其任何组合。

[0142] 在一些方面,本披露的方法减小肿瘤大小、抑制肿瘤生长、消除受试者肿瘤、预防CRC复发、诱导CRC缓解、提供完全反应或部分反应或其任何组合。

[0143] 在一些方面,CRC包括腺癌组织学。

[0144] 在一些方面,CRC是不可切除的、晚期和/或转移的。

[0145] 约4%的CRC与高微卫星不稳定性(MSI-H)相关,MSI-H是由缺陷型DNA错配修复(dMMR)导致的遗传超突变性病征。MSI-H的存在代表了dMMR的表型证据。在大多数情况下,MSI-H CRC的遗传基础是五种人类MMR基因中的任一种或多种的遗传性种系改变:MLH1、MSH2、MSH6、PMS1或PMS2。

[0146] 与MSI-H相比,微卫星稳定性(MSS)是完整错配修复(pMMR)系统的分子指纹。术语MSS被广泛接受为pMMR肿瘤的替代术语。约85%的CRC显示不具有新的微卫星等位基因的MSS。

[0147] 在结直肠癌中,MSI-H与免疫浸润和免疫检查点调节因子表达的增加有关,而MSS通常与抑制抗肿瘤免疫反应活化的免疫抑制性肿瘤微环境有关。但是,一个子集的MSS CRC患者表现出MSI样肿瘤免疫背景,其特征是高T细胞活化和LAG-3上调。

[0148] 与MSS mCRC患者相比,MSI-H mCRC患者不太可能从常规化疗中受益。但是,研究已经证实MSS鉴定可以是预后性的,因为MSS CRC比MSI-H CRC具有更差的预后。

[0149] 有几种公认的方法来区分MSS和MSI-H。一种是MMR的免疫组织化学(IHC)。IHC MMR检测包括对肿瘤组织进行染色,以检测Lynch综合征中已知突变的四种错配修复蛋白的表达丧失:MLH1、MSH2、MSH6和PMS2。如果这些中的至少一种没有正常表达,则检测指示dMMR(MSI-H)表型。聚合酶链式反应(PCR)扩增肿瘤和正常DNA上的一组单核苷酸和/或二核苷酸重复序列,然后通过毛细管电泳比较峰模式,也可以评估三类MSI:MSI-H、MSI-低和MSS。MSI-低肿瘤中的临床病理学和大多数分子特征似乎与MSS肿瘤没有区别。因此,除非另有说明,否则本披露的方法中的MSS CRC包括MSI-低CRC。

[0150] 在一些方面,CRC是MSS CRC。

[0151] 在一些方面,MSS CRC包括高T细胞活化和LAG-3上调。

[0152] 在一些方面,MSS CRC不包括MSI-低CRC(即,MSS CRC不包括MSI-低CRC)。

[0153] 在一些方面,CRC包括MMR蛋白的正常表达(例如,与表达相应野生型MMR蛋白的参考相比)。在一些方面,MMR蛋白是MLH1、MSH2、MSH6和PMS2。在一些方面,MMR蛋白是MLH1、MSH2、MSH6、PMS1和PMS2。

[0154] 在一些方面,CRC是MSI-H CRC。

[0155] 在一些方面,CRC包括MMR蛋白的降低表达(例如,与表达相应野生型MMR蛋白的参考相比)。在一些方面,MMR蛋白是MLH1、MSH2、MSH6、PMS2或其组合。在一些方面,MMR蛋白是MLH1、MSH2、MSH6、PMS1、PMS2或其组合。

[0156] 在一些方面,CRC包含KRAS突变、NRAS突变、B快速加速纤维肉瘤原癌基因(BRAF)突变或其组合。

[0157] 在一些方面,CRC包含野生型KRAS、野生型NRAS、野生性BRAF或其组合。

[0158] 在一些方面,本披露的方法包括基于受试者的表现状态向受试者施用抗LAG-3抗体和抗PD-1或抗PD-L1抗体。表现状态可以通过本领域中的任一个或多个系统来指示。在一些方面,该系统是东部肿瘤协作组表现状态(ECOGPS)。在一些方面,受试者的ECOGPS为0或

1. 在一些方面, 受试者的ECOGPS为0、1或2。在一些方面, 受试者的ECOGPS为0、1、2或3。在一些方面, 受试者的ECOGPS为0、1、2、3或4。

[0159] 在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织中的一个或多个免疫细胞表达LAG-3 (即, 来自受试者的肿瘤组织是LAG-3阳性) 和/或来自受试者的肿瘤组织中的一个或多个细胞表达PD-L1 (即, 来自受试者的肿瘤组织是PD-L1阳性)。在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织中的一个或多个免疫细胞表达LAG-3。在一些方面, 至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约7%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的免疫细胞表达LAG-3。在一些方面, 至少约1%的免疫细胞表达LAG-3。在一些方面, 大于约1%的免疫细胞表达LAG-3。在一些方面, 至少约5%的免疫细胞表达LAG-3。在一些方面, 免疫细胞是肿瘤浸润性淋巴细胞。在一些方面, 肿瘤浸润性淋巴细胞是CD8<sup>+</sup>细胞。在一些方面, 至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约7%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达LAG-3 (即, 表达LAG-3的免疫细胞占总核细胞的比例)。在一些方面, 至少约1%的有核细胞表达LAG-3。在一些方面, 大于约1%的有核细胞表达LAG-3。在一些方面, 至少约5%的有核细胞表达LAG-3。在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织中的一个或多个细胞表达PD-L1。在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织具有至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约7%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的本文定义的PD-L1肿瘤比例得分 (TPS) 和/或本文定义的组合阳性得分 (CPS)。在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织具有至少约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织具有大于约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。在一些方面, 来自受试者的肿瘤组织具有至少约5%的PD-L1 TPS和/或CPS。在一些方面, 至少约1%、至少约2%、至少约3%、至少约4%、至少约5%、至少约7%、至少约10%、至少约15%、至少约20%、至少约25%、至少约30%、至少约35%、至少约40%、至少约45%、至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%、至少约90%或约100%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达PD-L1 (即, 表达PD-L1的肿瘤细胞占总核细胞的比例)。在一些方面, 至少约1%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达PD-L1。在一些方面, 至少约1%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达PD-L1。在一些方面, 大于约1%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达PD-L1。在一些方面, 至少约5%的来自受试者的肿瘤组织中的有核细胞表达PD-L1。在一些方面, “至少约X%”的任何值都是“≥X%”。

[0160] 在一些方面, 来自患者的肿瘤组织中的一个或多个免疫细胞不表达LAG-3 (即, 来自患者的肿瘤组织为LAG-3阴性)。在一些方面, 当少于约1%的免疫细胞表达LAG-3时, 肿瘤组织是LAG-3阴性。在一些方面, 当少于约1%的有核细胞表达LAG-3时, 肿瘤组织是LAG-3阴性。

[0161] 在一些方面, 来自患者的肿瘤组织中的一个或多个细胞不表达PD-L1 (即, 来自患者的肿瘤组织是PD-L1阴性)。在一些方面, 当肿瘤组织具有小于约1%的TPS和/或CPS时, 该

肿瘤组织是PD-L1阴性。在一些方面,当少于约1%的有核细胞表达PD-L1时,肿瘤组织是PD-L1阴性。

[0162] 在一些方面,从测试组织样品中受试者肿瘤组织中的LAG-3和/或PD-L1表达。在一些方面,测试组织样品包括但不限于任何临床相关的组织样品,例如肿瘤活检、核心活检、切口活检、切除活检、手术样本、细针抽吸物或体液样品,例如血液、血浆、血清、淋巴、腹水、囊性流体或尿液。在一些方面,测试组织样品来自原发性肿瘤。在一些方面,测试组织样品来自转移。在一些方面,测试组织样品来自多个时间点,例如,在治疗前、治疗期间和/或治疗后。在一些方面,测试组织样品来自受试者中的不同位置,例如,来自原发性肿瘤和来自转移。

[0163] 在一些方面,测试组织样品是石蜡包埋的固定组织样品。在一些方面,测试组织样品是福尔马林固定石蜡包埋的 (FFPE) 组织样品。在一些方面,测试组织样品是新鲜组织 (例如肿瘤) 样品。在一些方面,测试组织样品是冷冻组织样品。在一些方面,测试组织样品是新鲜冷冻 (FF) 组织 (例如肿瘤) 样品。在一些方面,测试组织样品是从流体分离的细胞。在一些方面,测试组织样品包括循环肿瘤细胞 (CTC)。在一些方面,测试组织样品包括肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL)。在一些方面,测试组织样品包括肿瘤细胞和肿瘤浸润性淋巴细胞 (TIL)。在一些方面,测试组织样品包括循环淋巴细胞。在一些方面,测试组织样品是存档组织样品。在一些方面,测试组织样品是具有已知诊断、治疗和/或结果史的存档组织样品。在一些方面,样品是组织块。在一些方面,测试组织样品是分散的细胞。在一些方面,样品量为约1个细胞至约 $1 \times 10^6$ 个细胞或更多。在一些方面,样品量为约1个细胞至约 $1 \times 10^5$ 个细胞。在一些方面,样品量为约1个细胞至约10,000个细胞。在一些方面,样品量为约1个细胞至约1,000个细胞。在一些方面,样品量为约1个细胞至约100个细胞。在一些方面,样品量为约1个细胞至约10个细胞。在一些方面,样品量为单个细胞。

[0164] 在一些方面,通过进行测定以分别检测LAG-3和/或PD-L1 RNA的存在来评估LAG-3和/或PD-L1表达。在一些方面,通过RT-PCR、原位杂交或RNA酶保护检测LAG-3和/或PD-L1 RNA的存在。

[0165] 在一些方面,通过进行测定以分别检测LAG-3和/或PD-L1多肽的存在来评估LAG-3和/或PD-L1表达。在一些方面,通过免疫组织化学 (IHC)、酶联免疫吸附测定 (ELISA)、体内成像或流式细胞术检测LAG-3和/或PD-L1多肽的存在。

[0166] 在一些方面,受试者在先前疗法中已经进展或对先前疗法不耐受,并且CRC是包含腺癌组织学和野生型KRAS的MSS mCRC,并且来自受试者的肿瘤组织包含至少约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。

[0167] 在一些方面,受试者在先前疗法中已经进展或对先前疗法不耐受,并且CRC是包含腺癌组织学和KRAS突变的MSS mCRC,并且来自受试者的肿瘤组织包含至少约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。

[0168] 在一些方面,受试者在先前疗法中已经进展或对先前疗法不耐受,并且CRC是包含腺癌组织学和野生型KRAS的MSS mCRC,并且来自受试者的肿瘤组织包含小于约1%的PD-L1 TPS和/或CPS。

[0169] 在一些方面,受试者在先前疗法中已经进展或对先前疗法不耐受,并且CRC是包含腺癌组织学和KRAS突变的MSS mCRC,并且来自受试者的肿瘤组织包含小于约1%的PD-L1

TPS和/或CPS。

## II. A. 抗LAG-3抗体

[0170] 结合LAG-3的抗体已经披露于例如国际公开号W0/2015/042246和美国公开号2014/0093511和2011/0150892中,将其各自通过引用以其全文并入本文。

[0171] 可用于本披露的示例性LAG-3抗体是25F7(描述于美国公开号2011/0150892中)。可用于本披露的另一种示例性LAG-3抗体是BMS-986016(瑞拉利单抗)。在一些方面,可用于本披露的抗LAG-3抗体与25F7或BMS-986016交叉竞争。在一些方面,可用于本披露的抗LAG-3抗体结合与25F7或BMS-986016相同的表位。在一些方面,抗LAG-3抗体包含25F7或BMS-986016的六个CDR。

[0172] 可用于本披露方法的其他公认的抗LAG-3抗体包括US 2011/007023中所述的IMP731(H5L7BW)、W0 2016028672和美国公开号2020/0055938中所述的MK-4280(28G-10,玛维泽利单抗)、Burova E,等人,J.Immunother.Cancer[癌症免疫治疗杂志](2016);4(增刊1):P195和美国专利号10,358,495中所述的REGN3767(弗安利单抗)、W0 2017/019894中所述的人源化BAP050、GSK2831781、美国专利号10,711,060和美国公开号2020/0172617中所述的IMP-701(LAG-525;埃拉利单抗)、aLAG3(0414)、aLAG3(0416)、Sym022、TSR-033、TSR-075、XmAb841(以前为XmAb22841)、MGD013(特泊利单抗)、BI754111、FS118、P 13B02-30、AVA-017、AGEN1746、R07247669、INCAGN02385、IBI-110、EMB-02、IBI-323、LBL-007和ABL501。可用于本发明的这些和其他抗LAG-3抗体可以在以下中找到,例如:US10,188,730、W0 2016/028672、W0 2017/106129、W0 2017/062888、W0 2009/044273、W0 2018/069500、W0 2016/126858、W0 2014/179664、W0 2016/200782、W0 2015/200119、W0 2017/019846、W0 2017/198741、W0 2017/220555、W0 2017/220569、W0 2018/071500、W0 2017/015560、W0 2017/025498、W0 2017/087589、W0 2017/087901、W0 2018/083087、W0 2017/149143、W0 2017/219995、US2017/0260271、W0 2017/086367、W0 2017/086419、W0 2018/034227、W0 2018/185046、W0 2018/185043、W0 2018/217940、W0 19/011306、W0 2018/208868、W0 2014/140180、W0 2018/201096、W0 2018/204374和W0 2019/018730。这些参考文献中的每一个的内容通过引用以其全文并入。

[0173] 可用于本披露方法的抗LAG-3抗体还包括特异性结合人LAG-3并与本文披露的任何抗LAG-3抗体(例如,瑞拉利单抗)交叉竞争结合人LAG-3的分离抗体。在一些方面,抗LAG-3抗体结合与本文所述的任何抗LAG-3抗体(例如,瑞拉利单抗)相同的表位。

[0174] 在一些方面,与本文披露的任何抗LAG-3抗体(例如,瑞拉利单抗)交叉竞争结合人LAG-3或结合与其相同的表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用给人类受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体、或人源化或人抗体。这样的嵌合、工程化、人源化或人单克隆抗体可以通过本领域熟知的方法制备和分离。

[0175] 抗体交叉竞争结合抗原的能力表明,抗体结合抗原的相同表位区域,并在空间上阻碍其他交叉竞争抗体结合该特定表位区域。预计这些交叉竞争抗体由于结合相同表位区域而具有与参考抗体(例如,瑞拉利单抗)非常相似的功能特性。交叉竞争抗体可以基于其在标准结合测定中的交叉竞争能力容易地鉴定,例如Biacore分析、ELISA测定或流式细胞术(参见例如,W0 2013/173223)。

[0176] 可用于本披露方法的抗LAG-3抗体还包括任何上述全长抗体的抗原结合部分。已

经充分证明,抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。

[0177] 在一些方面,抗LAG-3抗体是全长抗体。

[0178] 在一些方面,抗LAG-3抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是双亲和力再靶向抗体(DART)、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0179] 在一些方面,抗LAG-3抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0180] 在一些方面,抗LAG-3抗体是BMS-986016(瑞拉利单抗)、IMP731(H5L7BW)、MK4280(28G-10、玛维泽利单抗)、REGN3767(弗安利单抗)、GSK2831781、人源化BAP050、IMP-701(LAG525、埃拉利单抗)、aLAG3(0414)、aLAG3(0416)、Sym022、TSR-033、TSR-075、XmAb841(XmAb22841)、MGD013(特泊利单抗)、BI754111、FS118、P 13B02-30、AVA-017、25F7、AGEN1746、R07247669、INCAGN02385、IBI-110、EMB-02、IBI-323、LBL-007、ABL501,或包含其抗原结合部分。

[0181] 在一些方面,抗LAG-3抗体是瑞拉利单抗。在一些方面,将瑞拉利单抗以约80mg、约120mg、约240mg、约360mg、约480mg、或约960mg约每2、3或4周一次静脉施用。

[0182] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0183] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含:(a)包含SEQ ID NO:5中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:6中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:7中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:8中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:9中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:10中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0184] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:3和4中所示序列的重链和轻链可变区。

[0185] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:1和2中所示序列的重链和轻链。

[0186] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:21和2中所示序列的重链和轻链。

[0187] 在一些方面,抗LAG-3抗体是MGD013(特泊利单抗),其是双特异性PD-1×LAG-3DART。在一些方面,将特泊利单抗以约300mg或约600mg约每2、3或4周一次静脉施用。在一些方面,将特泊利单抗以约300mg约每2周一次静脉施用。在一些方面,将特泊利单抗以约600mg约每3周一次静脉施用。

[0188] 在一些方面,抗LAG-3抗体是REGN3767(弗安利单抗)。在一些方面,将弗安利单抗以约1mg/kg、约3mg/kg、约10mg/kg或约20mg/kg约每3周一次静脉施用。在一些方面,将弗安利单抗以约1600mg约每3周一次静脉施用。

[0189] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:25中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:26中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0190] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含:(a)包含SEQ ID NO:27中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:28中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:29中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:30中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含序列DAS的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:32中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0191] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:25和26中所示序列的重链和轻链可变区。

[0192] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:23和24中所示序列的重链和轻链。

[0193] 在一些方面,抗LAG-3抗体是LAG525(埃拉利单抗)。在一些方面,将埃拉利单抗以约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg或约1300mg约每2、3或4周一次静脉施用。

[0194] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:47中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:49中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0195] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:48中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:50中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0196] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含:(a)包含SEQ ID NO:51中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:52中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:53中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:54中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:55中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:56中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0197] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:47和49中所示序列的重链和轻链可变区。

[0198] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:48和50中所示序列的重链和轻链可变区。

[0199] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:43和45中所示序列的重链和轻链。

[0200] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:44和46中所示序列的重链和轻链。

[0201] 在一些方面,抗LAG-3抗体是MK4280(玛维泽利单抗)。在一些方面,将玛维泽利单抗以约7mg、约21mg、约70mg、约210mg、约700mg或约800mg约每3周一次或约每6周一次静脉施用。在一些方面,将玛维泽利单抗以约200mg约每3周一次静脉施用。在一些方面,将玛维泽利单抗以约800mg约每6周一次静脉施用。在一些方面,将玛维泽利单抗以约800mg在第1天,然后约每3周一次静脉施用。在一些方面,将玛维泽利单抗施用长达35个周期。在一些方面,将玛维泽利单抗在3周周期的第1天以约800mg静脉施用约30分钟,持续长达35个周期。

[0202] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:69中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:70中所示序列的轻链可

变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0203] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含:(a)包含SEQ ID NO:71中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:72中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:73中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:74中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:75中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:76中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0204] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:69和70中所示序列的重链和轻链可变区。

[0205] 在一些方面,本披露的方法包含抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:67和68中所示序列的重链和轻链。

[0206] 在一些方面,使用抗LAG-3抗体来测定LAG-3表达。在一些方面,对抗LAG-3抗体在福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)的组织标本中结合LAG-3的能力进行选择。在一些方面,抗LAG-3抗体能够结合冷冻组织中的LAG-3。在一些方面,抗LAG-3抗体能够区分膜结合、细胞质和/或可溶形式的LAG-3。

[0207] 在一些方面,根据本文披露的方法可用于分析、检测和/或定量LAG-3表达的抗LAG-3抗体是17B4小鼠IgG1抗人LAG-3单克隆抗体。参见例如,Matsuzaki,J等人,PNAS[美国国家科学院院刊](2010);107:7875。

[0208] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体配制用于静脉施用。

[0209] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体以平剂量施用。

[0210] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体以至少约0.25mg至约2000mg、约0.25mg至约1600mg、约0.25mg至约1200mg、约0.25mg至约800mg、约0.25mg至约400mg、约0.25mg至约100mg、约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约40mg、约0.25mg至约30mg、约0.25mg至约20mg、约20mg至约2000mg、约20mg至约1600mg、约20mg至约1200mg、约20mg至约800mg、约20mg至约400mg、约20mg至约100mg、约100mg至约2000mg、约100mg至约1800mg、约100mg至约1600mg、约100mg至约1400mg、约100mg至约1200mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约800mg、约100mg至约600mg、约100mg至约400mg、约400mg至约2000mg、约400mg至约1800mg、约400mg至约1600mg、约400mg至约1400mg、约400mg至约1200mg或约400mg至约1000mg施用。

[0211] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体以约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg、约2mg、2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、约5mg、约5.25mg、约5.5mg、约5.75mg、约6mg、约6.25mg、约6.5mg、约6.75mg、约7mg、约7.25mg、约7.5mg、约7.75mg、约8mg、约8.25mg、约8.5mg、约8.75mg、约9mg、约9.25mg、约9.5mg、约9.75mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约

670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1040mg、约1080mg、约1100mg、约1140mg、约1180mg、约1200mg、约1240mg、约1280mg、约1300mg、约1340mg、约1380mg、约1400mg、约1440mg、约1480mg、约1500mg、约1540mg、约1580mg、约1600mg、约1640mg、约1680mg、约1700mg、约1740mg、约1780mg、约1800mg、约1840mg、约1880mg、约1900mg、约1940mg、约1980mg或约2000mg施用。

[0212] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体以基于体重的剂量施用。

[0213] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体以至少约0.003mg/kg至约25mg/kg、约0.003mg/kg至约20mg/kg、约0.003mg/kg至约15mg/kg、约0.003mg/kg至约10mg/kg、约0.003mg/kg至约5mg/kg、约0.003mg/kg至约1mg/kg、约0.003mg/kg至约0.9mg/kg、约0.003mg/kg至约0.8mg/kg、约0.003mg/kg至约0.7mg/kg、约0.003mg/kg至约0.6mg/kg、约0.003mg/kg至约0.5mg/kg、约0.003mg/kg至约0.4mg/kg、约0.003mg/kg至约0.3mg/kg、约0.003mg/kg至约0.2mg/kg、约0.003mg/kg至约0.1mg/kg、约0.1mg/kg至约25mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.1mg/kg至约15mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg、约1mg/kg至约25mg/kg、约1mg/kg至约20mg/kg、约1mg/kg至约15mg/kg、约1mg/kg至约10mg/kg、约1mg/kg至约5mg/kg、约5mg/kg至约25mg/kg、约5mg/kg至约20mg/kg、约5mg/kg至约15mg/kg、约5mg/kg至约10mg/kg、约10mg/kg至约25mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约10mg/kg至约15mg/kg、约15mg/kg至约25mg/kg、约15mg/kg至约20mg/kg或约20mg/kg至约25mg/kg施用。

[0214] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体以约0.003mg/kg、约0.004mg/kg、约0.005mg/kg、约0.006mg/kg、约0.007mg/kg、约0.008mg/kg、约0.009mg/kg、约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约2.0mg/kg、约3.0mg/kg、约4.0mg/kg、约5.0mg/kg、约6.0mg/kg、约7.0mg/kg、约8.0mg/kg、约9.0mg/kg、约10.0mg/kg、约11.0mg/kg、约12.0mg/kg、约13.0mg/kg、约14.0mg/kg、约15.0mg/kg、约16.0mg/kg、约17.0mg/kg、约18.0mg/kg、约19.0mg/kg、约20.0mg/kg、约21.0mg/kg、约22.0mg/kg、约23.0mg/kg、约24.0mg/kg或约25.0mg/kg施用。

[0215] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体的剂量以恒定量施用。

[0216] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体的剂量以变化量施用。例如,在一些方面,本文披露的抗LAG-3抗体的维持(或后续)剂量可以高于首次施用的负荷剂量或与首次施用的负荷剂量相同。在一些方面,本文披露的抗LAG-3抗体的维持剂量可以低于负荷剂量或与负荷剂量相同。

[0217] 在一些方面,将本文披露的抗LAG-3抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

## II.B. 抗PD-1和抗PD-L1抗体

## II.B.1. 抗PD-1抗体

[0218] 本领域已知的抗PD-1抗体可用于本披露的方法中。美国专利号8,008,449中披露了以高亲和力特异性结合PD-1的各种人单克隆抗体。美国专利号8,008,449中披露的抗PD-1人抗体已被证明表现出以下特征中的一种或多种：(a) 以 $1 \times 10^{-7}$ M或更低的 $K_D$ 与人PD-1结合,如使用Biacore生物传感器系统通过表面等离子体共振所测定的；(b) 基本上不结合人CD28、CTLA-4或ICOS；(c) 在混合淋巴细胞反应(MLR)测定中增加T细胞增殖；(d) 在MLR测定中增加干扰素- $\gamma$ 产生；(e) 在MLR测定中增加IL-2分泌；(f) 结合人PD-1和食蟹猴PD-1；(g) 抑制PD-L1和/或PD-L2与PD-1的结合；(h) 刺激抗原特异性记忆反应；(i) 刺激抗体反应；以及(j) 抑制体内肿瘤细胞生长。可用于本披露的抗PD-1抗体包括特异性结合人PD-1并表现出前述特征中的至少一种,在一些方面至少五种的单克隆抗体。

[0219] 可用于本披露方法的其他抗PD-1单克隆抗体已经描述于例如美国专利号6,808,710、7,488,802、8,168,757和8,354,509,美国公开号2016/0272708,以及PCT公开号WO 2012/145493、WO 2008/156712、WO 2015/112900、WO 2012/145493、WO 2015/112800、WO 2014/206107、WO 2015/35606、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2017/020291、WO 2017/020858、WO 2016/197367、WO 2017/024515、WO 2017/025051、WO 2017/123557、WO 2016/106159、WO 2014/194302、WO 2017/040790、WO 2017/133540、WO 2017/132827、WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/106061、WO 2017/19846、WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/132825和WO 2017/133540中,将其各自通过引用以其全文并入。

[0220] 可用于本披露方法的抗PD-1抗体包括纳武单抗(也称为**OPDIVO®**、5C4、BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538)、帕博利珠单抗(默克公司;也称为**KEYTRUDA®**、兰博利珠单抗和MK3475;参见WO 2008/156712)、PDR001(诺华公司;也称为斯巴达珠单抗;参见WO 2015/112900和美国专利号9,683,048)、MEDI-0680(阿斯利康公司;也称AMP-514;参见WO 2012/145493)、TSR-042(Tesaro生物制药公司(Tesaro Biopharmaceutical));也称为ANB011或多塔利单抗;参见WO 2014/179664)、西米普利单抗(再生元公司(Regeneron));也称为**LIBTAYO®**或REGN2810;参见WO 2015/112800和美国专利号9,987,500)、JS001(泰州君实生物医药科技有限公司(TAIZHOU JUNSHIPHARMA));也称为特瑞普利单抗;参见Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.[血液学与肿瘤学杂志]10:136(2017))、PF-06801591(辉瑞制药;也称为萨普利单抗;US2016/0159905)、BGB-A317(百济神州;也称为替雷利珠单抗;参见WO 2015/35606和US 2015/0079109)、BI 754091(勃林格殷格翰公司(Boehringer Ingelheim));参见Zettl M等人,Cancer.Res.[癌症研究](2018);78(增刊13):摘要4558)、INCSHR1210(江苏恒瑞医药公司;也称为SHR-1210或卡瑞利珠单抗;参见WO 2015/085847;Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.[血液学与肿瘤学杂志]10:136(2017))、GLS-010(无锡/哈尔滨誉衡制药公司(Wuxi/Harbin Gloria Pharmaceuticals));也称为WBP3055;参见Si-Yang Liu等人,J.Hematol.Oncol.[血液学与肿瘤学杂志]10:136(2017))、AM-0001(Armo公司)、STI-1110(索伦托医药公司(Sorrento Therapeutics));参见WO 2014/194302)、AGEN2034(艾吉纳斯公司(Agenus));参见WO 2017/040790)、MGA012(Macrogenics公司,参见WO 2017/19846)、BCD-100(Biocad公司;Kaplon等人,mAbs[单克隆抗体]10(2):183-203(2018))、IBI308(信达生物制药公司(Innovent));也称为信迪利单抗;参见WO 2017/024465、WO 2017/025016、WO 2017/132825和WO 2017/133540)和SSI-361(礼进生物

医药科技有限公司(Lyvgen Biopharma Holdings Limited),US2018/0346569)。

[0221] 可用于本披露方法的抗PD-1抗体还包括特异性结合人PD-1并与本文披露的任何抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)交叉竞争结合人PD-1的分离抗体(参见例如,美国专利号8,008,449和8,779,105;WO 2013/173223)。在一些方面,抗PD-1抗体结合与本文所述的任何抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)相同的表位。

[0222] 在一些方面,与本文披露的任何抗PD-1抗体(例如,纳武单抗)交叉竞争结合人PD-1或结合与其相同的表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用给人类受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体、或人源化或人抗体。这样的嵌合、工程化、人源化或人单克隆抗体可以通过本领域熟知的方法制备和分离。

[0223] 可用于本披露方法的抗PD-1抗体还包括任何上述全长抗体的抗原结合部分。

[0224] 可用于本披露方法的抗PD-1抗体是以高特异性和亲和力结合PD-1,阻断PD-L1和/或PD-L2的结合,并抑制PD-1信号传导途径的免疫抑制作用的抗体。在本文披露的任何组合物或方法中,抗PD-1“抗体”包括结合PD-1受体并在抑制配体结合和上调免疫系统中表现出与完整抗体相似的功能特性的抗原结合部分或片段。在某些方面,抗PD-1抗体或其抗原结合部分与纳武单抗交叉竞争结合人PD-1。

[0225] 在一些方面,抗PD-1抗体是全长抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0226] 在一些方面,抗PD-1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0227] 在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、PDR001(斯巴达珠单抗)、MEDI-0680、TSR-042、西米普利单抗、JS001、PF-06801591、BGB-A317、BI 754091、INCSHR1210、GLS-010、AM-001、STI-1110、AGEN2034、MGA012、BCD-100、IBI308、SSI-361,或包含其抗原结合部分。

[0228] 在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗。纳武单抗是一种完全人IgG4(S228P)PD-1免疫检查点抑制剂抗体,其选择性地阻止与PD-1配体(PD-L1和PD-L2)的相互作用,从而阻断抗肿瘤T细胞功能的下调(美国专利号8,008,449;Wang等人,2014Cancer Immunol Res[癌症免疫学研究].2(9):846-56)。

[0229] 在一些方面,将纳武单抗以约240mg、约360mg或约480mg约每2、3或4周一次施用。

[0230] 在一些方面,将纳武单抗在2周周期的第1天以约240mg静脉施用约30分钟。

[0231] 在一些方面,将纳武单抗在4周周期的第1天以约480mg静脉施用约30分钟。

[0232] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0233] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含:(a)包含SEQ ID NO:15中所示序列的重链可变区CDR1;(b)包含SEQ ID NO:16中所示序列的重链可变区CDR2;(c)包含SEQ ID NO:17中所示序列的重链可变区CDR3;(d)包含SEQ ID NO:18中所示序列的轻链可变区CDR1;(e)包含SEQ ID NO:19中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f)包含SEQ ID NO:20中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0234] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:13和14中所示序列的重链和轻链可变区。

[0235] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

[0236] 在一些方面,本披露的方法包括瑞拉利单抗和纳武单抗的组合。

[0237] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和(b) 抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0238] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:7中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9和SEQ ID NO:10中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16和SEQ ID NO:17中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:18、SEQ ID NO:19和SEQ ID NO:20中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0239] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:3和4中所示序列的重链和轻链可变区,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:13和14中所示序列的重链和轻链可变区。

[0240] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:1和2中所示序列的重链和轻链,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

[0241] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:21和2中所示序列的重链和轻链,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:11和12中所示序列的重链和轻链。

[0242] 在一些方面,抗PD-1抗体是帕博利珠单抗。帕博利珠单抗是针对人细胞表面受体PD-1的人源化单克隆IgG4(S228P)抗体。帕博利珠单抗描述于例如美国专利号8,354,509和8,900,587中。

[0243] 在一些方面,将帕博利珠单抗以约200mg约每2周一次施用。在一些方面,将帕博利珠单抗以约200mg约每3周一次施用。在一些方面,将帕博利珠单抗以约400mg约每4周一次施用。在一些方面,将帕博利珠单抗以约400mg约每6周一次施用。在一些方面,将帕博利珠单抗以约300mg约每4-5周一次施用。

[0244] 在一些方面,将帕博利珠单抗以约200mg在第1天,然后约每3周一次静脉施用。在一些方面,将帕博利珠单抗施用长达35个周期。在一些方面,将帕博利珠单抗在3周周期的第1天以约200mg静脉施用约30分钟,持续长达35个周期。

[0245] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:79中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:80中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0246] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含:(a) 包含SEQ ID NO:81中所

示序列的重链可变区CDR1; (b) 包含SEQ ID NO:82中所示序列的重链可变区CDR2; (c) 包含SEQ ID NO:83中所示序列的重链可变区CDR3; (d) 包含SEQ ID NO:84中所示序列的轻链可变区CDR1; (e) 包含SEQ ID NO:85中所示序列的轻链可变区CDR2; 以及 (f) 包含SEQ ID NO:86中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0247] 在一些方面, 本披露的方法包含抗PD-1抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:79和80中所示序列的重链和轻链可变区。

[0248] 在一些方面, 本披露的方法包含抗PD-1抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:77和78中所示序列的重链和轻链。

[0249] 在一些方面, 本披露的方法包括玛维泽利单抗和帕博利珠单抗的组合。在一些方面, 将200mg或700mg玛维泽利单抗和200mg帕博利珠单抗在第1天, 然后约每3周一次静脉施用。在一些方面, 将玛维泽利单抗和帕博利珠单抗的组合施用长达35个周期。在一些方面, 将200mg或700mg玛维泽利单抗和200mg帕博利珠单抗在3周周期的第1天静脉施用药约30分钟, 持续长达35个周期。

[0250] 在一些方面, 本披露的方法包括: (a) 抗LAG-3抗体, 其包含具有SEQ ID NO:69中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域, 以及具有SEQ ID NO:70中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域; 和 (b) 抗PD-1抗体, 其包含具有SEQ ID NO:79中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域, 以及具有SEQ ID NO:80中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0251] 在一些方面, 本披露的方法包括: (a) 抗LAG-3抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:71、SEQ ID NO:72和SEQ ID NO:73中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3, 和分别包含SEQ ID NO:74、SEQ ID NO:75和SEQ ID NO:76中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3, 和 (b) 抗PD-1抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:81、SEQ ID NO:82和SEQ ID NO:83中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3, 和分别包含SEQ ID NO:84、SEQ ID NO:85和SEQ ID NO:86中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0252] 在一些方面, 本披露的方法包括: (a) 抗LAG-3抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:69和70中所示序列的重链和轻链可变区, 和 (b) 抗PD-1抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:79和80中所示序列的重链和轻链可变区。

[0253] 在一些方面, 本披露的方法包括: (a) 抗LAG-3抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:67和68中所示序列的重链和轻链, 和 (b) 抗PD-1抗体, 其包含分别包含SEQ ID NO:77和78中所示序列的重链和轻链。

[0254] 在一些方面, 抗PD-1抗体是西米普利单抗 (REGN2810)。西米普利单抗描述于例如WO 2015/112800和美国专利号9,987,500中。

[0255] 在一些方面, 将西米普利单抗以约3mg/kg或约350mg约每3周一次静脉施用。

[0256] 在一些方面, 本披露的方法包含抗PD-1抗体, 其包含具有SEQ ID NO:35中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域, 以及具有SEQ ID NO:36中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0257] 在一些方面, 本披露的方法包含抗PD-1抗体, 其包含: (a) 包含SEQ ID NO:37中所示序列的重链可变区CDR1; (b) 包含SEQ ID NO:38中所示序列的重链可变区CDR2; (c) 包含SEQ ID NO:39中所示序列的重链可变区CDR3; (d) 包含SEQ ID NO:40中所示序列的轻链可

变区CDR1；(e) 包含序列AAS的轻链可变区CDR2；以及(f) 包含SEQ ID NO:42中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0258] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:35和36中所示序列的重链和轻链可变区。

[0259] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:33和34中所示序列的重链和轻链。

[0260] 在一些方面,本披露的方法包括弗安利单抗和西米普利单抗的组合。

[0261] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:25中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:26中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和(b) 抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:35中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:36中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0262] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:27、SEQ ID NO:28和SEQ ID NO:29中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:30中所示序列、序列DAS和SEQ ID NO:32中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:37、SEQ ID NO:38和SEQ ID NO:39中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:40中所示序列、序列AAS和SEQ ID NO:42中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0263] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:25和26中所示序列的重链和轻链可变区,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:35和36中所示序列的重链和轻链可变区。

[0264] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:23和24中所示序列的重链和轻链,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:33和34中所示序列的重链和轻链。

[0265] 在一些方面,抗PD-1抗体是斯巴达珠单抗(PDR001)。斯巴达珠单抗描述于例如WO 2015/112900和美国专利号9,683,048中。

[0266] 在一些方面,将斯巴达珠单抗以约300mg约每3周一次或以约400mg约每4周一次静脉施用。

[0267] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:59中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:60中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0268] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含:(a) 包含SEQ ID NO:61中所示序列的重链可变区CDR1;(b) 包含SEQ ID NO:62中所示序列的重链可变区CDR2;(c) 包含SEQ ID NO:63中所示序列的重链可变区CDR3;(d) 包含SEQ ID NO:64中所示序列的轻链可变区CDR1;(e) 包含SEQ ID NO:65中所示序列的轻链可变区CDR2;以及(f) 包含SEQ ID NO:66中所示序列的轻链可变区CDR3。

[0269] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:59和60中所示序列的重链和轻链可变区。

[0270] 在一些方面,本披露的方法包含抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:57和58

中所示序列的重链和轻链。

[0271] 在一些方面,本披露的方法包括埃拉利单抗和斯巴达珠单抗的组合。在一些方面,将埃拉利单抗以约400mg约每3周一次静脉施用,以及将斯巴达珠单抗以约300mg约每3周一次静脉施用。在一些方面,将埃拉利单抗以约600mg约每4周一次静脉施用,以及将斯巴达珠单抗以约400mg约每4周一次静脉施用。

[0272] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:47中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:49中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和(b) 抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:59中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:60中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0273] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:48中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:50中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域;和(b) 抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:59中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:60中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。

[0274] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:51、SEQ ID NO:52和SEQ ID NO:53中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:54、SEQ ID NO:55和SEQ ID NO:56中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:61、SEQ ID NO:62和SEQ ID NO:63中所示序列的重链可变区CDR1、CDR2和CDR3,和分别包含SEQ ID NO:64、SEQ ID NO:65和SEQ ID NO:66中所示序列的轻链可变区CDR1、CDR2和CDR3。

[0275] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:47和49中所示序列的重链和轻链可变区,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:59和60中所示序列的重链和轻链可变区。

[0276] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:48和50中所示序列的重链和轻链可变区,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:59和60中所示序列的重链和轻链可变区。

[0277] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:43和45中所示序列的重链和轻链,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:57和58中所示序列的重链和轻链。

[0278] 在一些方面,本披露的方法包括:(a) 抗LAG-3抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:44和46中所示序列的重链和轻链,和(b) 抗PD-1抗体,其包含分别包含SEQ ID NO:57和58中所示序列的重链和轻链。

### II.B.2. 抗PD-L1抗体

[0279] 本领域已知的抗PD-L1抗体可用于本披露的方法中。可用于本披露的组合物和方法的抗PD-L1抗体的实例包括美国专利号9,580,507中披露的抗体。美国专利号9,580,507中披露的抗PD-L1人单克隆抗体已被证明表现出以下特征中的一种或多种:(a) 以 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ 或更低的 $K_D$ 与人PD-L1结合,如使用Biacore生物传感器系统通过表面等离子体共振所测定的;(b) 在混合淋巴细胞反应(MLR)测定中增加T细胞增殖;(c) 在MLR测定中增加干扰素- $\gamma$

产生；(d) 在MLR测定中增加IL-2分泌；(e) 刺激抗体反应；以及(f) 逆转调节性T细胞对T细胞效应细胞和/或树突状细胞的作用。可用于本披露的抗PD-L1抗体包括特异性结合人PD-L1并表现出前述特征中的至少一种，在一些方面至少五种的单克隆抗体。

[0280] 可用于本披露方法的抗PD-L1抗体包括BMS-936559(也称为12A4、MDX-1105；参见例如，美国专利号7,943,743和WO 2013/173223)、阿替利珠单抗(罗氏公司；也称为**TECENTRIQ®**；MPDL3280A、RG7446；参见US 8,217,149；还参见Herbst等人(2013) *J Clin Oncol* [临床肿瘤学杂志] 31(增刊):3000)、德瓦鲁单抗(阿斯利康公司；也称为IMFINZI™、MEDI-4736；参见WO 2011/066389)、阿维鲁单抗(辉瑞制药；也称为**BAVENCIO®**、MSB-0010718C；参见WO 2013/079174)、STI-1014(索伦托医药公司；参见WO 2013/181634)、CX-072(Cytomx公司；参见WO2016/149201)、KN035(思路迪医药公司(3D Med)/康宁杰瑞生物制药公司(Alphamab)；参见Zhang等人, *Cell Discov.* [细胞发现] 7:3 (2017年3月))、LY3300054(美国礼来公司(Eli Lilly Co.))；参见例如WO 2017/034916)、BGB-A333(百济神州；参见Desai等人, *JCO* [临床肿瘤学杂志] 36(15增刊):TPS3113(2018))、IC0 36、FAZ053(诺华公司)和CK-301(检查点制药公司(Checkpoint Therapeutics))；参见Gorelik等人, *AACR*:摘要4606(2016年4月))。

[0281] 可用于本披露方法的抗PD-L1抗体还包括特异性结合人PD-L1并与本文披露的任何抗PD-L1抗体(例如,阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗和/或阿维鲁单抗)交叉竞争结合人PD-L1的分离抗体。在一些方面,抗PD-L1抗体结合与本文所述的任何抗PD-L1抗体(例如,阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗和/或阿维鲁单抗)相同的表位。在某些方面,与本文披露的任何抗PD-L1抗体(例如,阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗和/或阿维鲁单抗)交叉竞争结合人PD-L1或结合与其相同的表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用给人类受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体、或人源化或人抗体。这样的嵌合、工程化、人源化或人单克隆抗体可以通过本领域熟知的方法制备和分离。

[0282] 可用于本披露方法的抗PD-L1抗体还包括任何上述全长抗体的抗原结合部分。

[0283] 可用于本披露方法的抗PD-L1抗体是以高特异性和亲和力结合PD-L1,阻断PD-1的结合,并抑制PD-1信号传导途径的免疫抑制作用的抗体。在本文披露的任何组合物或方法中,抗PD-L1“抗体”包括结合PD-L1并在抑制受体结合和上调免疫系统中表现出与完整抗体相似的功能特性的抗原结合部分或片段。在某些方面,抗PD-L1抗体或其抗原结合部分与阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗和/或阿维鲁单抗交叉竞争结合人PD-L1。

[0284] 在一些方面,在本文披露的任何方法中,抗PD-L1抗体替代抗PD-1抗体。

[0285] 在一些方面,抗PD-L1抗体是全长抗体。

[0286] 在一些方面,抗PD-L1抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0287] 在一些方面,抗PD-L1抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0288] 在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、IC0 36、FAZ053、CK-301,或包含其抗原结合部分。

[0289] 在一些方面,PD-L1抗体是阿替利珠单抗。阿替利珠单抗是完全人源化IgG1单克隆

抗PD-L1抗体。在一些方面,将阿替利珠单抗以约800mg约每2周一次施用。在一些方面,将阿替利珠单抗以约840mg约每2周一次施用。

[0290] 在一些方面,将阿替利珠单抗在3周周期的第1天以约1,200mg静脉施用。

[0291] 在一些方面,将阿替利珠单抗在3周周期的第1天以约1,200mg静脉施用,以及将贝伐单抗在每个周期的第1天以约15mg/kg施用。

[0292] 在一些方面,PD-L1抗体是德瓦鲁单抗。德瓦鲁单抗是一种人IgG1 $\kappa$ 单克隆抗PD-L1抗体。在一些方面,将德瓦鲁单抗以约10mg/kg约每2周一次施用。在一些方面,将德瓦鲁单抗以约10mg/kg约每2周一次施用,持续长达12个月。在一些方面,将德瓦鲁单抗以约800mg/kg约每2周一次施用。在一些方面,将德瓦鲁单抗以约1200mg/kg约每3周一次施用。

[0293] 在一些方面,PD-L1抗体是阿维鲁单抗。阿维鲁单抗是一种人IgG1 $\lambda$ 单克隆抗PD-L1抗体。在一些方面,将阿维鲁单抗以约800mg约每2周一次施用。

### II.B.3. 抗体的施用

[0294] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体配制用于静脉施用。

[0295] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体以平剂量施用。

[0296] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体以至少约0.25mg至约2000mg、约0.25mg至约1600mg、约0.25mg至约1200mg、约0.25mg至约800mg、约0.25mg至约400mg、约0.25mg至约100mg、约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约40mg、约0.25mg至约30mg、约0.25mg至约20mg、约20mg至约2000mg、约20mg至约1600mg、约20mg至约1200mg、约20mg至约800mg、约20mg至约400mg、约20mg至约100mg、约100mg至约2000mg、约100mg至约1800mg、约100mg至约1600mg、约100mg至约1400mg、约100mg至约1200mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约800mg、约100mg至约600mg、约100mg至约400mg、约400mg至约2000mg、约400mg至约1800mg、约400mg至约1600mg、约400mg至约1400mg、约400mg至约1200mg或约400mg至约1000mg施用。

[0297] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体以约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg、约2mg、2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、约5mg、约5.25mg、约5.5mg、约5.75mg、约6mg、约6.25mg、约6.5mg、约6.75mg、约7mg、约7.25mg、约7.5mg、约7.75mg、约8mg、约8.25mg、约8.5mg、约8.75mg、约9mg、约9.25mg、约9.5mg、约9.75mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1040mg、约1080mg、约1100mg、约1140mg、约1180mg、约1200mg、约1240mg、约1280mg、约1300mg、约

1340mg、约1380mg、约1400mg、约1440mg、约1480mg、约1500mg、约1540mg、约1580mg、约1600mg、约1640mg、约1680mg、约1700mg、约1740mg、约1780mg、约1800mg、约1840mg、约1880mg、约1900mg、约1940mg、约1980mg或约2000mg施用。

[0298] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体以基于体重的剂量施用。

[0299] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体以至少约0.003mg/kg至约25mg/kg、约0.003mg/kg至约20mg/kg、约0.003mg/kg至约15mg/kg、约0.003mg/kg至约10mg/kg、约0.003mg/kg至约5mg/kg、约0.003mg/kg至约1mg/kg、约0.003mg/kg至约0.9mg/kg、约0.003mg/kg至约0.8mg/kg、约0.003mg/kg至约0.7mg/kg、约0.003mg/kg至约0.6mg/kg、约0.003mg/kg至约0.5mg/kg、约0.003mg/kg至约0.4mg/kg、约0.003mg/kg至约0.3mg/kg、约0.003mg/kg至约0.2mg/kg、约0.003mg/kg至约0.1mg/kg、约0.1mg/kg至约25mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.1mg/kg至约15mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg、约1mg/kg至约25mg/kg、约1mg/kg至约20mg/kg、约1mg/kg至约15mg/kg、约1mg/kg至约10mg/kg、约1mg/kg至约5mg/kg、约5mg/kg至约25mg/kg、约5mg/kg至约20mg/kg、约5mg/kg至约15mg/kg、约5mg/kg至约10mg/kg、约10mg/kg至约25mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约10mg/kg至约15mg/kg、约15mg/kg至约25mg/kg、约15mg/kg至约20mg/kg或约20mg/kg至约25mg/kg施用。

[0300] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体以约0.003mg/kg、约0.004mg/kg、约0.005mg/kg、约0.006mg/kg、约0.007mg/kg、约0.008mg/kg、约0.009mg/kg、约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约2.0mg/kg、约3.0mg/kg、约4.0mg/kg、约5.0mg/kg、约6.0mg/kg、约7.0mg/kg、约8.0mg/kg、约9.0mg/kg、约10.0mg/kg、约11.0mg/kg、约12.0mg/kg、约13.0mg/kg、约14.0mg/kg、约15.0mg/kg、约16.0mg/kg、约17.0mg/kg、约18.0mg/kg、约19.0mg/kg、约20.0mg/kg、约21.0mg/kg、约22.0mg/kg、约23.0mg/kg、约24.0mg/kg或约25.0mg/kg施用。

[0301] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体的剂量以恒定量施用。

[0302] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体的剂量以变化量施用。例如,在一些方面,本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体的维持(或后续)剂量可以高于首次施用的负荷剂量或与首次施用的负荷剂量相同。在一些方面,本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体的维持剂量可以低于负荷剂量或与负荷剂量相同。

[0303] 在一些方面,将本文披露的抗PD-1或抗PD-L1抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

[0304] 可以将任何量的本文所述的抗PD-1或抗PD-L1抗体与任何量的本文所述的抗LAG-3抗体组合施用。

[0305] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约80mg。

[0306] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约160mg。

[0307] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约360mg。

[0308] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约480mg。

- [0309] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约720mg。
- [0310] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约800mg。
- [0311] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约960mg。
- [0312] 在一些方面,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约200mg。
- [0313] 在一些方面,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约240mg。
- [0314] 在一些方面,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约360mg。
- [0315] 在一些方面,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约480mg。
- [0316] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约80mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约240mg。
- [0317] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约80mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约480mg。
- [0318] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约160mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约480mg。
- [0319] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约360mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约360mg。
- [0320] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约480mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约480mg。
- [0321] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约720mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约360mg。
- [0322] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约800mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约200mg。
- [0323] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约960mg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约480mg。
- [0324] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约2mg/kg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约6mg/kg。
- [0325] 在一些方面,抗LAG-3抗体的量为约1mg/kg,以及抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的量为约6mg/kg。
- [0326] 本文提供了一种治疗患有CRC的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用:  
(a) 约480mg抗LAG-3抗体,和 (b) 约480mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0327] 本文提供了一种治疗患有CRC的人类受试者的方法,该方法包括向受试者施用:  
(a) 约480mg抗LAG-3抗体,其包含具有SEQ ID NO:3中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:4中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,和 (b) 约480mg抗PD-1抗体,其包含具有SEQ ID NO:13中所示序列的重链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域,以及具有SEQ ID NO:14中所示序列的轻链可变区的CDR1、CDR2和CDR3结构域。
- [0328] 在一些方面,将抗LAG-3抗体和/或抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体配制用于静脉施用。
- [0329] 在一些方面,将抗LAG-3抗体和/或抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体约每一周一次、约每两周一次、约每三周一次、约每四周一次、约每五周一次、约每六周一次、约每七周一次、约每八周一次、约每九周一次、约每十周一次、约每十一周一次或约每十二周一次施用。

[0330] 在一些方面,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体在抗LAG-3抗体之前施用。

[0331] 在一些方面,抗LAG-3抗体在抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体之前施用。

[0332] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体同时施用。

[0333] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体分开配制。

[0334] 在一些方面,抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体一起配制。

#### II.C. 另外的治疗剂和疗法

[0335] 在一些方面,本披露的方法进一步包括向受试者施用另外的治疗剂和/或抗癌疗法。

[0336] 另外的抗癌疗法可以包括本领域已知的用于治疗受试者的肿瘤的任何疗法和/或本文披露的任何标准护理疗法。在一些方面,另外的抗癌疗法包括手术、放疗、化疗、免疫疗法或其任何组合。在一些方面,另外的抗癌疗法包括化疗,包括本文披露的任何化疗剂。在一些方面,化疗包括铂双联化疗。

[0337] 在一些方面,另外的治疗剂包括抗癌剂。在一些方面,抗癌剂包括酪氨酸激酶抑制剂、抗血管生成剂、检查点抑制剂、检查点刺激剂、化学治疗剂、免疫治疗剂、铂剂、烷化剂、紫杉烷、核苷类似物、抗代谢物、拓扑异构酶抑制剂、蒽环霉素、长春花生物碱或其任何组合。

[0338] 在一些方面,酪氨酸激酶抑制剂包括索拉非尼(例如,甲苯磺酸索拉非尼,也称为NEXAVAR®)、乐伐替尼(例如,甲磺酸乐伐替尼,也称为LENVIMA®)、瑞格非尼(例如,STIVARGA®)、卡博替尼(例如,S-苹果酸卡博替尼,也称为CABOMETYX®)、舒尼替尼(例如,苹果酸舒尼替尼,也称为SUTENT®)、布立尼布、利尼伐尼、培米替尼(也称为PEMAZYRE™)、依维莫司(也称为AFINITOR®或ZORTRESS®)、吉非替尼(IRESSA®,一种EGFR的小分子TKI)、伊马替尼(例如,甲磺酸伊马替尼)、拉帕替尼(例如,二甲苯磺酸拉帕替尼,也称为TYKERB®)、尼洛替尼(例如,盐酸尼洛替尼,也称为TASIGNA®)、帕唑帕尼(例如,盐酸帕唑帕尼,也称为VOTRIENT®)、坦罗莫司(也称为TORISEL®)、厄洛替尼(例如,盐酸厄洛替尼,也称为TARCEVA®,一种EGFR的小分子TKI)、阿法替尼(GILOTRIF®,一种EGFR的小分子TKI)、达克替尼(VIZIMPRO®,一种EGFR的小分子TKI)、奥西替尼(TAGRISSO®,一种EGFR的小分子TKI)、阿来替尼(ALECENSA®,一种ALK的小分子TKI)、色瑞替尼(ZYKADIA®,一种ALK和ROS-1的小分子TKI)、布加替尼(ALUNBRIG®,一种ALK的小分子TKI)、克唑替尼(XALKORI®,一种ALK和ROS-1的小分子TKI)、劳拉替尼(LORBRENA®,一种ALK和ROS-1的小分子TKI)、恩曲替尼(ROZLYTREK®,一种ROS-1和NTRK的小分子TKI)、达拉非尼(TAFINLAR®,一种BRAF的小分子TKI)、曲美替尼(MEKINIST®,一种BRAF的小分子TKI)、维罗非尼(ZELBORAF®,一种BRAF的小分子TKI)、拉罗替尼(ROZLYTREK®,一种NTRK的小分子TKI)或其任何组合。

[0339] 在一些方面,抗血管生成剂包括血管内皮生长因子(VEGF)、VEGF受体(VEGFR)、血小板衍生生长因子(PDGF)、PDGF受体(PDGFR)、血管生成素(Ang)、具有Ig样和EGF样结构域的酪氨酸激酶(Tie)受体、肝细胞生长因子(HGF)、酪氨酸蛋白激酶Met(c-MET)、C型凝集素家族14成员A(CLEC14A)、多聚蛋白2(MMRN2)、休克蛋白70-1A(HSP70-1A)、表皮生长因子

(EGF)、EGFR的抑制剂或其任何组合。在一些方面,抗血管生成剂包括贝伐单抗(也称为AVASTIN®)、雷珠单抗(也称为LUCENTIS®)、雷莫芦单抗(也称为CYRAMZA®)、阿柏西普(也称为EYLEA®或ZALTRAP®)、坦尼单抗、奥拉单抗(也称作LARTRUVO™)、奈伐苏单抗、AMG780、MEDI3617、伐努赛珠单抗、利妥木单抗、非拉妥组单抗、TAK-701、奥那妥组单抗、依玛妥珠单抗或其任何组合。

[0340] 在一些方面,检查点刺激剂包括B7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、GITR、诱导型T细胞共刺激因子(ICOS)、ICOS-L、OX40、OX40L、CD70、CD27、CD40、死亡受体3(DR3)、CD28H的激动剂或其任何组合。

[0341] 在一些方面,化学治疗剂包括烷化剂、抗代谢物、抗肿瘤抗生素、有丝分裂抑制剂、激素或激素调节剂、蛋白酪氨酸激酶抑制剂、表皮生长因子抑制剂、蛋白酶体抑制剂、其他肿瘤剂或其任何组合。

[0342] 在一些方面,免疫治疗剂包括特异性结合EGFR(例如,西妥昔单抗(ERBITUX®))、ALK、ROS-1、NTRK、BRAF、ICOS、CD137(4-1BB)、CD134(OX40)、NKG2A、CD27、CD96、GITR、疱疹病毒进入介体(HVEM)、PD-1、PD-L1、CTLA-4、BTLA、TIM-3、A2aR、杀伤细胞凝集素样受体G1(KLRG-1)、自然杀伤细胞受体2B4(CD244)、CD160、TIGIT、VISTA、KIR、TGFβ、IL-10、IL-8、B7-H4、Fas配体、CSF1R、CXCR4、间皮素、CEACAM-1、CD52、HER2、MICA、MICB的抗体或其任何组合。

[0343] 在一些方面,铂药剂包括顺铂、卡铂、奥沙利铂、沙铂、皮铂、奈达铂、三铂(例如,四硝酸三铂)、脂铂、菲铂或其任何组合。

[0344] 在一些方面,烷化剂包括六甲蜜胺、苯达莫司汀、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、环磷酰胺、达卡巴嗪、异环磷酰胺、洛莫司汀、氮芥、美法仑、奥沙利铂、丙卡巴肼、链佐星、替莫唑胺、噻替派或其任何组合。

[0345] 在一些方面,紫杉烷包括紫杉醇、白蛋白结合的紫杉醇、多西他赛、卡巴他赛或其任何组合。

[0346] 在一些方面,核苷类似物包括阿糖胞苷、吉西他滨、拉米夫定、恩替卡韦、替比夫定或其任何组合。

[0347] 在一些方面,抗代谢物包括卡培他滨、克拉屈滨、氟法拉滨、阿糖胞苷、氟尿苷、氟达拉滨、氟尿嘧啶、吉西他滨、巯基嘌呤、甲氨蝶呤、培美曲塞、喷司他丁、普拉曲沙、硫鸟嘌呤或其任何组合。

[0348] 在一些实施例中,拓扑异构酶抑制剂包括依托泊苷、米托蒽醌、多柔比星、伊立替康、拓扑替康、喜树碱或其任何组合。

[0349] 在一些方面,蒽环霉素是多柔比星、柔红霉素、表柔比星、伊达比星或其任何组合。

[0350] 在一些方面,长春花生物碱是长春碱、长春新碱、长春瑞滨、长春地辛、长春氨醇、长春瑞定、长春布宁或其任何组合。

#### II.C.1. 检查点抑制剂

[0351] 在一些方面,在本披露的方法中作为另外的治疗剂施用的抗癌剂是检查点抑制剂。

[0352] 在一些方面,检查点抑制剂包括细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)抑制剂、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(TIGIT)抑制剂、含有T细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3(TIM-3)抑制剂、TIM-1抑制剂、TIM-4抑制剂、B7-H3抑制剂、B7-H4抑制剂、B和T细胞淋巴细

胞衰减剂 (BTLA) 抑制剂、T细胞活化的V结构域Ig阻遏剂 (VISTA) 抑制剂、吡啶胺2,3-双加氧酶 (IDO) 抑制剂、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶同种型2 (NOX2) 抑制剂、杀伤细胞免疫球蛋白样受体 (KIR) 抑制剂、腺苷A2a受体 (A2aR) 抑制剂、转化生长因子 $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 抑制剂、磷酸肌醇3-激酶 (PI3K) 抑制剂、CD47抑制剂、CD48抑制剂、CD73抑制剂、CD113抑制剂、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素-7 (SIGLEC-7) 抑制剂、SIGLEC-9抑制剂、SIGLEC-15抑制剂、糖皮质激素诱导的TNFR相关蛋白 (GITR) 抑制剂、半乳凝素-1抑制剂、半乳凝素-9抑制剂、癌胚抗原相关细胞粘附分子-1 (CEACAM-1) 抑制剂、G蛋白偶联受体56 (GPR56) 抑制剂、糖蛋白A重复优势 (GARP) 抑制剂、2B4抑制剂、程序性死亡-1同源物 (PD1H) 抑制剂、白细胞相关免疫球蛋白样受体1 (LAIR1) 抑制剂或其任何组合。

[0353] 在一些方面,将检查点抑制剂配制用于静脉施用。

[0354] 在一些方面,将检查点抑制剂以平剂量施用。

[0355] 在一些方面,将检查点抑制剂以至少约0.25mg至约2000mg、约0.25mg至约1600mg、约0.25mg至约1200mg、约0.25mg至约800mg、约0.25mg至约400mg、约0.25mg至约100mg、约0.25mg至约50mg、约0.25mg至约40mg、约0.25mg至约30mg、约0.25mg至约20mg、约20mg至约2000mg、约20mg至约1600mg、约20mg至约1200mg、约20mg至约800mg、约20mg至约400mg、约20mg至约100mg、约100mg至约2000mg、约100mg至约1800mg、约100mg至约1600mg、约100mg至约1400mg、约100mg至约1200mg、约100mg至约1000mg、约100mg至约800mg、约100mg至约600mg、约100mg至约400mg、约400mg至约2000mg、约400mg至约1800mg、约400mg至约1600mg、约400mg至约1400mg、约400mg至约1200mg或约400mg至约1000mg施用。

[0356] 在一些方面,将检查点抑制剂以约0.25mg、约0.5mg、约0.75mg、约1mg、约1.25mg、约1.5mg、约1.75mg、约2mg、约2.25mg、约2.5mg、约2.75mg、约3mg、约3.25mg、约3.5mg、约3.75mg、约4mg、约4.25mg、约4.5mg、约4.75mg、约5mg、约5.25mg、约5.5mg、约5.75mg、约6mg、约6.25mg、约6.5mg、约6.75mg、约7mg、约7.25mg、约7.5mg、约7.75mg、约8mg、约8.25mg、约8.5mg、约8.75mg、约9mg、约9.25mg、约9.5mg、约9.75mg、约10mg、约20mg、约30mg、约40mg、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1040mg、约1080mg、约1100mg、约1140mg、约1180mg、约1200mg、约1240mg、约1280mg、约1300mg、约1340mg、约1380mg、约1400mg、约1440mg、约1480mg、约1500mg、约1540mg、约1580mg、约1600mg、约1640mg、约1680mg、约1700mg、约1740mg、约1780mg、约1800mg、约1840mg、约1880mg、约1900mg、约1940mg、约1980mg或约2000mg施用。

[0357] 在一些方面,将检查点抑制剂以基于体重的剂量施用。

[0358] 在一些方面,将检查点抑制剂以至少约0.003mg/kg至约25mg/kg、约0.003mg/kg至约20mg/kg、约0.003mg/kg至约15mg/kg、约0.003mg/kg至约10mg/kg、约0.003mg/kg至约5mg/kg、约0.003mg/kg至约1mg/kg、约0.003mg/kg至约0.9mg/kg、约0.003mg/kg至约0.8mg/kg、约0.003mg/kg至约0.7mg/kg、约0.003mg/kg至约0.6mg/kg、约0.003mg/kg至约0.5mg/kg、约0.003mg/kg至约0.4mg/kg、约0.003mg/kg至约0.3mg/kg、约0.003mg/kg至约0.2mg/kg、约0.003mg/kg至约0.1mg/kg、约0.1mg/kg至约25mg/kg、约0.1mg/kg至约20mg/kg、约0.1mg/kg至约15mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.1mg/kg至约5mg/kg、约0.1mg/kg至约1mg/kg、约1mg/kg至约25mg/kg、约1mg/kg至约20mg/kg、约1mg/kg至约15mg/kg、约1mg/kg至约10mg/kg、约1mg/kg至约5mg/kg、约5mg/kg至约25mg/kg、约5mg/kg至约20mg/kg、约5mg/kg至约15mg/kg、约5mg/kg至约10mg/kg、约10mg/kg至约25mg/kg、约10mg/kg至约20mg/kg、约10mg/kg至约15mg/kg、约15mg/kg至约25mg/kg、约15mg/kg至约20mg/kg或约20mg/kg至约25mg/kg施用。

[0359] 在一些方面,将检查点抑制剂以约0.003mg/kg、约0.004mg/kg、约0.005mg/kg、约0.006mg/kg、约0.007mg/kg、约0.008mg/kg、约0.009mg/kg、约0.01mg/kg、约0.02mg/kg、约0.03mg/kg、约0.04mg/kg、约0.05mg/kg、约0.06mg/kg、约0.07mg/kg、约0.08mg/kg、约0.09mg/kg、约0.1mg/kg、约0.2mg/kg、约0.3mg/kg、约0.4mg/kg、约0.5mg/kg、约0.6mg/kg、约0.7mg/kg、约0.8mg/kg、约0.9mg/kg、约1.0mg/kg、约2.0mg/kg、约3.0mg/kg、约4.0mg/kg、约5.0mg/kg、约6.0mg/kg、约7.0mg/kg、约8.0mg/kg、约9.0mg/kg、约10.0mg/kg、约11.0mg/kg、约12.0mg/kg、约13.0mg/kg、约14.0mg/kg、约15.0mg/kg、约16.0mg/kg、约17.0mg/kg、约18.0mg/kg、约19.0mg/kg、约20.0mg/kg、约21.0mg/kg、约22.0mg/kg、约23.0mg/kg、约24.0mg/kg或约25.0mg/kg施用。

[0360] 在一些方面,将检查点抑制剂的剂量以恒定量施用。

[0361] 在一些方面,将检查点抑制剂的剂量以变化量施用。例如,在一些方面,检查点抑制剂的维持(或后续)剂量可以高于首次施用的负荷剂量或与首次施用的负荷剂量相同。在一些方面,检查点抑制剂的维持剂量可以低于负荷剂量或与负荷剂量相同。

[0362] 在一些方面,检查点抑制剂每一周、每两周、每三周、每四周、每五周、每六周、每七周、每八周、每九周、每十周、每十一周或每十二周施用一次。

#### II.C.1.a.CTLA-4抑制剂

[0363] 在一些方面,本文披露的检查点抑制剂包括CTLA-4抑制剂。在一些方面,CTLA-4抑制剂是抗CTLA-4抗体。

[0364] 可用于本披露方法的抗CTLA-4抗体结合人CTLA-4并破坏CTLA-4与人B7受体的相互作用。因为CTLA-4与B7的相互作用转导了导致携带CTLA-4受体的T细胞失活的信号,所以相互作用的中断有效地诱导、增强或延长这样的T细胞的活化,从而诱导、增强或延长免疫反应。

[0365] 美国专利号6,984,720中披露了以高亲和力特异性结合CTLA-4的人单克隆抗体。其他抗CTLA-4单克隆抗体已经描述于例如美国专利号5,977,318、6,051,227、6,682,736和7,034,121以及国际公开号WO 2012/122444、WO 2007/113648、WO 2016/196237和WO 2000/037504中,将其各自通过引用以其全文并入本文。美国专利号6,984,720中披露的抗CTLA-4

人单克隆抗体已被证明表现出以下特征中的一种或多种：(a) 以通过至少约 $10^7\text{M}^{-1}$ 、或约 $10^9\text{M}^{-1}$ 、或约 $10^{10}\text{M}^{-1}$ 至 $10^{11}\text{M}^{-1}$ 或更高的平衡缔合常数( $K_a$ )反映的结合亲和力特异性结合人CTLA-4,如通过Biacore分析测定的；(b) 至少约 $10^3$ 、约 $10^4$ 或约 $10^5\text{m}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的动力学缔合常数( $k_a$ )；(c) 至少约 $10^3$ 、约 $10^4$ 或约 $10^5\text{m}^{-1}\text{s}^{-1}$ 的动力学解离常数( $k_d$ )；以及(d) 抑制CTLA-4与B7-1(CD80)和B7-2(CD86)的结合。可用于本披露的抗CTLA-4抗体包括特异性结合人CTLA-4并表现出前述特征中的至少一种、至少两种或至少三种的单克隆抗体。

[0366] 可用于本披露方法的抗CTLA-4抗体包括伊匹单抗(也称为YERVOY®、MDX-010、10D1;参见美国专利号6,984,720)、MK-1308(默克公司)、AGEN-1884(艾吉纳斯公司;参见W0 2016/196237)和曲美木单抗(阿斯利康公司;也称为替西木单抗(ticilimumab)、CP-675,206;参见W0 2000/037504和Ribas, Update Cancer Ther. [癌症疗法更新] 2(3):133-39(2007))。

[0367] 在一些方面,抗CTLA-4抗体特异性结合人CTLA-4,并与本文披露的任何抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗和/或曲美木单抗)交叉竞争结合人CTLA-4。在一些方面,抗CTLA-4抗体结合与本文所述的任何抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗和/或曲美木单抗)相同的表位。

[0368] 在一些方面,与本文披露的任何抗CTLA-4抗体(例如,伊匹单抗和/或曲美木单抗)交叉竞争结合人CTLA-4或结合与其相同的表位区域的抗体是单克隆抗体。对于施用给人类受试者,这些交叉竞争抗体是嵌合抗体、工程化抗体、或人源化或人抗体。

[0369] 可用于本披露方法的抗CTLA-4抗体还包括任何上述全长抗体的抗原结合部分。

[0370] 在一些方面,抗CTLA-4抗体是全长抗体。在一些方面,抗CTLA-4抗体是单克隆抗体、人抗体、人源化抗体、嵌合抗体或多特异性抗体。在一些方面,多特异性抗体是DART、DVD-Ig或双特异性抗体。

[0371] 在一些方面,抗CTLA-4抗体是F(ab')<sub>2</sub>片段、Fab'片段、Fab片段、Fv片段、scFv片段、dsFv片段、dAb片段或单链结合多肽。

[0372] 在一些方面,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗、曲美木单抗、MK-1308、AGEN-1884,或包含其抗原结合部分。

[0373] 在一些方面,抗CTLA-4抗体是伊匹单抗。伊匹单抗是一种完全人IgG1单克隆抗体,其阻断CTLA-4与其B7配体的结合,从而刺激T细胞活化。在一些方面,将伊匹单抗以约3mg/kg约每3周一次施用。在一些方面,将伊匹单抗以约10mg/kg约每3周一次施用。在一些方面,将伊匹单抗以约10mg/kg约每12周一次施用。在一些方面,伊匹单抗施用四剂。在一些方面,将伊匹单抗在每个周期的第1天施用。

### III. 药物组合物

[0374] 本披露的治疗剂可以在组合物中构成,例如,含有本文披露的抑制剂、抗体和/或药剂以及药学上可接受的载体的药物组合物。如本文所用,“药学上可接受的载体”包括生理上相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、抗菌剂和抗真菌剂、等渗剂和吸收延迟剂等。

[0375] 在一些方面,用于含有本文披露的抑制剂、抗体和/或药剂的组合物载体适用于静脉、肌内、皮下、肠胃外、脊柱或表皮施用(例如,通过注射或输注)。在一些方面,载体适用于非肠胃外施用,例如口服施用。在一些方面,皮下注射基于Halozyme Therapeutics公司的ENHANZE®药物递送技术(参见美国专利号7,767,429,将其通过引用以其全文并入

本文)。ENHANZE®使用抗体与重组人透明质酸酶(rHuPH20)的共配制品,这消除了由于细胞外基质对可皮下递送的生物制剂和药物的体积的传统限制(参见美国专利号7,767,429)。本披露的药物组合物可以包括一种或多种药学上可接受的盐、抗氧化剂、水性和非水性载体和/或佐剂,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。在一些方面,本披露的药物组合物可以进一步包含重组人透明质酸酶,例如rHuPH20。

[0376] 只要观察到临床益处,或者直到发生不可接受的毒性或疾病进展,治疗继续进行。剂量和频率不同,这取决于受试者中抑制剂、抗体和/或药剂的半衰期。通常,人抗体显示最长的半衰期,随后是人源化抗体、嵌合抗体和非人抗体。施用的剂量和频率可以取决于治疗是预防性的还是治疗性的而变化。在预防性应用中,相对低的剂量通常在长时间内以相对不频繁的间隔施用。一些患者在余生中继续接受治疗。在治疗性应用中,有时需要以相对短的间隔使用相对高的剂量,直到疾病的进展减少或终止,并且优选地直到患者显示疾病症状的部分或完全改善。此后,可以向患者施用预防性方案。

[0377] 可以改变本披露的药物组合物中活性成分(即,抑制剂、抗体和/或药剂)的实际剂量水平,以便获得一定量的活性成分,该活性成分的量有效地实现对于特定的患者、组合物和施用方式的所期望的治疗反应,而对患者没有过度毒性。所选剂量水平将取决于各种药代动力学因素,包括所采用的本披露的特定组合物的活性,施用途径,施用时间,所采用的特定化合物的排泄速率,治疗持续时间,与所用特定组合物组合使用的其他药物、化合物和/或物质,所治疗患者的年龄、性别、体重、状况、一般健康状况和既往病史,以及医学领域中熟知的类似因素。本披露的组合物可以使用本领域熟知的各种方法中的一种或多种经由一种或多种施用途径施用。如本领域技术人员将理解的,施用途径和/或模式将取决于所期望的结果而变化。

[0378] 本文提供了一种药物组合物,其包含任何量的抗LAG-3抗体和任何量的本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0379] 在一些方面,该药物组合物用于治疗本文所述的患有CRC的人类受试者,包括不可切除或转移性CRC。

[0380] 在一些方面,用于治疗本文所述的患有CRC的人类受试者的方法包括施用本文所述的药物组合物。

[0381] 在一些方面,药物组合物包含瑞拉单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、IC0 36、FAZ053或CK-301。

[0382] 在一些方面,药物组合物包含玛维泽利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是帕博利珠单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、IC0 36、FAZ053或CK-301。

[0383] 在一些方面,药物组合物包含弗安利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在

一些方面,抗PD-1抗体是西米普利单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、IC0 36、FAZ053或CK-301。

[0384] 在一些方面,药物组合物包含埃拉利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、IC0 36、FAZ053或CK-301。

[0385] 在一些方面,药物组合物包含比率为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0386] 在一些方面,药物组合物包含比率为约1:6的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0387] 在一些方面,药物组合物包含比率为约1:3的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0388] 在一些方面,药物组合物包含比率为约1:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0389] 在一些方面,药物组合物包含比率为约2:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0390] 在一些方面,药物组合物包含比率为约4:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0391] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、约130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约200mg/mL、约205mg/mL、约210mg/mL、约215mg/mL、约220mg/mL、约225mg/mL、约230mg/mL、约235mg/mL、约240mg/mL、约245mg/mL、约250mg/mL、约255mg/mL、约260mg/mL、约265mg/mL、约270mg/mL、约275mg/mL、约280mg/mL、约285mg/mL、约290mg/mL、约295mg/mL、约300mg/mL、约305mg/mL、约310mg/mL、约315mg/mL、约320mg/mL、约325mg/mL、约330mg/mL、约335mg/mL、约340mg/mL、约345mg/mL、约350mg/mL、约355mg/mL、约360mg/mL、约365mg/mL、约370mg/mL、约375mg/mL、约380mg/mL、约385mg/mL、约390mg/mL、约395mg/mL、约400mg/mL、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约

340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1010mg、约1020mg、约1030mg、约1040mg、约1050mg、约1060mg、约1070mg、约1080mg、约1090mg、约1100mg、约1110mg、约1120mg、约1130mg、约1140mg、约1150mg、约1160mg、约1170mg、约1180mg、约1190mg、约1200mg、约1210mg、约1220mg、约1230mg、约1240mg、约1250mg、约1260mg、约1270mg、约1280mg、约1290mg、约1300mg、约1310mg、约1320mg、约1330mg、约1340mg、约1350mg、约1360mg、约1370mg、约1380mg、约1390mg、约1400mg、约1410mg、约1420mg、约1430mg、约1440mg、约1450mg、约1460mg、约1470mg、约1480mg、约1490mg、约1500mg、约1510mg、约1520mg、约1530mg、约1540mg、约1550mg、约1560mg、约1570mg、约1580mg、约1590mg、约1600mg、约1610mg、约1620mg、约1630mg、约1640mg、约1650mg、约1660mg、约1670mg、约1680mg、约1690mg、约1700mg、约1710mg、约1720mg、约1730mg、约1740mg、约1750mg、约1760mg、约1770mg或约1780mg。

[0392] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约25mg/mL。

[0393] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约50mg/mL。

[0394] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约150mg/mL。

[0395] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约50mg。

[0396] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约320mg。

[0397] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约480mg。

[0398] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约560mg。

[0399] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约640mg。

[0400] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约720mg。

[0401] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约960mg。

[0402] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约

1000mg。

[0403] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约1080mg。

[0404] 在一些方面,药物组合物中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约1440mg。

[0405] 在一些方面,药物组合物包含约10mg/mL、约12.5mg/mL、约15mg/mL、约17.5mg/mL、约20mg/mL、约22.5mg/mL、约25mg/mL、约27.5mg/mL、约30mg/mL、约32.5mg/mL、约35mg/mL、约37.5mg/mL、约40mg/mL、约42.5mg/mL、约45mg/mL、约47.5mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约200mg/mL、约7mg、约21mg、约70mg、约80mg、约120mg、约160mg、约200mg、约210mg、约300mg、约360mg、约400mg、约480mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约960mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg或约1300mg的抗LAG-3抗体。

[0406] 在一些方面,药物组合物包含约10mg/mL、约12.5mg/mL、约15mg/mL、约17.5mg/mL、约20mg/mL、约22.5mg/mL、约25mg/mL、约27.5mg/mL、约30mg/mL、约32.5mg/mL、约35mg/mL、约37.5mg/mL、约40mg/mL、约42.5mg/mL、约45mg/mL、约47.5mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约200mg/mL、约40mg、约100mg、约200mg、约240mg、约300mg、约350mg、约360mg、约400mg或约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0407] 在一些方面,药物组合物包含约12.5mg/mL的抗LAG-3抗体和约37.5mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0408] 在一些方面,药物组合物包含约20mg/mL的抗LAG-3抗体和约5mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0409] 在一些方面,药物组合物包含约75mg/mL的抗LAG-3抗体和约75mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0410] 在一些方面,药物组合物包含约100mg/mL的抗LAG-3抗体和约50mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0411] 在一些方面,药物组合物包含约80mg的抗LAG-3抗体和约240mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0412] 在一些方面,药物组合物包含约80mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0413] 在一些方面,药物组合物包含约120mg的抗LAG-3抗体和约360mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0414] 在一些方面,药物组合物包含约160mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或

抗PD-L1抗体。

[0415] 在一些方面,药物组合物包含约360mg的抗LAG-3抗体和约360mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0416] 在一些方面,药物组合物包含约480mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0417] 在一些方面,药物组合物包含约720mg的抗LAG-3抗体和约360mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0418] 在一些方面,药物组合物包含约800mg的抗LAG-3抗体和约200mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0419] 在一些方面,药物组合物包含约960mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0420] 在一些方面,药物组合物包含约5mM至约50mM组氨酸、约50mM至约300mM蔗糖、约5 $\mu$ M至约1mM二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) 或乙二胺四乙酸 (EDTA) 以及约0.001%至约1% (w/v) 聚山梨醇酯或泊洛沙姆 (例如,聚山梨醇酯80 (PS80)、聚山梨醇酯20 (PS20)、泊洛沙姆188 (PX188) 或其任何组合)。

[0421] 在一些方面,药物组合物包含约20mM组氨酸、约250mM蔗糖、约50 $\mu$ M DTPA和0.05% PS80。

[0422] 在一些方面,药物组合物的pH为约5至约6.5。在一些方面,pH为约5.3至约6.3。在一些方面,pH为5.8。在一些方面,pH为5.7。

[0423] 本文提供了包含本文所述的药物组合物的小瓶、注射器或静脉袋。在一些方面,本披露包括包含本文所述的药物组合物的自动注射器。

[0424] 在一些方面,小瓶包含本文所述的药物组合物,并且小瓶进一步包含塞子和密封件。在一些方面,小瓶中的总体积为约5mL、约6mL、约7mL、约8mL、约9mL、约10mL、约11mL、约12mL、约13mL、约14mL、约15mL、约16mL、约17mL、约18mL、约19mL或约20mL。

#### IV. 试剂盒

[0425] 还在本发明的范围内的是用于治疗患有本文所述的CRC (包括不可切除或转移性CRC) 的人类受试者的试剂盒,该试剂盒包含本文所述的抗体、治疗剂和/或抗癌疗法中的任一种。

[0426] 试剂盒通常包括指示试剂盒内容物的预期用途的标签和使用说明书。术语“标签”包括在该试剂盒上或与该试剂盒一起提供的,或以其他方式伴随该试剂盒的任何书写或记录材料。

[0427] 本文提供了一种用于治疗患有CRC的人类受试者的试剂盒,其包含:(a) 抗LAG-3抗体;和(b) 抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体;以及(c) 在用于治疗患有CRC的人类受试者的方法中使用抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的说明书。

[0428] 抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体可以以本文所述的任何量或量的组合提供。

[0429] 在一些方面,试剂盒包含瑞拉利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德

瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、ICO 36、FAZ053或CK-301。

[0430] 在一些方面,试剂盒包含玛维泽利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是帕博利珠单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、ICO 36、FAZ053或CK-301。

[0431] 在一些方面,试剂盒包含弗安利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是西米普利单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、ICO 36、FAZ053或CK-301。

[0432] 在一些方面,试剂盒包含埃拉利单抗和本文所述的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。在一些方面,抗PD-1抗体是纳武单抗、帕博利珠单抗、西米普利单抗或斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-1抗体是斯巴达珠单抗。在一些方面,抗PD-L1抗体是BMS-936559、阿替利珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗、STI-1014、CX-072、KN035、LY3300054、BGB-A333、ICO 36、FAZ053或CK-301。

[0433] 在一些方面,试剂盒包含比率为约1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:15、约1:20、约1:30、约1:40、约1:50、约1:60、约1:70、约1:80、约1:90、约1:100、约1:120、约1:140、约1:160、约1:180、约1:200、约200:1、约180:1、约160:1、约140:1、约120:1、约100:1、约90:1、约80:1、约70:1、约60:1、约50:1、约40:1、约30:1、约20:1、约15:1、约10:1、约9:1、约8:1、约7:1、约6:1、约5:1、约4:1、约3:1或约2:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0434] 在一些方面,试剂盒包含比率为约1:6的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0435] 在一些方面,试剂盒包含比率为约1:3的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0436] 在一些方面,试剂盒包含比率为约1:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0437] 在一些方面,试剂盒包含比率为约2:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0438] 在一些方面,试剂盒包含比率为约4:1的抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

[0439] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、约130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约

200mg/mL、约205mg/mL、约210mg/mL、约215mg/mL、约220mg/mL、约225mg/mL、约230mg/mL、约235mg/mL、约240mg/mL、约245mg/mL、约250mg/mL、约255mg/mL、约260mg/mL、约265mg/mL、约270mg/mL、约275mg/mL、约280mg/mL、约285mg/mL、约290mg/mL、约295mg/mL、约300mg/mL、约305mg/mL、约310mg/mL、约315mg/mL、约320mg/mL、约325mg/mL、约330mg/mL、约335mg/mL、约340mg/mL、约345mg/mL、约350mg/mL、约355mg/mL、约360mg/mL、约365mg/mL、约370mg/mL、约375mg/mL、约380mg/mL、约385mg/mL、约390mg/mL、约395mg/mL、约400mg/mL、约50mg、约60mg、约70mg、约80mg、约90mg、约100mg、约110mg、约120mg、约130mg、约140mg、约150mg、约160mg、约170mg、约180mg、约190mg、约200mg、约210mg、约220mg、约230mg、约240mg、约250mg、约260mg、约270mg、约280mg、约290mg、约300mg、约310mg、约320mg、约330mg、约340mg、约350mg、约360mg、约370mg、约380mg、约390mg、约400mg、约410mg、约420mg、约430mg、约440mg、约450mg、约460mg、约470mg、约480mg、约490mg、约500mg、约510mg、约520mg、约530mg、约540mg、约550mg、约560mg、约570mg、约580mg、约590mg、约600mg、约610mg、约620mg、约630mg、约640mg、约650mg、约660mg、约670mg、约680mg、约690mg、约700mg、约710mg、约720mg、约730mg、约740mg、约750mg、约760mg、约770mg、约780mg、约790mg、约800mg、约810mg、约820mg、约830mg、约840mg、约850mg、约860mg、约870mg、约880mg、约890mg、约900mg、约910mg、约920mg、约930mg、约940mg、约950mg、约960mg、约970mg、约980mg、约990mg、约1000mg、约1010mg、约1020mg、约1030mg、约1040mg、约1050mg、约1060mg、约1070mg、约1080mg、约1090mg、约1100mg、约1110mg、约1120mg、约1130mg、约1140mg、约1150mg、约1160mg、约1170mg、约1180mg、约1190mg、约1200mg、约1210mg、约1220mg、约1230mg、约1240mg、约1250mg、约1260mg、约1270mg、约1280mg、约1290mg、约1300mg、约1310mg、约1320mg、约1330mg、约1340mg、约1350mg、约1360mg、约1370mg、约1380mg、约1390mg、约1400mg、约1410mg、约1420mg、约1430mg、约1440mg、约1450mg、约1460mg、约1470mg、约1480mg、约1490mg、约1500mg、约1510mg、约1520mg、约1530mg、约1540mg、约1550mg、约1560mg、约1570mg、约1580mg、约1590mg、约1600mg、约1610mg、约1620mg、约1630mg、约1640mg、约1650mg、约1660mg、约1670mg、约1680mg、约1690mg、约1700mg、约1710mg、约1720mg、约1730mg、约1740mg、约1750mg、约1760mg、约1770mg或约1780mg。

[0440] 在一些方面，试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约25mg/mL。

[0441] 在一些方面，试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约50mg/mL。

[0442] 在一些方面，试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约150mg/mL。

[0443] 在一些方面，试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约50mg。

[0444] 在一些方面，试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约320mg。

[0445] 在一些方面，试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约480mg。

- [0446] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约560mg。
- [0447] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约640mg。
- [0448] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约720mg。
- [0449] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约960mg。
- [0450] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约1000mg。
- [0451] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约1080mg。
- [0452] 在一些方面,试剂盒中抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的总量为约1440mg。
- [0453] 在一些方面,试剂盒包含约10mg/mL、约12.5mg/mL、约15mg/mL、约17.5mg/mL、约20mg/mL、约22.5mg/mL、约25mg/mL、约27.5mg/mL、约30mg/mL、约32.5mg/mL、约35mg/mL、约37.5mg/mL、约40mg/mL、约42.5mg/mL、约45mg/mL、约47.5mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、约130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约200mg/mL、约7mg、约21mg、约70mg、约80mg、约120mg、约160mg、约200mg、约210mg、约300mg、约360mg、约400mg、约480mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约960mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg或约1300mg的抗LAG-3抗体。
- [0454] 在一些方面,试剂盒包含约10mg/mL、约12.5mg/mL、约15mg/mL、约17.5mg/mL、约20mg/mL、约22.5mg/mL、约25mg/mL、约27.5mg/mL、约30mg/mL、约32.5mg/mL、约35mg/mL、约37.5mg/mL、约40mg/mL、约42.5mg/mL、约45mg/mL、约47.5mg/mL、约50mg/mL、约55mg/mL、约60mg/mL、约65mg/mL、约70mg/mL、约75mg/mL、约80mg/mL、约85mg/mL、约90mg/mL、约95mg/mL、约100mg/mL、约105mg/mL、约110mg/mL、约115mg/mL、约120mg/mL、约125mg/mL、130mg/mL、约135mg/mL、约140mg/mL、约145mg/mL、约150mg/mL、约155mg/mL、约160mg/mL、约165mg/mL、约170mg/mL、约175mg/mL、约180mg/mL、约185mg/mL、约190mg/mL、约195mg/mL、约200mg/mL、约40mg、约100mg、约200mg、约240mg、约300mg、约350mg、约360mg、约400mg或约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0455] 在一些方面,试剂盒包含约12.5mg/mL的抗LAG-3抗体和约37.5mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0456] 在一些方面,试剂盒包含约20mg/mL的抗LAG-3抗体和约5mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0457] 在一些方面,试剂盒包含约75mg/mL的抗LAG-3抗体和约75mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。

- [0458] 在一些方面,试剂盒包含约100mg/mL的抗LAG-3抗体和约50mg/mL的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0459] 在一些方面,试剂盒包含约80mg的抗LAG-3抗体和约240mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0460] 在一些方面,试剂盒包含约80mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0461] 在一些方面,试剂盒包含约120mg的抗LAG-3抗体和约360mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0462] 在一些方面,试剂盒包含约160mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0463] 在一些方面,试剂盒包含约360mg的抗LAG-3抗体和约360mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0464] 在一些方面,试剂盒包含约480mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0465] 在一些方面,试剂盒包含约720mg的抗LAG-3抗体和约360mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0466] 在一些方面,试剂盒包含约800mg的抗LAG-3抗体和约200mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0467] 在一些方面,试剂盒包含约960mg的抗LAG-3抗体和约480mg的抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体。
- [0468] 本文提供了一种用于治疗患有CRC的人类受试者的试剂盒,其包含:(a)约480mg抗LAG-3抗体;(b)约480mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体;以及(c)在用于治疗患有CRC的人类受试者的方法中使用抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体的说明书。
- [0469] 在一些方面,将抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体共包装成单个单位剂型。
- [0470] 在一些方面,将抗LAG-3抗体和抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体包装成单独的单位剂型。
- [0471] 在一些方面,约80mg抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0472] 在一些方面,约120mg抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0473] 在一些方面,约160mg抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0474] 在一些方面,约360mg抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0475] 在一些方面,约480mg抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0476] 在一些方面,约960mg抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0477] 在一些方面,约50mg/mL抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0478] 在一些方面,约100mg/mL抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0479] 在一些方面,约130mg/mL抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0480] 在一些方面,约150mg/mL抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0481] 在一些方面,约175mg/mL抗LAG-3抗体以单位剂型提供。
- [0482] 在一些方面,约200mg/mL抗LAG-3抗体以单位剂型提供。

- [0483] 在一些方面,约40mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0484] 在一些方面,约100mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0485] 在一些方面,约240mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0486] 在一些方面,约360mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0487] 在一些方面,约480mg抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0488] 在一些方面,约10mg/mL抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0489] 在一些方面,约50mg/mL抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0490] 在一些方面,约100mg/mL抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0491] 在一些方面,约150mg/mL抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0492] 在一些方面,约175mg/mL抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0493] 在一些方面,约200mg/mL抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体以单位剂型提供。
- [0494] 在一些方面,单位剂型包含约5mM至约50mM组氨酸、约50mM至约300mM蔗糖、约5 $\mu$ M至约1mM二亚乙基三胺五乙酸 (DTPA) 或乙二胺四乙酸 (EDTA) 以及约0.001%至约1% (w/v) 聚山梨醇酯或泊洛沙姆 (例如,聚山梨醇酯80 (PS80)、聚山梨醇酯20 (PS20)、泊洛沙姆188 (PX188) 或其任何组合)。
- [0495] 在一些方面,单位剂型包含约20mM组氨酸、约250mM蔗糖、约50 $\mu$ M DTPA和0.05% PS80。
- [0496] 在一些方面,单位剂型包含约5至约6.5的pH。在一些方面,pH为约5.3至约6.3。在一些方面,pH为5.8。在一些方面,pH为5.7。
- [0497] 在一些方面,单位剂型是小瓶、注射器或静脉袋。在一些方面,单位剂型是自动注射器。在一些方面,单位剂型是包含塞子和密封件的小瓶。在一些方面,小瓶中的总体积为约5mL、约6mL、约7mL、约8mL、约9mL、约10mL、约11mL、约12mL、约13mL、约14mL、约15mL、约16mL、约17mL、约18mL、约19mL或约20mL。
- [0498] 在一些方面,试剂盒提供了用于静脉施用抗LAG-3抗体和/或抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体约30分钟的说明书。
- [0499] 以上引用的所有参考文献以及本文引用的所有参考文献均通过引用以其全文并入本文。
- [0500] 通过说明而非限制的方式提供以下实例。
- 实例
- 实例1
- 抗LAG-3抗体与抗PD-1抗体组合
- 在治疗结直肠癌中的安全性和功效
- [0501] 一项开放标签、申办方设盲、多中心3期试验将评估瑞拉利单抗和纳武单抗的固定剂量组合与瑞格非尼或三氟尿苷/替吡嘧啶 (TAS-102) 标准护理疗法相比在治疗完整错配修复 (pMMR)/微卫星稳定 (MSS) 转移性结直肠癌 (mCRC) 中的安全性和功效。
- [0502] 患者将 $\geq$ 18岁或当地成年年龄,并且将基于资格标准进行选择,该资格标准包括以下各项: (1) 组织学确认的、先前接受治疗的CRC,在进入研究时伴有腺癌组织学和转移性或复发性不可切除疾病; (2) 根据当地标准测试确认肿瘤MSS/pMMR状态,初步诊断的MSS/pMMR结果是可接受的; (3) 在批准的标准疗法 (至少一个但不超过四个先前的疗法线) 期间

或其最后一次施用后约三个月内进展,如果在各自国家获得批准,该标准疗法必须包括氟嘧啶、奥沙利铂、伊立替康、抗VEGF疗法和抗EGFR疗法(如果KRAS为野生型);i)在辅助/新辅助环境中接受治疗的参与者应在辅助疗法期间或其完成的六个月内进展,将被认为是该疗法难治的;ii)辅助/新辅助疗法或维持疗法将不被视为进入研究的一个先前疗法线,除非疾病在辅助疗法期间或其完成的六个月内进展;iii)患有KRAS突变肿瘤并接受FOLFOXIRI和抗VEGF疗法作为一线治疗的参与者将有资格参加本研究;iv)尽管有充分的支持性措施,如果有临床上显著的不耐受的记录证据,对先前的全身化疗方案不耐受的参与者将符合资格;(4)在研究入组之前,必须基于可用的历史或当地检测结果作为病史的一部分来记录KRAS突变状态;(5)如果在研究治疗之前可以从历史或当地结果中获得检测,强烈建议将NRAS(扩展RAS)和BRAF突变状态作为病史的一部分;(6)随机化之前的筛选期期间可评估的PD-L1表达结果;(7)根据实体瘤反应评估标准(RECIST) v1.1可测量的疾病;如果一个或多个病变已经证明有明显进展并且可以准确地测量,则允许在作为可测量疾病的唯一部位的先前照射过的区域中具有病变的参与者入组;以及(8)东部肿瘤协作组PS 0或1。

[0503] 如果患者先前用瑞格非尼或TAS-102进行免疫疗法(抗LAG-3、抗PD-1、抗PD-L1或抗CTLA-4抗体,或任何其他特异性靶向T细胞共刺激或检查点途径的抗体或药物)治疗,则没有资格参与本研究。

[0504] 约700名患者将以1:1分别随机分组到A组和B组。

[0505] A组患者将在每4周周期(Q4W)的第1天施用480mg瑞拉利单抗和480mg纳武单抗的固定剂量组合。

[0506] B组患者将在28天周期的21天内每天施用160mg瑞格非尼或在每个28天周期的第1至5天和第8至12天每天两次施用35mg/m<sup>2</sup>TAS-102。考虑到患者的医学状况和药物的可用性,该研究旨在允许研究者根据这两种药剂的毒性特征的差异选择施用瑞格非尼或TAS-102。

[0507] 用于随机分组的分层因子将是PD-L1组合阳性得分(CPS)表达水平( $\geq 1$ 与 $< 1$ [包括不确定表达])、地区(亚洲与美国/加拿大/西欧/澳大利亚与世界其他地区)和KRAS状态(野生型与突变型/扩增型)。

[0508] 将使用经分析验证的免疫组织化学(IHC)测定来测量肿瘤和免疫细胞上的PD-L1表达。PD-L1表达将主要基于CPS进行评估,CPS定义为PD-L1染色细胞(肿瘤细胞、淋巴细胞、巨噬细胞)的数量除以活肿瘤细胞的总数,乘以100。PD-L1阳性将定义为CPS $\geq 1$ 。PD-L1也可以通过肿瘤比例得分(TPS)来评估,TPS反映了PD-L1表达呈阳性的肿瘤细胞的百分比。IHC分析还将用于评估肿瘤LAG-3状态(定义为肿瘤样本中LAG-3+细胞的百分比)与治疗功效和/或安全性之间的关联。将回顾性地询问LAG-3阳性使用1%阈值和潜在地其他截止水平的影响。

[0509] 瑞拉利单抗-纳武单抗FDC施用将继续直到进展、毒性、撤回同意书或最多2年,以先发生者为准。如果参与者已经确认临床益处,则连续安全性评估和肿瘤评估将指导对参与者进行另外周期的研究疗法的决定。

[0510] 瑞格非尼或TAS-102施用将继续直到进展、毒性或撤回同意书,以先发生者为准。

序列

SEQ ID NO:1重链氨基酸序列;抗LAG-3mAb(BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTL  
SLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDWPWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVKDRVESKYG  
PPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:2轻链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT  
DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:3重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTL  
SLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDWPWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO:4轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT  
DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIK

SEQ ID NO:5重链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

DYYWN

SEQ ID NO:6重链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

EINHRGSTNSNPSLKS

SEQ ID NO:7重链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

GYSDYEYNWFDP

SEQ ID NO:8轻链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

RASQSISSYLA

SEQ ID NO:9轻链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

DASNRAT

SEQ ID NO:10轻链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016)

QQRSNWPLT

SEQ ID NO:11重链氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSKRYYADSVKGRFT  
ISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYF  
PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVKDRVESKYGPPCPPCP  
APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLT  
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN  
GQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:12轻链氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT  
DFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:13重链可变区(VH)氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGLEWVAWIWYDGSKRYYADSVKGRFT  
ISRDNKNTLFLQMNSLRAEDTAVYYCATNDDYWGQGLVTVSS

SEQ ID NO:14轻链可变区(VL)氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT  
DFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWPRTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:15重链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

NSGMH

SEQ ID NO:16重链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

VIWYDGSKRYYADSVKG

SEQ ID NO:17重链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

NDDY

SEQ ID NO:18轻链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO:19轻链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

DASNRAT

SEQ ID NO:20轻链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (BMS-936558)

QQSSNWPRT

SEQ ID NO:21重链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (BMS-986016),没有末端赖氨酸

QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKGLEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRTVL  
SLDTSKNQFSLKLRSVTAADTAVYYCAFGYSDYEYNWFDWPGQGLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG  
PPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLG

SEQ ID NO:22淋巴细胞活化基因3蛋白氨基酸序列(智人,NP\_002277)

MWEAQFLGLLFLQPLWVAPVKPLQPGAEPVVAQEGAPAQLPCSPTIPLQDLSLLRRAGVTWQHQPDS  
GPPAAAPGHPLAPGHPAAPSSWGRPRRYTVLSVGGGLRSGRLPLQPRVQLDERGRQRGDFSLWLRPARRADAGE  
YRAAVHLRDRALSCRLRLRLGQASMTASPPGSLRASDWVILNCSFSRPDRPASVHWFRNRGQGRVPVRESPHHHLAE  
SFLFLPQVSPMDSGPWGCILTYRDGFNVSIMYNLTVLGLPEPTPLTVYAGAGSRVGLPCRLPAGVGTFRSFLTAKWTP  
PGGGPDLLVTGDNGDFTLRLEDVSAQAGTYTCHIHLQEQLNATVTLAIITVTPKSFSGPSLGLKLLCEVTPVSGQ  
ERFVWSSLDTPSQRFSFGPWLEAQEAQLLSQPWQCQLYQGERLLGAAVYFTELSSPGAQRSGRAPGALPAGHLLFL  
ILGVLSLLLLVTGAFGFHLWRRQWRPRRFSALEQGIHPPQAQSKIEELEQEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEPEQL

SEQ ID NO:23重链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIWIWYDGSNKYYADSVKGRFT  
ISRDNKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCASVATSGDFDYGMVWVGQTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTA  
ALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVES  
KYGPPCPPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS  
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS

DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:24轻链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLSCRASQRISTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGT  
GFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:25重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCVASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIIWYDGSNKYYADSVKGRFT  
ISRDNKNTQYLQMNSLRAEDTAVYYCASVATSGDFDYGMVWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:26轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

EIVLTQSPATLSLSPGERTTLSCRASQRISTYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASKRATGIPARFSGSGSGT  
GFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:27重链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

GFTFSSYG

SEQ ID NO:28重链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

IWYDGSNK

SEQ ID NO:29重链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

ASVATSGDFDYGMV

SEQ ID NO:30轻链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

QRISTY

轻链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

DAS

SEQ ID NO:32轻链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (REGN3767)

QQRSNWPLT

SEQ ID NO:33重链氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

EVQLLESQGLVLPVGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYFADSVKGRFT  
ISRDNKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWNIIYFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV  
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC  
PPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV  
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:34轻链氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

DIQMTQSPSSLSASVGDSTITITCRASLSINTFLNWIYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGSGSGT  
DFTLTIRTLPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFRRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:35重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

EVQLLESQGLVLPVGGSLRLSCAASGFTFSNFGMTWVRQAPGKGLEWVSGISGGGRDITYFADSVKGRFT  
ISRDNKNTLYLQMNSLKGEDTAVYYCVKWNIIYFDYWGQGLTVTVSS

SEQ ID NO:36轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

DIQMTQSPSSLSASVGDSTITITCRASLSINTFLNWIYQQKPGKAPNLLIYAASSLHGGVPSRFSGSGSGT

DFTLTIRTLQPEDFATYYCQQSSNTPFTFGPGTVVDFR

SEQ ID NO:37重链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

GFTFSNFG

SEQ ID NO:38重链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

ISGGGRDT

SEQ ID NO:39重链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

VKWGNIYFDY

SEQ ID NO:40轻链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

LSINTF

轻链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

AAS

SEQ ID NO:42轻链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (REGN2810)

QQSSNTPFT

SEQ ID NO:43重链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFV  
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE  
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV  
ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO:44重链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFV  
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSE  
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRV  
ESKYGPPCPPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ  
FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF  
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO:45轻链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGT  
EFTLTISLQPDFFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:46轻链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT  
DFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNFPYPREAKV  
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:47重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWRQARGQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFV  
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:48重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGFTLTNYGMNWVRQAPGQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFV  
FSLDTSVSTAYLQISSLKAEDTAVYYCARNPPYYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:49轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSPQLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGT  
EFTLTISLQPDFFATYYCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:50轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGT  
DFTLTINNIESEDAAYYFCQQYYNLPWTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:51重链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

NYGMN

SEQ ID NO:52重链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

WINTDTGEPTYADDFKG

SEQ ID NO:53重链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

NPPYYYYGTNNAEAMDY

SEQ ID NO:54轻链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

SSSQDISNYLN

SEQ ID NO:55轻链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

YTSTLHL

SEQ ID NO:56轻链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (LAG525)

QQYYNLPWT

SEQ ID NO:57重链氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVT  
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLV  
KDYFPEPVTVSWNSGALTSVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPC  
PPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVV  
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE  
WESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

SEQ ID NO:58轻链氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQSLLDGSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFS  
GSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY  
PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:59重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVT  
ITADKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWTGTGAYWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:60轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCSSQSLLDGSGNQKNFLTQYQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFS  
GSGSGTDFFTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK

SEQ ID NO:61重链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

TYWMH

SEQ ID NO:62重链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

NIYPGTGGSNFDEKFKN

SEQ ID NO:63重链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

WTTGTGAY

SEQ ID NO:64轻链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

KSSQSLLDSGNQKNFLT

SEQ ID NO:65轻链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

WASTRES

SEQ ID NO:66轻链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (PDR001)

QNDYSYPYT

SEQ ID NO:67重链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

QMQLVQSGPEVKKPGTSSVKVSCASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVT  
ITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNYRWFAMDHWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC  
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGP  
PCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYR  
VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA  
VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:68轻链氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGS  
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR  
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:69重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

QMQLVQSGPEVKKPGTSSVKVSCASGYTFTDYNVDWVRQARGQRLEWIGDINPNDGGTIYAQKFQERVT  
ITVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCARNYRWFAMDHWGQGTITVTVSS

SEQ ID NO:70轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗LAG-3抗LAG-3mAb (MK4280)

DIVMTQTPLSLSVTPGQPASISCKASQSLDYEGDSMNWYLQKPGQPPQLLIYGASNLESGVPDRFSGS  
GSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQSTEDPRTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:71重链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

DYNVD

SEQ ID NO:72重链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

DINPNDGGTIYAQKFQE

SEQ ID NO:73重链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

NYRWFAMDH

SEQ ID NO:74轻链CDR1氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

KASQSLDYEGDSMN

SEQ ID NO:75轻链CDR2氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

GASNLES

SEQ ID NO:76轻链CDR3氨基酸序列;抗LAG-3mAb (MK4280)

QQSTEDPRT

SEQ ID NO:77重链氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGINPSNGGTFNEKFKNRVT  
LTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG  
PPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSDQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY  
RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKAGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI  
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQ ID NO:78轻链氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAstyleSGVparfsgs  
GSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR  
EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO:79重链可变区 (VH) 氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSKASGYTFTNYYMYWVRQAPGQGLEWMGINPSNGGTFNEKFKNRVT  
LTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO:80轻链可变区 (VL) 氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQAPRLLIYLAstyleSGVparfsgs  
GSGTDFTLTISLEPEDFAVYYCQHSRDLPLTFGGGTKVEIK

SEQ ID NO:81重链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

NYYMY

SEQ ID NO:82重链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

GINPSNGGTFNEKFKN

SEQ ID NO:83重链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

RDYRFDMGFDY

SEQ ID NO:84轻链CDR1氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

RASKGVSTSGYSYLH

SEQ ID NO:85轻链CDR2氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

LASYLES

SEQ ID NO:86轻链CDR3氨基酸序列;抗PD-1mAb (MK3475)

QHSRDLPLT