



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108403702 A

(43)申请公布日 2018.08.17

(21)申请号 201810044039.1

A61K 39/395(2006.01)

(22)申请日 2011.10.27

A61P 25/00(2006.01)

A61P 25/08(2006.01)

(30)优先权数据

61/412,229 2010.11.10 US

(62)分案原申请数据

201180064622.5 2011.10.27

(71)申请人 安进研发(慕尼黑)股份有限公司

地址 德国慕尼黑

(72)发明人 G·祖格梅尔 D·那高森

J·舍勒

(74)专利代理机构 北京瑞恒信达知识产权代理

事务所(普通合伙) 11382

代理人 曹津燕

(51)Int.Cl.

A61K 31/573(2006.01)

权利要求书1页 说明书13页

序列表11页

(54)发明名称

由CD3特异性结合结构域导致的不良作用的
预防

(57)摘要

本发明涉及一种用于改善、治疗或预防由CD3结合结构域导致的神经学/精神不良事件的糖皮质激素(GC)。本发明还公开了一种试剂盒,其包括GC、CD3结合结构域和使用说明,所述使用说明指示所述GC用于治疗、改善和/或预防由所述CD3结合结构域导致的神经学不良事件。

1. 糖皮质激素 (GC) 在制备用于改善、治疗或预防包含恶性CD19阳性淋巴细胞的患者中由CD3结合结构域的施用导致的神经学不良事件的药物中的用途,其中在施用所述CD3结合结构域之前施用所述GC。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中所述GC为地塞米松。

3. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中在第一时间段施用 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第一剂量的所述CD3结合结构域,且连续地,在第二时间段施用 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第二剂量的所述CD3结合结构域,其中在施用所述第一和第二剂量的CD3结合结构域之前施用所述GC。

4. 根据权利要求3所述的用途,其中在第一和第二时间段施用第一和第二剂量的所述CD3结合结构域之后,施用 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第三剂量的所述CD3结合结构域,其中在施用所述第一和第二和第三剂量的CD3结合结构域之前施用所述GC。

5. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在第一时间段施用 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第一剂量的所述CD3结合结构域,且连续地,在第二时间段施用 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第二剂量的所述CD3结合结构域,其中在施用所述第一和第二剂量的CD3结合结构域之前施用所述GC。

6. 根据权利要求1或2所述的用途,其中在第一时间段施用 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第一剂量的所述CD3结合结构域,且连续地,在第二时间段施用 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第二剂量的所述CD3结合结构域,其中在施用所述第一和第二剂量的CD3结合结构域之前施用所述GC。

7. 根据权利要求1或2所述的用途,其中施用 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的不变剂量的所述CD3结合结构域达8周。

8. 根据权利要求1或2所述的用途,其中施用 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的不变剂量的所述CD3结合结构域达8周。

9. 根据权利要求1或2所述的用途,其中施用 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的不变剂量的所述CD3结合结构域达8周。

10. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述神经学不良事件为感觉障碍、癫痫、脑病、脑水肿、混乱、共济失调、失用、语言障碍、幻觉、轻瘫、震颤、头痛或定向障碍中的一种或多种。

11. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中在神经学不良事件出现之后施用所述GC。

12. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述CD3结合结构域是双特异性单链抗体。

13. 根据权利要求12所述的用途,其中所述双特异性单链抗体是CD19×CD3双特异性单链抗体。

14. 根据权利要求13所述的用途,其中所述CD19×CD3双特异性单链抗体是MT103。

15. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述患者是人患者。

16. 根据前述权利要求中任一项所述的用途,其中所述患者的特征为B/T细胞比率小于1:5。

17. 一种试剂盒,其包括地塞米松和CD3结合结构域以及使用说明和/或标记,所述使用说明和/或标记指示所述地塞米松用于治疗、改善和/或预防由所述CD3结合结构域导致的神经学不良事件。

由CD3特异性结合结构域导致的不良作用的预防

技术领域

[0001] 本发明涉及用于改善、治疗或预防由CD3结合结构域导致的神经学/精神不良事件的糖皮质激素(GC)。还公开了包括GC、CD3结合结构域和使用说明的试剂盒,所述使用说明指示GC用于治疗、改善和/或预防由所述CD3结合结构域导致的神经学不良事件。

背景技术

[0002] 基于抗体的癌症疗法要求靶标抗原牢固结合至癌细胞的表面,以便能够起作用。通过结合表面靶标,抗体可以直接将致死信号递送至癌细胞,或者当抗体为双特异性抗体时,通过例如募集细胞毒性T细胞而间接地将致死信号递送至癌细胞。在理想的治疗方案中,靶标抗原在每一个癌细胞上大量存在且可接近,而在正常细胞上不存在、被屏蔽或数量少得多。这一情况为下述治疗窗提供了基础:在所述治疗窗中,限定量的基于抗体的疗法有效地打击癌细胞,而对正常细胞无影响。

[0003] 尽管结合结构域类抗体是治疗许多障碍、特别是癌症的有效方式,它们的施用不一定没有副作用。不良作用可导致患者健康状态的可逆或不可逆改变。由于不良作用可能是有害和不期望的,因此,非常希望避免不良作用。然而,尽管已知药物可导致不良作用,但其处方和施用可能无法避免或者被接受,原因在于所述药物具有突出的有益疗效或甚至可以挽救生命。

[0004] 在临床试验中,可在不良作用(AE)和严重不良作用(SAE)之间进行大致的区分。具体而言,根据通用不良事件术语标准(CTCAE)可以将不良事件分成5级。第1级涉及轻度AE,第2级涉及中度AE,第3级涉及严重AE,第4级涉及威胁生命或伤残性AE,而第5级表示与AE有关的死亡。

[0005] 在抗体疗法中观察到的不良作用为发生与输注相关的副作用,例如细胞因子释放综合征(“CRS”)。其他描述为与CRS相关的不良副作用为乏力、呕吐、心动过速、高血压、背痛,还有中枢神经系统反应(CNS反应,神经学和/或精神的),例如癫痫、脑病、脑水肿、无菌性脑膜炎和头痛。

[0006] 不仅在结合T细胞受体的抗体情况下观察到不良事件,例如细胞因子释放和神经学/精神反应,而且在结合T细胞受体的CD3部分的CD19×CD3双特异性单链抗体(称为Blinatumomab(MT103))的情况下也观察到所述不良事件。Blinatumomab(MT103)是针对淋巴瘤的重组双特异性单链CD19×CD3抗体,其结合几乎全部B细胞和B肿瘤细胞表面上的CD19,并且可以伴随地结合T细胞,由此触发T细胞杀死靶标B细胞或B肿瘤细胞。Blinatumomab由四个组装成单多肽链的免疫球蛋白可变结构域组成。所述可变结构域中的两个形成CD19的结合位点,CD19是表达在大多数B细胞和B肿瘤细胞上的细胞表面抗原。另外两个可变结构域形成T细胞上CD3复合物的结合位点。Blinatumomab设计成引导身体的细胞毒性或细胞破坏性的T细胞抵抗肿瘤细胞,并代表癌症疗法的新治疗方法。Blinatumomab目前处于临床试验中。

[0007] 如例如在W0 99/54440中所述,在之前采用以重复静脉推注将Blinatumomab应用

于患有B细胞衍生的慢性淋巴白血病(B-CLL)的患者进行的研究中已观察到不良作用。如WO 99/54440的图19和图20所示,已发现每次分别施用3微克和10微克所述双特异性单链抗体的输注液20分钟后,释放TNF、IL-6和IL-8作为响应,其中在每次施用之后都有细胞因子释放。在施用10微克双特异性单链抗体之后观察到最大细胞因子释放。在之后给B细胞恶化患者以静脉推注施用剂量逐渐增大的CD19×CD3双特异性单链抗体的临床试验研究中,也已观察到不良作用。根据回顾性分析,22位患者中有7位表现出早期神经学反应,包括例如混乱、共济失调、语言障碍或定向障碍。

[0008] 如Bargou等人(Science 321(2008):974-7)所示,给非霍奇金淋巴瘤患者连续施用低至0.005毫克/平方米/天的剂量四周,使得血液中的淋巴瘤靶细胞消除。在0.015毫克/m²/d的剂量水平首次观察到肿瘤的部分和完全退化,以0.06毫克/m²/d的剂量水平治疗的全部七位患者均经历了肿瘤退化(Bargou等人,上文引用的)。CD19×CD3双特异性单链抗体还使得肿瘤细胞从骨髓和肝中清除。然而,尽管此研究(仍在进行当中)为CD19×CD3双特异性单链抗体形式在血细胞衍生的癌症治疗中的治疗效力建立了临床概念证明,但在前述临床试验过程中已发现神经学反应。为了使这些不期望的副作用处于控制之下,CD19×CD3双特异性单链抗体的施用模式已改变,其已从静脉推注转换为在较长时间段连续静脉内施用所述抗体。因此,由于Blinatumomab是用于治疗非霍奇金淋巴瘤(NHL)的非常有前景的候选药物,所述非霍奇金淋巴瘤例如弥漫大B细胞性淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤和套细胞淋巴瘤(MCL)、急性淋巴细胞白血病(ALL)、和/或慢性淋巴细胞白血病(CLL),高度有利的是在采用CD19×CD3双特异性单链抗体治疗有此需要的患者时,减少或甚至完全避免不期望的副作用。

[0009] 然而,设计不导致CNS(神经学和/或精神)反应的基于CD19×CD3抗体的疗法是非常困难的,或者换而言之,期望提供患者耐受性提高(即,不期望的不良作用例如CNS反应减少或甚至没有)的基于CD19×CD13抗体的医学疗法。

[0010] 尽管使T细胞群更加逐步活化的药物手段和方法(参见W02007/068354)已经有助于避免在采用CD19×CD3双特异性单链抗体治疗的患者中出现的显著的不良副作用,遗憾的是,这些措施无法预防神经学反应,特别是在已施用超过5至10微克/平方米/天(即24小时)剂量的所述抗体的情况下。

[0011] 因而,本发明的技术问题是提供克服上述问题的装置和方法。

发明内容

[0012] 本发明针对这一需要,提供了涉及用于改善、治疗或预防由CD3结合结构域、例如CD19×CD3双特异性抗体导致的神经学不良作用的装置和方法的实施方案。

[0013] 这些实施方案在本文进行了表征和描述,并且反映在权利要求书中。

[0014] 应注意,除非上下文另有清楚说明,本文所用的单数形式“一种(a)”、“一个(an)”及“所述/该(the)”均包括复数形式。因此,例如,提及“一种试剂(a reagent)”,包括不同种试剂中的一种或多种,而提及“所述方法”,包括本领域普通技术人员已知的等效步骤和方法,这些步骤和方法可被改变或取代本文所述方法。

[0015] 本发明所引用的所有出版物和专利都以其全文引用的形式并入本文。如通过引用并入的资料与本说明书相抵触或不一致,本说明书将优先于任何这种资料。除非另外说明,

在一系列元素之前的术语“至少”应理解为指所述系列中的每一个元素。本领域技术人员将认识到或仅利用常规实验就能确定本文所描述的本发明的具体实施方案的许多等同物。本发明意在涵盖这些等同物。

[0016] 除非上下文另外要求,在本说明书和之后的权利要求书中,术语“包括/包含”将理解为意在包括所说明的整体或步骤或者整体或步骤的组,而不排除任何其他整体或步骤或者整体或步骤的组。在本文每一处,术语“包括/包含”、“基本上由.....组成”和“由.....组成”中的任一个均可以用其他两个术语中的任一个替换。

[0017] 本说明书正文引用了若干文献。本文引用的上文或下文的每一个文献(包括所有的专利、专利申请、科学出版物、制造商的说明书、说明等),通过全文引用并入本文。本文没有内容会被理解为承认本发明不应早于在先发明的此类公开内容。

[0018] 鉴于在上文部分中描述的不良事件,特别是包括采用CD3特异性结合结构域观察到的神经学反应的CNS不良作用,下述发现是绝对惊人的:如果CD3特异性结合结构域伴随着糖皮质激素施用或者在糖皮质激素施用之后施用,这些不良作用可以被减轻或甚至预防。

[0019] 具体而言,本发明人观察到,施用CD19×CD3双特异性抗体的那些患者遭受神经学副作用,并且这些神经学副作用可以通过糖皮质激素(预先)和/或(共)治疗预防或缓和。

[0020] 因此,本发明首次确定,糖皮质激素,例如地塞米松,减轻或甚至预防可能会在采用CD3特异性结合结构域的治疗过程中发生的神经学/精神不良作用(进一步参见实施例部分)。

[0021] 糖皮质激素(GC)是用于治疗炎症病症和自身免疫疾病的使用最为广泛的免疫抑制剂。糖皮质激素(GC)为一类结合糖皮质激素受体(GR)的类固醇激素,其存在于几乎全部脊椎动物细胞中,包括人。这些化合物是有效的抗炎剂,无论炎症的原因是什么。尤其是,糖皮质激素通过抑制编码细胞因子IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8和IFN- γ 的基因而抑制细胞介导的免疫性。

[0022] 属于GC类的可的松是用于对抗从爱迪生氏病至类风湿性关节炎的许多疾病的重要的治疗性药物。自从发现其抗风湿性质(由此其被称为特效药)以来,已生产了多种性质改善以更好地对抗特定疾病的可的松衍生物。可的松属于称为皮质类固醇的类固醇类。这些类固醇由肾上腺皮质产生,所述肾上腺皮质为肾上腺的外部,靠近肾脏。皮质类固醇分为两大类:糖皮质激素(GC),其控制脂肪、蛋白质、钙和碳水化合物的代谢;和盐皮质激素,其控制钠和钾的水平。可的松属于前一类,即属于GC。可的松及其多种衍生物用于多种疾病。可的松还帮助实现器官移植,原因在于,其能够使肌体对存在于被移植器官中的外源蛋白的防御反应达到最小化,所述防御反应损害被移植器官的功能。然而,尽管临床使用超过50年,GC对免疫系统不同细胞隔室的特定抗炎作用尚不清楚。GC几乎作用于免疫系统的每一个细胞,并且存在越来越多的关于细胞类型特异性机制的证据。

[0023] 在第一个实施方案中,本发明涉及用于改善、治疗或预防由CD3结合结构域导致的神经学不良作用的糖皮质激素(GC)。如上文所示,这些不期望的不良作用经常伴随采用CD3结合结构域的疗法。本发明弥补了这些不足之处,并且提供了用于改善、治疗或预防患者的神经学不良作用的糖皮质激素,其中所述患者经受采用CD3结合结构域的疗法。因此,本发明涉及用于改善、治疗或预防由CD3结合结构域导致的神经学不良作用的方法中的糖皮质

激素 (GC)。

[0024] 本发明因而涉及用于改善、治疗或预防人患者的由CD3结合结构域导致的神经学不良作用的GC,其中所述GC在施用所述结合结构域之前、与施用所述结合结构域同时和/或在施用所述结合结构域之后施用。

[0025] 并且,本发明涉及改善、治疗或预防由CD3结合结构域导致的神经学不良作用的方法,所述方法包括给有此需要的患者施用糖皮质激素 (GC)。优选地,所述GC以足以改善、治疗或预防由CD3结合结构域导致的所述神经学不良作用的量施用。

[0026] 所述神经学副作用由给患者施用CD3结合结构域“导致”。术语“导致”表示CD3结合结构域是神经学副作用的成因。技术人员可以容易地评价是否CD3结合结构域的施用是神经学作用的成因。为此,需要在施用过程中密切监测患者,并由此检测CD3结合结构域的施用是神经学副作用的成因。同样地,预见到中断CD3结合结构域的施用,以评价所述神经学副作用是否由此改善或甚至消失,这同样指示神经学副作用由所述CD3结合结构域导致。

[0027] 术语“糖皮质激素”表示结合、优选特异性结合糖皮质激素受体的化合物。所述术语包括选自由下述物质组成的组中的化合物:可的松、考的索(氢化可的松)、氯泼尼醇、强的松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、地夫可特、氟考龙、氟羟泼尼松龙(包括曲安奈德(triamcinolonacetonide))、地塞米松、倍他米松、可的发唑、帕拉米松、丙酸氟替卡松、曲安奈德和/或氟替卡松(包括丙酸氟替卡松),所述组包括上述化合物药学上可接受的衍生物。在本发明实施方案的上下文中,可以单独或组合使用所述化合物。地塞米松是优选的。然而本发明并不限于上述特定GC。预见到已分类或将分类为“糖皮质激素”的所有物质同样可用于本发明的上下文中。这种未来的糖皮质激素包括特异性结合和活化糖皮质激素受体的化合物。根据本发明,术语“特异性结合GC受体”表示相比于与蛋白/受体一般结合(即,非特异性结合),所述GC(或假定如GC起作用的化合物)与GC受体(也称为NR3C1)的结合(例如,相互作用)达到统计上显著的程度。当GC受体结合糖皮质激素时,其主要作用机制为调节基因转录。在不存在GC时,糖皮质激素受体 (GR) 存在于细胞溶质中,与多种蛋白复合,所述蛋白包括热激蛋白90 (hsp90)、热激蛋白70 (hsp70) 和蛋白FKBP52 (FK506结合蛋白52)。GC与糖皮质激素受体 (GR) 的结合导致热激蛋白的释放。因而预见到,未来的GC或者GC的药学上可接受的衍生物或盐优选能够结合GC受体并释放上述热激蛋白。活化的GR复合物上调细胞核中抗炎蛋白的表达,或抑制细胞溶质中促炎蛋白的表达(通过防止其他转录因子从细胞溶质移位到细胞核中)。

[0028] 在优选实施方案中,所述GC选自最为在临床上使用及相关的GC,如地塞米松、丙酸氟替卡松、泼尼松龙、甲基泼尼松龙、倍他米松、曲安奈德或它们的组合。

[0029] 在甚至最优选的实施方案中,所述GC为地塞米松。

[0030] 地塞米松在最常使用的类固醇中具有最高的糖皮质激素效力,还具有最长的半衰期(参见下表)。但是本领域技术人员可以选择一种其他已知糖皮质激素(本文公开了它们中的一些),并选择合适、有效的剂量,以减轻或预防对此需要的患者(例如采用含有CD3结合结构域的双特异性抗体分子,例如CD19×CD3双特异性单链抗体,治疗的DLBCL患者)进行治疗时产生的神经学不良事件。

[0031]

药剂	近似 当量剂量 (mg)	相对抗炎 (糖皮质激素) 效力	相对 盐皮质激素 (保留 Na ⁺) 效力	生物学 半衰期 (hrs)
可的松	25	0.8	0.8	8-12
氢化可的松	20	1	1	8-12
强的松	5	4	0.8	18-36
泼尼松龙	5	4	0.8	18-36
甲基泼尼松 龙	5	5	0.5	18-36
地塞米松	0.75	25	0	36-54

[0032] 地塞米松还在恶性中枢神经系统 (CNS) 疾病 (例如CNS淋巴瘤或脑转移瘤) 中具有有益作用——可能是由于特异进入CNS。其还优先 (优于其他类固醇) 用于治疗脑水肿。尽管皮质类固醇降低肿瘤本身的毛细血管渗透性, 但已发现地塞米松在动物模型中可能有不同的作用, 并且通过对从肿瘤流出的块体的作用而减少水肿 (Molnar, Lapin, & Goothuis, 1995, Neurooncol. 1995; 25 (1): 19-28)。

[0033] 对于与应用CD19×CD3双特异性单链抗体治疗由DLBCL导致的淋巴结组织和/或结外淋巴瘤的肿瘤性块相关的临床试验而言, 本发明人需要开发有效的且被大多数患者良好耐受的治疗方案。为此, 本发明人采用CD19×CD3双特异性单链抗体的逐步施用, 其中给患者施用5/15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 。由此, 不良作用, 特别是神经学/精神事件, 可以在数量上减少、减轻和甚至预防。还在CD19×CD3双特异性单链抗体的逐步施用过程中考虑在患者治疗过程中使用两个剂量的治疗方案, 例如5/15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 、5/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 或15/60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 。可以由临床医生基于在患者中的效用、耐受性和安全性以及最小的不良作用选择合适的剂量。但是本发明人还考虑了由DLBCL导致的淋巴结组织和/或结外淋巴瘤的肿瘤性块的治疗, 以包括不变剂量的连续施用, 而不增加至之后的更高剂量。例如, 本治疗方案包括施用5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 、15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 或60 $\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 的CD19×CD3双特异性单链抗体, 直到治疗过程结束, 所述治疗过程在良好耐受性且无不良作用的情况下长达8周[56天], 如果确定安全、有效, 甚至可以更长。

[0034] 通常优选的是本文公开的剂量中的每一个均可通过将相应的剂量乘以因子1.9而从(μg)/ m^2/d 的量转化成 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。因此, 本文公开的剂量中的每一个均可通过将其乘以因子1.9而应用于所述方法和用途中。例如, 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的剂量转化成9.5 $\mu\text{g}/\text{d}$, 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量转化成28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$, 60 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量转化成114 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 。优选的是通过相乘得到的十进制数可以分别向上或向下取整以得到整数。例如, 9.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的剂量可以向下取整为9 $\mu\text{g}/\text{d}$, 28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量可以向下取整为28 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。同样地, 9.5 $\mu\text{g}/\text{d}$ 的剂量可以向上取整为10 $\mu\text{g}/\text{d}$, 28.5 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 的剂量可以向上取整为29 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。

[0035] 术语“药学上可接受的衍生物”包括盐、酯、烯醇醚、烯醇酯、缩醛、缩酮、原酸酯、半缩醛、半缩酮、酸、碱、溶剂化物、水合物或其前药。本领域技术人员可以使用用于此类衍生化的已知方法容易地制得此类衍生物。

[0036] 根据本发明的实施方案中使用的GC的剂量并不受限,即,其取决于各个患者的情况。可以静脉内或经口施用GC。然而,GC的优选剂量包括从较低剂量的1至6mg(地塞米松当量)至40mg/d(地塞米松当量)。所述剂量可以全部同时施用,或者分成较小剂量(参见所附实施例)。特别优选的是4至24mg/d的剂量。甚至更优选4、8、12、16、20或24mg/d的日剂量。 $1 \times 4\text{mg}/\text{天}$ 、 $2 \times 4\text{mg}/\text{天}$ 、 $1 \times 8\text{mg}/\text{天}$; $1 \times 4\text{mg}$ 加 $1 \times 8\text{mg}/\text{天}$ 、 $2 \times 8\text{mg}/\text{天}$ 、 $2 \times 10\text{mg}/\text{天}$ 或 $5 \times 4\text{mg}/\text{天}$ 和 $3 \times 8\text{mg}/\text{天}$ 剂量的地塞米松是特别优选的。“d”表示一天。可从所附实施例获得其它剂量方案。此段落给出的所有剂量均是指地塞米松当量。

[0037] 有时还称为“副作用”或“不良事件(在临床研究中)”的“不良作用”是在采用CD3结合结构域治疗患者时由药物导致的有害和不期望的作用。有时还称为神经学症状或CNS不良作用的“神经学/精神不良作用”包括人患者的病症,例如全部类型的疼痛(包括头痛和背痛)、肌无力或不协调、皮肤感觉异常和感觉障碍、癫痫、脑病、脑水肿、混乱、共济失调、语言障碍、幻觉、失用、轻瘫、震颤、头痛或定向障碍。本文使用的神经学作用优选包括精神不良作用。然而,有时术语“神经学不良作用”和“精神不良作用”可以互换地使用。

[0038] 具体而言,在采用CD3结合结构域治疗期间观察到的神经学/精神反应包括例如混乱和定向障碍。本文使用的“混乱”是指无法定向以及通常的记忆丢失,所述定向为通过时间、位置和个人身份将自己正确置于环境当中的能力,而所述记忆为正确回忆以前的事件或学习新材料的能力。患者通常难以集中,并且思维不仅模糊不清,而且往往显著变慢。具有神经学/精神反应的患者还患有记忆丢失。通常,混乱导致丧失识别人和/或位置或者明确时间和日期的能力。混乱时通常有定向障碍感,并且做出决定的能力受损。神经学反应还包括语言含糊不清和/或找词困难。此障碍可能削弱语言的表达和理解以及读写。除了尿失禁,在一些患者中还有眩晕和头晕眼花伴随着神经学反应。

[0039] 本文所述的“患者”为将采用或已经采用CD3结合结构域治疗的哺乳动物,优选人。

[0040] 还预见到所述患者以B/T细胞比率小于1:5为特征(参见PCT/EP2010/066207)。

[0041] 在优选实施方案中,所述患者疑似/假定包含或已经包含恶性CD19阳性淋巴细胞(特别是B细胞)。在后一情况下,所述患者已经诊断为包含此类细胞。这些恶性CD19阳性淋巴细胞(特别是B细胞)存在于正在形成和/或患有白血病和/或淋巴瘤的患者中。

[0042] 与本发明相关的“CD3结合结构域”以下述结合结构域为特征:该结合结构域包含框架区和能够与CD3抗原特异性相互作用的“抗原结合位点”或“抗原相互作用位点”。所述结合/相互作用还理解为限定“特异性识别”。根据本发明,术语“特异性相互作用”表示结合结构域能够结合CD3抗原的至少两个、优选至少三个、更优选至少四个氨基酸,所述CD3抗原优选CD3 ϵ 抗原,更优选人CD3 ϵ 抗原。这种CD3结合结构域以及特异性CD3 ϵ 表位是本领域技术人员熟知的,在例如W02008119567或W02008119566(均通过引用并入本文)中被更详细地示例。

[0043] 如本文所使用的,“CD3”表示作为T细胞受体的一部分表达的分子,并且具有现有技术认为其通常具有的含义。在人中,其涵盖单独或独立组合形式的全部已知CD3亚基,例如CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 γ 、CD3 ζ 、CD3 α 和CD3 β 。人CD3 ϵ 在GenBank登录号NM_000733中示出。

[0044] 优选结合人CD3 ϵ 的CD3结合分子。甚至更优选的是更详细公开于W02008119567或W02008119566中的CD3 ϵ 表位。

[0045] 术语“框架”包括抗原结合位点的骨架。例如,这种骨架可以由下述物质提供:蛋白A(特别是其Z-结构域(亲和体(affibody)))、Imme7(免疫蛋白)、BPTI/APPI(Kunitz结构域)、Ras结合蛋白AF-6(PDZ-结构域)、卡律蝎毒素(蝎毒素)、CTLA-4、Min-23(knottins)、抗运载蛋白(anticalin)、新制癌菌素(neokarzinostatin)、纤连蛋白结构域、锚蛋白一致重复结构域(ankyrin consensus repeat domain)或硫氧还蛋白(Skerra, Curr.Opin.Biotechnol.18,295-304(2005);Hosse等人,Protein Sci.15,14-27(2006);Nicaise等人,Protein Sci.13,1882-1891(2004);Nygren和Uhlen, Curr.Opin.Struc.Biol.7,463-469(1997))。

[0046] 在本发明的上下文中,优选“框架”为,抗体可变区的本领域认可的部分,其存在于抗体可变区内较不同(即高变)互补决定区(CDR)之间。这种框架区通常称为框架1至4(FR1、FR2、FR3和FR4),并提供在三维空间中呈现六个CDR(三个来自重链,三个来自轻链)的骨架,以形成抗原结合表面。

[0047] 根据本发明的CD3结合结构域的优选实例为抗体。结合结构域可以是单克隆抗体或多克隆抗体,或衍生自单克隆抗体或多克隆抗体。术语“抗体”包括仍保持结合特异性的衍生物或其功能片段。用于制备抗体的技术是本领域熟知的,并且在例如Harlow和Lane“Antibodies,A Laboratory Manual”,Cold Spring Harbor Laboratory Press,1988,以及Harlow和Lane“Using antibodies:A Laboratory Manual”Cold Spring Harbor Laboratory Press,1999中有所描述。术语“抗体”还包括不同类别(即IgA、IgG、IgM、IgD和IgE)和亚类(例如IgG1、IgG2等)的免疫球蛋白(Ig's)。

[0048] 术语“抗体”的定义还包括例如下述的实施方案:嵌合、单链、去免疫(de-immunized)和人源化抗体,以及抗体片段,如(尤其是)Fab片段。抗体片段或衍生物还包括F(ab')₂、Fv、scFv片段或单结构域抗体、单个可变结构域抗体或包含仅一个可变结构域的免疫球蛋白单个可变结构域,所述可变结构域可以是独立于其他V区或结构域的特异性结合抗原或表位的VH或VL;参见,例如,上文引用的Harlow和Lane(1988)和(1999)。这种免疫球蛋白单可变结构域不仅涵盖分离的抗体单可变结构域多肽,还涵盖包含抗体单可变结构域多肽序列的一个或多个单体的较长多肽。

[0049] 双特异性抗体形式是优选的;然而,不排除其它多特异性抗体形式(三特异性、四特异性等)。

[0050] 在其它优选实施方案中,本发明涉及采用CD19 $\times$ CD3双特异性抗体的治疗/剂量方案方法,所述双特异性抗体包含能够结合人CD3 ϵ 链的表位的第一结合结构域和能够结合人CD19的第二结合结构域。根据本发明方法的双特异性分子的实例在W0 99/54440、W0 2004/106381和W0 2008/119565中有详细描述。本文公开的全部特异性CD19 $\times$ CD3双特异性抗体,包括它们的变体、片段、等同物等,是本发明特别优选的CD19 $\times$ CD3双特异性抗体。

[0051] 如本文所使用的,“CD19 $\times$ CD3双特异性抗体”(包括CD19 $\times$ CD3双特异性单链抗体)是指包含两个结合结构域的单多肽链。这种单链抗体在本发明的方法/剂量方案的上下文中是优选的。每个结合结构域包含来自抗体重链(“VH或H区”)的至少一个可变区,其中第一结合结构域的VH区特异性结合CD3 ϵ 分子,第二结合结构域的VH区特异性结合CD19。这两个

结合结构域可选地通过短多肽间隔物彼此连接。多肽间隔物的非限制性实例为Gly-Gly-Gly-Gly-Ser (G-G-G-G-S) 及其重复片段。每个结合结构域可另外包含来自抗体轻链(“VL或L区”)的一个可变区,在第一和第二结合结构域中的每一个内的VH区和VL区经由多肽连接物彼此连接,例如在EP623679B1中公开和要求保护的类型,但是在任何情况下,所述多肽连接物足够长以允许第一结合结构域的VH区和VL区与第二结合结构域的VH区和VL区彼此配对,使得它们一起能够特异性结合各自的第一和第二结合结构域。这种CD19CD3双特异性单链抗体在WO 99/54440和WO 2004/106381中有详细描述。

[0052] 人CD19蛋白在GenBank登录号AAA69966中示出。

[0053] 优选地,应用于本发明的方法/剂量方案的双特异性抗体具有结构域排列:VL (CD19)-VH (CD19)-VH (CD3)-VL (CD3)。

[0054] 然而,还预见到本发明的方法可以采用具有其他结构域排列的CD19×CD3双特异性单链抗体实施,例如VH (CD19)-VL (CD19)-VH (CD3)-VL (CD3)、VL (CD19)-VH (CD19)-VL (CD3)-VH (CD3)、VH (CD19)-VL (CD19)-VL (CD3)-VH (CD3)、VL (CD3)-VH (CD3)-VH (CD19)-VL (CD19)、VH (CD3)-VL (CD3)-VH (CD19)-VL (CD19)、VL (CD3)-VH (CD3)-VL (CD19)-VH (CD19)、或VH (CD3)-VL (CD3)-VL (CD19)-VH (CD19)。

[0055] 应用于本发明的方法的优选CD19×CD3双特异性抗体包含

[0056] (a) 示出为SEQ ID NO:11 (RYTMH)、更优选SEQ ID NO:11 (GYTFTRYTMH)的CD3 CDR-H1、SEQ ID NO:12 (YINPSRGTNYNQKFKD)的CD3CDR-H2和SEQ ID NO:13 (YYDDHYCLDY)的CD3CDR-H3的重链的抗-CD3CDR;和/或

[0057] (b) 示出为SEQ ID NO:14 (RASSSVSYMN)的CD3CDR-L1、SEQ ID NO:15 (DTSKVAS)的CD3CDR-L2和SEQ ID NO:16 (QQWSSNPLT)的CD3CDR-L3的轻链的抗-CD3CDR;和/或

[0058] (c) 示出为SEQ ID NO:17 (SYWMN)、更优选SEQ ID NO:17 (GYAFSSYWMN)的CD19CDR-H1、SEQ ID NO:18 (QIWPGDGD TNYNGKFKG)的CD19 CDR-H2和SEQ ID NO:19 (RETTTVGRYYYAMDY)的CD19CDR-H3的重链的抗-CD19CDR;和/或

[0059] (d) 示出为SEQ ID NO:20 (KASQSVDYDGD SYLN)的CD19CDR-L1、SEQ ID NO:21 (DASNLVS)的CD19CDR-L2和SEQ ID NO:22 (QQSTEDPWT)的CD19CDR-L3的轻链的抗-CD19CDR。

[0060] 更优选的是,应用于本发明的方法的CD19×CD3双特异性抗体包含所述重链和轻链的CD3CDR。甚至更优选地,应用于本发明的方法的CD19×CD3双特异性抗体包含所述重链和轻链的CD3CDR以及所述重链和轻链的CD19CDR。在本文中涉及的CDR符合Kabat编号体系。Kabat编号方案是广泛采用的用于以一致方式给抗体中的残基进行编号的标准(Kabat等人,Sequences of Proteins of Immunological Interest,1991)。

[0061] 或者,优选的是,应用于本发明的方法的CD19×CD3双特异性抗体包含:

[0062] (a) 示于SEQ ID NO:3的CD19可变重链(核苷酸序列示于SEQ ID NO:4);和/或

[0063] (b) 示于SEQ ID NO:5的CD19可变轻链(核苷酸序列示于SEQ ID NO:6);和/或

[0064] (c) 示于SEQ ID NO:7的CD3可变重链(核苷酸序列示于SEQ ID NO:8);和/或

[0065] (d) 示于SEQ ID NO:9的CD3可变轻链(核苷酸序列示于SEQ ID NO:10)。

[0066] 更优选地,应用于本发明的方法的CD19×CD3双特异性抗体包含CD19可变重链和轻链和/或CD3可变重链和轻链。甚至更优选地,应用于本发明的方法的CD19×CD3双特异性抗体包含CD19可变重链和轻链以及CD3可变重链和轻链。

[0067] 在另一个替代方案中,还优选的是,所述双特异性单链抗体包含选自下述序列组成的组中的氨基酸序列:

[0068] (a) 如SEQ ID NO:1中所述的氨基酸序列;

[0069] (b) 由如示于SEQ ID NO:2的核酸序列编码的氨基酸序列;

[0070] (c) 由与(b)的核酸序列具有至少70%、80%、90%、95%或99%同一性的核酸序列编码的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列能够特异性结合CD3和CD19;和

[0071] (d) 由遗传密码简并成(b)的核苷酸序列的核酸序列编码的氨基酸序列,其中所述氨基酸序列能够特异性结合CD3和CD19。

[0072] 应理解的是,序列同一性是以完整氨基酸序列确定的。对于序列比对,例如可以使用程序Gap或BestFit (Needleman和Wunsch J.Mol.Biol.48 (1970),443-453;Smith和Waterman,Adv.Appl.Math 2 (1981),482-489),其包含于GCG软件包 (Genetics Computer Group,575Science Drive,Madison,Wisconsin,USA 53711 (1991))中。测定和识别与本文所述的CD19×CD3双特异性抗体(优选MT103)的氨基酸序列具有例如70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列,对于本领域技术人员来说是一种常规方法。例如,根据克里克的摆动假说,反密码子的5'碱基不像另外两个碱基有空间局限,因而可能发生非标准的碱基配对。换言之:三联密码子的第三位是可变的,以使得两个在第三位不同的三联密码子可编码相同的氨基酸残基。所述假说是本领域技术人员熟知的(参见例如http://en.wikipedia.org/wiki/Wobble_Hypothesis;Crick,J Mol Biol19 (1966):548-55)。确定与本文所述的CD19×CD3双特异性单链抗体的核苷酸或氨基酸序列具有例如70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的氨基酸序列的细胞毒性活性,对于本领域技术人员来说也是一种常规方法。CD19×CD3双特异性单链抗体或与CD19×CD3双特异性单链抗体的氨基酸序列具有例如70%、80%、90%、95%、96%、97%、98%或99%序列同一性的抗体构建体的细胞毒性活性可以通过如例如WO 99/54440中示例的方法确定。

[0073] 特别优选的,所述CD19×CD3双特异性单链抗体具有示于SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0074] 还特别优选的是描述于WO 99/54440的CD19×CD3双特异性抗体MT103以及描述于WO 2004/106381和WO2008/119565的那些CD19×CD3双特异性抗体。

[0075] 本发明还涉及用于治疗人患者的恶性CD19阳性淋巴细胞的CD19×CD3双特异性抗体,其中所述抗体在施用GC之前、与施用GC同时和/或在施用GC之后施用。

[0076] 本发明还涉及

[0077] (i) 用于给人患者施用CD3结合结构域、例如CD19×CD3双特异性抗体的方法,或者

[0078] (ii) 用于通过施用CD3结合结构域治疗人患者的恶性CD19阳性淋巴细胞的方法;

[0079] 其中所述抗体在GC之前、在GC之后和/或与GC组合施用。

[0080] CD3结合结构域或包含所述CD3结合结构域的药物组合物的施用优选为静脉内施用。GC或包含所述GC的药物组合物的施用优选为静脉内或经口施用。它们可以作为静脉推注或持续(连续)施用,持续施用是优选的。持续施用是指基本上无间断的施用。“基本上无间断”包括通常不具有无间断的流或空间扩展的持续施用。例如,WO 2007/068354公开的治疗方案,其通过引用并入本文。在本发明的上下文中预见到的其它治疗方案在PCT/EP2010/

066207中有所公开。

[0081] 在优选实施方案中,在第一时间段施用第一剂量的CD3结合结构域;且可选连续地,在第二时间段施用第二剂量的CD3结合结构域,其中第二剂量超过第一剂量。

[0082] 术语“超过”表示,第二时间段比第一时间段长至少一天。

[0083] 在本申请的另一个优选实施方案中,在第一和第二时间段施用第一和第二剂量之后,在第三时间段施用第三剂量的CD3结合结构域。因此,本发明提供了应用于本文所述的用途和方法的三阶段(三步骤)施用方案(剂量方案)。

[0084] 在其他优选实施方案中,本发明涵盖CD3结合结构域的不变剂量的连续施用,而不增加至之后的更高剂量。例如,本施用包括施用 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 、 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 或 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{h}$ 的CD3结合结构域,特别是CD19×CD3双特异性单链抗体,直到治疗过程结束,所述治疗过程长达8周[56天],如果确定安全、有效,甚至可以更长。

[0085] 更具体地,在三阶段施用方案中,在施用第一剂量的CD3结合结构域之前6至48小时,更优选在第一剂量施用之前6至12小时、更优选12小时,施用地塞米松。然后在施用第一剂量的结合结构域之前大约1小时(范围为15min-2h,包括30min、45min、60min、75min、90min),再次给所述患者施用一定剂量的地塞米松。然后,在第一剂量的抗体之后1天或更多天、优选2至3天,优选在第一结合结构域施用之后的两天和在每次剂量增加之后的1天或更多天、优选2天或更多天施用,优选在施用剂量增加的结合结构域之后的2天,施用地塞米松。地塞米松剂量中的每一个优选为6至40mg,优选为约20或24mg/剂。

[0086] 6至48小时的时间范围包括地塞米松剂量的施用,并且表示在结合结构域的第一次施用之前的时间为6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47和48小时。类似地,6至12小时的优选时间范围包括在结合结构域的第一次施用之前的地塞米松剂量的施用,并且包括6、7、8、9、10、11和12小时。

[0087] 在其他实施方案中,在两、三、四或五天的时间段施用地塞米松,在此期间增加所述结合结构域的剂量。例如,在剂量为6至40mg或6至48mg,优选20、24、28、32、36、40、44或48mg(20或24mg是优选的)的第一时间点,在剂量优选为8、12、16、20或24mg(16mg是优选的)的第二时间点和/或在剂量优选为2、4、6、8、10或12mg(8mg是优选的)的第三时间点,施用地塞米松。还可以在剂量优选为2、4、6、8、10或12mg(8mg是优选的)的第四时间点或第四和第五时间点,施用地塞米松。

[0088] 还预见到本发明的人患者以B/T细胞比率小于1:5为特征(参见PCT/EP2010/066207)。如在PCT/EP2010/066207中详细公开的,在以B/T细胞比率小于1:5为特征的患者中,神经学副作用通常伴随着CD19×CD3双特异性抗体的施用。然而,通过本文公开的GC疗法预防、改善或治疗由CD3结合结构域导致的神经学副作用还可应用于以B/T细胞比率超过1:5为特征的患者(参见PCT/EP2010/066207)。

[0089] 本发明还涉及(药物)试剂盒或包,其包括GC和/或CD3结合结构域以及说明和/或标记,所述说明和/或标记指示所述GC用于治疗、改善和/或预防由所述CD3结合结构域导致的神经学不良事件。所述GC和CD3结合结构域优选一起包装在一个密封的包或试剂盒中。还预见到,本发明的包或试剂盒还包括用于给患者施用GC和/或CD3结合结构域的工具,和/或通常用于输注治疗药剂的缓冲剂、小瓶、特氟龙袋或输注袋。“工具”由此包括选自自由注射

器、皮下注射针头、套管、导管、用于静脉内施用的输注袋、静脉内注射工具 (intravenous vehicle)、小瓶、缓冲剂、稳定剂、有助于技术人员准备本发明的相应剂量和输注液的书面说明等组成的组中的一个或多个物件。

[0090] “完全的反应”意指采用先前规范化的任何异常成像研究例如影像学研究表明,无临床上可检测的疾病。这种反应优选在根据本发明进行治疗之后,持续至少4至8周,有时6至8周或超过8、10、12、14、16、18或20周或更长。或者,所述疾病的改善可分类为部分反应。优选地,ALL的完全缓解定义为骨髓中原始细胞计数低于5%和骨髓功能的恢复。对于NHL患者使用根据Cheson等人,1999, J Clin Oncol. Apr; 17 (4) :1244中公开的缓解和反应的详细定义。

[0091] “部分反应”意指,在无新损伤情况下,全部可测量肿瘤负荷(即,患者存在的恶性细胞数量,或测量的肿瘤块体积)至少约50%减少,并且持续4至8周或超过8、10、12、14、16、18或20周或更长。然而,“完全的反应”并不一定指示疾病已治愈,因为患者可能会复发。然而,如果复发,患者可以再次采用如本文所述的包含CD19×CD3双特异性抗体的组合物治疗。

具体实施方式

[0092] 以下实施例示例了本发明。这些实施例不应理解为限制本发明的范围。包括所述实施例以用于示例,并且本发明仅由权利要求书限定。

[0093] 患者已采用blinatumomab和共同给药的地塞米松进行治疗,所述地塞米松用于改善、治疗或预防神经学和/或精神不良事件。

[0094] 治疗性地塞米松的施用是有益的,原因在于,神经学和/或精神症状消失,且无需停止Blinatumomab治疗。

[0095] 从治疗开始,患有滤泡性淋巴瘤的患者109-015接受剂量为 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab(即无剂量增加步骤)持续4周,另外,所述患者在第4-5天经口接受 $3\times 8\text{mg}$ 地塞米松,在第6-7天经口接受 $1\times 8\text{mg}$ 地塞米松,以便治疗头痛。此治疗周期无需由于神经学/精神不良事件中断。

[0096] 从治疗开始,患有滤泡性淋巴瘤的患者109-017接受剂量为 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab(即无剂量增加步骤)持续5周;为了治疗震颤,经口给予地塞米松:第7天,8mg-4mg-4mg;第8-9天,8mg-4mg-0mg;第10-11天,4mg-4mg-0mg;第12-15天,4mg-0mg-0mg。此治疗周期无需由于神经学/精神不良事件中断。

[0097] 患有MCL的患者109-026接受剂量为 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续1周,然后在剩余6周接受剂量为 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab。患者在第11天经口接受 $3\times 8\text{mg}$ 地塞米松,在第12天经口接受 $2\times 8\text{mg}$ 地塞米松,以便治疗失用。此治疗周期无需由于神经学/精神不良事件中断。

[0098] 患有DLBCL的患者135-001接受剂量为 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续1周,在第2周接受 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab,然后接受 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续又4天。为了治疗震颤,患者在 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的第3天接受地塞米松($3\times 8\text{mg}$),所述地塞米松以减少的剂量持续少于一周。在增加至 $15\mu\text{g}$ 之后无神经学事件,这可解释为地塞米松的预防作用。然而,在进行 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 之后的第4天,患者不得不由神经学/精神不良事件停止,所述神经学/精神不

良事件发生得过快以致无法采用地塞米松干预。

[0099] 患有滤泡性淋巴瘤的患者109-036在第一周采用 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab治疗,然后在治疗的剩余6周以 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ blinatumomab进行治疗。从第11天(即进行 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 之后四天)开始,患者经历神经学不良事件(震颤和失用)。静脉内施用地塞米松($3\times 8\text{mg}$),在采用blinatumomab持续治疗下,神经学不良作用消退。

[0100] 患有DLBCL的患者109-038接受 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续1周,在第2周接受 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab,然后在治疗的剩余6周接受 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab。在第15天,患者出现意向震颤,在给予地塞米松(静脉内 $3\times 8\text{mg}$)之后,意向震颤消退(持续blinatumomab治疗)。

[0101] 患有MCL的患者109-039接受 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续1周,第2周接受 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab,然后在治疗的剩余12天接受 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab。在第17天,患者出现震颤和轻微语言错乱,在静脉内给予 $3\times 8\text{mg}$ 的地塞米松之后,震颤和轻微语言错乱消退(持续blinatumomab治疗)。

[0102] 患有MCL的患者153-002接受 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续1周,第2周接受 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab,然后接受 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续一周。患者在第4天出现轻微语言问题,在给予(经口 $3\times 8\text{mg}$)地塞米松(在数天内剂量减少)之后,轻微语言问题完全消退。在第22天,患者不得不由于轻瘫停止治疗,所述轻瘫未经干预消失。除了地塞米松用于减轻神经学不良事件的治疗性用途之外,地塞米松还用作预防,以便预防神经学不良事件。

[0103] 患有DLBCL的患者135-002接受 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续1周,在第2周接受 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab,然后在剩余2周接受 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab,此外,接受地塞米松预防(剂量:在blinatumomab治疗开始当天和在剂量增加步骤的那些天为 $3\times 8\text{mg}$)。患者无需由于神经学不良事件而中断采用blinatumomab的治疗。

[0104] 在试验103-206中,对具有复发ALL的患者155-001,采用剂量为 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab连续输注持续16天进行治疗。在根据本申请的教导施用blinatumomab之前,给患者施用地塞米松。具体而言,给予地塞米松预防(治疗开始之前 8mg)。患者无需由于不良事件中断治疗。患者得到完全的缓解。在试验103-104中,以下5位患者(全部患有DLBCL)中的每一位在第1周采用 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab、在第2周采用 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab、然后在剩余治疗时间段采用 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab持续输注进行治疗,所述剩余治疗时间段可为另外的2-6周。并且,以下患者中的每一位在blinatumomab治疗开始之前以及从 $5\mu\text{g}$ 至 $15\mu\text{g}$ 和从 $15\mu\text{g}$ 至 $60\mu\text{g}$ 的每次剂量增加之前的12小时和1小时,采用 20mg 地塞米松进行预防性治疗。

[0105] 患者135-003无需由于神经学/精神不良事件中断。

[0106] 患者108-007无需由于神经学/精神不良事件中断。此患者得到淋巴瘤的完全缓解。

[0107] 患者108-008无需由于神经学/精神不良事件中断。

[0108] 患者108-009无需由于神经学/精神不良事件中断。此患者得到淋巴瘤的客观缓解。

[0109] 患者108-010另外在输注开始之前一小时接受 100mg 泼尼松龙。患者无需由于神经学/精神不良事件中断。

[0110] 在患有ALL的14岁女性患者中,地塞米松用作神经学不良事件的预防,在指定患者体恤使用(compassionate use)基础上,所述患者采用 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 的blinatumomab进行治疗。第一周期4周。患者在第1天经口接受地塞米松 $3\times 6\text{mg}$,在第2天经口接受地塞米松 $2\times 6\text{mg}$,在第3天经口接受地塞米松 $1\times 6\text{mg}$ 。患者无需由于不良事件中中断治疗。患者得到完全缓解。

[0111] 在患有各种B-NHL包括DLBCL的患者中进行I期临床试验,以在DLBCL患者中评估所述CD19 $\times$ CD3双特异性抗体构建体。通过以下逐步给药方案连续静脉内施用所述抗体对患者治疗4-8周:第一周为 $5\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$,第二周为 $15\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$,剩余治疗时间段为 $60\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{d}$ 。召集了2组各具有6位DLBCL患者的组。这两组的唯一区别在于糖皮质激素药物施用的剂量和方案,所述糖皮质激素药物在抗体输注开始时施用以缓解不良事件。12位患者中,5位为男性,7位为女性。中值年龄为57岁(范围为24岁至78岁)。患者已接受4个之前方案(范围为2-6)的中值。所有患者均暴露于利妥昔单抗。12位患者中有8位进行ASCT。在筛选(screening)时国际预后指数(IPI)为1至3,中值为2。在第一组中,在开始之前1小时施用100mg泼尼松龙;而在第二组中,患者在第1、2和3天接受地塞米松($3\times 8\text{mg}$)。在治疗开始之前,在第二组中,在施用CD19 $\times$ CD3双特异性抗体构建体之前的12小时和1小时施用20mg地塞米松。尽管在泼尼松龙DLBCL组中仅发生1例DLT(可逆CNS事件,3级),因而所述组被认为是安全的,但开放应用预防性地塞米松的另一DLBCL组(在输注开始或剂量增加时施用 $3\times 8\text{mg}$,然后分别在之后的2天减少至 $3\times 6\text{mg}$ 或 $3\times 4\text{mg}$),以优化CNS事件的管理。鉴于前两位患者中有一位由于可逆CNS不良事件而具有DLT,引入修改的“早期地塞米松”方案(在输注开始或剂量增加时,在-12小时至-6小时和-1小时为20mg,然后在之后的2天期间为 $3\times 8\text{mg}$),以试验较早和更强化的施用地塞米松是否可以减轻CNS不良事件。在进行这种地塞米松方案的调节之后,没有再观察到DLT。因而,地塞米松组以及“早期地塞米松施用”均被认为是安全的。在总共5位采用“早期地塞米松方案”治疗的DLBCL患者中,没有观察到DLT。因此,可以得出结论,即另外施用“早期地塞米松”是给DLBCL患者施用blinatumomab的最安全的方式。对于采用“早期地塞米松”的患者,已观察到客观疗效。

序列表

<110> 安进研发（慕尼黑）股份有限公司
 <120> 由 CD3 特异性结合结构域导致的不良作用的预防
 <130> LC13310009P-D
 <150> US 61/412,229
 <151> 2010-11-10
 <160> 22
 <170> PatentIn version 3.5
 <210> 1
 <211> 498
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> CD19×CD3 双特异性单链抗体
 <400> 1

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

[0001]

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

Gly Asp Ser Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Gln Pro Pro
 35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Val Ser Gly Ile Pro Pro
 50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
 65 70 75 80

Pro Val Glu Lys Val Asp Ala Ala Thr Tyr His Cys Gln Gln Ser Thr
 85 90 95

Glu Asp Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly
 100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
 115 120 125

Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser Ser Val

130	135	140
Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met 145	150	155 160
Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gln 165	170	175
Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys Gly 180	185	190
Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln 195	200	205
Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg 210	215	220
Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp 225	230	235 240
[0002] Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp 245	250	255
Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala Ser 260	265	270
Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr 275	280	285
Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly 290	295	300
Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys 305	310	315 320
Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met 325	330	335
Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys Ala 340	345	350
Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr 355	360	365

Thr Leu Thr Val Ser Ser Val Glu Gly Gly Ser Gly Gly Ser Gly Gly
370 375 380

Ser Gly Gly Ser Gly Gly Val Asp Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro
385 390 395 400

Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg
405 410 415

Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly
420 425 430

Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly
435 440 445

Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu
450 455 460

Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln
465 470 475 480

[0003] Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu
485 490 495

Leu Lys

<210> 2

<211> 1494

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> CD19×CD3 双特异性单链抗体

<400> 2

gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggtgtgt ctctaggcca gagggccacc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgttgat tatgatgggtg atagttatgt gaactggtac 120

caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatctatg atgcatcaa tctagtttct 180

gggatcccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300

acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaaggtgggtg gtggttctgg cggcggcggc 360

	tccggtggtg gtggttctca ggtgcagctg cagcagctctg gggctgagct ggtgaggcct	420
	gggtcctcag tgaagatttc ctgcaaggct tctggctatg cattcagtag ctactggatg	480
	aactgggtga agcagaggcc tggacagggt cttgagtgga ttggacagat ttggcctgga	540
	gatggtgata ctaactacaa tggaaagtgc aagggttaaag ccactctgac tgcagacgaa	600
	tcctccagca cagcctacat gcaactcagc agcctagcat ctgaggactc tgcggctctat	660
	ttctgtgcaa gacgggagac tacgacggta ggccgttatt actatgctat ggactactgg	720
	ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctcc ggagggtggtg gatccgatat caaactgcag	780
	cagtcagggg ctgaactggc aagacctggg gcctcagtga agatgtcctg caagacttct	840
	ggctacacct ttactaggtg cacgatgcac tgggtaaaac agaggcctgg acagggtctg	900
	gaatggattg gatacattaa tcctagccgt gggttatacta attacaatca gaagttcaag	960
	gacaaggcca cattgactac agacaaatcc tccagcacag cctacatgca actgagcagc	1020
	ctgacatctg aggactctgc agtctattac tgtgcaagat attatgatga tcattactgc	1080
	cttgactact ggggccaagg caccactctc acagtctcct cagtcgaagg tggaagtgga	1140
	ggttctggtg gaagtggagg ttcagggtgga gtcgacgaca ttcagctgac ccagtctcca	1200
[0004]	gcaatcatgt ctgcactcc aggggagaag gtcacatga cctgcagagc cagttcaagt	1260
	gtaagttaca tgaactggta ccagcagaag tcaggcacct cccccaaaag atggatttat	1320
	gacacatcca aagtggcttc tggagtccct tatcgcttca gtggcagtggt gtctgggacc	1380
	tcatactctc tcacaatcag cagcatggag gctgaagatg ctgccactta ttactgccaa	1440
	cagtgagta gtaacccgct cagttcggt gctgggacca agctggagct gaaa	1494
	<210> 3	
	<211> 124	
	<212> PRT	
	<213> 人工序列	
	<220>	
	<223> VH 抗 CD19	
	<400> 3	
	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser	
	1 5 10 15	
	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr	
	20 25 30	
	Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile	

	35	40	45
	Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe 50 55 60		
	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr 65 70 75 80		
	Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys 85 90 95		
	Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp 100 105 110		
	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser 115 120		
	<210> 4 <211> 372 <212> DNA <213> 人工序列		
[0005]	<220> <223> VH 抗 CD19		
	<400> 4 cagggtgcagc tgcagcagtc tggggetgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatt 60 tcttgcaagg cttctggcta tgcattcagt agctactgga tgaactgggt gaagcagagg 120 cctggacagg gtcttgagtg gattggacag atttggcctg gagatgggtga tactaactac 180 aatggaaagt tcaagggtaa agccactctg actgcagacg aatcctccag cacagcctac 240 atgcaactca gcagcctagc atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacgggag 300 actacgacgg taggccgtta ttactatgct atggactact ggggcccaagg gaccacggtc 360 accgtctect cc 372		
	<210> 5 <211> 111 <212> PRT <213> 人工序列		
	<220> <223> VL 抗 CD19		
	<400> 5 Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly		

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

[0006]

<210> 6
 <211> 333
 <212> DNA
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VL 抗 CD19

<400> 6
 gatatccagc tgaccagtc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60
 atctcctgca aggccagcca aagtgtgat tatgatggtg atagttatit gaactggtac 120
 caacagattc caggacagcc acccaaactc ctcatttatg atgcatccaa tctagtttct 180
 gggatccac ccaggttttag tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240
 cctgtggaga aggtggatgc tgcaacctat cactgtcagc aaagtactga ggatccgtgg 300
 acgttcggtg gagggaccaa gctcgagatc aaa 333

<210> 7
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> 人工序列

<220>
 <223> VH 抗 CD3

<400> 7

Asp Ile Lys Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Ala Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

[0007] Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115

<210> 8

<211> 357

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> VH 抗 CD3

<400> 8

gatatcaaac tgcagcagtc aggggctgaa ctggcaagac ctggggcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggcta cacctttact aggtacacga tgcactgggt aaaacagagg 120

cctggacagg gtctggaatg gattggatac attaatccta gccgtggtta tactaattac 180

aatcagaagt tcaaggacaa ggccacattg actacagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcaactga gcagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagatattat 300

gatgatcatt actgccttga ctactggggc caaggcacca ctctcacagt ctctca 357

<210> 9

<211> 106

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> VL 抗 CD3

<400> 9

Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Lys Val Thr Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met
20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Thr Ser Pro Lys Arg Trp Ile Tyr
35 40 45

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser Gly Val Pro Tyr Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Ala Glu
65 70 75 80

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

[0008]

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 10

<211> 318

<212> DNA

<213> 人工序列

<220>

<223> VL 抗 CD3

<400> 10

gacattcagc tgaccagtc tccagcaatc atgtctgcat ctccagggga gaaggtcacc 60

atgacctgca gagccagttc aagtgttaagt tacatgaact ggtaccagca gaagtcaggc 120

acctcccca aaagatggat ttatgacaca tccaaagtgg cttctggagt cccttatcgc 180

ttcagtggca gtgggtctgg gacctcatac tctctcaca tcagcagcat ggaggtgaa 240

gatgctgcca cttattactg ccaacagtgg agtagtaacc cgctcacgtt cgggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 11

<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD3 CDR-H1

<400> 11

Gly Tyr Thr Phe Thr Arg Tyr Thr Met His
1 5 10

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD3 CDR-H2

<400> 12

Tyr Ile Asn Pro Ser Arg Gly Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

[0009] Asp

<210> 13
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD3 CDR-H3

<400> 13

Tyr Tyr Asp Asp His Tyr Cys Leu Asp Tyr
1 5 10

<210> 14
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD3 CDR-L1

<400> 14

Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser Tyr Met Asn
1 5 10

<210> 15
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD3 CDR-L2

<400> 15

Asp Thr Ser Lys Val Ala Ser
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD3 CDR-L3

<400> 16

Gln Gln Trp Ser Ser Asn Pro Leu Thr
1 5

[0010] <210> 17
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD19 CDR-H1

<400> 17

Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr Trp Met Asn
1 5 10

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD19 CDR-H2

<400> 18

Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 19
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD19 CDR-H3

<400> 19

Arg	Glu	Thr	Thr	Thr	Val	Gly	Arg	Tyr	Tyr	Tyr	Ala	Met	Asp	Tyr
1				5				10						15

<210> 20
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD19 CDR-L1

<400> 20

Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp	Gly	Asp	Ser	Tyr	Leu	Asn
1				5				10						15

[0011]

<210> 21
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD19 CDR-L2

<400> 21

Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Val	Ser
1			5			

<210> 22
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工

<220>
<223> CD19 CDR-L3

<400> 22

Gln	Gln	Ser	Thr	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr
1				5				