(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115443152 A
(43)申请公布日 2022.12.06

(21)申请号 202180028866.1

(22)申请日 2021.03.04

(30)优先权数据
62/985,500 2020.03.05 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.10.14

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/020858 2021.03.04

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/178657 EN 2021.09.10

(71)申请人 默沙东有限责任公司
地址 美国新泽西州
申请人 卫材R&D管理有限公司

(72)发明人 B·H·莫雷诺 N·伊布拉西姆
R·F·佩里尼 S·J·迪德
S·W·埃宾格豪斯
R·A·阿尔图拉

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
专利代理师 陈文平

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 35/04(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/30(2006.01)

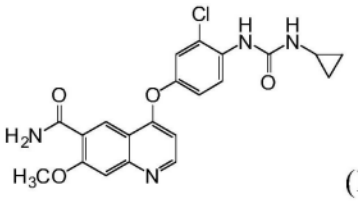
权利要求书4页 说明书105页
序列表37页

(54)发明名称

使用PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症的方法

(57)摘要

本发明提供了治疗癌症(例如,黑色素瘤或RCC)的方法,其包括向有此需要的人类患者施用:(a)PD-1拮抗剂;(b)CTLA4拮抗剂;(c)式(I)表示的仑伐替尼,或其药学上可接受的盐。本发明还提供了包含此类药剂的试剂盒以及治疗癌症的此类药剂的治疗组合的用途。



(I)

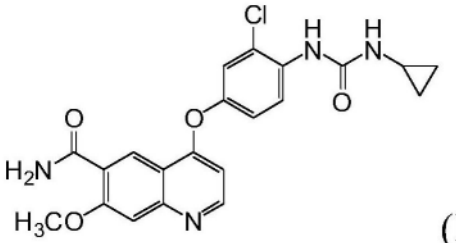
CN 115443152 A

1.一种治疗癌症的方法,包括向有此需要的人类患者施用:

(a)PD-1拮抗剂;

(b)CTLA-4拮抗剂;以及

(c)式(I)表示的仑伐替尼,



(I),

或其药学上可接受的盐。

2.权利要求1所述的方法,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌和黑色素瘤。

3.权利要求2所述的方法,其中所述癌症为RCC。

4.权利要求3所述的方法,其中所述RCC为晚期RCC。

5.权利要求3所述的方法,其中所述RCC为转移性RCC。

6.权利要求2所述的方法,其中所述癌症为黑色素瘤。

7.权利要求6所述的方法,其中所述黑色素瘤为晚期黑色素瘤。

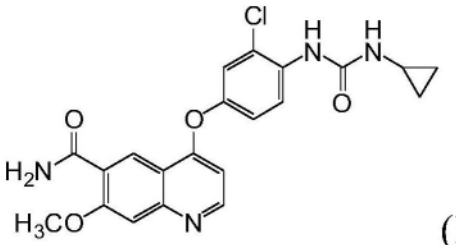
8.权利要求6所述的方法,其中所述黑色素瘤为转移性黑色素瘤。

9.一种试剂盒,其包含:

(a)PD-1拮抗剂;

(b)CTLA-4拮抗剂;以及

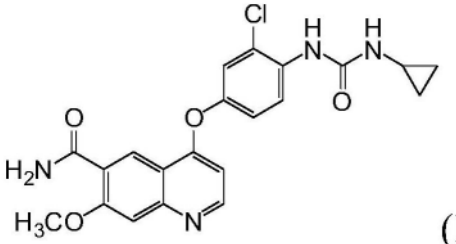
(c)式(I)表示的仑伐替尼,



(I),

或其药学上可接受的盐。

10.权利要求8所述的试剂盒,进一步包含向人类患者施用PD-1拮抗剂,CTLA-4拮抗剂以及式(I)表示的仑伐替尼



(I),

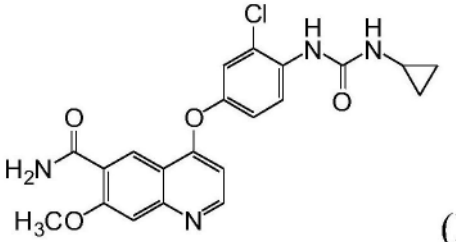
或其药学上可接受的盐的说明书。

11.一种治疗组合在人类患者中治疗癌症中的用途,其中所述治疗组合包含:

(a)PD-1拮抗剂;

(b)CTLA-4拮抗剂;以及

(c)式(I)表示的仑伐替尼,



(I),

或其药学上可接受的盐。

12.权利要求11所述的用途,其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、结直肠癌、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌和黑色素瘤。

13.权利要求12所述的用途,其中所述癌症为RCC。

14.权利要求12所述的用途,其中所述癌症为黑色素瘤。

15.权利要求14所述的用途,其中所述黑色素瘤为难治性黑色素瘤。

16.权利要求14所述的用途,其中所述黑色素瘤为黑色素瘤脑转移瘤。

17.权利要求1-16中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中所述PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。

18.权利要求1-16中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中所述PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段,其中所述抗人PD-L1单克隆抗体不是阿替利珠单抗。

19.权利要求17所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

20.权利要求17所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。

21.权利要求1-16中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中所述CTLA-4拮抗剂是抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段。

22.权利要求21所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人CTLA-4单克隆抗体是人源化抗体。

23.权利要求21所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人CTLA-4单克隆抗体是人抗体。

24.权利要求17所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人PD-1单克隆抗体是帕博利珠单抗。

25.权利要求17所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人PD-1单克隆抗体是纳武利尤单抗。

26.权利要求17所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人PD-1单克隆抗体是西普利单抗。

27.权利要求21所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人CTLA-4单克隆抗体包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列;以及V_H CDR1、V_HCDR2和V_H CDR3,其分别包含SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

28.权利要求21所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人CTLA-4单克隆抗体包含V_L区,

其包含SEQ ID NO:14所示氨基酸序列,以及V_H区,其包含SEQ ID NO:15所示氨基酸序列。

29.权利要求21所述的方法、试剂盒或用途,其中所述抗人CTLA-4单克隆抗体包含轻链和重链,所述轻链包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列或由SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列组成,所述重链包含SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或由SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列组成。

30.权利要求1-16中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中:

(a)PD-1拮抗剂为帕博利珠单抗;以及

(b)CTLA-4拮抗剂为单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含V_LCDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列;以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

31.权利要求1-16中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中:

(a)PD-1拮抗剂为纳武利尤单抗;以及

(b)CTLA-4拮抗剂为单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含V_LCDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列;以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

32.权利要求1-16中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中:

(a)PD-1拮抗剂为西普利单抗;以及

(b)CTLA-4拮抗剂为单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含V_LCDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列;以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

33.权利要求30所述的方法,其中向所述人类患者施用200mg、240mg、400mg或2mg/kg的帕博利珠单抗,并且其中每六周施用一次帕博利珠单抗。

34.权利要求30所述的方法,其中向所述人类患者施用400mg的帕博利珠单抗,并且其中每六周施用一次帕博利珠单抗。

35.权利要求31所述的方法,其中每两周向所述人类患者施用一次240mg或3mg/kg的纳武利尤单抗,或每四周一次480mg纳武利尤单抗。

36.权利要求32所述的方法,其中向所述人类患者施用350mg西普利单抗,并且其中每三周施用一次西普利单抗。

37.权利要求33-36中任一项所述的方法,其中向所述人类患者施用约1mg至约200mg的抗人CTLA-4抗体,并且其中每六周施用一次抗人CTLA-4抗体。

38.权利要求37所述的方法,其中向所述人类患者施用1、1.25、1.4、2.0、2.5、2.9、5、7.9、10、12.5、25、50、75、100、125、150、175或200mg的抗人CTLA-4抗体,并且其中每三周施用一次抗人CTLA-4抗体。

39.权利要求38所述的方法,其中向所述人类患者施用25mg的抗人CTLA-4抗体。

40.权利要求33-39中任一项所述的方法,其中向所述人类患者施用8、10、12、14、18、20或24mg的仑伐替尼或其药学上可接受的盐,并且其中每日施用一次仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

41.一种治疗黑色素瘤的方法,其包括向有此需要的人类患者施用:

(a)400mg帕博利珠单抗;

(b)25mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,其包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列;以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;

(c)20mg仑伐替尼。

42.权利要求41所述的方法,其中(a)和(b)的每一个每六周施用一次。

43.权利要求41-42所述的方法,其中(c)每日施用一次。

44.权利要求41所述的方法,其中(a)和(b)在同一天施用,并且其中(a)和(b)顺序或同时施用。

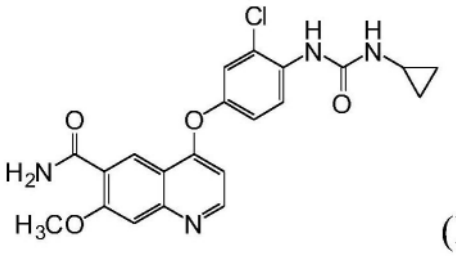
45.权利要求1-32中任一项所述的方法、试剂盒或用途,其中所述其药学上可接受的盐为仑伐替尼甲磺酸盐。

使用PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症的方法

[0001] 相关专利

[0002] 本申请要求2020年3月5日提交的美国临时申请第62/985,500号的优先权，其公开内容通过引用整体并入本文。

技术领域

[0003] 本发明提供了使用(a)程序性死亡受体1(PD-1)拮抗剂、(b)细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4)拮抗剂以及(c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)，或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症(例如，肾细胞癌(RCC)、膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、肝细胞癌(HCC)、黑色素瘤)的方法。

(I)，

背景技术

[0004] PD-1被认为是免疫调节和维持外周耐受的重要参与者。针对PD-1或其配体(例如，PD-L1)的免疫检查点疗法已在多种人类癌症类型的临床反应中取得突破性的进展(Brahmer et al.,N Engl J Med,366:2455-2465(2012);Garon et al.,N Engl J Med,372:2018-2028(2015);Hamid et al.,N Engl J Med,369:134-144(2013);Robert et al.,Lancet,384:1109-1117(2014);Robert et al.,N Engl J Med,372:2521-2532(2015);Robert et al.,N Engl J Med,372:320-330(2015);Topalian et al.,N Engl J Med,366:2443-2454(2012);Topalian et al.,J Clin Oncol,32:1020-1030(2014);Wolchok et al.,N Engl J Med,369:122-133(2013))。针对PD-1轴(PD-1axis)的免疫疗法包括针对PD-1受体的单克隆抗体(例如，KEYTRUDA®(帕博利珠单抗)，Merck and Co.,Inc.,Kenilworth,NJ；OPDIVO®(纳武利尤单抗)，Bristol-Myers Squibb Company,Princeton,NJ)和与PD-L1配体结合的单克隆抗体(例如，TECENTRIQ®(阿替利珠单抗)，Genentech,San Francisco,CA)。

[0005] 有人提出，如果与其他已批准或实验性的癌症疗法(例如放射、手术、化疗剂、靶向疗法、抑制肿瘤中失调的其他信号通路的药剂和其他免疫增强剂)联合使用，则此类抗体的功效可能会增强。一种已经与PD-1拮抗剂联合测试的此类药物为细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(简称CTLA4)的拮抗剂。

[0006] CTLA4在基因结构、染色体位置、序列同源性和基因表达等方面与CD28分子有着非

常密切的关系。两者都是共刺激分子B7的受体，主要在活化的T细胞表面表达。CTLA4与B7结合后，可抑制小鼠和人的T细胞的活化，对T细胞的活化起负调节作用。

[0007] CTLA4单抗或CTLA4配体可以阻止CTLA4与其天然配体结合，从而阻断CTLA4对T细胞负调控信号的转导，增强T细胞对各种抗原的反应性。在这方面，体内和体外研究的结果基本一致。目前，有部分CTLA4单抗正在临床试验中，用于治疗前列腺癌、膀胱癌、结直肠癌、胃肠道癌、肝癌、恶性黑色素瘤等(Grosso et al.,CTLA-4blockade in tumor models:an overview of preclinical and translational research.Cancer Immun.13:5(2013))。

[0008] CTLA4和CTLA4单抗作为影响T细胞功能的重要因素，可通过干扰机体免疫微环境，对疾病产生特异性治疗作用。它们疗效高，弥补了传统药物的不足，开辟了基因治疗的新途径。CTLA4和CTLA4单抗在实验和临床试验的各个阶段正进行测试。例如，在自身免疫性疾病中，它们已被证明可有效抑制哮喘动物模型中的气道高反应性，防止风湿性疾病的发展，在体内介导对同种异体移植物的免疫耐受性等。另一方面，虽然生物基因治疗在短期临床试验中未显示出任何不良反应，但应注意长期应用后的潜在影响。例如，CTLA4单抗对CTLA4-B7信号传导的过度阻断可能导致自身免疫性疾病的发展。由于抗体可与其抗原特异性结合并诱导靶细胞裂解或阻断病理进程，因此基于抗体的药物，特别是人源化抗体的开发和利用在临床治疗人类恶性肿瘤等免疫疾病方面具有重要意义。

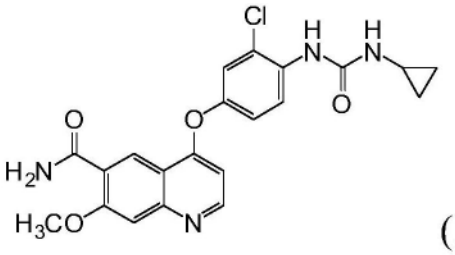
[0009] 酪氨酸激酶参与调节生长因子信号传导，因此是癌症治疗的重要靶点。仑伐替尼是一种多重RTK(multi-RTK)抑制剂，除了其他与肿瘤增殖有关的促血管生成和致癌通路(pathway)相关的RTK(包括血小板衍生生长因子(PDGF)受体PDGFRα;KIT;和RET原癌基因(RET))外，可选择性抑制血管内皮生长因子(VEGF)受体(VEGFR1(FLT1)，VEGFR2(KDR)及VEGFR3(FLT4))和成纤维细胞生长因子(FGF)受体FGFR1,2,3和4的激酶活性。特别地，通过X射线晶体结构分析证实，仑伐替尼对VEGFR2具有新的结合模式(V型)，并根据动力学分析显示出对激酶活性的快速有效抑制。

[0010] 有人提出，如果与其他已批准或实验性的癌症疗法(例如放射、手术、化疗剂、靶向疗法、抑制肿瘤中失调的其他信号通路的药剂和其他免疫增强剂)联合使用，可能会增强抗PD-1或抗PD-L1拮抗抗体的功效。然而，对于哪种药物与抗PD-1或抗PD-L1抗体联合可能有效，或者联合治疗可以增强哪些患者的治疗效果，没有明确的指导方针。因此，本领域对可以产生针对癌症的强免疫反应的高效治疗组合存在未满足的需求。

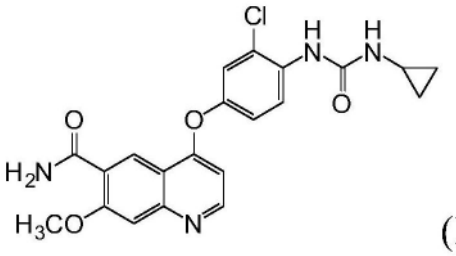
发明内容

[0011] 本发明提供了使用治疗剂的组合，例如抗体或其抗原结合片段的组合来治疗癌症、传染病或感染的方法、药物组合物、用途和试剂盒。

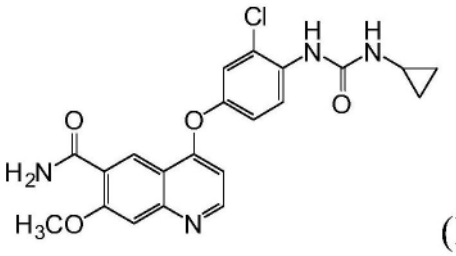
[0012] 本发明提供了使用PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症(例如，黑色素瘤或RCC)的方法。

[0013] 
(I)

[0014] 本发明进一步提供了试剂盒，包含PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)或其药学上可接受的盐。

[0015] 
(I)

[0016] 本发明还提供了治疗癌症(例如，RCC、黑色素瘤)的治疗组合的用途，并且该治疗组合包含PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)或其药学上可接受的盐。

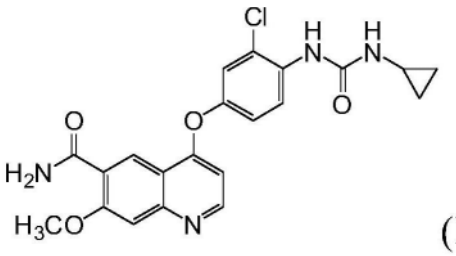
[0017] 
(I)

[0018] 一方面，本发明提供了一种治疗癌症的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0019] (a)PD-1拮抗剂；

[0020] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0021] (c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)，

[0022] 
(I)

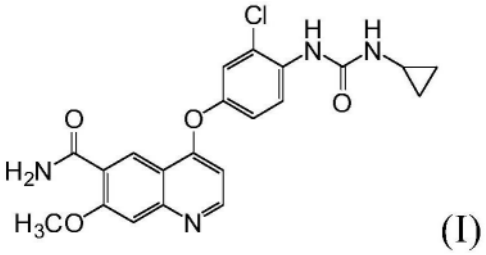
[0023] 或其药学上可接受的盐。

[0024] 一方面，本发明提供了一种用于治疗癌症的治疗组合，包括向有此需要的人类患者施用：

[0025] (a)PD-1拮抗剂；

[0026] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0027] (c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼),

[0028] 

(I)

[0029] 或其药学上可接受的盐。

[0030] 在一个实施方案中,癌症选自骨肉瘤、横纹肌肉瘤、神经母细胞瘤、肾癌、白血病、肾移行细胞癌、膀胱癌、Wilm's癌、卵巢癌、胰腺癌、乳腺癌、前列腺癌、骨癌、肺癌(例如,非小细胞肺癌)、胃癌、结直肠癌、宫颈癌、滑膜肉瘤、头颈癌、鳞状细胞癌、淋巴瘤(例如,弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或非霍奇金淋巴瘤(NHL))、多发性骨髓瘤、肾细胞癌、视网膜母细胞瘤、肝母细胞瘤、肝细胞癌、黑色素瘤、肾横纹肌瘤、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、软骨肉瘤、脑癌、胶质母细胞瘤、脑膜瘤、垂体腺瘤、前庭神经鞘瘤、原始神经外胚层肿瘤、髓母细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、少突胶质细胞瘤、室管膜瘤、脉络丛乳头状瘤、真性红细胞增多症、血小板增多症、特发性骨髓纤维化、软组织肉瘤、甲状腺癌、子宫内膜癌和类癌。例如,癌症为黑色素瘤。在某些实施方案中,癌症是对PD-1难治性黑色素瘤的治疗。在又一个实施方案中,受试者患有黑色素瘤脑转移瘤。在又一个实施方案中,癌症为难治性黑色素瘤。

[0031] 在某些实施方案中,癌症是转移性的。在一些实施方案中,癌症是复发性的。在其他实施方案中,癌症是难治性的。在其他实施方案中,癌症是复发性和难治性的。

[0032] 在一个实施方案中,癌症为骨肉瘤。在另一个实施方案中,癌症为横纹肌肉瘤。在另一个实施方案中,癌症为神经母细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为肾癌。在一个实施方案中,癌症为白血病。在另一个实施方案中,癌症为肾移行细胞癌。在另一个实施方案中,癌症为膀胱癌。在又一个实施方案中,癌症为Wilm's癌。在一个实施方案中,癌症为卵巢癌。在另一个实施方案中,癌症为胰腺癌。在另一个实施方案中,癌症为乳腺癌。在又一个实施方案中,癌症为前列腺癌。在一个实施方案中,癌症为骨癌。在另一个实施方案中,癌症为肺癌。在另一个实施方案中,癌症为非小细胞肺癌。在另一个实施方案中,癌症为胃癌。在一个实施方案中,癌症为结直肠癌。在另一个实施方案中,癌症为宫颈癌。在另一个实施方案中,癌症为滑膜肉瘤。在另一个实施方案中,癌症为头颈癌。在一个实施方案中,癌症为鳞状细胞癌。在另一个实施方案中,癌症为淋巴瘤。在一个实施方案中,癌症为DLBCL。在另一个实施方案中,癌症为NHL。在另一个实施方案中,癌症为多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症为肾细胞癌。在一个实施方案中,癌症为视网膜母细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为肝母细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为肝细胞癌。在另一个实施方案中,癌症为黑色素瘤。在一个实施方案中,癌症为肾横纹肌瘤。在另一个实施方案中,癌症为尤文氏肉瘤。在另一个实施方案中,癌症为软骨肉瘤。在另一个实施方案中,癌症为脑癌。在一个实施方案中,癌症为胶质母细胞瘤。在另一个实施方案中,癌症为脑膜瘤。在又一个实施方案中,癌症为垂体腺瘤。在又一个实施方案中,癌症为前庭神经鞘瘤。在一个实施方案中,癌症为原始

神经外胚层肿瘤。在另一个实施方案中，癌症为髓母细胞瘤。在另一个实施方案中，癌症为星形细胞瘤。在另一个实施方案中，癌症为间变性星形细胞瘤。在一个实施方案中，癌症为少突胶质细胞瘤。在另一个实施方案中，癌症为室管膜瘤。在又一个实施方案中，癌症为脉络丛乳头状瘤。在另一个实施方案中，癌症为真性红细胞增多症。在一个实施方案中，癌症为血小板增多症。在另一个实施方案中，癌症为特发性骨髓纤维化。在又一个实施方案中，癌症为软组织肉瘤。在另一个实施方案中，癌症为甲状腺癌。在一个实施方案中，癌症为子宫内膜癌。在另一个实施方案中，癌症为类癌。在另一个实施方案中，癌症为难治性头颈癌。在又一个实施方案中，癌症为复发性/难治性NHL(rrNHL)。在又一个实施方案中，癌症为PD-1难治性rrNHL。

[0033] 在一些实施方案中，癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌(HCC)和黑色素瘤。

[0034] 在某些实施方案中，癌症是转移性的。在一些实施方案中，癌症是复发性的。在其他实施方案中，癌症是难治性的。在其他实施方案中，癌症是复发性和难治性的。在某些实施方案中，癌症是可切除的。

[0035] 在一个实施方案中，癌症为膀胱癌。在另一个实施方案中，癌症为乳腺癌。在另一个实施方案中，癌症为NSCLC。在又一个实施方案中，癌症是CRC。在一个实施方案中，癌症为RCC。在另一个实施方案中，癌症是HCC。在又一个实施方案中，癌症为黑色素瘤。在又一个实施方案中，癌症为黑色素瘤并且患者患有黑色素瘤脑转移瘤。在又一个实施方案中，癌症为难治性黑色素瘤。在一个实施方案中，癌症为PD-1难治性黑色素瘤。在一个实施方案中，癌症为晚期黑色素瘤。在另一个实施方案中，癌症为转移性黑色素瘤。在又一个实施方案中，癌症为复发性黑素瘤。在又一个实施方案中，癌症为复发性和难治性黑色素瘤。在各种实施方案中，癌症为局部晚期或可切除的。在各种实施方案中，癌症已经用佐剂治疗。在各种实施方案中，癌症已经用新的辅助治疗。

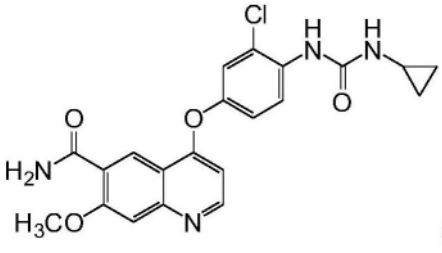
[0036] 在一个实施方案中，癌症为晚期肾细胞癌(RCC)。在另一个实施方案中，癌症为转移性RCC。在又一个实施方案中，癌症为复发性RCC。在又一个实施方案中，癌症为难治性RCC。在又一个实施方案中，癌症为复发性和难治性RCC。

[0037] 在另一方面，本发明提供了试剂盒包含：

[0038] (a)PD-1拮抗剂；

[0039] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0040] (c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)，

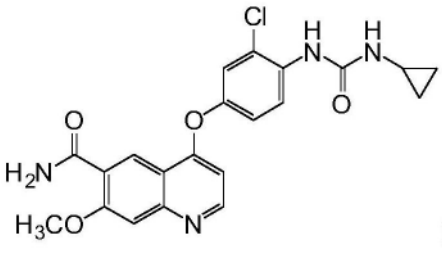
[0041] 

(I)

[0042] 或其药学上可接受的盐。

[0043] 在某些实施方案中，试剂盒进一步包括用于向人类患者施用的PD-1拮抗剂、CTLA4

拮抗剂以及式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)，

[0044] 
(I)，

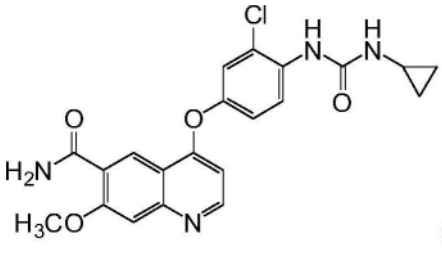
[0045] 或其药学上可接受的盐。

[0046] 在又一方面，本发明提供了治疗组合在治疗人类患者癌症中用途，其中所述治疗组合包含：

[0047] (a)PD-1拮抗剂；

[0048] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0049] (c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)，

[0050] 
(I)

[0051] 或其药学上可接受的盐。

[0052] 在一些实施方案中，癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌(HCC)和黑色素瘤。

[0053] 在某些实施方案中，癌症是转移性的。在一些实施方案中，癌症是复发性。在其他实施方案中，癌症是难治性的。在其他实施方案中，癌症是复发性和难治性的。

[0054] 在一个实施方案中，癌症为膀胱癌。在另一个实施方案中，癌症为乳腺癌。在另一个实施方案中，癌症为NSCLC。在又一个实施方案中，癌症是CRC。在一个实施方案中，癌症为RCC。在另一个实施方案中，癌症是HCC。在又一个实施方案中，癌症为黑色素瘤。在又一个实施方案中，癌症为黑色素瘤并且患者患有黑色素瘤脑转移瘤。在又一个实施方案中，癌症为难治性黑色素瘤。

[0055] 在一个实施方案中，癌症为晚期RCC。在另一个实施方案中，癌症为转移性RCC。在又一个实施方案中，癌症为复发性RCC。在又一个实施方案中，癌症为难治性RCC。在又一个实施方案中，癌症为复发性和难治性RCC。

[0056] 在各种实施方案中，受试者或患者患有癌症并表达至少一种乳腺癌基因(例如，BRCA)。在各种实施方案中，发现来自受试者的癌症或样品具有或表达至少一种乳腺癌基因(BRCA)的水平。在各种实施方案中，至少一种BRCA基因是BRCA1或BRCA2。在一个实施方案中，癌症是BRCA阴性的。例如，癌症(例如乳腺癌和卵巢癌)是BRCA阴性癌症。在一个实施方案中，癌症是BRCA阳性的。

[0057] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒、用途或组合的某些实施方案中，

受试者为人类患者。

[0058] 在本发明提供的方法、药物组合物、试剂盒、用途或组合的某些实施方案中，用于治疗癌症。

[0059] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的某些实施方案中，PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0060] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的其他实施方案中，PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0061] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一些实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

[0062] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的其他实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。

[0063] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一些实施方案中，抗人PD-L1单克隆抗体是人源化抗体。

[0064] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的其他实施方案中，抗人PD-L1单克隆抗体是人抗体。

[0065] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的某些实施方案中，CTLA4拮抗剂是抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0066] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一些实施方案中，抗人CTLA4单克隆抗体是人源化抗体。

[0067] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的其他实施方案中，抗人CTLA4单克隆抗体是人抗体。

[0068] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒、用途的其他实施方案中，抗PD-1抗体独立地选自帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、西普利单抗、信迪利单抗、替雷利珠单抗、卡瑞利珠单抗和特瑞普利单抗。

[0069] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是帕博利珠单抗。

[0070] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是纳武利尤单抗。

[0071] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的另一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体是西普利单抗。

[0072] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是匹地利珠单抗(U.S.Pat.No.7,332,582)。

[0073] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是AMP-514(MedImmune LLC,Gaithersburg,MD)。

[0074] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是PDR001(U.S.Pat.No.9,683,048)。

[0075] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是BGB-A317(U.S.Pat.No.8,735,553)。

[0076] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的又一个实施方案中，抗人

PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是MGA012(MacroGenics,Rockville,MD)。

[0077] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的某些实施方案中,抗人CTLA-4单克隆抗体包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0078] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一些实施方案中,抗人CTLA-4单克隆抗体包含V_L区和V_H区,V_L区包含如SEQ ID NO:14所示氨基酸序列,V_H区包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列。

[0079] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的其他实施方案中,抗人CTLA-4单克隆抗体包含轻链和重链,所述轻链包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列或由如SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列组成,所述重链包含SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或由如SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列组成。

[0080] 在本发明提供的各种方法、试剂盒或用途的又一个实施方案中,仑伐替尼及其药学上可接受的盐为仑伐替尼甲磺酸盐。用于口服给药的胶囊含有4mg或10mg仑伐替尼,分别相当于4.90mg或12.25mg仑伐替尼甲磺酸盐。在另一个实施方案中,当给予仑伐替尼的药学上可接受的盐,例如仑伐替尼甲磺酸盐,并且待使用的仑伐替尼的剂量是4mg时,医生将会知道施用4.90mg仑伐替尼甲磺酸盐。在另一个实施方案中,当给予仑伐替尼的药学上可接受的盐,例如仑伐替尼甲磺酸盐,并且待使用的仑伐替尼的剂量是10mg时,医生将会知道施用12.25mg仑伐替尼甲磺酸盐。

[0081] 在本发明提供的各种方法、试剂盒或用途的一个具体实施方案中,PD-1拮抗剂为帕博利珠单抗;CTLA-4拮抗剂为单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0082] 在本发明提供的各种方法、试剂盒或用途的一个具体实施方案中,PD-1拮抗剂为纳武利尤单抗;CTLA-4拮抗剂为单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0083] 在本发明提供的各种方法、试剂盒或用途的一个具体实施方案中,PD-1拮抗剂为西普利单抗;CTLA-4拮抗剂为单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0084] 在本发明提供的各种方法、试剂盒或用途的一个具体实施方案中,CTLA-4拮抗剂包含六个互补决定区(CDR),其中六个CDR包含(a)具有如SEQ ID NO:14所示氨基酸序列的轻链(LC)可变区的CDR1、CDR2和CDR3;以及(b)具有如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列的轻链(LC)可变区的CDR1、CDR2和CDR3;

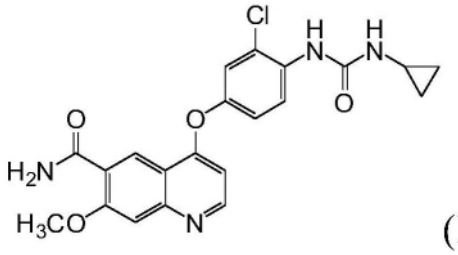
[0085] 在另一方面,本发明提供了一种增强T细胞活性的方法,包括T细胞接触:

[0086] (a)抗人PD-1抗体(例如单克隆抗体)或其抗原结合片段;

[0087] (b)抗人CTLA4抗体(例如单克隆抗体)或其抗原结合片段;以及

[0088] (c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲

酰胺(仑伐替尼)，

[0089] 

(I)

[0090] 或其药学上可接受的盐。

[0091] 在一些实施方案中，T细胞活性的增强发生在体外。在其他实施方案中，T细胞活性的增强发生在体内。例如，在受试者中增强，包括但不限于人类受试者或人类患者。

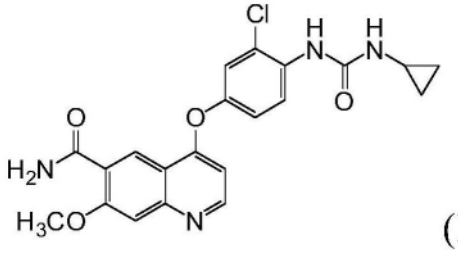
[0092] 在某些实施方案中，T细胞活性的增强通过细胞因子产生的提升来衡量。在其他实施方案中，T细胞活性的增强通过细胞增殖的提升来衡量。

[0093] 在一些实施方案中，本发明提供了增加T细胞的细胞因子产生的方法，包括T细胞接触：

[0094] (a)抗人PD-1抗体(例如单克隆抗体)或其抗原结合片段；

[0095] (b)抗人CTLA4抗体(例如单克隆抗体)或其抗原结合片段；以及

[0096] (c)式(I)表示的4-[3-氯-4-(环丙基氨基羰基)氨基苯氧基]-7-甲氧基-6-喹啉甲酰胺(仑伐替尼)，

[0097] 

(I)

[0098] 或其药学上可接受的盐。

[0099] 在一些实施方案方案中，T细胞的细胞因子产生的提升发生在体外。在其他实施方案中，T细胞的细胞因子产生的提升发生在体内。

[0100] 在本发明所述的各种方法的一些实施方案方案中，向人类患者施用200mg、240mg或2mg/kg的帕博利珠单抗，并且其中每三周施用一次帕博利珠单抗。在一个实施方案中，每三周向人类患者施用一次200mg帕博利珠单抗。在一个实施方案中，每三周向人类患者施用一次240mg帕博利珠单抗。在一个实施方案中，每三周向人类患者施用一次2mg/kg帕博利珠单抗。

[0101] 在本发明所述的各种方法的某些实施方案中，向人类患者施用400mg的帕博利珠单抗，并且每六周施用一次帕博利珠单抗。

[0102] 在本发明所述的各种方法的其他实施方案中，每两周向人类患者施用一次240mg或3mg/kg的纳武利尤单抗，或每四周一次480mg纳武利尤单抗。在一个具体实施方案中，每两周向人类患者施用一次240mg纳武利尤单抗。在一个具体实施方案中，每两周向人类患者施用一次3mg/kg纳武利尤单抗。在一个具体实施方案中，每四周向人类患者施用一次480mg纳武利尤单抗。

[0103] 在本发明所述的各种方法的其他实施方案中，向人类患者施用350mg西普利单抗，

并且每三周施用一次西普利单抗。

[0104] 在本发明所述的各种方法的其他实施方案中，抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列，每三周向人类患者施用一次约1mg至约100mg的抗人CTLA4抗体。在一些实施方案中，每三周向人类患者施用一次1、10、25、50、75或100mg的抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每三周向人类患者施用一次1mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每三周向人类患者施用一次10mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每三周向人类患者施用一次25mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每三周向人类患者施用一次50mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每三周向人类患者施用一次75mg的抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每三周向人类患者施用一次100mg抗人CTLA4抗体。

[0105] 在本发明所述的各种方法的其他实施方案中，抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列，每六周向人类患者施用一次约1mg至约100mg的抗人CTLA4抗体。在一些实施方案中，每六周向人类患者施用一次1、10、25、50、75或100mg的抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每六周向人类患者施用一次1mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每六周向人类患者施用一次10mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每六周向人类患者施用一次25mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每六周向人类患者施用一次50mg抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每六周向人类患者施用一次75mg的抗人CTLA4抗体。在一个具体实施方案中，每六周向人类患者施用一次100mg抗人CTLA4抗体。

[0106] 在本发明所述的各种方法的其他实施方案中，每日向人类患者施用一次8、10、12、14、18、20或24mg仑伐替尼。

[0107] 因此，在一些实施方案中，向人类患者施用：

[0108] (a)每三周或每六周一次200mg、240mg或2mg/kg帕博利珠单抗；

[0109] (b)每六周一次1、10、25、50、75或100mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列；以及

[0110] (c)每日一次8、10、12、14、18、20或24mg仑伐替尼。

[0111] 在某些实施方案中，向人类患者施用：

[0112] (a)每六周一次200mg、240mg或2mg/kg帕博利珠单抗；

[0113] (b)每六周一次1、10、25、50、75或100mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列；以及

[0114] (c)每日一次8、10、12、14、18、20或24mg仑伐替尼。

[0115] 在某些实施方案中，向人类患者施用：

[0116] (a)每六周一次200mg帕博利珠单抗；

[0117] (b)每六周一次25mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H

CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0118] (c)每日一次20mg仑伐替尼。

[0119] 在某些实施方案中,向人类患者施用:

[0120] (a)每六周一次240mg帕博利珠单抗;

[0121] (b)每六周一次25mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0122] (c)每日一次20mg仑伐替尼。

[0123] 在某些实施方案中,向人类患者施用:

[0124] (a)每六周一次2mg/kg帕博利珠单抗;

[0125] (b)每六周一次25mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0126] (c)每日一次20mg仑伐替尼。

[0127] 在某些实施方案中,向人类患者施用:

[0128] (a)每六周一次400mg帕博利珠单抗;

[0129] (b)每六周一次25mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0130] (c)每日一次20mg仑伐替尼。

[0131] 在一个具体实施方案中,本发明提供了一种治疗RCC的方法,包括向有此需要的人类患者施用:

[0132] (a)每六周一次400mg帕博利珠单抗;

[0133] (b)每六周一次25mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0134] (c)每日一次20mg仑伐替尼。

[0135] 在一个具体实施方案中,本发明提供了一种治疗黑色素瘤的方法,包括向有此需要的人类患者施用:

[0136] (a)每六周一次400mg帕博利珠单抗;

[0137] (b)每六周一次25mg的抗人CTLA4抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0138] (c)每日一次20mg仑伐替尼。

[0139] 在这种方法的某些实施方案中,抗人PD-1单克隆抗体和抗人CTLA4单克隆抗体在同一天施用。在一些实施方案中,依次施用抗人PD-1单克隆抗体和抗人CTLA4单克隆抗体。在其他实施方案中,同时施用抗人PD-1单克隆抗体和抗人CTLA4单克隆抗体。

[0140] 在本发明所述的各种方法、试剂盒或用途的一些实施方案中,可以使用仑伐替尼的药学上可接受的盐,仑伐替尼甲磺酸盐。当使用仑伐替尼甲磺酸盐时,适当调整仑伐替尼

甲磺酸盐的剂量以提供与8、10、12、14、18、20或24mg仑伐替尼相同的仑伐替尼摩尔当量。

[0141] 发明详述

[0142] 1.定义

[0143] 某些技术和科学术语具体定义如下。除非在本文其他地方特别定义，否则本文使用的所有其他技术和科学术语具有本公开所涉及的本领域普通技术人员通常理解的含义。

[0144] “约”用于修改数值定义的参数(例如，抗PD-1抗体或其抗原结合片段、抗CTLA4抗体或其抗原结合片段或仑伐替尼的剂量，或使用本发明所述的联合疗法的治疗时间长度)时，是指该参数与该参数的规定数值或范围相差在20％以内、15％以内、10％以内、9％以内、8％以内、7％以内、6％以内、5％以内、4％以内、3％以内、2％以内、1％以内或更少。在适当的情况下，所述参数可以四舍五入到最接近的整数。例如，约5mg/kg的剂量可以在4.5mg/kg和5.5mg/kg之间变化。

[0145] 如本发明所用，包括所附权利要求，除非上下文另有明确规定，诸如一个(“a”、“an”和“the”)之类的单数形式的词包括它们对应的复数引用。

[0146] 术语“施用”或“给药”是指将存在于体外的物质(例如，本发明所述的抗PD-1抗体、抗CTLA4抗体和仑伐替尼)注射或以其他方式物理递送到患者体内的行为，例如通过口服、粘膜、皮内、静脉内、皮下、肌肉内递送和/或本文所述或本领域已知的任何其他物理递送方法。

[0147] “抗PD-1抗体”是指特异性结合人PD-1的单克隆抗体。PD-1被认为是免疫调节和维持外周耐受的重要分子。PD-1在幼稚T、B和NKT细胞上适度表达，并由淋巴细胞、单核细胞和骨髓细胞上的T/B细胞受体信号传导上调(Sharpe,A.H,Wherry,E.J.,Ahmed R.,and Freeman G.J.The function of programmed cell death 1and its ligands in regulating autoimmunity and infection.Nature Immunology(2007);8:239-245)。PD-1的两个已知配体PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC)在各种组织中出现的人类癌症中表达。在例如卵巢癌、肾癌、结直肠癌、胰腺癌、肝癌和黑色素瘤的大样本集中表明，无论后续治疗如何，PD-L1表达都与预后不良和总生存期降低相关(Dong H et al.Nat Med.2002 Aug;8(8):793-800;Yang et al.Invest Ophthalmol Vis Sci.2008Jun;49(6(2008):49:2518-2525;Ghebeh et al.Neoplasia(2006)8:190-198;Hamanishi J et al.Proceeding of the National Academy of Sciences(2007):104:3360-3365;Thompson RH et al.Clinical genitourin Cancer(2006):5:206-211;Nomi,T.Sho,M.,Akahori,T.,et al.Clinical Cancer Research(2007);13:2151-2157;Ohigashi Y et al.Clin.Cancer Research(2005):11:2947-2953;Inman et al.Cancer(2007):109:1499-1505;Shimauchi T et al.Int.J.Cancer(2007):121:2585-2590;Gao et al.Clinical Cancer Research(2009)15:971-979;Nakanishi J..Cancer Immunol Immunother.(2007)56:1173-1182;Hino et al..Cancer(2010):00:1-9.)。同样，发现肿瘤浸润淋巴细胞上的PD-1表达可标记乳腺癌和黑色素瘤中功能失调的T细胞(Ghebeh H.,BMC Cancer.2008 Feb 23;8:57;and Ahmadzadeh M et al.Blood(2009)114:1537-1544)并与肾癌的不良预后相关(Thompson RH et al,Clinical Cancer Research(2007)15:1757-1761)。因此，有人提出表达PD-L1的肿瘤细胞与表达PD-1的T细胞相互作用，以减弱T细胞活化和逃避免疫监视，从而导致对肿瘤的免疫反应受损。

[0148] 几种抑制PD-1与其配体PD-L1和PD-L2之一或两者之间相互作用的单克隆抗体已被批准用于治疗癌症。帕博利珠单抗是一种有效的人源化免疫球蛋白G4(IgG4)mAb,与程序性细胞死亡受体1(PD 1)受体结合具有高度特异性,从而抑制其与程序性死亡配体1(PD-L1)和程序性细胞死亡配体2(PD-L2)的相互作用。根据临床前体外数据,帕博利珠单抗对PD-1具有高亲和力和强效受体阻断活性。Keytruda®(帕博利珠单抗)适用于治疗多种适应症的患者。“PD-1拮抗剂”是指阻断癌细胞上表达的PD-L1与免疫细胞(T细胞、B细胞或NKT细胞)上表达的PD-1结合,并优选地也阻断癌细胞上表达的PD-L2与免疫细胞表达的PD-1结合的任何化合物或生物分子。PD-1及其配体的替代名称或同义词包括:PD-1的PDCD1、PD1、CD279和SLEB2;PD-L1的PDCD1L1、PDL1、B7H1、B7-4、CD274和B7-H;以及PD-L2的PDCD1L2、PDL2、B7-DC、Btdc和CD273。在治疗人类个体的任何治疗方法、药物和公开用途中,PD-1拮抗剂阻断人PD-L1与人PD-1的结合,并且优选地阻断人PD-L1和PD-L2与人PD-1的结合。人PD-1氨基酸序列可在NCBI基因座号:NP_005009中找到。人PD-L1和PD-L2氨基酸序列可以分别在NCBI基因座号:NP_054862和NP_079515中找到。PD-1拮抗剂不是抗PD-L1单克隆抗体阿替利珠单抗。

[0149] “CTLA4拮抗剂”是指与人CTLA4特异性结合并阻断CTLA4与其配体CD80(B7.1)和CD86(B7.2)相互作用的任何化合物或生物分子。“抗-CTLA4抗体”是指特异性结合人CTLA4的单克隆抗体。抗CTLA4抗体可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包含人恒定区。在一些实施方案中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选实施方案中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施方案中,抗原结合片段选自Fab、Fab’-SH、F(ab’)2、scFv和Fv片段。

[0150] 如本发明所用,术语“抗体”是指表现出所需生物学或结合活性的任何形式的免疫球蛋白分子。因此,它以最广泛的意义使用,具体涵盖但不限于单克隆抗体(包括全长单克隆抗体)、多克隆抗体、多特异性抗体(例如双特异性抗体)、人源化、全人抗体和嵌合抗体。“亲本抗体”是通过在针对预期用途对抗体进行修饰之前将免疫系统暴露于抗原而获得的抗体,例如抗体的人源化以用作人类治疗剂。如本发明所用,术语“抗体”不仅包括完整的多克隆或单克隆抗体,而且除非另有说明,还包括其与完整抗体竞争特异性结合的任何抗原结合部分、包括抗原结合部分的融合蛋白,以及包括抗原识别位点的免疫球蛋白分子的任何其他修饰构型。

[0151] 通常,基本抗体结构单元包括四聚体。每个四聚体包括两对相同的多肽链,每对具有一条“轻”链(约25kDa)和一条“重”链(约50-70kDa)。每条链的氨基末端部分包括主要负责抗原识别的约100至110个或更多个氨基酸的可变区。每个轻/重链对的可变区形成抗体结合位点。因此,一般而言,完整抗体具有两个结合位点。重链的羧基末端部分可以定义主要负责效应器功能的恒定区。通常,人类轻链分为κ和λ轻链。此外,人类重链通常分为μ、δ、γ、α或ε,并将抗体的同种型分别定义为IgM、IgD、IgG、IgA和IgE。在轻链和重链中,可变区和恒定区由约12个或更多氨基酸的“J”区连接,重链还包括约10个或更多氨基酸的“D”区。一般来说,参见Fundamental Immunology Ch.7(Paul,W.,ed.,2nd ed.Raven Press,N.Y.(1989)。

[0152] 如本发明所用,“可变区”或“V区”或“V链”是指在不同抗体之间序列可变的IgG链区段。抗体的“可变区”是指单独或组合的抗体轻链可变区或抗体重链可变区。重链的可变

区可称为“V_H”。轻链的可变区可称为“V_L”。

[0153] 通常，重链和轻链的可变区都包含三个高变区，也称为互补决定区(CDR)，它们位于相对保守的框架区(FR)内。CDR通常由框架区对齐，从而能够与特定表位结合。通常，从N端到C端，轻链和重链可变结构域均包含FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。通常，每个结构域的氨基酸分配是根据Sequences of Proteins of Immunological Interest,Kabat,et al.;National Institutes of Health,Bethesda,Md.;5th ed.;NIH Publ.No.91-3242(1991);Kabat(1978)Adv.Prot.Chem.32:1-75;Kabat,et al.,(1977)J.Biol.Chem.252:6609-6616;Chothia,et al.,(1987)J Mol.Biol.196:901-917or Chothia,et al.,(1989)Nature 342:878-883。

[0154] “CDR”是指抗体V_H β-折叠框架的非框架区域内的三个高变区(H1、H2或H3)之一，或抗体V_L β-折叠框架的非框架区域内的三个高变区(L1、L2或L3)之一。因此，CDR是散布在框架区序列中的可变区序列。CDR区为本领域技术人员所熟知，并已由例如Kabat定义为抗体可变域内的最超变区。Chothia在结构上也将CDR区序列定义为那些不属于保守b-折叠框架的残基，因此能够适应不同的构象。这些术语在本领域中都是公认的。AbM、Contact和IMGT也定义了CDR区序列。经典抗体可变区内CDR的位置已通过比较多种结构来确定(Al-Lazikani et al.,1997,J.Mol.Biol.273:927-48;Morea et al.,2000,Methods 20:267-79)。由于不同抗体中高变区内的残基数量不同，相对于典型位置的附加残基通常在典型可变区编号方案(Al-Lazikani et al.,supra)中的残基编号旁边用a、b、c等编号。这样的命名法对于本领域技术人员来说同样是众所周知的。编号系统之间的对应关系，包括例如Kabat编号和IMGT唯一编号系统，对于本领域技术人员来说是公知的，并显示在下表1中。在一些实施方案中，CDR如Kabat编号系统所定义。在其他实施方案中，CDR如IMGT编号系统所定义。在其他实施方案中，CDR如AbM编号系统所定义。在其他实施方案中，CDR如由Chothia编号系统所定义。在又一实施方案中，CDR如Contact编号系统所定义。

[0155] 表1.CDR编号系统之间的对应关系

[0156]

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

[0157]

[0158] “嵌合抗体”是指一种抗体，其中重链和/或轻链的一部分包括源自特定物种(例如人)或属于特定抗体类别或亚类的序列，而链的其余部分来源自另一个物种(例如小鼠)或属于另一个抗体类别或亚类，以及此类抗体的片段，只要它们表现出所需的生物活性。

[0159] “人抗体”是指包括人免疫球蛋白序列或其衍生物的抗体。如果在小鼠、小鼠细胞或源自小鼠细胞的杂交瘤中产生，人抗体可能含有鼠碳水化合物链。类似地，“小鼠抗体”或“大鼠抗体”是指分别仅包括小鼠或大鼠免疫球蛋白序列或其衍生物的抗体。

[0160] “人源化抗体”是指包括来自非人(例如，鼠)抗体以及人抗体的序列的抗体形式。此类抗体包括源自非人免疫球蛋白的最小序列。一般而言，人源化抗体将包括基本上所有的至少一个的，通常是两个的可变结构域，其中所有或基本上所有的高变环对应于非人免疫球蛋白的对应部分，并且所有或基本上所有FR区都是人免疫球蛋白序列的对应部分。人源化抗体还任选地包括免疫球蛋白恒定区(Fc)的至少一部分，通常是人免疫球蛋白的恒定区。当需要区分人源化抗体和亲代啮齿动物抗体时，可以在抗体克隆名称中添加前缀(“hum”、“hu”或“h”)。啮齿动物抗体的人源化形式通常包括与亲代啮齿动物抗体相同的CDR序列，尽管可能为了增加亲和力、增加人源化抗体的稳定性或出于其他原因包括某些氨基酸取代。

[0161] 如本发明所用，“单克隆抗体”或“mAb”或“Mab”是指基本上同质的抗体群体，即，构成该群体的抗体分子在氨基酸序列上是相同的，除了可能存在的少量自然发生的突变。相反，常规(多克隆)抗体制剂通常包括在其可变结构域中具有不同氨基酸序列的多种不同抗体，尤其是它们的CDR，其通常对不同表位具有特异性。修饰语“单克隆”表示抗体的特征是从基本上同质的抗体群体中获得，并且不应解释为需要通过任何特定方法产生抗体。例如，根据本发明使用的单克隆抗体可以通过Kohler et al.(1975)Nature 256:495首先描述的杂交瘤方法制备，或者可以通过重组DNA方法制备(参见，例如U.S.Pat.No.4,816,567)。“单克隆抗体”也可以使用例如Clackson et al.(1991)Nature 352:624-628和Marks et al.(1991)J.Mol.Biol.222:581-597描述的技术从噬菌体抗体文库中分离出来。另见Presta(2005)J.Allergy Clin.Immunol.116:731。

[0162] 如本发明所用，除非另有说明，否则“抗体片段”或“抗原结合片段”是指保留特异性结合抗原的能力的抗体片段，例如保留一个或多个CDR区的片段。与其他蛋白质相比，“特异性结合”PD-1或CTLA4的抗体是表现出优先结合PD-1或CTLA4(视情况而定)的抗体，但这种特异性不需要绝对的结合特异性。如果抗体的结合决定了样品中靶蛋白的存在，则认为抗体对其预期靶标具有“特异性”，例如，不会产生不希望的结果，例如假阳性。抗体或其结合片段将以比与非靶蛋白的亲和力至少大两倍、优选大至少十倍、更优选大至少20倍、最优选大至少100倍的亲和力结合靶蛋白。

[0163] 抗原结合部分包括例如Fab、Fab’、F(ab’)2、Fd、Fv、包括CDR的片段和单链可变片段抗体(scFv)，以及包括免疫球蛋白的至少一部分的多肽，足以赋予抗原特异性结合抗原(例如，PD-1或CTLA4)。抗体包括任何种类的抗体，例如IgG、IgA或IgM(或其亚类)，并且该抗体不需要是任何特定种类的。根据抗体重链恒定区的氨基酸序列，免疫球蛋白可以分为不同的类别。免疫球蛋白有五种主要类别：IgA、IgD、IgE、IgG和IgM，其中一些可进一步分为亚类(同种型)，例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2。对应于不同类别免疫球蛋白的重链恒定区分别称为α、δ、ε、γ和μ。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是众所周知的。

[0164] 如本发明所用，术语“至少一个”项目或“一个或多个”项目各自包括选自该列表的单个项目以及选自该列表的两个或多个项目的混合。

[0165] 如本发明所用，术语“免疫反应”涉及以下任何一种或多种：特异性免疫反应、非特异性免疫反应、特异性和非特异性反应、先天性反应、初级免疫反应、适应性免疫、次级免疫反应、记忆免疫反应、免疫细胞活化、免疫细胞增殖、免疫细胞分化和细胞因子表达。

[0166] 如本发明所用，术语“受试者”(或者“患者”)是指已成为治疗、观察或实验对象的哺乳动物。哺乳动物可以是雄性或雌性。哺乳动物可以是一种或多种选自人类、牛科动物(例如，牛)、猪类动物(例如，猪)、绵羊科动物(例如，绵羊)、山羊类动物(例如，山羊)、马科动物(例如，马)、犬科动物(如家犬)、猫科动物(如家猫)、兔形目动物(如兔子)、啮齿动物(如大鼠或小鼠)、北美浣熊(如浣熊)。在特定实施方案中，受试者是人。

[0167] 如本发明所用，术语“有此需要的受试者”是指被诊断患有或怀疑患有本发明定义的癌症或传染病的受试者。

[0168] 本公开提供的治疗剂和组合物可以通过任何合适的肠内途径或非肠道施用途径给药。术语“肠内途径”给药是指通过胃肠道的任何部分给药。肠内途径的例子包括口服、粘膜、口腔和直肠途径，或胃内途径。“非肠道途径”给药是指通过肠胃内途径以外的给药途径。非肠道途径给药的实例包括静脉内、肌肉内、皮内、腹膜内、肿瘤内、膀胱内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、经气管、关节内、包膜下、蛛网膜下腔、椎管内、硬膜外和胸骨内、皮下或局部给药。本公开的治疗剂和组合物可以使用任何合适的方法给药，例如通过口服、鼻胃管、胃造口管、注射、输液、植入式输液泵和渗透泵。合适的给药途径和方法可以根据许多因素而变化，例如所用的具体治疗剂、所需的吸收速率、所用的特定制剂或剂型、所治疗疾病的类型或严重程度、具体的作用部位和患者的状况，并且可以由本领域技术人员容易地选择。

[0169] 当与抗体(例如，抗PD-1抗体或抗CTLA4抗体)或抗体内的氨基酸区域相关时，术语“变体”可以指与天然或未修饰序列相比包括一个或多个(例如，约1至约25、约1至约20、约1至约15、约1至约10、或约1到约5)氨基酸序列取代、缺失和/或添加的肽或多肽。例如，抗PD-1抗体的变体可以由天然或先前未修饰的抗PD-1抗体的氨基酸序列的一个或多个(例如，约1至约25、约1至约20、约1至约15、约1至约10、或约1至约5)变化产生。变体可以是天然存在的，也可以是人工构建的。多肽变体可以从编码变体的相应核酸分子制备。在具体实施方案中，抗体变体(例如，抗PD-1抗体变体或抗CTLA4抗体变体)至少保留抗体功能活性。在具体实施方案中，抗PD-1抗体变体结合PD-1和/或拮抗PD-1活性。在一些实施方案中，抗CTLA4抗体变体结合CTLA4和/或拮抗CTLA4活性。

[0170] “保守修饰的变体”或“保守取代”是指用具有相似特征(例如，电荷、侧链大小、疏水性/亲水性、骨架构象和刚性等)的其他氨基酸取代蛋白质中的氨基酸，从而可以经常进行改变而不改变蛋白质的生物活性或其他所需性质，例如抗原亲和力和/或特异性。本领域技术人员认识到，一般而言，多肽非必需区域中的单个氨基酸取代不会显著改变生物活性(参见，例如Watson et al.(1987)Molecular Biology of the Gene,The Benjamin/Cummings Pub.Co.,p.224(4th Ed.))。此外，结构或功能相似的氨基酸的取代不太可能破坏生物活性。示例性的保守取代列于下表2中。

[0171] 表2.示例性的保守氨基酸取代

[0172]

原始残基	保守取代基
Ala (A)	Gly; Ser
Arg (R)	Lys; His
Asn (N)	Gln; His

[0173]

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

[0174] “同源性”是指当两个多肽序列最佳比对时它们之间的序列相似性。当两个比较序列中的一个位置都被相同的氨基酸单体亚基占据时，例如，如果两个不同Abs的轻链CDR中的一个位置被丙氨酸占据，那么这两个Abs在该位置是同源的。同源性百分比是两个序列共享的同源位置数除以比较的位置总数×100。例如，如果两个序列中的10个位置中有8个在序列进行最佳比对时匹配，则这两个序列是80％同源的。通常，当比对两个序列以获得最大百分比同源性时进行比较。例如，可以通过BLAST算法进行比较，其中选择算法参数，以在各个参考序列的整个长度上给出各个序列之间的最大匹配。

[0175] 以下参考文献涉及常用于序列分析的BLAST算法:BLAST算法:Altschul,S.F.,et al.,(1990)J.Mol.Biol.215:403-410;Gish,W.,et al.,(1993)Nature Genet.3:266-272;Madden,T.L.,et al.,(1996)Meth.Enzymol.266:131-141;Altschul,S.F.,et al.,(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402;Zhang,J.,et al.,(1997)Genome Res.7:649-656;Wootton,J.C.,et al.,(1993)Comput.Chem.17:149-163;Hancock,J.M.et al.,(1994)Comput.Appl.Biosci.10:67-70;ALIGNMENT SCORING SYSTEMS:Dayhoff,M.O.,et al.,"A model of evolutionary change in proteins."in Atlas of Protein Sequence and Structure,(1978)vol.5,suppl.3.M.O.Dayhoff(ed.),pp.345-352,Natl.Biomed.Res.Found.,Washington,DC;Schwartz,R.M.,et al.,"Matrices for detecting distant relationships."in Atlas of Protein Sequence and Structure,(1978)vol.5,suppl.3."M.O.Dayhoff(ed.),pp.353-358,Natl.Biomed.Res.Found.,Washington,DC;Altschul,S.F.,(1991)J.Mol.Biol.219:555-565;States,D.J.,et al.,(1991)Methods 3:66-70;Henikoff,S.,et al.,(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915-10919;Altschul,S.F.,et al.,(1993)J.Mol.Evol.36:290-300;ALIGNMENT STATISTICS:Karlin,S.,et al.,(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:2264-2268;Karlin,S.,et al.,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:5873-5877;Dembo,A.,et al.,(1994)Ann.Prob.22:2022-2039;以及Altschul,S.F."Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments."in Theoretical and Computational Methods in Genome Research(S.Suhai,ed.),(1997)pp.1-14,Plenum,New York。

[0176] 如本发明所用,"RECIST 1.1缓解标准"是指在Eisenhauer,E.A.et al.,Eur.J.Cancer 45:228-247(2009)中针对目标病变或非目标病变提出的定义,根据测量反应的背景而定。

[0177] "持续缓解"意指在如本发明所述的治疗停止后持续的治疗效果。在一些实施方案中,持续缓解的持续时间至少与治疗持续时间相同,或者比治疗持续时间长至少1.5、2.0、2.5或3倍。

[0178] 如本发明所用,"治疗"("Treat"或"Treating")癌症是指将抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段和仑伐替尼或其药学上可接受的盐的治疗组合给予患有癌症或被诊断患有癌症的受试者以实现至少一种积极的治疗效果,例如,癌细胞数量减少、肿瘤大小减小、癌细胞浸润到外周器官的速率降低、或肿瘤转移或肿瘤生长速率降低,包括通过口服、粘膜、皮内、静脉内、皮下、肌肉内给药递送,和/或本文所述或本领域已知的任何其他物理递送方法。"治疗"("Treatment")可包括以下一项或多项:诱导/增加抗肿瘤免疫反应,减少一种或多种肿瘤标志物的数量,阻止或延缓肿瘤或血癌的生长或癌症等疾病的进展,稳定疾病,抑制肿瘤细胞的生长或存活,消除或减小一个或多个癌性病变或肿瘤的大小,降低一种或多种肿瘤标志物的水平,改善或消除疾病的临床表现,减少临床症状的严重程度或持续时间,延长生存期或患者相对于类似未治疗患者的预期存活率,以及诱导癌症状况的完全或部分缓解,其中所述疾病是癌症,并且其中所述癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌(HCC)和黑色素瘤。有效缓解任何特定疾病症状的治疗剂的量可以根据诸如患者的疾

病状态、年龄和体重以及药物在受试者中引发所需反应的能力等因素而变化。可以通过医生或其他熟练的医疗保健提供者通常使用的任何临床测量来评估疾病症状是否已经缓解，以评估该症状的严重性或进展状态。

[0179] 可以通过多种方式测量癌症中的积极治疗效果(参见W.A.Weber,J.Nucl.Med.50:1S-10S(2009))。例如，关于肿瘤生长抑制，根据NCI标准，T/C≤42％是抗肿瘤活性的最低水平。T/C<10％被认为是高抗肿瘤活性水平，其中T/C(％)＝治疗的中位肿瘤体积/对照的中位肿瘤体积×100。在一些实施方案中，通过本公开的联合疗法实现的治疗是PR、CR、OR、PFS、DFS和OS中的任一种。PFS，也称为“肿瘤进展时间”，表示治疗期间和治疗后癌症不生长的时间长度，包括患者经历CR或PR的时间量，以及患者经历SD的时间量。DFS是指治疗期间和治疗后患者保持无疾病的时间长度。OS是指与未接受治疗或未经治疗的个体或患者相比预期寿命的延长。在一些实施方案中，对本公开的组合疗法的缓解是使用RECIST 1.1缓解标准评估的PR、CR、PFS、DFS或OR中的任何一个。有效治疗癌症患者的本公开的联合疗法的治疗方案可以根据受试者中诸如患者的疾病状态、年龄和体重以及治疗引发抗癌反应的能力等因素而变化。尽管本公开的任何方面的实施方案可能无法有效地在每个受试者中实现积极的治疗效果，但它应该在由本领域已知的任何统计检验确定的统计学显著数量的受试者中这样做，例如Student’s t检验、chi2检验、根据Mann和Whitney的U检验、Kruskal-Wallis检验(H检验)、Jonckheere-Terpstra检验和Wilcoxon检验。

[0180] 术语“药学上可接受的载体”是指适用于用于递送治疗剂的制剂中的任何非活性物质。载体可以是抗粘附剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂或稀释剂、防腐剂(例如抗氧化剂、抗菌剂或抗真菌剂)、甜味剂、吸收延迟剂、润湿剂、乳化剂、缓冲剂等。合适的药学上可接受的载体的实例包括水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇、聚乙二醇等)、葡萄糖、植物油(例如橄榄油)、生理盐水、缓冲液、缓冲盐水和等渗剂，例如糖、多元醇、山梨糖醇和氯化钠。

[0181] 如本发明所用，术语“组合”、“组合疗法”和“治疗组合”是指其中至少一种抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、至少一种抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段，以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐，以及任选的其他治疗剂，各自以协调的方式在重叠的时间段内施用于患者。所述至少一种抗人PD-1单克隆抗体(或其抗原结合片段)(“抗PD-1治疗”)的治疗时间是患者接受抗人PD-1单克隆抗体(或其抗原结合片段)治疗的时间;即，从最初给予抗人PD-1单克隆抗体(或其抗原结合片段)到治疗周期的最后一天的时间段。类似地，用至少一种抗人CTLA4单克隆抗体(或其抗原结合片段)的治疗期(“抗CTLA4治疗”)是患者接受抗人CTLA4单克隆抗体(或其抗原结合片段)治疗的时间;即，从最初给予抗人CTLA4单克隆抗体(或其抗原结合片段)到治疗周期的最后一天的时间段。仑伐替尼或其药学上可接受的盐的治疗期(“仑伐替尼治疗”)是患者接受仑伐替尼治疗的时间;即，从最初给予仑伐替尼到治疗周期的最后一天的时间段。在本发明所述的方法和治疗组合中，抗PD-1治疗与抗CTLA4治疗重叠至少一天并且与仑伐替尼治疗重叠至少一天。在某些实施方案中，抗PD-1治疗、抗CTLA4治疗和仑伐替尼治疗是相同的时间段。在一些实施方案中，抗PD-1治疗在抗CTLA4和/或仑伐替尼治疗之前开始。在其他实施方案中，抗PD-1治疗在抗CTLA4和/或仑伐替尼治疗之后开始。在其他实施方案中，抗CTLA4治疗在抗PD-1和/或仑伐替尼治疗之前开始。在其他实施方案中，抗CTLA4治疗在抗PD-1和/或仑伐替尼治疗之后开始。在一些实施方案中，仑伐替尼治疗在抗CTLA4和/或抗PD-1治疗之前开始。在其他实施方案中，仑伐替

尼治疗在抗CTLA4和/或抗PD-1治疗之后开始。在某些实施方案中，抗PD-1治疗在抗CTLA4和/或lenvatinib治疗终止之前终止。在其他实施方案中，抗PD-1治疗在抗CTLA4和/或仑伐替尼治疗终止之后终止。在其他实施方案中，抗CTLA4治疗在抗PD-1和/或仑伐替尼治疗终止之前终止。在其他实施方案中，抗CTLA4治疗在抗PD-1和/或仑伐替尼治疗终止之后终止。在某些实施方案中，仑伐替尼治疗在抗CTLA4和/或抗PD-1治疗终止之前终止。在其他实施方案中，仑伐替尼治疗在抗CTLA4和/或抗PD-1治疗终止之后终止。

[0182] 术语“治疗方案”、“给药方案”(“dosing protocol”以及“dosing regimen”)可互换使用以指代在本公开的组合疗法中施用每种治疗剂的剂量和时间。

[0183] 术语“癌症”、“癌性的”或“恶性的”是指或描述哺乳动物的生理状况，其通常以不受调节的细胞生长为特征。癌症的例子包括但不限于癌、淋巴瘤、白血病、母细胞瘤和肉瘤。此类癌症的更具体实例包括但不限于鳞状细胞癌、骨髓瘤、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病(AML)、多发性骨髓瘤、胃肠道癌、肾癌、卵巢癌、肝癌、淋巴细胞白血病、淋巴细胞白血病、结直肠癌、子宫内膜癌、肾癌、前列腺癌、甲状腺癌、黑色素瘤、软骨肉瘤、神经母细胞瘤、胰腺癌、多形性胶质母细胞瘤、宫颈癌、脑癌、胃癌、膀胱癌、肝癌、乳腺癌、结肠癌和头颈癌。

[0184] “肿瘤”适用于被诊断患有或怀疑患有癌症的受试者，是指任何大小的恶性或潜在恶性肿瘤或组织块，包括原发性肿瘤和继发性肿瘤。肿瘤的非限制性实例包括实体瘤(例如，肉瘤(例如软骨肉瘤)、癌(例如结肠癌)、母细胞瘤(例如肝母细胞瘤)等)和血液肿瘤(例如，白血病(例如急性髓性白血病)(AML))、淋巴瘤(例如DLBCL)、多发性骨髓瘤(MM)等)。

[0185] “肿瘤负荷”也称为“肿瘤负担”，是指分布在全身的肿瘤物质的总量。肿瘤负荷是指整个身体的癌细胞总数或肿瘤的总大小，包括淋巴结和骨髓。肿瘤负荷可以通过本领域已知的多种方法来确定，例如通过在从受试者移除时测量肿瘤的尺寸，例如使用卡尺，或在体内使用影像学技术，例如超声波、骨扫描、计算机断层扫描(CT)或磁共振成像(MRI)扫描。

[0186] 术语“肿瘤体积”或“肿瘤大小”是指肿瘤的总大小，可以测量为肿瘤的长度和宽度。肿瘤大小可以通过本领域已知的多种方法来确定，例如通过在从受试者移除时测量肿瘤的尺寸，例如使用卡尺，或在体内使用影像学技术，例如骨扫描、超声波、CT或MRI扫描。

[0187] 如本发明所用，术语“有效量”是指本发明的抗PD-1抗体或抗原结合片段、抗CTLA4抗体或抗原结合片段和仑伐替尼的量，当单独或与另外的治疗剂联合施用于细胞、组织或受试者时，有效地引起感染或疾病(例如癌症或癌症的进展)的一种或多种症状的可测量的改善。有效剂量进一步指抗体或片段的量足以导致症状至少部分改善，例如肿瘤缩小或消除、肿瘤生长缺乏、存活时间增加。当应用于单独给药的单个活性成分时，有效剂量是指单独的该成分。当应用于组合时，有效剂量是指导致治疗效果的活性成分的组合量，无论是组合施用、连续施用还是同时施用。有效量的治疗剂可使诊断措施或参数的改善至少10％；通常至少降低20％；优选至少约30％；更优选至少40％，最优选至少50％。在使用主观测量来评估疾病严重程度的情况下，有效量也可以导致主观测量的改善。本发明的抗体或抗原结合片段单独或与另一种治疗剂组合施用的毒性和治疗功效可以通过任何数量的系统或手段来确定。例如，本发明的抗体或抗原结合片段的毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药学程序来确定，例如，用于确定LD50(对50％人群致死的剂量)和ED50(对50％人群治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数(LD50/ED50)。从

这些细胞培养试验和动物研究中获得的数据可用于制定用于人体的一系列剂量。此类化合物的剂量优选地位于包括ED50在内的循环浓度范围内，没有毒性或几乎没有毒性。剂量可以在这个范围内变化，这取决于所使用的剂型和给药途径。

[0188] 应当理解的是，在本发明中使用语言“包括”来描述实施方案的任何地方，也提供了以“由...组成”和/或“基本上由...组成”来描述的其他类似实施方案。

[0189] 在整个说明书和权利要求书中使用的“基本上由……组成”(“consists essentially of,”和例如“consist essentially of”或“consisting essentially of”的变体)表示包括任何列举的元素或元素组，以及可选地包括与列举的元素具有相似或不同性质的其他元素，这些元素不会实质性地改变指定给药方案、方法或组合物的基本或新特性。

[0190] 除非另有明确说明，本发明引用的所有范围均包括在内；即，范围包括范围的上限和下限的值以及介于两者之间的所有值。作为示例，本发明所述的温度范围、百分比、等价物范围等包括范围的上限和下限以及其间连续范围内的任何值。本发明提供的数值以及术语“约”的使用可包括±1%、±2%、±3%、±4%、±5%、±10%、±15%和±20%的变化及其数值等价。所有范围也意在包括所有包括的子范围，尽管不一定明确阐述。例如，3到7天的范围旨在包括3、4、5、6和7天。此外，如本发明所用，术语“或”表示可在适当时组合的替代方案；也就是说，“或”一词包括单独列出的每个备选方案以及它们的组合。

[0191] 在根据马库什组或其他备选组来描述本公开的方面或实施方案的情况下，本公开不仅包括作为整体列出的整个组，还包括单独的组的每个成员和主组的所有可能的子组，还包括缺少一个或多个组成员的主组。本公开还设想明确排除权利要求中的任何组成员中的一个或多个。

[0192] 除非另外定义，否则本文使用的所有技术和科学术语具有与本公开涉及的本领域普通技术人员通常理解的相同含义。在冲突的情况下，以本说明书(包括定义)为准。在整个说明书和权利要求书中，词语“包括”(“comprise”或诸如“comprises”或“comprising”的变体)将被理解为暗示包括所述整数或整数组，但不排除任何其他整数或整数组。除非上下文另有要求，否则单数术语应包括复数，复数术语应包括单数。“例如”后面的任何示例或“例如”并不意味着详尽或限制。

[0193] 本文描述了示例性方法和材料，尽管与本文描述的那些相似或等效的方法和材料也可用于本公开的实践或测试。材料、方法和示例仅是说明性的而不是限制性的。

[0194] 2.扩展术语的缩写

[0195] 表3.缩写

[0196]

缩写	扩展术语
1L	第一行
ADA	抗药抗体
AE	不良事件
AJCC	美国癌症联合委员会

[0197]

ALT	丙氨酸氨基转移酶
anti-CTLA-4	抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4
APaT	所有参与者都接受治疗
aPTT	活化部分凝血活酶时间
BCG	卡介苗(Bacillus Calmette–Guérin)
BICR	盲态独立中心评估
BP	血压
BRAF	v-raf鼠肉瘤病毒癌基因同源物B1
C1	周期1
C2	周期2
C3	周期3
C4	周期4
C5	周期5
C6	周期6
C10	周期10
C14	周期14
C1D1	周期1第1日
CD	分化簇
CDR	互补决定区
CD28	分化簇28
CHO	中国仓鼠卵巢
CIV	中央影像学供应商(central imaging vendor)
CNS	中枢神经系统
CR	完全缓解
CSR	临床研究报告
CT	计算机断层扫描
CTCAE	不良事件的通用术语标准
CTCAE 5.0	不良事件的通用术语标准，5.0版
CTLA-4	细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4

[0198]

D1	第1日
D8	第8日
D15	第15日
D/C	停止
DLT	剂量限制性毒性
DNA	脱氧核糖核酸
DOR	缓解持续时间
ECG	心电图
ECHO	超声心动图
ECI	临床关注事件(event of clinical interest)
ECOG	东部肿瘤合作组
EFS	无事件生存率(event-free survival)
EOT	治疗结束
EU	欧盟
FR	框架区
HBsAg	乙型肝炎表面抗原
HBV	乙型肝炎病毒
HCV	丙型肝炎病毒
HIV	人类免疫缺陷病毒
IA	中期分析
IB	研究者手册
IC50	平均抑制浓度
ICF	知情同意书
iCPD	iRECIST证实疾病进展
iCR	iRECIST完全缓解
IgG	免疫球蛋白G
IgG1	免疫球蛋白G，亚类1
IMP	研究性医药产品
IND	研究性新药

[0199]

IO	免疫肿瘤学
IP	腹腔内
iPR	iRECIST部分缓解
irAE	免疫相关不良事件
iRECIST	基于免疫疗法的实体瘤反应评估标准1.1
iSD	iRECIST病情稳定
IT	瘤内
ITT	免疫球蛋白尾酪氨酸
ITIM	基于免疫受体酪氨酸的抑制基序
iUPD	iRECIST未确诊的进行性疾病
IV	静脉
IVD	体外诊断
kg	千克
LVEF	左心室泵血分数
mAb	单克隆抗体
MedDRA	监管活动医学词典
Mg	毫克
mL	毫升
Mm	毫米
mm^3	立方毫米，0.001 mL
MPK	毫克每千克
MRI	磁共振成像
MSD	Merck Sharp and Dohme Corp., Merck & Co., Inc.的子公司
MSI	微卫星不稳定性
mTPI	修正毒性概率区间
MUGA	多门采集
N	治疗组中的受试者人数
NCI	国家癌症研究所

[0200]

NE	不可估计
NK	自然杀手（细胞）
NK T	自然杀手T（细胞）
NSCLC	非小细胞肺癌
OR	整体反应
ORR	客观缓解率
OS	总生存期
PBPK	基于生理的PK
PD-1	程序性细胞死亡 1
PDGFR	血小板衍生生长因子受体
PD-L1	程序性细胞死亡配体1
PD-L2	程序性细胞死亡配体2
PE	体格检查
PET	正电子发射断层扫描
PFS	无进展生存
PK	药代动力学
PO	口服
PP	每个方案
pPR	病理性部分反应
PR	部分反应
PRO	患者报告的结果
pRR	病理性反应率
PT	凝血酶原时间
PTT	部分凝血活酶时间
Q2W	每2周
Q3W	每3周
Q6W	每6周
Q9W	每9周
Q12W	每12周

[0201]

Q24W	每24周
QD	每日一次/每日一剂
Q5D	每5日给药一次
Q7D	每7日给药一次
Q10D	每10日给药一次
QoL	生活质量
QTc	QTc间期是心脏电系统复极所需的时间长度，根据心率进行调整。
RCC	肾细胞癌
RECIST	实体瘤的反应评估标准
RECIST 1.1	实体瘤的反应评估标准 1.1
RENCA	肾细胞癌
RNA	核糖核酸
RP2D	推荐的第2阶段剂量
RR	呼吸频率
SAE	严重不良事件
SD	病情稳定
SEM	均值的标准误差
SoA	活动日程
T3	三碘甲状腺原氨酸
T/C	治疗动物的中位肿瘤体积/对照动物的中位肿瘤体积
TSH	促甲状腺激素
μg, ug, UG	微克
US	美国
VEGF	血管内皮生长因子
VEGFR	血管内皮生长因子受体
V_H	免疫球蛋白重链可变区
V_K	免疫球蛋白κ轻链可变区
V_L	免疫球蛋白轻链可变区

[0202]

WOCBP	妇女/有生育能力的妇女

[0203] 3.PD-1拮抗剂

[0204] 本发明提供了可用于本发明公开的各种方法、试剂盒和用途的PD-1拮抗剂或抗人PD-1单克隆抗体，包括阻断PD-L1与PD-1结合并优选地也阻断PD-L2与PD-1结合的任何化合物或生物分子。

[0205] 可以使用与PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位结合并阻断PD-1与其配体PD-L1或PD-L2之间相互作用的任何单克隆抗体。在一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体结合PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位并阻断PD-1和PD-L1之间的相互作用。在其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体结合PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位并阻断PD-1和PD-L2之间的相互作用。在其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体与PD-1多肽、PD-1多肽片段、PD-1肽或PD-1表位结合，阻断PD-1与PD-L1的相互作用以及PD-1与PD-L2的相互作用。

[0206] 也可以使用与PD-L1多肽、PD-L1多肽片段、PD-L1肽或PD-L1表位结合并阻断PD-L1和PD-1之间相互作用的任何单克隆抗体。

[0207] 在某些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体选自帕博利珠单抗、纳武利尤单抗、西普利单抗、信迪利单抗(U.S.Pat.No.7,332,582)、AMP-514(MedImmune LLC,Gaithersburg,MD)、PDR001(U.S.Pat.No.9,683,048)、BGB-A317(U.S.Pat.No.8,735,553)和MGA012(MacroGenics,Rockville,MD)。在一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是帕博利珠单抗。在一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是帕博利珠单抗。在另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是纳武利尤单抗。在另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是西普利单抗。在又一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是信迪利单抗。在一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是AMP-514。在另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是PDR001。在又一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是BGB-A317。在又一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是MGA012。

[0208] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的某些实施例中，所述抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段包括轻链可变区(V_L)互补决定区1(CDR1)、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包括如SEQ ID NO:34、35和36所示的氨基酸序列，以及重链可变区(V_H)CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包括如SEQ ID NO:39、40和41所示的氨基酸序列。

[0209] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L区，其包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列，以及V_H区，其包含如SEQ ID NO:42所示的氨基酸序列。

[0210] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链，其包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列，以及重链，其包含如SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列。

[0211] 在另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是纳武利尤单抗。在另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是西普利单抗。在又一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是信迪利单抗。在一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是AMP-514。在另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是PDR001。在又一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是BGB-A317。在又一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是MGA012。

[0212] 在一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体可以是公开于US7488802、US7521051、US8008449、US8354509、US8168757、WO2004/004771、WO2004/072286、WO2004/056875、US2011/0271358和WO 2008/156712，其公开内容以引用的方式整体并入本文。

[0213] US8383796中公开了可用于本发明所述的各种方法、试剂盒和用途的与人PD-L1结合的单克隆抗体的实例，其公开内容以引用的方式整体并入本文。在所述的各种方法、试剂盒和用途中用作PD-1拮抗剂的特异性抗人PD-L1单克隆抗体包括度伐利尤单抗、阿维鲁单抗和BMS-936559。

[0214] 可用于本发明所述的各种方法、试剂盒和用途的其他PD-1拮抗剂包括特异性结合PD-1或PD-L1，优选特异性结合人PD-1或人PD-L1的免疫粘附分子，例如，一种融合蛋白，包含融合到恒定区如免疫球蛋白分子的Fc区的PD-L1或PD-L2的细胞外或PD-1结合部分。与PD-1特异性结合的免疫粘附分子的实例描述于WO2010/027827和WO2011/066342中，其公开内容以引用的方式整体并入本文。在本发明所述的各种方法、试剂盒和用途中可用作PD-1拮抗剂的特定融合蛋白包括AMP-224(也称为B7-DCIg)，它是一种PD-L2-Fc融合蛋白并与人PD-1结合。

[0215] 在各种实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段包括本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的氨基酸序列的变体。除了具有一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代、缺失和/或添加之外，变体氨基酸序列与参考序列相同。在一些实施例中，取代、缺失和/或添加在CDR中。在一些实施例中，取代、缺失和/或添加在框架区中。在某些实施例中，一个、两个、三个、四个或五个氨基酸取代是保守取代。

[0216] 在一个实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段，具有与本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一具有至少95％，90％，85％，80％，75％或50％序列同源性的V_L结构域，并表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在另一个实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段，具有与本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一具有至少95％，90％，85％，80％，75％或50％序列同源性的V_H结构域，并表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在又一个实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段，具有与本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一具有至少95％，90％，85％，80％，75％或50％序列同源性的V_L结构域，具有与本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一具有至少95％，90％，85％，80％，75％或50％序列同源性的V_H结构域，并表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。

[0217] 在一个实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段，具有在本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_L结构域，并表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在另一个实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段，具有在本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_H结构域，并表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。在又一个实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段，具有在本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_L结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_L结构域，具有在本发明所述的抗人PD-1或抗人PD-L1抗体的V_H结构域之一中具有多达1、2、3、4、5或更多个氨基酸取代、缺失和/或添加的V_H结构域，并表现出与PD-1或PD-L1的特异性结合。

[0218] 在各种实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段选自任何种类的免疫球蛋白，包括IgM、IgG、IgD、IgA和IgE。优选地，抗体是IgG抗体。可以使用任何同

种型的IgG，包括IgG_1、IgG_2、IgG_3和IgG_4。不同的恒定结构域可以附加到本发明提供的V_L和V_H区。例如，如果本发明的抗体(或片段)的特定预期用途需要改变效应器功能，则可以使用除IgG_1之外的重链恒定结构域。尽管IgG_1抗体提供长半衰期和效应功能，例如补体激活和抗体依赖性细胞毒性，对于抗体的所有用途，此类活性可能并不理想。在这种情况下，例如，可以使用IgG_4恒定域。在各种实施例中，重链恒定结构域包括一个或多个氨基酸突变(例如，具有S228P突变的IgG_4)以产生抗体的所需特征。这些所需特性包括但不限于修饰的效应器功能、物理或化学稳定性、抗体的半衰期等。

[0219] 通常，本发明公开的抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体及其抗原结合片段的氨基酸序列变体将具有与参考抗体或抗原结合片段(例如，重链、轻链、V_H、V_L或人源化序列)的氨基酸序列具有至少75％氨基酸序列同一性的氨基酸序列，更优选地至少80％，更优选地至少85％，更优选地至少90％，最优选地至少95、98或99％。关于序列的同一性或同源性在本发明中定义为候选序列中与参考序列相同的氨基酸残基的百分比，如果需要，在比对序列并引入空位以实现最大百分比序列同一性后，并且不考虑将任何保守替换作为序列同一性的一部分。抗体序列的N端、C端或内部延伸、缺失或插入均不得解释为影响序列同一性或同源性。

[0220] 序列同一性是指当两条序列最佳比对时，两条多肽的氨基酸在相同位置的相同程度。可以通过BLAST算法确定序列同一性，其中选择算法参数，以在各个参考序列的整个长度上给出各个序列之间的最大匹配。以下参考文献涉及常用于序列分析的BLAST算法：BLAST算法:Altschul,S.F.,et al.,(1990)J.Mol.Biol.215:403-410;Gish,W.,et al.,(1993)Nature Genet.3:266-272;Madden,T.L.,et al.,(1996)Meth.Enzymol.266:131-141;Altschul,S.F.,et al.,(1997)Nucleic Acids Res.25:3389-3402;Zhang,J.,et al.,(1997)Genome Res.7:649-656;Wootton,J.C.,et al.,(1993)Comput.Chem.17:149-163;Hancock,J.M.et al.,(1994)Comput.Appl.Biosci.10:67-70;ALIGNMENT SCORING SYSTEMS:Dayhoff,M.O.,et al.,“A model of evolutionary change in proteins.”in Atlas of Protein Sequence and Structure,(1978)vol.5,suppl.3.M.O.Dayhoff(ed.),pp.345-352,Natl.Biomed.Res.Found.,Washington,DC;Schwartz,R.M.,et al.,“Matrices for detecting distant relationships.”in Atlas of Protein Sequence and Structure,(1978)vol.5,suppl.3.M.O.Dayhoff(ed.),pp.353-358,Natl.Biomed.Res.Found.,Washington,DC;Altschul,S.F.,(1991)J.Mol.Biol.219:555-565;States,D.J.,et al.,(1991)Methods3:66-70;Henikoff,S.,et al.,(1992)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 89:10915-10919;Altschul,S.F.,et al.,(1993)J.Mol.Evol.36:290-300;ALIGNMENT STATISTICS:Karlin,S.,et al.,(1990)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 87:2264-2268;Karlin,S.,et al.,(1993)Proc.Natl.Acad.Sci.USA 90:5873-5877;Dembo,A.,et al.,(1994)Ann.Prob.22:2022-2039;以及Altschul,S.F.“Evaluating the statistical significance of multiple distinct local alignments.”in Theoretical and Computational Methods in Genome Research(S.Suhai,ed.),(1997)pp.1-14,Plenum,New York。

[0221] 在一些实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体是人抗体。在其他实施例中，抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体是人源化抗体。

[0222] 在一些实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的轻链具有人κ主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的轻链具有人λ主链。

[0223] 在一些实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG1主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG2主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG3主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG4主链。

[0224] 在一些实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG1变体主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG2变体主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG3变体主链。在其他实施例中,抗人PD-1或抗人PD-L1单克隆抗体的重链具有人IgG4变体(例如,具有S228P突变的IgG4)主链。

[0225] 4.CTLA-4拮抗剂

[0226] 可用于本发明的任何治疗方法、组合物、试剂盒和用途的“抗-CTLA4抗体”包括单克隆抗体(mAb)或其抗原结合片段,其特异性结合人CTLA4并阻断CTLA4与其配体CD80(B7.1)和CD 86(B7.2)的相互作用。抗CTLA4抗体可以是人抗体、人源化抗体或嵌合抗体,并且可以包含人恒定区。在一些实施例中,人恒定区选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4恒定区,并且在优选实施例中,人恒定区是IgG1或IgG4恒定区。在一些实施例中,抗原结合片段选自Fab、Fab’-SH、F(ab’)2、scFv和Fv片段。

[0227] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的一个实施例中,抗CTLA4抗体是人单克隆抗体10D1,现称为伊匹木单抗,并以Yervoy™销售,其在美国专利No.6,984,720和世界卫生组织药物信息19(4):61(2005)中公开。在另一个实施例中,抗CLTA4抗体是曲美木单抗,也称为CP-675,206,它是美国专利申请公开No.2012/263677或PCT国际申请公开No.WO 2012/122444或No.WO 2007/113648 A2描述的IgG2单克隆抗体。

[0228] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的进一步实施例中,抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含:包含如SEQ ID NO:24、25和26所示的氨基酸序列的轻链CDR,以及包含如SEQ ID NO:27、28和29所示的氨基酸序列的重链CDR。

[0229] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的其他实施例中,抗CTLA4抗体是单克隆抗体或其抗原结合片段,其结合人CTLA4并且包含(a)包含如SEQ ID NO:30所示的氨基酸序列的重链可变区以及(b)包含如SEQ ID NO:31所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0230] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的一个实施例中,抗CTLA-4抗体是单克隆抗体,其包含如SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列的重链以及包含SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列的轻链。在一些实施例中,抗CTLA4抗体是SEQ ID NO:32和/或SEQ ID NO:33的抗原结合片段,其中抗原结合片段特异性结合CTLA4。

[0231] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的一个实施例中,抗CTLA-4抗体是国际申请公开No.WO 2016/015675 A1中公开的任何抗CTLA-4抗体或其抗原结合片段。在一个实施例中,抗CTLA4抗体是包含以下CDR的单克隆抗体:

[0232] CDRH1包含氨基酸序列GFTFSDNW(SEQ ID NO:1);

[0233] CDRH2包含氨基酸序列IRNKPYNYET(SEQ ID NO:2);

[0234] CDRH3包含氨基酸序列TAQFAY(SEQ ID NO:3;)

[0235] 和/或

[0236] CDRL1包含氨基酸序列ENIYGG(SEQ ID NO:4)；

[0237] CDRL2包含氨基酸序列GAT(SEQ ID NO:5)；以及

[0238] CDRL3包含选自以下的氨基酸序列：QNVLRSFT(SEQ ID NO:6)；QNVLSRHPG(SEQ ID NO:7)；或QNVLSSRPG(SEQ ID NO:8)。

[0239] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的一个实施例中，抗-CTLA4抗体是8D2/8D2(RE)或其变体、8D2H1L1或其变体、8D2H2L2或其变体、8D2H3L3或其变体、8D2H2L15或其变体、或8D2H2117或其变体。

[0240] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的另一个实施例中，抗CTLA4抗体是8D2/8D2(RE)的变体、8D2H1L1的变体、8D2H2L2的变体、8D2H2L15的变体或8D2H2117的变体，其中V_H链氨基酸序列中第18位的甲硫氨酸(Met)独立地被选自以下的氨基酸取代：亮氨酸(Leu)、缬氨酸(Val)、异亮氨酸(Ile)或丙氨酸(Ala)。在本发明的实施例中，抗CTLA4抗体包括如上表中所列的8D2H2L2变体1的序列。

[0241] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的另一个实施例中，抗CTLA4抗体是8D2H2L2变体1，具有如SEQ ID NO:22所示的全重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:23所示的全轻链序列。

[0242] 在本发明的治疗方法、组合物、试剂盒和用途的一个实施例中，抗CTLA4抗体是如2018年3月1日公开的国际申请公开No.WO 2018/035710 A1中所公开的任何抗CTLA4抗体或其抗原结合片段。

[0243] 在本发明提供的各种方法、药物组合物、试剂盒或用途的某些实施例中，抗人CTLA4抗体(例如单克隆抗体)或其抗原结合片段包含：V_L CDR1，其包含与SEQ ID NO:4具有80％、85％、90％、95％或99％序列同一性的氨基酸序列，V_L CDR2，其包含与SEQ ID NO:5具有80％、85％、90％、95％或99％序列同一性的氨基酸序列，以及V_L CDR3，其包含与SEQ ID NO:6、7或8具有80％、85％、90％、95％或99％序列同一性的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含与SEQ ID NO:1、2和3具有80％、85％、90％、95％或99％序列同一性的氨基酸序列。

[0244] 通常，本发明公开的抗CTLA-4单克隆抗体及其抗原结合片段的氨基酸序列变体将具有与参考抗体或抗原结合片段(例如，重链、轻链、V_H、V_L或人源化序列)的氨基酸序列具有至少75％氨基酸序列同一性的氨基酸序列，更优选地至少80％，更优选地至少85％，更优选地至少90％，最优选地至少95、98或99％。关于序列的同一性或同源性在本发明中定义为候选序列中与参考序列相同的氨基酸残基的百分比，如果需要，在比对序列并引入空位以实现最大百分比序列同一性后，并且不考虑将任何保守替换作为序列同一性的一部分。抗体序列的N端、C端或内部延伸、缺失或插入均不得解释为影响序列同一性或同源性。

[0245] 5.使用PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂和仑伐替尼或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症的方法

[0246] 在另一个方面，本发明提供了使用所述的PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂和仑伐替尼或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症(例如，RCC)的方法。

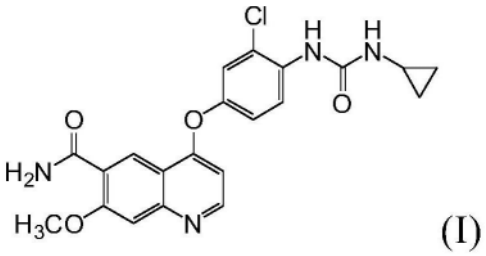
[0247] 在一些实施例中，PD-1拮抗剂是抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在某些实施例中，CTLA4拮抗剂是抗CTLA4抗体或其抗原结合片段。

[0248] 在某些实施例中，治疗癌症的方法包括向有此需要的人类患者施用：

[0249] (a)PD-1拮抗剂；

[0250] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0251] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0252] 

(I)

[0253] 或其药学上可接受的盐。

[0254] 在一些实施例中，癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌(CRC)、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌(HCC)和黑色素瘤。

[0255] 在某些实施例中，癌症是转移性的。在一些实施例中，癌症是复发性的。在其他实施例中，癌症是难治性的。在其他实施例中，癌症是复发性和难治性的。

[0256] 在一个实施例中，癌症为膀胱癌。在另一个实施例中，癌症为乳腺癌。在另一个实施例中，癌症为NSCLC。在又一个实施例中，癌症是CRC。在一个实施例中，癌症为RCC。在另一个实施例中，癌症是HCC。在又一个实施例中，癌症为黑色素瘤。在又一个实施例中，癌症为黑色素瘤并且患者患有黑色素瘤脑转移瘤。在又一个实施例中，癌症为难治性黑色素瘤。

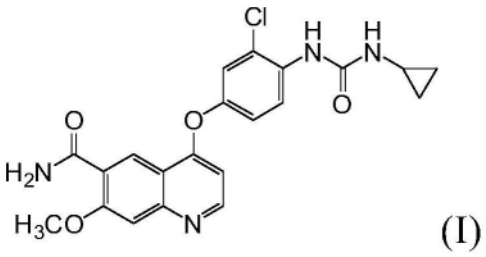
[0257] 在一个实施例中，癌症为晚期RCC。在另一个实施例中，癌症为转移性RCC。在又一个实施例中，癌症为复发性RCC。在又一个实施例中，癌症为难治性RCC。在又一个实施例中，癌症为复发性和难治性RCC。

[0258] 在某些实施例中，本发明提供了一种治疗RCC的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0259] (a)PD-1拮抗剂；

[0260] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0261] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0262] 

(I)

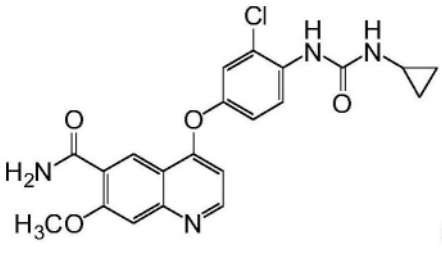
[0263] 或其药学上可接受的盐。

[0264] 在一些实施例中，本发明提供了一种治疗晚期RCC的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0265] (a)PD-1拮抗剂；

[0266] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0267] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0268] 

(I)

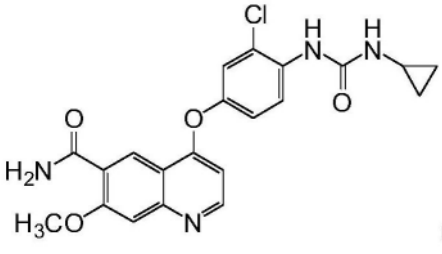
[0269] 或其药学上可接受的盐。

[0270] 在其他实施例中，本发明提供了一种治疗转移性RCC的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0271] (a)PD-1拮抗剂；

[0272] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0273] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0274] 

(I)

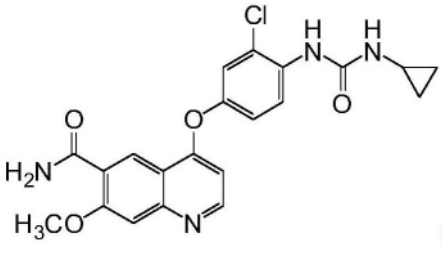
[0275] 或其药学上可接受的盐。

[0276] 在其他实施例中，本发明提供了一种治疗复发性RCC的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0277] (a)PD-1拮抗剂；

[0278] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0279] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0280] 

(I)

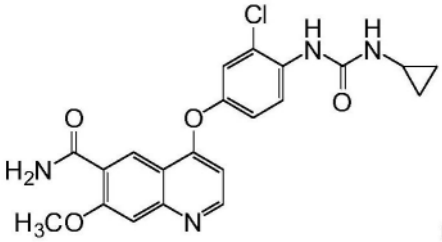
[0281] 或其药学上可接受的盐。

[0282] 在又一些实施例中，本发明提供了一种治疗难治性RCC的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0283] (a)PD-1拮抗剂；

[0284] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0285] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0286] 

(I)

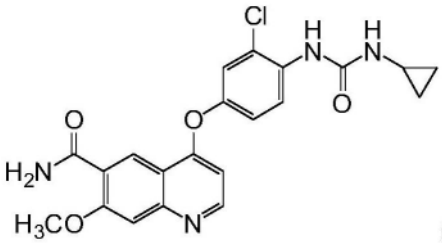
[0287] 或其药学上可接受的盐。

[0288] 在其他实施例中，本发明提供了一种治疗复发性和难治性RCC的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0289] (a)PD-1拮抗剂；

[0290] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0291] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0292] 

(I)

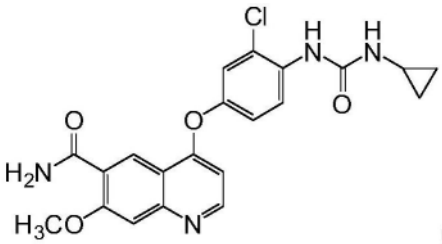
[0293] 或其药学上可接受的盐。

[0294] 在其他实施例中，本发明提供了一种治疗黑色素瘤的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0295] (a)PD-1拮抗剂；

[0296] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0297] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0298] 

(I)

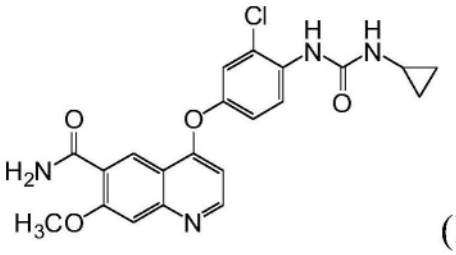
[0299] 或其药学上可接受的盐。

[0300] 在其他实施例中，本发明提供了一种治疗难治性黑色素瘤的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0301] (a)PD-1拮抗剂；

[0302] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0303] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0304] 

(I)

[0305] 或其药学上可接受的盐。

[0306] 在某些实施例中，治疗癌症的方法包括向有此需要的人类患者施用：

[0307] (a)第V.2节中公开的PD-1拮抗剂；

[0308] (b)第V.3节中公开的CTLA4拮抗剂；以及

[0309] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0310] 在某些实施例中，PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。在其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

[0311] 在某些实施例中，PD-1拮抗剂是抗人PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中，抗人PD-L1单克隆抗体是人抗体。在其他实施例中，抗人PD-L1单克隆抗体是人源化抗体。

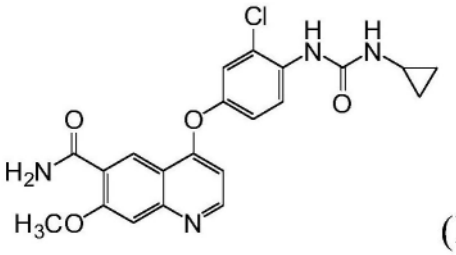
[0312] 在某些实施例中，CTLA4拮抗剂是抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体是人抗体。在其他实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体是人源化抗体。

[0313] 因此，在某些实施例中，本发明提供了一种治疗癌症的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0314] (a)人或人源化抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段；

[0315] (b)人或人源化抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段；以及

[0316] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0317] 

(I)

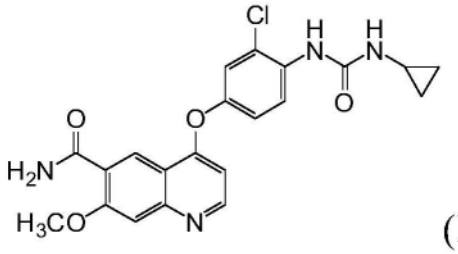
[0318] 或其药学上可接受的盐。

[0319] 在一些实施例中，本发明提供了一种用于治疗癌症的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0320] (a)人抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段；

[0321] (b)人抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段；以及

[0322] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0323] 

(I)

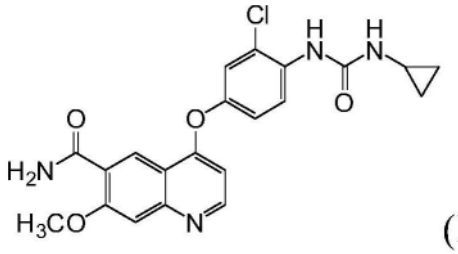
[0324] 或其药学上可接受的盐。

[0325] 在其他实施例中，本发明提供了一种用于治疗癌症的方法，包括向有此需要的人类患者施用：

[0326] (a)人源化抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段；

[0327] (b)人源化抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段；以及

[0328] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0329] 

(I)

[0330] 或其药学上可接受的盐。

[0331] 在本发明提供的各种方法的一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是帕博利珠单抗。

[0332] 在本发明提供的各种方法的另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武利尤单抗。

[0333] 在本发明提供的各种方法的另一个实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西普利单抗。

[0334] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0335] 在本发明提供的各种方法的一些实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L区，其包含如SEQ ID NO:14所示氨基酸序列，以及V_H区，其包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列。

[0336] 在本发明提供的各种方法的其他实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链和重链，所述轻链包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列或由如SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列组成，所述重链包含SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或由如SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列组成。

[0337] 因此，在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中，用于治疗癌症的方法包括向有此需要的人类患者施用：

[0338] (a)帕博利珠单抗；

[0339] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分

别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0340] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0341] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗癌症的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0342] (a)纳武利尤单抗;

[0343] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0344] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0345] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗癌症的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0346] (a)西普利单抗;

[0347] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0348] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0349] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗RCC的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0350] (a)帕博利珠单抗;

[0351] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0352] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0353] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗RCC的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0354] (a)纳武利尤单抗;

[0355] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0356] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0357] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗RCC的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0358] (a)西普利单抗;

[0359] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0360] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0361] 在一个实施例中,癌症为晚期RCC。在另一个实施例中,癌症为转移性RCC。在又一个实施例中,癌症为复发性RCC。在又一个实施例中,癌症为难治性RCC。在又一个实施例中,

癌症为复发性和难治性RCC。

[0362] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗黑色素瘤的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0363] (a)帕博利珠单抗;

[0364] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0365] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0366] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗黑色素瘤的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0367] (a)纳武利尤单抗;

[0368] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0369] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0370] 在本发明提供的各种方法的一个具体实施例中,用于治疗黑色素瘤的方法包括向有此需要的人类患者施用:

[0371] (a)西普利单抗;

[0372] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0373] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0374] 在一个实施例中,黑色素瘤是难治性黑色素瘤。

[0375] 6.剂量和给药

[0376] 本发明进一步提供了使用PD-1拮抗剂(例如,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段)、CTLA4拮抗剂(例如,抗-CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段)和多RTK抑制剂(例如,仑伐替尼或其药学上可接受的盐)的组合治疗癌症(例如RCC)的给药方案和给药途径。

[0377] 本发明公开的抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段、或仑伐替尼或其药学上可接受的盐可以通过剂量给药,例如,每日、每周1-7次、每周、每2周、每3周、每4周、每5周、每6周、每月、每双月、每季度、每半年、每年等。可以通过例如静脉内、皮下、局部、口服、经鼻、直肠、肌肉内、脑内、脊柱内或吸入施用剂量。在某些实施例中,剂量是静脉内施用的。在某些实施例中,这些剂量是皮下施用的。在某些实施例中,这些剂量是口服施用的。治疗间隔的总剂量通常为至少0.05μg/kg体重,更通常为至少0.2μg/kg、0.5μg/kg、1μg/kg、10μg/kg、100μg/kg、0.25mg/kg、1.0mg/kg、2.0mg/kg、5.0mg/kg、10mg/kg、25mg/kg、50mg/kg或更多。还可以提供剂量以在受试者的血清中实现抗体(例如抗PD-1抗体)或其抗原结合片段达到预定目标浓度,例如0.1、0.3、1、3、10、30、100、300μg/mL或更多。

[0378] 在一些实施例中,每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每8周、每9周、每10周、每12周、每月、每两月或每季度将抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段以10、20、50、80、

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

[0379] 在一个实施例中，抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含：(a)轻链CDR，其包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及重链CDR，其包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列；(b)轻链CDR，其包含如SEQ ID NO:4、5和7所示的氨基酸序列，以及重链CDR，其包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列或(c)轻链CDR，其包含如SEQ ID NO:4、5和8所示的氨基酸序列，以及重链CDR，其包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0380] 在一个实施例中，抗CTLA4抗体或其抗原结合片段包含轻链CDR，其包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及重链CDR，其包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0381] 在一些实施例中，每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每8周、每9周、每10周、每12周、每月、每两月或每季度将抗CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段以1、10、20、25、30、40、50、60、75、80、90、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200、500、1000或2500mg/受试者皮下或静脉内给药。在另一个实施例中，每周、每两周、每三周、每4周、每5周、每6周、每8周、每9周、每10周、每12周、每月、每两月或每季度将抗CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段以1、10、20、25、30、40、50、60、75、80、90、100、110、120、125、130、140、150、160、170、175、180、190、200mg/受试者皮下或静脉内给药。

[0382] 在一些具体方法中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约1mg至约500mg、约25mg至约500mg、约50mg至约500mg、约100mg至约500mg、约200mg至约500mg、约150mg至约250mg、约175mg至约250mg、约200mg至约250mg、约150mg至约240mg、约175mg至约240mg、约200mg至约240mg。在一些实施例中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为1mg、5mg、10mg、15mg、20mg、30mg、40mg、45mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、240mg、250mg、300mg、400mg或500mg。

[0383] 在另一个实施例中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约0.01mg/kg至约50mg/kg、约0.05mg/kg至约25mg/kg、约0.1mg/kg至约10mg/kg、约0.2mg/kg至约9mg/kg、约0.3mg/kg至约8mg/kg、约0.4mg/kg至约7mg/kg、约0.5mg/kg至约6mg/kg、约0.6mg/kg至约5mg/kg、约0.7mg/kg至约4mg/kg、约0.8mg/kg至约3mg/kg、约0.9mg/kg至约2mg/kg、约1.0mg/kg至约1.5mg/kg、约1.0mg/kg至约2.0mg/kg、约1.0mg/kg至约3.0mg/kg，约2.0mg/kg至约4.0mg/kg。在一些具体方法中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约1.0mg/ml、1.25mg/ml、1.4mg/ml、2.0mg/ml、2.5mg/ml、2.9mg/ml、5mg/ml、7.9mg/ml、10mg/

ml、12.5mg/ml、25mg/ml、50mg/ml、75mg/ml、100mg/ml、125mg/ml、150mg/ml、175mg/ml或200mg/ml。

[0384] 在一些具体方法中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为约1mg至约200mg、约1mg至约100mg。在一些实施例中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为1mg、2.9mg、5mg、10mg、25mg或50mg。在一个实施例中，抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段的剂量为25mg。

[0385] 在本发明所述的各种方法的一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段为帕博利珠单抗，向人类患者施用200mg、240mg、400mg、480mg、720mg或2mg/kg的帕博利珠单抗，并且每三周或每六周施用一次帕博利珠单抗。在一个实施例中，每三周向人类患者施用一次200mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每三周向人类患者施用一次240mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每三周向人类患者施用一次2mg/kg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每三周向人类患者施用一次400mg帕博利珠单抗。

[0386] 在本发明所述的各种方法的某些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段为帕博利珠单抗，向人类患者施用400mg帕博利珠单抗，并且每六周施用一次帕博利珠单抗。

[0387] 在本发明所述的各种方法的一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段为帕博利珠单抗，向人类患者施用200mg、240mg、400mg、480mg、720mg或2mg/kg的帕博利珠单抗，并且每六周施用一次帕博利珠单抗。在一个实施例中，每六周向人类患者施用一次200mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每六周向人类患者施用一次240mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每六周向人类患者施用一次400mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每六周向人类患者施用一次480mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每六周向人类患者施用一次720mg帕博利珠单抗。在一个实施例中，每六周向人类患者施用一次2mg/kg帕博利珠单抗。

[0388] 在本发明的一些实施例中，将抗PD-1抗体或其抗原结合片段和抗CTLA4抗体或其抗原结合片段每约六周一次施用于患者，持续12周或更长时间。在其他实施例中，将抗PD-1抗体或其抗原结合片段和抗CTLA4抗体或其抗原结合片段每约六周一次施用于患者，持续18周或更长时间、24周或更长时间、30周或更长时间、36周或更长时间、42周或更长时间、48周或更长时间、54周或更长时间、60周或更长时间、66周或更长时间、72周或更长时间、78周或更长时间、84周或更长时间、或90周或更长时间。在一个实施例中，给药发生在同一天。

[0389] 在一个子实施例中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段和抗CTLA4抗体或其抗原结合片段在同一天同时施用(例如，在单一制剂中或同时作为单独的制剂)。在一个替代实施例中，抗PD-1抗体或其抗原结合片段和抗CTLA4抗体或其抗原结合片段在同一天以任一顺序顺序施用(例如，作为单独的制剂)。在同一天顺序施用的一个实施例中，首先施用抗PD-1抗体或其抗原结合片段。在同一天顺序施用的另一个实施例中，首先施用抗CTLA4抗体或其抗原结合片段。在本发明所述的各种方法的某些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是帕博利珠单抗，向人类患者施用200mg帕博利珠单抗，并且每三周施用一次帕博利珠单抗。在本发明所述的各种方法的某些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是帕博利珠单抗，向人类患者施用400mg帕博利珠单抗，并且每六周施用一次帕博利珠单抗。

[0390] 在发明所述的各种方法的其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段

是纳武利尤单抗，向人类患者施用240mg或3mg/kg纳武利尤单抗，并且每两周施用一次纳武利尤单抗。在一个具体实施例中，每两周向人类患者施用一次240mg纳武利尤单抗。在一个具体实施例中，每两周向人类患者施用一次3mg/kg纳武利尤单抗。在发明所述的各种方法的其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武利尤单抗，向人类患者施用480mg纳武利尤单抗，并且每四周施用一次纳武利尤单抗。

[0391] 在本发明所述的各种方法的其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西普利单抗，向人类患者施用350mg西普利单抗，并且每三周施用一次西普利单抗。

[0392] 在本发明所述的各种方法的其他实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列，向人类患者施用约1至约200mg抗人CTLA4抗体，每六周施用一次抗人CTLA4抗体。在本发明所述的各种方法的其他实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列，向人类患者施用1-100mg抗人CTLA4抗体，每六周施用一次抗人CTLA4抗体。在一个具体实施例中，每六周一次向人类患者施用1.4mg/ml抗人CTLA4抗体。在一个具体实施例中，每六周一次向人类患者施用25mg/ml抗人CTLA4抗体。在一个具体实施例中，每六周一次向人类患者施用50mg/ml抗人CTLA4抗体。

[0393] 在某些实施例中，口服施用仑伐替尼或其药学上可接受的盐。在一些实施例中，仑伐替尼或其药学上可接受的盐以8、10、12、14、18、20或24mg的仑伐替尼的日剂量施用。

[0394] 因此，在本发明提供的各种方法的一些实施例中，向人类患者施用：

[0395] (a)200mg、240mg、400mg或2mg/kg帕博利珠单抗；

[0396] (b)1-200mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列；以及

[0397] (c)8、10、12、14、18、20或24mg仑伐替尼；

[0398] 其中(a)和(b)中的每一个每三周或每六周施用一次，并且其中(c)每日施用。

[0399] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中，向人类患者施用：

[0400] (a)200mg、240mg、400mg、2mg/kg或22.mg/kg帕博利珠单抗；

[0401] (b)1-200mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列；以及

[0402] (c)8、10、12、14、18、20或24mg仑伐替尼；

[0403] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次，并且其中(c)每日施用。

[0404] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中，向人类患者施用：

[0405] (a)200mg帕博利珠单抗；

[0406] (b)25mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段，包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列，以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3，其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列；以及

[0407] (c)20mg仑伐替尼;

[0408] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0409] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0410] (a)240mg帕博利珠单抗;

[0411] (b)25mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0412] (c)20mg仑伐替尼;

[0413] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0414] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0415] (a)2mg/kg帕博利珠单抗;

[0416] (b)25mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0417] (c)20mg仑伐替尼;

[0418] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0419] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0420] (a)400mg帕博利珠单抗;

[0421] (b)25mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0422] (c)20mg仑伐替尼;

[0423] 其中(a)每六周施用一次;其中(b)每六周施用一次;并且其中(c)每日施用。

[0424] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0425] (a)200mg帕博利珠单抗;

[0426] (b)1.4mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0427] (c)20mg仑伐替尼;

[0428] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0429] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0430] (a)400mg帕博利珠单抗;

[0431] (b)50mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0432] (c)20mg仑伐替尼;

[0433] 其中(a)和(b)中的每一个每三周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0434] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0435] (a)400mg帕博利珠单抗;

[0436] (b)100mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0437] (c)20mg仑伐替尼;

[0438] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0439] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0440] (a)400mg帕博利珠单抗;

[0441] (b)200mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0442] (c)20mg仑伐替尼;

[0443] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0444] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0445] (a)400mg帕博利珠单抗;

[0446] (b)225mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0447] (c)14mg仑伐替尼;

[0448] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0449] 在本发明提供的各种方法的某些实施例中,向人类患者施用:

[0450] (a)400mg帕博利珠单抗;

[0451] (b)25mg抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0452] (c)10mg仑伐替尼;

[0453] 其中(a)和(b)中的每一个每六周施用一次,并且其中(c)每日施用。

[0454] 在一些实施例中,当该药剂用作治疗相同病症的单一疗法时,联合疗法中的至少一种治疗剂(例如,抗PD-1单克隆抗体或其结合片段,抗CTLA4单克隆抗体或其结合片段,或仑伐替尼)以通常使用的相同剂量方案(剂量、频率和治疗持续时间)施用。在其他实施例中,与将药剂用作单一疗法时相比,患者在联合疗法中接受的至少一种治疗剂(例如,抗PD-1单克隆抗体或其结合片段,抗CTLA4单克隆抗体或其结合片段,或仑伐替尼)的总量较低,例如,较小剂量、较不频繁的剂量和/或较短的治疗持续时间。

[0455] 本发明公开的联合治疗方法可以在手术之前或之后使用以去除肿瘤,并且可以在放射治疗之前、期间或之后使用。

[0456] 在一些实施例中,将本发明公开的联合治疗方法施用于先前未用生物治疗剂或化学治疗剂治疗的患者,即未接受治疗的患者。在其他实施例中,将联合治疗方法施用于在用生物治疗剂或化学治疗剂进行先前治疗后未能实现持续反应的患者,即,接受过治疗的患者。

[0457] 本发明公开的治疗组合可与一种或多种其他活性剂组合使用,包括但不限于用于

预防、治疗、控制、改善或降低特定疾病或病症(例如癌症)风险的其他抗癌剂。此类其他活性剂可以通过其通常使用的途径和用量与本发明公开的组合中的一种或多种治疗剂同时或顺序施用。

[0458] 一种或多种额外的活性剂可以与抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段、或仑伐替尼或其药学上可接受的盐共同施用。额外的活性剂可以与一种或多种选自抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段、以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐的共同给药剂以单一剂型给药。额外的活性剂也可以与含有抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段、或仑伐替尼或其药学上可接受的盐的剂型分开给药。

[0459] 7.药物组合物

[0460] 在又一方面,本发明提供了包括本发明公开的治疗剂(例如,PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂和仑伐替尼)的药物组合物。

[0461] 在某些实施例中,药物组合物还包括药学上可接受的载体。

[0462] 所述药物组合物包括抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段,以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐,可以通过将具有所需纯度的抗体与任选的生理上可接受的载体、赋形剂或水溶液形式或冻干形式或其他干燥形式的稳定剂(参见,例如Remington,Remington's Pharmaceutical Sciences(18th ed.1980))混合来制备用于储存。

[0463] 在所采用的剂量和浓度下,药学上可接受的载体、赋形剂或稳定剂对暴露于其中的细胞或哺乳动物是无毒的。通常药学上可接受的载体是pH缓冲水溶液。药学上可接受的载体的例子包括缓冲剂,例如磷酸盐、柠檬酸盐、乙酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,例如抗坏血酸;低分子量(例如,少于约10个氨基酸残基)多肽;蛋白质,例如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,例如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,例如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、精氨酸或赖氨酸;单糖、二糖和其他碳水化合物,包括葡萄糖、甘露糖或糊精;螯合剂,例如EDTA;糖醇,例如甘露醇或山梨糖醇;成盐的抗衡离子,例如钠;和/或非离子表面活性剂,例如TWEENTM、聚乙二醇(PEG)和PLURONICTM。药学上可接受的载体还可以指稀释剂、佐剂(例如,Freund佐剂(完全或不完全))、赋形剂或载体。这种载体可以是无菌液体,例如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的,例如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。当静脉内施用组合物(例如药物组合物)时,水是示例性载体。盐水溶液和右旋糖和甘油水溶液也可以用作液体载体,特别是用于可注射溶液。合适的赋形剂(例如药物赋形剂)包括淀粉、葡萄糖、乳糖、蔗糖、明胶、麦芽、大米、面粉、白垩、硅胶、硬脂酸钠、单硬脂酸甘油酯、滑石粉、氯化钠、脱脂奶粉、甘油、丙烯、乙二醇、水、乙醇等。如果需要,该组合物还可以含有少量的润湿剂或乳化剂,或pH缓冲剂。组合物可以采取溶液、混悬剂、乳剂、片剂、丸剂、胶囊、散剂、缓释制剂等形式。

[0464] 8.试剂盒

[0465] 在又一方面,本发明提供了包括本发明公开的治疗剂(例如,PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂和仑伐替尼)或其药物组合物的试剂盒,并包装在合适的包装材料中。试剂盒任选地包括标签或包装说明书,其包括组分的描述或其中组分在体外、体内或离体使用的说明。

[0466] 在一些实施例中,试剂盒包含

[0467] (a)PD-1拮抗剂;

[0468] (b)CTLA4拮抗剂;以及

[0469] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0470] 在某些实施例中,该试剂盒还包含用于向人类患者施用PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐的说明书。

[0471] 在一些实施例中,PD-1拮抗剂是抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,PD-1拮抗剂是抗PD-L1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中,CTLA4拮抗剂是抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段。

[0472] 在一个实施例中,该试剂盒包含:(a)一剂或多剂抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;(b)一剂或多剂抗CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段;(c)一剂或多剂仑伐替尼或其药学上可接受的盐;(d)向人类患者施用抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段、抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐的说明书。

[0473] 在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是帕博利珠单抗。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武利尤单抗。在一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西普利单抗。

[0474] 第V.6节中描述的抗PD-1单克隆抗体、抗CTLA4单克隆抗体或仑伐替尼或其药学上可接受的盐的剂量可用于本发明的各种试剂盒中。在一些实施例中,试剂盒包含足以用于特定治疗期(例如,3、6、12或24周等)的每种组分的剂量。例如,一个试剂盒可以包含200mg帕博利珠单抗的剂量,1个25mg抗CTLA4抗体的剂量以及21个20mg仑伐替尼(或等量的仑伐替尼药学上可接受的盐)的剂量,它们足以进行3周的治疗。或者,一个试剂盒可以包含400mg帕博利珠单抗的剂量,1个25mg抗CTLA4抗体的剂量以及42个20mg仑伐替尼(或等量的仑伐替尼药学上可接受的盐)的剂量,它们足以进行6周的治疗。

[0475] 在一些实施例中,试剂盒包含用于单独保持组件的装置,例如容器、分开的瓶子或分开的箔包。本公开的试剂盒可用于施用不同剂型,例如口服和肠胃外,用于以不同剂量间隔施用单独的组合物,或用于相对于彼此滴定单独的组合物。

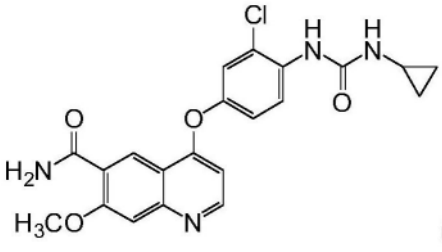
[0476] 9.治疗组合治疗癌症的用途

[0477] 在又一方面,本发明提供了治疗组合在治疗人类患者癌症(例如,黑色素瘤或RCC)的用途,其中所述治疗组合包含:

[0478] (a)PD-1拮抗剂;

[0479] (b)CTLA-4拮抗剂;以及

[0480] (c)式(I)表示的仑伐替尼,

[0481] 

(I)

[0482] 或其药学上可接受的盐。

[0483] 在一些实施例中,癌症选自膀胱癌、乳腺癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、结直肠癌

(CRC)、肾细胞癌(RCC)、肝细胞癌(HCC)和黑色素瘤。

[0484] 在某些实施例中,癌症是转移性的。在一些实施例中,癌症是复发性。在其他实施例中,癌症是难治性的。在其他实施例中,癌症是复发性和难治性的。

[0485] 在一个实施例中,癌症为膀胱癌。在另一个实施例中,癌症为乳腺癌。在另一个实施例中,癌症为NSCLC。在又一个实施例中,癌症是CRC。在一个实施例中,癌症为RCC。在另一个实施例中,癌症是HCC。在又一个实施例中,癌症为黑色素瘤。

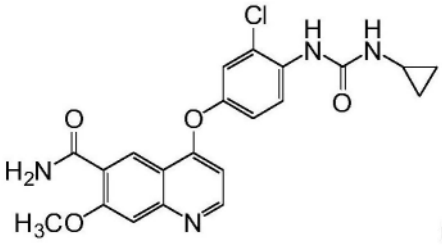
[0486] 在一个实施例中,癌症为晚期RCC。在另一个实施例中,癌症为转移性RCC。在又一个实施例中,癌症为复发性RCC。在又一个实施例中,癌症为难治性RCC。在又一个实施例中,癌症为复发性和难治性RCC。

[0487] 在一个实施例中,本发明提供了治疗人类患者RCC的治疗组合的用途,其中所述治疗组合包含:

[0488] (a)PD-1拮抗剂;

[0489] (b)CTLA-4拮抗剂;以及

[0490] (c)式(I)表示的仑伐替尼,

[0491] 
(I)

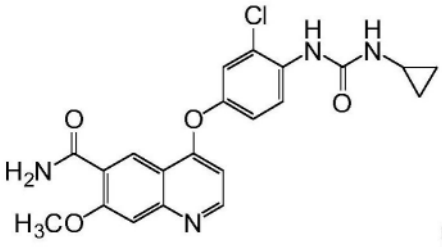
[0492] 或其药学上可接受的盐。

[0493] 在一些实施例中,本发明提供了治疗人类患者晚期RCC的治疗组合的用途,其中所述治疗组合包含:

[0494] (a)PD-1拮抗剂;

[0495] (b)CTLA-4拮抗剂;以及

[0496] (c)式(I)表示的仑伐替尼,

[0497] 
(I)

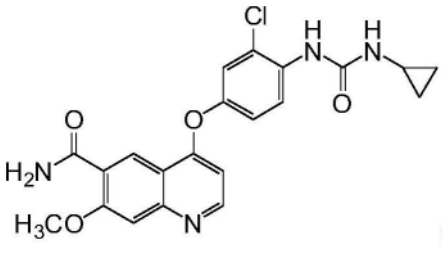
[0498] 或其药学上可接受的盐。

[0499] 在另一个实施例中,本发明提供了治疗人类患者转移性RCC的治疗组合的用途,其中所述治疗组合包含:

[0500] (a)PD-1拮抗剂;

[0501] (b)CTLA-4拮抗剂;以及

[0502] (c)式(I)表示的仑伐替尼,

[0503] 

(I)

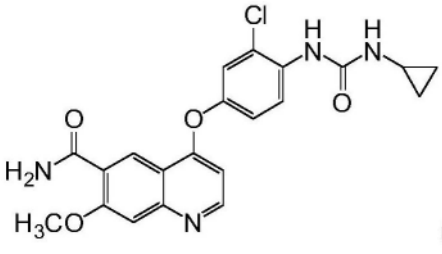
[0504] 或其药学上可接受的盐。

[0505] 在又一个实施例中，本发明提供了治疗人类患者复发性RCC的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0506] (a)PD-1拮抗剂；

[0507] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0508] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0509] 

(I)

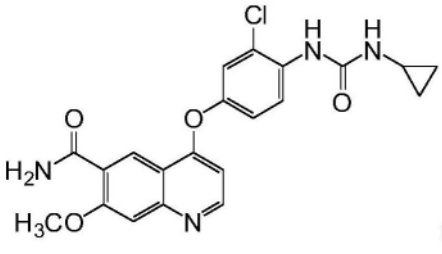
[0510] 或其药学上可接受的盐。

[0511] 在又一个实施例中，本发明提供了治疗人类患者难治性RCC的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0512] (a)PD-1拮抗剂；

[0513] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0514] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0515] 

(I)

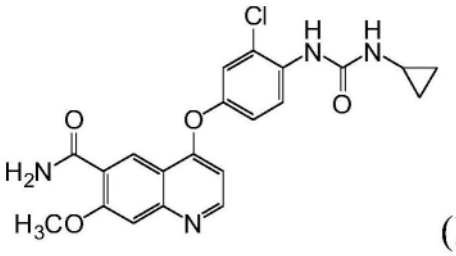
[0516] 或其药学上可接受的盐。

[0517] 在其他实施例中，本发明提供了治疗人类患者复发性和难治性RCC的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0518] (a)PD-1拮抗剂；

[0519] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0520] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0521] 

(I)

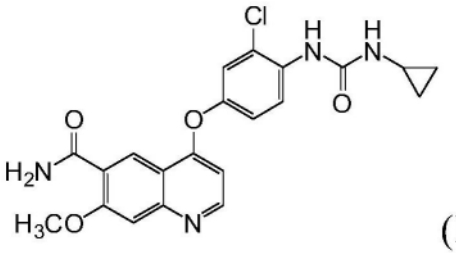
[0522] 或其药学上可接受的盐。

[0523] 在其他实施例中，本发明提供了治疗人类患者黑色素瘤的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0524] (a)PD-1拮抗剂；

[0525] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0526] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0527] 

(I)

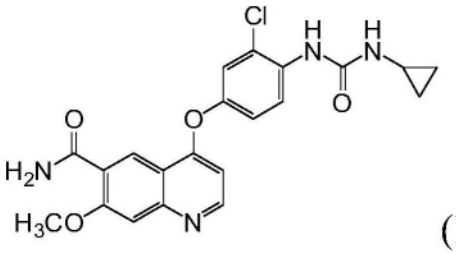
[0528] 或其药学上可接受的盐。

[0529] 在其他实施例中，本发明提供了治疗人类患者难治性黑色素瘤的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0530] (a)PD-1拮抗剂；

[0531] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0532] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0533] 

(I)

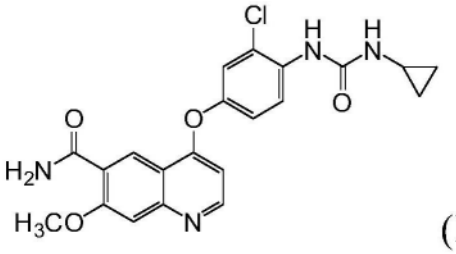
[0534] 或其药学上可接受的盐。

[0535] 在其他实施例中，本发明提供了治疗人类患者黑色素瘤脑转移瘤黑色素瘤的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0536] (a)PD-1拮抗剂；

[0537] (b)CTLA-4拮抗剂；以及

[0538] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0539] 

(I)

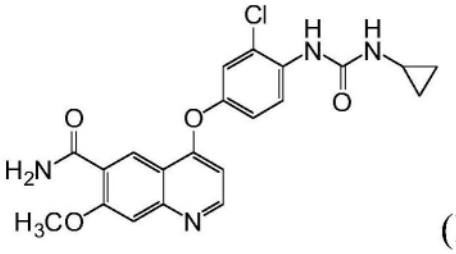
[0540] 或其药学上可接受的盐。

[0541] 在其他实施例中，本发明提供了治疗癌症的治疗组合的用途，其中所述治疗组合包含：

[0542] (a)第V.2节中公开的PD-1拮抗剂；

[0543] (b)第V.3节中公开的CTLA-4拮抗剂；以及

[0544] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0545] 

(I)

[0546] 或其药学上可接受的盐。

[0547] 在某些实施例中，PD-1拮抗剂是抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是人抗体。在其他实施例中，抗人PD-1单克隆抗体是人源化抗体。

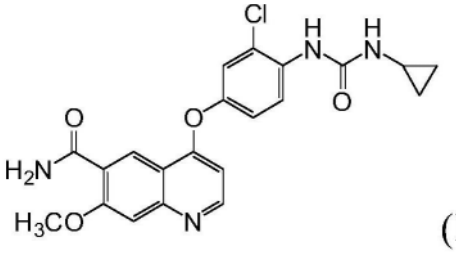
[0548] 在某些实施例中，CTLA4拮抗剂是抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段。在一些实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体是人抗体。在其他实施例中，抗人CTLA4单克隆抗体是人源化抗体。

[0549] 因此，在某些实施例中，本发明提供了用于治疗癌症的治疗组合的用途，其中治疗组合包含：

[0550] (a)人或人源化抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段；

[0551] (b)人或人源化抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段；以及

[0552] (c)式(I)表示的仑伐替尼，

[0553] 

(I)

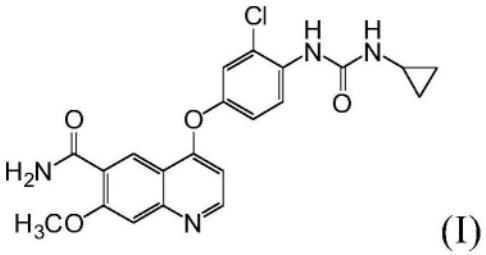
[0554] 或其药学上可接受的盐。

[0555] 在一些实施例中，本发明提供了用于治疗癌症的治疗组合的用途，其中治疗组合包含：

[0556] (a)人抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段；

[0557] (b)人抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段;以及

[0558] (c)式(I)表示的仑伐替尼,

[0559] 

(I)

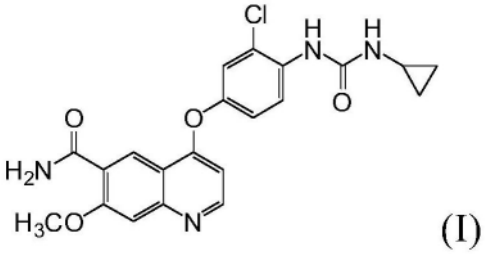
[0560] 或其药学上可接受的盐。

[0561] 在其他实施例中,本发明提供了用于治疗癌症的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0562] (a)人源化抗人PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段;

[0563] (b)人源化抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段;以及

[0564] (c)式(I)表示的仑伐替尼,

[0565] 

(I)

[0566] 或其药学上可接受的盐。

[0567] 在本发明提供的各种用途的一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是帕博利珠单抗。在本发明提供的各种用途的一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是纳武利尤单抗。在本发明提供的各种用途的一些实施例中,抗PD-1单克隆抗体或其抗原结合片段是西普利单抗。

[0568] 在本发明提供的各种用途的某些实施例中,抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列。

[0569] 在本发明提供的各种用途的一些实施例中,抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含V_L区,其包含如SEQ ID NO:14所示氨基酸序列,以及V_H区,其包含如SEQ ID NO:15所示氨基酸序列。

[0570] 在本发明提供的各种用途的其他实施例中,抗人CTLA4单克隆抗体或其抗原结合片段包含轻链以及重链,所述轻链包含SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列或由如SEQ ID NO:23所示的氨基酸序列组成,所述重链包含SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列或由如SEQ ID NO:22所示的氨基酸序列组成。

[0571] 因此,在一个具体实施例中,本发明提供了用于治疗癌症的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0572] (a)帕博利珠单抗;

[0573] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分

别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0574] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0575] 在一个具体实施例中,本发明提供了用于治疗癌症的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0576] (a)纳武利尤单抗;

[0577] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0578] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0579] 在一个具体实施例中,本发明提供了用于治疗癌症的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0580] (a)西普利单抗;

[0581] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和VL CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0582] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0583] 在一个具体实施例中,本发明提供了用于治疗RCC的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0584] (a)帕博利珠单抗;

[0585] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0586] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0587] 在一个具体实施例中,本发明提供了用于治疗RCC的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0588] (a)纳武利尤单抗;

[0589] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0590] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0591] 在一个具体实施例中,本发明提供了用于治疗RCC的治疗组合的用途,其中治疗组合包含:

[0592] (a)西普利单抗;

[0593] (b)抗人CTLA-4单克隆抗体或其抗原结合片段,包含V_L CDR1、V_L CDR2和V_L CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:4、5和6所示的氨基酸序列,以及V_H CDR1、V_H CDR2和V_H CDR3,其分别包含如SEQ ID NO:1、2和3所示的氨基酸序列;以及

[0594] (c)仑伐替尼或其药学上可接受的盐。

[0595] 在一个实施例中,癌症为晚期RCC。在另一个实施例中,癌症为转移性RCC。在又一个实施例中,癌症为复发性RCC。在又一个实施例中,癌症为难治性RCC。在又一个实施例中,

癌症为复发性和难治性RCC。

[0596] 本发明的多个实施例已经予以描述。应当理解，在不脱离本发明的精神和范围的情况下可以进行各种修改。还应理解，每个实施例可以与一个或多个其他实施例相结合，只要这种结合与实施例的描述相一致。

实施例

[0597] 本节中的实施例仅用于说明而非限制。

[0598] 实施例1：在黑色素瘤患者中联合施用抗PD-1抗体与抗CTLA4抗体和仑伐替尼的临床试验

[0599] CTLA4拮抗剂(MK-1308)与帕博利珠单抗和仑伐替尼联合用于黑色素瘤患者的1/2期开放标签滚动臂伞式平台的设计概述。患有黑色素瘤的参与者接受ICF筛查(无需进行分子检测)，并继续进行子研究02A，其中参与者患有PD-1难治性黑色素瘤。

[0600] 这项研究是一项1/2期、滚动臂，多中心，开放标签，自适应研究，将在本研究中评估研究药物治疗PD-1难治性黑色素瘤的疗效。

[0601] 参与者将通过静脉每六周接受一次(Q6W)400mg帕博利珠单抗，并与CTLA4拮抗剂(MK-1308)(固定剂量为25mg Q6W)和仑伐替尼(20mg QD(每日一次)PO(经口，口服))联合给药。仑伐替尼每天以指定剂量口服给药。当在同一天施用超过一种药物时，给药顺序是帕博利珠单抗，然后是仑伐替尼。

[0602] 在2020年10月28日数据截止时，共有14名参与者参加了帕博利珠单抗(400mg)Q6W、MK-1308(25mg)Q6W和仑伐替尼(20mg)QD的三联疗法。其中10名参与者参与了安全性导入阶段，其中4名参与者参与了有效性阶段。安全性导入阶段的7名参与者完成了DLT监控窗口。对所有14名参与者进行了分析。在安全性导入阶段没有剂量限制毒性(DLT)，我们能够在20mg仑伐替尼剂量下建立推荐的第2阶段给药剂量。这种与20mg仑伐替尼的三联疗法通常具有良好的耐受性。4名患者(28.6％)出现了3-5级药物相关AE，均为3级，有2名SAE。经历3-5级药物相关AE的4名患者中有2名(14.3％)出现高血压，1名患者(7.1％)出现血碱性磷酸酶升高，1名患者(7.1％)出现栓塞，1名患者(7.1％)出现γ-谷氨酰转移酶升高。

[0603] 在14名研究参与者中，4名患者出现了3级药物相关不良事件，未观察到4级和5级药物相关不良事件。2名参与者有特殊关注的不良事件(AEOSI)。1名参与者患有甲状腺功能减退症，1名参与者患有胰腺炎。在总共14名接受治疗的参与者中，初步数据显示8名(57.1％)有一种或多种与药物相关的AE。

[0604] 两名患者减少了仑伐替尼的剂量，一名患者因毒性完全停用仑伐替尼-参与者继续使用MK1308+帕博利珠单抗治疗。在数据截止后，在该三联疗法疗效阶段报告了1例死亡。

[0605] 3种预先确定的仑伐替尼剂量水平可以用于探索(剂量水平0、剂量水平-1、剂量水平-2)。

[0606] 患者特征见表4。来自安全性导入阶段的其他患者数据可在下表中找到。

[0607] 表4-治疗组参与者特征(APaT人群)

[0608]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W +仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
参与者人数	14	

[0609]

性别		
男性	12	85.7
女性	2	14.3
年龄（岁）		
<65	8	57.1
≥65	6	42.9
范围	33 至 78	
人种		
白种人	12	85.7
缺失	2	14.3
种族		
西班牙裔或拉丁裔	1	7.1
非西班牙裔或拉丁裔	12	85.7
未报告	1	7.1
ECOG		
0	8	57.1
1	6	42.9
LDH		
≤ULN	12	85.7
>ULN 但<2X ULN	1	7.1
≥2X ULN	1	7.1
参与时的总体癌症分期		
IIIC	2	14.3
IV	12	85.7
脑转移*		
无	14	100.0
转移阶段		
MO	2	14.3
M1a(0)	4	28.6

[0610]

M1b(0)	1	7.1
M1c(0)	5	35.7
M1c(1)	2	14.3
基于中央评估的基线肿瘤大小(mm)		
有数据的参与者	7	
中位数	20	
范围	10.0 至 31.0	
先前的治疗线数		
一线	11	78.6
二线	3	21.4
先前的辅助系统性免疫治疗		
是	12	85.7
否	2	14.3
进行性/复发性疾病的先前系统性免疫治疗		
是	2	14.3
否	12	85.7
先前的辅助系统性 BRAF/MEK 抑制剂		
是	1	7.1
否	13	92.9
用于进行性/复发性疾病的先前系统性 BRAF/MEK 抑制剂		
是	1	7.1
否	13	92.9
BRAF 突变状态		
BRAF 突变体	5	35.7
BRAF 野生型	9	64.3
BRAF 状态和先前使用		

[0611]

BRAFi/MEKi 治疗		
BRAF 突变体（未事先处理）	3	21.4
BRAF 突变体，先前辅助 BRAFi/MEKi 治疗，未对转移性疾病进行 BRAFi/MEKi 治疗	1	7.1
BRAF 突变体，先前 BRAFi/MEKi 治疗转移性疾病，未辅助 BRAFi/MEKi 治疗	1	7.1
• 没有 M 阶段 M1d 的参与者；没有参与者之前接受过脑转移的局部治疗		

[0612] 表5:按仑伐替尼CSAE类别和首选术语划分的具有临床重要不良事件的参与者(发生率＞0%)(APaT人群)

[0613]

	n	%
参与者人数	14	
有一种或多种不良事件	8	(57.1)
无不良事件	6	(42.9)
心脏功能障碍	**1**	**(7.1)**
心力衰竭	1	(7.1)
出血	**1**	**(7.1)**
咳血	1	(7.1)
肝毒害性	**1**	**(7.1)**
γ-谷氨酰转移酶升高	1	(7.1)
高血压	**6**	**(42.9)**
甲状腺功能衰退	**2**	**(14.3)**
血促甲状腺激素升高	1	(7.1)
甲状腺功能减退	1	(7.1)
蛋白尿	**1**	**(7.1)**
肝脏事件	**1**	**(7.1)**

[0614]

血肌酐升高	1	(7.1)

[0615] 表6:发生药物相关不良事件的参与者总结

[0616]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 仑伐替尼 20 mg QD	
	n	**(%)**
APaT 人群中的受试者	14	100
与药物相关的 AE	12	85.7
具有 3-5 级药物相关 AE	4	28.6
由于药物相关的 AE 导致剂量中断	3	21.4
与药物相关的 SAE	2	14.3
因药物相关的 AE 停用一种或多种药物	1*	7.1
死于药物相关 AE	0	0
因药物相关的 AE 停止了所有研究治疗	0	0
*由于药物相关的 G3 栓塞，在 C3 后停用仑伐替尼。参与者继续使用 MK1308+帕博利珠单抗治疗 ^ 详细信息在 22 至 24 中（帕博利珠单抗 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W +仑伐替尼 20 mg QD）		

[0617] 表7：通过降低首选术语的频率出现严重不良事件(发生率＞0%)的参与者(APaT人群)

[0618]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W +仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
参与者人数	14	
具有一种或多种不良事件	2	(14.3)
无不良事件	12	(85.7)
栓塞	1	(7.1)
胰腺炎	1	(7.1)
对于每个适用的行和列，每个参与者都被计算一次。 排除与药物无关的 MedDRA V23.1 首选术语“肿瘤进展”、“恶性肿瘤进展”和“疾病进展”。 包括最后一次给药后长达 120 天的严重不良事件。 数据库截止日期：2020 年 10 月 28 日。		

[0620] 表8:通过降低首选术语的频率出现3-5级不良事件(发生率＞0%)的参与者(APaT人群)

[0621]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W +仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
参与者人数	14	
具有一种或多种不良事件	4	(28.6)
无不良事件	10	(71.4)
高血压	2	(14.3)
血碱性磷酸酶升高	1	(7.1)
栓塞	1	(7.1)
γ-谷氨酰转移酶增加	1	(7.1)
对于每个适用的行和列，每个参与者都被计算一次。 排除与药物无关的 MedDRA V23.1 首选术语“肿瘤进展”、“恶性肿瘤进展”和“疾病进展”。 包括最后一次给药后 90 天内的非严重不良事件和最后一次给药后 120 天的严重不良事件。 分级基于 NCI CTCAE 第 5 版。 数据库截止日期: 2020 年 10 月 28 日。		

[0622] 表9:不良事件总结(APaT人群)

[0623]

		MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 仑伐替尼 20 mg QD	
		N	(%)
参与者人数		14	
	具有一种或多种不良事件	12	(85.7)
	无不良事件	2	(14.3)
	具有药物相关[a]的不良事件	12	(85.7)
	与帕博利珠单抗有关	10	(71.4)
	与 Quavonlimab 有关	10	(71.4)
	与仑伐替尼有关	12	(85.7)
	具有毒性 3-5 级不良事件	4	(28.6)
	具有毒性 3-5 级药物相关不良事件	4	(28.6)
	有严重不良事件	2	(14.3)
	有严重的药物相关不良事件	2	(14.3)
	死亡	0	(0.0)
	死于药物相关不良反应	0	(0.0)
	因不良事件而中断给药[b]	3	(21.4)
	中断帕博利珠单抗	0	(0.0)
	中断 Quavonlimab	0	(0.0)
	中断仑伐替尼	3	(21.4)
	由于不良事件而减少仑伐替尼的剂量	0	(0.0)
	由于不良事件停用[c]	1	(7.1)
	停用帕博利珠单抗	0	(0.0)
	停用 Quavonlimab	0	(0.0)
	停用仑伐替尼	1	(7.1)
	由于与药物相关的不良事件而停用	1	(7.1)
	由于严重不良事件而停用	1	(7.1)

	由于严重与药物相关的不良事件而停用	1	(7.1)
[a]由研究者确定与药物有关。 [b]任何研究药物的剂量中断 [c]任何药物研究的药物撤回。 包括最后一次给药后 90 天内的非严重不良事件和最后一次给药后 120 天的严重不良事件。 排除与药物无关的 MedDRA V23.1 首选术语“肿瘤进展”、“恶性肿瘤进展”和“疾病进展”。 （数据库截止日期：2020 年 10 月 28 日）。			

[0624]

[0625] 表10:药物暴露总结(APaT人群)

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W +仑伐替尼 20 mg QD (N=14)
仑伐替尼的天数	
平均值	31.8
中位数	21.5
SD	26.50
范围	1.0 至 90.0
帕博利珠单抗的天数	
平均值	24.9
中位数	1.0
SD	31.60
范围	1.0 至 85.0
Quavonlimab 的天数	
平均值	24.9
中位数	1.0
SD	31.60
范围	1.0 至 85.0
仑伐替尼给药次数	

[0626]

[0627]

平均值	2.1
中位数	1.5
SD	1.27
范围	1.0 至 5.0

[0628] 表11:按系统器官类别和首选术语的不良事件参与者(发生率＞0%)(APaT人群)

[0629]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
参与者人数	14	
具有一种或多种不良事件	12	(85.7)
无不良事件	2	(14.3)
血液和淋巴系统疾病	2	(14.3)
淋巴细胞减少症	1	(7.1)
中性粒细胞减少症	1	(7.1)
血小板减少症	1	(7.1)
心脏疾病	1	(7.1)
心力衰竭	1	(7.1)
内分泌失调	1	(7.1)
甲状腺功能减退	1	(7.1)
胃肠道疾病	6	(42.9)
腹痛	1	(7.1)
上腹痛	1	(7.1)
便秘	2	(14.3)
腹泻	2	(14.3)
口干	1	(7.1)
消化不良	1	(7.1)

[0630]

嘴唇变色	1	(7.1)
吞咽症	1	(7.1)
胰腺炎	1	(7.1)
口腔炎	1	(7.1)
一般疾病和给药部位条件	6	(42.9)
虚弱	3	(21.4)
胸部不适	1	(7.1)
胸痛	1	(7.1)
发冷	1	(7.1)
疲劳	1	(7.1)
热疗	1	(7.1)
粘膜炎症	2	(14.3)

[0631] 表12:按系统器官类别和首选术语分类的不良事件参与者(发生率＞0%)(APaT人群)

[0632]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
一般疾病和给药部位反应	6	(42.9)
发热	2	(14.3)
感染和侵扰	2	(14.3)
念珠菌感染	1	(7.1)
毛囊炎	2	(14.3)
损伤、中毒和手术并发症	1	(7.1)
节肢动物咬伤	1	(7.1)
伤口并发症	1	(7.1)
检查	4	(28.6)
血碱性磷酸酶升高	1	(7.1)

[0633]

血肌酐升高	1	(7.1)
血乳酸脱氢酶	1	(7.1)
血乳酸升高	1	(7.1)
血促甲状腺激素升高	1	(7.1)
血甘油三酯升高	1	(7.1)
C反应蛋白增加	1	(7.1)
γ-谷氨酰转移酶升高	1	(7.1)
脂肪酶增加	2	(14.3)
体重减轻	2	(14.3)
代谢和营养障碍	4	(28.6)
食欲下降	2	(14.3)
叶酸缺乏	1	(7.1)
高血容量	1	(7.1)
低白蛋白血症	1	(7.1)
低钾血症	1	(7.1)
低镁血症	2	(14.3)
低磷血症	2	(14.3)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	3	(21.4)
关节痛	1	(7.1)
背疼	1	(7.1)

[0634] 表13:按系统器官类别和首选术语分类的不良事件参与者(发生率＞0%)(APaT人群)

[0635]

	MK-3475 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W + 仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
肌肉骨骼和结缔组织疾病	3	(21.4)
肌痛	1	(7.1)

良性、恶性和未特指的肿瘤（包括囊肿和唇疱疹）	1	(7.1)
肿瘤疼痛	1	(7.1)
神经系统疾病	4	
头痛	3	(21.4)
坐骨神经痛	1	(7.1)
肾脏和泌尿系统疾病	1	(7.1)
蛋白尿	1	(7.1)
呼吸、胸和纵隔疾病	7	(50.0)
咳嗽	1	(7.1)
发音困难	6	(42.9)
劳累性呼吸困难	1	(7.1)
咳血	1	(7.1)
口咽痛	1	(7.1)
痛苦的呼吸	1	(7.1)
排痰性咳	1	(7.1)
皮肤和皮下组织疾病	4	(28.6)
盗汗	1	(7.1)
瘙痒(Pruritius)	1	(7.1)
皮疹	1	(7.1)
荨麻疹	1	(7.1)
血管疾病	8	(57.1)
深静脉血栓形成	1	(7.1)
栓塞	1	(7.1)
高血压	6	(42.9)

[0636]

[0637] 表14:按系统器官类别和首选术语分类的不良事件参与者(发生率＞0%)(APaT人群

[0638]

	MK-3475 400 mg Q6W +

[0639]

	MK-1308 25 mg Q6W + 仑伐替尼 20 mg QD (N=14)	
	n	(%)
血管疾病	8	(57.1)
低血压	1	(7.1)
对于每个适用的行和列，每个参与者都被计算一次。 包括最后一次给药后 90 天内的非严重不良事件和最后一次给药后 120 天的严重不良事件。 排除与药物无关的 MedDRA V23.1 首选术语“肿瘤进展”、“恶性肿瘤进展”和“疾病进展”。 数据库截止日期：2020 年 10 月 28 日。		

[0640] 表15:按最大毒性等级划分的具有临床重要不良事件(CSAE)的不良事件参与者

[0641]

	帕博利珠单抗 400 mg Q6W + MK-1308 25 mg Q6W +仑伐替尼 20 mg QD	
	n	(%)
参与者人数	14	
具有一个或多个不良事件	8	57.1
等级 1	1	7.1
等级 2	4	28.6
等级 3	2	14.3
等级 4	1	7.1
无不良反应	6	42.9
甲状腺功能减退	1	7.1
等级 2	1	7.1
血肌酐升高	1	7.1

[0642]

等级 2	1	7.1
血促甲状腺激素升高	1	7.1
等级 1	1	7.1
心力衰竭	1	7.1
等级 1	1	7.1
γ-谷氨酰转移酶升高	1	7.1
等级 4	1	7.1
咳血	1	7.1
等级 1	1	7.1
高血压	6	42.9
等级 2	4	28.6
等级 3	2	14.3
蛋白尿	1	7.1
等级 2	1	7.1

[0643] 目标和终点

[0644] 下表列出了临床试验子研究的目标和终点。

[0645] 表16:目标和终点

[0646]

目标	终点
主要	
安全性导入阶段：评估安全性和耐受性，并在适用的情况下建立在之前的 1 期研究中尚未评估的治疗组合的 RP2D。	- 剂量限制毒性(DLT)。 - 不良事件(AE)。 - 由于 AE 导致的研究干预中止。
有效性阶段：根据发生不良事件(AE)的参与者比例评估每个治疗组的安全性和耐受性。	- 不良事件(AE)。 - 由于 AE 导致的研究干预中止。

[0647]

有效性阶段：根据 RECIST 1.1 由盲独立中央审查(BICR)评估每个治疗组的客观缓解率(ORR)。	- 客观缓解(OR)：完全缓解(CR)或部分响缓解(PR)。
次要	
有效性阶段：根据 RECIST 1.1 由 BICR 评估缓解持续时间(DOR)。	DOR：对于表现出 CR 或 PR 的参与者，DOR 定义为从第一个有记录的 CR 或 PR 证据到疾病进展或任何原因导致的死亡的时间，以先发生者为准。
有效性阶段：根据 RECIST 1.1 由 BICR 评估无进展生存期(PFS)。	PFS：从随机化日期到根据 RECIST 1.1 由 BICR 首次记录的 PD 日期或任何原因导致的死亡的时间，以先发生者为准。
有效性阶段：评估总生存期(OS)。	OS：从随机化日期到死亡日期的时间。
有效性阶段：根据 RECIST 1.1 由 BICR 评估临床受益率(CBR)	CBR：根据 RECIST 1.1 由 BICR 的评估，达到疾病稳定(SD)≥6 个月或 CR 或 PR 的参与者百分比。
三级/探索性	
有效性阶段：评估肿瘤大小变化与 DOR、PFS 和 OS 的相关性。	肿瘤大小变化：目标病变总和相对于基线的百分比变化。
有效性阶段：表征研究药物的药代动力学(PK)曲线和抗药物抗体(ADA)形成。	每种药剂的血浆浓度 ADA 形成率
有效性阶段：确定可能指示研究治疗组合与帕博利珠单抗、仑伐替尼和其他研究药物的临床反应/耐药性、安全性和/或作用机制的分子（基因组、代谢和/或蛋白质组）生物标志物。	使用血液和/或肿瘤组织，对治疗的反应或抗性的分子（基因组、代谢和/或蛋白质组）决定因素。

[0648] 给药

[0649] 最初，3名剂量限制毒性(DLT)可评估参与者，将被纳入剂量级别0。如果需要替换DLT不可评估参与者或确保在安全导入阶段对剂量水平进行彻底评估，则可以将超过3至6名参与者分配到剂量水平0。如果一个事件发生在第一个治疗周期内，或从研究干预的第一

剂起3周内发生并且满足至少一个标准，则该事件将被视为DLT。经历DLT的患者若符合以下标准，将被允许继续参加子研究：(1)研究者认为参与者留在子研究中是合适的，并且(2)事件已经解决并且不再符合DLT的定义。

[0650] 下一个可评估参与者的剂量建议将取决于前3名DLT可评估参与者和mTPI表中观察到的DLT数量，直到10名参与者在剂量水平0下进行研究，其中10名参与者中有≤4名经历了DLT。如果不能耐受剂量水平0，则可以选择较低的剂量水平。随着参与者对DLT评估变得可评估，将持续评估DLT可评估的参与者数量与发展DLT的参与者数量。

[0651] 如果一个剂量水平的参与扩大到10名参与者，并且10名参与者中≤4人产生了DLT，那么剂量确认将停止。如果一个剂量水平的参与扩大到10名参与者，并且>4/10的参与者产生了DLT，那么下一个较低的剂量可能会拓展，以进一步探索剂量-反应关系。

[0652] 研究者可以将每个毒性事件归因于单独的仑伐替尼、单独的CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)、单独的帕博利珠单抗或联合用药，并遵循CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)和帕博利珠单抗以及仑伐替尼的剂量延迟并重新开始标准。在该研究治疗组中，可能没有任何对参与者施用CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)或帕博利珠单抗的剂量调整。如果归因于CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)或帕博利珠单抗的毒性没有解决或不符合恢复治疗的标准，参与者必须停止使用CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)或帕博利珠单抗。在该研究治疗组中，可能有对参与者施用仑伐替尼的剂量调整。如果归因于仑伐替尼的毒性没有解决或不符合恢复治疗的标准，参与者必须停止使用仑伐替尼。请参阅下面的剂量表(表6-9)。

[0653] 如果研究者认为毒性明显与一项研究干预措施相关，则保留(Holding)一种药物而不是另一种药物是合适的。例如，在联合治疗组中，如果CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)或帕博利珠单抗由于归因于该药物的不良事件而被保留(held)，则可以继续使用仑伐替尼。需要适当的文件说明研究者将哪种药物归因于不良事件。如果研究者认为毒性与2种药物的联合使用有关，则应根据推荐的剂量调整来保留(held)两种药物。在与申办者协商后，可以考虑遵循剂量修改表的特殊情况。

[0654] 如果在最后一次治疗后12周内毒性未消退至等级0至1，则应在与申办者协商后停用CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)和/或帕博利珠单抗和/或仑伐替尼。

[0655] 经研究者和申办者同意，12周后实验室AE仍处于等级2的参与者只有在无症状且得到控制的情况下才能在试验中继续治疗。

[0656] 在发生任何等级4药物相关AE后，未经与申办者协商，参与者不应重新开始研究干预。(在重新开始之前，毒性必须已解决至等级0至1级或基线)。

[0657] 表17-帕博利珠单抗、CTLA4拮抗剂(例如MK-1308)和仑伐替尼的剂量水平

[0658]

	剂量水平0	剂量水平-1	剂量水平-2
帕博利珠单抗	400mg	400mg	400mg
抗CTLA4抗体	25mg	25mg	25mg
仑伐替尼	20mg	14mg	10mg

[0659] 表18-仑伐替尼相关不良事件的剂量调整指南

[0660]

治疗相关毒性[a,b]	管理	剂量调整
等级1或可耐受等级2		

	继续治疗	不变
不可耐受等级 2[c,d,]或等级 3 [e,g]		
第一次发生	中断仑伐替尼直至解决至等级 0-1 或可耐受等级 2	将仑伐替尼剂量减少至 14 mg，每天一次（减少 1 级）
第二次发生（相同毒性或新毒性）	中断仑伐替尼直至解决至等级 0-1 或可耐受等级 2	将仑伐替尼剂量减少至 10 mg，每天一次（减少 1 级）
第三次发生（相同毒性或新毒性）	中断仑伐替尼直至解决至等级 0-1 或可耐受等级 2	将仑伐替尼剂量减少至 8 mg，每天一次（减少 1 级）
第四次发生（相同毒性或新毒性）	中断仑伐替尼	与申办者讨论

[0661]

等级 4f: 中止研究干预
a 使用仑伐替尼的研究干预中断超过 28 天将需要申办者批准，然后才能恢复研究干预。 b 在任何仑伐替尼中断或剂量减少之前，开始针对恶心、呕吐、高血压、甲状腺功能减退和/或腹泻的最佳医疗管理。 c 仅适用于参与者和/或医生判断为无法忍受的等级 2 毒性。 d 体重减轻的肥胖参与者（BMI ≥ 30）不需要恢复到其基线体重或在其基线体重的 10%以内（即 1 级体重减轻）。一旦他们的体重保持稳定至少 1 周并且他们的 BMI 至少达到 25，这些参与者可以以较低的剂量重新开始研究干预。新的稳定体重应用作进一步减少剂量的新基线。 对于无症状的实验室异常，例如研究者认为不具有临床相关性的淀粉酶和脂肪酶 ≥ 3 级升高，应与申办者讨论继续治疗。 f 排除被判断为不危及生命的实验室异常，在这种情况下按等级 3 管理。 g 对于等级 3 血栓栓塞事件，永久停用仑伐替尼。

[0662] 表19-与帕博利珠单抗相关的免疫相关不良事件的剂量调整和毒性管理指南

[0663]

irAEs	毒性等级(CTCAE V5.0)	帕博利珠单抗的行为	皮质类固醇和/或其他疗法	监测和跟进
肺炎	等级 2	停用	给予皮质类固醇（初始剂量为 1-2 mg/lg 泼尼松或等效剂量，然后逐渐减量） 添加预防性抗生素治疗机会性感染。	监测参与者的肺炎症状和体征。 通过放射影像学评估疑似肺炎的参与者并开始皮质类固醇治疗。
	经常性的等级 2，等级 3，等级 4	永久停用		
腹泻/结肠炎	等级 2 或 3	停用	给予皮质类固醇（初始剂量为 1-2 mg/kg 泼尼松或等效剂量，然后逐渐减量）	监测参与者的小肠结肠炎（即腹泻、腹痛、粪便带血或粘液伴或不伴发热）和肠穿孔（例如腹膜体征和肠梗阻）的体征和症状
	经常性的等级 3 或等级 4	永久停用		
一般说明： 1. 严重和危及生命的 irAEs 应先静脉注射皮质类固醇，然后口服类固醇。如果 irAEs 不受皮质类固醇控制，则应开始其他免疫抑制治疗。 2. 如果 irAEs 在最后一次帕博利珠单抗治疗后 12 周内未解决或皮质类固醇剂量不≤10 mg/天，则必须永久停用帕博利珠单抗。 3. 皮质类固醇减量应在 irAEs≤1 级时开始并持续至少 4 周。				

[0664]

4. 如果已停止使用帕博利珠单抗，则在皮质类固醇逐渐减量后 irAEs 降至≤1 级后，帕博利珠单抗可能会恢复使用。

[0665] 表20-帕博利珠单抗输液反应剂量调整和治疗指南

[0666]

NCI CTCAE 等级	处理	后续给药的术前用药
等级 1 轻微反应；未指明输液中断；未指明干预。	增加对医学指示的生命体征监测，直到研究人员认为参与者在医学上稳定。	无
等级 2 需要治疗或中断输液，但对症治疗（如抗组胺药、非甾体抗炎药、麻醉剂、静脉输液）能迅速反应；预防性药物治疗显示≤24 小时。	停止输液 其他适当的药物治疗可能包括但不限于： 静脉输液、抗组胺药、非甾体抗炎药、对乙酰氨基酚、麻醉剂。 增加对研究人员认为医学上稳定的生命体征的监测。 如果症状在停止药物输注后 1 小时内消退，则可以以原始输注速度的 50%（例如，从 100 mL/hr 到 50 mL/hr）重新开始输注。否则，将暂停给药，直到症状消退，并且应为下一次计划给药对参与者进行预先用药。 尽管有足够的术前用药，但仍出现等级 2 毒性的参与者应永久停止进一步的研究干预。	参与者可在输注帕博利珠单抗前 1.5 小时（±30 分钟）预先用药： - 苯海拉明 50 mg PO（或等效剂量的抗组胺药）。 -对乙酰氨基酚 500-1000 mg PO（或等效剂量的镇痛剂）。

[0667] 帕博利珠单抗给药

[0668] 如果Q3W给药，帕博利珠单抗将在每个治疗周期的第1天以30分钟的静脉输注方式给药，如果Q6W给药则在每个其他治疗周期的第1天给药。研究单位(Sites)应尽一切努力将输液时间设定为尽可能接近30分钟。然而，鉴于输液泵因地点而异，允许-5分钟和+10分钟的窗口(即输液时间为30分钟：-5分钟/+10分钟)。

[0669] 帕博利珠单抗与MK-1308(一种CTLA4拮抗剂)

[0670] 一项进行中，多中心，多臂，开放标签的1b期研究(MK-1308-001)正在评估MK-1308(一种CTLA4拮抗剂)与帕博利珠单抗联合用于实体瘤患者(NCT03179436)的疗效。在剂量递增中，MK-1308以25mg或75mg(队列1和2)IV Q3W作为单药治疗×1个周期，与帕博利珠单抗200mg Q3W×4个周期联合给药，然后是帕博利珠单抗单药治疗。在剂量确认中，患有1L晚期NSCLC的参与者接受了MK-1308治疗，剂量为25mg Q3W(臂A)、25mg Q6W(臂B)或75mg Q6W(臂

C)，与帕博利珠单抗200mg Q3W的联合治疗。反应评估为Q9W。

[0671] 这项MK-1308的首次人体研究旨在评估MK-1308与帕博利珠单抗联合用于对常规治疗无效的晚期/转移性实体瘤、1L初治NSCLC和2L SCLC的参与者的安全性、耐受性、PK和药效学。预期MK-1308的PK与其他通常具有低清除率和有限分布体积的人源化单抗的PK是合理的。使用伊匹木单抗的群体PK模型，25mg MK-1308固定剂量的暴露分布与0.3mg/kg基于体重的伊匹木单抗剂量的暴露分布显著重叠，75mg MK-1308固定剂量的暴露分布与1.0mg/kg基于体重的伊匹木单抗剂量的暴露分布显著重叠[Feng,Y.,et al 2014]。与帕博利珠单抗类似，MK-1308的固定给药方案有望降低治疗设施物流链的复杂性并减少浪费。在Q3W或Q6W的时间表中引入较低剂量的25mg MK-1308的目标以确定在较低剂量下是否可以达到类似的反应率，预计这将导致CTLA-4拮抗作用的免疫相关毒性降低。在Q6W间隔评估75mg MK-1308剂量的目标是根据NSCLC人群中的1期CheckMate-012结果，以相似的可接受毒性和停药率实现预期反应率[Hellmann,M.D.,et al 2016]。有关参与本临床研究的参与者的具体益处和风险的详细信息，请参阅研究者手册(IB)和知情同意文件。

[0672] 根据以下证据，计划在疗效扩展阶段招募PD-1/L1难治的晚期黑色素瘤的参与者：(1)在CheckMate067研究中，伊匹木单抗/纳武利尤单抗后反应率提高；(2)在KEYNOTE-029研究中使用伊匹木单抗/帕博利珠单抗治疗后反应率提高；(3)结果来自于Merck在类似黑色素瘤人群中的单机构合作研究[Wolchok,J.D.,et al 2017][Long,G.V.,et al 2017][Olsonm,D.,et al 2018]。

[0673] 基于2018年11月7日的数据库锁定，对研究的剂量升级和剂量确认阶段进行了MK-1308安全性、抗肿瘤活性、药代动力学(PK)和药效学生物标志物数据的中期分析。通过盲法独立中央审查(BICR)确认MK-1308 25mg Q6W在晚期1L NSCLC人群(B组)中给药的ORR与Q6W给药的75mg剂量水平的ORR相似(分别为33％对22％)。队列1、2或3中的任何一个都没有达到DLT的目标率；然而，在几种不同的AE特征中，较高的毒性率与较高的MK-1308剂量相关，包括药物相关的AE、等级3至5的AE、SAE和导致治疗中止或调整的AE。队列1的等级3至5的AE率为29％，队列2为71％，队列3为100％。在剂量确认阶段，较低的MK-1308剂量和较长的治疗间隔具有更有利的毒性特征(臂B45％，臂A48％，臂C53％，臂组86％[MK-1308 75mg与帕博利珠单抗200mg Q3W联用])。在更高的MK-1308剂量和更频繁的给药(B组7个月，A组5.2个月，C组5.6个月，E组1.1个月)下，第一次等级3至5的AE的时间更快。最常见的AE是疲劳(24.9％)、瘙痒(24.4％)、皮疹(23.5％)、食欲下降(22.5％)、AST增加(19.2％)、ALT增加(17.4％)、腹泻(16.4％)、和甲状腺功能减退(16％)。总体而言，疗效、安全性和PK数据导致选择25mg Q6W作为MK-1308的RP2D，与帕博利珠单抗联合使用。

[0674] 帕博利珠单抗与仑伐替尼

[0675] E7080-A001-111/KEYNOTE-146是一项正在进行的多队列2期研究，旨在评估仑伐替尼联合帕博利珠单抗治疗6种生物标志物非选择的转移性实体瘤的疗效和安全性，包括黑色素瘤(不包括葡萄膜黑色素瘤)，其在经批准的疗法治疗后出现进展或没有可用的标准有效疗法。该研究正在进行中，但不再招募黑色素瘤患者。符合条件的患者年龄在18岁或以上，并且有组织学证实的非葡萄膜黑色素瘤，0至2次先前的系统性抗癌方案，ECOG评分为0或1。主要终点是基于iRECIST的第24周的ORR，由在基线时进行的研究者阅读肿瘤评估确定，Q6W直到第24周，然后是Q9W。次要终点包括客观缓解率(ORR)、缓解持续时间(DOR)、无进

展生存期(PFS)、总生存期(OS)以及联合用药的安全性和耐受性。所有参与者每天接受20mg仑伐替尼联合200mg帕博利珠单抗IV Q3W。在数据截止时(2018年3月1日),21名转移性黑色素瘤患者入组,38%的参与者接受过1次或多次抗癌治疗。

[0676] 对于所有入组的参与者(N=21),基于研究者的审查在第24周使用iRECIST的ORR为47.6%(95% CI:25.7,70.2)。在10个确认的缓解中,9个(42.9%)为PR,1个(4.8%)为CR。7名(33.3%)参与者观察到疾病稳定,3名(14.3%)出现进行性疾病。一名参与者的反应未知。客观缓解的中位持续时间为12.5个月(95% CI,2.7个月,NE)。观察到的中位PFS为7.6个月(95% CI:2.6个月、15.8个月)。

[0677] 所有参与者都经历了≥1次与治疗相关的AE。没有致命的治疗相关AE。最常见的任何级别的治疗相关AE是疲劳(52%)、食欲下降(48%)、腹泻(48%)、高血压(48%)、发音困难(43%)和恶心(43%)。13名(62%)和10名(47.6%)参与者分别发生了因治疗相关AE导致的剂量减少和中断。仑伐替尼与帕博利珠单抗联用的安全性在恶性黑色素瘤和其他肿瘤类型患者中似乎是可控的,并且在作为单一疗法给药时与每种药物的安全性一致。

[0678] 帕博利珠单抗、MK-1308以及仑伐替尼

[0679] 主要目标为根据发生不良事件的参与者的比例评估研究性治疗组合(MK-1308与帕博利珠单抗和仑伐替尼联合施用)的安全性和耐受性,并根据实体瘤反应评估标准1.1(RECIST 1.1)评估客观缓解率(ORR),该客观缓解率(ORR)由盲法独立中央审查评估。

[0680] 次要目标是根据RECIST 1.1由BICR评估的缓解持续时间(DOR)。DOR定义为从第一个有记录的完全缓解(CR)或部分缓解(PR)证据到疾病进展或任何原因导致的死亡的时间,以先发生者为准。

[0681] 三级/探索性目标包括根据RECIST 1.1由BICR评估无进展生存期(PFS)。PFS是从随机/分配日期到首次记录疾病进展或任何原因导致的死亡日期的时间,以先发生者为准。此外,本研究将用于评估总生存期(OS)。OS是从随机/分配日期到任何原因导致的死亡日期的时间。ORR由研究者根据RECIST 1.1(以及针对基于免疫的治疗(iRECIST)的RECIST 1.1)进行评估。本研究的一个目的是描述实施例中每种药物的药代动力学(PK)曲线,在给药后开发每种药物的循环抗药抗体,并确定可能指示帕博利珠单抗、MK-1308和仑伐替尼的临床反应/耐药性、安全性和/或作用机制的分子(基因组、代谢和/或蛋白质组)生物标志物。该研究还将用于评估相对于基线的评分变化,以及全球健康状况/生活质量评分(QoL)和身体机能方面的患者自评结果(PRO)评分真正恶化(TTD)的时间,以评估欧洲生活质量5维5级(EQ-5D-5L)问卷评估的健康状况,以生成效用评分,并评估治疗对肿瘤生长动力学的影响。

[0682] RECIST 1.1在评估图像以进行疗效测量时由BICR使用,并由当地研究单位在确定资格时使用。RECIST工作组开发并发布了用于基于免疫疗法(iRECIST)评估的修订版RECIST 1.1,得到了来自工业界和学术界的领先专家的意见,以及美国食品和药物管理局和欧洲药品管理局的参与。目标病变的一维测量、非目标病变的定性评估和反应类别与RECIST 1.1相同,直到RECIST 1.1看到进展。但是,如果参与者是临床稳定的,则可以进行额外的成像以确认放射影像学进展。研究人员使用iRECIST来评估肿瘤反应和进展,做出治疗决定以及在指定的情况下进行探索性疗效分析。

[0683] 18岁以上的患有黑色素瘤的男性/女性参与者参加了这项研究。最多约100名参与者将入组。参与者人群是PD-1难治性黑色素瘤。

[0684] 在长达28天的筛选阶段后，每位参与者将接受大约2年的研究干预，或直到研究者根据RECIST 1.1对疾病进展进行射线照相记录、不可接受的AE、撤回同意或死亡、并发疾病阻止进一步实施研究干预、研究者决定终止参与，不遵守研究干预或程序要求、或需要停止研究干预的行政原因，以先发生者为准。获得研究者确定的完全缓解(CR)的参与者可以考虑在进行至少24周的研究干预后停止研究干预。此外，如果根据RECIST 1.1获得确认的CR，则在首次记录CR后必须接受至少2剂额外的研究干预。

[0685] 只要治疗研究人员认为参与者可能通过继续干预获得临床益处，并且参与者按照iRECIST(用于基于免疫的疗法的RECIST 1.1)耐受研究干预，参与者将被允许在RECIST 1.1定义的疾病进展之后继续研究干预。在申办者协商和批准后，可以允许根据iRECIST进行超出疾病进展的治疗。

[0686] 治疗结束(EOT)后，将跟踪每位参与者的AE发生情况和自发报告怀孕情况。

[0687] 由于放射影像学疾病进展而停止的参与者将进入治疗后安全和生存随访。因放射影像学疾病进展以外的原因停止治疗的参与者将接受治疗后安全性和疾病状态的后续影像学检查，直到研究者根据RECIST 1.1放射影像记录了疾病进展，开始非研究性癌症治疗、撤回同意、怀孕、死亡或失访。将跟踪所有参与者的总生存期(OS)，直至死亡、撤回同意或本研究结束。

[0688] 这项研究将包括患有PD-1难治性黑色素瘤的参与者。PD-1难治性黑色素瘤必须在使用抗PD-1/L1单抗作为单一疗法或与其他检查点抑制剂或其他疗法联合使用的治疗中发生进展。参与者必须已接受至少2剂已获批准的抗PD-1/L1单抗并已证明RECIST 1.1定义的PD-1/L1后疾病进展。在这种情况下不存在批准的疗法，因此，该人群被认为有很高的需求。

[0689] 该研究将包括一个或多个研究性治疗臂，评估基于帕博利珠单抗/非基于帕博利珠单抗的组合。如果在任何给定时间有超过1个研究治疗臂开放，参与者将被随机分配到1个开放供入组的研究治疗臂中。

[0690] 一旦在单独的1期研究中确定了组合的RP2D，该研究将仅包括疗效阶段。然而，当组合的RP2D之前尚未建立(即帕博利珠单抗联合2种或更多研究药物)时，本研究将分为2个阶段：初始安全导入阶段，其中将建立组合的初步RP2D，然后是疗效阶段。

[0691] 疗效终点

[0692] 本研究的主要疗效目标是评估各种研究药物联合或不联合帕博利珠单抗对患有PD-1难治性黑色素瘤的参与者的抗肿瘤作用。

[0693] 本研究将使用客观缓解作为主要疗效终点。客观缓解率定义为对CR或PR有最佳缓解的参与者的比例。缓解基于使用RECIST 1.1的BICR(修改为跟踪最多10个目标病变和每个器官最多5个目标病变)。客观缓解率是评估研究治疗臂抗肿瘤活性的适当终点。

[0694] 由ORR衡量的治疗效果可以支持加速批准、支持传统批准或代表基于特定疾病、使用背景、效果大小、CR数量、反应持久性、疾病设置、肿瘤位置、可用疗法和风险收益关系的直接临床益处。

[0695] 本研究将使用DOR作为次要疗效终点。缓解持续时间定义为从符合条件的缓解的最早日期到疾病进展或任何原因死亡的最早日期的时间，以先到者为准。每个RECIST 1.1的缓解持续时间，修改为跟踪最多10个目标病变和每个器官最多5个目标病变，由BICR评估，将作为疗效的额外衡量标准，是监管机构和肿瘤学界普遍接受的终点。

[0696] 本研究将使用PFS作为探索性疗效终点。根据RECIST 1.1标准由BICR评估，无进展生存期定义为从随机化/分配日期到疾病进展或任何原因死亡的第一个日期的时间，以先到者为准。图像将由对治疗分配视而不见的中央影像学供应商读取，以最大限度地减少反应评估中的偏差。无进展生存可以反映肿瘤的生长，并在确定生存益处之前进行评估。其确定不受后续治疗的影响。PFS衡量的治疗效果可以是支持加速批准的替代终点，支持传统批准的替代终点，或代表基于特定疾病、使用背景、效果大小、疾病背景、转移部位的位置、可用疗法、风险收益关系的直接临床益处，以及延迟或预防关键疾病部位(例如，大脑或脊柱新病变的延迟)的进展或延迟给予毒性更大的治疗的临床后果。本研究还将评估研究者根据RECIST 1.1评估的ORR作为探索性终点。

[0697] 此外，本研究将使用OS作为探索性疗效终点。总生存期已被公认为在随机临床研究中证明新抗肿瘤疗法的优越性的黄金标准。本研究中的总生存期定义为从随机/分配日期到任何原因死亡的时间。

[0698] 纳入标准

[0699] 仅当满足以下所有条件时，参与者才有资格被纳入研究：

[0700] 1.有组织学或细胞学证实的黑色素瘤。

[0701] 2.根据AJCC第8版分期标准(见附录9)，患有不可切除的III期或IV期黑色素瘤，不适合局部治疗。

[0702] 3.根据RECIST 1.1，经BICR确认，至少存在1个可通过CT或MRI测量的病变。

[0703] a.皮肤病变和其他浅表病变不被认为是可测量的病变，但可以被认为是非目标病变。

[0704] b.如果根据RECIST 1.1参与者只有1个可测量的病变，则活检标本应取自非目标病变或存档组织。如果活检标本取自单个靶病变，则必须在活检后获得重复筛查CT，并通过BICR确认可测量的疾病。

[0705] c.除非在辐射完成后有记录的病变生长，否则不应将先前已照射过的区域内的病变视为可测量的。

[0706] 4.抗PD-1/L1 d单抗作为单一疗法或与其他检查点抑制剂或其他疗法联合使用的治疗取得进展。通过满足以下所有标准来定义PD-1治疗进展：

[0707] a.接受了至少2剂批准的抗PD-1/L1单抗。

[0708] b.经RECIST 1.1定义的PD-1/L1后出现疾病进展。在没有快速临床进展的情况下，疾病进展的初步证据将通过从第一次记录的进行性疾病之日起不少于4周的第二次评估来确认。该决定由调查员做出。一旦研究者根据iRECIST确认疾病进展，疾病进展记录的初始日期将被视为疾病进展日期。

[0709] c.在最后一剂抗PD-1/L1单抗后12周内记录疾病进展。

[0710] d.在完全切除III期或IV期黑色素瘤后接受抗PD-1治疗作为辅助治疗并在积极治疗或停止抗PD-1后6个月内出现疾病复发(不可切除的局部区域疾病或远处转移)的参与者。对于这些参与者，适用以下内容：1)不需要再次评估以确认疾病进展超过复发；以及2)他们必须至少接受过2剂抗PD-1/L1 mAb的先前剂量。在每个研究治疗组中，该参与者群体可能被限制在大约20％。

[0711] e.不允许先前使用CTLA-4抑制剂进行治疗。

[0712] 5.已经提交研究前影像。注意:该中心的研究团队必须审查至少3个日期的具有诊断质量的预研究图像,以确定在开始使用抗PD-1/L1药物后根据RECIST 1.1/iRECIST发生了放射影像学进展。CIV必须已收到这些扫描,并在本研究中的治疗随机化/分配之前确认它们具有可接受的诊断质量,以便对纳入标准4进行回顾性分析:参与者必须对抗PD-1/L1药物耐药。CIV不会在治疗随机化/分配之前确认此资格标准。

[0713] 6.未接受超过3线治疗的晚期黑色素瘤。

[0714] 7.提供了肿瘤活检。

[0715] a.参与者必须在筛选期间提交肿瘤样本,以确认中央病理实验室的肿瘤组织是否充足。未提交肿瘤组织样本的参与者将不会被随机/分配。

[0716] b.肿瘤样本应新鲜获取(强烈推荐)。在无法提供新获得的组织的情况下;与申办者讨论后,可以接受档案样本。只有在PD-1/L1药物进展后获得的档案样本才会被接受。

[0717] c.如果提交新鲜的组织样本,则优选不是从单独的目标病变获得肿瘤活检。如果活检标本取自单个靶病变,则必须在活检后获得重复筛查CT和BICR确认的可测量疾病。

[0718] 8.男性参与者-如果男性参与者在干预期间和最后一剂仑伐替尼后至少30天同意以下内容,则有资格参与:

[0719] a.将禁止异性性交作为他们的首选和惯常生活方式(长期和持续的禁欲)并同意保持禁欲,或

[0720] b.必须同意使用避孕方法,除非确认为无精子症(输精管切除术或继发于医疗原因),如下所示:

[0721] i.同意在与目前未怀孕的育龄妇女(WOCBP)进行阴茎-阴道性交时使用男用避孕套并且伴侣使用额外的避孕方法。注意:有怀孕或哺乳伴侣的男性必须同意保持对阴茎-阴道性交的禁欲或或在每次阴茎-阴道插入期间使用男用避孕套。

[0722] 9.女性参与者若未怀孕或未哺乳,且符合下列条件中的至少一项,即可参与:

[0723] a.不是WOCBP,或

[0724] b.是WOCBP并使用高效(每年失败率<1%)且使用者依赖性低的避孕方法,或将禁止异性性交作为他们的首选和惯常生活方式(长期和持续的禁欲),如附录5所述,在干预期间和帕博利珠单抗后至少120天或仑伐替尼后30天,以最后发生的为准。研究者应评估与第一剂研究干预相关的避孕方法失败(即不依从,最近开始)的可能性

[0725] • WOCBP必须在第一次研究干预前24小时内进行高敏感度的妊娠试验(当地法规要求的尿液或血清)阴性。

[0726] • 如果尿检不能确认为阴性(例如,结果不明确),则需要进行血清妊娠试验。在这种情况下,如果血清妊娠结果为阳性,参与者必须被排除在参与之外。

[0727] • 研究者负责审查病史、月经史和最近的性活动,以降低早期未发现将妊娠女性纳入的风险。

[0728] 排除标准

[0729] 如果参与者出现以下情况,参与者必须被排除在研究之外:

[0730] 医疗情况

[0731] 1.诊断为免疫缺陷或正在接受慢性系统性类固醇治疗(剂量超过每天10mg泼尼松当量)或在第一次研究干预前7天内接受任何其他形式的免疫抑制治疗。需要间歇性使用支

气管扩张剂、吸入类固醇或局部类固醇注射的哮喘患者不会被排除在研究之外。

[0732] 2.在过去2年内患有已知的正在进展或需要积极治疗的其他恶性肿瘤。继发性恶性肿瘤排除的例外情况包括皮肤基底细胞癌，皮肤鳞状细胞癌，新的非溃疡性原发性黑色素瘤、深度<1mm、无淋巴结受累，已接受潜在治愈性治疗的等级1滤泡性淋巴瘤或原位癌(例如，乳腺癌、原位宫颈癌)。

[0733] 3.已知有活动性中枢神经系统转移和/或癌性脑膜炎。先前治疗过CNS转移的参与者可以参与，前提是他们稳定(在第一次研究干预之前通过影像学检查没有进展的证据，如间隔至少4周的2次扫描所证明的提供的稳定性，并且任何神经系统症状已恢复到基线)，没有证据表明有新的或扩大的脑转移，通过重复影像学确认，并且在研究干预前至少14天不需要类固醇。如果在筛选阶段获得，则显示稳定性的第二次扫描可用作基线扫描。

[0734] 注意：如果脑部总病变≤3个且最长直径<1cm，则以前未治疗过的无症状脑转移瘤的参与者可以参与。这些病变的稳定性不需要通过重复影像学来确认。将为所有参与者获得基线MRI脑部扫描。仅当有MRI禁忌时才应使用脑CT扫描。如果在筛选阶段获得，则显示稳定性的第二个脑部MRI可用作基线扫描。

[0735] 4.患有眼部或黏膜黑色素瘤。

[0736] 5.已知对活性物质或其任何赋形剂过敏，包括先前对另一种mAb治疗的临床显著过敏反应。有关赋形剂的列表，请参阅相应的IB。

[0737] 6.在过去2年内患有需要系统性治疗的活动性自身免疫性疾病(即，使用疾病调节剂、皮质类固醇或免疫抑制药物)。替代疗法(例如，甲状腺素、胰岛素或针对肾上腺或垂体功能不全的生理性皮质类固醇替代疗法)不被视为系统性治疗的一种形式，并且是允许的。

[0738] 7.有需要系统性治疗的活动性感染。

[0739] 8.已知有人类免疫缺陷病毒(HIV;HIV 1/2抗体)病史。除非当地卫生当局要求，否则不需要进行HIV检测(有关国家特定要求，请参见附录11)。

[0740] 9.已知乙型肝炎(定义为HBsAg反应性)或已知丙型肝炎病毒(定义为检测到HCV RNA[定性])感染史。注意：除非当地卫生当局强制要求，否则不需要对乙型肝炎和丙型肝炎进行检测(有关国家特定要求，请参见附录11)。

[0741] 10.有需要类固醇的(非感染性)肺炎病史，或当前有肺炎。

[0742] 11.有活动性肺结核病史(TB;结核杆菌)。(参见附录11特定国家的要求)。

[0743] 12.在随机化或治疗分配前24小时内尿妊娠试验阳性的WOCBP(参见附录5)。如果尿检呈阳性或不能确认为阴性，则需要进行血清妊娠试验。注意：如果筛查妊娠试验和第一剂研究干预之间的间隔超过24小时，则必须进行另一次妊娠试验(尿液或血清)并且必须为阴性，以便参与者开始接受研究干预。

[0744] 先前/伴随治疗

[0745] 13.在随机化/分配前4周内接受过先前的系统性抗癌治疗，包括研究药物。注意：参与者必须已从先前治疗导致的AE恢复至等级≤1或基线。患有等级≤2神经病变和/或等级≤2内分泌病变的参与者可能符合条件。注意：如果参与者接受了大手术，他们必须在开始研究干预之前从干预的毒性和/或并发症中充分恢复。

[0746] 14.在第一剂研究干预的2周内接受过先前的放射治疗。参与者必须已经从所有与辐射相关的毒性中恢复过来，不需要皮质类固醇，并且没有患过放射性肺炎。

[0747] 15.曾接受过大手术(在第一剂研究干预之前<3周)。注意:如果参与者接受了大手术,他们必须在第一剂研究干预之前从干预的毒性和/或并发症中充分恢复。必须对大手术后的充分伤口愈合进行临床评估,与合格的时间无关。

[0748] 16.在第一剂研究干预前30天内接受过活疫苗。活疫苗的例子包括但不限于以下:麻疹、腮腺炎、风疹、水痘/带状疱疹(水痘)、黄热病、狂犬病、卡介苗和伤寒疫苗。注射用季节性流感疫苗一般为灭活病毒疫苗,允许使用;但是,鼻内流感疫苗(例如FluMist®)是减毒活疫苗,不允许使用。

[0749] 先前/同时临床研究经验

[0750] 17.目前正在参加或已经参加过研究药物的研究,或在第一次研究干预前4周内使用过研究设备。注意:如果自上一次研究药物的最后一次给药以来已4周,则已进入研究随访阶段的参与者可以参加。

[0751] 其他排除

[0752] 18.有可能混淆研究结果、干扰整个研究期间参与的任何状况、治疗或实验室异常的病史或当前证据,或根据治疗研究者的意见不符合参与者的最佳利益。

[0753] 19.在研究的预计持续时间内怀孕或哺乳或预期怀孕或生育孩子,从筛选访视开始,直至最后一剂研究干预后120天。

[0754] 20.进行过异体组织/实体器官移植。

[0755] 21.已有等级≥3胃肠道或非胃肠道瘘。

[0756] 22.有主要血管侵入或肿瘤内空洞包裹的放射影像学证据。注意:由于仑伐替尼治疗后与肿瘤缩小/坏死相关的严重出血的潜在风险,应考虑与主要血管的接近程度。

[0757] 23.在第一次研究干预前2周内出现临床上显著的咳血或肿瘤出血。

[0758] 24.在第一次研究干预后的12个月内患有临床上显著的心血管疾病,包括纽约心脏协会III级或IV级充血性心力衰竭、不稳定性心绞痛、心肌梗塞、脑血管意外或与血流动力学不稳定相关的心律失常。注意:医学控制的心律失常是允许的。

[0759] 25.尿蛋白≥1g/24小时。注意:尿液分析中蛋白尿>1+的参与者将进行24小时尿液收集以定量评估蛋白尿。

[0760] 26.QTc间期(使用Fridericia公式计算)延长至>480毫秒。

[0761] 27.LVEF低于MUGA或超声心动图确定的机构正常范围。

[0762] 28.存在胃肠道疾病,包括吸收不良、胃肠道吻合术或任何其他可能影响仑伐替尼吸收的疾病。

[0763] 29.患有已知的精神或药物滥用障碍,会干扰与研究要求的合作。

[0764] 剂量限制毒性

[0765] 剂量限制性毒性将根据在安全导入阶段的第一个周期中观察到的毒性来定义。除非研究者评估确定毒性明显与研究干预无关,否则以下任何毒性的发生将被视为DLT:

[0766] • 等级4非血液学毒性(非实验室)

[0767] • 等级4血液学毒性持续>=7天,除了

[0768] o任何持续时间的等级4血小板计数下降

[0769] o如果与出血相关,则等级3血小板计数减少

[0770] o持续≥21天的等级4淋巴细胞减少

[0771] • 任何非血液学AE>＝等级3(非实验室),尽管进行了最佳支持治疗,但持续时间>3天

[0772] • 任何具有临床意义的等级3或等级4非血液学实验室异常,如果:

[0773] o需要医疗干预来治疗参与者,或

[0774] o异常导致住院,或

[0775] o异常持续>1周

[0776] • 任何等级3或等级4发热性中性粒细胞减少症

[0777] • 任何导致参与者在DLT窗口期间停止研究干预的治疗相关AE

[0778] • 任何等级5毒性

[0779] • 任何导致第3周期启动延迟>2周的治疗相关毒性

[0780] 筛查时和RECIST 1.1进展之前的评估

[0781] 在基于RECIST 1.1的影像学疾病进展之前,没有明显的iRECIST评估。

[0782] RECIST 1.1进展中的评估和决策

[0783] 对于由研究者确定的RECIST 1.1显示出放射影像学进行性疾病证据的参与者,研究者将决定是否继续参与者进行研究干预,直到获得重复成像(使用iRECIST进行参与者管理)。研究者的这一决定应基于参与者的整体临床状况。

[0784] 临床稳定性定义如下:

[0785] • 没有表明疾病有临床显著进展的症状和体征

[0786] • ECOG体能状态没有下降

[0787] • 无需强化管理,包括增加镇痛、放射或其他姑息疗法

[0788] 任何被认为临床不稳定的参与者都应在现场评估的第一个进行性疾病的放射学证据中停止研究干预,并且不需要通过iRECIST进行重复肿瘤成像以确认进行性疾病。

[0789] 如果研究者决定继续治疗,参与者可能会继续接受研究干预,并且应在4至8周后重复肿瘤评估,以根据研究者的评估根据iRECIST确认疾病进展。图像应继续发送给中央影像学供应商,以进行潜在的回顾性BICR。

[0790] 根据RECIST 1.1,肿瘤复发可能表现为任何导致放射影像学进展的因素,包括:

[0791] • 基线时确定的目标病变直径总和增加到≥20%,并且

[0792] • 距最低点≥5mm

[0793] • 注意:iRECIST出版物使用术语“测量总和”,但本方法将使用“直径总和”,与原始RECIST 1.1术语一致。

[0794] • 基线时确定的非目标病变的明确进展

[0795] • 新病变的发展

[0796] iRECIST定义了新的反应类别,包括iUPD(未确认的进行性疾病)和iCPD(确认的进行性疾病)。出于iRECIST评估的目的,根据RECIST 1.1显示进展的第一次访视将被分配iUPD的访视(整体)响应,无论哪些因素导致了进展。

[0797] 在这次访视中,将照常评估RECIST 1.1在基线时确定的目标和非目标病变。

[0798] 新病变将分类为可测量或不可测量,使用与RECIST 1.1中基线病变评估相同的大小阈值和规则。从可测量的新病变中,总共最多5个病变(每个器官最多2个)可以被选为新病变-目标。将计算这些病变的直径总和,并使其与基线时目标病变的直径总和不同。所有

其他新病变将作为新病变-非目标进行定性跟踪。

[0799] 确认性影像学评估

[0800] 在确认性影像学中,参与者将被分类为已确认进展(整体反应为iCPD),或显示持续未确认进展(整体反应为iUPD),或显示疾病稳定性或反应(iSD/iPR/iCR)。

[0801] 进展确认

[0802] 如果发生以下任何情况,则认为进展已确认,整体反应将是iCPD:

[0803] • 上次访视中作为iUPD基础的任何因素均显示恶化

[0804] -对于目标病变,与之前的任何iUPD时间点相比,恶化是直径总和进一步增加≥5mm

[0805] -对于非目标病变,与之前的iUPD时间点相比,恶化是病变总体上的任何显著增长;这不必满足RECIST 1.1的“明确”标准

[0806] -对于新的病变,恶化是以下任何一种:

[0807] o新病变直径总和比之前的iUPD时间点增加≥5mm

[0808] o新的非目标病变的可见生长

[0809] o出现额外的新病变

[0810] • 出现任何可能根据RECIST 1.1引发疾病进展的新因素

[0811] 持续iUPD

[0812] 如果出现以下情况,则认为进展未得到确认,总体反应仍为iUPD:

[0813] • 上述确定的进展确认因素均未发生并且

[0814] • 目标病变直径总和(初始目标病变)保持在初始PD阈值之上(根据RECIST 1.1)

[0815] 用于确认的额外影像学应安排在出现iUPD的成像后4至8周。这可能对应于原始访视时间表中的下一次访视。后续确认影像学的评估以相同的方式进行,可能出现iCPD、iUPD和iSD/iPR/iCR的结果。

[0816] iUPD的解析

[0817] 如果出现以下情况,则认为进展未得到确认,整体反应变为iSD/iPR/iCR:

[0818] • 上述确定的进展确认因素均未发生,并且

[0819] • 目标病变直径总和(初始目标病变)不高于初始进行性疾病阈值。

[0820] 反应被分类为iSD或iPR(取决于目标病变直径的总和),或者如果所有病变都消退,则为iCR。

[0821] 在这种情况下,初始iUPD被认为是伪进展,进展的怀疑程度是“重置”。这意味着下一次出现放射影像学进展的就诊,无论何时发生,都会再次被iRECIST归类为iUPD,并且在分配iCPD响应之前重复确认过程。

[0822] 确认性成像后的管理

[0823] 如果根据研究者的评估,重复成像未根据iRECIST确认疾病进展,并且参与者继续保持临床稳定,则研究干预可能会继续并遵循常规成像计划。如果确认疾病进展,参与者将停止研究干预。

[0824] 伪进展解决后的就诊进展检测

[0825] 在伪进展解决后(即,实现iSD/iPR/iCR),iUPD由以下任何事件指示:

[0826] • 目标病变

[0827] -直径总和首次达到疾病进展阈值(≥20％和从最低点增加≥5mm),或者在先前的伪进展消退之后。最低点始终是在整个子研究期间看到的最小直径总和,无论是在伪进展实例之前或之后。

[0828] • 非目标病变

[0829] -如果非目标病变从未显示出明确的进展,那么他们首次这样做会导致iUPD。

[0830] -如果非目标病变之前已经显示出明确的进展,并且这种进展尚未解决,则整体来看,iUPD是由于非目标病变的任何显著进一步增长。

[0831] • 新病变

[0832] -新病变首次出现

[0833] -出现额外的新病变

[0834] -先前确定的新靶病变显示出新病变直径总和从该总和的最低值增加≥5mm

[0835] -先前确定的非目标病变显示任何显著增长

[0836] 如果发生上述任何事件,则该访视的总体缓解为iUPD,并重复iUPD评估过程(参见上文确认性成像中的评估)。

[0837] 进展必须在iCPD发生之前确认。决策过程与初始进行性疾病的iUPD确认过程相同,但有1个例外:如果在iUPD的先前实例中出现新病变,并且在确认成像时,新病变的负担已从最小值增加(对于新的目标病变,直径总和从其最低点增加≥5mm),那么iUPD无法解析为iSD或iPR。它将保持iUPD,直到新病变负担的减少允许解决iSD或iPR,或直到确认因素导致iCPD。iRECIST出版物[Seymour,L.,et al 2017]中提供了有关iRECIST的更多详细信息。

[0838] AJCC第8版分期标准和总体分期表

[0839] AJCC已通过TNM分类指定分期来定义黑色素瘤。以下分期表(表21-24)改编自AJCC第8版。有关更多信息,请参阅AJCC指南[Gershenwald,J.E.,et al 2017]。ECOG性能状态列于表25。

[0840] 表21:黑色素瘤T类别定义

[0841]

T期	T期定义（厚度和溃疡）
TX	无法评估原发性肿瘤厚度（溃疡状态不适用）
T0	没有原发性肿瘤的证据（溃疡状态不适用）
Tis	原位黑色素瘤（溃疡状态不适用）
T1	≤1.0 mm（溃疡状态未知或未指定）
T1a	<0.8 mm无溃疡
T1b	<0.8 mm有溃疡或 0.8-1.0 mm有或无溃疡
T2	>1.0-2.0 mm（溃疡状态未知或未指定）
T2a	>1.0-2.0 mm无溃疡
T2b	>1.0-2.0 mm有溃疡
T3	>2.0-4.0 mm（溃疡状态未知或未指定）
T3a	>2.0-4.0 mm无溃疡
T3b	>2.0-4.0 mm有溃疡
T4	>4.0 mm（溃疡状态未知或未指定）
T4a	>4.0 mm无溃疡
T4b	>4.0 mm有溃疡

[0842] 缩写词:T＝原发性肿瘤

[0843] 表22:黑色素瘤N类别定义

[0844]

N类别	受肿瘤影响的区域淋巴结数量	存在移行，卫星灶和/或微卫星灶转移
NX	未评估区域节点（例外：T1黑色素瘤不需要病理N类别，使用临床N信息）	无

N0	未检测到区域转移	无
N1	1个肿瘤受累淋巴结或任意数量的移行、卫星和/或微卫星转移灶，无肿瘤受累淋巴结	
N1a	1个临床隐匿（通过SLN活检检测）	无
N1b	1个临床检测	无
N1c	无区域淋巴结病	有
N2	2或3个肿瘤受累淋巴结或任意数量的移行、卫星和/或微卫星转移灶，其中1个肿瘤受累淋巴结	
N2a	2或3个临床隐匿（通过SLN活检检测）	无
N2b	2个或3个，其中至少一个被临床检测到	无
N2c	1个临床隐匿或临床检测	有
N3	4个或更多肿瘤受累淋巴结或任意数量的移行、卫星和/或微卫星转移，其中2个或更多肿瘤受累淋巴结，或有或没有移行、卫星和/或微卫星转移的任意数量的结节。	
N3a	4个或更多临床隐匿（通过SLN活检检测）	无
N3b	4个或更多，其中至少一个被临床检测到，或存在任意数量的结节	无
N3c	2个或更多临床隐匿或临床检测和/或存在任意数量的结节。	有

[0845]

[0846] 缩写:N＝区域淋巴结;SLN＝前哨淋巴结。

[0847] 表23:黑色素瘤M类别定义

M类别	**解剖部位**	**乳酸脱氢酶水平**
M0	没有远处转移的证据	不适用
M1	远处转移的证据	见下文
M1a	远处转移至皮肤、包括肌肉在内的软组织和/或非区域淋巴结	未记录或未指定

[0848]

[0849]

M1a(0)		未升高
M1a(1)		升高
M1b	远处转移至有或没有M1a病变部位的肺部	未记录或未指定
M1b(0)		未升高
M1b(1)		升高
M1c	远处转移至有或没有M1a或M1b疾病部位的非中枢神经系统内脏部位	未记录或未指定
M1c(0)		未升高
M1c(1)		升高
M1d	远处转移至有或没有M1a，M1b或M1c疾病部位的CNS	未记录或未指定
M1d(0)		未升高
M1d(1)		升高

[0850] 缩写:CNS＝中枢神经系统;M＝远处转移。

[0851] 表24:AJCC病理(pTNM)分期组

[0852]

分期（AJCC第8版）			
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IA	T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
IIA	T3a	N0	M0
IIB	**T3b**	**N0**	**M0**
IIB	**T4a**	**N0**	**M0**
IIC	**T4b**	**N0**	**M0**
IIIB	T0	N1b, N1c	M0
IIIC	T0	N2b, N2c, N3b, N3c	M0

[0853]

IIIA	T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0
IIIB	T1a/b-t2a	N1b/c or N2b	M0
IIIB	T2b/T3a	N1a-N2b	M0
IIIC	T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0
IIIC	T3b/T4a	Any N≥N1	M0
IIIC	T4b	N1a-N2c	M0
IIID	T4b	N3a/b/c	M0
IV	Any T, Tis	Any N	M1

[0854] 缩写:M0＝没有远处转移的证据;N0＝未检测到区域转移,包括未发现肿瘤受累淋巴结,未发现移行、卫星和/或微卫星转移灶;pTNM＝病理性肿瘤、淋巴结和转移。

[0855] 表25:ECOG活动状态

[0856]

等级	描述
0	正常活动。完全活跃，能够不受限制地进行所有疾病前的表现。
1	有症状，但可以走动。体力活动受限，但可以走动并能够进行轻度或久坐性质的工作（例如，轻松的家务活、办公室工作）。
2	<50%的时间在床上。能走动并能自理，但不能进行任何工作活动。站立和大约>50%的醒着时间。
3	>50%的时间在床上。只能进行有限的自我照顾，50%以上的醒着时间都被限制在床上或椅子上。
4	100% 卧床不起。完全不能活动。不能进行任何自我照顾。完全被限制在床上或椅子上。
5	死亡。
缩写：ECOG=东部肿瘤合作组 Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity and Response Criteria of The	

[0857]

Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982. The Eastern Cooperative Oncology Group, Robert Comis M.D., Group Chair.

[0858] 中止研究干预和参与者退出

[0859] 停止研究干预并不代表退出研究。由于超出研究干预终止的临床事件的某些数据可能对研究很重要，因此即使参与者已停止研究干预，必须通过参与者的最后一次计划随访收集这些数据。因此，所有在指定治疗期完成前停止研究干预的参与者将继续参与研究。

[0860] 参与者可以出于任何原因随时终止研究干预，或者如果发生任何不良影响，则由研究者自行决定终止研究干预。此外，如果研究干预不合适、违反研究计划或出于行政和/或其他安全原因，研究者或申办者可能会中止参与者的研究干预。

[0861] 由于以下任何原因，参与者必须停止研究干预，但继续在研究中进行监测：

[0862] 参与者或参与者的法定代表人请求停止研究干预。

[0863] • 根据研究者和/或申办者的意见，参与者的健康状况或个人情况使参与者面临继续进行研究干预的不必要风险。

[0864] • 参与者的血清妊娠试验确认为阳性。

[0865] • 记录的疾病进展。注意：如果观察到研究者评估的临床稳定性，并且参与者耐受研究干预，参与者将被允许在记录的RECIST 1.1定义的进展之后继续治疗。在申办者咨询和批准后，本研究可能允许根据iRECIST进行疾病进展以外的治疗。附录8中提供了改编和iRECIST过程的描述，iRECIST出版物[Seymour,L.,et al 2017]中提供了更多详细信息。

[0866] • 任何恶性肿瘤的任何进展或复发，或任何需要积极治疗的其他恶性肿瘤的发生。继发性恶性肿瘤例外情况包括皮肤基底细胞癌，皮肤鳞状细胞癌，新的非溃疡性原发性黑色素瘤其深度<1mm无淋巴结受累，已接受潜在治愈性治疗的等级1滤泡性淋巴瘤或原位癌(例如，乳腺癌、原位宫颈癌)。在继续治疗之前，应与申办者讨论例外情况。

[0867] • 复发性等级2肺炎和其他可能需要停止治疗(剂量调整)的不良事件。

[0868] • 完成大约2年的研究干预。

[0869] 知情同意

[0870] 在参与临床研究之前，研究人员或具有医学资格的指定人员(符合当地要求)必须获得每位潜在参与者或每位参与者法定代表人的书面同意。如果研究期间参与者的状态发生变化(例如，健康或成年年龄要求)，研究者或具有医学资格的指定人员必须确保获得适当的同意。

[0871] 肿瘤影像学和疾病评估

[0872] 图像收集和传输到CIV的过程可以在研究单位影像学手册中找到。

[0873] 在基线和所有预定的随访中都需要胸部、腹部、骨盆和颈部(如果存在疾病)的诊断级CT。强烈倾向通过CT获得肿瘤影像；如果PET/CT的CT部分具有《研究单位影像学手册》的诊断质量，则可以使用它来代替独立CT。如果一个研究单位的标准做法是使用PET/CT而不是专用CT跟踪参与者，则这些初始图像必须显示先前抗PD-1/L1抑制剂的进展，与RECIST 1.1和iRECIST一致。如果没有新病变，PET不会考虑“现有疾病恶化”。必须在PET/CT或诊断级CT上看到新病变。有关更多信息，请参阅《研究单位影像学手册》。

[0874] 对于腹部和骨盆，当有碘造影剂CT禁忌或当地实践管制时，可以使用对比增强MRI。磁共振成像是大脑影像学的首选方式。在整个研究过程中，应使用关于模态的相同影像学技术、理想情况下相同的扫描仪和对比剂的使用，以优化现有和新肿瘤负荷评估的可重复性，并提高基于影像学的反应或进展评估的准确性。注意：为了评估肿瘤影像学的目的，术语“研究者”是指研究单位的当地研究者和/或研究单位或非研究单位设施的放射学

审查员。

[0875] 筛查时所有参与者都需要进行脑成像。首选磁共振成像;然而,如果对MRI存在医学禁忌,CT成像是可以接受的。

[0876] 在筛选时为来自研究单位的所有研究参与者执行的所有预定图像将提交给CIV,以在随机化之前根据RECIST 1.1由BICR验证是否存在可测量的疾病。来自研究单位的所有研究参与者的所有后续计划图像都将提交给CIV。此外,在计划外的时间点获得的用于确定疾病进展的图像(包括通过其他方式),以及出于其他原因获得的图像,以及基于研究者评估捕获放射学进展的图像,也应提交给CIV。

[0877] 初始肿瘤影像学

[0878] 筛选时的初始肿瘤影像学必须在第1剂研究干预日期前28天内进行。如果初始图像提交(根据RECIST 1.1由BICR实时确认可测量疾病的筛查图像)和CIV诊断级审查(由BICR对预研究图像的实时质量进行审查)需要额外时间,则在强制性申办者咨询后,可以批准将筛选窗口延长至7天。作为常规临床管理的一部分进行的肿瘤成像如果具有诊断质量并且在第一次研究干预前28天内进行,则可以用作筛查肿瘤的成像。

[0879] 先前治疗过脑转移瘤的本研究参与者可以参与,前提是他们有稳定的脑转移瘤,即没有影像学进展的证据(如果在先前的成像中使用了MRI,则由MRI确认;如果在第一次研究干预之前的先前成像中使用CT,则由CT成像确认,至少相隔4周的2次扫描可提供稳定性)。

[0880] 研究期间的肿瘤影像学

[0881] 第一次研究影像学评估应在随机分组之日起第9周(63天±7天)进行。随后的肿瘤成像应该在第一年(直到52周)每9周(63天±7天)进行,之后成像间隔增加到约两年(直到104周)每12周(84天±7天);以及如果有临床指征,Q24W之后或更早。成像时间应当遵循日历日并且不应该因周期开始延迟而调整。成像应当继续进行,直到研究者根据RECIST 1.1确定疾病进展,除非研究者选择继续治疗并遵循iRECIST、开始新的抗癌治疗、撤回同意或死亡,以先发生者为准。所有补充影像学必须提交给CIV。

[0882] 根据iRECIST,在临床稳定参与者中,疾病进展应该在研究单位评估的第一个进行性疾病的放射性证据后4至8周由研究单位确认。未经证实的疾病进展的参与者可以根据研究者的判断继续治疗,直到研究单位确认进展。接受确认性成像的参与者,如果少于4周,则不需要进行下一次预定的肿瘤影像学检查;如果临床稳定,肿瘤成像可以在随后的预定成像时间点恢复。根据iRECIST确认疾病进展的参与者,经研究单位评估,将停止干预研究。

[0883] 治疗结束和随访肿瘤影像学

[0884] 对于中止研究干预的参与者,应在治疗中止时进行肿瘤成像(±4周窗口期)。如果之前的影像学检查是在停药日期前4周内获得的,则治疗中断时的影像学检查不是强制性的。对于因记录疾病进展而停止研究干预的参与者,如果研究者选择不实施iRECIST,其为最终需要的肿瘤成像。

[0885] 对于在没有记录疾病进展的情况下停止研究干预的参与者,应尽一切努力通过肿瘤成像继续检测疾病状态,使用与治疗期间(第一年每9周[至第52周]和第一年之后大约每12周)相同的成像时间表,直到开始新的抗癌治疗、疾病进展、怀孕、死亡、撤回同意或研究结束,以先发生者为准。

[0886] RECIST 1.1疾病评估

[0887] RECIST 1.1将用作评估肿瘤缓解、疾病进展日期的主要措施，并作为与疾病状态相关的所有方案指南的基础(例如，停止研究干预)。尽管RECIST 1.1总共最多引用5个目标病变，每个器官最多2个，但如果临床相地关以实现更广泛的肿瘤负荷采样，该方案允许总共最多10个目标病变和每个器官5个。

[0888] iRECIST基于RECIST 1.1，但适用于解释免疫治疗药物导致的独特肿瘤反应。研究人员将使用iRECIST来评估肿瘤缓解和进展并做出治疗决定。当临床稳定时，在研究者确认进展之前不应中断参与者。尽管有初始放射学进行性疾病，仍继续治疗的这种情况，允许考虑到一些参与者可能在免疫治疗开始后的最初几个月内出现短暂的肿瘤发作，然后出现随后的疾病反应。该数据将会被捕获在临床数据库中。

[0889] 任何被认为临床不稳定的参与者都应在中心验证研究单位评估进行性疾病的第一个放射学证据时停止研究干预，并且不需要根据iRECIST进行重复肿瘤成像以确认进行性疾病。

[0890] 如果研究者决定继续治疗，参与者可能会继续接受研究干预，并且应在4至8周后重复肿瘤评估，以根据研究者的评估根据iRECIST确认疾病进展。图像应继续发送给中央影像学供应商，以进行潜在的回顾性BICR。

[0891] 如果根据研究者的评估，重复成像未根据iRECIST确认疾病进展，并且参与者继续保持临床稳定，则研究干预可能会继续并遵循常规成像计划。如果确认疾病进展，参与者将停止研究干预。

[0892] 如果参与者已确认影像学进展(iCPD)，则应停止研究干预；但是，如果参与者正在获得具有临床意义的益处，则可以在与申办者协商后考虑继续研究干预的例外情况。

[0893] 表24中提供了进展的首次放射学证据后的成像和治疗要求的总结。

[0894] 表26：在进行性疾病的首次放射学证据后的成像和治疗

[0895]

	临床稳定		临床不稳定	
	影像学	治疗	影像学	治疗
根据 RECIST 1.1 进行性疾病的首次放射学证据	在4到8周重复成像以确认进行性疾病。	根据 iRECIST 由研究单位等待确认性肿瘤成像的同	仅根据研究者的判断，在4到8周重复成像以确认进行性疾病。	停止治疗。

[0896]

		时，可根据研究者的判断继续研究干预。		
根据研究者的评估，根据iRECIST重复肿瘤成像确认PD (iCPD)。	不需要额外的成像。	停止治疗(与申办者协商后可能会出现例外)。	不需要额外的成像。	不适用。
根据研究者的评估，根据iRECIST重复肿瘤成像显示iUPD。	在4到8周重复成像以确认进行性疾病。可能发生在下一次定期安排的成像访视时。	由研究者自行决定继续研究干预。	仅根据研究者的判断，在4到8周重复成像以确认进行性疾病。	停止治疗。
根据研究者的评估，根据iRECIST重复肿瘤成像显示iSD，IPR或iCR。	继续定期安排的成像评估。	由研究者自行决定继续研究干预。	继续定期安排的成像评估。	如果根据研究者的判断病情有所改善和/或临床稳定，可以重新开始研究干预。下一次肿瘤成像应根据常规成像时间表进行。

[0897] 安全评估

[0898] 安全性评估包括AE和SAE的收集、生命体征监测、体格检查、心电图(ECG)的性能、MUGA扫描(使用基于锝的示踪剂)或筛查时的ECHO以评估LVEF、以及妊娠试验等。

[0899] 安全性终点

[0900] 安全性终点包括AE、SAE和由于AE导致的研究干预中止。此外，将通过对所有相关参数(包括AE、实验室测试和生命体征)的临床审查来评估安全性和耐受性。

[0901] 不良事件(AE)

[0902] • AE是临床研究参与者的任何不良医学事件，无论是否被认为与研究干预有关，其与研究干预的使用暂时性相关，。

[0903] • 注意：因此，AE可以是与使用研究干预暂时性相关的任何不利和意外的体征(包括异常的实验室发现)、症状或(新的或恶化的)疾病。

[0904] 以下内容作为AE包括在内：

[0905] • 任何异常的实验室测试结果(血液学、临床化学或尿液分析)或其他安全性评估(例如，心电图、放射学扫描、生命体征测量)，包括那些从基线恶化的，在研究者的医学和科学判断中被认为具有临床意义。

[0906] • 慢性或间歇性原有疾病恶化，包括疾病的频率和/或强度增加。

[0907] • 在研究干预实施后发现或诊断出新的病症，即使它可能在研究开始之前就已经存在。

[0908] • 疑似药物相互作用的体征、症状或临床后遗症。

[0909] • 疑似研究干预或伴随用药过量的体征、症状或临床后遗症。

[0910] • 对于与相关AE过量(无论是意外还是故意)的所有报告，AE术语应反映临床症状或异常测试结果。使用术语“无副作用的意外或故意过量”报告没有任何相关临床症状或异常实验室结果的过量服用。

[0911] 以下事件不符合本研究目的的AE定义：

[0912] • 医疗或外科手术(例如，内窥镜检查、阑尾切除术)：导致该手术的条件是不良事件。

[0913] • 未发生不良医疗事件的情况(社交和/或便利入院)。

[0914] • 研究开始时存在或检测到的预先存在的疾病或状况的预期日常波动，但不会恶化。

[0915] • 在知情同意之前计划进行手术，以治疗尚未恶化的原有疾病。

[0916] 严重不良事件(SAE)

[0917] 如果一个事件不是上述的AE，那么即使满足严重的条件，它也不能是SAE。SAE被定义为任何不良的医学事件，在任何剂量下：

[0918] • 导致死亡。

[0919] • 有生命危险。“严重”定义中的“危及生命”一词是指参与者在事件发生时有死亡风险的事件。它不是指假设更严重的话可能导致死亡的事件。

[0920] • 需要住院或延长现有住院时间。住院被定义为收录住院病人，无论住院时间长短，即使住院是继续观察的预防措施。(注意：为治疗未恶化的原有疾病而进行的选择性手术住院不是SAE。既往病症是在使用MSD产品之前诊断出的临床病症，并记录在参与者的病史中。)

[0921] • 导致持续或严重的残疾/丧失能力。残疾一词是指一个人进行正常生活功能的能力受到严重破坏。该定义不包括相对轻微的医学意义的经历，例如单纯性头痛、恶心、呕吐、腹泻、流感和意外创伤(例如脚踝扭伤)可能会干扰或妨碍日常生活功能，但不构成实质

性破坏。

[0922] • 先天性异常/出生缺陷。无论诊断时间如何，参与者的后代都服用该产品。

[0923] • 其他重要的医疗事件。在决定SAE报告是否适用于其他情况时，应进行医学或科学判断，例如可能不会立即危及生命或导致死亡或住院但可能危及参与者或可能需要医疗或手术干预以防止上述定义中列出的其他结果之一的重要医疗事件。这些事件通常应该被认为是严重的。此类事件的例子包括侵袭性或恶性癌症、在急诊室或在家中对过敏性支气管痉挛的强化治疗、不导致住院的血恶液质或抽搐、或发展为药物依赖或药物滥用。

[0924] 客观缓解率(ORR)

[0925] ORR定义为根据RECIST 1.1由BICR评估的获得确认的CR或PR的参与者的百分比。没有后续扫描的参与者将被视为未缓解者。研究者根据RECIST 1.1和iRECIST评估的ORR被视为探索性终点。

[0926] 缓解持续时间(DOR)

[0927] 对于根据RECIST 1.1由BICR评估证明确认为CR或PR的参与者，缓解持续时间定义为从第一个有记录的CR或PR证据到疾病进展或任何原因导致死亡的时间，以先发生者为准。

[0928] 无进展生存期(PFS)

[0929] 无进展生存期定义为根据RECIST 1.1由BICR评估的从随机化/分配日期到首次记录的进行性疾病的时间，或任何原因导致的死亡，以先发生者为准。

[0930] 总生存期(OS)

[0931] 总生存期定义为从随机化/分配日期到任何原因的死亡日期的时间。

[0932] 研究处理概述于下表27中。

[0933] 表27:研究治疗

[0934]

研究治疗名称	剂型	给药频率	单位剂量强度	剂量水平	给药方式	方案/治疗期
MK-1308	输液溶液	每六周(Q6W)	50 mg/ml	25 mg	静脉输液	每个21天周期的第1天，长达2年的治疗
帕博利珠	输液溶	每六周		400	静脉输液	每个21天周

[0935]

单抗	液	(Q6W)		mg		期的第 1 天，长达 2 年的治疗
仓伐替尼	胶囊	每日 (QD)	10 mg 4 mg	10, 14 或 20 mg	口服	每天一次，以 21 天为周期进行长达 2 年的治疗
*如果需要，提供 4 mg 胶囊用于连续减少仓伐替尼的剂量						

[0936] 表28：研究总结

[0937]

表 28：帕博利珠单抗+ MK-1308 +仓伐替尼（SoA 适用于安全导入和疗效阶段的参与者）

研究时段	治疗周期=21 天							EOT[b]	后处理				注释
									安全性	随访		生存	
访视时间/周期数	1			2			周期 3 及以后[a]	At D/C	最后一次服药后 30 天	Q12 W	Q24 W	Q12 W	除非另有说明，否则所有程序和评估均应在实施研究干预之前进行。
周期日	1	8	15	1	8	15	1						
调度窗口(天)		±3	±3	±3	±3	±3	±3		+7	±7	±7	±7	

[0938]

给药过程													
伴随药物审查	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			最后一次给药后90天(或SAE的最后一次给药后最多120天)记录伴随用药。
随机化/分配	X												参与者可以在第一次研究干预前3天和资格确认后被随机化/分配。 所有关于第一剂研究干预的程序和评估都应在随机化/分配后进行。
分配帕博利珠单抗药品试剂盒	X							X					每个周期的第1天(例如C1D1、C2D1、C3D1等)
施用帕博	X							X					帕博利珠单抗将以Q6W

[0939]

利珠单抗												（即每隔一个周期）给药，进行长达2年的治疗。
分配MK-1308药品试剂盒	X							X				每个周期的第1天（例如C1D1、C2D1、C3D1等）
施用MK-1308	X							X				MK-1308将以Q6W（即每隔一个周期）给药，进行长达2年的治疗。
分配仑伐替尼药品试剂盒	X			X				X				每个周期的第1天（例如C1D1、C2D1、C3D1等） 注意：在周期中间减少仑伐替尼的剂量将会被允许。
施用仑伐替尼	X	X	X	X	X	X	X					仑伐替尼将在21天的周期内每天给药，治疗长达

[0940]

													2年。在C1D1、C2D1、C3D1等中，仑伐替尼将在帕博利珠单抗和MK-1308给药完成后0-4小时服用（如果适用）。仑伐替尼将在C1D1、C3D1、C3D1等临床上服用。如果有临床益处，由研究者酌情允许参与者继续使用仑伐替尼超过2年。
随后的抗肿瘤治疗									X	X	X	X	将记录所有抗癌治疗直至死亡或生存随访终止。如果无法就诊，可通过电话或电子邮件获取后续

[0941]

													信息。

[0942] a-达到研究者确定的完全缓解(CR)并停止研究干预的参与者将进行30天的安全性随访，并根据SoA进行随访。

[0943] b-如果EOT访视发生在研究干预最后一剂后约30天，则不需要进行30天的安全性随访。在这种情况下，30天安全随访和EOT所需的所有程序都执行一次，并且仅进入EOT访视。治疗结束将定义为参与者停止所有研究干预的日期。

[0944] c-对于因疾病进展以外的原因进行D/C研究干预的参与者，继续随访以监测疾病

状态，直至疾病进展或开始新的抗癌治疗。因疾病进展而进行D/C研究干预的参与者将直接进行生存随访。

[0945] d-必须在筛查所有参与者时进行脑部MRI。对于筛查时出现脑转移的参与者，应在第9周至第52周进行脑部MRI扫描，之后为第12周至第104周；在第104周后，应每Q24W进行一次成像，如果有临床指征，则应更早进行。仅当有MRI禁忌时才应使用脑CT扫描。在整个研究过程中，参与者应使用关于模态和对比剂使用的相同成像技术，以优化现有和新肿瘤负荷的可视化。

[0946] 一、序列表

[0947] 本说明书与序列表的计算机可读形式(CRF)副本一起提交。标题为24797-WO-PCT-SEQLIST.txt的CRF创建于2021年2月18日，大小为40.0KB，通过引用将其全部并入本文。

[0948] 下表29总结了本说明书中公开的所有序列。

[0949] 表29:SEQ ID NOS及对应序列

[0950]

SEQ ID NO	描述	序列
1	CDRH1	GFTFSDNW
2	CDRH2	IRNKPYNYET

[0951]

SEQ ID NO	描述	序列
3	CDRH3	TAQFAY
4	CDRL1	ENIYGG
5	CDRL2	GAT
6	CDRL3	QNVLRSPFT
7	CDRL3	QNVLSRHPG
8	CDRL3	QNVLSSRPG
9	VH 8D2/8D2 (RE)	EVKLDETGGGLVQPGRPMKLSCVASGFTFSDN WMNWVRQSPEKGLEWLAQIRNKPYNYETYYS DSVKGRFTISRDDSKSSVYLQMNNLRGEDMGIY YCTAQFAYWGQGTLVTVSA
10	VL 8D2/8D2 (RE)	DIQMTQSPASLSASVGETVTITCGTSENIYGGLN WYQRKQGKSPQLLIFGATNLADGMSSRFSGSGS GRQYSLKISSLHPDDVATYYCQNVLRSPFTFGS GTKLEI
11	VH 8D2H1L1	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDN WMNWVRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYS DSVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVY YCTAQFAYWGQGTLVTVSS
12	VL 8D2H1L1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLN WYQRKQGKSPKLLIYGATNLASGMSSRFSGSGS GTDYTLKISSLHPDDVATYYCQNVLRSPFTFGS GTKLEIK
13	VH 8D2H2L2	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDN WMNWVRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYS ASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVY YCTAQFAYWGQGTLVTVSS

[0952]

SEQ ID NO	描述	序列
14	VL 8D2H2L2 以及 8D2H2L2 变体 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLN WYQRKPGKSPKLLIYGATNLASGVSSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLRSPFTFGSG TKLEIK
15	VH 8D2H2L2 变体 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNW MNWVRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYSA SVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVYY CTAQFAYWGQGTLVTVSS
16	VH 8D2H3L3	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNW MNWVRQAPGKGLEWVAQIRNKPYNYETEYAA SVKGRFTISRDDSKNSAYLQMNSLKTEDTAVYY CTAQFAYWGQGTLVTVSS
17	VL 8D2H3L3	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYGGLN WYQQKPGKAPKLLIYGATSLASGVPSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDFATYYCQNVLRSPFTFGSG TKLEIK
18	VH 8D2H2L15	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDN WMNWVRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYS ASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVY YCTAQFAYWGQGTLVTVSS
19	VL 8D2H2L15	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLN WYQRKPGKSPKLLIYGATNLASGVSSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLSRHPGFGS GTKLEIK
20	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSMRLSCAASGFTFSDN

[0953]

SEQ ID NO	描述	序列
	8D2H2L17	WMNWVRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYS ASVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVY YCTAQFAYWGQGTLVTVSS
21	VL 8D2H2L17	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLN WYQRKPGKSPKLLIYGATNLASGVSSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLSSRPGFGSG TKLEIK
22	全重链 8D2H2L2 变体 1	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDNW MNWVRQAPGKGLEWLAQIRNKPYNYETYYSA SVKGRFTISRDDSKNSVYLQMNSLKTEDTGVYY CTAQFAYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSS KSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYI CNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVS LTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMH EALHNHYTQKSLSLSPGK
23	全轻链 8D2H2L2 变体 1	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSENIYGGLN WYQRKPGKSPKLLIYGATNLASGVSSRFSGSGS GTDYTLTISSLQPEDVATYYCQNVLRSPFTFGSG TKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS

[0954]

SEQ ID NO	描述	序列
		KDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
24	CDRL1（伊匹木单抗）	RASQSVGSSYLA
25	CDRL2（伊匹木单抗）	GAFSRAT
26	CDRL3（伊匹木单抗）	QQYGSSPWT
27	CDRH1（伊匹木单抗）	SYTMH
28	CDRH2（伊匹木单抗）	FISYDGNNKYYADSVKG
29	CDRH3（伊匹木单抗）	TGWLGPFDY
30	重链 VR（伊匹木单抗）	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYT MHWVRQAPGKGLEWVTFISYDGNNKYYADSV KGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAIYYCA RTGWLGPFDYWGQGTLVTVSS
31	轻链 VR（伊匹木	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVGSSYL AWYQQKPGQAPRLLIYGAFSRATGIPDRFSGSG

[0955]

SEQ ID NO	描述	序列
	单抗）	SGTDFTLTISRLE PEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK
32	重链（伊匹木单抗）	Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

[0956]

SEQ ID NO	描述	序列
		Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
33	轻链（伊匹木单抗）	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp

[0957]

SEQ ID NO	描述	序列
		Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
34	帕博利珠单抗，VL-CDR1	RASKGVSTSGYSYLH
35	帕博利珠单抗，VL-CDR2	LASYLES
36	帕博利珠单抗，VL-CDR3	QHSRDLPLT
37	帕博利珠单抗，VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGY SYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLT FGGGTKVEIK
38	帕博利珠单抗，轻链	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGY SYLHWYQQKPGQAPRLLIYLASYLESGVPARFS GSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQHSRDLPLT FGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV

[0958]

SEQ ID NO	描述	序列
		TEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
39	帕博利珠单抗，VH-CDR1	NYYMY
40	帕博利珠单抗，VH-CDR2	GINPSNGGTNFNEKFKN
41	帕博利珠单抗，VH-CDR3	RDYRFDMGFDY
42	帕博利珠单抗，VH	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNY YMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEK FKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYC ARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSS
43	帕博利珠单抗，重链	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNY YMYWVRQAPGQGLEWMGGINPSNGGTNFNEK FKNRVTLTTDSSTTTAYMELKSLQFDDTAVYYC ARRDYRFDMGFDYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ

[0959]

SEQ ID NO	描述	序列
		FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKG LPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTT PPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLGK

SEQUENCE LISTING

<110> 默沙东有限责任公司
B·H·莫雷诺
N·伊布拉西姆
R·F·佩里尼
S·J·迪德
S·W·埃宾格豪斯
R·A·阿尔图拉

<120> 使用PD-1拮抗剂、CTLA4拮抗剂以及仑伐替尼或其药学上可接受的盐的组合治疗癌症的方法

<130> 24797-WO-PCT

<150> 62/985,500
<151> 2020-03-05

<160> 43

<170> PatentIn version 3.5

[0001]

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRH1

<400> 1

Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn Trp
1 5

<210> 2
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRH2

<400> 2

Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr
1 5 10

<210> 3
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRH3

<400> 3

Thr Ala Gln Phe Ala Tyr
1 5

[0002] <210> 4
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRL1

<400> 4

Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
1 5

<210> 5
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRL2

<400> 5

Gly Ala Thr
1

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRL3

<400> 6

Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe Thr
1 5

<210> 7
[0003] <211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRL3

<400> 7

Gln Asn Val Leu Ser Arg His Pro Gly
1 5

<210> 8
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 单克隆抗体 CDRL3

<400> 8

Gln Asn Val Leu Ser Ser Arg Pro Gly
1 5

<210> 9
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2/8D2 (RE) VH

<400> 9

Glu Val Lys Leu Asp Glu Thr Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Pro Met Lys Leu Ser Cys Val Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

[0004]

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ser Pro Glu Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Ser Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Arg Gly Glu Asp Met Gly Ile Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ala
115

<210> 10
<211> 106
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2/8D2 (RE) VL

<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Gly Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

[0005]

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Gly Ala Thr Asn Leu Ala Asp Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Gln Tyr Ser Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro
65 70 75 80

Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105

<210> 11

<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H1L1 VH

<400> 11

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

[0006] Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Asp
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 12
<211> 107

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H1L1 VL

<400> 12

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Gln Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Met Ser Ser Arg Phe Ser Gly
[0007] 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Lys Ile Ser Ser Leu His Pro
65 70 75 80

Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 13
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L2 VH

<400> 13

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

[0008]

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 14
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L2 VL

<400> 14

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

[0009]

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 15
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L2 VH - 变体 1

<400> 15

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

[0010]

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D3H3L3 VL

<400> 16

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Glu Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
[0011] 100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D3H3L3 VL

<400> 17

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly

20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Ser Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0012]

<210> 18
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L15 VH

<400> 18

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

[0013]

<210> 19
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L15 VL

<400> 19

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Arg His Pro
85 90 95

Gly Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

[0014]

<210> 20
<211> 115
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L17 VH

<400> 20

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

Ser Met Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

[0015] <220>
<223> 8D2H2L17 VL

<400> 21

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Ser Ser Arg Pro
85 90 95

Gly Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 22
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L2 全重链 - 变体 1

<400> 22

[0016] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Asn
20 25 30

Trp Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Gln Ile Arg Asn Lys Pro Tyr Asn Tyr Glu Thr Tyr Tyr Ser Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Gly Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Thr Ala Gln Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
115 120 125

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
130 135 140

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
145 150 155 160

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
165 170 175

[0017] Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
180 185 190

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
195 200 205

Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys

260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
[0018] 340 345 350

Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 23
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 8D2H2L2 全轻链 - 变体 1

<400> 23

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Thr Ser Glu Asn Ile Tyr Gly Gly
20 25 30

[0019]

Leu Asn Trp Tyr Gln Arg Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ala Thr Asn Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Asn Val Leu Arg Ser Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
195 200 205

[0020]

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 24
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊匹木单抗轻链和重链 - CDRL1

<400> 24

Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 7

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊匹木单抗轻链和重链 - CDRL2

<400> 25

Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊匹木单抗轻链和重链 - CDRL3

<400> 26

[0021]

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
1 5

<210> 27
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊匹木单抗轻链和重链 - CDRH1

<400> 27

Ser Tyr Thr Met His
1 5

<210> 28
<211> 17
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<223> 伊匹木单抗轻链和重链 - CDRH2

<400> 28

Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

[0022] <220>
<223> 伊匹木单抗轻链和重链 - CDRH3

<400> 29

Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr
1 5

<210> 30
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重链 VR - 伊匹木单抗

<400> 30

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
[0023] 100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 轻链 VR - 伊匹木单抗

<400> 31

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

[0024]

<210> 32
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊匹木单抗的成熟重链和成熟轻链

<400> 32

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Phe Ile Ser Tyr Asp Gly Asn Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Thr Gly Trp Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

[0025] Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
[0026] 290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440 445

<210> 33
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

[0027] <220>
<223> 伊匹木单抗的成熟重链和成熟轻链

<400> 33

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Gly Ser Ser
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Phe Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala
100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser
115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu
130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser
145 150 155 160

[0028]

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val
180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys
195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗 VL-CDR1

<400> 34

Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗, VL-CDR2

<400> 35

Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser
[0029] 1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗 VL-CDR3

<400> 36

Gln His Ser Arg Asp Leu Pro Leu Thr
1 5

<210> 37
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗 VL

<400> 37

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

[0030]

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 38
<211> 218
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗轻链

<400> 38

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Gly Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Leu Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

[0031]

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Asp Leu Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105 110

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
115 120 125

Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
130 135 140

Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
145 150 155 160

Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
165 170 175

Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
180 185 190

His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
195 200 205

Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 39
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗 VH-CDR1

[0032] <400> 39

Asn Tyr Tyr Met Tyr
1 5

<210> 40
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗 VH-CDR2

<400> 40

Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 41
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 帕博利珠单抗 VH-CDR3

<400> 41

Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 42
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0033] <223> 帕博利珠单抗可变区

<400> 42

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 43
<211> 447
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
[0034] <223> 帕博利珠单抗重链

<400> 43

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Gly Ile Asn Pro Ser Asn Gly Gly Thr Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Leu Thr Thr Asp Ser Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Lys Ser Leu Gln Phe Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Tyr Arg Phe Asp Met Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160

[0035] Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val
165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro
180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys
195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro
210 215 220

Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val
225 230 235 240

Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr

245 250 255

Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu
260 265 270

Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
275 280 285

Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser
290 295 300

Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
305 310 315 320

Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile
[0036] 325 330 335

Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
340 345 350

Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
355 360 365

Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
370 375 380

Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
385 390 395 400

Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
405 410 415

Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
420 425 430

[0037]

His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445