



(12) 发明专利



(10) 授权公告号 CN 112638392 B

(45) 授权公告日 2024. 09. 10

(21) 申请号 201980056828.X	专利权人 免疫医疗有限公司
(22) 申请日 2019.08.30	(72) 发明人 F·扎马尔基 F·贝尔托尼
(65) 同一申请的已公布的文献号 申请公布号 CN 112638392 A	(74) 专利代理机构 上海弼兴律师事务所 31283 专利代理师 王卫彬 吕学辰
(43) 申请公布日 2021.04.09	(51) Int.Cl. A61K 31/635 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/68 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
(30) 优先权数据 1814207.5 2018.08.31 GB 1908225.4 2019.06.10 GB	(56) 对比文件 CN 105050661 A, 2015.11.11 WO 2017160954 A1, 2017.09.21 WO 2018078123 A1, 2018.05.03
(85) PCT国际申请进入国家阶段日 2021.02.26	审查员 毛骥
(86) PCT国际申请的申请数据 PCT/EP2019/073212 2019.08.30	
(87) PCT国际申请的公布数据 W02020/043878 EN 2020.03.05	
(73) 专利权人 ADC治疗有限公司 地址 瑞士埃帕兰日	权利要求书4页 说明书42页 序列表10页 附图3页

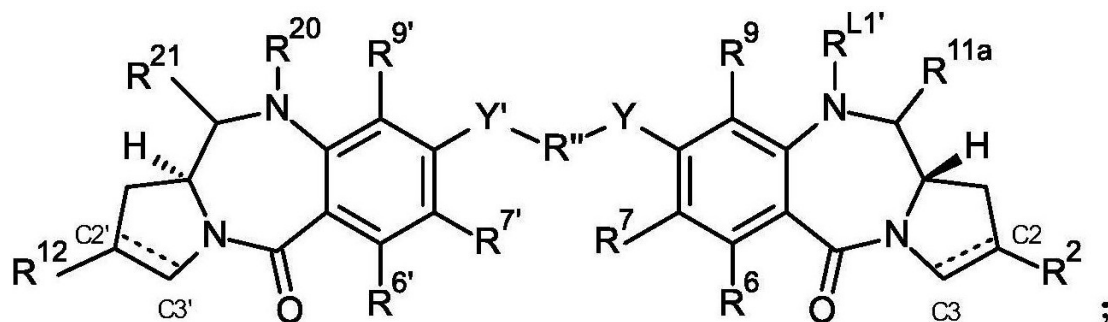
(54) 发明名称

组合疗法

(57) 摘要

本公开涉及用于治疗诸如癌症的病理疾患的组合疗法。具体而言,本公开涉及组合疗法,所述组合疗法包括使用抗CD19抗体药物缀合物(抗CD19ADC)和抗BCL-2剂治疗。

1. 抗CD19 ADC和维奈妥拉的组合在制备治疗个体淋巴瘤的药物中的应用, 其中, 所述抗CD19 ADC为式L- $(D^L)_n$ 的缀合物, D^L 如式I所示:



其中:

L为结合至CD19的抗体(Ab),所述抗体包含VH结构域,所述VH结构域的序列如SEQ ID NO:2所示,以及所述抗体包含VL结构域,所述VL结构域的序列如SEQ ID NO:8所示;

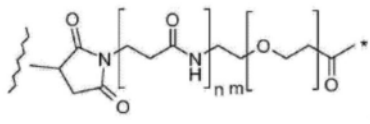
R' 是C₃₋₅亚烷基基团;

Y和Y' 为0;

$R^6, R^{6'}, R^9$ 和 $R^{9'}$ 为 H;

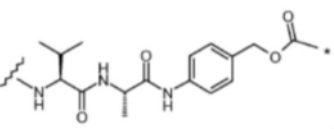
R^7 和 $R^{7'}$ 为OR, R为甲基;

$R^{L1'}$ 是用于连接至抗体 (Ab) 的接头; $L-R^{L1'}$ 是基团:  基团A是



其中,星号表示连接至 L^1 的点,波浪线表示连接至抗体的点,n

是1,m是1至8;L¹和L²与-OC(=O)-一起是基团:其中,波浪线表示连接至A的点;



R^{11a}为OH;

R^{11a}为OH;

R²⁰和R²¹在它们结合的氮和碳原子之间共同形成双键；

当C2与C3之间存在双键时, R²为甲基;

当C2和C3之间存在单键时, R²是  其中R^{16a}和R^{16b}为H;

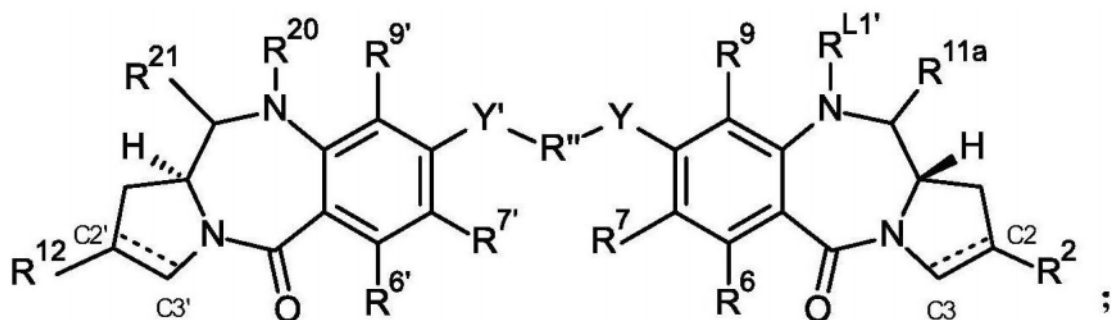
当C2' 和C3' 之间存在双键时,R¹²为甲基;

当C2'和C3'之间存在单键时,R¹²是  其中R^{26a}和R^{26b}为H;

并且, p 在 $1 \sim 8$ 之间。

2.一种用于治疗个体淋巴瘤的组合物,所述组合物包含抗CD19 ADC和维奈妥拉;

其中,所述抗CD19 ADC为式L-(D^L)_p的缀合物,D^L如式I所示:



其中:

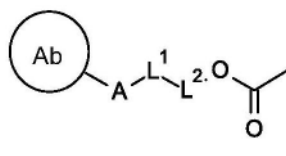
L为结合至CD19的抗体 (Ab), 所述抗体包含VH结构域, 所述VH结构域的序列如SEQ ID NO:2所示, 以及所述抗体包含VL结构域, 所述VL结构域的序列如SEQ ID NO:8所示;

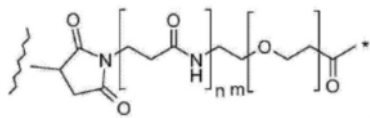
R''是C₃₋₅亚烷基基团;

Y和Y'为O;

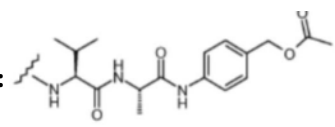
R⁶、R^{6'}、R⁹和R^{9'}为H;

R⁷和R^{7'}为OR, R为甲基;

R^{L1'} 是用于连接至抗体 (Ab) 的接头; L-R^{L1'} 是基团:  基团A是



其中, 星号表示连接至L¹的点, 波浪线表示连接至抗体的点, n

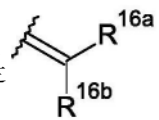
是1, m是1至8; L¹和L²与-OC(=O)-一起是基团:  其中, 波浪线表示

连接至A的点;

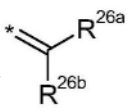
R^{11a}为OH;

R²⁰和R²¹在它们结合的氮和碳原子之间共同形成双键;

当C2与C3之间存在双键时, R²为甲基;

当C2和C3之间存在单键时, R²是  其中R^{16a}和R^{16b}为H;

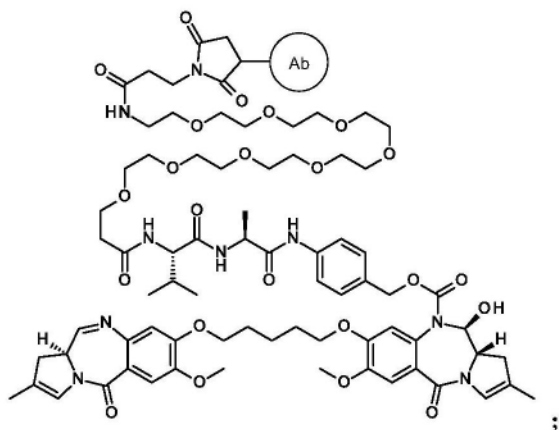
当C2' 和C3' 之间存在双键时, R¹²为甲基;

当C2' 和C3' 之间存在单键时, R¹²是  其中R^{26a}和R^{26b}为H;

并且, p在1~8之间。

3. 如权利要求2所述的组合物在制备治疗个体淋巴瘤的药物中的应用。

4. 如权利要求1或3所述的应用, 其中, 所述抗CD19 ADC具有以下化学结构:



其中, Ab为结合至CD19的抗体, 并且DAR在1~8之间。

5. 如权利要求1或3所述的应用, 其中, 所述应用包括在所述维奈妥拉之前、与所述维奈妥拉同时或在所述维奈妥拉之后施用ADCT-402。

6. 如权利要求1或3所述的应用, 其中, 所述应用还包括施用化学治疗剂。

7. 如权利要求1或3所述的应用, 其中所述个体是人类。

8. 如权利要求1或3所述的应用, 其中所述个体使用维奈妥拉难以治疗或进一步治疗。

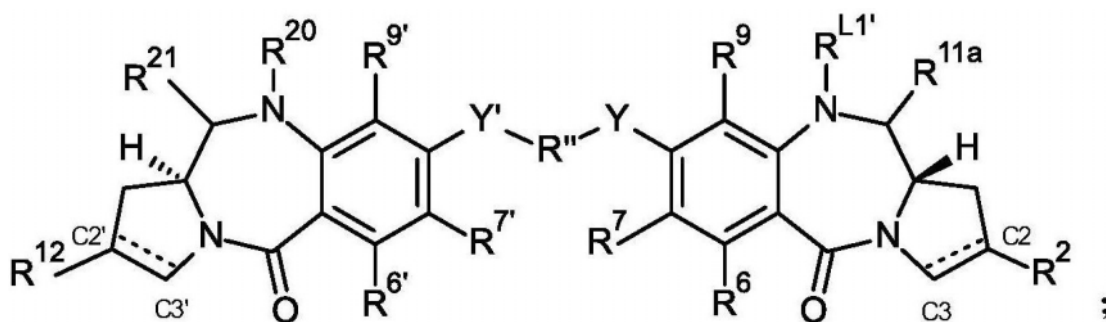
9. 如权利要求1或3所述的应用, 其中所述淋巴瘤选自包含以下各项的组: 非霍奇金淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤 (FL)、套细胞淋巴瘤 (MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤 (CLL) 和边缘区B细胞淋巴瘤 (MZBL)。

10. 如权利要求9所述的应用, 其中所述非霍奇金淋巴瘤为弥漫性大B细胞淋巴瘤 (DLBCL)。

11. 如权利要求1或3所述的应用, 其中, 如果所述个体使用维奈妥拉难以治疗或进一步治疗, 则选择所述个体进行治疗。

12. 一种用于治疗个体淋巴瘤的药盒, 其包括:

第一药物, 所述第一药物包括抗CD19 ADC; 所述抗CD19 ADC为式L- $(D^L)_p$ 的缀合物, D^L 如式I所示:



其中:

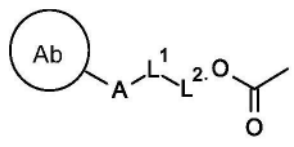
L为结合至CD19的抗体 (Ab), 所述抗体包含VH结构域, 所述VH结构域的序列如SEQ ID NO:2所示, 以及所述抗体包含VL结构域, 所述VL结构域的序列如SEQ ID NO:8所示;

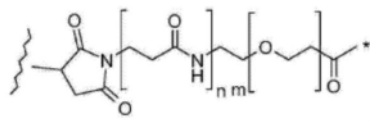
R'' 是 C_{3-5} 亚烷基基团;

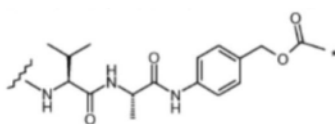
Y和Y'为0;

R^6 、 R^6' 、 R^9 和 R^9' 为H;

R^7 和 R^7 为OR,R为甲基;

$R^{L1'}$ 是用于连接至抗体 (Ab) 的接头; $L-R^{L1'}$ 是基团:  基团A是

 其中,星号表示连接至 L^1 的点,波浪线表示连接至抗体的点,n

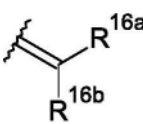
是1,m是1至8; L^1 和 L^2 与 $-OC(=O)-$ 一起是基团:  其中,波浪线表示

连接至A的点;

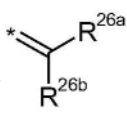
R^{11a} 为OH;

R^{20} 和 R^{21} 在它们结合的氮和碳原子之间共同形成双键;

当C2与C3之间存在双键时, R^2 为甲基;

当C2和C3之间存在单键时, R^2 是  其中 R^{16a} 和 R^{16b} 为H;

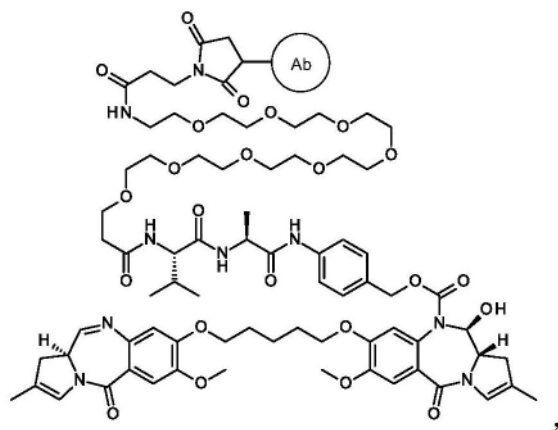
当C2' 和C3' 之间存在双键时, R^{12} 为甲基;

当C2' 和C3' 之间存在单键时, R^{12} 是  其中 R^{26a} 和 R^{26b} 为H;

并且,p在1~8之间;以及

第二药物,所述第二药物包括维奈妥拉。

13.如权利要求12所述的药盒,其中所述抗CD19 ADC具有如下所示的结构,



其中,Ab为结合至CD19的抗体,并且DAR在1~8

之间。

组合疗法

[0001] 在先申请

[0002] 本申请要求2018年8月31日提交的英国申请GB1814207.5和2019年6月10日提交的英国申请GB1908225.4的优先权。

技术领域

[0003] 本公开涉及用于治疗诸如癌症的病理疾患的组合疗法。具体而言,本公开涉及组合疗法,所述组合疗法包括使用抗CD19抗体药物缀合物(抗CD19 ADC)和抗BCL-2剂治疗。

背景技术

[0004] 抗体疗法

[0005] 已经建立用于患有癌症、免疫和血管生成病症的受试者的靶向治疗的抗体疗法(Carter, P. (2006) *Nature Reviews Immunology* 6:343-357)。使用抗体-药物缀合物(ADC),即免疫缀合物,局部递送细胞毒性剂或细胞抑制剂(即,在癌症治疗中杀伤或抑制肿瘤细胞的药物)以将药物部分靶向递送至肿瘤,以及使之在肿瘤细胞内积聚,而这些未缀合药剂的全身施用可能对正常细胞造成不可接受的毒性水平(Xie等人(2006) *Expert Opin. Biol. Ther.* 6(3):281-291; Kovtun等人(2006) *Cancer Res.* 66(6):3214-3121; Law等人(2006) *Cancer Res.* 66(4):2328-2337; Wu等人(2005) *Nature Biotech.* 23(9):1137-1145; Lambert J. (2005) *Current Opin. in Pharmacol.* 5:543-549; Hamann P. (2005) *Expert Opin. Ther. Patents* 15(9):1087-1103; Payne, G. (2003) *Cancer Cell* 3:207-212; Trail等人(2003) *Cancer Immunol. Immunother.* 52:328-337; Syrigos and Epenetos(1999) *Anticancer Research* 19:605-614)。

[0006] CD19

[0007] CD19是一种在B细胞分化的早期表达并且持续表达直到触发B细胞的终末分化的95kDa膜受体(Pezzutto等人(1987), *J. Immunol* 138:2793; Tedder等人(1994) *Immunol Today* 15:437)。CD19胞外结构域含有两个被较小的潜在二硫键连接的结构域分隔开的C2型免疫球蛋白(IG)样结构域。CD19胞质结构域在结构上是独特的,但是在人类、小鼠和豚鼠之间是高度保守的(Fujimoto等人, (1998) *Semin Immunol.* 10:267)。CD19是存在于B淋巴细胞的细胞表面的蛋白质复合物的一部分。蛋白质复合物包括CD19、CD21(补体受体, 2型)、CD81(TAPA-1)和CD225(Leu-13)(Fujimoto, 出处同上)。

[0008] CD19是B细胞中的跨膜信号的重要调节因子。CD19的细胞表面密度的增加或减少会影响B细胞发育和功能,从而导致疾病(诸如自身免疫性疾病或低 γ 球蛋白血症)。CD19复合物通过存在于B细胞膜上的两种单独的信号转导复合物的交联来增强B细胞对体内抗原的反应。与膜IgM和CD19相关的两种信号转导复合物通过不同的机制来活化磷脂酶C(PLC)。CD19和B细胞受体交联减少了活化PLC所需的IgM分子的数量。CD19还充当Arc家族激酶的扩增的特化衔接蛋白(Hasegawa等人, (2001) *J Immunol* 167:3190)。

[0009] CD19结合已经显示出可以同时增强和抑制B细胞活化和增殖,这取决于发生的交

联的量 (Tedder, 1994, Immunol. Today 15:437)。CD19在超过90%的B细胞淋巴瘤上表达,并且据预测会在体外和体内影响淋巴瘤的生长。

[0010] 抗CD19 ADC的治疗用途

[0011] 已经确立了包含抗CD19抗体(抗CD19-ADC)的抗体药物缀合物在例如癌症治疗中的功效-参见例如W02014/057117和W02016/166298。

[0012] 继续进行研究以进一步改善抗CD19 ADC的功效、耐受性和临床实用性。为此,本发明人已经确定了临床上有利的组合疗法,其中抗CD19 ADC与至少一种抗BCL-2剂组合施用。

发明内容

[0013] 本发明作者已经确定,将抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合施用于个体会产生出乎意料的临床优点。本发明人还已经确定,将抗CD19 ADC施用于已经用或正在用抗BCL-2剂治疗的个体会产生治疗功效的协同增加。

[0014] 因此,在第一方面,本公开提供了一种选择适合使用抗CD19 ADC治疗的个体的方法,其中如果个体已经或正在使用抗BCL-2剂治疗,则选择所述个体进行抗CD19 ADC治疗。如果个体使用抗BCL-2剂难以治疗或进一步治疗,则可以选择所述个体进行治疗。

[0015] 在另一个方面,本公开提供了一种用于治疗个体的病症的方法,所述方法包括选择适合通过第一方面的方法治疗的个体,然后将有效量的抗CD19 ADC施用于所述个体。治疗方法可以另外包括将抗BCL-2剂与抗CD19 ADC组合施用。

[0016] 在另一个方面,本公开提供了一种用于治疗个体的病症的方法,所述方法包括将有效量的抗CD19 ADC和抗BCL-2剂施用于个体。可以根据第一方面的方法选择个体进行治疗。

[0017] 所述病症可以是增殖性疾病,例如癌症,诸如非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。

[0018] 抗CD19-ADC可以是本文所述的ADCX19。

[0019] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉(Venetoclax)(ABT-199)、纳维托克司(navitoclax)(ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森(oblimersen)(G3139)。优选地,抗BCL-2剂是维奈妥拉(ABT-199)。

[0020] 个体可以是人类。个体可以患有癌症,或者可以已经确定为患有癌症。个体可以患有或已经确定为患有CD19+癌症或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞,诸如CD19+浸润性B细胞。

[0021] 在所公开的方法中,抗CD19 ADC可以在抗BCL-2剂之前、与抗BCL-2剂同时或在抗BCL-2剂之后施用。所公开的方法可以包括将另外的化学治疗剂施用于个体。

[0022] 在另一个方面,本公开提供了用于如本文所述的治疗方法的抗CD19 ADC或包含抗CD19 ADC的组合物。

[0023] 在一个方面,本公开提供了用于如本文所述的治疗方法的抗BCL-2剂或包含抗BCL-2剂的组合物。

[0024] 在另一个方面,本公开提供了抗CD19 ADC或抗BCL-2ADC在制造用于治疗个体的病

症的药物中的用途,其中所述治疗包括如本文所述的治疗方法。

[0025] -----

[0026] 在另一个方面,本公开提供了用于治疗个体的病症的方法的包含抗CD19 ADC的第一组合物,其中所述治疗包括将第一组合物与包含抗BCL-2剂的第二组合物组合施用。

[0027] 该方面还提供了用于治疗个体的病症的方法的包含抗BCL-2剂的第一组合物,其中所述治疗包括将第一组合物与包含抗CD19 ADC的第二组合物组合施用。

[0028] 所述病症可以是增殖性疾病,例如癌症,诸如非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。

[0029] 抗CD19-ADC可以是本文所述的ADCX19。

[0030] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉(Venetoclax)(ABT-199)、纳维托克司(navitoclax)(ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森(oblimersen)(G3139)。优选地,抗BCL-2剂是维奈妥拉(ABT-199)。

[0031] 个体可以是人类。个体可以患有癌症,或者可以已经确定为患有癌症。个体可以患有或已经确定为患有CD19+癌症或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞,诸如CD19+浸润性B细胞。

[0032] 第一组合物可以在第二组合物之前、与第二组合物同时或在第二组合物之后施用。治疗可以包括将另一种化学治疗剂施用于个体。

[0033] -----

[0034] 在另一个方面,本公开提供了抗CD19 ADC在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途,其中所述药物包括抗CD19 ADC,并且其中所述治疗包括将所述药物与包含抗BCL-2剂的组合物组合施用。

[0035] 该方面还提供了抗BCL-2剂在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途,其中所述药物包括抗BCL-2剂,并且其中所述治疗包括将所述药物与包含抗CD19 ADC的组合物组合施用。

[0036] 所述病症可以是增殖性疾病,例如癌症,诸如非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。

[0037] 抗CD19 ADC可以是如本文所述的ADCX19。

[0038] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉(ABT-199)、纳维托克司(ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森(G3139)。优选地,抗BCL-2剂是维奈妥拉(ABT-199)。

[0039] 个体可以是人类。个体可以患有癌症,或者可以已经确定为患有癌症。个体可以患有或已经确定为患有CD19+癌症或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞,诸如CD19+浸润性B细胞。

[0040] 药物可以在组合物之前、与组合物同时或在组合物之后施用。治疗可以包括将另一种化学治疗剂施用于个体。

[0041] -----

[0042] 本公开的另一个方面提供了一种药盒,所述药盒包括:

[0043] 第一药物,所述第一药物包括抗CD19 ADC;

[0044] 包装插页,所述包装插页包括根据如本文公开的治疗方法的第一药物的施用说明。所述药盒可以另外包括第二药物,所述第二药物包括抗BCL-2剂。

[0045] 本公开的另一个方面提供了一种药盒,所述药盒包括:

[0046] 第一药物,所述第一药物包括抗CD19 ADC;

[0047] 第二药物,所述第二药物包括抗BCL-2剂;以及任选地,

[0048] 包装插页,所述包装插页包括将第一药物与第二药物组合施用于个体以治疗病症的说明。

[0049] 该方面还提供了一种药盒,所述药盒包括包含抗CD19 ADC的药物和包装插页,所述包装插页包括将所述药物与包含抗BCL-2剂的组合物组合施用于个体以治疗病症的说明。

[0050] 该方面还提供了一种药盒,所述药盒包括包含抗BCL-2剂的药物和包装插页,所述包装插页包括将所述药物与包含抗CD19 ADC的组合物组合施用于个体以治疗病症的说明。

[0051] 所述病症可以是增殖性疾病,例如癌症,诸如非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。

[0052] 抗CD19 ADC可以是如本文所述的ADCX19。

[0053] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉(ABT-199)、纳维托克司(ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森(G3139)。优选地,抗BCL-2剂是维奈妥拉(ABT-199)。

[0054] 个体可以是人类。个体可以患有癌症,或者可以已经确定为患有癌症。个体可以患有或已经确定为患有CD19+癌症或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞,诸如CD19+浸润性B细胞。

[0055] 包含抗CD19 ADC的药物或组合物可以在包含抗BCL-2剂的药物或组合物之前、与包含抗BCL-2剂的药物或组合物同时或者在包含抗BCL-2剂的药物或组合物之后施用。治疗可以包括将另一种化学治疗剂施用于个体。

[0056] -----

[0057] 在又一个方面,本公开提供了包含抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合物。

[0058] 本公开的该方面还提供了一种治疗个体的病症的方法,所述方法包括将有效量的包含抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合物施用于个体。

[0059] 本公开的该方面还提供了用于治疗个体的病症的方法的包含抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合物。

[0060] 本公开的该方面还提供了包含抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合物在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途。

[0061] 本公开的该方面还提供了一种药盒,所述药盒包括包含抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合物以及将药物施用于个体以治疗病症的一组说明。

[0062] 所述病症可以是增殖性疾病,例如癌症,诸如非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边

缘区B细胞淋巴瘤 (MZBL)) 和白血病 (诸如毛细胞白血病 (HCL)、毛细胞白血病变体 (HCL-v) 和急性淋巴母细胞性白血病 (ALL) (诸如费城染色体阳性ALL (Ph+ALL) 或费城染色体阴性ALL (Ph-ALL)))。

[0063] 抗CD19-ADC可以是如本文所述的ADCX19。

[0064] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉 (ABT-199)、纳维托克司 (ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森 (G3139)。优选地, 抗BCL-2剂是维奈妥拉 (ABT-199)。

[0065] 个体可以是人类。个体可以患有癌症, 或者可以已经确定为患有癌症。个体可以患有或已经确定为患有CD19+癌症或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞, 诸如CD19+浸润性B细胞。

[0066] 治疗可以包括将另一种化学治疗剂施用于个体。

具体实施方式

[0067] 抗体药物缀合物 (ADC)

[0068] 本公开涉及ADC和抗BCL-2剂的组合的改善的功效。

[0069] ADC可以将药物递送至靶标位置。靶标位置优选地是增殖性细胞群。抗体是针对增殖性细胞群上存在的抗原的抗体。在一个方面, 与增殖性细胞群 (例如肿瘤细胞群) 中存在的抗原的量相比, 非增殖性细胞群中不存在抗原或存在低水平的抗原。

[0070] ADC可以包括可以被切割以将药物释放在靶标位置的接头。药物可以是选自RelA、RelB、RelC、RelD或RelE的化合物。因此, 缀合物可以用于将化合物RelA、RelB、RelC、RelD或RelE选择性地提供至靶标位置。

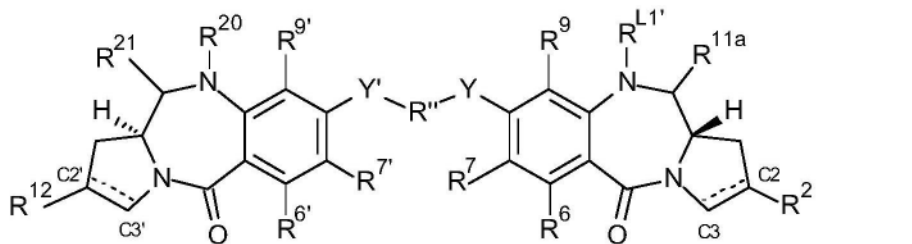
[0071] 接头可以被存在于靶标位置的酶切割。

[0072] 本公开特别涉及使用W02014/057117中公开并且如本文所述的抗CD19 ADC进行的治疗。

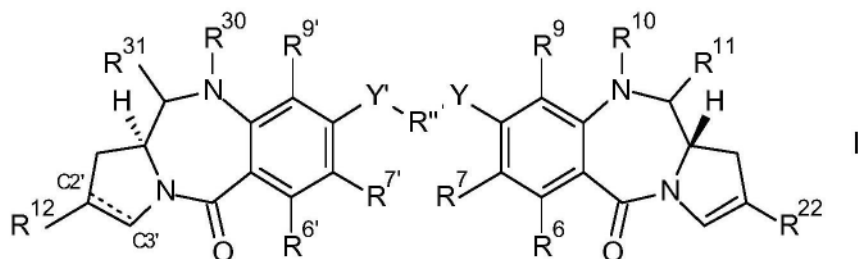
[0073] 抗CD19 ADC

[0074] 如本文所用, 术语“抗CD19 ADC”或“CD19-ADC”是指其中抗体组分是抗CD19抗体的ADC。术语“PBD-ADC”是指其中药物组分是吡咯并苯并二氮杂草 (PBD) 弹头的ADC。术语“抗CD19-ADC”是指其中抗体组分是抗CD19抗体, 并且药物组分是PBD弹头的ADC。

[0075] ADC可以包含式L- $(D^L)_p$ 的缀合物, 其中 D^L 为式I或II:



[0076]



[0077] 其中:

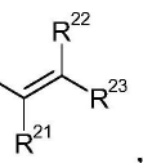
[0078] L是抗体 (Ab), 即结合至CD19的抗体;

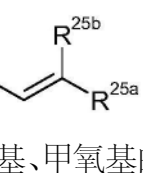
[0079] 当C2' 和C3' 之间存在双键时, R^{12} 选自由以下各项组成的组:

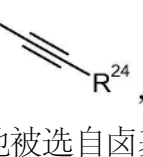
[0080] (ia) C_{5-10} 芳基基团, 它任选地被一个或多个选自包含以下各项的基团的取代基取代: 卤基、硝基、氰基、醚、羧基、酯、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 杂环基和双-氧基- C_{1-3} 亚烷基;

[0081] (ib) C_{1-5} 饱和脂族烷基;

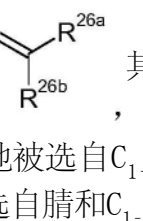
[0082] (ic) C_{3-6} 饱和环烷基;

[0083] (id)  其中 R^{21} 、 R^{22} 和 R^{23} 中的每个独立地选自 H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基, 其中 R^{12} 基团中的碳原子总数不超过 5;

[0084] (ie)  其中 R^{25a} 和 R^{25b} 中的一个为 H, 另一个选自: 苯基, 所述苯基任选地被选自卤基、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和噻吩基; 以及

[0085] (if)  其中 R^{24} 选自: H; C_{1-3} 饱和烷基; C_{2-3} 烯基; C_{2-3} 炔基; 环丙基; 苯基, 所述苯基任选地被选自卤基、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和噻吩基;

[0086] 当C2' 和C3' 之间存在单键时

[0087] R^{12} 是  其中 R^{26a} 和 R^{26b} 独立地选自 H、F、 C_{1-4} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基, 所述烷基和烯基基团任选地被选自 C_{1-4} 烷基胺基和 C_{1-4} 烷基酯的基团取代; 或者, 当 R^{26a} 和 R^{26b} 中的一个为 H 时, 另一个选自腈和 C_{1-4} 烷基酯;

[0088] R^6 和 R^9 独立地选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤基;

[0089] 其中 R 和 R' 独立地选自任选地取代的 C_{1-12} 烷基、 C_{3-20} 杂环基和 C_{5-20} 芳基基团;

[0090] R^7 选自 H、R、OH、OR、SH、SR、 NH_2 、NHR、NRR'、硝基、 Me_3Sn 和卤基;

[0091] R'' 是 C_{3-12} 亚烷基基团, 其链可以间杂有一个或多个杂原子, 例如 O、S、 NR^{N2} (其中 R^{N2} 是 H 或 C_{1-4} 烷基), 和/或芳环 (例如苯或吡啶);

[0092] Y 和 Y' 选自 O、S 或 NH;

[0093] R^6 、 R^7 、 R^9 选自分别与 R^6 、 R^7 和 R^9 相同的基团。

[0094] [式 I]

[0095] $R^{L1'}$ 是用于连接至抗体 (Ab) 的接头;

[0096] R^{11a} 选自 OH、 OR^A , 其中 R^A 是 C_{1-4} 烷基, 和 SO_zM , 其中 z 为 2 或 3, 并且 M 是单价药学上可接受的阳离子;

[0097] R^{20} 和 R^{21} 中的任一者在它们结合的氮和碳原子之间共同形成双键, 或者;

[0098] R^{20} 选自 H 和 R^C , 其中 R^C 是加帽基团;

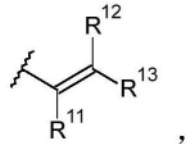
[0099] R^{21} 选自 OH、 OR^A 和 SO_zM ;

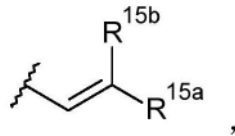
[0100] 当C2与C3之间存在双键时, R^2 选自由以下组成的组:

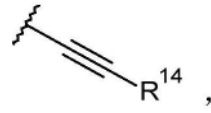
[0101] (ia) C_{5-10} 芳基基团, 它任选地被一个或多个选自包含以下各项的基团的取代基取代: 卤基、硝基、氰基、醚、羧基、酯、 C_{1-7} 烷基、 C_{3-7} 杂环基和双-氧基- C_{1-3} 亚烷基;

[0102] (ib) C_{1-5} 饱和脂族烷基;

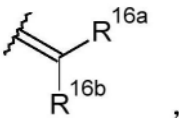
[0103] (ic) C_{3-6} 饱和环烷基;

[0104] (id) , 其中 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 中的每一个独立地选自H、 C_{1-3} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基、 C_{2-3} 炔基和环丙基, 其中 R^2 基团中的碳原子总数不超过5;

[0105] (ie) , 其中 R^{15a} 和 R^{15b} 中的一个为H, 另一个选自: 苯基, 所述苯基任选地被选自卤基、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和噻吩基; 以及

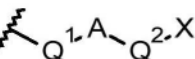
[0106] (if) , 其中 R^{14} 选自: H; C_{1-3} 饱和烷基; C_{2-3} 烯基; C_{2-3} 炔基; 环丙基; 苯基, 所述苯基任选地被选自卤基、甲基、甲氧基的基团取代; 吡啶基; 和噻吩基;

[0107] 当C2和C3之间存在单键时,

[0108] R^2 是 , 其中 R^{16a} 和 R^{16b} 独立地选自H、F、 C_{1-4} 饱和烷基、 C_{2-3} 烯基, 其中烷基和烯基基团任选地被选自 C_{1-4} 烷基胺基和 C_{1-4} 烷基酯的基团取代; 或者, 当 R^{16a} 和 R^{16b} 中的一个为H时, 另一个选自腈和 C_{1-4} 烷基酯;

[0109] [式II]

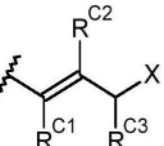
[0110] R^{22} 具有式IIIa、式IIIb或式IIIc:

[0111] (a)  IIIa

[0112] 其中A是 C_{5-7} 芳基基团, 并且

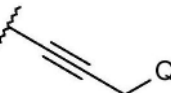
[0113] (i) Q^1 是单键, 并且 Q^2 选自单键和 $-Z-(CH_2)_n-$, 其中Z选自单键、O、S和NH, 并且n为1至3; 或者

[0114] (ii) Q^1 是 $-CH=CH-$, 并且 Q^2 是单键;

[0115] (b)  IIIb

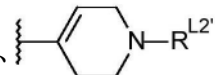
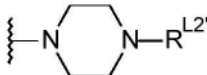
[0116] 其中;

[0117] R^{C1} 、 R^{C2} 和 R^{C3} 独立地选自H和未取代的 C_{1-2} 烷基;

[0118] (c)  IIIc

[0119] 其中Q选自 $O-R^{L2'}$ 、 $S-R^{L2'}$ 和 $NR^N-R^{L2'}$ ，并且 R^N 选自H、甲基和乙基

[0120] X选自包含以下各项的基团： $O-R^{L2'}$ 、 $SR^{L2'}$ 、 $CO_2-R^{L2'}$ 、 $CO-R^{L2'}$ 、 $NH-C(=O)-R^{L2'}$ 、

$NHNH-R^{L2'}$ 、 $CONHNH-R^{L2'}$ 、、、 $NR^N-R^{L2'}$ ，其中 R^N 选自包括以下

的基团：H和 C_{1-4} 烷基；

[0121] $R^{L2'}$ 是用于连接至抗体 (Ab) 的接头；

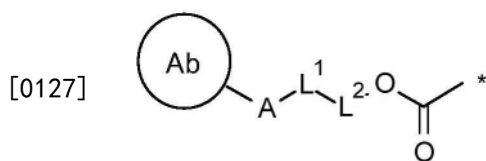
[0122] R^{10} 和 R^{11} 中的任一者在它们结合的氮和碳原子之间共同形成双键，或者；

[0123] R^{10} 是H，并且 R^{11} 选自OH、 OR^A 和 SO_zM ；

[0124] R^{30} 和 R^{31} 中的任一者在它们结合的氮和碳原子之间共同形成双键，或者；

[0125] R^{30} 是H，并且 R^{31} 选自OH、 OR^A 和 SO_zM 。

[0126] 在一些实施方案中， $L-R^{L1'}$ 或 $L-R^{L2'}$ 是基团：

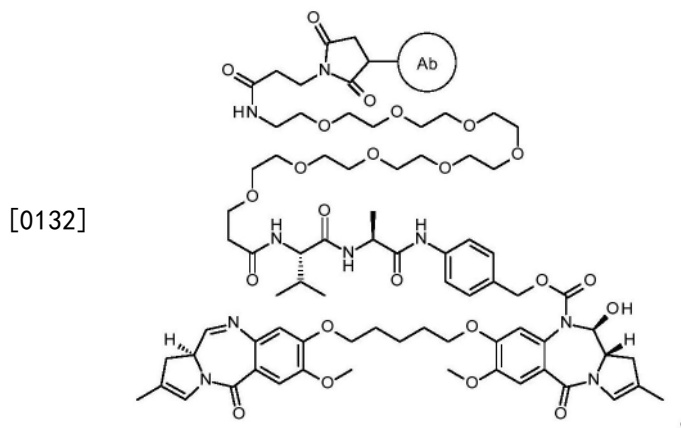


[0128] 其中星号表示与PBD的连接点，Ab是抗体， L^1 是可切割的接头，A是将 L^1 连接至抗体的连接基团， L^2 是共价键或与 $-OC(=O)-$ 共同形成自分解的接头。

[0129] 在这些实施方案中的一些中， L^1 是酶可切割的。

[0130] 此前已经表明，此类ADC可用于治疗表达CD19的癌症 (参见，例如，W02014/057117，该专利通过引用以其整体并入本文)。

[0131] 术语抗CD19-ADC可以包括W02014/057117中描述的任何实施方案。具体而言，在优选的实施方案中，ADC可以具有以下化学结构：



其中Ab是CD19抗体，并且DAR在1和8之间。

间。

[0133] 抗体可以包含具有根据SEQ ID NO:1、2、3、4、5或6中的任一者的序列的VH结构域，任选地还包含具有根据SEQ ID NO:7、8、9、10、11或12中的任一者的序列的VL结构域。

[0134] 在一些方面，抗CD19-ADC的抗体组分是包含以下结构域的抗体：VH和VL结构域，它们分别具有以下序列：SEQ ID NO:1和SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:3和SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:4和SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:5和SEQ ID NO:11、或SEQ ID NO:6和SEQ ID NO:12。

[0135] 在优选的实施方案中，抗体包含具有根据SEQ ID NO:2的序列的VH结构域。在优选

的实施方案中,抗体包含具有根据SEQ ID NO:8的序列的VL结构域。

[0136] 在优选的实施方案中,抗体包含VH结构域和VL结构域,所述VH结构域具有SEQ ID NO:2的序列,并且所述VL结构域具有SEQ ID NO:8的序列。

[0137] 一个或多个VH和VL结构域可以配对,以形成结合CD19的抗体抗原结合位点。

[0138] 在一些实施方案中,抗体是包含VH结构域和VL结构域的完整抗体,所述VH结构域和VL结构域具有SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:8的序列。

[0139] 在一些实施方案中,抗体是包含具有SEQ ID NO:13的序列的重链和具有SEQ ID NO:14的序列的轻链的抗体。

[0140] 在一些实施方案中,抗体是完全人单克隆IgG1抗体,优选地IgG1,κ。

[0141] 在一些实施方案中,抗体是W02014/057117中所述的RB4v1.2抗体。

[0142] 在一个方面,抗体是已经如下文所述被修饰(或进一步修饰)的如本文所述的抗体。在一些实施方案中,抗体是本文公开的抗体的人源化、去免疫化或表面重整型式。

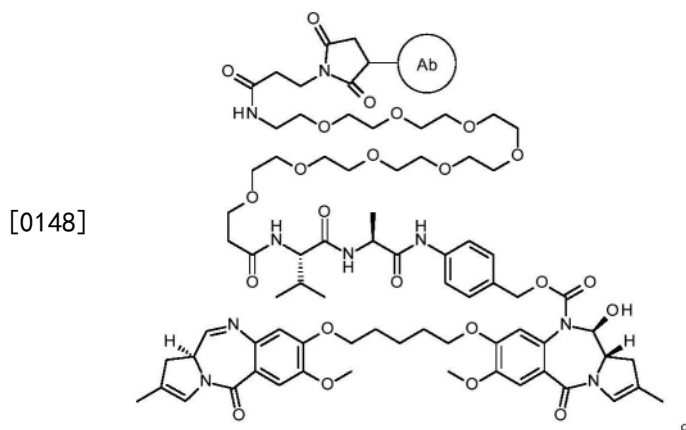
[0143] 如本文以下所述,本公开的方面所使用的最优选的抗CD19-ADC是ADCx19。

[0144] 本公开的方面所使用的次优选的抗CD19-ADC是ADCT-402。

[0145] ADCx19

[0146] ADCx19是一种由抗人CD19的人源化抗体组成的抗体药物缀合物,所述人源化抗体经由可切割的接头附接至吡咯并苯并二氮杂草(PBD)弹头。ADCx19的作用机制取决于CD19结合。CD19特异性抗体使抗体药物缀合物(ADC)靶向表达CD19的细胞。在结合后,ADC内化并且被转运至溶酶体,在溶酶体中切下蛋白酶敏感的接头,并且在靶细胞内释放出游离的PBD二聚体。由于RNA聚合酶的直接抑制或相关转录因子的相互作用的抑制,释放的PBD二聚体以序列选择性方式抑制转录。PBD二聚体产生共价交联,所述共价交联不会使DNA双螺旋变形,并且不被核苷酸切除修复因子识别,从而允许延长有效期(Hartley 2011)。

[0147] ADCx19具有以下化学结构:



[0149] Ab表示抗体RB4v1.2(具有分别SEQ ID NO:2和SEQ ID NO:8的VH和VL序列的抗体)。它可以如W02014/057117(RB4v1.2-E)中所述合成,并且通常具有2+/-0.3的DAR(药物与抗体的比率)。

[0150] CD19结合

[0151] 如本文所用,“结合CD19”用于指抗体以比非特异性配偶体(诸如牛血清白蛋白(BSA, Genbank登录号CAA76847,版本号CAA76847.1 GI:3336842,记录更新日期:2011年1月7日,下午2:30))更高的亲和力结合CD19。在一些实施方案中,抗体结合CD19,当在生理条件

下测量时, 缔合常数 (K_a) 为针对BSA的抗体缔合常数的至少2、3、4、5、10、20、50、100、200、500、1000、2000、5000、 10^4 、 10^5 或 10^6 倍。本发明的抗体可以以高亲和力结合CD19。例如, 在一些实施方案中, 抗体可以结合CD19, 其中 K_D 等于或小于约 10^{-6} M, 诸如 1×10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 或 10^{-14} 。

[0152] 在一些实施方案中, CD19多肽对应于Genbank登录号NP_001171569, 版本号NP_001171569.1GI:296010921, 记录更新日期:2012年9月10日, 上午12:43。在一个实施方案中, 编码CD19多肽的核酸对应于Genbank登录号NM_001178098, 版本号NM_001178098.1GI:296010920, 记录更新日期:2012年9月10日, 上午12:43。在一些实施方案中, CD19多肽对应于Uniprot/Swiss-Prot登录号P15391。

[0153] 抗BCL-2剂

[0154] 合适的抗BCL-2剂包括维奈妥拉 (ABT-199)、纳维托克司 (ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森 (G3139)。优选地, 抗BCL-2剂是维奈妥拉 (ABT-199)。

[0155] BCL-2定位于线粒体的外膜, 在所述线粒体的外膜中它在促进细胞存活和抑制促凋亡蛋白的作用方面发挥重要作用。BCL-2家族中的促凋亡蛋白 (包括Bax和Bak) 通常作用于线粒体膜, 以促进细胞色素C和ROS的透化和释放, 细胞色素C和ROS是细胞凋亡级联中的重要信号。这些促凋亡蛋白继而被仅BH3的蛋白质活化, 并且被BCL-2及其相对的BCL-X1的功能抑制。除其他蛋白质之外, 促凋亡和抗凋亡蛋白的动力学作用可以改变人类疾病中的BCL-2表达增加的重要性。然而, 与BCL-2的异常表达相关的多种癌症类型 (血液和非血液实体瘤二者) 与它作为细胞凋亡调节因子的作用一致 (参见Hanada M.等人, Blood.1993;82:1820-1828;Campos L.等人, Blood.1993;81:3091-3096;Lamers F.等人, Eur J Cancer.2012;48:3093-3103)。

[0156] “抗BCL-2剂”在本文中用于指特异性结合至BCL-2和/或抑制BCL-2的生物学活性的任何剂。

[0157] 如本文所用, “特异性结合BCL-2”用于指剂以比非特异性配偶体 (诸如牛血清白蛋白 (BSA, Genbank登录号CAA76847, 版本号CAA76847.1 GI:3336842, 记录更新日期:2011年1月7日, 下午2:30)) 更高的亲和力结合BCL-2。在一些实施方案中, 所述剂结合BCL-2, 当在生理条件下测量时, 缔合常数 (K_a) 为针对BSA的试剂缔合常数的至少2、3、4、5、10、20、50、100、200、500、1000、2000、5000、 10^4 、 10^5 或 10^6 倍。所述剂可以以高亲和力结合BCL-2。例如, 在一些实施方案中, 试剂可以结合BCL-2, 其中 K_D 等于或小于约 10^{-6} M, 诸如 1×10^{-6} 、 10^{-7} 、 10^{-8} 、 10^{-9} 、 10^{-10} 、 10^{-11} 、 10^{-12} 、 10^{-13} 或 10^{-14} 。

[0158] 在一些实施方案中, BCL-2多肽对应于Genbank登录号AAB72092, 版本号AAB72092.1, 记录更新日期:2016年7月24日, 下午2:22。在一个实施方案中, 编码BCL-2多肽的核酸对应于Genbank登录号AF021792, 版本号AF021792.1, 记录更新日期:2016年7月24日, 下午2:22。在一些实施方案中, BCL-2多肽对应于Uniprot/Swiss-Prot登录号Q92934。

[0159] 为了显示CD19 ADC与抗BCL-2剂协同作用, 用一系列浓度的抗CD19 ADC和抗BCL-2剂二者共处理一组CD19 (+) 细胞系。作为阴性对照, 用一系列浓度的抗BCL-2剂或一系列浓度的抗CD19 ADC和媒介物处理同一组细胞系。在温育后, 测量两个参数: 表面CD19的量 (通过流式细胞术来测定) 和组合的体外细胞毒性 (通过MTS测定法来测定)。为了测定细胞毒性, 通过在每孔添加MTS并且在37°C下温育4小时来测量细胞活力。计算相对于未处理的对

照的细胞活力百分比。通过以下方法来计算细胞毒性协同作用:将细胞活力数据转换为受影响的分數,并且使用CalcuSyn分析程序来计算组合指数。

[0160] 适用于本公开的抗CBCL-2剂包括:

[0161] a) 维奈妥拉 (ABT-199)

[0162] i. CAS号→1257044-40-8

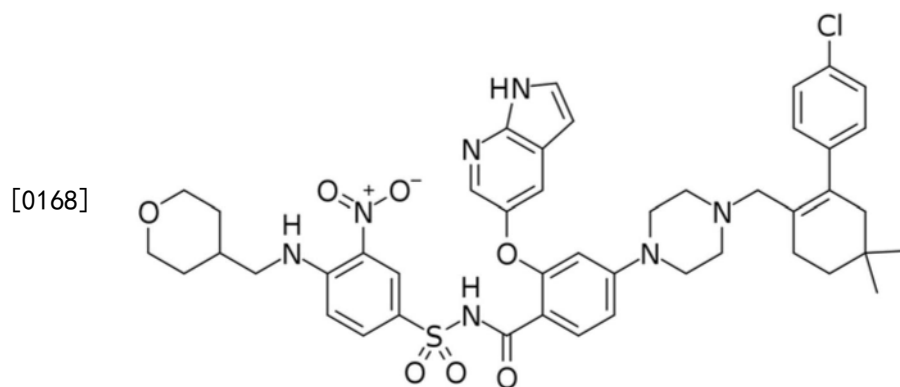
[0163] (参见<http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0164] ii. Drugbank参考号→DB11581

[0165] (参见<https://www.drugbank.ca/>)

[0166] iii. 唯一标识码 (UNII) →N54AIC43PW

[0167] (参见<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0169] 式I: 维奈妥拉

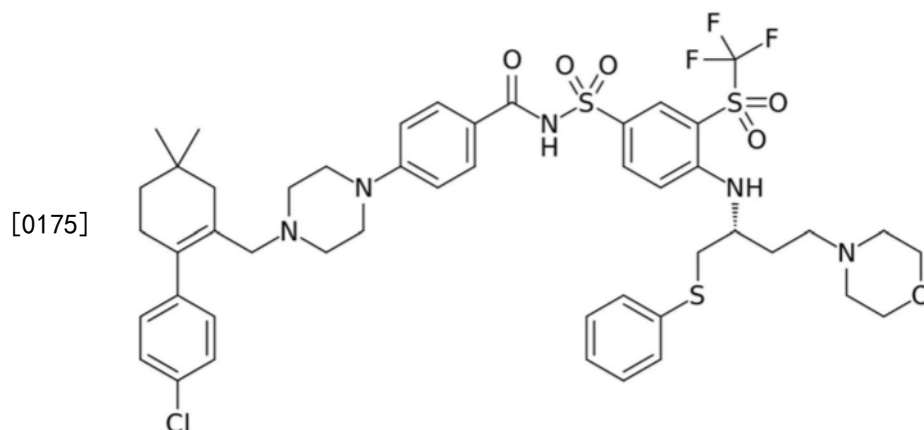
[0170] b) 纳维托克司 (ABT-263)

[0171] i. CAS号→923564-51-6

[0172] (参见<http://www.cas.org/content/chemical-substances/faqs>)

[0173] ii. 唯一标识码 (UNII) →XKJ5VVK2WD

[0174] (参见<http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/SubstanceRegistrationSystem-UniqueIngredientIdentifierUNII/default.htm>)



[0176] 式II: 纳维托克司

[0177] c) ABT-737

[0178] i. CAS号→852808-04-9

点:

[0200] 1) 有效治疗更广泛的癌症;

[0201] 2) 有效治疗病症 (诸如癌症) 的耐药性或难治性形式, 以及患有在缓解期后复发的病症 (诸如癌症) 的个体;

[0202] 3) 提高对治疗的反应率; 和/或

[0203] 4) 提高治疗的持久性。

[0204] 有效治疗如本文所用的更广泛的癌症意指, 在使用组合治疗后, 在更大范围的公认癌症类型中观察到完全反应。也就是说, 从此前未报道的对单独的抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者产生完全反应的癌症类型中观察到完全反应。

[0205] 如本文所用的耐药性、难治性或复发形式的有效治疗意指, 在使用组合治疗后, 在对使用单独的抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者的治疗具有部分或完全耐药性或难治性的个体 (例如, 在使用任一种单独的试剂治疗后无反应或仅显示出部分反应的个体, 或者患有复发性疾病的那些个体) 中观察到完全反应。在一些实施方案中, 在使用抗CD19ADC/抗BCL-2剂组合治疗后, 观察到至少10%的对使用单独的抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者的治疗具有部分或完全耐药性或难治性的个体产生完全反应。在一些实施方案中, 在使用抗CD19 ADC/抗BCL-2剂组合治疗后, 观察到至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的对使用单独的抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者的治疗具有部分或完全耐药性或难治性的个体产生完全反应。

[0206] 提高的对如本文所用治疗的反应率意指, 与在使用单独的抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者的治疗后观察到的结果相比, 在使用组合治疗后, 在更大比例的个体中观察到完全反应。在一些实施方案中, 在使用抗CD19 ADC/抗BCL-2剂组合治疗后, 观察到至少10%的经治疗的个体产生完全反应。在一些实施方案中, 在使用抗CD19 ADC/抗BCL-2剂组合治疗后, 观察到至少20%、至少30%、至少40%、至少50%、至少60%、至少70%、至少80%、至少90%、至少95%、至少98%或至少99%的经治疗的个体产生完全反应。

[0207] 如本文所用, 提高的治疗的持久性意指在使用组合治疗的个体中完全反应的平均持续时间长于在使用单独的抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者的治疗后实现完全反应的个体的持续时间。在一些实施方案中, 在使用抗CD19 ADC/抗BCL-2剂组合治疗后, 完全反应的平均持续时间为至少6个月。在一些实施方案中, 在使用抗CD19 ADC/抗BCL-2剂组合治疗后, 完全反应的平均持续时间为至少12个月、至少18个月、至少24个月、至少3年、至少4年、至少5年、至少6年、至少7年、至少8年、至少9年、至少10年、至少15年或至少20年。

[0208] “完全反应”在本文中用于指个体中不存在疾病的任何临床证据。可以使用本领域中的适当方法 (例如CT或PET扫描, 或者适当的活检) 来评估证据。实现完全反应所需的剂量数可以是一剂、两剂、三剂、四剂、五剂、十剂或更多剂。在一些实施方案中, 在第一剂施用后不超过一年, 诸如在第一剂施用后不超过6个月、不超过3个月、不超过一个月、不超过两周或不超过一周, 个体实现完全反应。

[0209] 治疗的病症

[0210] 本文所述的组合疗法包括可用于抗癌活性的那些疗法。具体而言, 在某些方面, 疗法包括缀合 (即通过接头共价连接) 至PBD药物部分 (即毒素) 的抗体。当药物未缀合至抗体

时,PBD药物具有细胞毒性作用。因此,通过与抗体的缀合来调节PBD药物部分的生物学活性。本公开的抗体-药物缀合物(ADC)将有效剂量的细胞毒性剂选择性地递送至肿瘤组织,从而可以实现更高的选择性(即更低的有效剂量)。

[0211] 因此,在一个方面,本公开提供了组合疗法,包括施用结合CD19以用于治疗的抗CD19 ADC,其中所述方法包括根据靶蛋白的表达来选择受试者。

[0212] 在一个方面,本公开提供了使用标记的组合疗法,所述标记指明该疗法适合于与被确定为适用于这种使用的受试者一起使用。标记可以指明该疗法适用于具有CD19的表达(诸如CD19的过表达)的受试者。标记可以指明受试者患有特定类型的癌症。

[0213] 癌症可以是淋巴瘤,诸如非霍奇金淋巴瘤。标记可以指明受试者患有CD19+淋巴瘤。

[0214] 在另一个方面,还提供了如本文所述的用于治疗增殖性疾病的组合疗法。本公开的另一个方面提供了缀合化合物在制造用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

[0215] 本领域的普通技术人员能够容易地确定候选组合疗法是否能够治疗任何特定细胞类型的增殖性疾病。例如,下文描述了可以方便地用于评估特定化合物提供的活性的测定法。

[0216] 本文所述的组合疗法可以用于治疗增殖性疾病。术语“增殖性疾病”涉及过量或异常细胞的不想要的或不受控制的细胞增殖,所述过量或异常细胞的增殖是不期望的,诸如,体外或体内赘生性或增生性生长。

[0217] 增殖性疾病的实例包括但不限于良性、癌变前和恶性细胞增殖,包括但不限于赘生物和肿瘤(例如组织细胞瘤、胶质瘤、星形细胞瘤、骨瘤)、癌症(例如肺癌、小细胞肺癌、胃肠道癌、肠癌、结肠癌、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、肝癌、肾癌、膀胱癌、胰腺癌、脑瘤、肉瘤、骨肉瘤、卡波西氏肉瘤、黑素瘤)、淋巴瘤、白血病、银屑病、骨骼疾病、纤维增殖性疾病(例如结缔组织的纤维增殖性疾病)和动脉粥样硬化。所关注的癌症包括但不限于白血病和卵巢癌。

[0218] 可以治疗任何类型的细胞,包括但不限于肺、胃肠道(包括例如肠、结肠)、乳腺(乳房)、卵巢、前列腺、肝脏(肝)、肾脏(肾)、膀胱、胰腺、脑和皮肤。

[0219] 特别关注的增殖性疾病包括但不限于非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。[Fielding A.,Haematologica.2010年1月;95(1):8-12]。

[0220] 预期本公开的组合疗法可以用于治疗各种疾病或病症,例如以肿瘤抗原的过表达为特征的疾病或病症。示例性疾患或过度增殖性疾病包括良性或恶性肿瘤;白血病、血液学和淋巴类恶性肿瘤。其他疾病包括神经元疾病、神经胶质细胞疾病、星形胶质细胞疾病、下丘脑疾病、腺体疾病、巨噬细胞疾病、上皮疾病、基质疾病、囊胚腔疾病、炎症性疾病、血管生成疾病和免疫疾病,包括自身免疫性疾病和移植物抗宿主疾病(GVHD)。

[0221] 通常,待治疗的疾病或病症是过度增殖性疾病(诸如癌症)。本文的待治疗的癌症的实例包括但不限于癌、淋巴瘤、母细胞瘤、肉瘤和白血病或淋巴类恶性肿瘤。此类癌症的更具体的实例包括鳞状细胞癌(例如上皮鳞状细胞癌)、肺癌(包括小细胞肺癌、非小细胞肺

癌、肺的腺癌和肺的鳞状细胞癌)、腹膜癌、肝细胞癌、胃癌(包括胃肠道癌)、胰腺癌、胶质母细胞瘤、宫颈癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、肝细胞瘤、乳腺癌、结肠癌、直肠癌、结肠直肠癌、子宫内膜或子宫癌、唾液腺癌、肾脏或肾脏癌、前列腺癌、外阴癌、甲状腺癌、肝癌、肛门癌、阴茎癌以及头颈癌。

[0222] 可以使用组合疗法治病的自身免疫性疾病包括风湿性疾病(例如,类风湿性关节炎、干燥综合征、硬皮病、狼疮(诸如SLE和狼疮性肾炎)、多发性肌炎/皮肌炎、冷球蛋白血症、抗磷脂抗体综合征和银屑病关节炎)、骨关节炎、自身免疫胃肠道病症和肝脏病症(例如,炎性肠病(例如溃疡性结肠炎和克罗恩病(Crohn's disease))、自身免疫性胃炎和恶性贫血、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎和乳糜泻)、血管炎(例如,ANCA相关性血管炎,包括查格-施特劳斯血管炎(Churg-Strauss vasculitis)、韦格纳肉芽肿病(Wegener's granulomatosis)和多动脉炎)、自身免疫神经病症(例如,多发性硬化、眼阵挛-肌阵挛综合征、重症肌无力、视神经脊髓炎、帕金森病(Parkinson's disease)、阿尔茨海默氏病(Alzheimer's disease)和自身免疫性多发性神经病)、肾病(例如,肾小球肾炎、古德帕斯丘综合征(Goodpasture's syndrome)和伯杰氏病(Berger's disease))、自身免疫性皮肤病(例如,银屑病、荨麻疹、麻疹、寻常性天疱疮、大疱性类天疱疮和皮肤红斑狼疮)、血液病症(例如,血小板减少性紫癜、血栓形成性血小板减少性紫癜、输血后紫癜和自身免疫性溶血性贫血)、动脉粥样硬化、葡萄膜炎、自身免疫性听力疾病(例如,内耳病和听力丧失)、贝赛特氏病(Behcet's disease)、雷诺综合征(Raynaud's syndrome)、器官移植、移植抗宿主疾病(GVHD)以及自身免疫性内分泌病症(例如,糖尿病相关性免疫性疾病(诸如胰岛素依赖性糖尿病(IDDM))、阿狄森病(Addison's disease)和自身免疫性甲状腺疾病(例如格雷夫斯病(Graves' disease)和甲状腺炎))。更优选的此类疾病包括例如类风湿性关节炎、溃疡性结肠炎、ANCA相关性血管炎、狼疮、多发性硬化、干燥综合征、格雷夫斯病、IDDM、恶性贫血、甲状腺炎和肾小球肾炎。

[0223] 在一些方面,受试者患有增殖性疾病,所述增殖性疾病选自非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。[Fielding A., Haematologica. 2010年1月; 95(1): 8-12]。

[0224] 在某些方面,受试者患有弥漫性大B细胞淋巴瘤。

[0225] 患者选择

[0226] 在某些方面,在施用治疗前,选择适用于使用组合疗法来治疗的个体。

[0227] 如本文所用,被认为适用于治疗的个体是预期从治疗中受益或对治疗产生反应的个体。个体可以患有癌症,或被怀疑患有癌症,或具有患上癌症的风险。个体可以已经接受癌症诊断。具体而言,个体可以患有淋巴瘤,或被怀疑患有淋巴瘤,或具有患上淋巴瘤的风险。在一些情况下,个体可以患有实体癌,或被怀疑患有实体癌,或具有患上实体癌的风险,所述实体癌具有表达CD19的肿瘤相关性非肿瘤细胞,诸如表达CD19的浸润性细胞。

[0228] 在一些方面,根据CD19的表达量或表达模式来选择个体。在一些方面,根据细胞表面的CD19表达进行选择。

[0229] 在某些方面,靶标是BCL-2。在一些方面,根据BCL-2的表达进行选择。

[0230] 在一些方面,根据细胞表面的CD19和BCL-2二者的水平进行选择。

[0231] 在一些情况下,测定所关注的特定组织中的靶标的表达。例如,在淋巴组织或肿瘤组织的样品中。在一些情况下,测定靶标的全身表达。例如,在循环流体(诸如血液、血浆、血清或淋巴液)的样品中。

[0232] 在一些方面,根据样品中靶标表达的存在来选择适合治疗的个体。在那些情况下,无靶标表达的个体可以被认为不适合治疗。

[0233] 在其他方面,靶标表达水平用于选择适合治疗的个体。如果靶标表达水平高于阈值水平,则确定个体适合治疗。

[0234] 在一些方面,样品细胞中的CD19和/或的存在表明个体适合使用包含抗CD19 ADC和抗BCL-2剂的组合治疗。在其他方面,CD19和/或表达的量必须高于阈值水平以表明个体适合治疗。在一些方面,与对照相比,样品中CD19和/或定位改变的观察结果表明个体适合治疗。

[0235] 在一些方面,如果从淋巴结或结外部位获得的细胞与针对CD19的抗体反应以及/或者如通过IHC所确定,则表明个体适合治疗。

[0236] 在一些方面,如果样品中所有细胞的至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更多表达CD19,则患者被确定为适合治疗。在本文公开的一些方面,如果样品中至少至少10%的细胞表达CD19,则患者被确定为适合治疗。

[0237] 在一些方面,如果样品中所有细胞的至少5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%或更多表达,则患者被确定为适合治疗。在本文公开的一些方面,如果样品中至少至少10%的细胞表达,则患者被确定为适合治疗。

[0238] 在一些方面,根据目前或此前的治疗方案来选择适合治疗的个体。在一些实施方案中,如果已经使用抗BCL-2剂治疗个体,则选择该个体进行抗CD19 ADC治疗。在一些实施方案中,如果正在使用抗BCL-2剂治疗个体,则选择该个体进行抗CD19 ADC治疗。在一些情况下,如果个体使用抗BCL-2剂难以治疗(或进一步治疗),则选择该个体进行治疗。在一些情况下,抗BCL-2剂可以是维奈妥拉。在个体正在接受或已经接受抗BCL-2剂治疗的实施方案中,抗CD19 ADC可以与抗BCL-2剂组合施用,或者在不连续施用抗BCL-2剂的情况下施用。

[0239] 在一些实施方案中,将抗CD19 ADC与抗BCL-2剂组合施用于所选择的个体。在一些实施方案中,将抗CD19 ADC在不连续施用抗BCL-2剂的情况下施用于所选择的个体。抗BCL-2剂优选地是维奈妥拉。

[0240] 术语“抗BCL-2剂治疗(或进一步治疗)难治性的”在本文中用于指,当以单药疗法施用,病症(诸如癌症)对抗BCL-2剂的施用无反应或已经停止反应。在一些实施方案中,使用Cheson等人,2014(South Asian J Cancer.2014年1月-3月;3(1):66-70)公开的反应标准来鉴定患有难治性NHL的个体。在该文档中,无反应者的定义为满足以下任一条件的个体:(i)任何此前鉴定的异常淋巴结的直径和积比最低点增加>50%,或(ii)在治疗期间或治疗结束时出现任何新病灶。在一些实施方案中,患有难治性白血病的个体被鉴定为已经完成一个完整的治疗周期的患有稳定或进行性疾病个体,或者在两个或更多个完整的治疗周期后实现部分反应的个体。

[0241] 术语“正在使用……治疗”在本文中用于指个体在此前3周内已经接受所讨论的药剂,或者被安排在接下来3周内接受所讨论的药剂。在一些实施方案中,术语“正在使用……治疗”在本文中用于指个体在相同的治疗周期中正在接受所讨论的药剂。

[0242] 术语“已经使用……治疗”在本文中用于指个体在任何此前的时间点已经接受药剂。在一些实施方案中,术语“已经使用……治疗”在本文中用于指个体在此前12个月内,例如在此前3个月内已经接受所讨论的药剂。在一些实施方案中,术语“已经使用……治疗”在本文中用于指个体在此前刚刚进行的治疗周期中已经接受药剂。

[0243] 样品

[0244] 样品可以包括或可以来源于:一定数量的血液;一定数量的来源于个体血液的血清,它可以包括除去血纤蛋白凝块和血细胞后获得的血液的流体部分;一定数量的胰液;组织样品或活检物;或者从所述个体分离的细胞。

[0245] 样品可以从任何组织或体液采集。在某些方面,样品可以包括或可以来源于所述个体的组织样品、活检物、切除物或分离的细胞。

[0246] 在某些方面,样品是组织样品。样品可以是肿瘤组织(诸如癌性肿瘤组织)的样品。样品可以已经通过肿瘤活检获得。在一些方面,样品是淋巴组织样品,诸如淋巴病灶样品或淋巴结活检物。在一些情况下,样品是皮肤活检物。

[0247] 在一些方面,样品从体液(更优选地在整个身体中循环的体液)采集。因此,样品可以是血液样品或淋巴样品。在一些情况下,样品是尿液样品或唾液样品。

[0248] 在一些情况下,样品是血液样品或血源性样品。血源性样品可以是选定的个体血液级分,例如选定的含细胞级分或血浆或血清级分。

[0249] 选定的含细胞级分可以含有所关注的细胞类型,所述细胞类型可以包括白细胞(WBC),尤其是外周血单核细胞(PBC)和/或粒细胞、和/或红细胞(RBC)。因此,根据本公开的方法可以涉及血液、白细胞、外周血单核细胞、粒细胞和/或红细胞中的第一靶标多肽或核酸的检测。

[0250] 样品可以是新鲜的或存档的。例如,存档组织可以来自个体的首次诊断,或复发时的活检物。在某些方面,样品是新鲜的活检物。

[0251] 第一靶标多肽可以是CD19。

[0252] 个体状态

[0253] 个体可以是动物、哺乳动物、胎盘哺乳动物、有袋动物(例如,袋鼠、袋熊)、单孔目动物(例如,鸭嘴兽)、啮齿动物(例如,豚鼠、仓鼠、大鼠、小鼠)、鼠科动物(例如,小鼠)、兔形目动物(例如,兔)、禽类(例如,鸟)、犬科动物(例如,狗)、猫科动物(例如,猫)、马科动物(例如,马)、猪类(例如,猪)、羊类(例如,绵羊)、牛(例如,奶牛)、灵长类动物、猿猴(例如,猴或猿)、猴(例如,狨猴、狒狒)、猿(例如,大猩猩、黑猩猩、猩猩、长臂猿)或人类。

[0254] 此外,个体可以是任何发育形式,例如胎儿。在一个优选的实施方案中,个体是人类。术语“受试者”、“患者”和“个体”在本文中可互换使用。

[0255] 在本文公开的一些方面,个体患有癌症,或被怀疑患有癌症,或已经被鉴定为具有患上癌症的风险。在本文公开的一些方面,个体已经接受癌症诊断。个体可以已经接受非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病

(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))的诊断。[Fielding A., Haematologica.2010年1月;95(1):8-12]。

[0256] 在一些情况下,个体已经接受非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))的诊断。[Fielding A., Haematologica.2010年1月;95(1):8-12]。

[0257] 在一些情况下,个体已经接受含有表达CD19+的浸润性细胞的实体癌的诊断。

[0258] 个体可以正在接受或已经接受对该癌症的治疗性治疗。受试者可以此前已经接受或可以此前未接受ADCX19。在一些情况下,癌症是淋巴瘤,包括非霍奇金淋巴瘤。

[0259] 个体可以正在接受或已经接受抗BCL-2剂治疗。在一些情况下,个体可以使用抗BCL-2剂难以治疗(或进一步治疗)。在一些情况下,抗BCL-2剂可以是维奈妥拉。在个体正在接受或已经接受抗BCL-2剂治疗的实施方案中,抗CD19 ADC可以与抗BCL-2剂组合施用,或者在不连续施用抗BCL-2剂的情况下施用。

[0260] 对照

[0261] 在一些方面,将个体中的靶标表达与对照中的靶标表达进行比较。对照可用于支持染色的有效性和鉴定实验伪像。

[0262] 在一些情况下,对照可以是参考样品或参考数据集。参考可以是此前已经以已知的适当程度从个体获得的样品。参考可以通过分析参考样品获得的数据集。

[0263] 对照可以是靶分子已知存在或以高水平表达的阳性对照,或者靶分子已知不存在或以低水平表达的阴性对照。

[0264] 对照可以是来自已知受益于治疗的个体的组织样品。组织可以是与所测试的样品相同类型的组织。例如,可以将来自个体的肿瘤组织的样品与来自已知适合治疗的个体(诸如此前已经对治疗产生反应的个体)的肿瘤组织的对照样品进行比较。

[0265] 在一些情况下,对照可以是与测试样品相同的个体,但是从已知健康的组织获得的样品。因此,可以将来自个体的癌性组织样品与非癌性组织样品进行比较。

[0266] 在一些情况下,对照是细胞培养样品。

[0267] 在一些情况下,在使用抗体温育之前对测试样品进行分析,以确定该样品固有的背景染色水平。

[0268] 在一些情况下,使用同种型对照。同种型对照使用与靶标特异性抗体相同类别,但是与样品无免疫反应性的抗体。此类对照可用于区分靶特异性抗体的非特异性相互作用。

[0269] 方法可以包括血液病理学家对形态学和免疫组织化学的解释,以确保对测试结果的准确解释。方法可以涉及确认表达模式与预期模式相关联。例如,在分析CD19和/或BCL-2表达的量的情况下,方法可以涉及确认通过细胞质组分以膜染色观察到测试样品中的表达。方法可以涉及确认靶标信噪比高于阈值水平,从而允许清晰地辨别特异性背景信号和非特异性背景信号。

[0270] 治疗方法

[0271] 如本文所用,在治疗疾患的上下文中,术语“治疗”整体涉及人类或动物的治疗和

疗法(例如,在兽医应用中),其中实现了一些期望的治疗效果,例如疾患进展的抑制,并且包括进展的速率降低,进展的速率的停止、疾患的消退、疾患的改善和疾患的治愈。还包括作为预防性措施的治疗(即,预防、防止)。

[0272] 如本文所用,术语“治疗有效量”或“有效量”涉及,当根据所期望的治疗方案施用,有效产生一些与合理收益/风险比相称的期望治疗效果的活性化合物或者包含活性化合物的材料、组合物或剂型的量。

[0273] 类似地,如本文所用,术语“预防有效量”涉及,当根据所期望的治疗方案施用,有效产生一些期望的与合理收益/风险比相称的预防效果的活性化合物或者包含活性化合物的材料、组合物或剂型的量。

[0274] 本文公开了治疗方法。还提供了包括将治疗有效量的抗CD19 ADC和抗BCL-2剂施用于需要治疗的受试者的治疗方法。术语“治疗有效量”是足以显示出对受试者的有益效果的量。这种有益效果可以至少是至少一种症状的改善。实际施用量以及施用的速率和时间过程将取决于所治疗的疾病的性质和严重程度。治疗的处方(例如剂量的确定)属于全科医生和其他医生的责任。可以对受试者进行测试以确定根据本文公开的方法接受治疗的资格。治疗方法可以包括使用本文公开的方法来确定受试者是否符合治疗资格的步骤。

[0275] 抗CD19 ADC包括抗CD19抗体。抗CD19抗体可以是RB4v1.2抗体。ADC可以包括作为PBD二聚体的药物。ADC可以是ADCx19。ADC可以是W02014/057117中公开的ADC。

[0276] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉(ABT-199)、纳维托克司(ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森(G3139)。优选地,抗BCL-2剂是维奈妥拉(ABT-199)。

[0277] 治疗可以涉及抗CD19 ADC/抗BCL-2剂组合的单独施用,或者根据要治疗的疾患同时或按顺序与其他治疗进一步组合施用。

[0278] 一种示例性治疗方法涉及:

[0279] (1) 鉴定个体已经使用或正在使用抗BCL-2剂(诸如维奈妥拉)治疗;

[0280] (2) 将抗CD19 ADC(诸如ADCx19)施用于个体;以及任选地

[0281] (3) 将抗BCL-2剂(诸如维奈妥拉)与抗CD19 ADC组合施用于个体(例如,与ADC同时或在ADC后)。

[0282] 治疗和疗法的实例包括但不限于化学疗法(活性剂,包括例如药物,诸如化学治疗剂的施用);手术;和放射疗法。

[0283] “化学治疗剂”是可用于治疗癌症的化合物,无论其作用机理如何。化学治疗剂的类别包括但不限于:烷基化剂、抗代谢物、纺锤体毒物植物生物碱、细胞毒性/抗肿瘤抗生素、拓扑异构酶抑制剂、抗体、光敏剂和激酶抑制剂。化学治疗剂包括用于“靶向治疗”和常规化学疗法的化合物。

[0284] 化学治疗剂的实例包括:来那度胺(Lenalidomide) (REVLIMID®, Celgene)、伏立诺他(Vorinostat) (ZOLINZA®, Merck)、帕比司他(panobinostat) (FARYDAK®, Novartis)、莫西妥他汀(Mocetinostat) (MGCD0103)、依维莫司(Everolimus) (ZORTRESS®, CERTICAN®, Novartis)、苯达莫司汀(Bendamustine) (TREAKISYM®, RIBOMUSTIN®, LEVACT®, TREANDA®, Mundipharma International)、厄洛替尼(erlotinib) (TARCEVA®, Genentech/OSI Pharm.)、多西他赛(docetaxel) (

TAXOTERE®, Sanofi-Aventis)、5-FU (氟尿嘧啶、5-氟尿嘧啶, CAS号51-21-8)、吉西他滨 (gemcitabine) (**GEMZAR®**, Lilly)、PD-0325901 (CAS号391210-10-9, Pfizer)、顺铂 (cisplatin) (顺式二胺二氯合铂(II), CAS号15663-27-1)、卡铂 (carboplatin) (CAS号41575-94-4)、紫杉醇 (paclitaxel) (**TAXOL®**, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.)、曲妥珠单抗 (trastuzumab) (**HERCEPTIN®**, Genentech)、替莫唑胺 (temozolomide) (4-甲基-5-氧代-2,3,4,6,8-五氮杂双环[4.3.0]壬-2,7,9-三烯-9-甲酰胺, CAS号85622-93-1, **TEMODAR®**, **TEMODAL®**, Schering Plough)、他莫昔芬 (tamoxifen) ((Z)-2-[4-(1,2-二苯基丁-1-烯基)苯氧基]-N,N-二甲基乙胺, **NOLVADEX®**, **ISTUBAL®**, **VALODEX®**) 和多柔比星 (doxorubicin) (**ADRIAMYCIN®**)、Akti-1/2、HPPD和雷帕霉素 (rapamycin)。

[0285] 化学治疗剂的更多实例包括: 奥沙利铂 (oxaliplatin) (**ELOXATIN®**, Sanofi)、硼替佐米 (bortezomib) (**VELCADE®**, Millennium Pharm.)、舒癌特 (sutent) (**SUNITINIB®**, SU11248, Pfizer)、来曲唑 (letrozole) (**FEMARA®**, Novartis)、甲磺酸伊马替尼 (imatinib mesylate) (**GLEEVEC®**, Novartis)、XL-518 (Mek抑制剂, Exelixis, WO 2007/044515)、ARRY-886 (Mek抑制剂, AZD6244, Array BioPharma, Astra Zeneca)、SF-1126 (PI3K抑制剂, Semafore Pharmaceuticals)、BEZ-235 (PI3K抑制剂, Novartis)、XL-147 (PI3K抑制剂, Exelixis)、PTK787/ZK 222584 (Novartis)、氟维司群 (fulvestrant) (**FASLODEX®**, AstraZeneca)、甲酰四氢叶酸 (leucovorin) (亚叶酸)、雷帕霉素 (西罗莫司, **RAPAMUNE®**, Wyeth)、拉帕替尼 (lapatinib) (**TYKERB®**, GSK572016, Glaxo Smith Kline)、洛那法尼 (lonafarnib) (**SARASAR™**, SCH 66336, Schering Plough)、索拉非尼 (sorafenib) (**NEXAVAR®**, BAY43-9006, Bayer Labs)、吉非替尼 (gefitinib) (**IRESSA®**, AstraZeneca)、伊立替康 (irinotecan) (**CAMPTOSAR®**, CPT-11, Pfizer)、替吡法尼 (tipifarnib) (**ZARNESTRA™**, Johnson&Johnson)、ABRAXANE™ (不含克列莫佛)、紫杉醇的白蛋白工程化的纳米颗粒制剂 (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, IL)、凡德他尼 (vandetanib) (rINN, ZD6474, **ZACTIMA®**, AstraZeneca)、苯丁酸氮芥、AG1478、AG1571 (SU 5271; Sugen)、替西罗莫司 (temsirolimus) (**TORISEL®**, Wyeth)、帕唑帕尼 (pazopanib) (GlaxoSmithKline)、堪佛司非米德 (canfosfamide) (**TELCYTA®**, Telik)、噻替哌 (thiotepa) 和环磷酰胺 (**CYTOXAN®**, **NEOSAR®**); 磺酸烷基酯, 诸如白消安 (busulfan)、英丙舒凡 (improsulfan) 和哌泊舒凡 (pipsulfan); 氮丙啶, 诸如苯佐替哌 (benzodopa)、卡波醌 (carboquone)、美妥替哌 (meturedopa) 和乌瑞替哌 (uredopa); 乙烯亚胺和甲基蜜胺, 包括六甲蜜胺、三乙烯蜜胺、三乙烯磷酰胺、三乙烯硫代磷酰胺和三羟甲基蜜胺; 多聚乙酰 (acetogenin) (特别是布拉它辛 (bullatacin) 和布拉它辛酮 (bullatacinone)); 喜树碱 (包括合成类似物托泊替康 (topotecan)); 苔藓抑素; 凯利他汀 (callystatin); CC-1065 (包括它的阿多来新 (adozelesin)、卡折来新 (carzelesin) 和比折来新 (bizelesin) 合成类似物); 念珠藻素 (cryptophycin) (特别是念珠藻素1和念珠藻素8); 多拉司他汀

(dolastatin); 倍癌霉素 (duocarmycin) (包括合成类似物 KW-2189 和 CB1-TM1); 艾榴塞洛素 (eleutherobin); 水鬼蕉碱 (pancratistatin); 匍枝珊瑚醇 (sarcodictyin); 海绵抑制素 (spongistatin); 氮芥, 诸如苯丁酸氮芥、萘氮芥 (chlornaphazine)、氯磷酰胺 (chlorophosphamide)、雌氮芥 (estramustine)、异环磷酰胺 (ifosfamide)、甲氮芥 (mechlorethamine)、盐酸甲氧氮芥、美法仑 (melphalan)、新氮芥 (novembichin)、苯芥胆甾醇 (phenesterine)、泼尼莫司汀 (prednimustine)、曲磷胺 (trofosfamide)、尿嘧啶氮芥; 亚硝基脲, 诸如卡莫司汀 (carmustine)、氯脲霉素 (chlorozotocin)、福莫司汀 (fotemustine)、洛莫司汀 (lomustine)、尼莫司汀 (nimustine) 和雷莫司汀 (ranimustine); 抗生素, 诸如烯二炔抗生素 (例如加利车霉素 (calicheamicin)、加利车霉素 γ 1I、加利车霉素 ω 1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. (1994) 33:183-186); 达内霉素 (dynemicin)、达内霉素 A (dynemicin A); 双膦酸盐, 诸如氯膦酸盐; 埃斯波霉素 (esperamicin); 以及新制癌菌素 (neocarzinostatin) 发色团和相关的色蛋白烯二炔抗生素发色团)、阿克拉霉素 (aclacinomycin)、放线菌素 (actinomycin)、安曲霉素 (authramycin)、重氮丝氨酸、博来霉素 (bleomycin)、放线菌素 C (cactinomycin)、卡柔比星 (carabycin)、洋红霉素 (carminomycin)、嗜癌菌素 (carzinophilin)、色霉素、放线菌素 D (dactinomycin)、柔红霉素 (daunorubicin)、地托比星 (detorubicin)、6-重氮基-5-氧代-L-正亮氨酸、吗啉代-多柔比星、氰基吗啉代-多柔比星、2-吡咯啉基-多柔比星和脱氧多柔比星)、表柔比星 (epirubicin)、依索比星 (esorubicin)、伊达比星 (idarubicin)、奈莫柔比星 (nemorubicin)、麻西罗霉素 (marcellomycin)、丝裂霉素 (诸如丝裂霉素 C)、霉酚酸、诺加霉素 (nogalamycin)、橄榄霉素 (olivomycin)、培洛霉素 (peplomycin)、泊非霉素 (porfiromycin)、嘌呤霉素、三铁阿霉素 (quelamycin)、罗多比星 (rodorubicin)、链黑菌素 (streptonigrin)、链脲霉素 (streptozocin)、杀结核菌素 (tubercidin)、乌苯美司 (ubenimex)、净司他汀 (zinostatin)、佐柔比星 (zorubicin); 抗代谢物, 诸如氨甲蝶呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU); 叶酸类似物, 诸如二甲叶酸 (denopterin)、氨甲蝶呤、蝶罗呤 (pteropterin)、三甲曲沙 (trimetrexate); 嘌呤类似物, 诸如氟达拉滨 (fludarabine)、6-巯基嘌呤、硫咪嘌呤 (thiamiprine)、硫鸟嘌呤; 嘧啶类似物, 诸如环胞苷 (ancitabine)、阿扎胞苷 (azacitidine)、6-氮尿苷 (6-azauridine)、卡莫氟 (carmofur)、阿糖胞苷 (cytarabine)、二脱氧尿苷 (dideoxyuridine)、脱氧氟尿苷 (doxifluridine)、依诺他滨 (enocitabine)、氟尿苷 (floxuridine); 雄激素, 诸如卡普睾酮 (calusterone)、丙酸屈他雄酮 (dromostanolone propionate)、环硫雄醇 (epitiostanol)、美雄烷 (mepitiostane)、睾内酯 (testolactone); 抗肾上腺剂, 诸如氨鲁米特 (aminoglutethimide)、米托坦 (mitotane)、曲洛司坦 (trilostane); 叶酸补充剂, 诸如亚叶酸; 醋葡萄糖酸内酯 (aceglatone); 醛磷酰胺糖苷 (aldophosphamide glycoside); 氨基乙酰丙酸 (aminolevulinic acid); 恩尿嘧啶 (eniluracil); 安吡啶 (amsacrine); 倍曲布西 (bestrabucil); 比生群 (bisantrene); 依达曲沙 (edatraxate); 地磷酰胺 (defofamine); 地美可辛 (demecolcine); 亚胺醌氨酯 (diaziquone); 依洛尼塞 (elfornithine); 依利醋铵 (elliptinium acetate); 埃博霉素 (epothilone); 依托格鲁 (etoglucid); 硝酸镓; 羟基脲 (hydroxyurea); 香菇多糖 (lentinan); 氯尼达明 (lonidainine); 美登木素, 诸如美登素 (maytansine) 和安丝菌素 (ansamitocin); 米托胍脲 (mitoguazone); 米托蒽醌

(mitoxantrone); 莫哌达醇(mopidanmol); 二胺硝吡啶(nitraerine); 喷司他汀(pentostatin); 蛋氨酸芥(phenamet); 吡柔比星(pirarubicin); 洛索蒽醌(losoxantrone); 鬼臼酸; 2-乙基酰肼; 甲基苄肼; **PSK®** 多糖复合物(JHS Natural Products, Eugene, OR); 雷佐生(razoxane); 根霉素(rhizoxin); 西佐喃(sizofiran); 螺旋锗(spirogermanium); 细交链孢菌酮酸(tenuazonic acid); 三亚胺醌; 2,2',2''-三氯三乙胺; 单端孢霉烯(trichothecene) (特别是T-2毒素、疣孢菌素A(verracurin A)、杆孢菌素A(roridin A)和蛇形菌素(anguidine)); 氨基甲酸乙酯(urethan); 长春地辛(vindesine); 达卡巴嗪(dacarbazine); 甘露醇氮芥(mannomustine); 二溴甘露醇(mitobronitol); 二溴卫矛醇(mitolactol); 哌泊溴烷(pipobroman); 加西托星(gacytosine); 阿拉伯糖苷(arabinoside) (“Ara-C”); 环磷酰胺; 噻替哌; 6-硫鸟嘌呤; 巯基嘌呤; 甲氨蝶呤; 铂类似物, 诸如顺铂和卡铂; 长春花碱; 依托泊苷(VP-16); 异环磷酰胺(ifosfamide); 米托蒽醌(mitoxantrone); 长春新碱(vincristine); 长春瑞滨(**NAVELBINE®**); 诺消灵(novantrone); 替尼泊苷(teniposide); 依达曲沙(edatrexate); 道诺霉素(daunomycin); 氨基蝶呤(aminopterin); 卡培他滨(capecitabine) (**XELODA®**, Roche); 伊班膦酸盐(ibandronate); CPT-11; 拓扑异构酶抑制剂RFS 2000; 二氟甲基鸟氨酸(DMFO); 类视色素(retinoid), 诸如视黄酸; 以及任何上述化学治疗剂的药学上可接受的盐、酸和衍生物。可以使用试剂的组合, 诸如CHP(多柔比星、泼尼松、环磷酰胺)或CHOP(多柔比星、泼尼松、环磷酰胺、长春新碱)。

[0286] “化学治疗剂”的定义中还包括: (i) 发挥调节或抑制针对肿瘤的激素作用的抗激素剂, 诸如抗雌激素和选择性雌激素受体调节剂(SERM), 包括例如他莫昔芬(tamoxifen) (包括 **NOLVADEX®**; 他莫昔芬柠檬酸盐)、雷洛昔芬(raloxifene)、屈洛昔芬(droloxifene)、4-羟基他莫昔芬、曲沃昔芬(trioxifene)、那洛昔芬(keoxifene)、LY117018、奥那司酮(onapristone)和**FARESTON®** (柠檬酸托瑞米芬(toremifine citrate)); (ii) 抑制调节肾上腺中的雌激素产生的酶(芳香酶)的芳香酶抑制剂, 例如4(5)-咪唑、氨鲁米特、**MEGASE®** (醋酸甲地孕酮(megestrol acetate))、**AROMASIN®** (依西美坦(exemestane); Pfizer)、福美司坦(formestane)、法徕唑(fadrozole)、**RIVISOR®** (伏氯唑(vorozole))、**FEMARA®** (来曲唑(letrozole); Novartis)和**ARIMIDEX®** (阿那曲唑(anastrozole); AstraZeneca); (iii) 抗雄激素, 诸如氟他胺(flutamide)、尼鲁米特(nilutamide)、比卡鲁胺(bicalutamide)、亮丙瑞林(leuprolide)和戈舍瑞林(goserelin); 以及曲沙他滨(troxacitabine) (1,3-二氧戊环核苷胞嘧啶类似物); (iv) 蛋白激酶抑制剂, 诸如MEK抑制剂(WO 2007/044515); (v) 脂质激酶抑制剂; (vi) 反义低聚核苷酸, 特别是抑制与异常细胞增殖相关的信号传导通路方面的基因表达的那些反义低聚核苷酸, 例如PKC- α 、Raf和H-Ras, 诸如奥利默森(**GENASENSE®**, Genta Inc.); (vii) 核酶, 诸如VEGF表达抑制剂(例如, **ANGIOZYME®**)和HER2表达抑制剂; (viii) 疫苗, 诸如基因治疗疫苗, 例如**ALLOVECTIN®**、**LEUVECTIN®**和**VAXID®**; **PROLEUKIN®** rIL-2; 拓扑异构酶1抑制剂, 诸如**LURTOTECAN®**; **ABARELIX®** rmRH; (ix) 抗血管生成剂, 诸如贝伐单抗(bevacizumab) (**AVASTIN®**, Genentech); 以及任何上述化学治疗剂的药学上可接受的盐、酸和衍生物。

[0287] “化学治疗剂”的定义中还包括治疗性抗体,诸如阿仑单抗(alemtuzumab)(Campath)、贝伐单抗(AVASTIN®, Genentech);西妥昔单抗(cetuximab)(ERBITUX®, Imclone);帕尼单抗(panitumumab)(VECTIBIX®, Amgen)、帕妥珠单抗(pertuzumab)(PERJETA™, OMNITARG™, 2C4, Genentech)、曲妥珠单抗(HERCEPTIN®, Genentech)、MDX-060(Medarex)和抗体药物缀合物、吉妥珠单抗奥唑米星(gemtuzumab ozogamicin)(MYLOTARG®, Wyeth)。

[0288] 与本公开的缀合物组合的具有作为化学治疗剂的治疗潜力的人源化单克隆抗体包括:阿仑单抗、阿泊珠单抗(apolizumab)、阿塞珠单抗(aselizumab)、阿替珠单抗(atlizumab)、巴品珠单抗(bapineuzumab)、贝伐单抗、莫比伐珠单抗(bivatuzumab mertansine)、莫坎妥珠单抗(cantuzumab mertansine)、西利珠单抗(cedelizumab)、培塞妥珠单抗(certolizumab pegol)、西弗斯妥单抗(cidfusituzumab)、西地妥珠单抗(cidtuzumab)、达利珠单抗(daclizumab)、依库珠单抗(eculizumab)、依法利珠单抗(efalizumab)、依帕珠单抗(epratuzumab)、厄利珠单抗(erlizumab)、非维珠单抗(felvizumab)、芳妥珠单抗(fontolizumab)、吉妥珠单抗奥唑米星、英妥珠单抗奥唑米星(inotuzumab ozogamicin)、伊匹单抗(ipilimumab)、拉贝珠单抗(labetuzumab)、林妥珠单抗(lintuzumab)、马妥珠单抗(matuzumab)、美泊利单抗(mepolizumab)、莫维珠单抗(motavizumab)、莫妥维珠单抗(motovizumab)、那他珠单抗(natalizumab)、尼妥珠单抗(nimotuzumab)、诺洛维珠单抗(nolovizumab)、努马维珠单抗(numavizumab)、奥马珠单抗(omalizumab)、帕利珠单抗(palivizumab)、帕考珠单抗(pascolizumab)、帕氟珠单抗(pecfusituzumab)、pectuzumab、帕妥珠单抗、培克珠单抗(pexelizumab)、拉维珠单抗(ralivizumab)、兰尼单抗(ranibizumab)、瑞维珠单抗(reslivizumab)、瑞利珠单抗(reslizumab)、热西维珠单抗(resyvizumab)、罗维珠单抗(rovelizumab)、卢利珠单抗(ruplizumab)、西罗珠单抗(sibrotuzumab)、西利珠单抗(siplizumab)、索土珠单抗(sontuzumab)、替他珠单抗(tacatuzumab tetraxetan)、他度珠单抗(tadocizumab)、他利珠单抗(talizumab)、特非珠单抗(tefibazumab)、托珠单抗(tocilizumab)、托利珠单抗(toralizumab)、曲妥珠单抗、土库珠单抗西莫白介素(tucotuzumab celmoleukin)、土库妥珠单抗(tucusituzumab)、乌马维珠单抗(umavizumab)、乌珠单抗(urtoxazumab)和维西珠单抗(visilizumab)。

[0289] 根据本公开的组合物优选地是药物组合物。根据本公开以及根据本公开使用的药物组合物,除活性成分(即缀合化合物)之外,还可以包含药学上可接受的赋形剂、载体、缓冲剂、稳定剂或本领域的技术人员熟知的其他材料。这些材料应是无毒的,并且不应干扰活性成分的功效。载体或其他材料的确切性质将取决于施用途,所述施用途可以是口服或注射,例如皮肤、皮下或静脉内注射。

[0290] 用于口服施用的药物组合物可以是片剂、胶囊剂、粉末剂或液体形式。片剂可以包括固体载体或佐剂。液体药物组合物通常包含液体载体,诸如水、石油、动物油或植物油、矿物油或合成油。生理盐水溶液、葡萄糖或其他糖溶液或二醇(诸如乙二醇、丙二醇或聚乙二醇)也可以包括在内。胶囊剂可以包括固体载体,例如明胶。

[0291] 对于静脉内、皮肤或皮下注射,或者在患处注射,活性成分将是肠胃外可接受的水

溶液形式,该形式是无热原的并且具有合适的pH、等渗性和稳定性。本领域的相关技术人员能够使用例如等渗媒介物(诸如氯化钠注射液、林格氏注射液、乳酸林格氏注射液)来制备合适的溶液。根据需要,防腐剂、稳定剂、缓冲剂、抗氧化剂和/或其他添加剂也可以包括在内。

[0292] 剂量

[0293] 本领域的技术人员将会理解,抗CD19 ADC和/或抗BCL-2剂以及包含这些活性要素的组合物的合适剂量可以因受试者而异。测定最佳剂量通常将涉及治疗有益效果水平与任何风险或有害副作用的平衡。所选的剂量水平将取决于多种因素,包括但不限于特定化合物的活性、施用途、施用时间、化合物的排泄率、治疗的持续时间、组合中所用的其他药物、化合物和/或材料,疾病的严重性以及受试者的物种、性别、年龄、体重、状态、总体健康状况和先前病史。化合物的量和施用途最终将由内科医生、兽医或临床医生决定,但通常将选择剂量以实现作用部位的局部浓度,从而实现所期望的作用而不会引起实质上有害或有毒的副作用。

[0294] 在某些方面,抗CD19 ADC的剂量由在从受试者获得的样品中观察到的CD19的表达确定。因此,样品中的CD19的表达水平或定位可以表示需要更高或更低剂量的抗CD19ADC。例如,CD19的高表达水平可以表示更高剂量的抗CD19 ADC将是合适的。在一些情况下,CD19的高表达水平可以表示除抗CD19 ADC之外还需要施用另一种试剂。例如,抗CD19 ADC与化学治疗剂联合施用。CD19的高表达水平可以表示更具侵袭性的疗法。

[0295] 在某些方面,抗BCL-2剂的剂量由从受试者获得的样品中观察到的表达确定。因此,样品中的表达水平或定位可以表示需要更高或更低剂量的抗BCL-2剂。例如,BCL-2的高表达水平可以表示更高剂量的抗BCL-2剂将是合适的。在一些情况下,BCL-2的高表达水平可以表示除抗BCL-2剂之外还需要施用另一种试剂。例如,抗BCL-2剂与化学治疗剂联合施用。BCL-2的高表达水平可以表示更具侵袭性的疗法。

[0296] 在整个治疗过程中,可以连续或间歇(例如,以适当的间隔分次)施用一个剂量。确定最有效的施用方式和剂量的方法是本领域的技术人员熟知的,并且将根据用于治疗的制剂、治疗的目的、所治疗的一种或多种靶细胞以及所治疗的受试者而变化。可以通过主治医生、兽医或临床医生选择的剂量水平和方式进行单次或多次施用。

[0297] 通常,每种活性化合物的合适剂量在每天每千克受试者体重约100ng至约25mg(更通常地约1 μ g至约10mg)的范围内。在活性化合物是盐、酯、酰胺、前药等等的情况下,施用量根据母体化合物来计算,因此要使用的实际重量成比例地增加。

[0298] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将每种活性化合物施用于人受试者:约100mg,每日3次。

[0299] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将每种活性化合物施用于人受试者:约150mg,每日2次。

[0300] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将每种活性化合物施用于人受试者:约200mg,每日2次。

[0301] 然而,在一个实施方案中,根据以下剂量方案将每种缀合化合物施用于人受试者:约50或约75mg,每日3或4次。

[0302] 在一个实施方案中,根据以下剂量方案将每种缀合化合物施用于人受试者:约100

或约125mg,每日2次。

[0303] 对于抗CD19 ADC,如果它是具有ADC的PBD,则上文所述的剂量可以施用于缀合物(包括PBD部分和抗体的接头)或所提供的有效量的PBD化合物,例如在接头切割后可释放的化合物的量。

[0304] 抗CD19 ADC包括抗CD19抗体。抗CD19抗体可以是RB4v1.2抗体。ADC可以包括作为PBD二聚体的药物。抗CD19-ADC可以是ADCx19。ADC可以是W02014/057117中公开的ADC。

[0305] 抗BCL-2剂可以是维奈妥拉 (ABT-199)、纳维托克司 (ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森 (G3139)。优选地,抗BCL-2剂是维奈妥拉 (ABT-199)。

[0306] 抗体

[0307] 术语“抗体”在本文中以最广泛的意义使用,并且特别涵盖单克隆抗体、多克隆抗体、二聚体、多聚体、多特异性抗体(例如,双特异性抗体),完整抗体(也称为“全长”抗体)和抗体片段,只要它们表现出所期望的生物学活性,例如结合CD19的能力即可(Miller等人(2003) *Jour. of Immunology* 170:4854-4861)。抗体可以是鼠科动物、人、人源化、嵌合或来源于其他物种(诸如兔、山羊、绵羊、马或骆驼)的抗体。

[0308] 抗体是由免疫系统产生的能够识别和结合至特定抗原的蛋白质。(Janeway, C., Travers, P., Walport, M., Shlomchik (2001) *Immuno Biology*, 第5版, Garland Publishing, New York)。靶抗原通常具有被多个抗体上的互补决定区(CDR)识别的多个结合位点,也称为表位。特异性结合至不同表位的每种抗体具有不同的结构。因此,一个抗原可以具有多于一个对应的抗体。抗体可以包含全长免疫球蛋白分子或全长免疫球蛋白分子的免疫活性部分,即,含有免疫特异性结合所关注的靶标或它们的一部分的抗原的抗原结合位点的分子,这些靶标包括但不限于癌细胞或产生与自身免疫性疾病相关的自身免疫抗体的细胞。免疫球蛋白可以属于任何类型(例如IgG、IgE、IgM、IgD和IgA)、类别(例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1和IgA2)或子类、或同种异型(例如,人G1m1、G1m2、G1m3、非G1m1[即,除G1m1之外的任何同种异型]、G1m17、G2m23、G3m21、G3m28、G3m11、G3m5、G3m13、G3m14、G3m10、G3m15、G3m16、G3m6、G3m24、G3m26、G3m27、A2m1、A2m2、Km1、Km2和Km3)的免疫球蛋白分子。免疫球蛋白可以来源于任何物种,包括人类、鼠科动物或兔来源。

[0309] “抗体片段”包含全长抗体的一部分,通常是它们的抗原结合或可变区。抗体片段的实例包括Fab、Fab'、F(ab')₂和scFv片段;双体;线性抗体;由Fab表达文库产生的片段、抗独特型(抗Id)抗体、CDR(互补决定区)以及上述任一者的表位结合片段,这些片段免疫特异性结合至癌细胞抗原、病毒抗原或微生物抗原、单链抗体分子;以及由抗体片段形成的多特异性抗体。

[0310] 如本文所用,术语“单克隆抗体”是指从基本上同质的抗体群体获得的抗体,即除可以少量存在的可能的天然存在的突变之外,构成所述群体的单个抗体是相同的。单克隆抗体具有高度特异性(针对单个抗原位点)。此外,与包含针对不同决定簇(表位)的不同抗体的多克隆抗体制备物相比,每种单克隆抗体针对抗原上的单个决定簇。除特异性之外,单克隆抗体的优点在于它们可以在不受其他抗体污染的情况下合成。修饰语“单克隆”表示从基本上同质的抗体群体获得的抗体特征,并且不应解释为需要通过任何特定方法来产生抗体。例如,根据本公开使用的单克隆抗体可以通过Kohler等人(1975) *Nature* 256:495首先描述的杂交瘤方法来制备,或者可以通过重组DNA方法来制备(参见US 4816567)。单克隆抗

体也可以使用Clackson等人(1991)Nature, 352:624-628;Marks等人(1991)J.Mol.Biol., 222:581-597描述的技术从噬菌体抗体文库分离,或者从携带完全人免疫球蛋白系统的转基因小鼠分离(Lonberg(2008)Curr.Opinion 20(4):450-459)。

[0311] 本文的单克隆抗体明确包括这样的“嵌合”抗体:其中重链和/或轻链的一部分与来源于特定物类或属于特定抗体类别或子类的抗体中的相应序列相同或同源,而一条或多条链的其余部分与来源于另一个物类或属于另一个抗体类别或子类的抗体中的相应序列相同或同源;以及这些抗体的片段,只要它们表现出所需的生物学活性即可(US 4816567;和Morrison等人(1984)Proc.Natl.Acad.Sci.USA,81:6851-6855)。嵌合抗体包括“灵长类动物源化”抗体,该抗体包含来源于非人灵长类动物(例如,旧大陆猴或猿)的可变结构域抗原结合序列和人恒定区序列。

[0312] 本文的“完整抗体”是包含VL结构域和VH结构域以及轻链恒定结构域(CL)和重链恒定结构域CH1、CH2和CH3的抗体。恒定结构域可以是天然序列恒定结构域(例如人天然序列恒定结构域)或它们的氨基酸序列变体。完整抗体可以具有一种或多种“效应子功能”,所述效应子功能是指可归因于抗体的Fc区(天然序列Fc区或氨基酸序列变体Fc区)的那些生物学活性。抗体效应子功能的实例包括C1q结合;补体依赖性细胞毒性;Fc受体结合;抗体依赖性细胞介导的细胞毒性(ADCC);吞噬作用;以及细胞表面受体(诸如B细胞受体和BCR)的下调。

[0313] 根据重链恒定结构域的氨基酸序列,可以将完整抗体归类为不同的“类别”。完整抗体有五大类别:IgA、IgD、IgE、IgG和IgM,并且几个这些类别可以进一步分为“子类”(同种型),例如IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA和IgA2。对应于不同抗体类别的重链恒定结构域分别称为 α 、 δ 、 ϵ 、 γ 和 μ 。不同类别的免疫球蛋白的亚基结构和三维构型是熟知的。

附图说明

[0314] 现在将参考附图讨论展示本公开原理的实施方案和实验,在附图中:

[0315] 图1序列

[0316] 本公开包括所描述的方面和优选特征的组合,除非明显不允许或明确避免这种组合。

[0317] 本文使用的章节标题仅用于组织目的,而不应解释为限制所描述的主题。

[0318] 现在将参考附图,通过示例方式展示本公开的方面和实施方案。对于本领域的技术人员而言,其他方面和实施方案将是显而易见的。本文中提及的所有文档均以引用的方式并入本文。

[0319] 在整个说明书中,包括随后的权利要求,除非上下文另有要求,否则词语“包括/包含(comprise)”以及诸如“包括/包含(comprises和comprising)”的变化形式将被理解为意指包括所述整体或步骤或者整体或步骤的组,但不排除任何其他整体或步骤或者整体或步骤的组。

[0320] 必须注意,如说明书和所附权利要求所用,除非上下文另外明确指明,否则单数形式“一个/种(a,an)”和“该/所述”包括复数指代物。在本文中,范围可以表述为从“约”一个特定值和/或至“约”另一个特定值。当表示这种范围时,另一个实施方案包括从一个特定值和/或至另一个特定值。类似地,通过使用先行词“约”将数值表述为近似值时,应当理解,该

特定值构成另一个实施方案。

[0321] 一些实施方案

[0322] 以下段落描述了本公开的一些特定实施方案：

[0323] 1. 一种选择适合用ADCx19或ADCT-402或ADCT-402治疗的个体的方法，其中如果所述个体已经使用维奈妥拉治疗，则选择所述个体进行ADCx19或ADCT-402治疗。

[0324] 2. 一种选择适合用ADCx19或ADCT-402治疗的个体的方法，其中如果所述个体正在使用维奈妥拉治疗，则选择所述个体进行ADCx19或ADCT-402治疗。

[0325] 3. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中如果所述个体使用维奈妥拉难以治疗或进一步治疗，则选择所述个体进行治疗。

[0326] 4. 一种用于治疗个体的病症的方法，所述方法包括：

[0327] (i) 选择适合通过根据第1至3段中的任一者所述的方法治疗的个体；以及

[0328] (ii) 将有效量的ADCx19或ADCT-402施用于所述个体。

[0329] 5. 根据第4段所述的方法，还包括将维奈妥拉与ADCx19或ADCT-402组合施用。

[0330] 6. 一种用于治疗个体的病症的方法，所述方法包括将有效量的ADCx19或ADCT-402和维奈妥拉施用于所述个体。

[0331] 7. 根据第6段所述的方法，其中根据第1至3段中的任一者所述的方法选择所述个体进行治疗。

[0332] 8. 根据第5至7段中的任一者所述的方法，其中所述治疗包括在维奈妥拉之前、与维奈妥拉同时或在维奈妥拉之后施用ADCx19或ADCT-402。

[0333] 9. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述治疗还包括施用化学治疗剂。

[0334] 10. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述个体是人类。

[0335] 11. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述个体患有病症或已经确定为患有病症。

[0336] 12. 根据第11段所述的方法，其中所述个体患有或已经确定为患有表达CD19或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞，诸如CD19+浸润性细胞的癌症。

[0337] 13. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述个体正在接受维奈妥拉治疗。

[0338] 14. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述个体已经接受维奈妥拉治疗。

[0339] 15. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述个体使用维奈妥拉难以治疗或进一步治疗。

[0340] 16. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中与单独使用ADCx19或ADCT-402或者维奈妥拉中的任一者的单药疗法相比，所述治疗具有增加的功效。

[0341] 17. 根据前述段落中的任一者所述的方法，其中所述病症是增殖性疾病。

[0342] 18. 根据第17段所述的方法，其中所述病症是癌症。

[0343] 19. 根据第18段所述的方法，其中所述病症选自包含以下各项的组：非霍奇金淋巴瘤（包括弥漫性大B细胞淋巴瘤（DLBCL）、滤泡性淋巴瘤（FL）、套细胞淋巴瘤（MCL）、慢性淋巴细胞性淋巴瘤（CLL）和边缘区B细胞淋巴瘤（MZBL））和白血病（诸如毛细胞白血病（HCL）、毛细胞白血病变体（HCL-v）和急性淋巴母细胞性白血病（ALL）（诸如费城染色体阳性ALL（Ph+ALL）或费城染色体阴性ALL（Ph-ALL）））。

[0344] 20. 用于根据第4至19段中的任一者所述的治疗方法的ADCx19或ADCT-402。

[0345] 21.一种包含ADCx19或ADCT-402的组合物,用于根据第4至19段中的任一者所述的治疗方法。

[0346] 22.用于根据第5至19段中的任一者所述的治疗方法的维奈妥拉。

[0347] 23.一种包含维奈妥拉的组合物,用于根据第5至19段中的任一者所述的治疗方法。

[0348] 24.ADCx19或ADCT-402在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途,其中所述治疗包括根据第4至19段中的任一者所述的方法。

[0349] 25.维奈妥拉在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途,其中所述治疗包括根据第5至19段中的任一者所述的方法。

[0350] 26.一种药盒,所述药盒包括:

[0351] 第一药物,所述第一药物包括ADCx19或ADCT-402;

[0352] 包装插页,所述包装插页包括根据第4至19段中的任一者所述的方法的所述第一药物的施用说明。

[0353] 27.根据第26段所述的药盒,还包括:

[0354] 第二药物,所述第二药物包括维奈妥拉。

[0355] 发明的声明

[0356] 1.一种选择适合使用抗CD19 ADC治疗的个体的方法,其中如果所述个体已经使用抗BCL-2剂治疗,则选择所述个体进行所述抗CD19 ADC治疗。

[0357] 2.一种选择适合使用抗CD19 ADC治疗的个体的方法,其中如果所述个体正在使用抗BCL-2剂治疗,则选择所述个体进行所述抗CD19 ADC治疗。

[0358] 3.根据前述段落中的任一者所述的方法,其中如果所述个体使用所述抗BCL-2剂难以治疗或进一步治疗,则选择所述个体进行治疗。

[0359] 4.一种用于治疗个体的病症的方法,所述方法包括:

[0360] (i) 选择适合通过根据第1至3段中的任一者所述的方法治疗的个体;以及

[0361] (ii) 将有效量的所述抗CD19 ADC施用于所述个体。

[0362] 5.根据第4段所述的方法,还包括将抗BCL-2剂与所述抗CD19 ADC组合施用。

[0363] 6.一种用于治疗个体的病症的方法,所述方法包括将有效量的抗CD19 ADC和抗BCL-2剂施用于所述个体。

[0364] 7.根据第6段所述的方法,其中根据第1至3段中的任一者所述的方法选择所述个体进行治疗。

[0365] 8.根据第5至7段中的任一者所述的方法,其中所述治疗包括在所述抗BCL-2剂之前、与所述抗BCL-2剂同时或在所述抗BCL-2剂之后施用所述抗CD19 ADC。

[0366] 9.根据前述段落中的任一者所述的方法,其中所述治疗还包括施用化学治疗剂。

[0367] 10.根据前述段落中的任一者所述的方法,其中所述个体是人类。

[0368] 11.根据前述段落中的任一者所述的方法,其中所述个体患有病症或已经确定为患有病症。

[0369] 12.根据第11段所述的方法,其中所述个体患有或已经确定为患有表达CD19或CD19+肿瘤相关的非肿瘤细胞,诸如CD19+浸润性细胞的癌症。

[0370] 13.根据前述段落中的任一者所述的方法,其中所述个体正在接受抗BCL-2剂治

疗。

[0371] 14. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述个体已经接受抗BCL-2剂治疗。

[0372] 15. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述个体使用所述抗BCL-2剂难以治疗或进一步治疗。

[0373] 16. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中与单独使用所述抗CD19 ADC或抗BCL-2剂中的任一者的单药疗法相比, 所述治疗具有增加的功效。

[0374] 17. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述抗CD19 ADC是ADCx19。

[0375] 17a. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述抗CD19 ADC是ADCT-402。

[0376] 18. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述病症是增殖性疾病。

[0377] 19. 根据第18段所述的方法, 其中所述病症是癌症。

[0378] 20. 根据第19段所述的方法, 其中所述病症选自包含以下各项的组: 非霍奇金淋巴瘤(包括弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)、滤泡性淋巴瘤(FL)、套细胞淋巴瘤(MCL)、慢性淋巴细胞性淋巴瘤(CLL)和边缘区B细胞淋巴瘤(MZBL))和白血病(诸如毛细胞白血病(HCL)、毛细胞白血病变体(HCL-v)和急性淋巴母细胞性白血病(ALL)(诸如费城染色体阳性ALL(Ph+ALL)或费城染色体阴性ALL(Ph-ALL)))。

[0379] 21. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述抗BCL-2剂选自由以下各项组成的组: 维奈妥拉(ABT-199)、纳维托克司(ABT-263)、ABT-737、S55746/BCL201和奥利默森(G3139)。

[0380] 22. 根据前述段落中的任一者所述的方法, 其中所述抗BCL-2剂是维奈妥拉。

[0381] 23. 用于根据第4至22段中的任一者所述的治疗方法的抗CD19 ADC。

[0382] 24. 一种包含抗CD19 ADC的组合物, 用于根据第4至22段中的任一者所述的治疗方法。

[0383] 25. 用于根据第5至22段中的任一者所述的治疗方法的抗BCL-2剂。

[0384] 26. 一种包含抗BCL-2剂的组合物, 用于根据第5至22段中的任一者所述的治疗方法。

[0385] 27. 抗CD19 ADC在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途, 其中所述治疗包括根据第4至22段中的任一者所述的方法。

[0386] 28. 抗BCL-2剂在制造用于治疗个体的病症的药物中的用途, 其中所述治疗包括根据第5至22段中的任一者所述的方法。

[0387] 29. 一种药盒, 所述药盒包括:

[0388] 第一药物, 所述第一药物包括抗CD19 ADC;

[0389] 包装插页, 所述包装插页包括根据第4至22段中的任一者所述的方法的所述第一药物的施用说明。

[0390] 30. 根据第29段所述的药盒, 还包括:

[0391] 第二药物, 所述第二药物包括抗BCL-2剂。

[0392] 实施例

[0393] 在以下实施例中:

[0394] -适用于实施例的表达CD19的细胞系包括Ramos、Daudi、Raji、WSU-DLCL和NALM-6

细胞。

[0395] -疾病A-弥漫性大B细胞淋巴瘤/DLBC是一种侵袭性类型的非霍奇金淋巴瘤,它从淋巴系统的B细胞发展而来。它构成了非霍奇金淋巴瘤的最大子组。

[0396] -疾病B-套细胞淋巴瘤/MCL是一种罕见的B细胞NHL,最常影响60岁以上的男性。该疾病可以是侵袭性的(快速增长),但是在一些患者中也可以表现得更加惰性(缓慢增长)。MCL约占所有NHL的百分之五。

[0397] -疾病C-滤泡性淋巴瘤/FL是一种相当惰性的NHL,具有较长的生存时间,但是很难治愈;它也可以转化为更具侵袭性的淋巴瘤形式。

[0398] 实施例1

[0399] 在一项单独的实验中,表达CD19的细胞系将与依托泊苷(阴性对照)和奥沙利铂(阳性对照)、1 μ g/mL抗CD19 ADC(靶向CD19的具有PBD二聚体弹头的ADC)、1 μ g/mL抗CD19(ADC中的抗体)和1 μ g/mL B12-SG3249(非结合对照ADC,其PBD有效负载与抗CD19 ADC相同)一起温育0、6、24和48小时。

[0400] 在温育后,将细胞洗涤,再加入人树突细胞(DC)中,再放置24小时。随后通过DC群体上的CD86的表面表达增加(通过流式细胞术测定)以及通过测量DC介导的IL-8和MIP2的释放来测量DC的活化。

[0401] 实施例2

[0402] 本研究的目的是预先评估该组合的安全性、耐受性、药理学和临床活性

[0403] 已经选择以下癌症类型进行研究:疾病A、疾病B和疾病C

[0404] 两种药物均具有作为单一药剂的功​​效的证据:

[0405] • 抗CD19 ADC(参见例如W02014/057117、W02016/166298、W02014/057122和W02016/166307)

[0406] • 抗BCL-2剂(参见KS Peggs等人2009,Clinical and Experimental Immunology,157:9-19[doi:10.1111/j.1365-2249.2009.03912.x])

[0407] 该研究的主要目的是研究这些药剂是否可以安全地组合,如果可以的话,则鉴定适用于进一步研究的一次或多次给药和方案。该研究还将评估每个组合是否诱导肿瘤的药理学变化,所述药理学变化将表明潜在临床有益效果。

[0408] 此外,这将提供初步证据,表明与单一药剂抗CD19 ADC或抗BCL-2剂治疗的公布数据相比,组合可以增加反应率和反应持久性。

[0409] 每个疾病组可以包括此前用抗BCL-2剂治疗的患者子集,以研究组合治疗是否可以克服对BCL-2药物治疗的耐药性。对于每种疾病,无意施加特定的分子选择,因为基于批准的分子诊断测试,目前可用的数据通常不支持排除患者。

[0410] 抗CD19 ADC起始剂量的基本原理

[0411] 已经建立的针对ADC的RDE(单位ug/kg,每三周施用一次)将用于该研究的所有患者。为了确保患者安全,将使用低于RDE的起始剂量;起始剂量水平将是仍然可以在研究ADC1中证明患者有益效果的剂量水平,这表明以这种剂量水平纳入的患者将通过参与获得至少一些有益效果。

[0412] 抗BCL-2剂起始剂量的基本原理

[0413] 已经建立的针对抗BCL-2剂的RDE(单位ug/kg,每三周施用一次)将用于该研究的

所有患者。为了确保患者安全,将使用低于RDE的起始剂量;起始剂量水平将是仍然可以在研究SA1中证明患者有益效果的剂量水平,这表明以这种剂量水平纳入的患者将通过参与获得至少一些有益效果。

[0414] 目标和相关终点

[0415]	目标	终点
	<i>主要目标</i> 表征 ADC 与抗 BCL-2 剂组合的安全性和耐受性, 以及确定未来研究的推荐剂量和排程	治疗中出现的 AE 和 SAE 的频率和严重性 基线和基线后实验室参数和生命体征之间的变化 在治疗的第一周期内剂量限制性毒性 (DLT)发生率 (仅剂量递增) 剂量中断和剂量减少的频率
	<i>次要目标</i> 评估 ADC 与抗 BCL-2 剂组合的临床活性 表征两种化合物 ADC 和抗 BCL-2 剂中的每种的药代动力学(PK)特征 ADC 的免疫原性和 ADA 证据	ORR、DOR、PFS、OS 各化合物的 AUC 和 Cmax 在用 ADC 治疗之前、期间和之后的抗药物抗体(ADA)
	<i>探索目标</i> 检查 PK 特征与安全性/耐受性和功效的潜在相关性 表征肿瘤的免疫浸润的变化 表征血浆中的细胞因子的循环水平变化和循环免疫细胞的活化标记物	每种化合物的 AUC 和/或 Cmax 或化合物度量与任何安全性或功效变量之间的相关系数 治疗前和治疗中肿瘤活检的免疫组织化学, 血浆或血清中的免疫相关细胞因子的测量 (例如通过 ELISA); 循环免疫细胞的活化标记物的染色水平 (例如 FACS)

[0416] 研究设计

[0417] 这项Ib期、多中心、开放标签研究旨在表征患有疾病A、疾病B和疾病C的患者的ADC与抗BCL-2剂组合的安全性、耐受性、药代动力学 (PK)、药效动力学 (PD) 和抗肿瘤活性。

[0418] 该研究包括剂量递增部分和剂量扩大部分。

[0419] 对于ADC和抗BCL-2剂,剂量递增将以降低的起始剂量(与它们各自推荐2期或许可的剂量水平相比)开始,以确保患者安全性。每种化合物的起始剂量将为RDE的33%(或50%)。随后,将首先使抗BCL-2剂的剂量递增,直到达到RDE或许可的剂量;如果出于耐受性原因,则必要时降低剂量。然后,使ADC的剂量递增,直到达到用于组合治疗的RDE。如图2所

示。

[0420] 如果确定剂量组合是安全的,则可以在其他患者中进行测试,以确认该剂量水平的安全性和耐受性。可以进一步调整每种化合物的剂量,并且/或者可以改变方案。

[0421] 贝叶斯对数回归模型 (BLRM) 将根据在治疗的第一个 (或前两个, TBC) 周期中观察到的任何剂量限制性毒性 (DLT) 指导组合的剂量递增。BLRM 的使用是一种行之有效的方法, 以估计癌症患者的最大耐受剂量 (MTD) / 推荐增加剂量 (RDE)。适应性 BLRM 将以过量控制递增 (EWOC) 原理为指导, 以控制研究中未来患者的 DLT 风险。FDA 和 EMEA (“小规模人群临床试验指南”, 2007 年 2 月 1 日) 已经接受针对小数据集的贝叶斯反应适应模型的使用, 并且得到许多出版物的认可 (Babb 等人 1998, Neuenschwander 等人 2008)。

[0422] 新剂量组合的决定由研究者和资助研究人根据患者耐受性和安全性信息 (包括 DLT 风险的 BLRM 汇总, 如果适用) 以及在决定时获得的 PK、PD 和初步活性信息在剂量递增安全性呼叫 (DESC) 中进行。

[0423] 一旦确定针对组合的 MTD/RDE, 则可以启动研究的扩大部分, 以进一步评估安全性、耐受性和初步功效。

[0424] ■ 对于 IO 组合, 肿瘤中的免疫浸润的变化还将在目标疾病适应症的组合治疗后表征。

[0425] 鉴于该研究中药剂的现有临床经验, 预期在大多数情况下, 在不测试多数剂量水平或排程的情况下, 可以确定组合剂量。为了评估组合的药效动力学活性, 将要求患者在基线处接受肿瘤活检, 并且在大约两个治疗周期后再次接受肿瘤活检。

[0426] ■ 对于 IO 组合: 免疫细胞 (包括淋巴细胞和巨噬细胞) 的肿瘤浸润的变化程度将有助于决定任何潜在的有益效果。

[0427] 剂量递增部分

[0428] 在研究的剂量递增部分期间, 将通过 i.v. 施用的固定剂量的 ADC 以及增加抗 BCL-2 剂的剂量来治疗患者, 直到达到抗 BCL-2 剂的 RDE。随后, 增加 ADC 的剂量 (在不同的队列中), 同时抗 BCL-2 剂的剂量保持恒定。

[0429] 将在每个递增队列中治疗两到大约 3 或 4 名患有疾病 A、疾病 B 或疾病 C 的患者, 直到确定 MTD/RDE 为止。

[0430] 在第二患者以剂量水平 1 纳入之前, 将进行 24 小时观察。根据适当机构对 IO 治疗的要求, 每种剂量水平的 DLT 观察期为 1 个周期 (3 周) 或 2 个周期 (6 周), 其后将确定是否递增至下一个剂量水平, 并且保持在目前的剂量水平, 或递减至下一个队列的此前剂量水平。不会从剂量水平 1 递减。不允许在患者体内进行剂量递增。

[0431] 除非有 2 名或更多名患者在任何给定剂量水平的第一周期中都具有完整的 DLT 信息, 否则不允许进行剂量递增。剂量递增将通过使用目标 DLT 率为 30%、相等间隔为 20% 至 35% 的 mCRM 以及控制过量用药的剂量递增 (EWOC) 和无剂量跳跃的情况来确定。

[0432] 患者将被分配到主动纳入的队列中。在完成一个周期的治疗后, 将按每种组合进行剂量递增。将对所有纳入患者密切监测包括不良事件 (AE) 和实验室值在内的安全性评估, 以鉴定任何 DLT。将定义单个 MTD/RDE; 疾病特异性 MTD/RDE 将不会建立。

[0433] mCRM 将在剂量递增指导委员会 (DESC) 的监督下针对 DE 实施。在审查所有可用的安全性数据后, DESC 将确认每个递增剂量水平。来自该剂量水平和先前剂量水平的患者的 PK

数据也可为决策提供依据。根据新出现的PK、PD、毒性或反应数据,DESC可以在确定MTD之前停止剂量递增。

[0434] 如果研究中至少有1名患者达到部分反应或更好的结果,或者如果DESC认为有必要对PK或PD数据进行进一步评估来确定RDE,则可以以任何剂量包括其他患者,以进一步评估安全性和耐受性。

[0435] 在连续向3个队列(或至少6名患者)分配相同剂量水平后,将停止剂量递增。如果未达到MTD,则将确定推荐扩大剂量(RDE)。在确定MTD/RDE之前,必须使用组合治疗最少6名患者。

[0436] 预期将在剂量递增期间从患者获得配对的肿瘤活检。这些活组织物的分析将有助于更好地理解剂量和组合药效动力学活性之间的关系。

[0437] 剂量递增指导委员会的安全性监督

[0438] 包括ADC Therapeutics和研究者的DESC将在DE期间持续审查患者的安全性,以确定mCRM规定的剂量递增排程是否需要修改。除安全性观察之外,PK和/或PD数据还可以为决策提供依据。在ADC Therapeutics和研究者达成协议后,可以分配中间剂量。在第2部分中,DESC可以继续提供监督。不会使用正式的数据安全性监测委员会(DSMB)。

[0439] 剂量扩大部分

[0440] 一旦公布MTD/RDE,就可以开始剂量扩大部分。扩大部分的主要目的是进一步评估MTD/RDE处研究治疗的安全性和耐受性,并且初步理解该组合与历史单一药剂功效数据相比的功效。

[0441] 一个重要的探索目标是评估响应于治疗后肿瘤免疫浸润的变化。这将在从患者收集的配对肿瘤活检中进行评估,对于在MTD/RDE处接受治疗的患者,至少进行十对可评估的活检(活检样本必须包含足够的肿瘤以便进行分析)。如果这不可行,则可以停止收集这些活检物。计划在每个研究实验组中至少治疗10至20名患者,

[0442] 将开放几个不同的研究实验组,每种疾病一个。剂量扩大中总共可以运行九个研究实验组。如果这些组中的任何一组的纳入都不可行,则可以在达到10至20个患者目标之前关闭该组的纳入。

[0443] 在每个治疗组中,最多允许处理约六名接受先前单次施用(即不组合施用)抗BCL-2剂疗法并且进展的患者。如果组合显示有望克服对单次施用抗BCL-2剂的先前治疗的耐药性,则该数目可以增加。

[0444] 患者群体

[0445] 该研究将在患有上述晚期疾病A、疾病B或疾病C的成年患者中进行。研究者或指定人员必须确保仅满足以下所有纳入条件且不满足任何排除标准的患者在研究中得到治疗。

[0446] 纳入标准

[0447] 有资格纳入本研究的患者必须满足以下所有标准:

[0448] 1. 在进行任何程序之前,必须获得书面知情同意书

[0449] 2. 年龄为18岁。

[0450] 3. 具有RECIST 1.1版所确定的可测量疾病的晚期/转移性癌症的患者,尽管接受标准疗法仍已进展或对标准疗法不耐受,或者尚无针对所述患者的标准疗法。患者必须属于以下组之一:

- [0451] • 疾病A
- [0452] • 疾病B
- [0453] • 疾病C
- [0454] 4. ECOG体能状态0-1 (或2TBC)
- [0455] 5. TBC: 根据治疗机构的准则, 患者必须具有适合活检的疾病部位并且是肿瘤活检的候选者。患者必须愿意在基线时接受新的肿瘤活检, 并且在本研究的治疗期间再次进行。
- [0456] 6. 允许先前使用抗BCL-2剂或相关化合物 (即相同的MOA) 进行治疗
- [0457] 排除标准
- [0458] 有资格进行这项研究的患者不得满足以下任何标准:
- [0459] 1. 有对其他mAb (或与ADC中相同的主链mAb或对相同IO mAb, 如果适用) 发生严重超敏反应的历史
- [0460] 2. 已知具有血清人ADA对ADC中mAb主链呈阳性的历史
- [0461] 3. 仅中枢神经系统 (CNS) 疾病 (如果适用)
- [0462] 4. 症状性CNS转移或软脑膜疾病的证据 (大脑MRI或此前记录的脑脊液 (CSF) 细胞学检查)
- [0463] ➤ 允许此前治疗的无症状CNS转移, 前提是最后一次治疗 (系统性抗癌治疗和/或局部放射疗法) 在给药第1天前 ≥ 8 周完成, 但允许使用递减的低剂量类固醇的情况除外)
- [0464] ➤ 有离散性硬脑膜转移的患者合格。
- [0465] 5. 患者的实验室值超出范围, 定义为:
- [0466] • 血清肌酐 $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ 。如果血清肌酐 > 1.5 , 则合格患者的肌酐清除率 (使用Cockcroft-Gault公式计算或测量) 必须 $> 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$
- [0467] • 总胆红素 $> 1.5 \times \text{ULN}$, 但总胆红素 $> 3.0 \times \text{ULN}$ 或直接胆红素 $> 1.5 \times \text{ULN}$ 的吉尔伯特综合征 (Gilbert's syndrome) 患者除外
- [0468] • 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, 但有肝脏肿瘤累及的患者除外, 如果ALT $> 5 \times \text{ULN}$, 则将其排除在外
- [0469] • 天门冬氨酸转氨酶 (AST) $> 3 \times \text{ULN}$, 但有肝脏肿瘤累及的患者除外, 如果AST $> 5 \times \text{ULN}$, 则将其排除在外
- [0470] • 中性粒细胞绝对计数 $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$
- [0471] • 血小板计数 $< 75 \times 10^9/\text{L}$
- [0472] • 血红蛋白 (Hgb) $< 8 \text{ g/dL}$
- [0473] • 虽然进行了适当的替代治疗, 但钾、镁、钙或磷酸盐异常 $> \text{CTCAE 1级}$
- [0474] 6. 具有损害的心脏功能或临床上显著的心脏疾病, 包括以下任何一种:
- [0475] • 在使用或不使用抗高血压药的情况下, 需要治疗的临床上显著和/或不受控制的心脏病诸如充血性心力衰竭 (NYHA III或IV级) 或由收缩压 (SBP) 160 mmHg 和/或舒张压 (DBP) 100 mmHg 定义的不受控制的高血压。
- [0476] • 使用弗雷德里恰 (Fridericia) 校正, 先天性长QT综合征筛查ECG时, 女性QTcF > 470 毫秒, 或男性QTcF > 450 毫秒
- [0477] • 在 < 3 个月 (进入研究之前的月数) 具有急性心肌梗塞或不稳定心绞痛
- [0478] • 临床上显著的瓣膜病, 并且记录有心脏功能受损

- [0479] • 症状性心包炎
- [0480] • 具有心肌病史或正在记录的心肌病
- [0481] • 通过超声心动图 (ECHO) 或多门采集 (MUGA) 扫描确定的左室射血分数 (LVEF) < 40 %
- [0482] • 任何临床上显著心律不齐的病史或存在, 例如室性、室上性、淋巴结性心律不齐或传导异常 (TBC限定词:……需要起搏器或不受药物控制)
- [0483] • 存在不稳定的心房颤动 (心室反应率>100bpm)。
- [0484] ➤注:稳定的心房颤动患者如果不满足其他心脏排除标准,则可以纳入。
- [0485] • 完全性左束支传导阻滞 (LBBB), 双束传导阻滞
- [0486] • 任何临床上显著的ST段和/或T波异常
- [0487] 7. 归因于此前的IO治疗的毒性导致治疗中断。不排除针对药物相关性皮疹或针对内分泌病用替代疗法经过充分治疗的患者,前提是这些毒性并未导致先前治疗停止。
- [0488] 8. 患者患有活动性、已知或疑似自身免疫性疾病。允许患有以下疾病的受试者纳入:
 - [0489] 白癜风、I型糖尿病、由仅需激素替代的自身免疫性疾病导致的残留甲状腺功能减退,不需要全身治疗的银屑病或在没有外部触发因素的情况下不会复发的疾患,前提是所述触发因素可以避免。
- [0490] 9. 人类免疫缺陷病毒 (HIV) 或活动性乙型肝炎 (HBV) 或丙型肝炎 (HCV) 病毒感染
- [0491] ➤测试不强制合格。如果患者有未确诊的HCV (例如注射毒品史) 的风险,则应考虑进行HCV测试。
- [0492] 10. 除本研究中正在治疗的恶性疾病以外的恶性疾病。排除的例外情况包括以下: 经过有疗效地治疗且在研究治疗前2年内未复发的恶性肿瘤;完全切除基底细胞和鳞状细胞皮肤癌;被认为是惰性的且从未需要治疗的任何恶性肿瘤;以及完全切除的任何类型的原位癌。
- [0493] 11. 在研究治疗的第一剂后2周内进行全身抗癌治疗。对于具有重大延迟毒性的细胞毒性剂,例如丝裂霉素C和亚硝基脲,指示清除期为4周。对于接受抗癌免疫疗法诸如CTLA-4拮抗剂的患者,清除期为6周。
- [0494] 12. 活动性腹泻CTCAE 2级或与慢性腹泻有关的医疗状况 (诸如肠易激综合征、炎性肠病)
- [0495] 13. 存在2:由于此前的癌症治疗引起的CTCAE 2级毒性 (脱发,周围神经病变和耳毒性除外,如果≥CTCAE 3级则不包括在内)。
- [0496] 14. 活动性感染需要全身抗生素治疗。
- [0497] 15. 上消化道活动性溃疡或胃肠道出血
- [0498] 16. 活动性出血素质或口服抗维生素K药物 (低剂量华法令和阿司匹林或同等药物除外,只要INR≤2.0)
- [0499] 17. 活动性自身免疫病,认为是自身免疫起源的运动神经病和其他CNS免疫性疾病
- [0500] 18. 患者需要同时使用免疫抑制剂或长期使用皮质类固醇治疗,但以下情况除外:
 - [0501] ➤肾上腺功能不全的情况下采用替代剂量的类固醇
 - [0502] ➤允许局部、吸入、鼻腔和眼用类固醇

[0503] 19. 在研究治疗开始后的4周内使用任何针对感染性疾病(例如流感、水痘、肺炎球菌)的活疫苗(NB在整个研究过程中均不允许使用活疫苗)

[0504] 20. 在开始研究药物之前<2周使用造血细胞集落刺激性生长因子(例如G-CSF、GM-CSF、M-CSF)。红细胞刺激剂只要在研究治疗的第一次给药前至少2周开始就可使用。

[0505] 21. 在研究治疗的第一次给药后2周内进行大手术(NB纵隔镜检查、中央静脉通路装置的插入或饲管的插入不视为大手术)。

[0506] 22. 在首次施用研究药物后的2周内进行放射疗法,但对有限区域的姑息放射疗法除外,诸如用于治疗骨痛或局部疼痛的肿块。为了允许评估对治疗的反应,患者必须患有尚未辐照的其余可测量疾病

[0507] 23. 在第一剂研究治疗的2周内参加一项介入性研究。

[0508] 24. 研究者认为,由于安全问题,遵守临床研究程序或对研究结果的解释而导致患者无法参加临床研究的任何医疗状况。

[0509] 25. 性活跃的男性,除非他们在服药期间性交时和停止研究治疗后90天使用避孕套,并且在此期间不应孕育孩子。经历输精管切除术的男性也需要使用避孕套,以防止通过精液输送药物。

[0510] 26. 通过实验室测试hCG阳性证实怀孕或哺乳期的妇女,其中怀孕定义为女性受孕后直至妊娠终止的状态。在罕见的内分泌腺分泌型肿瘤的情况下,hCG水平可能高于正常限值,但患者未怀孕。在这些情况下,应重复进行血清hCG测试(无升高结果)和阴道/盆腔超声检查以排除妊娠。在确认结果并与医学代表讨论后,这些患者可以进入研究。

[0511] 27. 具有生育能力的妇女,定义为在生理上有能力怀孕的所有妇女,除非她们在研究治疗期间以及研究治疗的最后任一次给药后的90天内使用了高效的避孕方法。高效避孕方法包括:

[0512] • 完全禁欲(当此符合患者的优选及惯常的生活方式时)。定期禁欲(例如,日历法、排卵法、症状体温法、排卵后方法)和戒断是不可接受的避孕方法

[0513] • 接受研究治疗前至少6周,进行女性绝育手术(过去已经经历进行或不进行子宫切除术的双侧卵巢切除术)、全子宫切除术或输卵管结扎术。仅在在进行卵巢切除术的情况下,只有通过随访激素水平评估来确定该妇女的生殖状况时

[0514] • 男性绝育(筛查前至少6个月)。对于研究中的女性患者,经历输精管切除术的男性配偶体应为该患者的唯一配偶体。

[0515] • 使用口服(雌激素和孕酮)、注射或植入激素的组合避孕方法或放置宫内节育器(IUD)或宫内节育系统(IUS)或其他具有相当疗效的激素避孕方法(失败率<1%),例如激素阴道环或经皮激素避孕。

[0516] ➤ 如果使用口服避孕药,则在接受研究治疗之前,妇女应在相同的药丸上稳定至少3个月。

[0517] ➤ 如果妇女具有12个月的自然(自发)闭经且具有适当的临床特征(例如,适当的年龄、血管舒缩症状的病史)或进行了双侧卵巢切除术(进行或不进行子宫切除术)或输卵管结扎(至少6周前),则被认为是绝经后且没有生育能力的妇女。仅在在进行卵巢切除术的情况下,只有通过随访激素水平评估确认该妇女的生殖状况时才认为她没有生育能力。

[0518] 剂量限制性毒性和剂量修改指南

[0519] 剂量限制性毒性 (DLT) 定义为以下任何事件:在21天DLT评估期间发生的根据研究者的判断认为至少可能与ADC有关。与原发疾病或另一种病因明确且直接相关的毒性不包括在该定义之内。

[0520] DLT定义

[0521] 血液DLT定义为:

[0522] ■ 3或4级发热性中性粒细胞减少或中性粒细胞减少感染

[0523] ■ 4级中性粒细胞减少症持续>7天

[0524] ■ 4级血小板减少

[0525] ■ 具有临床上显著的出血的3级血小板减少或需要血小板输注的3级血小板减少

[0526] ■ 需要输血的3级贫血

[0527] ■ 4级贫血

[0528] 非血液DLT定义为:

[0529] ■ 4级非血液毒性

[0530] ■ 虽然获得了最佳的支持治疗或医疗干预,但3级非血液毒性持续>3天

[0531] ■ 一例海氏法则 (AST和/或ALT>3×ULN,并且胆红素>2×ULN,并且没有胆汁郁积的初步发现血清碱性磷酸酶 (ALP) 活性<2×ULN),并且其他原因都无法解释转氨酶增加和血清总胆红素的组合,诸如甲型病毒性肝炎、乙型病毒性肝炎或丙型病毒性肝炎,此前或急性肝病或其他能够引起观察到的伤害的药物)

[0532] ■ 3级或更高级的超敏性/输注相关反应 (无论是否进行术前用药)。在发病后8小时内通过适当的临床管理解决的3级超敏/输注相关反应不符合DLT的资格。

[0533] ■ LVEF从基线降低至<40%或>20%

[0534] ■ 4级肿瘤溶解综合征 (除非导致不可逆的终末器官损害,否则3级TLS不构成DLT)

[0535] 以下情况不被视为非血液DLT:

[0536] • 3级疲劳持续≤7天

[0537] • 在没有进行术前用药的情况下发生的3级腹泻、恶心或呕吐,其治疗有反应,并且对于3级事件在3天内至少改善1级,或在7天内降至≤1级。

[0538] • AST或ALT升高≥5×ULN,但是≤8×ULN,而胆红素没有同时升高,在发生后5天内降级至≤2级。

[0539] • 如果没有胰腺炎的临床体征或症状,3级血清脂肪酶或血清淀粉酶持续≤7天

[0540] 经历在适当医疗管理下可解决或稳定的DLT的患者,研究者可在与资助者协商的情况下酌情决定继续治疗。

[0541] 剂量修改

[0542] 下表中详细列出了特定毒性的管理指南。为了管理表中未指定的事件,以下内容可以作为研究者指南:

[0543]

AE 等级	ADC 管理指南
1	无需调整剂量
2	<u>第一次出现:</u> 考虑保持一种或两种药物, 直至改善至≤1 级或基线。最多可以跳过一种或两种药物的 1 剂剂量, 以改善病情。如果从一种或两种药物的最后预定(但是错过)剂量开始, 在 21 天内出现≤1 级或基线的改善, 则应在随后的治疗周期中以原始分配的剂量水平继续施用一种或两种药物。 如果从最后预定(但是错过)剂量开始的 21 天内未出现达到≤1 级或基线的改善, 则永久停用一种或两种药物。 <u>第二次出现:</u> 保持一种或两种药物, 直至改善至≤1 级或基线。最多可以跳过一种或两种药物的 1 剂剂量, 以允许分辨。如果从最后预定(但是错过)剂量开始,

[0544]

	在 21 天内出现达到≤1 级或基线的改善, 则在随后的治疗周期中以低于原始分配剂量 1 个剂量水平继续施用一种或两种药物。如果从上次预定(但是错过)剂量开始的 21 天内未出现达到≤1 级或基线的改善, 则永久停用一种或两种药物。 <u>第三次出现:</u> 永久停用一种或两种药物。
3	<u>第一次出现:</u> 保持一种或两种药物, 直至改善至≤1 级或基线。可以跳过一种或两种药物的最多 1 剂剂量以允许改善, 然后在随后的治疗周期中以低于原始分配剂量的 1 个剂量水平继续施用。 <u>第二次出现:</u> 永久停用一种或两种药物
4	永久停用一种或两种药物。

[0545] 实施例3

[0546] 方法

[0547] 在暴露于增加的ADCx19浓度(96小时)的细胞系上进行MTT增殖测定法和IC50计算。皮尔逊相关系数(r): 计算IC50与细胞表面CD19表达水平(使用Quantum Simply Cellular微球进行绝对荧光定量;非绝对数据,来自PMID 29298756)和RNA水平(Illumina HT-12阵列和HTG EdgeSeq肿瘤生物标志物小组,数据来自PMID 29066507)。在96小时通过

Chou-Talalay组合指数(CI) (协同作用 $CI < 0.9$, 加性 $CI = 0.9-1.1$, 拮抗作用/无有益效果 $CI > 1.1$) 对2个活化的B细胞样(ABC) DLBCL (OCI-LY-3, TMD8) 和2个生发中心(GCB) DLBCL (VAL, WSU-DLCL2) 进行协同作用评估。

[0548] 结果

[0549] 在48个B细胞淋巴瘤细胞系中, ADCx19 IC₅₀的中位数为4pM(95% C.I., 2-10pM), 并且如根据CD19表达模式所预期, 在9个T细胞淋巴瘤细胞系(3.5nM; 95% CI, 0.8-11nM) 中, 超过800倍。关注B细胞淋巴瘤, ADCx19体外活性与它在细胞表面蛋白水平上测定的靶标表达相关[(绝对定量, $n=40$, $r=0.37$, $P=0.02$; 非绝对定量, $n=42$, $r=0.48$, $P=0.001$] 和RNA水平[(阵列, $n=39$, $r=0.69$, $P<0.001$; HTG, $n=31$, $r=0.73$, $P=0.001$]。在DLBCL中, BCL2和MYC易位或TP53失活的存在不影响对ADCx19的敏感性。

[0550] 然后将ADCx19与BCL2抑制剂维奈妥拉组合在GCB-和ABC-DLBCL细胞系中将ADCx19与维奈妥拉组合使用可实现所有细胞系中的协同作用

[0551] 细胞系: OCI-LY3

[0552] RRID细胞登录标识符: CVCL_8800

[0553]

ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI
0.02	2.44	0.88	0.55	1.56	156.25	0.37	0.51
0.02	9.77	0.75	0.46	1.56	625	0.24	0.64
0.02	39.06	0.63	0.74	1.56	2500	0.15	0.96
0.02	156.25	0.39	0.57	6.25	2.44	0.75	0.71
0.02	625	0.25	0.75	6.25	9.77	0.57	0.27
0.02	2500	0.17	1.36	6.25	39.06	0.48	0.34
0.1	2.44	0.83	0.29	6.25	156.25	0.30	0.29
0.1	9.77	0.73	0.40	6.25	625	0.19	0.40
0.1	39.06	0.61	0.64	6.25	2500	0.13	0.72
0.1	156.25	0.38	0.51	25	2.44	0.44	0.26
0.1	625	0.25	0.71	25	9.77	0.36	0.17
0.1	2500	0.17	1.23	25	39.06	0.23	0.09
0.39	2.44	0.92	1.67	25	156.25	0.16	0.09
0.39	9.77	0.76	0.56	25	625	0.10	0.13
0.39	39.06	0.59	0.54	25	2500	0.07	0.24
0.39	156.25	0.40	0.60	100	2.44	0.19	0.14
0.39	625	0.24	0.69	100	9.77	0.16	0.09
0.39	2500	0.15	1.01	100	39.06	0.12	0.06
1.56	2.44	0.86	0.85	100	156.25	0.08	0.04
1.56	9.77	0.71	0.42	100	625	0.04	0.03
1.56	39.06	0.53	0.38	100	2500	0.03	0.06

[0554] 细胞系:TMD8

[0555] RRID细胞登录标识符:CVCL_A442

[0556] 参考文献:Tohda等人,Leuk.Res.30:1385-1390(2006)

[0557]

ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI
0.02	2.44	0.98	3.70	0.39	156.25	0.81	1.63
0.02	9.77	0.96	3.64	0.39	625	0.68	1.40
0.02	39.06	0.87	1.02	0.39	2500	0.55	1.83
0.02	156.25	0.77	0.93	1.56	2.44	0.79	0.30
0.02	625	0.72	2.09	1.56	9.77	0.77	0.33
0.02	2500	0.59	2.45	1.56	39.06	0.68	0.33
0.1	2.44	0.94	0.47	1.56	156.25	0.64	0.48
0.1	9.77	0.87	0.29	1.56	625	0.51	0.50
0.1	39.06	0.88	1.19	1.56	2500	0.40	0.63
0.1	156.25	0.77	0.93	6.25	2.44	0.31	0.63
0.1	625	0.70	1.75	6.25	9.77	0.28	0.61
0.1	2500	0.59	2.46	6.25	39.06	0.21	0.55
0.39	2.44	0.95	0.82	6.25	156.25	0.19	0.54
0.39	9.77	0.87	0.32	6.25	625	0.10	0.44
0.39	39.06	0.81	0.47	6.25	2500	0.08	0.42

[0558] 细胞系: VAL

[0559] RRID细胞登录标识符: CVCL_1819

[0560]

ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI
0.02	2.44	0.73	0.70	0.39	2.44	0.52	0.77
0.02	9.77	0.46	0.81	0.39	9.77	0.32	0.72
0.02	39.06	0.21	0.98	0.39	39.06	0.13	0.66
0.1	2.44	0.66	0.64	1.56	2.44	0.28	1.04
0.1	9.77	0.42	0.77	1.56	9.77	0.16	0.74
0.1	39.06	0.19	0.92	1.56	39.06	0.05	0.43

[0561] 细胞系: WSU-DLCL2

[0562] RRID细胞登录标识符: CVCL_1902

[0563]

ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI	ADCx19 (pM)	维奈妥拉 (nM)	Fa	CI
0.02	2.44	0.87	0.21	1.56	625	0.65	1.76
0.02	9.77	0.91	1.98	1.56	2500	0.54	1.77
0.02	39.06	0.89	5.03	1.56	10000	0.14	0.03
0.02	156.25	0.85	7.56	6.25	2.44	0.61	0.70
0.02	625	0.77	6.89	6.25	9.77	0.57	0.52
0.02	2500	0.68	8.49	6.25	39.06	0.46	0.22
0.02	10000	0.13	0.03	6.25	156.25	0.43	0.19
0.1	2.44	0.87	0.40	6.25	625	0.38	0.18
0.1	9.77	0.89	1.58	6.25	2500	0.32	0.20
0.1	39.06	0.87	2.72	6.25	10000	0.13	0.03
0.1	156.25	0.84	6.53	25	2.44	0.32	0.23
0.1	625	0.79	10.42	25	9.77	0.27	0.15
0.1	2500	0.65	6.18	25	39.06	0.24	0.10
0.1	10000	0.13	0.03	25	156.25	0.22	0.08
0.39	2.44	0.88	1.21	25	625	0.19	0.07
0.39	9.77	0.89	2.50	25	2500	0.18	0.07
0.39	39.06	0.85	2.54	25	10000	0.07	0.01
0.39	156.25	0.80	2.98	100	2.44	0.23	0.35
0.39	625	0.73	4.18	100	9.77	0.20	0.26
0.39	2500	0.63	4.85	100	39.06	0.17	0.17
0.39	10000	0.13	0.03	100	156.25	0.15	0.13
1.56	2.44	0.85	2.47	100	625	0.14	0.11
1.56	9.77	0.82	1.87	100	2500	0.13	0.10
1.56	39.06	0.81	2.34	100	10000	0.04	0.01
1.56	156.25	0.77	2.71				

[0564] 结论

[0565] ADCx19的强效单一药剂体外抗淋巴瘤活性与其靶标表达相关并且支持目前正在进行的复发/难治性DLBCL的临床研究。新型维奈妥拉组合数据表示临床协同作用。

[0001] SEQUENCE LISTING
 [0002] <110> ADC治疗有限公司
 [0003] 免疫医疗有限公司
 [0004] <120> 组合疗法
 [0005] <130> P21111550WP
 [0006] <150> GB 1814207.5
 [0007] <151> 2018-08-31
 [0008] <150> GB 1908225.4
 [0009] <151> 2019-06-10
 [0010] <160> 15
 [0011] <170> PatentIn version 3.5
 [0012] <210> 1
 [0013] <211> 119
 [0014] <212> PRT
 [0015] <213> Artificial Sequence
 [0016] <220>
 [0017] <223> 抗CD19-ADC抗体RB4v1.0 VH
 [0018] <400> 1
 [0019] Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 [0020] 1 5 10 15
 [0021] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
 [0022] 20 25 30
 [0023] Trp Met His Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0024] 35 40 45
 [0025] Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 [0026] 50 55 60
 [0027] Lys Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0028] 65 70 75 80
 [0029] Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0030] 85 90 95
 [0031] Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 [0032] 100 105 110
 [0033] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 [0034] 115
 [0035] <210> 2
 [0036] <211> 119
 [0037] <212> PRT
 [0038] <213> Artificial Sequence

[0039] <220>
 [0040] <223> 抗CD19-ADC抗体RB4v1.2 VH
 [0041] <400> 2
 [0042] Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
 [0043] 1 5 10 15
 [0044] Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn
 [0045] 20 25 30
 [0046] Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0047] 35 40 45
 [0048] Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe
 [0049] 50 55 60
 [0050] Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
 [0051] 65 70 75 80
 [0052] Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 [0053] 85 90 95
 [0054] Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
 [0055] 100 105 110
 [0056] Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
 [0057] 115
 [0058] <210> 3
 [0059] <211> 121
 [0060] <212> PRT
 [0061] <213> Artificial Sequence
 [0062] <220>
 [0063] <223> 抗CD19-ADC抗体B43 VH
 [0064] <400> 3
 [0065] Gln Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
 [0066] 1 5 10 15
 [0067] Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr
 [0068] 20 25 30
 [0069] Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
 [0070] 35 40 45
 [0071] Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe
 [0072] 50 55 60
 [0073] Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
 [0074] 65 70 75 80
 [0075] Met Gln Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Ser Cys
 [0076] 85 90 95
 [0077] Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp

[0078]	100	105	110
[0079]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr		
[0080]	115	120	
[0081]	<210> 4		
[0082]	<211> 123		
[0083]	<212> PRT		
[0084]	<213> Artificial Sequence		
[0085]	<220>		
[0086]	<223> 抗CD19-ADC抗体HD37 VH		
[0087]	<400> 4		
[0088]	Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser		
[0089]	1 5 10 15		
[0090]	Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Ser Ser Tyr		
[0091]	20 25 30		
[0092]	Trp Met Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0093]	35 40 45		
[0094]	Gly Gln Ile Trp Pro Gly Asp Gly Asp Thr Asn Tyr Asn Gly Lys Phe		
[0095]	50 55 60		
[0096]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Glu Ser Ser Ser Thr Ala Tyr		
[0097]	65 70 75 80		
[0098]	Met Gln Leu Ser Ser Leu Ala Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys		
[0099]	85 90 95		
[0100]	Ala Arg Arg Glu Thr Thr Thr Val Gly Arg Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp		
[0101]	100 105 110		
[0102]	Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser		
[0103]	115 120		
[0104]	<210> 5		
[0105]	<211> 120		
[0106]	<212> PRT		
[0107]	<213> Artificial Sequence		
[0108]	<220>		
[0109]	<223> 抗CD19-ADC抗体4G7 VH		
[0110]	<400> 5		
[0111]	Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Ile Lys Pro Gly Ala		
[0112]	1 5 10 15		
[0113]	Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr		
[0114]	20 25 30		
[0115]	Val Met His Trp Val Lys Gln Lys Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile		
[0116]	35 40 45		

[0117]	Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Asn Asp Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
[0118]	50 55 60
[0119]	Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
[0120]	65 70 75 80
[0121]	Met Glu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
[0122]	85 90 95
[0123]	Ala Arg Gly Thr Tyr Tyr Tyr Gly Ser Arg Val Phe Asp Tyr Trp Gly
[0124]	100 105 110
[0125]	Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser
[0126]	115 120
[0127]	<210> 6
[0128]	<211> 119
[0129]	<212> PRT
[0130]	<213> Artificial Sequence
[0131]	<220>
[0132]	<223> 抗CD19-ADC抗体FMC63 VH
[0133]	<400> 6
[0134]	Glu Val Lys Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
[0135]	1 5 10 15
[0136]	Ser Leu Ser Val Thr Cys Thr Val Ser Gly Val Ser Leu Pro Asp Tyr
[0137]	20 25 30
[0138]	Gly Val Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Arg Lys Gly Leu Glu Trp Leu
[0139]	35 40 45
[0140]	Gly Val Ile Trp Gly Ser Glu Thr Thr Tyr Tyr Asn Ser Ala Leu Lys
[0141]	50 55 60
[0142]	Ser Arg Leu Thr Ile Ile Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Leu
[0143]	65 70 75 80
[0144]	Lys Met Asn Ser Leu Gln Thr Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
[0145]	85 90 95
[0146]	Lys His Tyr Tyr Tyr Gly Gly Ser Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln
[0147]	100 105 110
[0148]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser
[0149]	115
[0150]	<210> 7
[0151]	<211> 104
[0152]	<212> PRT
[0153]	<213> Artificial Sequence
[0154]	<220>
[0155]	<223> 抗CD19-ADC抗体RB4v1.0 VK

[0156]	<400> 7
[0157]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[0158]	1 5 10 15
[0159]	Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
[0160]	20 25 30
[0161]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
[0162]	35 40 45
[0163]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0164]	50 55 60
[0165]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
[0166]	65 70 75 80
[0167]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
[0168]	85 90 95
[0169]	Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0170]	100
[0171]	<210> 8
[0172]	<211> 104
[0173]	<212> PRT
[0174]	<213> Artificial Sequence
[0175]	<220>
[0176]	<223> 抗CD19-ADC抗体RB4v1.2 VK
[0177]	<400> 8
[0178]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly
[0179]	1 5 10 15
[0180]	Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met
[0181]	20 25 30
[0182]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
[0183]	35 40 45
[0184]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0185]	50 55 60
[0186]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
[0187]	65 70 75 80
[0188]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
[0189]	85 90 95
[0190]	Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
[0191]	100
[0192]	<210> 9
[0193]	<211> 111
[0194]	<212> PRT

[0195]	<213> Artificial Sequence															
[0196]	<220>															
[0197]	<223> 抗CD19-ADC抗体B43 VK															
[0198]	<400> 9															
[0199]	Glu	Leu	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[0200]	1				5					10					15	
[0201]	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp
[0202]				20					25					30		
[0203]	Gly	Asp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
[0204]				35					40					45		
[0205]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Val	Ser	Gly	Ile	Pro	Pro
[0206]		50						55					60			
[0207]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
[0208]	65					70					75					80
[0209]	Pro	Val	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	Gln	Ser	Thr
[0210]						85				90					95	
[0211]	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[0212]						100				105					110	
[0213]	<210> 10															
[0214]	<211> 111															
[0215]	<212> PRT															
[0216]	<213> Artificial Sequence															
[0217]	<220>															
[0218]	<223> 抗CD19-ADC抗体HD37 VK															
[0219]	<400> 10															
[0220]	Asp	Ile	Leu	Leu	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
[0221]	1				5					10					15	
[0222]	Gln	Arg	Ala	Thr	Ile	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Asp	Tyr	Asp
[0223]				20					25					30		
[0224]	Gly	Asp	Ser	Tyr	Leu	Asn	Trp	Tyr	Gln	Gln	Ile	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro
[0225]				35					40					45		
[0226]	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Asp	Ala	Ser	Asn	Leu	Val	Ser	Gly	Ile	Pro	Pro
[0227]		50						55					60			
[0228]	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His
[0229]	65					70					75					80
[0230]	Pro	Val	Glu	Lys	Val	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	His	Cys	Gln	Gln	Ser	Thr
[0231]						85				90					95	
[0232]	Glu	Asp	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	
[0233]						100				105					110	

54

[0273]		85		90		95
[0274]	Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Thr					
[0275]		100		105		
[0276]	<210> 13					
[0277]	<211> 449					
[0278]	<212> PRT					
[0279]	<213> Artificial Sequence					
[0280]	<220>					
[0281]	<223> 抗CD19-ADC抗体RB4v1.2-HC					
[0282]	<400> 13					
[0283]	Gln Val Gln Leu Val Gln Pro Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala					
[0284]	1	5		10		15
[0285]	Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Asn					
[0286]		20		25		30
[0287]	Trp Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile					
[0288]		35		40		45
[0289]	Gly Glu Ile Asp Pro Ser Asp Ser Tyr Thr Asn Tyr Asn Gln Asn Phe					
[0290]		50		55		60
[0291]	Gln Gly Lys Ala Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr					
[0292]	65	70		75		80
[0293]	Met Glu Val Ser Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys					
[0294]		85		90		95
[0295]	Ala Arg Gly Ser Asn Pro Tyr Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln					
[0296]		100		105		110
[0297]	Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val					
[0298]		115		120		125
[0299]	Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala					
[0300]		130		135		140
[0301]	Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser					
[0302]	145	150		155		160
[0303]	Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val					
[0304]		165		170		175
[0305]	Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro					
[0306]		180		185		190
[0307]	Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys					
[0308]		195		200		205
[0309]	Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp					
[0310]		210		215		220
[0311]	Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly					

[0312]	225	230	235	240
[0313]	Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
[0314]		245	250	255
[0315]	Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
[0316]		260	265	270
[0317]	Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
[0318]		275	280	285
[0319]	Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg			
[0320]		290	295	300
[0321]	Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
[0322]	305	310	315	320
[0323]	Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
[0324]		325	330	335
[0325]	Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
[0326]		340	345	350
[0327]	Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
[0328]		355	360	365
[0329]	Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
[0330]		370	375	380
[0331]	Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val			
[0332]	385	390	395	400
[0333]	Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp			
[0334]		405	410	415
[0335]	Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His			
[0336]		420	425	430
[0337]	Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro			
[0338]		435	440	445
[0339]	Gly			
[0340]	<210> 14			
[0341]	<211> 211			
[0342]	<212> PRT			
[0343]	<213> Artificial Sequence			
[0344]	<220>			
[0345]	<223> 抗CD19-ADC抗体RB4v1.2-LC			
[0346]	<400> 14			
[0347]	Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ile Met Ser Ala Ser Pro Gly			
[0348]	1	5	10	15
[0349]	Glu Arg Val Thr Met Thr Cys Ser Ala Ser Ser Gly Val Asn Tyr Met			
[0350]		20	25	30

[0351]	His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ser Pro Arg Arg Trp Ile Tyr
[0352]	35 40 45
[0353]	Asp Thr Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser
[0354]	50 55 60
[0355]	Gly Ser Gly Thr Ser Tyr Ser Leu Thr Ile Ser Ser Met Glu Pro Glu
[0356]	65 70 75 80
[0357]	Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys His Gln Arg Gly Ser Tyr Thr Phe Gly
[0358]	85 90 95
[0359]	Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val
[0360]	100 105 110
[0361]	Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser
[0362]	115 120 125
[0363]	Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln
[0364]	130 135 140
[0365]	Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val
[0366]	145 150 155 160
[0367]	Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu
[0368]	165 170 175
[0369]	Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu
[0370]	180 185 190
[0371]	Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg
[0372]	195 200 205
[0373]	Gly Glu Cys
[0374]	210
[0375]	<210> 15
[0376]	<211> 18
[0377]	<212> DNA
[0378]	<213> Artificial Sequence
[0379]	<220>
[0380]	<223> 奥利默森 (G3139) 低聚核苷酸结构
[0381]	<400> 15
[0382]	tctcccagcg tgcgccat 18

序列

SEQ ID NO. 1 (RB4v1.0 VH):

QVQLVQPGAELVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQRPGQGLEWIGEIDPSDSY
TNYNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT
SVTVS

SEQ ID NO. 2 (RB4v1.2 VH):

QVQLVQPGAELVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGEIDPSDSY
TNYNQNFQKGAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT
SVTVS

SEQ ID NO. 3 (B43 VH):

QVQLLESGLVLRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGD
TNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLRSSEDSAVYSCARRETTTVGRYYYAMDYWG
QGTTVT

SEQ ID NO. 4 (HD37 VH):

QVQLQQSGAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIWPGDGD
TNYNGKFKGKATLTADESSSTAYMQLSSLASEDSAVYFCARRETTTVGRYYYAMDYWG
QGTSVTVS

SEQ ID NO. 5 (4G7 VH):

EVQLQQSGPELIKPGASVKMSCKASGYTFTSYVMHWVKQKPGQGLEWIGYINPYNDGT
KYNEKFKGKATLTSDKSSSTAYMELSSLTSEDSAVYYCARGTYYYGSRVFDYWGQGT
LTVS

SEQ ID NO. 6 (FMC63 VH):

EVKLQESGPGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRKGLEWLGVIWGSETTY
YNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSTV
VS

SEQ ID NO.7 (RB4v1.0 VK):

EIVLTQSPAISASPGERVMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGV
ARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQRGSYTFGGGTKLEIK

图1A

SEQ ID NO. 8 (RB4v1.2 VK):

EIVLTQSPAISASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPA
ARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQGRGSYTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO. 9 (B43 VK):

ELVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVS
GIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO. 10 (HD37 VK):

DILLTQTPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGD SYLNWYQQIPGQPPKLLIYDASNLVS
GIPPRFSGSGSGTDFTLNIHPVEKVDAAATYHCQQSTEDPWTFGGGTKLEIK

SEQ ID NO. 11 (4G7 VK):

DIVMTQAAPSIPVTPGESVSI SCRSSKSLNSNGNTYLYWFLQRPQGSPQLLIYRMSNLA
SGVPDRFSGSGSGTAFTLRISRVEAEDVGVYYCMQHLEYPFTFGAGTKLELK

SEQ ID NO. 12 (FMC63 VK):

DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYL N WYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPS
RFSGSGSGTDYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGTKLEIT

SEQ ID NO. 13 (RB4v1.2-HC):

QVQLVQPGAEEVVKPGASVKLSCKTSGYTFTSNWMHWVKQAPGQGLEWIGEIDPSDSY
TNYNQNFQGKAKLTVDKSTSTAYMEVSSLRSDDTAVYYCARGSNPYYYAMDYWGQGT
SVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTF
PAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPC
PAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK
TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFL
YSKLTVDKSRWQQGNV FSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSPG

SEQ ID NO. 14 (RB4v1.2-LC):

EIVLTQSPAISASPGERVTMTCSASSGVNYMHWYQQKPGTSPRRWIYDTSKLAGVPA
ARFSGSGSGTSYSLTISSMEPEDAATYYCHQGRGSYTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPS
DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTL
TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

图1B

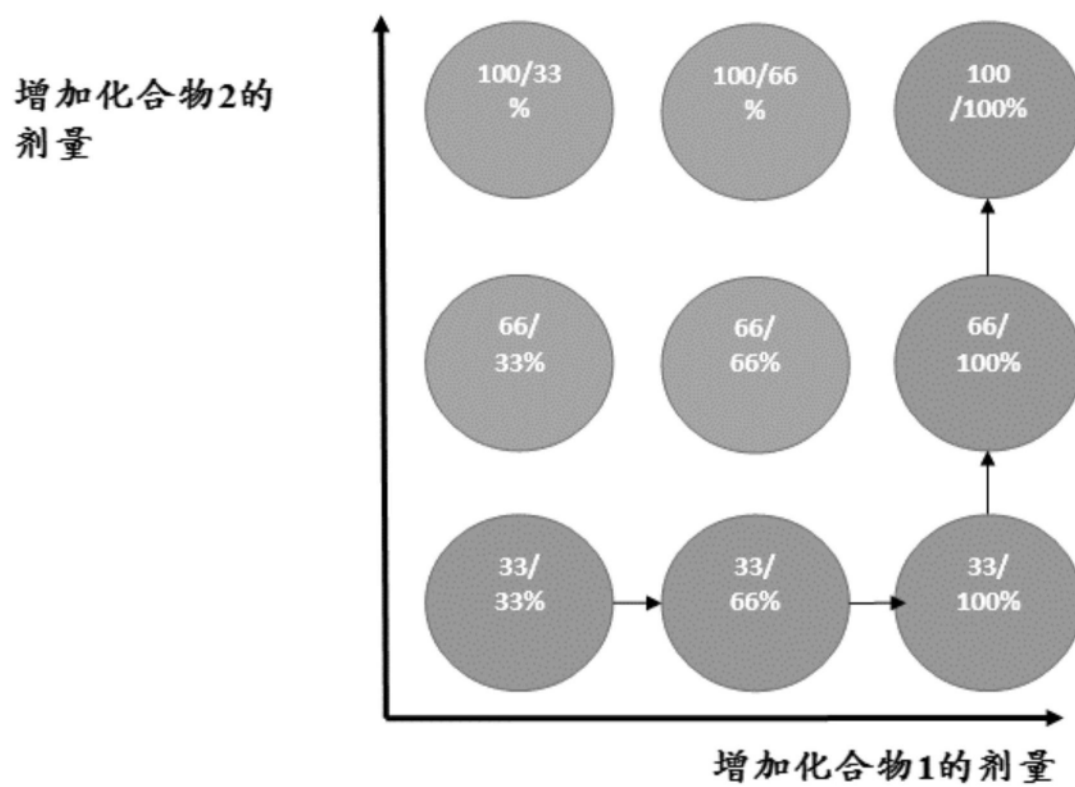


图2