



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117295949 A

(43) 申请公布日 2023. 12. 26

(21) 申请号 202280034423.8

(22) 申请日 2022.05.11

(30) 优先权数据

63/187344 2021.05.11 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.11.10

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/072247 2022.05.11

(87) PCT国际申请的公布数据

WO2022/241430 EN 2022.11.17

(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 K·皮拉里塞蒂 S·吉尔吉斯

J·戈德堡 S·X·王林

(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 黄登高 彭昶

(51) Int.Cl.

G01N 33/574 (2006.01)

权利要求书2页 说明书27页

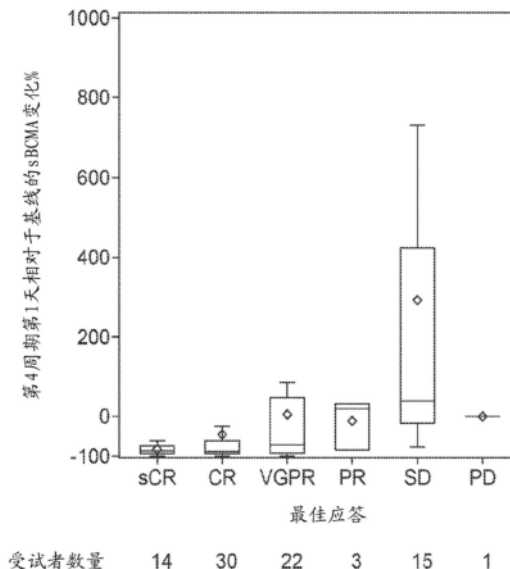
序列表19页 附图15页

(54) 发明名称

用于监测复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的治疗的方法和组合物

(57) 摘要

本发明描述了监测多发性骨髓瘤或浆细胞瘤,特别是复发性或难治性多发性骨髓瘤的进展的方法。还描述了治疗受试者的多发性骨髓瘤或浆细胞瘤或者确定受试者对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的治疗的应答的方法。



1. 一种监测受试者的多发性骨髓瘤的进展的方法,所述方法包括:
 - (a) 测量从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及
 - (b) 将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中所述参考sBCMA水平是在从所述受试者获得(a)的所述血液样品之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的;
其中所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比增加指示肿瘤负荷增加或疾病进展中的一种或多种,并且所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比降低指示肿瘤负荷降低或疾病无进展中的一种或多种。
2. 一种确定受试者对针对多发性骨髓瘤的疗法的应答的方法,所述方法包括:
 - (a) 用所述疗法治疗所述受试者;
 - (b) 测量在(a)的所述治疗之后从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及
 - (c) 将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中所述参考sBCMA水平是在(a)的所述治疗之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的;
其中所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比降低指示所述受试者对所述疗法有反应,并且所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比增加或无变化指示所述受试者对所述疗法没有反应。
3. 根据权利要求2所述的方法,所述方法还包括:如果所述sBCMA水平指示所述受试者对所述疗法没有反应,则用针对多发性骨髓瘤的第二疗法治疗所述受试者。
4. 一种治疗有需要的受试者的多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的方法,所述方法包括:
 - (a) 测量从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;
 - (b) 将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,以测量所述受试者的肿瘤负荷;以及
 - (c) 基于在(b)中测得的所述肿瘤负荷向所述受试者施用疗法。
5. 根据权利要求4所述的方法,所述方法还包括在从所述受试者获得所述血液样品之前用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的疗法治疗所述受试者,其中所述参考sBCMA水平是在用所述疗法治疗所述受试者之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的,并且所述治疗包括:
 - (a) 如果在权利要求4(a)中测得的所述sBCMA水平低于所述参考sBCMA水平,则继续用所述疗法治疗所述受试者,或
 - (b) 如果所述sBCMA水平等于或高于所述参考sBCMA水平,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的第二疗法治疗所述受试者。
6. 一种评估患有多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗的应答的方法,所述方法包括:
 - (a) 用特立妥单抗或塔奎妥单抗治疗所述受试者;
 - (b) 测量在(a)的所述治疗之后从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及
 - (c) 将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中所述参考sBCMA水平是在(a)的所述治疗之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的;
其中所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比降低指示所述受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗有反应,并且所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比增加或无变化指示所述受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗没有反应。
7. 根据权利要求6所述的方法,所述方法还包括:如果所述sBCMA水平指示所述受试者

对特立妥单抗或塔奎妥单抗没有反应,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的第二疗法治疗所述受试者。

8. 根据权利要求2至3或5至7中任一项所述的方法,其中在用所述疗法治疗所述受试者后约4周至16周、优选约4周至12周诸如4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周从所述受试者获得所述血液样品。

9. 根据权利要求2至8中任一项所述的方法,其中所述疗法包括CD3双特异性抗体。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中所述CD3双特异性抗体是特立妥单抗或塔奎妥单抗。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疗法包括向所述受试者静脉内施用每剂约38 μ g/kg至720 μ g/kg、优选每剂约270 μ g/kg至720 μ g/kg的特立妥单抗。

12. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疗法包括向所述受试者皮下施用每剂约80 μ g/kg至3000 μ g/kg、优选每剂约720 μ g/kg至3000 μ g/kg的特立妥单抗。

13. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疗法包括向所述受试者静脉内施用每剂约0.5 μ g/kg至180 μ g/kg、优选每剂约60 μ g/kg至180 μ g/kg的塔奎妥单抗。

14. 根据权利要求10所述的方法,其中所述疗法包括向所述受试者皮下施用每剂约5 μ g/kg至800 μ g/kg、优选每剂约405 μ g/kg至800 μ g/kg的塔奎妥单抗。

15. 根据权利要求9至14中任一项所述的方法,其中所述疗法每两周或每周施用一次。

16. 根据权利要求3、5或7中任一项所述的方法,其中所述第二疗法包括以下中的一种或多种:自体干细胞移植(ASCT)、放射、手术、化学治疗剂、CAR-T疗法、细胞疗法、免疫调节剂、靶向癌症疗法或它们的组合。

17. 根据权利要求1至16中任一项所述的方法,其中所述受试者患有复发性或/或难治性多发性骨髓瘤。

18. 根据权利要求1至17中任一项所述的方法,其中所述血液样品是血清、全血或血浆,优选血清。

19. 根据权利要求1至18中任一项所述的方法,其中使用电化学发光配体结合测定法、酶联免疫吸附测定法(ELISA)或质谱法测量所述血液样品中的所述sBCMA水平。

用于监测复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的治疗的方法和组合物

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2021年5月11日提交的美国临时申请序列号63/187,344的优先权,该临时申请的全部内容全文以引用方式并入本文。

[0003] 序列列表

[0004] 本申请包含已经以ASCII格式电子递交的序列列表,并且据此全文以引用方式并入。创建于2022年4月13日的所述ASCII副本命名为PRD4142WOPCT1_SL.txt,并且大小为36,649字节。

技术领域

[0005] 公开了用于监测多发性骨髓瘤,特别是复发性或难治性多发性骨髓瘤的进展或治疗的方法。

背景技术

[0006] 多发性骨髓瘤(MM)是第二常见的血液恶性肿瘤,占有癌症死亡的2%。MM是一种异质性疾病,并且主要由染色体易位引起,尤其是t(11;14)、t(4;14)、t(8;14)、del(13)、del(17)(Drach等人,Blood.1998;92(3):802-809;Gertz等人,Blood.2005;106(8):2837-2840;Facon等人,Blood.2001;97(6):1566-1571)。因为骨髓浸润、骨破坏、肾衰竭、免疫缺陷以及癌症诊断的心理负担,所以受MM影响的患者可能经历各种疾病相关症状。基于在2009年和2015年之间诊断患有MM的人,MM的5年相对存活率为大约51%。这突出了MM是难以治疗的疾病,其中目前没有足够的治愈选择。

[0007] 复发性和难治性MM构成一种特定的未满足的医疗需求。患有复发性和难治性疾病的患者被定义为实现轻微应答或更佳应答然后在治疗时进展或在其最后一次治疗的60天内经历进展的那些患者。在接受免疫调节药物和蛋白酶体抑制剂两者之后进展的患者的选择有限。先前曾接受大量治疗的患者常常出现免疫系统受损,这可能导致自先前治疗后持续存在的其他疾病病症,诸如机会性感染和毒性(例如,骨髓抑制、周围神经病变、深部静脉血栓症)。此外,患有晚期MM的患者常常是老年人并且易受严重的治疗引发的不良事件(TEAE)的影响,并且继续暴露于这些疗法。在标准可用疗法(诸如蛋白酶体抑制剂、免疫调节药物和单克隆抗体)已经用完后,就没有标准疗法了。在美国,塞利尼索(Selinexor)和最近获批的BLENREP(贝兰他单抗莫福汀-b1mf)被许可用于这种高度难治性疾病背景。这些患者的其他选择是进入临床试验,或者是可以用先前治疗方案给他们提供再治疗(如果用于再治疗的毒性情况允许的话)。但是通常情况下,如果没有其他治疗选择,则只能向他们提供姑息治疗以改善疾病相关症状。在干细胞移植通常不是可行选择的老年人群体中,以及在已用尽所有可用疗法的患有顽固性疾病的患者中,中位总体生存期仅为8至9个月(Kumar等人,Leukemia,2012,26:149-157;Usmani等人,Oncologist,2016,21:1355-1361)。对于患有对通常施用的蛋白酶体抑制剂和免疫调节药物难治的疾病的患者,中位总体生存期降低

至仅5个月(Usmani等人,2016)。

[0008] 目前可用的用于监测临床状态和对治疗的应答的方法对于快速且可靠地检测变化并不是最佳的。例如,血清和/或尿液中的单克隆副蛋白(M蛋白)浓度被用作肿瘤负荷的指标,但当需要快速评估针对MM的新疗法的效果时,其缓慢的变化速率可能会带来问题(Udd等人,Clin Adv Hematol Oncol.2017年12月;15(12):951-961)。血清游离轻链(sFLC)是一种具有较短半衰期的选项,但在MM患者中,sFLC水平充分升高的患者的百分比较低。在患有肾损害(一种在患有MM的患者中频繁发生的病症)的患者中,sFLC的测量也是不可靠的。骨髓活检被认为是测量浆细胞浸润的最准确的方法,但是其是侵入性的且昂贵的,通常会低估浆细胞增多的程度,并且可能导致严重的不良事件(同上)。

[0009] B细胞成熟抗原(BCMA)也称为CD269和肿瘤坏死因子(TNF)受体超家族成员17,是在B淋巴细胞(B细胞)成熟和后续分化到浆细胞中起关键作用的受体。BCMA结合2个配体:增殖诱导配体(APRIL;CD256)和BAFF(CD257)。APRIL和BAFF是II型跨膜蛋白,它们易于被Furin裂解并被许多细胞(B细胞[自分泌]、单核细胞、树突状细胞、T细胞、破骨细胞等)分泌作为可溶性三聚体并且可以结合到BCMA受体。与其他表面标记物不同,BCMA仅在B谱系细胞中表达并且在浆细胞分化期间选择性诱导。

[0010] 人BCMA受体是184个氨基酸的蛋白质,该受体既不具有分泌信号序列,也不具有N末端54个氨基酸细胞外结构域中的任何特异性蛋白酶切割位点。然而,观察到N末端片段作为血清中的可溶性蛋白质,这是由在跨膜结构域切割BCMA蛋白的 γ 分泌酶活性所致(Laurent等人,Nat Commun.2015;6:7333)。 γ 分泌酶处理的抑制导致人原代B细胞中BCMA表面蛋白显著增加(Laurent等人,2015年,同上)。高水平的可溶性BCMA(sBCMA)在多发性骨髓瘤患者血清样品中测量(Pillarsetti等人,Blood Adv.2020年9月22日;4(18):4538-4549)并与浆细胞计数相关联(Sanchez等人,Br J Haematol.2012;158(6):727-738)。

[0011] 申请人(Pillarsetti等人,Blood Adv.2020年9月22日;4(18):4538-4549)和其他人(Carpenter等人,Clin Cancer Res.2013;19(8):2048-2060;Novak等人,Blood.2004;103(2):689-694)在MM细胞系和多发性骨髓瘤患者的所有恶性浆细胞中普遍检测到BCMA mRNA和蛋白。类似地,在多发性骨髓瘤细胞系和患者样品中,与也在正常成纤维细胞和上皮细胞上表达的关键浆细胞标记物(CD138)相比,BCMA更稳定表达(Palaiologou等人,Histol Histopathol.2014;29(2):177-189)。BCMA表达对于B细胞谱系具有选择性,并且在除了通过免疫组织化学(IHC)方法确定的浸润浆细胞之外,在任何主要组织中未检测到BCMA表达(Carpenter等人,2014年,同上)。综上所述,BCMA在B细胞谱系上的选择性表达使其成为监测疾病进展和治疗浆细胞障碍(如多发性骨髓瘤)的T细胞介导的疗法的有吸引力的靶标(Frigyesi等人,Blood.2014;123(9):1336-1340;Tai等人,Immunotherapy.2015;7(11):1187-1199)。

[0012] 存在对用于监测MM和浆细胞瘤中的临床进展和治疗性治疗的功效的改进或替代方法的持续需要。

发明内容

[0013] 本申请通过提供使用sBCMA作为骨髓瘤和浆细胞瘤肿瘤负荷的替代标志物以及作为MM或浆细胞瘤患者对疗法的应答的有价值标志物的方法来满足这一需求。

[0014] 在一个方面,本文提供了一种监测受试者的多发性骨髓瘤的进展的方法,该方法包括:(a) 测量从该受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及(b) 将该sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中参考sBCMA水平是在从该受试者获得(a)的血液样品之前从该受试者获得的对照血液样品中测得的;其中sBCMA水平与参考sBCMA水平相比增加指示肿瘤负荷增加或疾病进展中的一种或多种,并且sBCMA水平与参考sBCMA水平相比降低指示肿瘤负荷降低或疾病无进展中的一种或多种。

[0015] 本公开还提供了一种确定受试者对针对多发性骨髓瘤的疗法的应答的方法,该方法包括:(a) 用疗法治疗该受试者;(b) 测量在(a)的治疗之后从该受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及(c) 将sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中参考sBCMA水平是在(a)的治疗之前从该受试者获得的对照血液样品中测得的;其中sBCMA水平与参考sBCMA水平相比降低指示该受试者对该疗法有反应,并且sBCMA水平与参考sBCMA水平相比增加或无变化指示该受试者对该疗法没有反应。

[0016] 在特定实施方案中,该方法还包括:如果sBCMA水平指示该受试者对该疗法没有反应,则用针对多发性骨髓瘤的第二疗法治疗该受试者。

[0017] 本公开还提供了一种治疗有需要的受试者的多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的方法,该方法包括:(a) 测量从该受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;(b) 将该sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,以测量该受试者的肿瘤负荷;以及(c) 基于在(b)中测得的肿瘤负荷向该受试者施用疗法。

[0018] 在特定实施方案中,该方法还包括在从受试者获得血液样品之前用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的疗法治疗该受试者,其中参考sBCMA水平是在用该疗法治疗该受试者之前从该受试者获得的对照血液样品中测得的,并且该治疗包括:(a) 如果从该受试者获得的血液样品中测得的sBCMA水平低于参考sBCMA水平,则继续用该疗法治疗该受试者,或(b) 如果所述sBCMA水平等于或高于参考sBCMA水平,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的第二疗法治疗该受试者。

[0019] 本公开还提供了一种评估患有多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的受试者对特立妥单抗(teclistamab)或塔奎妥单抗(talquetamab)的应答的方法,该方法包括:(a) 用特立妥单抗或塔奎妥单抗治疗该受试者;(b) 测量在(a)的治疗之后从该受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及(c) 将该sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中参考sBCMA水平是在(a)的治疗之前从该受试者获得的对照血液样品中测得的;其中该sBCMA水平与参考sBCMA水平相比降低指示该受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗有反应,并且该sBCMA水平与参考sBCMA水平相比增加或无变化指示该受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗没有反应。

[0020] 在特定实施方案中,该方法还包括:如果该sBCMA水平指示该受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗没有反应,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的第二疗法治疗该受试者。

[0021] 在特定实施方案中,在用该疗法治疗受试者后约4周至16周、优选约4周至12周诸如4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周从该受试者获得所述血液样品。

[0022] 在特定实施方案中,该疗法包括CD3双特异性抗体。在特定实施方案中,该CD3双特异性抗体是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在特定实施方案中,该疗法包括向受试者静脉内施用每剂约38 μ g/kg至720 μ g/kg、优选每剂约270 μ g/kg至720 μ g/kg的特立妥单抗。在其他实施方案中,该疗法包括向受试者皮下施用每剂约80 μ g/kg至3000 μ g/kg、优选每剂约720 μ g/kg

至3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的特立妥单抗。在特定实施方案中,该疗法包括向受试者静脉内施用每剂约0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、优选每剂约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的塔奎妥单抗。在特定实施方案中,该疗法包括向受试者皮下施用每剂约5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、优选每剂约405 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的塔奎妥单抗。

[0023] 在特定实施方案中,该疗法每两周或每周施用一次。

[0024] 在特定实施方案中,该第二疗法包括以下中的一种或多种:自体干细胞移植(ASCT)、放射、手术、化学治疗剂、CAR-T疗法、细胞疗法、免疫调节剂、靶向癌症疗法或它们的组合。

[0025] 在特定实施方案中,该受试者患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。

[0026] 在特定实施方案中,该血液样品是血清、全血或血浆,优选血清。

[0027] 在特定实施方案中,使用电化学发光配体结合测定法、酶联免疫吸附测定法(ELISA)或质谱法测量血液样品中的sBCMA水平。

附图说明

[0028] 结合附图进行阅读时,能够更好地理解前述发明内容和以下对本专利申请的优选实施方案的详细说明。但是,应当理解,本专利申请不限于附图中示出的精确实施方案。

[0029] 图1A-图1B示出了图表,该图表展示了在应答者和无应答者中特立妥单抗(图1A)和塔奎妥单抗(图1B)从基线到C3D1的sBCMA水平的变化。缺少第3周期第1天的数据的3名患者(特立妥单抗)和2名患者(塔奎妥单抗)使用了第3周期第8天的数据。

[0030] 图2A-图2B示出了图表,该图表展示了根据对治疗的应答,特立妥单抗(图2A)和塔奎妥单抗(图2B)从基线到C3D1的sBCMA水平的变化。sCR,严格完全应答;CR,完全应答;VGPR,非常好的部分应答;PR,部分应答;MR,最小应答;SD,疾病稳定;PD,疾病进展。

[0031] 图3A-图3B示出了图表,该图表展示了根据对治疗的应答,特立妥单抗(图3A)和塔奎妥单抗(图3B)随时间推移的sBCMA水平的变化。

[0032] 图4A-图4B示出了图表,该图表展示了根据对治疗的应答,特立妥单抗(图4A)和塔奎妥单抗(图4B)从基线到C3D1的sBCMA水平的变化。图4A包括特立妥单抗静脉注射剂量0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和皮下注射剂量80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$;缺少第3周期第1天的数据的3名患者使用了第3周期第8天的数据;sBCMA变化百分比 $>500\%$ 的3名患者未显示:508%(SD)、1201%(SD)、2620%(SD)。图4B包括塔奎妥单抗静脉注射剂量1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 和皮下注射剂量5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至800 $\mu\text{g}/\text{kg}$;缺少第3周期第1天的数据的2名患者使用了第3周期第8天的数据。将sBCMA变化百分比计算为(第3周期第1天的给药前sBCMA基线/sBCMA基线) $\times 100$ 。

[0033] 图5A-图5D示出了图表,该图表展示出,具有高肿瘤负荷的患者对270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射剂量或720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射剂量的特立妥单抗(图5A-图5B)和60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射剂量或405 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 皮下注射剂量的塔奎妥单抗(图5C-图5D)有应答。

[0034] 图6A-图6B示出了图表,该图表展示了根据特立妥单抗(图6A)和塔奎妥单抗(图6B)在基线处的sBCMA水平的患者应答。

[0035] 图7A-图7B示出了图表,该图表展示了根据特立妥单抗(图7A)和塔奎妥单抗(图7B)治疗的肿瘤负荷的患者应答。

[0036] 图8示出了图表,该图表展示了基线sBCMA与骨髓肿瘤浆细胞百分比之间的相关性。数据包括具有基线sBCMA和基线骨髓浆细胞百分比两者的患者;排除了患有髓外浆细胞瘤的患者。

[0037] 图9A-图9B示出了图表,该图表展示出,基线sBCMA水平在具有高风险和标准风险细胞遗传学的患者中是相似的,并且到第3周期第1天,特立妥单抗(图9A)和塔奎妥单抗(图9B)调节了具有高风险和标准风险细胞遗传学的患者中的sBCMA水平。特立妥单抗的活性剂量为270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脉注射)或720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (皮下注射);塔奎妥单抗的活性剂量为60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (静脉注射)或405 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (皮下注射)。

[0038] 图10示出了在第4周期第1天通过由独立审查委员会(IRC)按最佳应答评估的sBCMA与基线相比的变化百分比;功效分析集中的药代动力学可评价分析集(关键的RP2D)。关键词:RP2D=2期推荐剂量;sCR=严格完全应答;CR=完全应答;VGPR=非常好的部分应答;PR=部分应答;MR=最小应答;SD=疾病稳定;PD=疾病进展;sBCMA=可溶性B细胞成熟抗原。

[0039] 图11示出了在第4周期第1天通过由研究人员按最佳应答评估的sBCMA与基线相比的变化百分比;功效分析集中的药代动力学可评价分析集(1期)。关键词:sCR=严格完全应答;CR=完全应答;VGPR=非常好的部分应答;PR=部分应答;SD=疾病稳定;PD=疾病进展;sBCMA=可溶性B细胞成熟抗原。

具体实施方式

[0040] 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。本文引用的所有专利、公布的专利申请和出版物均以引用方式并入本文,如同在本文中进行了充分阐述。

[0041] 如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数形式。

[0042] 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。

[0043] 当提及数值范围、截止值、特定值使用时,术语“约”意指处于如本领域的普通技术人员所确定的特定值的可接受误差范围之内,其将部分取决于该值是如何测量或确定的,即测量系统的限制。在某一测定、结果或实施方案的上下文中,除非实施例或说明书其他地方内另有明确说明,否则“约”是指在根据本领域惯例的一个标准偏差之内或多至10%的范围(取较大者)。

[0044] 如本文所用,多个列举的要素之间的连接术语“和/或”被理解为包含单个选项和组合选项两者。例如,在两个要素由“和/或”连接的情况下,第一种选项是指在没有第二个要素的情况下适用第一个要素。第二种选项是指在没有第一个要素的情况下适用第二个要素。第三种选项是指适合一起使用第一要素和第二要素。这些选项中的任一种均被理解为落在含义内,并且因此满足如本文所用的术语“和/或”的要求。多于一种选项的并行适用性也被理解为落在含义内,并且因此满足术语“和/或”的要求。

[0045] 术语“抗体”广义上是指并包括免疫球蛋白分子,具体包括单克隆抗体,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、四特异性抗体等),二聚、四聚或多聚抗体,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。“全长抗体”包含由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)。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),散布其间的框架区(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。

[0046] 术语“抗原结合片段”或“抗原结合结构域”是指免疫球蛋白分子的结合抗原的部分。抗原结合片段可以是合成的、可酶促获得的或经遗传工程改造的多肽,并且含有:VH、VL、VH和VL、Fab、F(ab')₂、Fd和Fv片段;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;驼峰化VH结构域;由模拟抗体的CDR(诸如FR3-CDR3-FR4部分、HCDR1、HCDR2和/或HCDR3以及LCDR1、LCDR2和/或LCDR3)的氨基酸残基组成的最小识别单元。VH和VL结构域可经由合成接头连接在一起以形成各种类型的单链抗体设计,其中在VH和VL结构域由单独的单链抗体构建体表达的情况下,VH/VL结构域可在分子内或分子间配对,以形成单价抗原结合位点,诸如单链Fv(scFv)或双价抗体;例如在国际专利公布W01998/44001、W01988/01649、W01994/13804和W01992/01047。

[0047] 除非另有说明,否则在一系列元素之前的术语“至少”应理解为指代系列中的每个元素。本领域的技术人员将会认识到、或仅使用常规实验就能够确定本文所述发明的具体实施方案的多种等同方案。此类等同方案旨在由本发明所涵盖。

[0048] “BCMA”是指人B细胞成熟抗原,也称为CD269或TNFRSF17(UniProt Q02223)。BCMA的胞外结构域涵盖Q02223的残基1-54。人BCMA包含SEQ ID NO:1的氨基酸序列。

[0049] SEQ ID NO:1

[0050] MLQMAGQCSQNEYFDSLHACIPCQLRCSNTPPLTCQRYCNASVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDEFKNTGSGLLGMANIDLEKSR TGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIKSKPKVDS DHC FPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIEKSISAR

[0051] “sBCMA”、“可溶性BCMA”和“血清BCMA”是指BCMA的胞外结构域(SEQ ID NO:1的残基1-57),其通过 γ 分泌酶从浆细胞上的膜结合形式切割,释放到血液中,并且溶解在血清中。

[0052] 术语“双特异性”是指特异性地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,例如食蟹猴(*Macaca cynomolgus*)(*cynomolgus*,*cyno*)或黑猩猩(*Pan troglodytes*))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。

[0053] “BCMAxCD3双特异性抗体”是指特异性结合BCMA和CD3的双特异性抗体。

[0054] 当在抗体或抗体片段的上下文中使用时,术语“特异性结合”或其衍生术语表示经由免疫球蛋白基因或免疫球蛋白基因的片段编码的结构域结合感兴趣的蛋白质的一个或多个表位,而不优先结合含有混合分子群的样品中的其他分子。通常,抗体与同源抗原结合的Kd小于约 1×10^{-6} M,其为通过表面等离子体共振试验或细胞结合试验测得。短语诸如“[抗原]特异性”抗体(例如,GPRC5D特异性抗体)意在表达所述抗体特异性地结合所述抗原。

[0055] 术语“生物标志物”是指这样一种物质,其变化和/或检测指示特定的生物状态。“生物标志物”可指示可能与疾病的风险、对治疗的易感性或进展相关的多肽或蛋白质表达水平的变化。在一些实施方案中,生物标志物可以是多肽或蛋白质或其片段。可通过本领域已知的方法确定特定蛋白质的相对水平。例如,可以使用基于抗体的方法,诸如免疫印迹法、酶联免疫吸附测定法(ELISA)或其他方法。在一些实施方案中,适应症是疾病,例如癌症(例如,MM或浆细胞瘤)对给定治疗(例如,抗体,诸如特立妥单抗或塔奎妥单抗)的反应性。

[0056] 如本文所用,术语“癌症”是指广泛的各种疾病,其特征在于身体中异常细胞的不受控制的生长。不受控制的细胞分裂和生长导致形成侵入相邻组织的恶性肿瘤,并且还可通过淋巴系统或血流转移到身体的远侧部分。“癌症”或“癌症组织”可包括肿瘤。

[0057] 术语“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人抗原,该同源二聚体或该异源二聚体由两条或四条受体链:CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 ζ 和CD3 γ 的缔合形成。除非另有说明,否则术语“CD3”包括由细胞(包括T细胞)天然表达或者能够在用编码那些多肽的基因或cDNA转染的细胞上表达的任何CD3变体、同种型和物种同源物。人CD3 ϵ 包含SEQ ID NO:2的氨基酸序列。SEQ ID NO:3示出了人CD3 ϵ 的胞外结构域。

[0058] SEQ ID NO:2

[0059] MQSGTHWRVLGLCLLSVGVWQDGNEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMDVMSVATIVIVDICITGGLLLLVYYWSKNRKAKAKPVTTRGAGAGGRQGRQNKERPPVNPDPYEP IRKGQRDLYSGLNQRR I

[0060] SEQ ID NO:3

[0061] DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARCENCMEMD

[0062] 术语“CH3区域”或“CH3结构域”是指免疫球蛋白的CH3区域。人IgG1抗体的CH3区域对应于氨基酸残基341-446。然而,CH3区域也可以是如本文所述的其他抗体同种型中的任一种。

[0063] 如本文所用,术语“与……组合”意指将两种或更多种治疗剂以混合物一起、作为单一药剂同时或作为单一药剂以任何顺序依次施用给受试者。

[0064] 如本文所用,术语“互补决定区”(CDR)是指结合抗原的抗体区域。CDR可使用各种描绘来定义,诸如Kabat(Wu等人,J Exp Med,第132卷:第211-250页,1970年)(Kabat等人,“Sequences of Proteins of Immunological Interest”,第5版,Public Health Service,National Institutes of Health,Bethesda,Md.,1991年)、Chothia(Chothia等人,J Mol Biol,第196卷:第901-917页,1987年)、IMGT(Lefranc等人,Dev Comp Immunol

27:55-77,2003)和AbM(Martin和Thornton J Biol 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,Dev Comp Immunol 27:55-77,2003;Honegger和Pluckthun,J Mol Biol 309:657-70,2001;国际免疫遗传学(IMG)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、IMG或AbM)定义的CDR。

[0065] 如本文所用,术语“包含”旨在包括由术语“基本上由……组成”和“由……组成”涵盖的示例;类似地,术语“基本上由……组成”旨在包括由术语“由……组成”所涵盖的示例。除非上下文另有明确要求,否则在整个说明书和权利要求书中,字词“包括”、“包含”、“具有”等应被理解为包含性意义,而不是排他性或穷举性意义;也就是说,“包括但不限于”的意义。

[0066] 如本文所用,“对样品”或“对照血液样品”是指来自未暴露于特定疗法(例如,特立妥单抗或塔奎妥单抗)或未用该特定疗法治疗的受试者的基线样品或血液样品。

[0067] 如本文所用,术语“增强”或“增强的”是指当与对照水平或参考水平相比时测得的sBCMA水平的增强。“增强的”可以是约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更大的增强,或统计意义上显著的增强。

[0068] 如本文所用,术语“Fc γ 受体”(Fc γ R)是指熟知的Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb或Fc γ RIII。活化Fc γ R包括Fc γ RI、Fc γ RIIa和Fc γ RIII。

[0069] 如本文所用,术语“G蛋白偶联受体家族C组5成员D”和“GPC5D”特别包括人GPC5D蛋白,例如,如SEQ ID NO:4或GenBank登录号BC069341、NCBI参考序列:NP_061124.1和UniProtKB/Swiss-Prot登录号Q9NZD1中所述(还可参见Brauner-Osborne,H.人2001,Biochim.Biophys.Acta 1518,237-248)。

[0070] SEQ ID NO:4

[0071] MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIIIESLAIIIGIVVTILLLLAFLFLMRKIQDCSQWNVLPQTLLFLLS
VLGLFGLAFAFIIELNQQTAPVRYFLFGVLFALCFSCLLAHASNLVKLVRGCVSFSWTTILCIAIGCSLLQIIIIATE
YVTLIMTRGMMFVNMTPCQLNVDFVLLVYVLFMLALTFVSKATFCGPCENWKQHGRILIFITVLFSSIIIVVVWISM
LLRGNPQFQRQPQWDDPVVICIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSCRQECPLQGNACPVTAYQHSFQVENQELSRAR
DSDGAEEDVALTSYGTPIQPQTVDPTQECFIPQAKLSPQQDAGGV

[0072] 如本文所用,“GPC5D \times CD3抗体”为多特异性抗体,任选地为双特异性抗体,其包含两个不同的抗原结合区,其中一个结合区特异性地结合至抗原GPC5D,并且其中另一个结合区特异性地结合至CD3。

[0073] 如本文所用,术语“人类抗体”是指当施用于人受试者时被优化以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,所以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。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具有至少约80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%的同一性。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 Biol* 296:57-86中所述)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和国际专利公布号W02009/085462中所述)。“人抗体”的定义中不包括至少一个CDR源自非人物种的抗体。

[0074] 如本文所用,术语“人源化抗体”是指其中至少一个CDR来源于非人类物种并且至少一个框架来源于人免疫球蛋白序列的抗体。人源化抗体在框架中可包含取代,使得这些框架可能不是表达的人免疫球蛋白或人免疫球蛋白种系基因序列的精确拷贝。

[0075] 如本文所用,术语“分离的”是指已经与分子产生于其中的系统(例如,重组细胞)中的其他组分基本上分离和/或从其中纯化出来的分子(诸如合成多核苷酸或蛋白质,如抗体)的同质群体,以及已经受至少一个纯化或分离步骤的蛋白质。“分离的抗体”是指基本上不含其他细胞材料和/或化学物质的抗体,并且涵盖分离至更高纯度,诸如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%纯度的抗体。

[0076] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从抗体分子的基本上同质群体中获得的抗体,即,除了可能熟知的改变(诸如从抗体重链移除C末端赖氨酸)或翻译后修饰(诸如氨基酸异构化或脱酰胺、甲硫氨酸氧化或天冬酰胺或谷氨酰胺脱酰胺)之外,构成群体的各个抗体是相同的。单克隆抗体通常结合一个抗原表位。双特异性单克隆抗体结合两个不同的抗原表位。单克隆抗体可在抗体群体内具有异质糖基化。单克隆抗体可以是单特异性的或多特异性的,诸如双特异性的、单价的、二价的或多价的。

[0077] 如本文所用,术语“突变”是指与参考序列相比,多肽或多核苷酸序列中工程化或天然存在的改变。该改变可以是一个或多个氨基酸或多核苷酸的取代、插入或缺失。

[0078] 如本文所用,术语“多特异性”是指特异性结合地至少两个不同抗原或同一抗原内的至少两个不同表位的抗体。多特异性抗体可结合例如两个、三个、四个或五个不同抗原,或同一抗原内的不同表位。

[0079] 当前的IMWG(国际骨髓瘤工作组)指南将“阴性微小残留病状态”或“阴性MRD状态”或“MRD阴性”定义为满足完全应答(CR)标准的患者中100000个骨髓细胞(10^5)中少于一个肿瘤细胞。可以使用下一代测序(NGS)确定阴性微小残留疾病状态。

[0080] 如本文所用,术语“药物组合物”是指包含活性成分和药学上可接受的载体的组合物。

[0081] 如本文所用,术语“药学上可接受的载体”或“赋形剂”是指药物组合物中除活性成分之外的成分,该成分对受试者无毒。

[0082] 如本文所用,术语“重组”是指通过重组方法制备、表达、产生或分离的核酸、抗体和其他蛋白质或肽。例如,可以连接来自不同来源的片段以产生重组DNA、RNA、抗体或蛋白质。

[0083] 如本文所用,术语“降低”或“降低的”是指当与对照水平或参考水平相比时,测得

的sBCMA水平的降低。“降低的”可为约10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更大的降低,或统计意义上显著的降低。

[0084] 如本文所用,术语“参考水平”是指sBCMA水平,其为绝对水平;相对水平;具有上限和/或下限的水平;水平范围;平均水平;中值水平、平均水平或与特定对照、基线或测试水平相比的水平。sBCMA的参考水平可基于个体样品水平,诸如例如,从来自患有MM或浆细胞瘤的受试者但在较早时间点的样品获得的水平,或从来自MM受试者或患有浆细胞瘤的受试者(而不是被测试的个体)或“正常”受试者(其是未被诊断为患有MM或浆细胞瘤的个体)的样品获得的水平。参考水平可基于大量样品,诸如来自MM或浆细胞瘤患者或正常个体的样品,或基于包括或不包括待测试样品的样品池。

[0085] 如本文所用,术语“难治性”是指不适于外科手术干预并且初始对治疗无反应的癌症。

[0086] 如本文所用,术语“复发性”是指对治疗有反应但然后返回的癌症。

[0087] 当提及治疗或疗法使用时,术语“应答”、“反应性”或“有反应”是指该治疗或疗法在减轻或减少所治疗疾病的症状方面的有效性程度。该疾病可以是例如MM或浆细胞瘤。例如,当提及细胞或受试者的治疗使用时,术语“增加的反应性”是指当使用本领域已知的任何方法测量时,减轻或减少疾病症状的有效性的增加。在某些实施方案中,有效性的增加为至少约5%、至少约10%、至少约20%、至少约30%、至少约40%或至少约50%。

[0088] 如本文所用,“样品”旨在包括其中可检测基因、蛋白质或生物标志物的表达的细胞、组织或体液的任何取样。此类样品的示例包括但不限于活检、涂片、血液、淋巴液、尿液、唾液或它们的任何其他身体分泌物或衍生物。血液可例如包括全血、血浆、血清或血液的任何衍生物。样品可以例如用抗凝剂处理,或不处理。可通过本领域技术人员已知的多种技术从受试者获得样品。

[0089] 如本文所用,术语“受试者”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,诸如非人灵长类动物、绵羊、狗、猫、马、牛、鸡、两栖动物、爬行动物等。除非另外指出,术语“患者”或“受试者”可互换使用。

[0090] 如本文所用,术语“T细胞重定向治疗剂”是指包含两个或更多个结合区的分子,其中这些结合区中的一个结合区特异性结合靶细胞或组织上的细胞表面抗原,并且其中分子的第二结合区特异性结合T细胞抗原。细胞表面抗原的示例包括肿瘤相关抗原,诸如BCMA或GPCR5D。T细胞抗原的示例包括例如CD3。这种双靶/多靶结合能力将T细胞募集到靶细胞或组织,从而根除靶细胞或组织。

[0091] 如本文所用,术语“治疗有效量”是指在所需剂量和时间段有效实现期望的治疗结果的量。治疗有效量可根据以下因素变化:诸如个体的疾病状态、年龄、性别和体重,以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发期望的应答的能力。有效的治疗剂或治疗剂的组合的示例性指标包括例如改善患者的健康。

[0092] 如本文所用,术语“治疗”是指治疗性治疗以及预防性或防御性措施两者,其中目标是防止或减缓(减轻)不期望的生理变化或障碍。有益或期望的临床结果包括症状的减轻、疾病程度的减弱、疾病的稳定(即,未恶化)状态、疾病进展的延迟或减慢、疾病状态的改善或缓和,以及缓解(不论是部分缓解还是完全缓解),不论是可检测的还是不可检测的。“治疗”也可意指与受试者未接受治疗时的预期生存期相比延长生存期。需要治疗的个体包

括已患有病症或障碍的个体以及易患病症或障碍的个体或者要预防病症或障碍的个体。

[0093] 如本文所用,术语“肿瘤负荷”是指受试者体内肿瘤细胞的数量、肿瘤的大小、肿瘤组织的总质量或癌症的量。

[0094] 如本文所用,术语“肿瘤细胞”或“癌细胞”是指在体内、离体或组织培养物中的癌性、癌前或转化的细胞,其具有自发或诱导的表型变化。这些变化未必涉及新遗传物质的摄取。尽管转化可由感染转化病毒以及掺入新基因组核酸引发,但外源核酸或其摄取也可自发地引发或在暴露于致癌物之后引发,从而使内源基因突变。转化/癌症示例为合适的动物宿主(诸如裸小鼠等)中体外、体内和离体的形态变化、细胞永生、异常生长控制、病灶形成、增殖、恶性肿瘤、肿瘤特异性标志物水平调节、侵入、肿瘤生长。

[0095] 为了帮助本申请的读者,已将说明书分成各个段落或章节,或者涉及本申请的各个实施方案。这些分割不应被认为是将段落或章节或实施方案的主要内容与另一段落或章节或实施方案的主要内容拆开。相反,本领域技术人员将理解,本说明书具有广泛的应用,并且涵盖可设想到的各个章节、段落和句子的所有组合。对任何实施方案的讨论仅意图是示例性的,并且不旨在表明本公开(包括权利要求书)的范围限于这些示例。本申请设想了以任何组合使用可用于本申请的任何适用的组分和/或步骤,而不论是否明确描述特定组合。

[0096] sBCMA及其使用方法

[0097] 本文所提供的方法部分地基于以下发现:在分别对给定治疗(例如,抗体,诸如特立妥单抗或塔奎妥单抗)有反应和无反应的患有多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的受试者中观察到血清BCMA(sBCMA)水平的可检测到的降低或增加,sBCMA水平可用作预测或监测受试者对治疗的反应性和/或受试者中癌症进展的生物标志物。

[0098] 因此,在一个总体方面,本公开涉及一种监测受试者的癌症的进展的方法,所述方法包括:(a)测量从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及(b)将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中所述参考sBCMA水平是在从所述受试者获得(a)的所述血液样品之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的;其中所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比增加指示肿瘤负荷增加或疾病进展中的一种或多种,并且所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比降低指示肿瘤负荷降低或疾病无进展中的一种或多种。此外,sBCMA可能是浆细胞瘤的原因,例如,患有浆细胞瘤的患者可具有通过骨髓浆细胞(BMPC)百分比测量的低肿瘤负荷,但具有高sBCMA水平。优选地,癌症是多发性骨髓瘤(MM)或浆细胞瘤,更优选地,癌症是复发性或/或难治性多发性骨髓瘤。

[0099] 在一些实施方案中,sBCMA水平可在测量对照血液样品中的参考sBCMA水平一段时间后测量,诸如例如,在测量参考sBCMA水平后约4周至16周后、约2个月至6个月、约4个月至12个月或更长时间后测量。在一些实施方案中,在测量对照血液样品中的参考sBCMA水平后,测量sBCMA水平多于一次,以确定受试者中癌症的进展。在一些实施方案中,可在多个时间点测量sBCMA水平,以确定受试者中癌症随时间的进展。例如,可每天一次、每周一次、每月一次、每六个月一次、每年一次或其间的任何时间长度测量sBCMA水平,以确定受试者中癌症的进展。

[0100] 在另一个总体方面,本公开涉及一种确定受试者对针对多发性骨髓瘤的疗法的应答的方法,所述方法包括:(a)用所述疗法治疗所述受试者;(b)测量在(a)的所述治疗之后

从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及(c)将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中所述参考sBCMA水平是在(a)的所述治疗之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的;其中所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比降低指示所述受试者对所述疗法有反应,并且所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比增加或无变化指示所述受试者对所述疗法没有反应。

[0101] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。

[0102] 在一些实施方案中,在用该疗法治疗该受试者后4周至16周、优选4周至12周诸如4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周从该受试者获得该血液样品。在一些实施方案中,在用该疗法治疗该受试者后约2个月至6个月、约4个月至12个月或更长一段时间后,从该受试者获得该血液样品。在一些实施方案中,在测量对照血液样品中的参考sBCMA水平后,测量sBCMA水平多于一次。在一些实施方案中,可在多个时间点测量sBCMA水平,以确定随时间推移对疗法的应答。例如,可每天一次、每周一次、每月一次、每六个月一次、每年一次或其间的任何时间长度测量sBCMA水平,以确定随时间推移对疗法的应答。

[0103] 在一些实施方案中,血液样品是全血、血清或血浆,优选血清。血液样品可以用例如抗凝剂处理,或不处理。

[0104] 在一些实施方案中,该疗法是CD3双特异性抗体。在一些实施方案中,该疗法是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在一些实施方案中,该疗法是CAR-T疗法。在一些实施方案中,该方法包括:如果该sBCMA水平与参考sBCMA水平相比增加或不变,则用针对多发性骨髓瘤的第二疗法治疗该受试者。在一些实施方案中,该第二疗法是CD3双特异性抗体。在一些实施方案中,该第二疗法是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在一些实施方案中,该第二疗法是以下中的一种或多种:自体干细胞移植(ASCT)、放射、手术、化学治疗剂、CAR-T疗法、细胞疗法、免疫调节剂、靶向癌症疗法或它们的组合。

[0105] 在另一个总体方面,本公开涉及一种治疗有需要的受试者的多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的方法,该方法包括:(a)测量从该受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;(b)将该sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,以测量该受试者的肿瘤负荷;以及(c)基于在(b)中测得的肿瘤负荷向该受试者施用疗法。在一些实施方案中,该方法还包括在从该受试者获得血液样品之前用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的疗法治疗该受试者,其中该参考sBCMA水平是在用该疗法治疗该受试者之前从该受试者获得的对照血液样品中测得的,并且该治疗包括:(a)如果从该受试者获得的血液样品中测得的该sBCMA水平低于该参考sBCMA水平,则继续用该疗法治疗该受试者,或(b)如果该sBCMA水平等于或高于该参考sBCMA水平,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的第二疗法治疗该受试者。

[0106] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤或浆细胞瘤是复发性的和/或难治性的。

[0107] 在一些实施方案中,在用该疗法治疗该受试者后4周至16周、优选4周至12周诸如4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周从该受试者获得该血液样品。在一些实施方案中,血液样品是全血、血清或血浆,优选血清。血液样品可以用例如抗凝剂处理,或不处理。

[0108] 在一些实施方案中,该疗法是CD3双特异性抗体。在一些实施方案中,该疗法是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在一些实施方案中,该疗法是CAR-T疗法。在一些实施方案中,该第二疗法是CD3双特异性抗体。在一些实施方案中,该第二疗法是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在一些实施方案中,该第二疗法是以下中的一种或多种:自体干细胞移植(ASCT)、放射、手

术、化学治疗剂、CAR-T疗法、细胞疗法、免疫调节剂、靶向癌症疗法或它们的组合。

[0109] 在一些实施方案中,参考sBCMA水平是预先确定的sBCMA水平,并且该治疗包括:如果sBCMA水平低于该预定水平,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的疗法治疗该受试者。预先确定的sBCMA水平可以根据所使用的疗法而改变。疗法的预定水平可以基于个体对该疗法的反应性来确定,并且作为个体的医疗记录的一部分保存。疗法的预定水平可以基于多个个体对该疗法的平均反应性来确定。在一些实施方案中,预先确定的sBCMA水平,优选对于CD3双特异性抗体而言,为约400ng/mL至1000ng/mL,诸如约400ng/mL、约500ng/mL、约600ng/mL、约700ng/mL、约800ng/mL、约900ng/mL或约1000ng/mL。优选地,特立妥单抗或塔奎妥单抗的预先确定的sBCMA水平为约400ng/mL至800ng/mL,更优选约400ng/mL至600ng/mL,诸如约400ng/ml、约450ng/ml、约500ng/ml、约550ng/ml或约600ng/ml。

[0110] 在另一个总体方面,本公开涉及一种评估患有多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗的应答的方法,所述方法包括:(a)用特立妥单抗或塔奎妥单抗治疗所述受试者;(b)测量在(a)的所述治疗之后从所述受试者获得的血液样品中的sBCMA水平;以及(c)将所述sBCMA水平与参考sBCMA水平进行比较,其中所述参考sBCMA水平是在(a)的所述治疗之前从所述受试者获得的对照血液样品中测得的;其中所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比降低指示所述受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗有反应,并且所述sBCMA水平与所述参考sBCMA水平相比增加或无变化指示所述受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗没有反应。在一些实施方案中,所述方法还包括:如果所述sBCMA水平指示所述受试者对特立妥单抗或塔奎妥单抗没有反应,则用针对多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的第二疗法治疗所述受试者。

[0111] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤或浆细胞瘤是复发性的和/或难治性的。

[0112] 在一些实施方案中,在用该疗法治疗该受试者后4周至16周、优选4周至12周诸如4周、5周、6周、7周、8周、9周、10周、11周或12周从该受试者获得该血液样品。在一些实施方案中,血液样品是全血、血清或血浆,优选血清。血液样品可以用例如抗凝剂处理,或不处理。

[0113] 鉴于本公开内容,本申请的方法可用于评估对任何癌症疗法的应答。在一些实施方案中,该疗法是CD3双特异性抗体。在一些实施方案中,该疗法是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在一些实施方案中,该疗法是CAR-T疗法。在一些实施方案中,该第二疗法是CD3双特异性抗体。在一些实施方案中,该第二疗法是特立妥单抗或塔奎妥单抗。在一些实施方案中,该疗法或第二疗法是以下中的一种或多种:自体干细胞移植(ASCT)、放射、手术、化学治疗剂、CAR-T疗法、细胞疗法、免疫调节剂、靶向癌症疗法或它们的组合。

[0114] 鉴于本公开内容,可使用任何合适的方法来测量sBCMA水平。在本文所提供的各种方法的一些实施方案中,通过测量样品中的蛋白质水平来测定sBCMA的水平(例如,表达)。

[0115] 在一些实施方案中,样品获自活检、涂片、血液、淋巴液、尿液、唾液或来自受试者的任何其他身体分泌物或其衍生物。在优选的实施方案中,样品是血液样品。血液样品可以例如包括全血、血浆、血清或血液的任何衍生物。优选地,血液样品是血清。样品可以是未处理的,或者可以根据本领域已知的方法进行处理或加工,例如使用抗凝剂。优选地,样品是未处理的。

[0116] 在某些实施方案中,通过电化学发光配体结合测定法或本领域已知的其他类似方法测量生物标志物的水平(例如,表达)。在某些实施方案中,通过基于酶联免疫吸附测定的

方法 (ELISA) 或本领域已知的其他类似方法测量生物标志物的水平 (例如, 表达)。ELISA 可以使用一种或几种不同的抗BCMA抗体。可用于ELISA的市售抗体的非限制性示例是MAB193 (R&D Systems)、Vicky-1 (Novus Biologicals; 目录号NBP1-97637)、LS-B2728 (LifeSpan Biosciences) 或BCMA/2366 (NSJ Bioreagents; 目录号V3814)。在某些实施方案中, 通过将样品暴露于质量分析技术 (例如, 质谱法) 或本领域已知的其他类似方法来测量生物标志物的水平 (例如, 表达)。

[0117] 在某些实施方案中, 提供了用于检测和/或定量生物标志物蛋白质的试剂。试剂可包括但不限于结合蛋白质生物标志物的一抗、结合一抗的二抗、结合蛋白质生物标志物的亲和体、结合蛋白质或核酸生物标志物 (例如, RNA或DNA) 的适体 (例如, SOMAmer) 和/或结合核酸生物标志物 (例如, RNA或DNA) 的核酸。检测试剂可以为标记的 (例如, 荧光标记的) 或未标记的。另外, 检测试剂可以为游离于溶液中或固定的。

[0118] 在某些实施方案中, 同时或相继监测一种或多种额外的生物标志物的水平。可以同时或相继监测多种生物标志物。

[0119] 在某些实施方案中, 当定量样品中存在的生物标志物的水平时, 该水平可在绝对基础上或相对基础上确定。当在相对基础上确定时, 可与对照进行比较, 该对照可以包括但不限于来自同一患者的历史样品 (例如, 在特定时间段内的一系列样品)、在没有疾病或障碍 (例如, MM) 的受试者或受试者群体中发现的水平、阈值和可接受的范围。

[0120] 本申请的另一个方面涉及可用于本发明方法的试剂盒或试剂组合, 其包含一种或多种用于测量血液样品中sBCMA水平的试剂。试剂可包括但不限于结合蛋白质生物标志物的一抗、结合一抗的二抗、结合蛋白质生物标志物的亲和体、结合蛋白质或核酸生物标志物 (例如, RNA或DNA) 的适体 (例如, SOMAmer) 和/或结合核酸生物标志物 (例如, RNA或DNA) 的核酸。检测试剂可以为标记的 (例如, 荧光标记的) 或未标记的。另外, 检测试剂可以为游离于溶液中或固定的。

[0121] 试剂盒可以包括测定所必需或足够的所有组分, 这些组分可以包括但不限于检测试剂 (例如, 探针)、缓冲液、对照试剂 (例如, 阳性对照和阴性对照)、扩增试剂、固体载体、标记、说明书手册等。在某些实施方案中, 试剂盒包括用于检测sBCMA的一组探针 (任选地与一种或多种额外的生物标志物组合使用) 和固定该组探针的固体载体。在某些实施方案中, 试剂盒包括用于sBCMA的一组探针 (任选地与用于一种或多种额外的生物标志物的探针组合使用)、固体载体和用于处理待测试样品的试剂 (例如, 从样品中分离蛋白质或核酸的试剂)。

[0122] 癌症

[0123] 本申请的方法可用于治疗或监测癌症, 优选血液恶性肿瘤或浆细胞增殖性障碍, 更优选地复发性或难治性血液恶性肿瘤或浆细胞增殖性障碍。

[0124] 在一些实施方案中, 血液恶性肿瘤是多发性骨髓瘤、冒烟型多发性骨髓瘤、未明确诊断意义的单克隆丙种球蛋白病 (MGUS)、急性淋巴母细胞白血病 (ALL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)、伯基特淋巴瘤 (BL)、滤泡性淋巴瘤 (FL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、华氏巨球蛋白血症、浆细胞白血病、轻链淀粉样变性 (AL)、前体B细胞淋巴细胞白血病、前体B细胞淋巴细胞白血病、急性髓性白血病 (AML)、骨髓增生异常综合征 (MDS)、慢性淋巴细胞白血病 (CLL)、B细胞恶性肿瘤、慢性髓性白血病 (CML)、毛细胞白血病 (HCL)、母细胞性浆细胞样树突状细

胞瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、边缘区B细胞淋巴瘤 (MZL)、粘膜相关淋巴组织淋巴瘤 (MALT)、浆细胞白血病、间变性大细胞淋巴瘤 (ALCL)、白血病或淋巴瘤。

[0125] 在一些实施方案中,浆细胞增殖性障碍是无症状骨髓瘤(郁积性多发性骨髓瘤或惰性骨髓瘤)、浆细胞瘤(例如,浆细胞恶液质、单发性骨髓瘤、单发性浆细胞瘤、髓外浆细胞瘤和多发性浆细胞瘤)、意义未明的单克隆丙种球蛋白血症 (MGUS)、华氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia)、系统性淀粉样蛋白轻链淀粉样变性和POEMS综合征(也称为Crow-Fukase综合征、高槻病(Takatsuki disease)和PEP综合征)。

[0126] 在优选的实施方案中,血液恶性肿瘤或浆细胞增殖性障碍是多发性骨髓瘤或浆细胞瘤。在一些实施方案中,受试者患有新诊断的多发性骨髓瘤或浆细胞瘤。在一些实施方案中,受试者对于用先前的抗癌治疗剂(诸如用于治疗多发性骨髓瘤或其他血液恶性肿瘤或浆细胞瘤的治疗剂)进行的治疗具有复发性或难治性。

[0127] 在一些实施方案中,受试者对一种或多种先前抗癌治疗或疗法是难治性的或复发性的。示例性先前抗癌治疗或疗法包括但不限于 **THALOMID[®]** (沙利度胺)、**REVLIMID[®]** (来那度胺)、**POMALYST[®]** (泊马度胺)、**VELCADE[®]** (硼替佐米)、**NINLARO** (艾莎佐米)、**KYPROLIS[®]** (卡非佐米)、**FARADYK[®]** (帕比司他)、**AREDIA[®]** (氨羟二磷酸二钠)、**ZOMETA[®]** (唑来膦酸)、**DARZALEX[®]** (达雷木单抗)、**EMPLICITI[®]** (埃罗妥珠单抗)、美法仑、**Xpovio[®]** (塞利尼索)、**BLNREP** (贝兰他单抗莫福汀-blmf)、**Venclexta[®]** (维奈托克)、CAR-T疗法、其他BCMA-定向疗法、其他CD38-定向疗法或它们的任何组合。

[0128] 可以使用各种定性和/或定量的方法来确定疾病的复发或难治性质。根据NCCN指南,“临床复发”被定义为发生下列中的一种或多种:存在癌症生长的直接迹象、器官损伤的迹象、浆细胞瘤或骨病变的数量增加(大至少50%)、钙水平的增加、血液中肌酐水平的增加或红细胞数量的减少,并且“从完全应答复发”被定义为在具有完全应答的患者中发生下列中的一种或多种:血液或尿液中M蛋白的恢复,或骨髓瘤的其他迹象但不满足临床复发进行性疾病的标准。“进行性疾病”被定义为发生不能由其他病症解释的下列中的一种或多种:血液或尿液中M蛋白的量增加至少25%,骨髓中浆细胞的数量增加25%,骨损伤的大小或数量增加,或钙水平的增加)。

[0129] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤或浆细胞瘤对于用抗CD38抗体、塞利尼索)、维奈托克、来那度胺、硼替佐米、泊马度胺、卡非佐米、埃罗妥珠单抗、艾莎佐米、美法仑或沙利度胺或它们的任何组合进行的治疗具有复发性或难治性。

[0130] 在一些实施方案中,多发性骨髓瘤是高危多发性骨髓瘤。已知患有高危多发性骨髓瘤的受试者早期复发并且预后和结果不佳。如果受试者患有以下细胞遗传学异常中的一种或多种,则可将受试者分类为具有高危多发性骨髓瘤:t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)、del17p、1qAmp、t(4;14)(p16;q32)和t(14;16)(q32;q23)、t(4;14)(p16;q32)和del17p、t(14;16)(q32;q23)和del17p、或t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)和del17p。在一些实施方案中,患有高危多发性骨髓瘤的受试者具有一种或多种染色体异常,该一种或多种染色体异常包括:t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)、del17p、1qAmp、t(4;14)(p16;q32)和t(14;16)(q32;q23)、t(4;14)(p16;q32)和del17p、t(14;16)(q32;q23)

和del117p;或t(4;14)(p16;q32)、t(14;16)(q32;q23)和del117p,或它们的任何组合。

[0131] 细胞遗传学异常可例如通过荧光原位杂交(FISH)来检测。在两种染色体易位中,癌基因易位到染色体14q32上的IgH区,从而导致这些基因失调。t(4;14)(p16;q32)涉及成纤维细胞生长因子受体3(FGFR3)和含多发性骨髓瘤SET结构域蛋白(MMSET)(也称为WHSC1/NSD2)的易位,并且t(14;16)(q32;q23)涉及MAF转录因子C-MAF的易位。17p缺失(del117p)涉及p53基因座的丢失。

[0132] 染色体重排可使用熟知的方法鉴定,例如荧光原位杂交、染色体核型分型、脉冲场凝胶电泳或测序。

[0133] 处理

[0134] 在W02002066516和W02010104949中提到了使用抗-BCMA抗体治疗淋巴瘤和多发性骨髓瘤。例如在以下文献中描述了针对BCMA的抗体:Gras M-P.人,Int Immunol.1997;7:1093-1106、W0200124811和W0200124812。针对BCMA和CD3的双特异性抗体描述于例如W02017/031104中。特立妥单抗和塔奎妥单抗是CD3双特异性抗体,其已被开发用于将CD3⁺T细胞分别募集至BCMA⁺或GPC5D⁺多发性骨髓瘤(MM)细胞。

[0135] 抗BCMA/抗CD3抗体特立妥单抗(也称为JNJ-64007957、JNJ-957或JNJ-7957)(描述于W02017031104A1,其内容全文以引用方式并入本文)由Janssen Pharmaceuticals制备。特立妥单抗包含BCMA结合臂BCMB69和CD3结合臂CD3B219,它们的氨基酸序列分别在表1和表2中示出。

[0136] GPRC5D在骨髓中的过表达与患有多发性骨髓瘤的患者的预后不良有关(参见例如,Atamaniuk等人,Eur.J.Clin.Invest.42:953-960(2012))。该GPC5D在浆细胞谱系上的独有表达使其被指定为抗骨髓瘤抗体的理想靶标。抗GPC5D抗体和针对GPC5D和CD3的双特异性抗体描述于例如美国专利号10,562,968中,该专利的内容全文以引用方式并入本文。

[0137] 完全人源化的IgG4抗GPC5D/抗CD3双特异性抗体塔奎妥单抗(描述于美国专利号10,562,968中,该专利的内容全文以引用方式并入本文)由Janssen Pharmaceuticals制备。它通过培养重组中国仓鼠卵巢细胞,随后分离、色谱纯化和配制而产生。塔奎妥单抗包含GPC5D结合臂GC5B596和CD3结合臂CD3B219,它们的氨基酸序列分别在表3和表2中示出。

[0138] 表1. 立妥单抗的BCMA结合臂的序列

[0139]

	区域	序列	SEQ ID NO:
BCMB69	HCDR1	SGSYFWG	5
	HCDR2	SIYYSGITYYNPSLKS	6
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	7
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	8
	LCDR2	DDSDRPS	9
	LCDR3	QVWDSSSDHV	10
	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSGSY FWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR HDGAVAGLFDYWGQGLTVTVSS	11
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH WYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHV VFGGGTKLTVLGQP	12
	HC	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSGSY FWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKS RVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR	13

[0140]

		HDGAVAGLFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPRE EQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV NKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEM TKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENN YKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK	
	LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVH WYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSN SGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHV VFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQAN KATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSSPVKAGVE TTTPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKS <hr/> SHRSYSC QVTHEGSTVEKTVAPTECS	14

[0141] 表2. 立妥单抗和塔奎妥单抗的CD3结合臂的序列

	区域	序列	SEQ ID NO:
[0142]	HCDR1	TYAMN	15
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYAASVKG	16
	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	17
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	18
	LCDR2	GTNKRAP	19
	LCDR3	ALWYSNLWV	20
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LTVSS	21
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTT SNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLGQP	22
HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNT YAMNWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYAT YYAASVKGRFTISRDDSKNSLYLQMNSLKTE DTAVYYCARHGNFGNSYVSWFAYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDQED PEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTY	23	
[0143]		RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPS SIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKT TPPVLDSDGSFLLYSKLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK	
	LC	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTT SNYANWVQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCAL WYSNLWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLP PSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKA DSSPVKAGVETTTTPSKQSNNKYAASSYLSLT PEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	24

[0144] 表3. 奎妥单抗的GPCR5D结合臂的序列

	区域	序列	SEQ ID NO:
[0145]	HCDR1	GYTMN	25
	HCDR2	LINPYNSDTNYAQLQ	26
	HCDR3	VALRVALDY	27
	LCDR1	KASQNVATHVG	28
	LCDR2	SASYRYS	29
	LCDR3	QQYNRYPYT	30
	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTG YTMNWVRQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNY AQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYCARVALRVALDYWGQGLVTVSS	31
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNVATH VGWYQQKPGKAPKRLIYSASYRYSQVPSRFS GSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQQYNRYP YTFGGGTKLEIK	32
	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTG YTMNWVRQAPGQGLEWMGLINPYNSDTNY AQLQGRVTMTTDTSTSTAYMELRSLRSDDT AVYYCARVALRVALDYWGQGLVTVSSAST KGPSVFLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVKDKRV ESKYGPPCPPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCVMHEALHNHYT QKSLSLSLGK	33
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCKASQNVATH VGWYQQKPGKAPKRLIYSASYRYSQVPSRFS	34
[0146]		GSGSGTEFTLTISNLQPEDFATYYCQQYNRYP YTFGGGTKLEIKKAAPSVTLFPPSSEELQANK ATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSPPVKAGVE TTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSRSYS CQVTHEGSTVEKTVAPTECS	

[0147] 适用于本发明的CD3双特异性抗体可配制成药物组合物,该药物组合物包含约1mg/mL至约200mg/mL的抗体,诸如约1mg/mL、约5mg/mL、约10mg/mL、约15mg/mL、约20mg/mL、约25mg/mL、约30mg/mL、约35mg/mL、约40mg/mL、约45mg/mL、约50mg/mL、约60mg/mL、约70mg/mL、约80mg/mL、约90mg/mL、约100mg/mL、约110mg/mL、约120mg/mL或介于它们之间的任何值的CD3双特异性抗体。

[0148] 药物组合物还可以包含一种或多种赋形剂。在一些实施方案中,该一种或多种赋形剂包括但不限于缓冲剂、糖、表面活性剂、螯合剂、金属离子清除剂或它们的任何组合。

[0149] 在一些实施方案中,CD3双特异性抗体通过静脉注射施用。在一些实施方案中,CD3双特异性抗体通过皮下注射施用。

[0150] 给予患有癌症(诸如多发性骨髓瘤或浆细胞瘤)的受试者的CD3双特异性抗体的剂量足以缓解或至少部分地阻止所治疗的疾病(“治疗有效量”),并且包括约0.1 μ g/kg至约6000 μ g/kg,例如约0.3 μ g/kg至约5000 μ g/kg、约0.1 μ g/kg至约3000 μ g/kg、约0.2 μ g/kg至约

3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的抗体。合适的剂量包括例如约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约3500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约5500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量。

[0151] 也可以给予固定单位剂量的CD3双特异性抗体,例如50mg、100mg、200mg、500mg或1000mg,或者介于它们之间的任何值,或者剂量可基于患者的表面积,例如500 mg/m^2 、400 mg/m^2 、300 mg/m^2 、250 mg/m^2 、200 mg/m^2 或100 mg/m^2 ,或者介于它们之间的任何值。通常可施用1至8个(例如,1个、2个、3个、4个、5个、6个、7个或8个)剂量来治疗癌症(诸如MM或浆细胞瘤),但也可以上给予9个、10个、11个、12个、13个、14个、15个、16个、17个、18个、19个、20个或更多个剂量。

[0152] CD3双特异性抗体可在一天、两天、三天、四天、五天、六天、一周、两周、三周、一个月、五周、六周、七周、两个月、三个月、四个月、五个月、六个月或更长时间之后重复施用。也

可以重复治疗过程,按照慢性施用一样。重复施用(“周期”)可为相同剂量或不同剂量。例如,CD3双特异性抗体可以第一剂量按每周一次的时间间隔施用一定周数,然后以第二剂量按每两周一次(即,双周一次)的方式再施用一定周数,随后以第三剂量按每周一次的方式再施用一定周数。

[0153] CD3双特异性抗体可通过维持疗法施用,诸如例如按每周一次的方式持续6个月或更长时间段。例如,CD3双特异性抗体可在治疗开始后第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中的至少一天,或者另选地,在第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20周中的至少一周,或它们的任何组合,采用单次剂量或者每24、12、8、6、4或2小时一次的分次剂量,或它们的任何组合,以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约6000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的量作为日剂量提供,例如每天约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 的抗体。

[0154] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以单次剂量每周一次静脉内施用。例如,CD3双特异性抗体可以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的量每周一次静脉内施用。

[0155] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以单次剂量每周两次静脉内施用。例如,CD3双特异性抗体可以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的量每周两次静脉内施用。

[0156] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以递增(或“致敏”)剂量静脉内施用,随后以更高剂量每周一次施用。例如,CD3双特异性抗体可以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量静脉内施用,然后以约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的剂量每周一次静脉内施用。

[0157] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以递增剂量静脉内施用,然后以更高的递增剂量施用,随后以第三更高的剂量每周一次施用。例如,CD3双特异性抗体可以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量静脉内施用,然后以约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量静脉内施用,随后以约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约

120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的剂量每周一次静脉内施用。

[0158] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以递增剂量静脉内施用,然后以更高的递增剂量施用,随后以第三更高的递增剂量施用,接着以第四更高的剂量每周一次施用。例如,CD3双特异性抗体可以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量静脉内施用,然后以约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量静脉内施用,随后以约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量静脉内施用,接着以约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的剂量每周一次静脉内施用。

[0159] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以单次剂量每周一次皮下施用。例如,CD3双特异性抗体可以约0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约0.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约9.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约38.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约57.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约180 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约270 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约850 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约3500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约4500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约5000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的量每周一次皮下施用。

[0160] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以递增剂量皮下施用,然后以更高剂量每周一次施用。例如,CD3双特异性抗体可以约10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量皮下施用,然后以约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的剂量每周一次皮下施用。

[0161] 在一个实施方案中,CD3双特异性抗体以递增剂量皮下施用,然后以更高的递增剂量施用,随后以第三更高的剂量每周一次施用。例如,CD3双特异性抗体可以约10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约35 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量皮下施用,然后以约80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的递增剂量皮下施用,随后以约240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约720 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约2500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、约3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 或介于它们之间的任何剂量的剂量每周一次皮下施用。

[0162] 在一些实施方案中,施用CD3双特异性抗体达足以实现完全应答、严格完全应答、非常好的部分应答、部分应答、最小应答或疾病稳定状态的时间,并且可以继续直至疾病进展或缺乏患者益处。根据本公开,可以通过本领域技术人员已知的任何合适方法来确定疾病状态,该方法包括例如血清和尿液单克隆蛋白浓度、M蛋白水平、sBCMA水平、BCMA水平、GPCR5D水平的分析。

[0163] 在一些实施方案中,施用CD3双特异性抗体达足以实现完全应答的时间,该完全应答的特征在于阴性微小残留病(MRD)状态。根据本公开,可以通过本领域技术人员已知的任何合适方法确定阴性MRD状态。在一些实施方案中,使用下一代测序(NGS)确定阴性MRD状态。在一些实施方案中,确定阴性MRD状态处于 10^{-4} 个细胞、 10^{-5} 个细胞或 10^{-6} 个细胞。

[0164] 还可以预防性地施用CD3双特异性抗体,以便降低罹患癌症诸如多发性骨髓瘤或浆细胞瘤的风险、延迟癌症进展中事件的发作和/或在癌症缓解后降低复发的风险。

[0165] 在一些实施方案中,该疗法是嵌合抗原受体(CAR)或CAR-T疗法。可用于本申请方法中的示例性CAR描述于W02017/025038和W02018/028647中,其内容全文以引用方式并入本文。

[0166] 在某些实施方案中,本申请的方法还包括向受试者施用一种或多种其他抗癌疗法。

[0167] 该一种或多种其他抗癌疗法可包括但不限于自体干细胞移植(ASCT)、放射、手术、化学治疗剂、CAR-T疗法、细胞疗法、免疫调节剂、靶向癌症疗法以及它们的任何组合。

[0168] 该一种或多种其他抗癌疗法还可包括但不限于塞利尼索、贝兰他单抗莫福汀-blmf、伊沙妥昔单抗(isatuximab)、维奈托克、来那度胺、沙利度胺、泊马度胺、硼替佐米、卡非佐米、埃罗妥珠单抗、艾莎佐米、美法仑、地塞米松、长春新碱(vincristine)、环磷酰胺、羟基柔红霉素、泼尼松(prednisone)、利妥昔单抗(rituximab)、伊马替尼、达沙替尼、尼洛替尼、博舒替尼、普纳替尼、巴非替尼、塞卡替尼、陶扎舍替、达鲁舍替、阿糖胞苷、柔红霉素、伊达比星、米托蒽醌、羟基脲、地西他滨、克拉屈滨、氟达拉滨、拓扑替康、依托泊苷6-硫鸟嘌呤、皮质类固醇、甲氨蝶呤、6-巯嘌呤、阿扎胞苷、三氧化二砷和全反式视黄酸和它们的任何组合。

[0169] 因此,本文提供了用于治疗血液恶性肿瘤或浆细胞增殖性障碍(诸如MM或浆细胞瘤,优选对先前的抗癌疗法复发或难治的MM或浆细胞瘤)的有效量的CD3双特异性抗体和有效量的其他抗癌疗法的组合。

[0170] 如本文所用,在向受试者施用两种或更多种疗法或组分的上下文中的术语和短语“组合”、“与……组合”、“共同递送”和“与……一起施用”是指两种或更多种疗法或组分的同时施用、重叠施用或相继施用。“同时施用”是指在同一治疗期内施用两种或更多种疗法或组分。当两种组分“在同一治疗期内”施用时,它们可根据它们自己的施用计划在单独的组合物中施用,只要两种组分的施用期在大约同一天结束或在短时间内诸如在1天、1周或1个月内结束。“重叠施用”是指两种或更多种疗法或组分的施用不在相同的总治疗期内,但具有至少一个重叠治疗期。“相继施用”是指在不同的治疗期期间一个接一个地施用两种或更多种疗法或组分。术语“与……组合”的使用并不限制疗法或组分施用于受试者的次序。例如,第一疗法或组分可在第二疗法或组分施用之前、伴随或同时、或之后施用。

[0171] 虽然已经概括地描述了本发明,但是本发明的实施方案还将在以下实施例中进一步公开,以下实施例不应理解为限制权利要求的范围。

[0172] 实施例

[0173] 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实施方案。这些实施例旨在说明而非限制本发明所公开的实施方案。

[0174] 实施例1

[0175] 这些工作的目的是评价复发性和/或难治性MM患者响应于特立妥单抗或塔奎妥单抗治疗的sBCMA。在基线与第4周期或治疗结束之间的不同时间点收集特立妥单抗或塔奎妥单抗1期研究(64007957MMY1001和64407564MMY1001)中来自复发性和/或难治性MM患者的sBCMA的血清样品,并通过电化学发光配体结合测定法进行分析。每2周一次(治疗剂量范围为0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$)或每周一次(治疗剂量范围为19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至720 $\mu\text{g}/\text{kg}$)通过静脉注射或每周一次(治疗剂量范围为19.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至3000 $\mu\text{g}/\text{kg}$)通过皮下注射施用特立妥单抗,持续21天周期。每2周一次(治疗剂量范围为0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至3.38 $\mu\text{g}/\text{kg}$)或每周一次(治疗剂量范围为1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至180 $\mu\text{g}/\text{kg}$)通过静脉注射或每周一次(治疗剂量范围为5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 至800 $\mu\text{g}/\text{kg}$)通过皮下注射施用塔奎妥单抗,持续21天周期。用特立妥单抗治疗的96名患者和用塔奎妥单抗治疗的99名患者在基线和第3周期第1天具有可评价的数据;特立妥单抗研究中的147名患者和塔奎妥单抗研究中的153名患者具有可评价的基线数据。

[0176] 根据患者的应答、肿瘤负荷和细胞遗传风险以及PK数据对sBCMA数据进行定量分析。通过原位荧光杂交技术测定细胞遗传风险。使用非配对2样品Wilcoxon检验计算具有高细胞遗传风险与具有标准细胞遗传风险的患者之间的P值。

[0177] 应答的标准示于下表4中。

[0178] 表4.MM治疗的应答的标准

[0179]

应答	应答标准
严格完全应答(sCR)	<ul style="list-style-type: none"> ● 如下定义的 CR, 加上 ● 正常 FLC 比, 和 ● 不存在克隆 PC, 如通过免疫组织化学、免疫荧光或 2 色至 4 色流式细胞术评估的
完全应答 (CR)*	<ul style="list-style-type: none"> ● 血清和尿液的阴性免疫固定, 和 ● 任何软组织浆细胞瘤的消失, 和 ● 骨髓中的 PC<5%
非常良好的部分应答 (VGPR)*	<ul style="list-style-type: none"> ● 可通过免疫固定检测到但无法通过电泳检测的血清和尿液 M 组分, 或 ● 血清 M 蛋白减少≥90%加上尿液 M 蛋白<100mg/24 小时
部分应答 (PR)	<ul style="list-style-type: none"> ● 血清 M 蛋白减少≥50%以及 24 小时尿液 M 蛋白减少≥90%或减少至<200mg/24 小时 ● 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量, 则需要参与 FLC 水平和未参与 FLC 水平之间的差值减少≥50%来代替 M 蛋白标准 ● 如果血清和尿液 M 蛋白不可测量, 并且血清游离轻链也不可测量, 则需要骨髓 PC 减少≥50%来代替 M 蛋白, 前提条件是基线骨髓浆细胞百分比≥30% ● 除了上述标准之外, 如果存在于基线处, 则还需要软组织浆细胞瘤的大小减小≥50%。
最小应答 (MR)	<ul style="list-style-type: none"> ● 血清 M 蛋白的减少≥25%但<49%, 以及 ● 24 小时尿液中 M 蛋白减少 50%至 89% ● 除了上述标准之外, 如果存在于基线处, 则还需要软组织浆细胞瘤的大小减小 25%至 49%
疾病稳定 (SD)	<ul style="list-style-type: none"> ● 不满足 CR、VGPR、PR、MR 或 PD 的标准
疾病进展 (PD)†	<ul style="list-style-type: none"> ● 从以下任一项中的最低应答值增加 25%: <ul style="list-style-type: none"> ○ 血清 M 组分(绝对增量必须≥0.5g/dL) ○ 尿液 M 组分(绝对增量必须≥200mg/24 小时) ○ 仅在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平的受试者中: 参与 FLC 水平和未参与 FLC 水平之间的差值 (绝对增量必须>10mg/dL) ○ 仅在没有可测量的血清和尿液 M 蛋白水平并且没有通过 FLC 水平可测量的疾病的受试者中, 骨髓 PC 百分比(绝对百分比必须≥10%) ● 新骨病变或软组织浆细胞瘤的明确发展或现有骨病变或软组织浆细胞瘤的大小的明确增加 ● 高钙血症的发展(校正的血清钙>11.5mg/dL), 这可完全归因于 PC 增殖性障碍
CR=完全应答; FLC=游离轻链; IMWG=国际骨髓瘤工作组; M 蛋白=单克隆副蛋	

白; MR=最小应答; PC=浆细胞; PD=疾病进展; PR=部分应答; sCR=严格完全应答; SD=疾病稳定; VGPR=非常好的部分应答

所有应答类别(CR、sCR、VGPR、PR和PD)需要在任何新疗法开始之前的任何时间进行2次连续评估; 如果进行射线照相研究, CR、sCR、VGPR、PR和SD类别也不需要性进行性或新骨病变的已知证据。VGPR和CR类别需要进行血清和尿液研究, 而不管基线时的疾病是否可在血清、尿液、两者或任一者上测量。

不需要射线照相研究来满足这些应答要求。不需要确认骨髓评估。对于PD, 如果起始M组分 $\geq 5\text{g/dL}$, 大于或等于 1g/dL 的血清M组分增加足以定义复发。

^a对用于编码其中唯一可测量的疾病是通过血清FLC水平的受试者中的CR和VGPR的IMWG标准的说明: 除了以上列出的CR标准之外, 此类受试者中的CR指示0.26至1.65的正常FLC比率。此类受试者中的VGPR需要受累和未受累的FLC水平之间的差异降低 $>90\%$ 。

[†]对用于编码PD的IMWG标准的说明: PD的骨髓标准仅用于没有通过M蛋白和FLC水平可测量的疾病的受试者; “25%增加”是指M蛋白、FLC和骨髓的结果, 而不是指骨病变、软组织浆细胞瘤或高钙血症, 并且“最低应答值”不需要是确认的值。

[0180] ^a克隆细胞的存在/不存在基于 κ/λ 比。通过免疫组织化学或免疫荧光确定的异常 κ/λ 比需要最少100个浆细胞用于分析。反映异常克隆存在的异常比率是 $\kappa/\lambda > 4:1$ 或 $< 1:2$ 。

临床复发

临床复发使用IMWG标准中临床复发的定义(Durie 2006; Kumar 2016, Rajkumar 2011)来定义。在IMWG标准中, 临床复发被定义为需要被认为与潜在的浆细胞增殖性障碍相关的疾病或终末器官功能障碍的以下直接指标中的一种或多种的增加:

1. 骨骼调查、MRI或其他成像上出现新的软组织浆细胞瘤或骨病变
2. 有的浆细胞瘤或骨病变的大小明确增加。明确增加被定义为 50% (和至少 1cm)的增加, 如通过可测量病变的交叉直径的乘积总和连续测量的
3. 钙血症($>11.5\text{mg/dL}$; $>2.875\text{mM/L}$)
4. 红蛋白降低超过 2g/dL (1.25mM)或至低于 10g/dL
5. 清肌酸酐升高超过或等于 2mg/dL ($\geq 177\text{mM/L}$)
6. 粘血症

在一些受试者中, 骨痛可能是在不存在任何上述特征的情况下复发的早期症状。然而, 没有成像确认的骨痛不足以满足研究中的这些标准。

[0181] 具有sCR、CR、VGPR和PR的患者被归类为应答者, 并且具有MR、SD和PD的患者被认为是无应答者。

[0182] 结果显示, 特立妥单抗和塔奎妥单抗调节了具有高和低肿瘤浆细胞(TPC)发生率的患者中以及高和低风险细胞遗传组中的sBCMA水平(图9)。在第3周期中, 与基线相比, 大多数应答者的sBCMA降低, 特立妥单抗降低 88% (57名中的50名)并且塔奎妥单抗降低 98% (50名中的49名)。相反, 无应答者(进行性疾病、疾病稳定或最小应答)显示sBCMA从基线增加, 特立妥单抗增加 80% (41名中的33名)并且塔奎妥单抗增加 49% (49名中的24名)(图1-图3)。与其他患者相比, 具有深度应答的患者倾向于具有更高量级的sBCMA降低(图4)。基线处的可溶性BCMA与骨髓TPC百分比相关(图8)。大多数浆细胞瘤患者(数据有限)似乎具有高sBCMA, 这表明sBCMA可以作为肿瘤负荷的综合标志物(图5-图7)。特立妥单抗的初步群体药代动力学分析表明, sBCMA似乎不影响特立妥单抗暴露, 从而表明sBCMA不充当特立妥单抗的吸收池。总之, 特立妥单抗和塔奎妥单抗诱导了与临床活性相关的sBCMA水平的变化, 这

进一步支持sBCMA是骨髓瘤肿瘤负荷的替代标志物,并且是MM患者的应答的有价值的标志物。

[0183] 在RP2D阶段使用特立妥单抗后,大多数应答者(PR或更佳)的sBCMA在治疗的第一个月内迅速下降。与基线值相比,大多数应答者在第2周期第1天的sBCMA下降(59名受试者中的40名[67.8%]),并且大多数无应答者在第2周期第1天的sBCMA增加(28名受试者中的27名[96.4%])。对特立妥单抗的应答者也显示sBCMA随时间推移而降低的趋势。在第4周期第1天,大多数应答者的sBCMA降低(72名受试者中的63名[87.5%]),并且所有无应答者的sBCMA增加(9名受试者中的9名[100%]);由于早期治疗中断,较少的无应答者在第4周期第1天提供数据。此外,在对特立妥单抗具有更深应答的受试者中观察到sBCMA的更大降低(图10)。

[0184] 在1期中特立妥单抗IV或SC施用后,与基线值相比,大多数应答者在第4周期第1天的sBCMA下降(69名受试者中的54名[78.3%]),并且大多数无应答者在第4周期第1天的sBCMA增加(16名受试者中的10名[62.5%])。另外,在对特立妥单抗具有更深应答的受试者中观察到sBCMA的更大降低(图11)。

[0185] 在群体PK分析中研究了基线sBCMA对特立妥单抗PK的可能影响。结果表明,基线sBCMA不影响特立妥单抗血清浓度并且不是特立妥单抗PK的显著协变量。

[0186] 本领域的技术人员将会知道可对本发明的优选实施方案作出许多改变和修改,而且此类改变和修改可在不脱离本发明的实质的情况下进行。因此,所附权利要求书旨在覆盖落入本发明的真实实质和范围内的所有此类等同变化。

序列表

<110> 詹森生物科技公司
 <120> 用于监测复发性和/或难治性多发性骨髓瘤的治疗的方法和组合物
 <130> PRD4142WOPCT1
 <140>
 <141>
 <150> 63/187,344
 <151> 2021-05-11
 <160> 34
 <170> PatentIn版本3.5
 <210> 1
 <211> 184
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 1
 Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
 1 5 10 15
 Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 20 25 30
 Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 35 40 45
 Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
 50 55 60
 Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
 65 70 75 80
 Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
 85 90 95
 Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
 100 105 110
 Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
 115 120 125
 Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
 130 135 140
 Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
 145 150 155 160
 Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175
 Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg

180

<210> 2

<211> 207

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
 1 5 10 15
 Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
 20 25 30
 Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
 35 40 45
 Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
 50 55 60
 Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
 65 70 75 80
 His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
 85 90 95
 Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
 100 105 110
 Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
 115 120 125
 Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
 130 135 140
 Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
 165 170 175
 Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
 180 185 190
 Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
 195 200 205

<210> 3

<211> 104

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
 1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
 20 25 30
 Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
 35 40 45
 Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
 50 55 60
 Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
 65 70 75 80
 Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
 85 90 95
 Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
 100
 <210> 4
 <211> 345
 <212> PRT
 <213> 智人(Homo sapiens)
 <400> 4
 Met Tyr Lys Asp Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys
 1 5 10 15
 Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile Leu Glu Ser Leu Ala Ile Leu
 20 25 30
 Gly Ile Val Val Thr Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Phe Leu Met
 35 40 45
 Arg Lys Ile Gln Asp Cys Ser Gln Trp Asn Val Leu Pro Thr Gln Leu
 50 55 60
 Leu Phe Leu Leu Ser Val Leu Gly Leu Phe Gly Leu Ala Phe Ala Phe
 65 70 75 80
 Ile Ile Glu Leu Asn Gln Gln Thr Ala Pro Val Arg Tyr Phe Leu Phe
 85 90 95
 Gly Val Leu Phe Ala Leu Cys Phe Ser Cys Leu Leu Ala His Ala Ser
 100 105 110
 Asn Leu Val Lys Leu Val Arg Gly Cys Val Ser Phe Ser Trp Thr Thr
 115 120 125
 Ile Leu Cys Ile Ala Ile Gly Cys Ser Leu Leu Gln Ile Ile Ile Ala
 130 135 140
 Thr Glu Tyr Val Thr Leu Ile Met Thr Arg Gly Met Met Phe Val Asn
 145 150 155 160
 Met Thr Pro Cys Gln Leu Asn Val Asp Phe Val Val Leu Leu Val Tyr
 165 170 175

Val Leu Phe Leu Met Ala Leu Thr Phe Phe Val Ser Lys Ala Thr Phe
 180 185 190
 Cys Gly Pro Cys Glu Asn Trp Lys Gln His Gly Arg Leu Ile Phe Ile
 195 200 205
 Thr Val Leu Phe Ser Ile Ile Ile Trp Val Val Trp Ile Ser Met Leu
 210 215 220
 Leu Arg Gly Asn Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp Asp Asp Pro
 225 230 235 240
 Val Val Cys Ile Ala Leu Val Thr Asn Ala Trp Val Phe Leu Leu Leu
 245 250 255
 Tyr Ile Val Pro Glu Leu Cys Ile Leu Tyr Arg Ser Cys Arg Gln Glu
 260 265 270
 Cys Pro Leu Gln Gly Asn Ala Cys Pro Val Thr Ala Tyr Gln His Ser
 275 280 285
 Phe Gln Val Glu Asn Gln Glu Leu Ser Arg Ala Arg Asp Ser Asp Gly
 290 295 300
 Ala Glu Glu Asp Val Ala Leu Thr Ser Tyr Gly Thr Pro Ile Gln Pro
 305 310 315 320
 Gln Thr Val Asp Pro Thr Gln Glu Cys Phe Ile Pro Gln Ala Lys Leu
 325 330 335
 Ser Pro Gln Gln Asp Ala Gly Gly Val
 340 345

<210> 5

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 5

Ser Gly Ser Tyr Phe Trp Gly

1 5

<210> 6

<211> 16

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 6

Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1	5	10	15
<210> 7			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 7			
His Asp Gly Ala Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr			
1	5	10	
<210> 8			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 8			
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His			
1	5	10	
<210> 9			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 9			
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser			
1	5		
<210> 10			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 10			
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val			
1	5	10	
<210> 11			
<211> 121			

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 11

Gln	Leu	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Glu
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
				20					25					30	
Ser	Tyr	Phe	Trp	Gly	Trp	Ile	Arg	Gln	Pro	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
				35				40						45	
Trp	Ile	Gly	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Ser	Gly	Ile	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
				50				55					60		
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Val	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65						70					75				80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Val	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
						85									95
Cys	Ala	Arg	His	Asp	Gly	Ala	Val	Ala	Gly	Leu	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly
						100									110
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser							
						115									120

<210> 12

<211> 111

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述: 合成多肽

<400> 12

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

225	230	235	240
Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg			
	245	250	255
Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro			
	260	265	270
Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala			
	275	280	285
Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val			
	290	295	300
Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr			
305	310	315	320
Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr			
	325	330	335
Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu			
	340	345	350
Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys			
	355	360	365
Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser			
	370	375	380
Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp			
385	390	395	400
Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser			
	405	410	415
Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala			
	420	425	430
Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys			
	435	440	445
<210> 14			
<211> 214			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述：合成多肽			
<400> 14			
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln			
1	5	10	15
Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val			
	20	25	30
His Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Val Tyr			

35	40	45		
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser				
50	55	60		
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly				
65	70	75	80	
Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His				
	85	90	95	
Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys				
	100	105	110	
Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln				
	115	120	125	
Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly				
	130	135	140	
Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly				
	145	150	155	160
Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala				
	165	170	175	
Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser				
	180	185	190	
Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val				
	195	200	205	
Ala Pro Thr Glu Cys Ser				
210				
<210> 15				
<211> 5				
<212> PRT				
<213> 人工序列				
<220>				
<223> 人工序列的描述: 合成肽				
<400> 15				
Thr Tyr Ala Met Asn				
1	5			
<210> 16				
<211> 19				
<212> PRT				
<213> 人工序列				
<220>				
<223> 人工序列的描述: 合成肽				
<400> 16				

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser
 1 5 10 15
 Val Lys Gly
 <210> 17
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
 <400> 17

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
 1 5 10
 <210> 18
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
 <400> 18

Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
 1 5 10
 <210> 19
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
 <400> 19

Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
 1 5
 <210> 20
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> 人工序列
 <220>
 <223> 人工序列的描述：合成肽
 <400> 20

Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
 1 5

<210> 21

<211> 125

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 21

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1           5           10           15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
           20           25           30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
           35           40           45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
           50           55           60
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65           70           75           80
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
           85           90           95
Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
           100          105          110
Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
           115          120          125

```

<210> 22

<211> 112

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

<400> 22

```

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1           5           10           15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
           20           25           30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
           35           40           45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
           50           55           60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val

```

65					70						75				80
Gln	Pro	Glu	Asp	Glu	Ala	Glu	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Leu	Trp	Tyr	Ser	Asn
					85					90					95
Leu	Trp	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Gly	Gln	Pro
				100					105					110	
<210> 23															
<211> 452															
<212> PRT															
<213> 人工序列															
<220>															
<223> 人工序列的描述：合成多肽															
<400> 23															
Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Asn	Thr	Tyr
				20					25					30	
Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
				35					40					45	
Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ala
				50					55					60	
Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asp	Ser	Lys	Asn	Ser
65					70					75					80
Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Thr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr
					85					90					95
Tyr	Cys	Ala	Arg	His	Gly	Asn	Phe	Gly	Asn	Ser	Tyr	Val	Ser	Trp	Phe
					100					105					110
Ala	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr
					115					120					125
Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser
					130					135					140
Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu
145					150					155					160
Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His
					165					170					175
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
					180					185					190
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Lys	Thr	Tyr	Thr	Cys
					195					200					205
Asn	Val	Asp	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu

210	215	220
Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala		
225	230	235
Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu		
	245	250
Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser		
	260	265
Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu		
	275	280
Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr		
	290	295
Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn		
305	310	315
Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser		
	325	330
Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln		
	340	345
Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val		
	355	360
Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val		
	370	375
Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro		
385	390	395
Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr		
	405	410
Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val		
	420	425
Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu		
	435	440
Ser Leu Gly Lys		445
450		
<210> 24		
<211> 215		
<212> PRT		
<213> 人工序列		
<220>		
<223> 人工序列的描述: 合成多肽		
<400> 24		
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly		

1	5	10	15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser			
	20	25	30
Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly			
	35	40	45
Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe			
	50	55	60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val			
65	70	75	80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn			
	85	90	95
Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro			
	100	105	110
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu			
	115	120	125
Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro			
	130	135	140
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala			
145	150	155	160
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala			
	165	170	175
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg			
	180	185	190
Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr			
	195	200	205
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser			
	210	215	
<210> 25			
<211> 5			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 人工序列的描述: 合成肽			
<400> 25			
Gly Tyr Thr Met Asn			
1	5		
<210> 26			
<211> 17			
<212> PRT			

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 26

Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln

1

5

10

15

Gly

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 27

Val Ala Leu Arg Val Ala Leu Asp Tyr

1

5

<210> 28

<211> 11

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 28

Lys Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr His Val Gly

1

5

10

<210> 29

<211> 7

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成肽

<400> 29

Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser

1

5

<210> 30

<211> 9

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

	35		40		45														
	Tyr	Ser	Ala	Ser	Tyr	Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly			
	50						55					60							
	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asn	Leu	Gln	Pro			
	65					70					75				80				
	Glu	Asp	Phe	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Arg	Tyr	Pro	Tyr			
				85						90				95					
	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys								
			100						105										
<210>	33																		
<211>	445																		
<212>	PRT																		
<213>	人工序列																		
<220>																			
<223>	人工序列的描述：合成多肽																		
<400>	33																		
	Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala			
	1				5					10					15				
	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ser	Phe	Thr	Gly	Tyr			
				20					25					30					
	Thr	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met			
			35					40						45					
	Gly	Leu	Ile	Asn	Pro	Tyr	Asn	Ser	Asp	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu			
	50					55						60							
	Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr			
	65					70					75				80				
	Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
				85						90				95					
	Ala	Arg	Val	Ala	Leu	Arg	Val	Ala	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr			
				100					105					110					
	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro			
			115						120					125					
	Leu	Ala	Pro	Cys	Ser	Arg	Ser	Thr	Ser	Glu	Ser	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly			
			130						135				140						
	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn			
	145					150						155			160				
	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln			
				165							170				175				
	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser			

180	185	190
Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser		
195	200	205
Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys		
210	215	220
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu		
225	230	235
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu		
245	250	255
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln		
260	265	270
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys		
275	280	285
Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu		
290	295	300
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys		
305	310	315
Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys		
325	330	335
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser		
340	345	350
Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys		
355	360	365
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln		
370	375	380
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly		
385	390	395
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln		
405	410	415
Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn		
420	425	430
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys		
435	440	445

<210> 34

<211> 210

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列的描述：合成多肽

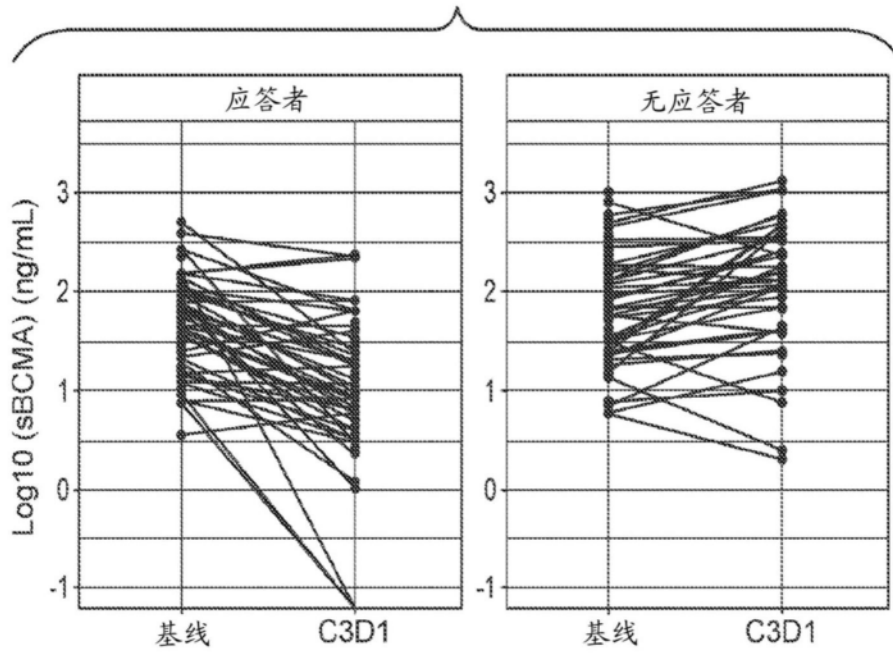


图1A

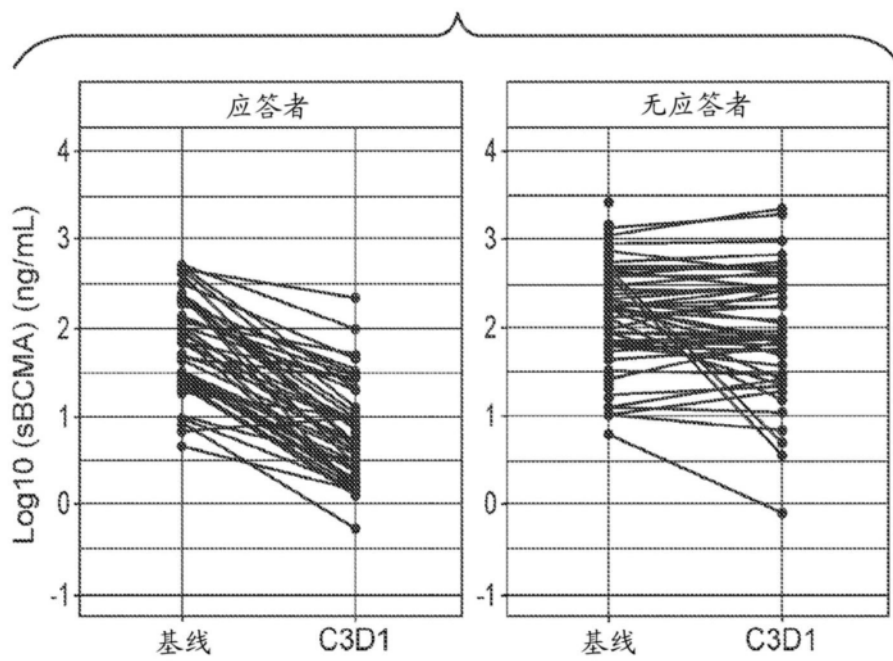


图1B

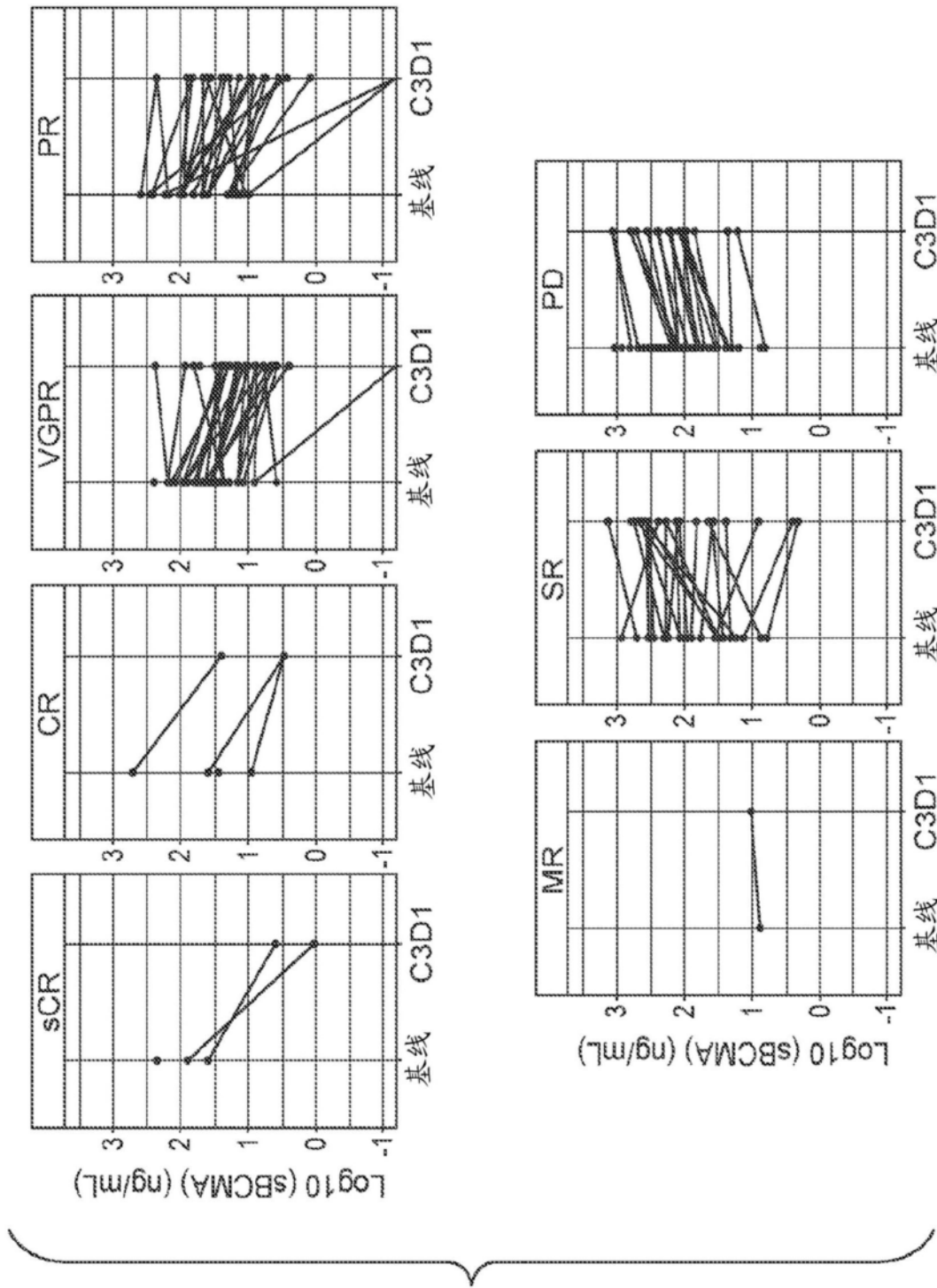


图2A

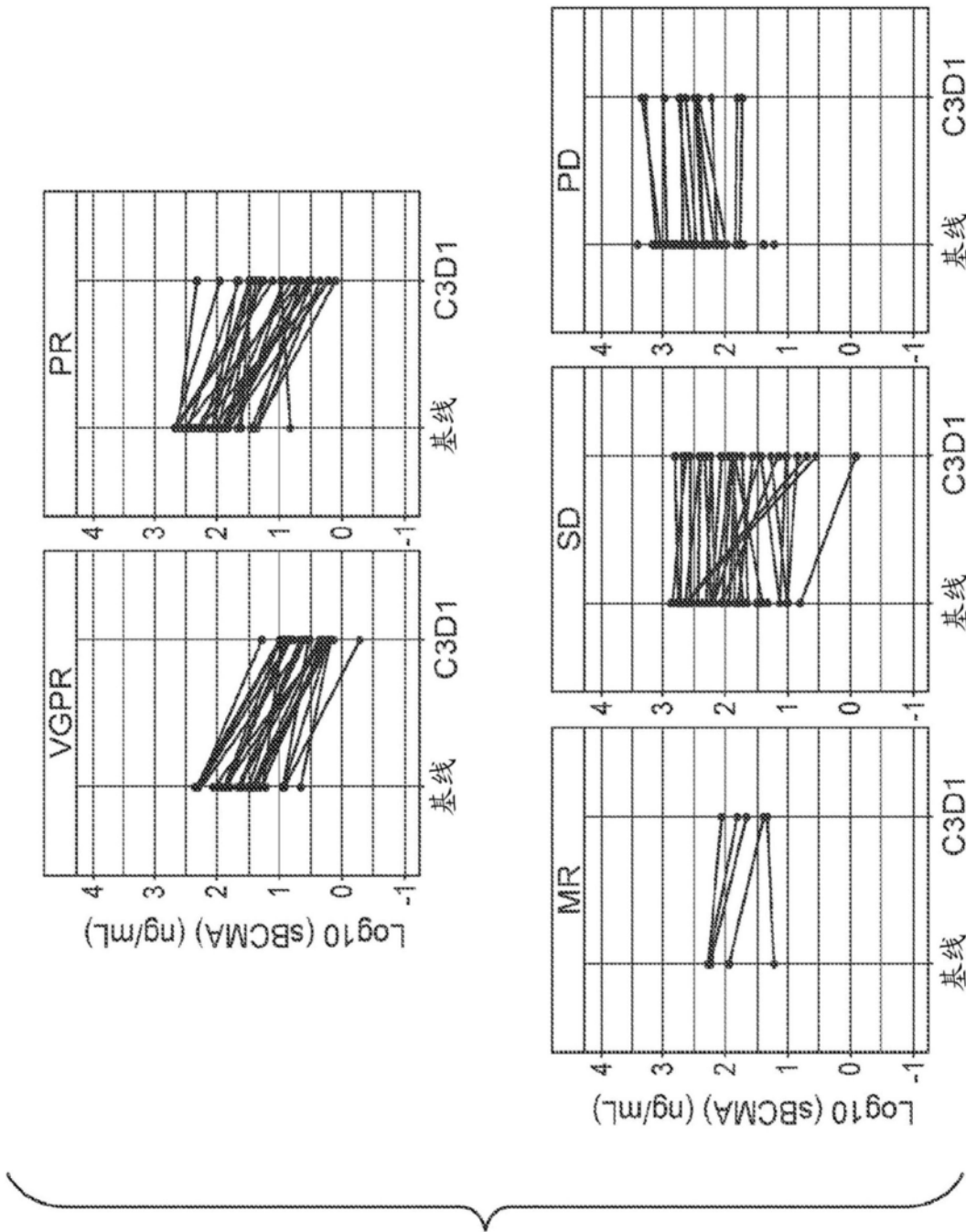


图2B

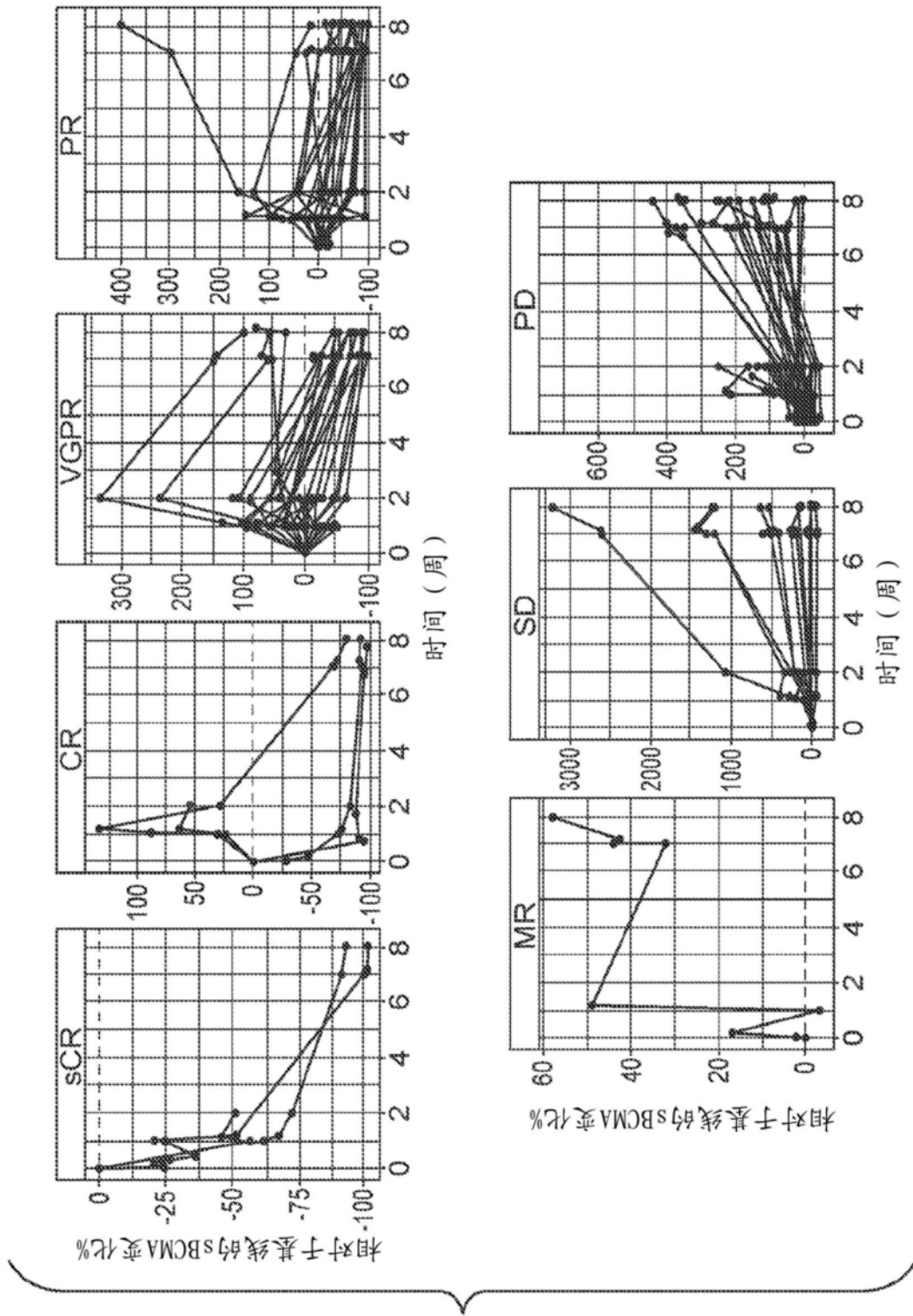


图3A

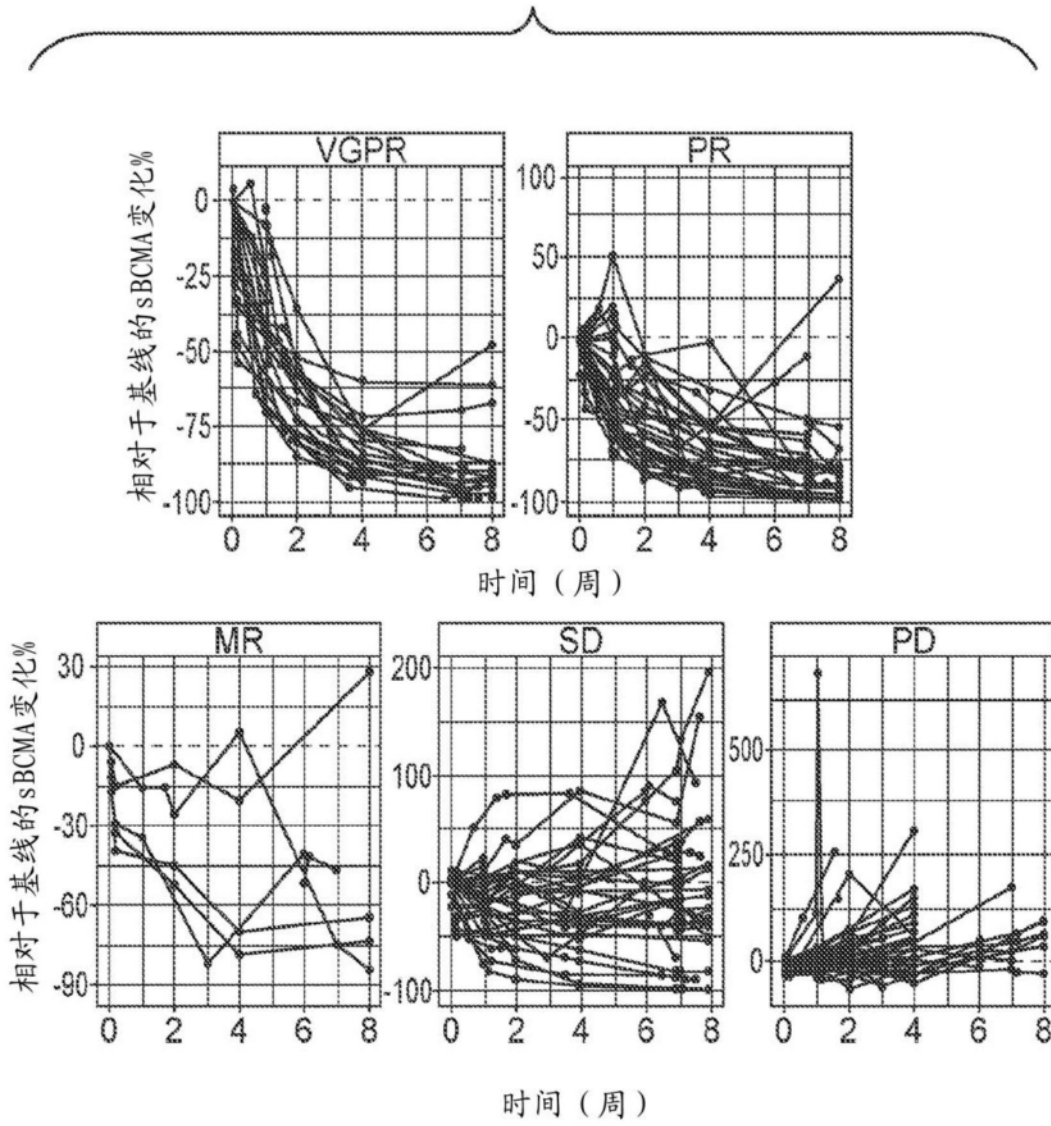


图3B

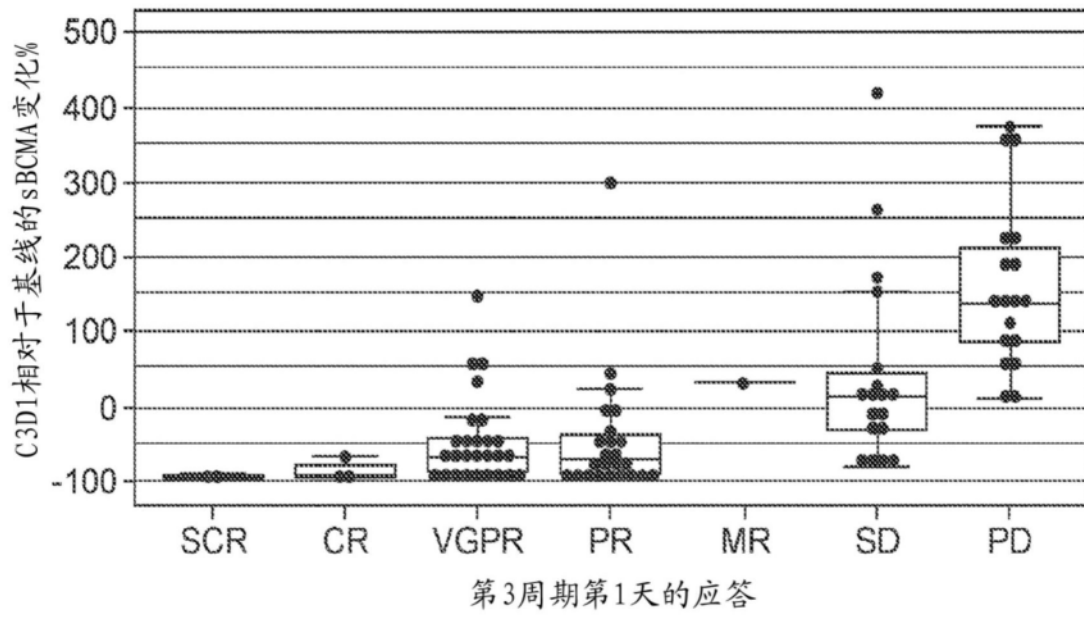


图4A

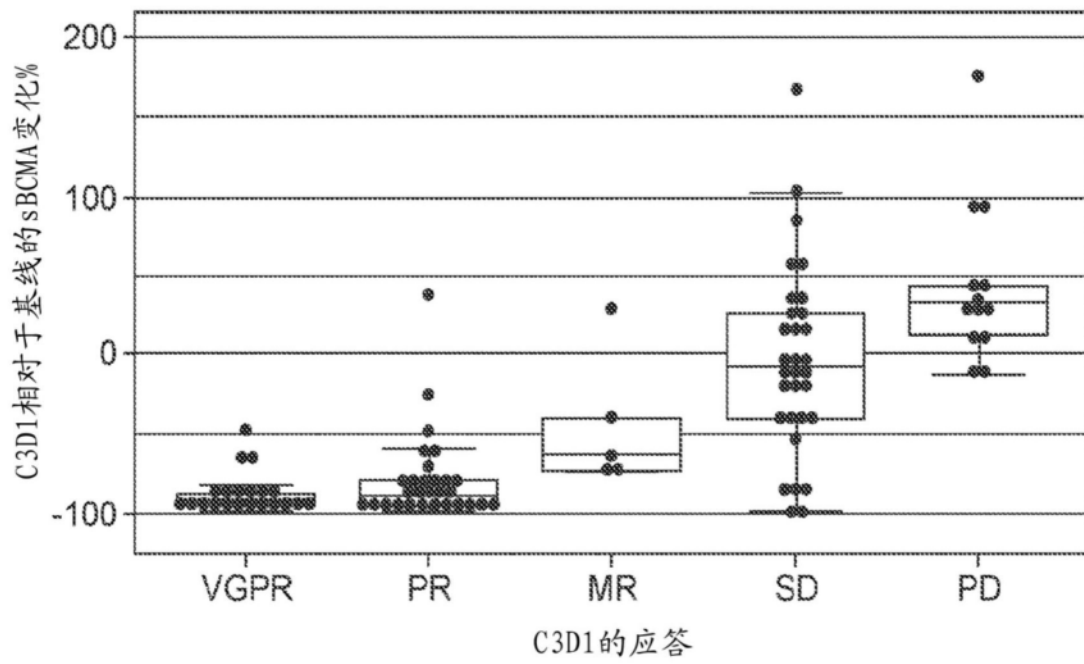


图4B

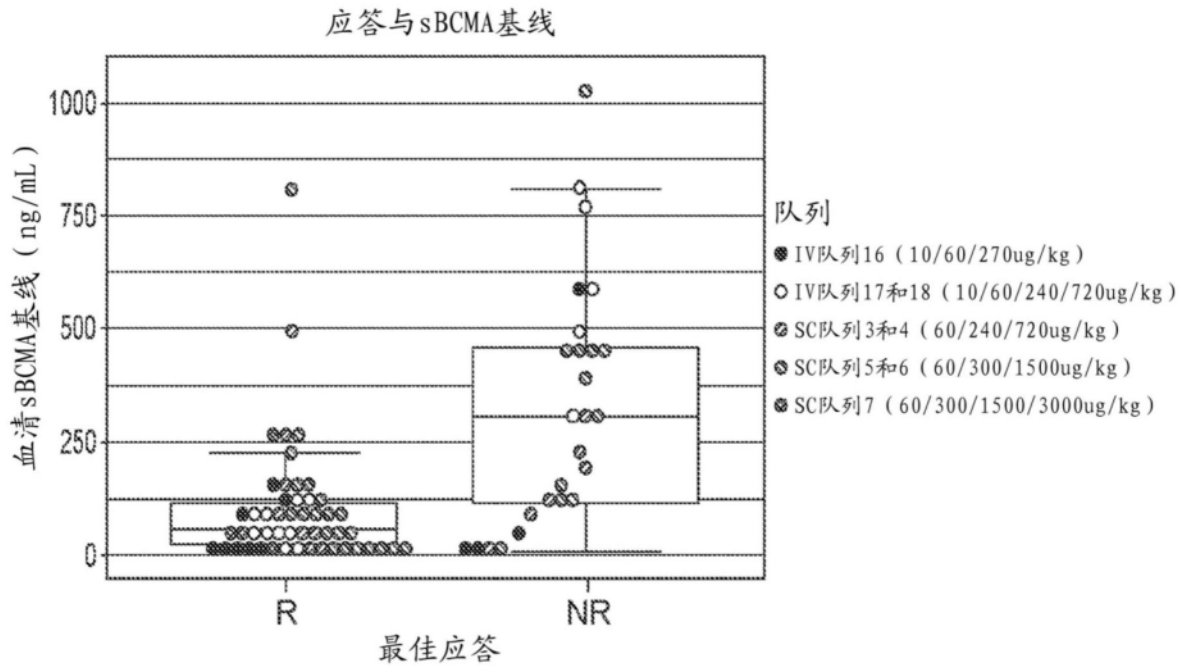


图5A

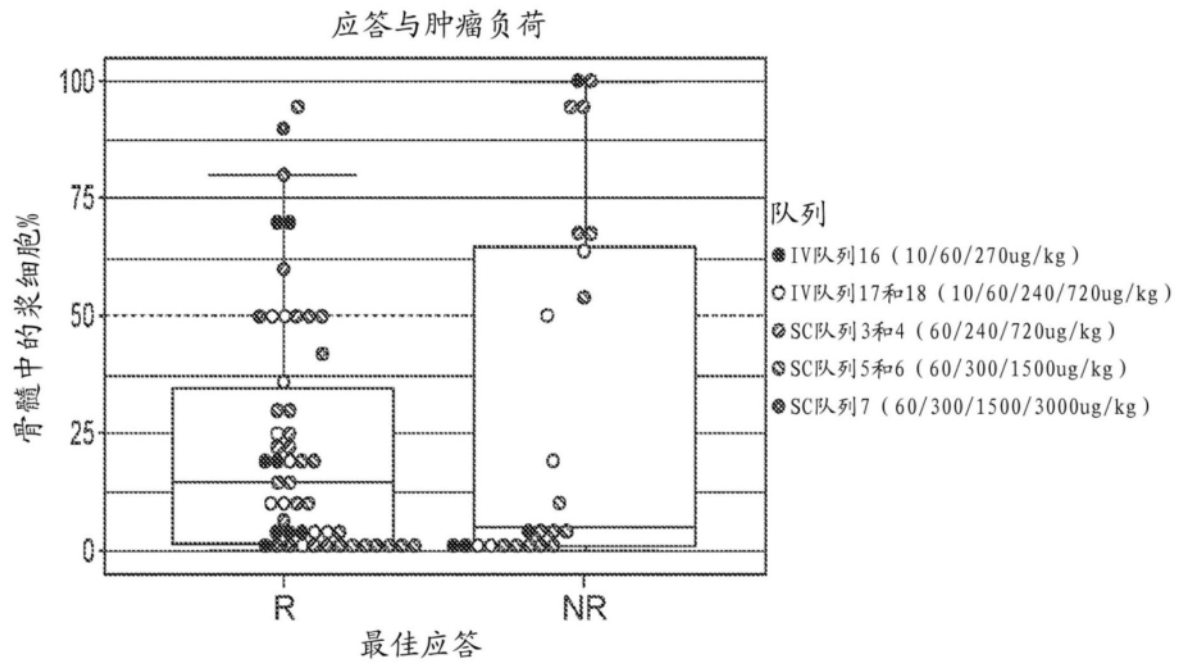


图5B

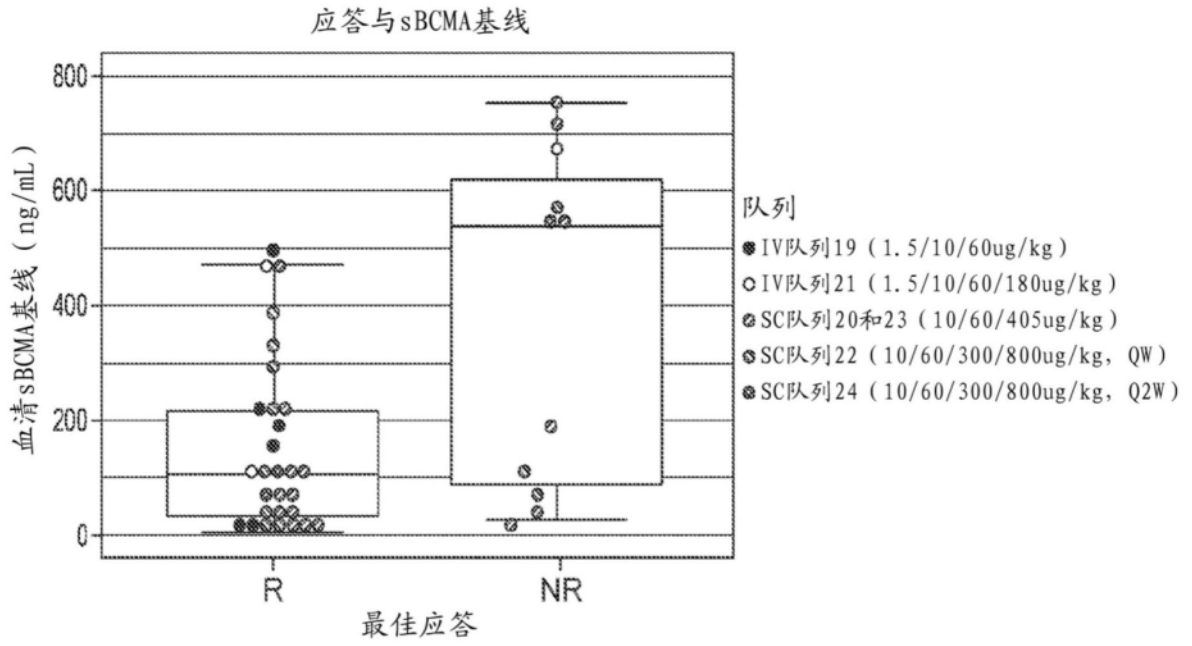


图5C

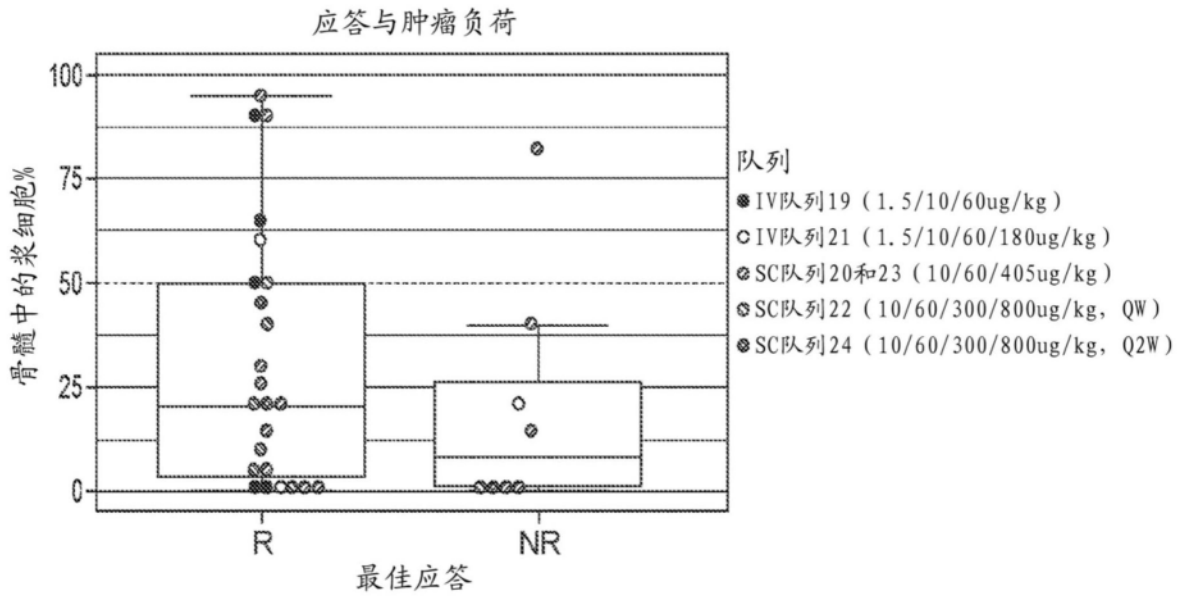


图5D

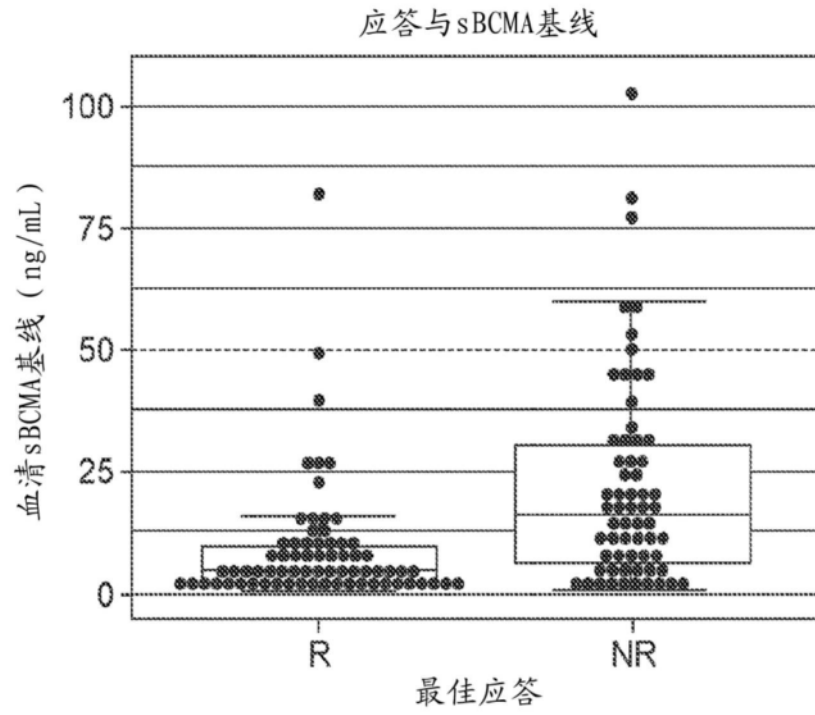


图6A

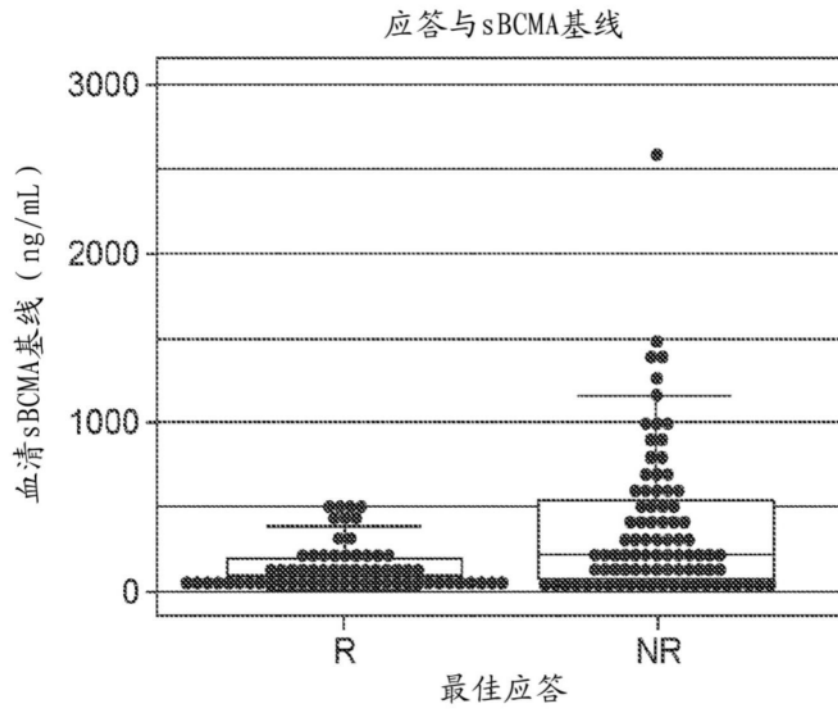


图6B

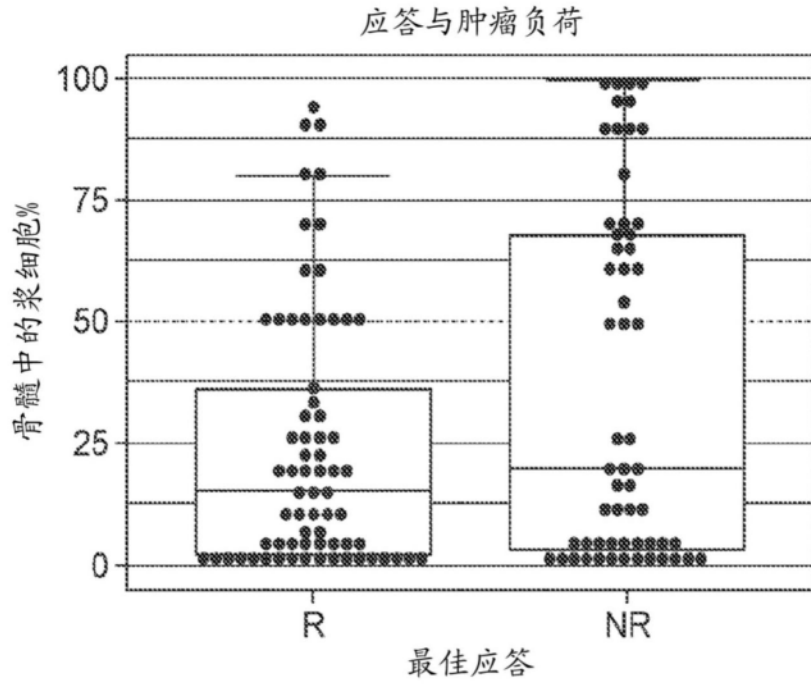


图7A

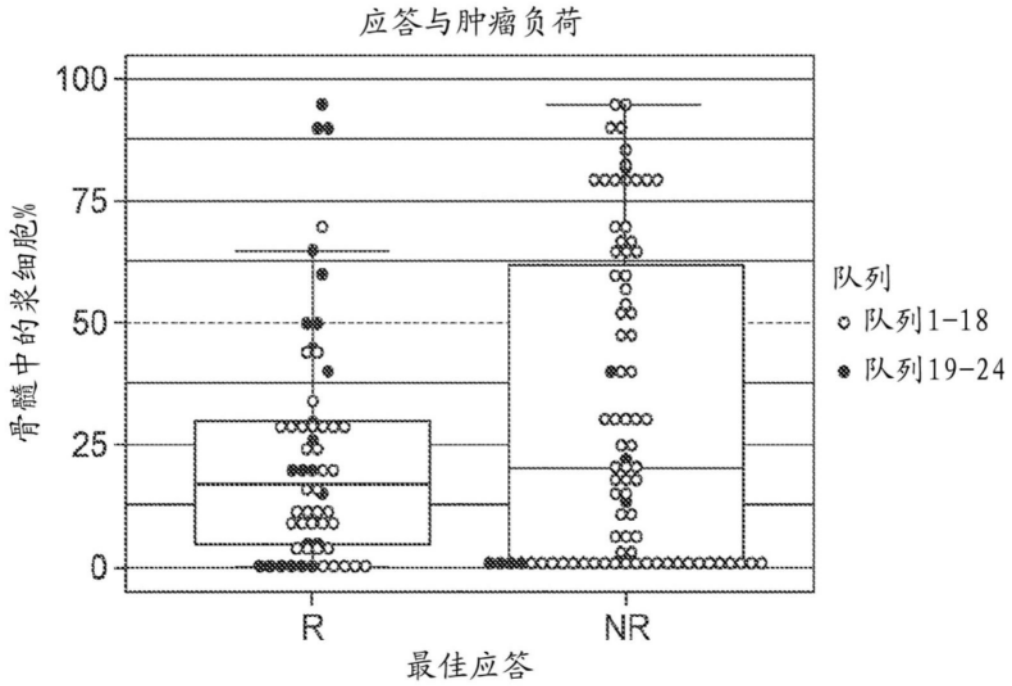


图7B

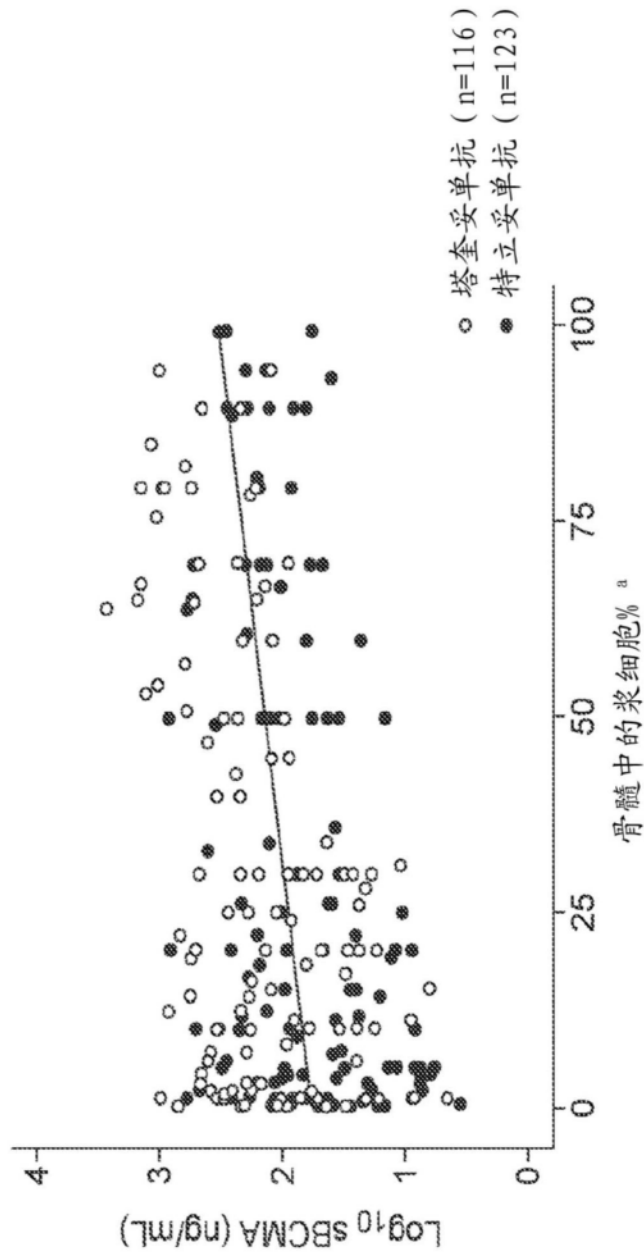


图8

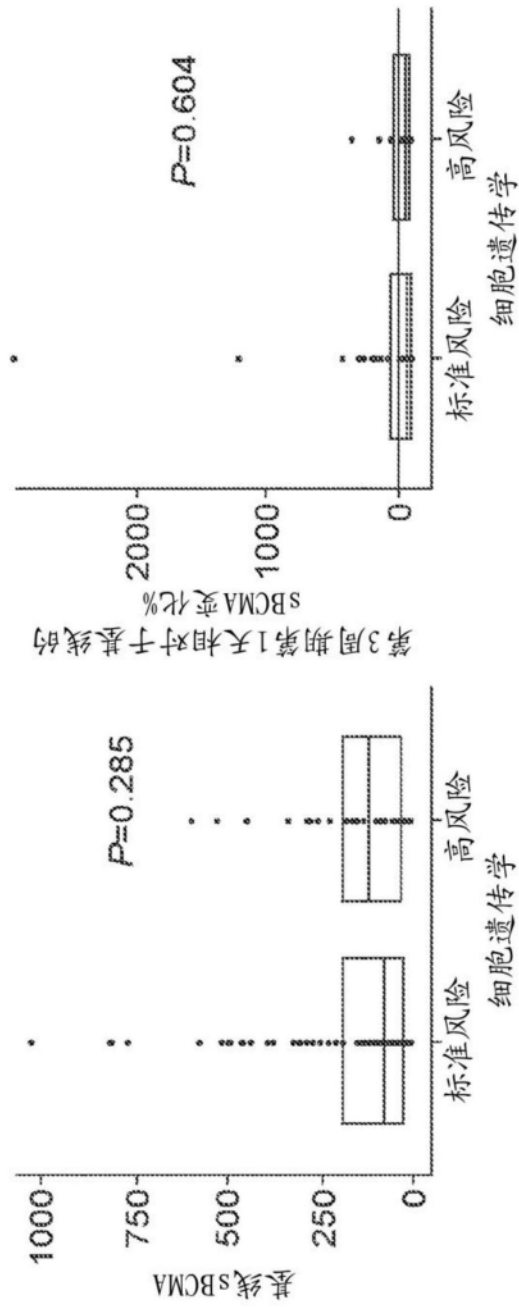


图9A

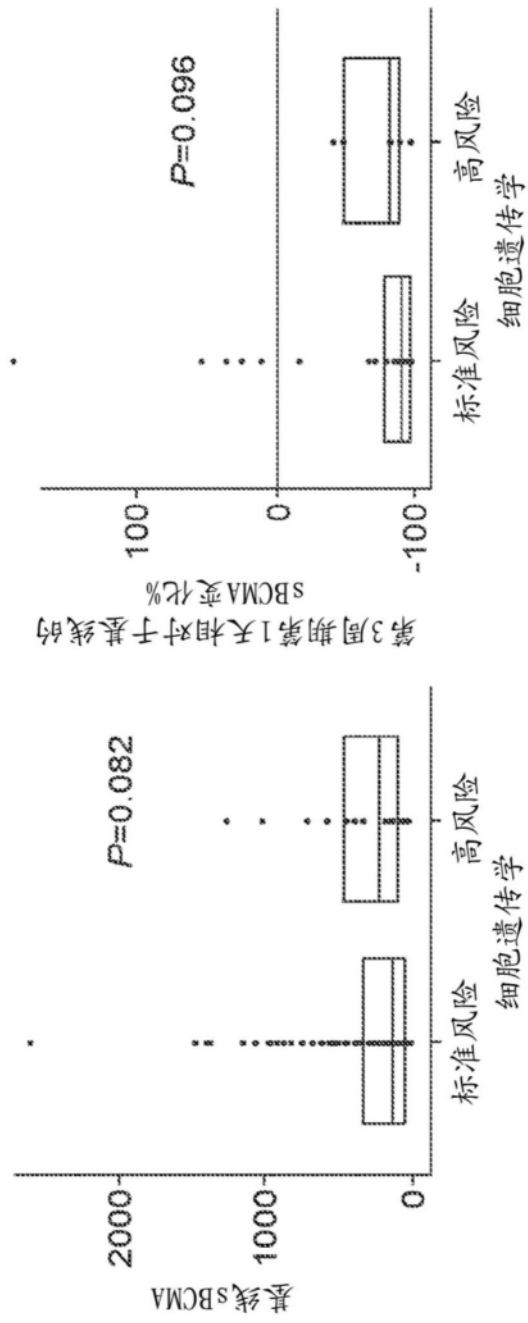


图9B

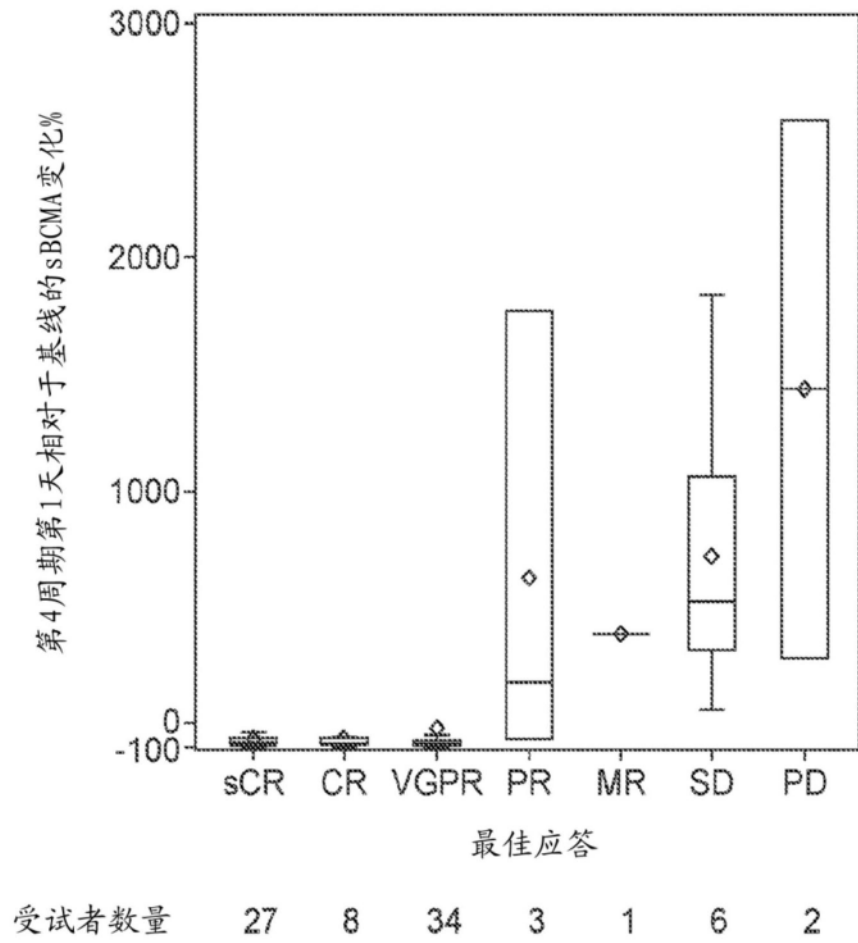


图10

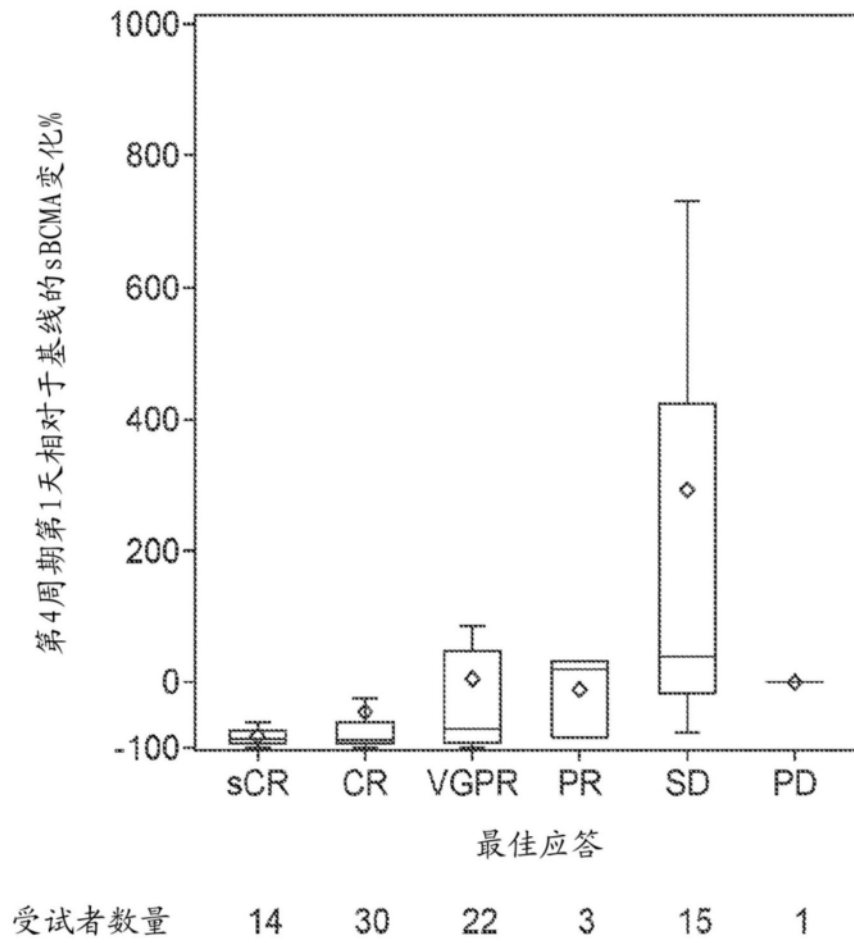


图11