



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I771372 B

(45)公告日：中華民國 111 (2022) 年 07 月 21 日

(21)申請案號：107105427

(22)申請日：中華民國 107 (2018) 年 02 月 14 日

(51)Int. Cl. : A61K31/497 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2017/02/14 美國

62/458,640

2018/01/12 美國

62/616,682

(71)申請人：瑞士商諾華公司 (瑞士) NOVARTIS AG (CH)

瑞士

(72)發明人：多普森 傑森 羅素 DOBSON, JASON RUSSELL (US)；穆迪 蘇珊 MOODY, SUSAN (US)；麥克勞琳 瑪格莉特 依麗莎 MCLAUGHLIN, MARGARET ELISE (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2016/196218A

審查人員：劉祥音

申請專利範圍項數：16 項 圖式數：8 共 66 頁

(54)名稱

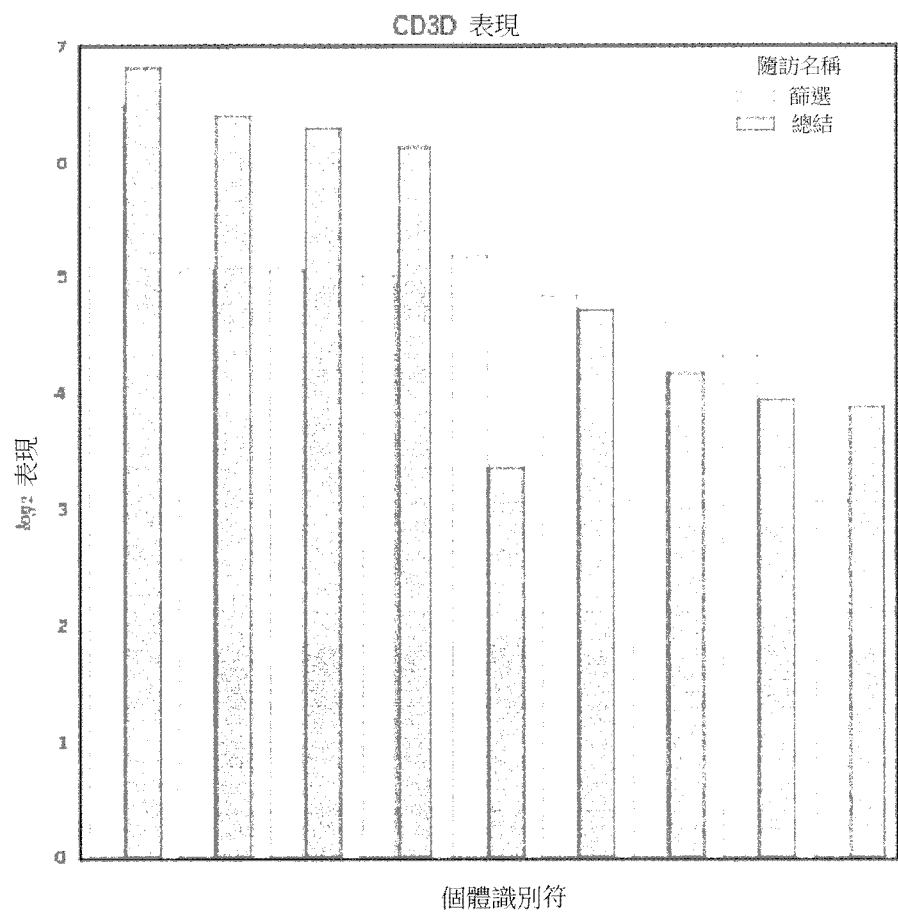
WNT 抑制劑與抗-PD-1 抗體分子組合之給藥方案

(57)摘要

本發明係關於藥學領域，特別關於 Wnt 抑制劑及 PD-1 抑制劑用於治療癌症。特別地，本發明係關於一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含 Wnt 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及 PD-1 抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，關於涉及投與該組合治療癌症之方法，及關於該組合用於製造用於治療癌症之藥劑之用途。

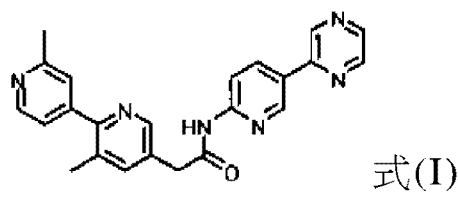
The present disclosure relates to the field of pharmacy, particularly to a Wnt inhibitor and a PD-1 inhibitor for use in the treatment of cancer. Specifically, the disclosure relates to a pharmaceutical combination comprising a Wnt inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a PD-1 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer, to a method for the treatment of cancer that involves administering the combination and to the use of the combination for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

指定代表圖：



【圖2】

特徵化學式：





I771372

【發明摘要】

【中文發明名稱】

WNT抑制劑與抗-PD-1抗體分子組合之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSING SCHEDULE OF A WNT INHIBITOR AND AN ANTI-PD-1 ANTIBODY MOLECULE IN COMBINATION

【中文】

本發明係關於藥學領域，特別關於Wnt抑制劑及PD-1抑制劑用於治療癌症。特別地，本發明係關於一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含Wnt抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及PD-1抑制劑或其醫藥上可接受之鹽，關於涉及投與該組合治療癌症之方法，及關於該組合用於製造用於治療癌症之藥劑之用途。

【英文】

The present disclosure relates to the field of pharmacy, particularly to a Wnt inhibitor and a PD-1 inhibitor for use in the treatment of cancer. Specifically, the disclosure relates to a pharmaceutical combination comprising a Wnt inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a PD-1 inhibitor, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of cancer, to a method for the treatment of cancer that involves administering the combination and to the use of the combination for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

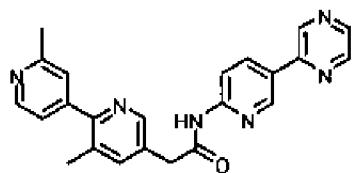
【指定代表圖】

圖2

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



式(I)

【發明說明書】

【中文發明名稱】

WNT抑制劑與抗-PD-1抗體分子組合之給藥方案

【英文發明名稱】

DOSING SCHEDULE OF A WNT INHIBITOR AND AN ANTI-PD-1 ANTIBODY MOLECULE IN COMBINATION

【技術領域】

本發明係關於藥學領域，特別關於之Wnt抑制劑及抗-PD-1抗體分子用於治療癌症。具體而言，本發明係關於一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含Wnt抑制劑或其醫藥上可接受之鹽及抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽；關於涉及投與該組合治療癌症之方法；及關於該組合用於製造用於治療癌症之藥劑之用途。

【先前技術】

Wnt (無翅基因(Wingless))家族為一組高度保守分泌蛋白，其在胚胎發生期間調節細胞與細胞間相互作用並參與癌發生、老化及纖維化。30年前Wnt基因經確定為鼠科乳腺腫瘤中之致癌基因及於許多研究中證實為關鍵致癌路徑。Wnt基因家族編碼一大類與Int1/Wnt1原癌基因及果蠅無翅基因(*Drosophila wingless*) (「Wg」)、果蠅Wnt1同源物有關之分泌蛋白(Cadigan等人，*Genes & Development* 1997, 11, 3286)。

程式化死亡1 (PD-1)蛋白為T-細胞調節子之擴展CD28/CTLA4家族之抑制成員(Okazaki等人，*Curr. Opin. Immunol.* 2002, 14, 391779；Bennett等人，*J. Immunol.* 2003, 170, 711)。CD28受體之配位體包括一組相關B7分子，亦已知作為「B7超家族」(Coyle等人，*Nature Immunol.*

2001, 2(3), 203 ; Sharpe等人, *Nature Rev. Immunol.* 2002, 2, 116 ; Collins等人, *Genome Biol.* 2005, 6, 223.1 ; Korman等人, *Adv. Immunol.* 2007, 90, 297)。已知B7超家族之若干成員, 其包括B7.1 (CD80)、B7.2 (CD86)、誘導型共刺激劑配位體(ICOS-L)、程式化死亡-1配位體(PD-L1 ; B7-H1)、程式化死亡-2配位體(PD-L2 ; B7-DC)、B7-H3、B7-H4及B7-H6 (Collins等人, *Genome Biol.* 2005, 6, 223.1)。CD28家族之其他成員包括CD28、CTLA-4、ICOS及BTLA。建議PD-1作為缺少其他CD28家族成員之未配對半胱胺酸殘基特性之單體存在。PD-1在活化B細胞、T細胞及單核細胞上表現。

PD-L1於各種人類癌症中過剩(Dong等人, *Nat. Med.* 2002, 8, 787)。已知PD-1為負調節TCR信號之免疫抑制蛋白(Ishida等人, *EMBO J.* 1992, 11, 3887 ; Blank等人, *Immunol. Immunother.* 2006, 56(5), 739)。PD-1與PD-L1之間之相互作用可充當免疫檢查點, 其可導致(例如)腫瘤浸潤淋巴細胞減少、T-細胞受體介導之增殖減少及/或藉由癌細胞之免疫逃避(Dong等人, *J. Mol. Med.* 2003, 81, 281 ; Blank等人, *Cancer Immunol. Immunother.* 2005, 54, 307 ; Konishi等人, *Clin. Cancer Res.* 2004, 10, 5094)。免疫抑制可藉由抑制PD-1與PD-L1或PD-L2之局部相互作用逆轉 ; 當PD-1與PD-L2之相互作用亦受阻斷時, 該效應係加成的(Iwai等人, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2002, 99:12293-7 ; Brown等人, *J. Immunol.* 2003, 170, 1257)。

若干條證據線表明Wnt路徑信號傳導於各種癌症中可係重要的。典型Wnt路徑之組分(諸如APC及 β -連環蛋白)之突變可於一些惡性腫瘤之發病機理中起重要作用。最近人類轉移性黑色素瘤樣品之分子分析揭示

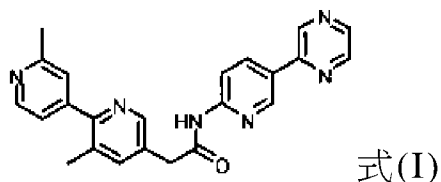
WNT/b-連環蛋白信號傳導路徑之激活與T-細胞基因表現特徵之缺少之間之相關性(Spranger等人，*Nature* 2015, 523, 231)。

【發明內容】

鑑於癌症治療中免疫檢查點路徑於調節免疫反應中之重要性，存在開發激活免疫系統或克服對免疫療法之抗性之新穎組合療法的需求。

本發明藉由提供一種如本文中所定義之醫藥組合滿足此需求。

本發明之第一態樣為一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含式(i) Wnt抑制劑，2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺[式(I)化合物]或其醫藥上可接受之鹽，



及(ii)抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽，其中在各週期之第1至15天每天投與(i)多達4個週期及每個週期至少一次投與(ii)。

本發明之另一態樣提供一種式(i)Wnt抑制劑2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽組合用於製造用於治療癌症之藥劑的用途，其中如本文中所定義投與(i)及(ii)，較佳地其中在各週期之第1至15天每天投與(i)多達4個週期及每個週期至少一次投與(ii)。

本發明之又一態樣提供一種治療癌症之方法，該方法包括對有需要之患者投與有效量之(i)及(ii)，其中在各週期之第1至15天每天投與(i)多達4個週期及每個週期至少一次投與(ii)。

【圖式簡單說明】

圖1呈現於15天暴露後自腫瘤活組織檢查單離之RNA樣品之

NanoString量測之基因表現。

圖2顯示此分析中之9對個體之篩選及總結隨訪時之CD3表現。

圖3顯示選擇用於研究之T-細胞特徵中之一者。

圖4顯示治療後Wnt路徑之調節。

圖5顯示與CD103+樹突狀細胞之募集相關聯之趨化因子特徵。

圖6顯示與CD8+ T-細胞之募集相關聯之趨化因子特徵。

圖7A及7B：顯示於針對各種類型之癌細胞之癌症基因組圖譜(Cancer Genome Atlas, TCGA)中之T-細胞與Wnt特徵之間的相關性。

圖8：說明臨床研究設計。

【實施方式】

最近，分泌醣蛋白R-脊椎蛋白1-4 (RSPO1-4)已出現作為典型Wnt信號傳導之重要激活劑。RSPO結合至包含G-蛋白-偶聯受體(LGR4-6)之富亮胺酸重複及跨膜E3泛素連接酶RING指43/鋅及RING指3(RNF43/ZNRF3)，從而形成三元錯合物(Chen等人，*Genes Dev*; 2013, 27, 1345)。RNF43/ZNRF3藉由促進Fz及LRP6之轉換拮抗Wnt信號傳導(Hao等人，*Nature* 2012, 485 (7397), 195-200；Koo等人，*Nature*, 2012, 488 (7413), 665)。RSPO之結合誘導RNF43/ZNRF3之內吞作用，從而增加膜結合Fz及LRP6之水平並增強Wnt配位體介導之信號傳導。為激活靶細胞內之信號傳導，Wnt蛋白必須適當分泌並跨細胞外空間運送。豪豬鹼(Porcupine)為添加棕櫚醯基至Wnt蛋白之膜結合-O-醯基轉移酶(MBOAT)(Takada等人，*Dev. Cell* 2006, 11, 791)。典型Wnt路徑之組分(諸如APC及β-連環蛋白)之突變於一些惡性腫瘤之發病機理中起著重要作用及彼等遺傳病變影響上游Wnt路徑調節。Wnt路徑信號傳導之抑制最近與若干缺

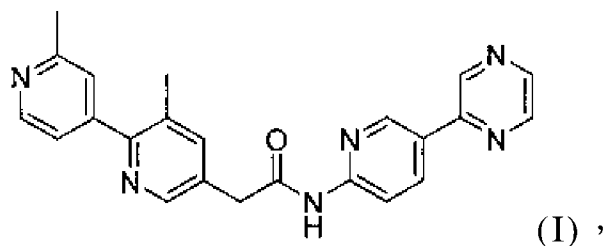
點(諸如副作用及劑量限制毒性)相關聯。此等缺點限制Wnt抑制劑之抗腫瘤功效。單獨地，Wnt路徑之激活與對免疫療法之抗性有關且提供一種機理，藉由該機理腫瘤可逃避免疫檢測及降低檢查點抑制劑之臨床效益(Spranger等人，*Nature* 2015, 523, 231)。例如，於皮膚及腫瘤之活組織檢查中測試本發明之Wnt抑制劑，即，2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺並分析pLRP6及AXIN2qPCR之水平。於利用2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽治療後皮膚樣品活組織檢查中pLRP6及AXIN2之水平受抑制，其指示Wnt路徑之抑制。不幸地，於其他研究中，2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽單獨作為單藥劑顯示增加的細胞毒性基因特徵且缺乏腫瘤功效。此外，動物研究顯示於大鼠研究中之小梁之減少；於大鼠及狗模型中之胃腸(GI)道、骨及牙齒中之毒性；及影響大鼠骨髓及狗腎臟之繼發效應。

已發現單獨利用Wnt抑制劑(i)治療患者導致腫瘤中之免疫特徵之變化及利用單藥劑Wnt抑制劑(i)治療8至15天係足夠導致此等變化。此等發現導致得出結論：Wnt抑制劑(i)與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽之間歇給藥可使樹突狀細胞及T-細胞敏化及因此足以增強PD-1抑制之效應，同時減輕長期Wnt投與之一些毒性(特定言之，對骨之毒性)。

Wnt信號傳導路徑要求成骨細胞(涉及骨形成)之發育及存活且負向調節破骨細胞(涉及骨吸收)。與此有關，發現Wnt抑制劑引起骨吸收及骨變薄。於Wnt抑制劑之臨床研究中，一些患者經歷骨折，其可與Wnt路徑抑制對成骨細胞及破骨細胞之效應有關。因此，投與Wnt抑制劑(i) (例如，

2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽)持續較短週期(諸如僅在多達4個治療週期之第1至15天每天)可降低Wnt抑制劑引起骨之臨床相關變化之風險。此外，Wnt抑制劑之短間歇給藥足以導致活化樹突狀細胞特徵之上調。此係相關的，因為此亞型樹突狀細胞對於募集及活化T細胞用於抗腫瘤反應係重要的。於癌症治療中Wnt信號傳導之抑制通過釋放樹突狀細胞及T-細胞活化之抑制來提高對PD-1抑制之反應速率。總之，Wnt抑制劑(i)與抗-PD-1抗體分子之組合(其中僅在治療週期之開始投與Wnt抑制劑持續(例如) 8或15天)可顯示化合物二者之相互協調效應且相較於(例如)單獨使用Wnt抑制劑(i)提供更佳功效及極大降低安全特性。

根據本發明，Wnt抑制劑為靶向、降低或抑制細胞中之Wnt信號傳導之活性的化合物。例如，Wnt抑制劑亦可為豪豬鹼抑制劑。Wnt抑制劑(i)為於WO2010/101849中所揭示之化合物。待與抗-PD-1抗體分子或其醫藥鹽組合之Wnt抑制劑為式(I)之2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽，



如於WO2010/101849中所揭示(化合物86，實例10)。

因此本發明提供一種用於治療癌症之醫藥組合，其包含(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽，及(ii)抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽，其中在各週期之第1至15天每天投與式(i)化合物(即，2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-

基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽)多達4個週期及每個週期至少一次投與如本文中所述之抗-PD-1抗體分子(ii)。可投與Wnt抑制劑持續4個週期。

於本發明中，術語「醫藥組合」係指非固定組合。術語「非固定組合」意指作為分離實體同時或依序對患者投與活性成分，例如，式(i)化合物(即，2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺)或其醫藥上可接受之鹽與抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽形式二者而無特定時間限制，其中此投與提供患者體內之兩種化合物之治療上有效水平。

術語「組合」或「與.....組合」非意在暗示療法或治療劑必須同時投與及/或調配用於一起遞送，雖然此等遞送方法係於本文中所述之範圍內。組合中之治療劑可同時、先於或隨後於一或多種其他額外療法或治療劑投與。治療劑或治療方案可以任何順序投與。一般而言，各藥劑將以針對該藥劑確定之劑量及/或方案投與。應進一步瞭解此組合中使用之額外治療劑可以不同組合物一起或分開投與。一般而言，期望以不超過個別使用額外治療劑之水平使用於組合中使用之額外治療劑。於一些實施例中，於組合中使用之水平將低於彼等個別使用之水平。

可與本發明之Wnt抑制劑組合使用之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽為如本文中所揭示之任何抗-PD-1抗體。例如，抗-PD-1抗體分子可包括至少一個抗原結合區(例如，可變區)或其抗原結合片段來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、

99%或以上一致)之序列。該抗-PD1抗體分子較佳係選自納武單抗(nivolumab) (Opdivo)、派姆單抗(pembrolizumab) (Keytruda)、帕地單抗(pidilizumab)、PDR-001或其醫藥鹽。最佳地，該抗-PD-1抗體分子為PDR-001或其醫藥鹽。指定為PDR-001之抗-PD-1抗體分子述於PCT/CN2016/099494中。更特定言之，PDR-001抑制劑或其醫藥上可接受之鹽包括包含BAP049-純系-E之HCDR1、HCDR2及HCDR3胺基酸序列之重鏈可變區(VH)及包含BAP049-純系-E之LCDR1、LCDR2及LCDR3胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)，如表1中所述。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包括(例如)至少一個、兩個、三個或四個可變區來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包括(例如)至少一個或兩個重鏈可變區來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包括(例如)至少一個或兩個輕鏈可變區來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如) IgG4 (例如，人類IgG4)之重鏈恆定區。人類IgG4包含根據EU編號在位置228處之取代(例如，Ser至Pro取代)。抗-PD-1抗體分子包含IgG1 (例如，人類IgG1)之重鏈恆定區。人類IgG1包含根據EU編號在位置297處之取代(例如，Asn至Ala取代)。人類IgG1亦可包含根據EU編號在位置265處之取代、根據EU編號在位置329處之取代或二者(例如，在位置265處之Asp至Ala取代及/或在位置329處之Pro至Ala取代)。人類IgG1亦包含根據EU編號在位置234處之取代、根據EU編號在位置235處之取代或二者(例如，在位置234處之Leu至Ala取代及/或在位置235處之Leu至Ala取代)。重鏈恆定區包括表3中述之胺基酸序列或與其實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如) κ 輕鏈恆定區(例如，人類 κ 輕鏈恆定區)。該輕鏈恆定區包括表3中所述之胺基酸序列或與其實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽亦包含(例如) IgG4 (例如，人類IgG4)之重鏈恆定區及 κ 輕鏈恆定區(例如，人類 κ 輕鏈恆定區)，例如，包括表3中所述之胺基酸序列或與其實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列之重鏈及輕鏈恆定區。人類IgG4包含根據EU編號在位置228處之取代(例如，Ser至Pro取代)。抗-PD-1抗體分子包含IgG1 (例如，人類IgG1)之重鏈恆定區及 κ 輕鏈恆定區(例如，人類 κ 輕鏈恆定區)，例如，包括表3中所述之胺基酸序列或與其實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、

95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列之重鏈及輕鏈恆定區。人類IgG1亦可包含根據EU編號在位置297處之取代(例如，Asn至Ala取代)。人類IgG1包含根據EU編號在位置265處之取代、根據EU編號在位置329處之取代或二者(例如，在位置265處之Asp至Ala取代及/或在位置329處之Pro至Ala取代)。人類IgG1包含根據EU編號在位置234處之取代、根據EU編號在位置235處之取代或二者(例如，在位置234處之Leu至Ala取代及/或在位置235處之Leu至Ala取代)。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽亦包含(例如)重鏈可變域及恆定區、輕鏈可變域及恆定區或二者，其包括BAP049-純系-B或BAP049-純系-E之胺基酸序列；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。抗-PD-1抗體分子視情況地包括來自重鏈、輕鏈或二者之前導序列，如表4中所示；或與其實質上一致之序列。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含至少一個、兩個或三個互補決定區(CDR)來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之重鏈可變區；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個或三個CDR (或共同所有CDR)來自包括表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈可變區。CDR (或共同所有

CDR)中之一或多者具有一種、兩種、三種、四種、五種、六種或更多種變化，例如，相對於表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的胺基酸取代或缺失。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個或三個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之輕鏈可變區；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個或三個CDR (或共同所有CDR)來自包括表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈可變區。CDR (或共同所有CDR)中之一或多者具有一種、兩種、三種、四種、五種、六種或更多種變化，例如，相對於表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的胺基酸取代或缺失。

抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個或三個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之輕鏈可變區；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列。

抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個或三個CDR (或共同所有CDR)來自包括表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之輕鏈可變區。CDR (或共同所有CDR)中之一或多者具有一種、兩種、三種、四種、五種、六種或更多種變化，例如，

相對於表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的胺基酸取代或缺失。於某些實施例中，抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含輕鏈CDR中之取代，例如，該輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3中之一或多個取代。抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含輕鏈CDR3在輕可變區之位置102處之取代，例如，根據表1之輕可變區之位置102處之半胱胺酸至酪胺酸或半胱胺酸至絲胺酸殘基的取代(例如，針對修改之序列之SEQ ID NO: 54或70)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR (或共同所有CDR)來自包括表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列之重鏈及輕鏈可變區。於一實施例中，CDR (或共同所有CDR)中之一或多者具有一種、兩種、三種、四種、五種、六種或更多種變化，例如，相對於表1中所示或由表1中所示之核苷酸序列編碼之胺基酸序列的胺基酸取代或缺失。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)所有六個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼，或密切相關CDR (例如，相同或具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)之CDR)。抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含亦可包含本文中所述之任何CDR。抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含輕鏈CDR中之取代，例如，該輕鏈之CDR1、CDR2及/或CDR3中之一或多個取代。根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含輕鏈CDR3在輕

可變區之位置102處之取代，例如，在根據表1之輕可變區之位置102處之半胱胺酸至酪胺酸或半胱胺酸至絲胺酸的取代。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含至少一個、兩個或三個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之重鏈可變區，根據Kabat等人(例如，如表1中所述之根據Kabat定義之至少一個、兩個或三個CDR)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列；或相對於表1中所示之根據Kabat等人之一個、兩個或三個CDR，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含至少一個、兩個或三個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之輕鏈可變區，根據Kabat等人(例如，如表1中所述之根據Kabat定義之至少一個、兩個或三個CDR)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列；或相對於表1中所示之根據Kabat等人之一個、兩個或三個CDR，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之重鏈及輕

鏈可變區，根據Kabat等人(例如，如表1中所述之根據Kabat定義之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列；或相對於表1中所示之根據Kabat等人之一個、兩個、三個、四個、五個或六個CDR，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含所有六個CDR來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之重鏈及輕鏈可變區，根據Kabat等人(例如，如表1中所述之根據Kabat定義之所有六個CDR)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如，至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列；或相對於表1中所示之根據Kabat等人之所有六個CDR，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽可包含本文中所述之任何CDR。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)至少一個、兩個或三個Chothia超變環來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之重鏈可變區(例如，如表1中所述之根據Chothia定義之至少一個、兩個或三個超變環)；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼；或至少來自接觸PD-1之彼等超變環之胺基酸；或相對於表1中所示之根據Chothia等人之一個、兩個或

三個超變環，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼之抗體)之輕鏈可變區之至少一個、兩個或三個Chothia超變環(例如，如表1中所述之根據Chothia定義之至少一個、兩個或三個超變環)；或至少來自接觸PD-1之彼等超變環之胺基酸；或相對於表1中所示之根據Chothia等人之一個、兩個或三個超變環，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)來自本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者；或如表1中所述，或由表1中之核苷酸序列編碼之抗體)之重鏈及輕鏈可變區之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個超變環(例如，如表1中所述之根據Chothia定義之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個超變環)；或至少來自接觸PD-1之彼等超變環之胺基酸；或相對於表1中所示之根據Chothia等人之一個、兩個、三個、四個、五個或六個超變環，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含(例如)本文中所述抗體(例如，選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之所有六個超變環(例如，如表1中所述之根據Chothia定義之所有六個超變環)，或密切相關超變環(例如，相同或具有至少一個胺基酸變更，

但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)之超變環)；或相對於表1中所示之根據Chothia等人之所有六個超變環，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如，取代、缺失或插入，例如，保守性取代)。根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽可包括本文中所述之任何超變環。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含例如具有至少一個、兩個或三個超變環與本文中所述抗體(例如選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之對應超變環相同的典型結構(例如與本文中所述抗體之重鏈及/或輕鏈可變域之至少環1及/或環2相同的典型結構)。(參見例如Chothia等人，*J. Mol. Biol.* 1992, 227, 799；Tomlinson等人，*J. Mol. Biol.* 1992, 227:776-798針對超變環典型結構之描述)。此等結構可藉由檢查此等參考中所述之表格確定。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽亦可包含例如本文表1中所述之根據Kabat等人及Chothia等人定義之CDR或超變環之組合。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含例如至少一個、兩個或三個CDR或超變環來自本文中所述抗體(例如選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之重鏈可變區，根據Kabat及Chothia定義(例如表1中所述之根據Kabat及Chothia定義之至少一個、兩個或三個CDR或超變環)；或由表1中之核苷酸序列編碼；或與任何上述序列實質上一致(例如至少80%、85%、90%、92%、95%、97%、98%、99%或以上一致)之序列；或相對於表1中所示之根據Kabat及Chothia之一個、兩個或三個CDR或超變環，具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩

個、三個或四個變更(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代)。

例如，根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽可包含根據Kabat等人之VH CDR1或根據Chothia等人之VH超變環1或其組合，例如表1中所示。VH CDR1之Kabat及Chothia CDR之組合包括胺基酸序列GYTFTTYWMH (SEQ ID NO: 224)或與其實質上一致之胺基酸序列(例如具有至少一個胺基酸變更，但是不超過兩個、三個或四個變更(例如取代、缺失或插入，例如保守性取代))。抗-PD-1抗體分子可另外包含例如根據Kabat等人之VH CDR 2至3及根據Kabat等人之VL CDR 1至3，例如表1中所示。因此，基於根據Kabat等人定義之CDR與根據Chothia等人定義之超變環之組合定義架構區(FW)。例如，抗-PD-1抗體分子可包含基於根據Chothia等人之VH超變環1定義之VH FW1及基於根據Kabat等人之VH CDR 1至2定義之VH FW 2，例如表1中所示。抗-PD-1抗體分子可另外包含例如基於根據Kabat等人之VH CDR 2至3定義之VH FW 3至4及基於根據Kabat等人之VL CDR 1至3定義之VL FW 1至4。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含至少一個、兩個或三個CDR來自本文中所述抗體(例如選自BAP049-純系-B或BAP049-純系-E中任一者之抗體)之輕鏈可變區，根據Kabat及Chothia定義(例如表1中所述之根據Kabat及Chothia定義之至少一個、兩個或三個CDR)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含：

(a)包括SEQ ID NO: 4之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列之重鏈可變區(VH)；及包括SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14

之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 33之VLCDR3胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)；

(b)包括選自SEQ ID NO: 1之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列之VH；及包括SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 32之VLCDR3胺基酸序列之VL；

(c)包括SEQ ID NO: 224之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列之VH；及包括SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 14之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 33之VLCDR3胺基酸序列之VL；或

(d)包括SEQ ID NO: 224之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 2之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列之VH；及包括SEQ ID NO: 10之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 32之VLCDR3胺基酸序列之VL。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含包括選自SEQ ID NO: 1、SEQ ID NO: 4或SEQ ID NO: 224之VHCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 2或SEQ ID NO: 5之VHCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 3之VHCDR3胺基酸序列之重鏈可變區(VH)；及包括SEQ ID NO: 10或SEQ ID NO: 13之VLCDR1胺基酸序列、SEQ ID NO: 11或SEQ ID NO: 14之VLCDR2胺基酸序列及SEQ ID NO: 32或SEQ ID NO: 33之VLCDR3胺基酸序列之輕鏈可變區(VL)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽可包含(例如)包括SEQ ID NO: 38之胺基酸序列之重鏈可變域及包括SEQ ID NO: 70之

胺基酸序列之輕鏈可變域。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽可包含(例如)包括SEQ ID NO: 91之胺基酸序列之重鏈及包括SEQ ID NO: 72之胺基酸序列之輕鏈。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含包括如表1中所述之BAP049-純系-B或BAP049-純系-E之HCDR1、HCDR2及HCDR3胺基酸序列的重鏈可變區(VH)及包括如表1中所述之BAP049-純系-B或BAP049-純系-E之LCDR1、LCDR2及LCDR3胺基酸序列的輕鏈可變區(VL)。

根據本發明之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽包含包括如表1中所述之BAP049-純系-E之HCDR1、HCDR2及HCDR3胺基酸序列的重鏈可變區(VH)及包括如表1中所述之BAP049-純系-E之LCDR1、LCDR2及LCDR3胺基酸序列的輕鏈可變區(VL)。

應瞭解本發明之抗-PD-1抗體分子或抗-PD-1抗體分子可具有額外保守或非必需胺基酸取代，該胺基酸取代對其功能不具有實質影響。

術語「抗體分子」係指包括至少一個免疫球蛋白可變域序列之蛋白質(例如，免疫球蛋白鏈或其片段)。術語「抗體分子」包括(例如)單株抗體(包括具有免疫球蛋白Fc區之全長抗體)。抗體分子包括全長抗體或全長免疫球蛋白鏈，或全長抗體或全長免疫球蛋白鏈之抗原結合或功能片段。抗體分子亦可為多特異性抗體分子，例如，其包括複數個免疫球蛋白可變域序列，其中該複數中之第一免疫球蛋白可變域序列具有對第一抗原決定基之結合特異性及該複數中之第二免疫球蛋白可變域序列具有對第二抗原決定基之結合特異性。

術語「醫藥上可接受之鹽」可(例如)呈酸加成鹽(較佳地與有機或無機酸)形成。適宜無機酸為(例如)氫鹵酸，諸如鹽酸。適宜有機酸為(例如)羧酸或磺酸，諸如富馬酸或甲磺酸。出於單離或純化目的，亦可使用醫藥上不可接受之鹽，例如苦味酸鹽或高氯酸鹽。就治療用途而言，僅採用醫藥上可接受之鹽或游離化合物(在適用情況下，呈醫藥製劑之形式)，及因此此等為較佳。應瞭解本文中對游離化合物之任何提及亦係指對應鹽，視適當及權宜而定。如本文中所述之抑制劑之鹽較佳地為醫藥上可接受之鹽；形成醫藥上可接受之鹽之適宜抗衡離子係本領域中已知。

術語「醫藥上可接受」係指適用於與人類及動物之組織接觸而無過量毒性、刺激、過敏反應或其他問題或併發症，與合理效益/風險比相稱之彼等化合物、物質、組合物及/或劑型。

術語「抑制」或「抑制劑」包含給定分子(例如，免疫檢查點抑制劑(諸如抗-PD-1抗體分子))之某一參數(例如，活性)之降低。例如，活性(例如，PD-1或PD-L1活性)之至少5%、10%、20%、30%、40%或更多之抑制包含於此術語中。因此，抑制不需為100%。

術語「癌症」係指特徵在於異常細胞增殖之快速及不受控制生長之疾病。癌細胞可局部擴散或通過血流及淋巴系統擴散至身體之其他部分。各種癌症之實例為(但不限於)白血病、前列腺癌、腎癌、肝癌、腦癌、淋巴瘤、卵巢癌、肺癌、子宮頸癌、皮膚癌、乳癌、頭頸鱗狀細胞癌(HNSCC)、胰臟癌、胃腸癌、結腸直腸癌、三陰性乳癌(TNBC)、肺鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌或黑色素瘤。根據本發明，可用上述組合治療之特別適宜疾病病狀為三陰性乳癌(TNBC)、胰臟癌、肺鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌或黑色素瘤。

本文中術語「腫瘤」及「癌症」可互換使用，例如，兩個術語均涵蓋實體及液體(例如，瀰漫性或循環腫瘤)。於一實施例中，術語「癌症」或「腫瘤」包含惡性癌症及腫瘤，以及晚期癌症及腫瘤。

術語「治療」包括(例如)對需要此治療之溫血動物(特定言之，人類)治療性投與如本文中所述之Wnt抑制劑或其醫藥上可接受之鹽與抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽之組合，目標為治癒疾病或對疾病消退或延遲疾病進展起作用。任何疾病或病症之術語「治療(treat/treating或treatment)」係指改善疾病或病症(例如，減慢或阻止或減少疾病或其臨床症狀中之至少一者之發展)，係指阻止或延遲該疾病或病症之發作或發展或進展。

Wnt抑制劑，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽可在各週期之第1至15天或各週期之第1至8天每天投與。Wnt抑制劑，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺可投與多達4個週期。Wnt抑制劑(i)可在4個週期期間投與。其亦可僅於第一週期內投與。較佳地，在各週期之第1至15天期間投與Wnt抑制劑(i)多達4個週期。最佳地，在各週期之第1至8天每天投與Wnt抑制劑(i)多達4個週期。本發明亦提供僅在第一週期期間投與(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽。本發明亦提供僅在四個週期期間投與(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽。如本文中所揭示之Wnt抑制劑可每天一次或每天兩次投與，在兩個連續劑量之間具有12小時間隔。組合搭檔(ii)抗-PD-1抗體分子可繼續投與更多週期，只要臨床上有意義。於一實施例中，投與

(ii)抗-PD-1抗體分子多達4個週期或持續4個週期。

在一個週期之同一天或在不同天投與如本文中所揭示之組合搭檔。術語「週期」係指按規則方案重複之以天或月為單位表示之特定時間段。如本文中所揭示之週期更佳地以天為單位表示。例如，週期可為(但不限於) 28天、30天、60天、90天。最佳地，於本發明中提及之「週期」係指28天長。可重複此週期若干次(例如，2次、3次、4次、5次等)，各週期為相同長度且可重複，只要其臨床有意義，即，至少減少或控制腫瘤生長，或腫瘤萎縮，且不良事件可耐受。當組合搭檔中之一者(例如，Wnt抑制劑)投與多達4個週期時，組合搭檔之另一者可繼續投與更多週期。最佳地，重複投與本發明之(i)之治療多達4個週期，特定言之4個週期。即使Wnt抑制劑可投與多達4個週期，本文仍涵蓋一段時間後，例如，當化合物已自身體完全消除及已投與多達4個週期之Wnt抑制劑停止帶來任何正向效應(單獨或經由抗-PD-1抗體分子引起之效應增強)時，Wnt抑制劑可再次投與另一列多達4個週期。在第一列多達4個週期(包含僅1個週期或僅4個週期)與第二列或後列之多達4個週期之間之時間足夠長以阻止藉由Wnt路徑之抑制帶來之效應之任何累積(諸如骨密度之降低)。

Wnt抑制劑(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽可經口或靜脈內，最佳地經口，以以下之日劑量投與：2.5 mg/天、5 mg/天、7.5 mg/天、10 mg/天、20 mg/天、40 mg/天、80 mg/天、120 mg/天或180 mg/天。較佳地，日劑量為2.5 mg/天、5 mg/天或10 mg/天。最佳地，日劑量為10 mg/天。

根據本發明，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽可經口投與，例如，呈與惰性

稀釋劑或載劑一起之醫藥組合物投與。

根據本發明，選自納武單抗(Opdivo)、派姆單抗(Keytruda)、帕地單抗、PDR-001或其醫藥鹽之抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽可用於治療癌症，及於一個週期中之每兩週或每四週進行投與。最佳地，如本文中所述之抗-PD-1抗體分子PDR-001 (ii)或其醫藥上可接受之鹽係用於治療癌症。最佳地，每四週投與PDR-001 (ii)。以300至400 mg/天之劑量藉由注射(例如，皮下或靜脈內)投與PDR-001。較佳地，以300至400 mg/天之單一劑量靜脈內投與抗-PD-1抗體分子PDR-001或其醫藥上可接受之鹽。最佳地，以400 mg/天之單一劑量投與抗-PD-1抗體分子PDR-001 (ii)或其醫藥上可接受之鹽。最佳地，每4週以400 mg/天之劑量投與抗-PD-1抗體分子PDR-001或其醫藥上可接受之鹽。劑量可以單一大劑量或以若干分開劑量投與。

具體而言，給藥方案可自以下變化：2.5 mg/天、5 mg/天或10 mg/天之式(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺之Wnt抑制劑或其醫藥上可接受之鹽(僅在第一週期或僅在4個週期或每個週期之第1至15天或第1至8天多達4個週期)且每兩週或四週300 mg/天至400 mg/天之抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽。例如，根據本發明，在第1至8天或是在第1至15天投與2.5 mg/天之(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽且以400 mg/天之劑量每4週一次投與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽持續4個週期或多達4個週期。根據本發明之另一實例由以下組成：在第1至8天或是在第1至15天投與5 mg/天之(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽且

以400 mg/天之劑量每4週一次投與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽持續4個週期或多達4個週期。根據本發明之又一實例提供在第1至8天或在第1至15天投與10 mg/天之(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽且以400 mg/天之劑量每4週一次投與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽持續4個週期或多達4個週期。

根據本發明之另一實例提供僅在週期1期間投與2.5 mg/天之(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽且以400 mg/天之劑量每4週投與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽。根據本發明之另一實例提供僅在週期1期間投與5 mg/天之(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽且以400 mg/天之劑量每4週投與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽。根據本發明之又一實施例提供僅在週期1期間投與10 mg/天之(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽且以400 mg/天之劑量每4週投與抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽。

可藉由此項技術中已知之各種方法投與抗體分子，雖然用於許多治療應用，但是較佳之投與途徑/模式為靜脈內注射或輸注。例如，可藉由靜脈內輸注以超過20 mg/min (例如，20至40 mg/min)，及通常大於或等於40 mg/min之速率以達到約300至400 mg/天之劑量投與抗體分子。針對靜脈內注射或輸注，治療組合物通常應係無菌及在製造及貯存條件下穩定。組合物可經調配成溶液、微乳液、分散液、脂質體或適於高抗體濃度之其他有序結構。可藉由將所需量之活性化合物(即，抗體或抗體部分)與

所需成分中之一者或組合併入適宜溶劑，接著過濾滅菌來製備無菌可注射溶液。一般而言，藉由將活性化合物併入含有基本分散介質及所需其他成分之無菌媒劑中製備分散液。於用於製備無菌可注射溶液之無菌粉末之情況下，較佳製備方法為真空乾燥及凍乾，該等方法自其先前經無菌過濾之溶液產生活性成分加任何額外所需成分之粉末。可(例如)藉由使用膜衣(諸如卵磷脂)，於分散液之情況下藉由維持所需粒度及藉由使用表面活性劑維持溶液之適當流動性。可注射組合物之延長吸收可藉由於該組合物中包含延遲吸收之物劑(例如，單硬脂酸鹽及明膠)產生。

應瞭解投與途徑及/或模式將取決於所需結果而變。例如，可利用載劑製備活性化合物，該載劑將保護化合物避免快速釋放，諸如可控釋放調配物，其包括移植物、經皮貼片及微膠囊化遞送系統。可使用可生物降解之生物相容性聚合物，諸如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、膠原蛋白、聚原酸酯及聚乳酸。用於製備此等調配物之許多方法被授予專利或一般為熟習此項技術者已知(例如，Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J. R. Robinson編輯，Marcel Dekker, Inc., New York, 1978)。

同樣地，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽與抗-PD-1抗體分子(ii)或醫藥上可接受之鹽組合可用於製造用於治療癌症之藥劑。

同樣地，本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對有需要之患者投與有效量之組合搭檔(例如，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽及抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽)。

術語「患者」或「個體」係指溫血動物。於一最佳實施例中，個體或患者為人類。其可為經診斷及需要治療如本文中所揭示之疾病或病症之人類。

當用於製造用於治療癌症之藥劑或於治療有需要之患者之癌症之方法中時，可以如上所解釋之劑量及給藥方案使用(i)及(ii)。

最佳地，該組合包含Wnt抑制劑(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽，及抗-PD-1抗體分子PDR-001(ii)或其醫藥上可接受之鹽。可根據如本文中所述之給藥方案投與組合搭檔(i)及(ii)二者。例如，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽可在各週期之第1至15天或在第1至8天每天投與多達4個週期，例如持續4個週期或僅在第一週期期間。每個週期至少一次投與PDR-001 (ii)或其醫藥上可接受之鹽。例如，於此特定組合中以2.5 mg/天、5 mg/天、7.5 mg/天、10 mg/天、20 mg/天、40 mg/天、80 mg/天、120 mg/天、180 mg/天之劑量投與(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽。較佳地，該劑量為2.5 mg/天、5 mg/天或10 mg/天。最佳地，該劑量為10 mg/天。以300至400 mg/天之單一劑量，最佳地400 mg/天之劑量投與PDR-001抑制劑(ii)或其醫藥上可接受之鹽。

同樣地，本發明亦提供一種治療癌症之方法，其包括對有需要之患者投與有效量之組合搭檔(例如，(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽及抗-PD-1抗體分子(ii)或其醫藥上可接受之鹽)。

如本文中所述之組合搭檔(i)及(ii)可係協同活性，同時引起較少由Wnt信號傳導路徑引起之副作用(諸如降低之骨密度)。

本發明之組合搭檔之術語「有效量」或「治療上有效量」係指為達成所需治療結果所必要之劑量及時間段之有效量。組合搭檔之治療上有效量可根據諸如個體之疾病狀態、年齡、性別及體重之因素變化。治療上有效量亦為其中如本文中所述之組合之任何毒性或有害作用被治療上有益效果超過的量。「治療上有效劑量」較佳地相對於未經治療之個體抑制可量測參數(例如，腫瘤生長速率)至少約20%，更佳地至少約40%，甚至更佳地至少約60%，及還更佳地至少約80%。

實例

實例1：

NanoString量測多達約1000個基因之選定小組之基因表現。此使用直接雜交以靶向RNA (核糖核酸)之獨特條碼探針執行。然後在凝膠上運行RNA-探針雜交以使條碼線性化。然後將此等條碼計數及然後使用內部開發管道歸一化。

在篩選時及在用式(I) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺之Wnt抑制劑治療之第8天與第28天之間進行腫瘤活組織檢查。將腫瘤固定於福馬林中及包埋於石蠟(FFPE)中或稍後直接置於RNA中。將此等樣品轉移至Genoptix，其中將RNA單離用於藥效動力學(PD)標記AXIN2之即時qPCR分析。將剩餘RNA轉移至檢定研究實驗室(ARL)，其中使用(2016) NanoString泛癌免疫圖譜分析(profiling)小組以及免疫相關基因之定制設計小組來圖譜分析基因表現。使用NanoString建議之方法，不同之處在於將樣品於特定適應症內歸一化(例如，分別將

黑色素瘤或胰臟癌樣品歸一化)及使用 geNorm 穩定性度量 [PMID: 12184808] 選擇持家基因，將基因表現歸一化。某些基因在兩個小組之間重疊，吾人使用其評估變差性及其他品質控制參數。藉由 NanoString 歸一化程序施加之 QC 度量及蘇木精及曙紅 (H&E) 染色之鄰近核心活組織檢查之人工審查將群組縮小至 11 對樣品。移除另兩個樣品，因為發現其為主成分分析中之離群者，留下 9 對樣品用於分析群組。根據 NanoString 建議之方法，一個不同之處，即，將樣品於如本文中所述之特定適應症內歸一化及使用約 40 個持家基因 (在 NanoString 網站上針對其可市面上購得之癌症免疫小組定義，2016) 用於跨樣品之生物學歸一化，將本文中所述之計數數據歸一化。

在探測腫瘤免疫微環境中之表型變化資料之前使用基因特徵。先前顯示於具有激活之 WNT 信號傳導之遺傳工程改造小鼠中，腫瘤微環境中之樹突狀細胞及 T-細胞受抑制；然而，未顯示此效應係可逆的。因此，吾人目標為使用來自用 Wnt 抑制劑治療之患者之樣品之基因表現分析來測定腫瘤中之 WNT 信號傳導對近端免疫細胞之抑制效應可藉由 WNT 路徑之藥理學抑制逆轉的程度。

為瞭解式 (I) 化合物是否對腫瘤免疫微環境有影響，吾人觀察免疫基因表現與 PD 標記 AXIN2 之間之關係。藉由使用此標記，吾人可瞭解於給定腫瘤中 WNT 路徑受抑制之程度。代之以關注個別基因，吾人使用描述特定路徑或細胞功能之基因 (基因特徵) 組之幾何平均表現。一個基因特徵為與 CD8+ T-細胞 [PMID: 19293190] 之募集相關聯之趨化因子特徵及另一特徵係與活化 CD103+ 樹突狀細胞 [PMID: 25970248] 相關聯。並非每個個體表現 WNT 路徑之強抑制，如由 AXIN2 表現中觀察到之倍數變化所證

明。有趣地，在AXIN2抑制與趨化因子特徵以及樹突狀細胞特徵之增加之表現之間似乎存在相當線性關係(參見下文)。吾人觀察到WNT路徑之藥理學抑制導致周圍樹突狀細胞群之伴隨刺激。此等樹突狀細胞，當受刺激時，功能為募集T-細胞至腫瘤。重要地，於暴露於Wnt抑制劑15天後作出此觀察，該觀察支持式(I)化合物之間歇給藥可與檢查點抑制劑組合以於先前缺乏免疫浸潤之腫瘤之背景下刺激抗腫瘤免疫反應。

基因特徵允許吾人觀察給定適應症中跨許多樣品之強相關性以及甚至利用小樣品尺寸之生物關聯性。經Wnt抑制劑治療之患者之樣品具有表現之T-細胞特徵及此跨越患者及治療條件(諸如不同劑量水平)(圖2)。圖2描繪此分析中9對個體之在篩選時CD3表現與匯總隨訪中呈現之T-細胞水平之間之強相關性。

用於吾人研究中之基因特徵中之一者為如圖3中所示之T-細胞特徵。

將利用式(i)之Wnt抑制劑調節Wnt路徑與此Wnt抑制劑(即(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺)影響腫瘤免疫微環境之方式一起考慮(圖4)。AXIN2表現之變化(其藉由使用同樣精確RNA樣品量測)係用作Wnt抑制劑(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺如何影響WNT路徑之量度。藉由線性模型將AXIN2表現之變化擬合至免疫特徵變化。

圖4中之各圖描述如下：Y-軸描述暴露於Wnt抑制劑(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺後所示免疫特徵之變化及X-軸提供AXIN2之變化。兩者係以log2標度。正值指示在所指示特徵中或在AXIN2中平均基因表現之增加。首先，觀察到I型干擾素特徵與AXIN2抑制之間微弱關係。其次，觀察到干擾素 γ (或II型干擾素)與

AXIN2抑制之間之關係。干擾素 γ 通常由CD8+ T-細胞表現。最後，觀察到AXIN2抑制與肥大細胞及T-調節(T-reg)特徵之間之適度逆向關係。已觀察到此等細胞類型二者於腫瘤-免疫微環境中係免疫抑制的。有趣地，在AXIN2抑制與趨化因子特徵(圖6)以及樹突狀細胞特徵(圖5)增加表現之間顯示相當線性關係。第一次觀察到WNT路徑之藥理學抑制導致伴隨刺激周圍樹突狀細胞群。

然後使用一些特定基因(該等基因經識別為對於增加之WNT信號傳導反應而於CD103+樹突狀細胞中受調節)(Spranger等人, *Nature* 2015, 523, 231)來建立各種各樣的特定特徵及將此對於AXIN2抑制建模(圖5)。於圖5中，各點表示來自一患者之一對樣品。繪製在X-軸上為篩選於治療之腫瘤中之AXIN2表現之log2倍數變化。繪製在Y-軸上為篩選於治療之腫瘤中之樹突狀細胞特徵之表現之log2倍數變化。包含於樹突狀特徵中之基因為：BATF3、ITGAE、IRF8、CCR5、CCL3、CCL4、CXCL1。趨勢線為使用一種穩健線性模型藉由數據點回歸作出之線性估計。緊鄰各點之數字表示在治療開始與治療中活組織檢查之間之天數。根據Spranger等人(*Nature* 2015, 523, 231)，Wnt-反應性基因為BATF3、ITGAE、IRF8、CCR5、CCL3、CCL4、CXCL1。此處，類似於一些其他特徵，觀察到AXIN2抑制與CD103+樹突狀細胞活化相關基因之增加表現之間之正相關。此係相關的，因為此亞型樹突狀細胞對於許可及活化T細胞用於抗腫瘤反應係重要的。

此等資料表明Wnt抑制劑(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽係藉由增加免疫細胞浸潤及緩解CD103+樹突狀細胞之抑制來影響腫瘤-免疫微環境。此等細

胞對於活化及募集驅動抗腫瘤免疫反應之細胞毒性T細胞係重要的。此支持添加抗PD-1抗體分子(亦稱作PD-1抑制劑)，其緩解T細胞之抑制，以與Wnt抑制劑對樹突狀細胞之效應協同。

亦研究另一基因特徵，發現該基因特徵與CD8+T細胞至腫瘤之募集強相關。此基因特徵主要由趨化因子組成及與上述之Spranger等人(*Nature* 2015, 523, 231)樹突狀細胞特徵有一些重疊。此等趨化因子已顯示以劑量-依賴性方式募集CD8+T細胞。與CD8+T-細胞募集相關之趨化因子為CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL9及CXCL10。當吾人於患者樣品中量測此趨化因子特徵之平均基因表現及將其與AXIN2抑制比較時，吾人再次觀察到WNT路徑受抑制程度與此基因特徵之表現之間之線性關係(圖6)。於圖6中，各點表示來自一例患者之一對樣品。繪製在X-軸上為自篩選至在治療中腫瘤中之AXIN2表現之log2倍數變化。繪製在Y-軸上為自篩選至在治療中腫瘤中之趨化因子特徵之表現之log2倍數變化。包含於趨化因子特徵中之基因為：CCL2、CCL3、CCL4、CCL5、CXCL9及CXCL10。趨勢線為使用穩健線性模型藉由數據點回歸作出之線性估計。緊鄰各點之數字表示治療開始與在治療中活組織檢查之間之天數。如圖6中所示，樹突狀細胞，當受刺激時，功能為募集T-細胞至腫瘤。重要地，於暴露於WNT抑制劑(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽約15天後作出此觀察，其表明WNT抑制劑(i)之間歇給藥可與檢查點抑制劑組合以於先前缺乏免疫浸潤之腫瘤之背景下刺激抗腫瘤免疫反應。

於癌症基因組圖譜(TCGA)中發現T-細胞與Wnt/CTNNB1特徵之間之逆相關性與鱗狀細胞癌一致，不考慮癌細胞之起源組織(Sanger等人，

2015)。於基底樣乳癌中該逆相關性亦係強的，該基底樣乳癌為與TNBC最密切相關聯之基於基因表現之亞型(Bertucci等人，2008)。圖7說明若干不同類型之癌細胞中之相關性。Wnt1特徵由六種CTNNB1標組成：EFNB3、APC2、HNF1A、TCF12及VEGFA。

表1：

用於人源化抗體分子之胺基酸及核苷酸序列。該等抗體分子包括BAP049-純系-B及BAP049-純系-E。顯示重鏈及輕鏈CDR、重鏈及輕鏈可變區及重鏈及輕鏈之胺基酸及核苷酸序列。

BAP049-純系-B HC

SEQ ID NO: 1 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
SEQ ID NO: 2 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
SEQ ID NO: 3 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 4 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
SEQ ID NO: 5 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
SEQ ID NO: 3 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
SEQ ID NO: 38	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDVAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTITVTVSS
SEQ ID NO: 95	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGC GCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAG TCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT TCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG GTAATATCTACCCCGGCACCGGCG GCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCG ATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCACT

		AGGTGGACTACCGGCACAGGCGCC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGC
SEQ ID NO: 91	HC	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSG YTFTTYWMHWVRQATGQGLEWMG NIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKS TSTAYMELSSLRSEDNAVYYCTRWT TGTGAYWGQGTTVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS SGLYSLSSVVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCP APEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSSFLYS RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEAL HNHYTQKSLSLSLG
SEQ ID NO: 96	DNA HC	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGC GCCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAG TCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGT TCAGGCTACACCTTCACTACCTACT GGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTA CCGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGG GTAATATCTACCCCGGCACCGGCG GCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCG ATAAGTCTACTAGCACCGCCTATAT GGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGA GGACACCGCCGTCTACTACTGCACT AGGTGGACTACCGGCACAGGCGCC TACTGGGGTCAAGGCACTACCGTG ACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAG GGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCAC CTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAAT CCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGT CAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGT GACCGTGTCTGGAACAGCGGAGC CCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGG

CTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCA
CGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTAC
CAAGACCTACACTTGCAACGTGGA
CCACAAGCCTTCCAACACTAAGGT
GGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTA
CGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCC
GCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCT
CGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCC
CAAGGACACTTTGATGATTTCCCGC
ACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTC
GTGGACGTGTACAGGAAGATCCG
GAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTG
GATGGCGTCGAGGTGCACAACGCC
AAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCA
GTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTG
TCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG
GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTAC
AAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGA
CTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACC
ATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC
CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTG
CCACCGAGCCAGGAAGAAATGACT
AAGAACCAAGTCTCATTGACTTGC
CTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGG
ATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCA
ACGGCCAGCCGGAACAACAACACTACA
AGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT
CAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTC
GCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAG
ATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCA
CTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTG
CACAACCACTACACTCAGAAGTCC
CTGTCCCTCTCCCTGGGA

BAP049-純系-B LC

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS

SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 54	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIK
SEQ ID NO: 97	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAAGTTCCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG
SEQ ID NO: 56	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGKAPKL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLQPEDIATYYCQNDYSYPYTFG QGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLK SGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGL SSPVTKSFNRGEC
SEQ ID NO: 98	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAAGTTCCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGCAGCCCGAGGATATCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA

GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT
ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCT
ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG
CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG
GTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACC
CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA
AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG
GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT
ACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCC
TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC
ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA
CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG
TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG
AGTGC

SEQ ID NO: 92

DNA HC

GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGC
GCCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAG
TCCCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCT
CTGGCTACACCTTCACCACCTACTG
GATGCACTGGGTGCGACAGGCTAC
CGGCCAGGGCCTGGAATGGATGGG
CAACATCTATCCTGGCACCGGCGG
CTCCAACTTCGACGAGAAGTTCAA
GAACAGAGTGACCATCACCGCCGA
CAAGTCCACCTCCACCGCCTACATG
GAACTGTCCTCCCTGAGATCCGAG
GACACCGCCGTGTACTACTGCACC
CGGTGGACAACCGGCACAGGCGCT
TATTGGGGCCAGGGCACACAGTG
ACCGTGTCTCTGCTTCTACCAAGG
GGCCCAGCGTGTTCCCCCTGGCCCC
CTGCTCCAGAAGCACCGAGCAGAG
CACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGT
GAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGT
GACCGTGTCTGGAACAGCGGAGC
CCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCCGCCGTGCTGCAGAGCAGCGG
CCTGTACAGCCTGAGCAGCGTGGT
GACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGG
CACCAAGACCTACACCTGTAACGT
GGACCACAAGCCCAGCAACACCAA
GGTGGACAAGAGGGTGGAGAGCA
AGTACGGCCCACCCTGCCCCCCTG
CCCAGCCCCCGAGTTCCTGGGCGG

ACCCAGCGTGTTCCCTGTTCCCCCCC
AAGCCCAAGGACACCCTGATGATC
AGCAGAACCCCCGAGGTGACCTGT
GTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAG
GACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGG
TACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAC
AACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAG
GAGCAGTTTAAACAGCACCTACCGG
GTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGC
ACCAGGACTGGCTGAACGGCAAAG
AGTACAAGTGTAAGGTCTCCAACA
AGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAA
AGACCATCAGCAAGGCCAAGGGCC
AGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACA
CCCTGCCACCCAGCCAAGAGGAGA
TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGA
CCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCC
AAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGA
GAGCAACGGCCAGCCCCGAGAACAA
CTACAAGACCACCCCCCAGTGCT
GGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT
GTACAGCAGGCTGACCGTGGACAA
GTCCAGATGGCAGGAGGGCAACGT
CTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAG
GCCCTGCACAACCACTACACCCAG
AAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC

BAP049-純系-E LC

SEQ ID NO: 10 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
SEQ ID NO: 11 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
SEQ ID NO: 32 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
SEQ ID NO: 13 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
SEQ ID NO: 14 (Chothia)	LCDR2	WAS
SEQ ID NO: 33 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
SEQ ID NO: 70	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLDSGNQKNFLTWYQQKPGQAPRL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIK

SEQ ID NO: 106	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAAGTTCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAG CCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAG
----------------	--------	--

SEQ ID NO: 72	LC	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQ SLLD SGNQKNFLTWYQQKPGQAPRL LIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFT FTISSLEAEDAATYYCQNDYSYPYTF GQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYS LSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQ GLSSPVTKSFNRGEC
---------------	----	--

SEQ ID NO: 107	DNA LC	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCC GCTACCCTGAGCCTGAGCCCTGGC GAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAA TCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCG GTAATCAGAAGAAGTTCTGACCT GGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAG CCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGC CTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCC CTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCTTCACTATCT CTAGCCTGGAAGCCGAGGACGCCG CTACCTACTACTGTCAGAACGACTA TAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAA GGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGT ACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTT ATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTG GTGTGCCTGCTGAACAACCTTCTACC CCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGA AGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCG
----------------	--------	---

GCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG
AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCT
ACAGCCTGAGCAGCACCCCTGACCC
TGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGC
ATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGA
CCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCG
TGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCG
AGTGC

BAP049-純系-B HC

SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC AATATCTACCCCGGCACCGGCGGC TCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAG AAT
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

BAP049-純系-B LC

SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGAT AGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTG ACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTAC ACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

BAP049-純系-E HC

SEQ ID NO: 133 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
SEQ ID NO: 134 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGC TCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAG

		AAT
SEQ ID NO: 135 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
SEQ ID NO: 136 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
SEQ ID NO: 137 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
SEQ ID NO: 135 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC

BAP049-純系-E LC

SEQ ID NO: 138 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGAT AGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTG ACC
SEQ ID NO: 139 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
SEQ ID NO: 140 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTAC ACC
SEQ ID NO: 141 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGT AATCAGAAGAACTTC
SEQ ID NO: 142 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
SEQ ID NO: 143 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

表2：

人源化mAb BAP049-純系-B及BAP049-純系-E之重鏈及輕鏈架構區
之胺基酸及核苷酸序列

	胺基酸序列	核苷酸序列
VHFW1 (a型)	EVQLVQSGAEVKKPGESLRIS CKGS (SEQ ID NO: 147)	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGAG CAGAGGTGAAAAAGCCCGGGGAGTC TCTGAGGATCTCCTGTAAGGGTTCT (SEQ ID NO: 148) GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCG CCGAAGTGAAGAAGCCTGGCGAGTC CCTGCGGATCTCCTGCAAGGGCTCT (SEQ ID NO: 149) GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCG CCGAAGTGAAGAAGCCCGGCGAGTC ACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCA

		(SEQ ID NO: 150)
VHFW1 (b型)	QVQLVQSGAEVKKPGASVKV SCKAS (SEQ ID NO: 151)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGC TGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCA GTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCT (SEQ ID NO: 152)
VHFW2 (a型)	WVRQATGQGLEWMG (SEQ ID NO: 153)	TGGGTGCGACAGGCCACTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 154) TGGGTGCGACAGGCTACCGGCCAGG GCCTGGAATGGATGGGC (SEQ ID NO: 155) TGGGTCCGCCAGGCTACCGGTCAAG GCCTCGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 156)
VHFW2 (b型)	WIRQSPSRGLEWLG (SEQ ID NO: 157)	TGGATCAGGCAGTCCCCATCGAGAG GCCTTGAGTGGCTGGGT (SEQ ID NO: 158) TGGATCCGGCAGTCCCCCTCTAGGGG CCTGGAATGGCTGGGC (SEQ ID NO: 159)
VHFW2 (c型)	WVRQAPGQGLEWMG (SEQ ID NO: 160)	TGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAG GGCTTGAGTGGATGGGT (SEQ ID NO: 161)
VHFW3 (a型)	RVTITADKSTSTAYMELSSLRS EDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 162)	AGAGTCACGATTACCGCGGACAAAT CCACGAGCACAGCCTACATGGAGCT GAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACG GCCGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 163) AGAGTGACCATCACCGCCGACAAGT CCACCTCCACCGCCTACATGGAAGT TCCTCCCTGAGATCCGAGGACACCGC CGTGTACTACTGCACCCGG (SEQ ID NO: 164) AGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTC TACTAGCACCGCCTATATGGAAGTGT CTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGC CGTCTACTACTGCACTAGG (SEQ ID

		NO: 165)
VHFW3 (b型)	RFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCTR (SEQ ID NO: 166)	AGATTCACCATCTCCAGAGACAATTC CAAGAACACGCTGTATCTTCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGC CGTGTATTACTGTACAAGA (SEQ ID NO: 167) AGGTTCACCATCTCCCGGGACAATC CAAGAACACCCTGTACCTGCAGATG AACTCCCTGCGGGCCGAGGACACCG CCGTGTACTACTGTACCAGA (SEQ ID NO: 168)
VHFW4	WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO: 169)	TGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCG TGTCCTCC (SEQ ID NO: 170) TGGGGCCAGGGCACCACAGTGACCG TGTCCTCT (SEQ ID NO: 171) TGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGT GTCTAGC (SEQ ID NO: 172) TGGGGCCAGGGCACAACAGTGACCG TGTCCTCC (SEQ ID NO: 173)
VLFW1 (a型)	EIVLTQSPDFQSVTPKEKVTIT C (SEQ ID NO: 174)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCAGA CTTTCAGTCTGTGACTCCAAAGGAGA AAGTCACCATCACCTGC (SEQ ID NO: 175) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCCGA CTTCCAGTCCGTGACCCCCAAAGAAA AAGTGACCATCACATGC (SEQ ID NO: 176)
VLFW1 (b型)	EIVLTQSPATLSLSPGERATLS C (SEQ ID NO: 177)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGC CACCTGTCTTTGTCTCCAGGGGAAA GAGCCACCCTCTCCTGC (SEQ ID NO: 178) GAGATCGTGCTGACCCAGTCCCCTGC CACCTGTCACTGTCTCCAGGCGAGA GAGCTACCCTGTCCTGC (SEQ ID NO: 179) GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGC TACCCTGAGCCTGAGCCCTGGCGAGC

		GGGCTACACTGAGCTGT (SEQ ID NO: 180)
VLFW1 (c型)	DIVMTQTPLSLPVTGPGEPA SIS C (SEQ ID NO: 181)	GATATTGTGATGACCCAGACTCCACT CTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAGC CGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 182)
VLFW1 (d型)	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASIS C (SEQ ID NO: 183)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACT CTCCCTGCCCGTCACCCCTTGGACAGC CGGCCTCCATCTCCTGC (SEQ ID NO: 184)
VLFW1 (e型)	DIQMTQSPSSLSASVGDRVIT C (SEQ ID NO: 185)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATC CTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACA GAGTCACCATCACTTGC (SEQ ID NO: 186)
VLFW2 (a型)	WYQQKPGQAPRLLIY (SEQ ID NO: 187)	TGGTACCAGCAGAAACCTGGCCAGG CTCCAGGCTCCTCATCTAT (SEQ ID NO: 188) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGCCAGG CCCCAGACTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 189) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTCAAG CCCCTAGACTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 190)
VLFW2 (b型)	WYQQKPGKAPKLLIY (SEQ ID NO: 191)	TGGTATCAGCAGAAACCAGGGGAAAG CTCCTAAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 192) TGGTATCAGCAGAAGCCCGGTAAAG CCCCTAAGCTGCTGATCTAC (SEQ ID NO: 193)
VLFW2 (c型)	WYLQKPGQSPQLLIY (SEQ ID NO: 194)	TGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGT CTCCACAGCTCCTGATCTAT (SEQ ID NO: 195)
VLFW3 (a型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFISSLE AEDAATYYC (SEQ ID NO: 196)	GGGGTCCCCTCGAGGTTCAGTGGCAG TGGATCTGGGACAGATTTCACCTTTA CCATCAGTAGCCTGGAAGCTGAAGA TGCTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 197)

		GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTC CGGCTCTGGCACCGACTTTACCTTCA CCATCTCCAGCCTGGAAGCCGAGGA CGCCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 198) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAG CGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCA CTATCTCTAGCCTGGAAGCCGAGGAC GCCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 199)
VLFW3 (b型)	GIPPRFSGSGYGTDFTLTINNIE SEDAAYYFC (SEQ ID NO: 200)	GGGATCCCACCTCGATTCA GTGGCAG CGGGTATGGAACAGATTTTACCCTCA CAATTAATAACATAGAATCTGAGGAT GCTGCATATTACTTCTGT (SEQ ID NO: 201)
VLFW3 (c型)	GVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ PDDFATYYC (SEQ ID NO: 202)	GGGGTCCCATCAAGGTTCA GCGGCA GTGGATCTGGGACAGAATTC ACTCTC ACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGATGA TTTTGCAACTTATTACTGT (SEQ ID NO: 203) GGCGTGCCCTCTAGATTCTCCGGCTC CGGCTCTGGCACCGAGTTTACCCTGA CCATCTCCAGCCTGCAGCCCGACGAC TTCGCCACCTACTACTGC (SEQ ID NO: 204)
VLFW3 (d型)	GVPSRFSGSGSGTDFTFTISLQ PEDIATYYC (SEQ ID NO: 205)	GGGGTCCCATCAAGGTTCA GTGGAA GTGGATCTGGGACAGATTTTACTTTC ACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAG ATATTGCAACATATTACTGT (SEQ ID NO: 206) GGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAG CGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCA CTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGGAT ATCGCTACCTACTACTGT (SEQ ID NO: 207)
VLFW4	FGQGTKVEIK (SEQ ID NO: 208)	TTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAA TCAAA (SEQ ID NO: 209) TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAA TCAAG (SEQ ID NO: 210)

		TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGAT TAAG (SEQ ID NO: 211)
--	--	---

表3：

人類IgG重鏈及人類κ輕鏈之恆定區胺基酸序列

HC	IgG4 (S228P)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLGK (SEQ ID NO: 212)
LC	人類κ恆定區胺基酸序列 RTVAAPSVFI FPPSDEQLKS GTASVVCLLN NFYPREAKVQ WKVDNALQSG NSQESVTEQD SKDSTYSLSS TLTLKADYE KHKVYACEVT HQGLSSPVTK SFNRGEC (SEQ ID NO: 213)
HC	系C-端離胺酸(K)之IgG4 (S228P)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPCSRSTSE STAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTKT YTCNVDHKPS NTKVDKRVES KYGPPCPPCP APEFLGGPSV FLFPPKPKDT LMISRTPEVT CVVVDVSQED PEVQFNWYVD GVEVHNAKTK PREEQFNSTY RVVSVLTVLH QDWLNGKEYK CKVSNKGLPS SIEKTISKAK GQPREPQVYT LPPSQEEMTK NQVSLTCLVK GFYPSDIAVE WESNGQPENN YKTTTPVLDS DGSFFLYSRL TVDKSRWQEG NVFSCSVMHE ALHNHYTQKS LSLSLG (SEQ ID NO: 214)
HC	IgG1野生型 ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTTPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 215)
HC	IgG1 (N297A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS

	HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYA STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 216)
HC	IgG1 (D265A、P329A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPELLGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVAVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LAAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 217)
HC	IgG1 (L234A、L235A)突變體恆定區胺基酸序列(EU編號) ASTKGPSVFP LAPSSKSTSG GTAALGCLVK DYFPEPVTVS WNSGALTSGV HTFPAVLQSS GLYSLSSVVT VPSSSLGTQT YICNVNHKPS NTKVDKRVEP KSCDKTHTCP PCPAPEAAGG PSVFLFPPKP KDTLMIS RTP EVTCVVVDVS HEDPEVKFNW YVDGVEVHNA KTKPREEQYN STYRVVSVLT VLHQDWLNGK EYKCKVSNKA LPAPIEKTIS KAKGQPREPQ VYTLPPSREE MTKNQVSLTC LVKGFYPSDI AVEWESNGQP ENNYKTTPPV LDSDGSFFLY SKLTVDKSRW QQGNVFSCSV MHEALHNHYT QKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 218)

表4：

人源化mAb BAP049-純系-B及BAP049-純系-E之重鏈及輕鏈前導序

列之胺基酸序列

BAP049-純系-B	HC	MAVVWTL PFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)
BAP049-純系-E	HC	MAVVWTL PFLMAAAQSVQA (SEQ ID NO: 221)
	LC	MSVLTQVLALLLLWLTGTRC (SEQ ID NO: 222)

實例2：臨床研究總結

下列臨床研究將用於證實實例1之依據、發現及結論。亦將進一步評價自實例1預期之安全性及功效。

於患有依賴於Wnt配位體之惡性腫瘤之患者中之口服LGK974及PDR001的I期、開放標籤、劑量遞增研究	
目的及依據	此研究之目的為評估可對患有選定實體惡性腫瘤之患者安全投與之式(I)化合物與PDR001組合之建議劑量，針對該患者不可獲得有效標準治療。

主要目標	當對如納入標準中所規定之患有依賴於Wnt配位體之惡性腫瘤之患者投與時，確定式(I)化合物與PDR001組合之MTD及/或建議劑量。
次要目標	表徵式(I)化合物與PDR001組合之安全性及耐受性。 評價式(I)化合物與PDR001組合之PK 評估式(I)化合物與PDR001組合之抗腫瘤活性。
研究設計	此為多中心、開放標籤1期研究。組合中式(I)化合物與PDR001之初始劑量分別為：僅在週期1之第1至8天的2.5 mg QD及400 mg Q4W。400 mg Q4W之PDR001劑量為於CPDR001X2101臨床研究中確定之RP2D。式(I)化合物將以2.5 mg QD開始，自該-1劑量於該研究之單藥劑部分中觀察到靶向抑制。可探索式(I)化合物給藥之其他方案(即，週期1至4 LGK974在各週期之第1天至第8天QD給藥；式(I)化合物僅在週期1之第1至15天QD給藥；或週期1至4 LGK974在各週期之第1至15天QD給藥)，端視安全性、PK、PD及功效資料而定。劑量遞增將繼續直至達成MTD及/或RDE。針對劑量遞增部分，將採用利用過劑量控制(EWOC)原理之貝葉斯邏輯回歸模型(Bayesian logistic regression model (BLRM))用於劑量水平選擇及MTD及/或RDE之測定。該研究之擴展部分將在RDE之測定時開始及將利用一種方案進行。擴展部分之目標為更佳表徵組合之安全性及耐受性、PK/PD關係以及探索組合之抗腫瘤活性。於該研究之劑量擴展部分中將治療跨4個病區之約40例患者。 毒性將根據CTCAE版本4.03進行評價以評價作為單藥劑及與PDR001組合之式(I)化合物之安全性及耐受性。疾病反應將使用RECIST v1.1於單藥劑部分內及使用RECIST v1.1及irRC於組合部分中進行評估。 患者將經治療直至疾病進展或不可接受之毒性發生，或於撤回同意後，所有患者將具有針對不良事件(AE)及嚴重不良事件(SAE)之研究評價完成(SEC)安全性隨訪，單藥劑部分內式(I)化合物之最後劑量後30天，及組合部分內PDR001之最後劑量後150天或式(I)化合物之最後劑量後30天，以時間近者為準。
群體	患有晚期癌症之成人及青少年患者且儘管標準療法但其已進展或針對其無有效標準療法存在，其具有以下組織學上確認之診斷： 式(I)化合物與PDR001組合： ● 胰臟癌 ● 三陰性乳癌(TNBC)， ● 黑色素瘤 ● 頭頸鱗狀細胞癌 ● 肺鱗狀細胞癌 ● 食道鱗狀細胞癌

	子宮頸鱗狀細胞癌
納入標準	有資格納入此研究之患者必須滿足所有下列標準： 1. 局部晚期或轉移性癌症的診斷，該癌症儘管已進行標準療法但已進展或針對其不存在有效標準療法及組織學確認之以下指示之下列疾病中之一者： - 式(I)化合物與PDR001：劑量遞增：先前用抗-PD-1療法治療且對該療法最佳反應為進行性疾病(即，原發性難治性)之患有下列癌症之患者：黑色素瘤、肺SCC、HNSCC。不管先前抗-PD-1療法，患有食道SCC、子宮頸SCC或TNBC之患者亦有資格。然而，先前接受抗PD-1療法之患有食道SCC、子宮頸SCC或TNBC之患者必須具有進行性疾病對該療法之最佳反應。 - 式(I)化合物與PDR001：劑量遞增：患有胰臟癌、或TNBC、或黑色素瘤或頭頸鱗狀細胞癌之患者。 2. 年齡18歲或以上 3. WHO體能狀態為0至2 4. 在該研究之劑量遞增部分期間，患者必須患有可評價疾病。在該研究之擴展部分期間，患者必須患有可量測疾病，如由RECIST v1.1所定義(當藉由CT或MRI評估時，於至少一個維度中至少一個病灶≥ 10 mm，或具有明確界定邊緣(於至少一個維度中量測≥ 10 mm)之皮膚病灶) 6. 願意及能夠遵從所有研究程序 7. 在任何篩選程序之前獲得書面知情同意書 8. 篩選時，患者必須願意接受新的腫瘤活組織檢查。
研究及參考療法	研究藥物： LGK974 [2-(2',3-二甲基-2,4'-聯吡啶-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺] 2.5-mg、10-mg及50-mg膠囊 PDR001：100-mg輸注用粉末
功效評估	式(I)化合物與PDR001組合：將根據兩套標準藉由當地研究者解釋測定腫瘤反應： 1. RECIST v1.1 2. irRC 在基線時，所有患者將接受利用胸、腹部及骨盆之i.v.造影之CT。若存在頭或頸中之疾病之臨床證據，則亦將進行頭及/或頸之CT。MRI應僅用於評價藉由CT不足夠成像之疾病之位點。若患者對碘基造影劑不耐受，則可無造影下進行CT；然而，MRI可用於評價疾病之位點，其中無i.v.造影之CT係不足夠。可見皮膚病變及易觸及之皮下腫瘤可藉由身體檢查使用尺或測徑器量測。超音波不應用於量測疾病之位點。 經式(I)化合物與PDR001組合治療之患者之後續腫瘤評價將在在週期3第1天開始，每2個週期，直至週期11第1天，及然後每

	3個週期直至按照irRC疾病進展或患者退出之治療期間及在每8週進展之隨訪期間持續40週，然後每12週直至按照irRC疾病進展或失去隨訪期間獲得。 腫瘤評價亦將在針對研究之兩部分之EOT時進行。若最後一次先前腫瘤評價係於EOT之28天內，則在EOT時不需重複。 於基線評估後之腫瘤評價將包含在基線處識別之所有疾病位點之評價，其使用在基線處使用之相同技術。若在基線處之身體區域中無疾病證據，則該區域無需後續評估時成像，除非存在對該身體區域中之新病變之臨床關注。 對於化合物與PDR001組合，當地研究者之評估將用於根據RECIST 1.1及irRC二者之反應分析，及用於作出治療決策(研究中止，由於按照irRC之PD)。按照RECIST v. 1.1標準經歷進行性疾病之患者可繼續根據irRC指導方針治療直至進展經由irRC記錄在案。 在研究過程期間，研究發起人可決定對進行之放射性評估之中央審查。於此情況下，將指示研究者之工作人員如何發送此等放射性評估之資料至合同研究組織 (Contract Research Organization (CRO))用於當需要時之中央審查。
安全性評估	安全性將藉由評估實驗室值自基線之變化、身體檢查及生命徵兆以及在每次隨訪時收集不良事件來監測。 • 所有AE及SAE之評價，其包括注射部位過敏性反應、生命徵兆、實驗室評估及感染之發生。 • 身體檢查 • 生命徵兆 • 身高及體重 • 實驗室評價 • 血液學 • 臨床化學 • 骨相關實驗室評估 • 尿分析 • 妊娠及生育評估 • 甲狀腺功能組 • 細胞活素 • 心臟評估 • 骨密度掃描 • 腰椎x-射線 • 藥物動力學及免疫原性(IG)評估
資料分析	將使用用於人口統計學及基線特徵之描述性統計(連續數據)及/或應變表(分類數據)、功效量測、安全性量測及所有相關藥物動力學及藥效動力學量測對數據進行總結。主要CSR將基於遞

	增及擴展部分之所有患者資料，直至所有患者完成至少四個治療週期或中止研究時。一旦所有患者完成SEC隨訪後，將報告按照方案允許的，在主要CSR截止日期之後繼續接受研究治療之患者之任何額外資料。於此分析中，以相同劑量或組合、方案及調配物治療之患者群組將彙集到治療組中。此外，於研究之組合部分中，在遞增部分期間治療之患者將與在擴展部分期間接受相同給藥方案之彼等彙集。除非另有指定，否則所有列表、總結、數字及分析均由治療組執行。於劑量擴展部分內，若適宜，則可進行根據適應症組及投與途徑之附加描述性分析。
--	--

臨床試驗設計示於圖8中。

實例3：單獨及與免疫療法組合之胰臟生長之抑制

下列實驗研究將用於證實實例1之依據、發現及結論。亦將進一步評價自實例1預期之功效。

該研究將檢查單獨或與抗-PD1分子組合之式(I)化合物抑制PDX-CRE KRAS^{G12D} P53^{R172H/+}小鼠中之胰臟腫瘤細胞生長之能力。

治療組：

- A) 媒劑
- B) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO
- C) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO及抗-PD1 (每週兩次ip)
- D) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO及同型對照(每週兩次ip)

約10至15隻小鼠將於各治療組中

治療週期：當小鼠具有可觸及之腫瘤負擔時，治療將開始。當展示胰臟癌症狀時(中值120天)收獲小鼠。短期治療(少於7天)後，治療及對照動物群組將取樣用於分析腫瘤免疫及炎性浸潤。

腫瘤生長將經由超音波監測。亦將監測到胰臟癌症狀及轉移擴散之時間。亦將監測分化、凋亡、增殖與衰老之標記之HC。

讀出：細胞核β-連環蛋白、BrdU併入、CD4+、CD8+、CD3+ (T-淋

巴細胞)、F4/8- (巨噬細胞)及NIMP (嗜中性細胞)之IHC。短期干預後將測定呈動物群組之單離RNA形式之材料及資料及藉由RNASeq結合針對免疫及炎症特徵之GSEA之全轉錄組分析。

實例4：單獨及與免疫療法組合之黑色素瘤生長之抑制

下列實驗研究將用於證實實例1之依據、發現及結論。亦將進一步評價自實例1預期之功效。

該研究將檢查單獨或與抗-PD1分子組合之式(I)化合物抑制TyrCreER BRaf^{V600E/+} Pten^{fl/+} 及TyrCreER BRaf^{V600E/+} Pten^{fl/+} Catnb^{lox(ex3)/+}小鼠中之黑色素瘤腫瘤細胞生長之能力。

治療組：

- A) 媒劑
- B) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO
- C) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO及抗-PD1 (每週兩次ip)
- D) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO及同型對照(每週兩次ip)

約10至15隻小鼠將於各治療組中

治療週期：治療將在黑色素瘤建立(5 mm直徑)時開始及繼續直至腫瘤達成終點(15 mm直徑)。腫瘤生長將藉由測徑器量測監測。

讀出：藉由測徑器量測之腫瘤生長、藉由病理檢查之腫瘤細胞性、β-連環蛋白之IHC及Wnt靶基因之qPCR、藉由IHC之基質細胞/浸潤免疫細胞標記。

實例5：單獨及與免疫療法組合之黑色素瘤生長之抑制

下列實驗研究將用於證實實例1之依據、發現及結論。亦將進一步評價自實例1預期之功效。

該研究將檢查單獨或與抗-PD1分子組合之式(I)化合物抑制CD-1裸鼠或移植有小鼠源性黑色素瘤之C57BL/6小鼠(TyrCreER BRaf^{V600E/+} Pten^{fl/+}及TyrCreER BRaf^{V600E/+} Pten^{fl/+} Catnb^{lox(ex3)/+}小鼠)中之黑色素瘤腫瘤細胞生長之能力。

治療組：

- A) 媒劑
- B) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO
- C) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO及抗-PD1 (每週兩次ip)
- D) 式(I)化合物，5mg/kg BID，PO及同型對照(每週兩次ip)

約10至15隻小鼠將於各治療組中

治療週期：治療將在黑色素瘤建立(5 mm直徑)時開始及繼續直至腫瘤達成終點(15 mm直徑)。腫瘤生長將藉由測徑器量測監測。

讀出：藉由測徑器量測之腫瘤生長、藉由病理檢查之腫瘤細胞性、 β -連環蛋白之IHC及Wnt靶基因之qPCR、藉由IHC之基質細胞/浸潤免疫細胞標記。

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種醫藥組合之用途，其係用於製備治療癌症之藥劑，該醫藥組合包含(i) 2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺(2-(2',3-dimethyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)-N-(5-(pyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)acetamide)或其醫藥上可接受之鹽及(ii)抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽，其中該抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽每週期至少投與一次，及

(a) 在各週期之第1至15天，每天投與(i)至多4個週期，或

(b) 在各週期之第1至8天期間，每天投與(i)至多4個週期，

視情況其中(i)係經口或靜脈內投與，且其中各週期為28天或30天。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中僅在第一週期期間投與(i)，或其中僅在4個週期期間投與(i)。

【請求項3】

如請求項1或2之用途，其中每天兩次投與(i)，或其中每隔12小時投與(i)。

【請求項4】

如請求項1或2之用途，其中

(a) (i)之每日劑量為2.5 mg/天、5 mg/天、7.5 mg/天、10 mg/天、20 mg/天、40 mg/天、80 mg/天、120 mg/天或180 mg/天，或

(b) (i)之每日劑量為2.5 mg/天、5 mg/天或10 mg/天，或

(c) (i)之每日劑量為10 mg/天。

【請求項5】

如請求項1或2之用途，其中於一個週期內每兩週或每4週投與(ii)。

【請求項6】

如請求項5之用途，其中(ii)係選自納武單抗(nivolumab)、派姆單抗(pembrolizumab)、帕地單抗(pidilizumab)、PDR-001或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項7】

如請求項6之用途，其中(ii)為PDR-001或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項8】

如請求項6之用途，其中以300至400 mg/天之單一劑量靜脈內投與(ii)。

【請求項9】

如請求項1或2之用途，其中每4週投與一次400 mg/天之(ii)至多4個週期，且其中

(a) 在第1至8天投與2.5 mg/天之(i)，視情況其中2.5 mg/天之(i)僅在第一週期之期間投與，或

(b) 在第1至15天投與2.5 mg/天之(i)，視情況其中2.5 mg/天之(i)僅在第一週期之期間投與。

【請求項10】

如請求項1或2之用途，其中每4週投與一次400 mg/天之(ii)至多4個週期，且其中

(a) 在第1至8天投與5 mg/天之(i)，視情況其中僅在週期1之期間投與5 mg/天之(i)，或

(b) 在第1至15天投與5 mg/天之(i)且每4週投與一次400 mg/天之(ii)

至多4個週期，視情況其中僅在週期1之期間投與5 mg/天之(i)。

【請求項11】

如請求項1或2之用途，其中每4週投與400 mg/天之(ii)至多4個週期，且其中

(a) 在第1至8天每天投與10 mg/天之(i)，其中僅在週期1期間投與該10 mg/天之(i)，或

(b) 在第1至15天投與10 mg/天之(i)，視情況其中僅在週期1之期間投與該10 mg/天之(i)。

【請求項12】

如請求項1或2之用途，其中每4週投與400mg/天之(ii)。

【請求項13】

如請求項1或2之用途，其中該癌症為三陰性乳癌(TNBC)、頭頸鱗狀細胞癌、胰臟癌、胃腸癌、結腸直腸癌、肺鱗狀細胞癌、食道鱗狀細胞癌、子宮頸鱗狀細胞癌或黑色素瘤。

【請求項14】

如請求項1或2之用途，其中該抗-PD-1抗體分子(ii)係選自納武單抗、派姆單抗、帕地單抗、PDR-001或其醫藥上可接受之鹽。

【請求項15】

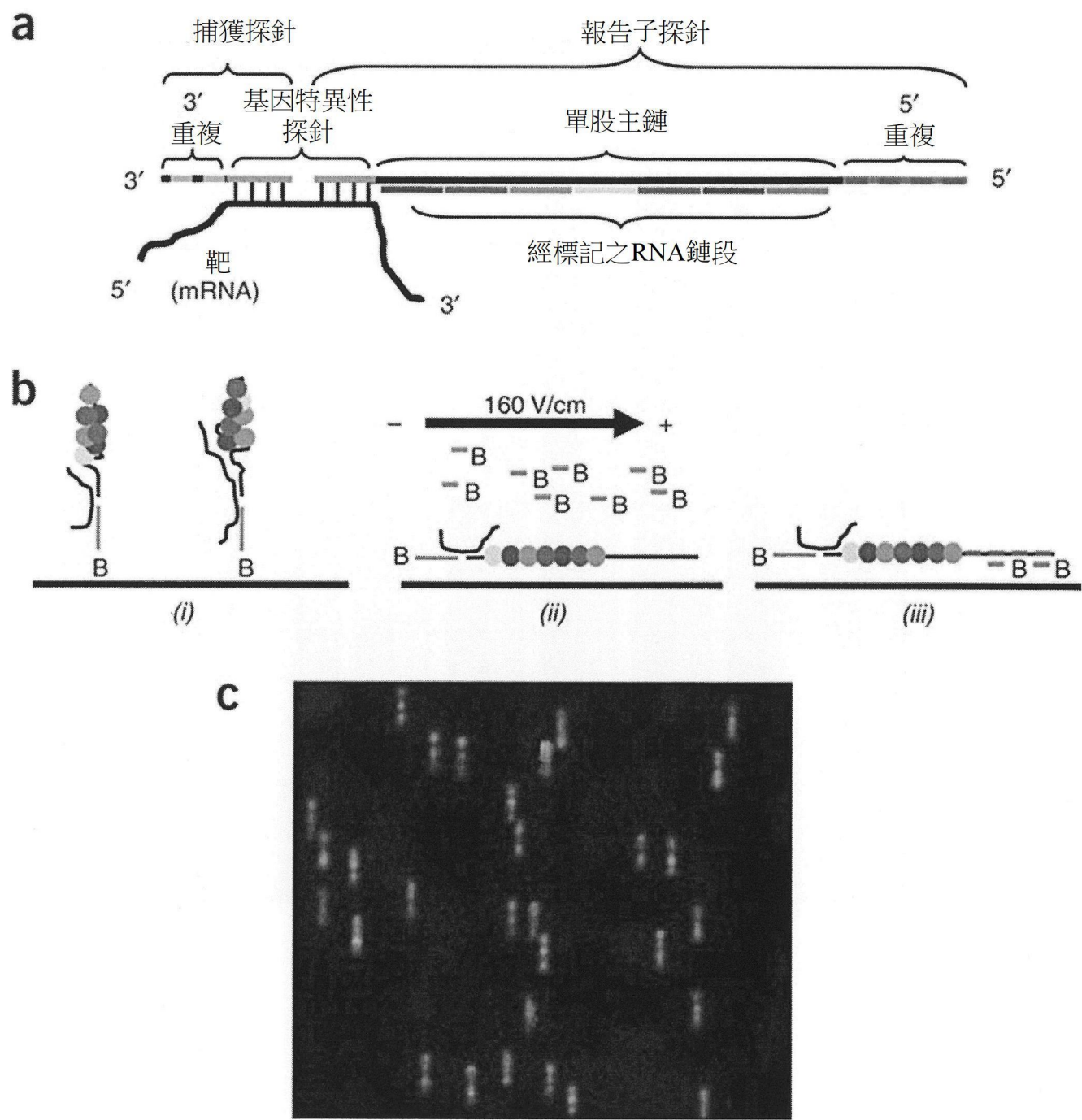
一種化合物2-(2',3-二甲基-[2,4'-聯吡啶]-5-基)-N-(5-(吡嗪-2-基)吡啶-2-基)乙醯胺或其醫藥上可接受之鹽之用途，其係用於製備用於治療癌症之藥劑，其中該藥劑進一步包含選自納武單抗、派姆單抗、帕地單抗、PDR-001之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之鹽或與選自納武單抗、派姆單抗、帕地單抗、PDR-001之抗-PD-1抗體分子或其醫藥上可接受之

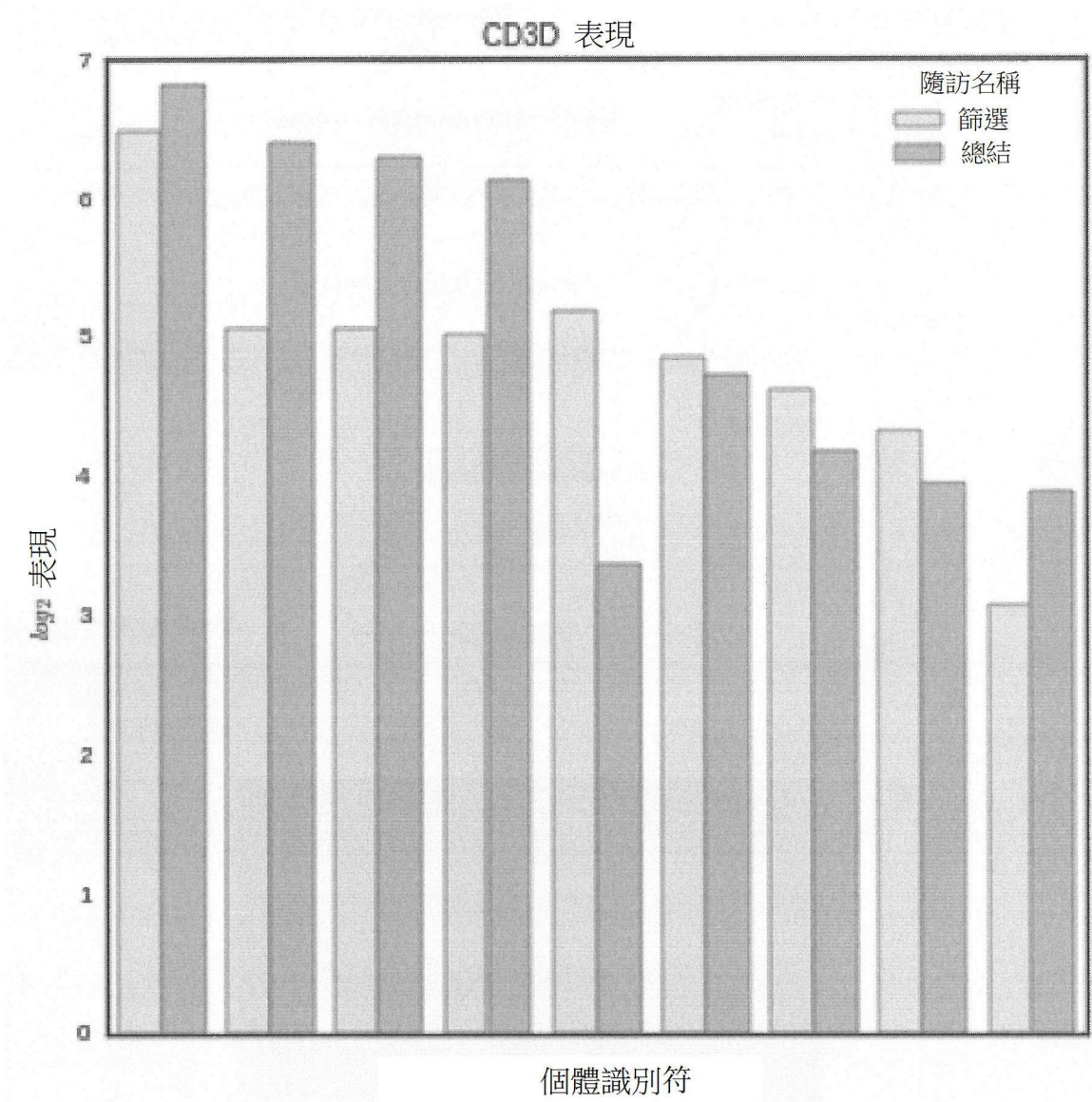
鹽組合投與，且其中該治療係如請求項1至13中任一項所定義。

【請求項16】

如請求項1、2及15中任一項之用途，其中各週期為28天。

【發明圖式】

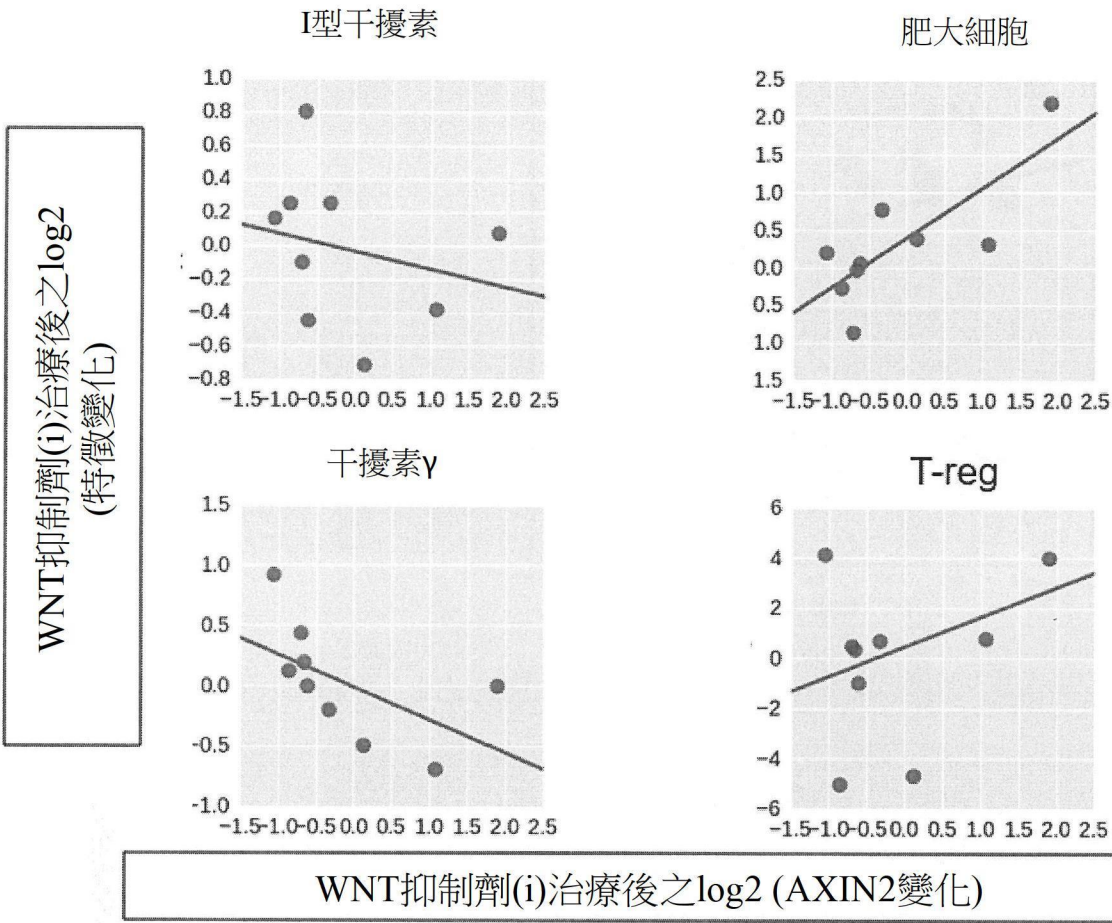




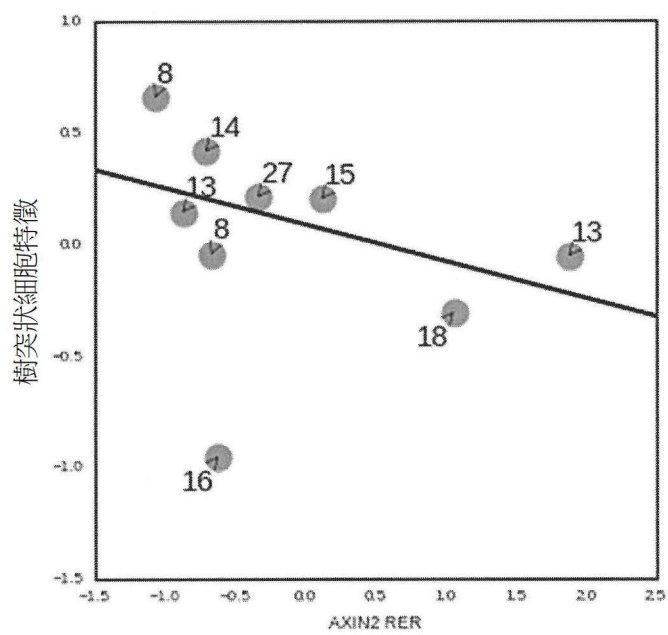
【圖2】

T細胞特徵中之基因：
CD2、CD247、CD3D、CD3E、CD3EAP、CD3G、CD48、CD53、CD8A、CD8B、CXCR6、GZMK、LY9、SH2D1A、SLAMF6、TARP、TCF7、CD337。

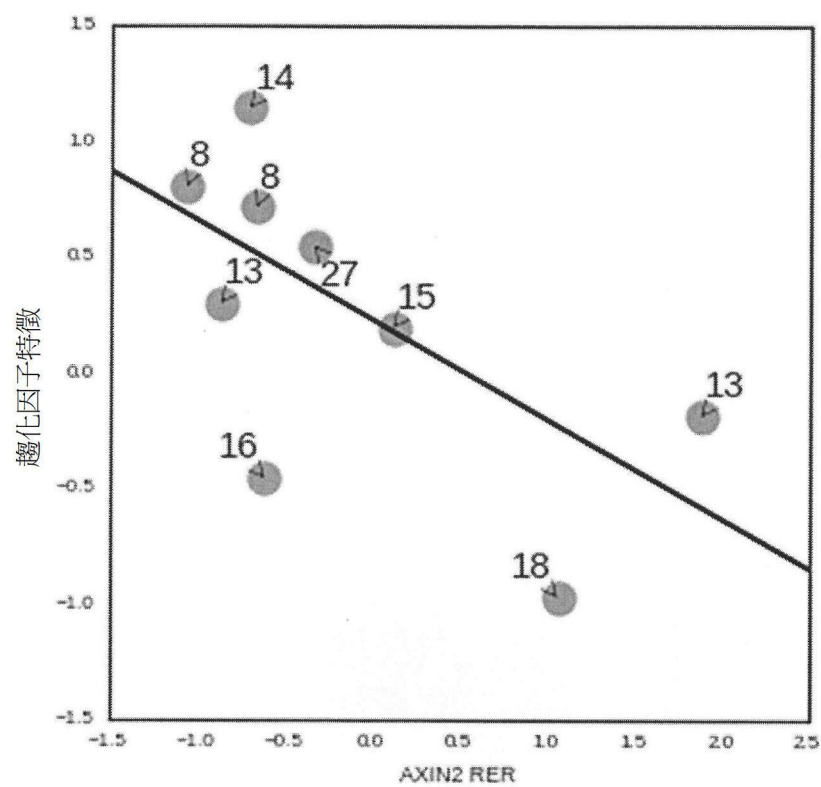
【圖3】



【圖4】

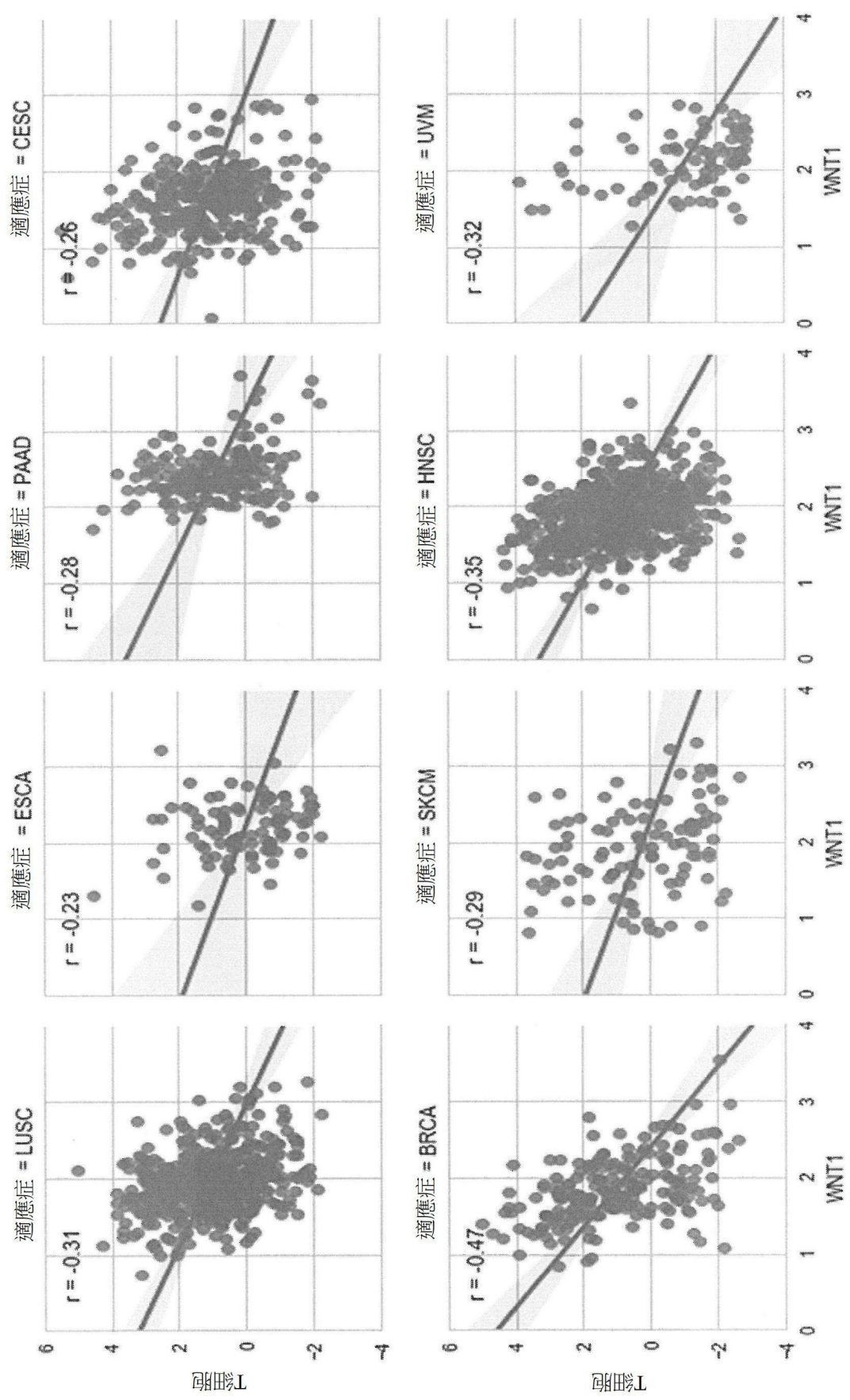


【圖5】



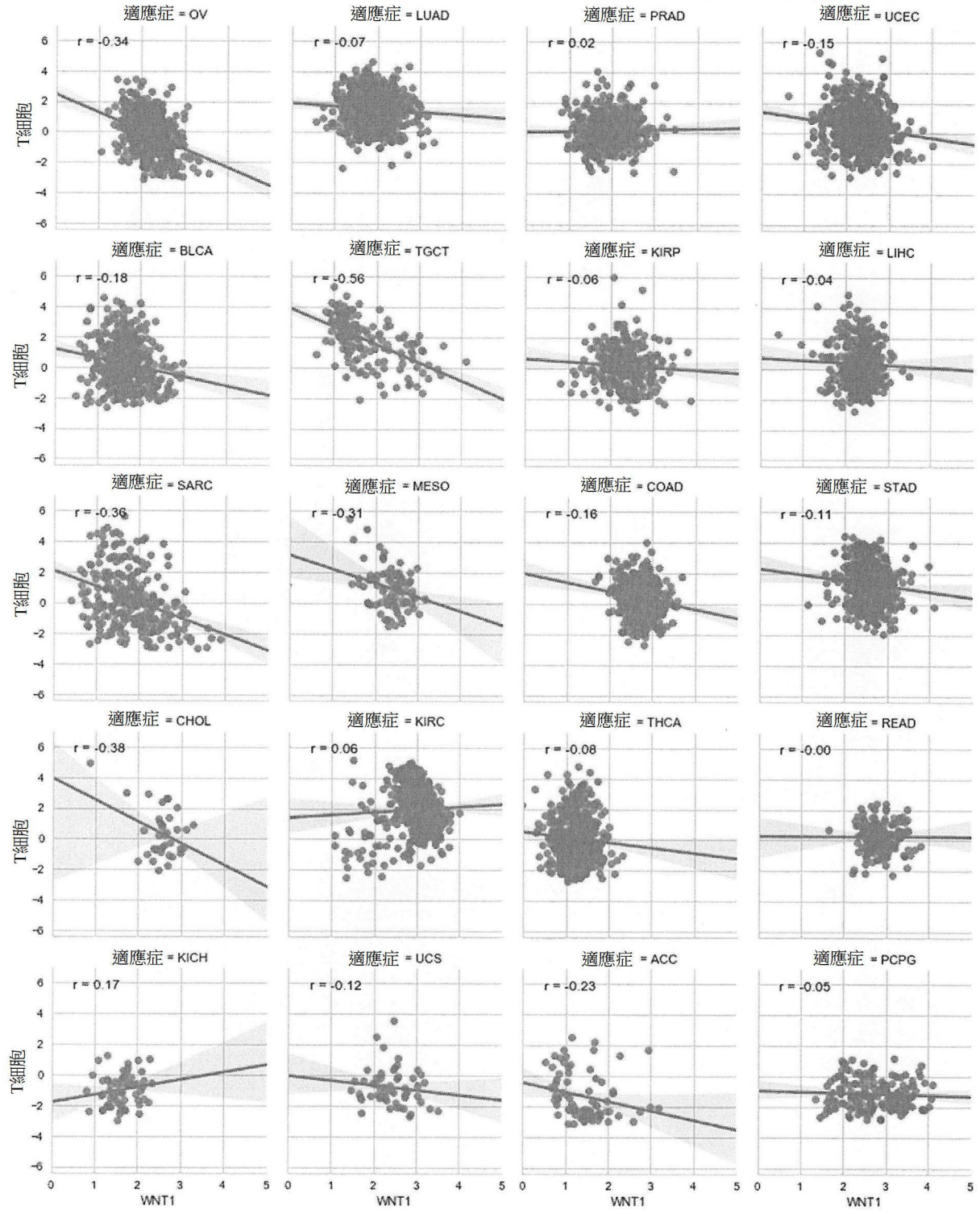
【圖6】

癌症基因組圖譜(TCGA)中T-細胞與Wnt特徵之間之相關性



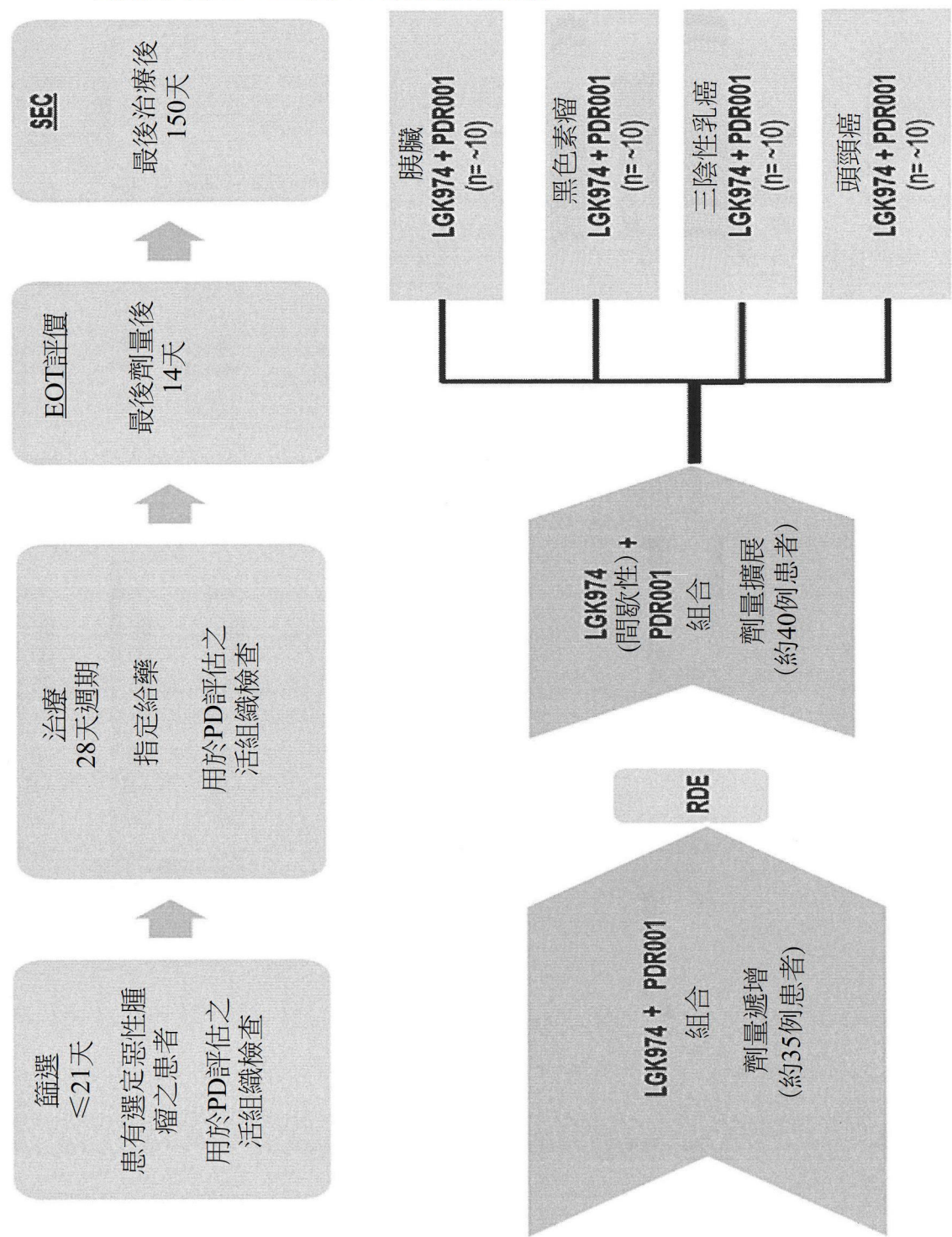
【圖7A】

癌症基因組圖譜(TCGA)中T-細胞與Wnt特徵之間之相關性



【圖7B】

式(I)化合物與PDR001組合之臨床試驗研究設計



【圖8】