



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110382545 A

(43)申请公布日 2019.10.25

(21)申请号 201880016132.X

(22)申请日 2018.01.09

(30)优先权数据

62/444,336 2017.01.09 US

62/477,423 2017.03.27 US

62/491,220 2017.04.27 US

62/556,386 2017.09.09 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2019.09.05

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2018/013029 2018.01.09

(87)PCT国际申请的公布数据

W02018/129559 EN 2018.07.12

(71)申请人 泰萨罗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72)发明人 D·詹金斯 H·拉肯 E·林

A·迪亚兹 鲁贤丹

(74)专利代理机构 北京市君合律师事务所

11517

代理人 顾云峰 牡丹

(51)Int.Cl.

C07K 16/28(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

权利要求书14页 说明书71页

序列表8页 附图7页

(54)发明名称

用抗PD-1抗体治疗癌症的方法

(57)摘要

本发明提供了向患有癌症的患者施用某些PD-1结合剂的方法。还明确提供了用于包含PD-1结合剂的组合物的剂量方案。

1. 一种治疗受试者体内的障碍的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂,其中所述治疗有效剂量为:约1、3或10mg/kg;介于约100mg至2000mg之间的扁平剂量;约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;约2000mg扁平剂量;约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg。

2. 一种增强受试者体内的T细胞激活或T细胞效应子功能的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂,其中所述治疗有效剂量为:约1、3或10mg/kg;介于约100mg至2000mg之间的扁平剂量;约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;约2000mg扁平剂量;约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg。

3. 一种减少受试者体内的肿瘤或抑制其体内的肿瘤细胞生长的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂,其中所述治疗有效剂量为:约1、3或10mg/kg;介于约100mg至2000mg之间的扁平剂量;约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;约2000mg扁平剂量;约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg。

4. 一种诱导受试者体内的免疫应答的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂,其中所述治疗有效剂量为:约1、3或10mg/kg;介于约100mg至2000mg之间的扁平剂量;约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;约2000mg扁平剂量;约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg。

5. 一种增强受试者体内的免疫应答或增加其体内的免疫细胞活性的方法,所述方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂,其中所述治疗有效剂量为:约1、3或10mg/kg;介于约100mg至2000mg之间的扁平剂量;约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;约2000mg

扁平剂量;约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg。

- 6.如权利要求5所述的方法,其中所述免疫应答是体液或细胞介导的免疫应答。
- 7.如权利要求6所述的方法,其中所述免疫应答是CD4或CD8T细胞应答。
- 8.如权利要求6所述的方法,其中所述免疫应答是B细胞应答。
- 9.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1mg/kg。
- 10.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约3mg/kg。
- 11.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约10mg/kg。
- 12.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约100mg扁平剂量。
- 13.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约200mg扁平剂量。
- 14.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约300mg扁平剂量。
- 15.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约400mg扁平剂量。
- 16.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。
- 17.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约600mg扁平剂量。
- 18.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约700mg扁平剂量。
- 19.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约800mg扁平剂量。
- 20.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约900mg扁平剂量。
- 21.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1000mg扁平剂量。
- 22.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1100mg扁平剂量。
- 23.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1200mg扁平剂量。
- 24.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1300mg扁平剂量。
- 25.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1400mg扁平剂量。
- 26.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1500mg扁平剂量。
- 27.如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1600mg扁平剂量。

28. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1700mg扁平剂量。

29. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1800mg扁平剂量。

30. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1900mg扁平剂量。

31. 如权利要求1至8中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约2000mg扁平剂量。

32. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂以每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次、每6周一次或更长时间一次的施用间隔施用。

33. 如权利要求32所述的方法,其中所述药剂以每3周一次或每6周一次的施用间隔施用。

34. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂施用2、3、4、5、6个或更多个周期。

35. 如权利要求34所述的方法,其中所述药剂施用3、4或5个周期。

36. 如权利要求34或35所述的方法,其中所述药剂施用4个周期。

37. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂被施用足以实现临床益处的时段。

38. 如权利要求37所述的方法,其中所述临床益处是疾病稳定(“SD”)、部分应答(“PR”)和/或完全应答(“CR”)。

39. 如权利要求38所述的方法,其中所述PR或CR根据实体肿瘤应答评价标准(RECIST)来确定。

40. 如权利要求37至39中任一项所述的方法,其中所述药剂被施用较长的时段以维持临床益处。

41. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂被施用至少2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20周或更长时间的时段。

42. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂以约500mg或1000mg剂量周期性地施用于所述受试者。

43. 如权利要求42所述的方法,其中所述药剂以约500mg剂量周期性地施用于所述受试者。

44. 如权利要求42或43所述的方法,其中所述药剂每3周向所述受试者施用一次。

45. 如权利要求42至44中任一项所述的方法,其中所述药剂施用2、3、4、5、6个或更多个周期。

46. 如权利要求45所述的方法,其中所述药剂施用3、4或5个周期。

47. 如权利要求44至46中任一项所述的方法,其中所述药剂施用4个周期。

48. 如权利要求42所述的方法,其中所述药剂以约1000mg剂量周期性地施用于所述受试者。

49. 如权利要求42或48所述的方法,其中所述药剂每6周或更长时间向所述受试者施用一次。

50. 如权利要求42所述的方法,其中所述药剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3、4或5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

51. 如权利要求50所述的方法,其中继续每6周或更长时间施用一次1000mg剂量,以维持临床益处。

52. 如权利要求50或51所述的方法,其中所述药剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

53. 如权利要求50或51所述的方法,其中所述药剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续4个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

54. 如权利要求50或51所述的方法,其中所述药剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

55. 如权利要求50至54中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为每6周一次,约1000mg。

56. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述障碍是T细胞功能失调障碍。

57. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述障碍是癌症。

58. 如权利要求57所述的方法,其中所述癌症是:

i) 与高肿瘤突变负荷 (TMB) 相关的癌症;

ii) 微卫星稳定 (MSS) 的癌症,

iii) 特征在于微卫星不稳定性质的癌症,

iv) 具有高度微卫星不稳定状态 (MSI-H) 的癌症,

v) 具有低度微卫星不稳定状态 (MSI-L) 的癌症,

vi) 与高TMB和MSI-H相关的癌症,

vii) 与高TMB和MSI-L或MSS相关的癌症,

viii) 具有缺陷性DNA错配修复系统的癌症,

ix) 具有DNA错配修复基因缺陷的癌症,

x) 超突变癌症,

xi) 在聚合酶 δ (POLD) 中包含突变的癌症

xii) 在聚合酶 ϵ (POLE) 中包含突变的癌症,

xiii) 具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷 (“HRD”) 的癌症;

xiv) 腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、睾丸癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、小肠癌、肛门的鳞状细胞癌、阴茎的鳞状细胞癌、宫颈的鳞状细胞癌、阴道的鳞状细胞癌、外阴的鳞状细胞癌、软组织肉瘤、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、梅克尔细胞癌、肉瘤、成胶质细胞瘤、血液学癌症、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、慢性粒细胞性白血病、急性髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神经母细胞瘤、CNS肿瘤、弥漫性内生型脑桥胶质瘤 (DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤、骨肉瘤或维尔姆斯肿瘤,或者

xv) xiv) 的癌症,其中所述癌症是MSS或MSI-L,特征在于微卫星不稳定性,是MSI-H,具有高TMB,具有高TMB并且是MSS或MSI-L,具有高TMB并且是MSI-H,具有缺陷性DNA错配修复

系统,在DNA错配修复基因中具有缺陷,是超突变癌症,是HRD癌症,在聚合酶 δ (POLD) 中包含突变,或者在聚合酶 ϵ (POLE) 中包含突变。

59. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷 (“HRD”) 的癌症。

60. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是子宫内膜癌,任选地MSI-H或MSS/MSI-L子宫内膜癌。

61. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是在POLE或POLD中包含突变的MSI-H癌症,任选地是在POLE或POLD中包含突变的MSI-H非子宫内膜癌。

62. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是乳腺癌,任选地三阴性乳腺癌 (TNBC)。

63. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌,任选地上皮性卵巢癌。

64. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是肺癌,任选地非小细胞肺癌。

65. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是黑素瘤。

66. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是结肠直肠癌。

67. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是肛门的鳞状细胞癌、阴茎的鳞状细胞癌、宫颈的鳞状细胞癌、阴道的鳞状细胞癌或外阴的鳞状细胞癌。

68. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是急性髓性白血病。

69. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是急性淋巴母细胞性白血病。

70. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是非霍奇金氏淋巴瘤。

71. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是霍奇金氏淋巴瘤。

72. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是神经母细胞瘤。

73. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是CNS肿瘤。

74. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是弥漫性内生型脑桥胶质瘤 (DIPG)。

75. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是尤文氏肉瘤。

76. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是胚胎性横纹肌肉瘤。

77. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是骨肉瘤。

78. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是维尔姆斯肿瘤。

79. 如权利要求58所述的方法,其中所述癌症是软组织肉瘤。

80. 如权利要求79所述的方法,其中所述癌症是平滑肌肉瘤。

81. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者已经被进一步施用或将被施用免疫检查点抑制剂,使得所述哺乳动物接受所述药剂和所述免疫检查点抑制剂。

82. 如权利要求81所述的方法,包括施用一种、两种或三种免疫检查点抑制剂。

83. 如权利要求81或82所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是抑制下列各项的药剂:T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3 (TIM-3)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4 (CTLA-4)、淋巴细胞激活基因-3 (LAG-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域 (TIGIT)、吡啶胺2,3-双加氧酶 (IDO) 或集落刺激因子1受体 (CSF1R)。

84. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂。

85. 如权利要求84所述的方法,其中所述TIM-3抑制剂是小分子、核酸、多肽 (例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或PD-1结合剂。

86. 如权利要求85所述的方法,其中所述TIM-3抑制剂是TIM-3结合剂。
87. 如权利要求86所述的方法,其中所述TIM-3结合剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。
88. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂。
89. 如权利要求88所述的方法,其中所述CTLA-4抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或PD-1结合剂。
90. 如权利要求89所述的方法,其中所述CTLA-4抑制剂是CTLA-4结合剂。
91. 如权利要求90所述的方法,其中所述CTLA-4结合剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。
92. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂。
93. 如权利要求92所述的方法,其中所述LAG-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或PD-1结合剂。
94. 如权利要求93所述的方法,其中所述LAG-3抑制剂是LAG-3结合剂。
95. 如权利要求94所述的方法,其中所述LAG-3结合剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。
96. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是TIGIT抑制剂。
97. 如权利要求96所述的方法,其中所述TIGIT抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或PD-1结合剂。
98. 如权利要求97所述的方法,其中所述TIGIT抑制剂是TIGIT结合剂。
99. 如权利要求98所述的方法,其中所述TIGIT结合剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。
100. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是IDO抑制剂。
101. 如权利要求100所述的方法,其中所述IDO抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或PD-1结合剂。
102. 如权利要求101所述的方法,其中所述IDO抑制剂是小分子。
103. 如权利要求100所述的方法,其中所述IDO抑制剂是IDO结合剂,任选地,为抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段的IDO结合剂。
104. 如权利要求81至83中任一项所述的方法,其中所述免疫检查点抑制剂是CSF1R抑制剂。
105. 如权利要求104所述的方法,其中所述CSF1R抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或PD-1结合剂。
106. 如权利要求105所述的方法,其中所述CSF1R抑制剂是小分子。
107. 如权利要求105所述的方法,其中所述CSF1R抑制剂是CSF1R结合剂,任选地,为抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段的CSF1R药剂。
108. 如权利要求81至107中任一项所述的方法,包括施用所述免疫检查点抑制剂中的

至少两种。

109. 如权利要求108所述的方法,还包括施用第三检查点抑制剂。

110. 如权利要求108或109所述的方法,其中所述受试者接受用所述药剂、TIM-3抑制剂和LAG-3抑制剂中的每一种治疗,使得所述受试者接受所有这三种物质。

111. 如权利要求110所述的方法,还包括所述受试者接受用CTLA-4抑制剂治疗,使得所述受试者接受所有这四种物质。

112. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者还已经被施用或将被施用抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的药剂。

113. 如权利要求112所述的方法,其中抑制PARP的所述药剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。

114. 如权利要求112或113所述的方法,其中抑制PARP的所述药剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40偶联物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,以及它们的盐或衍生物。

115. 如权利要求112至114中任一项所述的方法,其中所述受试者接受用所述药剂、TIM-3抑制剂和抑制PARP的药剂中的每一种治疗,使得所述受试者接受所有这三种物质。

116. 如权利要求115所述的方法,还包括所述受试者接受用LAG-3抑制剂治疗,使得所述受试者接受所有这四种物质。

117. 如权利要求112至114中任一项所述的方法,其中所述受试者接受用所述药剂、LAG-3抑制剂和抑制PARP的药剂中的每一种治疗,使得所述受试者接受所有这三种物质。

118. 如权利要求117所述的方法,还包括所述受试者接受用TIM-3抑制剂治疗,使得所述受试者接受所有这四种物质。

119. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者对于用抑制PD-1的药剂治疗有抗性。

120. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者难以用抑制PD-1的药剂治疗。

121. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法使所述受试者对用抑制PD-1的药剂治疗敏感。

122. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者包含耗竭的免疫细胞。

123. 如权利要求122所述的方法,其中所述耗竭的免疫细胞为耗竭的T细胞。

124. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者是人。

125. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式治疗过。

126. 如权利要求125所述的方法,其中所述受试者先前已经用手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种治疗过。

127. 如权利要求125或126所述的方法,其中所述受试者先前已经用细胞毒性疗法治疗

过。

128. 如权利要求125至127中任一项所述的方法,其中所述受试者先前已经用化学疗法治疗过。

129. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述方法还包括施用另一种治疗剂或治疗。

130. 如权利要求129所述的方法,其中所述方法还包括施用手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、抗血管生成剂或抗炎剂中的一种或多种。

131. 如权利要求130所述的方法,其中所述方法还包括施用化学疗法。

132. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂是PD-1结合剂。

133. 如权利要求132所述的方法,其中所述PD-1结合剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

134. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述PD-1结合剂是抗体。

135. 如权利要求133或134所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含具有一个或多个CDR序列的重链可变区,所述一个或多个CDR序列与SEQ ID NO:9、10或11具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

136. 如权利要求135所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含具有两个或三个CDR序列SEQ ID NO:9、10或11的重链可变区。

137. 如权利要求133至136中任一项所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含具有一个或多个CDR序列的轻链可变区,所述一个或多个CDR序列与SEQ ID NO:12、13和14具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

138. 如权利要求133至137中任一项所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含具有两个或三个CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。

139. 如权利要求133或134所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个或多个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个或多个CDR序列的轻链可变区。

140. 如权利要求139所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含:具有三个CDR的重链可变区,所述三个CDR具有序列SEQ ID NO:9、10和11;和/或具有三个CDR的轻链可变区,所述三个CDR具有序列SEQ ID NO:12、13和14。

141. 如权利要求133或134所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链可变结构域,所述免疫球蛋白重链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

142. 如权利要求133、134或141所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链可变结构域,所述免疫球蛋白轻链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

143. 如权利要求133或134所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。

144. 如权利要求133或134所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链,所述免疫球蛋白重链包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:3具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

145. 如权利要求133、134或144所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链,所述免疫球蛋白轻链包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

146. 如权利要求133或134所述的方法,其中所述PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

147. 如权利要求132至146中任一项所述的方法,其中所述PD-1结合剂以约500mg和/或约1000mg的量施用。

148. 如权利要求147所述的方法,其中所述PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3、4或5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

149. 如权利要求148所述的方法,其中所述PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

150. 如权利要求148所述的方法,其中所述PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续4个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

151. 如权利要求148所述的方法,其中所述PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

152. 如权利要求148至151中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为每6周约1000mg。

153. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述药剂以静脉内方式施用。

154. 如权利要求153所述的方法,其中所述药剂通过静脉内输注来施用。

155. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括:

以治疗有效剂量且以某一施用间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白 (PD-1) 抗体足以实现临床益处的时段,

其中所述抗PD-1抗体包含:含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。

156. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括:

以治疗有效剂量且以某一施用间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白 (PD-1) 抗体足以实现临床益处的时段,

其中所述抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。

157. 一种治疗癌症的方法,所述方法包括:

以治疗有效剂量且以某一施用间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白 (PD-1) 抗体足以实现临床益处的时段,

其中所述抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链多肽,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链多肽。

158. 如权利要求155至157中任一项所述的方法,其中所述临床益处是疾病稳定 (“SD”)、部分应答 (“PR”) 和/或完全应答 (“CR”)。

159. 如权利要求158所述的方法,其中所述临床益处是SD。
160. 如权利要求158所述的方法,其中所述临床益处是所述PR。
161. 如权利要求158所述的方法,其中所述临床益处是所述CR。
162. 如权利要求160或161中任一项所述的方法,其中所述PR或CR根据实体肿瘤应答评价标准 (RECIST) 来确定。
163. 如权利要求155中任一项所述的方法,其中所述患者患有与POLE (DNA聚合酶 ϵ) 或POLD (DNA聚合酶 δ) 突变相关联的癌症。
164. 如权利要求163所述的方法,其中所述POLE或POLD突变位于外切核酸酶结构域中。
165. 如权利要求163或164所述的方法,其中所述POLE或POLD突变是种系突变。
166. 如权利要求163或164所述的方法,其中所述POLE或POLD突变是散发性突变。
167. 如权利要求163至166中任一项所述的方法,其中所述方法还包括首先鉴定患有具有所述POLE或POLD突变的所述癌症的患者的步骤。
168. 如权利要求167所述的方法,其中所述POLE或POLD突变使用测序来鉴定。
169. 如权利要求155至168中任一项所述的方法,其中所述患者患有具有微卫星不稳定性的癌症。
170. 如权利要求169所述的方法,其中所述患者患有MSI-H癌症。
171. 如权利要求170所述的方法,其中所述癌症是在POLE或POLD中包含突变的MSI-H癌症,任选地是在POLE或POLD中包含突变的MSI-H非子宫内膜癌。
172. 如权利要求169所述的方法,其中所述患者患有MSI-L癌症。
173. 如权利要求155至168中任一项所述的方法,其中所述患者患有微卫星稳定的(MSS) 癌症。
174. 如权利要求155至173中任一项所述的方法,其中所述患者患有具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”) 的癌症。
175. 如权利要求155至174中任一项所述的方法,其中所述患者患有实体肿瘤。
176. 如权利要求175所述的方法,其中所述患者患有晚期实体肿瘤。
177. 如权利要求175所述的方法,其中所述患者患有转移性实体肿瘤。
178. 如权利要求155至177中任一项所述的方法,其中所述患者患有头颈癌、肺癌、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、原发性腹膜癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌、鳞状细胞癌、软细胞癌、急性髓性白血病(AML)、急性淋巴母细胞性白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤、神经母细胞瘤、CNS肿瘤、弥漫性内生型脑桥胶质瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤、胚胎性横纹肌肉瘤(ERS)、骨肉瘤或维尔姆斯肿瘤。
179. 如权利要求155至178中任一项所述的方法,其中所述癌症具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)。
180. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有子宫内膜癌。
181. 如权利要求180所述的方法,其中所述患者患有具有微卫星不稳定性的子宫内膜癌。
182. 如权利要求180所述的方法,其中所述患者患有MSI-H子宫内膜癌。

183. 如权利要求80所述的方法,其中所述患者患有MSS/MSI-L子宫内膜癌。
184. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有乳腺癌。
185. 如权利要求184所述的方法,其中所述患者患有三阴性乳腺癌(TNBC)。
186. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有卵巢癌。
187. 如权利要求186所述的方法,其中所述卵巢癌是上皮性卵巢癌。
188. 如权利要求178所述的方法,其中所述卵巢癌是浆液性卵巢癌或透明细胞卵巢癌。
189. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有肺癌。
190. 如权利要求189所述的方法,其中所述肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。
191. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有黑素瘤。
192. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有结肠直肠癌。
193. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有鳞状细胞癌。
194. 如权利要求193所述的方法,其中所述鳞状细胞癌是肛门的鳞状细胞癌、阴茎的鳞状细胞癌、宫颈的鳞状细胞癌、阴道的鳞状细胞癌或外阴的鳞状细胞癌。
195. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有输卵管癌。
196. 如权利要求195所述的方法,其中所述患者患有浆液性输卵管癌或透明细胞输卵管癌。
197. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有原发性腹膜癌。
198. 如权利要求197所述的方法,其中所述患者患有浆液性原发性腹膜癌或透明细胞原发性腹膜癌。
199. 如权利要求178所述的方法,其中所述患者患有软组织肉瘤。
200. 如权利要求199所述的方法,其中所述患者患有平滑肌肉瘤。
201. 如权利要求155至174中任一项所述的方法,其中所述患者患有血液学癌症。
202. 如权利要求201所述的方法,其中所述血液学癌症是DLBCL、HL、NHL、FL、AML、ALL或MM。
203. 如权利要求155至202中任一项所述的方法,其中所述患者先前尚未用癌症治疗方式治疗过。
204. 如权利要求155至202中任一项所述的方法,其中所述患者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式治疗过。
205. 如权利要求204所述的方法,其中所述一种或多种不同的癌症治疗方式包括手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法。
206. 如权利要求155至205中任一项所述的方法,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO: 1,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:2。
207. 如权利要求155至205中任一项所述的方法,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO: 7,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:8。
208. 如权利要求155至205中任一项所述的方法,其中所述重链可变区包含SEQ ID NO: 3,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4。
209. 如权利要求155至208中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为1、3或10mg/kg。
210. 如权利要求155至208中任一项所述的方法,其中所述治疗有效剂量为在从约

100mg至约2,000mg范围内的扁平剂量。

211. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为在从约100mg至约1,200mg范围内的扁平剂量。

212. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约100mg。

213. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约200mg。

214. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约300mg。

215. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约400mg。

216. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约500mg。

217. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约600mg。

218. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约700mg。

219. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约800mg。

220. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约900mg。

221. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1000mg。

222. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1100mg。

223. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1200mg。

224. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1300mg。

225. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1400mg。

226. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1500mg。

227. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1600mg。

228. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1700mg。

229. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1800mg。

230. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约1900mg。

231. 如权利要求210所述的方法,其中所述治疗有效剂量为约2000mg。

232. 如权利要求155至231中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以每周一次、每两周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次或每6周一次的施用间隔施用。

233. 如权利要求232所述的方法,包括为每3周一次的施用间隔。

234. 如权利要求232或233所述的方法,包括为每6周一次的施用间隔。

235. 如权利要求155至234中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体施用至少2、4、6、8、10、12、14、16、18或20周的时段。

236. 如权利要求155至210中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3、4或5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

237. 如权利要求236所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

238. 如权利要求236所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续4个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

239. 如权利要求236所述的方法,其中所述抗PD-1抗体以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次。

240. 如权利要求236至239中任一项所述的方法,其中所述第二剂量为每6周一次,约

1000mg。

241. 如权利要求155至240中任一项所述的方法, 其中施用所述抗PD-1抗体导致所述患者体内的平均 C_{max} 在 $10\mu\text{g/mL}$ 至 $500\mu\text{g/mL}$ 之内。

242. 如权利要求241所述的方法, 其中所述患者体内的所述平均 C_{max} 为约 $20\mu\text{g/mL}$ 、约 $65\mu\text{g/mL}$ 或约 $200\mu\text{g/mL}$ 。

243. 如权利要求155至242中任一项所述的方法, 其中施用所述抗PD-1抗体导致所述患者体内的平均 AUC_{0-336h} 在 $2500h*\mu\text{g/mL}$ 至 $50000h*\mu\text{g/mL}$ 之内。

244. 如权利要求243所述的方法, 其中所述平均 AUC_{0-336h} 为约 $3400h*\mu\text{g/mL}$ 、约 $11000h*\mu\text{g/mL}$ 或约 $36800h*\mu\text{g/mL}$ 。

245. 如权利要求155至244中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体以静脉内方式施用。

246. 如权利要求245所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体通过静脉内输注来施用。

247. 如权利要求155至246中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体与附加疗法联合施用。

248. 如权利要求247所述的方法, 其中所述附加疗法是手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法。

249. 如权利要求248所述的方法, 其中所述附加疗法包括用抗LAG-3抗体和/或抗TIM-3抗体治疗。

250. 如权利要求247所述的方法, 其中所述附加疗法包括用PARP抑制剂治疗。

251. 如权利要求250所述的方法, 其中所述PARP抑制剂是尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼和/或维利帕尼。

252. 如权利要求251所述的方法, 其中所述PARP抑制剂是尼拉帕尼。

253. 如权利要求155至252中任一项所述的方法, 其中所述方法还包括在实现所述临床益处之后调节所述抗PD-1抗体的所述治疗有效剂量和/或所述施用间隔的步骤。

254. 一种治疗癌症的方法, 所述方法包括

以第一剂量且以第一间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白 (PD-1) 抗体第一时段;

以第二剂量且以第二间隔向所述患者施用所述抗PD-1抗体第二时段;

其中所述抗PD-1抗体包含: 含有CDR序列SEQ ID NO: 9、10和11的重链可变区, 和含有CDR序列SEQ ID NO: 12、13和14的轻链可变区。

255. 如权利要求254所述的方法, 其中所述第一剂量和所述第二剂量是不同的。

256. 如权利要求255所述的方法, 其中所述第一剂量是500mg, 并且所述第二剂量是1000mg。

257. 如权利要求254至256中任一项所述的方法, 其中所述第一间隔和所述第二间隔是不同的。

258. 如权利要求257所述的方法, 其中所述第一间隔是每三周一次, 并且所述第二间隔是每六周或更长时间一次。

259. 如权利要求254至258中任一项所述的方法, 其中所述抗PD-1抗体以500mg的所述第一剂量每三周施用一次, 持续2至6个给药周期的所述第一时段, 然后以1000mg的所述第

二剂量每六周施用一次,直到疾病进展。

260. 一种治疗卵巢癌、输卵管癌或原发性腹膜癌的方法,所述方法包括:
向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白(PD-1)抗体,以及
施用尼拉帕尼。

261. 如权利要求260所述的方法,其中所述癌症是卵巢癌。

262. 一种治疗肺癌的方法,所述方法包括:
向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白(PD-1)抗体,以及
施用尼拉帕尼。

263. 如权利要求262所述的方法,其中所述肺癌是NSCLC或鳞状细胞癌。

264. 如权利要求262或263所述的方法,其中所述肺癌的特征在于PD-1和/或PD-L1表达。

265. 如权利要求254至264中任一项所述的方法,其中所述癌症是晚期癌症。

266. 如权利要求254至265中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。

267. 如权利要求254至265中任一项所述的方法,其中所述抗PD-1抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含SEQ ID NO:3,并且所述轻链可变区包含SEQ ID NO:4。

用抗PD-1抗体治疗癌症的方法

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2017年1月9日提交的美国临时申请号62/444,336、2017年3月27日提交的美国临时申请号62/477,423、2017年4月27日提交的美国临时申请号62/491,220和2017年9月9日提交的美国临时申请号62/556,386的权益,其中每份申请均全文以引用方式并入本文。

[0003] 序列表

[0004] 本说明书参考了以电子形式作为ASCII.txt文件提供的序列表,该文件的名称为“TSR-006SEQ LIST_ST25”,在2018年1月8日生成,大小为14,555字节。

背景技术

[0005] 癌症是一个严重的公共卫生问题,根据美国癌症协会,Cancer Facts&Figures 2017 (<https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>),在美国仅2017年就预计有约600,920人会死于癌症。因此,仍然需要有效的疗法来治疗癌症患者。

发明内容

[0006] 本发明涵盖这样的认识:即,能够抑制抗程序性死亡-1蛋白(PD-1)的药剂(例如PD-1结合剂)的某些剂量方案可用于治疗诸如癌症的障碍。

[0007] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂是PD-1结合剂。在一些实施方案中,PD-1结合剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,PD-1结合剂是抗体药剂(即,抗PD-1抗体药剂)。

[0008] 在一些实施方案中,PD-1结合剂是抗PD-1抗体。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有一个或多个CDR序列的重链可变区,所述一个或多个CDR序列与SEQ ID NO:9、10或11具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有两个或三个CDR序列的重链可变区,所述两个或三个CDR序列与SEQ ID NO:9、10或11具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0009] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有一个或多个CDR序列的轻链可变区,所述一个或多个CDR序列与SEQ ID NO:12、13和14具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有两个或三个CDR序列的轻链可变区,所述两个或三个CDR序列与SEQ ID NO:12、13和14具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0010] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个或多个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个或多个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的两个或更多

个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的两个或更多个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:具有三个CDR的重链可变区,这三个CDR具有序列SEQ ID NO:9、10和11;和/或具有三个CDR的轻链可变区,这三个CDR具有序列SEQ ID NO:12、13和14。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:具有三个CDR的重链可变区,这三个CDR具有序列SEQ ID NO:9、10和11;和具有三个CDR的轻链可变区,这三个CDR具有序列SEQ ID NO:12、13和14。

[0011] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链可变结构域,该免疫球蛋白重链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链可变结构域,该免疫球蛋白重链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:1具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链可变结构域,该免疫球蛋白重链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:7具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0012] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链可变结构域,该免疫球蛋白轻链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链可变结构域,该免疫球蛋白轻链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:2具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链可变结构域,该免疫球蛋白轻链可变结构域包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:8具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0013] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。

[0014] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链,该免疫球蛋白重链包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:3具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0015] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链,该免疫球蛋白轻链包含的氨基酸序列与SEQ ID NO:4具有至少约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的序列同一性。

[0016] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0017] PD-1结合剂可以是本领域已知的任何PD-1结合剂。在一些实施方案中,PD-1结合剂是纳武单抗(nivolumab)、派姆单抗(pembrolizumab)、阿特珠单抗(atezolizumab)、德瓦鲁单抗(durvalumab)、阿维鲁单抗(avelumab)、TSR-042、PDR-001、替雷利珠单抗(tislelizumab,BGB-A317)、塞普利单抗(cemiplimab,REGN2810)、LY-3300054、JNJ-63723283、MGA012、BI-754091、IBI-308、卡瑞利珠单抗(camrelizumab,HR-301210)、BCD-100、JS-001、CX-072、BGB-A333、AMP-514(MEDI-0680)、AGEN-2034、CS1001、Sym-021、SHR-

1316、PF-06801591、LZM009、KN-035、AB122、杰诺单抗 (genolimzumab, CBT-501)、FAZ-053、CK-301、AK 104或GLS-010,或者W02014/179664中所公开的任一种PD-1抗体。

[0018] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)结合PD-1的表位,这样阻断PD-1与其任何一种或多种假定配体的结合。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)结合PD-1的表位,这样阻断PD-1与其两种或更多种假定配体的结合。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)结合PD-1蛋白的表位,这样阻断PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。本公开的PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)可以包含任何合适类别的重链恒定区(Fc)。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)包含基于野生型IgG1、IgG2或IgG4抗体或者它们的变体的重链恒定区。

[0019] 本公开提供了治疗受试者体内的障碍的方法,包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是本文所述的任何PD-1结合剂(例如,本文所述的任何抗PD-1抗体)。

[0020] 本公开提供了增强受试者体内的T细胞活化或T细胞效应子功能的方法,该方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是本文所述的任何PD-1结合剂(例如,本文所述的任何抗PD-1抗体)。

[0021] 本公开提供了减少受试者体内的肿瘤或抑制其体内的肿瘤细胞生长的方法,该方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平

剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是本文所述的任何PD-1结合剂(例如,本文所述的任何抗PD-1抗体)。

[0022] 本公开提供了诱导受试者体内的免疫应答的方法,该方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是本文所述的任何PD-1结合剂(例如,本文所述的任何抗PD-1抗体)。

[0023] 本公开提供了增强受试者体内的免疫应答或增加其体内的免疫细胞活性的方法,该方法包括施用治疗有效剂量的能够抑制程序性死亡-1蛋白(PD-1)信号传导的药剂。在一些实施方案中,免疫应答是体液或细胞介导的免疫应答。在一些实施方案中,免疫应答是CD4或CD8 T细胞应答。在一些实施方案中,免疫应答是B细胞应答。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是本文所述的任何PD-1结合剂(例如,本文所述的任何抗PD-1抗体)。

[0024] 本公开提供了治疗癌症的方法,包括施用递送特定的PD-1结合剂的组合物。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约1、3或10mg/kg的量施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约100mg至2000mg(例如,约100mg;约200mg;约300mg;约400mg;约500mg;约600mg;约700mg;约800mg;约900mg;约1000mg;约1100mg;约1200mg;约1300mg;约1400mg;约1500mg;约1600mg;约1700mg;约1800mg;约1900mg;或约2000mg)的量施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约1mg/kg的量施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约3mg/kg的量施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约10mg/kg的量施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的

量施用。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约1000mg的量施用。在一些实施方案中,PD-1抑制剂是本文所述的任何PD-1结合剂(例如,本文所述的任何抗PD-1抗体)。

[0025] 本公开提供了治疗癌症的方法,包括以治疗有效剂量且以某一施用间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白(PD-1)抗体足以实现临床益处的时段。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链多肽,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链多肽。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。

[0026] 本公开提供了治疗癌症的方法,包括以第一剂量且以第一间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白(PD-1)抗体第一时段;然后以第二剂量且以第二间隔向该患者施用抗PD-1抗体第二时段。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,抗PD-1抗体包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链多肽,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链多肽。在一些实施方案中,剂量为约1、3或10mg/kg。在一些实施方案中,剂量为约100mg至2000mg扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1600mg扁平剂量;约1700mg扁平剂量;约1800mg扁平剂量;约1900mg扁平剂量;或约2000mg扁平剂量)。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在一些实施方案中,剂量为约3mg/kg。在一些实施方案中,剂量为约10mg/kg。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约500mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg扁平剂量。在一些实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。在实施方案中,第一剂量和第二剂量是不同的。在一些实施方案中,第一剂量为约500mg,并且第二剂量为约1000mg。在一些实施方案中,第一间隔和第二间隔是不同的。在一些实施方案中,第一间隔是每三周一次,并且第

二间隔是每六周一次。在一些实施方案中,抗PD-1抗体以500mg的第一剂量每三周施用一次,持续2至6个给药周期的第一时段(例如,最初的3个、4个或5个给药周期),然后以1000mg的第二剂量每六周施用一次,直到疗法中断(例如,由于疾病进展、不良事件,或者如由医师确定)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体以500mg的第一剂量每三周施用一次,持续最初的三个给药周期,然后以1000mg的第二剂量每六周或更长时间施用一次,直到疗法中断(例如,由于疾病进展、不良事件,或者如由医师确定)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体以500mg的第一剂量每三周施用一次,持续最初的四个给药周期,然后以1000mg的第二剂量每六周或更长时间施用一次,直到疗法中断(例如,由于疾病进展、不良事件,或者如由医师确定)。在一些实施方案中,抗PD-1抗体以500mg的第一剂量每三周施用一次,持续最初的五个给药周期,然后以1000mg的第二剂量每六周或更长时间施用一次,直到疗法中断(例如,由于疾病进展、不良事件,或者如由医师确定)。在一些实施方案中,第二剂量每六周施用一次。

[0027] 在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1mg/kg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约3mg/kg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约10mg/kg剂量。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0028] 在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约100mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约200mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约300mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约400mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约500mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约600mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约700mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约800mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约900mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1000mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1100mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1200mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1300mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1400mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1500mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1600mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1700mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1800mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约1900mg剂量。在本文所述的任何方法中,治疗有效剂量为PD-1结合剂的约2000mg剂量。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0029] 在一些实施方案中,PD-1结合剂以每周一次(Q1W)、每2周一次(Q2W)、每3周一次(Q3W)、每4周一次(Q4W)、每5周一次(Q5W)或每6周一次(Q6W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以每周一次(Q1W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以每2周一次(Q2W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以每3周一次(Q3W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以每4周一次(Q4W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以每5周一次(Q5W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂以

每6周一次(Q6W)的施用间隔(或治疗周期)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂施用至少约2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20周或更长时间的时段。在一些实施方案中,PD-1结合剂在治疗周期的第一天施用,或在治疗周期的第一天的1、2或3天内施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0030] 在一些实施方案中,本文所述的PD-1结合剂根据被证明在一些患者体内实现临床益处的给药方案(例如,根据如由医师确定的方案,包括给药修改)来施用。在一些实施方案中,施用本文所述的PD-1结合剂,直到治疗由于例如疾病进展或不良反应中断、或者如由医师确定中断为止。在一些实施方案中,临床益处是疾病稳定(“SD”)、部分应答(“PR”)和/或完全应答(“CR”)。在一些实施方案中,临床益处是疾病稳定(“SD”)。在一些实施方案中,临床益处是部分应答(“PR”)。在一些实施方案中,临床益处是完全应答(“CR”)。在一些实施方案中,PR或CR根据实体肿瘤应答评价标准(RECIST)来确定。在一些实施方案中,PD-1结合剂被施用较长的时段,以维持临床益处。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0031] 在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg或约1000mg的剂量周期性地施用于受试者。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的剂量周期性地施用于受试者(例如,每三周一次(Q3W)和/或施用2、3、4、5、6个或更多个周期)。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约1000mg的剂量周期性地施用于受试者(例如,每三周一次(Q3W)和/或施用2、3、4、5、6个或更多个周期)。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的剂量根据每三周一次(Q3W)施用于受试者,持续3个周期。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的剂量根据每三周一次(Q3W)施用于受试者,持续4个周期。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的剂量根据每三周一次(Q3W)施用于受试者,持续5个周期。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约1000mg的剂量根据每六周或更长时间一次(Q3W)施用于受试者。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约1000mg的剂量根据每六周一次(Q3W)施用于受试者。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续3个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次(例如,直到治疗中断)。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续4个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周施用一次(例如,直到治疗中断)。在一些实施方案中,PD-1结合剂以约500mg的第一剂量每3周施用一次,持续5个周期,然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次(例如,直到治疗中断)。在实施方案中,第二剂量为每六周一次,约1000mg(例如,直到治疗中断)。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0032] 在一些实施方案中,受试者已被进一步施用或将被施用另外的治疗剂,使得该受试者接受PD-1结合剂和另外的治疗剂(例如,一种、两种、三种、四种或更多种另外的治疗剂)。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0033] 在一些实施方案中,受试者已被进一步施用或将被施用免疫检查点抑制剂,使得该受试者接受PD-1结合剂和免疫检查点抑制剂。也就是说,可以向受试者施用PD-1结合剂与至少一种免疫检查点抑制剂的组合。在一些实施方案中,PD-1结合剂是本文所述的任何抗PD-1抗体。

[0034] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是能够抑制以下任一项的药剂:PD-1(例如,经由抗PD-1疗法、抗PD-L1疗法或抗PD-L2疗法进行抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG(例

如LAG-3)、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I类、MHC II类、GALS、腺苷、TGFR(例如TGFR β)、B7-H1、B7-H4(VTCN1)、OX-40、CD137、CD40、IDO或CSF-1R。在一些实施方案中,检查点抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,检查点抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

[0035] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抑制下列各项的药剂:T细胞免疫球蛋白和粘蛋白3(TIM-3)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA-4)、淋巴细胞活化基因-3(LAG-3)、T细胞免疫球蛋白和ITIM结构域(TIGIT)、吡啶胺2,3-双加氧酶(IDO)或集落刺激因子1受体(CSF1R)。

[0036] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或结合剂。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是TIM-3结合剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是WO 2016/161270中描述的TIM-3抑制剂,该专利据此全文以引用方式并入本文。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是TSR-022。例如,TIM-3抑制剂(例如TSR-022)可以以约1、3或10mg/kg(例如,约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg)的剂量或介于约100mg至1500mg之间的扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;或约1500mg扁平剂量)施用。

[0037] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是小分子。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是CTLA-4结合剂。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是伊匹单抗(Yervoy)、AGEN1884或替西木单抗。

[0038] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是小分子。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是LAG-3结合剂。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是WO 2016/126858、WO 2017/019894或WO 2015/138920,中描述的IMP321、BMS-986016、GSK2831781、Novartis LAG525或LAG-3抑制剂,这些专利中的每一者据此全文以引用方式并入本文。

[0039] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是TIGIT抑制剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是小分子。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是TIGIT结合剂。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是MTIG7192A、BMS-986207或OMP-31M32。

[0040] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是IDO抑制剂。在一些实施方案中,IDO抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,

IDO抑制剂是小分子。在一些实施方案中,IDO抑制剂是IDO结合剂。在一些实施方案中,IDO抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

[0041] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CSF1R抑制剂。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是小分子。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是CSF1R结合剂。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

[0042] 在一些实施方案中,受试者已被进一步施用或将被施用抑制聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)的药剂,使得该受试者接受用PD-1结合剂和PARP抑制剂进行的治疗。

[0043] 在一些实施方案中,PARP抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,PARP抑制剂选自:ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(fluzoparib)、IMP 4297、IN01001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40偶联物、MP 124、尼拉帕尼(niraparib)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(olaparib)、ON02231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(rucaparib)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞(simmiparib)、他拉唑帕尼(talazoparib)、维利帕尼(veliparib)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,以及它们的盐或衍生物。在一些实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼或维利帕尼。在一些实施方案中,PARP抑制剂是尼拉帕尼(例如,尼拉帕尼游离碱、尼拉帕尼甲苯磺酸盐,或尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物,或它们的任何组合)。

[0044] 在一些实施方案中,受试者已被进一步施用或将被施用一种或多种免疫检查点抑制剂(例如TIM-3抑制剂和/或LAG-3抑制剂),使得该受试者接受用PD-1结合剂、PARP抑制剂(例如尼拉帕尼)和一种或多种免疫检查点抑制剂进行的治疗。在一些实施方案中,向受试者施用PD-1结合剂、PARP抑制剂(例如尼拉帕尼)和TIM-3抑制剂。在一些实施方案中,向受试者施用PD-1结合剂、PARP抑制剂(例如尼拉帕尼)和LAG-3抑制剂。在一些实施方案中,向受试者施用PD-1结合剂、PARP抑制剂(例如尼拉帕尼)、TIM-3抑制剂和LAG-3抑制剂。

[0045] 在一些实施方案中,本文所述的治疗剂(例如,PD-1结合剂、免疫检查点抑制剂或PARP抑制剂)根据被证明在一些患者体内实现临床益处的给药方案(例如,根据如由医师确定的方案,包括给药修改)来施用。

[0046] 在一些实施方案中,临床益处是完全应答(“CR”)、部分应答(“PR”)或疾病稳定(“SD”)。在一些实施方案中,临床益处对应于至少SD。在一些实施方案中,临床益处对应于至少PR。在一些实施方案中,临床益处对应于CR。在一些实施方案中,至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少5%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少5%的患者实现SD。在一些实施方案中,至少5%的患者至少实现PR。在一些实施方案中,至少5%的患者实现CR。在一些实施方案中,至少10%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少10%的患者实现SD。在一些实施方案中,至少10%的患者至少实现PR。在一些实施方案中,至少20%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少20%的患者实现SD。

[0047] 在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据实体肿瘤应答评价标准

(RECIST) 来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据RECIST指南来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据RECIST指南(版本1.1)来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据免疫相关RECIST(irRECIST)指南来确定。在一些实施方案中,可以通过irRECIST或RECIST版本1.1来评估肿瘤应答。在一些实施方案中,可以通过irRECIST和RECIST版本1.1这两者来评估肿瘤应答。当在本文中使用时,术语“RECIST指南”可以互换地指代RECIST 1.0、RECIST 1.1或ir RECIST。

[0048] 在一些实施方案中,患者患有T细胞功能失调障碍的障碍。

[0049] 在一些实施方案中,患者患有癌症的障碍。

[0050] 在一些实施方案中,癌症与高肿瘤突变负荷(TMB)相关联。

[0051] 在一些实施方案中,癌症是微卫星稳定的(MSS)。

[0052] 在一些实施方案中,癌症的特征在于微卫星不稳定性。

[0053] 在一些实施方案中,癌症具有高度微卫星不稳定性状态(MSI-H)。

[0054] 在一些实施方案中,癌症具有低度微卫星不稳定性状态(MSI-L)。

[0055] 在一些实施方案中,癌症与高TMB和MSI-H相关联。

[0056] 在一些实施方案中,癌症与高TMB和MSI-L或MSS相关联。在一些实施方案中,癌症与高TMB和MSI-L相关联。在一些实施方案中,癌症与高TMB和MSS相关联。

[0057] 在一些实施方案中,癌症具有缺陷性DNA错配修复系统。

[0058] 在一些实施方案中,癌症在DNA错配修复基因中具有缺陷。

[0059] 在一些实施方案中,癌症是超突变癌症。

[0060] 在一些实施方案中,癌症具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)。

[0061] 在一些实施方案中,癌症在聚合酶 δ (POLD)中包含突变。

[0062] 在一些实施方案中,癌症在聚合酶 ϵ (POLE)中包含突变。

[0063] 在一些实施方案中,癌症是子宫内膜癌(例如,MSI-H或MSS/MSI-L子宫内膜癌)。在一些实施方案中,癌症是在POLE或POLD中包含突变的MSI-H癌症(例如,在POLE或POLD中包含突变的MSI-H非子宫内膜癌)。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,癌症是黑素瘤。在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌。在一些实施方案中,癌症是肛门的鳞状细胞癌、阴茎的鳞状细胞癌、宫颈的鳞状细胞癌、阴道的鳞状细胞癌或外阴的鳞状细胞癌。

[0064] 在一些实施方案中,癌症是腺癌、子宫内膜癌、乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、输卵管癌、睾丸癌、原发性腹膜癌、结肠癌、结直肠癌、胃癌、小肠癌、肛殖区鳞状细胞癌(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴的鳞状细胞癌)、软组织肉瘤(例如平滑肌肉瘤)、黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、肺鳞状细胞癌、胃癌、膀胱癌、胆囊癌、肝癌、甲状腺癌、喉癌、唾液腺癌、食道癌、头颈癌、头颈部鳞状细胞癌、前列腺癌、胰腺癌、间皮瘤、梅克尔细胞癌(Merkel cell carcinoma)、肉瘤、成胶质细胞瘤、血液学癌症、多发性骨髓瘤、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、慢性粒细胞性白血病、急性髓性白血病、急性淋巴母细胞性白血病、非霍奇金氏淋巴瘤、神经母细胞瘤、CNS肿瘤、弥漫性内生型脑桥胶质瘤(DIPG)、尤文氏肉瘤(Ewing's sarcoma)、胚胎性横纹肌肉瘤、骨肉瘤或维尔姆斯肿瘤(Wilms tumor)。在一些实施方案中,癌症是MSS或MSI-L,特征在于微卫星不稳定性,是MSI-H,具有高TMB,具有高TMB并且是MSS或MSI-L,具有

高TMB并且是MSI-H,具有缺陷性DNA错配修复系统,在DNA错配修复基因中具有缺陷,是超突变癌症,是HRD癌症,在聚合酶 δ (POLD)中包含突变或者在聚合酶 ϵ (POLE)中包含突变。

[0065] 在一些实施方案中,癌症具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)。在一些实施方案中,癌症是急性髓性白血病。在一些实施方案中,癌症是急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,癌症是非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,癌症是神经母细胞瘤。在一些实施方案中,癌症是CNS肿瘤。在一些实施方案中,癌症是弥漫性内生型脑桥胶质瘤(DIPG)。在一些实施方案中,癌症是尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,癌症是胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,癌症是骨肉瘤。在一些实施方案中,癌症是维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,癌症是软组织肉瘤(例如平滑肌肉瘤)。

[0066] 在一些实施方案中,患者患有癌症,诸如头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些某些实施方案中,患者患有肛门癌、输卵管癌、卵巢癌或肺癌。在一些某些实施方案中,患者患有肛门癌。在一些某些实施方案中,患者患有输卵管癌。在一些某些实施方案中,患者患有卵巢癌。在一些某些实施方案中,患者患有肺癌。

[0067] 在一些实施方案中,患者患有具有微卫星不稳定性的癌症。在一些实施方案中,微卫星不稳定性被认为较高,其中该不稳定性显著高于在对照细胞中观察到的不稳定性(例如,MSI-H状态)。在一些实施方案中,微卫星不稳定性是低度MSI。在一些实施方案中,微卫星不稳定性是微卫星稳定的(例如,MSS状态)。在一些实施方案中,具有微卫星不稳定性的癌症是头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在某些实施方案中,具有微卫星不稳定性的癌症是肛门癌、输卵管癌、卵巢癌或肺癌。在一些某些实施方案中,患者患有具有微卫星不稳定性的子宫内膜癌。在一些实施方案中,患者患有微卫星稳定的(MSS)子宫内膜癌。

[0068] 在一些实施方案中,患者患有以PD-1和/或PD-L1表达为特征的癌症。在一些实施方案中,癌症具有高PD-1和/或PD-L1表达(例如,以高PD-1和/或高PD-L1表达为特征)。在一些实施方案中,以PD-1和/或PD-L1表达为特征的癌症是头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在某些实施方案中,以PD-1和/或PD-L1表达为特征的癌症是肛门癌、输卵管癌、卵巢癌或肺癌。

[0069] 在一些实施方案中,癌症是晚期癌症。在一些实施方案中,癌症是转移性癌症。在一些实施方案中,癌症是MSI-H癌症。在一些实施方案中,癌症是MSS癌症。在一些实施方案

中,癌症是POLE突变型癌症。在一些实施方案中,癌症是POLD突变型癌症。在一些实施方案中,癌症是高TMB癌症。在一些实施方案中,癌症与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0070] 在一些实施方案中,癌症是实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是晚期肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是转移性实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是MSI-H实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是MSS实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是POLE突变型实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是POLD突变型实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤是高TMB实体肿瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0071] 在一些实施方案中,癌症是非子宫内膜癌(例如,非子宫内膜实体肿瘤)。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是晚期癌症。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是转移性癌症。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是MSI-H癌症。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是MSS癌症。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是POLE突变型癌症。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是实体肿瘤(例如,MSS实体肿瘤、MSI-H实体肿瘤、POLD突变型实体肿瘤或POLE突变型实体肿瘤)。在一些实施方案中,非子宫内膜癌是高TMB癌症。在一些实施方案中,非子宫内膜癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0072] 在一些实施方案中,癌症是子宫内膜癌(例如实体肿瘤)。在一些实施方案中,子宫内膜癌是晚期癌症。在一些实施方案中,子宫内膜癌是转移性癌症。在一些实施方案中,子宫内膜癌是MSI-H子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是MSS子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是POLE突变型子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是POLD突变型子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌是高TMB子宫内膜癌。在一些实施方案中,子宫内膜癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0073] 在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如实体肿瘤)。在一些实施方案中,肺癌是晚期肺癌。在一些实施方案中,肺癌是转移性肺癌。在一些实施方案中,肺癌是肺的鳞状细胞癌。在一些实施方案中,肺癌是小细胞肺癌(SCLC)。在一些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌(NSCLC)。在一些实施方案中,肺癌是ALK易位的肺癌(例如,具有已知ALK易位的肺癌)。在一些实施方案中,肺癌是EGFR突变型肺癌(例如,具有已知EGFR突变的肺癌)。在一些实施方案中,肺癌是MSI-H肺癌。在一些实施方案中,肺癌是MSS肺癌。在一些实施方案中,肺癌是POLE突变型肺癌。在一些实施方案中,肺癌是POLD突变型肺癌。在一些实施方案中,肺癌是高TMB肺癌。在一些实施方案中,肺癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0074] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如实体肿瘤)。在一些实施方案中,结肠直肠癌是晚期结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是转移性结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是MSI-H结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是MSS结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是POLE突变型结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是POLD突变型结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是高TMB结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0075] 在一些实施方案中,癌症是黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是晚期黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是MSI-H黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是MSS黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是POLE突变型黑素瘤。在一

些实施方案中,黑素瘤是POLD突变型黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是高TMB黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0076] 在一些实施方案中,癌症是肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌。在一些实施方案中,肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌是晚期癌症。在一些实施方案中,肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌是转移性癌症。在一些实施方案中,肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌是MSI-H。在一些实施方案中,肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌是MSS。在一些实施方案中,肺癌是POLE突变型癌症。在一些实施方案中,肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0077] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是晚期卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是转移性卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是MSI-H卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是MSS卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是POLE突变型卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是POLD突变型卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是高TMB卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。在一些实施方案中,卵巢癌是浆液细胞卵巢癌。在一些实施方案中,卵巢癌是透明细胞卵巢癌。

[0078] 在一些实施方案中,癌症是输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是晚期输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是转移性输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是MSI-H输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是MSS输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是POLE突变型输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是POLD突变型输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是高TMB输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。在一些实施方案中,输卵管癌是浆液细胞输卵管癌。在一些实施方案中,输卵管癌是透明细胞输卵管癌。

[0079] 在一些实施方案中,癌症是原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是晚期原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是转移性原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是MSI-H原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是MSS原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是POLE突变型原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是POLD突变型原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是高TMB原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是浆液细胞原发性腹膜癌。在一些实施方案中,原发性腹膜癌是透明细胞原发性腹膜癌。

[0080] 在一些实施方案中,癌症是急性淋巴母细胞性白血病(“ALL”)。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病是晚期急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病是转移性急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病是MSI-H急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病是MSS急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病是POLE突变型急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病是POLD突变型急性淋巴母细胞性白血病。在一些实施方案中,急性淋巴母细胞性白血病与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0081] 在一些实施方案中,癌症是急性髓性白血病(“AML”)。在一些实施方案中,急性髓性白血病是晚期急性髓性白血病。在一些实施方案中,急性髓性白血病是转移性急性髓性白血病。在一些实施方案中,急性髓性白血病是MSI-H急性髓性白血病。在一些实施方案中,急性髓性白血病是MSS急性髓性白血病。在一些实施方案中,急性髓性白血病是POLE突变型急性髓性白血病。在一些实施方案中,急性髓性白血病是POLD突变型急性髓性白血病。在一些实施方案中,急性髓性白血病与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0082] 在一些实施方案中,癌症是非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是晚期非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是转移性非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是MSI-H非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是MSS非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是POLE突变型非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤是POLD突变型非霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,非霍奇金氏淋巴瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0083] 在一些实施方案中,癌症是霍奇金氏淋巴瘤(HL)。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤是晚期霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤是转移性霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤是MSI-H霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤是MSS霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤是POLE突变型霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤是POLD突变型霍奇金氏淋巴瘤。在一些实施方案中,霍奇金氏淋巴瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0084] 在一些实施方案中,癌症是神经母细胞瘤(NB)。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是晚期神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是转移性神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是MSI-H神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是MSS神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是POLE突变型神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是POLD突变型神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤是高TMB神经母细胞瘤。在一些实施方案中,神经母细胞瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0085] 在一些实施方案中,癌症是CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是晚期肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是转移性CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是MSI-H CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是MSS CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是POLE突变型CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是POLD突变型CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤是高TMB CNS肿瘤。在一些实施方案中,CNS肿瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0086] 在一些实施方案中,癌症是弥漫性内生型脑桥胶质瘤(DIPG)。在一些实施方案中,DIPG是晚期DIPG。在一些实施方案中,DIPG是转移性DIPG。在一些实施方案中,DIPG是MSI-H DIPG。在一些实施方案中,DIPG是MSS DIPG。在一些实施方案中,DIPG是POLE突变型DIPG。在一些实施方案中,DIPG是POLD突变型DIPG。在一些实施方案中,DIPG是高TMB DIPG。在一些实施方案中,DIPG与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0087] 在一些实施方案中,癌症是尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤是晚期尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤是转移性尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文

氏肉瘤是MSI-H尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤是MSS尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤是POLE突变型尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤是POLD突变型尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤是高TMB尤文氏肉瘤。在一些实施方案中,尤文氏肉瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0088] 在一些实施方案中,癌症是胚胎性横纹肌肉瘤(ERS)。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是晚期胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是转移性胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是MSI-H胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是MSS胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是POLE突变型胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是POLD突变型胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤是高TMB胚胎性横纹肌肉瘤。在一些实施方案中,胚胎性横纹肌肉瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0089] 在一些实施方案中,癌症是骨肉瘤(OS)。在一些实施方案中,骨肉瘤是晚期骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤是转移性骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤是MSI-H骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤是MSS骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤是POLE突变型骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤是POLD突变型骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤是高TMB骨肉瘤。在一些实施方案中,骨肉瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0090] 在一些实施方案中,癌症是软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是晚期软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是转移性软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是MSI-H软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是MSS软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是POLE突变型软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是POLD突变型软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤是高TMB软组织肉瘤。在一些实施方案中,软组织肉瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。在一些实施方案中,软组织肉瘤是平滑肌肉瘤。

[0091] 在一些实施方案中,癌症是维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是晚期维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是转移性维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是MSI-H维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是MSS维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是POLE突变型维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是POLD突变型维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤是高TMB维尔姆斯肿瘤。在一些实施方案中,维尔姆斯肿瘤与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)相关联。

[0092] 在一些实施方案中,受试者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用一种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用两种或更多种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用细胞毒性疗法治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用化学疗法治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用两种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经

用三种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。

[0093] 在本文所述方法的一些实施方案中,方法还包括施用手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、抗血管生成剂或抗炎剂中的一种或多种。在一些实施方案中,方法还包括施用化学疗法。

[0094] 在一些实施方案中,受试者对于用抑制PD-1的药剂治疗有抗性。

[0095] 在一些实施方案中,受试者难以用抑制PD-1的药剂治疗。

[0096] 在一些实施方案中,本文所述的方法使受试者对用抑制PD-1的药剂治疗敏感。

[0097] 在一些实施方案中,受试者包含耗竭的免疫细胞(例如,为耗竭的T细胞的耗竭的免疫细胞)。

[0098] 在本文所述方法的一些实施方案中,受试者是动物(例如哺乳动物)。在实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物)。因此,本文所述的方法既可以用于治疗人类、又可以用于兽医学。

[0099] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如任一种抗PD-1抗体)以静脉内方式(例如,通过静脉内输注)施用。

[0100] 在一些实施方案中,本公开还提供了治疗癌症的方法,包括以治疗有效剂量且以某一施用间隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白(PD-1)抗体足以实现临床益处的时段。在一些实施方案中,该抗PD-1抗体包含:含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。在一些实施方案中,该重链可变区包含SEQ ID NO:1,并且该轻链可变结构域包含SEQ ID NO:2。在一些实施方案中,该重链可变区包含SEQ ID NO:7,并且该轻链可变区包含SEQ ID NO:8。在一些实施方案中,该重链可变区包含SEQ ID NO:3,并且该轻链可变区包含SEQ ID NO:4。

[0101] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的患者体内的癌症的方法,该方法包括根据被证明在相关患者群体中实现应答率的方案施用递送PD-1结合剂的组合物,使得不超过50%至80%的患者在开始治疗后的2、4、6、8、10、12、14、16、18或20周之后表现出进行性疾病。在一些实施方案中,不超过80%的患者在开始治疗后的至少10周之后表现出进行性疾病。

[0102] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0103] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的患者体内的癌症的方法,该方法包括施用递送PD-1结合剂的组合物,其足以在施用单剂量的该组合物后的1、2、3、4或5天之后实现至少约50%至约90%的平均PD-1受体占据率。在一些实施方案中,施用递送PD-1结合剂的组合物足以在施用单剂量的该组合物后的3天之后实现至少85%的平均PD-1受体占据率。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列

的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0104] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的患者体内的癌症的方法,该方法包括施用递送PD-1结合剂的组合物,其足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的3天之后在功能性PD-1受体占据率测定中实现至少为1的平均刺激比率。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0105] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的患者体内的癌症的方法,该方法包括施用递送PD-1结合剂的组合物,其足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的第一时间段(例如约15天至约60天;在一些实施方案中约29天)内实现至少为75%的平均PD-1受体占据率。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0106] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗有需要的患者体内的癌症的方法,该方法包括施用递送PD-1结合剂的组合物,其足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的第一时间段(例如约15天至约60天;在一些实施方案中约29天)内在功能性PD-1受体占据率测定中实现至少为1的平均刺激比率。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0107] 在一些实施方案中,使用用于递送PD-1结合剂的组合物治疗的患者患有肿瘤。在一些实施方案中,该患者患有实体肿瘤。在一些实施方案中,该患者患有晚期实体肿瘤。在一些实施方案中,患者患有转移性实体肿瘤。

[0108] 在一些实施方案中,该患者患有头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌。

[0109] 在一些实施方案中,该患者患有晚期癌症,包括晚期的头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑色素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些某些实施方案中,患者患有晚期的肛门癌、输卵管癌、卵巢癌、乳腺癌、子宫内膜癌或肺癌。在一些实施方案中,该患者患有晚期癌症,诸如晚期的子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌,或肛殖区鳞状细胞癌(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴的鳞状细胞癌)。

[0110] 在一些实施方案中,该患者患有与POLE (DNA聚合酶 ϵ) 或POLD (DNA聚合酶 δ) 突变相关联的癌症。在一些实施方案中,POLE或POLD突变位于外切核酸酶结构域中。在一些实施方案中,POLE或POLD突变是种系突变。在一些实施方案中,POLE或POLD突变是散发性突变。在一些实施方案中,本文所述的方法还包括首先鉴定患有具有POLE或POLD突变的癌症的患者的步骤。在一些实施方案中,使用测序鉴定POLE或POLD突变。

[0111] 在一些实施方案中,患者患有具有微卫星不稳定性(例如MSI-H状态)的癌症。在一些实施方案中,微卫星不稳定性是低度MSI。在一些实施方案中,微卫星不稳定性是微卫星稳定的(例如,MSS状态)。在一些实施方案中,患者患有子宫内膜癌。在一些实施方案中,患者患有具有微卫星不稳定性的子宫内膜癌。在一些实施方案中,患者患有具有微卫星不稳定性的晚期癌症。在一些实施方案中,具有微卫星不稳定性的晚期癌症是子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、肺鳞状细胞癌,或肛殖区鳞状细胞癌(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴的鳞状细胞癌)。在一些实施方案中,患者患有实体肿瘤(例如,晚期实体肿瘤或转移性实体肿瘤)。在一些实施方案中,患者患有MSI-H实体肿瘤。

[0112] 在一些实施方案中,患者患有血液学癌症。在一些实施方案中,患者患有血液学癌症,诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金氏淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金氏淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓性白血病(“AML”)、急性淋巴母细胞性白血病(“ALL”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,患者患有具有微卫星不稳定性的血液学癌症。

[0113] 在一些实施方案中,该患者先前尚未用癌症治疗方式治疗过。

[0114] 在一些实施方案中,该患者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式治疗过。在一些实施方案中,该患者先前已经用手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种治疗过。在一些实施方案中,该患者先前已经用手术治疗过。在一些实施方案中,该患者先前已经用化学疗法(例如,基于铂的化学疗法)治疗过。在一些此类实施方案中,铂试剂选自顺铂、卡铂、奥沙利铂、奈达铂、四硝酸三铂、菲铂、吡铂或沙铂。在一些实施方案中,患者患有已经对铂诱导疗法有应答的癌症。在一些实施方案中,该癌症在治疗开始时具有铂敏感性。在一些实施方案中,该癌症在治疗开始前对最近的基于铂的化学疗法方案有应答。在一些实施方案中,对最近的基于铂的化学疗法方案的响应是完全响应。在一些实施方案中,对最近的基于铂的化学疗法方案的响应是部分响应。

[0115] 在一些实施方案中,递送PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的组合物以递送1、3或10mg/kg的PD-1结合剂剂量的量施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根

据每两周递送1、3或10mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每三周递送1、3或10mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每四周递送1、3或10mg/kg剂量的方案来施用。

[0116] 在一些实施方案中，递送PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）的组合物以递送在约100mg至约2,000mg PD-1结合剂范围内的剂量（例如治疗有效剂量）的量施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以在从约100mg至约1,200mg范围内的剂量（诸如为约100mg、约300mg、约500mg或约1000mg的治疗有效剂量）施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以约400mg、约500mg、约800mg和/或约1000mg PD-1结合剂的剂量施用。在一些实施方案中，如果特定PD-1结合剂的剂量实现了与用指定量的特定参考PD-1结合剂（例如，特定的抗PD-1抗体，诸如特定的抗PD-1单克隆抗体或其他抗PD-1抗体药剂，包括例如本文例示的抗PD-1抗体）的剂量所实现的相当的相关生物学或药理学效应，则认为该剂量是“约[指定量]的剂量”。在一些实施方案中，特定PD-1结合剂的这种剂量可以被描述为“对应于”参考PD-1结合剂的指定量的剂量。

[0117] 在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据包括彼此由某个时间段分开的多个单独剂量（例如，如上所示出）的方案施用。在一些实施方案中，各个剂量可以彼此分开两周、三周、四周、五周、六周或更长时间的时段。在一些实施方案中，抗PD-1抗体以每周一次、每2周一次、每3周一次、每4周一次、每5周一次或每6周一次的施用间隔施用。在一些实施方案中，施用间隔是每3周一次。在一些实施方案中，施用间隔是每6周一次。在一些实施方案中，抗PD-1抗体施用至少2、4、6、8、10、12、14、16、18或20周的时段。

[0118] 在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以100mg PD-1结合剂的剂量施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每两周递送100mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每三周递送100mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每四周递送100mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每五周递送100mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以每六周100mg的剂量施用。

[0119] 在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以300mg PD-1结合剂的剂量施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每两周递送300mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每三周递送300mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每四周递送300mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每五周递送300mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以每六周300mg的剂量施用。

[0120] 在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以400mg PD-1结合剂的剂量施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每两周递送400mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每三周递送400mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每四周递送400mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）根据每五周递送400mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂（例如抗PD-1抗体）以每六周400mg的剂量施用。

方案来施用。在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每八周递送1,000mg剂量的方案来施用。

[0127] 在一些具体实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据包括至少一个周期的以下各项或由至少一个周期的以下各项组成的方案施用：每两周一次单剂量(例如，单个400mg剂量或单个500mg剂量)、每三周一次单剂量、每四周一次单剂量、每五周一次单剂量、每六周一次单剂量，等等。在一些实施方案中，一个周期包括1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个或更多个单剂量。在一些实施方案中，方案包括多个周期。在一些实施方案中，各个周期可以由休息期(即，没有给药)彼此分开。

[0128] 在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，本文所述的任何抗PD-1抗体)以约500mg的第一剂量每3周施用一次，持续3、4或5个周期，然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次(例如，以约1000mg的第二剂量每6周施用一次)。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，本文所述的任何抗PD-1抗体)以约500mg的第一剂量每3周施用一次，持续3个周期，然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次(例如，以约1000mg的第二剂量每6周施用一次)。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，本文所述的任何抗PD-1抗体)以约500mg的第一剂量每3周施用一次，持续4个周期，然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次(例如，以约1000mg的第二剂量每6周施用一次)。在一些实施方案中，PD-1抑制剂(例如，本文所述的任何抗PD-1抗体)以约500mg的第一剂量每3周施用一次，持续5个周期，然后以约1000mg的第二剂量每6周或更长时间施用一次(例如，以约1000mg的第二剂量每6周施用一次)。

[0129] 在一些实施方案中，可以通过施用单一单位剂量组合物(即，包含和/或递送相关剂量的单一组合物)来实现对剂量的施用。在一些实施方案中，可以通过施用多种单一单位剂量组合物来实现对剂量的施用。在一些实施方案中，可以通过施用单一单位剂量组合物的一部分来实现对剂量的施用。

[0130] 在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用：该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂，持续最初的2至6个给药周期(例如，最初的3个、4个或5个给药周期)，然后每六周递送一次第二剂量的PD-1结合剂，直到疾病进展。在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用：该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂，持续最初的3个、4个或5个给药周期，然后每六周或更长时间递送一次第二剂量的PD-1结合剂，直到疾病进展。在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用：该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂，持续最初的3个、4个或5个给药周期，然后每六周或更长时间递送一次第二剂量的PD-1结合剂，直到疾病进展。在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的第一剂量和/或第二剂量为约100mg至约2,000mg。在一些实施方案中，第一剂量和第二剂量是相同的。在一些实施方案中，第一剂量和第二剂量是不同的。

[0131] 在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用：该方案包括每3周施用500mg剂量，共施用3、4或5个剂量，然后在第三个、第四个或第五个500mg剂量之后，每六周施用至少一个1,000mg剂量。在一些实施方案中，PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用：该方案包括每3周施用500mg剂量，共施用3个剂量，然后在第三个500mg剂量之后，每六周或更长时间施用至少一个1,000mg剂量。在一些实施方案中，PD-1结

合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用500mg剂量,共施用4个剂量,然后在第四个500mg剂量之后,每六周或更长时间施用至少一个1,000mg剂量。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用500mg剂量,共施用5个剂量,然后在第五个500mg剂量之后,每六周或更长时间施用至少一个1,000mg剂量。在一些实施方案中,在第一个1000mg剂量之后每六周或更长时间施用附加的1000mg剂量,直到不再实现临床益处。在一些具体实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据以下给药方案施用:该给药方案包括Q3W施用500mg,持续4个周期,然后Q6W施用1000mg。

[0132] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用300mg剂量,共施用3、4或5个剂量,然后在第三个、第四个或第五个300mg剂量之后,每六周施用至少一个800mg或1000mg剂量。在一些实施方案中,在第一个800mg或1000mg剂量之后每六周施用附加的800mg或1000mg剂量,直到不再实现临床益处。在一些具体实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据以下给药方案施用:该给药方案包括Q3W施用300mg,持续4个周期,然后Q6W施用800mg或1000mg。

[0133] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用400mg剂量,共施用3、4或5个剂量,然后在第三个、第四个或第五个400mg剂量之后,每六周施用至少一个800mg或1000mg剂量。在一些实施方案中,在第一个800mg或1000mg剂量之后每六周施用附加的800mg或1000mg剂量,直到不再实现临床益处。在一些具体实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据以下给药方案施用:该给药方案包括Q3W施用400mg,持续4个周期,然后Q6W施用800mg或1000mg。

[0134] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用600mg剂量,共施用3、4或5个剂量,然后在第三个、第四个或第五个600mg剂量之后,每六周施用至少一个800mg或1000mg剂量。在一些实施方案中,在第一个800mg或1000mg剂量之后每六周施用附加的800mg或1000mg剂量,直到不再实现临床益处。在一些具体实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据以下给药方案施用:该给药方案包括Q3W施用600mg,持续4个周期,然后Q6W施用800mg或1000mg。

[0135] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据下述方案施用:该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂的在10 μ g/mL至500 μ g/mL之内的平均C_{max}。在一些实施方案中,该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂的为约20 μ g/mL、约65 μ g/mL或约200 μ g/mL的平均C_{max}。在一些实施方案中,该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂的为约140 μ g/mL、约180 μ g/mL、约200 μ g/mL、约230 μ g/mL、约290 μ g/mL的平均C_{max}。在一些实施方案中,施用该抗PD-1抗体导致患者体内的平均C_{max}在10 μ g/mL至500 μ g/mL之内(例如,患者体内的平均C_{max}为约20 μ g/mL、约65 μ g/mL或约200 μ g/mL)。

[0136] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据下述方案施用:该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂浓度-时间曲线的在2500h* μ g/mL至50000h* μ g/mL之内的平均AUC_{0-336h}。在一些实施方案中,该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂浓度-时间曲线的为约3400h* μ g/mL、约11000h* μ g/mL或约36800h* μ g/mL的平均AUC_{0-336h}。在一些实施方案中,施用该抗PD-1抗体导致患者体内的平均AUC_{0-336h}在2500h* μ g/mL至50000h* μ g/mL之内(例如,平均AUC_{0-336h}为约3400h* μ g/mL、约11000h* μ g/mL或约36800h* μ g/mL)。

[0137] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据下述方案施用:该方案被证明在施用后的0.5至3小时之内实现PD-1结合剂的峰值血清浓度。

[0138] 在一些实施方案中,PD-1结合剂的终末半衰期为约6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17或18天。在一些实施方案中,PD-1结合剂具有约12天的终末半衰期。

[0139] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)以静脉内方式施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)通过静脉内输注来施用。

[0140] 在一些实施方案中,将PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)无菌填充到透明玻璃小瓶中。在一些实施方案中,用与含氟聚合物层压在一起的氯丁基弹性体塞子塞住玻璃小瓶,然后用铝顶封加以密封。在一些实施方案中,将PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)储存在2至8℃下。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)不含防腐剂。

[0141] 在一些实施方案中,该患者正在接受或将接受与PD-1结合剂组合的附加疗法。在一些实施方案中,该附加疗法是手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法。在一些实施方案中,该附加疗法包括用递送LAG-3结合剂(例如,WO 2016/126858、WO 2017/019894或WO 2015/138920,中所述的任一种,这些专利中的每一者据此全文以引用方式并入本文)和/或TIM-3结合剂(例如,WO 2016/161270中所述的任一种)的组合物治疗。在一些实施方案中,抗TIM-3疗法(例如抗TIM-3抗体)可以以下列剂量施用:约1、3或10mg/kg;介于约100mg至1500mg之间的扁平剂量;约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;约1500mg扁平剂量;约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg。在一些实施方案中,该附加疗法是PARP抑制剂。在一些实施方案中,该PARP抑制剂是尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼和维利帕尼。

[0142] 在一些实施方案中,本公开提供了将PD-1结合剂与尼拉帕尼组合施用于患有复发性和/或铂敏感性癌症的患者的方法。在一些实施方案中,复发性和/或铂敏感性癌症是头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些某些实施方案中,复发性和/或铂敏感性癌症是肛门癌、输卵管癌、卵巢癌或肺癌。在一些某些实施方案中,复发性和/或铂敏感性癌症是子宫内膜癌、三阴性乳腺癌、卵巢癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、肺鳞状细胞癌或肛殖区鳞状细胞癌(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴的鳞状细胞癌)。

[0143] 在一些实施方案中,尼拉帕尼以5mg至500mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,尼拉帕尼根据包括每日一次50mg至500mg剂量尼拉帕尼的方案来施用。在一些实施方案中,尼拉帕尼的每日一次剂量包括100mg至300mg。在一些实施方案中,尼拉帕尼的每日一次剂量包括100mg、200mg或300mg。在一些实施方案中,口服施用尼拉帕尼的每日一次剂量。

[0144] 在一些实施方案中,该方法还包括在实现临床益处之后降低抗PD-1抗体的治疗有效剂量和/或延长施用间隔的步骤。

[0145] 在一些实施方案中,本公开提供了治疗癌症的方法,包括以第一剂量且以第一间

隔向需要治疗的患者施用抗程序性死亡-1蛋白 (PD-1) 抗体第一时段;以第二剂量且以第二间隔向该患者施用抗PD-1抗体第二时段;其中该抗PD-1抗体包含:含有CDR序列SEQ ID NO: 9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。在一些实施方案中,第一剂量和第二剂量是不同的。在一些实施方案中,第一剂量是500mg,并且第二剂量是1000mg。在一些实施方案中,第一间隔和第二间隔是不同的。在一些实施方案中,第一间隔是每三周一次,并且第二间隔是每六周一次。在一些实施方案中,抗PD-1抗体以第一剂量每三周施用一次,持续2至6个给药周期的第一时段(例如,最初的3个、4个或5个给药周期),然后以第二剂量每六周施用一次,直到疾病进展。

[0146] 在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗所选择的癌症患者群体中的癌症的包含PD-1结合剂的组合物,其中该组合物根据被证明实现临床益处的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0147] 在一些实施方案中,临床益处是完全应答(“CR”)、部分应答(“PR”)或疾病稳定(“SD”)。在一些实施方案中,临床益处对应于至少SD。在一些实施方案中,临床益处对应于至少PR。在一些实施方案中,临床益处对应于CR。在一些实施方案中,至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,患者群体中至少5%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,患者群体中至少5%的患者实现SD。在一些实施方案中,患者群体中至少5%的患者至少实现PR。在一些实施方案中,患者群体中至少5%的患者实现CR。在一些实施方案中,患者群体中至少20%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,患者群体中至少20%的患者实现SD。

[0148] 在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据实体肿瘤应答评价标准(RECIST)来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据RECIST指南来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据RECIST指南(版本1.1)来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据免疫相关RECIST(irRECIST)指南来确定。

[0149] 在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗所选择的癌症患者群体中的癌症的包含PD-1结合剂的组合物,其中该组合物根据以下方案施用:该方案被证明在施用单剂量的PD-1结合剂的1至5天之内实现至少50%至85%的平均PD-1受体占据率。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个、两个或三个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个、两个或三个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0150] 在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗所选择的癌症患者群体中的癌症的包含PD-1结合剂的组合物,其中该组合物根据以下方案施用:该方案被证明在第一时间段(例如约15天至约60天;在一些实施方案中约29天)内实现至少为75%的平均PD-1受体占据率。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链,和其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链。

[0151] 在一些实施方案中,癌症患者群体中的患者各自患有肿瘤。在一些实施方案中,癌症患者群体中的患者各自患有实体肿瘤。在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者患有晚期实体肿瘤。在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者患有转移性实体肿瘤。在一些实施方案中,患者患有MSI-H实体肿瘤。在一些实施方案中,癌症患者群体中的患者各自患有诸如下列的癌症:头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些某些实施方案中,该癌症患者群体中的患者各自患有癌症,诸如肛门癌、输卵管癌、卵巢癌或肺癌。在一些实施方案中,该癌症患者群体中的患者各自患有具有微卫星不稳定性(例如MSI-H状态)的癌症。在一些实施方案中,微卫星不稳定性是低度MSI。在一些实施方案中,微卫星不稳定性是微卫星稳定的(例如,MSS状态)。在一些实施方案中,该癌症患者群体中的患者各自患有子宫内膜癌。在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者患有具有微卫星不稳定性的子宫内膜癌或为微卫星稳定的(MSS)子宫内膜癌。

[0152] 在一些实施方案中,癌症患者群体中的患者各自患有血液学癌症。在一些实施方案中,癌症患者群体中的患者各自患有血液学癌症,诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金氏淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金氏淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓性白血病(“AML”)、急性淋巴母细胞性白血病(“ALL”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,癌症患者群体中的患者各自患有具有微卫星不稳定性的血液学癌症。

[0153] 在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式治疗过。在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者先前已经用手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种治疗过。在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者先前已经用化学疗法(例如基于铂的化学疗法)治疗过。

[0154] 在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者先前尚未用一种或多种不同的癌症治疗方式治疗过。

附图说明

[0155] 本文所包括的附图,由以下附图组成,仅用于说明目的而不适用于限制。

[0156] 图1描绘了施用单剂量抗PD-1抗体后对数线性平均浓度与时间的关系的图形表示。点代表剂量1mg/kg,方块代表剂量3mg/kg,三角形代表剂量10mg/kg。x轴表示自施用起的时间(以小时为单位),y轴表示抗PD-1抗体的血清浓度(以ng/mL为单位)。误差条代表±

标准偏差。

[0157] 图2A至图2B描绘了在以不同的剂量施用单剂量抗PD-1抗体后对数线性平均浓度与时间的关系的图形表示。(A) 点代表剂量1mg/kg, 方块代表剂量3mg/kg, 三角形代表剂量10mg/kg。(B) 点代表剂量500mg, 方块代表剂量1000mg。x轴表示自施用起的时间(以小时为单位), y轴表示抗PD-1抗体的血清浓度(以 $\mu\text{g/mL}$ 为单位)。误差条代表 \pm 标准偏差。

[0158] 图3描绘了示例性抗PD-1抗体的剂量与暴露的关系的图形表示。使用 $\text{AUC}_{0-336\text{h}} (\text{h} \cdot \mu\text{g/mL})$ 作为暴露模型, 观察到其随着抗PD-1抗体的剂量增加而线性增大。

[0159] 图4描绘了清除率与体重的关系的图形表示。未发现体重是清除抗PD-1抗体的明显协变量。

[0160] 图5A至图5B描绘了1、3和10mg/kg这三种剂量的受体占据率测定结果。小图片A描绘了CD3⁺细胞中的PD-1受体占据率%。小图片B描绘了IL-2刺激比率。

[0161] 图6A至图6D描绘了500mg Q3W剂量和1000mg Q6W剂量的受体占据率测定结果。小图片A和C描绘了CD3⁺细胞中的PD-1受体占据率%。小图片B和D描绘了IL-2刺激比率。

[0162] 图7A至图7B描绘了對抗PD-1抗体的治疗应答的汇总。图7中的小图片A描绘了泳道, 小图片B则示出了对示例性PD-1结合剂的治疗应答的蜘蛛图。

[0163] 图8描绘了在第一个和第二个500mg剂量之前、此外在治疗结束时, 如通过流式细胞术在循环CD3⁺T细胞上测得的抗PD-1抗体对PD-1受体的占据率的百分比。

具体实施方式

[0164] 定义

[0165] 约: 当在本文中参考某个值使用时, 术语“约”是指在该参考值的语境中类似的值。一般来讲, 熟悉该语境的本领域技术人员将会知道在该语境中由“约”所涵盖的相关变化程度。例如, 在一些实施方案中, 术语“约”可以涵盖在所提到的值的25%、20%、19%、18%、17%、16%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小百分比之内的一系列值。

[0166] 施用: 如本文所用, 术语“施用”典型地是指将组合物施用于受试者或系统, 以实现对药剂的递送, 其中药剂为组合物或被包含在组合物中。本领域的普通技术人员将会知道在适当的情况下可以用于向受试者(例如人)施用的多种途径。施用途径的实例包括肠胃外施用, 例如静脉内、皮内、皮下、口服(例如吸入)、透皮(即局部)、透粘膜和直肠施用。例如, 在一些实施方案中, 施用可以是眼部、经口、肠胃外、局部等。在一些实施方案中, 施用是肠胃外施用(例如, 静脉内施用)。在一些实施方案中, 静脉内施用是静脉内输注。在一些具体实施方案中, 施用可以是以下途径: 支气管(例如, 通过支气管滴注)、颊、皮肤(可以是或包括例如局部施用于真皮、皮内、皮间、透皮等中的一种或多种)、肠内、动脉内、皮内、胃内、髓内、肌肉内、鼻内、腹膜内、鞘内、静脉内、心室内、特定器官内(例如肝内)、粘膜、鼻、口、直肠、皮下、舌下、局部、气管(例如通过气管内滴注)、阴道、玻璃体等。在一些实施方案中, 施用可以仅涉及单剂量。在一些实施方案中, 施用可以涉及施加固定次数的剂量。在一些实施方案中, 施用可以涉及其为间歇(例如, 在时间上分开的多个剂量)和/或定期(例如, 通过共同的时间段分开的各个剂量)的施用。在一些实施方案中, 施用可涉及连续给药(例如, 灌注)至少所选择的时间段。

[0167] 用于肠胃外、皮内或皮下应用的溶液剂或混悬剂可以包含以下组分：无菌稀释剂，诸如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其他合成溶剂；抗菌剂，诸如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯；抗氧化剂，诸如抗坏血酸或亚硫酸氢钠；螯合剂，诸如乙二胺四乙酸(EDTA)；缓冲剂，诸如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐；以及用于调节渗透压的试剂，诸如氯化钠或葡萄糖。可以用酸或碱(诸如盐酸或氢氧化钠)调节pH。肠胃外制剂可以封装在安瓿、一次性注射器或者由玻璃或塑料制成的多剂量小瓶中。

[0168] 对于吸入施用，这些化合物以气溶胶喷雾的形式从加压容器或分配器中递送，该加压容器或分配器含有合适的推进剂(例如气体，诸如二氧化碳)或喷雾器。

[0169] 全身施用还可以通过透粘膜或透皮的方式进行。对于透粘膜或透皮施用，在制剂中使用适合于要渗透的屏障的渗透剂。此类渗透剂通常是本领域已知的，包括例如用于透粘膜施用的去污剂、胆汁盐和夫西地酸衍生物。透粘膜施用可以通过使用鼻喷雾剂或栓剂来完成。对于透皮施用，将活性化合物配制成本领域公知的软膏剂、油膏、凝胶或霜剂。

[0170] 该化合物还可以按栓剂(例如，使用常规的栓剂基质，诸如可可脂和其他甘油酯)或用于直肠递送的滞留型灌肠剂的形式制备。

[0171] 亲和力：如本领域中已知的，“亲和力”是特定配体与其配偶体结合的紧密度的量度。亲和力可以采用不同的方式测量。在一些实施方案中，通过定量测定法测量亲和力。在一些这样的实施方案中，可以将结合配偶体浓度固定为超过配体浓度，以便模拟生理条件。作为替代或除此之外，在一些实施方案中，结合配偶体浓度和/或配体浓度可以变化。在一些这样的实施方案中，可以在可比较的条件(例如浓度)下将亲和力与基准进行比较。

[0172] 抗体：如本文所用，术语“抗体”是指包含足以赋予对特定靶标抗原的特异性结合的经典免疫球蛋白序列元件的多肽。如本领域中已知的，天然产生的完整抗体是约150kD四聚体药剂，其由两条相同的重链多肽(每条约50kD)和两条相同的轻链多肽(每条约25kD)组成，这些重链多肽和轻链多肽彼此缔合形成通常被称为“Y形”结构的结构。每条重链由至少四个结构域(每个长约110个氨基酸)组成—氨基末端可变(VH)结构域(位于Y结构的末端处)，然后是三个恒定结构域：CH1、CH2和羧基末端CH3(位于Y结构茎部的基部处)。被称为“开关”的短区域将重链的可变区和恒定区连接起来。“铰链”将CH2结构域和CH3结构域连接到抗体的其余部分。该铰链区中的两个二硫键将完整抗体中的两条重链多肽彼此连接。每条轻链由两个结构域组成—氨基末端可变(VL)结构域，然后是羧基末端恒定(CL)结构域，它们由另一个“开关”彼此分开。本领域的技术人员熟知抗体结构和序列元件，识别到所提供的序列中的“可变”区和“恒定”区，并且理解此类结构域之间的“边界”的定义可能存在一些灵活性，使得对相同抗体链序列的不同呈现方式可以例如在为相对于相同抗体链序列的不同呈现方式偏移的一个或几个残基的位置处指示这种边界。完整抗体四聚体由两个重链-轻链二聚体组成，其中重链和轻链通过单个二硫键彼此连接；另外两个二硫键将重链铰链区彼此连接，使得这些二聚体彼此连接，从而形成四聚体。天然产生的抗体也是糖基化的，典型地在CH2结构域上糖基化。天然抗体中的每个结构域具有特征在于“免疫球蛋白折叠”的结构，该免疫球蛋白折叠是由在压缩的反平行β桶中彼此贴靠堆积的两个β片层(例如，3-、4-或5-链片层)形成的。每个可变结构域含有称为“互补决定区”的三个高变环(CDR1、CDR2和CDR3)和四个在一定程度上不变的“框架”区(FR1、FR2、FR3和FR4)。当天然抗体折叠时，FR区形成β片层，为结构域提供结构框架，并且来自重链和轻链这两者的CDR环区

在三维空间中聚在一起,因此它们产生位于Y结构的顶端处的单个高变抗原结合位点。天然存在的抗体的Fc区结合补体系统的元件,而且还结合效应细胞(包括例如介导细胞毒性的效应细胞)上的受体。如本领域中已知的,Fc受体的Fc区的亲和力和/或其他结合属性可以通过糖基化或其他修饰来调节。在一些实施方案中,根据本发明产生和/或利用的抗体包括糖基化的Fc结构域,包括具有经修饰或工程化的这种糖基化的Fc结构域。出于本发明的目的,在某些实施方案中,包含天然抗体中发现的足够多的免疫球蛋白结构域序列的任何多肽或多肽复合物可以被称为和/或用作“抗体”,无论这种多肽是天然产生的(例如,由生物体与抗原反应而产生的),还是通过重组工程、化学合成或者其他人工系统或方法产生的。在一些实施方案中,抗体是多克隆的;在一些实施方案中,抗体是单克隆的。在一些实施方案中,抗体具有恒定区序列,这些序列是小鼠、兔、灵长类动物或人的抗体的特征。在一些实施方案中,如本领域中已知的,抗体序列元件是人源化的、灵长类化的、嵌合的,等等。此外,如本文所用的术语“抗体”,可以在适当的实施方案中(除非另外指明或从上下文中可以清楚知道)提及本领域已知或开发的用于以替代呈现方式利用抗体的结构特征和功能特征的任何构建体或形式。例如,实施方案、根据本发明利用的抗体是选自但不限于以下的形式:完整IgA、IgG、IgE或IgM抗体;双特异性或多特异性抗体(例如Zybodies®等);抗体片段,诸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段,和分离的CDR或它们的集合;单链Fv;多肽-Fc融合物;单结构域抗体(例如鲨鱼单结构域抗体,诸如IgNAR或其片段);骆驼抗体;掩蔽抗体(例如Probodies®);小模块免疫药物(“SMIPTM”);单链或串联双抗体(TandAb®);VHH;Anticalins®; Nanobodies®微小抗体;BiTE®;锚蛋白重复序列蛋白或DARPINs®; Avimers®; DART; TCR样抗体;

Adnectins®; Affilins®; Trans-bodies®; Affibodies®; TrimerX®;

MicroProteins; Fynomers®、Centyrins®; 以及KALBITOR®。在一些实施方案中,抗体可缺乏在其天然产生时将会具有的共价修饰(例如,聚糖的附接)。在一些实施方案中,抗体可以包含共价修饰(例如,附接聚糖、有效负载[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等],或其他侧基[例如,聚乙二醇等])。

[0173] 抗体包括抗体片段。抗体还包括但不限于多克隆单克隆片段、嵌合dAb(结构域抗体)片段、单链片段、Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段,scFv表达文库和Fab表达文库。抗体可以是完整抗体,或免疫球蛋白,或抗体片段。

[0174] 抗体药剂:如本文所用,术语“抗体药剂”是指与特定抗原特异性结合的药剂。在一些实施方案中,该术语涵盖包括足以赋予特异性结合的免疫球蛋白结构元件的任何多肽或多肽复合物。示例性抗体药剂包括但不限于单克隆抗体或多克隆抗体。在一些实施方案中,抗体药剂可包括一个或多个恒定区序列,其是小鼠、兔、灵长类动物或人抗体的特征。在一些实施方案中,抗体药剂可包括一个或多个个人源化、灵长类化、嵌合等序列元件,如本领域已知的。在许多实施方案中,术语“抗体药剂”用于指一种或多种本领域已知或开发的构建体或形式,用于以替代呈现方式利用抗体结构和功能特征。例如,实施方案、根据本发明利用的抗体药剂是选自但不限于以下的形式:完整IgA、IgG、IgE或IgM抗体;双特异性或多特异性抗体(例如Zybodies®等);抗体片段,诸如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fd'片段、Fd片段,和分离的CDR或它们的集合;单链Fv;多肽-Fc融合物;单结构域抗体(例如鲨鱼

单结构域抗体,诸如IgNAR或其片段);骆驼抗体;掩蔽抗体(例如**Probodies**®);小模块免疫药物(“SMIPTM”);单链或串联双抗体(**TandAb**®);VHH;**Anticalins**®; **Nanobodies**®微小抗体;**BiTE**®; 锚蛋白重复序列蛋白或**DARPINs**®; **Avimers**®; DART; TCR样抗体; **Adnectins**®; **Affilins**®; **Trans-bodies**®; **Affibodies**®; **TrimerX**®;

MicroProteins; **Fynomers**®、**Centyrins**®;以及**KALBITOR**®。在一些实施方案中,抗体可缺乏在其天然产生时将会具有的共价修饰(例如,聚糖的附接)。在一些实施方案中,抗体可以包含共价修饰(例如,附接聚糖、有效负载[例如,可检测部分、治疗部分、催化部分等],或其他侧基[例如,聚乙二醇等]。在许多实施方案中,抗体药剂是或包含其氨基酸序列包括本领域技术人员公认为互补决定区(CDR)的一种或多种结构元件的多肽;在一些实施方案中,抗体药剂是或包含其氨基酸序列包括至少一个与参考抗体中发现的CDR基本上相同的CDR(例如,至少一个重链CDR和/或至少一个轻链CDR)的多肽。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,因为它与参考CDR相比在序列上相同或含有介于1个至5个之间的氨基酸取代。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本相同,因为它与该参考CDR显示出至少85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本相同,因为它与该参考CDR显示出至少96%、96%、97%、98%、99%或100%的序列同一性。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,因为与参考CDR相比,所包括的CDR内的至少一个氨基酸是缺失的、添加的或经取代的,但是所包括的CDR具有其他方面与参考CDR的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,因为与参考CDR相比,所包括的CDR内的1至5个氨基酸是缺失的、添加的或经取代的,但是所包括的CDR具有其他方面与参考CDR相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,因为与参考CDR相比,所包括的CDR内的至少一个氨基酸是经取代的,但是所包括的CDR具有其他方面与参考CDR的氨基酸序列相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,所包括的CDR与参考CDR基本上相同,因为与参考CDR相比,所包括的CDR内的1至5个氨基酸是缺失的、添加的或经取代的,但是所包括的CDR具有其他方面与参考CDR相同的氨基酸序列。在一些实施方案中,抗体药剂是或包含其氨基酸序列包括本领域技术人员公认为免疫球蛋白可变结构域的结构元件的多肽。在一些实施方案中,抗体药剂是具有与免疫球蛋白结合结构域同源或大部分同源的结合结构域的多肽蛋白。

[0175] 结合:应当理解,如本文所用,术语“结合”典型地是指两个或更多个实体之间或之中的非共价缔合。“直接”结合涉及实体或部分之间的物理接触;间接结合涉及通过与一个或多个中间实体的物理接触而发生的物理性相互作用。典型地可以在多种环境中的任何一种下评估两个或更多个实体之间的结合,这些环境包括孤立地研究或在更复杂的系统的环境下(例如,当与载剂实体共价缔合或以其他方式缔合时和/或在生物系统或细胞中)研究相互作用的实体或部分。在一些实施方案中,“结合”是指在免疫球蛋白分子与免疫球蛋白特异性抗原之间发生的那种类型的非共价相互作用。免疫结合相互作用的强度或亲和力可以用相互作用的离解常数(K_d)表示,其中较小的 K_d 代表较大的亲和力。可以使用本领域熟知的方法对所选择多肽的免疫结合特性进行定量。一种这样的方法需要测量抗原结合位点/抗原复合物形成和离解的速率,其中这些速率取决于复合物配偶体的浓度、相互作用的亲

和力,以及在两个方向上同等地影响该速率的几何参数。因此,“结合速率常数”(K_{on})和“解离速率常数”(K_{off})都可以通过计算浓度和实际的缔合速率和解离速率来确定。(参见Nature 361:186-87 (1993))。K_{off}/K_{on}的比率使得能够取消与亲和力无关的所有参数,并且等于离解常数K_d。(通常参见Davies等人,(1990) Annual Rev Biochem 59:439-473)。

[0176] 结合剂:一般来讲,术语“结合剂”在本文中用于指与如本文所述的感兴趣靶标结合的任何实体。在许多实施方案中,感兴趣的结合剂是与其靶标特异性结合的结合剂,因为它在特定的相互作用环境中将其靶标与其他潜在的结合配偶体区分开。一般来讲,结合剂可以是或包括任何化学类别的实体(例如,聚合物、非聚合物、小分子、多肽、碳水化合物、脂质、核酸等)。在一些实施方案中,结合剂是单个化学实体。在一些实施方案中,结合剂是在相关条件下通过非共价相互作用彼此缔合的两种或更多种离散的化学实体的复合物。例如,本领域的技术人员将会知道,在一些实施方案中,结合剂可以包含“通用”结合部分(例如,生物素/亲和素/链霉亲和素和/或类别特异性抗体中的一种)和与通用结合部分的配偶体连接的“特异性”结合部分(例如,具有特定分子靶标的抗体或适体)。在一些实施方案中,这种方法可以允许通过不同特异性结合部分与相同的通用结合部分配偶体的连接来模块化组装多种结合剂。在一些实施方案中,结合剂是或包括多肽(包括例如抗体或抗体片段)。在一些实施方案中,结合剂是或包括小分子。在一些实施方案中,结合剂是或包括核酸。在一些实施方案中,结合剂是适体。在一些实施方案中,结合剂是聚合物;在一些实施方案中,结合剂不是聚合物。在一些实施方案中,结合剂是非聚合的,因为它们缺少聚合物部分。在一些实施方案中,结合剂是或包括碳水化合物。在一些实施方案中,结合剂是或包括凝集素。在一些实施方案中,结合剂是或包括肽模拟物。在一些实施方案中,结合剂是或包括支架蛋白。在一些实施方案中,结合剂是或包括模拟表位。在一些实施方案中,结合剂是或包括核酸,诸如DNA或RNA。

[0177] 癌症:术语“癌症”、“恶性肿瘤”、“赘生物”、“肿瘤”和“癌”在本文中用于指表现出相对反常、不受控制和/或自主生长的细胞,因此它们表现出特征在于明显丧失对细胞增殖的控制的异常生长表型。在一些实施方案中,肿瘤可以是或包括癌前(例如良性)细胞、恶性细胞、转移前细胞、转移性细胞和/或非转移性细胞。本公开明确地鉴定了其教导内容可能与之特别相关的某些癌症。在一些实施方案中,相关癌症可以以实体肿瘤(例如,转移性实体肿瘤或晚期实体肿瘤)为特征。在一些实施方案中,相关癌症可以以血液学肿瘤为特征。一般来讲,本领域已知的不同类型癌症的实例包括例如:造血系统癌症,包括白血病、淋巴瘤(霍奇金氏和非霍奇金氏)、骨髓瘤和骨髓增生性障碍;肉瘤、黑素瘤、腺瘤、实体组织癌,口腔、咽喉、喉和肺的鳞状细胞癌,肝癌、泌尿生殖系统癌症(诸如前列腺癌、宫颈癌、膀胱癌、子宫癌、子宫内膜癌和肾细胞癌)、骨癌、胰腺癌、皮肤癌、皮肤或眼内黑素瘤、内分泌系统癌症、甲状腺癌、甲状旁腺癌、头颈癌、乳腺癌、胃肠癌和神经系统癌症,良性病变诸如乳头状瘤,等等。

[0178] 载剂:如本文所用,是指与组合物一起施用的稀释剂、佐剂、赋形剂或媒介物。在一些示例性实施方案中,载剂可以包括无菌液体,诸如水和油,包括石油、动物、植物或合成来源的油,诸如花生油、大豆油、矿物油、芝麻油等。在一些实施方案中,载剂是或包含一种或多种固体组分。在一些实施方案中,载剂可以是溶剂或含有例如水、乙醇、多元醇(例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等)的分散介质,以及它们的合适混合物。可以维持适当的流动

性,例如通过使用包衣(诸如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需的粒度,以及通过使用表面活性剂。通过各种抗菌剂和抗真菌剂,例如对羟基苯甲酸酯、氯丁醇、苯酚、抗坏血酸、硫柳汞等,可以实现对微生物作用的预防。在许多情况下,将优选的是在该组合物中包含等渗剂,例如糖、多元醇(诸如甘露糖醇、山梨糖醇)、氯化钠。可以通过在可注射组合物中包含延迟吸收的药剂(例如单硬脂酸铝和明胶),来引起该组合物的吸收延长。

[0179] 组合疗法:如本文所用,术语“组合疗法”是指其中受试者同时暴露于两种或更多种治疗方案(例如,两种或更多种治疗剂)的临床干预。在一些实施方案中,可以同时施用两种或更多种治疗方案。在一些实施方案中,可以相继施用两种或更多种治疗方案(例如,第一种方案在施用任何剂量的第二种方案之前施用)。在一些实施方案中,两种或更多种治疗方案以重叠给药方案的形式施用。在一些实施方案中,施用组合疗法可以涉及向正在接受其他药剂或方式的受试者施用一种或多种治疗剂或治疗方式。在一些实施方案中,组合疗法不必需要各单独药剂在单一组合物中一起施用(或甚至不必同时施用)。在一些实施方案中,组合疗法的两种或更多种治疗剂或治疗方式单独地(例如,在分开的组合物中)、经由单独的施用途径(例如,一种药剂口服,另一种药剂以静脉内方式)和/或在不同的时间点施用于受试者。在一些实施方案中,两种或更多种治疗剂可以在联合组合物中一起施用,或者甚至在组合化合物中(例如,作为单一化学复合物或共价实体的一部分)、经由相同的施用途径和/或在同时施用。

[0180] 完全应答:如本文所用,术语“完全应答”或“CR”用来指靶标病变全部或基本上全部消失。在一些实施方案中,CR是指以基线直径总和作为基准,靶标病变的直径总和出现约80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%的减少(即,病变损耗)。在一些实施方案中,CR指示在治疗后保留下来的总病变直径小于约10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或更小。用于评估完全响应的示例性方法由RECIST指南鉴定。参见例如,E.A.Eisenhauer等人,“New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guideline (版本1.1.),”*Eur.J.of Cancer*,45:228-247 (2009)。

[0181] 剂型或单位剂型:本领域的技术人员将会知道,术语“剂型”可以用来指用于向受试者施用的物理上离散的活性剂(例如治疗剂或诊断剂)单元。通常,每个此类单元含有预定数量的活性剂。在一些实施方案中,这种数量是适合于根据给药方案施用的单位剂型的量(或其整个部分),该给药方案已经被确定为在施用于相关群体(即,使用治疗给药方案)时与所需结果或有益结果相关联。本领域普通技术人员应了解,施用于特定受试者的治疗组合物或试剂的总量由一个或多个主治医师确定,并且可以涉及多重剂型的施用。

[0182] 给药方案或方案:本领域的技术人员将会知道,术语“方案”可以用来指单独地施用于受试者(典型地由多个时间段隔开)的一组单位剂量(典型地多于一个)。在一些实施方案中,给定的治疗剂具有推荐的给药方案,该给药方案可以涉及一个或多个剂量。在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量,这些剂量中的每一个在时间上与其他剂量分开。在一些实施方案中,各个剂量彼此由相同长度的时间段隔开;在一些实施方案中,给药方案包括多个剂量和至少两个不同的隔开各个剂量的时间段。在一些实施方案中,给药方案内的所有剂量都具有相同的单位剂量。在一些实施方案中,给药方案内的不同剂量具有不同的量。在一些实施方案中,给药方案包括第一剂量的第一剂,之后是不同于第一剂量的第二剂量的附加的一剂或多剂。在一些实施方案中,给药方案包括第一剂量的第一剂,之后是与第一剂

量相同的第二剂量的附加的一剂或多剂。在一些实施方案中,给药方案在施用于整个相关群体时与所需结果或有益结果相关联(即,是治疗给药方案)。在一些实施方案中,方案包括至少一个剂量,其中该剂量包括治疗剂(例如PD-1结合剂)的一个单位剂量。在一些实施方案中,方案包括至少一个剂量,其中该剂量包括治疗剂的两个或更多个单位剂量。例如,500mg剂量可以作为单个500mg单位剂量或作为两个250mg单位剂量施用。在一些实施方案中,当跨越有关群体施用(即,是治疗方案)时,方案与所需结果或有益结果相关联或者导致所需结果或有益结果。

[0183] 风险比:如本文所用,“风险比”是表达治疗臂中发生的事件的风险或机会与对照臂中发生的事件的比率的参数。风险比可以通过Cox模型确定,所述Cox模型是生存期数据的回归方法,其提供风险比及其置信区间的估计。风险比是对治疗组相对于对照组的风险率之比的估计。风险率是如果所讨论的事件尚未发生,则它将在下一个时间间隔内发生的概率,除以该间隔的长度。比例风险回归的假设是风险比随着时间过去是恒定的。

[0184] 同源性:如本文所用,术语“同源性”是指聚合物分子之间,例如核酸分子(例如DNA分子和/或RNA分子)之间和/或多肽分子之间的总体相关性。在一些实施方案中,如果聚合物分子的序列具有至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%的同一性,则认为这些聚合物分子是彼此“同源的”。在一些实施方案中,如果聚合物分子的序列至少25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或99%相似(例如,在对应的位置含有具有相关化学特性的残基),则认为这些聚合物分子是彼此“同源的”。例如,如由本领域的普通技术人员所熟知的,某些氨基酸典型地被归类为彼此相似的“疏水性”或“亲水性”氨基酸,并且/或者被归类为具有“极性”或“非极性”侧链。一个氨基酸对另一个相同类型的氨基酸的取代可以通常被认为是“同源”取代。

[0185] 如本领域的技术人员将理解的那样,有多种允许比较序列以便确定它们的同源性程度的算法可用,包括在考虑哪些残基在不同的序列中彼此“对应”时,通过允许一个序列中指定长度的间隙相对于另一个序列。例如,可以如下执行对两个核酸序列之间的同源性百分比的计算:出于最佳比较目的对这两个序列进行比对(例如,可以为最佳比对而在第一核酸序列和第二核酸序列中的一者或两者中引入空位,并且可以出于比较目的而忽视非对应的序列)。在某些实施方案中,出于比较目的而比对的序列的长度为参考序列长度的至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%或基本上100%。然后比较对应核苷酸位置处的核苷酸。当在第一序列中的位置被第二序列中在对应位置处的相同核苷酸占据时,则这些分子在该位置处是相同的;当在第一序列中的位置被第二序列中在对应位置处的相似核苷酸占据时,则这些分子在该位置处是相似的。这两个序列之间的同源性百分比是在考虑了为这两个序列的最佳比对需要引入的空位的数目和每个空位的长度的条件下,这些序列共有的相同位置和相似位置的数目的函数。可用于确定两个核苷酸序列之间的同源性百分比的代表性算法和计算机程序包括例如Meyers和Miller的算法(CABIOS,1989,4:11-17),该算法已经并入ALIGN程序(2.0版),其使用PAM120权重残基表,空位长度罚分为12,且空位罚分为4。作为替代,可以例如使用GCG软件包中的GAP程序,使用NWSgapdna.CMP矩阵来测定两个核苷酸序列之间的同源性百分比

[0186] K_D :如本文所用,是指结合剂(例如,抗体或其结合组分)从与其配偶体(例如,该抗

体或其结合组分所结合的表位)的复合物离解的离解常数。

[0187] K_{off} :如本文所用,是指结合剂(例如,抗体或其结合组分)从与其配偶体(例如,该抗体或其结合组分所结合的表位)的复合物离解的解离速率常数。

[0188] K_{on} :如本文所用,是指结合剂(例如,抗体或其结合组分)与其配偶体(例如,该抗体或其结合组分所结合的表位)缔合的结合速率常数。

[0189] 尼拉帕尼:如本文所用,术语“尼拉帕尼”包括下列中的任一种:游离碱化合物((3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶), (3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶的盐形式,包括药学上可接受的盐(例如, (3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸盐),或其溶剂化或水合形式(例如, (3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶甲苯磺酸盐一水合物)。在一些实施方案中,这些形式可分别地个别地被称为“尼拉帕尼游离碱”、“尼拉帕尼甲苯磺酸盐”和“尼拉帕尼甲苯磺酸盐一水合物”。除非另有说明,否则术语“尼拉帕尼”包括化合物(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶的所有形式。

[0190] 患者或受试者:如本文所用,术语“患者”或“受试者”是指根据本发明向其施用本文描述的所提供的一种或多种化合物,例如用于实验、诊断、预防和/或治疗目的的任何生物体。典型的受试者包括动物。术语“动物”是指动物界的任何成员。在一些实施方案中,“动物”是指在任何发育阶段的人。在一些实施方案中,“动物”是指在任何发育阶段的非人动物。在某些实施方案中,非人动物是哺乳动物(例如,啮齿动物、小鼠、大鼠、兔、猴、狗、猫、绵羊、牛、灵长类动物和/或猪)。在一些实施方案中,动物包括但不限于哺乳动物、鸟类、爬行动物、两栖动物、鱼类、昆虫和/或蠕虫。在一些实施方案中,动物可以是转基因动物、经基因工程改造的动物和/或克隆。在一些实施方案中,动物是例如哺乳动物,诸如小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物和人;昆虫、蠕虫,等等。在一些实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者可能患有和/或易患疾病、障碍和/或病症(例如癌症)。如本文所用,“患者群体”或“受试者群体”是指多个患者或受试者。

[0191] 部分应答:如本文所用,术语“部分应答”(“PR”)是指以基线直径总和作为基准,受试者体内的肿瘤进展的减小,如通过靶标病变的直径总和中的减少所指示。在一些实施方案中,PR指靶病变的直径总和中的至少30%减少,以基线直径总和作为参考。用于评估部分响应的示例性方法由RECIST指南鉴定。参见例如E.A.Eisenhauer等人,“New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guideline(版本1.1.),” Eur.J.of Cancer,45:228-247(2009)。

[0192] 药物组合物:如本文所用,术语“药物组合物”是指其中活性剂(例如PD-1结合剂)连同一种或多种药学上可接受的载剂一起配制的组合物。在一些实施方案中,活性剂以适合于在治疗方案中施用的单位剂量存在,当施用于有关群体时,所述治疗方案显示实现预定疗效的统计学显著概率。在一些实施方案中,药物组合物可以特别配制用于以固体或液体形式施用,包括适于以下施用方式的那些:口服施用,例如浸液(水性或非水性的溶液剂或混悬剂)、片剂(例如靶向口腔、舌下和全身吸收的那些)、大丸剂、散剂、颗粒剂、用于向舌头施加的糊剂;肠胃外施用,例如,通过皮下、肌肉内、静脉内或硬膜外注射,作为例如无菌溶液剂或混悬剂,或缓释制剂;局部施加,例如,作为霜剂、软膏剂,或者控释贴剂或施加于皮肤、肺部或口腔的喷雾剂;阴道内或直肠内施用,例如,作为子宫托、霜剂或泡沫;舌下施

用;眼内施用;经皮施用;或经鼻、经肺施用,以及向其他粘膜表面施用。在一些实施方案中,配制活性剂(例如PD-1结合剂)用于肠胃外施用。

[0193] 药学上可接受的:如本文所用,应用于用来配制如本文所公开的组合物载剂、稀释剂或赋形剂的术语“药学上可接受的”,意味着该载剂、稀释剂或赋形剂必须与组合物的其他成分相容,并且对其接受者无害。

[0194] 无进展生存期:如本文所用,术语“无进展生存期”意指患有疾病(例如癌症)的受试者存活而无疾病状态的显著恶化的时间段。无进展生存期可以评价为其中不存在肿瘤生长进展和/或其中患者的疾病状态未被确定为进行性疾病的时间段。在一些实施方案中,通过评估肿瘤(病变)大小、肿瘤(病变)数目和/或转移来评价患有癌症的受试者的无进展生存期。

[0195] 进展或进行性疾病:如本文提及癌症状态所用,术语肿瘤生长的“进展”或“进行性疾病”(“PD”)指示靶标病变(肿瘤)的直径总和中的增加。在一些实施方案中,肿瘤生长的进展指靶病变的直径总和中的至少20%增加,以研究中的最小总和(这包括基线总和,如果这是研究中最小的)作为参考。在一些实施方案中,除20%的相对增加之外,靶病变的直径总和还必须证实至少5mm的绝对增加。在确定肿瘤生长的进展中也可以考虑一个或多个新病变出现的因素。如果满足下述标准中的至少一个,则还可以确定用于确定无进展生存期目的的进展:1)通过CT/MRI对肿瘤的评价明确地示出根据RECIST 1.1或irRECIST标准的进行性疾病;或2)附加的诊断测试(例如,组织学/细胞学、超声技术、内窥镜检查、正电子发射断层扫描)鉴定新病变,或确定符合明确进行性疾病和CA-125—根据妇科癌症协会(Gynecologic Cancer Intergroup)(GCIG)的进展—标准(参见Rustin等人,Int J Gynecol Cancer 2011;21:419-423,其全文并入本文)的现有病变;3)与非恶性原因或医源性原因和CA-125—根据GCIG的进展—标准无关的PD的确定临床体征和症状([i]难治性癌症相关疼痛;[ii]恶性肠梗阻/功能障碍恶化;或[iii]腹水或胸腔积液的明确症状性恶化)。

[0196] 实体肿瘤:如本文所用,术语“实体肿瘤”是指通常不包含囊肿和液体区域的异常组织团块。在一些实施方案中,实体肿瘤可以是良性的;在一些实施方案中,实体肿瘤可以是恶性的。本领域技术人员将会知道,不同类型的实体肿瘤典型地以形成它们的细胞的类型命名。实体肿瘤的实例是癌、淋巴瘤和肉瘤。在一些实施方案中,实体肿瘤可以是或包括肾上腺肿瘤、胆管肿瘤、膀胱肿瘤、骨肿瘤、脑肿瘤、乳腺肿瘤、子宫颈肿瘤、结肠肿瘤、子宫内膜肿瘤、食道肿瘤、眼肿瘤、胆囊肿瘤、胃肠道肿瘤、肾肿瘤、喉肿瘤、肝肿瘤、肺肿瘤、鼻腔肿瘤、鼻咽肿瘤、口腔肿瘤、卵巢肿瘤、阴茎肿瘤、垂体肿瘤、前列腺肿瘤、视网膜肿瘤、唾液腺肿瘤、皮肤肿瘤、小肠肿瘤、胃肿瘤、睾丸肿瘤、胸腺肿瘤、甲状腺肿瘤、子宫肿瘤、阴道肿瘤和/或外阴肿瘤。

[0197] 稳定化或疾病稳定:如本文所用,肿瘤生长的“稳定化”或“疾病稳定”(“SD”)是指既没有足够缩小至符合PR、也没有足够增大至符合PD。在一些实施方案中,稳定化指靶病变的直径总和中小于30%、25%、20%、15%、10%或5%的变化(增加或减少),以基线直径总和作为参考。通过RECIST指南鉴定用于评估肿瘤生长的稳定化或疾病稳定的示例性方法。参见例如,E.A.Eisenhauer等人,“New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guideline (版本1.1.)”,Eur.J.of Cancer,45:228-247 (2009)。

[0198] 治疗有效量：如本文所用，意味着产生施用预期效果的量。在一些实施方案中，该术语是指当根据治疗剂给药方案向罹患或易患疾病、障碍和/或病症的群体施用时足以治疗所述疾病、障碍和/或病症的量。在一些实施方案中，治疗有效量是降低疾病、病症和/或状况的一种或多种症状的发生率和/或严重性，和/或延迟其发作的量。本领域的普通技术人员将会知道，术语“治疗有效量”实际上不要求在特定个体中实现成功的治疗。相反，治疗有效量可以是当施用于需要此类治疗的患者时，在大量受试者中提供特定的所需药理学应答的量。在一些实施方案中，提及治疗有效量可以指如在一种或多种特定组织（例如，受疾病、病症或状况影响的组织）或流体（例如，血液、唾液、血清、汗液、泪、尿等）中测量的量。本领域普通技术人员将了解，在一些实施方案中，治疗有效量的特定试剂或疗法可以以单一剂量配制和/或施用。在一些实施方案中，治疗有效剂可以按多个剂量（例如作为给药方案的一部分）配制和/或施用。

[0199] 治疗：如本文所用，术语“治疗”是指对疗法的任何施用，该疗法部分或完全地减轻、改善、解除、抑制特定的疾病、障碍和/或病症，延迟其发作，降低其严重性，以及/或者降低特定的疾病、障碍和/或病症的一种或多种症状、特征和/或病因的发生率。在一些实施方案中，此类治疗可以针对未显示出有关疾病、病症和/或状况的体征的受试者，和/或仅显示出疾病、病症和/或状况的早期体征的受试者。可替代地或另外地，此类治疗可为显示出相关疾病、病症和/或状况的一种或多种确定体征的受试者具有的。在一些实施方案中，治疗可为已被诊断为患有相关疾病、病症和/或状况的受试者具有的。在一些实施方案中，治疗可为已知具有一种或多种易感因子的受试者具有的，所述易感因子与相关疾病、病症和/或状况的发展风险增加在统计学上相关。

[0200] 治疗方法，包括治疗癌症的方法

[0201] 本文描述了治疗受试者体内的障碍（例如，受益于施用抗PD-1疗法的障碍）的方法。例如，本文所述的抗PD-1疗法可以例如作为单药疗法或以组合疗法的形式施用药剂，持续足以实现临床益处或根据如由医师确定的方案的时段（例如，抗PD-1疗法以如由医师确定的剂量和治疗周期数施用）。

[0202] 在一些实施方案中，本文所述的方法可用于治疗T细胞功能失调障碍（例如癌症）。在一些实施方案中，本文所述的方法可用于减少受试者体内的肿瘤或抑制受试者体内的肿瘤细胞生长。

[0203] 在一些实施方案中，本文所述的方法可用于增加受试者体内的T细胞激活或T细胞效应子功能。

[0204] 在一些实施方案中，本文所述的方法可用于诱导受试者体内的免疫应答。

[0205] 在一些实施方案中，本文所述的方法可用于增强受试者体内的免疫应答或增加受试者体内的免疫细胞的活性。

[0206] 本发明的方法可用于治疗任何类型的感染性疾病（即，由细菌、病毒、真菌或寄生虫所引起的疾病或病症）。可通过本发明的方法治疗的感染性疾病的实例包括但不限于由人免疫缺陷病毒（HIV）、呼吸道合胞病毒（RSV）、流感病毒、登革热病毒（dengue virus）、乙型肝炎病毒（HBV，或丙型肝炎病毒（HCV））引起的疾病。当本发明的方法治疗感染性疾病时，抗TIM-3抗体药剂可以与至少一种抗菌剂或至少一种抗病毒剂组合施用。在这方面，抗菌剂可以是本领域已知的任何合适的抗生素。抗病毒剂可以是特异性靶向特定病毒的任何合适

类型的疫苗(例如,减毒活疫苗、亚单位疫苗、重组载体疫苗和小分子抗病毒疗法(例如,病毒复制抑制剂和核苷类似物))。

[0207] 本发明的方法可用于治疗任何类型的自身免疫性疾病(即,由免疫系统过度活性引起的疾病或病症,其中身体攻击并损害其自身组织),诸如在例如MacKay I.R.和Rose N.R.编辑,The Autoimmune Diseases,第五版,Academic Press,Waltham,MA(2014)中描述的那些。可通过本发明的方法治疗的自身免疫性疾病的实例包括但不限于多发性硬化、1型糖尿病、类风湿性关节炎、硬皮病、克罗恩病(Crohn's disease)、银屑病、系统性红斑狼疮(SLE)和溃疡性结肠炎。当本发明的方法治疗自身免疫性疾病时,抗TIM-3抗体药剂可与抗炎剂组合使用,包括例如皮质类固醇(例如泼尼松和氟替卡松)和非类固醇抗炎药(NSAID)(例如,阿司匹林、布洛芬和萘普生)。

[0208] PD-1在多种癌症中异常表达(参见例如,Brown等人,J.Immunol.,170:1257-1266(2003);和Flies等人,Yale Journal of Biology and Medicine,84:409-421(2011)),并且一些肾细胞癌患者体内的PD-L1表达与肿瘤侵袭性相关联。本发明的方法可以用于治疗本领域已知的任何类型的癌症。

[0209] 在一些实施方案中,癌症是腺癌、肺腺癌、急性髓性白血病(“AML”)、急性淋巴母细胞性白血病(“ALL”)、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、B细胞衍生的白血病、B细胞衍生的淋巴瘤、膀胱癌、脑癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、输卵管癌、睾丸癌、脑癌、宫颈癌、绒毛膜癌、慢性粒细胞白血病、CNS肿瘤、结肠腺癌、结肠癌、结肠直肠癌、弥漫性内生型脑桥胶质瘤(DIPG)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、胚胎性横纹肌肉瘤(ERMS)、子宫内膜癌、上皮癌、食道癌、尤文氏肉瘤、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、胆囊癌、胃癌、胃肠癌、神经胶质瘤、头颈癌、血液学癌症、肝细胞癌、霍奇金氏淋巴瘤/原发性纵隔B细胞淋巴瘤、肾癌、肾透明细胞癌、喉癌、白血病、肝癌、肺癌、淋巴瘤、黑素瘤、梅克尔细胞癌、间皮瘤、单核细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨髓瘤、神经母细胞来源的CNS肿瘤、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、非小细胞肺癌(NSCLC)、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、腹膜癌、原发性腹膜癌、前列腺癌、复发性或难治性经典霍奇金氏淋巴瘤(cHL)、肾细胞癌、直肠癌、唾液腺癌(例如唾液腺肿瘤)、肉瘤、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、肛殖区鳞状细胞癌(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴的鳞状细胞癌)、食道的鳞状细胞癌、头颈部的鳞状细胞癌(SCHNC)、肺的鳞状细胞癌、胃癌、T细胞衍生的白血病、T细胞衍生的淋巴瘤、胸腺癌、胸腺瘤、甲状腺癌、葡萄膜黑素瘤、尿道上皮细胞癌、子宫癌、子宫内膜癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌或维尔姆斯肿瘤。

[0210] 在其他实施方案中,癌症是头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌(参见例如,Bhatia等人,Curr.Oncol.Rep.,13(6):488-497(2011)、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺部的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些实施方案中,在本公开的语境中用于治疗癌症是黑素瘤、肾细胞癌、肺癌、膀胱癌、乳腺癌、宫颈癌、结肠癌、胆囊癌、喉癌、肝癌、甲状腺癌、胃癌、唾液腺癌、前列腺癌、胰腺癌或梅克尔细胞癌。

[0211] 在一些实施方案中,患者或患者群体患有血液学癌症。在一些实施方案中,患者患有血液学癌症,诸如弥漫性大B细胞淋巴瘤(“DLBCL”)、霍奇金氏淋巴瘤(“HL”)、非霍奇金氏

淋巴瘤(“NHL”)、滤泡性淋巴瘤(“FL”)、急性髓性白血病(“AML”)、急性淋巴母细胞性白血病(“ALL”)或多发性骨髓瘤(“MM”)。在一些实施方案中,癌症是血源性癌症,诸如急性淋巴母细胞性白血病(“ALL”)、急性淋巴母细胞性B细胞白血病、急性淋巴母细胞性T细胞白血病、急性成髓细胞性白血病(“AML”)、急性早幼粒细胞性白血病(“APL”)、急性单核细胞性白血病、急性红白血病性白血病、急性巨核细胞性白血病、急性髓单核细胞性白血病、急性非淋巴细胞性白血病、急性未分化白血病、慢性髓细胞性白血病(“CML”)、慢性淋巴细胞性白血病(“CLL”)、毛细胞白血病和多发性骨髓瘤;急性和慢性白血病,诸如淋巴母细胞性、髓性、淋巴细胞性和髓细胞性白血病。

[0212] 在一些实施方案中,癌症是淋巴瘤,诸如霍奇金氏疾病、非霍奇金氏淋巴瘤、多发性骨髓瘤、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、重链病和真性红细胞增多症。

[0213] 在一些实施方案中,癌症是鳞状细胞癌。在一些实施方案中,癌症是肺的鳞状细胞癌。在一些实施方案中,癌症是食道的鳞状细胞癌。在一些实施方案中,癌症是头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)。

[0214] 在一些实施方案中,癌症是肛殖区(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌。

[0215] 在一些实施方案中,癌症是膀胱癌、乳腺癌(例如三阴性乳腺癌(TNBC))、输卵管癌、胆管癌、结肠腺癌、子宫内膜癌、食道癌、尤文氏肉瘤、胃癌、肾透明细胞癌、肺癌(例如,肺腺癌或肺鳞状细胞癌)、间皮瘤、卵巢癌、胰腺癌、腹膜癌、前列腺癌、子宫内膜癌或葡萄膜黑素瘤。在一些实施方案中,癌症是卵巢癌、输卵管癌或腹膜癌。在一些实施方案中,癌症是乳腺癌(例如TNBC)。在一些实施方案中,癌症是肺癌(例如非小细胞肺癌)。在一些实施方案中,癌症是前列腺癌。

[0216] 在一些实施方案中,癌症是CNS癌或脑癌,诸如神经母细胞瘤(NB)、神经胶质瘤、弥漫性内生型脑桥胶质瘤(DIPG)、毛细胞型星形细胞瘤、星形细胞瘤、间变性星形细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤、神经管母细胞瘤、颅咽管瘤、室管膜瘤、松果体瘤、血管母细胞瘤、听觉神经瘤、少突胶质细胞瘤、脑膜瘤、前庭神经鞘瘤、腺瘤、转移性脑肿瘤、脑膜瘤、脊椎肿瘤或神经管母细胞瘤。在一些实施方案中,癌症是CNS肿瘤。

[0217] 在一些实施方案中,患者或患者群体患有实体肿瘤。在一些实施方案中,癌症是实体肿瘤,诸如纤维肉瘤、粘膜肉瘤、脂肪肉瘤、软骨肉瘤、成骨肉瘤、脊索瘤、血管肉瘤、内皮肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴管内皮肉瘤、滑膜瘤、间皮瘤、尤文氏肿瘤、平滑肌肉瘤、横纹肌肉瘤、骨肉瘤、结肠癌、结肠直肠癌、肾癌、胰腺癌、骨癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、食道癌、胃癌、口腔癌、鼻癌、咽喉癌、鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、汗腺癌、皮脂腺癌、乳头状癌、乳头状腺癌、囊腺癌、髓样癌、支气管癌、肾细胞癌、肝细胞瘤、胆管癌、绒毛膜癌、精原细胞瘤、胚胎瘤、维尔姆斯肿瘤、宫颈癌、子宫癌、睾丸癌、非小细胞肺癌(NSCLC)、小细胞肺癌、膀胱癌、肺癌、上皮癌、皮肤癌、黑素瘤、神经母细胞瘤(NB)或视网膜母细胞瘤。在一些实施方案中,肿瘤是晚期实体肿瘤。在一些实施方案中,肿瘤是转移性实体肿瘤。在一些实施方案中,患者患有MSI-H实体肿瘤。

[0218] 在一些实施方案中,即将通过本发明的方法治疗的患者或患者群体患有或易患癌症,诸如头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、

宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些实施方案中,即将用本发明的方法治疗的患者或患者群体患有或易患肺癌(例如NSCLC)、肾癌、黑色素瘤、宫颈癌、结肠直肠癌或子宫内膜癌(例如,MSS子宫内膜癌或MSI-H子宫内膜癌)。

[0219] 在一些实施方案中,癌症是妇科癌症(即,女性生殖系统的癌症,诸如卵巢癌、输卵管癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌或原发性腹膜癌,或乳腺癌)。在一些实施方案中,女性生殖系统的癌症包括但不限于卵巢癌、输卵管癌、腹膜癌和乳腺癌。

[0220] 在一些实施方案中,癌症是卵巢癌(例如,浆液细胞卵巢癌或透明细胞卵巢癌)。在一些实施方案中,癌症是输卵管癌(例如,浆液细胞输卵管癌或透明细胞输卵管癌)。在一些实施方案中,癌症是原发性腹膜癌(例如,浆液细胞原发性腹膜癌或透明细胞原发性腹膜癌)。

[0221] 在一些实施方案中,卵巢癌是上皮癌。上皮癌构成卵巢癌的85%至90%。虽然历史上认为从卵巢的表面开始,但新的证据提示,至少一些卵巢癌始于输卵管的部分中的特殊细胞。输卵管是将女性卵巢与子宫连接的小管,其为女性生殖系统的部分。在正常的女性生殖系统中,存在两个输卵管,一个位于子宫的每一侧上。始于输卵管的癌细胞可能早期到达卵巢的表面。术语“卵巢癌”经常用于描述始于卵巢、输卵管和称为腹膜的腹腔衬里的上皮癌。在一些实施方案中,癌症是或包括生殖细胞肿瘤。生殖细胞肿瘤是一类在卵巢的产卵细胞中发展的卵巢癌。在一些实施方案中,癌症是或包括间质肿瘤。间质肿瘤在将卵巢固定在一起的结缔组织细胞中发展,所述卵巢有时是产生称为雌激素的女性激素的组织。在一些实施方案中,癌症是或包括颗粒细胞肿瘤。颗粒细胞瘤可以分泌雌激素,导致在诊断时异常的阴道出血。在一些实施方案中,妇科癌症与同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)和/或BRCA1/2突变相关。在一些实施方案中,妇科癌症是铂敏感的。在一些实施方案中,妇科癌症响应基于铂的疗法。在一些实施方案中,妇科癌症已发展对基于铂的疗法的抗性。在一些实施方案中,妇科癌症一度已显示对基于铂的疗法的部分或完全应答(例如,对最后的基于铂的疗法或倒数第二个基于铂的疗法的部分或完全应答)。在一些实施方案中,妇科癌症现在对基于铂的疗法是抗性的。

[0222] 在一些实施方案中,癌症是乳腺癌。通常,乳腺癌要么始于产乳腺体(称为小叶)的细胞,要么始于导管。不太常见的乳腺癌可能始于基质组织。这些基质组织包括乳房的脂肪结缔组织和纤维结缔组织。随时间推移,乳腺癌细胞可以在称为转移的过程中侵入附近的组织,诸如腋下淋巴结或肺。乳腺癌的阶段、肿瘤的大小及其生长速率都是决定所提供的治疗类型的因素。治疗选择包括手术切除肿瘤、药物治疗(包括化学疗法和激素疗法)、放射疗法和免疫疗法。预后和生存率差异很大;五年相对生存率从98%到23%不等,具体取决于乳腺癌的类型。乳腺癌是世界上第二大常见癌症,2012年新发病例约170万,是癌症死亡的第五大常见原因,约造成521,000例死亡。在这些病例中,约15%是三阴性,其不表达雌激素受体、孕酮受体(PR)和HER2。在一些实施方案中,三阴性乳腺癌(TNBC)的特征在于,乳腺癌细胞为雌激素受体表达阴性(<1%的细胞)、孕酮受体表达阴性(<1%的细胞)和HER2阴性。

[0223] 在一些实施方案中,癌症是ER阳性乳腺癌、ER阴性乳腺癌、PR阳性乳腺癌、PR阴性

乳腺癌、HER2阳性乳腺癌、HER2阴性乳腺癌、BRCA1/2阳性乳腺癌、BRCA1/2阴性癌症或三阴性乳腺癌 (TNBC)。在一些实施方案中,癌症是三阴性乳腺癌 (TNBC)。

[0224] 在一些实施方案中,乳腺癌是转移性乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是晚期乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是II期、III期或IV期乳腺癌。在一些实施方案中,癌症是IV期乳腺癌。在一些实施方案中,乳腺癌是三阴性乳腺癌。

[0225] 在一些实施方案中,即将用本公开的方法治疗的患者或患者群体患有或易患子宫内膜癌 (“EC”)。子宫内膜癌是女性生殖道中最常见的癌症,每年每10万人中有10至20人发病。全球每年新发的子宫内膜癌 (EC) 病例数估计约为325,000例。另外,EC是绝经后妇女中最常发生的癌症。约53%的子宫内膜癌病例发生在发达国家。2015年,美国约有55,000例EC被诊断出,但目前尚未批准将靶向疗法用于EC。需要可以在1L环境和2L环境中改善晚期和复发性EC的生存期的药剂和方案。预计2016年美国将有约10,170人死于EC。最常见的组织学形式是子宫内膜样腺癌,约占诊断病例的75%至80%。其他组织学形式包括子宫乳头状浆液性癌 (小于10%)、透明细胞癌 (4%)、黏液性癌 (1%)、鳞状细胞癌 (小于1%) 和混合癌 (约10%)。

[0226] 从病原学的角度来看,EC分为两种不同的类型,即所谓的I型和II型。I型肿瘤是轻分级和雌激素相关的子宫内膜样癌 (EEC),而II型肿瘤则是非子宫内膜样癌 (NEEC) (主要是浆液性癌和透明细胞癌)。世界卫生组织最近已更新了EC的病理分类,认识到EC的9种不同亚型,但EEC和浆液性癌 (SC) 占病例中的绝大多数。EEC是发生在围绝经期患者中的雌激素相关癌,在其之前就出现了前期病变 (子宫内膜增生/子宫内膜样上皮内瘤形成)。在显微镜下,低分级EEC (EEC 1-2) 包含这样的管状腺体:它们在一定程度上类似于增殖性子宫内膜,具有结构复杂性,以及腺体和筛状型态的融合。高分级EEC显示出实体生长模式。相比之下,SC发生在没有过多雌激素的绝经后患者中。在显微镜下,SC显示厚的、纤维化或水肿的乳突,以及肿瘤细胞的显著分层、细胞出芽和具有大的嗜酸性细胞质的间变性细胞。绝大多数EEC是低分级肿瘤 (1级和2级),并且当它们局限于子宫时与预后良好相关联。3级EEC (EEC3) 是一种淋巴结转移频率增大的侵袭性肿瘤。SC具有很强的侵袭性,与雌激素刺激无关,主要发生在老年女性中。EEC 3和SC被认为是高分级肿瘤。已使用从1988年至2001年的监测、流行病学和最终结果 (SEER) 计划数据对SC和EEC3进行了比较。它们分别占EC的10%和15%,但又分别占癌症死亡人数的39%和27%。

[0227] 子宫内膜癌也可以分为四个分子亚组: (1) 强突变/POLE突变型; (2) 超突变MSI+ (例如,MSI-H或MSI-L); (3) 低拷贝数/微卫星稳定 (MSS); (4) 高拷贝数/浆液状。大约28%的病例是MSI-H。(Murali, Lancet Oncol. (2014)。在一些实施方案中,患者患有错配修复缺陷亚群的2L子宫内膜癌。

[0228] 在一些实施方案中,子宫内膜癌是转移性子宫内膜癌。

[0229] 在一些实施方案中,患者患有MSS子宫内膜癌。

[0230] 在一些实施方案中,患者患有MSI-H子宫内膜癌。

[0231] 在一些实施方案中,癌症是肺癌。在一些实施方案中,肺癌是肺的鳞状细胞癌。在一些实施方案中,肺癌是小细胞肺癌 (SCLC)。在一些实施方案中,肺癌是非小细胞肺癌 (NSCLC),诸如鳞状NSCLC。在一些实施方案中,肺癌是ALK易位的肺癌 (例如ALK易位的NSCLC)。在一些实施方案中,肺癌是EGFR突变型肺癌 (例如EGFR突变型NSCLC)。

[0232] 在一些实施方案中,癌症是结肠直肠癌(CRC)(例如实体肿瘤)。在一些实施方案中,结肠直肠癌是晚期结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是转移性结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是MSI-H结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是MSS结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是POLE突变型结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是POLD突变型结肠直肠癌。在一些实施方案中,结肠直肠癌是高TMB结肠直肠癌。

[0233] 在一些实施方案中,癌症是黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是晚期黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是转移性黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是MSI-H黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是MSS黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是POLE突变型黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是POLD突变型黑素瘤。在一些实施方案中,黑素瘤是高TMB黑素瘤。

[0234] 在一些实施方案中,癌症是晚期癌症。

[0235] 在一些实施方案中,癌症是转移性癌症。

[0236] 在一些实施方案中,癌症是复发性癌症(例如,复发性妇科癌症,诸如复发性上皮性卵巢癌、复发性输卵管癌、复发性原发性腹膜癌或复发性子宫内膜癌)。

[0237] 可以用本文所述方法治疗的癌症包括与高肿瘤突变负荷(TMB)相关联的癌症、微卫星稳定(MSS)的癌症、以微卫星不稳定性为特征的癌症、具有高度微卫星不稳定性状态(MSI-H)的癌症、具有低度微卫星不稳定性状态(MSI-L)的癌症、与高TMB和MSI-H相关联的癌症(例如,与高TMB和MSI-L或MSS相关联的癌症)、具有缺陷性DNA错配修复系统的癌症、在DNA错配修复基因中具有缺陷的癌症、超突变癌症、具有同源重组修复缺陷/同源修复缺陷(“HRD”)的癌症、在聚合酶 δ (POLD)中包含突变的癌症,以及在聚合酶 ϵ (POLE)中包含突变的癌症。

[0238] 在一些实施方案中,待治疗的肿瘤的特征在于微卫星不稳定性。在一些实施方案中,肿瘤的特征在于微卫星不稳定性高的状态(MSI-H)。微卫星不稳定性(“MSI”)是或包含某些细胞(诸如肿瘤细胞)的DNA中的变化,其中微卫星重复序列(DNA的短、重复序列)的数量不同于它从中遗传的DNA中所含的重新序列的数量。约15%的散发性结肠直肠癌(CRC)在微卫星(MS)序列的长度上具有广泛的变化,称之为微卫星不稳定性(MSI)(Boland和Goel, 2010)。散发性MSI CRC肿瘤显示出独特的临床病理学特征,包括近二倍体核型、在老年人群和女性中出现的频率更高,以及预后较好(de la Chapelle和Hampel, 2010; Popat等人, 2005)。MSI也存在于其他肿瘤中,诸如最常见的妇科恶性肿瘤子宫内膜癌(EC)中(Duggan等人, 1994)。最初开发用于筛选遗传性遗传障碍(Lynch综合征)的相同参考Bethesda小组(Umar等人, 2004)目前应用于测试CRC和EC的MSI。然而,MSI在CRC基因组中经常靶向的基因很少在EC基因组中具有DNA滑移事件(Gurin等人, 1999)。

[0239] 微卫星不稳定性起因于修复因缺陷性DNA错配修复(MMR)系统产生的复制相关错误的失败。这种失败使整个基因组中,但尤其是在称为微卫星的重复DNA区域中的错配突变持续存在,导致突变负荷增加。已经证明,至少一些以MSI-H为特征的肿瘤对某些抗PD-1药剂具有改善的反应(Le等人, (2015) N. Engl. J. Med. 372 (26) :2509-2520; Westdorp等人, (2016) Cancer Immunol. Immunother. 65 (10) :1249-1259)。在一些实施方案中,癌症具有为高度微卫星不稳定性的微卫星不稳定性(例如,MSI-H状态)。在一些实施方案中,癌症具有为低度微卫星不稳定性的微卫星不稳定性状态(例如,低度MSI)。在一些实施方案中,癌症

具有微卫星稳定的微卫星不稳定状态(例如,MSS状态)。在一些实施方案中,通过基于下一代测序(NGS)的测定、基于免疫组织化学(IHC)的测定和/或基于PCR的测定来评估微卫星不稳定状态。在一些实施方案中,通过NGS检测微卫星不稳定性。在一些实施方案中,通过IHC检测微卫星不稳定性。在一些实施方案中,通过PCR检测微卫星不稳定性。

[0240] 在一些实施方案中,患者患有MSI-L癌症。

[0241] 在一些实施方案中,患者患有MSI-H癌症。在一些实施方案中,患者患有MSI-H实体肿瘤。在一些实施方案中,MSI-H癌症是MSI-H子宫内膜癌。在一些实施方案中,MSI-H癌症是实体肿瘤。在一些实施方案中,MSI-H癌症是转移性肿瘤。在一些实施方案中,MSI-H癌症是子宫内膜癌。在一些实施方案中,MSI-H癌症是非子宫内膜癌。在一些实施方案中,MSI-H癌症是结肠直肠癌。

[0242] 在一些实施方案中,患者患有MSS癌症。在一些实施方案中,MSS癌症是MSS子宫内膜癌。

[0243] 在一些实施方案中,癌症与POLE (DNA聚合酶 ϵ) 突变相关联(即,癌症是POLE突变型癌症)。在一些实施方案中,POLE突变是外切核酸酶结构域中的突变。在一些实施方案中,POLE突变是种系突变。在一些实施方案中,POLE突变是散发性突变。在一些实施方案中,MSI癌症还与POLE突变相关联。在一些实施方案中,MSS癌症还与POLE突变相关联。在一些实施方案中,使用测序鉴定POLE突变。在一些实施方案中,POLE突变型癌症是子宫内膜癌。在一些实施方案中,POLE突变型癌症是结肠癌。在一些实施方案中,POLE突变型癌症是胰腺癌、卵巢癌或小肠癌。

[0244] 在一些实施方案中,癌症与POLD (DNA聚合酶 δ) 突变相关联(即,癌症是POLD突变型癌症)。在一些实施方案中,POLD突变是外切核酸酶结构域中的突变。在一些实施方案中,POLD突变是体细胞突变。在一些实施方案中,POLD突变是种系突变。在一些实施方案中,使用测序鉴定POLD突变型癌症。在一些实施方案中,POLD突变型癌症是子宫内膜癌。在一些实施方案中,POLD突变型癌症是结肠直肠癌。在一些实施方案中,POLD突变型癌症是脑癌。

[0245] 在一些实施方案中,患者患有错配修复缺陷(MMRd) 癌。

[0246] 在一些实施方案中,MMRd癌症是结肠直肠癌。

[0247] 微卫星不稳定性可能起因于修复因缺陷性DNA错配修复(MMR) 系统产生的复制相关错误的失败。这种失败使整个基因组中,但尤其是在称为微卫星的重复DNA区域中的错配突变持续存在,导致突变负荷增加,突变负荷增加可改善对某些PD-1药剂的反应。同上。在一些实施方案中,通过基于NGS的测定和/或基于PCR的MSI测定来评估MSI-H状态。在一些实施方案中,通过下一代测序来检测微卫星不稳定性。在一些实施方案中,使用免疫组织化学(IHC) 测试来检测微卫星不稳定性。

[0248] 在一些实施方案中,癌症(例如MMRd癌症) 的特征在于高肿瘤突变负荷(即,癌症是高TMB癌症)。在一些实施方案中,癌症与高TMB和MSI-H相关。在一些实施方案中,癌症与高TMB和MSI-L或MSS相关。在一些实施方案中,癌症是与高TMB相关的子宫内膜癌。在一些相关的实施方案中,子宫内膜癌与高TMB和MSI-H相关。在一些相关的实施方案中,子宫内膜癌与高TMB和MSI-L或MSS相关。在一些实施方案中,高TMB癌症是结肠直肠癌。在一些实施方案中,高TMB癌症是肺癌(例如小细胞肺癌(SCLC) 或非小细胞肺癌(NSCLC),诸如鳞状NSCLC或非鳞状NSCLC)。在一些实施方案中,高TMB癌症是黑素瘤。在一些实施方案中,高TMB癌症是

尿道上皮癌症。

[0249] 在一些实施方案中,患者患有肿瘤浸润性淋巴细胞(TIL)表达升高的癌症,即,患者患有高TIL癌症。在一些实施方案中,高TIL癌症是乳腺癌(例如,三阴性乳腺癌(TNBC)或HER2阳性乳腺癌)。在一些实施方案中,高TIL癌症是转移性癌症(例如转移性乳腺癌)。

[0250] 在一些实施方案中,免疫相关基因表达标记可以预测针对如本文所述的癌症抗PD-1疗法的应答。例如,包括与IFN- γ 信号传导相关联的基因的基因小组可以用于鉴定将受益于抗PD-1疗法的癌症患者。示例性基因小组在Ayers等人,J.Clin.Invest.,127(8):2930-2940,2017中有所描述。在一些实施方案中,癌症患者患有为乳腺癌(例如TNBC)或卵巢癌的癌症。在一些实施方案中,癌症患者患有为膀胱癌、胃癌、胆管癌、食道癌或头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)的癌症。在一些实施方案中,癌症患者患有为肛门癌或结肠直肠癌的癌症。

[0251] 在一些实施方案中,患者患有表达PD-L1的肿瘤。在一些实施方案中,评估患者或患者群体中的PD-L1状态。在一些实施方案中,在用抗PD-1抗体药剂治疗之前、期间和/或之后评估有档案的或新的治疗前活组织检查中的突变负荷和基线基因表达谱。在一些实施方案中,评估患者体内TIM-3和/或LAG-3的状态和/或表达。

[0252] 在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者先前尚未用一种或多种不同的癌症治疗方式治疗过。

[0253] 在一些实施方案中,患者先前已经用一种或多种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用两种或更多种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用细胞毒性疗法治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用化学疗法治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用两种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。在一些实施方案中,受试者先前已经用三种不同的癌症治疗方式(例如,手术、放射疗法、化学疗法或免疫疗法中的一种或多种)治疗过。

[0254] 在本文所述方法的一些实施方案中,方法还包括施用手术、放射疗法、化学疗法、免疫疗法、抗血管生成剂或抗炎剂中的一种或多种。在一些实施方案中,方法还包括施用化学疗法。

[0255] 在一些实施方案中,癌症患者群体中的至少一些患者先前已经用化学疗法(例如基于铂的化学疗法)治疗过。例如,已经接受两条线的癌症治疗的患者可以被鉴定为2L癌症患者(例如2L NSCLC患者)。在一些实施方案中,患者已经接受两条线或更多条线的癌症治疗(例如2L+癌症患者,诸如2L+子宫内膜癌患者)。在一些实施方案中,患者先前尚未用抗PD-1疗法治疗过。在一些实施方案中,患者先前接受了至少一条线的癌症治疗(例如,患者先前接受了至少一条线或至少两条线的癌症治疗)。在一些实施方案中,患者先前接受了至少一条线的转移性癌症治疗(例如,患者先前接受了一条或两条线的转移性癌症治疗)。

[0256] 在一些实施方案中,受试者对于用抑制

[0257] PD-1的药剂治疗有抗性。

[0258] 在一些实施方案中,受试者难以用抑制PD-1的药剂治疗。

[0259] 在一些实施方案中,本文所述的方法使该受试者对用抑制PD-1的药剂治疗敏感。

[0260] 在一些实施方案中,受试者包含耗竭的免疫细胞(例如,为耗竭的T细胞的耗竭的免疫细胞)。

[0261] 在本文所述方法的一些实施方案中,受试者是动物(例如哺乳动物)。在实施方案中,受试者是人。在一些实施方案中,受试者是非人哺乳动物(例如,小鼠、大鼠、兔或非人灵长类动物)。因此,本文所述的方法既可以用于治疗人类、又可以用于兽医学。

[0262] 在一些实施方案中,PD-1抑制剂(例如抗PD-1抗体)以静脉内方式(例如,通过静脉内输注)施用。

[0263] 程序性死亡1 (PD-1)

[0264] 程序性死亡1 (PD-1) (也称为程序性细胞死亡1) 是268个氨基酸的I型跨膜蛋白,最初通过经历凋亡的小鼠T细胞系消减杂交而鉴定(Ishida等人, *Embo J.*, 11:3887-95 (1992))。PD-1是CD28/CTLA-4家族T细胞调节因子的成员,并且在活化的T细胞、B细胞和骨髓谱系细胞上表达(Greenwald等人, *Annu. Rev. Immunol.*, 23:515-548 (2005); 和Sharpe等人, *Nat. Immunol.*, 8:239-245 (2007))。PD-1是CD28受体家族的抑制成员,该家族还包括CD28、CTLA-4、ICOS和BTLA。PD-1在活化的B细胞、T细胞和骨髓细胞上表达(Agata等人, 同上; Okazaki等人, (2002) *Curr. Opin. Immunol.* 14:391779-82; Bennett等人, (2003) *J Immunol* 170:711-8)。

[0265] 已经鉴定了PD-1的两种配体,PD配体1 (PD-L1) 和PD配体2 (PD-L2), 两者均属于B7蛋白超家族(Greenwald等人, 同上)。PD-L1在多种细胞类型中表达,包括肺、心脏、胸腺、脾和肾细胞(参见,例如, Freeman等人, *J. Exp. Med.*, 192 (7):1027-1034 (2000); 和Yamazaki等人, *J. Immunol.*, 169 (10):5538-5545 (2002))。在巨噬细胞和树突细胞(DC)上PD-L1表达响应于脂多糖(LPS)和GM-CSF处理而上调,在T细胞和B细胞上在经由T细胞和B细胞受体进行信号传导时PD-L1表达上调。PD-L1也在多种鼠肿瘤细胞系中表达(参见,例如, Iwai等人, *Proc. Nat. l Acad. Sci. USA*, 99 (9):12293-12297 (2002); 和Blank等人, *Cancer Res.*, 64 (3):1140-1145 (2004))。相比之下,PD-L2表现出更受限制的表达模式并且主要由抗原呈递细胞(例如,树突细胞和巨噬细胞)和一些肿瘤细胞系表达(参见,例如, Latchman等人, *Nat. Immunol.*, 2 (3):261-238 (2001))。肿瘤中的高PD-L1表达,无论是在肿瘤细胞、基质还是肿瘤微环境内的其他细胞上,都与不良的临床预后相关,可能是抑制效应T细胞和上调肿瘤中的调节性T细胞(Treg)。

[0266] PD-1负调节T细胞活化,并且这种抑制功能与细胞质结构域中的免疫受体酪氨酸转换基序(ITSM)有联系(参见,例如, Greenwald等人, 同上; 和Parry等人, *Mol. Cell. Biol.*, 25:9543-9553 (2005))。PD-1缺乏可产生自身免疫性。例如,已经证实C57BL/6PD-1敲除小鼠会发展狼疮样综合征(参见,例如, Nishimura等人, *Immunity*, 11:141-1151 (1999))。在人类中,PD-1基因中的单核苷酸多态性与系统性红斑狼疮、1型糖尿病、类风湿性关节炎和多发性硬化进展的较高发生率相关(参见,例如, Nielsen等人, *Tissue Antigens*, 62 (6):492-497 (2003); Bertsias等人, *Arthritis Rheum.*, 60 (1):207-218 (2009); Ni等人, *Hum. Genet.*, 121 (2):223-232 (2007); Tahoori等人, *Clin. Exp. Rheumatol.*, 29 (5):763-767 (2011); 和Kroner等人, *Ann. Neurol.*, 58 (1):50-57 (2005))。PD-1表达异常还已经牵涉于几种病理,诸如肿瘤免疫逃避和慢性病毒感染中的T细胞功能障碍(参见,例如, Barber等人, *Nature*, 439:682-687 (2006); 和Sharpe等人, 同上)。

[0267] 最近的研究证明,PD-1诱导的T细胞抑制也在抑制抗肿瘤免疫中起作用。例如,PD-L1在多种人和小鼠肿瘤上表达,并且PD-1与肿瘤上的PD-L1结合导致T细胞抑制及肿瘤免疫逃避和保护(Dong等人,Nat.Med.,8:793-800(2002))。已经将肿瘤细胞对PD-L1的表达与它们在体外对于受抗肿瘤T细胞溶解的抗性直接联系起来(Dong等人,同上;和Blank等人,Cancer Res.,64:1140-1145(2004))。PD-1敲除小鼠对肿瘤攻击有抗性(Iwai等人,Int.Immunol.,17:133-144(2005)),并且来自PD-1敲除小鼠的T细胞,当过继转移到荷瘤小鼠时,在肿瘤排斥中非常有效(Blank等人,同上)。使用单克隆抗体阻断PD-1抑制信号可以增强小鼠中的宿主抗肿瘤免疫(Iwai等人,同上;和Hirano等人,Cancer Res.,65:1089-1096(2005)),并且肿瘤中高水平的PD-L1表达与许多人类癌症类型的预后不良相关(Hamanishi等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,104:3360-3365(2007),Brown等人,J.Immunol.,170:1257-1266(2003);和Flies等人,Yale Journal of Biology and Medicine,84(4):409-421(2011))。

[0268] 鉴于前述内容,已经开发了用于抑制PD-1活性以治疗各种类型的癌症和用于免疫增强(例如,以治疗感染性疾病)的策略(参见,例如,Ascierto等人,Clin.Cancer.Res.,19(5):1009-1020(2013))。在这方面,已经开发了靶向PD-1的单克隆抗体用于治疗癌症(参见,例如,Weber,Semin.Oncol.,37(5):430-4309(2010);和Tang等人,Current Oncology Reports,15(2):98-104(2013))。例如,纳武单抗(nivolumab)(也称为BMS-936558)在I期临床试验中在非小细胞肺癌、黑素瘤和肾细胞癌中产生完全或部分反应(参见,例如,Topalian,New England J.Med.,366:2443-2454(2012)),目前正处于III期临床试验中。MK-3575是针对PD-1的人源化单克隆抗体,其在I期临床试验中已经显示出抗肿瘤活性的证据(参见,例如,Patnaik等人,2012American Society of Clinical Oncology(ASCO) Annual Meeting,Abstract#2512)。另外,最近的证据表明,靶向PD-1的疗法可以加强针对病原体诸如HIV的免疫反应(参见,例如,Porichis等人,Curr.HIV/AIDS Rep.,9(1):81-90(2012))。然而,尽管取得了这些进展,但这些潜在疗法在人类中的功效可能有限。

[0269] PD-1结合剂

[0270] 本公开提供了治疗癌症的方法,包括根据可以实现一种或多种临床益处的方案施用递送特定的程序性死亡-1蛋白(PD-1)结合剂的组合物。本公开至少部分地描述了PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂),以及与其相关的各种组合物和方法。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)结合PD-1的表位,这样阻断PD-1与其任何一种或多种假定配体的结合。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)结合PD-1的表位,这样阻断PD-1与其两种或更多种假定配体的结合。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)结合PD-1蛋白的表位,这样阻断PD-1与PD-L1和/或PD-L2的结合。本公开的PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)可以包含任何合适类别的重链恒定区(Fc)。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体药剂)包含基于野生型IgG1、IgG2或IgG4抗体或者它们的变体的重链恒定区。在一些实施方案中,PD-1结合剂是单克隆抗体。

[0271] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的一个或多个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的一个或多个CDR序列的轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含具有选自SEQ ID NO:9、10和11的两个或更多个CDR序列的重链可变区和/或具有选自SEQ ID NO:12、13和14的两个或更多个CDR序列的

轻链可变区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:具有三个CDR的重链可变区,这三个CDR具有序列SEQ ID NO:9、10和11;和/或具有三个CDR的轻链可变区,这三个CDR具有序列SEQ ID NO:12、13和14。

[0272] SEQ ID NO:9 (HCDR1) -SYDMS

[0273] SEQ ID NO:10 (HCDR2) -TISGGGSYTTYQDSVKG

[0274] SEQ ID NO:11 (HCDR3) -PYYAMDY

[0275] SEQ ID NO:12 (LCDR1) -KASQDVGTA

[0276] SEQ ID NO:13 (LCDR2) -WASTLHT

[0277] SEQ ID NO:14 (LCDR3) -QHYSSYPWT

[0278] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或

[0279] SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域。

[0280] SEQ ID NO:1

[0281] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGKFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTTVTVSSA

[0282] SEQ ID NO:7

[0283] EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTTYQDSVKGKFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYAMDYWGQGTTTVTVSS

[0284] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或

[0285] SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。

[0286] SEQ ID NO:2

[0287] DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTA WAWYQQKPKGAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIKR

[0288] SEQ ID NO:8

[0289] DIQLTQSPSFLSAYVGDRTITCKASQDVGTA WAWYQQKPKGAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGT
EFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLEIK

[0290] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含:其氨基酸序列包括SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:7的免疫球蛋白重链可变结构域,和/或其氨基酸序列包括SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:8的免疫球蛋白轻链可变结构域。在一些实施方案中,PD-1结合剂是或包括免疫球蛋白G4 (IgG4) 人源化单克隆抗体 (mAb)。在一些实施方案中,PD-1结合剂包括人IGHG4*01多肽。在一些实施方案中,PD-1结合剂在IgG重链区内包含一个或多个突变。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含在重链恒定区中具有一个或多个突变的IgG4重链恒定区。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含在铰链区中具有一个或多个突变的IgG4重链恒定区。设想在一些实施方案中,IgG4铰链区中的突变可以防止半分子与其他IgG4分子交换。在一些实施方案中,IgG4铰链区中的所述一个或多个突变可以包括丝氨酸至脯氨酸的稳定突变,其防止半分子与其他IgG4分子交换。在一些实施方案中,IgG4铰链区中的所述一个或多个突变可包括S228P突变。参见例如J.Biol.Chem.2015;290 (9):5462-5469。

[0291] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含其氨基酸序列包括SEQ ID NO:3的免疫球蛋白重链多肽。

[0292] SEQ ID NO:3—抗PD-1抗体重链多肽 (CDR序列) EVQLLESGLVQPGGSLRLSCAASGFT

FSSYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISGGGSYTYQQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPYYAMDY
WGQGTTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLS
SVVTVPSSSLGKTKYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVY
VDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAK
GQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRW
QEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLK

[0293] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含其氨基酸序列包括SEQ ID NO:4的免疫球蛋白轻链多肽。

[0294] SEQ ID NO:4—抗PD-1抗体轻链多肽(CDR序列)DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQD
VGTAWAWYQQKPGKAPKLLIYWASTLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTKLE
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLS
KADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0295] SEQ ID NO:3和4描述了利用人IGHG4*01重链基因和人IGKC*01κ轻链基因作为支架的示例性人源化单克隆抗PD-1抗体。在IgG4重链的铰链区中存在单个Ser至Pro的点突变。该突变位于经典的S228位置处,对应于SEQ ID NO:3中的残基224。不希望受理论束缚,设想该点突变用于稳定抗体重链的铰链。

[0296] 该示例性人源化单克隆抗PD-1抗体的生物物理和生物化学表征与IgG4分子的预期二硫键模式一致。预期链间和链内二硫键中涉及的残基列于下表(表1和2)。

[0297] 表1—具有有如以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的示例性抗PD-1抗体药剂重链的二硫键中涉及的预期残基。

[0298]

Edelman 后的 半胱氨酸残 基 ID ^a	抗 PD-1 mAb HC 残 基(在 SEQ ID NO: 3 中的位置)
I	22
II	96
III	130
IV	143
V	199
VI	222
VII	225
VIII	257
IX	317
X	363
XI	421

[0299] 表2—具有有如以SEQ ID NO:4示出的氨基酸序列的示例性抗PD-1抗体药剂轻链的

二硫键中涉及的预期残基。

[0300]	Edelman 后的 半胱氨酸残 基 ID ^a	抗 PD-1 mAb LC 残 基(在 SEQ ID NO: 4 中的位置)
	I	23
	II	88

[0301]	Edelman 后的 半胱氨酸残 基 ID ^a	抗 PD-1 mAb LC 残 基(在 SEQ ID NO: 4 中的位置)
	III	134
	IV	194
	V	214

[0302] 该示例性抗PD-1抗体在成熟蛋白质序列 (SEQ ID NO:3) 中的每条重链的CH2结构域中的天冬酰胺残基293处表现出被占用的N-糖基化位点。该位点表达的N-糖基化是通常在哺乳动物细胞培养物中表达的IgG上观察到的寡糖物质的混合物,例如,下面显示的是来自于在中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞中培养的这种示例性抗PD-1抗体的制剂中的聚糖物质的相对丰度(表3)。

[0303] 表3-抗PD-1抗体结合剂的聚糖分析

[0304]

物质	丰度（总寡糖的%）	寡糖的描述
G0	<0.1%	非岩藻糖化去半乳糖双触角（agalactobiantennary）复合型寡糖
G0F	19.5%	核心岩藻糖基化去半乳糖双触角复合型寡糖
G1	0.1%	非岩藻糖基化单半乳糖基化双触角复合型寡糖
G1F	45.6%	核心岩藻糖基化单半乳糖基化双触角复合型寡糖
G2F	27.4%	核心岩藻糖基化半乳糖基化双触角复合型寡糖
M5	0.5%	寡聚甘露糖苷 N-聚糖， Man ₅ GlcNAc ₂

[0305] 在一些实施方案中，本公开提供了抗PD-1抗体药剂，其包含至少一条具有如以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的免疫球蛋白重链和至少一条具有如以SEQ ID NO:4示出的氨基酸序列的免疫球蛋白轻链。在一些实施方案中，抗PD-1抗体药剂包含两条免疫球蛋白重链，每条重链均具有如以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列。作为替代或除此之外，在一些实施方案中，抗PD-1抗体药剂包含两条免疫球蛋白轻链，每条轻链均具有如以SEQ ID NO:4示出的氨基酸序列。在一些实施方案中，抗PD-1抗体药剂具有规范的抗体形式。

[0306] 在一些实施方案中，PD-1结合剂是纳武单抗、派姆单抗、阿特珠单抗、德瓦鲁单抗、阿维鲁单抗，或W02014/179664中所公开的任一种抗体。

[0307] 派姆单抗是抗PD-1单克隆抗体（“mAb”）（也称为MK-3475、SCH 9000475、Keytruda）。派姆单抗是免疫球蛋白G4/κ同种型人源化mAb。派姆单抗的机制由下述内容组成：mAb与淋巴细胞的PD-1受体结合，以阻断PD-1与体内其他细胞（包括某些癌症的肿瘤细胞）所产生的PD-L1配体和PD-L2配体的相互作用。

[0308] 与派姆单抗相似，纳武单抗（也称为BMS-936558、Opdivo）于2014年首次获得FDA批准，用于在适当时治疗无法手术切除或用伊匹单抗和BRAF抑制剂治疗后已经转移的黑素瘤。

[0309] 在一些实施方案中，PD-1抗体药剂如国际专利申请公布W02014/179664中所公开，该专利申请公布的全部内容并入本文。

[0310] 在一些实施方案中，提供的重链、轻链和/或抗体药剂具有包括一个或多个二硫键的结构。在一些实施方案中，所述一个或多个二硫键是在IgG4免疫球蛋白的预期位置处的二硫键或包括该二硫键。

[0311] 在一些实施方案中,PD-1结合剂在一个或多个位点糖基化。如本文所用,“聚糖”是糖蛋白的糖聚合物(部分)组分。术语“聚糖”涵盖游离聚糖,包括已经从糖蛋白上切割或以其他方式释放的聚糖。在一些实施方案中,本公开提供了包含如本文所述的重链、轻链和/或抗体药剂的一种或多种糖型的组合物。在一些实施方案中,聚糖与Fc区N-连接。在一些实施方案中,PD-1结合剂在Asn297 (Kabat编号)处糖基化。

[0312] 术语“糖型”在本文中用于指糖蛋白的特定形式。即,糖蛋白包括具有与不同聚糖或聚糖集合连接的潜力的特定多肽时,则该糖蛋白的每种不同型式(即,多肽与特定聚糖或聚糖集合连接的情况)称为“糖型”。在一些实施方案中,所提供的组合物包含如本文所述的重链、轻链和/或抗体药剂中的一种或多种的多个糖型。

[0313] 在一些实施方案中,PD-1结合剂以高亲和力与人和食蟹猴PD-1结合。在一些实施方案中,PD-1-结合剂的结合可以通过表面等离子体共振 (SPR) 来表征。在一些实施方案中,SPR测量结果可以证明或确认PD-1结合剂与人和/或食蟹猴PD-1Fc融合体的结合。在一些实施方案中,PD-1结合剂以快速的缔合速率、缓慢的解离速率和高亲和力与人和食蟹猴PD-1结合(表4)。例如,在使用示例性PD-1结合剂的情况下,与人和食蟹猴PD-1的结合动力学相似,且 K_D 值的差异小于2倍。此外,通过流式细胞术评估示例性PD-1结合剂与CHO-K1细胞上表达的人或食蟹猴PD-1的结合。确定该示例性PD-1结合剂与细胞表面的人和食蟹猴PD-1结合,且 EC_{50} 分别为2.0nM和3.4nM。

[0314] 表4:如通过表面等离子体共振以及与表达PD-1的CHO细胞结合所确定的PD-1结合剂(包含SEQ ID NO:1和2)与PD-1的结合

[0315]

	动力学参数 (SPR)			表达 PD-1 的 CHO 细胞
物质	$K_{\text{缔合}}(\text{Ms})^{-1}$	$K_{\text{解离}}(\text{s}^{-1})$	K_D (nM)	EC_{50} (nM)
人 PD-1	5.7×10^5	1.7×10^{-4}	0.30	2.0
Cyno PD-1	4.3×10^5	2.3×10^{-4}	0.53	3.4

[0316] CHO=中国仓鼠卵巢;cyno=食蟹猴, EC_{50} =半最大有效浓度; K_{assoc} =缔合速率常数; K_D =解离常数; K_{dissoc} =解离速率常数;

[0317] PD-1=程序性细胞死亡-1;SPR=表面等离子体共振。

[0318] 在一些实施方案中,PD-1结合剂在阻断PD-1/PD-L1或PD-L2相互作用中的拮抗剂活性可以使用基于流式细胞术的测定来确认或确定,该测定测量表达为小鼠IgG1 Fc融合蛋白(PD-L1 mFc或PD-L2mFc)的经标记PD-L1和PD-L2与表达PD-1的细胞的结合。在一些实施方案中,与IgG4同种型对照相比,PD-1结合剂可以有效地阻断PD-1/PD-L1和PD-1/PD-L2结合。

[0319] 在一些实施方案中,PD-1结合剂可以有效地中和PD-1活性(例如,可以抑制PD-1与PD-L1和PD-L2结合)。在一些实施方案中,可以在混合淋巴细胞反应 (MLR) 中确认或确定PD-1结合剂的功能性拮抗剂活性,从而证明在添加PD-1结合剂后白介素 (IL) -2的产生增强。在

一些实施方案中,MLR测定可以使用原代人CD4+T细胞作为应答物并且使用人树突状细胞作为刺激物来进行。

[0320] 表达和配方

[0321] 在一些实施方案中,PD-1结合剂由包含一种或多种核酸序列的载体表达。在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白重链多肽,该多肽由包含SEQ ID NO:5的核苷酸序列编码。

[0322] SEQ ID NO:5-

[0323] GAG GTG CAG CTG TTG GAG TCT GGG GGA GGC TTG GTACAG CCT GGG GGG TCC CTG AGA CTC TCC TGT GCA GCC TCTGGA TTC ACT TTC AGT AGC TAT GAC ATG TCT TGG GTC CGCCAG GCT CCA GGG AAG GGG CTG GAG TGG GTC TCA ACCATT AGT GGT GGT GGT AGT TAC ACC TAC TAT CAA GAC AGTGTG AAG GGG CGG TTC ACC ATC TCC AGA GAC AAT TCCAAG AAC ACG CTG TAT CTG CAA ATG AAC AGC CTG AGAGCC GAG GAC ACG GCC GTA TAT TAC TGT GCG TCC CCT TACTAT GCT ATG GAC TAC TGG GGG CAA GGG ACC ACG GTCACC GTC TCC TCA GCA TCC ACC AAG GGC CCA TCG GTC TTCCCG CTA GCA CCC TGC TCC AGG AGC ACC TCC GAG AGCACA GCC GCC CTG GGC TGC CTG GTC AAG GAC TAC TTC CCCGAA CCA GTG ACG GTG TCG TGG AAC TCA GGC GCC CTGACC AGC GGC GTG CAC ACC TTC CCG GCT GTC CTA CAG TCCTCA GGA CTC TAC TCC CTC AGC AGC GTG GTG ACC GTG CCCTCC AGC AGC TTG GGC ACG AAG ACC TAC ACC TGC AACGTA GAT CAC AAG CCC AGC AAC ACC AAG GTG GAC AAGAGA GTT GAG TCC AAA TAT GGT CCC CCA TGC CCA CCA TGCCCA GCA CCT GAG TTC CTG GGG GGA CCA TCA GTC TTC CTGTTC CCC CCA AAA CCC AAG GAC ACT CTC ATG ATC TCC CGGACC CCT GAG GTC ACG TGC GTG GTG GTG GAC GTG AGCCAG GAA GAC CCC GAG GTC CAG TTC AAC TGG TAC GTGGAT GGC GTG GAG GTG CAT AAT GCC AAG ACA AAG CCGCGG GAG GAG CAG TTC AAC AGC ACG TAC CGT GTG GTCAGC GTC CTC ACC GTC CTG CAC CAG GAC TGG CTG AACGGC AAG GAG TAC AAG TGC AAG GTC TCC AAC AAA GGCCTC CCG TCC TCC ATC GAG AAA ACC ATC TCC AAA GCC AAAGGG CAG CCC CGA GAG CCA CAG GTG TAC ACC CTG CCCCCA TCC CAG GAG GAG ATG ACC AAG AAC CAG GTC AGCCTG ACC TGC CTG GTC AAA GGC TTC TAC CCC AGC GAC ATCGCC GTG GAG TGG GAG AGC AAT GGG CAG CCG GAG AACAAAC TAC AAG ACC ACG CCT CCC GTG CTG GAC TCC GACGGC TCC TTC TTC CTC TAC AGC AGG CTA ACC GTG GAC AAGAGC AGG TGG CAG GAG GGG AAT GTC TTC TCA TGC TCCGTG ATG CAT GAG GCT CTG CAC AAC CAC TAC ACA CAGAAG AGC CTC TCC CTG TCT CTG GGT AAA

[0324] 在一些实施方案中,PD-1结合剂包含免疫球蛋白轻链多肽,该多肽由包含SEQ ID NO:6的核苷酸序列编码。

[0325] SEQ ID NO:6-

[0326] GAC ATC CAG TTG ACC CAG TCT CCA TCC TTC CTG TCTGCA TAT GTA GGA GAC AGA GTC ACC ATC ACT TGC AAGGCC AGT CAG GAT GTG GGT ACT GCT GTA GCC TGG TAT CAGCAA AAA CCA GGG AAA GCC CCT AAG CTC CTG ATC TATTGG GCA TCC ACC CTG CAC ACT GGG GTC CCA TCA AGG TTCAGC GGC AGT GGA TCT GGG ACA GAA TTC ACT CTC ACAATC AGC AGC CTG CAG CCT GAA GAT TTT GCA ACT TAT TACTGT CAG CAT TAT AGC AGC TAT CCG TGG ACG TTT GGC CAGGGG ACC AAG CTG GAG ATC AAA CGG ACT GTG GCT GCACCA TCT GTC

TTC ATC TTC CCG CCA TCT GAT GAG CAA TTGAAA TCT GGA ACT GCC TCT GTT GTG TGC
CTG CTG AAT AACTTC TAT CCC AGA GAG GCC AAA GTA CAG TGG AAG GTGGAT AAC GCC CTC
CAA TCG GGT AAC TCC CAG GAG AGTGTC ACA GAG CAG GAC AGC AAG GAC AGC ACC TAC
AGCCTC AGC AGC ACC CTG ACG CTG AGC AAA GCA GAC TACGAG AAA CAC AAA GTC TAC GCC
TGC GAA GTC ACC CATCAG GGC CTC AGC TCG CCC GTC ACA AAG AGC TTC AACAGG GGA GAG
TGT

[0327] 在一些实施方案中,PD-1结合剂由包含编码PD-1结合免疫球蛋白重链可变结构域多肽和/或PD-1结合免疫球蛋白轻链可变结构域多肽的一种或多种核酸序列的载体表达。在一些实施方案中,PD-1结合剂由包含编码PD-1结合免疫球蛋白重链多肽和/或PD-1结合免疫球蛋白轻链多肽的一种或多种核酸序列的载体表达。所述载体可以是,例如质粒、附加体、粘粒、病毒载体(例如逆转录病毒或腺病毒)或噬菌体。合适的载体和载体制备方法是本领域熟知的(参见例如,Sambrook等人,Molecular Cloning,a Laboratory Manual,第3版,Cold Spring Harbor Press,Cold Spring Harbor,N.Y. (2001),和Ausubel等人,Current Protocols in Molecular Biology,Green Publishing Associates and John Wiley& Sons,New York,N.Y. (1994))。

[0328] 在一些实施方案中,用于表达PD-1结合剂的一种或多种载体还包含提供编码序列在宿主细胞中的表达的表达控制序列,诸如启动子、增强子、多聚腺苷酸化信号、转录终止子、内部核糖体进入位点(IRES)等。示例性表达控制序列是本领域已知的,并且在例如Goeddel, Gene Expression Technology:Methods in Enzymology,Vol.185,Academic Press,San Diego,Calif. (1990)中有所描述。

[0329] 可以将包含编码本公开的PD-1结合剂的一种或多种核酸的一种或多种载体引入能够表达由此编码的多肽的宿主细胞(包括任何合适的原核或真核细胞)中。宿主细胞的一些优选品质包括:生长容易且可靠、生长速率相当快、具有良好表征的表达系统,和/或易于/高效转化或转染。

[0330] 在一些实施方案中,利用哺乳动物细胞。许多合适的哺乳动物宿主细胞是本领域已知的,并且许多可从美国模式培养物保藏所(ATCC,Manassas,VA)获得。合适的哺乳动物细胞的实例包括但不限于中国仓鼠卵巢细胞(CHO)(ATCC编号CCL61)、CHO DHFR-细胞(Urlaub等人,Proc.Natl.Acad.Sci.USA,97:4216-4220(1980))、人胚肾(HEK)293或293T细胞(ATCC编号CRL1573)和3T3细胞(ATCC编号CCL92)。其他合适的哺乳动物细胞系是猴COS-1(ATCC编号CRL1650)和COS-7细胞系(ATCC编号CRL1651),以及CV-1细胞系(ATCC编号CCL70)。

[0331] 其他示例性哺乳动物宿主细胞包括灵长类动物细胞系和啮齿动物细胞系,包括转化的细胞系。正常的二倍体细胞,源自原代组织体外培养的细胞株以及原代外植体也是合适的。其他合适的哺乳动物细胞系包括但不限于小鼠神经母细胞瘤N2A细胞、HeLa、小鼠L-929细胞和BHK或HaK仓鼠细胞系,所有这些细胞系均可从ATCC获得。选择合适的哺乳动物宿主细胞的方法及用于细胞的转化、培养、扩增、筛选和纯化的方法是本领域已知的。

[0332] 在一些实施方案中,所述哺乳动物细胞是人细胞。例如,哺乳动物细胞可以是人淋巴样细胞系或淋巴来源的细胞系,例如前B淋巴细胞来源的细胞系。人淋巴样细胞系的实例包括但不限于RAMOS(CRL-1596)、Daudi(CCL-213)、EB-3(CCL-85)、DT40(CRL-2111)、18-81

(Jack等人, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85:1581-1585 (1988))、Raji细胞 (CCL-86), 以及它们的衍生物。

[0333] 在一些实施方案中, 将PD-1结合剂配制成药物组合物, 该药物组合物含有与药学上可接受的载剂一起配制的单克隆抗体或者其一个或多个抗原结合部分中的一种或组合。抗PD-1抗体药剂可以单独配制或与其他药物 (例如, 作为佐剂) 组合配制。例如, PD-1结合剂可以与用于治疗或预防本文所公开的疾病 (例如癌症) 的其他药剂组合施用。

[0334] 这些治疗组合物典型地在制造条件和储存条件下必须是无菌和稳定的。该组合物可以配制成溶液、微乳液、脂质体或适于高药物浓度的其他有序结构。载剂可以是溶剂或含有例如水、乙醇、多元醇 (例如甘油、丙二醇和液体聚乙二醇等) 的分散介质, 以及它们的合适混合物。可以维持适当的流动性, 例如通过使用包衣 (诸如卵磷脂)、在分散体的情况下通过维持所需的粒度, 以及通过使用表面活性剂。在许多情况下, 可能有用的是在该组合物中包含等渗剂, 例如糖、多元醇 (诸如甘露糖醇、山梨糖醇) 或氯化钠。可以通过在可注射组合物中包含延迟吸收的药剂 (例如单硬脂酸盐和明胶), 来引起该组合物的吸收延长。

[0335] 无菌可注射溶液剂可以通过将所需量的活性化合物与上面列举的成分中的一种或组合 (如果需要) 一起掺入适当的溶剂中, 然后进行灭菌微滤来制备。一般来讲, 通过将活性化合物掺入无菌媒介物中来制备分散体, 该无菌媒介物含有基础分散介质和来自上面列举的那些成分的所需的成分。为便于用无菌粉末制备无菌可注射溶液剂, 此类制备方法可以包括真空干燥和冷冻干燥 (冻干), 以产生活性成分加上来自其先前无菌过滤的溶液剂的任何附加的所需成分的粉末。

[0336] 在一些实施方案中, 将治疗组合物配制为无菌液体。在一些实施方案中, 该组合物不含可见颗粒。在一些实施方案中, 将该组合物配制在缓冲液 (例如柠檬酸盐缓冲液) 中。在一些实施方案中, 该组合物包含PD-1结合剂和下列中的两种或更多种物质: 柠檬酸盐、精氨酸、氯化钠和聚山梨酸酯80。

[0337] 在一些实施方案中, 将本公开的治疗组合物 (例如PD-1结合剂) 无菌填充到透明玻璃小瓶中。在一些实施方案中, 用与含氟聚合物层压在一起的氯丁基弹性体塞子塞住这种玻璃小瓶, 然后用铝顶封加以密封。

[0338] 在一些实施方案中, 将PD-1结合剂储存在2至8°C下。在一些实施方案中, 本公开的药物产品不含防腐剂。

[0339] 一般方案

[0340] 如本文所述, 提供的方法包括根据实现临床益处的方案向患者、受试者或受试者群体施用PD-1结合剂。

[0341] 所提供的方法可以提供各种益处 (例如, 临床益处)。在一些实施方案中, 本文所述的方法实现临床益处。在一些实施方案中, 临床益处是疾病稳定 (SD)。在一些实施方案中, 临床益处是部分应答 (PR)。在一些实施方案中, 临床益处是完全应答 (CR)。

[0342] 在一些实施方案中, 组合疗法实现了向患者施用的每种疗法的临床益处。例如, 组合疗法可以改善用PD-1抑制剂 (例如, 本文所述的任何抗PD-1抗体) 获得的临床益处。

[0343] 在一些实施方案中, 患者或受试者是动物。在一些实施方案中, 患者或受试者是人。

[0344] 在一些实施方案中, 该方案包括PD-1结合剂的至少一个肠胃外剂量。在一些实施

方案中,该方案包括多个肠胃外剂量。

[0345] 在一些实施方案中,肠胃外剂量是PD-1结合剂的在约5mg至约5000mg范围之内(例如约5mg、约10mg、约50mg、约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约2000mg、约3000mg、约4000mg、约5000mg,或由前述值中的任何两个限定的范围)的量。在一些实施方案中,PD-1结合剂的肠胃外剂量为500mg或1000mg。

[0346] 在一些实施方案中,剂量是相对于体重的量。在一些实施方案中,PD-1结合剂的肠胃外剂量在约0.01mg/kg至100mg/kg动物或人体重的范围之内;然而,低于或高于该示例性范围的剂量也在本发明的范围之内。该肠胃外日剂量可以为约0.01mg/kg至约50mg/kg总体重(例如约0.1mg/kg、约0.5mg/kg、约1mg/kg、约2mg/kg、约3mg/kg、约4mg/kg、约5mg/kg、约6mg/kg、约7mg/kg、约8mg/kg、约9mg/kg、约10mg/kg、约12mg/kg、约15mg/kg、约20mg/kg,或由前述值中的任何两个限定的范围)。

[0347] 在一些实施方案中,递送PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的组合物以约1、3或10mg/kg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每两周递送约1、3或10mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约1、3或10mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每四周递送约1、3或10mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约1mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约3mg/kg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约10mg/kg剂量的方案来施用。

[0348] 在一些实施方案中,递送PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的组合物以约400mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每两周递送约400mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约400mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每四周递送约400mg剂量的方案来施用。

[0349] 在一些实施方案中,递送PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的组合物以约500mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每两周递送约500mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约500mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每四周递送约500mg剂量的方案来施用。

[0350] 在一些实施方案中,递送PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的组合物以约800mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约800mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每四周递送约800mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每六周递送约800mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每八周递送约800mg剂量的方案来施用。

[0351] 在一些实施方案中,递送PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的组合物以约1,000mg的剂量施用于患者。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约1,000mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每四周递

送约1,000mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每五周递送约1,000mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每六周递送约1,000mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每七周递送约1,000mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每八周递送约1,000mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每九周递送约1,000mg剂量的方案来施用。

[0352] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每三周递送约500mg剂量的方案来施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据每六周递送约1000mg剂量的方案来施用。

[0353] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案递送第一剂量的PD-1结合剂,持续最初的2至6个给药周期(例如,最初的3个、4个或5个给药周期),然后递送第二剂量的PD-1结合剂,持续随后的给药周期,直到疗法中断(例如,由于疾病进展或不良反应,或者如由医师指示)。在一些实施方案中,第一组2至6个给药周期(例如,最初的3个、4个或5个给药周期)的持续时间不同于后续给药周期的持续时间。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂,持续最初的三个给药周期,然后每六周或更长时间递送一次第二剂量的PD-1结合剂,持续剩余的给药周期(例如,每六周递送一次第二剂量的PD-1结合剂,持续剩余的给药周期)。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂,持续最初的四个给药周期,然后每六周或更长时间递送一次第二剂量的PD-1结合剂,持续剩余的给药周期(例如,每六周递送一次第二剂量的PD-1结合剂,持续剩余的给药周期)。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂,持续最初的五个给药周期,然后每六周或递送一次第二剂量的PD-1结合剂,持续剩余的给药周期(例如,每六周递送一次第二剂量的PD-1结合剂,持续剩余的给药周期)。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂,持续最初的2至6个给药周期(例如,最初的3个、4个或5个给药周期),然后每六周递送一次第二剂量的PD-1结合剂,或直到疗法中断(例如,由于疾病进展或不良反应,或者如由医师指示)。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案每三周递送一次第一剂量的PD-1结合剂,持续最初的3个、4个或5个给药周期(例如,最初的4个给药周期),然后每六周或更长时间递送一次第二剂量的PD-1结合剂,直到疗法中断(例如,由于疾病进展或不良反应,或者如由医师指示)。在一些实施方案中,该方法包括每六周递送一次第二剂量的PD-1结合剂,直到疗法中断。

[0354] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)的第一剂量和/或第二剂量为约100mg至约2,000mg(例如,约100mg、约200mg、约300mg、约400mg、约500mg、约600mg、约700mg、约800mg、约900mg、约1000mg、约1100mg、约1200mg、约1300mg、约1400mg、约1500mg、约1600mg、约1700mg、约1800mg、约1900mg,或约2000mg)。在一些实施方案中,第一剂量和第二剂量是相同的。在一些实施方案中,第一剂量和第二剂量是不同的。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如,抗PD-1抗体)的第一剂量为约500mg。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如,抗PD-1抗体)的第一剂量为约1000mg。

[0355] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用约500mg剂量,共施用四个剂量,然后在第四个约500mg剂量之后,每六周施用至少一个约1,000mg剂量。在一些实施方案中,在第一个约1000mg剂量之后每六周施用附加的约1,000mg剂量,直到不再实现临床益处。在一些具体实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据以下给药方案施用:该给药方案包括Q3W施用500mg,持续4个周期,然后Q6W施用1000mg。

[0356] 在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据以下方案施用:该方案包括每3周施用400mg剂量,共施用四个剂量,然后在第四个400mg剂量之后,每六周施用至少一个800mg剂量。在一些实施方案中,在第一个800mg剂量之后每六周施用附加的800mg剂量,直到不再实现临床益处。在一些具体实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD1抗体)根据以下给药方案施用:该给药方案包括Q3W施用400mg,持续4个周期,然后Q6W施用800mg。

[0357] 可以通过定期评估受治疗的患者来监测治疗功效或预防功效。对于几天或更长时间的重复施用,根据情况,可以重复治疗直至出现对疾病症状的所需抑制。然而,其他剂量方案可以是有用的并且在本发明的范围内。

[0358] 所需剂量可通过单次推注施用组合物,通过多次推注施用组合物,或通过连续输注施用组合物来递送。

[0359] 在一些实施方案中,PD-1结合剂施用于已经表现出对先前疗法的应答的患者或受试者群体。在一些实施方案中,该患者或受试者群体已经表现出对先前的癌症疗法的应答。

[0360] 在一些实施方案中,PD-1结合剂施用于尚未表现出对先前疗法的应答的患者或受试者群体。在一些实施方案中,该患者或受试者群体尚未接受先前的癌症疗法,或尚未表现出对先前的癌症疗法的应答。

[0361] 在一些实施方案中,受试者对于用抑制PD-1的药剂治疗有抗性。在一些实施方案中,受试者难以用抑制PD-1的药剂治疗。在一些实施方案中,本文所述的方法使该受试者对用抑制PD-1的药剂治疗敏感。

[0362] 在一些实施方案中,如本文所述的抗PD-1疗法与一种或多种附加疗法(例如,如本文所述的疗法)组合施用。也就是说,用抗PD-1疗法治疗受试者,并且向受试者施用一种或多种附加疗法,使得该受试者接受每种疗法。

[0363] 在一些实施方案中,附加疗法是手术。在一些实施方案中,附加疗法是放射疗法。在一些实施方案中,附加疗法是化学疗法。在一些实施方案中,附加疗法是免疫疗法。

[0364] 在一些实施方案中,PD-1结合剂与附加治疗剂同时或相继施用,该附加治疗剂诸如另一种抗体药剂(例如,与淋巴细胞激活基因3(LAG-3)或T细胞免疫球蛋白结构域和粘蛋白结构域3蛋白(TIM-3)结合的抗体药剂)和/或化学治疗剂(例如尼拉帕尼)。在一些实施方案中,PD-1结合剂在施用附加治疗剂之前、期间或之后施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂在施用化学治疗剂(例如尼拉帕尼)之前、期间或之后施用。

[0365] 抗PD-1抗体药剂可以单独施用或与其他药物(例如佐剂)组合施用。例如,该PD-1结合剂可以与用于治疗或预防本文所公开的疾病(例如癌症)的其他药剂组合施用。在这方面,该PD-1结合剂可以与至少一种其他抗癌剂,包括例如本领域已知的任何化学治疗剂、电离辐射、小分子抗癌剂、癌症疫苗、生物学疗法(例如,其他单克隆抗体、癌症杀伤病毒、基因疗法和过继性T细胞转移),和/或手术组合使用。

[0366] 将PD-1结合剂与附加治疗剂同时或相继施用在本文中称为“组合疗法”。在组合疗法中,PD-1结合剂可以在向有需要的受试者施用附加治疗剂之前(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周前)、的同时或之后(例如,5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周后)施用。在一些实施方案中,PD-1结合剂和附加治疗剂相隔1分钟、相隔10分钟、相隔30分钟、相隔小于1小时、相隔1小时至2小时、相隔2小时至3小时、相隔3小时至4小时、相隔4小时至5小时、相隔5小时至6小时、相隔6小时至7小时、相隔7小时至8小时、相隔8小时至9小时、相隔9小时至10小时、相隔10小时至11小时、相隔11小时至12小时、相隔不超过24小时、或相隔不超过48小时施用。

[0367] PARP抑制剂

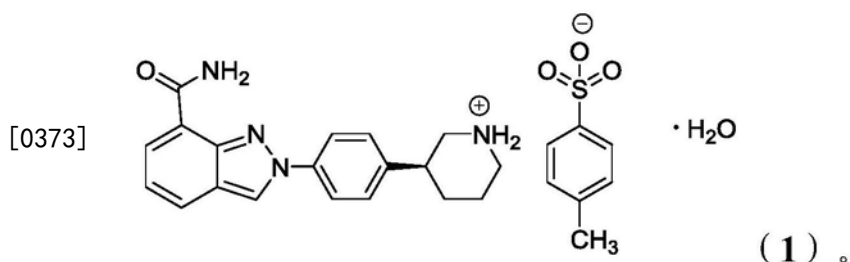
[0368] 在一些实施方案中,附加疗法是聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP)抑制剂。

[0369] 在一些实施方案中,PARP抑制剂抑制PARP-1和/或PARP-2。在一些实施方案中,该试剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在相关实施方案中,该药剂是ABT-767、AZD 2461、BGB-290、BGP 15、CEP 8983、CEP 9722、DR 2313、E7016、E7449、氟唑帕利(SHR 3162)、IMP 4297、INO1001、JPI 289、JPI 547、单克隆抗体B3-LysPE40偶联物、MP 124、尼拉帕尼(ZEJULA)(MK-4827)、NU 1025、NU 1064、NU 1076、NU1085、奥拉帕尼(AZD2281)、ONO2231、PD 128763、R 503、R554、芦卡帕尼(RUBRACA)(AG-014699、PF-01367338)、SBP 101、SC 101914、希明哌瑞、他拉唑帕尼(BMN-673)、维利帕尼(ABT-888)、WW 46、2-(4-(三氟甲基)苯基)-7,8-二氢-5H-硫代吡喃并[4,3-d]嘧啶-4-醇,以及它们的盐或衍生物。在一些相关实施方案中,药剂是尼拉帕尼、奥拉帕尼、芦卡帕尼、他拉唑帕尼、维利帕尼,或者它们的盐或衍生物。在某些实施方案中,药剂是尼拉帕尼,或者其盐或衍生物。在某些实施方案中,药剂是奥拉帕尼,或者其盐或衍生物。在某些实施方案中,药剂是芦卡帕尼,或者其盐或衍生物。在某些实施方案中,药剂是他拉唑帕尼,或者其盐或衍生物。在某些实施方案中,药剂是维利帕尼,或者其盐或衍生物。

[0370] 尼拉帕尼,(3S)-3-[4-{7-(氨基羰基)-2H-吡唑-2-基}苯基]哌啶,是经口可用的、有效的聚(二磷酸腺苷[ADP]-核糖)聚合酶(PARP)-1和-2抑制剂。参见W0 2008/084261(2008年7月17日公布)、W02009/087381(2009年7月16日公布)和PCT/US17/40039(2017年6月29日提交),这些专利中的每一者据此全文以引用方式并入本文。可以根据W0 2008/084261的方案1制备尼拉帕尼。

[0371] 在一些实施方案中,可以将尼拉帕尼制备为药学上可接受的盐。本领域技术人员将了解,此类盐形式可以作为溶剂化或水合多晶型形式存在。在一些实施方案中,尼拉帕尼以水合物的形式制备。

[0372] 在某些实施方案中,尼拉帕尼以甲苯磺酸盐的形式制备。在一些实施方案中,尼拉帕尼以甲苯磺酸盐一水合物的形式制备。尼拉帕尼的甲苯磺酸盐一水合物盐的分子结构如下所示:



[0374] 尼拉帕尼是有效的选择性PARP-1和PARP-2抑制剂,其对照50%的抑制浓度分别为(IC_{50}) = 3.8和2.1nM,并且选择性超过其他PARP家族成员至少100倍。在各种细胞系中,尼拉帕尼抑制由于通过过氧化氢添加引起的DNA损伤而刺激的PARP活性,其中 IC_{50} 和对照90%的抑制浓度(IC_{90})分别为约4和50nM。

[0375] 在一些实施方案中,尼拉帕尼以相当于约100mg尼拉帕尼游离碱的剂量施用(例如,尼拉帕尼的药学上可接受的盐(诸如尼拉帕尼的甲苯磺酸盐一水合物)以相当于约100mg尼拉帕尼游离碱的剂量施用)。在一些实施方案中,尼拉帕尼以相当于约200mg尼拉帕尼游离碱的剂量施用(例如,尼拉帕尼的药学上可接受的盐(诸如尼拉帕尼的甲苯磺酸盐一水合物)以相当于约200mg尼拉帕尼游离碱的剂量施用。在一些实施方案中,尼拉帕尼以相当于约300mg尼拉帕尼游离碱的剂量施用(例如,尼拉帕尼的药学上可接受的盐(诸如尼拉帕尼的甲苯磺酸盐一水合物)以相当于约300mg尼拉帕尼游离碱的剂量施用)。

[0376] 检查点抑制剂

[0377] 在一些实施方案中,附加疗法是免疫疗法。在一些实施方案中,免疫疗法包括施用一种或多种另外的免疫检查点抑制剂(例如,施用一种、两种、三种、四种或更多种另外的免疫检查点抑制剂)。

[0378] 用于抑制的示例性免疫检查点靶标包括:PD-1(例如,经由抗PD-1疗法、抗PD-L1疗法或抗PD-L2疗法进行抑制)、CTLA-4、TIM-3、TIGIT、LAG(例如LAG-3)、CEACAM(例如CEACAM-1、-3和/或-5)、VISTA、BTLA、LAIR1、CD160、2B4、CD80、CD86、B7-H3(CD276)、B7-H4(VTCN1)、HVEM(TNFRSF14或CD270)、KIR、A2aR、MHC I类、MHC II类、GALS、腺苷、TGFR(例如TGFR β)、B7-H1、B7-H4(VTCN1)、OX-40、CD137、CD40、IDO和CSF-1R。因此,抑制这些分子中的任一种分子的药剂可以与本文所述的抗PD-1疗法组合使用。

[0379] 在一些实施方案中,检查点抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属、毒素或结合剂。在一些实施方案中,检查点抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

[0380] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是抑制TIM-3、CTLA-4、LAG-3、TIGIT、IDO或CSF1R的药剂。

[0381] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是TIM-3抑制剂。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是TIM-3结合剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是W02016/161270中描述的TIM-3抑制剂,该专利据此全文以引用方式并入本文。在一些实施方案中,TIM-3抑制剂是TSR-022。例如,TIM-3抑制剂(例如TSR-022)可以以约1、3或10mg/kg(例如,约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg)的剂量或介于约100mg至1500mg之间的扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约

900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;或约1500mg扁平剂量)施用。

[0382] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CTLA-4抑制剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是小分子。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是CTLA-4结合剂。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,CTLA-4抑制剂是伊匹单抗(Yervoy)、AGEN1884或替西木单抗。

[0383] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是LAG-3抑制剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是小分子。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是LAG-3结合剂。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,LAG-3抑制剂是WO 2016/126858、WO 2017/019894或WO 2015/138920,中描述的IMP321、BMS-986016、GSK2831781、Novartis LAG525或LAG-3抑制剂,这些专利中的每一者据此全文以引用方式并入本文。

[0384] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是TIGIT抑制剂(例如,抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段)。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是小分子。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是TIGIT结合剂。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。在一些实施方案中,TIGIT抑制剂是MTIG7192A、BMS-986207或OMP-31M32。

[0385] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是IDO抑制剂。在一些实施方案中,IDO抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,IDO抑制剂是小分子。在一些实施方案中,IDO抑制剂是IDO结合剂。在一些实施方案中,IDO抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

[0386] 在一些实施方案中,免疫检查点抑制剂是CSF1R抑制剂。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是小分子、核酸、多肽(例如抗体)、碳水化合物、脂质、金属或毒素。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是小分子。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是CSF1R结合剂。在一些实施方案中,CSF1R抑制剂是抗体、抗体偶联物或其抗原结合片段。

[0387] 在一些实施方案中,检查点抑制剂(例如TIM-3抑制剂,诸如TSR-022)可以以约1、3或10mg/kg(例如,约1mg/kg;约3mg/kg;或约10mg/kg)的剂量或介于约100mg至1500mg之间的扁平剂量(例如,约100mg扁平剂量;约200mg扁平剂量;约300mg扁平剂量;约400mg扁平剂量;约500mg扁平剂量;约600mg扁平剂量;约700mg扁平剂量;约800mg扁平剂量;约900mg扁平剂量;约1000mg扁平剂量;约1100mg扁平剂量;约1200mg扁平剂量;约1300mg扁平剂量;约1400mg扁平剂量;或约1500mg扁平剂量)施用。

[0388] 在一些实施方案中,抗PD-1药剂与至少一种附加的免疫检查点抑制剂或者至少两种或至少三种附加的检查点抑制剂组合施用。在一些实施方案中,还施用了PARP抑制剂。

[0389] 在一些实施方案中,抗PD-1药剂与TIM-3抑制剂和LAG-3抑制剂组合施用。在一些实施方案中,抗PD-1药剂与TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂和CTLA-4抑制剂组合施用。

[0390] 在一些实施方案中,抗PD-1药剂与LAG-3抑制剂和PARP抑制剂(例如尼拉帕尼)组

合施用。在一些实施方案中,抗PD-1药剂与TIM-3抑制剂、LAG-3抑制剂和PARP抑制剂(例如尼拉帕尼)组合施用。

[0391] 对于具有生育潜能的女性患者,优选的是患者在施用第一剂抗PD-1结合剂的日期之前72小时内接受阴性血清妊娠测试。还优选的是具有生育潜能的女性患者和男性患者同意与其伴侣使用2种适当的避孕方法。在一些实施方案中,患者同意在从筛选访视开始,贯穿研究疗法的最后一剂之后的150天,使用2种避孕方法。

[0392] 测量肿瘤响应

[0393] 在一些实施方案中,临床益处是完全应答(“CR”)、部分应答(“PR”)或疾病稳定(“SD”)。在一些实施方案中,临床益处对应于至少SD。在一些实施方案中,临床益处对应于至少PR。在一些实施方案中,临床益处对应于CR。在一些实施方案中,至少1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或95%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少5%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少5%的患者实现SD。在一些实施方案中,至少5%的患者至少实现PR。在一些实施方案中,至少5%的患者实现CR。在一些实施方案中,至少20%的患者实现临床益处。在一些实施方案中,至少20%的患者实现SD。

[0394] 在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据实体肿瘤应答评价标准(RECIST)来确定。在一些实施方案中,临床益处(例如SD、PR和/或CR)根据RECIST指南来确定。

[0395] 在一些实施方案中,肿瘤应答可以通过例如RECIST v 1.1指南来测量。该指南由E.A.Eisenhauer等人,“New response evaluation criteria in solid tumors:Revised RECIST guideline (版本1.1.),”Eur.J.of Cancer,45:228-247 (2009)提供,所述参考文献整体以引用的方式并入。在一些实施方案中,RECIST指南可以用作与疾病状态相关的所有方案指南的基础。在一些实施方案中,RECIST指南用于评估肿瘤对治疗的应答和/或疾病进展的日期。

[0396] RECIST指南首先要求估计在基线时的总体肿瘤负荷,其用作后续测量的比较物。可以经由使用本领域已知的任何成像系统,例如通过CT扫描或X射线来测量肿瘤。可测量的疾病由至少一种可测量的病变的存在来定义。在其中主要终点是肿瘤进展(进展的时间或在固定日期时的进展比例)的研究中,方案必须指定进入是否限于患有可测量疾病的患者,或者仅患有无法测量疾病的患者是否也是合格的。

[0397] 当在基线时存在多于一个可测量的病变时,代表所有受累器官的最多总共五个病变(以及最多两个病变/器官)的所有病变应该被鉴定为靶病变,并且将在基线时被记录并且测量(这意味着在其中患者仅具有一个或两个器官部位受累的情况下,将分别记录最多两个和四个病变)。

[0398] 靶病变应该基于其大小(具有最长直径的病变)选择,代表所有受累的器官,但另外应该是能够进行再现性重复测量的那些。

[0399] 淋巴结值得特别提及,因为它们是正常的解剖结构,即使不被肿瘤涉及,其也可通过成像看到。定义为可测量且可以被鉴定为靶病变的病理性结节必须满足通过CT扫描P15 mm的短轴标准。只有这些结节的短轴才促成基线总和。结节的短轴是通常由放射科医师用于判断结节是否被实体瘤涉及的直径。结节尺寸通常报告为在其中获得图像的平面(对于

CT扫描,这几乎总是轴向平面;对于MRI,采集平面可以是轴向、矢状或冠状)中的两个维度。这些测量中较小的是短轴。

[0400] 例如,报告为20mm • 30mm的腹部结节具有20mm的短轴,并且作为恶性、可测量的结节合格。在该实例中,20mm应当被记录为结节测量结果。所有其他病理性结节(短轴P为10mm但小于15mm的那些)应当被视为非靶标病变。短轴小于10mm的结节被视为非病理性的,并且不应当被记录或跟踪。

[0401] 计算所有靶病变的直径总和(非结节病变最长,结节病变的短轴),并且报告为基线直径总和。如果总和中要包括淋巴结,则如上所述,仅将短轴加入总和内。基线直径总和将用作参考,以进一步表征疾病的可测量维度中的任何客观肿瘤消退。

[0402] 所有其他病变(或疾病部位)包括病理性淋巴结应该被鉴定为非靶病变,并且还应该基线时进行记录。不需要进行测量,并且这些病变应该作为“存在”、“不存在”、或者在极少数情况下“明确的进展”进行跟踪。此外,有可能记录多个非靶标病变,其涉及与病例记录表格上的单个项目相同的器官(例如,“多个扩大的盆腔淋巴结”或“多个肝转移灶”)。

[0403] 在一些实施方案中,肿瘤应答可以通过例如免疫相关RECIST(irRECIST)指南(包括免疫相关应答标准(irRC))来测量。在irRC中,测量的可测量病变的至少一个维度,就非结节病变而言,其最小尺寸为10mm(通过CT或MRI扫描测量的最长直径),而就结节病变而言,其最小尺寸大于或等于15mm、或至少为20mm(通过胸部X光测量)。

[0404] 在一些实施方案中,免疫相关应答标准包括:CR(所有病变完全消失(可测量或不可测量,并且没有新病变));PR(肿瘤负荷相对于基线减小50%或更多);SD(在没有PD的情况下,不符合针对CR和PR的标准);或PD(相对于最低点,肿瘤负荷增大25%或更多)。irRECIST的详细描述可以在以下文献中找到:Bohnsack等人,(2014)ESMO,ABSTRACT 4958,和Nishino等人,(2013)Clin.Cancer Res.19(14):3936-43。

[0405] 在一些实施方案中,可以通过irRECIST或RECIST版本1.1来评估肿瘤应答。在一些实施方案中,可以通过irRECIST和RECIST版本1.1这两者来评估肿瘤应答。

[0406] 药代动力学

[0407] 药代动力学数据可以通过本领域的已知技术获得。由于人受试者中药物代谢的药代动力学和药效学参数中的固有变化,描述特定组合物的适当药代动力学和药效学概况组分可以变化。通常,药代动力学和药效学概况基于确定一组受试者的平均参数。该组受试者包括适合于确定代表性平均值的任何合理数目的受试者,例如,5个受试者、10个受试者、16个受试者、20个受试者、25个受试者、30个受试者、35个受试者或更多。通过计算对于测量的每个参数的所有受试者测量值的均值来确定平均值。

[0408] 在一些实施方案中,患者群体包括患有转移性疾病的一个或多个受试者(“受试者群体”)。

[0409] 在一些实施方案中,患者群体包括患有或易患癌症的一个或多个受试者。在一些实施方案中,该癌症是头颈癌、肺癌(例如非小细胞肺癌(NSCLC))、肾癌、膀胱癌、黑素瘤、梅克尔细胞癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌、子宫内膜癌、卵巢癌、输卵管癌、乳腺癌、前列腺癌、唾液腺肿瘤、胸腺瘤、肾上腺皮质癌、食道癌、胃癌、结肠直肠癌、阑尾癌、尿道上皮细胞癌或鳞状细胞癌(例如,肺的鳞状细胞癌;肛殖区(包括肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴)的鳞状细胞癌;或食道的鳞状细胞癌)。在一些某些实施方案中,该癌症是子宫内膜癌、

NSCLC、肾癌、黑素瘤、宫颈癌、鳞状细胞癌(例如肺的鳞状细胞癌)或结肠直肠癌。在一些实施方案中,患者群体包括患有癌症的一个或多个受试者(例如,包括受试者或由受试者组成)。例如,在一些实施方案中,患有癌症的患者群体可能先前已经用先前疗法(例如放射和/或化学疗法)治疗过。

[0410] 在一些实施方案中,一个或多个药代动力学参数可以是适合于描述本发明组合物的任何参数。例如,在一些实施方案中, C_{max} 为约1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约45 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约55 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约65 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约70 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约75 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约85 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约90 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约95 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约150 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约200 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{ml}$,或适于描述PD-1结合剂的药代动力学分布的任何其他 C_{max} 。

[0411] 在一些实施方案中, T_{max} 例如不大于约0.5小时、不大于约1.0小时、不大于约1.5小时、不大于约2.0小时、不大于约2.5小时、或不大于约3.0小时,或为适于描述PD-1结合剂的药代动力学分布的任何其他 T_{max} 。

[0412] 一般而言,如本文所述的AUC是曲线下面积的量度,其对应于在施用治疗剂的剂量后的选择时间段内的分析物浓度。在一些实施方案中,此类时间段在施用剂量时(即,施用剂量之后0小时)开始,并且在施用剂量之后延续约2、约6、约12、约36、约48、约72、约168、约336、约514、约682或更多个小时。在一些实施方案中,AUC是在施用本文所述剂量后0小时至336小时所实现的AUC。

[0413] $AUC_{(0-336h)}$ 可以为例如约500 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约1000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约1500 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约2000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约2500 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约3000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约3500 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约4000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约4500 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约5000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约7500 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约10,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约15,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约20,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约25,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约30,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约35,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约40,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约45,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约50,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约65,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约75,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$ 、约90,000 $\mu\text{g} \cdot \text{h}/\text{mL}$,或适于描述治疗剂(例如PD-1结合剂)的药代动力学分布的任何其他 $AUC_{(0-336h)}$ 。在一些实施方案中,PD-1结合剂(例如抗PD-1抗体)根据下述方案施用:该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂浓度-时间曲线的在2500h* $\mu\text{g}/\text{mL}$ 至50000h* $\mu\text{g}/\text{mL}$ 之内的平均 AUC_{0-336h} 。在一些实施方案中,该方案被证明在患者群体中实现PD-1结合剂浓度-时间曲线的为约3400h* $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、约11000h* $\mu\text{g}/\text{mL}$ 或约36800h* $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的平均 AUC_{0-336h} 。

[0414] 在一些实施方案中,确定了从0小时到给药时段结束时的AUC($AUC_{(0-Tau)}$)。在一些实施方案中,给药时段是一周、两周、三周、四周、五周、六周、七周、八周、九周或十周。在一些实施方案中,给药时段是3周。在一些实施方案中,给药时段是6周。

[0415] 在一些实施方案中,根据被证明在相关患者群体中实现应答率的方案施用PD-1结合剂,使得不超过50%至80%的患者在开始治疗后的2、4、6、8、10、12、14、16、18或20周之后表现出进行性疾病。在一些实施方案中,不超过80%的患者在开始治疗后的至少10周之后表现出进行性疾病。

[0416] 在一些实施方案中,根据足以在施用单剂量的该组合物后的1、2、3、4或5天之后实现至少50%至90%的平均PD-1受体占据率的方案来施用PD-1结合剂。在一些实施方案中,施用递送PD-1结合剂的组合物足以在施用单剂量的该组合物后的3天之后实现至少85%的平均PD-1受体占据率。

[0417] 在一些实施方案中,根据足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的3天之后在功能性PD-1受体占据率测定中实现至少为1的平均刺激比率的方案来施用PD-1结合剂。

[0418] 在一些实施方案中,根据足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的第一时间段(例如约14天至约60天)内实现至少为75%的平均PD-1受体占据率的方案来施用PD-1结合剂。在一些实施方案中,根据足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的第一时间段(例如约15天至约60天;在一些实施方案中约29天)内实现至少为75%的平均PD-1受体占据率的方案来施用PD-1结合剂。

[0419] 在一些实施方案中,根据足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的第一时间段(例如约14天至约60天)内在功能性PD-1受体占据率测定中实现至少为1的平均刺激比率的方案来施用PD-1结合剂。在一些实施方案中,根据足以在施用单剂量的PD-1结合剂后的第一时间段(例如约15天至约60天;在一些实施方案中约29天)内在功能性PD-1受体占据率测定中实现至少为1的平均刺激比率的方案来施用PD-1结合剂。

[0420] 实施例

[0421] 提供下述实施例以说明而不是限制本发明。

[0422] 实施例1. 示例性PD-1结合剂的给药方案

[0423] 该实施例描述了在肿瘤患者中评估PD-1结合剂(抗PD-1抗体)的多中心、开放标记的首次人体试验第1期研究。具体地讲,该实施例描述了在患者中,特别是在患有晚期实体肿瘤或转移性实体肿瘤的患者中用特定PD-1结合剂治疗的剂量效应。如本研究中所述的PD-1结合剂包括人源化单克隆抗PD-1抗体。具体地讲,包含含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的特定PD-1结合剂。该示例性抗PD-1抗体利用人IGHG4*01重链基因和人IGKC*01κ轻链基因作为支架。另外,在IgG4重链的铰链区中的经典S228位置存在单个Ser至Pro点突变。

[0424] 包括在内的患者患有组织学或细胞学证实的晚期(不可切除)或转移性实体肿瘤,并且在用已知赋予临床益处的可用疗法治疗之后出现疾病进展,或者不耐受一种或多种其他的已知治疗。

[0425] 该研究包括2个部分:剂量递增和队列扩增。该研究的第1部分(剂量递增)尤其旨在评估抗PD-1抗体的安全性、PK和PDy谱、耐受性和抗癌效应。使用改良的3+3设计,以每2周(Q2W)1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg的剂量进行剂量递增。剂量递增持续到最大施用剂量10mg/kg Q2W,并且未鉴定MTD。没有观察到DLT。初步安全性发现表明,该示例性PD-1结合剂是安全的,且具有良好的耐受性。

[0426] 该研究的第2部分尤其旨在通过使用改良的6+6设计,评估以400mg或500mg固定剂量每3周施用(Q3W)和以800mg或1000mg固定剂量每6周施用(Q6W)的抗PD-1抗体的安全性和耐受性、PK和PDy谱。本研究的第2部分评估了患有某些肿瘤类型的患者中的效应,所述肿瘤类型诸如:由MSS肿瘤和MSI-H肿瘤组成的独立队列中的子宫内膜癌,三阴性乳腺癌、卵巢癌、NSCLC和肛殖区鳞状细胞癌(例如,肛门、阴茎、子宫颈、阴道或外阴的鳞状细胞癌)。

[0427] 测定被施用不同剂量的患者中的PD-1结合剂的药代动力学参数。如本文所述,至少18名患者入选了该研究,其中至少12名归属于剂量限制性毒性(DLT)评估队列,至少6名受试者归属于PK/PDy队列。在单次静脉内输注后测定患者中PD-1结合剂的清除率。施用通过30分钟的静脉内输注完成。以1mg/kg、3mg/kg和10mg/kg的浓度施用单剂量的抗PD-1抗体

后的对数线性平均血清浓度与时间的关系各自在图1和图2的小图片A中示出。

[0428] 该抗PD-1抗体治疗在所有测试的剂量组中均表现出剂量比例PK,参见表5。对于剂量水平1、3和10mg/kg,平均 C_{max} 分别为约21、66和224 $\mu\text{g/mL}$,并且平均 AUC_{0-336h} 分别为约3378、10999和39303 $\text{h}\cdot\mu\text{g/mL}$ 。所有三个治疗组的峰值血清浓度的时间在0.5小时至3小时范围内,且中位数为1.5小时。对于1、3和10mg/kg的剂量组,平均清除率分别为0.201、0.117和0.152 mL/h/kg 。终末半衰期在从约201小时至438小时的范围内。另外,如图3所示,示例性抗PD-1抗体表现出与剂量成线性比例的暴露,如通过 C_{max} 和AUC评估的。

[0429] 表5:静脉内输注于患者之后,PD-1结合剂(具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区)的治疗组的平均药代动力学参数。

[0430]

剂量 (mg/kg)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C_{336h} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	AUC_{0-336h} ($\text{h} \times \mu\text{g/mL}$)	V_{ss} (mL/kg)	CL (mL/h/kg)
1 mg/kg (n = 6)	21.4 \pm 4.43	5.99 \pm 2.38	1.5 (0.5-3.0)	311 \pm 149	3378 \pm 1141	74.2 \pm 23.7	0.201 \pm 0.121
3 mg/kg (n = 3)	66.4 \pm 6.25	23.4 \pm 1.52	1.5 (1.5-3.0)	438 \pm 114	10,999 \pm 841	71.7 \pm 11.4	0.117 \pm 0.010
10 mg/kg (n = 11)	244 \pm 52.7	76.6 \pm 25.1	1.5 (1.5-3.0)	317 \pm 155	39,303 \pm 10,301	60.7 \pm 16.6	0.152 \pm 0.052

[0431] 缩写: AUC_{0-336h} =从0至336小时的浓度-时间曲线下面积; C_{336h} =336小时的浓度;CL=清除率; C_{max} =最大浓度;n=数目;PD-1=程序性细胞死亡-1;SD=标准偏差; $t_{1/2}$ =半衰期; t_{max} =达到最大浓度的时间; V_{ss} =稳态时的分布容积。注意:数据表示为 C_{max} 、 C_{336h} 、 $t_{1/2}$ 、 AUC_{0-336h} 、 V_{ss} 和CL值的平均值 \pm SD,以及 t_{max} 值的中位数(范围)。

[0432] 在两周周期(Q2W)中施用重复剂量的PD-1结合剂之后,1mg/kg组中的2名患者和3mg/kg组中的2名患者的PK曲线在3个剂量之后达到稳态。基于剂量间隔结束时的浓度(C_{trough})的累积比率在从1.45至2.93的范围内。

[0433] 为了选择固定剂量,使用二室模型来描述观察到的PK数据并预测适当的剂量和方案。还探索了体重对PD-1结合剂清除率的影响。发现在45kg至146kg范围内的体重不是清除率的明显协变量(参见图4)。在抗PD-1抗体的血清浓度为2.43 $\mu\text{g/mL}$ 及以上时实现完全受体占据率。该模型预测,500mg Q3W和1000mg Q6W在稳态下的 C_{trough} 分别为51.1 $\mu\text{g/mL}$ 和29.2 $\mu\text{g/mL}$,且90%置信区间分别为(13.4,111.1)和(4.1,78.5)。500mg Q3W和1000mg Q6W下的 C_{trough} 的预计平均值和90%下界为约21.0和12.0;是外周血细胞实现完全受体占据率所需水平的5.5和1.7倍高。评估稳态开始时的剂量和方案的数据在下表6中提供。

[0434] 表6:使用PD-1结合剂(具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区)的不同治疗方案的药代动力学参数。

[0435]

剂量和方	C_{trough}	90%置信区间	C_{max}	$AUC(0-Tau)$
------	--------------	---------	-----------	--------------

[0436]

案		($\mu\text{g/mL}$)		($\mu\text{g/mL}$)	($\text{h} \times \mu\text{g/mL}$)
400 mg Q3W		40.9	(10.7, 88.9)	142.9	35864
500 mg Q3W		51.1	(13.4, 111.1)	181.7	45445
800 mg Q6W		23.4	(3.3, 62.8)	230.8	66469
1000 mg Q6W		29.2	(4.1, 78.5)	291.8	90848

[0437] 这些数据支持扁平给药,包括以400mg、500mg、800mg和/或1000mg扁平给药。

[0438] 测定单剂量施用500mg和1000mg之后PD-1结合剂的清除率。以500mg和1000mg的浓度施用单剂量的抗PD-1抗体后的对数线性平均血清浓度与时间的关系在图2的小图片B中示出,并且单剂量药代动力学的汇总在下表7中提供。500mg Q3W和1000mg Q6W的平均最大浓度分别为约174 $\mu\text{g/mL}$ 和322 $\mu\text{g/mL}$;从0至504小时的浓度-时间曲线下平均面积(AUC_{0-504h})和AUC_{0-1008h}分别为约36,424h $\times\mu\text{g/mL}$ 和91,376h $\times\mu\text{g/mL}$ 。两个治疗组的峰值血清浓度的时间在0.5小时至3.0小时范围内,且中位数分别为1.0小时和1.5小时。在500mg剂量之后3周观察到的示例性PD-1结合剂的血清浓度与1000mg剂量之后6周观察到的血清浓度相当。

[0439] 表7:静脉内输注于患者之后,PD-1结合剂(具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区)的固定剂量治疗组的平均药代动力学参数。

[0440]

剂量 (mg/kg)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{last} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-最终} (h \times $\mu\text{g/mL}$)
500 mg (n = 6)	174 \pm 35.2	40.2 \pm 9.31	1.0 (0.5-3.0)	36,424 \pm 6674
1000 mg (n = 7)	322 \pm 101	43.7 \pm 18.2 ^a	1.5 (0.5-3.0)	91,376 \pm 26,808

AUC_{0-last}=从0至504小时(500 mg队列)或有/无外推的1008小时(1000 mg队列)的浓度-时间曲线下面积; C_{last}=最终的可测量血浆浓度; C_{max}=最大浓度; n=数目; Q3W=每2周; Q6W=每6周; SD=标准偏差; t_{max}=达到最大浓度的时间; 数据表示为 C_{max}、C_{last}、AUC_{0-last}值的平均值 \pm SD, 以及 t_{max}值的中位数(范围)。就 C_{max} 来说, 500 mg

[0441]

剂量 (mg/kg)	C _{max} ($\mu\text{g/mL}$)	C _{last} ($\mu\text{g/mL}$)	t _{max} (h)	AUC _{0-最终} (h \times $\mu\text{g/mL}$)
Q3W 组在 504 小时处测得, 1000 mg Q6W 组则在 1008 小时处测得。 ^a n=5				

[0442] 实施例2. 示例性PD-1结合剂的PD-1靶标接合

[0443] 该实施例描述了作为人源化单克隆抗PD-1抗体的示例性PD-1结合剂与其靶标(例如PD-1受体)接合的能力。具体地讲,包含含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的示例性抗PD-1抗体。通过在使用抗PD-1抗体药剂的第一剂量后测量来自患者的外周血中的PD-1受体占据率来测定抗PD-1抗体药剂的靶标接合。正在采用两种测定:第一种测定称为常规受体占据率(cRO)测定,提供了抗PD-1抗体药剂直接与CD3+细胞结合的量度,第二种测定称为功能性受体占据率(fRO)测定,测量了在施用抗PD-1抗体药剂后,离体刺激的T细胞所产生的IL-2。

[0444] cRO测定结果

[0445] 为了测量cRO测定中的直接结合,在基线处以及在施用第一剂量的抗PD-1抗体药剂后的第3天和第15天从患者分离PBMC。此外,在第一剂量后的第22天和第29天采集某些患者的附加样品。通过流式细胞术测量抗PD-1抗体药剂对循环CD3+T细胞的PD-1受体占据率。

[0446] 在以1mg/kg、3mg/kg或10mg/kg施用单剂量的抗PD-1抗体药剂后,第3天所有剂量水平上的平均占据率百分比为约90%。与纳武单抗的公布数据(Brahmer等人,2010年)一致,在以1mg/kg施用单剂量后的最初29天自始至终,平均占据率维持在约80%(表8;数据截止日为2016年9月30日)

[0447] 表8:1、3和10mg/kg剂量水平的抗PD-1抗体药剂在CD3+细胞中的平均PD-1占据率百分比

[0448]

剂量	PD-1 占据率百分比 平均值 \pm SD (N)				
	基线	第 3 天	第 15 天	第 22 天	第 29 天
1 mg/kg	3.23 \pm 3.12	95.6 \pm 17.1	84.3 \pm 4.27	82.8 \pm 3.67	77.8 \pm 0.514

[0449]

剂量	PD-1 占据率百分比 平均值 \pm SD (N)				
	基线	第 3 天	第 15 天	第 22 天	第 29 天
	(6)	(6)	(6)	(3)	(2)
3 mg/kg	5.75 \pm 1.72 (3)	88.0 \pm 5.42 (3)	85.9 \pm 2.49 (3)	ND	ND
10 mg/kg	2.42 \pm 0.898 (5)	86.9 \pm 4.08 (5)	85.8 \pm 7.45 (3)	ND	ND

[0450] 缩写:CD=分化簇;n=数目;ND=无可数据;PD-1=程序性细胞死亡-1;SD=标准偏差。

[0451] 针对以示例性PD-1结合剂的1、3和10mg/kg剂量水平给药评估的受体占据率的结

果也在图5的小图片A中示出。

[0452] 此外,如上所评估的PD-1受体占据率针对分别以Q3W施用500mg (n=6) 和以Q6W施用1000mg (n=7) 的固定给药水平,在三周和六周内得以维持。示例性PD-1结合剂在500mg和1000mg剂量水平下的受体占据率的结果分别在图6的小图片A和C中示出。

[0453] fR0测定结果

[0454] 为了获得fR0测定中的受体占据率的功能性读数,在基线处以及在第一剂量后的第3天和第15天采集全血。此外,在某些患者中,在第一剂量后的第22天和第29天另外采集样品。抗PD-1抗体药剂在循环T细胞上的PD-1受体占据率作为在饱和浓度的抗PD-1抗体药剂或同种型对照存在下用超抗原葡萄球菌肠毒素B (SEB) 离体刺激后IL-2的产量的函数来测量 (Patnaik等人,2015年)。在该测定中,为1的IL-2比率反映了接近最大刺激的刺激,并且反映了最大受体占据率。

[0455] 在施用单剂量的抗PD-1抗体药剂后,第3天在所有剂量水平上实现为1的平均IL-2刺激比率。在1mg/kg的单剂量后的29天,平均IL-2比率维持在约1 (表9)。

[0456] 表9:fR0测定中在抗PD-1抗体药剂的1、3和10mg/kg剂量水平下的平均IL-2刺激比率

[0457]

剂量	PD-1 占据率百分比 平均值 \pm SD (n=)
----	----------------------------------

[0458]

	基线	第 3 天	第 15 天	第 22 天	第 29 天
1 mg/kg	1.69 \pm 0.241 (6)	1.01 \pm 0.073 (6)	1.00 \pm 0.0513 (6)	1.32 \pm 0.276 (2)	1.08 \pm 0.064 (2)
3 mg/kg	1.62 \pm 0.236 (3)	0.927 \pm 0.0473 (3)	0.977 \pm 0.0702 (3)	ND	ND
10 mg/kg	1.86 \pm 0.547 (4)	1.05 \pm 0.0603 (3)	0.860 (1)	ND	ND

[0459] 以示例性PD-1结合剂的1、3和10mg/kg剂量水平给药进行IL-2刺激的结果也在图5的小图片B中示出。此外,示例性PD-1结合剂以500mg和Q3W (n=6) 以及1000mg和Q6W (n=7) 进行的IL-2刺激分别在图6的小图片B和D中示出。

[0460] 受体占据率和IL-2刺激实验证明,PD-1抗体药剂与以所有测试剂量水平治疗的患者外周中的T细胞上的PD-1完全结合。导致完全受体占据率的最低抗PD-1抗体药剂浓度被计算为2.43 μ g/mL。另外,数据证明,在以1mg/kg施用单剂量后,与PD-1结合的抗PD-1抗体药剂维持至少29天。这些结果证明了单剂量的抗PD-1抗体药剂的功效和稳定性。

[0461] 另外,对于固定给药方案 (500mg Q3W和1000mg Q6W),观察到完全受体占据率处的平均C_{min}为约2 μ g/mL。鉴于药代动力学数据进行受体占据率研究,揭示了500mg Q3W、随后

1000mg Q6W的PD-1结合剂给药计划表的有利性质。这种给药计划表的一个好处是它提供的谷浓度是实现完全外周受体占据率处的最低浓度的至少20倍以上(500mg Q3W为40.2 μ g/ml, 1000mg Q6W为43.7 μ g/mL)。

[0462] 还已经在患有MSS子宫内膜癌、MSI-H子宫内膜癌和NSCLC的患者中研究了抗PD-1抗体的该500mg Q3W/1000mg Q6W固定剂量方案的受体占据率(R0)。

[0463] 为了测量R0测定中的直接结合,在500mg Q3W计划表上的基线处(第1天给药前)以及第二剂量前(第22天给药前)从患者分离PBMC。抗PD-1抗体对循环CD3⁺T细胞的PD-1受体占据率通过流式细胞术使用类似于先前针对纳武单抗报道的方法(Brahmer, JC02010)测量。用饱和浓度的未标记人IgG4(同种型对照)或抗PD-1抗体对来自经治疗患者的PBMC进行离体预温育。洗涤并用抗CD3和抗人IgG4染色后,将输注的抗PD-1抗体的PD-1占据率估计为在用同种型对照抗体离体饱和后用抗人IgG4染色的CD3⁺细胞(表明体内结合)与在抗PD-1抗体饱和后的以上细胞(表明总可用结合位点)的比率。

[0464] 来自R0测定的数据在图8中示出,患者的数量在括号中指出。在该图中,箱形图中央的线指示中位数,且箱延伸以指示第25个和第75个百分位数。条代表最小值和最大值,并且示出实现了抗PD-1抗体的高占据率。

[0465] 实施例3. 用示例性PD-1结合剂治疗患者

[0466] 该实施例描述了示例性PD-1结合剂在癌症患者(例如晚期实体肿瘤患者)中的临床功效。据发现,通过本公开的给药方案施用PD-1结合剂赋予患者临床益处。如本研究中所述的示例性PD-1结合剂是人源化单克隆抗PD-1抗体。例如,评估具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的特定PD-1结合剂。该抗PD-1抗体利用人IGHG4*01重链基因和人IGKC*01 κ 轻链基因作为支架。另外,在IgG4重链的铰链区中的经典S228位置存在单个Ser至Pro点突变。

[0467] 另外,发现在静脉内输注之后以所测试剂量中的每一种施用包含抗PD-1抗体的组合物赋予患者临床益处。截至2016年9月评估的患者中的肿瘤应答在表10中描述。

[0468] 表10:被施用PD-1结合剂的不同给药方案的患者中的肿瘤应答。

[0469]

肿瘤类型	队列	肿瘤响应	患者内剂量递增是/否
乳腺腺癌	1 mg/kg	PD	
卵巢腺癌	1 mg/kg	PD	
腮腺	1 mg/kg	PD	是
卵巢腺癌	3 mg/kg	PR	否
前列腺癌	3 mg/kg	PD	
输卵管癌	3 mg/kg	SD	是
TNBC	1 mg/kg PK/PDy	PD	

[0470]

肿瘤类型	队列	肿瘤响应	患者内剂量递增是/否
卵巢腺癌	1 mg/kg PK/PDy	PD	
肛门癌	1 mg/kg PK/PDy	SD	是
腹膜癌	10 mg/kg	PD	
乳腺腺癌	10 mg/kg	PD	
小细胞肺癌	10 mg/kg	PR	
结肠癌	10 mg/kg PK/PDy	PD	
TNBC	10 mg/kg PK/PDy	PD	
卵巢腺癌	10 mg/kg MTD	PD	
子宫内膜样卵巢癌	10 mg/kg MTD	PD	
食道癌	10 mg/kg MTD	PD	
胰腺癌	10 mg/kg PK/Pdy	PD	
卵巢腺癌	10 mg/kg PK/Pdy	ND	
卵巢腺癌	10 mg/kg PK/Pdy	SD	
宫颈癌	10 mg/kg PK/Pdy	ND	

[0471] “PD”=进行性疾病;“SD”=疾病稳定;“PR”=部分应答;“ND”=在评估时未确定

[0472] 迄今为止已经测试了各式各样的肿瘤类型,包括肛门、直肠、腮腺、卵巢、乳房、输卵管、子宫内膜、子宫、阑尾、前列腺、肺、子宫颈、食道、腹膜、肾和结肠的肿瘤。截至2017年7月,19名患者在第1部分进行了随访扫描,这19名患者中有2名被归类为有应答。这2名患者均实现PR:一名卵巢癌患者的应答持续时间为26周,在第36周结束治疗,且无进展;一名小细胞肺癌患者仍在接受治疗,且应答持续时间 ≥ 31 周。5名患者疾病稳定,其中2名继续治疗(输卵管癌,n=1;卵巢癌,n=1)。治疗应答汇总在图7中。图7中的小图片A描绘了泳道,小图片B则示出了对示例性PD-1结合剂的治疗应答的蜘蛛图。

[0473] 患者还可以每3周(Q3W)接受500mg抗PD-1抗体,持续最初的四个周期,然后每6周(Q6W)接受1000mg,持续所有的后续周期。在患有MSS子宫内膜癌的患者中研究了根据该方案施用的该抗PD-1抗体的组合物的作用(表11)。患者还可以每3周(Q3W)接受500mg抗PD-1抗体,持续最初的三个周期,然后每6周(Q6W)接受1000mg,持续所有的后续周期,或者患者

可以每3周 (Q3W) 接受500mg抗PD-1抗体,持续最初的五周期,然后每6周 (Q6W) 接受1000mg,持续所有的后续周期。

[0474] 表11.MSS子宫内膜队列A2中的肿瘤评估

[0475]	由 irRECIST 确定的最佳总体应答	队列 A2(N=25) [n(%)]
	irCR	0
	irPR	6 (24)
	irSD	7 (28)
	irPD	11 (44)
	不可评估	0
	未完成	1 (4)

[0476] 25名晚期/复发性MSS子宫内膜癌患者用抗PD-1抗体治疗,并且已接受至少一次CT扫描以完成肿瘤评估。这些患者是在接受铂双重疗法时或之后发生进展的患者,以及针对复发性或晚期疾病已接受不超过两条线的抗癌疗法的患者。在实现irPR的6名患者中,已经确认有1名发生应答。5名患者仍在接受治疗,1名患者由于疾病进展而中断治疗。与使用诸如阿特珠单抗和派姆单抗之类药剂的先前结果相比,使用抗PD-1抗体的这些临床结果令人惊讶。

[0477] 每3周 (Q3W) 施用500mg抗PD-1抗体,持续最初的四个周期,然后每6周 (Q6W) 施用1000mg,持续所有的后续周期,该给药方案也可以用于患有非小细胞肺癌 (NSCLC) 的患者和患有MSI-H癌症 (例如MSI-H子宫内膜癌) 的患者。其他给药方案包括每3周 (Q3W) 施用500mg抗PD-1抗体,持续最初的三个周期,然后每6周 (Q6W) 施用1000mg,持续所有的后续周期,或者每3周 (Q3W) 施用500mg抗PD-1抗体,持续最初的五周期,然后每6周 (Q6W) 施用1000mg,持续所有的后续周期。

[0478] 因此,该实施例证明了具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的示例性PD-1结合剂示出了对患有不同类型癌症的患者的令人鼓舞的临床益处。

[0479] 实施例4. 用示例性PD-1结合剂与尼拉帕尼的组合治疗卵巢癌

[0480] 该实施例描述了在已经对铂诱导疗法有应答的晚期卵巢癌患者的一线维持治疗中,尼拉帕尼与抗PD-1抗体组合的临床试验。示例性PD-1结合剂可以是人源化单克隆抗PD-1抗体。例如,可以评估如实施例1中所述的具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的特定PD-1结合剂。

[0481] 可以包括患有组织学或细胞学证实的晚期 (不可切除) 或转移性实体妇科肿瘤 (例如卵巢癌) 以及对铂化学疗法有应答的患者。

[0482] 具体地讲,该研究将评估用示例性PD-1结合剂与尼拉帕尼组合治疗晚期复发性卵巢癌患者的功效。与尼拉帕尼组合的该示例性PD-1结合剂可以包含具有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区,以及具有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区。组合治

疗可以包括每日口服施用一次100mg至300mg尼拉帕尼(例如,在施用每个剂量时可以服用1至3个100mg强度的胶囊)。设想该PD-1结合剂可以以200至1000mg PD-1抗体药剂的剂量施用(例如,静脉内施用)。示例性抗PD-1抗体可以以固定剂量施用,例如,以400mg或500mg的固定剂量每3周施用(Q3W),然后以800mg或1000mg的固定剂量每6周施用(Q6W)。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂以1、3和10mg/kg的剂量施用。治疗周期可以是14至42天,例如21天、28天等。

[0483] 经由临床验证的成像方法进行的实体肿瘤应答评价标准(RECIST)肿瘤评估可以在每1至3个周期结束时执行,直到进展。

[0484] 患者将继续接受他们指定的治疗,直到疾病进展、无法接受的毒性、死亡、撤回同意书和/或失去随访。

[0485] 实施例5. 用尼拉帕尼治疗肺癌

[0486] 该实施例描述了单独的尼拉帕尼和/或尼拉帕尼与用于治疗肺癌(例如NSCLC和/或鳞状细胞癌)的示例性PD-1抗体药剂的組合的临床试验。示例性PD-1结合剂可以是人源化单克隆抗PD-1抗体。例如,可以评估如实施例1中所述的具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的特定PD-1结合剂。

[0487] 可以包括患有组织学或细胞学证实的晚期(不可切除)或转移性实体肺癌(例如,NSCLS和/或鳞状细胞癌)的患者。在一些实施方案中,患者在用已知赋予临床益处的可用疗法治疗之后将已经出现疾病进展,或者不耐受一种或多种其他的已知治疗。

[0488] 该研究将评估用尼拉帕尼和/或示例性PD-1结合剂治疗晚期肺癌患者的功效。患有晚期肺癌(例如鳞状细胞癌或NSCLC)的患者可以用单独的尼拉帕尼治疗,并且/或者用尼拉帕尼与示例性PD-1结合剂的组合治疗。尼拉帕尼治疗可以包括每日口服施用一次100mg至300mg尼拉帕尼(例如,在施用每个剂量时可以服用1至3个100mg强度的胶囊)。设想该PD-1结合剂可以以200至1000mg PD-1抗体药剂的剂量施用(例如,静脉内施用)。示例性抗PD-1抗体可以以400mg或500mg的固定剂量每3周施用(Q3W),然后以800mg或1000mg的固定剂量每6周施用(Q6W)。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂以1、3和10mg/kg的剂量施用。治疗周期可以是14至42天,例如21天、28天等。

[0489] 经由临床验证的成像方法进行的实体肿瘤应答评价标准(RECIST)肿瘤评估可以在每1至3个周期结束时执行,直到进展。

[0490] 患者将继续接受他们指定的治疗,直到疾病进展、无法接受的毒性、死亡、撤回同意书和/或失去随访。

[0491] 实施例6. 用示例性PD-1结合剂与尼拉帕尼的组合治疗表达PD-1的肺癌

[0492] 该实施例描述了示例性PD-1抗体药剂与尼拉帕尼组合用于治疗表达PD-1和/或PD-L1的肺癌(例如NSCLS和/或鳞状细胞癌)(包括其PD-1水平或PDL-1水平被认为是高水平的受试者)的临床试验。示例性PD-1结合剂可以是人源化单克隆抗PD-1抗体。例如,可以评估如实施例1中所述的具有含有CDR序列SEQ ID NO:9、10和11的重链可变区和含有CDR序列SEQ ID NO:12、13和14的轻链可变区的特定PD-1结合剂。可以将用示例性PD-1结合剂与尼拉帕尼的组合对表达PD-1/PD-L1的肺癌进行组合治疗的功效与用单独的PD-1结合剂治疗的功效进行比较。

[0493] 可以包括患有组织学或细胞学证实的晚期(不可切除)或转移性实体肺癌(例如, NSCLS和/或鳞状细胞癌)的患者。在一些实施方案中,患者在用已知赋予临床益处的可用疗法治疗之后将已经出现疾病进展,或者不耐受一种或多种其他的已知治疗。在一些实施方案中,肺癌的特征在于PD-1和/或PD-L1的高水平表达。

[0494] 该研究将评估与在患有表达PD-1/PD-L1的肺癌的患者中用单独的PD-1结合剂治疗相比,用示例性PD-1结合剂与尼拉帕尼的组合治疗晚期肺癌患者的功效。患者将包括患有晚期肺癌(例如鳞状细胞癌或NSCLC)的那些患者。设想该PD-1结合剂可以以200至1000mg PD-1抗体药剂的剂量施用(例如,静脉内施用)。尼拉帕尼治疗可以包括每日口服施用一次100mg至300mg尼拉帕尼(例如,在施用每个剂量时可以服用1至3个100mg强度的胶囊)。示例性抗PD-1抗体可以以400mg或500mg的固定剂量每3周施用(Q3W),然后以800mg或1000mg的固定剂量每6周施用(Q6W)。在一些实施方案中,PD-1抗体药剂以1、3和10mg/kg的剂量施用。治疗周期可以是14至42天,例如21天、28天等。

[0495] 经由临床验证的成像方法进行的实体肿瘤应答评价标准(RECIST)肿瘤评估可以在每1至3个周期结束时执行,直到进展。

[0496] 患者将继续接受他们指定的治疗,直到疾病进展、无法接受的毒性、死亡、撤回同意书和/或失去随访。

[0497] 已经这样描述了本发明的至少几个方面和实施方案,应当理解,各种改变、修改和改进对于本领域技术人员来说将是显而易见的。此类改变、修改和改进旨在成为本公开的一部分,并且旨在落入本发明的精神和范围内。因此,前面的描述和附图仅仅是作为实例,并且本发明通过后面的权利要求得到进一步详细描述。

[0498] 等价方案

[0499] 除非明确指出相反,否则如本文在说明书和权利要求中使用的冠词“一个”和“一种”应该理解为包括复数指示物。如果组成员中的一个、多于一个或全部存在于给定产物或过程中、用于给定产物或过程中、或者以其他方式与给定产物或过程相关,则包括组中一个或多个成员之间的“或”的声明或描述视为满足的,除非另有相反说明或从上下文中显而易见。本发明包括这样的实施方案,其中组中的一个确切成员存在于、被应用于给定的产品或方法中,或以其他方式与给定的产品或方法相关。本发明还包括这样的实施方案,其中多于一个组成员或全部组成员存在于、被应用于给定的产品或方法中,或以其他方式与给定的产品或方法相关。此外,应当理解,本发明包括涵盖所有的变型、组合和取代,其中来自一条或多条所列权利要求的一个或多个限制、要素、子句、描述性用语被引入从属于同一基础权利要求的另一个权利要求(或者相关的任何其他权利要求)中,除非另外指出或除非对于本领域普通技术人员来说明显会引起矛盾或不一致。当元素呈现为列表时(例如,以马库什组或类似格式),应理解还公开了元素的每个子组,并且可从组中去除任何元素。应当理解,通常,当本发明或本发明的方面被称为包含特定的要素、特征等时,本发明的某些实施方案或本发明的方面由此类要素、特征等组成或基本上由它们组成。为了简化的目的,这些实施方案并不是在每种情况下都明确用本文陈述的那么多用词来具体描述。应当理解,本发明的任何实施方案或方面可明确地从权利要求排除,不管在说明书中是否描述了此类具体排除。描述本发明的背景并提供关于其实践的另外细节的本文引用的出版物、网站和其他参考材料在此以引用的方式并入。

序列表

- <110> Tesaro, Inc.
 <120> 用抗PD-1抗体治疗癌症的方法
 <130> TSR-006W0
 <150> 62/444,336
 <151> 2017-01-09
 <150> 62/477,423
 <151> 2017-03-27
 <150> 62/491,220
 <151> 2017-04-27
 <150> 62/556,386
 <151> 2017-09-09
 <160> 14
 <170> PatentIn版本 3.5
 <210> 1
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 合成多肽
 <400> 1

Glu	Val	Gln	Leu	Leu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1			5						10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
		20						25					30		
Asp	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35				40						45			
Ser	Thr	Ile	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Tyr	Thr	Tyr	Tyr	Gln	Asp	Ser	Val
	50				55					60					
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70				75						80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Ser	Pro	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
		100						105					110		
Thr	Val	Ser	Ser	Ala											
			115												

<210> 2

<211> 108

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 2

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

<210> 3

<211> 443

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 3

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

Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val			
100	105	110	
Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala			
115	120	125	
Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu			
130	135	140	
Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly			
145	150	155	160
Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
165	170	175	
Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
180	185	190	
Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr			
195	200	205	
Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro			
210	215	220	
Cys Pro Ala Pro Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro			
225	230	235	240
Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr			
245	250	255	
Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn			
260	265	270	
Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg			
275	280	285	
Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val			
290	295	300	
Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser			
305	310	315	320
Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys			
325	330	335	
Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu			
340	345	350	
Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe			
355	360	365	
Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu			
370	375	380	
Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe			
385	390	395	400
Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly			

	405		410		415
Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr					
	420		425		430
Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys					
	435		440		
<210> 4					
<211> 214					
<212> PRT					
<213> 人工序列					
<220>					
<223> 合成多肽					
<400> 4					
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Tyr Val Gly					
1	5		10		15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala					
	20		25		30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile					
	35		40		45
Tyr Trp Ala Ser Thr Leu His Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly					
	50		55		60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro					
65	70		75		80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp					
	85		90		95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala					
	100		105		110
Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly					
	115		120		125
Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala					
	130		135		140
Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln					
145	150		155		160
Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser					
	165		170		175
Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr					
	180		185		190
Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser					
	195		200		205
Phe Asn Arg Gly Glu Cys					

210	
<210>	5
<211>	1329
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	合成多核苷酸
<400>	5
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cctctggatt cactttcagt agctatgaca tgtcttgggt ccgccaggct	120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcaacc attagtgggt gtggtagtta cacctactat	180
caagacagtg tgaaggggcg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gtcccccttac	300
tatgctatgg actactgggg gcaagggacc acggtcaccg tctcctcagc atccaccaag	360
ggcccatcgg tcttcccgtc agcacctgc tccaggagca cctccgagag cacagccgcc	420
ctgggctgcc tgggtcaagga ctacttcccc gaaccagtga cgggtgctgt gaactcaggc	480
gccctgacca gcggcgtgca caccttcccc gctgtcctac agtcctcagg actctactcc	540
ctcagcagcg tggtgaccgt gccctccagc agcttgggca cgaagaccta cacctgcaac	600
gtagatcaca agcccagcaa caccaaggtg gacaagagag ttgagtccaa atatgggtccc	660
ccatgcccac catgcccagc acctgagttc ctggggggac catcagtctt cctgttcccc	720
ccaaaaccca aggacactct catgatctcc cggaccctg aggtcacgtg cgtggtggtg	780
gacgtgagcc aggaagaccc cgaggtccag ttcaactggt acgtggatgg cgtggaggtg	840
cataatgcca agacaaagcc gcgggaggag cagttcaaca gcacgtaccg tgtggtcagc	900
gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg aacggcaagg agtacaagt caaggtctcc	960
aacaaaggcc tcccgtcctc catcgagaaa accatctcca aagccaaagg gcagccccga	1020
gagccacagg tgtacaccct gccccatcc caggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc	1080
ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctacccc agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat	1140
gggcagccgg agaacaacta caagaccacg cctcccgtgc tggactccga cggctccttc	1200
ttcctctaca gcaggctaac cgtggacaag agcaggtggc aggaggggaa tgtcttctca	1260
tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac cactacacac agaagagcct ctccctgtct	1320
ctgggtaaa	1329
<210>	6
<211>	642
<212>	DNA
<213>	人工序列
<220>	
<223>	合成多核苷酸
<400>	6
gacatccagt tgaccagtc tccatccttc ctgtctgcat atgtaggaga cagagtcacc	60

```

atcacttgca aggccagtca ggatgtgggt actgctgtag cctggatatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaccc tgcacactgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcagcat tatagcagct atccgtggac gtttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa acggactgtg gctgcaccat ctgtcttcat cttcccgcc 360
tctgatgagc aattgaaatc tggaactgcc tctgttgtgt gcctgctgaa taacttctat 420
cccagagagg ccaaagtaca gtggaagggt gataacgccc tccaatcggg taactcccag 480
gagagtgtca cagagcagga cagcaaggac agcacctaca gcctcagcag caccctgacg 540
ctgagcaaag cagactacga gaaacacaaa gtctacgcct gcgaagtcac ccatcagggc 600
ctcagctcgc ccgtcacaaa gagcttcaac aggggagagt gt 642

```

<210> 7

<211> 116

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 7

```

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1          5          10          15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
          20          25          30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ser Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Ala Ser Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
          100          105          110
Thr Val Ser Ser
          115

```

<210> 8

<211> 107

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成多肽

<400> 8

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

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala
 20 25 30

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

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

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp
 85 90 95

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

<210> 9

<211> 5

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡肽

<400> 9

Ser Tyr Asp Met Ser
 1 5

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡肽

<400> 10

Thr Ile Ser Gly Gly Gly Ser Tyr Thr Tyr Tyr Gln Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15

Gly

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡肽

<400> 11

Pro Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr

1 5

<210> 12

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡肽

<400> 12

Lys Ala Ser Gln Asp Val Gly Thr Ala Val Ala

1 5 10

<210> 13

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡肽

<400> 13

Trp Ala Ser Thr Leu His Thr

1 5

<210> 14

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 合成寡肽

<400> 14

Gln His Tyr Ser Ser Tyr Pro Trp Thr

1 5

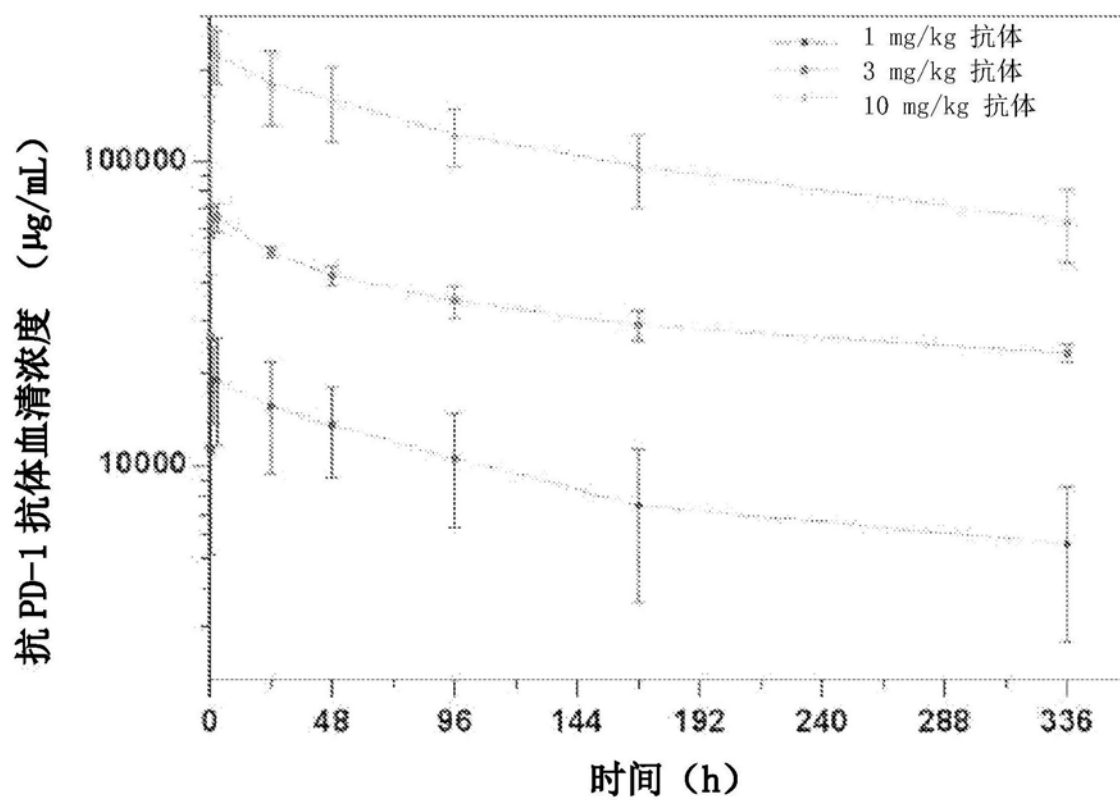


图1

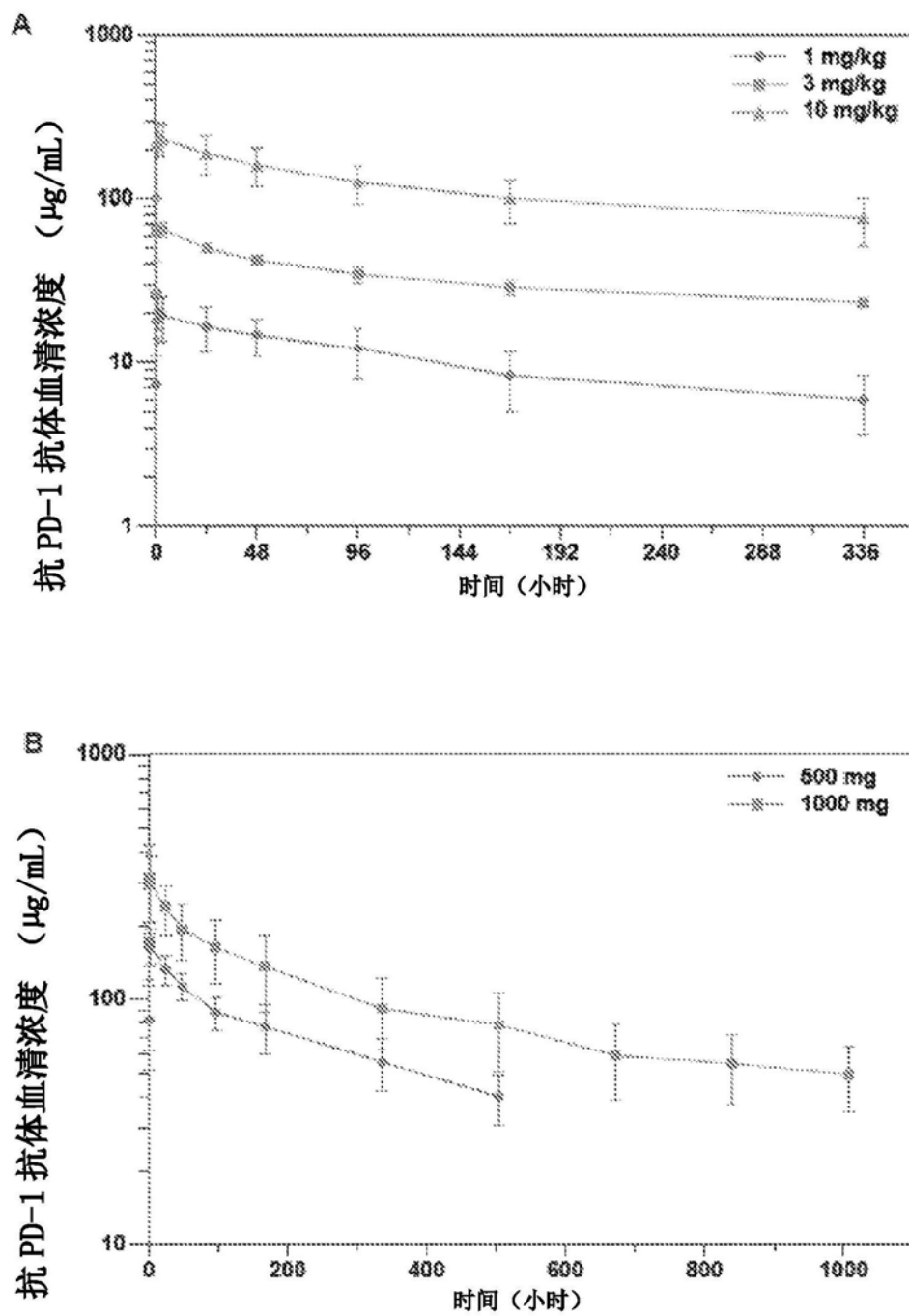


图2

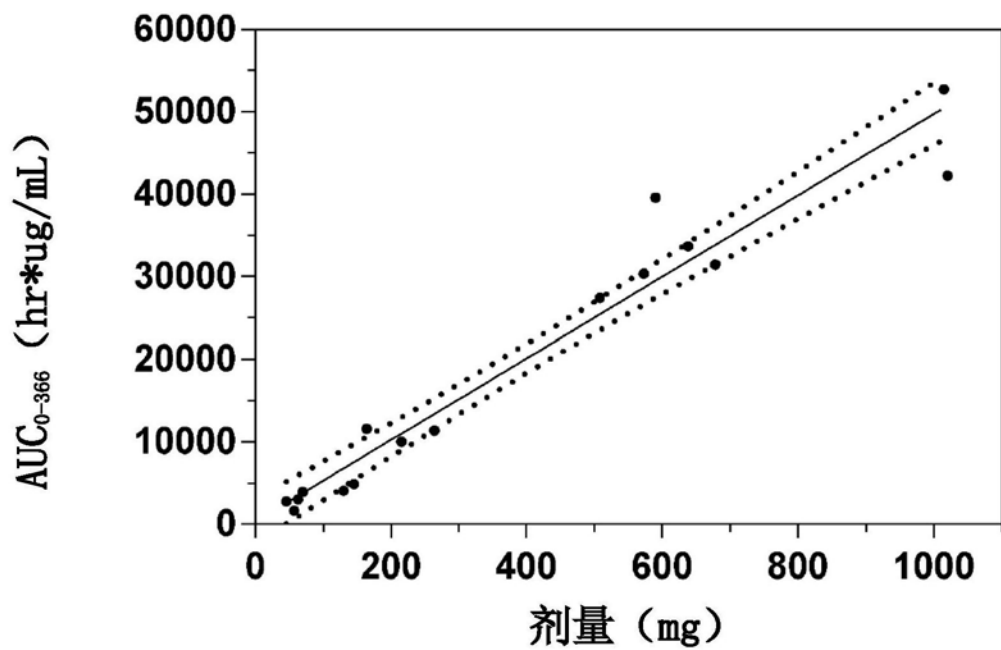


图3

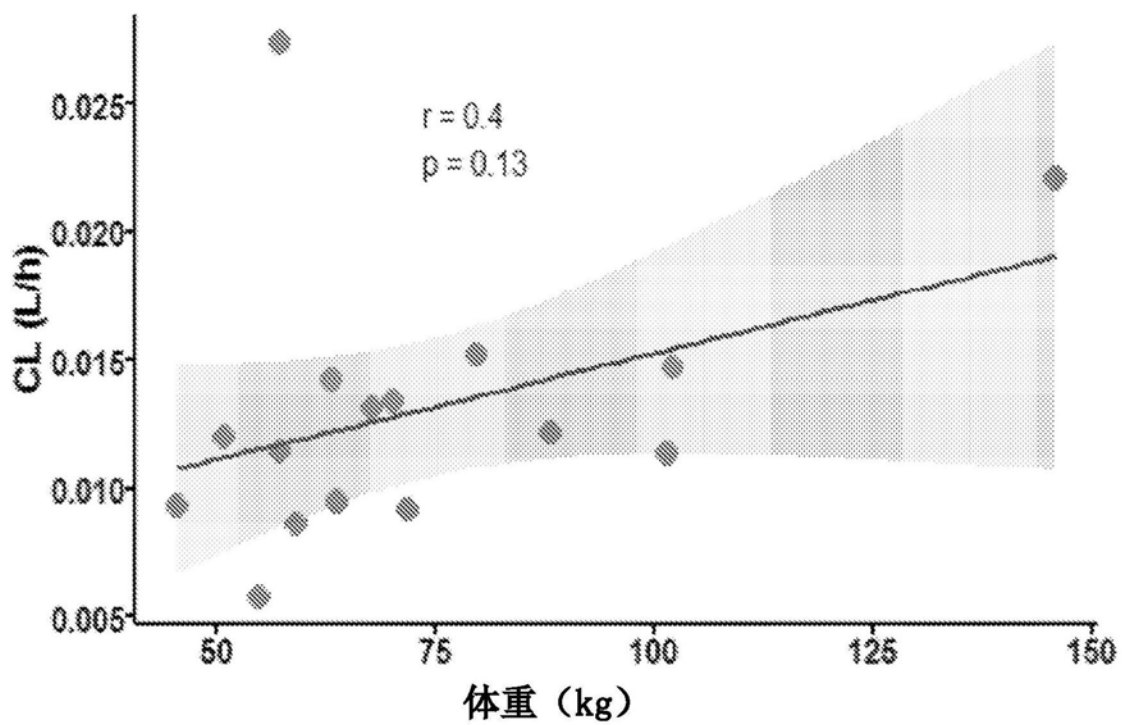


图4

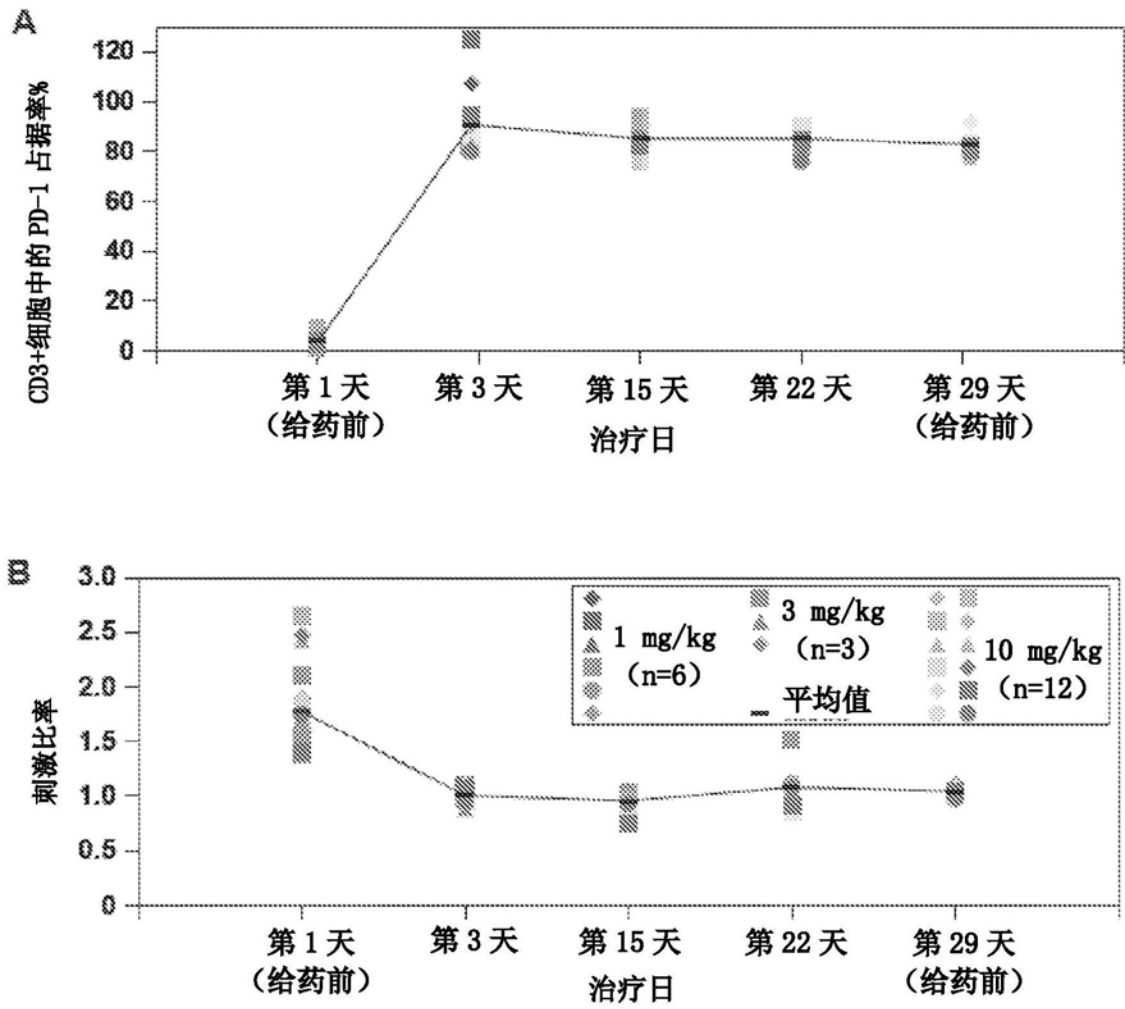


图5

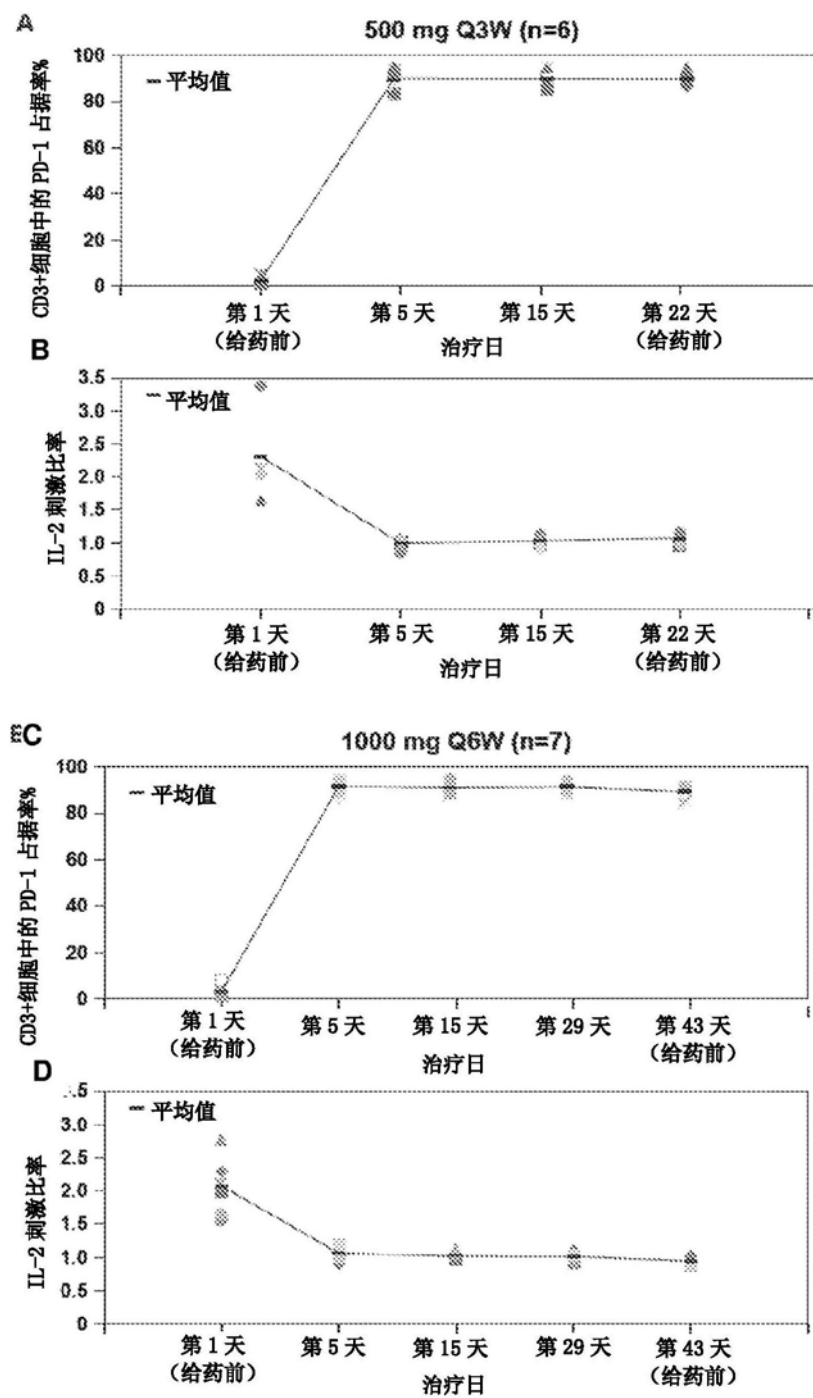


图6

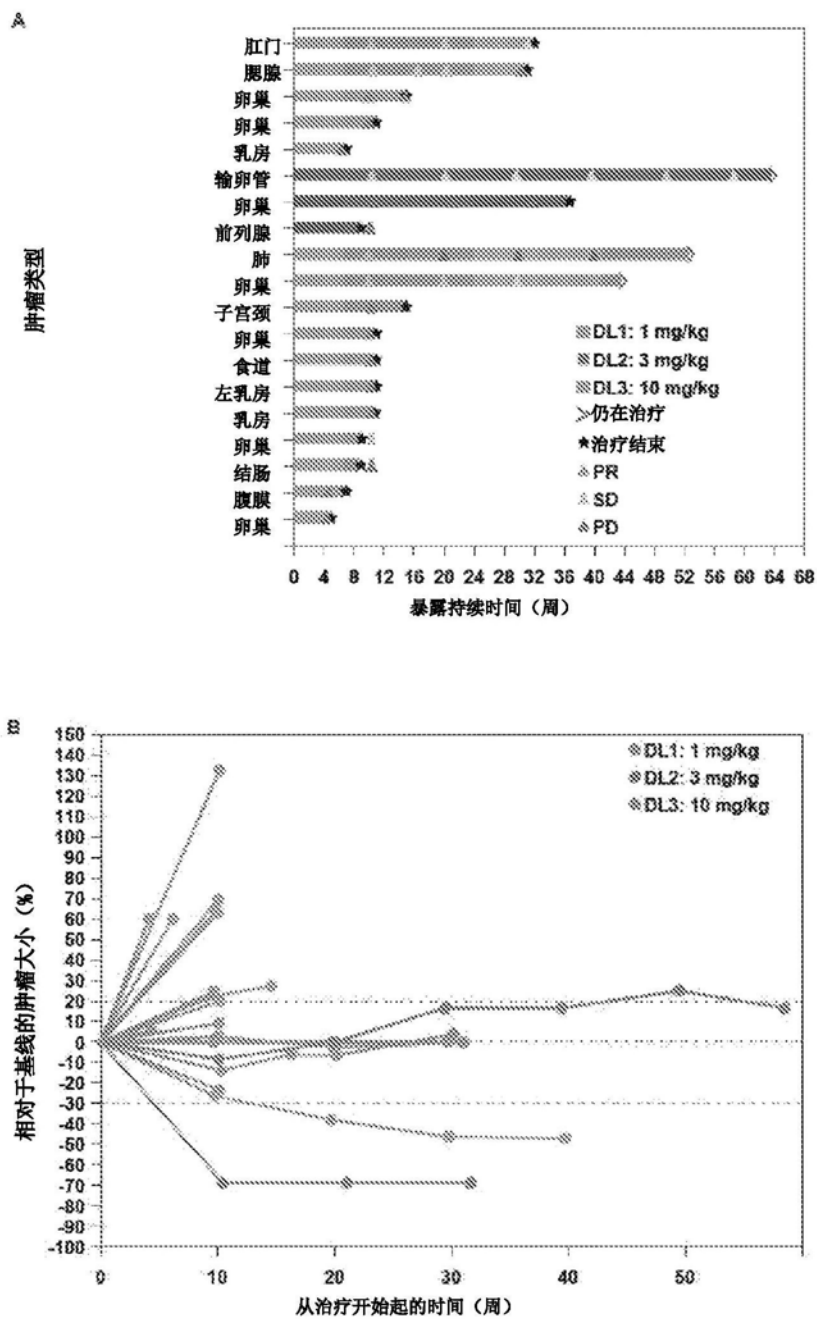


图7

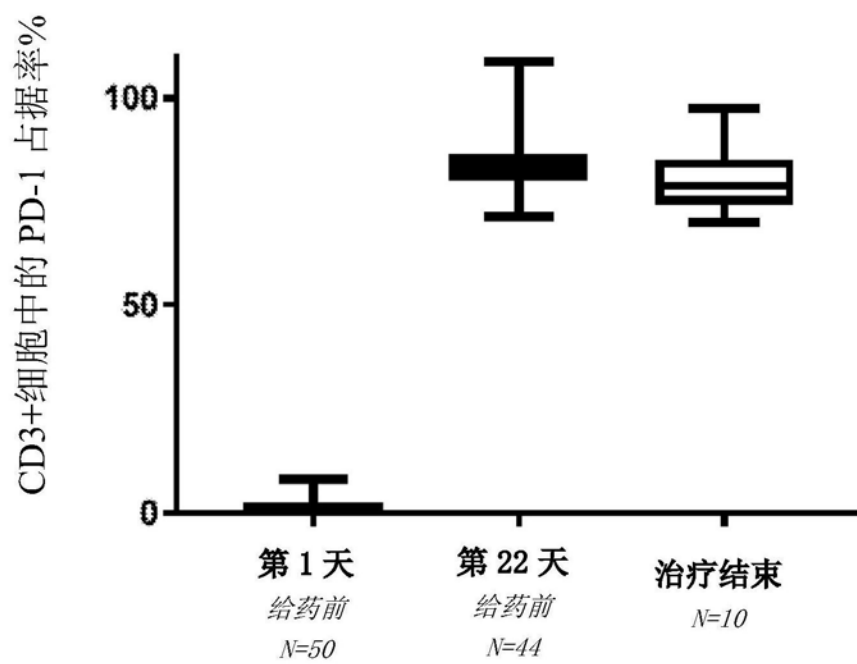


图8