



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103827143 A

(43) 申请公布日 2014. 05. 28

(21) 申请号 201280033421. 3

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2012. 07. 06

C07K 16/28(2006. 01)

(30) 优先权数据

C07K 16/24(2006. 01)

11172865. 5 2011. 07. 06 EP

A61K 39/395(2006. 01)

61/504, 744 2011. 07. 06 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2014. 01. 06

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2012/063207 2012. 07. 06

(87) PCT国际申请的公布数据

W02013/004806 EN 2013. 01. 10

(71) 申请人 莫弗系统股份公司

地址 德国普拉内格-马丁斯里德

(72) 发明人 S. 施泰德尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司  
72001

代理人 李波 梁谋

权利要求书2页 说明书13页 附图1页

(54) 发明名称

抗 CD20 抗体和抗 GM-CSF 抗体的治疗性组合  
产品及其用途

(57) 摘要

本公开描述了抗-CD20 抗体和抗 GM-CSF 抗体的  
药物组合产品。所述组合在 B 细胞恶性肿瘤和  
炎性病变的治疗中高度有效。

**MOBI93:**

可免疫肽链 (C端为悬链并带下划线):

GVVLESGDGLVDFGSLRSLRSCAASGETTSRYMMNIVDFPFGKLEWYSGENLYAGGAT  
VVAASYKQRFTRSDNSKNTLYLQMNLSLRNEDTAVYYCA**SGFDDE**FWGGTLYVYSS

可免疫肽链:

CAQC<sup>1</sup>CGAGG<sup>2</sup>TGCTG<sup>3</sup>CACT<sup>4</sup>CGGGGGGGA<sup>5</sup>GTG<sup>6</sup>GTCCAGG<sup>7</sup>CTG<sup>8</sup>CCG<sup>9</sup>CCG<sup>10</sup>CCG<sup>11</sup>CG<sup>12</sup>CG<sup>13</sup>AG<sup>14</sup>AG<sup>15</sup>  
GAGG<sup>16</sup>GG<sup>17</sup>GG<sup>18</sup>GG<sup>19</sup>GG<sup>20</sup>GG<sup>21</sup>GG<sup>22</sup>GG<sup>23</sup>GG<sup>24</sup>GG<sup>25</sup>GG<sup>26</sup>GG<sup>27</sup>GG<sup>28</sup>GG<sup>29</sup>GG<sup>30</sup>GG<sup>31</sup>GG<sup>32</sup>GG<sup>33</sup>GG<sup>34</sup>GG<sup>35</sup>GG<sup>36</sup>GG<sup>37</sup>GG<sup>38</sup>GG<sup>39</sup>GG<sup>40</sup>GG<sup>41</sup>GG<sup>42</sup>GG<sup>43</sup>GG<sup>44</sup>GG<sup>45</sup>GG<sup>46</sup>GG<sup>47</sup>GG<sup>48</sup>GG<sup>49</sup>GG<sup>50</sup>GG<sup>51</sup>GG<sup>52</sup>GG<sup>53</sup>GG<sup>54</sup>GG<sup>55</sup>GG<sup>56</sup>GG<sup>57</sup>GG<sup>58</sup>GG<sup>59</sup>GG<sup>60</sup>GG<sup>61</sup>GG<sup>62</sup>GG<sup>63</sup>GG<sup>64</sup>GG<sup>65</sup>GG<sup>66</sup>GG<sup>67</sup>GG<sup>68</sup>GG<sup>69</sup>GG<sup>70</sup>GG<sup>71</sup>GG<sup>72</sup>GG<sup>73</sup>GG<sup>74</sup>GG<sup>75</sup>GG<sup>76</sup>GG<sup>77</sup>GG<sup>78</sup>GG<sup>79</sup>GG<sup>80</sup>GG<sup>81</sup>GG<sup>82</sup>GG<sup>83</sup>GG<sup>84</sup>GG<sup>85</sup>GG<sup>86</sup>GG<sup>87</sup>GG<sup>88</sup>GG<sup>89</sup>GG<sup>90</sup>GG<sup>91</sup>GG<sup>92</sup>GG<sup>93</sup>GG<sup>94</sup>GG<sup>95</sup>GG<sup>96</sup>GG<sup>97</sup>GG<sup>98</sup>GG<sup>99</sup>GG<sup>100</sup>GG<sup>101</sup>GG<sup>102</sup>GG<sup>103</sup>GG<sup>104</sup>GG<sup>105</sup>GG<sup>106</sup>GG<sup>107</sup>GG<sup>108</sup>GG<sup>109</sup>GG<sup>110</sup>GG<sup>111</sup>GG<sup>112</sup>GG<sup>113</sup>GG<sup>114</sup>GG<sup>115</sup>GG<sup>116</sup>GG<sup>117</sup>GG<sup>118</sup>GG<sup>119</sup>GG<sup>120</sup>GG<sup>121</sup>GG<sup>122</sup>GG<sup>123</sup>GG<sup>124</sup>GG<sup>125</sup>GG<sup>126</sup>GG<sup>127</sup>GG<sup>128</sup>GG<sup>129</sup>GG<sup>130</sup>GG<sup>131</sup>GG<sup>132</sup>GG<sup>133</sup>GG<sup>134</sup>GG<sup>135</sup>GG<sup>136</sup>GG<sup>137</sup>GG<sup>138</sup>GG<sup>139</sup>GG<sup>140</sup>GG<sup>141</sup>GG<sup>142</sup>GG<sup>143</sup>GG<sup>144</sup>GG<sup>145</sup>GG<sup>146</sup>GG<sup>147</sup>GG<sup>148</sup>GG<sup>149</sup>GG<sup>150</sup>GG<sup>151</sup>GG<sup>152</sup>GG<sup>153</sup>GG<sup>154</sup>GG<sup>155</sup>GG<sup>156</sup>GG<sup>157</sup>GG<sup>158</sup>GG<sup>159</sup>GG<sup>160</sup>GG<sup>161</sup>GG<sup>162</sup>GG<sup>163</sup>GG<sup>164</sup>GG<sup>165</sup>GG<sup>166</sup>GG<sup>167</sup>GG<sup>168</sup>GG<sup>169</sup>GG<sup>170</sup>GG<sup>171</sup>GG<sup>172</sup>GG<sup>173</sup>GG<sup>174</sup>GG<sup>175</sup>GG<sup>176</sup>GG<sup>177</sup>GG<sup>178</sup>GG<sup>179</sup>GG<sup>180</sup>GG<sup>181</sup>GG<sup>182</sup>GG<sup>183</sup>GG<sup>184</sup>GG<sup>185</sup>GG<sup>186</sup>GG<sup>187</sup>GG<sup>188</sup>GG<sup>189</sup>GG<sup>190</sup>GG<sup>191</sup>GG<sup>192</sup>GG<sup>193</sup>GG<sup>194</sup>GG<sup>195</sup>GG<sup>196</sup>GG<sup>197</sup>GG<sup>198</sup>GG<sup>199</sup>GG<sup>200</sup>GG<sup>201</sup>GG<sup>202</sup>GG<sup>203</sup>GG<sup>204</sup>GG<sup>205</sup>GG<sup>206</sup>GG<sup>207</sup>GG<sup>208</sup>GG<sup>209</sup>GG<sup>210</sup>GG<sup>211</sup>GG<sup>212</sup>GG<sup>213</sup>GG<sup>214</sup>GG<sup>215</sup>GG<sup>216</sup>GG<sup>217</sup>GG<sup>218</sup>GG<sup>219</sup>GG<sup>220</sup>GG<sup>221</sup>GG<sup>222</sup>GG<sup>223</sup>GG<sup>224</sup>GG<sup>225</sup>GG<sup>226</sup>GG<sup>227</sup>GG<sup>228</sup>GG<sup>229</sup>GG<sup>230</sup>GG<sup>231</sup>GG<sup>232</sup>GG<sup>233</sup>GG<sup>234</sup>GG<sup>235</sup>GG<sup>236</sup>GG<sup>237</sup>GG<sup>238</sup>GG<sup>239</sup>GG<sup>240</sup>GG<sup>241</sup>GG<sup>242</sup>GG<sup>243</sup>GG<sup>244</sup>GG<sup>245</sup>GG<sup>246</sup>GG<sup>247</sup>GG<sup>248</sup>GG<sup>249</sup>GG<sup>250</sup>GG<sup>251</sup>GG<sup>252</sup>GG<sup>253</sup>GG<sup>254</sup>GG<sup>255</sup>GG<sup>256</sup>GG<sup>257</sup>GG<sup>258</sup>GG<sup>259</sup>GG<sup>260</sup>GG<sup>261</sup>GG<sup>262</sup>GG<sup>263</sup>GG<sup>264</sup>GG<sup>265</sup>GG<sup>266</sup>GG<sup>267</sup>GG<sup>268</sup>GG<sup>269</sup>GG<sup>270</sup>GG<sup>271</sup>GG<sup>272</sup>GG<sup>273</sup>GG<sup>274</sup>GG<sup>275</sup>GG<sup>276</sup>GG<sup>277</sup>GG<sup>278</sup>GG<sup>279</sup>GG<sup>280</sup>GG<sup>281</sup>GG<sup>282</sup>GG<sup>283</sup>GG<sup>284</sup>GG<sup>285</sup>GG<sup>286</sup>GG<sup>287</sup>GG<sup>288</sup>GG<sup>289</sup>GG<sup>290</sup>GG<sup>291</sup>GG<sup>292</sup>GG<sup>293</sup>GG<sup>294</sup>GG<sup>295</sup>GG<sup>296</sup>GG<sup>297</sup>GG<sup>298</sup>GG<sup>299</sup>GG<sup>300</sup>GG<sup>301</sup>GG<sup>302</sup>GG<sup>303</sup>GG<sup>304</sup>GG<sup>305</sup>GG<sup>306</sup>GG<sup>307</sup>GG<sup>308</sup>GG<sup>309</sup>GG<sup>310</sup>GG<sup>311</sup>GG<sup>312</sup>GG<sup>313</sup>GG<sup>314</sup>GG<sup>315</sup>GG<sup>316</sup>GG<sup>317</sup>GG<sup>318</sup>GG<sup>319</sup>GG<sup>320</sup>GG<sup>321</sup>GG<sup>322</sup>GG<sup>323</sup>GG<sup>324</sup>GG<sup>325</sup>GG<sup>326</sup>GG<sup>327</sup>GG<sup>328</sup>GG<sup>329</sup>GG<sup>330</sup>GG<sup>331</sup>GG<sup>332</sup>GG<sup>333</sup>GG<sup>334</sup>GG<sup>335</sup>GG<sup>336</sup>GG<sup>337</sup>GG<sup>338</sup>GG<sup>339</sup>GG<sup>340</sup>GG<sup>341</sup>GG<sup>342</sup>GG<sup>343</sup>GG<sup>344</sup>GG<sup>345</sup>GG<sup>346</sup>GG<sup>347</sup>GG<sup>348</sup>GG<sup>349</sup>GG<sup>350</sup>GG<sup>351</sup>GG<sup>352</sup>GG<sup>353</sup>GG<sup>354</sup>GG<sup>355</sup>GG<sup>356</sup>GG<sup>357</sup>GG<sup>358</sup>GG<sup>359</sup>GG<sup>360</sup>GG<sup>361</sup>GG<sup>362</sup>GG<sup>363</sup>GG<sup>364</sup>GG<sup>365</sup>GG<sup>366</sup>GG<sup>367</sup>GG<sup>368</sup>GG<sup>369</sup>GG<sup>370</sup>GG<sup>371</sup>GG<sup>372</sup>GG<sup>373</sup>GG<sup>374</sup>GG<sup>375</sup>GG<sup>376</sup>GG<sup>377</sup>GG<sup>378</sup>GG<sup>379</sup>GG<sup>380</sup>GG<sup>381</sup>GG<sup>382</sup>GG<sup>383</sup>GG<sup>384</sup>GG<sup>385</sup>GG<sup>386</sup>GG<sup>387</sup>GG<sup>388</sup>GG<sup>389</sup>GG<sup>390</sup>GG<sup>391</sup>GG<sup>392</sup>GG<sup>393</sup>GG<sup>394</sup>GG<sup>395</sup>GG<sup>396</sup>GG<sup>397</sup>GG<sup>398</sup>GG<sup>399</sup>GG<sup>400</sup>GG<sup>401</sup>GG<sup>402</sup>GG<sup>403</sup>GG<sup>404</sup>GG<sup>405</sup>GG<sup>406</sup>GG<sup>407</sup>GG<sup>408</sup>GG<sup>409</sup>GG<sup>410</sup>GG<sup>411</sup>GG<sup>412</sup>GG<sup>413</sup>GG<sup>414</sup>GG<sup>415</sup>GG<sup>416</sup>GG<sup>417</sup>GG<sup>418</sup>GG<sup>419</sup>GG<sup>420</sup>GG<sup>421</sup>GG<sup>422</sup>GG<sup>423</sup>GG<sup>424</sup>GG<sup>425</sup>GG<sup>426</sup>GG<sup>427</sup>GG<sup>428</sup>GG<sup>429</sup>GG<sup>430</sup>GG<sup>431</sup>GG<sup>432</sup>GG<sup>433</sup>GG<sup>434</sup>GG<sup>435</sup>GG<sup>436</sup>GG<sup>437</sup>GG<sup>438</sup>GG<sup>439</sup>GG<sup>440</sup>GG<sup>441</sup>GG<sup>442</sup>GG<sup>443</sup>GG<sup>444</sup>GG<sup>445</sup>GG<sup>446</sup>GG<sup>447</sup>GG<sup>448</sup>GG<sup>449</sup>GG<sup>450</sup>GG<sup>451</sup>GG<sup>452</sup>GG<sup>453</sup>GG<sup>454</sup>GG<sup>455</sup>GG<sup>456</sup>GG<sup>457</sup>GG<sup>458</sup>GG<sup>459</sup>GG<sup>460</sup>GG<sup>461</sup>GG<sup>462</sup>GG<sup>463</sup>GG<sup>464</sup>GG<sup>465</sup>GG<sup>466</sup>GG<sup>467</sup>GG<sup>468</sup>GG<sup>469</sup>GG<sup>470</sup>GG<sup>471</sup>GG<sup>472</sup>GG<sup>473</sup>GG<sup>474</sup>GG<sup>475</sup>GG<sup>476</sup>GG<sup>477</sup>GG<sup>478</sup>GG<sup>479</sup>GG<sup>480</sup>GG<sup>481</sup>GG<sup>482</sup>GG<sup>483</sup>GG<sup>484</sup>GG<sup>485</sup>GG<sup>486</sup>GG<sup>487</sup>GG<sup>488</sup>GG<sup>489</sup>GG<sup>490</sup>GG<sup>491</sup>GG<sup>492</sup>GG<sup>493</sup>GG<sup>494</sup>GG<sup>495</sup>GG<sup>496</sup>GG<sup>497</sup>GG<sup>498</sup>GG<sup>499</sup>GG<sup>500</sup>GG<sup>501</sup>GG<sup>502</sup>GG<sup>503</sup>GG<sup>504</sup>GG<sup>505</sup>GG<sup>506</sup>GG<sup>507</sup>GG<sup>508</sup>GG<sup>509</sup>GG<sup>510</sup>GG<sup>511</sup>GG<sup>512</sup>GG<sup>513</sup>GG<sup>514</sup>GG<sup>515</sup>GG<sup>516</sup>GG<sup>517</sup>GG<sup>518</sup>GG<sup>519</sup>GG<sup>520</sup>GG<sup>521</sup>GG<sup>522</sup>GG<sup>523</sup>GG<sup>524</sup>GG<sup>525</sup>GG<sup>526</sup>GG<sup>527</sup>GG<sup>528</sup>GG<sup>529</sup>GG<sup>530</sup>GG<sup>531</sup>GG<sup>532</sup>GG<sup>533</sup>GG<sup>534</sup>GG<sup>535</sup>GG<sup>536</sup>GG<sup>537</sup>GG<sup>538</sup>GG<sup>539</sup>GG<sup>540</sup>GG<sup>541</sup>GG<sup>542</sup>GG<sup>543</sup>GG<sup>544</sup>GG<sup>545</sup>GG<sup>546</sup>GG<sup>547</sup>GG<sup>548</sup>GG<sup>549</sup>GG<sup>550</sup>GG<sup>551</sup>GG<sup>552</sup>GG<sup>553</sup>GG<sup>554</sup>GG<sup>555</sup>GG<sup>556</sup>GG<sup>557</sup>GG<sup>558</sup>GG<sup>559</sup>GG<sup>560</sup>GG<sup>561</sup>GG<sup>562</sup>GG<sup>563</sup>GG<sup>564</sup>GG<sup>565</sup>GG<sup>566</sup>GG<sup>567</sup>GG<sup>568</sup>GG<sup>569</sup>GG<sup>570</sup>GG<sup>571</sup>GG<sup>572</sup>GG<sup>573</sup>GG<sup>574</sup>GG<sup>575</sup>GG<sup>576</sup>GG<sup>577</sup>GG<sup>578</sup>GG<sup>579</sup>GG<sup>580</sup>GG<sup>581</sup>GG<sup>582</sup>GG<sup>583</sup>GG<sup>584</sup>GG<sup>585</sup>GG<sup>586</sup>GG<sup>587</sup>GG<sup>588</sup>GG<sup>589</sup>GG<sup>590</sup>GG<sup>591</sup>GG<sup>592</sup>GG<sup>593</sup>GG<sup>594</sup>GG<sup>595</sup>GG<sup>596</sup>GG<sup>597</sup>GG<sup>598</sup>GG<sup>599</sup>GG<sup>600</sup>GG<sup>601</sup>GG<sup>602</sup>GG<sup>603</sup>GG<sup>604</sup>GG<sup>605</sup>GG<sup>606</sup>GG<sup>607</sup>GG<sup>608</sup>GG<sup>609</sup>GG<sup>610</sup>GG<sup>611</sup>GG<sup>612</sup>GG<sup>613</sup>GG<sup>614</sup>GG<sup>615</sup>GG<sup>616</sup>GG<sup>617</sup>GG<sup>618</sup>GG<sup>619</sup>GG<sup>620</sup>GG<sup>621</sup>GG<sup>622</sup>GG<sup>623</sup>GG<sup>624</sup>GG<sup>625</sup>GG<sup>626</sup>GG<sup>627</sup>GG<sup>628</sup>GG<sup>629</sup>GG<sup>630</sup>GG<sup>631</sup>GG<sup>632</sup>GG<sup>633</sup>GG<sup>634</sup>GG<sup>635</sup>GG<sup>636</sup>GG<sup>637</sup>GG<sup>638</sup>GG<sup>639</sup>GG<sup>640</sup>GG<sup>641</sup>GG<sup>642</sup>GG<sup>643</sup>GG<sup>644</sup>GG<sup>645</sup>GG<sup>646</sup>GG<sup>647</sup>GG<sup>648</sup>GG<sup>649</sup>GG<sup>650</sup>GG<sup>651</sup>GG<sup>652</sup>GG<sup>653</sup>GG<sup>654</sup>GG<sup>655</sup>GG<sup>656</sup>GG<sup>657</sup>GG<sup>658</sup>GG<sup>659</sup>GG<sup>660</sup>GG<sup>661</sup>GG<sup>662</sup>GG<sup>663</sup>GG<sup>664</sup>GG<sup>665</sup>GG<sup>666</sup>GG<sup>667</sup>GG<sup>668</sup>GG<sup>669</sup>GG<sup>670</sup>GG<sup>671</sup>GG<sup>672</sup>GG<sup>673</sup>GG<sup>674</sup>GG<sup>675</sup>GG<sup>676</sup>GG<sup>677</sup>GG<sup>678</sup>GG<sup>679</sup>GG<sup>680</sup>GG<sup>681</sup>GG<sup>682</sup>GG<sup>683</sup>GG<sup>684</sup>GG<sup>685</sup>GG<sup>686</sup>GG<sup>687</sup>GG<sup>688</sup>GG<sup>689</sup>GG<sup>690</sup>GG<sup>691</sup>GG<sup>692</sup>GG<sup>693</sup>GG<sup>694</sup>GG<sup>695</sup>GG<sup>696</sup>GG<sup>697</sup>GG<sup>698</sup>GG<sup>699</sup>GG<sup>700</sup>GG<sup>701</sup>GG<sup>702</sup>GG<sup>703</sup>GG<sup>704</sup>GG<sup>705</sup>GG<sup>706</sup>GG<sup>707</sup>GG<sup>708</sup>GG<sup>709</sup>GG<sup>710</sup>GG<sup>711</sup>GG<sup>712</sup>GG<sup>713</sup>GG<sup>714</sup>GG<sup>715</sup>GG<sup>716</sup>GG<sup>717</sup>GG<sup>718</sup>GG<sup>719</sup>GG<sup>720</sup>GG<sup>721</sup>GG<sup>722</sup>GG<sup>723</sup>GG<sup>724</sup>GG<sup>725</sup>GG<sup>726</sup>GG<sup>727</sup>GG<sup>728</sup>GG<sup>729</sup>GG<sup>730</sup>GG<sup>731</sup>GG<sup>732</sup>GG<sup>733</sup>GG<sup>734</sup>GG<sup>735</sup>GG<sup>736</sup>GG<sup>737</sup>GG<sup>738</sup>GG<sup>739</sup>GG<sup>740</sup>GG<sup>741</sup>GG<sup>742</sup>GG<sup>743</sup>GG<sup>744</sup>GG<sup>745</sup>GG<sup>746</sup>GG<sup>747</sup>GG<sup>748</sup>GG<sup>749</sup>GG<sup>750</sup>GG<sup>751</sup>GG<sup>752</sup>GG<sup>753</sup>GG<sup>754</sup>GG<sup>755</sup>GG<sup>756</sup>GG<sup>757</sup>GG<sup>758</sup>GG<sup>759</sup>GG<sup>760</sup>GG<sup>761</sup>GG<sup>762</sup>GG<sup>763</sup>GG<sup>764</sup>GG<sup>765</sup>GG<sup>766</sup>GG<sup>767</sup>GG<sup>768</sup>GG<sup>769</sup>GG<sup>770</sup>GG<sup>771</sup>GG<sup>772</sup>GG<sup>773</sup>GG<sup>774</sup>GG<sup>775</sup>GG<sup>776</sup>GG<sup>777</sup>GG<sup>778</sup>GG<sup>779</sup>GG<sup>780</sup>GG<sup>781</sup>GG<sup>782</sup>GG<sup>783</sup>GG<sup>784</sup>GG<sup>785</sup>GG<sup>786</sup>GG<sup>787</sup>GG<sup>788</sup>GG<sup>789</sup>GG<sup>790</sup>GG<sup>791</sup>GG<sup>792</sup>GG<sup>793</sup>GG<sup>794</sup>GG<sup>795</sup>GG<sup>796</sup>GG<sup>797</sup>GG<sup>798</sup>GG<sup>799</sup>GG<sup>800</sup>GG<sup>801</sup>GG<sup>802</sup>GG<sup>803</sup>GG<sup>804</sup>GG<sup>805</sup>GG<sup>806</sup>GG<sup>807</sup>GG<sup>808</sup>GG<sup>809</sup>GG<sup>810</sup>GG<sup>811</sup>GG<sup>812</sup>GG<sup>813</sup>GG<sup>814</sup>GG<sup>815</sup>GG<sup>816</sup>GG<sup>817</sup>GG<sup>818</sup>GG<sup>819</sup>GG<sup>820</sup>GG<sup>821</sup>GG<sup>822</sup>GG<sup>823</sup>GG<sup>824</sup>GG<sup>825</sup>GG<sup>826</sup>GG<sup>827</sup>GG<sup>828</sup>GG<sup>829</sup>GG<sup>830</sup>GG<sup>831</sup>GG<sup>832</sup>GG<sup>833</sup>GG<sup>834</sup>GG<sup>835</sup>GG<sup>836</sup>GG<sup>837</sup>GG<sup>838</sup>GG<sup>839</sup>GG<sup>840</sup>GG<sup>841</sup>GG<sup>842</sup>GG<sup>843</sup>GG<sup>844</sup>GG<sup>845</sup>GG<sup>846</sup>GG<sup>847</sup>GG<sup>848</sup>GG<sup>849</sup>GG<sup>850</sup>GG<sup>851</sup>GG<sup>852</sup>GG<sup>853</sup>GG<sup>854</sup>GG<sup>855</sup>GG<sup>856</sup>GG<sup>857</sup>GG<sup>858</sup>GG<sup>859</sup>GG<sup>860</sup>GG<sup>861</sup>GG<sup>862</sup>GG<sup>863</sup>GG<sup>864</sup>GG<sup>865</sup>GG<sup>866</sup>GG<sup>867</sup>GG<sup>868</sup>GG<sup>869</sup>GG<sup>870</sup>GG<sup>871</sup>GG<sup>872</sup>GG<sup>873</sup>GG<sup>874</sup>GG<sup>875</sup>GG<sup>876</sup>GG<sup>877</sup>GG<sup>878</sup>GG<sup>879</sup>GG<sup>880</sup>GG<sup>881</sup>GG<sup>882</sup>GG<sup>883</sup>GG<sup>884</sup>GG<sup>885</sup>GG<sup>886</sup>GG<sup>887</sup>GG<sup>888</sup>GG<sup>889</sup>GG<sup>890</sup>GG<sup>891</sup>GG<sup>892</sup>GG<sup>893</sup>GG<sup>894</sup>GG<sup>895</sup>GG<sup>896</sup>GG<sup>897</sup>GG<sup>898</sup>GG<sup>899</sup>GG<sup>900</sup>GG<sup>901</sup>GG<sup>902</sup>GG<sup>903</sup>GG<sup>904</sup>GG<sup>905</sup>GG<sup>906</sup>GG<sup>907</sup>GG<sup>908</sup>GG<sup>909</sup>GG<sup>910</sup>GG<sup>911</sup>GG<sup>912</sup>GG<sup>913</sup>GG<sup>914</sup>GG<sup>915</sup>GG<sup>916</sup>GG<sup>917</sup>GG<sup>918</sup>GG<sup>919</sup>GG<sup>920</sup>GG<sup>921</sup>GG<sup>922</sup>GG<sup>923</sup>GG<sup>924</sup>GG<sup>925</sup>GG<sup>926</sup>GG<sup>927</sup>GG<sup>928</sup>GG<sup>929</sup>GG<sup>930</sup>GG<sup>931</sup>GG<sup>932</sup>GG<sup>933</sup>GG<sup>934</sup>GG<sup>935</sup>GG<sup>936</sup>GG<sup>937</sup>GG<sup>938</sup>GG<sup>939</sup>GG<sup>940</sup>GG<sup>941</sup>GG<sup>942</sup>GG<sup>943</sup>GG<sup>944</sup>GG<sup>945</sup>GG<sup>946</sup>GG<sup>947</sup>GG<sup>948</sup>GG<sup>949</sup>GG<sup>950</sup>GG<sup>951</sup>GG<sup>952</sup>GG<sup>953</sup>GG<sup>954</sup>GG<sup>955</sup>GG<sup>956</sup>GG<sup>957</sup>GG<sup>958</sup>GG<sup>959</sup>GG<sup>960</sup>GG<sup>961</sup>GG<sup>962</sup>GG<sup>963</sup>GG<sup>964</sup>GG<sup>965</sup>GG<sup>966</sup>GG<sup>967</sup>GG<sup>968</sup>GG<sup>969</sup>GG<sup>970</sup>GG<sup>971</sup>GG<sup>972</sup>GG<sup>973</sup>GG<sup>974</sup>GG<sup>975</sup>GG<sup>976</sup>GG<sup>977</sup>GG<sup>978</sup>GG<sup>979</sup>GG<sup>980</sup>GG<sup>981</sup>GG<sup>982</sup>GG<sup>983</sup>GG<sup>984</sup>GG<sup>985</sup>GG<sup>986</sup>GG<sup>987</sup>GG<sup>988</sup>GG<sup>989</sup>GG<sup>990</sup>GG<sup>991</sup>GG<sup>992</sup>GG<sup>993</sup>GG<sup>994</sup>GG<sup>995</sup>GG<sup>996</sup>GG<sup>997</sup>GG<sup>998</sup>GG<sup>999</sup>GG<sup>1000</sup>GG<sup>1001</sup>GG<sup>1002</sup>GG<sup>1003</sup>GG<sup>1004</sup>GG<sup>1005</sup>GG<sup>1006</sup>GG<sup>1007</sup>GG<sup>1008</sup>GG<sup>1009</sup>GG<sup>1010</sup>GG<sup>1011</sup>GG<sup>1012</sup>GG<sup>1013</sup>GG<sup>1014</sup>GG<sup>1015</sup>GG<sup>1016</sup>GG<sup>1017</sup>GG<sup>1018</sup>GG<sup>1019</sup>GG<sup>1020</sup>GG<sup>1021</sup>GG<sup>1022</sup>GG<sup>1023</sup>GG<sup>1024</sup>GG<sup>1025</sup>GG<sup>1026</sup>GG<sup>1027</sup>GG<sup>1028</sup>GG<sup>1029</sup>GG<sup>1030</sup>GG<sup>1031</sup>GG<sup>1032</sup>GG<sup>1033</sup>GG<sup>1034</sup>GG<sup>1035</sup>GG<sup>1036</sup>GG<sup>1037</sup>GG<sup>1038</sup>GG<sup>1039</sup>GG<sup>1040</sup>GG<sup>1041</sup>GG<sup>1042</sup>GG<sup>1043</sup>GG<sup>1044</sup>GG<sup>1045</sup>GG<sup>1046</sup>GG<sup>1047</sup>GG<sup>1048</sup>GG<sup>1049</sup>GG<sup>1050</sup>GG<sup>1051</sup>GG<sup>1052</sup>GG<sup>1053</sup>GG<sup>1054</sup>GG<sup>1055</sup>GG<sup>1056</sup>GG<sup>1057</sup>GG<sup>1058</sup>GG<sup>1059</sup>GG<sup>1060</sup>GG<sup>1061</sup>GG<sup>106</sup>

1. CD20 特异性单克隆抗体和 GM-CSF 特异性单克隆抗体的协同组合产品,其用于医药中的用途。

2. 根据权利要求 1 的协同组合产品,其中所述医药中的用途是 B 细胞恶性肿瘤的治疗。

3. 根据权利要求 2 的协同组合产品,其中所述 B 细胞恶性肿瘤选自非霍奇金淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、MALT (粘膜相关淋巴组织) 淋巴瘤、多毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B- 细胞幼淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤 (例如各种形式的霍奇金病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、白血病 (例如,急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL ;也称为 B 细胞慢性淋巴细胞白血病 BCLL)、多毛细胞白血病和慢性成肌细胞白血病) 和骨髓瘤 (例如,多发性骨髓瘤)。

4. 根据权利要求 1 的协同组合产品,其中所述医药中的用途是炎性病变的治疗。

5. 根据权利要求 4 的协同组合产品,其中所述炎性病变选自溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、炎性肠病、类风湿性关节炎、肌炎、多发性硬化、视神经脊髓炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肾炎、肾小球肾炎、自身免疫性肝胆疾病、移植物抗宿主病、特应性皮炎、哮喘、神经变性疾病 (例如,阿尔茨海默病)、脱髓鞘性多发性神经根病、神经性疼痛、动脉粥样硬化、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病、结节病起源的葡萄膜炎,或糖尿病。

6. 根据前述权利要求中任一项的协同组合产品,其中 CD20 特异性抗体和所述 GM-CSF 特异性抗体分离地施用。

7. 根据前述权利要求中任一项的协同组合产品,其中所述 CD20 特异性抗体在所述 GM-CSF 特异性抗体之前施用。

8. 根据权利要求 1-6 中任一项的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体在所述 CD20 特异性抗体之前施用。

9. 根据权利要求 1-6 中任一项的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体和所述 CD20 特异性抗体在大约相同的时间施用。

10. 根据前述权利要求中任一项的协同组合产品,其中所述 CD20 特异性抗体结合包含以下氨基酸序列的多肽:

```

MTTPRNSVNGTFPAEPMKGP IAMQSGPKPLFRMSSLVGPTQSFFMRESKT
LGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYIISGSLLAATEK
NSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYIN
IYNCEPANPSEKNSPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKR
TCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEEE
TETNFPEPPQDQESSPIENDSSP。

```

11. 根据权利要求 10 的协同组合产品,其中所述 CD20 特异性抗体是包含序列 SYNMH 的 HCDR1 区域、序列 AIYPNGDTSYNQKFKG 的 HCDR2 区域、序列 STYYGGDWYFNV 的 HCDR3 区域、序列 RASSSVSYIH 的 LCDR1 区域、序列 ATSNLAS 的 LCDR2 区域,和序列 QQWTSNPPT 的 LCDR3 区域的 CD20 特异性抗体。

12. 根据权利要求 10 的协同组合产品,其中所述 CD20 特异性抗体是与包含序列 SYNMH

的 HCDR1 区域、序列 AIYPGNGDTSYNQKFKG 的 HCDR2 区域、序列 STYYGGDWYFNV 的 HCDR3 区域、序列 RASSSVSYIH 的 LCDR1 区域、序列 ATSNLAS 的 LCDR2 区域,和序列 QQWTSNPPT 的 LCDR3 区域的 CD20 特异性抗体交叉竞争的抗体。

13. 根据前述权利要求中任一项的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体结合包含以下氨基酸序列的多肽:

**MWLQSLLLLGTVAACISAPARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRDTAEM**  
**NETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS�TKLKGPLTMMASHYKQHCP**  
**PTPETSCATQIITFESFKENLKDFFLVIPFDCWEPVQE**。

14. 根据权利要求 10 的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体是包含序列 GFTFSSYWMN 的 HCDR1 区域、序列 GIENKYAGGATYYAASVKG 的 HCDR2 区域、序列 GFGTDF 的 HCDR3 区域、序列 SGDSIGKKYAY 的 LCDR1 区域、序列 KKRPS 的 LCDR2 区域,和序列 SAWGDKGM 的 LCDR3 区域的 GM-CSF 特异性抗体。

15. 根据权利要求 10 的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体是与包含序列 GFTFSSYWMN 的 HCDR1 区域、序列 GIENKYAGGATYYAASVKG 的 HCDR2 区域、序列 GFGTDF 的 HCDR3 区域、序列 SGDSIGKKYAY 的 LCDR1 区域、序列 KKRPS 的 LCDR2 区域,和序列 SAWGDKGM 的 LCDR3 区域的 GM-CSF 特异性抗体交叉竞争的抗体。

## 抗 CD20 抗体和抗 GM-CSF 抗体的治疗性组合产品及其用途

### [0001] 相关申请的交叉引用

本申请要求于 2011 年 7 月 6 日提交的美国临时申请序列号 61/504,744 的优先权,其整体通过引用并入。

### 发明领域

[0002] 本申请涉及用于治疗炎性病变,例如类风湿性关节炎和多发性硬化,和血液学病变,例如 B 细胞恶性肿瘤的联合治疗。

### 背景技术

#### [0003] CD20

CD20 是在所有的成熟 B 细胞的表面上表达的糖基化磷蛋白。在人中,CD20 由 MS4A1 基因编码。此基因编码跨膜 4A 基因家族的成员。这个新生的蛋白质家族的成员表征为共同的结构特征和相似的内含子 / 外显子剪接边界,并且在造血细胞和非淋巴组织之中显示独特的表达模式。这个基因编码在 B 细胞至浆细胞的发育和分化中发挥作用的 B- 淋巴细胞表面分子。这个家族成员定位到 11q12,在家族成员的簇之中。这个基因的可变剪接产生编码相同蛋白质的两个转录物变体。CD20 表达在除第一阶段和最后阶段之外的 B 细胞发育的所有阶段 ;其通过记忆细胞从晚期祖 B 细胞呈递,但不在早期祖 B 细胞或浆母细胞和浆细胞上。其见于 B- 细胞淋巴瘤、多毛细胞白血病、B- 细胞慢性淋巴细胞白血病和黑色素瘤癌症干细胞上。

[0004] CD20 是多种单克隆抗体 (mAb) 的目标,例如,利妥昔单抗、替伊莫单抗 (ibritumomab tiuxetan) 和托西莫单抗 (tositumomab),这些都是所有 B 细胞淋巴瘤和白血病的治疗中的活性剂。2009 年 10 月, FDA 批准了抗 -CD20 抗体,奥法木单抗 (ofatumumab (Genmab)),用于慢性淋巴细胞白血病。多种其他抗 -CD20 抗体治疗剂在 (或曾在) 开发中,包括 AME-133v (Applied Molecular Evolution)、奥瑞珠单抗 (ocrelizumab) (Roche, Biogen Idec)、TRU-015 (Trubion),和 IMMU-106 (维妥珠单抗 (veltuzumab) ;Immunomedics)。

[0005] 抗体 FMC7 显示识别也被称为 FMC7 抗原的 CD20 构象变体。

#### [0006] GM-CSF

GM-CSF (粒细胞 - 巨噬细胞集落刺激因子) 是由巨噬细胞、T 细胞、肥大细胞、内皮细胞和成纤维细胞分泌的蛋白质。GM-CSF 是作为白血细胞生长因子发挥作用的细胞因子。GM-CSF 刺激干细胞以产生粒细胞 (嗜中性粒细胞,嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞) 和单核细胞。单核细胞脱离循环并迁移到组织中,随之它们成熟为巨噬细胞。因此,它是免疫 / 炎性级联的部分,由此,少数的巨噬细胞的活化能够快速导致其数量的增加,这是对抗感染的关键过程。活性形式的所述蛋白质在细胞外作为单体被发现。人粒细胞巨噬细胞集落刺激因子在其成熟形式中是糖基化的。GM-CSF 以高水平见于患有类风湿性关节炎的关节中,并且阻断 GM-CSF 可减轻炎症或损伤。

[0007] 正在开发一些治疗剂（例如 MOR103）以阻断 GM-CSF，例如 MOR103（MorphoSys），一种抗 GM-CSF 单克隆抗体。在开发中的其他抗 GM-CSF 抗体治疗剂包括 KB002 和 KB003（KaloBios），以及 MT203（Micromet and Nycomed）。其他公司也开发或已经开发了抗 GM-CSF 抗体，例如，Morphotek、Evec、Boehringer Ingelheim 和 Amgen。

#### [0008] 联合治疗

尽管抗 CD20 单克隆抗体和抗 GM-CSF 单克隆抗体单独使用，或与其他试剂在联合治疗中使用，但它们从未一起在疾病的治疗中使用。用于炎性病变的治疗的抗 GM-CSF 单克隆抗体在开发中。抗 CD20 单克隆抗体主要用于 B 细胞恶性肿瘤的治疗，但也用于类风湿性关节炎。此外，抗 CD20 单克隆抗体在用于多发性硬化的临床实验中显示出有希望的结果。然而，对于患有上述疾病和病变的患者，仍迫切需要新颖且优良的治疗。某些公开粗略地提到抗 CD20 单克隆抗体与 GM-CSF 或源自 GM-CSF 的肽的潜在联合治疗，例如 WO2010115554、WO2000027428；WO2000047228 和 WO2003068821，但都没有举例说明与抗 GM-CSF 单克隆抗体的组合产品。

[0009] Sakagami 等人 (Am J Respir Crit Care Med (2010) 182, 49-61) 报道了抗 GM-CSF 自身抗体能够在健康动物中复制肺泡蛋白沉着症 (PAP) 的分子、细胞和组织学特征。Sakagami 等人利用从经过活组织检查证实的 PAP 患者分离的多克隆 GM-CSF 自身抗体。Sakagami 等人没有报道或暗示使用抗 GM-CSF 抗体的治疗，而是与此相反地显示这些抗 GM-CSF 抗体能够导致或诱导某些疾病或症状，即 PAP。因此，Sakagami 等人没有公开使用抗 GM-CSF 抗体的任何疾病的治疗，特别是没有使用任何单克隆抗 GM-CSF 抗体。在其原稿中，Sakagami 等人还报道了在这样的抗 GM-CSF 自身抗体的存在下，抗 CD20 介导的 B 细胞消耗强烈增加并且 B 细胞重建受到强烈抑制的巧合发现。然而，目前没有能够解释此发现的机理。

[0010] 此外，有报道反对抗 -CD20- 抗 -GM-CSF 联合治疗的有用性。参见 Kavuru 等人 (Eur Respir J. 2011 38:1361-7) 和 Vallerskog 等人 (Clin Immunol (2007) 122, 62-74)。尽管在 Kavuru 的报道中事实上在抗 GM-CSF 抗体的存在下使用抗 CD20 单克隆抗体，但二者均显示在使用抗 CD20 单克隆抗体治疗后相似水平的 B- 细胞消耗。此发现表明，抗 GM-CSF 抗体的存在没有提高抗 CD20 单克隆抗体在消耗 B 细胞中的效力。Kavuru 等人显示在患有特发性肺泡蛋白沉着症 (PAP) 的患者中，在使用利妥昔单抗（一种抗 CD20 单克隆抗体）治疗后，B 细胞被消耗。PAP 表征为抗 GM-CSF 抗体的存在。在治疗后约 6 个月观察到 B 细胞群体的恢复。Vallerskog 等人研究了在患有系统性红斑狼疮 (SLE) 的患者中，在使用利妥昔单抗治疗后的 B 细胞消耗。他们发现同样在治疗后约 6 个月的 B 细胞恢复。然而，与 PAP 相反，SLE 患者不表征为抗 GM-CSF 自身抗体。因此，由 Kavuru 等人和 Vallerskog 等人的研究获得的类似结果反而表明，与单独的抗 CD20 单克隆抗体相比，抗 CD20 与抗 GM-CSF 抗体的组合产品没有增加 B 细胞消耗。

#### [0011] 发明概述

在某些方面，本发明涉及 CD20 特异性抗体与 GM-CSF 特异性抗体的协同组合产品，其用于在医药中的用途。在某些优选的方面，所述 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体是单克隆抗体。

[0012] 所述协同组合产品可用于治疗 B 细胞恶性肿瘤，包括非霍奇金淋巴瘤、伯基特氏

淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、MALT（粘膜相关淋巴组织）淋巴瘤、多毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B- 细胞幼淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤（例如各种形式的霍奇金病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤（NHL）、白血病（例如，急性成淋巴细胞白血病（ALL）、慢性淋巴细胞白血病（CLL；也称为 B 细胞慢性淋巴细胞白血病 BCLL）、多毛细胞白血病和慢性成肌细胞白血病）和骨髓瘤（例如，多发性骨髓瘤）。

[0013] 所述协同组合产品还可用于治疗炎性病变，包括溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、炎症肠病、类风湿性关节炎、肌炎、多发性硬化、视神经脊髓炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肾炎、肾小球肾炎、自身免疫性肝胆疾病、移植物抗宿主病、特应性皮炎、哮喘、神经变性疾病（例如，阿尔茨海默病）、脱髓鞘性多发性神经根病、神经性疼痛、动脉粥样硬化、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病、结节病起源的葡萄膜炎，或糖尿病。

[0014] 在某些方面，本发明的协同组合产品的成分分离地施用。所述 CD20 特异性抗体可以在所述 GM-CSF 特异性抗体之前施用。可选择地，所述 GM-CSF 特异性抗体可以在所述 CD20 特异性抗体之前施用。在某些方面，本发明的协同组合产品的成分同时施用，或在大约相同的时间施用。

[0015] 可使用任何 CD20 特异性抗体实施本发明，包括利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗、Bexxar、奥法木单抗、奥瑞珠单抗、BLX-301、维妥珠单抗、DXL625 或在本发明中提到的或本领域中已知的任何其他 CD20 特异性抗体。同样，可使用任何 GM-CSF 特异性抗体实施本发明，包括 MOR103，或在 WO2006111353、US20090297532、WO2007049472、US20080317757、WO2009064399、US20100122819、WO2003068920、US20040053365、WO2007092939、US20080292641、WO2008141391、US20100297135、WO2009038760、US 12/675,013、WO2009062238、US20100297135、WO2009134805、US20090274706、WO2010124163、US20100291075 中公开的任何一种抗 GM-CSF 抗体，或在本发明中提到的或本领域中已知的任何其他 GM-CSF 特异性抗体。在某些方面，所述 GM-CSF 特异性抗体包含序列 GFTFSSYWNN 的 HCDR1 区域、序列 GIENKYAGGATYYAASVKG 的 HCDR2 区域、序列 GFGTDF 的 HCDR3 区域、序列 SGDSIGKKYAY 的 LCDR1 区域、序列 KKRPS 的 LCDR2 区域，和序列 SAWGDKGM 的 LCDR3 区域。

[0016] 附图简述

图 1 显示了 MOR04357 的氨基酸序列和 DNA 序列。

## 发明内容

[0017] “协同性”、“协同作用”或“协同的”是指大于组合产品的预期的加性效应。在本文中，通过 Chou 等人 and / 或 Clarke 等人的方法确定组合产品的“协同性”、“协同作用”或“协同的”效应。参见

Ting-Chao Chou, Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies, *Pharmacol Rev* 58:621–681 (2006), 其整体通过引用并入。还参见 Clarke 等人, *Issues in experimental design and endpoint analysis in the study of experimental cytotoxic agents in vivo in breast cancer and other models*, *Breast Cancer Research and Treatment* 46:255-278 (1997), 其整体通过引用并入。

[0018] 术语“抗体”是指单克隆抗体,包括任何同种型,例如 IgG、IgM、IgA、IgD 和 IgE。IgG 抗体由通过二硫键连接的两条相同的重链和两条相同的轻链组成。每条重链和轻链包含恒定区和可变区。每个可变区包含被称作“互补决定区”(“CDRs”)或“高可变区”的三个区段,其主要负责结合抗原的表位。它们被称作 CDR1、CDR2 和 CDR3,从 N-末端依次编号。在 CDR 外面的可变区的更为高度保守的部分被称作“框架区”。“抗体片段”是指 Fv、scFv、dsFv、Fab、Fab’ F(ab’)2 片段,或其他片段,其包含各自包含 CDR 和框架区的至少一个可变重链或可变轻链。

[0019] 术语“单克隆”理解为具有在本领域中通常归属于它的含义,即由单个克隆的抗体生产细胞(例如 B 细胞)产生,并且在抗原结合时识别单个表位的抗体或抗体片段。

[0020] “VH”是指抗体或抗体片段的免疫球蛋白重链的可变区。“VL”是指抗体或抗体片段的免疫球蛋白轻链的可变区。

[0021] 在本文中,“CDR”通过 Chothia 等人或 Kabat 等人限定。参见 Chothia

C, Lesk AM. (1987) Canonical structures for the hypervariable regions of immunoglobulins. *J Mol Biol.*, 196(4):901-17, 其整体通过引用并入。参见

Kabat E.A, Wu T.T., Perry H.M., Gottesman K.S. and Foeller C. (1991).

*Sequences of Proteins of Immunological Interest*. 5th edit., NIH Publication no. 91-3242,

US Dept. of Health and Human Services, Washington, DC, 其整体通过引用并入。

[0022] 术语“GM-CSF”和“GMCSF”是指被称作 GM-CSF 或粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的蛋白质,具有以下同义词:集落刺激因子 2、CSF2、GMCSF、GM-CSF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、MGC131935、MGC138897、莫拉司亭 (Molgramostin)、沙格司亭 (Sargramostim)。人 GM-CSF 具有 (UniProt P04141) 的氨基酸序列:

MWLQSLLLLGTVAC SISAPARSPSPSTQPWEHVNAIQEARLLNLSRD TAAEM

NETVEVISEMFDLQEPTCLQTRLELYKQGLRGS LTKLKGPLTMMASHYKQHCP

PTPETSCATQIITFESFKENLKD FLLVIPFDCWEPVQE 。

[0023] “MOR103”是抗 GM-CSF 抗体,它的氨基酸序列和 DNA 序列提供在图 1 中。“MOR103”和“MOR04357”和“MOR4357”作为同义词,用于描述图 1 中所示的抗体。MOR04357 包含序

列 **GFTFSSYWMN** 的 HCDR1 区域、序列 **GIENKYAGGATYYAASVKG** 的 HCDR2 区域、序列 **GFGTDF** 的 HCDR3 区域、序列 **SGDSIGKKYAY** 的 LCDR1 区域、序列 **KKRPS** 的 LCDR2 区域,和序列 **SAWGDKGM** 的 LCDR3 区域。MOR04357 包含序列

**QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVSGIENKYA  
GGATYYAASVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFGTDFWGQGLV**

**TVSS** 的可变重链,和序列

**DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGKKYAYWYQQKPGQAPVLVIYKKRPSGIPERF**

**SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSAWGDKGMVFGGGTKLTVLGQ** 的可变轻链。

[0024] 在某些实施方式中,所述 GM-CSF 特异性抗体是与包含序列 **GFTFSSYWMN** 的 HCDR1 区域、序列 **GIENKYAGGATYYAASVKG** 的 HCDR2 区域、序列 **GFGTDF** 的 HCDR3 区域、序列 **SGDSIGKKYAY** 的 LCDR1 区域、序列 **KKRPS** 的 LCDR2 区域,和序列 **SAWGDKGM** 的 LCDR3 区域的 GM-CSF 特异性抗体交叉竞争的抗体。

[0025] 在某些实施方式中,所述 GM-CSF 特异性抗体是与包含序列 **GFTFSSYWMN** 的 HCDR1 区域、序列 **GIENKYAGGATYYAASVKG** 的 HCDR2 区域、序列 **GFGTDF** 的 HCDR3 区域、序列 **SGDSIGKKYAY** 的 LCDR1 区域、序列 **KKRPS** 的 LCDR2 区域,和序列 **SAWGDKGM** 的 LCDR3 区域的 GM-CSF 特异性抗体结合相同表位的抗体。

[0026] 在某些实施方式中,本发明提供了 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体包含序列 **GFTFSSYWMN** 的 HCDR1 区域、序列 **GIENKYAGGATYYAASVKG** 的 HCDR2 区域、序列 **GFGTDF** 的 HCDR3 区域、序列 **SGDSIGKKYAY** 的 LCDR1 区域、序列 **KKRPS** 的 LCDR2 区域,和序列 **SAWGDKGM** 的 LCDR3 区域。

[0027] 在某些实施方式中,本发明提供了 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体的协同组合产品,其中所述 GM-CSF 特异性抗体包含序列

**QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYWMNWVRQAPGKGLEWVSGIENKYA  
GGATYYAASVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGFGTDFWGQGLV**

**TVSS** 的可变重链,和序列

**DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDSIGKKYAYWYQQKPGQAPVLVIYKKRPSGIPERF**

**SGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCSAWGDKGMVFGGGTKLTVLGQ** 的可变轻链。

[0028] GM-CSF 特异性抗体包括 namilumab (MT-203 ;由 Micromet (如今的 Amgen) 开发的

针对 GM-CSF 的完全 - 人 IgG1), MORAb-022 是由 Morphotek (Eisai) 开发的靶向 GM-CSF 的完全 - 人单克隆抗体, 以及源自人 IgG 记忆 B 细胞的 GM-CSF 抗体 (Theraclone Sciences, 以前的 Spaltudaq)。其他 GM-CSF 特异性抗体描述于 W02006111353 (U.S. 11/918, 368, 确切地通过引用并入本文) (Micromet)、W02007049472 (U.S. 12/149, 009, 确切地通过引用并入本文) (Evec)、W02009064399, (U.S. 12/681, 396, 确切地通过引用并入本文) (Evec, Boehringer Ingelheim)、W02003068920 (U.S. 10/365, 123, 确切地通过引用并入本文) (Ludwig Institute for Cancer Research)、W02007092939 (U.S. 11/672, 902, 确切地通过引用并入本文) (Morphotek)、W02008141391 (U.S. 12/601, 514, 确切地通过引用并入本文) (CRC for Asthma and Airways)、W02009038760 (U.S. 12/675, 013, 确切地通过引用并入本文) (Amgen)、W02009062238 (U.S. 12/742, 467, 确切地通过引用并入本文) (CRC for Asthma and Airways)、W02009134805 (U.S. 12/431, 661, 确切地通过引用并入本文) (Kalobios), 和 W02010124163 (U.S. 12/766, 444, 确切地通过引用并入本文) (Theraclone)。上述专利和专利申请中公开的所有抗体均可在本发明中使用。

[0029] 上述专利中公开的一些抗体还以细目清单型的方式粗略地提及联合治疗。然而都没有公开使用抗 GM-CSF 抗体的联合治疗。WO 2009/133103 (Micromet) 中公开了 GM-CSF 特异性抗体与 IL17 拮抗剂的特异性联合治疗。

[0030] 术语“CD20”是指被称作 CD20 或 MS4A1 的蛋白, 具有以下同义词: B1、B- 淋巴细胞抗原 CD20、B- 淋巴细胞表面抗原 B1、Bp35、CD20、CVID5、LEU-16、白细胞表面抗原 Leu-16、跨膜 4- 结构域亚家族 A 成员 1、MGC3969、MS4A2、S7。人 CD20 具有 (UniProt P011836) 的氨基酸序列:

```

MTTPRNSVNGTFFPAEPMKGP IAMQSGPKPLFRRMSSLVGPTQSFFMRESKT
LGAVQIMNGLFHIALGGLLMIPAGIYAPICVTVWYPLWGGIMYIISGSLLAATEK
NSRKCLVKGKMIMNSLSLFAAISGMILSIMDILNIKISHFLKMESLNFIRAHTPYIN
IYNCEPANPSEKNPSTQYCYSIQSLFLGILSVMLIFAFFQELVIAGIVENEWKR
TCSRPKSNIVLLSAEEKKEQTIEIKEEVVGLTETSSQPKNEEDIEIPIQEEEEEE
TETNFPEPPQDQESSPIENDSSP。

```

[0031] CD20 抗原特异性抗体的实例包括: “C2B8”, 其现在称作“利妥昔单抗” (“RITUXAN®”) (美国专利号 5, 736, 137, 确切地通过引用并入本文), 一种靶向 CD20 的嵌合的 pan-B 抗体; 钇 -[90]- 标记的 2B8 鼠抗体, 命名为 “Y2B8” 或 “替伊莫单抗” ZEVALIN® (美国专利号 5, 736, 137, 确切地通过引用并入本文), 一种与用于螯合钇 -[90] 的 MX-DTPA 共价连接的鼠 IgG1 κ 单克隆抗体; 鼠 IgG2a “BI”, 也称作 “托西莫单抗”, 任选地由放射性 <sup>131</sup>I 标记以产生 “<sup>131</sup>I-B1” 抗体 (碘 <sup>131</sup> 托西莫单抗, BEXXAR™) (美国专利号 5, 595, 721, 确切地通过引用并入本文); 鼠单克隆抗体 “1F5” (Press 等人, Blood 69 (2):584-591 (1987)) 及其变体, 包括 “框架修补的 (framework patched)” 或人源化的 1F5 (W003/002607, Leung, S.; ATCC 保藏 HB-96450); 鼠 2H7 和嵌合 2H7 抗体 (美国专利号 5, 677, 180, 确切地通过引用并入本文); 人源化 2H7, 也称作奥瑞珠单抗 (PRO-70769); 奥法木单抗 (Arzerra), 一种针对 CD20 上的新型表位的完全人 IgG1, huMax-CD20 (丹麦 Genmab; W02004/035607 (U.S. 10/687, 799, 确切地通过引用并入本

文)) ;AME-133 (ocaratuzumab ;Applied Molecular Evolution),一种完全人源化且优化的针对 CD20 的 IgG1 单克隆抗体 ;A20 抗体或其变体,例如嵌合或人源化的 A20 抗体 (分别为 cA20、hA20) (U. S. 10/366, 709, 确切地通过引用并入本文, Immunomedics) ;和可来自于 International Leukocyte Typing Workshop 的单克隆抗体 L27、G28-2、93-1B3、B-CI 或 NU-B2 (Valentine 等人, In: Leukocyte Typing III (McMichael, Ed., p. 440, Oxford University Press (1987))。此外,适合的抗体包括,例如抗体 GA101 (obinutuzumab), Biogen Idec/Genentech/Roche 的第三代人源化抗 CD20 抗体。此外,Biolex Therapeutics 的 BLX-301,一种具有优化的糖基化的人源化抗 CD20,或维妥珠单抗 (hA20), Immunomedics 的第二代人源化抗 CD20 抗体,或 DXL625, 维妥珠单抗的衍生物,例如 IBC Pharmaceuticals (Immunomedics) 的双特异性六价抗体,其由维妥珠单抗的二价抗 CD20 IgG 和一对源自 Inexus Biotechnology 的米拉珠单抗 (milatuzumab ;使用 InNexus 的动态交联技术强化的抗 CD20 单克隆抗体) 的 Fab 的稳定二聚体组成 (二者均为人源化的抗 CD20 抗体), 是适合的。此外,适合的抗体是 BM-ca (人源化抗 CD20 抗体 (Int J Oncol. 2011 Feb; 38(2):335-44))、C2H7 (嵌合的抗 CD20 抗体 (Mol Immunol. 2008 May; 45(10):2861-8))、PR0131921 (Genentech 开发的第三代抗 CD20 抗体)、Reditux (Dr Reddy's 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、PB0-326 (Probiomed 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、Zenotech 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、TL-011 (Teva 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、CMAB304 (上海中信国健开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、GP-2013 (Sandoz (Novartis) 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、SAIT-101 (Samsung BioLogics 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、Intas Biopharmaceuticals 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、CT-P10 (Celltrion 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、Biocad 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、Ublituximab (LFB-R603 ;GTC Biotherapeutics (LFB Biotechnologies) 开发的转基因生产的靶向 CD20 的单克隆抗体)、PF-05280586 (推测为 Pfizer 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、Lymphomun (Bi-20, Trion Pharma 开发的三功能抗 CD20 且抗 CD3 抗体)、Natco Pharma 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、iBio 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、Gedeon Richter/Stada 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、Curaxys 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、Coherus Biosciences/Daiichi Sankyo 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、BioXpress 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式、BT-D004 (Protheon 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、AP-052 (Aprogen 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、BioXpress 开发的奥法木单抗的生物仿制形式、MG-1106 (Green Cross 开发的利妥昔单抗的生物仿制形式)、IBI-301 (Innovent Biologics 开发的针对 CD20 的人源化单克隆抗体)、BVX-20 (Vaccinex 开发的针对 CD20 的人源化单克隆抗体)、20-C2-2b (Immunomedics 开发的靶向 CD20 和人白细胞抗原 DR (HLA-DR) 的双特异性单克隆抗体 -IFN  $\alpha$ )、MEDI-552 (由 MedImmune/AstraZeneca 开发)、NeoRx (如今的 Poniard Pharmaceuticals) 开发的抗 CD20/ 链霉亲和素缀合物、Favrilie (如今的 MMRGlobal) 开发的第二代抗 CD20 人抗体、Trubion/Emergent BioSolutions 开发的抗 CD20 抗体片段 TRU-015, 以及不同公司和实体的其他临床前期 (preclinical) 方案。所有上述出版物、文献、专利和专利申请均整体通过引用并入。其中公开的所有抗体均可在本发明中使用。

[0032] 在本发明的某些优选实施方式中,所述 CD20 特异性抗体是利妥昔单抗

(Rituxan)。利妥昔单抗包含序列 **SYNMH** 的 HCDR1 区域、序列 **AIYPGNGDTSYNQKFKG** 的 HCDR2 区域、序列 **STYYGGDWYFNV** 的 HCDR3 区域、序列 **RASSSVSYIH** 的 LCDR1 区域、序列 **ATSNLAS** 的 LCDR2 区域,和序列 **QQWTSNPPT** 的 LCDR3 区域。利妥昔单抗包含以下序列的可变重链:

**QVQLQQPGAELVKPGASVKMSCKASGYTFTSYNMHWVKQTPGRRGLEWI  
GAIYPGNGDTSYNQKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCAR  
STYYGGDWYFNVWGAGTTVTVSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG  
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL  
GTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP  
PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE  
QYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE  
PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTP  
PVLDSGDGFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSP  
GK,**

和以下序列的可变轻链:

**QIVLSQSPAILSASPGEKVTMTCRASSSVSYIHWFFQQKPGSSPKPWIYATSNL  
ASGVPPVRFSGSGSGTSYSLTISRVEAEDAATYYCQQWTSNPPTFGGGTKLEI  
KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN  
SQESVTEQDSKSTYSLSSLTSLKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR  
GEC。**

[0033] 在某些实施方式中,所述 CD20 特异性抗体是与包含序列 **SYNMH** 的 HCDR1 区域、序列 **AIYPGNGDTSYNQKFKG** 的 HCDR2 区域、序列 **STYYGGDWYFNV** 的 HCDR3 区域、序列 **RASSSVSYIH** 的 LCDR1 区域、序列 **ATSNLAS** 的 LCDR2 区域,和序列 **QQWTSNPPT** 的 LCDR3 区域的 CD20 特异性抗体交叉竞争的抗体。

[0034] 在某些实施方式中,所述 CD20 特异性抗体是与包含序列 **SYNMH** 的 HCDR1 区域、序列 **AIYPGNGDTSYNQKFKG** 的 HCDR2 区域、序列 **STYYGGDWYFNV** 的 HCDR3 区域、序列 **RASSSVSYIH** 的 LCDR1 区域、序列 **ATSNLAS** 的 LCDR2 区域,和序列 **QQWTSNPPT** 的 LCDR3 区域的 CD20 特异性抗体结合相同表位的抗体。

[0035] “组合产品”是指多于一种物品,例如化合物,例如 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体。

[0036] 本公开还涉及组合产品、药物以及包含所述组合产品的药物组合物。本发明的协同组合产品的两种成分,即 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体,可一起施用或分离地施用。在一起施用时,可将所述两种成分一起配制在一种药物组合物中,该药物组合物可包含

药可接受的载体或赋形剂。可选地,所述两种成分也可配制在不同的药物组合物中。因此,在本发明的某些实施方式中,包含 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体的所述协同组合产品分离地施用。在这种情况下,所述两种成分可以同时施用或顺次施用。

[0037] 在本发明的某些优选实施方式中,所述 CD20 特异性抗体是单克隆抗体。在本发明的其他优选实施方式中,所述 GM-CSF 特异性抗体是单克隆抗体。在本发明的最优选实施方式中,所述 CD20 特异性抗体和所述 GM-CSF 特异性抗体是单克隆抗体。

[0038] 在本发明的某些实施方式中,本发明的所述协同组合产品包含 CD20 特异性抗体,其中所述 CD20 特异性抗体选自利妥昔单抗、替伊莫单抗、托西莫单抗, Bexxar、奥法木单抗、奥瑞珠单抗、BLX-301、维妥珠单抗和 DXL625。在优选的实施方式中,所述 CD20 特异性抗体是利妥昔单抗。

[0039] 在本发明的某些实施方式中,本发明的所述协同组合包含 GM-CSF 特异性抗体,其中所述 GM-CSF 特异性抗体选自 MOR103,或者在 WO2006111353、WO2007049472、WO2009064399、WO2003068920、WO2007092939、WO2008141391、WO2009038760、WO2009062238、WO2009134805 或 WO2010124163 中公开的任一种抗 GM-CSF 抗体。

[0040] 在本发明的某些实施方式中,所述 CD20 特异性抗体在所述 GM-CSF 特异性抗体之前施用。在本发明的其他实施方式中,所述 GM-CSF 特异性抗体在所述 CD20 特异性抗体之前施用。

[0041] 在本发明的再其他实施方式中,所述 GM-CSF 特异性抗体和所述 CD20 特异性抗体同时施用。在本文中,术语“同时”是指下述情形,其中,两种组合物在大约相同的时间施用,即在相同时间或在彼此之后立即施用(例如,在给予包含第一抗体的一个注射之后,立即给予包含第二抗体的第二注射)。

[0042] 药物组合物包含活性剂,例如用于在人中的治疗用途的抗体。药物组合物可包含可接受的载体或赋形剂。

[0043] “施用的”或“施用”包括但不限于通过可注射形式递送,例如,如静脉内、肌肉内、皮内或皮下途径,或通过粘膜途径递送,例如,作为用于吸入的鼻喷剂或气溶胶,或作为可吸收的溶液、胶囊或片剂。

[0044] 化合物或组合产品的“治疗有效量”是指足以治愈、缓解或部分抑制给定疾病或病变及其并发症的临床表现的量。对于具体治疗目的有效的量将取决于疾病或损伤的严重性,以及受试者的体重和总体情况。应理解,可使用常规的实验,通过构建数值的矩阵并测试矩阵中的不同点,实现适当剂量的确定,所有这些都是受训医师或临床科学家的普通能力之内的。

[0045] “B 细胞恶性肿瘤”包括任何类型的 B 细胞的白血病或淋巴瘤。B 细胞恶性肿瘤,包括但不限于,非霍奇金淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、MALT (粘膜相关淋巴组织) 淋巴瘤、多毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B- 细胞幼淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤(例如各种形式的霍奇金病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤(NHL),和相关的淋巴瘤(例如,瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(也称为淋巴浆细胞淋巴瘤或免疫细胞瘤),或中枢神经系统淋巴瘤)、白血病(例如,急

性成淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL ;也称为 B 细胞慢性淋巴细胞白血病 BCLL)、多毛细胞白血病和慢性成肌细胞白血病) 和骨髓瘤 (例如,多发性骨髓瘤)。其他的 B 细胞恶性肿瘤包括:小淋巴细胞淋巴瘤、B 细胞幼淋巴细胞白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、浆细胞骨髓瘤、骨的孤立性浆细胞瘤、骨外浆细胞瘤、粘膜相关淋巴组织 (MALT) 的结外边缘区 B 细胞淋巴瘤、淋巴结边缘区 B 细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、纵隔 (胸腺) 大 B 细胞淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤 / 白血病、灰区淋巴瘤、恶性潜能不确定的 B 细胞增殖、淋巴瘤样肉芽肿病,和移植后淋巴增生性病变。

[0046] 在本发明的某些实施方式中,本发明的协同组合产品用于 B 细胞恶性肿瘤的治疗。在其他实施方式中,所述 B 细胞恶性肿瘤选自:非霍奇金淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、MALT (粘膜相关淋巴组织) 淋巴瘤、多毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B- 细胞幼淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤 (例如各种形式的霍奇金病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、白血病 (例如,急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL ;也称为 B 细胞慢性淋巴细胞白血病 BCLL)、多毛细胞白血病和慢性成肌细胞白血病) 和骨髓瘤 (例如,多发性骨髓瘤)。

[0047] 本文使用的“炎性病变”是指其中免疫系统异常活化的任何疾病、病变或病症。所述炎性病变可以是,例如溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、炎性肠病、类风湿性关节炎、肌炎、多发性硬化、视神经脊髓炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、系统性红斑狼疮 (例如,中枢神经系统的狼疮或狼疮肾炎)、肾炎、肾小球肾炎、自身免疫性肝胆疾病 (例如,自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化,或原发性硬化性胆管炎)、移植物抗宿主病、特应性皮炎、哮喘、神经变性疾病 (例如,阿尔茨海默病)、脱髓鞘性多发性神经根病 (例如,格林-巴利综合征或慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根病)、神经性疼痛、癌症的内脏痛、动脉粥样硬化、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病、结节病起源的葡萄膜炎,或糖尿病。

[0048] 在本发明的某些实施方式中,本发明的协同组合产品用于炎性病变的治疗。在其他实施方式中,所述炎性病变选自:溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、炎性肠病、类风湿性关节炎、肌炎、多发性硬化、视神经脊髓炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肾炎、肾小球肾炎、自身免疫性肝胆疾病、移植物抗宿主病、特应性皮炎、哮喘、神经变性疾病 (例如,阿尔茨海默病)、脱髓鞘性多发性神经根病、神经性疼痛、动脉粥样硬化、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病、结节病起源的葡萄膜炎,或糖尿病。

[0049] 在某些方面,本发明提供了使用 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体的协同组合产品治疗患者的方法。在某些实施方式中,所述患者的治疗是治疗 B 细胞恶性肿瘤,例如选自非霍奇金淋巴瘤、伯基特氏淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、MALT (粘膜相关淋巴组织) 淋巴瘤、多毛细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、B- 细胞幼淋巴细胞白血病、B 细胞淋巴瘤 (例如各种形式的霍奇金病、B 细胞非霍奇金淋巴瘤 (NHL)、白血病 (例如,急性成淋巴细胞白血病 (ALL)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL ;也称为 B 细胞慢性淋巴细胞白血病 BCLL)、多毛细胞白血病和慢性成肌细胞白血病) 和骨髓瘤 (例如,多发性骨髓瘤) 的 B 细胞恶性肿瘤。在其他实施方式中,所述患者的治疗是治疗炎性病变,例如选自溃疡性结肠炎、克罗恩氏病、炎性肠病、类风湿性关节炎、肌炎、多发性硬化、视神经脊髓炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、系统性红斑狼疮、肾炎、肾小球肾

炎、自身免疫性肝胆疾病、移植物抗宿主病、特应性皮炎、哮喘、神经变性疾病（例如，阿尔茨海默病）、脱髓鞘性多发性神经根病、神经性疼痛、动脉粥样硬化、年龄相关性黄斑变性、糖尿病肾病、结节病起源的葡萄膜炎，或糖尿病的炎性病变。

[0050] 认为体外和体内模型可预测某些化合物或化合物的组合产品在人体内将如何表现。在此，在相关模型中测试了 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体的组合产品。在将化合物在体外或体内组合时，预期组合产品仅具有加性效应。预想不到地，本发明人发现 CD20 特异性抗体和 GM-CSF 特异性抗体的组合产品显示了协同活性。这两种抗体的组合产品显著强于每种单独抗体的单独活性，并且也显著强于组合产品的预期的计算活性。所述组合产品的协同效应可用于其中所述协同组合产品将在临床使用的所有疾病和病变的治疗中。这包括上文所述的适应症，即 B 细胞恶性肿瘤和炎性病变。

## 实施例

[0051] 实施例 1 :GM-CSF 缺陷性 (GM-CSF<sup>-/-</sup>) 小鼠的产生

GM-CSF<sup>-/-</sup> 小鼠的产生描述于 Stanley 等人 (1994). Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91:5592。简而言之，通过使带有破坏的 GM-CSF 基因的 129/OLA- 起源的 ES 细胞 (H-2b) 进入 C57BL/6 (H-2b) 宿主胚泡的微注射产生嵌合小鼠。突变的 GM-CSF 等位基因的种系传递者与 C57BL/6 小鼠杂交 11 代，产生 GM-CSF<sup>+/-</sup> 小鼠，将 GM-CSF<sup>+/-</sup> 小鼠自交产生用于试验的 GM-CSF<sup>-/-</sup>、GM-CSF<sup>+/-</sup>，和 GM-CSF<sup>+/+</sup> 小鼠。通过尾 DNA 的 PCR 分析测定 GM-CSF 基因型状态。向动物饲喂标准啮齿动物食品并自由饮水，并且将相同性别的同窝仔安置在铺衬锯屑的笼子中。两种性别的小鼠在 8-15 周龄移交至试验。

[0052] 实施例 2 :体内试验 :GM-CSF<sup>-/-</sup> 小鼠中的 B 细胞消耗

在此试验中，本发明人证实了抗 CD20 抗体对 GM-CSF<sup>-/-</sup> 敲除小鼠中的 B 细胞消耗的影响。GM-CSF<sup>-/-</sup> 敲除小鼠和野生型品系对照小鼠都使用 250 μg (i. p) 的抗鼠 CD20 IgG2a 抗体 (克隆 18B12 ;参见 US 20070136826) 的 3 个周剂量处理。

[0053] 在使用抗 CD20 抗体处理后的不同时间点回收从两个小鼠品系的外周血和脾脏获得的 B- 细胞群体，并通过流式细胞术监测 CD22 和 CD19 阳性。对于两个小鼠品系，外周血和脾脏中的 B 细胞都被消耗，但是，在两个区室 (compartment) 中，与野生型 C57BL/6 对照小鼠相比，GM-CSF<sup>-/-</sup> 小鼠中的 B- 细胞消耗都维持了显著更长的时间段。

[0054] 这表明 GM-CSF 和 CD20 二者的组合消耗导致 B 细胞在统计学上显著延长的消耗。

[0055] 实施例 3 :体内试验 :B 细胞淋巴瘤模型中的 B 细胞消耗

将 5x10E6 个 CD20- 阳性的鼠 B- 淋巴瘤细胞 (BL3750 ;如 Minard-Colin 等人在 (Blood (2008) 1 12, 1205-13) 中所述分离) 皮下注射 (s. c.) 接种到免疫适格的同源 C57BL/6 小鼠的腹腔中。随后，将小鼠分成 4 个不同的处理组 (每组 10-15 只小鼠)，用于在肿瘤接种后 3 天的处理：

组 1 :对照组 ;同种型对照抗体 (小鼠 IgG2a)

组 2 :抗小鼠 CD20 抗体 (小鼠 IgG2a ;克隆 18B12)

组 3 :抗小鼠 GM-CSF 抗体 (大鼠 IgG2a ;克隆 22E9)

组 4 :抗小鼠 CD20 克隆 18B12 和抗小鼠 GM-CSF 抗体克隆 22E9

随后，使用指示的抗体处理小鼠 (250 μg/ 周剂量)。使用抗小鼠 CD20 抗体，例如与小

鼠 CD20 交叉反应导致通过抗体效应作用的 B 细胞消耗的任何 CD20 抗体。在此,作为示例性抗小鼠 GM-CSF 抗体,本发明人使用了 IgG2a 同种型的大鼠抗小鼠 GM-CSF 特异性抗体 22E9。22E9 购自 AbD Serotec (德国 Martinsried; 货号 1023501)。还存在可选的供货商,例如 eBioscience (San Diego, CA, USA; 货号 14-7331)。

[0056] 与其他处理组相比,使用两种抗体处理的小鼠,即组 4 的小鼠,显示肿瘤生长中的统计学上显著的延迟,以及存活时间的延长。这证实,抗-CD20-抗 GM-CSF 联合疗法高度且显著地比任何各自的单一疗法更加有效。

[0057] 实施例 4:体内试验:食蟹猴中的 B 细胞消耗

在第 1 天以 10  $\mu$ g/kg 且在第 3 天以 1000  $\mu$ g/kg 静脉内注射 (i. v.), 使用两个连续剂量的抗 CD20 人 IgG1 抗体 (利妥昔单抗) 处理所有的食蟹猴。处理组 1 的动物在第 1 天额外接受中和性人 IgG1 抗 GM-CSF 抗体 (MOR103; 5000  $\mu$ g/kg i. v.) 的共施用,而对照组 2 接受相同注射体积的盐水。

[0058] 在处理后的多个时间点回收两组食蟹猴的 B 细胞群体,并通过流式细胞术监测。为此目的,通过股静脉收集静脉血样品。通过 FACS 测定 B 细胞计数。鉴定淋巴细胞并通过光散射进行门控 (gated), 并测量淋巴细胞门中 CD19<sup>+</sup> 阳性 B 细胞的频率的变化。

[0059] 对于两个处理组, B 细胞都被消耗,但是,与仅使用抗 CD20 抗体处理的组相比,使用两种抗体,即抗 CD-20 抗体和抗 GM-CSF 抗体,处理的食蟹猴组中的 B- 细胞消耗维持了显著更长的时间段。

[0060] 这表明 GM-CSF 和 CD20 二者的组合消耗导致 B 细胞在统计学上显著延长的消耗。

[0061] 实施例 5:基于 ELISA 的交叉竞争测试

可通过使用根据以下标准程序的 ELISA 测试,检测抗 CD20 抗体或另一种 CD20 结合剂的交叉竞争。同样,可检测抗 GM-CSF 抗体或另一种 GM-CSF 结合剂的交叉竞争。

[0062] ELISA 测试的一般原理涉及将抗 CD20 (或抗 GM-CSF) 抗体包被到 ELISA 平板的孔上。随后,将过量的潜在交叉竞争性的第二抗 CD20 (或抗 GM-CSF) 抗体添加到溶液中 (即,不结合到 ELISA 平板)。随后,将有限量的 CD20-Fc (或 GM-CSF-Fc) 添加到孔中。

[0063] 包被在孔上的抗体和溶液中的抗体将竞争结合有限数量的 CD20 (或 GM-CSF) 分子。随后,清洗平板以除去没有结合包被抗体的 CD20 (GM-CSF) 分子,并且也除去溶液相的第二抗体,以及在溶液相的第二抗体与 CD20 (GM-CSF) 之间形成的任何复合体。随后,使用适当的 CD20 (GM-CSF) 检测试剂测量结合的 CD20 (GM-CSF) 的量。因此,可将 CD20 (GM-CSF) 与可以通过适合的标签特异性抗体检测的标签,如例如 Fc、Flag 等融合。

[0064] 溶液中与包被抗体交叉竞争的抗体将能够导致相对于在缺少溶液相的第二抗体时包被抗体能够结合的 CD20 (GM-CSF) 分子的数量,包被抗体能够结合的 CD20 (GM-CSF) 分子的数量减少。

[0065] 以下进一步更详细地描述用于两种抗体 (称为 Ab-X 和 Ab-Y) 的这个测试。在选择 Ab-X 作为固定化抗体的情况下,将其包被在 ELISA 平板的孔上,此后,使用适合的封闭溶液将平板封闭,以使随后添加的试剂的非特异性结合最小化。随后,向 ELISA 平板添加过量的 Ab-Y,以使在 ELISA 平板的包被期间,每孔的 Ab-Y CD20 (GM-CSF) 结合位点的摩尔数比每孔的所用 Ab-X CD20 (GM-CSF) 结合位点的摩尔数高至少 10 倍。随后,添加 CD20 (GM-CSF),以使每孔所添加的 CD20 (GM-CSF) 的摩尔数比每孔的用于包被的 Ab-X CD20

(GM-CSF) 结合位点的摩尔数低至少 25 倍。在适合的温育时段后,清洗 ELISA 平板,并且添加 CD20 (GM-CSF) 检测试剂,以测量通过包被的抗 CD20 (GM-CSF) 抗体 (在这种情况下为 Ab-X) 特异性结合的 CD20 (GM-CSF) 分子的量。测试的背景信号定义为在含有包被抗体 (在这种情况下为 Ab-X)、第二溶液相抗体 (在这种情况下为 Ab-Y)、仅缓冲液 (即,没有 CD20 (GM-CSF)) 和 CD20 (GM-CSF) 检测试剂的孔中获得的信号。测试的阳性对照信号定义为在含有包被抗体 (在这种情况下为 Ab-X)、仅第二溶液相抗体缓冲液 (即,没有第二溶液相抗体)、CD20 (GM-CSF) 和 CD20 (GM-CSF) 检测试剂的孔中获得的信号。需要按这样的方式进行 ELISA 测试,以使阳性对照信号是背景信号的至少 6 倍。

[0066] 为了避免由于选择哪种抗体用作包被抗体以及哪种抗体用作第二 (竞争) 抗体而产生的任何人为结果 (artifacts ;例如,Ab-X 和 Ab-Y 之间对 CD20 (GM-CSF) 的显著不同的亲和力),需要以两种形式进行交叉封闭测试 :1) 形式 1 是其中 Ab-X 是包被到 ELISA 平板上的抗体且 Ab-Y 是在溶液中的竞争抗体 ;和 2) 形式 2 是其中 Ab-Y 是包被到 ELISA 平板上的抗体且 Ab-X 是在溶液中的竞争抗体。

**MOR103:**

可变重链肽 (CDR为黑体并带下划线):

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAAS**SGFTFSSYW**MNWVRQAPGKGLEWV**SGIENKYAGGAT**  
**YYAASVKGR**RFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC**ARGFGTDF**WGQGLTVTVSS

可变重链DNA:

CAGGTGCAGCTGGTCGAGTCTGGCGGCGGACTGGTGCAGCCTGGCGGCAGCCTGAGACT  
GAGCTGTGCCGCCAGCGGCTTACCTTCAGCAGCTACTGGATGAACTGGGTGAGGCAGG  
CCCCTGGCAAGGGCCTGGAGTGGGTGTCCGGCATCGAGAACAAGTATGCCGGCGGAGCC  
ACCTACTACGCCGCCAGCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCAGCCGGGACAACAGCAAGAA  
CACCCCTGTACCTGCAGATGAACAGCCTGAGGGCCGAGGACACCGCCGTGTACTACTGTGC  
CAGGGGCTTCGGCACCGATTTCTGGGGCCAGGGCACCTGGTGACAGTCAGCTCA

可变轻链肽 (CDR为黑体并带下划线):

DIELTQPPSVSVAPGQTARIS**SGDSIGKKYAY**WYQQKPGQAPVLVIY**KKRPS**GIPERFSGSNS  
GNTATLTISGTQAEDEADYYC**SAWGDKGM**VFGGGTKLTVLGQ

可变重链DNA:

GACATCGAGCTGACCCAGCCCCCAGCGTGTCTGTGGCCCCTGGCCAGACCGCCCGGAT  
CAGCTGCTCCGGCGACAGCATCGGCAAGAAGTACGCCTACTGGTATCAGCAGAAGCCCG  
GCCAGGCCCCCGTGCTGGTGTCTACAAGAAGCGGCCAGCGGCATCCCCGAGCGGTTC  
AGCGGCAGCAACAGCGGCAACACCGCCACCCTGACCATCAGCGGCACCCAGGCCGAGGA  
CGAGGCCGACTACTACTGCTCCGCCTGGGGCGACAAGGGCATGGTGTGGCGGCGGAA  
CAAAGTTAACCGTGCTGGGGCAG

图 1