



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 202309522 A

(43)公開日：中華民國 112 (2023) 年 03 月 01 日

(21)申請案號：111117430

(22)申請日：中華民國 111 (2022) 年 05 月 10 日

(51)Int. Cl. : G01N33/574 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

(30)優先權：2021/05/11 美國

63/187,344

(71)申請人：美商健生生物科技公司 (美國) JANSSEN BIOTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：皮拉瑞斯堤 寇丹達拉姆 PILLARISETTI, KODANDARAM (US)；瑟吉斯 蘇查特 GIRGIS, SUZETTE (US)；高德柏格 珍娜 GOLDBERG, JENNA (US)；王林順鑫 WANG LIN, SHUN XIN (US)

(74)代理人：陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：19 項 圖式數：11 共 90 頁

(54)名稱

用於監測復發性及／或難治性多發性骨髓瘤之治療的方法及組成物

(57)摘要

描述監測多發性骨髓瘤或漿細胞瘤、特別是復發性或難治性多發性骨髓瘤的進展之方法。亦描述治療或判定對象對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之治療的反應之方法。

Methods of monitoring progression of multiple myeloma or plasmacytoma, particularly relapsed or refractory multiple myeloma, are described. Also described are methods of treating or determining response to a treatment for multiple myeloma or plasmacytoma in a subject.

【發明摘要】

【中文發明名稱】用於監測復發性及/或難治性多發性骨髓瘤之治療的方法及組成物

【英文發明名稱】METHODS AND COMPOSITIONS FOR MONITORING THE TREATMENT OF RELAPSED AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

【中文】

描述監測多發性骨髓瘤或漿細胞瘤、特別是復發性或難治性多發性骨髓瘤的進展之方法。亦描述治療或判定對象對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之治療的反應之方法。

【英文】

Methods of monitoring progression of multiple myeloma or plasmacytoma, particularly relapsed or refractory multiple myeloma, are described. Also described are methods of treating or determining response to a treatment for multiple myeloma or plasmacytoma in a subject.

【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】 無

【特徵化學式】 無

【發明說明書】

【中文發明名稱】用於監測復發性及/或難治性多發性骨髓瘤之治療的方法及組成物

【英文發明名稱】METHODS AND COMPOSITIONS FOR MONITORING THE TREATMENT OF RELAPSED AND/OR REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA

【技術領域】

相關申請案之交互參照

【0001】 本申請案主張2021年5月11日申請之美國臨時專利申請案第63/187,344號之優先權，其全部內容係以全文引用方式併入本文中。

序列表

【0002】 本申請案含有序列表，其已經以ASCII格式藉由電子方式提交且其全文以引用方式併入本文中。該ASCII副本（建立於2022年4月13日）被命名為PRD4142WOPCT1_SL.txt且檔案大小為36,649位元組。

【0003】 揭示用於監測多發性骨髓瘤、特別是復發性或難治性多發性骨髓瘤之進展或治療的方法。

【先前技術】

【0004】 多發性骨髓瘤(MM)係第二常見的血液惡性疾病(hematological malignancy)，且構成所有癌症死亡的2%。MM係一種異質性疾病，且大部分係

由染色體易位造成，尤其是t(11; 14)、t(4; 14)、t(8; 14)、del(13)、del(17) (Drach et al., Blood. 1998; 92(3):802-809, Gertz et al., Blood. 2005; 106(8):2837-2840; Facon et al., Blood. 2001; 97(6): 1566-1571)。受MM影響的患者可能經歷各種起因於骨髓浸潤、骨破壞、腎衰竭、免疫不全、及癌症診斷之心理負擔的疾病相關症狀。根據在2009年與2015年之間被診斷患有MM的人，MM之5年相對存活率為大約51%。此突顯出MM係難以治療的疾病，目前治療選項不足。

【0005】 復發性及難治性MM構成特定未滿足之醫療需求。患有復發性及難治性疾病之患者係定義為獲得輕微反應或更好然後在治療時進展、或在最後治療的60天內經歷進展的患者。在接受免疫調節藥物及蛋白酶體抑制劑之後進展的患者選項有限。先前曾接受大量治療(heavily pretreated)之患者常有免疫系統受損之現象，此可能導致自先前治療後持續存在之其他疾病病況，諸如同機性感染及毒性（例如，骨髓抑制、周邊神經病變、深層靜脈栓塞）。此外，患有晚期MM之患者通常係老年人，且在持續暴露於此等療法時容易發生嚴重的治療引發之不良事件(TEAE)。在標準可用療法（諸如蛋白酶體抑制劑、免疫調節藥物及單株抗體）已耗盡之後，無標準療法可用。西林奈索(Selinexor)及最近批准的BLENREP（貝蘭他單抗莫福汀(belantamab mafodotin-blmf)）在美國獲得了用於這種高度難治性疾病的許可。此等患者之剩餘選項係進入臨床試驗，抑或可用先前的治療方案提供再治療（若再治療之毒性概況允許）。但若沒有其他治療選項，則常向此等患者提供緩和照護以僅改善疾病相關症狀。在老年人群中，幹細胞移植通常不是一個可行的選項，且在已耗盡所有可用療法的難治性疾病患者中，中位數總存活率僅為8至9個月(Kumar et al., Leukemia, 2012, 26:149-157; Usmani et al., Oncologist, 2016, 21:1355-1361)。對於患有難治性

且通常投予蛋白酶體抑制劑及免疫調節藥物之疾病的患者，中位數總存活率降低至僅5個月(Usmani et al., 2016)。

【0006】 目前可用於監測臨床狀態及對治療的反應之方法對於快速且可靠地偵測變化並不是最佳的。例如，血清及/或尿液中之單株副蛋白(monoclonal paraprotein) (M-蛋白) 濃度用作腫瘤負荷之指標，但當需要快速評估新療法對MM的影響時，緩慢的變化率可能會有問題(Udd et al., Clin Adv Hematol Oncol. 2017 Dec; 15(12): 951-961)。血清游離輕鏈(sFLC)係具有較短半衰期之選項，但具有夠高的sFLC水平之患有MM之患者百分比很低。sFLC之測量在患有腎損傷之患者中亦不可靠，是一種在患有MM之患者中經常發生的狀況。骨髓活體組織切片被視為測量漿細胞之最精確方法，但具侵襲性且昂貴，通常低估了漿細胞增生症的程度，且可能導致嚴重的不良事件（同上）。

【0007】 B細胞成熟抗原(BCMA)（亦稱為CD269及腫瘤壞死因子(TNF)受體超家族成員17），係一種在B淋巴球（B細胞）成熟及後續分化至漿細胞中扮演關鍵角色之受體。BCMA結合2個配體：增生誘導配體(APRIL; CD256)及BAFF (CD257)。APRIL及BAFF係可由弗林蛋白酶(furin)輕易切割、且由許多細胞（B細胞[自泌(autocrine)]、單核球、樹突細胞、T細胞、蝕骨細胞(osteoclast)等）分泌為可溶三聚體之II型跨膜蛋白，且其等可結合至BCMA受體。不同於其他表面標記物，BCMA僅在B譜系中表現且在漿細胞分化期間經選擇性地誘導。

【0008】 人類BCMA受體係一種184個胺基酸之蛋白質，其在N端54個胺基酸胞外域中既不具有分泌信號序列亦不具有任何特定蛋白酶切割位點。然而，觀察到N端片段為血清中之可溶蛋白質，其係由於在跨膜域切割BCMA蛋

白之 γ 分泌酶活性所致(Laurent et al., *Nat Commun.* 2015; 6:7333)。 γ 分泌酶治療之抑制導致人類初級B細胞中BCMA表面蛋白顯著增加(Laurent et al., 2015, 同上)。在多發性骨髓瘤患者血清樣本中測量到高水平的可溶性BCMA (sBCMA) (Pillarisetti et al., *Blood Adv.* 2020 Sep 22; 4(18): 4538-4549)且與漿細胞計數有關(Sanchez et al., *Br J Haematol.* 2012; 158(6): 727–738)。

【0009】申請人在多發性骨髓瘤患者的MM細胞系及所有惡性漿細胞中普遍偵測到BCMA mRNA及蛋白質(Pillarisetti et al., *Blood Adv.* 2020 Sep 22; 4(18): 4538-4549)且其他人亦偵測到(Carpenter et al., *Clin Cancer Res.* 2013; 19(8): 2048–2060; Novak et al., *Blood.* 2004; 103(2): 689–694)。類似地，在多發性骨髓瘤細胞系和患者樣本中，相較於亦在正常纖維母細胞及上皮細胞上表現的關鍵漿細胞標記物(CD138)，BCMA更穩定地表現(Palaiologou et al., *Histol Histopathol.* 2014; 29(2):177-189)。BCMA表現對B細胞譜系具有選擇性，且除藉由免疫組織化學(IHC)方法所判定的浸潤漿細胞外，在任何主要組織中均未偵測到(Carpenter et al., 2014, 同上)。總之，在B細胞譜系上的BCMA之選擇性表現使其成為監測疾病進展及T細胞媒介之療法以治療如多發性骨髓瘤之漿細胞病症之有吸引力的目標(Frigyesi et al., *Blood.* 2014; 123(9): 1336-1340; Tai et al., *Immunotherapy.* 2015; 7(11): 1187-1199)。

【0010】對於監測MM及漿細胞瘤之臨床進展及治療功效之改良或替代方法存在持續需要。

【發明內容】

【0011】 本申請案藉由提供使用sBCMA作為骨髓瘤及漿細胞瘤腫瘤負荷之替代標記物及作為對MM或漿細胞瘤患者之療法的反應有價值的標記物之方法來滿足此需求。

【0012】 在一個態樣中，本文提供一種監測對象中多發性骨髓瘤之進展的方法，其包含：(a)測量獲自該對象之血液樣本中sBCMA之水平；及(b)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平，其中該參考sBCMA水平係在從該對象獲得(a)之血液樣本之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；其中，相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平增加指示腫瘤負荷增加或疾病進展中之一或多者，且相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平降低指示腫瘤負荷降低或缺乏疾病進展中之一或多者。

【0013】 本揭露亦提供一種判定對象對於針對多發性骨髓瘤之療法的反應之方法，其包含：(a)用該療法治療該對象；(b)在(a)之治療之後測量從該對象所獲得之血液樣本中sBCMA之水平；及(c)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平，其中該參考sBCMA水平係在(a)之治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；其中，相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平降低指示該對象對該療法有反應，且相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平增加或無變化指示該對象對該療法無反應。

【0014】 在特定實施例中，若sBCMA之水平指示對象對療法無反應，則該方法進一步包含用針對多發性骨髓瘤之第二療法治療該對象。

【0015】 本揭露亦提供一種治療有需要之對象之多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之方法，其包含：(a)測量獲自該對象之血液樣本中sBCMA之水平；(b)比較

sBCMA之水平與參考sBCMA水平以測量該對象之腫瘤負荷；及(c)基於(b)中所測量之腫瘤負荷向該對象投予療法。

【0016】 在特定實施例中，該方法進一步包含在血液樣本獲自對象之前，用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之療法治療該對象，其中參考sBCMA水平係在該對象用該療法治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測量，且該治療包含：(a)若在從該對象所獲得之血液樣本中測得之sBCMA之水平低於該參考sBCMA水平，則繼續用該療法治療該對象，或(b)若sBCMA之水平與該參考sBCMA水平相同或更高，則用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之第二療法治療該對象。

【0017】 本揭露亦提供一種評估患有多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之對象中對泰克利單抗或塔奎達單抗的反應之方法，其包含：(a)用泰克利單抗(teclistamab)或塔奎達單抗(talquetamab)治療該對象；(b)在(a)之治療之後測量從該對象所獲得之血液樣本中sBCMA之水平；及(c)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平，其中該參考sBCMA水平係在(a)之治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；其中，相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平降低指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗有反應，且相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平增加或無變化指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗無反應。

【0018】 在特定實施例中，若sBCMA之水平指示對象對泰克利單抗或塔奎達單抗無反應，則該方法進一步包含用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之第二療法治療該對象。

【0019】 在特定實施例中，血液樣本係在對象用療法治療後約4至16週、較佳係約4至12週，諸如4、5、6、7、8、9、10、11、或12週，從對象獲得。

【0020】 在特定實施例中，療法包含CD3雙特異性抗體。在特定實施例中，CD3雙特異性抗體係泰克利單抗或塔奎達單抗。在特定實施例中，療法包含向對象靜脈內投予每劑量約38至720 $\mu\text{g/kg}$ 之泰克利單抗，較佳係每劑量約270至720 $\mu\text{g/kg}$ 。在其他實施例中，療法包含向對象皮下投予每劑量約80至3000 $\mu\text{g/kg}$ 之泰克利單抗，較佳係每劑量約720至3000 $\mu\text{g/kg}$ 。在特定實施例中，療法包含向對象靜脈內投予每劑量約0.5至180 $\mu\text{g/kg}$ 之塔奎達單抗，較佳係每劑量約60至180 $\mu\text{g/kg}$ 。在特定實施例中，療法包含向對象皮下投予每劑量約5至800 $\mu\text{g/kg}$ 之塔奎達單抗，較佳係每劑量約405至800 $\mu\text{g/kg}$ 。

【0021】 在特定實施例中，療法以雙週或每週投予。

【0022】 在特定實施例中，第二療法包含自體幹細胞移植(ASCT)、輻射、手術、化學治療劑、CAR-T療法、細胞療法、免疫調節劑、靶向癌症療法、或其組合中之一或多者。

【0023】 在特定實施例中，對象患有復發性及/或難治性多發性骨髓瘤。

【0024】 在特定實施例中，血液樣本係血清、全血、或血漿，較佳係血清。

【0025】 在特定實施例中，血液樣本中sBCMA之水平係使用電化學發光配體結合分析法、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、或質譜法來測量。

【圖式簡單說明】

【0026】 前述發明內容以及下文中本申請案之較佳實施例的實施方式在結合附圖閱讀時可更有利理解。然而應理解的是，本申請案並不受限於圖式中所示確切實施例。

〔圖1A至圖1B〕顯示表示泰克利單抗（圖1A）及塔奎達單抗（圖1B）在反應者及無反應者中之sBCMA水平自基線至C3D1的變化之圖。第3週期第8天數據用於遺漏第3週期第1天數據之3名患者（泰克利單抗）及2名患者（塔奎達單抗）。

〔圖2A至圖2B〕顯示根據對治療的反應，表示泰克利單抗（圖2A）及塔奎達單抗（圖2B）之sBCMA水平自基線至C3D1的變化之圖。sCR：嚴格完全反應；CR：完全反應；VGPR：非常好的部分反應；PR：部分反應；MR：最小反應；SD，疾病穩定；PD：進行性疾病。

〔圖3A至圖3B〕顯示根據對治療的反應，表示泰克利單抗（圖3A）及塔奎達單抗（圖3B）之sBCMA水平隨時間變化之圖。

〔圖4A至圖4B〕顯示根據對治療的反應，表示泰克利單抗（圖4A）及塔奎達單抗（圖4B）之sBCMA水平自基線至C3D1的變化之圖。圖4A包括泰克利單抗*i.v.*劑量0.3至720 µg/kg及*s.c.*劑量80至3000 µg/kg；第3週期第8天數據用於遺漏第3週期第1天數據之3名患者；3名患者之%*sBCMA*變化>500%未示出：508% (SD)、1201% (SD)、2620% (SD)。圖4B包括塔奎達單抗*i.v.*劑量1至180 µg/kg及*s.c.*劑量5至800 µg/kg；第3週期第8天數據用於遺漏第3週期第1天數據之2名患者。*sBCMA*變化計算為（第3週期第1天給藥前*sBCMA*基線/*sBCMA*基線）x 100。

〔圖5A至圖5D〕顯示表示具有高腫瘤負荷之患者在270至720 µg/kg *i.v.*或720至3000 µg/kg *s.c.*之劑量下對泰克利單抗（圖5A至圖5B）及在60至180 µg/kg *i.v.*或405至800 µg/kg *s.c.*之劑量下對塔奎達單抗（圖5C至圖5D）有反應之圖。

〔圖6A至圖6B〕顯示表示根據在基線之sBCMA水平對泰克利單抗（圖6A）及塔奎達單抗（圖6B）的患者反應之圖。

〔圖7A至圖7B〕顯示表示根據腫瘤負荷對泰克利單抗（圖7A）及塔奎達單抗（圖7B）治療的患者反應之圖。

〔圖8〕顯示表示基線sBCMA與%骨髓腫瘤漿細胞之間的相關性之圖。數據包括具有基線sBCMA及基線%骨髓漿細胞兩者之患者；排除具有髓外漿細胞瘤之患者。

〔圖9A至圖9B〕顯示表示sBCMA之基線水平在具有高風險及標準風險細胞遺傳學之患者中類似，以及到第3週期第1天，泰克利單抗（圖9A）及塔奎達單抗（圖9B）調節了具有高風險及標準風險遺傳學之患者的sBCMA水平之圖。泰克利單抗之活性劑量係270至720 $\mu\text{g/kg}$ *i.v.*或720至3000 $\mu\text{g/kg}$ *s.c.*；塔奎達單抗之活性劑量係60至180 $\mu\text{g/kg}$ *i.v.*或405至800 $\mu\text{g/kg}$ *s.c.*。

〔圖10〕顯示由獨立審查委員會(Independent Review Committee, IRC)評估的最佳反應在第4週期第1天自基線變化之sBCMA百分比；功效分析集中之藥物動力學可評估分析集（樞紐性RP2D）。關鍵：RP2D=建議的第2階段劑量；sCR=嚴格完全反應；CR=完全反應；VGPR=非常好的部分反應；PR=部分反應；MR=最小反應；SD=疾病穩定；PD=進行性疾病；sBCMA=可溶性B細胞成熟抗原。

〔圖11〕顯示由研究者評估的最佳反應在第4週期第1天自基線變化之sBCMA百分比；功效分析集中之藥物動力學可評估分析集（第1階段）。關鍵：sCR=嚴格完全反應；CR=完全反應；VGPR=非常好的部分反應；PR=部分反應；SD=疾病穩定；PD=進行性疾病；sBCMA=可溶性B細胞成熟抗原。

【實施方式】

【0027】 所揭露之方法藉由參考下面的詳細描述結合附圖（其形成本揭露的一部分）可更容易地理解。應當理解的是所揭露之方法不限於本文中所描述及/或顯示之特定方法，且本文中使用之用語目的是僅僅以示例的方式描述具體實施例並且不意圖限制所要求保護的方法。在本文中所引用的所有專利、已公開專利申請案、及公開案係以引用方式併入，猶如全文說明於本文中。

【0028】 如本文中所使用，單數形式「一(a/an)」及「該(the)」包括複數。

【0029】 各種關於實施方式之態樣的用語係用於說明書與申請專利範圍的各個部分中。這些用語係以其在該項技術領域中之原始意義來使用，除非另有指示。其他經特別定義之用語的解讀係與本說明書中所提供之定義一致。

【0030】 當用於參考數值範圍、臨界值或特定值時，用語「約(about)」意指在特定值的可接受誤差範圍內，如所屬技術領域中具有通常知識者所判定，其將部分地取決於該值是如何測量或判定的，即測量系統的限制。除非在實例或說明書中的其他地方在檢定、結果或實施例的上下文中另有明確說明，「約(about)」意指根據所屬技術領域之實務在一個標準偏差內，或者至多10%的範圍，以較大者為準。

【0031】 如本文中所使用，多個所述元件之間的連接用語「及/或(and/or)」係理解為涵蓋個別及組合選項兩者。例如，其中兩個元件係藉由「及/或」連接時，第一選項係指第一元件在沒有第二元件的情況下之適用性。第二選項係指第二元件在沒有第一元件的情況下之適用性。第三選項係指第一元件及第二元件一起之適用性。這些選項之任一者應理解為落入該含義內，並因此

滿足如本文中所使用之用語「及/或」之要求。該等選項之多於一者的並行適用性亦應理解為落入該含義內，並因此滿足用語「及/或」之要求。

【0032】 用語「抗體(antibody)」係以廣義的方式意指並包括免疫球蛋白分子，其包括單株抗體（包括鼠類、人類、人源化(humanized)、及嵌合單株抗體）、抗原結合片段、多特異性抗體（諸如雙特異性、三特異性、四特異性等）、二聚體、四聚體、或多聚體抗體、單鏈抗體、域抗體、及任何其他包含具有所需特異性之抗原結合位點之免疫球蛋白分子之修飾構形。「全長抗體(full length antibody)」包含藉由雙硫鍵互連之兩條重鏈(HC)及兩條輕鏈(LC)及其多聚體（例如IgM）。各重鏈包含重鏈可變區(VH)及重鏈恆定區（包含域CH1、鉸鏈、CH2、及CH3）。每條輕鏈包含輕鏈可變區(VL)及輕鏈恆定區(CL)。VH區及VL區可進一步細分成多個高度變異區（稱為互補決定區(CDR)），其間穿插架構區(FR)。各VH及VL係由三個CDR及四個FR區段構成，按照下列順序從胺基至羧基端排列：FR1、CDR1、FR2、CDR2、FR3、CDR3、及FR4。免疫球蛋白可分派為下列五大類別：IgA、IgD、IgE、IgG及IgM，視重鏈恆定域(constant domain)胺基酸序列而定。IgA及IgG係進一步被細分為同型IgA1、IgA2、IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。任何脊椎動物物種的抗體輕鏈可分派為兩種截然不同類型（即kappa (κ)及lambda (λ))之一者，視其等恆定域的胺基酸序列而定。

【0033】 用語「抗原結合片段(antigen binding fragment)」或「抗原結合域(antigen binding domain)」係指結合抗原之免疫球蛋白分子之一部分。抗原結合片段可為合成的、可酶促獲得的、或經基因工程改造之多肽，且包括VH、VL、VH及VL、Fab、F(ab')₂、Fd、及Fv片段、由一個VH域或一個VL域所組成

之域抗體(dAb)、鯊可變IgNAR域(shark variable IgNAR domain)、駱駝化VH域、由模擬抗體之CDR（諸如FR3-CDR3-FR4部分、HCDR1、HCDR2、及/或HCDR3、以及LCDR1、LCDR2、及/或LCDR3）的胺基酸殘基所組成之最小識別單元。VH及VL域可經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中VH/VL域可進行分子內配對，或者在VH及VL域係由分開之單鏈抗體建構體所表現之情況下則會進行分子間配對，以形成單價抗原結合部位，諸如單鏈Fv (scFv)或雙價抗體(diabody)；其描述於例如國際專利公開號WO1998/44001、WO1988/01649、WO1994/13804、及WO1992/01047中。

【0034】 除非另有指示，否則在一系列元件之前的用語「至少(at least)」應理解為指系列中之每一元件。所屬技術領域中具有通常知識者將認可或僅使用例行實驗即可確定本文所述之本發明的特定實施例的許多等效物。該等等效物意欲涵蓋於本發明中。

【0035】 「BCMA」係指人類B細胞成熟抗原，亦稱為CD269或TNFRSF17 (UniProt Q02223)。BCMA之胞外域涵蓋Q02223之殘基1至54。人類BCMA包含SEQ ID NO: 1之胺基酸序列。

SEQ ID NO: 1

MLQMAGQCSQNEYFDSLLHACIPCQLRCSSNTPPLTCQRYCNA
SVTNSVKGTNAILWTCLGLSLIISLAVFVLMFLLRKINSEPLKDE
FKNTGSGLLGMANIDLEKSRTGDEIILPRGLEYTVEECTCEDCIK
SKPKVDS DHCFPLPAMEEGATILVTTKTNDYCKSLPAALSATEIE
KSISAR

【0036】 「sBCMA」、「可溶性BCMA」及「血清BCMA」係指BCMA之胞外域（SEQ ID NO: 1之殘基1至57），其係藉由 γ 分泌酶從漿細胞上的膜結合形式裂解，釋放到血液中，並溶解在血清中。

【0037】 用語「雙特異性(bispecific)」係指特異性結合兩種不同抗原或相同抗原內兩個不同表位的抗體。雙特異性抗體可對於其他相關抗原具有交叉反應性，例如對於來自其他物種（諸如人類或猴）的相同抗原（同源物(homolog)）具有交叉反應性，例如食蟹獼猴(*Macaca cynomolgus*, cynomolgus, cyno)或黑猩猩(*Pan troglodytes*)，或者可以結合二或更多種不同抗原之間共有的表位。

【0038】 「BCMAxCD3雙特異性抗體」係指特異性結合BCMA及CD3之雙特異性抗體。

【0039】 當用語「特異性結合(bind specifically/specifically bind)」或其衍生用語在用於抗體、或抗體片段之上下文時，代表經由免疫球蛋白基因或免疫球蛋白基因片段所編碼之域結合至所關注蛋白質之一或多個表位，並且在含有混合分子群體之樣本中不會優先結合其他分子。一般而言，抗體以小於約 1×10^{-6} M之Kd結合至同源(cognate)抗原，如由表面電漿子共振檢定或細胞結合檢定所測量。諸如「[抗原]特異性([antigen]-specific)」抗體之用語（例如GPCR5D特異性抗體）係意欲傳達該引述之抗體特異性結合該引述之抗原。

【0040】 用語「生物學標記物(biological marker)」或「生物標記物(biomarker)」係指一種物質，其變化及/或偵測指示特定生物狀態。「生物標記物」可指示多肽或蛋白質表現之水平的變化，該表現可能與疾病的風險、對治療的敏感性、或進展相關。在一些實施例中，生物標記物可係多肽或蛋白質、

或其片段。特定蛋白質之相對水平可藉由所屬技術領域中已知之方法判定。例如，可使用基於抗體之方法，諸如免疫墨點法(immunoblot)、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、或其他方法。在一些實施例中，適應症係疾病例如癌症（例如，MM或漿細胞瘤）對給定治療（例如，抗體，諸如泰克利單抗或塔奎達單抗）的反應性。

【0041】 如本文中所使用之用語「癌症(cancer)」係指一群廣泛的各種疾病，其特徵在於身體中異常細胞的不受控制生長。不受調控之細胞分裂及生長導致侵犯鄰近組織的惡性腫瘤形成，且惡性腫瘤亦可透過淋巴系統或血流轉移至身體的遠處部分。「癌症(cancer)」或「癌症組織(cancer tissue)」可包括腫瘤。

【0042】 用語「CD3」係指一種人類抗原，其係表現於T細胞上作為多分子T細胞受體(TCR)複合物之一部分，且其係由自兩個或四個受體鏈（CD3 ϵ 、CD3 δ 、CD3 ζ 、及CD3 γ ）締合形成之同二聚體或異二聚體組成。用語「CD3」包括任何CD3變異體、異構體及物種同源物，其係由細胞（包括T細胞）所天然表現，或者可表現在經編碼這些多肽之基因或cDNA轉染的細胞上，除非另有註明。人類CD3 ϵ 包含SEQ ID NO: 2之胺基酸序列。SEQ ID NO: 3顯示人類CD3 ϵ 之胞外域。

SEQ ID NO: 2

MQSGTHWRVLGLCLLSVG VWGQDGNEEMGGITQTPYKVSISG
TTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIGGDEDDKNIGSDEDHLSLKE
FSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFYLYLRARVCENCMEMDVM

SVATIVIVDICTGGLLLL VYYWSKNRKAKAKPVTRGAGAGGR

QRGQNKERPPPVPNP DYEP IRKGQRDL YSGLNQRR I

SEQ ID NO: 3

DGNEEMGGITQTPYKVSISGTTVILTCPQYPGSEILWQHNDKNIG

GDEDDKNIGSDEDHLSLKEFSELEQSGYYVCYPRGSKPEDANFY

LYLRARVCENCMEMD

【0043】 用語「CH3區(CH3 region)」或「CH3域(CH3 domain)」係指免疫球蛋白之CH3區。人類IgG1抗體之CH3區對應於胺基酸殘基341至446。然而，CH3區亦可係如本文所述之其他抗體同型中之任一者。

【0044】 如本文中所使用之用語「組合(combination)」意指二或更多種治療劑可一起以混合物形式投予至對象、可同時以單劑投予或以任何順序以單劑依序投予。

【0045】 如本文中所使用之用語「互補決定區(complementarity determining region)」(CDR)係指結合抗原之抗體區。CDR可使用各種描繪來定義，諸如Kabat (Wu *et al. J Exp Med* 132: 211-50, 1970) (Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991)、Chothia (Chothia *et al. J Mol Biol* 196: 901-17, 1987)、IMGT (Lefranc *et al. Dev Comp Immunol* 27: 55-77, 2003)、及AbM (Martin and Thornton *J Biol Biol* 263: 800-15, 1996)。描述各種描繪與可變區編號之間之對應（參見例如Lefranc *et al. Dev Comp Immunol* 27: 55-77, 2003；Honegger and Pluckthun, *J Mol Biol* 309:657-70, 2001；國際免疫遺傳學 (International Immunogenetics, IMGT)資料庫；網路資源，

http://www_imgt_org)。可用程式（諸如UCL Business PLC之abYsis）可用於描繪CDR。如本文中所使用之用語「CDR」、「HCDR1」、「HCDR2」、「HCDR3」、「LCDR1」、「LCDR2」、及「LCDR3」包括由上述Kabat、Chothia、IMGT、或AbM中的任何方法定義的CDR，除非在說明書中另有明確說明。

【0046】 如本文中所使用之用語「包含(comprising)」意欲包括由用語「基本上由…組成(consisting essentially of)」及「由…組成(consisting of)」涵蓋之實例；類似地，用語「基本上由…組成(consisting essentially of)」意欲包括由用語「由…組成(consisting of)」的實例。除非上下文清楚地作出其他要求，否則整篇說明書及申請專利範圍中之用字「包含(comprise/comprising)」、「具有(having)」、及類似者應被解讀為涵括性意義，此係相對於排他性或窮舉性意義；亦即，「包括但不限於(including, but not limited to)」之意義。

【0047】 如本文中所使用，「對照樣本(control sample)」或「對照血液樣本(control blood sample)」係指來自尚未暴露於或用特定療法（例如泰克利單抗或塔奎達單抗）治療的對象之基線樣本或血液樣本。

【0048】 如本文中所使用之用語「增強(enhance)」或「增強(enhanced)」係指當相較於對照水平或參考水平時，sBCMA之測量水平增強。「增強」可為約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更高之增強、或為統計學上顯著之增強。

【0049】 如本文中所使用之用語「Fc γ 受體(Fc gamma receptor)」(Fc γ R)係指眾所周知的Fc γ RI、Fc γ RIIa、Fc γ RIIb、或Fc γ RIII。活化Fc γ R包括Fc γ RI、Fc γ RIIa、及Fc γ RIII。

【0050】 如本文中所使用，用語「G蛋白偶聯受體家族C第5組成員D (G-protein coupled receptor family C group 5 member D)」及「GPCR5D」具體包括人類GPCR5D蛋白，例如描述於SEQ ID NO: 4或GenBank登錄號BC069341、NCBI參考序列：NP_061124.1、及UniProtKB/Swiss-Prot登錄號Q9NZD1（亦請參見Brauner-Osborne, H. et al. 2001, Biochim. Biophys. Acta 1518, 237-248）。

SEQ ID NO: 4

MYKDCIESTGDYFLLCDAEGPWGIILESLAILGIVVTILLLLAFLF
LMRKIQDCSQWNVLPTQLLFLLSVLGLFGLAFAFIIELNQQTAPV
RYFLFGVLFALCFSCLLAHASNLVKLVRGCVSFSWTTILCIAIGC
SLLQIIIATEYVTLIMTRGMMFVNMTPCQLNVDFVVLLVYVFLF
MALTFVSKATFCGPCENWKQHGRILFITVLFSSIIWVWISMLL
RGNPQFQRQPQWDDPVVCIALVTNAWVFLLLYIVPELCILYRSC
RQECPLQGNACPVTAHQHSFQVENQELSRARDSDGAEEDVALT
SYGTPIQPQTVDPQTQECFIPQAKLSPQQDAGGV

【0051】 如本文中所使用，「GPCR5D × CD3抗體(GPCR5D × CD3 antibody)」為多特異性抗體，可選地為雙特異性抗體，其包含兩個不同之抗原結合區，其中一個特異性結合至抗原GPCR5D且另一個特異性結合至CD3。

【0052】 本文中所使用之用語「人類抗體(human antibody)」係指經最佳化以在投予至人類對象時具有最小免疫反應之抗體。人類抗體之可變區係衍生自人類免疫球蛋白序列。若人類抗體含有恆定區或恆定區的一部分，則該恆定區亦衍生自人類免疫球蛋白序列。如果該人類抗體的可變區係得自使用人類生殖系免疫球蛋白或重排(rearranged)免疫球蛋白基因的系統，則人類抗體包含

「衍生自(derived from)」人源序列的重及輕鏈可變區。此類例示性系統係經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫、及基因轉殖非人類動物（諸如帶有人類免疫球蛋白基因座的小鼠或大鼠）。當相較於人類中表現之免疫球蛋白時，「人類抗體」一般含有胺基酸差異，此係由於用於獲得人類抗體及人類免疫球蛋白基因座之系統之間的差異、引入體細胞突變、或向架構或CDR或兩者中刻意引入取代。一般而言，「人類抗體」在胺基酸序列上與由人類生殖系免疫球蛋白或重排免疫球蛋白基因所編碼的胺基酸序列具有至少約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或99%同一性。在一些情況下，「人類抗體」可含有自人類架構序列分析衍生的共有架構序列，例如Knappik et al., (2000) J Mol Biol 296:57-86中所述，或併入經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫的合成HCDR3，例如Shi et al., (2010) J Mol Biol 397:385-96及國際專利公開號第WO2009/085462號中所述。至少一種CDR係衍生自非人類物種的抗體不包括在「人類抗體」的定義中。

【0053】 如本文中所使用之用語「人源化抗體(humanized antibody)」係指至少一個CDR係衍生自非人類物種且至少一個架構係衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體。人源化抗體可在架構中包括取代，使得該等架構可能不是所表現人類免疫球蛋白或人類免疫球蛋白生殖系基因序列的確切複製物。

【0054】 如本文中所使用之用語「經單離(isolated)」係指已自製出該分子的系統（諸如重組細胞）的其他組分實質上分離及/或純化出之均一分子群體（諸如合成多核苷酸或蛋白質，諸如抗體）、以及已經受至少一次純化或單離步驟的蛋白質。「經單離之抗體(isolated antibody)」係指實質上不含其他細胞材

料及/或化學物的抗體，且涵蓋經單離成更高純度的抗體，諸如80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%純度。

【0055】 如本文中所使用，用語「單株抗體(monoclonal antibody)」係指自實質上均一的抗體分子群體獲得之抗體，亦即，除了可能熟知之改變之外包含該群體之個別抗體係同一的，該等改變諸如從抗體重鏈移除C端離胺酸或轉譯後修飾，諸如胺基酸異構化或脫醯胺化、甲硫胺酸氧化或天冬醯胺酸或麩醯胺酸脫醯胺化。單株抗體一般結合一種抗原表位。雙特異性單株抗體會結合兩種不同的抗原表位。單株抗體可在抗體群體內具有異質性醣基化。單株抗體可係單特異性或多特異性，諸如雙特異性、單價、雙價、或多價。

【0056】 如本文中所使用之用語「突變(mutation)」係指當與參考序列相比時，多肽或多核苷酸序列中之經工程改造或天然發生之改變。改變可係一或多個胺基酸或多核苷酸之取代、插入、或缺失。

【0057】 如本文中所使用之用語「多特異性(multispecific)」係指特異性結合至少兩種不同抗原或相同抗原內至少兩個不同表位的抗體。多特異性抗體可結合例如兩種、三種、四種、或五種不同抗原或相同抗原內之不同抗原表位。

【0058】 目前的IMWG（國際骨髓瘤工作小組）指南將「陰性微量殘存疾病(negative minimal residual disease)狀態」或「陰性MRD狀態」或「MRD陰性」定義為在滿足完全反應(CR)標準的患者中，每100000個骨髓細胞中少於一個腫瘤細胞(10^{-5})。可使用次世代定序(next generation sequencing, NGS)來判定陰性微量殘存疾病狀態。

【0059】 如本文中所使用之用語「醫藥組成物(pharmaceutical composition)」係指包含活性成分及醫藥上可接受之載劑的組成物。

【0060】 如本文中所使用之用語「醫藥上可接受之載劑(pharmaceutically acceptable carrier)」或「賦形劑(excipient)」係指活性成分以外之醫藥組成物中的成分，其對對象係無毒的。

【0061】 如本文中所使用之用語「重組(recombinant)」係指藉由重組方法製備、表現、產生、或經單離之核酸、抗體、及其他蛋白質或肽。例如，可連接來自不同來源之鏈段以產生重組DNA、RNA、抗體、或蛋白質。

【0062】 如本文中所使用之用語「降低(reduce/reduced)」係指相較於對照水平或參考水平時，sBCMA之測量水平降低。「降低」可為約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、100%或更多之降低、或為統計學上顯著之降低。

【0063】 如本文中所使用之用語「參考水平(reference level)」係指sBCMA之水平，其為絕對水平；相對水平；具有上限及/或下限之水平；一範圍之水平；平均水平；中位數水平、平均水平、或相較於特定對照、基線、或測試水平之水平。sBCMA之參考水平可基於個別樣本水平，諸如例如獲自來自患有MM或漿細胞瘤之對象的樣本之水平，但係在較早的時間點，或者獲自來自MM對象或患有漿細胞瘤之對象而非被測試之個體、或「正常」的對象（即未診斷患有MM或漿細胞瘤之個體）的樣本之水平。參考水平可基於大量的樣本，諸如來自MM或漿細胞瘤患者或正常個體或基於包括或排除待測試樣本之樣本池。

【0064】 如本文中所使用之用語「難治性(refractory)」係指無法由手術干預且最初對療法無反應之癌症。

【0065】 如本文中所使用之用語「復發性(relapsed)」係指對治療有反應但接著回復之癌症。

【0066】 當用於參考治療或療法時，用語「反應(response)」、「反應性(responsiveness)」、或「有反應(responsive)」係指治療或療法在減輕或減少所治療疾病之症狀的有效性程度。疾病可係例如MM或漿細胞瘤。例如，當用於參考細胞或對象之治療時，用語「增加的反應性(increased responsiveness)」係指當使用所屬技術領域中已知之任何方法測量時，減輕或減少疾病之症狀的有效性增加。在某些實施例中，有效性增加係至少約5%、至少約10%、至少約20%、至少約30%、至少約40%、或至少約50%。

【0067】 如本文中所使用，「樣本(sample)」意欲包括細胞、組織、或體液之任何取樣，其中可偵測到基因、蛋白質、或生物標記物之表現。此類樣本之實例包括但不限於活體組織切片、抹片、血液、淋巴、尿液、唾液、或任何其他身體分泌或衍生物。血液可例如包括全血、血漿、血清、或血液之任何衍生物。樣本可例如用抗凝結劑處理或未經處理。樣本可藉由多種技術獲得，該等技術係所屬技術領域中具有通常知識者已知的。

【0068】 如本文中所使用之用語「對象」包括任何人類或非人類動物。「非人類動物(nonhuman animal)」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，諸如非人類靈長類動物、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲類、爬蟲類等等。除非另有說明，用語「患者(patient)」或「對象(subject)」可互換使用。

【0069】 如本文中所使用之用語「T細胞重導向治療(T cell redirecting therapeutic)」係指含有二或更多個結合區之分子，其中結合區中之一者特異性結合目標細胞或組織上之細胞表面抗原，且其中分子之第二結合區特異性結合T細胞抗原。細胞表面抗原之實例包括腫瘤相關抗原，諸如BCMA或GPCR5D。T細胞抗原之實例包括例如CD3。此雙/多目標結合能力將T細胞募集至目標細胞或組織，導致目標細胞或組織之根除。

【0070】 如本文中所使用之用語「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指有效達成所欲治療成果所需之劑量及時間段的量。治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在個體中誘發所欲反應的能力。有效的治療劑或治療劑組合之例示性指標包括例如患者之幸福感改善。

【0071】 如本文中所使用之用語「治療(treat/treatment)」係指治療性處理及疾病預防性或防治性措施兩者，其中目標係預防或減緩（減輕）非所欲的生理變化或病症。有益或所欲之臨床成果包括緩解症狀、減小疾病程度、使疾病進入穩定化（即不惡化）狀態、延緩或減慢疾病進程、改善或緩和疾病狀態、及緩解（無論部分或完全），無論可偵測或不可偵測。「治療」亦可意指相較於未接受治療之對象之預期存活而延長存活。那些需要治療者包括那些已患有病況或病症者以及那些容易患有病況或病症者或那些要預防病況或病症者。

【0072】 如本文中所使用之用語「腫瘤負荷(tumor burden/tumor load)」係指腫瘤細胞之數目、腫瘤之大小、腫瘤組織之總質量、或對象身體內的癌症之量。

【0073】 如本文中所使用之用語「腫瘤細胞(tumor cell)」或「癌細胞(cancer cell)」係指在體內、離體、或在組織培養物中具有自發或誘導之表型改變的癌性(cancerous)、癌前(pre-cancerous)、或轉形細胞。這些變化不一定涉及新遺傳物質的攝取。儘管轉化可能來自轉化病毒的感染及新基因組核酸的摻入或外源核酸的攝取，其也可以自發地發生或在暴露於致癌物後發生，從而突變內源基因。轉化/癌症的例子如下：在體外、體內、及離體的形態變化、細胞永生、異常的生長控制、病灶形成、增生、惡性疾病、腫瘤特異性標記水平的調節、侵襲性、在合適的動物宿主（諸如裸鼠）中的腫瘤生長、及類似者。

【0074】 為了嘗試幫助本申請案的讀者，已將本說明書分成各種段落或章節，或係針對本申請案之各種實施例。此等分段不應被視為使段落或章節或實施例之內容與另一段落或章節或實施例之內容區隔開。相反地，所屬技術領域中具有通常知識者將理解，本說明書具有廣泛的應用且涵蓋可設想之各種章節、段落、及句子之所有組合。任何實施例之論述僅為例示性且不意欲表明本揭露（包括申請專利範圍）之範疇限於此等實例。本申請案設想以可用於本申請案之任何組合的方式使用任何適用組分及/或步驟中，無論是否明確描述特定組合。

sBCMA 及使用方法

【0075】 本文中所提供之方法係基於以下發現，觀察患有多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之對象的血清BCMA (sBCMA)水平之可偵測降低或增加，該等對象分別對給定治療（例如，諸如泰克利單抗或塔奎達單抗之抗體）有反應或無反

應，sBCMA之水平可用作預測或監測對象對治療、及/或對對象中癌症之進展的反應性之生物標記物。

【0076】 因此，在一個一般態樣中，本揭露係關於一種監測對象中癌症之進展的方法，其包含：(a)測量獲自該對象之血液樣本中sBCMA之水平；及(b)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平，其中該參考sBCMA水平係在從該對象獲得(a)之血液樣本之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；其中，相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平增加指示腫瘤負荷增加或疾病進展中之一或多者，且相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平降低指示腫瘤負荷降低或缺乏疾病進展中之一或多者。另外，sBCMA可解釋漿細胞瘤，例如，患有漿細胞瘤之患者可具有藉由骨髓漿細胞(bone marrow plasma cell, BMPC) %測量之低腫瘤負荷但高sBCMA水平。較佳地，癌症係多發性骨髓瘤(MM)或漿細胞瘤，更佳地癌症係復發性及/或難治性多發性骨髓瘤。

【0077】 在一些實施例中，可在測量對照血液樣本中之參考sBCMA水平後一段時間測量sBCMA之水平，諸如例如在測量參考sBCMA水平之後約4至16週之後、約2至6個月之後、約4至12個月之後、或更久之後。在一些實施例中，在測量對照血液樣本中之參考sBCMA水平後測量sBCMA之水平多於一次，以判定對象之癌症的進展。在一些實施例中，可在多個時間點測量sBCMA之水平以判定對象隨時間推移之癌症的進展。例如，sBCMA之水平可每天測量一次、每週一次、每個月一次、每六個月一次、每年一次、或其間之任何時間長度，以判定對象之癌症的進展。

【0078】 在另一個一般態樣中，本揭露係關於一種判定對象對於針對多發性骨髓瘤之療法的反應之方法，其包含：(a)用該療法治療該對象；(b)在(a)之

治療之後測量從該對象所獲得之血液樣本中sBCMA之水平；及(c)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平，其中該參考sBCMA水平係在(a)之治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；其中，相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平降低指示該對象對該療法有反應，且相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平增加或無變化指示該對象對該療法無反應。

【0079】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤係復發性及/或難治性多發性骨髓瘤。

【0080】 在一些實施例中，血液樣本係在對象用療法治療後4至16週、較佳係4至12週，諸如4、5、6、7、8、9、10、11、或12週，從對象獲得。在一些實施例中，血液樣本係在對象用療法治療後約2至6個月之後、約4至12個月之後、或更久之後，從對象獲得。在一些實施例中，在測量對照血液樣本中之參考sBCMA水平之後，測量sBCMA之水平多於一次。在一些實施例中，可在多個時間點測量sBCMA之水平以判定對療法隨時間推移的反應。例如，sBCMA之水平可每天測量一次、每週一次、每個月一次、每六個月一次、每年一次、或其間之任何時間長度，以便判定隨著時間的推移對療法的反應。

【0081】 在一些實施例中，血液樣本係全血、血清、或血漿，較佳係血清。血液樣本可用例如抗凝結劑處理或未經處理。

【0082】 在一些實施例中，療法係CD3雙特異性抗體。在一些實施例中，療法係泰克利單抗或塔奎達單抗。在一些實施例中，療法係CAR-T療法。在一些實施例中，若sBCMA之水平增加或相較於參考sBCMA水平無變化，則該方法包含用針對多發性骨髓瘤之第二療法治療對象。在一些實施例中，第二療法係CD3雙特異性抗體。在一些實施例中，第二療法係泰克利單抗或塔奎達

單抗。在一些實施例中，第二療法係自體幹細胞移植(ASCT)、輻射、手術、化學治療劑、CAR-T療法、細胞療法、免疫調節劑、靶向癌症療法、或其組合中之一或多者。

【0083】 在另一個一般態樣中，本揭露係關於一種治療有需要之對象之多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之方法，其包含：(a)測量獲自該對象之血液樣本中sBCMA之水平；(b)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平以測量該對象之腫瘤負荷；及(c)基於(b)中所測量之腫瘤負荷向該對象投予療法。在一些實施例中，該方法進一步包含在血液樣本從對象獲得之前，用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之療法治療該對象，其中參考sBCMA水平係在該對象用該療法治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得，且該治療包含：(a)若在從該對象所獲得之血液樣本中測得之sBCMA之水平低於該參考sBCMA水平，則繼續用該療法治療該對象，或(b)若sBCMA之水平與該參考sBCMA水平相同或更高，則用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之第二療法治療該對象。

【0084】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤或漿細胞瘤係復發性及/或難治性。

【0085】 在一些實施例中，血液樣本係在對象用療法治療後4至16週、較佳係4至12週，諸如4、5、6、7、8、9、10、11、或12週，從對象獲得。在一些實施例中，血液樣本係全血、血清、或血漿，較佳係血清。血液樣本可用例如抗凝結劑處理或未經處理。

【0086】 在一些實施例中，療法係CD3雙特異性抗體。在一些實施例中，療法係泰克利單抗或塔奎達單抗。在一些實施例中，療法係CAR-T療法。在一些實施例中，第二療法係CD3雙特異性抗體。在一些實施例中，第二療法

係泰克利單抗或塔奎達單抗。在一些實施例中，第二療法係自體幹細胞移植 (ASCT)、輻射、手術、化學治療劑、CAR-T療法、細胞療法、免疫調節劑、靶向癌症療法、或其組合中之一或多者。

【0087】 在一些實施例中，參考sBCMA水平係sBCMA之預定水平，且治療包含若sBCMA之水平低於該預定水平，則用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之療法治療對象。視所使用之療法而定，sBCMA之預定水平可變化。可基於個體對療法之反應性來判定療法之預定水平並將其保存作為個體之醫學記錄的一部分。可基於多個個體之對於療法的平均反應性來判定療法之預定水平。在一些實施例中，sBCMA之預定水平、較佳係CD3雙特異性抗體係之預定水平係約400至1000 ng/mL，諸如約400 ng/mL、約500 ng/mL、約600 ng/mL、約700 ng/mL、約800 ng/mL、約900 ng/mL、或約1000 ng/mL。較佳地，用於泰克利單抗或塔奎達單抗之sBCMA之預定水平係約400至800 ng/ml、更佳地約400至600 ng/mL，諸如約400、約450、約500、約550、或約600 ng/ml。

【0088】 在另一個一般態樣中，本揭露係關於一種評估患有多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之對象中對於泰克利單抗或塔奎達單抗的反應之方法，其包含：
(a)用泰克利單抗或塔奎達單抗治療該對象；(b)在(a)之治療之後測量從該對象所獲得之血液樣本中sBCMA之水平；及(c)比較sBCMA之水平與參考sBCMA水平，其中該參考sBCMA水平係在(a)之治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；其中，相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平降低指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗有反應，且相較於該參考sBCMA水平，該sBCMA之水平增加或無變化指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗無反應。在

一些實施例中，若sBCMA之水平指示對象對泰克利單抗或塔奎達單抗無反應，則該方法進一步包含用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之第二療法治療該對象。

【0089】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤或漿細胞瘤係復發性及/或難治性。

【0090】 在一些實施例中，血液樣本係在對象用療法治療後4至16週、較佳係4至12週，諸如4、5、6、7、8、9、10、11、或12週，從對象獲得。在一些實施例中，血液樣本係全血、血清、或血漿，較佳係血清。血液樣本可用例如抗凝結劑處理或未經處理。

【0091】 本申請案之方法可用來評估對鑑於本揭露之任何癌症療法的反應。在一些實施例中，療法係CD3雙特異性抗體。在一些實施例中，療法係泰克利單抗或塔奎達單抗。在一些實施例中，療法係CAR-T療法。在一些實施例中，第二療法係CD3雙特異性抗體。在一些實施例中，第二療法係泰克利單抗或塔奎達單抗。在一些實施例中，療法或第二療法係自體幹細胞移植(ASCT)、輻射、手術、化學治療劑、CAR-T療法、細胞療法、免疫調節劑、靶向癌症療法、或其組合中之一或多者，其限制條件為該第二療法不同於該療法。

【0092】 任何合適方法可用來測量鑑於本揭露之sBCMA之水平。在本文中所提供之各種方法的一些實施例中，sBCMA之水平（例如表現）係藉由測量樣本中之蛋白質水平來判定。

【0093】 在一些實施例中，樣本係獲自對象之活體組織切片、抹片、血液、淋巴、尿液、唾液、或任何其他身體分泌、或其衍生物。在較佳實施例中，樣本係血液樣本。血液樣本可例如包括全血、血漿、血清或血液之任何衍

生物。較佳地，血液樣本係血清。樣本可係未經處理，或可根據所屬技術領域中已知之方法用抗凝結劑處理或加工。較佳地，樣本係未經處理。

【0094】 在某些實施例中，生物標記物之水平（例如表現）係藉由電化學發光配體結合分析法或所屬技術領域中已知之其他類似方法來測量。在某些實施例中，生物標記物之水平（例如表現）係藉由酶聯免疫吸附分析法方法學(ELISA)或所屬技術領域中已知之其他類似方法來測量。ELISA可使用一或若干不同抗BCMA抗體。可用於ELISA的市售抗體之非限制性實例係MAB193 (R&D Systems)、Vicky-1 (Novus Biologicals; Cat. No. NBP1-97637)、LS-B2728 (LifeSpan Biosciences)、或BCMA/2366 (NSJ Bioreagents; Cat. No. V3814)。在某些實施例中，生物標記物之水平（例如表現）係藉由將樣本暴露於質量分析技術（例如質譜法）或所屬技術領域中已知之其他類似方法來測量。

【0095】 在某些實施例中，提供用於偵測及/或定量生物標記物蛋白質之試劑。試劑可包括但不限於結合蛋白質生物標記物之初級抗體、結合初級抗體之二級抗體、結合蛋白質生物標記物之親和體(affibody)、結合蛋白質或核酸生物標記物（例如，RNA或DNA）之適體（例如，SOMAmer）、及/或結合核酸生物標記物（例如，RNA或DNA）之核酸。偵測試劑可經標記（例如，螢光）或未經標記。另外，偵測試劑可在溶液中游離或固定。

【0096】 在某些實施例中，同時或依序監測一或多種額外生物標記物之水平。可同時或依序監測多個生物標記物。

【0097】 在某些實施例中，當量化樣本中存在之（多個）生物標記物之水平時，可以絕對基礎或相對基礎判定該水平。當在相對基礎上判定時，可與對照進行比較，對照可包含但不限於來自相同患者之歷史樣本（例如，在某時

間段內之一系列樣本）、在未患有疾病或病症（例如，MM）之對象或對象群體中發現的（多個）水平、臨限值、及可接受的範圍。

【0098】 本申請案之另一態樣係關於可用於本發明方法之套組或試劑組合，其包含用於測量血液樣本中sBCMA之水平的一或多種試劑。試劑可包括但不限於結合蛋白質生物標記物之初級抗體、結合初級抗體之二級抗體、結合蛋白質生物標記物之親和體(affibody)、結合蛋白質或核酸生物標記物（例如，RNA或DNA）之適體（例如，SOMAmer）、及/或結合核酸生物標記物（例如，RNA或DNA）之核酸。偵測試劑可經標記（例如，螢光）或未經標記。另外，偵測試劑可在溶液中游離或固定。

【0099】 套組可包括檢定所需或足夠的所有組分，其可包括但不限於偵測試劑（例如探針）、緩衝劑、對照試劑（例如陽性及陰性對照）、擴增試劑、固體支撐物、標籤、使用手冊等。在某些實施例中，套組包含用於偵測sBCMA之探針組，可選地與一或多種額外生物標記物組合，以及固定該探針組之固體支撐物。在某些實施例中，套組包含用於sBCMA之探針組，可選地與用於一或多種額外生物標記物之探針、固體支撐物、及用於處理待測試樣本之試劑（例如單離來自樣本之蛋白質或核酸之試劑）組合。

癌症

【0100】 本申請案之方法可用於治療或監測癌症，較佳係血液惡性疾病或漿細胞增生性病，更佳係復發性或難治性血液惡性疾病或漿細胞增生性病。

【0101】 在一些實施例中，血液惡性疾病係多發性骨髓瘤、燭燃型多發性骨髓瘤、未知臨床意義的單株球蛋白症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、瀰漫性大B細胞淋巴瘤(DLBCL)、Burkitt氏淋巴瘤(BL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、被套細胞淋巴瘤(MCL)、華氏巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinema)、漿細胞白血病、輕鏈澱粉樣變性症(AL)、前體B細胞淋巴母細胞白血病、前體B細胞淋巴母細胞白血病、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓化生不良症候群(MDS)、慢性淋巴球性白血病(CLL)、B細胞惡性病、慢性骨髓性白血病(CML)、髮樣細胞白血病(HCL)、母細胞性漿細胞樣樹突細胞腫瘤、霍奇金氏淋巴瘤、非霍奇金氏淋巴瘤、邊緣區B細胞淋巴瘤(MZL)、黏膜相關性淋巴組織淋巴瘤(MALT)、漿細胞白血病、退行性大細胞型淋巴瘤(ALCL)、白血病、或淋巴瘤。

【0102】 在一些實施例中，漿細胞增生性病係無症狀骨髓瘤（燭燃型多發性骨髓瘤或無痛骨髓瘤）、漿細胞瘤（例如漿細胞惡液質、孤立性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、髓外漿細胞瘤、及多發性漿細胞瘤）、未知臨床意義的單株免疫球蛋白增高症(MGUS)、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、全身性類澱粉輕鏈類澱粉變性、及POEMS症候群（亦稱為Crow-Fukase氏症候群、Takastuki病、及PEP症候群）。

【0103】 在較佳實施例中，血液惡性疾病或漿細胞增生性病係多發性骨髓瘤或漿細胞瘤。在一些實施例中，對象患有新診斷之多發性骨髓瘤或漿細胞瘤。在一些實施例中，對象對先前抗癌治療劑復發或難治，諸如用於治療多發性骨髓瘤或其他血液惡性腫瘤或漿細胞瘤之治療劑。

【0104】 在一些實施例中，對象對一或多種先前抗癌治療或療法難治或復發。例示性先前抗癌治療或療法包括但不限於THALOMID[®]（沙利度胺(thalidomide)）、REVLIMID[®]（來那度胺(lenalidomide)）、POMALYST[®]（泊馬度胺(Pomalidomide)）、VELCADE[®]（硼替佐米(bortezomib)）、NINLARO（伊沙佐米(ixazomib)）、KYPROLIS[®]（卡非佐米(carfilzomib)）、FARADYK[®]（帕比諾他(panobinostat)）、AREDIA[®]（帕米膦酸鹽(pamidronate)）、ZOMETA[®]（唑來膦酸(zoledronic acid)）、DARZALEX[®]（達拉木單抗(daratumumab)）、EMPLICITI[®]（埃羅妥珠單抗(elotuzumab)）、美法侖(melphalan)、Xpovio[®]（西林奈索(Selinexor)）、BLENREP（貝蘭他單抗莫福汀(belantamab mafodotin-blmf)）、Venclexta[®]（維奈托克(Venetoclax)）、CAR-T療法、其他BCMA定向療法、其他CD38定向療法、或其任何組合。

【0105】 可使用各種定性及/或定量方法來判定疾病的復發或難治性質。根據NCCN指南，「臨床復發」係定義為具有下列所發生者中之一或多者：有癌症生長之直接徵象、器官損傷之徵象、漿細胞瘤或骨病變之數量增加（至少增加50%）、鈣水平增加、血液中之鈣水平增加、血液中肌酸酐水平增加、或紅血球數目降低，並且「自完全反應復發」係定義為具有下列發生在完全反應之患者中之一或多者：血液或尿液中之M-蛋白回復、或不符合臨床復發進行性疾病標準的骨髓瘤之其他徵象。（「進行性疾病(progressive disease)」係定義為具有下列所發生者中之一或多者：在血液或尿液中M-蛋白之量至少增加25%、骨髓中漿細胞之數目增加25%、骨病變之大小或數目增加、或其他情況無法解釋的鈣水平增加）。

【0106】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤或漿細胞瘤對於用下列治療係復發性或難治性的：抗CD38抗體、西林奈索、維奈托克、來那諾胺(lenalidomide)、硼替佐米、泊馬度胺、卡非佐米、埃羅妥珠單抗(elotuzumab)、伊沙佐米、美法侖、或沙利度胺、或其任何組合。

【0107】 在一些實施例中，多發性骨髓瘤係高風險多發性骨髓瘤。已知患有高風險多發性骨髓瘤之對象早期復發且具有不良預後及結果。對象具有以下細胞遺傳學異常之一或多者可歸類為患有高風險多發性骨髓瘤：t(4; 14)(p16; q32)、t(14; 16)(q32; q23)、del17p、1qAmp、t(4; 14)(p16; q32)、及t(14; 16)(q32; q23)、t(4; 14)(p16; q32)、及del17p、t(14; 16)(q32; q23)、及del17p，或者t(4; 14)(p16; q32)、t(14; 16)(q32; q23)、及del17p。在一些實施例中，患有高風險多發性骨髓瘤之對象具有一或多個染色體異常，其包含：t(4; 14)(p16; q32)、t(14; 16)(q32; q23)、del17p、1qAmp、t(4; 14)(p16; q32)、及t(14; 16)(q32; q23)、t(4; 14)(p16; q32)、及del17p、t(14; 16)(q32; q23)、及del17p；或者t(4; 14)(p16; q32)、t(14; 16)(q32; q23)及del17p、或其任何組合。

【0108】 可例如藉由螢光原位雜交(FISH)來偵測細胞遺傳學異常。在染色體易位中，致癌基因易位至染色體14q32上之IgH區，導致這些基因失調。t(4; 14)(p16; q32)涉及纖維母細胞生長因子受體3 (FGFR3)及含有蛋白質(MMSET)（亦稱為WHSC1/NSD2）之多發性骨髓瘤SET域之易位，及(14; 16)(q32; q23)涉及MAF轉錄因子C-MAF之易位。17p (del17p)之缺失涉及p53基因座損失。

【0109】 染色體重新排列可使用眾所周知的方法來鑑定，例如螢光原位雜交(fluorescent in situ hybridization)、核型分析、脈衝場凝膠電泳、或定序。

治療

【0110】 抗BCMA抗體用於治療淋巴瘤及多發性骨髓瘤之用途係在WO2002066516及WO2010104949中提及。針對BCMA之抗體係描述於例如Gras M-P. et al. *Int Immunol.* 1997; 7:1093-1106、WO200124811、及WO200124812中。針對BCMA及CD3之雙特異性抗體係描述於例如WO2017/031104中。泰克利單抗及塔奎達單抗為CD3雙特異性抗體，已開發用於將CD3⁺ T細胞募集分別至BCMA⁺或GPC5D⁺多發性骨髓瘤(MM)細胞。

【0111】 抗BCMA/抗CD3抗體泰克利單抗（亦稱為JNJ-64007957、JNJ-957、或JNJ-7957）（描述於WO2017031104A1中，其內容以全文引用方式併入本文中）係由Janssen Pharmaceuticals製備。泰克利單抗包含BCMA結合臂BCMB69及CD3結合臂CD3B219，其等之胺基酸序列分別示於表1及表2中。

【0112】 骨髓中GPC5D之過表現與患有多發性骨髓瘤之患者的不良預後相關（參見例如Atamaniuk *et al.*, *Eur. J. Clin. Invest.* 42:953-960(2012)）。此GPC5D在漿細胞譜系上的獨有表現將其指定為抗骨髓瘤抗體的理想目標。針對GPC5D及CD3之抗GPC5D抗體及雙特異性抗體描述於例如美國專利第10,562,968號中，其內容以全文引用方式併入本文中。

【0113】 一種完全人源化IgG4抗GPC5D/抗CD3雙特異性抗體，塔奎達單抗（描述於美國專利第10,562,968號，其內容以全文引用方式併入本文中），係由Janssen Pharmaceuticals製備。其係藉由培養重組中國倉鼠卵巢細胞、接著藉由單離、層析純化、及調配來產生。塔奎達單抗包含GPC5D結合臂GC5B596及CD3結合臂CD3B219，其等之胺基酸序列分別示於表3及表2中。

表 1.泰克利单抗之 BCMA 結合臂之序列

	區域	序列	SEQ ID NO:
BCMB69	HCDR1	SGSYFWG	5
	HCDR2	SIYYSGITYYNPSLKS	6
	HCDR3	HDGAVAGLFDY	7
	LCDR1	GGNNIGSKSVH	8
	LCDR2	DDSDRPS	9
	LCDR3	QVWDSSSDHVV	10
	VH	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHDGAVAGLFDYWGQGTLLTVSS	11
	VL	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQP	12
	HC	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSGSYFWGWIRQPPGKGLEWIGSIYYSGITYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARHDGAVAGLFDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTQSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVSVLTVQLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGRVFSFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	13
	LC	SYVLTQPPSVSVAPGQTARITCGGNNIGSKSVHWYQQPPGQAPVVVVYDDSDRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISRVEAGDEAVYYCQVWDSSSDHVVFGGGTKLTVLGQPKAAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSPPVKAGVETTTPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	14

表 2.泰克利单抗及塔奎達单抗之 CD3 結合臂之序列

	區域	序列	SEQ ID NO:
CD3B219	HCDR1	TYAMN	15
	HCDR2	RIRSKYNNYATYYAASVKG	16

	HCDR3	HGNFGNSYVSWFAY	17
	LCDR1	RSSTGAVTTSNYAN	18
	LCDR2	GTNKRAP	19
	LCDR3	ALWYSNLWV	20
	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAASVKGRFTISR DSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLLTVSS	21
	VL	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQP	22
	HC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNTYAMNWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYAASVKGRFTISR DSKNSLYLQMNSLKTEDTAVYYCARHGNFGNSYVSWF AYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALG CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYS LSSVVTVPSSSLGTQYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEAAGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSEQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTIS KAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFLLYSKLTVD KSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK	23
	LC	QTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCRSSTGAVTTSNYANWV QQKPGQAPRGLIGGTNKRAPGTPARFSGSLLGGKAALT LSGVQPEDEAEYYCALWYSNLWVFGGGTKLTVLGQPK AAPSVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWK ADSSPVKAGVETTTSPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKS HRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS	24

表 3.塔奎達單抗之 GPRC5D 結合臂之序列

	區域	序列	SEQ ID NO:
GC5B596	HCDR1	GYTMN	25
	HCDR2	LINPYNSDTNYAQLQG	26
	HCDR3	VALRVALDY	27
	LCDR1	KASQNVATHVG	28
	LCDR2	SASYRYS	29
	LCDR3	QQYNRYPYT	30

	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTMNWV RQAPGQGLEWMGLINPYNSTNYAQKLQGRVTMTTDS TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVALRVALDYWGQGT LTVSS	31
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVATHVGWYQQK PGKAPKRLIYSASYRYSRVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQP EDFATYYCQQYNRYPTYTFGQGTKLEIK	32
	HC	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYSFTGYTMNWV RQAPGQGLEWMGLINPYNSTNYAQKLQGRVTMTTDS TSTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVALRVALDYWGQGT LTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPCPPCPAPEAA GGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQD WLNQKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTL PQSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	33
	LC	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVATHVGWYQQK PGKAPKRLIYSASYRYSRVPSRFSGSGSGTEFTLTISNLQP EDFATYYCQQYNRYPTYTFGQGTKLEIKKAAPSVTLFPSS EELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKGDSPPVKAGVET TPPSKQSNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGS TVEKTVAPTECS	34

【0114】 可用於本發明之CD3雙特異性抗體可調配成醫藥組成物，其包含約1 mg/mL至約200 mg/mL之抗體，諸如約1 mg/ml、約5 mg/ml、約10 mg/ml、約15 mg/ml、約20 mg/mL、約25 mg/mL、約30 mg/mL、約35 mg/mL、約40 mg/mL、約45 mg/mL、約50 mg/mL、約60 mg/mL、約70 mg/mL、約80 mg/mL、約90 mg/mL、約100 mg/mL、約110 mg/mL、約120 mg/mL、或其間之任何值之CD3雙特異性抗體。

【0115】 醫藥組成物可進一步包含一或多種賦形劑。在一些實施例中，一或多種賦形劑包括但不限於緩衝劑、糖、界面活性劑、螯合劑、金屬離子清除劑、或其任何組合。

【0116】 在一些實施例中，CD3雙特異性抗體係藉由靜脈內注射投予。

在一些實施例中，CD3雙特異性抗體係藉由皮下注射投予。

【0117】 給予患有癌症（諸如多發性骨髓瘤或漿細胞瘤）的對象之CD3雙特異性抗體的劑量足以減輕或至少部分遏止正在受治療之疾病（「治療有效量」）並且包括約0.1 µg/kg至約6000 µg/kg，例如，約0.3 µg/kg至約5000 µg/kg、約0.1 µg/kg至約3000 µg/kg、約0.2 µg/kg至約3000 µg/kg、約0.3 µg/kg至約3000 µg/kg、約0.6 µg/kg至約3000 µg/kg、約1.2 µg/kg至約3000 µg/kg、約19.2 µg/kg至約3000 µg/kg、約35 µg/kg至約3000 µg/kg、約80 µg/kg至約3000 µg/kg、約100 µg/kg至約3000 µg/kg、約270 µg/kg至約3000 µg/kg、約720 µg/kg至約3000 µg/kg、約0.1 µg/kg至約1800 µg/kg、約0.2 µg/kg至約1800 µg/kg、約0.3 µg/kg至約1800 µg/kg、約0.6 µg/kg至約1800 µg/kg、約1.2 µg/kg至約1800 µg/kg、約19.2 µg/kg至約1800 µg/kg、約35 µg/kg至約1800 µg/kg、約80 µg/kg至約1800 µg/kg、約100 µg/kg至約1800 µg/kg、約270 µg/kg至約1800 µg/kg、約720 µg/kg至約1800 µg/kg、約0.1 µg/kg至約1500 µg/kg、約0.2 µg/kg至約1500 µg/kg、約0.3 µg/kg至約1500 µg/kg、約0.6 µg/kg至約1500 µg/kg、約1.2 µg/kg至約1500 µg/kg、約19.2 µg/kg至約1500 µg/kg、約35 µg/kg至約1500 µg/kg、約80 µg/kg至約1500 µg/kg、約100 µg/kg至約1500 µg/kg、約270 µg/kg至約1500 µg/kg、約720 µg/kg至約1500 µg/kg、約0.1 µg/kg至約850 µg/kg、約0.2 µg/kg至約850 µg/kg、約0.3 µg/kg至約850 µg/kg、約0.6 µg/kg至約850 µg/kg、約1.2 µg/kg至約850 µg/kg、約19.2 µg/kg至約850 µg/kg、約35 µg/kg至約850 µg/kg、約80 µg/kg至約850 µg/kg、約100 µg/kg至約850 µg/kg、約270 µg/kg至約850 µg/kg、約720 µg/kg至約850 µg/kg、約0.1 µg/kg至約720 µg/kg、約0.2 µg/kg至約

720 µg/kg、約0.3 µg/kg至約720 µg/kg、約0.6 µg/kg至約720 µg/kg、約1.2 µg/kg至約720 µg/kg、約19.2 µg/kg至約720 µg/kg、約35 µg/kg至約720 µg/kg、約80 µg/kg至約720 µg/kg、約100 µg/kg至約720 µg/kg、約270 µg/kg至約720 µg/kg、約720 µg/kg至約720 µg/kg、約0.1 µg/kg至約270 µg/kg、約0.2 µg/kg至約270 µg/kg、約0.3 µg/kg至約270 µg/kg、約0.6 µg/kg至約270 µg/kg、約1.2 µg/kg至約270 µg/kg、約19.2 µg/kg至約270 µg/kg、約35 µg/kg至約270 µg/kg、約80 µg/kg至約270 µg/kg、約100 µg/kg至約270 µg/kg、約270 µg/kg至約270 µg/kg、約720 µg/kg至約270 µg/kg、約0.1 µg/kg至約100 µg/kg、約0.2 µg/kg至約100 µg/kg、約0.3 µg/kg至約100 µg/kg、約0.6 µg/kg至約100 µg/kg、約1.2 µg/kg至約100 µg/kg、約19.2 µg/kg至約100 µg/kg、約35 µg/kg至約100 µg/kg、約80 µg/kg至約100 µg/kg、約100 µg/kg至約100 µg/kg、約270 µg/kg至約100 µg/kg、約720 µg/kg至約100 µg/kg之抗體。合適的劑量包括例如約0.1 µg/kg、約0.2 µg/kg、約0.3 µg/kg、約0.6 µg/kg、約1.2 µg/kg、約2.4 µg/kg、約4.8 µg/kg、約9.6 µg/kg、約19.2 µg/kg、約20 µg/kg、約35 µg/kg、約38.4 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約57.6 µg/kg、約60 µg/kg、約80 µg/kg、約100 µg/kg、約120 µg/kg、約180 µg/kg、約240 µg/kg、約270 µg/kg、約300 µg/kg、約720 µg/kg、約850 µg/kg、約1000 µg/kg、約1100 µg/kg、約1200 µg/kg、約1300 µg/kg、約1400 µg/kg、約1500 µg/kg、約1600 µg/kg、約1700 µg/kg、約1800 µg/kg、約2000 µg/kg、約2500 µg/kg、約3000 µg/kg、約3500 µg/kg、約4000 µg/kg、約4500 µg/kg、約5000 µg/kg、約5500 µg/kg、約6000 µg/kg、或其間之任何劑量。

【0118】 亦可給予固定單位劑量之CD3雙特異性抗體，例如50、100、200、500、或1000 mg、或其間之任何值，或者劑量可基於患者之表面積，例

如500、400、300、250、200、或100 mg/m²、或其間之任何值。通常可投予1至8次劑量（例如1、2、3、4、5、6、7、或8次）以治療癌症（諸如MM或漿細胞瘤），但亦可給予9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、或更多次劑量。

【0119】 CD3雙特異性抗體的投予可在一天、兩天、三天、四天、五天、六天、一週、兩週、三週、一個月、五週、六週、七週、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月或更久之後重覆進行。重覆的療程亦為可能的，如慢性投予。重覆投予（「週期(cycle)」）可在相同劑量或在不同劑量下。例如，CD3雙特異性抗體可以每週間隔之第一劑量投予達一定週數，接著以每兩週（亦即，雙週）之第二劑量投予達額外的一定週數，接著以每週之第三劑量投予達額外的一定週數。

【0120】 CD3雙特異性抗體可藉由維持療法投予，諸如例如，每週一次達6個月或更長的時間。例如，CD3雙特異性抗體可以每日劑量提供，其量為每天約0.1 µg/kg至約6000 µg/kg，例如約0.2 µg/kg至約3000 µg/kg、約0.2 µg/kg至約2000 µg/kg、約0.2 µg/kg至約1500 µg/kg、約0.3 µg/kg至約1500 µg/kg、約0.6 µg/kg至約720 µg/kg、約1.2 µg/kg至約270 µg/kg、約19.2 µg/kg至約720 µg/kg、約35 µg/kg至約850 µg/kg、約270 µg/kg至約720 µg/kg之抗體，在初始治療後的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、或40天中之至少一者，或者替代地，在初始治療後的第1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、或20

週中之至少一者、或其任何組合，並且使用每24、12、8、6、4、或2小時之單次或分次劑量、或其任何組合。

【0121】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係一週一次以單次劑量靜脈內投予。例如，CD3雙特異性抗體可以每周一次靜脈內投予，其量為約0.1 µg/kg、約0.2 µg/kg、約0.3 µg/kg、約0.6 µg/kg、約1.2 µg/kg、約2.4 µg/kg、約4.8 µg/kg、約9.6 µg/kg、約19.2 µg/kg、約20 µg/kg、約35 µg/kg、約38.4 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約57.6 µg/kg、約60 µg/kg、約80 µg/kg、約100 µg/kg、約120 µg/kg、約180 µg/kg、約240 µg/kg、約270 µg/kg、約300 µg/kg、約720 µg/kg、約850 µg/kg、約1000 µg/kg、約1100 µg/kg、約1200 µg/kg、約1300 µg/kg、約1400 µg/kg、約1500 µg/kg、約1500 µg/kg、約1600 µg/kg、約1700 µg/kg、約1800 µg/kg、或其間之任何劑量。

【0122】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係一週兩次以單次劑量靜脈內投予。例如，CD3雙特異性抗體可以每周兩次靜脈內投予，其量為約0.1 µg/kg、約0.2 µg/kg、約0.3 µg/kg、約0.6 µg/kg、約1.2 µg/kg、約2.4 µg/kg、約4.8 µg/kg、約9.6 µg/kg、約19.2 µg/kg、約20 µg/kg、約35 µg/kg、約38.4 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約57.6 µg/kg、約60 µg/kg、約80 µg/kg、約100 µg/kg、約120 µg/kg、約180 µg/kg、約240 µg/kg、約270 µg/kg、約300 µg/kg、約720 µg/kg、約850 µg/kg、約1000 µg/kg、約1100 µg/kg、約1200 µg/kg、約1300 µg/kg、約1400 µg/kg、約1500 µg/kg、約1500 µg/kg、約1600 µg/kg、約1700 µg/kg、約1800 µg/kg、或其間之任何劑量。

【0123】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係以步升(step-up)（或「啟動(priming)」）劑量靜脈內投予，接著以較高劑量每週投予。例如，CD3雙特

異性抗體可以約0.1 µg/kg、約0.2 µg/kg、約0.3 µg/kg、約0.6 µg/kg、約1.2 µg/kg、約2.4 µg/kg、約4.8 µg/kg、約9.6 µg/kg、約10 µg/kg、約19.2 µg/kg、約20 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約35 µg/kg、約38.4 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約57.6 µg/kg、約60 µg/kg、約80 µg/kg、或其間之任何劑量之劑量每周靜脈內投予。

【0124】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係以步升劑量靜脈內投予，接著以較高的步升劑量投予，接著以第三高劑量每週投予。例如，CD3雙特異性抗體可以約0.1 µg/kg、約0.2 µg/kg、約0.3 µg/kg、約0.6 µg/kg、約1.2 µg/kg、約2.4 µg/kg、約4.8 µg/kg、約9.6 µg/kg、約10 µg/kg、約19.2 µg/kg、約20 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約35 µg/kg、約38.4 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約57.6 µg/kg、約60 µg/kg、約80 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約80 µg/kg、約100 µg/kg、約120 µg/kg、約180 µg/kg、約240 µg/kg、約270 µg/kg、或其間之任何劑量之劑量每周靜脈內投予。

【0125】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係以步升劑量靜脈內投予，接著以較高的步升劑量投予，接著以第三高的步升劑量投予，接著以第四高的步升劑量每週投予。例如，CD3雙特異性抗體可以約0.1 µg/kg、約0.2 µg/kg、約0.3 µg/kg、約0.6 µg/kg、約1.2 µg/kg、約2.4 µg/kg、約4.8 µg/kg、約9.6 µg/kg、約10 µg/kg、約19.2 µg/kg、約20 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約35 µg/kg、約38.4 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約57.6 µg/kg、約60 µg/kg、約80 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約80 µg/kg、約100 µg/kg、約120 µg/kg、約180 µg/kg、約240

$\mu\text{g/kg}$ 、約270 $\mu\text{g/kg}$ 、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約300 $\mu\text{g/kg}$ 、約720 $\mu\text{g/kg}$ 、約850 $\mu\text{g/kg}$ 、約1000 $\mu\text{g/kg}$ 、約1100 $\mu\text{g/kg}$ 、約1200 $\mu\text{g/kg}$ 、約1300 $\mu\text{g/kg}$ 、約1400 $\mu\text{g/kg}$ 、約1500 $\mu\text{g/kg}$ 、約1600 $\mu\text{g/kg}$ 、約1700 $\mu\text{g/kg}$ 、約1800 $\mu\text{g/kg}$ 、或其間之任何劑量之劑量每周靜脈內投予。

【0126】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係一週一次以單次劑量皮下投予。例如，CD3雙特異性抗體可以每周一次皮下投予，其量為約0.1 $\mu\text{g/kg}$ 、約0.2 $\mu\text{g/kg}$ 、約0.3 $\mu\text{g/kg}$ 、約0.6 $\mu\text{g/kg}$ 、約1.2 $\mu\text{g/kg}$ 、約2.4 $\mu\text{g/kg}$ 、約4.8 $\mu\text{g/kg}$ 、約9.6 $\mu\text{g/kg}$ 、約19.2 $\mu\text{g/kg}$ 、約20 $\mu\text{g/kg}$ 、約35 $\mu\text{g/kg}$ 、約38.4 $\mu\text{g/kg}$ 、約40 $\mu\text{g/kg}$ 、約50 $\mu\text{g/kg}$ 、約57.6 $\mu\text{g/kg}$ 、約60 $\mu\text{g/kg}$ 、約80 $\mu\text{g/kg}$ 、約100 $\mu\text{g/kg}$ 、約120 $\mu\text{g/kg}$ 、約180 $\mu\text{g/kg}$ 、約240 $\mu\text{g/kg}$ 、約270 $\mu\text{g/kg}$ 、約300 $\mu\text{g/kg}$ 、約720 $\mu\text{g/kg}$ 、約850 $\mu\text{g/kg}$ 、約1000 $\mu\text{g/kg}$ 、約1100 $\mu\text{g/kg}$ 、約1200 $\mu\text{g/kg}$ 、約1300 $\mu\text{g/kg}$ 、約1400 $\mu\text{g/kg}$ 、約1500 $\mu\text{g/kg}$ 、約1500 $\mu\text{g/kg}$ 、約1600 $\mu\text{g/kg}$ 、約1700 $\mu\text{g/kg}$ 、約1800 $\mu\text{g/kg}$ 、約2000 $\mu\text{g/kg}$ 、約2500 $\mu\text{g/kg}$ 、約3000 $\mu\text{g/kg}$ 、約3500 $\mu\text{g/kg}$ 、約4000 $\mu\text{g/kg}$ 、約4500 $\mu\text{g/kg}$ 、約5000 $\mu\text{g/kg}$ 、或其間之任何劑量。

【0127】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係以步升劑量皮下投予，接著以較高劑量每週投予。例如，CD3雙特異性抗體可以約10 $\mu\text{g/kg}$ 、約20 $\mu\text{g/kg}$ 、約35 $\mu\text{g/kg}$ 、約40 $\mu\text{g/kg}$ 、約50 $\mu\text{g/kg}$ 、約60 $\mu\text{g/kg}$ 、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約80 $\mu\text{g/kg}$ 、約100 $\mu\text{g/kg}$ 、約240 $\mu\text{g/kg}$ 、約300 $\mu\text{g/kg}$ 、或其間之任何劑量之劑量每周靜脈內投予。

【0128】 在一個實施例中，CD3雙特異性抗體係以步升劑量皮下投予，接著以較高的步升劑量投予，接著以第三高劑量每週投予。例如，CD3雙特異

性抗體可以約10 µg/kg、約20 µg/kg、約35 µg/kg、約40 µg/kg、約50 µg/kg、約60 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約80 µg/kg、約100 µg/kg、約240 µg/kg、約300 µg/kg、或其間之任何劑量之步升劑量靜脈內投予，接著以約240 µg/kg、約720 µg/kg、約1100 µg/kg、約1200 µg/kg、約1300 µg/kg、約1400 µg/kg、約1500 µg/kg、約1600 µg/kg、約1700 µg/kg、約1800 µg/kg、約2000 µg/kg、約2500 µg/kg、約3000 µg/kg、或其間之任何劑量之劑量每周靜脈內投予。

【0129】 在一些實施例中，投予CD3雙特異性抗體足以達成完全反應、嚴格完全反應、非常好的部分反應、部分反應、最小反應、或疾病穩定的狀態之時間，且可繼續直至疾病進展或缺乏患者益處。疾病狀態可藉由鑑於本揭露之所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何合適方法判定，包括例如分析血清及尿液單株蛋白濃度、M蛋白水平、sBCMA水平、BCMA水平、GPCR5D水平。

【0130】 在一些實施例中，投予CD3雙特異性抗體達足以達成特徵為陰性微量殘存疾病(MRD)狀態之完全反應的時間。陰性MRD狀態可藉由鑑於本揭露之所屬技術領域中具有通常知識者已知之任何合適方法判定。在一些實施例中，陰性MRD狀態係使用次世代定序(NGS)判定。在一些實施例中，陰性MRD狀態係在 10^{-4} 個細胞、 10^{-5} 個細胞、或 10^{-6} 個細胞下判定。

【0131】 CD3雙特異性抗體亦可預防性投予以降低發展癌症（諸如多發性骨髓瘤或漿細胞瘤）之風險、延緩癌症進展事件之開始發生、及/或當癌症處於緩解時降低復發之風險。

【0132】 在一些實施例中，療法係嵌合抗原受體(chimeric antigen receptor, CAR)或CAR-T療法。可用於本申請案之方法之例示性CAR描述於WO2017/025038及WO2018/028647中，其等之內容以全文引用方式併入本文中。

【0133】 在某些實施例中，本申請案之方法進一步包含向對象投予一或多種其他抗癌療法。

【0134】 一或多種其他抗癌療法可包括但不限於自體幹細胞移植(autologous stem cell transplant, ASCT)、輻射、手術、化學治療劑、CAR-T療法、細胞療法、免疫調節劑、靶向癌症療法、及其任何組合。

【0135】 一或多種其他抗癌療法亦可包括但不限於西林奈索、貝蘭他單抗莫福汀、伊薩土西單抗(isatuximab)、維奈托克、來那度胺、沙利度胺、泊馬度胺、硼替佐米、卡非佐米、埃羅妥珠單抗、伊沙佐米、美法侖、地塞米松(dexamethasone)、長春新鹼(vincristine)、環磷醯胺、羥基道諾黴素(hydroxydaunorubicin)、強體松(prednisone)、利妥昔單抗(rituximab)、伊馬替尼(imatinib)、達沙替尼(dasatinib)、尼羅替尼(nilotinib)、伯舒替尼(bosutinib)、波奇替尼(pozotinib)、巴非替尼(bafetinib)、賽卡替尼(saracatinib)、陶紫色替(tozasertib)、達努色替(danuserib)、阿糖胞苷(cytarabine)、道諾黴素(daunorubicin)、艾達黴素(idarubicin)、米托蒽醌(mitoxantrone)、羥基尿素、地西他濱(decitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、拓朴替康(topotecan)、依託泊苷(etoposide) 6-硫鳥嘌呤6-thioguanine)、皮質類固醇、胺甲喋呤、6-巯嘌呤(6-mercaptopurine)、阿扎胞苷(azacitidine)、三氧化二砷、及全反維他命A酸、及其任何組合。

【0136】 因此，本文提供一種有效量之CD3雙特異性抗體及有效量之其他抗癌療法之組合，用於治療血液惡性疾病或漿細胞增生性病變，諸如MM或漿細胞瘤，較佳係對於先前抗癌療法為復發性或難治性的MM或漿細胞瘤。

【0137】 如本文中所使用，用語及片語「組合(in combination)」、「與...組合(in combination with)」、「共遞送(co-delivery)」、及「與...一起投予(administered together with)」在向對象投予二或更多個療法或組分之下，係指同時投予、重疊投予、或後續投予二或更多個療法或組分。「同時投予(simultaneous administration/simultaneously administered)」係指在相同治療期內投予二或更多個療法或組分。當兩個組分「在相同治療期內(within the same treatment period)」投予時，其等可根據其等自身投予排程以單獨的組成物投予，只要兩種組分的投予期在同一天左右或在更短的時間期內結束，諸如在1天、1週、或1個月內。「重疊投予(overlapping administration)」係指不在相同總體治療期內投予二或更多個療法或組分，但具有至少一個重疊治療期。「後續投予(subsequent administration)」係指在不同治療期的期間一個接一個地投予二或更多個療法或組分。用語「與...組合(in combination with)」之使用並不限制向對象投予療法或組分之順序。例如，可在投予第二療法或組分之前、同時(concomitantly with/simultaneously with)、或之後投予第一療法或組分。

【0138】 雖然已用一般用語描述了本發明，但本發明之實施例將進一步揭露於下列實例中，且其不應被解讀為限制申請專利範圍之範疇。

實例

【0139】 提供下列實例以進一步描述一些本文所揭示之實施例。實例意欲說明而非限制所揭示之實施例。

實例 1

【0140】 此工作之目的係評估復發性及/或難治性MM患者的sBCMA對泰克利單抗及塔奎達單抗之治療的反應。在基線與第4週期或治療終點之間的不同時間點，收集泰克利單抗及塔奎達單抗第1階段研究（64007957MMY1001及64407564MMY1001）中來自復發性及/或難治性MM患者的sBCMA之血清樣本，並藉由電化學發光配體結合分析法分析。每2週一次（治療劑量範圍為0.3至19.2 $\mu\text{g/kg}$ ）或每週（治療劑量範圍為19.2至720 $\mu\text{g/kg}$ ）IV投予泰克利單抗，或每週SC投予（治療劑量範圍為19.2至3000 $\mu\text{g/kg}$ ）達21天週期。每2週一次（治療劑量範圍為0.5至3.38 $\mu\text{g/kg}$ ）或每週（治療劑量範圍為1至180 $\mu\text{g/kg}$ ）IV投予塔奎達單抗，或每週SC投予（治療劑量範圍為5至800 $\mu\text{g/kg}$ ）達21天週期。96名用泰克利單抗治療之患者及99名用塔奎達單抗治療之患者在基線及第3週期第1天有可評估的數據；泰克利單抗研究中147名患者及塔奎達單抗研究中153名患者具有可評估基線數據。

【0141】 參考患者的反應、腫瘤負荷、及細胞遺傳學風險、以及PK數據定量分析了sBCMA數據。透過螢光原位雜交判定細胞遺傳學風險。使用未配對的2-樣本Wilcoxon測試來計算具有高細胞遺傳學風險與標準細胞遺傳學風險之患者之間的P值。

【0142】 反應標準示於下表4中。

表 4.對 MM 治療的反應標準

反應	反應標準
嚴格完全反應(sCR)	• CR 如下文所定義，加上 • 正常 FLC 比率，及 • 沒有純株 PC，藉由免疫組織化學、免疫螢光法、或 2 至 4 色流動式細胞測量術
完全反應 (CR)*	• 血清及尿液上之陰性免疫固定，及 • 任何軟組織漿細胞瘤之消失，及 • 骨髓中<5% PC
非常好的部分反應 (VGPR)*	• 可藉由免疫固定但不在電泳上偵測之血清及尿液 M-組分，或 • 血清 M-蛋白降低≥90%加上尿液 M-蛋白<100 mg/24 小時
部分反應 (PR)	• 血清 M-蛋白降低≥50%且 24 小時尿液 M-蛋白降低≥90%或至<200 mg/24 小時 • 若血清及尿液 M-蛋白不可測量，則需要將有參與及未參與之 FLC 水準之間的差異降低≥50%來代替 M 蛋白標準 • 若血清及尿液 M-蛋白不可測量，且血清遊離輕鏈檢定亦不可測量，則需要將骨髓 PC 降低≥50%來代替 M 蛋白，其限制條件為基線骨髓漿細胞百分比係≥30% • 除了上述標準以外，若在基線處存在，則亦需要將軟組織漿細胞瘤的大小降低≥50%。
最小反應(MR)	• 血清 M-蛋白降低>25%但<49%，及 • 24 小時尿液 M-蛋白質降低 50 至 89% • 除了上述標準以外，若在基線處存在，則亦需要將軟組織漿細胞瘤的大小降低 25%至 49%。
疾病穩定 (SD)	• CR、VGPR、PR、MR、或 PD 未滿足標準
進行性疾病(PD)†	• 從下列任一者中之最低反應值增加 25%： ◦ 血清 M-組分（絕對增加必須≥0.5 g/dL） ◦ 尿液 M-組分（絕對增加必須≥200 mg/24 小時） ◦ 僅在無可測量血清及尿液 M-蛋白水準之對象中：有參與及未參與之 FLC 水準之間的差異（絕對增加必須>10 mg/dL） ◦ 僅在無可測量血清及尿液 M-蛋白水準且藉由 FLC 水準無可測量疾病之對象中，骨髓 PC 百分比（絕對百分比必須≥10%） • 新的骨病變或軟組織漿細胞瘤的明確顯影或現有骨病變或軟組織漿細胞瘤的大小明確增加 • 可僅歸因於 PC 增生性病征之高鈣血症之顯影（經校正之血清鈣>11.5

	mg/dL)
CR=完全反應；FLC=遊離輕鏈；IMWG=國際骨髓工作團隊；M-蛋白=單株副蛋白；MR=最小反應；PC=漿細胞；PD=進行性疾病；PR=部分反應；sCR=嚴格完全反應；SD=疾病穩定；VGPR=非常好的部分反應	
所有反應類別（CR、sCR、VGPR、PR、及PD）均需要在任何新療法建立之前的任何時間進行2次連續評估；若進行放射線研究，則CR、sCR、VGPR、PR、及PD類別亦不需要已知的進行性或新骨病變的證據。VGPR及CR類別需要血清及尿液研究，無論疾病基線是否可在血清、尿液、兩者上測量、或在兩者上皆不可測量。	
不需要放射線研究來滿足此等反應要求。不需要確認骨髓評估。對於PD而言，若起始M-組分≥5 g/dL，則血清M-組分增加超過或等於1 g/dL足以定義復發。	
*對編碼對象中CR及VGPR之IMWG標準之澄清，在這些對象中唯一可測量之疾病係藉由血清FLC水準：此等對象中之CR表示除了以上所列之CR標準外，正常FLC比率為0.26至1.65。此類對象中之VGPR需要將有參與與未參與之FLC水準之間的差異降低>90%。	
†對編碼PD之IMWG標準之澄清：PD之骨髓標準僅用於沒有可藉由M-蛋白及FLC水準測量的疾病之對象；「增加25%」係指M-蛋白、FLC、及骨髓結果，且不是指骨病變、軟組織漿細胞瘤、或高鈣血症，且「最低反應值」不需要為確認值。	
ª存在/不存在純株細胞係基於κ/λ比率。藉由免疫組織化學或免疫螢光之異常κ/λ比率需要最少100個漿細胞用於分析。反映異常植株的存在之異常比率係>4:1或<1:2之κ/λ。	
臨床復發	
使用IMWG標準中臨床復發之定義來定義臨床復發(Durie 2006; Kumar 2016, Rajkumar 2011)。在IMWG標準中，臨床復發經定義為需要下列指示增加疾病或末端器官功能不良的直接指標中之一或多者，這些指標被視為與潛在的漿細胞增生性病變有關：	
1.在骨骼檢查、MRI、或其他成像上之新的軟組織漿細胞瘤或骨病變之顯影	
2.現有漿細胞瘤或骨病變的大小明顯增加。將明顯增加定義為增加50%（且至少1 cm），其係藉由可測量病變之交叉直徑的乘積之和連續測量	
3.高鈣血症(>11.5 mg/dL; >2.875 mM/L)	
4.血紅蛋白之降低多於2 g/dL (1.25 mM)或少於10 g/dL	
5.血清肌酸酐之升高多於或等於2 mg/dL (≥177 mM/L)	
6.血液高度黏稠	
在一些對象中，骨痛可係不存在任何上述特徵之復發的初始症狀。然而，沒有影像證實之骨痛不足以滿足研究中之此等標準。	

【0143】 患有sCR、CR、VGPR、及PR之患者被分類為反應者，且患有MR、SD、及PD之患者被視為無反應者。

【0144】 結果顯示泰克利單抗及塔奎達單抗調節了具有高及低頻率之腫瘤漿細胞(tumor plasma cell, TPC)、以及高及低風險細胞遺傳學群組的患者中之sBCMA之水平(圖9)。在第3週期中,相較於基線,大多數反應者之sBCMA降低,泰克利單抗為88%(57名中之50名)及塔奎達單抗為98%(50名中之49名)。相反地,無反應者(進行性疾病、疾病穩定、或最小反應)顯示出sBCMA自基線增加,泰克利單抗為80%(41名中之33名)及塔奎達單抗為49%(49名中之24名)(圖1至圖3)。相較於其他人,具有深度反應之患者相較於其他者具有較高量值的sBCMA(圖4)。在基線處之可溶性BCMA與骨髓TPC%有關(圖8)。大多數患有漿細胞瘤(有限的資料)之患者似乎具有高sBCMA,表示sBCMA可為腫瘤負荷之全面標記物(圖5至圖7)。泰克利單抗初步群體藥物動力學分析顯示,sBCMA似乎不影響泰克利單抗暴露,表示sBCMA不作為泰克利單抗之接收槽。總之,泰克利單抗及塔奎達單抗誘導了與臨床活性相關之sBCMA水平的變化,進一步支持sBCMA為骨髓瘤腫瘤負荷之替代標記物,及對於MM患者的反應之有價值標記物。

【0145】 在RP2D泰克利單抗之後,在治療之第一個月內觀察到大多數反應者之sBCMA快速降低(PR或更好)。相較於基線值,大多數反應者在第2週期第1天之sBCMA降低(59名對象中之40名[67.8%]),且大多數無反應者在第2週期第1天之sBCMA增加(28名對象中之27名[96.4%])。對泰克利單抗有反應者亦顯示隨時間推移之sBCMA降低的趨勢。在第4週期第1天,大多數反應者之sBCMA降低(72名對象中之63名[87.5%]),且所有無反應者之sBCMA均增加(9名對象中之9名[100%]);由於停止早期治療,較少的無反應者在第4週

期第1天提供數據。此外，在對泰克利單抗具有較深度反應之對象中觀察到sBCMA降低較多（圖10）。

【0146】 在第1階段之泰克利單抗IV或SC投予之後，相較於基線值，大多數反應者在第4週期第1天之sBCMA降低（69名對象中之54名[78.3%]），且大多數無反應者在第4週期第1天之sBCMA增加（16名對象中之10名[62.5%]）。另外，在對泰克利單抗具有較深度反應之對象中觀察到sBCMA降低較多（圖11）。

【0147】 在群體PK分析中研究基線sBCMA對泰克利單抗PK的可能影響。結果顯示，基線sBCMA不影響泰克利單抗血清濃度且不為泰克利單抗PK之顯著共變量(covariate)。

【0148】 所屬技術領域中具有通常知識者將瞭解到可以對本發明的較佳實施例做出許多變化及修改且可在不背離本發明精神的情況下做出該等變化及修改。因此，文後所附申請專利範圍是要含括所有此類相等變異，其係屬於本發明的真實精神及範疇。

【符號說明】

無

序列表

<110> 比利時商健生藥品公司 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV)

<120> 用於監測復發性及/或難治性多發性骨髓瘤之治療的方法及組成物

<130> PRD4142WOPCT1

<140> 111117430

<141> 2022-05-10

<150> 63/187,344

<151> 2021-05-11

<160> 34

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 184

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 1

Met Leu Gln Met Ala Gly Gln Cys Ser Gln Asn Glu Tyr Phe Asp Ser
1 5 10 15

Leu Leu His Ala Cys Ile Pro Cys Gln Leu Arg Cys Ser Ser Asn Thr
 20 25 30

Pro Pro Leu Thr Cys Gln Arg Tyr Cys Asn Ala Ser Val Thr Asn Ser
 35 40 45

Val Lys Gly Thr Asn Ala Ile Leu Trp Thr Cys Leu Gly Leu Ser Leu
 50 55 60

Ile Ile Ser Leu Ala Val Phe Val Leu Met Phe Leu Leu Arg Lys Ile
65 70 75 80

Asn Ser Glu Pro Leu Lys Asp Glu Phe Lys Asn Thr Gly Ser Gly Leu
 85 90 95

Leu Gly Met Ala Asn Ile Asp Leu Glu Lys Ser Arg Thr Gly Asp Glu
 100 105 110

Ile Ile Leu Pro Arg Gly Leu Glu Tyr Thr Val Glu Glu Cys Thr Cys
 115 120 125

Glu Asp Cys Ile Lys Ser Lys Pro Lys Val Asp Ser Asp His Cys Phe
 130 135 140

Pro Leu Pro Ala Met Glu Glu Gly Ala Thr Ile Leu Val Thr Thr Lys
145 150 155 160

Thr Asn Asp Tyr Cys Lys Ser Leu Pro Ala Ala Leu Ser Ala Thr Glu
 165 170 175

Ile Glu Lys Ser Ile Ser Ala Arg
 180

<210> 2
<211> 207
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2
Met Gln Ser Gly Thr His Trp Arg Val Leu Gly Leu Cys Leu Leu Ser
1 5 10 15

Val Gly Val Trp Gly Gln Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr
20 25 30

Gln Thr Pro Tyr Lys Val Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr
35 40 45

Cys Pro Gln Tyr Pro Gly Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys
50 55 60

Asn Ile Gly Gly Asp Glu Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp
65 70 75 80

His Leu Ser Leu Lys Glu Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr
85 90 95

Val Cys Tyr Pro Arg Gly Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu
100 105 110

Tyr Leu Arg Ala Arg Val Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp Val Met
115 120 125

Ser Val Ala Thr Ile Val Ile Val Asp Ile Cys Ile Thr Gly Gly Leu
130 135 140

Leu Leu Leu Val Tyr Tyr Trp Ser Lys Asn Arg Lys Ala Lys Ala Lys
145 150 155 160

Pro Val Thr Arg Gly Ala Gly Ala Gly Gly Arg Gln Arg Gly Gln Asn
165 170 175

Lys Glu Arg Pro Pro Pro Val Pro Asn Pro Asp Tyr Glu Pro Ile Arg
180 185 190

Lys Gly Gln Arg Asp Leu Tyr Ser Gly Leu Asn Gln Arg Arg Ile
195 200 205

<210> 3
<211> 104
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3
Asp Gly Asn Glu Glu Met Gly Gly Ile Thr Gln Thr Pro Tyr Lys Val
1 5 10 15

Ser Ile Ser Gly Thr Thr Val Ile Leu Thr Cys Pro Gln Tyr Pro Gly
20 25 30

Ser Glu Ile Leu Trp Gln His Asn Asp Lys Asn Ile Gly Gly Asp Glu
35 40 45

Asp Asp Lys Asn Ile Gly Ser Asp Glu Asp His Leu Ser Leu Lys Glu
50 55 60

Phe Ser Glu Leu Glu Gln Ser Gly Tyr Tyr Val Cys Tyr Pro Arg Gly
65 70 75 80

Ser Lys Pro Glu Asp Ala Asn Phe Tyr Leu Tyr Leu Arg Ala Arg Val
85 90 95

Cys Glu Asn Cys Met Glu Met Asp
100

<210> 4
<211> 345
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 4
Met Tyr Lys Asp Cys Ile Glu Ser Thr Gly Asp Tyr Phe Leu Leu Cys
1 5 10 15

Asp Ala Glu Gly Pro Trp Gly Ile Ile Leu Glu Ser Leu Ala Ile Leu
20 25 30

Gly Ile Val Val Thr Ile Leu Leu Leu Leu Ala Phe Leu Phe Leu Met
35 40 45

Arg Lys Ile Gln Asp Cys Ser Gln Trp Asn Val Leu Pro Thr Gln Leu
50 55 60

Leu Phe Leu Leu Ser Val Leu Gly Leu Phe Gly Leu Ala Phe Ala Phe
65 70 75 80

Ile Ile Glu Leu Asn Gln Gln Thr Ala Pro Val Arg Tyr Phe Leu Phe
85 90 95

Gly Val Leu Phe Ala Leu Cys Phe Ser Cys Leu Leu Ala His Ala Ser
100 105 110

Asn Leu Val Lys Leu Val Arg Gly Cys Val Ser Phe Ser Trp Thr Thr
115 120 125

Ile Leu Cys Ile Ala Ile Gly Cys Ser Leu Leu Gln Ile Ile Ile Ala
130 135 140

Thr Glu Tyr Val Thr Leu Ile Met Thr Arg Gly Met Met Phe Val Asn
145 150 155 160

Met Thr Pro Cys Gln Leu Asn Val Asp Phe Val Val Leu Leu Val Tyr
165 170 175

Val Leu Phe Leu Met Ala Leu Thr Phe Phe Val Ser Lys Ala Thr Phe
180 185 190

Cys Gly Pro Cys Glu Asn Trp Lys Gln His Gly Arg Leu Ile Phe Ile
195 200 205

Thr Val Leu Phe Ser Ile Ile Ile Trp Val Val Trp Ile Ser Met Leu
210 215 220

Leu Arg Gly Asn Pro Gln Phe Gln Arg Gln Pro Gln Trp Asp Asp Pro
225 230 235 240

Val Val Cys Ile Ala Leu Val Thr Asn Ala Trp Val Phe Leu Leu Leu
245 250 255

Tyr Ile Val Pro Glu Leu Cys Ile Leu Tyr Arg Ser Cys Arg Gln Glu
260 265 270

Cys Pro Leu Gln Gly Asn Ala Cys Pro Val Thr Ala Tyr Gln His Ser
275 280 285

Phe Gln Val Glu Asn Gln Glu Leu Ser Arg Ala Arg Asp Ser Asp Gly
290 295 300

Ala Glu Glu Asp Val Ala Leu Thr Ser Tyr Gly Thr Pro Ile Gln Pro
305 310 315 320

Gln Thr Val Asp Pro Thr Gln Glu Cys Phe Ile Pro Gln Ala Lys Leu
325 330 335

Ser Pro Gln Gln Asp Ala Gly Gly Val
340 345

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 5
Ser Gly Ser Tyr Phe Trp Gly
1 5

<210> 6
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 6
Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 7
<211> 11

<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 7
His Asp Gly Ala Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 8
Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val His
1 5 10

<210> 9
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 9
Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser
1 5

<210> 10
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 10
Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His Val Val
1 5 10

<210> 11
<211> 121
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 11
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Asp Gly Ala Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 12
<211> 111
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 12
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

<210> 13
<211> 448
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 13

Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Gly
20 25 30

Ser Tyr Phe Trp Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu
35 40 45

Trp Ile Gly Ser Ile Tyr Tyr Ser Gly Ile Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser
50 55 60

Leu Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe
65 70 75 80

Ser Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg His Asp Gly Ala Val Ala Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser
225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg
245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro
260 265 270

Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val
290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr
325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
340 345 350

Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp
385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser
405 410 415

Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 14
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 14
Ser Tyr Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ala Pro Gly Gln
1 5 10 15

Thr Ala Arg Ile Thr Cys Gly Gly Asn Asn Ile Gly Ser Lys Ser Val
20 25 30

His Trp Tyr Gln Gln Pro Pro Gly Gln Ala Pro Val Val Val Val Tyr
35 40 45

Asp Asp Ser Asp Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Gly
65 70 75 80

Asp Glu Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Trp Asp Ser Ser Ser Asp His
85 90 95

Val Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro Lys
100 105 110

Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln
115 120 125

Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly
130 135 140

Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly
145 150 155 160

Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala
165 170 175

Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser
180 185 190

Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val
195 200 205

Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210

<210> 15
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 15
Thr Tyr Ala Met Asn
1 5

<210> 16
<211> 19
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 16
Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala Ser
1 5 10 15

Val Lys Gly

<210> 17
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 17
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 18
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 18
Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser Asn Tyr Ala Asn
1 5 10

<210> 19
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 19
Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro
1 5

<210> 20
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 20
Ala Leu Trp Tyr Ser Asn Leu Trp Val
1 5

<210> 21
<211> 125
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 21
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 22
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 22
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

<210> 23
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 23
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Thr Tyr
20 25 30

Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Ala
50 55 60

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Ser
65 70 75 80

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Ala Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Val Ser Trp Phe
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser
130 135 140

Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys
195 200 205

Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
210 215 220

Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala
225 230 235 240

Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu
245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser
260 265 270

Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu
275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr
290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn
305 310 315 320

Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser
325 330 335

Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
340 345 350

Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val
355 360 365

Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val
370 375 380

Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro
385 390 395 400

Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Leu Leu Tyr Ser Lys Leu Thr
405 410 415

Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
420 425 430

Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu
435 440 445

Ser Leu Gly Lys
450

<210> 24
<211> 215
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 24
Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15

Thr Val Thr Leu Thr Cys Arg Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Thr Ser
20 25 30

Asn Tyr Ala Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45

Leu Ile Gly Gly Thr Asn Lys Arg Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Ala Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95

Leu Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
100 105 110

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
115 120 125

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
130 135 140

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
145 150 155 160

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
165 170 175

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
180 185 190

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
195 200 205

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210 215

<210> 25
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 25
Gly Tyr Thr Met Asn
1 5

<210> 26
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 26
Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>

<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 27
Val Ala Leu Arg Val Ala Leu Asp Tyr
1 5

<210> 28
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 28
Lys Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr His Val Gly
1 5 10

<210> 29
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 29
Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 30
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
肽

<400> 30
Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 31
<211> 118
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成
多肽

<400> 31
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Leu Arg Val Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 32
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 32
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr His
20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 33
<211> 445
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 33
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Leu Ile Asn Pro Tyr Asn Ser Asp Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Val Ala Leu Arg Val Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro
115 120 125

Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly
130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn
145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln
165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser
180 185 190

Ser Leu Gly Thr Lys Thr Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser
195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys
210 215 220

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Ala Ala Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
225 230 235 240

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
245 250 255

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln
260 265 270

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
275 280 285

Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu
290 295 300

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
305 310 315 320

Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
325 330 335

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
340 345 350

Gln Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
355 360 365

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
370 375 380

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
385 390 395 400

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
405 410 415

Glu Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
420 425 430

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
435 440 445

<210> 34
<211> 210
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人工序列說明：合成多肽

<400> 34
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Ala Thr His
20 25 30

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Tyr Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Tyr Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Lys Ala Ala Pro Ser
100 105 110

Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala
115 120 125

Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val
130 135 140

Ala Trp Lys Gly Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr
145 150 155 160

Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu
165 170 175

Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln
180 185 190

Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu
195 200 205

Cys Ser
210

【發明申請專利範圍】

【請求項1】 一種監測對象中多發性骨髓瘤之進展的方法，其包含：

(a) 測量從該對象獲得之血液樣本中 sBCMA 之水平；

及

(b) 比較該 sBCMA 之水平與參考 sBCMA 水平，其中該參考 sBCMA 水平係在從該對象獲得(a)之血液樣本之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；

其中，相較於該參考 sBCMA 水平，該 sBCMA 之水平增加指示腫瘤負荷增加或疾病進展中之一或多者，且相較於該參考 sBCMA 水平，該 sBCMA 之水平降低指示腫瘤負荷降低或缺乏疾病進展中之一或多者。

【請求項2】 一種判定對象對於針對多發性骨髓瘤之療法的反應之方法，其包含：

(a) 用該療法治療該對象；

(b) 在(a)之治療之後測量從該對象所獲得之血液樣本中 sBCMA 之水平；及

(c) 比較該 sBCMA 之水平與參考 sBCMA 水平，其中該參考 sBCMA 水平係在(a)之治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；

其中，相較於該參考 sBCMA 水平，該 sBCMA 之水平降低指示該對象對該療法有反應，且相較於該參考 sBCMA 水平，該 sBCMA 之水平增加或無變化指示該對象對該療法無反應。

【請求項3】 如請求項2所述之方法，其進一步包含若該sBCMA之水平指示該對象對該療法無反應，則用針對多發性骨髓瘤之第二療法治療該對象。

【請求項4】 一種治療有需要之對象之多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之方法，其包含：

- (a) 測量從該對象獲得之血液樣本中 sBCMA 之水平；
- (b) 比較該 sBCMA 之水平與參考 sBCMA 水平以測量該對象之腫瘤負荷；及
- (c) 基於(b)中所測量之腫瘤負荷向該對象投予療法。

【請求項5】 如請求項4所述之方法，其進一步包含在從該對象獲得該血液樣本之前，用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之療法治療該對象，其中該參考sBCMA水平係在該對象用該療法治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得，且該治療包含：

- (a) 若在請求項 4(a)中所測量之該 sBCMA 之水平低於該參考 sBCMA 水平，則繼續用該療法治療該對象，或
- (b) 若該 sBCMA 之水平與該參考 sBCMA 水平相同或更高，則用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之第二療法治療該對象。

【請求項6】 一種評估患有多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之對象中對泰克利單抗或塔奎達單抗的反應之方法，其包含：

- (a) 用泰克利單抗或塔奎達單抗治療該對象；

(b) 在(a)之治療之後測量從該對象所獲得之血液樣本中 sBCMA 之水平；及

(c) 比較該 sBCMA 之水平與參考 sBCMA 水平，其中該參考 sBCMA 水平係在(a)之治療之前從該對象所獲得之對照血液樣本中測得；

其中，相較於該參考 sBCMA 水平，該 sBCMA 之水平降低指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗有反應，且相較於該參考 sBCMA 水平，該 sBCMA 之水平增加或無變化指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗無反應。

【請求項7】 請求項6所述之方法，其進一步包含若該sBCMA之水平指示該對象對泰克利單抗或塔奎達單抗無反應，則用針對多發性骨髓瘤或漿細胞瘤之第二療法治療該對象。

【請求項8】 如請求項2至3或5至7中任一項所述之方法，其中該血液樣本係在該對象用該療法治療後約4至16週、較佳係約4至12週，諸如4、5、6、7、8、9、10、11、或12週，從該對象獲得。

【請求項9】 如請求項2至8中任一項所述之方法，其中該療法包含CD3雙特異性抗體。

【請求項10】 如請求項9所述之方法，其中該CD3雙特異性抗體係泰克利單抗或塔奎達單抗。

【請求項11】 如請求項10所述之方法，其中該療法包含向該對象靜脈內投予每劑量約38至720 $\mu\text{g/kg}$ 之泰克利單抗，較佳係每劑量約270至720 $\mu\text{g/kg}$ 。

【請求項12】 如請求項10所述之方法，其中該療法包含向該對象皮下投予每劑量約80至3000 $\mu\text{g/kg}$ 之泰克利單抗，較佳係每劑量約720至3000 $\mu\text{g/kg}$ 。

【請求項13】 如請求項10所述之方法，其中該療法包含向該對象靜脈內投予每劑量約0.5至180 $\mu\text{g/kg}$ 之塔奎達單抗，較佳係每劑量約60至180 $\mu\text{g/kg}$ 。

【請求項14】 如請求項10所述之方法，其中該療法包含向該對象皮下投予每劑量約5至800 $\mu\text{g/kg}$ 之塔奎達單抗，較佳係每劑量約405至800 $\mu\text{g/kg}$ 。

【請求項15】 如請求項9至14中任一項所述之方法，其中該療法係雙週或每週投予。

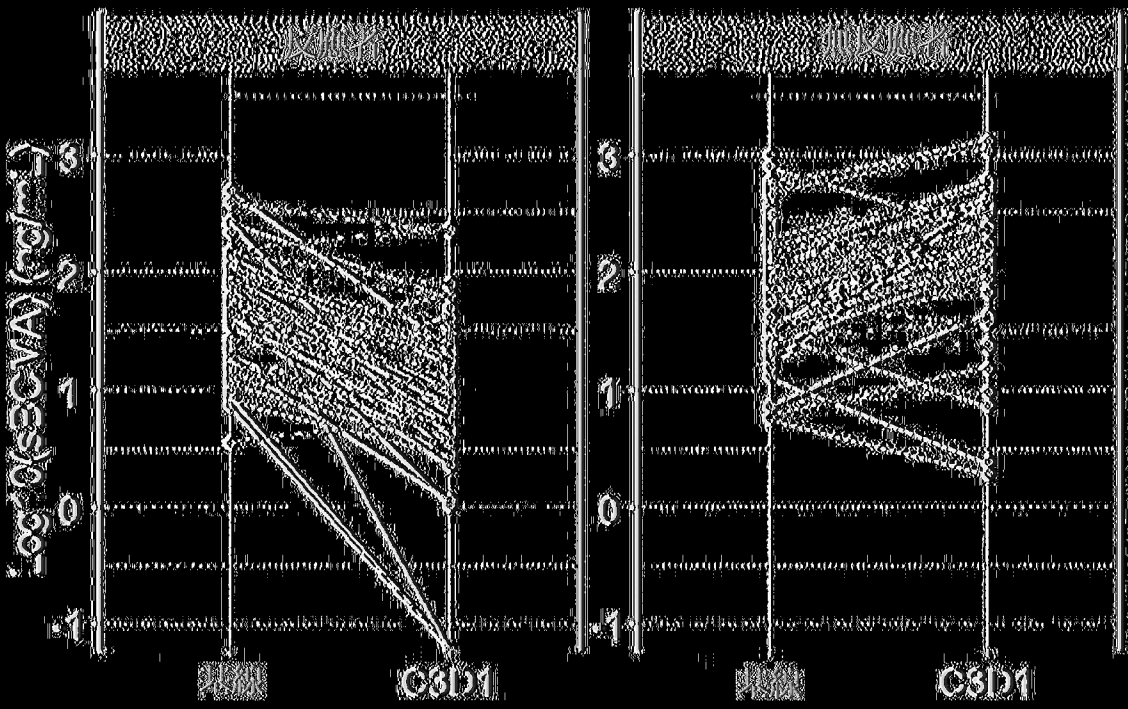
【請求項16】 如請求項3、5、或7中任一項所述之方法，其中該第二療法包含自體幹細胞移植(ASCT)、輻射、手術、化學治療劑、CAR-T療法、細胞療法、免疫調節劑、靶向癌症療法、或其組合中之一或多者。

【請求項17】 如請求項1至16中任一項所述之方法，其中該對象患有復發性及/或難治性多發性骨髓瘤。

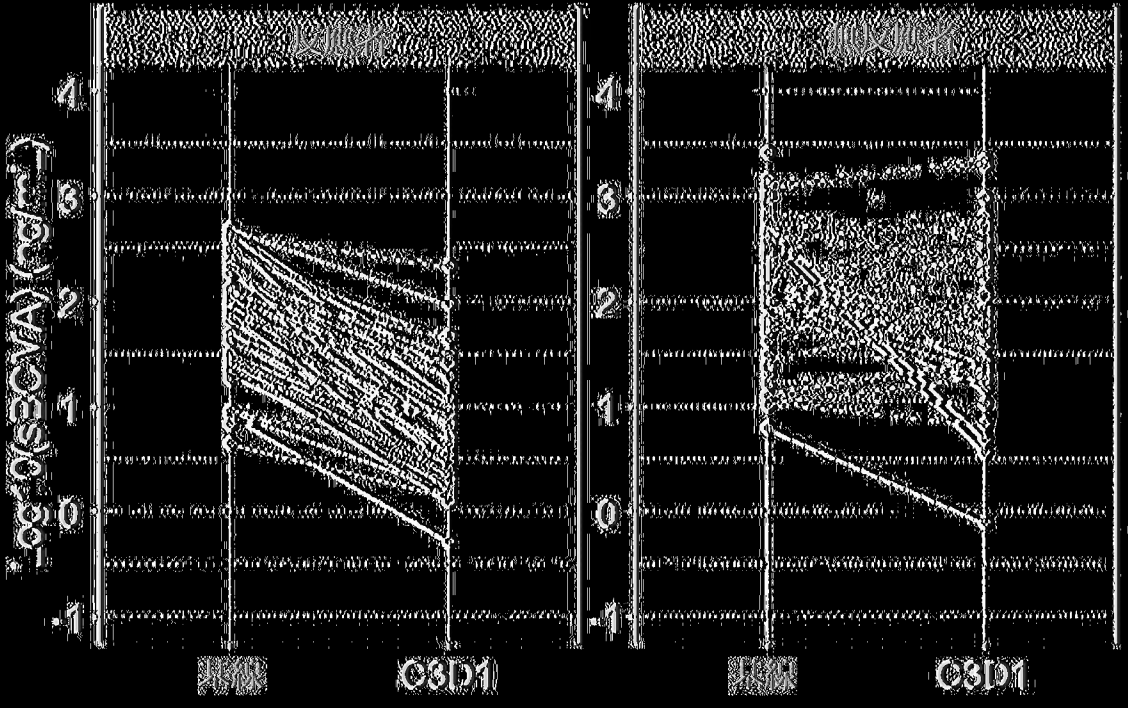
【請求項18】 如請求項1至17中任一項所述之方法，其中該血液樣本係血清、全血、或血漿，較佳係血清。

【請求項19】 如請求項1至18中任一項所述之方法，其中該血液樣本中該sBCMA之水平係使用電化學發光配體結合分析法、酶聯免疫吸附分析法(ELISA)、或質譜法來測量。

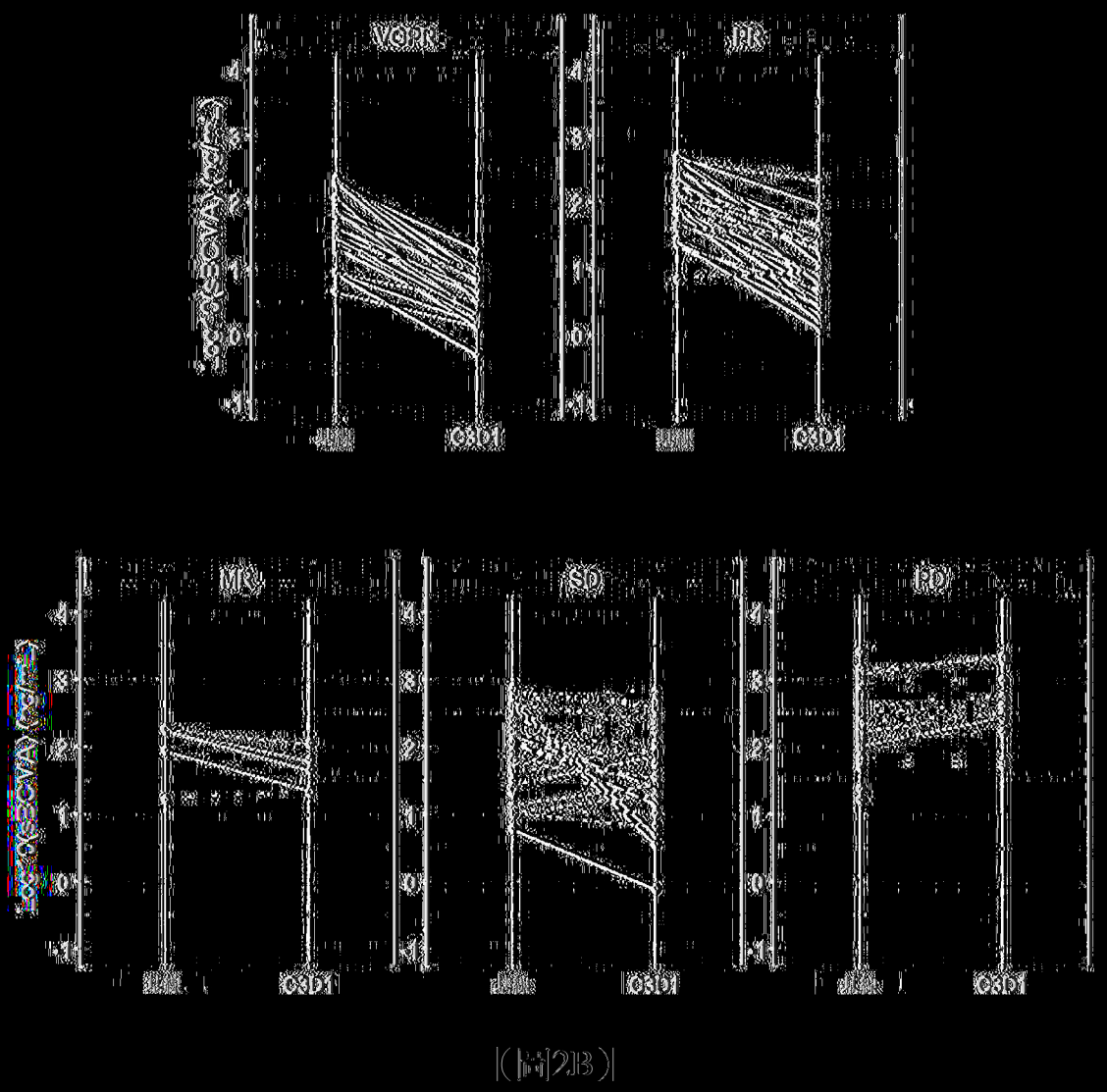
〔發明圖式〕



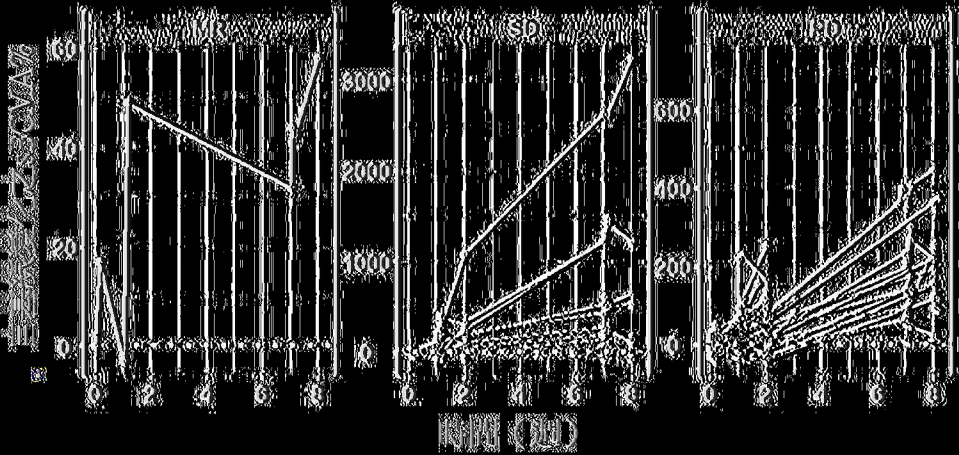
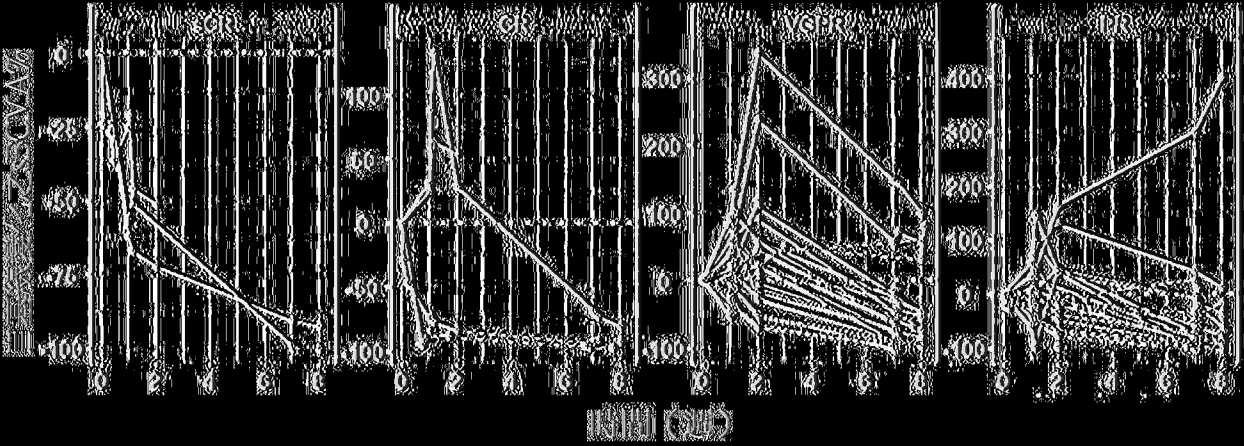
〔圖1A〕



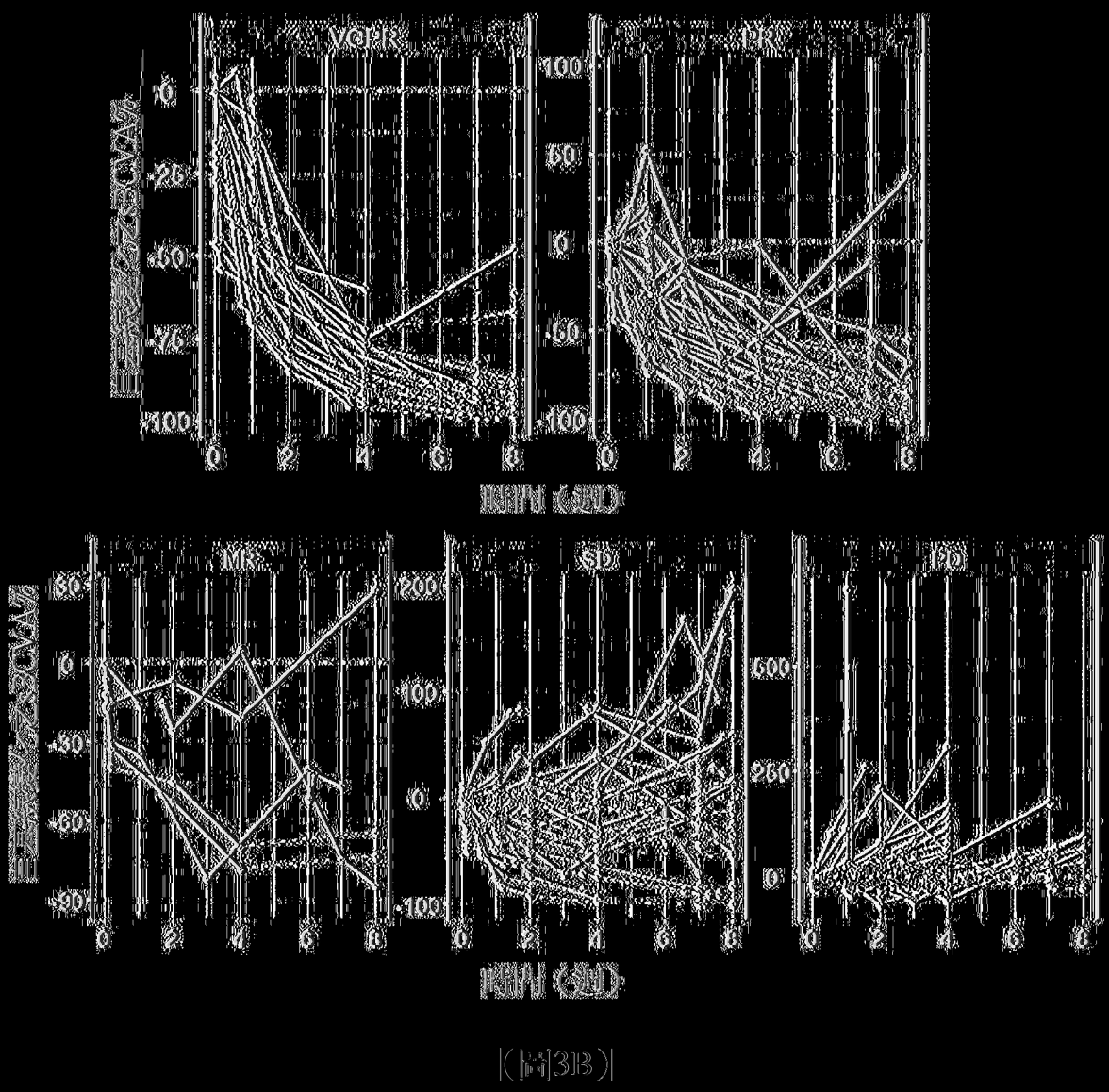
〔圖1B〕

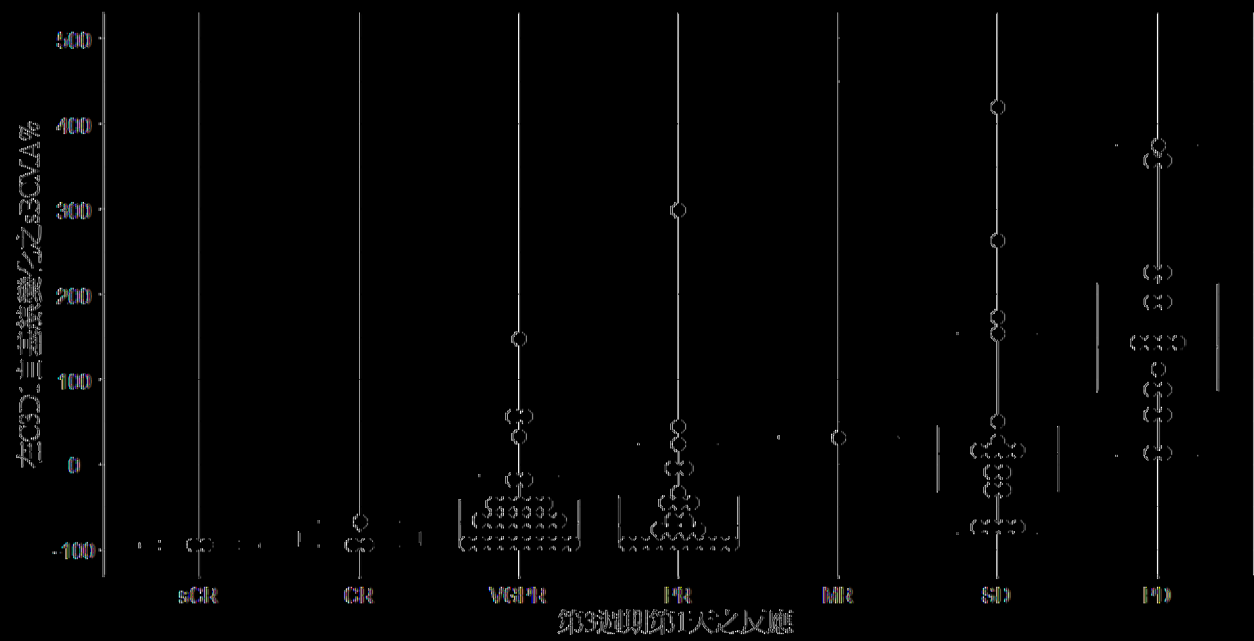


[(1.4)2.13]

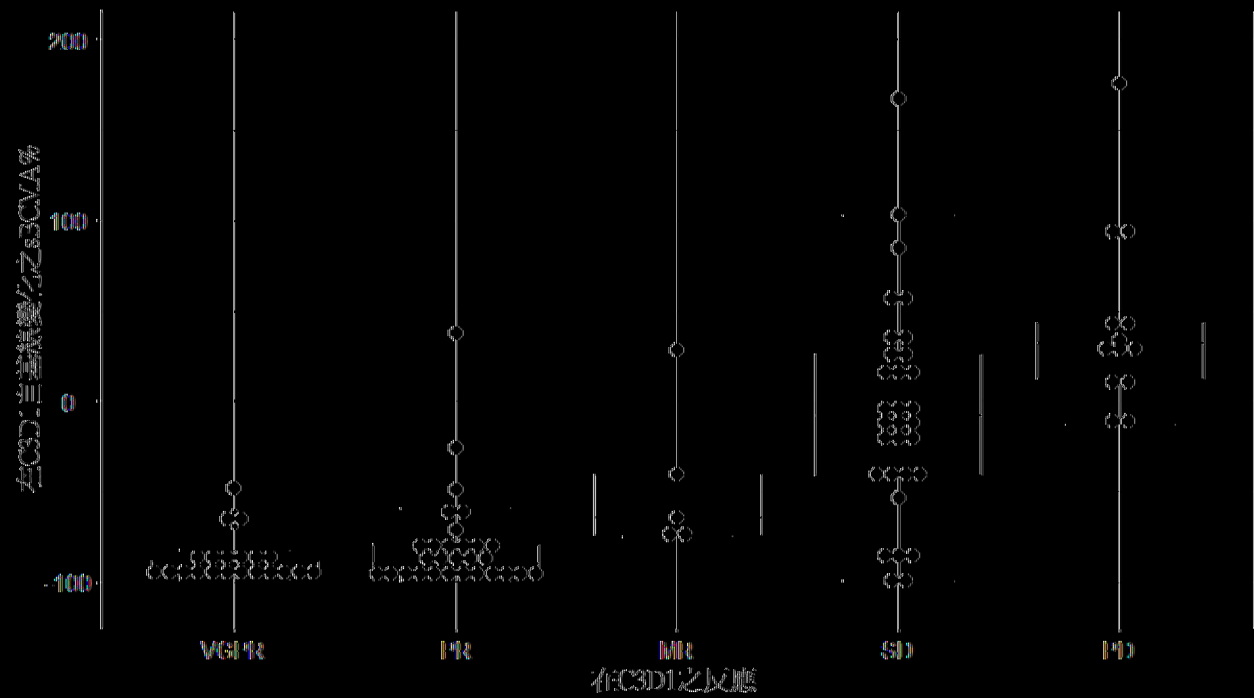


[(圖)3A]

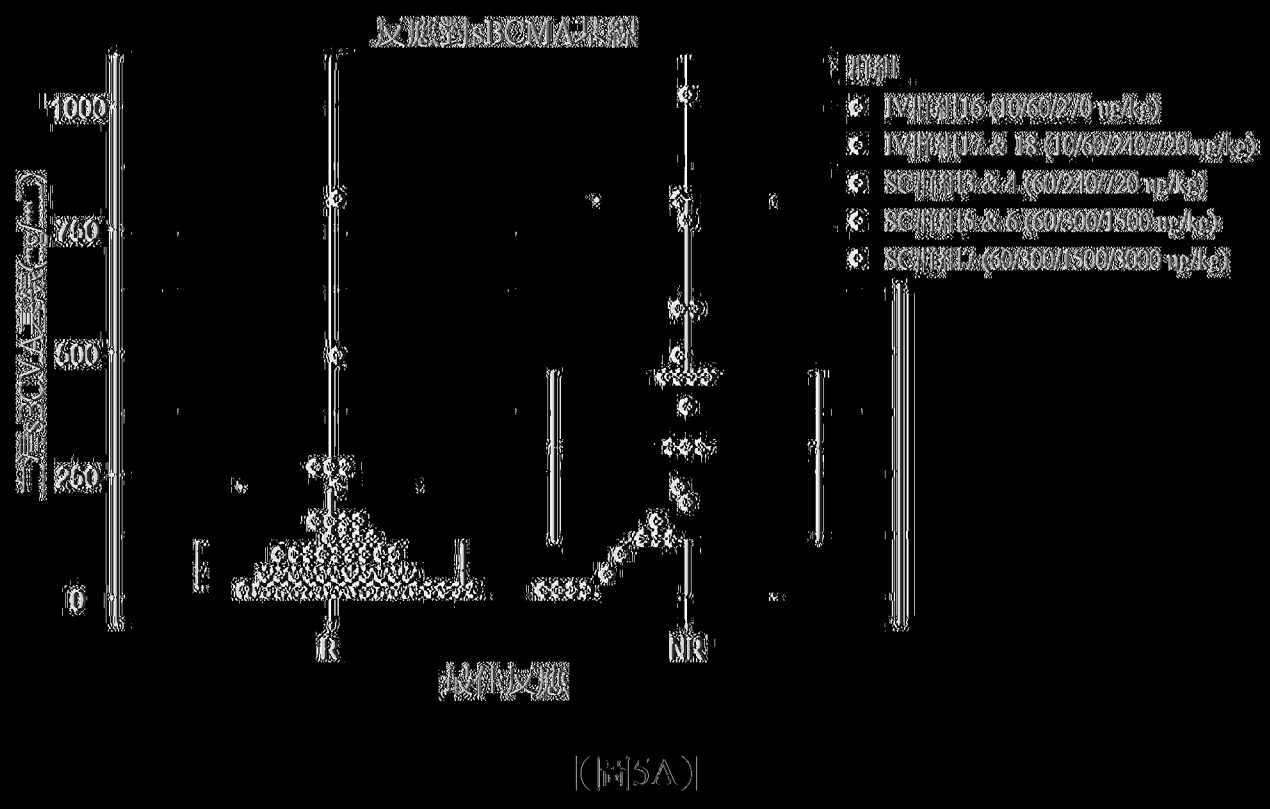




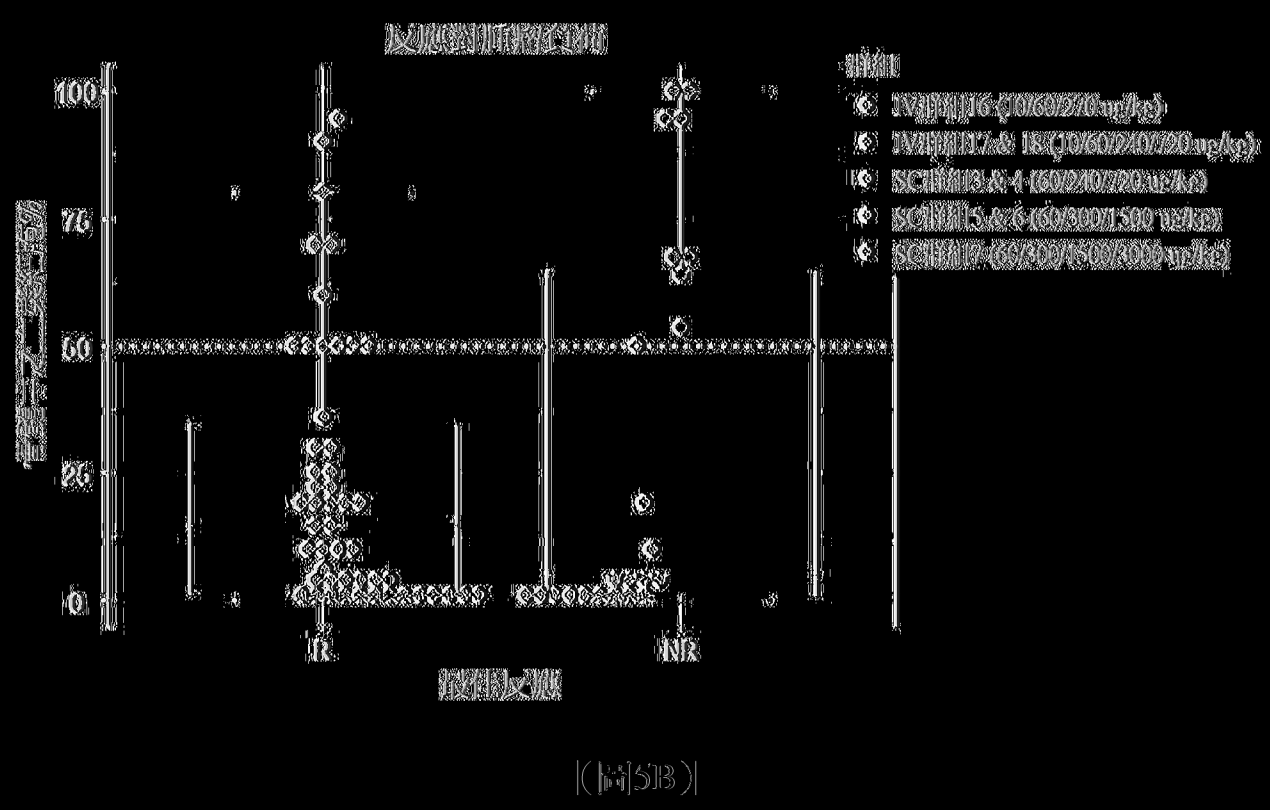
[(圖)4A]



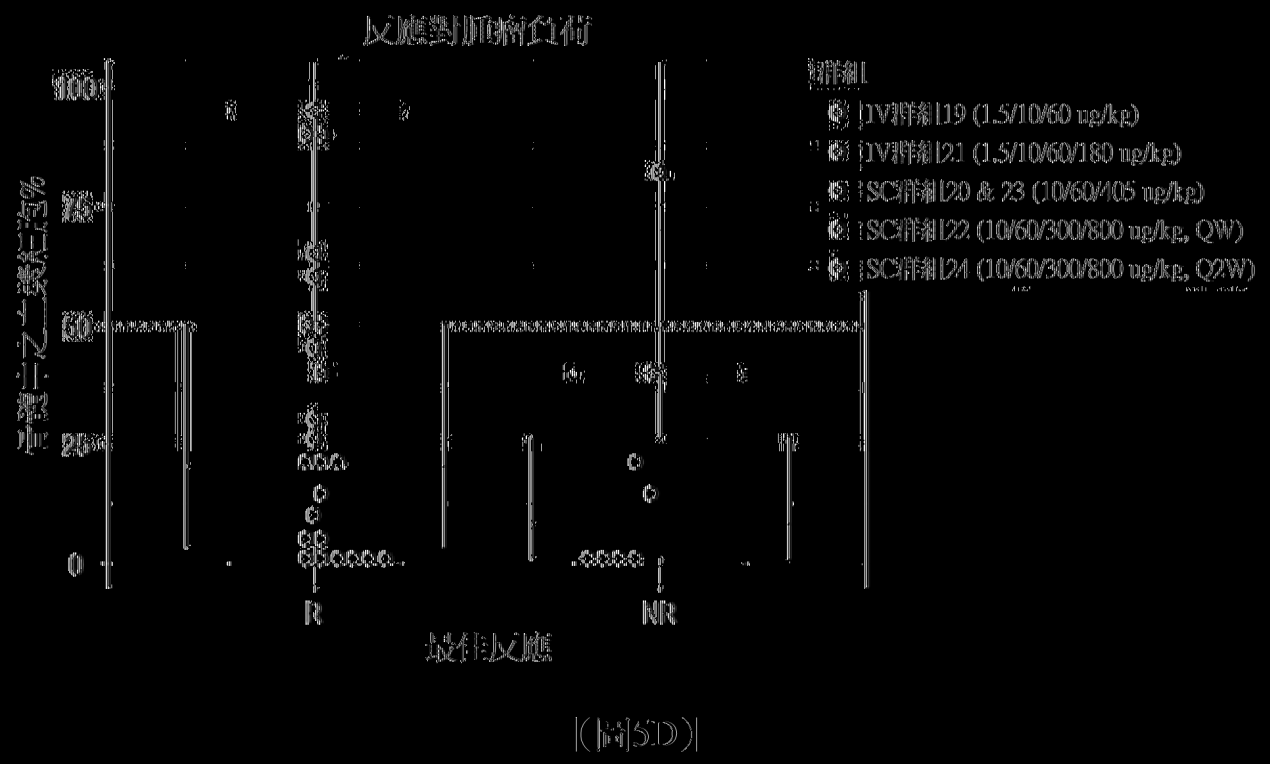
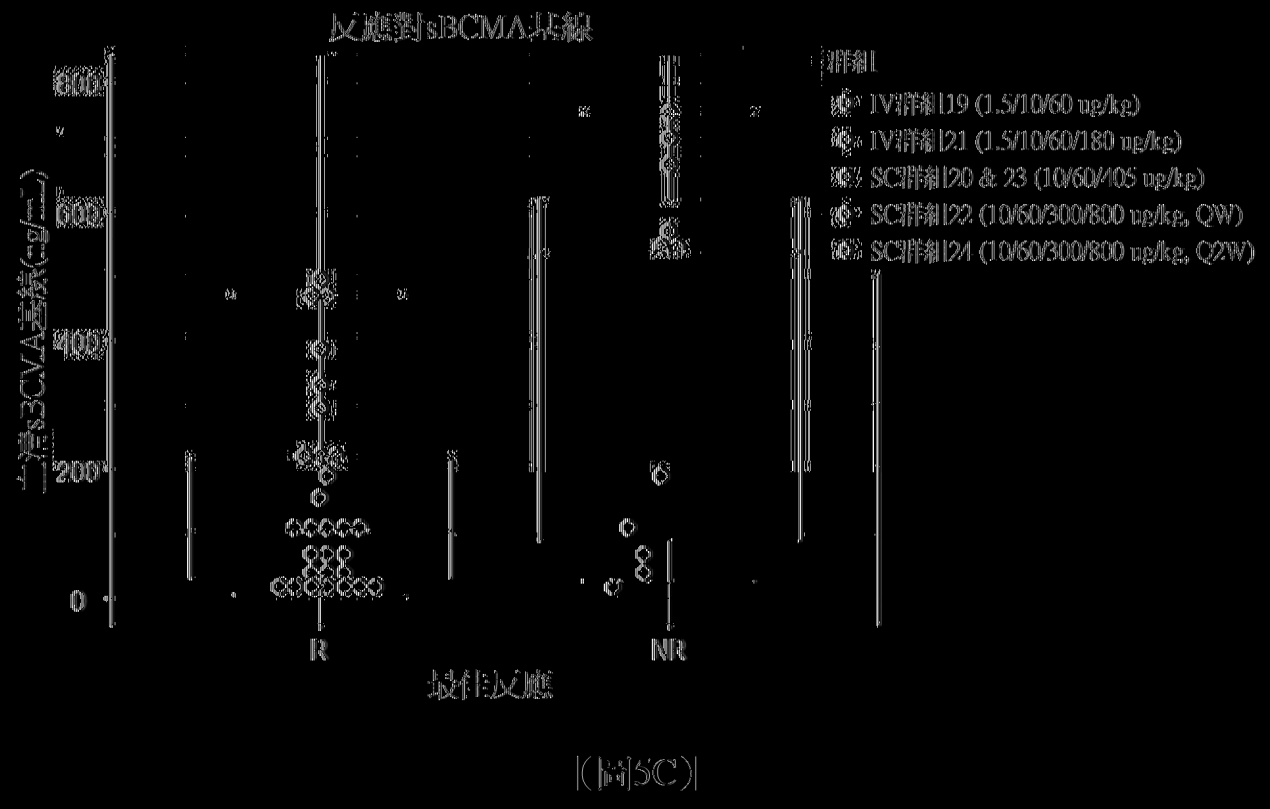
[(圖)4B]

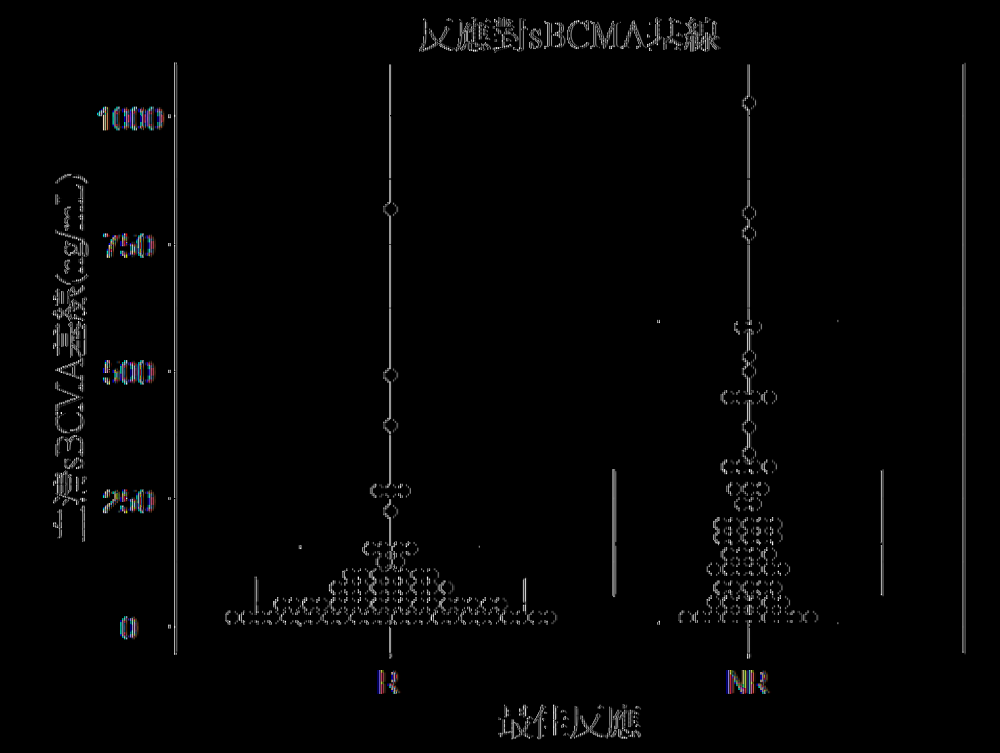


[(B)5A]

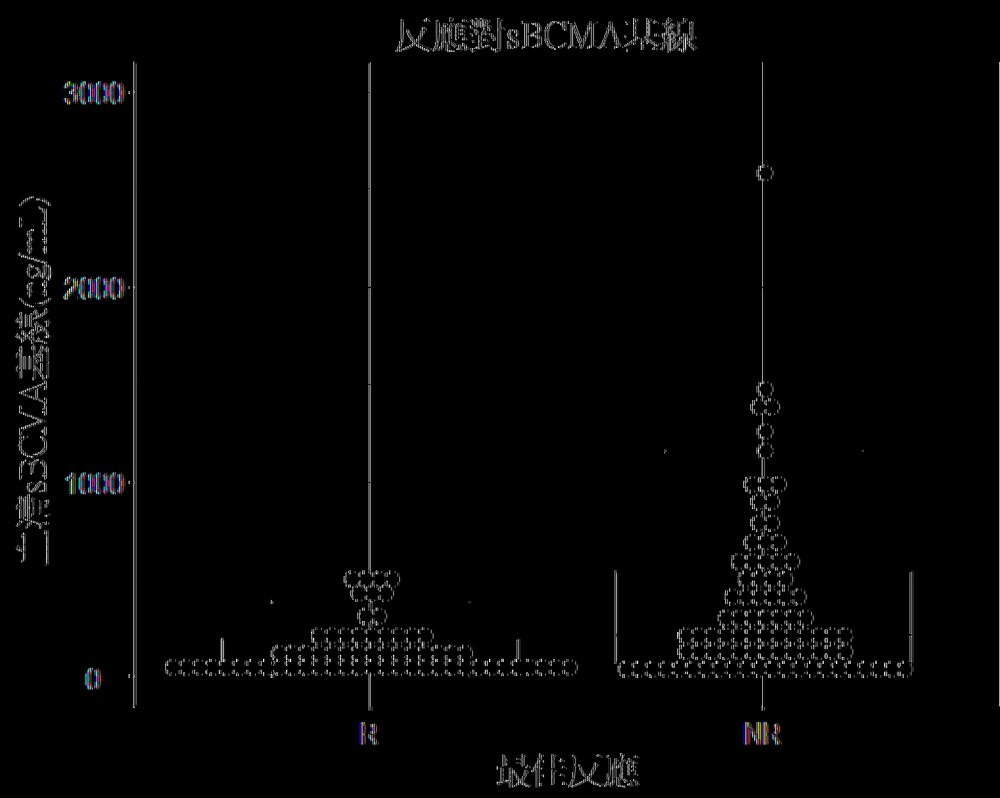


[(B)5B]

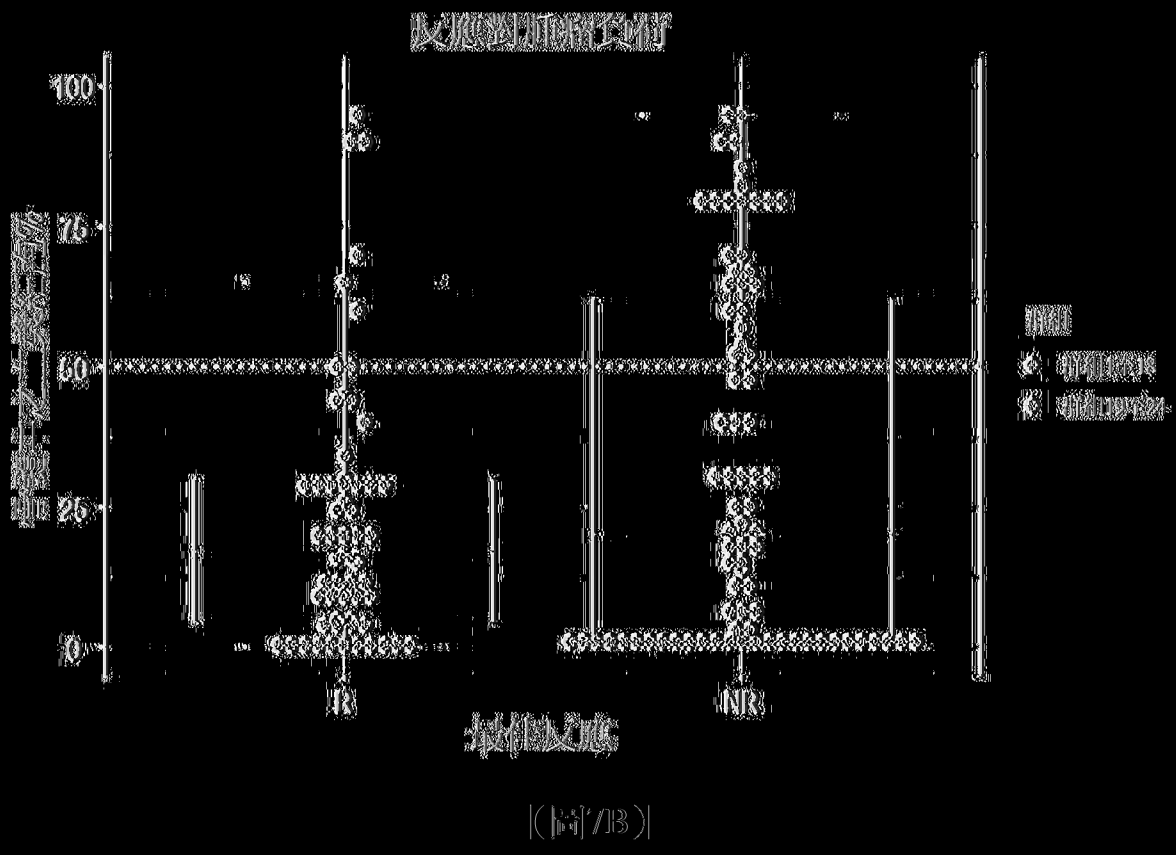
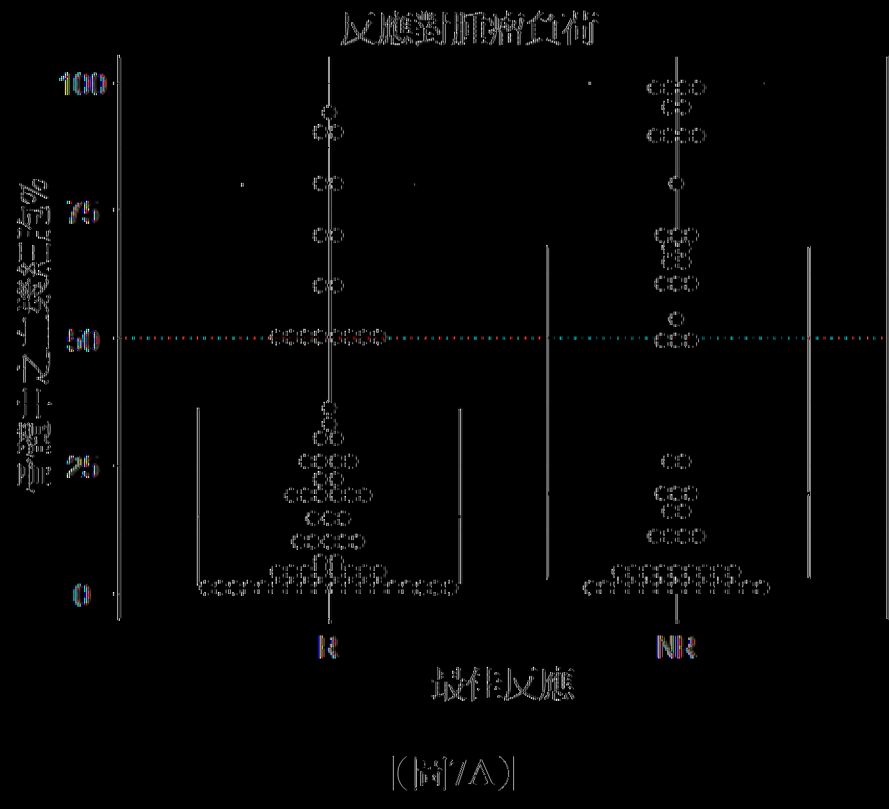


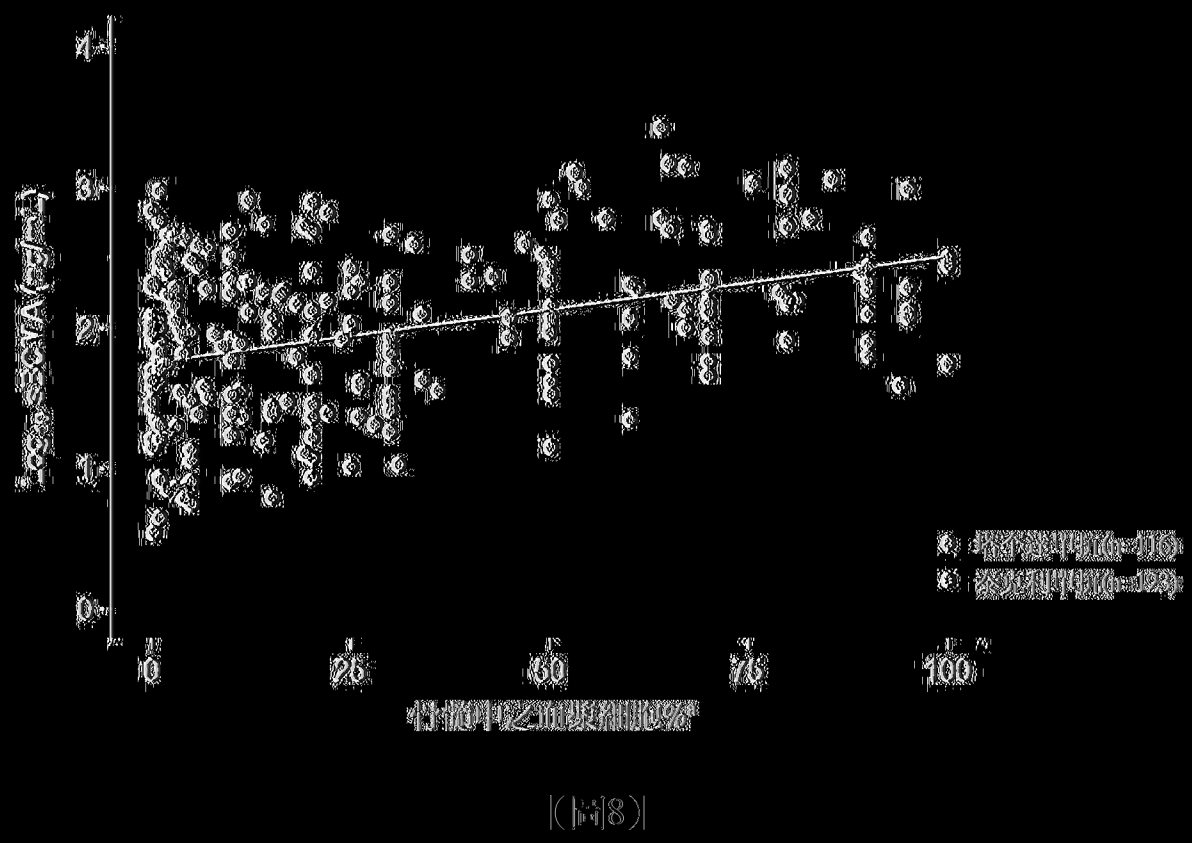


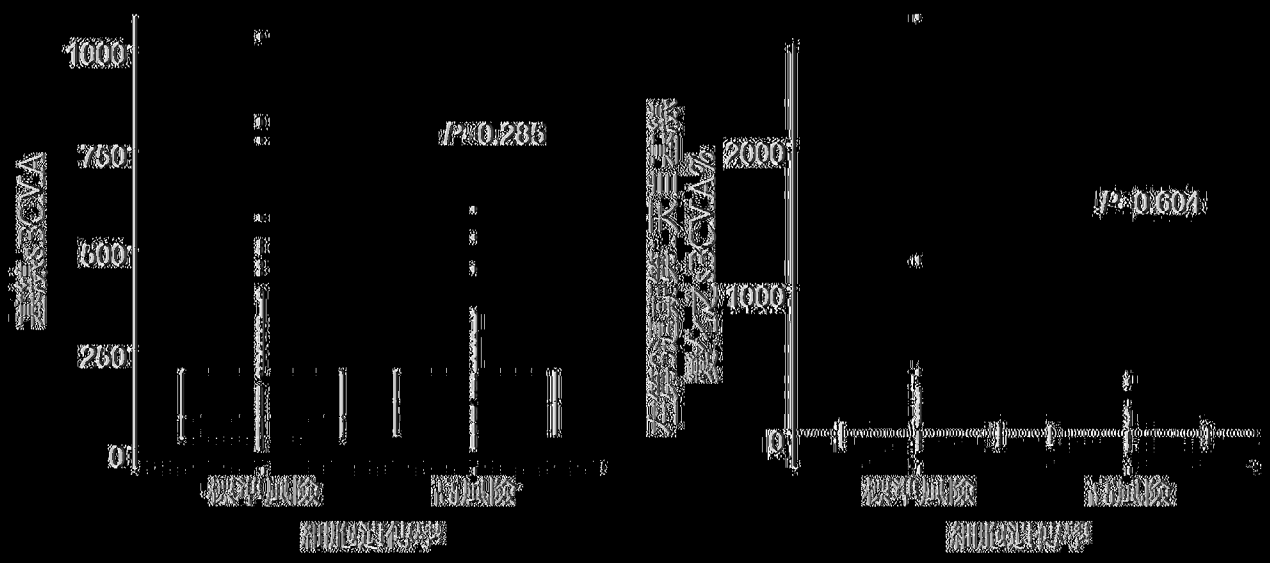
[(圖)6A]



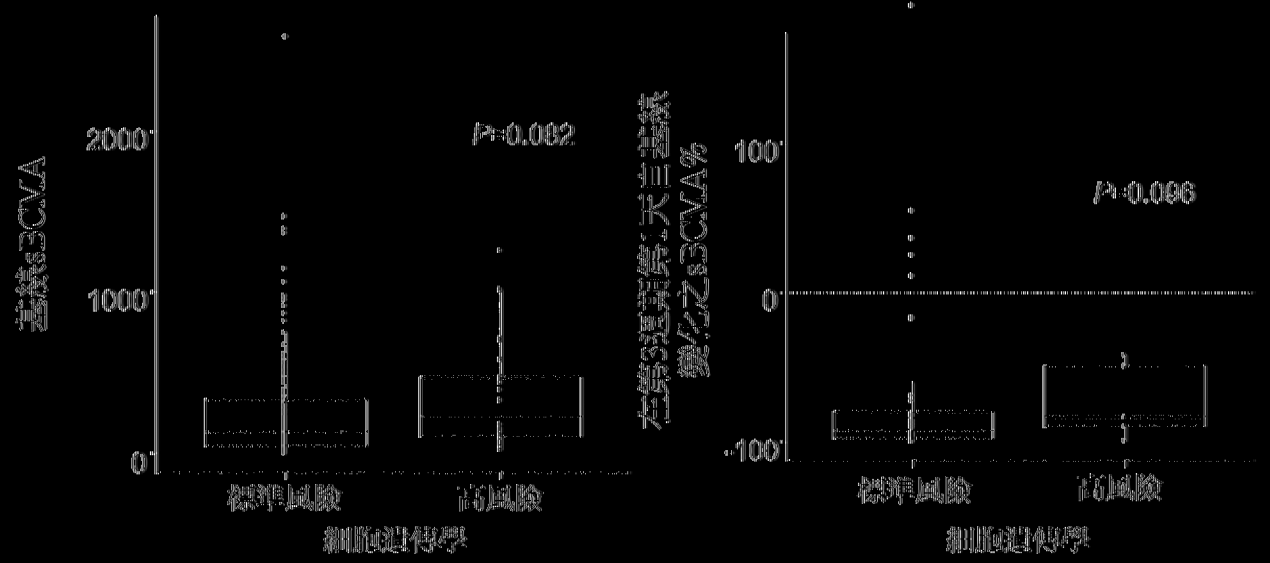
[(圖)6B]



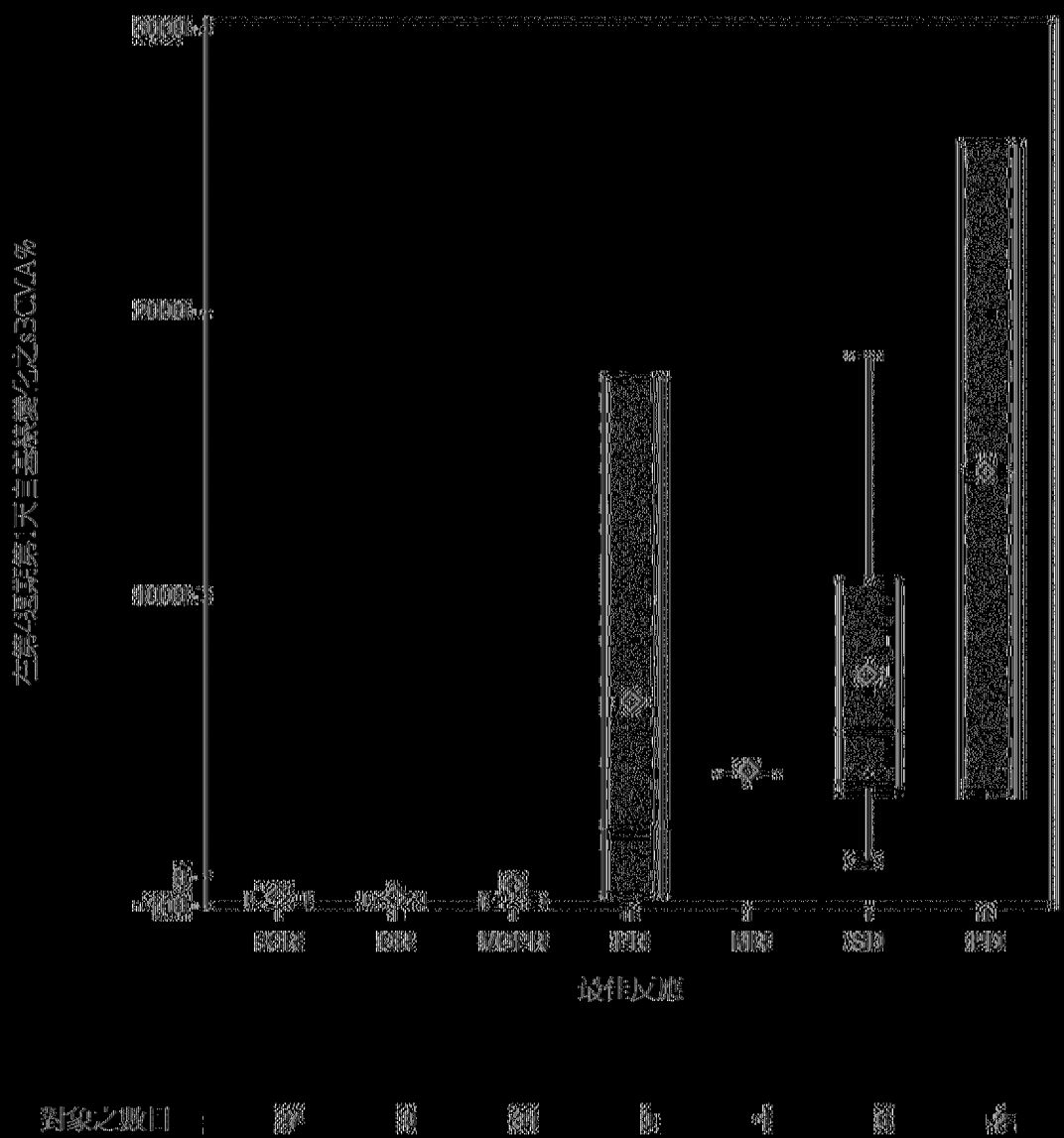




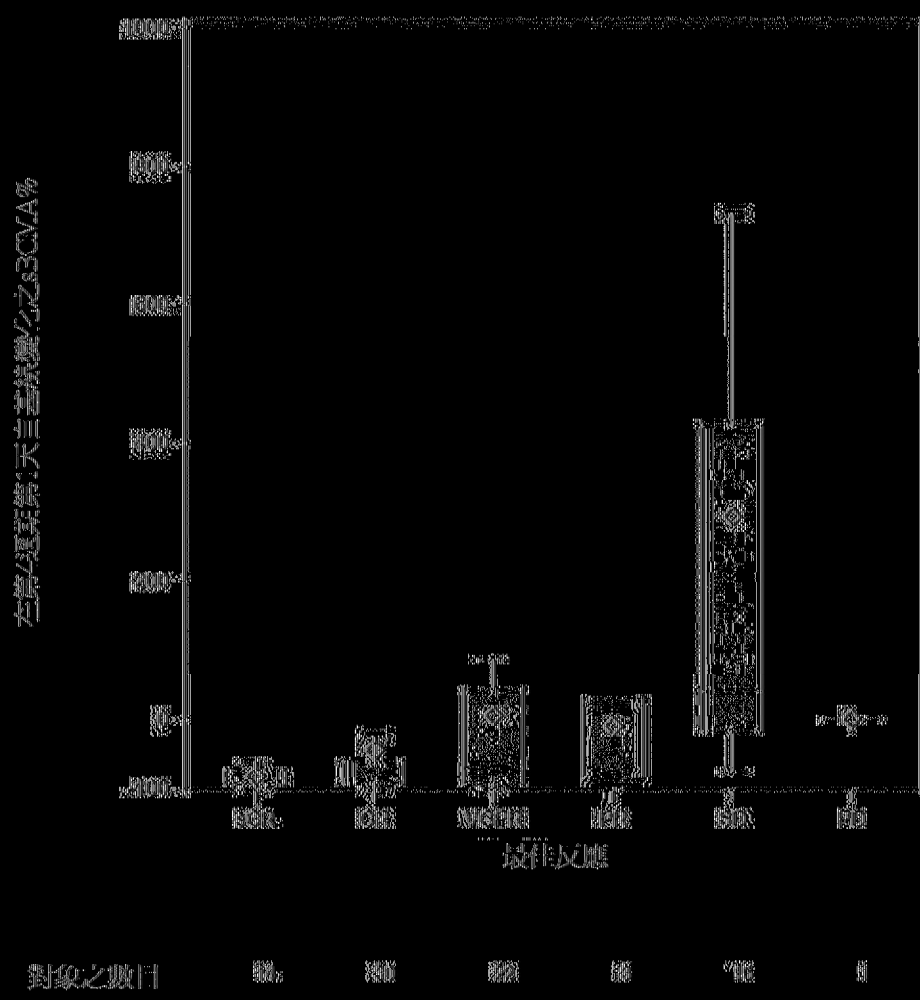
[(圖9A)]



[(圖9B)]



[(圖)10]



[(圖]11)]