



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113924099 A

(43) 申请公布日 2022.01.11

(21) 申请号 201980094744.5

(22) 申请日 2019.12.16

(30) 优先权数据

62/804,721 2019.02.12 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2019/066648 2019.12.16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/167376 EN 2020.08.20

(71) 申请人 普罗塞纳生物科学有限公司

地址 爱尔兰都柏林

申请人 塔夫茨医学中心有限公司

(72) 发明人 R.科门佐 W.扎戈 N.M.艾什顿

(74) 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

11105

代理人 张文辉

(51) Int.Cl.

A61K 31/69 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01)

A61P 7/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 16/42 (2006.01)

权利要求书10页 说明书22页 附图2页

(54) 发明名称

针对免疫球蛋白轻链的单克隆抗体与抗体产生细胞和其他免疫细胞上的CD38细胞膜分子的组合治疗AL淀粉样变性

(57) 摘要

使用针对免疫球蛋白轻链和免疫球蛋白轻链聚集体的单克隆抗体与抗体产生细胞和其他免疫细胞上的CD38细胞膜分子的组合治疗AL淀粉样变性。

1. 治疗患有AL淀粉样变性的患者的方法,所述方法包括向所述受试者施用有效剂量的淀粉样蛋白轻链抗体与CD38抗体的组合。

2. 如权利要求2所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体与抗体2A4 (ATCC登录号9662) 或7D8 (ATCC登录号PTA-9468) 竞争对人淀粉样蛋白A肽或人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合,或与11-1F4结合相同的表位,与11-1F4竞争对人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合。

3. 如权利要求2所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是2A4的人源化形式。

4. 如权利要求1所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID 3、4和5所示的三个互补决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO:6、7和8所示的三个互补决定区的重链可变区。

5. 如权利要求1所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。

6. 如权利要求1所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

7. 如权利要求1所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列,并且所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

8. 如权利要求1所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:11、12或13所示的氨基酸序列的重链。

9. 如权利要求8所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列的重链。

10. 如权利要求8所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是泊特埃单抗(birtamimab)。

11. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:14或15所示的氨基酸序列的重链可变区。

12. 如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:17或18所示的氨基酸序列的轻链可变区。

13. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含分别如(a) SEQ ID NO:14和17; (b) SEQ ID NO:15和18; (c) SEQ ID NO:16和19; (d) SEQ ID NO:43和44; (e) SEQ ID NO:53和54; (f) SEQ ID NO:57和58; (g) SEQ ID NO:59和60; (h) SEQ ID NO:61和62; 或(i) SEQ ID NO:63和64所示的重链和轻链可变区氨基酸序列。

14. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

15. 如权利要求1至10中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:20、21和22所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:23、24和25所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

16. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:26、27和28所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列, 所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:29、30和31所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

17. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列, 所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

18. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列, 所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

19. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列, 所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

20. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区, 所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列, 所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

21. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体是达雷妥尤单抗(daratumumab)。

22. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列的轻链可变区。

23. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体是伊沙妥昔单抗(isatuximab)。

24. 如权利要求1至10中任一项所述的方法, 其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:53所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的轻链可变区。

25. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者先前接受了伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星、多西环素、达雷妥尤单抗、自体移植或其组合的治疗。

26. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中所述患者未对硼替佐米疗法应答。

27. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中间隔两天通过静脉内输注向所述患者施用所述淀粉样蛋白轻链抗体和所述CD38抗体。

28. 如权利要求27所述的方法, 其中先施用所述淀粉样蛋白轻链抗体。

29. 如权利要求27所述的方法, 其中先施用所述CD38抗体。

30. 如前述权利要求中任一项所述的方法, 其中相对于接受单独的所述CD38抗体的患

者而言,所述患者在治疗后实现更高的VGPR。

31.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中相对于接受单独的所述CD38抗体的患者而言,所述患者在治疗后更短时间内实现血液学应答。

32.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中相对于接受单独的所述CD38抗体的患者而言,所述患者在治疗后更短时间内实现心脏应答。

33.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中相对于接受单独的所述CD38抗体的患者而言,所述患者在治疗后实现更大的NT-proBNP降低。

34.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的剂量为约0.5mg/kg至约30mg/kg,并且所述淀粉样蛋白轻链抗体以约每周至约每季度的频率静脉内或皮下施用。

35.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的有效剂量作为包含以下项的配制剂施用:

- a) 浓度为约50mg/mL的所述淀粉样蛋白轻链抗体;
 - b) 浓度为约25mM的组氨酸缓冲液;
 - c) 浓度为约230mM的海藻糖;
 - d) 浓度为约0.2g/L的聚山梨醇酯20;并且
- 其中pH为约6.5。

36.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体或所述CD38抗体是Fab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)c、Dab、纳米抗体或Fv。

37.如权利要求35所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的剂量在将所述剂量所需的一定量的配制剂从小瓶转移到含有液体的静脉内袋后静脉内施用。

38.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链的剂量为约24mg/kg,并且所述抗体每28天静脉内施用一次。

39.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述治疗的持续时间为至少9个月。

40.如权利要求36所述的方法,其中所述治疗的持续时间为至少12个月。

41.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在治疗后表现出VGPR改善大于85%。

42.如权利要求41所述的方法,其中所述改善为至少88%。

43.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中所述患者在治疗后小于60天内表现出血液学应答改善。

44.如权利要求43所述的方法,其中所述患者在小于45天内表现出改善。

45.如权利要求43所述的方法,其中所述患者在33天或更短时间内表现出改善。

46.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中治疗后所述患者的NT-proBNP水平降低至少55%。

47.如权利要求46所述的方法,其中所述NT-proBNP水平降低至少65%。

48.如权利要求46所述的方法,其中所述NT-proBNP水平降低74%或更多。

49.如前述权利要求中任一项所述的方法,其中在接受所述淀粉样蛋白轻链抗体或CD38抗体之前,所述患者未接受治疗。

50.用于治疗患者的浆细胞恶液质的方法,其中所述患者在接受浆细胞疗法前先用淀

粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法进行治疗。

51. 如权利要求50所述的方法,其中所述浆细胞恶液质选自下组:意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、无症状性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、PC白血病、浆细胞瘤。

52. 如权利要求51所述的方法,其中所述浆细胞恶液质已导致所述患者中的AL淀粉样变性。

53. 如权利要求50至52中任一项所述的方法,其中所述浆细胞疗法选自下组:伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星和多西环素。

54. 如权利要求50至53中任一项所述的方法,其中所述联合疗法稳定或改善所述患者的健康,其中所述患者健康的稳定或改善通过极好部分应答(VGPR)和/或NT-proBNP水平来测量。

55. 如权利要求54所述的方法,其中所述患者健康的稳定或改善包括在接受所述浆细胞疗法之前稳定或改善所述患者的心功能。

56. 如权利要求50至55中任一项所述的方法,其中所述患者在实现NT-proBNP水平相对于所述患者接受淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法之前的NT-proBNP水平降低之后,接受所述浆细胞疗法。

57. 如权利要求56所述的方法,其中所述NT-proBNP水平降低至少55%。

58. 如权利要求56所述的方法,其中所述NT-proBNP水平降低至少65%。

59. 如权利要求56所述的方法,其中所述NT-proBNP水平降低74%或更多。

60. 如权利要求50至59中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体与抗体2A4(ATCC登录号9662)或7D8(ATCC登录号9468)竞争对人淀粉样蛋白A肽或人kappa或lambda轻链免疫球蛋白的结合,或与11-1F4结合相同的表位,与11-1F4竞争对kappa(κ)或人lambda(λ)轻链免疫球蛋白的结合。

61. 如权利要求60所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是2A4的人源化形式。

62. 如权利要求50至61中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:3、4和5所示的三个互补决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO:6、7和8所示的三个互补决定区的重链可变区。

63. 如权利要求62所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。

64. 如权利要求62至63中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

65. 如权利要求62至64中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列,并且所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

66. 如权利要求62至65中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:11、12或13所示的氨基酸序列的重链。

67. 如权利要求66所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列的重链。

68. 如权利要求50至67中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是泊特埃单抗。

69. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:14或15所示的氨基酸序列的重链可变区。

70. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:17或18所示的氨基酸序列的轻链可变区。

71. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含分别如(a) SEQ ID NO:14和17; (b) SEQ ID NO:15和18; (c) SEQ ID NO:16和19; (d) SEQ ID NO:43和44; (e) SEQ ID NO:53和54; (f) SEQ ID NO:57和58; (g) SEQ ID NO:59和60; (h) SEQ ID NO:61和62; 或 (i) SEQ ID NO:63和64所示的重链和轻链可变区氨基酸序列。

72. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

73. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:20、21和22所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:23、24和25所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

74. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:26、27和28所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:29、30和31所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

75. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

76. 如权利要求50至6568中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

77. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

78. 如权利要求50至68中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

79. 如权利要求50至78中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体是达雷妥尤单抗。

80. 如权利要求50至79中任一项所述的方法,其中所述浆细胞疗法是硼替佐米。
81. 如权利要求50至80中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的剂量为约0.5mg/kg至约30mg/kg,并且所述淀粉样蛋白轻链抗体以约每周至约每季度的频率静脉内或皮下施用。
82. 如权利要求81所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链的剂量为约24mg/kg,并且所述抗体每28天静脉内施用一次。
83. 如权利要求81至82中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的剂量作为包含以下项的配制剂施用:
- a) 浓度为约50mg/mL的所述淀粉样蛋白轻链抗体;
 - b) 浓度为约25mM的组氨酸缓冲液;
 - c) 浓度为约230mM的海藻糖;
 - d) 浓度为约0.2g/L的聚山梨醇酯20;并且
- 其中pH为约6.5。
84. 如权利要求83所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的剂量在将所述剂量所需的一定量的配制剂从小瓶转移到包含液体的静脉内袋后静脉内施用。
85. 如权利要求50至84中任一项所述的方法,其中在所述浆细胞疗法之前,施用所述联合疗法至少9个月。
86. 如权利要求50至84中任一项所述的方法,其中在所述浆细胞疗法之前,施用所述联合疗法至少12个月。
87. 如权利要求50至86中任一项所述的方法,其中所述患者在所述联合疗法后表现出VGPR改善大于85%。
88. 如权利要求87所述的方法,其中VGPR的所述改善为至少88%。
89. 如权利要求50至88中任一项所述的方法,其中所述患者在用所述联合疗法治疗后小于60天内表现出血液学应答改善。
90. 如权利要求89所述的方法,其中所述患者在用所述联合疗法治疗后小于45天内表现出血液学应答改善。
91. 如权利要求89所述的方法,其中所述患者在用所述联合疗法治疗后1天至28天之间表现出血液学应答改善。
92. 如权利要求91所述的方法,其中在用所述联合疗法治疗后至少28天,开始所述浆细胞疗法的治疗。
93. 淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的组合,其用于治疗AL淀粉样变性。
94. 如权利要求93所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体与抗体2A4(ATCC登录号9662)竞争对人淀粉样蛋白A肽或人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合,或与11-1F4竞争对人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合。
95. 如权利要求94所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是2A4的人源化形式。
96. 如权利要求93所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:3、4和5所示的三个互补决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO:6、7和8所示的三个互补决定区的重链可变区。

97. 如权利要求96所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。

98. 如权利要求96所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

99. 如权利要求96所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列,并且所述淀粉样蛋白轻链抗体的所述重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

100. 如权利要求93所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:11、12或13所示的氨基酸序列的重链。

101. 如权利要求100所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列的重链。

102. 如权利要求93至101中任一项所述使用的组合,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是泊特埃单抗。

103. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:14和15所示的氨基酸序列的重链可变区。

104. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:17和18所示的氨基酸序列的轻链可变区。

105. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含分别如(a) SEQ ID NO:14和17; (b) SEQ ID NO:15和18; (c) SEQ ID NO:16和19; (d) SEQ ID NO:43和44; (e) SEQ ID NO:53和54; (f) SEQ ID NO:57和58; (g) SEQ ID NO:59和60; (h) SEQ ID NO:61和62; 或(i) SEQ ID NO:63和64所示的重链和轻链可变区氨基酸序列。

106. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

107. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:20、21和22所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:23、24和25所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

108. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:26、27和28所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:29、30和31所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

109. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

110. 如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的抗体

的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

111.如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

112.如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,所述重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,所述轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

113.如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体是达雷妥尤单抗。

114.如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列的轻链可变区。

115.如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体是伊沙妥昔单抗。

116.如权利要求93至102中任一项所述使用的组合,其中所述CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:53所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的轻链可变区。

117.如权利要求93至116中任一项所述使用的组合,其中在接受用所述淀粉样蛋白轻链抗体或所述CD38抗体治疗之前,所述患者未接受治疗。

118.改善对用NEOD001治疗无应答的AL患者中的心功能的方法,所述方法包括向所述患者的治疗加入CD38抗体与NEOD001组合的有效给药方案。

119.如权利要求118所述的方法,其中所述患者对NEOD001治疗的无应答是通过NEOD001治疗后一段时间期间所述患者的NT-proBNP水平大于或等于NEOD001治疗前所述患者的NT-proBNP水平确定的。

120.如权利要求119所述的方法,其中所述NT-pro-BNP水平大于NEOD001治疗前的NT-proBNP水平。

121.如权利要求118至120中任一项所述的方法,其中NEOD001治疗后的所述时间段为至少两个月。

122.如权利要求118至121中任一项所述的方法,其中所述患者在接受所述CD38抗体之前,接受了至少两剂NEOD001。

123.如权利要求118至121中任一项所述的方法,其中所述患者在接受所述CD38抗体之前,接受了至少三剂NEOD001。

124.如权利要求118至123中任一项所述的方法,其中在所述患者中增加超过约6,000pg/mL NT-proBNP后,施用所述CD38抗体。

125.如权利要求118至123中任一项所述的方法,其中在所述患者中增加超过约12,000pg/mL NT-proBNP后,施用所述CD38抗体。

126. 如权利要求118至125中任一项所述的方法,其中在所述NT-proBNP水平提高至少约100%后,施用所述CD38抗体。

127. 如权利要求118至125中任一项所述的方法,其中在所述NT-proBNP水平提高至少约200%后,施用所述CD38抗体。

128. 如权利要求118至125中任一项所述的方法,其中在所述NT-proBNP水平提高至少约300%后,施用所述CD38抗体。

129. 如权利要求118至128中任一项所述的方法,其中所述AL患者之前已接受了NEOD001和CyBorD。

130. 如权利要求118至128中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体是达雷妥尤单抗或伊沙妥昔单抗。

131. 如权利要求130所述的方法,其中所述CD38抗体是达雷妥尤单抗。

132. 如权利要求131所述的方法,其中达雷妥尤单抗每28天以16mg/kg施用至所述患者。

133. 如权利要求118至132中任一项所述的方法,其中NEOD001在与所述CD38抗体联合施用时,每28天以24mg/kg施用至所述患者。

134. 如权利要求118至133中任一项所述的方法,其中使用所述CD38抗体进行治疗的持续时间有效地将所述患者的NT-proBNP水平至少降低至接受NEOD001治疗之前的水平。

135. 如权利要求134所述的方法,其中所述持续时间有效地将所述患者的NT-proBNP水平降低至接受NEOD001治疗之前的水平以下。

136. 如权利要求134所述的方法,其中所述治疗包含至少一剂所述CD38抗体。

137. 如权利要求134所述的方法,其中所述治疗包含至少两剂所述CD38抗体。

138. 如权利要求134所述的方法,其中所述治疗包含至少三剂所述CD38抗体。

139. 如权利要求134所述的方法,其中所述持续时间为至少9个月。

140. 如权利要求134所述的方法,其中所述持续时间为至少12个月。

141. 如权利要求1至48中任一项所述的方法,其中所述患者在接受浆细胞疗法之前,用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的组合治疗,以稳定或改善所述患者的健康。

142. 如权利要求140所述的方法,其中所述浆细胞疗法包括以下项的一种或多种:伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星和/或多西环素,从而提高所述患者耐受所述浆细胞疗法的副作用的能力。

143. 如权利要求141所述的方法,其中所述患者健康的稳定或改善通过VGPR和/或NT-proBNP水平测量。

144. 如权利要求141所述的方法,其中所述患者健康的稳定或改善包括稳定或改善所述患者的心功能。

145. 如权利要求144所述的方法,其中所述患者在实现NT-proBNP相对于所述患者接受所述淀粉样蛋白轻链抗体和所述CD38抗体的组合治疗之前的NT-proBNP水平降低之后,接受所述浆细胞疗法。

146. 如权利要求145所述的方法,其中NT-proBNP的所述降低为至少55%。

147. 如权利要求141中任一项所述的方法,其中所述淀粉样蛋白轻链抗体是泊特埃单

抗。

148. 如权利要求141中任一项所述的方法,其中所述CD38抗体是达雷妥尤单抗。

149. 如权利要求141中任一项所述的方法,其中所述浆细胞疗法是硼替佐米。

针对免疫球蛋白轻链的单克隆抗体与抗体产生细胞和其他免疫细胞上的CD38细胞膜分子的组合治疗AL淀粉样变性

技术领域

[0001] 本公开涉及免疫学和医学技术领域。

[0002] 发明背景

[0003] 淀粉样蛋白轻链 (AL) 淀粉样变性涉及由产生可错误折叠并导致疾病的免疫球蛋白轻链的克隆浆细胞引起的血液学障碍。浆细胞过度产生错误折叠的轻链导致异常AL蛋白 (淀粉样蛋白) 在患有AL淀粉样变性的个体的组织和器官中沉积。AL淀粉样变性的临床特征包括一系列症状和器官功能障碍,其可包括心脏、肾和肝功能障碍、胃肠道受累、神经病变和巨舌症。然而,促淀粉样变性的免疫球蛋白轻链导致器官功能障碍的机制尚未被良好表征,据猜测,淀粉样蛋白沉积物和原纤维 (prefibrillar) 聚集物都可能促成在AL淀粉样变性患者中观察到的对器官的细胞毒性作用。AL淀粉样变性本身是一种疾病实体,但AL淀粉样变性可在小亚群多发性骨髓瘤患者 (高达15%) 或意义不明的单克隆丙种球蛋白病患者 (MGUS; 高达9%) 中同时存在。心脏受累患者有高疾病风险,因为事实证明,尽管目前的治疗取得了进展,但仍有约25%的心脏受累患者在诊断后6个月内死亡。

[0004] AL淀粉样变性是一种罕见的疾病,据估计其发病率为8/1,000,000人。美国每年仅报告1200至3200例新的AL淀粉样变性病例。三分之二的AL淀粉样变性患者为男性,不到5%的患者年龄在40岁以下。目前对AL淀粉样变性的病因和起源仍知之甚少。

[0005] 目前对AL淀粉样变性患者的治疗旨在减少或消除骨髓障碍,即负责产生轻链的浆细胞,从而限制或停止淀粉样蛋白的产生。最积极的治疗选择包括,对可耐受的患者进行干细胞移植和大剂量化疗。其他治疗方案包括常用于治疗血液恶性肿瘤的药物 (例如,马法兰、泼尼松、地塞米松和蛋白酶体抑制剂 (如硼替佐米) 的组合,以试图减少轻链产生。目前已经研发了CD38抗体 (例如,达雷妥尤单抗 (DARZALEX®) 和伊沙妥昔单抗) 用于治疗多发性骨髓瘤。达雷妥尤单抗粘附在骨髓瘤细胞表面的CD38上。它被认为既能直接杀死肿瘤细胞,又能刺激对癌细胞的免疫应答。

[0006] 目前还没有经批准的用于AL淀粉样变性的治疗方法,也没有直接靶向潜在毒性形式的淀粉样蛋白的方法。虽然一些治疗方案可改善与AL淀粉样变性相关的一些发病率,但鲜少 (如果有的话) 被证明能在患者体内实现高血液学应答和心脏应答。

[0007] 因此,需要能够改善AL淀粉样变性患者治疗效果的疗法。

[0008] 发明概述

[0009] 本公开涉及用靶向与淀粉样变性或浆细胞恶液质 (plasma cell dyscrasia) 相关的不同蛋白的抗体AL淀粉样变性患者的方法,并提供了一种治疗AL淀粉样变性患者的方法,该方法包括施用有效剂量的与淀粉样蛋白轻链特异性结合的抗体和与CD38特异性结合的抗体,例如,抗CD38的嵌合或人源化单克隆抗体。通常,该剂量可有效改善血液系统或心脏或其他器官功能。该剂量可有效改善血液系统和器官功能,例如心功能。在一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体或CD38抗体是Fab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)c、Dab、纳米抗体或Fv。

[0010] 在本文所公开的一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体与抗体2A4 (ATCC登录号

9662) 或7D8 (ATCC登录号PTA-9468) 竞争对人淀粉样蛋白A肽或人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合,或者该淀粉样蛋白轻链抗体与11-1F4结合相同的表位,或与11-1F4竞争对人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合。在一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体是2A4或7D8的人源化形式。在一些方法中,该抗体是包含11-1F4、2A4和/或7D8的组合的人源化双特异性或多特异性形式。

[0011] 在本文所公开的一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:3、4和5所示的三个互补决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO:6、7和8所示的三个互补决定区的重链可变区。

[0012] 在本文所公开的一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体的轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。在一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体的重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。例如,该淀粉样蛋白轻链抗体的轻链可变区可包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列,而该淀粉样蛋白轻链抗体的重链可变区可包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

[0013] 在本文所公开的一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:11、12或13所示的氨基酸序列的重链。在一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列的重链。在一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体是泊特埃单抗(也称为NEOD001)。

[0014] 在本文所公开的一些方法中,该淀粉样蛋白轻链抗体在配制剂中以约50mg/mL的浓度存在,组氨酸缓冲液在配制剂中以约25mM的浓度存在,海藻糖在配制剂中以约230mM的浓度存在,聚山梨醇酯20在配制剂中以约0.2g/L的浓度存在,且pH为约6.5。

[0015] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:14或15所示的氨基酸序列的重链可变区。在一些方法中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:17或18所示的氨基酸序列的轻链可变区。在一些方法中,该CD38抗体包含分别如(a) SEQ ID NO:14和17、(b) SEQ ID NO:15和18、(c) SEQ ID NO:16和19、(d) SEQ ID NO:43和44、(e) SEQ ID NO:53和54、(f) SEQ ID NO:57和58、(g) SEQ ID NO:59和60、(h) SEQ ID NO:61和62或(i) SEQ ID NO:63和64所示的重链和轻链可变区氨基酸序列。

[0016] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0017] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:26、27和28所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:29、30和31所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0018] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0019] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0020] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0021] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0022] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体是达雷妥尤单抗。在一些方法中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0023] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体是伊沙妥昔单抗或WO 2016/187546和US 2017/0008966 (其全部内容通过引用并入本文) 中所公开的其他CD38抗体。在一些方法中,该CD38抗体是伊沙妥昔单抗。

[0024] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体至少与SKRNIQFSCKNIYR区 (SEQ ID NO: 45) 和EKVQTLAWVIHGG区 (SEQ ID NO:56) 结合。在一些方法中,该CD38抗体包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列的重链可变区和包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列的轻链可变区。

[0025] 在一些方法中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:53所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的轻链可变区。在一些方法中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0026] 在本文所公开的一些方法中,该CD38抗体包含 (a) 重链可变区SEQ ID NO:57和轻链可变区SEQ ID NO:58、(b) 重链可变区SEQ ID NO:59和轻链可变区SEQ ID NO:60、(c) 重链可变区SEQ ID NO:61和轻链可变区SEQ ID NO:62或 (d) 重链可变区SEQ ID NO:63和轻链可变区SEQ ID NO:64的重链CDR1、CDR2和CDR3和轻链CDR1、CDR2和CDR3。在一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区SEQ ID NO:57和轻链可变区SEQ ID NO:58。在一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区SEQ ID NO:59和轻链可变区SEQ ID NO:60。在一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区SEQ ID NO:61和轻链可变区SEQ ID NO:62。在一些方法中,该CD38抗体包含重链可变区SEQ ID NO:63和轻链可变区SEQ ID NO:64。

[0027] 在一些方法中,该抗体是包含达雷妥尤单抗、伊沙妥昔单抗或其他CD38抗体的组合的人源化双特异性或多特异性形式。在一些方法中,该抗体是包含达雷妥尤单抗、伊沙妥昔单抗或其他CD38抗体与11-1F4、2A4和/或7D8或其他人轻链淀粉样蛋白抗体的组合的人源化双特异性或多特异性形式。

[0028] 在本文所公开的一些方法中,该患者之前接受了伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼

尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星、多西环素、达雷妥尤单抗、自体移植或其组合的治疗。在一些方法中，该患者未对硼替佐米疗法产生应答。

[0029] 在本文所公开的一些方法中，该淀粉样蛋白轻链抗体和该CD38抗体每隔两天通过静脉内输注施用至患者。在一些方法中，先施用该淀粉样蛋白轻链抗体。或者，先施用该CD38抗体。

[0030] 在本文所公开的一些方法中，与接受单独的CD38抗体的患者相比，患者在治疗后获得了更高的VGPR (非常好的部分应答)。在一些方法中，患者在治疗后表现出VGPR改善大于85%。在一些方法中，改善至少88%。在一些方法中，与接受单独的CD38抗体的患者相比，患者在治疗后较短时间内获得血液学应答。在一些方法中，患者在治疗后60天内表现出血液学应答改善。在一些方法中，患者在45天内表现出改善。在一些方法中，患者在33天或更短的时间内表现出改善。

[0031] 在本文所公开的一些方法中，与接受单独的CD38抗体的患者相比，患者在治疗后较短时间内获得心脏应答。在一些方法中，与接受单独的CD38抗体的患者相比，患者在治疗后NT-proBNP水平的降低幅度更大。在一些方法中，治疗后NT-proBNP水平至少降低55%。在一些方法中，NT-proBNP水平至少降低65%。在一些方法中，NT-proBNP水平降低74%或更多。

[0032] 在本文所公开的一些方法中，淀粉样蛋白轻链抗体的剂量为约0.5mg/kg至约30mg/kg，且淀粉样蛋白轻链抗体以约每周至约每季度的频率静脉内或皮下施用。在一些方法中，治疗持续时间为至少9个月。在一些方法中，治疗持续时间为至少12个月。

[0033] 在本文所公开的一些方法中，在将剂量所需的一定量的配制剂从小瓶转移到包含液体的静脉内输注袋后，静脉内施用淀粉样蛋白轻链抗体的剂量。

[0034] 在本文所公开的一些方法中，淀粉样蛋白轻链抗体的剂量为约24mg/kg，且该抗体每28天静脉内施用一次。在一些方法中，CD38抗体的剂量为16mg/kg。

[0035] 在本文所公开的一些方法中，在接受淀粉样蛋白轻链抗体或CD38抗体之前，该患者未接受治疗。

[0036] 本公开还提供了用于治疗AL淀粉样变性的淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的组合。

[0037] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中，淀粉样蛋白轻链抗体与抗体2A4 (ATCC登录号9662) 竞争对人淀粉样蛋白A肽或人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合，或与11-1F4竞争对人kappa或lambda轻链免疫球蛋白的结合。在一些组合中，该淀粉样蛋白轻链抗体是2A4的人源化形式。

[0038] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中，该淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:3、4和5所示的三个互补决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO:6、7和8所示的三个互补决定区的重链可变区。

[0039] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中，该淀粉样蛋白轻链抗体的轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列。在一些组合中，该淀粉样蛋白轻链抗体的重链可变区包含如SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。在一些组合中，该淀粉样蛋白轻链抗体的轻链可变区包含如SEQ ID NO:1所示的氨基酸序列，且该淀粉样蛋白轻链抗体的重链可变区包含如

SEQ ID NO:2所示的氨基酸序列。

[0040] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:11、12或13所示的氨基酸序列的重链。在一些组合中,该淀粉样蛋白轻链抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列的重链。在一些组合中,该淀粉样蛋白轻链抗体是泊特埃单抗。

[0041] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:14、15、16、43、53、57、59、61或63所示的氨基酸序列的重链可变区,且该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:17、18、19、44、54、58、60、62或64所示的氨基酸序列的轻链可变区。在一些组合中,该CD38抗体包含分别如(a) SEQ ID NO:14和17、(b) SEQ ID NO:15和18、(c) SEQ ID NO:16和19、(d) SEQ ID NO:43和44、(e) SEQ ID NO:53和54、(f) SEQ ID NO:57和58、(g) SEQ ID NO:59和60、(h) SEQ ID NO:61和62或(i) SEQ ID NO:63和64所示的重链和轻链可变区氨基酸序列。

[0042] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0043] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:20、21和22所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:23、24和25所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0044] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:26、27和28所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:29、30和31所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0045] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:32所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:33所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0046] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:34所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:35所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0047] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:36所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:37所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0048] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:38所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和

CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:39所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0049] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体是达雷妥尤单抗。在一些组合中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:43所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:44所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0050] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,该CD38抗体是伊沙妥昔单抗。在一些组合中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:53所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0051] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,在接受NEOD001或达雷妥尤单抗治疗之前,患者未接受治疗。

[0052] 本公开还涉及治疗患者浆细胞恶液质的方法,其中该患者在接受浆细胞疗法之前,先接受淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法进行治疗。在一些方法中,浆细胞恶液质选自下组:意义未明的意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、无症状性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、PC白血病、浆细胞瘤。在一些方法中,浆细胞恶液质会导致AL淀粉样变性进展。在一些方法中,在AL淀粉样变性进展前,预防性地用CD38抗体和淀粉样蛋白轻链抗体进行联合治疗。在一些方法中,浆细胞疗法选自下组:伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星、多西环素和CD38抗体。在一些方法中,该浆细胞疗法是硼替佐米。

[0053] 在一些方法中,该联合疗法可以稳定或改善患者的健康,以降低浆细胞疗法不耐受的风险水平和治疗相关并发症的风险水平,其中患者健康的稳定或改善通过非常好的部分应答(VGPR)和/或NT-proBNP水平来衡量。在一些方法中,患者健康的稳定或改善包括在接受浆细胞疗法之前稳定或改善患者的心功能。在一些方法中,患者健康的稳定或改善包括通过Karnofsky体力状况评分或ECOG体力状况评分或等效功能评估工具测量的患者功能状态的稳定或改善。在一些方法中,患者健康的稳定或改善包括稳定或改善患者的非特意体重减轻、耐力差、虚弱、步态缓慢和身体活动力低。在一些方法中,患者健康的稳定或改善包括稳定或改善患者的工具性日常生活活动。在一些方法中,患者在实现NT-proBNP水平相对于接受接受淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法之前患者的NT-proBNP水平降低后,接受浆细胞疗法。在一些方法中,该NT-proBNP水平降低至少55%。在一些方法中,NT-proBNP水平降低至少65%。在一些方法中,NT-proBNP水平降低74%或更高。

[0054] 在一些方法中,该联合疗法在浆细胞疗法之前施用至少9个月。在一些方法中,该联合疗法在浆细胞疗法之前施用至少12个月。在一些方法中,在联合疗法之后,患者表现出VGPR改善超过85%。在一些方法中,VGPR改善至少88%。在一些方法中,患者在用浆细胞疗法治疗之前,在用联合疗法进行治疗之后60天内表现出血液学应答改善。在一些方法中,患者在用浆细胞疗法治疗之前,在用联合疗法进行治疗之后45天内表现出血液学应答改善。在一些方法中,在用浆细胞疗法治疗之前,在用联合疗法进行治疗之后1至28天之间,患者表现出血液学应答改善,例如用联合疗法治疗后7天、14天、21天或28天。

[0055] 在本文所公开的一些方法中,该方法包括改善对NEOD001治疗无应答的AL患者心功能的方法,该方法包括向患者的治疗中添加CD38抗体的有效给药方案。

[0056] 在一些方法中,患者对NEOD001治疗的无应答是根据NEOD001治疗后患者的NT-

proBNP水平大于或等于NEOD001治疗前患者的NT-proBNP水平确定的。

[0057] 在一些方法中,该NT-pro-BNP水平大于NEOD001治疗前的NT-proBNP水平。

[0058] 在一些方法中,NEOD001治疗后的时间为至少2个月。

[0059] 在一些方法中,患者在接受CD38抗体之前接受了至少两剂NEOD001。

[0060] 在一些方法中,患者在接受CD38抗体之前接受了至少三剂NEOD001。

[0061] 在一些方法中,在患者体内的NT-proBNP水平提高超过约6,000pg/mL后,施用该CD38抗体。

[0062] 在一些方法中,在患者体内的NT-proBNP水平提高超过约12,000pg/mL后,施用该CD38抗体。

[0063] 在一些方法中,在NT-proBNP水平提高至少约100%后,施用该CD38抗体。在一些方法中,在NT-proBNP水平提高至少约200%后,施用该CD38抗体。在一些方法中,在NT-proBNP水平提高至少约300%后,施用该CD38抗体。

[0064] 在一些方法中,该AL患者之前接受了NEOD001和CyBorD。

[0065] 在一些方法中,该CD38抗体是达雷妥尤单抗或伊沙妥昔单抗。在一个方法中,该CD38抗体是达雷妥尤单抗。

[0066] 在一些方法中,达雷妥尤单抗每28天以16mg/kg施用至患者。

[0067] 在一些方法中,NEOD001每28天以24mg/kg施用至患者。

[0068] 在一些方法中,使用CD38抗体进行治疗的持续时间可有效地将患者的NT-proBNP水平至少降低至接受NEOD001治疗之前的水平。在一些方法中,该持续时间可有效地将患者的NT-proBNP水平降低至接受NEOD001治疗前的水平以下。

[0069] 在一些方法中,该治疗包括至少一剂CD38抗体。在一些方法中,该治疗包括至少两剂CD38抗体。在一些方法中,该治疗包括至少三剂CD38抗体。在一些方法中,该持续时间为至少9个月。在一些方法中,该治疗时间为至少12个月。

附图说明

[0070] 图1示出了对根据包括NEOD001和达雷妥尤单抗的本公开的双抗体疗法实例的心脏应答。

[0071] 图2A和2B示出了根据包括NEOD001和达雷妥尤单抗的本公开的双抗体疗法的实例后,基于NT-proBNP应答(图2A)和渐进lambda轻链(图2B)的两条曲线的重叠。

[0072] 发明详述

[0073] 本公开提供了治疗患有AL淀粉样变性的患者的方法,该方法包括向此类患者施用与淀粉样蛋白轻链特异性结合的抗体和与CD38特异性结合的抗体的组合。

[0074] I. 定义

[0075] 术语“抗体”包括完整抗体及其抗原结合片段。通常,片段与其源自的完整抗体竞争对分离的重链、轻链Fab、Fab'、F(ab')₂、F(ab)c、Dabs、纳米抗体和Fv等靶点的特异性结合。片段可以通过重组DNA技术,或通过酶法或化学分离完整免疫球蛋白来产生。术语“抗体”还包括双特异性抗体和/或人源化抗体。术语“淀粉样蛋白轻链抗体”包括与错误折叠的轻链中暴露的新表位特异性结合且下文中更详细描述抗体特异性结合的抗体。术语“CD38抗体”包括与浆细胞和其他淋巴免疫细胞上表达的CD38抗原结合且下文中更详细描

述的抗体。

[0076] 术语“人源化免疫球蛋白”或“人源化抗体”是指包含至少一个人源化免疫球蛋白或抗体链(即,至少一个人源化轻链或重链)的免疫球蛋白或抗体。术语“人源化免疫球蛋白链”或“人源化抗体链”(即,“人源化免疫球蛋白轻链”或“人源化免疫球蛋白重链”)是指包含包括基本上来自人免疫球蛋白或抗体的可变构架区和基本上来自非人免疫球蛋白或抗体的互补决定区(CDR)(例如,至少一个CDR,优选两个CDR,更优选三个CDR)的可变区,还包括恒定区(例如,在轻链的情况下,至少一个恒定区或其部分,而在重链的情况下,优选三个恒定区)的免疫球蛋白或抗体链(即,分别为轻链或重链)。术语“人源化可变区”(例如,“人源化轻链可变区”或“人源化重链可变区”)是指包括基本上来自人免疫球蛋白或抗体的可变构架区和基本上来自非人免疫球蛋白或抗体的互补性决定区(CDR)的可变区。

[0077] 短语“基本上来自人免疫球蛋白或抗体”是指,当为了比较目的与人免疫球蛋白或抗体氨基酸序列比对时,该区域与人框架区或恒定区序列共有至少80-90%,优选90-95%,更优选95-99%的同一性(即,局部序列同一性),允许进行例如保守置换、共有序列置换、种系置换、回复突变等。保守置换、共有序列置换、种系置换、回复突变等的引入通常称为人源化抗体或链的“优化”。短语“基本上来自非人免疫球蛋白或抗体”或“基本上非人”是指包含与非人生物(例如,非人哺乳动物)的免疫球蛋白或抗体序列包含至少80-95%,优选90-95%,更优选96%、97%、98%或99%相同的免疫球蛋白或抗体序列。

[0078] 因此,人源化免疫球蛋白或抗体或人源化免疫球蛋白或抗体链的所有区域或残基(出了可能地CDR外)基本上与一个或多个天然人免疫球蛋白序列的对应区域或残基相同。术语“对应区域”或“对应残基”是指,当为了比较目的将第一和第二序列最佳地进行比对时,第二氨基酸或核苷酸序列上占据与第一氨基酸或核苷酸序列上的区域或残基相同(即,等同)位置的区域或残基。

[0079] II. 治疗方法和顺从的受试者

[0080] 本文提供了治疗表现出包含心脏功能障碍的AL淀粉样变性症状或被诊断为包含心脏功能障碍的淀粉样变性的人类患者的方法,该方法包括使患者施用本文所述的任何淀粉样蛋白轻链抗体与本文所述的任何CD38抗体组合,有效地使患者获得积极的血液学应答和/或心脏应答。一些此类患者可能患有由AL淀粉样变性引起的其他全身性器官功能障碍,包括肾、肝、周围神经系统、胃肠道系统、自主神经系统、肺和/或软组织或淋巴系统的功能障碍。

[0081] 顺从治疗的患者还包括已接受、正在接受或之后将接受替代疗法治疗AL淀粉样变性或相关病症(例如,炎性疾病、慢性微生物感染、恶性肿瘤、遗传性炎性疾病和淋巴组织增殖性疾病)的AL淀粉样变性患者。例如,患者还可以接受或已经接受了本文所确定的关于联合疗法的一种或多种治疗剂。作为示例,患有AL淀粉样变性的患者也可接受或已经接受或之后可能接受硼替佐米、伊沙佐米、维奈托克、马法兰、沙利度胺、来那度胺、泼尼松、地塞米松、环磷酰胺、泊马度胺、卡非佐米、多柔比星、多西环素、自体移植或其组合。对于那些之前已经接受过淀粉样蛋白疾病替代疗法的患者,此类疗法通过相关临床措施可能取得成功或失败,也可能没有改善健康。此类先前疗法的其他实例包括(1)仅施用达雷妥尤单抗、(2)CyBorD,其是包含环磷酰胺、硼替佐米和地塞米松的联合疗法、(3)BMDex,其是硼替佐米、马法兰和地塞米松的联合疗法、(4)MDex,其是马法兰和地塞米松的联合疗法、(5)LDex,其是

来那度胺和地塞米松的联合疗法、(6) CLD, 其是环磷酰胺、来那度胺和地塞米松的组合、(7) PomDex, 其是来那度胺和地塞米松的联合疗法、(8) CRd, 其是来那度胺、环磷酰胺和地塞米松的联合疗法、(9) 伊沙妥昔单抗。此类患者可能会, 也可能不会因为此类治疗而实现心脏和/或肾改善。

[0082] 血液学应答的改善可以通过观察大于VGPR (非常好的部分应答) 来确定。要得出VGPR结论, 必须具备以下一项或多项条件: (i) 可通过免疫固定法而非电泳法检测的血清和/或尿M蛋白; 以及(ii) 血清M蛋白降低90%和/或尿M蛋白<100mg/24h。如果这些不可测量, 则相关和不相关的游离轻链水平之间的差异降低90%, 前提是血清游离轻链分析显示相关水平>10mg/dL, 且血清游离轻链比率异常)。用本文所公开的联合疗法进行治疗的患者可表现出VGPR改善超过80%, 例如, 至少85%、88%或超过88%。患者可在75天内, 例如, 60天内、45天内、33天内或小于33天内, 实现血液学应答的最大改善。

[0083] 心脏应答的改善可以通过NT-proBNP (N末端B型钠尿肽原) 水平的降低 (Bay et al., 2003, NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function, Heart, v. 89 (2): p150-154) 和/或NYHA (纽约心脏协会) 心功能分级的降低 (Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed. Boston, Mass: Little, Brown & Co; 1994: 253-256) 来确定。用本文所公开的联合疗法进行治疗的患者可表现出NT-proBNP水平相对于基线降低大于50%, 例如, 大于55%、大于65%、74%或大于74%。

[0084] 下文对用于本文所公开方法和用途的合适抗体、配制剂和治疗方案进行了更详细讨论。

[0085] III. 抗体

[0086] 本公开的方法包括向AL淀粉样变性患者施用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体。

[0087] 淀粉样蛋白轻链抗体是与免疫球蛋白轻链特异性结合的抗体。实例包括与11-1F4 (也称为CAEL-101) 竞争对免疫球蛋白轻链的结合的抗体, 以及与2A4 (ATCC登录号9662) 或7D8 (ATCC登录号PTA-9468) 竞争对人淀粉样蛋白A肽或人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合的抗体, 或与11-1F4 (美国专利No. 8, 105, 594)、2A4或7D8 (美国专利No. 7, 928, 203) 特异性结合相同表位的抗体, 或与11-1F4、2A4或7D8竞争对人kappa或人lambda轻链免疫球蛋白的结合的抗体。在一些方法中, 该抗体是2A4的人源化形式。在一些方法中, 该抗体包括包含如SEQ ID NO: 3、4和5所示的三个互补决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO: 6、7和8所示的三个互补决定区的重链可变区。在一些方法中, 该轻链可变区包含如SEQ ID NO: 1所示的氨基酸序列。在一些方法中, 该重链可变区包含如SEQ ID NO: 2所示的氨基酸序列。在一些方法中, 该轻链可变区包含如SEQ ID NO: 1所示的氨基酸序列, 且该重链可变区包含如SEQ ID NO: 2所示的氨基酸序列。在一些方法中, 该抗体包括包含如SEQ ID NO: 9、4和5所示的三个互补性决定区的轻链可变区和包含如SEQ ID NO: 6、7和8所示的三个互补性决定区的重链可变区。

[0088] 在其他方法中, 该抗体包含鼠、嵌合或人源化2A4抗体的轻链和重链可变区, 或鼠、嵌合或人源化7D8抗体的轻链和重链可变区, 如美国专利No. 7, 928, 203和PCT国际公开No. WO 2009/086539 (其全部内容均通过引用并入本文) 所述; 并且所参考的专利和公开中

所描述的轻链和重链可变区序列通过引用具体地并入本文。美国专利No.9,089,529和PCT国际公开No.WO 2013/063284中描述了用于本文所公开方法的一些配制剂。

[0089] 在一些方法中,该抗体包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:11-13中任何一个所示的氨基酸序列的重链。例如,该抗体可包括包含如SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列的轻链和包含如SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列的重链。该抗体可包括或可不包括上述轻链和重链氨基酸序列的前导序列。在一些方法中,该抗体是泊特埃单抗(CAS登记号1608108-91-3),也称为NEOD001。

[0090] 在其他方法中,该抗体是2A4或7D8抗体的片段,包括其嵌合和人源化形式,例如Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、F(ab)c、Dab、纳米抗体或Fv。

[0091] CD38抗体是与抗体产生浆细胞、B细胞和其他淋巴免疫细胞上CD38的表位特异性结合的抗体(SEQ ID NO:40)。一些此类抗体结合在CD38(SEQ ID NO:40)的氨基酸44至206内,例如,在氨基酸44-66、82-94、142-154、148-164、158-170或192-206内。一些CD38抗体与SKRNIQFSCKNIYR区(SEQ ID NO:41)和EKVQTLEAWVIHGG区(SEQ ID NO:42)结合。一些此类CD38抗体介导CD38+靶细胞的补体依赖性细胞毒性作用、抗体依赖性细胞毒性作用、抗体依赖性细胞吞噬活性和互噬作用(trogocytosis)。在一些方法中,该CD38抗体为达雷妥尤单抗(CAS登记号945721-28-8)。在美国专利No.7,829,673('673专利)、美国专利No.8,263,746('746专利)和美国专利No.9,249,226中公开了一些示例性CD38抗体,其全部内容均通过引用并入本文。

[0092] 一些CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:20、21和22('673专利中分别为SEQ ID NO:8、9和10)所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:23、24和25('673专利中分别为SEQ ID NO:3、4和5)所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。一些CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:26、27和28('673专利中分别为SEQ ID NO:18、19和20)所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包括包含分别如SEQ ID NO:29、30和31('673专利中分别为SEQ ID NO:13、14和15)所示的氨基酸序列的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0093] 一些CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:32('746专利中为SEQ ID NO:5)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:33('746专利中为SEQ ID NO:13)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。一些CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:34('746专利中为SEQ ID NO:6)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:35('746专利中为SEQ ID NO:14)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。一些CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:36('746专利中为SEQ ID NO:7)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:37('746专利中为SEQ ID NO:15)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。一些CD38抗体包含重链可变区和轻链可变区,该重链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:38('746专利中为SEQ ID NO:8)所示的氨基酸序列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列,该轻链可变区包含来自包含如SEQ ID NO:39('746专利中为SEQ ID NO:16)所示的氨基酸序

列的抗体的CDR1、CDR2和CDR3序列。

[0094] 例如,CD38抗体可包括包含如SEQ ID NO:14、15或16(‘673专利中分别为SEQ ID NO:7、17、27)所示的氨基酸序列的重链可变区。CD38抗体可包括包含如SEQ ID NO:17、18或19(‘673专利中分别为SEQ ID NO:2、12、22)所示的氨基酸序列的轻链可变区。合适的CD38抗体可包含本文所公开的重链可变区和轻链可变区的组合。例如,一些此类CD38抗体包含分别如(a)SEQ ID NO:14和17、(b)SEQ ID NO:15和18,或SEQ ID NO:16和19所示的重链和轻链可变区氨基酸序列。

[0095] 或者,该CD38抗体可以是伊沙妥昔单抗,或是WO 2016/187546或US 2017/0008966(美国专利申请序列No.15/160,476的公开(‘476申请))中所公开的CD38抗体。一些CD38抗体至少与SKRNIQFSCKNIYR区(SEQ ID NO:45)和EKVQTLEAWVIHGG区(SEQ ID NO:56)结合。例如,该CD38抗体可包括包含分别如SEQ ID NO:47、48和49所示的CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列的重链可变区和包含分别如SEQ ID NO:50、51和52所示的CDR1、CDR2和CDR3氨基酸序列的轻链可变区。一些合适的CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:53所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:54所示的氨基酸序列的轻链可变区。在一些方法中,该CD38抗体包括包含如SEQ ID NO:55所示的氨基酸序列的重链可变区和包含如SEQ ID NO:56所示的氨基酸序列的轻链可变区。

[0096] 一些CD38抗体包含(a)重链可变区SEQ ID NO:57和轻链可变区SEQ ID NO:58、(b)重链可变区SEQ ID NO:59和轻链可变区SEQ ID NO:60、(c)重链可变区SEQ ID NO:61和轻链可变区SEQ ID NO:62,或(d)重链可变区SEQ ID NO:63和轻链可变区SEQ ID NO:64的重链CDR1、CDR2和CDR3和轻链CDR1、CDR2和CDR3。例如,该CD38抗体可包含重链可变区SEQ ID NO:57和轻链可变区SEQ ID NO:58。在一些方法中,该CD38抗体可包含重链可变区SEQ ID NO:59和轻链可变区SEQ ID NO:60。作为另一个实例,该CD38抗体可包含重链可变区SEQ ID NO:61和轻链可变区SEQ ID NO:62。作为又一个实例,该CD38抗体可包含重链可变区SEQ ID NO:63和轻链可变区SEQ ID NO:64。

[0097] 在一些方法中,该患者施用泊特埃单抗和达雷妥尤单抗。在另一个方法中,该患者施用泊特埃单抗和伊沙妥昔单抗。如下文更详细讨论的,抗体可作为药物配制剂施用。

[0098] IV. 药物配制剂和产品

[0099] 在本文所公开的一些方法中,该抗体可作为药物配制剂施用至AL淀粉样变性患者体内,例如,该药物配制剂除抗体外,还包括组氨酸缓冲液、海藻糖和聚山梨醇酯20,如美国专利No.9,884,020(其全部内容通过引用并入本文)中所公开的配制剂。

[0100] 在一些方法中,淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体配制在一起。在其他方法中,淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体制备为不同的药物配制剂。在一些此类方法中,淀粉样蛋白轻链抗体制备为上述任何配制剂,且CD38抗体制备为不同的配制剂,例如,美国专利公开号US2017/0121414或美国专利No.9,364,542中公开的任何配制剂,其全部内容通过引用并入本文。

[0101] V. 治疗方案

[0102] 如本文所使用的,术语“治疗”是指减轻或改善与疾病相关的一个或多个症状或作用,预防、抑制或延迟疾病的一个或多个症状或作用的出现,减轻疾病的一个或多个症状或作用的严重程度或频率,和/或增强或趋向于取得本文所述的预期效果。

[0103] 本文所公开的期望治疗效果根据淀粉样蛋白疾病和患者概况而变化,并且是本领域技术人员容易确定的。期望效果包括患者健康改善。通常,期望效果包括可测量指标,例如,减少或清除病理性淀粉样纤维,减少或抑制淀粉样纤维的聚集和/或沉积,以及增加对病理性和/或聚集性淀粉样纤维的免疫应答。期望效果还包括改善淀粉样蛋白疾病特异性症状。例如,AL淀粉样变性的期望治疗效果包括已知症状(包括器官功能障碍、周围和自主神经病变、腕管综合征、巨舌症、限制型心肌病、大关节病变(arthropathy of large joints)、免疫障碍、骨髓瘤以及隐性恶液质(occult dyscrasias))的发生率或严重程度降低。所公开疗法的期望效果通常是与对照或基线测量相比的量化指标。如本文所使用的,“改善”、“增加”或“减少”等相对术语表示相对于对照组(例如开始本文所述治疗之前同一个体中的测量结果,或对照个体或对照组的测量结果)的值。对照个体是指与被治疗个体患有相同淀粉样蛋白疾病的个体,其年龄与被治疗个体大致相同(以确保被治疗个体和对照个体的疾病分期包含可比性),但其未接受所公开的抗体配制剂的治疗。在这种情况下,所公开的抗体配制剂的疗效通过与未治疗对照的可测量指标的偏离或远离来进行评估。或者,对照个体为与被治疗个体年龄大致相同的健康个体。在这种情况下,所公开的抗体配制剂的疗效通过改变或趋向于健康对照的可测量指标来进行评估。对疗法应答的变化或改善通常包含统计学意义,且由小于或等于0.1的p值描述,p值小于0.05、小于0.01、小于0.005或小于0.001可视为显著。

[0104] 治疗通常需要在一段时间内进行多次给药。治疗可以通过检测抗体或使用放射性标记的SAP闪烁扫描术来进行实时监测。如果应答下降,则可能需要增加剂量。此外,AL淀粉样变性患者对治疗的应答可通过以下方式进行监测:评估心脏标志物,例如NT-proBNP和/或肌钙蛋白、血清肌酸和/或碱性磷酸酶;采用血清游离轻链(SFLC)分析、定量免疫球蛋白测定、活组织检查、血清蛋白电泳(SPEP)、尿蛋白电泳(UPEP)、血清尿液免疫固定电泳(IFE)和/或器官成像技术。示例性完全应答(CR)可根据应答标准确定,包括血清和尿液IFE阴性、kappa/lambda(κ/λ)比率正常和/或骨髓中浆细胞 $<5\%$ 。示例性非常好的部分应答(VGPR)可通过dFLC $<40\text{mg/L}$ 来确定。示例性部分应答(PR)可根据dFLC降低 $\geq 50\%$ 来确定。例如,在肾脏中,可以通过以下方式确定对治疗的应答:在没有发生eGFR降低 $\geq 25\%$ 或血清肌酸增加 $\geq 0.5\text{mg/dL}$ 的情况下,24小时尿蛋白排泄量减少 $\geq 50\%$ (例如, $>0.5\text{g/24小时}$)。在肝脏中,对治疗的应答可以通过例如初始升高的碱性磷酸酶降低 $\geq 50\%$ 或CT扫描或MRI显示肝脏缩小2cm来确定。在心脏中,对治疗的应答可以通过例如NT-proBNP基线水平 $>650\text{ng/L}$ 的患者的NT-proBNP降低 $>30\%$ 和 $>300\text{ng/L}$ 来确定。在肾脏中,对治疗的应答可以通过例如在没有发生肾脏进展的情况下,蛋白尿减少 $>30\%$ 或蛋白尿减少至 $<0.5\text{g/24小时}$ 来确定。神经病变应答者的特征通常是NIS-LL较基线提高 <2 个点。神经病变的改善(例如,神经功能的改善)取决于NIS-LL较基线水平降低。

[0105] 抗体配制剂可以约 0.5mg/kg 体重至约 30mg/kg 体重范围内的剂量静脉内或皮下施用。例如,剂量可以是约 0.5mg/kg 体重、约 1.0mg/kg 体重、约 1.5mg/kg 体重、约 2.0mg/kg 体重、约 4.0mg/kg 体重、约 5.0mg/kg 体重、约 8.0mg/kg 体重、约 10mg/kg 体重、约 15mg/kg 体重、约 16mg/kg 体重、约 20mg/kg 体重、约 24mg/kg 体重、约 25mg/kg 体重或约 30mg/kg 体重。对于静脉内给药,将足以达到个体患者所需剂量的抗体配制剂的量从一个或多个小瓶转移到一个或多个包含液体(例如,生理盐水)的静脉内袋中,并施用给患者。在一些方法中,使患者施

用约24mg/kg剂量的本文所公开的任何淀粉样蛋白轻链抗体,例如泊特埃单抗。在一些方法中,使患者施用约16mg/kg剂量的本文所公开的任何CD38抗体,例如达雷妥尤单抗。

[0106] 抗体通常在多种情况下施用。示例性治疗方案包括每两周、每月或每3至6个月施用一次。例如,患者可以每四周接受一次抗体配制剂,作为一个周期(例如,每28天)。给药频率可根据患者体内抗体配制剂的药代动力学曲线进行调整。例如,抗体的半衰期可能需要每两周给药一次。

[0107] 在一些方法中,每28天静脉内施用一次淀粉样蛋白轻链抗体剂量为约24mg/kg的药物配制剂。例如,一些患者每28天可接受一次约24mg/kg静脉内输注剂量的本文所公开的任何淀粉样蛋白轻链抗体,例如泊特埃单抗。一些此类患者以每28天一次的频率,接受静脉内注射剂量(例如,16mg/kg的剂量)的本文所公开的任何CD38抗体,例如达雷妥尤单抗。一些患者每周接受一次CD38抗体。一些患者每两周接受一次CD38抗体。一些患者最初接受CD38抗体的频率更高,随着时间的推移,接受CD38抗体的频率降低。例如,患者可在一段时间内每周接受一次CD38抗体,随后在一段时间内每两周接受一次,随后在治疗期间每月或每28天接受一次。其中一种给药方案是每周给药一次CD38抗体(如达雷妥尤单抗),持续八周,然后每两周给药一次,持续四个月,随后在治疗期间每月给药一次。

[0108] 对于一些此类患者而言,转移到静脉内袋中的淀粉样蛋白轻链抗体配制剂首先由冻干配制剂重组为pH为约6.5且包含约50mg/ml淀粉样蛋白轻链抗体(例如,泊特埃单抗)、约25mM组氨酸缓冲液、约230mM海藻糖和约0.2g/L聚山梨醇酯20的配制剂。

[0109] 对于一些患者而言,可从包含本文所公开的任何配制剂的小瓶中皮下施用所需剂量的一种或多种淀粉样蛋白轻链抗体和/或CD38抗体,而无需进行稀释。

[0110] 在本文所公开的一些方法中,使患者施用抗体至少9个月、至少12个月或更长时间。

[0111] 当使用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体进行联合疗法时,可以同时以任何顺序依次施用这两种抗体,即,在施用另一种抗体之前、与另一种抗体同时或施用完另一种抗体之后,施用一种抗体。例如,可在施用第二抗体之前(例如,之前1分钟、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周)、同时或之后(例如,之后1分钟、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周或12周),施用第一抗体。在一些方法中,淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体在同一天施用至患者,例如,在一天内同时或依次施用。在一些方法中,这两种抗体至少间隔24小时、间隔2天、间隔3天、间隔4天、间隔5天、间隔6天或间隔一周,分别进行施用。如果这两种抗体不同时施用,则在一些方法中,首先施用CD38抗体,然后再施用淀粉样蛋白轻链抗体。在其他方法中,首先施用淀粉样蛋白轻链抗体,然后再施用CD38抗体。

[0112] 可独立控制联合用药各成分的剂量、频率和给药方式。例如,一种治疗剂/疗法可每天口服三次,而第二种治疗剂/疗法可每天肌肉注射一次。联合疗法可分为包括休息期在内的开、停周期。也可将化合物混合或以其他方式配制在一起,使得一次给药便可递送这两种化合物。在这种情况下,每种治疗剂的含量通常为该组合物总重量的1-95%。或者,本文所公开的抗体配制剂和第二治疗剂可以单独且以个体剂量配制。用于治疗的药物组合可作

[0113] 在用于治疗AL淀粉样变性的一些组合中,在接受NEOD001或达雷妥尤单抗治疗之前,患者未接受治疗。例如,患者先前接受了AL淀粉样变性的任何治疗,甚至是标准护理治疗。

[0114] 在本文所公开的一些方法中,患者先接受淀粉样蛋白轻链抗体或CD38抗体,之后再治疗浆细胞恶液质。浆细胞恶液质(PCD;也称为浆细胞疾病或浆细胞增殖性疾病)是一系列逐渐严重的单克隆免疫球蛋白病,其中浆细胞的一个或多个克隆过度产生免疫球蛋白或其片段,并分泌到血流中。PCD可包括但不限于意义不明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)、无症状性骨髓瘤、多发性骨髓瘤、PC白血病、浆细胞瘤。在一些此类方法中,患者首先使用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体进行治疗,以稳定或改善患者的健康(例如,患者的心功能),然后使用浆细胞疗法进行治疗,例如伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星、多西环素或CD38抗体中的一种或多种。浆细胞疗法的治疗可包括CD38抗体,假设浆细胞疗法的治疗发生在与淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合治疗之后的话。在本公开的一种此类方法中,使用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的组合进行治疗后,接着进行浆细胞恶液质的治疗,其中浆细胞恶液质的治疗为CD38抗体,或者其中浆细胞恶液质的治疗为硼替佐米。

[0115] 用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体进行预处理可增强患者耐受后续浆细胞疗法副作用的能力。预处理还可降低浆细胞疗法不耐受的风险水平和治疗相关并发症的风险。在一些方法中,在AL淀粉样变性进展之前,预防性地用CD38抗体和淀粉样蛋白轻链抗体进行联合治疗。

[0116] 在此类方法中,淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的给药顺序和给药方案可如本文所述。例如,如本文所述,可使用淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的组合来治疗患者,以改善患者的健康。例如,改善可以是在施用浆细胞疗法(例如,硼替佐米)之前降低NT-proBNP。例如,在使用浆细胞疗法进行治疗之前,使用本文所公开的联合疗法治疗的患者可表现出NT-proBNP相对于基线降低大于50%,例如,大于55%、大于65%、74%或大于74%。本文描述了改善患者健康的其他措施,例如,通过测量其他心脏标志物(肌钙蛋白、血清肌酸和/或碱性磷酸酶),以及通过采用血清游离轻链(SFLC)分析、定量免疫球蛋白测定、活组织检查、血清蛋白电泳(SPEP)、尿蛋白电泳(UPEP)、血清、尿液免疫固定电泳(IFE)和/或器官成像技术。其他改善措施还包括稳定或改善通过Karnofsky体力状况评分或ECOG体力状况评分或等效功能评估工具测量的患者功能状态、改善患者的非特意体重减轻、耐力差、虚弱、步态缓慢和身体活动力低,和/或改善患者的工具性日常生活活动。

[0117] 因此,本文所公开的一些方法涉及治疗患者浆细胞恶液质的方法,其中患者首先接受淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法,之后再接受浆细胞疗法。PCD的各种表现可能需要不同的治疗方案。PCD疗法可包括使用造血干细胞移植(HSCT)和/或化疗剂。在一些方法中,浆细胞疗法是伊沙佐米、维奈托克、马法兰、泼尼松、地塞米松、硼替佐米、卡非佐米、环磷酰胺、沙利度胺、泊马度胺、来那度胺、多柔比星和多西环素中的一种或多种。在一些方法中,浆细胞疗法是硼替佐米。

[0118] 在一些此类方法中,患者首先接受淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法,以稳定或改善患者的健康(例如,患者的心功能),然后再接受浆细胞疗法。患者健康的改善可以通过例如确定患者的NT-proBNP水平相较于基线降低大于50%而确定。特别是,NT-

proBNP水平相较于基线降低大于55%、大于65%、74%或大于74%，可表面患者健康改善。患者健康的改善可提高患者耐受后续浆细胞疗法副作用的能力。在此类方法中，淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合疗法的给药顺序和给药方案可如本文所述。例如，患者可接受淀粉样蛋白轻链抗体和CD38抗体的联合治疗，以实现NT-proBNP水平降低至少55%，然后再接受浆细胞疗法（例如，硼替佐米）。

[0119] 如本文所述的联合抗体疗法可与浆细胞疗法重叠，以维持患者在浆细胞疗法之前获得的健康的改善。或者，只要患者的健康已经改善到患者能够更容易耐受浆细胞疗法的副作用的程度，就可以在浆细胞疗法前几天、几周或几个月立即停止联合抗体疗法。例如，在浆细胞疗法之前，可使用本文所述的给药方案施用联合疗法至少9个月或至少12个月，并在抗体联合疗法之前或期间终止。

[0120] 在一些方法中，在联合疗法之后，患者表现出VGPR改善超过85%。在一些方法中，VGPR改善至少88%。在一些方法中，患者在用浆细胞疗法治疗之前，在用联合疗法进行治疗之后60天内表现出血液学应答改善。在一些方法中，患者在用浆细胞疗法治疗之前，在用联合疗法进行治疗之后45天内表现出血液学应答改善。在一些方法中，患者在用浆细胞疗法治疗之前，在用联合疗法进行治疗之后1至28天之间表现出血液学应答改善，例如联合疗法治疗后7天、14天、21天或28天。

[0121] 淀粉样蛋白轻链抗体可如本文所述，并且可如淀粉样蛋白轻链抗体序列中所提供的。类似地，CD38抗体如本文所述，并且可以是例如达雷妥尤单抗。类似地，如本文所述，淀粉样蛋白轻链抗体的剂量可以为约0.5mg/kg至约30mg/kg，其可以以约每周至约每季度的频率静脉内或皮下施用。在本文的一种方法中，淀粉样蛋白轻链的剂量为约24mg/kg，而抗体每28天静脉内注射一次，并可包括本文所述的配制剂。

[0122] 在本文所公开的一些方法中，该方法包括改善对NEOD001治疗无应答的AL患者心功能的方法，该方法包括向患者的治疗中添加CD38抗体的有效给药方案。对NEOD001无应答的患者包括用CyBorD（环磷酰胺、硼替佐米、地塞米松）治疗的患者。患者应答可作为心脏应答来测量，如NT-proBNP水平。无应答患者包括NEOD001没有改善的患者（施用或未施用CyBorD）或病情持续恶化的患者，如图1所示。例如，患者对NEOD001治疗的无应答可通过NEOD001治疗后患者的NT-proBNP水平大于或等于NEOD001治疗前患者的NT-proBNP水平来确定。例如，NT-pro-BNP水平高于NEOD001治疗前的NT-proBNP水平。

[0123] 给药方案可能会有所不同，并且可包括NEOD001治疗后的一段时间，即CD38抗体给药前至少两个月。在一些情况下，患者在接受CD38抗体之前可能已经接受了至少两剂或三剂NEOD001。在增加约2,000pg/mL至约15,000pg/mL NT-pro-BNP后，施用CD38抗体。例如，患者体内NT-proBNP的增加量可能为2,000、3,000、4,000、5,000、6,000、7,000、8,000、9,000、10,000、11,000、12,000、13,000、14,000或15,000pg/mL NT-proBNP。在一些方法中，患者体内增加约12,000pg/mL NT-proBNP后，施用CD38抗体。

[0124] 在本公开的一些方法中，在NT-proBNP水平提高至少约100%后，施用该CD38抗体。在一些方法中，在NT-proBNP水平至少提高约200%后，施用该CD38抗体。在一些方法中，在NT-proBNP水平提高至少约300%后，施用该CD38抗体。如本文进一步所述的，CD38抗体可以是达雷妥尤单抗或伊沙妥昔单抗。

[0125] 在本公开的一些方法中，达雷妥尤单抗每28天以16mg/kg施用至患者。在一些方法

中,NEOD001每28天以24mg/kg施用至患者。

[0126] 在本公开的一些方法中,使用CD38抗体与淀粉样蛋白轻链抗体组合进行治疗的持续时间可有效地将患者的NT-proBNP水平至少降低至接受淀粉样蛋白轻链抗体治疗之前的水平。在一些方法中,该持续时间可有效地将患者的NT-proBNP水平降低至接受淀粉样蛋白轻链抗体治疗之前的水平以下。

[0127] 在本公开的一些方法中,患者已接受了至少一剂、至少两剂、至少三剂、至少四剂、至少5至12剂或12剂以上CD38抗体。此外,治疗的持续时间可以是至少3个月、至少6个月、至少9个月、至少12个月,并且可包括多剂CD38抗体。

实施例

[0128] 本文包括以下实施例以说明本文所公开的方式。就本共同发明人发现或设想的技术和程序而言描述了以下实施例的某些方面以在本文所公开的实践中良好工作。根据本公开和本领域的一般技术水平,本领域技术人员应当理解,以下实施例仅为示例性的,并且可以在不脱离本公开范围的情况下进行大量更改、修改和变更。

[0129] 实施例1.NEOD001的第3阶段临床评估

[0130] NEOD001与安慰剂的第3阶段全球、多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究是在新诊断、未经治疗的患有AL淀粉样变性和心功能障碍的患者中进行的,研究的两个分支均接受标准护理(“VITAL研究”)。患者以1:1基础随机分组,接受每28天经由静脉内输注的24mg/kg NEOD001或安慰剂。所有患者接受与NEOD001或安慰剂并行的基于硼替佐米的化疗。安慰剂以250mL的生理盐水袋,每28天施用一次。有关临床研究设计的更多信息可在<https://clinicaltrials.gov>获得。

[0131] 实施例2.接受NEOD001和达雷妥尤单抗治疗的患者评估

[0132] 接受研究性单克隆抗体NEOD001治疗的来自VITAL研究的9名患有AL淀粉样变性的患者也接受了剂量为16mg/kg的达雷妥尤单抗治疗,第一剂分两天施用。患者每周用达雷妥尤单抗治疗,持续八周,然后每两周施用一次,持续四个月,然后每28天施用一次。在这9名患者中,有4名男性和5名女性,中位年龄为68岁(范围为52至75岁),并且距诊断261天(范围为51至2037天)。中位NT-proBNP为3807pg/ml(1326至13193pg/ml)。NEOD001和达雷妥尤单抗的输注间隔2天,且耐受性良好,无任何未曾意料的毒性作用。这9名患有心脏受累的患者未对基于硼替佐米的方案的初始治疗应答。参见图1。

[0133] 使用达雷妥尤单抗+NEOD001的患者的88%在33天的中位数内实现>VGPR,在<90天内实现心脏应答。相比之下,未参与VITAL研究且接受单独的达雷妥尤单抗治疗的患者(n=10)在更晚的时间才实现血液学应答和心脏应答(表1)。在这项研究中,靶向不同淀粉样蛋白轻链和CD38的单克隆抗体被安全地组合用于患有系统性AL淀粉样变性伴心脏受累的患者。如表1中所示,与接受单独的达雷妥尤单抗的患者相比,达雷妥尤单抗和NEOD001的组合实现了较高的血液学应答和心脏应答率。

[0134] 表1

[0135] 患者特征和结果

[0136]

	NEOD001 加达雷妥尤单抗 (n=9)	达雷妥尤单抗 (n=10)
轻链同种型	lambda (λ): 89% kappa (κ): 11%	lamda (λ): 70% kappa (κ): 30%
器官受累	心脏: 88% 肾: 44%	心脏: 70% 肾: 80%
之前疗法次数	1	3
血液学应答 (>VGPR)	8/9 (88%)	8/10 (80%)
达到最佳血液学应答的中位时间 (天)	33 (范围: 19-161)	75 (范围: 22-242)
在基线处的中位 NT-proBNP 水平 (pg/ml)	3807 (范围: 1326-13193)	960 (范围: 369-3134)
心脏应答	7/8 (88%)	4/6 (67%)
达到心脏应答的中位时间 (天)	86	115 天
NT-proBNP 水平降低 (中位数)	74%	50%

[0137] 图1示出了虽然使用NEOD001和CyBorD(环磷酰胺、硼替佐米、地塞米松)进行了治疗,然后在疗法中加入了达雷妥尤单抗,但患有晚期恶化的AL心脏受累的患者的NT-proBNP水平衡量的代表性应答。该双抗体联合疗法能够逆转心脏应答的恶化。

[0138] 图2A-B示出了两条曲线的重叠,这两条曲线示出了基于NT-proBNP应答的心脏快速改善(图2A)和双抗体疗法后渐进lambda轻链的改善(图2B)。这种模式对于经历器官应答的AL患者而言并不典型。通常,器官应答与轻链应答相差几个月。

[0139] 本文所引用的每项专利、专利申请和出版物的公开内容通过引用以其整体并入本文。虽然已经参考特定实施方案公开了本公开,但是本领域的其他技术人员可以在不偏离本公开的真正精神和范围的情况下设计本公开的其他实施方案和变型。所附权利要求包括所有此类实施方案和等效变型。

[0140] 序列

[0141] SEQ ID NO:01含有鼠和人残基的人源化抗体序列(人源化2A4轻链可变区形式3)

[0142] DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSQVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIK

- [0143] SEQ ID NO:02含有鼠和人残基的人源化抗体序列(人源化2A4重链可变区形式3)
- [0144] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSKSNYYAIYYADSVKDR
FTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGLTVTVSS
- [0145] SEQ ID NO:03 2A4 VL CDR1
- [0146] RSSQSLVHSTGNTYLH
- [0147] SEQ ID NO:04 2A4 VL CDR2
- [0148] KVSNRFS
- [0149] SEQ ID NO:05 2A4 VL CDR3
- [0150] SQSTHVPFT
- [0151] SEQ ID NO:06 2A4 VH CDR1
- [0152] GFTFNTYAMY
- [0153] SEQ ID NO:07 2A4 VH CDR2
- [0154] RIRSKSNYYAIYYADSVKD
- [0155] SEQ ID NO:08 2A4 VH CDR3
- [0156] PYSDSFAY
- [0157] SEQ ID NO:09 7D8 VL CDR1
- [0158] RSSLSLVHSTGNTYLH
- [0159] SEQ ID NO:10含有鼠和人残基的人源化抗体序列(人源化2A4 kappa轻链)
- [0160] DVVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRSSQSLVHSTGNTYLHWYLQKPGQSPQLLIYKVSNRFSGVDPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADVGVYYCSQSTHVPFTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVCLLNNFYF
REAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
- [0161] SEQ ID NO:11含有鼠和人残基的人源化抗体序列(人源化2A4 IgG1重链变体1
(G1m1同种异型))
- [0162] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSKSNYYAIYYADSVKDR
FTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0163] SEQ ID NO:12含有鼠和人残基的人源化抗体序列(人源化2A4 IgG1重链变体2
(G1m3同种异型))
- [0164] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSKSNYYAIYYADSVKDR
FTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD
KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNS
TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSQSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
- [0165] SEQ ID NO:13含有鼠和人残基的人源化抗体序列(人源化2A4 IgG2重链)
- [0166] EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMYWIRQAPGKGLEWVARIRSKSNYYAIYYADSVKDR

FTISRDDSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARPYSDSFAYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGC
LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVKCCV
ECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRV
VSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPIEKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV
EWESNGQPENNYKTTTPMLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0167] SEQ ID NO:14来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:7

[0168] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGDTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIPFLGIANSAQKFQGRVT
ITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFQDYWGQGLTVTVSSAS

[0169] SEQ ID NO:15来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:17

[0170] EVQLLESGLLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFT
ISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGEVFDYWGQGLTVTVSSAS

[0171] SEQ ID NO:16来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:27

[0172] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGVWRQMPGKGLEWMGIYPHSDARYSPSFQGGVT
FSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDLWGRGTLTVTVSS

[0173] SEQ ID NO:17来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:2

[0174] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK

[0175] SEQ ID NO:18来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:12

[0176] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPTFGQGTKVEIK

[0177] SEQ ID NO:19来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:22

[0178] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGLLIYDASNRASGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIK

[0179] SEQ ID NO:20来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:8

[0180] SYAFS

[0181] SEQ ID NO:21来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:9

[0182] RVIPFLGIANSAQKFQ

[0183] SEQ ID NO:22来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:10

[0184] DDIAALGPFQDY

[0185] SEQ ID NO:23来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:3

[0186] RASQGISSWLA

[0187] SEQ ID NO:24来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:4

[0188] AASSLQS

[0189] SEQ ID NO:25来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:5

[0190] QQYNSYPRT

[0191] SEQ ID NO:26来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:18

[0192] SFAMS

[0193] SEQ ID NO:27来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:19

[0194] AISGSGGGTYYADSVKG

- [0195] SEQ ID NO:28来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:20
- [0196] DKILWFGEPVFDY
- [0197] SEQ ID NO:29来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:13
- [0198] RASQSVSSYLA
- [0199] SEQ ID NO:30来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:14
- [0200] DASNRAT
- [0201] SEQ ID NO:31来自美国专利号7,829,673的SEQ ID NO:15
- [0202] QQRSNWPPTF
- [0203] SEQ ID NO:32来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:5
- [0204] QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYSINWVRQAPGQGLEWMGYIDPNRGNTNYAQKFQGRVT
MTRDTSISTAYMELSSLRSED TAVYYCAREYIYFIHGMLDFWGQGT LVT VSS
- [0205] SEQ ID NO:33来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:13
- [0206] DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLFIDGNNYLNWYLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVPDRFSG
SGSGTDFTLKISRVEADVGVYYCQYSSKSATFGQGTKVEIKRT
- [0207] SEQ ID NO:34来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:6
- [0208] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNYGMHWVRQAPGKGLEWVSNIRSDGSWTTYADSVKGRF
TISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARRYWSKSHASVTDYWGQGT LVT VSS*
- [0209] SEQ ID NO:35来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:14
- [0210] DIQMTQSPSSLSASVGDRTTITCRASQDISAFLNWYQQKPGKAPKLLIYKVSNLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISSLQPEDFATYYCQAYSGSITFGQGTKVEIKRT
- [0211] SEQ ID NO:36来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:7
- [0212] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYGMHWVRQAPGKGLEWVSNISYSDGSNTFYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARNMYRWPFHYFFDYWGQGT LVT VSS
- [0213] SEQ ID NO:37来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:15
- [0214] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGNKYVSWYQQKPGQAPVVVIYGDNNRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCSSYDSSYFVFGGGTKLTVLGQ
- [0215] SEQ ID NO:38来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:8
- [0216] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSNGMSWVRQAPGKGLEWVSNISYLSSTYYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARFYGYFNYADVWGQGT LVT VSS
- [0217] SEQ ID NO:39来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:16
- [0218] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNIGHYYASWYQQKPGQAPVLVIYRDNDRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCQSYDYLHDFVFGGGTKLTVLGQ
- [0219] SEQ ID NO:40来自美国专利号8,263,746的SEQ ID NO:22
- [0220] MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSLVILVVLAVVPRWRQQWSPGTTKRFETVLARCVK
YTEIHPMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLE
DTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFG
SVEVHNLQPEKVQTLAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESII SKRNIQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI
- [0221] SEQ ID NO:41 SKRNIQFSCKNIYR
- [0222] SEQ ID NO:42 EKVQTLAWVIHGG

[0223] SEQ ID NO:43 DARZALEX®的重链序列,示于

[0224] https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D10777

[0225] EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAVSGFTFN SFAMSWVRQA PGKGLEWVSA ISGSGGGTYY
ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYFCAKDK ILWFGPEVFD YWQGGLTVTV SSASTKGPSV
FPLAPSSKST SGGTAALGCL VKDYFPEPVT VSWNSGALTS GVHTFPAVLQ SSGLYSLSSV VTPSSSLGT
QTYICNVNHK PSNTKVDKRV EPKSCDKTHT CPPCPAPELL GGPSVFLFPP KPKDTLMISR TPEVTCVVVD
VSHEDPEVKF NWYVDGVEVH NAKTKPREEQ YNSTYRVVSV LTVLHQDWLN GKEYKCKVSN KALPAPIEKT
ISKAKGQPRE PQVYTLPPSR EEMTKNQVSL TCLVKGFYPS DIAVEWESNG QPENNYKTP PVLDSGGSFF
LYSKLTVDKS RWQQGNVFSC SVMHEALHNH YTKSLSLSP GK

[0226] SEQ ID NO:44DARZALEX®的轻链序列,示于

[0227] https://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr:D10777

[0228] EIVLTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA
RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPPTFGQ GTKVEIKRTV AAPSVFIFPP SDEQLKSGTA
SVVCLLNIFY PREAKVQWKV DNALQSGNSQ ESVTEQDSKD STYLSSTLT LSKADYEKHK VYACEVTHQG
LSSPVTKSFN RGEC

[0229] SEQ ID NO:45 US 2017/0008966的SEQ ID NO:2

[0230] SKRNIQFSCKNYR

[0231] SEQ ID NO:46 US 2017/0008966的SEQ ID NO:3

[0232] EKVQTLAWVIHGG

[0233] SEQ ID NO:47 US 2017/0008966的SEQ ID NO:6

[0234] SFAMS

[0235] SEQ ID NO:48 US 2017/0008966的SEQ ID NO:7

[0236] AISGSGGGTYYADSVK

[0237] SEQ ID NO:49 US 2017/0008966的SEQ ID NO:8

[0238] DKILWFGPEVFDY

[0239] SEQ ID NO:50 US 2017/0008966的SEQ ID NO:9

[0240] RASQSVSSYLA

[0241] SEQ ID NO:51 US 2017/0008966的SEQ ID NO:10

[0242] DASNRAT

[0243] SEQ ID NO:52 US 2017/0008966的SEQ ID NO:11

[0244] QQRSNWPPTF

[0245] SEQ ID NO:53 US 2017/0008966的SEQ ID NO:4

[0246] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFT
ISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGQGLTVTVSS

[0247] SEQ ID NO:54 US 2017/0008966的SEQ ID NO:5

[0248] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAHYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISSELPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQGTKVEIK

[0249] SEQ ID NO:55 US 2017/0008966的SEQ ID NO:12

[0250] EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFT

ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCAKDKILWFGPEVFDYWGGQTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEK
SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ
YNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

[0251] SEQ ID NO:56 US 2017/0008966的SEQ ID NO:13

[0252] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKV
QWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

[0253] SEQ ID NO:57 US 2017/0008966的SEQ ID NO:14

[0254] QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEWMGRVIPFLGIANSAQKFQGRVT
ITADKSTSTAYMDLSSLRSEDTAVYYCARDIAALGPFQDYWGQGTLLVTVSSAS

[0255] SEQ ID NO:58 US 2017/0008966的SEQ ID NO:15

[0256] DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGT
DFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGGQGTKVEIK

[0257] SEQ ID NO:59 US 2017/0008966的SEQ ID NO:16

[0258] EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEWMGIIYPHSDARYSPSFQGGVT
FSADKSISTAYLQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDLWGRGTLVTVSS

[0259] SEQ ID NO:60 US 2017/0008966的SEQ ID NO:17

[0260] EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGT
DFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGGQGTKVEIK

[0261] SEQ ID NO:61 US 2017/0008966的SEQ ID NO:18

[0262] QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEWVSGISGDPSNTYYADSVKGRFT
ISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAFWGQGTLLVTVSS

[0263] SEQ ID NO:62 US 2017/0008966的SEQ ID NO:19

[0264] DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYGDSKRPSGIPERFSGSNSGNT
ATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGASLVFGGGTKLTVLGQ

[0265] SEQ ID NO:63 US 2017/0008966的SEQ ID NO:20

[0266] QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFDYWMQWVKQRPQGQLEWIGTIYPGDGDTGYAQKFQGKAT
LTADKSSKTVMHLSSLASEDSAVYYCARGDYGSNSLDYWGGQGTSTVTVSS

[0267] SEQ ID NO:64 US 2017/0008966的SEQ ID NO:21

[0268] DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIYSASYRYIGVPDRFTGSGAGT
DFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSPPYTFGGGTKLEIK

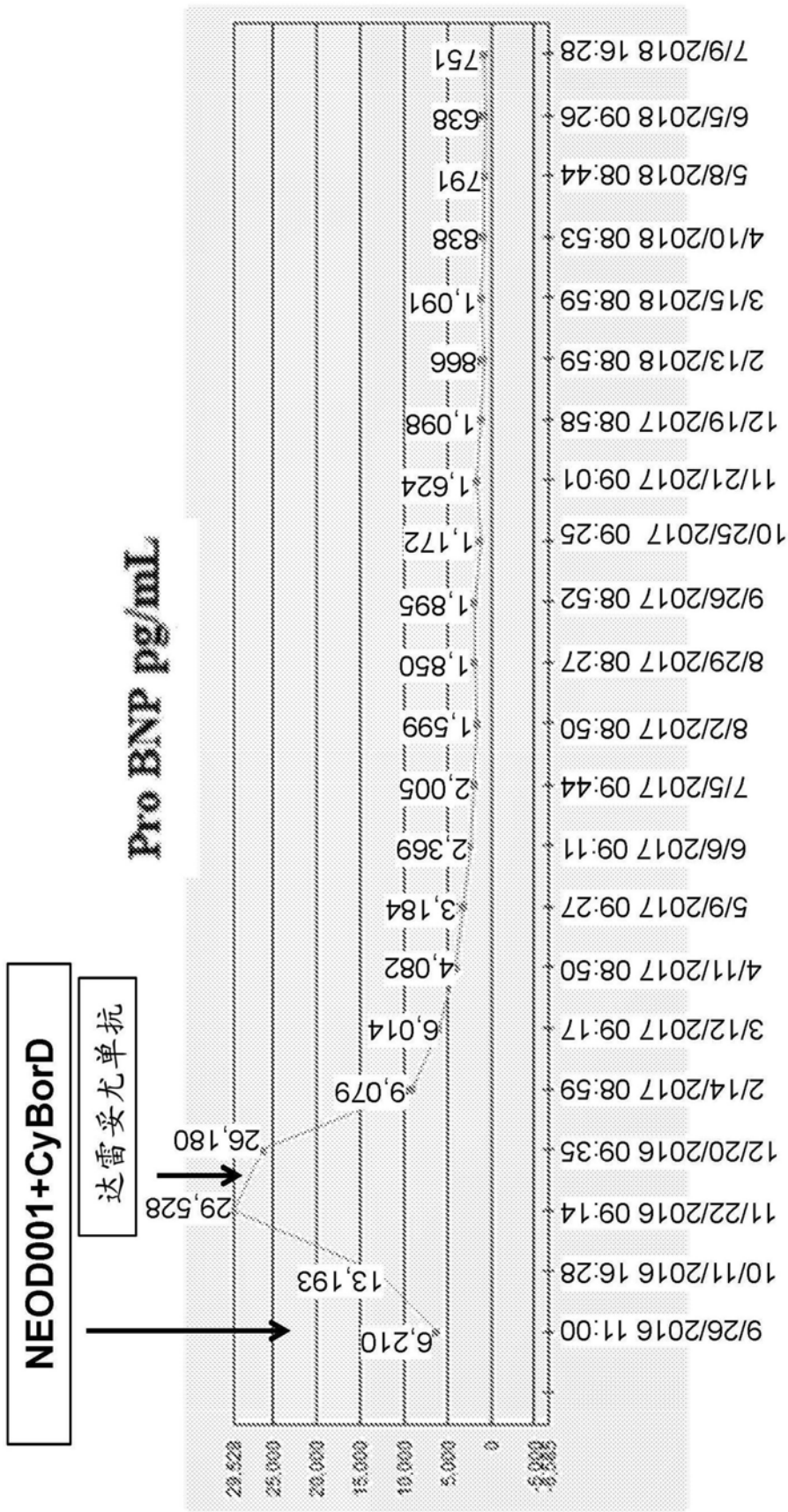


图1

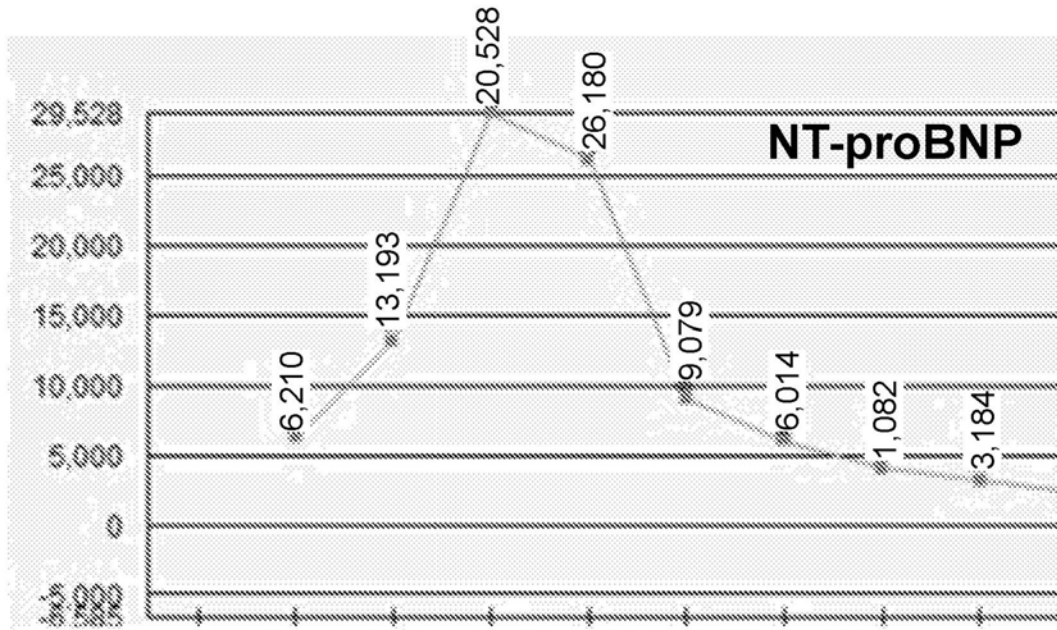


图2A

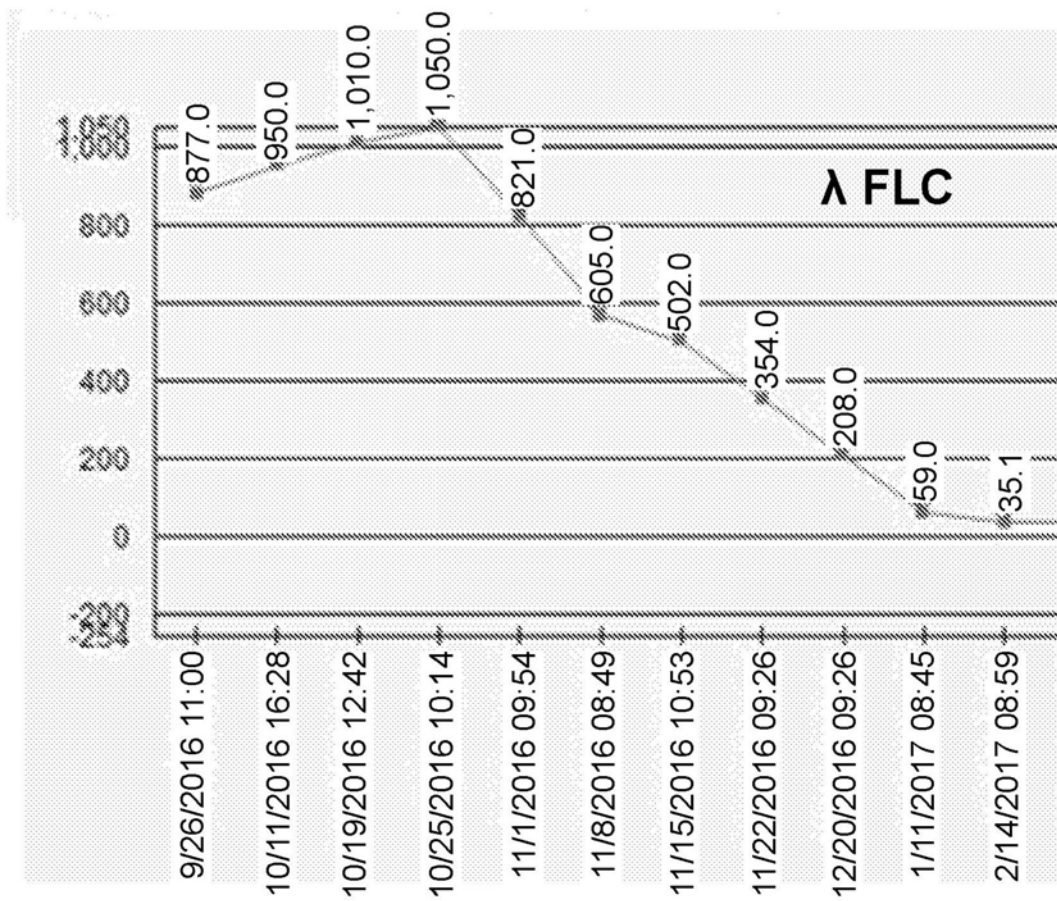


图2B