



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 107249635 A

(43)申请公布日 2017. 10. 13

(21)申请号 201680010651.6

(22)申请日 2016.02.16

(30)优先权数据

62/117,283 2015.02.17 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2017.08.17

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/018070 2016.02.16

(87)PCT国际申请的公布数据

W02016/133903 EN 2016.08.25

(71)申请人 千年药物公司

地址 美国马萨诸塞

(72)发明人 R·拉伯特卡 A·弗格森

(74)专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所 11038

代理人 袁志明

(51)Int.Cl.

A61K 39/395(2006.01)

C07K 16/00(2006.01)

C07K 16/18(2006.01)

权利要求书3页 说明书13页
序列表7页

(54)发明名称

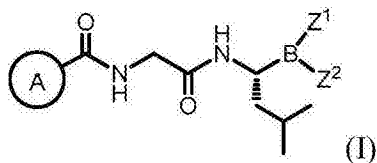
用于癌症治疗的组合物

(57)摘要

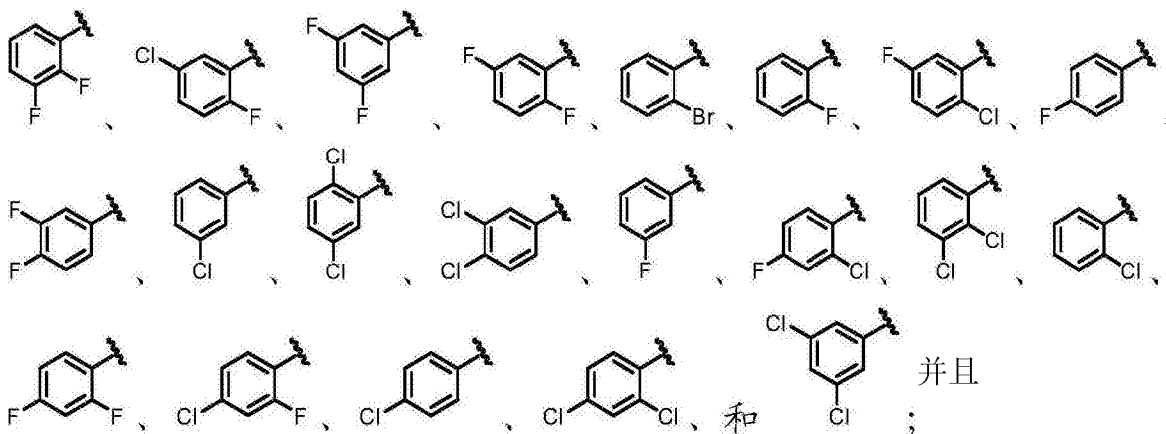
本公开涉及用于治疗癌症或者预防癌症复发或进展的方法,所述方法包括向患者施用抗CD38抗体和蛋白酶体抑制剂。本公开提供了用于治疗癌症或者预防癌症复发或进展的方法。所述方法包括向有需要的患者施用i)式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐,以及ii)抗CD38抗体。本公开还提供了一种试剂盒,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗CD38抗体的组合。本公开还提供了一种药物组合,其包括包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物以及包含抗CD38抗体的组合物。

1. 一种用于在有需要的患者中治疗癌症或者预防癌症复发或进展的方法,所述方法包括:

向所述患者施用抗CD38抗体和式(I)的蛋白酶体抑制剂

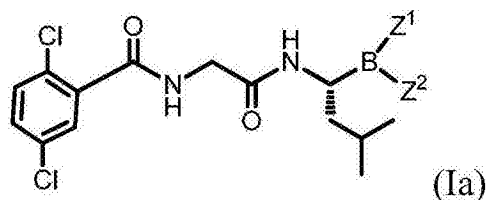


或其药学上可接受的盐,其中环A选自



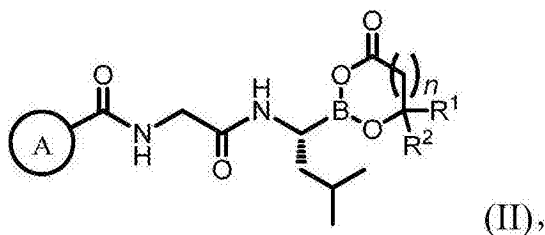
Z^1 和 Z^2 各自独立地为羟基;或者 Z^1 和 Z^2 一起形成具有2-20个碳原子以及任选的一个或多个选自N、S或O的杂原子的环状硼酸酯。

2. 如权利要求1所述的方法,其中所述式(I)的蛋白酶体抑制剂为式(Ia)的化合物:



或其药学上可接受的盐,其中: Z^1 和 Z^2 各自独立地为羟基;或者 Z^1 和 Z^2 一起形成具有2-20个碳原子以及任选的一个或多个选自N、S或O的杂原子的环状硼酸酯。

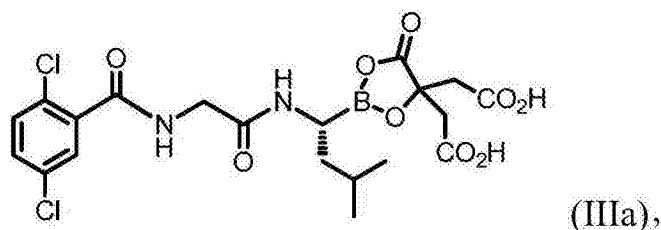
3. 如权利要求1所述的方法,其中所述蛋白酶体抑制剂为式(II)的化合物



或其药学上可接受的盐,其中:

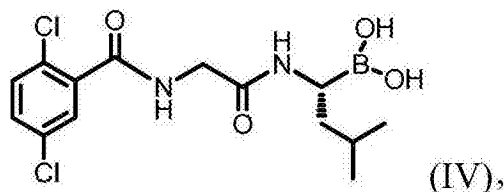
R^1 和 R^2 各自独立地为 $(CH_2)_pCO_2H$;其中羧酸中的一个任选地与硼原子形成另外的键;
 n 为0或1;并且 p 为0或1。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述蛋白酶体抑制剂为式(III)的化合物



或其药学上可接受的盐。

5. 如权利要求1所述的方法, 其中所述蛋白酶体抑制剂为式(IV)的化合物



其酯或其药学上可接受的盐。

6. 如权利要求1所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为人单克隆抗体。

7. 如权利要求6所述的方法, 其中所述人单克隆抗体为人IgG1单克隆抗体。

8. 如权利要求6所述的方法, 其中所述抗CD38抗体为CD38的拮抗剂。

9. 如权利要求6所述的方法, 其中所述抗CD38抗体是结合至人CD38的分离的全长抗体。

10. 如权利要求9所述的方法, 其中所述抗CD38抗体结合至具有如SEQ ID NO:15中列出的氨基酸序列的CD38。

11. 如权利要求6所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包括:

- a) 包含如SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列的V_LCDR1区;
- b) 包含如SEQ ID NO:6中列出的氨基酸序列的V_LCDR2区;
- c) 包含如SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列的V_LCDR3区;
- d) 包含如SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的V_HCDR1区;
- e) 包含如SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的V_HCDR2区; 和
- f) 包含如SEQ ID NO:12中列出的氨基酸序列的V_HCDR3区。

12. 如权利要求6所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列的V_L区。

13. 如权利要求6所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的V_H区。

14. 如权利要求6所述的方法, 其中所述抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列的V_L区和具有如SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的V_H区。

15. 如权利要求1所述的方法, 其中所述蛋白酶体抑制剂为式(IIIa)的化合物, 并且所述抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列的V_L区和具有如SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的V_H区。

16. 如权利要求1所述的方法, 其中所述蛋白酶体抑制剂为式(IIIa)的化合物, 并且所述CD38抗体包括:

- a) 包含如SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列的V_LCDR1区;;
- b) 包含如SEQ ID NO:6中列出的氨基酸序列的V_LCDR2区;

- c) 包含如SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列的V_LCDR3区;
- d) 包含如SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的V_HCDR1区;
- e) 包含如SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的V_HCDR2区;和
- f) 包含如SEQ ID NO:12中列出的氨基酸序列的V_HCDR3区。

17. 如权利要求1所述的方法, 其中所述癌症为多发性骨髓瘤、淋巴瘤、难治性多发性骨髓瘤或淋巴瘤、或多发性骨髓瘤或淋巴瘤的复发。

18. 如权利要求1所述的方法, 其中所述蛋白酶体抑制剂与一种或多种治疗剂一起施用。

19. 如权利要求18所述的方法, 其中所述治疗剂为美法仑、来那度胺、环磷酰胺或地塞米松。

20. 一种治疗组合, 其包括如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗CD38抗体。

21. 一种药物组合, 其包括包含如权利要求1所述的式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物以及包含抗CD38抗体的组合物。

用于癌症治疗的组合疗法

[0001] 优先权

[0002] 本申请要求2015年2月17日提交的美国临时专利申请序列号62/117,283的优先权。上述申请的全部内容并入本文。

[0003] 领域

[0004] 本公开涉及使用组合疗法治疗癌症,所述组合疗法包含结合至CD38的抗体和蛋白酶体抑制剂。

[0005] 序列表

[0006] 本申请整体并入2016年2月16日最后修改并且与此同时电子提交的标题为“2016-02-16_MPI15-004P1NW0_SeqList_ST25.txt”(11,337字节)的序列表。

[0007] 背景

[0008] 多发性骨髓瘤是骨髓内恶性浆细胞的B细胞肿瘤,尽管蛋白酶体抑制剂(PI)、免疫调节药物(IMiD)和干细胞移植(SCT)疗法的新疗法有所进展,但仍然不能治愈。多发性骨髓瘤的特征在于浆细胞在骨髓(和其他器官)中的积累,并且可以导致骨髓衰竭、骨破坏、高钙血症和肾衰竭。它占有报道赘生物的约1%以及全世界血液性癌症的约13%。在美洲、加拿大和西欧国家,每年每10万人诊断出约5至7例多发性骨髓瘤的新病例。Palumbo和Anderson,N Engl J Med 2011;364(11):1046-60;Landgren和Weiss,Leukemia 2009;23(10):1691-7;Harousseau等,Annals of Oncology 2008;19增刊2:ii55-7。尽管在亚洲国家较少见,多发性骨髓瘤的发病率在过去25年中增加了近4倍,并且其特征性在于发病年龄更小、疾病侵袭性更强、预后更差(Huang等,Cancer 2007;110(4):896-905;Qiu等,Clinical Epidemiological Study on Multiple Myeloma in China(ASH Annual Meeting Abstracts)2008;112(11):摘要2723)。

[0009] 多发性骨髓瘤对许多细胞毒性药物敏感,所述细胞毒性药物包括用于初始治疗和复发疾病的烷基化剂、蒽环类和皮质类固醇。在过去十年中,用新疗法(诸如沙利度胺、硼替佐米和来那度胺)来扩大多发性骨髓瘤的治疗选择取得了显著成果。

[0010] 尽管治疗选择更多,但多发性骨髓瘤仍然无法治愈,并且早期癌症患者在初始疗法后仍然有复发的风险。当患者在初始疗法后复发时,他们对后续治疗表现出不同的响应,具有降低的响应可能性和响应持续时间(DOR)。患者对于经批准的疗法变得难以医治,并且最终没有替代的治疗选择。因此,需要用于治疗此类形式的癌症的改进方法。

[0011] 描述

[0012] 本公开提供了用于治疗癌症或者预防癌症复发或进展的方法。所述方法包括向有需要的患者施用i)式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐,以及ii)抗CD38抗体。

[0013] 本公开还提供了式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐的用途,其中式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐与抗CD38抗体一起施用,用于在有需要的患者中治疗癌症。

[0014] 本公开还提供了式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐在制造至少一种用于治疗癌症的药物中的用途,其中式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐与抗

CD38抗体一起施用于有需要的患者。

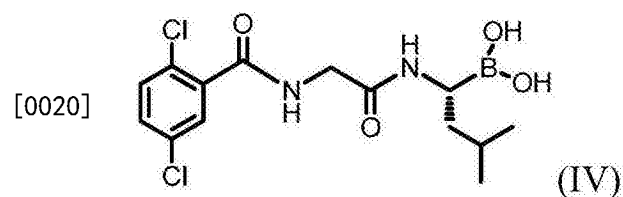
[0015] 本公开还提供了一种治疗组合,其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗CD38抗体。

[0016] 本公开还提供了一种药物组合,其包括包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物以及包含抗CD38抗体的组合物。

[0017] 本公开还提供了一种试剂盒,其包括用于销售的制品,所述制品含有包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗CD38抗体的组合,它们各自与用于治疗癌症的说明书分开包装。

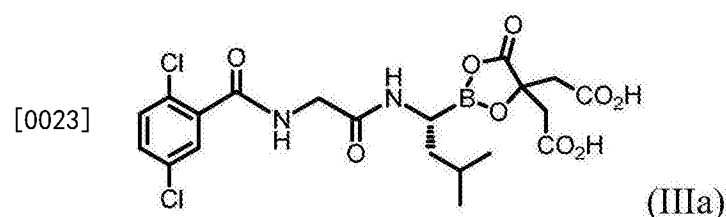
[0018] 在某些实施方案中,本发明中使用的抗CD38抗体是本文所述的达雷木单抗(daratumumab)。

[0019] 在某些实施方案中,本公开的式(I)的蛋白酶体抑制剂是式(IV)的化合物



[0021] 其酯或其药学上可接受的盐。

[0022] 在某些实施方案中,本公开的式(I)的蛋白酶体抑制剂是式(IIIa)的化合物,



[0024] 或其药学上可接受的盐。

[0025] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语都具有与由本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。因此,下列术语旨在具有下列含义:

[0026] 术语“CD38”包括人CD38的任何变体、同种型和物种同系物,其由细胞天然表达或在用CD38基因转染的细胞上表达。如本领域公认的,CD38的同义词包括ADP核糖基环化酶1、cADPr水解酶1、Cd38-rs1、环状ADP核糖水解酶1、1-19、NIM-R5抗原。人CD38包含如SEQ ID NO:15中列出的氨基酸序列。

[0027] 术语“抗CD38抗体”当在本文中使用是指当与由同型对照抗体或介质单独诱导的增殖相比时,与CD38结合时不诱导外周血单核细胞显著增殖的抗体(如通过例如 Ausiello等,Tissue Antigens 2000,56,539-547中所述测定的)。在某些实施方案中,本公开中使用的抗CD38抗体不仅是非激动剂,而且是CD38的拮抗剂。

[0028] 抗CD38抗体可结合至免疫球蛋白分子(诸如多克隆抗体、单克隆抗体(mAb)、抗体样多肽、免疫球蛋白分子的片段或其任一者的衍生物),其在典型的生理条件下具有特异性结合至CD38持续显著的时间段的能力,所述时间段诸如至少约30分钟,至少约45分钟,至少约1小时,至少约2小时,至少约4小时,至少约8小时,至少约12小时,约24小时或更久,约48小时或更久,约3、4、5、6、7或更多天等,或任何其他相关的功能限定的时间段(诸如足以诱导、促进、增强和/或调节与抗体结合至CD38相关的生理响应的时间)。

[0029] 已展示可由全长抗体的片段执行抗体的抗原结合功能。包括在术语“抗CD38抗体”中的结合片段的实例包括(i) Fab片段,一种由V_L、V_H、C_L和C_{H1}结构域组成的单价片段;(ii) F(ab)₂和F(ab')₂片段,包含在铰链区处通过二硫桥键连接的两个Fab片段的二价片段;(iii) 本质上由V_H和C_{H1}结构域组成的Fd片段;(iv) 本质上由抗体单臂的V_L和V_H结构域组成的Fv片段,(v) 本质上由V_H结构域组成的dAb片段(Ward等,Nature 1989,341,544-546);(vi) 分离的互补决定区(CDR),和(vii) 两种或更多种分离的CDR的组合,所述CDR可任选地通过合成接头进行连结。此外,尽管Fv片段的两个结构域(V_L和V_H)是由单独基因所编码,但它们可以使用重组方法通过使它们被制成单一蛋白链形式的合成接头来连结,其中V_L和V_H区成对以形成单价分子(已知为单链抗体或单链Fv(scFv)(参见例如Bird等,Science 1988,242,423-426以及Huston等,Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1988,85,5879-5883)。除非另有注明或上下文有清楚指明,否则此类单链抗体含括在术语“抗CD38抗体”中。术语抗CD38抗体包括其他形式的单链抗体,诸如双抗体(参见例如Proc.Natl.Acad.Sci.USA 1993,90(14),6444-6448关于双抗体的描述)。尽管此类片段通常被包括在抗体的含义内,但它们整体且各自独立地为本公开的独有特征,表现出不同的生物特性和效用。本公开的上下文中的这些和其他有用的抗体片段在本文进一步讨论。

[0030] 靶向CD38的各种方法在本领域中公开。例如,对CD38有特异性的抗体描述于以下:WO 1999/062526、US 20010031261、US 20040141982、WO 2002/006347、US 20030211553、US 2002164788(其各自以引用的方式整体并入);WO 2005/103083、美国专利号8263746(其各自以引用的方式整体并入);WO 2006/125640、US 20090123950(其各自以引用的方式整体并入);WO 2007/042309、美国专利号8088896(其各自以引用的方式整体并入本文);WO 2006/099875、美国专利号7829673(其各自以引用的方式整体并入);以及WO 2008/047242、美国专利号8153765(其各自以引用的方式整体并入)。

[0031] 术语“达雷木单抗”是指美国专利号7,829,673中描述的全长人单克隆抗CD38抗体。达雷木单抗在美国专利号7,829,673被表征为抗体-005。达雷木单抗也可以称为例如“HuMax®-CD38”。产生、分离和获得达雷木单抗和其氨基酸以及编码核苷酸序列的方法在美国专利号7,829,673中描述,所述专利以引用的方式明确且整体并入。达雷木单抗包括重链可变区,其包含SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列或者由SEQ ID NO:8中列出的核苷酸序列编码的氨基酸序列。达雷木单抗包括轻链可变区,其包含SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列或者由SEQ ID NO:3中列出的核苷酸序列编码的氨基酸序列。

[0032] 蛋白酶体抑制剂是阻断蛋白酶体的作用的药剂,蛋白酶体是分解蛋白质(诸如p53蛋白质)的细胞复合物。正在癌症(特别是多发性骨髓瘤)治疗中研究蛋白酶体抑制剂。蛋白酶体抑制剂的实例为:硼替佐米、卡非佐米、双硫仑、表没食子儿茶素-3-没食子酸酯、盐孢菌酰胺(salinosporamid)A、ONX0912、CEP-18770和环氧酶素。

[0033] 术语“口服”是指施用旨在摄取的组合物。口服形式的实例包括但不限于片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、溶液剂或混悬剂以及滴剂。此类形式可以全部吞咽或者可以是可咀嚼形式。

[0034] 术语“输注”是指通过针或导管施用组合物。输注可能意味着药物被静脉内施用,但是所述术语也可以指通过其他非口服途径(诸如肌内注射和硬膜外途径(进入脊髓周围的膜))来提供药物的情况。

[0035] 术语“约”在本文中用于意指大约、在...范围内、粗略地或在...左右。当结合数值范围来使用术语“约”时，“约”通过扩展到所列出的数值以上和以下的界限来改变所述范围。通常，术语“约”在本文中用于来使一个数值改变到所指出的值以上和以下的10%偏差值。

[0036] 术语“包括(comprises)”是指“包括但不限于”。

[0037] 术语“硼酸酯(boronate ester)”和“硼酸酯(boronic ester)”可互换使用，并且是指含有-B(Z^1)(Z^2)部分的化合物，其中 Z^1 和 Z^2 一起形成具有2-20个碳原子以及任选的一个或多个选自N、S或O的杂原子的环状硼酸酯。

[0038] 本公开提供了用于在需要治疗或预防的患者中治疗癌症或者预防癌症复发或进展的方法。所述方法包括向有需要的患者施用i) 式(I)的蛋白酶体抑制剂或其药学上可接受的盐，以及ii) 抗CD38抗体。

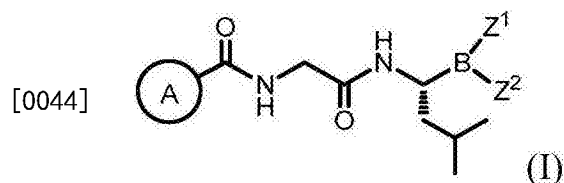
[0039] 本公开还提供了一种治疗组合，其包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐与抗CD38抗体。

[0040] 本公开还提供了一种药物组合，其包括包含式(I)的化合物或其药学上可接受的盐的组合物以及包含抗CD38抗体的组合物。

[0041] 本公开还提供了一种试剂盒，其包括用于销售的制品，所述制品含有包括式(I)的化合物或其药学上可接受的盐以与抗CD38抗体的组合，它们各自与用于治疗癌症的说明书分开包装。

[0042] 术语“患者”是指哺乳动物患者，例如人类患者。需要治疗性治疗和/或预防的患者还包括伴侣动物(诸如狗)、大鼠和马。

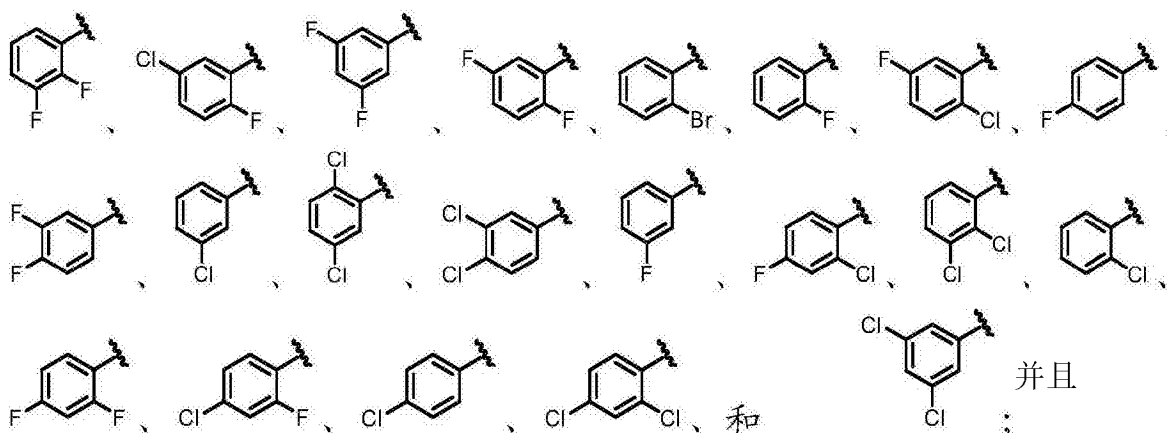
[0043] 在某些实施方案中，蛋白酶体抑制剂式(I)是指下式：



[0045] 或其药学上可接受的盐、立体异构形式或互变异构形式，其中：

[0046] 环A选自

[0047]

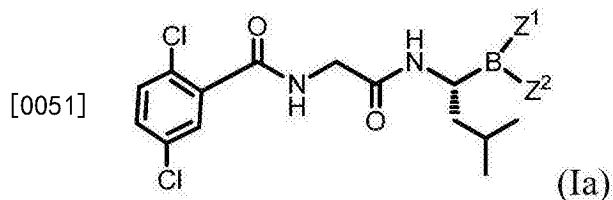


[0048] Z^1 和 Z^2 各自独立地为羟基；或者 Z^1 和 Z^2 一起形成具有2-20个碳原子以及任选的一

个或多个选自N、S或O的杂原子的环状硼酸酯。

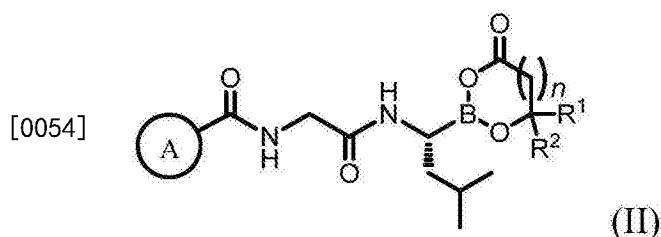
[0049] 在某些实施方案中,式(I)的 Z^1 和 Z^2 各自独立地为羟基。

[0050] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂式(I)的特征在于式(Ia):



[0052] 或其药学上可接受的盐、立体异构形式或互变异构形式,其中: Z^1 和 Z^2 各自独立地为羟基;或者 Z^1 和 Z^2 一起形成具有2-20个碳原子以及任选的一个或多个选自N、S或O的杂原子的环状硼酸酯。

[0053] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂式(I)的特征在于式(II):

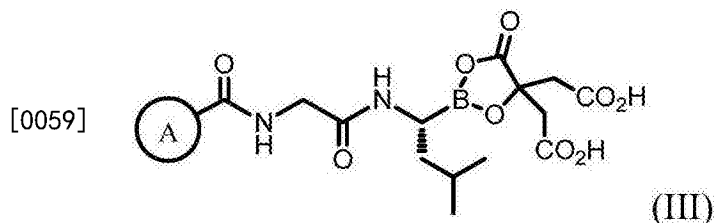


[0055] 或其药学上可接受的盐、立体异构形式或互变异构形式,其中:

[0056] 环A如上所定义; R^1 和 R^2 各自独立地为 $(CH_2)_pCO_2H$;其中羧酸中的一个任选地与硼原子形成另外的键;

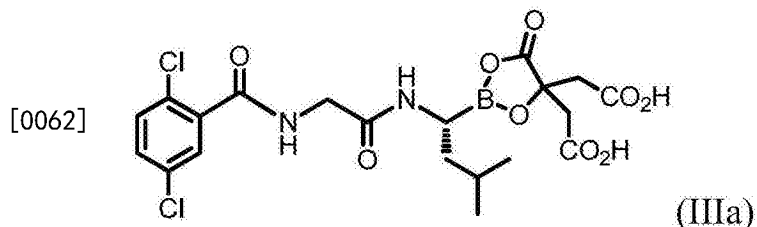
[0057] n 为0或1;并且 p 为0或1。

[0058] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂式(I)的特征在于式(III):



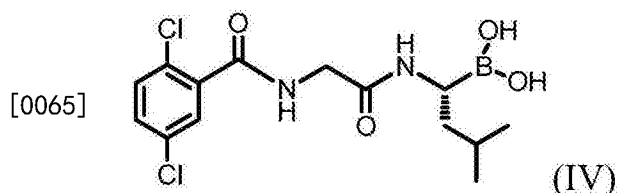
[0060] 或其药学上可接受的盐、立体异构形式或互变异构形式,其中环A如上所定义。

[0061] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂式(I)为式(IIIa)的化合物:



[0063] 或其药学上可接受的盐、立体异构形式或互变异构形式。

[0064] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂式(I)为式(IV)的化合物:



[0066] 或其药学上可接受的盐。

[0067] 用于制备式(I)、(II)、(III)、(IIIa)和(IV)的蛋白酶体抑制剂以及其药物组合物的合成方法是已知的,例如描述于美国专利号7,442,830、美国专利号7,687,662、美国专利号8,003,819、美国专利号8,530,694和国际专利公布号WO 2009/154737,所述专利以引用的方式明确且整体并入本文。

[0068] 在某些实施方案中,抗CD38抗体为单克隆抗体。

[0069] 在某些实施方案中,抗CD38抗体为人单克隆抗体。

[0070] 在某些实施方案中,抗CD38抗体为CD38的拮抗剂。

[0071] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是结合至人CD38的分离的全长抗体。

[0072] 产生、分离和获得抗CD38抗体的方法在本领域中为人们所熟知,例如描述于美国专利号7,829,673、美国专利公布号2010/0092489、美国专利公布号2013/0209355,所述专利以引用的方式明确且整体并入本文。

[0073] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列的V_L区的抗体。

[0074] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的V_H区的抗体。

[0075] 在某些实施方案中,抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列的V_L区以及具有如SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的V_H区。

[0076] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列的V_L CDR1的抗体。

[0077] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:6中列出的氨基酸序列的V_L CDR2的抗体。

[0078] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列的V_L CDR3的抗体。

[0079] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的V_H CDR1的抗体。

[0080] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的V_H CDR2的抗体。

[0081] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:12中列出的氨基酸序列的V_H CDR3的抗体。

[0082] 在某些实施方案中,抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:5中列出的氨基酸序列的V_L CDR1区,具有如SEQ ID NO:6中列出的氨基酸序列的V_L CDR2区,具有如SEQ ID NO:7中列出的氨基酸序列的V_L CDR3区,具有如SEQ ID NO:10中列出的氨基酸序列的V_H CDR1区,具有如SEQ ID NO:11中列出的氨基酸序列的V_H CDR2区以及具有如SEQ ID NO:12中列出的氨基酸序列的V_H CDR3区。

[0083] 在某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗。

[0084] 产生、分离和获得抗CD38抗体的方法在本领域中为人们所熟知,例如描述于美国专利号7,829,673、美国专利公布号2010/0092489、美国专利公布号2013/0209355,所述专利以引用的方式明确且整体并入本文。

[0085] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列的V_H区的抗体。

[0086] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:1中列出的氨基酸序列的V_L区的抗体。

[0087] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:2中列出的氨基酸序列的V_H区以及具有如SEQ ID NO:1中列出的氨基酸序列的V_L区的抗体。

[0088] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:14中列出的氨基酸序列的V_H区的抗体。

[0089] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:13中列出的氨基酸序列的V_L区的抗体。

[0090] 在某些实施方案中,抗CD38抗体是包括具有如SEQ ID NO:14中列出的氨基酸序列的V_H区以及具有如SEQ ID NO:13中列出的氨基酸序列的V_L区的抗体。

[0091] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是式(IIIa)的化合物,并且抗CD38抗体包括具有如SEQ ID NO:4中列出的氨基酸序列的V_L区以及具有如SEQ ID NO:9中列出的氨基酸序列的V_H区。

[0092] 产生、分离和获得抗CD38抗体的方法在本领域中为人们所熟知,例如描述于美国专利号7,829,673、美国专利公布号2010/0092489、美国专利公布号2013/0209355,所述专利以引用的方式明确且整体并入本文。

[0093] 在某些实施方案中,包括蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体的治疗组合与一种或多种治疗剂一起施用。其他治疗剂也可以抑制蛋白酶体,或者可以通过不同的机制操作。在某些实施方案中,其他治疗剂是正常对患有所治疗疾病或病症的患者施用的那些治疗剂。其他治疗剂可以以单一剂型或分开的剂型与蛋白酶体抑制剂或抗CD38抗体一起施用。当作为分开的剂型施用时,其他治疗剂可以在施用蛋白酶体抑制剂或抗CD38抗体之前、同时或之后施用。

[0094] 在某些实施方案中,包括蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体的治疗组合与一种或多种抗癌剂一起施用。如本文所用,术语“抗癌剂”是指为了治疗癌症而施用于癌症患者的任何药剂。

[0095] 在某些实施方案中,其他治疗剂包括DNA破坏化学治疗剂诸如拓扑异构酶I抑制剂(例如,伊立替康、拓扑替康、喜树碱及其类似物或代谢物和阿霉素);拓扑异构酶II抑制剂(例如,依托泊苷、替尼泊苷和柔红霉素);烷基化剂(例如,美法仑、苯丁酸氮芥、白消安、噻替派、异环磷酰胺、卡莫司汀、洛莫司汀、司莫司汀、链脲霉素、达卡巴嗪(decarbazine)、甲氨喋呤、丝裂霉素C和环磷酰胺);DNA嵌入剂(例如,顺铂、奥沙利铂和卡铂);DNA嵌入剂和自由基产生剂(诸如博来霉素和核苷模拟物(例如,5-氟尿嘧啶、卡培他滨(capecitabine)、吉西他滨、氟达拉滨、阿糖胞苷、巯基嘌呤、硫鸟嘌呤、喷司他丁和羟基脲))。

[0096] 在某些实施方案中,其他治疗剂包括中断细胞复制的化学治疗剂,诸如:紫杉醇、

多西他赛和相关类似物;长春新碱、长春花碱和相关类似物;沙利度胺、来那度胺和相关类似物(例如CC-5013和CC-4047);蛋白质酪氨酸激酶抑制剂(例如,甲磺酸伊马替尼和吉非替尼);蛋白酶体抑制剂(例如,硼替佐米);NF- κ B抑制剂,包括I κ B激酶抑制剂;结合至癌症中过表达的蛋白质并且因而下调细胞复制的抗体(例如,曲妥珠单抗、利妥昔单抗、西妥昔单抗和贝伐单抗);以及已知在癌症中上调、过表达或活化的蛋白质或酶的其他抑制剂,它们的抑制下调细胞复制。

[0097] 在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与免疫调节剂一起施用。在此类实施方案中,免疫调节剂是沙利度胺、来那度胺或泊马度胺。在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与来那度胺一起施用。

[0098] 在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与烷基化剂一起施用。在此类实施方案中,烷基化剂是美法仑或环磷酰胺。在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与美法仑一起施用。在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与环磷酰胺一起施用。

[0099] 在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与类固醇一起施用。在此类实施方案中,类固醇是地塞米松、泼尼松、泼尼松龙或甲泼尼龙。在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与地塞米松一起施用。

[0100] 在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体与环磷酰胺和地塞米松一起施用。

[0101] 在某些实施方案中,式(IIIa)或(IV)的蛋白酶体抑制剂和雷达木单抗与来那度胺一起施用。

[0102] 在某些实施方案中,式(IIIa)或(IV)的蛋白酶体抑制剂和雷达木单抗与美法仑一起施用。

[0103] 在某些实施方案中,式(IIIa)或(IV)的蛋白酶体抑制剂和雷达木单抗与环磷酰胺一起施用。

[0104] 在某些实施方案中,式(IIIa)或(IV)的蛋白酶体抑制剂和雷达木单抗与地塞米松一起施用。

[0105] 在某些实施方案中,式(IIIa)或(IV)的蛋白酶体抑制剂和雷达木单抗与环磷酰胺和地塞米松一起施用。

[0106] 在某些实施方案中,本公开的方法还包括向患者施用美法仑、来那度胺、环磷酰胺和/或地塞米松。

[0107] 本公开中使用的蛋白酶体抑制剂或抗CD38抗体可以根据常规技术与药学上可接受的载体或稀释剂以及任何其他已知的佐剂和赋形剂一起配制成药物组合物,所述常规技术诸如在由Gennaro编写的宾夕法尼亚州Easton的Mack Publishing Co.1995年出版的第19版Remington:The Science and Practice of Pharmacy中公开的那些技术。

[0108] 本公开中使用的药物组合物还可以包括稀释剂、填充剂、盐、缓冲剂、洗涤剂(例如非离子洗涤剂,诸如吐温80)、稳定剂(例如,糖或无蛋白氨基酸)、防腐剂、组织固定剂、增溶剂和/或适合包含在药物组合物中的其他材料。

[0109] 本公开中使用的化合物可以通过任何合适的途径来施用,所述合适的途径诸如口服途径、鼻腔途径、可吸入途径、局部(包括口腔、经皮和舌下)途径、直肠途径、阴道途径和/

或肠胃外途径。

[0110] 在某些实施方案中,本公开中使用的一种或多种蛋白酶体抑制剂,例如,与惰性稀释剂或可同化的可食用载体一起口服施用。活性成分可以封闭在硬壳或软壳明胶胶囊中,或者压制成片剂。适于口服施用的药物组合物包括含有诸如本领域已知的适当的载体的可摄取片剂、口腔片剂、锭剂、胶囊、酏剂、混悬剂、糖浆剂、薄糖片等。

[0111] 在某些实施方案中,本公开中使用的一种或多种抗体经肠胃外施用。如本文所用的短语“肠胃外施用”和“经肠胃外施用”意指除肠内和局部施用以外的施用模式,通常通过注射,并且包括经表皮、静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、囊内、眶内、心脏内、真皮内、腹膜内、腱内、经气管、皮下、表皮下、关节内、包膜下、蛛网膜下、脊柱内、颅内、胸廓内、硬膜外和胸骨内注射和输注。

[0112] 在本公开的方法的某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是式(IIIa)的化合物,其中式(IIIa)的化合物经口服施用。

[0113] 在本公开的方法的某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是式(IIIa)的化合物,其中式(IIIa)的化合物被封闭在胶囊内并且经口服施用。

[0114] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体通过输注来施用。

[0115] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗通过输注来施用。

[0116] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗通过静脉内输注来施用。

[0117] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗通过在2至24小时的时间段内连续输注来施用。

[0118] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗通过在2至12小时的时间段内连续输注来施用。

[0119] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体通过皮下输注来施用。

[0120] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗通过皮下输注来施用。

[0121] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗与重组人透明质酸酶(rHuPH20)一起施用。

[0122] 在本公开的方法的某些实施方案中,抗CD38抗体为达雷木单抗,其中达雷木单抗通过在小于2小时的时间段内皮下输注来施用。

[0123] 在本公开的方法的某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂是式(IIIa)的化合物并且抗CD38抗体为达雷木单抗,其中式(IIIa)的化合物被封闭在胶囊内并且经口服施用,并且达雷木单抗通过输注来施用。

[0124] 本公开的方法可用于治疗患有蛋白酶体介导的病症或者处于发展或经历蛋白酶体介导的病症的复发的风险的患者。

[0125] 如本文所用,术语“蛋白酶体介导的病症”包括由蛋白酶体表达或活性的增加引起或表征的任何病症、疾病或病状。术语“蛋白酶体介导的病症”也包括其中抑制蛋白酶体活性有益的任何病症、疾病或病状。

[0126] 例如,本公开的方法可用于治疗通过由蛋白酶体活性调节的蛋白质(例如NFκB、

p27^{Kip}、p21^{WAF/CIP1}、p53) 介导的病症。示例性蛋白酶体介导的病症包括炎性病症(例如类风湿性关节炎、炎性肠病、哮喘、慢性阻塞性肺病(COPD)、骨关节炎、皮肤病(例如特应性皮炎、牛皮癣)), 血管增生性病症(例如, 动脉粥样硬化、再狭窄), 增生性眼部病症(例如, 糖尿病性视网膜病变), 良性增生性病症(例如血管瘤), 自身免疫性疾病(例如多发性硬化、组织和器官排斥) 以及与感染相关的炎症(例如免疫应答), 抗体介导的疾病, 神经变性病症(例如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、帕金森病(Parkinson's disease)、肌萎缩性侧索硬化、运动神经元疾病、神经性疼痛、三联体重复病症、星形细胞瘤和由酒精性肝病引起的神经变性), 缺血性损伤(例如中风), 以及恶病质, 其包括伴有各种生理和病理状态(例如, 神经损伤、禁食、发烧、酸中毒、HIV感染、癌症痛苦和某些内分泌病) 的加速肌蛋白分解或可用于脱敏疗法。

[0127] 自身免疫性疾病和抗体介导的疾病的非限制性实例包括系统性红斑狼疮、狼疮性肾炎、舍格伦综合征(Sjogren's syndrome)、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病(Crohn's disease)、1型糖尿病、重症肌无力、特发性肺纤维化、肝硬化、心内膜纤维化、硬皮病硬化、系统性硬化、抗体介导的排斥、器官移植中抗体介导的排斥、肾移植中抗体介导的排斥、肺移植中抗体介导的排斥、心脏移植中抗体介导的排斥、肝移植中抗体介导的排斥、胰腺移植中抗体介导的排斥或移植物抗宿主病。

[0128] 本公开的方法为癌症患者提供有效的治疗。如本文所用, 术语“癌症”是指其特征在于不受控制或失调的细胞增殖、减少的细胞分化、侵入周围组织的不适当能力和/或在异位部位建立新生长的能力的细胞病症。术语“癌症”包括但不限于实体瘤和血液恶性肿瘤。术语“癌症”包括皮肤、组织、器官、骨、软骨、血液和血管的疾病。术语“癌症”还包括原发性癌症和转移性癌症。

[0129] 可用本公开的方法治疗的实体瘤的非限制性实例包括胰腺癌; 膀胱癌; 结肠直肠癌; 乳腺癌, 包括转移性乳腺癌; 前列腺癌, 包括雄激素依赖性和雄激素非依赖性前列腺癌; 肾癌, 包括例如转移性肾细胞癌; 肝细胞癌; 肺癌, 包括例如非小细胞肺癌(NSCLC)、细支气管肺泡癌(BAC) 和肺腺癌; 卵巢癌, 包括例如进行性上皮或原发性腹膜癌; 宫颈癌; 胃癌; 食道癌; 头颈癌, 包括例如头颈鳞状细胞癌; 黑色素瘤; 神经内分泌癌, 包括转移性神经内分泌肿瘤; 脑肿瘤, 包括例如神经胶质瘤、间变性少突胶质细胞瘤、成人多形性成胶质细胞瘤和成人间变性星形细胞瘤; 骨癌; 以及软组织肉瘤。

[0130] 可用本公开的方法治疗的血液恶性肿瘤的非限制性实例包括急性髓性白血病(AML); 慢性髓细胞性白血病(CML), 包括加速CML和CML急变期(CML-BP); 急性成淋巴细胞性白血病(ALL); 慢性淋巴细胞性白血病(CLL); 霍奇金氏病(Hodgkin's disease)(HD); 淋巴瘤; 非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)(NHL), 包括滤泡淋巴瘤和套细胞淋巴瘤; B细胞淋巴瘤; T细胞淋巴瘤; 多发性骨髓瘤(MM); 瓦尔登斯特伦氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia); 骨髓增生异常综合征(MDS), 包括难治性贫血(RA)、难治性贫血伴环形铁粒幼细胞(RARS)、(难治性贫血伴胚细胞过多(RAEB) 和转化中的RAEB(RAEB-T); 和骨髓增生综合征。

[0131] 在某些实施方案中, 本公开的方法可用于治疗淀粉样变性。

[0132] 在某些实施方案中, 本公开的方法用于治疗患有癌症或者处于发展或经历癌症复发的风险的患者, 所述癌症选自多发性骨髓瘤和套细胞淋巴瘤。

- [0133] 在某些实施方案中,本公开的方法用于治疗患有难治性套细胞淋巴瘤的患者。
- [0134] 在某些实施方案中,本公开的方法用于治疗患有多发性骨髓瘤的患者。
- [0135] 在某些实施方案中,本公开的方法用于治疗患有难治性多发性骨髓瘤的患者。
- [0136] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约1-100mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0137] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约2-50mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0138] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约2-40mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0139] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约2-30mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0140] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约4-20mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0141] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约8mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0142] 在某些实施方案中,抗-CD38抗体以约16mg/kg的剂量施用于有需要的患者。
- [0143] 在某些实施方案中,抗CD38抗体以每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次或每四周一次来施用。
- [0144] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每周一次施用2至20周,诸如3至12周,诸如4至8周。
- [0145] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每两周一次施用1个月或更长时间段。
- [0146] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每四周一次施用1个月或更长时间段。
- [0147] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每周一次施用2-20周,然后每两周一次施用1个月或更长时间段,然后每四周一次施用1个月或更长时间段。
- [0148] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每周一次施用2-20周,然后每两周一次施用1个月或更长时间段。
- [0149] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每周一次施用2-20周,然后每四周一次施用1个月或更长时间段。
- [0150] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每两周一次施用1个月或更长时间段,然后每四周一次施用1个月或更长时间段。
- [0151] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每周一次施用第1-8周,然后每两周一次施用第9-24周,然后每四周一次施用第25周直到疾病进展。
- [0152] 在某些实施方案中,抗CD38抗体每周一次施用28天的循环,重复2次,然后每两周循环3-6次,并且然后后续的循环每4周一次,直到疾病进展。
- [0153] 在某些实施方案中,抗CD38抗体以10至500mg/m² (诸如200至400mg/m²) 的剂量通过输注来施用。此种施用可重复例如1至8次,诸如3至5次。所述施用可通过连续输注2至24小时 (诸如2至12小时) 的时间段来执行。
- [0154] 在某些实施方案中,抗CD38抗体通过长时间段 (诸如超过24小时) 的缓慢连续输注来施用,以便减少毒副作用。在某些实施方案中,抗CD38抗体以250mg/m²至2000mg/m² (例如像300mg/m²、500mg/m²、700mg/m²、1000mg/m²、1500mg/m²或2000mg/m²) 的剂量每周一次、每两周一次或每四周一次来施用至多8次,诸如4至6次。所述施用可通过连续输注2至24小时 (诸如2至12小时) 的时间段来执行。此种方案可按需要重复一或多次,例如6个月或12个月后。可通过测量本公开的化合物施用后在血液中的量来确定或调节剂量,所述测量例如通过取出生物样本且使用靶向抗CD38抗体的抗原结合区的抗独特型抗体来进行。
- [0155] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约0.5-20mg的剂量施用于有需要的患者。

- [0156] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约1-12mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0157] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约1.5-10mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0158] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约2.3mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0159] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约3.0mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0160] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约4.0mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0161] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约5.3mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0162] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以约5.5mg的剂量施用于有需要的患者。
- [0163] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次或每四周一次来施用。
- [0164] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂每周一次施用2-20周。
- [0165] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂在28方案的第1、8和15天施用。
- [0166] 在某些实施方案中,蛋白酶体抑制剂以每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次或每四周一次来施用,并且抗CD38抗体以每天一次、每两天一次、每三天一次、每四天一次、每五天一次、每六天一次、每周一次、每两周一次或每四周一次来施用。
- [0167] 在某些实施方案中,向患者施用0.5-20mg的剂量的式(I)的蛋白酶体抑制剂和1-100mg/kg的剂量的抗CD38抗体。
- [0168] 在某些实施方案中,向患者施用1-12mg的剂量的式(I)的蛋白酶体抑制剂和2-50mg/kg的剂量的抗CD38抗体。
- [0169] 在某些实施方案中,向患者施用1-12mg的剂量的式(IIIa)的蛋白酶体抑制剂和2-50mg/kg的剂量的达雷木单抗。
- [0170] 在某些实施方案中,向患者施用每方案剂量的2.3、3、4或5.5mg的剂量的式(IIIa)的蛋白酶体抑制剂和每方案剂量的8或16mg/kg的剂量的达雷木单抗。
- [0171] 在某些实施方案中,式(I)的蛋白酶体抑制剂和抗CD38抗体可以任何顺序同时或依次施用。在某些实施方案中,它们可以单独施用或在一种或多种药物组合物中施用。
- [0172] 在某些实施方案中,给定的给药方案包括蛋白酶体抑制剂/抗-CD38抗体的一种或多种施用,其中蛋白酶体抑制剂/抗-CD38抗体的至少一种施用(诸如本文所述的)可以每天、每周、每两周、每月、每两个月、每年、每半年或任何其他时间段重复或循环一次。重复的给药方案或循环可以在方案开始时确定的固定时间段来重复;可以基于治疗效果的测量(诸如可检测的疾病组织的存在的减少水平(例如,减少至少50%、60%、70%、80%、90%、95%、99%或100%))来终止、延长或以其他方式调整;或者可以因为医学专业人士确定的任何其他原因来终止、延长或以其他方式调整。
- [0173] 在某些实施方案中,给药方案是间歇方案。在某些实施方案中,所述间歇方案包括至少1天的治疗期接着至少1天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,所述间歇给药方案包括2、3、4、5、6或7天的治疗期接着至少1天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,所述间歇给药方案包括2、3、4、5、6或7天的治疗期接着至少3、4或5天的休息期的至少一个循环,至少1天的治疗期接着至少6天的休息期的至少一个循环,3天的治疗期接着4天的休息期的至少一个7天循环,5天的治疗期接着2天的休息期的至少一个7天循环,或者1天的治疗期接着6天的休息期的至少一个7天循环。在某些实施方案中,所述间歇给药方案

包括1天的治疗期接着13天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,所述间歇给药方案包括1天的治疗期接着20天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,所述间歇给药方案包括1天的治疗期接着27天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,所述间歇给药方案包括至少一个7天循环,其在7天内包括至少3个隔天的治疗期。

[0174] 在一些组合疗法方案中,向患者施用根据第一给药方案的 (a) 蛋白酶体抑制剂和根据第二给药方案的 (b) 抗CD38抗体的组合。第一给药方案和第二给药方案可以是不同的,或者可以是相同的并且同时施用。每种给药方案独立地包括治疗期接着休息期的重复循环。优选地,至少一种给药方案具有一个超过0天的休息期。在一些组合方案中,第一给药方案和第二给药方案中的一种不是间歇方案,即连续方案。例如,在某些实施方案中,第一方案或第二方案具有0天的休息期。

[0175] 在某些实施方案中,第一给药方案和/或第二给药方案独立地包括至少1天的治疗期接着至少1天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,第一给药方案和/或第二给药方案可以独立地包括2、3、4、5、6或7天的治疗期接着至少1天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,第一给药方案和/或第二给药方案独立地包括2、3、4、5、6或7天的治疗期接着至少3、4或5天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,第一给药方案和/或第二给药方案独立地至少1天的治疗期接着6天的休息期的至少一个循环,1天的治疗期接着13天的休息期的至少一个循环,1天的治疗期接着20天的休息期的至少一个循环,或者1天的治疗期接着27天的休息期的至少一个循环。在某些实施方案中,第一给药方案和/或第二给药方案独立地3天的治疗期接着4天的休息期的至少一个7天循环,或5天的治疗期接着2天的休息期的至少一个7天循环,或1天的治疗期接着6天的休息期的至少一个7天循环,或1天的治疗期接着6天的休息期的至少一个7天循环。任选地,第一给药方案和第二给药方案是相同的并且同时施用。

序列表

<110> Millennium Pharmaceuticals, Inc.

<120> 用于癌症治疗的组合疗法

<130> 223266/MPI15-004P1NW0/387531

<140> TBD

<141> 2016-02-16

<150> 62/117,283

<151> 2015-02-17

<160> 15

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 1

```

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

```

<210> 2

<211> 122

<212> PRT

<213> 智人

<400> 2

```

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1           5           10           15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr
           20           25           30

```

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

<210> 3

<211> 321

<212> DNA

<213> 智人

<400> 3

gaaattgtgt tgacacagtc tccagccacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc agctacttag cctggtacca acagaaacct 120
 ggccaggctc ccaggctcct catctatgat gcatccaaca gggccactgg catcccagcc 180
 aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagac ttcactetca ccatcagcag cctagagcct 240
 gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag cgtagcaact ggcttccgac gtteggccaa 300
 gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 4

<211> 107

<212> PRT

<213> 智人

<400> 4

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

	85	90	95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys			
100	105		
<210> 5			
<211> 11			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 5			
Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala			
1 5 10			
<210> 6			
<211> 7			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 6			
Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr			
1 5			
<210> 7			
<211> 10			
<212> PRT			
<213> 智人			
<400> 7			
Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe			
1 5 10			
<210> 8			
<211> 372			
<212> DNA			
<213> 智人			
<400> 8			
gaggtgcagc tgttgagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60			
tcatgtgcag tctctggatt cacctttaac agctttgcca tgagctgggt ccgccaggct 120			
ccaggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtgg cacatactac 180			
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240			
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat atttctgtgc gaaagataag 300			
attctctggc tcggggagcc cgtctttgac tactggggcc agggaaccct ggteaccgtc 360			
tcctcagcct cc 372			
<210> 9			
<211> 124			
<212> PRT			

<213> 智人

<400> 9

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

<210> 10

<211> 5

<212> PRT

<213> 智人

<400> 10

Ser Phe Ala Met Ser
 1 5

<210> 11

<211> 17

<212> PRT

<213> 智人

<400> 11

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
 1 5 10 15
 Gly

<210> 12

<211> 13

<212> PRT

<213> 智人

<400> 12

Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr

1	5	10
<210> 13		
<211> 107		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 13		
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly		
1	5	10
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr		
20	25	30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Gly Leu Leu Ile		
35	40	45
Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly		
50	55	60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro		
65	70	75
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu		
85	90	95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys		
100	105	
<210> 14		
<211> 122		
<212> PRT		
<213> 智人		
<400> 14		
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu		
1	5	10
Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr		
20	25	30
Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met		
35	40	45
Gly Ile Ile Tyr Pro His Asp Ser Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe		
50	55	60
Gln Gly Gln Val Thr Phe Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr		
65	70	75
Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg His Val Gly Trp Gly Ser Arg Tyr Trp Tyr Phe Asp Leu Trp		
100	105	110

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 15
 <211> 300
 <212> PRT
 <213> 智人
 <400> 15
 Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
 1 5 10 15
 Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
 20 25 30
 Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
 35 40 45
 Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
 50 55 60
 Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
 65 70 75 80
 Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
 85 90 95
 His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
 100 105 110
 Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
 115 120 125
 Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
 130 135 140
 Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys
 145 150 155 160
 Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
 165 170 175
 Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
 180 185 190
 Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
 195 200 205
 Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
 210 215 220
 Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
 225 230 235 240
 Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
 245 250 255

Pro	Thr	Ile	Lys	Glu	Leu	Glu	Ser	Ile	Ile	Ser	Lys	Arg	Asn	Ile	Gln
			260					265					270		
Phe	Ser	Cys	Lys	Asn	Ile	Tyr	Arg	Pro	Asp	Lys	Phe	Leu	Gln	Cys	Val
			275					280					285		
Lys	Asn	Pro	Glu	Asp	Ser	Ser	Cys	Thr	Ser	Glu	Ile				
			290					295					300		