202045172

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本　(11)公開編號：TW 202045172 A

(43)公開日： 中華民國 109 (2020) 年 12 月 16 日

(21)申請案號：109104043　(22)申請日： 中華民國 109 (2020) 年 02 月 10 日

(51)Int. Cl.：　*A61K31/497 (2006.01)*　*A61K39/395 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/02/12　美國　62/804,707

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG　(CH)

瑞士

(72)發明人：陳　潘瀛楠 CHEN, YING-NAN PAN (US)；郝淮湘 HAO, HUAIXIANG (CN)；劉晨 LIU, CHEN (CN)；莫桑尼　莫維里德 MOHSENI, MORVARID (US)

(74)代理人：陳長文

申請實體審查：無　申請專利範圍項數：25 項　圖式數：3　共 103 頁

(54)名稱

包含 TNO155 和 PD-1 抑制劑之藥物組合

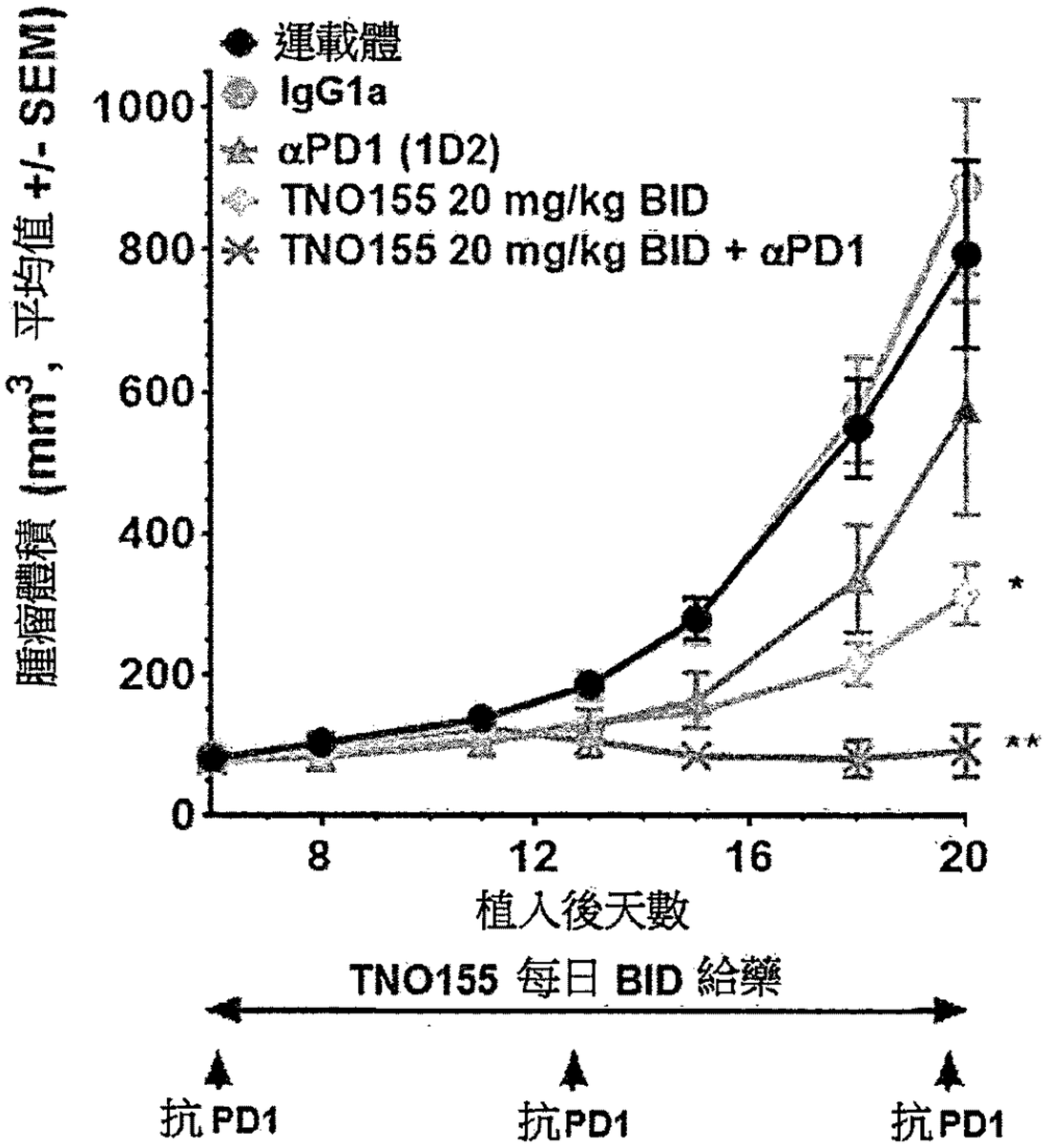
(57)摘要

本發明關於包含 TNO155 和 PD-1 抑制劑之藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防 SHP2 抑制劑與 PD-1 抑制組合係例如在治療癌症中有益的病症中使用此類組合和組成物之方法。

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising TNO155 and a PD-1 inhibitor; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in a SHP2 inhibitor combined with PD-1 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

指定代表圖：

TNO155作為單一藥劑和與小鼠抗PD1抗體組合在同基因免疫感受態小鼠異種移植模型中的抗腫瘤活性



【圖 1】

202045172

【發明摘要】

【中文發明名稱】 包含TNO155和PD-1抑制劑之藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING TNO155 AND A PD-1 INHIBITOR.

【中文】

本發明關於包含TNO155和PD-1抑制劑之藥物組合；包含該藥物組合之藥物組成物；以及在治療或預防SHP2抑制劑與PD-1抑制組合係例如在治療癌症中有益的病症中使用此類組合和組成物之方法。

【英文】

The present invention relates to a pharmaceutical combination comprising TNO155 and a PD-1 inhibitor; pharmaceutical compositions comprising the same; and methods of using such combinations and compositions in the treatment or prevention of conditions in a SHP2 inhibitor combined with PD-1 inhibition is beneficial in, for example, the treatment of cancers.

【指定代表圖】 圖1

【代表圖之符號簡單說明】無

【特徵化學式】無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 包含TNO155和PD-1抑制劑之藥物組合

【英文發明名稱】 PHARMACEUTICAL COMBINATION COMPRISING TNO155 AND A PD-1 INHIBITOR.

序列表

【0001】本申請含有已經以ASCII格式電子遞交的序列表並且該序列表特此藉由引用以其全文併入。創建於2020年1月17日的該ASCII副本名為PAT058373-WO-PCT_SL.txt且大小為40,129位元組。

【技術領域】

【0002】本發明關於包含TNO155和PD-1抑制劑的藥物組合；包含該藥物組合的藥物組成物；以及在治療或預防其中SHP2抑制與PD-1抑制組合係有益的病症中、例如在治療癌症中使用此類組合和組成物之方法。

【先前技術】

【0003】TNO155係含有蛋白酪胺酸磷酸酶-2（SHP2，由*PTPN11*基因編碼）的口服生物可利用的Src同源-2結構域變構抑制劑，該蛋白酪胺酸磷酸酶-2將來自激活的受體酪胺酸激酶（RTK）的訊息傳導到下游途徑（包括促分裂原活化蛋白激酶（MAPK）途徑）。SHP2還涉及免疫檢查點和細胞介素受體傳訊。TNO155已在多種RTK依賴性人癌細胞系和體內腫瘤異種移植物中顯示出功效。

【0004】 計劃性死亡1（PD-1）蛋白係T細胞調節子的擴展的CD28/CTLA-4家族的抑制性成員。已經鑒定出PD-1的兩種配位基PD-L1(B7-H1)和PD-L2(B7-DC），已經證實兩者在結合PD-1時下調T細胞激活。PD-L1在多種人癌症中大量存在。

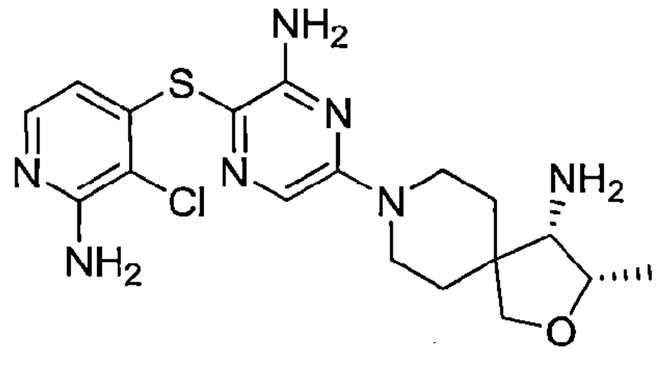
【0005】 PD-1被認為係負調節TCR訊號的免疫抑制性蛋白。PD-1和PD-L1之間的相互作用可以充當免疫檢查點，該相互作用可以導致例如腫瘤浸潤性淋巴細胞的減少、T細胞受體介導的增殖的減少和/或癌細胞的免疫逃避。藉由抑制PD-1與PD-L1或PD-L2的局部相互作用可以逆轉免疫抑制；當PD-1與PD-L2的相互作用被阻斷時，效果也是累加的。

【0006】 鑒於免疫檢查點途徑在調節免疫應答中的重要性，需要開發新的激活免疫系統的組合療法。

【發明內容】

【0007】 本發明提供了藥物組合，該藥物組合包含：

【0008】 (a) (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（TNO155）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



；和

【0009】 (b) PD-1抑制劑。

【0010】在另一個實施方式中，PD-1抑制劑選自PDR001（斯巴達珠單抗（spartalizumab），諾華公司（Novartis））、納武單抗（Nivolumab）（百時美施貴寶公司（Bristol-Myers Squibb））、派姆單抗（Pembrolizumab）（默克公司（Merck & Co））、匹地利珠單抗（Pidilizumab）（醫好科技公司（CureTech））、MEDI0680（米迪繆尼公司（Medimmune））、REGN2810（再生元公司（Regeneron））、TSR-042（泰薩羅公司（Tesaro））、PF-06801591（輝瑞公司（Pfizer））、BGB-A317（百濟神州公司（Beigene））、BGB-108（百濟神州公司）、INCSHR1210（因賽特公司（Incyte））、或AMP-224（安普利穆尼公司（Amplimmune））。

【0011】在另一個實施方式中，PD-1抑制劑係PDR001（斯巴達珠單抗）。

【0012】在另一個實施方式中，以約300-400 mg的劑量投與PD-1抑制劑。

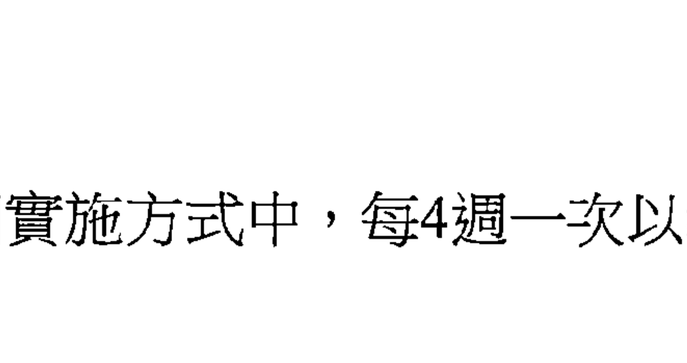
【0013】在另一個實施方式中，每3週一次或每4週一次投與PD-1抑制劑。

【0014】在另一個實施方式中，每3週一次以約300 mg的劑量投與PD-1抑制劑。

【0015】在另一個實施方式中，每4週一次以約400 mg的劑量投與PD-1抑制劑。

【0016】在另一個實施方式中提供了藥物組合，該藥物組合包含：

【0017】(a) (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（TNO155）或其藥學上可接受的鹽，具有以下結構：



；和

【0018】(b) PDR001（斯巴達珠單抗）。

【0019】 TNO155或其藥學上可接受的鹽和PD-1抑制劑的組合在本文中也稱為「本發明的組合」。

【0020】 在本發明的組合的另一個實施方式中，TNO155或其藥學上可接受的鹽和PD-1抑制劑係在分開的配製物中。

【0021】 在另一個實施方式中，本發明的組合用於同時或依序（以任何順序）投與。

【0022】 在另一個實施方式中係用於治療或預防有需要的受試者中的癌症之方法，該方法包括向該受試者投與治療有效量的本發明的組合。

【0023】 在該方法的另一個實施方式中，癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0024】 在該方法的另一個實施方式中，癌症係結直腸癌。

【0025】 在該方法的另一個實施方式中，癌症係非小細胞肺癌。

【0026】 在該方法的另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0027】 在另一個實施方式中，本發明的組合提供了在製造用於治療癌症的藥物中之用途，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0028】 在另一個實施方式中係藥物組成物，該藥物組成物包含本發明的組合。

【0029】 在另一個實施方式中，藥物組成物進一步包含如本文所述的一種或多種藥學上可接受的賦形劑。

【圖式簡單說明】

【0030】 [圖1]：TNO155作為單一藥劑和與小鼠抗PD1抗體組合在同基因免疫感受態小鼠異種移植模型中的抗腫瘤活性

【0031】 [圖2]：藉由流式細胞術對用TNO155和TNO155與小鼠抗PD1抗體的組合治療7天後的MC38異種移植腫瘤進行免疫分型。

【0032】 [圖3]：TNO155阻斷M-CSF刺激的CD14+單核細胞增殖。

定義

【0033】 除非另外說明，否則上文和下文中使用的通用術語較佳的是在本揭露的上下文中具有以下含義，其中無論在什麼情況下使用的更通用的術語可以彼此獨立地由更具體的定義代替或保留，從而定義本發明的更詳細實施方式。

【0034】 如本文所用的，術語「受試者」或「患者」旨在包括易於患有癌症或任何障礙（直接或間接涉及癌症）或受其折磨的動物。受試者的實例包括哺乳動物，例如人、猿、猴、狗、乳牛、馬、豬、綿羊、山羊、貓、小鼠、兔、大鼠和轉基因非人動物。在一個實施方式中，受試者係人，例如患有癌症、具有患癌症的風險或可能易於患有癌症的人。

【0035】 如本文所用的術語「治療（treating）」或「治療（treatment）」包括解除、減輕或緩解受試者的至少一種症狀或者實現疾病進展延遲的治療。例如，治療可以是減少一種或幾種障礙的症狀，或者部分或完全根除障礙（如癌症）。在本揭露的含義範圍內，術語「治療」還表示阻止、延遲發作（即在疾病的臨床表現之前的時間段）和/或降低疾病發展或疾病惡化的風險。

【0036】 除非另外指明，否則術語「包含」和「包括」在本文中以其開放式和非限制性的含義使用。

【0037】 除非本文另外指明或明顯與上下文矛盾，否則在描述本發明的上下文中（尤其是在以下申請專利範圍的上下文中），術語「一個」、「一種」和

「該」以及類似的指示詞應當被解釋為涵蓋單數和複數這兩者。當複數形式用於化合物、鹽等時，這也意指單數的化合物、鹽等。

【0038】 術語「組合療法」或「與……組合」係指投與兩種或更多種治療劑以治療在本揭露中描述的病症或障礙（例如癌症）。這種投與涵蓋以基本上同時的方式共同投與該等治療劑，如以具有固定比率的活性成分的單一膠囊投與。可替代地，這種投與涵蓋在多個容器中或在每種活性成分的獨立容器（例如，膠囊、粉末和液體）中共同投與。可以將粉末和/或液體在投與之前重構或稀釋到所期望的劑量。此外，這種投與也涵蓋在大致相同的時間或在不同的時間以依序方式使用每種類型的治療劑。在任何一種情況下，治療方案將在治療本文所述的病症或障礙方面提供藥物組合的有益效果。

【0039】 組合療法可以提供「協同」並且證明係「協同的」，即，當活性成分一起使用時所實現的效應大於由分別使用該等化合物所產生的效果的總和。當將活性成分為下述情形時可以獲得協同效應：(1) 共同配製並以組合的單位劑量配製物的形式同時投與或遞送；(2) 以單獨配製物的形式交替或平行遞送；或 (3) 藉由一些其他方案進行。當以交替療法遞送時，可以在依序（例如藉由在單獨注射器中不同的注射）投與或遞送化合物時獲得協同效應。通常，在交替療法期間，將有效劑量的每種活性成分依序地即順次地投與，而在組合療法中，將有效劑量的兩種或更多種活性成分一起投與。如本文所用的，協同效應係指兩種治療劑（例如像作為SHP2抑制劑的化合物TNO155、和PD-1抑制劑）的作用，以產生如下效果，例如減緩增殖性疾病（特別是癌症）或其症狀的症狀進展），這比自身投與的每種藥物的效果的簡單加和要大。可以例如使用合適的方法（如Sigmoid-Emax方程式（Holford, N. H. G.和Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinet [臨床藥物動力學]. 6: 429-453 (1981)）、Loewe加和性方程式（Loewe, S.和Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. [實驗病理學和藥理學的檔案] 114: 313-326

(1926)）和中值效應方程（Chou, T. C.和Talalay, P., Adv. Enzyme Regul [酶調節進展]. 22: 27-55 (1984)））計算協同效應。上面所指的每個方程式都可以應用於實驗數據以生成相應的圖以說明評估藥物組合的效果。與上述方程相關的相對應的圖分別是濃度-效果曲線、等效圖曲線和組合指數曲線。

【0040】 如本文所用的，術語「藥物組合」係指在一個劑量單位形式中的固定組合、或用於組合投與的非固定組合或成套藥盒，其中兩種或更多種治療劑可以在同一時間獨立地投與或在時間間隔內分別投與，特別地其中該等時間間隔允許組合配偶體顯示合作性例如協同效應。

【0041】 術語

【0042】 PD-1抑制劑包括PDR001。PDR001也稱為斯巴達珠單抗（抗PD-1抗體分子），如題為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof [PD-1的抗體分子及其用途]」的2015年7月30日公佈的US 2015/0210769（將其藉由引用以其全文併入）中所述的。

【0043】 另外的抗PD-1抗體分子包括以下：

【0044】 納武單抗（百時美施貴寶公司），也稱為MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558或OPDIVO®。納武單抗（殖株5C4）和其他抗PD-1抗體揭露於US 8,008,449和WO 2006/121168（將其藉由引用以其全文併入）中；

【0045】 派姆單抗（默克公司），也稱為帕博利珠單抗（Lambrolizumab）、MK-3475、MK03475、SCH-900475或KEYTRUDA®。派姆單抗和其他抗PD-1抗體揭露於Hamid, O.等人 (2013) *New* England *Journal of Medicine* [新英格蘭醫學期刊] 369 (2): 134-44，US 8,354,509和WO 2009/114335（將其藉由引用以其全文併入）中；

【0046】 匹地利珠單抗（醫好科技公司）,也稱為CT-011。匹地利珠單抗和其他抗PD-1抗體揭露於Rosenblatt, J.等人, (2011) *J Immunotherapy* [免疫療法雜

誌] 34(5): 409-18，US 7,695,715，US 7,332,582和US 8,686,119（將其藉由引用以其全文併入）中；

【0047】 MEDI0680（米迪繆尼公司），也稱為AMP-514。MEDI0680和其他抗PD-1抗體揭露於US 9,205,148和WO 2012/145493（將其藉由引用以其全文併入）中；

【0048】 AMP-224（B7-DCIg（安普利穆尼公司）），例如，揭露於WO 2010/027827和WO 2011/066342（將其藉由引用以其全文併入）中；

【0049】 REGN2810（再生元公司）； PF-06801591（輝瑞公司）；BGB-A317或BGB-108（百濟神州公司）； INCSHR1210（因賽特公司）也稱為INCSHR01210或SHR-1210； TSR-042（泰薩羅公司），也稱為ANB011；以及其他已知的抗PD-1抗體，包括描述於例如以下中的那些：WO 2015/112800、WO 2016/092419、WO 2015/085847、WO 2014/179664、WO 2014/194302、WO 2014/209804、WO 2015/200119、US 8,735,553、US 7,488,802、US 8,927,697、US 8,993,731、和US 9,102,727（將其藉由引用以其全文併入）。

【0050】 本發明的組合（TNO155和PD-1抑制劑）還旨在表示未經標記的形式以及化合物的同位素標記形式。同位素標記的化合物的一個或多個原子被具有選定原子質量或質量數的原子取代。可摻入TNO155和PD-1抑制劑的同位素的實例包括氫、碳、氮、氧和氯的同位素（在可能的情況下），例如^{2}H、^{3}H、^{11}C、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{35}S、^{36}Cl。本發明包括同位素標記的TNO155和PD-1抑制劑，例如其中存在放射性同位素（如^{3}H和^{14}C）或非放射性同位素（如^{2}H和^{13}C）。同位素標記的TNO155和PD-1抑制劑可用於代謝研究（用^{14}C）、反應動力學研究（例如用^{2}H或^{3}H）、檢測或成像技術，例如正電子發射斷層掃描（PET）或單光子發射電腦斷層掃描（SPECT），包括藥物或底物組織分佈測定，或用於患者的放射治療。本發明的同位素標記的化合物通常可藉由熟悉該項技術者已知的常規技

術或與在使用適當的同位素標記的試劑的所附實例中所述的那些類似的方法來製備。

【0051】 此外，用較重的同位素，特別是氘（即，^{2}H或D）取代可以提供來源於更大的代謝穩定性（例如，體內半衰期延長或劑量需求減少或治療指數改善）的某些治療優點。應當理解，在此上下文中，氘可以被認為係TNO155或PD-1抑制劑的取代基。這種較重的同位素（特別是氘）的濃度可以由同位素富集因子來定義。如本文所用的，術語「同位素富集因子」意指同位素豐度與特定同位素的天然豐度之間的比率。如果TNO155或PD-1抑制劑中的取代基指示氘，這種化合物具有針對每個指定的氘原子的同位素富集因子為至少3500（在每個指定的氘原子上52.5%氘摻入）、至少4000（60%氘摻入）、至少4500（67.5%氘摻入）、至少5000（75%氘摻入）、至少5500（82.5%氘摻入）、至少6000（90%氘摻入）、至少6333.3（95%氘摻入）、至少6466.7（97%氘摻入）、至少6600（99%氘摻入）、或至少6633.3（99.5%氘摻入）。

較佳的實施方式的描述

【實施方式】

【0052】 TNO155係口服生物可利用的SHP2活性的小分子抑制劑。SHP2轉導激活的RTK以及PD-1和其他免疫受體（例如CTLA4、SCF1R和LILRB4）的下游傳訊。在臨床前模型中，腫瘤對RTK的依賴預示著對SHP2的依賴。此外，基於臨床前的數據，SHP2抑制可增強免疫檢查點抑制劑的抗腫瘤活性。

【0053】 在一個實施方式中，關於本發明的藥物組合，係包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸

烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽以及PD-1抑制劑或其藥學上可接受的鹽的藥物組合。

【0054】在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和PD-1抑制劑或其藥學上可接受的鹽分開地、同時地或依序地（以任何順序）投與。

【0055】在另一個實施方式中，(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺係口服劑型。

【0056】在另一個實施方式中，係藥物組成物，該藥物組成物包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和PD-1抑制劑的藥物組合和至少一種藥學上可接受的載劑。

【0057】在另一個實施方式中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子。

【0058】在另一個實施方式中，PD-1抑制劑係抗PD-1抗體分子，如題為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof [PD-1的抗體分子及其用途]」的2015年7月30日公佈的US 2015/0210769(將其藉由引用以其全文併入)中所述的。在一些實施方式中，抗PD-1抗體分子係BAP049-殖株E或BAP049-殖株B。

【0059】在另一個實施方式中，抗PD-1抗體分子係斯巴達珠單抗（PDR001）。

【0060】在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含來自重鏈和輕鏈可變區的至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個互補決定區（CDR）（或總體上全部CDR），該重鏈和輕鏈可變區包含表1（例如，來自表1中揭露的BAP049-殖株-E或BAP049-殖株-B的重鏈和輕鏈可變區序列）中所示的胺基酸序列，或由表1中所示的核苷酸序列編碼的胺基酸序列。在一些實施方式中，CDR根據卡巴特

（Kabat）定義（例如，如表1中所列出的）。在一些實施方式中，CDR根據喬西亞（Chothia）定義（例如，如表1中所列出的）。在一些實施方式中，CDR根據卡巴特和喬西亞兩者的組合CDR定義（例如，如表1中所列出的）。在一個實施方式中，VH CDR1的卡巴特和喬西亞CDR的組合包含胺基酸序列GYTFTTYWMH（SEQ ID NO: 541）。在一個實施方式中，相對於表1中所示的胺基酸序列，或由表1中所示的核苷酸序列編碼的胺基酸序列，CDR中的一種或多種（或總體上全部CDR）具有一個、兩個、三個、四個、五個、六個或更多個變化，例如胺基酸取代（例如，保守胺基酸取代）或缺失。

【0061】在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 501的VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 502的VHCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 503的VHCDR3胺基酸序列的重鏈可變區（VH）；以及含有SEQ ID NO: 510的VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 511的VLCDR2胺基酸序列、和SEQ ID NO: 512的VLCDR3胺基酸序列的輕鏈可變區（VL），各自揭露於表1中。

【0062】在一個實施方式中，抗體分子包含：含有由SEQ ID NO: 524的核苷酸序列編碼的VHCDR1、由SEQ ID NO: 525的核苷酸序列編碼的VHCDR2、和由SEQ ID NO: 526的核苷酸序列編碼的VHCDR3的VH；以及含有由SEQ ID NO: 529的核苷酸序列編碼的VLCDR1、由SEQ ID NO: 530的核苷酸序列編碼的VLCDR2、和由SEQ ID NO: 531的核苷酸序列編碼的VLCDR3的VL，各自揭露於表1中。

【0063】在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 506的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 506具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的胺基酸序列的VH。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 520的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 520具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的胺基酸序列的VL。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分

子包含：含有SEQ ID NO: 516的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 516具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的胺基酸序列的VL。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 506的胺基酸序列的VH和含有SEQ ID NO: 520的胺基酸序列的VL。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 506的胺基酸序列的VH和含有SEQ ID NO: 516的胺基酸序列的VL。

【0064】在一個實施方式中，抗體分子包含：由SEQ ID NO: 507的核苷酸序列、或與SEQ ID NO: 507具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的核苷酸序列編碼的VH。在一個實施方式中，抗體分子包含：由SEQ ID NO: 521或517的核苷酸序列，或與SEQ ID NO: 521或517具有至少85%、90%、95%、或99%或更高同一性的核苷酸序列編碼的VL。在一個實施方式中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 507的核苷酸序列編碼的VH和由SEQ ID NO: 521或517的核苷酸序列編碼的VL。

【0065】在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 508的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 508具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的胺基酸序列的重鏈。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 522的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 522具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的胺基酸序列的輕鏈。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 518的胺基酸序列、或與SEQ ID NO: 518具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的胺基酸序列的輕鏈。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 508的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 522的胺基酸序列的輕鏈。在一個實施方式中，抗PD-1抗體分子包含：含有SEQ ID NO: 508的胺基酸序列的重鏈和含有SEQ ID NO: 518的胺基酸序列的輕鏈。

【0066】在一個實施方式中，抗體分子包含：由SEQ ID NO: 509的核苷酸序列、或與SEQ ID NO: 509具有至少85%、90%、95%、或99%、或更高同一性的核苷酸序列編碼的重鏈。在一個實施方式中，抗體分子包含：由SEQ ID NO: 523或519的核苷酸序列，或與SEQ ID NO: 523或519具有至少85%、90%、95%、或99%或更高同一性的核苷酸序列編碼的輕鏈。在一個實施方式中，抗體分子包含由SEQ ID NO: 509的核苷酸序列編碼的重鏈和由SEQ ID NO: 523或519的核苷酸序列編碼的輕鏈。

【0067】本文所述的抗體分子可以藉由載體、宿主細胞、和在 US 2015/0210769（將其藉由引用以其全文併入）中所述的方法製得。

[表 1]. 示例性抗 PD-1 抗體分子的胺基酸和核苷酸序列

BAP049-殖株-B HC		
SEQ ID NO: 501（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 502（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS
SEQ ID NO: 507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAG GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATC TACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTT AAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGC ACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGC
SEQ ID NO: 508	重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC

		NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
SEQ ID NO: 509	DNA 重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAG GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATC TACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTT AAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGC ACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCT GGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTG CCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG TGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGA GTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTG TACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGC CTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGA AGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGT TCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGC CCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACT CCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTG TATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAA CCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCC ATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGC CGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTG TTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCA GAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-殖株-B LC		
SEQ ID NO: 510（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514（喬西亞）	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 515（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 516	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTW YQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 517	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTG AGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAG TCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCT GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTA CCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 518	輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTW YQQKPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LQPEDIATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIF PPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 519	DNA 輕鏈	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTG AGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAG TCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCT GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGC TGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTA CCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGG GCGAGTGC
BAP049-殖株-E HC		
SEQ ID NO: 501（卡巴特）	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 502（卡巴特）	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 503（卡巴特）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 504（喬西亞）	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 505（喬西亞）	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 503（喬西亞）	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 506	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSS

SEQ ID NO: 507	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAG GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATC TACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTT AAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGC ACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGC
SEQ ID NO: 508	重鏈	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQ ATGQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTC NVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQV SLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG
SEQ ID NO: 509	DNA 重鏈	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA GCCCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAG GCTACACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCC AGGCTACCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATC TACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTT AAGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAG CACCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGG ACACCGCCGTCTACTACTGCACTAGGTGGACTACCGGC ACAGGCGCCTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCT GGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTG CCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCG TGACCGTGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGA GTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTG TACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGC CTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGA AGTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGT TCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGC CCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGA CATGCGTGGTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAG GTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCA CAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACT CCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATC AGGACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGT GTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCA TCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTG TATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAA CCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCC ATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGC CGGAAAACAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTG GATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTCAGCTG

		TTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCA GAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-殖株-E LC		
SEQ ID NO: 510（卡巴特）	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 511（卡巴特）	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 512（卡巴特）	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 513（喬西亞）	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 514（喬西亞）	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 515（喬西亞）	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 520	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTW YQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
SEQ ID NO: 521	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTG AGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAG TCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCT GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGAC TGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTA CCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 522	輕鏈	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTW YQQKPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISS LEAEDAATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 523	DNA 輕鏈	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTG AGCCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAG TCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCT GACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGAC TGCTGATCTACTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGC CCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCA CCTTCACTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTA CCTACTACTGTCAGAACGACTATAGCTACCCCTACACCT TCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGTG GCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAG CAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCT GAACAACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGA GAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACA GCCTGAGCAGCACCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTAC GAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCA GGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGG GCGAGTGC
BAP049-殖株-B HC		
SEQ ID NO: 524（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC

SEQ ID NO: 525（卡巴特）	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 526（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528（喬西亞）	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-殖株-B LC		
SEQ ID NO: 529（卡巴特）	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 530（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531（卡巴特）	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 533（喬西亞）	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534（喬西亞）	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-殖株-E HC		
SEQ ID NO: 524（卡巴特）	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 525（卡巴特）	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAAT
SEQ ID NO: 526（卡巴特）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 527（喬西亞）	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 528（喬西亞）	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 526（喬西亞）	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-殖株-E LC		
SEQ ID NO: 529（卡巴特）	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACC
SEQ ID NO: 530（卡巴特）	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 531（卡巴特）	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
SEQ ID NO: 532（喬西亞）	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 533（喬西亞）	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 534（喬西亞）	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

【0068】 在另一個實施方式中係治療癌症之方法，該方法包括將藥物組成物與第二治療劑組合施用於有需要的受試者，該藥物組成物包含(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0069】 在另一個實施方式中，癌症選自食道鱗狀細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌和腎細胞癌。

【0070】 在另一個實施方式中，癌症選自食道鱗狀細胞癌和咽部鱗狀細胞癌。

【0071】 在另一個實施方式中，癌症係結直腸癌。

【0072】 在另一個實施方式中，癌症係非小細胞肺癌。

【0073】 在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0074】 在另一個實施方式中，將 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【0075】 在另一個實施方式中，投與於有需要的受試者的 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽的量對治療癌症係有效的。

【0076】 在另一個實施方式中，投與於有需要的受試者的 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑的量對治療癌症係有效的。

【0077】 在另一個實施方式中，第二治療劑係免疫調節劑。

【0078】 在另一個實施方式中，第二治療劑係免疫檢查點抑制劑。

【0079】 在另一個實施方式中，第二治療劑係PD-1抑制劑。

【0080】 在另一個實施方式中，PD-1抑制劑選自PDR001、納武單抗、派姆單抗、匹地利珠單抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210或AMP-224。

【0081】 在另一個實施方式中，PD-1抑制劑係PDR001。

【0082】 在另一個實施方式中，將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天、或70 mg/天、或80 mg/天、或90 mg/天、或100 mg/天的劑量口服投與。

【0083】 在另一個實施方式中，每3週一次以約300 mg的劑量投與PDR001。

【0084】 在另一個實施方式中，每4週一次以約400 mg的劑量投與PDR001。

【0085】 在另一個實施方式中係治療癌症之方法，該方法包括以約1.5 mg/天、或3 mg/天、或6 mg/天、或10 mg/天、或20 mg/天、或30 mg/天、或40 mg/天、或50 mg/天、或60 mg/天、或70 mg/天、或80 mg/天、或90 mg/天、或100 mg/天的劑量向有需要的患者口服施用 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽。

【0086】 在另一個實施方式中，癌症選自食道鱗狀細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌和腎細胞癌。

【0087】 在另一個實施方式中，癌症係結直腸癌。

【0088】 在另一個實施方式中，癌症係非小細胞肺癌。

【0089】 在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0090】 在另一個實施方式中，方法進一步包含第二治療劑。

【0091】 在另一個實施方式中，將 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【0092】 在另一個實施方式中，第二治療劑係免疫調節劑。

【0093】 在另一個實施方式中，第二治療劑係免疫檢查點抑制劑。

【0094】 在另一個實施方式中，第二治療劑係PD-1抑制劑。

【0095】 在另一個實施方式中，PD-1抑制劑選自PDR001、納武單抗、派姆單抗、匹地利珠單抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210或AMP-224。

【0096】 在另一個實施方式中，PD-1抑制劑係PDR001。

【0097】 在另一個實施方式中，每3週一次以約300 mg的劑量投與PDR001。

【0098】 在另一個實施方式中，每4週一次以約400 mg的劑量投與PDR001。

【0099】 在另一個實施方式中，靜脈內投與第二治療劑。

【0100】 在另一個實施方式中，係 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽以及PDR001的藥物組合，用於在治療以下中使用：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0101】 在另一個實施方式中，癌症係結直腸癌。

【0102】 在另一個實施方式中，癌症係非小細胞肺癌。

【0103】 在另一個實施方式中，癌症係頭頸部鱗狀細胞癌。

【0104】 在另一個實施方式中，係 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽以及PDR001的藥物組合用於製造用於治療癌症的藥物中之用途，該癌症選

自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0105】在另一個實施方式中，係治療癌症之方法，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌；該方法包括向有需要的患者投與 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和PDR001的藥物組合，或包含 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和PDR001的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑的藥物組成物。

【0106】在另一個實施方式中，係治療癌症之方法，該癌症選自：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌；該方法包括向有需要的患者投與 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和PDR001的藥物組合，或包含 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啉-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和PDR001的藥物組合以及至少一種藥學上可接受的載劑的藥物組成物。

藥理學及效用

【0107】TNO155係野生型SHP2的同類首個變構抑制劑。SHP2係由兩個N末端SH2結構域、一個經典的PTP結構域和一個C末端尾部組成的、泛表現的非受體蛋白酪胺酸磷酸酶（PTP）。磷酸酶活性被結合到PTP結構域（封閉構象）的兩個SHP2結構域自身抑制。當受體酪胺酸激酶（RTK）激活時，SHP2被募集到質膜上，在此處與激活的RTK和許多銜接蛋白結合，藉由激活RAS/MAPK途徑來傳遞傳訊。TNO155結合SHP2的非活性或「封閉」構象，從而阻止其開口進入活性構象。這就阻止了從激活的RTK到下游RAS/MAPK途徑的傳訊的轉導。

【0108】 TNO155已在多種RTK依賴性人癌細胞系和體內異種移植物中顯示出功效。在RTK依賴性人癌症（如食管癌、HNSCC和NSCLC）模型中，TNO155的體外和體內臨床前評估證明對SHP2磷酸酶的選擇性和有效的抑制。可以藉由評估MAPK傳訊途徑中的生物標誌物（如磷酸化ERK1/2（pERK）水平的降低和雙特異性磷酸酶6（DUSP6）mRNA轉錄物的下調）測量SHP2抑制。在KYSE-520（食道鱗狀細胞癌）和DETROIT-562（咽部鱗狀細胞癌）癌細胞系中，體外pERK IC50分別為8 nM（3.4 ng/mL）和35 nM（14.8 ng/mL），並且抗增殖IC50分別為100 nM（42.2 ng/mL）和470 nM（198.3 ng/mL）。TNO155的抗增殖效應揭示其在依賴RTK傳訊的癌細胞系中最為有效。在體內，藉由口服投與TNO155（20 mg/kg）抑制SHP2達到了DUSP6 mRNA轉錄物在EGFR依賴性DETROIT-562癌細胞系中降低大約95%並且當以每日兩次方案給藥時消退47%。劑量分級研究連同腫瘤DUSP6生物標誌物的調節表明當至少80%的給藥間隔獲得50% PD抑制時達到最大功效。

【0109】 SHP2除了參與RTK下游RAS-MAPK途徑的激活外，還涉及免疫檢查點和細胞介素受體傳訊。T細胞中顯示SHP2被計劃性細胞死亡1（PD-1）募集以將抑制T細胞激活的共刺激受體CD28去磷酸化和失活。髓樣細胞中SHP2消融藉由增強巨噬細胞對IFN-γ和腫瘤細胞衍生的細胞介素的應答產生T細胞趨化因子CXCL9來抑制黑色素瘤的生長，從而促進產生IFN-γ的T細胞的腫瘤浸潤。因此，抑制SHP2可以藉由多種機制（包括：直接抑制癌細胞生長、激活靶向腫瘤的T細胞、促進T細胞腫瘤浸潤）來達到抗腫瘤功效。因此，SHP2涉及PD-1抑制T細胞激活和其他免疫抑制細胞（如2型腫瘤相關巨噬細胞（TAM））的免疫傳訊。

【0110】 免疫系統受共刺激和共抑制配位基和受體網路的嚴格控制。該等分子為T細胞激活提供第二訊號，並且提供正向和負向訊號的平衡網路，以使針

對感染的免疫應答最大化，同時限制對自身的免疫力。共刺激訊號的實例包括APC的B7.1（CD80）和B7.2（CD86）配位基與$CD4^+$ T淋巴細胞的CD28和CTLA-4受體之間的結合。B7.1或B7.2與CD28的結合刺激T細胞激活，而B7.1或B7.2與CTLA-4的結合則抑制這種激活。CD28在T細胞表面組成型表現，而CTLA4表現在T細胞激活後迅速上調。CD28受體的其他配位基包括一組相關的B7分子，也稱為「B7超家族」。B7超家族的幾個成員（包括B7.1（CD80）、B7.2（CD86）、誘導型共刺激配位基（ICOS-L）、計劃性死亡-1配位基（PD-L1；B7-H1）、計劃性死亡-2配位基（PD-L2；B7-DC）、B7-H3、B7-H4和B7-H6）係已知的。

【0111】計劃性死亡1（PD-1）蛋白係T細胞調節子的擴展的CD28/CTLA-4家族的抑制性成員。已經鑒定出PD-1的兩種配位基PD-L1（B7-H1）和PD-L2（B7-DC），已經證實兩者在結合PD-1時下調T細胞激活。PD-L1在多種人癌症中大量存在。

【0112】PD-1被認為係負調節TCR訊號的免疫抑制性蛋白。PD-1和PD-L1之間的相互作用可以充當免疫檢查點，該相互作用可以導致例如腫瘤浸潤性淋巴細胞的減少、T細胞受體介導的增殖的減少和/或癌細胞的免疫逃避。藉由抑制PD-1與PD-L1或PD-L2的局部相互作用可以逆轉免疫抑制；當PD-1與PD-L2的相互作用被阻斷時，效果也是累加的。

【0113】PDR001（斯巴達珠單抗）與人PD-1特異性地且以高親和力結合。在Biacore測定中，斯巴達珠單抗在人PD-1上的解離常數（KD）為0.827 nM。在使用離體人血的淋巴細胞刺激測定中，應答於用葡萄球菌腸毒素B（SEB）的超抗原刺激，斯巴達珠單抗使IL-2產生增強大約2倍。斯巴達珠單抗不與齧齒動物PD-1交叉反應，並且不能在小鼠腫瘤模型中進行評估。為了評估抗PD1療法的臨床前活性，開發了小鼠抗體替代物（殖株1D2），其證明對小鼠PD1抗原的結合親和力與斯巴達珠單抗對人PD1抗原的結合親和力相當。有關進一步的細節，請

參見PRD001研究者手冊（PRD001 Investigator's Brochure）。在同基因小鼠腫瘤模型MC38中，TNO155與小鼠抗PD1抗體的組合功效和免疫調節證明了穩健的抗腫瘤效果，並且隨著腫瘤內激活的CD8+T細胞的增加，免疫抑制性髓樣細胞（gMDSC，TAMII）和淋巴細胞（Treg細胞）顯著抑制。該等數據總體上表明，TNO155與抗PD1療法組合將提供整體的組合益處，因為除了藉由抑制RAS-MAPK途徑激活的腫瘤內在功效外，還增強了抗腫瘤免疫。

【0114】鑒於免疫檢查點途徑在調節免疫應答中的重要性，需要開發新的激活免疫系統的組合療法。與單獨使用單一藥劑相比，本發明的組合TNO155和PDR001在治療以下中顯示出改善的功效：食管或頭頸部鱗狀細胞癌；結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌或非小細胞肺癌；以及腎細胞癌。

【0115】本文揭露的組合可以導致以下中的一項或多項：抗原呈遞的增加、效應細胞功能（例如，T細胞增殖、IFN-γ分泌或細胞溶解功能中的一種或多種）的增加、調節性T細胞功能的抑制、對多種細胞類型（如調節性T細胞、效應T細胞和NK細胞）的活性的影響、腫瘤浸潤性淋巴細胞的增加、T細胞受體介導的增殖的增加、癌細胞的免疫逃避的減少以及致癌活性的下降（例如致癌基因的過表現）。在一個實施方式中，組合中PD-1抑制劑的使用抑制、降低或中和PD-1的一種或多種活性，導致免疫檢查點的阻斷或減少。因此，此類組合可用於治療或預防期望增強受試者免疫應答的障礙。

【0116】因此，在另一個方面，提供了調節受試者中的免疫應答的方法。該方法包括將本文揭露的組合（例如包含本文所述的治療有效量的PD-1抑制劑的組合）與SHP2抑制劑組合投與於受試者，使得該受試者中的免疫應答受到調節。在一個實施方式中，抗體分子增強、刺激、修復或增加受試者中的免疫應答。受試者可以是哺乳動物，例如靈長類動物，較佳的是高等靈長類動物，例如人（例如患有本文所述的障礙或處於患有本文所述的障礙的風險的患者）。在一個實施

方式中，受試者需要增強免疫應答。在一個實施方式中，受試者患有如本文所述的障礙或處於患有本文所述的障礙的風險中，該障礙例如本文所述的癌症或感染性疾病。在某些實施方式中，受試者係免疫受損的或處於免疫受損的風險中。例如，受試者正在經歷或已經歷化學療法和/或放射療法。可替代地或組合地，受試者由於感染而免疫受損或處於免疫受損的風險中。

【0117】在一個方面，提供了對受試者的癌症或腫瘤進行治療（例如，減輕、抑制或延遲進展中的一個或多個）的方法。該方法包括將本文揭露的組合（例如包含治療有效量的本文所述的PD-1抑制劑的組合）投與於受試者。

【0118】在某些實施方式中，用該組合治療的癌症包括但不限於實體瘤、血液癌症（例如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤，例如多發性骨髓瘤）和轉移性病變。在一個實施方式中，癌症係實體瘤。實體瘤的實例包括惡性腫瘤，例如肉瘤和癌，例如各種器官系統的腺癌，如影響肺、乳腺、卵巢、淋巴、胃腸（例如，結腸）、肛門、生殖器和泌尿生殖道（例如，腎、尿路上皮、膀胱細胞、前列腺）、咽、CNS（例如，腦細胞、神經細胞或神經膠質細胞）、頭頸部、皮膚（例如，黑色素瘤）和胰腺的那些腺癌，以及包括惡性腫瘤的腺癌，例如結腸癌、直腸癌、腎癌（例如腎細胞癌（透明細胞或非透明細胞腎細胞癌））、肝癌、肺癌（例如非小細胞肺癌（鱗狀或非鱗狀非小細胞肺癌））、小腸癌和食道癌。癌症可以處於早期、中期、晚期或可以是轉移性癌症。

【0119】在一些實施方式中，癌症係晚期癌症。在一些實施方式中，癌症係轉移性癌症。在一些實施方式中，癌症係復發性癌症。在一些實施方式中，癌症係難治性癌症。在一些實施方式中，癌症係反復發作性癌症。在一些實施方式中，癌症係不可切除性癌症。

【0120】在一些實施方式中，癌症係高微衛星不穩性（MSI-H）癌症。在一些實施方式中，癌症係錯配修復缺陷性（dMMR）癌症。

【0121】在一些實施方式中，癌症（例如癌細胞、癌微環境、或兩者）具有提高的PD-L1表現水平。可替代地或組合地，癌症（例如癌細胞、癌微環境、或兩者）可以具有增加的IFNγ和/或CD8表現。

【0122】在一些實施方式中，受試者患有或被鑒定為患有具有高PD-L1水平或表現中的一個或多個、或為腫瘤浸潤性淋巴細胞（TIL）+（例如，具有增加數量的TIL）、或兩者的癌症。在某些實施方式中，受試者患有或被鑒定為患有具有高PD-L1水平或表現並且為TIL+的癌症。在一些實施方式中，本文所述的方法進一步包括基於患有具有高PD-L1水平或表現中的一個或多個、或為TIL+、或兩者的癌症來鑒定受試者。在某些實施方式中，本文所述的方法進一步包括基於患有具有高PD-L1水平或表現並且為TIL+的癌症來鑒定受試者。在一些實施方式中，為TIL+的癌症對CD8和IFNγ呈陽性。在一些實施方式中，受試者具有或被鑒定為具有高百分比的對PD-L1、CD8或IFNγ中的一個、二個或多個呈陽性的細胞。在某些實施方式中，受試者具有或被鑒定為具有高百分比的對PD-L1、CD8和IFNγ均呈陽性的細胞。

【0123】在一些實施方式中，本文所述的方法進一步包括基於具有高百分比的對PD-L1、CD8和/或IFNγ中的一個、二個或多個呈陽性的細胞來鑒定受試者。在某些實施方式中，本文所述的方法進一步包括基於具有高百分比的對PD-L1、CD8和IFNγ均呈陽性的細胞來鑒定受試者。在一些實施方式中，受試者具有或被鑒定為具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中的一個、二個或多個，以及食管癌、卵巢癌、乳腺癌、胰臟癌、結直腸癌、皮膚癌、胃癌、ER+癌、頭頸部鱗狀細胞癌或腎細胞癌中的一個或多個。在某些實施方式中，本文所述方法進一步包括基於具有PD-L1、CD8和/或IFNγ中的一個、二個或多個，以及乳腺癌、胰臟癌、結直腸癌、皮膚癌、胃癌或ER+癌中的一個或多個來鑒定受試者。

【0124】本文揭露的方法和組成物可用於治療與上述癌症相關的轉移性病變。

【0125】在另一個方面，本發明提供了治療受試者中的感染性疾病之方法，該方法包括將如本文所述的組合（例如本文所述的包含治療有效量的PD-1抑制劑的組合）投與於受試者。在一個實施方式中，感染性疾病選自肝炎（例如，丙型肝炎感染）或敗血症。

【0126】更進一步，本發明提供了增強受試者對抗原的免疫應答之方法，該方法包括向受試者投與：(i) 抗原；和 (ii) 如本文所述的組合，例如包含本文所述的治療有效量的PD-1抑制劑的組合，以便增強受試者中對抗原的免疫應答。抗原可以是例如腫瘤抗原、病毒抗原、細菌抗原或來自病原體的抗原。

【0127】本文所述的組合能以全身方式（例如口服、腸胃外、皮下、靜脈內、直腸、肌肉內、腹膜內、鼻內、透皮、或藉由吸入或腔內裝置）、局部方式或藉由應用於黏膜（如鼻子、喉嚨和支氣管）向受試者投與。

【0128】可以確定本文揭露的治療劑的劑量和治療方案。在一些實施方式中，以約100 mg至600 mg（例如約200 mg至500 mg，例如約250 mg至450 mg、約300 mg至400 mg、約250 mg至350 mg、約350 mg至450 mg、或約100 mg、約200 mg、約300 mg、或約400 mg）的劑量（例如，平穩劑量）藉由注射（例如，皮下地或靜脈內地）投與PD-1抑制劑。給藥方案（例如，平穩給藥方案）可以從例如每週一次至每2、3、4、5或6週一次變化。在一個實施方式中，每三週一次或每四週一次以從約300 mg至400 mg的劑量投與PD-1抑制劑。在一個實施方式中，每三週一次以從約300 mg的劑量投與PD-1抑制劑。在一個實施方式中，每四週一次以從約400 mg的劑量投與PD-1抑制劑。在一個實施方式中，每四週一次以從約300 mg的劑量投與PD-1抑制劑。在一個實施方式中，每三週一次以從約400 mg的劑量投與PD-1抑制劑。

【0129】表皮生長因子受體（EGFR）係攜帶激活EGFR突變的NSCLC中已確認的關鍵治療靶標。用第1代（例如厄洛替尼（erlotinib），吉非替尼（gefitinib））和第2代（例如阿法替尼（afatinib），達克替尼（dacomitinib））EGFR抑制劑在EGFR突變體晚期/不可切除性NSCLC群體中進行了大量試驗，並且始終證明在這一群體中，EGFR酪胺酸激酶抑制劑（TKI）的功效優於化學療法。已經表明，對第1代EGFR TKI的抗性係藉由EGFR「看門人（gatekeeper）」T790M突變（該突變削弱TKI的結合）的發展以及藉由激活包括MET和ERBB2擴增在內的其他RTK途徑而產生的。使用抑制EGFR激活和看門人突變的第3代不可逆EGFR抑制劑（例如奧希替尼（osimertinib），諾司替尼（rociletinib））的臨床試驗已經證明，在EGFR T790M突變體NSCLC中的功效，從而突出了它們對EGFR傳訊的持續依賴性。對第3代抑制劑已經產生抗性的癌症的新數據表明該等癌症繼續針對激活的RTK傳訊具有選擇性，並且具有已描述的EGFR（C797S）中的抗性突變以及RTK擴增（*MET*、*ERBB2*、*FGFR1*）。對於已經對第1/2代和第3代EGFR TKI產生抗性的癌症患者，治療選擇有限。由於SHP2轉導EGFR傳訊，並且臨床前模型已經證明RTK依賴和SHP2依賴之間有很強的相關性，因此無論抗性係由EGFR的傳訊還是其他RTK的傳訊驅動，TNO155都有望在該等癌症中提供臨床益處。

【0130】90%以上的頭頸部癌症以EGFR的過表現或擴增為特徵；其他RTK（特別是FGFR及其配位基）的擴增/過表現也很常見。還證明了西妥昔單抗（cetuximab）在晚期HNSCC中抑制EGFR的臨床益處，但疾病控制並不持久。HNSCC中的適度EGFR抑制功效可能與藉由其他RTK的補償性傳訊（其可以用TNO155治療進行SHP2抑制來消除）有關。此外，臨床前測試將頭頸部癌細胞鑒定為對SHP2抑制具有最高頻率敏感性的譜系。

【0131】患有轉移性或不可切除性RTK驅動的癌症（如間變性淋巴瘤激酶（*ALK*）重排的NSCLC或幹細胞因子受體（*KIT*）突變體胃腸道間質瘤（GIST））

的患者受益於直接靶向該等RTK的分子，但總是會產生對該等藥劑的抗性。抗性機制經常包括靶向RTK的藥物抗性突變和/或旁路RTK途徑的激活；在大多數情況下，另外的治療選擇係有限的。用TNO155靶向SHP2係此類RTK依賴性癌症中的合理方法。

【0132】 本文所述的數據表明，以20 mg/kg BID的MTD劑量用TNO155抑制SHP2，作為單一藥劑達到抗腫瘤功效並且在TNO155和抗PD1療法中觀察到顯著的組合益處。這種組合還導致抑制性免疫群體的亞群（如T-reg、TAMII和gMDSC）減少。該等數據一起證明在同基因小鼠模型中，TNO155和抗PD1療法的組合發揮抗腫瘤活性，可能是由於免疫抑制性髓樣細胞和T-reg細胞的減少以及激活的細胞毒性T細胞的增加。

藥物組成物

【0133】 在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該組成物包含治療有效量的TNO155和PD-1抑制劑，其與一種或多種藥學上可接受的載劑（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。如下面詳細描述的，本發明的藥物組成物可特別配製用於固體或液體形式投與（包括適合口服投與的那些，例如浸液（水性或非水性溶液或懸浮液）、片劑（例如，針對口腔、舌下和全身吸收的那些）、大丸劑、粉劑、顆粒劑、糊劑（應用於舌））。

【0134】 如本文所用的短語「治療有效量」係指包含本發明化合物的化合物、材料或組成物的量，其對於在動物中的至少一個細胞亞群中以適用於任何醫學治療的合理的受益/風險比產生一些所期望的治療效果係有效的。

【0135】 本文使用的短語「藥學上可接受的」係指在合理的醫學判斷的範圍，適合用於與人和動物的組織接觸而不產生過度毒性、刺激、過敏反應、或其他問題或併發症，同時具有相稱的合理受益/風險比的那些化合物、材料、組成物、和/或劑型。

【0136】 如本文所用的短語「藥學上可接受的載劑」係指藥學上可接受的材料、組成物或運載體，如液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、製造助劑（例如潤滑劑、滑石鎂、硬脂酸鈣或硬脂酸鋅或硬脂酸）或溶劑包封材料，參與將主題化合物從一個器官或身體的一部分運送或運輸到另一個器官或身體的一部分。在與配製物的其他成分相容並且對患者無害的意義上，每種載劑必須是「可接受的」。可用作藥學上可接受的載劑的材料的一些實例包括：(1) 糖類，如乳糖、葡萄糖和蔗糖；(2) 澱粉，如玉米澱粉和馬鈴薯澱粉；(3) 纖維素及其衍生物，如羧甲基纖維素鈉、乙基纖維素和乙酸纖維素；(4) 粉狀黃芪膠；(5) 麥芽；(6) 明膠；(7) 滑石；(8) 賦形劑，如可可脂和栓劑蠟；(9) 油類，如花生油、棉籽油、紅花油、芝麻油、橄欖油、玉米油、大豆油等；(10) 二醇類，如丙二醇；(11) 多元醇類，如甘油、山梨醇、甘露醇和聚乙二醇；(12) 酯類，如油酸乙酯和月桂酸乙酯；(13) 瓊脂；(14) 緩衝劑，如氫氧化鎂和氫氧化鋁；(15) 海藻酸；(16) 無熱原水；(17) 等滲鹽水；(18) 林格氏溶液；(19) 乙醇；(20) pH緩衝溶液；(21) 聚酯，聚碳酸酯和/或聚酸酐；以及 (22) 藥物配製物中使用的其他無毒相容物質。

【0137】 如上文所述，本發明化合物的某些實施方式可含有鹼性官能基，例如胺基或烷基胺基，並且由此能夠與藥學上可接受的酸形成藥學上可接受的鹽。在這方面，術語「藥學上可接受的鹽」係指本發明的化合物的相對無毒的無機和有機酸加成鹽。該等鹽可以在投與運載體或劑型製造過程中原位製備，或者藉由使純化的游離鹼形式的本發明化合物與合適的有機或無機酸分別反應，並在隨後的純化期間分離由此形成的鹽來製備。代表性鹽包括氫溴酸鹽、鹽酸鹽、硫酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、硝酸鹽、乙酸鹽、戊酸鹽、油酸鹽、棕櫚酸鹽、硬脂酸鹽、月桂酸鹽、苯甲酸鹽、乳酸鹽、磷酸鹽、甲苯磺酸鹽、檸檬酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、萘酸鹽（napthylate）、甲磺酸鹽、葡庚

糖酸鹽、乳糖醛酸鹽和月桂基磺酸鹽等。（參見例如Berge等人(1977)「Pharmaceutical Salts [藥用鹽]」, *J. Pharm. Sci.*[藥物科學雜誌] 66: 1-19）。

【0138】主題化合物的藥學上可接受的鹽包括化合物的常規的無毒鹽或季銨鹽，例如來自無毒的有機酸或無機酸。例如，此類常規無毒鹽包括來自無機酸（如鹽酸、氫溴酸、硫酸、胺基磺酸、磷酸、硝酸等）的那些；以及由有機酸（如乙酸、丙酸、琥珀酸、乙醇酸、硬脂酸、乳酸、蘋果酸、酒石酸、檸檬酸、抗壞血酸、棕櫚酸、馬來酸、羥基馬來酸、苯乙酸、麩胺酸、苯甲酸、水楊酸、磺胺酸、2-乙醯氧基苯甲酸、富馬酸、甲苯磺酸、甲磺酸、乙烷二磺酸、草酸、等硫離子酸等）製備的鹽。例如，TNO155的藥學上可接受的鹽係琥珀酸鹽。

【0139】在其他情況下，本發明的化合物可以含有一個或多個酸性官能基，並且因此能夠與藥學上可接受的鹼形成藥學上可接受的鹽。在該等例子中，術語「藥學上可接受的鹽」係指本發明化合物的相對無毒的無機和有機鹼加成鹽。該等鹽也可以在投與運載體或劑型製造過程中原位製備，或者藉由使純化的游離酸形式的化合物與合適的鹼（例如，藥學上可接受的金屬陽離子的氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽）與氨、或與藥學上可接受的有機一級、二級或三級胺分別反應來製備。代表性的鹼或鹼土金屬鹽包括鋰鹽、鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽和鋁鹽等。可用於形成鹼加成鹽的代表性有機胺包括乙胺、二乙胺、乙二胺、乙醇胺、二乙醇胺、哌啉等。（參見例如Berge等人，同上）

【0140】在組成物中還可以存在潤濕劑、乳化劑和潤滑劑，如十二烷基硫酸鈉和硬脂酸鎂，以及著色劑、釋放劑、包衣劑、甜味劑、調味劑和芳香劑、防腐劑和抗氧化劑。

【0141】藥學上可接受的抗氧化劑的實例包括：(1) 水溶性抗氧化劑，如抗壞血酸、鹽酸半胱胺酸、硫酸氫鈉、焦亞硫酸鈉、亞硫酸鈉等；(2) 油溶性抗氧化劑，如抗壞血酸棕櫚酸酯、丁羥茴醚（BHA）、丁羥甲苯（BHT）、卵磷脂、

沒食子酸丙酯、α-生育酚等；和 (3) 金屬螯合劑，如檸檬酸、乙二胺四乙酸（EDTA）、山梨醇、酒石酸、磷酸等。

【0142】 本發明的配製物包括適合於口服、鼻、局部（包括口腔和舌下）、直腸、陰道和/或腸胃外投與的那些。配製物可以方便地以單位劑型存在並且可以藉由藥學領域熟知的任何方法製備。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量將取決於所治療的宿主和特定的投與方式而變化。可以與載劑材料組合以產生單一劑型的活性成分的量通常為產生治療效果的化合物的量。通常，在百分之百的範圍內，量的範圍為從約0.1%至約99%的活性成分，較佳的是從約5%至約70%，最較佳的是從約10%至約30%。

【0143】 在某些實施方式中，本發明的配製物包含選自由以下組成之群組的賦形劑：環糊精、纖維素、脂質體、膠束形成劑（例如膽汁酸）和聚合物載劑（例如聚酯和聚酸酐）；和本發明的化合物。在某些實施方式中，前述配製物使得本發明化合物在口服方面係生物可利用的。

【0144】 製備該等配製物或組成物的方法包括將本發明的化合物與載劑和視需要的一種或多種輔助成分結合的步驟。通常，藉由將本發明化合物與液體載劑或細碎固體載劑或兩者均勻且緊密地結合，並且然後如果需要，使產物成形來製備配製物。

【0145】 適用於口服投與的本發明的配製物可以呈膠囊、扁囊劑、丸劑、片劑、錠劑（使用調味基質，通常為蔗糖和阿拉伯膠或黃芪膠）、粉劑、顆粒劑的形式，或作為在水性或非水性液體中的溶液、懸浮液或固體分散體，或作為水包油或油包水液體乳劑，或作為酏劑或糖漿，或作為軟錠劑（使用惰性基質，例如明膠和甘油，或蔗糖和阿拉伯膠），和/或作為漱口水等等，每一形式含有預定量的本發明的化合物作為活性成分。本發明化合物還能以大丸劑、藥糖劑或糊劑形式投與。

【0146】在本發明用於口服投與的固體劑型（膠囊、片劑、丸劑、糖衣丸、粉劑、顆粒劑、含片（trouches）等）中，將活性成分與以下混合：一種或多種藥學上可接受的載劑，如檸檬酸鈉或磷酸二鈣，和/或以下任何一種：(1) 填充劑或增量劑，如澱粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和/或矽酸；(2) 黏合劑，例如像羧甲基纖維素、藻酸鹽、明膠、聚乙烯吡咯啶酮、蔗糖和/或阿拉伯膠；(3) 保濕劑，如甘油；(4) 崩解劑，如瓊脂-瓊脂、碳酸鈣、馬鈴薯或木薯澱粉、海藻酸、某些矽酸鹽和碳酸鈉；(5) 溶液阻滯劑，如石蠟；(6) 吸收促進劑，如季銨化合物和表面活性劑，如泊洛沙姆（poloxamer）和十二烷基硫酸鈉；(7) 潤濕劑，例如像鯨蠟醇、單硬脂酸甘油酯和非離子表面活性劑；(8) 吸收劑，如高嶺土和膨潤土；(9) 潤滑劑，如滑石、硬脂酸鈣、硬脂酸鎂、固體聚乙二醇、十二烷基硫酸鈉、硬脂酸鋅、硬脂酸鈉、硬脂酸及其混合物；(10) 著色劑；和 (11) 控釋劑，如交聚維酮或乙基纖維素。在膠囊、片劑和丸劑的情況下，藥物組成物還可以包含緩衝劑。還可以使用此類賦形劑，如乳糖（lactose或milk sugar）以及高分子量聚乙二醇等，將相似類型的固體組成物用作軟殼和硬殼明膠膠囊中的填料。

【0147】片劑可以藉由壓縮或模製（視需要與一種或多種輔助成分一起）來製備。可以使用黏合劑（例如，明膠或羥丙基甲基纖維素）、潤滑劑、惰性稀釋劑、防腐劑、崩解劑（例如，羥基乙酸澱粉鈉或交聯羧甲基纖維素鈉）、表面活性劑或分散劑來製備壓縮片劑。模製片劑可以藉由在合適的機器中模製用惰性液體稀釋劑潤濕的粉末化合物的混合物來製備。

【0148】片劑和本發明的藥物組成物的其他固體劑型（如糖衣丸、膠囊、丸劑和顆粒劑）可視需要進行刻痕或製備有包衣和外殼，例如腸溶包衣和藥物配製領域熟知的其他包衣。也可以使用例如不同比例的羥丙基甲基纖維素將它們配製成使其中的活性成分緩慢或受控釋放以提供所需的釋放曲線、其他聚合物基質、脂質體和/或微球。可以將它們配製用於快速釋放，例如冷凍乾燥。它們

可以例如通過細菌截留過濾器濾過，或藉由併入呈無菌固體組成物形式的滅菌劑來滅菌，該等無菌固體組成物可以在使用前立即溶解於無菌水或一些其他無菌可注射介質中。該等組成物也可以視需要包含遮光劑並且可以是如下組成物，該組成物在胃腸道的某一部分中，視需要以一種延遲的方式僅或者優先釋放一種或多種活性成分。可利用的嵌入式組成物的實例包括聚合物質以及蠟。活性成分還可以是微囊化形式，如果適當的話，可包含一種或多種上述賦形劑。

【0149】用於口服投與本發明化合物的液體劑型包括藥學上可接受的乳劑、微乳劑、溶液、懸浮液、糖漿和酏劑。除了活性成分之外，液體劑型可以含有本領域常用的惰性稀釋劑（例如像水或其他溶劑）、增溶劑和乳化劑，例如乙醇、異丙醇、碳酸乙酯、醋酸乙酯、苯甲醇、苯甲酸苄酯、丙二醇、1,3-丁二醇、油類（特別是棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄欖油、蓖麻油和芝麻油）、甘油、四氫呋喃甲醇、聚乙二醇和脫水山梨醇脂肪酸酯，及其混合物。

【0150】除了惰性稀釋劑之外，口服組成物還可包括佐劑，例如潤濕劑、乳化劑和懸浮劑、甜味劑、調味劑、著色劑、芳香劑以及防腐劑。

【0151】除了含有活性化合物外，懸浮液還可以含有懸浮劑如，例如乙氧化異硬脂醇、聚氧乙烯山梨醇和山梨醇酯、微晶纖維素、偏氫氧化鋁（aluminum metahydroxide）、膨潤土（bentonite）、瓊脂和黃芪膠，及其混合物。

【0152】可以在本發明的藥物組成物中使用的合適的水性和非水性載劑的實例包括水、乙醇、多元醇（如，甘油、丙二醇、聚乙二醇等）及其合適的混合物、植物油（如橄欖油）和可注射的有機酯（如油酸乙酯）。適當流動性可以例如藉由以下方式來維持：藉由使用包衣材料（如卵磷脂），在分散體的情況下藉由維持所需粒度，以及藉由使用表面活性劑。

【0153】該等組成物也可以含有佐劑如防腐劑、潤濕劑、乳化劑和分散劑。可以藉由包括各種抗細菌劑和抗真菌劑（例如，對羥苯甲酸酯、三氯三級丁醇、

山梨酸苯酚等）確保阻止微生物對主題化合物起作用。還令人希望的是在組成物中包括等滲劑，如糖、氯化鈉等。

【0154】 當將本發明的化合物作為藥物向人和動物投與時，它們可以本身或作為藥物組成物給予，該藥物組成物含有例如與藥學上可接受的載劑組合的0.1%至99%（更較佳的是10%至30%）的活性成分。

【0155】 藉由熟悉該項技術者已知的常規方法將本發明的化合物（其能以合適的水合形式使用）和/或本發明的藥物組成物配製成藥學上可接受的劑型。

【0156】 可以改變本發明藥物組成物中活性成分的實際劑量水平，以便獲得一定量的活性成分，該活性成分的量有效地實現對於特定的患者、組成物和投與方式的所期望的治療應答，而對患者沒有毒性。

【0157】 選擇的劑量水平將取決於各種因素，包括所使用的本發明的具體化合物或其酯、鹽或醯胺的活性，投與途徑，投與時間，所採用的具體化合物的排泄率或代謝率，吸收的速度和程度，治療的持續時間，與所採用的具體化合物組合使用的其他藥物、化合物和/或材料，正被治療的患者的年齡、性別、體重、病症、一般健康狀況和先前病史，以及在醫學領域中熟知的類似因素。

【0158】 具有本領域普通技術的醫師或獸醫可以容易地確定並開出所需的藥物組成物的有效量。例如，醫生或獸醫能以低於實現所期望的治療效果所需的水平開始給藥於藥物組成物中使用的本發明化合物，並逐漸增加劑量直至達到所期望的效果。

【0159】 通常，本發明的組合的合適日劑量將是每種化合物有效產生治療效果的最低劑量的量。這種有效劑量通常取決於上述因素。

【0160】 在另一個方面，本發明提供了藥學上可接受的組成物，該藥學上可接受的組成物包含治療有效量的一種或多種上述主題化合物，其與一種或多種藥學上可接受的載劑（添加劑）和/或稀釋劑配製在一起。

實例

TNO155 和 PDR001

【0161】 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺（TNO155）係根據WO 2015/107495中的實例69合成的。PDR001（斯巴達珠單抗）詳述於以下且可以藉由以下所述的載體、宿主細胞和方法製得：題為「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof [PD-1的抗體分子及其用途]」的2015年7月30日公佈的US 2015/0210769。US 2015/0210769和WO2015/107495都藉由引用以其全文併入。

【0162】 本文所述的TNO155和PDR001的效用可以藉由以下實例中的測試來證明。

實例 1

【0163】 藉由將50% Matrigel®中100萬個細胞注射到每隻小鼠的右肋皮下空間，在雌性C57BL/6小鼠中建立MC-38腫瘤（n＝10隻/組）。植入後6天，按照圖1所示的劑量水平和方案投與測試藥劑。用圖表示治療組的腫瘤體積與植入後天數。植入後20天使用克魯斯卡爾-沃利斯單因素方差分析（Kruskal-Wallis One-way ANOVA）和圖基檢驗（Tukey's test）後所有成對多重比較來計算統計學顯著性（$p \leq 0.05$；$p \leq 0.01$）。

【0164】 評估了TNO155的單一藥劑以及與小鼠抗PD1抗體（殖株1D2）組合在植入到免疫受損的NOD scid γ（NSG）或免疫完整的（C57BL/6）小鼠中在同基因結直腸癌小鼠模型MC38中的抗腫瘤活性。MC38細胞攜帶PTPN11 G503V突變，該突變阻止了TNO155對SHP2的抑制，從而可以直接查詢TNO155對腫瘤的免疫調節效果。在沒有任何免疫細胞的情況下，在MC38細胞系中對TNO155進行了體外評估，並且證明TNO155對細胞增殖或活力沒有影響。類似地，在免疫受損的NSG小鼠中植入MC38異種移植物，用TNO155每天兩次（BID）以20 mg/kg

的劑量觀察到抗腫瘤活性缺乏。由於G503V突變的存在，TNO155對腫瘤細胞中的下游MAPK傳訊標誌物（如磷酸化ERK和磷酸化RSK）沒有影響。

【0165】 然而，當MC38細胞系被植入免疫感受態C57BL/6小鼠中，並且每日用TNO155以20 mg/kg BID治療小鼠，觀察到顯著的抗腫瘤活性（33.3%治療/對照(T/C)，第一次給藥後第14天)。用小鼠抗PD1抗體以10mg/kg每週一次(QW)的治療也能達到顯著抗腫瘤生長抑制（68.9% T/C，第一次給藥後第14天）。參見圖1顯示，與TNO155單一藥劑和抗PD1抗體治療組相比，TNO155（20 mg/kg BID）和抗PD1抗體（10 mg/kg QW）的組合在功效方面顯示出顯著的改善（2.1%T/C，第一次給藥後第14天）。

實例 2

【0166】 為了進一步研究MC38模型的功效機制，在治療的第7天對所有治療組的異種移植物進行免疫分型。藉由將50% Matrigel®中100萬個細胞注射到每隻小鼠的右肋皮下空間，在雌性C57BL/6小鼠中建立MC-38腫瘤（n＝6隻/組）。植入後第七天投與測試藥劑：TNO155＝20 mg/kg BID，以及小鼠抗PD1（1D2殖株）＝10 mg/kg QW。收穫腫瘤，並藉由酶促消化解離成單個細胞。用與淋巴樣表型和髓樣表型兩者相關的標誌物對細胞染色並用流式細胞術分析。除了細胞毒性CD8+T細胞和抑制性調節性T細胞（Treg）的淋巴樣群體外，還顯示（參見圖2）兩種抑制性髓樣群體（粒細胞MDSC和II型腫瘤相關巨噬細胞）的表型標誌物。顯示了群體中總CD45+細胞的百分比±SEM。單因素方差分析配對比較（p < 0.05）。

【0167】 參見圖2。流式細胞術分析顯示，TNO155和抗PD1的組合展示了粒細胞髓源性抑制細胞（gMDSC：Ly6G+、Ly6C+、C11b+、F4/80+）、II型腫瘤相關巨噬細胞（TAMII：Ly6G-、Ly6C+、CD11b+、F4/80+、MHCII-）的T細胞抑制群體的穩健減少和細胞毒性CD8+T細胞（CD8+：CD45+、CD3+、CD8+）

在腫瘤中的增加。與免疫抑制性免疫細胞的減少一致，在TNO155和抗PD1組合組中也觀察到抑制性T細胞群體（Treg：CD45+、CD4+、CD25+、FoxP3+）的顯著減少。

【0168】該等數據證明在同基因小鼠模型中，TNO155和抗PD1療法的組合發揮抗腫瘤活性，這係由於免疫抑制性髓樣細胞和T細胞的減少以及激活的T細胞的增加。

實例 3

【0169】TNO155對M-CSF刺激的CD14+單核細胞增殖效果的研究。用CPT管從兩個供體(供體1670和供體E423)的全血中分離外周血單個核細胞(PBMC)，並以1800 rpm旋轉20分鐘。然後使用人泛單核細胞分離套組（Pan Monocyte Isolation Kit）（Miltenyi Biotec（美天旎生物科技公司）#130-096-537）從PBMC中分離CD14陽性單核細胞。將懸浮於100 μL RPMI培養基中的5000個單核細胞接種於含50 ng/mL重組M-CSF的96孔板中。24小時後，以指定的最終濃度添加TNO155。根據製造商的說明書，使用具有相同接種細胞的單獨板進行CellTiter-Glo®（CTG）細胞活力測定，並在與TNO155孵育6天後對所有板進行測定。將第6天的測量值以DMSO治療組為100%進行標準化以評估TNO155對M-CSF刺激的單核細胞增殖的影響，並且將第0天的細胞接種測量值用淺虛線表示。

【0170】該等數據顯示，TNO155能阻斷腫瘤微環境中的單核細胞在暴露於腫瘤中的M-CSF配位基後轉化為免疫抑制性巨噬細胞，並與PD1靶向劑協同作用使腫瘤中衰竭的T細胞重新獲得活力。

【0171】提交的數據提供了SHP2在腫瘤免疫調節中起作用的體內證據。MC38中PTPN11-G503V突變的存在係檢驗TNO155（特別是在腫瘤微環境中）的效果的非常好的工具。已經發現人SHP2中的類似突變存在於JMML和努南綜合症患者中，其中激活突變（如G503V突變）使SHP2蛋白保持開口確認（open

confirmation），從而防止TNO155的變構結合的結合口袋的存在。這種突變在免疫受損的小鼠體內的存在導致缺乏功效和下游MAPK途徑抑制，提供了MC38模型中的這種SHP2突變阻止TNO155的腫瘤內在功效的進一步的證據。我們示出了以20 mg/kg BID的MTD劑量用TNO155抑制SHP2，作為單一藥劑達到抗腫瘤功效並且在TNO155和抗PD1療法中觀察到顯著的組合益處。這種組合還導致抑制性免疫群體的亞群（如T-reg、TAMII和gMDSC）減少。該等數據一起證明在同基因小鼠模型中，TNO155和抗PD1療法的組合發揮抗腫瘤活性，可能是由於免疫抑制性髓樣細胞和T-reg細胞的減少以及激活的細胞毒性T細胞的增加。

【0172】 應理解，本文所述的實例和實施方式僅用於舉例說明目的，其各種修飾或改變對於熟悉該項技術者將是明瞭的，並包括在本申請的精神和範圍內和所附申請專利範圍的範圍內。

【符號說明】

【0173】 無

【生物材料寄存】

【0174】 無

【序列表】

<110> 諾華公司（NOVARTIS AG）

<120> 包含TNO155和PD-1抑制劑之藥物組合

<130> PAT058373-WO-PCT

<140>
<141>

<150> 62/804,707
<151> 2019-02-12

<160> 541

<170> PatentIn 3.5版

<210> 1

<400> 1
000

<210> 2

<400> 2
000

<210> 3

<400> 3
000

<210> 4

<400> 4
000

<210> 5

<400> 5
000

<210> 6

<400> 6
000

<210> 7

<400> 7
000

<210> 8

<400> 8
000

<210> 9

<400> 9
000

<210> 10

<400> 10
000

<210> 11

<400> 11
000

<210> 12

<400> 12
000

<210> 13

<400> 13
000

<210> 14

<400> 14
000

<210> 15

<400> 15
000

<210> 16

<400> 16
000

<210> 17

<400> 17
000

<210> 18

<400> 18
000

<210> 19

<400> 19
000

<210> 20

<400> 20
000

<210> 21

<400> 21
000

<210> 22

<400> 22
000

<210> 23

<400> 23
000

<210> 24

<400> 24
000

<210> 25

<400> 25
000

<210> 26

<400> 26
000

<210> 27

<400> 27
000

<210> 28

<400> 28
000

<210> 29

<400> 29
000

<210> 30

<400> 30
000

<210> 31

<400> 31
000

<210> 32

<400> 32
000

<210> 33

<400> 33

000

<210> 34

<400> 34
000

<210> 35

<400> 35
000

<210> 36

<400> 36
000

<210> 37

<400> 37
000

<210> 38

<400> 38
000

<210> 39

<400> 39
000

<210> 40

<400> 40
000

<210> 41

<400> 41
000

<210> 42

<400> 42
000

<210> 43

<400> 43
000

<210> 44

<400> 44
000

<210> 45

<400> 45
000

<210> 46

<400> 46
000

<210> 47

<400> 47
000

<210> 48

<400> 48
000

<210> 49

<400> 49
000

<210> 50

<400> 50
000

<210> 51

<400> 51
000

<210> 52

<400> 52
000

<210> 53

<400> 53
000

<210> 54

<400> 54
000

<210> 55

<400> 55
000

<210> 56

<400> 56
000

<210> 57

<400> 57
000

<210> 58

<400> 58
000

<210> 59

<400> 59
000

<210> 60

<400> 60
000

<210> 61

<400> 61
000

<210> 62

<400> 62
000

<210> 63

<400> 63
000

<210> 64

<400> 64
000

<210> 65

<400> 65
000

<210> 66

<400> 66
000

<210> 67

<400> 67
000

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70

<400> 70
000

<210> 71

<400> 71
000

<210> 72

<400> 72
000

<210> 73

<400> 73
000

<210> 74

<400> 74
000

<210> 75

<400> 75
000

<210> 76

<400> 76
000

<210> 77

<400> 77
000

<210> 78

<400> 78
000

<210> 79

<400> 79
000

<210> 80

<400> 80
000

<210> 81

<400> 81
000

<210> 82

<400> 82
000

<210> 83

<400> 83
000

<210> 84

<400> 84
000

<210> 85

<400> 85
000

<210> 86

<400> 86
000

<210> 87

<400> 87
000

<210> 88

<400> 88
000

<210> 89

<400> 89
000

<210> 90

<400> 90
000

<210> 91

<400> 91
000

<210> 92

<400> 92
000

<210> 93

<400> 93
000

<210> 94

<400> 94
000

<210> 95

<400> 95
000

<210> 96

<400> 96
000

<210> 97

<400> 97
000

<210> 98

<400> 98
000

<210> 99

<400> 99
000

<210> 100

<400> 100
000

<210> 101

<400> 101
000

<210> 102

<400> 102
000

<210> 103

<400> 103
000

<210> 104

<400> 104

000

<210> 105

<400> 105
000

<210> 106

<400> 106
000

<210> 107

<400> 107
000

<210> 108

<400> 108
000

<210> 109

<400> 109
000

<210> 110

<400> 110
000

<210> 111

<400> 111
000

<210> 112

<400> 112
000

<210> 113

<400> 113
000

<210> 114

<400> 114
000

<210> 115

<400> 115
000

<210> 116

<400> 116
000

<210> 117

<400> 117
000

<210> 118

<400> 118
000

<210> 119

<400> 119
000

<210> 120

<400> 120
000

<210> 121

<400> 121
000

<210> 122

<400> 122
000

<210> 123

<400> 123
000

<210> 124

<400> 124
000

<210> 125

<400> 125
000

<210> 126

<400> 126
000

<210> 127

<400> 127
000

<210> 128

<400> 128
000

<210> 129

<400> 129
000

<210> 130

<400> 130
000

<210> 131

<400> 131
000

<210> 132

<400> 132
000

<210> 133

<400> 133
000

<210> 134

<400> 134
000

<210> 135

<400> 135
000

<210> 136

<400> 136
000

<210> 137

<400> 137
000

<210> 138

<400> 138
000

<210> 139

<400> 139
000

<210> 140

<400> 140
000

<210> 141

<400> 141
000

<210> 142

<400> 142
000

<210> 143

<400> 143
000

<210> 144

<400> 144
000

<210> 145

<400> 145
000

<210> 146

<400> 146
000

<210> 147

<400> 147
000

<210> 148

<400> 148
000

<210> 149

<400> 149
000

<210> 150

<400> 150
000

<210> 151

<400> 151
000

<210> 152

<400> 152
000

<210> 153

<400> 153
000

<210> 154

<400> 154
000

<210> 155

<400> 155
000

<210> 156

<400> 156
000

<210> 157

<400> 157
000

<210> 158

<400> 158
000

<210> 159

<400> 159
000

<210> 160

<400> 160
000

<210> 161

<400> 161
000

<210> 162

<400> 162
000

<210> 163

<400> 163
000

<210> 164

<400> 164
000

<210> 165

<400> 165
000

<210> 166

<400> 166
000

<210> 167

<400> 167
000

<210> 168

<400> 168
000

<210> 169

<400> 169
000

<210> 170

<400> 170
000

<210> 171

<400> 171
000

<210> 172

<400> 172
000

<210> 173

<400> 173
000

<210> 174

<400> 174
000

<210> 175

<400> 175

000

<210> 176

<400> 176
000

<210> 177

<400> 177
000

<210> 178

<400> 178
000

<210> 179

<400> 179
000

<210> 180

<400> 180
000

<210> 181

<400> 181
000

<210> 182

<400> 182
000

<210> 183

<400> 183
000

<210> 184

<400> 184
000

<210> 185

<400> 185
000

<210> 186

<400> 186
000

<210> 187

<400> 187
000

<210> 188

<400> 188
000

<210> 189

<400> 189
000

<210> 190

<400> 190
000

<210> 191

<400> 191
000

<210> 192

<400> 192
000

<210> 193

<400> 193
000

<210> 194

<400> 194
000

<210> 195

<400> 195
000

<210> 196

<400> 196
000

<210> 197

<400> 197
000

<210> 198

<400> 198
000

<210> 199

<400> 199
000

<210> 200

<400> 200
000

<210> 201

<400> 201
000

<210> 202

<400> 202
000

<210> 203

<400> 203
000

<210> 204

<400> 204
000

<210> 205

<400> 205
000

<210> 206

<400> 206
000

<210> 207

<400> 207
000

<210> 208

<400> 208
000

<210> 209

<400> 209
000

<210> 210

<400> 210
000

<210> 211

<400> 211
000

<210> 212

<400> 212
000

<210> 213

<400> 213
000

<210> 214

<400> 214
000

<210> 215

<400> 215
000

<210> 216

<400> 216
000

<210> 217

<400> 217
000

<210> 218

<400> 218
000

<210> 219

<400> 219
000

<210> 220

<400> 220
000

<210> 221

<400> 221
000

<210> 222

<400> 222
000

<210> 223

<400> 223
000

<210> 224

<400> 224
000

<210> 225

<400> 225
000

<210> 226

<400> 226
000

<210> 227

<400> 227
000

<210> 228

<400> 228
000

<210> 229

<400> 229
000

<210> 230

<400> 230
000

<210> 231

<400> 231
000

<210> 232

<400> 232
000

<210> 233

<400> 233
000

<210> 234

<400> 234
000

<210> 235

<400> 235
000

<210> 236

<400> 236
000

<210> 237

<400> 237
000

<210> 238

<400> 238
000

<210> 239

<400> 239
000

<210> 240

<400> 240
000

<210> 241

<400> 241
000

<210> 242

<400> 242
000

<210> 243

<400> 243
000

<210> 244

<400> 244
000

<210> 245

<400> 245
000

<210> 246

<400> 246

000

<210> 247

<400> 247
000

<210> 248

<400> 248
000

<210> 249

<400> 249
000

<210> 250

<400> 250
000

<210> 251

<400> 251
000

<210> 252

<400> 252
000

<210> 253

<400> 253
000

<210> 254

<400> 254
000

<210> 255

<400> 255
000

<210> 256

<400> 256
000

<210> 257

<400> 257
000

<210> 258

<400> 258
000

<210> 259

<400> 259
000

<210> 260

<400> 260
000

<210> 261

<400> 261
000

<210> 262

<400> 262
000

<210> 263

<400> 263
000

<210> 264

<400> 264
000

<210> 265

<400> 265
000

<210> 266

<400> 266
000

<210> 267

<400> 267
000

<210> 268

<400> 268
000

<210> 269

<400> 269
000

<210> 270

<400> 270
000

<210> 271

<400> 271
000

<210> 272

<400> 272
000

<210> 273

<400> 273
000

<210> 274

<400> 274
000

<210> 275

<400> 275
000

<210> 276

<400> 276
000

<210> 277

<400> 277
000

<210> 278

<400> 278
000

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280

<400> 280
000

<210> 281

<400> 281
000

<210> 282

<400> 282
000

<210> 283

<400> 283
000

<210> 284

<400> 284
000

<210> 285

<400> 285
000

<210> 286

<400> 286
000

<210> 287

<400> 287
000

<210> 288

<400> 288
000

<210> 289

<400> 289
000

<210> 290

<400> 290
000

<210> 291

<400> 291
000

<210> 292

<400> 292
000

<210> 293

<400> 293
000

<210> 294

<400> 294
000

<210> 295

<400> 295
000

<210> 296

<400> 296
000

<210> 297

<400> 297
000

<210> 298

<400> 298
000

<210> 299

<400> 299
000

<210> 300

<400> 300
000

<210> 301

<400> 301
000

<210> 302

<400> 302
000

<210> 303

<400> 303
000

<210> 304

<400> 304
000

<210> 305

<400> 305
000

<210> 306

<400> 306
000

<210> 307

<400> 307
000

<210> 308

<400> 308
000

<210> 309

<400> 309
000

<210> 310

<400> 310
000

<210> 311

<400> 311
000

<210> 312

<400> 312
000

<210> 313

<400> 313
000

<210> 314

<400> 314
000

<210> 315

<400> 315
000

<210> 316

<400> 316
000

<210> 317

<400> 317

000

<210> 318

<400> 318
000

<210> 319

<400> 319
000

<210> 320

<400> 320
000

<210> 321

<400> 321
000

<210> 322

<400> 322
000

<210> 323

<400> 323
000

<210> 324

<400> 324
000

<210> 325

<400> 325
000

<210> 326

<400> 326
000

<210> 327

<400> 327
000

<210> 328

<400> 328
000

<210> 329

<400> 329
000

<210> 330

<400> 330
000

<210> 331

<400> 331
000

<210> 332

<400> 332
000

<210> 333

<400> 333
000

<210> 334

<400> 334
000

<210> 335

<400> 335
000

<210> 336

<400> 336
000

<210> 337

<400> 337
000

<210> 338

<400> 338
000

<210> 339

<400> 339
000

<210> 340

<400> 340
000

<210> 341

<400> 341
000

<210> 342

<400> 342
000

<210> 343

<400> 343
000

<210> 344

<400> 344
000

<210> 345

<400> 345
000

<210> 346

<400> 346
000

<210> 347

<400> 347
000

<210> 348

<400> 348
000

<210> 349

<400> 349
000

<210> 350

<400> 350
000

<210> 351

<400> 351
000

<210> 352

<400> 352
000

<210> 353

<400> 353
000

<210> 354

<400> 354
000

<210> 355

<400> 355
000

<210> 356

<400> 356
000

<210> 357

<400> 357
000

<210> 358

<400> 358
000

<210> 359

<400> 359
000

<210> 360

<400> 360
000

<210> 361

<400> 361
000

<210> 362

<400> 362
000

<210> 363

<400> 363
000

<210> 364

<400> 364
000

<210> 365

<400> 365
000

<210> 366

<400> 366
000

<210> 367

<400> 367
000

<210> 368

<400> 368
000

<210> 369

<400> 369
000

<210> 370

<400> 370
000

<210> 371

<400> 371
000

<210> 372

<400> 372
000

<210> 373

<400> 373
000

<210> 374

<400> 374
000

<210> 375

<400> 375
000

<210> 376

<400> 376
000

<210> 377

<400> 377
000

<210> 378

<400> 378
000

<210> 379

<400> 379
000

<210> 380

<400> 380
000

<210> 381

<400> 381
000

<210> 382

<400> 382
000

<210> 383

<400> 383
000

<210> 384

<400> 384
000

<210> 385

<400> 385
000

<210> 386

<400> 386
000

<210> 387

<400> 387
000

<210> 388

<400> 388

000

<210> 389

<400> 389
000

<210> 390

<400> 390
000

<210> 391

<400> 391
000

<210> 392

<400> 392
000

<210> 393

<400> 393
000

<210> 394

<400> 394
000

<210> 395

<400> 395
000

<210> 396

<400> 396
000

<210> 397

<400> 397
000

<210> 398

<400> 398
000

<210> 399

<400> 399
000

<210> 400

<400> 400
000

<210> 401

<400> 401
000

<210> 402

<400> 402
000

<210> 403

<400> 403
000

<210> 404

<400> 404
000

<210> 405

<400> 405
000

<210> 406

<400> 406
000

<210> 407

<400> 407
000

<210> 408

<400> 408
000

<210> 409

<400> 409
000

<210> 410

<400> 410
000

<210> 411

<400> 411
000

<210> 412

<400> 412
000

<210> 413

<400> 413
000

<210> 414

<400> 414
000

<210> 415

<400> 415
000

<210> 416

<400> 416
000

<210> 417

<400> 417
000

<210> 418

<400> 418
000

<210> 419

<400> 419
000

<210> 420

<400> 420
000

<210> 421

<400> 421
000

<210> 422

<400> 422
000

<210> 423

<400> 423
000

<210> 424

<400> 424
000

<210> 425

<400> 425
000

<210> 426

<400> 426
000

<210> 427

<400> 427
000

<210> 428

<400> 428
000

<210> 429

<400> 429
000

<210> 430

<400> 430
000

<210> 431

<400> 431
000

<210> 432

<400> 432
000

<210> 433

<400> 433
000

<210> 434

<400> 434
000

<210> 435

<400> 435
000

<210> 436

<400> 436
000

<210> 437

<400> 437
000

<210> 438

<400> 438
000

<210> 439

<400> 439
000

<210> 440

<400> 440
000

<210> 441

<400> 441
000

<210> 442

<400> 442
000

<210> 443

<400> 443
000

<210> 444

<400> 444
000

<210> 445

<400> 445
000

<210> 446

<400> 446
000

<210> 447

<400> 447
000

<210> 448

<400> 448
000

<210> 449

<400> 449
000

<210> 450

<400> 450
000

<210> 451

<400> 451
000

<210> 452

<400> 452
000

<210> 453

<400> 453
000

<210> 454

<400> 454
000

<210> 455

<400> 455
000

<210> 456

<400> 456
000

<210> 457

<400> 457
000

<210> 458

<400> 458
000

<210> 459

<400> 459

000

<210> 460

<400> 460
000

<210> 461

<400> 461
000

<210> 462

<400> 462
000

<210> 463

<400> 463
000

<210> 464

<400> 464
000

<210> 465

<400> 465
000

<210> 466

<400> 466
000

<210> 467

<400> 467
000

<210> 468

<400> 468
000

<210> 469

<400> 469
000

<210> 470

<400> 470
000

<210> 471

<400> 471
000

<210> 472

<400> 472
000

<210> 473

<400> 473
000

<210> 474

<400> 474
000

<210> 475

<400> 475
000

<210> 476

<400> 476
000

<210> 477

<400> 477
000

<210> 478

<400> 478
000

<210> 479

<400> 479
000

<210> 480

<400> 480
000

<210> 481

<400> 481
000

<210> 482

<400> 482
000

<210> 483

<400> 483
000

<210> 484

<400> 484
000

<210> 485

<400> 485
000

<210> 486

<400> 486
000

<210> 487

<400> 487
000

<210> 488

<400> 488
000

<210> 489

<400> 489
000

<210> 490

<400> 490
000

<210> 491

<400> 491
000

<210> 492

<400> 492
000

<210> 493

<400> 493
000

<210> 494

<400> 494
000

<210> 495

<400> 495
000

<210> 496

<400> 496
000

<210> 497

<400> 497
000

<210> 498

<400> 498
000

<210> 499

<400> 499
000

<210> 500

<400> 500
000

<210> 501
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 501
Thr Tyr Trp Met His
1 5

<210> 502
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 502
Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 503
<211> 8
<212> PRT

<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 503
Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr
1 5

<210> 504
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 504
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
1 5

<210> 505
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 505
Tyr Pro Gly Thr Gly Gly
1 5

<210> 506
<211> 117
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 506
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 507
<211> 351
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多核苷酸"

<400> 507
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag c 351

<210> 508
<211> 443
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 508
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1 5 10 15

Ser Leu Arg Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30

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

Gly Asn Ile Tyr Pro Gly Thr Gly Gly Ser Asn Phe Asp Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Thr Gly Thr Gly Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

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

Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys
130 135 140

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

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

Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser
180 185 190

Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn
195 200 205

Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro
210 215 220

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

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

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe
260 265 270

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

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

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

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

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln
340 345 350

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
355 360 365

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

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

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

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

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
435 440

<210> 509
<211> 1329
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多核苷酸"

<400> 509
gaggtgcagc tggtgcagtc aggcgccgaa gtgaagaagc ccggcgagtc actgagaatt 60

agctgtaaag gttcaggcta caccttcact acctactgga tgcactgggt ccgccaggct 120

accggtcaag gcctcgagtg gatgggtaat atctaccccg gcaccggcgg ctctaacttc 180

gacgagaagt ttaagaatag agtgactatc accgccgata agtctactag caccgcctat 240

atggaactgt ctagcctgag atcagaggac accgccgtct actactgcac taggtggact 300

accggcacag gcgcctactg gggtcaaggc actaccgtga ccgtgtctag cgctagcact 360

aagggcccgt ccgtgttccc cctggcacct tgtagccgga gcactagcga atccaccgct 420

gccctcggct gcctggtcaa ggattacttc ccggagcccg tgaccgtgtc ctggaacagc 480

ggagccctga cctccggagt gcacaccttc cccgctgtgc tgcagagctc cgggctgtac 540

tcgctgtcgt cggtggtcac ggtgccttca tctagcctgg gtaccaagac ctacacttgc 600

aacgtggacc acaagccttc caacactaag gtggacaagc gcgtcgaatc gaagtacggc 660

ccaccgtgcc cgccttgtcc cgcgccggag ttcctcggcg gtccctcggt ctttctgttc 720

ccaccgaagc ccaaggacac tttgatgatt tcccgcaccc ctgaagtgac atgcgtggtc 780

gtggacgtgt cacaggaaga tccggaggtg cagttcaatt ggtacgtgga tggcgtcgag 840

gtgcacaacg ccaaaaccaa gccgagggag gagcagttca actccactta ccgcgtcgtg 900

tccgtgctga cggtgctgca tcaggactgg ctgaacggga aggagtacaa gtgcaaagtg 960

tccaacaagg gacttcctag ctcaatcgaa aagaccatct cgaaagccaa gggacagccc 1020

cgggaacccc aagtgtatac cctgccaccg agccaggaag aaatgactaa gaaccaagtc 1080

tcattgactt gccttgtgaa gggcttctac ccatcggata tcgccgtgga atgggagtcc 1140

aacggccagc cggaaaacaa ctacaagacc acccctccgg tgctggactc agacggatcc 1200

ttcttcctct actcgcggct gaccgtggat aagagcagat ggcaggaggg aaatgtgttc 1260

agctgttctg tgatgcatga agccctgcac aaccactaca ctcagaagtc cctgtccctc 1320

tccctggga 1329

<210> 510

<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 510
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu
1 5 10 15

Thr

<210> 511
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 511
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 512
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 512
Gln Asn Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 513
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 513
Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser Gly Asn Gln Lys Asn Phe
1 5 10

<210> 514
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 514
Trp Ala Ser
1

<210> 515
<211> 6
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 515
Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr
1 5

<210> 516
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 516
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
35 40 45

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 517
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多核苷酸"

<400> 517
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 518
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 518

Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Leu	Ser	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	Asp	Ser
			20					25					30		
Gly	Asn	Gln	Lys	Asn	Phe	Leu	Thr	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys
		35					40					45			
Ala	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Phe	Thr
65					70					75					80
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Ile	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Asn
				85					90					95	
Asp	Tyr	Ser	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
			100					105					110		
Lys	Arg	Thr	Val	Ala	Ala	Pro	Ser	Val	Phe	Ile	Phe	Pro	Pro	Ser	Asp
		115					120					125			
Glu	Gln	Leu	Lys	Ser	Gly	Thr	Ala	Ser	Val	Val	Cys	Leu	Leu	Asn	Asn
	130					135					140				
Phe	Tyr	Pro	Arg	Glu	Ala	Lys	Val	Gln	Trp	Lys	Val	Asp	Asn	Ala	Leu
145					150					155					160
Gln	Ser	Gly	Asn	Ser	Gln	Glu	Ser	Val	Thr	Glu	Gln	Asp	Ser	Lys	Asp
				165					170					175	
Ser	Thr	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Thr	Leu	Thr	Leu	Ser	Lys	Ala	Asp	Tyr
			180					185					190		
Glu	Lys	His	Lys	Val	Tyr	Ala	Cys	Glu	Val	Thr	His	Gln	Gly	Leu	Ser
		195					200					205			

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 519
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多核苷酸"

<400> 519
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg taaagcccct aagctgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tgcagcccga ggatatcgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360
gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 520
<211> 113
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 520
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 521
<211> 339
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多核苷酸"

<400> 521
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60

ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120

tggtatcagc agaagcccgg tcaagccccc agactgctga tctactgggc ctctactaga 180

gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240

atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300

ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaag 339

<210> 522
<211> 220
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多肽"

<400> 522
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asp Ser
20 25 30

Gly Asn Gln Lys Asn Phe Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr
65 70 75 80

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

Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

115 120 125

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
130 135 140

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
145 150 155 160

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
165 170 175

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
180 185 190

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

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215 220

<210> 523
<211> 660
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成多核苷酸"

<400> 523
gagatcgtcc tgactcagtc acccgctacc ctgagcctga gccctggcga gcgggctaca 60
ctgagctgta aatctagtca gtcactgctg gatagcggta atcagaagaa cttcctgacc 120
tggtatcagc agaagcccgg tcaagccect agactgctga tctactgggc ctctactaga 180
gaatcaggcg tgccctctag gtttagcggt agcggtagtg gcaccgactt caccttcact 240
atctctagcc tggaagccga ggacgccgct acctactact gtcagaacga ctatagctac 300
ccctacacct tcggtcaagg cactaaggtc gagattaagc gtacggtggc cgctcccagc 360
gtgttcatct tccccccccag cgacgagcag ctgaagagcg gcaccgccag cgtggtgtgc 420
ctgctgaaca acttctaccc ccgggaggcc aaggtgcagt ggaaggtgga caacgccctg 480
cagagcggca acagccagga gagcgtcacc gagcaggaca gcaaggactc cacctacagc 540
ctgagcagca ccctgaccct gagcaaggcc gactacgaga agcataaggt gtacgcctgc 600
gaggtgaccc accagggcct gtccagcccc gtgaccaaga gcttcaacag gggcgagtgc 660

<210> 524
<211> 15
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 524
acctactgga tgcac 15

<210> 525
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 525
aatatctacc ccggcaccgg cggctctaac ttcgacgaga agtttaagaa t 51

<210> 526
<211> 24
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 526
tggactaccg gcacaggcgc ctac 24

<210> 527
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 527
ggctacacct tcactaccta c 21

<210> 528
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 528
taccccggca ccggcggc 18

<210> 529
<211> 51
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 529
aaatctagtc agtcactgct ggatagcggt aatcagaaga acttcctgac c 51

<210> 530
<211> 21
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 530
tgggcctcta ctagagaatc a 21

<210> 531
<211> 27
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 531
cagaacgact atagctaccc ctacacc 27

<210> 532
<211> 39
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 532
agtcagtcac tgctggatag cggtaatcag aagaacttc 39

<210> 533
<211> 9
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 533
tgggcctct 9

<210> 534
<211> 18
<212> DNA
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成寡核苷酸"

<400> 534
gactatagct acccctac 18

<210> 535

<400> 535
000

<210> 536

<400> 536
000

<210> 537

<400> 537
000

<210> 538

<400> 538
000

<210> 539

<400> 539
000

<210> 540

<400> 540
000

<210> 541
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<221> 來源
<223> /注釋="人工序列的描述：合成肽"

<400> 541
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Trp Met His
1 5 10

【發明申請專利範圍】

【第1項】 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療癌症的藥物中之用途，其中該藥物進一步包含第二治療劑或將該藥物與第二治療劑組合投與。

【第2項】 如申請專利範圍第 1 項所述之用途，該癌症選自食道鱗狀細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌和腎細胞癌。

【第3項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和該第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【第4項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中投與於該有需要的受試者的(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽的量對治療該癌症係有效的。

【第5項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中投與於該有需要的受試者的(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和該第二治療劑的量對治療該癌症係有效的。

【第6項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中該第二治療劑係免疫調節劑。

【第7項】 如申請專利範圍第 6 項所述之用途，其中該第二治療劑係免疫檢查點抑制劑。

【第8項】 如申請專利範圍第 7 項所述之用途，其中該第二治療劑係 PD-1 抑制劑。

【第9項】 如申請專利範圍第 8 項所述之用途，其中該 PD-1 抑制劑選自 PDR001、納武單抗、派姆單抗、匹地利珠單抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210 或 AMP-224。

【第10項】 如申請專利範圍第 9 項所述之用途，其中該 PD-1 抑制劑係 PDR001。

【第11項】 如申請專利範圍第 1 或 2 項所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽以約 1.5 mg/天、或 3 mg/天、或 6 mg/天、或 10 mg/天、或 20 mg/天、或 30 mg/天、或 40 mg/天、或 50 mg/天、或 60 mg/天、或 70 mg/天、或 80 mg/天、或 90 mg/天、或 100 mg/天的劑量口服投與。

【第12項】 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中每 3 週一次以約 300 mg 的劑量投與 PDR001。

【第13項】 如申請專利範圍第 11 項所述之用途，其中每 4 週一次以約 400 mg 的劑量投與 PDR001。

【第14項】 (3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽在製造用於治療癌症的藥物中之用途，其中將該藥物以約 1.5 mg/天、或 3 mg/天、或 6 mg/天、或 10 mg/天、或 20 mg/天、或 30 mg/天、或 40 mg/天、或 50 mg/天、或 60 mg/天、或 70 mg/天、或 80 mg/天、或 90 mg/天、或 100 mg/天的劑量口服投與。

【第15項】 如申請專利範圍第 14 項所述之用途，該癌症選自食道鱗狀細胞癌、頭頸部鱗狀細胞癌、結直腸癌、卵巢癌、胰臟癌、非小細胞肺癌和腎細胞癌。

【第16項】 如申請專利範圍第 15 項所述之用途，其中該藥物進一步包含第二治療劑或將該藥物與第二治療劑組合投與。

【第17項】 如申請專利範圍第 16 項所述之用途，其中將(3S,4S)-8-(6-胺基-5-((2-胺基-3-氯吡啶-4-基)硫代)吡啡-2-基)-3-甲基-2-氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷-4-胺或其藥學上可接受的鹽和該第二治療劑同時地、分開地或在一段時間內投與。

【第18項】 如申請專利範圍第 14 至 17 項中任一項所述之用途，其中該第二治療劑係免疫調節劑。

【第19項】 如申請專利範圍第 18 項所述之用途，其中該第二治療劑係免疫檢查點抑制劑。

【第20項】 如申請專利範圍第 19 項所述之用途，其中該第二治療劑係 PD-1 抑制劑。

【第21項】 如申請專利範圍第 20 項所述之用途，其中該 PD-1 抑制劑選自 PDR001、納武單抗、派姆單抗、匹地利珠單抗、MEDI0680、REGN2810、TSR-042、PF-06801591、BGB-A317、BGB-108、INCSHR1210 或 AMP-224。

【第22項】 如申請專利範圍第 21 項所述之用途，其中該 PD-1 抑制劑係 PDR001。

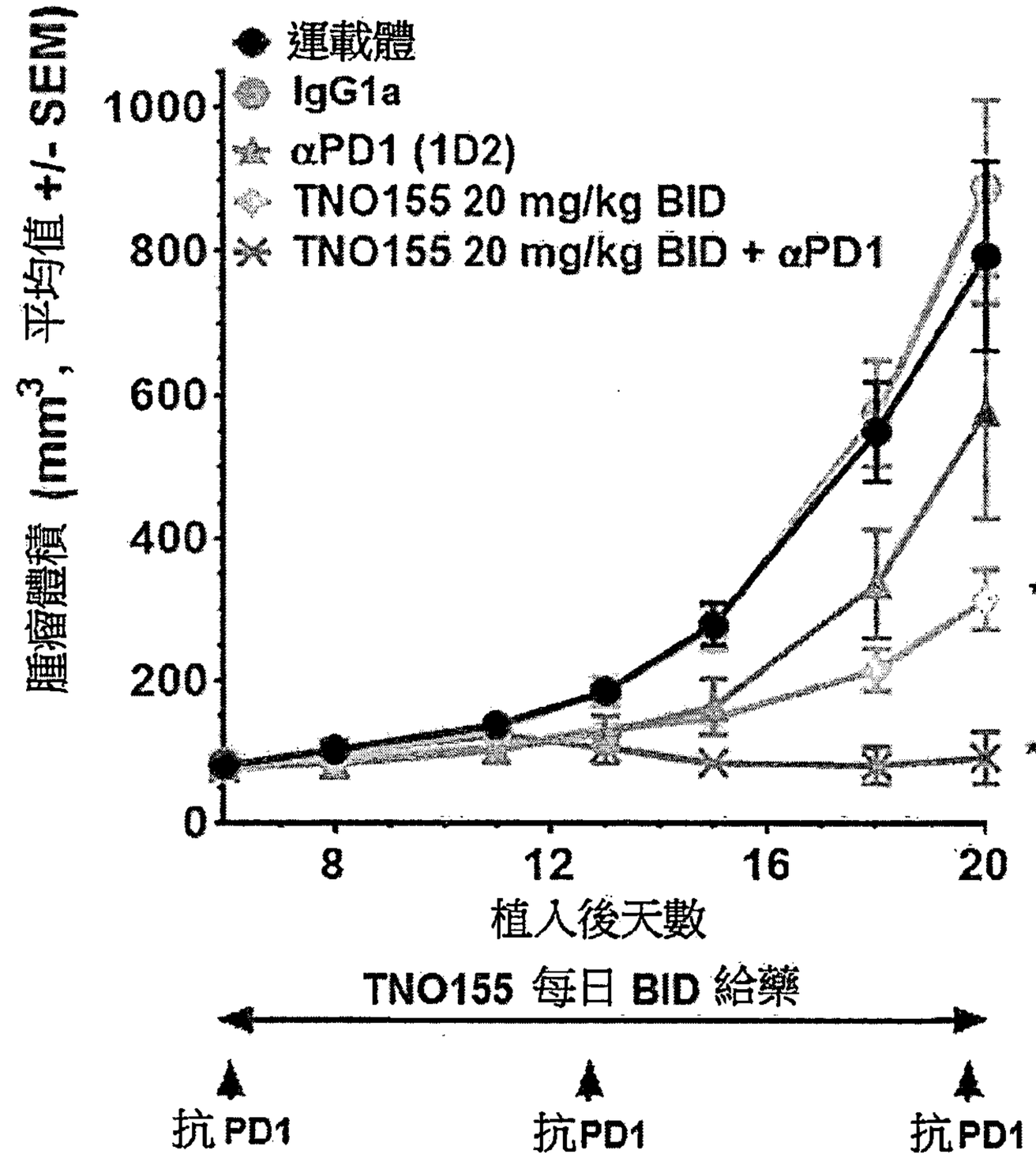
【第23項】 如申請專利範圍第 22 項所述之用途，其中每 3 週一次以約 300 mg 的劑量投與 PDR001。

【第24項】 如申請專利範圍第 23 項所述之用途，其中每 4 週一次以約 400 mg 的劑量投與 PDR001。

【第25項】 如申請專利範圍第 19 項所述的方法，其中靜脈內施用所述第二治療劑。

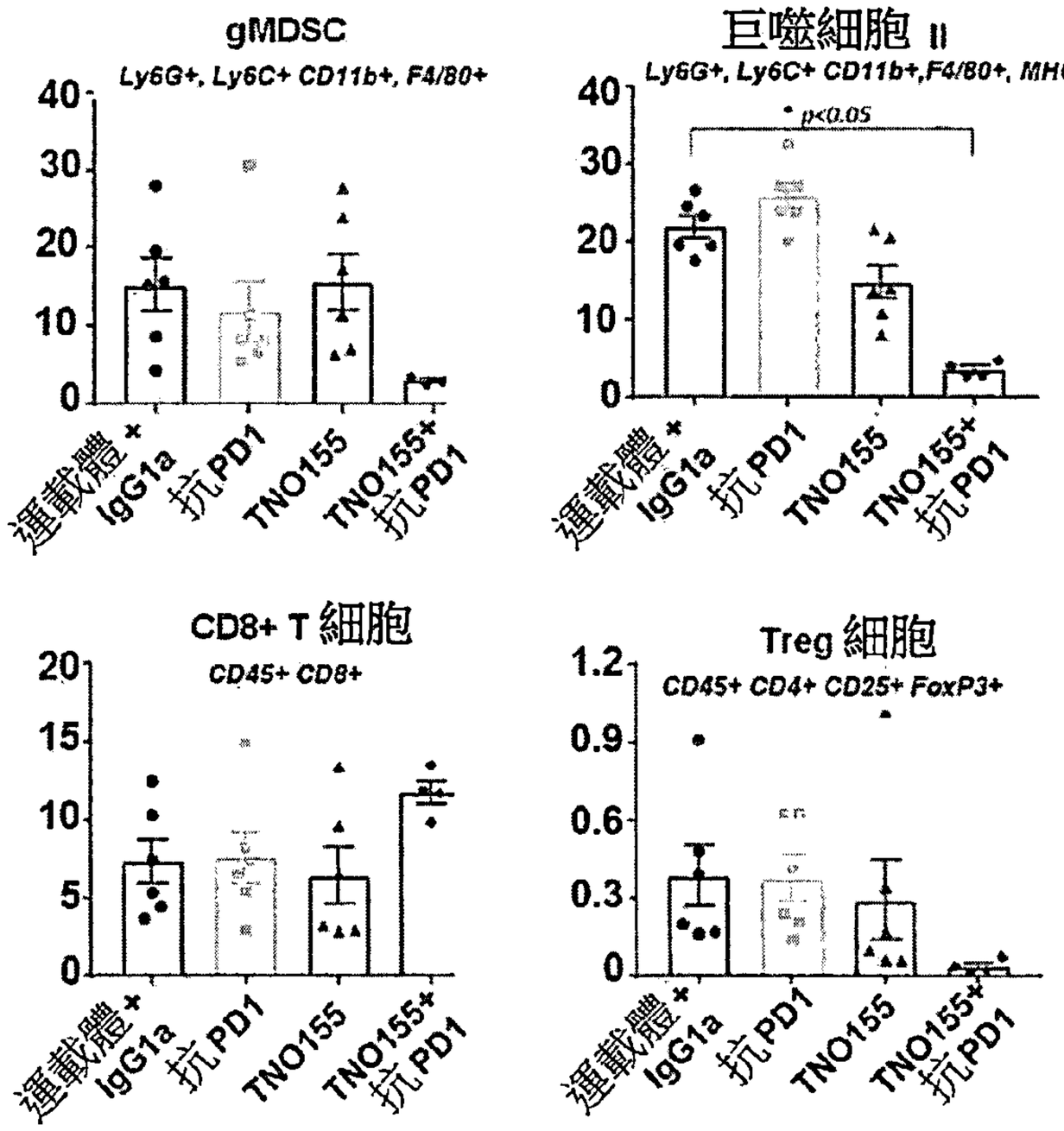
【發明圖式】

TNO155作為單一藥劑和與小鼠抗PD1抗體組合在同基因免疫感受態小鼠異種移植模型中的抗腫瘤活性

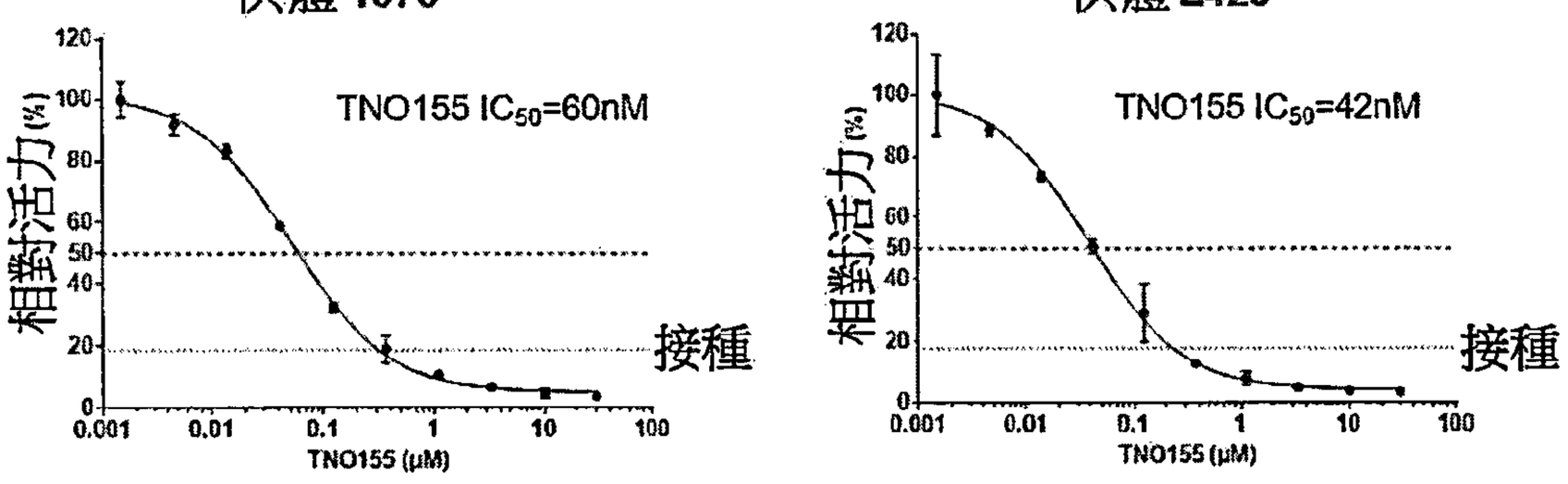


【圖 1】

藉由流式細胞術對用TNO155和TNO155與小鼠抗PD1抗體的組合治療7天後的MC38異種移植腫瘤進行免疫分型



【圖 2】


TNO155阻斷M-CSF刺激的CD14+單核細胞增殖
供體 1670
TNO155 IC50=60nM
相對活力 (%)
TNO155 (μM)
接種
供體 E423
TNO155 IC50=42nM
相對活力 (%)
TNO155 (μM)
接種

【圖 3】