



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 116059218 A

(43) 申请公布日 2023. 05. 05

(21) 申请号 202211308353.9

(22) 申请日 2016.07.18

(30) 优先权数据

62/193,348 2015.07.16 US

62/204,495 2015.08.13 US

(62) 分案原申请数据

201680045055.1 2016.07.18

(71) 申请人 比奥克斯塞尔医疗股份有限公司

地址 美国康涅狄格州

(72) 发明人 V.D.梅塔 L.拉斯泰利

A.K.萨普拉

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 涂滔

(51) Int.Cl.

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

权利要求书4页 说明书46页

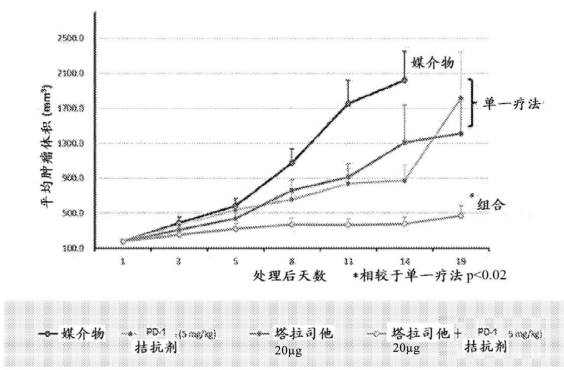
序列表(电子公布) 附图8页

(54) 发明名称

一种使用免疫调节治疗癌症的新颖方法

(57) 摘要

本发明公开了一种通过施用选择性地抑制包括成纤维细胞活化蛋白和二肽基肽酶8/9的二肽基肽酶的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合来治疗、预防或改善肿瘤生长的方法。所述方法具体地公开了塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合的用途、其药物组合物以及制备这种组合物的方法。



1. 有效量的塔拉司他或其药学上可接受的盐在制备用于增强受试者的免疫应答的药物组合物中的用途,其中所述受试者已被诊断患有与DPP和/或PD-1轴的水平增加相关的肿瘤,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐的有效量是300 $\mu$ g,并且所述有效量每天(在24小时期间内)施用两次;

其中所述塔拉司他或所述其药学上可接受的盐与有效量的PD-1拮抗剂组合。

2. 治疗有效量的塔拉司他或其药学上可接受的盐在制备用于治疗有此需要的受试者的癌症或肿瘤的药物组合物中的用途,其中所述癌症或肿瘤具有增加的DPP和/或PD-1轴的水平,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐的有效量是300 $\mu$ g,并且所述治疗有效量每天(在24小时期间内)施用两次;

其中所述塔拉司他或所述其药学上可接受的盐与有效量的PD-1拮抗剂组合。

3. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂的有效量是0.01mg/kg至30mg/kg。

4. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述塔拉司他或所述其药学上可接受的盐为甲磺酸塔拉司他。

5. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述肿瘤/癌症是实体肿瘤或血红素恶性肿瘤。

6. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述肿瘤/癌症选自以下:胰腺癌、前列腺癌、急性骨髓性白血病、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层肿瘤、头颈癌、和胃食管癌。

7. 根据权利要求6所述的用途,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

8. 根据权利要求6所述的用途,其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

9. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂选自以下:ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、TSR-042、244C8、388D4和XCE853。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

11. 根据权利要求10所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗。

12. 根据权利要求10所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂是纳武单抗。

13. 根据权利要求3所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是0.1至20mg/kg。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是1至10mg/kg。

15. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述塔拉司他或所述其药学上可接受的盐还与CTLA4拮抗剂组合。

16. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述组合包含以下的一项或多项:

i. 塔拉司他或其药学上可接受的盐是甲磺酸塔拉司他;

ii. PD-1拮抗剂是派姆单抗或纳武单抗;

iii. 塔拉司他或其盐与一种或多种PD-1拮抗剂单独施用,并且任选地,其中塔拉司他或其盐经由口服施用,派姆单抗或纳武单抗经由静脉内施用。

17. 根据权利要求1或2所述的用途,其中所述DPP是FAP、DPP8或DPP9。

18. 用于治疗癌症或与DPP和/或PD-1轴的水平增加相关的癌症或肿瘤的药物组合物,其中所述组合物包含有效量的塔拉司他或其药学上可接受的盐,其中所述塔拉司他或其药

学上可接受的盐的有效量是300 $\mu$ g,并且所述有效量每天(在24小时期间内)施用两次;  
其中所述药物组合物还包含有效量的PD-1拮抗剂。

19.根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂的有效量是0.01mg/kg至30mg/kg。

20.根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述肿瘤/癌症是实体肿瘤或血红素恶性肿瘤。

21.根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述肿瘤/癌症选自以下:胰腺癌、前列腺癌、急性骨髓性白血病、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层肿瘤、头颈癌、和胃食管癌。

22.根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

23.根据权利要求21所述的药物组合物,其中所述肺癌是非小细胞肺癌。

24.根据权利要求18所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂选自以下:ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、TSR-042、244C8、388D4和XCE853。

25.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

26.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗。

27.根据权利要求24所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是纳武单抗。

28.根据权利要求19所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是0.1至20mg/kg。

29.根据权利要求28所述的组合物,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是1mg/kg至10mg/kg。

30.根据权利要求18所述的组合物,其还包含CTLA4拮抗剂。

31.用于治疗癌症或肿瘤的药物组合物,其包含有效量的塔拉司他或其药学上可接受的盐,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐的有效量是300 $\mu$ g;

其中所述药物组合物还包含有效量的PD-1拮抗剂。

32.根据权利要求31所述的药物组合物,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐的有效量每天(在24小时期间内)施用两次。

33.根据权利要求31所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂的有效量是0.01mg/kg至30mg/kg并且所述PD-1拮抗剂是派姆单抗或纳武单抗。

34.药物组合物,其包含:

(i)有效量的塔拉司他或其药学上可接受的盐;

(ii)有效量的PD-1拮抗剂;以及

(iii)一种或多种药学上可接受的载体或佐剂,其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生长或转移;

其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐的有效量是300 $\mu$ g,并且所述治疗有效量每天(在24小时期间内)施用两次,并且其中所述PD-1拮抗剂的有效量是0.01mg/kg至30mg/kg。

35.根据权利要求34所述的药物组合物,其中塔拉司他或其药学上可接受的盐被配制成片剂、胶囊、混悬液、溶液、脂质体、微颗粒、或纳米颗粒。

36. 根据权利要求34所述的药物组合物,其中塔拉司他或其药学上可接受的盐经由选自以下的施用途进行施用:口服、经颊、静脉内、皮下、动脉内、肌内、经皮、吸入以及其任何组合。

37. 根据权利要求36所述的药物组合物,其中塔拉司他或其药学上可接受的盐经由口服施用。

38. 根据权利要求34所述的药物组合物,其中将塔拉司他或其药学上可接受的盐与PD-1拮抗剂同时、顺序或间歇地施用。

39. 根据权利要求34所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂选自以下:ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、TSR-042、244C8、388D4和XCE853。

40. 根据权利要求39所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

41. 根据权利要求39所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗。

42. 根据权利要求39所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂是纳武单抗。

43. 根据权利要求34所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是0.1至20mg/kg。

44. 根据权利要求43所述的药物组合物,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是1至10mg/kg。

45. 根据权利要求34所述的药物组合物,其还包含CTLA4拮抗剂。

46. 根据权利要求34所述的药物组合物,其包含以下的一项或多项:

i. 塔拉司他或其药学上可接受的盐是甲磺酸塔拉司他;

ii. PD-1拮抗剂是派姆单抗或纳武单抗;

iii. 塔拉司他或其盐与一种或多种PD-1拮抗剂单独施用,并且任选地,其中塔拉司他或其盐经由口服施用,派姆单抗或纳武单抗经由静脉内施用。

47. 有效量的塔拉司他或其药学上可接受的盐与PD-1拮抗剂的组合在制备药物组合物中的用途,所述药物组合物用于i) 治疗、延迟或预防受试者的肿瘤转移,其中已针对与DPP和/或PD-1轴的水平增加相关的肿瘤对所述受试者进行了诊断;ii) 治疗癌症;iii) 增强患有肿瘤的人的促炎性细胞因子产生,其中塔拉司他和PD-1拮抗剂的组合提供促炎性细胞因子产生的协同增加;或iv) 诱导肿瘤的细胞凋亡,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐和PD-1拮抗剂的组合提供细胞凋亡的协同增加;

其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐的有效量是300 $\mu$ g,并且所述有效量每天(在24小时期间内)施用两次,并且其中所述PD-1拮抗剂的有效量是0.01mg/kg至30mg/kg。

48. 根据权利要求47所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是0.1至20mg/kg。

49. 根据权利要求47所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂的剂量是1至10mg/kg。

50. 根据权利要求47所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂选自以下:ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、244C8、388D4、TSR042和XCE853。

51. 根据权利要求50所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

52. 根据权利要求50所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂是派姆单抗。

53. 根据权利要求50所述的用途,其中所述PD-1拮抗剂是纳武单抗。
54. 根据权利要求47所述的用途,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐还与CTLA4拮抗剂组合。
55. 根据权利要求47所述的用途,其中所述DPP是FAP、DPP8或DPP9。

## 一种使用免疫调节治疗癌症的新颖方法

[0001] 本申请是基于申请日为2016年7月18日,优先权日为2015年7月16日,申请号为201680045055.1,发明名称为:“一种使用免疫调节治疗癌症的新颖方法”的专利申请的方案申请。

### 技术领域

[0002] 本发明属于免疫-肿瘤学领域。更具体地涉及使用选择性地抑制二肽基肽酶(例如,成纤维细胞活化蛋白(FAP)或二肽基肽酶8/9(DPP 8/9))的治疗剂(包括小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化受体、自体免疫增强方法或siRNA)与免疫检查点抑制剂的组合(所述组合产生免疫调节)通过免疫调节治疗癌症或肿瘤。优选的选择性二肽基肽酶抑制剂是小分子,例如塔拉司他(Talabostat)。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请出于所有目的包括分别于2015年7月16日和2015年8月13日提交的美国临时申请序列号62/193,348和62/204,495的全部内容。

[0005] 以电子方式提交的文本文件的描述

[0006] 随此以电子方式提交的文本文件的内容以引用的方式整体并入本文:序列表的计算机可读格式拷贝(文件名称:BI0X\_008\_02W0\_SeqList,记录日期:2016年7月13日;文件大小:6千字节)。

[0007] 发明背景

[0008] 癌症是从轻微肿瘤前期变化开始的多步骤过程,所述过程可能进展为瘤形成,所述瘤形成是可能发展不断增加的侵袭、生长、转移和异质性能力的肿瘤性病变。用于治疗癌症的目前疗法涉及外科手术、激素疗法、放射疗法、化学疗法和免疫疗法。随着对免疫系统的理解提高,用于治疗癌症的免疫疗法也在不断发展。具体地说,对癌细胞破坏抗肿瘤免疫应答的能力的认识已为开发新颖的免疫疗法提供了理论基础,所述新颖的免疫疗法靶向负责逃避免疫系统的检测和破坏的肿瘤细胞的免疫检查点。此类免疫逃逸机制由肿瘤细胞或肿瘤微环境直接介导。已知肿瘤细胞表达膜蛋白、分泌的产物、酶、抗炎细胞因子和趋化因子以在其基因组中产生有助于免疫逃避和免疫抑制的变化。同时,肿瘤微环境也起着关键作用。

[0009] 免疫检查点分子如PD-1、PD-L1、CTLA-4是细胞表面信号传导受体,在调节肿瘤微环境中的T细胞应答中起重要作用。已显示肿瘤细胞通过上调其表达和活性来利用这些检查点获取益处。因此,已开发了可释放免疫系统的癌症破坏性质的免疫检查点抑制剂。最近的发现已经鉴定了免疫检查点或靶标如PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、CCR4、OX40、OX40L、IDO和A2AR作为负责免疫逃避的蛋白质,从而充当免疫系统的刹车(brake)。包括针对CTLA-4、PD-1受体或其配体PD-L1的抗体的特异性免疫检查点抑制剂已在一系列癌症的临床中产生了令人印象深刻的结果,从而导致FDA批准 **Yervoy**<sup>®</sup> (伊匹单抗;CTLA-4拮抗剂)、**Opdivo**<sup>®</sup> (纳武单抗(Nivolumab);PD-1拮抗剂)和 **Keytruda**<sup>®</sup> (派姆单抗

(Pembrolizumab);PD-1拮抗剂)用于多种肿瘤适应症中,以及在更多肿瘤适应症中正在进行的注册试验。由于免疫检查点抑制剂可在许多或大多数肿瘤类型中表现出活性,所以据估计到2020年,这种类型的疗法的市场可增长至1000亿美元以上。

[0010] 不幸的是,检查点抑制剂遭受一些局限性。只有少数用检查点抑制剂治疗的患者表现出稳健的抗肿瘤应答,并且大部分应答是部分且暂时的。许多患者最初有应答,但是然后由于抗性途径的出现而复发,所述抗性途径的出现可由于许多原因而发生,所述原因主要有肿瘤细胞产生,所述肿瘤细胞形成非免疫容许微环境以克服免疫检查点抑制剂的作用;所谓的“非发炎”肿瘤或者T细胞尚未被募集至肿瘤部位,或者因为即使存在,它们也不被活化。在这些情况下,仅仅释放刹车不足以实现免疫系统的完全抗肿瘤潜力。此外,癌症免疫周期包括若干步骤,并且当前假设是,在此周期的不同阶段起作用的各种抑制剂的组合将允许优化免疫-肿瘤学疗法并且改善对更广泛群体的功效并降低抗性。

[0011] 这一假设已通过两种检查点抑制剂伊匹单抗和纳武单抗的組合的最近批准得到了首次验证,所述两种检查点抑制剂在癌症免疫周期中作用于各种部位、将黑色素瘤患者的应答率从在相应单一疗法情况下观察到的11%和32%增加至在所述组合情况下的60%。不幸的是,这种组合具有高毒性的主要缺点,因为许多患者经历与过度免疫应答相关的异常毒性,从而导致肺炎、肝炎、结肠炎和其他免疫相关病症。目前还不知道这种组合是否将提高除黑色素瘤以外的其他肿瘤的应答率。因此,致癌作用的当前研究致力于鉴定充当免疫调节剂的治疗剂的用途,所述治疗剂影响肿瘤或肿瘤微环境。赋予与基因组学、蛋白质组学和生物信息学有关的细节的各种数据库已被用于鉴定应被协同靶向以获得更好的治疗应答的单独靶标。本发明的发明人利用靶标二肽基肽酶(DPP),所述二肽基肽酶具体地包括FAP和DPP 8/9,它们是与免疫逃避相关的二肽基肽酶。

[0012] 分析表明存在若干方法来靶向具体地包括FAP和DPP 8/9的二肽基肽酶(DPP)。各种方法包括小分子、抗体、工程化肽、工程化受体、自体免疫增强方法或siRNA,优选的是小分子方法,即小分子抑制剂如塔拉司他。这种临床验证的免疫调节小分子在免疫逃避中起重要作用,并调控先天和/或获得性免疫两者。

[0013] 塔拉司他(还被称为PT-100(Val-boroPro;L-缬氨酰基-L-硼脯氨酸(boroproline)))最初是由Point Therapeutics在2000至2007年期间开发的。它是二肽基肽酶如FAP以及DPP8和DPP9的口服可用的合成选择性抑制剂。塔拉司他分子的立体异构体在美国专利号6,825,169中公开,而其口服制剂如片剂、胶囊、锭剂公开于美国专利号7,265,118中。

[0014] 转让给Point Therapeutics,Inc.的美国专利号6,949,514公开了一种通过施用塔拉司他治疗异常哺乳动物细胞增殖的方法。转让给Point Therapeutics,Inc.的PCT申请号2007058957公开了塔拉司他与至少一种细胞因子如IL-2、干扰素、G-CSF或GM-CSF的组合。这些细胞因子不是免疫检查点抑制剂,虽然所述细胞因子刺激免疫系统、但不能除去刹车,因此本发明与此公开完全不同。

[0015] 转让给Point Therapeutics,Inc.的美国专利号6,890,904公开了塔拉司他与至少一种抗癌药物的组合。然而,塔拉司他单独或与细胞因子或化学治疗剂组合的这些疗法对于癌症的治疗以及胰腺癌和肺癌的临床试验是无效的。塔拉司他不能满足主要和次要终点。

[0016] 转让给Point Therapeutics, Inc.的PCT申请号2007059099公开了塔拉司他与培美曲塞或厄洛替尼或多西他赛的组合。其进一步公开了组合疗法进一步包括施用癌症抗原如B7-H1。然而, WO' 099未提供塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合的任何公开内容。

[0017] 转让给Trustees of Tufts College的欧洲专利号2,782,994公开了ARI-4175化合物或其他单独或与免疫疗法组合抑制哺乳动物DASH丝氨酸蛋白酶以用于治疗癌症的化合物, 其中化合物不是val-boro-pro。因此, EP' 994集中于使用化合物ARI-4175来治疗癌症, 其中塔拉司他被放弃保护。然而, 本发明集中于使用塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合。

[0018] 塔拉司他显示各种不良事件, 并且最常见的不良事件是水肿/周围肿胀、低血压、血容量过低和头晕。这些不良事件以及临床试验中的主要和次要结局不足可能导致塔拉司他分子停药。

[0019] 在此方面的新颖发现包括选择性二肽基肽酶 (DPP) 抑制剂与由若干元素组成的免疫检查点抑制剂的组合。首先, 组合疗法在亚治疗剂量下出人意料地更有效。此外, 已经显示DPP抑制剂诱导水肿, 这也是与化学治疗剂相关的主要毒性且因此与化学治疗剂的组合诱导相加的潜在协同毒性, 其导致停用和有限的功效。免疫检查点抑制剂没有作为相关毒性的水肿, 所以这种新的组合方法将不具有在先前组合情况下观察到的限制。

[0020] 最后一种要素包括鉴定具有较强相加/协同作用机制的新颖组合 (即选择性DPP抑制剂和免疫检查点抑制剂)。

[0021] 总之, 本发明的发明人已经提出了选择性DPP抑制剂如塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合以克服现有技术中的问题, 所述组合可增强或延长免疫检查点抑制剂的抗肿瘤和免疫调节作用, 从而导致肿瘤微环境的破坏、增强免疫细胞的浸润和攻击、将非免疫原性肿瘤转化为免疫原性肿瘤、使受试者能对非反应性癌症作出反应或降低塔拉司他和/或免疫检查点抑制剂的剂量或毒性。

[0022] 因此, 本发明的目的是提供使用新颖组合治疗癌症的改进的方法。

[0023] 发明概述

[0024] 本发明人出人意料地发现, 存在强烈的相加/协同作用机制, 所述机制证明了选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合的合理性。选择性二肽基肽酶抑制剂, 特别是FAP (成纤维细胞活化蛋白) 和DPP8/9抑制剂引起趋化因子的上调, 这使得具有先天和获得性免疫的效应细胞迁移到肿瘤中。选择性二肽基肽酶抑制剂显示与免疫检查点抑制剂的协同抗肿瘤作用, 因为它能够刺激能够识别肿瘤细胞的免疫细胞的生成, 并且然后它刺激这些免疫细胞迁移到肿瘤中。免疫检查点抑制剂如PD-1拮抗剂通过除去肿瘤细胞针对免疫系统产生的刹车作用而起作用。选择性二肽基肽酶抑制剂, 特别是FAP和DPP8/9抑制剂充当刺激免疫系统的促进剂, 并将具有非允许性微环境的非反应性肿瘤转化为反应性和免疫允许性环境, 以便增加反应的数量和持续时间。

[0025] 在主要方面, 本发明提供现有或新的治疗剂与免疫检查点抑制剂组合用于治疗肿瘤的新颖利用, 所述治疗剂选择性地抑制并靶向二肽基肽酶。所述治疗剂包括小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强方法。

[0026] 因此, 本发明的另一方面涉及增强免疫应答的方法, 所述方法包括向受试者施用有效量的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合, 所述治疗剂选择性地抑制并靶向二肽基肽



酶,具体地说成纤维细胞活化蛋白(FAP)或二肽基肽酶8/9(DPP 8/9),所述免疫检查点抑制剂将经由免疫检查点或靶标影响免疫应答或肿瘤生长。此类免疫检查点或靶标的实例将包括但不限于PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、VISTA、TIM3、LAG3、KIR、IDO、A2AR。

[0027] 在另一方面,本文提供一种增强受试者的免疫应答的方法,所述方法包括施用有效量的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合来增强所述受试者的所述免疫应答,所述治疗剂通过选择性抑制二肽基肽酶的活性而作用于肿瘤、肿瘤的微环境中的细胞、免疫细胞或分泌的产物,其中已针对肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0028] 在另一方面,本文提供一种方法,其中治疗剂是选自包括以下各项的组:小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法,优选为小分子。所述治疗剂包含选择性二肽基肽酶抑制剂,所述选择性二肽基肽酶抑制剂包括成纤维细胞活化蛋白和/或二肽基肽酶8/9的抑制。优选的治疗剂是小分子或抗体。优选的小分子的实例是塔拉司他。

[0029] 在另一方面,本文提供一种增强、增加、促进、表达、调节受试者的期望免疫应答的方法,所述方法包括施用有效量的选择性地抑制二肽基肽酶(例如,FAP或DPP 8/9)的小分子或抗体与免疫检查点抑制剂的组合,所述免疫检查点抑制剂选自由以下各项组成的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂,其中已针对与FAP或DPP8/9的水平增加相关的肿瘤对所述受试者进行了诊断。所述小分子优选是塔拉司他。所述抗体是抗FAP抗体。

[0030] 在另一方面,本发明提供一种鉴定癌症患者的肿瘤的方法,所述肿瘤具有成纤维细胞活化蛋白或二肽基肽酶8/9的上调并且将通过抑制所述成纤维细胞活化蛋白或二肽基肽酶8/9的活性并将治疗与免疫检查点抑制剂组合而受益,所述免疫检查点抑制剂选自包括以下各项的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0031] 在另一方面,本文提供一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用协同治疗有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合。

[0032] 在一些方面,本文提供一种选择性二肽基肽酶抑制剂,其用于治疗通过刺激免疫应答而改善的肿瘤,其中在所述治疗中共同施用免疫检查点抑制剂。

[0033] 在一些方面,本文提供一种用于治疗肿瘤的组合疗法,所述组合包括:

[0034] (i) 选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0035] (ii) 免疫检查点抑制剂

[0036] 在一些方面,本发明涉及一种治疗肿瘤的选择性二肽基肽酶抑制剂(特别是塔拉司他)与PD-1轴拮抗剂的组合。

[0037] 在一些方面,本发明涉及一种治疗肿瘤的选择性二肽基肽酶抑制剂(特别是塔拉司他)与CTLA4轴拮抗剂的组合。

[0038] 在一些方面,本发明提供一种与免疫检查点抑制剂组合用于治疗肿瘤的药物组合物,所述免疫检查点抑制剂包括PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂和CTLA4拮抗剂,其中所述药物组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂与一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。

[0039] 另一方面,本文提供选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合在制造

用于治疗肿瘤的药物组合物中的用途。

[0040] 在一些方面,本发明提供一种试剂盒,所述试剂盒包括:

[0041] (i)第一组合物,所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0042] (ii)第二组合物,所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂。

[0043] 本发明还包括以下实施方案:

[0044] 1.一种增强受试者的免疫应答的方法,所述方法包括施用有效量的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合来增强所述受试者的所述免疫应答,所述治疗剂通过抑制二肽基肽酶的活性而作用于肿瘤、肿瘤的微环境中的细胞、免疫细胞或分泌的产物,其中已针对肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0045] 2.根据实施方案1所述的方法,其中治疗剂是选自包括以下各项的组:小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法,优选为小分子。

[0046] 3.根据实施方案1和2所述的方法,其中所述治疗剂包含选择性二肽基肽酶抑制剂,所述选择性二肽基肽酶抑制剂包括成纤维细胞活化蛋白和/或二肽基肽酶8/9的抑制。

[0047] 4.根据实施方案2所述的方法,其中所述小分子是塔拉司他,优选是甲磺酸塔拉司他。

[0048] 5.一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用协同治疗有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合。

[0049] 6.一种选择性地抑制包括成纤维细胞活化蛋白或二肽基肽酶8/9的二肽基肽酶的活性的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合的用途,其用于制造用于治疗肿瘤的药物组合物。

[0050] 7.一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用协同治疗有效量的塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合。

[0051] 8.一种选择性二肽基肽酶抑制剂,其用于治疗通过刺激免疫应答而改善的肿瘤,其中在所述治疗中共同施用免疫检查点抑制剂。

[0052] 9.一种用于治疗肿瘤的组合疗法,所述组合包括:

[0053] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0054] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂。

[0055] 10.一种用于治疗肿瘤的组合疗法,所述组合包括:

[0056] (i)有效量的塔拉司他以及

[0057] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂。

[0058] 11.一种治疗肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用(i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0059] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂

[0060] 以提供组合疗法,所述组合疗法与各自单独施用的所述选择性二肽基肽酶抑制剂和所述免疫检查点抑制剂的作用相比,具有增强的治疗作用。

[0061] 12.根据实施方案1和5至11所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是选自包括以下各项的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0062] 13.根据实施方案5、6、8、9以及11所述的方法,其中选择性二肽基肽酶抑制剂是选

自包括以下各项的组：小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法，优选为小分子。

[0063] 14. 根据实施方案13所述的方法，其中所述小分子是塔拉司他。

[0064] 15. 根据实施方案1和5至11所述的方法，其中所述肿瘤/癌症是实体肿瘤或血红素恶性肿瘤。

[0065] 16. 根据实施方案15所述的方法，其中所述肿瘤/癌症是选自包括以下各项的组：胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层肿瘤、头颈癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌等。

[0066] 17. 根据实施方案12所述的方法，其中PD-1拮抗剂是选自包括以下各项的组：ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、TSR-042、ANB011、244C8、388D4以及XCE853，并且优选的PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

[0067] 18. 根据实施方案12所述的方法，其中PD-L1拮抗剂是选自包括以下各项的组：阿维鲁单抗、BMS-936559、CA-170、德瓦鲁单抗、MCLA-145、SP142、STI-A1011、STI-A1012、STI-A1010、STI-A1014、A110、KY1003以及阿特殊单抗，并且优选的PD-L1拮抗剂是德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

[0068] 19. 根据实施方案12所述的方法，其中PD-L2拮抗剂是选自AMP-224和rHlgM12B7。

[0069] 20. 根据实施方案12所述的方法，其中CTLA4拮抗剂是选自包括以下各项的组：KAHR-102、AGEN1884、ABR002、KN044、曲美木单抗以及伊匹单抗，并且优选的CTLA4拮抗剂是曲美木单抗和伊匹单抗。

[0070] 21. 一种药物组合物，所述药物组合物包含：

[0071] (i) 有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂；

[0072] (ii) 有效量的免疫检查点抑制剂以及

[0073] (iii) 一种或多种药学上可接受的载体或佐剂

[0074] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0075] 22. 一种药物组合物，其包含：

[0076] (i) 有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂；

[0077] (ii) 有效量的免疫检查点抑制剂；

[0078] (iii) 有效量的任选抗肿瘤剂以及

[0079] (iv) 一种或多种药学上可接受的载体或佐剂

[0080] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0081] 实施方案23. 一种与免疫检查点抑制剂组合用于治疗肿瘤的药物组合物，其中所述药物组合物包含塔拉司他以及药学上可接受的载体或佐剂。

[0082] 24. 根据实施方案21和22所述的药物组合物，其中选择性二肽基肽酶抑制剂是选自包括以下各项的组：小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法，优选为小分子。

[0083] 25. 根据实施方案24所述的药物组合物，其中所述小分子是塔拉司他。

[0084] 26. 根据实施方案25所述的药物组合物,其中所述塔拉司他或其药学上可接受的盐、溶剂化物、衍生物被配制成片剂、胶囊、混悬液、溶液、缓释片剂、控释片剂、缓释胶囊、控释胶囊、脂质体、微颗粒、纳米颗粒等。

[0085] 27. 根据实施方案24所述的药物组合物,其中选择性二肽基肽酶抑制剂是经由选自由以下各项组成的组的施用途进行施用:口服、经颊、静脉内、皮下、动脉内、肌肉、经皮、吸入以及其任何组合,优选为口服。

[0086] 28. 一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括:

[0087] 施用第一组合物,所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂,其中所述选择性二肽基肽酶抑制剂是小分子;以及

[0088] 然后,施用第二组合物,所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂,其中将所述选择性二肽基肽酶抑制剂与所述免疫检查点抑制剂同时、顺序或间歇地施用。

[0089] 29. 根据实施方案28所述的方法,其中通过相同的施用途或不同的施用途来施用所述组合物。

[0090] 30. 一种试剂盒,其包括:

[0091] (i) 第一组合物,所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0092] (ii) 第二组合物,所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂。

[0093] 31. 一种治疗、延迟或预防受试者的肿瘤转移的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂的组合,其中已针对与DPP (FAP或DPP8/9) 和/或PD-1轴的水平增加相关的肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0094] 32. 一种治疗、延迟或预防受试者的肿瘤转移的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与CTLA4拮抗剂的组合,其中已针对与DPP (FAP或DPP8/9) 和/或CTLA4的水平增加相关的肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0095] 33. 一种治疗接受用于治疗癌症的免疫检查点抑制剂的受试者的方法,所述改善包括与所述免疫检查点抑制剂结合向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂,其中作用是增强所述免疫检查点抑制剂的抗肿瘤作用,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0096] 34. 一种增强患有肿瘤的人的促炎性细胞因子产生的方法,所述方法包括向患有癌症的人施用治疗有效量的(i) 塔拉司他和(ii) 免疫检查点抑制剂,其中所述塔拉司他和所述免疫检查点抑制剂的所述组合提供促炎性细胞因子产生的协同增加,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂以及CTLA4拮抗剂。

[0097] 35. 一种诱导肿瘤的细胞凋亡的方法,所述方法包括向患有肿瘤的人施用治疗有效量的(i) 塔拉司他和(ii) 免疫检查点抑制剂,其中所述塔拉司他和所述免疫检查点抑制剂的所述组合提供细胞凋亡的协同增加,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0098] 36. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中以约0.01至30mg/kg、优选0.1至20mg/kg、更优选1至10mg/kg的剂量施用所述免疫检查点抑制剂。

[0099] 37. 根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中以约0.001至10mg/kg、优选0.001至3mg/kg、更优选0.001至2mg/kg的剂量施用所述选择性二肽基肽酶抑制剂。

[0100] 38. 根据实施方案28、30、31、32以及33所述的方法,其中选择性二肽基肽酶抑制剂

是选自包括以下各项的组：小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA 疗法或自体免疫增强疗法，优选为小分子。

[0101] 39. 根据实施方案38所述的方法，其中所述小分子是塔拉司他。

[0102] 40. 根据实施方案21、22、23、28以及30所述的方法，其中所述免疫检查点抑制剂是选自由以下各项组成的组：PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0103] 41. 根据实施方案31所述的方法，其中所述PD-1轴拮抗剂是选自由以下各项组成的组：PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂以及PD-L2拮抗剂。

[0104] 42. 根据实施方案33、34、35、40以及41所述的方法，其中PD-1拮抗剂是选自包括以下各项的组：ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、TSR-042、ANB011、244C8、388D4、TSR042以及XCE853，并且优选的PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

[0105] 43. 根据实施方案33、34、35、40以及41所述的方法，其中PD-L1拮抗剂是选自包括以下各项的组：阿维鲁单抗、BMS-936559、CA-170、德瓦鲁单抗、MCLA-145、SP142、STI-A1011、STI-A1012、STI-A1010、STI-A1014、A110、KY1003以及阿特殊单抗，并且优选的PD-L1拮抗剂是德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

[0106] 44. 根据实施方案33、34、35、40以及41所述的方法，其中PD-L2拮抗剂是选自AMP-224和rHIgM12B7。

[0107] 45. 根据实施方案32、33、34、35以及40所述的方法，其中CTLA4拮抗剂是选自包括以下各项的组：KAHR-102、AGEN1884、ABR002、KN044、曲美木单抗以及伊匹单抗，并且优选的CTLA4拮抗剂是曲美木单抗和伊匹单抗。

[0108] 本发明的其他特征、目的和优点将是从小说明书和附图以及权利要求清楚的。

[0109] 附图简述

[0110] 图1：示出在结肠腺癌的MC38小鼠模型中塔拉司他作为单一药剂以及与PD-1拮抗剂5mg/kg (BioXcell；目录号BP0146) 的組合的抗肿瘤功效。所述研究还表明在治疗后第11天肿瘤生长的显著抑制。

[0111] 图2：示出在结肠腺癌的MC38小鼠模型中塔拉司他作为单一药剂或与5mg/kg PD1拮抗剂 (BioXcell；目录号BP0146) 的組合的剂量依赖性抗肿瘤功效。它还指示所述組合的协同抗肿瘤作用，并且还指示塔拉司他的等效功效剂量 (20μg每天一次与10μg每天两次一样有效)。

[0112] 图3A-3G：示出单一药剂对比塔拉司他与PD-1拮抗剂 (BioXcell；目录号BP0146) 的組合用于释放促炎性细胞因子和趋化因子的作用。所述組合显示相较于单一药剂的显著协同作用，如在所指示的处理组和时间点情况下在携带MC38结肠腺癌的小鼠的血清样品中通过Luminex分析的IL-2 (图3A)、GM-CSF (图3B)、IL-12p40 (图3C)、IL-6 (图3D)、G-CSF (图3E)、IL-15 (图3F)、IL-7 (图3G) 的分泌概况的增加所观察到。

[0113] 发明详述

[0114] 缩写：

[0115] 如本文所用，以下缩写具有以下含义：

[0116] A2AR：A2A腺苷受体

- [0117] B.I.D:每天两次
- [0118] CTLA4:细胞毒性T-淋巴细胞相关蛋白4
- [0119] CART:嵌合抗原受体T细胞
- [0120] DPP:二肽基肽酶
- [0121] DMEM:杜氏改良的伊格尔氏培养基
- [0122] FAP:成纤维细胞活化蛋白
- [0123] GM-CSF:粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子G-CSF:
- [0124] G-CSF:粒细胞集落刺激因子
- [0125] HBSS:汉克氏平衡盐溶液
- [0126] IL:白细胞介素
- [0127] IDO:吡啶胺2,3-双加氧酶
- [0128] LAG3:淋巴细胞活化基因3蛋白
- [0129] PD-1:程序性细胞死亡1
- [0130] KIR:淋巴细胞活化基因3蛋白
- [0131] KLH:匙孔虫凝血蓝蛋白
- [0132] NK:自然杀伤
- [0133] Q.D:每天一次
- [0134] TIM3:含T-细胞免疫球蛋白和粘蛋白结构域-3
- [0135] VISTA:T细胞活化的含V结构域Ig抑制子

[0136] 现在将进一步描述本发明。在以下的段落中,更详细地定义了本发明的不同方面。除非明确指出相反,否则如此限定的各个方面可与任何其他一个或多个方面组合。具体地说,被指示为优选或有利的任何特征可与被指示为优选或有利的任何其他的一个或多个特征组合。

[0137] 本发明提供免疫调节免疫逃逸机制,所述机制可与各种治疗剂组合靶向以阻碍肿瘤细胞及其微环境所选择的免疫逃避。这将涉及多种免疫调节方法的组合,如通过拮抗免疫排斥机制、拮抗抑制性免疫途径或通过活化免疫刺激途径而增加免疫细胞进入肿瘤。这些免疫调节靶向剂在各种恶性肿瘤中具有临床活性,所述恶性肿瘤包括传统上不被分类为免疫原性的那些恶性肿瘤。

[0138] 所述靶标中的一种是二肽基肽酶,所述二肽基肽酶包括成纤维细胞活化蛋白(FAP)(一种具有二肽基肽酶活性的同二聚体整合膜蛋白酶)和二肽基肽酶(DPP 8/9),所述二肽基肽酶用作与第二免疫调节方法组合用于治疗肿瘤的治疗方法之一,所述第二免疫调节方法涉及靶向程序性死亡配体1或PD-1或细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4)或其他免疫调节靶标。程序性死亡1(PD-1)受体、其配体(PD-L1/2)和CTLA4(细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4)在肿瘤诱导的免疫抑制中起作用,并且一直是免疫治疗药物开发中的关键进展。

[0139] 选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点分子靶向治疗方法的组合的优点在哺乳动物宿主中减少肿瘤发展、减轻肿瘤负担或产生肿瘤消退。

[0140] 本发明涉及选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合以促进有效的抗肿瘤应答。本发明的各种特征的细节如下:

[0141] 下文描述本发明的各种治疗剂/抗体:

[0142] I. 治疗剂

[0143] 选择性地靶向并抑制二肽基肽酶的治疗剂是选择性二肽基肽酶抑制剂,所述选择性二肽基肽酶抑制剂包括抗体(包括抗FAP抗体或纳米抗体)或小分子(例如塔拉司他)。优选的选择性二肽基肽酶抑制剂是小分子(例如,塔拉司他)。

[0144] a) 选择性二肽基肽酶抑制剂

[0145] 二肽基肽酶(DPP)样基因家族是具有相关蛋白质结构和功能的分子家族。所述基因家族包括以下分子:DPPIV(CD26)、二肽基氨基-肽酶样蛋白6(DPP6)、二肽基氨基-肽酶样蛋白8(DPP8)、二肽基氨基-肽酶样蛋白9(DPP9)和成纤维细胞活化蛋白(FAP)。选择性二肽基肽酶抑制剂具体地包括FAP和DPP 8/9抑制剂。关于肿瘤学,DPP(特别是FAP和DPP 8/9)的当前概念对塔拉司他作用机制具有重要性。

[0146] 成纤维细胞活化蛋白(FAP)抑制剂

[0147] 成纤维细胞活化蛋白(FAP)或分离酶(seprase)是丝氨酸整合膜肽酶的膜且属于丙基寡肽酶家族。它是展示内肽酶活性和二肽基肽酶活性两者的丙基特异性酶。FAP是在肿瘤微环境中存在的成纤维细胞上表达的蛋白质。它以二聚体形式存在于细胞表面上且以可溶性循环形式存于在血液中。它在许多组织学类型的上皮癌如胰腺癌、乳腺癌、肺癌、结肠直肠癌、成胶质细胞瘤的反应性基质成纤维细胞中选择性地表达。它也与愈合伤口的肉芽组织、以及某些骨骼和软组织肉瘤的恶性细胞相关。显示FAP通过其肽酶活性负责降解肿瘤周围的细胞外基质并促进转移过程。它还已经显示增加血管生成、从而导致肿瘤生长。同时,表达成纤维细胞的FAP可产生减轻肿瘤的免疫侵袭的趋化因子和细胞因子。因此,已经开发了FAP抑制剂或抗体来减弱肿瘤生长。

[0148] FAP抑制剂可作为塔拉司他(PT-100,Val-boro-pro)和西罗珠单抗在市场上购得。

[0149] 塔拉司他可互换地称为PT-100、塔拉司他(USAN)和[(2R)-1-I[(2S)-2-氨基-3-甲基-1-氧代丁基]-2-吡咯烷基]硼酸。塔拉司他具有149682-77-9的CAS注册号。在一些方面,可使用游离碱。在其他方面,塔拉司他可以是溶剂化物。在其他方面,可使用塔拉司他衍生物。在大多数临床制剂中,塔拉司他以盐形式提供。优选地,所述盐形式通过将作为游离碱的塔拉司他与甲烷磺酸盐组合来制备。所述盐形式可以是甲磺酸塔拉司他。因此,如本文所用,“塔拉司他”包括甲磺酸塔拉司他。API是具有R,S构型的单一对映异构体。塔拉司他可以以线性形式和环状形式两者存在。

[0150] 通过调节多种细胞内和细胞外二肽基肽酶,塔拉司他对治疗癌症或肿瘤是有效的。更具体地说,细胞内和细胞外二肽基肽酶包括成纤维细胞活化蛋白、DPP 8/9、CD26/DPP4和DPP2。塔拉司它具有双重作用机制,所述作用机制包括经由FAP抑制的基质靶向活性和经由DPP 8/9抑制的靶向免疫刺激活性。塔拉司他抑制FAP酶活性,从而遏制肿瘤生长。也抑制DPP 8/9,从而在肿瘤和淋巴结的基质中诱导IL 1 $\beta$ 反应(经由半胱天冬酶-1)。塔拉司他双重作用机制引入一种治疗癌症的新颖方法,因为它将单一药剂中的肿瘤靶向和免疫刺激活性两者组合。

[0151] 西罗珠单抗公开于转让给Boehringer Ingelheim International GmbH的美国专利号6,455,677中,并且它公开了结合至FAP- $\alpha$ 的单克隆抗体。

[0152] 其他FAP抑制剂包括但不限于如,如Sarah E.Poplawski等人,2013,第56(9)卷,第3467-3477页中公开的ARI-3099(N-(吡啶-4-羰基)-d-Ala-boroPro);如美国专利申请号

20140255300中公开的ARI-3996;如美国专利申请号20100098633中公开的MIP-1231 (MIP-1232或MIP-1233);如Koen Jansen等人,2013,第4(5)卷,第491-496页公开的(4-喹啉酰基)-甘氨酸基-2-氰基吡咯烷;如美国专利号8,183,280中公开的(2S)-1-(2-(1-萘甲酰基氨基)乙酰基)吡咯啉-2-甲腈;如PCT申请号2013107820中公开的(S)-A-(2-(2-氰基-4,4-二氟吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-1-萘甲酰胺和其他相关衍生物;如美国专利申请号20120053222中公开的(2S)-1-((2S)-2-(2-甲氧基苯甲酰基氨基)-3-甲基戊酰基)吡咯烷-2-甲腈和其他相关衍生物;如由Conrad Yap Edosada等人2006,第281(11)卷第7437-7444页公开的Ac-Gly-BoroPro;如在Ting-yueh Tsai等人,2010,第53(18)卷,6572-6583中公开的取代的4-羧甲基焦谷氨酸二酰胺;如由P. Iveson等人,2014,第41(7)卷,620公开的GEH200200;如美国专利号9,346,814中公开的UAMC-1110;还公开于PCT申请号2002038590、美国专利号7,399,869、美国专利号7,998,997中的一些FAP抑制剂。

[0153] 其他公开了FAP- $\alpha$ 抗体的专利,如美国专利号8,568,727(转让给Boehringer Ingelheim.International Gmbh)、欧洲专利号1,268,550(转让给Boehringer Ingelheim.International Gmbh)、美国专利号8,999,342(转让给Ludwig Institute for Cancer Research Ltd)、美国专利号9,011,847(转让给Roche Glycart)。具有DR-5的FAP的双特异性抗体在美国专利申请号20140370019和20120184718中公开;嵌合抗原受体和FAP组合在美国专利申请号20140099340中公开。

[0154] F11-24抗体是靶向FAP的小鼠单克隆抗体。抗FAP- $\alpha$ 抗体包括在小鼠中培养的针对匙孔虫戚血蓝蛋白(KLH)缀合的自N末端区起15至41个氨基酸之间的合成肽的表位;Leu26-Asp760氨基酸;和525-625氨基酸产生的抗体。

[0155] (PPQFDRSKKYPLLIQVYGGPCSQSVRSVFVAVNWISYLASKEGMVI

ALVDGRGTAFQGDKLLYAVYRKLGVEVEDQITAVRKFIEMGFI

[0156] DEKRIAIWGS - (SEQ ID NO: 1))。

[0157] 类似地,抗FAP抗体包括在兔中针对以下各项产生的抗体:人成纤维细胞活化蛋白,具有序列FFPNWISGQEYLHQSAD (SEQ ID NO:2)的57-73氨基酸的 $\alpha$ 的N-末端的表位;26-280氨基酸;95-337氨基酸;300-380氨基酸;来自人FAP-1的内部区域的331-380氨基酸;350-400氨基酸;396-426氨基酸的KLH-缀合的合成肽,Lys366氨基酸;在大肠杆菌中表达的人分离酶的Ile523-Asp760氨基酸;525-625氨基酸;544-599氨基酸;Gly542-Asp761氨基酸;652-701氨基酸;免疫原序列的人FAP的C末端区

SWEYYASVYTERFMGLPTKDDNLEHYKNSTVMARAEYFRNVDY  
LLIHGTA (SEQ ID NO: 3);

[0158] ERCQYYTASFSDYAKYYALVCYGPPISTLHDGRTDQEIKILEEN  
KELE NALKNIQLPK EEIKKLEVDE ITLWYKM (SEQ ID NO: 4)。

[0159] 表1。



	免疫原序列	序列ID	供应商
[0160]	PPQFDRSKKYPLLIQ VYGGPCSQS	SEQ ID NO: 1	<a href="http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/sab1403805">www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/sab1403805</a>
	VRSVFAVNWISYLAS KEGMVIAL		<a href="http://www.antibodypedia.com/gene/33750/FAP/antibody/585989/H00002191-M02">www.antibodypedia.com/gene/33750/FAP/antibody/585989/H00002191-M02</a>
	VDGRGTAFQGDKLLY AVYRKLG		
	VYEVEDQITAVRKFI MGFIDEKR		
	IAIWGWS		
	FFPNWISGQEYLHQS AD	SEQ ID NO: 2	<a href="http://www.bosterbio.com/anti-fibroblast-activation-protein-alpha-antibody-pa1913.htm">www.bosterbio.com/anti-fibroblast-activation-protein-alpha-antibody-pa1913.htm</a>
[0161]	SWEYYASVYTERFM GLPTKDDNL	SEQ ID NO: 3	ml <a href="http://www.avivasysbio.com/fap-antibody-c-terminal-region-arp46455-p050.html">www.avivasysbio.com/fap-antibody-c-terminal-region-arp46455-p050.html</a>
	EHYKNSTVMARAEY FRNVDYLLI		
	HGTA		
	ERCQYYTASFSDYAK YYALVCYGPPISTL HDGRTDQEI KILEENKELENALKNI QLPK EEIKKLEVDE ITLWYKM	SEQ ID NO: 4	<a href="http://atlasantibodies.com/#!/products/FAP-antibody-HPA059739">atlasantibodies.com/#!/products/FAP-antibody-HPA059739</a>

[0162] 二肽基肽酶8/9

[0163] DPP8和DPP9已被发现作为丙基寡肽酶S9b亚家族的两个成员,其也含有DPPIV和FAP。其特征在于裂解距底物的N-末端两个残基的后脯氨酸键的罕见能力。DPP8和DPP9具有独特的细胞定位模式,在组织和细胞系中普遍表达,并对包括以下各项的各种生物过程具有重要贡献:细胞行为、癌症生物学、疾病发病机制和免疫应答。

[0164] 二肽基肽酶(DPP 8/9)和DPP 8/9的抑制导致肿瘤和淋巴结的基质中的IL-1 $\beta$ 诱导(经由半胱天冬酶-1活化),导致产生细胞因子和趋化因子,所述细胞因子和趋化因子与第二免疫调节方法组合用作治疗癌症的一种治疗方法。

[0165] DPP8基因定位于人染色体15q22,编码882个氨基酸的蛋白质。它定位于细胞质,并且具有100kDa的分子量。

[0166] DPP8/9特异性抑制剂是(2S,3R)-2-氨基-1-(异吲哚啉-2-基)-3-甲基戊-1-酮(别-Ile-异吲哚啉(UAMC00132));(S)-2,6-二氨基-1-(异吲哚啉-2-基)己-1-酮(Lys-异吲哚啉(UAMC00071));1G244(PTX-1210);(S)-2-氨基-4-{4-[双-(4-氟苯基)-甲基]哌嗪-1-基}-1-(1,3-二氢-异吲哚-2-基)-丁烷-1,4-二酮;PTX-1200(环己基甘氨酸-异吲哚啉);(2S)-2-氨基-4-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(5-氟异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双-(2,2,2-三氟乙酸酯);(2S)-2-氨基-4-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双(2,2,2-三氟乙酸酯);(S)-2-氨基-4-((S)-4-(双(4-氟苯基)甲基)-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双(2,2,2-三氟乙酸酯);(2S)-2-氨基-4-((3R)-4-((3-氟苯基)(4-氟苯基)-甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双(2,2,2-三氟乙酸酯,SUM01 EIL肽(如在美国专利申请号20150266922中所公开)。

[0167] 在其他方面,抗FAP抗体可以是纳米抗体。纳米抗体技术是从以下发现开发的:来自骆驼和美洲驼(骆驼科(Camelidae/camelids))的抗体具有重链但没有轻链。此类抗体的抗原结合位点是一个单一结构域,并且可被称为VHH。参见,例如,美国专利号5,800,988和6,005,079以及国际申请公布号WO 94/04678、WO 94/25591和EP 2673297,所述专利以引用的方式并入。

[0168] 免疫检查点抑制剂

[0169] 免疫检查点抑制剂包括PD1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂、VISTA拮抗剂、TIM3拮抗剂、LAG3拮抗剂、IDO拮抗剂、KIR2D拮抗剂、A2AR拮抗剂、B7-H3拮抗剂、B7-H4拮抗剂、BTLA拮抗剂,并且优选的免疫检查点抑制剂是PD-1轴拮抗剂、CTLA4拮抗剂或其组合。

[0170] PD-1轴拮抗剂

[0171] PD1轴拮抗剂包括PD1拮抗剂(例如抗PD-1抗体)、PD-L1拮抗剂(例如抗PD-L1抗体)和PD-L2拮抗剂(例如抗PD-L2抗体)。

[0172] 如本文所用,术语“程序性死亡1”、“程序性细胞死亡1”、“蛋白质PD-1”、“PD-1”、“PD1”、“PDCD1”、“hPD-1”以及“hPD-1”可互换使用,并且包括人PD-1的变体、同种型、物种同源物,以及与人PD-1具有至少一个共同表位的类似物。完整的人PD-1序列可在GenBank登录号U64863下找到。在具体方面,PD-1拮抗剂结合SEQ ID NO:5(uniprot ID Q15116)的PD-1蛋白。

[0173] 如本文所用,术语“程序性细胞死亡1配体1”、“PD-L1”、“PDL1”、“PDCD1L1”、“PDCD1LG1”、“CD274”、“B7同源物1”、“B7-H1”、“B7-H”和“B7H1”可互换使用,并且包括人PDL-1的变体、同种型、物种同源物,以及与人PDL-1具有至少一个共同表位的类似物。

[0174] 蛋白质程序性死亡1(PD-1)是CD28受体家族的抑制性成员,所述家族还包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。

[0175] 已经鉴定了PD-1的两种配体PD-L1和PD-L2,所述配体已经显示在结合至PD-1时下调T细胞活化(Freeman等人(2000)J Exp.Med.192:1027-34;Latchman等人(2001)Nat Immunol.2:261-8;Carter等人(2002)Eur.J Immunol 32:634-43)。PD-L1和PD-L2两者均是结合至PD-1、但不结合至其他CD28家族成员的B7同源物。PD-L1在多种人癌症中丰富(Dong等人(2002)Nat.Med.8:787-9)。PD-1与PD-L1之间的相互作用导致肿瘤浸润淋巴细胞减少、

T细胞受体介导的增殖减少以及癌性细胞的免疫逃避(Dong等人(2003) J. Mol. Med. 81:281-7; Blank等人(2005) Cancer Immunol. Immunother. 54:307-314; Kenosha等人(2004) Clin. Cancer Res. 10:5094-100)。免疫遏制可通过抑制PD-1与PD-L1的局部相互作用而逆转,并且当PD-1与PD-L2的相互作用也被阻断时所述作用是相加的(Iwai等人(2002) Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 99:12293-7; Brown等人(2003) J. Immunol. 170:1257-66)。

[0176] 本发明的方法涉及PD-1拮抗剂(例如,抗体)与选择性二肽基肽酶抑制剂的组合用于治疗肿瘤或癌症的用途。因此,本发明的PD-1拮抗剂结合至PD-1的配体并干扰、减少或抑制一种或多种配体与PD-1受体的结合,或者直接结合至PD-1受体,而无需通过PD-1受体参与信号转导。在一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂直接结合至PD-1并阻断PD-1抑制性信号转导。在另一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂结合至PD-1的一种或多种配体(例如,PD-L1和PD-L2)并减少或抑制配体通过PD-1触发抑制性信号转导。在一个实施方案中,所述PD-1拮抗剂直接结合至PD-L1,从而抑制或预防PD-L1与PD-1结合,由此阻断PD-1抑制性信号转导。

[0177] 在本发明的方法和组合物中使用的PD-1拮抗剂包括PD-1结合支架蛋白,并且包括但不限于PD-1配体、抗体和多价试剂。在一个具体实施方案中,所述拮抗剂是融合蛋白,如AMP-224。在另一个实施方案中,所述拮抗剂是抗PD-1抗体(“PD-1抗体”)。可使用本领域中熟知的方法产生适用于本发明的抗人PD-1抗体(或源自其的VH和/或VL结构域)。

[0178] 在一些实施方案中,干扰PD-1的抗体是抗PD-1抗体或PD-1拮抗剂(例如,人抗体、人源化抗体或嵌合抗体)。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体选自由以下各项组成的组:MDX-1106(也称为纳武单抗、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558和**Opdivo**<sup>®</sup>)、Merck 3475(也称为派姆单抗、MK-3475、兰布罗利珠单抗(Lambrolizumab)、**Keytruda**<sup>®</sup>和SCH-900475)以及CT-011(也称为匹地利珠单抗(Pidilizumab)、hBAT和hBAT-1)。在一些实施方案中,所述PD-1结合拮抗剂是AMP-224(也称为B7-DCIg)。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体选自由以下各项组成的组:YW243.55.S70、MPDL3280A、MDX-1105以及MEDI4736。MDX-1105(也称为BMS-936559)是在W02007/005874中描述的抗PD-L1抗体。抗体YW243.55.S70是在W02010/077634 A1中描述的抗PD-L1。MEDI4736是在W02011/066389和US2013/034559中描述的抗PD-L1抗体。MDX-1106(也称为MDX-1106-04、ONO-4538或BMS-936558)是在US 8,008,449和W02006/121168中描述的抗PD-1抗体。Merck 3745(也称为MK-3475或SCH-900475)是在US 8,345,509和W02009/114335中描述的抗PD-1抗体。CT-011(Pidilizumab)(也称为hBAT或hBAT-1)是在W02009/101611中描述的抗PD-1抗体。AMP-224(也称为B7-DCIg)是在W02010/027827和W02011/066342中描述的PD-L2-Fc融合可溶性受体。阿特殊单抗是在US 8,217,149中描述的抗PD-L1抗体。阿维鲁单抗是在US 20140341917中描述的抗PD-L1抗体。CA-170是在W02015033301和W02015033299中描述的PD-1拮抗剂。其他抗PD1抗体公开于US 8,609,089、US 2010028330和/或US 20120114649中。

[0179] 在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体是MDX-1106。“MDX-1106”的替代名称包括MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或纳武单抗。在一些实施方案中,所述抗PD-1抗体是纳武单抗(CAS登记号:946414-94-4)。

[0180] 在一些实施方案中,所述抗PD-L2抗体是AMP-224或rHIgM12B7。

[0181] 在一个实施方案中,所述PD-1抑制剂是选自纳武单抗、派姆单抗或匹地利珠单抗的抗PD-1抗体。

[0182] 适用于本发明方法的抗PD-L1抗体的实例和用于制备所述抗体的方法描述于PCT专利申请WO 2010/077634 A1中,所述专利申请以引用的方式并入本文。

[0183] 适用于本发明的抗PD-L1抗体或PD-L1拮抗剂,包括含有此类抗体的组合物,如在WO 2010/077634 A1和美国专利号8,217,149中描述的那些可与选择性二肽基肽酶抑制剂组合用于治疗癌症。

[0184] 所述抗体或其抗原结合片段可使用本领域中已知的方法,例如通过包括以下步骤的方法来制备:将含有呈适于表达的形式编码任何前述抗PD-L1、抗PD-1或抗PD-L2抗体或抗原结合片段的核酸的宿主细胞在适于产生这种抗体或片段的条件下培养,以及回收所述抗体或片段。

[0185] 关于抗PD-1抗体或PD-1拮抗剂,这些是已知的并且包括纳武单抗和兰布罗利珠单抗、AMP-224、MDPL3280A、MEDI4736以及MSB0010718C。抗PD-1抗体可从BPS Biosciences和Bio X细胞获得。

[0186] 在一个实施方案中,PD-1拮抗剂是选自包括以下各项的组:ANA011、AUNP-12、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR-1210、STI-A1110、TSR-042、ANB011、244C8、388D4、TSR042以及XCE853,并且优选的PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

[0187] 在一个实施方案中,PD-L1拮抗剂是选自包括以下各项的组:阿维鲁单抗、BMS-936559、CA-170、德瓦鲁单抗、MCLA-145、SP142、STI-A1011、STLA1012、STI-A1010、STI-A1014、A110、KY1003以及阿特殊单抗,并且优选的PD-L1拮抗剂是阿维鲁单抗、德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

[0188] 在一个实施方案中,PD-L2拮抗剂是选自包括以下各项的组:AMP-224或rHIgM12B7。

[0189] CTLA4拮抗剂

[0190] 用于本发明方法中的合适抗CTLA4拮抗剂包括但不限于抗CTLA4抗体、人抗CTLA4抗体、小鼠抗CTLA4抗体、哺乳动物抗CTLA4抗体、人源化抗CTLA4抗体、单克隆抗CTLA4抗体、多克隆抗CTLA4抗体、嵌合抗CTLA4抗体、MDX-010(伊匹单抗)、曲美木单抗、抗CD28抗体、抗CTLA4抗体、抗CTLA4结构域抗体、单链抗CTLA4片段、重链抗CTLA4片段、轻链抗CTLA4片段、激动共刺激途径的CTLA4抑制剂、PCT公布号WO 2001/014424中公开的抗体、PCT公布号WO 2004/035607中公开的抗体、美国公布号2005/0201994中公开的抗体和授权的欧洲专利号EP 1212422B中公开的抗体。另外的CTLA-4抗体描述于美国专利号5,811,097;5,855,887;6,051,227;以及6,984,720;PCT公布号WO 01/14424和WO 00/37504;以及美国公布号2002/0039581和2002/086014中。可在本发明的方法中使用的其他抗CTLA-4抗体包括例如公开于以下中的那些:WO 98/42752;美国专利号6,682,736和6,207,156;Hurwitz等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,95(17):10067-10071(1998);Camacho等人,J.Clin.Oncology,22(145):文摘号2505(2004)(抗体CP-675206);Mokyr等人,Cancer Res.,58:5301-5304(1998)以及美国专利号5,977,318、6,682,736、7,109,003和7,132,281。

[0191] 优选的临床CTLA-4抗体是人单克隆抗体(也称为MDX-010和伊匹单抗,CAS号477202-00-9并且可从Medarex,Inc.,Bloomsbury,NJ获得)并且公开于WO 01/14424中。

[0192] 关于CTLA-4拮抗剂(抗体),这些是已知的并且包括曲美木单抗(CP-675,206)和伊

匹单抗。

[0193] CTLA4拮抗剂是选自包括以下各项的组:KAHR-102、AGEN1884、ABR002、KN044、曲美木单抗或伊匹单抗,并且优选的CTLA4拮抗剂是曲美木单抗或伊匹单抗。

[0194] II.使用方法:

[0195] 本发明部分基于出人意料的发现,即选择性二肽基肽酶抑制剂如塔拉司他和免疫检查点抑制剂如PD-1拮抗剂、PDL1拮抗剂、CTLA4拮抗剂的同时施用产生与任一单独施用相比显著更高的抗肿瘤功效。这一发现是出人意料的,因为这种组合产生总体增强的抗癌作用,如改进的T细胞引发、增加的T细胞刺激、中性粒细胞和巨噬细胞跨肿瘤微环境的浸润增加、肿瘤体积减小、自然杀伤细胞的活化增加、促炎性细胞因子(IL2、IL6、IL12p40、IL 15、IL 7、G-CSF和GM-CSF)的协同增加、增强的抗肿瘤记忆应答以及降低的毒性。

[0196] 在一个实施方案中,本发明提供一种新颖的组合方法,所述组合方法包括:

[0197] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0198] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂

[0199] 在一个实施方案中,本发明提供成纤维细胞蛋白质活化(FAP)或二肽基肽酶8/9(DPP 8/9)活性的抑制剂以及药物组合物与免疫检查点抑制剂组合用于预防和/或治疗肿瘤或癌症的用途。

[0200] 在一个实施方案中,本文提供一种治疗患有肿瘤的受试者的肿瘤、延迟患有肿瘤的受试者的肿瘤的进展、或预防或延迟患有肿瘤的受试者的肿瘤的肿瘤复发、肿瘤生长或肿瘤扩散的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他)和免疫检查点抑制剂(例如PD-1轴结合拮抗剂)。

[0201] 在一个实施方案中,本文提供一种治疗患有肿瘤的受试者的肿瘤、延迟患有肿瘤的受试者的肿瘤的进展、或预防或延迟患有肿瘤的受试者的肿瘤的肿瘤复发、肿瘤生长或肿瘤扩散的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他)和一种或多种免疫检查点抑制剂(例如PD-1轴结合拮抗剂的组合)。

[0202] 在一个实施方案中,本文提供一种增强患有癌症的受试者的免疫功能的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他)和免疫检查点抑制剂(例如PD-1轴结合拮抗剂)。

[0203] 在另一个实施方案中,本发明提供一种引发、维持或增强抗肿瘤免疫应答的方法,所述方法包括向受试者施用:

[0204] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0205] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂。

[0206] 在另一个实施方案中,本发明提供一种引发、维持或增强抗肿瘤免疫应答的方法,所述方法包括向受试者施用(a)塔拉司他和(b)PD-1轴结合拮抗剂。

[0207] 此外,本文所述的(a)选择性二肽基肽酶抑制剂和(b)免疫检查点抑制剂的施用可减少待施用于受试者或患者的检查点抑制剂的有效量。此外,检查点抑制剂的减少量可降低检查点抑制剂的毒性并增加受试者对所述检查点抑制剂的耐受性。

[0208] 下文描述的癌症可用选择性二肽基肽酶抑制剂治疗,并且PD-1轴结合拮抗剂包括治疗表达FAP的癌症。在一些实施方案中,所治疗的个体患有表达FAP的癌症。

[0209] 在一些实施方案中,所述受试者患有癌症或处于发展癌症的风险中。在一些实施

方案中,所述治疗在停止治疗后在个体中产生持续应答。在一些实施方案中,个体患有可能处于早期或晚期的癌症。在一些实施方案中,癌症是转移性的。在一些实施方案中,个体是人。

[0210] 在一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0211] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂;

[0212] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂;以及

[0213] (iii)药学上可接受的赋形剂或载体

[0214] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0215] 在另一个实施方案中,本发明公开了一种药物组合物,所述药物组合物包含一种或多种选择性二肽基肽酶抑制剂与一种或多种免疫检查点抑制剂的组合,以及任选的抗肿瘤剂和一种或多种药学上可接受的载体和/或佐剂。

[0216] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0217] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂;

[0218] (ii)有效量的PD-1轴拮抗剂,

[0219] (iii)一种或多种药学上可接受的载体或佐剂,

[0220] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0221] 在又一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂的组合,以及任选的抗肿瘤剂和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。

[0222] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-L1拮抗剂的组合,以及任选的抗肿瘤剂和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。

[0223] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-L2拮抗剂的组合,以及任选的抗肿瘤剂和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。

[0224] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0225] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂;

[0226] (ii)有效量的CTLA4拮抗剂以及

[0227] (iii)一种或多种药学上可接受的载体或佐剂

[0228] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0229] 在另一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含:

[0230] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂;

[0231] (ii)有效量的PD-1轴拮抗剂;

[0232] (iii)有效量的CTLA4拮抗剂以及

[0233] (iv)一种或多种药学上可接受的载体或佐剂

[0234] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟所述受试者的肿瘤生

长或转移。

[0235] 在又一个实施方案中,本发明提供一种药物组合物,所述药物组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂与CTLA4拮抗剂的组合,以及任选的抗肿瘤剂和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。

[0236] 所述抗肿瘤剂可选自由以下各项组成的组:抗体或小分子。抗肿瘤剂的实例包括但不限于:低剂量环磷酰胺、曲妥珠单抗、贝伐单抗、西妥昔单抗、帕尼单抗、舒尼替尼、索拉非尼、吉非替尼、埃罗替尼、坦罗莫司、阿多曲妥珠单抗(Adotrastuzumab)、恩他新(Emtansine)、克唑替尼、培妥珠单抗、雷莫芦单抗、瑞戈非尼、威罗菲尼、乙酸阿比特龙、阿柏西普等。可替代地,或与上述组合组合,本文所述的方法和组合物可与一种或多种疫苗例如治疗性癌症疫苗或其他形式的细胞免疫疗法组合施用。

[0237] 在另一个实施方案中,本发明公开了一种增强、增加、促进、调节受试者的期望免疫应答的方法,所述方法包括向受试者施用包含有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂的第一组合物和包含有效量的免疫检查点抑制剂的第二组合物,其中所述受试者被诊断患有与增加的FAP或DPP 8/9和/或免疫检查点分子水平相关的肿瘤或癌症。

[0238] 在另一个实施方案中,本文提供了选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)在制造用于治疗受试者的肿瘤、预防或延迟受试者的肿瘤的进展的第一药物组合物中的用途,其中所述第一药物组合物包含所述选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和一种或多种药学上可接受的载体,并且其中所述治疗包括施用所述第一药物组合物与第二复合肥物的组合,所述第二药物组合物包含免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体。

[0239] 在另一个实施方案中,本文提供一种用于治疗受试者的肿瘤或延迟受试者的肿瘤的进展的第一药物组合物,所述第一药物组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和一种或多种药学上可接受的载体,其中所述治疗包括施用所述第一药物组合物与第二复合肥物的组合,其中所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体。

[0240] 在另一个实施方案中,本文提供一种用于治疗受试者的肿瘤或延迟受试者的肿瘤的进展的第二药物组合物,所述第二药物组合物包含免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体,其中所述治疗包括施用所述第二药物组合物与第一复合肥物的组合,其中所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和一种或多种药学上可接受的载体。

[0241] 在另一个实施方案中,本文提供了选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)在制造用于增强患有癌症或肿瘤的受试者的免疫功能的第一药物组合物中的用途,其中所述第一药物组合物包含所述选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和一种或多种药学上可接受的载体,并且其中治疗包括施用所述药物组合物与第二复合肥物的组合,所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体。

[0242] 在另一个实施方案中,本文提供了免疫检查点抑制剂在制造用于增强患有癌症的受试者的免疫功能的第二药物组合物中的用途,其中所述第二药物组合物包含所述免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体,并且其中所述治疗包括施用所述第二药物组合物与第一复合肥物的组合,所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司

他)和一种或多种药学上可接受的载体。

[0243] 在另一个实施方案中,本发明提供一种降低选择性DPP抑制剂的毒性或使得能够用较低剂量的选择性DPP抑制剂获得治疗作用的方法,所述方法包括向受试者施用选择性DPP抑制剂和本文所述的检查点抑制剂。

[0244] 在另一实施方案中,本发明提供一种在施用检查点抑制剂之前诱导免疫应答的方法,所述方法包括使用选择性DPP抑制剂引发或实现抗肿瘤免疫应答或增强预先存在的抗肿瘤免疫应答,随后施用本文所述的一种或多种检查点抑制剂。

[0245] 在另一个实施方案中,本发明提供了一种用于组合选择性二肽基肽酶抑制剂和CAR-T或CAR-NK细胞的基本原理。本发明的发明人揭示,选择性二肽基肽酶抑制剂涵盖反映根据需要增强CART的活性的能力的多功能作用机制。所述选择性二肽基肽酶抑制剂和PD-1拮抗剂在IL-15和IL-7的释放中显示出协同作用,这些细胞因子与记忆T细胞产生所需的代谢途径相关,且因此将延长CART的抗肿瘤免疫应答。

[0246] 更具体地说,本发明提供所述组合包括:

[0247] (i)塔拉司他

[0248] (ii)免疫检查点抑制剂

[0249] (iii)工程化的CAR-T或CAR-NK细胞

[0250] 在另一个实施方案中,本发明涉及用选择性地抑制二肽基肽酶(例如FAP或DPP 8/9)的活性的塔拉司他与免疫调节方法的组合治疗癌症的方法,所述免疫调节方法利用靶向一种或多种肿瘤抗原的工程化T细胞或NK细胞,所述肿瘤抗原包括但不限于CTLA4、PD-1、PD-L1、PD-L2、TIM3、LAG3、VISTA、KIR2D、IDO、A2AR、OX40的列表。

[0251] III.癌症/肿瘤:

[0252] 所提供的方法中的任一种都可用于治疗为肿瘤的癌症,如为实体肿瘤的肿瘤。在一些实例中,所述肿瘤的特征在于具有中度至高二肽基肽酶表达,特别是FAP表达或DPP 8/9表达。可通过所提供的方法治疗的示例性癌症包括但不限于胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层瘤、头颈癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌。

[0253] 本发明还适用于治疗转移性癌症,特别是表达PD-L1或CTLA4的转移性癌症。

[0254] 在一些实施方案中,本发明提供一种治疗受试者的癌症的方法,所述方法包括向所述受试者施用治疗有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如FAP抑制剂或DPP 8/9抑制剂)和治疗有效量的免疫检查点抑制剂。

[0255] 可使用选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)与PD-1拮抗剂的组合疗法抑制其生长的优选癌症包括通常对免疫疗法有反应的癌症。用于治疗的优选癌症的非限制性实例包括恶性黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、霍奇金病、胃癌、成胶质细胞瘤、头颈癌、肝细胞癌、多发性骨髓瘤、食管癌、小细胞肺癌、泌尿生殖系统癌症、急性骨髓性白血病、乳腺癌、慢性淋巴细胞性白血病、弥漫性大B细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、卵巢癌、葡萄膜黑色素瘤、结肠直肠癌、血液恶性肿瘤、非霍奇金淋巴瘤、慢性骨髓性白血病和神经胶质瘤。此外,本发明包括可使用本发明的抗体抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0256] 可使用选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)与CTLA4拮抗剂的组合疗法抑制其生长的优选癌症包括通常对免疫疗法有反应的癌症。用于治疗的优选癌症的非限制性实



例包括黑色素瘤(例如,转移性恶性黑色素瘤)、肾癌(例如,透明细胞癌)、前列腺癌(例如,激素难治性前列腺腺癌)、乳腺癌、成胶质细胞瘤、结肠癌和肺癌(例如,非小细胞肺癌、小细胞肺癌)、胃癌、骨髓增生异常综合征、食管癌、卵巢癌、泌尿生殖系统癌症、葡萄膜黑色素瘤、肾上腺癌、肝癌。此外,本发明包括可使用本发明的抗体抑制其生长的难治性或复发性恶性肿瘤。

[0257] 在本文所述的方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,癌症是实体肿瘤。在一些实施方案中,所述癌症是泌尿生殖系统癌症(如前列腺癌、肾细胞癌、膀胱癌)、甲状腺癌、睾丸癌、外阴癌、威尔姆氏肿瘤、激素敏感性或激素难治性前列腺癌、妇科癌症(如卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、子宫癌)、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、胃肠道间质瘤,胃癌(如非转移性或转移性结肠直肠癌、胰腺癌、胃癌、食管癌、肝细胞癌、胆管细胞癌)、恶性成胶质细胞瘤、恶性间皮瘤、非转移性或转移性乳腺癌(如激素难治性转移性乳腺癌、三阴性乳腺癌)、恶性黑色素瘤、黑色素瘤、转移性黑色素瘤、梅克尔细胞癌或骨和软组织肉瘤、口腔鳞状细胞癌、成胶质细胞瘤、脑癌、骨肉瘤、成神经细胞瘤、晚期转移性炎性成肌纤维细胞瘤(IMT)、胆管癌、囊腺癌、成釉细胞瘤、软骨肉瘤、皮肤纤维肉瘤、神经节神经胶质瘤、平滑肌肉瘤、成神经管细胞瘤、成骨细胞瘤以及不宜动手术的非炎性局部晚期疾病等。最优选的是癌症是实体肿瘤(如胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层瘤、头颈癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌等)或血液学癌症(白血病、淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、急性成淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病)。

[0258] 在一些实施方案中,可使用选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂的组合疗法抑制其生长的癌症是病毒相关的癌症。示例性的病毒相关的癌症包括但不限于与埃-巴二氏病毒(EBV)、乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、人乳头状瘤病毒(HPV)、1型人嗜T淋巴细胞病毒(HTLV-1)、2型人嗜T淋巴细胞病毒(HTLV-2)和人疱疹病毒如人疱疹病毒8(HHV-8)。与特定病毒相关的癌症是本领域的普通技术人员已知的。例如,EBV相关癌症的实例包括但不限于淋巴瘤、鼻咽癌、胃癌、腮腺癌、乳腺癌和平滑肌肉瘤。与乙型肝炎病毒(HBV)和丙型肝炎病毒(HCV)相关的癌症的实例包括但不限于肝癌。与人乳头状瘤病毒(HPV)相关的癌症的实例包括但不限于口咽头颈癌、鼻咽头颈癌以及宫颈癌、外阴癌、阴道癌、阴茎癌和肛门癌。与1型人嗜T淋巴细胞病毒(HTLV-1)和2型人嗜T淋巴细胞病毒(HTLV-2)相关的癌症的实例分别包括但不限于成人T细胞白血病和毛细胞白血病。与人疱疹病毒8(HHV-8)相关的癌症的实例包括但不限于卡波西肉瘤。在一些实施方案中,病毒相关的癌症是与HPV相关的癌症。在其他实施方案中,病毒相关的癌症是与HCV相关的癌症。

[0259] 在一个实施方案中,本发明提供用于诱导或增强宿主的免疫应答以用于治疗癌症的方法和组合物。因为这些方法通过经由阻断T细胞和NK细胞上的抑制性受体来增强免疫应答而起作用,所以它们适用于非常广泛的癌症。

[0260] 在本文所述的方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,所述受试者是人。在一些实施方案中,所述受试者患有癌症或已被诊断患有癌症。在一些实施方案中,所述受试者患有复发性或难治性癌症(如实体肿瘤)。在一些实施方案中,所述受试者患有实体肿瘤(如胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神

经外胚层瘤、头颈癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌等)。

[0261] 在一些实施方案中,所述受试者患有癌症或已被诊断患有癌症。在一些实施方案中,所述受试者患有罕见的非免疫原性癌症,包括但不限于髓质上皮瘤、肺泡软组织肉瘤、胸膜间皮瘤、成视网膜细胞瘤、横纹肌肉瘤、头颈部鳞状细胞癌、胸腺癌、胸腺瘤、未分化的多形性肉瘤、阴道癌。

[0262] 本发明的方法可用于治疗需要增强的免疫原性,如提高肿瘤免疫原性以用于治疗癌症的病状。可治疗多种癌症,或者可延迟其进展,包括但不限于为实体肿瘤的癌症。在一些实施方案中,癌症是难治性或转移性癌症。在一些实施方案中,癌症是淋巴瘤或白血病。在一些实施方案中,白血病是慢性淋巴细胞性白血病(CLL)或急性骨髓性白血病(AML)。在一些实施方案中,淋巴瘤是滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)或非霍奇金淋巴瘤(NHL)。

[0263] IV. 施用

[0264] 用于治疗受试者的癌症或肿瘤的合适的施用/治疗方案包括例如向患者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他)和免疫检查点抑制剂。

[0265] 在一些实施方案中,本发明的组合疗法包括施用选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他)和免疫检查点抑制剂。选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂可以本领域中已知的任何合适的方式施用。例如,选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂可顺序(在不同时间)或同时(在同一时间)施用。

[0266] 在一些实施方案中,在施用选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)之前施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,与施用选择性二肽基肽酶抑制剂同时施用免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,在施用选择性二肽基肽酶抑制剂之后施用免疫检查点抑制剂。

[0267] 在一些实施方案中,连续地施用选择性二肽基肽酶抑制剂或免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中,间歇地施用选择性二肽基肽酶抑制剂或免疫检查点抑制剂。

[0268] 在一些实施方案中,共同施用免疫检查点抑制剂和选择性二肽基肽酶抑制剂,例如作为两种单独的制剂施用所述免疫检查点抑制剂和选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)。共同施用可同时或按任意次序顺序地进行。在另一个实施方案中,存在两种(或所有)治疗剂同时发挥其生物学活性的时间段。所述免疫检查点抑制剂和选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)通过连续输注同时或顺序地共同施用,例如口服或静脉内(i.v.)。当顺序地共同施用两种治疗剂时,所述治疗剂以间隔“特定时间段”的两次分开的施用而施用。术语特定时间段是指从1小时至30天的任何时间。例如,可从施用另一种治疗剂约30、29、28、27、26、25、24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天或24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1小时内施用所述药剂中的一种,并且在一个实施方案中,特定时间段是10、9、8、7、6、5、4、3、2或1天,或24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2或1小时。在一些实施方案中,同时施用是指同时或在短时间段,通常少于1小时内。

[0269] 如本文所用的给药期是指一段时间,在此期间每种治疗剂已被施用至少一次。给药期通常是约1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29或30天,并且在一个实施方案中,6、7、8、9、10、11、12、13、14、16或24天,例

如8或16或24天。

[0270] 在某些实施方案中,将多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)剂量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和多个(例如,2、3、4、5、6、7、8、9、10或更多个)剂量的免疫检查点抑制剂施用至需要治疗的受试者。

[0271] 在某些实施方案中,以0.01mg/kg、0.05mg/kg、0.1mg/kg、0.2mg/kg、0.3mg/kg、0.5mg/kg、0.7mg/kg、1mg/kg、2mg/kg、3mg/kg、4mg/kg、5mg/kg、6mg/kg、7mg/kg、8mg/kg、9mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg或30mg/kg的剂量施用免疫检查点抑制剂。免疫检查点抑制剂的剂量可从约0.01mg/kg至30mg/kg、优选0.1mg/kg至20mg/kg、更优选1mg/kg至10mg/kg变化。在某些实施方案中,通过注射(例如皮下或静脉内)以约0.01mg/kg至30mg/kg,例如约0.1mg/kg至20mg/kg、约1mg/kg至10mg/kg、约1mg/kg至5mg/kg或约1至3mg/kg的剂量施用免疫检查点抑制剂。

[0272] 在某些实施方案中,每天一个剂量、每2天一个剂量、每3天一个剂量、每4天一个剂量、每5天一个剂量、每周一次、每两周一次、每三周一次或每四周一次、优选每周一次施用免疫检查点抑制剂。在某些实施方案中,作为单个剂量、以两个剂量、以三个剂量、以四个剂量、以五个剂量或以6个或更多个剂量施用免疫检查点抑制剂。给药方案可从例如每周一次至每2、3或4周一次变化。在一个实施方案中,以约1mg/kg至10mg/kg的剂量每周一次施用免疫检查点抑制剂。

[0273] 在某些实施方案中,以0.001mg/kg、0.002mg/kg、0.003mg/kg、0.004mg/kg、0.005mg/kg、0.006mg/kg、0.007mg/kg、0.008mg/kg、0.009mg/kg、0.010mg/kg、0.012mg/kg、0.013mg/kg、0.014mg/kg、0.020mg/kg、0.025mg/kg、0.030mg/kg和0.035mg/kg的剂量施用选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)。在优选的实施方案中,以0.002mg/kg、0.003mg/kg、0.004mg/kg、0.005mg/kg、0.006mg/kg、0.007mg/kg、0.009mg/kg、0.01mg/kg、0.013mg/kg和0.014mg/kg施用每个剂量的选择性二肽基肽酶抑制剂。在另一个实施方案中,为预防和/或治疗与患者中FAP或DPP 8/9的水平增加相关的癌症而施用的本发明的选择性二肽基肽酶抑制剂的剂量是约0.001mg/kg至约10mg/kg、0.001mg/kg至约1mg/kg、约0.001mg/kg至0.05mg/kg、约0.001mg/kg至0.035mg/kg、约0.002mg/kg至约5mg/kg、约0.002mg/kg至约3mg/kg、约0.002mg/kg至约2mg/kg、约0.002mg/kg至约0.05mg/kg、约0.002mg/kg至约0.035mg/kg、约0.003mg/kg至约2.0mg/kg、约0.003mg/kg至约2.0mg/kg、约0.004mg/kg至约2.5mg/kg、约0.005mg/kg至约2.5mg/kg、约0.006mg/kg至约2.5mg/kg、约0.007mg/kg至约2.5mg/kg、约0.008mg/kg至约2.5mg/kg、约0.009mg/kg至约2.5mg/kg、约0.010mg/kg至约1.5mg/kg、约0.011mg/kg至约1.5mg/kg、约0.012mg/kg至约1mg/kg、约0.013mg/kg至约1mg/kg的单位剂量。选择性二肽基肽酶抑制剂的总每日剂量可从约100mcg至200mg,优选约100mcg至50mg,最优选约100mcg至10mg变化。塔拉司他的总每日剂量可从约50mcg至3mg,优选约100mcg至2.5mg,最优选约100mcg至2.0mg变化。选择性二肽基肽酶抑制剂的剂量可从约0.001mg/kg至10mg/kg,优选0.001mg/kg至3mg/kg,更优选约0.001mg/kg至2mg/kg变化。塔拉司他的剂量可从约0.001mg/kg至1mg/kg,优选0.001mg/kg至0.05mg/kg,更优选约0.001mg/kg至0.035mg/kg变化。

[0274] 在某些实施方案中,每天两次、每天一个剂量、每2天一个剂量、每3天一个剂量、每4天一个剂量、每5天一个剂量、每周一次、每两周一次或每四周一次、优选每天一个剂量施

用选择性二肽基肽酶抑制剂。在某些实施方案中,作为单个剂量、以两个剂量、以三个剂量、以四个剂量、以五个剂量或以6个或更多个剂量施用选择性二肽基肽酶抑制剂。给药方案可从例如每天一次至每2、3或4周一次变化。在一个实施方案中,以约0.001mg/kg至3mg/kg的剂量每天一次施用选择性二肽基肽酶抑制剂。在某些实施方案中,剂量频率可从每天两次至每月一次变化。

[0275] 用于治疗罹患癌症的人患者的合适治疗方案包括例如向所述患者施用有效量的以下各项:

[0276] (i) 塔拉司他,

[0277] (ii) PD-1轴拮抗剂

[0278] 其中所述方法包括至少一个施用周期,其中所述周期是24天的时期,其中对于所述至少一个周期中的每一个,以约0.001mg/kg至0.035mg/kg体重的剂量连续施用塔拉司他持续七天,并且每8天以0.1-20mg/kg体重的剂量施用PD-1轴拮抗剂,在此24天周期之后,推荐7天的休息期,且然后开始下一个施用周期直到存在疾病状态的缓解或由医生指导。这包括在选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他)给药之后以规律时间间隔(例如,每周一次)施用PD-1轴拮抗剂。

[0279] 在另一个实施方案中,所述选择性二肽基肽酶抑制剂被配制用于口服施用,和/或PD-1轴拮抗剂被配制用于静脉内施用。在一个实施方案中,在每个周期的第8、16、24天施用PD-1轴拮抗剂。在另一个实施方案中,每天施用选择性二肽基肽酶抑制剂。在优选的实施方案中,施用周期包括在第1、2、3、4、5、6、7、9、10、11、12、13、14、15、17、18、19、20、21、22和23天每天一次施用塔拉司他;并且在第8、16和24天每天一次施用PD-1轴拮抗剂,随后1周的休息期。

[0280] 在另一个实施方案中,在24天的周期中施用21个剂量的选择性二肽基肽酶抑制剂。在另一个实施方案中,3个剂量的PD-1轴拮抗剂在24天周期的每8天施用。

[0281] 在另一个实施方案中,施用周期是24天,其可根据需要重复。在另一个实施方案中,治疗包括达12个周期。

[0282] 在某些实施方案中,以0.001、0.003、0.005、0.006、0.007、0.008、0.009、0.01、0.012、0.013、0.020、0.025、.030mg/kg和0.035mg/kg体重施用每个剂量的选择性二肽基肽酶抑制剂。在优选的实施方案中,以约0.003mg/kg、约0.004mg/kg、约0.005mg/kg、约0.006mg/kg、约0.007mg/kg、约0.009mg/kg、约0.01mg/kg、约0.013mg/kg和约0.014mg/kg施用每个剂量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,FAP抑制剂或DPP 8/9抑制剂)。

[0283] 在其他实施方案中,以0.1、0.3、1、3、6、10或20mg/kg体重施用每个剂量的PD-1轴拮抗剂。在优选的实施方案中,以0.3、1、3或10mg/kg施用每个剂量的PD-1轴拮抗剂。在更优选的实施方案中,以每三周2mg/kg(**Keytruda®**)或每两周3mg/kg(**Opdivo®**)或每三周1200mg(**Tecentriq®**)的剂量施用PD-1轴拮抗剂。

[0284] 在一个实施方案中,按以下剂量施用塔拉司他和PD-1轴拮抗剂或CTLA拮抗剂:

[0285] a) 约0.002mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂;

[0286] b) 约0.003mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/

kg的CTLA4拮抗剂；

[0287] c) 约0.004mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0288] d) 约0.005mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0289] e) 约0.006mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0290] f) 约0.007mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0291] g) 约0.008mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0292] h) 约0.009mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0293] i) 约0.010mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0294] j) 约0.012mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂；

[0295] k) 约0.013mg/kg的塔拉司他和2mg/kg或3mg/kg或1200mg的PD-1轴拮抗剂或3mg/kg的CTLA4拮抗剂。

[0296] 在另一个实施方案中，选择性二肽基肽酶抑制剂和/或PD-1轴拮抗剂的剂量随时间推移变化。例如，选择性二肽基肽酶抑制剂和/或PD-1轴拮抗剂可以高剂量开始施用，并且可随时间推移降低。在另一个实施方案中，选择性二肽基肽酶抑制剂和/或PD-1轴拮抗剂最初以低剂量施用并随时间推移增加。

[0297] 在另一个实施方案中，所施用的选择性二肽基肽酶抑制剂和/或PD-1轴拮抗剂的量对于每个剂量是恒定的。在另一个实施方案中，所施用的治疗剂的量随每个剂量变化。例如，治疗剂的维持(或后续(follow-on))剂量可高于首次施用的负载剂量或与所述负载剂量相同。在另一个实施方案中，治疗剂的维持剂量可低于负载剂量或与负载剂量相同。

[0298] 免疫检查点抑制剂可以与选择性二肽基肽酶抑制剂相同的频率施用或以不同的频率施用，其中免疫检查点抑制剂的每次施用是在施用选择性二肽基肽酶抑制剂之后不超过48小时。例如，可每周两次、每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每6周一次、每2个月一次、每3个月一次、每4个月一次、每5个月一次或每6个月一次施用免疫检查点抑制剂；其中免疫检查点抑制剂的每次施用是在施用选择性二肽基肽酶抑制剂之后不超过10天、不超过9天、不超过8天、不超过7天、不超过6天、不超过5天、不超过4天、不超过3天、不超过2天、不超过1天。

[0299] 在其他实施方案中，施用选择性二肽基肽酶抑制剂和/或PD-1拮抗剂，只要观察到临床益处或者直到存在完全应答、证实的进行性疾病或难以控制的毒性。

[0300] 在另一个实施方案中，PD-1拮抗剂和选择性二肽基肽酶抑制剂作为一线治疗(例如，初始或第一治疗)施用。在另一个实施方案中，PD-1拮抗剂和选择性二肽基肽酶抑制剂作为二线治疗(例如在初始或第一治疗后，包括在复发和/或第一治疗失败后)施用。

[0301] 另一方面,本发明的特征是上述实施方案中的任一个,其中PD-1拮抗剂被PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂替代或与PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂组合,并且PD-1轴拮抗剂包括PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和PD-L2拮抗剂。

[0302] 选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和/或免疫检查点抑制剂的适当剂量可基于待治疗疾病的类型、选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂的类型、疾病的严重程度和过程、受试者的临床状况、受试者的临床病史和对治疗的反应、所涉及的症状、受试者的体重、性别、免疫状态和主治医师的判断而确定。本领域的技术人员可通过考虑此类因素并通过遵循例如在文献中报道并在Physician's Desk Reference(第59版,2005)中推荐的剂量来选择合适的方案。

[0303] 优选地,用于本发明的组合疗法的治疗剂的剂量低于已经或当前用于预防和/或治疗与FAP或DPP 8/9和/或免疫检查点分子的水平增加相关的肿瘤的那些剂量。

[0304] 在一些实施方案中,治疗癌症的方法即使成功可能性低也将被执行,但考虑到患者的病史和估计的存活预期寿命仍被认为诱导总体有益的作用过程。

[0305] 因此,在一个实施方案中,选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂的剂量被计算为mg/kg体重。然而,在另一个实施方案中,选择性二肽基肽酶抑制剂和/或免疫检查点抑制剂的剂量是持平的固定剂量,所述剂量不论患者的体重如何都是固定的。

[0306] 选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和免疫检查点抑制剂可通过相同的施用途或不同的施用途施用。在一些实施方案中,选择性二肽基肽酶抑制剂是口服、静脉内、肌内、皮下、局部、经直肠、经皮、气管内、阴道、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用。优选的施用途是口服。选择性二肽基肽酶抑制剂可通过将抑制剂直接或间接地递送至受影响部位的任何途径施用至受试者。递送可以是局部的(例如粘膜)或全身性的。选择性二肽基肽酶抑制剂是口服施用,并且免疫检查点抑制剂通过非口服途径施用。

[0307] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是静脉内、肌内、皮下、局部、口服、经皮、腹膜内、眶内、通过植入、通过吸入、鞘内、心室内或鼻内施用,优选静脉内施用。在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-L1拮抗剂(例如抗PD-L1抗体)。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体以每三周一次120mg的剂量静脉内施用至受试者。在一些实施方案中,抗PD-L1抗体与选择性二肽基肽酶抑制剂(例如,塔拉司他或其药学上可接受的盐、溶剂化物、衍生物)一起施用。

[0308] V. 药物组合物/制剂

[0309] 本文还提供了药物组合物或制剂,所述药物组合物或制剂包含选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和/或免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。选择性二肽基肽酶抑制剂(塔拉司他)可单独地或与免疫检查点抑制剂一起配制。一起配制意味着在施用至受试者之前,所述药剂存在于同一组合物中。单独配制是指在施用至受试者之前,所述药剂存在于分开且不同的组合物中。

[0310] 在一个实施方案中,本发明提供一种组合物,所述组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和一种或多种药学上可接受的载体。可使用本文描述的或本领域中已知的任何药学上可接受的载体。

[0311] 在又一个实施方案中,本发明提供一种组合物,所述组合物包含免疫检查点抑制

剂(如本文提供的PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂或CTLA4拮抗剂)和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。可使用本文描述的或本领域中已知的任何药学上可接受的载体。

[0312] 如本文所用,术语“药物组合物”是指包含至少一种活性治疗剂(例如,选择性二肽基肽酶抑制剂或免疫检查点抑制剂)和一种或多种药学上可接受的载体的组合物。药学上可接受的载体或佐剂是本领域的技术人员熟知的,并且通常取决于所选择的施用途径,甚至包括水作为载体或佐剂的实例。在一些实施方案中,所述混合物包含至少一种选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他),所述选择性二肽基肽酶抑制剂的量为当与至少一种免疫检查点抑制剂两者(例如,在单一制剂中或作为分开的制剂同时)同时施用时在受试者中产生相加或协同作用。在一些实施方案中,包含选择性二肽基肽酶抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体的第一组合物以及包含免疫检查点抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体的第二组合物,其中两者均以当两者顺序地(作为单独的制剂)施用至受试者时产生相加或协同作用的量存在。在另一个优选的实施方案中,用于治疗、预防和改善肿瘤的本发明组合经口服和/或皮下或静脉内施用。

[0313] 适于施用至人患者的药物组合物通常被配制用于胃肠外施用,例如配制在液体载体中,或者适于重构成液体溶液或混悬液以用于胃肠外施用。一般来说,此类组合物通常包含药学上可接受的载体。如本文所用,术语“药学上可接受的”是指被政府监管机构批准或在美国药典或其他通常认可的药典中列出用于在动物体内、具体地人体内使用。可通过混合具有所需纯度的治疗剂(例如抗体)与一种或多种药学上可接受的载体(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol,A.编辑(1980))以冻干制剂或水溶液形式来制备如本文所述的药物组合物和制剂。术语“载体”是指与化合物一起施用的稀释剂、助剂、赋形剂或媒介物。药学上可接受的载体通常在所用剂量和浓度下对接受者无毒,且包括但不限于:缓冲剂,如磷酸盐、柠檬酸盐和其他有机酸;抗氧化剂,包括抗坏血酸和甲硫氨酸;防腐剂(如氯化十八烷基二甲基苄基铵、氯化六烃季铵、苯扎氯铵、苄索氯铵、苯酚、丁醇或苄醇、氯丁醇、硫柳汞、对羟基苯甲酸烷基酯如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯、儿茶酚、间苯二酚、环己醇、3-戊醇和间甲酚);低分子量(少于约10个残基)多肽;蛋白质,如血清白蛋白、明胶或免疫球蛋白;亲水性聚合物,如聚乙烯吡咯烷酮;氨基酸,如甘氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、组氨酸、精氨酸或赖氨酸;螯合剂,如EDTA;单糖、二糖及其他碳水化合物,包括糖,如蔗糖、甘露糖醇、海藻糖或山梨糖醇、葡萄糖、甘露糖或糊精;成盐抗衡离子,如钠;金属络合物(例如Zn-蛋白质络合物);和/或非离子表面活性剂,如聚乙二醇(PEG)。本文的示例性药学上可接受的载体还包括间质药物分散剂,如可溶性中性-活性透明质酸酶糖蛋白(sHASEGP),例如人可溶性PH-20透明质酸酶糖蛋白,如rHuPH20(**HYLENEX<sup>®</sup>**, Baxter International, Inc.)。载体可以是溶剂或复原介质或分散介质,所述溶剂或复原介质或分散介质含有例如水、乙醇、多元醇(例如,甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)和其合适的混合物。对于静脉内施用,合适的载体包括生理盐水、抑菌水、聚氧乙烯蓖麻油(Cremophor EL)(BASF, Parsippany, N.J.)或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。可通过在组合物中包含延迟吸收的试剂(例如单硬脂酸铝和明胶)来引起可注射组合物的延长吸收。

[0314] 用于皮下施加的溶液或混悬液通常包括以下组分中的一种或多种:无菌载体,如注射用水、生理盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂;抗菌剂,

如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂,如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂,如乙二胺四乙酸;缓冲剂,如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐;和用于调整张力的试剂,如氯化钠或右旋糖。可用酸或碱,如盐酸或氢氧化钠调节pH。此类制剂可被封闭在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。本发明还提供其他制剂,如微胶囊、纳米颗粒或持续释放组合物、鼻内组合物、口服组合物。活性剂可包埋于例如通过凝聚技术或通过界面聚合制备的微胶囊中,例如分别是羟甲基纤维素或明胶微胶囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微胶囊,于胶状药物递送系统中(例如脂质体、白蛋白微球体、微乳剂、纳米颗粒和纳米胶囊),或于粗乳液中。此类技术公开于Remington's Pharmaceutical Sciences第16版,Osol, A. 编(1980)中。在某些实施方案中,目前公开的治疗剂是用将保护化合物免于从身体迅速消除的载体制备,如控制释放制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可使用可生物降解的、生物相容的聚合物,如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯以及聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域的技术人员将是清楚的。含有目前公开的抗体的脂质体混悬液也可用作药学上可接受的载体。持续释放制剂的合适实例包括含有治疗剂(例如抗体)的固体疏水性聚合物的半渗透性基质,其中所述基质处于成形物品的形式,例如薄膜或微胶囊。待用于体内施用的制剂通常无菌。例如,通过经由无菌过滤膜过滤来容易地实现灭菌。

[0315] 对于口服使用,本发明的药物组合物可例如以片剂或胶囊、粉剂、可分散的颗粒剂或扁囊剂的形式或者作为水溶液或混悬液施用。口服组合物通常包含惰性载体(例如,稀释剂)或可食用载体。它们可封闭在明胶胶囊中或压制成片剂。对于口服施用,所述治疗剂可与载体组合并以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。药物相容性粘合剂和/或佐剂材料可被包含作为组合物的一部分。片剂、丸剂、胶囊、锭剂等可含有以下成分或具有类似性质的化合物:粘合剂,如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂,如淀粉或乳糖;崩解剂,如海藻酸、羧甲基淀粉钠(Primogel)或玉米淀粉;润滑剂,如硬脂酸镁或硬脂酸盐;助流剂,如胶体二氧化硅;增甜剂,如蔗糖或糖精;或调味剂,如薄荷、水杨酸甲酯或橙味调味剂。

[0316] 液体制剂还可包括用于鼻内施用的溶液。

[0317] 适于吸入的气溶胶制剂可包括溶液和粉末形式的固体,其可与药学上可接受的载体如惰性压缩气体组合。

[0318] 存在于组合物中的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)的量通常应在约0.01至约30%w/w的范围内且优选是所述组合物的0.5至20%w/w的量。类似地,存在于组合物中的免疫检查点抑制剂的量在约0.01至约30%w/w的范围内且优选是所述组合物的0.5至20%w/w的量。所述免疫检查点抑制剂是选自包括以下各项的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0319] 制剂中有待采用的精确剂量还将取决于施用途径以及癌症的严重程度,并且应根据医生的判断和每一位患者的情况来决定。可由从体外或动物模型测试系统得到的剂量-反应曲线推断有效剂量。

[0320] 在一些实施方案中,本文描述的选择性二肽基肽酶抑制剂处于包含有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂的制剂中,所述载体或佐剂选自包括以下各项的组:填充剂、缓冲剂、表面活性剂、pH调节剂,并且所述制剂具有适当的pH。

[0321] 在一些实施方案中,本文所述的选择性二肽基肽酶抑制剂处于包含有效量的选择



性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和一种或多种药学上可接受的载体或佐剂的制剂中,所述载体或佐剂选自包括以下各项的组:稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、表面活性剂,并且表中不含有机酸。

[0322] 在一些实施方案中,本文所述的PD-L1拮抗剂(例如抗PD-L1抗体)处于包含约60mg/mL量的抗体、约20mM浓度的乙酸组氨酸、约120mM浓度的蔗糖和0.04% (w/v)浓度的聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20)的制剂中,并且所述制剂具有约5.8的pH。在一些实施方案中,本文所述的抗PD-L1抗体处于包含约125mg/mL量的抗体、约20mM浓度的乙酸组氨酸、约240mM浓度的蔗糖和0.02% (w/v)浓度的聚山梨醇酯(例如聚山梨醇酯20)的制剂中,并且所述制剂具有约5.5的pH。

[0323] 在某些实施方案中,包括制备上述制剂或组合物的各种方法,并且可通过本领域中已知的任何方法来制备此类组合物。

[0324] 在另一个实施方案中,本发明涉及塔拉司他的用于口服施用的药物组合物以及制备这种制剂的方法。在一些优选的实施方案中,塔拉司他被配制成口服片剂。药物片剂可以是立即释放片剂或改良释放片剂。片剂可呈基质或包衣形式。

[0325] 示例性立即释放片剂包含有效量的塔拉司他和药学上可接受的载体,所述载体选自稀释剂、粘合剂、崩解剂、助流剂、润滑剂、pH调节剂以及其组合。

[0326] 稀释剂:一种或多种稀释剂包括但不限于磷酸氢钙,支链淀粉,麦芽糖糊精,异麦芽酮糖醇,糖丸,甘露糖醇,喷雾干燥的甘露糖醇,微晶纤维素,磷酸氢钙二水合物,乳糖,糖,山梨糖醇,微晶纤维素与瓜尔豆胶的混合物(Avicel CE-15),甘露糖醇、交联聚维酮(polyplasdone)和syloid (Pharmaburst)的混合物,甘露糖醇、交聚维酮和聚乙酸乙烯酯(Ludiflash)的混合物,异麦芽酮糖醇,Panexcea,F-Melt,蔗糖,钙盐和类似的无机盐,重质碳酸镁等,以及其混合物。优选地,稀释剂是乳糖或微晶纤维素。

[0327] 粘合剂:一种或多种粘合剂包括但不限于低取代的羟丙基纤维素、黄原胶、聚乙烯吡咯烷酮(聚维酮)、明胶、糖、葡萄糖、天然树胶、树胶、合成纤维素、聚甲基丙烯酸酯、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羧甲基纤维素、甲基纤维素和其他纤维素衍生物等,以及其混合物。优选地,粘合剂是聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素。

[0328] 崩解剂:一种或多种粘合剂包括但不限于以下各项中的至少一种或其混合物:淀粉羟乙酸钠、交联羧甲基纤维素钠、交聚维酮、海藻酸钠、树胶、淀粉和硅酸镁铝。优选地,崩解剂是淀粉羟乙酸钠。

[0329] 润滑剂:一种或多种润滑剂包括但不限于富马酸硬脂酯钠、月桂基硫酸钠、硬脂酸镁、聚乙二醇、金属硬脂酸盐、氢化蓖麻油等以及其混合物。优选地,润滑剂是硬脂酸镁。

[0330] 助流剂:一种或多种助流剂包括但不限于硬脂酸、胶态二氧化硅、滑石、硅酸铝等以及其混合物。优选地,助流剂是滑石。

[0331] pH调节剂:一种或多种pH调节剂包括但不限于有机酸或其盐,如磷酸、柠檬酸等。

[0332] 在一个实施方案中,本发明提供药学可接受的赋形剂的百分比或浓度,如下表所示:

[0333] 表2:

[0334]	制剂内容物	量(w/w%)
	塔拉司他作为API	0.01-2

粘合剂	5-50
崩解剂	2-15
润滑剂	0.1-5
稀释剂	30-98
pH调节剂	0-15

[0335] 优选地,塔拉司他的示例性立即释放片剂包含以下:

[0336] 表3:

	制剂内容物	量(w/w%)	优选范围(w/w%)
	塔拉司他	0.01-2	0.145
	塔拉司他(69%游离碱) 作为API		
[0337]	聚乙烯吡咯烷酮或羟丙基纤维素或羟丙基甲基纤维素或预胶化淀粉作为粘合剂	5-50	1.00
	淀粉羟乙酸钠或交联维酮作为崩解剂	5-15	2.5
	硬脂酸作为润滑剂	0.1-5	1.500
	乳糖作为稀释剂	30-90	85.315
	微晶纤维素作为稀释剂	5-20	9.480
	磷酸二氢钠一水合物作为pH调节剂	0-15	0.060
	磷酸作为pH调节剂	用于pH调节	用于pH调节

[0338] 在一些优选的实施方案中,单位剂量的塔拉司他的量是约100微克/片、约200微克/片、约300微克/片、约400微克/片、约500微克/片、约600微克/片、约700微克/片、约800微克/片。

[0339] 在一些优选的实施方案中,塔拉司他被配制成改良释放基质片剂。示例性的缓释片剂包含有效量的塔拉司他和药学上可接受的载体或佐剂,所述载体或佐剂选自稀释剂、粘合剂、改良释放材料、助流剂、润滑剂、着色剂以及其组合。或者,改良释放片剂包含立即释放核心和包衣,其中所述包衣包含改良释放材料和其他药物赋形剂。

[0340] 改良释放材料包括但不限于聚乙烯吡咯烷酮(K90)、羟丙基甲基纤维素(K4M、K10)、羟丙基纤维素(高粘度级)、巴西棕榈蜡、山嵛酸甘油酯、蓖麻蜡、聚乙酸乙烯酯、羧甲基乙基纤维素、乙基纤维素、邻苯二甲酸纤维素或琥珀酸纤维素(特别是邻苯二甲酸乙酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、琥珀酸羟丙基甲基纤维素或乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素)、高分子聚环氧烷如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷以及环氧乙烷与环氧丙烷的共聚物

等。优选地，它是聚乙烯吡咯烷酮(K90)或羟丙基甲基纤维素(K4M、K10)或羟丙基纤维素(高粘度级-HF)、聚环氧乙烷等。改良释放材料以片剂的10-50%wt的范围存在。

[0341] 优选地，塔拉司他的示例性改良释放片剂包含以下：

[0342] 表4：

	制剂内容物	量(w/w%)
	塔拉司他作为API	0.01-2
[0343]	聚乙烯吡咯烷酮(K90)或羟丙基甲基纤维素(K4M、K10)或羟丙基纤维素(高粘度级-HF)或聚环氧乙烷作为改良释放材料	10-50
	淀粉羟乙酸钠或交聚维酮作为崩解剂	0-10
	硬脂酸镁或硬脂酸作为润滑剂	0.1-10
	柠檬酸或磷酸作为pH调节剂	0-15
	乳糖作为填充剂	30-90

[0344] 因此，一方面，本发明提供一种药物片剂，所述药物片剂包含基本上由塔拉司他、稀释剂(例如乳糖一水合物)和任选的粘合剂组成的颗粒。所述颗粒可与粘合剂、润滑剂和崩解剂中的一种或多种掺混且然后压缩。

[0345] 可使用各种方法来制造根据本发明的片剂。更优选地，所述方法包括将塔拉司他溶解于合适的溶剂(有或无粘合剂)中，并且将所述溶液均匀地分布在整个填充剂颗粒(可含有其他材料)上以形成团聚的颗粒/细粒。可使用湿法制粒或涂覆或喷涂工艺。所获得的细粒根据需要设定大小，或者所述细粒可通过干法制粒/压制/碾压方法、随后碾磨步骤进一步加工，以获得具有特定粒度分布的合适细粒。将设定大小的细粒进一步与其他组分掺混和/或且然后在合适的掺混器中润滑并使用适当的工具压缩成具有特定尺寸的片剂。涂覆可用适当的设备来完成。

[0346] VI. 试剂盒

[0347] 在一些实施方案中，组合包括选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂的制剂，有或没有用于组合使用的说明书或组合产品的说明书。组合的治疗剂可由相同或不同的制造商制造和/或配制。组合治疗剂因此可以是完全分开的药物剂型或药物组合物，所述药物剂型或药物组合物也彼此独立地出售。在实施方案中，提供了用于其组合使用的说明书：(i)在向医师发布之前(例如在包括第一治疗剂和另一种治疗剂的“部分试剂盒”的情况下)；(ii)在施用前不久由医生自己(或在医师的指导下)；(iii)由医生或医务人员提供给患者本身。

[0348] 另一方面，提供了一种试剂盒，所述试剂盒包括用于治疗受试者的癌症或延迟受试者的癌症的进展或用于增强患有癌症的受试者的免疫功能的选择性二肽基肽酶抑制剂和/或免疫检查点抑制剂。在一些实施方案中，所述试剂盒包括选择性二肽基肽酶抑制剂和包装插入物，所述包装插入物包括使用选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合来治疗受试者的癌症或延迟受试者的癌症的进展或增强患有癌症的受试者的免疫功能

的说明书。在一些实施方案中,所述试剂盒包括免疫检查点抑制剂和包装插入物,所述包装插入物包括使用所述免疫检查点抑制剂与选择性二肽基肽酶抑制剂的组合来治疗受试者的癌症或延迟受试者的癌症的进展或增强患有癌症的受试者的免疫功能的说明书。在一些实施方案中,所述试剂盒包括选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂以及包装插入物,所述包装插入物包括使用所述选择性二肽基肽酶抑制剂和所述免疫检查点抑制剂来治疗受试者的癌症或延迟受试者的癌症的进展或增强患有癌症的受试者的免疫功能的说明书。本文所述的任何选择性二肽基肽酶抑制剂(例如塔拉司他)和/或免疫检查点抑制剂都可包括在试剂盒中。

[0349] 在一些实施方案中,所述试剂盒包括含有本文所述的选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂中的一种或多种的容器。合适的容器包括例如瓶子,小瓶(例如双室小瓶),注射器(如单室或双室注射器)和试管。容器可由多种材料(如玻璃或塑料)形成。在一些实施方案中,所述试剂盒可包括标签(例如,在容器上或与容器相关联)或包装插入物。所述标签或包装插入物可指示其中所含的化合物可适用于或意图用于治疗受试者的癌症或延迟受试者的癌症的进展或用于增强患有癌症的受试者的免疫功能。所述试剂盒还可包括从商业和使用者立场上出发所希望的其他材料,包括其他缓冲剂、稀释剂、过滤器、针以及注射器。在本发明的一个实施方案中,免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂或CTLA4拮抗剂。

[0350] 因此,在一些实施方案中,本发明涉及试剂盒,所述试剂盒包括包含一种或多种选择性二肽基肽酶抑制剂的第一组合物和包含一种或多种免疫检查点抑制剂的第二组合物。在一些实施方案中,所述第一和第二组合物可在施用至受试者之前混合在一起。在一些实施方案中,所述第一和第二组合物可同时或顺序地(即间隔一段时间)施用以便获得组合的最大功效、相加性、协同作用或其组合)。

[0351] 本文所述的活性成分和药物组合物的剂量方案可通过处方医师根据他们的本领域的知识(包括由监管机构公布的信息)来选择。例如,通常静脉内施用纳武单抗(**Opdivo®**)。根据美国食品与药品管理局(FDA), **Opdivo®**的推荐剂量是每2周在60分钟内作为静脉输注施用的3mg/kg,直到疾病进展。

[0352] 在本文所述的方法、用途、组合物和试剂盒的一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是选自由以下各项组成的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和PD-L2拮抗剂。在一些实施方案中,PD-1轴结合拮抗剂是PD-1拮抗剂。在一些实施方案中,抗PD-1拮抗剂抑制PD-1与其配体结合配偶体的结合。在一些实施方案中,PD-1拮抗剂抑制PD-1与PD-L1、PD-1与PD-L2或PD-1与PD-L1与PD-L2两者的结合。

[0353] VII. 结果

[0354] 根据本文公开的方法治疗的患者优选经历癌症的至少一种病征的改善。在其他实施方案中,改善是通过可测量的肿瘤病灶的数量和/或大小的减小来测量的。在另一个实施方案中,可用胸部x射线或CT或MRI胶片来测量病灶。在另一个实施方案中,细胞学或组织学可用于评价对疗法的反应性。在另一个实施方案中,提供了无进展存活和/或总体存活的延长。

[0355] 在具体的方面,抗肿瘤应答是肿瘤特异性应答、临床应答、肿瘤大小/体积减小、肿瘤特异性生物标志物减少、抗肿瘤细胞因子增加或其组合。

[0356] 在具体的方面,临床应答是肿瘤生长减少和/或肿瘤大小减小。在具体的方面,引发、维持或增强抗肿瘤免疫应答被用于治疗癌症。

[0357] 另一方面,抗肿瘤应答是抑制肿瘤生长,诱导肿瘤细胞死亡,肿瘤消退,预防或延迟肿瘤复发、肿瘤生长、肿瘤扩散,或肿瘤消除。

[0358] 在具体的实施方案中,肿瘤应答是肿瘤细胞数量的减少。在具体的实施方案中,肿瘤应答是肿瘤生长的速率降低。在具体的实施方案中,肿瘤应答是二肽基肽酶活性的阻断。在具体的实施方案中,肿瘤应答是促炎性细胞因子应答和细胞毒性T细胞应答的诱导。

[0359] 主题方法产生肿瘤大小的超过约10%、超过约20%、超过约30%、超过约35%、超过约42%、超过约43%、超过约44%、超过约45%、超过约46%、超过约47%、超过约48%、超过约49%、超过约50%、超过约51%、超过约52%、超过约53%、超过约54%、超过约55%、超过约56%、超过约57%、超过约58%、超过约59%、超过约60%、超过约65%、超过约70%、超过约75%、超过约80%、超过约85%、超过约90%、超过约95%或超过约100%的抑制。

[0360] 在一个实施方案中,所治疗的患者表现出完全应答(CR)、部分应答(PR)、稳定疾病(SD)、免疫相关的完全疾病(irCR)、免疫相关的部分应答(irPR)或免疫相关的稳定疾病(irSD)。在另一个实施方案中,所治疗的患者经历肿瘤缩小和/或生长率的降低,即,肿瘤生长的遏制。在另一个实施方案中,不希望的细胞增殖被减少或抑制。在又一个实施方案中,可能出现以下各项中的一种或多种:可减少癌细胞的数量;可减小肿瘤大小;可抑制、延缓、减缓或终止癌细胞浸润到周围器官中;可减缓或抑制肿瘤转移;可抑制肿瘤生长;可预防或延迟肿瘤复发;可在一定程度上缓解与癌症相关的一种或多种症状。

[0361] 在其他实施方案中,根据本文提供的任何方法施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂(例如FAP抑制剂或DPP 8/9抑制剂)和PD-1拮抗剂产生至少一种选自以下各项组成的组的治疗作用:肿瘤大小减小、随时间推移出现的转移病灶的数量减少、完全缓解、部分缓解或稳定疾病。在其他实施方案中,治疗方法产生比通过单独FAP抑制剂或DPP 8/9抑制剂或PD-1拮抗剂所获得的更好的可比较临床益处率( $CBR = CR + PR + SD \geq 6$ 个月)。在其他实施方案中,与单独FAP抑制剂或DPP 8/9抑制剂或PD-1拮抗剂相比,临床益处率的改善是约20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%或更多。在一些实施方案中,与单一药剂施用相比,在选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1轴拮抗剂的组合存在下,个体中的CD8+T细胞具有增强的引发、活化、增殖和/或细胞溶解活性。

[0362] 在一些实施方案中,CD8+T细胞引发的特征在于CD8+T细胞中CD44表达升高和/或细胞溶解活性增强。在一些实施方案中,CD8+T细胞活化的特征在于 $\gamma$ -IFN+CD8+T细胞的频率升高。在一些实施方案中,CD8+T细胞是抗原特异性T细胞。在一些实施方案中,免疫逃避受到通过PD-L1表面信号传导的抑制。

[0363] 在一些实施方案中,CD4+和/或CD8+T细胞的数量相对于在施用所述组合之前升高。在一些实施方案中,活化的CD4+和/或CD8+T细胞的特征在于相对于在施用所述组合之前,产生 $\gamma$ -IFN+的CD4+和/或CD8+T细胞和/或增强的细胞溶解活性。在一些实施方案中,CD4+和/或CD8+T细胞表现出细胞因子的释放增加,所述细胞因子选自以下各项组成的组:IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 和白细胞介素(IL-2、IL-6、IL-12p40、IL-15)。

[0364] 在一些实施方案中,CD4+和/或CD8+T细胞是效应记忆T细胞。在一些实施方案中,CD4+和/或CD8+效应记忆T细胞的特征在于产生 $\gamma$ -IFN+的CD4+和/或CD8+T细胞和/或增强

的细胞溶解活性。在一些实施方案中,CD4+和/或CD8+效应记忆T细胞的特征在于具有CD44高CD62L低的表达以及与IL-15和IL-7细胞因子释放相关。

[0365] 在一些实施方案中,与单一药剂施用相比,在选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂的组合存在下,个体中的抗原呈递细胞具有增强的成熟和活化。在一些实施方案中,其中抗原呈递细胞是树突细胞。在一些实施方案中,抗原呈递细胞的成熟的特征在于CD83+树突细胞的频率增加。在一些实施方案中,抗原呈递细胞的活化的特征在于树突细胞上CD80+和CD86+的表达升高。

[0366] 在一些实施方案中,与单一药剂施用相比,在选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂的组合存在下,受试者中的细胞因子IL-2和/或趋化因子GM-CSF、G-CSF的血清水平升高。

[0367] 在一些实施方案中,与单一药剂施用相比,在选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂的组合存在下,癌症具有升高的T细胞浸润水平。

[0368] 关于靶病灶,对治疗的应答可包括:完全应答(CR)、部分应答(PR)、进行性疾病(PD)、稳定疾病(SD)、免疫相关的完全应答(irCR)、免疫相关的部分应答(irPR)、免疫相关的进行性疾病(irPD)和免疫相关的稳定疾病(irSD)。

[0369] 关于非靶病灶,对治疗的应答可包括:完全应答(CR)、进行性疾病(PD)、免疫相关的完全应答(irCR)和免疫相关的进行性疾病(irPD)。

[0370] 本发明的具体实施方案如下:

[0371] 实施方案1.一种增强受试者的免疫应答的方法,所述方法包括施用有效量的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合来增强所述受试者的所述免疫应答,所述治疗剂通过抑制二肽基肽酶的活性而作用于肿瘤、肿瘤的微环境中的细胞、免疫细胞或分泌的产物,其中已针对肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0372] 实施方案2.根据实施方案1所述的方法,其中治疗剂是选自包括以下各项的组:小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法,优选为小分子。

[0373] 实施方案3.根据实施方案1和2所述的方法,其中所述治疗剂包含选择性二肽基肽酶抑制剂,所述选择性二肽基肽酶抑制剂包括成纤维细胞活化蛋白和/或二肽基肽酶8/9的抑制。

[0374] 实施方案4.根据实施方案2所述的方法,其中所述小分子是塔拉司他。

[0375] 实施方案5.一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用协同治疗有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合。

[0376] 实施方案6.一种选择性地抑制包括成纤维细胞活化蛋白或二肽基肽酶8/9的二肽基肽酶的活性的治疗剂与免疫检查点抑制剂的组合的用途,其用于制造用于治疗肿瘤的药物组合物。

[0377] 实施方案7.一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用协同治疗有效量的塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合。

[0378] 实施方案8.一种塔拉司他与免疫检查点抑制剂的组合的用途,其用于制造用于治疗肿瘤的药物组合物。

[0379] 实施方案9.一种选择性二肽基肽酶抑制剂,其用于治疗通过刺激免疫应答而改善

的肿瘤,其中在所述治疗中共同施用免疫检查点抑制剂。

[0380] 实施方案10.塔拉司他,其用于治疗通过刺激免疫应答而改善的肿瘤,其中在所述治疗中共同施用免疫检查点抑制剂。

[0381] 实施方案11.一种用于治疗肿瘤的组合疗法,所述组合包括:

[0382] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0383] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂。

[0384] 实施方案12.一种用于治疗肿瘤的组合疗法,所述组合包括:

[0385] i有效量的塔拉司他以及

[0386] ii有效量的免疫检查点抑制剂。

[0387] 实施方案13.一种治疗肿瘤的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用

[0388] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0389] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂

[0390] 以提供组合疗法,所述组合疗法与各自单独施用的所述选择性二肽基肽酶抑制剂和所述免疫检查点抑制剂的作用相比,具有增强的治疗作用。

[0391] 实施方案14.根据实施方案1和5至13所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂选自包括以下各项的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂、VISTA拮抗剂、TIM3拮抗剂、LAG3拮抗剂、IDO拮抗剂、KIR2D拮抗剂、A2AR拮抗剂、B7-H3拮抗剂、B7-H4拮抗剂、BTLA拮抗剂,并且优选的免疫检查点抑制剂是PD1轴拮抗剂、CTLA4拮抗剂或其组合。

[0392] 实施方案15.根据实施方案5、6、9、11和13所述的方法,其中选择性二肽基肽酶抑制剂是选自包括以下各项的组:小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法,优选为小分子。

[0393] 实施方案16.根据实施方案15所述的方法,其中所述小分子是塔拉司他。

[0394] 实施方案17.根据实施方案1和5至13所述的方法,其中所述肿瘤是实体肿瘤或血红素恶性肿瘤。

[0395] 实施方案18.根据实施方案17所述的方法,其中所述肿瘤/癌症是选自包括以下各项的组:胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层肿瘤、头颈部鳞状细胞癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌、转移性黑色素瘤等。

[0396] 实施方案19.根据实施方案14所述的方法,其中PD-1拮抗剂是选自包括以下各项的组:ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR 1210、STI-A1110、TSR-042、ANB011、244C8、388D4、TSR042以及XCE853,并且优选的PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

[0397] 实施方案20.根据实施方案14所述的方法,其中PD-L1拮抗剂是选自包括以下各项的组:阿维鲁单抗、BMS-936559、CA-170、德瓦鲁单抗、MCLA-145、SP142、STI-A1011、STI-A1012、STI-A1010、STI-A1014、A110、KY1003以及阿特殊单抗,并且优选的PD-L1拮抗剂是德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

[0398] 实施方案21.根据实施方案14所述的方法,其中PD-L2拮抗剂是选自AMP-224和rHIgM12B7。

[0399] 实施方案22.根据实施方案14所述的方法,其中CTLA4拮抗剂是选自包括以下各项的组:KAHR-102、AGEN1884、ABR002、KN044、曲美木单抗以及伊匹单抗,并且优选的CTLA4拮抗剂是曲美木单抗和伊匹单抗。

[0400] 实施方案23.一种药物组合物,其包含:

[0401] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂;

[0402] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂以及

[0403] (iii)药学上可接受的载体或佐剂

[0404] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟

[0405] 所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0406] 实施方案24.一种药物组合物,其包含:

[0407] (i)有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂;

[0408] (ii)有效量的免疫检查点抑制剂以及

[0409] (iii)有效量的任选抗肿瘤剂以及

[0410] 一种或多种药学上可接受的载体或佐剂

[0411] 其中向患有肿瘤的受试者施用所述组合物治疗、预防或延迟

[0412] 所述受试者的肿瘤生长或转移。

[0413] 实施方案25.一种与免疫检查点抑制剂组合用于治疗肿瘤的药物组合物,其中所述药物组合物包含塔拉司他以及一种或多种药学上可接受的载体或佐剂。

[0414] 实施方案26.根据实施方案25所述的药物组合物,其中所述塔拉司他被配制成片剂,所述片剂包含乳糖和微晶纤维素作为稀释剂、预胶化淀粉作为粘合剂、交聚维酮作为崩解剂、硬脂酸作为润滑剂以及任选的磷酸二氢钠一水合物和磷酸作为pH调节剂。

[0415] 实施方案27.根据实施方案25所述的药物组合物,其中所述塔拉司他被配制成改良释放片剂,所述片剂包含乳糖和微晶纤维素作为稀释剂、羟丙基甲基纤维素或羟丙基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮作为改良释放材料、硬脂酸作为润滑剂以及任选的磷酸二氢钠一水合物和/或磷酸作为pH调节剂。

[0416] 实施方案28.一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括向有需要的受试者施用协同治疗有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与CAR-T或CAR-NK细胞的组合。

[0417] 实施方案29.根据实施方案23、24和28所述的方法,其中选择性二肽基肽酶抑制剂是选自包括以下各项的组:小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法,优选为小分子。

[0418] 实施方案30.根据实施方案29所述的药物组合物,其中所述小分子是塔拉司他。

[0419] 实施方案31.根据实施方案30所述的药物组合物,其中所述塔拉司他被配制成片剂、胶囊、混悬液、溶液、缓释片剂、控释片剂、缓释胶囊、控释胶囊、脂质体、微颗粒、纳米颗粒等。

[0420] 实施方案32.根据实施方案26和27所述的药物组合物,其中所述药物组合物不含有机酸。

[0421] 实施方案33.根据实施方案23和24所述的药物组合物,其中选择性二肽基肽酶抑制剂是经由选自由以下各项组成的组的施用途进行施用:口服、经颊、静脉内、皮下、动脉内、肌内、经皮、吸入以及其任何组合,优选为口服。



[0422] 实施方案34.一种治疗包括肿瘤的增生性疾病的方法,所述方法包括:施用第一组合物,所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂,其中所述选择性二肽基肽酶抑制剂是小分子;以及然后,施用第二组合物,所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂,其中将所述选择性二肽基肽酶抑制剂与所述免疫检查点抑制剂同时、顺序或间歇地施用。

[0423] 实施方案35.根据实施方案34所述的方法,其中通过相同的施用途径或不同的施用途径来施用所述组合物。

[0424] 实施方案36.一种试剂盒,其包括:

[0425] (i) 第一组合物,所述第一组合物包含选择性二肽基肽酶抑制剂以及

[0426] (ii) 第二组合物,所述第二组合物包含免疫检查点抑制剂。

[0427] 实施方案37.一种试剂盒,其包括第一容器、第二容器和包装插入物,其中所述第一容器包括至少一个剂量的包含免疫检查点抑制剂的药物组合物,所述第二容器包括至少一个剂量的包含塔拉司他的药物组合物,并且所述包装插入物包括使用所述药物组合物治疗受试者的癌症的说明书。

[0428] 实施方案38.一种用于治疗罹患肿瘤的受试者的试剂盒,所述试剂盒包括:

[0429] (i) 约0.001mg/kg至0.035mg/kg体重范围内的剂量的塔拉司他;

[0430] (ii) 约0.1mg/kg至20.0mg/kg体重范围内的剂量的免疫检查点抑制剂,所述免疫检查点抑制剂抑制免疫检查点靶标,以及

[0431] (iii) 使用所述塔拉司他和免疫检查点抑制剂的说明书。

[0432] 实施方案39.一种鉴定针对与二肽基肽酶 (FAP或DPP8/9) 和/或免疫检查点靶标的水平增加相关的肿瘤进行诊断的患者在共同施用具有选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂的治疗疗法后具有提高的获得改善的总体存活率的可能性的方法。

[0433] 实施方案40.一种治疗、延迟或预防受试者的肿瘤转移的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂的组合,其中已针对与DPP (FAP或DPP8/9) 和/或PD-1轴的水平增加相关的肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0434] 实施方案41.一种治疗、延迟或预防受试者的肿瘤转移的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂与CTLA4拮抗剂的组合,其中已针对与DPP (FAP或DPP8/9) 和/或CTLA4的水平增加相关的肿瘤对所述受试者进行了诊断。

[0435] 实施方案42.一种治疗接受用于治疗癌症的免疫检查点抑制剂的受试者的方法,所述改善包括与所述免疫检查点抑制剂结合向所述受试者施用有效量的选择性二肽基肽酶抑制剂,其中作用是增强所述免疫检查点抑制剂的抗肿瘤作用,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0436] 实施方案43.一种增强患有肿瘤的人的促炎性细胞因子产生的方法,所述方法包括向患有肿瘤的人施用治疗有效量的 (i) 塔拉司他和 (ii) 免疫检查点抑制剂,其中所述塔拉司他和所述免疫检查点抑制剂的所述组合提供促炎性细胞因子产生的协同增加,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0437] 实施方案44.一种诱导肿瘤的细胞凋亡的方法,所述方法包括向患有肿瘤的人施用治疗有效量的 (i) 塔拉司他和 (ii) 免疫检查点抑制剂,其中所述塔拉司他和所述免疫检查点抑制剂的所述组合提供细胞凋亡的协同增加,其中所述免疫检查点抑制剂是PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂。

[0438] 实施方案45.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中以约0.01至30mg/kg、优选0.1至20mg/kg、更优选1至10mg/kg的剂量施用所述免疫检查点抑制剂。

[0439] 实施方案46.根据前述实施方案中任一项所述的方法,其中以约0.001至10mg/kg、优选0.001至3mg/kg、更优选0.001至2mg/kg的剂量施用所述选择性二肽基肽酶抑制剂。

[0440] 实施方案47.根据前述实施方案36、39、40、41和42中任一项所述的方法,其中选择性二肽基肽酶抑制剂是选自包括以下各项的组:小分子、抗体、纳米抗体、工程化肽、工程化蛋白质、疫苗、siRNA疗法或自体免疫增强疗法,优选为小分子。

[0441] 实施方案48.根据实施方案46所述的方法,其中所述小分子是塔拉司他。

[0442] 实施方案49.根据实施方案23至25、34、36、37、38以及39所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是选自由以下各项组成的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂、PD-L2拮抗剂、CTLA4拮抗剂、VISTA拮抗剂、TIM3拮抗剂、LAG3拮抗剂、IDO拮抗剂、KIR2D拮抗剂、A2AR拮抗剂、B7-H3拮抗剂、B7-H4拮抗剂、BTLA拮抗剂,并且优选的免疫检查点抑制剂是PD1轴拮抗剂、CTLA4拮抗剂或其组合。

[0443] 实施方案50.根据实施方案40所述的方法,其中所述PD1轴拮抗剂是选自由以下各项组成的组:PD-1拮抗剂、PD-L1拮抗剂和PD-L2拮抗剂。

[0444] 实施方案51.根据实施方案42、43、44、49和50所述的方法,其中PD-1拮抗剂是选自包括以下各项的组:ANA011、BGB-A317、KD033、派姆单抗、MCLA-134、mDX400、MEDI0680、muDX400、纳武单抗、PDR001、PF-06801591、匹地利珠单抗、REGN-2810、SHR1210、STI-A1110、TSR-042、ANB011、244C8、388D4、TSR042以及XCE853,并且优选的PD-1拮抗剂是派姆单抗、纳武单抗或匹地利珠单抗。

[0445] 实施方案52.根据实施方案42、43、44、49和50所述的方法,其中PD-L1拮抗剂是选自包括以下各项的组:阿维鲁单抗、BMS-936559、CA-170、德瓦鲁单抗、MCLA-145、SP142、STI-A1011、STI-A1012、STI-A1010、STI-A1014、A110、KY1003以及阿特殊单抗,并且优选的PD-L1拮抗剂是德瓦鲁单抗或阿特殊单抗。

[0446] 实施方案53.根据实施方案42、43、44、49和50所述的方法,其中PD-L2拮抗剂是选自AMP-224和rHIgM12B7。

[0447] 实施方案54.根据实施方案41和49所述的方法,其中CTLA4拮抗剂是选自包括以下各项的组:KAHR-102、AGEN1884、ABR002、KN044、曲美木单抗和伊匹单抗,并且优选的CTLA4拮抗剂是曲美木单抗和伊匹单抗。

[0448] 实施方案55.根据实施方案2、15、29和47所述的方法,其中所述小分子是ARI-3099、MIP-1231、(4-喹啉酰基)-甘氨酸基-2-氰基吡咯烷、-(2-(1-萘甲酰基氨基)乙酰基)吡咯啉-2-甲腈、(2S)-1-((2S)-2-(2-甲氧基苯甲酰基氨基)-3-甲基戊酰基)吡咯烷-2-甲腈、Ac-Gly-BoroPro、GEH200200、UAMC-1110、UAMC00132、1G244、PTX-1200、UAMC00071、(2S)-2-氨基-4-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(5-氟异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双-(2,2,2-三氟乙酸酯)、(2S)-2-氨基-4-(4-((4-氯苯基)(苯基)甲基)哌嗪-1-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双(2,2,2-三氟乙酸酯)、(S)-2-氨基-4-((S)-4-(双(4-氟苯基)甲基)-3-甲基-哌嗪-1-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双(2,2,2-三氟乙酸酯);(2S)-2-氨基-4-((3R)-4-((3-氟苯基)(4-氟苯基)-甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)-1-(异吲哚啉-2-基)丁烷-1,4-二酮双(2,2,2-三氟乙酸酯),SUM01EIL肽。

[0449] 本发明的建议的组合：

[0450] 在所述实施方案中的一个中，选择性二肽基肽酶抑制剂（例如塔拉司他）与免疫检查点抑制剂（例如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂或CTLA4拮抗剂）组合用于治疗实体肿瘤或癌症。

[0451] 在所述实施方案中的一个中，选择性二肽基肽酶抑制剂（例如塔拉司他）与免疫检查点抑制剂（例如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂或CTLA4拮抗剂）组合用于治疗血液学癌症。

[0452] 在所述实施方案中的一个中，选择性二肽基肽酶抑制剂（例如塔拉司他）与纳武单抗、派姆单抗、阿维鲁单抗或伊匹单抗组合用于治疗实体肿瘤或血液学癌症。

[0453] 在所述实施方案中的一个中，塔拉司他与免疫检查点抑制剂（例如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂或CTLA4拮抗剂）组合用于治疗实体肿瘤或血液学癌症。

[0454] 在所述实施方案中的一个中，选择性二肽基肽酶抑制剂（例如塔拉司他）与免疫检查点抑制剂（例如PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂或PD-L2拮抗剂或CTLA4拮抗剂）组合用于治疗实体肿瘤（如胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层瘤、头颈癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌等）或血液学癌症（白血病、淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、急性成淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病）。

[0455] 在所述实施方案中的一个中，塔拉司他与免疫检查点抑制剂（例如纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗或伊匹单抗）组合用于治疗实体肿瘤（如胰腺癌、结肠直肠癌、卵巢癌、肺癌、乳腺癌、成胶质细胞瘤、胃癌、星形胶质细胞瘤、神经外胚层瘤、头颈癌、三阴性乳腺癌、胃食管癌、非小细胞肺癌等）或血液学癌症（白血病、淋巴瘤、淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、间变性大细胞淋巴瘤、骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、急性成淋巴细胞性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓性白血病）。

[0456] 在所述实施方案中的一个中，塔拉司他与一种或多种免疫检查点抑制剂（例如纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗或伊匹单抗）组合用于治疗黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾癌、霍奇金病、不可切除或转移性黑色素瘤、胃癌、食管癌、泌尿生殖系癌症、肝细胞癌、成胶质细胞瘤、头颈癌、小细胞肺癌、乳腺癌、结肠直肠癌或多发性骨髓瘤。

[0457] 在一个实施方案中，纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、阿维鲁单抗或伊匹单抗中的一种与塔拉司他组合用于治疗本文所述的肿瘤或癌症或病症。

#### 实施例：

[0458] 实施例1：

[0459] 材料和方法

[0460] 动物

[0461] 在研究中使用6至7周龄的雌性C57/BL6小鼠。小鼠随意接受食物和水。研究方案、涉及动物护理和使用的程序由机构动物护理和使用委员会（IACUC）审查并批准，以确保符合实验动物养护评价认定协会（AAALAC）的规定。

[0462] 试剂和抗体

[0463] DMEM培养基(目录号:11960-044)、Glutamax(目录号:35050061)、胰蛋白酶-EDTA(0.25%)(目录号:25200-056)、青霉素-链霉素(目录号:15070-063)、HBSS(目录号:14175-095)购自Gibco,而胎牛血清(FBS)目录号:004-001-1A购自Biological Industries。PD1拮抗剂(目录号:BE0146)由BioXcell以2mg/ml供应。将2mg/ml的抗PD-1储备溶液在使用前保持在4℃。在每次施用之前在无菌磷酸盐缓冲盐水(pH7.0)中新鲜制备抗PD-1的给药溶液并维持在4℃。测试物品塔拉司他由Aptuit Ltd.提供,并且在每次施用之前在无菌磷酸盐缓冲盐水(pH7.0)中以100μg/ml的储备液浓度新鲜制备并维持在4℃。Luminex测定试剂盒:MCYTOMAG-70K-32可从Millipore商购获得。

#### [0464] 肿瘤模型

[0465] MC38小鼠结肠癌细胞系由GenScript提供。在37℃下在5%CO<sub>2</sub>的气氛中,将肿瘤细胞在补充有10%胎牛血清(FBS)、1%Glutamax和1%青霉素-链霉素的DMEM中维持为单层培养物。将细胞每2天进行常规传代培养以维持指数期生长。通过胰蛋白酶消化收获指数生长期中生长的肿瘤细胞,然后在离心机中以335xg相对离心力(RCF)离心。随后通过抽吸除去上清液。将细胞团块重新悬浮于大约10倍体积的细胞培养基中并计数。将细胞悬浮液再次离心并如上加工,且最后以1x10<sup>7</sup>个细胞/ml的密度重新悬浮于HBSS-/-中。通过台盼蓝染色测定细胞活力为≥95%。将细胞悬浮液植入雌性C57/BL6小鼠(在0.2mL汉克氏平衡盐溶液中的2.0x10<sup>6</sup>个MC-38细胞)的小鼠侧腹的皮下间隙中。将小鼠在右侧下腹部(靠近大腿背侧区域)中皮下接种单一体积的含有约1x10<sup>6</sup>个细胞的0.1ml细胞悬浮液。

[0466] 每周两次测量肿瘤大小和体重。

[0467] 使用卡尺每周两次测量肿瘤大小(2维)(记录达一个小数点)。使用以下公式计算以mm<sup>3</sup>表示的肿瘤体积,其中“a”和“b”分别是肿瘤的长径和短径。

$$[0468] \quad V(\text{mm}^3) = (a \times b^2) / 2$$

[0469] 根据在所述时间段内肿瘤的生长用卡尺测量以mm表示的跗骨厚度。当第0天平均肿瘤大小为约120mm<sup>3</sup>时,将动物称重并随机分入处理组。

#### [0470] 统计分析

[0471] 将与肿瘤体积、肿瘤重量和体重有关的数据表示为平均值和平均值的标准误差(SEM)。统计分析采用学生t-检验进行。P<0.05被认为统计上显著的。★和★★分别表示P<0.05和P<0.01。

[0472] 将肿瘤应答终点表示为肿瘤生长延迟(T-C值),计算为对于肿瘤处理组(T)与对照组(C)之间的时间差(天数),以达到预定目标大小。处理组达到目标大小的>1倍肿瘤体积倍增时间的延迟被认为是有效的结果。治疗协同作用被定义为抗肿瘤作用,其中药剂的组合表现出相对于由单独每种药剂所显示的活性的显著优越性(p<0.05)。

[0473] 在携带MC-38(鼠结肠)肿瘤的小鼠中评估单剂量(qd)以及每日两次(bid)施用单独塔拉司他和与各种剂量方案的PD-1拮抗剂组合的塔拉司他的抗肿瘤作用。在肿瘤建立后,将小鼠分至各组中,平均肿瘤体积为约200mm<sup>3</sup>。根据表5和6中描述的给药方案施用测试物品和抗体。

[0474] 还分析了单剂量(qd)以及每天两次(bid)施用单独塔拉司他和与各种剂量方案的PD-1拮抗剂的组合的免疫调节作用。为此,根据研究在第一次给药之后的相应时间段收集100μl血液。收集血液样品以获得血清并储存在-80℃下直到分析。在第一研究的情况下,对

组1、2、4和6中的IL-2、IL-6和G-CSF进行分析,而对于第二研究,对G-CSF、GM-CSF、IL-2、IL-6、IL-7、IL-12(p40)、IL-15的水平进行了评估。

[0475] 在两种情况下均使用Luminex分析。将数据被标准化。

[0476]

表5: 研究1, 处理组和给药方案

组	处理	动物的 编号	剂量		给药体积		处理频率		施用途径		处理持续 时间
			塔拉司 他(µg)	PD-1 拮抗剂 (mg/kg)	塔拉司 他(mL)	PD-1拮 抗剂 (mL/kg)	塔拉司 他	PD-1拮 抗剂	塔拉司 他	PD-1拮 抗剂	
1	媒介物*	10	-	-	-	-	-	-	-	-	第11天
2	PD-1拮抗 剂	10	-	5	-	2.5	-	每周两 次	-	腹膜内	第32天
3	PD-1拮抗 剂	10	-	10	-	5	-	每周两 次	-	腹膜内	第32天
4	塔拉司他	10	10	-	0.1	-	每日两 次	-	口服	-	32天
5	塔拉司他	10	20	-	0.2	-	每日两 次	-	口服	-	32天
6	塔拉司他 + PD-1拮 抗剂	10	10	5	0.1	2.5	每日两 次	每周两 次	口服	腹膜内	32天
7	塔拉司他 + PD-1拮 抗剂	10	20	5	0.2	2.5	每日两 次	每周两 次	口服	腹膜内	32天

[0477]

8	塔拉司他 + PD-1拮 抗剂	10	10	10	0.1	5	每日两 次	每周两 次	口服	腹膜内	32天
9	塔拉司他 + PD-1拮 抗剂	10	20	10	0.2	5	每日两 次	每周两 次	口服	腹膜内	32天
10	媒介物	5	-	-	-	-	-	-	-	-	20天
11	塔拉司他 + PD-1拮 抗剂	5	-	5	0.2	2.5	-	每周两 次	-	腹膜内	20天

表6: 研究2, 处理组和给药方案

组	处理	动物的 编号	剂量		给药体积		处理频率		施用途径		处理持 续时间
			药物(µg)	PD-1 拮抗剂 (mg/kg)	药物 (µl)	PD-1 拮抗剂 (ml/kg)	药物	PD-1 拮抗剂	药物	PD-1 拮抗剂	
1	媒介物*	10	-	-	200	2.5	每天两 次	每周两 次	口服	腹膜内	第11天
2	PD-1拮抗 剂	10	-	5	-	2.5	-	每周两 次	-	腹膜内	第11天
3	塔拉司他	10	5	-	50	-	每天两 次	-	口服	-	第11天

[0478]

4	塔拉司他	10	10	-	100	-	每天两次	-	口服	-	第11天
5	塔拉司他	10	20	-	200	-	每天一次	-	口服	-	第21天
6	塔拉司他+PD-1拮抗剂	10	5	5	50	2.5	每天两次	每周两次	口服	腹膜内	第21天
7	塔拉司他+PD-1拮抗剂	10	10	5	100	2.5	每天两次	每周两次	口服	腹膜内	第21天
8	塔拉司他+PD-1拮抗剂	10	20	5	200	2.5	每天一次	每周两次	口服	腹膜内	第21天
9	塔拉司他	10	2.5	-	25	-	每天两次	-	口服	-	第11天
10	塔拉司他+PD-1拮抗剂	10	2.5	5	25	2.5	每天两次	每周两次	口服	腹膜内	第21天

表7: 塔拉司他作为单一药剂和与PD-1拮抗剂的组合对遏制小鼠结肠癌的作用



[0479]

	塔拉司他(10 μg)	塔拉司他(20 μg)	PD-1 拮抗剂(5 mg/Kg)	PD-1 拮抗剂(10 mg/Kg)	塔拉司他(10 μg)+ PD-1 拮抗剂(5 mg/kg)	塔拉司他(10 μg)+ PD-1 拮抗剂(10mg/kg)	塔拉司他(20μg)+ PD-1 拮抗剂(5 mg/kg)	塔拉司他(20μg)+ PD-1 拮抗剂(10mg/kg)
盐水								
2.02 (±0.49)	1.66 (±0.48)	1.30 (±0.42)	0.873 (±0.18)	1.30 (±0.43)	0.23 (±0.11)	1.49	0.40 (±0.15)	0.40 (±0.15)

T = 塔拉司他; PD1=PD-1 拮抗剂注意: 平均(±SEM)肿瘤体积(cc)在第 13 天测量

表 8: 在遏制小鼠结肠癌中存在或不存在 PD-1 拮抗剂的情况下塔拉司他的 QD 对比 BID 剂量的比较

	塔拉司他(2.5 μg)每天两次	塔拉司他(5 μg)每天两次	塔拉司他(10 μg)每天两次	塔拉司他(20 μg)每天一次	PD1拮抗剂(5 mg/kg)	塔拉司他(2.5 μg)+ PD-1拮抗剂(5 mg/kg)	塔拉司他(5 μg)+ PD-1拮抗剂(5 mg/kg)	塔拉司他(10 μg)+ PD-1拮抗剂(5 mg/kg)	塔拉司他(20 μg)+ PD-1拮抗剂(5 mg/kg)
盐水									
3.52 (±0.49)	3.2 (±0.48)	2.9 (±0.42)	2.9 (±0.18)	2.0 (±0.43)	2.8 (±0.11)	2.00	1.20 (±0.15)	1.19 (±0.15)	0.9 (±0.15)

T = 塔拉司他; PD1=抗 PD1 注意: 平均(±SEM)肿瘤体积(cc)在第 11 天测量

Biw =每周两次, p.o. = 口服; i.p. =腹腔内; BID =每天两次, QD = 每天一次, cc =立方厘米

[0480] 结果:在第一研究中(如表5中所列),将小鼠用单独或与5和10mg/kg PD-1拮抗剂组合给予的塔拉司他10μg或20μg每天两次进行处理。当第0天平均肿瘤大小为约175mm<sup>3</sup>时,

将动物随机分入处理组中。将小鼠每周两次注射PD-1拮抗剂或媒介物。通过口服管饲每天两次施用盐水对照或塔拉司他。由于肿瘤大小超过 $2,000\text{mm}^3$ ，将媒介物对照组的小鼠在给药后第13天安乐死。从第8天至第13天，与两种药剂中的任一种的单一药剂施用相比，塔拉司他和PD-1拮抗剂组合疗法表现出肿瘤体积的显著降低。此外，与媒介物对照组相比，塔拉司他和PD-1拮抗剂单一处理组也显示出显著更好的作用(图1和表7)。当与PD-1拮抗剂组合时， $20\mu\text{g}$ 每天两次的塔拉司他剂量表现出较差耐受性，其中若干处理的动物正在经历早期死亡。

[0481] 在第二实验中(如表6中所列)，将小鼠用单独或与 $5\text{mg/kg}$  PD-1拮抗剂组合给予的 $2.5$ 、 $5$ 和 $10\mu\text{g}$ 每天两次或 $20\mu\text{g}$ 每天一次的塔拉司他进行处理。当在第0天平均肿瘤大小为大约 $120\text{mm}^3$ 时，将动物随机分入处理组。将小鼠每周两次注射PD-1拮抗剂或媒介物。通过口服管饲每天两次或每天一次施用盐水对照或塔拉司他。由于肿瘤大小超过 $3,000\text{mm}^3$ ，将媒介物对照组的小鼠在给药后第11天安乐死。从第8天，与相应的塔拉司他和PD-1拮抗剂单一处理组相比， $5$ 和 $10\mu\text{g}$ 每天两次和 $20\mu\text{g}$ 每天一次的塔拉司他和PD-1拮抗剂组合疗法显示出显著更好的作用。值得注意的是，当与PD-1拮抗剂组合使用时， $10\mu\text{g}$ 每天两次和 $20\mu\text{g}$ 每天一次的剂量在肿瘤体积的减小方面表现出等效功效(图2和表8)。

[0482] 此外，由塔拉司他引起的免疫调节在与PD-1拮抗剂组合时显示出协同作用，如在包括IL-2、IL-6、IL-12p40的促炎性细胞因子的上调中以及在缩减免疫遏制微环境的趋化因子(包括GM-CSF和G-CSF)的概况中所观察到。在携带肿瘤的小鼠中，在所述条件下与PD-1拮抗剂组合以 $20\mu\text{g}$ 每天一次施用的塔拉司他在处理后第11天显示对GM-CSF、IL-2和IL-12p40的释放的协同作用，而IL-6和G-CSF在处理后4小时显示组合的显著增加。此外，所述组合还在IL-15和IL-7的产生中显示协同作用，IL-15和IL-7在其受体中具有共同的 $\gamma$ 链。如文献中所述，IL-15和IL-7在免疫环境中的存在减少了糖酵解，同时增强了活化的CD8+T细胞中的氧化磷酸化，这使T细胞表型朝向记忆T细胞而不是效应T细胞倾斜。这表明所述组合具有产生记忆T细胞应答的潜力(图3A-3G)。

[0483] 定义：

[0484] 术语“受试者”包括任何生物体，优选动物，更优选哺乳动物(例如大鼠、小鼠、狗、猫、兔)且最优选人。

[0485] 如本文所用，术语“癌症”可与“肿瘤”互换使用。术语“癌症”是指各种类型的癌症，包括实体肿瘤和非实体肿瘤如白血病和淋巴瘤。癌症、肉瘤、骨髓瘤、淋巴瘤和白血病都可使用本发明进行治疗，包括具有混合型的那些癌症。

[0486] “约”和“大约”一般应指在给定测量性质或准确性下测量的数量的可接受的误差程度。示例性误差程度是在给定值或值范围的20% (%) 以内，通常10% 以内，并且更通常在5% 以内。

[0487] 本发明上下文中的术语“治疗”是指缓解与病症或疾病相关的症状，或停止那些症状的进一步进展或恶化，或预防或防治疾病或病症。例如，在关于选择性二肽基肽酶抑制剂和免疫检查点抑制剂治疗患者的情况下，成功的治疗可包括肿瘤粘附和锚定的减少；与癌性生长或肿瘤或患病组织的增殖有关的症状的缓解；停止疾病如癌症的进展或停止癌细胞生长。治疗还可包括施用选择性二肽基肽酶抑制剂与免疫检查点抑制剂的组合的药物制剂。它可在外科手术和/或放射疗法之前、期间或之后施用。根据本发明，选择性二肽基肽酶

抑制剂和免疫检查点抑制剂可共同施用至人受试者,每日剂量通常将由处方医师确定,其中剂量通常根据个体患者的年龄、体重和反应以及患者症状的严重程度而变化。当介绍本文所公开的要素时,冠词“一个/种(a/an)”和“所述(the/said)”意图意味着存在一个或多个所述要素。

[0488] 如本文所用,术语“有效量”可与“治疗有效剂量”或“治疗有效量”互换使用,并且是指足以产生所需作用的量。

[0489] 如本文所用,“药学可接受的载体”是指不会干扰活性成分的生物活性的有效性并且对患者或受试者无毒的载体介质。如本文所用,术语“载体”可与“佐剂”互换使用。

[0490] 根据本发明使用的术语“药物组合物”涉及可使用一种或多种药学上可接受的载体或佐剂以任何常规方式配制的组合物。

[0491] 如本文所用的术语“抗体”是广义的,并且包括免疫球蛋白分子,包括多克隆抗体、单克隆抗体,包括鼠、人、人适应的、人源化的和嵌合的合成、重组、杂合、突变、工程化、移植抗体、抗体片段、单特异性抗体、双特异性抗体或多特异性抗体、二聚抗体、四聚抗体或多聚抗体、纳米抗体、单链抗体和抗体药物缀合物。抗体还包括重组单克隆抗体。如本文所用,除非另有说明,否则“抗体片段”或“抗原结合片段”是指抗体的抗原结合片段,即保留与由全长抗体结合的抗原特异性地结合的能力的抗体片段,例如保留一个或多个CDR区域的片段。抗体结合片段的实例包括但不限于Fab、F(ab')<sub>2</sub>、Fv、scFv、bi-scFv、bi-Ab、Fd、dAb以及保留抗原结合功能(即特异性地结合FAP或DPP的能力)的其他抗体片段;双抗体;线性抗体;单链抗体分子,例如sc-Fv;纳米抗体和由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0492] 纳米抗体(Nb)是天然存在的单链抗体的最小功能片段或单一可变结构域(VHH),并且是本领域的技术人员已知的。它们来自在骆驼科中发现的仅重链抗体(Hamers-Casterman等人1993;Desmyter等人1996)。在“骆驼科”家族中,发现了没有轻链多肽链的免疫球蛋白。“骆驼科”包括旧大陆骆驼科(双峰驼和单峰驼)和新大陆骆驼科(例如羊驼、驼羊、原驼和骆马)。所述单一可变结构域重链抗体在本文中被称作纳米抗体或VHH抗体。Nanobody<sup>TM</sup>、Nanobodies<sup>TM</sup>和Nanoclone<sup>TM</sup>是Ablynx NV(Belgium)的商标。

[0493] 如本文所用,术语“协同作用”通常是指获得大于两种单独作用的总和的组合作用。如本文所用,术语“治疗协同作用”和“协同作用”当置于治疗背景下时是指这样的现象,其中用治疗剂(例如选择性二肽基肽酶抑制剂与PD-1拮抗剂或PD-L1拮抗剂或CTLA4拮抗剂)的組合治疗患者表现出治疗上优于通过以其最佳剂量使用的所述组合的每种单独成分所实现的结果的结果(参见,例如T.H.Corbett等人,1982,Cancer Treatment Reports,66,1187)。在这种情况下,治疗上优异的结果是如下结果,其中患者a)展现更少的不良事件发生率,同时所收到的治疗益处等于或大于在所述组合的个别成分各自作为单一疗法以与组合中的剂量相同的剂量来施用时的治疗益处,或b)不展现剂量限制性毒性,同时所收到的治疗益处大于当每一种成分以与在组合中作为个别组分施用时的剂量相同的剂量施用时的组合的每一种个别成分来治疗的治疗益处;或c)两者组合时产生与单独给予时相比增强的作用,例如IL-2释放的增加。在异种移植模型中,在以其最大耐受剂量使用的组合的施用所获得的肿瘤生长减少大于在单独施用成分时最佳成分的肿瘤生长的减少值时,所述组合表现出治疗协同作用,其中每一种成分以总体上不超过其个别最大耐受剂量的剂量存在。

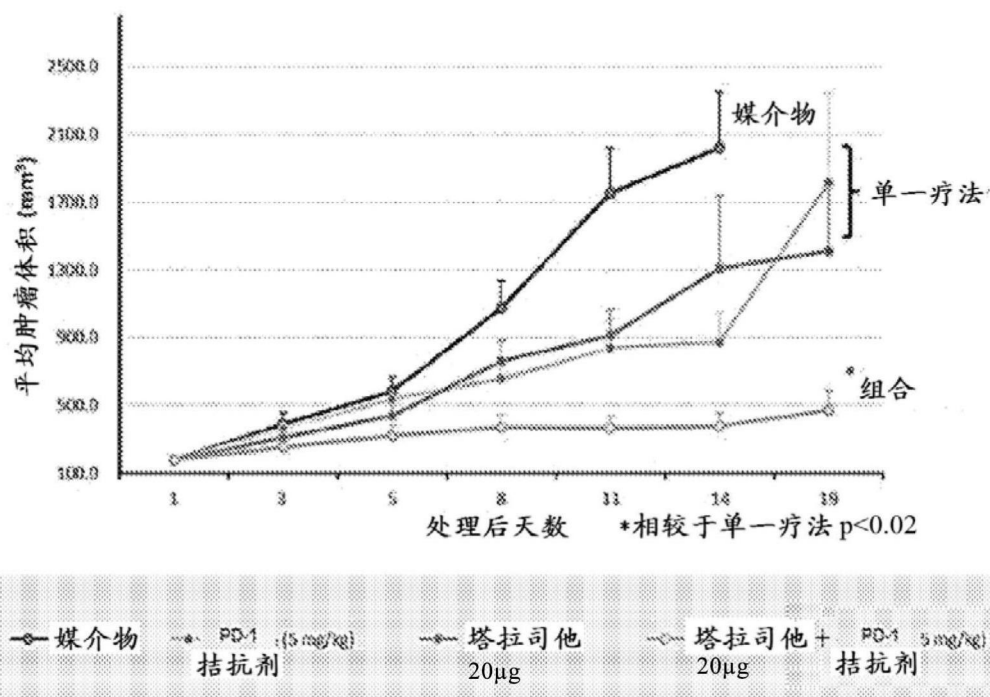


图1

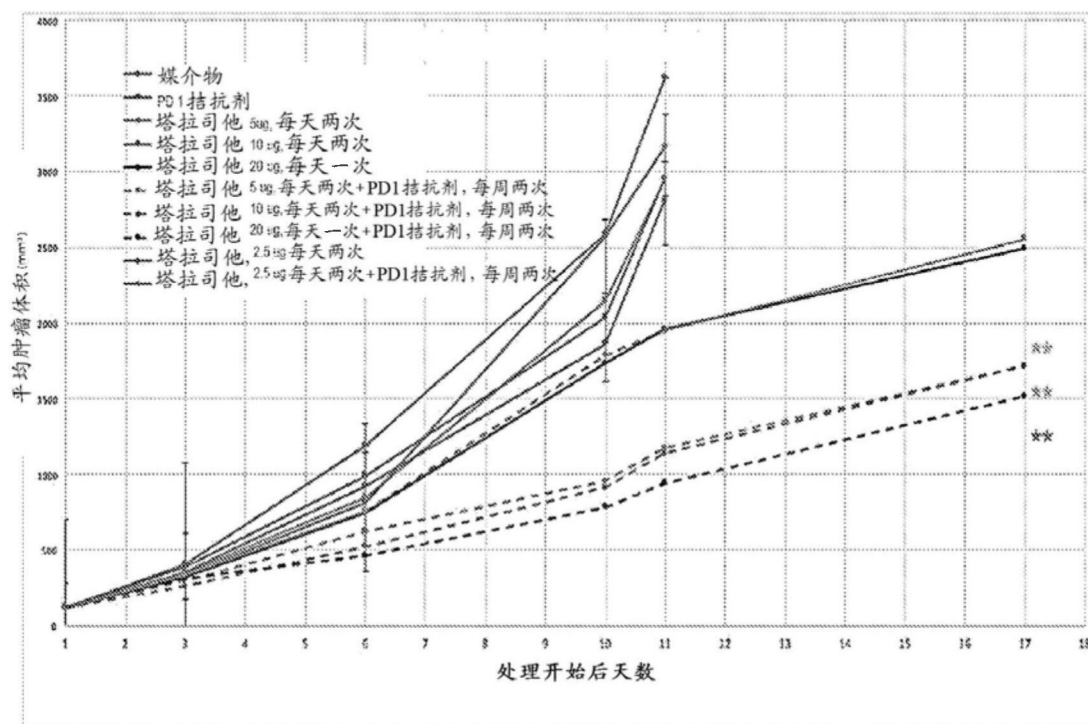


图2

## IL-2

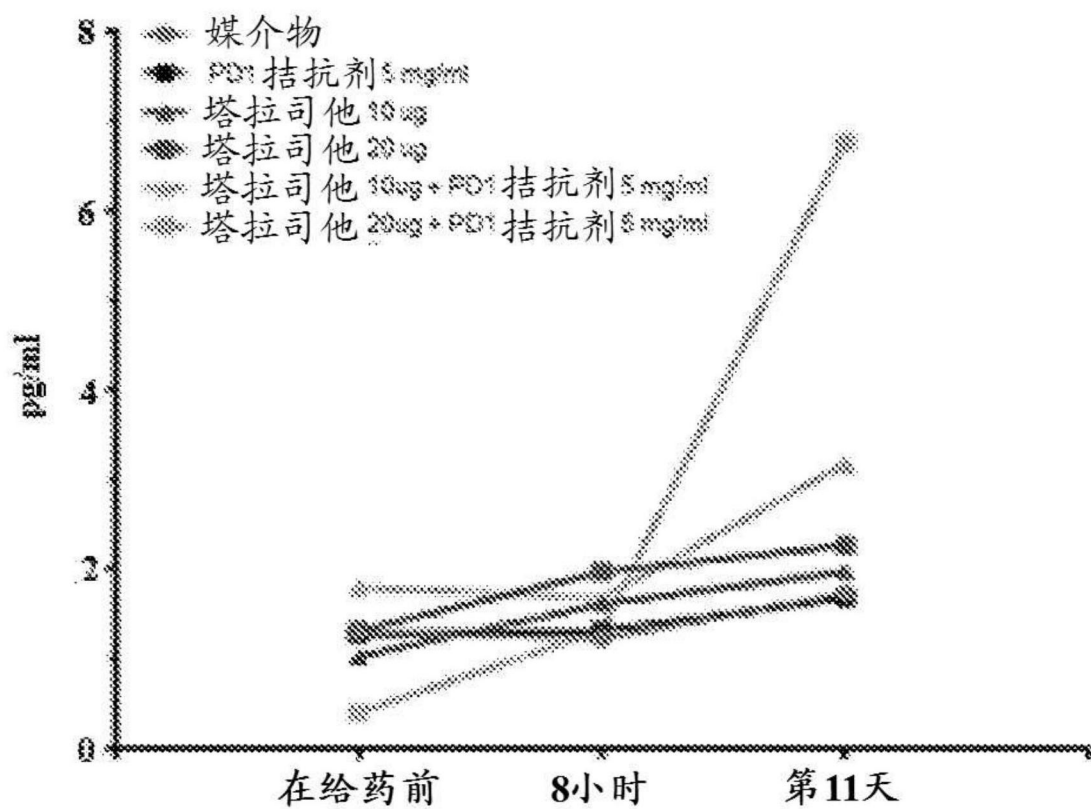


图3A

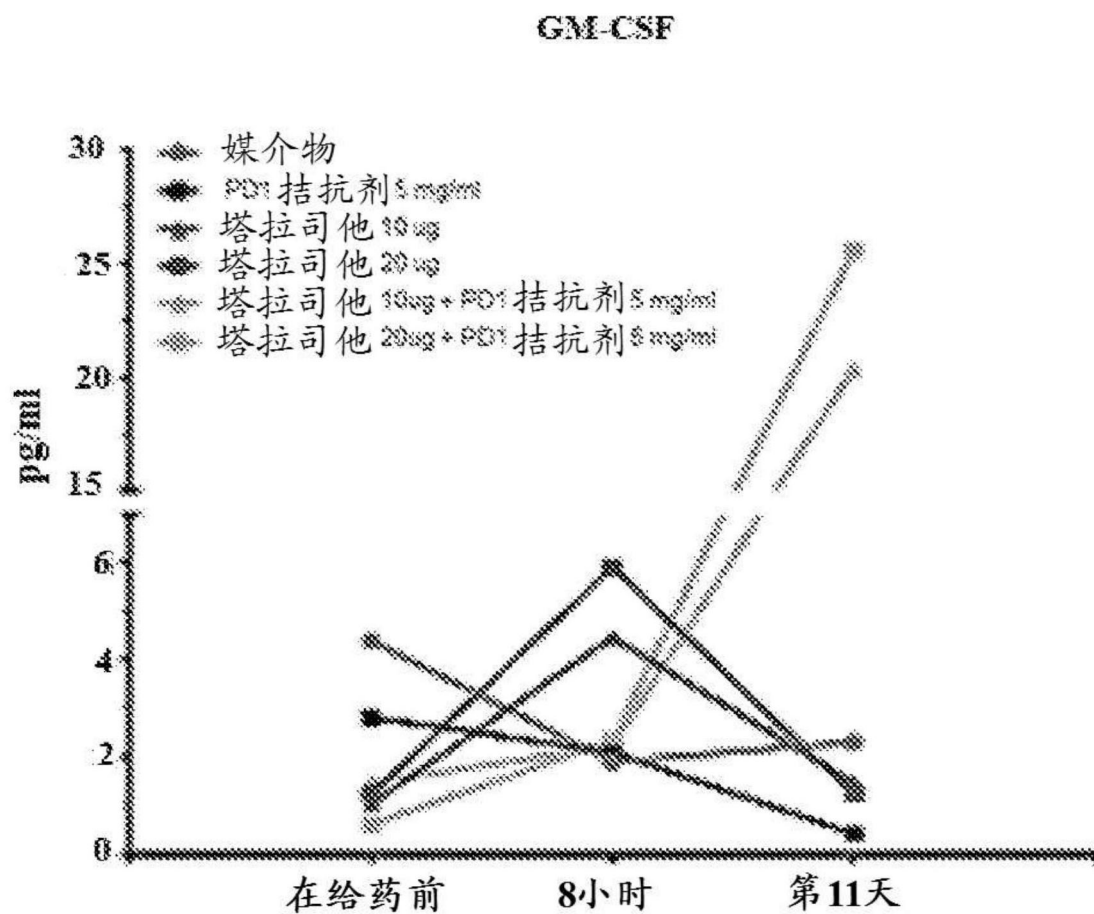


图3B

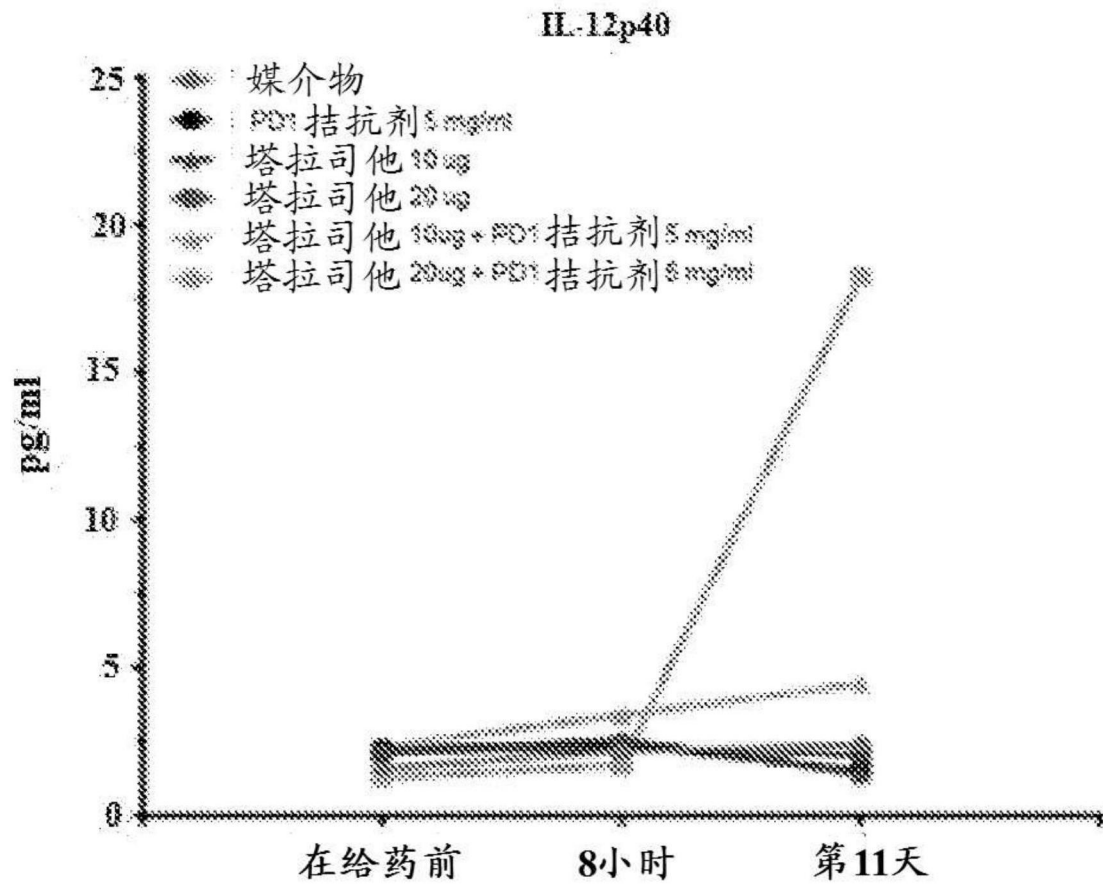


图3C

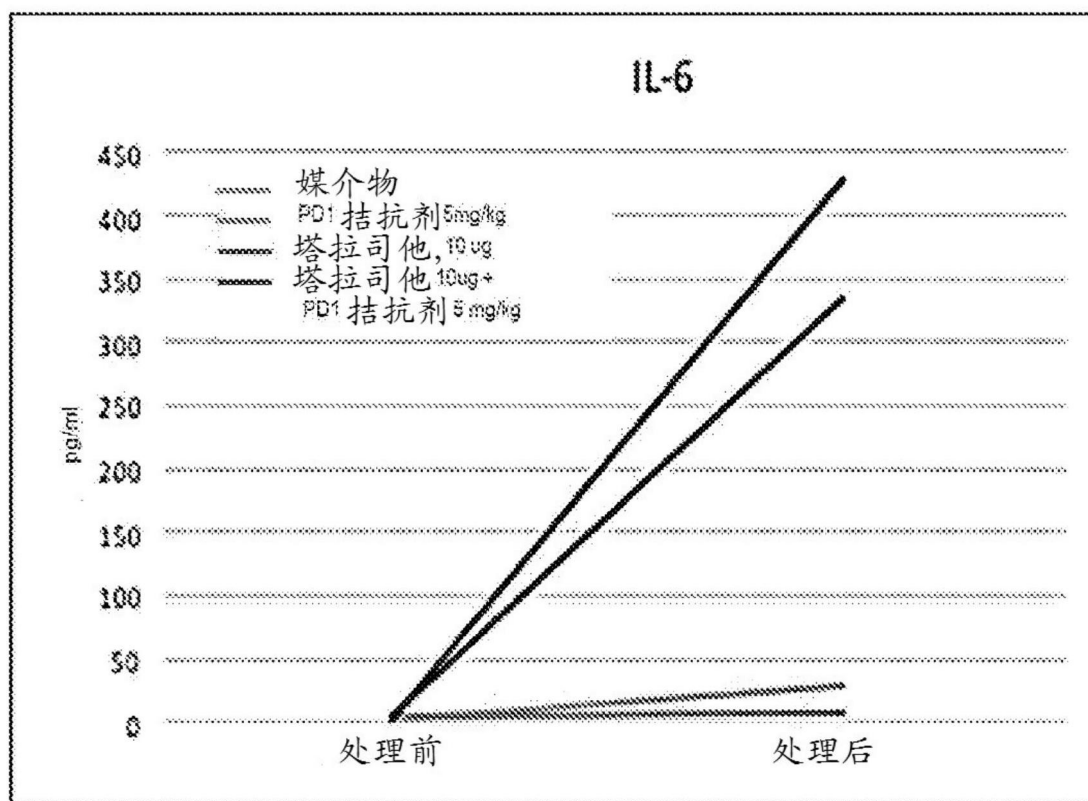


图3D



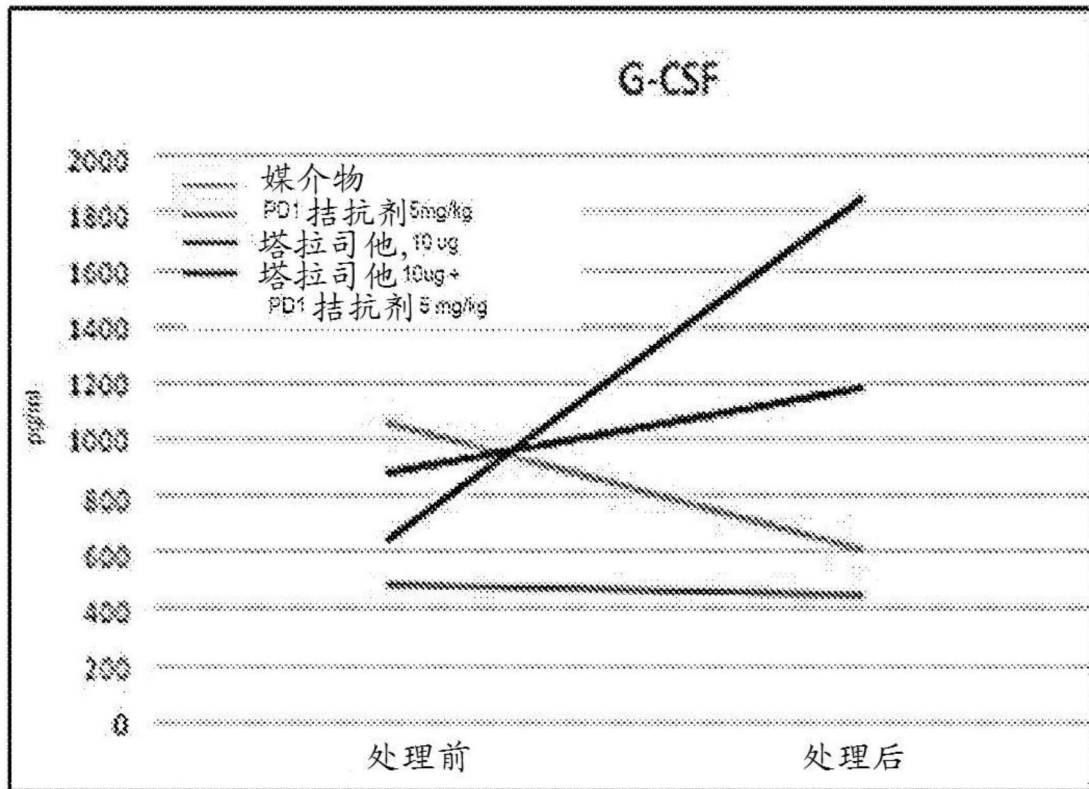


图3E

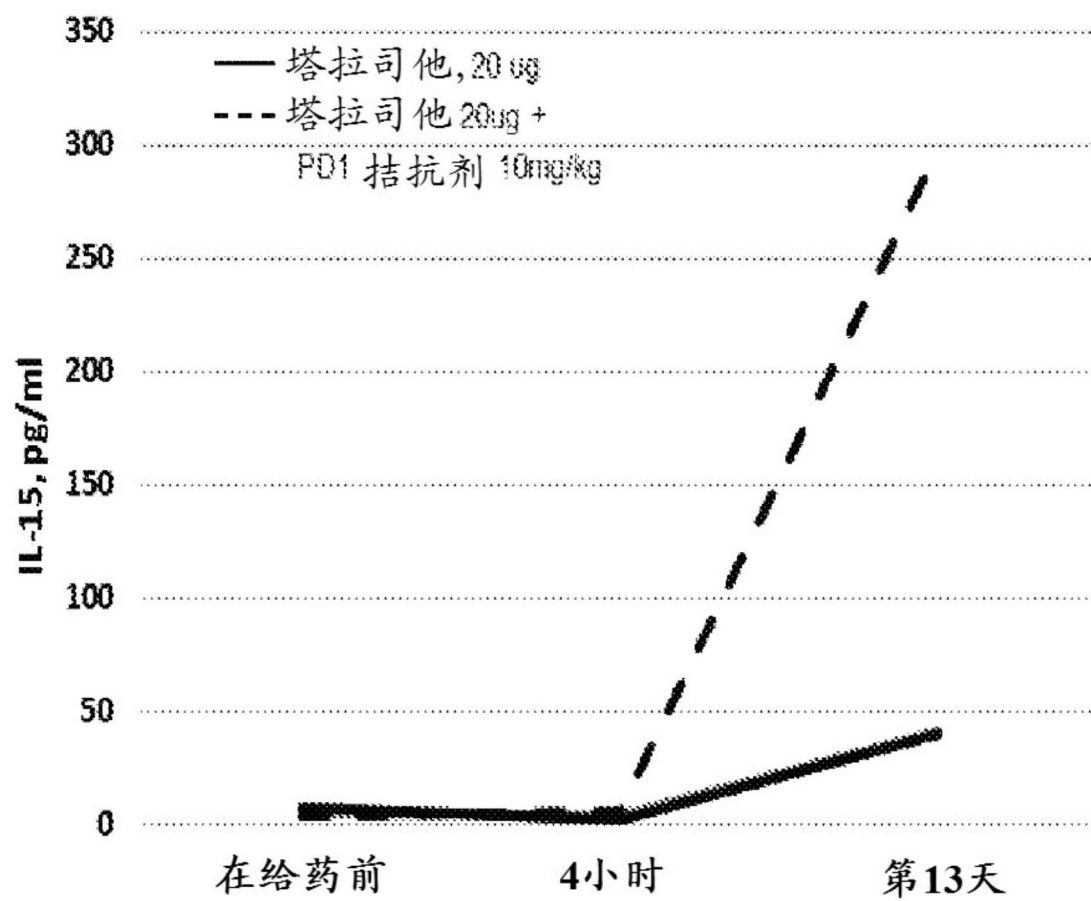


图3F

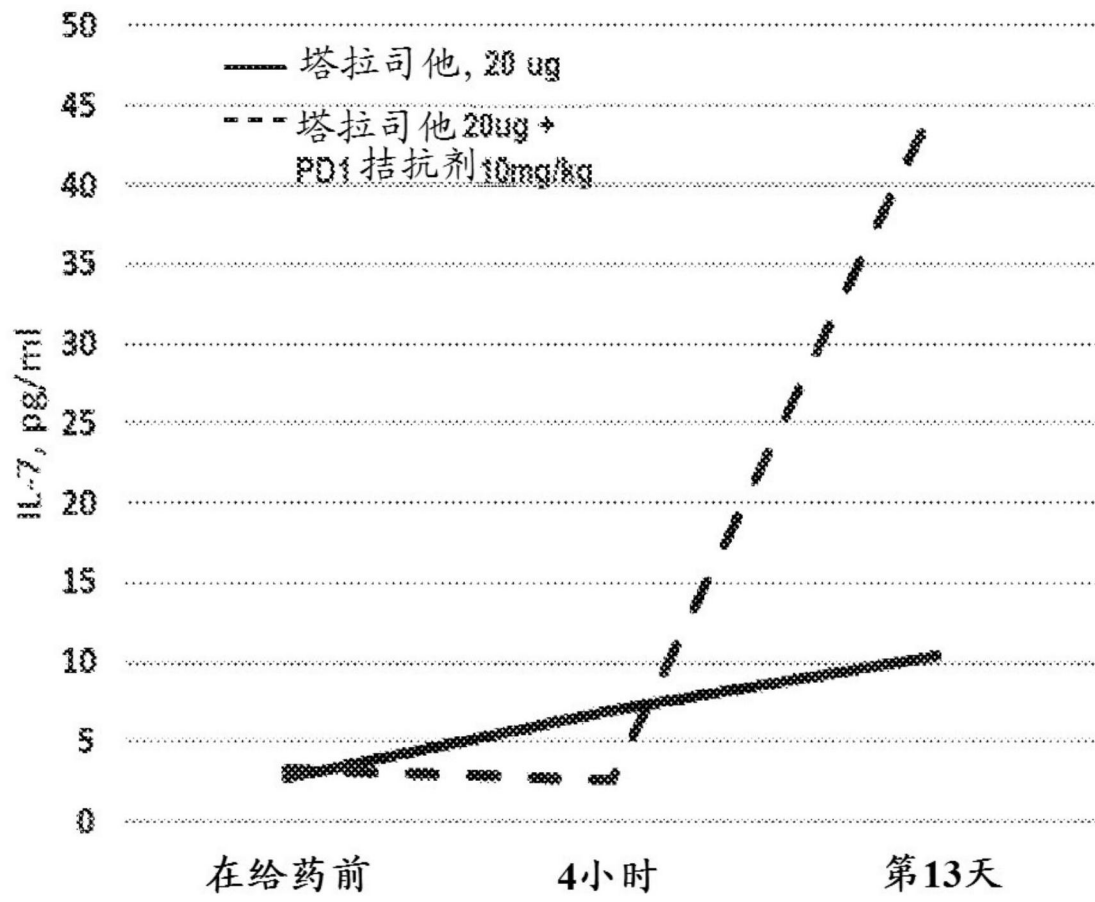


图3G