(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 115038466 A
(43)申请公布日 2022.09.09

(21)申请号 202180011533.8
(22)申请日 2021.01.28
(30)优先权数据
62/966,654 2020.01.28 US
(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2022.07.28
(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/IB2021/050664 2021.01.28
(87)PCT国际申请的公布数据
WO2021/152495 EN 2021.08.05
(71)申请人 葛兰素史密斯克莱知识产权发展有限公司
地址 英国米德尔塞克斯
(72)发明人 I.古普塔 A.胡斯
(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
专利代理师 涂滔
(51)Int.Cl.
A61K 47/68(2006.01)
A61K 39/00(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
C07K 16/28(2006.01)

权利要求书1页 说明书40页

(54)发明名称

联合治疗及其用途和方法

(57)摘要

本文公开了结合BCMA的抗原结合蛋白与结合免疫调节剂诸如PD-1的抗原结合蛋白的组合、其药物组合物、其用途，以及包括施用所述组合的治疗方法，包括在癌症中的用途。

CN 115038466 A

1.治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白,所述结合PD-1的抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3,或其变体。

2.权利要求1的方法,其中所述结合BCMA的抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3,或其变体。

3.权利要求2所述的方法,其中所述结合BCMA的抗原结合蛋白是抗体药物缀合物,其包含与MMAF或MMAE连接的抗体。

4.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合BCMA的抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀(belantamab mafodotin)。

5.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合PD-1的抗原结合蛋白是多塔利单抗(dostarlimab)。

6.治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

7.权利要求6所述的方法,其中贝兰他单抗莫福汀以约0.03mg/kg至约4.6mg/kg施用并且多塔利单抗以约100mg至约2000mg施用。

8.权利要求6所述的方法,其中贝兰他单抗莫福汀以约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg施用。

9.权利要求6所述的方法,其中多塔利单抗以约500mg施用。

10.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。

11.权利要求10所述的方法,其中所述患者之前用至少3种先前的癌症疗法线治疗。

12.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

13.权利要求6-12所述的方法,其中贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗在21天周期(Q3W)的第1天施用。

14.治疗有此需要的人的多发性骨髓瘤的方法,其包括在21天周期(Q3W)的第1天施用:

a)约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg的贝兰他单抗莫福汀,和

b)约500mg的多塔利单抗。

15.组合,其包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白,所述结合PD-1的抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3,或其变体。

16.组合,其包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

17.权利要求16所述的组合,其包含约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg贝兰他单抗莫福汀和约500mg的多塔利单抗。

18.权利要求15-17的组合,其用于治疗癌症。

19.权利要求18所述的组合,其中所述癌症是复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。

20.权利要求15-17所述的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

21.权利要求15-17所述的组合用于治疗有此需要的患者的癌症的用途。

22.试剂盒,其包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

联合治疗及其用途和方法

[0001] 序列表

[0002] 本申请包含已经以ASCII格式电子提交的序列表，并在此通过引用其整体并入。

发明领域

[0003] 本发明涉及组合，其包含抗BCMA抗原结合蛋白，包括针对人BCMA的单克隆抗体，与免疫调节剂诸如抗PD-1抗原结合剂的组合。此外，本发明涉及组合在治疗哺乳动物诸如人的癌症中的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 包括癌症在内的过度增殖性病症的有效治疗是肿瘤学领域的持续目标。通常，癌症是由控制细胞分裂、分化和凋亡细胞死亡的正常过程的失调引起的，并且其特征在于具有无限生长、局部扩张和全身转移潜力的恶性细胞的增殖。正常过程的失调包括信号转导途径的异常和对与正常细胞中发现的不同地对因子的应答。

[0006] 免疫疗法是治疗过度增殖性病症的一种方法。科学家和临床医生在开发各种类型的癌症免疫疗法时遇到的主要障碍是打破对自身抗原(癌症)的耐受，以便引发导致肿瘤消退的稳健抗肿瘤应答。与靶向肿瘤的小分子和大分子药剂的传统开发不同，癌症免疫疗法靶向免疫系统的细胞，其具有产生效应细胞的记忆库以诱导更持久的效果并使复发最小化的潜力。

[0007] BCMA(CD269或TNFRSF17)是TNF受体超家族的成员。它是配体BAFF和APRIL的非糖基化整合膜受体。BCMA的配体还可以结合其他受体:TACI(跨膜活化剂和钙调控剂和亲环蛋白配体相互作用物)，其结合APRIL和BAFF;以及BAFF-R(BAFF受体或BR3)，其显示对BAFF的限制性但高的亲和力。这些受体及其相应的配体共同调节体液免疫、B细胞发育和体内稳态的不同体现。

[0008] BCMA的表达通常仅限于B细胞谱系，并且据报道在终末B细胞分化中增加。BCMA由人浆母细胞，来自扁桃体、脾和骨髓的浆细胞表达，而且还由扁桃体记忆B细胞以及由具有TACI-BAFFR低表型的生发中心B细胞表达(Darce et al.,2007)。BCMA在幼稚和记忆B细胞中几乎不存在(Novak et al.,2004a和b)。BCMA抗原在细胞表面表达，因此可接近抗体，但也在高尔基体中表达。正如其表达谱所提示，通常与B细胞存活和增殖有关的BCMA信号传导在B细胞分化的晚期以及长寿骨髓浆细胞(O'Connor et al.,2004)和浆母细胞(Avery et al.,2003)的存活中很重要。此外，由于BCMA以高亲和力结合APRIL，提示BCMA-APRIL信号传导轴在B细胞分化的后期阶段占优势，这可能是最生理上相关的相互作用。

[0009] 结合BCMA并调节信号传导的抗原结合蛋白和抗体在本领域中是已知的并且公开为免疫疗法，例如用于癌症。

[0010] PD-1配体PD-L1和PD-L2与T细胞上发现的PD-1受体的结合抑制T细胞增殖和细胞因子产生。PD-1配体的上调发生在一些肿瘤中，并且通过该途径的信号传导可以有助于抑制肿瘤的活性T细胞免疫监视。与PD-1受体结合并阻断其与PD-L1和PD-L2相互作用的抗原结合蛋白和抗体可能释放PD-1途径介导的对免疫应答，包括抗肿瘤免疫应答的抑制。

[0011] 增强抗肿瘤T细胞功能和诱导T细胞增殖是癌症治疗的强大和新的方法。目前市场上销售三种免疫肿瘤抗体(例如免疫调节剂)。认为抗CTLA-4(YERVOY/伊匹单抗(ipilimumab))增强T细胞引发点时的免疫应答,并且认为抗PD-1抗体(OPDIVO/纳武单抗(nivolumab)和KEYTRUDA/派姆单抗(pembrolizumab))在局部肿瘤微环境中起作用,通过减轻已经引发和活化的肿瘤特异性T细胞中的抑制性检查点。KEYTRUDA/派姆单抗是Merck上市的用于治疗癌症的抗PD-1抗体。派姆单抗的氨基酸序列和使用方法公开于美国专利号8,168,757。施用可以为每3周以200mg IV输注。

[0012] 尽管在癌症治疗方面有许多新近的进展,但仍然需要对遭受癌症作用的个体进行更有效和/或增强的治疗。本文涉及组合治疗方法用于增强抗肿瘤免疫的的组合和方法解决这种需要。

发明内容

[0013] 本发明提供了包含治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白和治疗有效量的结合免疫调节靶物的抗原结合蛋白的组合。示例性免疫调节靶物包括PD-1。

[0014] 在另一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白与细胞毒剂缀合作为免疫缀合物(例如抗体-药物缀合物(ADC))。细胞毒剂可以包括MMAE或MMAF,并且细胞毒剂可以经由接头诸如瓜氨酸-缬氨酸或马来酰亚胺己酰基与结合BCMA的抗原结合蛋白缀合。

[0015] 在一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白是拮抗剂。在另一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白是IgG1单克隆抗体。

[0016] 本发明提供了组合,其包含治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白和治疗有效量的结合PD-1的抗原结合蛋白。

[0017] 在一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀。

[0018] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是多塔利单抗。

[0019] 还提供了包含本发明的组合的药物组合物。

[0020] 还提供了在有此需要的哺乳动物(诸如人)中治疗癌症的方法,其包括施用治疗有效量的组合,所述组合包含治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白和治疗有效量的结合PD-1的抗原结合蛋白。在一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤(MM)或非霍奇金淋巴瘤B细胞白血病(NHL)。在一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合同时施用或顺序施用。方法提供了组合的系统(例如静脉内)或肿瘤内施用。

[0021] 考虑了包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白的组合,其用于治疗癌症。

[0022] 考虑了本文所述的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0023] 合适地,提供包含本发明的药物组合物以及一种或多种药学上可接受的载体的试剂盒。

[0024] 发明详述

[0025] 组合

[0026] 在本发明的一个实施方案中,提供了组合,其包含治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白或其片段和治疗有效量的结合免疫调节靶物的抗原结合蛋白或其片段。

[0027] 在本发明的一个实施方案中,提供了组合,其包含治疗有效量的结合BCMA的抗原

结合蛋白或其片段和治疗有效量的结合PD-1的抗原结合蛋白或其片段。

[0028] 在本发明的一个实施方案中,提供了组合,其包含治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白或其片段和治疗有效量的多塔利单抗。

[0029] 在本发明的一个实施方案中,提供了组合,其包含治疗有效量的贝兰他单抗莫福汀和治疗有效量的多塔利单抗。

[0030] 与BCMA结合的抗原结合蛋白

[0031] (除非另有明确说明,本标题下对“抗原结合蛋白”的任何提及均指与BCMA结合的抗原结合蛋白)。

[0032] 在一个实施方案中,提供了与BCMA特异性结合的抗原结合蛋白(例如抗体)或其片段,例如,其特异性结合人BCMA(hBCMA)。在另一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白抑制BAFF和/或APRIL与BCMA受体的结合。

[0033] 在进一步的实施方案中,抗原结合蛋白或其片段具有与FcγRIIIA结合并介导FcgRIIIA介导的效应器功能的能力或具有增强的FcγRIIIA介导的效应器功能。在如本文提供的本发明的一个实施方案中,抗原结合蛋白能够内化。在如本文提供的本发明的一个具体实施方案中,如本文所述的抗原结合蛋白能够以快速的速率内化。例如,抗原结合蛋白在少于12小时、或少于6小时、或少于120分钟内内化。在一个实施方案中,抗原结合蛋白在少于30分钟例如在15分钟内内化。抗原结合蛋白的内化可以使用本领域已知的技术测量,例如通过共聚焦显微术以可视化结合至其受体并与细胞内囊泡(内体和溶酶体)共定位或存在于细胞质中的BCMA,或替代地通过流式细胞术以检测细胞表面上BCMA的存在随时间的变化,BCMA的消失指示内化。

[0034] 在进一步的实施方案中,本发明的抗原结合蛋白具有效应器功能,例如抗体依赖性细胞毒性(ADCC),例如抗原结合蛋白具有增强的ADCC效应器功能。

[0035] 在进一步的实施方案中,抗原结合蛋白与作为细胞毒剂的药物缀合以形成免疫缀合物(例如抗体-药物缀合物(ADC))。在一个此类实施方案中,细胞毒剂是奥瑞他汀(auristatin)。在又进一步的实施方案中,细胞毒剂是单甲基奥瑞他汀E(MMAE)或单甲基奥瑞他汀F(MMAF)。在一个实施方案中,免疫缀合物也是ADCC增强的。

[0036] 在一个实施方案中,细胞毒剂经由接头诸如缬氨酸-瓜氨酸(VC)或马来酰亚胺己酰基(mc)与结合BCMA的抗原结合蛋白缀合。

[0037] 在一个此类实施方案中,免疫缀合物能够引起免疫原性细胞死亡。

[0038] 在本发明的一个实施方案中,提供了根据如本文所述的本发明的抗原结合蛋白,其结合至非膜结合BCMA,例如血清BCMA。

[0039] 在另一个实例中,与BCMA结合的抗原结合蛋白是阻断BCMA与BCMA配体诸如BAFF或APRIL结合的拮抗剂。

[0040] 在一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白含有免疫球蛋白样结构域或其片段。在另一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白是单克隆抗体,例如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE、其亚类或其修饰变体。在又一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白是IgG抗体。

[0041] 在本发明的一个实施方案中,提供了如本文所述的抗原结合蛋白,其中抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:3的CDRH3或其变体。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含CDRH3区,其包含与如SEQ.ID.NO:3中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、

95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0042] 在本发明的进一步实施方案中，提供了如本文所述的与BCMA结合的抗原结合蛋白，其中抗原结合蛋白包含以下中的一个或多个：SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和/或SEQ.ID.NO:6的CDRL3，和/或其变体。

[0043] 在进一步的实施方案中，抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含CDR区，其包含与如SEQ.ID.NO:1、SEQ.ID.NO:2、SEQ.ID.NO:3、SEQ.ID.NO:4、SEQ.ID.NO:5和SEQ.ID.NO:6中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0044] 在本发明的一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含重链可变区，该重链可变区包含SEQ.ID.NO:7的氨基酸序列。

[0045] 在本发明的一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含轻链可变区，该轻链可变区包含SEQ.ID.NO:8的氨基酸序列。

[0046] 在本发明的一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含重链可变区和轻链可变区，该重链可变区包含SEQ.ID.NO:7的氨基酸序列，该轻链可变区包含SEQ.ID.NO:8的氨基酸序列。

[0047] 在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含重链可变区和轻链可变区，该重链可变区包含与如SEQ.ID.NO:7中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列，该轻链可变区包含与如SEQ.ID.NO:8中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0048] 在本发明的一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含重链，该重链包含SEQ.ID.NO:9的氨基酸序列。

[0049] 在本发明的一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含轻链，该轻链包含SEQ.ID.NO:10的氨基酸序列。

[0050] 在本发明的一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含重链和轻链，该重链包含SEQ.ID.NO:9的氨基酸序列，该轻链包含SEQ.ID.NO:10的氨基酸序列。

[0051] 在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含重链和轻链，该重链包含与如SEQ.ID.NO:9中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列，该轻链包含与如SEQ.ID.NO:10中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0052] 在一个实施方案中，结合BCMA的抗原结合蛋白是包含以下序列的抗体(可变区以粗体显示并且CDR区带下划线)：

[0053] 重链

[0054] **QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLE**
WMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAV
YYCARGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG
TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV
FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK
PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK

[0055] GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY
KTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSL
SLSPGK

[0056] 轻链

DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIY
YTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTF
[0057] **GQGTKLEIKR**TVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQW
KVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

[0058] 在一个实施方案中,与BCMA结合的抗原结合蛋白是抗体-药物缀合物GSK2857916。Tai,Blood,123(20:3128-38(2014)。GSK2857916包含经由马来酰亚胺己酰基(mc)接头与单甲基奥瑞他汀F(MMAF)缀合的抗BCMA抗体。

[0059] 在另一个实施方案中,抗BCMA抗体是J6M0并且包含SEQ.ID.NO:9和SEQ.ID.NO:10的氨基酸序列。

[0060] 在一个实施方案中,抗体-药物缀合物是贝兰他单抗莫福汀。

[0061] 在进一步的实施方案中,抗原结合蛋白可以包含本文所述的重链可变区中的任一个与本文所述的轻链可变区中的任一个的组合。在一些实施方案中,抗原结合蛋白可以结合(例如,并且拮抗)BCMA,例如人BCMA。

[0062] 在一个实施方案中,抗原结合蛋白是抗体或其抗原结合片段,其包含本文所述的根据本发明的一个或多个CDR,或本文所述的根据本发明的重链可变区或轻链可变区之一或两者。在一个实施方案中,抗原结合蛋白结合灵长类BCMA。在一个此类实施方案中,抗原结合蛋白另外结合非人灵长类BCMA,例如猕猴BCMA。

[0063] 在另一个实施方案中,抗原结合蛋白选自dAb、Fab、Fab'、F(ab')2、Fv、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体(miniantibody)和微型体(minibody)。

[0064] 在本发明的一个实施方案中,抗原结合蛋白是人源化或嵌合抗体,在进一步的实施方案中,抗体是人源化的。

[0065] 在一个实施方案中,抗体是单克隆抗体。

[0066] 在本发明的一个实施方案中,抗原结合蛋白是嵌合抗原受体(CAR)。在进一步的实施方案中,CAR包含结合域、跨膜域和细胞内效应器域。

[0067] 在一个实施方案中,跨膜域可以衍生自天然来源或合成来源。在一个实施方案中,

跨膜域可以衍生自任何膜结合蛋白或跨膜蛋白。替代地，跨膜域可以是合成的并且可以主要包含疏水残基，诸如亮氨酸和缬氨酸。

[0068] 例如，跨膜域可以是CD蛋白的跨膜域，诸如CD4、CD8、CD3或CD28的跨膜域，T细胞受体的亚基，诸如α、β、γ或δ，IL-2受体的亚基(α链)，低亲和力神经生长因子受体(Low-Affinity Nerve Growth Factor Receptor，LNGFR或p75)的亚基(β链或γ链)，或Fc受体的亚基链。在一个实施方案中，跨膜域包括CD4、CD8或CD28的跨膜域。在进一步的实施方案中，跨膜域包含CD4或CD8的跨膜域(例如CD8α链，如NCBI参考序列：NP_001139345.1中所述，通过引用并入本文)。在又进一步的实施方案中，跨膜域包含CD4的跨膜域。

[0069] 细胞内效应器域或“信号传导域”在靶结合域与靶物结合后负责细胞内信号传导。细胞内效应器域负责活化表达CAR的免疫细胞的至少一种正常效应功能。例如，T细胞的效应功能可以是溶细胞活性或辅助活性，包括细胞因子的分泌。用于CAR支架的效应器域的优选实例可以是协同起作用以在抗原结合后启动信号转导的天然T细胞受体和共受体的细胞质序列，以及这些序列的任何衍生物或变体和任何具有相同功能能力的合成序列。效应器域可以分为两类：启动抗原依赖性初级活化的那些，以及以抗原非依赖性方式起作用以提供次级或共刺激信号的那些。初级活化效应器域可以包含称为基于免疫受体酪氨酸的活化基序(ITAM)的信号传导基序。ITAM是定义明确的信号传导基序，常见于多种受体的胞质内尾，并且充当syk/zap70类酪氨酸激酶的结合位点。用于本发明的ITAM的实例可以包括，作为非限制性实例，衍生自CD3ζ、FcRγ、FcRβ、FcRε、CD3γ、CD3δ、CD3ε、CD5、CD22、CD79a、CD79b和CD66d的那些。在一个实施方案中，细胞内效应器域包含CD3ζ信号传导域(也称为CD247)。天然TCR含有CD3ζ信号传导分子，因此使用该效应器域与自然界中存在的TCR结构最接近。

[0070] 在本发明的一个实施方案中，细胞内信号传导域是CD3ζ效应器域。

[0071] 效应器域也可以提供次级或共刺激信号。T细胞另外包含与抗原呈递细胞上的同源共刺激配体结合的共刺激分子，以增强T细胞应答，例如通过增加增殖活化、分化等。因此，在一个实施方案中，细胞内效应器域另外包含共刺激域。在进一步的实施方案中，共刺激域包含选自CD28、CD27、4-1BB(CD137)、OX40(CD134)、ICOS(CD278)、CD30、CD40、PD-1(CD279)、CD2、CD7、NKG2C(CD94)、B7-H3(CD276)或其任何组合的共刺激分子的胞内域。在又进一步的实施方案中，共刺激域包含选自CD28、CD27、4-1BB、OX40、ICOS或其任何组合的共刺激分子的胞内域。

[0072] 本发明的抗原结合蛋白和参考抗体之间的竞争可以通过竞争ELISA、FMAT或Biacore来测定。在一个实施方案中，竞争测定法通过Biacore进行。此类竞争有几种可能的原因：两种蛋白质可以与相同或重叠的表位结合，可以存在结合的空间抑制，或者第一蛋白质的结合可以诱导抗原的构象变化，其阻止或减少第二蛋白质的结合。

[0073] 在另一个实施方案中，抗原结合蛋白以高亲和力与人BCMA结合，例如当通过Biacore测量时，抗原结合蛋白以20nM或更低的亲和力，或15nM或更低的亲和力，或5nM或更低的亲和力，或1000pM或更低的亲和力，或500pM或更低的亲和力，或400pM或更低或300pM或更低或例如约120pM的亲和力，与人BCMA结合。在进一步的实施方案中，当通过Biacore测量时为约100pM至约500pM或约100pM至约400pM或约100pM至约300pM时，抗原结合蛋白与人BCMA结合。在本发明的一个实施方案中，抗原结合蛋白以低于150pm的亲和力结合BCMA。

[0074] 在一个此类实施方案中，这由Biacore测量，例如如WO2012163805(通过引用并入本文)的实施例4中阐述。

[0075] 在另一个实施方案中，抗原结合蛋白在细胞中和测定法中与人BCMA结合并中和配体BAFF和/或APRIL与BCMA受体的结合，其中抗原结合蛋白具有约1nM至约500nM之间，或约1nM至约100nM之间，或约1nM至约50nM之间，或约1nM至约25nM之间，或约5nM至约15nM之间的IC50。在本发明的进一步实施方案中，抗原结合蛋白在细胞中和测定法中结合BCMA并中和BCMA，其中抗原结合蛋白具有约10nM的IC50。

[0076] 在一个此类实施方案中，这是通过细胞中和测定来测量的，例如如WO2012163805(通过引用并入本文)的实施例4.6中所述。

[0077] 在一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白是GSK2857916(GSK)、Bb2121(Bluebird Bio)、Bb21217(Bluebird Bio)、FCARH143(Fred Hutchinson)、JCARH125(Celgene/Juno)、MCARH171(Eureka)、AUTO2(Autolus)、LCAR-B38M(Janssen)、BION-1301(Aduro)、IM21 CART(Beijing Immunochina)、MEDI3338(MedImmune)、CC-93269(Celgene)、AMG 701(Amgen)、AMG 420(Amgen)、AMG 224(Amgen)、JNJ-64007957(Janssen)、MEDI2228(MedImmune)、PF-06863135(Pfizer)、Descartes-08(Cartesian Therapeutics)、KITE-585(Gilead)、REGN5458(Regeneron)、CTX4419(Compass Therapeutics)和/或P-BCMA-101(Poseida)中的至少一种。

[0078] 在另一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白是单克隆抗体、双/三特异性抗体、抗体-药物缀合物(ADC)或CAR-T治疗剂。

[0079] 本领域技术人员将容易地确定抗BCMA抗原结合蛋白的适当治疗有效剂量。可以根据患者的体重计算本文所述的抗BCMA抗原结合蛋白的合适剂量，例如合适的剂量可以在约0.1mg/kg至约20mg/kg的范围内，例如约1mg/kg至约20mg/kg，例如约10mg/kg至约20mg/kg或例如约1mg/kg至约15mg/kg，例如约10mg/kg至约15mg/kg。

[0080] 在一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量在约0.03mg/kg至约4.6mg/kg的范围内。在又一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量在约0.95mg/kg至约3.4mg/kg的范围内。在又一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量在约1.9mg/kg至约3.4mg/kg的范围内。在又一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量是0.03mg/kg、0.06mg/kg、0.12mg/kg、0.24mg/kg、0.48mg/kg、0.95mg/kg、1.9mg/kg、2.5mg/kg、3.4mg/kg或4.6mg/kg。在又一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量是0.95mg/kg、1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg。在又一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量为1.9mg/kg、2.5mg/kg或3.4mg/kg。

[0081] 在另一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的治疗有效剂量是固定剂量而不是mg/kg。使用固定给药可能导致与基于体重的给药相似的暴露范围。固定给药可以提供减少给药错误、减少药物浪费、缩短制备时间和提高施用便利性的优势。因此，在一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白的固定剂量是基于70kg或80kg的参考体重(中位参与体重)。

[0082] 在一个实施方案中，抗BCMA抗原结合蛋白以选自下组的频率施用：每天一次、每周一次、每两周一次(Q2W)和每三周一次(Q3W，或21天周期的第1天)。周期可以持续直到疾病进展、不可耐受的毒性、知情同意撤回、子研究、研究的结束，或死亡。

[0083] 与PD-1结合的抗原结合蛋白

[0084] (除非另有明确说明,本标题下对“抗原结合蛋白”的任何提及均指与PD-1结合的抗原结合蛋白)。

[0085] 在本发明的一个实施方案中,如本文所述,该组合包含与BCMA特异性结合的抗原结合蛋白(例如抗体)和与PD-1特异性结合的抗原结合蛋白(例如抗体)或其片段。在一个实例中,与PD-1结合的抗原结合蛋白特异性结合人PD-1(hPD-1)。在另一个实例中,与PD-1结合的抗原结合蛋白是阻断PD-1与PD-1配体诸如PD-L1或PD-L2结合的拮抗剂。

[0086] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白含有免疫球蛋白样结构域或其片段。在另一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是单克隆抗体,例如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE、其亚类或其修饰变体。在又一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是IgG抗体。在另一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是IgG4抗体。

[0087] 在本发明的一个实施方案中,提供了本文所述的抗原结合蛋白,其中抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:16的CDRL3或其变体。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含CDRH3区,其包含与如SEQ.ID.NO:16中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0088] 在本发明的一个实施方案中,提供了如本文所述的抗原结合蛋白,其中抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:24的CDRL3或其变体。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含CDRH3区,其包含与如SEQ.ID.NO:24中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0089] 在本发明的进一步实施方案中,提供了如本文所述的抗原结合蛋白,其中抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和/或SEQ.ID.NO:16的CDRL3和/或其变体。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含CDR区,其包含与如SEQ.ID.NO:11、SEQ.ID.NO:12、SEQ.ID.NO:13、SEQ.ID.NO:14、SEQ.ID.NO:15和/或SEQ.ID.NO:16中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0090] 在本发明的进一步实施方案中,提供了如本文所述的抗原结合蛋白,其中抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和/或SEQ.ID.NO:24的CDRL3和/或其变体。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含CDR区,其包含与如SEQ.ID.NO:11、SEQ.ID.NO:12、SEQ.ID.NO:13、SEQ.ID.NO:14、SEQ.ID.NO:15和/或SEQ.ID.NO:24中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0091] 在本发明的一个实施方案中,提供了抗原结合蛋白,其包含选自SEQ.ID.NO:17的分离的重链可变域。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含重链可变区,该重链可变区包含与如SEQ.ID.NO:17中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。

[0092] 在本发明的另一个实施方案中,提供了抗原结合蛋白,其包含选自SEQ.ID.NO:18的分离的轻链可变区。在另一个实施方案中,抗原结合蛋白包含轻链可变区,该轻链可变区包含与如SEQ.ID.NO:18中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、

96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0093] 在本发明的另一个实施方案中，提供了抗原结合蛋白，其包含选自SEQ.ID.NO:17的分离的重链可变域和选自SEQ.ID.NO:18的分离的轻链可变区。在另一个实施方案中，抗原结合蛋白包含重链可变区和轻链可变区，该重链可变区包含与如SEQ.ID.NO:17中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列，该轻链可变区包含与如SEQ.ID.NO:18中所示的氨基酸序列具有至少90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同一性的氨基酸序列。

[0094] 在本发明的一个实施方案中，与PD-1结合的抗原结合蛋白是包含如SEQ.ID.NO:19中所示的重链序列的抗体。

[0095] 在本发明的一个实施方案中，与PD-1结合的抗原结合蛋白是包含如SEQ.ID.NO:21中所示的重链序列的抗体。

[0096] 在本发明的一个实施方案中，与PD-1结合的抗原结合蛋白是包含如SEQ.ID.NO:22中所示的重链序列的抗体。

[0097] 在本发明的一个实施方案中，与PD-1结合的抗原结合蛋白是包含如SEQ.ID.NO:23中所示的重链序列的抗体。

[0098] 在本发明的一个实施方案中，与PD-1结合的抗原结合蛋白是包含如SEQ.ID.NO:20中所示的轻链序列的抗体。

[0099] 在本发明的一个实施方案中，与PD-1结合的抗原结合蛋白是包含如SEQ.ID.NO:19中所示的重链序列和如SEQ.ID.NO:20中所示的轻链序列的抗体。

[0100] 在一个实施方案中，结合PD-1的抗原结合蛋白是包含以下序列的抗体(可变区以粗体显示并且CDR区带下划线)：

[0101] 重链

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEW
VSTISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYY
CASPYYAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLV
KDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTY

[0102] TCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPP
SQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0103] 轻链

DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVA**WYQQKPGKAPKLLI**
YWASTLHT**GVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYC**QHYSSYPWT

[0104] **FGQGTKLEIK**RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQ
WKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT
HQGLSSPVTKSFNRGEC

[0105] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是包含以下重链序列的抗体:

[0106] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP

[0107] EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0108] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是包含以下重链序列的抗体:
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV

[0109] DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0110] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是包含以下重链序列的抗体:

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV

[0111] DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0112] 在一个实施方案中,抗原结合蛋白是抗体或其抗原结合片段,其包含本文所述的根据本发明的一个或多个CDR,或本文所述的根据本发明的重链可变区或轻链可变区之一或两者。

[0113] 在另一个实施方案中,抗原结合蛋白选自dAb、Fab、Fab'、$F(ab')_2$、Fv、双抗体、三抗体、四抗体、微型抗体和微型体。

[0114] 在一个实施方案中,本发明的抗原结合蛋白是人源化或嵌合抗体,在另一个实施方案中,抗体是人源化的。

[0115] 在一个实施方案中,抗体是单克隆抗体。

[0116] 如本文所述的分离的抗体与人PD-1结合,并且可以结合至由基因Pdcd1或与其具有90%同源性或90%同一性的基因或cDNA序列编码的人PD-1。完整的hPD-1mRNA序列可以在GenBank登录号U64863下找到。人PD-1的蛋白质序列可以在GenBank登录号AAC51773下找到。

[0117] 在另一个实施方案中,抗原结合蛋白以高亲和力与人PD-1结合,例如当通过Biacore测量时,抗原结合蛋白以1nM或更低的亲和力结合人PD-1。在本发明的一个实施方案中,抗原结合蛋白以低于100pm的亲和力结合PD-1。

[0118] 解离速率常数(kd)或"解离率(off-rate)"描述复合物的稳定性,即每秒衰减的复合物的分数。例如,0.01s-1的kd相当于每秒衰减复合物的1%。在一个实施方案中,解离速率常数(kd)为1x10-3 s-1或更小、1x10-4 s-1或更小、1x10-5 s-1或更小、或1x10-6 s-1或更小。kd可以在1x10-5 s-1和1x10-4 s-1之间;或在1x10-4 s-1和1x10-3 s-1之间。

[0119] 本发明的抗原结合蛋白和参考抗体之间的竞争可以通过竞争ELISA、FMAT或Biacore来测定。在一个实施方案中,竞争测定通过Biacore进行。这种竞争有几种可能的原因:两种蛋白质可以与相同或重叠的表位结合,可以存在结合的空间抑制,或者第一蛋白质的结合可以诱导抗原的构象变化,其阻止或减少第二蛋白质的结合。

[0120] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是TSR-042(Tesaro),例如描述于US专利号9,815,897、WO2018/085468、WO2018/129559和WO2017/058859,其公开内容通过引用并入本文。

[0121] 在另一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是多塔利单抗。

[0122] 在一个实施方案中,多塔利单抗的治疗有效剂量是约3mg/kg或10mg/kg。在其他实施方案中,治疗有效剂量是约100-2000mg的剂量(例如,约100mg的剂量;约200mg的剂量;约

300mg的剂量;约400mg的剂量;约500mg的剂量;约600mg的剂量;约700mg的剂量;约800mg的剂量;约900mg的剂量;约1000mg的剂量;约1100mg的剂量;约1200mg的剂量;约1300mg的剂量;约1400mg的剂量;约1500mg的剂量;约1600mg的剂量;约1700mg的剂量;约1800mg的剂量;约1900mg的剂量;或约2000mg的剂量)。在其他实施方案中,治疗有效剂量为约1mg/kg。在其他实施方案中,治疗有效剂量为约3mg/kg。在其他实施方案中,治疗有效剂量为约10mg/kg。在其他实施方案中,治疗有效剂量是约500mg的剂量。在某些实施方案中,治疗有效剂量为约800mg。在其他实施方案中,治疗有效剂量为约1000mg。

[0123] 在另一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是以约100mg至约2000mg的剂量施用的多塔利单抗。在又一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白是以约500mg的剂量施用的多塔利单抗。

[0124] 在一个实施方案中,多塔利单抗以每3周500mg施用。在另一个实施方案中,多塔利单抗以每3周500mg施用4剂,随后每6周1000mg。多塔利单抗治疗可以持续直到疾病进展或出现不可接受的毒性。在另一个实施方案中,多塔利单抗以每3周500mg施用4剂,随后每6周1000mg作为静脉输注给药,直至疾病进展或出现不可接受的毒性。

[0125] 在另一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白的治疗有效剂量是固定剂量而不是mg/kg。使用固定给药可能导致与基于体重的给药相似的暴露范围。固定给药可以提供减少给药错误、减少药物浪费、缩短制备时间和提高施用便利性的优势。因此,在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白的固定剂量是基于70kg或80kg的参考体重(中位参与体重)。

[0126] 在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白以选自下组的频率施用:每天一次、每周一次、每两周一次(Q2W)和每三周一次(Q3W或21天周期的第1天)。周期可以持续直到疾病进展、不可耐受的毒性、知情同意撤回、子研究、研究的结束,或死亡。

[0127] 药物组合物和治疗方法

[0128] 本发明进一步提供了药物组合物,其包含本文的组合以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。本发明的组合可以包含两种药物组合物,一种包含结合BCMA的抗原结合蛋白或其片段,而另一种包含结合PD-1的抗原结合蛋白或其片段,其中的每一种可以具有相同的或不同的载体、稀释剂或赋形剂。载体、稀释剂或赋形剂在与配制剂的其他成分相容并且对其接受者无害的意义上必须是可接受的。

[0129] 本发明组合的组分和包含此类组分的药物组合物可以以任何顺序和不同途径顺序施用;组分和包含它们的药物组合物可以同时施用。

[0130] 本文描述的组合中的每个组分可以制造成相同的小瓶/容器或不同的小瓶/容器。例如,在一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白制造成与结合PD-1的抗原结合蛋白相同的小瓶/容器,并且同时施用所述组合的所有组分。在另一个示例性实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白制造成与结合PD-1的抗原结合蛋白或不同的小瓶/容器,并且该组合的每种组分可以是同时、顺序地并以相同或不同的施用途径施用。

[0131] 根据本发明的另一个实施方案,还提供了用于制备药物组合物的方法,其包括混合本发明组合的组分和一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0132] 可以通过任何适当的途径施用本发明的组分。对于某些组分,合适的途径包括口服、直肠、鼻、局部(包括口腔和舌下)、阴道和胃肠外(包括皮下、肌内、静脉内、皮内、鞘内和

硬膜外)。应当理解,优选的途径可以随着例如组合的接受者的状况和待治疗的癌症而变化。还应理解的是,可以通过相同或不同的途径施用每种施用的药剂,并且组分可以混合在一起或分开的药物组合物中。

[0133] 在一个实施方案中,静脉内施用本发明组合的一种或多种组分。在另一个实施方案中,瘤内施用本发明组合的一种或多种组分。在另一个实施方案中,系统性例如静脉内施用本发明组合的一种或多种组分,并且瘤内施用本发明组合的一种或多种其他组分。在另一个实施方案中,系统性例如静脉内施用本发明组合的所有组分。在一个备选的实施方案中,瘤内施用本发明组合的所有组分。在任何实施方案中,例如在本段中,本发明的组分作为一种或多种药物组合物施用。

[0134] 治疗有效量的本发明组合(或治疗有效量的组合的每种组分)的施用相对于单独组分化合物的优势在于当与治疗有效量的组分化合物的单独施用比较时,组合提供一种或多种以下改善的性质:i)比最具活性的单一药剂更大的抗癌作用,ii)协同或高度协同的抗癌活性,iii)提供增强的抗癌活性和减少的副作用概况的给药方案,iv)毒性效应概况下降,v)治疗窗口增加,或者vi)一种或两种组分化合物的生物利用度增加。

[0135] 在一个实施方案中,本发明提供了治疗癌症的方法,诸如在治疗有此需要的哺乳动物(例如人)中的B细胞病症中,所述方法包括施用治疗有效量的如本文所述的组合。在一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。在另一个实施方案中,待治疗的患者患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。在又一个实施方案中,待治疗的患者患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤,并且之前已经用标准护理疗法,诸如免疫调节药物(IMID)、蛋白酶体抑制剂(PI)和/或抗CD38抗体(例如达雷妥尤单抗(daratumumab))治疗。在另一个实施方案中,患者在用本文所述的组合治疗之前可以已经用0、1、2、3或4个或更多个先前的治疗线治疗。在另一个实施方案中,患者可以患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤,并且在用本文所述的组合治疗之前已经用0、1、2、3或4个或更多个先前的治疗线治疗。在另一个实施方案中,患者之前已经用至少3种先前线治疗,先前线可以包括以下:免疫调节药物(IMiD)、蛋白酶体抑制剂(PI)和抗CD38治疗(例如达雷妥尤单抗)。治疗线可以由国际骨髓瘤研讨会(IMWG)[Rajkumar,2011]的共识小组定义。

[0136] 如果患者不能耐受组合的组分中的任一种的特定起始剂量,可以将起始剂量降低至更低剂量以减轻副作用和/或增加耐受。例如,结合BCMA的抗原结合蛋白3.4mg/kg的起始剂量可以根据患者的耐受降低至2.5mg/kg或1.9mg/kg。

[0137] 本文所述的组合可以同时或顺序施用。在一个实施方案中,结合PD-1的抗原结合蛋白在施用结合BCMA的抗原结合蛋白后1小时施用。在另一个实施方案中,结合BCMA的抗原结合蛋白在施用结合PD-1的抗原结合蛋白后1小时施用。

[0138] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白。

[0139] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白的组合。

[0140] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用抗BCMA抗体和抗PD-1抗体。

[0141] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用

包含抗BCMA抗体和抗PD-1抗体的组合。

[0142] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用抗BCMA抗体-药物缀合物和抗PD-1抗体。

[0143] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用包含抗BCMA抗体-药物缀合物和抗PD-1抗体的组合。

[0144] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0145] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗的组合。

[0146] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用结合BCMA的抗原结合蛋白；以及结合PD-1的抗原结合蛋白，其包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3，或其变体。

[0147] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用包含以下的组合：结合BCMA的抗原结合蛋白；以及结合PD-1的抗原结合蛋白，其包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3，或其变体。

[0148] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，其包括施用结合BCMA的抗原结合蛋白，其包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3；以及结合PD-1的抗原结合蛋白，其包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3。

[0149] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的患者的癌症的方法，该方法包括施用包含以下的组合：结合BCMA的抗原结合蛋白，其包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3；以及结合PD-1的抗原结合蛋白，其包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3。

[0150] 在一个实施方案中，提供了用于治疗癌症的方法，其包括施用本发明的结合BCMA的抗原结合蛋白或其抗体-药物缀合物的任一种；和多塔利单抗，或包含与其具有90％、91％、92％、93％、94％、95％、96％、97％、98％、99％或100％序列同源性的抗体。

[0151] 在一个实施方案中，提供了用于治疗有此需要的人的癌症的方法，其包括施用治疗有效量的组合，所述组合包括：

[0152] i)治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白，其中结合BCMA的抗原结合蛋白是包含与MMAF缀合的抗BCMA抗体的免疫缀合物，所述抗BCMA抗体包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3或其变体；和

[0153] ii)治疗有效量的结合PD-1的抗原结合蛋白，其包括SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的

CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3,或其变体。

[0154] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的人的癌症的方法,其包括施用治疗有效量的组合,所述组合包括:

[0155] i)治疗有效量的结合BCMA的抗原结合蛋白,其中结合BCMA的抗原结合蛋白是包含与MMAF缀合的抗BCMA抗体的免疫缀合物,所述抗BCMA抗体包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3或其变体;和

[0156] ii)治疗有效量的多塔利单抗。

[0157] 其中该患者患有复发性和/或难治性多发性骨髓瘤,并且

[0158] 其中该组合在21天周期(Q3W)的第1天施用。

[0159] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的人的癌症(例如,多发性骨髓瘤)的方法,其包括向患者施用抗BCMA抗原结合蛋白(例如,抗BCMA抗体或抗BCMA ADC)和多塔利单抗。

[0160] 在另一个实施方案中,提供了治疗有此需要的人的癌症(例如,多发性骨髓瘤)的方法,其包括向患者施用贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0161] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的人的癌症(例如多发性骨髓瘤)的方法,其包括施用约0.03mg/kg至约4.6mg/kg的贝兰他单抗莫福汀和约100mg至约2000mg的多塔利单抗。

[0162] 在一个实施方案中,提供了用于治疗有此需要的人的癌症(例如多发性骨髓瘤)的方法,其包括施用约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg的贝兰他单抗莫福汀和约500mg的多塔利单抗。

[0163] 在一个实施方案中,提供了治疗有此需要的人的癌症(例如多发性骨髓瘤)的方法,其包括在21天周期(Q3W)的第1天施用约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg的贝兰他单抗莫福汀和约500mg的多塔利单抗。

[0164] 提供了方法,其中与如用作单一疗法的用针对BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白治疗相比,所述哺乳动物中癌症的肿瘤大小降低超过叠加量。合适地,组合可以是协同的。

[0165] 在一个实施方案中,与作为单一疗法接受针对BCMA的抗原结合蛋白或针对PD-1的抗原结合蛋白的哺乳动物相比,当用如本文的组合治疗时,哺乳动物具有增加的存活。在一个实施方案中,所述方法进一步包括向有此需要的哺乳动物施用至少一种抗赘生剂。

[0166] 考虑用于治疗癌症,特别是治疗有此需要的哺乳动物(例如人)的B细胞病症的用途。在一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。

[0167] 在一个实施方案中,提供了组合用于治疗有此需要的人的癌症(例如多发性骨髓瘤)的用途,其中该组合包含抗BCMA抗原结合蛋白(例如,抗BCMA抗体或抗BCMA ADC)和多塔利单抗。

[0168] 在一个实施方案中,提供了组合用于治疗有此需要的人的癌症(例如多发性骨髓瘤)的用途,其中该组合包括贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0169] 在一个实施方案中,提供了组合用于治疗有此需要的人的癌症(例如多发性骨髓

瘤)的用途,其中该组合包含约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg贝兰他单抗莫福汀,和约500mg的多塔利单抗。

[0170] 本发明还提供了本发明的组合或药物组合物在制备用于治疗癌症,诸如特别用于治疗B细胞病症的药物中的用途。在一个实施方案中,癌症是多发性骨髓瘤。在另一个实施方案中,癌症是非霍奇金淋巴瘤。

[0171] 在一个实施方案中,考虑了组合在制备用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的药物中的用途,其中该组合包含抗BCMA抗原结合蛋白(例如,抗BCMA抗体或抗BCMA ADC)和多塔利单抗。

[0172] 在一个实施方案中,考虑了组合在制备用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的药物中的用途,其中该组合包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0173] 在一个实施方案中,考虑了组合在制备用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的药物中的用途,其中该组合包含约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg贝兰他单抗莫福汀,和约500mg的多塔利单抗。

[0174] 在一个实施方案中,考虑了用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的组合,其中该组合包含抗BCMA抗原结合蛋白(例如,抗BCMA抗体或抗BCMA ADC)和多塔利单抗。

[0175] 在一个实施方案中,考虑了用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的组合,其中该组合包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0176] 在一个实施方案中,考虑了用于治疗癌症(例如多发性骨髓瘤)的组合,其中该组合包含约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg贝兰他单抗莫福汀和约500mg的多塔利单抗。

[0177] 还提供了包含本发明的组合的任一种的药物组合物,用于治疗癌症。

[0178] 本发明还提供组合试剂盒,其包含本发明的药物组合物以及一种或多种药学上可接受的载体。该试剂盒可以任选地包括使用说明。

[0179] 在一个实施方案中,本发明考虑了包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗的试剂盒。

[0180] B细胞病症可以分为B细胞发育/免疫球蛋白产生(免疫缺陷)和过度/不受控制的增殖(淋巴瘤,白血病)的缺陷。如本文所用,B细胞疾病指这两种类型的疾病,并且提供用抗原结合蛋白治疗B细胞病症的方法。

[0181] 癌症和特别地B细胞介导的或浆细胞介导的疾病或抗体介导的疾病或病症的实例包括多发性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴细胞性白血病(CLL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、非分泌型多发性骨髓瘤、郁积型多发性骨髓瘤、未确定意义的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、孤立性浆细胞瘤(骨髓,髓外),淋巴浆细胞性淋巴瘤(LPL)、瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenström's Macroglobulinemia)、浆细胞性白血病、原发性淀粉样变性(AL)、重链病、系统性红斑狼疮(SLE)、POEMS综合征/骨硬化性骨髓瘤,I型和II型冷球蛋白血症、轻链沉积疾病、古德帕斯丘氏综合征(Goodpasture's syndrome)、特发性血小板减少性紫癜(ITP)、急性肾小球肾炎、天疱疮和类天疱疮病症以及获得性大疱性表皮松解;或任何非霍奇金淋巴瘤B细胞白血病(NHL)或霍奇金淋巴瘤(HL)。

[0182] 在特定的实施方案中,疾病或病症选自多发性骨髓瘤(MM)、非霍奇金淋巴瘤B细胞白血病(NHL)、滤泡性淋巴瘤(FL)和弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)。

[0183] 在本发明的一个实施方案中，疾病是多发性骨髓瘤或非霍奇金淋巴瘤B细胞白血病(NHL)。

[0184] 在本发明的一个实施方案中，疾病是多发性骨髓瘤。

[0185] 合适地，本发明涉及如本文所述的治疗或减轻癌症严重程度的方法。

[0186] 本发明的组合可以单独使用或与一种或多种其他治疗剂组合使用。

[0187] 当施用本发明的药物组合物或组合以治疗癌症时，如本文所用，术语“施用”及其衍生词是指如本文所述的组合和已知可用于治疗癌症的另外的活性成分，包括化疗(例如和抗赘生剂)、放射治疗和手术的同时施用或以任何方式分开顺序施用。如本文所用，术语另外的活性成分包括已知或证明在向需要治疗癌症的患者施用时表现出有利性质的任何化合物或治疗剂。在一个实施方案中，如果施用不是同时的，则化合物在彼此接近的时间施用。此外，化合物可以以相同或不同的剂量形式施用，例如，一种化合物可以静脉内施用，而另一种化合物可以口服施用。

[0188] 典型地，可以在本发明中的癌症治疗中与本文所述的组合一起施用对治疗的易感肿瘤具有活性的任何抗赘生剂。此类药物的实例可以参见Cancer Principles and Practice f Oncology,V.T.Devita and S.Hellman(编)，第6版(2001年2月15日)，Lippincott Williams&Wilkins Publishers。本领域的普通技术人员将能够基于药物的特定特征和所涉及的癌症来辨别哪些药剂组合是有用的。可用于本发明的典型的抗赘生剂包括但不限于，抗微管剂如二萜类化合物和长春花生物碱；铂配位络合物；烷化剂如氮芥，氧氮磷环类(oxazaphosphorines)，烷基磺酸盐，亚硝基脲，和三氮烯；抗生素剂如蒽环类抗生素，放线菌素和博来霉素；拓扑异构酶II抑制剂如表鬼臼毒素；抗代谢物如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物；拓扑异构酶I抑制剂如喜树碱；激素和激素类似物；信号转导途径抑制剂；非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂；免疫治疗剂；促凋亡剂；和细胞周期信号传导抑制剂。本文中提供了抗赘生剂的非限制列表。

[0189] 与本文中所述的组合一起施用的进一步的活性成分的实例是化疗剂。

[0190] 抗微管或抗有丝分裂药物为时相特异性药物，其在细胞周期中的M期或有丝分裂期具有针对肿瘤细胞微管的活性。抗微管药物的实例包括但不限于二萜类和长春花生物碱。

[0191] 衍生自天然的来源的二萜类是时相特异性抗癌药物，其作用于细胞周期的G_2/M期。认为二萜类通过与微管的β-微管蛋白亚单元结合而使之稳定。然后该蛋白的分解似乎受到抑制，同时有丝分裂停止，进而细胞死亡。二萜类的实例包括但不限于紫杉醇及其类似物多西他赛。

[0192] 紫杉醇(paclitaxel)，5β,20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮4,10-二乙酸酯2-苯甲酸酯13-(2R,3S)-N-苯甲酰基-3-苯基异丝氨酸酯，是一种天然的二萜产物，分离自太平洋红豆杉(Taxus brevifolia)且作为可注射溶液TAXOL市售。其为萜类的紫杉烷家族的成员。它在1971年由通过化学和X射线晶体学方法表征其结构的Wani et al.J.Am.Chem,Soc.,93:2325.1971)第一次分离。其活性的一种机制涉及紫杉醇结合微管蛋白的能力，从而抑制癌细胞生长。Schiff et al.,Proc.Natl,Acad,Sci.USA,77:1561-1565(1980);Schiff et al.,Nature,277:665-667(1979);Kumar,J.Biol,Chem,256:10435-10441(1981)。关于一些紫杉醇衍生物的合成和抗癌活性的综述，参见：

D.G.I.Kingston et al.,Studies in Organic Chemistry第26卷,标题为“New trends in Natural Products Chemistry 1986”,Attaur-Rahman,P.W.Le Quesne编(Elsevier,Amsterdam,1986)pp 219-235。

[0193] 紫杉醇在美国已经批准用于治疗顽固性卵巢癌(Markman et al.,Yale Journal of Biology and Medicine,64:583,1991;McGuire et al.,Ann.lntem,Med.,111:273,1989)和治疗乳腺癌(Holmes et al.,J.Nat.Cancer Inst.,83:1797,1991)的临床应用。它是治疗皮肤中的赘生物(Einzig et.al.,Proc.Am.Soc.Clin.Oncol.,20:46)和头颈癌(Forastire et.al.,Sem.Oncol.,20:56,1990)的潜在候选物。所述化合物也显示了对于多囊肾病(Woo et.al.,Nature,368:750.1994)、肺癌和疟疾的治疗潜力。用紫杉醇治疗患者导致骨髓抑制(多个细胞谱系,Ignoff,R.J.et.al,Cancer Chemotherapy Pocket Guide,1998),这与高于阈浓度(50nM)的给药持续时间有关(Kearns,C.M.et.al.,Seminars in Oncology,3(6)p.16-23,1995)。

[0194] 多西他赛(Docetaxel),5β-20-环氧-1,2α,4,7β,10β,13α-六羟基紫杉-11-烯-9-酮-4-乙酸酯2-苯甲酸酯-N-叔丁酯13-(2R,3S)-N-羧基-3-苯基异丝氨酸酯三水合物;其作为可注射溶液TAXOTERE市售。多西他赛用于治疗乳腺癌。多西他赛是紫杉醇的半合成衍生物,其使用天然前体10-去乙酰基-浆果赤霉素III(提取自欧洲紫杉(European Yew tree)的针叶)制备。多西他赛的剂量限制性毒性是中性粒细胞减少(neutropenia)。

[0195] 长春花生物碱是时相特异性抗赘生剂,衍生自长春花植物。长春花生物碱通过特异性结合于微管蛋白作用于细胞周期的M期(有丝分裂)。因此,结合的微管蛋白分子不能聚合成微管。有丝分裂被认为终止于分裂中期,然后细胞死亡。长春花生物碱的实例包括但不限于长春碱、长春新碱和长春瑞滨。

[0196] 长春碱,硫酸长春碱,作为可注射溶液VELBAN市售。尽管其可用作多种实体瘤的二线治疗,但其主要用于治疗睾丸癌和多种淋巴瘤包括霍奇金病;和淋巴细胞和组织细胞淋巴瘤。骨髓抑制是长春碱剂量限制性副作用。

[0197] 长春新碱,22-氧代长春碱硫酸盐,作为可注射溶液ONCOVIN市售。长春新碱用于治疗急性白血病且还用于治疗霍奇金和非霍奇金恶性淋巴瘤的治疗方案。脱发和神经作用是长春新碱最常见的副作用,且会发生较低程度的骨髓抑制和胃肠道粘膜炎作用。

[0198] 长春瑞滨,3',4'-二去氢-4'-脱氧-C'-去甲长春花碱[R-(R*,R*)-2,3-二羟基丁二酸盐(1:2)(盐)],作为酒石酸长春瑞滨可注射溶液(NAVELBINE)市售,是半合成长春花生物碱。长春瑞滨用作单一药物或与其他化疗药物,例如顺铂组合,用于治疗多种实体瘤,特别是非小细胞肺癌、晚期乳腺癌和激素顽固性前列腺癌。骨髓抑制是长春瑞滨最常见的剂量限制性副作用。

[0199] 铂配位络合物为非相特异性抗癌药物,其与DNA相互作用。铂配位络合物进入肿瘤细胞,进行水合并与DNA形成链内和链间交联,对肿瘤引起不利的生物作用。铂配位络合物的实例包括但不限于顺铂和卡铂。

[0200] 顺铂,顺-二氨二氯合铂,作为可注射溶液PLATINOL市售。顺铂主要用于治疗转移性睾丸癌和卵巢癌和晚期膀胱癌。顺铂的主要剂量限制副作用是可以通过水合和利尿控制的中毒性肾损害和耳毒性。

[0201] 卡铂,二氨[1,1-环丁烷-二羧酸(2-)-O,O']合铂,作为可注射溶液PARAPLATIN市

售。卡铂主要用于一线和二线治疗晚期卵巢癌。骨髓抑制是卡铂的剂量限制毒性。

[0202] 烷基化剂为非相特异性抗癌药物和强亲电剂。通常，烷基化剂通过烷基化经由DNA分子的亲核部分与DNA形成共价键，所述亲核部分例如磷酸基、氨基、巯基、羟基、羧基和咪唑基。所述烷基化扰乱了核酸功能，导致细胞死亡。烷基化剂的实例包括但不限于氮芥例如环磷酰胺、美法仑和苯丁酸氮芥；烷基磺酸酯例如白消安；亚硝基脲例如卡莫司汀；和三氮烯例如达卡巴嗪。

[0203] 环磷酰胺，2-[双(2-氯乙基)氨基]四氢-2H-1,3,2-氧氮磷杂环己烯2-氧化物一水合物，作为可注射溶液或片剂CYTOXAN市售。环磷酰胺用作单一药物或与其他化疗药物组合，以治疗恶性淋巴瘤、多发性骨髓瘤和白血病。脱发、恶心、呕吐和白细胞减少是环磷酰胺的最常见剂量限制副作用。

[0204] 美法仑，4-[双(2-氯乙基)氨基]-L-苯基丙氨酸，作为可注射溶液或片剂ALKERAN市售。美法仑用于姑息治疗多发性骨髓瘤和不可切除的卵巢上皮瘤。骨髓抑制是美法仑最常见的剂量限制性副作用。

[0205] 苯丁酸氮芥，4-[双(2-氯乙基)氨基]苯丁酸，作为LEUKERAN片剂市售。苯丁酸氮芥用于姑息治疗慢性淋巴白血病和恶性淋巴瘤，例如淋巴肉瘤、巨滤泡性淋巴瘤和霍奇金病。骨髓抑制是苯丁酸氮芥的最常见剂量限制副作用。

[0206] 白消安，1,4-丁二醇二甲磺酸酯，作为MYLERAN片剂市售。白消安用于姑息治疗慢性骨髓性白血病。骨髓抑制是白消安的最常见剂量限制副作用。

[0207] 卡莫司汀，1,3-[双(2-氯乙基)-1-亚硝基脲，作为BiCNU冻干产品的单一药瓶市售。卡莫司汀作为单一药物或与其他药物组合用于姑息治疗脑瘤、多发性骨髓瘤、霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤。延迟的骨髓抑制是卡莫司汀的最常见剂量限制副作用。

[0208] 达卡巴嗪，5-(3,3-二甲基-1-三氮烯基)-咪唑-4-甲酰胺，作为DTIC-Dome产品的单一药瓶市售。达卡巴嗪用于治疗转移性恶性黑素瘤且与其他药物组合用于霍奇金病的二线治疗。恶心、呕吐和厌食是达卡巴嗪的最常见剂量限制副作用。

[0209] 抗生素抗赘生剂为非相特异性药剂，其结合或嵌入DNA。通常，该作用形成稳定的DNA复合物或导致DNA链断裂，其扰乱了核酸的正常功能，导致细胞死亡。抗生素抗赘生剂的实例包括但不限于放线菌素例如放线菌素D、蒽环类(anthrocyclins)例如柔红霉素和多柔比星；和博来霉素。

[0210] 更生霉素(Dactinomycin)，放线菌素D(Actinomycin D)，作为可注射形式的COSMEGEN市售。放线菌素D用于治疗维尔姆斯肿瘤和横纹肌肉瘤。恶心、呕吐和厌食是更生霉素的最常见剂量限制副作用。

[0211] 柔红霉素，(8S-顺式)-8-乙酰基-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12-萘并萘醌盐酸盐，作为可注射形式的脂质体DAUNOXOME或可注射形式的CERUBIDINE市售。柔红霉素用于缓解诱导治疗急性非淋巴细胞白血病和与晚期HIV相关的卡波西肉瘤。骨髓抑制是柔红霉素的最常见剂量限制副作用。

[0212] 多柔比星，(8S,10S)-10-[(3-氨基-2,3,6-三脱氧-α-L-来苏-吡喃己糖基)氧基]-8-乙醇酰基,7,8,9,10-四氢-6,8,11-三羟基-1-甲氧基-5,12萘并萘醌盐酸盐，作为可注射形式的RUBEX或ADRIAMYCIN RDF市售。多柔比星主要用于治疗治疗急性成淋巴细胞白血病

和急性成髓细胞白血病，但也是治疗一些实体瘤和淋巴瘤的有用成分。骨髓抑制是多柔比星的最常见剂量限制副作用。

[0213] 博来霉素，分离自轮丝链霉菌株的细胞毒性糖肽抗生素混合物，作为BLENOXANE市售。博来霉素作为单一药物或与其他药物组合用于姑息治疗鳞状细胞癌、淋巴瘤和睾丸癌。肺和皮肤毒性是博来霉素的最常见剂量限制副作用。

[0214] 拓扑异构酶II抑制剂包括但不限于表鬼臼毒素类。

[0215] 表鬼臼毒素类是时相特异性抗赘生剂，衍生自盾叶表鬼臼(mandrake)植物。表鬼臼毒素类通常在细胞周期的S和G_2期通过与拓扑异构酶II和DNA形成三元复合物引起DNA链断裂而影响细胞。DNA链断裂累积，随后细胞死亡。表鬼臼毒素类的实例包括但不限于依托泊苷和替尼泊苷。

[0216] 依托泊苷，4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-0-(R)-亚乙基-β-D-吡喃葡萄糖苷]，作为可注射溶液或胶囊VePESID市售，且通常称为VP-16。依托泊苷作为单一药物或与其他化疗药物组合治疗睾丸癌和非小细胞肺癌。骨髓抑制是依托泊苷的最常见剂量限制副作用。白细胞减少的发生趋向于比血小板减少更严重。

[0217] 替尼泊苷，4'-去甲基-表鬼臼毒素9[4,6-0-(R)-噻吩亚甲基-β-D-吡喃葡萄糖苷]，作为可注射溶液VUMON市售，且通常称为VM-26。替尼泊苷作为单一药物或与其他化疗药物组合用于治疗儿童急性白血病。骨髓抑制是替尼泊苷的最常见剂量限制副作用。替尼泊苷可以诱导白细胞减少和血小板减少

[0218] 抗代谢抗赘生剂是时相特异性抗赘生剂，其通过抑制DNA合成或通过抑制嘌呤或嘧啶碱基合成并因此限制DNA合成而作用于细胞周期的S期(DNA合成期)。因此，S期停止，细胞死亡。抗代谢抗赘生剂的实例包括但不限于氟尿嘧啶、甲氨喋呤、阿糖胞苷、巯嘌呤、硫鸟嘌呤和吉西他滨。

[0219] 5-氟尿嘧啶，5-氟-2,4-(1H,3H)嘧啶二酮，作为氟尿嘧啶市售。给药5-氟尿嘧啶使得抑制胸苷酸合成，并且既可掺入RNA也可掺入DNA。结果通常是细胞死亡。5-氟尿嘧啶作为单一药物或与其他化疗药物组合用于治疗乳腺癌、结肠癌、直肠癌、胃癌和胰腺癌。骨髓抑制和粘膜炎是5-氟尿嘧啶的剂量限制副作用。其他氟嘧啶类似物包括5-氟脱氧尿苷(氟尿苷)和5-氟脱氧尿苷单磷酸盐。

[0220] 阿糖胞苷，4-氨基-1-β-D-呋喃阿拉伯糖基-2(1H)-嘧啶酮，市售商品为CYTOSAR-U且通常称为Ara-C。认为阿糖胞苷通过抑制DNA链延长在S期显示出细胞时相特异性，这种作用是通过在正在生长的DNA链的末端结合阿糖胞苷而产生的。阿糖胞苷作为单一药物或与其他化疗药物组合治疗急性白血病。其他胞苷类似物包括5-氮杂胞苷和2',2'-二氟脱氧胞苷(吉西他滨)。阿糖胞苷诱导白细胞减少、血小板减少、和粘膜炎。

[0221] 巯嘌呤，1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮一水合物，作为PURINETHOL市售。巯嘌呤通过抑制DNA合成而在S期显示出细胞时相特异性，其机理尚不明确。巯嘌呤作为单一药物或与其他化疗药物组合用于治疗急性白血病。骨髓抑制和胃肠粘膜炎是高剂量巯嘌呤的预期副作用。一种可用的巯嘌呤类似物为硫唑嘌呤。

[0222] 硫鸟嘌呤，2-氨基-1,7-二氢-6H-嘌呤-6-硫酮，作为TABLOID市售。硫鸟嘌呤通过抑制DNA合成而在S期表现出细胞时相特异性，其机理尚不明确。硫鸟嘌呤作为单一药物或与其他化疗药物组合用于治疗急性白血病。骨髓抑制，包括白细胞减少、血小板减少和贫血

是硫鸟嘌呤施用的最常见剂量限制副作用。然而，发生胃肠副作用，并且可以是剂量限制性的。其他嘌呤类似物包括喷司他丁、赤藓羟基壬基腺嘌呤、磷酸氟达拉滨和克拉屈滨。

[0223] 吉西他滨，2'-脱氧-2',2'-二氟胞苷一盐酸盐(β-异构体)，作为GEMZAR市售。吉西他滨通过阻断细胞从G1期进入S期从而在S期表现出细胞时相特异性。吉西他滨与顺铂组合用于治疗局部晚期非小细胞肺癌，以及单独治疗局部晚期胰腺癌。骨髓抑制，包括白细胞减少、血小板减少、和贫血是吉西他滨的最常见剂量限制副作用。

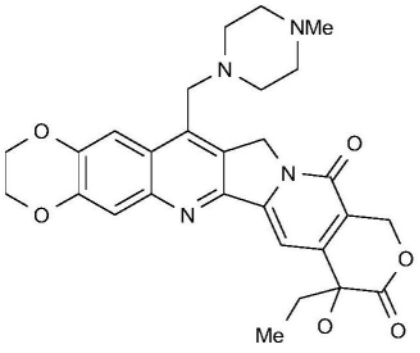
[0224] 甲氨喋呤，N-[4[[(2,4-二氨基-6-蝶啶基)甲基]甲基氨基]苯甲酰基]-L-谷氨酸，作为甲氨喋呤钠市售。甲氨喋呤通过抑制DNA合成、修复和/或复制而在S期表现出细胞时相特异性，这种作用通过抑制二氢叶酸还原酶实现，其为嘌呤核苷酸和胸苷酸的合成所需的物质。甲氨喋呤作为单一药物或与其他化疗药物组合用于治疗绒毛膜癌、脑脊膜白血病、非霍奇金淋巴瘤和乳腺癌、头癌、颈癌、卵巢癌和膀胱癌。骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少、和贫血)和粘膜炎是甲氨喋呤的预期副作用。

[0225] 喜树碱类，包括喜树碱和喜树碱衍生物，可用作拓扑异构酶I抑制剂，或在这一方面的研发。喜树碱的细胞毒性被认为与其拓扑异构酶I抑制活性有关。喜树碱的实例包括但不限于伊立替康、托泊替康和下述7-(4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20-喜树碱的多种光学形式。

[0226] 盐酸伊立替康，(4S)-4,11-二乙基-4-羟基-9-[(4-哌啶基哌啶基)羰基氧基]-1H-吡喃并[3',4',6,7]吲嗪并[1,2-b]喹啉-3,14(4H,12H)-二酮盐酸盐，作为可注射溶液CAMPTOSAR市售。伊立替康是一种喜树碱衍生物，其与其活性代谢物SN-38一起结合至拓扑异构酶I-DNA复合物。认为细胞毒性的发生是拓扑异构酶I:DNA:伊立替康或SN-38的三元复合物与复制酶的相互作用所导致的不可修复的双链断裂的结果。伊立替康用于治疗结肠或直肠的转移性癌症。盐酸伊立替康的剂量限制性副作用是骨髓抑制，包括中性粒细胞减少和GI效应，包括腹泻。

[0227] 盐酸托泊替康，(S)-10-[(二甲基氨基)甲基]-4-乙基-4,9-二羟基-1H-吡喃并[3',4',6,7]吲嗪并[1,2-b]喹啉-3,14-(4H,12H)-二酮一盐酸盐，作为可注射溶液HYCAMTIN市售。托泊替康是一种喜树碱衍生物，其结合至拓扑异构酶I-DNA复合物，并防止由于DNA分子的链扭转造成的由拓扑异构酶I引起的单链断裂的重新连接。托泊替康用于转移性卵巢癌和小细胞肺癌的二线治疗。盐酸托泊替康的剂量限制性副作用是骨髓抑制，主要是中性粒细胞减少。

[0228] 还感兴趣的是目前开发的以下式A的喜树碱衍生物，包括消旋混合物(R,S)形式以及R和S对映体：

[0229] 

A

[0230] 以化学名称“7-(4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20(R,S)-喜树碱(消旋混合物)或“7-(4-4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20(R)-喜树碱(R对映体)或“7-(4-4-甲基哌嗪基-亚甲基)-10,11-亚乙基二氧基-20(S)-喜树碱(S)为人所知。此类化合物以及相关化合物,包括制备方法记载于美国专利No.6,063,923;5,342,947;5,559,235;5,491,237和1997年11月24日提交的在审的美国专利申请No.08/977,217。

[0231] 激素和激素类似物是有效治疗癌症的化合物,所述癌症的发展和/或缺少发展与激素有关。用于癌症治疗的激素和激素类似物的实例包括但不限于肾上腺皮质类固醇类,例如泼尼松和泼尼松龙,其用于治疗恶性淋巴瘤和儿童急性白血病;氨鲁米特和其他芳香酶抑制剂例如阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑(vorazole)和依西美坦,其用于治疗肾上腺皮质瘤和含雌激素受体的激素依赖性乳腺癌;孕激素,例如醋酸甲地孕酮,用于治疗激素依赖性乳腺癌和子宫内膜癌;雌激素、雄激素和抗雄激素例如氟他胺、尼鲁米特、比卡鲁胺、醋酸环丙孕酮和5α-还原酶例如非那雄胺和度他雄胺,用于治疗前列腺癌和良性前列腺肥大;抗雌激素例如他莫昔芬、托瑞米芬、雷洛昔芬、屈洛昔芬、iodoxyfene、以及美国专利号5,681,835、5,877,219和6,207,716公开的选择性雌激素受体调节剂(SERMS),用于治疗激素依赖性乳腺癌和其他易感性癌症;且促性腺激素释放激素(GnRH)及其类似物(其刺激促黄体生成激素(LH)和/或促卵泡激素激素(FSH)的释放)用于治疗前列腺癌,例如LHRH激动剂和拮抗剂,例如醋酸戈舍瑞林和luprolide。

[0232] 来曲唑(商品名Femara)是一种口服非类固醇芳香酶抑制剂,用于治疗手术后激素响应性乳腺癌。雌激素是通过经由芳香酶活性转化雄激素产生的。雌激素然后与雌激素受体结合,其导致细胞分裂。来曲唑通过竞争性的可逆结合其细胞色素P450单位的血红素来防止芳香酶产生雌激素。作用是特异性的,并且来曲唑不减少盐皮质激素或皮质类固醇的产生。

[0233] 信号转导途径抑制剂是阻断或抑制激发细胞内变化的化学过程的那些抑制剂。本发明所用的该变化是细胞增殖或分化。用于本发明的信号转导抑制剂包括受体酪氨酸激酶、非受体酪氨酸激酶、SH2/SH3域阻断剂、丝氨酸/苏氨酸激酶、磷脂酰肌醇-3激酶、肌醇信号转导和Ras致癌基因的抑制剂。

[0234] 几种蛋白酪氨酸激酶在多种参与细胞生长调节的蛋白中催化特定酪氨酰残基的磷酸化。所述蛋白酪氨酸激酶可宽泛地分为受体或非受体激酶。

[0235] 受体酪氨酸激酶是具有细胞外配体结合域、跨膜域和酪氨酸激酶域的跨膜蛋白。受体酪氨酸激酶参与细胞生长的调节且通常称为生长因子受体。许多这些激酶的不适当的或不受控制的活化,即异常的激酶生长因子受体活性,例如通过过度表达或突变引起的活性,已显示会导致不受控制的细胞生长。因此,所述激酶的异常活性与恶性组织生长相关。因此,所述激酶的抑制将提供癌症治疗方法。生长因子受体包括,例如,表皮生长因子受体(EGFr)、来自血小板的生长因子受体(PDGFr)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮生长因子受体(VEGFr)、具有免疫球蛋白样和表皮生长因子同源性域的酪氨酸激酶(TIE-2)、胰岛素生长因子-I(IGFI)受体、巨噬细胞集落刺激因子(cfms)、BTK、ckit、cmet、成纤维细胞生长因子(FGF)受体、Trk受体(TrkA、TrkB和TrkC)、ephrin(eph)受体和RET原癌基因。几种生长受体的抑制剂正在研发之中,且包括配体拮抗剂、抗体、酪氨酸激酶抑制剂和反义寡核苷酸。抑制生长因子受体功能的生长因子受体和药物公开于例如以下文献中:Kath,John C.,

Exp.Opin.Ther.Patents(2000)10(6):803-818;Shawver et al DDT Vol 2,No.2February 1997;和Lofts,F.J.et al,“Growth factor receptors as targets”,New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy,ed.Workman,Paul and Kerr,David,CRC press 1994,London。

[0236] 不是生长因子受体激酶的酪氨酸激酶称为非受体酪氨酸激酶。用于本发明的非受体酪氨酸激酶(其为抗癌药物的靶点或潜在靶点),包括cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK(粘着斑激酶)、布鲁顿氏酪氨酸激酶和Bcr-Abl。抑制非受体酪氨酸激酶功能的非受体激酶和药物公开于以下文献中:Sinh,S.and Corey,S.J.,(1999)Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research8(5):465-80;以及Bolen,J.B.,Brugge,J.S.,(1997)Annual review of Immunology.15:371-404。

[0237] SH2/SH3域阻断剂为在多种酶或衔接蛋白(包括PI3-K p85亚单位、Src家族激酶、衔接分子(Shc、Crk、Nck、Grb2)和Ras-GAP)中扰乱SH2或SH3域结合的药物。SH2/SH3域作为抗癌药物的靶点于以下文献中讨论:Smithgall,T.E.(1995),Journal of Pharmacological and Toxicological Methods.34(3)125-32。

[0238] 丝氨酸/苏氨酸激酶抑制剂包括MAP激酶级联阻断剂,其包括Raf激酶(rafk)、促分裂素或细胞外调节激酶(MEK)和细胞外信号调节激酶(ERK)的阻断剂;和蛋白激酶C家族成员阻断剂,包括PKC(α、β、γ、ε、μ、λ、ι、ζ)、IkB激酶家族(IKKa,IKKb)、PKB家族激酶、AKT激酶家族成员和TGFβ受体激酶的阻断剂。所述丝氨酸/苏氨酸激酶及其抑制剂公开于以下文献中:Yamamoto,T.,Taya,S.,Kaibuchi,K.,(1999),Journal of Biochemistry.126(5)799-803;Brodt,P,Samani,A.,and Navab,R.(2000),Biochemical Pharmacology,60.1101-1107;Massague,J.,Weis-Garcia,F.(1996)Cancer Surveys.27:41-64;Philip,P.A.,and Harris,A.L.(1995),Cancer Treatment and Research.78:3-27,Lackey,K.et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters,(10),2000,223-226;美国专利No.6,268,391;以及Martinez-Iacaci,L.,et al,Int.J.Cancer(2000),88(1),44-52。

[0239] 磷脂酰肌醇-3激酶家族成员的抑制剂包括PI3-激酶、ATM、DNA-PK和Ku的阻断剂,也可用于本发明中。所述激酶公开于以下文献中:Abraham,R.T.(1996),Current Opinion in Immunology.8(3)412-8;Canman,C.E.,Lim,D.S.(1998),Oncogene 17(25)3301-3308;Jackson,S.P.(1997),International Journal of Biochemistry and Cell Biology.29(7):935-8;以及Zhong,H.et al,Cancer res,(2000)60(6),1541-1545。

[0240] 本发明中有用的还有肌醇信号转导抑制剂,例如磷脂酶C阻断剂和肌醇类似物。这种信号抑制剂公开于以下文献中:Powis,G.和Kozikowski A.,(1994)New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed.,Paul Workman和David Kerr,CRC press 1994,London。

[0241] 另一类信号转导途径抑制剂是Ras致癌基因的抑制剂。所述抑制剂包括法呢基转移酶、香叶基-香叶基转移酶和CAAX蛋白酶抑制剂,以及反义寡核苷酸、核酶和免疫疗法。所述抑制剂已显示可在含野生型突变体ras的细胞中阻断ras活化,因而作用为抗增殖药物。Ras致癌基因抑制于以下文献中讨论:Scharovsky,O.G.,Rozados,V.R.,Gervasoni,S.I.Matar,P.(2000),Journal of Biomedical Science.7(4)292-8;Ashby,M.N.(1998),Current Opinion in Lipidology.9(2)99-102;和Bennett,C.F.and Cowsert,

L.M.BioChim.Biophys.Acta,(1999)1489(1):19-30。

[0242] 如上所述,结合至受体激酶配体的抗体拮抗剂也可用作信号转导抑制剂。这类信号转导途径抑制剂包括将人源化抗体用于受体酪氨酸激酶的胞外配体结合域。例如Imclone C225 EGFR特异性抗体(参见Green,M.C.et al,Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors,Cancer Treat.Rev.,(2000),26(4),269-286;Herceptin erbB2抗体(参见Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kniases,Breast cancer Res.,2000,2(3),176-183);和2CB VEGFR2特异性抗体(参见Brekken,R.A.et al,Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice,Cancer Res.(2000)60,5117-5124)。

[0243] 非受体激酶血管生成抑制剂也可用于本发明。以上就信号转导抑制剂而言讨论了血管生成相关VEGFR和TIE2的抑制剂(两种受体都是受体酪氨酸激酶)。一般而言,血管生成与erbB2/EGFR信号传导有关,因为erbB2和EGFR的抑制剂已显示抑制血管生成,主要是VEGF表达。因此,erbB2/EGFR抑制剂与血管生成抑制剂的组合是有意义的。因此,非受体酪氨酸激酶抑制剂可以与本发明的EGFR/erbB2抑制剂组合使用。例如,不识别VEGFR(受体酪氨酸激酶)但与配体结合的抗VEGF抗体;可抑制血管生成的整联蛋白($alpha_v$ $beta_3$)的小分子抑制剂;内皮他丁(endostatin)和血管他丁(非RTK)也可证明与公开的erb家族抑制剂联合是使用的。(参见Bruns CJ et al(2000),Cancer Res.,60:2926-2935;Schreiber AB,Winkler ME,and Derynck R.(1986),Science,232:1250-1253;Yen L et al.(2000),Oncogene 19:3460-3469)。

[0244] 以VOTRIENT可购买的帕唑帕尼(pazopanib)是酪氨酸激酶抑制剂(TKI)。帕唑帕尼作为盐酸盐存在,其化学名称为5-[[4-[(2,3-二甲基-2H-吲唑-6-基)甲基氨基]-2-嘧啶基]氨基]-2-甲基苯磺酰胺一盐酸盐。帕唑帕尼被批准用于治疗晚期肾细胞癌患者。

[0245] 以AVASTIN可购买的贝伐珠单抗(bevacisumab)是一种阻断VEGF-A的人源化单克隆抗体。AVASTIN被批准用于治疗各种癌症,包括结肠直肠癌、肺癌、乳腺癌、肾癌和胶质母细胞瘤。

[0246] 利妥昔单抗(rituximab)是一种以RITUXAN和MABTHERA销售的嵌合单克隆抗体。利妥昔单抗结合B细胞上的CD20并导致细胞凋亡。利妥昔单抗以静脉内施用并被批准用于治疗类风湿性关节炎和B细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0247] 奥法木单抗(ofatumumab)是以ARZERRA销售的完全人单克隆抗体。奥法木单抗结合B细胞上的CD20并用于治疗在氟达拉滨(Fludara)和阿仑单抗(alemtuzumab)Campath治疗难治的成年人中的慢性淋巴细胞性白血病(CLL;一类白细胞癌)。

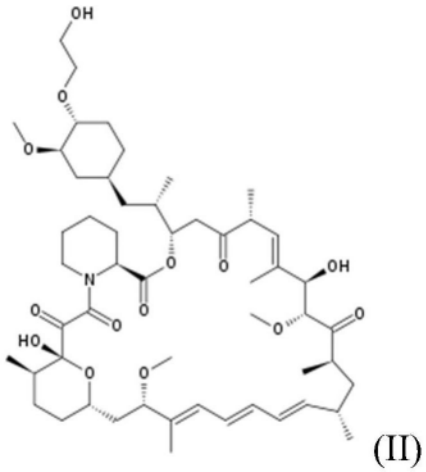
[0248] 曲妥珠单抗(HEREPTIN)是一种结合HER2受体的人源化单克隆抗体。它的原始适应症是HER2阳性乳腺癌。Trastuzumab emtansine(商品名Kadcyla)是由与细胞毒剂DM1连接的单克隆抗体曲妥珠单抗(Herceptin)组成的抗体-药物缀合物。单独的曲妥珠单抗通过结合HER2/neu受体来阻止癌细胞生长,而DM1进入细胞并通过结合微管蛋白来破坏它们。由于单克隆抗体靶向HER2,且HER2仅在癌细胞中过表达,所以缀合物将毒素特异性地递送至肿瘤细胞[8]。缀合物缩写为T-DM1。

[0249] 西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX)是一种抑制表皮生长因子受体(EGFR)的嵌合

小鼠人抗体。

[0250] mTOR抑制剂包括但不限于雷帕霉素(rapamycin)(FK506)和雷帕霉素类似物(rapalogs)、RAD001或依维莫司(everolimus)(Afinitor)、CCI-779或西罗莫司(temsirolimus),AP23573、AZD8055、WYE-354、WYE-600、WYE-687和Pp121。

[0251] 依维莫司由Novartis以Afinitor销售,并且是西罗莫司的40-O-(2-羟乙基)衍生物,并且与西罗莫司类似作为mTOR(雷帕霉素的哺乳动物靶物)抑制剂起作用。目前它被用作免疫抑制剂来预防器官移植物排斥和治疗肾细胞癌。关于依维莫司和其他mTOR抑制剂在许多癌症中的应用也进行了大量的研究。它具有以下化学结构(式II)和化学名称:

[0252] 
(II)

[0253] 二羟基-12-[(2R)-1-[(1S,3R,4R)-4-(2-羟基乙氧基)-3-甲氧基环己基]丙-2-基]-19,30-二甲氧基-115,17,21,23,29,35-六甲基-11,36二氧杂-4-氮杂三环[30.3.1.$0^{4,9}$]三十六(hexatriaconta)-16,24,26,28四烯2,3,10,14,20-戊酮。

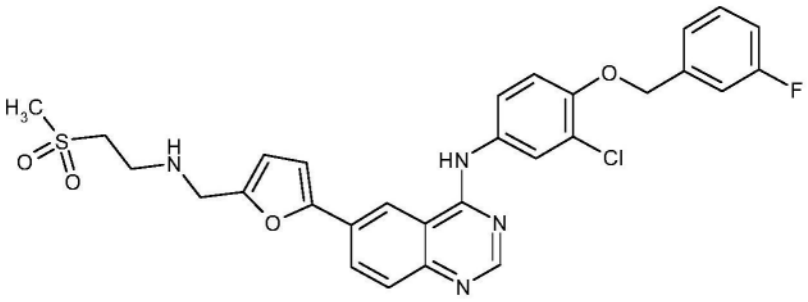
[0254] 贝沙罗汀(bexarotene)以Targretin销售,并且是选择性活化类视色素(retinoid)X受体(RXR)的类视色素亚类的成员。这些类视色素受体具有不同于视黄酸受体(RAR)的生物活性。化学名称是4-[1-(5,6,7,8-四氢-3,5,5,8,8-五甲基-2-萘基)乙烯基]苯甲酸。贝沙罗汀用于治疗用至少一种其他药物不能成功治疗的人中的皮肤T细胞淋巴瘤(CTCL,一类皮肤癌)。

[0255] 以Nexavar销售的索拉非尼(sorafenib)属于一类称为多激酶抑制剂的药物。其化学名称是4-[4-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]氨基甲酰基氨基]苯氧基]-N-甲基-吡啶-2-甲酰胺。索拉非尼用于治疗晚期肾细胞癌(一类在肾中开始的癌症)。索拉非尼也用于治疗不可切除的肝细胞癌(一类不能用手术治疗的肝癌)。

[0256] 用于免疫治疗方案中的药剂也可以与式(I)化合物组合使用。有许多免疫学策略可以产生针对erbB2或EGFR的免疫应答。这些策略通常在肿瘤疫苗领域。可以通过使用小分子抑制剂联合抑制erbB2/EGFR信号传导途径来大大提高免疫学方法的功效。关于针对erbB2/EGFR的免疫学/肿瘤疫苗方法的讨论见于Reilly RT et al.(2000),Cancer Res.60:3569-3576;和Chen Y,Hu D,Eling DJ,Robbins J,and Kipps TJ.(1998),Cancer Res.58:1965-1971。

[0257] erbB抑制剂的实例包括拉帕替尼(lapatinib)、厄洛替尼(erlotinib)和吉非替尼(gefitinib)。拉帕替尼,N-(3-氯-4-{[(3-氟苯基)甲基]氧基}苯基)-6-[5-({[2-(甲基磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺(如所示的式III表示)是erbB-1和erbB-2

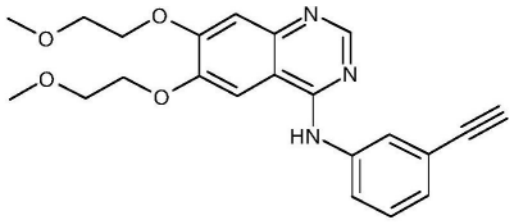
(EGFR和HER2)酪氨酸激酶的有效口服小分子双重抑制剂,其批准与卡培他滨组合用于治疗HER2阳性转移性乳腺癌。

[0258] 

(III)

[0259] 式(III)化合物的游离碱、HCl盐和二甲苯磺酸盐(ditosylate)可以根据1999年7月15日公开的WO 99/35146;和2002年1月10日公开的WO 02/02552中公开的程序制备。

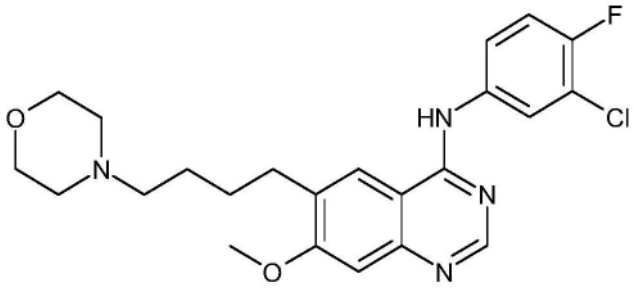
[0260] 厄洛替尼,以商品名Tarceva可购买的N-(3-乙炔基苯基)-6,7-双{[2-(甲氧基)乙基]氧基}-4-喹唑啉胺)由所示的式IV表示:

[0261] 

(IV)

[0262] 厄洛替尼的游离碱和HCl盐可以例如根据U.S.5,747,498,实施例20制备。

[0263] 吉非替尼,4-喹唑啉胺,N-(3-氯-4-氟苯基)-7-甲氧基-6-[3-4-吗啉]丙氧基]由所示的式V表示:

[0264] 

(V)

[0265] 以商品名IRESSA (Astra-Zenenca)可购买的吉非替尼是一种erbB-1抑制剂,其指示作为单一治疗用于在基于铂的化疗和多西他赛化疗两者失败后治疗患有局部晚期或转移性非小细胞肺癌的患者。吉非替尼的游离碱、HCl盐和二HCl盐可以根据1996年4月23日提交并且在1996年10月31日以WO 96/33980公布的国际专利申请号PCT/GB96/00961的程序制备。

[0266] 曲妥珠单抗(trastuzumab)(HEREPTIN)是一种结合HER2受体的人源化单克隆抗体。它的初始适应症是HER2阳性乳腺癌。

[0267] 西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX)是一种可抑制表皮生长因子受体(EGFR)的嵌合小鼠人抗体。

[0268] 帕妥珠单抗(pertuzumab)(也称2C4,商品名Omnitarg)是单克隆抗体。其在一系列称为"HER二聚化抑制剂"的药剂中的类别中的第一种。通过结合HER2,它抑制HER2与其他HER受体的二聚化,假定其导致肿瘤生长减慢。在2001年1月4日公开的WO01/00245中描述了帕妥珠单抗。

[0269] 利妥昔单抗(rituximab)是一种以RITUXAN和MABTHERA销售的嵌合单克隆抗体。利妥昔单抗结合B细胞上的CD20并导致细胞凋亡。利妥昔单抗以静脉内施用并被批准用于治疗类风湿性关节炎和B细胞非霍奇金淋巴瘤。

[0270] 奥法木单抗(ofatumumab)是以ARZERRA销售的完全人单克隆抗体。奥法木单抗结合B细胞上的CD20并用于治疗在氟达拉滨(Fludara)和阿仑单抗(alemtuzumab)Campath治疗难治的成年人中的慢性淋巴细胞性白血病(CLL;一类白细胞癌)。

[0271] 用于促凋亡方案中的药剂(例如,bcl-2反义寡核苷酸)也可用于本发明的组合中。Bcl-2蛋白家族成员阻断凋亡。因此,bcl-2的上调与化学耐受性有关。研究已经显示了表皮生长因子(EGF)刺激bcl-2家族的抗凋亡成员(即mcl-1)。因此,设计用于下调肿瘤中bcl-2表达的策略已表明临床益处,并且现在处于II/III期临床试验中,即Genta的G3139 bcl-2反义寡核苷酸。Water JS et al.(2000),J.Clin.Oncol.18:1812-1823;和Kitada S et al.(1994),Antisense Res.Dev.4:71-79中讨论了使用bcl-2的反义寡核苷酸策略的此类促凋亡策略。

[0272] 细胞周期信号传导抑制剂抑制参与细胞周期控制的分子。称为细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK)的蛋白激酶家族及其与称为细胞周期蛋白的蛋白质家族的相互作用控制通过真核细胞周期的进展。不同细胞周期蛋白/CDK复合物的协调活化和失活对于通过细胞周期的正常进展是必需的。几种细胞周期信号传导抑制剂正在开发中。例如,细胞周期蛋白依赖性激酶,包括CDK2、CDK4和CDK6以及它们的抑制剂的实例记载于例如Rosania et al,Exp.Opin.Ther.Patents(2000)10(2):215-230。

[0273] 如本文所用,"免疫调节剂"是指包括影响免疫系统的单克隆抗体的任何物质。可以认为本发明的PD-1抗原结合蛋白是免疫调节剂。免疫调节剂可以用作治疗癌症的抗赘生剂。例如,免疫调节剂包括但不限于抗-CTLA-4抗体如伊匹单抗(YERVOY)和抗PD-1抗体(Opdivo/纳武单抗和Keytruda/派姆单抗)。其他免疫调节剂包括但不限于OX-40抗体、PD-L1抗体、LAG3抗体、TIM-3抗体、41BB抗体和GITR抗体。

[0274] YERVOY(伊匹单抗)是由Bristol Myers Squibb销售的完全人CTLA-4抗体。在美国专利号6,984,720和7,605,238中描述了伊匹单抗的蛋白质结构和使用的方法。

[0275] OPDIVO/纳武单抗是具有免疫增强活性的针对负免疫调节性人细胞表面受体PD-1(程序性死亡-1或程序性细胞死亡-1/PCD-1)的由Bristol Myers Squibb销售的完全人单克隆抗体。纳武单抗结合PD-1(一种Ig超家族跨膜蛋白)并阻断其活化,通过其配体PD-L1和PD-L2,从而导致T细胞活化和细胞介导的针对肿瘤细胞或病原体的免疫应答。活化的PD-1通过抑制Pi3k/Akt途径活化负调节T细胞活化和效应器功能。纳武单抗的其他名称包括:BMS-936558、MDX-1106和ONO-4538。美国专利号US 8,008,449中公开了纳武单抗的氨基酸序列及其使用和制备方法。

[0276] KEYTRUDA/派姆单抗是Merck为治疗肺癌而销售的抗PD-1抗体。美国专利号8,168,757公开了派姆单抗的氨基酸序列和使用方法。

[0277] CD134(也称为OX40)是TNFR超家族受体的成员,其与CD28不同在静息幼稚T细胞上不是组成性表达的。OX40是次级共刺激分子,在活化后24至72小时后表达;其配体OX40L也不在静止的抗原呈递细胞上表达,但是在其活化之后。OX40的表达依赖于T细胞的完全活化;在没有CD28的情况下,OX40的表达受延迟并且具有低四倍的水平。美国专利号US 7,504,101;US 7,758,852;US 7,858,765;US 7,550,140;US 7,960,515;WO2012027328;WO2013028231中公开了OX-40抗体、OX-40融合蛋白及其使用方法。

[0278] 美国专利号7,943,743;美国专利号8,383,796;US20130034559,WO2014055897,美国专利号8,168,179;和美国专利号7,595,048中公开了针对PD-L1(也称为CD274或B7-H1)的抗体和使用方法。正在开发PD-L1抗体作为用于治疗癌症的免疫调节剂。

[0279] 在另一个实施方案中,提供了治疗有此需要的哺乳动物中的癌症的方法,包括:对所述哺乳动物施用治疗有效量的

[0280] a)本发明的组合;和

[0281] b)至少一种抗赘生剂。

[0282] 在另一个实施方案中,提供了治疗有此需要的哺乳动物中的癌症的方法,包括:对所述哺乳动物施用治疗有效量的

[0283] a)本发明的组合;和

[0284] b)至少一种免疫调节剂。

[0285] 在实施方案中,本发明的组合可以与癌症治疗的其他治疗方法一起使用。特别地,在抗赘生疗法中,涵盖与其他化疗剂、激素、抗体药剂以及除了上述那些之外的手术和/或放射治疗的联合疗法。

[0286] 在一个实施方案中,另外的抗癌疗法是手术和/或放射疗法。在一个实施方案中,另外的抗癌疗法是至少一种另外的抗赘生剂。

[0287] 可以在组合中利用任何对治疗的易感性肿瘤具有活性的抗赘生剂。有用的典型抗赘生剂包括但不限于抗微管剂诸如二萜类化合物和长春花生物碱;铂配位络合物;烷化剂如氮芥,氧氮磷环类(oxazaphosphorines),烷基磺酸盐,亚硝基脲,和三氮烯;抗生素剂如蒽环类抗生素,放线菌素和博来霉素;拓扑异构酶II抑制剂如表鬼臼毒素;抗代谢物如嘌呤和嘧啶类似物和抗叶酸化合物;拓扑异构酶I抑制剂如喜树碱;激素和激素类似物;信号转导途径抑制剂;非受体酪氨酸激酶血管发生抑制剂;免疫治疗剂;促凋亡剂;和细胞周期信号传导抑制剂。

[0288] 在一个实施方案中,本发明的组合包含抗BCMA抗原结合蛋白和PD-1抗原结合蛋白以及选自以下的至少一种抗赘生剂:抗微管剂、铂配位络合物、烷化剂、抗生素剂、拓扑异构酶II抑制剂、抗代谢物、拓扑异构酶I抑制剂、激素和激素类似物、信号转导途径抑制剂、非受体酪氨酸MEK血管生成抑制剂、免疫治疗剂、促凋亡剂和细胞周期信号传导抑制剂。

[0289] 在一个实施方案中,本发明的组合包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白和至少一种抗赘生剂,其是选自二萜类和长春花生物碱的抗微管剂。

[0290] 在进一步的实施方案中,所述至少一种抗赘生剂是二萜。

[0291] 在进一步的实施方案中,所述至少一种抗赘生剂是长春花生物碱。

[0292] 在一个实施方案中，本发明的组合包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白和作为铂配位复合物的至少一种抗赘生剂。

[0293] 在进一步的实施方案中，至少一种抗赘生剂是紫杉醇、卡铂或长春瑞滨。

[0294] 在进一步的实施方案中，至少一种抗赘生剂是卡铂。

[0295] 在进一步的实施方案中，至少一种抗赘生剂是长春瑞滨。

[0296] 在进一步的实施方案中，至少一种抗赘生剂是紫杉醇。

[0297] 在一个实施方案中，本发明的组合包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白和作为信号转导途径抑制剂的至少一种抗赘生剂。

[0298] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为生长因子受体激酶VEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFr、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC、或c-fms的抑制剂。

[0299] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为丝氨酸/苏氨酸激酶rafk、akt或PKC-ζ的抑制剂.

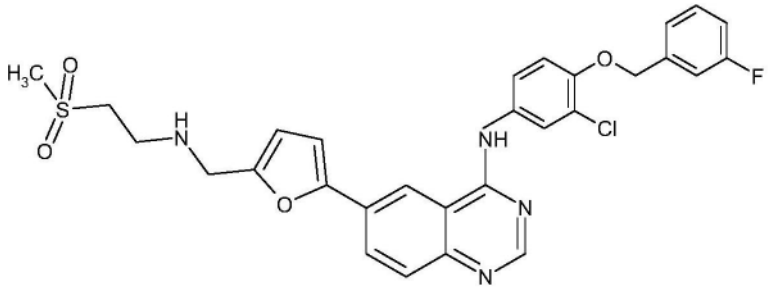
[0300] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为选自激酶src家族的非受体酪氨酸激酶的抑制剂。

[0301] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为c-src抑制剂。

[0302] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为Ras致癌基因抑制剂，其选自法尼基转移酶和香叶基香叶基转移酶的抑制剂。

[0303] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为选自PI3K的丝氨酸/苏氨酸激酶的抑制剂。

[0304] 在另一实施方案中，所述信号转导途径抑制剂为双重EGFr/erbB2抑制剂，例如N-{3-氯-4-[(3-氟苄基)氧基]苯基}-6-[5-({[2-(甲烷磺酰基)乙基]氨基}甲基)-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺(以下结构)：

[0305] 

[0306] 定义

[0307] 如本文所用，术语“激动剂”是指抗原结合蛋白，包括但不限于抗体，其在与共信号传导受体接触时引起以下一项或多项：(1)刺激或活化受体，(2)增强、增加或促进、诱导或延长受体的活性、功能或存在，(3)模拟与靶物或受体相互作用的天然配体或分子的一种或多种功能，并包括通过受体启动一种或多种信号传导事件，模拟天然配体的一种或多种功能，或启动一种或多种部分或全部构象变化，所述构象变化在通过受体的已知的功能发挥或信号传导中看到和/或(4)增强、增加、促进或诱导受体的表达。可以通过本领域已知的各种测定法在体外测量激动剂活性，所述测定法诸如但不限于测量细胞信号传导、细胞增殖、免疫细胞活化标志物、细胞因子产生。也可以通过测量替代终点的各种测定法体内测量激动剂活性，所述测定法诸如但不限于测量T细胞增殖或细胞因子产生。

[0308] 如本文所用，术语“拮抗剂”是指抗原结合蛋白，其包括但不限于抗体，其在与共信

号传导受体接触时引起以下一项或多项：(1)减弱、阻断或灭活受体和/或阻断受体被其天然配体的活化；(2)减少、降低或缩短受体的活性、功能或存在；和/或(3)减少、降低、消除受体的表达。可以通过本领域已知的各种测定法在体外测量拮抗剂活性，所述测定法诸如但不限于测量细胞信号传导、细胞增殖、免疫细胞活化标志物、细胞因子产生的增加或减少。也可以通过测量替代终点的各种测定法在体内测量拮抗剂活性，所述测定法诸如但不限于测量T细胞增殖或细胞因子产生。

[0309] 如本文所用，术语“本发明的组合”是指包含抗BCMA抗原结合蛋白，合适地拮抗性抗BCMA抗原结合蛋白和PD-1抗原结合蛋白，合适地拮抗性抗PD-1抗原结合蛋白的组合，其中每一种可以如本文所述分开或同时施用。

[0310] 如本文所用，术语“癌症”、“赘生物”和“肿瘤”可互换使用，并且为单一或复数形式，是指已经经过恶性转化或导致异常或不受调节的生长或过度增殖的细胞变化的细胞。此种变化或恶性转化通常会使此类细胞对宿主生物体有致病性，因此也意图包括变为或可以变成致病性且需要干预或可以受益于干预的初癌或癌前细胞。原发性癌细胞(即，从恶性转化部位附近取得的细胞)可以通过完善建立的技术，特别是组织学检查而与非癌细胞区分。如本发明所用，癌细胞的定义不仅包括原发性癌细胞，也包括衍生自癌细胞祖先(ancestor)的任何细胞。这包括转移的癌细胞、和体外培养物和衍生自癌细胞的细胞系。当提及通常表现为实体瘤的癌症类型时，“临床上可检测”的肿瘤为在肿瘤块的基础上可检测的那些；例如通过如CAT扫描、MR成像、X-射线、超声或触诊的操作，和/或由于从患者可获得的样品中一种或多种癌症特异性抗原的表达而可检测的肿瘤。换言之，本发明的术语包括细胞、赘生物、癌症和任何阶段的肿瘤，包括临床医生称为初癌、肿瘤、原位生长、以及晚期转移性生长的。肿瘤可以为造血肿瘤，例如血细胞肿瘤等，即为液体肿瘤。基于此类肿瘤的临床病况的具体实例包括白血病如慢性髓细胞性白血病或急性髓细胞性白血病；骨髓瘤如多发性骨髓瘤；淋巴瘤等。

[0311] 如本发明所用，术语“剂”是指在组织、系统、动物、哺乳动物、人或其他受试者中产生期望的作用的物质。因此，术语“抗赘生剂”是指在组织、系统、动物、哺乳动物、人或其他受试者中产生抗赘生作用的物质。还应当理解，“剂”可以为单一化合物或两种或更多种化合物的组合或组合物。

[0312] 如本发明所用，术语“治疗/处理”及其衍生词表示治疗性疗法。当涉及具体的病况时，治疗表示：(1)改善病况或病况的一个或多个生物学表现，(2)干扰(a)引起或造成病况的生物学级联中的一种或多个点，或(b)病况的一个或多个生物学表现，(3)减轻与病况相关的一种或多种症状、作用或副作用或与病况或其治疗相关的一种或多种症状、作用或副作用，或者(4)减缓病况或者病况的一个或多个生物学表现的进展和/或(5)治愈所述病况或者病况的一个或多个生物学表现，其通过将病况的一种或多种生物学表现消除或降低到不可检测的水平达一定时间段实现，认为所述时间段是在消退时段内在没有另外的治疗的情况下所述表现的消退状况。本领域技术人员应当理解认为是特定疾病或病况的消退的时间持续。由此涵盖预防性疗法。熟练技术人员应当理解“预防”不是绝对术语。在医学上，“预防”理解为指预防性施用药物以基本上减少病况或其生物学表现的可能性或严重性，或者以延缓此类病况或其生物学表现的发作。例如，当受试者被认为处于患癌症的高风险时，例如当受试者具有强癌症家族史时或者当受试者已经暴露于致癌物质时，预防性治疗是合适

的。

[0313] 如本发明所用，术语“有效量”表示引发例如研究者或临床医师所追求的组织、系统、动物或人的生物学或药学响应的药物或药剂的量。此外，术语“治疗有效量”表示，与没有接受该量的相应受试者相比，引起疾病、病症或副作用的改进治疗、治愈、预防或减轻的量，或者使疾病或病况的进展速率降低的量。该术语在其范围内还包括有效增强正常生理功能的量。

[0314] “抗原结合蛋白”是指结合抗原的蛋白质，包括抗体或以与抗体相似的方式起作用的工程化分子。此类备选的抗体形式包括三抗体、四抗体、微型抗体和微抗体。还包括备选支架，其中根据本公开的任何分子的一个或多个CDR可以排列到合适的非免疫球蛋白支架或骨架上，诸如亲和体(affibody)、SpA支架、LDL受体A类域、avimer(参见例如美国专利申请公开号2005/0053973、2005/0089932、2005/0164301)或EGF域。ABP还包括此类抗体或其他分子的抗原结合片段。此外，本发明组合的ABP或其方法或用途可以包含当与适当的轻链配对时格式化为全长抗体、(Fab')2片段、Fab片段、双特异性或双互补位分子或其等同物(例如scFV、双抗体、三抗体或四抗体、Tandab等)的VH区。抗原结合蛋白可以包含IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4;或IgM;IgA、IgE或IgD或其修饰变体的抗体。可以相应地选择抗体重链的恒定域。轻链恒定域可以是κ或λ恒定域。ABP也可以是WO86/01533中所述类型的嵌合抗体，其包含抗原结合区和非免疫球蛋白区。

[0315] 抗原结合蛋白也可以是嵌合抗原受体。如本文所使，术语“嵌合抗原受体”(“CAR”)是指工程化受体，其由胞外靶物结合域(其通常衍生自单克隆抗体)、间隔物区、跨膜区和一个或多个胞内效应器域。CAR也称为嵌合T细胞受体或嵌合免疫受体(CIR)。将CAR遗传引入造血细胞(诸如T细胞)中，以重定向期望细胞表面抗原的特异性。

[0316] 已经开发嵌合抗原受体(CAR)作为人工TCR以在T细胞中产生新的特异性，而不需要与MHC抗原肽复合物结合。这些合成受体含有单一融合分子中通过柔性接头与一个或多个信号传导域结合的靶物结合域。靶物结合域用于将T细胞靶向到病理细胞表面上的特定靶物，并且信号传导域含有T细胞活化和增殖的分子机器。穿过T细胞膜(即形成跨膜域)的柔性接头允许CAR的靶物结合域的细胞膜展示。CAR已经成功地允许T细胞针对来自各种恶性(包括淋巴瘤和实体瘤)的肿瘤细胞表面处表达的抗原重定向(Jena et al.(2010)Blood,116(7):1035-44)。

[0317] 到目前为止，CAR的发展已经包含三代。第一代CAR包含与衍生自CD3zeta或Fc受体γ链的胞质区域的信号传导域附接的靶物结合域。显示第一代CAR成功地将T细胞重定向到选定的靶物，然而，它们未能在体内提供延长的扩展和抗肿瘤活性。第二代和第三代CAR已经聚焦于通过包括共刺激分子如CD28、OX-40(CD134)和4-1BB(CD137)来增强经修饰的T细胞存活和增加增殖。

[0318] 携带CAR的T细胞可用于消除疾病背景中的病理细胞。一个临床目标是在单采血液成分术(aphaeresis)和T细胞分离后经由载体(例如慢病毒载体)用含有CAR表达构建体的重组DNA转化患者细胞。T细胞扩增后，将其重新导入患者内以靶向并杀死病理靶细胞。

[0319] 如本文所用，术语“抗体”是指具有抗原结合域和任选地免疫球蛋白样域或其片段的分子，并且包括单克隆(例如IgG、IgM、IgA、IgD或IgE及其修饰变体)、重组、多克隆、嵌合、人源化、双互补位、双特异性和异缀合物抗体或闭合构象多特异性抗体。“抗体”包括其异种

的(xenogeneic)、同种异体的(allogeneic)、同基因的(syngeneic)、或其他修饰形式。抗体可以是分离或纯化的。抗体也可以是重组的,即通过重组手段产生;例如,与参考抗体90%相同的抗体可以通过使用本领域已知的重组分子生物学技术通过诱变某些残基而产生。因此,本发明的抗体可以包含本发明组合的重链可变区和轻链可变区或其方法或用途,其可以在与合适的轻链配对时格式化为天然抗体的结构或格式化为全长重组抗体、(Fab')2片段、Fab片段、双特异性或双互补位分子或其等同物(诸如scFV、双抗体、三抗体或四抗体、Tandab等)。抗体可以是IgG1、IgG2、IgG3、或IgG4或其修饰变体。可以相应地选择抗体重链的恒定域。轻链恒定域可以是κ或λ恒定域。抗体还可以是WO86/01533中描述的类型的嵌合抗体,其包含抗原结合区和非免疫球蛋白区。

[0320] 本领域技术人员将认识到本发明的抗原结合蛋白结合其靶物上的表位。抗原结合蛋白的表位是其抗原中与抗原结合蛋白结合的区域。如果两种抗原结合蛋白各自竞争性抑制(阻断)另一者与抗原的结合,则它们结合相同或重叠的表位。也就是说,如在竞争性结合测定法中测量,与缺乏竞争性抗体的对照相比,1x、5x、10x、20x或100x过量的一种抗体将另一种的结合抑制至少50%,但优选75%、90%或甚至99%(参见例如Junghans et al., Cancer Res.50:1495,1990,其通过引用并入本文)。或者,如果抗原中基本上所有降低或消除一种抗体的结合的氨基酸突变降低或消除另一种抗体的结合,则两种抗体具有相同的表位。还有,例如如果一些降低或消除一种抗体的结合的氨基酸突变降低或消除另一种抗体的结合,则相同的表位可以包括"重叠的表位"。

[0321] 结合强度在给药和施用本发明组合的抗原结合蛋白或其方法或用途中可能是重要的。在一个实施方案中,本发明的抗原结合蛋白以高亲和力结合其靶物(例如BCMA或PD-1)。亲和力是一种分子,例如,本发明组合的抗体或其方法或用途与另一种,例如其靶抗原在单一结合位点处的结合强度。可以通过平衡方法(例如酶联免疫吸附测定法(ELISA)或放射免疫测定法(RIA))或动力学(例如BIACORE分析)测定抗体与其靶物的结合亲和力。例如,本领域已知的Biacore(表面等离子共振)方法可用于测量结合亲和力。

[0322] 亲合力是两种分子在多个位点处彼此结合的强度的总和,例如,考虑到相互作用的价态。

[0323] 本发明考虑了本发明组合的抗原结合蛋白的功能片段或其方法或用途。

[0324] 因此,"结合片段"和"功能片段"可以是Fab和F(ab')2片段,其缺少完整抗体的Fc片段,从循环中更快地清除,并且可以比完整抗体具有更少的非特异性组织结合(Wahl et al.,J.Nuc.Med.24:316-325(1983))。还包括Fv片段(Hochman,J.et al.(1973)Biochemistry 12:1130-1135;Sharon,J.et al.(1976)Biochemistry 15:1591-1594)。使用常规技术如蛋白酶切割或化学切割产生这些各自片段(参见例如Rousseaux et al., Meth.Enzymol.,121:663-69(1986))。

[0325] 如本文所用,"功能片段"是指本发明组合的抗原结合蛋白的部分或片段或其方法或用途,其包括抗原结合位点并且能够与亲本抗原结合蛋白结合相同的靶物,例如但不限于结合相同的表位,并且还保留本文所述或本领域已知的一种或多种调节或其他功能。

[0326] 由于本发明的抗原结合蛋白可以包含本发明组合或其方法或用途的重链可变区和轻链可变区,其可以格式化为天然抗体结构,功能性片段是保留如本文所述的全长抗原结合蛋白的结合或一个或多个功能的片段。因此,在与合适的轻链配对时,本发明组合或其

方法或用途的抗原结合蛋白的结合片段可以包含VL或VH区、(Fab')2片段、Fab片段、双特异性或双互补位分子或其等同物(如scFV,双三体或四体,Tandab等)的片段。

[0327] 如本文所用,术语“CDR”是指抗原结合蛋白的互补决定区氨基酸序列。这些是免疫球蛋白重链和轻链的高变区。在免疫球蛋白的可变部分中有三个重链和三个轻链CDR(或CDR区)。

[0328] 对于本领域技术人员显而易见的是,CDR序列有各种编号规则;Chothia(Chothia et al.(1989)Nature 342:877-883)、Kabat(Kabat et al.,Sequences of Proteins of Immunological Interest,4th Ed.,U.S.Department of Health and Human Services,National Institutes of Health(1987))、AbM(University of Bath)和Contact(University College London)。可以确定使用Kabat、Chothia、AbM和Contact方法中的至少两种的最小重叠区域以提供“最小结合单位”。最小结合单位可以是CDR的子部位。抗体的结构和蛋白质折叠可以意味着认为其他残基是CDR序列的一部分,并且应当技术人员如此理解。需要注意的是,某些CDR定义可能随所使用的单独出版物而变化。

[0329] 除非另有说明和/或在缺乏明确鉴定的序列的情况下,本文提及“CDR”、“CDRL1”(或“LC CDR1”)、“CDRL2”(或“LC CDR2”)、“CDRL3”(或“LC CDR3”)、“CDRH1”(或“HC CDR1”)、“CDRH2”(或“HC CDR2”)、“CDRH3”(或“HC CDR3”)指根据任何已知惯例编号的氨基酸序列;或者,CDR称为可变轻链的“CDR1”、“CDR2”、“CDR3”和可变重链的“CDR1”、“CDR2”和“CDR3”。在具体的实施方案中,编号惯例是Kabat惯例。

[0330] 如本文所用,术语“变体”是指已经修饰至少一个,例如1、2或3个氨基酸取代,、缺失或添加的重链可变区或轻链可变区,其中包含重链或轻链变体的经修饰的抗原结合蛋白基本上保留修饰前抗原结合蛋白的生物学特征。在一个实施方案中,含有变体重链可变区或轻链可变区序列的抗原结合蛋白保留修饰前抗原结合蛋白的60%、70%、80%、90%、100%生物学特征。应当理解,可以单独或在与另一个重链可变区或轻链可变区组合修饰每个重链可变区或轻链可变区。本公开的抗原结合蛋白包含与本文描述的重链可变区氨基酸序列90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同源的重链可变区氨基酸序列。本公开的抗原结合蛋白包括与本文描述的轻链可变区氨基酸序列90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同源的轻链可变区氨基酸序列。

[0331] 同源性百分比可以在整个重链可变区和/或整个轻链可变区上,或者百分比同源性可以限于框架区,而对应于CDR的序列与重链可变区和/或轻链可变区内本文中公开的CDR具有100%同一性。

[0332] 如本文所用,术语“CDR变体”是指已经修饰至少一个,例如1、2或3个氨基酸取代、缺失或添加的CDR,其中包含CDR变体的经修饰的抗原结合蛋白基本上保留修饰前抗原结合蛋白的生物学特征。在一个实施方案中,含有变体CDR的抗原结合蛋白保留修饰前抗原结合蛋白的60%、70%、80%、90%、100%生物学特征。应当理解,可以修饰的每个CDR可以单独或与另一个CDR组合修饰。在一个实施方案中,修饰是取代,特别是保守取代,例如如表1所示。

[0333] 表1

[0334]

侧链	成员
疏水性	Met、Ala、Val、Leu、Ile

疏水性	Cys、Ser、Thr
疏水性	Asp、Glu
碱性	Asn、Gln、His、Lys、Arg
影响链取向的残基	Gly、Pro
芳香族	Trp、Tyr、Phe

[0335] 例如,在一个CDR变体中,最小结合单位的氨基酸残基可以保持相同,但是包含CDR作为Kabat或Chothia定义的一部分的侧翼残基可以用保守氨基酸残基取代。

[0336] 包含如上所述的经修饰的CDR或最小结合单位的此类抗原结合蛋白在本文中可以称为“功能性CDR变体”或“功能性结合单位变体”。

[0337] 抗体可以是任何物种的,或者修饰为适合施用于交叉物种。例如,来自小鼠抗体的CDR可以是人源化的,以施用于人。在任何实施方案中,抗原结合蛋白任选是人源化抗体。

[0338] “人源化抗体”是指一类工程化抗体,其具有衍生自非人供体免疫球蛋白的其CDR,该分子的剩余免疫球蛋白衍生部分衍生自一种(或多种)人免疫球蛋白。此外,框架支持残基可以改变以保留结合亲和力(参见例如Queen et al.,Proc.Natl Acad Sci USA,86:10029-10032(1989),Hodgson et al.,Bio/Technology,9:421(1991))。合适的人受体抗体可以是通过与供体抗体的核苷酸和氨基酸序列的同源性从常规数据库,例如KABAT®数据库、Los Alamos数据库和Swiss蛋白质数据库选择的抗体。以与供体抗体的框架区的同源性(基于氨基酸)表征的人抗体可以适合于提供用于插入供体CDR的重链恒定区和/或重链可变框架区。可以以类似的方式选择能够提供轻链恒定或可变框架区的合适受体抗体。应当注意的是,受体抗体重链和轻链不需要来源于相同的受体抗体。现有技术描述了生产此类人源化抗体的几种方法-参见例如EP-A-0239400和EP-A-054951。

[0339] 在又一个实施方案中,人源化抗体具有作为IgG的人抗体恒定区。在另一个实施方案中,IgG是如上述任何参考文献或专利公开中公开的序列。

[0340] 如本文所用,“增强的FcγRIIIA介导的效应器功能”表示抗原结合蛋白的通常效应器功能与其通常的水平相比有意地增加。这可以通过本领域已知的任何手段进行,例如通过增加FcγRIIIA结合的亲和力的突变或通过改变抗原结合蛋白的糖基化(例如敲除岩藻糖基转移酶)。

[0341] 对于核苷酸和氨基酸序列,术语“相同”或“同一性”表示两个核酸或两个氨基酸序列之间当在具有适当的插入或缺失的情况下最佳比对并比较时的同一性程度。

[0342] 考虑到缺口的数目以及每个缺口的长度(其需要引入以实现两个序列的最佳比对),两个序列之间的百分比序列同一性是序列共有的相同位置的数目的函数(即,同一性%=相同位置的数目/位置的总数乘以100)。如下所述,可以使用数学算法完成两个序列之间的序列比较和百分比同一性的确定。

[0343] 查询核酸序列和主题核酸序列之间的百分比同一性是“同一性”值,以百分比表示,其在进行成对BLASTN比对后当主题核酸序列与查询核酸序列具有100%查询覆盖时通过BLASTN算法计算。查询核酸序列和主题核酸序列之间的此类成对BLASTN比对通过使用国家生物技术研究院网站上可用的BLASTN算法的默认设置进行,其中关闭低复杂度区域的滤器。重要的是,查询核酸序列可以由本文的一个或多个权利要求中鉴定的核酸序列来描述。

[0344] 查询氨基酸序列和主题氨基酸序列之间的百分比同一性是“同一性”值,以百分比

表示,其在进行成对BLASTP比对后当主题氨基酸与查询氨基酸序列具有100%查询覆盖时通过BLASTP算法计算。查询氨基酸序列和主题氨基酸序列之间的此类成对BLASTN比对通过使用国家生物技术研究院网站上可用的BLASTN算法的默认设置进行,其中关闭低复杂度区域的滤器。重要的是,查询氨基酸序列可以由本文的一个或多个权利要求中鉴定的氨基酸序列来描述。

[0345] 在如本文所述的本发明的一个实施方案中,抗原结合蛋白具有与如序列表中所示的氨基酸序列具有至少90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%序列同一性的氨基酸序列。在具体的实施方案中,抗原结合蛋白与序列表中发现的那些抗体结合蛋白具有至少98%,例如99%的序列同一性。

[0346] 本文所述的任何参考文献或出版物均通过引用并入本文。

[0347] 本发明考虑以下实施方案:

[0348] 1.治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白,所述结合PD-1的抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3,或其变体。

[0349] 2.权利要求1的方法,其中所述结合BCMA的抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:1的CDRH1、SEQ.ID.NO:2的CDRH2、SEQ.ID.NO:3的CDRH3、SEQ.ID.NO:4的CDRL1、SEQ.ID.NO:5的CDRL2和SEQ.ID.NO:6的CDRL3,或其变体。

[0350] 3.权利要求2所述的方法,其中所述结合BCMA的抗原结合蛋白是抗体药物缀合物,其包含与MMAF或MMAE连接的抗体。

[0351] 4.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合BCMA的抗原结合蛋白是贝兰他单抗莫福汀(belantamab mafodotin)。

[0352] 5.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述结合PD-1的抗原结合蛋白是多塔利单抗(dostarlimab)。

[0353] 6.治疗有此需要的患者的癌症的方法,其包括施用贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0354] 7.权利要求6所述的方法,其中贝兰他单抗莫福汀以约0.03mg/kg至约4.6mg/kg施用并且多塔利单抗以约100mg至约2000mg施用。

[0355] 8.权利要求6所述的方法,其中贝兰他单抗莫福汀以约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg施用。

[0356] 9.权利要求6所述的方法,其中多塔利单抗以约500mg施用。

[0357] 10.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述癌症是复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。

[0358] 11.权利要求10所述的方法,其中所述患者以前经至少3种先前的癌症疗法线治疗。

[0359] 12.前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者是人。

[0360] 13.权利要求6-12所述的方法,其中贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗在21天周期(Q3W)的第1天施用。

[0361] 14.治疗有此需要的人的多发性骨髓瘤的方法,其包括在21天周期(Q3W)的第1天

施用：

[0362] a)约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg的贝兰他单抗莫福汀，和

[0363] b)约500mg的多塔利单抗。

[0364] 15.组合，其包含结合BCMA的抗原结合蛋白和结合PD-1的抗原结合蛋白，所述结合PD-1的抗原结合蛋白包含SEQ.ID.NO:11的CDRH1、SEQ.ID.NO:12的CDRH2、SEQ.ID.NO:13的CDRH3、SEQ.ID.NO:14的CDRL1、SEQ.ID.NO:15的CDRL2和SEQ.ID.NO:16的CDRL3，或其变体。

[0365] 16.组合，其包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0366] 17.权利要求16所述的组合，其包含约0.95mg/kg、约1.9mg/kg、约2.5mg/kg或约3.4mg/kg贝兰他单抗莫福汀和约500mg的多塔利单抗。

[0367] 18.权利要求15-17的组合，其用于治疗癌症。

[0368] 19.权利要求18所述的组合，其中所述癌症是复发性和/或难治性多发性骨髓瘤。

[0369] 20.权利要求15-17所述的组合在制备用于治疗癌症的药物中的用途。

[0370] 21.权利要求15-17所述的组合用于治疗有此需要的患者的癌症的用途。

[0371] 22.试剂盒，其包含贝兰他单抗莫福汀和多塔利单抗。

[0372] 序列

[0373] SEQ ID NO:1-BCMA CDRH1

[0374] NYWMH

[0375] SEQ ID NO:2-BCMA CDRH2

[0376] ATYRGHSDTYYNQKFKG

[0377] SEQ ID NO:3-BCMA CDRH3

[0378] GAIYDGYDVLDN

[0379] SEQ ID NO:4-BCMA CDRL1

[0380] SASQDISNYLN

[0381] SEQ ID NO:5-BCMA CDRL2

[0382] YTSNLHS

[0383] SEQ ID NO:6-BCMA CDRL3

[0384] QQYRKLPWT

[0385] SEQ ID NO:7-BCMA重链可变区

[0386] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEWMGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCARGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSS

[0387] SEQ ID NO:8-BCMA轻链可变区

[0388] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYTSNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGTKLEIKR

[0389] SEQ ID NO:9-BCMA重链

[0390] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSNYWMHWVRQAPGQGLEW

MGATYRGHSDTYYNQKFKGRVTITADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCA
RGAIYDGYDVLDNWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPK

[0391] PKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE
PQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPP
VLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
K

[0392] SEQ ID NO:10-BCMA轻链
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSASQDISNYLNWYQQKPGKAPKLLIYYT
SNLHSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYRKLPWTFGQGT

[0393] KLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNA
LQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP
VTKSFNRGEC

[0394] SEQ ID NO:11-PD-1CDRH1

[0395] SYDMS

[0396] SEQ ID NO:12-PD-1CDRH2

[0397] TISGGGSYTYYQDSVKG

[0398] SEQ ID NO:13-PD-1CDRH3

[0399] PYYAMDY

[0400] SEQ ID NO:14-PD-1CDRL1

[0401] KASQDVGTAVA

[0402] SEQ ID NO:15-PD-1CDRL2

[0403] WASTLHT

[0404] SEQ ID NO:16-PD-1CDRL3

[0405] QHYSSYPWT

[0406] SEQ ID NO:17-PD-1重链可变区
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS

[0407] TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSS

[0408] SEQ ID NO:18-PD-1轻链可变区
DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWA

[0409] STLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTK
LEIK

[0410] SEQ ID NO:19-PD-1全重链序列

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV

[0411] DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0412] SEQ ID NO:20-PD-1全轻链序列
DIQLTQSPSFLSAYVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYQQKPGKAPKLLIYWA
STLHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQHYSSYPWTFGQGTK

[0413] LEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL
QSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV
TKSFNRGEC

[0414] SEQ ID NO:21-PD-1全重链序列
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV

[0415] DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0416] SEQ ID NO:22-PD-1全重链序列
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP
EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV

[0417] DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYS
RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0418] SEQ ID NO:23-PD-1全重链序列

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLEWVS
TISGGGSYTYYQDSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCASPY
YAMDYWGQGTTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFP

[0419] EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNV
DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL
TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESDGQPEDNYKTTPPVLDSDGSFFLYS

[0420] RLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSLGK

[0421] SEQ ID NO:24PD-1CDRL3

[0422] QHYNSYPWT

[0423] 序列汇总

描述	氨基酸
BCMA CDRH1	SEQ.I.D.NO:1
BCMA CDRH2	SEQ.I.D.NO:2
BCMA CDRH3	SEQ.I.D.NO:3
BCMA CDRH4	SEQ.I.D.NO:4
BCMA CDRH5	SEQ.I.D.NO:5
BCMA CDRH6	SEQ.I.D.NO:6
BCMA重链可变区	SEQ.I.D.NO:7
BCMA轻链可变区	SEQ.I.D.NO:8
BCMA重链	SEQ.I.D.NO:9
BCMA轻链	SEQ.I.D.NO:10
PD-1 CDRH1	SEQ.I.D.NO:11
PD-1 CDRH2	SEQ.I.D.NO:12
PD-1 CDRH3	SEQ.I.D.NO:13
PD-1 CDRL1	SEQ.I.D.NO:14
PD-1 CDRL2	SEQ.I.D.NO:15
PD-1 CDRL3	SEQ.I.D.NO:16
PD-1重链可变区	SEQ.I.D.NO:17
PD-1轻链可变区	SEQ.I.D.NO:18
PD-1重链	SEQ.I.D. NO:19
PD-1轻链	SEQ.I.D. NO:20
PD-1重链	SEQ.I.D. NO:21
PD-1重链	SEQ.I.D. NO:22

[0424]

PD-1重链	SEQ.I.D. NO:23
PD-1 CDRL3	SEQ.I.D. NO:24