(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 120035447 A
(43)申请公布日 2025.05.23

(21)申请号 202380065021.9

(22)申请日 2023.09.06

(30)优先权数据
63/405188 2022.09.09 US
63/420146 2022.10.28 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2025.03.10

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2023/058820 2023.09.06

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2024/052831 EN 2024.03.14

(71)申请人 詹森生物科技公司
地址 美国宾夕法尼亚州

(72)发明人 A·阿瓦达尼 S·巴苏
P·斋普拉萨 H·谢 D·姚

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001
专利代理师 岳欣辰 彭昶

(51)Int.Cl.
A61K 39/395(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)
C07K 16/46(2006.01)
A61K 9/08(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 13/08(2006.01)

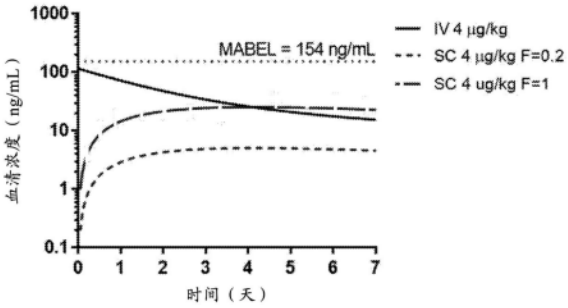
权利要求书1页 说明书32页
序列表（电子公布） 附图19页

(54)发明名称

用抗TMEFF2xCD3双特异性抗体治疗癌症的方法

(57)摘要

治疗患者癌症的方法包括施用如本文公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体。



CN 120035447 A

1.一种治疗或减缓受试者的癌症进展的方法,所述方法包括向所述受试者施用至少一个剂量的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体,其中所述施用是皮下的。

2.根据权利要求1所述的方法,其中所述皮下剂量为约0.3mg至约6mg的所述双特异性抗体。

3.根据权利要求2所述的方法,其中所述皮下剂量以约1.5mg的剂量每周一次或每两周一次施用。

4.根据权利要求1至3中任一项所述的方法,其中所述癌症是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。

5.根据权利要求4所述的方法,其中所述抗TMEFF2xCD3双特异性抗体包含结合TMEFF2的第一结合结构域和结合CD3的第二结合结构域,其中

a.结合TMEFF2的所述第一结合结构域包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH的HCDR和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL的LCDR,并且结合CD3的所述第二结合结构域包含具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH的HCDR和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL的LCDR;

b.结合TMEFF2的所述第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,并且结合CD3的所述第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:7、8、9、10、11和12的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3;

c.结合TMEFF2的所述第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:13和14的VH和VL,并且结合CD3的所述第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:17和18的VH和VL;并且/或者

d.结合TMEFF2的所述第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:15和16的HC1和LC1;并且结合CD3的所述第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:19和20的HC2和LC2。

用抗TMEFF2xCD3双特异性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2022年9月9日提交的美国序列号63/405,188和2022年10月28日提交的美国序列号63/420,146的优先权,它们中的每一者的公开内容以引用方式全文并入本文。

[0003] 以电子方式提交的参考序列表

[0004] 本申请含有已经以XML文件格式电子递交的序列表,并且据此以全文引用的方式并入。所述XML副本创建于2023年7月7日,命名为JBI6759WOPCT1_SL,大小为32,707字节。

背景技术

[0005] 前列腺癌是全世界男性第二大常见癌症,并且是引起癌症相关死亡的第六大主要原因。在全球范围内,每年有大约1,100,000例新病例和300,000例死亡病例,占所有癌症死亡病例的4%。据估计,每6名男性中就有1名将在其一生中被诊断患有该疾病。前列腺癌风险与年龄密切相关:约四分之三的病例出现在65岁以上男性中,在年龄为70-74岁的男性中病例数量最多。根据尸检数据估计,大约一半的五十多岁男性和80%的80岁男性具有前列腺癌的组织学依据。在早期阶段,5年存活率接近100%。然而,当癌症已经转移时,5年存活率降至28%,并且仍然需要对晚期前列腺癌进行有效治疗。

[0006] TMEFF2是保守的细胞膜结合蛋白聚糖,也称为TENB2、HPP1或tomoregulin-2。它是一种41kDa的跨膜蛋白,由2个卵泡抑素样结构域(FS1和FS2)和1个表皮生长因子(EGF)样结构域组成。

[0007] TMEFF2表达在前列腺癌疾病的所有阶段均保留,但在前列腺外组织中的表达有限。TMEFF2表达水平增加与高级别肿瘤之间的直接相关性强烈表明,TMEFF2与晚期前列腺癌疾病背景中的疾病进展和可能的雄激素独立性相关(Afar DE、Bhaskar V、Ibsen E等人,"Preclinical validation of anti-TMEFF2-auristatin E-conjugated antibodies in the treatment of prostate cancer."Mol Cancer Ther.2004;3(8):921-932)。在脑和前列腺中均观察到TMEFF2 RNA和蛋白质表达。在视网膜和结膜上皮中检测到低水平的转录物和蛋白质表达,而在眼睛中无色素睫状体上皮和结肠肌间神经丛的神经节细胞中仅检测到转录物而没有检测到蛋白质。

[0008] 目前针对前列腺癌的治疗包括外科手术、放射疗法和激素疗法。以根除肿瘤为目的的治疗在30%的男性中是不成功的,他们发展复发的疾病,该疾病通常首先表现为血浆前列腺特异性抗原(PSA)升高,之后扩散到远端部位。由于前列腺癌细胞依赖于雄激素受体(AR)来增殖和生存,因此用阻断睾酮产生的药剂(例如GnRH激动剂)单独地或与拮抗任何残留睾酮对AR的效应的抗雄激素(例如比卡鲁胺)联合地治疗患有晚期前列腺癌的男性。这些治疗将血清睾酮降低到去势水平,这通常在一段时间内减缓疾病进展。然而,雄激素耗竭通常在有限的持续时间内有效,并且前列腺癌进化为尽管循环雄激素处于低水平仍恢复生长能力。因此,大多数患者最终都因癌症复发而死亡。

[0009] 对于患有晚期前列腺癌且其疾病已被证明对当前疗法有抗性的患者,对更改善的

治疗和有效疗法的需求仍然很高。

发明内容

[0010] 本文提供了治疗受试者的癌症的方法,包括向该受试者施用至少一个剂量的本公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体。

[0011] 在一些实施方案中,该癌症是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),包括具有小细胞或神经内分泌特征的腺癌。

[0012] 在一些实施方案中,mCRPC受试者已接受了至少1种先前的新型AR靶向疗法或化学疗法的先前治疗。

[0013] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为约0.3mg至约6.0mg的本公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体。

[0014] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为0.3mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg或6.0mg的本公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体。

[0015] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量每周给予一次(Q1W)。

[0016] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量每两周给予一次(Q2W)。

[0017] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为约0.3mg至约6.0mg并且以Q1W给予。

[0018] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为0.3mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg或6.0mg并且以Q1W给予。

[0019] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为0.3mg、1.0mg、1.5mg、3.0mg或6.0mg并且以Q1W给予。

[0020] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为约0.3mg至约6.0mg并且以Q2W给予。

[0021] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为0.3mg、1.0mg、1.5mg、2.0mg、3.0mg、4.0mg或6.0mg并且以Q2W给予。

[0022] 在一些实施方案中,该施用是皮下的,并且该剂量为2.0mg、3.0mg、4.0mg或6.0mg并且以Q2W给予。

[0023] 在一些实施方案中,本公开的方法包括该施用步骤的多于一次重复。

[0024] 在一些实施方案中,在本公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体首次给药前,施用皮质类固醇、抗组胺剂和退热剂预先用药,以最大限度地降低与细胞因子释放综合征(CRS)和输注相关反应(IRR)相关的风险。对于随后的剂量,可减少或省略预先用药剂量或计划表。对于经历2级或更高级CRS或IRR的受试者,对于施用于该受试者的至少1个后续剂量,用皮质类固醇预处理或者可施用皮质类固醇。

[0025] 在一些实施方案中,在所公开的治疗方法中施用的抗TMEFF2xCD3抗体包含结合TMEFF2的第一结合结构域和结合CD3的第二结合结构域,其中(a)结合TMEFF2的第一结合结构域包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH的HCDR和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL的LCDR,并且结合CD3的第二结合结构域包含具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH的HCDR和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL的LCDR;(b)结合TMEFF2的第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,并且结合

CD3的第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:7、8、9、10、11和12的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3;(c)结合TMEFF2的第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:13和14的VH和VL,并且结合CD3的第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:17和18的VH和VL;并且/或者(d)结合TMEFF2的第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:15和16的HC1和LC1;并且结合CD3的第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:19和20的HC2和LC2。

附图说明

[0026] 图1示出了研究的示意概览。

[0027] 图2示出了假设中值体重为75kg,以4u/kg单次IV或以300μg SC施用后,PK模型预测的人体内平均研究药物血清浓度。缩写:F=生物利用率;IV=静脉内,MABEL=最小预期生物效应水平,SC=皮下

[0028] 图3示出了第一次SC注射研究药物后研究药物的平均血清浓度-时间曲线。缩写:n=每个队列中的受试者总数;SC=皮下。

[0029] 图4示出了Q1W SC给药后研究药物的平均血清浓度-时间曲线。缩写:n=每个队列中的受试者总数;SC=皮下。

[0030] 图5示出了Q2W SC给药后研究药物的平均血清浓度-时间曲线。缩写:n=每个队列中的受试者总数;SC=皮下。

[0031] 图6示出了当与高体重受试者相比时,较低体重的受试者具有更高的暴露趋势。

[0032] 图7A示出了研究药物容积分布和体重之间的关系。图7B示出了研究药物清除率和体重之间的关系。

[0033] 图8示出了PSA自基线的最大降低百分比的瀑布图。缩写:PSA=前列腺特异性抗原;Q1W=每周一次;Q2W=每2周一次;SC=皮下。参考线代表30%和50%的降低。大于100%的增加被设定为100%。

[0034] 图9示出了靶病变直径总和自基线的最大降低百分比的瀑布图。缩写:Q1W=每周一次;Q2W=每2周一次;SC=皮下;SoD=直径之和。参考线表示减少30%。大于100%的增加被设定为100%。

[0035] 图10示出了不同给药方案后的研究药物浓度。

[0036] 图11A和图11B示出了研究药物给药方案对CD8+T细胞浸润的影响。

[0037] 图12A和图12B示出了研究药物给药方案对CD4+T细胞浸润的影响。

[0038] 图13A至图13F示出了研究药物给药方案对T细胞活化和增殖的影响。图13A至图13C是CD4+前列腺浸润淋巴细胞(PIL)活化标记物,图13D至图13F是CD8+前列腺浸润淋巴细胞(PIL)活化标记物。

[0039] 图14A至图14F示出了研究药物给药方案对抑制性T细胞标记物的影响。图14A至图14C是CD4+前列腺浸润淋巴细胞(PIL)细胞活化标记物,并且图14D至图14F是CD8+前列腺浸润淋巴细胞(PIL)细胞活化标记物。

[0040] 图15A至图15C示出了研究药物给药方案对抑制性T细胞标记物的影响。图15A至图15B是CD4+前列腺浸润淋巴细胞(PIL)活化标记物,图15C是CD8+前列腺浸润淋巴细胞(PIL)活化标记物。

[0041] 图16A至图16B示出了研究药物给药方案对髓样细胞浸润的影响。

[0042] 图17A至图17C示出了研究药物给药方案对髓样细胞浸润的影响。

具体实施方式

[0043] 结合形成本公开一部分的附图,并参考以下具体实施方式,可更容易地理解本发明所公开的方法。应当理解,本发明所公开的方法不限于本文所描述和/或示出的具体方法,并且本文所用的术语仅用于以举例方式描述具体实施方案,并不旨在限制受权利要求书保护的方法。

[0044] 除非另外特别说明,否则关于可能的机制或作用模式或改善原因的任何描述仅旨在出于示例性目的,并且本发明所公开的方法不受任何此类建议的机制或作用模式或改善原因的正确或错误的约束。

[0045] 当本文列举或建立数值范围时,该范围包括其端值以及该范围内的所有单独整数和分数,并且也包括其中由那些端值以及内部整数和分数的所有各种可能组合形成的较窄范围中的每一者,以在相同程度上形成所述范围内的较大数值组的亚组,如同明确列举了那些较窄范围中的每一者一样。当在本文陈述数值范围大于规定值时,该范围然而是有限的,并且其上限由在如本文所述的方法的上下文中可操作的值限定。当在本文陈述数值范围小于规定值时,该范围的下限然而由非零值限定。不旨在将方法的范围限于当限定范围时所列举的特定值。所有范围均包括端值在内并且可组合。

[0046] 当前面使用“约”将值表示为近似值时,应当理解,该具体值构成了另一个实施方案。提及具体数值至少包括该具体值,除非上下文另有明确规定。

[0047] 应当理解,本发明所公开的方法的某些特征为清楚起见在本文各单独实施方案的上下文中进行描述,但也可以组合形式提供在单个实施方案中。相反地,本文所公开的方法的各种特征为简明起见在单个实施方案的上下文中进行描述,也可分开地或以任何子组合形式提供。

[0048] 如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0049] 与说明书的各方面相关的各种术语在说明书和权利要求书中通篇使用。除非另外指明,否则此类术语被赋予本领域的普通含义。其他具体定义的术语应按照与本文所提供的定义相符的方式理解。

[0050] 术语“约”用于涵盖与指定值相差±10%或更小的变化、±5%或更小的变化、±1%或更小的变化、±0.5%或更小的变化、或者±0.1%或更小的变化。

[0051] 过渡术语“包括”、“基本上由……组成”和“由……组成”旨在暗示它们在专利用语中的公认含义;即,(i)“包括”与“包含”、“含有”或“其特征在于”同义,并且是包括端值在内或末端开放的,并且不排除附加的、未列出的要素或方法步骤;(ii)“由……组成”排除权利要求书未指定的任何要素、步骤或成分;以及(iii)“基本上由……组成”将权利要求的范围限制于指定的材料或步骤“以及本质上不影响受权利要求书保护的公开的基本及新颖特征的材料或步骤”。还提供了以短语“包括”(或其等同形式)描述的实施方案,如以“由……组成”和“基本上由……组成”独立描述的那些实施方案。还提供了以短语“基本上由……组成”(或其等同形式)描述的实施方案,如以“由……组成”独立描述的那些实施方案。

[0052] 治疗方法

[0053] 本文提供了治疗受试者的癌症的方法,包括向该受试者施用至少一个剂量的本公

开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体,其中该剂量是所述抗TMEFF2xCD3抗体的安全和治疗有效的量。

[0054] “受试者”或“患者”包括任何人或非人动物。“非人动物”包括所有脊椎动物,例如哺乳动物和非哺乳动物,诸如非人灵长类、绵羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。术语“受试者”和“患者”在本文中可以互换使用。在一些实施方案中,受试者或患者是人。具体地讲,根据本发明的受试者是人。在一些实施方案中,根据本发明的受试者患有或易患前列腺癌。

[0055] “治疗”患有诸如癌症的病理状况的受试者不仅是指通过杀死癌细胞来缓解状况的效果,而且还指实现以下效果中的一种或多种:降低病症的严重程度和/或缩短病症的持续时间、延迟病症的进展、减缓病症的进展、抑制所治疗病症的特征性症状的恶化、限制或防止先前患有病症的受试者中该病症的复发,或者限制或防止先前有病症的症状的受试者中症状的复发。作为预防性措施的治疗(即预防)也包括在内。

[0056] 如本文所用,术语“延迟……的进展”和“减缓……的进展”应当包括:(a)延迟或减缓疾病、病症或障碍的一种或多种症状或并发症的发展;(b)延迟或减缓疾病、病症或障碍的一种或多种新型/附加症状或并发症的发展;和/或(c)延缓或减缓疾病、病症或障碍的进展成所述疾病、病症或障碍的后续阶段或更严重形式。

[0057] 如根据本公开所使用的,术语“治疗”意指通过提供有效量的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体来治疗患有前列腺癌的哺乳动物,目的是减少或根除癌细胞和/或延长哺乳动物的生存期。

[0058] 如本文所用,术语“有效量”和“治疗有效量”是指足以达到能够预防或减缓待治疗疾病的化合物浓度的量。这种浓度可由本领域技术人员按常规方式确定。实际施用的多肽的量通常由医师或兽医根据相关情况确定,包括待治疗的病症、所选择的施用途径、实际施用的化合物、患者的年龄、体重和反应、受试者症状的严重程度等。本领域技术人员还应当理解,剂量可取决于所施用抗体的稳定性。

[0059] 治疗有效量可能因多种因素而异,诸如疾病状态、个体的年龄、性别和体重、患者的身体状况、治疗的持续时间、同时进行的治疗(如果有的话)的性质、所用的具体制剂、化合物或其衍生物的结构,以及治疗剂或治疗剂的组合在个体中引发期望反应的能力。施用的抗体多肽的治疗有效剂量还取决于待治疗的癌症的类型和严重程度,以及抗体多肽或抗体多肽的药物组合物的施用途径。

[0060] 在一些实施方案中,待治疗的受试者包括患有转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC),包括有小细胞或神经内分泌特征的腺癌的受试者。

[0061] 在一些实施方案中,可使用CT扫描、MRI或全身PET扫描或通过测量PSA水平来评估前列腺癌的治疗效率。

[0062] 在一些实施方案中,前列腺癌的治疗效率可通过使用RECIST标准通过CT或MRI测量软组织病变的进展来评估。如本文所用,术语“实体瘤疗效评价标准(RECIST)”是指一组公开的规则,其定义了在治疗期间癌症患者何时改善(“反应”)、保持不变(“稳定”)或恶化(“进展”)。最初的标准于2000年2月由包括欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)、美国国家癌症研究所(NCI)和加拿大国家癌症研究所临床试验组等国际合作组织公布。RECIST 1.1于2009年1月公布,是对原始标准的更新。通常,本领域技术人员通过常规成像方法如计算机

断层扫描(CT)得出结论,当靶病变的最长直径之和增加至少20%时(以自治疗开始或一个或多个新病变出现以来记录的最小最长直径总和作为参考),疾病进展(因此患者对治疗有抗性或变得对治疗有抗性)。

[0063] 在一些实施方案中,可根据PCWG3(前列腺癌工作组3)标准评估前列腺癌的治疗效率。

[0064] 术语"安全"在其涉及用本公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体进行的剂量、剂量方案或治疗方法时,是指与护理标准或另一个比较物相比,来自所进行的临床试验(例如1期临床试验)的治疗期间出现的不良事件(称为AE或TEAE)的频率相对低或降低,和/或严重程度低或降低。不良事件是接受药品施用的患者出现的不良医学事件,包括不良生命体征(心率、收缩压和舒张压、体温)、不良标准临床实验室测试(血液学、临床化学、尿液分析、血脂、凝血)、过敏反应/超敏反应、不良局部注射部位反应或不良EKG。具体地,当涉及用本公开的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体进行的剂量、剂量方案或治疗时,"安全"是指如果认为归因可能、很可能或非常可能是由于使用抗TMEFF2xCD3双特异性抗体,则与施用该抗体相关联的不良事件的频率相对低或降低,和/或严重程度低或降低。

[0065] 施用途径

[0066] 本发明的方法可包括实现预期目的的任何施用手段。任何合适的施用途径可用于施用在本公开的治疗方法中使用的抗体多肽或药物组合物。例如,施用可通过多种不同的途径实现,包括但不限于皮下途径。

[0067] 前列腺癌

[0068] 所公开的方法可治疗与TMEFF2相关的任何癌症。与TMEFF2相关的示例性癌症是前列腺癌。如本文所用,术语"癌症"是指倾向于以不受控制的方式增殖的细胞异常生长,并且在一些情况下是指转移(扩散)。

[0069] 在一些实施方案中,本公开的方法可治疗或减缓前列腺癌的进展。

[0070] 如本文所用,术语"前列腺癌"是指经组织学或细胞学证实的前列腺腺癌和神经内分泌前列腺癌、前列腺腺癌的晚期表现和由前列腺癌治疗引起的前列腺癌的激素难治亚型。基于疾病的程度、激素状态以及是否存在可检测到的转移,将前列腺癌从被诊断出到死亡的过程最恰当地分类为以下一系列临床状态:局部疾病、放射疗法或外科手术后前列腺特异性抗原(PSA)的水平升高但不存在可检测到的转移,以及在非去势或去势状态下的临床转移。

[0071] 在前列腺癌的早期阶段,癌症局限于前列腺。在这些早期阶段,治疗通常涉及前列腺的手术切除或对前列腺的放射疗法,或对一些患者仅保守观察而不采取积极的干预治疗。在前列腺癌为局部化的并需要干预的早期阶段,外科手术或放射疗法通过根除癌细胞而有疗效。然而,在约30%的情况下,这些治疗程序失败,前列腺癌持续进展,如通常由PSA水平升高所证实的。因此,通过手术、放射或两者的组合治疗的患者中有很大一部分患有复发疾病,这可能导致转移的发展,特别是在高危人群中一向该疾病的致死表型转变。在接受这些早期治疗策略后前列腺癌仍进展的男性被称为具有晚期或复发的前列腺癌。

[0072] 术语"局部晚期前列腺癌"、"晚期前列腺癌"或"晚期疾病"是指已扩散至前列腺包膜的前列腺癌,其中所有活性癌细胞看起来仅限于前列腺和相关联器官或相邻器官(例如精囊、膀胱颈和直肠壁)。晚期前列腺癌包括美国泌尿协会(AUA)系统下的C期疾病、

Whitmore-Jewett系统下的C1-C2期疾病以及TNM(肿瘤、淋巴结、转移)系统下的T3-T4期和N+期疾病。通常,对于患有局部晚期疾病的患者不推荐手术,并且与患有临床局部(器官限制)的前列腺癌患者相比,这些患者的治疗效果明显较差。局部晚期疾病的临床诊断依据是前列腺侧缘以外有可触知的硬结,或前列腺基底上方有不对称或硬结。如果肿瘤侵入或穿透前列腺包膜,延伸到手术边缘,或侵入精囊,目前在根治性前列腺切除术后病理诊断为局部晚期前列腺癌。

[0073] 术语“高风险局部化前列腺癌”是指具有发展转移或在具有治疗企图的初始治疗后的复发疾病的可能性的局部晚期前列腺癌。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)<12个月、或<11个月、<10个月、<9个月、<8个月、<7个月、<6个月、<5个月、<4个月、<3个月、<2个月或<1个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)<10个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为具有高Gleason评分或大体积肿瘤。

[0074] 术语“转移性前列腺癌”和“转移性疾病”是指已扩散至区域淋巴结或远处部位的前列腺癌,并且意在包括AUA系统下的D期疾病和TNM系统下的TxNxM+期疾病。与局部晚期前列腺癌的情况一样,患有转移性疾病的患者一般不宜进行手术,并且激素(雄激素消融)疗法或雄激素剥夺疗法(ADT)是首选的治疗方式。患有转移性前列腺癌的患者在治疗开始的12至18个月内最终发展为雄激素难治性状态,并且这些患者中的大约一半在此后的6个月内死亡。前列腺癌转移的最常见部位是骨。总的来说,前列腺癌骨转移的特征是成骨性的,而不是溶骨性的(即,导致净骨形成)。骨转移最常见于脊柱,其次是股骨、骨盆、胸腔、颅骨和肱骨。其他常见的转移部位包括淋巴结、肺、肝和脑。转移性前列腺癌通常通过开放或腹腔镜下盆腔淋巴结清扫术、全身放射性核素扫描、骨骼放射照相和/或骨病变活检来诊断。

[0075] 雄激素受体(AR)是类固醇和核受体超家族的成员,并且其功能受雄激素结合的调节。AR主要在雄激素靶组织诸如前列腺、骨骼肌、肝脏和中枢神经系统(CNS)中表达,其中在前列腺、肾上腺和附睾中观察到最高表达水平。AR可由包括睾酮和5-二氢睾酮(5a-DHT)在内的内源性雄激素的结合来激活。雄激素活化后,AR介导调节前列腺上皮细胞生长和分化的靶基因的转录。AR信号对包括前列腺在内的男性生殖器官的发育和维持是至关重要的,因为带有功能丧失AR突变的遗传学上的雄性和具有AR缺陷的工程改造小鼠不发展前列腺或前列腺癌。前列腺细胞对AR信号的这一依赖性甚至在肿瘤性转化后延续。

[0076] 术语“雄激素剥夺疗法(ADT)”是指前列腺癌患者中雄激素水平降低至睾酮的去势水平(<50ng/dL)。ADT包括手术去势(睾丸切除术)和/或向人施用促性腺激素释放激素(也称为黄体化激素释放激素[“LHRH”])激动剂或拮抗剂。LHRH激动剂的示例包括但不限于醋酸戈舍瑞林、醋酸组胺瑞林、醋酸亮丙瑞林和棕榈酸曲普瑞林。

[0077] 抗雄激素可用于在前列腺癌的早期治疗前列腺癌。这些治疗将血清睾酮降低到去势水平,这通常在一段时间内减缓疾病进展。然而,前列腺癌经常发展到“激素难治性”状态,其中疾病在持续性雄激素消融或抗雄激素疗法的存在下仍进展,并且大多数患者最终会死于癌症复发。也已报告在用抗雄激素长期治疗后抗雄激素戒断综合征的情况。对去势抵抗性前列腺癌的分子谱研究常常显示出雄激素受体(AR)表达提高,这种表达提高可通过AR基因扩增或其他机制发生。

[0078] 术语“去势敏感性前列腺癌”是作为局部化疾病、生物化学复发或在转移性情况中

响应于雄激素剥夺疗法(ADT)的癌症。根据前列腺癌是否已转移到身体的其他部位,将去势敏感性前列腺癌归类为非转移性或转移性的。

[0079] 术语“转移性去势敏感性前列腺癌”是指已扩散(转移)到身体其他区域例如骨、淋巴结或男性身体中的其他部位并且响应于雄激素剥夺疗法(ADT)的癌症。

[0080] 术语“非转移性去势敏感性前列腺癌”是指未在男性中扩散(转移)并且响应于雄激素剥夺疗法(ADT)的癌症。在一些实施方案中,利用骨扫描和计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)扫描或正电子发射断层显像(PET)对非转移性去势敏感性前列腺癌进行评估。

[0081] 术语“CRPC”或“去势抵抗性前列腺癌”是指尽管为前列腺癌细胞的生长提供能量的雄激素受到抑制,然而仍继续生长的前列腺癌。根据前列腺癌是否已转移到身体的其它部位,将去势抵抗性前列腺癌(CRPC)归类为非转移性或转移性的。去势抵抗性前列腺癌(CRPC)是致死表型,并且几乎所有患者将死于前列腺癌。有趣的是,尽管一小部分CRPC确实绕开了对AR信号的需求,但是绝大多数CRPC虽然经常被称为“不依赖于雄激素的前列腺癌”或“激素难治性前列腺癌”,但仍保持其对AR信号的谱系依赖性。术语“转移性去势抵抗性前列腺癌”或“mCRPC”是指已转移到人体的其他部位的去势抵抗性前列腺癌。

[0082] 术语“NM-CRPC”或“非转移性去势抵抗性前列腺癌”是指在雄性中没有扩散(转移)并且对雄激素剥夺疗法ADT有抗性的癌,即尽管抑制雄性激素但仍继续生长的癌。在一些实施方案中,利用骨扫描和计算机断层扫描(CT)、磁共振成像(MRI)扫描或正电子发射断层显像(PET)对非转移性去势敏感性前列腺癌进行评估。

[0083] 在一些实施方案中,非转移性去势抵抗性前列腺癌是高风险非转移性去势抵抗性前列腺癌。术语“高风险nm-CRPC”是指患有nm-CRPC的男性发生转移的概率高。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为前列腺特异性抗原倍增时间(PSADT)<10个月、<9个月、<8个月、<7个月、<6个月、<5个月、<4个月、<3个月、<2个月或<1个月。在一些实施方案中,转移发展的高风险被定义为具有局部区域复发(例如,原发性肿瘤床、膀胱颈、吻合区、盆腔淋巴结)。

[0084] 术语“未经化学疗法的转移性去势抵抗性前列腺癌”是指先前未使用化疗药治疗的转移性去势抵抗性前列腺癌。

[0085] 术语“神经内分泌前列腺癌(NEPC)”也称为治疗相关NEPC(tNEPC),是前列腺癌的侵袭性雄激素非依赖性变体,最常见于mCRPC的晚期,作为治疗抵抗的机制(Wang HT等人,J.of Clinical Oncology,2014年,第32卷,第30期,第3383-3390页)。这种肿瘤不分泌前列腺特异性抗原(PSA),并且是前列腺癌的高度侵袭性亚型,其特征在于以下临床特征:对激素疗法无反应、存在溶骨性骨病变、疾病进展迅速、存在内脏转移、前列腺明显增大以及转移性疾病环境中PSA水平异常低。在NEPC中,雄激素受体(AR)表达通常很低或不表达,并且极光激酶A(AURKA)和N-Myc(MYCN)基因经常被扩增。

[0086] 据估计,tNEPC的发展导致了美国每年近34,000例致死性前列腺癌中的约25%(A Jemal、F Bray、MM Center等人,Global cancer statistics CA Cancer J Clin 61:69-90,2011)。然而,来自尸检研究的数据表明,NEPC的发生率可能被严重低估(PN Brawn,VO Speights:The dedifferentiation of metastatic prostate carcinoma Br J Cancer 59:85-88,1989)。神经内分泌分化的量随着疾病进展而增加,并且与患者接受长期雄激素剥夺疗法相关。临床前研究也支持这一观点,即雄激素剥夺疗法促进了PCa向tNEPC的转化,

并可能作为抵抗机制出现。

[0087] 本公开提供了通过施用抗TMEFF2xCD3双特异性抗体来治疗或减缓受试者的前列腺癌进展的方法。治疗或减缓前列腺癌进展的方法包括但不限于治疗去势抵抗性前列腺癌(CRPC)、转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)、非转移性去势抵抗性前列腺癌(NM-CRPC)、雄激素受体(AR)靶向疗法后复发的前列腺癌疾病、局部晚期前列腺癌、高风险局部前列腺癌、去势敏感性前列腺癌、非转移性去势敏感性前列腺癌、转移性去势敏感性前列腺癌、未经化学疗法的转移性去势抵抗性前列腺癌或神经内分泌前列腺癌。

[0088] 在一些实施方案中,本公开的治疗方法包括用抗TMEFF2xCD3双特异性抗体治疗或减缓受试者的前列腺癌进展的方法,其中该前列腺癌是转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。

[0089] 抗体

[0090] 本公开的方法通过施用特异性结合人TMEFF2和人CD3的双特异性抗体来实施。抗TMEFF2xCD3双特异性抗体可用于治疗与TMEFF2相关的癌症,诸如转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)。

[0091] “TMEFF2”是指具有EGF样和两个卵泡抑素样结构域2的人跨膜蛋白质,也称为tomoregulin 2。全长人TMEFF2的氨基酸序列示出在SEQ ID NO:27中。TMEFF2的细胞外结构域示出在SEQ ID NO:28中并跨越全长TMEFF2的残基40-320。TMEFF2胞外结构域携带三个不同的亚结构域:Kazal样1(残基85-137)、Kazal样2(残基176-229)和EGF结构域(残基261-301)。TMEFF2 EGF结构域示于SEQ ID NO:29中。TMEFF2“膜近侧区”是指SEQ ID NO:21的TMEFF2区,其涵盖EGF结构域和N-C末端接头区(例如SEQ ID NO:27的全长人TMEFF2的残基230-320)。除非明确指明来自非人物种,否则本文对蛋白质、多肽和蛋白质片段的所有提及均旨在指相应蛋白质、多肽或蛋白质片段的人型式。因此,除非指明来自非人物种,例如“小鼠TMEFF2”或“猴TMEFF2”等,否则“TMEFF2”意指人TMEFF2。

[0092] SEQ ID NO:27(全长人TMEFF2)

[0093] MVLWESPRQCSSWTLCEGFCWLLLLPVMLLIVARPVKLAAFPTSLSDCQTPTGWNCSGYDDRENDLFLCDTNTCKFDGECLRIGDTVTCVCQFKCNNDYVPVCGSNGESYQNECYLRQAACKQQSEILVVSEGSCATDAGSGSGDGVHEGSGETSQKETSTCDICQFGAECDEDAEDVWCVCNIDCSQTNFNPLCASDGKSYDNACQIKEASCQKQEKIEVMSLGRCQDNTTTTTKSEDGHYARTDYAENANKLEESAREHHIPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPSCRCDAGYTGQHCEKKDYSVLYVVPGPVRFQYVLIAAVIGTIQIAVICVVVLCITRKCPRSNRIHRQKQNTGHYSSDNTTRASTRLI

[0094] SEQ ID NO:28(人TMEFF2的细胞外结构域)

[0095] FPTSLSDCQTPTGWNCSGYDDRENDLFLCDTNTCKFDGECLRIGDTVTCVCQFKCNNDYVPVCGSNGESYQNECYLRQAACKQQSEILVVSEGSCATDAGSGSGDGVHEGSGETSQKETSTCDICQFGAECDEDAEDVWCVCNIDCSQTNFNPLCASDGKSYDNACQIKEASCQKQEKIEVMSLGRCQDNTTTTTKSEDGHYARTDYAENANKLEESAREHHIPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPSCRCDAGYTGQHCEKKDYSVLYVVPGPVRFQYV

[0096] TMEFF2 EGF结构域SEQ ID NO:29

[0097] HHIPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPSCRCDAGYTGQHCE

[0098] TMEFF2膜近侧区SEQ ID NO:21

[0099] NTTTTTKSEDGHYARTDYAENANKLEESAREHHIPCPEHYNGFCMHGKCEHSINMQEPSCRCDAGYTGQHCEKKDYSVLYVVPGPVRFQYV

[0100] “CD3”是指作为多分子T细胞受体(TCR)复合物的一部分在T细胞上表达并且由同源二聚体或异源二聚体组成的抗原,该同源二聚体或异源二聚体由两条或四条受体链:CD3ε、CD3δ、CD3ζ和CD3γ的缔合形成。人CD3ε包含SEQ ID NO:22的氨基酸序列。胞外域跨越全长CD3的残基23-126。除非明确指明来自非人物种,否则本文对蛋白质、多肽和蛋白质片段的所有提及均旨在指相应蛋白质、多肽或蛋白质片段的人型式。因此,除非指明来自非人物种,例如“小鼠CD3”或“猴CD3”等,否则“CD3”意指人CD3。

[0101] SEQ ID NO:22(人CD3ε)

[0102] MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGRQRGQNKERPPPVPNPDYEPIRKGQRDLYSGLNQRRI

[0103] 如本文所用,术语“抗体”广义上是指并包括免疫球蛋白分子,包括单克隆抗体,包括鼠科动物单克隆抗体、人单克隆抗体、人源化单克隆抗体和嵌合单克隆抗体;抗原结合片段;多特异性抗体,诸如双特异性抗体、三特异性抗体、四特异性抗体;二聚抗体、四聚抗体或多聚抗体;单链抗体;结构域抗体;以及包含具有所需特异性的抗原结合位点的免疫球蛋白分子的任何其他经修饰构型。术语抗体包括全长抗体、全抗体、完整抗体、抗体片段、抗原结合片段和抗原结合结构域。

[0104] 一般来讲,抗体是蛋白质或肽链,其对于特定抗原表现出结合特异性。抗体结构是众所周知的。根据重链恒定结构域氨基酸序列,可将免疫球蛋白指定为五大类(即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM)。IgA和IgG进一步亚分类为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。因此,本发明的抗体可为五种主要种类或对应的亚类中的任一种。优选地,本发明的抗体为IgG1、IgG2、IgG3或IgG4。基于其恒定结构域的氨基酸序列,可将脊椎物种的抗体轻链指定为两种完全不同的类型即κ和λ中的一种。因此,本发明的抗体可含有κ或λ轻链恒定结构域。根据一些实施方案,本发明的抗体包括来自大鼠或人抗体的重链和/或轻链恒定区。除了重链和轻链恒定结构域之外,抗体还含有由轻链可变区和重链可变区组成的抗原结合区,其中每个可变区含有三个结构域(即互补决定区1-3;CDR1、CDR2和CDR3)。轻链可变区结构域另选地被称为LCDR1、LCDR2和LCDR3,并且重链可变区结构域另选地被称为HCDR1、HCDR2和HCDR3。

[0105] 术语“可变区”或“可变结构域”是指参与抗体与抗原的结合的重链或轻链结构域。重链或轻链的可变结构域(分别为VH和VL)包含四个构架区(FR)和三个互补决定区(CDR)。

[0106] “互补决定区”(CDR)是结合抗原的抗体区。VH中存在三个CDR(HCDR1、HCDR2、HCDR3)并且VL中存在三个CDR(LCDR1、LCDR2、LCDR3)。CDR可使用各种描绘来定义,诸如Kabat(Wu等人,(1970)J Exp Med 132:211-50;Kabat等人,“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1991)、Chothia(Chothia等人,(1987)J Mol Biol 196:901-17)、IMGT(Lefranc等人,(2003)Dev Comp Immunol 27:55-77)和AbM(Martin和Thornton,J Bmol Biol 263:800-15,1996)。描述了各种描绘和可变区编号之间的对应关系(参见例如,Lefranc等人,(2003)Dev Comp Immunol 27:55-77;Honegger和Pluckthun(2001),J Mol Biol 309:657-70;International ImMunoGeneTics(IMGT)数据库;Web资源,http://www_imgt_org)。可用程序(诸如UCL Business PLC的abYsis)可用于描绘CDR。除非说明书中另

有明确地说明,否则如本文所用,术语“CDR”、“HCDR1”、“HCDR2”、“HCDR3”、“LCDR1”、“LCDR2”和“LCDR3”包括由任何上述方法(Kabat、Chothia、IMGT或AbM)定义的CDR。编号系统之间的对应关系,包括例如Kabat编号和IMGT唯一编号系统,为本领域技术人员所熟知(参见例如Kabat,出处同上;Chothia,出处同上;Martin,出处同上;Lefranc等人,出处同上)。

[0107] 表1.

[0108]

	IMGT	Kabat	AbM	Chothia
V_H CDR1	27-38	31-35	26-35	26-32
V_H CDR2	56-65	50-65	50-58	53-55
V_H CDR3	105-117	95-102	95-102	96-101
V_L CDR1	27-38	24-34	24-34	26-32
V_L CDR2	56-65	50-56	50-56	50-52
V_L CDR3	105-117	89-97	89-97	91-96

[0109] “特异性结合”或“结合”是指蛋白质类分子以比对其他抗原更大的亲和力与抗原或抗原内的表位结合。通常,蛋白质分子与抗原或抗原内的表位结合,平衡解离常数(K_D)为约1×10^{-7}M或更低,例如约5×10^{-8}M或更低、约1×10^{-8}M或更低、约1×10^{-9}M或更低、约1×10^{-10}M或更低、约1×10^{-11}M或更低或约1×10^{-12}M或更低,通常K_D是其与非特异性抗原(例如BSA、酪蛋白)结合的K_D的至多1/100。术语“K_D”是指从K_D与Ka的比(即,Kd/Ka)获得并且表示为摩尔浓度(M)的解离常数。根据本公开,抗体的K_D值可以使用本领域中的方法确定。例如,抗体的K_D可通过使用表面等离振子共振,诸如通过使用生物传感器系统(例如Biacore®系统),或者通过使用生物层干涉测量技术(诸如Octet RED96系统)来确定。抗体的K_D值越小,抗体与靶抗原结合的亲和力越高。

[0110] 如本文所用,“与TMEFF2结合”或“与TMEFF2特异性结合”的抗体是指以1×10^{-7}M或更小,优选1×10^{-8}M或更小,更优选5×10^{-9}M或更小、1×10^{-9}M或更小、5×10^{-10}M或更小或1×10^{-10}M、5×10^{-11}M、1×10^{-11}M、5×10^{-12}M或1×10^{-12}M或更小的K_D与TMEFF2(优选人TMEFF2)结合的抗体。

[0111] 如本文所用,“与CD3结合”或“与CD3特异性结合”的抗体是指以1×10^{-7}M或更小,优选1×10^{-8}M或更小,更优选5×10^{-9}M或更小、1×10^{-9}M或更小、5×10^{-10}M或更小或1×10^{-10}M、5×10^{-11}M、1×10^{-11}M、5×10^{-12}M或1×10^{-12}M或更小的K_D与CD3(优选人CD3)结合的抗体。

[0112] “双特异性”是指特异性结合两个不同抗原或同一抗原内的两个不同表位的抗体。双特异性抗体可能对其他相关的抗原具有交叉反应性,例如,对来自其他物种(同源)(诸如人或猴,例如食蟹猕猴(cynomolgus,cyno)或黑猩猩)的相同抗原具有交叉反应性,或者可结合两个或更多个不同抗原之间所共享的表位。

[0113] “双特异性抗TMEFF2/抗CD3抗体”、“TMEFF2/CD3抗体”、“抗TMEFF2xCD3双特异性抗体”等是指结合TMEFF2和CD3的抗体。

[0114] 在一些实施方案中,治疗方法中施用的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体包括全抗体或全长抗体、Fv片段、单链scFv片段(scFv)、Fab、$F(ab)_2$或单链抗体。

[0115] 术语“全长抗体”、“全抗体”和“完整抗体”在本文中可互换使用,是指具有与天然抗体类似的结构的抗体。“完整抗体”由通过二硫键互连的两条重链(HC)与两条轻链(LC)以及它们的多聚体(例如IgM)构成。每条重链由重链可变区(VH)和重链恒定区(由结构域CH1、

铰链、CH2和CH3构成)构成。每条轻链由轻链可变区(VL)和轻链恒定区(CL)构成。VH区和VL区可进一步细分为超变区,该超变区称为互补决定区(CDR)并间插有框架区(FR)。各个VH和VL由三个CDR和四个FR片段构成,并按以下顺序从氨基端至羧基端排列:FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3和FR4。免疫球蛋白可根据重链恒定结构域氨基酸序列被指定为五种主要种类,即IgA、IgD、IgE、IgG和IgM。IgA和IgG进一步亚分类为同种型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3和IgG4。基于其恒定域的氨基酸序列,可将任何脊椎物种的抗体轻链指定为两种完全不同的类型即κ和λ中的一种。

[0116] 如本文所用,术语"抗体片段"和"抗原结合片段"是指除完整抗体以外的分子。抗原结合片段可以是合成的、可酶促获得的或基因工程化的多肽,并且包括结合抗原的免疫球蛋白的部分,诸如VH、VL、VH和VL、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fd和Fv片段、二硫化物稳定的Fv片段(dsFv)、$(dsFv)_2$、双特异性dsFv(dsFv-dsFv')、二硫化物稳定的双链抗体(ds双链抗体)、单链抗体分子(scFv)、单结构域抗体(sdab)、scFv二聚体(二价双链抗体)、由包含一个或多个CDR的抗体的一部分形成的多特异性抗体、骆驼化单结构域抗体、纳米抗体、结构域抗体、由一个VH结构域或一个VL结构域组成的结构域抗体(dAb)、鲨鱼可变IgNAR结构域、骆驼化VH结构域、VHH结构域、由模拟抗体的CDR的氨基酸残基组成的最小识别单位(诸如FR3-CDR3-FR4部分)、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3以及LCDR1、LCDR2和/或LCDR3、结合抗原的替代支架、二价结构域抗体、包含抗原结合片段或与抗原结合但不包含全抗体结构的任何其他抗体片段的多特异性蛋白质。

[0117] 在一些实施方案中,本公开的方法通过施用包含两条重链(HC1和HC2)和两条轻链(LC1和LC2)的全长TMEFF2xCD3双特异性抗体来实施。

[0118] 在一些实施方案中,本公开的方法通过施用包含重链(HC1)、轻链(LC)和单链Fv(scFV)的TMEFF2xCD3双特异性抗体来实施。

[0119] "单链Fv"或"scFv"是包含含有轻链可变区(VL)的至少一个抗体片段和含有重链可变区(VH)的至少一个抗体片段的融合蛋白,其中VL和VH经由多肽接头连续连接,并且能够表达为单链多肽。scFv可以具有任一顺序的VL可变区和VH可变区,例如,相对于多肽的N末端和C末端,该scFv可以包含VL-接头-VH或可以包含VH-接头-VL。scFv可包含连接重链可变区和轻链可变区的接头肽,诸如二至约八个甘氨酸或其他氨基酸残基。

[0120] 在一些实施方案中,在本公开的治疗方法中使用的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体包括特异性结合TMEFF2和CD3的嵌合、人源化或完全人抗体。

[0121] "人抗体"是指被优化以在被施用于人受试者时具有最小限度的免疫应答的抗体。人抗体的可变区源自人免疫球蛋白序列。如果人抗体包含恒定区或恒定区的一部分,则该恒定区也源自人免疫球蛋白序列。如果人抗体的可变区由使用人种系免疫球蛋白或重排免疫球蛋白基因的系统获得,则该人抗体包含"源自"人起源序列的重链可变区和轻链可变区。此类示例性系统为在噬菌体上展示的人免疫球蛋白基因文库,以及转基因非人动物,诸如携带人免疫球蛋白基因座的小鼠或大鼠。因为用于获得人抗体和人免疫球蛋白基因座的系统之间的差异,体细胞突变的引入或有意将取代引入框架或CDR中或两者,因此"人抗体"与在人中表达的免疫球蛋白相比通常包含氨基酸差异。

[0122] 通常,"人抗体"的氨基酸序列与由人种系免疫球蛋白基因或重排免疫球蛋白基因编码的氨基酸序列至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、

91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％或99％相同。在一些情况下，“人抗体”可以包含由人框架序列分析得出的共有框架序列(例如，如Knappik等人，(2000)J Mol Biol296:57-86所述)，或结合到展示在噬菌体上的人免疫球蛋白基因文库中的合成HCDR3(例如，如Shi等人，(2010)J Mol Biol 397:385-96和国际专利公布WO2009/085462号中所述)。“人抗体”的定义中不包括其中至少一个CDR源自非人物种的抗体。

[0123] 基因组中携带人免疫球蛋白(Ig)基因座的转基因动物(诸如小鼠、大鼠或鸡)可用于生成本公开方法中使用的抗体，这在例如美国专利6,150,584;国际专利公布号WO1999/45962、国际专利公布WO2002/066630、WO2002/43478、WO2002/043478和WO1990/04036中有所描述。可破坏此类动物中的内源性免疫球蛋白基因座或使该基因座缺失，并且可使用转染色体或微小基因，通过同源或非同源重组将至少一种完整或部分的人免疫球蛋白基因座插入动物的基因组中。公司如Regeneron(World Wide Web:regeneron.com)、Harbour Antibodies(World Wide Web:harbourantibodies.com)、Open Monoclonal Technology, Inc.(OMT)(World Wide Web:omtinc.net)、KyMab(World Wide Web:kymab.com)、Trianni(World Wide Web:trianni.com)和Ablexis(World Wide Web:ablexis.com)可以参与提供针对所选抗原的人抗体。

[0124] 通过免疫非人动物生成的抗体可使用本领域熟知的方法人源化。一般来讲，人源化或工程化的抗体具有来自非人来源的一个或多个氨基酸残基，该非人来源例如但不限于小鼠、大鼠、兔、非人灵长类动物或其它哺乳动物。包括选择人受体框架的示例性人源化技术包括CDR接枝(美国专利号5,225,539)、SDR接枝(美国专利号6,818,749)、表面重塑(Padlan,(1991)Mol Immunol 28:489-499)、特异性决定残基表面重塑(美国专利公布2010/0261620)、人框架改型(美国专利8,748,356)或超人源化(美国专利7,709,226)。在这些方法中，亲本抗体的CDR或CDR残基的子集被转移到人框架上，该人框架可基于其与亲本框架的总体同源性，基于CDR长度的相似性或规范结构同一性，或它们的组合进行选择。

[0125] 可通过如下过程进一步优化人源化抗原结合结构域以改善其对所需抗原的选择性或亲和力:通过采用诸如国际专利公布号WO1090/007861和WO1992/22653中所述的技术，并入改变的框架支持残基来保持结合亲和力(回复突变)，或者通过在任何CDR处引入变异例如来改善抗原结合结构域的亲和力。

[0126] 根据本公开使用的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体可以通过重组手段制备，包括从哺乳动物细胞或转基因制剂制备，或者可以从其他生物来源纯化，如本文所述或如本领域中已知的。如本领域中熟知的，本公开的方法中使用的抗体可以通过细胞系、混合细胞系、无限增殖化细胞或无限增殖化细胞的克隆群体来制备。细胞系可经工程化以表达本公开的抗体，并且该抗体可在细胞内、在周质空间中产生，或直接分泌到培养基中。

[0127] 包含抗TMEFF2xCD3双特异性抗体的细胞裂解物或上清液可使用例如羟基磷灰石色谱法、凝胶电泳、透析和亲和色谱法纯化。还可以使用其他蛋白质纯化技术，诸如离子交换柱分离、乙醇沉淀、反相HPLC、硅胶色谱法、阴离子或阳离子交换树脂色谱法。

[0128] 治疗方法

[0129] 在一些实施方案中，本公开的方法通过施用包含特异性结合TMEFF2的第一可变结构域和特异性结合CD3的第二可变结构域的TMEFF2xCD3双特异性抗体来实施，其中特异性结合TMEFF2的第一可变结构域包含SEQ ID NO:13的VH和SEQ ID NO:14的VL;并且特异性结

合CD3的第二可变结构域包含SEQ ID NO:17的VH和SEQ ID NO:18的VL。

[0130] 在一些实施方案中,本公开的方法通过施用包含特异性结合TMEFF2的第一可变结构域和特异性结合CD3的第二可变结构域的TMEFF2xCD3双特异性抗体来实施,其中特异性结合TMEFF2的第一可变结构域包含分别为SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3;并且特异性结合CD3的第二可变结构域包含分别为SEQ ID NO:7、8、9、10、11和12的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3。

[0131] 在一些实施方案中,本公开的方法通过施用包含特异性结合TMEFF2的第一可变结构域和特异性结合CD3的第二可变结构域的TMEFF2xCD3双特异性抗体来实施,其中特异性结合TMEFF2的第一可变结构域包含SEQ ID NO:15的重链(HC)和SEQ ID NO:16的轻链(LC);并且特异性结合CD3的第二可变结构域包含SEQ ID NO:19的重链(HC)和SEQ ID NO:20的轻链(LC)。

[0132] 在一些实施方案中,本公开的方法通过施用包含结合TMEFF2的第一结合结构域和结合CD3的第二结合结构域的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体来实施,其中(a)结合TMEFF2的第一结合结构域包含具有SEQ ID NO:13的氨基酸序列的VH的HCDR和具有SEQ ID NO:14的氨基酸序列的VL的LCDR,并且结合CD3的第二结合结构域包含具有SEQ ID NO:17的氨基酸序列的VH的HCDR和具有SEQ ID NO:18的氨基酸序列的VL的LCDR;(b)结合TMEFF2的第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:1、2、3、4、5和6的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3,并且结合CD3的第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:7、8、9、10、11和12的HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2和LCDR3;(c)结合TMEFF2的第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:13和14的VH和VL,并且结合CD3的第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:17和18的VH和VL;并且/或者(d)结合TMEFF2的第一结合结构域包含分别为SEQ ID NO:15和16的HC1和LC1;并且结合CD3的第二结合结构域包含分别为SEQ ID NO:19和20的HC2和LC2。

[0133] 在一些实施方案中,本公开的方法以靶特异性方式诱导T细胞活化和增殖,而外周中没有T细胞的显著活化或增殖。

[0134] 在一些实施方案中,本公开的方法以靶特异性方式诱导T细胞活化和增殖。

[0135] 在一些实施方案中,本公开的方法诱导前列腺中活化和增殖的T细胞和炎症细胞的浸润。

[0136] 在一些实施方案中,本公开的方法增加前列腺内的T细胞数量。

[0137] 在一些实施方案中,本公开的方法不诱导显著数量的抑制性T细胞标记物(PD1+Ki-67-和CD25+FoxP3)。

[0138] 在一些实施方案中,本公开的方法诱导髓样细胞浸润。

[0139] 组合物

[0140] 本公开的方法还通过施用包含本文所述的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体的组合物来实施。

[0141] 在本公开的方法中,抗体还可作为药物组合物施用,该药物组合物包含治疗有效量的抗TMEFF2xCD3双特异性抗体和任选的药学上可接受的载体。

[0142] 实施例

[0143] 提供以下实施例以进一步描述本文所公开的实施方案中的一些。这些实施例旨在说明而非限制本发明所公开的实施方案。

[0144] 实施例1.研究药物的生成和描述

[0145] 示例性TMEFF2xCD3双特异性抗体Ab1将用作实施例中的研究药物。

[0146] Ab1是免疫球蛋白(Ig)G4-脯氨酸、丙氨酸、丙氨酸(IgG4 PAA)DuoBody®双特异性抗体,其同时结合T淋巴细胞(T细胞)上的分化簇(CD)3受体复合物和肿瘤细胞上的具有表皮生长因子样和2个卵泡抑素样结构域的跨膜蛋白(TMEFF2)。据推测,通过这种结合活性,双特异性抗体介导T细胞和TMEFF2表达细胞之间的突触形成,导致T细胞活化和随后通过细胞毒性T细胞分泌的穿孔素和颗粒酶裂解TMEFF2阳性细胞。由于位置234和235处的亮氨酸突变为丙氨酸,Ab1与可结晶片段(Fc)γ受体的结合降低,并且由于位置228处的丝氨酸突变为脯氨酸,Ab1与片段抗原结合臂的交换降低。

[0147] Ab1被开发用于评估靶向TMEFF2对CD3介导的T细胞重定向的治疗潜力。通过来自2种抗体:TMEB762和CD3B376的受控片段抗原结合(Fab)臂交换来产生双特异性抗体。TMEB762是通过免疫OmniRats(OMT™)产生的抗TMEFF2抗体。CD3B376是通过免疫OmniRats(OMT™)产生的抗CD3ε抗体。

[0148] Ab1的产生已描述于2019年11月28日公开的名称为“Monospecific and multispecific anti-TMEFF2 antibodies and their uses”的美国专利公布16,417,889中,该专利全文以引用方式并入本文。评估Ab1的功能活性和结构特性(例如氨基酸序列)的测定也详细描述于美国专利公布16,417,889中,该专利全文以引用方式并入本文。

[0149] 使用Kabat描绘,Ab1(TMCB150)的TMEFF2结合结构域包含氨基酸序列SYSMS(SEQ ID NO:1)的HCDR1、氨基酸序列VISGSGGFTDYADSVKG(SEQ ID NO:2)的HCDR2和氨基酸序列MPLNSPHDY(SEQ ID NO:3)的HCDR3以及氨基酸序列RASQGIRNDLG(SEQ ID NO:4)的LCDR1、氨基酸序列AASSLQS(SEQ ID NO:5)的LCDR2和氨基酸序列LQDYNYPLT(SEQ ID NO:6)的LCDR3。

[0150] 使用Kabat描绘,Ab1(CD3B376)的CD3结合结构域包含氨基酸序列NNNAAWS(SEQ ID NO:7)的HCDR1、氨基酸序列RTYYRSKWLYDYAVSVKS(SEQ ID NO:8)的HCDR2和氨基酸序列GYSSSFDY(SEQ ID NO:9)的HCDR3以及氨基酸序列TGTSSNIGTYKFVS(SEQ ID NO:10)的LCDR1、氨基酸序列EVSKRPS(SEQ ID NO:11)的LCDR2和氨基酸序列VSYAGSGTLL(SEQ ID NO:12)的LCDR3。

[0151] Ab1(TMCB150)TMEFF2和CD3结合结构域的VH、VL、HC和LC序列描述如下。

[0152] Ab1 TMEFF2结合结构域的VH、VL、HC、LC

[0153] TMCB150 TMEFF2结合结构域的VH氨基酸序列;SEQ ID NO:13EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGFTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMPLNSPHDYWGQGTLVTVSS

[0154] TMCB150 TMEFF2结合结构域的VL氨基酸序列;SEQ ID NO:14

[0155] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNYPLTFGGGTKVEIK

[0156] TMCB150 TMEFF2结合结构域的HC氨基酸序列;SEQ ID NO:15

[0157] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMSWVRQAPGKGLEWVSVISGSGGFTDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARMPLNSPHDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNS

TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGKTMC

B150 TMEFF2结合结构域的LC氨基酸序列;SEQ ID NO:16DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQG
IRNDLGWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLQDYNYPLTFGGGTKVE
IKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLS
KADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0158] TMCB150 TMEFF2结合结构域的HC核酸序列;SEQ ID NO:23

[0159] GAGGTGCAGCTGCTGGAAAGCGGCGGAGGCCTGGTGCAGCCCGGAGGAAGCCTGAGACTCAGCTGTGCC
GCCAGCGGCTTCACCTTCAGCAGCTACAGCATGAGCTGGGTCAGGCAGGCCCCTGGCAAAGGACTGGAGTGGGTGAG
CGTGATTAGCGGCAGCGGCGGCTTCACCGATTACGCCGACAGCGTGAAGGGCAGGTTCACCATCAGCAGGGACAATA
GCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGGATGCCC
CTGAACAGCCCTCACGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTGACCGTGTCCAGCGCTTCCACCAAGGGCCCATCCGT
CTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCC
TCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTACACTTGCAACGT
AGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCATGCCCAG
CACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGATGGCGT
GGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCG
TCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCCATCGAG
AAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGAGATGAC
CAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATG
GGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAGGCTA
ACCGTGGACAAGAGCAGATGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTA
CACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

[0160] TMCB150 TMEFF2结合结构域的LC核苷酸序列;SEQ ID NO:24

[0161] GACATCCAGATGACCCAGAGCCCTAGCAGCCTGAGCGCTAGCGTGGGCGACAGGGTGACCATCACCTGC
AGGGCCAGCCAGGGCATCAGAAACGACCTGGGCTGGTACCAGCAGAAGCCCGGCAAGGCCCCCAAGCTGCTGATCTA
CGCCGCCAGCAGCCTGCAGAGCGGAGTGCCTAGCAGGTTCAGCGGAAGCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTGACCA
TCAGCAGCCTGCAGCCCGAGGACTTCGCCACCTACTACTGCCTGCAGGACTACAACTACCCCCTGACATTCGGCGGC
GGCACCAAGGTGGAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAA
ATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATA
ACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGC
ACCCTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTC
GCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

[0162] Ab1 CD3结合结构域的VH、VL、HC和LC

[0163] TMCB150 CD3结合结构域的VH氨基酸序列;SEQ ID NO:17

[0164] QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKS
RITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSS

[0165] TMCB150 CD3结合结构域的VL氨基酸序列;SEQ ID NO:18QSALTQPASVSGSPGQSITI SCTGTSSNIGTYKFVSWYQQHPDKAPKVLLYEVSKRPSGVSSRFSGSKSGNTASLTISGLQAEDQADYHCVSYAGSG TLLFGGGTKLTVL

[0166] TMCB150 CD3结合结构域的HC氨基酸序列;SEQ ID NO:19

[0167] QVQLQQSGPRLVRPSQTLSLTCAISGDSVFNNNAAWSWIRQSPSRGLEWLGRTYYRSKWLYDYAVSVKS RITVNPDTSRNQFTLQLNSVTPEDTALYYCARGYSSSFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYG PPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0168] TMCB150 CD3结合结构域的LC氨基酸序列;SEQ ID NO:20

[0169] QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSNIGTYKFVSWYQQHPDKAPKVLLYEVSKRPSGVSSRFSGSKS GNTASLTISGLQAEDQADYHCVSYAGSGTLLFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPG AVTVAWKADSSPVKAGVETTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS

[0170] TMCB150 CD3结合结构域的HC核酸序列;SEQ ID NO:25

[0171] CAGGTGCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTAGACTCGTGCGGCCTTCCCAGACCCTGTCTCTGACCTGTGCC ATCTCCGGCGACTCCGTGTTCAACAACAACGCCGCCTGGTCCTGGATCCGGCAGAGCCCTTCTAGAGGCCTGGAATG GCTGGGCCGGACCTACTACCGGTCCAAGTGGCTGTACGACTACGCCGTGTCCGTGAAGTCCCGGATCACCGTGAACC CTGACACCTCCCGGAACCAGTTCACCCTGCAGCTGAACTCCGTGACCCCTGAGGACACCGCCCTGTACTACTGCGCC AGAGGCTACTCCTCCTCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCTCTGCTTCCACCAAGGGCCC ATCCGTCTTCCCCCTGGCGCCCTGCTCCAGGAGCACCTCCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTA CAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACGAAAACCTACACCTG CAACGTAGATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGTCCAAATATGGTCCCCCATGCCCACCAT GCCCAGCACCTGAGGCCGCCGGGGGACCATCAGTCTTCCTGTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACTCTCATGATCTCC CGGACCCCTGAGGTCACGTGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAGGAAGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGA TGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTTCAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCC TCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGGCCTCCCGTCCTCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAGCCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCAGGAGGA GATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGA GCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCCTCCTCTACAGC AAGCTAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGGGAATGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAA CCACTACACACAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCTGGGTAAA

[0172] TMCB150 CD3结合结构域的LC核酸序列;SEQ ID NO:26

[0173] CAGTCTGCTCTGACCCAGCCTGCCTCCGTGTCTGGCTCTCCCGGCCAGTCCATCACCATCAGCTGTACC GGCACCTCCTCCAACATCGGCACCTACAAGTTCGTGTCCTGGTATCAGCAGCACCCCGACAAGGCCCCCAAAGTGCT GCTGTACGAGGTGTCCAAGCGGCCCTCTGGCGTGTCCTCCAGATTCTCCGGCTCCAAGTCTGGCAACACCGCCTCCC TGACCATCAGCGGACTGCAGGCTGAGGACCAGGCCGACTACCACTGTGTGTCCTACGCTGGCTCTGGCACCCTGCTG TTTGGCGGAGGCACCAAGCTGACCGTGCTGGGTCAGCCCAAGGCTGCACCCAGTGTCACTCTGTTCCCGCCCTCCTC

TGAGGAGCTTCAAGCCAACAAGGCCACACTGGTGTGTCTCATAAGTGACTTCTACCCGGGAGCCGTGACAGTGGCCT GGAAGGCCGATAGCAGCCCCGTCAAGGCGGGAGTGGAGACCACCACACCCTCCAAACAAAGCAACAACAAGTACGCG GCCAGCAGCTATCTGAGCCTGACGCCTGAGCAGTGGAAGTCCCACAGAAGCTACAGCTGCCAGGTCACGCATGAAGG GAGCACCGTGGAGAAGACAGTGGCCCCTACAGAATGTTCA

[0174] 术语“研究药物”是指本文所述的Ab1,并且是指在实施例2所述的药效学研究和实施例3所述的临床试验方案中使用的研究药物。

[0175] 实施例2.食蟹猴的临床前药效学研究

[0176] 在食蟹猴中评估了研究药物的药效学,以了解研究药物在前列腺中的剂量和靶向作用。

[0177] 研究设计

[0178] 在雄性食蟹猴(3至8岁)中评估了静脉注射研究药物的两种给药方案:单次固定给药(0.075mg/kg)和递增给药(0.075mg/kg,1周后为0.3mg/kg)。每种给药方案包括12只雄性食蟹猴,将它们平均分成4组,接受研究药物或对照。在施用0.075mg/kg固定剂量后24小时、72小时和168小时以及在施用递增给药方案的0.3mg/kg剂量后24小时、72小时和168小时,收集前列腺组织、血液和血清用于进一步分析。

[0179] 样品收集

[0180] 对于研究药物固定给药,在给药前、给药后6小时收集全血,并在所有其他时间点(24小时、72小时和168小时)立即进行尸体剖检。在三个尸体剖检时间点收集前列腺组织。

[0181] 对于研究药物递增给药,在类似于固定给药的时间点收集样品,并进行一些细微调整。在初次给药之前和之后6小时收集全血,以及在一周后递增给药之前和之后6小时收集全血。在递增给药后24小时、72小时和168小时进行尸体剖检时立即收集全血。如针对固定给药所述收集前列腺组织。

[0182] 通过流式细胞术处理所有样品。

[0183] 细胞表面染色

[0184] 按照标准程序收集、制备全血样品,并对CD4、CD8、CD25、CD45、CD69、PD-1、Ki-67、FoxP3和颗粒酶B进行染色。将前列腺组织切成更小的块,并按照标准程序处理以供进一步分析。使用FlowJo版本10进行数据分析,以确定频率和计数。通过添加恒定体积的绝对计数微珠来促进细胞计数。将获得的细胞事件转换为细胞/mL,计算如下:

[0185] $$\text{微球的浓度}\left[99700\frac{\text{微球数}}{ml}\right]\times\frac{\text{种群的计数}\times\ \text{微球的体积}[5ul]}{\text{微球的计数}\ \times\ \text{细胞悬浮液的体积}[195ul]}$$

[0186] 研究药物的浓度

[0187] 在MSD®平台上经过验证且适用的ECLIA(电化学发光免疫测定)方法分别用于定量在血清和前列腺组织中的研究药物浓度。血清和前列腺组织裂解物样品的最低可定量浓度分别为0.01μg/mL和1.25ng/mL。在递增给药后观察到研究药物的大致剂量成比例的增加(图10)。前列腺中研究药物暴露量的中值峰值对于第一剂量为血清的11.0%,并且在第二剂量后为血清的8.7%。

[0188] T细胞浸润

[0189] 研究药物给药增加了CD8+T细胞和CD4+T细胞的前列腺浸润,并减少了外周T细胞

(图11A至图11B,图12A至图12F)。随着研究药物固定给药,外周CD8+T细胞的减少更显著。

[0190] T细胞活化和增殖

[0191] 研究药物给药后,CD4+和CD8+前列腺T细胞均表达活化和增殖的标记物(图13A至图13F)。随着研究药物递增给药,T细胞活化的程度似乎略有减弱。

[0192] 抑制性T细胞标记物

[0193] 研究药物对抑制性T细胞标记物(PD-1+Ki67-、CD4+CD25+Foxp3)具有最小的作用(图14A至图14C和图15A至图15B)。

[0194] 髓样细胞浸润

[0195] 研究药物给药导致促炎细胞(树突细胞、髓样细胞、B细胞)的流入(图16A至图16B、图17A至图17C)。与固定给药相比,研究药物递增给药显示前列腺组织中的未成熟和促炎髓样细胞亚群减少。与固定给药相比,研究药物递增给药的总B细胞数量更低。

[0196] 结论

[0197] 研究药物给药增加了前列腺内T细胞数量。以靶特异性方式观察T细胞活化和增殖,而外周中没有检测到T细胞的显著活化或增殖。在研究药物给药后,没有观察到显著数量的抑制性T细胞标记物(PD1+Ki-67-和CD25+FoxP3)。研究药物给药后,髓样细胞浸润支持前列腺中活跃的免疫微环境。

[0198] 实施例3.1期临床研究

[0199] 方案概述

[0200] 这是一项首次在人体试验(FIH)、开放标签、多中心、1期剂量递增研究,旨在评估研究药物单一疗法在转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)患者中的安全性、药代动力学(PK)、药效学(PD)和初步临床活性。图1中提供了本研究设计的图表。

[0201] 改进的连续重评估方法(mCRM)支持剂量递增。目标是确定研究药物的最大耐受剂量(MTD)。

[0202] 在研究期间,研究评估小组(SET)定期监测安全性,特别是在每个剂量递增步骤中。该研究以每周一次(QW)皮下(SC)注射给药计划表开始。基于由SET确定的新数据,探索了每2周一次[Q2W]的替代给药计划表。

[0203] 大约73名参与者在本研究中接受治疗。

[0204] 表22.

[0205]

起始剂量/剂量水平	剂量递增始于 SC 施用的 300μg 起始剂量。
施用途径	施用途径是 SC 注射。
给药计划表/方案	该研究以每周一次给药计划表开始。研究药物施用计划表可改变为每 2 周一次。

[0206] 目标、终点

[0207] 本研究的研究目标和终点列于表33中。

[0208] 表33.研究目标和终点

[0209]

目标	终点
主要	
剂量递增 ● 确定2期推荐剂量（RP2D）/方案和最大耐受剂量（MTD；如果可能的话）。	● 所有不良事件（AE）的发生率和严重程度，包括剂量限制性毒性（DLT）的发生率；
次要	
● 评估多次剂量后的PK、PD、免疫原性和初步临床活性。	● 基于前列腺癌工作组3（PCWG3）标准或RECIST 1.1的PK和PD参数、抗研究药物抗体和初步反应。

[0210] 功效评估

[0211] 临床活性将使用以下评估来评估:胸部、腹部和骨盆的计算机断层(CT)扫描,根据临床指征进行对比;根据临床指征,可用磁共振成像(MRI)替代(即,对于使用CT未充分成像的部位)。对患有mCRPC的参与者的附加评估包括血清前列腺特异性抗原(PSA)和全身骨扫描(^{99m}Tc)。治疗反应的评估将根据前列腺癌工作组3(PCWG3)标准和实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1版进行,以评估软组织病变的进展(CT或MRI)。

[0212] 药代动力学、生物标记物和免疫原性评估

[0213] 收集血液样本以表征研究药物的血清药代动力学和抗药物抗体。还将收集血液样本以评估药效学、安全性和预测对研究药物治疗的响应或抗性的生物标记物。为了评估TMEFF2表达以及T细胞浸润,将要求提供转移性(非前列腺)肿瘤病变的存档组织样本(在招募前的任何时间收集)以及在提供知情同意书后≤15个月收集的存档前列腺样本(如果可用)。此外,第1部分PK/PD队列中的选定参与者和第2部分中的所有参与者将接受新鲜肿瘤活检,以评估肿瘤组织中的药效学标记物。选定PK/PD队列可接受另外的血液样本收集。

[0214] 安全性评估

[0215] 药物研究的安全性将通过体格检查(包括神经系统检查)、生命体征、东部肿瘤协作组(ECOG)体能状态、临床实验室测试、心电图(ECG)、眼科检查和不良事件(AE)监测(包括剂量限制性毒性[DLT]、严重不良事件[SAE]和特别关注的不良事件[AESI])来评估。将记录伴随的药物使用。使用美国国家癌症研究所不良事件通用术语评价标准(5.0版)评价不良事件的严重程度,但细胞因子释放综合征(CRS)除外,它将根据美国移植和细胞治疗学会(ASTCT)指南进行分级。中枢和外周神经毒性(≥3级)以及新发视网膜异常或非感染性炎症性眼部疾病(≥2级)已被确定为特别关注的不良事件,需要加强报告和数据收集。

[0216] 起始剂量基本原理

[0217] 通过SC施用的300μg首次在人体试验(FIH)起始剂量接近4μg/kg剂量(假定中值体重为75kg,生物利用率为100%)。

[0218] 进行体外细胞毒性测定以表征研究药物诱导的T细胞活化、TMEFF2阳性肿瘤细胞杀伤和细胞因子的释放。这些测定使用来自健康人供体的纯化人T细胞和LNCaP-AR进行,后者是表达TMEFF2并展示出对T细胞介导的杀伤的敏感性的人前列腺癌细胞系。中值细胞毒性被证明是最敏感的,并且被认为最能预测T细胞介导的杀伤(表4)。从细胞毒性的中值EC_{20}值确定1.0nM的MABEL浓度(0.15μg/mL)。

[0219] 表4.使用LNCaP-AR细胞对研究药物进行T细胞介导的细胞毒性和T细胞活化测定

的暴露-反应分析的总结

[0220]

T细胞活化		
N（供体数量）	中值（nM）	范围（nM）
6	2.0954	1.2329 - 2.6853
细胞毒性		
N（供体数量）	中值（nM）	范围（nM）
5	1.0301	0.7083 - 1.553
EC_{20}（nM）=产生20%最大效应所需的药物浓度		

[0221] 假设中值体重为75kg,单次施用300μg后,PK模型MABEL预测的人体内平均研究药物血清浓度如图2所示。

[0222] 基于对体外和体内数据的总体评估,以及基于MABEL的FIH起始剂量选择,300μg每周SC剂量的研究药物应导致在本研究中治疗的参与者中具有最小程度生物活性的药物暴露。

[0223] 研究设计

[0224] 总体设计

[0225] 这是一项FIH、开放标签、多中心、1期研究,用于评估研究药物单一疗法在患有mCRPC的参与者中的安全性、药代动力学、药效学和初步临床活性。大约73名参与者在本研究中接受治疗。一旦确定参与者有资格(即,纳入/排除标准)进行研究并且已经为研究参与提供知情同意,则研究药物将作为SC注射施用。

[0226] 在由研究评估小组(SET)确定的选定PK/PD队列中进一步表征研究药物的药效学。

[0227] 图1中提供了本研究设计的图表。

[0228] 剂量递增

[0229] 该研究旨在选择RP2D和方案并确定研究药物在患有mCRPC的参与者中的MTD(如果可能的话)。剂量递增以基于MABEL的起始剂量300μg(0.3mg)开始,并如图1所示继续进行。仅预先指定起始剂量。在起始剂量后,基于对所有可获得的数据(包括但不限于药代动力学、药效学、安全性和初步临床活性)的回顾来选择后续剂量。通过改进的连续重评估方法(mCRM)指导剂量递增决策。

[0230] 多个剂量水平与SET推荐的每个新剂量水平/计划表进行平行招募,并由具有控制药物过量的剂量递增(EWOC)原理的统计模型支持。为了更好地理解安全性、耐受性、药代动力学、药效学或初步抗肿瘤活性,将另外的参与者招募进一个或多个剂量队列(称为PK/PD队列),剂量等于或低于SET认为安全的剂量。

[0231] 按照SET指定的剂量在单个或多个参与者的连续队列中进行剂量递增。在剂量递增期间应用以下指南:

[0232] 如果有超过1名参与者接受某一剂量水平的治疗,则对接受该给定剂量水平治疗的第一名参与者进行至少2天的观察,然后再对后续参与者进行治疗。

[0233] 递增以不超过半对数增量的剂量增加进行。

[0234] 剂量递增决策由SET基于mCRM利用所有可用数据诸如所有先前剂量水平的安全性、药效学、药代动力学和其他生物标记物数据来作出。初步临床活性(如果可用的话)在剂量递增期间由SET进行回顾。

[0235] 第2部分(剂量扩展)

[0236] 在第2部分中,将如部分1中所确定的研究药物的RP2D/方案施用于患有mCRPC的另外的参与者以确认研究药物的安全性、药代动力学、药效学和初步临床活性。另外的组织学(除了mCRPC之外)将被考虑用于基于来自第1部分的新数据的剂量扩展。

[0237] 治疗剂量计划表

[0238] 该研究以Q1W治疗剂量开始。基于在SET批准后新出现的安全性和药代动力学数据评估Q2W的替代给药计划表。

[0239] 在研究药物首次给药前,施用皮质类固醇、抗组胺剂和退热剂预先用药,以最大限度地降低与细胞因子释放综合征(CRS)和输注相关反应相关的风险。基于SET对可获得数据的回顾,减少或省略了后续剂量的预先用药剂量或计划表;根据具体情况,减少或省略后续剂量的皮质类固醇预先用药。对于经历2级或更高级CRS或IRR的参与者,对于施用于该参与者的至少1个后续剂量,将需要用皮质类固醇预处理。

[0240] 2期推荐剂量(RP2D)的确定

[0241] 将在回顾所有可获得的数据后确定RP2D,这些数据包括来自至少6名参与者的安全性、药代动力学、药效学和临床活性,这些参与者按照RP2D申报中考虑的剂量水平接受治疗。另外,将考虑来自所有剂量水平的至少12名参与者的药代动力学数据以及通过贝叶斯逻辑回归模型(BLRM)得出的推荐剂量。

[0242] 剂量限制性毒性(DLT)的定义

[0243] DLT评估期被定义为治疗的前21天。

[0244] 表5.剂量限制性毒性标准

[0245]

血液学毒性	
嗜中性粒细胞计数减少	发热性中性粒细胞减少症
	中性粒细胞减少症: 4级≥7天
血小板计数减少	≥3级血小板减少症伴出血或任何4级血小板减少症伴持续时间≥7天
任何血液学毒性	5级
非血液学毒性	
≥3级的任何非血液学毒性, 以下项除外:	
• 3级疲劳、发烧、便秘、恶心、呕吐或腹泻持续<5天, 并接受最佳支持治疗; • ≥3级高血压, 其可通过药物治疗控制; • ≥3级ALT或AST, 其在7天内分解为≤1级或基线, 除非符合海氏法则的标准[c]; • 单独的≥3级碱性磷酸酶或GGT升高, 在7天内恢复到≤1级或基线; • ≥3级脂肪酶或淀粉酶升高, 与胰腺炎的临床或放射学证据无关; • ≥3级电解质异常[d], 其在7天内自行消退, 或对最佳支持治疗有反应; • ≥3级IRR或CRS的首次出现	
缩写: ALP=碱性磷酸酶; ALT=丙氨酸转氨酶; AST=天冬氨酸转氨酶; DLT=剂量限制性毒性; GGT=γ-谷氨酰基转移酶; IRR=输注相关反应; ULN=正常值上限	

[0246] 施用途径

[0247] 该研究探索了SC施用途径。

[0248] 治疗中止/随访

[0249] 参与者接受研究药物,直至满足放射摄影疾病进展、明确的临床进展、不可接受的毒性或任何其他治疗中止标准。在治疗中止后,临床上能够返回评估的参与者在研究药物最后一次给药后30(±7)天内进行治疗结束(EOT)访问。

[0250] 研究群体

[0251] 本研究中招募参与者的纳入和排除标准在下文中描述。

[0252] 纳入标准

[0253] 每个潜在参与者满足以下研究招募的所有标准：

[0254] • 年龄≥18岁；

[0255] • 组织学:具有腺癌组织学确认的转移性CRPC(mCRPC)。允许具有小细胞或神经内分泌特征的腺癌；

[0256] • 可测量的或可评估的疾病；

[0257] • 曾接受过至少1种新型AR靶向疗法(即,醋酸阿比特龙、阿帕他胺、恩杂鲁胺、达罗他胺)或化学疗法(例如,多西他赛)的治疗；

[0258] • 东部肿瘤协作组(ECO)体能状态等级为0或1；

[0259] • 在研究药物首次给药前7天内不依赖于输血或3周内不依赖于生长因子,血液学实验室参数在以下范围内。参与者必须不依赖于输血(血红蛋白≥9g/dL,绝对嗜中性粒细胞计数≥1.5×10^9/L,血小板计数≥75×10^9/L)；

[0260] • 化学实验室参数在以下范围内(血清白蛋白≥3.0g/dL,计算或测量的肌酸酐清除率>50mL/min/1.73m^2,血清总胆红素≤1.5×正常上限(ULN)；在患有吉尔伯特综合征的参与者中,如果总胆红素≥1.5×ULN,则测量直接和间接胆红素,并且如果直接胆红素在正常限度内,则参与者可符合条件,天冬氨酸转氨酶(AST)和丙氨酸转氨酶(ALT)≤2.5×ULN(或对于肝脏有肿瘤的参与者≤4×ULN)。

[0261] 排除标准

[0262] 满足以下标准中的任一者的任何潜在参与者被排除在参与本研究之外：• 已知的脑转移。

[0263] • 同时使用任何其他抗癌治疗(包括非姑息性放射疗法)或研究剂;在研究药物首次给药前,必须中止先前的抗癌治疗(包括非姑息性放射疗法)至少2周。

[0264] • 除了脱发和白癜风之外,与先前的抗癌治疗相关的毒性尚未恢复到≤1级或基线。

[0265] • 在前12个月内,症状性糖尿病性视网膜病变,伴有黄斑水肿或活动性湿性、年龄相关性黄斑变性(AMD)和任何症状性眼部炎症或视神经疾病(例如,葡萄膜炎、视神经炎)。

[0266] • 实体器官或骨髓移植。

[0267] • 癫痫发作或可能易于癫痫发作的已知病症或引起水肿或肿块效应的颅内肿块,诸如神经鞘瘤和脑膜瘤。

[0268] • 签署知情同意书前6个月内有以下任何一项：

[0269] a.心肌梗塞

[0270] b.严重或不稳定的心绞痛

[0271] c.临床上显著的室性心律失常

[0272] d.充血性心力衰竭(纽约心脏协会III类至IV类)

[0273] e.短暂性脑缺血发作

[0274] f.脑血管事件。

[0275] • 在研究药物首次给药前1个月内的静脉血栓栓塞事件(即,肺栓塞)；无并发症

(≤2级)深静脉血栓形成不被视为排除性的。

[0276] • ≥2级的周围神经病变或神经性疼痛;

[0277] • 临床上显著的肺损害,特别是需要补充氧气使用(>2L,通过鼻插管)以维持足够的氧合作用。

[0278] • 已知对研究药物或其赋形剂过敏、超敏或不耐受

[0279] • 同时使用用于治疗晚期疾病的任何其他抗癌治疗或研究剂。

[0280] • 需要在研究药物首次给药前7天内用全身性抗感染药物治疗的活动性感染或病症。

[0281] • 在研究药物首次给药前3天内接受免疫抑制剂量的全身性药物,诸如皮质类固醇(剂量>10mg/天泼尼松或等同物)。允许皮质类固醇的单一疗程作为用于成像造影的预防(即,用于对造影过敏的参与者)。如果使用皮质类固醇来治疗与先前疗法相关的免疫相关不良事件,则自皮质类固醇最后一次给药起必须经过≥7天。

[0282] • 在签署同意书前12个月内需要全身性免疫抑制药物(即,慢性皮质类固醇、甲氨蝶呤或他克莫司)的活动性自身免疫疾病。

[0283] • 做过大手术(例如,需要全身麻醉)。参与者必须在研究药物首次给药前至少3周充分恢复而没有后遗症。

[0284] • 活动性或慢性乙型肝炎或丙型肝炎感染。乙型肝炎感染被定义为乙型肝炎表面抗原(HBsAg)测试呈阳性。丙型肝炎感染被定义为丙型肝炎抗体阳性。

[0285] • 已知人免疫缺陷病毒(HIV)抗体阳性病史。

[0286] • 计划在本研究招募时或在研究药物最后一次给药后90天内成为孩子父亲。

[0287] • 研究者认为参与本研究不符合参与者的最佳利益(例如,损害健康)或者可能阻止、限制或混淆方案指定的评估的任何病症。

[0288] • 在研究药物首次给药前4周内、在研究期间或在研究药物最后一次给药后4周内接受活疫苗或减毒活疫苗。允许使用经批准或授权用于紧急用途的疫苗(例如,COVID-19)和非活疫苗(例如,流感)。

[0289] 研究药物施用

[0290] 研究药物施用

[0291] 该研究以SC注射作为施用途径开始,以每周一次的给药计划表施用。还探索了Q2W的替代研究药物施用计划表。剂量递增始于SC施用的300μg起始剂量。

[0292] 研究评估和程序

[0293] 功效评估

[0294] 使用以下评估来估计临床活性:

[0295] 在基线处和整个研究过程中,使用相同的方法(CT扫描或MRI和^{99m}Tc骨扫描)进行疾病评估,以表征每个识别和报告的病变以记录疾病状态。超声、[^{18}F]-氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描(PET)和普通X射线是评估疾病反应的不可接受的方法。成像不由于研究药物施用的延迟而延迟。功效评估包括以下:PSA、全身骨扫描(^{99m}Tc)、CT扫描或MRI。根据前列腺癌工作组3(PCWG3)标准对前列腺癌的治疗反应进行评估。

[0296] 按照RECIST v1.1具有客观反应的参与者必须在4周后进行确认性扫描。如果参与者在研究药物治疗期间的任何时间被评估为具有部分反应(PR)或完全反应(CR),但在≥4

周后未确认,则根据参与者的下一次立即评估,参与者的最佳反应被归类为疾病稳定/疾病进展/不可评估。在研究期间,将使用已知病变位置的CT或MRI扫描来评估疾病响应。

[0297] 疾病响应和进行性疾病的评估

[0298] 软组织病变评估(CT或MRI、体检)

[0299] 基线疾病负荷使用胸部、腹部和骨盆加上适当时其他区域的CT扫描利用IV造影来评估。不耐受IV造影剂的参与者可用口服造影剂进行CT扫描并且不使用IV造影剂的原因记录在源文档中。研究期间的后续功效评估包括在基线处记录的所有疾病部位的放射摄影成像。

[0300] 磁共振成像用于评估使用CT不能充分成像的疾病部位(在需要MRI的任何情况下,它必须是在基线处和所有后续反应评估时用于评估疾病的成像技术)。对于所有其他的疾病部位,MRI评估不替换所需的胸部、腹部和盆腔CT扫描,除非CT扫描是禁忌的。仅当有临床指征时才需要进行脑MRI。如果MRI是禁忌的,则使用头部的CT扫描。

[0301] 对于具有可触知/浅表病变的参与者,根据临床指征,在基线处和整个研究药物治疗中通过体检进行临床疾病评估。照射或切除的病变被认为是不可测量的,并且仅监测疾病进展。

[0302] 前列腺癌中的骨病变评估

[0303] 患有前列腺癌的参与者的骨疾病根据PCWG3(即,评估反应的持续时间)如下评估:

[0304] • 通过如RECIST v1.1中所定义的CT或MRI测量的软组织病变的进展。

[0305] • 通过骨扫描和基于PCWG3观察到的骨病变的进展。在这些标准下,任何骨进展必须通过≥6周后的后续扫描来确认。第8周扫描(第一次治疗后扫描)应用作参考扫描,所有后续扫描与其比较以确定进展。骨扫描被定义为以下中的一种:

[0306] -1.与基线扫描相比,观察到第8周扫描具有≥2个新骨病变的参与者将需要在≥6周后进行确认性扫描,并且将落入以下2类中的一类中:

[0307] -a.确认性扫描(其在≥6周后进行)与第8周扫描相比显示≥2个新病变(即,与基线扫描相比总共≥4个新病变)的参与者将被认为在第8周具有骨扫描进展。

[0308] -b.确认性扫描与第8周扫描相比未显示≥2个新病变的参与者将不被认为在那时具有骨扫描进展。第8周扫描将被认为是后续扫描与之比较的参考扫描。

[0309] -2.对于第8周扫描与基线扫描相比不具有≥2个新骨病变的参与者,如果这些新病变通过≥6周后的后续扫描得到确认,则显示与第8周扫描相比≥2个新病变的第一扫描时间点将被认为是骨扫描进展时间点。

[0310] 药代动力学和免疫原性评价

[0311] 收集静脉血液样本用于测量研究药物和抗研究药物抗体的血清浓度。当通过外周静脉施用研究药物时,从输注研究药物的手臂的对侧手臂获得血液样本。在评估血清浓度和免疫原性的时间点,采集1次血液并将血清样本分成单独的等分试样。收集用于分析研究药物血清浓度和针对研究药物的抗体的样本可另外用于评价解决在研究期期间或之后产生的问题的安全性或功效方面,用于进一步表征免疫原性或用于评价相关生物标记物(例如,可溶性TMEFF2的可能存在)。

[0312] 用于分析的群体

[0313] 为了分析的目的,定义以下群体:

[0314] • 所有治疗分析组:该组由接受至少1个剂量的研究药物的参与者组成。该分析组将被认为是主要的,并且将用于所有安全性和功效汇总。

[0315] • DLT可评估分析组:该组是“所有治疗分析”组的子组。在DLT观察期期间接受至少75%计划剂量的研究药物的参与者将包括在该分析中。

[0316] • 生物标记物分析组:该组由接受至少1个剂量的研究药物并具有至少1个治疗前或治疗后生物标记物测量值的所有参与者组成。

[0317] • 药代动力学分析组:该组由接受至少1个剂量的研究药物并具有至少1个可评价研究药物浓度测量值的所有参与者组成。

[0318] 统计分析

[0319] 疗效分析

[0320] 终点定义

[0321] PSA反应率(RR),定义为PSA从基线下降至少30%或更多的参与者的比例。使用瀑布图报告每个参与者在研究期间任何时间的最大变化。为了反映临床状态的变化,只要有可能,参与者应留在研究中,直到出现放射摄影或症状进展。对所有治疗的群体进行主要终点分析,并给出了PSA RR与90%两侧精确CI。

[0322] 总反应率(ORR)被定义为根据RECIST v1.1反应标准具有PR或更好而没有根据PCWG3出现骨进展证据的参与者比例。研究者评估对治疗的反应。

[0323] 反应持续时间(DOR)从初始记录反应(PR或更好)的日期到如在PCWG3或RECIST v1.1反应标准中定义的首次记录疾病进展证据的日期或由任何原因导致的死亡(以先发生者为准)来计算。对于对疾病治疗有反应(CR或PR)的未进展且存活的参与者,数据在开始任何后续抗癌疗法之前在最后的疾病评估时进行删失。

[0324] 反应时间(TTR)被定义为从研究药物首次给药的日期到首次记录反应的日期的时间。

[0325] 分析方法

[0326] 总反应率与其两侧90%精确置信区间一起制成表格。此外,每个反应类别中的参与者的数量和百分比制成表格。对于TTR,使用描述性统计来汇总结果,包括具有反应的参与者的平均值、中值、标准偏差和范围。对于DOR,使用Kaplan-Meier方法进行描述性汇总。

[0327] 安全性分析

[0328] 所有安全性分析对来自“所有治疗分析组”的数据进行。安全性评估的基线值被定义为在最接近首次研究药物施用开始但在其之前的时间收集的值。待评估的安全性参数是不良事件的发生率、严重程度和类型,参与者体检发现的临床显著变化,生命体征测量,临床实验室和其他临床测试结果(例如,ECG)。暴露于研究药物和中止研究药物的原因制成表格。不良事件通过系统器官类别、优选术语、参与者经历的最差等级和剂量水平来汇总。安全性视情况而定按照剂量、途径和计划表进行汇总。

[0329] 不良事件

[0330] 研究者在CRF中用于鉴定不良事件的逐字术语是用监管活动医学词典(MedDRA)编码的。研究药物突发性不良事件是在研究药物阶段期间发作的不良事件,或是自基线以来恶化的预先存在的病症的结果。在分析中包括所有报告的治疗期间出现的不良事件。对于每个治疗期间出现的不良事件,经历给定事件的至少1次发生的参与者的百分比按剂量水

平/剂量队列进行汇总。

[0331] 对于死亡、因不良事件而中止研究药物或经历重度或严重不良事件的参与者,酌情提供汇总、列表、数据集或参与者叙述。DLT的列表使用DLT可评估分析组。列出DLT,并且发生率由主要系统器官类别、优选术语、不良事件的最差等级和类型以及剂量水平汇总。

[0332] 实施例4.用于治疗转移性去势抵抗性前列腺癌(mCRPC)的研究药物的安全性和初步临床活性

[0333] 以0.3mg至6mg每周一次(Q1W)和2mg至6mg每2周一次(Q2W)的剂量皮下(SC)施用研究药物。总共测试了9个剂量水平(Q1W:300ug、1mg、1.5mg、3mg和6mg;Q2W:2mg、3mg、4mg和6mg),总共向82名患者给药。

[0334] 药代动力学

[0335] 初步药代动力学

[0336] 在来自正在进行的FIH研究的71名受试者中评估了研究药物的初步PK。研究药物的SC注射后的初步数据可在0.3mg至6.0mg Q1W的剂量范围(队列1至4和9)和每2周2.0mg至6.0mg的剂量范围(Q2W;队列5至8)获得。基线特征示于表6中。

[0337] 表6.基线特征

[0338]

	总计
年龄(岁)	
N	73
平均值(SD)	67
中值(范围)	66
种族	
N(%)	73
亚洲人	2(3)
白人	69(95)
混血	1(1)
未知	1(1)
ECOG	
(%)	73
0	31(43)
1	42(58)
基线处的PSA(ug/L)	
N	72[c]
平均值(SD)	238(404)
中值(范围)	68(0,21 15)
疾病程度	
N(%)	73
骨	65(89)
软组织	54(74)

[0339]

内脏[a]	32（44）
淋巴结[b]	39（53）
其他	10（14）
AR靶向、紫杉烷、细胞毒性化疗和其他疗法的数量	
N（%）	68
1	3（4）
2	13（19）
3	17（25）
4	13（19）
5	15（22）
6	6（9）
10	1（2）

[0340] 缩写:AR,抗原受体;ECOG,东部肿瘤协作组;PSA,前列腺特异性抗原;SD,标准偏差。

[0341] [a]包括肺、肝、肾上腺和中枢神经系统,[b]包括盆腔和盆腔外,[c] 1名患者的PSA在数据截取时未输入数据库。

[0342] 在首次SC注射0.3mg至6.0mg范围内的研究药物后,C_{max}和AUC_{0-168h}以大致剂量成比例的方式增加。对于所有剂量水平,观察到研究药物的平均血清浓度缓慢增加(图3)。中值T_{max}通常出现在72小时和168小时之间(表7)。

[0343] 表7.首次SC注射后研究药物的药代动力学参数总结

[0344]

研究药物的药代动力学（平均值[SD]，T_{max}:中值[范围]）	每周一次（Q1W）					每两周一次（Q2W）			
	0.3mg	1.0mg	1.5mg	3.0mg	6.0mg	2.0mg	3.0mg	4.0mg	6.0mg
N	2	6	8	10	7	5[a]	10[b]	11[c]	5[d]
C_{max}，ng/mL	7.25	51.7 (20.6)	66.1 (29.0)	134 (77.3)	249 (130)	98.0 (51.4)	95.1 (47.7)	123 (51.2)	315 (116)
T_{max}，h	120.00 (72.00-168.00)	120.0 (72.00-168.00)	72.00 (48.00-168.00)	72.00 (48.00-168.00)	72.00 (72.00-168.00)	168.00 48.00-336.00	168.00 48.00-336.00	168.00 (48.00-168.00)	168.00 (72.00-168.00)
$AUC_{(168h)}$，ng.h/mL	984	6,564 (2,695)	8,610 (3,847)	16,170 (8,720)	32,011 (13,049)	9,064 (1,981)	10,767 (5,370)	15,911 (7,231)	35,041 (9,722)

[0345]

$AUC_{(336h)}$，ng.h/mL	-	-	-	-	-	26,623 (16,174)	26,864 (13,997)	31,996 (11,892)	70,155 (19,629)
$C_{max,dn}$，ng/mL/mg	24.2	51.7 (20.6)	44.1 (19.4)	44.6 (25.8)	41.5 (21.6)	49.0 (25.7)	31.7 (15.9)	30.8 (12.8)	52.5 (19.3)
$AUC_{(168h,dn)}$，ng.h/mL/mg	3,279	6,564 (2,695)	5,740 (2,565)	5,390 (2,907)	5,335 (2,175)	4,532 (990)	3,589 (1,790)	3,978 (1,808)	5,840 (1,620)
$AUC_{(336h,dn)}$，ng.h/mL/mg	-	-	-	-	-	13,312 (8,087)	8,955 (4,666)	7,999 (2,973)	11,692 (3,272)

[0346] 缩写:AUC(168h)＝从0至168小时的血清浓度-时间曲线下面积;AUC(336h)＝从0

至336小时的血清浓度-时间曲线下面积;Cmax＝最大血清浓度;dn＝剂量归一化至1mg;n＝受试者数量;QXW＝每X周;SC＝皮下;SD＝标准偏差;Tmax＝达到最大浓度的时间。

[0347] 如果可评估的受试者≥3,则显示平均值±SD,如果可评估的受试者<3,则仅显示平均值。预期Cmax附近浓度缺失的受试者被排除在描述性统计之外。

[0348] [a]对于AUC(168h)和AUC(168h,dn),n＝4。

[0349] [b]对于AUC(168h)、AUC(336h)、AUC(168h,dn)和AUC(336h,dn),n＝9。

[0350] [c]对于AUC(336h)和AUC(336h,dn),n＝9。

[0351] [d]对于AUC(168h)、AUC(336h)、AUC(168h,dn)和AUC(336h,dn),n＝4。

[0352] 在多次SC注射研究药物后,在以Q1W给药的第七次SC注射和以Q2W给药的第四次SC注射后达到稳态(分别为图4和图5)。在稳态下,在Q1W给药后,血清谷浓度(C_{trough})以大致剂量成比例的方式增加,而对于2.0mg至4.0mg Q2W队列,C_{trough}值似乎相当(表8)。对于Q1W给药和Q2W给药,AUC的平均累积比分别约为4.9和1.6。

[0353] 表8.在以Q1W给药的第七次SC注射和以Q2W给药的第四次SC注射后研究药物的药代动力学参数总结

[0354]

研究药物的药代动力学（平均值[SD]）	每周一次（Q1W）					每两周一次（Q2W）			
	0.3 mg	1.0 mg	1.5 mg	3.0 mg	6.0 mg	2.0 mg	3.0 mg	4.0 mg	6.0 mg
N	1	6	6[a]	8[b]	3	4[c]	8	9[d]	1
C_{trough}, ng/mL	16.3	133 (56.7)	171 (63.8)	340 (118)	492 (102)	142 (151)	128 (83.8)	84.0 (55.2)	493
$C_{trough, dn}$, ng/mL/mg	54.3	133 (56.7)	114 (42.5)	113 (39.2)	81.9 (17.1)	70.8 (75.7)	42.7 (27.9)	21.0 (13.8)	82.2
AR_{AUC}	-	-	3.28	5.78	-	1.90	-	1.48	-

[0355] 缩写:AR_{AUC}＝累积比;C_{trough}＝血清谷浓度;d_n＝剂量归一化至1mg;n＝受试者数量;QXW＝每X周;SC＝皮下;SD＝标准偏差。

[0356] C_{trough}是给药间隔刚开始前观察到的浓度。

[0357] 如果可评估的受试者≥3,则显示平均值±SD,如果可评估的受试者<3,则仅显示平均值。[a]对于AR_{AUC},n＝1。

[0358] [b]对于AR_{AUC},n＝2。

[0359] [c]对于AR_{AUC},n＝1。

[0360] [d]对于AR_{AUC},n＝2

[0361] 体重对药代动力学的影响

[0362] 体重对药代动力学的影响显示在图6和图7A和图7B中。与高体重受试者相比,低体重受试者可能具有较低的分布容积和清除率,从而导致较高的PK暴露。

[0363] 功效

[0364] 功效/药效学

[0365] 分析了73名受试者的初步PD数据,其中38名在Q1W SC给药队列,35名在Q2W SC给药队列。据报告,8名受试者的最大前列腺特异性抗原(PSA)降低至少50％:6名受试者在Q1W SC给药队列,2名受试者在Q2W SC给药队列(图8)。另外7名受试者实现了至少30％的最大PSA降低,其中4名受试者以Q1W给药并且3名受试者以Q2W给药。

[0366] 在可获得数据的38名受试者中,按照RECIST 1.1的靶病变直径总和的最大降低百

分比对于7名受试者为至少30％(部分反应或更好)(图9)；来自Q1W SC给药队列的5名受试者和来自Q2W SC给药队列的2名受试者。在5名患者中观察到确认的部分反应。

[0367] 初步功效数据的总结

[0368] 初步功效数据(PSA和RECIST反应)汇总于表9中。

[0369] 表9.在所检查的剂量水平上观察到的初步功效。

[0370]

	Q1W					Q2W			总计
	0.3 mg	1 mg	1.5 mg	3 mg	6 mg**	2 mg	3 mg	4 mg	73
N	2	6	12	11	7	5	12	12	

[0371]

RECIST 反应									
任何 PR	0	2* (33.3%)	1 (8.3%)	1 (9.1%)	1 (14.3%)	1 (20.0%)	1 (8.3%)	0	7 (9.6%)
cPR	0	2* (33.3%)	1 (8.3%)	0	1 (14.3%)	0	1 (8.3%)	0	5 (6.8%)
PSA50	0	1 (16.7%)	1 (8.3%)	2 (18.2%)	2 (28.6%)	0	1 (8.3%)	0	8 (11.0%)

[0372] *两名患者的患者内剂量递增至3mg QW；一名在确认PR之前，一名在确认PR之后。**1名患者因AE(第127天)在剂量降至3mg Q2W之前出现uPR。在随后的扫描期间(第175天)确认PR。同一患者在剂量降低前具有PSA50；另一患者在第16天因G3下降(DLT)而将剂量降至3mg QW后具有PSA50。

[0373] 安全性和耐受性

[0374] 不良事件的性质和频率

[0375] 至少10％的受试者经历了治疗期间出现的AE。总体上，73名受试者中的71名(97.3％)报告了至少1例TEAE(表10和表11)。最常报告的TEAE是疲劳(45.2％)、食欲降低(43.8％)、注射部位红斑(37.0％)、贫血(32.9％)、背痛(24.7％)、关节痛(21.9％)和恶心(19.2％)。常见TEAE的发生率在不同剂量之间没有显著差异。

[0376] 表10.安全特性

[0377]

	研究药物 Q1W SC 给药					
TEAE(≥10%) n(%)	0.3mg (n=2)	1mg (n=6)	1.5mg (n=12)	3mg (n=11)	6mg (n=7)	总计 (n=38)
疲劳	0	2(33.3%)	4(33.3%)	7(63.6%)	4(57.1%)	17(45%)
食欲降低	0	2(33.3%)	3(25.0%)	6(54.5%)	4(57.1%)	15(40%)
注射部位红斑	0	2(33.3%)	5(41.7%)	5(45.5%)	0	12(32%)
贫血	1(50.0%)	2(33.3%)	2(16.7%)	4(36.4%)	4(57.1%)	13(34%)
背痛	1(50.0%)	3(50.0%)	2(16.7%)	1(9.1%)	2(28.6%)	9(24%)
关节痛	0	2(33.3%)	1(8.3%)	3(27.3%)	1(14.3%)	7(18%)
恶心	0	1(16.7%)	0	5(45.5%)	3(42.9%)	9(24%)
便秘	1(50.0%)	2(33.3%)	1(8.3%)	3(27.3%)	1(14.3%)	8(21%)
注射部位瘙痒	0	0	2(16.7%)	4(36.4%)	1(14.3%)	7(18%)
发热	0	0	0	4(36.4%)	3(42.9%)	2(17%)
体重下降	0	2(33.3%)	0	3(27.3%)	3(42.9%)	8(21%)
呕吐	0	2(33.3%)	0	3(27.3%)	1(14.3%)	6(16%)

[0378]

红斑	0	0	2(16.7%)	2(18.2%)	3(42.9%)	7(18%)
瘙痒	0	2(33.3%)	2(16.7%)	2(18.2%)	0	6(16%)
无力	0	0	1(8.3%)	3(27.3%)	2(28.6%)	6(16%)
AST增加	0	0	2(16.7%)	1(9.1%)	1(14.3%)	4(11%)
冠状病毒感染	0	0	2(16.7%)	2(18.2%)	0	4(11%)
低血压	0	0	2(16.7%)	0	1(14.3%)	3(8%)
腹痛	0	2(33.3%)	1(8.3%)	3(27.3%)	0	6(16%)

[0379] AE,不良事件;AST,天冬氨酸转氨酶;COVID,冠状病毒感染疾病;Q1W,每周一次;Q2W,每两周一次;SC,皮下;TEAE,治疗期间出现的不良事件。

[0380] 表11.安全特性

[0381]

	研究药物 Q2W SC 给药				
TEAE(≥10%) n(%)	2mg (n=5)	3mg (n=12)	4mg (n=12)	6mg (n=6)	总计 (n=35)
疲劳	3(60.0%)	5(41.7%)	4(33.3%)	4(66.7%)	16(46%)
食欲降低	3(60.0%)	5(41.7%)	5(41.7%)	4(66.7%)	17(49%)
注射部位红斑	0	6(50.0%)	6(50.0%)	3(50.0%)	15(43%)
贫血	3(60.0%)	2(16.7%)	4(33.3%)	2(33.3%)	11(31%)
背痛	1(20.0%)	4(33.3%)	4(33.3%)	0	9(26%)
关节痛	1(20.0%)	4(33.3%)	3(25.0%)	1(16.7%)	9(26%)
恶心	1(20.0%)	0	2(16.7%)	2(33.3%)	5(14%)
便秘	1(20.0%)	2(16.7%)	1(8.3%)	1(16.7%)	5(14%)
注射部位瘙痒	0	2(16.7%)	3(25.0%)	0	5(14%)
发热	0	1(8.3%)	2(16.7%)	2(33.3%)	5(14%)
体重下降	1(20.0%)	2(16.7%)	0	1(16.7%)	4(11%)
呕吐	1(20.0%)	0	3(25.0%)	1(16.7%)	5(14%)
红斑	2(40.0%)	1(8.3%)	1(8.3%)	0	4(11%)
瘙痒	0	2(16.7%)	1(8.3%)	1(16.7%)	4(11%)
无力	0	0	2(16.7%)	1(16.7%)	3(9%)
AST增加	0	1(8.3%)	2(16.7%)	1(16.7%)	4(11%)
冠状病毒感染	2(40.0%)	1(8.3%)	1(8.3%)	0	4(11%)
低血压	0	2(16.7%)	2(16.7%)	1(16.7%)	5(14%)
腹痛	0	1(8.3%)	0	1(16.7%)	2(6%)

[0382] AE,不良事件;AST,天冬氨酸转氨酶;COVID,冠状病毒感染疾病;Q1W,每周一次;Q2W,每两周一次;SC,皮下;TEAE,治疗期间出现的不良事件。

[0383] 治疗期间出现的严重不良事件(SAE)

[0384] 总体上,在临床试验研究中报告了31名(42.5%)受试者(Q1W SC给药队列中的17名受试者和Q2W SC给药队列中的14名受试者)在治疗期间出现的严重不良事件(SAE)(表12)。研究者认为与研究药物相关的SAE描述如下。在1.0mg和3.0mg研究药物Q1W SC给药队列中,各有1名受试者经历了2级呕吐的SAE。在1.5mg研究药物Q1W SC给药队列中,1名受试者经历了2级CRS的SAE。在6.0mg研究药物Q1W SC给药队列中,1名受试者经历了3级无力的SAE,1名受试者经历了2级平衡障碍、2级混乱状态和3级跌倒的SAE(跌倒的TEAE发生在研究药物剂量降至3.0mg后)。当用研究药物治疗中断时,受试者还经历了3级直立性低血压的

SAE。在4.0mg Q2W SC队列中,1名受试者经历了3级天冬氨酸转氨酶(AST)增加的SAE,在6.0mg研究药物Q2W SC队列中,1名受试者经历了2级发热和2级混乱状态的SAE,1名受试者经历了1级发热的SAE。

[0385] 剂量限制性毒性

[0386] 在研究中,2名受试者经历了总共3次DLT。6.0mg研究药物Q1W SC队列中的一名受试者经历了3级跌倒的DLT,6.0mg研究药物Q2W SC队列中的一名受试者经历了3级直立性低血压的DLT。在报告时,直立性低血压的TEAE被报告为未恢复/未消退,并且研究治疗已被撤销。10天后,同一受试者经历了3级DLT晕厥,现已恢复/消退。

[0387] 3级或更高级的治疗期间出现的不良事件

[0388] 在研究中报告了40名(54.8%)受试者的3级或更高级别的TEAE。对于超过1名受试者报告的3级或更高级别的TEAE(≥5%发生率)是贫血(13名受试者,18%)、疲劳(8名受试者,11%)、淋巴细胞减少症(5名受试者,7%)、无力(4名受试者,6%)和高血压(4名受试者,6%)、背痛(3名受试者)和关节痛、AST增加、心房纤颤、食欲降低、头晕、低血压、肌无力、直立性低血压、盆腔疼痛、脊髓压迫和晕厥(各2名受试者)。

[0389] 7名患者出现至少1次TEAE(血肌酸增加[n=1]、体重减轻[n=1]、关节痛[n=1]、背痛[n=1]、直立性低血压[n=2]、低血压[n=1]、肺水肿[n=1])而中止治疗。在7名患者中,2名患者由于治疗相关的AES而中止研究(均具有直立性高血压)。

[0390] 73名患者中的4名(6%)出现细胞因子释放综合征,并被视为1级或2级。

[0391] 在研究期间发生了6例死亡(疾病进展[n=4];肺水肿[n=1]和COVID-19[n=1])并被认为与研究药物无关。在2名患者中报告了剂量限制性细胞毒性(均为3级;跌倒—需要住院治疗[n=1];直立性低血压和晕厥[n=1])。

[0392] 总之,在具有PSA50和RECIST反应的mCRPC患者中,研究药物在某些剂量下表现出可耐受的安全特性。

研究的示意概览

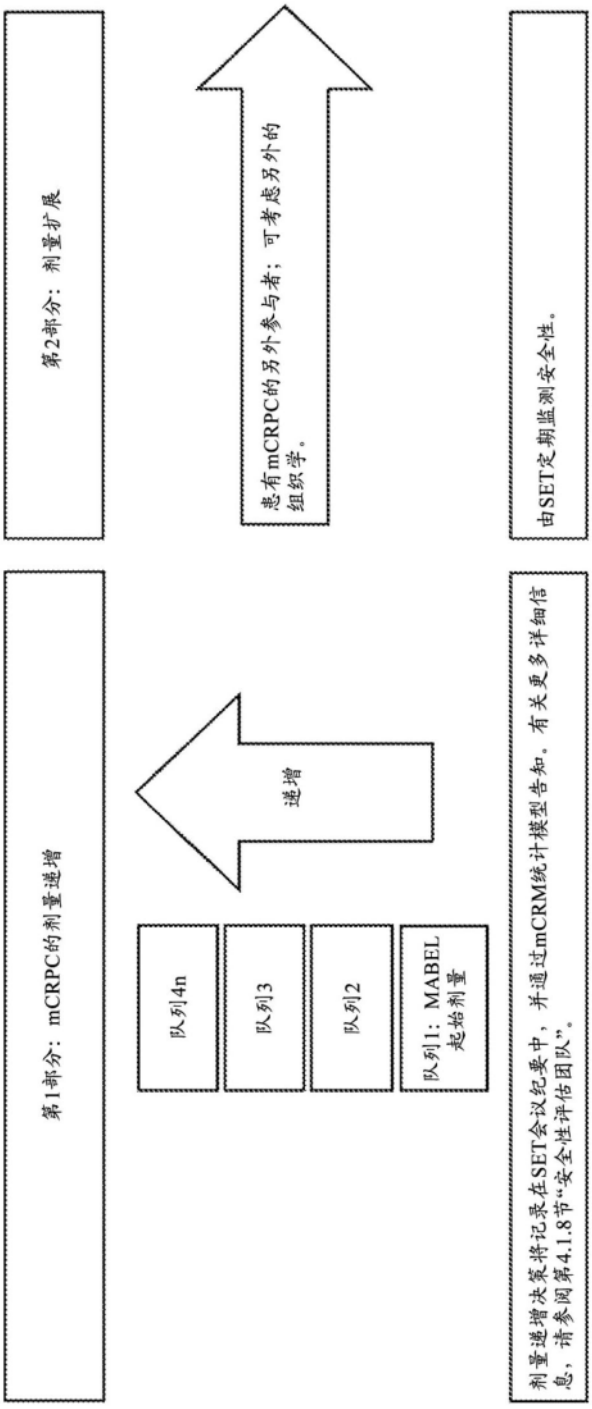

第2部分：剂量扩展
患有mCRPC的另外参与者；可考虑另外的组织学。
由SET定期监测安全性。
第1部分：mCRPC的剂量递增
递增
队列4n
队列3
队列2
队列1：MABEL起始剂量
剂量递增决策将记录在SET会议纪要中，并通过mCRM统计模型告知。有关更多详细信息，请参阅第4.1.8节“安全性评估团队”。

图1

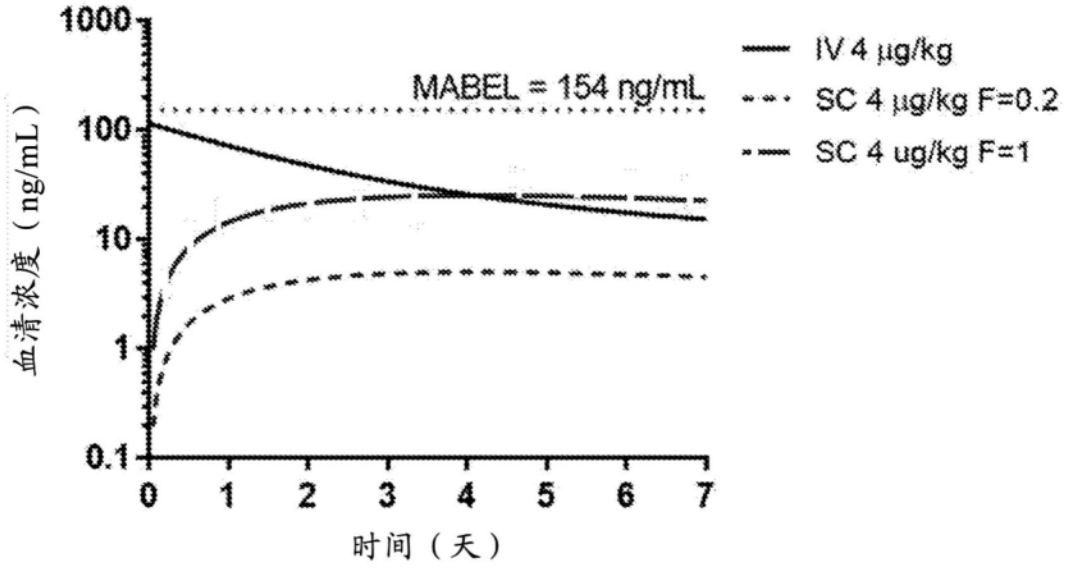

1000
100
10
1
0.1
血清浓度（ng/mL）
MABEL = 154 ng/mL
IV 4 μg/kg
SC 4 μg/kg F=0.2
SC 4 ug/kg F=1
0
1
2
3
4
5
6
7
时间（天）

图2

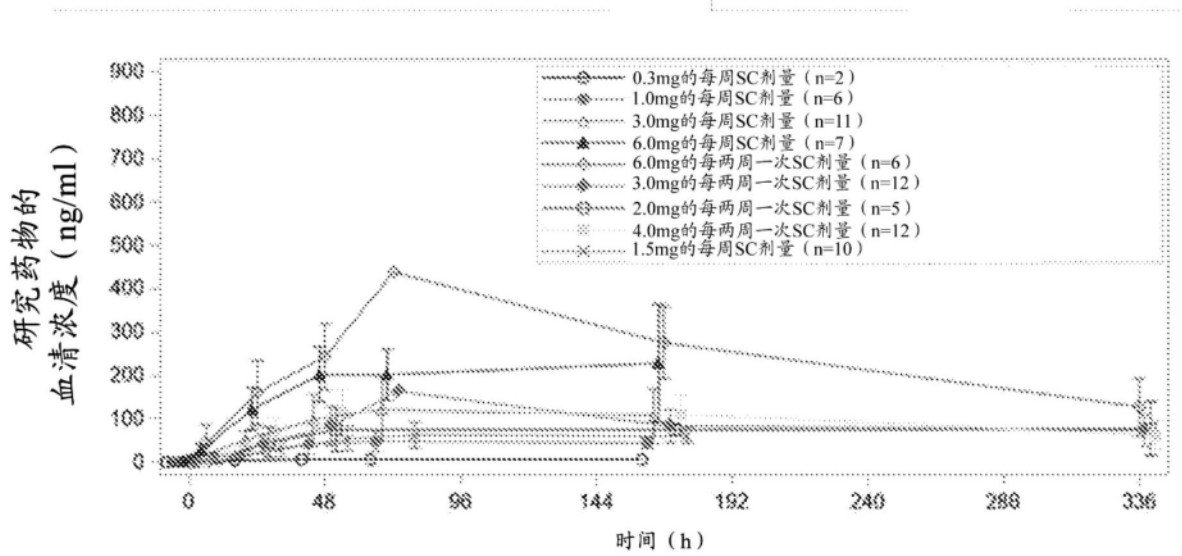

研究药物的
血清浓度（ng/ml）
0.3mg的每周SC剂量（n=2）
1.0mg的每周SC剂量（n=6）
3.0mg的每周SC剂量（n=11）
6.0mg的每周SC剂量（n=7）
6.0mg的每两周一次SC剂量（n=6）
3.0mg的每两周一次SC剂量（n=12）
2.0mg的每两周一次SC剂量（n=5）
4.0mg的每两周一次SC剂量（n=12）
1.5mg的每周SC剂量（n=10）
0
48
96
144
192
240
288
336
时间（h）

图3

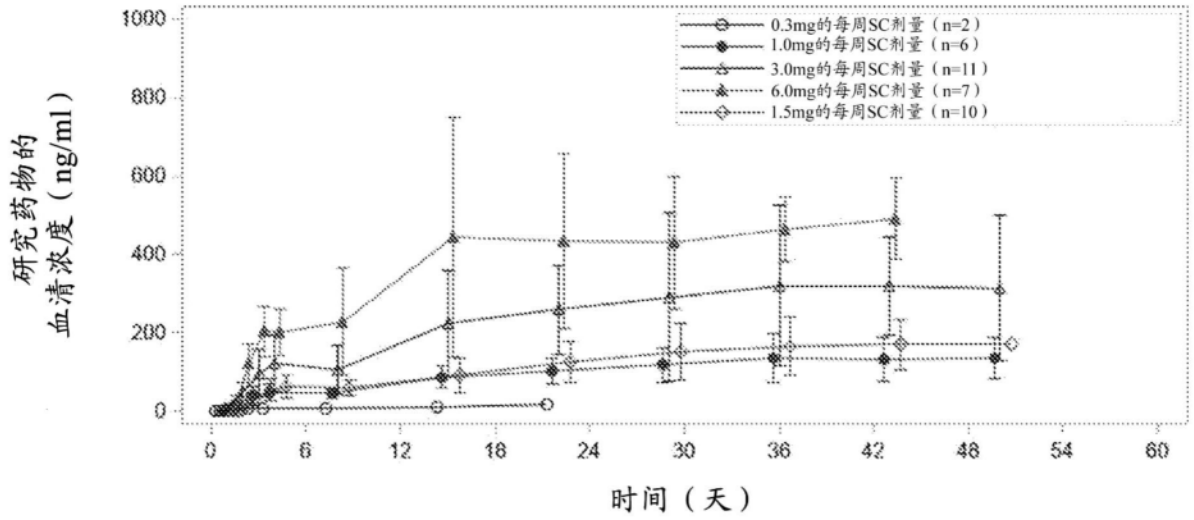

0.3mg的每周SC剂量（n=2）
1.0mg的每周SC剂量（n=6）
3.0mg的每周SC剂量（n=11）
6.0mg的每周SC剂量（n=7）
1.5mg的每周SC剂量（n=10）
研究药物的
血清浓度（ng/ml）
1000
800
600
400
200
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
时间（天）

图4

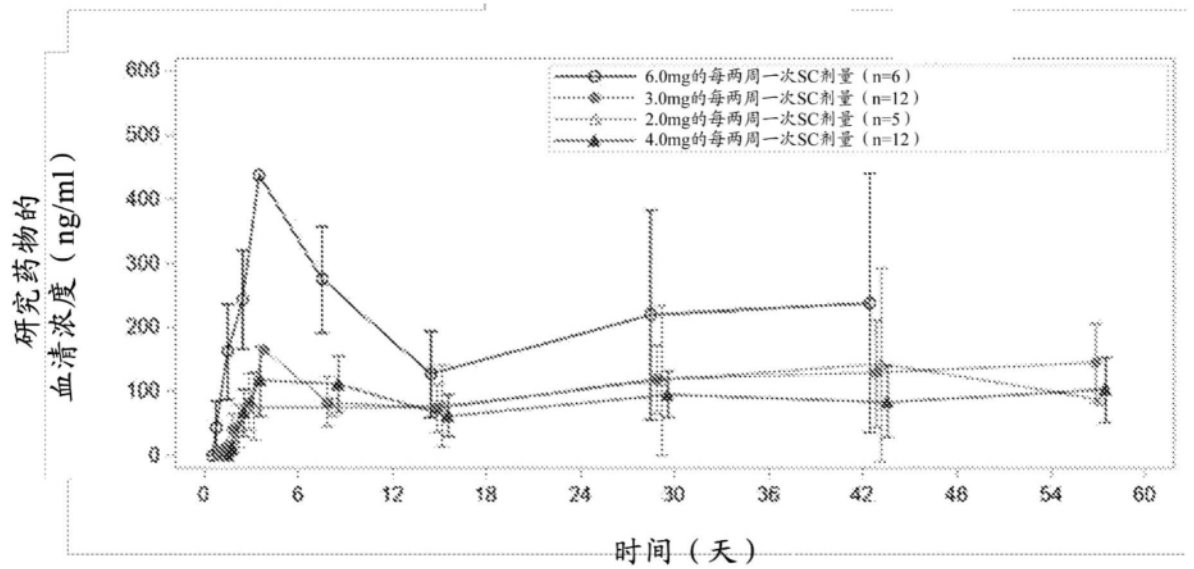

6.0mg的每两周一次SC剂量（n=6）
3.0mg的每两周一次SC剂量（n=12）
2.0mg的每两周一次SC剂量（n=5）
4.0mg的每两周一次SC剂量（n=12）
研究药物的
血清浓度（ng/ml）
600
500
400
300
200
100
0
0
6
12
18
24
30
36
42
48
54
60
时间（天）

图5

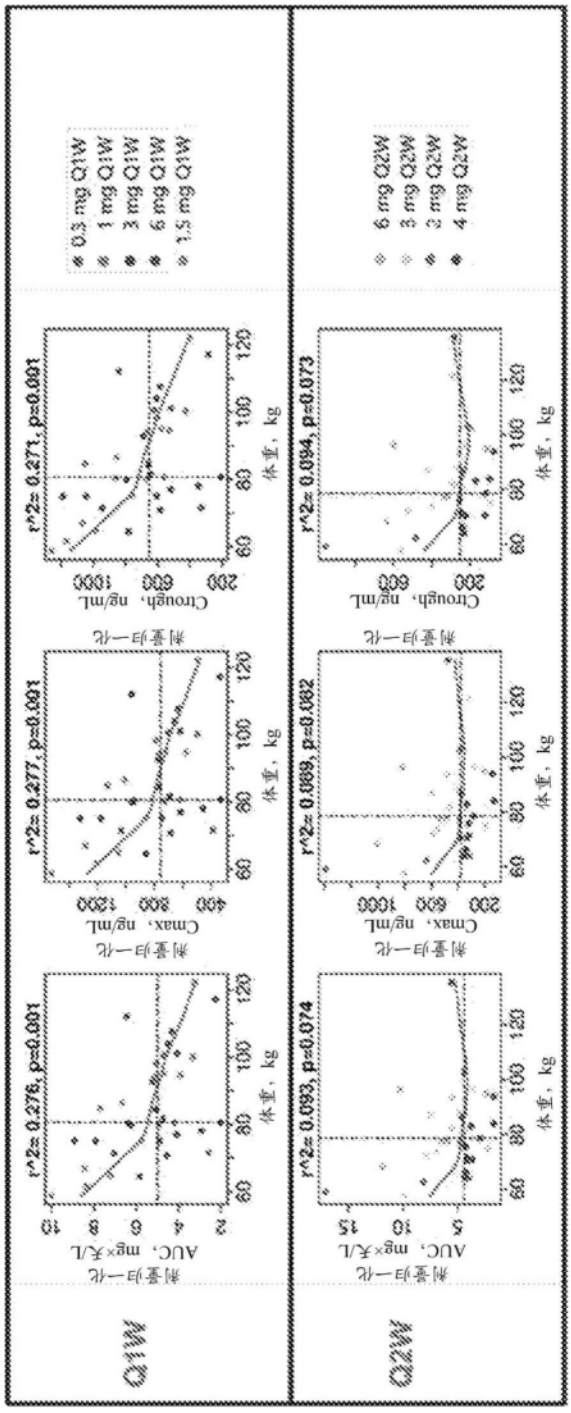

Q1W
Q2W
r^2= 0.276, p=0.001
r^2= 0.277, p=0.001
r^2= 0.271, p=0.001
r^2= 0.093, p=0.074
r^2= 0.089, p=0.082
r^2= 0.094, p=0.073
AUC, mg×天/L
Cmax, ng/mL
Ctrough, ng/mL
体重, kg
0.3 mg Q1W
1 mg Q1W
3 mg Q1W
6 mg Q1W
1.5 mg Q1W
6 mg Q2W
3 mg Q2W
2 mg Q2W
4 mg Q2W

图6

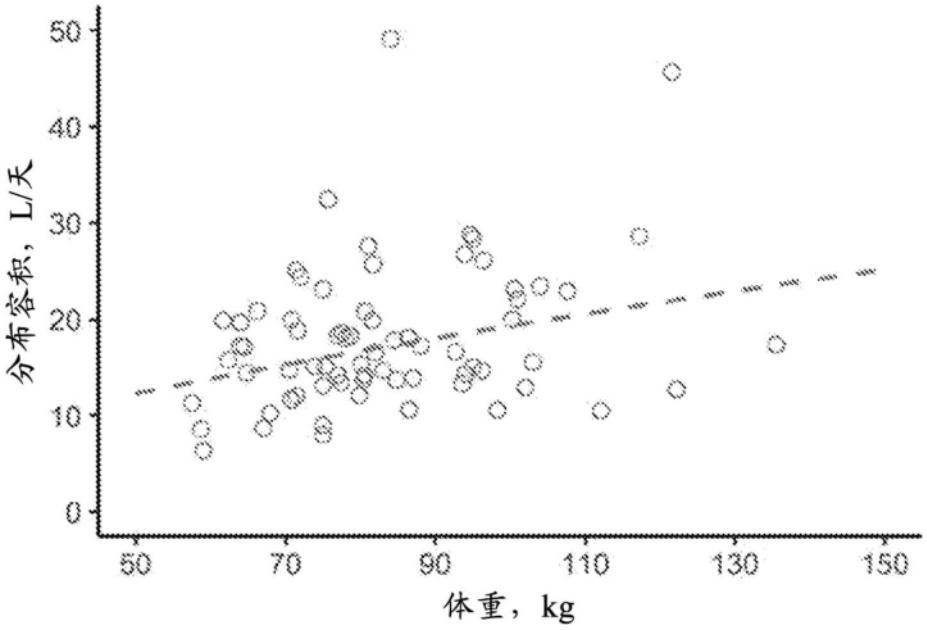

分布容积，L/天
0
10
20
30
40
50
50
70
90
110
130
150
体重，kg

图7A

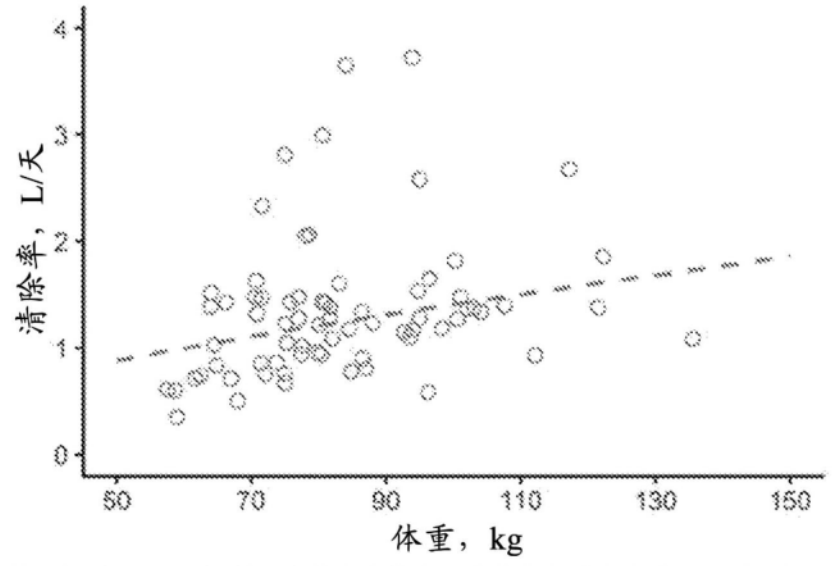

清除率，L/天
0
1
2
3
4
50
70
90
110
130
150
体重，kg

图7B

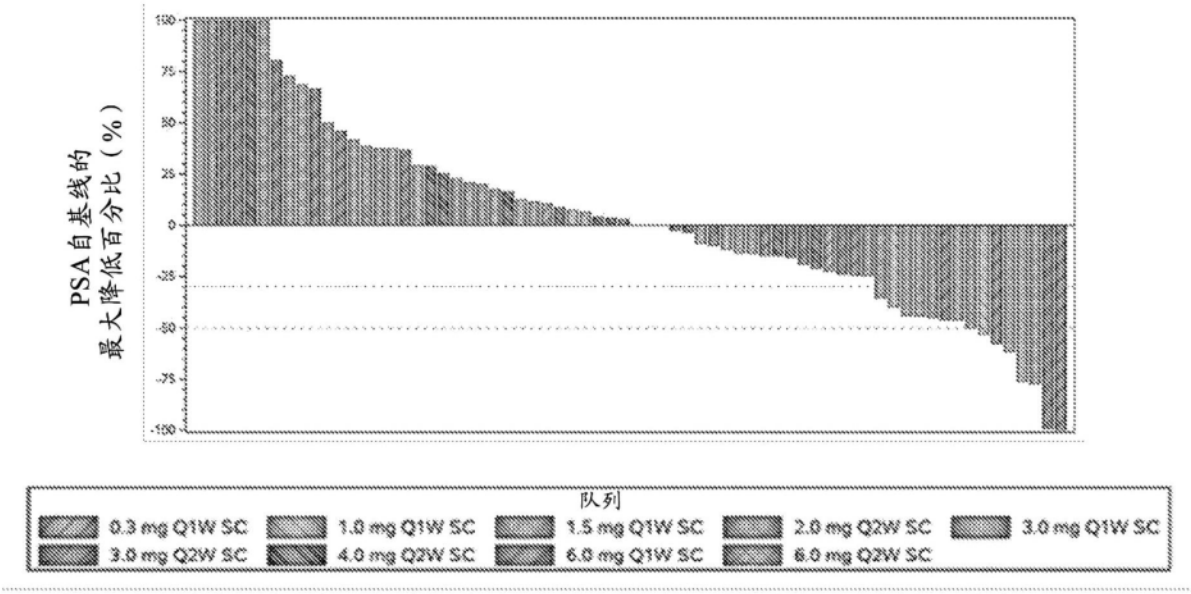

PSA自基线的
最大降低百分比（%）
队列
0.3 mg Q1W SC
1.0 mg Q1W SC
1.5 mg Q1W SC
2.0 mg Q2W SC
3.0 mg Q1W SC
3.0 mg Q2W SC
4.0 mg Q2W SC
6.0 mg Q1W SC
6.0 mg Q2W SC

图8

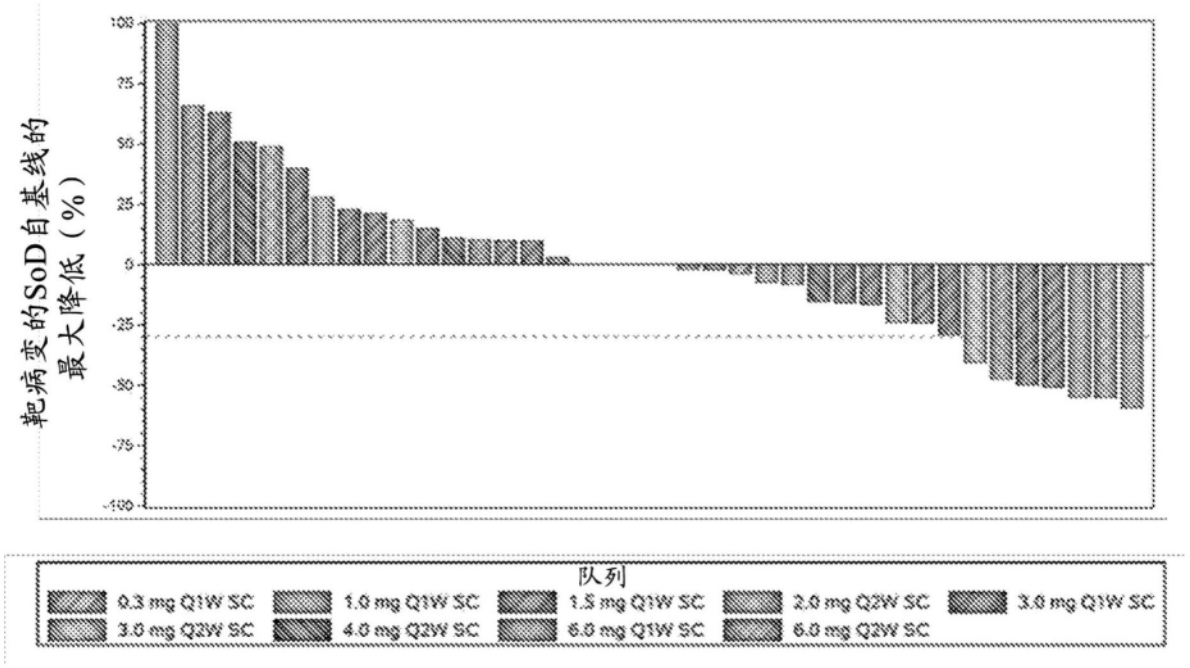

靶病变的SoD自基线的
最大降低（%）
队列
0.3 mg Q1W SC
1.0 mg Q1W SC
1.5 mg Q1W SC
2.0 mg Q2W SC
3.0 mg Q1W SC
3.0 mg Q2W SC
4.0 mg Q2W SC
6.0 mg Q1W SC
6.0 mg Q2W SC

图9

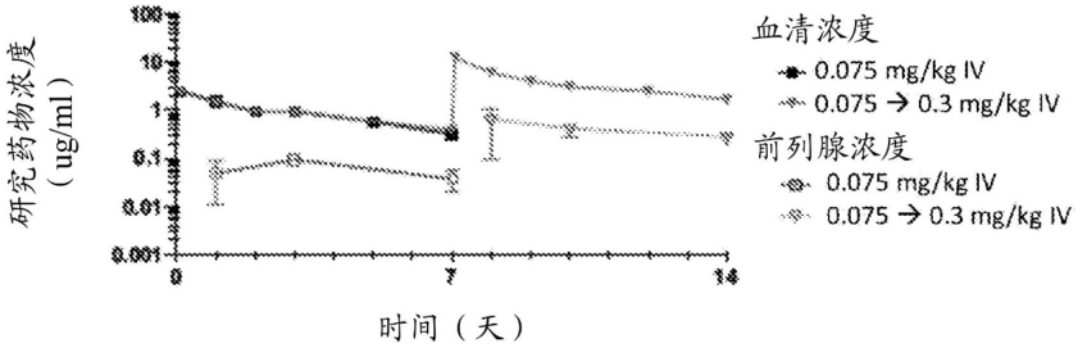

研究药物浓度
（ug/ml）
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
7
14
时间（天）
血清浓度
0.075 mg/kg IV
0.075 → 0.3 mg/kg IV
前列腺浓度
0.075 mg/kg IV
0.075 → 0.3 mg/kg IV

图10

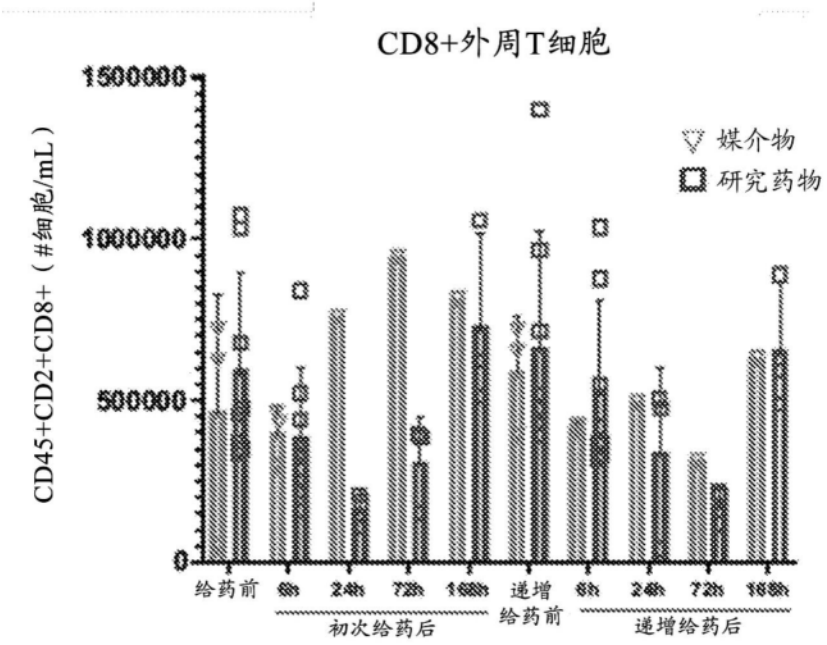

CD8+外周T细胞
CD45+CD2+CD8+（#细胞/mL）
1500000
1000000
500000
0
媒介物
研究药物
给药前
6h
24h
72h
168h
递增给药前
6h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图11A

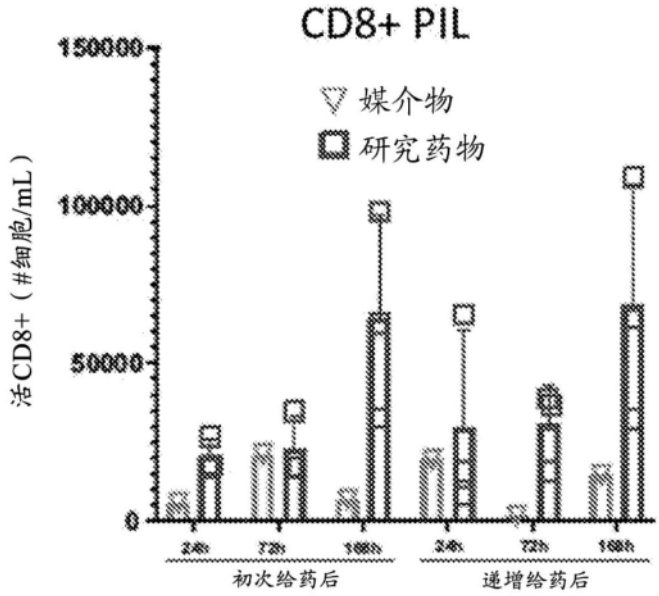

CD8+ PIL
媒介物
研究药物
活CD8+（#细胞/mL）
150000
100000
50000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图11B

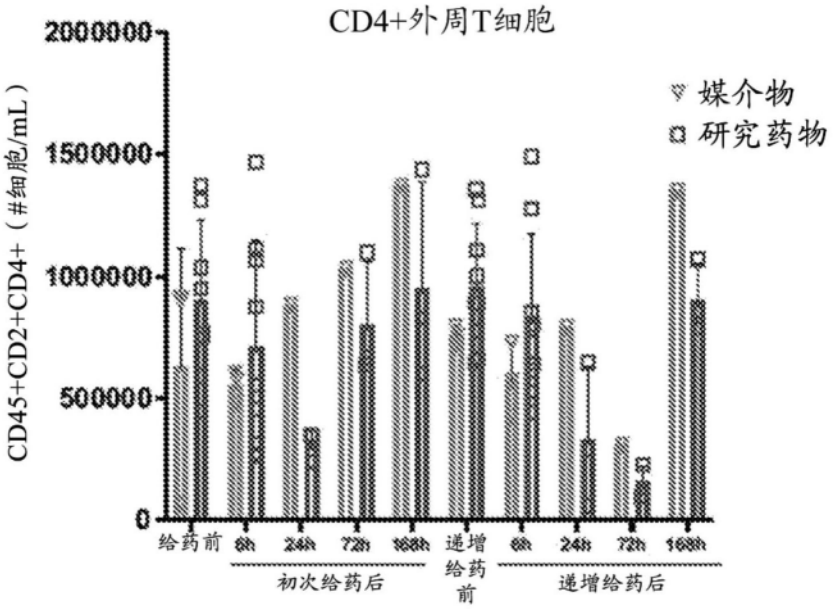

CD4+外周T细胞
媒介物
研究药物
CD45+CD2+CD4+（#细胞/mL）
2000000
1500000
1000000
500000
0
给药前
6h
24h
72h
168h
递增给药前
6h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图12A

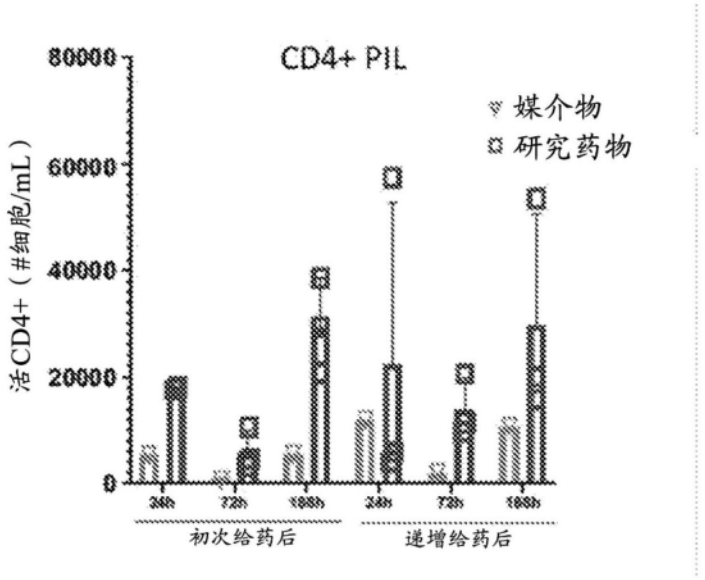

CD4+ PIL
媒介物
研究药物
活CD4+（#细胞/mL）
80000
60000
40000
20000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图12B

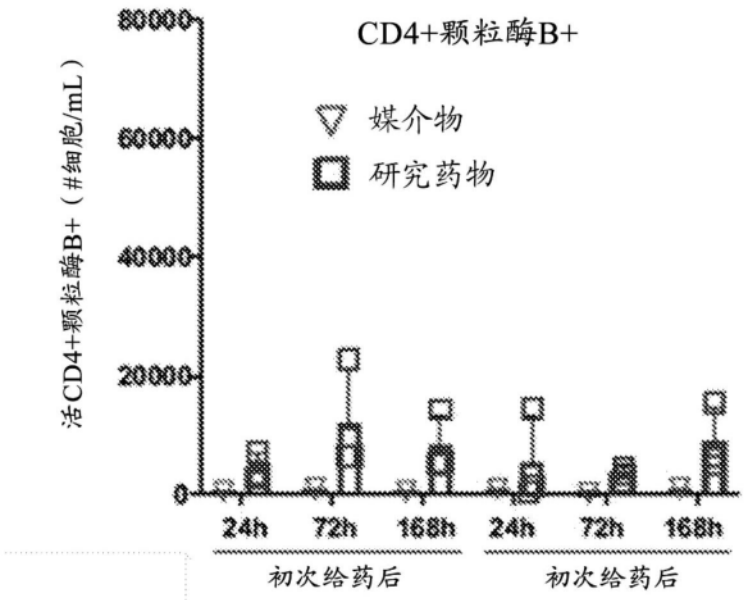

CD4+颗粒酶B+
媒介物
研究药物
活CD4+颗粒酶B+（#细胞/mL）
80000
60000
40000
20000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
初次给药后

图13A

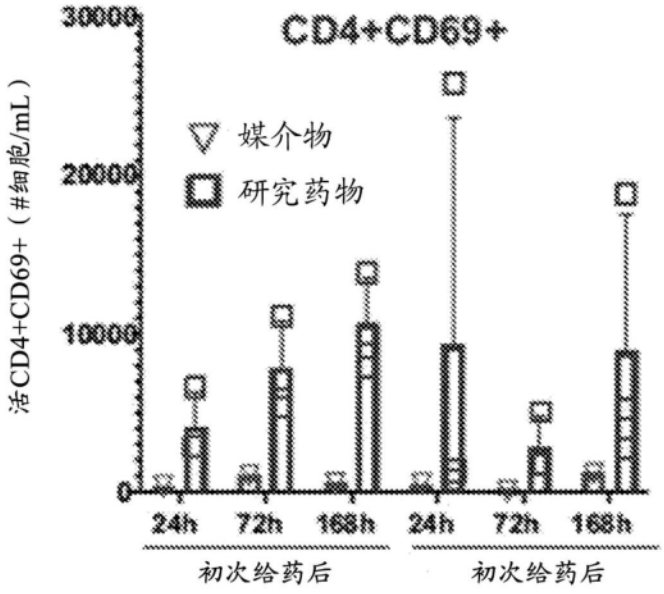

CD4+CD69+
活CD4+CD69+（#细胞/mL）
30000
20000
10000
0
媒介物
研究药物
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
初次给药后

图13B

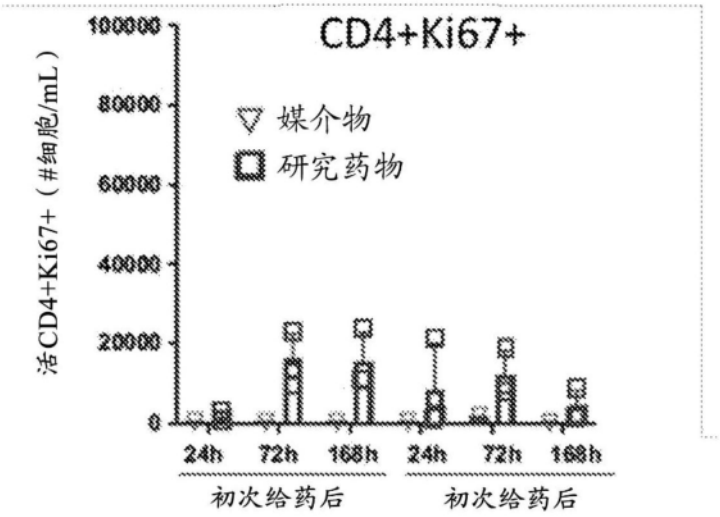

CD4+Ki67+
活CD4+Ki67+（#细胞/mL）
100000
80000
60000
40000
20000
0
媒介物
研究药物
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
初次给药后

图13C

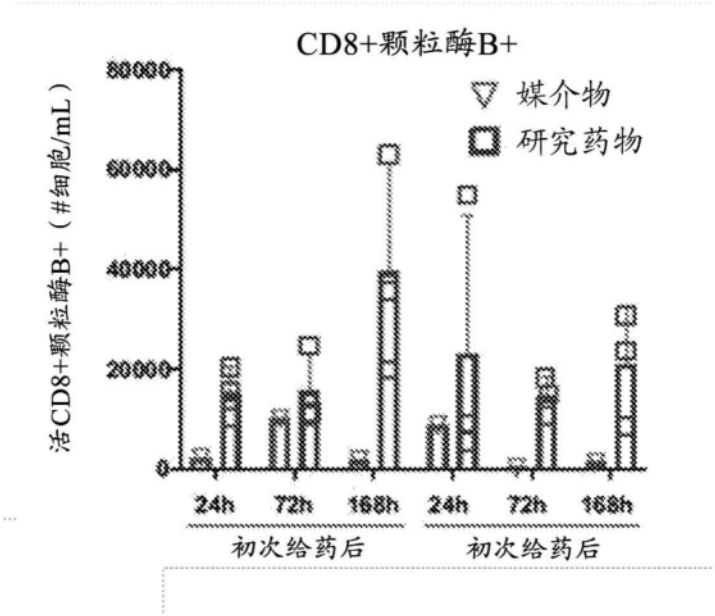

CD8+颗粒酶B+
媒介物
研究药物
活CD8+颗粒酶B+（#细胞/mL）
80000
60000
40000
20000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
初次给药后

图13D

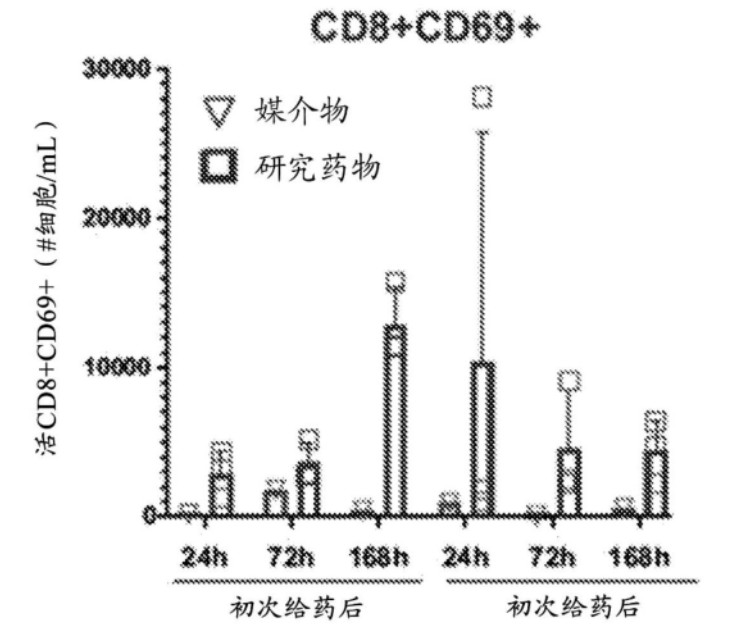

CD8+CD69+
媒介物
研究药物
活CD8+CD69+（#细胞/mL）
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
初次给药后

图13E

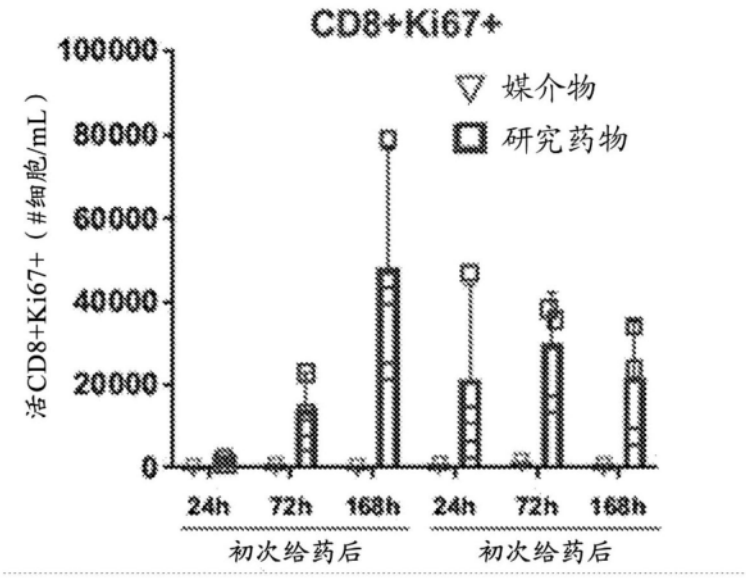

CD8+Ki67+
媒介物
研究药物
活CD8+Ki67+（#细胞/mL）
100000
80000
60000
40000
20000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
初次给药后

图13F

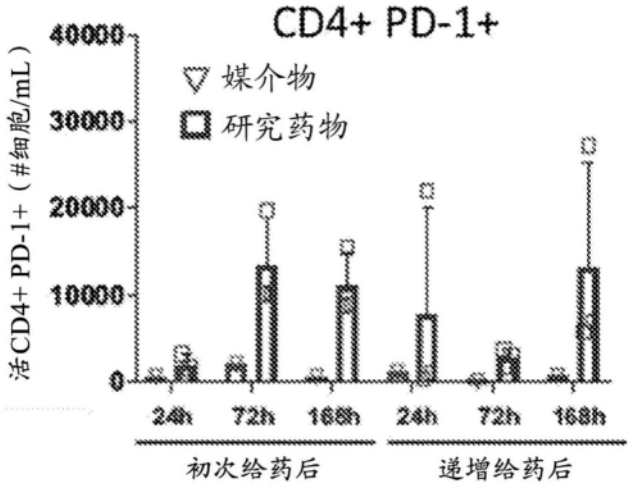

CD4+ PD-1+
媒介物
研究药物
活CD4+ PD-1+（#细胞/mL）
40000
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图14A

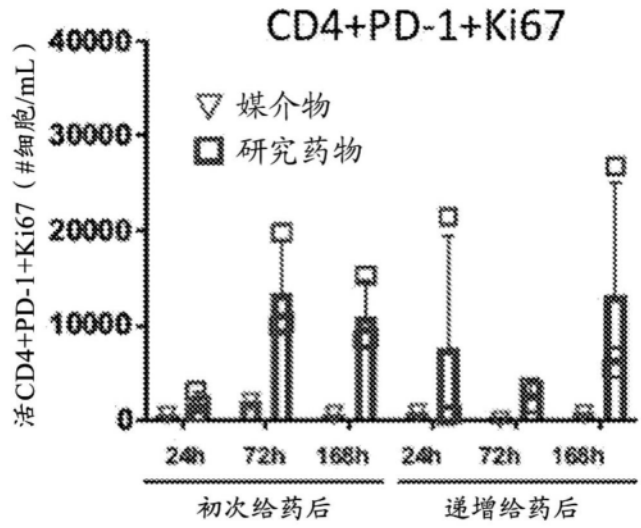

CD4+PD-1+Ki67
媒介物
研究药物
活CD4+PD-1+Ki67（#细胞/mL）
40000
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图14B

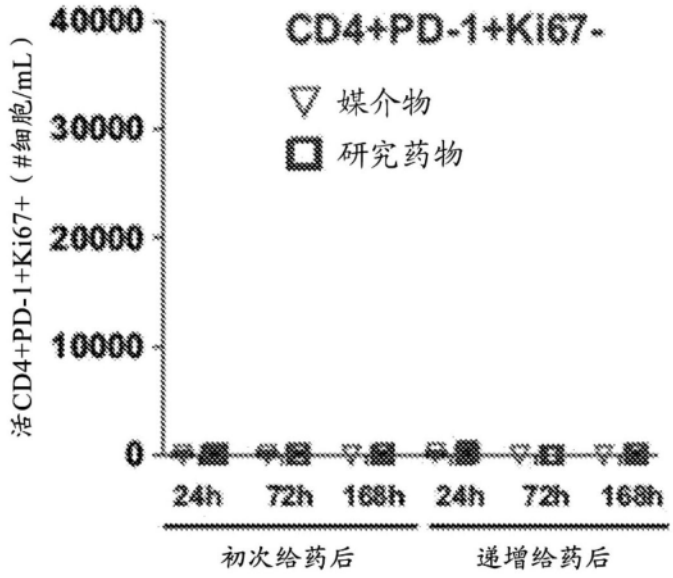

CD4+PD-1+Ki67-
媒介物
研究药物
活CD4+PD-1+Ki67+（#细胞/mL）
40000
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图14C

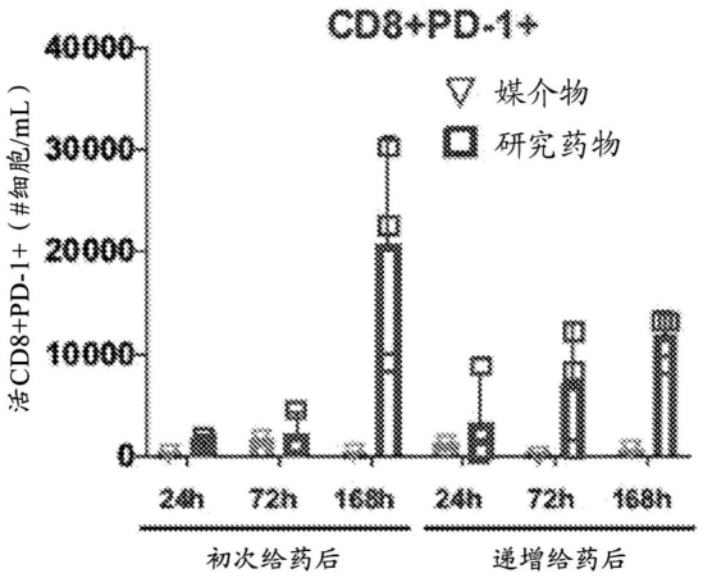

CD8+PD-1+
媒介物
研究药物
活CD8+PD-1+（#细胞/mL）
40000
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图14D

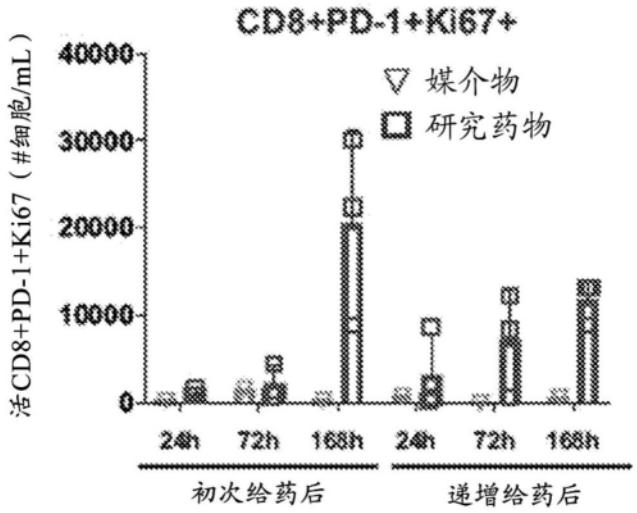

CD8+PD-1+Ki67+
媒介物
研究药物
活CD8+PD-1+Ki67（#细胞/mL）
40000
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图14E

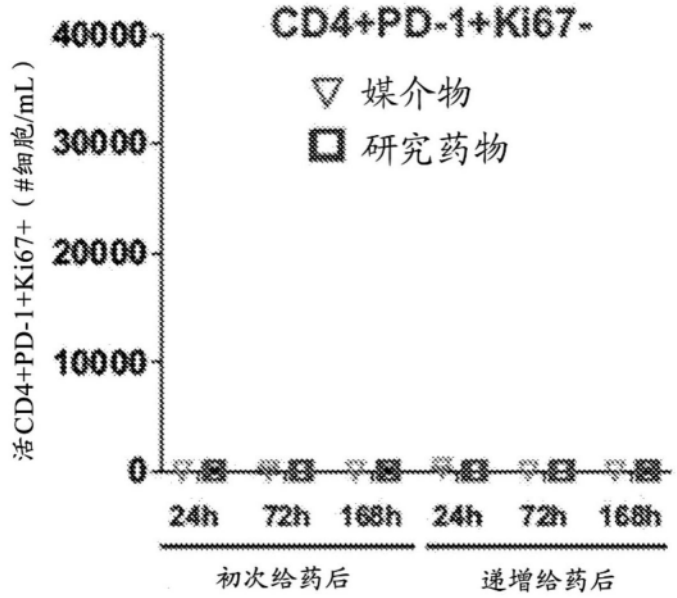

CD4+PD-1+Ki67-
媒介物
研究药物
活CD4+PD-1+Ki67+（#细胞/mL）
40000
30000
20000
10000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图14F

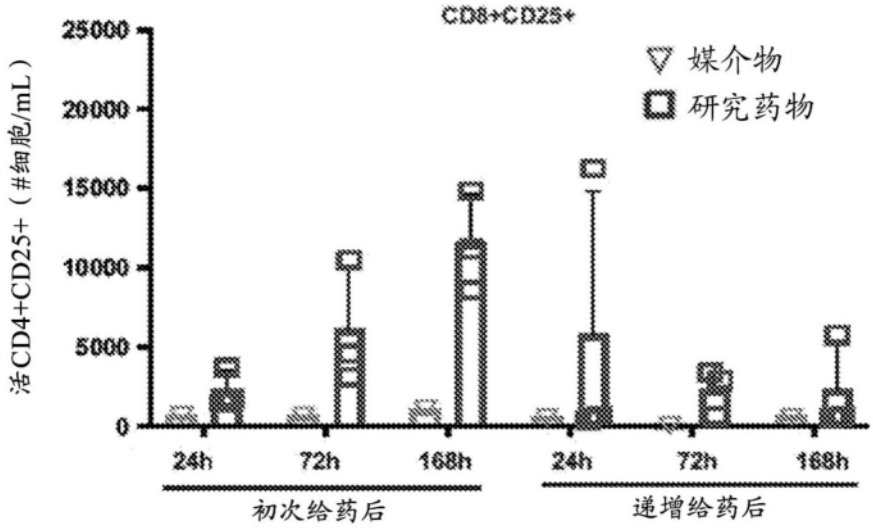

CD8+CD25+
媒介物
研究药物
活CD4+CD25+（#细胞/mL）
25000
20000
15000
10000
5000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图15A

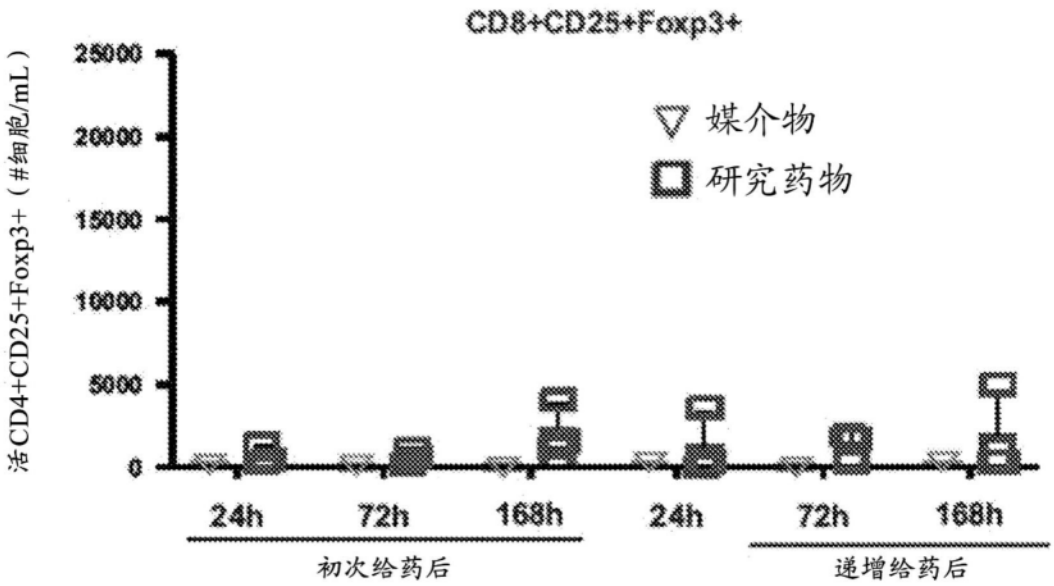

CD8+CD25+Foxp3+
活CD4+CD25+Foxp3+（#细胞/mL）
25000
20000
15000
10000
5000
0
媒介物
研究药物
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图15B

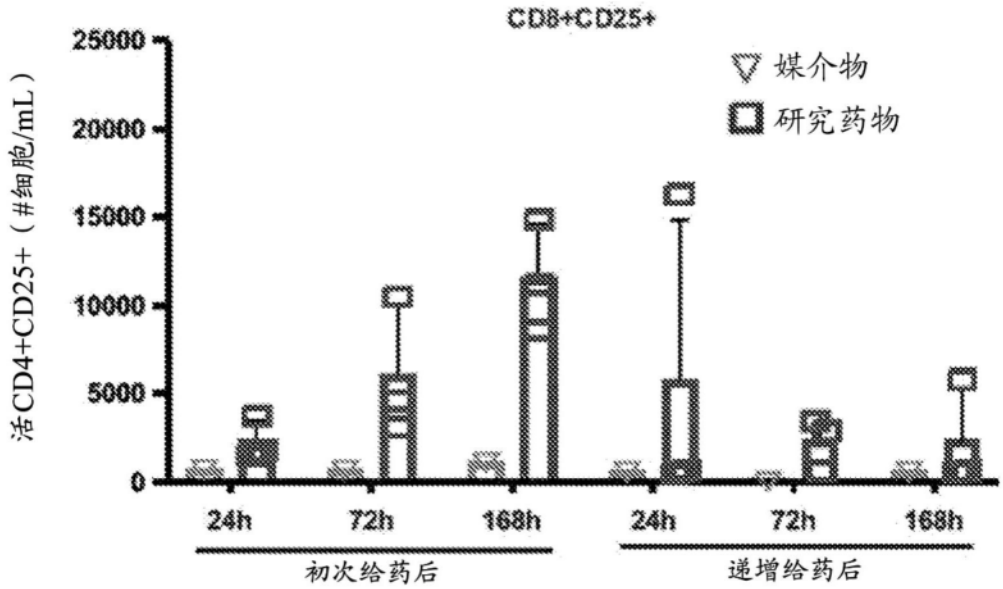

CD8+CD25+
活CD4+CD25+（#细胞/mL）
25000
20000
15000
10000
5000
0
媒介物
研究药物
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图15C

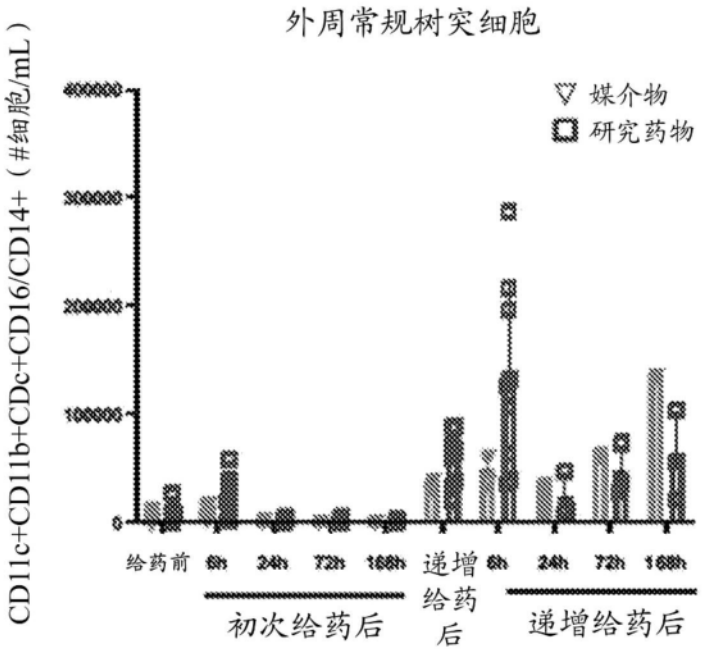

外周常规树突细胞
CD11c+CD11b+CDc+CD16/CD14+（#细胞/mL）
媒介物
研究药物
给药前
6h
24h
72h
168h
递增给药后
初次给药后
递增给药后

图16A

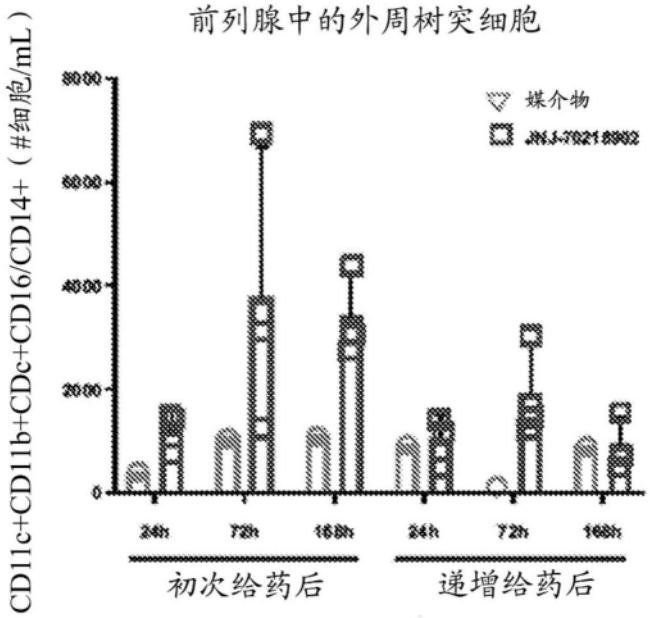

前列腺中的外周树突细胞
CD11c+CD11b+CDc+CD16/CD14+（#细胞/mL）
媒介物
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图16B

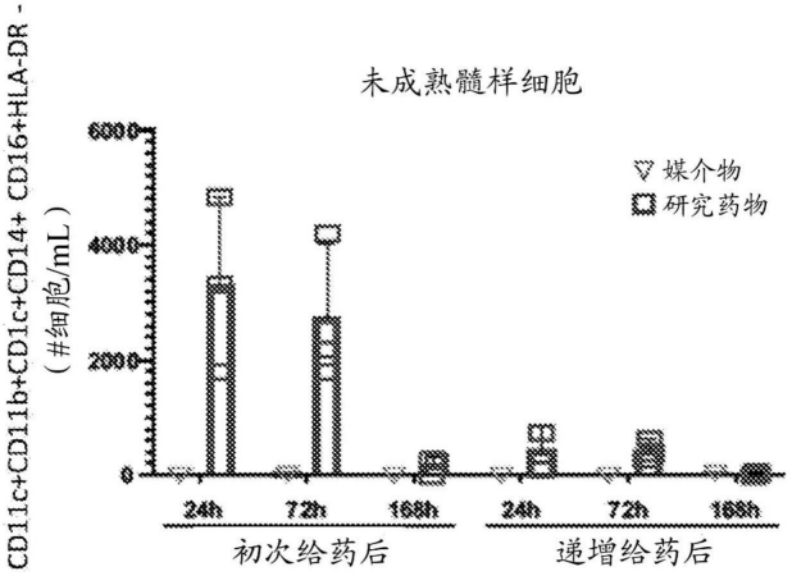

未成熟髓样细胞
媒介物
研究药物
CD11c+CD11b+CD1c+CD14+ CD16+HLA-DR -
(#细胞/mL)
6000
4000
2000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图17A

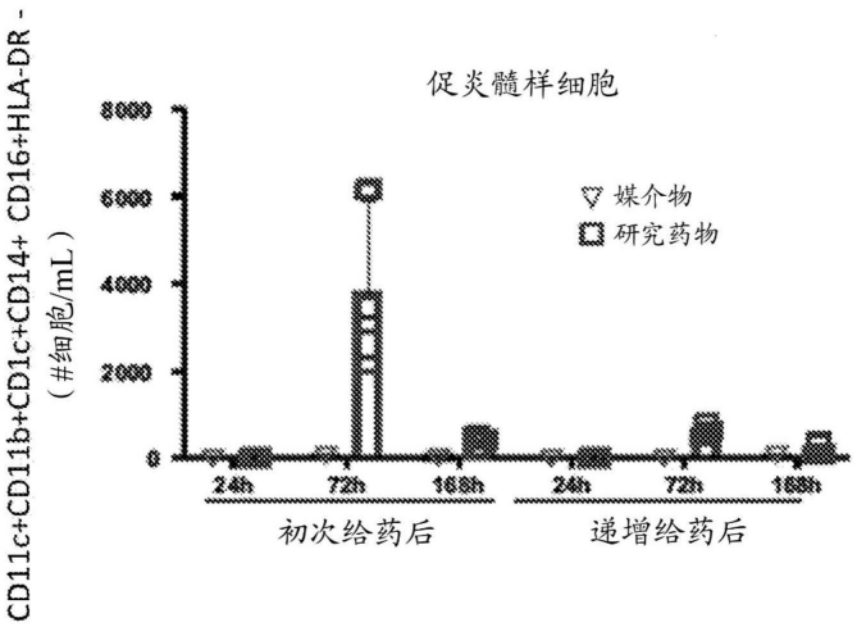

促炎髓样细胞
媒介物
研究药物
CD11c+CD11b+CD1c+CD14+ CD16+HLA-DR -
(#细胞/mL)
8000
6000
4000
2000
0
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图17B

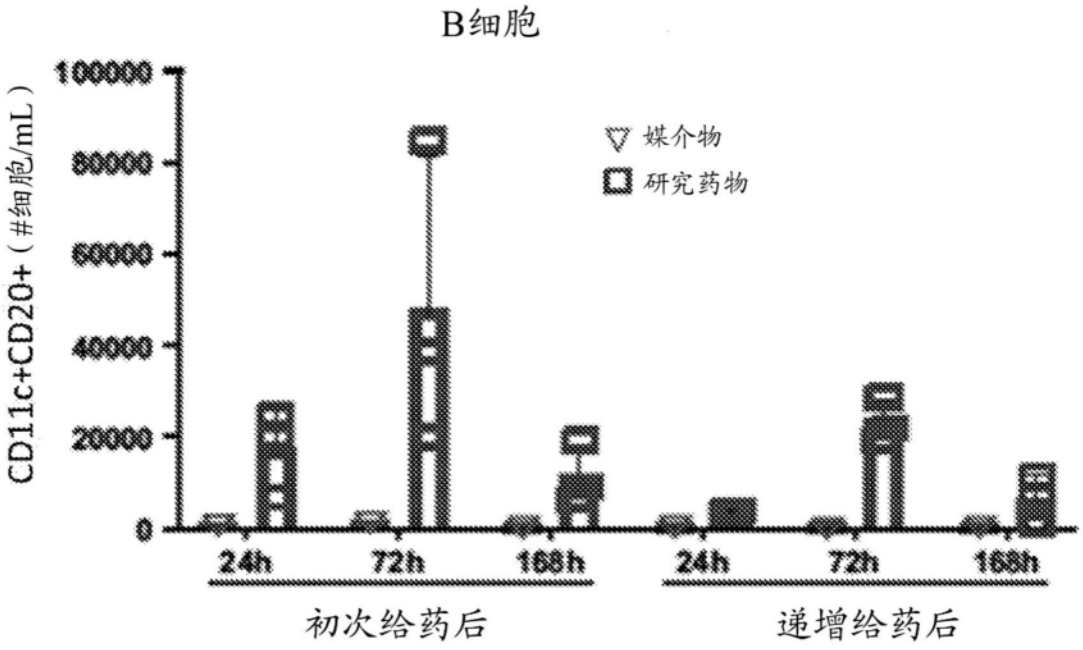

B细胞
CD11c+CD20+（#细胞/mL）
100000
80000
60000
40000
20000
0
媒介物
研究药物
24h
72h
168h
24h
72h
168h
初次给药后
递增给药后

图17C