



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 113613674 B

(45) 授权公告日 2024.11.05

(21) 申请号 202080018061.4

A61P 35/00 (2006.01)

(22) 申请日 2020.03.13

(56) 对比文件

(65) 同一申请的已公布的文献号

CN 107001463 A, 2017.08.01

申请公布号 CN 113613674 A

Lydia Meder等. Combined VEGF and PD-L1 blockade displays synergistic treatment effects in an autochthonous mouse model of small cell lung cancer. Cancer Res.. 2018, 第78卷4270-4281.

(43) 申请公布日 2021.11.05

(66) 本国优先权数据

201910198348.9 2019.03.15 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.14

Y Cheng等. Anlotinib as Third-Line or Further-Line Treatment in Relapsed SCLC: A Multicentre, Randomized, Double-Blind Phase 2 Trial. Journal of Thoracic Oncology. 2018, 第13卷S351-S352.

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2020/079211 2020.03.13

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/187152 ZH 2020.09.24

L. Horn等. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. The New England Journal of Medicine. 2018, 第379卷2220-2229.

(73) 专利权人 正大天晴药业集团股份有限公司

地址 222062 江苏省连云港市郁州南路369号

专利权人 正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司

Cheng Ying等. Benmelstobart, anlotinib and chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized phase 3 trial. NATURE MEDICINE. 2024, 1-19.

(72) 发明人 王善春 王训强 于鼎 刘雯雯

束超 范孟雪

审查员 夏向东

(51) Int. Cl.

A61K 39/395 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

权利要求书2页 说明书16页

序列表11页

(54) 发明名称

治疗小细胞肺癌的联用药物组合物

(57) 摘要

属于生物医药领域, 涉及用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物, 其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼, 其具有良好的抗小细胞肺癌活性。

1. 一种联用药物组合物在制备用于治疗小细胞肺癌的药物的用途,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼,所述抗PD-L1抗体包含:以SEQ ID NO:1示出的氨基酸序列的重链CDR1区,以SEQ ID NO:2示出的氨基酸序列的重链CDR2区,以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的重链CDR3区;以及以SEQ ID NO:7示出的氨基酸序列的轻链CDR1区,以SEQ ID NO:8示出的氨基酸序列的轻链CDR2区,以SEQ ID NO:9示出的氨基酸序列的轻链CDR3区,所述小细胞肺癌选自广泛期小细胞肺癌。

2. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包括抗PD-L1抗体药物组合物和安罗替尼的药物组合物。

3. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包装于同一试剂盒中,所述试剂盒还包括PD-L1抗体和安罗替尼联合使用治疗小细胞肺癌的说明。

4. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg或12mg安罗替尼的药物组合物。

5. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包括重量比为(0.35-29):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

6. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包括重量比为(3.5-29):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

7. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包括重量比为(3.5-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

8. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物包括重量比为(7-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

9. 根据权利要求1所述的用途,其中,所述联用药物组合物为适用于在单个治疗周期内施用的制剂,包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和含84~168mg安罗替尼的药物组合物。

10. 根据权利要求9所述的用途,其中,所述单个治疗周期为21天。

11. 抗PD-L1抗体和安罗替尼在制备治疗小细胞肺癌的药物的用途,所述抗PD-L1抗体包含:以SEQ ID NO:1示出的氨基酸序列的重链CDR1区,以SEQ ID NO:2示出的氨基酸序列的重链CDR2区,以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的重链CDR3区;以及以SEQ ID NO:7示出的氨基酸序列的轻链CDR1区,以SEQ ID NO:8示出的氨基酸序列的轻链CDR2区,以SEQ ID NO:9示出的氨基酸序列的轻链CDR3区,所述小细胞肺癌选自广泛期小细胞肺癌。

12. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述抗PD-L1抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式,可同时、顺序或间隔给药。

13. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述抗PD-L1抗体每周、每2周、每3周、或者每4周施用一次。

14. 根据权利要求13所述的用途,其特征在于,所述抗PD-L1抗体每3周施用一次。

15. 根据权利要求13所述的用途,其特征在于,所述抗PD-L1抗体每次以600~2400mg的剂量施用。

16. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述安罗替尼以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量,连续用药2周,停1周的给药方案给药。

17. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,21天为一个治疗周期,在每个周期的第一天

给予抗PD-L1抗体,在每个周期的第1-14天每天给予安罗替尼。

18. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,21天为一个治疗周期,在每个周期的第一天给予1200mg的抗PD-L1抗体,在每个周期的第1-14天每天给予6mg、8mg、10mg或12mg的安罗替尼。

19. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:SEQ ID NO:13所示的重链可变区;SEQ ID NO:15所示的轻链可变区。

20. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:SEQ ID NO:17所示的重链氨基酸序列和SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列。

21. 根据权利要求1或11所述的用途,其特征在于,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:选自hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变重链,和选自hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变轻链。

22. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,安罗替尼处于自由碱形式、或处于其药学上可接受的盐的形式。

23. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述小细胞肺癌为复发的或转移性小细胞肺癌。

24. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述小细胞肺癌包括敏感复发或难治复发的小细胞肺癌。

25. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述小细胞肺癌是接受过手术、化疗或放疗的小细胞肺癌。

26. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述小细胞肺癌是在先化疗药物治疗失败的小细胞肺癌。

27. 根据权利要求1或11所述的用途,其中,所述小细胞肺癌为脑转移的小细胞肺癌。

治疗小细胞肺癌的联用药物组合物

技术领域

[0001] 本申请属于生物医药领域,涉及治疗小细胞肺癌的联用药物组合物。

背景技术

[0002] 酪氨酸激酶是一组催化蛋白质酪氨酸残基磷酸化的酶,在细胞内的信号转导中起着重要的作用,它参与正常细胞的调节、信号传递和发育,也与肿瘤细胞的增殖、分化、迁移和凋亡密切相关。许多受体酪氨酸激酶都与肿瘤的形成相关,根据其细胞外区域结构的不同可分为表皮生长因子受体(EGFR)、血小板衍生生长因子受体(PDGFR)、血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)、成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等等。

[0003] PD-L1(Programmed death-ligand 1)又称为CD247和B7-H1,是程序性死亡分子1(Programmed death,PD-1)的一个配体。PD-L1在多种肿瘤细胞表面高表达,而且肿瘤的恶性程度以及不良预后与PD-L1的表达水平密切相关。在肿瘤微环境中,癌症细胞表面的PD-L1通过与T细胞表面的PD-1或CD80的结合,抑制T细胞的激活和增殖,促进效应T细胞进入衰竭或无反应状态,诱导T细胞的凋亡,刺激辅助T细胞分化成为调节性T细胞,从而阻止T细胞对肿瘤细胞的杀伤作用。抗PD-L1抗体可以通过阻断PD-L1与PD-1及CD80的相互作用,使得相关的负调控信号不能被启动与传导,从而避免了在肿瘤微环境中的效应T细胞的活性被抑制,使T细胞可以发挥杀伤和抑制肿瘤细胞的功能。由于抗PD-L1抗体能够直接作用于肿瘤组织,因而具有较高的特异性和安全性。

[0004] 小细胞肺癌(small cell lung cancer,SCLC)是肺癌中恶性程度最高的一种类型,具有进展快、转移早、易复发等特点,约占新发肺癌15%-20%,其发生与长期吸烟有密切关系;SCLC未经治疗者的中位生存期(median survival time,MST)仅为2个月-4个月;治疗后,局限期患者的MST约为15个月-20个月,广泛期患者的MST为8个月-13个月。同其它类型肺癌相比,SCLC对化疗和放疗比较敏感,然而,由于存在高复发率和耐药率,因此在治疗方面仍然面临诸多挑战(小细胞肺癌的诊疗进展,《中国肺癌杂志》,2011年10月,第14卷第10期,第819-824页)。

[0005] W02016022630公开了一类PD-L1抗体,对PD-L1具有较高的亲和力,能够显著抑制细胞表面的PD-L1和PD-1的相互作用,并显著促进T细胞分泌IL-2和INF- γ 。

[0006] 尽管对增殖性疾病(癌症)患者而言有许多治疗选择,仍需要更为有效的治疗剂以供临床使用,尤其是一种以上药物的组合使用。

[0007] 发明概述

[0008] 一方面,本申请提供用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0009] 进一步地,安罗替尼处于自由碱形式、或处于其药学上可接受的盐的形式。例如,所述安罗替尼的药学上可接受的盐可以是盐酸盐或二盐酸盐。

[0010] 进一步地,抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR1区;与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5所示的氨基

酸序列有至少80%同源性的重链CDR2区;与SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链CDR3区;与SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR1区;与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR2区;与SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链CDR3区。更进一步地,抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:选自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4的重链CDR1区;选自SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的重链CDR2区;选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6的重链CDR3区;选自SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10的轻链CDR1区;选自SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11的轻链CDR2区;选自SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12的轻链CDR3区。更进一步地,所述抗PD-L1抗体包含:具有以SEQ ID NO:1示出的氨基酸序列的重链CDR1区,具有以SEQ ID NO:2示出的氨基酸序列的重链CDR2区,具有以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的重链CDR3区;以及具有以SEQ ID NO:7示出的氨基酸序列的轻链CDR1区,具有以SEQ ID NO:8示出的氨基酸序列的轻链CDR2区,具有以SEQ ID NO:9示出的氨基酸序列的轻链CDR3区。更进一步地,抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列有至少80%同源性的重链可变区;与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列有至少80%同源性的轻链可变区。更进一步地,所述抗PD-L1抗体包含:选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变重链,和选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变轻链。

[0011] 进一步地,本申请的上述联用药物组合物包装于同一试剂盒中,所述试剂盒还包括PD-L1抗体和安罗替尼联合使用治疗小细胞肺癌的说明。

[0012] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。其中含抗PD-L1抗体的药物组合物为单剂量或者多剂量。

[0013] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。

[0014] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其为适用于在单个治疗周期(例如21天的一个治疗周期)内施用的制剂,包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和含84~168mg安罗替尼的药物组合物。

[0015] 进一步地,本申请提供了一种联用药物组合物,其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。其中,抗PD-L1抗体和安罗替尼可分开地包装或者包装在一起。并且其中,安罗替尼能够以多个等份(例如2等份、7等份、14等份、28等份或更多等份)进行包装;抗PD-L1抗体能够以单等份或多个等份(例如2等份、4等份或更多等份)进行包装。

[0016] 另一方面,本申请还提供本文中的联用药物组合物在制备用于治疗小细胞肺癌的药物的用途。或者,本申请还提供治疗小细胞肺癌的方法,其包括向受试者给予有效量的本申请的联用药物组合物。本申请还提供本申请的联用药物组合物用于治疗小细胞肺癌的用途。所述联用药物组合物包括抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0017] 另一方面,本申请还提供抗PD-L1抗体和安罗替尼在制备治疗小细胞肺癌的药物的用途。或者,本申请还提供治疗小细胞肺癌的方法,包括向受试者给予有效量的抗PD-L1

抗体和安罗替尼。本申请还提供抗PD-L1抗体和安罗替尼联用治疗小细胞肺癌的用途。或者,本申请还提供用于治疗小细胞肺癌的联用的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0018] 进一步地,所述抗PD-L1抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式,可同时、顺序或间隔给药。更进一步地,所述抗PD-L1抗体每周、每2周、每3周、或者每4周施用一次;优选地,所述抗PD-L1抗体每次以600~2400mg的剂量施用。更进一步地,所述安罗替尼以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量,连续用药2周,停1周的给药方案给药。

[0019] 另外,本申请提供用于治疗小细胞肺癌的试剂盒,所述试剂盒包括抗PD-L1抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物,以及抗PD-L1抗体和安罗替尼联合使用治疗小细胞肺癌的说明。

[0020] 进一步地,上述试剂盒为适用于在单个治疗周期(例如21天的一个治疗周期)内施用的试剂盒,包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和含84~168mg安罗替尼的药物组合物。

[0021] 发明详述

[0022] 一方面,本申请提供用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0023] 在本申请的一些实施方案中,所述联用药物组合物包括抗PD-L1抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物。

[0024] 在本申请的一些实施方案中,所述联用药物组合物包装于同一试剂盒中,所述试剂盒还包括PD-L1抗体和安罗替尼联合使用治疗小细胞肺癌的说明。

[0025] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。其中含抗PD-L1抗体的药物组合物为单剂量或者多剂量。

[0026] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括含600~2400mg的抗PD-L1抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。

[0027] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括重量比为(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的抗PD-L1抗体和安罗替尼。其中,抗PD-L1抗体和安罗替尼可分开地包装或者包装在一起。并且其中,安罗替尼能够以多个等份(例如2等份、7等份、14等份、28等份或更多等份)进行包装。

[0028] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体的药物组合物和安罗替尼的药物组合物,其中抗PD-L1抗体的药物组合物被制备为适合第一次给药时向患者给予600~2400mg的抗PD-L1抗体的单剂量或多剂量,所述安罗替尼的药物组合物被制备为适合连续14天、每天向患者给予6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的单剂量。

[0029] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体浓度为10-60mg/mL的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量为6mg、8mg、10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。

[0030] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体浓度为10mg/mL的抗PD-L1抗体的药物组合物和单剂量为8mg和/或10mg和/或

12mg安罗替尼的药物组合物。

[0031] 在一些实施方案中,提供了一种用于治疗小细胞肺癌的联用药物组合物,其包括含1200mg的抗PD-L1抗体以多剂量形式提供的药物组合物和单剂量为8mg和/或10mg和/或12mg安罗替尼的药物组合物。

[0032] 另一方面,本申请还提供联用药物组合物在制备用于治疗小细胞肺癌的药物的用途。本申请还提供治疗小细胞肺癌的方法,其包括向受试者给予有效量的本申请的联用药物组合物。本申请还提供联用药物组合物用于治疗小细胞肺癌的用途。在一些实施方案中,所述联用药物组合物包括抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0033] 另一方面,本申请还提供抗PD-L1抗体和安罗替尼在制备治疗小细胞肺癌的药物的用途。本申请还提供治疗小细胞肺癌的方法,包括向受试者给予有效量的抗PD-L1抗体和安罗替尼。本申请还提供抗PD-L1抗体和安罗替尼联用治疗小细胞肺癌的用途。本申请还提供用于治疗小细胞肺癌的联用的抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0034] 又一方面,本申请提供用于治疗小细胞肺癌的试剂盒,所述试剂盒包括抗PD-L1抗体药物组合物和安罗替尼药物组合物,以及抗PD-L1抗体和安罗替尼联合使用治疗小细胞肺癌的说明。

[0035] 又一方面,本申请还提供用于治疗小细胞肺癌的抗PD-L1抗体。本申请还提供治疗小细胞肺癌的方法,其包括向受试者给予有效量的本申请的抗PD-L1抗体。本申请还提供抗PD-L1抗体用于治疗小细胞肺癌的用途。本申请还提供抗PD-L1抗体在制备用于治疗小细胞肺癌的药物中的用途。

[0036] 联用药物组合物的给药/治疗方案

[0037] 在一个方面,本发明提供一种联用药物组合物,其包括抗PD-L1抗体和安罗替尼。

[0038] 在本申请的一些实施方案中,上述用途或者治疗方法中,所述抗PD-L1抗体和安罗替尼各自呈药物组合物的形式,可同时、顺序或间隔给药。

[0039] 在本申请的一些实施方案中,上述用途或者治疗方法中,所述抗PD-L1抗体和安罗替尼各自以间隔给药的方式给药。在一些实施方案中所述抗体和安罗替尼分别以相同或者不同的给药方案进行给药。在一些实施方案中,分别以不同的给药方案进行给药。

[0040] 在本申请的一些实施方案中,所述用途或治疗方法中,所述抗PD-L1抗体可以每周(q1w)、每2周(q2w)、每3周(q3w)、或者每4周(q4w)施用一次。在一个具体的实施方案中,每3周给予抗PD-L1抗体一次。在一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体每次以600~2400mg的剂量施用。

[0041] 所述安罗替尼可以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量,连续用药2周,停1周的给药方案给药。

[0042] 在一些实施方案中,抗PD-L1抗体和安罗替尼分别具有相同或者不同的治疗周期。在一些具体的实施方案中,抗PD-L1抗体和安罗替尼具有相同的治疗周期,例如每1周、每2周、每3周或者每4周为一个治疗周期。

[0043] 在本申请的一些实施方案中,所述用途或者治疗方法中,21天为一个治疗周期,在每个周期的第一天给予PD-L1抗体,在每个周期的第1-14天每天给予安罗替尼。在一个具体的实施方案中,在每个周期的第一天给予PD-L1抗体一次,在每个周期的第1-14天每天一次给予安罗替尼。

[0044] 在本申请的一些实施方案中,所述用途或者治疗方法中,其中所述抗PD-L1抗体可以包括选自0.01至40mg/kg,0.1至30mg/kg,0.1至20mg/kg,0.1至15mg/kg,0.1至10mg/kg,1至15mg/kg,1至20mg/kg,1至3mg/kg,3至10mg/kg,3至15mg/kg,3至20mg/kg,3至30mg/kg,10至20mg/kg,或15至20mg/kg的剂量给予受试者;或者以60mg至2400mg,90mg至约1800mg,120mg至1500mg,300mg至900mg,600mg至900mg,300mg至1200mg,600mg至1200mg,或900mg至1200mg的剂量施用于受试者。

[0045] 在所述用途或者治疗方法的一些实施方案中,21天为一个治疗周期,在每个周期的第一天给予1200mg的PD-L1抗体,在每个周期的第1-14天每天给予6mg、8mg、10mg和/或12mg的安罗替尼。

[0046] 在本申请的一些实施方案中,在每三周的一个治疗周期中,以(0.35-29):1、优选(3.5-29):1、更优选(3.5-14.5):1、最优选(7-14.5):1的重量比向受试者给予抗PD-L1抗体和安罗替尼,其中,将所述抗PD-L1抗体和安罗替尼分别以单剂量和多剂量进行给予。

[0047] 抗PD-L1抗体的药物组合物

[0048] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的单剂量包括300mg或600mg的抗PD-L1抗体。

[0049] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的总剂量为600~2400mg。在部分方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的总剂量包括选自600mg、900mg、1200mg、1500mg、1800mg、2100mg、2400mg、或上述任意值形成的范围。在部分方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物的总剂量优选600~2100mg、或900mg~1500mg。

[0050] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物包含缓冲液、等渗调节剂、稳定剂和/或表面活性剂中的一种或几种。特别地,所述抗PD-L1抗体的药物组合物包含1-150mg/mL抗PD-L1抗体(例如单抗)、3-50mM缓冲液、2-150mg/mL等渗调节剂/稳定剂和0.01-0.8mg/mL表面活性剂,且pH为约4.5-6.8。

[0051] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体的药物组合物以w/v计算,抗PD-L1单抗浓度约为5-150mg/mL;优选为约10-60mg/mL;更优选为约10-30mg/mL。在一些具体方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL、约60mg/mL、约70mg/mL、约80mg/mL、约90mg/mL、约100mg/mL、约110mg/mL或约120mg/mL,优选为约10mg/mL、约20mg/mL、约30mg/mL、约40mg/mL、约50mg/mL或约60mg/mL,更优选为约10mg/mL、约20mg/mL或约30mg/mL。在一些实施方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度为约10mg/mL。在另一些实施方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度为约30mg/mL。在另一些实施方案中,抗PD-L1单抗质量体积浓度为约60mg/mL。

[0052] 在本申请的一些实施方案中,所述缓冲液为组氨酸盐缓冲液。所述组氨酸盐缓冲液浓度约为5-30mM,优选约为10-25mM,更优选为约为10-20mM,最优选约为10-15mM。在一些具体方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度约为5mM、约10mM、约15mM、约20mM、约25mM或约30mM。在一些实施方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度约为10mM。在另一些实施方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度约为15mM。在另一些实施方案中,所述组氨酸盐缓冲液浓度约为20mM。其中,所述组氨酸盐缓冲液包含组氨酸和盐酸。

[0053] 在本申请的一些实施方案中,以w/v计算,所述等渗调节剂/稳定剂为约20-150mg/mL的蔗糖,优选约为40-100mg/mL的蔗糖,更优选约为60-80mg/mL的蔗糖。在一些具体方案

中,所述蔗糖的浓度约为40mg/mL、50mg/mL、60mg/mL、70mg/mL、80mg/mL、90mg/mL或100mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约为60mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约为70mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约为80mg/mL。在一些具体实施方案中,所述蔗糖的浓度约为90mg/mL。

[0054] 在本申请的一些实施方案中,所述表面活性剂选自聚山梨酯80、聚山梨酯20、泊洛沙姆188;优选聚山梨酯80或聚山梨酯20;更优选为聚山梨酯80。在一些方案中,以w/v计算,所述表面活性剂的浓度约为0.05-0.6mg/mL,优选约为0.1-0.4mg/mL,更优选约为0.2-0.3mg/mL。

[0055] 在本申请的一些实施方案中,以w/v计算,所述表面活性剂为约0.01-0.8mg/mL的聚山梨酯80或聚山梨酯20。在一些具体方案中,所述表面活性剂为约0.05-0.6mg/mL的聚山梨酯80,优选约为0.1-0.4mg/mL的聚山梨酯80,更优选约为0.2-0.3mg/mL的聚山梨酯80,最优选约为0.2mg/mL的聚山梨酯80。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.1mg/mL、0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL、0.5mg/mL或0.6mg/mL;优选地,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL、0.3mg/mL、0.4mg/mL或0.5mg/mL;更优地,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL、0.3mg/mL或0.4mg/mL;最优地,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.1mg/mL。在另一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.2mg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.3mg/mL。在另一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.4mg/mL。在一些实施方案中,所述药物组合物中聚山梨酯80含量约为0.5mg/mL。

[0056] 在本申请的一些实施方案中,所述药物组合物的水溶液pH值选自4.0-6.8;优选为4.5-6.5;更优选为5.5-6.0;最优选5.5。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约4.5、约4.8、约5.0、约5.2、约5.4、约5.5、约5.6、约5.8或约6.0,优选为约5.0、约5.2、约5.4、约5.5或约5.6,更优选为约5.5。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.0。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.2。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.4。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.5。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.6。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约5.8。在一些实施方案中,药物组合物水溶液的pH值为约6.0。

[0057] 在本申请的一些具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约20mg/mL的抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约70mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.1mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约20mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.0。本发明的一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约20mg/mL的抗PD-L1单抗,(b)质量体积浓度为约70mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.1mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度约20mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.0。

[0058] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约10mg/mL抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0059] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约50mg/mL的抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.3mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0060] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约100mg/mL的抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.5mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0061] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约30mg/mL的抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0062] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约60mg/mL的抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约10mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0063] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约10mg/mL的抗PD-L1抗体,(b)质量体积浓度为约70mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.4mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约20mM的组氨酸,(e)任选醋酸适量,调节组合物的pH值为约6.5。

[0064] 在本申请的另一个具体实施方案中,所述药物组合物包含:(a)质量体积浓度为约10mg/mL的抗PD-L1单抗,(b)质量体积浓度为约80mg/mL的蔗糖,(c)质量体积浓度为约0.2mg/mL的聚山梨酯80,(d)摩尔浓度为约20mM的组氨酸,(e)任选盐酸适量,调节组合物的pH值为约5.5。

[0065] 在本申请的另一个具体实施方案中,药物组合物为水溶性注射液,所述水溶性注射液包括但不限于未经冻干的水溶性制剂或冻干粉重构的水溶性制剂。在另一些方案中,药物组合物为冻干制剂。所述冻干制剂是指水溶液经历冻干过程制备的制剂,在该过程中物质首先被冷冻,然后先通过升华降低溶剂数量(初级干燥过程),然后通过脱附作用降低溶剂数量(二级干燥过程),直到溶剂数量为不再支持生物学活性或化学反应的值。本申请的冻干制剂还可以通过本领域已知的其它方法干燥,如喷雾干燥和鼓泡干燥(bubble drying)。

[0066] 安罗替尼的药物组合物

[0067] 在本申请的一些实施方案中,所述安罗替尼的药物组合物的单剂量包括6mg、8mg、10mg、或12mg的安罗替尼。

[0068] 在本申请的一些实施方案中,按照给药2周停1周的治疗周期,每个周期给予所述安罗替尼药物组合物的总剂量包括84~168mg。在部分方案中,所述安罗替尼药物组合物的总剂量包括选自84mg、112mg、140mg、168mg或上述任意值形成的范围。在部分方案中,所述安罗替尼药物组合物的总剂量优选包括112mg~168mg。

[0069] 抗PD-L1抗体

[0070] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体为W02016022630或CN107001463A中的抗体。

[0071] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链CDR1区;与SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链CDR2区;与SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链CDR3区;与SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链CDR1区;与SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链CDR2区;与SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链CDR3区。

[0072] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:选自SEQ ID NO:1或SEQ ID NO:4的重链CDR1区;选自SEQ ID NO:2或SEQ ID NO:5的重链CDR2区;选自SEQ ID NO:3或SEQ ID NO:6的重链CDR3区;选自SEQ ID NO:7或SEQ ID NO:10的轻链CDR1区;选自SEQ ID NO:8或SEQ ID NO:11的轻链CDR2区;选自SEQ ID NO:9或SEQ ID NO:12的轻链CDR3区。

[0073] 在本申请的一些实施方案中,本文所述的分离的抗PD-L1抗体包含:具有以SEQ ID NO:1示出的氨基酸序列的重链CDR1区,具有以SEQ ID NO:2示出的氨基酸序列的重链CDR2区,具有以SEQ ID NO:3示出的氨基酸序列的重链CDR3区;以及具有以SEQ ID NO:7示出的氨基酸序列的轻链CDR1区,具有以SEQ ID NO:8示出的氨基酸序列的轻链CDR2区,具有以SEQ ID NO:9示出的氨基酸序列的轻链CDR3区。

[0074] 本文所述的各CDR区及其上述的各种变体能够特异性地识别并结合PD-L1,从而有效地阻断PD-L1和PD-1之间的信号传导。

[0075] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:与SEQ ID NO:13或SEQ ID NO:14所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的重链可变区;与SEQ ID NO:15或SEQ ID NO:16所示的氨基酸序列有至少80%(例如81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%)同源性的轻链可变区。

[0076] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:13所示的重链可变区;如SEQ ID NO:15所示的轻链可变区。

[0077] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:14所示的重链可变区;如SEQ ID NO:16所示的轻链可变区。

[0078] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:17所示的重链氨基酸序列;如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列。

[0079] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:19所示的重链氨基酸序列;如SEQ ID NO:20所示的轻链氨基酸序列。

[0080] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含如下氨基酸序列:如SEQ ID NO:21所示的重链氨基酸序列;如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列。

[0081] 在一个具体实施方案中,本申请提供的抗PD-L1人源化单抗包含选自SEQ ID NO:1、SEQ ID NO:2、SEQ ID NO:3、SEQ ID NO:4、SEQ ID NO:5、SEQ ID NO:6、SEQ ID NO:7、SEQ ID NO:8、SEQ ID NO:9、SEQ ID NO:10、SEQ ID NO:11、SEQ ID NO:12、SEQ ID NO:13、SEQ ID NO:14、SEQ ID NO:15、SEQ ID NO:16、SEQ ID NO 17、SEQ ID NO 18、SEQ ID NO 19、SEQ ID NO 20、SEQ ID NO.21中的一个或多个的保守置换变体。包含所述保守置换变体的抗PD-L1人源化单抗保留特异性地识别并结合PD-L1的能力。

[0082] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体可为IgG1或IgG4抗体。

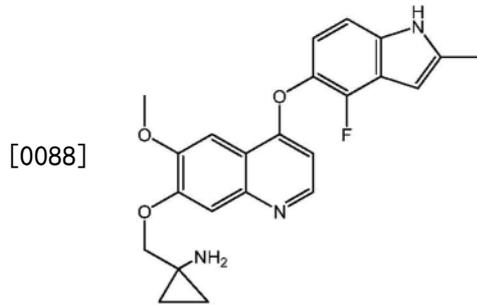
[0083] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体为IgG1抗体。在部分实施方案中,所述抗PD-L1抗体为糖基化的IgG1抗体。

[0084] 在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体包含选自13C5或5G11抗体的重链互补决定区(CDR),和选自13C5或5G11抗体的轻链互补决定区。在一个实施方案中,本申请所述的抗PD-L1抗体,其包含选自ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4嵌合抗体的可变重链,和选自ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4嵌合抗体的可变轻链。在一个实施方案中,本申请所述的抗PD-L1抗体,其包含选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变重链,和选自hu13C5-hIgG1、hu13C5-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4人源化抗体的可变轻链。可以参考专利文献W02016022630或CN107001463A的记载:13C5、ch13C5-hIgG1、ch13C5-hIgG4、hu13C5-hIgG1或hu13C5-hIgG4的HCDR1序列为SYGMS(SEQ ID NO:4),HCDR2序列为SISSGGSTYYPDVSKG(SEQ ID NO:5),HCDR3序列为GYDSGFAY(SEQ ID NO:6),LCDR1序列为ASQSVSTSSSSFMH(SEQ ID NO:10),LCDR2序列为YASNLES(SEQ ID NO:11),LCDR3序列为QHSWEIPYT(SEQ ID NO:12);5G11、ch5G11-hIgG1、ch5G11-hIgG4、hu5G11-hIgG1或hu5G11-hIgG4的HCDR1序列为TYGVH(SEQ ID NO:1),HCDR2序列为VIWRGVTTDYNAAFMS(SEQ ID NO:2),HCDR3序列为LGFYAMDY(SEQ ID NO:3),LCDR1序列为KASQSVSNDVA(SEQ ID NO:7),LCDR2序列为YAANRYT(SEQ ID NO:8),LCDR3序列为QQDYTSPYT(SEQ ID NO:9)。

[0085] 在本申请的一些实施方案中,所述药物组合中的抗PD-L1抗体可以选自一种或多种。如本申请所用,术语“多种”可以是多于一种,例如,两种,三种,四种,五种或更多种。例如,在本申请的一些实施方案中,所述抗PD-L1抗体选自包含如SEQ ID NO:13所示的重链可变区和如SEQ ID NO:15所示的轻链可变区,或选自包含如SEQ ID NO:14所示的重链可变区和如SEQ ID NO:16所示的轻链可变区,或选自上述的组合。又例如,所述抗PD-L1抗体选自如SEQ ID NO:17所示的重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列,或选自如SEQ ID NO:19所示的重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:20所示的轻链氨基酸序列,或选自如SEQ ID NO:21所示的重链氨基酸序列和如SEQ ID NO:18所示的轻链氨基酸序列,或选自上述任选多种的组合。

[0086] 安罗替尼

[0087] 如本申请所用,所述安罗替尼的自由碱的化学名为1-[[[4-(4-氟-2-甲基-1H-吡啶-5-基)氧基-6-甲氧基喹啉-7-基]氧基]甲基]环丙胺,其具有如下的结构式:



[0089] 如本申请所用,所述安罗替尼包括其非盐形式(例如,自由碱),也包括其药学上可接受的盐,所述非盐形式或盐都纳入本申请的保护范围内。例如,所述安罗替尼的药学上可接受的盐可以是盐酸盐或二盐酸盐。本申请中涉及的安罗替尼或其盐的剂量,除非另有说明,均基于安罗替尼游离碱的分子量。

[0090] 小细胞肺癌

[0091] 在一些实施方案中,所述的小细胞肺癌包括局限期和广泛期小细胞肺癌。在一些实施方案中,所述的小细胞肺癌为复发的和/或转移性小细胞肺癌。在一些实施方案中,所述的小细胞肺癌包括敏感复发和/或难治复发的小细胞肺癌。在本申请的一些实施方案中,所述小细胞肺癌是接受过手术、化疗和/或放疗的小细胞肺癌患者。在本申请的一些实施方案中,所述小细胞肺癌是在先化疗药物治疗失败的小细胞肺癌。在一些方案中,所述化疗选自包括铂类药物的化疗。在一些方案中,所述铂类药物包括但不限于顺铂、卡铂。在一些实施方案中,小细胞肺癌为脑转移的小细胞肺癌。

[0092] 所述的化疗药物包括但不限于铂类、鬼臼类、烷化剂类、喜树碱类、紫杉类、抗代谢类、抗生素类抗肿瘤药物中的一种或多种;可以列举的实例包括但不限于铂类(例如顺铂、卡铂、奈达铂、米铂、奥沙利铂)、依托泊苷、伊立替康、拓扑替康、紫杉醇、多西他赛、替莫唑胺、长春瑞滨、吉西他滨、环磷酰胺、阿霉素、长春新碱、苯达莫司汀、表阿霉素、甲氨蝶呤、氨柔比星中的一种或多种。

[0093] 施用方式

[0094] 下述内容并非限制本申请药物组合的施用方式。

[0095] 本申请的药物组合物中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同以适合的各种途径施用,包括但不限于,口服或肠胃外(通过静脉内、肌肉内、局部或皮下途径)。在一些实施方案中,本申请的药物组合的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同口服施用或注射施用,例如静脉注射或腹腔注射。

[0096] 本申请的药物组合物中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同是适合的剂型,包括,但不限于,片剂、含片、丸剂、胶囊剂(例如硬胶囊、软胶囊、肠溶胶囊、微囊剂)、酞剂、颗粒剂、糖浆剂、注射剂(肌肉内、静脉内、腹腔内)、颗粒剂、乳剂、悬浮液、溶液、分散剂和用于口服或非口服给药的缓释制剂的剂型。

[0097] 本申请的药物组合物中的组分可以各自独立地、或者其中的部分或全部共同含有药学上可接受的载体和/或赋形剂。

[0098] 本申请的药物组合还可以包含另外的治疗剂。在一个实施方式中,所述另外的治疗剂可以是本领域已知的小细胞癌症治疗剂。

[0099] 技术效果

[0100] 通常,使用上述的本申请的联用药物组合物将有助于:

[0101] (1) 与单独给予该组合中的任一药物相比,在减少肿瘤的生长或甚至消除肿瘤方面产生更好的疗效;

[0102] (2) 与该组合中的任一药物单独给药相比,提供更少量的给药;

[0103] (3) 提供在患者中具有良好耐受的治疗,与单一给予的任一药物相比,其不良反应和/或并发症更少;

[0104] (4) 提供在所治疗患者之中的更好的疾病控制率;

[0105] (5) 提供在所治疗的患者具有更长的生存期(例如中位生存期、无进展生存期或总生存期);

[0106] (6) 提供相比于标准的化疗而言,所治疗患者具有更长的生存期(例如中位生存期、无进展生存期或总生存期);

[0107] (7) 提供更长时间的疾病缓解持续时间(DOR);和/或

[0108] (8) 与单独给予该组合中的任一药物相比,具有良好的小细胞肺癌的抑制活性,表现出更优异的抗肿瘤协同效果。

[0109] 定义和说明

[0110] 除非另有说明,本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的,而应该按照本领域普通的含义去理解。当本申请中出现商品名时,意在指代其对应的商品或其活性成分。

[0111] 如文本所用,术语“联用药物组合物”是指同时或先后施用的两种或两种以上的活性成分(以各自的活性成分本身的形式施用,或者以其各自的药学上可接受的盐或酯等衍生物、前药或组合物的形式施用)的组合。在本文中,术语“联用药物组合物”、“药物组合物”和“药物组合”可互换使用。

[0112] 如本文所用,术语“抗体”是指具有至少一个抗原结合结构域的结合蛋白。本申请的抗体和其片段可以是整个抗体或其任何片段。因此,本申请的抗体和片段包括单克隆抗体或其片段和抗体变体或其片段,以及免疫缀合物。抗体片段的实例包括Fab片段、Fab'片段、F(ab')₂片段、Fv片段、分离的CDR区、单链Fv分子(scFv)、Fd片段和本领域已知的其它抗体片段。抗体和其片段还可以包括重组多肽、融合蛋白和双特异性抗体。本文公开的抗PD-L1抗体和其片段可以是IgG1、IgG2、IgG3或IgG4同种型。术语“同种型”是指由重链恒定区基因编码的抗体种类。在一个实施方案中,本文公开的抗PD-L1抗体和其片段是IgG1或IgG4同种型。本发明的PD-L1抗体和其片段可以衍生自任何物种,其包括但不限于小鼠、大鼠、兔、灵长类动物、美洲驼和人。PD-L1抗体和其片段可以是嵌合抗体、人源化抗体或完整的人抗体。在一个实施方案中,抗PD-L1抗体是由源自小鼠的杂交瘤细胞系产生的抗体。因此,在一个实施方案中,抗PD-L1抗体是鼠类抗体。在另一个实施方案中,抗PD-L1抗体是嵌合抗体。在另一个实施方案中,嵌合抗体是小鼠-人嵌合抗体。在另一个实施方案中,抗体是人源化抗体。在另一个实施方案中,抗体衍生自鼠类抗体并且是人源化的。

[0113] “人源化抗体”是下述抗体:所述抗体含有衍生自非人抗体的互补决定区(CDR);和

衍生自人抗体的框架区以及恒定区。例如,本文提供的抗PD-L1抗体可以包含衍生自一种或多种鼠类抗体的CDR以及人框架区和恒定区。因此,在一个实施方案中,本文提供的人源化抗体与所述抗体的CDR所衍生自的鼠类抗体结合PD-L1上的相同表位。本文提供了示例性人源化抗体。包含本文提供的重链CDR和轻链CDR的另外的抗PD-L1抗体或其变体可以使用任何人框架序列产生,并且也包括在本发明中。在一个实施方案中,适用于在本申请中使用的框架序列包括在结构上与本文提供的框架序列类似的那些框架序列。可以在框架区中进行另外修饰以改进本文提供的抗体的特性。此类另外的框架修饰可以包括化学修饰;点突变以降低免疫原性或去除T细胞表位;或使突变回复为原始种系序列中的残基。在一些实施方案中,此类修饰包括对应于本文示例的突变的那些修饰,包括对种系序列的回复突变。例如,在一个实施方案中,本文提供的人源化抗体的VH和/或VL的人框架区中的一个或多个氨基酸被回复突变为亲本鼠类抗体中对应的氨基酸。例如,对于人源化5G11和人源化13C5的VH和VL,上述模板人抗体的框架氨基酸的几个位点被回复突变为小鼠5G11和13C5抗体中对应的氨基酸序列。在一个实施方案中,轻链可变区的位置53和/或60和/或67处的氨基酸被回复突变为在小鼠5G11或13C5轻链可变区中的所述位置处发现的对应的氨基酸。在另一个实施方案中,重链可变区的位置24和/或28和/或30和/或49和/或73和/或83和/或94处的氨基酸被回复突变为在小鼠5G11或13C5重链可变区中的所述位置处发现的对应的氨基酸。在一个实施方案中,人源化5G11抗体包含轻链可变区,其中在位置60处的氨基酸从Ser(S)突变为Asp(D),并且在位置67处的氨基酸从Ser(S)突变为Tyr(Y);以及重链可变区,其中在位置24处的氨基酸从Phe(F)突变为Val(V),在位置49处的氨基酸从Ala(A)突变为Gly(G),在位置73处的氨基酸从Thr(T)突变为Asn(N),并且在位置83处的氨基酸从Thr(T)突变为Asn(N)。在一个实施方案中,人源化13C5抗体包含轻链可变区,其中在位置53处的氨基酸从Tyr(Y)突变为Lys(K);以及重链可变区,其中在位置28处的氨基酸从Thr(T)突变为Ile(I),在位置30处的氨基酸从Ser(S)突变为Arg(R),在位置49处的氨基酸从Ser(S)突变为Ala(A),并且在位置94处的氨基酸从Tyr(Y)突变为Asp(D)。另外的或另选的回复突变可以在本文提供的人源化抗体的框架区中进行以改进抗体的特性。本发明还包括下述人源化抗体,所述人源化抗体结合PD-L1并且包含对应于本文所述的相对于任何合适的框架序列的示例性修饰的框架修饰,以及以其它方式改进抗体特性的其他框架修饰。

[0114] 本申请提供了结合PD-L1的分离的抗体或其片段,其中所述抗体可以由杂交瘤产生,所述杂交瘤选自由本文称为13C5、5G11的杂交瘤组成的组。因此,本申请还包括杂交瘤13C5、5G11,以及产生本文公开的抗体的任何杂交瘤。本发明还提供了编码本文提供的抗体和其片段的分离的多核苷酸。本发明还包括包含分离的多核苷酸的表达载体,和包含所述表达载体的宿主细胞。

[0115] 术语“分离的抗体”表示这样的抗体:其基本上不含有具有不同抗原特异性的其它抗体(例如,分离的特异性地结合PD-1的抗体基本上不含有特异性地结合除PD-1以外的抗原的抗体)。但是,分离的特异性地结合PD-1的抗体可以具有与其它抗原(诸如来自不同物种的PD-1分子)的交叉反应性。此外,分离的抗体可以基本上不含有其它细胞材料和/或化学物质。

[0116] 术语“单克隆抗体”(“mAb”)表示单一分子组成的抗体分子(即,这样的抗体分子:其基本序列是基本上相同的,并且其表现出对特定表位的单一结合特异性和亲和力)的非

天然存在的制备物。mAb是分离的抗体的一个例子。通过本领域技术人员已知的杂交瘤技术、重组技术、转基因技术或其它技术,可以生产mAb。

[0117] 本文公开的抗体和其抗原结合片段对PD-L1是特异性的。在一个实施方案中,抗体或其片段对PD-L1是特异性的。在一个实施方案中,本文提供的抗体和片段结合人或灵长类动物PD-L1,但不结合来自任何其它哺乳动物的PD-L1。在另一个实施方案中,抗体或其片段不结合小鼠PD-L1。术语“人PD-L1”、“hPD-L1”和“huPD-L1”等在本文中可互换使用,并且是指人PD-L1和人PD-L1的变体或同种型。“特异性”意指抗体和其片段以比任何其它靶标更大的亲和力结合PD-L1。

[0118] 术语“治疗”一般是指获得需要的药理和/或生理效应。该效应根据完全或部分地预防疾病或其症状,可以是预防性的;和/或根据部分或完全稳定或治愈疾病和/或由于疾病产生的副作用,可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖了对患者疾病的任何治疗,包括:(a) 预防易感染疾病或症状但还没诊断出患病的患者所发生的疾病或症状;(b) 抑制疾病的症状,即阻止其发展;或(c) 缓解疾病的症状,即,导致疾病或症状退化。

[0119] 术语“有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍,(ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状,或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的活性物质(例如本申请的抗体或化合物)的量可根据一些因素而变化,诸如个体的疾病状态、年龄、性别和重量,以及治疗剂或治疗剂组合在个体中引发所需应答的能力。有效量也可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本公开内容而确定。

[0120] 术语“施用”表示,使用本领域技术人员已知的多种方法和递送系统中的任一种,向主体物理引入包含治疗剂的组合物。免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体)的施用途径包括静脉内、肌肉内、皮下、腹膜内、脊柱或其它胃肠外施用途径,例如通过注射或输注。本文中使用的短语“胃肠外施用”是指,通常通过注射进行的除了肠内和局部施用以外的施用模式,且包括但不限于,静脉内、肌肉内、动脉内、鞘内、淋巴管内、病灶内、囊内、眶内、心内、真皮内、腹膜内、经气管、皮下、表皮下、关节内、囊下、蛛网膜下、脊柱内、硬膜外和胸骨内注射和输注、以及体内电穿孔。在某些实施方案中,所述免疫检查点抑制剂(例如,抗PD-1抗体或抗PD-L1抗体)通过非胃肠外途径施用,在某些实施方案中,口服施用。其它非胃肠外途径包括局部、表皮或粘膜施用途径,例如,鼻内地、阴道地、直肠地、舌下地或局部地。还可以执行施用,例如,一次、多次,和/或在一个或多个延长的时间段中。

[0121] 术语“剂量”的应用是指,不考虑患者的重量或体表面积(BSA)施用给患者的剂量。例如,60kg人和100kg人将接受相同剂量的抗体(例如,240mg抗PD-1抗体)。

[0122] 本文提及的术语“基于重量的剂量”是指基于患者的重量计算出的、施用给患者的剂量。例如,当具有60kg体重的患者需要3mg/gg的抗PD-1抗体时,人们可以从抗PD-1抗体的固定剂量制剂中一次性抽取适当量的抗PD-1抗体(即,180mg)。

[0123] 安罗替尼可通过多种途径给药,该途径包括但不限于口服、肠胃外、腹膜内、静脉内、动脉内、透皮、舌下、肌内、直肠、透颊、鼻内、经吸入、阴道、眼内、经局部给药、皮下、脂肪内、关节内、腹膜内和鞘内。在一些特定的实施方案中,通过口服给药。给予安罗替尼的量可根据疾病的严重程度、疾病的响应、任何治疗相关的毒性、患者的年龄和健康状态来确定。例如,给予安罗替尼的日剂量可为2毫克至20毫克,在一些实施方案中,给予安罗替尼或其

药学上可接受的盐的日剂量可为2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15和16毫克。安罗替尼可以每日施用一次或多次。在一些实施方案中,安罗替尼以口服固体制剂每天给药一次。

[0124] 安罗替尼的给药方案可根据药物的活性、毒性以及患者的耐受性等来综合确定。优选地,以间隔给药的方式给予安罗替尼。所述的间隔给药包括给药期和停药期,在给药期内可以每天一次或多次给予安罗替尼。例如给药期和停药期的以天数计的比值为2:0.5~5,优选2:0.5~3,较优选2:0.5~2,更优选2:0.5~1。在一些实施方案中,连续给药2周停药2周。在一些实施方案中,连续给药2周停药1周。在一些实施方案中,连续给药5天停药2天。例如安罗替尼可以每日一次6mg、8mg、10mg或者12mg的剂量口服给药,连续用药2周,停1周的给药方式给药。

[0125] 术语“药学上可接受的”,是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言,它们在可靠的医学判断的范围之内,适用于与人类和动物的组织接触使用,而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症,与合理的利益/风险比相称。

[0126] 术语“药学上可接受的盐”包括碱根离子与自由酸形成的盐或酸根离子与自由碱形成的盐,例如包括盐酸盐、氢溴酸盐、硝酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、草酸盐、马来酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐、甲磺酸盐、苯磺酸盐或对甲基苯磺酸盐,优选盐酸盐、氢溴酸盐、硫酸盐、甲酸盐、乙酸盐、三氟乙酸盐、富马酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、对甲基苯磺酸盐、钠盐、钾盐、铵盐、氨基酸盐等。本申请中,当形成药学上可接受的盐时,所述自由酸与碱根离子的摩尔量之比为约1:0.5~1:5,优选1:0.5、1:1、1:2、1:3、1:4、1:5、1:6、1:7或1:8。

[0127] 在本文中,术语“受试者”或“患者”可互换使用。在一些实施方案中,术语“受试者”或“患者”是哺乳动物。在部分实施方案中,所述受试者或患者是小鼠。在部分实施方案中,所述受试者或患者是人。

[0128] 术语“约”应理解为包括在平均值的三个标准偏差内或特定领域中的标准公差范围内。在某些实施方式中,约应理解为不超过0.5的变异。“约”修饰其后所有列举的值。例如,“约1、2、3”表示“约1”、“约2”、“约3”。

[0129] 如本文所用,“联用”或“联合使用”意指两种或更多种活性物质可以各自作为单一制剂同时地、或各自作为单一制剂以任何顺序依次地施用于受试者。

[0130] 术语“单剂量”是指含有一定量药品的最小包装单元,例如一盒药有七粒胶囊,则每个胶囊为单剂量;或者每瓶注射液为单剂量。在本文中,术语“单剂量”和“单位剂量”具有相同的含义,并可互换使用。

[0131] 术语“多剂量”由多个单剂量组成。

[0132] 术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的活性成分或其药物组合与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对受试者给予本申请的化合物或其药物组合。

[0133] 在本文中,除非另有说明,否则术语“包含、包括和含有(comprise、comprises和comprising)”或等同物为开放式表述,意味着除所列出的要素、组分和步骤外,还可涵盖其它未指明的要素、组分和步骤。

[0134] 为了描述和公开的目的,以引用的方式将所有的专利、专利申请和其它已确定的出版物在此明确地并入本文。这些出版物仅因为它们的公开早于本申请的申请日而提供。

所有关于这些文件的日期的声明或这些文件的内容的表述是基于申请者可得的信息,并且不构成任何关于这些文件的日期或这些文件的内容的正确性的承认。而且,在任何国家,在本中对这些出版物的任何引用并不构成关于该出版物成为本领域的公知常识的一部分的认可。

具体实施方式

[0135] 为清楚起见,进一步用实施例来阐述本发明,但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的,无需进一步纯化即可使用。实施例中抗PD-L1抗体按W02016022630中所述方法制得,经亲和层析后,按常规的抗体纯化方法得到含有该抗体的洗脱液。

[0136] 实施例1小细胞肺癌的临床试验

[0137] 1.1入选标准

[0138] 1) 经病理学确诊的标准治疗失败或无标准治疗方法的晚期/转移性实体瘤患者,有可测量病灶;

[0139] 2) 年满18-70周岁;ECOG体力状况:0~1分;预计生存期超过3个月;

[0140] 3) 主要器官功能正常,即符合下列标准:

[0141] a) 血常规检查(14天内未输血、未使用造血刺激因子类药物纠正状态下):血红蛋白(Hb) $\geq 90\text{g/L}$;绝对中性粒细胞计数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$;血小板(PLT) $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$;

[0142] b) 生化检查:谷丙转氨酶(ALT)及谷草转氨酶(AST) $\leq 2.5 \times \text{ULN}$ (肿瘤肝脏转移者, $\leq 5 \times \text{ULN}$);血清总胆红素(TBIL) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$ (Gilbert综合症患者, $\leq 3 \times \text{ULN}$);血清肌酐(Cr) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$,且肌酐清除率 $\geq 60\text{ml/min}$;

[0143] c) 凝血功能:活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、凝血酶原时间(PT) $\leq 1.5 \times \text{ULN}$;

[0144] d) 多普勒超声评估:左室射血分数(LVEF) $\geq 50\%$ 。

[0145] 4) 育龄期女性应同意在研究期间和研究结束后6个月内必须采用避孕措施(如宫内节育器[IUD],避孕药或避孕套);在研究入组前的7天内血清或尿妊娠试验阴性,且必须为非哺乳期患者;男性应同意在研究期间和研究期结束后6个月内必须采用避孕措施的患者;

[0146] 5) 患者自愿加入本研究,签署知情同意书,依从性好。

[0147] 1.2试验药

[0148] 抗PD-L1抗体注射剂hu5G11-hIgG1:1200mg抗PD-L1抗体注射液用生理盐水稀释至250mL,输注时间 $60 \pm 5\text{min}$,输注完成后按医院常规要求进行生理盐水冲管,每21天给药一次,即21天为一个治疗周期。

[0149] 规格:100mg/10mL、300mg/10mL。

[0150] 盐酸安罗替尼胶囊(活性成分为安罗替尼二盐酸盐):抗PD-L1抗体注射液开始输注 $\pm 5\text{min}$ 内空腹服用盐酸安罗替尼胶囊每次一粒,连续口服2周停1周,即21天为一治疗周期。

[0151] 规格:12mg、10mg、8mg、6mg。

[0152] 1.3评价标准

[0153] 根据RECIST 1.1/irRECIST判定疾病状态。以RECIST 1.1评价标准为主。

[0154] 1.4终点指标

[0155] 无进展生存期 (PFS)；

[0156] 抗肿瘤疗效指标：客观缓解率 (ORR) = (完全缓解 (CR) + 部分缓解 (PR))、疾病控制率 (DCR = CR + PR + 疾病稳定 (SD))、无进展生存期 (PFS)、总生存期 (OS) 等。

[0157] 1.5结果

编号	病理诊断	肿瘤大小 (基线)	疗效评价和肿 瘤大小 (C2)	疗效评价和肿 瘤大小 (C4)	疗效评价和肿 瘤大小 (C6)	疗效评价和肿 瘤大小 (C8)
[0158] C01004	小细胞肺癌	29 mm	21 mm SD	5 mm PR	5 mm PR	5 mm PR
C01008	小细胞肺癌	77 mm	54 mm SD	51 mm PR	-	-

[0159] 注：“-”表示未进行相关试验

[0160] 患者用药规格：C01004和C01008患者联用1200mg抗PD-L1抗体注射剂hu5G11-hIgG1和12mg盐酸安罗替尼胶囊 (在本申请的实施例1中，盐酸安罗替尼胶囊的量以其中包含的安罗替尼游离碱的重量计)。

[0161] 上述实施例1中，每个给药周期均为21天，C2、C4、C6和C8分别表示给药2个周期、4个周期、6个周期和8个周期。上述实施例1中，肿瘤大小 (基线) 是指给药前，影像学检查时肿瘤靶病灶的最长径。

- [0001] <110> 正大天晴药业集团股份有限公司
 [0002] 正大天晴药业集团南京顺欣制药有限公司
 [0003] <120> 治疗小细胞肺癌的联用药物组合物
 [0004] <130> 2019
 [0005] <160> 21
 [0006] <170> PatentIn version 3.3
 [0007] <210> 1
 [0008] <211> 5
 [0009] <212> PRT
 [0010] <213> Mus sp.
 [0011] <400> 1
 [0012] Thr Tyr Gly Val His
 [0013] 1 5
 [0014] <210> 2
 [0015] <211> 16
 [0016] <212> PRT
 [0017] <213> Mus sp.
 [0018] <400> 2
 [0019] Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met Ser
 [0020] 1 5 10 15
 [0021] <210> 3
 [0022] <211> 8
 [0023] <212> PRT
 [0024] <213> Mus sp.
 [0025] <400> 3
 [0026] Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr
 [0027] 1 5
 [0028] <210> 4
 [0029] <211> 5
 [0030] <212> PRT
 [0031] <213> Mus sp.
 [0032] <400> 4
 [0033] Ser Tyr Gly Met Ser
 [0034] 1 5
 [0035] <210> 5
 [0036] <211> 16
 [0037] <212> PRT
 [0038] <213> Mus sp.

[0039] <400> 5
 [0040] Ser Ile Ser Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Pro Asp Ser Val Lys Gly
 [0041] 1 5 10 15
 [0042] <210> 6
 [0043] <211> 8
 [0044] <212> PRT
 [0045] <213> Mus sp.
 [0046] <400> 6
 [0047] Gly Tyr Asp Ser Gly Phe Ala Tyr
 [0048] 1 5
 [0049] <210> 7
 [0050] <211> 11
 [0051] <212> PRT
 [0052] <213> Mus sp.
 [0053] <400> 7
 [0054] Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp Val Ala
 [0055] 1 5 10
 [0056] <210> 8
 [0057] <211> 7
 [0058] <212> PRT
 [0059] <213> Mus sp.
 [0060] <400> 8
 [0061] Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr
 [0062] 1 5
 [0063] <210> 9
 [0064] <211> 9
 [0065] <212> PRT
 [0066] <213> Mus sp.
 [0067] <400> 9
 [0068] Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr Thr
 [0069] 1 5
 [0070] <210> 10
 [0071] <211> 14
 [0072] <212> PRT
 [0073] <213> Mus sp.
 [0074] <400> 10
 [0075] Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser Ser Ser Ser Phe Met His
 [0076] 1 5 10
 [0077] <210> 11

[0078] <211> 7
 [0079] <212> PRT
 [0080] <213> Mus sp.
 [0081] <400> 11
 [0082] Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser
 [0083] 1 5
 [0084] <210> 12
 [0085] <211> 9
 [0086] <212> PRT
 [0087] <213> Mus sp.
 [0088] <400> 12
 [0089] Gln His Ser Trp Glu Ile Pro Tyr Thr
 [0090] 1 5
 [0091] <210> 13
 [0092] <211> 116
 [0093] <212> PRT
 [0094] <213> Artificial Sequence
 [0095] <400> 13
 [0096] Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 [0097] 1 5 10 15
 [0098] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
 [0099] 20 25 30
 [0100] Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 [0101] 35 40 45
 [0102] Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
 [0103] 50 55 60
 [0104] Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 [0105] 65 70 75 80
 [0106] Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 [0107] 85 90 95
 [0108] Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 [0109] 100 105 110
 [0110] Thr Val Ser Ser
 [0111] 115
 [0112] <210> 14
 [0113] <211> 116
 [0114] <212> PRT
 [0115] <213> Artificial Sequence
 [0116] <400> 14

[0156] <400> 16
 [0157] Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
 [0158] 1 5 10 15
 [0159] Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
 [0160] 20 25 30
 [0161] Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
 [0162] 35 40 45
 [0163] Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
 [0164] 50 55 60
 [0165] Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
 [0166] 65 70 75 80
 [0167] Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
 [0168] 85 90 95
 [0169] Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 [0170] 100 105 110
 [0171] <210> 17
 [0172] <211> 446
 [0173] <212> PRT
 [0174] <213> Artificial Sequence
 [0175] <400> 17
 [0176] Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 [0177] 1 5 10 15
 [0178] Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
 [0179] 20 25 30
 [0180] Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
 [0181] 35 40 45
 [0182] Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
 [0183] 50 55 60
 [0184] Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
 [0185] 65 70 75 80
 [0186] Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
 [0187] 85 90 95
 [0188] Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 [0189] 100 105 110
 [0190] Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
 [0191] 115 120 125
 [0192] Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
 [0193] 130 135 140
 [0194] Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly

[0195]	145	150	155	160
[0196]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser			
[0197]		165	170	175
[0198]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu			
[0199]		180	185	190
[0200]	Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr			
[0201]		195	200	205
[0202]	Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr			
[0203]		210	215	220
[0204]	Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe			
[0205]		225	230	240
[0206]	Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro			
[0207]		245	250	255
[0208]	Glu Val Thr Cys Val Val Val Ala Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val			
[0209]		260	265	270
[0210]	Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr			
[0211]		275	280	285
[0212]	Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val			
[0213]		290	295	300
[0214]	Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys			
[0215]		305	310	320
[0216]	Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser			
[0217]		325	330	335
[0218]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro			
[0219]		340	345	350
[0220]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val			
[0221]		355	360	365
[0222]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly			
[0223]		370	375	380
[0224]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp			
[0225]		385	390	400
[0226]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp			
[0227]		405	410	415
[0228]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His			
[0229]		420	425	430
[0230]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys			
[0231]		435	440	445
[0232]	<210> 18			
[0233]	<211> 214			

[0234] <212> PRT
 [0235] <213> Artificial Sequence
 [0236] <400> 18
 [0237] Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
 [0238] 1 5 10 15
 [0239] Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Asn Asp
 [0240] 20 25 30
 [0241] Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 [0242] 35 40 45
 [0243] Tyr Tyr Ala Ala Asn Arg Tyr Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 [0244] 50 55 60
 [0245] Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 [0246] 65 70 75 80
 [0247] Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Phe Cys Gln Gln Asp Tyr Thr Ser Pro Tyr
 [0248] 85 90 95
 [0249] Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
 [0250] 100 105 110
 [0251] Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 [0252] 115 120 125
 [0253] Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala
 [0254] 130 135 140
 [0255] Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
 [0256] 145 150 155 160
 [0257] Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
 [0258] 165 170 175
 [0259] Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
 [0260] 180 185 190
 [0261] Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 [0262] 195 200 205
 [0263] Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 [0264] 210
 [0265] <210> 19
 [0266] <211> 446
 [0267] <212> PRT
 [0268] <213> Artificial Sequence
 [0269] <400> 19
 [0270] Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 [0271] 1 5 10 15
 [0272] Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ile Phe Arg Ser Tyr

[0312]	Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
[0313]	340 345 350
[0314]	Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
[0315]	355 360 365
[0316]	Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
[0317]	370 375 380
[0318]	Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
[0319]	385 390 395 400
[0320]	Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
[0321]	405 410 415
[0322]	Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
[0323]	420 425 430
[0324]	Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
[0325]	435 440 445
[0326]	<210> 20
[0327]	<211> 218
[0328]	<212> PRT
[0329]	<213> Artificial Sequence
[0330]	<400> 20
[0331]	Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
[0332]	1 5 10 15
[0333]	Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Thr Ser
[0334]	20 25 30
[0335]	Ser Ser Ser Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
[0336]	35 40 45
[0337]	Lys Leu Leu Ile Lys Tyr Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
[0338]	50 55 60
[0339]	Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
[0340]	65 70 75 80
[0341]	Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
[0342]	85 90 95
[0343]	Glu Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg
[0344]	100 105 110
[0345]	Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln
[0346]	115 120 125
[0347]	Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr
[0348]	130 135 140
[0349]	Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser
[0350]	145 150 155 160

[0351]	Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr
[0352]	165 170 175
[0353]	Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
[0354]	180 185 190
[0355]	His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro
[0356]	195 200 205
[0357]	Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
[0358]	210 215
[0359]	<210> 21
[0360]	<211> 442
[0361]	<212> PRT
[0362]	<213> Artificial Sequence
[0363]	<400> 21
[0364]	Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
[0365]	1 5 10 15
[0366]	Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Tyr
[0367]	20 25 30
[0368]	Gly Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
[0369]	35 40 45
[0370]	Gly Val Ile Trp Arg Gly Val Thr Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Met
[0371]	50 55 60
[0372]	Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
[0373]	65 70 75 80
[0374]	Thr Met Asn Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
[0375]	85 90 95
[0376]	Arg Leu Gly Phe Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
[0377]	100 105 110
[0378]	Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala
[0379]	115 120 125
[0380]	Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu
[0381]	130 135 140
[0382]	Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly
[0383]	145 150 155 160
[0384]	Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser
[0385]	165 170 175
[0386]	Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu
[0387]	180 185 190
[0388]	Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr
[0389]	195 200 205

[0390]	Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro
[0391]	210 215 220
[0392]	Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
[0393]	225 230 235 240
[0394]	Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
[0395]	245 250 255
[0396]	Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn
[0397]	260 265 270
[0398]	Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg
[0399]	275 280 285
[0400]	Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val
[0401]	290 295 300
[0402]	Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
[0403]	305 310 315 320
[0404]	Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
[0405]	325 330 335
[0406]	Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu
[0407]	340 345 350
[0408]	Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
[0409]	355 360 365
[0410]	Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
[0411]	370 375 380
[0412]	Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
[0413]	385 390 395 400
[0414]	Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly
[0415]	405 410 415
[0416]	Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
[0417]	420 425 430
[0418]	Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly
[0419]	435 440