202446417

(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 202446417 A

(43)公開日： 中華民國 113 (2024) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：113107106 (22)申請日： 中華民國 110 (2021) 年 10 月 05 日

(51)Int. Cl.： *A61K39/395 (2006.01)* *C07K16/18 (2006.01)*
C07K16/46 (2006.01) *A61P35/00 (2006.01)*

(30)優先權：2020/10/05 美國 63/087,623
2020/11/20 美國 63/116,597
2021/08/03 美國 63/229,019
2021/09/01 美國 63/239,859

(71)申請人：美商建南德克公司 (美國) GENENTECH, INC. (US)
美國

(72)發明人：范恩 伯納德 馬丁 FINE, BERNARD MARTIN (US)；住吉亭子 SUMIYOSHI, TEIKO (JP)；李 夢松 LI, MENGSONG (US)；庫柏 詹姆士 尼爾 COOPER, JAMES NIALL (US)

(74)代理人：陳長文；朱淑尹

申請實體審查：有 申請專利範圍項數：121 項 圖式數：45 共 349 頁

(54)名稱

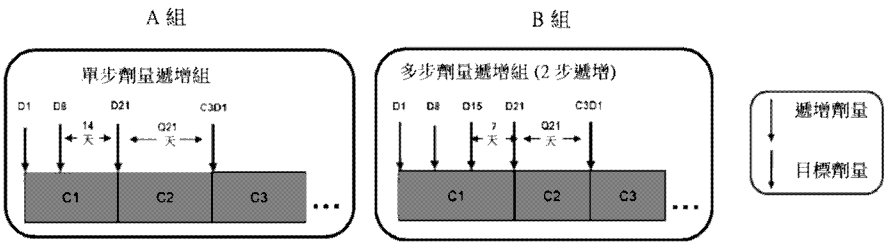
用抗 FCRH5/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

(57)摘要

本發明提供使用抗片段可結晶受體樣 5 (FcRH5)/抗分化簇 3 (CD3) 雙特異性抗體治療癌症，諸如多發性骨髓瘤之給藥方法。

The invention provides methods of dosing for the treatment of cancers, such as multiple myelomas, with anti-fragment crystallizable receptor-like 5 (FcRH5)/anti-cluster of differentiation 3 (CD3) bispecific antibodies.

指定代表圖：



【圖1】

【發明摘要】

【中文發明名稱】 用抗 FCRH5/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

【英文發明名稱】 DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-FCRH5/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES

【中文】本發明提供使用抗片段可結晶受體樣 5 (FcRH5)/抗分化簇 3 (CD3) 雙特異性抗體治療癌症，諸如多發性骨髓瘤之給藥方法。

【英文】The invention provides methods of dosing for the treatment of cancers, such as multiple myelomas, with anti-fragment crystallizable receptor-like 5 (FcRH5)/anti-cluster of differentiation 3 (CD3) bispecific antibodies.

【指定代表圖】

圖 1

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】 用抗 FCRH5/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

【英文發明名稱】 DOSING FOR TREATMENT WITH ANTI-FCRH5/ANTI-CD3 BISPECIFIC ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】 本發明係關於對癌症，諸如 B 細胞增殖病症之治療。更具體而言，本發明係關於使用抗片段可結晶受體樣 5 (FcRH5)/抗分化簇 3 (CD3) 雙特異性抗體對患有多發性骨髓瘤 (MM) 之人類患者的特異性治療。

【先前技術】

【0002】 癌症仍然是對人類健康最致命的威脅之一。在美國，癌症每年影響超過 170 萬新病患，且是僅次於心臟病的第二大死因，約佔死亡的四分之一。

【0003】 特定而言，血液癌症為癌症相關死亡之第二大原因。血液癌症包括多發性骨髓瘤 (MM)，其為以惡性漿細胞增殖及蓄積為特徵的腫瘤。在全球範圍內，每年約有 110,000 人被診斷出患有 MM。盡管治療取得進展，但 MM 仍無法治癒，在接受自體幹細胞移植之後，標準風險骨髓瘤之估計中位存活期仍為 8-10 年，且高風險疾病之中位存活期仍為 2-3 年。盡管過去 20 年患者之存活期顯著提高，但與匹配的一般群體相比，僅 10-15% 之患者達到或超過預期存活期。蛋白酶體抑制劑、免疫調節藥物 (IMiD) 及單株抗體之引入實現了存活期提高。盡管如此，大多數患者 (若非全部) 最終會復發，且在變得難治

或無資格接受蛋白酶體抑制劑或 IMiD 之後，MM 患者的結果相當差，存活期不到 1 年。因此，特定而言，複發性或難治性 (R/R) MM 繼續構成顯著未滿足的醫療需求，且需要新穎治療劑。對於此類患者，替代或二次治療模式，諸如基於雙特異性抗體之免疫療法，可能特別有效。在該領域中對開發給與治療性雙特異性抗體 (例如，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體) 以治療癌症 (例如 MM，例如 R/R MM) 之有效方法存在未滿足的需求，該等方法實現更有利的受益-風險情形。

【發明內容】

【0004】在一個態樣中，本揭露提供一種治療患有多發性骨髓瘤 (MM) 之受試者的方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向該受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 在約 0.01 mg 至約 2.9 mg 之間，該 C1D2 在約 3 mg 至約 19.9 mg 之間，且該 C1D3 在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【0005】在一些態樣中，C1D1 在約 0.1 mg 至約 1.5 mg 之間；C1D2 在約 3.2 mg 至約 10 mg 之間；且 C1D3 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。在一些態樣中，C1D1 為約 0.3 mg；C1D2 為約 3.6 mg；且 C1D3 為約 160 mg。

【0006】在一些態樣中，給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且在約 20 mg 至約 600 mg 之間。在一些態樣中，C2D1 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。在一些態樣中，C2D1 為約 160 mg。

【0007】在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有 MM 之受試者的方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向該受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 在約 0.2 mg 至約 0.4 mg 之間，該 C1D2 大於該 C1D1，且該 C1D3 大於該 C1D2。

【0008】在一些態樣中，C1D1 為約 0.3 mg。在一些態樣中，C1D2 在約 3 mg 至約 19.9 mg 之間。在一些態樣中，C1D2 在約 3.2 mg 至約 10 mg 之間。在一些態樣中，C1D2 為約 3.6 mg。在一些態樣中，C1D3 在約 20 mg 至約 600 mg 之間。在一些態樣中，C1D3 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。在一些態樣中，C1D3 為約 160 mg。

【0009】在一些態樣中，給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且在約 20 mg 至約 600 mg 之間。在一些態樣中，C2D1 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。在一些態樣中，C2D1 為約 160 mg。

【0010】在一些態樣中，第一給藥週期之長度為 21 天。在一些態樣中，該方法包含分別在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天或大約第 1 天、第 8 天及第 15 天向該受試者投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

【0011】在一些態樣中，第二給藥週期之長度為 21 天。在一些態樣中，該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天或大約第 1 天向該受試者投予該 C2D1。

【0012】在一些態樣中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些態樣中，該給藥方案包含四個額外給藥週期，其中該四個額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。在一些態樣中，該四個額外給藥週期各自包含該雙特異性抗體之單一劑量，其中該單一劑量在約 80 mg 至約 300 mg 之間，且其中

該方法包含在該四個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或大約第 1 天向該受試者投予該單一劑量。在一些態樣中，該給藥方案進一步包含至多 17 個額外給藥週期，其中該等額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。在一些態樣中，該至多 17 個額外給藥週期各自包含該雙特異性抗體之單一劑量，其中該單一劑量在約 80 mg 至約 300 mg 之間，且其中該方法包含在該至多 17 個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或大約第 1 天向該受試者投予該單一劑量。

【0013】在一些態樣中，在在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該方法治療之受試者群體中的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL。在一些態樣中，在在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該方法治療之受試者群體中的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。在一些態樣中，在在該 C1D2 與該 C1D3 之間，根據該方法治療之受試者群體中的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL。在一些態樣中，在在該 C1D2 與該 C1D3 之間，根據該方法治療之受試者群體中的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。在一些態樣中，在該 C1D3 之後，根據該方法治療之受試者群體中的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL。在一些態樣中，在該 C1D3 之後，根據該方法治療之受試者群體中的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。在一些態樣中，在周邊血液樣品中測量 IL-6 含量。

【0014】在一些態樣中，在該第一給藥週期中，該受試者之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在 C1D2 與 C1D3 之間。在一些態樣中，在該第一給藥週期中，該受試者中 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在該 C1D2 之 24 小時內。

【0015】在另一態樣中，本揭露提供一種治療患有多發性骨髓瘤 (MM) 之受試者的方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向該受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2)，其中該 C1D1 在約 0.5 mg 至約 19.9 mg 之間且該 C1D2 在約 20 mg 至約 600 mg 之間。在一些態樣中，

C1D1 在約 1.2 mg 至約 10.8 mg 之間且 C1D2 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。在一些態樣中，C1D1 為約 3.6 mg 且 C1D2 為約 198 mg。在一些態樣中，第一給藥週期的長度為 21 天。在一些態樣中，該方法包含分別在該第一給藥週期之第 1 及第 8 天或大約第 1 及第 8 天向該受試者投予該 C1D1 及該 C1D2。在一些態樣中，給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D2 且在約 20 mg 至約 600 mg 之間。在一些態樣中，C2D1 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。在一些態樣中，C2D1 為約 198 mg。在一些態樣中，第二給藥週期之長度為 21 天。在一些態樣中，該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該受試者投予該 C2D1。在一些態樣中，給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。在一些態樣中，給藥方案包含 1 至 17 個額外給藥週期。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之每一者包含該雙特異性抗體之單一劑量。在一些態樣中，該方法包含在該一個或多個額外給藥週期之第 1 天向該受試者投予該雙特異性抗體之單一劑量。

【0016】在本文所述之任何方法的一些態樣中，該雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，該抗 FcRH5 臂包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些態樣中，該雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，該抗 FcRH5 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性

之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些態樣中，該第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。在一些態樣中，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。在一些態樣中，該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些態樣中，該第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。在一些態樣中，該雙特異性抗體包含：抗 FcRH5 臂，其包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)；以及抗 CD3 臂，其包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，且其中：(a) H1 包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(b) L1 包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(c) H2 包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及 (d) L2 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。

【0017】在本文所述之任何方法的一些態樣中，雙特異性抗體包含無醣基化位點突變。在一些態樣中，無醣基化位點突變降低雙特異性抗體之效應功

能。在一些態樣中，其中無醣基化位點突變為取代突變。在一些態樣中，雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之取代突變。在一些態樣中，雙特異性抗體為單株抗體。在一些態樣中，雙特異性抗體為人源化抗體。在一些態樣中，雙特異性抗體為嵌合抗體。在一些態樣中，雙特異性抗體為結合 FcRH5 及 CD3 之抗體片段。在一些態樣中，該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段所組成之群組。在一些態樣中，雙特異性抗體為全長抗體。在一些態樣中，雙特異性抗體為 IgG 抗體。在一些態樣中，IgG抗體為 IgG_1 抗體。

【0018】在本文所述之任何方法的一些態樣中，該雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自第一 CH1 ($CH1_1$) 域、第一 CH2 ($CH2_1$) 域、第一 CH3 ($CH3_1$) 域、第二 CH1 ($CH1_2$) 域、第二 CH2 ($CH2_2$) 域及第二 CH3 ($CH3_2$) 域。在一些態樣中，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些態樣中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中，$CH3_1$ 結構域中的隆凸或腔窩分別位於 $CH3_2$ 結構域的腔窩或隆凸中。在一些態樣中，該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。在一些態樣中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中，$CH2_1$ 結構域中的隆凸或腔窩分別位於 $CH2_2$ 結構域的腔窩或隆凸中。在一些態樣中，該 $CH2_1$ 及該 $CH2_2$ 結構域在所述隆凸和腔窩之間的界面處相接。在一些態樣中，該抗 FcRH5 臂包含該隆凸且該抗 CD3 臂包含該腔窩。在一些態樣中，該抗 FcRH5 臂之 CH3 域包含含有 T366W 胺基酸取代突變 (EU 編號) 之隆凸，且該抗 FcRH5 臂之 CH3 域包含含有 T366S、L368A 及 Y407V 胺基酸取代突變 (EU 編號) 之腔窩。

【0019】在本文所述之任何方法的一些態樣中，雙特異性抗體作為單一療法投予受試者。

【0020】在本文所述之任何方法的一些態樣中，雙特異性抗體作為組合療法投予受試者。在一些態樣中，雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑同時投予受試者。在一些態樣中，雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之前投予受試者。在一些態樣中，雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之後投予受試者。在一些態樣中，一種或多種額外治療劑包含有效量之托珠單抗 (tocilizumab)。在一些態樣中，托珠單抗藉由靜脈內輸注投予受試者。在一些態樣中，(a) 受試者體重 ≥ 100kg，且托珠單抗以 800 mg 之劑量投予受試者； (b) 受試者體重 ≥ 30 kg 且 < 100 kg，且托珠單抗以 8 mg/kg 之劑量投予受試者；或 (c) 受試者體重 < 30 kg，且托珠單抗以 12 mg/kg 之劑量投予受試者。在一些態樣中，托珠單抗在投予雙特異性抗體之前 2 小時投予受試者。在一些態樣中，一種或多種額外治療劑包含有效量之泊馬度胺（pomalidomide）、達雷木單抗（daratumumab）或 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 定向療法。

【0021】在本文所述之任何方法的一些態樣中，雙特異性抗體藉由靜脈內輸注投予受試者。

【0022】在本文所述之任何方法的一些態樣中，雙特異性抗體經皮下投予受試者。

【0023】在本文所述之任何方法的一些態樣中，受試者具有細胞介素釋放症候群 (CRS) 事件，且該方法進一步包含在中止用該雙特異性抗體進行之治療的同時治療該 CRS 事件之症狀。在一些態樣中，該方法進一步包含向該受試者投予有效量之托珠單抗以治療該 CRS 事件。在一些態樣中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該受試者。在一些態樣中，該 CRS 事件在治療該 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化， 且該方法進一步包含向該受試者投予一個或多個額外劑量之托珠單抗以控制該 CRS 事件。在一些態樣中，該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予該受試者。

在一些態樣中，一種或多種額外治療劑包含有效量之皮質類固醇。在一些態樣中，皮質類固醇經靜脈內投予受試者。在一些態樣中，皮質類固醇為甲潑尼龍。在一些態樣中，甲潑尼龍以約 80 mg 之劑量投予。在一些態樣中，皮質類固醇為地塞米松。在一些態樣中，地塞米松以約 20 mg 之劑量投予。在一些態樣中，一種或多種額外治療劑包含有效量之乙醯胺酚或對乙醯胺基酚。在一些態樣中，乙醯胺酚(acetaminophen)或對乙醯胺基酚(paracetamol)以約 500 mg 至約 1000 mg 之間的劑量投予。在一些態樣中，乙醯胺酚或對乙醯胺基酚口服投予受試者。在一些態樣中，一種或多種額外治療劑包含有效量之苯海拉明。在一些態樣中，苯海拉明以約 25 mg 至約 50 mg 之間的劑量投予。在一些態樣中，苯海拉明口服投予受試者。

【0024】在本文所述之任何方法的一些態樣中，MM 為複發性或難治性(R/R) MM。在一些態樣中，個體已接受至少三個針對 MM 之先前治療方案。在一些態樣中，個體已接受至少四個針對 MM 之先前治療方案。在一些態樣中，個體已暴露包含蛋白酶體抑制劑、IMiD 及/或抗 CD38 治療劑之先前治療。在一些態樣中，蛋白酶體抑制劑為硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米。在一些態樣中，IMiD 為沙利度胺、來那度胺或泊馬度胺。在一些態樣中，抗 CD38 治療劑為抗 CD38 抗體。在一些態樣中，抗 CD38 抗體為達雷木單抗、MOR202 或伊沙妥昔單抗。在一些態樣中，抗 CD38 抗體為達雷木單抗。在一些態樣中，該個體已暴露包含以下之先前治療：抗 SLAMF7 治療劑、出核抑制劑、組蛋白去乙醯酶 (HDAC) 抑制劑、自體幹細胞移植 (ASCT)、雙特異性抗體、抗體-藥物結合物 (ADC)、CAR-T 細胞療法或 BCMA 定向療法。在一些態樣中，抗 SLAMF7 治療劑為抗 SLAMF7 抗體。在一些態樣中，抗 SLAMF7 抗體為埃羅妥珠單抗。在一些態樣中，出核抑制劑為塞利尼索。在一些態樣中，

HDAC 抑制劑為帕比司他。在一些態樣中，BCMA 定向療法為靶向 BCMA 之抗體-藥物結合物。

【圖式簡單說明】

【0025】

圖 1 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之組 A (單步劑量遞增組) 及組 B (多步劑量遞增組) 之劑量遞增時間表。C：循環；D：天；Q：每一個。

圖 2 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之組 A 可能的單步劑量遞增方案。AE：不良事件；DLT；劑量限制性毒性；ISC：內部安全委員會；MAD：最大達到劑量； MTD：最大耐受劑量；pts：患者。劑量水平以毫克為單位。劑量水平及劑量修改僅用於說明目的。「AE」係指研究者不認為可歸因於另一明確可鑑定原因 (例如疾病進展) 的不良事件。

圖 3 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之組 B 可能的雙步劑量遞增方案。CRS：細胞介素釋放症候群。劑量水平以毫克為單位。劑量水平及劑量修改僅用於說明目的。

圖 4A 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之單步劑量遞增組 (組 A) 及單步擴大組 (組 C) 之劑量進展。劑量水平以毫克為單位。

圖 4B 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之雙步劑量遞增組 (組 B) 及雙步擴大組 (組 D) 之劑量進展。劑量水平以毫克為單位。

圖 5 為條形圖，該條形圖分別示出在 C1D1 (第 1 週期，第 1 天) 及 C1D8 (第 1 週期，第 8 天) 用 3.6 mg 及 20 mg、40 mg、60 mg 或 90 mg Cevostamab (BFCR4350A) 治療之患者相對於基線 (輕鏈多發性骨髓瘤 (LCMM) 患者之 M 蛋白或受影響輕鏈的基線含量) 的最佳百分比變化,以及表，該表示出最佳緩解

(PD：病情進展；SD：病情穩定；MR：最小程度之緩解；PR：部分緩解；VGPR：極好部分緩解；SCR：嚴格完全緩解；CR：完全緩解) 及以天為單位的達到最佳緩解之時間；治療史(Dara： 達雷木單抗。PI：蛋白酶體抑制劑；IMiD：免疫調節藥物；auto：自體幹細胞移植(ASCT)；及各患者之細胞學。高風險細胞學 (包括 1q21、t(4;14)、t(11;14)、t(14;16) 及 del(17p)) 係使用國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 標準定義的，如表 1 所示。

圖 6 為表，其示出最佳緩解；存在或不存在髓外 (ext med) 疾病；存在或不存在高風險細胞學；及十三名因 Cevostamab 療法而緩解之患者的先前達雷木單抗狀態，以及圖表，其示出各患者之治療時間線。示出了劑量水平、總體緩解 (MRD：微小殘留病) 及事件 (不良事件、正在進行的治療、總體緩解及疾病進展)。

圖 7 為示出 1 級及 2+ 級 CRS 之臨床症狀頻率的條形圖。各症狀 (不良事件；AE) 之等級用陰影表示。

圖 8 為一組表，其示出參加 GO39775 I 期劑量遞增研究之 組 B 或組 A 之患者的最佳總體緩解 (PD，病情進展；SD/MR，病情穩定/最小程度之緩解；PR，部分緩解；VGPR，極好部分緩解；CR/sCR，完全緩解/嚴格完全緩解) 以及 CRS 頻率及嚴重程度。

圖 9 為一組盒形圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之組 A、B 及 C 中指定之 Cevostamab 劑量水平下的藥效學 (PD) 參數。CRS 等級 (無 CRS、1 級、2 級或 3 級) 用陰影表示。峰值 IL-6 圖中之虛線表示 100-125 pg/mL 之 IL-6 含量，其為基於 CAR-T 資料之臨床顯著性的粗略閾值。所有流動式細胞測量術時間點均為給藥前。

圖 10A 為一組盒形圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之組 A (≥20mg 目標劑量) 及組 C (3.6/90mg) 患者之基線 FcRH5 表現水平 (等效可溶性螢光染料分子 (MESF))。

圖 10B 為一組盒形圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之 組 A (≥20mg 目標劑量) 及組 C (3.6/90mg) 患者之基線 FcRH5 表現水平 (MESF) 及緩解 (R，緩解；NR，未緩解；NA，資料不可用)。

圖 11A 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之托珠單抗預防組之實驗方案。15 名患者接受托珠單抗預防及 Cevostamab 治療，該研究因安全性審查而暫停，且另外 20 名患者在安全性審查後接受治療。

圖 11B 為示意圖，其示出 GO39775 I 期劑量遞增研究之托珠單抗預防組之 6+6 實驗方案。最初的一組患者接受托珠單抗預防及 Cevostamab 治療，對安全性進行審查，且另外約 30 名患者在安全性審查後接受治療。

圖 11C 為示意圖，其示出在 C1D8 開啟一組托珠單抗預防性研究，包括預防性托珠單抗治療的指南。*：基於成功準則。

圖 12 為散佈圖，其示出 GO39775 I 期研究中無 CRS 或具有 1 級、2 級或 3 級 CRS 之患者的峰值 IL-6 含量 (pg/mL)。

圖 13 為一組散佈圖，其示出 GO39775 I 期研究之所有生物標記可評估患者 (左圖) 及活性劑量群組 (劑量在第 1 週期第 1 天為等於或高於 3.6 mg 且在第 1 週期第 8 天為 20 mg) 中未達成部分緩解 (<PR；包括病情進展、最小程度之緩解及病情穩定) 或至少部分緩解 (≥PR；包括部分緩解、極好部分緩解及嚴格完全緩解) 之患者中之生物標記可評估患者 (右圖) 的 FcRH5 表現水平 (MESF)。

圖 14A 為一組散佈圖，其示出在 GO39775 I 期研究中在指定時間點，患者周邊血液中測量之 CD8 + T 細胞及 CD4 + T 細胞之絕對計數。EOI：輸液結束。

圖 14B 為一組散佈圖，其示出在 GO39775 I 期研究中之指定時間點在患者之周邊血液中測量之 T 細胞活化水平 (評估為 CD8+ CD69+ T 細胞之含量) 及 T 細胞增殖水平 (評估為 CD8+ CD69+ T 細胞之含量)。

圖 14C 為散佈圖，其示出在 GO39775 I 期研究中之指定時間點在活性劑量群組之患者之血漿中測量的 IFN-γ 含量。

圖 15A 為散佈圖，其示出在 GO39775 I 期研究中之指定時間點在活性劑量群組之患者之血漿中測量的 IL-6 含量 (pg/mL)。

圖 15B 為散佈圖，其示出在 C1D1 劑量 (左圖) 或 C1D8 劑量 (右圖) 後，在 GO39775 I 期研究之活性劑量群組中未經歷 CRS 或經歷 1、2 或 3 級 CRS 之患者的血漿中測量的峰值 IL-6 含量 (pg/mL)。符號表示患者在 C1D1 劑量後是否接受托珠單抗作為 CRS 治療之一部分。

圖 16A 為一組圖，其示出在 GO39775 I 期研究中在第 1 週期期間為未緩解者或緩解者之患者之腫瘤區域中之 CD8+ 腫瘤浸潤性 T 細胞的密度(細胞/mm^2)，及散佈圖，該圖示出未緩解者及緩解者之 CD8+ 腫瘤浸潤 T 細胞的對數倍數變化。**：$p<0.01$；NS：不顯著。

圖 16B 為一組顯微照片，其示出具有嚴格完全緩解之患者在篩選時 (左圖，標記為「A」) 及治療時 (右圖，標記為「B」)，福馬林固定、脫鈣及石蠟包埋之骨髓活檢切片中之 CD8 及 CD138 的雙顯色免疫組織化學 (IHC) 染色。影像以 200 倍放大率示出。在篩選時，觀察到大量 CD138+ 漿細胞，以及分散的 CD8+ T 細胞。在治療時，觀察到單個 CD138+ 漿細胞，周圍有大量 CD8+ T 細胞。

圖 17 為條形圖，其示出在指定週期日期 CRS 事件之發生率 (%) 及嚴重程度。

圖 18 為條形圖，其示出在 GO39775 I 期研究中用指定劑量之 Cevostamab 治療之患者的緩解率。

圖 19 為圖表，其示出用指定劑量水平之 Cevostamab 治療之患者的治療時間線。總體緩解 (PD、SD、MR (最小限度之緩解)、PR、VGPR、CR 或 sCR)) 及事件 (治療完成、不良事件、病情進展、醫師決定及正在進行的治療) 用顏色及符號表示。

圖 20 為示出在輸注後指定天數及指定劑量下，血清中之 Cevostamab 之平均 PK 濃度 (ng/mL) 的圖。

圖 21 為條形圖，其示出接受指定先前療法且在 GO39775 I 期研究中用等於或高於 3.6/20 mg 劑量水平之 Cevostamab 治療之療效可評估患者的總體緩解 率 (ORR) (%)。BCMA：B 細胞成熟抗原；CAR-T：嵌合抗原受體 T 細胞療法；ADC，抗體-藥物結合物；ASCT，自體幹細胞移植。

圖 22A 為散佈圖，其示出來自接受過六個或更多個 (≥6L) 或五個或更少個 (≤5L) 先前 MM 治療方案之患者的樣品中之骨髓瘤細胞的 FcRH5 表現 (MESF)。

圖 22B 為一對散佈圖，其示出來自對於用先前 MM 療法為三類難治性 (左圖；Y：三類難治性；N；非三類難治性) 或五類難治性 (右圖；Y：五類難治性；N；非五類難治性) 之患者之樣品中之腫瘤細胞上的 FcRH5 表現 (MESF)。

圖 22C 為一組散佈圖，其示出來自以下各者之樣品中之骨髓瘤細胞上的 FcRH5 表現 (MESF)：接受過先前抗 CD8 抗體療法之患者 (左圖；Y：接受過先前抗 CD8 抗體療法；N；未接受此類療法)；接受過先前抗 BCMA 療法之患者 (中圖；Y：接受過先前抗 BCMA 療法；N；未接受此類療法)；及接受過先前 ASCT 療法之患者 (中圖；Y：接受過先前 ASCT 療法；N；未接受此類療法)。

圖 23A 為一組散佈圖，其示出來自以下各者之樣品中之腫瘤細胞上的 FcRH5 表現 (MESF)：具有 2、1 或 0 個高風險細胞遺傳學異常之患者 (左圖) 及具有高

風險細胞遺傳學 (至少一個高風險細胞遺傳學異常) 或標準風險細胞遺傳學之所有患者 (右圖)。n.s.：不顯著。

圖 23B 為一組散佈圖，其示出來自具有 (Y) 或不具有 (N) 1q21 增益 (左圖)；t(4;14) 異常 (中圖)；及 del(17p) 異常 (右圖) 之患者之樣品中之腫瘤細胞上的 FcRH5 表現 (MESF)。

圖 24 為示出 Cevostamab (BFCR4350A) 之化學結構的示意圖。抗 CD3：抗分化簇 3；抗 FcRH5：抗片段可結晶受體樣 5；TDB：T 細胞依賴性雙特異性抗體。

圖 25 為條形圖，其示出 GO39775 研究之單步遞增 (右) 及雙步遞增 (左) 給藥方案的細胞介素釋放症候群 (CRS) 情形。TD：目標劑量。

圖 26 為暴露-緩解 (E-R) 圖，其示出基於來自研究 GO39775 之單步及雙步方案的匯總資料，在投予目標劑量後，Cevostamab 之接受-安全關係 (發生 ≥2 級 CRS 事件之概率與第 1 週期中之目標劑量 C_{max})。≥ 2 級 CRS 概率為 0% 及 100% 的實心圓代表使用來自單步遞增及雙步遞增方案之匯總資料所觀察到的資料。E-R 圖被分成多個區間 (灰色虛線)，表示相應接受指標的五分位數。各五分位數之黑色實心圓表示觀察到的中位暴露量及觀察到的 ≥ 2 級 CRS 患者之概率。陰影區域及黑色曲線分別代表 1000 個自舉樣品之 90% CI 及擬合邏輯回歸模型的中位數。水平條代表在各群組 500 次模擬之計劃劑量群組的群體藥物動力學模型預測暴露量 (幾何平均值及 90% CI)。AIC=赤池資訊標準；C_{max} 第 1 週期目標劑量=Cevostamab 目標劑量投予後的最大濃度；CRS=細胞介素釋放症候群；E0=療效的基線估計；EC50=半最大有效濃度；Emax=最大效果；E-R=暴露-緩解；Gr=2 級。

圖 27A 為 E-R 圖，其示出使用來自單步遞增及雙步遞增方案之匯總資料，在 C1D1 遞增劑量投予後，Cevostamab 關於發生 ≥ 1 級 CRS 事件的暴露-安全關係。

圖 27B 為 E-R 圖，其示出使用來自單步遞增及雙步遞增方案之匯總資料，在目標劑量投予後，Cevostamab 關於發生 ≥1 級 CRS 事件的暴露-安全關係。

圖 28A 為 E-R 圖，其示出使用來自單步遞增及雙步遞增方案之匯總資料，在 C1D1 遞增劑量投予後，Cevostamab 關於發生 ≥ 1 級 ICANS 事件的暴露-安全關係。

圖 28B 為 E-R 圖，其示出使用來自單步遞增及雙步遞增方案之匯總資料，在目標劑量投予後，Cevostamab 關於發生 ≥ 1 級 ICANS 事件的暴露-安全關係 ($C_{max,SS}$)。$C_{max,SS}$=在單步遞增及雙步遞增方案中在穩態時，Cevostamab 之目標劑量投予後的最大濃度。

圖 29 為一對曲線圖，其示出使用來自研究 GO39775 之單步及雙步給藥方案的匯總資料，在 Cevostamab 投予後，Cevostamab 關於客觀緩解概率的暴露-療效關係 (左側：AUC_{ss}； 右側：$C_{min,ss}$)。E0=療效之基線估計；EC50=半最大有效濃度；Emax=最大效果。

圖 30A 為曲線圖，其示出使用來自研究 GO39775 之單步及雙步給藥方案的匯總資料，在 Cevostamab 投予後，Cevostamab 關於 ≥VGPR 概率之暴露-療效關係 (AUC_{ss})。

圖 30B 為曲線圖，其示出使用來自研究 GO39775 之單步及雙步給藥方案的匯總資料，在 Cevostamab 投予後，Cevostamab 關於 ≥VGPR 概率之暴露-療效關係 ($C_{min,ss}$)。

圖 31 為曲線圖，其示出使用來自研究 GO39775 之單步及雙步給藥方案的匯總資料，在 Cevostamab 投予後，Cevostamab 暴露 (AUC_{ss}) 與 PR 或更好的 ORR 概率之間的暴露-療效關係。

圖 32 為一組桑基圖，其示出在指定給藥方案之指定週期中未經歷 CRS 或 1、2 或 3 級 CRS 之患者的比例。

圖 33A 為盒鬚圖，其示出與在單步給藥排程中接受 3.6 mg 的患者相比，在雙步給藥排程中接受 0.3 mg 劑量之 Cevostamab 的患者在 C1D1 至 C1D8 之間確定的峰值介白素 6 (IL-6) 濃度。亦示出各患者之 CRS 級別及托珠單抗 (toci) 投予 (是或否)。

圖 33B 為盒鬚圖，其示出與在單步給藥排程中接受 3.6 mg C1D1 劑量之患者在 C1D1 至 C1D8 之間確定的峰值 IL-6 含量相比，在雙步給藥排程中在接受 0.3 mg C1D1 劑量後接受 3.6 mg C1D8 劑量 Cevostamab (表示為 0.3/3.6) 之患者在 C1D8 至 C1D15 之間確定的峰值 IL-6 濃度。亦示出各患者之 CRS 級別及托珠單抗 (toci) 投予 (是或否)。

圖 33C 為盒鬚圖，其示出與在單步給藥排程中在 C1D8 之濃度相比，在雙步給藥排程中在 C1D15 之目標劑量後確定的峰值 IL-6 濃度。亦示出各患者之 CRS 級別及托珠單抗 (toci) 投予 (是或否)。

圖 34 為一對盒鬚圖，其示出支持 0.3 mg 作為最低 C1D1 劑量之 IL-6 濃度及 CD8 T 細胞活化藥效學 (PD) 資料。亦示出各患者之 CRS 級別及托珠單抗 (toci) 投予 (是或否)。Trt：治療。

圖 35 為曲線圖，其示出使用來自研究 GO39775 中之單步及雙步給藥方案的匯總資料 (分步劑量 C_{max})，在 C1D1 分步劑量投予後，Cevostamab 與 ≥2 級 CRS 事件發生率的暴露-安全關係。

圖 36 為堆疊條形圖，其示出在推薦的 I I 期劑量之各第 1 週期劑量後至 CRS 發作的時間。

圖 37A 為曲線圖，其示出在單步遞增劑量群組中在第 1 週期第 8 天投予 Cevostamab 之目標劑量 (範圍為 0.15 mg 至 198 mg) 後，目標劑量與 $AUC_{7\text{-}21d}$ 之間的關係。黑色實線代表使用冪模型之最佳擬合回歸線。彩色圓點代表在測試目標劑量下觀察到的資料。黑色實心圓代表暴露量的幾何平均值，黑色條代表在測試劑量下之暴露量的 90% CI。

圖 37B 為曲線圖，其示出在單遞增劑量群組中在第 1 週期第 8 天 (範圍為 0.15 mg 至 198 mg) 及在雙步遞增劑量群組中在第 1 週期第 14 天 (範圍為 60 mg 至 160 mg) 投予目標劑量之 Cevostamab 後，目標劑量與 C_{max} 之間的關係。

圖 38 為一組盒鬚圖，其示出與在單步給藥排程中接受 3.6 mg C1D1 之患者相比，接受 0.3 mg、0.6 mg、1.2 mg 或 3.6 mg 劑量之 Cevostamab 之患者在 C1D1 之後 (左圖) 及在雙步給藥排程中接受 0.3/3.6 mg、0.6/3.6 mg 或 1.2/3.6 mg C1D1/C1D8 劑量之患者在 C1D8 之後 (右圖) 測定的介白素 6 (IL-6) 峰值濃度。亦示出各患者之 CRS 級別及托珠單抗 (toci) 投予 (是或否)。

圖 39 為一組曲線圖，其示出在用指定的 Cevostamab 給藥方案治療期間在指定時間點的 CD8+ T 細胞活化百分比。

圖 40A 為散佈圖，其示出在增加劑量之 Cevostamab 後觀察到的峰值 IL-6 含量與 1+ 級 CRS 之概率之間的關係。示出了線性邏輯回歸分析。對托珠單抗投予之後的 IL-6 資料進行審查。

圖 40B 為散佈圖，其示出在增加劑量之 Cevostamab 後觀察到的峰值 IL-6 含量與 2+ 級 CRS 之概率之間的關係。示出了線性邏輯回歸分析。對托珠單抗投予之後的 IL-6 資料進行審查。

圖 41A 為散佈圖，其示出在目標劑量之 Cevostamab 後觀察到的峰值 IL-6 含量與 1+ 級 CRS 之概率之間的關係。示出了線性邏輯回歸分析。對托珠單抗投予之後的 IL-6 資料進行審查。

圖 41B 為散佈圖，其示出在目標劑量之 Cevostamab 後觀察到的峰值 IL-6 含量與 2+ 級 CRS 之概率之間的關係。示出了線性邏輯回歸分析。對托珠單抗投予之後的 IL-6 資料進行審查。

圖 42 為一對散佈圖，其示出在 C1D1 遞增劑量之 Cevostamab 之後觀察到的 CD8+ T 細胞活化百分比與 1+ 級(左圖) 或 2+ 級 (右圖) CRS 之概率之間的關係。示出了線性邏輯回歸分析。

圖 43 為一對散佈圖，其示出在目標劑量之 Cevostamab 之後觀察到的 CD8+ T 細胞活化百分比與 1+ 級(左圖) 或 2+ 級 (右圖) CRS 之概率之間的關係。示出了線性邏輯回歸分析。

圖 44 為散佈圖，其示出在投予 C1D1 分步劑量後，Cevostamab C1D1 分步劑量 C_{max} 與峰值 IL-6 濃度之間的關係。示出了來自研究 GO39775 之單步及雙步方案的匯總資料。

圖 45 為散佈圖，其示出在投予目標劑量後， Cevostamab 目標劑量 C_{max} 與峰值 IL-6 濃度之間的關係。示出了來自研究 GO39775 之單步及雙步方案的匯總資料。

【實施方式】

序列表

【0026】 本申請包含序列表，該序列表已經以 ASCII 格式以電子方式提交，且以全文引用方式併入本文。該 ASCII 複本創建於 2021 年 10 月 4日，命

名為 50474-213TW5_Sequence_Listing_10_4_21_ST25 ，且大小為 33,733 位元組。

I. 界定

【0027】 如本文所用，術語「約」係指本技術領域技術人員易於知曉的各個值的通常誤差範圍。在本文中，涉及「約」的值或參數包括 (並描述) 指向該值或參數本身之態樣。

【0028】 應當理解，本文所述之本發明的態樣和實施例包括「包含」、「由……組成」、和「基本上由……組成」。

【0029】 如本文所用，術語「FcRH5」或「片段可結晶受體樣 5」係指來自任何脊椎動物來源的任何天然 FcRH5，包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 及囓齒動物 (例如小鼠及大鼠)，除非除另有說明外，其包括「全長」未處理的 FcRH5，以及因在細胞中處理所產生之任何形式的 FcRH5。該術語亦涵蓋天然生成之 FcRH5 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。FcRH5 包括例如人類 FcRH5 蛋白 (UniProtKB/Swiss-Prot ID：Q96RD9.3)，其長度為 977 個胺基酸。

【0030】 術語「抗 FcRH5 抗體」及「結合至 FcRH5 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 FcRH5，從而使得該抗體可用作靶向 FcRH5 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 FcRH5 拮抗劑抗體與無關、非 FcRH5 蛋白質結合之程度低於該抗體與 FcRH5 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，與 FcRH5 結合之抗體具有之解離常數 (K_D) 為 ≤ 1 μM、≤ 250 nM、≤ 100 nM、≤ 15 nM、≤ 10 nM、≤ 6 nM、≤ 4 nM、≤ 2 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如

10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 FcRH5 拮抗劑抗體結合至 FcRH5 之抗原決定位，其在不同物種之 FcRH5 是保守性。

【0031】 如本文所用，術語「分化簇 3」或「CD3」涉及來自任何脊椎動物來源的任何天然 CD3，包括哺乳動物，例如靈長類動物 (例如人類) 和囓齒動物 (例如小鼠及大鼠)，除非另有說明，包括例如 CD3ε、CD3γ、CD3α 及 CD3β 鏈。該術語涵蓋「全長」、未處理之 CD3 (例如未處理或未修飾之 CD3ε 或 CD3γ) 以及在細胞處理中得到的任何形式的 CD3。該術語亦涵蓋天然生成之 CD3 變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。CD3 包括例如長度為 207 個胺基酸的人類 CD3ε 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000724) 及長度為 182 個胺基酸的人類 CD3γ 蛋白 (NCBI RefSeq No. NP_000064)。

【0032】 術語「抗 CD3 抗體」及「結合至 CD3 之抗體」是指能夠以足夠親和力結合 CD3，從而使得該抗體可用作靶向 CD3 之診斷劑及/或治療劑之抗體。在一個實施例中，抗 CD3 拮抗劑抗體與無關、非 CD3 蛋白質結合之程度低於該抗體與 CD3 結合約 10%，其藉由例如放射免疫測定 (RIA) 所量測。在某些實施例中，與 CD3 結合之抗體具有之解離常數 (K_D) 為 ≤ 1 μM、≤ 250 nM、≤ 100 nM、≤ 15 nM、≤ 10 nM、≤ 5 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。在某些實施例中，抗 CD3 拮抗劑抗體結合至 CD3 之抗原決定位，其在不同物種之 CD3 是保守性。

【0033】 出於本文之目的，「Cevostamab」，亦稱為 BFCR4350A 或 RO7187797，為一種 Fc 工程化、人源化、全長非醣基化 IgG1 κ T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB)，其結合 FcRH5 及 CD3，且包含抗 FcRH5 臂，其包含 SEQ ID NO: 35 之重鏈多肽序列及 SEQ ID NO: 36 之輕鏈多肽序列，及抗 CD3 臂，其包含 SEQ ID NO: 37 之重鏈多肽序列及 SEQ ID NO: 38 之輕鏈多肽序

列。Cevostamab 在使用 Fc 區胺基酸殘基之 EU 編號的抗 FcRH5 臂之重鏈的 366 位處包含蘇胺酸至色胺酸 (T366W) 之胺基酸取代，且在使用 Fc 區胺基酸殘基之 EU 編號的抗 CD3 臂之重鏈上包含三個胺基酸取代 (407 位處之酪胺酸至纈胺酸、366 位處之蘇胺酸至絲胺酸及 368 位處之白胺酸至丙胺酸) (Y407V、T366S 及 L368A)，以驅動兩個臂 (半抗體) 之異源二聚化。Cevostamab 亦包含在使用 Fc 區胺基酸殘基之 EU 編號的各重鏈 (N297G) 上之 297 位處之胺基酸取代 (甘胺酸取代天冬醯胺)，其產生與 Fc (Fcγ) 受體最小限度結合的非醣基化抗體，且因此阻止 Fc 效應功能。Cevostamab 亦描述於 WHO 藥物資訊 (藥物物質之國際非專利名稱)，推薦 INN ：List 84, Vol. 34, No. 3, 發佈於 2020 年（參見第 701 頁）。

【0034】本文中的術語「抗體」以最廣義使用且涵蓋各種抗體結構，包括但不限於單株抗體、多株抗體、多特異性抗體（例如，雙特異性抗體）及抗體片段，只要其等展示出預期抗原結合活性即可。

【0035】「親和力」係指分子 (例如抗體) 之單一結合位點與其結合配偶體 (例如抗原) 之間的非共價交互作用總和的強度。除非另有說明，否則如本文中所使用的「結合親和力」，係指反映結合對成員 (例如抗體及抗原) 之間 1:1 交互作用之內在結合親和力。分子 X 對於其搭配物 Y 之親和力通常可藉由解離常數 (K_D) 來表示。可以藉由本領域已知的常規方法測量親和力，包括彼等本文所述之方法。下面描述了用於測量結合親和性的具體的說明性和示例性方面。

【0036】「親和力成熟」抗體係指在一個或多個高度可變區 (HVR) 中具有一種或多種變化之抗體，與不具有此等變化之親本抗體相比，此類變化引起該抗體對抗原之親和力的改善。

【0037】術語「全長抗體」、「完整抗體」及「全抗體」在本文中可互換使用，係指具有與天然抗體結構實質上類似的結構或具有含有如本文中所定義的 Fc 區域的重鏈之抗體。

【0038】「抗體片段」係指除完整抗體以外的分子，其包含結合完整抗體所結合抗原之完整抗體的一部分。抗體片段之實例包括但不限於 Fv、Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、雙功能抗體、線性抗體、單鏈抗體分子 (例如，scFv、ScFab) 抗原片段形成的多特異性抗體。

【0039】單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人單域抗體 (*參見*例如美國第 6,248,516 B1 號專利)。單域 (single-domain) 抗體的實例包括但不限於 VHH。

【0040】「Fab」片段是藉由木瓜蛋白酶消化抗體產生的抗原結合片段，並完整的 L 鏈以及 H 鏈的可變區域 (VH) 及一個重鏈的第一恆定域 (CH1) 組成。抗體的木瓜蛋白酶消化產生兩個相同的 Fab 片段。胃蛋白酶對抗體的處理產生單一大的 $F(ab')_2$ 片段，該片段大致對應於兩個具有兩價抗原結合活性並且仍能夠交聯抗原的雙硫鍵連接的 Fab 片段。Fab' 片段與 Fab 片段的不同之處在於，在 CH1 域的羧基末端具有額外的少數殘基，其包括來自抗體鉸鏈區的一個或多個半胱胺酸。Fab'-SH 是指恆定域之半胱胺酸殘基帶有一個游離硫醇基的 Fab'。$F(ab')_2$ 抗體片段最初作為成對 Fab' 片段產生，其具有鉸鏈半胱胺酸。抗體片段之其他化學耦聯也是已知的。

【0041】「Fv」由緊密、非共價結合的一個重鏈可變區和一個輕鏈可變區域的二聚體組成。由這兩個結構域的折疊產生六個高度變異環 (H 和 L 鏈各 3 個環)，這些環形成用於抗原結合之胺基酸殘基，並賦予抗體以抗原結合特異

性。然而，即使單一可變域 (或僅包含三個針對抗原的 CDR 的半個 Fv) 也具有辨識和結合抗原的能力，儘管親和力低於整個結合位點。

【0042】本文中術語「Fc 區域」用於定義免疫球蛋白重鏈之 C 端區域，包括天然序列 Fc 區域及變異 Fc 區域。儘管免疫球蛋白重鏈之 Fc 區域之邊界可能略有變化，但通常將人 IgG 重鏈之 Fc 區域定義為從 Cys226 或 Pro230 位置之胺基酸殘基延伸至其羧基端。例如，在抗體生產或純化過程中，或藉由重組工程化編碼抗體重鏈之核酸，可去除 Fc 區域之 C 端離胺酸 (根據 EU 編號系統之殘基 447)。因此，完整抗體之組成物可包含去除所有 Lys447 殘基之抗體群體、未去除 Lys447 殘基之抗體群體及具有含及不包含 Lys447 殘基之抗體混合物之抗體群體。

【0043】「功能Fc片段」具有原生序列Fc區之「效應功能」。例示性的「效用功能」包括 C1q 結合；CDC；Fc 受體結合；ADCC；吞噬作用；細胞表面受體 (*例如* B 細胞受體；BCR) 的下調等，此類效用功能通常需要將 Fc 區與結合域 (*例如*，抗體可變域) 結合，且可使用例如在本文中定義的已揭示的各種測定法進行評估。

【0044】「天然序列 Fc 區」包含與自然界中發現的 Fc 區的胺基酸序列具有同一性的胺基酸序列。天然序列人 Fc 區包括但不限於天然序列人 IgG1 Fc 區（非 A 和 A 同種異型）；天然序列人 IgG2 Fc 區；天然序列人 IgG3 Fc 區；和天然序列人 IgG4 Fc 區，以及其天然生成之變異體。

【0045】「變異體 Fc 區」包含由於至少一種胺基酸修飾，較佳一個或多個胺基酸取代，而不同於天然序列 Fc 區的胺基酸序列。較佳地，與天然序列 Fc 區或親本多肽的 Fc 區相比，變異體 Fc 區具有至少一個胺基酸取代，*例如*，天然序列 Fc 區或親本多肽的 Fc 區中約一個至約十個胺基酸取代，較佳地約一個至約五個胺基酸取代。本文的變異體 Fc 區較佳地與天然序列 Fc 區和/或親本

多肽的 Fc 區具有至少約 80% 的同源性，最佳地與其具有至少約 90% 的同源性，較佳地具有至少約 95% 的同源性。

【0046】如本文所用，「Fc 複合物」涉及兩個 Fc 區的 CH3 域一起相互作用以形成二聚體，或者在某些方面，兩個 Fc 區相互作用以形成二聚體，其中在鉸鏈區及/或 CH3 域的半胱胺酸殘基經由鍵及/或力 (*例如*，凡得瓦力 (Van der Waals)、疏水力、氫鍵、靜電力或二硫鍵) 相互作用。

【0047】如本文所用，「Fc 成分」涉及 Fc 區的鉸鏈區、CH2 域或 CH3 域。

【0048】「鉸鏈區」通常定義為從 IgG 的約殘基 216 延伸至 230 (EU 編號)、從 IgG 的約殘基 226 延伸至 243 (Kabat 編號) 或從 IgG 的約殘基 1 延伸至 15 (IMGT 唯一編號)。

【0049】Fc 區的「下部鉸鏈區」通常定義為緊接在鉸鏈區 C 端的殘基延伸，即，Fc 區的殘基 233 至 239 (EU 編號)。

【0050】「變異體 Fc 區」包含由於至少一種胺基酸修飾，較佳一個或多個胺基酸取代，而不同於天然序列 Fc 區的胺基酸序列。較佳地，與天然序列 Fc 區或親本多肽的 Fc 區相比，變異體 Fc 區具有至少一個胺基酸取代，例如，天然序列 Fc 區或親本多肽的 Fc 區中約一個至約十個胺基酸取代，較佳地約一個至約五個胺基酸取代。本文的變異體 Fc 區較佳地與天然序列 Fc 區和/或親本多肽的 Fc 區具有至少約 80% 的同源性，最佳地與其具有至少約 90% 的同源性，更佳地具有至少約 95% 的同源性。

【0051】「Fc 受體」或「FcR」係指與抗體之 Fc 區域結合之受體。較佳 FcR 為天然序列人 FcR。再者，較佳的 FcR 是結合 IgG 抗體 (γ 受體) 並且包括 FcγRI、FcγRII 及 FcγRIII 次類的受體者，包括這些受體的等位基因變異體及剪接形式。FcγRII 受體包括 FcγRIIA (「活化受體」) 和 FcγRIIB (「抑制受

體」)，它們具有相似的胺基酸序列，其主要區別在於其胞質域。活化受體 FcγRIIA 在其胞質結構域中包含基於免疫受體酪胺酸的活化基序 (ITAM)。抑制受體 FcγRIIB 在其胞質域中含有基於免疫受體酪胺酸的抑制模體 (ITIM) (參見綜述 M. Daëron, Annu. Rev. Immunol. 15:203-234 (1997))。FcR 綜述於：Ravetch 和 Kinet，Annu. Rev. Immunol. 9:457-492 (1991)；Capel 等人，Immunomethods 4:25-34 (1994)；及 de Haas 等人，J. Lab. Clin. Med. 126:330-41 (1995)。本文中術語「FcR」涵蓋其他 FcR，包括將來要鑑定的那些。該術語亦包括新生兒受體 FcRn，其負責將母體 IgG 轉移至胎兒 (Guyer 等人，J. Immunol. 117:587 (1976) and Kim 等人，J. Immunol. 24:249 (1994))。

【0052】 如本文中所提及，術語「杵和臼 (knob-into-hole)」或「KnH」技術涉及藉由將隆凸 (杵狀物) 導入一個多肽並將腔窩 (臼狀物) 在其等相互作用的界面處引入其他多肽，*在活體外*或*活體內*指導兩個多肽的配對在一起的技術。例如，KnHs 已被導入抗體的 Fc:Fc 相互作用界面、CL：CH1 界面或 VH/VL 界面中 (*例如*，US2007/0178552、WO 96/027011、WO 98/050431 及 Zhu *et al.* (1997) Protein Science 6:781-788)。在多特異性抗體的製造中，這對於驅動兩個不同重鏈配對在一起特別有用。例如，在其等 Fc 區中具有 KnH 的多特異性抗體可進一步包含與各 Fc 區連接的單個可變域，或進一步包含與相同、相似或不同輕鏈可變域配對的不同重鏈可變域。KnH 技術亦可用於將兩個不同的受體胞外域或包含不同目標識別序列的任何其他多肽序列配對在一起。

【0053】 「骨架 (framework)」或「FR」係指除高度可變區 (hypervariable region) (HVR) 殘基之外的可變域殘基。可變域之 FR 通常由四個 FR 域組成：FR1、FR2、FR3、及 FR4。因此，HVR 及 FR 序列通常以如下順序出現在 VH (或 VL) 中： FR1-H1(L1)-FR2-H2(L2)-FR3-H3(L3)-FR4。

【0054】「CH1 區」或「CH1 域」包含從 IgG 的約殘基 118 至殘基 215 (EU 編號)、從 IgG 的約殘基 114 至 223 (Kabat 編號) 或 IgG 的約殘基 1.4 至殘基 121 的殘基延伸 (IMGT 唯一編號) (Lefranc M-P, Giudicelli V, Duroux P, Jabado-Michaloud J, Folch G, Aouinti S, Carillon E, Duvergey H, Houles A, Paysan-Lafosse T, Hadi-Saljoqi S, Sasorith S, Lefranc G, Kossida S. IMGT®，the international ImMunoGeneTics information system® 25 years on.Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D413-22)。

【0055】人 IgG Fc 區的「CH2 域」通常從 IgG 的約殘基 244 延伸至約 360 (Kabat 編號)、從 IgG 的約殘基 231 延伸至約 340 (EU 編號) 或從 IgG 的約殘基 1.6 延伸至約殘基 125 (IGMT 唯一編號)。CH2 域的獨特之處在於其沒有與另一域緊密配對。而是，兩個 N-連接的分支碳水化合物鏈插入完整的天然 IgG 分子的兩個 CH2 域之間。經推測，碳水化合物可提供該域-域配對的替代物，並有助於穩定 CH2 域。Burton, Molec. Immunol.22: 161-206 (1985)。

【0056】「CH3 域」包含 Fc 區中 CH2 域的 C 端殘基延伸 (即，從 IgG 的約胺基酸殘基 361 至約胺基酸殘基 478 (Kabat 編號)、從 IgG 的約胺基酸殘基 341 至約胺基酸殘基 447 (EU 編號) 或 IgG 的約胺基酸殘基 1.4 至約胺基酸殘基 130 (IGMT 唯一編號))。

【0057】「CL 域」或「輕鏈恆定域 (constant light domain)」包含輕鏈可變結構域 (VL) 的 C 端殘基延伸。抗體的輕鏈可為卡帕 (kappa，κ) (「Cκ」) 或拉目達 (lambda，λ) (「Cλ」) 輕鏈區。Cκ 區通常從 IgG 的約殘基 108 延伸至殘基 214 (Kabat 或 EU 編號) 或從 IgG 的約殘基 1.4 延伸至殘基 126 (IMGT 唯一編號)。Cλ 殘基通常從約殘基 107a 延伸至殘基 215 (Kabat 編號) 或從約殘基 1.5 延伸至殘基 127 (IMGT 唯一編號) (Lefranc M-P, Giudicelli V, Duroux P, Jabado-Michaloud J, Folch G, Aouinti S, Carillon E, Duvergey H, Houles A, Paysan-Lafosse

T, Hadi-Saljoqi S, Sasorith S, Lefranc G, Kossida S. IMGT®, the international ImMunoGeneTics information system® 25 years on.Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D413-22)。

【0058】基於其恆定域之胺基酸序列，來自任何脊椎動物的輕鏈 (LC) 可歸類為兩種明顯不同的類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。根據其重鏈恆定域 (CH) 之胺基酸序列，免疫球蛋白可歸類為不同的類別或同型。有五類免疫球蛋白：IgA、IgD、IgE、IgG 和 IgM，其分別具有名為 α、δ、γ、ε 和 μ 的重鏈。基於 CH 序列和功能的相對較小的差異，γ 和 α 類進一步分為子類，*例如*，人類表現以下子類：IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1 和 IgA2。

【0059】術語"嵌合"抗體是指其中重鏈和/或輕鏈的一部分源自特定來源或物種，而重鏈及/或輕鏈的其餘部分源自不同來源或物種的抗體。

【0060】抗體之「類別 (class)」係指為其重鏈所具有的恆定域或恆定區之類型。有五大類抗體：IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，且該等種類中之若干種可進一步分為亞類 (同型)，例如 IgG_1、IgG_2、IgG_3、IgG_4、IgA_1 及 IgA_2。對應於不同類別之免疫球蛋白的重鏈恆定域分別稱為 α、δ、ε、γ 及 μ。

【0061】「人抗體 (human antibody)」為具有胺基酸序列之抗體，該胺基酸序列對應於由人或人體細胞產生或自利用人抗體譜系 (antibody repertoire) 或其他人抗體編碼序列之非人來源衍生之抗體之胺基酸序列。人抗體的該定義特定地排除包含非人抗原結合殘基之人源化抗體。人抗體可使用本領域中已知的各種技術（包括噬菌體顯示庫）來生產。Hoogenboom and Winter.*J. Mol. Biol.* 227:381，1991；Marks 等人 *J. Mol. Biol.* 222:581，1991。可用於製備人單株抗體之方法也描述於：Cole 等人，*Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*，Alan R. Liss，第 77 頁 (1985)；Boerner 等人，*J. Immunol.*，147(1): 86-95,1991。另請參見 van Dijk and van de Winkel.*Curr. Opin. Pharmacol.* 5:368-74,

2001. 可藉由將抗原投予轉基因動物來製備人抗體，該轉基因動物已被改造以反應予抗原攻擊而產生此等抗體，但其內源基因座已失去功能，*例如*，異源小鼠 (參見*例如*關於 XENOMOUSE™ 技術之美國第 6,075,181 和 6,150,584 號專利)。參見，例如，Li et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.103:3557-3562，2006 regarding human antibodies generated via a human B-cell hybridoma technology。

【0062】「人共通骨架」是代表一系列人免疫球蛋白 VL 或 VH 骨架序列中最常見的胺基酸殘基的骨架。通常，人免疫球蛋白 VL 或 VH 序列的選擇來自可變域序列的次群組。通常，序列的亞組是如 Kabat 等人在 *Sequences of Proteins of Immunological Interest* (第 5 版，NIH Publication 91-3242，Bethesda MD (1991)，第 1-3 卷) 中所述之亞組。在一個態樣中，對於 VL，亞組是如 Kabat 等人在上述文獻中所述之亞組 κ I。在一個態樣中，對於 VH，次群組是次群組 III，如上文 Kabat 等人。

【0063】「人源化 (humanized)」抗體係指包含來自非人 HVR 之胺基酸殘基及來自人 FR 之胺基酸殘基之嵌合抗體。在某些實施例中，人源化抗體將包括實質上所有至少一個 (且通常兩個) 可變域，其中所有或實質上所有 HVR (例如 CDR) 對應於非人抗體之其等，及所有或實質上所有 FR 對應對於人抗體之其等。在某些態樣中，其中人源化抗體的所有或實質上所有 FR 都對應於人類抗體的那些 FR，該人源化抗體的任何 FR 可包含來自非人類 FR 的一個或多個胺基酸殘基 (例如，FR 的一個或多個游標位殘基)。人源化抗體視情況可包含衍生自人抗體之抗體恆定區之至少一部分。抗體 (例如非人抗體) 之「人源化形式 (humanized form)」係指已經歷人源化之抗體。

【0064】術語「可變區 (variable region)」或「可變域 (variable domain)」係指參與抗體與抗原結合的抗體重鏈或輕鏈之域。天然抗體之重鏈及輕鏈 (分別為 VH 及 VL) 之可變域通常具有類似的結構，且每個域均包含四個保守性框

架區 (FR) 及三個高度可變區 (HVR)。(參見，例如，Kindt 等人，*Kuby Immunology*，6th ed.，W.H. Freeman 及 Co.，第 91 頁 (2007)。) 單個 VH 或 VL 域可能足以賦予抗原結合特異性。此外，可以使用 VH 或 VL 域從結合抗原的抗體中分離結合特定抗原的抗體，以分別篩選互補 VL 或 VH 域的文庫。參見，例如，Portolano 等人，*J. Immunol.* 150:880-887 (1993); Clarkson 等人，*Nature* 352:624-628 (1991)。

【0065】 如本文所用，術語「高度可變區 (hypervariable region)」或「HVR」是指抗體可變域的序列中高度變異的每個區域 (「互補決定區域」或「CDR」)。通常，抗體包括六個 CDR：三個在 VH 中 (CDR-H1、CDR-H2、CDR-H3)，及三個在 VL 中 (CDR-L1、CDR-L2、CDR-L3)。在本文中，例示性 CDR 包括：

(a) 出現在於胺基酸殘基 26-32 (L1)、50-52 (L2)、91-96 (L3)、26-32 (H1)、53-55 (H2) 及 96-101 (H3) 處的CDR (Chothia and Lesk, *J. Mol. Biol.* 196:901-917, 1987)；

(b) CDR 存在於胺基酸殘基 24-34 (L1)、50-56 (L2)、89-97 (L3)、31-35b (H1)、50-65 (H2)、及 95-102 (H3)處 (Kabat 等人，*Sequences of Proteins of Immunological Interest*，第 5 版 Public Health Service，National Institutes of Health，Bethesda, MD (1991))；

(c) 抗原接觸存在於胺基酸殘基 27c-36 (L1)、46-55 (L2)、89-96 (L3)、30-35b (H1)、47-58 (H2)、及 93-101 (H3) 處 (MacCallum 等人 *J. Mol. Biol.* 262: 732-745 (1996))。

【0066】 除非另有說明，否則可變域中之 HVR 殘基及其他殘基 (例如 FR 殘基) 在本文中係根據 Kabat 等人 (*同上文*) 編號。

【0067】「單鏈 Fv」也簡稱為「sFv」或「scFv」，是包含連接到單一多肽鏈中的 VH 和 VL 抗體域的抗體片段。較佳地，scFv 多肽在 VH 及 VL 域之間進一步包含多肽連接子，其使 scFv 能夠形成用於抗原結合的所需結構。關於 scFv 片段的綜述，參見*例如* Plückthun，The Pharmacology of Monoclonal Antibodies，第 113 卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269 頁至第 315 頁 (1994)；亦可參見 Malmborg 等人，J. Immunol. Methods 183:7-13, 1995。

【0068】「靶向域」意指與目標抗原決定位、抗原、配體或受體特異性結合的化合物或分子的一部分。靶向域包括但不限於抗體 (例如，單株、多株、重組、人源化及嵌合抗體)、抗體片段或其部分 (例如，雙 Fab 片段、Fab 片段，$F(ab')_2$、scFab、scFv 抗體、SMIP、單域抗體、雙抗體、微抗體、scFv-Fc、親合體 (affibody)、奈米抗體及抗體之 VH 及/或 VL 域)、受體、配體、適體、靶向域之肽 (例如半胱胺酸結蛋白 (cysteine knot protein，CKP)) 及具有確定的結合伴侶的其他分子。靶向域可靶向、阻斷、激動或拮抗與其結合的抗原。

【0069】如本文所用的術語「單株抗體」係指獲自實質上同源抗體群體之抗體，即包含群體的個別抗體是相同的和/或結合相同的抗原決定位，除了例如含有天然生成之突變或於單株抗體製劑生產過程中產生的可能的變異體抗體之外，此等變異體通常係以少量存在。與通常包括針對不同決定位 (抗原決定位) 之不同抗體之多株抗體製劑相反，單株抗體製劑之每個單株抗體係針對於抗原上的單一決定位。因此，修飾詞「單株」表示抗體之特徵係獲自實質上同質之抗體群體，且不應解釋為需要藉由任何特定方法產生抗體。例如，意欲根據本發明使用的單株抗體可藉由多種技術來製造，包括但不限於融合瘤方法、重組 DNA 方法、噬菌體展示方法、及利用包含全部或部分人免疫球蛋白基因

座之轉殖基因動物之方法，本文描述此等方法及用於製備單株抗體之其他例示性方法。

【0070】術語「多特異性抗體」以最廣義使用，並特別涵蓋具有多抗原決定位特異性的抗體。在一態樣中，多特異性抗體結合兩個不同的目標 (例如，雙特異性抗體)。此類多特異性抗體包括但不限於包含重鏈可變域 (VH) 及輕鏈可變域 (VL) 的抗體，其中 VH/VL 單元具有多抗原決定位特異性、具有兩個或更多個 VL 及 VH 域的抗體，各 VH/VL 單元結合不同抗原決定位、具有兩個或多個單一可變域的抗體，各單一可變域結合不同抗原決定位、全長抗體、抗體片段，例如 Fab、Fv、dsFv、scFv、雙抗體、雙特異性雙抗體及三抗體，已經共價或非共價連接的抗體片段。「多抗原決定位特異性 (polyepitopic specificity)」是指與相同或不同靶標上的兩個或更多個不同抗原決定位特異性結合的能力。「單特異性」涉及僅結合一個抗原的能力。在一態樣中，單特異性雙抗原決定位抗體結合同一目標/抗原上的兩個不同抗原決定位。在一態樣中，單特異性多抗原決定位抗體結合相同目標/抗原的多個不同抗原決定位。根據一態樣中，多特異性抗體為 IgG 抗體，其以 5 μM 至 0.001 pM、3 μM 至 0.001 pM、1 μM 至 0.001 pM、0.5 μM 至 0.001 pM 或 0.1 μM 至 0.001 pM 的親和力與各抗原決定位結合。

【0071】「裸抗體」係指未與異源部分 (例如，細胞毒性部分) 或放射性標記結合之抗體。裸抗體可存在於醫藥調配物中。

【0072】「天然抗體」係指具有不同結構的天然生成之免疫球蛋白分子。例如，Ig 天然 IgG 抗體為約 150,000 道耳頓、由二條相同的輕鏈及二條相同的重鏈經二硫鍵鍵合所構成之異四聚體糖蛋白。從 N 端至 C 端，每條重鏈具有可變區 (VH)，亦稱為可變重鏈域或重鏈可變域，接著係三個恆定域 (CH1、CH2 及 CH3)。類似地，從 N 端至 C 端，每條輕鏈具有可變區 (VL)，亦稱為可

變輕鏈域或輕鏈可變域，接著係輕鏈恆定 (CL) 域。基於其恆定域之胺基酸序列，抗體之輕鏈可被歸類為兩種類型中的一種，稱為卡帕 (κ) 及蘭姆達 (λ)。

【0073】如本文所使用，術語「免疫黏附素」表明結合異源蛋白 (「黏附素」) 的結合特異性與免疫球蛋白恆定域的效用功能的分子。在結構上，免疫黏附素包含具有所需結合特異性之胺基酸序列的融合體，該胺基酸序列不同於抗體的抗原識別及結合位點 (*即*與抗體的恆定區相比是「異源的」)，及包含免疫球蛋白恆定域序列 (*例如*，IgG 的 CH2 及/或 CH3 序列)。黏附素及免疫球蛋白恆定域視情況被胺基酸間隔區分開。例示性黏附素序列包括連續之胺基酸序列，其包含與所關注蛋白結合的受體或配體的一部分。黏附素序列亦可為結合所關注蛋白質的序列，但不是受體或配體序列 (*例如*肽體 (peptibody) 的黏附素序列)。可藉由各種方法選擇或鑑定此類多肽序列，包括噬菌體展示技術和高通量分選方法。免疫黏附素中的免疫球蛋白恆定域序列可以獲自任何免疫球蛋白，諸如 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 亞型、IgA（包括 IgA1 和 IgA2）、IgE、IgD 或 IgM。

【0074】「化學治療劑」包括用於治療癌症的化學化合物。化學治療劑的實例包括：厄洛替尼 (TARCEVA®，Genentech / OSI Pharm.)；硼替佐米 (VELCADE®，Millennium Pharm.)；雙硫崙；表沒食子兒茶素沒食子酸酯；鹽孢子醯胺 A；卡非佐米；17-AAG (格爾德黴素)；根赤殼菌素；乳酸脫氫酶 (LDH-A)；氟司特芬 (FASLODEX®，AstraZeneca)；舒尼替尼 (SUTENT®，Pfizer/Sugen)；來曲唑 (FEMARA®，Novartis)；甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®，Novartis)；非那沙酸酯 (VATALANIB®，Novartis)；奧沙利鉑 (ELOXATIN®，Sanofi)；5-FU (5-氟尿嘧啶)；甲醯四氫葉酸；雷帕黴素 (Sirolimus，RAPAMUNE®，Wyeth)；拉帕替尼 (TYKERB®，GSK572016，Glaxo Smith Kline)；羅納非單抗 (SCH 66336)；索拉非尼 (NEXAVAR®，Bayer

Labs)；吉非替尼 (IRESSA®，AstraZeneca)；AG1478；烷基化劑，諸如噻替派和 CYTOXAN® 環磷醯胺；烷基磺酸鹽，諸如環丁碸、次硫丹和吡磺碸；氮丙啶，諸如 Benzodopa、卡波醌和 Uredop；乙烯亞胺和甲基三聚氰胺，包括奧曲胺、三亞乙基三聚氰胺、三亞乙基磷醯胺、三亞乙基硫代磷醯胺和三甲基三聚氰胺；番荔枝內酯 (尤其是布洛他辛和布洛他辛酮)；喜樹鹼 (包括托泊替康和伊立替康)；草苔蟲素；Callystatin；CC-1065 (包括其 Adozelesin、Carzelesin 和 Bizelesin 合成類似物)；念珠藻素 (特別是念珠藻素 1 和念珠藻素 8)；腎上腺皮質類固醇 (包括強體松和腎上腺皮質酮)；醋酸環丙孕酮；5α-還原酶(包括非那雄胺和度他雄胺)；伏立諾他、羅帕地他汀、丙戊酸、Mocetinostat Dolastatin；阿地白介素，Talc Duocarmycin (包括合成類似物 KW-2189 和 CB1-TM1)；Eleutherobin；水鬼蕉鹼；Sarcodictyin；Spongistatin；氮芥，諸如氯丁酸苯丙胺、氯丁草胺、Chlomaphazine、Chlorophosphamide、Estramustine、依弗醯胺、甲基二(氯乙基)胺、鹽酸甲氧氮芥、黴法蘭、新恩比興、苯芥膽固醇、潑尼莫司汀、曲洛磷胺、烏拉莫司汀；亞硝基尿素，諸如卡莫斯汀、氯脲黴素、福莫汀、洛莫斯汀、尼莫斯汀和拉尼莫司汀；抗生素，諸如烯二炔抗生素 (例如，加利車黴素，尤其是加利車黴素 γ1I 和 加利車黴素 ω1I (Angew Chem. Intl. Ed. Engl. 1994 33: 183-186)；強力黴素，包括達尼黴素A；雙膦酸鹽，諸如氯膦酸鹽；埃斯佩拉黴素；以及新制癌菌素生色團及相關的色蛋白烯二炔抗生素生色團)、紫膠菌素、放線菌素 (Actinomycin)、Authromycin、Azaserine、博來黴素、放線菌素 (Cactinomycin)、Carzinophilin、Chromomycinis、放線菌素 (Dactinomycin)、道諾黴素，地托比星、6-重氮-5-氧代-L-正白胺酸、ADRIAMYCIN® (阿黴素)、嗎啉代-阿黴素、氰基嗎啉代-阿黴素、2-吡咯烷-阿黴素和脫氧阿黴素、表柔比星、埃索比星、伊達比星、馬賽黴素、絲裂黴素諸如絲裂黴素 C、黴酚酸、諾加黴素、橄欖黴素、培洛黴素、泊非黴素、嘌呤黴

素、Quelamycin、羅多比星、鏈黴黑素、鏈脲菌素、殺結核菌素、烏苯美司、淨司他丁、佐柔比星；抗代謝物，諸如甲胺蝶呤和 5-氟尿嘧啶 (5-FU)；葉酸類似物，諸如美蝶呤、甲胺蝶呤、蝶呤素、三甲蝶呤；嘌呤類似物，諸如氟達拉濱、6-巯基嘌呤、噻蟲嘌呤、硫代鳥嘌呤；嘧啶類似物，諸如安他濱、阿扎胞苷、6-氮雜尿嘧啶、卡莫呋、阿糖胞苷、雙脫氧尿苷、去氧氟尿苷、依諾他濱、氟尿嘧啶；雄激素，諸如卡蘆睾酮、屈他雄酮丙酸酯、環硫雄醇、美雄烷、睾內酯；抗腎上腺素，諸如胺基麩醯胺酸、米托坦、曲洛司坦；葉酸補充劑諸如葉酸；醋葡醛內酯；醛糖苷；胺基乙醯丙酸；恩尿嘧啶；安吖啶；Bestrabucil；比生群；Edatraxate；Defofamine；秋水仙胺；地美可辛；地嗪酮；依洛美丁；依利醋銨；埃博黴素；依托格魯；硝酸鎵；羥基脲；香菇多醣；Lonidainine；Maytansinoids 諸如美登素和安神黴素；米托胍腙；米托蒽醌；Mopidamnol；Nitraerine；噴司他丁；Phenamet；吡柔比星；洛索蒽醌；鬼臼酸；2-乙醯肼；丙卡巴肼；PSK® 多醣複合物 (JHS Natural Products，Eugene，Oreg.)；Razoxane；Rhizoxin；Sizofuran；鍺螺胺；細交鏈孢菌酮酸；三亞胺醌；2,2',2"-三氯三乙胺；單端孢黴烯 (尤其是 T-2 毒素、Verracurin A、Roridin A 和 Anguidine)；尿烷；長春地辛；達卡巴嗪；甘露醇氮芥；二溴甘露醇；二溴衛矛醇；哌泊溴烷；胞嘧啶；阿拉伯糖苷 (Ara-C)；環磷醯胺；噻替哌；紫杉烷類，例如，TAXOL (紫杉醇；Bristol-Myers Squibb Oncology，Princeton，N.J.)、ABRAXANE® (Cremophor-Free)、紫杉醇之白蛋白工程化奈米顆粒製劑 (American Pharmaceutical Partners, Schaumberg, Ill.) 和 TAXOTERE® (多西他賽，多烯紫杉醇；Sanofi-Aventis)；苯丁酸氮芥；GEMZAR® (吉西他濱)；6-硫鳥嘌呤；巯基嘌呤；甲胺蝶呤；鉑類似物，諸如順鉑和卡鉑；長春鹼；依托泊苷 (VP-16)；異環磷醯胺；米托蒽醌；長春新鹼；NAVELBINE® (長春瑞濱)；米托蒽醌；替尼泊苷；依達曲沙；卡培他濱

(XELODA®)；伊班膦酸鹽；CPT-11；拓撲異構酶抑制劑 RFS 2000；二氟甲基鳥胺酸 (DMFO)；類維生素 A，諸如視黃酸；以及上述任何一者的藥學上可接受的鹽類、酸和衍生物。

【0075】 化學治療劑還包括 (i) 對腫瘤具有調節或抑制激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素和選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，包括例如他莫昔芬 (包括 NOLVADEX®；他莫昔芬檸檬酸鹽)、雷洛昔芬、屈洛昔芬、Iodoxyfene、4-羥基他莫昔芬、曲沃昔芬、雷洛西芬、LY117018、奧那司酮和 FARESTON® (檸檬酸托瑞米芬)；(ii) 抑制酶芳香化酶的芳香化酶抑制劑，其酶調節腎上腺的雌激素生成，例如，4(5)-咪唑、胺基戊二醯亞胺、MEGASE® (醋酸甲地孕酮)、AROMASIN® (依西美坦；Pfizer)、Formestanie、Fadrozole、RIVISOR® (伏洛唑)、FEMARA® (來曲唑；Novartis) 和 ARIMIDEX® (阿那曲唑；AstraZeneca)；(iii) 抗雄激素，諸如氟他胺、尼魯米特、比卡魯胺、亮丙瑞林和戈舍瑞林；布舍瑞林、Tripterelin、甲羥孕酮醋酸酯、己二烯雌酚、普力馬、氟甲孕酮、所有反式維甲酸、芬太尼以及曲沙西他濱 (1,3-二氧嘧啶核苷)；(iv) 蛋白激酶抑制劑；(v) 脂質激酶抑制劑；(vi) 反義寡核苷酸，特別是那些抑制與異常細胞增殖有關的信號路徑中的基因表現的寡核苷酸，諸如 PKC-Alpha、Ralf 和 H-Ras；(vii) 核酶，諸如 VEGF 表現抑制劑 (例如，ANGIOZYME®) 和 HER2 表現抑制劑；(viii) 疫苗，諸如基因治療疫苗，例如 ALLOVECTIN®、LEUVECTIN® 和 VAXID®；PROLEUKIN®，rIL-2；拓撲異構酶 1 抑制劑，諸如 LURTOTECAN®；ABARELIX® rmRH；以及 (ix) 上述任何一者的醫藥上可接受之鹽類、酸和衍生物。

【0076】 化學治療劑還包括抗體諸如阿崙單抗 (Campath)、貝伐單抗 (AVASTIN®，Genentech)、西妥昔單抗 (ERBITUX®，Imclone)、帕尼單抗 (VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®，Genentech /Biogen Idec)、

帕妥珠單抗 (OMNITARG®，2C4，Genentech)、曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®，Genentech)、托西莫單抗 (Bexxar，Corixia)，以及抗體藥物結合物諸如吉妥單抗 (MYLOTARG®, Wyeth)。與本發明所述之化合物相結合的具有治療潛力的其他人源化單株抗體包括：阿波珠單抗 (apolizumab)、阿塞珠單抗 (aselizumab)、阿替珠單抗 (atlizumab)、巴匹珠單抗 (bapineuzumab)、比伐單抗美登醇 (bivatuzumab mertansine)、坎珠單抗美登醇 (cantuzumab mertansine)、西利珠單抗 (cedelizumab)、塞妥珠單抗聚乙二醇 (certolizumab pegol)、西弗絲妥珠單抗 (cidfusituzumab)、西地妥珠單抗 (cidtuzumab)、達利珠單抗 (daclizumab)、依庫珠單抗 (eculizumab)、依法利珠單抗 (efalizumab)、依帕珠單抗 (epratuzumab)、厄利珠單抗 (erlizumab)、泛維珠單抗 (felvizumab)、芳妥珠單抗 (fontolizumab)、吉妥單抗奧佐米星 (gemtuzumab ozogamicin)、伊珠單抗奧佐米星 (inotuzumab ozogamicin)、伊匹木單抗 (ipilimumab)、伊妥木單抗 (labetuzumab)、林妥珠單抗 (lintuzumab)、馬妥珠單抗 (matuzumab)、美泊珠單抗 (mepolizumab)、莫維珠單抗 (motavizumab)、motovizumab、那他珠單抗 (natalizumab)、尼妥珠單抗 (nimotuzumab)、諾維珠單抗 (nolovizumab)、努維珠單抗 (numavizumab)、奧卡利珠單抗 (ocrelizumab)、奧馬佐單抗 (omalizumab)、帕利珠單抗 (palivizumab)、帕考珠單抗 (pascolizumab)、派弗西妥珠單抗 (pecfusituzumab)、派妥珠單抗 (pectuzumab)、培克珠單抗 (pexelizumab)、來利珠單抗 (ralivizumab)、蘭尼單抗 (ranibizumab)、來絲利維珠單抗 (reslivizumab)、來絲利珠單抗 (reslizumab)、來西維珠單抗 (resyvizumab)、羅維珠單抗 (rovelizumab)、盧利珠單抗 (ruplizumab)、西羅珠單抗 (sibrotuzumab)、希普利珠單抗 (siplizumab)、索土珠單抗 (sontuzumab)、他珠單抗四西坦 (tacatuzumab tetraxetan)、他西珠單抗 (tadocizumab)、他利珠單抗 (talizumab)、特菲巴珠單抗 (tefibazumab)、托珠單抗 (tocilizumab)、托利珠單抗

(toralizumab)、土考妥珠單抗西莫白介素 (tucotuzumab celmoleukin)、土庫西妥珠單抗 (tucusituzumab)、恩維珠單抗 (umavizumab)、烏珠單抗 (urtoxazumab)、烏司奴單抗 (ustekinumab)、維西珠單抗 (visilizumab)、和抗介白素 12 (ABT-874/J695, Wyeth Research and Abbott Laboratories)，一種經過基因改造以識別介白素 12 p40 蛋白的專門用於人序列的全長 IgG1 λ 抗體。

【0077】 化學治療劑還包括「EGFR 抑制劑」，其係指與 EGFR 結合或直接交互作用並阻止或降低其訊息轉導活性的化合物，或者稱為「EGFR 拮抗劑」。此等藥劑的實例包括抗體以及與 EGFR 結合之小分子。與 EGFR 結合之抗體的實例包括 MAb 579 (ATCC CRL HB 8506)、MAb 455 (ATCC CRL HB8507)、MAb 225 (ATCC CRL 8508)、MAb 528 (ATCC CRL 8509) (參見，美國第 4,943,533 號專利，Mendelsohn 等人) 及其變異體，諸如嵌合 225 (C225 或西妥昔單抗；ERBUTIX®) 和重塑的人 225 (H225) (參見，WO 96/40210，Imclone Systems Inc.)；IMC-11F8，一種完整的人 EGFR 靶向抗體 (Imclone)；與 II 型突變體 EGFR 結合之抗體 (美國第 5,212,290 號專利)；如美國第 5,891,996 號專利中所述之與 EGFR 結合的人源化和嵌合抗體；以及與 EGFR 結合之人抗體，諸如 ABX-EGF 或帕尼單抗 (參見 WO98/50433，Abgenix/Amgen)；EMD 55900 (Stragliotto 等人，Eur. J. Cancer 32A: 636-640 (1996))；EMD7200 (馬妥珠單抗)，一種針對 EGFR 的人源化 EGFR 抗體，可與 EGF 和 TGF-alpha 競爭與 EGFR 之結合 (EMD/Merck)；人 EGFR 抗體，HuMax-EGFR (GenMab)；全人抗體，稱為 E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3 和 E7.6.3，並在 US 6,235,883 中有所描述；MDX-447 (Medarex Inc)；以及 mAb 806 或人源化 mAb 806 (Johns 等人，J. Biol. Chem. 279(29): 30375-30384 (2004))。抗 EGFR 抗體可與細胞毒性劑結合，從而產生免疫結合物 (參見例如，EP659,439A2，Merck Patent GmbH)。EGFR 拮抗劑包括小分

子，諸如以下美國專利號中所述的化合物：5,616,582、5,457,105、5,475,001、5,654,307、5,679,683、6,084,095、6,265,410、6,455,534、6,521,620、6,596,726、6,713,484、5,770,599、6,140,332、5,866,572、6,399,602、6,344,459、6,602,863、6,391,874、6,344,455、5,760,041、6,002,008 和 5,747,498，以及以下 PCT 出版物的化合物：WO98/14451、WO98/50038、WO99/09016 和 WO99/24037。特定的小分子 EGFR 拮抗劑包括 OSI-774 (CP-358774，厄洛替尼，TARCEVA® Genentech/OSI Pharmaceuticals)；PD 183805 (CI 1033，2-丙烯醯胺，N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-7-[3-(4-嗎啉基)丙氧基]-6-喹唑啉基]-二鹽酸鹽，Pfizer Inc.)；ZD1839，吉非替尼 (IRESSA®) 4-(3'-氯-4'-氟苯胺基)-7-甲氧基-6-(3-嗎啉代丙氧基)喹唑啉，AstraZeneca)；ZM 105180 (6-胺基-4-(3-甲基苯基-胺基)-喹唑啉，Zeneca)；BIBX-1382 (N8-(3-氯-4-氟-苯基)-N2-(1-甲基-哌啶-4-基)-嘧啶[5,4-d]嘧啶-2,8-二胺，Boehringer Ingelheim)；PKI-166 ((R)-4-[[4-[(1-苯乙基)胺基]-1H-吡咯並[2,3-d]嘧啶-6-基]-苯酚)；(R)-6-(4-羥苯基)-4-[(1-苯基乙基)胺基]-7H-吡咯並[2,3-d]嘧啶)；CL-387785 (N-[4-[(3-溴苯基)胺基]-6-喹唑啉基]-2-丁炔醯胺)；EKB-569 (N-[4-[(3-氯-4-氟苯基)胺基]-3-氰基-7-乙氧基-6-喹啉基]-4-(二甲基胺基)-2-丁烯醯胺) (Wyeth)；AG1478 (Pfizer)；AG1571 (SU 5271；Pfizer)；雙重 EGFR/HER2 酪胺酸激酶抑制劑諸如拉匹替尼 (TYKERB®，GSK572016 或 N-[3-氯-4-[(3-氟苯基)甲氧基]苯基]-6[5[[[2-磺醯基)乙基]胺基]甲基]-2-呋喃基]-4-喹唑啉胺)。

【0078】 化學治療劑亦包括「酪胺酸激酶抑制劑」，包括前段落中所提及的 EGFR 靶向藥物；小分子 HER2 酪胺酸激酶抑制劑，例如可從 Takeda 獲得的 TAK165；CP-724,714，其為 ErbB2 受體酪胺酸激酶的口服選擇性抑制劑 (Pfizer 及 OSI)；優先結合 EGFR 但抑制 HER2 及 EGFR 過表達細胞二者的雙重 HER 抑制劑，例如 EKB-569 (可從 Wyeth 獲得)；拉帕替尼 (lapatinib)

(GSK572016，可從 Glaxo-SmithKline 獲得)，其為口服 HER2 及 EGFR 酪胺酸激酶抑制劑；PKI-166 (可從 Novartis)；泛 HER 抑制劑，例如卡奈替尼 (canertinib) (CI-1033，Pharmacia)；Raf-1 抑制劑，例如抑制 Raf-1 信號傳導的反義藥劑 ISIS-5132，可從 ISIS Pharmaceuticals 獲得；非 HER 靶向的 TK 抑制劑，例如甲磺酸伊馬替尼(imatinib) (GLEEVEC®，可從 Glaxo SmithKline 獲得)；多靶向酪胺酸激酶抑制劑，例如舒尼替尼 (sunitinib) (SUTENT®，可從 Pfizer 獲得)；VEGF 受體酪胺酸激酶抑制劑，例如瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK787/ZK222584，可從 Novartis/Schering AG 獲得)；MAPK 胞外調控激酶 I 抑制劑 CI-1040 (可從 Pharmacia 獲得)；喹唑啉類，例如 PD 153035,4-(3-氯苯胺基)喹唑啉；吡啶并嘧啶類；嘧啶并嘧啶類；吡咯并嘧啶類，例如 CGP 59326、CGP 60261 及 CGP 62706；吡唑并嘧啶類，4-(苯基胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶類；薑黃素 (二阿魏醯基甲烷、4,5-雙(4-氟苯胺基)-酞醯亞胺)；含硝基噻吩部分的酪弗斯汀 (tyrphostine)；PD-0183805 (Warner-Lamber)；反義分子 (例如與編碼 HER 的核酸結合的那些)；喹喔啉類 (美國專利號 5,804,396) ；tryphostin (美國專利號 5,804,396) ；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；泛 HER 抑制劑，例如 CI-1033 (Pfizer)；Affinitac (ISIS 3521；Isis/Lilly)；甲磺酸伊馬替尼 (GLEEVEC®)；PKI 166 (Novartis)；GW2016 (Glaxo SmithKline)；CI-1033 (Pfizer)；EKB-569 (Wyeth)；Semaxinib (Pfizer)；ZD6474 (AstraZeneca)；PTK-787 (Novartis/Schering AG)；INC-1C11 (Imclone)，雷帕黴素 (rapamycin) (sirolimus，RAPAMUNE®) ；或如任何下列專利公佈中所描述：美國專利號 5,804,396；WO 1999/09016 (American Cyanamid)；WO 1998/43960 (American Cyanamid)；WO 1997/38983 (Warner Lambert)；WO 1999/06378 (Warner Lambert)；WO 1999/06396 (Warner Lambert)；WO 1996/30347 (Pfizer,

Inc)；WO 1996/33978 (Zeneca)；WO 1996/3397 (Zeneca) 及 WO 1996/33980 (Zeneca)。

【0079】化學治療劑還包括地塞米松、干擾素、秋水仙鹼、氯苯胺啶、環孢菌素、兩性黴素、甲硝唑、阿侖單抗、阿利維 A 酸、別嘌呤醇、胺磷汀、三氧化二砷、天冬醯胺酶、活 BCG、貝伐單抗、克拉屈濱、氯法拉濱、阿法達貝泊汀、Denileukin、右雷佐生、阿法依泊汀、Elotinib、非格司亭、醋酸組胺瑞林，Ibritumomab、干擾素 alfa-2a、干擾素 alfa-2b、來那度胺、左旋咪唑、美司鈉、甲氧沙林、諾龍、奈拉濱、Nofetumomab、奧普瑞白介素、帕利夫明、帕米磷酸二鈉、培加酶、培門冬酶、培非格司亭、培美曲塞二鈉、普卡黴素、卟吩姆鈉、奎納克林、拉布立酶、沙格司亭、替莫唑胺、VM-26、6-TG、托瑞米芬、維甲酸、ATRA、纈沙星、唑來膦酸鹽和唑來膦酸及其藥學上可接受的鹽類。

【0080】化學治療劑亦包括氫化可體松、醋酸氫化可體松、醋酸可體松、特戊酸巯基氫化可體松 (tixocortol pivalate)、丙酮特安皮質醇 (triamcinolone acetonide)、乙醇特安皮質醇、莫米松 (mometasone)、安西奈德 (amcinonide)、布地奈德 (budesonide)、地松奈德 (desonide)、氟輕松 (fluocinonide)、氟輕松醋酸酯、倍他米松 (betamethasone)、倍他米松磷酸鈉、地塞米松 (dexamethasone)、地塞米松磷酸鈉、氟可龍 (fluocortolone)、氫化可體松-17-丁酸鹽、氫化可體松-17-戊酸鹽、二丙酸阿氯米松 (aclometasone dipropionate)、戊酸倍他米松、二丙酸倍他米松、潑尼卡酯 (prednicarbate)、氯倍他松 (clobetasone)-17-丁酸鹽、氯倍他松-17-丙酸鹽、己酸氟可龍、特戊酸氟可龍及醋酸氟潑尼定 (fluprednidene acetate)；免疫選擇性抗炎肽 (ImSAID)，例如苯丙胺酸-谷胺醯胺-甘胺酸 (FEG) 及其 D-異構體形式 (feG) (IMULAN BioTherapeutics, LLC)；抗風濕藥物，例如硫唑嘌呤 (azathioprine)、環孢素

(cyclosporine A)、D-青黴素、金鹽、羥氯喹 (hydroxychloroquine)、來氟米特米諾環素 (leflunomideminocycline)、柳氮磺吡啶 (sulfasalazine)、腫瘤壞死因子 α (TNFα) 阻斷劑，例如依那西普 (etanercept，Enbrel)、英夫利昔單抗 (infliximab，Remicade)、阿達木單抗 (adalimumab，Humira)、賽妥珠單抗 (certolizumab pegol，Cimzia)、高利單抗 (golimumab，Simponi)、介白素-1 (IL-1) 阻斷劑，例如阿那白滯素 (anakinra，Kineret)、T 細胞共刺激阻斷劑，例如阿巴西普 (abatacept，Orencia)、介白素-6 (IL-6) 阻斷劑，例如托珠單抗 (tocilizumab，ACTEMRA®)；介白素-13 (IL-13) 阻斷劑，例如利比克株單抗 (lebrikizumab)；干擾素 α (IFN) 阻斷劑，例如羅利珠單抗 (Rontalizumab)；β 7-整聯蛋白阻斷劑，例如 rhuMAb β 7；IgE 途徑阻斷劑，例如抗 M1 prime；分泌型同三聚 LTa3 及膜結合型異三聚 LTa1/β2 阻斷劑，例如抗淋巴毒素 α (LTa)；放射性同位素 (例如At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素)；混雜調查性藥劑，例如 硫普汀(thioplatin)、PS-341、丁酸苯酯、ET-18- OCH3 或法呢基轉移酶抑制劑 (L-739749，L-744832)；多酚，例如槲皮素，白藜蘆醇，白皮杉醇，沒食子酸表沒食子兒茶精，茶黃素，黃烷醇，原花青素，樺木酸及其衍生物；自噬抑制劑，例如氯喹；δ-9-四氫大麻酚 (屈大麻酚 (dronabinol)，MARINOL®) ；β-拉帕醌 (beta-lapachone)；拉帕醇(lapachol)；秋水仙素類；白樺脂脂酸 (betulinic acid)；乙醯喜樹鹼，東莨菪亭 (scopolectin) 及 9-胺基喜樹鹼)；鬼臼毒素；替加氟 (tegafur，UFTORAL®)；貝沙羅汀 (bexarotene，TARGRETIN®)；二膦酸鹽類，例如氯膦酸鹽 (例如，BONEFOS® 或 OSTAC®)、依替膦酸鈉 (etidronate，DIDROCAL®)、NE-58095、唑來膦酸 (zoledronic acid)/唑來膦酸鹽 (ZOMETA®)、阿崙膦酸鹽 (alendronate，FOSAMAX®)、帕米膦酸鹽 (pamidronate，AREDIA®)、替魯膦酸鹽 (tiludronate，SKELID®) 或利塞膦酸鹽

(risedronate，ACTONEL®)；及表皮生長因子受體 (EGF-R)；疫苗，例如 THERATOPE® 疫苗；哌立福辛 (perifosine)、COX-2 抑制劑 (例如，塞來昔布 (celecoxib) 或依托昔布 (etoricoxib))，蛋白體抑制劑 (例如，PS341)；CCI-779；替吡法尼 (tipifarnib，R11577)；歐拉菲尼 (orafenib)、ABT510；Bcl-2 抑制劑，例如奧利默森鈉 (oblimersen sodium，GENASENSE®)、匹杉瓊 (pixantrone)；法呢基轉移酶抑制劑，例如洛那法尼 (lonafarnib) (SCH 6636，SARASARTM)；和上述任一項的醫藥上可接受之鹽、酸或衍生物；以及上述兩項或多項的組合，例如 CHOP (環磷醯胺、多柔比星 (doxorubicin)、長春新鹼及普賴蘇濃聯合療法的縮寫) 及 FOLFOX (奧沙利鉑 (oxaliplatin) (ELOXATIN™)聯合 5-FU 及亞葉酸 (leucovorin) 的治療方案的縮寫)。

【0081】化學治療劑還包括具有鎮痛、退熱和抗發炎作用之非類固醇抗炎藥。NSAID 包括環氧化酶之非選擇性抑制劑。NSAID 的具體實例包括：阿斯匹林；丙酸衍生物，諸如伊布洛芬、非諾洛芬(fenoprofen)、酮洛芬(ketoprofen)、氟白普洛芬(flurbiprofen)、奧沙普嗪(oxaprozin)和萘普生(naproxen)；乙酸衍生物，諸如吲哚美洒辛、舒林酸、依托度酸(etodolac)、雙氯芬酸(diclofenac)；烯醇酸衍生物，諸如吡羅昔康(piroxicam)、美洛昔康(meloxicam)、替諾昔康(tenoxicam)、屈昔康(droxicam)、氯諾昔康(lornoxicam)和伊索昔康(isoxicam)；芬那酸(fenamic acid)衍生物，諸如甲芬那酸(mefenamic acid)、甲氯芬那酸(meclofenamic acid)、氟芬那酸(flufenamic acid)、托芬那酸(tolfenamic acid)；以及 COX-2 抑制劑，諸如塞來昔布(celecoxib)、依托考昔(etoricoxib)、羅美昔布(lumiracoxib)、帕瑞昔布(parecoxib)、羅非昔布(rofecoxib)和伐地昔布(valdecoxib)。NSAID 適用於緩解症狀，諸如類風濕性關節炎、骨關節炎、發炎性關節炎、關節黏連性脊椎炎、牛皮癬性關節炎、Reiter 氏症候

群、急性痛風、經痛、轉移性骨痛、頭痛和偏頭痛、術後疼痛、發炎症和組織損傷引起的輕度至中度疼痛、發熱、腸阻塞和腎絞痛。

【0082】如本文所使用之術語「細胞毒性劑」是指抑制或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞的物質。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素 (例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素)；化學治療劑或藥物 (例如，甲胺蝶呤、阿黴素、長春花生物鹼 (長春新鹼、長春鹼、依托泊苷)，多柔比星、黴法蘭、絲裂黴素 C、氯芥苯丁酸、道諾黴素或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核酸酶；抗生素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段和/或變異體；以及下文所揭示之各種抗腫瘤或抗癌劑。

【0083】「病症」是將從治療中受益的任何疾病，包括但不限於慢性和急性病症或疾病，包括那些使哺乳動物易患所述疾病的病理性症狀。在一個態樣中，該病症為癌症，例如多發性骨髓瘤 (MM)。

【0084】術語「細胞增殖性病症」及「增殖性病症」係指與某種程度的異常細胞增殖相關之病症。在一態樣中，該細胞增殖性病症為癌症。在一態樣中，該細胞增殖性病症為腫瘤。

【0085】如本文所用，術語「腫瘤」係指所有贅生性細胞生長及增殖，無論惡性或良性，及所有癌前及癌性細胞及組織。術語「癌症」、「癌性」、「細胞增生性疾病」、「增生性疾病」和「腫瘤」在本文中並不互相排斥。

【0086】術語「癌症」和「癌性」係指或描述哺乳動物中通常以不受調控的細胞生長為特徵的生理狀況。癌症方面包括實體瘤癌症和非實體瘤癌症。癌症之實例包括但不限於 B 細胞增殖病症，諸如多發性骨髓瘤 (MM)，其可為複發性或難治性 MM。MM 可為例如典型 MM (例如，免疫球蛋白 G (IgG) MM、IgA MM、IgD MM、IgE MM 或 IgM MM)、輕鏈 MM (LCMM) (例如，λ

輕鏈 MM 或 κ 輕鏈 MM) 或非分泌型 MM。MM 可具有一種或多種細胞遺傳學特徵 (例如高風險細胞發生特徵)，例如 t(4;14)、t(11;14)、t(14;16) 及/或 del(17p)，如表 1 及 Sonneveld 等人, *Blood*, 127(24): 2955-2962, 2016 中提供之國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 準則中所述，及/或 1q21，如 Chang 等人, *Bone Marrow Transplantation*, 45: 117-121, 2010中所述。可偵測細胞發生特徵，例如使用螢光*原位*雜交 (FISH)。

表 1. MM 之細胞發生特徵

主要遺傳事件		**次要遺傳事件**	
IgH 易位	**基因**	**缺失**	**基因**
t(4;14)	*FGFR3/MMSET*	1p	*CDKN2C，FAF1，FAM46C*
t(6;14)	*CCND3*	6q	
t(11;14)	*CCND1*	8p	
t(14;16)	*MAF*	13	*RB1，DIS3*
t(14;20)	*MAFB*	11q	*BIRC2/BIRC3*
		14q	*TRAF3*
		16q	*WWOX，CYLD*
		17p	*TP53*
超二倍體		提高	
染色體 3、5、7、9、11、15、19、21 之三染色體		1q	*CKS1B，ANP32E*

【0087】 術語「B 細胞增殖病症」或「B 細胞惡性病變」係指與某種程度之異常 B 細胞增殖相關之疾病，且包括例如淋巴瘤、白血病、骨髓瘤及骨髓化生不良症候群。在一個實施例中，B 細胞增殖病症為淋巴瘤，例如非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)，包括例如彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL) (例如，複發性或難治性 DLBCL)。在另一實施例中，B 細胞增殖病症為白血病，例如慢性淋巴球白血病 (CLL)。癌症之其他具體實例亦包括生發中心 B 細胞樣 (GCB) 彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴性白血病 (CLL)、邊

緣區淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球白血病 (SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤 (LL)、瓦氏巨球蛋白血症 (Waldenstrom macroglobulinemia，WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (Burkitt's lymphoma，BL)、B 細胞幼淋巴球白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、脾淋巴瘤/白血病、無法分類、脾彌漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、變異型毛細胞白血病、重鏈病 (α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病)、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織結外邊緣區淋巴瘤 (MALT淋巴瘤)、淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞之大 B 細胞淋巴瘤、CNS 之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL、腿型、老年人 EBV 陽性 DLBCL、與慢性炎症相關之 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、HHV8 相關多中心卡斯特萊曼病 (Castleman disease) 引起的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤：B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與伯基特氏淋巴瘤之間的特徵，以及 B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與經典霍奇金氏淋巴瘤之間的特徵。癌症之另外的實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病，包括 B 細胞淋巴瘤。此類癌症之更具體實例包括但不限於低級/濾泡性 NHL；小淋巴球 (SL) NHL；中級/濾泡性 NHL；中級彌漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小非裂解細胞 NHL；大塊病 NHL；AIDS 相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞白血病 (ALL)；慢性骨髓母細胞性白血病;及移植後淋巴增生性病症 (PTLD)。實體腫瘤之實例包括鱗狀細胞癌 (例如，上皮鱗狀細胞癌)、肺癌包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌 (gastric/stomach cancer)，包括胃腸道癌及胃腸道間質癌、胰臟癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、尿道癌、肝癌、乳

癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌 (kidney/renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌、黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端雀斑樣痣黑色素瘤、結節性黑色素瘤、以及與母斑病 (phakomatoses) 相關之異常血管增生、水腫 (諸如與腦腫瘤相關之水腫)、梅格斯氏症候群 (Meigs' syndrome)、腦癌以及頭頸癌及相關轉移。在某些實施例中，適合用本發明之抗體治療之癌症包括乳癌、結腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、膠質母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、類癌、頭頸癌、卵巢癌及間皮瘤。

【0088】「效用功能 (effector function)」，係指歸因於抗體的 Fc 區域的那些生物活性，其隨抗體同型而變化。抗體效應功能之實例包括：C1q 結合和補體依賴性細胞毒性 (CDC)；Fc 受體結合；抗體依賴性細胞媒介之細胞毒性 (ADCC)；吞噬作用；細胞表面受體 (例如 B 細胞受體) 的下調；以及 B 細胞活化。

【0089】「補體依賴性細胞毒性」或「CDC」涉及在補體存在下目標細胞的裂解。典型補體途徑的活化是藉由將補體系統的第一個組分 (C1q) 結合至與其相關抗原結合的抗體 (適當的次類別)而開始的。為了評估補體的活化，可進行 CDC 測定，*例如*描述於 Gazzano-Santoro *et al.*, J. Immunol. Methods 202:163 (1996)。

【0090】「抗體依賴性細胞介導的細胞毒性 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)」或「ADCC」涉及細胞毒性的一種形式，其中分泌的 Ig 結合到某些細胞毒性細胞 (*例如*，自然殺手 (NK) 細胞、嗜中性球及巨噬細胞) 上的 Fc 受體 (FcR) 上，使這些細胞毒性效應細胞能特異性結合至帶有抗原的目標細胞，並隨後用細胞毒素殺傷目標細胞。抗體「武裝」細胞毒性細胞對於這

種殺傷是絕對必需的。介導 ADCC 的主要細胞 NK 細胞僅表現 FcγRIII，而單核球表現 FcγRI、FcγRII、及 FcγRIII。FcR 在造血細胞上之表達匯總於 Ravetch 和 Kinet 的論文之第 464 頁的表 3 中。*Annu. Rev. Immunol.* 9:457-92, 1991。為了評估所關注分子的 ADCC 活性，可進行*活體外* ADCC 測定，例如美國專利號 5,500,362 或 5,821,337 中所述。用於此等分析的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。可替代地或另外地，可在*活體內*評估所關注分子的 ADCC 活性，*例如*在動物模型中，例如揭示於 Clynes 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 95:652-656, 1998。

【0091】 如本文所使用，「複合物」或「複合的」涉及兩個或多個分子不是經由肽鍵的鍵及/或力 (*例如*，凡得瓦力、疏水力、親水力) 相互作用的締合。在一態樣中，複合物是異源多聚體。gg應理解，如本文所使用，術語「蛋白質複合物」或「多肽複合物」包括具有與蛋白質複合物中之蛋白質結合的非蛋白質實體的複合物 (*例如*，包括，但不限於，例如毒素或檢測劑的化學分子)。

【0092】 如本文所使用，病症或疾病的「延遲進展」意旨延緩、阻礙、減緩、延遲、穩定及/或推遲疾病或病症 (例如細胞增殖性病症，例如癌症) 的發展。此延緩可具有不同時間長度，視所治療之疾病及/或個體之病史而定。如熟習此項技術者顯而易見，充分或顯著延遲可實際上涵蓋預防，使得該個體不發展該疾病。舉例而言，可延緩晚期癌症，諸如癌轉移發展。

【0093】 本發明之化合物 (例如抗 FcRH5/抗 CD3 T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB)) 或其組成物 (例如醫藥組成物) 的「有效量」至少為達成所需治療或預防結果所需要的最小數量，例如特定病症 (例如細胞增殖病症，例如癌症) 的可測量的改善或預防。本文中之有效量可根據諸如以下因素而變化：患者之疾病病況、年齡、性別及體重，以及抗體引發個體發生所需反應之能力。有效

量亦係該治療之任意毒性或有害效應被治療有益效應超過的量。對於預防性使用，有益或期望的結果諸如：消除或降低風險、減輕嚴重程度或延遲疾病發作，包括疾病的生化、組織學及/或行為症狀、其併發症以及疾病發展過程中出現的中間病理表型。對於治療用途而言，有益或所需結果包括諸如以下之臨床結果：減少由疾病引起之一種或多種症狀、提高患病者之生活品質、降低治療疾病所需之其他藥物的劑量、增強另一藥劑之作用（諸如經由靶向）、延緩疾病進展及/或延長存活期。就癌症或腫瘤而言，有效量之藥物可具有以下效果：減少癌細胞數；減小腫瘤尺寸；抑制 (*亦即*，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 癌細胞浸潤入周邊器官中；抑制 (*亦即*，在一定程度上減緩或在理想情況下終止) 腫瘤轉移；在一定程度上抑制腫瘤生長；及/或在一定程度上減輕與該病變相關之症狀中的一者或多者。有效量可於一次或多次投藥中投予。出於本發明的目的，藥物、化合物或藥物組成物的有效量為足以直接或間接完成預防性或治療性治療的量。如在臨床背景中理解，藥物、化合物或藥物組成物之有效量可與或不與另一藥物、化合物或藥物組成物聯合而達成。因此，在投予一種或多種治療劑之背景中可慮及「有效量」，並且若單藥與一種或多種其他劑聯合而可達成或已經達成所欲結果，則該單藥可視為以有效量給出。

【0094】如本文所用，「整體存活」或「OS」係指在特定持續時間後組中可能存活之個體的百分比。

【0095】如本文所用，「客觀緩解率」 (ORR) 係指使用國際骨髓瘤工作組緩解標準 (表 4) 確定的嚴格完全緩解 (sCR)、完全緩解 (CR)、極好部分緩解 (VGPR) 及部分緩解(PR) 率之總和。

【0096】術語「抗原決定位」涉及抗體結合的抗原分子上的特定位點。在一些態樣中，抗體結合的抗原分子上的特定位點藉由羥基自由基足跡分析確定。在一些態樣中，藉由結晶學確定抗體結合的抗原分子上的特定位點。

【0097】當用於本文時，「生長抑制劑」涉及在*活體外*或*活體內*抑制細胞生長的化合物或組成物。在一態樣中，生長抑製劑是生長抑制抗體，其防止或減少表現該抗體所結合之抗原的細胞的增殖。在另一態樣中，生長抑製劑可為一種顯著降低 S 期細胞百分比的抑製劑。生長抑製劑的方面包括阻斷細胞週期進程 (在 S 期以外的地方) 的藥劑，例如誘導 G1 停滯及 M 期停滯的藥劑。典型 M 期阻滯劑包括長春花 (vincas) (長春新鹼和長春鹼)、紫杉烷類及拓撲異構酶II抑製劑，例如多柔比星、表柔比星 (epirubicin)、道諾黴素 (daunorubicin)、依托泊苷 (etoposide) 及博來黴素 (bleomycin)。阻滯 G1 的那些藥劑也會湧入 S 期阻滯中，例如 DNA 烷化劑，例如他莫昔芬 (tamoxifen)、強體松 (prednisone)、達卡巴嗪 (dacarbazine)、氮芥、順鉑、甲胺蝶呤 (methotrexate)、5-氟尿嘧啶及 ara-C，更多資訊可見於 Mendelsohn 及 Israel 編，The Molecular Basis of Cancer，第 1 章，標題為「Cell cycle regulation, oncogenes, and antineoplastic drugs」，Murakami 等人 (W.B.Saunders, Philadelphia, 1995)，例如，第 13 頁。紫杉烷類 (紫杉醇和多西紫杉醇) 都是抗癌藥，均來源於紫杉。多西紫杉醇 (TAXOTERE®，Rhone-Poulenc Rorer) 源自歐洲紫杉，是紫杉醇的半合成類似物 (TAXOL®，Bristol-Myers Squibb)。紫杉醇和多西紫杉醇促進微管蛋白二聚體的微管組裝，並藉由防止解聚作用穩定微管，從而抑制細胞的有絲分裂。

【0098】「免疫結合物」為與一個或多個異源分子結合之抗體，其包括但不限於細胞毒性劑。

【0099】術語「免疫調節劑」涉及修飾免疫系統反應或免疫系統功能的一類分子。免疫調節劑包括但不限於 PD-L1 軸結合拮抗劑、沙利度胺 (α-N-鄰苯二甲醯亞胺-戊二醯亞胺) 及其類似物、OTEZLA® (阿普司特)、REVLIMID® (來那度胺) 及 POMALYST® (泊馬度胺)，以及其醫藥學上可接受之鹽或酸。

【0100】「受試者」或「個體」為哺乳動物。哺乳動物包括但不限於馴養的動物 (例如牛、綿羊、貓、狗和馬)、靈長類動物 (例如人及非人類靈長類動物諸如猴)、兔以及囓齒動物 (例如小鼠及大鼠)。在某些態樣中，個體或受試者為人類。

【0101】「單離的」蛋白質或多肽是從其自然環境的組分中分離出來的蛋白質或多肽。在一些態樣中，將抗體純化至大於 95% 或 99% 純度，藉由 (例如) 電泳 (例如 SDS-PAGE、等電位聚焦 (IEF)、毛細管電泳) 或層析 (例如，離子交換或反相 HPLC) 來測定。

【0102】「分離的」核酸係指已經與其天然環境的組分分離的核酸分子。分離的核酸包括通常包含核酸分子之細胞中所含之核酸分子，但是核酸分子存在於染色體外或與自然染色體位置不同之染色體位置。

【0103】術語「PD-L1 軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制 PD-L1 軸結合配偶體與其結合配偶體中之一者或多者的交互作用，從而消除由 PD-L1 傳訊軸上之傳訊引起的 T 細胞功能障礙，其結果是恢復或增強 T 細胞功能 (例如，增殖、細胞介素產生、靶細胞殺滅)。如本文所用，PD-L1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑及 PD-L2 結合拮抗劑。

【0104】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-L1、PD-L2) 之交互作用引起的訊息轉導。在一些態樣中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合伴侶之結合的分子。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 和/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋

白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-1 介導的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些態樣中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106（納武利尤單抗 (nivolumab)）。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MK-3475 (帕博利珠單抗 (pembrolizumab))。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MED1-0680。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 PDR001。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 REGN2810。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 BGB-108。

【0105】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1、B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導。在一些態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合伴侶之結合的分子。在具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 和/或 B7-1 之結合。在一些態樣中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1 或 B7-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L1 介導的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。在另一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MPDL3280A (阿托珠單抗)，以商品名 TECENTRIQ™ 進行銷售，其 WHO 藥物資訊 (國際非專利藥物名稱) 見：Recommended INN: List 74，第 29 卷第 3 期，2015 (見第 387 頁)。在另一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 YW243.55.S70。在另一具體態樣，抗 PD-L1 拮

抗劑抗體為 MDX-1105。在另一具體態樣中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MSB0015718C。在又一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MEDI4736。

【0106】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的信號轉導。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合伴侶之結合的分子。在具體態樣中，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1) 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L2 介導的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

【0107】除非另有說明，否則如本文所使用之術語「蛋白質」係指來自任何脊椎動物來源之任何天然蛋白質，該脊椎動物包括哺乳動物，諸如靈長類動物（例如，人類）和囓齒動物（例如，小鼠和大鼠）。該術語涵蓋「全長」未經加工的蛋白質以及在細胞中加工產生的任何形式的蛋白質。該術語亦涵蓋天然生成之蛋白質變異體，例如，剪接變異體或對偶基因變異體。

【0108】相對於參考多肽序列之「百分比 (%) 胺基酸序列同一性」，係指候選序列中胺基酸殘基與參考多肽序列中之胺基酸殘基相同之百分比，在比對序列並引入差異後（如有必要），可實現最大的序列同一性百分比，並且不考慮將任何保守性替換作為序列同一性之一部分。為確定胺基酸序列同一性百分比之目的而進行的比對可透過本領域中技術範圍內之各種方式實現，例如，使用公眾可取得的電腦軟體諸如 BLAST、BLAST-2、ALIGN 或 Megalign

(DNASTAR) 軟件。本領域之技術人員可確定用於比對序列之合適參數，包括在所比較之序列全長上實現最大比對所需之任何演算法。然而，出於本文的目的，使用序列比較電腦程式 ALIGN-2 產生 % 胺基酸序列同一性值。ALIGN-2 序列比較電腦程式由建南德克公司 (Genentech，Inc.) 編寫，原始程式碼已與用戶文檔一起存檔於美國版權局，華盛頓特區，20559，並以美國版權註冊號 TXU510087 進行註冊。ALIGN-2 程式可從加利福尼亞南三藩市的建南德克公司 (Genentech，Inc.) 公眾可取得，亦可以從原始程式碼進行編譯。ALIGN-2 程式應編譯為在 UNIX 作業系統（包括數位 UNIX V4.0D）上使用。所有序列比較參數均由 ALIGN-2 程式設置，並且沒有變化。

【0109】在使用 ALIGN-2 進行胺基酸序列比較的情況下，既定胺基酸序列 A 對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 的 % 胺基酸序列同一性（其視情況表述為既定胺基酸序列 A，其對、與、或相對於既定胺基酸序列 B 具有或包含一定 % 的胺基酸序列同一性）計算如下：

100 乘以分數 X/Y

其中 X 是序列比對程式 ALIGN-2 在 A 與 B 程式比對中評分為同一匹配的胺基酸殘基數，Y 是 B 中胺基酸殘基的總數。應當理解的是，在胺基酸序列 A 的長度不等於胺基酸序列 B 的長度的情況下，A 與 B 的 % 胺基酸序列同一性將不等於 B 與 A 的 % 胺基酸序列同一性。除非另有特別說明，否則如前一段所述，使用 ALIGN-2 電腦程式獲得本文使用的所有 % 胺基酸序列同一值。

【0110】術語「藥物製劑」係指以下製劑，其形式為允許其中所含之活性成分的生物活性有效，並且不包含對製劑將投予之受試者具有不可接受之毒性的其他組分。

【0111】「醫藥上可接受之載劑」係指藥學製劑中除對受試者無毒之活性成分以外的成分。藥學上可接受之載劑包括但不限於緩沖劑、賦形劑、穩定劑或防腐劑。

【0112】「放射療法」意指使用定向的伽馬射線或 β 射線來誘導對細胞的充分損害，從而限制其正常功能的能力或完全破壞細胞。將理解的是，在本技術領域中將有許多方法可確定治療的劑量和持續時間。典型治療為一次投用，且典型劑量範圍為為每天 10 至 200 單位 (Grays)。

【0113】如本文中所使用的「治療 (treatment)」（及其語法變體，諸如「治療 (treat)」或「治療 (treating)」），係指試圖改變受治療受試者之疾病自然病程的臨床干預，並且可進行預防或在臨床病理過程中執行。期望之治療效果包括但不限於預防疾病之發生或複發、減輕症狀、減輕疾病之任何直接或間接病理後果、預防轉移、降低疾病進展之速度、改善或減輕疾病狀態、緩解或改善預後。在一些態樣中，本發明之抗體 (例如，本發明之抗 FcRH5/抗 CD3 TDB) 用於延遲疾病之發展或減慢疾病之進展。

【0114】「降低或抑制」意指引起總體減少的能力，較佳為 20% 或更大、更佳為 50% 或更大、最佳為 75%、85%、90%、95% 或更大。在某些態樣中，減少或抑制可涉及經抗體 Fc 區介導的抗體效用功能，此類效用功能具體包括補體依賴性細胞毒性 (CDC)、抗體依賴性細胞毒性 (ADCC) 及抗體-依賴性細胞吞噬作用 (ADCP)。

【0115】根據本發明，術語「疫苗」涉及藥物製劑 (醫藥組成物) 或產品，在投予該藥物製劑或產品後誘導免疫反應，特別是細胞免疫反應，其識別並攻擊病原體或患病細胞例如癌細胞。疫苗可用於預防或治療疾病。疫苗可為癌症疫苗。如本文所使用，「癌症疫苗」是一種刺激受試者針對癌症產生免疫反應的組成物。癌症疫苗通常由與癌症有關的物質或細胞 (抗原) 來源所組成，

其對於受試者可能是自體的 (來自自身) 或同種異體的 (來自別處)，以及包含其他成分 (*例如*佐劑)，以進一步刺激和增強腫瘤對抗原的免疫反應。癌症疫苗可刺激受試者的免疫系統，以產生針對一種或幾種特定抗原的抗體，及/或產生殺手 T 細胞來攻擊具有那些抗原的癌細胞。

【0116】如本文所使用，「投予」意指給予受試者化合物 (例如，本發明之抗 FcRH5/抗 CD3 TDB) 劑量的方法。在一些態樣中，在本文的方法中所使用的組成物是靜脈內投予的。例如，本文所述之方法中所用的組成物可藉由例如肌內、靜脈內、皮內、經皮、動脈內、腹膜內、病灶內、顱內、關節內、前列腺內、胸膜內、氣管內、鼻內、玻璃體內、陰道內、直腸內、外用、腫瘤內、腹膜、皮下、結膜下、囊內、黏膜、心包內、臍內、眼內、口服、外用、局部、經吸入、經注射、經輸注、經連續輸注、經局部直接灌注浴靶細胞、經導管、經灌洗、經乳脂或脂質組成物進行投予。投予方法可以根據多種因素而變化（例如，投予之化合物或組成物以及待治療之病狀、疾病或疾患的嚴重程度）。

【0117】除非另有說明，否則如本文所用，「CD38」係指在許多免疫細胞表面發現之 CD38 醣蛋白，包括 CD4+、CD8+、B 淋巴球及自然殺傷 (NK) 細胞，且包括來自任何脊椎動物來源，包括哺乳動物，諸如靈長類動物 (例如人類) 及齧齒動物 (例如小鼠及大鼠) 之任何天然 CD38。與正常淋巴球及骨髓細胞相比，CD38 在骨髓瘤細胞上之表現水平更高且更均勻。術語涵蓋「全長」未經加工的 CD38 以及在細胞中加工所產生的任何形式之 CD38。該術語亦涵蓋天然 CD38 變異體，例如剪接變異體或等位基因變異體。CD38 在此項技術中亦稱為分化簇 38、ADP-核糖基環化酶 1、cADPr 水解酶 1 及環狀 ADP-核糖水解酶 1。CD38 由 *CD38* 基因編碼。例示性人類 *CD38* 之核酸序列如 NCBI 參考序列：NM_001775.4 或 SEQ ID NO: 33 中所示。由 CD38 編碼之例示性人類

CD38 蛋白之胺基酸序列如 UniProt 寄存編號 P28907 或 SEQ ID NO: 34 中所示。

【0118】術語「抗 CD38 抗體」涵蓋所有以下抗體：以足夠親和力結合 CD38，使得該抗體可用作靶向表現抗原之細胞的治療劑，且不會與其他蛋白質，諸如下述測定中之陰性對照蛋白質發生顯著交叉反應。例如，抗 CD38 抗體可與 MM 細胞表面之 CD38 結合，且經由活化補體依賴性細胞毒性、ADCC、抗體依賴性細胞吞噬作用 (ADCP) 及 Fc 交聯介導之細胞凋亡來介導細胞裂解，導致惡性細胞的消耗及整體癌症負擔的減少。抗 CD38 抗體亦可藉由抑制核糖基環化酶活性及刺激 CD38 之環腺苷二磷酸核糖 (cADPR) 水解酶活性來調節 CD38 酶活性。在某些態樣中，結合至 CD38 之抗 CD38 抗體之解離常數 (K_D) 是 ≤ 1μM、≤ 100 nM、≤ 10 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM、或≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} 至 10^{-13} M)。在某些態樣中，抗 CD38 抗體可結合人類 CD38 及黑猩猩 CD38 兩者。抗 CD38 抗體亦包括抗 CD38 拮抗劑抗體。亦涵蓋其中抗體之一個臂結合 CD38 的雙特異性抗體。抗 CD38 抗體之此定義亦包括前述抗體之功能片段。結合 CD38 之抗體的實例包括：達雷木單抗 (DARZALEX®) (美國專利號：7,829,673 及美國公開號：20160067205 A1)；「MOR202」(美國專利號：8,263,746)；及伊沙妥昔單抗 (SAR-650984)。

II. 治療方法

【0119】本發明部分基於使用具有抗片段可結晶受體樣 5 (FcRH5)/抗分化簇 3 (CD3) 雙特異性抗體之分次、劑量遞增給藥方案治療患有癌症 (例如，多發性骨髓瘤 (MM)) 之受試者的方法。該等方法有望減少或抑制不需要的治療效果，包括細胞介素驅動的毒性(例如，細胞介素釋放症候群 (CRS))、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經系統毒性、重度腫瘤溶解症候

群 (TLS)、嗜中性球減少症、血小板減少症及/或肝酵素升高。因此，該等方法適用於治療受試者，同時達成更有利的受益-風險情形。

【0120】本發明提供適用於治療患有癌症 (例如，多發性骨髓瘤) 之受試者的方法，該等方法包括以分次、劑量遞增給藥方案向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體 (亦即抗 FcRH5/抗 CD3 抗體)。

A. 給藥方案

單步遞增給藥方案

【0121】在一些態樣中，本發明提供治療患有癌症 (例如，多發性骨髓瘤 (MM)) 之受試者的方法，其包含以單步遞增給藥方案向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體。

【0122】在一些態樣中，本發明提供一種治療患有多發性骨髓瘤 (MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中第一給藥週期包括雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2)，其中 C1D1 為約 0.05 mg 至約 180 mg (例如約 0.1 mg 至約 160 mg、約 0.5 mg 至約 140 mg、約 1 mg 至約 120 mg、約 1.5 mg 至約 100 mg、約 2.0 mg 至約 80 mg、約 2.5 mg 至約 50 mg、約 3.0 mg 至約 25 mg、約 3.0 mg 至約 15 mg、約 3.0 mg 至約 10 mg 或約 3.0 mg 至約 5 mg)，且 C1D2 為約 0.15 mg 至約 1000 mg (例如約 0.5 mg 至約 800 mg、約 1 mg 至約 700 mg、約 5 mg 至約 500 mg、約 10 mg 至約 400 mg、約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 250 mg、約 100 mg 至約 225 mg 或約 150 mg 至約 200 mg)。

【0123】在一些態樣中，本發明提供了一種治療患有癌症 (例如，多發性骨髓瘤) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中 (a) 第一給

藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1；第 1 週期，劑量 1) 及第二劑量 (C1D2；第 1 週期，劑量 2)，其中 C1D1 小於 C1D2，且其中 C1D1 為約 0.05 mg 至約 180 mg (例如約 0.1 mg 至約 160 mg、約 0.5 mg 至約 140 mg、約 1 mg 至約 120 mg、約 1.5 mg 至約 100 mg、約 2.0 mg 至約 80 mg、約 2.5 mg 至約 50 mg、約 3.0 mg 至約 25 mg、約 3.0 mg 至約 15 mg、約 3.0 mg 至約 10 mg 或約 3.0 mg 至約 5 mg)，且 C1D2 為約 0.15 mg 至約 1000 mg (例如約 0.5 mg 至約 800 mg、約 1 mg 至約 700 mg、約 5 mg 至約 500 mg、約 10 mg 至約 400 mg、約 25 mg 至約 300 mg、約 50 mg 至約 100 mg、約 100 mg 至約 100 mg 或約 85 mg 至約 200 mg)；及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1；第 2 週期，劑量 1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D2 且為約 0.15 mg 至約 1000 mg (例如約 0.5 mg 至約 800 mg、約 1 mg 至約 700 mg、約 5 mg 至約 500 mg、約 10 mg 至約 400 mg、約 25 mg 至約 300 mg、約 40 mg 至約 200 mg、約 50 mg 至約 100 mg、約 75 mg 至約 100 mg 或約 85 mg 至約 100 mg)。

【0124】在一些態樣中，(a) C1D1 為約 0.5 mg 至約 19.9 mg (例如約 1 mg 至約 18 mg、約 2 mg 至約 15 mg、約 3 mg 至約 10 mg、約 3.3 mg 至約 6 mg 或約 3.4 mg 至約 4 mg，例如約 3 mg、3.2 mg、3.4 mg、3.6 mg、3.8 mg、4 mg、4.2 mg、4.4 mg、4.6 mg、4.8 mg、5 mg、5.2 mg、5.6 mg、5.8 mg、6 mg、6.2 mg、6.4 mg、6.6 mg、6.8 mg、7 mg、7.2 mg、7.4 mg、7.6 mg、7.8 mg、8 mg、8.2 mg、8.4 mg、8.6 mg、8.8 mg、9 mg、9.2 mg、9.4 mg、9.6 mg、9.8 mg、10 mg、10.2 mg、10.4 mg、10.6 mg、10.8 mg、11 mg、11.2 mg、11.4 mg、11.6 mg、11.8 mg、12 mg、12.2 mg、12.4 mg、12.6 mg、12.8 mg、13 mg、13.2 mg、13.4 mg、13.6 mg、13.8 mg、14 mg、14.2 mg、14.4 mg、14.6 mg、14.8 mg、15 mg、15.2 mg、15.4 mg、15.6 mg、15.8 mg、16 mg、16.2 mg、16.4 mg、16.6 mg、16.8 mg、17 mg、18.2 mg、18.4 mg、18.6 mg、18.8

mg、19 mg、19.2 mg、19.4 mg、19.6 mg 或 19.8 mg)，且 (b) C1D2 為約 20 mg 至約 600 mg (例如約 30 mg 至 500 mg、40 mg 至 400 mg、60 mg 至 350 mg、80 mg 至 300 mg、100 mg 至 200 mg 或 140 mg 至 180 mg，例如約 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。

【0125】在一些態樣中，C1D1 為約 1.2 mg 至約 10.8 mg 且 C1D2 為約 80 mg 至約 300 mg。在一些態樣中，C1D1 為約 3.6 mg 且 C1D2 為約 198 mg。在一些態樣中，C1D1 為 1.2 mg 至 10.8 mg 且 C1D2 為 80 mg 至 300 mg。在一些態樣中，C1D1 為 3.6 mg 且 C1D2 為 198 mg。

【0126】在一些實例中，上述方法可包括三周或 21 天之第一給藥週期。在一些實例中，該等方法可包括分別在第一給藥週期之第 1 及第 8 天或大約第 1 及第 8 天向受試者投予 C1D1 及 C1D2。

雙步遞增給藥方案

【0127】在其他態樣中，本發明提供治療患有癌症 (例如，多發性骨髓瘤 (MM)) 之受試者的方法，其包含以雙步遞增給藥方案向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體。

【0128】在一些態樣中，本揭露提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.2 mg 至約 0.4 mg (例如約 0.20 mg、0.21 mg、0.22 mg、0.23 mg、0.24 mg、0.25 mg、0.26 mg、0.27 mg、0.28 mg、0.29 mg、0.30 mg、0.31 mg、0.32 mg、0.33

mg、0.34 mg、0.35 mg、0.36 mg、0.37 mg、0.38 mg、0.39 mg 或 0.40 mg)；C1D2 大於 C1D1，且 C1D3 大於 C1D2。在一些態樣中，C1D1 為約 0.3 mg。

【0129】在一些態樣中，C1D1 為0.2 mg 至 0.4 mg (例如為 0.20 mg、0.21 mg、0.22 mg、0.23 mg、0.24 mg、0.25 mg、0.26 mg、0.27 mg、0.28 mg、0.29 mg、0.30 mg、0.31 mg、0.32 mg、0.33 mg、0.34 mg、0.35 mg、0.36 mg、0.37 mg、0.38 mg、0.39 mg 或 0.40 mg)。在一些態樣中，C1D1 為 0.3 mg。

【0130】在一些態樣中，本揭露提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.01 mg 至約 2.9 mg，C1D2 為約 3 mg 至約 19.9 mg，且 C1D3 為約 20 mg 至約 600 mg。

【0131】在一些態樣中，本發明提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期及第二給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中 (a) 第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 及 C1D2 各自小於 C1D3，且其中 C1D1 為約 0.01 mg 至約 2.9 mg，C1D2 為約 3 mg 至約 19.9 mg，且 C1D3 為約 20 mg 至約 600 mg；及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 20 mg 至約 600 mg。

【0132】在一些態樣中，C1D1 為約 0.05 mg 至約 2.5 mg、約 0.1 mg 至約 2 mg、約 0.2 mg 至約 1 mg 或約 0.2 mg 至約 0.4 mg (例如約 0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.9 mg、1 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9

mg、2 mg、2.1 mg、2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg 或 2.9 mg)。在一些態樣中，C1D1 為約 0.3 mg。

【0133】在一些態樣中，C1D1 為 0.05 mg 至 2.5 mg、0.1 mg 至 2 mg、0.2 mg 至 1 mg 或 0.2 mg 至 0.4 mg (例如0.01 mg、0.05 mg、0.1 mg、0.2 mg、0.3 mg、0.4 mg、0.5 mg、0.6 mg、0.7 mg、0.9 mg、1 mg、1.1 mg、1.2 mg、1.3 mg、1.4 mg、1.5 mg、1.6 mg、1.7 mg、1.8 mg、1.9 mg、2 mg、2.1 mg、2.2 mg、2.3 mg、2.4 mg、2.5 mg、2.6 mg、2.7 mg、2.8 mg 或 2.9 mg)。在一些態樣中，C1D1 為 0.3 mg。

【0134】在一些態樣中，C1D2 為約 3 mg 至約 19.9 mg (例如約 3 mg 至約 18 mg、約 3.1 mg 至約 15 mg、約 3.2 mg 至約 10 mg、約 3.3 mg 至約 6 mg 或約 3.4 mg 至約 4 mg，例如為約 3 mg、3.2 mg、3.4 mg、3.6 mg、3.8 mg、4 mg、4.2 mg、4.4 mg、4.6 mg、4.8 mg、5 mg、5.2 mg、5.6 mg、5.8 mg、6 mg、6.2 mg、6.4 mg、6.6 mg、6.8 mg、7 mg、7.2 mg、7.4 mg、7.6 mg、7.8 mg、8 mg、8.2 mg、8.4 mg、8.6 mg、8.8 mg、9 mg、9.2 mg、9.4 mg、9.6 mg、9.8 mg、10 mg、10.2 mg、10.4 mg、10.6 mg、10.8 mg、11 mg、11.2 mg、11.4 mg、11.6 mg、11.8 mg、12 mg、12.2 mg、12.4 mg、12.6 mg、12.8 mg、13 mg、13.2 mg、13.4 mg、13.6 mg、13.8 mg、14 mg、14.2 mg、14.4 mg、14.6 mg、14.8 mg、15 mg、15.2 mg、15.4 mg、15.6 mg、15.8 mg、16 mg、16.2 mg、16.4 mg、16.6 mg、16.8 mg、17 mg、18.2 mg、18.4 mg、18.6 mg、18.8 mg、19 mg、19.2 mg、19.4 mg、19.6 mg 或 19.8 mg)。在一些態樣中，C1D2 為約 3.2 mg 至約 10 mg。在一些態樣中，C1D2 為約 3.6 mg。

【0135】在一些態樣中，C1D2 為約 3 mg 至 19.9 mg (例如 3 mg 至 18 mg、3.1 mg 至 15 mg、3.2 mg 至 10 mg、 3.3 mg 至 6 mg 或 3.4 mg 至 4 mg，例如 3 mg、3.2 mg、3.4 mg、3.6 mg、3.8 mg、4 mg、4.2 mg、4.4 mg、4.6 mg、

4.8 mg、5 mg、5.2 mg、5.6 mg、5.8 mg、6 mg、6.2 mg、6.4 mg、6.6 mg、6.8 mg、7 mg、7.2 mg、7.4 mg、7.6 mg、7.8 mg、8 mg、8.2 mg、8.4 mg、8.6 mg、8.8 mg、9 mg、9.2 mg、9.4 mg、9.6 mg、9.8 mg、10 mg、10.2 mg、10.4 mg、10.6 mg、10.8 mg、11 mg、11.2 mg、11.4 mg、11.6 mg、11.8 mg、12 mg、12.2 mg、12.4 mg、12.6 mg、12.8 mg、13 mg、13.2 mg、13.4 mg、13.6 mg、13.8 mg、14 mg、14.2 mg、14.4 mg、14.6 mg、14.8 mg、15 mg、15.2 mg、15.4 mg、15.6 mg、15.8 mg、16 mg、16.2 mg、16.4 mg、16.6 mg、16.8 mg、17 mg、18.2 mg、18.4 mg、18.6 mg、18.8 mg、19 mg、19.2 mg、19.4 mg、19.6 mg 或 19.8 mg)。在一些態樣中，C1D2 為 3.2 mg 至 10 mg。在一些態樣中，C1D2 為 3.6 mg。

【0136】在一些態樣中，C1D3 為約 20 mg 至約 600 mg (例如約 30 mg 至約 500 mg、約 40 mg 至約 400 mg、約 60 mg 至約 350 mg、約 80 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 200 mg 或約 140 mg 至約 180 mg，例如約 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。在一些態樣中，C1D3 為約 80 mg 至約 300 mg。在一些態樣中，C1D3 為約 160 mg。

【0137】在一些態樣中，C1D3為 20 mg 至 600 mg (例如 30 mg 至 500 mg、40 mg 至 400 mg、60 mg 至 350 mg、80 mg 至 300 mg、100 mg 至 200 mg 或 140 mg 至 180 mg，例如 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。在一些態樣中，C1D3 為 80 mg 至 300 mg。在一些態樣中，C1D3 為 160 mg。

【0138】在一些態樣中，該方法僅包含單一給藥週期 (例如，包含 C1D1、C1D2 及 C1D3 之給藥週期)。在其他態樣中，給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期至少包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)。在一些態樣中，C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 20 mg 至約 600 mg (例如約 30 mg 至約 500 mg、約 40 mg 至約 400 mg、約 60 mg 至約 350 mg、約 80 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 200 mg 或約 140 mg 至約 180 mg，例如約 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。在一些態樣中，C2D1 為約 80 mg 至約 300 mg。在一些態樣中，C2D1 為約 160 mg。

【0139】在一些態樣中，C2D1 為 20 mg 至 600 mg (例如 30 mg 至 500 mg、40 mg 至 400 mg、60 mg 至 350 mg、80 mg 至 300 mg、100 mg 至 200 mg 或 140 mg 至 180 mg，例如 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。在一些態樣中，C2D1 為 80 mg 至 300 mg。在一些態樣中，C2D1 為 160 mg。在一些態樣中，C2D1 為 159 mg。

【0140】或者，在任何上述實施例中，C1D1 可為約 0.01 mg 至約 60 mg (例如約 0.05 mg 至約 50 mg、約 0.01 mg 至約 40 mg、約 0.1 mg 至約 20 mg、約 0.1 mg 至約 10 mg、約 0.1 mg 至約 5 mg、約 0.1 mg 至約 2 mg、約 0.1 mg 至約 1.5 mg、約 0.1 mg 至約 1.2 mg、約 0.1 mg 至約 0.5mg 或約 0.2 mg 至約 0.4 mg，例如約 0.3 mg，例如 0.3 mg)，C1D2 可為約 約 0.05 mg 至約 180 mg (例如約 0.1 mg 至約 160 mg、約 0.5 mg 至約 140 mg、約 1 mg 至約 120 mg、約 1.5 mg 至約 100 mg、約 2.0 mg 至約 80 mg、約 2.5 mg 至約 50 mg、約 3.0 mg 至約

25 mg、約 3.0 mg 至約 15 mg、約 3.0 mg 至約 10 mg、約 3.0 mg 至約 5 mg 或約 3.0 mg 至約 4.0 mg，例如約 3.6 mg，例如 3.6 mg)，且 C1D3 可為約 約 0.15 mg 至約 1000 mg (例如約 0.5 mg 至約 800 mg、約 1 mg 至約 700 mg、約 5 mg 至約 500 mg、約 10 mg 至約 400 mg、約 25 mg 至約 300 mg、約 40 mg 至約 200 mg、約 50 mg 至約 190 mg、約 140 mg 至約 180 mg 或約 150 mg 至約 170 mg，例如約 160 mg，例如 160 mg)；且在包含第二給藥週期之態樣中，C2D1 可為約 0.15 mg 至約 1000 mg (例如約 0.5 mg 至約 800 mg、約 1 mg 至約 700 mg、約 5 mg 至約 500 mg、約 10 mg 至約 400 mg、約 25 mg 至約 300 mg、約 40 mg 至約 200 mg、約 50 mg 至約 190 mg、約 140 mg 至約 180 mg 或約 150 mg 至約 170 mg，例如約 160 mg，例如 160 mg)。

【0141】在一些實例中，第一給藥週期之長度為三周或 21 天。在一些實例中，該等方法可包括分別在第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天或大約第 1 天、第 8 天及第 15 天向受試者投予 C1D1、C1D2 及 C1D3。

另外的給藥週期

【0142】在一些實例中，上述方法可包括三周或 21 天之第二給藥週期。在一些情況下，該等方法可包括在第二給藥週期之第 1 天或大約第 1 天向受試者投予 C2D1。

【0143】在該等方法至少包括第二給藥週期之一些實例中，該等方法可包括一個或多個額外給藥週期。在一些實例中，給藥方案包含 1 至 17 個額外給藥週期 (例如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16 或17 個額外給藥週期，例如 1-3 個額外給藥週期、1-5 個額外給藥週期、3-8 個額外給藥週期、5-10 個額外給藥週期、8-12 個額外給藥週期、10-15 個額外給藥週期、12-17 個額外給藥週期或 15-17 個額外給藥週期，亦即給藥方案包括一個或多個額外給藥週期 C3、C4、C5、C6、C7、C8、C9、C10、C11、C12、

C13、C14、C15、C16、C17、C18 及 C19。在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期中之每一者的長度為 7 天、14 天、21 天或 28 天。在一些實施例中，一個或多個額外給藥週期中之每一者的長度為 5 天至 30 天，例如 5 至 9 天、7 至 11 天、9 至 13 天、11 至 15 天、13 至 17 天、15 至 19 天、17 至 21 天、19 至 23 天、21 至 25 天、23 至 27 天或 25 至 30 天。在一些實例中，一個或多個額外給藥週期中之每一者的長度為三週或 21 天。在一些實例中，一個或多個額外給藥週期中之每一者包含雙特異性抗體之單一劑量。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之雙特異性抗體的劑量等於 C2D1，例如為約 20 mg 至約 600 mg (例如約 30 mg 至約 500 mg、約 40 mg 至約 400 mg、約 60 mg 至約 350 mg、約 80 mg 至約 300 mg、約 100 mg 至約 200 mg 或約 140 mg 至約 180 mg，例如約 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之雙特異性抗體的劑量為約 160 mg。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之雙特異性抗體的劑量為約 198 mg。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中雙特異性抗體的劑量等於 C2D1，例如為 20 mg 至 600 mg (例如 30 mg 至 500 mg、40 mg 至 400 mg、60 mg 至 350 mg、80 mg 至 300 mg、100 mg 至 200 mg 或 140 mg 至 180 mg，例如 20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280、300、320、340、360、380、400、420、440、460、480、500、520、540、560、580 或 600 mg)。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之雙特異性抗體的劑量為 160 mg。在一些態樣中，一個或多個額外給藥週期中之雙特異性抗體的劑量為 198 mg。在一些實例中，該方法包含在一個或多個額外給藥週期之第 1 天或大約第 1 天向受試者投予雙特異性抗體之單一劑量。

【0144】在一些態樣中，每 21 天 (Q3W) 向受試者投予雙特異性抗體，直至觀測到進展性疾病，持續至多 18 個週期，或直至觀測到微小殘留病 (MRD)。

【0145】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體作為單一療法投予受試者。

B. IL-6 及 CD8+ T 細胞活化閾值

峰值 IL-6 含量

【0146】在本文所述之給藥方案 (例如，雙步給藥方案) 之一些態樣中，來自患者或患者群體之樣品中的峰值 IL-6 含量不超過臨床顯著性之閾值，例如與細胞介素釋放症候群 (CRS) 之風險增加相關的閾值。峰值 IL-6 為在與 FcRH5 及 CD3 結合之雙特異性抗體之劑量後的時段 (例如，該劑量之輸注結束 (EOI) 與投予下一劑量之間的時段) 獲取的最高測量或報導 IL-6 值。可在任何合適的樣品中測量 IL-6 含量。在一些態樣中，在周邊血液樣品中測量 IL-6 含量。

【0147】在一些態樣中，在 C1D1 與 C1D2 之間，根據本文提供之方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL (例如不超過 124、123、122、121、120、119、118、117、116、115、114、113、112、111、110、109、108、107、106、105、104、103、102、101 或 100 pg/mL)。例如，在一些態樣中，其中 C1D1 在給藥週期之第 1 天投予且 C1D2 在給藥週期之第 8 天投予，受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量在投予 C1D1 之後的第 1 天、第 2-7 天中之任一天或投予 C1D2 之前的第 8 天不超過 125 pg/mL。在一些態樣中，在 C1D1 與 C1D2 之間，根據該方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【0148】在一些態樣中，在 C1D2 與 C1D3 之間，根據本文提供之方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL (例如不超過 124、123、122、121、120、119、118、117、116、115、114、113、112、111、110、109、108、107、106、105、104、103、102、101 或 100 pg/mL)。例如，在一些態樣中，其中 C1D2 在給藥週期之第 8 天投予且 C1D3 在給藥週期之第 15 天投予，受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量在投予 C1D1 之後的第 8 天、第 9-14 天中之任一天或投予 C1D3 之前的第 15 天不超過 125 pg/mL。在一些態樣中，在 C1D2 與 C1D3 之間，根據該方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【0149】在一些態樣中，在 C1D3 之後，根據本文提供之方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL (例如不超過 124、123、122、121、120、119、118、117、116、115、114、113、112、111、110、109、108、107、106、105、104、103、102、101 或 100 pg/mL)。例如，在一些態樣中，其中 C1D3 在 21 天給藥週期之第 15 天給藥，受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量在投予 C1D1 之後的第 15 天或在給藥週期之第 16-21 天中之任一天不超過 125 pg/mL。在一些態樣中，在 C1D3 之後，根據該方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【0150】在一些態樣中，在給藥週期期間之任何時間點，根據本文提供之方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL (例如不超過 124、123、122、121、120、119、118、117、116、115、114、113、112、111、110、109、108、107、106、105、104、103、102、101 或 100 pg/mL)。在一些態樣中，在治療期間之任何時間點，根據本文

提供之方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【0151】在一些態樣中，本揭露提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 為約 0.2 mg 至約 0.4 mg (例如約 0.20 mg、0.21 mg、0.22 mg、0.23 mg、0.24 mg、0.25 mg、0.26 mg、0.27 mg、0.28 mg、0.29 mg、0.30 mg、0.31 mg、0.32 mg、0.33 mg、0.34 mg、0.35 mg、0.36 mg、0.37 mg、0.38 mg、0.39 mg 或 0.40 mg)；C1D2 大於 C1D1，且 C1D3 大於 C1D2，其中在 C1D1 與 C1D2 之間；在 C1D2 與 C1D3 之間；及/或在 C1D3 之後，根據該方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL (例如不超過 100 pg/mL)。

【0152】在一些態樣中，本發明提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 及 C1D2 各自小於 C1D3，且其中 C1D1 為約 0.01 mg 至約 2.9 mg，C1D2 為約 3 mg 至約 19.9 mg，且 C1D3 為約 20 mg 至約 600 mg；及 (b) 第二給藥週期包含雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中 C2D1 等於或大於 C1D3 且為約 20 mg 至約 600 mg，其中在 C1D1 與 C1D2 之間；在 C1D2 與 C1D3 之間；及/或在 C1D3 之後，根據該方法治療之受試者之峰值 IL-6 含量或受試者群體之中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL (例如不超過 100 pg/mL)。

T 細胞活化

【0153】在本文所述之雙步給藥方案的一些態樣中，在第一給藥週期中受試者之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在 C1D2 與 C1D3 之間。例如，在某些態樣中，其中 C1D2 在給藥週期之第 8 天給藥且 C1D3 在給藥週期之第 15 天給藥，受試者之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在投予 C1D2 之後的第 8 天、第 9-14 天中之任一天或投予 C1D3 之前的第 15 天。在一些態樣中，第一給藥週期中受試者之 CD8+ T 細胞活化的峰值水準發生在 C1D2 之 24 小時內，例如發生在 C1D2 之 20 小時、18 小時、16 小時、14 小時或 12 小時內。

【0154】在一些態樣中，本揭露提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中第一給藥週期中受試者之 CD8+ T 細胞活化的峰值水準發生在 C1D2 與 C1D3 之間。

【0155】在一些態樣中，本揭露提供一種治療患有癌症 (例如，MM) 之受試者的方法，其包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中 C1D1 及 C1D2 各自小於 C1D3，且其中第一給藥週期中受試者之 CD8+ T 細胞活化的峰值水準發生在 C1D2 與 C1D3 之間。

C.組合療法

【0156】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體以組合療法的形式投予受試者。例如，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與一種或多種額外治療劑共投予。

i. 托珠單抗及 CRS 之治療

【0157】在一個情況下，額外治療劑為有效量之托珠單抗 (ACTEMRA®)。在一些實例中，受試者具有細胞介素釋放症候群 (CRS) 事件 (例如，在用雙特異性抗體治療後具有 CRS 事件，例如在 C1D1、C1D2、C1D3、C2D1 或額外劑量之雙特異性抗體後具有 CRS 事件)，且該方法進一步包含治療 CRS 事件之症狀 (例如，藉由向受試者投予有效量之托珠單抗來治療 CRS 事件) 同時中止用雙特異性抗體治療。在一些態樣中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該受試者。在一些態樣中，CRS 事件在治療 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，且該方法進一步包含向受試者投予一個或多個額外劑量之托珠單抗以控制 CRS 事件，例如，以約 8 mg/kg 之劑量向受試者靜脈內投予一個或多個額外劑量之托珠單抗。

【0158】在一些態樣中，治療 CRS 事件之症狀進一步包含用高劑量升壓藥 (例如，去甲腎上腺素、多巴胺、去羥腎上腺素、腎上腺素或升壓素及去甲腎上腺素) 治療，例如，如表 5A、5B 及 6中所述。

【0159】在其他實例中，托珠單抗作為前驅用藥投予，例如在投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之前向受試者投予。在一些實例中，托珠單抗作為第 1 週期中之前驅用藥投予，例如在雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及/或第三劑量 (C1D3) 之前投予。在一些態樣中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予受試者。

CRS 症狀及分級

【0160】CRS 可根據 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 或 Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019 建立的改良細胞介素釋放症候群分級系統進行分級，如表 5A 中所述。除了診斷標準外，表 5A 及 5B 亦提供且引用基於嚴重程度之 CRS 管理建議，包括使用皮質類固醇及/或抗細胞介素療法進行早期干預。

【0161】輕度至中度 CRS 及/或輸注相關反應 (IRR) 之表現可包括諸如發燒、頭痛及肌痛等症狀，且可按指示使用鎮痛藥、解熱藥及抗組胺藥對症治療。CRS 及/或 IRR 之嚴重或危及生命的表現，諸如低血壓、心搏過速、呼吸困難或胸部不適，應按指示採用支持及復甦措施積極治療，包括使用大劑量皮質類固醇、IV 輸液、入住加護病室及其他支持措施。嚴重 CRS 可能與其他臨床後遺症有關，諸如播散性血管內凝血、毛細血管滲漏症候群或巨噬細胞活化症候群 (MAS)。基於免疫之療法所致之嚴重或危及生命的 CRS 的照護標準尚未確定；已經公布了使用抗細胞介素療法 (諸如托珠單抗) 之病例報告及建議 (Teachey 等人, *Blood*, 121: 5154-5157, 2013；Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014；Maude 等人, *New Engl J Med*, 371: 1507-1517, 2014)。

【0162】如表 5A 所示，即使患有廣泛共病之受試者出現中度 CRS 表現亦應密切監測，且考慮入住加護病室及使用托珠單抗。

投予托珠單抗作為前驅用藥

【0163】在一些態樣中，有效量之托珠單抗作為前驅用藥 (預防) 投予，例如在投予雙特異性抗體之前向受試者投予 (例如，在投予雙特異性抗體前約 2 小時投予)。托珠單抗作為前驅用藥投予可能會降低 CRS 之頻率或嚴重程度。在一些態樣中，托珠單抗作為第 1 週期中之前驅用藥投予，例如在雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1；第 1 週期，劑量 1)、第二劑量 (C1D2；第 1 週期，劑量 2) 及/或第三劑量 (C1D3；第 1 週期，劑量 3) 之前投予。在一些態樣中，托珠單抗以約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg，例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg 之單一劑量靜脈內投予受試者。在一些態樣中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予受試者。在一些態樣中，托珠單抗以單一劑量經靜脈內投予受試者，劑量對於體重 30 kg 或更大 (最大 800 mg) 之患者為約 8 mg/kg 且對於體重小於 30 kg 之患者為約 12 mg/kg。

可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙利魯單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0164】例如，在一個態樣中，雙特異性抗體與托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®) 共投予，其中首先向受試者投予托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)，且接著分開投予雙特異性抗體 (例如，受試者用托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®) 預治療)。

【0165】在一些態樣中，相對於未使用托珠單抗作為前驅用藥之患者，使用托珠單抗作為前驅用藥治療之患者之 CRS (例如，1 級 CRS、2 級 CRS 及/或 3+ 級 CRS) 的發生率降低。在一些態樣中，與未使用托珠單抗作為前驅用藥治療之患者相比，使用托珠單抗作為前驅用藥治療之患者需要較少干預來治療 CRS (例如，較少需要額外托珠單抗、IV 輸液、類固醇或 O_2)。在一些態樣中，相對於未使用托珠單抗作為前驅用藥治療之患者，在使用托珠單抗作為前驅用藥治療之患者中，CRS 症狀之嚴重程度降低 (例如，僅限於發燒及僵直)。

投予托珠單抗以治療 CRS

【0166】在一些態樣中，受試者在用治療性雙特異性抗體治療期間經歷 CRS 事件且投予有效量之托珠單抗以控制 CRS 事件。

【0167】在一些態樣中，受試者具有 CRS 事件 (例如，在用雙特異性抗體治療後具有 CRS 事件，例如在雙特異性抗體之第一劑量或後續劑量後具有 CRS 事件)，且該方法進一步包括在中止雙特異性抗體治療時治療 CRS 事件之症狀。

【0168】在一些態樣中，受試者經歷 CRS 事件，且該方法進一步包括在中止雙特異性抗體治療時向受試者投予有效量之介白素 6 受體 (IL-6R) 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)) 來控制 CRS 事件。在一些態樣中，IL-6R拮抗劑 (例如托珠單抗) 以約 1 mg/kg 至約 15

mg/kg，例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg 之單一劑量靜脈內投予受試者。在一些態樣中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予受試者。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙利魯單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0169】在一些態樣中，CRS 事件在治療 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，且該方法進一步包括向受試者投予一個或多個額外劑量之 IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗) 來控制 CRS 事件，例如以約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg，例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg 之劑量將一個或多個額外劑量之托珠單抗靜脈內投予受試者。在一些態樣中，該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該受試者。

【0170】在一些態樣中，該方法進一步包括向受試者投予有效量之皮質類固醇。皮質類固醇可靜脈內投予受試者。在一些態樣中，皮質類固醇為甲潑尼松 (甲潑尼龍)。在一些實例中，甲潑尼松以每天約 1 mg/kg 至每天約 5 mg/kg，例如每天約 2 mg/kg 之劑量投予。在一些實例中，皮質類固醇為地塞米松。在一些實例中，地塞米松以約 10 mg 之劑量 (例如，靜脈內約 10 mg 之單一劑量) 或以約 0.5 mg/kg/天之劑量投予。

【0171】若單獨投予 IL-6R 拮抗劑 (例如托珠單抗) 不能管理 CRS 事件，則可向受試者投予皮質類固醇，例如甲潑尼龍或地塞米松。在一些態樣中，治療 CRS 事件之症狀進一步包括用高劑量升壓藥 (例如，去甲腎上腺素、多巴胺、去羥腎上腺素、腎上腺素或升壓素及去甲腎上腺素) 治療，例如，如表 5A、5B 及 6中所述。表 2 及 5A 提供有關托珠單抗治療嚴重或危及生命的 CRS 之詳細資訊。

按級別管理 CRS 事件

【0172】CRS 事件之管理可根據 CRS 之級別 (表 2 及 5A) 及共病之存在進行定制。表 2 提供了按級別管理 CRS 症候群之建議。

表 2. 管理細胞介素釋放症候群之建議

事件 [a`b]	採取的行動 [b]
1 級 發燒，體質症狀	**立即行動：** ● 若輸注仍在進行，將輸注速率減慢至 50% 或中斷輸注。 ● 根據需要按指示對症治療，包括抗組胺藥、解熱藥及/或鎮痛藥。 ● 若存在發燒及嗜中性球減少症，則進行治療。 ● 流體平衡監測器；根據臨床指示投予 IV 輸液。 **重新開始輸注：** ● 若治療性雙特異性抗體輸注中斷，請等到事件解決後 30 分鐘，然後以原始輸注速率之 50% 重新開始輸注。
2 級 低血壓：因輸液或單次低劑量升壓劑而緩解 [c] 缺氧：需要 <40% FiO2 以維持足夠的血紅蛋白氧飽和度 器官毒性：2 級	**立即行動：** ● 遵循所有 1 級建議。 ● 保持進一步的雙特異性抗體治療，直至症狀完全消退。 ● 考慮用 IV 皮質類固醇 (諸如甲潑尼龍 2 mg/kg/天，或者，若存在神經系統症狀，地塞米松 0.5 mg/kg/天) 治療。[b] ● 考慮投予單一劑量之托珠單抗 8 mg/kg IV。 ● 密切監測心臟及其他器官功能。 ● 按指示提供血液動力學支持。 ● 為缺氧提供氧氣。 ● 酌情入住 ICU。 ● 若在 24 小時內未改善，則作為 3 級事件進行管理： – 開始檢查且評估 MAS/HLH 之體徵及症狀。 ● 若症狀連續 3 天消退至 ≤ 1 級，則可接受下一劑雙特異性抗體。 **重新開始輸注：** ● 等到事件解決後 30 分鐘以原始輸注速率之 25% 重新開始輸注。 ● 若低血壓或缺氧復發，則立即停止輸注。雙特異性抗體不應在此週期中再次重新投予 (重新開始)。 ● 若低血壓或缺氧復發，則作為 3 級事件進行管理。

	下一週期： ● 若症狀連續 3 天消退至 ≤ 1 級，則可接受下一劑雙特異性抗體，如下所示： 若事件發生在輸注期間或輸注後 24 小時內，則以前一週期之初始輸注速率的 50% 投予雙特異性抗體。[d] **後續週期：** ● 若在任何後續週期中發生 ≥3 級 IRR 或 CRS，則無論恢復情況如何，永久停用雙特異性抗體 (參見 3 級管理指南)。 若在後續週期中發生 ≤2 級 CRS，則如嚴重程度所指示進行管理 (參見 1 級或 2 級管理指南)。
3 級 低血壓：需要多次升壓劑或高劑量升壓劑 [c] 缺氧：需要 ≥40% FiO2 以維持足夠的血紅蛋白氧飽和度 器官毒性：3 級 (例如，4 級轉胺酶升高)	**立即行動：** ● 停止進一步輸注雙特異性抗體。 ● 根據需要按指示對症治療，包括抗組胺藥、解熱藥及/或鎮痛藥。 ● 按臨床指示 (例如發燒及嗜中性球減少症、感染) 提供其他支持性照護。 ● 流體平衡監測器；根據臨床指示投予 IV 輸液。 ● 使患者住院至少 24 小時。 ● 用 IV 皮質類固醇 (諸如甲潑尼龍 2 mg/kg/天，或者，若存在神經系統症狀，地塞米松 0.5 mg/kg/天) 治療。 ● 投予托珠單抗 8 mg/kg IV。 – 若 24 小時後未改善，則重複投予托珠單抗。 開始檢查且評估 MAS/HLH 之體徵及症狀。 ● 在 ICU 監測心肺及器官功能。 ● 為缺氧提供氧氣。 ● 建議入住 ICU。 **重新開始輸注：** ● 在此週期內不應再次投予雙特異性抗體。 **下一週期：** ● 若患者在之前的任何週期中具有 ≥ 2 級 IRR 或 CRS，則永久停用雙特異性抗體。 ● 若患者在皮質類固醇及托珠單抗治療後 8 小時內未恢復 (發熱或仍服用升壓藥)，則永久停用雙特異性抗體。 ● 若患者在皮質類固醇及托珠單抗治療後 8 小時內恢復 (無發熱且停用升壓藥)，可在下一週期投予雙特異性抗體，如下所示：

	– 使患者住院至少 24 小時。 – 若事件發生在輸注期間或輸注後 24 小時內，則以前一週期之初始輸注速率的 50% 投予雙特異性抗體。[d] **後續週期：** ● 若 ≥ 3 級 CRS 復發，則永久停用雙特異性抗體。 若在後續週期中發生 ≤ 2 級 CRS，則按照嚴重程度指示進行管理 (亦即 1 級或 2 級管理指南)。
4 級 需要機械換氣； 器官毒性：4 級 (不包括轉胺酶升高)	● 遵循所有 3 級管理指南。 ● 永久停止雙特異性抗體治療。

CRS = 細胞介素釋放症候群；HLH = 噬血細胞性淋巴組織細胞增生症；ICU = 加護病室；IV = 靜脈內；MAS = 巨噬細胞活化症候群。

註：CRS 為一種以如下各者為特徵之病症：噁心、頭痛、心搏過速、低血壓、皮疹、呼吸急促，以及腎髒、凝血、肝髒及神經系統病症；其由自細胞釋放細胞介素引起 (Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014)。

[a] 關於症狀分級之描述，參見表 5A。

[b] 基於 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 之 CRS 管理指南。

[c] 關於高劑量升壓藥之描述及計算，參見表 5B。

[d] 若患者在下一次以 50% 降低的速率輸注期間未經歷 CRS，則可在後續週期中將輸注速率增加至初始速率。然而，若此患者經歷另一 CRS 事件，則應根據事件之嚴重程度將輸注速率降低 25%　50%。

2 級 CRS 事件之管理

【0173】若受試者在投予治療性雙特異性抗體後具有 2 級 CRS 事件 (例如，不存在共病或存在最小共病之 2 級 CRS 事件)，則該方法可進一步包括治療 2 級 CRS 事件之症狀同時中止用雙特異性抗體治療。若隨後至少連續三天 2 級 CRS 事件消退為 ≤ 1 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括在不改變劑量之

情況下恢復用雙特異性抗體治療。另一方面，若 2 級 CRS 事件在治療 2 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化為 ≥ 3 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予有效量之介白素 6 受體 (IL-6R) 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)) 來管理 2 級或 ≥ 3 級 CRS 事件。在一些實例中，托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該受試者。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙利魯單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。

【0174】若在投予治療性雙特異性抗體後受試者具有存在廣泛共病之 2 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予第一劑 IL-6R 拮抗劑 (例如，抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)) 來管理 2 級 CRS 事件，同時中止用雙特異性抗體治療。在一些實例中，第一劑托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予受試者。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙利魯單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。在一些實例中，若 2 級 CRS 事件在兩週內消退為 ≤ 1 級 CRS 事件，則該方法進一步包括重新開始用降低劑量之雙特異性抗體進行治療。在一些實例中，若事件發生在輸注期間或輸注後 24 小時內，則降低之劑量為前一週期之初始輸注速率的 50%。另一方面，若 2 級 CRS 事件在治療 2 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化為 ≥ 3 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予一個或多個 (例如，一、二、三、四、五個或更多個) 額外劑量之 IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗) 來管理 2 級或 ≥ 3 級 CRS 事件。在一些特定實例中，2 級 CRS 事件在治療 2 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化為≥ 3 級 CRS 事件，且該方法可進一步包括向受試者投予一個或多個額外劑量之托珠單抗來管理 2 級或 ≥ 3 級 CRS 事件。在一些實例中，一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 1 mg/kg 至約 15

mg/kg，例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg 之劑量靜脈內投予受試者。在一些實例中，該方法進一步包括向受試者投予有效量之皮質類固醇。可在一個或多個額外劑量之托珠單抗或其他抗 IL-6R 抗體之前、之後或與其同時投予皮質類固醇。在一些實例中，皮質類固醇經靜脈內投予受試者。在一些實例中，皮質類固醇為甲潑尼龍。在一些實例中，甲潑尼龍以每天約 1 mg/kg 至每天約 5 mg/kg，例如每天約 2 mg/kg 之劑量投予。在一些實例中，皮質類固醇為地塞米松。在一些實例中，地塞米松以約 10 mg 之劑量 (例如，靜脈內約 10 mg 之單一劑量) 或以約 0.5 mg/kg/天之劑量投予。

3 級 CRS 事件之管理

【0175】若在投予治療性雙特異性抗體後受試者具有 3 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予第一劑 IL-6R 拮抗劑 (例如，抗 IL-6R抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)) 來管理 3 級 CRS 事件，同時中止用雙特異性抗體治療。在一些實例中，第一劑托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予受試者。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙利魯單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。在一些實例中，受試者在用雙特異性抗體治療後的 8 小時內恢復 (例如不發熱且停止使用升壓藥)，且該方法進一步包括恢復用降低劑量之雙特異性抗體治療。在一些實例中，若事件發生在輸注期間或輸注後 24 小時內，則降低之劑量為前一週期之初始輸注速率的 50%。在其他實例中，若 3 級 CRS 事件在治療 3 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化為 4 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予一個或多個 (例如，一、二、三、四、五個或更多個) 額外劑量之 IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗) 來管理 3 級或 4 級 CRS 事件。在一些特定實例中，3 級 CRS 事件在治療 3 級 CRS 事件

之症狀的 24 小時內未消退或惡化為 4 級 CRS 事件，且該方法進一步包括向受試者投予一個或多個額外劑量之托珠單抗來管理 3 級或 4 級 CRS 事件。在一些實例中，一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg，例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg 之劑量靜脈內投予受試者。在一些實例中，該方法進一步包括向受試者投予有效量之皮質類固醇。可在一個或多個額外劑量之托珠單抗或其他抗 IL-6R 抗體之前、之後或與其同時投予皮質類固醇。在一些實例中，皮質類固醇經靜脈內投予受試者。在一些實例中，皮質類固醇為甲潑尼龍。在一些實例中，甲潑尼龍以每天約 1 mg/kg 至每天約 5 mg/kg，例如每天約 2 mg/kg 之劑量投予。在一些實例中，皮質類固醇為地塞米松。在一些實例中，地塞米松以約 10 mg 之劑量 (例如，靜脈內約 10 mg 之單一劑量) 或以約 0.5 mg/kg/天之劑量投予。

4 級 CRS 事件之管理

【0176】若在投予治療性雙特異性抗體後受試者具有 4 級 CRS 事件，則該方法可進一步包括向受試者投予第一劑 IL-6R 拮抗劑 (例如，抗 IL-6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)) 來管理 4 級 CRS 事件，且永久中止用雙特異性抗體治療。在一些實例中，第一劑托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予受試者。可與托珠單抗組合使用之其他抗 IL-6R 抗體包括沙利魯單抗 (sarilumab)、沃巴利珠單抗 (vobarilizumab) (ALX-0061)、SA-237 及其變異體。在一些實例中，4 級 CRS 事件可在治療 4 級 CRS 事件之症狀的 24 內解決。若 4 級 CRS 事件在治療 4 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退，則該方法可進一步包括向受試者投予一個或多個額外劑量之 IL-6R 拮抗劑 (例如抗 IL -6R 抗體，例如托珠單抗 (ACTEMRA® / ROACTEMRA®)) 來管理 4 級 CRS 事件。在一些特定實例中，4 級 CRS 事件在治療 4 級 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退，且該方法進一步包括向受試者投予一個或多個 (例如，一、

二、三、四、或五個或更個) 額外劑量之托珠單抗來管理 4 級 CRS 事件。在一些實例中，一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 1 mg/kg 至約 15 mg/kg，例如約 4 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 6 mg/kg 至約 10 mg/kg，例如約 8 mg/kg 之劑量靜脈內投予受試者。在一些實例中，該方法進一步包括向受試者投予有效量之皮質類固醇。可在一個或多個額外劑量之托珠單抗或其他抗 IL-6R 抗體之前、之後或與其同時投予皮質類固醇。在一些實例中，皮質類固醇經靜脈內投予受試者。在一些實例中，皮質類固醇為甲潑尼龍。在一些實例中，甲潑尼龍以每天約 1 mg/kg 至每天約 5 mg/kg，例如每天約 2 mg/kg 之劑量投予。在一些實例中，皮質類固醇為地塞米松。在一些實例中，地塞米松以約 10 mg 之劑量 (例如，靜脈內約 10 mg 之單一劑量) 或以約 0.5 mg/kg/天之劑量投予。

ii. 皮質類固醇

【0177】在另一個實例中，額外治療劑為有效量之皮質類固醇。皮質類固醇可靜脈內投予受試者。在一些態樣中，皮質類固醇為甲潑尼松。甲潑尼松可以約 80 mg 之劑量投予受試者。在其他態樣中，皮質類固醇為地塞米松。地塞米松可以約 80 mg 之劑量投予受試者。在一些態樣中，在投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之前向受試者投予皮質類固醇 (例如甲潑尼松或地塞米松)，例如在投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之前一小時投予。

iii. 乙醯胺酚或對乙醯胺基酚

【0178】在另一個實例中，額外治療劑為有效量之乙醯胺酚或對乙醯胺基酚。乙醯胺酚或對乙醯胺基酚可口服投予受試者，例如以約 500 mg 至約 1000 mg 之劑量口服投予。在一些態樣中，乙醯胺酚或對乙醯胺基酚作為前驅用藥投予受試者，例如在投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之前投予。

iv. 苯海拉明

【0179】在另一個實例中，額外治療劑為有效量之苯海拉明。苯海拉明可口服投予受試者，例如以約 25 mg 至約 50 mg 之劑量口服投予。在一些態樣中，苯海拉明作為前驅用藥投予受試者，例如在投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之前投予。

v. 抗骨髓瘤劑

【0180】在另一個實例中，額外治療劑為有效量之抗骨髓瘤劑，例如增強及/或補充 T 細胞介導之骨髓瘤細胞殺傷的抗骨髓瘤劑。抗骨髓瘤劑可為例如泊馬度胺、達雷木單抗及/或 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 定向療法 (例如，靶向 BCMA 之抗體-藥物結合物 (BCMA-ADC))。在一些態樣中，抗骨髓瘤劑以四週之週期投予。

【0181】在一些態樣中，抗骨髓瘤劑為泊馬度胺。在一些態樣中，泊馬度胺在 28 天週期之第 1-28 天以 4 mg 之劑量口服投予。在一些態樣中，泊馬度胺與地塞米松組合投予，例如與在 28 天週期之第 1、8、15 及 22天投予之地塞米松組合投予。

【0182】在一些態樣中，抗骨髓瘤劑為達雷木單抗。在一些態樣中，達雷木單抗藉由靜脈內輸注 (例如，3-5 小時輸注) 以 16 mg/kg 之劑量每週一次、每兩週一次或每四週一次投予。在一些態樣中，達雷木單抗藉由靜脈內輸注 (例如，3-5 小時輸注) 以 16 mg/kg 之劑量投予，每週一次持續兩個 28 天週期，每兩週一次持續三個 28 天週期，及每四週一次持續一個或多個額外週期。

vi. 其他組合療法

【0183】在一些態樣中，一種或多種額外治療劑包括 PD-L1 軸結合拮抗劑、免疫調節劑、抗腫瘤劑、化學治療劑、生長抑制劑、抗血管生成劑、放射療法、細胞毒性劑、基於細胞之療法或其組合。

PD-L1 軸結合拮抗劑

【0184】在一些態樣中，額外治療劑為 PD-L1 軸結合拮抗劑。術語「PD-L1 軸結合拮抗劑」係指一種分子，其抑制 PD-L1 軸結合配偶體與其結合配偶體中之一者或多者的交互作用，從而消除由 PD-1 傳訊軸上之傳訊引起的 T 細胞功能障礙，其結果是恢復或增強 T 細胞功能 (例如，增殖、細胞介素產生、靶細胞殺滅)。如本文所用，PD-L1 軸結合拮抗劑包括 PD-1 結合拮抗劑、PD-L1 結合拮抗劑和 PD-L2 結合拮抗劑。

【0185】術語「PD-1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與其一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-L1 或 PD-L2) 之相互作用引起的訊息傳導。在一些態樣中，PD-1 結合拮抗劑為抑制 PD-1 與其一種或多種結合伴侶之結合的分子。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑抑制 PD-1 與 PD-L1 和/或 PD-L2 之結合。例如，PD-1 結合拮抗劑包括抗 PD-1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-1 與 PD-L1 及/或 PD-L2 之交互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-1 介導的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些態樣中，PD-1 結合拮抗劑為抗 PD-1 拮抗劑抗體。在具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MDX-1106（納武利尤單抗 (nivolumab)）。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MK-3475 (帕博利珠單抗 (pembrolizumab))。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 AMP-224。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 MED1-0680。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 PDR001 (spartalizumab)。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 REGN2810（西米普利單抗）。在另一具體態樣中，PD-1 結合拮抗劑為 BGB-108。

【0186】術語「PD-L1 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其任一種或多種結合配偶體 (諸如 PD-1 或 B7-1) 之相互作用引起的訊息傳導。在一些態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為抑制 PD-L1 與其結合伴侶之結合的分子。在具體態樣中，PD-L1 結合拮抗劑抑制 PD-L1 與 PD-1 和/或 B7-1 之結合。在一些態樣中，PD-L1 結合拮抗劑包括抗 PD-L1 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L1 與其一種或多種結合配偶體 (例如 PD-1 及 B7-1) 之相互作用引起的訊息轉導的其他分子。在一個實施例中，PD-L1 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L1 介導的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些態樣中，PD-L1 結合拮抗劑為抗 PD-L1 拮抗劑抗體。在另一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MPDL3280A (阿托珠單抗)，以商品名 TECENTRIQ™ 進行銷售，其 WHO 藥物資訊 (國際非專利藥物名稱) 見：Recommended INN: List 74，第 29 卷第 3 期，2015 (見第 387 頁)。在另一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 YW243.55.S70。在另一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MDX-1105。在另一具體態樣中，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MSB0015718C。在又一具體態樣，抗 PD-L1 拮抗劑抗體為 MEDI4736。

【0187】術語「PD-L2 結合拮抗劑」係指一種分子，其減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其任一種或多種結合配偶體（諸如 PD-1）之交互作用引起的信號轉導。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑為抑制 PD-L2 與其一種或多種結合伴侶之結合的分子。在具體態樣中，PD-L2 結合拮抗劑抑制 PD-L2 與 PD-1 之結合。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑包括抗 PD-L2 抗體、其抗原結合片段、免疫黏附素、融合蛋白、寡肽以及減少、阻斷、抑制、消除或干擾由 PD-L2 與其一種或多種結合伴侶 (例如 PD-1) 之交互作用引起的訊息轉

導的其他分子。在一個實施例中，PD-L2 結合拮抗劑減少了由 T 淋巴細胞上表現的細胞表面蛋白所介導或藉由其表現的負共刺激信號 (藉由 PD-L2 介導的信號)，從而減輕了功能障礙 T 細胞的功能障礙 (例如，增強效應子對抗原識別的反應)。在一些態樣中，PD-L2 結合拮抗劑為免疫黏附素。

生長抑制劑

【0188】在一些態樣中，額外的治療劑為生長抑製劑。例示性的生長抑製劑包括在 S 期以外的地方阻斷細胞週期進程的藥劑，例如誘導 G1 阻滯的藥物 (例如 DNA 烷化劑，如他莫昔芬、強體松、達卡巴嗪、甲氧乙胺、順鉑、甲胺蝶呤、5-氟尿嘧啶或 ara-C) 或誘導 M 期阻滯的藥物 (例如長春新鹼、長春鹼、紫杉烷 (例如紫杉醇和多西紫杉醇)、多柔比星、表柔比星、道諾黴素、依托泊苷或博來黴素)。

放射療法

【0189】在一些態樣中，額外的治療劑是放射療法。放射療法包括使用定向 γ 射線或 β 射線對細胞造成足夠的損害，從而限制其正常發揮功能的能力或完全破壞細胞。典型治療為一次投用，且典型劑量範圍為為每天 10 至 200 單位 (Grays)。

細胞毒性劑

【0190】在一些態樣中，額外的治療劑是細胞毒性劑，例如抑製或阻止細胞功能及/或引起細胞死亡或破壞的物質。細胞毒性劑包括但不限於放射性同位素 (例如，At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 和 Lu 的放射性同位素)；化學治療劑或藥物 (例如，甲胺蝶呤、阿黴素、長春花生物鹼 (長春新鹼、長春鹼、依托泊苷)，多柔比星、黴法蘭、絲裂黴素 C、氯芥苯丁酸、道諾黴素或其他嵌入劑)；生長抑制劑；酶及其片段，諸如核酸酶；抗

生素；毒素，諸如小分子毒素或細菌、真菌、植物或動物來源的酶活性毒素，包括其片段和/或變異體；以及抗腫瘤或抗癌劑。

抗癌療法

【0191】在一些實例中，該等方法包括向個體投予排除或外加雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之抗癌療法 (例如，抗腫瘤劑、化學治療劑、生長抑制劑、抗血管生成劑、放射療法或細胞毒性劑)。

【0192】在一些實例中，該方法進一步包括向患者投予有效量之額外治療劑。在一些實例中，額外治療劑選自抗腫瘤劑、化學治療劑、生長抑制劑、抗血管生成劑、放射療法、細胞毒性劑及其組合。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與化學療法或化學治療劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與放射治療劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與靶向療法或靶向治療劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與免疫療法或免疫治療劑，例如單株抗體聯合投予。在一些實例中，額外治療劑為針對共刺激分子之促效劑。在一些實例中，額外治療劑為針對共抑制分子之拮抗劑。

【0193】不希望受理論束縛，認為藉由促進共刺激分子或藉由抑制共抑制分子來增強 T 細胞刺激可促進腫瘤細胞死亡，從而治療癌症或延緩癌症進展。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對共刺激分子之促效劑聯合投予。在一些實例中，共刺激分子可包括 CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM 或 CD127。在一些實例中，針對共刺激分子之促效劑為結合 CD40、CD226、CD28、OX40、GITR、CD137、CD27、HVEM 或 CD127 之促效劑抗體。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對共抑制分子之拮抗劑聯合投予。在一些實例中，共抑制分子可包括 CTLA-4 (亦稱為 CD152)、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、

IDO、TIGIT、MICA/B 或精胺酸酶。在一些實例中，針對共抑制分子之拮抗劑為結合 CTLA-4、TIM-3、BTLA、VISTA、LAG-3、B7-H3、B7-H4、IDO、TIGIT、MICA/B 或精胺酸酶之拮抗劑抗體。

【0194】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 CTLA-4 (亦稱為 CD152) 之拮抗劑，例如阻斷抗體聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與伊匹木單抗 (亦稱為 MDX-010、MDX-101 或 YERVOY®) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與曲美木單抗 (tremelimumab) (亦稱為替西木單抗 (ticilimumab) 或 CP-675,206) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 B7-H3 (亦稱為 CD276) 之拮抗劑，例如阻斷抗體聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 MGA271 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 TGF-β 之拮抗劑，例如美特木單抗 (metelimumab) (亦稱為 CAT-192)、弗雷木單抗 (fresolimumab) (亦稱為 GC1008) 或 LY2157299 聯合投予。

【0195】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與包含過繼轉移表現嵌合抗原受體 (CAR) 之 T 細胞 (例如細胞毒性 T 細胞或 CTL) 的治療聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與包含過繼轉移包含顯性失活 TGFβ 受體，例如顯性失活 TGFβ II 型受體之 T 細胞的治療聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與包含 HERCREEM 方案 (參見例如 ClinicalTrials.gov 標識符 NCT00889954) 之治療聯合投予。

【0196】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 CD137 之促效劑 (亦稱為 TNFRSF9、4-1BB 或 ILA)，例如活化抗體聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與烏瑞蘆單抗 (urelumab) (亦稱為 BMS-663513) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體

可與針對 CD40 之促效劑，例如活化抗體聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 CP-870893 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 OX40 (亦稱為 CD134) 之促效劑，例如活化抗體聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與抗 OX40 抗體 (例如 AgonOX) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 CD27 之促效劑，例如活化抗體聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 CDX-1127 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對吲哚胺-2,3-雙加氧酶 (IDO) 之拮抗劑聯合投予。在一些情況下，IDO 拮抗劑為 1-甲基-D-色胺酸 (亦稱為 1-D-MT)。

【0197】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與抗體-藥物結合物聯合投予。在一些實例中，抗體-藥物結合物包含美登新城或單甲基奧瑞他汀 E (MMAE)。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與抗 NaPi2b 抗體-MMAE 結合物 (亦稱為 DNIB0600A 或 RG7599) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與曲妥珠單抗美坦新 (亦稱為 T-DM1、ado-曲妥珠單抗美坦新或 KADCYLA®，Genentech) 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 DMUC5754A 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與靶向內皮素 B 受體 (EDNBR) 之抗體-藥物結合物，例如與 MMAE 結合的針對 EDNBR 之抗體聯合投予。

【0198】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與抗血管生成劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對 VEGF，例如 VEGF-A 之抗體聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與貝伐單抗 (亦稱為 AVASTIN®，Genentech) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與針對血管生成素 2 (亦稱為 Ang2) 之

抗體聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 MEDI3617 聯合投予。

【0199】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與抗腫瘤劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與靶向 CSF-1R (亦稱為 M-CSFR 或 CD115) 之藥劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與抗 CSF-1R (亦稱為 IMC-CS4) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與干擾素，例如干擾素 α 或干擾素 γ 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 Roferon-A (亦稱為重組干擾素 α-2a) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 GM-CSF (亦稱為重組人顆粒球巨噬細胞集落刺激因子、rhu GM-CSF、沙格司亭 (sargramostim) 或 LEUKINE®) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 IL-2 (亦稱為阿地介白素或 PROLEUKIN®) 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 IL-12 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與靶向 CD20 之抗體聯合投予。在一些實例中，靶向 CD20 之抗體為奧比妥珠單抗 (亦稱為 GA101 或 GAZYVA®) 或利妥昔單抗。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與靶向 GITR 之抗體聯合投予。在一些實例中，靶向 GITR 之抗體為 TRX518。

【0200】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與癌症疫苗聯合投予。在一些實例中，癌症疫苗為肽癌症疫苗，在一些情況下為個性化肽疫苗。在一些實例中，肽癌症疫苗為多價長肽、多肽、肽混合物、雜合肽或肽脈沖之樹突細胞疫苗 (參見例如 Yamada 等人, *Cancer Sci.* 104:14-21, 2013)。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与佐劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與包含 TLR 促效劑，例如 Poly-ICLC (亦稱為 HILTONOL®)、LPS、MPL 或 CpG ODN 之治療聯合投予。在一些實

例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與腫瘤壞死因子 (TNF) α 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 IL-1 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 HMGB1 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 IL-10 拮抗劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 IL-4 拮抗劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 IL-13 拮抗劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 HVEM 拮抗劑聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 ICOS 促效劑聯合投予，例如藉由投予 ICOS-L 或針對 ICOS 之促效性抗體。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与靶向 CX3CL1 之治療聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与靶向 CXCL9 之治療聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与靶向 CXCL10 之治療聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与靶向 CCL5 之治療聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 LFA-1 或 ICAM1 促效劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與選擇素促效劑聯合投予。

【0201】在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与靶向療法聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 B-Raf 抑制劑聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與維莫非尼 (vemurafenib) (亦稱為 ZELBORAF®) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與達拉非尼 (dabrafenib) (亦稱為 TAFINLAR®) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與厄洛替尼 (亦稱為 TARCEVA®) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 MEK 抑制劑，諸如 MEK1 (亦稱為 MAP2K1) 或 MEK2 (亦稱為 MAP2K2) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與考比替尼

(cobimetinib) (亦稱為 GDC-0973 或 XL-518) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與曲美替尼 (trametinib) (亦稱為 MEKINIST®) 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 K-Ras 抑制劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 c-Met 抑制劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與奧那圖珠單抗 (onartuzumab) (亦稱為 MetMAb) 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 Alk 抑制劑聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與AF802 (亦稱為 CH5424802 或艾樂替尼 (alectinib)) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與磷脂醯肌醇 3-激酶 (PI3K) 抑制劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 BKM120 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與艾德昔布 (idelalisib) (亦稱為 GS-1101 或 CAL-101) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與哌立福辛 (亦稱為 KRX-0401) 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 Akt 抑制劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 MK2206 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 GSK690693 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 GDC-0941 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 mTOR 抑制劑聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與西羅莫司 (sirolimus) (亦稱為雷帕黴素) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與替西羅莫司 (temsirolimus) (亦稱為 CCI-779 或 TORISEL®) 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與依維莫司 (everolimus) (亦稱為 RAD001) 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與利達福莫司 (ridaforolimus) (亦稱為 AP-23573、MK-8669 或 地福莫司 (deforolimus)) 聯合投

予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 OSI-027 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 AZD8055 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 INK128 聯合投予。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与雙重 PI3K/mTOR 抑制劑聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 XL765 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 GDC-0980 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與BEZ235 (亦稱為 NVP-BEZ235) 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 BGT226 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 GSK2126458 聯合投予。在一些情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可与 PF-04691502 聯合投予。在某些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與 PF-05212384 (亦稱為 PKI-587) 聯合投予。

【0202】在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可與化學治療劑聯合投予。化學治療劑為可用於治療癌症之化合物。例示性化學治療劑包括但不限於厄洛替尼 (TARCEVA®，Genentech/OSI Pharm.)、用於調節或抑制對腫瘤之激素作用的抗激素劑，諸如抗雌激素及選擇性雌激素受體調節劑 (SERM)，抗體，例如阿侖單抗 (Campath)、貝伐單抗 (AVASTIN®，Genentech)；西妥昔單抗 (ERBITUX®，Imclone)；帕尼單抗 (VECTIBIX®，Amgen)、利妥昔單抗 (RITUXAN®，Genentech/Biogen Idec)、帕妥珠單抗 (OMNITARG®，2C4，Genentech) 或曲妥珠單抗 (HERCEPTIN®，Genentech)、EGFR 抑制劑 (EGFR 拮抗劑)、酪胺酸激酶抑制劑，且化學治療劑亦包括具有鎮痛、解熱及消炎作用的非甾體消炎藥 (NSAID)。

【0203】在本文所述之方法涉及組合療法，諸如上文提及之特定組合療法的實例中，組合療法包括雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體與一種或多種額外

治療劑之共投予，且此類共投予可為組合投予 (其中兩種或更多種治療劑包含在相同或獨立調配物中) 或獨立投予，在此情況下，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之投予可發生在投予一種或多種額外治療劑之前、與其同時及/或在其之後。在一個實施例中，投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體及投予額外治療劑或暴露於放射療法可彼此發生在約一個月內，或發生在約一週、兩週或三週內，或發生在約一天、兩天、三天、四天、五天或六天內。

【0204】在一些態樣中，受試者不具有增加的 CRS 風險 (例如，在用雙特異性抗體或 CAR-T 療法治療期間未經歷 3+ 級 CRS；不具有可偵測循環漿細胞；及/或不具有廣泛髓外疾病)。

D. 癌症

【0205】本文所述之本發明的任何方法可用於治療癌症，諸如 B 細胞增殖病症，包括多發性骨髓瘤 (MM)，其可為複發性或難治性 (R/R) MM。在一些態樣中，患者已接受至少三個針對 B 細胞增殖病症 (例如，MM) 之先前治療方案，例如為 4L+，例如已接受三個、四個、五個、六個或多於六個先前治療方案。例如，患者可能已暴露蛋白酶體抑制劑 (PI)、免疫調節藥物 (IMiD)、自體幹細胞移植 (ASCT)、抗 CD38 療法 (例如抗 CD38 抗體療法，例如達雷木單抗療法)、CAR-T 療法或包含雙特異性抗體之療法。在某些實例中，患者已暴露 PI、IMiD 及抗 CD38 療法中之所有三者。可根據本文所述之方法用雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體治療之 B 細胞增殖病症/惡性腫瘤的其他實例包括但不限於非霍奇金淋巴瘤 (NHL)，包括彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)，其可為複發性或難治性 DLBCL，以及其他癌症，包括生發中心 B 細胞樣 (GCB) 彌漫性大 B 細胞淋巴瘤 (DLBCL)、活化 B 細胞樣 (ABC) DLBCL、濾泡性淋巴瘤 (FL)、套細胞淋巴瘤 (MCL)、急性髓性白血病 (AML)、慢性淋巴性白血病 (CLL)、邊緣區淋巴瘤 (MZL)、小淋巴球性白血病 (SLL)、淋巴漿細胞性淋巴瘤 (LL)、瓦氏

巨球蛋白血症 (WM)、中樞神經系統淋巴瘤 (CNSL)、伯基特氏淋巴瘤 (BL)、B 細胞幼淋巴球白血病、脾邊緣區淋巴瘤、毛細胞白血病、脾淋巴瘤/白血病、無法分類、脾彌漫性紅髓小 B 細胞淋巴瘤、變異型毛細胞白血病、重鏈病 (α 重鏈病、γ 重鏈病、μ 重鏈病)、漿細胞骨髓瘤、骨孤立性漿細胞瘤、骨外漿細胞瘤、黏膜相關淋巴組織結外邊緣區淋巴瘤 (MALT淋巴瘤)、淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒淋巴結邊緣區淋巴瘤、小兒濾泡性淋巴瘤、原發性皮膚濾泡中心淋巴瘤、富含 T 細胞/組織細胞之大 B 細胞淋巴瘤、CNS 之原發性 DLBCL、原發性皮膚 DLBCL、腿型、老年人 EBV 陽性 DLBCL、與慢性炎症相關之 DLBCL、淋巴瘤樣肉芽腫、原發性縱隔 (胸腺) 大 B 細胞淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、ALK 陽性大 B 細胞淋巴瘤、漿母細胞淋巴瘤、HHV8 相關多中心卡斯特萊曼病引起的大 B 細胞淋巴瘤、原發性滲出性淋巴瘤：B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與伯基特氏淋巴瘤之間的特徵，以及 B 細胞淋巴瘤，無法分類，具有介於 DLBCL 與經典霍奇金氏淋巴瘤之間的特徵。B 細胞增殖病症之其他實例包括但不限於多發性骨髓瘤 (MM)；低級/濾泡性 NHL；小淋巴球 (SL) NHL；中級/濾泡性 NHL；中級彌漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小非裂解細胞 NHL；大塊病 NHL；AIDS 相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞白血病 (ALL)；慢性骨髓母細胞性白血病;及移植後淋巴增生性病症 (PTLD)。癌症之另外的實例包括但不限於癌瘤、淋巴瘤、母細胞瘤、肉瘤及白血病或淋巴惡性病，包括 B 細胞淋巴瘤。此類癌症之更具體實例包括但不限於低級/濾泡性 NHL；小淋巴球 (SL) NHL；中級/濾泡性 NHL；中級彌漫性 NHL；高級免疫母細胞 NHL；高級淋巴母細胞 NHL；高級小非裂解細胞 NHL；大塊病 NHL；AIDS 相關淋巴瘤；及急性淋巴母細胞白血病 (ALL)；慢性骨髓母細胞性白血病;及移植後淋巴增生性病症 (PTLD)。可根據本文所述之方法用雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體治療之實體腫瘤包括鱗狀細胞

癌 (例如，上皮鱗狀細胞癌)、肺癌包括小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌及肺鱗狀細胞癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌 (gastric/stomach cancer)，包括胃腸道癌及胃腸道間質癌、胰臟癌、膠質母細胞瘤、子宮頸癌、卵巢癌、肝癌、膀胱癌、尿道癌、肝癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮內膜癌或子宮癌、唾液腺癌、腎癌 (kidney/renal cancer)、前列腺癌、外陰癌、甲狀腺癌、肝癌、肛門癌、陰莖癌、黑色素瘤、淺表擴散性黑色素瘤、惡性雀斑樣痣黑色素瘤、肢端雀斑樣痣黑色素瘤、結節性黑色素瘤、以及與母斑病 (phakomatoses) 相關之異常血管增生、水腫 (諸如與腦腫瘤相關之水腫)、梅格斯氏症候群 (Meigs' syndrome)、腦癌以及頭頸癌及相關轉移。在某些實施例中，適合用本發明之抗體治療之癌症包括乳癌、結腸直腸癌、直腸癌、非小細胞肺癌、膠質母細胞瘤、非霍奇金氏淋巴瘤 (NHL)、腎細胞癌、前列腺癌、肝癌、胰臟癌、軟組織肉瘤、卡波西肉瘤 (Kaposi's sarcoma)、類癌、頭頸癌、卵巢癌及間皮瘤。

E. 先前抗癌療法

【0206】在一些態樣中，受試者先前已接受 B 細胞增殖病症 (例如，MM) 治療。在一些態樣中，受試者已接受至少一、二、三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五個或多於十五個針對 B細胞增殖病症之治療方案，例如為 2L+、3L+、4L+、5L+、6L+、7L+、8L+、9L+、10L+、11L+、12L+、13L+、14L+ 或 15L+。在一些態樣中，受試者已接受至少三個針對 B 細胞增殖病症 (例如，MM) 之先前治療方案，例如為 4L+，例如已接受三、四、五、六、七、八、九、十、十一、十二、十三、十四、十五個或多於十五個治療方案。在一些態樣中，受試者患有複發性或難治性 (R/R) 多發性骨髓瘤 (MM)，例如患有 4L+ R/R MM。

【0207】在一些態樣中，先前治療方案包括以下中之一者或多者：蛋白酶體抑制劑 (PI)，例如硼替佐米、卡非佐米或伊沙佐米；免疫調節藥物 (IMiD)，例如沙利度胺、來那度胺或泊馬度胺；自體幹細胞移植 (ASCT)；抗 CD38 劑，例如達雷木單抗 (DARZALEX®) (美國專利號：7,829,673 及美國公開號：20160067205 A1)、「MOR202」(美國專利號：8,263,746)；伊沙妥昔單抗 (SAR-650984)；CAR-T 療法；包含雙特異性抗體之療法；抗 SLAMF7 治療劑 (例如抗 SLAMF7 抗體，例如埃羅妥珠單抗)；出核抑制劑 (例如塞利尼索)；及組蛋白去乙醯酶 (HDAC) 抑制劑 (例如帕比司他)。在一些態樣中，先前治療方案包括抗體-藥物結合物 (ADC)。在一些態樣中，先前治療方案包括 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 定向療法，例如靶向 BCMA 之抗體-藥物結合物 (BCMA-ADC)。

【0208】在一些態樣中，先前治療方案包括蛋白酶體抑制劑 (PI)、IMiD 及抗 CD38 劑 (例如達雷木單抗) 中之所有三者。

【0209】在一些態樣中，B 細胞增殖病症 (例如 MM) 難以用治療方案治療，例如難以用以下中之一者或多者治療：達雷木單抗、PI、IMiD、ASCT、抗 CD38 劑、CAR-T 療法，包含雙特異性抗體之療法、抗 SLAMF7 治療劑、出核抑制劑、HDAC 抑制劑、ADC 或 BCMA 定向療法。在一些態樣中，B 細胞增殖病症 (例如 MM) 難以用達雷木單抗治療。

F.風險受益情形

【0210】用雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體治療，本文所述之方法可為患有癌症 (例如多發性骨髓瘤 (MM)，例如複發性或難治性 (R/R) MM)，例如 4L+R/R MM 之患者帶來改善的受益風險情形。在一些實例中，使用本文所述的導致在分次、劑量遞增給藥方案之背景下投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之方法的治療可使得在使用本發明之分次、劑量遞增給藥方案用雙特異性抗

FcRH5/抗 CD3 抗體治療後，相對於使用非分次給藥方案用雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體治療，不良事件減少 (例如，減少 20% 或更多、25% 或更多、30% 或更多、35% 或更多、40% 或更多、45% 或更多、50% 或更多、55% 或更多、60% 或更多、65% 或更多、70% 或更高， 75% 或更多、80% 或更多、85% 或更多、90% 或更多、95% 或更多、96% 或更多、97% 或更多、98% 或更多、或 99% 或更多) 或完全抑制 (100% 減少)，該等不良事件諸如細胞介素驅動之毒性 (例如細胞介素釋放症候群 (CRS))、輸注相關反應 (IRR)、巨噬細胞活化症候群 (MAS)、神經系統毒性、重度腫瘤溶解症候群 (TLS)、嗜中性白血球減少症、血小板減少症、肝酵素升高及/或中樞神經系統 (CNS) 毒性。

G.安全性及有效性

i.安全性

【0211】在一些態樣中，小於 15% (例如小於 14%、小於 13%、小於 12%、小於 11%、小於 10%、小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2% 或小於 1%) 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 3 級或 4 級細胞介素釋放症候群 (CRS)。在一些態樣中，小於 5% 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 3 級或 4 級 CRS。

【0212】在一些態樣中，小於 10% (例如小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%或小於 1%) 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 4+ 級 CRS。在一些態樣中，小於 3% 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 4+ 級 CRS。在一些態樣中，無患者經歷 4+ 級 CRS。

【0213】在一些態樣中，小於 10% (例如小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%或小於 1%) 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 3 級 CRS。在一些態樣中，小於 5% 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 3 級 CRS。在一些態樣中，無患者經歷 3 級 CRS。

【0214】在一些態樣中，2+ 級 CRS 事件僅發生在第一治療週期中。在一些態樣中，2 級 CRS 事件僅發生在第一治療週期中。在一些態樣中，不發生 2 級 CRS 事件。

【0215】在一些態樣中，小於 3% 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 4+ 級 CRS，小於 5% 的使用本文所述之方法治療之患者經歷 3 級 CRS，且 2+ 級 CRS 事件僅發生在第一治療週期。

【0216】在一些態樣中，不發生 3+ 級 CRS 事件，且 2 級 CRS 事件僅在第一治療週期中發生。

【0217】在一些態樣中，免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 之症狀僅限於意識模糊、定向力障礙及表現性失語，且用類固醇解決。

【0218】在一些態樣中，小於 10% (例如小於 9%、小於 8%、小於 7%、小於 6%、小於 5%、小於 4%、小於 3%、小於 2%或小於 1%) 的使用本文所述之方法治療之患者經歷癲癇發作或其他 3+ 級神經系統不良事件。在一些態樣中，小於 5% 之患者經歷癲癇發作或其他 3+ 級神經系統不良事件。在一些態樣中，無患者經歷癲癇發作或其他 3+ 級神經系統不良事件。

【0219】在一些態樣中，所有神經系統症狀均為自限性的，或用類固醇及/或托珠單抗療法解決。

ii. 療效

【0220】在一些態樣中，使用本文所述之方法治療之患者的總體緩解率 (ORR) 為至少 25%，例如為至少 30%、35%、40%、45%、50%、55%、60% 、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99% 或 100%。在一些態樣中，ORR 為至少 40%。在一些態樣中，ORR為至少 45% (例如至少 45%、45.5%、46%、46.5%、47%、47.5%、48%、48.5%、49%、49.5% 或 50%)、至少 55% 或至少 65%。在一些態樣中，ORR 為至少 47.2%。在一些態樣中，ORR 為約

47.2%。在一些態樣中，ORR 為 75% 或更高。在一些態樣中，至少 1% 之患者(例如至少 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%、40%、41%、42%、43%、44%、45%、46%、47%、48%、49%、50%、51%、52%、53%、54%、55%、56%、57%、58%、59%、60%、61%、62%、63%、64%、65%、66%、67%、68%、69%、70%、71%、72%、73%、74%、75%、76%、77%、78%、79%、80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99% 或 100% 之患者) 具有完全緩解 (CR) 或極好部分緩解 (VGPR)。在一些態樣中，ORR 為 40%-50%，且 10%-20% 之患者具有 CR 或 VGPR。在一些態樣中，ORR 為至少 40%，且至少 20% 之患者具有 CR 或 VGPR。

【0221】在一些態樣中，使用本文所述之方法治療之患者的平均緩解持續時間 (DoR) 為至少兩個月，例如至少三個月、至少四個月、至少五個月、至少六個月、至少七個月、至少八個月、至少九個月、至少十個月、至少十一個月、至少一年或一年以上。在一些態樣中，平均 DoR 至少為四個月。在一些態樣中，平均 DoR 至少為五個月。在一些態樣中，平均 DoR 至少為七個月。

【0222】在一些態樣中，使用本文所述之方法治療之患者的六個月無進展存活 (PFS) 率為至少 10%，例如為至少 15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、99% 或 100%。在一些態樣中，六個月 PFS 率為至少 25%。在一些態樣中，六個月 PFS 率為至少 40%。在一些態樣中，六個月 PFS 率為至少 55%。

H.投予方法

【0223】方法可涉及藉由任何合適的方式投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體 (及/或任何額外治療劑)，包括腸胃外、肺內及鼻內，且若需要局部治療，則包括病灶內投予。腸胃外輸注包括靜脈內、皮下、肌肉內、動脈內及腹膜內投予途徑。在一些實施例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體藉由靜脈內輸注投予。在其他實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體係皮下投予。

【0224】在一些實例中，與藉由皮下注射投予之相同雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體相比，藉由靜脈注射投予之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體在患者中表現出更小的毒性反應 (亦即，更少的非所欲作用)，或反之亦然。

【0225】在一些態樣中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體在 4 小時 (± 15 分鐘) 內靜脈內投予，例如，抗體之第一劑量在 4 小時 ± 15 分鐘內投予。

【0226】在一些態樣中，抗體之第一劑量及第二劑量以小於四小時 (例如小於三小時、小於兩小時或小於一小時) 之中位輸注時間靜脈內投予，且抗體之另外的劑量以小於 120 分鐘 (例如小於 90 分鐘、小於 60 分鐘或小於 30 分鐘) 之中位輸注時間靜脈內投予。

【0227】在一些態樣中，抗體之第一劑量及第二劑量以小於三小時之中位輸注時間靜脈內投予，且抗體之另外的劑量以小於 90 分鐘之中位輸注時間靜脈內投予。

【0228】在一些態樣中，抗體之第一劑量及第二劑量以小於三小時之中位輸注時間靜脈內投予，且抗體之另外的劑量以小於 60 分鐘之中位輸注時間靜脈內投予。在一些態樣中，患者在抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之一次或多次投予期間住院 (例如住院 72 小時、48 小時、24 小時或小於 24 小時)，例如在 C1D1 (第 1 週期，劑量 1) 或 C1D1 及 C1D2 (第 1 週期，劑量 2) 住院。在一些態樣中，患者在投予 C1D1 及 C1D2 後住院 72 小時。在一些態樣中，患者在投予

C1D1 及 C1D2 後住院 24 小時。在一些態樣中，患者在投予任何劑量之抗 FcRH5/抗 CD3 抗體後未住院。

【0229】對於本文所述之所有方法，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體將以符合良好醫學實踐之方式調配、給藥及投予。在這種情況下，考慮的因素包括待治療的具體障礙、待治療的具體哺乳動物、個別患者的臨床病症、障礙的原因、遞送藥物的部位、施用方法、施用日程及醫療從業者已知的其他因素。雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體不必但視情況與一種或多種目前用於預防或治療所討論之病症的藥劑一起調配。此類其他藥劑之有效量取決於調配物中存在之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體的量、病症或治療之類型以及上述其他因素。雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可經一系列治療適當地投予患者。

I.抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體

【0230】本文所述之方法包括向患有癌症 (例如多發性骨髓瘤，例如 R/R 多發性骨髓瘤) 之受試者投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體(亦即，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體)。

【0231】在一些實例中，本文所述之任何方法可包括投予雙特異性抗體，該雙特異性抗體包括具有第一結合域之抗 FcRH5 臂，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高度可變區 (HVR)：(a) 包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-

H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。

【0232】在一些實例中，本文所述之任何方法可包括投予雙特異性抗體，該雙特異性抗體包括具有包含以下六個 HVR 之第一結合域的抗 FcRH5 臂：(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。在一些實例中，雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。

【0233】在一些實例中，雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，該抗 FcRH5 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之VH 域及如 (b) 中之 VL 域。因此，在一些實例中，第

一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列。

【0234】在一些實例中，本文所述之任何方法可包括投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體，該雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體抗體包括具有第二結合域之抗 CD3 臂，該第一結合域包含選自以下之至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個高度可變區 (HVR)：(a) 包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列的 HVR-L3。在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。

【0235】在一些實例中，本文所述之任何方法可包括投予雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體，該抗體包括具有包含以下六個 HVR 之第二結合域的抗 CD3 臂：(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區

FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。

【0236】在一些實例中，雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之VH 域及如 (b) 中之 VL 域。因此，在一些實例中，第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0237】在一些實例中，本文所述之任何方法可包括投予雙特異性抗體，其包括 (1) 具有第一結合域之抗FcRH5臂，該第一結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之 HVR：a) 包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列的 HVR-L3，及 (2) 具有第二結合域之抗 CD3 臂，該第二結合域包含至少一個、兩個、三個、四個、五個或六個選自以下之 HVR：(a) 包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸

序列的 HVR-H2；(c) 包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列的 HVR-L3。

【0238】在一些實例中，本文所述之任何方法可包括投予雙特異性抗體，該雙特異性抗體包括 (1) 具有包含以下六個 HVR 之第一結合域的抗 FcRH5 臂：(a) 包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含QQHYSPPYT (SEQ ID NO:6) 之胺基酸序列的 HVR-L3，及 (2) 具有包含以下六個 HVR 之第二結合域的抗CD3臂：(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【0239】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及 (2) 分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)，及/或分別包含

SEQ ID NO: 29-32 之序列的輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4 中之至少一者 (例如 1、2、3 或 4 者)。在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 分別包含 SEQ ID NO: 17-20 之序列的所有四個重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4，及/或分別包含 SEQ ID NO: 21-24 之序列的所有四個輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4，及 (2) 分別包含 SEQ ID NO: 25-28 之序列的所有四個重鏈骨架區 FR-H1、FR-H2、FR-H3 及 FR-H4，及/或分別包含 SEQ ID NO: 29-32 之序列的所有四個輕鏈骨架區 FR-L1、FR-L2、FR-L3 及 FR-L4。

【0240】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 抗 FcRH5 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之VH 域及如 (b) 中之 VL 域；及 (2) 抗 CD3 臂，該臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之VH 域及如 (b) 中之 VL 域。在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含 (1) 第一結合域，該第一結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID

NO:7 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及 (2) 第二結合域，該第二結合域包含 VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列，及 VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0241】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，其包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)，其中 (a) H1 包含與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，及/或 (b) L1 包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列。

【0242】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，其包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)，其中 (a) H1 包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，及/或 (b) L1 包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列。

【0243】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，其包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，其中 (a) H2 包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列，及/或 (b) L2 包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列。

【0244】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，其中 (a) H2 包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列，及/或 (b) L2 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。

【0245】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含：抗 FcRH5 臂，其包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)；以及抗 CD3 臂，其包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，且其中 (a) H1 包含與 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(b) L1 包含與 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(c) H2 包含與 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及 (d) L2 包含與 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列具有至少 90% 序列同一性 (例如，至少 91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、或 99% 序列同一性) 之胺基酸序列或 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。

【0246】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體包含：抗 FcRH5 臂，其包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)；以及抗 CD3 臂，其包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，且其中 (a) H1 包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；(b) L1 包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；(c) H2 包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及 (d) L2 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。

【0247】在一些實例中，抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體為 Cevostamab。

【0248】在一些實例中，根據上述任一上述實施例之抗 FcRH5/抗 CD3雙特異性抗體可單獨地或組合地併入任何特徵，如下文第 1-7 部分中所述。

1. 抗體親和力

【0249】在某些實施例中，本文提供的抗體具有之解離常數 (K_D) 為 ≤ 1 μM、≤ 250 nM、≤ 100 nM、≤ 15 nM、≤ 10 nM、≤ 6 nM、≤ 4 nM、≤ 2 nM、≤ 1 nM、≤ 0.1 nM、≤ 0.01 nM 或 ≤ 0.001 nM (例如 10^{-8} M 或更低，例如 10^{-8} M 至 10^{-13} M，例如 10^{-9} M 至 10^{-13} M)。

【0250】在一個實施例中，K_D係藉由放射性標記的抗原結合測定 (RIA) 來測量。在一個態樣中，RIA 是用所關注的抗體的 Fab 形式及其抗原來進行。例如，藉由在連續系列未標記的抗原存在下用最小濃度的 (^{125}I) 標記的抗原平衡 Fab，然後用抗 Fab 抗體塗覆的板捕獲結合的抗原，來測量 Fab 對抗原的溶液結合親和力 (參見例如 Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881(1999))。為確定測定的條件，用溶於 50 mM 碳酸鈉 (pH 9.6) 中的 5 μg/mL 捕獲抗 Fab 抗體 (Cappel Labs) 將 MICROTITER® 多孔板 (Thermo Scientific) 包被隔夜，然後用溶於 PBS 中的 2% (w/v) 牛血清白蛋白在室溫 (約 23°C) 下將其阻斷。在非吸附板 (Nunc #269620) 中，將 100 pM 或 26 pM [^{125}I]-抗原與目標 Fab 的系列稀釋液混合 (例如，與 Presta 等人在 *Cancer Res.* 57: 4593-4599 (1997) 中所述之抗 VEGF 抗體 Fab-12 的評估結果一致)。然後將目標 Fab 過夜孵育；但是，可繼續孵育更長時間 (例如約 65 小時)，以確保達到平衡。此後，將混合物轉移至捕獲板上，在室溫下進行孵育 (例如，孵育 1 小時)。然後除去溶液，用溶於 PBS 中的 0.1% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20®) 將板洗滌八次。當板乾燥後，將閃爍劑 (MICROSCINT-20™；Packard) 以 150 μL/孔的量加入，並利用 TOPCOUNT™ 伽瑪計數器 (Packard) 進行 10 分鐘計數。選擇提供小於或等於最大結合濃度的 20% 的各種 Fab 的濃度以用於競爭性結合測定中。

【0251】根據另一實例，K_D 使用 BIACORE® 表面電漿子共振測定法測得。例如，使用 BIACORE®-2000 或 BIACORE ®-3000 (BIAcore, Inc.，Piscataway，NJ) 在 37°C 下用固定化抗原 CM5 晶片以約 10 反應單位 (RU) 進行測定。在一個態樣中，根據供應商的說明，用 *N*-乙基-*N'*-(3-二甲基胺基丙基)-碳二亞胺鹽酸鹽 (EDC) 和 *N*-羥基琥珀醯亞胺 (NHS) 活化羧甲基化葡聚醣生物感測器晶片 (CM5，BIACORE, Inc.)。用 10 mM 醋酸鈉 (pH 4.8) 將抗原稀釋至 5 μg/mL (約 0.2 μM)，然後以 5 μL/min的流速注入，以獲得大約 10 反應單位 (RU) 的偶合蛋白。注入抗原後，注入 1 M 乙醇胺以封閉未反應的基團。在動力學測量中，將 Fab 之兩倍連續稀釋液 (0.78 nM 至 500 nM) 在 37°C 下以約 25 μL/min 的流速注入含 0.05% 聚山梨糖醇酯 20 (TWEEN-20™) 界面活性劑 (PBST) 的 PBS 中。透過同時擬合結合和解離感測圖，使用簡單的一對一 Langmuir 結合模型 (BIACORE® 評估軟體版本 3.2) 計算結合速率 (k_{on} 或 k_a) 和解離速率 (k_{off} 或 k_d)。平衡解離常數 (K_D) 藉由 k_{off}/k_{on} 比率計算得出。參見例如：Chen 等人，*J. Mol. Biol.* 293:865-881 (1999)。若藉由上述表面電漿子共振測定法測得的結合率 (on-rate) 超過 10^6 $M^{-1}s^{-1}$，則可以使用螢光淬滅技術測定結合率，該技術可測量 37°C 下 PBS (pH 7.2) 中的 20 nM 抗原抗體 (Fab 形式) 在存在濃度升高的抗原的情況下螢光發射強度的增加或減少 (激發波長 = 295 nm；發射波長 = 340 nm，帶通 16 nm)，該抗原濃度可藉由分光光度計諸如停流分光光度計 (Aviv Instruments) 或帶有攪拌比色皿的 8000 系列 SLM-AMINCO™ 分光光度計 (ThermoSpectronic) 測得。

2. *抗體片段*

【0252】在某些實施例中，本文提供之抗體 (例如抗 FcRH5/抗 CD3 TDB) 為結合 FcRH5 及 CD3 之抗體片段。抗體片段包括但不限於 Fab、Fab'、Fab'-SH、$F(ab')_2$、Fv 和 scFv 片段以及下文所述之其他片段。關於某些抗體片段的

綜述，參見 Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)。關於 scFv 片段的綜述，參見例如 Pluckthün，*The Pharmacology of Monoclonal Antibodies*，第 113卷，Rosenburg 及 Moore 編，Springer-Verlag，New York，第 269-315 頁 (1994)；亦可參見 WO 93/16185；及美國專利第 5,571,894 號及第 5,587,458 號。關於包含補救受體結合抗原決定位殘基且具有增加的體內半衰期之 Fab 及 $F(ab')_2$ 片段的論述，參見美國專利號 5,869,046。

【0253】 雙功能抗體為具有兩個抗原結合位點 (其可係二價或雙特異性的) 之抗體片段。參見例如，EP 404,097；WO 1993/01161；Hudson 等人，*Nat. Med.* 9:129-134 (2003)；及 Hollinger 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448 (1993)。Hudson 等人 (*Nat. Med.* 9: 129-134，2003) 中亦描述了三功能抗體 (Triabodies)及四功能抗體(tetrabodies)。

【0254】 單域抗體為包含抗體之重鏈可變域之全部或部分或抗體之輕鏈可變域之全部或部分之抗體片段。在某些實施例中，單域抗體為人單域抗體 (Domantis, Inc.，Waltham, MA；參見例如美國第 6,248,516 B1 號專利)。

【0255】 抗體片段可藉由各種技術製造，包括但不限於如本文所述之完整抗體之蛋白水解消化以及重組宿主細胞 (例如*大腸桿菌*或噬菌體) 之產生。

3. 嵌合及人源化抗體

【0256】 在某些實施例中，本文提供之抗體 (例如抗 FcRH5/抗 CD3 TDB) 為嵌合抗體。某些嵌合抗體描述於例如美國專利號 4,816,567；及 Morrison 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81: 6851-6855 (1984)。在一個實例中，嵌合抗體包含非人可變區 (例如，來源於小鼠、大鼠、倉鼠、兔或非人類靈長類動物如猴的可變區) 及人恆定區。在又一個實例中，嵌合抗體為「類別轉換」抗體，其中類或子類相比於其親代抗體已發生變更。嵌合抗體包括其抗原結合片段。

【0257】在某些具體實例中，嵌合抗體為人源化抗體。通常，非人抗體為人源化抗體以降低對人的免疫原性，同時保留親代非人抗體之特異性及親和力。一般而言，人源化抗體包含一個或多個可變域，其中 HVR (或其部分) 例如源自於非人類抗體，且 FR (或其部分) 源自於人類抗體序列。人源化抗體視情況將包含人恆定區之至少一部分。在一些實施例中，人源化抗體中的一些 FR 殘基經來自非人抗體 (例如衍生 HVR 殘基之抗體) 之對應殘基取代，以例如恢復或改善抗體特異性或親和力。

【0258】人源化抗體及其製備方法綜述於例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008) 中，並且進一步描述於例如：Riechmann 等人，*Nature* 332:323-329 (1988)；Queen 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 86:10029-10033 (1989)；US 專利號 5, 821,337、7,527,791、6,982,321 和 7,087,409；Kashmiri 等人，*Methods* 36:25-34 (2005) (具體描述了決定區 (SDR) 接枝)；Padlan，*Mol. Immunol.* 28:489-498 (1991) (描述了「表面重塑」)；Dall'Acqua 等人，*Methods* 36:43-60 (2005) (描述了「FR 改組」)；Osbourn 等人，*Methods* 36:61-68 (2005)；及 Klimka 等人，*Br. J. Cancer*，83:252-260 (2000) (描述了 FR 改組的「導向選擇」法)。

【0259】可用於人源化的人框架區域包括但不限於： 使用「最佳匹配」方法選擇的框架區 (參見例如 Sims 等人 *J. Immunol.* 151:2296 (1993))；來源於輕鏈或重鏈可變區的特定子群的人抗體的共有序列的框架區 (參見例如：Carter 等人 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*，89: 4285 (1992)；及 Presta 等人 *J. Immunol.*，151: 2623 (1993))；人成熟的 (體細胞突變) 框架區或人種系框架區 (參見例如 Almagro 和 Fransson，*Front. Biosci.* 13: 1619-1633 (2008))；以及來源於篩選 FR 庫的框架區 (參見例如：Baca 等人，*J. Biol. Chem.* 272: 10678-10684 (1997)；及 Rosok 等人，*J. Biol. Chem.* 271: 22611-22618 (1996))。

4. 人類抗體

【0260】 在某些實施例中，本文提供之抗體 (例如抗 FcRH5/抗 CD3 TDB) 為人類抗體。可使用此領域中所公知的各種技術生產人抗體。人抗體一般性描述於：van Dijk 及 van de Winkel，*Curr. Opin. Pharmacol.* 5: 368-74 (2001)；及 Lonberg，*Curr. Opin. Immunol.* 20: 450-459 (2008)。

【0261】 可透過對轉基因動物投予免疫原來製備人抗體，該轉基因動物已被修飾以響應於抗原攻擊而產生完整的人抗體或具有人可變區的完整抗體。此等動物通常包含全部或部分人免疫球蛋白基因座，其取代內源性免疫球蛋白基因座，或存在於染色體外或隨機整合到動物的染色體中。在此等轉基因小鼠中，內源性免疫球蛋白基因座通常已被滅活。有關從轉基因動物中獲得人抗體的方法的綜述，參見 Lonberg，*Nat. Biotech.* 23:1117-1125 (2005)。另見例如：美國專利號 6,075,181 和 6,150,584 (描述了 XENOMOUSE™ 技術)；美國專利號 5,770,429 (描述了 HuMab® 技術)；美國專利號 7,041,870 (描述了 K-M MOUSE® 技術)；及美國專利申請公開號 US 2007/0061900 (描述了 VelociMouse® 技術)。由此等動物產生的來源於完整抗體之人可變區可經進一步修飾，例如藉由與不同的人恆定區結合來修飾。

【0262】 人抗體也可透過基於雜交瘤的方法進行製備。用於生產人單株抗體的人骨髓瘤和小鼠-人异源骨髓瘤細胞系已有描述。(參見例如 Kozbor *J. Immunol.*, 133: 3001 (1984)；Brodeur 等人, *Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications*, 第 51-63 頁 (Marcel Dekker, Inc., New York, 1987)；及 Boerner 等人, *J. Immunol.*, 147: 86 (1991))。經由人類 B 細胞雜交瘤技術產生的人類抗體亦描述於 Li 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 103:3557-3562 (2006) 中。其他方法包括描述於例如以下文獻中之彼等：美國第 7,189,826 號專利 (描述了由雜交瘤細胞系生產單株人類 IgM 抗體)，及 Ni, *Xiandai Mianyixue*,

26(4):265-268 (2006) (描述了人類-人類雜交瘤)。人雜交瘤技術 (Trioma 技術) 亦描述於以下各者中：Vollmers 及 Brandlein, *Histology and Histopathology*, 20(3):927-937 (2005)，及Vollmers 及 Brandlein, *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 27(3):185-91 (2005)。

【0263】 人抗體也可以藉由分離選自人源性噬菌體展示庫的 Fv 選殖株可變域序列來產生。然後可以將此等可變域序列與所需的人恆定域結合。下文描述了自抗體文庫中選擇人抗體之技術。

5. 多特異性抗體

【0264】 在任一上述態樣中，本文所提供之抗 FcRH5/抗 CD3 抗體為多特異性抗體，例如雙特異性抗體。多特異性抗體為對至少兩個不同位點具有結合特異性之抗體 (例如單株抗體)，例如對免疫效應細胞及除免疫效應細胞以外之靶細胞上的細胞表面抗原 (例如腫瘤抗原，例如 FcRH5) 具有結合特異性的抗體。在某些態樣中，結合特異性之一為對 FcRH5 的結合特異性，而其他特異性則為針對 CD3。

【0265】 在一些態樣中，細胞表面抗原可以低拷貝數在目標細胞上表現。例如，在一些態樣中，細胞表面抗原以每一目標細胞少於 35,000 個拷貝數被表現或存在。在一些實施例中，低拷貝數細胞表面抗原以每一目標細胞存在 100 至 35,000 個拷貝之間；每個目標細胞 100 至 30,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 到 25,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 至 20,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 到 15,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 到 10,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 至 5,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 至 2,000 個拷貝之間；每個目標細胞有 100 到 1,000 個拷貝之間；或每個目標細胞 100 到 500 個拷貝之間。細胞表面抗原的拷貝數可例如使用標準的 Scatchard 圖示來確定。

【0266】在一些實施例中，雙特異性抗體可用於將細胞毒性劑定位於表現腫瘤抗原 (例如 FcRH5) 的細胞。雙特異性抗體可製成全長抗體或抗體片段。

【0267】製備多特異性抗體之技術包括但不限於具有不同特異性之兩個免疫球蛋白重鏈-輕鏈對的重組共表現 (參見 Milstein 及 Cuello, *Nature* 305: 537 (1983))、WO 93/08829 及 Traunecker 等人, *EMBO J.* 10: 3655 (1991))，及「杵-臼」工程化 (參見例如美國專利第 5,731,168 號)。多特異性抗體的「杵和臼 (Knob-in-hole)」工程可用於產生包含杵狀物 (Knob) 的第一臂以及包含第一臂之杵狀物可結合於其中的臼狀物 (hole) 的第二臂。在一個實施例中，本發明的多特異性抗體的杵狀物可為抗 CD3 臂。或者，在一個實施例中，本發明的多特異性抗體的杵狀物可為抗-目標/抗原臂。在一個實施例中，本發明的多特異性抗體的臼狀物可為抗 CD3 臂。或者，在一個實施例中，本發明的多特異性抗體的臼狀物可為抗-目標/抗原臂。

【0268】多特異性抗體亦可使用免疫球蛋白交叉 (immunoglobulin crossover) (亦稱為 Fab 域交換或 CrossMab 型式) 技術進行工程化 (參見例如 WO2009/080253；Schaefer 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:11187-11192 (2011))。多特異性抗體亦可藉由以下方法進行製備：用於製備抗體 Fc-異二聚體分子之工程靜電轉向效應 (WO 2009/089004A1)；交聯兩個或更多個抗體或片段(參見例如美國專利第 4,676,980 號；及 Brennan 等人, *Science*, 229: 81 (1985))；使用白胺酸拉鏈產生雙特異性抗體 (參見例如 Kostelny 等人, *J. Immunol.*, 148(5):1547-1553 (1992))；使用「雙抗體」技術以用於製備雙特異性抗體片段 (參見例如 Hollinger 等人, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90:6444-6448 (1993))；以及使用單鏈 Fv (sFv) 二聚體 (參見例如 Gruber 等人, *J. Immunol.*, 152:5368 (1994))；以及按照例如 Tutt 等人 *J. Immunol.* 147: 60 (1991) 所述之方法製備三特異性抗體。

【0269】本文還包括具有三個或更多個抗原結合位點之工程化抗體，包括「章魚抗體」(Octopus antibodies) (參見例如 US 2006/0025576A1)。

【0270】雙特異性抗體或其抗原結合片段還包括「雙重作用 FAb」或「DAF」，其包含與 CD3 以及另一種不同抗原 (例如第二生物分子) 結合之抗原結合位點 (參見例如 US 2008/0069820)。

6. 抗體變異體

【0271】在一些態樣中，考慮了本發明之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體的胺基酸序列變異體。例如，可能希望改善抗體的結合親和力及/或其他生物學特性。可藉由將適當的修飾引入編碼抗體的核苷酸序列中，或藉由肽合成來製備抗體之胺基酸序列變體。此等修飾包括例如抗體之胺基酸序列中的殘基的缺失及/或插入及/或取代。可實施缺失、插入和取代之任意組合以得到最終構建體，前提條件是最終構建體具有所需之特徵，例如，抗原結合特徵。

a. 取代、插入及缺失變異體

【0272】在某些態樣中，提供了具有一個或多個胺基酸取代之抗體變異體。取代誘變的目標位點包括 CDR 和 FR。保守性替換列於表 3 之「優選取代」標題下。表 3 中之「例示性取代」標題下提供了更多實質性變更，並且下文將參考胺基酸側鏈類別進行進一步描述。可將胺基酸取代引入目標抗體中，並篩選具有所需活性之產物，例如，保留/改善的抗原結合特徵、降低的免疫原性或改善的 ADCC 或 CDC。

表 3. 例示性和優選胺基酸取代

原始 殘基	例示性 取代	較佳 取代
Ala (A)	Val；Leu；Ile	Val
Arg (R)	Lys；Gln；Asn	Lys
Asn (N)	Gln；His；Asp；Lys；Arg	Gln
Asp (D)	Glu；Asn	Glu
Cys (C)	Ser；Ala	Ser
Gln (Q)	Asn；Glu	Asn
Glu (E)	Asp；Gln	Asp
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Asn；Gln；Lys；Arg	Arg
Ile (I)	Leu；Val；Met；Ala；Phe；正白胺酸	Leu
Leu (L)	正白胺酸；Ile；Val；Met；Ala；Phe	Ile
Lys (K)	Arg；Gln；Asn	Arg
Met (M)	Leu；Phe；Ile	Leu
Phe (F)	Trp；Leu；Val；Ile；Ala；Tyr	Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Val；Ser	Ser
Trp (W)	Tyr；Phe	Tyr
Tyr (Y)	Trp；Phe；Thr；Ser	Phe
Val (V)	Ile；Leu；Met；Phe；Ala；正白胺酸	Leu

【0274】胺基酸可根據常見的側鏈特性進行分組：

(1) 疏水性：正白胺酸，Met，Ala，Val，Leu，Ile；

(2) 中性親水性：Cys、Ser、Thr、Asn、Gln；

(3) 酸性：Asp，Glu；

(4) 鹼性：His，Lys，Arg;

(5) 影響鏈取向之殘基：Gly，Pro；

(6) 芳香族：Trp，Tyr，Phe。

【0275】非保守取代需要將這些類別中之一類的成員交換為另一類的成員。

【0276】一種類型的取代變異體涉及取代一個或多個親代抗體 (例如，人源化或人抗體) 之高度可變區殘基。通常，選擇用於進一步研究之所得變異體將相對於親代抗體在某些生物學特性 (例如提高親和力、降低免疫原性) 上具有修飾 (例如，改善) 及/或基本上保留親代抗體之某些生物學特性。例示性取代變體是親和性成熟的抗體，其可以方便地產生，例如，使用基於噬菌體展示的親和性成熟技術，例如本文所述的那些。簡言之，一個或多個 CDR 殘基發生突變，並且變體抗體在噬菌體上展示並篩選出特定的生物學活性 (例如，結合親和力)。

【0277】可以在 CDR 中進行更改 (例如，取代)，以改善抗體親和力。此等修改可以在 CDR「熱點」中進行，即由密碼子編碼的殘基在體細胞成熟過程中經歷發生突變 (參見例如 Chowdhury，*Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)) 及/或與抗原接觸的殘基，並測試所得變異體 VH 或 VL 之結合親和力。藉由構築二級文庫且自其中重新選擇以實現親和力成熟已描述於例如 Hoogenboom 等人 *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (O'Brien 等人編, Human Press, Totowa, NJ, (2001)) 中。在親和力成熟的一些實施方案中，透過多種方法（例如，易錯 PCR、鏈改組或寡核苷酸定向誘變）中的任一種將多樣性引入選擇用於成熟的變異基因中。然後創建第二文庫。然後篩選該文庫，以識別具有所需之親和性的任何抗體變體。引入多樣性的另一種方法是 CDR 定向方法，其中將若干 CDR 殘基 (例如，每次 4-6 個殘基) 隨機化。可藉由例如丙胺酸掃描誘變或建模以特異性識別參與抗原結合的 CDR 殘基。特別地，CDR-H3 和 CDR-L3 經常成為靶點。

【0278】在某些實施例中，在一個或多個 CDR 內可能發生取代、插入或缺失，只要此等修改不顯著降低抗體以結合抗原的能力即可。例如，可在 CDR 中進行實質上不降低結合親和力的保守性改變 (例如，本文所提供之保守性取代)。例如，此等修改可能在 CDR 中之抗原接觸殘基之外。在上文提供之變異體 VH 和 VL 序列的某些實施例中，每個 CDR 均未改變，或包含不超過一個、兩個或三個胺基酸取代。

【0279】如 Cunningham 和 Wells (1989) (*Science*，244: 1081-1085) 所述，用於識別可能誘變的抗體殘基或區域的一種有用的方法稱為「丙胺酸掃描誘變」。在該方法中，識別殘基或目標殘基組 (例如，帶電荷的殘基，如 arg、asp、his、lys 和 glu)，並用中性或帶負電荷的胺基酸 (例如，丙胺酸或聚丙胺酸) 取代以確定抗體與抗原之相互作用是否受到影響。可在胺基酸位置引入更多取代，表明對初始取代具有良好的功能敏感性。可替代地或另外地，可使用抗原-抗體複合物之晶體結構來識別抗體與抗原之間的接觸點。此等接觸殘基和鄰近殘基可靶向或消除為取代的候選物。可篩選變體以確定其是否包含所需之特性。

【0280】胺基酸序列插入包括胺基及/或羧基末端融合體之長度，從一個殘基到包含一百個或更多殘基之多肽，以及單個或多個胺基酸殘基的序列內插入。末端插入的實例包括具有 N 端甲硫胺醯基殘基的抗體。抗體分子的其他插入變異體包括與抗體的 N- 或 C-端與增加抗體的血清半衰期的酶 (例如對於 ADEPT) 或多肽融合。

b. 醣基化變異體

【0281】在某些實施例中，可改變本發明之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體以增加或減少抗體醣基化之程度。本發明的抗 FcRH5 抗體中添加或缺失糖基

化位點可透過改變胺基酸序列以使得產生或去除一個或多個醣基化位點而方便地實現。

【0282】當抗體包含 Fc 區域時，可改變與其相連的碳水化合物。由哺乳動物細胞產生的天然抗體通常包含分支的雙觸角寡醣，該寡醣通常藉由 N-鍵聯附接至 Fc 區之 CH2 域的 Asn297。例如參見 Wright 等人，*TIBTECH* 15:26-32 (1997)。寡醣可包括各種碳水化合物，例如甘露醣、N-乙醯基葡醣胺 (GlcNAc)、半乳醣及唾液酸以及在雙觸角寡醣結構之「莖」中附接至 GlcNAc 的岩藻醣。在一些實施例中，可對本發明之抗體中的寡糖進行修飾，以產生具有某些改善之特性的抗體變體。

【0283】在一個實施例中，提供具有缺少 (直接或間接地) 連接至 Fc 區域之岩藻糖之碳水化合物結構的雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體變體。例如，此等抗體中的岩藻糖含量可為 1% 至 80%、1% 至 65%、5% 至 65% 或 20% 至 40%。藉由計算 Asn297 醣鏈中岩藻醣的平均含量來測定岩藻醣相對於藉由 MALDI-TOF 質譜術測得的連接至 Asn 297 的所有醣結構（例如，複合物、雜合和高甘露醣結構）的總和之含量，例如，WO 2008/077546 中所述。Asn297 係指位於 Fc 區域位置 297 附近之天冬醯胺殘基 (Fc 區域殘基的 EU 編號)；但是，Asn297 也可以位於位置 297 上游或下游大約 ±3 個胺基酸處，即由於抗體之微小序列變化而介於位置 294 和 300 之間。此類岩藻醣基化變異體可具有改善的 ADCC 功能。參見例如美國專利公開號 US 2003/0157108 (Presta, L.)；US 2004/0093621 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd)。與「去岩藻醣基化」或「岩藻醣缺乏」抗體變異體相關的出版物示例包括：US 2003/0157108；WO 2000/61739；WO 2001/29246；US 2003/0115614；US 2002/0164328；US 2004/0093621；US 2004/0132140；US 2004/0110704；US 2004/0110282；US 2004/0109865；WO 2003/085119；WO 2003/084570；WO 2005/035586；WO

2005/035778；WO2005/053742；WO2002/031140；Okazaki 等人，*J. Mol. Biol.* 336:1239-1249 (2004)；Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)。能夠產生去岩藻醣基化抗體之細胞株的實例包括缺乏蛋白質岩藻醣基化之 Lec13 CHO 細胞 (Ripka 等人，*Arch. Biochem. Biophys.* 249:533-545 (1986)；美國專利申請號 US 2003/0157108 A1，Presta, L；及 WO 2004/056312 A1，Adams 等人，尤其是在實例 11 中)；和敲除細胞株，諸如敲除 α-1,6-岩藻醣基轉移酶基因 *FUT8* 的 CHO 細胞 (參見例如 Yamane-Ohnuki 等人，*Biotech. Bioeng.* 87: 614 (2004)；Kanda, Y. 等人，*Biotechnol. Bioeng*，94(4):680-688 (2006)；及 WO2003/085107)。

【0284】進一步提供具有二等分之寡醣的雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體，例如其中連接至抗體之 Fc 區域的雙天線型寡醣被 GlcNAc 一分為二。此等抗體變體可具有減少的岩藻糖基化及/或改善的 ADCC 功能。此類抗體變異體的實例描述於例如 WO 2003/011878 (Jean-Mairet 等人)；美國專利號 6,602,684 (Umana 等人)；和 US 2005/0123546 (Umana 等人)。還提供了在寡糖上具有至少一個連接至 Fc 區域之半乳糖殘基的抗體變體。此等抗體變體可具有改善的 CDC 功能。此等抗體變體描述於例如 WO 1997/30087 (Patel 等人)；WO 1998/58964 (Raju, S.)；及 WO 1999/22764 (Raju, S.) 中。

c. Fc 區域變體

【0285】在某些實施例中，可將一個或多個胺基酸修飾引入雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之 Fc區域，從而產生 Fc 區變體 (參見例如 US 2012/0251531)。Fc 區域變體可包含人 Fc 區域序列 (*例如*，人 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 Fc 區域)，其在一個或多個胺基酸位置包含胺基酸修飾 (*例如*，取代)。

【0286】在某些態樣中，本發明考慮了一種具有一部分但非全部效用功能的雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體，使其成為以下應用中所需之候選抗體：其中抗體*活體內*半衰期很重要，但某些效用功能 (諸如補體及 ADCC) 為不必要或有害的。可實施*活體外*及/或*活體內*細胞毒性測定，以確認 CDC 及/或 ADCC 活性之下降/耗竭。例如，可實施 Fc 受體 (FcR) 結合測定，以確保抗體缺乏 FcγR 結合 (因此可能缺乏 ADCC 活性)，但保留 FcRn 結合能力。介導 ADCC 之初代細胞 NK 細胞僅表現 Fc(RIII，而單核細胞則表現 Fc(RI、Fc(RII 及 Fc(RIII。FcR 在造血細胞上之表現匯總於 Ravetch 及 Kinet, *Annu. Rev. Immunol.* 9: 457-492 (1991) 之第 464 頁的表 3 中。用於評估目標分子之 ADCC 活性的*體外*分析方法的非限制性實例描述於美國專利號 5,500,362 中 (參見例如 Hellstrom, I. 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 83:7059-7063 (1986)) 和 Hellstrom, I 等人，*Proc. Nat'l Acad. Sci. USA* 82:1499-1502 (1985)；5,821,337 (參見 Bruggemann, M. 等人，*J. Exp. Med.* 166:1351-1361 (1987))。可替代地，可採用非放射性分析方法 (參見例如用於流式細胞術之 ACTI™ 非放射性細胞毒性分析 (CellTechnology, Inc. Mountain View, CA)；及 CytoTox 96® 非放射性細胞毒性分析 (Promega, Madison, WI)。用於此等分析的有用的效應細胞包括外周血單核細胞 (PBMC) 及自然殺手 (NK) 細胞。*可替代地或另外地*，可在例如 Clynes *等人*在 *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 95:652-656 (1998) 中揭示的動物模型中在體內評估目標分子之 ADCC 活性。還可實施 C1q 結合測定以確認該抗體無法結合 C1q 並因此缺乏 CDC 活性。參見例如 WO 2006/029879 及 WO 2005/100402 中的 C1q 和 C3c 結合 ELISA。為評估補體活化，可執行 CDC 測定 (參見例如，Gazzano-Santoro *等人 J. Immunol. Methods*202:163 (1996)；Cragg, M.S. 等人 *Blood.*101:1045-1052 (2003)；及 Cragg, M.S. 和 M.J. Glennie *Blood.*103:2738-

2743 (2004))。FcRn 結合和*體*內清除率/半衰期測定也可使用本領域中已知的方法進行 (參見例如 Petkova, S.B. 等人 *Int'l. Immunol.* 18(12): 1759-1769，2006)。

【0287】 效用功能下降的抗體包括一個或多個 Fc 區域殘基 238、265、269、270、297、327 和 329 被取代之抗體 (美國專利號 6,737,056 和 8,219,149)。此等 Fc 變異體包括在胺基酸位置 265、269、270、297 和 327 中的兩個或更多個取代的 Fc 變異體，包括所謂的「DANA」 Fc 變異體，其中殘基 265 和 297 被丙胺酸取代 (美國專利號 7,332,581 和 8,219,149)。

【0288】 在某些實例中，抗體中野生型人 Fc 區域 329 位的脯胺酸被甘胺酸或精胺酸或胺基酸殘基取代，足以破壞脯胺酸在 Fc/Fc.γ 受體界面內的脯胺酸夾心結構，該界面形成於 Fc 的脯胺酸 329 和 FcgRIII 的色胺酸殘基 Trp 87 和 Trp 110 之間 (Sondermann 等人：*Nature.*406, 267-273, 2000)。在某些實例中，抗體包含至少一個更多胺基酸取代。在一個實例中，更多胺基酸取代為 S228P、E233P、L234A、L235A、L235E、N297A、N297D 或 P331S，並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 或人 IgG4 Fc 區域的 S228P 和 L235E (參見如 US 2012/0251531)；並且在另一個實例中，至少一個更多胺基酸取代為人 IgG1 Fc 區域的 L234A 和 L235A 及 P329G。

【0289】 描述了某些與 FcR 之結合得到改善或減弱的抗體變體。(參見例如，美國專利號 6,737,056；WO 2004/056312 及 Shields 等人，*J. Biol. Chem.* 9(2): 6591-6604 (2001)。)

【0290】 在某些態樣中，抗體變體包含具有一個或多個胺基酸取代之 Fc 區域，該一個或多個取代改善了 ADCC，例如 Fc 區之的位置 298、333 及/或 334 (殘基之 EU 編號) 處之取代。

【0291】在一些實施例，在 Fc 區域中進行修改，得到修改 (*即*改善或減少) 之 C1q 結合及/或補體依賴性細胞毒性 (CDC)，例如美國專利號 6,194,551、WO 99/51642 及 Idusogie 等人 *J. Immunol.* 164: 4178-4184 (2000) 所述。

【0292】具有更長半衰期並改善了與新生兒 Fc 受體 (FcRn) (其負責將母體 IgG 轉移給胎兒，見 Guyer 等人，*J. Immunol.* 117:587 (1976) 和 Kim 等人，*J. Immunol.* 24:249 (1994)) 之結合的抗體描述於 US2005/0014934A1 (Hinton 等人) 中。那些抗體包含其中具有一個或多個取代之 Fc 區域，其改善了 Fc 區域與 FcRn 之結合。此類 Fc 變體包括在一個或多個 Fc 區域殘基上發生取代之 Fc 變體：238、256、265、272、286、303、305、307、311、312、317、340、356、360、362、376、378、380、382、413、424 或 434，例如，Fc 區殘基 434 的取代（美國專利號 7,371,826）。

【0293】另請參見 Duncan & Winter，*Nature* 322: 738-40 (1988)；美國專利號 5,648,260；美國專利號 5,624,821；及 WO 94/29351，其中涉及 Fc 區域變體之其他實例。

【0294】在一些態樣中，抗 FcRH5 及/或抗 CD3 抗體 (例如，雙特異性抗 FcRH5 抗體) 包含Fc 區，其包含 N297G 突變 (EU 編號)。在一些態樣中，雙特異性抗 FcRH5 抗體之抗 FcRH5 臂包含 N297G 突變，及/或雙特異性抗 FcRH5 抗體之抗 CD3 臂包含 Fc 區，該 Fc 區包含 N297G 突變。

【0295】在一些實施例中，包含 N297G 突變之抗 FcRH5 抗體包含抗 FcRH5 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個 HVR：(a) 包含 SEQ ID NO: 1 之胺基酸序列的 HVR-H1；(b) 包含 SEQ ID NO: 2 之胺基酸序列的 HVR-H2；(c) 包含 SEQ ID NO: 3 之胺基酸序列的 HVR-H3；(d) 包含 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列的 HVR-L1；(e) 包含 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列的 HVR-L2；及 (f) 包含 SEQ ID NO: 6 之胺基酸序列的 HVR-L3；及包含 N297G

突變之抗 CD3 臂。在一些實施例中，包含 N297G 突變之抗 CD3 臂包含以下六個 HVR：(a) HVR-H1，其包含 SEQ ID NO: 9 之胺基酸序列；(b) HVR-H2，其包含 SEQ ID NO: 10 之胺基酸序列；(c) HVR-H3，其包含 SEQ ID NO: 11 之胺基酸序列；(d) HVR-L1，其包含 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列；(e) HVR-L2，其包含 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列；及 (f) HVR-L3，其包含 SEQ ID NO: 14 之胺基酸序列。

【0296】在一些實施例中，包含 N297G 突變之抗 FcRH5 抗體包含抗 FcRH5 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及包含 N297G 突變之抗 CD3 臂。在一些實施例中，包含 N297G 突變之抗 CD3 臂包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0297】在一些實例中，含有 N297G 突變的抗 FcRH5 抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中，所述一個或多個重鏈恆定域選自：第一 CH1 ($CH1_1$) 結構域、第一 CH2 ($CH2_1$) 結構域、第一 CH3 ($CH3_1$) 結構域、第二 CH1 ($CH1_2$) 結構域、第二 CH2 ($CH2_2$) 結構域及第二 CH3 ($CH3_2$) 結構域。在一些態樣中，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些態樣中，$CH3_1$ 和 $CH3_2$ 結構域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中，$CH3_1$ 結構域中的隆凸或腔窩分別位於 $CH3_2$ 結構域的腔窩或隆凸中。在一些態樣中，該 $CH3_1$ 及該 $CH3_2$ 結構域在所述隆凸和腔窩之間的界面處相接。在一些態樣中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中，$CH2_1$ 結構域中的隆凸或腔窩分別位於 $CH2_2$ 結構域的腔窩或隆凸中。在其他實例中，$CH2_1$ 和 $CH2_2$ 結構域在該隆凸和空腔之間的界面處相接。在一些態樣中，抗 FcRH5 抗體為 IgG_1 抗體。

【0298】在一些實施例中，包含 N297G 突變之抗 FcRH5 抗體包含抗 FcRH5 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及抗 CD3 臂，其中 (a) 抗 FcRH5 臂包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 胺基酸取代突變 (EU 編號)，及 (b) 抗 CD3 臂包含 T366W 及 N297G 取代突變 (EU 編號)。在一些實施例中，包含 T366W 及 N297G 突變之抗 CD3 臂包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

【0299】在其他實施例中，包含 N297G 突變之抗 FcRH5 抗體包含抗 FcRH5 臂，該臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) VH 域，其包含SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列，及抗 CD3 臂，其中 (a) 抗 FcRH5 臂包含 T366W 及 N297G 胺基酸取代突變 (EU 編號)，及 (b) 抗 CD3 臂包含 T366S、L368A、Y407V 及 N297G 突變 (EU 編號)。在一些實施例中，包含 N297G 突變之抗 CD3 臂包含 (a) VH 域，其包含 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列，及 (b) VL 域，其包含 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列。

d. 半胱胺酸工程化抗體變異體

【0300】在某些實施例中，可能希望創建胱胺酸工程化抗體，例如「thioMAb」，其中抗體之一個或多個殘基被胱胺酸殘基取代。在特定實施例中，取代殘基出現在抗體之可進入的位點。透過用半胱胺酸取代那些殘基，反應性硫醇基團由此被定位在抗體之可進入的位點，並可用於使抗體與其他部分 (例如藥物部分或連接子-藥物部分) 結合，以形成免疫結合物，如本文進一步所述。在某些實施例中，以下任何一個或多個殘基可被半胱胺酸取代： 輕鏈的

V205 (Kabat 編號)；重鏈的 A118 (EU 編號)；及重鏈 Fc 區的 S400 (EU 編號)。半胱胺酸工程化抗體可按照例如，美國專利號 7,521,541 所述之方法產生。

e. 抗體衍生物

【0301】在某些實施例中，本文提供之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可進一步經修飾以包含此項技術中已知且容易獲得的額外非蛋白質部分。適用於抗體之衍生化的部分包括但不限於水溶性聚合物。水溶性聚合物之非限制性實例包括但不限於聚乙二醇 (PEG)、乙二醇/丙二醇共聚物、羧甲基纖維素、葡聚醣、聚乙烯醇、聚乙烯基吡咯啶酮、聚-1,3-二氧戊環、聚-1,3,6-三噁烷、乙烯/馬來酸酐共聚物、聚胺基酸 (均聚物或隨機共聚物) 以及葡聚醣或聚(n-乙烯基吡咯啶酮)聚乙二醇、丙二醇均聚物、聚環氧丙烷/環氧乙烷共聚物、聚氧乙烯化多元醇 (例如甘油)、聚乙烯醇及其混合物。聚乙二醇丙醛由於其水中之穩定性而可能在製造中具有優勢。該聚合物可具有任何分子量，且可聚支鏈或無支鏈。連接至抗體的聚合物之數量可以變化，並且如果連接的聚合物超過一種，則它們可以為相同或不同之分子。通常，用於衍生化的聚合物之數量及/或類型可基於以下考慮因素來確定，該等考慮因素包括但不限於待改善之抗體的特定性質或功能、抗體衍生物是否將用於指定條件下的治療中等。

【0302】在另一實施例中，提供了可藉由暴露於輻射而選擇性加熱之抗體及非蛋白質部分的複合體。在一個實施例中，非蛋白質部分為奈米碳管 (Kam 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 102: 11600-11605，2005)。輻射可具有任何波長，並且包括但不限於不損害普通細胞但是將非蛋白質部分加熱至接近抗體-非蛋白質部分的細胞被殺死之溫度的波長。

7. 帶電區

【0303】在一些態樣中，結合 FcRH5 或 CD3 的結合域包含含有帶電區 (CR_1) 的 VH1 及含有帶電區 (CR_2) 的VL1，其中 VH1 中的CR_1 與 VL1 中的 CR_2

形成電荷對。在一些態樣中，CR_1 包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_2 包含酸性胺基酸殘基。在一些態樣中，CR_1 包含 Q39K 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_1 由 Q39K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_2 包含 Q38E 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_2 由 Q38E 取代突變組成。在一些態樣中，結合 CD3 的第二結合域包含含有帶電區 (CR_3) 的 VH2 及含有帶電區 (CR_4) 的 VL2，其中 VL2 中的 CR_4 與 VH2 中的 CR_3 形成電荷對。在一些態樣中，CR_4 包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_3 包含酸性胺基酸殘基。在一些態樣中，CR_4 包含 Q38K 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_4 由 Q38K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_3 包含 Q39E 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_3 由 Q39E 取代突變組成。在一些態樣中，VL1 域連接至輕鏈恆定域 (CL1) 結構域，而 VH1 連接至第一重鏈恆定域 (CH1)，其中 CL1 包含帶電區 (CR_5)，而 CH1 包含電帶電區 (CR_6)，並且其中，CL1 中的 CR_5 與 $CH1_1$ 中的 CR_6 形成電荷對。在一些態樣中，CR_5 包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_6 包含酸性殘基。在一些態樣中，CR_5 包含 V133K 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_5 由 V133K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_6 包含 S183E 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_6 由 S183E 取代突變組成。

【0304】在其他態樣中，VL2 域連接至 CL 域 (CL2)，且 VH2 連接至 CH1 域 ($CH1_2$)，其中，CL2 包含帶電區 (CR_7)，且 $CH1_2$ 包含帶區 (CR_8)，並且其中，$CH1_2$ 中的 CR_8 與 CL2 中 CR_7 形成電荷對。在一些態樣中，CR_8 包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_7包含酸性胺基酸殘基。在一些態樣中，CR_8 包含 S183K 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_8 由 S183K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_7 包含 V133E 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_7 由 V133E 取代突變組成。

【0305】在其他態樣中，VL2 結構域連接至 CL 域 (CL2)，且 VH2 連接至 CH1 域 ($CH1_2$)，其中 (a) CL2 在胺基酸殘基 F116、L135、S174、S176 及/或 T178 (EU 編號) 處包含一個或多個突變，及 (b) $CH1_2$ 在胺基酸殘基 A141、F170、S181、S183 及/或 V185 (EU 編號) 處包含一個或多個突變。在一些態樣中，CL2 包含一個或多個下列取代突變：F116A、L135V、S174A、S176F 及/或 T178V。在一些態樣中，CL2 包含下列取代突變：F116A、L135V、S174A、S176F 及 T178V。在一些態樣中，$CH1_2$ 包含一個或多個下列取代突變：A141I、F170S、S181M、S183A 及/或 V185A。在一些態樣中，$CH1_2$ 包含下列取代突變：A141I、F170S、S181M、S183A 及 V185A。

【0306】在其他態樣中，結合 FcRH5 或 CD3 的結合域包含含有帶電區 (CR_1) 的 VH 域 (VH1) 及含有帶電區 (CR_2) 的 VL 域 (VL1)，其中 VL_1 中的 CR_2 與 VH1 中的 CR_1 形成電荷對。在一些態樣中，CR_2 包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_1 包含酸性胺基酸殘基。在一些態樣中，CR_2 包含 Q38K 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_2 由 Q38K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_1 包含 Q39E 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_1 由 Q39E 取代突變組成。在一些態樣中，結合 CD3 的第二結合域包含含有帶電區 (CR_3) 的 VH 域 (VH2) 及含有帶電區 (CR_4) 的 VL 域 (VL2)，其中 VH2 中的 CR_3 與VL2中的 CR_4 形成電荷對。在一些態樣中，CR_3包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_4 包含酸性胺基酸殘基。在一些態樣中，CR_3 包含 Q39K 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_3 由 Q39K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_4 包含 Q38E 取代突變 (Kabat 編號)。在一些態樣中，CR_4 由 Q38E 取代突變組成。在一些態樣中，VL1 域連接至輕鏈恆定域 (CL1) 且 VH1 連接至第一重鏈恆定域 ($CH1_1$)，其中，CL1 包含帶電區 (CR_5) 而 $CH1_1$ 包含帶電區 CR_6，並且其中，$CH1_1$ 中的 CR_6 與 CL1 中的 CR_5 形成電荷對。在一些態樣中，CR_6 包含鹼性胺基酸殘基，且 CR_5 包含酸

性胺基酸殘基。在一些態樣中，CR_6 包含 S183K 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_6 由 S183K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_5 包含 V133E 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_5 由 V133E 取代突變組成。

【0307】在其他態樣中，VL2 域連接至 CL 域 (CL2) 且 VH2 連接至 CH1 域 ($CH1_2$)，其中 CL2 包含帶電區 (CR_7)，且$CH1_2$ 包含帶電區 (CR_8)，並且其中， CL2 中的 CR_7 與 $CH1_2$ 中的 CR_8 形成電荷對。在一些態樣中，CR_7 包含鹼性胺基酸殘基，且CR_8 包含酸性殘基。在一些態樣中，CR_7 包含 V133K 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_7 由 V133K 取代突變組成。在一些態樣中，CR_8 包含 S183E 取代突變 (EU 編號)。在一些態樣中，CR_8 由 S183E 取代突變組成。

【0308】在其他態樣中，VL2 結構域連接至 CL 域 (CL2)，且 VH2 連接至 CH1 域 ($CH1_2$)，其中 (a) CL2 在胺基酸殘基 F116、L135、S174、S176 及/或 T178 (EU 編號) 處包含一個或多個突變，及 (b) $CH1_2$ 在胺基酸殘基 A141、F170、S181、S183 及/或 V185 (EU 編號) 處包含一個或多個突變。在一些態樣中，CL2 包含一個或多個下列取代突變：F116A、L135V、S174A、S176F 及/或 T178V。在一些態樣中，CL2 包含下列取代突變：F116A、L135V、S174A、S176F 及 T178V。在一些態樣中，$CH1_2$ 包含一個或多個下列取代突變：A141I、F170S、S181M、S183A 及/或 V185A。在一些態樣中，$CH1_2$ 包含下列取代突變：A141I、F170S、S181M、S183A 及 V185A。在一些態樣中，抗 FcRH5 抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自第一 CH2 域 ($CH2_1$)、第一 CH3 域 ($CH3_1$)、第二 CH2 域 ($CH2_2$)、及第二 CH3 域 ($CH3_2$)。在一些態樣中，所述一個或多個重鏈恆定域中的至少一個與另一個重鏈恆定域配對。在一些態樣中，$CH3_1$ 及 $CH3_2$ 各自包含隆凸 (P_1) 或腔窩 (C_1)，並且其中，該 $CH3_1$ 中的 P_1 或 C_1 可分別定位在 $CH3_2$ 中的 C_1 或 P_1 中。在一些

態樣中，該 $CH3_1$ 及該 $CH3_2$ 在 P_1 與 C_1 之間的界面處相接。在一些態樣中，$CH2_1$ 與 $CH2_2$ 各自包含 (P_2) 或腔窩 (C_2)，並且其中，該 $CH2_1$ 中的 P_2 或 C_2 可分別定位在 $CH2_2$ 中的 C_2 或 P_2 中。在一些態樣中，該 $CH2_1$ 及該 $CH2_2$ 在 P_2 與 C_2 之間的界面處相接。

J. 重組方法及組成物

【0309】本發明之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體可使用重組方法及組成物產生，例如，如美國專利第 4,816,567 號中所述。在一個實施例中，提供編碼如本文中抗 FcRH5 抗體之經單離之核酸。此等核酸編碼包含 VL 之胺基酸序列及/或包含抗體之 VH 之胺基酸序列 (例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在一個實施例中，提供編碼如本文中所述抗 CD3 抗體之經單離之核酸。此類核酸可編碼包含 VL 之胺基酸序列及/或包含抗體之 VH 之胺基酸序列 (例如，抗體之輕鏈及/或重鏈)。在另一實施例中，提供一個或多個包含此類核酸之載體 (例如，表現載體)。在另一實施例中，提供包含此類核酸之宿主細胞。在此實施例中，宿主細胞包含 (例如，已轉化)：(1) 包含核酸之載體編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列及包含抗體之 VH 之胺基酸序列，或 (2) 包含核酸之第一載體編碼包含抗體之 VL 之胺基酸序列及包含核酸之第二載體編碼包含抗體之 VH 之胺基酸序列。在一個實施例中，宿主細胞為真核細胞，例如中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞或淋巴樣細胞 (例如，Y0、NS0、Sp20 細胞)。在一個實施例中，提供了一種製備雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體之方法，其中該方法包含在適合於抗體表現的條件下培養包含如上所述之編碼抗體的核酸的宿主細胞，且視情況從宿主細胞 (或宿主細胞培養基) 中回收該抗體。

【0310】在重組生產雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體時，將例如上述之編碼抗體之核酸分離且插入一種或多種載體中，以在宿主細胞中進一步選殖及/或

表現。此等核酸可藉由常規方法 (例如，使用能夠與編碼抗體重鏈和輕鏈的基因特異性結合的寡核苷酸探針) 輕易地分離並定序。

1.製造雙特異性抗體的雙細胞法

【0311】 在一些態樣中，本發明之抗體 (例如雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體) 使用包含兩種宿主細胞株之方法製造。在一些態樣中，在第一宿主細胞株中產生抗體的第一臂 (例如，包含臼狀物區 (hole region) 的第一臂)，並在第二宿主細胞株中產生抗體的第二臂 (例如，包含杵狀物區 (knob region) 的第二臂)。從宿主細胞株中純化出抗體的臂並在*活體外*組裝。

2.製造雙特異性抗體的單種細胞方法

【0312】 在一些態樣中，本發明之抗體 (例如雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體) 使用包含單一宿主細胞株之方法製造。在一些態樣中，在單種宿主細胞株中產生並純化抗體的第一臂 (例如，包含臼狀物區的第一臂) 及抗體的第二臂 (例如，包含杵狀物區的第二臂)。較佳地，第一臂及第二臂在宿主細胞中以可比較的水平表現，例如在宿主細胞中均以高水平表現。相似的表現水平增加有效產生 TDB 的可能性，並降低 TDB 組件的輕鏈 (LC) 錯誤配對的可能性。抗體的第一臂及第二臂各可進一步包含導入電荷對的胺基酸取代突變，如本文於 IIB (7) 節所述。電荷對促進雙特異性抗體各臂的重鏈和輕鏈同源對的配對，從而使錯誤配對最小化。

3.宿主細胞

【0313】 適用於選殖或表現編碼抗體之載體的宿主細胞包括本文所述之原核或真核細胞。例如，抗體可能在細菌中產生，特別是在無需糖基化和 Fc 效應功能的情況下。有關抗體片段和多肽在細菌中之表現，參見例如美國第 5,648,237、5,789,199 和 5,840,523 號專利。(也參見Charlton, *Methods in Molecular Biology, Vol. 248* (B.K.C. Lo, ed., Humana Press, Totowa, NJ, 2003), pp.

245-254，描述了抗體片段在*大腸桿菌*中表現。）在表現後，抗體可與細菌細胞糊中的可溶性部分分離，並可經過進一步純化。

【0314】除原核生物以外，真核微生物 (如絲狀真菌或酵母菌) 也為合適的抗體編碼載體的選殖或表現宿主，包括其醣基化途徑已被「人源化」的真菌和酵母菌株，從而導致具有部分或完全人糖基化模式的多肽的產生。參見：Gerngross，*Nat. Biotech.* 22:1409-1414 (2004)；及 Li 等人，*Nat. Biotech.* 24:210-215 (2006)。

【0315】用於表現糖基化抗體的合適的宿主細胞也來源於多細胞生物 (無脊椎動物和脊椎動物)。無脊椎動物細胞之實例包括植物及昆蟲細胞。已鑑別出許多桿狀病毒毒株，其可與昆蟲細胞聯合使用，尤其用於轉染草地貪夜蛾 (*Spodoptera frugiperda*) 細胞。

【0316】植物細胞培養物亦可以用作宿主。*參見*例如美國專利號 5,959,177、6,040,498、6,420,548、7,125,978 及 6,417,429 (描述了在基因轉殖植物中生產抗體的 PLANTIBODIES™ 技術)。

【0317】脊椎動物細胞也可用作宿主。例如，可使用適於在懸浮液中生長的哺乳動物細胞系。可用的哺乳動物宿主細胞系的其他實例包括：由 SV40 (COS-7) 轉化的猴腎 CV1 系；人胚胎腎系 (例如 Graham 等人，*J. Gen Virol.* 36:59 (1977) 中所述之 293 或 293 細胞)；幼地鼠腎細胞 (BHK)；小鼠賽特利細胞（例如 Mather，*Biol. Reprod.* 23:243-251 (1980) 中所述之 TM4 細胞）；猴腎細胞 (CV1)；非洲綠猴腎細胞 (VERO-76)；人子宮頸癌細胞 (HELA)；犬腎細胞 (MDCK)；Buffalo 大鼠肝細胞 (BRL 3A)；人肺細胞 (W138)；人肝細胞 (Hep G2)；小鼠乳腺腫瘤 (MMT 060562)；TRI 細胞（例如 Mather 等人，*Annals N.Y.Acad. Sci.* 383:44-68 (1982) 所述)；MRC 5 細胞；及 FS4 細胞。其他可用的哺乳動物宿主細胞系包括中華倉鼠卵巢 (CHO) 細胞，包括 DHFR$^-$ CHO 細胞

(Urlaub 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77:4216 (1980))；及骨髓瘤細胞系，例如 Y0、NS0 和 Sp2/0。有關某些適用於抗體生產的哺乳動物宿主細胞系的綜述，參見例如：Yazaki 和 Wu，*Methods in Molecular Biology，第 248 卷* (B.K.C. Lo 主編，Humana Press，Totowa, NJ)，第 255-268 頁 (2003)。

K.免疫結合物

【0318】 本發明亦提供免疫結合物，其包含本文之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體，該抗體結合至一種或多種細胞毒性劑，諸如化學治療劑或藥物、生長抑制劑、毒素 (例如來源於細菌、真菌、植物或動物之蛋白毒素、酶活性毒素或其片段)，或放射性同位素。

【0319】 在一些實例中，免疫結合物是一種抗體-藥物結合物 (ADC)，其中抗體與一種或多種藥物結合，該藥物包括但不限於美登木素生物鹼 (參見美國第 5,208,020 和 5,416,064 號專利及歐洲專利 EP 0 425 235 B1)；澳瑞他汀諸如單甲基澳瑞他汀藥物部分 DE 和 DF (MMAE 和 MMAF) (參見美國第 5,635,483、5,780,588 和 7,498,298 號專利)；尾海兔素；加利車黴素或其衍生物 (參見美國第 5,712,374、5,714,586、5,739,116、5,767,285、5,770,701、5,770,710、5,773,001 和 5,877,296 號專利；Hinman 等人, *Cancer Res.* 53:3336-3342 (1993)；及 Lode 等人，*Cancer Res.* 58:2925-2928 (1998))；蒽環類藥物，諸如道諾黴素或阿黴素 (參見 Kratz 等人，*Current Med. Chem.* 13:477-523 (2006)；Jeffrey 等人，*Bioorganic & Med. Chem. Letters* 16:358-362 (2006)；Torgov 等人，*Bioconj. Chem.* 16:717-721 (2005)；Nagy 等人，*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97:829-834 (2000)；Dubowchik 等人，*Bioorg. & Med. Chem. Letters* 12:1529-1532 (2002)；King 等人，*J. Med. Chem.* 45:4336-4343 (2002)；及美國第 6,630,579 號專利)；甲胺蝶呤；長春地辛；紫杉烷類，諸如多西他賽、紫杉醇、拉洛紫杉醇、特賽紫杉醇及奧他紫杉醇；單端孢黴烯；及 CC1065。

【0320】在另一個實施例中，免疫結合物包含結合至酶活性毒素或其片段的本文所述之雙特異性抗 FcRH5 /抗 CD3 抗體，該酶活性毒素或其片段包括但不限於白喉 A 鏈、白喉毒素之非結合活性片段、外毒素 A 鏈 (來源於銅綠假單胞菌)、蓖麻毒蛋白 A 鏈、相思子毒素 A 鏈、莫迪素 A 鏈、α-八疊球菌、油桐蛋白、香石竹毒蛋白、美洲商陸蛋白 (PAPI、PAPII 和 PAP-S)、苦瓜抑制因子、薑黃素、巴豆毒素、肥皂草抑制劑、白樹毒素、米托菌素、局限曲菌素、酚黴素、伊諾黴素和單端孢黴烯族毒素。

【0321】在另一實施例中，免疫結合物包含與放射性原子結合以形成放射性結合物的本文所述之雙特異性抗 FcRH5/抗 CD3 抗體。多種放射性同位素可用於產生放射性結合物。實例包括 At^{211}、I^{131}、I^{125}、Y^{90}、Re^{186}、Re^{188}、Sm^{153}、Bi^{212}、P^{32}、Pb^{212} 及 Lu 之放射性同位素。當放射性結合物用於檢測時，它可能包含用於閃爍掃描研究之放射性原子，例如，tc99m 或 I123，或用於核磁共振 (NMR) 成像 (亦稱為磁共振成像，mri) 之自旋標記物，例如，碘-123、碘-131、銦-111、氟-19、碳-13、氮-15、氧-17、釓、錳或鐵。

【0322】抗體和細胞毒性劑之複合體可使用多種雙功能蛋白偶聯劑進行製備，該雙功能蛋白偶聯劑例如 N-琥珀醯亞胺基-3-(2-吡啶基二硫代)丙酸酯 (SPDP)、琥珀醯亞胺基-4-(N-馬來醯亞胺基甲基)環己烷-1-甲酸酯 (SMCC)、亞胺基硫烷 (IT)、亞胺基酸酯的雙功能衍生物 (例如己二酸二甲酯鹽酸鹽 (HCl))、活性酯 (例如雙琥珀醯亞胺辛二酸)、醛 (例如戊二醛)、雙疊氮化合物 (例如雙(對疊氮基苯甲醯基)己二胺)、雙重氮衍生物 (例如雙-(對重氮苯甲醯基)-乙二胺)、二異氰酸酯 (例如甲苯 2,6-二異氰酸酯) 和雙活性氟化合物 (例如 1,5-二氟-2,4-二硝基苯)。舉例而言，蓖麻毒蛋白免疫毒素可如 Vitetta 等人，*Science* 238:1098 (1987) 中所闡述進行製備。用於將放射性核苷酸結合至抗體的一種例示性螯合劑為碳-14 標記的 1-異硫氰酸苄基-3-甲基二亞乙基三胺五乙酸 (MX-

DTPA)。參見 WO94/11026。連接子可以為促進細胞中細胞毒性藥物釋放的「可切割連接子」。例如，可使用酸不穩定之連接子、對肽酶敏感之連接子、光不穩定之連接子、二甲基連接子或含雙硫鍵之連接子 (Chari 等人，*Cancer Res.* 52:127-131 (1992)；美國專利第 5,208,020 號)。

【0323】 本文之免疫複合體或 ADC 明確考慮但不限於此等用交聯劑製得之複合體，該交聯劑包括但不限於可商購獲得 (例如從 Pierce Biotechnology, Inc. (Rockford, IL., U.S.A) 商購獲得) 之 BMPS、EMCS、GMBS、HBVS、LC-SMCC、MBS、MPBH、SBAP、SIA、SIAB、SMCC、SMPB、SMPH、磺基-EMCS、磺基-GMBS、磺基-KMUS、磺基-MBS、磺基-SIAB、磺基-SMCC 和磺基-SMPB 以及 SVSB (琥珀醯亞胺基-(4-乙烯碸)苯甲酸酯)。

L.醫藥組成物及調配物

【0324】 抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體之醫藥組成物及調配物可藉由將具有所需純度之此類抗體與一種或多種視情況選用之醫藥上可接受之載劑混合 (*Remington's Pharmaceutical Sciences* 第16版, Osol, A.編 (1980))，以凍乾調配物或水溶液之形式制備。醫藥上可接受之載劑在採用的劑量及濃度下通常對受體無毒，且包括但不限於：緩衝劑，諸如 L-組胺酸/冰乙酸 (例如，pH 5.8)、磷酸鹽、檸檬酸鹽及其他有機酸；張力劑，諸如蔗糖；穩定劑，諸如 L-甲硫胺酸；抗氧化劑，包括 N-乙醯-DL-色胺酸、抗壞血酸及甲硫胺酸；防腐劑 (例如十八烷基二甲基苄基氯化銨；六甲基氯化銨；苯扎氯銨；苄索銨氯化物；苯酚、丁醇或苄醇；對羥基苯甲酸烷基酯，如對羥基苯甲酸甲酯或對羥基苯甲酸丙酯；鄰苯二酚；間苯二酚；環己醇；3-戊醇和間甲酚)；低分子量 (小於約 10 個殘基) 多肽；蛋白質，例如血清白蛋白、明膠或免疫球蛋白；親水性聚合物，例如聚乙烯吡咯啶酮；胺基酸，例如甘胺酸、麩醯胺酸、天冬醯胺酸、組胺酸、精胺酸或離胺酸；單醣、二醣及其他碳水化合物，包括葡萄糖、甘露醣或糊

精；螯合劑 (例如 EDTA)；糖，例如蔗醣、甘露醇、海藻醣或山梨醣醇；成鹽相對離子，例如鈉；金屬錯合物 (*例如*鋅蛋白錯合物)；及/或非離子界面活性劑，例如聚山梨醇酯 20 或聚乙二醇 (PEG)。本文中例示性醫藥上可接受之載劑進一步包括間質藥物分散劑，例如，可溶性中性活性透明質酸酶醣蛋白 (sHASEGP)，例如，人類可溶性 PH-20 透明質酸酶醣蛋白，諸如 rHuPH20 (HYLENEX®，Baxter International, Inc.)。某些例示性 sHASEGP 及用法 (包括 rHuPH20) 描述於美國專利公開號 2005/0260186 和 2006/0104968 中。在一態樣中，sHASEGP 與一種或多種附加的醣胺聚醣酶諸如軟骨素酶結合在一起。

【0325】 例示性凍乾抗體製劑如美國第 6,267,958 號專利所述。水溶性抗體調配物包括美國專利第 6,171,586 號及 WO2006/044908 中所述之彼等，後者所述之調配物包括組胺酸-乙酸鹽緩衝劑。

【0326】 本文所述之調配物還可包含適合於所治療的特定適應症的多於一種活性成分，較佳地，為那些相互無不利影響的具有互補活性成分。例如，可能期望進一步提供附加治療劑 (例如，化學治療劑、細胞毒性劑、生長抑制劑及/或抗激素劑，諸如本文上文所述的那些)。此等活性成分適宜地以對預期目的有效的量組合存在。

【0327】 活性成分可以包載在例如透過凝聚技術或透過介面聚合製備的微囊 (例如，分別為羥甲基纖維素微囊或明膠微囊和聚(甲基丙烯酸甲酯)微囊) 中、膠體藥物遞送系統 (例如脂質體、白蛋白微球、微乳、奈米顆粒和奈米囊 (nanocapsule)) 中或粗滴乳狀液中。此等技術揭示於 *Remington's Pharmaceutical Sciences* (第 16 版，Osol, A. 主編，1980)。

【0328】 可以製備緩釋製劑。持續釋放製劑的適宜的實例包括含有抗體的固體疏水聚合物的半透性基質，該基質是成形物品的形式，例如，膜或微囊。

【0329】用於*體內*投予的調配物通常是無菌的。無菌性可易於例如藉由無菌濾膜過濾來實現。

III. 製品

【0330】在本發明之另一態樣中，提供含有可用於治療、預防及/或診斷上述病症之材料的製品。製成品包括容器及容器上或與容器相關的標籤或藥品說明書。合適的容器包括例如瓶、小瓶、注射器、IV 溶液袋等。容器可以由多種材料例如玻璃或塑膠形成。該容器可容納組成物，該組成物本身或與有效治療、預防和/或診斷症狀的另一組成物結合使用，並可能具有無菌入口 (例如，容器可為具有可透過皮下注射針頭穿孔的塞子的靜脈內溶液袋或小管)。組成物中之至少一種活性劑為本文所述之抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體。在一些態樣中，製品包含至少兩個容器 (例如小瓶)，第一容器裝有適合於 C1D1 (第 1 週期，劑量 1) 之量的組成物，且第二容器裝有適合於 C1D2 (第 1 週期，劑量 2) 之量的組成物。在一些態樣中，製品包含至少三個容器 (例如小瓶)，第一容器裝有適合於 C1D1 之量的組成物，第二容器裝有適合於 C1D2 之量的組成物，且第三容器裝有適合於 C1D3 之量的組成物。在一些態樣中，容器 (例如小瓶) 可為不同尺寸，例如可具有與其所含之組成物之量成比例的尺寸。包含與預期劑量成比例之容器 (例如小瓶) 的製品可例如增加便利性、最小化浪費及/或增加成本效益。標籤或包裝說明書表明該組成物用於治療所選病狀 (例如多發性骨髓瘤 (MM)，例如複發性或難治性 MM，例如 4L+ R/R MM)，且進一步包括與本文所述之給藥方案中之至少一者相關的資訊。此外，該製品可包含 (a) 其中含有組成物之第一容器，其中該組成物包含本文所述之抗 FcRH5/抗 CD3 雙特異性抗體；及 (b) 其中含有組成物之第二容器，其中該組成物包含另一細胞毒性劑或其他治療劑。可替代地或另外地，製品可以進一步包含第二 (或第三) 容器，該容器包含醫藥上可接受之緩衝劑，例如抑菌注射用水 (BWFI)、磷酸鹽

緩衝鹽水、林格氏溶液及葡萄糖溶液。從商業和使用者的角度來看，它可以進一步包含其他材料，其中包括其他緩衝劑、稀釋劑、過濾器、針頭和注射器。

IV. 實例

【0331】以下為本發明之方法的實例。應理解，可鑒於上文所提供之一般說明來實踐各種其他實施例，且該等實例不意欲限制申請專利範圍之範圍。

實例 1. 評估遞增劑量之 Cevostamab (BFCR4350A) 在 R/R MM 患者中之安全性及有效性的 I 期試驗

【0332】GO39775 (NCT03275103) 為開放式（open-label）、多中心、I 期試驗，其評估遞增劑量之抗 FcRH5/抗 CD3 T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB) Cevostamab (BFCR4350A) 在大約 150 名患者中之安全性及藥物動力學，該等患者患有複發性或難治性多發性骨髓瘤，無針對 MM 之適當及可用的既定療法，或對彼等既定療法不耐受。包括一個專門的擴展組，用於測試托珠單抗預治療在 Cevostamab 治療 (組 E) 後對 CRS 之頻率及/或嚴重程度的改善。

A. 先前技術

【0333】Cevostamab (BFCR4350A) 為一種人源化全長免疫球蛋白 (Ig) G1 抗片段可結晶受體樣 5/分化簇 3 (抗 FcRH5 / 抗 CD3) T 細胞依賴性雙特異性抗體 (TDB)，其使用杵-臼技術在中国倉鼠卵巢細胞中產生 (Atwell 等人, *J Mol Bio,* 270: 26-35, 1997；Spiess 等人, *Nat Biotechnol*, 31(8): 753-758, 2013) (圖 24)。Cevostamab 在基於 EU 編號之 KFCR8534A 及 HCDT4425A 半抗體的 Fc 區中包含 N297G 胺基酸取代，其導致非醣基化重鏈與 Fcγ 受體 (FcγR) 之結合最小，且因此減弱 Fc 效應功能。

B. 入選標準

【0334】此研究登記了具有預期會表現 FcRH5 抗原之 R/R MM 之病史且符合如下所概述之納入及排除標準的患者。在登記之前的資格篩選過程中不需要確認 FcRH5 表現，但根據以下基本原理進行回顧性評估：

– 非臨床研究表明，Cevostamab 在多種人類 MM 細胞株及具有廣泛 FcRH5 表現水平之原代人類 MM 漿細胞 (包括具有最小 FcRH5 表現之細胞) 中廣泛活躍於細胞殺傷，表明即使極低 FcRH5 表現水平亦可能足以用於臨床活動 (Li 等人, *Cancer Cell*, 31: 383-395, 2017)。

– FcRH5 為一種細胞表面抗原，其表現僅限於 B 譜系細胞，包括漿細胞。其在迄今為止測試之 MM 樣品中以 100% 的流行率表現 (Elkins 等人, *Mol Cancer Ther*, 11: 2222-2232, 2012；Li 等人 *Cancer Cell*, 31: 383-395, 2017)。

○ 對自所有患者獲得之骨髓樣品進行 FcRH5 表現之回顧性分析，且進行分析驗證 (例如，定量逆轉錄 PCR、免疫組織化學及定量流動式細胞測量術)。此等資料用於告知如何在後續研究中最佳地利用 FcRH5 表現篩選。

【0335】患者必須滿足以下研究入組條件：

年齡 ≥ 18 歲

東部腫瘤協作組 (ECOG) 機能狀態為 0 或 1

預期壽命至少 12 週

患者必須患有 R/R MM，無針對 MM 之適當及可用的既定療法，或對彼等既定療法不耐受

先前抗癌療法之不良事件消退為 ≤ 1 級，以下情況除外：

– 任何級別之脫髮

– 周圍感覺或運動神經病變必須已消退至 ≤ 2 級

定義為以下至少一者之可測量疾病：

– 血清單株蛋白 (M-蛋白) ≥ 0.5 g/dL (≥ 5 g/L)

– 尿液 M 蛋白 ≥ 200 mg/24 hr

– 血清游離輕鏈 (SFLC) 分析：涉及之 SFLC ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L) 及異常 SFLC 比率 (<0.26 或 > 1.65)

如下之實驗室值：

– 肝功能

○ AST 及 ALT ≤ 3 X ULN

○ 總膽紅素 ≤ 1.5 X ULN；有記錄的吉爾伯特症候群病史且總膽紅素升高伴有間接膽紅素升高的患者符合條件。

– 血液學功能 (第一劑 Cevostamab 之前的要求)

○ 在第一劑 Cevostamab 之前 14 天內未輸血之情況下血小板計數≥ 50,000/mm^3

○ ANC ≥ 1000 / mm^3

○ 總血紅蛋白 ≥ 8 g/dL

○ 由於 MM 相關的血球減少症 (例如，由於廣泛 MM 累及骨髓) 不符合血液學功能標準之患者可在與醫學監察員討論且獲得批准後納入研究。患者可接受支持性照護以滿足血液學功能合格標準 (例如輸血、G-CSF 等)。

– 肌酐 ≤ 2.0 mL/dL 及肌酐清除率 (CrCl) ≥ 30 mL/min (計算或每 24 小時尿液收集)

– 血清鈣 (白蛋白校正) 含量等於或低於 1 級高鈣血症 (患者可接受高鈣血症治療以滿足合格標準)

對於有生育能力的女性：同意禁慾 (避免異性性交) 或使用避孕措施。

對於男性而言：同意保持禁慾 (避免異性性交) 或使用避孕套，並且同意不捐贈精子。

C. 排除標準

【0336】將符合以下標準之任意者的患者排除在研究之外：

懷孕或母乳哺育，或打算在研究期間或最後一劑研究藥物之後 3 個月內懷孕。

有生育能力的女性必須在開始研究藥物之前的 7 天內血清妊娠測試結果呈陰性。

在第一次 Cevostamab 輸注之前的 4 週內曾使用任何單株抗體、放射免疫結合物或抗體-藥物結合物作為抗癌療法。

在第一次 Cevostamab 輸注之前的 12 週內曾用嵌合抗原受體 (CAR) T 細胞療法進行治療。

在第一次 Cevostamab 輸注之前的 12 週或藥物之 5 個半衰期 (以較短時間為準) 內曾用全身免疫治療藥物，包括但不限於細胞介素療法及抗 CTLA4、抗 PD-1 及抗 PD-L1 治療性抗體進行治療。

如下的與先前免疫治療劑相關之已知治療相關、免疫介導之不良事件：

- 先前 PD-L1/PD-1 或 CTLA-4 抑制劑：≥ 3 級不良事件，用替代療法治療之 3 級內分泌病除外
- 治療中止後未消退至基線的 1-2 級不良事件

在第一次 Cevostamab 輸注之前的 4 週或藥物之 5 個半衰期 (以較短者為準) 內用放療、任何化學治療劑或任何其他抗癌劑 (研究性或其他) 進行治療。

在第一次 Cevostamab 輸注之前的 100 天內進行自體幹細胞移植 (SCT)。

先前的同種異體 SCT。

絕對漿細胞計數超過 500 個/微升或周邊血液白血球之 5%。

先前實體器官移植。

自體免疫性疾病病史，包括但不限於重症肌無力、肌炎、自體免疫性肝炎、全身性紅斑性狼瘡症、類風濕性關節炎、發炎性腸病、與抗磷脂症候群相關之血管血栓形成、韋格納肉芽腫病 (Wegener's granulomatosis)、修格連症候群 (Sjögren's syndrome)、格林-巴利症候群 (Guillain-Barré syndrome)、多發性硬化症、血管炎或腎絲球腎炎。

– 有自體免疫相關甲狀腺功能低下病史且接受穩定劑量甲狀腺替代激素治療之患者可能有資格參加此研究。

經確診為進行性多灶性白質腦病病史的患者。

對單株抗體療法 (或重組抗體相關融合蛋白) 之嚴重過敏或過敏性反應史。

具有已知澱粉樣變性 (例如，組織活檢之陽性剛果紅染色或等效物) 病史的患者。

在重要器官附近有病變的患者可能會在腫瘤發作之情況下突然失代償/惡化。

– 與醫療監察員討論後，患者可能符合條件。

可能影響方案順應性或結果解釋的其他惡性病變病史。

– 允許有根治性皮膚基底癌或鱗狀細胞癌或子宮頸原位癌病史的患者。

若惡性病變在第一次 Cevostamab 輸注之前 ≥ 2 年未治療而處於緩解期，則亦將允許患有已接受治癒性治療之惡性病變的患者。

當前或過往的 CNS 疾病史，諸如中風、癲癇、CNS 血管炎、神經退化性疾病或 MM 累及 CNS。

– 允許有中風病史，在過去 2 年內未經歷中風或短暫性腦缺血發作，且根據研究者之判斷不具有殘留神經功能缺損的患者。

– 允許有癲癇病史，在過去 2 年內無癲癇發作且未接受任何抗癲癇藥物治療的患者。

可能限制患者對 CRS 事件充分緩解之能力的嚴重心血管疾病 (例如但不限於紐約心臟協會 III 類或 IV 類心臟病、過去 6 個月內的心肌梗塞、不受控心律失常或不穩定心絞痛) 需要補充氧氣的有症狀的活動性肺病。

研究登記時的已知活動性細菌、病毒、真菌、分枝杆菌、寄生蟲或其他感染 (不包括甲床真菌感染)，或在第一次 Cevostamab 輸注之前 4 週內的任何需要用 IV 抗生素治療之重大感染事件。

已知或疑似慢性活動性 EBV 感染。診斷慢性活動性 EBV 感染之指南由 Okano 等人, *Am J Hematol*, 80: 64-69, 2005 提供。

在第一次 Cevostamab 輸注之前 14 天內的最近大手術。

– 允許方案規定的程序 (例如骨髓活檢)。

急性或慢性 HBV 感染之陽性血清學或 PCR 測試結果

– 無法藉由血清學測試結果確定 HBV 感染狀態之患者必須藉由 PCR 確定為 HBV 陰性才有資格參與研究。

急性或慢性 HCV 感染。

– HCV 抗體陽性之患者必須藉由 PCR 確定為 HCV 陰性才有資格參加研究。

已知的 HIV 血清陽性病史。

在第一次 Cevostamab 輸注之前的 4 週內投予減毒活疫苗或預期在研究期間需要此類減毒活疫苗接受全身免疫抑制藥物 (包括但不限於環磷醯胺、硫唑嘌呤、胺甲喋呤、沙利度胺及抗腫瘤壞死因子藥物)，皮質類固醇治療除外，≤ 10 毫克/天之潑尼松或等效物，在第一劑 Cevostamab 之前 2 週內，及若適用，托珠單抗前驅用藥，在第一劑 Cevostamab 之前。

- 接受急性、低劑量、全身性免疫抑制劑藥物治療 (例如，用於噁心之單一劑量之地塞米松) 之患者可在與醫學監察員討論且獲得批准後加入研究。
- 允許使用吸入性皮質類固醇。
- 允許使用鹽皮質激素管理起立性低血壓。
- 允許使用生理劑量之皮質類固醇管理腎上腺功能不全。

根據研究者之判斷，在篩選之前 12 個月內有違禁藥物或酒精濫用史

D. 劑量及投予：Cevostamab

【0337】Cevostamab 使用與體重無關的均一劑量。如實例 2 所述，各患者之 Cevostamab 劑量取決於其劑量水平分配。

【0338】Cevostamab 針對 FcRH5 及 CD3 抗原之胞外域。抗 FcRH5/抗 CD3 TDB 之兩個臂的接合導致用於治療 MM 之 FcRH5+ 惡性細胞的 T 細胞定向細胞殺傷。因此，在藥理活性劑量下，在 FcRH5+ 細胞存在下預計 T 細胞活化，包括細胞介素釋放。因此，此 I 期研究 (GO39775) 中推薦的安全起始劑量的確定采用了基於活體外 T 細胞活化之最小預期生物效應水平 (MABEL) 方法。建議的患者起始劑量為 0.05 mg (基於 70 kg 患者為 0.7 μg/kg) 之均一劑量，且得到與 MOLP-2 細胞共培養之人類周邊血液單核細胞 (PBMC) 之活體外

實驗的支持。在食蟹猴中進行之 4 週劑量毒性研究亦支持建議的 Cevostamab 起始劑量。

【0339】 建議的起始劑量下之估計 C_{max} 約為 14 ng/mL (範圍為 8-25 ng/mL，基於 40-120 kg 之體重範圍，假設人體分布至中央隔室的體積為 50 mL/kg)。基於活體外人類 PBMC:MOLP-2 共培養物之 T 細胞活化的 50% 有效濃度 (EC50) 值 (58.8 ± 41 ng/mL，且考慮到供體變異性)，此估計的 C_{max} 具有大約 20% -25% 之預測藥理活性 (基於計算 [$C/EC_{50} + C$]，其中 C 為 0.05 mg 處之估計濃度；Saber 等人, *Regul Toxicol Pharmacol*, 81: 448-456, 2016；Saber 等人, *Society of Toxicology*, abstract 1556, 2017)。活體外人類 PBMC:MOLP-2 共培養物中之 T 細胞活化為最敏感測定中之最敏感安全終點。此外，此預測的 C_{max} 低於活體外人類 PBMC:MOLP-2 共培養物中之 EC50 細胞介素釋放 (最小細胞介素釋放，供體間變異性高；EC50 值範圍為 63.6-289.25 ng/mL)。基於 Cevostamab 之 2.6 nM 單價解離常數 (KD)，在此估計的 C_{max} 下，CD3 受體佔有率計算為 4%。

【0340】 建議的起始劑量得到了食蟹猴之 4 mg/kg 既定最高非嚴重毒性劑量 (HNSTD) 的支持。基於食蟹猴研究中達成之 C_{max} (分次劑量為 4 mg/kg 劑量時，C_{max} = 40.7 μg/mL，且 C_{max} = 129 μg/mL)，建議的 0.05 mg 起始劑量具有 2900-9200 倍安全係數範圍。基於體重歸一化劑量的安全係數為 5600 (計算如下：$劑量_{\text{cynomolgus monkey, HNSTD}}$/$劑量_{\text{human, proposed starting dose}}$ = 4 mg/kg/0.7 μg/kg)。0.01 mg/kg 之藥理活性劑量亦基於食蟹猴周邊血液之 B 細胞計數、T 細胞活化及細胞介素含量增加的變化而確定。建議的起始劑量下之估計 C_{max} 比食蟹猴藥理活性劑量下觀察到的 135 ng/mL C_{max} 低約 10 倍。與針對人類 PBMC 中之 Cevostamab 觀察到的最小程度至中度 (20%-40%) 活體外 B 細胞殺傷相比，Cevostamab 在食蟹猴活體內及活體外展現有效的 B 細胞

殺傷。基於具有相似 PK 特徵之其他治療性 IgG1 抗體的 PK 模擬並未表明在固定劑量或針對體重調整劑量後的暴露變異性存在有臨床意義的差異 (Bai 等人, *Clin Pharmacokinet*, 51: 119-135, 2012)。在此基於模擬之評估的基礎上，對此研究建議固定劑量。固定劑量已被用於且批准用於多種單株抗體 (例如，GAZYVA® (奧比妥珠單抗)，美國包裝說明書，Genentech USA, Inc.)。

【0341】 Cevostamab 使用標準醫用注射器及注射泵或適用的 IV 袋藉由 IV 輸注向患者投予。相容性測試表明，Cevostamab 在延伸裝置及聚丙烯注射器中係穩定的。藥品藉由注射泵經由 IV 輸液器或 IV 袋輸液遞送，最終 Cevostamab 體積由劑量決定。

【0342】 本文描述了接受 Cevostamab 之患者的住院要求。Cevostamab 在可立即接觸到訓練有素的重症監護人員及設施的環境中投予，該等人員及設施能夠應對及管理醫療緊急情況。或者，藉由皮下 (SQ 或 SC) 注射向患者投予 Cevostamab。

【0343】 所有 Cevostamab 劑量均向含水充足的患者投予。在第 1 週期及第 2 週期中，在投予各 Cevostamab 劑量之前 1 小時，或在後續週期中，若患者在先前劑量下經歷 CRS，則必須投予由 20 mg IV 地塞米松或 80 mg IV 甲潑尼龍組成的皮質類固醇前驅用藥。自第 3 週期開始，對於先前劑量未發生 CRS 之患者，可停止皮質類固醇前驅用藥。此外，除非有禁忌症，否則必須在投予 Cevostamab 之前投予口服乙醯胺酚或對乙醯胺基酚 (例如 500-1000 mg) 及 25-50 mg 苯海拉明之前驅用藥。對於無法獲得苯海拉明的場所，可根據當地實踐使用等效藥物替代。

【0344】 最初，在 4 小時(± 15 分鐘) 內投予 Cevostamab。對於經歷 IRR 之患者，輸注可能會減慢或中斷。在第 1 週期期間 Cevostamab 輸注結束時，患者住院。在各後續 Cevostamab 輸注後，至少對患者進行 90 分鐘的發燒、受

寒、僵直、低血壓、噁心或其他 IRR 體徵及症狀觀察。此外，在不存在 IRR 之情況下，後續週期中 Cevostamab 之輸注時間可能會減少至 2 小時。

【0345】接受患者內劑量遞增之患者應在至少 4 小時內首次接受更高劑量的 Cevostamab 輸注。

E. 劑量及投予：托珠單抗

【0346】必要時投予托珠單抗，如下所述。根據對現有臨床資料之審查，可能需要在第 1 週期期間在投予 Cevostamab 之前投予托珠單抗。在一些態樣中，托珠單抗在投予 Cevostamab 之前投予所有患者。

【0347】CRS 為潛在的危及生命的綜合症狀，由免疫效應細胞或靶細胞在過度及持續的免疫反應過程中過度釋放細胞介素引起。CRS 可由多種因素觸發，包括感染有毒病原體，或由活化或增強免疫反應的藥物引起，從而導致明顯及持續的免疫反應。

【0348】無論誘發因素如何，嚴重或危及生命的 CRS 均為醫療緊急情況。若管理不成功，則可能導致嚴重的殘疾或致命後果。目前的臨床管理側重於治療個體體徵及症狀，提供支持性照護，且嘗試使用高劑量皮質類固醇來抑制炎症反應。然而，此方法並非總是成功的，尤其在後期干預的情況下。此外，類固醇可能對 T 細胞功能產生負面影響，其可能降低免疫調節療法在癌症治療中的臨床益處。

【0349】CRS 與多種細胞介素的升高，包括 IFN-γ、IL-6 及腫瘤壞死因子-α (TNF-α) 含量的顯著升高相關。新出現的證據表明 IL-6 為 CRS 之中心介質。IL-6 為由多種細胞類型產生的促炎性多功能細胞介素，其已被證明參與多種生理過程，包括 T 細胞活化。

【0350】無論何種誘發因素，CRS 均與高 IL-6 含量相關 (Panelli 等人, *J Transl Med*, 2: 17, 2004；Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014；Doessegger 及

Banholzer, *Clin Transl Immunology*, 4: e39, 2015)，且 IL-6 與 CRS 之嚴重程度相關，患有嚴重或危及生命的 CRS (NCI CTCAE 4 級或 5 級) 之患者的 IL-6 含量比未經歷 CRS 或經歷較輕 CRS 反應 (NCI CTCAE 0-3 級) 之患者高得多 (Chen 等人, *J Immunol Methods*, 434: 1-8, 2016)。

【0351】托珠單抗 (ACTEMRA®/ROACTEMRA®) 為針對可溶性及膜結合 IL-6R 之重組人源化抗人類單株抗體，其抑制 IL-6 介導的傳訊。用 Cevostamab 治療的出現嚴重 CRS 之患者可能受益於托珠單抗治療。

【0352】2017 年 8 月 30 日，美國食品及藥物管理局批准托珠單抗用於治療成人以及 2 歲及以上兒童患者之嚴重或危及生命的 CAR-T 細胞誘導之 CRS。初步臨床資料 (Locke 等人, *Blood*, 130: 1547, 2017) 表明，托珠單抗預防可藉由在細胞介素釋放之前阻斷 IL-6 受體傳訊來降低 CAR-T 細胞誘導之 CRS 的嚴重程度。因此，托珠單抗前驅用藥亦可降低與 Cevostamab 相關的 CRS 之頻率或降低其嚴重程度。基於分步分離之所有資料，若可能有利於進一步降低 CRS 之頻率或嚴重程度，則托珠單抗可能需要在任一治療組 (亦即，組 A 或組 B) 之第 1 週期中作為前驅用藥投予。可向患者投予一個或多於一個劑量之托珠單抗。托珠單抗標籤允許最多四個間隔 8 小時之劑量，用於治療 CRS。CRS 治療可包括投予 IV 類固醇。

F. 疾病特異性評估

【0353】在各治療週期期間，根據國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 緩解標準 (表 4) 評估患者之疾病緩解及進展。治療週期在實例 2 中詳細描述。

【0354】在 C1D1 給藥前、第 1 週期目標劑量輸注日與 C2D1 之間、第 4 週期之前或之時的 7 天內以及確認 CR 或疾病進展時，需要進行骨髓活檢及抽吸。

【0355】在各週期開始時進行以下骨髓瘤特異性測試，自 C1D1 開始：

– 血清蛋白電泳 (SPEP) 與血清免疫固定電泳 (SIFE)

– SFLC

– 定量 Ig 含量

應在篩選時及根據需要進行以下骨髓瘤特異性測試以確認緩解：

– 用於 M 蛋白定量之 24 小時尿蛋白電泳 (UPEP) 與尿免疫固定電泳 (UIFE)

【0356】表 4 中定義之所有緩解類別 (嚴格完全緩解 (sCR)、CR、VGPR、PR 及最小緩解 (MR)) 均需要進行以下確認評估：

– 若先前存在髓外疾病，則進行 CT 掃描或 MRI 二維測量以根據 IMWG 標準確認尺寸減小

– 若先前存在髓外疾病，則進行 PET-CT 掃描、CT 掃描或 MRI 以確認完全解決

– 即使在篩選時未進行 UPEP，亦需要 24 小時 UPEP/UIFE 來確認 VGPR。

【0357】需要以下額外樣本/評估來確認 sCR 或 CR：

– SIFE

– SFLC

– 即使篩選時未進行 UPEP，亦需要 24 小時 UPEP/UIFE (在當地進行)以確認 CR/sCR

– 骨髓穿刺及活檢

– 若先前存在髓外疾病，則進行 PET-CT 掃描、CT 掃描或 MRI 以確認完全解決

為確認疾病進展，需要滿足以下各者：

– 若懷疑 M 蛋白升高導致疾病進展，則應在兩個連續週期之兩個連續評估中進行 SPEP、UPEP 或 SFLC 分析。

– 若在新骨病變或軟組織漿細胞瘤的發展或現有骨病變或軟組織漿細胞瘤的大小增加時懷疑病情進展，應進行骨骼檢查/CT 掃描/MRI 且與基線影像學檢查進行比較。

– 若懷疑完全由 MM 引起的高鈣血症導致病情進展，則當地實驗室結果血清鈣水平應為 ≥11 mg/dL，且在第二次評估時確認。

【0358】所有在篩選時臨床疑似髓外疾病或已知髓外疾病的患者均必須在篩選期間進行影像學檢查，以評估髓外疾病的存在/程度。此可使用 PET/CT、CT 掃描或全身 MRI 進行。被發現患有髓外疾病之患者每 12 周 (± 7 天) 接受重複影像學檢查 (最好以與篩選時相同的方式進行)。臨床懷疑病情進展時亦應進行影像學檢查。

【0359】骨骼檢查在篩選時及臨床指示時完成。平片及 CT 掃描均為評估骨骼疾病之可接受的影像學檢查方式。影像學檢查應包括頭骨、長骨、胸部及骨盆。若在骨骼檢查時發現漿細胞瘤，則應記錄二維腫瘤測量值。若將 PET/CT 掃描或低劑量全身 CT 作為篩選的一部分進行，則可省略骨骼檢查。

表 4. 國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 統一緩解標準 (2016)

緩解子類別	緩解標準
所有緩解類別均需要在開始任何新療法之前的任何時間進行兩次連續評估	
嚴格完全緩解 (sCR)	CR 定義如下，加上： 根究免疫組織化學，FLC 比率正常且 BM 中不存在選殖細胞 (在 BM 中計數 ≥ 100 個漿細胞後，κ 及 λ 患者之 κ/λ 比率分別為 ≤ 4:1 或 ≥ 1:2
完全緩解 (CR)	血清及尿液免疫固定時無初始單株蛋白同型的證據，[b] 任何軟組織漿細胞瘤消失，且 BM 中之漿細胞 ≤5%

極好部分緩解 (VGPR)	血清及尿液 M 蛋白可藉由免疫固定偵測，但不可藉由電泳偵測；或血清 M 蛋白減少 ≥ 90% 且尿 M 蛋白含量 <100 mg/24 hr
部分緩解 (PR)	血清 M 蛋白減少 ≥50%，且 24 小時尿 M 蛋白減少 ≥90% 或減少至 <200 mg/ 24 hr • 若血清及尿液 M 蛋白無法測量，則需要將包含及未包含的 FLC 水平之間的差異降低 ≥ 50% 來替代 M 蛋白標準。 • 若血清及尿液 M 蛋白無法測量且血清 FLC 測定亦無法測量，則需要漿細胞減少 ≥ 50% 來替代 M 蛋白，其前提為基線 BM 漿細胞百分比為 ≥ 30% • 除了以上列出之標準外，若在基線時存在，則亦需要軟組織漿細胞瘤的大小 (SPD)[c] 減少 ≥ 50%。
最小限度之緩解 (MR)	血清 M 蛋白減少 ≥ 25% 但 ≤ 49%，且 24 小時尿 M 蛋白減少 50%-89% • 除了以上標準外，若在基線時存在，則亦需要軟組織漿細胞瘤的大小 (SPD)[c] 減少 25%-49%。
疾病穩定 (SD)	不符合 MR、CR、VGPR、PR 或 PD 之標準
病情進展 (PD) [d, e]	以下任何一項或多項標準： • 以下一項或多項自最低緩解值增加 ≥25%： • 血清 M 蛋白 (絕對增加必須 ≥0.5 g/dL) • 若最低 M 成分為 ≥5g/dL，則血清 M 蛋白增加 ≥1g/dL • 尿 M 蛋白 (絕對增加必須 ≥ 200 mg/24 hr) • 在無可測量血清及尿 M 蛋白含量之患者中：包含及未包含的 FLC 水平之間的差異 (絕對增加必須 > 10 mg/dL) • 對於無可測量血清及尿 M 蛋白含量且無 FLC 可測量疾病之患者：BM 漿細胞百分比與基線狀態無關 (絕對百分比必須 ≥10%) [b] • 新病灶的出現，> 1 個病灶之 SPD 自最低點增加 ≥ 50%，或短軸 > 1 cm 之先前病灶的最長直徑增加 ≥ 50% • 若此為疾病之唯一量度，則循環漿細胞增加 ≥ 50% (每微升至少 200 個細胞) • 開發新的 CRAB 標準事件

臨床復發	需要以下一項或多項： • 與潛在選殖漿細胞增殖病症相關的疾病及/或終末器官功能障礙 (CRAB 特徵) 增加的直接適應症[f]。其不用於計算進展時間或 PFS，但在此處列為可視情況報告或用於臨床實踐的內容。 • 出現新的軟組織漿細胞瘤或骨病變 (骨質疏鬆性骨折不構成進展) • 現有漿細胞瘤或骨病變的大小明顯增加。明確的增加定義為 50% (及 ≥ 1 cm) 的增加，如藉由可測量病變之橫向直徑的乘積之和連續測量。 • 高鈣血症 > 11 mg/dL (2.65 mmol/L) • 血紅蛋白減少 ≥ 2 g/dL (1.25 mmol/L) 與療法或其他非骨髓瘤相關病狀無關 • 自療法開始起血清肌酐升高 2 mg/dL 或更多(177 μmol/L 或更多) 且可歸因於骨髓瘤 • 與血清副蛋白相關的高黏滯血症
CR 復發 (僅在研究之終點為 PFS 時使用) [c]	以下任何一項或多項： • 藉由免疫固定或電泳重新出現血清或尿 M 蛋白 • BM 中 ≥ 5% 漿細胞的發育 • 出現任何其他進展跡象 (亦即新的漿細胞瘤、溶解性骨病變或高鈣血症)

BM = 骨髓；CT = 電腦斷層攝影；FLC = 無輕鏈；M 蛋白 = 單株蛋白；MRI = 核磁共振成像；PET = 正電子發射斷層掃描；PFS = 無進展存活期；SPD = 直徑乘積之和。

[a] 應特別注意治療後不同 M 蛋白的出現，尤其是在已達成習知 CR 之患者的情況下，通常與免疫系統的寡選殖重建有關。此等條帶通常會隨著時間的推移而消失，且在一些研究中，與更好的結果相關。此外，接受單株抗體之患者中 IgGk 的出現應與治療性抗體區分開來。

[b] 在一些情況下，可能在免疫固定時仍偵測到原始 M 蛋白輕鏈同型，但伴隨的重鏈成分已消失；即使無法偵測到重鏈成分，亦不將此視為 CR，因為該純系可能進化為僅分泌輕鏈的純系。因此，若患者患有 IgAλ 骨髓瘤，則要獲得 CR 的資格，在血清或尿液免疫固定中應不可偵測到 IgA；若在無 IgA 之情況下偵測到游離 λ，則其必須伴隨不同的重鏈同型 (IgG、IgM 等)。自 Durie 等人 2006 修改。需要在制定任何新療法之前的任何時間進行兩次連續評估 (Durie 等人 2015)。

[c] 漿細胞瘤測量值應取自 PET/CT 或 MRI 掃描的 CT 部分，或適用的專用 CT 掃描。對於僅有皮膚受累的患者，應使用尺子測量皮損。腫瘤大小的測量將由 SPD 確定。

[d] 先前歸類為達成 CR 之患者單獨進行陽性免疫固定不會被視為進展。僅在計算無病存活期時才應使用 CR 復發的標準。

[e] 若根據研究者之判斷認為某個值為虛假結果 (例如可能的實驗室錯誤)，則在確定最低值時將不考慮該值。

[f] CRAB 特徵=鈣升高、腎功能衰竭、貧血、溶骨性病變。

實例 2. 研究設計

i. 研究描述

【0360】 患者被納入兩個組之一：單步劑量遞增組(組 A) 或多步劑量遞增組(組 B)。該研究在全球大約 20-25 個地點招募了大約 50-70 名患者參加劑量遞增組。Cevostamab 以 21 天週期給藥。具有可接受的毒性及臨床受益證據的患者可繼續接受 Cevostamab 最多 17 個週期，直至病情進展 (根據國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 標準 (表 4) 或不可接受的毒性確定，以先發生者為準)。如下所述，接受患者內劑量遞增之患者除外；此等患者可繼續接受最多 17 個週期之

新的增加劑量的 Cevostamab，直至病情進展或出現不可接受的毒性，以先發生者為準。完成 17 個治療週期之患者可能有資格接受 Cevostamab 再治療。

【0361】將 Cevostamab 治療之持續時間限制為 17 個週期的理由是 3 重的。首先，可最小化可能與延長治療持續時間相關的慢性及/或累積毒性。其次，一旦停止 Cevostamab 治療，有限的治療持續時間提供了評估緩解持續時間的機會。最後，若滿足上述標準，則將 Cevostamab 治療限制在 17 個週期內為探索在初始 Cevostamab 治療中達成客觀緩解 (PR 或 CR) 或 SD 之患者用 Cevostamab 再治療的可能性提供了機會。

【0362】完成 17 個週期之研究治療 (或再治療，若符合條件) 的患者將繼續進行本文概述之腫瘤及其他評估，直至病情進展、開始新的抗癌療法或退出研究參與，以先發生者為準。

【0363】在整個研究過程中以及最後一劑研究治療後至少 90 天內，對所有患者之不良事件進行密切監測。不良事件根據美國國家癌症研究所不良事件通用術語標準 4.0 版 (NCI CTCAE v4.0) 進行分級，但細胞介素釋放症候群 (CRS) 除外，其根據由 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 確立之 Modified Cytokine Release Syndrome Grading System，或由 Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019 確立且描述於表 5A 中之最新 ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome 進行分級。NCI CTCAE v4.0 CRS 分級量表係基於用單株抗體治療後 CRS 的特徵 (Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014)。T 細胞定向療法，包括雙特異性藥物 (諸如博納吐單抗) 及授受細胞療法 (諸如表現 CAR 之工程化 T 細胞) 導致 T 細胞活化釋放的細胞介素的 PD 情形與習知單株抗體相關之彼等不同。因此，NCI CTCAE v4.0 定義之 CRS 的臨床特徵可能不適用於 T 細胞定向療法後的患者。

【0364】已經提出且發布了幾種替代分級量表，其專門用於評估 T 定向療法之 CRS (Davila 等人, *Sci Transl Med*, 6: 224ra25, 2014；Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014；Porter 等人, *Sci Transl Med*, 7: 303ra139, 2015)。Lee 等人之分級系統係基於由 CD19 定向 CAR-T 細胞及博納吐單抗 (blinatumomab) 治療產生的 CRS。其為對 NCI CTCAE v4.0 之修改，提供了進一步的診斷細節，包括考慮在 CRS 環境中可能發生的肝轉胺酶瞬時升高。除了診斷標準外，表 5A 及 5B 亦提供且引用基於嚴重程度之 CRS 管理建議，包括使用皮質類固醇及/或抗細胞介素療法進行早期干預。因此，納入 CRS 分級量表允許使已公佈及廣泛采用之報告與管理指南保持一致。

表 5A. 細胞介素釋放症候群分級系統

等級	**改良的細胞介素釋放症候群分級系統**	**ASTCT 共識分級系統**
1 級	症狀不會危及生命，且僅需要對症治療 (例如發燒、噁心、疲勞、頭痛、肌痛、不適)	體溫 ≥38°C 無低血壓 無缺氧
2 級	症狀需要適度干預且因其而緩解需氧量 <40%；或 因輸液或低劑量 [a] 之一種升壓藥而緩解的低血壓；或 2 級器官毒性	體溫 ≥38°C*伴以不需要升壓藥之低血壓及/或[†] 需要低流量鼻插管[‡] 或漏氣之缺氧
3 級	症狀需要積極干預且因其而緩解需氧量 ≥40%；或 需要高劑量 [b] 或多種升壓藥的低血壓；或 3 級器官毒性或 4 級轉胺酶升高	體溫 ≥38°C*伴以需要具有或不具有升壓素之升壓藥的低血壓及/或[†] 需要高流量鼻插管[‡]、面罩、非再呼吸器面罩或文丘裏面罩之缺氧
4 級	危及生命的症狀 需要通氣支持或 4 級器官毒性 (不包括轉胺酶升高)	體溫 ≥38°C*伴以需要多種升壓藥 (不包括升壓素) 之低血壓及/或[†] 需要正壓 (例如 CPAP、

		BiPAP、插管及機械換氣法) 之缺氧
5 級	死亡	死亡

Lee 2014 標準：Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014。

ASTCT 共識分級：Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019。

[a] 低劑量升壓藥：低於表 5B 所示劑量之單一升壓藥。

[b] 高劑量升壓藥：如表 5B 中所定義。

*發燒定義為體溫 ≥38°C，不可歸因於任何其他原因。對於接著解熱或抗細胞介素療法 (諸如托珠單抗或類固醇) 之 CRS 患者，不再需要發燒來對後續 CRS 嚴重程度進行分級。在此情況下，CRS 分級由低血壓及/或缺氧驅動。

†CRS 級別由更嚴重事件確定：不可歸因於任何其他原因之低血壓或缺氧。例如，39.5°C 之體溫、需要 1 種升壓藥之低血壓及需要低流量鼻插管之缺氧被歸為 3 級 CRS。

‡低流量鼻插管定義為以 ≤6L/分鐘輸送氧氣。低流量亦包括漏氧輸送，有時用於兒科。高流量鼻插管定義為以 >6L/分鐘輸送氧氣。

表 5B. 高劑量升壓藥

高劑量升壓藥 (持續時間 ≥3 小時)	
加壓藥	**劑量**
去甲腎上腺素單一療法	≥ 20 μg/min
多巴胺單一療法	≥ 10 μg /kg/min
去羥腎上腺素單一療法	≥ 200 μg/min
腎上腺素單一療法	≥ 10 μg/min
若服用升壓素	升壓素 + 去甲腎上腺素當量 ≥ 10 μg/min [a]
若服用組合或升壓藥 (非升壓素)	去甲腎上腺素當量 ≥ 20 μg/min [a]

min = 分鐘；VASST = 升壓素及敗血性休克試驗。

[a] VASST 升壓藥當量方程式：去甲腎上腺素當量劑量 = [去甲腎上腺素 (μg/min)] + [多巴胺 (μg/kg/min) ÷ 2] + [腎上腺素 (μg/min)] + [去羥腎上腺素 (μg/min) ÷ 10]。

ii. 劑量遞增及擴大組

【0365】 用於治療惡性血液病之單株抗體按基於 3 至 4 週週期之時間表投予。出於 PK 及安全性原因，第一治療週期經常被修改，因為抗體以分割或分次劑量投予 (GAZYVA® (奧比妥珠單抗) 美國包裝說明書，Genentech USA, Inc.)。以類似的方式，作為連續 IV 輸注投予之靶向 CD19 之雙特異性 T 細胞接合子博納吐單抗采用分步給藥策略治療急性淋巴球白血病 (ALL) (BLINCYTO® (博納吐單抗) 美國包裝說明書，Amgen, Inc.) 及非霍奇金淋巴瘤 (NHL) (Viardot 等人, *Blood*, 127: 1410-1416, 2016)。Cevostamab 的非臨床資料導致在第一劑量後出現急性細胞介素釋放，而在後續劑量中則完全無釋放或在較小程度上釋放。因此，針對 B 細胞惡性腫瘤之 T 細胞接合抗體的集體非臨床及臨床資料表明，分步給藥有可能最大限度地減少 Cevostamab 治療時出現的毒性。因此，使用如本文所述之第 1 週期分步劑量方案來投予 Cevostamab。

【0366】 分步劑量方法之劑量之間的最佳比例未知，但根據其他雙特異性分子之臨床資訊，C1D1 (第 1 週期，第 1 天) 劑量與 C1D8 (第 1 週期，第 8 天) 劑量之 1:3 比率為 Cevostamab 之合理初始給藥方案。然而，鑑於 C1D1 劑量可能為固定的，而 C1D8 劑量繼續劑量遞增，此研究可測試其他劑量之間的比率。

【0367】 此研究之單步劑量遞增組 (組 A) 評估了在第一個 21 天週期之第 1 天及第 8 天藉由 IV 輸注，然後在各 21 天週期之第 1 天藉由 IV 輸注投予之 Cevostamab 的安全性、耐受性及藥物動力學。在組 A 完成至少 10 個劑量群組之評估後，開始招募多步劑量遞增組 (組 B)；然後，組 B 與組 A 並行運行。組

B 評估在第一個 21 天週期之第 1、8 及 15 天藉由 IV 輸注，然後在各 21 天週期之第 1 天藉由 IV 輸注投予之 Cevostamab 的安全性、耐受性及藥物動力學。對於組 A 及組 B 兩者，「目標劑量」均指週期 1 中投予之最高劑量；此「目標劑量」在後續週期之第 1 天投予。

組 A (單步劑量遞增組)

【0368】 僅對於 A 組，為了盡量減少暴露亞治療劑量之患者數量，最初各劑量遞增群組均招募 1 名患者。轉換為標準 3+3 設計係基於以下事件之一的發生：

– 觀察到未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定原因之 ≥ 2 級不良事件；或

– 在窗口 1 或窗口 2 中觀察到任何 DLT。

【0369】 除非根據標準 3 + 3 設計，在招募第三名患者之前在前 2 名患者中觀察到劑量限制性毒性 (DLT)，否則劑量遞增組至少由 3 名患者組成。

【0370】 使用了兩個劑量限制性毒性 (DLT) 評估窗口，如下所示：

– 第一 DLT 評估窗口 (窗口 1，遞增 DLT 窗口) 由第 1 週期第 1 天 (C1D1) 與在第 1 週期第 8 天 (C1D8) 開始 Cevostamab 輸注之間的時段組成。

【0371】 第二 DLT 評估窗口 (窗口 2，目標劑量 DLT 窗口) 定義為 C1D8 輸注開始後 14 天之時段。

組 C 及 F (單步劑量擴大組)

【0372】 組 C 及組 F 為劑量擴大組，用於基於組 A 之緊急臨床資料而獲得單步 Cevostamab 治療之安全性、耐受性、藥物動力學及初步臨床活性資料。基於組 A 之資料，為組 C 選擇 3.6mg / 90mg 之劑量水平，且該組為開放組。

組 B (多步劑量遞增組)

【0373】 添加了多步劑量遞增組 (組 B) 以評估週期 1 之多步給藥方案的安全性、耐受性及藥物動力學。新出現的臨床資料表明，多步劑量分割可有效減輕可能由 TDB 誘發的 CRS 相關不良事件 (Budde 等人, *Blood*, 132: 399, 2018)。多步劑量遞增組之建議起始劑量係基於研究之組 A 的可用臨床資料。

【0374】 C1D1 之第一遞增劑量小於或等於組 A 之最高 DLT 清除 C1D1 劑量。

【0375】 基於遞增指南，C1D8 之第二遞增劑量可為組 A 之 DLT 清除 C1D1 劑量之下一個允許的劑量水平。(例如，若 3.6 mg 為最高清除的組 A 遞增劑量，允許最多 100% 劑量增加，則組 B C1D8 之最高允許起始劑量將為 7.2 mg)。

【0376】 最後，組 A C1D15 目標劑量自組 A 之 最高 DLT 清除 C1D8 劑量開始。

【0377】 組 B 使用標準 3 + 3 設計進行。除非根據標準 3 + 3 設計，在招募第三名患者之前在前 2 名患者中觀察到 DLT，否則劑量遞增組至少由 3 名患者組成。在第 1 週期中，組 B 之患者接受 2 個遞增劑量及一個目標劑量。此三個劑量在第 1 天、第 8 天及第 15 天間隔一週給藥。

【0378】 如下地使用 DLT 評估窗口：

- 各遞增劑量均具有一個 DLT 評估窗口，定義為遞增劑量開始後 7 天的時段。若第 1 週期，第 1 天或第 8 天遞增劑量分別小於或等於先前清除的第 1 週期，第 1 天或第 8 天遞增劑量，則在組 A 或組 B 中，不需要 DLT 評估窗口。
- 目標劑量 DLT 評估窗口定義為目標劑量 Cevostamab 輸注開始後 7 天的時段。

【0379】劑量遞增組之給藥天數如圖 1 所示。

組 D 及 G (多步劑量擴大組)

【0380】組 D 及組 G 為劑量擴大組，用於基於組 B 之緊急臨床資料，獲得以不同劑量進行多步 Cevostamab 治療之安全性、耐受性、藥物動力學及初步臨床活性資料。

所有劑量遞增組

【0381】上述劑量遞增規則旨在確保患者安全，同時最大限度地減少暴露於亞治療劑量之研究治療的患者數。出於此原因，單患者劑量遞增組最初使用之劑量遞增間隔不超過先前劑量水平的 200%，且基於上述規則轉換為標準 3 + 3 劑量遞增設計及較低劑量遞增間隔。

【0382】對於各劑量遞增組，第一劑 Cevostamab 的治療係錯開的，以便第二名患者在第一名患者接受 Cevostamab 後至少 72 小時接受 Cevostamab，以評估任何嚴重及意外的急性或亞急性藥物或輸注相關毒性；各組之後續患者的給藥間隔至少錯開 24 小時。劑量遞增規則定義如下。

【0383】在完成 DLT 評估窗口之前由於 DLT 以外的原因而中止研究的患者被視為在評估劑量遞增決定及最大耐受劑量 (MTD) 評估是無價值的，且由相同劑量水平之其他患者替換。在 DLT 評估窗口期間由於 DLT 以外的原因錯過任何劑量的患者亦將被替換。可能會替換在 DLT 評估窗口期間接受混淆 DLT 評估之支持性照護 (包括放療) (不包括下文作為 DLT 定義之一部分描述的支持性治療) 的患者。

劑量限制性毒性之定義

【0384】對於患者之 Cevostamab 初始評估，重複給藥之間隔為 21 天。如本文所述，劑量遞增之 DLT 觀察期為第一劑 Cevostamab 後的 21 天時段。在

食蟹猴之非臨床毒性研究中，此觀察期允許自觀察到的與 Cevostamab 相關的毒性充分恢復。

【0385】除非另有說明，否則所有不良事件 (包括 DLT) 均根據 NCI CTCAE v4.0 進行分級。DLT 根據臨床實踐進行治療，且經由其解決方案進行監測。所有不良事件均被認為與 Cevostamab 有關，除非研究者明確將此類事件歸因於另一明確可鑑定的原因 (例如，疾病進展、伴隨用藥或先前存在的醫療狀況)。

【0386】由於 B 細胞或 T 細胞減少而導致的 B 細胞減少、淋巴球減少症及/或白血球減少症不被視為 DLT，因為其為基於此分子之非臨床測試之 Cevostamab 治療的預期藥效 (PD) 結果。

【0387】DLT 被定義為在 DLT 評估窗口期間發生的以下任何不良事件：

【0388】任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑒定的原因之 4 級或 5 級不良事件，但以下情況除外：

– 4 級淋巴球減少症，其為療法之預期結果

– 4 級嗜中性球減少症，不伴有體溫升高 (口腔或鼓室溫度為 ≥ 100.4°F [38°C]) 且在有或無 G-CSF 之情況下在 1 週內改善至 ≤ 2 級 (或基線 ANC 之 ≥ 80%，以較低者為準) 4 級血小板減少症，未轉輸血小板 (除非先前依賴轉輸) 而在 1 週內改善至 ≤ 2 級 (或基線血小板計數之 ≥ 80%，以較低者為準)，且與研究者認為臨床顯著的出血無關。

【0389】任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因之 3 級血液學不良事件，但以下情況除外：

– 3 級淋巴球減少症，其為療法之預期結果。

– 3 級嗜中性球減少症，不伴有體溫升高 (口腔或鼓室溫度為 ≥ 100.4°F (38°C)) 且在有或 G-CSF 之情況下在 1 週內改善至 ≤ 2 級 (或基線 ANC 之 ≥80%，以較低者為準)。

【0390】3 級血小板減少症，未轉輸血小板而在 1 週內改善至 ≤ 2 級 (或基線血小板計數之 ≥ 80%，以較低者為準)，且與研究者認為臨床顯著的出血無關。

【0391】任何未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因之 3 級非血液學不良事件，但以下情況除外：

– 3 級噁心或嘔吐，未前驅用藥，或可用口服或 IV 止吐藥管理，結果為在 24 小時內緩解至 ≤ 2 級。

– 不排除需要全胃腸外營養或住院的 3 級噁心或嘔吐，且應將其視為 DLT。

– 持續 ≤ 3 天之 3 級疲勞。

– 3 級實驗室異常，無症狀且在 7 天內消退至 ≤ 1 級或基線。

【0392】如下定義的任何肝功能異常：

– AST 或 ALT > 3 X 正常上限 (ULN) 且總膽紅素 > 2 X ULN，但以下情況除外：任何 AST 或 ALT > 3 X ULN 且總膽紅素 > 2 X ULN，其中不存在發生於 ≤ 2 級 CRS (根據 Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant,* 25: 625-638, 2019 確立的標準定義；參見表 5A) 之情況下的個別實驗室值超過等級 3 ；且在 <3 天內消退至 ≤ 1 級，將不被視為 DLT。

– 任何 3 級 AST 或 ALT 升高，但以下情況除外：

○ 任何 3 級 AST 或 ALT 升高，在 ≤ 2 級 CRS (根據 Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant,* 25: 625-638, 2019 確立的標準定義 (表 5A) 之情況下發生且在 <3 天內消退至 ≤ 1 級，將不被視為 DLT。

【0393】映射至 MedDRA 高級組術語的任何 2 級神經系統毒性，來自由以下組成之清單：顱神經疾病 (不包括腫瘤)、脫髓鞘疾病、腦病、精神障礙疾病、運動障礙 (包括帕金森氏病)、神經系統病症病 NEC (未在其他地方分類)、癲癇發作 (包括亞型)、認知及注意力障礙及紊亂、交流障礙及紊亂、譫妄 (包括精神錯亂)，以及癡呆及遺忘症，未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定原因且在 72 小時內未消退至基線，將被視為 DLT。

【0394】1 級意識水平低下或 1 級構音障礙，未被研究者認為可歸因於其他明確可鑑定原因且在 72 小時內未消退至基線，將被視為 DLT。

【0395】未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定原因的任何級別癲癇發作將被視為 DLT。

劑量遞增規則

【0396】Cevostamab 在第 1 週期中使用分步劑量法投予。對於組 A，在 C1D1 (第 1 週期，第 1 天) 給予的初始劑量 (分步劑量) 少於在 C1D8 (第 1 週期，第 8 天) 給予的第二劑量 (目標劑量)。在 C1D1 及 C1D8 靜脈內投予之初始劑量分別為 0.05 mg 及 0.15 mg (圖 4A)。

【0397】患者在第 1 週期期間住院。對於博納吐單抗及 CAR-T 療法觀察到治療出現的毒性，尤其是 CRS 及神經系統毒性 (Kochenderfer 等人, *Blood*, 119: 2709-2720, 2012；Grupp 等人, *New Engl J Med*, 368: 1509-1518, 2013)。此等毒性通常在第一次暴露於治療劑時發生。雖然此等毒性之作用機制尚未完全清楚，但據信其為免疫細胞活化導致發炎性細胞介素釋放的結果。對於 CAR-T 及博納吐單抗，細胞介素釋放之實驗室及臨床表現的發作通常發生在首次暴露於治療劑之 24 小時內，且頻率及嚴重程度隨時間顯著降低 (Klinger 等人, *Blood*, 119: 6226-6233, 2012)。對於抗 CD20 / CD3 TDB BTCT4465A 亦觀察到類似的模式，大多數產生 CRS 之患者在 C1D1 劑量後 24 小時內發生 CRS 的發

作。CRS 的發作與血清介白素 (IL)-6 的增加密切相關，在 C1D1 給藥完成後 4-6 小時最常觀察到該等增加。因此，基於此先前臨床經驗，需要住院治療，如本文所述。

【0398】對於組 B，在第 1 天及第 8 天每週給予兩次遞增劑量，然後在第 15 天投予目標劑量。目標劑量在最後一次遞增劑量後 7 天投予。在 C1D1、C1D8 及 C1D15 靜脈內投予之 Cevostamab 的起始劑量分別為 1.2 mg、3.6 mg 及 60 mg (圖 4B)。亦測試分別在 C1D1、C1D8 及 C1D15 靜脈內投予之 0.3 或 0.6 mg、3.6 mg 及 90 mg 的劑量 (圖 4B)。

【0399】第 2 週期第 1 天 (C2D1) 劑量對於組 A 必須在給予第 1 週期之目標劑量後至少 14 天給予，且對於組 B 必須在第 1 週期給予目標劑量後至少 7 天給予。此後，如上所述，Cevostamab 在 21 天週期之第 1 天投予，但出於邏輯/排程原因，可在預定日期之最多 ± 2 天給予 (亦即，劑量之間至少間隔 19 天)。C2D1 劑量及所有後續劑量均等於第 1 週期目標劑量，除非需要調整劑量或發生患者內劑量遞增。

【0400】對於各連續群組，遞增劑量及目標劑量最多可增加至先前劑量水平的 3 倍，直至達到安全閾值 (定義為在 ≥ 34% 之患者中觀察到未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定原因之 ≥ 2 級不良事件的觀察值)。一旦在給定群組之 DLT 窗口期間達到此安全閾值，則後續群組之對應劑量最多可增加前一劑量的 2 倍 (說明性實例參見圖 2 及 3)。在給定群組之 DLT 窗口期間，在 ≤ 17% 之 ≥ 6 名患者中觀察到 DLT 後，後續群組之對應劑量可增加不超過前一劑量的 50%。

【0401】如上所述，DLT 標準對於所有 DLT 評估窗口均為相同的。在做出劑量遞增決定時，考慮了來自研究之兩個組的全部安全性資料。然而，對於

劑量遞增決定，各研究組之 DLT 均為獨立計算的。類似地，組 A 及組 B 之 MTD 及最大達成劑量 (MAD) 將分別確定。

【0402】遞增劑量之劑量遞增規則如下：

若給定群組中之前 3 名 DLT 可評估患者在遞增劑量 DLT 窗口期間均未經歷 DLT，則可根據上述規則在下一群組中對遞增劑量進行遞增。

若前 3 名 DLT 可評估患者中有 1 名在遞增劑量 DLT 窗口期間經歷了 DLT，則將群組擴大至 6 名患者。若在遞增劑量 DLT 窗口期間 6 名 DLT 可評估患者無進一步 DLT，則後續群組之遞增劑量可遞增不超過先前 C1D1 劑量之 50%。

若給定群中前 3 名 DLT 可評估患者中之 2 名或更多患者在遞增劑量 DLT 窗口期間經歷了 DLT，則對應遞增劑量 MTD 將被超過，且該遞增劑量下的遞增將停止。將使用由先前遞增劑量水平及最高清除目標劑量水平組成的給藥方案評估另外 3 名患者之 DLT，除非已在該水平下評估了 6 名患者。

若超過劑量 MTD 時之遞增劑量水平比之前測試的遞增劑量高 ≥ 25%，則至少 6 名患者之額外劑量群組可按中間遞增劑量進行評估，以作為 MTD 進行評估。

【0403】目標劑量之劑量遞增規則如下：

– 若給定群組中之前 3 名 DLT 可評估患者在目標劑量 DLT 窗口期間均未經歷 DLT，則可根據上文概述之劑量遞增規則在目標劑量 DLT 窗口的下一個最高劑量水平下進行下一群組的招募。

– 若前 3 名 DLT 可評估患者中有 1 名在目標劑量 DLT 窗口期間經歷了 DLT，則群組將擴大至 6 名相同劑量水平的患者。(注意：若已證明給定水平之遞增劑量超過遞增劑量 MTD，則群組中納入之其他患者將以較低、

先前清除的遞增劑量入組)。若 6 名 DLT 可評估患者在目標劑量 DLT 窗口期間無進一步的 DLT，則可繼續進行下一群組的入組，目標劑量增加不超過前一個目標劑量的 50%。

【0404】若群組中有 2 名或更多名 DLT 可評估患者在目標劑量 DLT 窗口期間經歷了 DLT，則目標劑量 MTD 將被超過，且目標劑量之遞增將停止，但以下情況除外：

– 若在給定目標劑量下經歷之所有 DLT 均報告為 CRS 或其症狀，則可藉由對遞增劑量進行劑量遞增 (若上述標準允許) 且使用較低、先前清除目標劑量來評估另外 3 名患者之 DLT。若所有 3 名患者在新方案中均未出現 CRS 或其症狀，則可使用更高的遞增方案重新測試先前測試的目標劑量，且可繼續遞增。

– 若在組 B 目標劑量下僅觀察到 CRS 相關 DLT，則在宣布目標劑量之 MTD 之前，可以使用更低、先前清除的目標劑量來探索額外遞增方案。若可耐受新的遞增方案，則可重新評估具有 CRS 相關 DLT 的原始目標劑量。

【0405】若已超過目標劑量 MTD 且未計劃增加劑量，則將適用以下規則：

– 可使用由最高清除遞增劑量水平及最高清除目標劑量水平組成的給藥方案評估另外 3 名患者之 DLT，除非已在該水平評估了 6 名患者。

– 若在任何劑量水平下超過目標劑量 MTD，則 6 名 DLT 可評估患者中之少於 2 名 (亦即 <17%) 經歷 DLT 之最高目標劑量將被宣布為目標劑量 MTD。

– 若超過目標劑量 MTD 時之目標劑量水平比之前測試的目標劑量高 ≥ 25%，則至少 6 名患者之額外劑量群組可按中間目標劑量進行評估，以作為 MTD 進行評估。

【0406】 可評估額外劑量群組以進一步表徵劑量依賴性毒性，該等劑量群組評估已證明不超過 MTD 之兩個劑量水平之間的中間劑量水平。評估中間劑量水平的群組的招募可能與劑量遞增組之招募同時發生，以鑑定 MTD。

【0407】 對於各劑量遞增組，若在任何劑量水平下均未超過目標劑量 MTD，則此研究中用於單個群組之遞增及目標劑量的最高投予劑量將被宣布為 MAD。

【0408】 若在組 B 目標劑量下僅觀察到 CRS 相關 DLT，則在宣布目標劑量之 MTD 之前，可以使用更低、先前清除的目標劑量來探索額外遞增方案。若可耐受新的遞增方案，則可重新評估具有 CRS 相關 DLT 的原始目標劑量。

【0409】 為獲得額外安全性及 PD 資料以更好地充分告知推薦的 II 期劑量，可在以下劑量水平下招募更多患者：基於上述劑量遞增標準已顯示不超過 MTD，且存在抗腫瘤活性及/或 PD 生物標記調節的證據。每個劑量水平最多可另外招募約 3 名患者。出於劑量遞增決定的目的，此等患者將不包括在 DLT 可評估群體中。

患者內劑量遞增

【0410】 僅在劑量遞增組 A 及 B 中，為了最大限度地收集相關劑量之資訊且最大限度地減少患者暴露之對次優劑量的 Cevostamab，可能允許患者內劑量遞增。個別患者之 Cevostamab 劑量可增加至完整群組通過至少一個 Cevostamab 投予週期耐受的最高清除劑量水平。患者能夠在以其最初指定的劑量水平完成至少兩個週期後進行患者內劑量遞增。在無任何符合 DLT 定義或需要投予後住院之不良事件的任何隨後更高的清除劑量水平的至少一個週期

後，可能會發生隨後的患者內劑量遞增。由於將以此方式進行患者體內劑量遞增，因此可獲得有關分步給藥作為針對治療出現毒性之緩解策略的其他資訊。

【0411】一旦宣布了 MTD 且確定了推薦的 II 期劑量，便允許繼續研究且繼續耐受 Cevostamab 之患者將患者內劑量直接遞增至推薦的 II 期劑量。

超過第 1 週期繼續給藥的規則

【0412】在 DLT 觀察期內未經歷 DLT 之患者有資格接受如下額外的 Cevostamab 輸注：

持續的臨床受益：患者必須不具有病情進展的臨床體徵或症狀 (將在各週期之第 1 天對患者之病情進展進行臨床評估)。亦將在各週期開始時根據國際骨髓瘤工作組 (IMWG) 標準評估患者之進展情況 (參見表 4)。僅有生物化學病情進展 (定義為在不存在器官功能障礙及臨床症狀之情況下單株副蛋白增加) 且符合患者內劑量遞增條件的患者可接受額外輸注。為了根據 IMWG 標準確定患者經歷患者內劑量遞增後的病情進展，將在針對患者評估之各新劑量水平重新建立基線。

可接受的毒性：經歷 4 級非血液學不良事件 (4 級腫瘤溶解症候群 (TLS) 可能除外) 的患者應停止研究治療，且不得進行再治療。經歷 4 級 TLS 之患者可考慮繼續研究治療。來自先前研究治療輸注的所有其他研究治療相關不良事件必須在下一次輸注時降至 ≤1 級或基線級。可能允許基於持續整體臨床受益的例外情況。任何不歸因於研究治療之不良事件的治療延遲可能不需要停止研究治療。若確定可維持臨床獲益，則可允許減少 Cevostamab 的劑量。

Cevostamab 再治療

【0413】最初因 Cevostamab 有緩解但隨後在療法完成後出現病情復發或進展的患者可能會受益於額外的 Cevostamab 治療週期。為驗證此假設，患者

有資格進行如下所述的 Cevostamab 再治療。若滿足以下標準，則此等患者之 Cevostamab 劑量及時間表將是在再治療時已被發現安全的劑量及時間表：

– 在重新開始 Cevostamab 治療時滿足相關的資格標準。初始 Cevostamab 治療之可管理及可逆的免疫相關不良事件係允許的，且不構成自體免疫性疾病的排除病史。

– 根據 IMWG 標準，在初始 Cevostamab 治療結束時以及治療結束之後的至少一次治療後腫瘤評估中，患者必須具有記錄在案的客觀緩解 (完全緩解 (CR)、極好部分緩解 (VGPR) 或部分緩解 (PR))。

– 患者在初始 Cevostamab 治療期間不得出現與研究治療相關的 4 級非血液學不良事件。

– 在初始治療期間經歷 2 級或 3 級不良事件的患者必須已將此等毒性消退至 ≤ 1 級。

– 在完成初始 Cevostamab 治療與重新開始 Cevostamab 治療之間未進行干預性全身抗癌療法。

【0414】在 Cevostamab 再治療之前，必須獲得重複骨髓活檢及抽吸物以評估 FcRH5 表現狀態及腫瘤微環境。

【0415】接受 Cevostamab 再治療之患者的活動時間表將遵循目前在劑量遞增或擴大中實施的活動時間表。完成 17 個週期之或再治療的患者將繼續進行本文概述之腫瘤及其他評估，直至病情進展、開始新的抗癌療法或退出研究參與，以先發生者為準。

藥物動力學、藥效學及抗藥抗體採樣時間表

【0416】Cevostamab 投予後的 PK 採樣時間表經設計以捕獲足夠數量的時間點處之 Cevostamab 暴露資料，以提供濃度-時間曲線的詳細資料。此外，PD 採樣時間表經設計以提供 T 細胞活化之幅度及動力學、可能的周邊血液 B

細胞耗竭及 Cevostamab 治療後細胞介素釋放的詳細情形。此等資料用於理解劑量與暴露的關係，且支持基於 PK 及/或 PD 的劑量選擇及 Cevostamab 作為單一藥物以及與用於治療 MM 之其他藥物組合投予的時間表。針對 Cevostamab 之抗藥抗體 (ADA) 可能對其受益-風險情形產生影響。因此，基於風險之策略 (Rosenberg 及 Worobec, *Biopharm International*, 17: 22-26, 2004；Rosenberg 及 Worobec, *Biopharm International*, 17: 34-42, 2004；Rosenberg 及 Worobec, *Biopharm International*, 18: 32-36, 2005；Koren 等人, *J Immunol Methods*, 333: 1-9, 2008) 用於偵測及表徵 Cevostamab 對 ADA 之緩解。經驗證的篩選及確認性分析用於在 Cevostamab 治療之前、期間及之後的時間點偵測 ADA。此外，可評估 ADA 緩解與相關臨床終點的相關性。

生物標誌物評估

【0417】 了解 Cevostamab 之作用機制且確定 R/R MM 患者之安全性臨床活動的預後性及預測性生物標記，構成了在此研究中對其進行評估的基本原理。

【0418】 Cevostamab 給藥後的生物標記採樣時間表 (來自周邊血液、骨髓活檢及抽吸物) 經設計以提供以下詳細資訊：

– 在 DLT 觀察期內，細胞介素釋放之時間進程與 Cevostamab 藥物動力學及臨床安全性相關。在 DLT 觀察期之後對細胞介素水平的評估允許與慢性 Cevostamab 治療觀察到的任何慢性安全訊息相關聯。

– T 細胞功能表型標記及對 Cevostamab 治療耐受之潛在標記的表現。此等之實例包括但不限於 T 細胞活化及增殖以及 PD-1 及其他抑制分子在 T 細胞上之表現的標記。

– T 細胞、B 細胞及自然殺傷 (NK) 細胞計數的動態定量變化。

– 監測微小殘留病 (MRD) 且建立與客觀緩解及存活率的相關性。

【0419】除了生物標記取樣外，亦獲得骨髓活檢及抽吸物。評估腫瘤免疫微環境之變化對於理解 Cevostamab 之作用機制、理解 Cevostamab 耐藥性的潛在機制以及為 Cevostamab 與其他抗癌療法之組合提供生物學原理而言重要。因此，採樣計劃經設計以使用表型及基因表現測定來捕獲免疫細胞浸潤的定量及功能變化以及疾病生物學的變化。

【0420】如本文所述，在 Cevostamab 治療後經歷病情進展或病情復發的患者可能有資格進行再治療。鑑於 Cevostamab 治療後 FcRH5 表現的喪失是對 T 細胞定向療法產生耐藥性的潛在機制 (Topp 等人, *Lancet Oncol,* 16: 57-66, 2011)，應在 Cevostamab 再治療之前自安全可及的部位獲得重複活檢，以確認 FcRH5 表現及評估腫瘤免疫狀態。

QT/QTc 評估

【0421】QT/QTc 延長的評估基於 ICH E14 指南的建議。對食蟹猴之非臨床研究顯示在劑量 ≥ 0.1 mg/kg 下之心搏過速及隨之而來的 RR、PR 及 QT 間期降低。在藥理學匹配的時間點收集一式三份 12 導聯心電圖，且可選擇由專門的集中 ECG 實驗室進行評估，從而可評估 Cevostamab 暴露與任何 QT/QTc 間期變化之間的關係。

實例 3. 安全評估

【0422】此為第一項將 Cevostamab 投予人類的研究。下文描述了與投予 Cevostamab 相關的特定預期或潛在毒性，以及此試驗中為避免或最小化此類毒性而採取的措施。

i. 劑量及時間表修改

【0423】僅當患者之臨床評估及實驗室測試值可接受時，才會進行 Cevostamab 給藥 (及托珠單抗在此給藥，若適用)。本文描述了管理指南，包括

針對特定不良事件之研究治療劑量及時間表修改。應遵循以下有關劑量及時間表修改的指南：

【0424】一般而言，接受 Cevostamab 治療且經歷未被研究者認為可歸因於另一明確可鑑定的原因之 4 級不良事件之患者應永久停止所有研究治療。然而，對於具有無症狀之實驗室變化之 4 不良事件的患者而言，一旦消退達到 ≤ 1 級，即可恢復研究治療。

【0425】對於在第一劑 Cevostamab 下經歷 IRR 或在後續劑量下 IRR 復發之風險升高的患者而言，輸注速率應降低 50%。若該患者在後續劑量下未經歷 IRR，則可基於研究者之判斷而在輸注期間使輸注速率返回至初始速率。

【0426】一般而言，經歷符合 DLT 定義之不良事件或其他 3 級不良事件，但該不良事件未被研究者視為可歸因於另一明顯可鑑定原因 (例如疾病進展、伴隨藥物治療，或先前存在之醫療狀況) 的患者將被允許延遲給藥持續至多 2 周 (或若獲醫學監察員批准，則更久)，以便自毒性中恢復過來。患者可繼續接受額外 Cevostamab 輸注，其限制條件為毒性已在 2 周內消退至 ≤ 1 級 (或對於實驗室異常而言，恢復至基線值之 ≥80%)。

【0427】應當考慮降低 Cevostamab 後續輸注之劑量。若預期降低之劑量 (例如，達至在劑量遞增期間評估之下一最高清除劑量水平) 處於不存在 Cevostamab PD 活性跡象 (例如，無血清細胞介素水平變化跡象) 之劑量水平，則可停止患者之研究治療。應當在仔細評估之後作出在 DLT 或其他研究治療相關之 3 級毒性後繼續治療的決策，包括以下場景：

- 若 AST 或 ALT 之升高 > 3 X ULN 及/或總膽紅素 > 2 X ULN，但無個別實驗室值超過 3 級，且發生在 ≤ 2 級 CRS 持續 < 3 天之情形下，則可繼續 Cevostamab 給藥而無需降低劑量。

– 對具有 3 級貧血事件之患者，若根據機構慣例可藉由紅血球輸注進行管理，則可繼續給藥而無需降低劑量。

– 對具有 3 級或 4 級血小板減少症或嗜中性球減少症事件之患者，若根據機構慣例可藉由輸注 (血小板) 或顆粒性白血球群落刺激因子 (GCSF) 進行管理，則可繼續給藥而無需降低劑量。

【0428】具有 3 級或 4 級嗜中性球減少症或血小板減少症事件，且被視為係歸因於疾病但無需輸注或 GCSF 之患者可繼續給藥而無需降低劑量。任何在劑量降低時再次出現類似毒性之患者皆應停止進一步的 Cevostamab 治療。

【0429】對在額外 2 周之後不符合給藥標準之患者停止研究治療 (除非醫學監察員批准更久的給藥延遲時間)，且如下所述針對安全性結果進行隨訪。在研究者對風險對比受益作出評估之後可允許基於正在進行的臨床收益的諸多例外情況。另外，由於並非研究藥物引起之毒性所致的治療延遲可能不需要停藥。

【0430】視治療延遲之時間長短而定，患者可能需要重複遞增給藥。若患者之給藥比其正常計劃的給藥延遲超過 2 至 4 周，則研究者應當與醫學監察員協商以確定是否需要重複遞增給藥。若患者之給藥比其正常計劃的給藥延遲超過 4 周，則必需重複遞增給藥。患者在首次重複遞增輸注 Cevostamab 之後將需要住院治療。

ii. 與 Cevostamab 相關之風險

【0431】Cevostamab 之作用機制為針對表現 FcRH5 之細胞的免疫細胞活化；因此，可能會發生一系列事件，包括 IRR、標靶介導之細胞介素釋放，及/或過敏反應，伴有或未伴有緊急 ADA。其他涉及 T 細胞活化之雙特異性抗體療法與 IRR、CRS 及/或過敏反應有關。

【0432】基於非臨床資料，Cevostamab 有可能導致血漿細胞介素水平快速增加。因此，鑑於 Cevostamab 之預期人類藥理學，IRR 可能在臨床上與 CRS 之表現無法區分開來，CRS 被定義為特徵在於噁心、頭痛、心搏過速、低血壓、皮疹及呼吸短促之病症 (NCI CTCAE v.4.0)，其中 T 細胞與漿細胞及 B 細胞之接合導致 T 細胞活化及細胞介素釋放。選擇 MABEL 作為 Cevostamab 之初始給藥及設計劑量遞增之方案係專門旨在最小化細胞介素過度釋放之風險。

【0433】為了最小化 IRR 及 CRS 之風險及後遺症，在臨床背景下在第 1 週期中，Cevostamab 之投藥歷經至少 4 小時。皮質類固醇前驅用藥必須如實例 1 中所述加以投予。

【0434】IRR 及/或 CRS 之輕度至中度表現可能包括諸如發燒、頭痛及肌痛之症狀，且可根據指示用鎮痛劑、解熱劑及抗組胺藥對症治療。IRR 及/或 CRS 之嚴重或危及生命之表現，諸如低血壓、心搏過速、呼吸困難或胸部不適等應當根據指示藉由支持性及復甦性措施加以積極治療，包括使用大劑量之皮質類固醇、靜脈輸液、入住加護病房及根據機構慣例採取之其他支持性措施。嚴重CRS可能與諸如播散性血管內凝血症、微血管滲透症候群或 MAS 之其他臨床後遺症有關。基於免疫之療法所致之嚴重或危及生命的 CRS 的照護標準尚未確定；已經公布了使用抗細胞介素療法 (諸如托珠單抗) 之病例報告及建議 (Teachey 等人, *Blood*, 121: 5154-5157, 2013；Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014；Maude 等人, *New Engl J Med*, 371: 1507-1517, 2014)。CRS 之分級遵循表 5A 中所述之改版分級量表。如表 5A 所示即使患有廣泛共病之患者出現中度 CRS 表現亦應密切監測，且考慮入住加護病室及使用托珠單抗。表 6 提供有關托珠單抗治療嚴重或危及生命的 CRS 之詳細資訊。

表 6. 托珠單抗治療嚴重或危及生命的細胞介素釋放症候群 (CRS)

評估/程序	預 TCZ 治療 (在 24 小時內)	TCZ 投予	TCZ 後治療 [a]				
			6 小時	1 天	2 天	3 天	8 天
TCZ 投予 (8 mg/kg)		x					
生命徵象 [b]	x [c]		至少每 6 小時測量一次直至恢復至基線，然後每 12 小時測量一次直至第 8 天 [c] *或直至自 ICU 出院*				
加壓藥文件記錄 [d]	x [c]		至少每 6 小時記錄一次，直至停用升壓藥 [c]				
FiO2	x [c]		至少每 6 小時記錄一次，直至患者呼吸室內空氣 [c]				
脈搏血氧飽和度，靜息	x [c]		至少每 6 小時測量一次直至恢復至基線，然後每 12 小時測量一次直至第 8 天 [c] *或直至自 ICU 出院*				
當地實驗室評估							
血液學	x		x	x	x	x	x
肝功能測試 (AST、ALT、總膽紅素)	x		x	x	x	x	x
血清化學及肌酸 [e]	x		x	x	x	x	x
CRP、LDH 及血清鐵蛋白	x		x	x	x	x	x
凝血 (aPTT、PT/INR、纖維蛋白原)	x		x	x	x	x	x
感染檢查 [f]	x						
中心實驗室評估							
血漿細胞介素	x		x	x	x	x	x
血漿 IL-6 PD 標記 [g]	x	x [h]	x	x	x	x	x
血清 TCZ 藥物動力學	x	x [h]	x	x	x	x	x

CRP：C-反應蛋白；eCRF：電子病例報告表；IL： 介白素；PD：藥效學；PK：藥物動力學；TCZ：托珠單抗。

註：在不良事件 eCRF 上記錄異常或惡化的臨床顯著異常。

[a] 若重複服用 TCZ，則遵循第二次服用 TCZ 後的活動時間表。

[b] 包括患者坐位或仰臥位時之呼吸頻率、心率以及收縮壓及舒張壓，以及體溫。

[c] 臨床資料庫中應記錄任何 24 小時內的最大值及最小值。

[d] 記錄伴隨藥物 eCRF 中的升壓藥類型及劑量。

[e] 包括鈉、鉀、氯化物、碳酸氫鹽、葡萄糖及血尿素氮

[f] 包括對細菌、真菌及病毒感染之評估。

[g] 包括 IL-6、可溶性 IL-6R 及 sgp130。

[h] 將在 TCZ 輸注結束時進行血清 TCZ PK 及血漿 IL-6 PD 標記的抽血，且將自未用於投予 TCZ 之手臂抽血。

iii. 安全性參數和定義

【0435】安全性評估由監測和記錄不良事件組成，包括嚴重不良事件和特別關注的不良事件，執行方案特定的安全性實驗室評估，測量方案特定的生命徵象，並實施對研究的安全性評估至關重要的其他方案特定的測試。

iv. 不良事件

【0436】根據 ICH 優良臨床試驗規範指南，不良事件係指接受藥物的臨床研究受試者所發生的任何不良醫學事件 (與起因無關）。因此，不良事件可以是以下任意一項：

與使用藥品在時間上相關的任何不利和意外徵象 (包括實驗室檢查異常)、症狀或疾病，無論是否被視為與該藥品相關。

任何新疾病或現有疾病的惡化 (已知病狀的特徵、頻率或嚴重程度惡化)，不包括本文所述之例外情況。

基線期不存在間歇性病狀 (例如頭痛) 的復發。

與症狀相關或導致研究治療或伴隨治療改變或停止研究治療的實驗室值或其他臨床測試 (例如，ECG、X 光) 的任何惡化。

與方案規定的干預措施相關的不良事件，包括在分配研究治療藥物之前發生的不良事件 (例如，篩選侵入性操作如活體組織切片)。

v. 嚴重不良事件

【0437】嚴重不良事件係指符合以下任何標準的任何不良事件：

– 是致命的 (亦即不良事件實際上造成或導致死亡)

– 有生命危險（即研究者認為不良事件使患者立即面臨死亡風險）。這不包括以更嚴重的形式發生或被允許繼續發生可能導致死亡的任何不良事件。

– 需要或延長住院時間。

– 導致持續或嚴重的殘疾/無行為能力 (亦即不良事件導致患者進行正常生活功能的能力受到嚴重破壞)

– 是暴露於研究治療之母親所生的新生兒/嬰兒中的先天性異常/出生缺陷

– 在研究者的判斷中屬於重大醫學事件 (例如，可能危及患者或可能需要醫學/外科干預以防止上述結果之一)

【0438】術語「重度」和「嚴重」不是同義詞。嚴重程度係指不良事件的強度（例如，根據輕度、中度或重度，或根據 NCI CTCAE 分級）；該事件本身可能具有相對較小的醫學意義（例如，嚴重頭痛，沒有任何進一步的發現）。對各不良事件之嚴重程度及嚴重性進行獨立評估。

特別關注的不良事件

【0439】本研究特別關注的不良事件如下：

【0440】根據海氏定律，包括 ALT 或 AST 升高以及膽紅素升高或臨床黃疸升高在內的潛在藥物誘發性肝損傷病例。

【0441】研究藥物疑似傳播傳染性病原體。病原性或非病原性的任何生物，病毒或傳染性顆粒（例如，離子蛋白傳播性傳染性海綿狀腦病）均被視為傳染性病原體。從臨床症狀或實驗室發現可懷疑傳染病的傳播，這些臨床症狀或實驗室發現表明接觸藥物的患者已感染。此術語僅適用於懷疑研究藥物受到汙染的情況。

DLT。

【0442】Cevostamab 特有的特別關注的不良事件：

– ≥ 2 級 IRR。

– ≥ 2 級神經系統不良事件。

– 任何級別的 CRS。

– 任何疑似 MAS/HLH。

– TLS (根據定義 ≥ 3 級)。

– 發熱性嗜中性球減少症 (根據定義 ≥ 3 級)。

– 任何級別的播散性血管內凝血 (根據定義最低 2 級)。

– ≥ 3 級 AST、ALT 或總膽紅素升高。

– 任何符合方案定義的 DLT 標準的不良事件。

實例 4. 統計分析

【0443】描述性統計用於概述 Cevostamab 之安全性、耐受性、藥物動力學及臨床活性。根據所討論的患者數目對資料進行描述及概述。所有分析均基於可評估安全性的群體，定義為接受任何量之研究藥物的所有患者。

【0444】連續變量使用平均值、標準差、中位數及範圍來概述；分類變量將使用計數及百分比呈現。所有概述均按群組呈現。

i. 樣本大小的確定

【0445】此試驗之樣本量係基於實例 2 中描述之劑量遞增規則。此研究之遞增階段 (組 A 及組 B) 計劃招募約 150 名患者。此研究之各擴大組 (組 C、D、E、F 及 G) 計劃招募約 30 名患者。

【0446】此試驗最初使用單患者劑量遞增群組，但轉換為標準的 3 + 3 設計，如上所述。鑑於不同的潛在 DLT 率，表 7 提供了在 3 名患者中未觀察到 DLT 或在 6 名患者中觀察到 ≤ 1 個 DLT 的概率。

表 7. 觀察到具有不同潛在 DLT 率之 DLT 的概率

真實潛在 DLT 率	在 3 名患者中未觀察到 DLT 之概率	在 6 名患者中觀察到 ≤ 1 個 DLT 之概率
0.10	0.73	0.89
0.20	0.51	0.66
0.33	0.30	0.36
0.40	0.22	0.23
0.50	0.13	0.11
0.60	0.06	0.04

ii. 安全性分析

【0447】安全性分析包括接受任何量之研究藥物的所有患者。經由不良事件概述、實驗室測試結果變化、ECG 變化、抗藥抗體 (ADA) 變化及生命征象變化來評估安全性。概述按群組及總體呈現。將不良事件之逐字描述映射至 MedDRA 索引典術語。C1D1 治療時或治療後發生的所有不良事件均按映射術語、適當的詞庫水平及 NCI CTCAE 毒性等級進行概述。此外，包括死亡在內的所有嚴重不良事件均單獨列出。導致治療中斷之 DLT 及不良事件亦單獨列出。相關實驗室及生命征象資料按時間顯示。此外，當分級可用時，實驗室資料按 NCI CTCAE 級別進行匯總。

iii. 藥物動力學分析

【0448】將個別及平均血清 Cevostamab 濃度與時間資料製成表格且按劑量水平作圖。在資料允許的情況下，在適當時推導出以下 PK 參數：

- 總暴露量 (濃度-時間曲線下面積 (AUC))
- 最大觀測血清濃度 (C_{max})
- 最小觀測血清濃度 (C_{min})
- 清除率
- 穩態分佈容積

【0449】可考慮房室、非房室及/或群體方法。此等參數之估計值被製成表格且匯總 (平均值、標準偏差、變異係數、中值、最小值及最大值)。亦計算其他參數，諸如蓄積比、半衰期及劑量比例。酌情進行額外的 PK 分析。

iv. 活性分析

【0450】按群組概述所有患者之緩解評估資料及緩解持續時間。

【0451】客觀緩解定義為 sCR、CR、VGPR 或 PR，如由使用 IMWG 緩解標準之研究者評估確定。缺少或無緩解評估的患者被歸類為無緩解者。對接受推薦的 II 期劑量之患者概述客觀緩解率。

【0452】在有客觀緩解之患者中，緩解持續時間定義為自初始客觀緩解至疾病進展或死亡的時間。若患者在研究結束前未經歷疾病進展或死亡，則緩解持續時間在最後一次腫瘤評估當天進行審查。若在第一客觀緩解後未進行腫瘤評估，則在第一客觀緩解時對緩解持續時間進行審查。

v. 免疫原性分析

【0453】概述了基線 (基線患病率) 及基線後 (基線後發生率) 之 ADA 陽性患者及 ADA 陰性患者之數目及比例。經由描述性統計分析及報告 ADA 狀態與安全性、藥物活性、PK 及生物標記終點之間的關係。

【0454】在確定基線後發生率時，若患者在基線時呈 ADA 陰性或資料缺失，但在研究藥物暴露後出現 ADA 緩解 (治療引起的 ADA 緩解)，或者在基線時呈 ADA 陽性，則認為患者為 ADA 陽性且一種或多種基線後樣本的滴度比基線樣本的滴度 (治療增強的 ADA 緩解) 至少高 0.60 滴度單位。若患者在基線時呈 ADA 陰性或資料缺失且所有基線後樣本均呈陰性，或者若其在基線時呈 ADA 陽性，但無任何基線後滴度至少比基線樣本的滴度高 0.60 滴度單位的樣本 (治療不受影響)，則患者被認為呈治療後 ADA 陰性。

實例 5. I期劑量遞增研究結果

【0455】實例 1-4 中描述之正在進行的 GO39775 I 期、多中心、開放式、劑量遞增研究在 R/R MM 患者中研究了作為單一療法之 Cevostamab (圖 24)，對於該等患者無針對 MM 之適當及可用的既定療法，或該等患者對彼等既定療法不耐受。在此研究中，Cevostamab 以遞增劑量方法 (單步遞增劑量及雙步遞增劑量方案) 藉由靜脈內 (IV) 投予來減輕細胞介素釋放症候群 (CRS)。

【0456】當前臨床療效資料表明，Cevostamab 在單步遞增劑量 (Cohen 等人, *Blood*, 136 (增刊1): 42-43, 2020) 及雙步遞增劑量方案中均對已用盡可用治療方案之重度預治療 R/R MM 患者中表明有希望的臨床活性。Cevostamab 之安全性為可管理的，其中 CRS 為最常報告的不良事件 (AE)。下文提供了研究 GO39775 之可用功效及安全性資料以及臨床藥理學資料。

【0457】截至此等實例中呈現之最終臨床截止日期 (CCOD)，已有 163 名患者入選了研究 GO39775，其中 160 名患者以單步遞增及雙步遞增方案接受 Cevostamab 單一療法。總體而言，對於所有入選的 163 名患者，治療之中位時間為 51 天(範圍：1-703 天)，中位數為 3 個治療週期 (範圍：1 至 34 個週期)。顯示了初始治療階段之資料。截至 CCOD，1 名患者在完成初始治療且隨後復發後符合再次治療的條件。

【0458】在此 160 名接受 Cevostamab 單一療法之患者中，136 名患者 (85%) 為三類難治性的且接受過兩個或更多個先前治療方案，42 名患者 (26%) 接受過 CAR-T 或 ADC BCMA 靶向療法，且經三重暴露 (至少一種 PI、一種 IMiD 及一種抗 CD38 MAb)。表 8 描述了患者之人口統計資料及疾病特徵。所有患者均接受了大量預治療，中位數為 6 個先前療法方案。此外，所有患者均接受過 PI 及 IMiD 之先前治療，且 141 名患者 (88%) 接受過抗 CD38 MAb。不同患者群體之患者特徵非常相似。

表 8. 研究 GO39775 (ITT 群體) 中接受 Cevostamab 治療之患者的基線特徵概述

	總體 **N=160**	**先前 BCMA ADC 或 CAR-T [a]** **N=42**	**三重難治性** **N=136**
中位年齡，年 (範圍)	64 (33-82)	61 (33-81)	64 (33-82)
男性，n (%)	93 (58)	29 (69)	77 (57)
ECOG，n (%) **0** **1**	 60 (38) 99 (62)	 21 (50) 21 (50)	 49 (36) 86 (63)
高風險細胞遺傳學 [b]，n (%)	71 (44)	19 (45)	59 (43)
髓外疾病，n (%)	34 (21)	7 (17)	30 (22)
自第一次骨髓瘤治療開始的中位時間，年 (範圍)	6.1 (0.3-22.8)	7.3 (1.2-21.8)	6.8 (0.3-22.8)
先前方案之中位數，(範圍)	6 (2-18)	7.5 (4-18)	6 (2-18)
先前幹細胞移植，n (%)	142 (89)	39 (93)	120 (88)
三類難治性 [c]，n (%)	136 (85)	39 (93)	136 (100)

ADC = 抗體-藥物結合物；BCMA = B 細胞成熟抗原；CAR-T = 嵌合抗原受體 T 細胞；CD38 = 分化簇 38；ECOG = 東部腫瘤協作組；IMiD = 免疫調節劑；ITT = 意向治療；MAb = 單株抗體；PI = 蛋白酶體抑制劑。

[a] 先前 BCMA 定義為先前接受過 BCMA 靶向 ADC 或 CAR-T 療法治療且經三重暴露 (PI、IMiD 及 aCD38 mAB) 的患者，不包括暴露雙特異性 MAb 療法的患者。

[b] 高風險細胞遺傳學定義為 1q21 增益、易位 t(4;14)、易位 t(14;16) 及缺失 17p。在所有患者 (n=160) 中，71名 (44.4%) 有缺失或未知的細胞遺傳學風險，且無法分類。

[c] 三類難治性定義為難以用 IMiD、PI 及 CD38 MAb 治療的患者。

【0459】接受單步遞增劑量方案及雙步遞增劑量方案之患者之間的人口統計資料及基線特徵相似 (表 9)。共有 54 名患者接受過先前 BCMA 靶向療法；其中 51 人亦暴露過先前 PI、IMiD 及抗 CD38 療法，且其中 23 人接受過先前 ADC 療法，28 人接受過先前 CAR-T 療法，且 9 人接受過先前雙特異性 mAb。

表 9. 人口統計資料及基線特徵 (GO39775)

	單步遞增劑量方案 (組 A+C) N=99	**單步遞增劑量方案 (組 A+C)** N=85	**雙步遞增劑量方案 (組 B+D)** N=61	**雙步遞增劑量方案 (組 B+D)** N=44	**所有患者 [a]** N=160	**組 A+C 中之臨床活性劑量** N=82	**RP2D 方案 (組 B+D)[b]** N=36
劑量 (mg)	**0.05/0.15 至 3.6/198[c]**	**3.6/標靶**	**1.2/3.6/60 至 0.3/3.6/160 [d]**	**0.3/3.6/90+**		**≥3.6/20+ [e]**	**0.3/3.6/160**
年齡，中位數 (範圍) 歲數	63 (33-80)	63 (33-76)	64 (45-82)	64 (47-82)	64 (33-82)	62.5 (33-76)	64.5 (47-82)
男性，n (%)	60 (60.6)	50 (58.8)	33 (54.1)	22 (50.0)	22 (50.0)	50 (61.0)	18 (50.0)
種族，n (%)							
美洲印第安人或阿拉斯加原住民	2 (2.0)	2 (2.4)	1 (1.6)	1 (2.3)	8 (4.9)	2 (2.4)	1 (2.8)
亞洲人	7 (7.1)	6 (7.1)	1 (1.6)	1 (2.3)	8 (5.0)	5 (6.1)	0
黑人或非裔美國人	8 (8.1)	6 (7.1)	4 (6.6)	3 (6.8)	12 (7.5)	6 (7.3)	3 (8.3%)
夏威夷原住民或其他太平洋島民	2 (2.0)	2 (2.4)	0	0	2 (1.3)	2 (2.4)	0
白種人	77 (77.8)	66 (77.6)	53 (86.9)	38 (86.4)	130 (81.3)	64 (78.0)	31 (86.1)

未知	3 (3.0)	3 (3.5)	2 (3.3)	1 (2.3)	5 (3.1)	3 (3.7)	1 (2.8)
BMI，中位數 (範圍)，kg/m^2	27.71 (11.3-61.0)	28.28 (11.3 -60.0)	27.2 (16.4 - 42.3)	28.25 (16.4 - 42.3).	27.49 (11.3 - 61.0)	28.06 (11.3 – 60.0)	28.79 (16.4 - 42.3)
高風險細胞遺傳學，n (%)							
未知或缺失的細胞遺傳學	45 (45.5)	39 (45.9)	26 (42.6)	21 (47.7)	71 (44.4)	36 (43.9)	17 (47.2)
擴增 1q21 f	39 (39.4)	32 (37.7)	27 (44.2)	17 (38.6)	66 (41.3)	32 (39.0)	14 (38.9)
易位 t(4;14) f	32 (32.3)	28 (32.9)	15 (24.6)	11 (25.0)	47 (29.4)	25 (30.5)	7 (19.4)
易位 t(11;14) f	8 (8.1)	7 (8.2)	5 (8.2)	5 (11.4)	13 (8.1)	6 (7.3)	4 (11.1)
易位 t(14;16) f	9 (9.1)	9 (10.6)	5 (8.2)	3 (6.8)	14 (8.8)	9 (11.0)	3 (8.3)
TP53(17p) 之缺失 f	1 (1.0)	1 (1.2)	0	0	1 (0.6)	1 (1.2)	0
	15 (15.2)	11 (12.9)	11 (18.0)	9 (20.5)	26 (16.3)	10 (12.2)	9 (25.0)
基線 ECOG 機能狀態，n (%)							
0	41 (41.8)	38 (44.7)	19 (31.1)	11 (25.0)	60 (37.7)	38 (46.3)	8 (22.2)
1	57 (58.2)	47 (55.3)	42 (68.9)	33 (75.0)	99 (62.3)	44 (53.7)	28 (77.8)
篩選時之髓外疾病，n (%)							
n	99	85	61	44	160	82	36
是	20 (20.2)	17 (20.0)	14 (23.0)	11 (25.0)	34 (21.3)	17 (20.7)	9 (25.0)
否	78 (78.8)	67 (78.8)	46 (75.4)	32 (72.7)	124 (77.5)	64 (78.0)	27 (75.0)
未知	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.6)	1 (2.3)	2 (1.3)	1 (1.2%)	0
自第一次多發性骨髓瘤治療以來的時間，中位數 (範圍) 年	5.7 (1.1 - 22.8)	5.70 (1.1 - 17.6)	7.2 (0.3 - 21.8)	7.30 (0.3 - 21.8)	6.10 (0.3 - 22.8)	5.7 (1.1 - 17.6)	7.5 (0.3 - 21.8)
先前療法方案，中位數 (範圍)	6.00 (2.0-14.0)	6.00 (2.0-14.0)	6.00 (2.0-18.0)	6.00 (2.0-18.0)	6.00 (2.0-18.0)	6.00 (2.0 - 14.0)	6.00 (2.0-14.0)
難以用最後一次先前療法治療，n (%)	87 (87.9)	75 (88.2)	55 (90.2)	41 (93.2)	142 (88.8)	72 (87.9)	33 (91.7)
暴露的先前三重療法 (IMiD、PI 及抗 CD38)	86 (86.9)	73 (85.9)	42 (95.5)	42 (95.5)	141 (88.1)	72 (87.8)	35 (97.2)
三類難治性	82 (82.8)	69 (81.2)	41 (93.2)	41 (93.2)	136 (85.0)	68 (82.9)	34 (94.4)
五類難治性 (2 個 IMiD、2 個 PI 及抗 CD38)	68 (68.7)	58 (68.2)	29 (65.9)	29 (65.9)	109 (68.1)	58 (70.7)	22 (61.1)
先前 BCMA 療法[g]	31 (31.3)	28 (33.0)	23 (37.7)	16 (36.3)	54 (33.7)	28 (34.2)[f]	12 (33.4)

BCMA=B 細胞成熟抗原；BMI=身體質量指數；CD38=分化簇 38；ECOG=東部腫瘤協作組；IMiD=免疫調節藥物；PI=蛋白酶體抑制劑；Q3W=每 3 週；RP2D=推薦的 II 期劑量。

[a] 所有患者係指組 A-D 中之所有患者；未提供組 E 之 3 名患者的資料。

[b] 建議的 RP2D 及方案為 0.3/3.6/160 mg Q3W：Cevostamab 在第 1 週期第 1 天以 0.3 mg (遞增劑量)投予，在第 1 週期第 8 天以 3.6 mg (遞增劑量) 投予，在第 1 週期第 15 天及後續 Q3W 週期之第 1 天以 160 mg (目標劑量) 投予。

[c] Cevostamab 在第 1 週期之第 1 天 (遞增劑量) 及第 8 天 (目標劑量) 以及後續 Q3W 週期之第 1 天 (目標劑量) 投予。

[d] Cevostamab 在第 1 週期之第 1 天(遞增劑量)、第 8 天(遞增劑量) 及第 15 天 (目標劑量) 以及後續 Q3W 週期之第 1 天 (目標劑量) 投予。

[e] 觀察到客觀緩解之 ≥3.6 mg/20 mg 劑量被視為臨床活性劑量。

[f] 在所有患者 (n=160) 中，72 (45.0%)、66 (41.3%)、75 (46.9%)、69 (43.1%)、51 (31.9%) 名患者分別具有缺失或未知的擴增 1q21、易位 t(4;14)、易位 t(11;14)、易位 t(14;16) 及 TP53(17p) 之缺失，且無法分類。

[g] 包括接受過 1 次或多次先前 BCMA 療法之患者。

療效結果

【0460】在接受單次或雙步遞增劑量方案治療之所有 160 名患者中，158 名為療效可評估的。療效可評估患者定義為接受治療且進行緩解評估之患者，其超過 30 天的治療暴露，或在 30 天治療暴露之前中止 Cevostamab 治療。未進行緩解評估之療效可評估患者被視為未緩解者。

【0461】自 20 mg 之目標劑量 (TD) 開始觀察到 Cevostamab 之臨床活性；任何目標 ≥20 mg 之劑量水平均被視為活性劑量。觀察到有臨床意義的緩

解率。緩解隨著時間的推移而加深，且通常為持久的。中位隨訪時間為 6.1 個月 (範圍 0.2-39.4)，預計中位 DOR 為 15.6 個月 (95% CI：6.4，21.6) (表 10)。

表 10. 根據 IMWG 緩解標準，針對以活性劑量治療之療效可評估患者及以> 90 mg 之目標劑量治療之患者的最佳總體緩解概述

	總體	**先前 BCMA ADC 或 CAR-T [a]**	**三重難治性 [b]**
招募患者	160	42	136
以≥20 mg 之活性劑量治療的療效可評估患者	141	39	120
ORR (%)	61 (43.3)	17 (43.6)	50 (41.7)
sCR (%)	11 (7.8)	3 (7.7)	10 (8.3)
CR (%)	3 (2.1)	2 (5.1)	3 (2.5)
VGPR (%)	14 (9.9)	5 (12.8)	13 (10.8)
PR (%)	33 (23.4)	7 (18.0)	24 (20)
mDOR，月數 (95% CI)	15.6 (6.4-21.6)	15.6 (3.7-NE)	15.6 (11.5-NE)
無事件率，% (95% CI) 6 個月 12 個月	 66.4 (52.6-80.3) 53.1 (35.2-71.0)	 65.5 (40.8-90.1) 65.5 (40.8-90.1)	 68.1 (52.0-84.3) 59.6 (38.6-80.7)
以 >90 mg 治療的療效可評估患者 [c]	59	15	55
ORR (%)	31 (52.5)	7 (46.7)	29 (52.7)
sCR (%)	4 (6.8)	1 (6.7)	4 (7.3)
CR (%)	2 (3.4)	1 (6.7)	2 (3.6)
VGPR (%)	7 (11.9)	2 (13.3)	7 (12.7)
PR (%)	18 (30.5)	3 (20)	16 (29.1)

ADC = 抗體-藥物結合物；BCMA = B 細胞成熟抗原；CAR-T = 嵌合抗原受體 T 細胞；CD38=分化簇 38；CR=完全緩解；IMiD=免疫調節藥物；IMWG=國際骨髓瘤工作組；mAb=單株抗體；mDOR=修正的緩解持續時間；ORR=客觀緩解率；PI=蛋白酶體抑制劑；PR=部分緩解；RP2D=推薦的 II 期劑量；sCR=嚴格完全緩解；VGPR=極好部分緩解。

[a] 先前 BCMA 定義為先前接受過 BCMA 靶向 ADC 或 CAR-T 療法治療且經三重暴露(PI、IMiD 及 aCD38 mAB) 的患者。

[b] 三類難治性定義為難以用 IMiD、PI 及 CD38 MAb 治療的患者。

[c] 在劑量遞增方案中觀察到的活性，其中 23 名患者接受 3.6 mg 之單次遞增劑量，接著為 132 mg、160 mg 或 198 mg 之目標劑量，且 36 名患者接受 0.3/3.6/160 mg 之雙步遞增劑量。此子組之患者代表 RP2D 預期的活性，在 GO39775 研究中，僅 7 名 BCMA 後患者接受了治療。

【0462】在以臨床活性劑量治療之先前 BCMA 靶向 CAR-T 或 ADC 的療效可評估患者中，ORR 為 44% (17/39 名患者)，95% CI：28-60 所組成之群組之胺基酸序列。在 CCOD 時，此等患者中有 11 名處於持續反應狀態。6 個月時之估計 DOR 率為 65.5% (95% CI：40.8，90.1）。此子組之先前 BCMA 靶向 CAR-T 或 ADC 患者接受了中位數為 7.5 個的先前治療方案，且大部分亦為三重難治性 (94%)。

【0463】以臨床活性劑量治療之三重難治性患者所示之 ORR 為 42% (50/120 名患者)，95% CI：33-51 所組成之群組之胺基酸序列。在 CCOD 時，此等患者中有 35 名處於持續反應狀態。6 個月時之估計 DOR 率為 67.7% (95% CI：52.1，83.3）。此子組之患者接受了中位數為 6 個的先前治療方案，且大部分亦為三重難治性 (81%)。

【0464】在臨床活性劑量下，接受 ADC 化合物或 CAR T 細胞產品之先前 BCMA 患者的療效似乎相似 (47.4% 相對於 41.7%)。盡管基於小樣本量，但在接受 BCMA 靶向雙特異性抗體之患者中觀察到的療效有限，9 名患者中僅 1 名顯示出緩解。

【0465】在 RP2D 之建議劑量及時間表下，先前接受 BCMA 靶向療法之患者及三類難治性患者之報告緩解率分別為 42.9% (3/7 名患者) 及 47.1% (16/34 名患者)。

【0466】在研究 GO39775 中，所有組之劑量 > 90 mg 時，59 名患者中有 31 名之 ORR 為 53% (95% CI：39−66)。在大量預治療之患者群體中，其中中位數為 6 個先前療法方案 (範圍：2-18)，且研究之中位觀察時間為 6.1 個月 (範圍：0.2-39.4)，61 名緩解者之預計中位 DOR 為 15.6 個月 (95% CI：6.4-21.6)。此等療效結果与當前的照護標準或已公佈的晚期 R/R MM 方案之結果相比具有優勢，例如使用塞利尼索/地塞米松、貝蘭他單抗-馬弗他丁 (belantamab mafodotin)、美孚芬 (melflufen) 獲得的結果，或來自對當前照護標準結果之 MAMMOTH 回顧性研究，顯示出26% 至 31% 之反應率及 4.4 至 11 個月之中位 DOR (Chari 等人, *N Engl J Med*, 381: 727-738, 2019；Gandhi 等人, *Leukemia*, 33: 2266-2275, 2019；Lonial 等人, *Lancet Oncol*, 21(2): 207-221, 2020；Richardson 等人, *J Clin Oncol*, 39: 757-767, 2021)。

【0467】正在進行的研究 GO39775 之主要療效結果如下：

• 在探索的所有劑量中觀察到的 ORR 為 38.6% (158 名患者中之 61 名，95% CI：30.7，46.5）。臨床活性劑量定義為 TD ≥ 20 mg，即觀察到第一次緩解時之劑量。活性劑量下之 ORR 為 43.3% (141 名患者中之 61 名，95% CI：35.0，51.9）。

• 在 61 名緩解者中，21 名在 6 個月時具有持續緩解，且 8 名患者在 12 個月時具有持續緩解。6 個月時之估計 DOR 率為 66% (95% CI：53，80)，且估計之中位 DOR，15.6 個月 (95% CI：6.4-21.6)。

• 在單步遞增臨床活性劑量中，ORR 為 45.0% (36/80 名患者；95% CI：33.5-56.5)。第一次緩解時間之中位數為 29 天 (範圍：21-105)，且緩解

隨著時間的推移而加深，達到最佳總體緩解之中位時間為 51 天 (範圍：21-323)。觀察到劑量緩解關係，在 TD > 3.6/90 mg 時具有更高活性，顯示 ORR 為 60.9% (14/23 名患者，95% CI：38.8, 83.0)，相比之下，3.6/20-90 mg 劑量下之 ORR 為 38.6% (21/57 名患者，95% CI：25.1，52.1)。截至 CCOD，中位隨訪時間為 9.3 個月 (範圍：0.2，28.5)，且估計之中位 DOR 為 15.6 個月 (95% CI：11.5，21.6）。

• 在雙步遞增給藥組中，ORR 為 41.0% (25/61 名患者，95% CI：27.8-54.1)。中位隨訪時間短，為 3.3 個月 (範圍：0.5-18.5)，最佳總體緩解及 ≥VGPR 之緩解仍為初步的，因為最近入組患者之緩解深度可能仍在發展。估計之中位 DOR 為 8.3 個月 (95% CI：2.3-NE)。

• 在 RP2D (0.3/3.6/160 mg) 時，ORR 為 47.2% (17/36 名患者，95% CI：30.4，64.5)，其中 2.8% (1 名患者) 達成 sCR，2.8% (1 名患者) 達成 CR，且 8.3% (3 名患者) 達成 VGPR。

單步遞增劑量方案之療效 (組 A + 組 C)

【0468】在組 A 及組 C 中以臨床活性劑量 (≥3.6 mg/20 mg) 治療之 80 名療效可評估患者中，36 名患者 (45.0%) 有客觀緩解 (表 11)。截至 CCOD，中位隨訪時間為 9.3 個月 (範圍：0.2-28.6)。36 名緩解者之中位隨訪時間為 11.2 個月 (範圍：2.7-28.6 個月)，且中位治療時間為 7.2 個月 (範圍：0.3-30.2 個月)。緩解者達到最佳總體緩解之中位時間為 50 天 (範圍：21-323 天)。估計之中位 DOR 為 15.6 個月 (95% CI：11.5，21.6）。在 CCOD 時，36 名緩解者中有 9 名 (25%) 仍在接受治療。

【0469】在劑量遞增群組中觀察到劑量-緩解關係，且在 TD > 3.6/90 mg 時報告了更高的緩解率，ORR 為 60.9% (95% CI：38.8，83.0)，相比之下，3.6/20-90 mg 劑量下之 ORR 為 38.6% (95% CI：25.1，52.1)。

表 11.根據 IMWG 緩解標準，在研究 GO39775 之單步遞增劑量方案 (組 A 及組 C)中接受 ≥3.6/20 mg 劑量之療效評估患者的最佳總體緩解概述

組 A (活性劑量之劑量遞增)[a]						組 C (劑量擴大)	組 A+組 C 中之臨床活性劑量	組 A+組 C 中之劑量>90 mg
劑量 (mg)	**3.6/(20-90)**	**3.6 132**	**3.6/160**	**3.6/198**	**總計**	**3.6/90**	**3.6/90**	**3.6/90**
患者數目	**N=27**	**N=7**	**N=8**	**N=8**	**N=50**	**N=30**	**N=80**	**N=23**
ORR[b] (%)	13 (48.1)	5 (71.4)	7 (87.5)	2 (25.0)	27 (54.0)	9 (30.0)	36 (45.0)	14 (60.9)
sCR (%)	4 (14.8)	2 (28.6)	1 (12.5)	0	7 (14.0)	3 (10.0)	10 (12.5)	3 (13.0)
CR (%)	1 (3.7)	0	1 (12.5)	0	2 (4.0)	0	2 (2.5)	1 (4.3)
VGPR (%)	3 (11.1)	2 (28.6)	2 (25.0)	0	7 (14.0)	3 (10.0)	10 (12.5)	4 (17.4)
PR (%)	5 (18.5)	1 (14.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	11 (22.0)	3 (10.0)	14 (17.5)	6 (26.1)
MR (%)	4 (14.8)	0	0	0	4 (8.0)	2 (6.7)	6 (7.5)	0
SD (%)	5 (18.5)	1 (14.3)	0	5 (62.5)	11 (22.0)	11 (36.7)	22 (27.5)	6 (26.1)
PD (%)	5 (18.5)	1 (14.3)	1 (12.5)	1 (12.5)	8 (16.0)	7 (23.3)	15 (18.8)	3 (13.0)
臨床復發 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0
缺失或 NE (%)	0	0	0	0	0	1 (3.3)	1 (1.3)	0

CR=完全緩解；IMWG=國際骨髓瘤工作組；MR=最小程度之緩解；NE=不可評估；ORR=客觀緩解率；PD=病情進展；PR=部分緩解；sCR=嚴格完全緩解；SD=病情穩定；VGPR=極好部分緩解。

註：未緩解包括 MR、SD、PD、臨床復發或缺失/NE。

[a]在組 A 中，劑量 <3.6 mg/20 mg (0.05 mg/0.15 mg 至 3.6 mg/10.8 mg) 時未觀察到客觀緩解。

[b]ORR 定義為根據 IMWG 緩解標準由研究者評估確定的達成 sCR、CR、VGPR 或 PR 之患者比例。

雙步遞增劑量方案之療效 (組 B + 組 D)

【0470】在組 B 及組 D 之 61 名療效可評估患者中，25 名患者 (41.0%) 具有客觀反應 (表 12)。截至 CCOD，中位隨訪時間為 3.3 個月 (範圍：0.5-18.5)。25 名緩解者之中位隨訪時間為 3.3 個月 (範圍：1.6-18.2 個月)，且除一人外，其他所有人均仍在接受治療，中位治療時間為 1.5 個月 (範圍：0-12.0 個月)。在 CCOD 時，18 名反應者 (72.0%) 仍在接受治療。

【0471】在研究 GO39775 中，在 RP2D (0.3/3.6/160 mg) 接受 Cevostamab 治療之 36 名患者中，ORR 為 47.2% (17 名患者)，2.8% (1 名患者) 達成 sCR，2.8% (1 名患者) 達成 CR，且 8.3% (3 名患者) 達成 VGPR。由於雙步遞增組之隨訪時間短，報告的 VGPR 或更好的緩解率可能被低估。

表 12. 根據 IMWG 反應標準，在研究 GO39775 之雙步遞增劑量方案組 (組 B 及組 D)中對療效可評估患者之最佳總體反應概述

	組 B (劑量遞增)						**組 D (劑量擴大)**	**組 B+ 組 D 中之臨床活性劑量**	**建議的 RP2D 及方案[a]**
劑量 (mg)	**1.2/3.6/60**	**1.2/3.6/90**	**0.3/3.6/90**	**0.6/3.6/90**	**0.3/3.6/160**	**總計**	**0.3/3.6/160**	**≥3.6/20**	**0.3/3.6/160**
患者數目	**N=6**	**N=3**	**N=8**	**N=8**	**N=5**	**N=30**	**N=31**	**N=61**	**N=36**
ORR[b] (%)	1 (16.7)	2 (66.7)	3 (37.5)	2 (25.0)	2 (40.0)	10 (33.3)	15 (48.4)	25 (41.0)	17 (47.2)
sCR (%)	0	0	0	0	0	0	1 (3.2)	1 (1.6)	1 (2.8)

CR (%)	0	0	0	0	1 (20.0)	1 (3.3)	0	1 (1.6)	1 (2.8)
VGPR (%)	0	1 (33.3)	0	0	0	1 (3.3)	3 (9.7)	4 (6.6)	3 (8.3)
PR (%)	1 (16.7)	1 (33.3)	3 (37.5)	2 (25.0)	1 (20.0)	8 (26.7)	11 (35.5)	19 (31.1)	12 (33.3)
MR (%)	0	0	0	0	0	0	3 (9.7)	3 (4.9)	3 (8.3)
SD (%)	4 (66.7)	1 (33.3)	4 (50.0)	2 (25.0)	2 (40.0)	13 (43.3)	9 (29.0)	22 (36.1)	11 (30.6)
PD (%)	1 (16.7)	0	1 (12.5)	3 (37.5)	0	5 (16.7)	3 (9.7)	8 (13.1)	3 (8.3)
臨床復發 (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0
缺失或NE (%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

CR=完全反應；IMWG=國際骨髓瘤工作組；MR=微小反應；NE=不可評估；ORR=客觀反應率；PD=進行性疾病；PR=部分反應；RP2D=推荐的 II 期劑量；sCR=嚴格完全反應；SD=穩定疾病；VGPR=極好部分反應。

註：無反應包括 MR、SD、PD、臨床復發或缺失/不可評估。

[a]RP2D 及方案為 0.3/3.6/160 mg Q3W：Cevostamab 在第 1 週期第 1 天以 0.3 mg (遞增劑量)投予，在第 1 週期第 8 天以 3.6 mg (遞增劑量) 投予，在第 1 週期第 15 天及後續 Q3W 週期之第 1 天以 160 mg (目標劑量) 投予。

[b] ORR 定義為根據 IMWG 反應標準由研究者評估確定的達成 sCR、CR、VGPR 或 PR 之患者比例。

安全性結果

【0472】表 13 中提供之臨床安全性資料包括研究 GO39775 中 160 名安全性可評估患者 (定義為接受 Cevostamab 治療之患者) 之資料：組 A 之 68 名患者及組 C 之 31 名患者 (單步遞增劑量方案) 及 組 B 之 30 名患者及組 D 之 31 名患者 (雙步遞增劑量方案)。亦提供以建議的 RP2D 及方案 (0.3 mg/3.6 mg/160

mg) 治療之患者以及在組 A 中以臨床活性劑量 (≥3.6 mg/20 mg) 治療之患者的臨床安全性資料。

表 13. GO39775 (安全性可評估患者) 中之不良事件概述

	單步遞增劑量方案 (組 A+C) N=99	**雙步遞增劑量方案 (組 B+D) N=61**	**所有患者 [a] N=160**	**建議的 II 期劑量及方案[b] N=36**
劑量 (mg)	**0.05/0.15 至 3.6/198 [c]**	**1.2/3.6/60 至 0.3/3.6/160 [d]**		**0.3/3.6/160**
發生至少一例 AE 之患者總數 (%)	98 (99.0)	61 (100)	159 (99.4)	36 (100)
事件總數	1083	675	1758	364
死亡總數 (%)	43 (43.4)	10 (16.4)	53 (33.1)	3 (8.3)
因 AE 而退出研究之患者總數 (%)	0	0	0	0
具有以下各者之患者總數：				
具有致命結果之 AE[b] (%)	18 (18.2)	6 (9.8)	24 (15.0)	2 (5.6)
SAE (%)	57 (57.6)	32 (52.5)	89 (55.6)	19 (52.8)
相關 SAE (%)	24 (24.2)	16 (26.2)	40 (25.0)	10 (27.8)
≥3 級 AE (%)	76 (77.6)	42 (68.9)	118 (74.2)	25 (69.4)
相關 ≥3 級 AE (%)	49 (50.0)	27 (44.3)	76 (47.8)	14 (38.9)
導致治療停止之 AE (%)	12 (12.1)	4 (6.6)	16 (10.0)	3 (8.3)
導致劑量修改/中斷的 AE (%)	32 (32.3)	18 (29.5)	50 (31.3)	11 (30.6)
相關 AE	94 (94.9)	57 (93.4)	151 (94.4)	33 (91.7)

AE=不良事件；ASTCT=美國移植及細胞治療學會；CRS=細胞介素釋放症候群；NCI CTCAE=國家癌症研究所不良事件通用術語標準；Q3W=每 3 週；RP2D=推薦的 II 期劑量；SAE=嚴重不良事件。

註：使用 MedDRA 24.0 版編碼的 AE 之調查員文本。僅顯示治療緊急 AE。百分比係基於欄標題中之 N。

註：CRS 之毒性級別係藉由 ASTCT 2019 標準進行評估，而所有其他非 CRS 事件係藉由 NCI CTCAE 分級標準 v4 進行評估。

[a]「所有患者」係指組 A-D 中之所有患者，本文件中未提供組 E 之 3 名患者的資料。

[b] 建議的 RP2D 及方案為 0.3/3.6/160 mg Q3W：Cevostamab 在第 1 週期第 1 天以 0.3 mg (遞增劑量)投予，在第 1 週期第 8 天以 3.6 mg (遞增劑量) 投予，在第 1 週期第 15 天及後續 Q3W 週期之第 1 天以 160 mg (目標劑量) 投予。

[c] Cevostamab 在第 1 週期之第 1 天 (遞增劑量) 及第 8 天 (目標劑量) 以及後續 Q3W 週期之第 1 天 (目標劑量) 投予。

[d] Cevostamab 在第 1 週期之第 1 天(遞增劑量)、第 8 天(遞增劑量) 及第 15 天 (目標劑量) 以及後續 Q3W 週期之第 1 天 (目標劑量) 投予。

e 包括在方案指定之 AE 報告期 (亦即，研究治療之最後一劑後 90 天或直至開始另一全身性抗癌療法，以先發生者為準) 內發生的因癌症進展導致的死亡，該等死亡可報告為具有致命結果之 SAE。

【0473】總體而言，大多數報告之 AE 為低級別及可逆的。CRS 為接受治療之患者中最常報告的 AE。在 CCOD 時未達到最大耐受劑量 (MTD)。Cevostamab 之安全性目前係可管理的，且將繼續進一步表徵。

【0474】接受單步遞增劑量及雙步遞增劑量方案治療之患者之間的安全性情形大致相似。如本文所述，在 CRS/ICANS 情形中注意到差異。在 0.3/3.6/160 mg 雙步遞增劑量方案及臨床活性劑量下，安全性情形與研究之整體安全性可評估群體一致。在臨床活性劑量範圍內，無 TD 依賴性毒性的趨勢。

【0475】與研究 GO39775 中之全部 160 名患者相比，三類難治性患者以及接受過先前 PI、IMiD、抗 CD38 MAb 及 BCMA 靶向療法之患者具有相似的安全性，如表 14 中所概述。

【0476】表 15 描述與研究 GO39775 中之全部 160 名患者相比，此等群體中報告之最常報告的 AE。盡管先前 BCMA 患者之子組較小，但與研究 GO39775 中之 160 名患者相比，在此群體及三類難治性群體之 AE 中看到了類似的趨勢。

表 14. 在 GO39775 中，總體安全性可評估、先前 BCMA 及三類難治性群體中之不良事件概述

	所有患者 [a] N=160	先前 BCMA 群體 N=42	三類難治性群體 N=136
發生至少一例 AE 之患者總數 (%)	159 (99.4)	42 (100)	136 (100)
事件總數	1758	514	1469
死亡總數 (%)	53 (33.1)	11 (26.2)	47 (34.6)
因 AE 而退出研究之患者總數 (%)	0	0	0
發生至少一例以下各者的患者總數：			
具有致命結果之 AE[b] (%)	24 (15.0)	7 (16.7)	21 (15.4)
SAE (%)	89 (55.6)	21 (50.0)	74 (53.2)
相關 SAE (%)	40 (25.0)	11 (26.2)	29 (21.3)
≥3 級 AE (%)	118 (74.2)	30 (71.4)	10 (73.5)
相關 ≥3 級 AE (%)	76 (47.8)	21 (50.0)	61 (44.9)
導致治療停止之 AE (%)	16 (10.0)	7 (16.7)	13 (9.6)
導致劑量修改/中斷的 AE (%)	50 (31.3)	14 (33.3)	40 (29.4)
相關 AE	151 (94.4)	41 (97.6)	128 (94.1)

AE=不良事件；MedDRA=監管活動醫學詞典；NCI CTCAE=國家癌症研究所不良事件通用術語標準；Q3W=每 3 週；SAE=嚴重不良事件。

註：使用 MedDRA 24.0 版編碼的 AE 之調查員文本。僅顯示治療緊急 AE。百分比係基於欄標題中之 N。

註：細胞介素釋放症候群 (CRS) 之毒性級別係藉由 ASTCT 2019 標準進行評估，而所有其他非 CRS 事件係藉由 NCI CTCAE 分級標準 v4 進行評估。

[a]「所有患者」係指組 A-D 中之所有患者，本文件中未提供組 E 之 3 名患者的資料。

[b] 包括在方案指定之 AE 報告期 (亦即，研究治療之最後一劑後 90 天或直至開始另一全身性抗癌療法，以先發生者為準) 內發生的因癌症進展導致的死亡，該等死亡可報告為具有致命結果之 SAE。

表 15. 在研究 GO39775 中，總體安全性可評估、先前 BCMA 及三類難治性群體中之不良事件的頻率 ≥15%

	所有患者 N=160	先前 BCMA 群體 N=42	三類難治性群體 N=136
具有以下各者之患者 (%)：			
CRS	128 (80.0)	39 (92.9)	111 (79.9)
貧血	51 (31.9)	13 (31.0)	44 (31.7)
腹瀉	42 (26.3)	9 (21.4)	36 (26.5)
咳嗽	37 (23.1)	11 (26.2)	33 (24.3)
噁心	35 (21.9)	10 (23.8)	29 (21.3)
嗜中性球減少症	29 (18.1)	9 (21.4)	22 (16.2)
輸注相關反應 (%)	28 (17.5)	11 (26.2)	22 (16.2)
疲勞	26 (16.3)	9 (21.4)	24 (17.6)
發熱	25 (15.6)	8 (19.0)	20 (14.7)
天冬胺酸轉胺酶升高	25 (15.6)	11 (26.2)	21 (15.4)
低鎂血症	25 (15.6)	8 (19.0)	21 (15.4)
丙胺酸轉胺酶升高	24 (15.0)	11 (26.2)	23 (16.9)
嗜中性球計數減少	24 (15.0)	8 (19.0)	20 (14.7)

【0477】 正在進行的研究 GO39775 之主要安全性結果如下：

• AE 之總體發生率為 99.4% (159 名患者)。最常報告的 AE 為 CRS (80.0%)、貧血 (31.9%)、腹瀉 (26.3%)、咳嗽 (23.1%)、噁心 (21.9%)、嗜中性球減少症 (18.1%) 及輸注相關反應 (17.5%)。

• 5 名患者 (3.1%) 報告了致命 AE (不包括疾病進展之 5 級 AE)。死因包括 3 名患者的呼吸衰竭、急性腎損傷及 HLH。HLH 係唯一被認為與 Cevostamab 治療相關的死亡。

• 70 名患者 (43.8%) 報告了嚴重 AE (不包括疾病進展之 5 級 AE)。最常報告的 SAE 為 CRS (13.8%) 及肺炎 (6.3%)。

• 99 名患者 (61.9%) 報告了≥3 級 AE (不包括疾病進展之 5 級 AE)。最常報告的 3 級 AE 為貧血 (21.9%)、嗜中性球減少症 (16.3%) 及嗜中性球計數減少 (13.8%)。

• 16 名患者 (10%) 報告了導致停用 Cevostamab 的 AE。共有 6 名患者 (4.4%) 退出了與研究治療相關的 AE。5 名患者 (3.1%) 報告了導致西沃司他單抗劑量修改的 AE。

• 在 RP2D 中，36 名患者接受了治療，且最常報告的 AE 為 CRS (80.6%)。

CRS 之時間及住院要求

【0478】 在 GO39775 研究中，根據方案，患者需要在所有第 1 週期劑量期間住院至少 72 小時，以確保快速偵測及管理 CRS。為了患者的安全，在獲得任何臨床資料之前做出此決定。住院治療已被證明是快速偵測及治療 CRS 之有效風險緩解措施；然而，無論患者是否患上CRS，且無論其恢復多快，均需要在醫院住院 48 小時，從而給患者及醫院增加了不應有的負擔。基於正在進行的研究 GO39775 中之可用資料，目前的住院要求可能會減少到 C1D1 輸注完成後至少住院 24 小時，以及 C1D8 及 C1D15 輸注完成後至少住院 48 小時；若 CRS 之持續時間超過 24 或 48 小時，則患者仍需住院，且由於住院時間延長，該事件被視為嚴重不良事件 (SAE)。若患者符合以下所有標準，則可在 24 小時 (C1D1) 或 48 小時 (C1D8、C1D15) 後出院：無正在進行的 CRS 之證據；無神

經毒性之證據；生命征象及氧飽和度恢復至基線；歸因於 Cevostamab 之異常實驗室值正在向正常或基線改善。

【0479】在第 1 週期 TD 中未經歷 IRR 或 CRS 之患者不需要在 C2D1 之下一劑量及後續劑量住院治療。基於個體患者對第 1 週期初始劑量之耐受情況，考慮在後續劑量住院治療。

【0480】在 RP2D (0.3 mg，C1D1) 之第一遞增劑量時，CRS 發生率較低 (36 名患者中有 7 名，19.4%)，所有 CRS 事件均為 1 級，未報告 ICANS 症狀，且除了2 名患者 (皆出現僅限於發燒及受寒的症狀) 外，所有患者均在 24 小時內發病 (參見圖 36)。不需要輸液或氧氣干預，且報告 CRS 的 7 名患者中僅 2 名用托珠單抗及/或類固醇治療長期發燒。所有事件在第二天 (發病後 24 小時內) 解決。

【0481】在 RP2D (3.6 mg，C1D8) 之第二遞增劑量下，所有 CRS 事件均在輸注後 48 小時內發生。在 RP2D (160 mg，C1D15) 之第一 TD 下，除一個 CRS 事件之外的所有 CRS 事件均在輸注後 48 小時內發生。此患者在 C1D15 輸注後 56 小時報告發生咳嗽、呼吸困難、發音困難及缺氧，需要低流量吸氧。所有事件均得到解決，且患者繼續進行進一步的週期而未復發。

實例 6. 中間資料截止點之結果

第一資料截止點時之組 A (單步劑量遞增組)

【0482】在第一資料截止點時，51 名患者被納入組 A。患者之中位年齡為 62.0 歲 (範圍：33–80 歲)。28 名患者具有高風險 (HR) 細胞遺傳學 (1q21、t(4;14)、t(14;16) 或 del(17p))。

【0483】先前療法方案之中位數為 6 (範圍：2-15)。先前治療包括：

- 蛋白酶體抑制劑 (PI) (所有患者；94.1% 難治)；
- 免疫調節藥物 (IMiD) (所有患者，98.0% 難治)；

- 抗 CD38 單株抗體 (mAb) (40 名患者 (78.4%)；92.5% 難治)；
- CAR-T 細胞、T 細胞結合雙特異性抗體 (bsAb) 或抗體藥物結合物 (ADC) (12 名患者 (23.5%))；及
- 自體幹細胞移植 (44 名患者，86.3%)。

【0484】34 名患者 (66.7%) 為三類難治性 (≥1 種 PI、≥1 種IMiD 及≥1 種抗 CD38 mAb)，且 48 名患者 (94.1%) 難以用其最後一次療法治療。

【0485】劑量遞增研究遵循典型的 3 + 3 設計。群組 1 中之患者在 C1D1 (第 1 週期，第 1 天) 接受 0.05 mg 分步劑量治療，且在 C1D8 (第 1 週期，第 8 天)及以後接受 0.15 mg 目標劑量治療 (圖 4A)。在群組 2-6 中未觀察到 DLT 或活性。在群組 7 (C1D1：3.6 mg；C1D8：20 mg)中，第一次觀察到部分緩解 (PR) 或更高的客觀緩解。隨著劑量遞增至最高清除劑量 (C1D1:3.6 mg，C1D8：132 mg)，繼續觀察到活性 (圖 4A)。因此觀察到 Cevostamab 在 20 mg 及更高的目標劑量下具有活性。34 名患者接受了有效劑量 (3.6/20 mg 至 3.6/90 mg) 的治療。此等患者之基線人口統計資料在表 16 中示出。

【0486】組 A 之群組 10 分別在 C1D1 及 C1D8 用靜脈內投予之 3.6 mg 及 90 mg 西沃司他單抗進行治療 (圖 4A)。

表 16. 組 A 之基線患者人口統計資料

基線特徵	N=34
年齡，中位數 [範圍]	62 [33-75]
先前治療方案，中位數 [範圍]	6 [2-15]
先前 IMID，n (%)，難治性 [%]	34 (100%) [98%]
先前 PI，n (%)，難治性 [%]	34 (100%) [94%]
先前 Dara，n (%)，難治性 [%]	25 (73%) [92%]
先前 ASCT，n (%)	29 (85%)
難以用最後一個方案治療，n (%)	32 (94%)
三類 [PI、IMID、aCD38] 難治性，n (%)	23 (66%)
高風險細胞遺傳學，n (%)*	19 (56%)

*根據中心評估之高風險細胞遺傳學：[1q21、t(4;14)、t(14;16) 或 del(17p)]

i. 療效

【0487】在本實例中使用之截止點，51 名患者中有 46 名可評估療效。在 29 名患者中之 15 名 (51.7%)中，在 3.6/20mg 劑量含量及以上觀察到緩解 (表 17 及圖 8)。緩解包括 3 例嚴格完全緩解 (sCR)、3 例完全緩解 (CR)、4 例極好部分緩解 (VGPR) 及 5 例部分緩解 (PR) (表 17)。在活性劑量水平及以上，在具有 HR 細胞遺傳學 (9/17)、三類難治性疾病 (10/20) 及先前暴露於抗 CD38 mAb (11/22)、CAR-T (2/3) 或 ADC (2/2) 之患者中觀察到緩解。15 名患者中有 6 名在截止點時已緩解超過 6 個月。在一系列 FcRH5 表現水平下觀察到緩解，包括在表現水平較低的患者中。

【0488】在單步分次組中治療之大多數患者已接受六個或更多個先前治療方案，如圖 5 所示，例如，已接受蛋白酶體抑制劑 (PI)、IMiD 及/或抗 CD38 療法 (例如達雷木單抗)。先前接受過達雷木單抗之患者的 ORR 相似 (50%，11/22) (圖 5)。在先前接受過針對 B 細胞成熟抗原之抗體-藥物結合物 (BCMA-ADC (2/3 名患者)) 或嵌合抗原受體 T 細胞 (CAR-T) 療法 (2/5 名患者) 之患者中亦觀察到緩解。無論高風險細胞遺傳學、先前方案數、先前使用之療法或其他人口統計學分層如何，均觀察到療效。

【0489】群組 10 之十一名患者中有六名達成客觀緩解： 一名患者達成部分緩解 (PR)，四名患者達成極好部分緩解 (VGPR)，且一名患者達成完全緩解 (CR)。首次緩解之時間因患者而異。大多數因治療而緩解之患者在前三個治療週期內均達成 PR 或更好。

【0490】圖 6 示出針對 Cevostamab 療法顯示緩解之十三名患者中之每一者的治療時間線。十三名緩解者中有六名保持六個月以上的緩解，且一些患者在治療下已緩解接近一年。

表 17. 在單步劑量遞增組之活性劑量水平 (3.26/20mg 及以上) 下根據研究者評估之最佳總體緩解概述

	族群 7 3.6/20 mg N=3	族群 8 3.6/40 mg N=6	族群 9 3.6/60 mg N=7	族群 10 3.6/90 mg N = 11	族群 11 3.6/132 mg N= 7	總計 群組 7-11 N=34	總計 所有群組 N=51
ORR[1] (%)	2 (66.7)	4 (66.7)	1 (14.3)	6 (54.5)	5 (71.4)	18 (52.9)	18 (35.3)
sCR (%)	-	2 (33.3)	1 (14.3)	-	1 (14.3)	4 (11.8)	4 (7.8)
CR (%)	-	-	-	1 (9.1)	1 (14.3)	2 (5.9)	2 (3.9)
VGPR (%)	-	-	-	4 (36.4)	-	4 (11.8)	4 (7.8)
PR (%)	2 (66.7)	2 (33.3)	-	1 (9.1)	3 (42.9)	8 (23.5)	8 (15.7)
MR/SD/PD (%)	1 (33.3)	2 (33.3)	6 (85.7)	4 (36.3)	2(28.5)	16 (47.0)	33 (64.7)

[1]根據 2016 年 IMWG 統一緩解標準，達成 sCR、CR、VGPR 或 PR 之最佳總體緩解的患者； ORR，總體緩解率； CR，完全緩解； PR，部分緩解； sCR，嚴格CR；VGPR，極好 PR； MR，最小限度的緩解； SD，病情穩定； PD，疾病進展。

ii. 安全性

【0491】安全性之中位隨訪時間為 6.2 個月 (範圍：0.2–26.3 個月)。幾乎所有患者 (49/51) 均具有 ≥1 種治療相關不良事件 (AE)。最常見的治療相關 AE 為細胞介素釋放症候群 (CRS)，如由 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 確立的標準所定義 (表 5A)。接受臨床活性劑量之 Cevostamab (≥3.6mg/20mg) 治療之 46 名患者中有 42 名 (91%) 經歷 CRS (表 18-20)。

表 18. CRS 之頻率及級別

	全部安全性可評估 n=72	在臨床活性劑量水平 (≥3.6mg/20mg) 下全部安全性可評估 n=46	在 3.6mg/90mg 劑量下全部安全性可評估 n=23	A 組 (單步) n=52	B 組 (雙步) n=9	組 C (單步) 3.6mg/90mg n=11
任何級別	57 (79.2%)	42 (91%)	22 (96%)	39 (75%)	8 (88.9%)	10 (91%)
1 級	29 (40.3%)	20 (43%)	10 (43%)	20 (38%)	4 (44.4%)	5 (45.4%)
2 級	26 (36.1%)	20 (43%)	11 (49%)	18 (35%)	4 (44.4%)	4 (36%)
3 級	2 (2.8%)*	2 (4.3%)*	1 (4.3%)*	1 (2%)*	0	1 (9%)*
4 級	0	0	0	0	0	0
5 級	0	0	0	0	0	0

*根據 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 評估為 3 級 (表 5A)；若根據 ASTCT 分級量表 (2019) 進行評估，則為 1 級或 2 級 (表 5A)。

表 19. 在組 A、B 及 C 之第 1 天遞增劑量後，第 1 週期中 CRS 之頻率及級別

等級	遞增劑量						
	0.05 mg	0.1 mg (n=3)	0.3mg (n=4)	0.9 mg (n=3)	1.2 mg* (n=9)	1.8 mg (n=3)	3.6 mg (n=49)
1	0	1	0	0	3	1	22
2	0	0	0	1	3	0	15
3	0	0	0	0	0	0	2^
總計	0	1 (33%)	0	1(33%)	6 (66%)	1(33%)	39 (80%)

*組 B 之第一遞增劑量。^由於在肝功能測試 (LFT) 中升高，根據 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 評估為 3 級 (表 5A)；若根據 ASTCT 分級量表 (2019) 進行評估，則一個將為 1 級，而一個將為 2 級 (表 5A)。

表 20. 在組 A 及 C 之第 8 天目標劑量後，第 1 週期中 CRS 之頻率及級別

等級	目標劑量*							
	0.3 mg (n=3)	**2.7 mg (n=3)**	**5.4 mg (n=3)**	**20 mg (n=3)**	**40 mg (n=6)**	**60 mg (n=7)**	**90 mg (n=23)**	**132 mg (n=7)**
1	1	1	1	1	0	0	2	2
2	0	1	0	0	3	1	4	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0
總計	1 (33%)	2 (66%)	1 (33%)	1 (33%)	3 (50%)	1 (14%)	6 (26%)	2 (29%)

*劑量：0.15 (n=1)、0.90 (n=4)、10.8 (n=3) 不在表中，因為僅包括 CRS 劑量。

【0492】 20 名患者 (43%) 之 CRS 為 1 級，20 名患者 (43%) 為 2 級，且 2 名患者 (4.3%) 為 3 級 (均由於完全解決的短暫轉胺酶升高)。1 級及 2 級 CRS 之臨床症狀如圖 7 所示。1 級 PRS 之臨床症狀主要歸因於發燒 (發熱)，通常可用退熱藥治療，且不需要緊急干預。2 級事件不需要加護病室 (ICU) 級別的照護。2 級低血壓之管理主要限於靜脈輸液 (IVF)。一名患者在接受托珠單抗之前接受了單次低劑量升壓藥。2 級缺氧藉由標準補充氧氣進行管理。患者均不需要高流量氧氣或機械換氣法。未觀察到 4 級或 5 級 CRS 事件。

【0493】 CRS 在第 1 週期 (C1) 中最常見 (38 名患者)，且在後續週期中不常見或不存在 (4 名患者)。若臨床需要，CRS 可藉由標準照護治療、類固醇或托珠單抗逆轉。大多數 CRS 事件 (49/58，84.5%) 在 2 天內解決。38 名 CRS 患者中有 18 名 (47.3%) 接受托珠單抗及/或類固醇治療。

【0494】≥5 名患者發生的其他治療相關 AE 為嗜中性球減少症及淋巴球計數減少 (各 6 名患者，11.8%)；天冬胺酸轉胺酶升高；及血小板計數減少 (各 5 名患者，9.8%)。≥3 名患者發生的治療相關 3-4 級 AE (20 名患者，39.2%) 為淋巴球計數減少 (6 名患者，11.8%)；嗜中性球減少症 (5 名患者，9.8%)；貧血；及血小板計數減少 (各 3 名患者，5.9%)。未觀察到與治療相關之 5 級 (致命) AE。導致停止治療之治療相關 AE 不常見 (1 名患者，2.0%)。在 3.6/90mg 群組中觀察到一例劑量限制性毒性 (DLT)，但未達到最大耐受劑量 (MTD)。

【0495】在群組 10 (分別在 C1D1 及 C1D8 用 3.6 mg 及 90 mg Cevostamab 治療之患者) 中，觀察到 54.5% ORR (6/11 名患者為緩解者)：一名患者達成部分緩解 (PR)，四名患者達成極好部分緩解 (VGPR)，且一名患者達成完全緩解 (CR) (表 17)。在 96% (22/23) 之患者中觀察到 CRS。10 名患者 (43%) 之 CRS 為 1 級，11 名患者 (49%) 為 2 級，1 名患者 (4.3%) 為 3 級。在鑑定為緩解者之患者中未觀察到顯著慢性不良事件 (AE)。因此，BFCR4305A 為可耐受的，且在使用 3.6/90 mg 給藥方案的具有高度未滿足需求的群體中產生有意義的深度緩解。

【0496】跨劑量水平未觀察到明顯的 CRS 劑量依賴性增加。非 CRS 不良事件 (AE) 在不同劑量水平下零星發生，無模式或劑量依賴性。在 90 mg 劑量下，觀察到 3 級 (G3) 肺炎、局限性肺炎 (n=1) 及需要減少劑量之全身不適 (n=1)。在 132 mg 劑量下，觀察到 G2 足部水皰(n = 1) 及需要減少劑量之不適及腹瀉 (n=1)。

【0497】Cevostamab PK 在測試之活性劑量水平下呈線性，且估計的半衰期支持 Q3W 給藥方案。

iii. 結論

【0498】Cevostamab 單一療法在嚴重預先治療之 R/R MM 中表現出有希望的活性，在 HR 細胞遺傳學、三類難治性疾病及/或先前暴露於抗 CD38 mAb (例如達雷木單抗)、CAR-T 或 ADC 之患者中觀察到深度且持久的緩解，從而將 FcRH5 確立為 MM 的新靶點。毒性為可管理的，C1 單步遞增劑量有效地降低了嚴重 CRS 之風險，且允許升級至臨床活性劑量。

第二資料截止點時之組 A (單步劑量遞增組)

【0499】在第二截止點時，53 名患者已被納入組 A。此等患者之基線特徵提供於表 21 中。

表 21. 第二資料截止點時組 A 之基線特徵

N (%)，除非另有說明	**N=53**
年齡（歲），中位值（範圍）	62 (33-80)
男性	31 (59)
高風險細胞遺傳學*	28 (53)
篩選時之髓外疾病	9 (17)
以年計的自第一次多發性骨髓瘤療法以來的時間，中位數 (範圍)	5.7 (1.2-22.8)
先前療法方案之數目， 中位數 (範圍)	6 (2-15)
先前 PI	53 (100)
先前 IMiD	53 (100)
先前抗 CD38 抗體	43 (81)
先前抗 BCMA‡	11 (21)
先前雙特異性抗體	2 (4)
先前 ADC	9 (17)
先前 CAR-T	6 (11)
先前 ASCT	47 (89)
難以用先前 PI 治療	50 (94)
難以用先前 IMiD 治療	52 (98)
難以用先前抗 CD38 抗體治療	41 (77)
三類難治性	38 (72)

五藥難治性	24 (45)
難以用最後一次先前療法治療	50 (94)

* 1q21 增益，21/53 (40%)；t(4:14)，5/53 (9%)；t(14; 16)，0/53；del(17p)，10/53 (19%)；*; PI，蛋白酶體抑制劑；IMiD，免疫調節藥物； ADC，抗體-藥物結合物； CAR-T，嵌合抗原受體 T 細胞療法；ASCT，自體幹細胞移植；BCMA，B 細胞成熟抗原；‡CAR-T，6/11；ADC，5/11。

i. 安全性

【0500】 中位隨訪時間為 8.1 個月 (範圍：0.2-30.4)。28 名患者經歷了嚴重 AE。其中 13 名患者經歷了治療相關事件；其中 6 名患者之事件為 CRS。

【0501】 五名患者 (9%) 經歷了導致退出的 AE。對於其中兩名患者，AE 與治療相關。一名患者經歷了肺炎，且一名患者經歷了腦膜炎。

【0502】 七名患者 (13%) 經歷了 5 級 AE，其中包括惡性腫瘤進展 (5 名患者) 及呼吸衰竭 (2 名患者)。未觀察到治療相關 5 級事件。

【0503】 在 3.6/90mg 群組中，一名患者 (2%) 經歷了 Gr 3 肺炎之 DLT；未達到 MTD。不良事件概述在表 22 中。

表 22. 第二資料截止點時組 A 之不良事件的頻率及級別

N (%)	**所有 Gr (N=53)**	**所有 Gr 3−4 (N=53)**
血液學 AE (≥15%)		
貧血	15 (28)	10 (19)
血小板減少症	9 (17)	7 (13)
嗜中性球減少症	9 (17)	8 (15)
相關計數減少	8 (15)	6 (11)
淋巴球計數減少	8 (15)	8 (15)
非血液學 AE (≥15%)		
細胞因子釋放綜合徵	40 (76)	1 (2)
低鎂血症	15 (28)	0
腹瀉	15 (28)	1 (2)

輸注相關反應	12 (23)	0
低鉀血症	11 (21)	2 (4)
低磷血症	10 (19)	5 (9)
噁心	10 (19)	0
疲勞	9 (17)	2 (4)
AST 升高	8 (15)	1 (2)

【0504】在五名或更多患者中發生之 CRS 事件為發熱 (39 名患者，74%)、低血壓 (16 名患者，30%)、心搏過速 (14 名患者，26%)、受寒 (8 名患者，15%)、意識模糊狀態 (7 名患者，13%) 及缺氧 (5 名患者，9%)。在兩名或更多名患者中發生之神經系統事件為意識模糊狀態 (7 名患者，13%)、頭痛 (4 名患者，8%)、失語症 (3 名患者，6%) 及認知障礙 (2 名患者，4%)。所有事件均發生在 CRS 的背景下，且由 CRS 解決方案解決。

【0505】所有 CRS 事件均由標準照護解決 (托珠單抗，13 名患者 (33%)；類固醇，9 名患者 (23%))。CRS 事件概述在表 23 及圖 17 中。

表 23. 第二資料截止點時組 A 之 CRS 事件的頻率及級別

N (%)，除非另有說明	**N=53**
任何 CRS 事件*	**40 (76)**
1 級	18 (34)
2 級	21 (40)
3 級	1 (2)†
中位發病時間，小時 (範圍)	6–12 (0–55)‡
任何神經系統事件	**15 (28)**
1 級	10 (19)
2 級	5 (9)
中位發病時間，小時 (範圍)	x–x (x–x)

CRS 由 Lee 等人, *Blood*, 124: 188-195, 2014 標準評估。†由於 Gr 4 轉胺酶短暫升高；‡缺失的 CRS 發病時間被推算為 23:59:59。

ii. 療效

【0506】53 名患者中有 51 名可評估療效。在 ≤3.6/10.8mg 群組中未觀察到緩解。在所有患者中，≥3.6mg/20mg 群組 (根據 2016 年 IMWG 統一緩解標準定義為 PR、VGPR、CR 或 sCR 之最佳緩解) 之 ORR 為 53% (18/34)；五藥難治性患者之 ORR 為 42% (7/17)；且先前暴露於抗 BCMA 之患者之 ORR 為 63% (5/8)。

【0507】第一次緩解之中位數時間為 29.5 天 (範圍：21-105 天)。最佳緩解之中位數時間為 57.5 天 (範圍：21-272)。無論標靶表現水平如何，均觀察到緩解。在 6/7 名可評估的 ≥VGPR 患者中，根據次世代定序 (NGS) ($<10^{-5}$) 為 MRD 陰性。緩解率概述在圖 18 中。

【0508】緩解者之中位隨訪時間為 10.3 個月 (範圍：2.7-19.5)。八名患者之緩解持續時間為 6 個月或更長時間，且四名患者在治療後顯示出持久的緩解。其中兩名患者完成了 17 個治療週期，且兩名患者因 AE 提前終止治療 (圖 19)。

iii. 結論

【0509】在第二資料截止點時收集之資料表明，Cevostamab 之安全性為可管理的，C1 單步遞增給藥有效地降低了嚴重 CRS 之風險。76% 之患者 (40/53) 出現 CRS，但僅 2% (1 名患者) 為 3 級。

【0510】發現 Cevostamab 在大量預治療之 RR / MM 患者中具有高活性，≥3.6mg/20mg 組之 ORR 為 53%(≥VGPR 為 32%)；五藥難治性患者之 ORR 為 42%；先前抗 BCMA 患者之 ORR 為 63%；在 6/7 名可評估的 ≥VGPR 患者中，根據次世代定序 (NGS) ($<10^{-5}$) 為 MRD 陰性；且無論標靶表現水平如何均緩解。

組 B (多步劑量遞增組)

【0511】組 B 之群組 1 分別在 C1D1、C1D8 及 C1D16 用靜脈內 (IV) 投予之 1.2 mg、3.6 mg 及 60 mg 西沃司他單抗進行治療。組 B 之群組 2 分別在 C1D1、C1D8 及 C1D16 用 1.2 mg、3.6 mg 及 90 mg 西沃司他單抗 (IV) 進行治療。組 B 之群組 3 及 4 分別在 C1D1、C1D8 及 C1D16 用 0.3 或 0.6 mg、3.6 mg 及 90 mg 西沃司他單抗 (IV) 進行治療 (圖 4B)。組 D 作為組 B 之擴展開放。

i. 1.2 mg 雙步劑量之安全性及療效

【0512】九名患者接受了 1.2 mg 雙步劑量治療：六名患者接受了 1.2/3.6/60 mg，且三名患者接受了 1.2/3.6/90 mg。九名患者中有 八名在第一週期出現 CRS；此八名患者中有六名在第一個 1.2 mg 劑量時出現 CRS (1 級或 2 級) (圖 8；表 18)。在 C1D15 目標劑量下亦觀察到 2 級 CRS (圖 8)。雙步分次並未阻止患者在 C1D15 之目標劑量下發生 CRS。1.2 mg 劑量之 CRS 嚴重程度並不優於在單步分次組 (組 A 及組 C) 中測試之 3.6 mg 劑量。

ii. 額外組 B 群組

【0513】開放額外群組 3 及 4 以研究低於 1.2 mg 之遞增劑量。基於觀察到此劑量具有最低程度的藥效學 (PD) 活化，亦即有限的 T 細胞活化/增殖 (圖 9)，且在此劑量下觀察到 Cevostamab 之一些生物學效應，因此選擇 0.3 mg 之初始劑量作為最低劑量。亦測試 0.05 mg 及 0.15 mg 之初始劑量。

組 C (單步劑量擴大組)

【0514】組 C 作為組 A 之擴展開放。組 C 之第一群組分別在 C1D1 及 C1D8 用靜脈內投予之 3.6 mg 及 90 mg 西沃司他單抗治療 (圖 4A)。31 名患者在資料截止點時入組。

i. 安全性

【0515】組 C 之 CRS 發生率及嚴重程度與組 A 及組 B 一致 (表 18、19 及 24)。進行了緩解分析之預測因子；在多變量分析中未鑑定 2+ 級 CRS 之顯著預測因子。未觀察到額外安全訊息。

表 24. 組 A、B 及 C 之 CRS 情形

	組 A* n=38		**組 B n=9**		**組 C n=29**	
任何 CRS	34	**89%**	7	**78%**	26	**90%**
C1D1	32	84%	6	67%	24	83%
C1D8	8	21%	2	22%	8	28%
C1D15	-	-	5	56%	-	-
C2D1+	3	8%	1	11%	2	7%
	組 A* n=38		**組 B n=9**		**組 C n=30**	
無 CRS	6	16%	1	11%	4	13%
1 級	12	32%	4	44%	13	43%
2 級	19	50%	4	44%	11	37%
3 級	1	3%	-	-	2	7%

*組 A 群組之遞增劑量為 3.6 mg ** 基於 Lee 等人, *Blood,* 124: 188-195, 2014 (表 5A)

ii. 療效

【0516】未鑑定出組 A 與組 C 之間的人口統計資料存在明顯差異。兩個患者群體之間的基線 FcRH5 表現為相當的 (圖10A 及圖 10B）。與組 A 一樣，緩解的患者表現出深度緩解，且觀察到多個極好部分緩解或完全緩解 (VGPR/CR)。在整個 FcRH5 表現譜中觀察到緩解，包括在低表現患者中 (圖 10B)。

第三資料截止點時之結果

【0517】截至第三臨床截止日期 (CCOD)，對於患有大量預治療的復發/難治性多發性骨髓瘤 (R/R MM) 之患者，Cevostamab 單一療法繼續顯示出臨床上有意義的活性及可管理的安全性。此實例展示了來自更大患者群組之最新安全性及有效性資料，包括比較週期 (C) 1 單步遞增及雙步遞增劑量以緩解細胞介素釋放症候群 (CRS) 之結果。

i. 方法

【0518】如上所述，Cevostamab (靜脈內輸注) 以 21 天週期投予。在單步遞增群組中，遞增劑量 (0.05-3.6mg) 在 C1 第 1 天 (D) 給予且目標劑量 (0.15-198mg) 在 C1D8 給予。在雙步遞增群組中，遞增劑量在 C1D1 (0.3-1.2mg) 及 C1D8 (3.6mg) 給予，且目標劑量 (60-160mg) 在 C1D15 給予。在兩個方案中，目標劑量均在後續週期之 D1 時給予。除非出現疾病進展或不可接受的毒性，否則 Cevostamab 持續總共 17 個週期。使用 ASTCT 標準 (Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant,* 25: 625-638, 2019) 報告 CRS (表 5A)。

ii. 結果

【0519】在第三資料截止點時，已招募 160 名患者 (中位年齡：64歲，範圍：33-82 歲；男性：58.1%)；21.3%之患者患有髓外疾病。先前療法方案之中位數為 6 (範圍：2-18)。大多數患者 (85.0%) 為三類難治性 (PI、IMiD、抗 CD38 抗體)。28 名患者 (17.5%) 接受過 ≥1 種先前 CAR-T，13 名患者 (8.1%) 接受過 ≥1 種先前 BsAb，27 名患者 (16.9%) 接受過 ≥1 種先前抗體-藥物結合物 (ADC)，且 54 名患者 (33.8%) 接受過 ≥1 種先前抗 BCMA 靶向劑。

【0520】暴露的患者之中位隨訪時間為 6.1 個月。幾乎所有人均具有 ≥1 次不良事件 (表25)。最常見的不良事件為細胞介素釋放症候群 (CRS) (128/160 名患者 [80.0%]；1 級 [Gr 1]：42.5%；Gr 2：36.3%；Gr 3：1.3%)。在 21 名患者 (13.1%) 及 34/211 (16.1%) 例 CRS 事件中觀察到與 CRS 相關的免疫效應細胞

相關神經毒性症候群 (ICANS) (Gr 1：8.5%；Gr 2：6.2%；Gr 3：1.4%)。大多數 CRS 事件發生在第 1 週期 (87.2%)，在服用 Cevostamab 後 24 小時內出現 (70.5%)，且在發病 48 小時內解決 (83.4%)。在 CRS 患者中，43.8% 之患者使用托珠單抗進行 CRS 管理，且 25.8% 之患者使用類固醇 (兩種藥物均用於 18.0% 之患者)。在單步遞增劑量遞增 (68 名患者) 中，3.6mg 被選為最有效的 C1D1 單步遞增劑量，用於限制第 1 週期中之 CRS，在 C1D8 投予後未觀察到 CRS 發生率或嚴重程度之目標劑量依賴性增加。同樣，在雙步遞增劑量遞增 (30 名患者) 中，0.3/3.6mg 被鑑定為首選 C1D1/C1D8 DS 劑量，用於限制第 1 週期中之 CRS。值得注意的是，接受 0.3/3.6mg/目標雙步遞增方案之患者的 CRS 總體發生率低於接受 3.6mg/目標單步遞增方案之患者 (分別為 77.3% [34/44] 相對於 88.2% [75/85])。0.3/3.6mg/目標雙步遞增群組之與 CRS 相關之 ICANS 率亦低於 3.6mg/目標 SS 群組 (分別為 4.5% [2/44] 相對於 21.2% [18/85])。

表 25. 不良事件概述

患者之 N (%)	**任何 AE (N=160)**	**任何 Gr 3–4 AE (N=160)**
任何 AE*	159 (99.4)	94 (58.8)
細胞因子釋放綜合徵	128 (80.0)	2 (1.3)‡
感染 (SOC)	68 (42.5)	30 (18.8)
神經/精神病學 (SOC)	65 (40.6)	6 (3.8)‡
貧血	51 (31.9)	35 (21.9)‡
腹瀉	42 (26.3)	1 (0.6)‡
咳嗽	37 (23.1)	0
噁心	35 (21.9)	0
嗜中性球減少症	29 (18.1)	26 (16.3)
輸注相關反應	28 (17.5)	0
疲勞	26 (16.3)	3 (1.9)‡

天冬胺酸轉胺酶升高	25 (15.6)	10 (6.3)
低鎂血症	25 (15.6)	1 (0.6)‡
發熱	25 (15.6)	0
嗜中性球計數減少	24 (15.0)	22 (13.8)
丙胺酸轉胺酶升高	24 (15.0)	11 (6.9)‡
任何嚴重 AE	89 (55.6)	
任何 TR 嚴重 AE†	40 (25.0)	
任何 Gr 5 (致命) AE	24 (15.0)**	
任何 TR Gr 5 (致命) AE†	1 (0.6)††	
任何導致停用 Cevostamab 之 AE	16 (10.0)	
任何導致停用 Cevostamab 之 TR AE†	7 (4.4)	

*列出的首選術語為發生率 ≥15% 之術語；†研究人員認為與 Cevostamab 相關之 AE；‡僅 Gr 3；** 急性腎損傷，n=1；噬血細胞性淋巴組織細胞增生症，n=1；惡性腫瘤進展，n=17；漿細胞骨髓瘤，n=1；病情進展，n=1；呼吸衰竭，n=3；††噬血細胞性淋巴組織細胞增生症，n=1。

AE，不良事件；SOC，系統器官類；TR，治療相關。

【0521】在資料截止點時，可評估 158/160 名患者之療效。在劑量遞增中，在 20-198mg 目標劑量水平下觀察到緩解，且資料表明臨床療效之目標劑量依賴性增加。中位緩解時間為 29 天 (範圍：20-179 天)。開放兩個劑量擴大群組：160mg 劑量水平 (54.5%，24/44 名患者) 之總緩解率 (ORR) 高於 90mg 劑量水平 (36.7%，22/60)。在目標劑量水平 >90mg 時，先前暴露於 CAR-T、BsAb、ADC 及抗 BCMA 靶向劑之患者的 ORR 分別為 44.4% (4/9 名患者)、33.3% (3/9 名患者)、50.0% (7/14 名患者) 及 36.4% (8/22 名患者)。所有緩解者 (n=61) 之中位隨訪時間為 8.1 個月；估計之中位緩解持續時間為 15.6 個月 (95% CI：6.4，21.6）。

iii. 結論

【0522】在患有大量預治療之 R/R MM 的患者中，Cevostamab 單一療法繼續顯示出具有臨床意義的活性，ORR 具有目標劑量依賴性增加，但 CRS 發生率未增加。緩解似乎為持久的，且在先前暴露於 CAR-T、BsAb 及 ADC 之患者中觀察到緩解。與單次遞增給藥相比，0.3/3.6mg 水平之雙步遞增給藥似乎與改善 C1 安全性情形之趨勢相關。

實例 7. 托珠單抗用於治療 CRS

【0523】發現托珠單抗在治療 FcRH5 TDB 介導之 CRS 方面非常有效。在此實例中使用之資料截止處，在 GO39775 試驗之82 名患有 CRS 之 患者中(資料包括具有 3.6 mg 遞增劑量之組 A 群組、組 B 及組 C)，25 名患者接受托珠單抗以治療 CRS。其中 5 名患者患有 1 級 CRS，17 名患者患有 2 級 CRS，且 3 名患者患有 3 級 CRS。19 名患者之 CRS 症狀在 1 天內消退，且 5 名患者之症狀在 3 天內消退。25 名患者中有 24 名在下一個週期繼續接受 Cevostamab 給藥。托珠單抗之早期干預有助於限制 CRS 向更高級別 (例如，3 級或更高) 進展。

【0524】在 C1D1 向組 A 或組 C 之 67 名患者投予 3.6mg 劑量。56 名 (84%) 患者在 C1D1 患有 CRS：45% 為 1 級 (n=30)，36% 為 2 級 (n=24)，且 4% 為 3 級 (n=3)。16 (24%) 名患者在 C1D8 患有 CRS：10% G1 (n=7)，13% G2 (n=9)。3 名患者在 C1D1 未患 CRS；3 名患者因退出及 PD 而未服用 C1D8 劑量；2 名患者在 C1D8 服用 3.6 mg 之重複劑量，且在 C1D1 之後無額外 CRS。C1D8 之 CRS 發生率降低表明遞增劑量 C1D1 正在減輕 CRS (表 18、19 及 24)。

【0525】大多數 CRS 病例用一劑托珠單抗解決。截至第二資料截止點，僅四名患者在 24 小時內需要兩次劑量。無患者需要超過 2 個劑量來治療 CRS 事件。

【0526】預計單一劑量之托珠單抗不會對安全性情形產生重大影響。在長期投予托珠單抗之情況下鑑定出嗜中性球減少症的風險。在第 1 週期中，一部分患者出現了短暫、可逆且在生長因子支持下緩解的嗜中性球減少症。與未接受托珠單抗之患者相比，接受托珠單抗之 GO39775 患者未觀察到更嚴重或持續性嗜中性球減少症的訊息。

【0527】初步資料表明，與未接受托珠單抗之患者相比，接受托珠單抗之患者的緩解率無差異。9/22 名接受托珠單抗以治療 CRS 之患者 (所有組；療效可評估) 有緩解。

實例 8. 組 E：托珠單抗預防組

【0528】組 E 為劑量擴大組，用於根據來自組 A、B 及 C 之緊急臨床資料，研究托珠單抗預治療潛在地減輕與 Cevostamab 治療相關之 CRS 事件之頻率及/或嚴重程度的用途。

【0529】大約 30 名患者以 3.6 mg/90 mg 之單步 Cevostamab 給藥方案加入 E 組。如上所述地進行 Cevostamab 給藥，且在 C1 期間繼續使用現有的類固醇前驅用藥，如上所述。組 E 中之所有患者將在第 1 週期第 1 天 Cevostamab 劑量之前 2 小時接受單一劑量之 8 mg/kg 托珠單抗 IV (最大 800 毫克) 作為前驅用藥。體重低於 30 kg 之患者將接受 12 mg/kg 之劑量。

【0530】若初始資料證明在減輕 C1D1 之 CRS 方面具有可接受的安全性及療效情形，但患者在後續劑量中經歷 CRS，則可制定額外劑量之 8 mg/kg 托珠單抗 (最大 800 mg) 作為 Cevostamab 之後續第 1 週期劑量的前驅用藥 (圖 11C)。此外，根據來自組 E 之新資料，可對其他治療組之第 1 週期 Cevostamab 劑量制定托珠單抗術前用藥。在 C1D1 劑量之前投予可能會另外減輕 C1D8 劑量之 CRS，因為在 4 週的給藥間隔內，在 RA 患者之第一劑量後，8 mg/kg 托

珠單抗劑量之受體占有率 (RO) 為 > 99% (Xu 等人, *Arthritis Rheumatol*, 71 (增刊 10), 2019)。

【0531】組 E 之前 3 名患者的入組係錯開的，因此各別 C1D1 治療間隔 ≥ 72 小時進行。最初，測試了 6+6 安全試運行 (圖 11B)。評估安全訊息 (例如，CRS 情形惡化 (3+ 級 CRS) 或重疊毒性)，且可擴大該組以招募約 30 名患者。或者，使用包括暫停安全審查之實驗設計 (圖 11A)。

【0532】突破性 CRS 按照現有方案進行管理。若 CRS 未解決，則可使用其他機構管理指南 (例如，托珠單抗難治性 CRS 指南)。

【0533】對於所有患者，如針對 Cevostamab 劑量後發生之 CRS的方案中所描述，應在指示時投予托珠單抗。

【0534】主要研究目標為評估接受托珠單抗預防與 Cevostamab 治療之患者的 2+ 級 CRS 發生率，以及評估托珠單抗預防與 Cevostamab 的安全性情形。亦評估托珠單抗預防對療效 (例如 ORR、DoR) 的影響。

【0535】評估探索性生物標記 (例如，PK/PD 與 IL6、sIL6R 及 PD 生物標記的關係 (例如，淋巴球瞬時減少、T 細胞活化及增殖))。生物標記採樣時間點如上所述；可能會做一些微小調整。在托珠單抗輸注之前進行 IL6 及其他細胞介素含量之額外測量。在托珠單抗輸注前、在 C2D2 及 C3D1 進行額外流動式細胞測量術測量。

實例 9. 生物標記評估

【0536】I 期劑量遞增研究 (GO39775；NCT03275103) 研究了復發/難治性 (R/R) 多發性骨髓瘤 (MM) 患者之 Cevostamab 單一療法的藥效學(PD)。偵測到 T 細胞活化、增殖及細胞介素產生的早期 PD 變化且確認 Cevostamab 之作用模式，支持第 1 週期 (C1) C1 遞增給藥緩解 R/R MM 中的 CRS，且提供對可能

預測緩解之標記的深入理解。資料顯示，在 C1 結束時，在有緩解的患者中可能觀察到比在無緩解的患者中更高的周邊 $CD8^+$ T 細胞擴增及 TIL。

i. 評估方法及患者群體

【0537】藉由全血流動式細胞測量術、血漿細胞介素電化學發光及數位 ELISA 在基線及 C1 內之多個時間點評估周邊血液的藥效學變化。藉由骨髓活檢雙 CD138/CD8 免疫組織化學染色及骨髓抽吸流動式細胞測量術在第 2 週期 (C2) 之前在基線評估腫瘤生物標記。在此實例中使用之截止日期，53 名患者中之 43 名 (實例 1-4 及 6) 為生物標記可評估的，包括至多 33 名以臨床活性劑量 (在第 1 週期，第 1 天劑量為等於或高於 3.6 mg，且在第 1 週期，第 8 天劑量為等於或高於 20 mg) 治療之患者。在所有生物標記可評估患者中偵測到骨髓瘤細胞上之 FcRH5 表現 (圖 13)。藉由流動式細胞測量術對骨髓抽吸物中之骨髓瘤細胞偵測到廣泛的 FcH5 表現水平。資料表明，無論患者之 FcRH5 含量如何，均觀察到 Cevostamab 所致之緩解。

ii. T 細胞活化及增殖

【0538】在 C1D1 輸注結束後 24 小時，在周邊血液 (PB) 中觀察到瞬時 T 細胞減少，且在 C1D8 恢復 (圖 14A)。在 C1D1 輸注後 24-192 小時觀察到周邊血液中之劑量依賴性 PD 變化。在 0.3-1.8mg C1D1 劑量後 24 小時觀察到循環 T 細胞之可變減少，而在 3.6mg C1D1 劑量後觀察到顯著減少，且在 C1D8 恢復 (192 小時)。輸注後 24 小時，藉由 $CD8^+$ 及 $CD4^+$ T 細胞之 CD69 的上調 (圖 14B) 及血漿之 IFN-γ 的升高 (中值比基線增加約 150 倍) 偵測到 T 細胞活化 (圖 14C)，而 T 細胞增殖 (Ki67+) 在 C1D8 達到峰值。在 3.6mg C1D1 劑量下，$CD8^+$ T 細胞活化及增殖比基線高 20 倍 (圖 14B)。在 C1D1 及 C1D8 之輸注結束 (EOI) 時偵測到 IFN-γ 誘導，C1D1 升高大於 C1D8 (目標劑量) 升高 (圖 14C)。

【0539】資料表明，無論 C1 之第一週期間基線 $CD8^+$ T 細胞含量如何，在第 1 週期結束時，由 Cevostamab 緩解之患者可能在周邊血液中具有更明顯的 T 細胞擴增 (圖 16A)。

【0540】對配對骨髓活檢患者子組 (n=19 名患者) 之分析顯示，與無緩解的患者相比，有緩解的患者在治療時 (第 1 週期第 9 天與第 1 週期第 21 天之間的時間點) $CD8^+$ 腫瘤浸潤性 T 細胞 (TIL) 的含量更高 (圖16A 及圖 16B）。

iii. 細胞介素產生

【0541】接受亞有效劑量之患者在輸注後觀察到 IL-6 之最小限度升高，而在臨床活性劑量 (3.6mg/20mg 劑量及以上) 下觀察到更一致的增加 (≥100pg/ml)。在臨床活性劑量下，在 C1D1 及 C1D8 之 EOI 處偵測到 IL-6 升高，C1D1 升高大於 C1D8 (目標劑量) 升高 (圖 15A)。IL-6 含量在 C1D1 劑量後 24 小時內達到峰值，且 IL-6 增加之動力學與 C1D1 3.6 mg 遞增劑量下 CRS 風險的發生相關，但在 C1D8 目標劑量 (20- 132 mg) 下並非如此 (圖12 及 15B)。接受托珠單抗作為 CRS 治療之一部分的患者如圖 15B 所示。托珠單抗先前已顯示由於托珠單抗可溶性 IL-R 複合物的形成而增加血漿中之可溶性 IL-6 (Nishimoto 等人, *Blood,* 112: 3959-394, 2008)。遞增給藥降低了嚴重 CRS 的風險，如由在 27/33 名患者 (82%) 中，與 3.6mg C1D1 分步劑量相比，C1D8 目標劑量之後的 IL-6 含量更低所證明 (參見實例 6)。盡管劑量相對於 C1D1 劑量增加了多達 36 倍，但在 C1D8 劑量下未觀察到 3 級 CRS 事件。

iv. 藥物動力學

【0542】Cevostamab 之 PK 行為支持 Q3W 給藥方案。Cevostamab 之血清濃度在輸注後達到峰值，且以多指數方式下降 (圖 20)。觀察到隨著劑量在 0.9/2.7mg 至 3.6/132mg 範圍內增加，暴露量(C_{max} 及 AUC) 一般呈線性增加。有

證據表明，在較低劑量水平 (0.05/0.15mg-0.3/0.9 mg)下，標靶介導的藥物處置會導致快速清除。

實例 10. 其他調配物

i. 概述

【0543】在臨床開發過程中，使用了額外的 Cevostamab 調配物及小瓶組態，如表 26 及 27 中所述。表 26 中提供了各 Cevostamab 小瓶組態之調配物組分的標稱含量。

表 26. Cevostamab 藥品調配物開發概述

濃度	20 mg/mL	3mg/mL
說明	40 mg/小瓶	90 mg/小瓶
Cevostamab (mg)	40	90.0
l-組胺酸 (mg)	6.21	93.0
冰乙酸 (mg)	1.56	24.0
蔗糖	164	2466
聚山梨醇酯 20 (mg)	0.40	9.00
L-甲硫胺酸 (mg)	1.49	44.7
N-乙醯-DL-色胺酸 (mg)	0.148	2.22
注射用水 (mL)	QS 至 2.00	QS 至 30.0
主要包裝組態	6 mL 小瓶	50 mL 小瓶

表 27. Cevostamab 藥品組態概述

組分	**20 mg/mL 毒理學**	**20 mg/mL 臨床**	**3 mg/mL 臨床**	**3 mg/mL 臨床**
小瓶	6 mL I 型玻璃	6 mL I 型玻璃	2 mL I 型玻璃	50 mL I 型玻璃
塞子	20 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur.	20 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur.	13 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur.	20 mm 丁基橡膠氟樹脂層壓，血清型，USP/Ph.Eur.

蓋	20 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋	20 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋	13 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋	20 mm 鋁製密封件，帶塑膠翻蓋
填充體積	2 mL	2 mL	0.4 mL	20 L

ii. 藥品組分

藥物物質

【0544】Cevostamab 為藥品中之唯一活性成分。藥物物質製造製程、測試程序及發佈標準 (用於控制藥物物質) 在對應藥物物質章節中給出。在藥品製造過程中，經由稀釋步驟改變藥物物質中之藥品 Cevostamab、聚山梨醇酯 20 及甲硫胺酸的濃度。如藥物物質及藥品穩定性資料所證明，調配物中之賦形劑與活性藥物之間不存在不相容性。

賦形劑

【0545】3 mg/mL 及 20 mg/mL 藥品使用相同的緩衝液及賦形劑調配，目標 pH 為 5.8。如下所述，與 20 mg/mL 藥品相比，3 mg/mL 藥品用更大量的聚山梨醇酯 20 及甲硫胺酸調配。所有調配物賦形劑之基本原理如下所列，且對於 3 mg/mL 及 20 mg/mL 調配物均為相同的。

L-組胺酸/冰乙酸 [5.8]

功能：將溶液 pH 維持在 5.8 之緩衝液。

濃度：在藥物物質及藥品中為 20 mM。

L-組胺酸在目標 pH 5.8 下提供緩衝能力。顯示 20 mM 之 L-組胺酸濃度足以在藥品之製造過程中以及藥物物質及藥品之儲存過程中維持調配物 pH。

緩衝系統 (組胺酸乙酸鹽) 之總濃度為 20 mM。

蔗糖

功能：張力劑。

濃度：在藥物物質及藥品中為 240 mM。

240 mM 之蔗糖濃度足以達成等張性且為藥物物質及藥品提供穩定性。

聚山梨醇酯 20

功能：界面活性劑，用於防止由表面吸附所致之損失，以及最大限度地減少可溶性聚集體及/或不溶性蛋白質顆粒的潛在形成。

濃度：在藥物物質中為 0.2 mg/mL 且在藥品中為 1.2 mg/mL。

已顯示藥物物質中 0.2 mg/mL 及調配物中 1.2 mg/mL 之聚山梨醇酯 20 含量足以保護 Cevostamab 免受加工 (例如冷凍及解凍)、處理以及儲存及在用投予過程中可能出現的應力。

L-甲硫胺酸

功能：穩定劑。

濃度：在藥物物質中為 5 mM L-甲硫胺酸，且在藥品中為 10 mM L-甲硫胺酸。

5mM 之 L-甲硫胺酸藥物物質濃度及 10mM 之藥品濃度足以為 Cevostamab 藥物物質及藥品提供穩定性。

N-乙醯-DL-色胺酸

功能：抗氧化劑。

濃度：在藥物物質及藥品中為 0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸。

濃度為 0.3 mM 之 N-乙醯-DL-色胺酸足以為 Cevostamab 藥物物質及藥品提供穩定性。

iii. 藥品

調配物開發

【0546】開發了一種設計為靜脈內 (IV) 輸注或皮下 (SC) 注射溶液之單一劑量調配物，用於起始 1 期 Cevostamab 臨床試驗。藥物物質及藥品分別由含 50 mg/mL 及 20 mg/mL Cevostamab 之 20 mM L-組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、5 mM L-甲硫胺酸、0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸、0.2 mg/mL 聚山梨醇酯 20，pH

5.8 構成。由於藥品製造過程中之稀釋步驟，藥品中之蛋白質濃度與藥物物質中之蛋白質濃度不同。

【0547】開發了 3 mg/mL 藥品配方，以使得能夠以 IV 輸注的形式遞送後續臨床試驗中預期的更廣泛劑量範圍。此藥品調配物由含 3 mg/mL Cevostamab 之 20 mM L-組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸、0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸及 1.2 mg/mL 聚山梨醇酯 20，pH 5.8 構成。由於稀釋步驟，調配物與藥物物質不同，該稀釋步驟改變蛋白質、L-甲硫胺酸及聚山梨醇酯 20 在稀釋為藥品之過程中的濃度。在 3 mg/mL 藥品之開發過程中，藥物物質組成不改變。

【0548】除了聚山梨醇酯 20 及 L-甲硫胺酸外，20 mg/mL 及 3 mg/mL 調配物之所有賦形劑及賦形劑濃度均相同。界面活性劑濃度係基於經設計以確定稀釋藥品在含鹽水 IV 袋中之穩定性的研究來確定的。根據此研究之結果，發現 1.2 mg/mL 聚山梨醇酯 20 足以確保藥品穩定性，且因此選擇用於 3 mg/mL 藥品調配物。L-甲硫胺酸作為穩定劑添加至藥品調配物中。調配物開發研究表明，10 mM L-甲硫胺酸足以確保 3 mg/mL 藥品調配物之穩定性。進行調配物研究以證明 3 mg/mL Cevostamab 藥品具有可接受的穩定性。

【0549】基於來自此等調配物開發研究之結果，選擇由以下各者組成之液體調配物作為藥品調配物：含 3 mg/mL Cevostamab 之20 mM 組胺酸乙酸鹽、240 mM 蔗糖、10 mM L-甲硫胺酸、0.3 mM N-乙醯-DL-色胺酸、1.2 mg/mL 聚山梨醇酯 20，目標 pH 為 5.8。

【0550】為起始臨床研究，使用 Cevostamab 40 mg/小瓶 (20 mg/mL)。當前患者過渡到使用且新患者開始使用新開發的 1.2 mg/小瓶及 60 mg/小瓶藥品。

物理化學及生物學特性

【0551】所有表徵測試均在藥物物質上進行。藥品批次之擴展表徵在下表 28 中提供。

表 28. Cevostamab 藥品批次之擴展表徵

分析程序	第 1 批	第 2 批
基於質譜之抗 CD3 同二聚體 (%)	< 0.5	< 0.5
T 細胞活化測定 (%)	< 0.5	< 0.5

【0552】當避光時，調配物在推薦的 2°C - 8°C 儲存條件下保持穩定。

【0553】如 3 mg/mL 藥品代表性穩定性研究所示，在推薦的儲存溫度 (2°C - 8°C) 下，可見或亞可見顆粒 (≥10 μm 和 ≥25 μm) 未增加。

【0554】尺寸為 ≥ 2 μm 及 ≥ 5 μm (外加 ≥ 10 μm 及 ≥ 25 μm，其為控制系統之一部分) 之亞可見粒子經由顯影使用遮光法進行監測。此等評估係作為在藥品發布時及穩定性期間進行之擴展表徵的一部分進行。

靜脈內 (IV)

【0555】作為預防措施，在此開發階段使用在線過濾器 (0.2 μm) 投予臨床材料。

iv. 製造製程開發

【0556】表 29 突出顯示了藥品製造製程中之變化。藥物物質之製造製程無改變。BFCR350A 之藥品製造製程為標準的無菌製造程序。對於 40 毫克/小瓶藥品 (DP)，解凍的藥物物質用調配物緩衝液稀釋至 20 毫克/毫升，然後經由生物負載減少及無菌過濾步驟進行處理。接下來，將 2 mL 稀釋溶液裝入 6 mL 玻璃小瓶中、蓋上塞子、蓋上蓋子、貼上標籤且包裝。對於 1.2 mg/小瓶及 60 mg/小瓶 DP，解凍的藥物物質用稀釋緩衝液稀釋至 3 mg/mL，然後經由生物負載減少及無菌過濾步驟進行處理。接下來，將 0.4 mL 稀釋溶液裝入 2 mL 玻璃

小瓶中或將 20 mL 稀釋溶液裝入 50 mL 小瓶中。然後將小瓶塞上塞子、蓋上蓋子、貼上標籤且包裝。

表 29. BFCR430A 20 mg/mL DP 及3 mg/mL DP 之製造製程比較

製程步驟	小瓶注射用 Cevostamab 溶液	小瓶注射用 Cevostamab 溶液
1	解凍藥物物質溶液	解凍藥物物質溶液
2	製備緩衝溶液	製備緩衝溶液
3	將藥物物質溶液與緩衝溶液混合，得到濃度為 20 mg/mL Cevostamab 之原料藥品溶液	將藥物物質溶液與緩衝液混合，得到濃度為 3 mg/mL Cevostamab 之原料藥物物質溶液
4	生物負載減少過濾及無菌過濾(在線過濾)	生物負載減少過濾及無菌過濾(在線過濾)
5	無菌填充至 6 mL 小瓶中	無菌填充至 2-mL 或 50 mL 小瓶中
6	用塞子封閉小瓶	用塞子封閉小瓶
7	蓋上鋁制密封蓋	蓋上鋁制密封蓋

實例 11. 在正在進行的 I 期劑量遞增研究中，接受 Cevostamab 治療之複發性/難治性 (R/R) 多發性骨髓瘤 (MM) 患者之 FcRH5 標靶表現

【0557】在招募晚期 R/R MM 患者 (實施例 1-8) 之正在進行的 Cevostamab 1 期劑量遞增研究 (GO39775) 中，Cevostamab 作為單一療法顯示出有希望的活性及可管理的毒性。在先前暴露於標準及新興療法 (包括抗 BCMA) 及高風險細胞遺傳學之患者中觀察到緩解。

【0558】在此實例中，在 GO39775 中探索了基線 (治療前) FcRH5 表現與基線患者及疾病特徵 (例如，先前療法、細胞遺傳學風險狀態)之間的關係，以及基線 FcRH5 表現與 Cevostamab 單一療法所致之緩解之間的關係。

【0559】在 Cevostamab 治療之前收集骨髓抽吸物 (BMA)。使用流動式細胞測量術評估骨髓瘤細胞上之 FcRH5 細胞表面表現，且藉由先前療法比較患者之間的表現水平 (報告為等效可溶性螢光染料 (MESF) 的分子)，且根據細胞遺傳風險狀態進行分層 (由螢光原位雜交 (FISH) 確定)。

【0560】截至此實例中使用之 CCOD，53 名患者 (中位年齡：62.0 歲，範圍：33-80) 參加了研究。先前療法方案之中位數為 6 (範圍：2-15)。先前治療包括蛋白酶體抑制劑 (PI) (100%；94.1% 難治性)；免疫調節藥物 (IMiD) (100%；98.0%難治)；抗 CD38 mAb (81%；92% 難治性)；及自體幹細胞移植 (86%)。總體而言，72% 之患者為三類難治性 (≥1 種 PI、≥ 1種 IMiD 及≥1 種抗 CD38 mAb)，且 94% 的患者難以用其最後一次療法治療 (表 21)。

【0561】先前療法之活性劑量水平的 ORR 大體一致。在接受 ≥3.6mg/20mg 劑量之 Cevostamab 的患者中，總體緩解率 (ORR) 為 53% (18/34)；先前暴露於達雷木單抗及抗 BCMA 藥物之患者的緩解為一致的 (圖 21)。先前療法及治療方案數目似乎不影響 FcRH5 表現。

【0562】在所有患者之骨髓瘤細胞上偵測到 FcRH5 表現，具有足夠的 BMA 樣本用於基線生物標記評估 (n=44)。在迄今為止評估之 R/R MM 患者中，無論 FcRH5 表現水平如何，均觀察到因 Cevostamab 之緩解；在活性劑量水平下未觀察到因 Cevostamab 之緩解與基線 FcRH5 表現水平之間的明顯關係 (圖 13)。FcRH5 表現似乎不受先前療法之方案數或類型影響，包括先前抗 BCMA 劑 (圖22A-22C)。

【0563】在細胞遺傳學高風險患者中存在更高 FcRH5 表現水平的趨勢 (圖 23A-23C)。在具有可評估細胞遺傳學樣本之患者 (n=28) 中，25 名患者具有高風險 (HR；定義為存在以下一種或多種異常：1q21、t (4;14)、t (4,16) 或 del(17p))，且 3 名為標準風險 (SR)。藉由細胞遺傳學風險分層之基線 FcRH5 表

現在 HR 細胞遺傳學患者中顯示出更高表現的趨勢；HR 患者之中位數 MESF 為 6329 (最小值：352；最大值：44409)，且 SD 患者之中位數 MESF 為 2591 (最小值：766；最大值：4560) (圖 23A)。具有兩種細胞遺傳學異常之患者 (n=9) 之 MESF為 8839 (範圍：2137-32381)，具有一種細胞遺傳學異常之患者 (n=16)之 MESF為 5379 (範圍：352-44409)，且不具有細胞遺傳學異常之患者 (n = 3)之 MESF為 2591 (範圍：766–4560) (圖 23A)。具有及不具有 1q21 增益、t(4.14) 與無 t(4.14) 及 del(17p) 與無 del(17p) 之患者的表現水平為一致的 (圖 23B)。迄今未偵測到具有 t(14;16) 之患者。在活性劑量群組中因 Cevostamab 之緩解與 FcRH5 之基線表現水平之間未觀察到明顯相關性。

【0564】 此等資料進一步證實 FcRH5 為 MM 治療之有希望的標靶。

實例 12. 劑量及適應症之基本原理

劑量

【0565】 基於 GO39775 研究中產生的臨床安全性及有效性、藥物動力學 (PK) 及藥效學 (PD) 資料以及 PK-PD/暴露-緩解 (E-R) 分析的總體，0.3/3.6/160 mg (第 1 週期第 1 天 0.3 mg 及第 1 週期第 8 天 3.6 mg之雙步遞增劑量，接著為第 1 週期第 15 天及後續 Q3W 週期之第 1 天之 160 mg 目標劑量 (TD)) 被推薦作為用於患有 R/R MM 之患者的 Cevostamab 單一療法給藥方案。選擇此等劑量及時間表不僅是為了確保整體安全性及 CRS 為可管理的，且亦使患者能夠安全地接受 TD，從而推動更高、更深且持久的緩解。

【0566】 在正在進行的 GO39775 研究中， Cevostamab 在大量預治療之 MM 群體中顯示出積極的受益/風險情形 (中位數 6 個先前療法方案；表 9)。在觀察到客觀緩解之 TD ≥ 20 mg (臨床活性劑量) 下，Cevostamab 之總緩解率 (ORR) 為 43.3%，且緩解被證明為持久的，中位緩解持續時間 (DOR) 為 15.6 個月 (95% CI：6.4，21.6）。最常報告的不良事件 (AE)，CRS (由美國移植及細胞

治療學會 (ASTCT) 2019 年標準分級 (Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant,* 25: 625-638, 2019)) 使用遞增劑量進行有效管理以限制嚴重 CRS 之頻率；3 級 CRS 之發生率較低 (總體為 1.3%)，且未發生 4 級或 5 級 CRS 事件。CRS 事件主要發生在第 1 週期期間，此時患者正在住院觀察，從而能夠迅速鑑定及管理 CRS。非 CRS AE 亦主要發生在早期週期中，且未觀察到累積毒性。總體而言，Cevostamab 對大量預治療之 MM 患者具有明顯的受益/風險，具有臨床活性的有力證據以及可管理的安全性情形。

【0567】限制嚴重 CRS 之發生率且確保患者可安全地遞增至臨床活性劑量為 1 期研究之一個關鍵目標。為此，在遞增及擴大中測試了單步及雙步遞增給藥方案。如下文進一步詳述，臨床安全性、PK 及 PD 資料確定了 3.6 mg 單步遞增方案及 0.3/3.6 mg 雙步遞增方案，用於進一步評估劑量擴大。第一階段研究之資料表明，單步遞增及雙步遞增方案均有效地限制了嚴重 CRS 的發生率。然而，總體資料亦表明，與單步遞增方案相比，建議的雙步遞增方案進一步改善了 Cevostamab 之 CRS 情形。相對於 3.6 mg/TD 單步遞增劑量 (88.2%)，在 0.3/3.6 mg/TD 雙步遞增劑量 (77.3%) 下觀察到較低 CRS 發生率。值得注意的是，相比於 3.6 mg/TD 單步遞增劑量 (21.2%)，與伴隨 CRS 之免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 一致的神經系統症狀發生率在 0.3/3.6 mg/TD 雙倍遞增劑量 (4.5%) 下顯著更低 (表 30)。鑑於與 ICANS 一致的 CRS 情形及神經系統症狀之此等有意義的改善，建議 0.3/3.6 mg 雙步遞增。

表 30. 與目標劑量無關的單步遞增及雙步遞增方案中與 ICANS 一致的神經系統症狀概述

	單步遞增 **組 A+C (3.6/TD)** **N=85**	**雙步遞增** **組 B+D (0.3/3.6/TD)** **N=44**
發生至少一例事件之患者總數，n (%)	22 (25.9%)	6 (13.6%)
伴隨CRS之ICANS (CRS 之s/s)	18 (21.2%)	2 (4.5%)
ICANS 樣 NAE (未報告為 CRS 之 s/s)	4(4.7%)	4 (9.1%)
反復出現的症狀或 AE	9 (10.6%)	0 (0.0%)

AE=不良事件；CRS=細胞介素釋放症候群；ICANS=免疫效應細胞相關神經毒性症候群；NAE=神經系統不良事件；s/s=體徵/症狀；TD=目標劑量。

【0568】 基於與較低 TD 相比緩解率的提高，同時保持可耐受的安全性情形，來自 1 期研究之資料支持建議的 160 mg Cevostamab TD。Cevostamab 已在廣泛的 TD (0.15-198 mg) 範圍內進行了測試，在 20 mg 劑量下觀察到初始臨床活性。來自此劑量遞增之資料顯示緩解率隨著 TD 的增加而增加，獨立於單步相對於雙步遞增方案，且因此在 90 mg 及 160 mg 時均開放擴大組，以確認劑量-緩解關係。與劑量遞增的結果一致，相比於較低的 90 mg TD (36.7%)，在 160 mg TD (54.5%) 處觀察到更高的 ORR。暴露-緩解 (E-R) 及群體藥物動力學-腫瘤生長抑制 (PopPK-TGI) 療效分析證實了觀察到的劑量-緩解關係，隨著 TD 的增加，ORR 及 ≥VGPR 率的概率均顯著提高 (測試範圍：0.15-198 mg)。使用 PopPK-TGI 模型針對單步遞增及雙步遞增劑量在匹配的 TD 水平下預測了類似的 ORR 及 ≥VGPR 率。

【0569】 重要的是，160 mg 劑量之安全性及耐受性與測試的其他較低活性劑量相當。在所測試之 TD (0.15-198 mg) 中，未觀察到暴露增加與關鍵安全事件風險之間存在顯著的正 E-R 關係。在整個活動性 TD 中，後期週期之 ≥ 3

級 AE 率仍然很低，且類似地，未觀察到慢性累積毒性。綜上所述，Cevostamab 在所有 TD 中均顯示出良好的耐受性，且有證據表明增加暴露可提高獲得臨床緩解之可能性，相信 160 mg TD 可使患者之受益/風險比最大化。

【0570】總之，來自初始 1 期 GO39975 研究之資料表明，Cevostamab 為晚期方案 MM 患者提供了積極的受益/風險。

A. 0.3/3.6 mg 週期 1，第 1 天 / 週期 1，第 8 天 (C1D1 / C1D8) 雙步被推薦用於 週期 1 遞增劑量

【0571】T 細胞接合雙特異性療法之新出現的資料表明，遞增劑量為減輕 CRS 之有效方法，但遞增劑量之最佳數量以及遞增劑量限制 CRS 之機制尚不清楚。在研究 GO39775 中，測試了單步及雙步遞增方案，以告知 RP2D 之選擇，其目標為：

1.限制嚴重、≥3 級 CRS 之發生率；

2.將大多數 CRS 事件限制在患者住院觀察之第一週期內，且在需要時允許及時干預；及

3.能夠安全地投予更高 TD 以提供抗骨髓瘤活性。

【0572】單步及雙步遞增方案均有效地限制了 CRS 之嚴重程度，且使患者能夠安全地接受高達 198 mg 之 TD (迄今為止投予的最大給藥劑量)。在 1.3% 之研究患者中觀察到 3 級 CRS 事件，且未報告 4 級或 5 級 CRS 事件。160 名患者中儘 1 名因 CRS 停止了 Cevostamab 治療。類似地，兩種遞增方案之 CRS 事件均主要在初始週期內觀察到，且在患者住院觀察時發生。就此而言，兩種遞增方案均能夠安全地管理 CRS。

【0573】雖然任一遞增方案有效地限制了嚴重 CRS，但總體資料表明，與 3.6 mg 單步遞增方案相比，0.3/3.6 mg 雙步遞增方案進一步改善了 CRS 情形。如下詳述，在雙步遞增方案中，0.3/3.6 mg 劑量被確定為最佳雙倍遞增方

案，其在分步給藥期間限制 CRS，同時仍能安全地投予 TD。與 3.6 mg 單步遞增方案相比，對此雙步遞遞增方案之劑量擴大的進一步測試表明，總體 CRS 情形有所改善：不僅 CRS 之總體發生率自 88.2% 降低至 77.3%，而且 1 級 CRS 症狀情形得到改善 (圖 25)。

【0574】神經系統症狀為 T 細胞接合療法之另一個重要問題。在 GO39775 中，研究者歸因於 CRS 之神經系統症狀被捕獲為 CRS 之體徵及症狀。任何不歸因於 CRS 之神經系統症狀均被視為不良事件。為了完整且不錯過任何潛在的訊息，所有此等症狀/不良事件都進行了神經系統症狀的審查，該等症狀神經系統症狀與 Lee 等人, *Biol Blood Marrow Transplant*, 25(4): 625-638, 2019 中定義的免疫效應細胞相關神經毒性症候群 (ICANS) 一致。

【0575】與 ICANS 一致且被報告為 CRS 症狀之神經系統症狀被稱為伴隨 CRS 之 ICANS，因為此等被認為與免疫效應細胞相關。報告為 AE 之神經系統事件為與 ICANS 定義一致的症狀，但並非所有此等均由於免疫效應細胞活化，而可能是由於其他原因 (例如基礎疾病、伴隨藥物、硬膜下血腫)。此等被稱為 ICANS 樣 NAE。

【0576】0.3/3.6 mg 雙步遞增方案似乎限制了與 ICANS 一致之神經系統症狀的發生 (亦即伴隨 CRS 之 ICANS 及 ICANS 樣 NAE)。使用 3.6 mg 單步遞增給藥，85 名患者中有 18 名 (21.2%) 經歷了伴隨 CRS 之 ICANS (表 24)；重要的是，所有事件均為 1 級或 2 級事件，但一個可逆的 3 級事件除外，表明伴隨 CRS 之 ICANS 可由單步遞增給藥來管理。在 0.3/3.6 mg 雙步遞增方案中，伴隨 CRS 之 ICANS 發生率顯著降低，44 名患者中僅 2 名 (4.5%) 經歷此等症狀。對於此兩名患者，伴隨 CRS 之 ICANS 均僅限於 1 級，且不會在後續劑量中再次發生。總之，與 ICANS 一致之神經系統症狀的嚴重程度有限，且可由任一

遞增方法進行管理。然而，0.3/3.6 mg/TD 雙步遞增劑量之伴隨 CRS 之 ICANS 發生率較低的趨勢有利於此方案。

【0577】遞增方案之間觀察到的 CRS 情形的差異不太可能是由於 CRS 干預(表 31) 或基線人口統計資料 (表 9) 之變異性，其在方案組之間是相似的。鑑於與單步遞增劑量相比，0.3/3.6 mg雙步遞增方案改善了 CRS 及 ICANS 的各個態樣，因此建議采用此方法來限制治療先前 BCMA 及三類難治性 MM 的 CRS 發生率。

表 31. 研究 GO39775 之細胞介素釋放症候群事件的管理

	單步遞增劑量方案[a]	**雙步遞增劑量方案[b]**		**建議的 RP2D[c]**	**所有患者[d]**
	N=85	**N=17**	**N=44**	**N=36**	**N=160**
劑量 (mg)	**3.6/TD**	**0.6−1.2/3.6/TD**	**0.3/3.6/TD**	**0.3/3.6/160**	**128**
總患者 CRS	75	14	34	29	128
用以下各者治療之患者：					
托珠單抗	31(41.3%)	9 (64.3%)	16 (47.1%)	16 (55.2%)	56 (43.8%)
類固醇	18 (24.0%)	5 (35.7%)	9 (26.5%)	9 (31.0%)	33 (25.8%)
托珠單抗或類固醇	37 (49.3%)	10 (71.4%)	18 (52.9%)	18 (62.1%)	66 (51.6%)
托珠單抗及類固醇	12(16.0%)	4 (28.6%)	7 (20.6%)	7 (24.1%)	23 (18.0%)
輸液	24(32.0%)	7 (50%)	7 (20.6%)	6 (20.7%)	39 (30.5%)
升壓藥	1(1.3%)	0	0	-	1 (0.8%)
低流量 O_2	11(14.7%)	6 (42.8%)	9(26.5%)	9 (31.0%)	26 (20.3%)
高流量 O_2	0	0	1 (2.9%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)
入住 ICU	0	0	1 (2.9%)	1 (3.4%)	1 (0.8%)

CRS=細胞介素釋放症候群；ICU=加護病室；RP2D=推薦的 II 期劑量；TD=目標劑量；Q3W=每 3 週。

註：百分比基於每列中經歷 CRS 之患者人數。

[a]西沃司他單抗在第 1 週期之第 1 天 (遞增劑量) 及第 8 天 (目標劑量) 以及後續 Q3W 週期之第 1 天 (目標劑量) 投予。

[b] Cevostamab 在第 1 週期之第 1 天(遞增劑量)、第 8 天(遞增劑量) 及第 15 天 (目標劑量) 以及後續 Q3W 週期之第 1 天 (目標劑量) 投予。

[c] 建議的 RP2D 及方案為 0.3/3.6/160 mg Q3W：Cevostamab 在第 1 週期第 1 天以 0.3 mg (遞增劑量)投予，在第 1 週期第 8 天以 3.6 mg (遞增劑量) 投予，在第 1 週期第 15 天及後續 Q3W 週期之第 1 天以 160 mg (目標劑量) 投予。

[d] 所有患者係指組 A-D 中之所有患者；未提供組 E 之 3 名患者的資料。

推薦的 0.3/3.6 mg 雙步遞增方案之總體 CRS 曲線被證明是可耐受的、可管理的及可逆的

【0578】在組 B 中測試了 0.3 mg、0.6 mg 及 1.2 mg 之 C1D1 劑量。初始生物標記資料表明，與 3.6 mg 劑量相比，0.3 mg 至 1.2 mg 之劑量與更低的 PD 標記相關；在 <0.3mg 之劑量下未觀察到PD。據觀察，1.2mg 劑量在 3.6mg 劑量時降低了 CRS，但 CRS 的總體 C1 率無變化，且 0.6mg 劑量不足以減輕 3.6mg 之 CRS，但足夠高以誘導 C1D1 CRS。此等資料表明，C1D1 劑量在較窄的劑量範圍內塑造了整體 C1 CRS 情形。與最大 T 細胞活化相關之 C1D1 劑量最有可能降低後續劑量之 CRS 發生率，但亦導致更高級別的 CRS 及 IL-6 釋放。引起次最大 T 細胞活化同時限制 IL-6 之 C1D1 劑量可改善整體 CRS 情形。

【0579】迄今為止產生的臨床資料表明，無論 TD 如何，建議的 0.3 / 3.6 mg 雙步遞增方案之總體 CRS 情形均具有良好的耐受性。在 44 名接受 0.3 / 3.6 mg雙步遞增方案治療之患者中，有 34 名 (77.3%) 報告了總共 60 次 CRS 事件。

在此方案中，最常報告的與 CRS 相關之症狀 (≥10%) 包括發燒 (75% 之患者)、缺氧 (27.3%)、受寒 (25%)、心搏過速 (18.2%) 及低血壓 (15.9%)。

【0580】使用 0.3/3.6 mg 雙倍遞增方案，95% 之 CRS 事件發生在給藥後 48 小時內 (除 2 起事件外，所有事件均在 24 小時內發生)，其屬於方案指定的住院窗口。超過第一週期之 CRS 事件很少發生，90.0% 之 CRS 事件發生在初始週期內。在週期 1後發生 CRS 事件之有限情況下，CRS 事件大多為 1 級，且研究中無患者經歷第 1 週期後發生的 ≥ 3 級 CRS 事件。CRS 之可預測發作以及各遞增劑量及初始 TD 之強制性第 1 週期住院觀察亦確保在住院環境中及時鑑定及管理 CRS 事件。

【0581】如上所述，使用 0.3/3.6 mg 雙步遞增方案，伴隨 CRS 之 ICANS 不常見、可逆且僅限於 1 級嚴重程度。大多數 0.3/3.6 mg 雙步遞增方案之 CRS 事件為 1 級或 2 級，且可由支持性照護 (乙醯胺酚、輸液、低流量氧氣) 或托珠單抗及/或皮質類固醇逆轉。共有 34 名采用此方案之患者經歷了 CRS，其中 18 名 (52.9%) 用托珠單抗或類固醇治療，且7 名 (20.6%) 用兩者來治療 CRS (表 25)。一名患者在 TD 時經歷了 3 級 CRS，因為缺氧迅速發生，需要高流量氧氣。患者入住加護病室 (ICU) 且接受托珠單抗治療，氧合迅速改善。CRS 在 48 小時內完全解決，且患者繼續研究且未經歷任何額外 CRS 事件。無其他患者在 0.3/3.6 雙遞增方案中經歷 3 級 CRS。CRS 包括與 ICANS 一致的神經系統症狀，使用 0.3/3.6 mg雙倍遞增劑量是可管理的、可逆的，且除一名患者外，所有患者均限於 ≤ 2 級。

【0582】總之，迄今為止產生之全部安全性資料表明，0.3/3.6 mg 雙倍遞增方案能夠安全投予 Cevostamab ，且確保 CRS 事件為可管理及可逆的。

B. 基於臨床活性之陽性劑量反應及無目標劑量依賴性毒性，推薦160 mg 之目標劑量

【0583】基於明確的受益/風險評估，藉由使用功效、安全性、PK、PD及 PK-PD/E-R 分析，建議的 TD 為 160 mg。TD 已在廣泛範圍 (0.15-198 mg) 之劑量遞增研究中進行了評估，且尚未達到最大耐受劑量 (MTD)。在 90 mg TD 時開放初始擴大組，以在單步遞增方案中產生額外的安全性/有效性資料，同時並行地繼續劑量遞增。雖然來自研究 GO39775 組 C 擴大 90 mg 之資料顯示出正受益/風險比，但來自正在進行的劑量遞增之新出現的資料表明，大於 90 mg 之 TD 可進一步提高 ORR，同時保持類似的安全性情形。為此，完成了 160 mg 劑量之額外劑量擴大。如下詳述，迄今為止收集的全部資料表明所有 TD 之安全性一致，且更高的 TD 增強了臨床活性及患者獲得深度緩解的機會。

目標劑量安全性

【0584】在所有測試之 TD 中，安全性情形保持一致且可管理。組 A-D 中共有 160 名可評估安全性之患者的中位數為 3.5 (範圍：1-34) 個治療週期，且隨訪時間中位數為 6.1 (範圍：0.2-39.4) 個月。迄今為止，尚未鑑定出累積性或遲發性毒性。總體 AE 及 CRS 之發生率在初始治療週期中最高，且接著在之後的週期中保持較低，且無隨著 TD 升高而惡化的趨勢。由於 AE 停止 Cevostamab 之情況很少見 (16/160 名患者，10.0%)，不受任何單一首選術語的驅動，且不依賴於 TD，支持 Cevostamab 治療在推薦的 TD 160 mg 下的耐受性。

【0585】臨床安全性資料及 PK-PD/暴露-安全性分析表明，無論測試的遞增劑量如何，增加的 TD (0.15-198 mg) 並未顯示出總體 AE 風險之顯著正相關關係。

【0586】暴露-安全性分析表明，基於單步遞增及雙步遞增給藥方案之匯總資料，TD 暴露與以下關鍵安全事件之間無顯著的正相關關係：≥ 1 級及 ≥ 2 級 CRS (圖27A 及 27B 以及圖 26)；與 ICANS 一致的 ≥1 級神經系統症狀 (圖

28A 及 28B)；≥3 級血球減少症 (嗜中性球減少症、貧血及血小板減少症)；≥2 級輸注相關反應 (IRR)；≥2 級感染；及任何匯總的 ≥ 3 級 AE。

暴露-緩解分析

【0587】臨床療效資料表明，TD 的增加與達成客觀緩解及極好部分緩解或更好 (≥VGPR) 的可能性增加相關。如前所述，與較低 TD 相比，160 mg TD 導致 ORR 提高 (參見表 32)。

表 32. 在 90 mg 及 160 mg 之目標劑量下觀察到的緩解者及 ≥VGPR 率 (研究 GO39775)

	目標劑量 (90 mg) N=60	**目標劑量 (160 mg)** N=44
緩解者	22 (36.7%)	24 (54.6%)
≥VGPR	12 (20.0%)	9 (20.5%)

≥VGPR = 極好部分緩解或更好。註：接受 90 或 160 mg 目標劑量之患者，無論是單步還是雙步，均被聚集用於緩解分析。

【0588】E-R 及群體藥物動力學-腫瘤生長抑制 (PopPK-TGI) 分析證實了觀察到的臨床劑量-緩解。

【0589】PopPK-TGI 評估顯示在測試的較高 TD 時預測地緩解估計值有所改善。為幫助進一步加深對 Cevostamab 暴露-療效關係性質的理解，使用 M 蛋白之 PopPK-TGI 模型進行了評估。由於此模型使用群體建模方法將 PK 及 M 蛋白資料之縱向時間過程相關聯，因此其可用於解釋劑量水平及治療緩解時間表的差異。與觀察到的臨床緩解資料 (表 32、11 及 12) 一致，該模型預測在更高的測試 TD 下，ORR 及 ≥VGPR 的緩解估計值會有所改善。在 160 mg 之建議 TD 下，預測的緩解率似乎接近平穩期 (表 33)。此評估之 ORR 及 ≥VGPR 預測表明與觀察到的臨床資料具有合理的一致性。值得注意的是，對於單步遞增及雙步遞增劑量，在匹配的 TD 水平下預測了相似的 (<5% 差異) ORR 及 ≥VGPR

率 (表 29)。此表明分步給藥方案的選擇不會強烈影響緩解概率。相同 TD 水平下之模型預測 ORR 的此相似性在具有相當大樣本量的 TD 下觀察到的臨床資料中很明顯 (亦即，對於 90 mg TD：N = 41 名患者之單步遞增之 ORR 為 37%；且 N = 19 名患者之雙步遞增之 ORR 為 37%)。

表 33. 90 mg 及 160 mg 目標劑量下模型預測之最佳 ORR 及 ≥VGPR 率的比較

目標劑量 (mg)	PopPK-TGI 預測 中位數 (90% CI)		E-R 預測[a] 中位數 (90% CI)	E-R 預測[a] 中位數 (90% CI)
	單步遞增	雙步遞增	AUC_{ss}	$C_{min, ss}$
最佳 ORR				
90	44% (26-60%)	40% (26-56%)	37% (29-45%)	36% (26-47%)
160	50% (34-66%)	46% (30-62%)	54% (46-63%)	53% (44-62%)
≥VGPR 率				
90	24% (8-38%)	22% (6-36%)	21% (15-28%)	19% (12-27%)
160	30% (10-42%)	26% (10-42%)	30% (22-39%)	29% (21-38%)

AUC_{ss}=穩態濃度-時間曲線下面積；$C_{min, ss}$=穩態谷濃度；E-R=暴露-緩解；ORR=客觀緩解率；PopPK=群體藥物動力學；TGI=腫瘤生長抑制；VGPR=極好部分緩解。

[a] 使用來自 ORR 及 ≥VGPR 終點之單步遞增及雙步遞增給藥方案的匯總資料進行暴露-療效分析的邏輯回歸建模結果。

【0590】基於測試 TD (0.15 mg − 198 mg) 範圍內之 E-R 分析，隨著 Cevostamab 暴露量的增加，ORR 及 ≥VGPR 顯著增加 (AUC_{ss} 及 $C_{min,ss}$) (圖29、30A 及 30B)。此等 E-R 關係的性質似乎遵循 E_{max} 模型，其中 160 mg 之 TD 接近此等臨床終點的平穩期，使用來自單步遞增及雙步遞增方案之匯總資料，表明 198 mg 或更高的 TD 可能不會導致緩解率的實質性提高。鑑於此等經驗模型無法區分給藥方案對臨床終點的影響，因此進行了匯總 E-R 評估。使用 E-R 模

型估計之緩解率與 PopPK-TGI 估計值一致 (表 12)，且來自此等 E-R 模型之 ORR 及 ≥VGPR 率證明與觀察到的臨床資料合理一致。

【0591】 此外，作為敏感性分析，對 AUC_{ss} 及 ORR 之間的 90 mg - 198 mg TD 範圍進行的 E-R 分析保留了隨著暴露量增加 ORR 的統計學顯著改善 (圖 31)，證實了與較低 TD 組群相比，160 mg TD 下之緩解率顯著改善。

【0592】 基於使用 $C_{min,ss}$ 作為暴露指標的 E-R 評估，在 TD ≥ 160 mg 時，顯示谷濃度接近 MM 患者之 Cevostamab 的接近最大效應 (亦即 EC_{90})。模型得出的 $C_{min,ss}$ 之 90% 最大效應 (EC_{90}) 為 4.4 μg/mL。值得注意的是，此 E-R 得出的臨床 EC_{90} 估計值與觀察到的離體最大 EC_{90} 相當 (2.7 μg/mL；範圍：0.03 μg/mL – 2.7 μg/mL)。該值來自於對患者來源的原代骨髓瘤細胞進行的離體 T 細胞依賴性細胞毒性測定，該測定藉由將人類骨髓瘤骨髓單核細胞 (N=4) 與自健康供體分離之 CD8+ T 細胞及不同濃度之 Cevostamab 共培養進行評估 (Li 等人, *Cancer Cell*, 31: 383-395, 2017)。鑑於骨髓中效應細胞與 T 細胞比率的不確定性，觀察到的最大 EC90 可能是相關藥理學目標，特別是對於腫瘤負荷高的患者，從而支持 MM 患者對更高 TD 的需要。

【0593】 總之，與較低 TD 相比，在測試範圍內之較高 TD 提高了臨床緩解的可能性，而無明顯增加的不良事件風險。E-R 分析及 PopPK-TGI 評估均證實，與較低劑量相比，160 mg 之 TD 提高了患者達成客觀緩解及 ≥VGPR 的可能性，且證明預測此等緩解的合理一致性。此外，基於 PK-TGI 評估，對於單步遞增及雙步遞增給藥方案，在相同的 TD 水平下預測了類似的 ORR 及 ≥VGPR 率估計值。因此，基於使用療效、安全性、PK、PD 及 PK-PD/E-R 分析之組合進行的正受益/風險評估，建議 160 mg 之 TD。

選擇 0.3 mg 及 3.6 mg 作為遞增劑量之理由

【0594】最後要考慮的是，相對於 0.3/3.6 mg 之分步水平，不同的遞增劑量水平是否有可能改善 Cevostamab 之整體 CRS 曲線。基於臨床療效及安全性、PD 及 PK-PD/E-R 分析的總體，認為對第 1 週期，第 1 天 (C1D1) 及/或第 1 週期，第 8 天 (C1D8) 遞增劑量的額外變化不太可能改善 Cevostamab CRS 情形。

選擇 0.3 mg 作為 C1D1 雙步遞增劑量

【0595】0.3 mg 劑量被視為雙步遞增方案中之最佳第 1 週期第 1 天 (C1D1) 劑量，因為其能夠在第二步降低 CRS 發生率，同時亦限制整體 C1D1 CRS 發生率及嚴重程度。與 C1D1 3.6 mg 劑量後的 CRS 發生率 (80.0%，N=85) 相比，後續 C1D8 3.6 mg 劑量之 CRS 發生率較低 (54.5% N=44) (圖 32)。類似地，0.3 mg C1D1 劑量似乎不僅降低了 3.6 mg 劑量後的整體 CRS 發生率，而且亦降低了 3.6 mg 劑量後出現的 ≥ 2 級 CRS 發生率 (15.9% 雙步遞增，30.6% 單步遞增)。

【0596】與此效應一致，PD 資料表明，與在 C1D1 投予之 3.6 mg 分步劑量相比，3.6 mg 劑量後的 IL-6 峰值含量在 0.3 mg 之前更低 (圖33A-33C)。初始 0.3 mg 劑量本身之後的整體 CRS 發生率較低，且僅限於 1 級。總之，臨床及 PD 資料表明 0.3 mg 劑量實現了在後續 C1D8 劑量下減弱 CRS 的目標。

【0597】臨床及 PK-PD/E-R 分析不支持增加或減少 C1D1 劑量。0.6 及 1.2 mg 之劑量被測試為潛在 C1D1 劑量。與 0.3 mg 劑量相比，在 0.6 及 1.2 mg C1D1 劑量後，包括 ≥2 級 CRS 事件在內的 CRS 發生率更高 (圖 32)。此外，0.6 及 1.2 mg C1D1 劑量後的 IL-6 峰值水平高於 0.3 mg C1D1 劑量後的水平，且與 3.6 mg C1D1 劑量後的 IL-6 含量相似，與此等更高劑量下觀察到的 CRS 風險增加一致 (圖 34)，且表明將 C1D1 劑量增加至 0.3 mg 以上將使安全性情形惡化。

【0598】另一方面，亦無必要減少 C1D1 劑量，因為 PD 資料表明低於 0.3 mg 之 C1D1 劑量與 T 細胞活化不相關，表明此等劑量可能太低而無法在後續劑量中減弱 CRS (圖 34)。如前所述，在 0.3 mg 劑量下觀察到的安全性情形為可接受的，CRS 發生率低且未觀察到 2 級事件。此等發現與 E-R 分析一致，其中與作為 C1D1 劑量之 3.6 mg 相比，0.3 mg 遞增劑量導致 ≥2 級 CRS 的發生率顯著降低 (圖 35)。此外，在 C1D1 分步劑量 (0.05-3.6 mg)後，關鍵 AE (CRS 除外)及 Cevostamab C_{max} 未發現顯著的正 E-R 關係，表明進一步將第一劑量降至 0.3 mg 以下幾乎不會帶來任何益處。總之，臨床資料及 PK-PD/E-R 分析支持 0.3 mg 作為最佳 C1D1 劑量。

選擇 3.6 mg 作為第 1 週期，第 8 天 (C1D8) 雙步遞增劑量

【0599】基於單步遞增及雙步遞增劑量遞增組中之全部資料選擇 3.6 mg 之第二遞增劑量，且得到定量系統藥理學 (QSP) 建模的支持。在單次及雙步遞增給藥中，3.6 mg 遞增劑量可有效限制第 1 週期，第 8 天 (C1D8) 或第 1 週期，第 15 天 (C1D15) 在較高 TD 下之 CRS 及 ≥2 級 CRS 的頻率 (TDs 為 10.8 至 198 mg) (圖 16)。

【0600】C1D8 3.6 mg 劑量之調整預計不會降低 CRS 之總體發生率。增加劑量可能會增加 C1D8 後 CRS 之發生率，而降低 C1D8 劑量可能會使 CRS 轉移至 TD。當在 C1D1 給藥時，低於 3.6mg (0.6mg 及 1.2mg) 之測試劑量與 2 級 CRS 事件發生率相關，類似於 3.6mg 遞增劑量後的事件發生率 (表 34，圖 32)。對於 0.6mg 及 1.2mg 之 C1D1 分步劑量，峰值 IL-6 濃度與 3.6mg 劑量相似 (圖 34)。類似地，0.6、1.2 及 3.6 mg 劑量之間的 T 細胞活化相當 (圖 34)。總而言之，PD 及臨床資料表明，0.6 及 1.2 mg 劑量與CRS 的風險類似於推薦的 3.6 mg C1D8 第二遞增劑量相關。因此，降低 C1D8 劑量改善整體 CRS 情形的可能性很小。

表 34. 研究 GO39775 中按嚴重程度劃分的細胞介素釋放症候群事件 - 雙步遞增劑量方案 (組 B+D，安全性可評估的患者)

	0.3/3.6/目標劑量				**0.6/3.6/目標劑量 (N=8)**				**1.2/3.6/目標劑量 (N=9)**			
劑量 (mg)	**0.3 (N=44)**	**3.6 (N=44)**	**90-160 (N=42)**	**任何時間 (N=44)**	**0.6**	**3.6**	**90**	**任何時間**	**1.2**	**3.6**	**60-90**	**任何時間**
具有最高 CRS 級別之患者 (%)：												
任何級別	7 (15.9)	24 (54.5)	24 (57.1)	34 (77.3)	4 (50.0)	5 (62.5)	6 (75.0)	6 (75.0)	6 (66.7)	2 (22.2)	5 (55.6)	8 (88.9)
1 級	6 (13.6)	17 (38.6)	13 (31.0)	19 (43.2)	1 (12.5)	2 (25.0)	4 (50.0)	1 (12.5)	3 (33.3)	2 (22.2)	3 (33.3)	3 (33.3)
2 級	0	7 (15.9)	9 (21.4)	14 (31.8)	3 (37.5)	3 (37.5)	2 (25.0)	5 (62.5)	3 (33.3)	0	2 (22.2)	5 (55.6)
3 級	0	0	1 (2.4)	1 (2.3)	0	0	0	0	0	0	0	0
4 級	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
不可藉由 ASTCT 評估	1 (2.3)	0	1 (2.4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ASTCT=美國移植及細胞治療學會；CRS=細胞介素釋放症候群；D=天；NCI CTCAE=國家癌症研究所不良事件通用術語標準。

註：CRS 事件的毒性等級係藉由 ASTCT 2019 標準評估，無論是收集的亦或由程式得出的，而 CRS 之體徵及症狀係藉由 NCI CTCAE 分級標準 v4 進行評估。

【0601】鑑於在研究 GO39775 之雙步方案中未測試 3.6 mg 以外的替代 C1D8 劑量，使用探索性 QSP 模型進行了電腦評估，以評估替代 C1D8 劑量 (0.3-40 mg) 對0.3/C1D8/160 mg 雙步方案的 CRS 風險。一致地，QSP 模型預測，與 0.3/3.6/160 mg 雙步遞增劑量方案相比，調整 C1D8 3.6 mg 劑量預計不會顯著降低總體 CRS (≥1 級 CRS 及 ≥2 級 CRS) 之發生率 (圖 32)，盡管在單獨的 C1D8 及 C1D15 劑量下改變了 ≥ 1 級 CRS 動力學。較低 C1D8 劑量 (<3.6

mg) 降低了 C1D8 劑量之 ≥1 級 CRS 風險，但增加了 C1D15 劑量之 ≥1 級 CRS 風險。相比之下，盡管降低了 C1D15 劑量之 ≥1 級 CRS，但預計較高 C1D8 (> 3.6 mg) 劑量會增加 C1D8 劑量之 ≥1 級 CRS 風險。預計 C1D8 及 C1D15 劑量 (改變的 C1D8 劑量) 之 2 級 CRS 風險與 3.6 mg C1D8 劑量相似。總之，探索性 QSP 模型模擬支持改變 C1D8 劑量改善整體 CRS 曲線的可能性很低。

【0602】綜上所述，觀察到的臨床及 PD 資料以及 QSP 建模表明，3.6 mg 遞增劑量安全地使患者能夠遞增至將推動臨床活性的 TD。

【0603】總之，1 期 GO39975 研究中產生的資料表明，Cevostamab 為晚期 MM 患者提供了積極的受益/風險。基於廣泛的劑量發現，已經鑑定了給藥方案，其使患者能夠安全地接受臨床活性劑量的 Cevostamab，同時限制嚴重 CRS 的風險。

實例 13. IL-6 釋放及 CD8 +T 細胞活化

峰值 IL-6

【0604】升高的 IL6 為 CRS 之顯著致病因素。PD 資料表明，與兩種治療方案之 C1D1 中測試的 ≥0.6 mg 分步劑量相比，0.3 mg 為具有邊緣 T 細胞活化及最小 IL-6 升高的最低 C1D1 劑量。此與在 0.3 mg C1D1 劑量下觀察到的 ≥ 1 級 CRS 的最低發生率一致，表明在 C1D1 高於 0.3 mg 之劑量不會進一步改善 CRS 情形。

【0605】如圖 38 所示，與 ≥ 0.6mg 之劑量相比，雙步遞增方法中使用之 0.3mg C1D1 劑量的 Cevostamab 與較低 IL-6 釋放相關。與 ≥0.6 mg 之劑量相比，0.3 mg 劑量之後的中位峰值 IL-6 含量 (在一劑雙特異性抗體之後的時段內測量或報告的最高 IL-6 值) 更低，盡管此等劑量之間的 CD8+ T 細胞活化情形相似，且用 0.3mg 劑量治療之患者的平均峰值 IL-6 低於臨床意義的 100-125 pg/mL 閾值 (圖 38)。在 3.6 mg 劑量下，在 0.3 或 0.6 mg 劑量之前觀察到相當的

中位峰值 IL-6 含量。與單步水平相比，顯示雙步給藥中位峰值 IL-6 含量較低。

【0606】在 C1D1 分步劑量後，觀察到峰值 IL-6 濃度與 ≥1 級及 ≥2 級 CRS 之概率之間存在統計顯著關係 (圖40A 及圖 40B）。

【0607】在投予目標劑量後，觀察到 IL-6 峰值及 ≥1 級 CRS 事件概率的顯著趨勢；未觀察到 IL-6 峰值及 ≥2 級 CRS 事件概率的明顯趨勢 (圖41A 及圖 41B）。

【0608】進行藥物動力學-藥效學 (PK-PD) 評估以評估投予遞增劑量及 TD 之後峰值 IL-6 濃度與 Cevostamab 暴露量之間的關係。對於遞增劑量，使用單步遞增及雙遞步遞增給藥方案之匯總資料進行線性回歸分析，以評估遞增劑量暴露 (遞增劑量 C_{max} 及 $AUC_{0\text{-}7d}$) 與在第 1 週期第 1 天投予遞增劑量之時間至在第 1 週期投予後續遞增/TD 之時間的峰值 IL6 濃度之間的關係。此外，使用單步遞增及雙步遞增給藥方案之匯總資料進行線性回歸分析，以評估 TD 暴露 (TD C_{max} 及 $AUC_{7\text{-}21d/14\text{-}21d}$) 與在週期 1 之第 8 天或第 15 天投予 TD 之後至投予後續 TD 的峰值 IL-6 濃度。

【0609】如圖 44 所示，在 0.05 mg - 3.6 mg 之測試遞增劑量範圍內的分步劑量暴露之後，觀察到峰值 IL-6 含量的統計學顯著升高。

【0610】值得注意的是，如圖 45 所示，在 TD 暴露後未注意到峰值 IL6 含量的顯著趨勢。

CD8+ T 細胞活化

【0611】峰值 CD8 + T 細胞活化在較低遞增劑量 (0.3 mg 及 0.6 mg)下延遲，表明藥效學 (PD) 方面的生物學變化 (圖 39)。此 CD8+ T 細胞活化 PD 資料表明並非所有雙步 (DS) 給藥方案均為等效的。在 0.3 mg 及 0.6 mg C1D1 遞增劑量中，在 C1D9 觀察到最高的活化水準，而 1.2 mg 劑量導致 C1D2 的峰值水

準，類似於單步 (SS) 給藥中之 3.6 mg。在 3.6mg 劑量之單步遞增給藥 (C1D2) 及雙步遞增給藥 (C1D9，0.3 mg 及 0.6 mg) 後，中值百分比 CD8+ T 細胞活化相當。

【0612】0.3 mg 及 0.6 mg 之 C1D1 劑量不會減弱後續劑量的 T 細胞活化。

【0613】盡管觀察到 ≥ 1 級 CRS 的正趨勢，但在 C1D1 分步劑量後，CD8+ T 細胞活化之百分比與 ≥1 級及 ≥2 級 CRS 的概率之間未觀察到統計顯著關係 (圖 42)。在給藥後 24 小時評估 T 細胞活化。

【0614】類似地，雖然觀察到 ≥ 1 級 CRS 之正趨勢，但在目標劑量後 CD8 + T 細胞活化之百分比與 ≥1 級及 ≥2 級 CRS 的概率之間未觀察到統計顯著關係 (圖 43)。在給藥後 24 小時評估 T 細胞活化。

實例 14. 臨床藥理學

臨床藥物動力學

【0615】在第 1 週期第 8 天或第 15 天投予 TD 後，Cevostamab 暴露量 (C_{max} 及 AUC) 通常隨著研究 GO39775 中測試的劑量群組之劑量的增加而增加 (圖37A 及圖 37B）。此外，對於單步遞增及雙步遞增給藥方案，隨著 TD 的增加，C_{max} 及 AUC 的比例增加係明顯的。

【0616】大多數緩解者在藥物濃度達到穩態時，亦即以單步遞增及雙步遞增時間表兩者 Q3W 投予 Cevostamab 之後的第 4 週期結束 (第 84 天) 時達成初始緩解。

【0617】使用來自單步遞增及雙步遞增給藥方案之匯總資料，在測試之 TD (0.15 mg − 198 mg) 範圍內的接受-療效分析表明，隨著 Cevostamab 暴露量的增加，最佳臨床 ORR 及 ≥VGPR 率統計顯著增加 (AUC_{ss} 及 $C_{min,ss}$)。在 160

mg 之 TD 下，顯示穩態 Cevostamab 暴露量接近 ORR 及 ≥VGPR 終點的平穩期。

【0618】此外，作為敏感性分析，對 90 mg – 198 mg 之 TD 範圍進行了 Cevostamab 暴露量 (AUCss) 與 ORR 之間的 E-R 評估。有趣的是，隨著目標暴露量的增加，觀察到 ORR 概率統計顯著增加 (圖 31)，證實了在作為建議的 RP2D 的建議劑量 160 mg 下 ORR 的改善。

【0619】總而言之，臨床資料及 E-R 分析顯示 ORR 及 ≥VGPR 率隨著劑量/暴露量的增加而顯著改善，在 160 mg TD 處的暴露量接近單步遞增及雙遞增給藥方案之臨床終點的平穩期。此外，基於敏感性分析，在 90 mg−198 mg 之 TD 範圍內，在單步遞增及雙步遞增方案中均觀察到 ORR 顯著改善。此外，160 mg TD 處之谷濃度 ($C_{min,ss}$) 接近 $C_{min,ss}$ 之 E-R 模型估計的臨床EC_{90} (4.4 μg/mL)。有趣的是，此臨床 EC90 與離體最大值相當。EC90 (2.7 μg/mL) 自使用來自多發性骨髓瘤患者之冷凍純化骨髓單核細胞進行的離體 T 細胞依賴性細胞毒性試驗中產生。與療效之 E-R 評估一致，在使用 PK-TGI 模型測試之更高 TD 下預測了改善的緩解估計。此外，對於單步遞增及雙步遞增給藥排程，在相同 TD 水平下預測了類似 (<5% 差異) 的 ORR 估計值。

【0620】總之，測試之較高 TD 使臨床緩解的可能性最大化，160 mg 之 TD 接近臨床終點之平穩期。

Cevostamab 關於 CRS 事件之暴露-安全關係

【0621】暴露-安全分析表明，在單步遞增及雙步遞增給藥排程中測試之劑量水平 (0.15 mg - 198 mg) 內，在第 1 週期第 8 天或第 1 週期第 15 天投予 TD 之後直至治療結束，無證據表明 TD 暴露 (TD C_{max} 及 $AUC_{7\text{-}21d/14\text{-}21d}$) 與 ≥1 級及 ≥2 級 CRS 的頻率之間存在明顯關係。然而，在單步遞增及雙步遞增給藥排程中，在測試之遞增劑量範圍 (0.05 mg - 3.6 mg) 內，在 Cevostamab 分步劑量暴

露 (D C_{max} 及 AUC_{0-7d}) 與 ≥1 及 ≥2 級 CRS 事件的頻率之間觀察到統計顯著趨勢。此等發現表明，3.6 mg 或 0.3/3.6 mg 之遞增劑量充分限制了整體急性 CRS 風險，同時最大限度地提高了安全邊際，以允許將 Cevostamab 之 TD 進一步遞增至 198 mg。

結論

【0622】綜上所述，安全性、PK、PD 及 PK-PD/E-R 分析繼續支持經由分步劑量方法降低風險的安全性，其導致盡管在第 1 週期第 8 天/第 15 天、第 2 週期第 1 天及此後每 3 周在單步及雙步遞增給藥排程中投予劑量遞增至最高 198 mg 的 TD，但所有 CRS、≥2 級 CRS 及 ≥1 級 ICANS 之頻率缺乏 E-R 關係。此表明 3.6 mg 或 0.3/3.6 mg 劑量足以限制整體急性安全風險 (CRS 及 ICANS)，且使 TD 之安全邊際最大化，最高可達 198 mg。此外，當在 C1D1 投予時，與 3.6 mg 分步劑量相比，0.3 mg 劑量導致峰值 IL6 含量顯著降低，其與 E-R 分析一致，其中 0.3 mg 遞增劑量導致 ≥2 級 CRS 事件之發生率顯著降低。

【0623】此外，未觀察到 Cevostamab 分步劑量及 TD 暴露以及其他關注的關鍵 AE，亦即 ≥3 級血球減少症 (嗜中性球減少症、貧血及血小板減少症)、≥2 級 IRR、≥2 級感染及 ≥3 級的任何用於單步遞增及雙步遞增排程的匯總 AE 存在顯著正 E-R 關係。

【0624】總之，無論測試之分步劑量如何，TD (最高 198 mg) 均不會改變 Cevostamab 之整體風險情形。與單次遞增 3.6 mg 方案相比，在 3.6 mg 劑量之前添加 0.3 mg 劑量證明了 CRS 及 ICANS 情形的額外改善。

【0625】儘管出於清楚理解之目的藉由圖示及實例的方式略微詳細地闡述上述發明，但該等說明及實例不應解釋為限制本發明範圍。本文引用的所有專利和科學文獻的揭示內容均以引用的方式明確納入其全部內容。

【序列表】

<110> 美商建南德克公司 (GENENTECH, INC.)

<120> 用抗 FCRH5/抗 CD3 雙特異性抗體進行治療之給藥

<130> TW 110137092

<150> US 63/239,859
<151> 2021-09-01

<150> US 63/229,019
<151> 2021-08-03

<150> US 63/116,597
<151> 2020-11-20

<150> US 63/087,623
<151> 2020-10-05

<160> 38

<170> PatentIn 3.5 版

<210> 1
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 1

Arg Phe Gly Val His
1 5

<210> 2
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 2

Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Val Ser

1 5 10 15

<210> 3
<211> 12
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 3

His Tyr Tyr Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Leu Asp Asn
1 5 10

<210> 4
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 4

Lys Ala Ser Gln Asp Val Arg Asn Leu Val Val
1 5 10

<210> 5
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 5

Ser Gly Ser Tyr Arg Tyr Ser
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 6

Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 7

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe Ser Leu Thr Arg Phe
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Val
50 55 60

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

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

Asn His Tyr Tyr Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Leu Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 8
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 8

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 Asp Val Arg Asn Leu
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 9
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 9

Ser Tyr Tyr Ile His

1 5

<210> 10
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 10

Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 11

Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 12
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 12

Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser Arg Thr Arg Lys Asn Tyr Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 13
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 13

Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser
1 5

<210> 14
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 14

Lys Gln Ser Phe Ile Leu Arg Thr
1 5

<210> 15
<211> 119
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 15

Glu 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 Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Tyr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile

35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 16
<211> 112
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 16

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 17
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 17

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe Ser Leu Thr
20 25 30

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 18

Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu Gly
1 5 10

<210> 19
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 19

Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu Lys
1 5 10 15

Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ser Asn
20 25 30

<210> 20
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 20

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
1 5 10

<210> 21
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 21

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
20

<210> 22
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 22

Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 23
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 23

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
20 25 30

<210> 24
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 24

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 25
<211> 30
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 25

Glu 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 Phe Thr Phe Thr
20 25 30

<210> 26
<211> 14
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 26

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
1 5 10

<210> 27
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 27

Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr Leu Glu
1 5 10 15

Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
20 25 30

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

<220>
<223> 合成構建體

<400> 28

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

1 5 10

<210> 29
<211> 23
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 29

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys
20

<210> 30
<211> 15
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 30

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
1 5 10 15

<210> 31
<211> 32
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 31

Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
1 5 10 15

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys

20 25 30

<210> 32
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 32

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
1 5 10

<210> 33
<211> 5620
<212> DNA
<213> 智人

<400> 33
gcagtttcag aacccagcca gcctctctct tgctgcctag cctcctgccg gcctcatctt 60

cgcccagcca accccgcctg gagccctatg gccaactgcg agttcagccc ggtgtccggg 120

gacaaaccct gctgccggct ctctaggaga gcccaactct gtcttggcgt cagtatcctg 180

gtcctgatcc tcgtcgtggt gctcgcggtg gtcgtcccga ggtggcgcca gcagtggagc 240

ggtccgggca ccaccaagcg ctttcccgag accgtcctgg cgcgatgcgt caagtacact 300

gaaattcatc ctgagatgag acatgtagac tgccaaagtg tatgggatgc tttcaagggt 360

gcatttattt caaaacatcc ttgcaacatt actgaagaag actatcagcc actaatgaag 420

ttgggaactc agaccgtacc ttgcaacaag attcttcttt ggagcagaat aaaagatctg 480

gcccatcagt tcacacaggt ccagcgggac atgttcaccc tggaggacac gctgctaggc 540

taccttgctg atgacctcac atggtgtggt gaattcaaca cttccaaaat aaactatcaa 600

tcttgcccag actggagaaa ggactgcagc aacaaccctg tttcagtatt ctggaaaacg 660

gtttcccgca ggtttgcaga agctgcctgt gatgtggtcc atgtgatgct caatggatcc 720

cgcagtaaaa tctttgacaa aaacagcact tttgggagtg tggaagtcca taatttgcaa 780

ccagagaagg ttcagacact agaggcctgg gtgatacatg gtggaagaga agattccaga 840

gacttatgcc aggatcccac cataaaagag ctggaatcga ttataagcaa aaggaatatt 900

caattttcct gcaagaatat ctacagacct gacaagtttc ttcagtgtgt gaaaaatcct 960

gaggattcat cttgcacatc tgagatctga gccagtcgct gtggttgttt tagctccttg 1020

actccttgtg gtttatgtca tcatacatga ctcagcatac ctgctggtgc agagctgaag 1080

attttggagg gtcctccaca ataaggtcaa tgccagagac ggaagccttt ttccccaaag 1140

tcttaaaata acttatatca tcagcatacc tttattgtga tctatcaata gtcaagaaaa 1200

attattgtat aagattagaa tgaaaattgt atgttaagtt acttcacttt aattctcatg 1260

tgatcctttt atgttattta tatattggta acatcctttc tattgaaaaa tcaccacacc 1320

aaacctctct tattagaaca ggcaagtgaa gaaaagtgaa tgctcaagtt tttcagaaag 1380

cattacattt ccaaatgaat gaccttgttg catgatgtat ttttgtaccc ttcctacaga 1440

tagtcaaacc ataaacttca tggtcatggg tcatgttggt gaaaattatt ctgtaggata 1500

taagctaccc acgtacttgg tgctttaccc caacccttcc aacagtgctg tgaggttggt 1560

attatttcat tttttagatg agaaaatggg agctcagaga ggttatatat ttaagttggt 1620

gcaaaagtaa ttgcaagttt tgccaccgaa aggaatggca aaaccacaat tatttttgaa 1680

ccaacctaat aatttaccgt aagtcctaca tttagtatca agctagagac tgaatttgaa 1740

ctcaactctg tccaactcca aaattcatgt gctttttcct tctaggcctt tcataccaaa 1800

ctaatagtag tttatattct cttccaacaa atgcatattg gattaaattg actagaatgg 1860

aatctggaat atagttcttc tggatggctc caaaacacat gtttttcttc ccccgtcttc 1920

ctcctcctct tcatgctcag tgttttatat atgtagtata cagttaaaat atacttgttg 1980

ctggtactgg cagcttatat tttctctctt ttttcatgga ttaaccttgc ttgagggctt 2040

taacaattgt attacttttt caaagaacta agctttagct tcattgattt ttttctattt 2100

aattgggttt tgctcttctc tttagcattg gaaacataga aatgctttct gatttctttg 2160

ggtagattta cgtattcagc ttcttgagat ggaagtttag atcactgatc cttcagcttg 2220

ttttcttttt tgtatacata gattttagga cgatatattt tcccttgagt tctgctttag 2280

ctgcagctct tatgttttga tatgcctctc tttattatcc ttcagttaaa aatatctttc 2340

aattcattgt tatataaaaa tatgtgccta gtttttaaca tctggagatt ttctagtttt 2400

gaaaaaaaca taagccaggc atggtggctc acacctgtat ccccagcact ttgggaggcc 2460

gagacgggag gatcgcctga gctcaggagt ttttacacca gcctgggaat aacagtgaga 2520

cattatctcc aaaaaaatta cctgggtatg gtgttgtgca cctgtagtcc cagctactct 2580

ggagactgag gtgggaggat tgtttgagct tgggaggttg aggctgcagg gagctgtgat 2640

cacaccactg cactctggcc tgagtgacag attgagaccc tgtctcaata aaagcaaaaa 2700

taaagaaaat aaaccatatg tgttgaacaa aggattaata aattaatttg agactccttc 2760

agggaatgac cacaatttat tgaaaatagc ctaaatgttg gagtcaggca tttctggatt 2820

catattttga catcatgctg tcatcttgaa caaaatgcct aacctttctg aacttcaact 2880

tccttgccac tcaaataagg attacaaaac ttaaaatgtg gtaagtacta aagacgacag 2940

caaaaattga gtccagcaca gagcttccta aataagcaag cactcaacag agttggttcc 3000

tttcttcctc ccctgcttga caatccagtt tcccacagga gcctttgtag ctgtagccac 3060

catggtcagt ccagggattc ttcactagcc ccttctcccc tggcagacat ccttgtggga 3120

gtttagtctt ggctcgacat gaggatgggg gtttgggacc agttctgagt gagaatcaga 3180

cttgccccaa gttgccatta gctccccctg cagaatgtct tcagaatcgg ggcccggtca 3240

gtctcctggg tgacctgctg ttttcctctt aagatccttt ccactttggt tgctgctttc 3300

gggactcatc gagtccttgc tcaacaggat acccccttgaa gtggctgcct gggccacatc 3360

cccttccaaa caagaaatca aaatattaga aatcaatttt tgaaatttcc cctaggaaga 3420

ctcatttgag tgttcaagtt cagagccagt ggagacctta ggggagggtg gtcacaagga 3480

ttttgcacag tgctttagag ggtcccaggg agccacagag gtggtgaggg gctgggtgct 3540

cttttctccg tgcatgacct tgtgtgtcta tcttcattac cacaatgcct catctctacc 3600

tcctttcccc ctgtagttcc aacgtgggta tctttgccat ctctggcccg aaggactttc 3660

tgacctacat gtataaatac cccctcacaa tatatattac ttttcctata agtgacttct 3720

ctactggatt actggttgct catacacctc atattttact cgtaaatcta ctactccctg 3780

tctgcctact ccattctcat ttgctgtaga aaattctctt accatcccaa ctttcaccca 3840

ccatcatgct tacccaaagg ctgtgggaat gacctgggcc ctaatgcccc ttttctaaat 3900

tcctaaggct caccattttc ctattgtaat ggttcttgac cttataatgt ttgaggcacc 3960

ttttcaaata tagtcctttg atttcagact gaatacttga aaggacacac acacacatac 4020

gtaagtgcat atgactgcat acacccacac acacacacgt gcctgtatac agtcatatga 4080

tacatacaca aacacacgca cacaagcctg catacatcat atgccaacag tggggatatg 4140

ttctgagaaa tgcatcatta gatgattttg tcattgtgtg aacatcatag agtgtactta 4200

cactaaccta gatggtctaa cctactacac acccaggcta catggtatca cctattcctc 4260

ctaggctaca agcctgtaca gcgtgtgtct gtactaaatg ctgtgggcaa ttttaacctg 4320

atggtaaatg tttgtgtatc taaacatatc taaacataga aaaggtacag taaacatgca 4380

gtattataat cttatgagac cgtcatcata tatgtggtcc actgtttggg ccatcattgg 4440

ctgaaaagtg gttatgcgac acatgactgt atatatactt tcctgttaca acaacagtgt 4500

ctctcaatcc acagtaattg cagcatccag taggtcttac tttagccctg agtcaccatt 4560

tgtgtcaacg tgtttagtgc catgtccacg tctctcatgt aactggcaga gctatcaaat 4620

attttggcaa aacacattgt ttctttggct ttgccttggt aactttctgt gccttttgta 4680

gctcttgttt ggaagaagct caacccatgt ctgcacactg tgatacaagg gggacagcat 4740

cgacatcgac ttacttcttg gtgccttatt cctccttaga acaattccta aatctgtaac 4800

ttaagtttct caggaagatt ccatactgca cagaaaactg cttttgtggg tttttaaaag 4860

gcaagttgtt atatgtgctg gatagttttt aagtatgaca taaaaattgt ataaagtaaa 4920

atattaaaat acacctagaa tactgtataa ctttaagtca ttttatcaac acattgctaa 4980

tccagatatt ttcccgcagt ttttctttga ataacagagc aattaattta cttttactat 5040

gaagagtcat cattttagta tgtattttaa gcaatccacc aagaactcag taggcagctg 5100

agaggtgctg cccagagaag tggtgattag cttggcctta gctcacccac acaaagcaca 5160

acaggctttg aactattccc taacggggca tttattcttt tttttttttt tttttgggag 5220

acggagtctc gctgtcgccc aggctagagt gcagtggcgc gatctcggct cactgcaggc 5280

tccacccccct ggggttcacg ccattctcct gcctcagcct cccaagtagc tgggactgca 5340

ggcgcccgcc atctcgcccg gctaattttt tgtattttta gtagagacgg ggtttcaccg 5400

tgttagccag gatagggcat ttattcttga acttgattca gagaggcaca cattaccatt 5460

ctctaatcag aatgcaagta gcgcaaggcg gtggaaacta tggaattcgg aggcaggtga 5520

tgcattgggc gagtttatta acatctgtga ctctctagtt tgaaatttat ttgtaacaga 5580

caaaaatgaa ttaaacaaac aataaaagta taataaagaa 5620

<210> 34
<211> 300
<212> PRT
<213> 智人

<400> 34

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys
1 5 10 15

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Leu Cys Leu Gly Val Ser Ile Leu Val
20 25 30

Leu Ile Leu Val Val Val Leu Ala Val Val Val Pro Arg Trp Arg Gln
35 40 45

Gln Trp Ser Gly Pro Gly Thr Thr Lys Arg Phe Pro Glu Thr Val Leu
50 55 60

Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Ile His Pro Glu Met Arg His Val
65 70 75 80

Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser Lys
85 90 95

His Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Met Lys Leu
100 105 110

Gly Thr Gln Thr Val Pro Cys Asn Lys Ile Leu Leu Trp Ser Arg Ile
115 120 125

Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe Thr
130 135 140

Leu Glu Asp Thr Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp Cys
145 150 155 160

Gly Glu Phe Asn Thr Ser Lys Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp Trp
165 170 175

Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr Val
180 185 190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
195 200 205

Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser
210 215 220

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala
225 230 235 240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp
245 250 255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln
260 265 270

Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val
275 280 285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
290 295 300

<210> 35
<211> 450
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 35

Glu Val Gln Leu Val 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 Phe Ser Leu Thr Arg Phe
20 25 30

Gly Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Arg Gly Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Val
50 55 60

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

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

Asn His Tyr Tyr Gly Ser Ser Asp Tyr Ala Leu Asp Asn Trp Gly Gln
100 105 110

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

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

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

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

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys
195 200 205

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

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240

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

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu
260 265 270

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

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gly Lys
450

<210> 36
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 36

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 Asp Val Arg Asn Leu
20 25 30

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

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

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

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Ser Pro Pro Tyr
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

<210> 37
<211> 449
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 37

Glu 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 Phe Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

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

Gly Trp Ile Tyr Pro Glu Asn Asp Asn Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Ser Arg Tyr Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

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

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu
130 135 140

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

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

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

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

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
225 230 235 240

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

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp
260 265 270

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

Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Val
290 295 300

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lys

<210> 38
<211> 219
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 合成構建體

<400> 38

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Asn Ser
20 25 30

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

Ser Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Thr Ser Thr Arg Lys Ser Gly Val
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Gln
85 90 95

Ser Phe Ile Leu Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

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

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種治療患有多發性骨髓瘤 (MM) 之個體的方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向該個體投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 在約 0.01 mg 至約 2.9 mg 之間，該 C1D2 在約 3 mg 至約 19.9 mg 之間，且該 C1D3 在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【請求項2】

如請求項 1 之方法，其中該 C1D1 在約 0.1 mg 至約 1.5 mg 之間；該 C1D2 在約 3.2 mg 至約 10 mg 之間；且該 C1D3 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。

【請求項3】

如請求項 2 之方法，其中該 C1D1 為約 0.3 mg；該 C1D2 為約 3.6 mg；且該 C1D3 為約 160 mg。

【請求項4】

如請求項 1 至 3 中任一項之方法，其中該給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【請求項5】

如請求項 4 之方法，其中該 C2D1 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。

【請求項6】

如請求項 5 之方法，其中該 C2D1 為約 160 mg。

【請求項7】

一種治療患有 MM 之個體的方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期之

給藥方案中向該個體投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 在約 0.2 mg 至約 0.4 mg 之間，該 C1D2 大於該 C1D1，且該 C1D3 大於該 C1D2。

【請求項8】

如請求項 7 之方法，其中該 C1D1 為約 0.3 mg。

【請求項9】

如請求項 7 或 8 之方法，其中該 C1D2 在約 3 mg 至約 19.9 mg 之間。

【請求項10】

如請求項 9 之方法，其中該 C1D2 在約 3.2 mg 至約 10 mg 之間。

【請求項11】

如請求項 10 之方法，其中該 C1D2 為約 3.6 mg。

【請求項12】

如請求項 7 至 11 中任一項之方法，其中該 C1D3 在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【請求項13】

如請求項 12 之方法，其中該 C1D3 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。

【請求項14】

如請求項 13 之方法，其中該 C1D3 為約 160 mg。

【請求項15】

如請求項 7 至 14 中任一項之方法，其中該給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D3 且在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【請求項16】

如請求項 15 之方法，其中該 C2D1 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。

【請求項17】

如請求項 16 之方法，其中該 C2D1 為約 160 mg。

【請求項18】

如請求項 1 至 17 中任一項之方法，其中該第一給藥週期之長度為 21 天。

【請求項19】

如請求項 18 之方法，其中該方法包含分別在該第一給藥週期之第 1 天、第 8 天及第 15 天或大約第 1 天、第 8 天及第 15 天向該個體投予該 C1D1、該 C1D2 及該 C1D3。

【請求項20】

如請求項 4 至 6 及 15 至 19 中任一項之方法，其中該第二給藥週期之長度為 21 天。

【請求項21】

如請求項 20 之方法，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天或大約第 1 天向該個體投予該 C2D1。

【請求項22】

如請求項 4 至 6 及 15 至 21 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項23】

如請求項 22 之方法，其中該給藥方案包含四個額外給藥週期，其中該四個額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。

【請求項24】

如請求項 23 之方法，其中該四個額外給藥週期各自包含該雙特異性抗體之單一劑量，其中該單一劑量在約 80 mg 至約 300 mg 之間，且其中該方法包含

在該四個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或大約第 1 天向該個體投予該單一劑量。

【請求項25】

如請求項 22 至 24 中任一項之方法，其中該給藥方案進一步包含至多 17 個額外給藥週期，其中該等額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。

【請求項26】

如請求項 25 之方法，其中該至多 17 個額外給藥週期各自包含該雙特異性抗體之單一劑量，其中該單一劑量在約 80 mg 至約 300 mg 之間，且其中該方法包含在該至多 17 個額外給藥週期中之每一者的第 1 天或大約第 1 天向該個體投予該單一劑量。

【請求項27】

如請求項 1 至 26 中任一項之方法，其中在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該方法治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL。

【請求項28】

如請求項 27 之方法，其中在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該方法治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【請求項29】

如請求項 1 至 28 中任一項之方法，其中在該 C1D2 與該 C1D3 之間，根據該方法治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL。

【請求項30】

如請求項 29 之方法，其中在該 C1D2 與該 C1D3 之間，根據該方法治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【請求項31】

如請求項 1 至 30 中任一項之方法，其中在該 C1D3 之後，根據該方法治療

之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL。

【請求項32】

如請求項 31 之方法，其中在該 C1D3 之後，根據該方法治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL。

【請求項33】

如請求項 27 至 32 中任一項之方法，其中該 IL-6 含量係在周邊血液樣品中測量。

【請求項34】

如請求項 1 至 33 中任一項之方法，其中在該第一給藥週期中，該個體之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在 C1D2 與 C1D3 之間。

【請求項35】

如請求項 34 之方法，其中在該第一給藥週期中，該個體之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在該 C1D2 之 24 小時內。

【請求項36】

一種治療患有多發性骨髓瘤 (MM) 之個體的方法，該方法包含在至少包含第一給藥週期之給藥方案中向該個體投予結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2)，其中該 C1D1 在約 0.5 mg 至約 19.9 mg 之間且該 C1D2 在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【請求項37】

如請求項 36 之方法，其中該 C1D1 在約 1.2 mg 至約 10.8 mg 之間且該 C1D2 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。

【請求項38】

如請求項 37 之方法，其中該 C1D1 為約 3.6 mg 且該 C1D2 為約 198 mg。

【請求項39】

如請求項 36 至 38 中任一項之方法，其中該第一給藥週期之長度為 21 天。

【請求項40】

如請求項 39 之方法，其中該方法包含分別在該第一給藥週期之第 1 天及第 8 天或大約第 1 天及第 8 天向該個體投予該 C1D1 及該 C1D2。

【請求項41】

如請求項 36 至 40 中任一項之方法，其中該給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1 等於或大於該 C1D2 且在約 20 mg 至約 600 mg 之間。

【請求項42】

如請求項 41 之方法，其中該 C2D1 在約 80 mg 至約 300 mg 之間。

【請求項43】

如請求項 42 之方法，其中該 C2D1 為約 198 mg。

【請求項44】

如請求項 41 至 43 中任一項之方法，其中該第二給藥週期之長度為 21 天。

【請求項45】

如請求項 44 之方法，其中該方法包含在該第二給藥週期之第 1 天向該個體投予該 C2D1。

【請求項46】

如請求項 41 至 45 中任一項之方法，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項47】

如請求項 46 之方法，其中該給藥方案包含 1 至 17 個額外給藥週期。

【請求項48】

如請求項 46 或 47 之方法，其中該一個或多個額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。

【請求項49】

如請求項 46 至 48 中任一項之方法，其中該一個或多個額外給藥週期中之每一者包含該雙特異性抗體之單一劑量。

【請求項50】

如請求項 49 之方法，其中該方法包含在該一個或多個額外給藥週期之第 1 天向該個體投予該雙特異性抗體之單一劑量。

【請求項51】

如請求項 1 至 50 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，該抗 FcRH5 臂包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO: 3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列。

【請求項52】

如請求項 1 至 51 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 FcRH5 臂，該抗 FcRH5 臂包含第一結合域，該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同

一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項53】

如請求項 52 之方法，其中該第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

【請求項54】

如請求項 1 至 53 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項55】

如請求項 1 至 54 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含抗 CD3 臂，該抗 CD3 臂包含第二結合域，該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項56】

如請求項 55 之方法，其中該第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【請求項57】

如請求項 1 至 56 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含：抗 FcRH5 臂，其包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)；以及抗 CD3 臂，其包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，且其中：

(a) H1 包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；

(b) L1 包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；

(c) H2 包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及

(d) L2 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。

【請求項58】

如請求項 1 至 57 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含無醣基化位點突變。

【請求項59】

如請求項 58 之方法，其中該無醣基化位點突變降低該雙特異性抗體之效應功能。

【請求項60】

如請求項 58 或 59 之方法，其中該無醣基化位點突變為取代突變。

【請求項61】

如請求項 60 之方法，其中該雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之取代突變。

【請求項62】

如請求項 1 至 61 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為單株抗體。

【請求項63】

如請求項 1 至 62 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為人源化抗體。

【請求項64】

如請求項 1 至 56 或 58 至 63 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為嵌合抗體。

【請求項65】

如請求項 1 至 56 或 58 至 64 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為結合 FcRH5 及 CD3 之抗體片段。

【請求項66】

如請求項 65 之方法，其中該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段所組成之群組。

【請求項67】

如請求項 1 至 64 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為全長抗體。

【請求項68】

如請求項 1 至 64 及 67 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體。

【請求項69】

如請求項 68 之方法，其中該 IgG 抗體為 IgG_1 抗體。

【請求項70】

如請求項 1 至 56 或 58 至 69 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自第一 CH1 ($CH1_1$) 域、第一 CH2 ($CH2_1$) 域、第一 CH3 ($CH3_1$) 域、第二 CH1 ($CH1_2$) 域、第二 CH2 ($CH2_2$) 域及第二 CH3 ($CH3_2$) 域。

【請求項71】

如請求項 70 之方法，其中該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。

【請求項72】

如請求項 70 或 71 之方法，其中該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中該 $CH3_1$ 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 $CH3_2$ 域之該腔窩或隆凸中。

【請求項73】

如請求項 72 之方法，其中該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項74】

如請求項 70 至 73 中任一項之方法，其中該 $CH2_1$ 域及該 $CH2_2$ 域各自包含隆凸或腔窩，且其中該 $CH2_1$ 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 $CH2_2$ 域中之該腔窩或隆凸中。

【請求項75】

如請求項 74 之方法，其中該 $CH2_1$ 域及該 $CH2_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項76】

如請求項 73 之方法，其中該抗 FcRH5 臂包含該隆凸且該抗 CD3 臂包含該腔窩。

【請求項77】

如請求項 76 之方法，其中該抗 FcRH5 臂之 CH3 域包含含有 T366W 胺基酸取代突變 (EU 編號) 之隆凸，且該抗 FcRH5 臂之 CH3 域包含含有 T366S、L368A 及 Y407V 胺基酸取代突變 (EU 編號) 之腔窩。

【請求項78】

如請求項 1 至 77 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體作為單一療法投予該個體。

【請求項79】

如請求項 1 至 77 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體作為組合療法投予該個體。

【請求項80】

如請求項 79 之方法，其中該雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑同時投予該個體。

【請求項81】

如請求項 79 之方法，其中該雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之前投予該個體。

【請求項82】

如請求項 79 之方法，其中該雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之後投予該個體。

【請求項83】

如請求項 82 之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之托珠單抗 (tocilizumab)。

【請求項84】

如請求項 83 之方法，其中托珠單抗藉由靜脈內輸注投予該個體。

【請求項85】

如請求項 83 或 84 之方法，其中：

(a) 該個體體重 ≥ 100 kg，且托珠單抗以 800 mg 之劑量投予該個體；

(b) 該個體體重 ≥ 30 kg 且 < 100 kg，且托珠單抗以 8 mg/kg 之劑量投予該個體；或

(c) 該個體體重 < 30 kg，且托珠單抗以 12 mg/kg 之劑量投予該個體。

【請求項86】

如請求項 83 至 85 中任一項之方法，其中托珠單抗在投予該雙特異性抗體

之前 2 小時投予該個體。

【請求項87】

如請求項 80 至 82 中任一項之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之泊馬度胺 (pomalidomide)、達雷木單抗 (daratumumab)或 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 定向療法。

【請求項88】

如請求項 1 至 87 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體藉由靜脈內輸注投予該個體。

【請求項89】

如請求項 1 至 87 中任一項之方法，其中該雙特異性抗體經皮下投予該個體。

【請求項90】

如請求項 1 至 89 中任一項之方法，其中該個體具有細胞介素釋放症候群 (CRS) 事件，且該方法進一步包含在中止用該雙特異性抗體進行之治療的同時治療該 CRS 事件之症狀。

【請求項91】

如請求項 90 之方法，其中該方法進一步包含向該個體投予有效量之托珠單抗以治療該 CRS 事件。

【請求項92】

如請求項 91 之方法，其中托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個體。

【請求項93】

如請求項 91 或 92 之方法，其中該 CRS 事件在治療該 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，該方法進一步包含向該個體投予一個或多個額外劑量

之托珠單抗以控制該 CRS 事件。

【請求項94】

如請求項 93 之方法，其中該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量經靜脈內投予該個體。

【請求項95】

如請求項 82 之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之皮質類固醇。

【請求項96】

如請求項 95 之方法，其中該皮質類固醇經靜脈內投予該個體。

【請求項97】

如請求項 95 或 96 之方法，其中該皮質類固醇為甲潑尼龍 (methylprednisolone)。

【請求項98】

如請求項 97 之方法，其中甲潑尼龍以約 80 mg 之劑量投予。

【請求項99】

如請求項 95 或 96 之方法，其中該皮質類固醇為地塞米松 (dexamethasone)。

【請求項100】

如請求項 99 之方法，其中地塞米松以約 20 mg 之劑量投予。

【請求項101】

如請求項 82 及 95 至 100 中任一項之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之乙醯胺酚或對乙醯胺基酚。

【請求項102】

如請求項 101 之方法，其中乙醯胺酚或對乙醯胺基酚以約 500 mg 至約 1000 mg 之間的劑量投予。

【請求項103】如請求項 101 或 102 之方法，其中乙醯胺酚或對乙醯胺基酚口服投予該個體。

【請求項104】

如請求項 82 及 95 至 103 中任一項之方法，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之苯海拉明 (diphenhydramine)。

【請求項105】

如請求項 104 之方法，其中苯海拉明以約 25 mg 至約 50 mg 之間的劑量投予。

【請求項106】

如請求項 104 或 105 之方法，其中苯海拉明口服投予該個體。

【請求項107】

如請求項 1 至 106 中任一項之方法，其中該 MM 為複發性或難治性 (R/R) MM。

【請求項108】

如請求項 107 之方法，其中個體已接受至少三個針對 MM 之先前治療方案。

【請求項109】

如請求項 108 之方法，其中該個體已接受至少四個針對 MM 之先前治療方案。

【請求項110】

如請求項 107 至 109 中任一項之方法，其中該個體已暴露包含蛋白酶體抑制劑、IMiD 及/或抗 CD38 治療劑之先前治療。

【請求項111】

如請求項 110 之方法，其中該蛋白酶體抑制劑為硼替佐米 (bortezomib)、卡

非佐米 (carfilzomib)或伊沙佐米 (ixazomib)。

【請求項112】

如請求項 110 之方法，其中該 IMiD 為沙利度胺 (thalidomide)、來那度胺 (lenalidomide)或泊馬度胺。

【請求項113】

如請求項 110 之方法，其中該抗 CD38 治療劑為抗 CD38 抗體。

【請求項114】

如請求項 113 之方法，其中該抗 CD38 抗體為達雷木單抗、MOR202 或伊沙妥昔單抗 (isatuximab)。

【請求項115】

如請求項 114 之方法，其中該抗 CD38 抗體為達雷木單抗。

【請求項116】

如請求項 107 至 115 中任一項之方法，其中該個體已暴露包含以下之先前治療：抗 SLAMF7 治療劑、出核抑制劑、組蛋白去乙醯酶 (HDAC) 抑制劑、自體幹細胞移植 (ASCT)、雙特異性抗體、抗體-藥物結合物 (ADC)、CAR-T 細胞療法或 BCMA 定向療法。

【請求項117】

如請求項 116 之方法，其中該抗 SLAMF7 治療劑為抗 SLAMF7 抗體。

【請求項118】

如請求項 117 之方法，其中該抗 SLAMF7 抗體為埃羅妥珠單抗 (elotuzumab)。

【請求項119】

如請求項 116 之方法，其中該出核抑制劑為塞利尼索 (selinexor)。

【請求項120】

如請求項 116 之方法，其中該 HDAC 抑制劑為帕比司他 (panobinostat)。

【請求項121】

如請求項 116 之方法，其中該 BCMA 定向療法為靶向 BCMA 之抗體-藥物結合物。

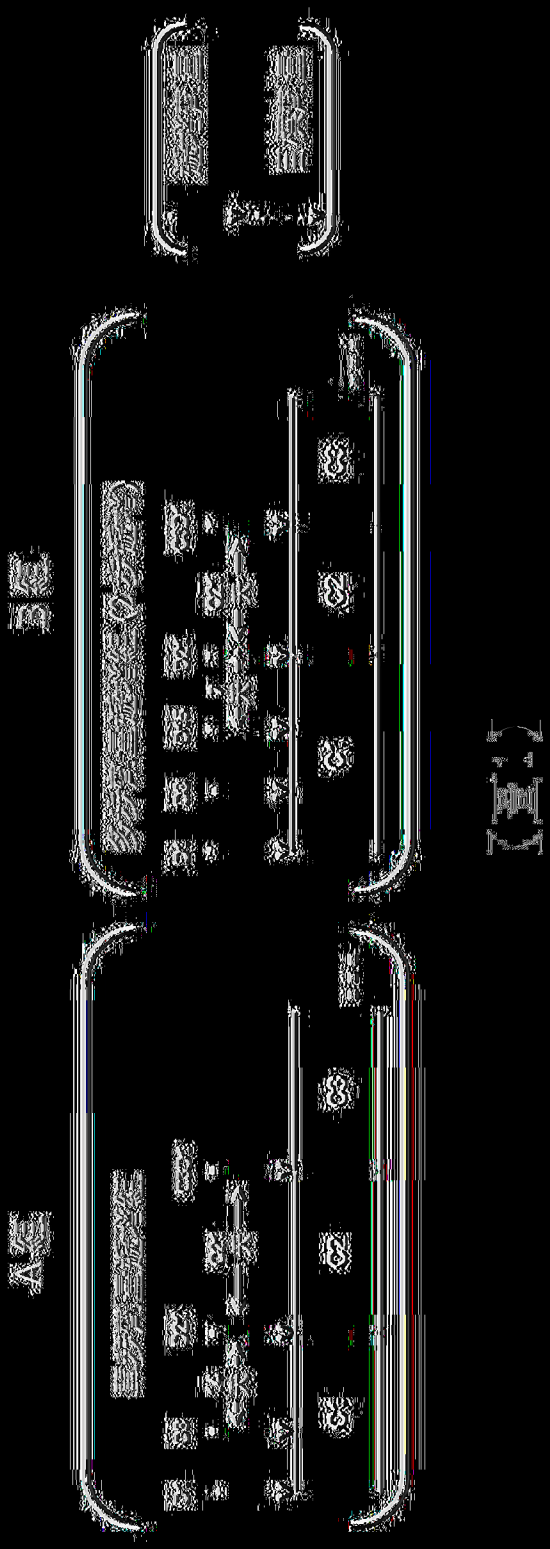

A1
B1
C1
D1
E1
F1
G1
H1
I1
J1
K1
L1
M1
N1
O1
P1
Q1
R1
S1
T1
U1
V1
W1
X1
Y1
Z1
a1
b1
c1
d1
e1
f1
g1
h1
i1
j1
k1
l1
m1
n1
o1
p1
q1
r1
s1
t1
u1
v1
w1
x1
y1
z1

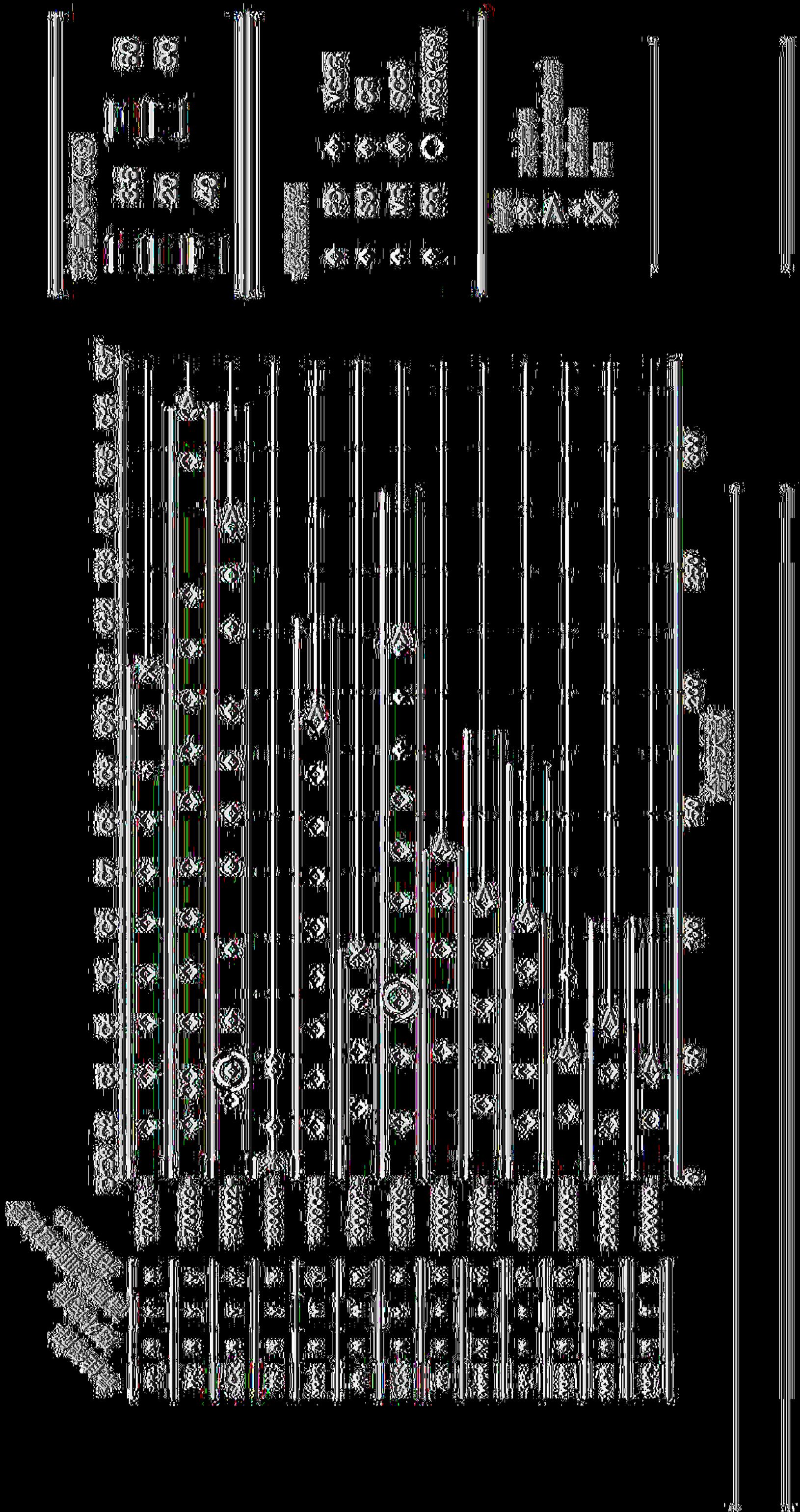
圖1

圖21

圖37

圖1A
圖1B

[圖5]



【圖6】

圖7

A
B
C
D
E
F
G
H
I
J
K
L
M
N
O
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z
AA
AB
AC
AD
AE
AF
AG
AH
AI
AJ
AK
AL
AM
AN
AO
AP
AQ
AR
AS
AT
AU
AV
AW
AX
AY
AZ
BA
BB
BC
BD
BE
BF
BG
BH
BI
BJ
BK
BL
BM
BN
BO
BP
BQ
BR
BS
BT
BU
BV
BW
BX
BY
BZ
CA
CB
CC
CD
CE
CF
CG
CH
CI
CJ
CK
CL
CM
CN
CO
CP
CQ
CR
CS
CT
CU
CV
CW
CX
CY
CZ
DA
DB
DC
DD
DE
DF
DG
DH
DI
DJ
DK
DL
DM
DN
DO
DP
DQ
DR
DS
DT
DU
DV
DW
DX
DY
DZ
EA
EB
EC
ED
EE
EF
EG
EH
EI
EJ
EK
EL
EM
EN
EO
EP
EQ
ER
ES
ET
EU
EV
EW
EX
EY
EZ
FA
FB
FC
FD
FE
FF
FG
FH
FI
FJ
FK
FL
FM
FN
FO
FP
FQ
FR
FS
FT
FU
FV
FW
FX
FY
FZ
GA
GB
GC
GD
GE
GF
GG
GH
GI
GJ
GK
GL
GM
GN
GO
GP
GQ
GR
GS
GT
GU
GV
GW
GX
GY
GZ
HA
HB
HC
HD
HE
HF
HG
HH
HI
HJ
HK
HL
HM
HN
HO
HP
HQ
HR
HS
HT
HU
HV
HW
HX
HY
HZ
IA
IB
IC
ID
IE
IF
IG
IH
II
IJ
IK
IL
IM
IN
IO
IP
IQ
IR
IS
IT
IU
IV
IW
IX
IY
IZ
JA
JB
JC
JD
JE
JF
JG
JH
JI
JJ
JK
JL
JM
JN
JO
JP
JQ
JR
JS
JT
JU
JV
JW
JX
JY
JZ
KA
KB
KC
KD
KE
KF
KG
KH
KI
KJ
KK
KL
KM
KN
KO
KP
KQ
KR
KS
KT
KU
KV
KW
KX
KY
KZ
LA
LB
LC
LD
LE
LF
LG
LH
LI
LJ
LK
LL
LM
LN
LO
LP
LQ
LR
LS
LT
LU
LV
LW
LX
LY
LZ
MA
MB
MC
MD
ME
MF
MG
MH
MI
MJ
MK
ML
MM
MN
MO
MP
MQ
MR
MS
MT
MU
MV
MW
MX
MY
MZ
NA
NB
NC
ND
NE
NF
NG
NH
NI
NJ
NK
NL
NM
NN
NO
NP
NQ
NR
NS
NT
NU
NV
NW
NX
NY
NZ
OA
OB
OC
OD
OE
OF
OG
OH
OI
OJ
OK
OL
OM
ON
OO
OP
OQ
OR
OS
OT
OU
OV
OW
OX
OY
OZ
PA
PB
PC
PD
PE
PF
PG
PH
PI
PJ
PK
PL
PM
PN
PO
PP
PQ
PR
PS
PT
PU
PV
PW
PX
PY
PZ
QA
QB
QC
QD
QE
QF
QG
QH
QI
QJ
QK
QL
QM
QN
QO
QP
QQ
QR
QS
QT
QU
QV
QW
QX
QY
QZ
RA
RB
RC
RD
RE
RF
RG
RH
RI
RJ
RK
RL
RM
RN
RO
RP
RQ
RR
RS
RT
RU
RV
RW
RX
RY
RZ
SA
SB
SC
SD
SE
SF
SG
SH
SI
SJ
SK
SL
SM
SN
SO
SP
SQ
SR
SS
ST
SU
SV
SW
SX
SY
SZ
TA
TB
TC
TD
TE
TF
TG
TH
TI
TJ
TK
TL
TM
TN
TO
TP
TQ
TR
TS
TT
TU
TV
TW
TX
TY
TZ
UA
UB
UC
UD
UE
UF
UG
UH
UI
UJ
UK
UL
UM
UN
UO
UP
UQ
UR
US
UT
UU
UV
UW
UX
UY
UZ
VA
VB
VC
VD
VE
VF
VG
VH
VI
VJ
VK
VL
VM
VN
VO
VP
VQ
VR
VS
VT
VU
VV
VW
VX
VY
VZ
WA
WB
WC
WD
WE
WF
WG
WH
WI
WJ
WK
WL
WM
WN
WO
WP
WQ
WR
WS
WT
WU
WV
WW
WX
WY
WZ
XA
XB
XC
XD
XE
XF
XG
XH
XI
XJ
XK
XL
XM
XN
XO
XP
XQ
XR
XS
XT
XU
XV
XW
XX
XY
XZ
YA
YB
YC
YD
YE
YF
YG
YH
YI
YJ
YK
YL
YM
YN
YO
YP
YQ
YR
YS
YT
YU
YV
YW
YX
YY
YZ
ZA
ZB
ZC
ZD
ZE
ZF
ZG
ZH
ZI
ZJ
ZK
ZL
ZM
ZN
ZO
ZP
ZQ
ZR
ZS
ZT
ZU
ZV
ZW
ZX
ZY
ZZ

圖 1

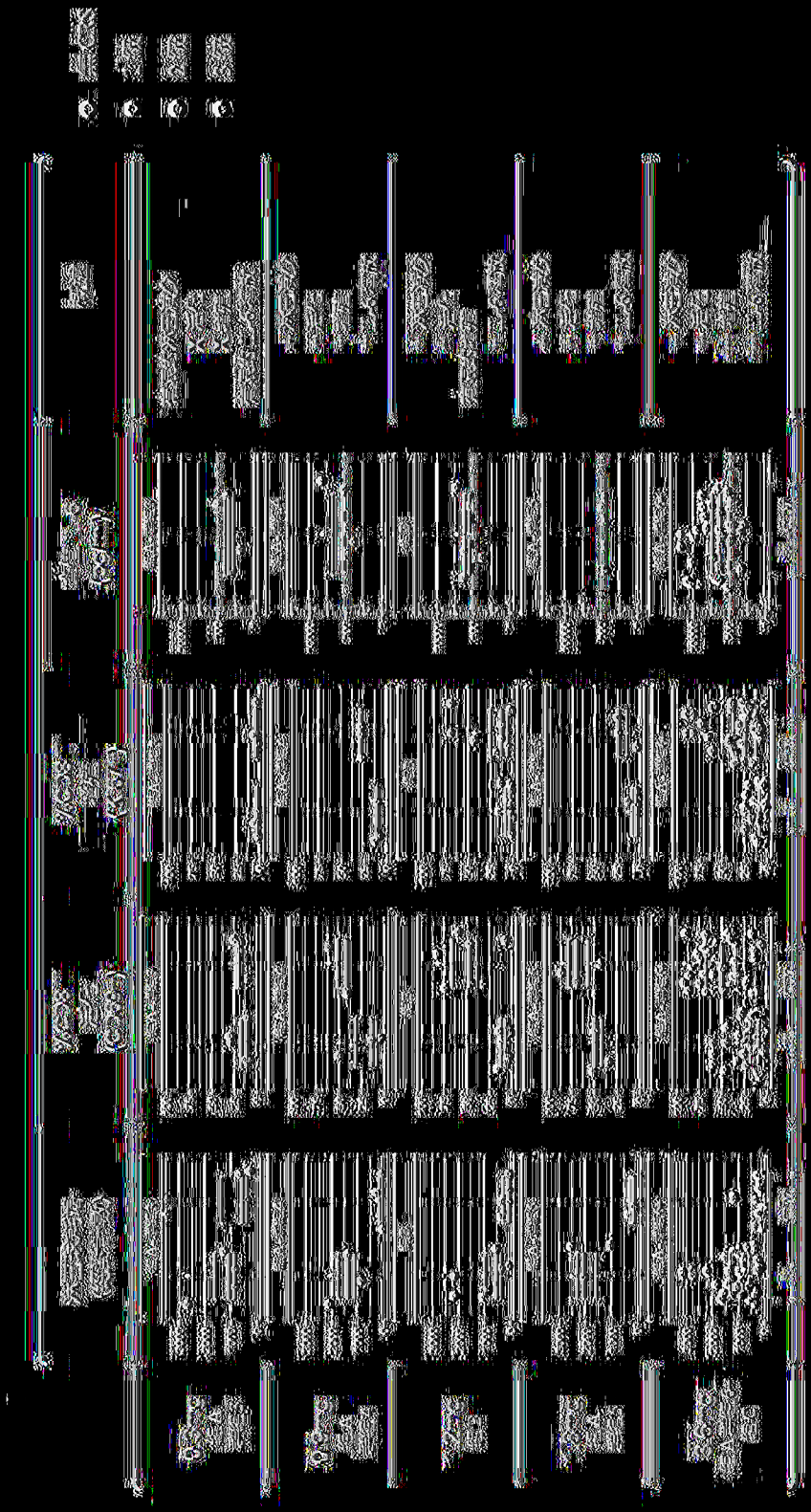
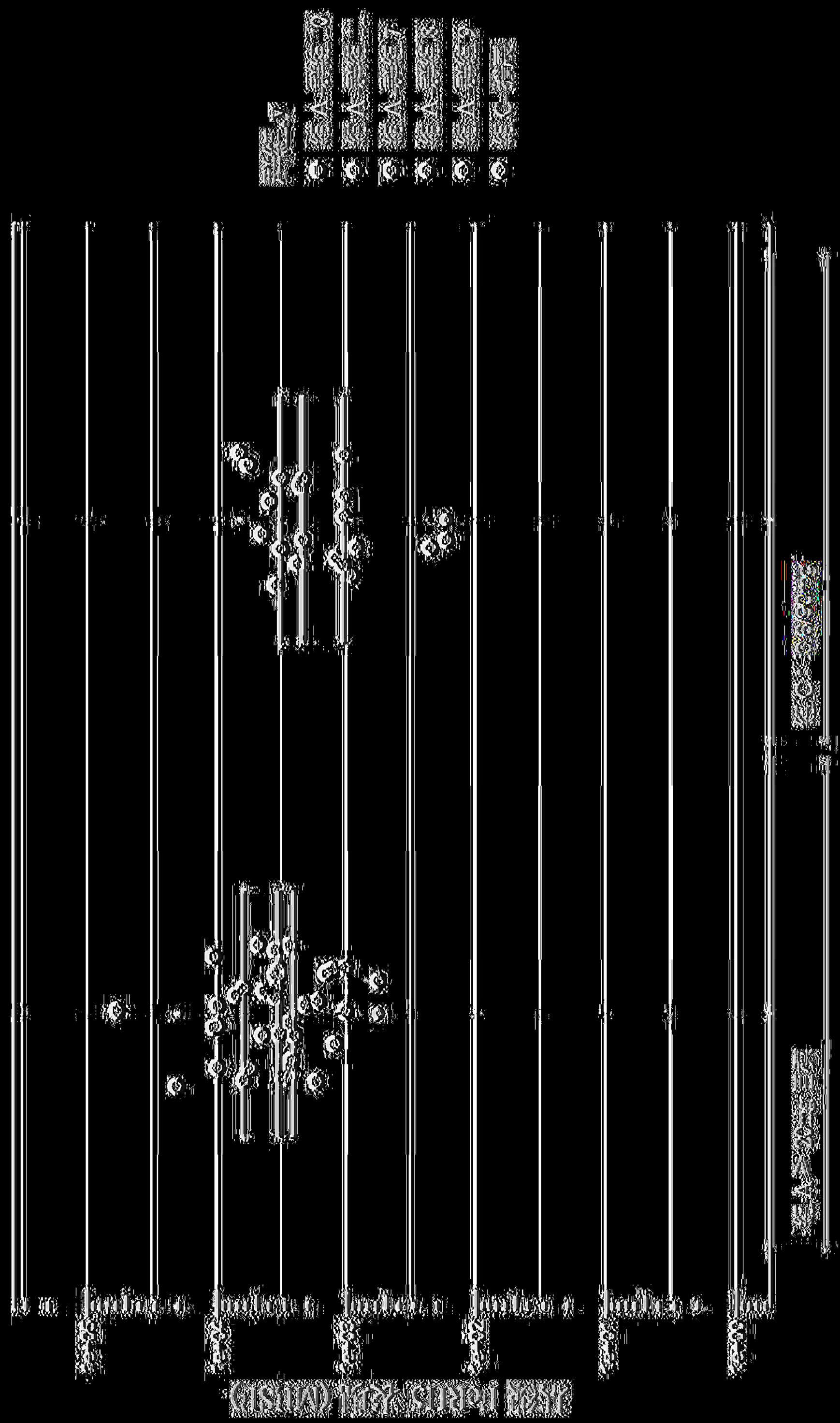


圖6



【圖10A】

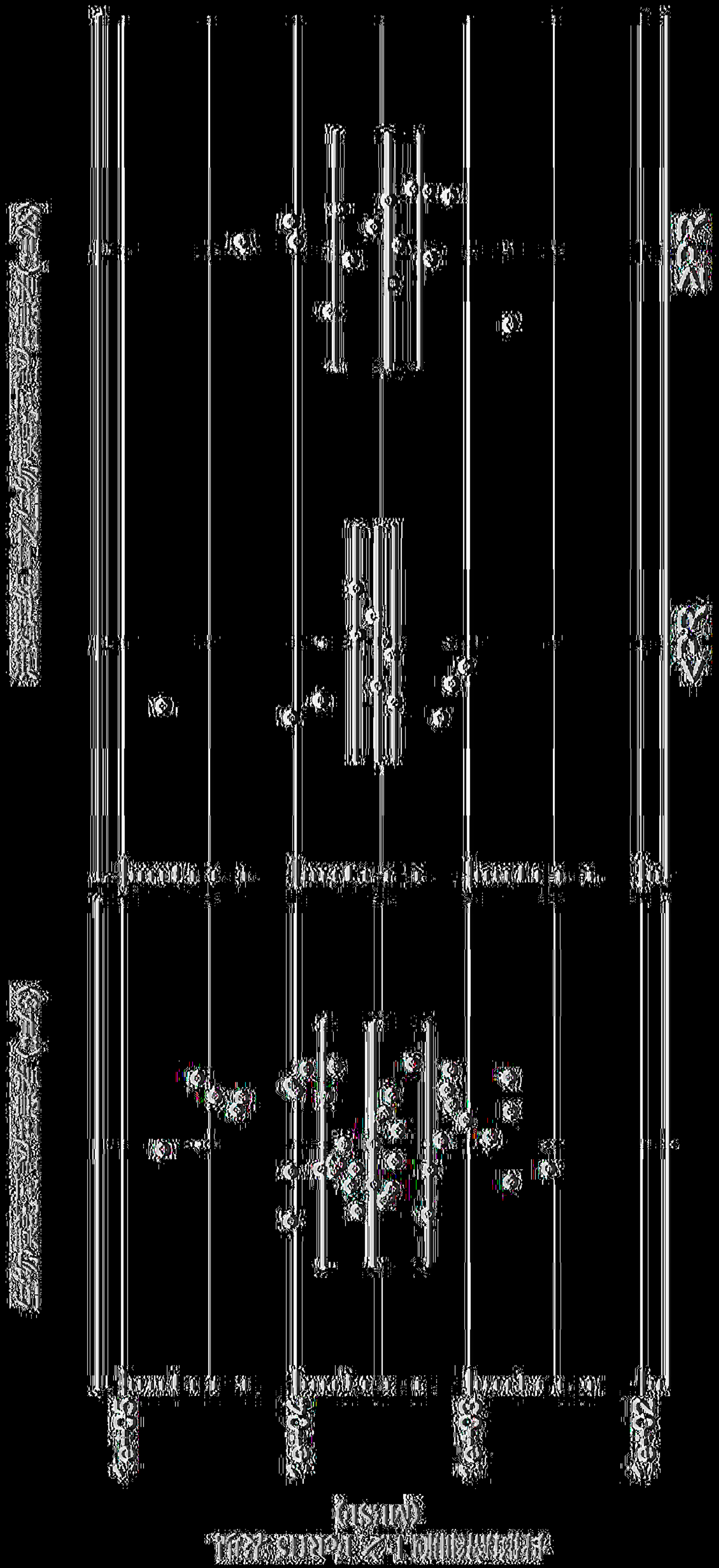
Ⅰ型
20公分

圖 3A

圖 3B

圖5

圖 (12)

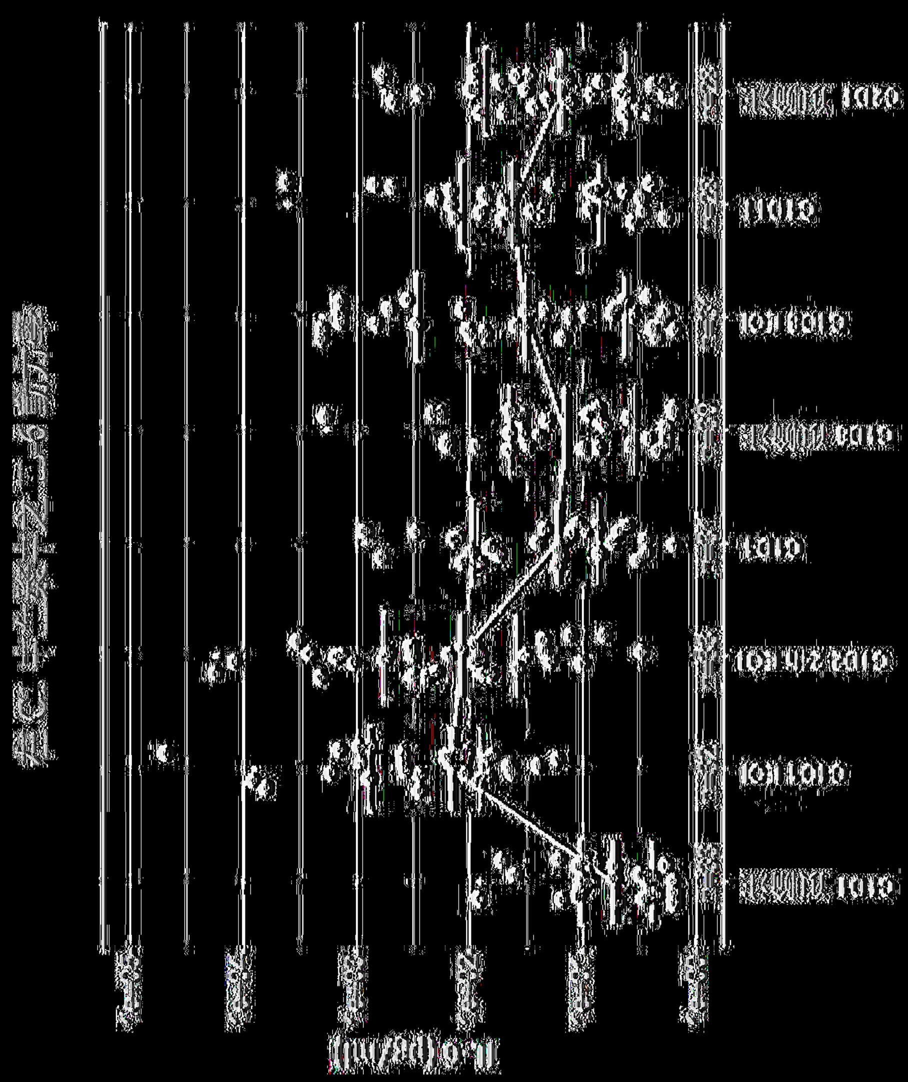


【圖3】

第7A圖

圖 5

図 17

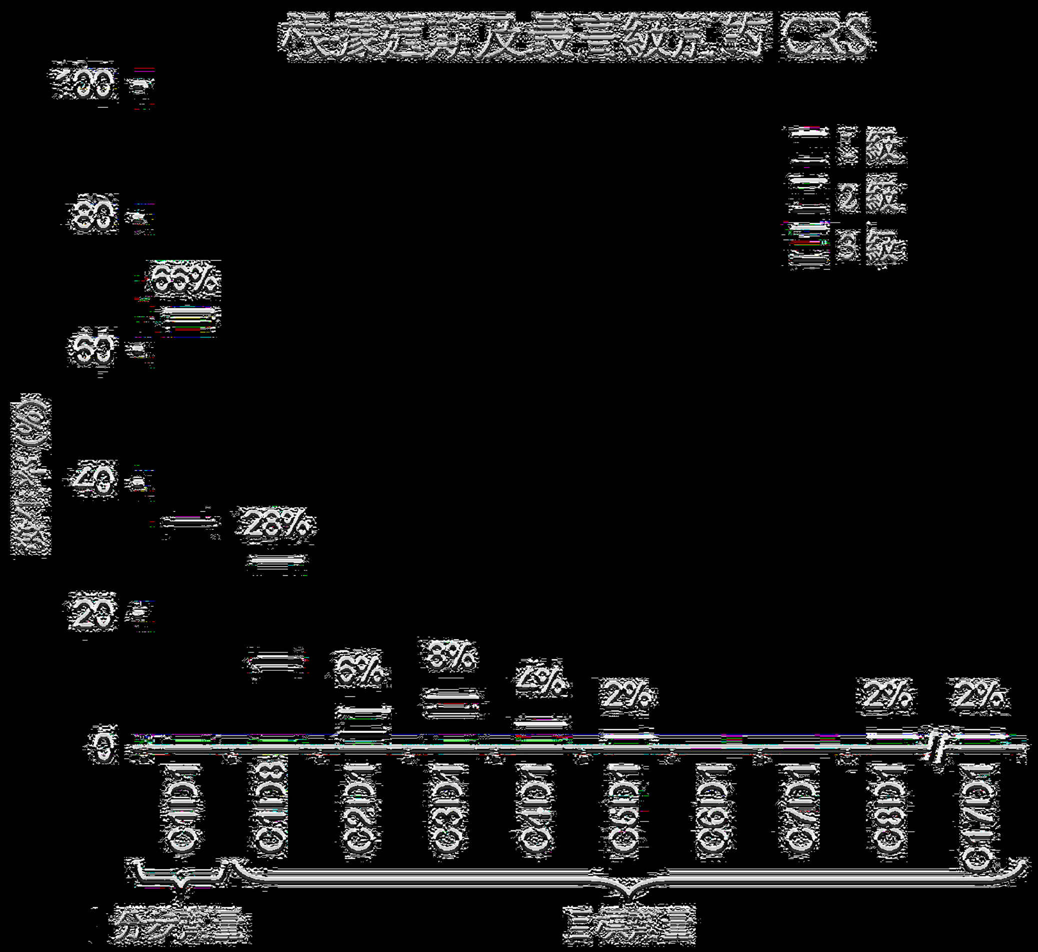


【圖15A】

C263575DA.pdf

圖 13.3-1

圖 16A


按療程日及最高級別的 CRS
1級
2級
3級
100
80
60
40
20
0
患者比例(%)
66%
28%
6%
8%
4%
2%
2%
2%
C1D1
C1D8
C2D1
C3D1
C4D1
C5D1
C6D1
C7D1
C8D1
C17D1
分步劑量
目標劑量

【圖17】

ORR-6%
SGR-5%
ORR-1%
VCSR-28%
DR-7%
3G/3G-2%
3G/3G-1%
(11)
ORR-14%
SGR-29%
DR-25%
3G/2G-6%
3G/3G-1%
(6)
ORR-5%
ORR-3%
VCSR-17%
SGR-7%
ORR-6%
VCSR-5%
DR-7%
3G/3G-8%
(54)
38
33
30
27
20
0
(%)率比

圖 6

Covers
Spring BRC Wire (mm)
B
201

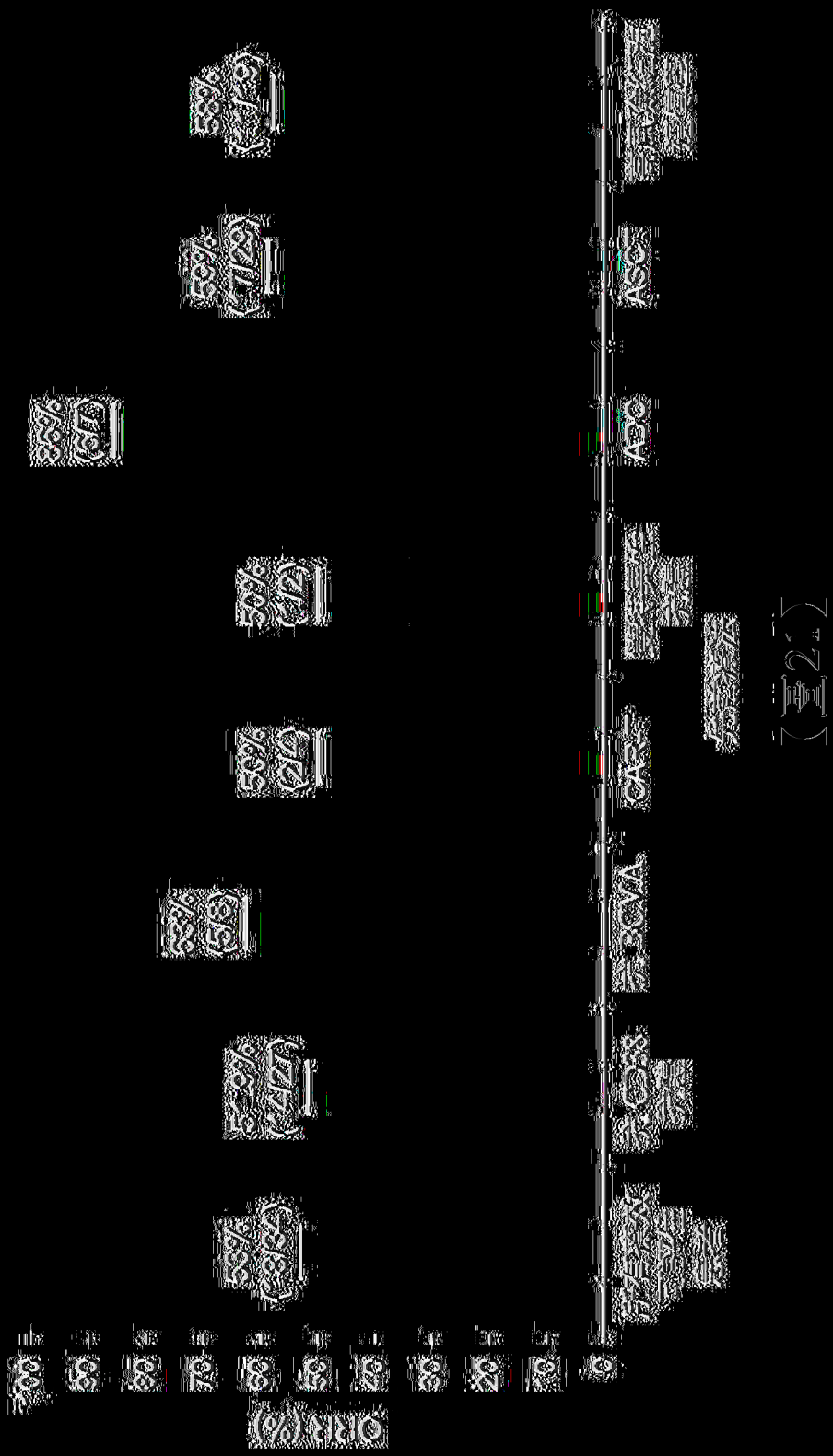

ORR(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
CA-1
CA-2
CA-3
CA-4
CA-5
CA-6
CA-7
CA-8
CA-9
CA-10
CA-11
CA-12
CA-13
CA-14
CA-15
CA-16
CA-17
CA-18
CA-19
CA-20
CA-21
CA-22
CA-23
CA-24
CA-25

圖27

電子裝置的一實施例之剖視圖（MRAM）
22A

圖223

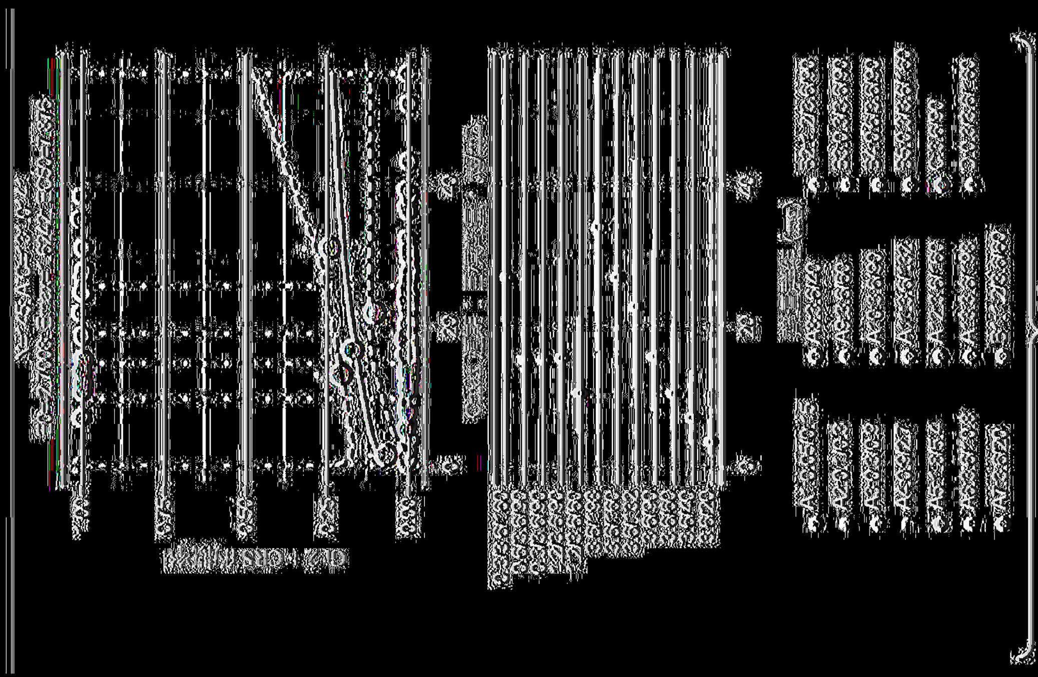
【図1】

圖 21A1

圖3

【圖24】

圖 25



【圖26】

CM1-CRS NMR
CM1-CRS NMR
1.00
0.75
0.50
0.25
0.00
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00

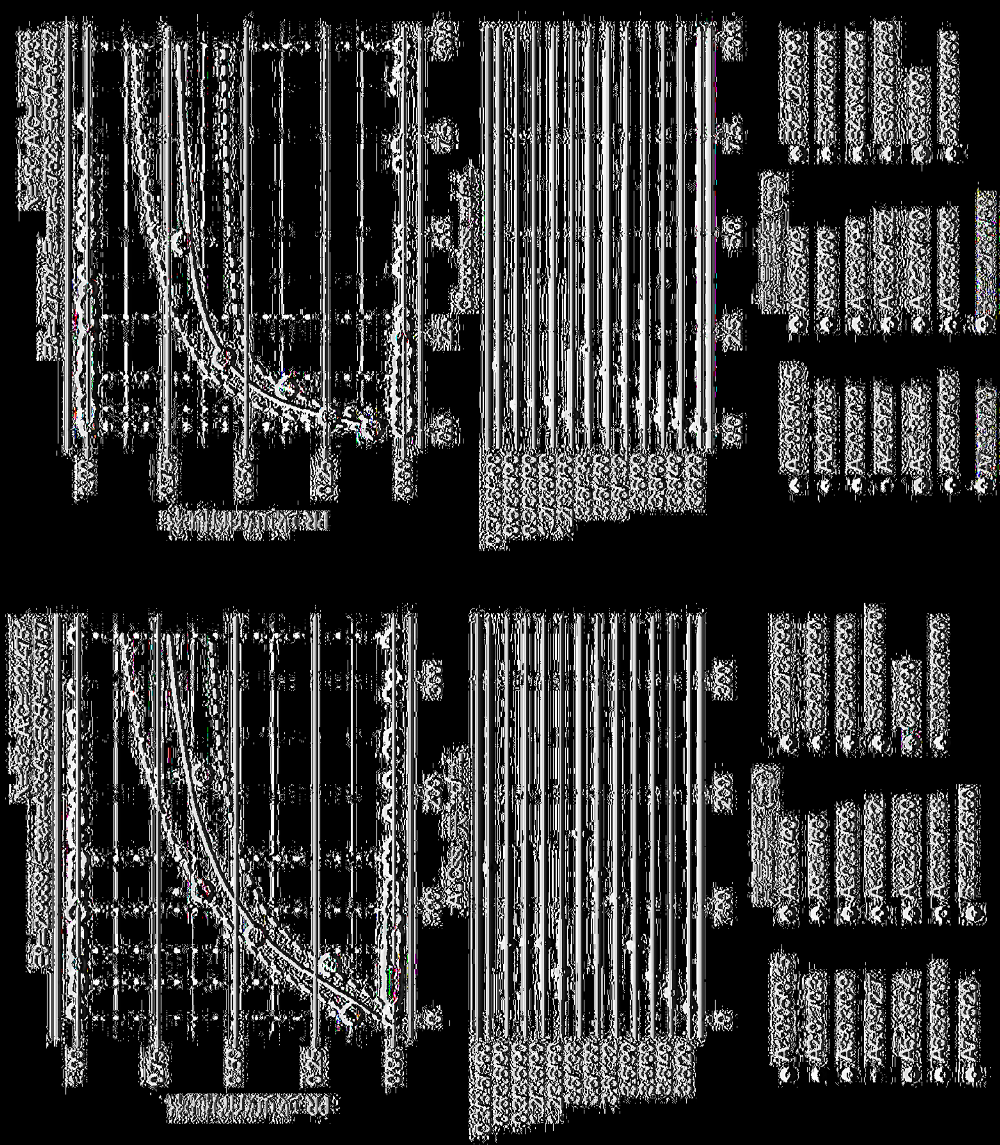
【圖7A】

CM1-CRS NMR

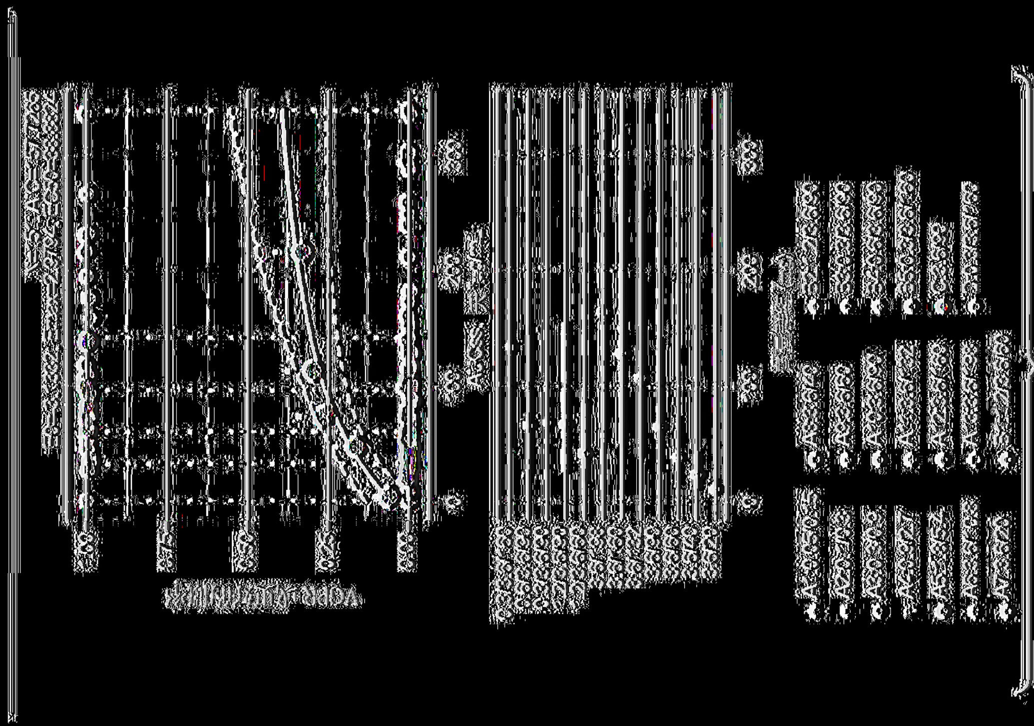
【圖7B】

【圖27】

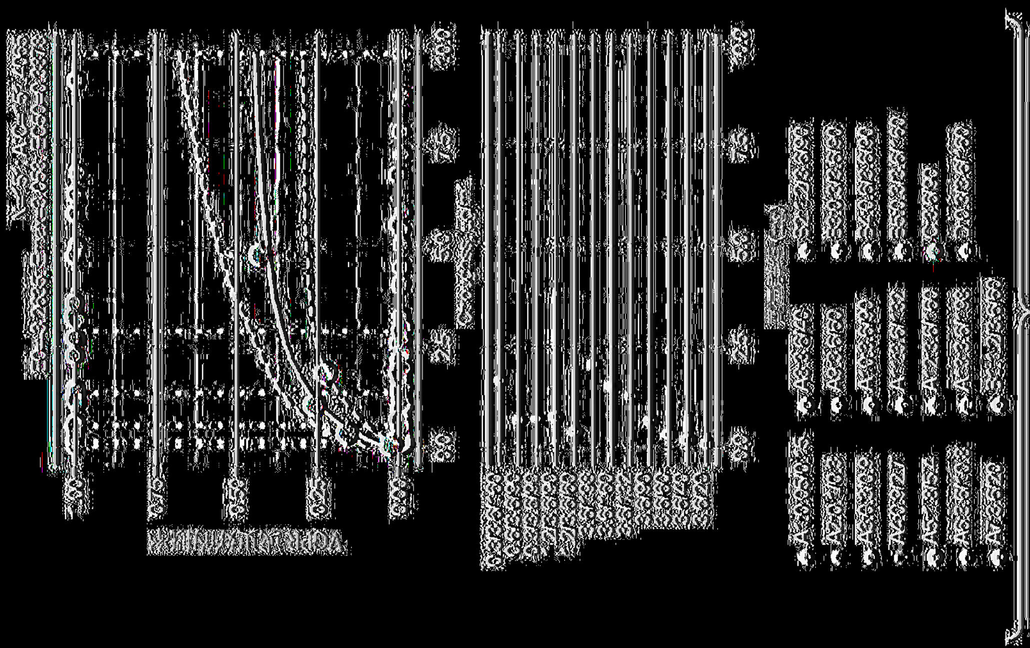
【圖28A】



【圖29】



【圖7】



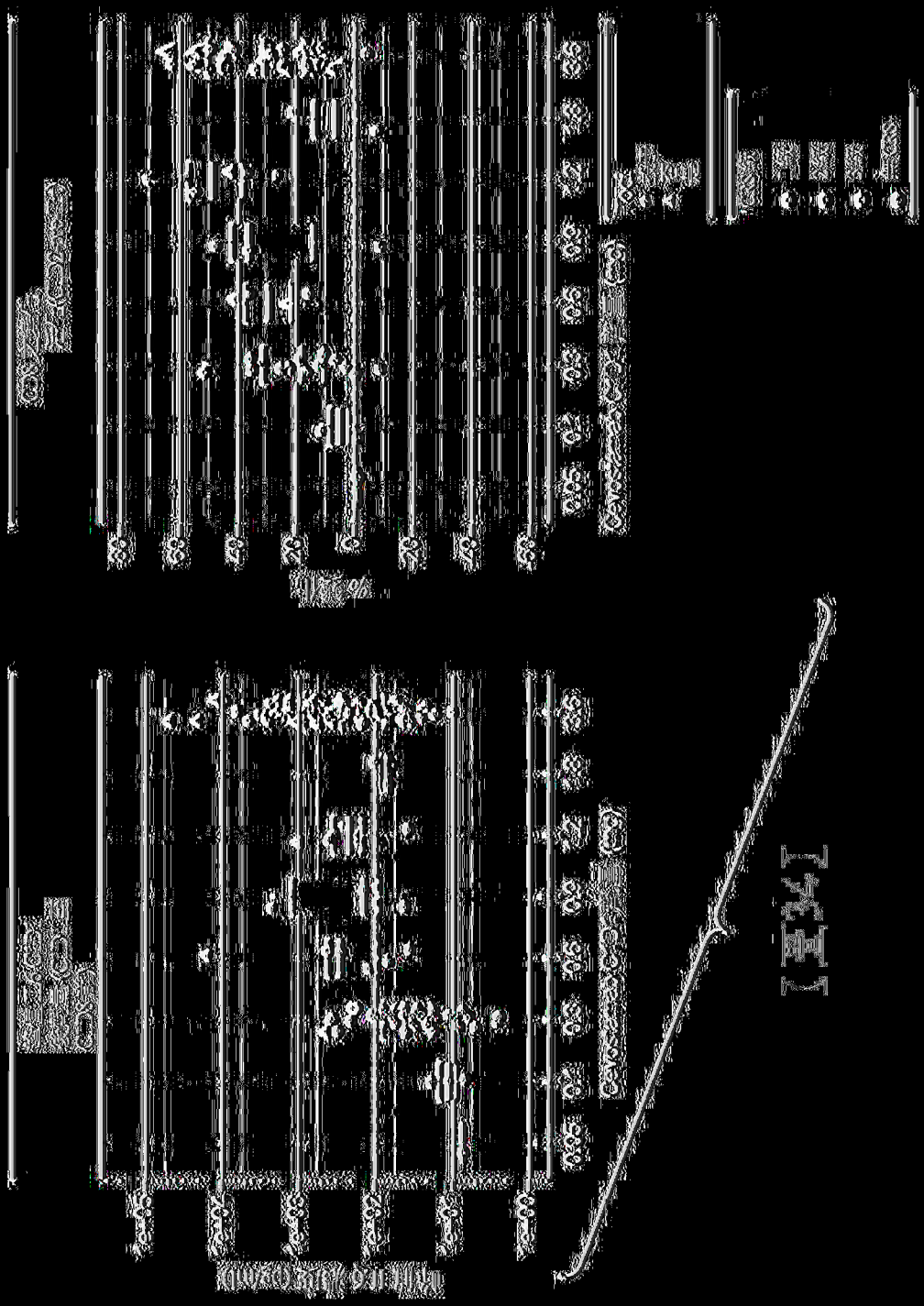
【圖30】

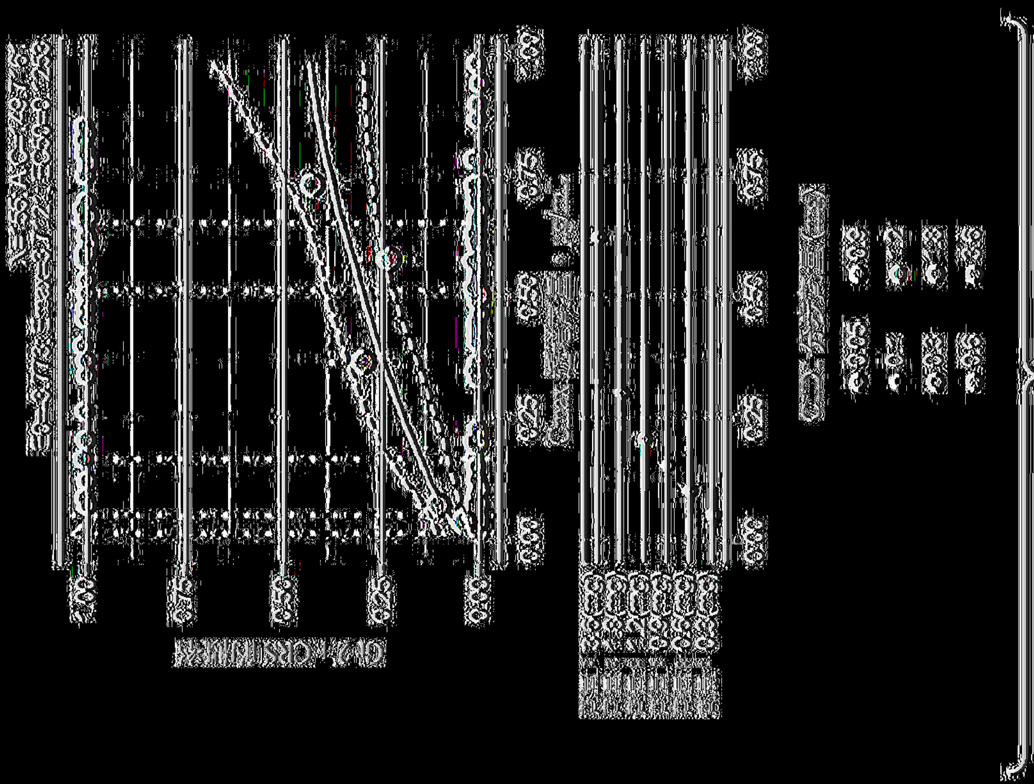
SYMBOL/DIMENSION
A
B
C
D
E
F
G
H
J
K
L
M
N
P
Q
R
S
T
U
V
W
X
Y
Z
AA
AB
AC
AD
AE
AF
AG
AH
AJ
AK
AL
AM
AN
AP
AQ
AR
AS
AT
AU
AV
AW
AX
AY
AZ
BA
BB
BC
BD
BE
BF
BG
BH
BJ
BK
BL
BM
BN
BP
BQ
BR
BS
BT
BU
BV
BW
BX
BY
BZ
CA
CB
CC
CD
CE
CF
CG
CH
CJ
CK
CL
CM
CN
CP
CQ
CR
CS
CT
CU
CV
CW
CX
CY
CZ
DA
DB
DC
DD
DE
DF
DG
DH
DJ
DK
DL
DM
DN
DP
DQ
DR
DS
DT
DU
DV
DW
DX
DY
DZ
EA
EB
EC
ED
EE
EF
EG
EH
EJ
EK
EL
EM
EN
EP
EQ
ER
ES
ET
EU
EV
EW
EX
EY
EZ
FA
FB
FC
FD
FE
FF
FG
FH
FJ
FK
FL
FM
FN
FP
FQ
FR
FS
FT
FU
FV
FW
FX
FY
FZ
GA
GB
GC
GD
GE
GF
GG
GH
GJ
GK
GL
GM
GN
GP
GQ
GR
GS
GT
GU
GV
GW
GX
GY
GZ
HA
HB
HC
HD
HE
HF
HG
HH
HJ
HK
HL
HM
HN
HP
HQ
HR
HS
HT
HU
HV
HW
HX
HY
HZ
JA
JB
JC
JD
JE
JF
JG
JH
JJ
JK
JL
JM
JN
JP
JQ
JR
JS
JT
JU
JV
JW
JX
JY
JZ
KA
KB
KC
KD
KE
KF
KG
KH
KJ
KK
KL
KM
KN
KP
KQ
KR
KS
KT
KU
KV
KW
KX
KY
KZ
LA
LB
LC
LD
LE
LF
LG
LH
LJ
LK
LL
LM
LN
LP
LQ
LR
LS
LT
LU
LV
LW
LX
LY
LZ
MA
MB
MC
MD
ME
MF
MG
MH
MJ
MK
ML
MM
MN
MP
MQ
MR
MS
MT
MU
MV
MW
MX
MY
MZ
NA
NB
NC
ND
NE
NF
NG
NH
NJ
NK
NL
NM
NN
NP
NQ
NR
NS
NT
NU
NV
NW
NX
NY
NZ
PA
PB
PC
PD
PE
PF
PG
PH
PJ
PK
PL
PM
PN
PP
PQ
PR
PS
PT
PU
PV
PW
PX
PY
PZ
QA
QB
QC
QD
QE
QF
QG
QH
QJ
QK
QL
QM
QN
QP
QQ
QR
QS
QT
QU
QV
QW
QX
QY
QZ
RA
RB
RC
RD
RE
RF
RG
RH
RJ
RK
RL
RM
RN
RP
RQ
RR
RS
RT
RU
RV
RW
RX
RY
RZ
SA
SB
SC
SD
SE
SF
SG
SH
SJ
SK
SL
SM
SN
SP
SQ
SR
SS
ST
SU
SV
SW
SX
SY
SZ
TA
TB
TC
TD
TE
TF
TG
TH
TJ
TK
TL
TM
TN
TP
TQ
TR
TS
TT
TU
TV
TW
TX
TY
TZ
UA
UB
UC
UD
UE
UF
UG
UH
UJ
UK
UL
UM
UN
UP
UQ
UR
US
UT
UU
UV
UW
UX
UY
UZ
VA
VB
VC
VD
VE
VF
VG
VH
VJ
VK
VL
VM
VN
VP
VQ
VR
VS
VT
VU
VV
VW
VX
VY
VZ
WA
WB
WC
WD
WE
WF
WG
WH
WJ
WK
WL
WM
WN
WP
WQ
WR
WS
WT
WU
WV
WW
WX
WY
WZ
XA
XB
XC
XD
XE
XF
XG
XH
XJ
XK
XL
XM
XN
XP
XQ
XR
XS
XT
XU
XV
XW
XX
XY
XZ
YA
YB
YC
YD
YE
YF
YG
YH
YJ
YK
YL
YM
YN
YP
YQ
YR
YS
YT
YU
YV
YW
YX
YY
YZ
ZA
ZB
ZC
ZD
ZE
ZF
ZG
ZH
ZJ
ZK
ZL
ZM
ZN
ZP
ZQ
ZR
ZS
ZT
ZU
ZV
ZW
ZX
ZY
ZZ

(100b0) 0.1mm
1E33B1

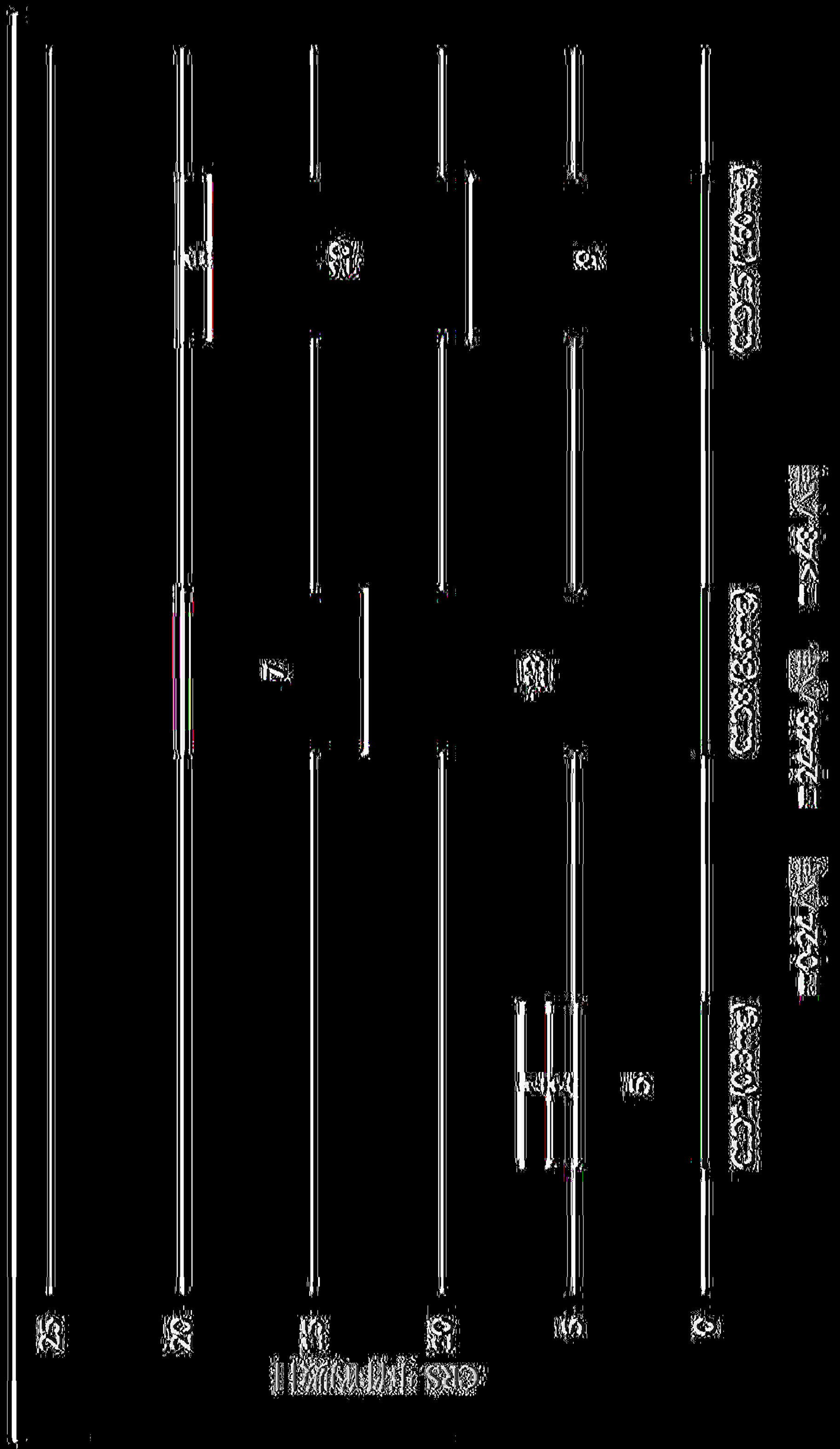
(100b0) 0.1mm
1E33A1

圖式 1.6 (pg/ml)
20
28
30
40
50
60
70
80
90
100
TTL
74
LS
CMOS
4000
4500
4600
4700
4800
4900
5000
5100
5200
5300
5400
5500
5600
5700
5800
5900
6000
6100
6200
6300
6400
6500
6600
6700
6800
6900
7000
7100
7200
7300
7400
7500
7600
7700
7800
7900
8000
8100
8200
8300
8400
8500
8600
8700
8800
8900
9000
9100
9200
9300
9400
9500
9600
9700
9800
9900
10000
圖式 1.6

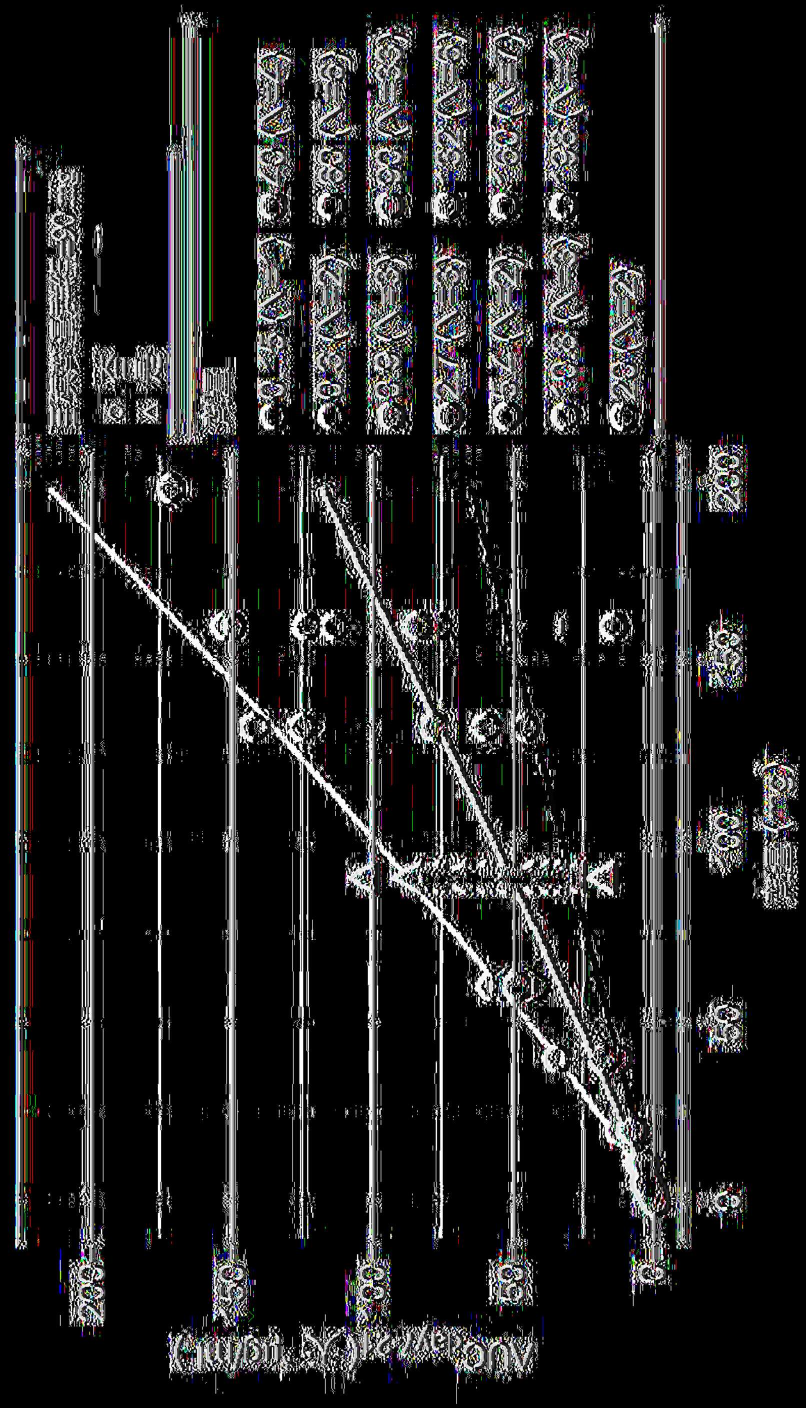

第1圖



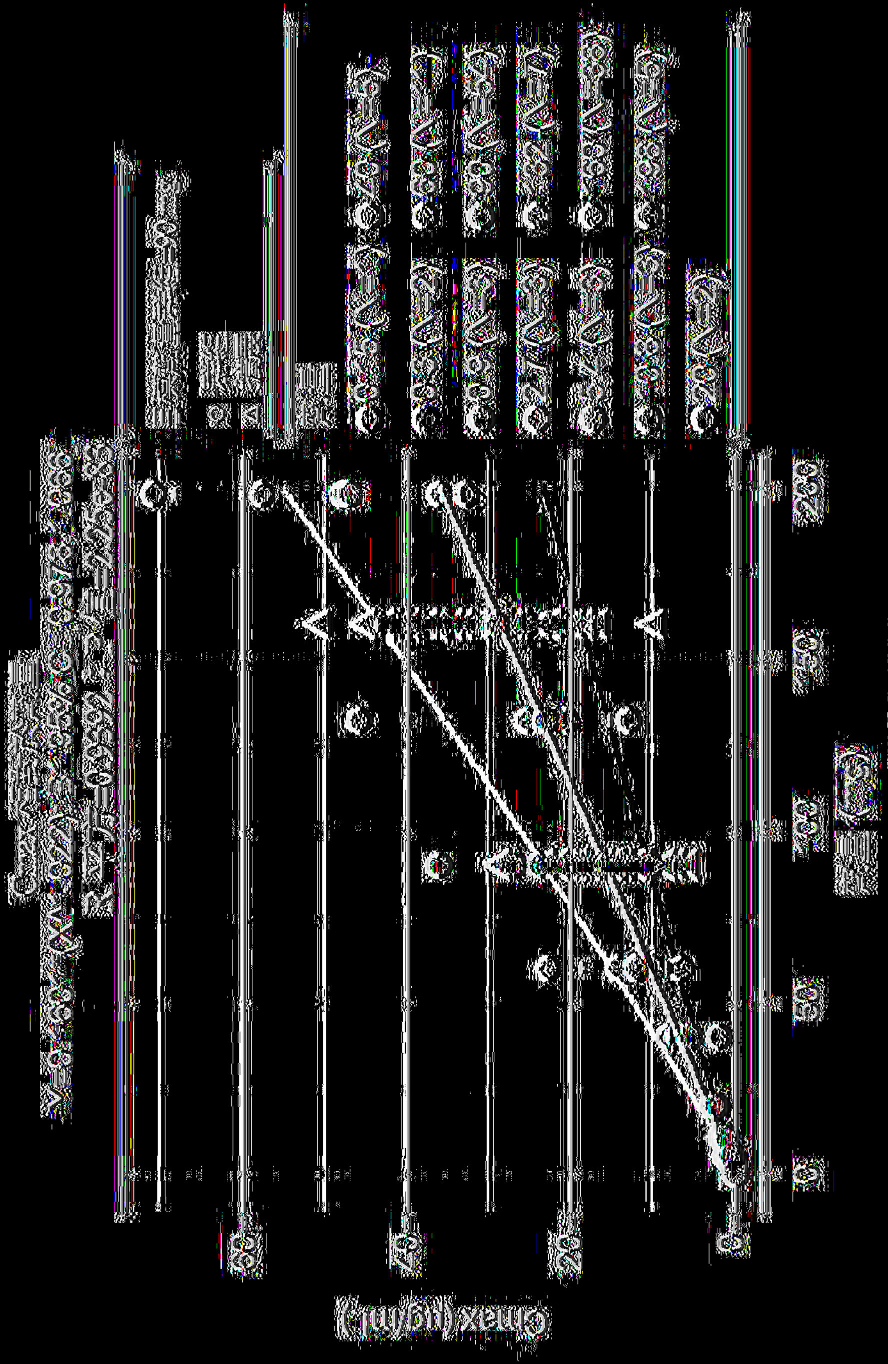
【圖35】



【圖36】



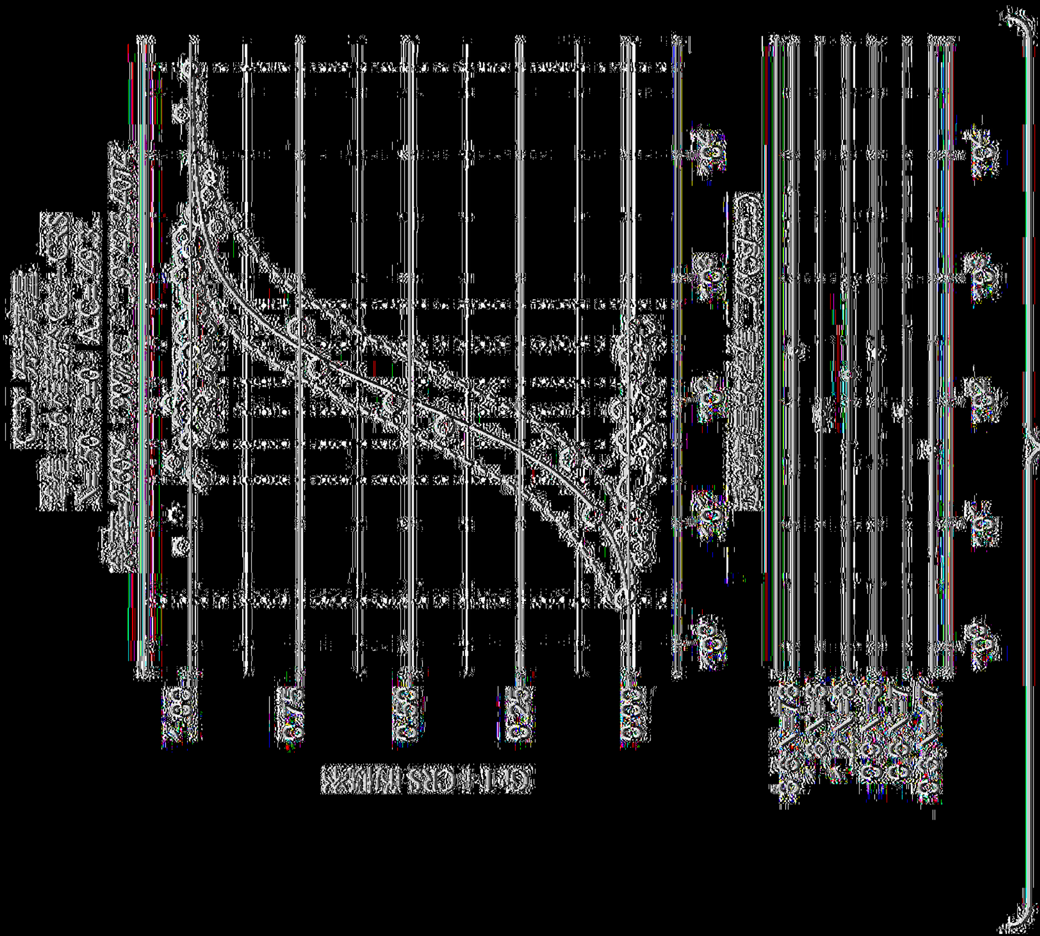
【圖37A】



【圖73】

圖 18

圖 39



【圖40A】

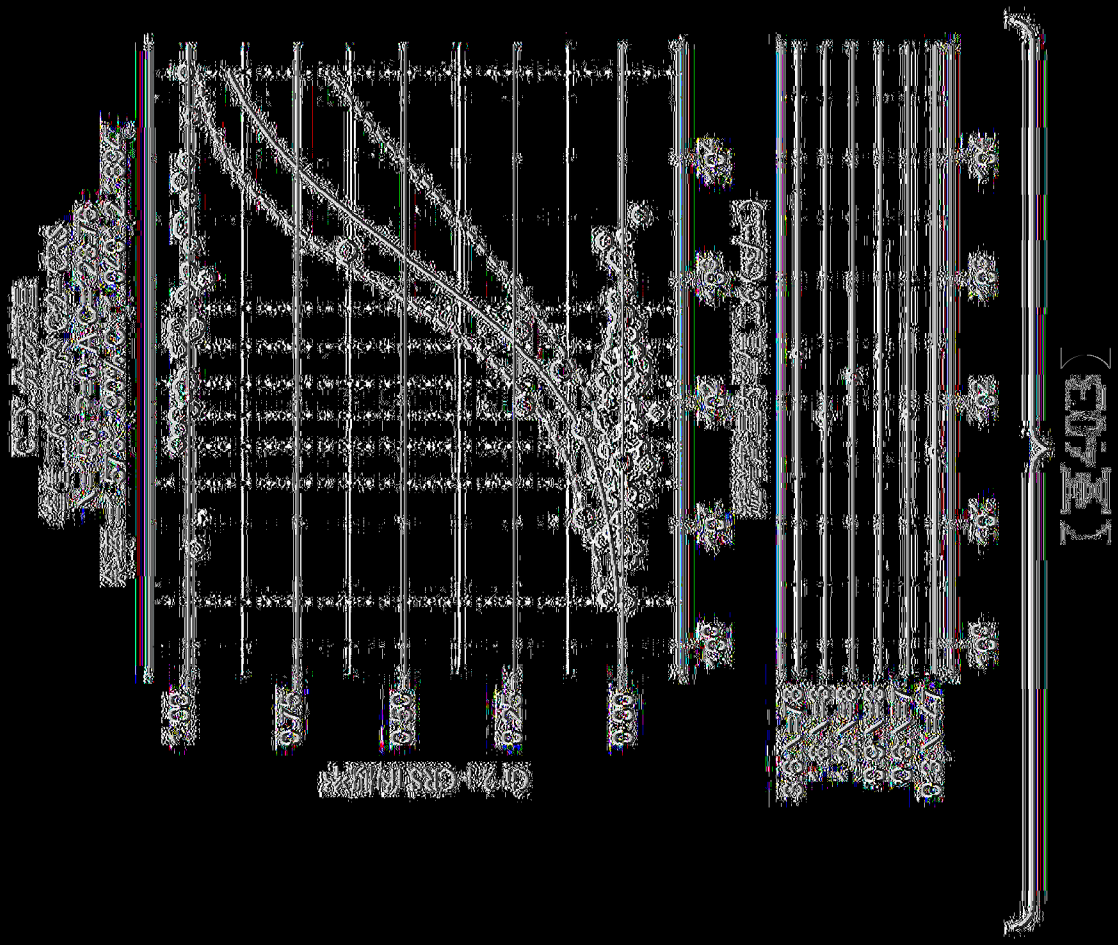
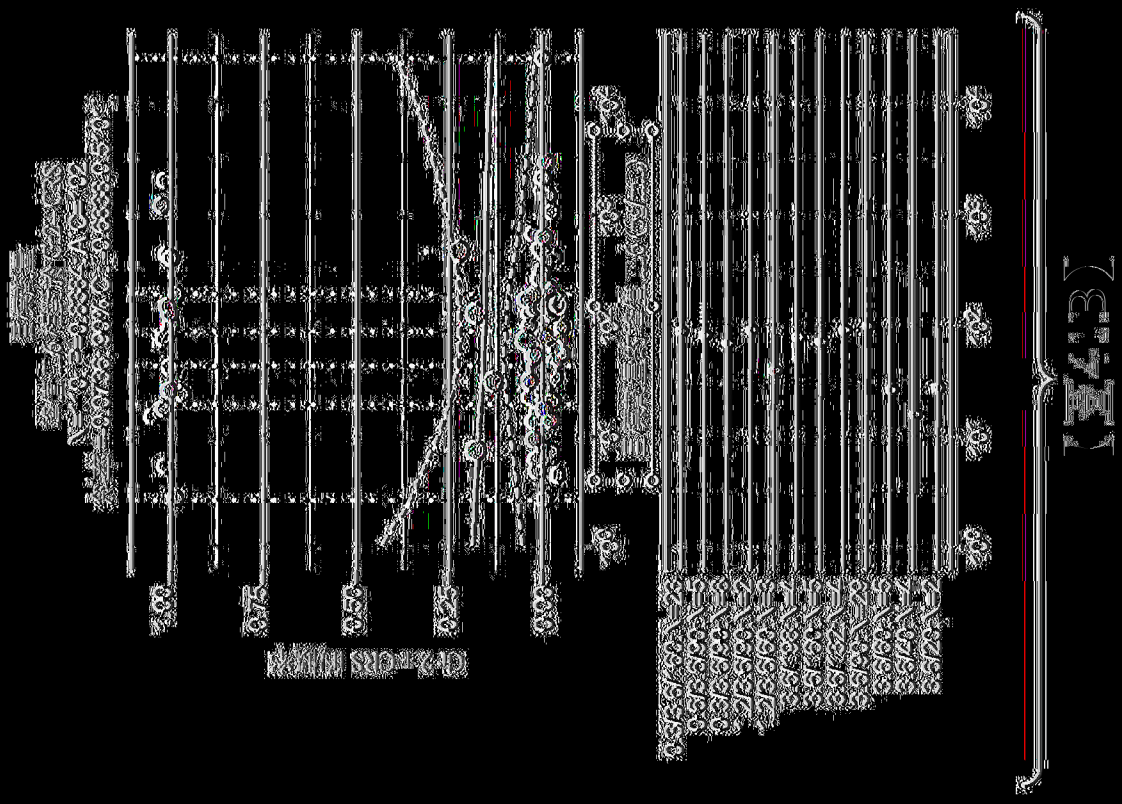

CP2-CRS(N)
CP1-CRS(N)
CP3-CRS(N)
CP4-CRS(N)
CP5-CRS(N)
CP6-CRS(N)
CP7-CRS(N)
CP8-CRS(N)
CP9-CRS(N)
CP10-CRS(N)
CP11-CRS(N)
CP12-CRS(N)
CP13-CRS(N)
CP14-CRS(N)
CP15-CRS(N)
CP16-CRS(N)
CP17-CRS(N)
CP18-CRS(N)
CP19-CRS(N)
CP20-CRS(N)
CP21-CRS(N)
CP22-CRS(N)
CP23-CRS(N)
CP24-CRS(N)
CP25-CRS(N)
CP26-CRS(N)
CP27-CRS(N)
CP28-CRS(N)
CP29-CRS(N)
CP30-CRS(N)
CP31-CRS(N)
CP32-CRS(N)
CP33-CRS(N)
CP34-CRS(N)
CP35-CRS(N)
CP36-CRS(N)
CP37-CRS(N)
CP38-CRS(N)
CP39-CRS(N)
CP40-CRS(N)
CP41-CRS(N)
CP42-CRS(N)
CP43-CRS(N)
CP44-CRS(N)
CP45-CRS(N)
CP46-CRS(N)
CP47-CRS(N)
CP48-CRS(N)
CP49-CRS(N)
CP50-CRS(N)
CP51-CRS(N)
CP52-CRS(N)
CP53-CRS(N)
CP54-CRS(N)
CP55-CRS(N)
CP56-CRS(N)
CP57-CRS(N)
CP58-CRS(N)
CP59-CRS(N)
CP60-CRS(N)
CP61-CRS(N)
CP62-CRS(N)
CP63-CRS(N)
CP64-CRS(N)
CP65-CRS(N)
CP66-CRS(N)
CP67-CRS(N)
CP68-CRS(N)
CP69-CRS(N)
CP70-CRS(N)
CP71-CRS(N)
CP72-CRS(N)
CP73-CRS(N)
CP74-CRS(N)
CP75-CRS(N)
CP76-CRS(N)
CP77-CRS(N)
CP78-CRS(N)
CP79-CRS(N)
CP80-CRS(N)
CP81-CRS(N)
CP82-CRS(N)
CP83-CRS(N)
CP84-CRS(N)
CP85-CRS(N)
CP86-CRS(N)
CP87-CRS(N)
CP88-CRS(N)
CP89-CRS(N)
CP90-CRS(N)
CP91-CRS(N)
CP92-CRS(N)
CP93-CRS(N)
CP94-CRS(N)
CP95-CRS(N)
CP96-CRS(N)
CP97-CRS(N)
CP98-CRS(N)
CP99-CRS(N)
CP100-CRS(N)
CP101-CRS(N)
CP102-CRS(N)
CP103-CRS(N)
CP104-CRS(N)
CP105-CRS(N)
CP106-CRS(N)
CP107-CRS(N)
CP108-CRS(N)
CP109-CRS(N)
CP110-CRS(N)
CP111-CRS(N)
CP112-CRS(N)
CP113-CRS(N)
CP114-CRS(N)
CP115-CRS(N)
CP116-CRS(N)
CP117-CRS(N)
CP118-CRS(N)
CP119-CRS(N)
CP120-CRS(N)
CP121-CRS(N)
CP122-CRS(N)
CP123-CRS(N)
CP124-CRS(N)
CP125-CRS(N)
CP126-CRS(N)
CP127-CRS(N)
CP128-CRS(N)
CP129-CRS(N)
CP130-CRS(N)
CP131-CRS(N)
CP132-CRS(N)
CP133-CRS(N)
CP134-CRS(N)
CP135-CRS(N)
CP136-CRS(N)
CP137-CRS(N)
CP138-CRS(N)
CP139-CRS(N)
CP140-CRS(N)
CP141-CRS(N)
CP142-CRS(N)
CP143-CRS(N)
CP144-CRS(N)
CP145-CRS(N)
CP146-CRS(N)
CP147-CRS(N)
CP148-CRS(N)
CP149-CRS(N)
CP150-CRS(N)
CP151-CRS(N)
CP152-CRS(N)
CP153-CRS(N)
CP154-CRS(N)
CP155-CRS(N)
CP156-CRS(N)
CP157-CRS(N)
CP158-CRS(N)
CP159-CRS(N)
CP160-CRS(N)
CP161-CRS(N)
CP162-CRS(N)
CP163-CRS(N)
CP164-CRS(N)
CP165-CRS(N)
CP166-CRS(N)
CP167-CRS(N)
CP168-CRS(N)
CP169-CRS(N)
CP170-CRS(N)
CP171-CRS(N)
CP172-CRS(N)
CP173-CRS(N)
CP174-CRS(N)
CP175-CRS(N)
CP176-CRS(N)
CP177-CRS(N)
CP178-CRS(N)
CP179-CRS(N)
CP180-CRS(N)
CP181-CRS(N)
CP182-CRS(N)
CP183-CRS(N)
CP184-CRS(N)
CP185-CRS(N)
CP186-CRS(N)
CP187-CRS(N)
CP188-CRS(N)
CP189-CRS(N)
CP190-CRS(N)
CP191-CRS(N)
CP192-CRS(N)
CP193-CRS(N)
CP194-CRS(N)
CP195-CRS(N)
CP196-CRS(N)
CP197-CRS(N)
CP198-CRS(N)
CP199-CRS(N)
CP200-CRS(N)
CP201-CRS(N)
CP202-CRS(N)
CP203-CRS(N)
CP204-CRS(N)
CP205-CRS(N)
CP206-CRS(N)
CP207-CRS(N)
CP208-CRS(N)
CP209-CRS(N)
CP210-CRS(N)
CP211-CRS(N)
CP212-CRS(N)
CP213-CRS(N)
CP214-CRS(N)
CP215-CRS(N)
CP216-CRS(N)
CP217-CRS(N)
CP218-CRS(N)
CP219-CRS(N)
CP220-CRS(N)
CP221-CRS(N)
CP222-CRS(N)
CP223-CRS(N)
CP224-CRS(N)
CP225-CRS(N)
CP226-CRS(N)
CP227-CRS(N)
CP228-CRS(N)
CP229-CRS(N)
CP230-CRS(N)
CP231-CRS(N)
CP232-CRS(N)
CP233-CRS(N)
CP234-CRS(N)
CP235-CRS(N)
CP236-CRS(N)
CP237-CRS(N)
CP238-CRS(N)
CP239-CRS(N)
CP240-CRS(N)
CP241-CRS(N)
CP242-CRS(N)
CP243-CRS(N)
CP244-CRS(N)
CP245-CRS(N)
CP246-CRS(N)
CP247-CRS(N)
CP248-CRS(N)
CP249-CRS(N)
CP250-CRS(N)
CP251-CRS(N)
CP252-CRS(N)
CP253-CRS(N)
CP254-CRS(N)
CP255-CRS(N)
CP256-CRS(N)
CP257-CRS(N)
CP258-CRS(N)
CP259-CRS(N)
CP260-CRS(N)
CP261-CRS(N)
CP262-CRS(N)
CP263-CRS(N)
CP264-CRS(N)
CP265-CRS(N)
CP266-CRS(N)
CP267-CRS(N)
CP268-CRS(N)
CP269-CRS(N)
CP270-CRS(N)
CP271-CRS(N)
CP272-CRS(N)
CP273-CRS(N)
CP274-CRS(N)
CP275-CRS(N)
CP276-CRS(N)
CP277-CRS(N)
CP278-CRS(N)
CP279-CRS(N)
CP280-CRS(N)
CP281-CRS(N)
CP282-CRS(N)
CP283-CRS(N)
CP284-CRS(N)
CP285-CRS(N)
CP286-CRS(N)
CP287-CRS(N)
CP288-CRS(N)
CP289-CRS(N)
CP290-CRS(N)
CP291-CRS(N)
CP292-CRS(N)
CP293-CRS(N)
CP294-CRS(N)
CP295-CRS(N)
CP296-CRS(N)
CP297-CRS(N)
CP298-CRS(N)
CP299-CRS(N)
CP300-CRS(N)
CP301-CRS(N)
CP302-CRS(N)
CP303-CRS(N)
CP304-CRS(N)
CP305-CRS(N)
CP306-CRS(N)
CP307-CRS(N)
CP308-CRS(N)
CP309-CRS(N)
CP310-CRS(N)
CP311-CRS(N)
CP312-CRS(N)
CP313-CRS(N)
CP314-CRS(N)
CP315-CRS(N)
CP316-CRS(N)
CP317-CRS(N)
CP318-CRS(N)
CP319-CRS(N)
CP320-CRS(N)
CP321-CRS(N)
CP322-CRS(N)
CP323-CRS(N)
CP324-CRS(N)
CP325-CRS(N)
CP326-CRS(N)
CP327-CRS(N)
CP328-CRS(N)
CP329-CRS(N)
CP330-CRS(N)
CP331-CRS(N)
CP332-CRS(N)
CP333-CRS(N)
CP334-CRS(N)
CP335-CRS(N)
CP336-CRS(N)
CP337-CRS(N)
CP338-CRS(N)
CP339-CRS(N)
CP340-CRS(N)
CP341-CRS(N)
CP342-CRS(N)
CP343-CRS(N)
CP344-CRS(N)
CP345-CRS(N)
CP346-CRS(N)
CP347-CRS(N)
CP348-CRS(N)
CP349-CRS(N)
CP350-CRS(N)
CP351-CRS(N)
CP352-CRS(N)
CP353-CRS(N)
CP354-CRS(N)
CP355-CRS(N)
CP356-CRS(N)
CP357-CRS(N)
CP358-CRS(N)
CP359-CRS(N)
CP360-CRS(N)
CP361-CRS(N)
CP362-CRS(N)
CP363-CRS(N)
CP364-CRS(N)
CP365-CRS(N)
CP366-CRS(N)
CP367-CRS(N)
CP368-CRS(N)
CP369-CRS(N)
CP370-CRS(N)
CP371-CRS(N)
CP372-CRS(N)
CP373-CRS(N)
CP374-CRS(N)
CP375-CRS(N)
CP376-CRS(N)
CP377-CRS(N)
CP378-CRS(N)
CP379-CRS(N)
CP380-CRS(N)
CP381-CRS(N)
CP382-CRS(N)
CP383-CRS(N)
CP384-CRS(N)
CP385-CRS(N)
CP386-CRS(N)
CP387-CRS(N)
CP388-CRS(N)
CP389-CRS(N)
CP390-CRS(N)
CP391-CRS(N)
CP392-CRS(N)
CP393-CRS(N)
CP394-CRS(N)
CP395-CRS(N)
CP396-CRS(N)
CP397-CRS(N)
CP398-CRS(N)
CP399-CRS(N)
CP400-CRS(N)
CP401-CRS(N)
CP402-CRS(N)
CP403-CRS(N)
CP404-CRS(N)
CP405-CRS(N)
CP406-CRS(N)
CP407-CRS(N)
CP408-CRS(N)
CP409-CRS(N)
CP410-CRS(N)
CP411-CRS(N)
CP412-CRS(N)
CP413-CRS(N)
CP414-CRS(N)
CP415-CRS(N)
CP416-CRS(N)
CP417-CRS(N)
CP418-CRS(N)
CP419-CRS(N)
CP420-CRS(N)
CP421-CRS(N)
CP422-CRS(N)
CP423-CRS(N)
CP424-CRS(N)
CP425-CRS(N)
CP426-CRS(N)
CP427-CRS(N)
CP428-CRS(N)
CP429-CRS(N)
CP430-CRS(N)
CP431-CRS(N)
CP432-CRS(N)
CP433-CRS(N)
CP434-CRS(N)
CP435-CRS(N)
CP436-CRS(N)
CP437-CRS(N)
CP438-CRS(N)
CP439-CRS(N)
CP440-CRS(N)
CP441-CRS(N)
CP442-CRS(N)
CP443-CRS(N)
CP444-CRS(N)
CP445-CRS(N)
CP446-CRS(N)
CP447-CRS(N)
CP448-CRS(N)
CP449-CRS(N)
CP450-CRS(N)
CP451-CRS(N)
CP452-CRS(N)
CP453-CRS(N)
CP454-CRS(N)
CP455-CRS(N)
CP456-CRS(N)
CP457-CRS(N)
CP458-CRS(N)
CP459-CRS(N)
CP460-CRS(N)
CP461-CRS(N)
CP462-CRS(N)
CP463-CRS(N)
CP464-CRS(N)
CP465-CRS(N)
CP466-CRS(N)
CP467-CRS(N)
CP468-CRS(N)
CP469-CRS(N)
CP470-CRS(N)
CP471-CRS(N)
CP472-CRS(N)
CP473-CRS(N)
CP474-CRS(N)
CP475-CRS(N)
CP476-CRS(N)
CP477-CRS(N)
CP478-CRS(N)
CP479-CRS(N)
CP480-CRS(N)
CP481-CRS(N)
CP482-CRS(N)
CP483-CRS(N)
CP484-CRS(N)
CP485-CRS(N)
CP486-CRS(N)
CP487-CRS(N)
CP488-CRS(N)
CP489-CRS(N)
CP490-CRS(N)
CP491-CRS(N)
CP492-CRS(N)
CP493-CRS(N)
CP494-CRS(N)
CP495-CRS(N)
CP496-CRS(N)
CP497-CRS(N)
CP498-CRS(N)
CP499-CRS(N)
CP500-CRS(N)
CP501-CRS(N)
CP502-CRS(N)
CP503-CRS(N)
CP504-CRS(N)
CP505-CRS(N)
CP506-CRS(N)
CP507-CRS(N)
CP508-CRS(N)
CP509-CRS(N)
CP510-CRS(N)
CP511-CRS(N)
CP512-CRS(N)
CP513-CRS(N)
CP514-CRS(N)
CP515-CRS(N)
CP516-CRS(N)
CP517-CRS(N)
CP518-CRS(N)
CP519-CRS(N)
CP520-CRS(N)
CP521-CRS(N)
CP522-CRS(N)
CP523-CRS(N)
CP524-CRS(N)
CP525-CRS(N)
CP526-CRS(N)
CP527-CRS(N)
CP528-CRS(N)
CP529-CRS(N)
CP530-CRS(N)
CP531-CRS(N)
CP532-CRS(N)
CP533-CRS(N)
CP534-CRS(N)
CP535-CRS(N)
CP536-CRS(N)
CP537-CRS(N)
CP538-CRS(N)
CP539-CRS(N)
CP540-CRS(N)
CP541-CRS(N)
CP542-CRS(N)
CP543-CRS(N)
CP544-CRS(N)
CP545-CRS(N)
CP546-CRS(N)
CP547-CRS(N)
CP548-CRS(N)
CP549-CRS(N)
CP550-CRS(N)
CP551-CRS(N)
CP552-CRS(N)
CP553-CRS(N)
CP554-CRS(N)
CP555-CRS(N)
CP556-CRS(N)
CP557-CRS(N)
CP558-CRS(N)
CP559-CRS(N)
CP560-CRS(N)
CP561-CRS(N)
CP562-CRS(N)
CP563-CRS(N)
CP564-CRS(N)
CP565-CRS(N)
CP566-CRS(N)
CP567-CRS(N)
CP568-CRS(N)
CP569-CRS(N)
CP570-CRS(N)
CP571-CRS(N)
CP572-CRS(N)
CP573-CRS(N)
CP574-CRS(N)
CP575-CRS(N)
CP576-CRS(N)
CP577-CRS(N)
CP578-CRS(N)
CP579-CRS(N)
CP580-CRS(N)
CP581-CRS(N)
CP582-CRS(N)
CP583-CRS(N)
CP584-CRS(N)
CP585-CRS(N)
CP586-CRS(N)
CP587-CRS(N)
CP588-CRS(N)
CP589-CRS(N)
CP590-CRS(N)
CP591-CRS(N)
CP592-CRS(N)
CP593-CRS(N)
CP594-CRS(N)
CP595-CRS(N)
CP596-CRS(N)
CP597-CRS(N)
CP598-CRS(N)
CP599-CRS(N)
CP600-CRS(N)
CP601-CRS(N)
CP602-CRS(N)
CP603-CRS(N)
CP604-CRS(N)
CP605-CRS(N)
CP606-CRS(N)
CP607-CRS(N)
CP608-CRS(N)
CP609-CRS(N)
CP610-CRS(N)
CP611-CRS(N)
CP612-CRS(N)
CP613-CRS(N)
CP614-CRS(N)
CP615-CRS(N)
CP616-CRS(N)
CP617-CRS(N)
CP618-CRS(N)
CP619-CRS(N)
CP620-CRS(N)
CP621-CRS(N)
CP622-CRS(N)
CP623-CRS(N)
CP624-CRS(N)
CP625-CRS(N)
CP626-CRS(N)
CP627-CRS(N)
CP628-CRS(N)
CP629-CRS(N)
CP630-CRS(N)
CP631-CRS(N)
CP632-CRS(N)
CP633-CRS(N)
CP634-CRS(N)
CP635-CRS(N)
CP636-CRS(N)
CP637-CRS(N)
CP638-CRS(N)
CP639-CRS(N)
CP640-CRS(N)
CP641-CRS(N)
CP642-CRS(N)
CP643-CRS(N)
CP644-CRS(N)
CP645-CRS(N)
CP646-CRS(N)
CP647-CRS(N)
CP648-CRS(N)
CP649-CRS(N)
CP650-CRS(N)
CP651-CRS(N)
CP652-CRS(N)
CP653-CRS(N)
CP654-CRS(N)
CP655-CRS(N)
CP656-CRS(N)
CP657-CRS(N)
CP658-CRS(N)
CP659-CRS(N)
CP660-CRS(N)
CP661-CRS(N)
CP662-CRS(N)
CP663-CRS(N)
CP664-CRS(N)
CP665-CRS(N)
CP666-CRS(N)
CP667-CRS(N)
CP668-CRS(N)
CP669-CRS(N)
CP670-CRS(N)
CP671-CRS(N)
CP672-CRS(N)
CP673-CRS(N)
CP674-CRS(N)
CP675-CRS(N)
CP676-CRS(N)
CP677-CRS(N)
CP678-CRS(N)
CP679-CRS(N)
CP680-CRS(N)
CP681-CRS(N)
CP682-CRS(N)
CP683-CRS(N)
CP684-CRS(N)
CP685-CRS(N)
CP686-CRS(N)
CP687-CRS(N)
CP688-CRS(N)
CP689-CRS(N)
CP690-CRS(N)
CP691-CRS(N)
CP692-CRS(N)
CP693-CRS(N)
CP694-CRS(N)
CP695-CRS(N)
CP696-CRS(N)
CP697-CRS(N)
CP698-CRS(N)
CP699-CRS(N)
CP700-CRS(N)
CP701-CRS(N)
CP702-CRS(N)
CP703-CRS(N)
CP704-CRS(N)
CP705-CRS(N)
CP706-CRS(N)
CP707-CRS(N)
CP708-CRS(N)
CP709-CRS(N)
CP710-CRS(N)
CP711-CRS(N)
CP712-CRS(N)
CP713-CRS(N)
CP714-CRS(N)
CP715-CRS(N)
CP716-CRS(N)
CP717-CRS(N)
CP718-CRS(N)
CP719-CRS(N)
CP720-CRS(N)
CP721-CRS(N)
CP722-CRS(N)
CP723-CRS(N)
CP724-CRS(N)
CP725-CRS(N)
CP726-CRS(N)
CP727-CRS(N)
CP728-CRS(N)
CP729-CRS(N)
CP730-CRS(N)
CP731-CRS(N)
CP732-CRS(N)
CP733-CRS(N)
CP734-CRS(N)
CP735-CRS(N)
CP736-CRS(N)
CP737-CRS(N)
CP738-CRS(N)
CP739-CRS(N)
CP740-CRS(N)
CP741-CRS(N)
CP742-CRS(N)
CP743-CRS(N)
CP744-CRS(N)
CP745-CRS(N)
CP746-CRS(N)
CP747-CRS(N)
CP748-CRS(N)
CP749-CRS(N)
CP750-CRS(N)
CP751-CRS(N)
CP752-CRS(N)
CP753-CRS(N)
CP754-CRS(N)
CP755-CRS(N)
CP756-CRS(N)
CP757-CRS(N)
CP758-CRS(N)
CP759-CRS(N)
CP760-CRS(N)
CP761-CRS(N)
CP762-CRS(N)
CP763-CRS(N)
CP764-CRS(N)
CP765-CRS(N)
CP766-CRS(N)
CP767-CRS(N)
CP768-CRS(N)
CP769-CRS(N)
CP770-CRS(N)
CP771-CRS(N)
CP772-CRS(N)
CP773-CRS(N)
CP774-CRS(N)
CP775-CRS(N)
CP776-CRS(N)
CP777-CRS(N)
CP778-CRS(N)
CP779-CRS(N)
CP780-CRS(N)
CP781-CRS(N)
CP782-CRS(N)
CP783-CRS(N)
CP784-CRS(N)
CP785-CRS(N)
CP786-CRS(N)
CP787-CRS(N)
CP788-CRS(N)
CP789-CRS(N)
CP790-CRS(N)
CP791-CRS(N)
CP792-CRS(N)
CP793-CRS(N)
CP794-CRS(N)
CP795-CRS(N)
CP796-CRS(N)
CP797-CRS(N)
CP798-CRS(N)
CP799-CRS(N)
CP800-CRS(N)
CP801-CRS(N)
CP802-CRS(N)
CP803-CRS(N)
CP804-CRS(N)
CP805-CRS(N)
CP806-CRS(N)
CP807-CRS(N)
CP808-CRS(N)
CP809-CRS(N)
CP810-CRS(N)
CP811-CRS(N)
CP812-CRS(N)
CP813-CRS(N)
CP814-CRS(N)
CP815-CRS(N)
CP816-CRS(N)
CP817-CRS(N)
CP818-CRS(N)
CP819-CRS(N)
CP820-CRS(N)
CP821-CRS(N)
CP822-CRS(N)
CP823-CRS(N)
CP824-CRS(N)
CP825-CRS(N)
CP826-CRS(N)
CP827-CRS(N)
CP828-CRS(N)
CP829-CRS(N)
CP830-CRS(N)
CP831-CRS(N)
CP832-CRS(N)
CP833-CRS(N)
CP834-CRS(N)
CP835-CRS(N)
CP836-CRS(N)
CP837-CRS(N)
CP838-CRS(N)
CP839-CRS(N)
CP840-CRS(N)
CP841-CRS(N)
CP842-CRS(N)
CP843-CRS(N)
CP844-CRS(N)
CP845-CRS(N)
CP846-CRS(N)
CP847-CRS(N)
CP848-CRS(N)
CP849-CRS(N)
CP850-CRS(N)
CP851-CRS(N)
CP852-CRS(N)
CP853-CRS(N)
CP854-CRS(N)
CP855-CRS(N)
CP856-CRS(N)
CP857-CRS(N)
CP858-CRS(N)
CP859-CRS(N)
CP860-CRS(N)
CP861-CRS(N)
CP862-CRS(N)
CP863-CRS(N)
CP864-CRS(N)
CP865-CRS(N)
CP866-CRS(N)
CP867-CRS(N)
CP868-CRS(N)
CP869-CRS(N)
CP870-CRS(N)
CP871-CRS(N)
CP872-CRS(N)
CP873-CRS(N)
CP874-CRS(N)
CP875-CRS(N)
CP876-CRS(N)
CP877-CRS(N)
CP878-CRS(N)
CP879-CRS(N)
CP880-CRS(N)
CP881-CRS(N)
CP882-CRS(N)
CP883-CRS(N)
CP884-CRS(N)
CP885-CRS(N)
CP886-CRS(N)
CP887-CRS(N)
CP888-CRS(N)
CP889-CRS(N)
CP890-CRS(N)
CP891-CRS(N)
CP892-CRS(N)
CP893-CRS(N)
CP894-CRS(N)
CP895-CRS(N)
CP896-CRS(N)
CP897-CRS(N)
CP898-CRS(N)
CP899-CRS(N)
CP900-CRS(N)
CP901-CRS(N)
CP902-CRS(N)
CP903-CRS(N)
CP904-CRS(N)
CP905-CRS(N)
CP906-CRS(N)
CP907-CRS(N)
CP908-CRS(N)
CP909-CRS(N)
CP910-CRS(N)
CP911-CRS(N)
CP912-CRS(N)
CP913-CRS(N)
CP914-CRS(N)
CP915-CRS(N)
CP916-CRS(N)
CP917-CRS(N)
CP918-CRS(N)
CP919-CRS(N)
CP920-CRS(N)
CP921-CRS(N)
CP922-CRS(N)
CP923-CRS(N)
CP924-CRS(N)
CP925-CRS(N)
CP926-CRS(N)
CP927-CRS(N)
CP928-CRS(N)
CP929-CRS(N)
CP930-CRS(N)
CP931-CRS(N)
CP932-CRS(N)
CP933-CRS(N)
CP934-CRS(N)
CP935-CRS(N)
CP936-CRS(N)
CP937-CRS(N)
CP938-CRS(N)
CP939-CRS(N)
CP940-CRS(N)
CP941-CRS(N)
CP942-CRS(N)
CP943-CRS(N)
CP944-CRS(N)
CP945-CRS(N)
CP946-CRS(N)
CP947-CRS(N)
CP948-CRS(N)
CP949-CRS(N)
CP950-CRS(N)
CP951-CRS(N)
CP952-CRS(N)
CP953-CRS(N)
CP954-CRS(N)
CP955-CRS(N)
CP956-CRS(N)
CP957-CRS(N)
CP958-CRS(N)
CP959-CRS(N)
CP960-CRS(N)
CP961-CRS(N)
CP962-CRS(N)
CP963-CRS(N)
CP964-CRS(N)
CP965-CRS(N)
CP966-CRS(N)
CP967-CRS(N)
CP968-CRS(N)
CP969-CRS(N)
CP970-CRS(N)
CP971-CRS(N)
CP972-CRS(N)
CP973-CRS(N)
CP974-CRS(N)
CP975-CRS(N)
CP976-CRS(N)
CP977-CRS(N)
CP978-CRS(N)
CP979-CRS(N)
CP980-CRS(N)
CP981-CRS(N)
CP982-CRS(N)
CP983-CRS(N)
CP984-CRS(N)
CP985-CRS(N)
CP986-CRS(N)
CP987-CRS(N)
CP988-CRS(N)
CP989-CRS(N)
CP990-CRS(N)
CP991-CRS(N)
CP992-CRS(N)
CP993-CRS(N)
CP994-CRS(N)
CP995-CRS(N)
CP996-CRS(N)
CP997-CRS(N)
CP998-CRS(N)
CP999-CRS(N)
CP1000-CRS(N)

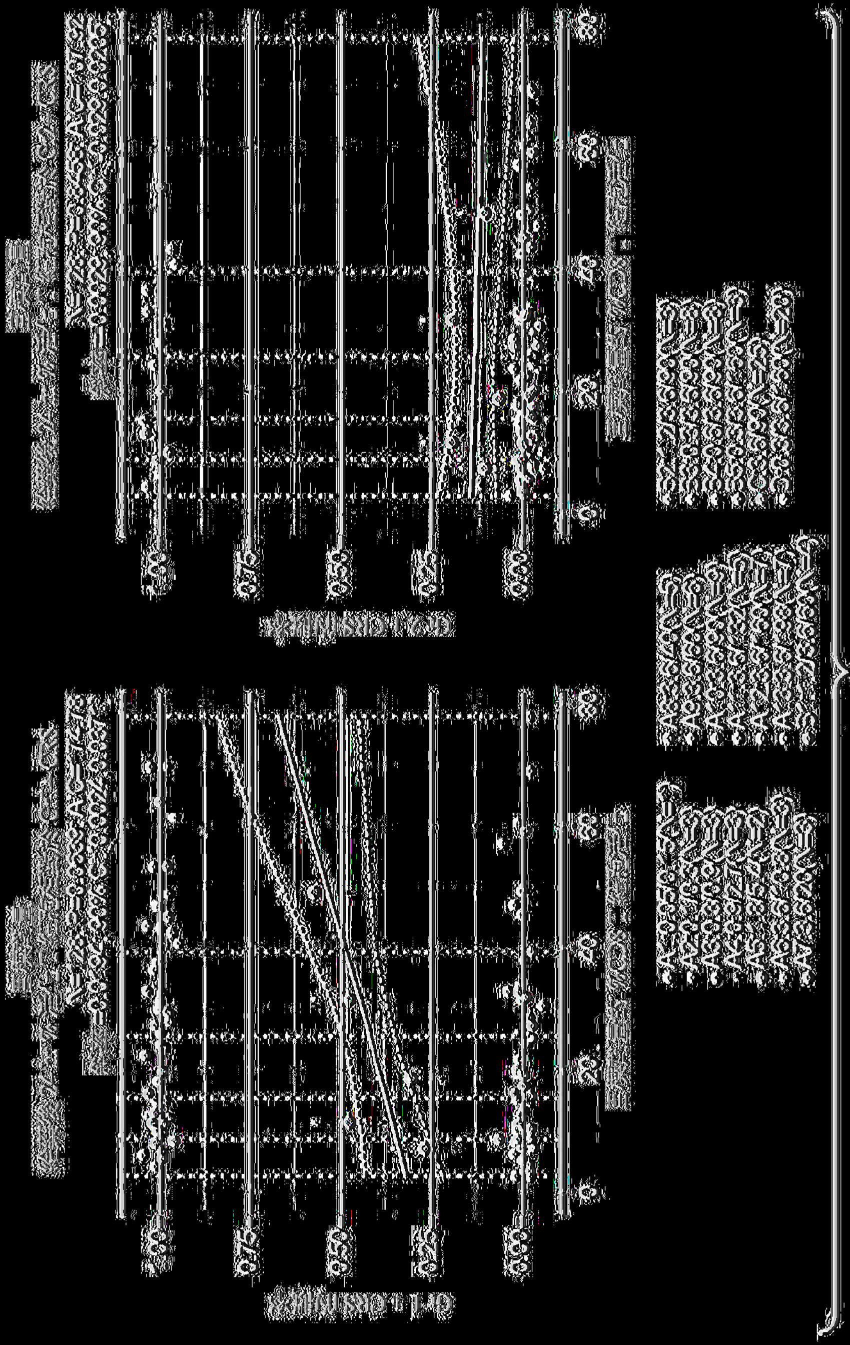
圖3

圖1A


1E431
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
Gaussian Filter

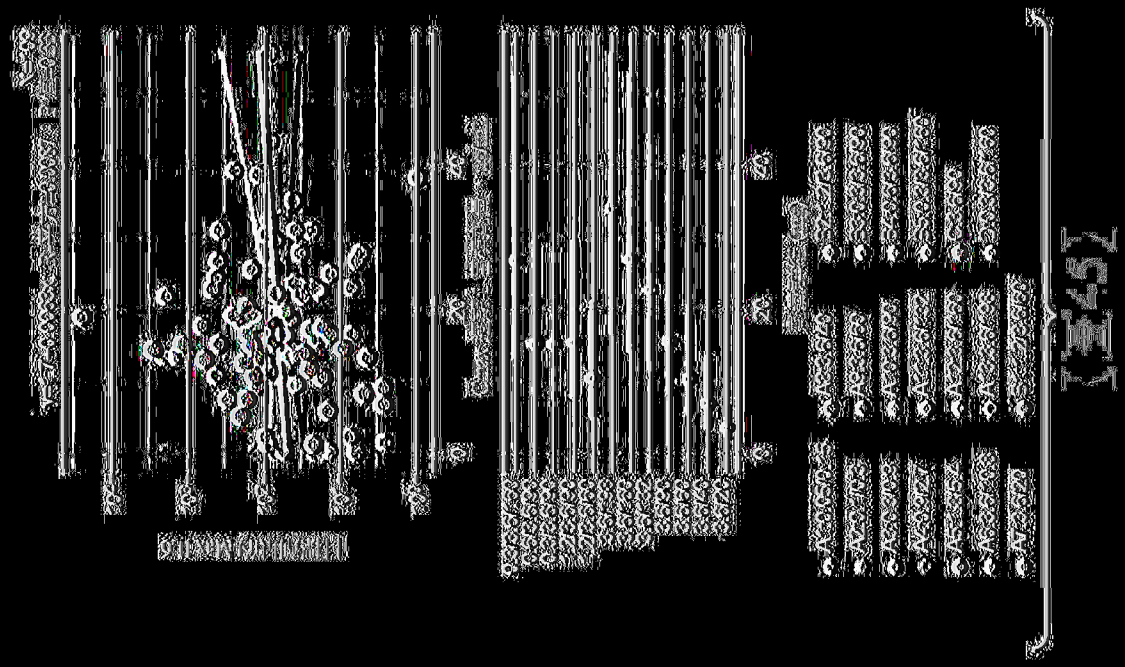
GND_FCRS_INPUT
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
GND_FCRS_INPUT
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00
0.00
0.25
0.50
0.75
1.00

圖 27



【圖43】

圖式


A0050
A0051
A0052
A0053
A0054
A0055
A0056
A0057
A0058
A0059
A0060
A0061
A0062
A0063
A0064
A0065
A0066
A0067
A0068
A0069
A0070
A0071
A0072
A0073
A0074
A0075
A0076
A0077
A0078
A0079
A0080
A0081
A0082
A0083
A0084
A0085
A0086
A0087
A0088
A0089
A0090

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體之用途，其係用於製備治療多發性骨髓瘤 (MM) 的藥劑，其中該雙特異性抗體在至少包含第一給藥週期之給藥方案中投予個體，其中該第一給藥週期之長度為 21 天，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 在 0.01 mg 至 2.9 mg 之間，該 C1D2 在 3 mg 至 19.9 mg 之間，且該 C1D3 在 20 mg 至 600 mg 之間，且其中該雙特異性抗體包含：

(I) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，及

(II) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺

基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項2】

如請求項 1 之用途，其中該 C1D1 在該第一給藥週期的第 1 天投予。

【請求項3】

如請求項 1 之用途，其中該 C1D2 在該第一給藥週期的第 8 天投予。

【請求項4】

如請求項 1 之用途，其中該 C1D1 及該 C1D2 分別在該第一給藥週期的第 1 天及第 8 天投予。

【請求項5】

如請求項 1 至 4 中任一項之用途，其中該 C1D1 在 0.1 mg 至 1.5 mg 之間，該 C1D2 在 3.2 mg 至 10 mg 之間，且該 C1D3 在 80 mg 至 300 mg 之間。

【請求項6】

如請求項 5 之用途，其中該 C1D1 為 0.3 mg，該 C1D2 為 3.6 mg，且該 C1D3 為 160 mg。

【請求項7】

如請求項 5 之用途，其中該 C1D1 為 1.2 mg，該 C1D2 為 3.6 mg，且該 C1D3 為 160 mg。

【請求項8】

如請求項 5 之用途，其中該 C1D1 為 0.3 mg，該 C1D2 為 7.2 mg，且該 C1D3 為 160 mg。

【請求項9】

一種結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體之用途，其係用於製備治療MM

的藥劑的，其中該雙特異性抗體在至少包含第一給藥週期之給藥方案中投予個體，其中該第一給藥週期之長度為 21 天，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1)、第二劑量 (C1D2) 及第三劑量 (C1D3)，其中該 C1D1 在 0.2 mg 至 0.4 mg 之間，該 C1D2 大於該 C1D1，且該 C1D3 大於該 C1D2，且其中該雙特異性抗體包含：

(I) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，及

(II) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項10】

如請求項 9 之用途，其中該 C1D1 在該第一給藥週期的第 1 天投予。

【請求項11】

如請求項 9 之用途，其中該 C1D2 在該第一給藥週期的第 8 天投予。

【請求項12】

如請求項 9 之用途，其中該 C1D1 及該 C1D2 分別在該第一給藥週期的第 1 天及第 8 天投予。

【請求項13】

如請求項 10 至 12 中任一項 之用途，其中該 C1D1 為 0.3 mg且該 C1D2 在 3.2 mg 至 10 mg 之間，視情況其中該 C1D3 在 80 mg 至 300 mg 之間。

【請求項14】

如請求項 13 之用途，其中該 C1D2 為 3.6 mg 或 7.2 mg，視情況其中該 C1D3 為 160 mg。

【請求項15】

如請求項 1 或 9 之用途，其中：

(a) 在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL；

(b) 在該 C1D2 與該 C1D3 之間，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL；且/或

(c) 在該 C1D3 之後，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL；

視情況其中該 IL-6 含量係在周邊血液樣品中測量。

【請求項16】

如請求項 15 之用途，其中：

(a) 在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰

值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL；

(b) 在該 C1D2 與該 C1D3 之間，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL；且/或

(c) 在該 C1D3 之後，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL；

視情況其中該 IL-6 含量係在周邊血液樣品中測量。

【請求項17】

如請求項 1 或 9 之用途，其中：

(a) 在該第一給藥週期中，該個體之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在該C1D2 與 該C1D3 之間；且/或

(b) 在該第一給藥週期中，根據該給藥方案治療之個體之 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在該 C1D2 之 24 小時內。

【請求項18】

一種結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體之用途，其係用於製備治療多發性骨髓瘤 (MM) 的藥劑，其中該雙特異性抗體在至少包含第一給藥週期之給藥方案中投予個體，其中該第一給藥週期之長度為 21 天，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2)，其中該 C1D1 在 3 mg 至 10 mg 之間且該 C1D2 在 140 mg 至 180 mg 之間，其中該雙特異性抗體包含：

(I) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，及

(II) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項19】

如請求項 18 之用途，其中該 C1D1 為 3.6 mg或 7.2 mg，且該 C1D2 為160 mg。

【請求項20】

一種結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體之用途，其係用於製備治療 MM 的藥劑，其中該雙特異性抗體在至少包含第一給藥週期之給藥方案中投予個體，其中該第一給藥週期之長度為 21 天，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2)，其中該 C1D1 在 0.2 mg 至 0.4 mg 之間且該 C1D2 大於該 C1D1，其中該 C1D1及該 C1D2係分別在該第一給藥週期之第 1 天及第 8 天投予，其中該雙特異性抗體包含：

(I) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，及

(II) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項21】

如請求項 20 之用途，其中該 C1D1 為 0.3 mg，且該 C1D2 在 3.2 mg 至 10 mg 之間。

【請求項22】

如請求項 21 之用途，其中該 C1D2 為 3.6 mg或 7.2 mg。

【請求項23】

一種結合 FcRH5 及 CD3 之雙特異性抗體之用途，其係用於製備治療多發性骨髓瘤 (MM) 的藥劑，其中該雙特異性抗體在至少包含第一給藥週期之給藥

方案中投予個體，其中該第一給藥週期之長度為 21 天，其中該第一給藥週期包含該雙特異性抗體之第一劑量 (C1D1) 及第二劑量 (C1D2)，其中該 C1D1 為 3.6 mg且該 C1D2 為 160 mg，其中該雙特異性抗體包含：

(I) 抗 FcRH5 臂，其包含第一結合域，該第一結合域包含以下六個高度可變區 (HVR)：

(a) HVR-H1，其包含 RFGVH (SEQ ID NO: 1) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 VIWRGGSTDYNAAFVS (SEQ ID NO: 2) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 HYYGSSDYALDN (SEQ ID NO:3) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KASQDVRNLVV (SEQ ID NO: 4) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 SGSYRYS (SEQ ID NO: 5) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 QQHYSPPYT (SEQ ID NO: 6) 之胺基酸序列，及

(II) 抗 CD3 臂，其包含第二結合域，該第二結合域包含以下六個 HVR：

(a) HVR-H1，其包含 SYYIH (SEQ ID NO: 9) 之胺基酸序列；

(b) HVR-H2，其包含 WIYPENDNTKYNEKFKD (SEQ ID NO: 10) 之胺基酸序列；

(c) HVR-H3，其包含 DGYSRYYFDY (SEQ ID NO: 11) 之胺基酸序列；

(d) HVR-L1，其包含 KSSQSLLNSRTRKNYLA (SEQ ID NO: 12) 之胺基酸序列；

(e) HVR-L2，其包含 WTSTRKS (SEQ ID NO: 13) 之胺基酸序列；及

(f) HVR-L3，其包含 KQSFILRT (SEQ ID NO: 14) 之胺基酸序列。

【請求項24】

如請求項 23 之用途，其中該 C1D1 在該第一給藥週期的第 8 天投予。

【請求項25】

如請求項 18、20 及 23 中任一項之用途，其中：

(a) 其中在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 125 pg/mL；或

(b) 其中在該 C1D1 與該 C1D2 之間，根據該給藥方案治療之個體群體的中位峰值 IL-6 含量不超過 100 pg/mL，

視情況其中該 IL-6 含量係在周邊血液樣品中測量。

【請求項26】

如請求項 18、20 及 23 中任一項之用途，其中在該第一給藥週期中，根據該給藥方案治療之個體的 CD8+ T 細胞活化之峰值水準發生在該 C1D2 之 24 小時內。

【請求項27】

如請求項 1-4、9-12 及 18-24 中任一項之用途，其中該給藥方案進一步包含第二給藥週期，該第二給藥週期包含該雙特異性抗體之單一劑量 (C2D1)，其中該 C2D1在 20 mg 至 600 mg 之間，視情況其中該第二給藥週期之長度為 21 天且該 C2D1 在該第二給藥週期的第 1 天投予。

【請求項28】

如請求項 27 之用途，其中該 C2D1 在 80 mg 至 300 mg 之間，視情況其中該 C2D1 為約 160 mg。

【請求項29】

如請求項 27 之用途，其中該給藥方案包含一個或多個額外給藥週期。

【請求項30】

如請求項 29 之用途，其中該給藥方案包含四個額外給藥週期，其中該四個額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。

【請求項31】

如請求項 30 之用途，其中該四個額外給藥週期各自包含該雙特異性抗體之單一劑量，其中該單一劑量在 80 mg 至 300 mg 之間，且其中該單一劑量在該四個額外給藥週期中之每一者的第 1 天投予至該個體。

【請求項32】

如請求項 29 之用途，其中該給藥方案包含至多 17 個額外給藥週期，其中該等額外給藥週期中之每一者的長度為 21 天。

【請求項33】

如請求項 32 之用途，其中該至多 17 個額外給藥週期各自包含該雙特異性抗體之單一劑量，其中該單一劑量在 80 mg 至 300 mg 之間，且其中該單一劑量在該至多 17 個額外給藥週期中之每一者的第 1 天投予。

【請求項34】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該第一結合域包含 (a) 重鏈可變 (VH) 域，其包含與 SEQ ID NO: 7 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) 輕鏈可變 (VL) 域，其包含與 SEQ ID NO: 8 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項35】

如請求項 34 之用途，其中該第一結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:7 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:8 之胺基酸序列。

【請求項36】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該第二結合域包含 (a) VH 域，其包含與 SEQ ID NO: 15 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；(b) VL 域，其包含與 SEQ ID NO: 16 之胺基酸序列具有至少 95% 序列同一性之胺基酸序列；或 (c) 如 (a) 中之 VH 域及如 (b) 中之 VL 域。

【請求項37】

如請求項 36 之用途，其中該第二結合域包含：VH 域，其包含 SEQ ID NO:15 之胺基酸序列；以及 VL 域，其包含 SEQ ID NO:16 之胺基酸序列。

【請求項38】

如請求項 1、9、18、20 及 23 任一項之用途，其中該抗 FcRH5 臂包含重鏈多肽 (H1) 及輕鏈多肽 (L1)，且該抗 CD3 臂包含重鏈多肽 (H2) 及輕鏈多肽 (L2)，且其中：

(a) H1 包含 SEQ ID NO: 35 之胺基酸序列；

(b) L1 包含 SEQ ID NO: 36 之胺基酸序列；

(c) H2 包含 SEQ ID NO: 37 之胺基酸序列；及

(d) L2 包含 SEQ ID NO: 38 之胺基酸序列。

【請求項39】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體包含無醣基化位點突變，視情況其中該無醣基化位點突變降低該雙特異性抗體之效應功能，進一步視情況其中該無醣基化位點突變為取代突變。

【請求項40】

如請求項 39 之用途，其中該雙特異性抗體在 Fc 區中包含降低效應功能之取代突變。

【請求項41】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體為單株抗體、全長抗體及/或嵌合抗體。

【請求項42】

如請求項 43 之用途，其中該嵌合抗體為人源化抗體。

【請求項43】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體為結合 FcRH5 及 CD3 之抗體片段，視情況其中該抗體片段選自由 Fab、Fab'-SH、Fv、scFv 及 $(Fab')_2$ 片段所組成之群組。

【請求項44】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體為 IgG 抗體，視情況其中該 IgG 抗體為 IgG_1 抗體。

【請求項45】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體包含一個或多個重鏈恆定域，其中該一個或多個重鏈恆定域選自第一 CH1 ($CH1_1$) 域、第一 CH2 ($CH2_1$) 域、第一 CH3 ($CH3_1$) 域、第二 CH1 ($CH1_2$) 域、第二 CH2 ($CH2_2$) 域及第二 CH3 ($CH3_2$) 域，且其中該一個或多個重鏈恆定域中之至少一者與另一重鏈恆定域配對。

【請求項46】

如請求項 45 之用途，其中該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域各自包含一個隆凸或腔窩，且其中該 $CH3_1$ 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 $CH3_2$ 域之該腔窩或隆凸中，且其中該 $CH3_1$ 域及該 $CH3_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項47】

如請求項 45之用途，其中該 $CH2_1$ 域及該 $CH2_2$ 域各自包含隆凸或腔窩，且其中該 $CH2_1$ 域中之該隆凸或腔窩分別可定位於該 $CH2_2$ 域中之該腔窩或隆凸中，且其中該 $CH2_1$ 域及該 $CH2_2$ 域在該隆凸與腔窩之間的界面處相接。

【請求項48】

如請求項 46 之用途，其中該抗 FcRH5 臂包含該隆凸且該抗 CD3 臂包含該腔窩。

【請求項49】

如請求項 48 之用途，其中該抗 FcRH5 臂之 CH3 域包含：包含 T366W 胺基酸取代突變 (EU 編號) 之隆凸，且該抗 CD3 臂之 CH3 域包含：包含 T366S、L368A 及 Y407V 胺基酸取代突變 (EU 編號) 之腔窩。

【請求項50】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體作為單一療法投予該個體。

【請求項51】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該雙特異性抗體作為組合療法投予該個體。

【請求項52】

如請求項 51 之用途，其中該雙特異性抗體與一種或多種額外治療劑同時投予該個體。

【請求項53】

如請求項 52 之用途，其中該雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之前投予該個體。

【請求項54】

如請求項 52 之用途，其中該雙特異性抗體在投予一種或多種額外治療劑之後投予該個體。

【請求項55】

如請求項 52 之用途，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之托珠單抗 (tocilizumab)。

【請求項56】

如請求項 55 之用途，其中托珠單抗藉由靜脈內輸注投予該個體且/或其中托珠單抗在投予該雙特異性抗體之前 2 小時投予該個體。

【請求項57】

如請求項 55 之用途，其中：

(a) 該個體體重 ≥ 100 kg，且托珠單抗以 800 mg 之劑量投予該個體；

(b) 該個體體重 ≥ 30 kg 且 < 100 kg，且托珠單抗以 8 mg/kg 之劑量投予該個體；或

(c) 該個體體重 < 30 kg，且托珠單抗以 12 mg/kg 之劑量投予該個體。

【請求項58】

如請求項 52 之用途，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之泊馬度胺 (pomalidomide)、達雷木單抗 (daratumumab)或 B 細胞成熟抗原 (BCMA) 定向療法。

【請求項59】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中(a) 該雙特異性抗體藉由靜脈內輸注投予該個體或(b) 該雙特異性抗體經皮下投予該個體。

【請求項60】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該個體具有細胞介素釋放症候群 (CRS) 事件，且在中止用該雙特異性抗體進行之治療的同時治療該 CRS 事件之症狀。

【請求項61】

如請求項 60 之用途，其中有效量之托珠單抗被投予該個體以治療該 CRS 事件，視情況其中托珠單抗以約 8 mg/kg 之單一劑量經靜脈內投予該個體。

【請求項62】

如請求項 61 之用途，其中該 CRS 事件在治療該 CRS 事件之症狀的 24 小時內未消退或惡化，且一個或多個額外劑量之托珠單抗被投予該個體以控制該 CRS 事件，視情況其中該一個或多個額外劑量之托珠單抗以約 8 mg/kg 之劑量

經靜脈內投予該個體。

【請求項63】

如請求項 52 之用途，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之皮質類固醇，視情況其中該皮質類固醇經靜脈內投予該個體，進一步視情況其中該皮質類固醇為甲潑尼龍 (methylprednisolone)，進一步視情況其中甲潑尼龍以 80 mg 之劑量投予。

【請求項64】

如請求項 63 之用途，其中該皮質類固醇為地塞米松 (dexamethasone)，視情況其中地塞米松以約 20 mg 之劑量投予。

【請求項65】

如請求項 52 之用途，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之乙醯胺酚或對乙醯胺基酚，視情況其中乙醯胺酚或對乙醯胺基酚以 500 mg 至 1000 mg 之間的劑量投予且/或其中乙醯胺酚或對乙醯胺基酚口服投予該個體。

【請求項66】

如請求項 52 之用途，其中該一種或多種額外治療劑包含有效量之苯海拉明 (diphenhydramine)，視情況其中苯海拉明以 25 mg 至 50 mg 之間的劑量投予，進一步視情況其中苯海拉明口服投予該個體。

【請求項67】

如請求項 1、9、18、20 及 23 中任一項之用途，其中該 MM 為複發性或難治性 (R/R) MM。

【請求項68】

如請求項 67 之用途，其中該個體已接受至少三個針對 MM 之先前治療方案。

【請求項69】

如請求項 67 之用途，其中該個體已接受至少四個針對 MM 之先前治療方案。

【請求項70】

如請求項 67 之用途，其中該個體已暴露包含蛋白酶體抑制劑、IMiD 及/或抗 CD38 治療劑之先前治療，視情況其中該蛋白酶體抑制劑為硼替佐米 (bortezomib)、卡非佐米 (carfilzomib)或伊沙佐米 (ixazomib)，該 IMiD 為沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)或泊馬度胺(pomalidomide)；或該抗 CD38 治療劑為抗 CD38 抗體。

【請求項71】

如請求項 70 之用途，其中該抗 CD38 抗體為達雷木單抗、MOR202 或伊沙妥昔單抗 (isatuximab)。

【請求項72】

如請求項 71 之用途，其中該抗 CD38 抗體為達雷木單抗。

【請求項73】

如請求項 67 之用途，其中該個體已暴露包含以下之先前治療：抗 SLAMF7 治療劑、出核抑制劑、組蛋白去乙醯酶 (HDAC) 抑制劑、自體幹細胞移植 (ASCT)、雙特異性抗體、抗體-藥物結合物 (ADC)、CAR-T 細胞療法或 BCMA 定向療法。

【請求項74】

如請求項 73 之用途，其中該抗 SLAMF7 治療劑為抗 SLAMF7 抗體，視情況其中該抗 SLAMF7 抗體為埃羅妥珠單抗 (elotuzumab)；該出核抑制劑為塞利尼索 (selinexor)；該 HDAC 抑制劑為帕比司他 (panobinostat)；且/或該 BCMA 定向療法為靶向 BCMA 之抗體-藥物結合物。