



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117083080 A

(43) 申请公布日 2023. 11. 17

(21) 申请号 202180092643.1

(22) 申请日 2021.12.07

(30) 优先权数据

63/122,042 2020.12.07 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.08.01

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2021/084659 2021.12.07

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/122765 EN 2022.06.16

(71) 申请人 健玛保

地址 丹麦哥本哈根

申请人 生物技术公司

(72) 发明人 U·沙辛 A·穆伊克 U·福斯曼

M·朱里-昆克尔 M·古普塔

T·艾哈迈迪 K·阿米里

G·巴贾杰

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

专利代理师 张文辉

(51) Int.Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

权利要求书10页 说明书62页

序列表28页 附图6页

(54) 发明名称

抗体和紫杉烷联合疗法

(57) 摘要

本发明提供了用于在受试者中减少或预防肿瘤进展或治疗癌症的联合疗法。该联合疗法包含施用结合人CD137和人PD-L1的结合剂；以及紫杉烷化疗剂。

1. 用于在受试者中减少或预防肿瘤进展或治疗癌症的方法,其包括向所述受试者提供以下项的联合治疗:

i) 结合剂,所述结合剂包含结合人CD137的第一结合区,以及结合人PD-L1的第二结合区;以及

ii) 紫杉烷化疗剂。

2. 根据权利要求1所述的方法,其包括在至少一个治疗周期中向所述受试者施用所述结合剂和所述紫杉烷化疗剂。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合人CD137的第一结合区具有SEQ ID NO:24中所示的序列,并且/或者所述结合人PD-L1的第二结合区具有SEQ ID NO:26中所示的序列。

4. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂在与人CD137结合时活化人CD137,并且在与PD-L1结合时抑制人PD-L1与人PD-1的结合。

5. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中

a) 所述第一结合区包含含有SEQ ID NO:1的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL);

并且

b) 所述第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:12的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL)。

6. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中

a) 所述第一结合区包含含有SEQ ID NO:2、3和4中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:6、GAS、7中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL);

并且

b) 所述第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:9、10、11中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:13、DDN、14中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL)。

7. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中

a) 所述第一结合区包含含有与SEQ ID NO:1具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH),以及含有与SEQ ID NO:5具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL);

并且

b) 所述第二结合区包含含有与SEQ ID NO:8具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH),以及含有与SEQ ID NO:12具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

8. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中

a) 所述第一结合区包含含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链可变区(VH)以及含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区(VL);并且

b) 所述第二结合区包含含有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的重链可变区 (VH) 以及含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的轻链可变区 (VL)。

9. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述结合剂是抗体、多特异性抗体, 诸如双特异性抗体。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述结合剂为全长抗体或抗体片段的形式。

11. 根据权利要求5-10中任一项所述的方法, 其中每个可变区包含三个互补决定区 (CDR1、CDR2和CDR3) 以及四个框架区 (FR1、FR2、FR3和FR4)。

12. 根据权利要求11所述的方法, 其中所述互补决定区和所述框架区从氨基端到羧基端按如下次序布置: FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

13. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其包含:

i) 包含所述第一重链可变区 (VH) 和第一重链恒定区 (CH)、由或基本上由所述第一重链可变区 (VH) 和第一重链恒定区 (CH) 组成的多肽, 以及

ii) 包含所述第二重链可变区 (VH) 和第二重链恒定区 (CH)、由或基本上由所述第二重链可变区 (VH) 和第二重链恒定区 (CH) 组成的多肽。

14. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其包含:

i) 包含所述第一轻链可变区 (VL) 并且进一步包含第一轻链恒定区 (CL) 的多肽, 以及

ii) 包含所述第二轻链可变区 (VL) 并且进一步包含第二轻链恒定区 (CL) 的多肽。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述结合剂是包含第一结合臂和第二结合臂的抗体, 其中

所述第一结合臂包含:

i) 包含所述第一重链可变区 (VH) 和所述第一重链恒定区 (CH) 的多肽, 以及

ii) 包含所述第一轻链可变区 (VL) 和所述第一轻链恒定区 (CL) 的多肽;

并且所述第二结合臂包含:

i) 包含所述第二重链可变区 (VH) 和所述第二重链恒定区 (CH) 的多肽, 以及

ii) 包含所述第二轻链可变区 (VL) 和所述第二轻链恒定区 (CL) 的多肽。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其包含:

i) 包含所述能够结合CD137的抗原结合区的第一重链和轻链, 以及

ii) 包含所述能够结合PD-L1的抗原结合区的第二重链和轻链。

17. 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述结合剂包含:

i) 包含所述能够结合CD137的抗原结合区的第一重链和轻链, 所述第一重链包含第一重链恒定区并且所述第一轻链包含第一轻链恒定区; 以及

ii) 包含所述能够结合PD-L1的抗原结合区的第二重链和轻链, 所述第二重链包含第二重链恒定区并且所述第二轻链包含第二轻链恒定区。

18. 根据权利要求13-17中任一项所述的方法, 其中所述第一和第二重链恒定区 (CH) 中的每一者包含恒定重链1 (CH1) 区、铰链区、恒定重链2 (CH2) 区和恒定重链3 (CH3) 区中的一者或多者, 优选地至少铰链区、CH2区和CH3区。

19. 根据权利要求13-18中任一项所述的方法, 其中所述第一和第二重链恒定区 (CH) 中的每一者包含CH3区, 并且其中所述两个CH3区包含非对称突变。

20. 根据权利要求13-19中任一项所述的方法,其中在所述第一重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中选自T366、L368、K370、D399、F405、Y407和K409的位置的位置中的氨基酸中的至少一者已被取代,并且在所述第二重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中选自T366、L368、K370、D399、F405、Y407和K409的位置的位置中的氨基酸中的至少一者已被取代,并且其中所述第一和所述第二重链不在同一位置被取代。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中(i)在所述第一重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置中的氨基酸是L,并且在所述第二重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置中的氨基酸是R,或者(ii)在所述第一重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置中的氨基酸是R,并且在所述第二重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置中的氨基酸是L。

22. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中与包含相同的第一和第二抗原结合区以及含有人IgG1铰链、CH2和CH3区的两个重链恒定区(CH)的另一抗体相比,所述结合剂诱导Fc介导的效应物功能的程度更低。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区(CH)被修饰成使得与除了包含未经修饰的第一和第二重链恒定区(CH)之外相同的抗体相比,所述抗体诱导Fc介导的效应物功能的程度更低。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中所述未经修饰的第一和第二重链恒定区(CH)中的每一者包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列。

25. 根据权利要求23-24中任一项所述的方法,其中所述Fc介导的效应物功能通过与Fc $\gamma$ 受体的结合、与C1q的结合、或Fc介导的Fc $\gamma$ 受体交联的诱导进行测量。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中所述Fc介导的效应物功能通过与C1q的结合进行测量。

27. 根据权利要求22-26中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区已被修饰成使得与野生型抗体相比,C1q与所述抗体的结合降低,优选地降低至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%,其中C1q结合优选地通过ELISA进行测定。

28. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在所述第一和第二重链恒定区(CH)的至少一者中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235、D265、N297和P331的位置中的一个或多个氨基酸分别不为L、L、D、N和P。

29. 根据权利要求28所述的方法,其中在所述第一和第二重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234和L235的位置分别为F和E。

30. 根据权利要求28或29所述的方法,其中在所述第一和第二重链恒定区(HC)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235和D265的位置分别为F、E和A。

31. 根据权利要求28-30中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区两者的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234和L235的位置分别为F和E,并且其中(i)所述第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L,并且所述第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,或者(ii)所述第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,并且所述第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L。

32. 根据权利要求28-31中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区两者的

对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235和D265的位置分别为F、E和A,并且其中(i)所述第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L,并且所述第二重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,或者(ii)所述第一重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,并且所述第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L。

33. 根据权利要求13-32中任一项所述的方法,其中所述第一和/或第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

a) SEQ ID NO:15中所示的序列[IgG1-FC],

b) a) 中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

c) 与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代,诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

34. 根据权利要求13-33中任一项所述的方法,其中所述第一或第二重链,诸如所述第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

a) SEQ ID NO:16中所示的序列[IgG1-F405L],

b) a) 中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

c) 与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多9个取代,诸如至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

35. 根据权利要求13-34中任一项所述的方法,其中所述第一或第二重链,诸如所述第一重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

a) SEQ ID NO:17中所示的序列[IgG1-F409R]

b) a) 中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

c) 与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代,诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

36. 根据权利要求13-35中任一项所述的方法,其中所述第一和/或第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

a) SEQ ID NO:18中所示的序列[IgG1-Fc\_FEA],

b) a) 中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

c) 与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多7个取代,诸如至多6个取代、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

37. 根据权利要求13-36中任一项所述的方法,其中所述第一和/或第二重链,诸如所述第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组

成或由选自下组的氨基酸序列组成：

a) SEQ ID NO:20中所示的序列[IgG1-Fc\_FEAL]，

b) a) 中的序列的子序列，诸如如下子序列，其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始，已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸；以及

c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多6个取代，诸如至多5个取代、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

38. 根据权利要求13-37中任一项所述的方法，其中所述第一和/或第二重链，诸如所述第一重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成：

a) SEQ ID NO:19中所示的序列[IgG1-Fc\_FEAR]

b) a) 中的序列的子序列，诸如如下子序列，其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始，已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸；以及

c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多6个取代，诸如至多5个取代、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

39. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述结合剂包含kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。

40. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述结合剂包含lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。

41. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述第一轻链恒定区是kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。

42. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述第二轻链恒定区是lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。

43. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述第一轻链恒定区是lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。

44. 根据前述权利要求中任一项所述的方法，其中所述第二轻链恒定区是kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。

45. 根据权利要求39-44中任一项所述的方法，其中所述kappa ( $\kappa$ ) 轻链包含选自下组的氨基酸序列：

a) SEQ ID NO:21中所示的序列，

b) a) 中的序列的子序列，诸如如下子序列，其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始，已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸；以及

c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代，诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

46. 根据权利要求40-45中任一项所述的方法，其中所述lambda ( $\lambda$ ) 轻链包含选自下组的氨基酸序列：

a) SEQ ID NO:22中所示的序列，

b) a) 中的序列的子序列，诸如如下子序列，其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始，已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸；以及

c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代，诸如至多9个取代、至多8

个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

47. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂为选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的同种型的。

48. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂为全长IgG1抗体。

49. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗体为IgG1m(f)同种异型的。

50. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述抗体为acasanlimab或其生物仿制药。

51. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷选自下组:多西他赛、紫杉醇、卡巴他赛和替司他赛。

52. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷化疗药物为多西他赛。

53. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为

a) 约0.3-15mg/kg体重或总计约25-1200mg;和/或

b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $1.2 \times 10^{-7}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $8.1 \times 10^{-6}$ mol。

54. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为

a) 约0.3-10mg/kg体重或总计约25-800mg;和/或

b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $6.8 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $5.4 \times 10^{-6}$ mol。

55. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为

a) 约0.3-5mg/kg体重或总计约25-400mg;和/或

b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $3.4 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol。

56. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为

a) 约1.25mg/kg体重或总计约100mg;和/或

b) 约 $8.5 \times 10^{-9}$ mol/kg体重或总计约 $6.8 \times 10^{-7}$ mol。

57. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的紫杉烷化疗剂的量为约10-200mg/m<sup>2</sup>,诸如20-40mg/m<sup>2</sup>、30-50mg/m<sup>2</sup>、40-100mg/m<sup>2</sup>、50-100mg/m<sup>2</sup>、50-80mg/m<sup>2</sup>、50-70mg/m<sup>2</sup>、50-60mg/m<sup>2</sup>、50-110mg/m<sup>2</sup>、60-100mg/m<sup>2</sup>、60-100mg/m<sup>2</sup>、60-90mg/m<sup>2</sup>、70-80mg/m<sup>2</sup>、80-200mg/m<sup>2</sup>、90-180mg/m<sup>2</sup>、90-110mg/m<sup>2</sup>、100-175mg/m<sup>2</sup>、或诸如约170-180mg/m<sup>2</sup>。

58. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷化疗剂为多西他赛,并且在每剂和/或每个治疗周期中施用的量为约50-60mg/m<sup>2</sup>,诸如约55mg/m<sup>2</sup>。

59. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷化疗剂为多西他赛,并且在每剂和/或每个治疗周期中施用的量为约70-80mg/m<sup>2</sup>,诸如约75mg/m<sup>2</sup>。

60. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂和/或所述紫杉烷化疗剂通过全身施用进行施用。

61. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂和/或所述紫杉烷化疗剂通过静脉内注射或输注进行施用。

62. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每个治疗周期中施用至少一剂所述结合剂和至少一剂所述紫杉烷化疗药物。

63. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中每个治疗周期为三周(21天)。

64. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂和所述紫杉烷化疗剂在同一天施用。

65. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中每剂所述结合剂在最少30分钟内,诸如在最少60分钟、最少90分钟、最少120分钟或最少240分钟内输注。

66. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合剂的施用与所述紫杉烷化疗剂的施用之前至少30分钟,诸如至少1小时或诸如至少2小时。

67. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中在每个治疗周期的第1天施用一剂所述结合剂和/或一剂所述紫杉烷化疗剂。

68. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中每三周(1Q3W)施用一剂所述结合剂,诸如在每个三周治疗周期的第一天。

69. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中每三周(1Q3W)施用一剂所述紫杉烷化疗剂,诸如在每个三周治疗周期的第一天。

70. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中每剂紫杉烷化疗剂之前是类固醇前驱药,诸如口服皮质类固醇前驱药;例如,在所述紫杉烷化疗剂的施用之前1天开始约8mg地塞米松的施用,每天2次,持续3天。

71. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者是人受试者。

72. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是实体瘤。

73. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症选自黑素瘤、卵巢癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、结直肠癌、头颈癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、尿路上皮癌、膀胱癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、胸腺瘤和胸腺癌、脑癌、胶质瘤、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、其它皮肤癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、阴茎癌、宫颈癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌和间皮瘤。

74. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症选自肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、尿路上皮癌(膀胱癌、输尿管癌、尿道癌、或肾盂癌)、子宫内膜癌(EC)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)(例如口腔癌、咽癌或喉癌)和宫颈癌。

75. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是肺癌。

76. 根据权利要求75所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC),诸如鳞状或非鳞状NSCLC。

77. 根据权利要求76所述的方法,其中所述NSCLC不具有表皮生长因子(EGFR)敏化性突变和/或间变性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。

78. 根据权利要求75-77中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

79. 根据权利要求78所述的方法,其中所述受试者已接受过基于铂的化疗。

80. 根据权利要求78所述的方法,其中所述受试者不符合基于铂的疗法的资格并且已

接受过替代化疗,例如用含吉西他滨的方案治疗。

81. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

82. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的治疗时或之后已经历疾病进展。

83. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的最后一次既往治疗时或之后已经历疾病进展。

84. 根据权利要求78-83中任一项所述的方法,其中所述受试者在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

85. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

86. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是子宫内膜癌。

87. 根据权利要求86所述的方法,其中所述受试者具有上皮子宫内膜组织学,包括:子宫内膜样、浆液性、鳞状、透明细胞癌、或癌肉瘤。

88. 根据权利要求86或87所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

89. 根据权利要求86-88中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

90. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是尿路上皮癌,包括膀胱癌、输尿管癌、尿道癌、或肾盂癌。

91. 根据权利要求90所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

92. 根据权利要求90或91所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

93. 根据权利要求90或91所述的方法,其中所述受试者已接受过基于铂的化疗。

94. 根据权利要求90或91中任一项所述的方法,其中所述受试者不符合基于铂的疗法的资格并且已接受过替代化疗,例如用含吉西他滨的方案治疗。

95. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是乳腺癌,诸如三阴性乳腺癌(TNBC)。

96. 根据权利要求95所述的方法,其中所述TNBC为HER2阴性,诸如通过荧光原位杂交(FISH)或者由免疫组织化学确定的蛋白质表达所确定;孕酮受体阴性、雌激素受体阴性。

97. 根据权利要求95或96所述的方法,其中所述受试者已接受过至少一种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,诸如至少一种包括含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案的既往全身治疗方案。

98. 根据权利要求97所述的方法,其中所述受试者已接受过至多4种针对局部晚期/转

移性疾病的既往全身治疗方案,诸如包括至少一种包括含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案的既往全身治疗方案。

99. 根据权利要求95-98中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

100. 根据权利要求99所述的方法,其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂的所述既往治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

101. 根据权利要求95-98中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

102. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是头颈癌,诸如头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)。

103. 根据权利要求102所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是复发性或转移性SCCHN。

104. 根据权利要求102或103所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是口腔癌、咽癌或喉癌。

105. 根据权利要求102-104中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

106. 根据权利要求105所述的方法,其中所述受试者已接受过基于铂的化疗。

107. 根据权利要求105所述的方法,其中所述受试者不符合基于铂的疗法的资格并且具有替代化疗。

108. 根据权利要求102-107中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

109. 根据权利要求108所述的方法,其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂的所述既往治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

110. 根据权利要求102-107中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

111. 根据前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是宫颈癌。

112. 根据权利要求111所述的方法,其中所述宫颈癌为鳞状细胞、腺癌或腺鳞状组织学的。

113. 根据权利要求111或112所述的方法,其中所述受试者已接受过至少一种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,诸如化疗联合靶向血管内皮生长因子A的治疗诸如贝伐珠单抗治疗,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

114. 根据权利要求113所述的方法,其中所述受试者已接受过至多4种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,包括化疗联合靶向血管内皮生长因子A的治疗诸如贝伐珠单抗治疗。

115. 根据权利要求111-114中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治

疗。

116. 组合物,其包含紫杉烷化疗剂和结合剂,所述结合剂包含结合人CD137的第一结合区,以及结合人PD-L1的第二结合区。

117. 根据权利要求116所述的组合物,其中所述组合物中结合剂的量为25-400mg或 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$  mol。

118. 根据权利要求116所述的组合物,其包含约80mg的所述结合剂。

119. 根据权利要求116-118中任一项所述的组合物,其中所述结合剂如权利要求3-50中任一项所定义。

120. 根据权利要求116-119中任一项所述的组合物,其中所述紫杉烷化疗药物如权利要求51-52中任一项所定义。

121. 根据权利要求116-120中任一项所述的组合物,其中所述组合物用于全身施用。

122. 根据权利要求116-121中任一项所述的组合物,其中所述组合物用于注射或输注,诸如静脉内注射或输注。

123. 根据权利要求116-122中任一项所述的组合物,其中所述结合剂和所述紫杉烷化疗药物处于50-500mL,诸如100-250mL体积的水溶液中,诸如0.9%NaCl(盐水)中。

124. 用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的结合剂,其包含结合人CD137的第一结合区以及结合人PD-L1的第二结合区,其中所述结合剂联合紫杉烷化疗剂使用。

125. 根据权利要求124所述使用的结合剂,所述结合剂如权利要求3-50中任一项所定义。

126. 根据权利要求124或125所述使用的结合剂,其中所述紫杉烷化疗剂如权利要求51-52中任一项所定义。

127. 用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的紫杉烷化疗剂,其中所述紫杉烷化疗剂联合包含结合人CD137的第一结合区和结合人PD-L1的第二结合区的结合剂使用。

128. 根据权利要求127所述使用的紫杉烷化疗剂,其中所述结合剂如权利要求3-50中任一项所定义。

129. 根据权利要求127或128所述使用的紫杉烷化疗剂,所述紫杉烷化疗剂如权利要求51-52中任一项所定义。

## 抗体和紫杉烷联合疗法

### 发明领域

[0001] 本发明涉及使用结合人CD137和人PD-L1的结合剂联合紫杉烷化疗剂的联合疗法,以减少或预防肿瘤进展或者治疗癌症。

### [0002] 发明背景

[0003] CD137 (4-1BB, TNFRSF9) 是肿瘤坏死因子 (TNF) 受体 (TNFR) 家族的成员。CD137是CD8<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>T细胞、调节性T细胞 (Treg)、自然杀伤细胞 (NK) 和NKT细胞、B细胞以及嗜中性粒细胞上的共刺激分子。在T细胞上,CD137并不是组成型表达,而是在T细胞受体 (TCR) 活化后被诱导。经由其天然配体4-1BBL或激动剂抗体的刺激,导致使用TNFR相关因子 (TRAF) -2和TRAF-1作为衔接子的信号传导。CD137的早期信号传导涉及K-63多聚泛素化反应,最终导致核因子 (NF) - $\kappa$ B和丝裂原活化蛋白 (MAP) 激酶途径活化。信号传导导致增加的T细胞共刺激、增殖、细胞因子产生、成熟以及延长的CD8<sup>+</sup>T细胞生存。在各种临床前模型中,针对CD137的激动性抗体已显示促进T细胞的抗肿瘤控制 (Murillo等人,2008 Clin.Cancer Res.14 (21):6895-6906)。刺激CD137的抗体可以诱导T细胞的生存和增殖,由此增强抗肿瘤免疫应答。刺激CD137的抗体已在现有技术中有所公开,并且包括人IgG4抗体乌瑞芦单抗 (urelumab) (W02005035584),以及人IgG2抗体utomilumab (Fisher等人,2012 Cancer Immunol.Immunother.61:1721-1733)。

[0004] 程序性死亡配体1 (PD-L1, PDL1, CD274, B7H1) 是一种33 kDa的I型单次跨膜蛋白。已经描述基于替代剪接的PD-L1的三种同等型。PD-L1属于免疫球蛋白 (Ig) 超家族,并且含有一个Ig样C2型域和一个Ig样V型域。新鲜分离的T和B细胞表达可忽略量的PD-L1,并且一小部分 (约16%) 的CD14<sup>+</sup>单核细胞组成型表达PD-L1。然而,已知干扰素- $\gamma$  (IFN  $\gamma$ ) 上调肿瘤细胞上的PD-L1。

[0005] PD-L1通过如下方式阻碍抗肿瘤免疫:1) 通过与其在活化T细胞上的受体程序性细胞死亡蛋白1 (PD-1) (CD279) 的结合而耐受肿瘤反应性T细胞;2) 通过经由肿瘤细胞表达的PD-L1的PD-1信号传导而使得肿瘤细胞对CD8<sup>+</sup>T细胞和Fas配体介导的裂解产生抗性;3) 通过经由T细胞表达的CD80 (B7.1) 的反向信号传导而耐受T细胞;以及4) 促进诱导性调节性T细胞的发育和维持。PD-L1在许多人癌症,包括黑素瘤、卵巢、肺和结肠癌中表达 (Latchman等人,2004Proc Natl Acad Sci USA 101,10691-6)。

[0006] PD-L1阻断性抗体已在若干已知过表达PD-L1的癌症 (包括黑素瘤、NSCLC) 中显示出临床活性。例如,阿特珠单抗 (atezolizumab) 是一种针对PD-L1的人源化IgG1单克隆抗体。目前,它作为用于若干适应症 (包括各种类型的实体瘤) 的免疫疗法正处于临床试验中 (参见例如Rittmeyer等人,2017Lancet 389:255-265),并被批准用于非小细胞肺癌和膀胱癌适应症。PD-L1抗体阿维鲁单抗 (Avelumab) (Kaufman等人,Lancet Oncol.2016;17 (10):1374-1385) 已被FDA批准用于治疗患有转移性Merkel细胞癌的成人和12岁及以上的儿科患者,并且目前处于若干癌症适应症,包括膀胱癌、胃癌、头颈癌、间皮瘤、NSCLC、卵巢癌和肾癌的临床试验中。PD-L1抗体德瓦鲁单抗 (Durvalumab) 被批准用于局部晚期或转移性尿路上皮癌适应症,并处于多种实体瘤和血癌的临床开发中 (参见例如Massard等人,2016J

Clin Oncol.34(26):3119-25)。进一步的抗PD-L1抗体描述于例如WO2004004771中。

[0007] Horton等人(J Immunother Cancer.2015;3(增刊2):010)公开了激动性4-1BB抗体与中和性PD-L1抗体的组合。WO 2019/025545提供了结合剂,诸如结合人PD-L1和结合人CD137的双特异性抗体。

[0008] 然而,尽管本领域中取得了这些进展,仍然相当需要改善的靶向PD-L1和CD137的疗法。

## 发明内容

[0009] 本发明的目的是提供用于在受试者中减少或预防肿瘤进展或治疗癌症的方法,该方法包括向受试者提供以下项的联合治疗:

[0010] i) 结合剂,该结合剂包含结合人CD137的第一结合区,以及结合人PD-L1的第二结合区;以及

[0011] ii) 紫杉烷化疗剂。

[0012] 在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量可以为

[0013] a) 约0.3-5mg/kg体重或总计约25-400mg;和/或

[0014] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $3.4 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol。

[0015] 本发明的进一步目的是提供用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的结合剂,该结合剂包含结合人CD137的第一结合区以及结合人PD-L1的第二结合区,其中结合剂联合紫杉烷化疗剂使用。

[0016] 本发明的另一方面提供了用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的紫杉烷化疗剂,其中紫杉烷化疗剂联合包含结合人CD137的第一结合区和结合人PD-L1的第二结合区的结合剂使用。

[0017] 最后,本发明的目的是提供组合物,该组合物包含紫杉烷化疗剂和结合剂,该结合剂包含结合人CD137的第一结合区,以及结合人PD-L1的第二结合区。

## 附图说明

[0018] 图1:CD137xPD-L1双特异性抗体的预期作用模式的示意图。(A) PD-L1在抗原呈递细胞(APC)以及肿瘤细胞上表达。PD-L1与表达负调控分子PD-1的T细胞的结合有效地压倒T细胞活化信号,并最终导致T细胞抑制。(B) 在添加CD137xPD-L1双特异性抗体后,抑制性PD-1:PD-L1相互作用经由PD-L1特异性臂阻断,同时双特异性抗体通过细胞-细胞相互作用向T细胞上表达的CD137提供激动信号传导,从而导致较强的T细胞共刺激。

[0019] 图2:临床试验设计的示意性概要。

[0020] 图3:剂量递增;所有患者的肿瘤尺寸自基线的最佳百分比变化。数据截止:2020年9月29日。对于五名患者未进行基线后扫描。<sup>a</sup>未达到根据RECIST v1.1的最短响应持续时间(5周)。<sup>b</sup>PR在后续扫描中未得到确认。

[0021] NE,不可评价;NSCLC,非小细胞肺癌;PD,进行性疾病;PD-(L)1,程序性死亡(配体)1;PR,部分响应;SD,稳定疾病;SoD,直径总和;uPR,未经确认的部分响应。

[0022] 图4:剂量递增;患有NSCLC的患者的肿瘤尺寸自基线的最佳变化。数据截止:2020年9月29日。

[0023] <sup>a</sup>pR未由后续扫描得到确认。

[0024] <sup>b</sup>在存档肿瘤标本中评估PD-L1表达。

[0025] BOR,最佳总体响应;CR,完全响应;ICI,免疫检查点抑制剂;NA,不可用;PD,进行性疾病;PD-(L)1,程序性死亡(配体)1;PR,部分响应;RECIST,实体瘤响应评价标准;SD,稳定疾病;SoD,直径总和;TPS,肿瘤比例得分;uPR,未经确认的部分响应。

[0026] 图5:扩展队列1;A)肿瘤尺寸自基线的最佳变化,B)自基线的靶病变SoD变化。数据截止:2020年10月12日。

[0027] \*表示正在接受治疗的患者。

[0028] <sup>a</sup>pR未由后续扫描得到确认。<sup>b</sup>在开始GEN1046治疗之前获得的肿瘤生检中评估PD-L1表达(22C3 pharmDx测定,HistoGeneX,Belgium)。包括进行过至少一次基线后肿瘤评估(计划表为每6周)的所有患者,因此可以评估临床益处;12名患者中有6名仍在治疗中。在未显示的剩余12名患者中,三名患者在首次响应评估之前具有临床进展,并且九名患者仍接受治疗不具有首次响应评估。

[0029] 使用RECIST 1.1评估的BOR和时间点响应;NA:首次PD后的评估。BOR,最佳总体响应;ICI,免疫检查点抑制剂;NA,不可用;NE,不可评价;NSCLC,非小细胞肺癌;PD,进行性疾病;PD-(L)1,程序性死亡(配体)1;PR,部分响应;RECIST,实体瘤响应评价标准;SD,稳定疾病;SoD,直径总和;TPS,肿瘤比例得分;uPR,未经确认的部分响应。

[0030] 图6:每三周一次(1Q3W)施用的100mg剂量下的PD-L1的模型预测的最大三聚体形成和受体占有率。

[0031] 图7:通过将 $1 \times 10^6$ 个MC38细胞经皮下接种到C57BL/6小鼠中建立的MC38同基因肿瘤模型。当肿瘤达到 $64 \text{mm}^3$ 平均体积时,对小鼠随机化,并用单独或联合的mbsIgG2a-PD-L1 x4-1BB(0.5mg/kg;2QW x3)、多西他赛(10mg/kg;QWx3),或PBS治疗。A.显示的数据是每个治疗组的中值肿瘤体积( $n=10$ ),达到终止标准的动物的数据结转。当治疗组内 $<50\%$ 的动物仍然存活时,生长曲线停止。箭头指示治疗天数。B.无进展生存(定义为肿瘤体积小于 $500 \text{mm}^3$ 的小鼠的百分比)显示为卡普兰-梅尔曲线。Mantel-Cox分析用于比较所有动物的肿瘤体积进展到超过 $500 \text{mm}^3$ 后治疗组之间的生存(表14)。

[0032] 发明详述

[0033] 定义

[0034] 在本发明的上下文中,术语“结合剂”是指能够与期望的抗原结合的任何试剂。在本发明的某些实施方案中,结合剂是抗体、抗体片段、或其构建体。结合剂还可以包含合成、修饰或非天然存在的部分,特别是非肽部分。此类部分可以例如连接期望的抗原结合功能或区,诸如抗体或抗体片段。在一个实施方案中,结合剂是包含抗原结合CDR或可变区的合成构建体。

[0035] 术语“免疫球蛋白”是指一类结构相关的糖蛋白,其由两对多肽链即一对轻(L)低分子量链和一对重(H)链组成,所有四条链均由二硫键相互连接。免疫球蛋白的结构已得到充分表征。参见例如Fundamental Immunology第7章(Paul,W.编辑,第2版,Raven Press,N.Y.(1989))。简而言之,每条重链典型地由重链可变区(本文缩写为VH或VH)和重链恒定区(本文缩写为C<sub>H</sub>或CH)组成。重链恒定区典型地由三个域CH1、CH2和CH3组成。铰链区是介于重链的CH1和CH2域之间的区并且呈高度柔性。铰链区中的二硫键是IgG分子中两条重链之

间相互作用的一部分。每条轻链典型地由轻链可变区(本文缩写为V<sub>L</sub>或VL)和轻链恒定区(本文缩写为C<sub>L</sub>或CL)组成。轻链恒定区典型地由一个域CL组成。VH和VL区可以进一步细分为高变性区(或者高变区,其可以在序列和/或结构定义环的形式上可以是高变的),也称为互补决定区(CDR),散布有称为框架区(FR)的更保守的区。每个VH和VL典型地由从氨基端到羧基端按如下次序布置的三个CDR和四个FR构成:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4(另参见Chothia和Lesk J.Mol.Biol.196,901-917(1987))。除非另行指出或上下文相矛盾,本文的CDR序列根据IMGT规则使用DomainGapAlign进行鉴定(Lefranc MP.,Nucleic Acids Research1999;27:209-212以及Ehrenmann F.,Kaas Q.和Lefranc M.-P.NucleicAcids Res.,38,D301-307(2010);另参见互联网http地址www.imgt.org/)。除非另行指出或上下文相矛盾,本发明中对恒定区中的氨基酸位置的引用是根据EU编号的(Edelman等人,Proc Natl Acad Sci U S A.1969May;63(1):78-85;Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,第五版,1991NIH Publication No.91-3242)。

[0036] 术语“氨基酸”和“氨基酸残基”可以在本文中可互换地使用且不应理解为限制性的。氨基酸是含有胺(-NH<sub>2</sub>)和羧基(-COOH)官能团以及对每种氨基酸特异的侧链(R基团)的有机化合物。在本发明的上下文中,氨基酸可以基于结构和化学特征分类。因此,氨基酸的类别可以反映在下表中的一者或两者中:

[0037] 表1:基于R基团的结构和一般化学表征的主要分类

类别	氨基酸
酸性残基	D和E
碱性残基	K、R和H
亲水性不带电荷残基	S、T、N和Q
脂族不带电荷残基	G、A、V、L和I
非极性不带电荷残基	C、M和P
芳族残基	F、Y和W

[0039] 表2:氨基酸残基的替代物理和功能分类

类别	氨基酸
含羟基残基	S和T
脂族残基	I、L、V和M
环烯基相关残基	F、H、W和Y
疏水性残基	A、C、F、G、H、I、L、M、R、T、V、W和Y
带负电荷残基	D和E
极性残基	C、D、E、H、K、N、Q、R、S和T
带正电荷残基	H、K和R
小残基	A、C、D、G、N、P、S、T和V
极小残基	A、G和S
参与转角形成的残基	A、C、D、E、G、H、K、N、Q、R、S、P和T
柔性残基	Q、T、K、S、G、P、D、E和R

[0041] 一个氨基酸取代为另一个可以分类为保守或非保守取代。在本发明的上下文中,“保守取代”是一个氨基酸用具有相似结构和/或化学特征的另一个氨基酸取代,诸如一个

氨基酸残基用如以上两个表中任一者所定义的不同类别的另一个氨基酸残基的取代：例如，亮氨酸可以用异亮氨酸取代，因为它们都是脂族支化疏水物。类似地，天冬氨酸可以用谷氨酸取代，因为它们都是较小带负电荷残基。

[0042] 如本文所用，术语“对应于位置……的氨基酸”是指人IgG1重链中的氨基酸位置编号。其它免疫球蛋白中相应的氨基酸位置可以通过与人IgG1比对来发现。因此，一个序列中“对应于”另一个序列中的氨基酸或区段的氨基酸或区段是使用标准序列比对程序（诸如ALIGN、ClustalW或类似物）典型地在默认设置下与其它氨基酸或区段比对的氨基酸或区段，并且与人IgG1重链具有至少50%、至少80%、至少90%、或至少95%同一性。认为本领域中公知的是如何比对序列中的序列或区段，并由此确定序列中与根据本发明的氨基酸位置相对应的位置。

[0043] 在本发明的上下文中，术语“抗体”（Ab）是指免疫球蛋白分子、免疫球蛋白分子的片段、或其任一者的衍生物，其具有在典型的生理条件下与抗原特异性结合的能力，具有显著时间段的半衰期，诸如至少约30分钟、至少约45分钟、至少约一小时、至少约两小时、至少约四小时、至少约8小时、至少约12小时、约24小时或更多、约48小时或更多，约3、4、5、6、7天或更多天等，或任何其它相关的功能定义的时段（诸如足以诱导、促进、增强、和/或调节与抗体结合抗原相关联的生理响应的时间，和/或足以使抗体募集效应物活性的时间）。免疫球蛋白分子的重链和轻链的可变区含有与抗原相互作用的结合域。其中在本文中使用的术语“抗原结合区”是指与抗原相互作用并且包含VH区和VL区两者的区。术语抗体在本文中使用时不仅包含单特异性抗体，而且包含多特异性抗体，该多特异性抗体包含多个，诸如两个或更多个（例如三个或更多个）不同的抗原结合区。抗体（Ab）的恒定区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子（包括免疫系统的各种细胞（诸如效应细胞）以及补体系统的组分诸如补体的经典激活途径中的第一组分C1q）的结合。如上所指示，除非另行指出或与上下文明显矛盾，本文的术语抗体包括作为抗原结合片段的抗体片段，即，保留特异性结合抗原的能力。已经显示，抗体的抗原结合功能可以通过全长抗体的片段来执行。涵盖在术语“抗体”内的抗原结合片段的实例包括（i）Fab' 或Fab片段、由VL、VH、CL和CH1域组成的单价片段、或单价抗体，如W02007059782（Genmab）中所述；（ii）F（ab'）<sub>2</sub>片段、包含在铰链区处经二硫桥连接的两个Fab片段的二价片段；（iii）基本上由VH和CH1域组成的Fd片段；（iv）基本上由抗体的单臂的VL和VH域组成的Fv片段，（v）dAb片段（Ward等人，Nature 341, 544-546（1989）），其基本上由VH域组成并且也称为域抗体（Holt等人；Trends Biotechnol. 2003年11月；21（11）：484-90）；（vi）骆驼或纳米抗体分子（Reverts等人；Expert Opin Biol Ther. 2005年1月；5（1）：111-24）和（vii）分离的互补决定区（CDR）。此外，尽管Fv片段的两个域VL和VH由单独的基因编码，它们可以使用重组方法通过合成接头连接，使得它们能够成为单一蛋白质链，其中VL和VH区配对以形成单价分子（称为单链抗体或单链Fv（scFv），参见例如Bird等人，Science 242, 423-426（1988）和Huston等人，PNAS USA 85, 5879-5883（1988））。除非另有说明或上下文明确指出，此类单链抗体涵盖在术语抗体内。尽管此类片段通常包括在抗体的含义内，但它们共同且各自独立地为本发明的独特特性，表现出不同的生物学特性和效用。本文进一步讨论了本发明的上下文中的这些和其它可用抗体片段以及此类片段的双特异性形式。还应当理解，除非另外指明，术语抗体还包括多克隆抗体、单克隆抗体（mAb）、抗体样多肽，诸如嵌合抗体和人源化抗体，以及由任何已知技术诸如酶解、肽合成以及重组

技术所提供的保留特异性结合抗原的能力的抗体片段(抗原结合片段)。如所生成的抗体可以具有任何同种型。如本文所用,术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的免疫球蛋白类别(例如IgG、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgD、IgA、IgE、或IgM)。当本文提及到特定同种型(例如IgG1)时,该术语并不受限于特异性同种型序列(例如特定IgG1序列),而是用于指示抗体在序列上与其它同种型相比更接近该同种型(例如IgG1)。因此,例如本发明的IgG1抗体可以为天然存在的IgG1抗体的序列变体,包括恒定区的变异。

[0044] 在本发明的上下文中,术语“双特异性抗体”或“bs”是指具有由不同的抗体序列定义的两个不同的抗原结合区的抗体。在一些实施方案中,所述不同的抗原结合区结合相同抗原上的不同表位。然而,在优选的实施方案中,所述不同的抗原结合区结合不同的靶抗原。双特异性抗体可以为任何形式,包括下文所描述的任何双特异性抗体形式。

[0045] 当在抗体的上下文中使用时,术语“全长”指示该抗体并不是片段,而是含有该同种型在自然界中通常存在的特定同种型的所有域,例如,IgG1抗体的VH、CH1、CH2、CH3、铰链、VL和CL域。在特定实施方案中,全长抗体含有两条重链和两条轻链。每条链均含有恒定(C)和可变(V)区,其可以分为对重链指定为CH1、CH2、CH3、VH以及对轻链指定为CL、VL的域。优选地,重链的域按天然抗体的次序布置:VH-CH1-CH2-CH3;这意味着VH域与CH1域相邻,继之以CH2域,并随后继之以CH3域。优选地,轻链的域也按天然抗体的次序存在:VL-CL;这意味着VL域与CL域相邻。

[0046] 如本文所用,术语“人抗体”旨在包括具有衍生自人种系免疫球蛋白序列的可变区和框架区以及人免疫球蛋白恒定域的抗体。本发明的人抗体可以包括不由人种系免疫球蛋白序列编码的氨基酸残基(例如,通过体外随机或定点诱变或者通过体内体细胞突变引入的突变、插入或缺失)。然而,如本文所用,术语“人抗体”不旨在包括其中衍生自另一种非人物种(诸如小鼠)的种系的CDR序列已接枝到人框架序列上的抗体。

[0047] 如本文所用,术语“人源化抗体”是指遗传工程化非人抗体,其含有人抗体恒定域以及经修饰成含有与人可变域的高水平序列同源性的非人可变域。这可以通过将一起形成抗原结合位点的六个非人抗体互补决定区(CDR)接枝到同源人接受体框架区(FR)上来实现(参见W092/22653和EP0629240)。为了完全重构亲本抗体的结合亲和力和特异性,可能需要将来自亲本抗体(即非人抗体)的框架残基取代为人框架区(回复突变)。结构同源性建模可能有助于鉴定框架区中对抗体的结合特性很重要的氨基酸残基。因此,人源化抗体可以包含非人CDR序列,主要是任选包含相对于非人氨基酸序列的一个或多个氨基酸回复突变的人框架区,以及完全人恒定区。任选地,可以应用不一定是回复突变的额外氨基酸修饰,以获得具有优选的特征(诸如亲和力和生化特性)的人源化抗体。

[0048] 当在本文中使用时,除非上下文矛盾,术语“Fc区”是指由免疫球蛋白的重链的两个Fc序列组成的抗体区,其中所述Fc序列至少包含铰链区、CH2域和CH3域。

[0049] 如本文所用,术语“Fc区”是指在从抗体的N末端到C末端的方向上至少包含铰链区、CH2区和CH3区的区。抗体的Fc区可以介导免疫球蛋白与宿主组织或因子(包括免疫系统的各种细胞(诸如效应细胞)以及补体系统的组分)的结合。

[0050] 如本文所用,术语“铰链区”是指免疫球蛋白重链的铰链区。因此,例如,人IgG1抗体的铰链区对应于根据如Kabat(Kabat, E. A. 等人, Sequences of proteins of immunological interest. 第5版-US Department of Health and Human Services, NIH公

开No. 91-3242,第662,680,689页(1991)中所示的Eu编号的氨基酸216-230。然而,铰链区也可以为如本文所述的任何其它亚型。

[0051] 如本文所用,术语“CH1区”或“CH1域”是指免疫球蛋白重链的CH1区。因此,例如,人IgG1抗体的CH1区对应于根据如Kabat(出处同前)中所示的Eu编号的氨基酸118-215。然而,CH1区也可以为如本文所述的任何其它亚型。

[0052] 如本文所用,术语“CH2区”或“CH2域”是指免疫球蛋白重链的CH2区。因此,例如,人IgG1抗体的CH2区对应于根据如Kabat(出处同前)中所示的Eu编号的氨基酸231-340。然而,CH2区也可以为如本文所述的任何其它亚型。

[0053] 如本文所用,术语“CH3区”或“CH3域”是指免疫球蛋白重链的CH3区。因此,例如,人IgG1抗体的CH3区对应于根据如Kabat(出处同前)中所示的Eu编号的氨基酸341-447。然而,CH3区也可以为如本文所述的任何其它亚型。

[0054] 当在抗体的上下文中使用时,术语“全长”指示该抗体并不是片段,而是含有该同种型在自然界中通常存在的特定同种型的所有域,例如,IgG1抗体的VH、CH1区、CH2区、CH3区、铰链、VL和CL域。

[0055] 如本文所用,在抗体与预定抗原或表位结合的上下文中,术语“结合”或“能够结合”典型地为使用抗原作为配体以及抗体作为分析物,当使用生物层干涉测量法(BLI)测定时,或者例如当使用表面等离子体共振(SPR)技术在BIAcore 3000仪器中测定时,以对应于约 $10^{-7}$ M或更小、诸如约 $10^{-8}$ M或更小、诸如约 $10^{-9}$ M或更小、约 $10^{-10}$ M或更小、或约 $10^{-11}$ M或甚至更小的 $K_D$ 的亲合力结合。抗体以对应于比其结合不同于预定抗原或密切相关抗原的非特异性抗原(例如,BSA、酪蛋白)的 $K_D$ 低至少十倍,诸如低至少100倍,例如低至少1,000倍,诸如低至少10,000倍,例如低至少100,000倍的 $K_D$ 的亲合力结合预定抗原。具有较高亲和力的量取决于抗体的 $K_D$ ,使得当抗体的 $K_D$ 极低(即,抗体是高度特异性的)时,则对抗原的亲合力比对非特异性抗原的亲合力低的程度可以为至少10,000倍。

[0056] 如本文所用,术语“ $k_d$ ”(秒<sup>-1</sup>)是指特定抗体-抗原相互作用的解离速率常数。所述值也称为 $k_{off}$ 值。

[0057] 如本文所用,术语“ $K_D$ ”(M)是指特定抗体-抗原相互作用的解离平衡常数。

[0058] 术语“PD-L1”在本文中使用时是指程序性死亡配体1蛋白。PD-L1存在于人和其它物种中,因此,除非上下文矛盾,否则术语“PD-L1”不限于人PD-L1。人PD-L1序列可以通过Genbank登录号NP\_054862.1找到。人PD-L1的序列也显示于SEQ ID NO:25中,其中氨基酸1-18被预测为信号肽。成熟多肽序列提供于SEQ ID NO:26中。

[0059] 术语“PD-1”在本文中使用时是指人程序性死亡-1蛋白,也称为CD279(UniProtKB Q15116)。

[0060] 术语“程序性细胞死亡-1(PD-1)途径”或“PD-1途径”是指包含细胞表面受体PD-1及其配体PD-L1和PD-L2的分子信号传导途径。该途径的活化诱导免疫耐受,而抑制则释放T细胞抑制——这可能导致免疫活化。

[0061] 如本文所用,术语“CD137”是指人分化簇137蛋白。CD137(4-1BB)(也称为TNFRSF9)是配体TNFSF9/4-1BBL的受体。据信CD137参与T细胞活化。人CD137具有UniProt登录号Q07011。人CD137的序列也显示于SEQ ID NO:23中,其中氨基酸1-23被预测为信号肽。人CD137的成熟序列提供于SEQ ID NO:24中。

[0062] 术语“治疗”是指施用有效量的治疗活性抗体,任选地联合如本发明所提供的紫杉烷化疗药物,目的是缓解、改善、阻止或根除(治愈)症状或疾病状态。

[0063] 考虑到为了两个序列的最佳比对而需要引入的空位的数量和每个空位的长度,两个序列之间的百分比同一性是序列共享的相同位置的数量的函数(即%同源性=相同位置#/位置总#x100)。两个核苷酸或氨基酸序列之间的百分比同一性可以例如使用引入ALIGN程序(2.0版)中的E.Meyers和W.Miller的算法(Comput.Appl.Biosci 4,11-17(1988)),使用PAM120权重残基表、12的空位长度罚分和4的空位罚分进行测定。此外,两个氨基酸序列之间的百分比同一性可以使用Needleman和Wunsch(J.Mol.Biol.48,444-453(1970))算法进行测定。

[0064] 在本发明的上下文中,除非另外指明,否则使用以下符号来描述突变:i) 给定位置中氨基酸的取代书写为例如K409R,其意指蛋白质位置409的赖氨酸用精氨酸取代;以及ii) 对于特定变体,使用特定三字母或单字母代码(包括代码Xaa和X)来指示任何氨基酸残基。因此,在位置409用精氨酸取代赖氨酸指定为:K409R,并且在位置409用任何氨基酸残基取代赖氨酸指定为K409X。在位置409赖氨酸缺失的情况下,其用K409\*指示。

[0065] 在本发明的上下文中,“抑制PD-L1与PD-1的结合”是指在能够结合PD-L1的抗体的存在下,PD-L1与PD-1的结合的任何可检测到的显著降低。典型地,抑制意指由抗PD-L1抗体的存在引起的PD-L1和PD-1之间的结合的至少约10%降低,诸如至少约15%,例如至少约20%,诸如至少40%降低。PD-L1与PD-1结合的抑制可以通过任何合适的技术来测定。在一个实施方案中,抑制如WO 2019/025545的实施例6所述进行测定。

[0066] 对本发明的结合剂和/或一种或多种其它治疗剂的治疗的抗性、无响应和/或复发可以根据实体瘤响应评价标准1.1版(Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; version 1.1,RECISTCriteriav1.1)来确定。RECIST标准如下表所示。

[0067] 表3:响应的定义(RECIST标准v1.1)

	类别	标准
[0068]	基于靶病变 完全响应 (CR)	所有靶病变消失。任何病理性淋巴结的短轴必须减小到<10 mm。
	部分响应 (PR)	靶病变的 LD 总和减少 $\geq 30\%$ ，基线总和 LD 视作参考。
	稳定疾病 (SD)	既没有足够的收缩符合 PR，也没有足够的增加符合 PD，自治疗开始起的最小 LD 总和视作参考。
	进行性疾病 (PD)	靶病变的 LD 总和增加 $\geq 20\%$ ，自治疗开始起记录的最小 LD 总和或者一个或多个新病变的出现视作参考。
基于非靶病变	CR	所有非靶病变消失，且肿瘤标志物水平正常化。所有淋巴结的尺寸必须是非病理性的(< 10 mm 短轴)。
	SD	持续存在一个或多个非靶病变，并且/或者肿瘤标志物水平维持高于正常限度。
	PD	出现一个或多个新病变和/或现有非靶病变的明确进展。

[0069] “最佳总体响应”是从治疗开始直到疾病进展/复发而记录的最佳响应(自治疗开始以来记录的最小测量值将用作PD的参考)。具有CR或PR的受试者被认为是客观响应。具有CR、PR或SD的受试者被认为处于疾病控制。具有NE的受试者被算作无响应者。最佳总体响应是从治疗开始直到疾病进展/复发而记录的最佳响应(自治疗开始以来记录的最小测量值将用作PD的参考)。具有CR、PR或SD的受试者被认为处于疾病控制。具有NE的受试者被算作无响应者。

[0070] “响应持续时间 (DOR)”仅适用于确认的最佳总体响应为CR或PR的受试者，并且定义为从首次记录的客观肿瘤响应(CR或PR)到首次PD或潜在癌症所致的死亡的日期的时间。

[0071] “无进展生存 (PFS)”定义为从第1周期第1天到首次记录的进展或任何病因所致的死亡的天数。

[0072] “总体生存 (OS)”定义为从第1周期第1天到任何病因所致的死亡的天数。如果不知道受试者已经死亡，则OS将在已知受试者还活着的最后日期(截止日期或之前)进行截尾。

[0073] “紫杉烷化疗剂”包括为紫杉烷的化疗剂，以及为紫杉烷衍生物诸如半合成或合成紫杉烷衍生物的化疗剂。

[0074] 在本发明的上下文中，术语“治疗方案”是指设计用于改善和维持健康状态的结构化治疗计划。

[0075] 在第一方面，本发明提供了用于在受试者中减少或预防肿瘤进展或治疗癌症的方法，该方法包括向受试者提供以下项的联合治疗：

[0076] i) 结合剂，该结合剂包含结合人CD137的第一结合区，以及结合人PD-L1的第二结

合区;以及

[0077] ii) 紫杉烷化疗剂。

[0078] 优选地,结合剂和紫杉烷化疗剂在至少一个治疗周期中,诸如在多个治疗周期中;例如至少2个、至少3个、至少4个、至少5个、至少6个、至少7个、至少8个、至少9个或至少10个治疗周期中施用于所述受试者。

[0079] 进一步优选的是,结合剂是如下的结合剂,其中结合人CD137的第一结合区具有SEQ ID NO:24中所示的序列,并且/或者结合人PD-L1的第二结合区具有SEQ ID NO:26中所示的序列。

[0080] 结合剂可以为在与人CD137结合时活化人CD137并且在与PD-L1结合时抑制人PD-L1与人PD-1的结合的结合剂。在特定实施方案中,根据本发明使用的结合剂结合人PD-L1,由此人PD-L1与人PD-1的结合被抑制或阻断,并且其中通过结合人PD-L1,结合剂还介导条件性4-1BB共刺激,诸如以增强T细胞和NK细胞功能。

[0081] 在根据本发明的方法中,结合剂可以为如下的结合剂,其中

[0082] a) 第一结合区包含含有SEQ ID NO:1的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区 (VH) 以及含有SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成;

[0083] 并且

[0084] b) 第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区 (VH) 以及含有SEQ ID NO:12的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成。

[0085] 在根据本发明的方法中,结合剂可以为如下的结合剂,其中

[0086] a) 第一结合区包含含有SEQ ID NO:2、3和4中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区 (VH),以及含有SEQ ID NO:6、7和8中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成;

[0087] 并且

[0088] b) 第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:9、10、11中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区 (VH),以及含有SEQ ID NO:13、14和15中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成。

[0089] 另外,在根据本发明的方法中,结合剂可以为如下的结合剂,其中

[0090] a) 第一结合区包含含有与SEQ ID NO:1具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区 (VH),以及含有与SEQ ID NO:5具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成;

[0091] 并且

[0092] b) 第二结合区包含含有与SEQ ID NO:8具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区 (VH),以及含有与SEQ ID NO:12具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成。

[0093] 在根据本发明的方法中,结合剂为如下的结合剂,其中

[0094] a) 第一结合区包含含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链可变区 (VH) 以及

含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成；

[0095] 并且

[0096] b) 第二结合区包含含有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的重链可变区 (VH) 以及含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的轻链可变区 (VL)、由或基本上由其组成。

[0097] 结合剂可以特别地为抗体,诸如多特异性抗体、或诸如双特异性抗体。

[0098] 而且,结合剂可以为全长抗体或抗体片段的形式。

[0099] 进一步优选的是抗体为人抗体或人源化抗体。

[0100] 每个可变区可以包含三个互补决定区 (CDR1、CDR2和CDR3) 以及四个框架区 (FR1、FR2、FR3和FR4)。

[0101] 互补决定区和框架区可以从氨基端到羧基端按如下次序布置:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0102] 结合剂可以包含:

[0103] i) 包含所述第一重链可变区 (VH) 和第一重链恒定区 (CH)、由或基本上由其组成的多肽,以及

[0104] ii) 包含所述第二重链可变区 (VH) 和第二重链恒定区 (CH)、由或基本上由其组成的多肽。

[0105] 在根据本发明的方法中,结合剂可以包含以下项、由或基本上由以下项组成:

[0106] i) 包含所述第一轻链可变区 (VL) 并且进一步包含第一轻链恒定区 (CL) 的多肽,以及

[0107] ii) 包含所述第二轻链可变区 (VL) 并且进一步包含第二轻链恒定区 (CL) 的多肽。

[0108] 结合剂可以为包含第一结合臂和第二结合臂的抗体,其中第一结合臂包含以下项、由或基本上由以下项组成:

[0109] i) 包含所述第一重链可变区 (VH) 和所述第一重链恒定区 (CH) 的多肽,以及

[0110] ii) 包含所述第一轻链可变区 (VL) 和所述第一轻链恒定区 (CL) 的多肽;

[0111] 并且第二结合臂包含以下项、由或基本上由以下项组成:

[0112] iii) 包含所述第二重链可变区 (VH) 和所述第二重链恒定区 (CH) 的多肽,以及

[0113] iv) 包含所述第二轻链可变区 (VL) 和所述第二轻链恒定区 (CL) 的多肽。

[0114] 结合剂可以包含以下项、由或基本上由以下项组成:

[0115] i) 包含所述能够结合CD137的抗原结合区的第一重链和轻链,以及

[0116] ii) 包含所述能够结合PD-L1的抗原结合区的第二重链和轻链。

[0117] 结合剂可以包含以下项、由或基本上由以下项组成:

[0118] i) 包含所述能够结合CD137的抗原结合区的第一重链和轻链,该第一重链包含第一重链恒定区并且该第一轻链包含第一轻链恒定区;以及

[0119] ii) 包含所述能够结合PD-L1的抗原结合区的第二重链和轻链,该第二重链包含第二重链恒定区并且该第二轻链包含第二轻链恒定区。

[0120] 第一和第二重链恒定区 (CH) 中的每一者可以包含恒定重链1 (CH1) 区、铰链区、恒定重链2 (CH2) 区和恒定重链3 (CH3) 区中的一者或多者,优选地至少铰链区、CH2区和CH3区。

[0121] 第一和第二重链恒定区 (CH) 中的每一者可以包含CH3区,并且其中两个CH3区包含非对称突变。

[0122] 在所述第一重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中选自T366、L368、K370、D399、F405、Y407和K409的位置的位置中的氨基酸中的至少一个可以已被取代,并且在所述第二重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中选自T366、L368、K370、D399、F405、Y407和K409的位置的位置中的氨基酸中的至少一个可以已被取代。在特定实施方案中,第一和第二重链不在同一位置被取代。

[0123] 结合剂可以为如下的结合剂,其中(i)在所述第一重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置中的氨基酸是L,并且在所述第二重链恒定区(CH)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置中的氨基酸是R,或者(ii)在所述第一重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置中的氨基酸是R,并且在所述第二重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置中的氨基酸是L。

[0124] 在根据本发明的方法中,结合剂可以为与包含相同的第一和第二抗原结合区以及含有人IgG1铰链、CH2和CH3区的两个重链恒定区(CH)的另一抗体相比,诱导Fc介导的效应物功能的程度更低的结合剂。

[0125] 特别地,该方法可以使用结合剂,其中所述第一和第二重链恒定区(CH)被修饰成使得与除了包含未经修饰的第一和第二重链恒定区(CH)之外相同的抗体相比,该抗体诱导Fc介导的效应物功能的程度更低。特别地,每个未经修饰的第一和第二重链恒定区(CH)或者两个未经修饰的第一和第二CH可以包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列、由或基本上由SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列组成。

[0126] Fc介导的效应物功能可以通过测量结合剂与Fc $\gamma$ 受体的结合、与C1q的结合、或Fc介导的Fc $\gamma$ 受体交联的诱导进行测定。特别地,Fc介导的效应物功能可以通过测量结合剂与C1q的结合进行测定。

[0127] 结合剂的第一和第二重链恒定区可以被修饰成使得与野生型抗体相比,C1q与所述抗体的结合降低,优选地降低至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%,其中C1q结合优选地通过ELISA进行测定。

[0128] 本文所提供的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中在所述第一和第二重链恒定区(CH)的至少一者中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235、D265、N297和P331的位置中的一个或多个氨基酸分别不为L、L、D、N和P。

[0129] 在根据本发明使用的结合剂中,在所述第一和第二重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234和L235的位置可以分别为F和E。

[0130] 特别地,在所述第一和第二重链恒定区(HC)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235和D265的位置可以分别为F、E和A。

[0131] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中第一和第二重链恒定区两者的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234和L235的位置分别为F和E,并且其中(i)第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L,并且第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,或者(ii)第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,并且第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L。

[0132] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中第一和第二重链恒定区两者的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235和D265的位置分别为F、E

和A,并且其中(i)第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L,并且第二重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,或者(ii)第一重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,并且第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L。

[0133] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中所述第一和/或第二重链的恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0134] a) SEQ ID NO:15中所示的序列[IgG1-FC],

[0135] b) a)中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

[0136] c)与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代,诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0137] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中所述第一或第二重链,诸如第二重链的恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0138] a) SEQ ID NO:16中所示的序列[IgG1-F405L],

[0139] b) a)中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

[0140] c)与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多9个取代,诸如至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0141] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中所述第一或第二重链,诸如第一重链的恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0142] a) SEQ ID NO:17中所示的序列[IgG1-F409R]

[0143] b) a)中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

[0144] c)与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代,诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0145] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中所述第一和/或第二重链的恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0146] a) SEQ ID NO:18中所示的序列[IgG1-Fc\_FEA],

[0147] b) a)中的序列的子序列,诸如如下子序列,其中从a)中所定义的序列的N端或C端起始,已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸;以及

[0148] c)与a)或b)中所定义的氨基酸序列相比具有至多7个取代,诸如至多6个取代、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

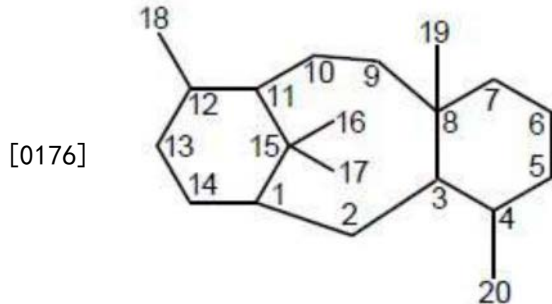
[0149] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂,其中所述第一和/或第二重链,诸如第二重链的恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

- [0150] a) SEQ ID NO:20中所示的序列[IgG1-Fc\_FEAL],
- [0151] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及
- [0152] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多6个取代, 诸如至多5个取代、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。
- [0153] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中所述第一和/或第二重链, 诸如第一重链的恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:
- [0154] a) SEQ ID NO:19中所示的序列[IgG1-Fc\_FEAR]
- [0155] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及
- [0156] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多6个取代, 诸如至多5个取代、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。
- [0157] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以包含kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。
- [0158] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以包含lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。
- [0159] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中所述第一轻链恒定区是kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。
- [0160] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中所述第二轻链恒定区是lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。
- [0161] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中所述第一轻链恒定区是lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。
- [0162] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中第二轻链恒定区是kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。
- [0163] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中kappa ( $\kappa$ ) 轻链包含选自下组的氨基酸序列:
- [0164] a) SEQ ID NO:21中所示的序列,
- [0165] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及
- [0166] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代, 诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。
- [0167] 根据本发明的方法中使用的结合剂可以为如下的结合剂, 其中lambda ( $\lambda$ ) 轻链包含选自下组的氨基酸序列:
- [0168] a) SEQ ID NO:22中所示的序列,
- [0169] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及
- [0170] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代, 诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。
- [0171] 结合剂可以为选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的同种型的。
- [0172] 特别地, 结合剂可以为全长IgG1抗体。

[0173] 在当前优选的实施方案中,抗体为IgG1m(f)同种异型的。

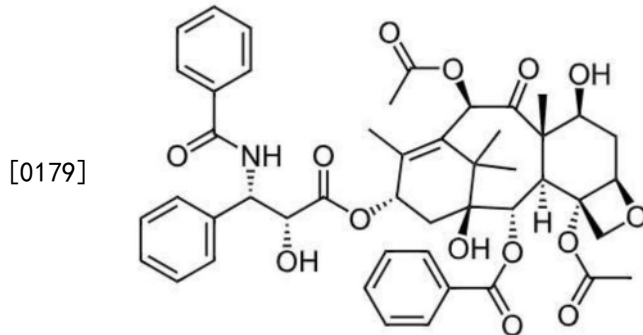
[0174] 还优选的是所述结合剂或抗体为acasunlimab或其生物仿制药。

[0175] 紫杉烷为二萜的类别,其中有几种正在使用或正在开发用作化疗剂,包括紫杉醇和多西他赛,它们通过致使细胞微管稳定化,由此抑制细胞分裂来产生抗肿瘤活性。紫杉烷具有分子式 $C_{20}H_{36}$ 和以下化学结构:

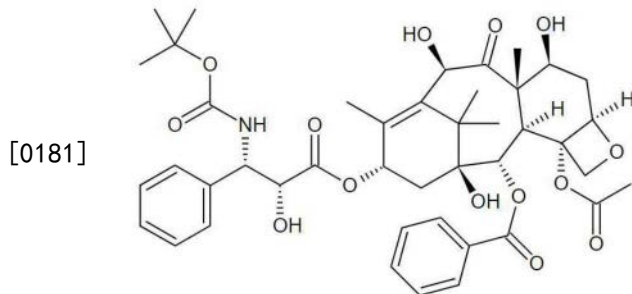


[0177] 紫杉烷化疗剂可以特别地选自:多西他赛、紫杉醇、卡巴他赛和替司他赛。

[0178] 紫杉醇于1992年首次获FDA批准,并以商标/商品名Taxol、Abraxane销售。紫杉醇的分子式为: $C_{47}H_{51}NO_{14}$ ,并且其具有以下化学结构:

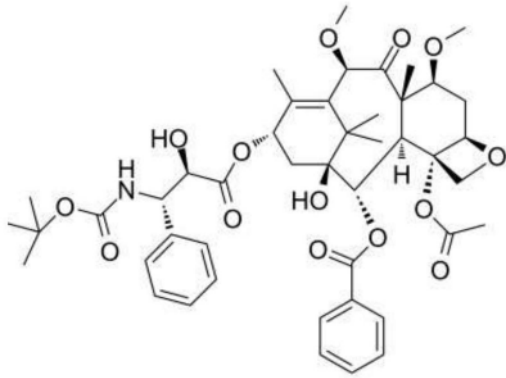


[0180] 多西他赛于1996年首次获FDA批准,并以商标/商品名Taxotere销售。多西他赛的分子式为 $C_{43}H_{53}NO_{14}$ ,并且其具有以下化学结构:



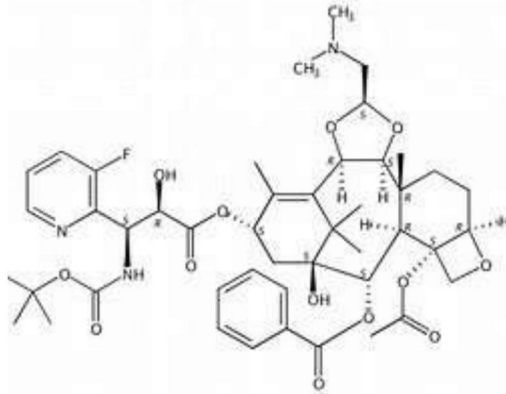
[0182] 卡巴他赛于2010年首次获FDA批准,并以商标/商品名Jevtana销售。卡巴他赛的分子式为 $C_{45}H_{57}NO_{14}$ ,并且其具有以下化学结构:

[0183]



[0184] 替司他赛是半合成、口服生物可利用的紫杉烷衍生物,化学式为 $C_{46}H_{60}FN_3O_{13}$ 。替司他赛的化学式为:

[0185]



[0186] 在当前优选的实施方案中,紫杉烷化疗药物为多西他赛。

[0187] 在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量可以为

[0188] a) 约0.3-15mg/kg体重或总计约25-1200mg;和/或

[0189] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $1.2 \times 10^{-7}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $8.1 \times 10^{-6}$ mol。

[0190] 在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量也可以为

[0191] a) 约0.3-10mg/kg体重或总计约25-800mg;和/或

[0192] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $6.8 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $5.4 \times 10^{-6}$ mol。

[0193] 另外,在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量可以为

[0194] a) 约0.3-5mg/kg体重或总计约25-400mg;和/或

[0195] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $3.4 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol。

[0196] 在特定实施方案中,在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量可以为

[0197] a) 约1.25mg/kg体重或总计约100mg;和/或

[0198] b) 约 $8.5 \times 10^{-9}$ mol/kg体重或总计约 $6.8 \times 10^{-7}$ mol。

[0199] 在每剂和/或每个治疗周期中施用的紫杉烷化疗剂的量可以为约10-200mg/m<sup>2</sup>,诸如20-40mg/m<sup>2</sup>、30-50mg/m<sup>2</sup>、40-100mg/m<sup>2</sup>、50-100mg/m<sup>2</sup>、50-80mg/m<sup>2</sup>、50-70mg/m<sup>2</sup>、50-60mg/m<sup>2</sup>、50-110mg/m<sup>2</sup>、60-100mg/m<sup>2</sup>、60-100mg/m<sup>2</sup>、60-90mg/m<sup>2</sup>、70-80mg/m<sup>2</sup>、80-200mg/m<sup>2</sup>、90-180mg/m<sup>2</sup>、90-110mg/m<sup>2</sup>、100-175mg/m<sup>2</sup>、或诸如约170-180mg/m<sup>2</sup>。

[0200] 在特定实施方案中,紫杉烷化疗剂为多西他赛,并且在每剂和/或每个治疗周期中施用的量为约50-60mg/m<sup>2</sup>,诸如约55mg/m<sup>2</sup>。

[0201] 在其它实施方案中,紫杉烷化疗剂为多西他赛,并且在每剂和/或每个治疗周期中

施用的量为约70-80mg/m<sup>2</sup>, 诸如约75mg/m<sup>2</sup>。

[0202] 应当理解, 在根据本发明的治疗方案中, 紫杉烷化疗剂的量可以最初如上所示给药, 然后可以经受剂量减少以便避免或减少副作用。剂量减少可以特别地根据标签并且/或者根据既定当地临床实践。例如, 虽然在每剂和/或每个治疗周期中施用的紫杉烷化疗剂的量可以最初为约50-60mg/m<sup>2</sup>, 诸如约55mg/m<sup>2</sup>或约70-80mg/m<sup>2</sup>, 诸如约75mg/m<sup>2</sup>, 但在每剂和/或每个治疗周期中施用的量可以随后降至20-40mg/m<sup>2</sup>, 诸如至35mg/m<sup>2</sup>。

[0203] 根据本发明使用的结合剂和/或紫杉烷化疗剂可以特别地通过全身施用进行施用。

[0204] 优选地, 结合剂和/或紫杉烷化疗剂通过静脉内注射或输注来向所述受试者施用。

[0205] 在每个治疗周期中可以施用至少一剂所述结合剂和至少一剂所述紫杉烷化疗药物。

[0206] 每个治疗周期可以为一周(7天)、两周(14天)、三周(21天)或四周(28天)。

[0207] 在本发明的特定实施方案中, 每剂每周一次、每两周一次(1Q2W)、每三周一次(1Q3W)或每四周一次(1Q4W)施用或输注。

[0208] 结合剂和紫杉烷化疗剂可以在同一天施用。

[0209] 在特定实施方案中, 每剂的所述结合剂在最少30分钟内, 诸如在最少60分钟、最少90分钟、最少120分钟或最少240分钟内输注。

[0210] 在根据本发明的方法中, 结合剂的施用优选地在紫杉烷化疗剂的施用之前至少30分钟, 诸如至少1小时或诸如至少2小时。

[0211] 关于根据本发明的结合剂和紫杉烷化疗剂的给药, 应理解在短时间跨度内; 例如在2-24小时内, 诸如2-12小时或在同一天的多次小剂量的施用可以认为等于较大单剂量的施用。例如, 同一天四次25mg结合剂的输注可以认为等同于不间断输注所提供的100mg的单剂量。

[0212] 在当前优选的治疗方案中, 在每个治疗周期的第1天施用一剂所述结合剂和/或一剂所述紫杉烷化疗剂。

[0213] 特别地, 每三周(1Q3W)可以施用一剂所述结合剂, 诸如在每个三周治疗周期的第一天。

[0214] 当前优选的是, 每三周(1Q3W)施用一剂所述紫杉烷化疗剂, 诸如在每个三周治疗周期的第一天。

[0215] 根据前述权利要求中任一项所述的方法, 其中每剂紫杉烷化疗剂之前是前驱药(诸如类固醇前驱药), 例如以减少液体滞留的发生率和严重程度, 以及超敏性反应的严重程度。类固醇前驱药可以例如采用口服皮质类固醇; 例如, 在紫杉烷化疗剂的施用之前1天开始约8mg地塞米松的施用, 每天2次, 持续3天。

[0216] 待根据本发明治疗的受试者优选地为人受试者。

[0217] 肿瘤或癌症优选地为实体瘤。

[0218] 肿瘤或癌症可以选自黑素瘤、卵巢癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、结直肠癌、头颈癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、尿路上皮癌、膀胱癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、胸腺瘤和胸腺癌、脑癌、胶质瘤、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、其它皮肤癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、阴茎癌、宫颈癌、霍奇金淋巴瘤、

非霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌和间皮瘤。

[0219] 在特定实施方案中,肿瘤或癌症选自肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、尿路上皮癌(膀胱癌、输尿管癌、尿道癌、或肾盂癌)、子宫内膜癌(EC)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)(例如口腔癌、咽癌或喉癌)和宫颈癌。

[0220] 肿瘤或癌症可以特别地为肺癌。

[0221] 肺癌可以为非小细胞肺癌(NSCLC),诸如鳞状或非鳞状NSCLC。

[0222] 肺癌是全世界范围内最常见的恶性肿瘤,并且是癌症死亡的最常见病因。非小细胞肺癌(NSCLC)占有肺癌病例的85-90%(Jemal等人,2011)。NSCLC的五年生存率为大约18%(SEER,2018)。NSCLC的主要组织学亚型包括腺癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、大细胞癌、类癌瘤,以及其它较不常见的亚型,其中腺癌最为常见。

[0223] 对于在靶向疗法中已进展或者不再是靶向疗法的候选者的晚期或转移性NSCLC患者,标准护理典型地包括基于铂的化疗。铂组合已生成大约25-35%的总体响应率(ORR),至进展的时间(TTP)为4-6个月,且中位生存为8-10个月。

[0224] 肿瘤基因突变/改变已被鉴定出来,并且对疗法选择具有影响。肿瘤内基因(诸如间变性淋巴瘤激酶(ALK)、表皮生长因子受体(EGFR)、c-ROS癌基因1(ROS1)、BRAF、KRAS和程序性死亡配体1(PD-L1))的特定突变或改变的鉴定有助于选择潜在有效的靶向疗法,同时避免使用不太可能提供临床益处的疗法(NCCN,2018c)。活化敏化性EGFR突变预测对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI)(例如吉非替尼、埃罗替尼、阿法替尼和奥希替尼)的响应。相似地,TKI(例如艾乐替尼、色瑞替尼和克唑替尼)是用于ALK和ROS1突变的有效疗法,并且也被批准作为相应突变的一线疗法。阻断PD-1与PD-L1相互作用的检查点抑制剂抗体(例如派姆单抗和纳武单抗)也显示为单独或联合化疗用于治疗其肿瘤表达PD-L1的晚期或转移性NSCLC患者的有效治疗。

[0225] 尽管有多种治疗选项,但IV期NSCLC患者最终预后不良,并且肺癌仍然是男性和女性癌症死亡的主要原因。治疗率随着每条疗法线而减小,因为患者死于其癌症或经历其健康状态恶化,使得不可能进一步治疗。

[0226] 肺癌可以为NSCLC,其不具有表皮生长因子(EGFR)-敏化性突变和/或间变性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。EGFR敏化性突变是指对EGFR酪氨酸激酶抑制剂(TKI),诸如已批准的酪氨酸激酶抑制剂埃罗替尼、奥希替尼、吉非替尼、奥莫替尼、那扎替尼和艾维替尼赋予敏感性的突变。

[0227] 表皮生长因子受体(EGFR)氨基酸序列在本文中提供为SEQ ID NO:27。

[0228] 表皮生长因子受体(EGFR)氨基酸序列中的敏化性突变可以选自:

[0229] i) 在位置746-751处框内缺失和任选地插入一个或多个氨基酸,诸如表4中所定义的任何缺失和插入,

[0230] ii) 在位置709、715、719、720、768、858和861中的任一者处的单个氨基酸的取代,诸如表5中所定义的任何缺失和插入,以及

[0231] iii) 框内复制和/或插入,选自表6中所定义的复制/插入;

[0232] 氨基酸编号参考SEQ ID NO:27中氨基酸的编号。

名称	氨基酸变化
<b>Δ1</b>	<b>E746–A750 del</b>
<b>Δ2</b>	<b>E746–A750 del</b>
<b>Δ3</b>	<b>L747–T751 del</b>
<b>Δ4</b>	<b>L747–E749 del P ins</b>
<b>Δ5</b>	<b>L747–T750 del P ins</b>
<b>Δ6</b>	<b>L747–S752 del S ins</b>
<b>Δ7</b>	<b>E746–T751 del V ins</b>
<b>Δ8</b>	<b>L747–S752 del</b>
<b>Δ9</b>	<b>E746–T751 del I ins</b>

<b>Δ10</b>	<b>E746–A750 del V ins</b>
<b>Δ11</b>	<b>L747–S752 del Q ins</b>

[0235] 表4:人EGFR基因的外显子19内的框内缺失(改编自Shigematsu等人,Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers,JNCI:Journal of the National Cancer Institute,第97卷,第5期,2005年3月2日)。del=缺失;ins=插入。

名称	氨基酸变化
M1	L858R
M2	E709V
M3	L715S
M4	G719C
M5	G719S
M6	G719A
M7	S720F
M8	S768I
M9	L861Q

[0237] 表5:人EGFR基因的外显子21内的单核苷酸取代和所得的氨基酸变化(改编自Shigematsu等人,Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers,JNCI:Journal of the National Cancer Institute,第97卷,第5期,2005年3月2日)。

名称	氨基酸变化
D1	ASV770-772 ins
D2	H774 ins

D3	G771 ins
D4	CV770-771 ins
D5	NP773-774ins,H775Y
D6	PH774-775 ins
D7	NPH774-776 ins
D8	HV775-776 ins

[0239] 表6:人EGFR基因的外显子20内的框内复制和/或插入(改编自Shigematsu等人, *Clinical and Biological Features Associated With Epidermal Growth Factor Receptor Gene Mutations in Lung Cancers*, JNCI:Journal of the National Cancer Institute,第97卷,第5期,2005年3月2日)。ins=插入。

[0240] 非小细胞肺癌的特征可以在于,并且/或者接受治疗的受试者可以具有选自L747S、D761Y、T790M、C797S、T854A,诸如T790M、C797S、D761Y,以及双重突变T790M/D761Y和T790/C797S的EGFR氨基酸序列中的至少一种突变;氨基酸编号参考SEQ ID NO:27中氨基酸的编号。

[0241] 非小细胞肺癌的特征可以在于选自下组的表皮生长因子受体(EGFR)的表达:

[0242] i.野生型人EGFR;例如,包含SEQ ID NO:27中所示的序列的人EGFR或其成熟多肽;以及

[0243] ii.人EGFR,其为第i项中EGFR的变体,并且其在与第i项中的EGFR相比时不具有任何敏化性突变。

[0244] 非小细胞肺癌可以为不以选自下组的敏感表皮生长因子受体(EGFR)突变为特征的癌症:

[0245] i)在位置746-751处框内缺失和任选地插入一个或多个氨基酸,诸如表4中所定义的任何缺失和插入,

[0246] ii)在位置709、715、719、720、768、858和861中的任一者处的单氨基酸的取代,诸如表5中所定义的任何缺失和插入,以及

[0247] iii)框内复制和/或插入,选自表6中所定义的复制/插入;

[0248] 氨基酸编号参考SEQ ID NO:27中氨基酸的编号。同样,接受根据本发明的治疗的受试者可以为不具有此类敏化性EGFR突变的受试者。

[0249] 非小细胞肺癌可以为如下的癌症,其特征不为选自L747S、D761Y、T790M、C797S、T854A,诸如T790M、C797S、D761Y,以及双重突变T790M/D761Y和T790/C797S的EGFR氨基酸序列中的突变;氨基酸编号参考SEQ ID NO:27中氨基酸的编号。同样,接受根据本发明的治疗的受试者可以为不具有任何所述突变的受试者。

[0250] 非小细胞肺癌和/或接受根据本发明的治疗的受试者的特征可以在于在编码ALK酪氨酸激酶(ALK)的基因中具有突变,其导致编码ALK(UniProt Q9UM73)的基因与编码融合配偶体的基因重排,以形成融合癌基因。

[0251] 非小细胞肺癌的特征可以在于,并且/或者接受根据本发明的治疗的受试者可以在编码ALK的基因中具有突变,所述突变导致编码ALK的基因与编码棘皮动物微管相关蛋白样4(EMAPL4)(UniProt Q9HC35)的基因(EML4)重排(以及EML4-ALK融合癌基因形成)。

[0252] 非小细胞肺癌的特征可以在于,并且/或者接受根据本发明的治疗的受试者可以

在编码ALK酪氨酸激酶 (ALK) 的基因中具有突变,导致编码ALK的基因与选自下组的基因重排:

- [0253] i. 编码驱动蛋白-1重链 (KINH) (UniProt P33176) 的KIF5B,
- [0254] ii. 编码驱动蛋白轻链1 (KLC1) (UniProt Q07866) 的KLC1,
- [0255] iii. 编码蛋白TFG (UniProt Q92734) 的TFG,
- [0256] iv. 编码核蛋白TPR (UniProt P12270) 的TPR,
- [0257] v. 编码亨廷顿相互作用蛋白1 (HIP-1) (UniProtKB-000291) 的HIP1,
- [0258] vi. 编码纹蛋白 (UniProtKB-043815) 的STRN,
- [0259] vii. 编码动力蛋白激活蛋白亚单位1 (UniProt Q14203) 的DCTN1,
- [0260] viii. 编码sequestosome-1 (UniProtKB-Q13501) 的SQSTM1,
- [0261] ix. 编码核仁磷酸蛋白 (UniProt P06748) 的NPM1,
- [0262] x. 编码B细胞淋巴瘤/白血病11A (UniProt Q9H165) 的BCL11A, 以及
- [0263] xi. 编码含杆状病毒IAP重复序列蛋白 (UniProt Q13490) 的BIRC6; 以及选自KIF5B-ALK融合癌基因、KLC1-ALK融合癌基因、TFG-ALK融合癌基因、TPR-ALK融合癌基因、HIP1-ALK融合癌基因、STRN-ALK融合癌基因、DCTN1-ALK融合癌基因、SQSTM1-ALK融合癌基因、NPM1-ALK融合癌基因、BCL11A-ALK融合癌基因以及BIRC6-ALK融合癌基因的相应融合癌基因形成。

[0264] 非小细胞肺癌的特征可以在于表达野生型人ALK酪氨酸激酶; 例如包含UniProt Q9HC35下提供的序列的人ALK酪氨酸激酶、或其成熟多肽。

[0265] 非小细胞肺癌的特征可以在于在编码ALK酪氨酸激酶 (ALK) 的基因中不具有导致ALK与融合配偶体重排以形成融合癌基因的突变, 并且/或者受试者不具有此类突变。

[0266] 非小细胞肺癌的特征可以在于在编码ALK酪氨酸激酶 (ALK) 的基因中不具有导致编码棘皮动物微管相关蛋白样4 (EMAPL4) (UniProt Q9HC35) 的基因 (EML4) 与ALK (UniProt Q9HC35) 重排以及EML4-ALK融合癌基因形成的突变, 并且/或者受试者可以为不具有此类突变的受试者。

[0267] 非小细胞肺癌的特征可以在于在选自编码ALK酪氨酸激酶 (ALK) 的基因、编码棘皮动物微管相关蛋白样4 (EMAPL4) (UniProt Q9HC35) 的基因 (EML4) 的任何基因中不具有突变。

[0268] 非小细胞肺癌可以为不以选自下组的突变为特征的癌症:

[0269] -敏化性表皮生长因子受体 (EGFR) 突变,

[0270] -编码ALK酪氨酸激酶 (ALK) 的基因中的突变, 导致EML4与ALK重排以及EML4-ALK融合癌基因形成,

[0271] -EGFR氨基酸序列中的突变, 其诱导或赋予所述受试者对一种或多种EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的抗性; 并且

[0272] 受试者可以已经用程序性细胞死亡-1 (PD-1) /程序性细胞死亡-1 (PD-1) 抑制剂 (例如, 纳武单抗、genolimzumab、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗或阿维单抗) 或用化疗 (例如, 包含铂、紫杉烷、培美曲塞和/或吉西他滨的化疗) 进行治疗, 并且可能在此类先前治疗中失败。

[0273] 非小细胞肺癌的特征可以在于选自下组的突变:

[0274] -敏化性表皮生长因子受体 (EGFR) 突变,

[0275] -EGFR氨基酸序列中的突变,其诱导或赋予所述受试者对一种或多种EGFR酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的抗性;

[0276] -编码ALK酪氨酸激酶 (ALK) 的基因中的突变,导致EML4与ALK重排以及EML4-ALK融合癌基因形成;并且

[0277] 受试者可以已经用EGFR抑制剂 (例如,埃罗替尼、奥希替尼、吉非替尼、奥莫替尼、那扎替尼和艾维替尼) 或用PD-1/PD-L1抑制剂 (例如,纳武单抗、genolimzumab、阿特殊单抗、德瓦鲁单抗或阿维单抗) 进行治疗,并且已在此类先前治疗中失败。

[0278] 受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗肺癌,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0279] 在接受根据本发明的治疗之前,受试者已接受过基于铂的化疗以治疗肺癌。或者,受试者可能不符合基于铂的疗法的资格并且已接受过替代化疗,例如用含吉西他滨的方案治疗。

[0280] 受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗以治疗肺癌,诸如一种或多种靶向程序性细胞死亡-1 (PD-1)/程序性死亡配体1 (PD-L1) 的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂。优选地,受试者必须仅接受过单独或联合的PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0281] 特别地,受试者可以在一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的治疗时或之后已经历疾病进展。另外,受试者在一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的最后一次既往治疗时或之后已经历疾病进展。

[0282] PD-1和/或PD-L1的抑制剂可以特别地包含能够结合PD-L1的抗体、或其抗原结合片段。

[0283] 已知的PD-1和/或PD-L1抑制剂包括派姆单抗 (Merck&Co)、CBT-501 (genolimzumab;GenorBio/CBTPharma)、纳武单抗 (BMS)、REGN2810 (西米普利单抗;Regeneron)、BGB-A317 (替雷利珠单抗;BeiGene/Celgene)、Amp-514 (MEDI0680) (Amplimmune)、TSR-042 (塔利单抗;Tesar/AnaptysBio)、JNJ-63723283/JNJ-3283 (Johnson&Johnson)、PF-06801591 (Pfizer)、JS-001 (Tripolibamab/特瑞普利单抗;Shanghai Junshi Bio)、SHR-1210/INCSHR-1210 (卡瑞利珠单抗;Incyte corp)、PDR001 (司他利珠单抗;Novartis)、BCD-100 (BioCad)、AGEN2034 (Agenus)、IBI-308 (信迪利单抗;Innovent Biologics)、RG7446/MPDL-3280A (阿特殊单抗;Roche)、MSB-0010718C (阿维单抗;Merck Serono/Pfizer) 和MEDI-4736 (德瓦鲁单抗;AstraZeneca)、KN-035 (恩沃利单抗;3DMed/Alphamab Co.)。

[0284] 特别地,受试者可以在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0285] 或者,接受根据本发明的治疗的受试者可以为未曾接受过一种或多种检查点抑制剂以治疗所述肺癌的受试者,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如以上所陈述的任何PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0286] 在其它实施方案中,肿瘤或癌症是子宫内膜癌。在美国以及其它发达国家,子宫内

膜癌 (EC) 是最常见的妇科恶性肿瘤,且全球发病率不断上升。在美国,据2016年估计报告了60,000例新病例,且10,000多人死亡。2012年,在全世界范围内,527,600名女性诊断患有子宫EC。大多数EC病例在早期鉴定出,并且在采用或不采用放疗或化疗的情况下用手术进行治疗。然而,晚期疾病患者预后较差,其中淋巴结转移患者的5年生存率低于50%,而腹膜或远处转移患者低于20%。

[0287] 多药化疗是转移性、复发性、或高危疾病的优选治疗;然而,对于标准方案尚未达成共识。卡铂和紫杉醇越来越多地用于晚期/转移性或复发性EC的一线情形。卡铂和紫杉醇的响应率在40%至62%的范围内,且OS为大约13至29个月。联合疗法取得进展或不能耐受多药化疗的患者可以接受单药疗法,然而,这种情形下的化疗选项仅产生适度活性,尤其是在二线及以上的情形下。单药响应率在一线情形下在21%至36%的范围内,并且在二线情形下为4%至27% (NCCN, 2018d)。

[0288] 最近,在标准疗法时或之后经历进展的局部晚期或转移性PD-L1阳性EC患者中,派姆单抗展示出抗肿瘤活性。

[0289] 特别地,根据本发明治疗的受试者或子宫内膜癌可以具有上皮子宫内膜组织学,包括:子宫内膜样、浆液性、鳞状、透明细胞癌、或癌肉瘤。

[0290] 受试者可以已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗所述子宫内膜癌,并且可以在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0291] 受试者可以为未曾接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗以治疗所述子宫内膜癌的受试者,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如,选自以上PD-1/PD-L1抑制剂的列表的PD-1/PD-L1抑制剂。

[0292] 根据其它实施方案,肿瘤或癌症是尿路上皮癌,包括膀胱癌、输尿管癌、尿道癌、或肾盂癌。

[0293] 受试者可以已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗所述尿路上皮癌,并且可以在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0294] 受试者可以已接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗以治疗所述尿路上皮癌,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如以上所列的PD-1/PD-L1抑制剂中的任一种。

[0295] 另外,受试者可以为已接受过基于铂的化疗以治疗所述尿路上皮癌的受试者;即,为铂的配位络合物的剂的化疗。基于铂的化疗的实例包括用顺铂、奥沙利铂和卡铂治疗。

[0296] 受试者可以为不符合基于铂的疗法的资格并且已接受过替代化疗(例如用含吉西他滨的方案治疗)的受试者。

[0297] 在根据本发明的其它实施方案中,肿瘤或癌症是乳腺癌,诸如三阴性乳腺癌(TNBC)。TNBC通常是指缺乏雌激素受体(ER)、孕酮受体(PR)和人表皮生长因子受体2(HER2)的表达的乳腺癌。TNBC可以特别地为HER2阴性,诸如通过荧光原位杂交(FISH)或者由免疫组织化学确定的蛋白质表达所确定。

[0298] 受试者可以已接受过至少一种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗所述乳腺癌,诸如至少一种包括含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案的既

往全身治疗方案。

[0299] 在另一些实施方案中,受试者可以已接受过至多4种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗所述乳腺癌,诸如包括至少一种包括含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案的既往全身治疗方案。

[0300] 受试者可以已接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗以治疗乳腺癌,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如以上所列的PD-/PD-L1抑制剂中的任一种。

[0301] 受试者可以在治疗乳腺癌的一种或多种检查点抑制剂的所述既往治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0302] 在其它实施方案中,受试者可以为未曾接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗以治疗乳腺癌的受试者,诸如未曾接受过一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如以上所列的PD-/PD-L1抑制剂的治疗的受试者。

[0303] 肿瘤或癌症可以为头颈癌,诸如头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)。头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)是死亡的主要原因,全世界范围内每年诊断出超过600,000例病例。在2018年,美国有大约64,690人发展出口腔癌、咽癌、或喉癌,并且估计同期内发生13,740人死亡。头颈癌可以发生于口腔、咽、喉、鼻腔、鼻窦、甲状腺和唾液腺中。吸烟和饮酒大大提高了发展头颈癌的风险。此外,人乳头瘤病毒(HPV)感染与口咽部(特别是扁桃体和舌根)的鳞癌具有因果联系,并且最近的证据表明,HPV也可能与喉部鳞状细胞癌的风险增加相关联。与HPV阴性肿瘤相比,局部HPV阳性头颈癌患者的治疗响应、PFS和OS结果得到改善。

[0304] 头颈癌的治疗很复杂,并且需要多方论证方法。复发性或转移性SCCHN患者的预后通常较差,且中位生存为大约6至12个月,这取决于患者的表现状态和疾病相关因素。适合患者的一线疗法包括西妥昔单抗与顺铂或卡铂加上5-氟尿嘧啶(5-FU)。与采用单独的铂和5-FU相比,添加西妥昔单抗导致了延长的生存(10.1个月vs.7.4个月),以及延长的mPFS(3.3个月vs.5.6个月)。对于表现状态较差的患者,建议进行单药化疗。在过去,最广泛使用的单药包括铂类化合物、紫杉烷、白蛋白结合紫杉醇(nab-paclitaxel)、甲氨蝶呤、氟尿嘧啶和西妥昔单抗。

[0305] 在美国和其它几个国家,派姆单抗和纳武单抗被批准用于含铂化疗后发生进行性疾病(PD)的患者。虽然探索靶向PD-1的单药活性的试验的数据似乎令人鼓舞,但响应率仍然很低。

[0306] 特别地,肿瘤或癌症可以为复发的转移性SCCHN。

[0307] 在涉及SCCHN的特定实施方案中,肿瘤或癌症是口腔癌、咽癌或喉癌。

[0308] 受试者可以已接受过多至四种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗SCCHN,并且可以在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0309] 受试者可以已接受过基于铂的化疗以治疗SCCHN,诸如顺铂、奥沙利铂和卡铂的治疗。

[0310] 或者,受试者可能不符合基于铂的疗法的资格,并且可接受过替代化疗以治疗SCCHN。

[0311] 受试者可以为接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗以治疗SCCHN的受试

者,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如以上所列的PD-/PD-L1抑制剂。

[0312] 受试者可以在一种或多种检查点抑制剂的所述既往治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0313] 在其它实施方案中,受试者可以为未曾接受过一种或多种检查点抑制剂的既往治疗的受试者,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂;例如,未曾接受过以上所列的任何PD-/PD-L1抑制剂的治疗的受试者。

[0314] 在另一些实施方案中,肿瘤或癌症为宫颈癌。宫颈癌在世界范围内造成了重大医疗问题,且估计发病率为超过500,000例新病例。在美国,估计在2017年出现大约12,800例新病例和4,210例死亡。宫颈癌的中位诊断年龄在美国为49岁,在发展中国家甚至更低。虽然美国诊断患有局部性疾病的患者的5年生存率为91%,但晚期疾病患者的预后仍然很差。晚期/转移性疾病的五年生存率低于35%。

[0315] 复发性或转移性宫颈癌的一线治疗包含贝伐珠单抗 (bevacizumab) 联合紫杉醇和铂 (顺铂或卡铂) 或紫杉醇和拓扑替康。尽管ORR为48%且中位OS为大约18个月,但几乎所有患者在该一线治疗后复发。对于二线疗法,派姆单抗在美国被批准用于治疗化疗时或之后疾病进展且肿瘤表达PD-L1 (如由FDA批准的测试所确定) 的复发性或转移性宫颈癌患者。然而,没有额外批准的疗法是可用的,患者通常用单药模式治疗,包括但不限于:培美曲塞、拓扑替康、多西他赛、白蛋白结合紫杉醇、长春瑞滨,以及在某些情况下的贝伐珠单抗。单药治疗的响应率非常低 (范围:0-15%),并且出于该原因,宫颈癌仍然是医疗需求极高度未得到满足的群体。

[0316] 宫颈癌可以特别地为鳞状细胞、腺癌或腺鳞状组织学的。

[0317] 根据本发明治疗的受试者可以为如下的受试者:已接受过至少一种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案以治疗所述宫颈癌,诸如化疗联合靶向血管内皮生长因子A的治疗诸如贝伐珠单抗治疗,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0318] 根据本发明治疗的受试者可以为如下的受试者:已接受过至多4种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,包括化疗联合靶向血管内皮生长因子A的治疗诸如贝伐珠单抗治疗。

[0319] 在一些实施方案中,根据本发明治疗的受试者可以为未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗的受试者;例如,未曾接受过以上所列的任何PD-/PD-L1抑制剂的治疗的受试者。

[0320] 优选地,受试者是女性。

[0321] 本发明的另一个方面提供了组合物 (诸如药物组合物), 该组合物包含紫杉烷化疗剂和结合剂, 该结合剂包含结合人CD137的第一结合区, 以及结合人PD-L1的第二结合区。

[0322] 优选地, 组合物中结合剂的量为约25-1200mg或约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $8.1 \times 10^{-6}$ mol, 诸如25-1200mg或 $1.7 \times 10^{-7}$ - $8.1 \times 10^{-6}$ mol; 约25-800mg或约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $5.4 \times 10^{-6}$ mol, 诸如25-800mg或 $1.7 \times 10^{-7}$ - $5.4 \times 10^{-6}$ mol或约25-400mg或约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol, 诸如25-400mg或 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol。

[0323] 所述组合物中施用的结合剂的量可以特别地为:

- [0324] 约25-320mg或约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.2 \times 10^{-6}$ mol, 诸如25-320mg或 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.2 \times 10^{-6}$ mol;
- [0325] 约30-320mg或约 $2.4 \times 10^{-7}$ - $2.2 \times 10^{-6}$ mol; 诸如30-320mg或 $2.4 \times 10^{-7}$ - $2.2 \times 10^{-6}$ mol
- [0326] 约40-260mg或约 $2.7 \times 10^{-7}$ - $1.8 \times 10^{-6}$ mol, 诸如40-260mg或 $2.7 \times 10^{-7}$ - $1.8 \times 10^{-6}$ mol;
- [0327] 约50-200mg或约 $3.4 \times 10^{-7}$ - $1.4 \times 10^{-6}$ mol, 诸如50-200mg或 $3.4 \times 10^{-7}$ - $1.4 \times 10^{-6}$ mol;
- [0328] 约60-140mg或约 $4.1 \times 10^{-7}$ - $9.5 \times 10^{-7}$ mol, 诸如60-140mg或 $4.1 \times 10^{-7}$ - $9.5 \times 10^{-7}$ mol;
- [0329] 约70-140mg或约 $4.8 \times 10^{-7}$ - $9.5 \times 10^{-7}$ mol, 诸如70-140mg或 $4.8 \times 10^{-7}$ - $9.5 \times 10^{-7}$ mol;
- [0330] 约80-120mg或约 $5.5 \times 10^{-7}$ - $8.2 \times 10^{-7}$ mol, 诸如80-120mg或 $5.5 \times 10^{-7}$ - $8.2 \times 10^{-7}$ mol;
- [0331] 约90-110mg或约 $6.1 \times 10^{-7}$ - $7.5 \times 10^{-7}$ mol, 诸如90-110mg或 $6.1 \times 10^{-7}$ - $7.5 \times 10^{-7}$ mol;
- [0332] 约95-105mg或约 $6.5 \times 10^{-7}$ - $7.2 \times 10^{-7}$ mol, 诸如95-105mg或 $6.5 \times 10^{-7}$ - $7.2 \times 10^{-7}$ mol;
- [0333] 约65-120mg或约 $4.4 \times 10^{-7}$ - $8.2 \times 10^{-7}$ mol, 诸如65-120mg或 $4.4 \times 10^{-7}$ - $8.2 \times 10^{-7}$ mol;
- [0334] 约70-100mg或约 $4.8 \times 10^{-7}$ - $6.8 \times 10^{-7}$ mol, 诸如70-100mg或 $4.8 \times 10^{-7}$ - $6.8 \times 10^{-7}$ mol;
- [0335] 或约75-90mg或约 $5.1 \times 10^{-7}$ - $6.1 \times 10^{-7}$ mol, 诸如75-90mg或 $5.1 \times 10^{-7}$ - $6.1 \times 10^{-7}$ mol。
- [0336] 组合物或药物组合物可以与载剂、赋形剂和/或稀释剂以及适合于药物组合物的任何其它组分(包括已知的佐剂)一起配制,根据常规技术诸如Remington: The Science and Practice of Pharmacy,第19版,Gennaro编辑,Mack Publishing Co.,Easton,PA,1995中公开的那些。药学上可接受的载剂或稀释剂以及任何已知佐剂和赋形剂应适合于本发明的抗体或抗体缀合物和所选的施用模式。基于对本发明的所选化合物或药物组合物的期望生物学特性的显著负面影响的缺乏(例如,对抗原结合的实质性的影响不大[10%或更小的相对抑制、5%或更小的相对抑制等])来确定药物组合物的载剂和其它组分的适用性。
- [0337] 本发明的药物组合物可以包括稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、去污剂(例如非离子去污剂,诸如Tween-20或Tween-80)、稳定剂(例如,糖或无蛋白氨基酸)、防腐剂、增溶剂和/或适于包含在药物组合物中的其它材料。
- [0338] 药学上可接受的载剂包括与本发明的化合物生理上相容的任何和所有合适的溶剂、分散介质、包衣剂、抗细菌剂和抗真菌剂、等渗剂、抗氧化剂和吸收延迟剂等等。
- [0339] 可以用于本发明的药物组合物中的合适的水性和非水性载剂的实例包括水、盐水、磷酸盐缓冲盐水、乙醇、右旋糖、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等等)以及它们合适的混合物、植物油(诸如橄榄油、玉米油、花生油、棉籽油和芝麻油)、羧甲基纤维素胶体溶液、黄耆胶和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)和/或各种缓冲剂。其它载剂是在制药领域中是公知的。
- [0340] 药学上可接受的载剂包括无菌水溶液或分散体,以及用于临时制备无菌可注射液或分散体的无菌粉末。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途在本领域中是已知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,否则考虑其在本发明的药物组合物中的用途。
- [0341] 本发明的药物组合物还可以包含药学上可接受的抗氧化剂,例如(1)水溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸、半胱氨酸盐酸盐、硫酸氢钠、焦亚硫酸钠、亚硫酸钠等等;(2)油溶性抗氧化剂,诸如抗坏血酸棕榈酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、卵磷脂、没食子酸丙酯、 $\alpha$ 生育酚等等;以及(3)金属螯合剂,诸如柠檬酸、乙二胺四乙酸(EDTA)、山梨糖醇、酒石酸、磷酸等等。
- [0342] 本发明的药物组合物还可以在组合物中包含等渗剂,诸如糖、多元醇,诸如甘露糖

醇、山梨糖醇、甘油或氯化钠。

[0343] 本发明的药物组合物还可以含有一种或多种适于所选施用途的佐剂,诸如防腐剂、润湿剂、乳化剂、分散剂、防腐剂或缓冲剂,它们可以提高组合物的储存期或有效性。本发明的化合物的组合可以用保护化合物免于快速释放的载剂制备,诸如控释制剂,包括植入物、透皮贴剂和微囊化递送系统。此类载剂可以包括明胶、单硬脂酸甘油酯、二硬脂酸甘油酯、可生物降解的生物相容性聚合物诸如乙烯-乙酸乙烯酯、聚酸酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸,单独或与蜡一起,或本领域公知的其它材料。用于制备此类制剂的方法通常是本领域的技术人员已知的,参见例如Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson编辑, Marcel Dekker, Inc., New York, 1978。

[0344] 在一个实施方案中,根据本发明使用的结合剂可以配制成确保在体内适当分布。用于肠胃外施用的药学上可接受的载剂包括无菌水溶液或分散体,以及用于临时制备无菌可注射溶液或分散体的无菌粉末。此类介质和试剂用于药物活性物质的用途在本领域中是已知的。除非任何常规介质或试剂与活性化合物不相容,否则考虑其在本发明的组合物中的用途。其它活性或治疗性化合物也可以引入组合物中。

[0345] 用于注射的药物组合物必须典型地无菌且在制造和储存条件下稳定。可将组合物配制为溶液剂、微乳剂、脂质体、或其它适于高药物浓度的有序结构。载剂可以为含有例如水、乙醇、多元醇(诸如甘油、丙二醇、聚乙二醇等等)以及它们合适的混合物、植物油(诸如橄榄油)和可注射有机酯(诸如油酸乙酯)的水性或非水性溶剂或分散介质。适当的流动性可以例如通过使用诸如卵磷脂的包衣,通过在分散体的情况下维持所需的粒度以及通过使用表面活性剂来维持。在许多情况下,优选的是在组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇诸如甘油、甘露糖醇、山梨糖醇、或氯化钠。可以通过在组合物中包含延迟吸收的试剂例如单硬脂酸盐和明胶来实现可注射组合物的延长吸收。可以通过将所需量的活性化合物与例如如上文列举的成分中的一种或组合(根据需要)一起引入适当的溶剂中,然后灭菌微滤来制备无菌可注射溶液。通常,通过将活性化合物引入含有基础分散介质和例如来自以上列举的那些的所需其它成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法的实例为真空干燥和冷冻干燥(冻干),其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何附加期望成分的粉末。

[0346] 可以通过将所需量的活性化合物与上文列举的成分中的一种或组合(根据需要)一起引入适当的溶剂中,然后灭菌微滤来制备无菌可注射溶液。通常,通过将活性化合物引入含有基础分散介质和来自以上列举的那些的所需其他成分的无菌媒介物中来制备分散体。在用于制备无菌可注射溶液的无菌粉末的情况下,制备方法的实例为真空干燥和冷冻干燥(冻干),其产生活性成分加上来自其先前无菌过滤溶液的任何附加期望成分的粉末。

[0347] 在一个实施方案中,根据本发明的组合物包含约 $5.5 \times 10^{-7}$  mol或约80mg的所述结合剂,诸如 $5.5 \times 10^{-7}$  mol或80mg。

[0348] 在当前优选的实施方案中,根据本发明的组合物包含约 $6.8 \times 10^{-7}$  mol或约100mg的所述结合剂,诸如 $6.8 \times 10^{-7}$  mol或100mg的所述结合剂。

[0349] 在根据本发明的组合物中,结合剂可以如上所定义;例如,结合剂可以包含以上所定义的任何可变区和恒定区。

[0350] 在根据本发明的组合物中,紫杉烷化疗剂优选地如上所定义。本发明还包含如上

所公开的结合剂或组合物的单位剂型。

[0351] 优选地,单位剂型用于全身施用。在特定实施方案中,单位剂型用于注射或输注,诸如静脉内注射或输注到受试者中。

[0352] 在组合物或单位剂型中,结合剂优选地处于水溶液中,诸如0.9%NaCl(盐水)中。单位剂型可以具有50-500mL,诸如50-250mL、50-500mL、100-500mL或100-250mL的体积。

[0353] 在又一个方面,本申请提供了用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的结合剂,该结合剂包含结合人CD137的第一结合区以及结合人PD-L1的第二结合区,其中结合剂联合紫杉烷化疗剂使用。

[0354] 根据本发明使用的结合剂优选地为如上所定义的结合剂;例如,结合剂可以包含以上所定义的任何可变区和恒定区。

[0355] 关于根据本发明使用的结合剂,紫杉烷化疗剂可以如上所定义。在当前优选的实施方案中,紫杉烷化疗剂为多西他赛。

[0356] 结合剂和紫杉烷化疗剂可以处于如上所定义的组合物中。

[0357] 本发明还提供了用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的紫杉烷化疗剂,其中紫杉烷化疗剂联合包含结合人CD137的第一结合区和结合人PD-L1的第二结合区的结合剂使用。

[0358] 结合剂可以如上所定义;例如,结合剂可以包含以上所定义的任何可变区和恒定区。

[0359] 紫杉烷化疗剂可以如上所定义。在当前优选的实施方案中,紫杉烷化疗药物为多西他赛。

[0360] 结合剂和紫杉烷化疗剂可以处于如上所定义的组合物中。

[0361] 最后,本发明提供了用于制造用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的药物的结合剂,该结合剂包含结合人CD137的第一结合区和结合人PD-L1的第二结合区,其中该药物用于联合紫杉烷化疗剂使用。

[0362] 结合剂可以如上所定义;例如,结合剂可以包含以上所定义的任何可变区和恒定区。

[0363] 紫杉烷化疗剂可以如上所定义。在当前优选的实施方案中,紫杉烷化疗药物为多西他赛。

[0364] 结合剂和紫杉烷化疗剂可以处于如上所定义的组合物中。

[0365] 本发明的额外项目包括:

[0366] 1. 用于在受试者中减少或预防肿瘤进展或治疗癌症的方法,其包括向所述受试者提供以下项的联合治疗:

[0367] i) 结合剂,所述结合剂包含结合人CD137的第一结合区,以及结合人PD-L1的第二结合区;以及

[0368] ii) 紫杉烷化疗剂。

[0369] 2. 根据项目1所述的方法,其包括在至少一个治疗周期中向所述受试者施用所述结合剂和所述紫杉烷化疗剂。

[0370] 3. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合人CD137的第一结合区具有SEQ ID NO:24中所示的序列,并且/或者所述结合人PD-L1的第二结合区具有SEQ ID NO:26

中所示的序列。

[0371] 4. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂在与人CD137结合时活化人CD137,并且在与PD-L1结合时抑制人PD-L1与人PD-1的结合。

[0372] 5. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中

[0373] a) 所述第一结合区包含含有SEQ ID NO:1的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:5的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL);

[0374] 并且

[0375] b) 所述第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:8的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:12的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL)。

[0376] 6. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中

[0377] a) 所述第一结合区包含含有SEQ ID NO:2、3和4中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:6、6A、7中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL);

[0378] 并且

[0379] b) 所述第二抗原结合区包含含有SEQ ID NO:9、10、11中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的重链可变区(VH),以及含有SEQ ID NO:13、13A、14中分别所示的CDR1、CDR2和CDR3序列的轻链可变区(VL)。

[0380] 7. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中

[0381] a) 所述第一结合区包含含有与SEQ ID NO:1具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH),以及含有与SEQ ID NO:5具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0382] 并且

[0383] b) 所述第二结合区包含含有与SEQ ID NO:8具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的重链可变区(VH),以及含有与SEQ ID NO:12具有至少90%、至少95%、至少97%、至少99%、或100%序列同一性的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0384] 8. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中

[0385] a) 所述第一结合区包含含有SEQ ID NO:1中所示的氨基酸序列的重链可变区(VH)以及含有SEQ ID NO:5中所示的氨基酸序列的轻链可变区(VL);

[0386] 并且

[0387] b) 所述第二结合区包含含有SEQ ID NO:8中所示的氨基酸序列的重链可变区(VH)以及含有SEQ ID NO:12中所示的氨基酸序列的轻链可变区(VL)。

[0388] 9. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂是抗体、多特异性抗体,诸如双特异性抗体。

[0389] 10. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂为全长抗体或抗体片段的形式。

[0390] 11. 根据项目5-10中任一项所述的方法,其中每个可变区包含三个互补决定区(CDR1、CDR2和CDR3)以及四个框架区(FR1、FR2、FR3和FR4)。

[0391] 12. 根据项目11所述的方法,其中所述互补决定区和所述框架区从氨基端到羧基端按如下次序布置:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、FR4。

[0392] 13. 根据前述项目中任一项所述的方法,其包含:

[0393] i) 包含所述第一重链可变区 (VH) 和第一重链恒定区 (CH)、由或基本上由所述第一重链可变区 (VH) 和第一重链恒定区 (CH) 组成的多肽,以及

[0394] ii) 包含所述第二重链可变区 (VH) 和第二重链恒定区 (CH)、由或基本上由所述第二重链可变区 (VH) 和第二重链恒定区 (CH) 组成的多肽。

[0395] 14. 根据前述项目中任一项所述的方法,其包含:

[0396] i) 包含所述第一轻链可变区 (VL) 并且进一步包含第一轻链恒定区 (CL) 的多肽,以及

[0397] ii) 包含所述第二轻链可变区 (VL) 并且进一步包含第二轻链恒定区 (CL) 的多肽。

[0398] 15. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂是包含第一结合臂和第二结合臂的抗体,其中

[0399] 所述第一结合臂包含

[0400] i) 包含所述第一重链可变区 (VH) 和所述第一重链恒定区 (CH) 的多肽,以及

[0401] ii) 包含所述第一轻链可变区 (VL) 和所述第一轻链恒定区 (CL) 的多肽;

[0402] 并且所述第二结合臂包含

[0403] iii) 包含所述第二重链可变区 (VH) 和所述第二重链恒定区 (CH) 的多肽,以及

[0404] iv) 包含所述第二轻链可变区 (VL) 和所述第二轻链恒定区 (CL) 的多肽。

[0405] 16. 根据前述项目中任一项所述的方法,其包含:

[0406] i) 包含所述能够结合CD137的抗原结合区的第一重链和轻链,以及

[0407] ii) 包含所述能够结合PD-L1的抗原结合区的第二重链和轻链。

[0408] 17. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂包含:

[0409] i) 包含所述能够结合CD137的抗原结合区的第一重链和轻链,所述第一重链包含第一重链恒定区并且所述第一轻链包含第一轻链恒定区;以及

[0410] ii) 包含所述能够结合PD-L1的抗原结合区的第二重链和轻链,所述第二重链包含第二重链恒定区并且所述第二轻链包含第二轻链恒定区。

[0411] 18. 根据项目13-17中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区 (CH) 中的每一者包含恒定重链1 (CH1) 区、铰链区、恒定重链2 (CH2) 区和恒定重链3 (CH3) 区中的一者或多者,优选地至少铰链区、CH2区和CH3区。

[0412] 19. 根据项目13-18中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区 (CH) 中的每一者包含CH3区,并且其中两个CH3区包含非对称突变。

[0413] 20. 根据项目13-19中任一项所述的方法,其中在所述第一重链恒定区 (CH) 中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中选自T366、L368、K370、D399、F405、Y407和K409的位置的位置中的氨基酸中的至少一者已被取代,并且在所述第二重链恒定区 (CH) 中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中选自T366、L368、K370、D399、F405、Y407和K409的位置的位置中的氨基酸中的至少一者已被取代,并且其中所述第一和所述第二重链不在同一位置被取代。

[0414] 21. 根据项目20所述的方法,其中 (i) 在所述第一重链恒定区 (CH) 中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置中的氨基酸是L,并且在所述第二重链恒定区 (CH) 中,

对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置中的氨基酸是R,或者(ii)在所述第一重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置中的氨基酸是R,并且在所述第二重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置中的氨基酸是L。

[0415] 22.根据前述项目中任一项所述的方法,其中与包含相同的第一和第二抗原结合区以及含有人IgG1铰链、CH2和CH3区的两个重链恒定区(CH)的另一抗体相比,所述结合剂诱导Fc介导的效应物功能的程度更低。

[0416] 23.根据项目22所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区(CH)被修饰成使得与除了包含未经修饰的第一和第二重链恒定区(CH)之外相同的抗体相比,所述抗体诱导Fc介导的效应物功能的程度更低。

[0417] 24.根据项目23所述的方法,其中所述未经修饰的第一和第二重链恒定区(CH)中的每一者包含SEQ ID NO:15中所示的氨基酸序列。

[0418] 25.根据项目23-24中任一项所述的方法,其中所述Fc介导的效应物功能通过与Fc $\gamma$ 受体的结合、与C1q的结合、或Fc介导的Fc $\gamma$ 受体交联的诱导进行测量。

[0419] 26.根据项目25所述的方法,其中所述Fc介导的效应物功能通过与C1q的结合进行测量。

[0420] 27.根据项目22-26中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区已被修饰成使得与野生型抗体相比,C1q与所述抗体的结合降低,优选地降低至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少97%、或100%,其中C1q结合优选地通过ELISA进行测定。

[0421] 28.根据前述项目中任一项所述的方法,其中在所述第一和第二重链恒定区(CH)的至少一者中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235、D265、N297和P331的位置中的一个或多个氨基酸分别不为L、L、D、N和P。

[0422] 29.根据项目28所述的方法,其中在所述第一和第二重链中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234和L235的位置分别为F和E。

[0423] 30.根据项目28或29所述的方法,其中在所述第一和第二重链恒定区(HC)中,对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235和D265的位置分别为F、E和A。

[0424] 31.根据项目28-30中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区两者的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234和L235的位置分别为F和E,并且其中(i)所述第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L,并且所述第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,或者(ii)所述第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,并且所述第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L。

[0425] 32.根据项目28-31中任一项所述的方法,其中所述第一和第二重链恒定区两者的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的位置L234、L235和D265的位置分别为F、E和A,并且其中(i)所述第一重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L,并且所述第二重链恒定区的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,或者(ii)所述第一重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的K409的位置为R,并且所述第二重链的对应于根据EU编号的人IgG1重链中的F405的位置为L。

[0426] 33.根据项目13-32中任一项所述的方法,其中所述第一和/或第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的

氨基酸序列组成:

[0427] a) SEQ ID NO:15中所示的序列[IgG1-FC],

[0428] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0429] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代, 诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0430] 34. 根据项目13-33中任一项所述的方法, 其中所述第一或第二重链, 诸如所述第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0431] a) SEQ ID NO:16中所示的序列[IgG1-F405L],

[0432] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0433] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多9个取代, 诸如至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0434] 35. 根据项目13-34中任一项所述的方法, 其中所述第一或第二重链, 诸如所述第一重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0435] a) SEQ ID NO:17中所示的序列[IgG1-F409R]

[0436] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0437] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代, 诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0438] 36. 根据项目13-35中任一项所述的方法, 其中所述第一和/或第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0439] a) SEQ ID NO:18中所示的序列[IgG1-Fc\_FEA],

[0440] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0441] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多7个取代, 诸如至多6个取代、至多5个、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0442] 37. 根据项目13-36中任一项所述的方法, 其中所述第一和/或第二重链, 诸如所述第二重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成:

[0443] a) SEQ ID NO:20中所示的序列[IgG1-Fc\_FEAL],

[0444] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0445] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多6个取代, 诸如至多5个取代、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0446] 38. 根据项目13-37中任一项所述的方法, 其中所述第一和/或第二重链, 诸如所述

第一重链的所述恒定区包含选自下组的氨基酸序列或基本上由选自下组的氨基酸序列组成或由选自下组的氨基酸序列组成：

[0447] a) SEQ ID NO:19中所示的序列[IgG1-Fc\_FEAR]

[0448] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0449] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多6个取代, 诸如至多5个取代、至多4个、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0450] 39. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述结合剂包含kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。

[0451] 40. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述结合剂包含lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。

[0452] 41. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述第一轻链恒定区是kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。

[0453] 42. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述第二轻链恒定区是lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。

[0454] 43. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述第一轻链恒定区是lambda ( $\lambda$ ) 轻链恒定区。

[0455] 44. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述第二轻链恒定区是kappa ( $\kappa$ ) 轻链恒定区。

[0456] 45. 根据项目39-44中任一项所述的方法, 其中所述kappa ( $\kappa$ ) 轻链包含选自下组的氨基酸序列:

[0457] a) SEQ ID NO:21中所示的序列,

[0458] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0459] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代, 诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0460] 46. 根据项目40-45中任一项所述的方法, 其中所述lambda ( $\lambda$ ) 轻链包含选自下组的氨基酸序列:

[0461] a) SEQ ID NO:22中所示的序列,

[0462] b) a) 中的序列的子序列, 诸如如下子序列, 其中从a) 中所定义的序列的N端或C端起始, 已缺失1、2、3、4、5、6、7、8、9或10个连续氨基酸; 以及

[0463] c) 与a) 或b) 中所定义的氨基酸序列相比具有至多10个取代, 诸如至多9个取代、至多8个、至多7个、至多6个、至多5个、至多4个取代、至多3个、至多2个或至多1个取代的序列。

[0464] 47. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述结合剂为选自IgG1、IgG2、IgG3和IgG4的同种型的。

[0465] 48. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述结合剂为全长IgG1抗体。

[0466] 49. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述抗体为IgG1m(f) 同种异型的。

[0467] 50. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述抗体为acasunlimab或其生物仿制药。

- [0468] 51. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷选自下组:多西他赛、紫杉醇、卡巴他赛和替司他赛。
- [0469] 52. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷化疗药物为多西他赛。
- [0470] 53. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为
- [0471] a) 约0.3-15mg/kg体重或总计约25-1200mg;和/或
- [0472] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $1.2 \times 10^{-7}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $8.1 \times 10^{-6}$ mol。
- [0473] 54. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为
- [0474] a) 约0.3-10mg/kg体重或总计约25-800mg;和/或
- [0475] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $6.8 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $5.4 \times 10^{-6}$ mol。
- [0476] 55. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为
- [0477] a) 约0.3-5mg/kg体重或总计约25-400mg;和/或
- [0478] b) 约 $2.1 \times 10^{-9}$ - $3.4 \times 10^{-8}$ mol/kg体重或总计约 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol。
- [0479] 56. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的结合剂的量为
- [0480] a) 约1.25mg/kg体重或总计约100mg;和/或
- [0481] b) 约 $8.5 \times 10^{-9}$ mol/kg体重或总计约 $6.8 \times 10^{-7}$ mol。
- [0482] 57. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中在每剂和/或每个治疗周期中施用的紫杉烷化疗剂的量为约10-200mg/m<sup>2</sup>,诸如20-40mg/m<sup>2</sup>、30-50mg/m<sup>2</sup>、40-100mg/m<sup>2</sup>、50-100mg/m<sup>2</sup>、50-80mg/m<sup>2</sup>、50-70mg/m<sup>2</sup>、50-60mg/m<sup>2</sup>、50-110mg/m<sup>2</sup>、60-100mg/m<sup>2</sup>、60-100mg/m<sup>2</sup>、60-90mg/m<sup>2</sup>、70-80mg/m<sup>2</sup>、80-200mg/m<sup>2</sup>、90-180mg/m<sup>2</sup>、90-110mg/m<sup>2</sup>、100-175mg/m<sup>2</sup>、或诸如约170-180mg/m<sup>2</sup>。
- [0483] 58. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷化疗剂为多西他赛,并且在每剂和/或每个治疗周期中施用的量为约50-60mg/m<sup>2</sup>,诸如约55mg/m<sup>2</sup>。
- [0484] 59. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述紫杉烷化疗剂为多西他赛,并且在每剂和/或每个治疗周期中施用的量为约70-80mg/m<sup>2</sup>,诸如约75mg/m<sup>2</sup>。
- [0485] 60. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂和/或所述紫杉烷化疗剂通过全身施用进行施用。
- [0486] 61. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂和/或所述紫杉烷化疗剂通过静脉内注射或输注进行施用。
- [0487] 62. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中在每个治疗周期中施用至少一剂所述结合剂和至少一剂所述紫杉烷化疗药物。
- [0488] 63. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中每个治疗周期为三周(21天)。
- [0489] 64. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述结合剂和所述紫杉烷化疗剂在同一天施用。
- [0490] 65. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中每剂的所述结合剂在最少30分钟内,诸如在最少60分钟、最少90分钟、最少120分钟或最少240分钟内输注。

- [0491] 66. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述结合剂的施用与所述紫杉烷化疗剂的施用之前至少30分钟, 诸如至少1小时或诸如至少2小时。
- [0492] 67. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中在每个治疗周期的第1天施用一剂所述结合剂和/或一剂所述紫杉烷化疗剂。
- [0493] 68. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中每三周(1Q3W)施用一剂所述结合剂, 诸如在每个三周治疗周期的第一天。
- [0494] 69. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中每三周(1Q3W)施用一剂所述紫杉烷化疗剂, 诸如在每个三周治疗周期的第一天。
- [0495] 70. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中每剂紫杉烷化疗剂之前是类固醇前驱药, 诸如口服皮质类固醇前驱药; 例如, 在所述紫杉烷化疗剂的施用之前1天开始约8mg地塞米松的施用, 每天2次, 持续3天。
- [0496] 71. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述受试者是人受试者。
- [0497] 72. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤或癌症是实体瘤。
- [0498] 73. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤或癌症选自黑素瘤、卵巢癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、结直肠癌、头颈癌、胃癌、乳腺癌、肾癌、尿路上皮癌、膀胱癌、食道癌、胰腺癌、肝癌、胸腺瘤和胸腺癌、脑癌、胶质瘤、肾上腺皮质癌、甲状腺癌、其它皮肤癌、肉瘤、多发性骨髓瘤、白血病、淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、阴茎癌、宫颈癌、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、Merkel细胞癌和间皮瘤。
- [0499] 74. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤或癌症选自肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、尿路上皮癌(膀胱癌、输尿管癌、尿道癌、或肾盂癌)、子宫内膜癌(EC)、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)(例如口腔癌、咽癌或喉癌)和宫颈癌。
- [0500] 75. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述肿瘤或癌症是肺癌。
- [0501] 76. 根据项目75所述的方法, 其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC), 诸如鳞状或非鳞状NSCLC。
- [0502] 77. 根据项目56所述的方法, 其中所述NSCLC不具有表皮生长因子(EGFR)-敏化性突变和/或间变性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。
- [0503] 78. 根据项目75-77中任一项所述的方法, 其中所述受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案, 并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展, 诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。
- [0504] 79. 根据项目78所述的方法, 其中所述受试者已接受过基于铂的化疗。
- [0505] 80. 根据项目78所述的方法, 其中所述受试者不符合基于铂的疗法的资格并且已接受过替代化疗, 例如用含吉西他滨的方案治疗。
- [0506] 81. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂, 诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂, 诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。
- [0507] 82. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂, 诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂, 诸如PD-1/PD-L1抑制剂的治疗时或之后已经历疾病进展。
- [0508] 83. 根据前述项目中任一项所述的方法, 其中所述受试者在一种或多种检查点抑

制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的最后一次既往治疗时或之后已经历疾病进展。

[0509] 84. 根据项目78-83中任一项所述的方法,其中所述受试者在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0510] 85. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0511] 86. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是子宫内膜癌。

[0512] 87. 根据项目86所述的方法,其中所述受试者具有上皮子宫内膜组织学,包括:子宫内膜样、浆液性、鳞状、透明细胞癌、或癌肉瘤。

[0513] 88. 根据项目86或87所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0514] 89. 根据项目86-88中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0515] 90. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是尿路上皮癌,包括膀胱癌、输尿管癌、尿道癌、或肾盂癌。

[0516] 91. 根据项目90所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0517] 92. 根据项目90或91所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0518] 93. 根据项目90或91所述的方法,其中所述受试者已接受过基于铂的化疗。

[0519] 94. 根据项目90或91中任一项所述的方法,其中所述受试者不符合基于铂的疗法的资格并且已接受过替代化疗,例如用含吉西他滨的方案治疗。

[0520] 95. 根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是乳腺癌,诸如三阴性乳腺癌(TNBC)。

[0521] 96. 根据项目95所述的方法,其中所述TNBC为HER2阴性,诸如通过荧光原位杂交(FISH)或者由免疫组织化学确定的蛋白质表达所确定;孕酮受体阴性、雌激素受体阴性。

[0522] 97. 根据项目95或76所述的方法,其中所述受试者已接受过至少一种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,诸如至少一种包括含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案的既往全身治疗方案。

[0523] 98. 根据项目97所述的方法,其中所述受试者已接受过至多4种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,诸如包括至少一种包括含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案的既往全身治疗方案。

[0524] 99. 根据项目95-98中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0525] 100. 根据项目99所述的方法,其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂的所述既往治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0526] 101. 根据项目95-98中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多

种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0527] 102.根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是头颈癌,诸如头颈部鳞状细胞癌(SCCHN)。

[0528] 103.根据项目102所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是复发性或转移性SCCHN。

[0529] 104.根据项目102或103所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是口腔癌、咽癌或喉癌。

[0530] 105.根据项目102-104中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过多至四种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0531] 106.根据项目105所述的方法,其中所述受试者已接受过基于铂的化疗。

[0532] 107.根据项目105所述的方法,其中所述受试者不符合基于铂的疗法的资格并且具有替代化疗。

[0533] 108.根据项目102-107中任一项所述的方法,其中所述受试者已接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0534] 109.根据项目108所述的方法,其中所述受试者在一种或多种检查点抑制剂的所述既往治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0535] 110.根据项目102-107中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0536] 111.根据前述项目中任一项所述的方法,其中所述肿瘤或癌症是宫颈癌。

[0537] 112.根据项目111所述的方法,其中所述宫颈癌为鳞状细胞、腺癌或腺鳞状组织学。

[0538] 113.根据项目111或112所述的方法,其中所述受试者已接受过至少一种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,诸如化疗联合靶向血管内皮生长因子A的治疗诸如贝伐珠单抗治疗,并且在最后一次既往全身治疗时或之后已经历疾病进展,诸如由放射线照相术所确定的疾病进展。

[0539] 114.根据项目113所述的方法,其中所述受试者已接受过至多4种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,包括化疗联合靶向血管内皮生长因子A的治疗诸如贝伐珠单抗治疗。

[0540] 115.根据项目111-114中任一项所述的方法,其中所述受试者未曾接受过一种或多种检查点抑制剂,诸如一种或多种靶向PD-1/PD-L的剂,诸如PD-1/PD-L1抑制剂的既往治疗。

[0541] 116.组合物,其包含紫杉烷化疗剂和结合剂,所述结合剂包含结合人CD137的第一结合区,以及结合人PD-L1的第二结合区。

[0542] 117.根据项目116所述的组合物,其中所述组合物中结合剂的量为25-400mg或 $1.7 \times 10^{-7}$ - $2.7 \times 10^{-6}$ mol。

[0543] 118.根据项目116所述的组合物,其包含约80mg的所述结合剂。

[0544] 119.根据项目116-118中任一项所述的组合物,其中所述结合剂如项目3-50中任

一项所定义。

[0545] 120. 根据项目116-119中任一项所述的组合物,其中所述紫杉烷化疗药物如项目51-52中任一项所定义。

[0546] 121. 根据项目116-120中任一项所述的组合物,其中所述组合物用于全身施用。

[0547] 122. 根据项目116-121中任一项所述的组合物,其中所述组合物用于注射或输注,诸如静脉内注射或输注。

[0548] 123. 根据项目122中任一项所述的组合物,其中所述结合剂和所述紫杉烷化疗药物处于50-500mL,诸如100-250mL体积的水溶液中,诸如0.9%NaCl(盐水)中。

[0549] 124. 用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的结合剂,其包含结合人CD137的第一结合区以及结合人PD-L1的第二结合区,其中所述结合剂联合紫杉烷化疗剂使用。

[0550] 125. 根据项目124所述使用的结合剂,所述结合剂如项目3-50中任一项所定义。

[0551] 126. 根据项目124或125所述使用的结合剂,其中所述紫杉烷化疗剂如项目51-52中任一项所定义。

[0552] 127. 用于治疗癌症或用于减少或预防肿瘤进展的紫杉烷化疗剂,其中所述紫杉烷化疗剂联合包含结合人CD137的第一结合区和结合人PD-L1的第二结合区的结合剂使用。

[0553] 128. 根据项目127所述使用的紫杉烷化疗剂,其中所述结合剂如项目3-50中任一项所定义。

[0554] 129. 根据项目127或128所述使用的紫杉烷化疗剂,所述紫杉烷化疗剂如项目中任一项所定义。

[0555] 序列

[0556] 表7

[0557]

SEQ ID	名称	序列
1	VH_CD137-009-H7	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCTASGFSLN <del>NDY</del> WMS WVRQAPGKGLEWVGYIDVGGSLYYAASVKGRFTI SRDDSKSIAYLQMNSLKTEDTAVYYCARGGLTYGF DLWGQGTLVTVSS
2	VH_CD137-009-H7_CDR1	GFSLN <del>NDY</del> W
3	VH_CD137-009-H7_CDR2	IDVGGSL
4	VH_CD137-009-H7_CDR3	ARGGLTYGF <del>DL</del>

[0558]

5	VL_CD137-009-L2	DIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASEDISSYLAWY QQKPGKAPKRLIYGASDLASGVPSRFSASGSGTDY TFTISLQPEDATYYCHYYATISGLGVAFGGGTKV EIK
6	VL_CD137-009-L2_CDR1	EDISSY
	VL_CD137-009-L2_CDR2	GAS
7	VL_CD137-009-L2_CDR3	HYYATISGLGVA
8	VH-PD-L1-547	EVQLLEPGGGLVQPGGSLRLSCEASGSTFSTYAMS WVRQAPGKGLEWVSGFSGGGFTFYADSVRGRFTI SRDSSKNTLFLQMSSLRAEDTAVYYCAIPARGYNY GSFQHWGQGTLTVSS
9	VH-PD-L1-547-CDR1	GSTFSTYA
10	VH-PD-L1-547-CDR2	FSGSGGFT
11	VH-PD-L1-547-CDR3	AIPARGYNYGSFQH
12	VL-PD-L1-547	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWY QQKPGQAPVLLVYDDNDRPSGLPERFSGSNSGNTA TLTISRVEAGDEADYYCQVWDSSSDHVVFGGGTK LTVL
13	VL-PD-L1-547-CDR1	NIGSKS
	VL-PD-L1-547-CDR2	DDN
14	VL-PD-L1-547-CDR3	QVWDSSSDHVV
15	IgG1-Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG

[0559]

16	IgG1-Fc_F405L	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
17	IgG1-Fc_K409R	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKT HTCPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
18	IgG1-Fc_FEA	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKCDKT HTCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSPG
19	IgG1-FEAR-Fc	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP

[0560]

		<p>VTVSWNSGALTS<del>G</del>VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV                  PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT                  HTCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT                  CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE                  QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA                  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV                  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL                  DSDGSFFLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL                  HNHYTQKSLSLSPG</p>
20	IgG1-FEAL-Fc	<p>ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP                  VTVSWNSGALTS<del>G</del>VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV                  PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT                  HTCPCPAPEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT                  CVVVAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE                  QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA                  LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQV                  SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVL                  DSDGSFLLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEAL                  HNHYTQKSLSLSPG</p>
21	k-C	<p>RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPRE                  AKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSLS                  TLTLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRG                  EC</p>
22	λ-C	<p>GQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG                  AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASS                  YLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTEC                  S</p>
23	人 CD137(UniProtKB - Q07011; 包括信号肽序列: aa 1-23)	<p>MGNSCYNIVALLLVLNFERTRSLQDPCSNCPAGTF                  CDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQRTCDICRQCKGVF                  RTRKECSSTSNAECDCTPGFHCLGAGCSMCEQDCK                  QQQELTKKGCKDCCFGTFNDQKRGICRPWTNCSL</p>

[0561]

		DGKSVLVNGTKERDVVCGPSPADLSPGASSVTPPA PAREPGHSPQIISFFLALTSTALLFLLFFLTLRFSVVK RGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEE GGCEL
24	人 CD137(UniProtKB - Q07011; 成熟序列)	LQDPCSNCPAGTFCDNNRNQICSPCPPNSFSSAGGQ RTCDICRQCKGVFRTRKECSSTSNAECDCTPGFHCL GAGCSMCEQDCKQGQELTKKGCKDCCFGTFNDQ KRGICRPWTNCSLDGKSVLVNGTKERDVVCGPSPA DLSPGASSVTPPAPAREPGHSPQIISFFLALTSTALLF LLFFLTLRFSVVKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPEEEEEGGCEL
25	人 PD-L1(UniProtKB - Q9NZQ7; 包括信号肽序列: aa 1-18)	MRIFAVFIFMTYWHLNAFTVTVPKDLYVVEYGSN MTIECFPVEKQLDLAALIVYWEMEDKNIIQFVHGEE DLKVQHSSYRQRARLLKDQLSLGNAALQITDVKLQ DAGVYRCMISYGGADYKRITVKVNAPYNKINQRIL VVDPVTSEHELTCQAEGYPKAEVIWTSSDHQVLSG KTTTTNSKREEKLFNVTSTLRINTTTNEIFYCTFRRL DPEENHTAELVIPELPLAHPNERTHLVILGAILLCL GVALTFIFRLRKGRMMDVKKCGIQDTNSKKQSDT HLEET
26	人 PD-L1(UniProtKB - Q9NZQ7; 成熟序列)	FTVTVPKDLYVVEYGSNMIECKFPVEKQLDLAAL IVYWEMEDKNIIQFVHGEE DLKVQHSSYRQRARLL KDQLSLGNAALQITDVKLQDAGVYRCMISYGGAD YKRITVKVNAPYNKINQRILVVDPVTSEHELTCQAE GYPKAEVIWTSSDHQVLSGKTTTTNSKREEKLFNV TSTLRINTTTNEIFYCTFRRLDPEENHTAELVIPELPL AHPNERTHLVILGAILLCLGVALTFIFRLRKGRMM DVKKCGIQDTNSKKQSDTHLEET
27	智人 EGFR	MRPSGTAGAALLALLAALCPASRALEEKKVCQGTS NKLTQLGTFEDHFLSLQRMFNCEVVLGNLEITYV QRNYDLSFLKTIQEVAGYVLIALNTVERIPLLENLQII

[0562]

		<p> RGNMYYENSYALAVLSNYDANKTGLKELPMRNL  QEILHGAVRFSNNPALCNVESIQWRDIVSSDFLSNM  SMDFQNHLGSCQKCDPSPNGSCWGAGEENCQKL  TKIICAQQCSGRCRGKSPSDCCHNQCAAGCTGP  SDCLVCRKFRDEATCKDTCPLMLYNPTTYQMDV  NPEGKYSFGATCVKKCPRNYVVTDHGSCVRACGA  DSYEMEEDGVRKCKKCEGPCRKVCNGIGIGEFKDS  LSINATNIKHFKNCTSISGDLHILPVAFRGDSFHTP  PLDPQELDILKTVKEITGFLLIQAWPENRTDLHAFE  NLEIIRGRKQHGQFSLAVVSLNITSLGLRSLKEISD  GDVIISGNKNLCYANTINWKKLFGTSGQKTKIISNR  GENSCKATGQVCHALCSPEGCWGPEPRDCVSCRN  VSRGRECVDKCNLLEGEPREFVENSECIQCHPECLP  QAMNITCTGRGPDNCIQCAHYIDGPHCVKTCPAGV  MGENNTLVWKYADAGHVCHLCHPNCTYGCTGPG  LEGCP TNGPKIPSIATGMV GALLLLLVVALGIGLFM  RRRHIVRKRTLRLQLERELVEPLTPSGEAPNQALL  RILKETEFKKIKVLGSGAFGTVYKGLWIPEGEKVKI  PVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVC  RLLGICLTSTVQLITQLMPFGCLLDYVREHKDNIGS  QYLLNWCVQIAKGMNYLEDRLVHRDLAARNVL  VKTPQHVKITDFGLAKLLGAEEKEYHAEGGKVIK  WMALESILHRIYTQSDVWSYGVTWELMTFGSKP  YDGIPASEISSILEKGERLPQPPICTIDVYMIMVKCW  MIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERM  HLPSP TDSNFYRALMDEEDMDDV VDADEYLIPQQ  GFFSSPSTSRTPLLSLSATSNNSTVACIDRNLQSC  PIKEDSFLQRYSSDPTGALTEDSIDDTFPLVPEYINQ  SVPKR PAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHS  TAVGNPEYLN TVQPTCVNSTFD SPAHWAQKGS HQI  SLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRV </p>
--	--	---

[0563]

		APQSSEFIGA
28	VH_CD137-009	QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGFSLNDYWMSW VRQAPGKGLEWIGYIDVGGSLYYASWAKGRFTISR TSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGGLTYGFDLWG PGTLVTVSS
29	VL_CD137-009	DIVMTQTPASVSEPVGGTVTINCQASEDISSYLAWY QQKPGQRPKRLIYGASDLASGVPSRFSASGSGTEY ALTISDLESADAATYYCHYYATISGLGVAFGGGTE VVVK
30	m4-1BB-3H3 VH	EMQLVESGGGLVQPGRSMKLSCAGSGFTLSDYGV AWVRQAPKKGLEWVAYISYAGGTTYRESVKGRF TISRDNASTLYLQMDSLRSEDATYYCTIDGYGG YSGSHWYFDFWGPMTVTVSS
31	m4-1BB-3H3 VL	DIQMTQSPSLLSASVGDRVTLNCRTSQNVYKNLA WYQQKLGEPKLLIYNANSLQAGIPSRFSGSGSGT DFTLTISLQPEDVATYFCQQYYSNGTFGAGTNLEL K
32	MPDL3280A VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIH WYRQAPGKLEWYAWISPYGGSTYYADSVKGRFT ISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTAVYYCARRHWPG GFDYWGQGTLVTVSS
33	MPDL3280A VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAW YQQKPGKAPKLLIYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISLQPEDFATYYCQQYLYHPATFGQGTKVEIK
34	AALT	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPE PVTLTWNSGSLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMSLSPMVT VVVDVSEDDPDVQISWVFNNEVLTAQTQTHRED YNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKALP APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTL

		TCMVTDMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS SDGSYLMYSKLTVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH NHHTTKSFSRTPGK
[0564]	35 AAKR	AKTTAPSVYPLAPVCGDTTGSSVTLGCLVKGYFPE PVTLTWN SGLSSGVHTFPAVLQSDLYTLSSSVTVT SSTWPSQSITCNVAHPASSTKVDKKIEPRGPTIKPCP PCKCPAPNAAGGPSVFIFPPKIKDVLMLSPMVTC VVVDVSEDDPDVQISWVFNVEVLTAQTQTHRED YNSTLRVVSALPIQHQDWMSGKEFKCKVNNKALP APIERTISKPKGSVRAPQVYVLPPEEEMTKKQVTL TCMVKDFMPEDIYVEWTNNGKTELNYKNTEPVLDS SDGSYFMYSRLRVEKKNWVERNSYSCSVVHEGLH NHHTTKSFSRTPGK
	36 恒定区 κLC	RADAAPTVSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLNNFYPKDI NVKWKIDGSRQNGVLNSWTDQDSKDSTYSMSST LTLTKDEYERHNSYTCEATHKTSTSPIVKSFNRNEC

[0565] 本发明通过以下实施例进一步说明,其不应解释为对本发明的范围进行限制。

**实施例**

[0566] 实施例1:CD137抗体的生成

[0567] 抗体CD137-005和CD137-009如W02016/110584的实施例1中所述生成。简而言之,用含有人CD137-Fc融合蛋白的蛋白质的混合物对兔进行免疫。通过ELISA和流式细胞术,对来自血液的单一B细胞进行分选和筛选,以产生CD137特异性抗体。从筛选阳性的B细胞中,提取RNA并执行测序。重链和轻链的可变区是基因合成的,并且克隆到包括含有以下氨基酸突变的人IgG1重链的人IgG1κ表达载体或人IgG1λ表达载体中:L234F、L235E、D265A和F405L (FEAL) 或F405L (FEAL),其中氨基酸位置编号根据EU编号(对应于SEQ ID NO:20)。嵌合CD137抗体(CD137-009)的可变区序列显示于本文中序列表SEQ ID NO:28和SEQ ID NO:29中。

[0568] 实施例2:兔(嵌合)CD137抗体的人源化

[0569] 在Antitope (Cambridge,UK)生成来自兔抗CD137-009的人源化抗体序列。使用种系人源化(CDR接枝)技术来生成人源化抗体序列。基于与兔抗体的VH和Vκ氨基酸序列具有最接近同源性的人种系序列,设计人源化V区基因。设计一系列七种VH和三种Vκ(VL)种系人源化V区基因。使用Swiss PDB产生非人亲本抗体V区的结构模型并进行分析,以便鉴定V区框架中对抗体的结合特性可能重要的氨基酸。注意到这些氨基酸引入到一种或多种变体CDR接枝的抗体中。用作人源化设计基础的种系序列显示于表8中。

[0570] 表8:最接近匹配的人种系V区段和J区段序列。

抗体	重链		轻链( $\kappa$ )	
	人V区种系区段	人J区种系区段	人V区种系区段	人J区种系区段
[0571] 兔 抗 CD137-009	hIGHV3-49*04	hIGHJ4	hIGKV1-33*01	IGKJ4

[0572] 然后,使用Antitope的专有的计算机技术iTope<sup>TM</sup>和TCED<sup>TM</sup>(T细胞表位数据库(T Cell Epitope Database)),选择具有潜在T细胞表位的最低发生率的变体序列(Perry, L.C.A., Jones, T.D.和Baker, M.P. New Approaches to Prediction of Immune Responses to Therapeutic Proteins during Preclinical Development(2008). Drugs in R&D 9(6):385-396; 20 Bryson, C.J., Jones, T.D.和Baker, M.P. Prediction of Immunogenicity of Therapeutic Proteins(2010). Biodrugs 24(1):1-8)。最后,设计的变体的核苷酸序列已经密码子优化。

[0573] 人源化CD137抗体的可变区序列(CD137-009-HC7LC2)显示于本文中序列表SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:5中。

[0574] 实施例3:PD-L1抗体的生成

[0575] 在Aldevron GmbH(Freiburg, Germany)执行免疫和杂交瘤生成。将编码人PD-L1的氨基酸19-238的cDNA克隆到Aldevron专有表达质粒中。使用手持式粒子轰击装置(“基因枪”),通过使用真皮内应用的人PD-L1 cDNA包被的金粒子对OmniRat动物(表达具有完全人独特型的多样化抗体库的转基因大鼠; Ligand Pharmaceuticals Inc., San Diego, USA)进行免疫,生成了抗体PD-L1-547。在一系列免疫后收集血清样品,并且对于用前述表达质粒瞬时转染以表达人PD-L1的HEK细胞在流式细胞术中进行测试。根据标准规程,分离出抗体生产细胞并与小鼠骨髓瘤细胞(Ag8)融合。提取来自产生PD-L1特异性抗体的杂交瘤的RNA,并且执行测序。重链和轻链的可变区(SEQ ID NO:8和12)是基因合成的,并且克隆到包括含有以下氨基酸突变的人IgG1重链的人IgG1 $\lambda$ 表达载体中:L234F、L235E、D265A和K409R(FEAR),其中氨基酸位置编号根据EU编号(对应于SEQ ID NO:19)。

[0576] 实施例4:通过2-MEA诱导的Fab臂交换生成双特异性抗体

[0577] 在受控还原条件下,通过Fab臂交换生成双特异性IgG1抗体。该方法的基础是使用互补CH3域,其在特定测定条件下促进异源二聚体形成,如W02011/131746中所述。将F405L和K409R(EU编号)突变引入相关抗体中,以创建具有互补CH3域的抗体对。

[0578] 为了生成双特异性抗体,将两种亲本互补抗体(每种抗体的最终浓度为0.5mg/mL)与100 $\mu$ L PBS的总体积中的75mM 2-巯基乙胺-HCl(2-MEA)在31 $^{\circ}$ C下一起温育5小时。根据制造商的方案,通过使用旋转柱(Microcon离心过滤器,30k, Millipore)除去还原剂2-MEA来停止还原反应。

[0579] 双特异性抗体通过组合来自实施例1和3的以下抗体而生成:

[0580] -CD137-009-FEAL抗体与PD-L1-547-FEAR抗体组合

[0581] -PD-L1-547-FEAL抗体与CD137-009-FEAR抗体组合

[0582] -GEN1046(PD-L1-547-FEAL抗体与CD137-009-HC7LC2-FEAR抗体组合)(CD137结合臂:SEQ ID NO:1、5、21、19;PD-L1结合臂:SEQ ID NO:8、12、22、20),

[0583] -b12-FEAL抗体与PD-L1-547-FEAR抗体、与CD137-009-FEAR或与CD137-009-

HC7LC2-FEAR抗体组合,用作第一臂抗体b12即gp120特异性抗体(Barbas,CF.J Mol Biol.1993年4月5日;230(3):812-23)

[0584] -PD-L1-547-FEAL或CD137-009-FEAL与b12-FEAR抗体。

[0585] 实施例5:晚期实体瘤患者的外周血中GEN1046的药效学评价。

[0586] 为了探索各种剂量水平下的GEN1046在晚期肿瘤患者中的生物活性,在基线和治疗的多个时间点收集了血液和血清样品。基于GEN1046的作用机制,预期具有生物活性的剂量水平将调节干扰素- $\gamma$ 的循环水平并诱导外周CD8 T细胞增殖。

[0587] 为了测定干扰素- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )的血清水平,在基线以及第1周期和第2周期中GEN1046施用后的多个时间点(第1天[施用后2小时和4-6小时之间]、第2、3、8和15天),从患者收集血清样品。IFN- $\gamma$ 的血清水平通过Meso Scale Discovery (MSD)多重免疫测定(目录号K15209G)按照制造商的说明书进行测量。

[0588] 为了测量免疫细胞亚群的外周调节,在基线以及第1周期和第2周期中GEN1046施用后的多个时间点(第2、3、8和15天),在收集于EDTA管中的全血中进行外周血的免疫表型分型。将100 $\mu$ L全血添加到特异性结合如下细胞表面抗原的荧光染料缀合的单克隆抗体中:CD45RA-FITC(克隆LEU-18,BD Biosciences目录号335039)、CCR7-BV510(克隆3D12,BD Biosciences,目录号563449)、CD8-PerCP-Cy5.5(克隆RPA-T8,BD Biosciences,目录号560662)。在冰上温育后,用FACS裂解液(BD Biosciences,目录号349202)处理染色的样品以裂解红细胞。通过用染色缓冲液(BD Biosciences,目录号554656)清洗来除去过量的抗体和细胞碎片。在裂解/清洗后,将细胞通过与Permeabilizing Solution 2缓冲液(BD Biosciences,目录号340973)一起温育来固定和透化。接下来,将细胞清洗并重悬于染色缓冲液中,并与针对Ki67的抗体(BV421 B56,BD Biosciences,目录号562899)在冰上温育,以检测增殖细胞。在温育后,通过用染色缓冲液清洗来除去过量的抗体。使细胞重悬于染色缓冲液中,并在染色1小时内在BD FACSCanto™II流式细胞仪(Becton Dickinson)上进行采集。

[0589] 向癌症患者施用GEN1046导致了IFN- $\gamma$ 的循环水平以及增殖效应记忆CD8 T细胞的调节(表1)。在所有测试的剂量水平中,在第一治疗周期中,IFN- $\gamma$ 水平增加了2倍以上。在50mg和80mg剂量水平下检测最大增加,并且80mg队列中的大多数患者(75%)具有>2的倍数增加(表1)。GEN1046还引发了效应记忆CD8+T细胞的增殖,如由Ki67+CD8+CD45RA-CCR7-T细胞频率的增加所测量。与IFN- $\gamma$ 的循环水平的调节所观察到的变化相当,在80mg队列中的患者中观察到增殖CD8<sup>+</sup>效应记忆T细胞的最大且更一致的调节。与25-200mg队列相比,特别是在400mg队列中,IFN- $\gamma$ 的循环水平和增殖效应记忆CD8 T细胞两者的变化幅度均更低。这些结果显示,GEN1046引发了免疫应答,其特征在于调节免疫效应细胞和对生成抗肿瘤免疫应答至关重要的可溶性因子,且在80mg剂量水平下应答幅度较大。

[0590] 表9.癌症患者中外周药效学终点的GEN104调节:根据剂量水平第1周期期间自基线的峰倍数变化a

	<b>GEN1046 25 mg</b>	<b>GEN1046 50 mg</b>	<b>GEN1046 80 mg</b>	<b>GEN1046 200 mg</b>	<b>GEN1046 400 mg</b>
<b>干扰素-<math>\gamma^b</math></b>					
n	4	4	8	8	6
Min	1.17	1.06	1.45	1.47	1.18
Q1	2.05	1.89	2.82	2.35	1.32
中值	3.90	4.63	4.49	3.48	2.56
Q3	9.99	6.90	5.94	4.89	3.37
Max	15.11	7.27	12.17	5.20	102.08
<b>增殖效应记忆 CD8 T 细胞<sup>c</sup></b>					
n	3	2	8	8	7
Min	2.00	2.00	1.00	0.67	1.00
Q1	2.00	2.00	2.00	1.40	1.06
中值	2.00	2.50	3.42	2.83	1.50
Q3	3.50	3.00	9.75	5.25	2.00
Max	5.00	3.00	31.40	6.67	7.00

[0592] 截至2020年1月27日的初步数据。

[0593] n: 每个剂量队列的患者数量; Min: 最低测量值; Q1: 第25百分位数; Q3: 第75百分位数; Max: 最大测量值。

[0594] <sup>a</sup>使用来自GEN1046的开放标签、多中心安全性试验(NCT03917381)的剂量递增阶段中入组的晚期实体瘤患者的血液样品进行药效学评估, 包括干扰素 $\gamma$ 的循环水平和效应记忆T细胞的变化。

[0595] <sup>b</sup>在基线以及第1周期和第2周期中GEN1046施用后的多个时间点(第1天[施用后2小时和4-6小时之间]、第2、3、8和15天), 测量血清样品中的干扰素- $\gamma$ 的循环水平。通过Meso Scale Discovery (MSD) 多重免疫测定来测定血清样品中的干扰素- $\gamma$ 水平。

[0596] <sup>c</sup>在基线以及第1周期和第2周期中GEN1046施用后的多个时间点(第2、3、8和15天)收集的全血中进行外周血的免疫表型分型。通过流式细胞术, 在全血样品中评估增殖(Ki67+) 效应记忆CD8 T细胞(CD8+CD45RA<sup>-</sup>CCR7<sup>-</sup>T细胞)的频率。

[0597] 实施例6: 来自剂量递增的初步数据

[0598] 试验设计:

[0599] GCT1046-01的临床试验(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03917381)设计为两部分试验, 包括正在进行的剂量递增部分和计划的扩展部分。

[0600] 本试验设计为GEN1046 (**DuoBody<sup>®</sup>**-PD-L1x4-1BB)的开放标签、多中心、I/IIa期

安全性试验。本试验由2部分组成;首次人体 (FIH) 剂量递增 (I期) 和扩展 (IIa期)。图2显示了临床试验设计的示意图。

#### [0601] 剂量递增

[0602] 剂量递增设计成评价实体恶性肿瘤受试者中的GEN1046,以确定最大耐受剂量 (MTD) 或最大施用剂量 (MAD) 和/或推荐的2期剂量 (RP2D)。

[0603] 对于剂量递增,受试者需要是 $\geq 18$ 岁的男性或女性,并且需要根据RECIST 1.1患有可测量的疾病。

[0604] 受试者需要患有经组织学或细胞学确认的转移性或不可切除的非CNS实体瘤,并且对于他们不存在可能赋予临床益处的可用标准疗法,或者受试者不是此类可用疗法的候选者,并且根据研究者的见解,GEN1046实验疗法可能对于他们是有益的。

[0605] 在剂量递增中,受试者每三周 (1Q3W) 接受一次GEN1046输注,直到满足方案定义的治疗中断标准;例如影像学疾病进展或临床进展。在每个3周治疗周期 (21天) 的第1天,在最少60分钟内使用i.v.输注来施用GEN1046。试验设计的概念显示于图2中。

[0606] 1Q3W剂量递增被设计成以7个主要剂量水平:固定的25、80、200、400、800、1200和1600mg,以及6个任选的中间剂量水平:固定的50、140、300、600、1000和1400mg,来潜在地 (取决于试验期间收集的数据) 评价GEN1046。

[0607] 推荐的2期剂量 (RP2D) 基于对可用安全性和给药信息的审查,并且可低于最大耐受剂量 (MTD)。

#### [0608] 扩展

[0609] 扩展的目的是提供关于所选剂量/方案的安全性、耐受性、MoA、PK和抗肿瘤活性的进一步数据。

[0610] 扩展被设计成开始招募多至6种肿瘤类型 (7个平行队列),即NSCLC、EC、UC、TNBC、SCCHN和宫颈癌。基于剂量递增中生成的初步功效信号,可以开设额外肿瘤类型的进一步扩展队列。申办者将基于剂量递增中所获得的数据,确定开设疾病特异性扩展队列的优先级。

#### [0611] NSCLC扩展队列

[0612] NSCLC扩展队列应包括具有鳞状组织学的受试者以及具有非鳞状组织学的受试者。

[0613] 由于PD-1/PD-L1未治疗的群体与PD-1/L1预治疗的群体的响应率和其它疾病相关结果可能有所不同,NSCLC患者被分为不同的队列,以确保初步功效的足够证据。队列2旨在探索PD-1/L1未治疗的NSCLC患者的初步功效,其中PD-1/L1抑制剂的SOC受到限制或不可用。如果初步临床证据表明在医疗需求高度未满足的群体 (例如PD-L1低或阴性) 中相对于可用疗法的实质性改善 (如由DMC的全部数据的审查所确定),则申办者可以要求PD-1/L1抑制剂的使用不受限制的地区开设队列2。

#### [0614] UC扩展队列

[0615] UC队列被设计成包括有资格接受基于铂的化疗的受试者和不符合接受基于铂的化疗的资格的受试者两者。

#### [0616] SCCHN和TNBC扩展队列

[0617] SCCHN和TNBC队列可以包括接受过PD-1/PD-L1抑制剂既往治疗的受试者和未曾接受过既往PD-1/L1抑制剂治疗的受试者两者。

[0618] 入选标准

[0619] 只有当所有以下标准均适用时,受试者才有资格包括在试验中:

[0620] 受试者必须是 $\geq 18$ 岁的男性或女性受试者,并且必须根据RECIST 1.1患有可测量的疾病。

[0621] 受试者必须组织学或细胞学确诊为复发性或难治性、晚期和/或转移性NSCLC、EC、UC、TNBC、SCCHN、或宫颈癌,他们不再是标准治疗的候选者或拒绝标准治疗(如果受试者能够获得并有资格接受相应的治疗),并且他们具有如下的失败抗癌疗法:

[0622] 扩展队列1(NSCLC):PD-1/L1预治疗

[0623] 已接受多至4种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案(辅助和维持治疗被视为一条治疗线的部分)的NSCLC受试者,且在最后一次既往治疗时或之后影像学疾病进展。

[0624] 任何组织学的NSCLC受试者均可以入组。患有组织学或细胞学诊断为非鳞状NSCLC的受试者不得具有表皮生长因子(EGFR)-敏化性突变和/或间变性淋巴瘤(ALK)易位/ROS1重排。EGFR敏化性突变是适于用已批准的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗的那些突变。根据当地评估,EGFR和ALK状态的文件应可获得。如果EGFR和ALK状态的文件不可获得,则在入组前需要获得申办者医学监查员的批准。

[0625] 受试者应已接受基于铂的疗法(或由于铂不合格的替代化疗,例如含吉西他滨的方案)。

[0626] 受试者必须接受过单独或联合的PD-1/L1抑制剂的既往治疗,并且必须在治疗时具有影像学疾病进展。对于对含有CPI的治疗方案具有SD或PD的BOR且治疗持续时间多至16周的受试者,需要申办者批准。

[0627] 扩展队列2(NSCLC)-PD-1/L1未治疗

[0628] 已接受多至4种针对转移性疾病的既往全身治疗方案(维持治疗被视为一条治疗线的部分)的NSCLC受试者,且在最后一次既往治疗时或之后影像学疾病进展。

[0629] 任何组织学的NSCLC受试者均可以入组。患有组织学或细胞学诊断为非鳞状NSCLC的受试者不得具有表皮生长因子(EGFR)-敏化性突变和/或间变性淋巴瘤激酶(ALK)易位/ROS1重排。EGFR敏化性突变是适于用已批准的酪氨酸激酶抑制剂(TKI)治疗的那些突变。根据当地评估,EGFR和ALK状态的文件应可获得。如果EGFR和ALK状态的文件不可获得,则在入组前需要获得申办者医学监查员的批准。

[0630] 受试者应已接受基于铂的疗法(或由于铂不合格的替代化疗,例如含吉西他滨的方案)。

[0631] 受试者必须没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗。

[0632] 扩展队列3(UC):

[0633] 已接受过多至4种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案(辅助和维持治疗被视为一条治疗线的部分)的UC(膀胱、输尿管、尿道、或肾盂癌)受试者,且在最后一次既往治疗时或之后影像学疾病进展。

[0634] 受试者必须接受过单独或联合的PD-1/L1抑制剂的既往治疗,并且必须在治疗时具有影像学疾病进展。对于对含有CPI的治疗方案具有SD或PD的BOR且治疗持续时间多至16周的受试者,需要申办者批准。

[0635] 最近PD-L1测试的当地结果应在入组前提供(如果可用)。

- [0636] 队列3a:对于有资格接受基于铂的疗法的受试者:
- [0637] 受试者必须接受过基于铂的化疗。
- [0638] 队列3b:对于不符合接受基于铂的疗法的条件的受试者:
- [0639] 受试者不得有资格接受任何基于铂或任何含有顺铂的化疗。
- [0640] 扩展队列4(EC):
- [0641] 已接受多至4种针对晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案(维持治疗被视为一条治疗线的部分)的EC受试者,且在最后一次既往治疗时或之后影像学疾病进展。
- [0642] 受试者必须具有上皮子宫内膜组织学,包括:子宫内膜样、浆液性、鳞状、透明细胞癌、或癌肉瘤。肉瘤和间充质EC被排除在外。
- [0643] 受试者必须没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗(需要遵守既定的当地标签/获取途径)。
- [0644] 扩展队列5(TNBC):
- [0645] TNBC定义为HER2阴性[HER2通过FISH呈阴性]测定(HER2与CEP17的非扩增比率 $< 2.0$ (单探针),平均HER2基因拷贝数 $< 4$ 个信号/细胞),或替代地根据当地评估,IHC结果得到的HER2蛋白表达为1+阴性或IHC 0-阴性以及ER和PgR阴性状态(定义为经由IHC分析, $< 1\%$ 的细胞表达激素受体)。已接受过多至4种针对局部晚期/转移性疾病的既往全身治疗方案,包括但不限于含有蒽环、紫杉烷、抗代谢药或微管抑制剂的方案(维持治疗被视为一条治疗线的部分)的受试者,且在最后一次既往治疗时或之后影像学疾病进展。
- [0646] 具有不同表型的乳腺癌的既往病史的受试者必须从受试者的最后一次既往全身疗法后获得的生检来确认TNBC。
- [0647] 队列5a——接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗的受试者:
- [0648] 受试者必须接受过单独或联合的PD-1/L1抑制剂的既往治疗,并且必须在治疗时具有影像学疾病进展。
- [0649] 队列5b——没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗的受试者:
- [0650] 受试者必须没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗。
- [0651] 扩展队列6(SCCHN):
- [0652] 复发性或转移性SCCHN(口腔、咽、喉)受试者,其已接受多至4种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案,且在最后一次既往治疗时或之后具有影像学PD(维持治疗被视为一条治疗线的一部分)。
- [0653] 受试者必须在基于铂的化疗时或之后具有疾病进展(如果记录受试者的铂不合格状态,则可接受替代联合化疗)。
- [0654] 队列6a——接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗的受试者:
- [0655] 受试者必须接受过单独或联合的PD-1/L1抑制剂的既往治疗,并且必须在治疗时具有影像学疾病进展。对于对含有CPI的治疗方案具有SD或PD的BOR且治疗持续时间多至16周的受试者,需要申办者批准。
- [0656] 队列6b——没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗的受试者:
- [0657] 受试者必须没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗。
- [0658] 扩展队列7(宫颈癌):
- [0659] 已接受多至4种针对复发性/转移性疾病的既往全身治疗方案的宫颈癌受试者,包

括化疗联合贝伐珠单抗(根据适用的标签),除非根据当地标准,该受试者不符合贝伐珠单抗的条件(辅助或新辅助情形下或联合放射疗法施用的化疗不应算作既往治疗线),且在最后一次既往治疗时或之后影像学疾病进展。

[0660] 受试者必须患有鳞状细胞、腺癌、或腺鳞状组织学的宫颈癌。

[0661] 受试者必须没有接受过PD-1/L1抑制剂的既往治疗(需要遵守既定的当地标签/获取途径)。

[0662] 结果

[0663] 剂量递增

[0664] 在剂量递增期间获得以下初步结果。表10显示了总共30名患者入组和给药后根据剂量水平的最佳总体响应(RECIST v1.1)(数据提取日期:2020年2月3日)。

[0665] 表11和表12分别显示了总共61名患者入组和给药后根据剂量水平的客观响应率和确认的客观响应率(RECIST v1.1)(数据截止:2020年10月12日)。

[0666] 所有患者的肿瘤尺寸自基线的最佳百分比变化显示于图3中。在剂量递增阶段,40/61(65.6%)的患者发生了疾病控制。四名三阴性乳腺癌、卵巢癌、或非小细胞肺癌(NSCLC)患者中实现了部分响应(PR);36名患者维持稳定疾病。

[0667] 在NSCLC患者中观察到的临床活性(肿瘤尺寸自基线的最佳变化)显示于图4中(数据截止:2020年10月12日)。在六名NSCLC患者中,所有患者已接受过既往检查点免疫疗法,两名实现了未经确认的PR,两名维持稳定疾病,并且两名经历了进展性疾病。

[0668]

表 10: 根据剂量水平的最佳总体响应(RECIST v1.1)。

	25 mg (n=2)	50 mg (n=5)	80 mg (n=8)	140 mg (n=1)	200 mg (n=8)	400 mg (n=6)	总计 (n=30)
完全响应	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
部分响应	0(0)	0(0)	2 <sup>1</sup> (25)	0(0)	1 <sup>1</sup> (12.5)	0(0)	3(10)
稳定疾病	0(0)	3(60)	5(62.5)	0(0)	5(62.5)	6(100)	19(63.3)
进行性疾病	2(100)	2(40)	1(12.5)	1(100)	2(25)	0(0)	8(26.6)
<sup>1</sup> uPR							

[0669]

表 11: 客观响应率—剂量递增

	总计	25 mg	50 mg	80 mg	100 mg	140 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg
N	61	4	5	9	6	6	9	9	9	4
最佳总体响应										
CR (完全响应)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR (部分响应)	4(6.6%)	0	0	2(22.2%)	1(16.7%)	0	1(11.1%)	0	0	0
SD (稳定疾病)	36(59.0%)	1(25.0%)	3(60.0%)	6(66.7%)	3(50.0%)	3(50.0%)	5(55.6%)	7(77.8%)	5(55.6%)	3(75.0%)
PD (进行性疾病)	14(23.0%)	2(50.0%)	2(40.0%)	1(11.1%)	0	2(33.3%)	2(22.2%)	2(22.2%)	2(22.2%)	1(25.0%)
NE (不可评价)	7(11.5%)	1(25.0%)	0	0	2(33.3%)	1(16.7%)	1(11.1%)	0	2(22.2%)	0
客观响应(CR+PR)率	4(6.6%)	0	0	2(22.2%)	1(16.7%)	0	1(11.1%)	0	0	0
疾病控制 (PR+PR+SD)率	4(65.6%)	1(25.0%)	3(60.0%)	8(88.9%)	4(66.7%)	3(50.0%)	6(66.7%)	7(77.8%)	5(55.6%)	3(75.0%)

[0670]

表 12: 确认的响应率—剂量递增

	总计	25 mg	50 mg	80 mg	100 mg	140 mg	200 mg	400 mg	800 mg	1200 mg
N	61	4	5	9	6	9	9	9	9	4
确认的最佳总体响应										
CR(完全响应)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PR(部分响应)	2(3.3%)	0	0	1(11.1%)	1(16.7%)	0	0	0	0	0
SD(稳定疾病)	38(62.3%)	1(25.0%)	3(60.0%)	7(77.8%)	3(50.0%)	3(50.0%)	6(66.7%)	7(77.8%)	5(55.6%)	3(75.0%)
PD(进行性疾病)	14(23.0%)	2(50.0%)	2(40.0%)	1(11.1%)	2(33.3%)	2(22.2%)	2(22.2%)	2(22.2%)	2(22.2%)	1(25.0%)
NE(不可评价)	7(11.5%)	1(25.0%)	0	0	2(33.3%)	1(16.7%)	1(11.1%)	0	2(22.2%)	0
确认的客观响应 (CR+PR)率	2(3.3%)	0	0	1(11.1%)	1(16.7%)	0	0	0	0	0
确认的疾病控制 (PR+PR+SD)率	40(65.6%)	1(25.0%)	3(60.0%)	8(88.9%)	4(66.7%)	3(50.0%)	6(66.7%)	7(77.8%)	5(55.6%)	3(75.0%)

[0671] 扩展:

[0672] 扩展队列1:截至2020年10月12日,24名患者入组扩展队列1,其包括NSCLC患者

(PD-1/L1预处理)。12名患者可以在基线后进行评估,且在检查点抑制剂疗法时或之后具有确认的进展(图5)。

[0673] 结论:

[0674] GEN1046是首创下一代PD-L1x4-1BB双特异性抗体,与现有的4-1BB激动剂不同,具有可接受的安全性概况和令人鼓舞的早期临床活性。

[0675] 在这项I/IIa期研究的剂量递增阶段,GEN1046在经大量预治疗的晚期实体瘤群体中展示出可管理的安全性概况和初步临床活性。

[0676] 大多数不良事件为轻度至中度;治疗相关的3级转氨酶升高用皮质类固醇得到缓解。未观察到治疗相关的胆红素增加或4级转氨酶升高。六名患者具有剂量限制性毒性(DLT);未达到最大耐受剂量(MTD)。

[0677] 在患者中观察到不同剂量水平间的临床益处,包括对既往免疫疗法有抗性的那些患者,以及具有典型地对免疫检查点抑制剂(ICI)不太敏感的肿瘤的那些患者。

[0678] 65.6%的患者中实现了疾病控制,包括三阴性乳腺癌(1)、卵巢癌(1)和ICI预治疗的NSCLC(2)中的部分响应。

[0679] 在范围广泛的剂量水平间观察到药效学终点的调节,展示了生物活性。

[0680] 在目前入组已接受既往检查点免疫疗法暴露的NSCLC患者的扩展队列中,观察到了令人鼓舞的初步响应。

[0681] 实施例7:药代动力学/药效学模型

[0682] 开发了集成半机械PK/PD(药代动力学/药效学)模型,假设GEN1046分布到中枢和外周PK区室中,以及分配到肿瘤和淋巴区室中。该模型利用PK和药效学数据以及来自文献的生理参数,以用于参数化PD-L1和4-1BB的表达以及T细胞向这些细胞中的运输。模型隔室由充分混合的2和3维空间以及所有隔室之间的自由药物传输组成。此外,该模型还引入GEN1046与PD-L1和4-1BB的动态结合,以预测肿瘤中PD-L1和4-1BB的三聚体(与PD-L1和4-1BB交联)形成和受体占有率(R0)。模拟显示,三聚体形成在80mg的剂量下最佳,并且肿瘤中PD-L1和4-1BB的模型预测的R0被认为在80至140mg的剂量下是足够的。增加剂量 $\geq 200$ mg导致三聚体形成减少。此外,基于可用的临床药效学数据,在 $\leq 200$ mg的剂量水平下看到外周药效学终点(IFN  $\gamma$  和增殖的Ki67+效应记忆CD8+T细胞)的更高幅度且一致的调节。鉴于PK/药效学建模预测和可用的临床数据,预测GEN1046的最佳剂量在80至140mg的范围内。在100mg剂量1Q3W下,PD-L1的最大三聚体形成和平均R0(%)在整个给药间隔期间维持在合理水平下。

[0683] 在100mg 1Q3W下PDL1的模型预测的最大三聚体形成和受体占有率显示于图6中。

[0684] 实施例8:MC38同基因小鼠肿瘤模型中GEN1046联合多西他赛

[0685] 方法

[0686] 将MC38小鼠结肠癌细胞在补充有10%热灭活胎牛血清的Dulbecco的改良Eagle培养基中于37°C、5%CO<sub>2</sub>下培养。从对数期生长的细胞培养物中收获MC38细胞并进行定量。

[0687] 将MC38细胞( $1 \times 10^6$ 个肿瘤细胞,于100 $\mu$ L PBS中)经皮下注射到雌性C57BL/6小鼠(获得自Vital River Laboratories Research Models and Services;实验开始时为6-8周龄)的右下肋腹中。

[0688] 使用卡尺每周评价肿瘤生长三次。肿瘤体积(mm<sup>3</sup>)由卡尺测量计算为([长度]x[宽

度]<sup>2</sup>)/2,其中长度是最长的肿瘤尺寸,并且宽度是垂直于长度的最长肿瘤尺寸。

[0689] 治疗前,将小鼠随机化到组(n=10只/组),平均肿瘤体积为64mm<sup>3</sup>。在治疗日,向小鼠经腹膜内注射mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5mg/kg;注射体积为10μL/g体重;每周两剂,持续三周[2QW x3])、多西他赛(10mg/kg;注射体积为10μL/g体重;QWx3)、mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5mg/kg;2QW x3)与多西他赛(10mg/kg;在两次单独的注射中[mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB,30分钟后继之以多西他赛],注射体积为10μL/g体重;QWx3)的组合,或PBS(注射体积为10μL/g体重)(表13)。

[0690] 每天监测小鼠的疾患的临床体征。随机化后每周执行三次体重测量。当肿瘤体积超过1500mm<sup>3</sup>或者当动物达到人道终点时(例如,当小鼠显示体重减轻>20%,当肿瘤显示溃疡[>75%],当观察到严重的临床体征,并且/或者当肿瘤生长阻碍小鼠的体力活动时),对个体小鼠的实验结束。

[0691] 表13. 治疗组和给药方案

治疗组	每组 N	治疗	剂量 <sup>a</sup>	给药途径	给药方案	Seq ID/ 供应商, 目录号
1	10	PBS	N/A	IP	2QW x 3 <sup>a</sup>	N/A
2	10	多西他赛	10 mg/kg	IP	QW x 3 <sup>a</sup>	Hengrui Medicine
[0692] 3	10	mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB	0.5 mg/kg	IP	2QW x 3 <sup>a</sup>	SEQ ID NO: 30-36
4	10	mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB +多西他赛	0.5 mg/kg +10 mg/kg	IP	2QW x 3+ QW x 3 <sup>a</sup>	SEQ ID NO: 30-36 Hengrui Medicine

[0693] <sup>a</sup>2QW x3:每周两剂,持续三周

[0694] 结果

[0695] 在用PBS治疗的带有MC38的小鼠中观察到快速的肿瘤长出(图7A)。在用多西他赛(10mg/kg;QWx3)或mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5mg/kg;2QW x3)治疗的小鼠中,肿瘤长出与PBS治疗的组相当(图7A)。然而,在用与多西他赛(10mg/kg;QWx3)组合的mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB(0.5mg/kg;2QW x3)治疗的小鼠中,肿瘤长出延迟(图7A)。卡普兰-梅尔分析显示,当与PBS治疗的组相比(p<0.01)以及与单独的mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB或多西他赛相比(p<0.05;Mantel-Cox;图7B,表14)时,用mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB和多西他赛的组合治疗诱导了无进展生存(定义为肿瘤体积小于500mm<sup>3</sup>的小鼠的百分比)的显著增加。因此,这些发现与多西他赛和mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB的组合增强的抗肿瘤活性一致。此外,联合治疗是良好耐受的,因为没有观察到显著的体重减轻。

[0696] 表14.C57BL/6小鼠的MC38模型中mbsIgG2a-PD-L1x4-1BB、多西他赛(单独或联合)诱导的无进展生存的Mantel-Cox分析。

所比较的治疗组			无进展生存 <sup>1</sup>
			Mantel-Cox P 值
[0697]	PBS	vs 多西他赛	0.994
	PBS	vs mbsIgG2a-PD-L1 x 4-1BB	0.967
	PBS	vs mbsIgG2a-PD-L1 x 4-1BB + 多西他赛	0.009
	多西他赛	vs mbsIgG2a-PD-L1 x 4-1BB	0.785
[0698]	多西他赛	vs mbsIgG2a-PD-L1 x 4-1BB+多西他赛	0.033
	mbsIgG2a-PD-L1 x 4-1BB	vs mbsIgG2a-PD-L1 x 4-1BB+多西他赛	0.022

[0699] <sup>1</sup>肿瘤体积 $<500\text{mm}^3$ 用作无进展生存的截止。所有动物的肿瘤体积进展到超过 $500\text{mm}^3$ 后执行Mantel-Cox分析。

[0700] 这些结果为评价GEN1046与多西他赛的组合在癌症患者中增加抗肿瘤功效和增强生存提供了理论基础。

[0701] 实施例9:与多西他赛的组合

[0702] 在试验的剂量递增部分,未确定MTD,并且安全地施用多至 $1200\text{mg}1\text{Q}3\text{W}$ 的剂量。剂量的确定基于可用临床功效和安全性数据的总体,以及PD终点和PK/PD模型预测的免疫调节的幅度和一致性。初始安全性数据指示,最常见的不良事件(诸如ALT/AST升高)的发生不是剂量依赖性的,因此不需要出于安全原因而降低GEN1046的起始剂量。在 $80$ 至 $200\text{mg}3\text{Q}3\text{W}$ 的剂量下观察到初步功效(实施例6),并且临床药效学终点指示在 $\leq 200\text{mg}3\text{Q}3\text{W}$ 的剂量水平下增殖( $\text{Ki}67^+$ )效应记忆 $\text{CD}8^+$ T细胞和 $\text{IFN}\gamma$ 的循环水平的一致调节。这些结果与预测的肿瘤中PD-L1阻断的最佳三聚体形成和平均受体占有率一致,这是使用机械建模在 $80$ 至 $140\text{mg}3\text{Q}3\text{W}$ 范围内的剂量下观察到的。接受GEN1046的患者中报道的最常见不良事件是转氨酶升高,继之以甲状腺功能亢进症、疲劳、恶心、无力和嗜中性粒细胞计数减少。尽管据报道接受 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的多西他赛的NSCLC癌症患者中转氨酶轻度或中度升高,但这些是并不常见的副作用。多西他赛的其它常见副作用与GEN1046所见的不良反应重叠,包括疲劳、恶心、无力和嗜中性粒细胞计数减少。然而,GEN1046所见的这些事件不像多西他赛那样频繁,并且绝大多数事件是轻度或中度的。

[0703] GEN1046联合多西他赛的初步评价是在对基于铂的化疗和PD-L1抑制剂疗法有进展的转移性NSCLC受试者中进行的。在每个3周治疗周期的第1天使用IV输注将GEN1046联合多西他赛(**Taxotere®**)施用,直到疾病进展或直到已满足预定的中断治疗标准之一。施用GEN1046后至少30分钟开始多西他赛输注。基于组合增加毒性的可能性有限以及GEN1046缺乏对不良事件和功效的明显剂量依赖性,GEN1046剂量固定为 $100\text{mg}$ 。多西他赛以 $55\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 的剂量施用,这取决于观察到的既往剂量限制性毒性的数量。多西他赛的最大测试剂量为 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 。用于联合治疗的 $100\text{mg}1\text{Q}3\text{W}$ 的GEN1046剂量是在试验的剂量递增部分中所确定的推荐2期剂量(RP2D)。

[0704] 以下纳入标准适用于组合臂 (NSCLC) :GEN1046联合多西他赛:

[0705] • 任何组织学的NSCLC受试者均可以入组。患有组织学或细胞学诊断为非鳞状NSCLC的受试者不得具有EGFR-敏化性突变和/或ALK易位/ROS1重排。EGFR敏化性突变是适于用已批准的TKI治疗的那些突变。根据当地评估,EGFR和ALK状态的文件应可获得。如果EGFR和ALK状态的文件不可获得,则在入组前需要获得申办者医学监查员的批准。

[0706] • 受试者在用作为单一疗法或联合施用的抗PD1/配体1 (L1) 单克隆抗体 (mAb) 治疗期间/之后有进展。

[0707] • 在用或不用抗PD1/配体1 (L1) 单克隆抗体mAb的情况下,受试者在针对转移性疾病的铂类双重化疗期间/之后有进展。

[0708] 在PD-抗PD1/配体1 (L1) 1治疗期间/之后的疾病进展,进展定义为满足以下标准:

[0709] -已接受至少2剂经批准的抗PD-1/L1 mAb

[0710] -如由RECIST 1.1所定义,已展示出抗PD-1/L1期间/之后的疾病进展 (PD)。

[0711] 初步结果:

[0712] 截至2021年11月,共12名患者已入组并用GEN1046和多西他赛给药:六名患者已用55mg/m<sup>2</sup>多西他赛给药,且六名患者已用75mg/m<sup>2</sup>多西他赛给药。四名患者仍在治疗中:一名患者用55mg/m<sup>2</sup>多西他赛给药,且三名患者用75mg/m<sup>2</sup>多西他赛给药。共八名患者停止治疗。停止治疗的主要原因是:记录的影像学疾病进展 (5名受试者)、受试者由于疾病进展而中断、根据严重不良事件 (SAE) 报告 (1名受试者)、受试者要求中断试验治疗 (1名受试者) 以及由于疾病进展所致的呼吸衰竭而中断 (1名受试者)。

[0713] 表15:根据等级的累积GEN1046治疗相关副作用。A55 mg/m<sup>2</sup>多西他赛,B采用75mg/m<sup>2</sup>多西他赛。

[0714] A.

	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
[0715] 具有相关 TEAE 的总治疗的受试者	4	4	3	0	0

[0716]	贫血	0	0	3	0	0
	疲劳	0	2	1	0	0
	发热	1	0	0	0	0
	恶心	1	0	0	0	0
	阴道出血	1	0	0	0	0
	食欲下降	0	1	0	0	0
	呕吐	0	1	0	0	0
	呼吸困难	0	1	0	0	0
	血碱性磷酸酶升高	0	1	0	0	0
	低钾血症	0	1	0	0	0
	低镁血症	1	0	0	0	0
	窦性心动过速	0	1	0	0	0
	脱发	1	0	0	0	0
	嗜中性粒细胞计数减小	0	0	1	0	0

[0717] B

	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
具有相关 TEAE 的总治疗的受试者	4	4	2	1	0
疲劳	1	2	0	0	0
呼吸困难	1	2	0	0	0
高血糖症	1	0	1	0	0
丙氨酸转氨酶升高	1	0	0	0	0
脂肪酶升高	0	1	0	0	0
恶心	0	1	0	0	0
贫血	0	1	0	0	0
呕吐	1	0	0	0	0
淀粉酶升高	1	0	0	0	0
肌肉骨骼胸痛	0	1	0	0	0
咳嗽	1	0	0	0	0
瘙痒症	1	0	0	0	0

[0718]

[0719]	口干	1	0	0	0	0
	嗜中性粒细胞计数减小	0	0	0	1	0
	胃食管反流性疾病	1	0	0	0	0
	血促甲状腺激素异常	1	0	0	0	0
	打嗝	0	1	0	0	0
	掌跖发红感觉迟钝综合征(Palmar plantar erythrodysesthesia Syndrome, PPE)	1	0	0	0	0

[0720] 表16:根据等级的多西他赛治疗相关副作用。A55 mg/m<sup>2</sup>多西他赛,B采用75mg/m<sup>2</sup>多西他赛。

[0721] A

[0722]	AE项(编码的)	1级	2级	3级	4级	5级
	贫血	1	2	2	0	0
	疲劳	0	2	1	0	0
	中性粒细胞减少症	0	0	1	0	0
	恶心	1	0	0	0	0
	味觉障碍	0	1	0	0	0
	嗜中性粒细胞计数减小	0	0	0	1	0
	白细胞计数减小	0	0	0	1	0
	低钾血症	0	1	0	0	0
	低镁血症	1	0	0	0	0
	发热	1	1	0	0	0
	呕吐	0	2	0	0	0
	血碱性磷酸酶升高	0	1	1	0	0
	低钠血症	1	0	0	0	0
	输注部位外渗	1	0	0	0	0

[0723] B

[0724]	AE项(编码的)	1级	2级	3级	4级	5级
	疲劳	1	2	0	0	0

[0725]	恶心	1	2	0	0	0
	贫血	0	0	1	0	0
	流泪增多	1	0	0	0	0
	腹泻	1	0	0	0	0
	未编码: 周围感觉神经病变	1	0	0	0	0
	呼吸困难	0	0	0	1	0
	胃食管反流性疾病	0	1	0	0	0
	打嗝	0	1	0	0	0
	呕吐	1	0	0	0	0
	嗜中性粒细胞计数减小	0	0	1	1	0

[0726] 特殊关注的毒性:

[0727] 肝毒性: GEN1046或多西他赛未报道药物相关的肝毒性

[0728] 骨髓抑制: DLT时段内没有中性粒细胞减少症的新副作用。剂量水平之间贫血没有显著差异

[0729] 免疫相关毒性: 没有关于GEN1046的报道

[0730] DLT时段内没有剂量减少或停药。多西他赛在单次输注部位外渗事件 ( $55\text{mg}/\text{m}^2$ ) 期间中断

[0731] 功效:

[0732] 关于功效的初步数据获得自用GEN1046和 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛给药的六名受试者。根据RECIST标准v1.1, 在六名患者的一名中, 第一次基线后扫描指示有响应。

[0733] 总结:

[0734] • 向12名受试者给药

[0735] • 在多西他赛的任一剂量水平 ( $55\text{mg}/\text{m}^2$ 或 $75\text{mg}/\text{m}^2$ ) 下, 未报告剂量限制性毒性

[0736] • 在剂量限制性毒性时段中没有与GEN1046相关的严重不良事件

[0737] •  $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛的较高剂量是可管理的。

[0738] • 无免疫相关毒性, 数据未表明有加性或协同毒性

[0739] • 该组合可管理且良好耐受

[0740] • 用GEN1046和 $75\text{mg}/\text{m}^2$ 多西他赛给药的受试者中响应的初步适应症。





	100	105	110
<210> 6			
<211> 6			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体CDR序列			
<400> 6			
Glu Asp Ile Ser Ser Tyr			
1	5		
<210> 7			
<211> 12			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体CDR序列			
<400> 7			
His Tyr Tyr Ala Thr Ile Ser Gly Leu Gly Val Ala			
1	5	10	
<210> 8			
<211> 121			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体可变域序列			
<400> 8			
Glu Val Gln Leu Leu Glu Pro Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly			
1	5	10	15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Ser Thr Phe Ser Thr Tyr			
	20	25	30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ser Gly Phe Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val			
	50	55	60
Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys Asn Thr Leu Phe			
65	70	75	80
Leu Gln Met Ser Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Ile Pro Ala Arg Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Phe Gln His Trp Gly			

	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 9			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体CDR序列			
<400> 9			
Gly Ser Thr Phe Ser Thr Tyr Ala			
1	5		
<210> 10			
<211> 8			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体CDR序列			
<400> 10			
Phe Ser Gly Ser Gly Gly Phe Thr			
1	5		
<210> 11			
<211> 14			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体CDR序列			
<400> 11			
Ala Ile Pro Ala Arg Gly Tyr Asn Tyr Gly Ser Phe Gln His			
1	5	10	
<210> 12			
<211> 108			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体可变域序列			
<400> 12			
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln			
1	5	10	15

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

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体CDR序列

<400> 13

Asn Ile Gly Ser Lys Ser  
 1 5

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体CDR序列

<400> 14

Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val  
 1 5 10

<210> 15

<211> 329

<212> PRT

<213> 智人

<400> 15

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1 5 10 15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
 35 40 45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
 50 55 60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65 70 75 80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
 85 90 95  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
 100 105 110  
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
 115 120 125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
 130 135 140  
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145 150 155 160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
 165 170 175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
 180 185 190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
 195 200 205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
 210 215 220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225 230 235 240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
 245 250 255  
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 325

<210> 16





	180		185		190														
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn				
	195						200					205							
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly				
	210						215					220							
Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu				
225					230					235				240					
Met	Thr	Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr				
			245						250				255						
Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn				
		260						265				270							
Asn	Tyr	Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe				
	275						280					285							
Leu	Tyr	Ser	Arg	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn				
	290						295					300							
Val	Phe	Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr				
305					310					315				320					
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly											
			325																

&lt;210&gt; 18

&lt;211&gt; 329

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体恒定区

&lt;400&gt; 18

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





<210> 20  
 <211> 329  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 抗体恒定区  
 <400> 20  
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys  
 1                   5                   10                   15  
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr  
                   20                   25                   30  
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser  
                   35                   40                   45  
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser  
                   50                   55                   60  
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr  
 65                   70                   75                   80  
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys  
                   85                   90                   95  
 Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys  
                   100                   105                   110  
 Pro Ala Pro Glu Phe Glu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro  
                   115                   120                   125  
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys  
                   130                   135                   140  
 Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp  
 145                   150                   155                   160  
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu  
                   165                   170                   175  
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu  
                   180                   185                   190  
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn  
                   195                   200                   205  
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly  
                   210                   215                   220  
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu  
 225                   230                   235                   240  
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr  
                   245                   250                   255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn  
 260 265 270  
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu  
 275 280 285  
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn  
 290 295 300  
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly  
 325

<210> 21

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 21

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

<210> 22

<211> 106

<212> PRT

<213> 智人

<400> 22

Gly Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser  
 1 5 10 15  
 Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp  
 20 25 30  
 Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro

	35		40		45														
Val	Lys	Ala	Gly	Val	Glu	Thr	Thr	Thr	Pro	Ser	Lys	Gln	Ser	Asn	Asn				
	50						55				60								
Lys	Tyr	Ala	Ala	Ser	Ser	Tyr	Leu	Ser	Leu	Thr	Pro	Glu	Gln	Trp	Lys				
65					70					75					80				
Ser	His	Arg	Ser	Tyr	Ser	Cys	Gln	Val	Thr	His	Glu	Gly	Ser	Thr	Val				
				85					90					95					
Glu	Lys	Thr	Val	Ala	Pro	Thr	Glu	Cys	Ser										
			100					105											
<210>	23																		
<211>	254																		
<212>	PRT																		
<213>	智人																		
<400>	23																		
Met	Gly	Asn	Ser	Cys	Tyr	Asn	Ile	Val	Ala	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Asn				
1				5					10					15					
Phe	Glu	Arg	Thr	Arg	Ser	Leu	Gln	Asp	Pro	Cys	Ser	Asn	Cys	Pro	Ala				
			20					25					30						
Gly	Thr	Phe	Cys	Asp	Asn	Asn	Arg	Asn	Gln	Ile	Cys	Ser	Pro	Cys	Pro				
		35					40					45							
Pro	Asn	Ser	Phe	Ser	Ser	Ala	Gly	Gly	Gln	Arg	Thr	Cys	Asp	Ile	Cys				
	50					55					60								
Arg	Gln	Cys	Lys	Gly	Val	Phe	Arg	Thr	Arg	Lys	Glu	Cys	Ser	Ser	Thr				
65					70					75					80				
Ser	Asn	Ala	Glu	Cys	Asp	Cys	Thr	Pro	Gly	Phe	His	Cys	Leu	Gly	Ala				
				85					90					95					
Gly	Cys	Ser	Met	Cys	Glu	Gln	Asp	Cys	Lys	Gln	Gly	Gln	Glu	Leu	Thr				
			100					105					110						
Lys	Lys	Gly	Cys	Lys	Asp	Cys	Cys	Phe	Gly	Thr	Phe	Asn	Asp	Gln	Lys				
		115						120					125						
Arg	Gly	Ile	Cys	Arg	Pro	Trp	Thr	Asn	Cys	Ser	Leu	Asp	Gly	Lys	Ser				
	130					135					140								
Val	Leu	Val	Asn	Gly	Thr	Lys	Glu	Arg	Asp	Val	Val	Cys	Gly	Pro	Ser				
145					150					155					160				
Pro	Ala	Asp	Leu	Ser	Pro	Gly	Ala	Ser	Ser	Val	Thr	Pro	Pro	Ala	Pro				
				165						170				175					
Ala	Arg	Glu	Pro	Gly	His	Ser	Pro	Gln	Ile	Ile	Ser	Phe	Phe	Leu	Ala				
			180					185					190						
Leu	Thr	Ser	Thr	Ala	Leu	Leu	Phe	Leu	Leu	Phe	Phe	Leu	Thr	Leu	Arg				

195	200	205
Phe Ser Val Val Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys		
210	215	220
Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys		
225	230	235
Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu		
245	250	
<210> 24		
<211> 232		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 24		
Leu Gln Asp Pro Cys Ser Asn Cys Pro Ala Gly Thr Phe Cys Asp Asn		
1	5	10
Asn Arg Asn Gln Ile Cys Ser Pro Cys Pro Pro Asn Ser Phe Ser Ser		
20	25	30
Ala Gly Gly Gln Arg Thr Cys Asp Ile Cys Arg Gln Cys Lys Gly Val		
35	40	45
Phe Arg Thr Arg Lys Glu Cys Ser Ser Thr Ser Asn Ala Glu Cys Asp		
50	55	60
Cys Thr Pro Gly Phe His Cys Leu Gly Ala Gly Cys Ser Met Cys Glu		
65	70	75
Gln Asp Cys Lys Gln Gly Gln Glu Leu Thr Lys Lys Gly Cys Lys Asp		
85	90	95
Cys Cys Phe Gly Thr Phe Asn Asp Gln Lys Arg Gly Ile Cys Arg Pro		
100	105	110
Trp Thr Asn Cys Ser Leu Asp Gly Lys Ser Val Leu Val Asn Gly Thr		
115	120	125
Lys Glu Arg Asp Val Val Cys Gly Pro Ser Pro Ala Asp Leu Ser Pro		
130	135	140
Gly Ala Ser Ser Val Thr Pro Pro Ala Pro Ala Arg Glu Pro Gly His		
145	150	155
Ser Pro Gln Ile Ile Ser Phe Phe Leu Ala Leu Thr Ser Thr Ala Leu		
165	170	175
Leu Phe Leu Leu Phe Phe Leu Thr Leu Arg Phe Ser Val Val Lys Arg		
180	185	190
Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro		
195	200	205
Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu		

210	215	220
Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu		
225	230	
<210> 25		
<211> 289		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 25		
Met Arg Ile Phe Ala Val Phe Ile Phe Met Thr Tyr Trp His Leu Leu		
1	5	10
Asn Ala Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr		
	20	25
Gly Ser Asn Met Thr Ile Glu Cys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp		
	35	40
Leu Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile		
	50	55
Gln Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr		
65	70	75
Arg Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala		
	85	90
Ala Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg		
	100	105
Cys Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys		
	115	120
Val Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp		
	130	135
Pro Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro		
145	150	155
Lys Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly		
	165	170
Lys Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val		
	180	185
Thr Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys		
	195	200
Thr Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val		
	210	215
Ile Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu		
225	230	235
Val Ile Leu Gly Ala Ile Leu Leu Cys Leu Gly Val Ala Leu Thr Phe		

	245		250		255
Ile Phe Arg Leu Arg Lys Gly Arg Met Met Asp Val Lys Lys Cys Gly					
	260		265		270
Ile Gln Asp Thr Asn Ser Lys Lys Gln Ser Asp Thr His Leu Glu Glu					
	275		280		285
Thr					
<210> 26					
<211> 272					
<212> PRT					
<213> 智人					
<400> 26					
Phe Thr Val Thr Val Pro Lys Asp Leu Tyr Val Val Glu Tyr Gly Ser					
1	5		10		15
Asn Met Thr Ile Glu Cys Lys Phe Pro Val Glu Lys Gln Leu Asp Leu					
	20		25		30
Ala Ala Leu Ile Val Tyr Trp Glu Met Glu Asp Lys Asn Ile Ile Gln					
	35		40		45
Phe Val His Gly Glu Glu Asp Leu Lys Val Gln His Ser Ser Tyr Arg					
	50		55		60
Gln Arg Ala Arg Leu Leu Lys Asp Gln Leu Ser Leu Gly Asn Ala Ala					
65		70		75	80
Leu Gln Ile Thr Asp Val Lys Leu Gln Asp Ala Gly Val Tyr Arg Cys					
	85		90		95
Met Ile Ser Tyr Gly Gly Ala Asp Tyr Lys Arg Ile Thr Val Lys Val					
	100		105		110
Asn Ala Pro Tyr Asn Lys Ile Asn Gln Arg Ile Leu Val Val Asp Pro					
	115		120		125
Val Thr Ser Glu His Glu Leu Thr Cys Gln Ala Glu Gly Tyr Pro Lys					
	130		135		140
Ala Glu Val Ile Trp Thr Ser Ser Asp His Gln Val Leu Ser Gly Lys					
145		150		155	160
Thr Thr Thr Thr Asn Ser Lys Arg Glu Glu Lys Leu Phe Asn Val Thr					
	165		170		175
Ser Thr Leu Arg Ile Asn Thr Thr Thr Asn Glu Ile Phe Tyr Cys Thr					
	180		185		190
Phe Arg Arg Leu Asp Pro Glu Glu Asn His Thr Ala Glu Leu Val Ile					
	195		200		205
Pro Glu Leu Pro Leu Ala His Pro Pro Asn Glu Arg Thr His Leu Val					
	210		215		220



Gly Lys Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240  
 Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Arg Lys Phe Arg Asp  
 245 250 255  
 Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270  
 Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285  
 Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300  
 Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Ala Asp Ser Tyr Glu Met Glu Glu  
 305 310 315 320  
 Asp Gly Val Arg Lys Cys Lys Lys Cys Glu Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335  
 Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Ser Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350  
 Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Asn Cys Thr Ser Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365  
 Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Arg Gly Asp Ser Phe Thr His Thr  
 370 375 380  
 Pro Pro Leu Asp Pro Gln Glu Leu Asp Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400  
 Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Glu Asn Arg Thr Asp  
 405 410 415  
 Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
 420 425 430  
 His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Ser Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
 435 440 445  
 Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
 450 455 460  
 Gly Asn Lys Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
 465 470 475 480  
 Phe Gly Thr Ser Gly Gln Lys Thr Lys Ile Ile Ser Asn Arg Gly Glu  
 485 490 495  
 Asn Ser Cys Lys Ala Thr Gly Gln Val Cys His Ala Leu Cys Ser Pro  
 500 505 510  
 Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Arg Asn  
 515 520 525  
 Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Asp Lys Cys Asn Leu Leu Glu Gly

530	535	540
Glu Pro Arg Glu Phe Val	Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro	
545	550	555
Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro		
	565	570
Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val		
	580	585
Lys Thr Cys Pro Ala Gly Val Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp		
	595	600
Lys Tyr Ala Asp Ala Gly His Val Cys His Leu Cys His Pro Asn Cys		
610	615	620
Thr Tyr Gly Cys Thr Gly Pro Gly Leu Glu Gly Cys Pro Thr Asn Gly		
625	630	635
Pro Lys Ile Pro Ser Ile Ala Thr Gly Met Val Gly Ala Leu Leu Leu		
	645	650
Leu Leu Val Val Ala Leu Gly Ile Gly Leu Phe Met Arg Arg Arg His		
	660	665
Ile Val Arg Lys Arg Thr Leu Arg Arg Leu Leu Gln Glu Arg Glu Leu		
	675	680
Val Glu Pro Leu Thr Pro Ser Gly Glu Ala Pro Asn Gln Ala Leu Leu		
690	695	700
Arg Ile Leu Lys Glu Thr Glu Phe Lys Lys Ile Lys Val Leu Gly Ser		
705	710	715
Gly Ala Phe Gly Thr Val Tyr Lys Gly Leu Trp Ile Pro Glu Gly Glu		
	725	730
Lys Val Lys Ile Pro Val Ala Ile Lys Glu Leu Arg Glu Ala Thr Ser		
	740	745
Pro Lys Ala Asn Lys Glu Ile Leu Asp Glu Ala Tyr Val Met Ala Ser		
	755	760
Val Asp Asn Pro His Val Cys Arg Leu Leu Gly Ile Cys Leu Thr Ser		
	770	775
Thr Val Gln Leu Ile Thr Gln Leu Met Pro Phe Gly Cys Leu Leu Asp		
785	790	795
Tyr Val Arg Glu His Lys Asp Asn Ile Gly Ser Gln Tyr Leu Leu Asn		
	805	810
Trp Cys Val Gln Ile Ala Lys Gly Met Asn Tyr Leu Glu Asp Arg Arg		
	820	825
Leu Val His Arg Asp Leu Ala Ala Arg Asn Val Leu Val Lys Thr Pro		
	835	840
		845

Gln His Val Lys Ile Thr Asp Phe Gly Leu Ala Lys Leu Leu Gly Ala  
 850 855 860  
 Glu Glu Lys Glu Tyr His Ala Glu Gly Gly Lys Val Pro Ile Lys Trp  
 865 870 875 880  
 Met Ala Leu Glu Ser Ile Leu His Arg Ile Tyr Thr Gln Ser Asp Val  
 885 890 895  
 Trp Ser Tyr Gly Val Thr Val Trp Glu Leu Met Thr Phe Gly Ser Lys  
 900 905 910  
 Pro Tyr Asp Gly Ile Pro Ala Ser Glu Ile Ser Ser Ile Leu Glu Lys  
 915 920 925  
 Gly Glu Arg Leu Pro Gln Pro Pro Ile Cys Thr Ile Asp Val Tyr Met  
 930 935 940  
 Ile Met Val Lys Cys Trp Met Ile Asp Ala Asp Ser Arg Pro Lys Phe  
 945 950 955 960  
 Arg Glu Leu Ile Ile Glu Phe Ser Lys Met Ala Arg Asp Pro Gln Arg  
 965 970 975  
 Tyr Leu Val Ile Gln Gly Asp Glu Arg Met His Leu Pro Ser Pro Thr  
 980 985 990  
 Asp Ser Asn Phe Tyr Arg Ala Leu Met Asp Glu Glu Asp Met Asp Asp  
 995 1000 1005  
 Val Val Asp Ala Asp Glu Tyr Leu Ile Pro Gln Gln Gly Phe Phe  
 1010 1015 1020  
 Ser Ser Pro Ser Thr Ser Arg Thr Pro Leu Leu Ser Ser Leu Ser  
 1025 1030 1035  
 Ala Thr Ser Asn Asn Ser Thr Val Ala Cys Ile Asp Arg Asn Gly  
 1040 1045 1050  
 Leu Gln Ser Cys Pro Ile Lys Glu Asp Ser Phe Leu Gln Arg Tyr  
 1055 1060 1065  
 Ser Ser Asp Pro Thr Gly Ala Leu Thr Glu Asp Ser Ile Asp Asp  
 1070 1075 1080  
 Thr Phe Leu Pro Val Pro Glu Tyr Ile Asn Gln Ser Val Pro Lys  
 1085 1090 1095  
 Arg Pro Ala Gly Ser Val Gln Asn Pro Val Tyr His Asn Gln Pro  
 1100 1105 1110  
 Leu Asn Pro Ala Pro Ser Arg Asp Pro His Tyr Gln Asp Pro His  
 1115 1120 1125  
 Ser Thr Ala Val Gly Asn Pro Glu Tyr Leu Asn Thr Val Gln Pro  
 1130 1135 1140  
 Thr Cys Val Asn Ser Thr Phe Asp Ser Pro Ala His Trp Ala Gln

1145                      1150                      1155  
 Lys Gly Ser His Gln Ile Ser Leu Asp Asn Pro Asp Tyr Gln Gln  
 1160                      1165                      1170  
 Asp Phe Phe Pro Lys Glu Ala Lys Pro Asn Gly Ile Phe Lys Gly  
 1175                      1180                      1185  
 Ser Thr Ala Glu Asn Ala Glu Tyr Leu Arg Val Ala Pro Gln Ser  
 1190                      1195                      1200  
 Ser Glu Phe Ile Gly Ala  
 1205  
 <210> 28  
 <211> 114  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 抗体可变域序列  
 <400> 28  
 Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro  
 1                                      5                                      10                                      15  
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asp Tyr Trp  
                                     20                                      25                                      30  
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly  
                                     35                                      40                                      45  
 Tyr Ile Asp Val Gly Gly Ser Leu Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly  
                                     50                                      55                                      60  
 Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met Thr  
 65                                      70                                      75                                      80  
 Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Gly  
                                     85                                      90                                      95  
 Leu Thr Tyr Gly Phe Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val  
                                     100                                      105                                      110  
 Ser Ser  
 <210> 29  
 <211> 110  
 <212> PRT  
 <213> 人工序列  
 <220>  
 <223> 抗体可变域序列  
 <400> 29  
 Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly

1	5	10	15
Gly Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Asp Ile Ser Ser Tyr			
	20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Arg Pro Lys Arg Leu Ile			
	35	40	45
Tyr Gly Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Ala			
	50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Ala Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Ser			
65	70	75	80
Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Tyr Tyr Ala Thr Ile Ser Gly			
	85	90	95
Leu Gly Val Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys			
	100	105	110
<210> 30			
<211> 124			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗体可变域序列			
<400> 30			
Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg			
1	5	10	15
Ser Met Lys Leu Ser Cys Ala Gly Ser Gly Phe Thr Leu Ser Asp Tyr			
	20	25	30
Gly Val Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Lys Lys Gly Leu Glu Trp Val			
	35	40	45
Ala Tyr Ile Ser Tyr Ala Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Arg Glu Ser Val			
	50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asp Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Thr Ile Asp Gly Tyr Gly Gly Tyr Ser Gly Ser His Trp Tyr Phe Asp			
	100	105	110
Phe Trp Gly Pro Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser			
	115	120	
<210> 31			
<211> 106			
<212> PRT			

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体可变域序列

<400> 31

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

<210> 32

<211> 118

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 抗体可变域序列

<400> 32

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



65		70		75		80									
Thr	Cys	Asn	Val	Ala	His	Pro	Ala	Ser	Ser	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys
				85				90					95		
Ile	Glu	Pro	Arg	Gly	Pro	Thr	Ile	Lys	Pro	Cys	Pro	Pro	Cys	Lys	Cys
				100				105					110		
Pro	Ala	Pro	Asn	Ala	Ala	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro
				115				120					125		
Lys	Ile	Lys	Asp	Val	Leu	Met	Ile	Ser	Leu	Ser	Pro	Met	Val	Thr	Cys
				130				135					140		
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	Glu	Asp	Asp	Pro	Asp	Val	Gln	Ile	Ser	Trp
				145				150					155		160
Phe	Val	Asn	Asn	Val	Glu	Val	Leu	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Thr	His	Arg
				165				170						175	
Glu	Asp	Tyr	Asn	Ser	Thr	Leu	Arg	Val	Val	Ser	Ala	Leu	Pro	Ile	Gln
				180				185						190	
His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys	Lys	Val	Asn	Asn
				195				200						205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser	Lys	Pro	Lys	Gly
				210				215						220	
Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro	Pro	Glu	Glu	Glu
				225				230					235		240
Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val	Thr	Asp	Phe	Met
				245				250						255	
Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly	Lys	Thr	Glu	Leu
				260				265						270	
Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Tyr	Leu
				275				280						285	
Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp	Val	Glu	Arg	Asn
				290				295						300	
Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His	Asn	His	His	Thr
				305				310						315	320
Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys						
				325				330							

&lt;210&gt; 35

&lt;211&gt; 330

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; 人工序列

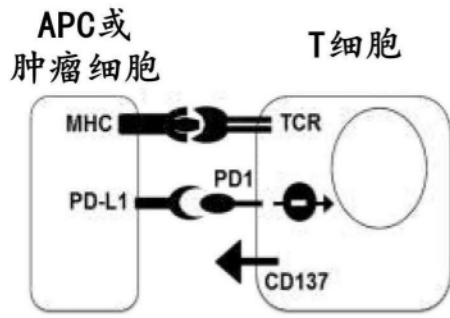
&lt;220&gt;

&lt;223&gt; 抗体恒定区





**A. PD1-介导的T细胞抑制**



**B. PD-L1-阻断+T细胞共刺激**

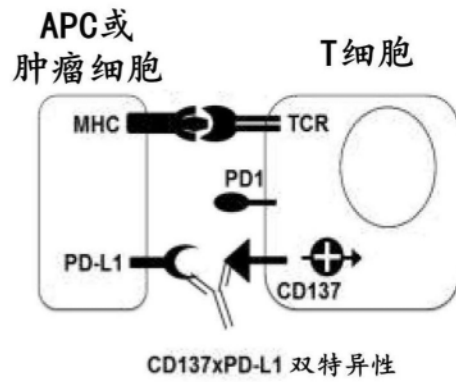


图1

剂量递增部分

扩展部分

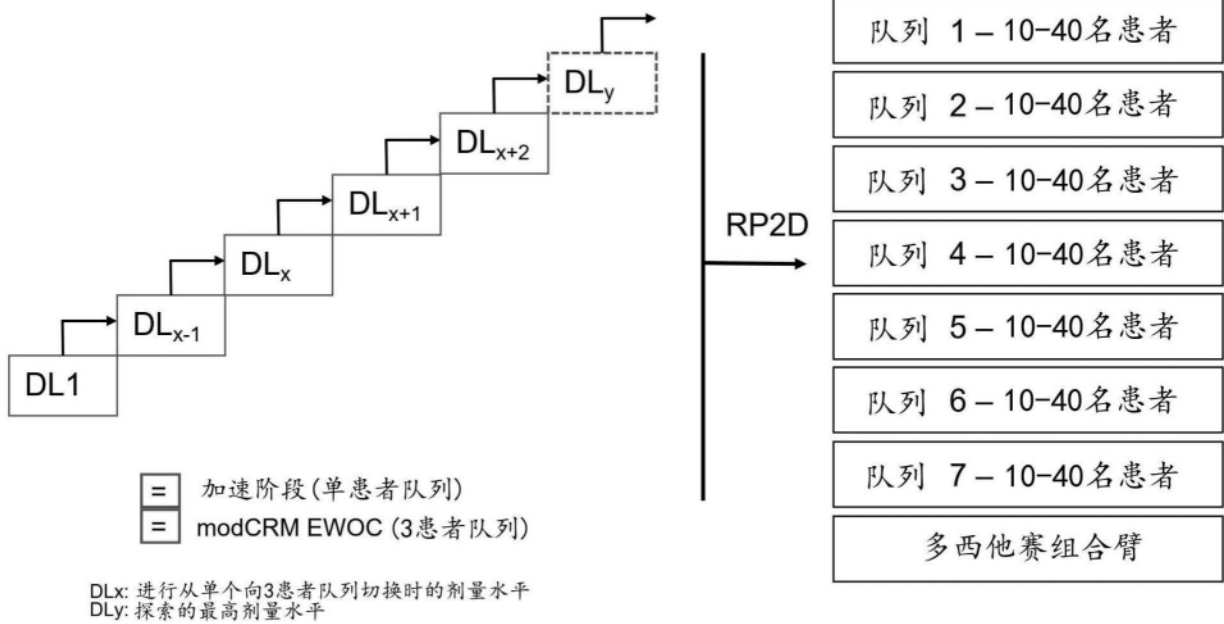


图2

肿瘤尺寸自基线的最佳百分比变化

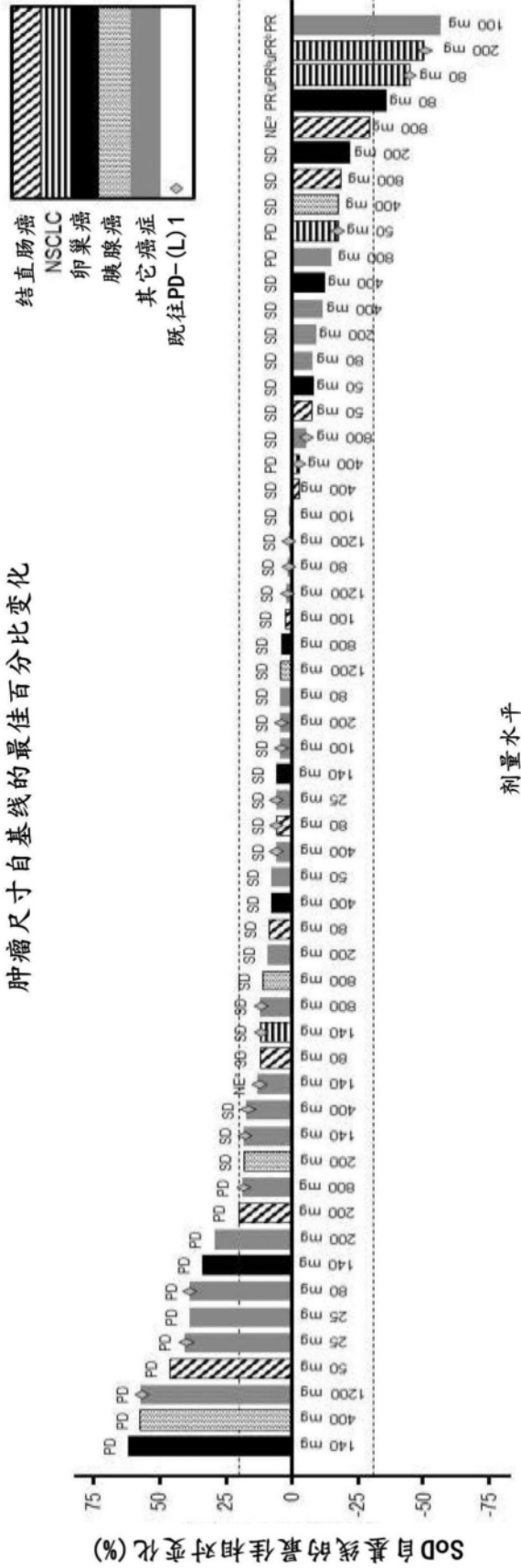


图3

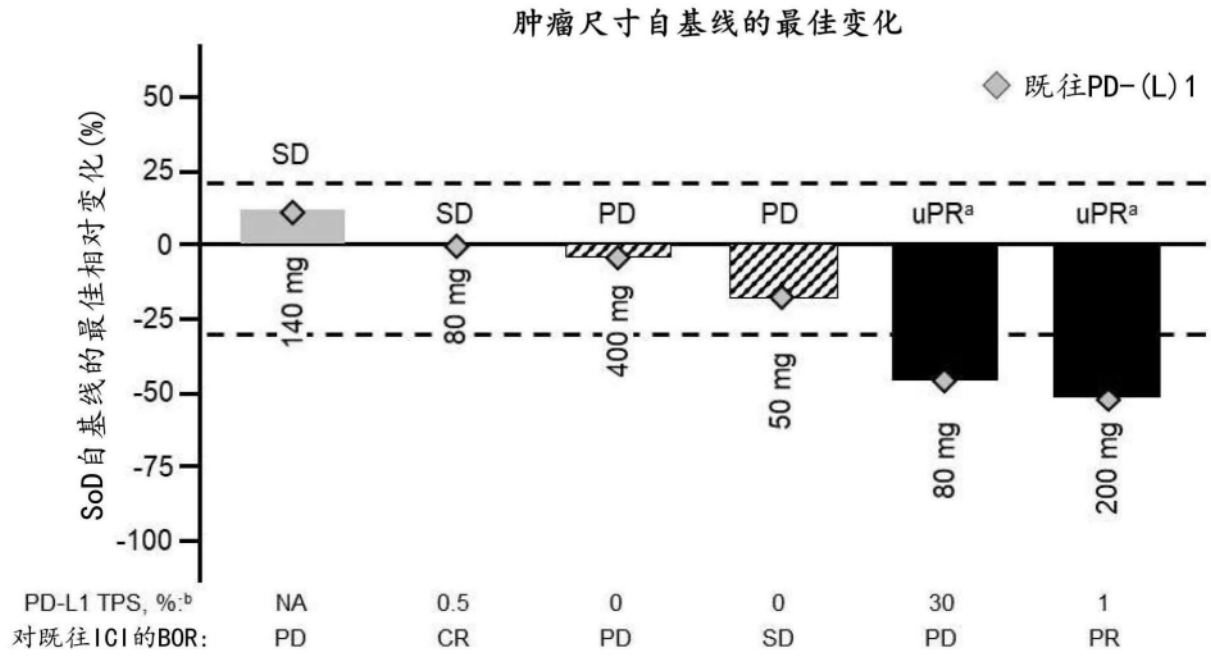


图4

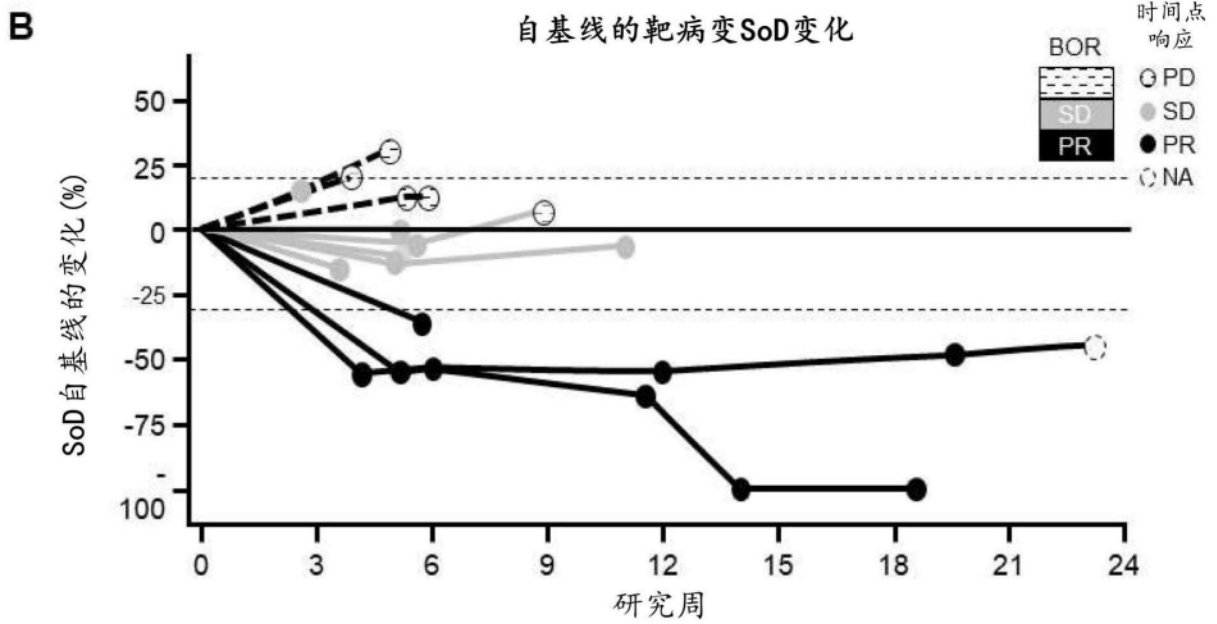
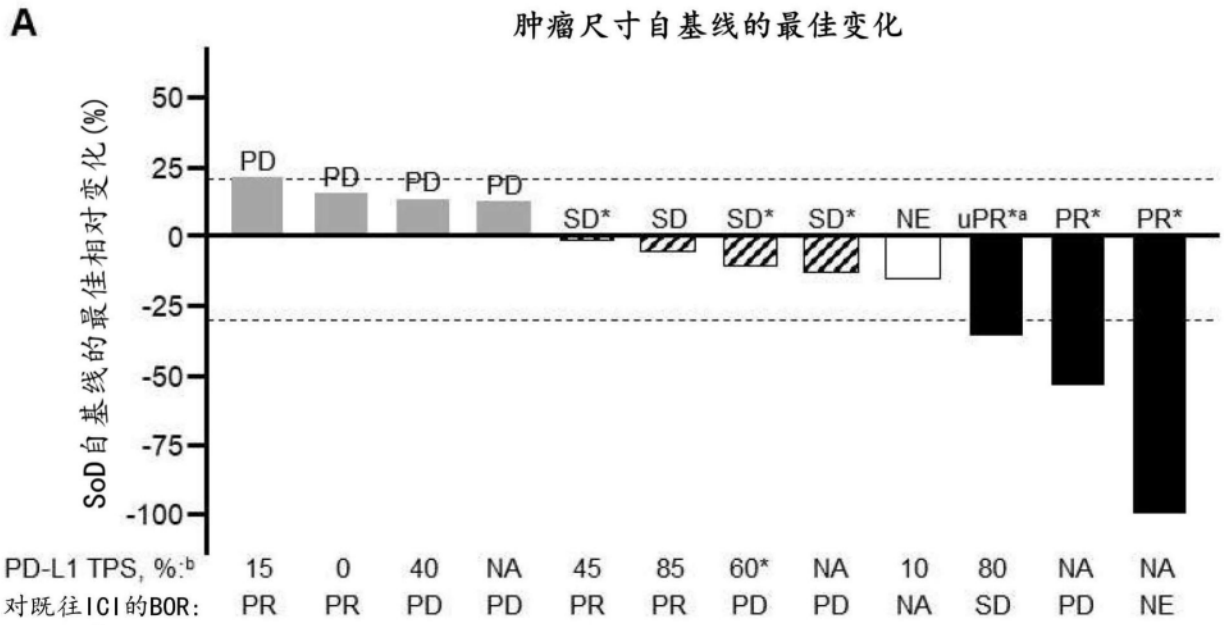


图5

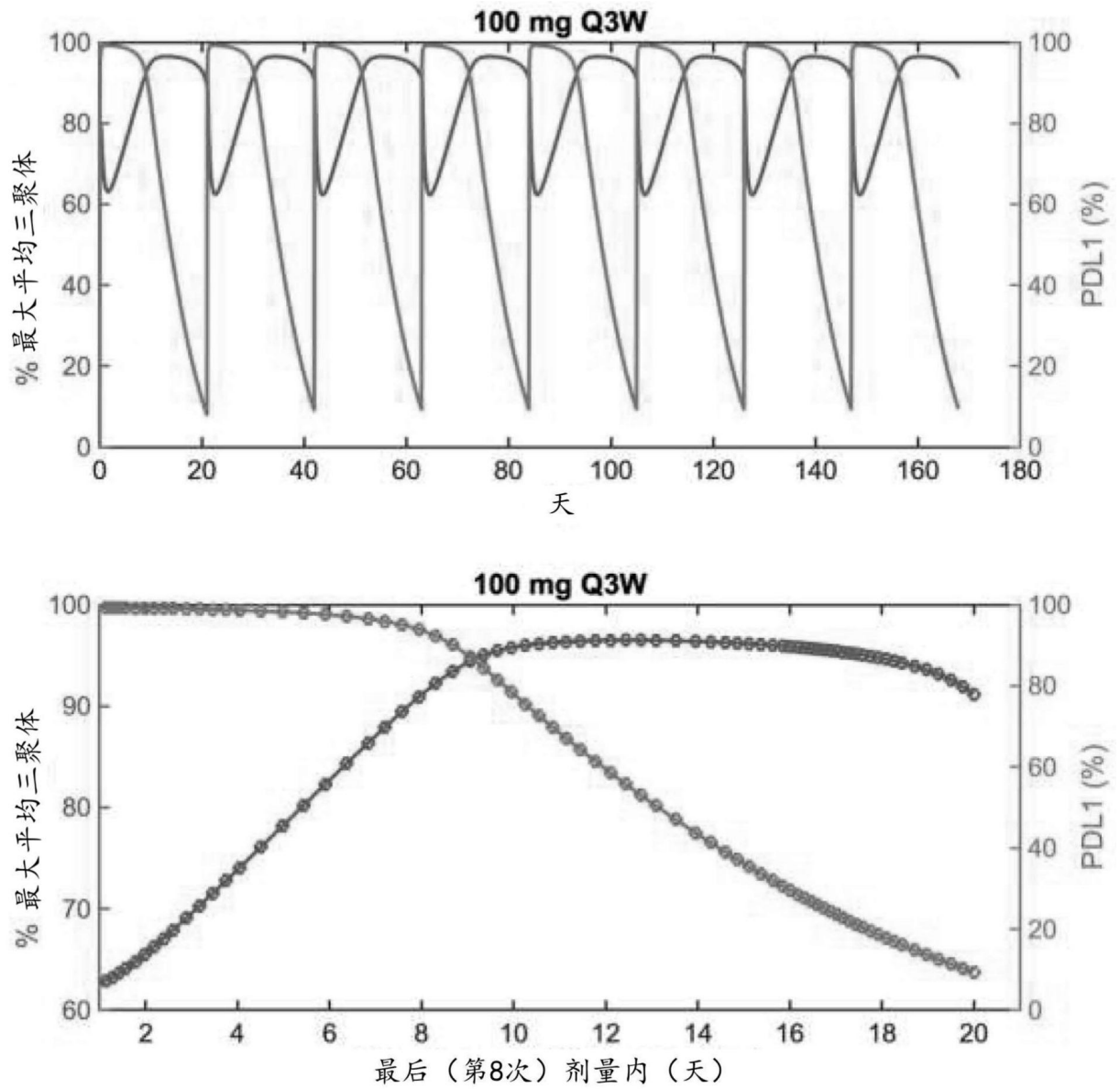


图6

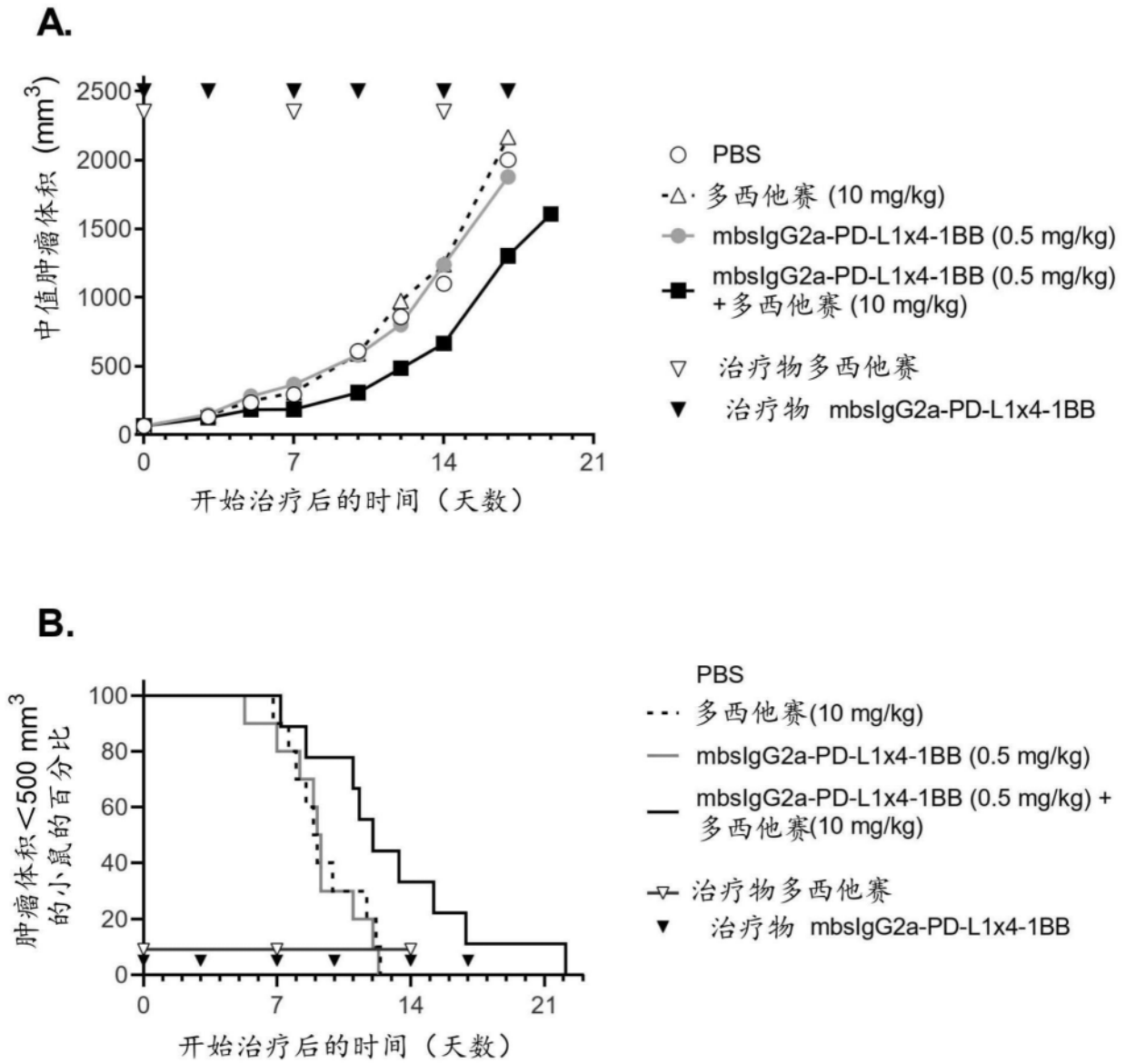


图7