



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I847979 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 07 月 11 日

(21)申請案號：108110990

(22)申請日：中華民國 108 (2019) 年 03 月 28 日

(51)Int. Cl. : C07K16/28 (2006.01)

C07K16/30 (2006.01)

A61K39/395 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2018/03/28 美國

62/649,489

(71)申請人：日商武田藥品工業有限公司 (日本) TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY
LIMITED (JP)

日本

(72)發明人：菲迪克 艾瑞克 FEDYK,ERIC (US)；漢利 麥可 HANLEY,MICHAEL (US)；帕
倫波 安東尼奧 PALUMBO,ANTONIO (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2012/092612A1

審查人員：葉士緯

申請專利範圍項數：30 項 圖式數：26 共 181 頁

(54)名稱

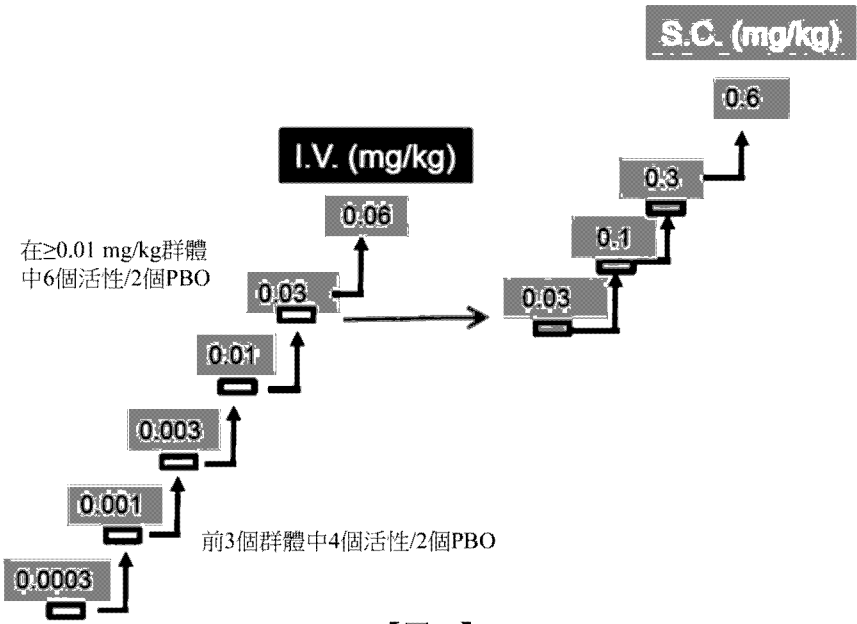
抗 CD38 抗體之皮下給藥

(57)摘要

本發明揭示皮下投與經分離之抗 CD38 抗體之方法。該等方法提供自體免疫疾病及癌症(包括血液疾病)之有效治療。亦揭示用於該等抗 CD38 抗體之單位劑型。

Methods of administering isolated anti-CD38 antibodies subcutaneously are disclosed. The methods provide an effective treatment for autoimmune diseases and cancers, including hematologic diseases. Also disclosed are unit dosage forms for the anti-CD38 antibodies.

指定代表圖：





公告本

I847979

【發明摘要】

【中文發明名稱】

抗CD38 抗體之皮下給藥

【英文發明名稱】

SUBCUTANEOUS DOSING OF ANTI-CD38 ANTIBODIES

【中文】

本發明揭示皮下投與經分離之抗CD38抗體之方法。該等方法提供自體免疫疾病及癌症(包括血液疾病)之有效治療。亦揭示用於該等抗CD38抗體之單位劑型。

【英文】

Methods of administering isolated anti-CD38 antibodies subcutaneously are disclosed. The methods provide an effective treatment for autoimmune diseases and cancers, including hematologic diseases. Also disclosed are unit dosage forms for the anti-CD38 antibodies.

【指定代表圖】

圖12

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

抗CD38 抗體之皮下給藥

【英文發明名稱】

SUBCUTANEOUS DOSING OF ANTI-CD38 ANTIBODIES

【技術領域】

【0001】揭示用於經由皮下(SC)投與來投與經分離之抗CD38抗體之方法及組合物。

【先前技術】

【0002】CD38 (亦稱為環狀ADP核糖水解酶)為具有長C端細胞外域及短N端細胞質域之II型跨膜醣蛋白。CD38為包含CD157及海兔(*Aplysia*)ADPR環化酶相關膜結合或可溶性酶之群組的成員。此家族酶具有將NAD轉化成環狀ADP核糖或菸鹼酸-腺二核苷酸磷酸之特有功能。CD38參與Ca²⁺移動且參與經由眾多信號傳導分子，包括磷脂酶C γ 、ZAP-70、syk及c-cbl之酪胺酸磷酸化的信號轉導。基於此等觀測結果，CD38為在其正常發育期間淋巴細胞成熟及活化中之重要信號傳導分子。在造血細胞中，功能作用分類歸結於CD38介導之信號傳導，包括淋巴細胞增殖、細胞介素釋放、B及骨髓細胞發育及存活之調節及樹突狀細胞(DC)成熟之誘導。

【0003】CD38在不成熟造血細胞中表現，在成熟造血細胞中下調，且在活化淋巴細胞及漿細胞中以較高水準再表現。舉例而言，較高CD38表現見於活化B細胞、漿細胞、活化CD4⁺ T細胞、活化CD8⁺ T細胞、NK細胞、NKT細胞、成熟DC及活化單核球中(參見例如美國專利第8,362,211號)。

【0004】CD38自體抗體之存在與多種疾病相關，包括糖尿病、慢性自體免疫甲狀腺炎及格雷夫氏病(Graves' disease) (參見Antonelli等人 (2001) Clin. Exp. Immunol. 126: 426-431；Mallone等人 (2001) Diabetes 50: 752及Antonelli等人(2004) J. Endocrinol. Invest. 27: 695-707)。

【0005】已在包括自體免疫疾病及癌症之多種疾病中記錄到CD38表現提高。此類疾病包括全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)及潰瘍性結腸炎(UC)。在患有RA之患者中，相比於對照，關節組織中漿細胞增多。在患有SLE之患者中，患有更加活動性疾病之患者中之外周血液中之漿母細胞增多。現用基於CD20之B細胞消耗療法，諸如利妥昔單抗(rituximab)有效地消耗CD20+ B細胞，但無法直接且有效地消耗漿細胞或漿母細胞，因為其並不表現CD20。與此想法一致，具有較高水準之漿細胞或漿母細胞之患有RA或SLE之患者不大可能由基於CD20之療法獲得實質性臨床益處。因此，靶向在漿細胞及漿母細胞以及NK細胞及活化T細胞上高度表現之CD38的治療劑可為特徵在於CD-38表現之RA及SLE以及其他疾病提供有效治療。

【0006】特定言之，已在造血起源以及自其衍生之細胞株之多種疾病中記錄到CD38表現提高，且已在血液癌中描述為陰性預後標記物。此類疾病包括(但不限於)多發性骨髓瘤(MM)、慢性淋巴母細胞白血病、B細胞慢性淋巴球性白血病(B-CLL) (包括B細胞急性淋巴球性白血病)、B及T急性淋巴球性白血病(ALL)、急性淋巴母細胞白血病、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症、套細胞淋巴瘤、原淋巴細胞/骨髓細胞性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、濾泡性淋巴瘤、NK細胞白血病、血漿細胞白血病、非霍奇金淋巴瘤(NHL)、伯基特淋巴瘤(BL)、T細

胞淋巴瘤(TCL)、毛細胞白血病(HCL)及霍奇金淋巴瘤(HL)。此外，CD38表現為患有諸如B-CLL(Dürig等人(2002) *Leukemia* 16: 30-35；及 Morabito等人(2001) *Leukemia Res.* 25: 927-932)及急性骨髓白血病(Keyhani等人(1999) *Leukemia Res.* 24: 153-159)之病況的患者之預後性指示。因此，CD38在治療造血系統疾病方面提供適用的靶標。

【0007】若干抗CD38抗體在用於治療CD38相關癌症之臨床試驗中。然而，先前技術治療性CD38抗體均結合至紅血球(RBC)及血小板，使得歸因於非生產性結合至RBC之沈降之所需給藥更高。儘管CD38在RBC上表現水準比骨髓瘤細胞低約1000倍(deWeers等人(2011) *J. Immunol.* 186(3):1840-1848)，患有活動性疾病之MM (多發性骨髓瘤)患者之血液中之各骨髓瘤細胞存在約36,000個RBC (Witzig等人 (1993) *Cancer* 72(1): 108-113)。因而，RBC上表現之CD38分子比腫瘤細胞多36倍。因此，歸因於超出RBC結合之療效所需的較高劑量，使用抗CD38抗體之現用治療需要靜脈內投與。舉例而言，對於最佳抗腫瘤活性，達土木單抗(daratumumab) (抗CD38 IgG1單抗；DARZALEX® FDA批准且可購自Janssen Oncology)需要極高劑量(≥ 16 mg/kg)及密集型方案(每週8次，每兩週8次，隨後每月) (Xu等人 (2017) *Clin. Pharmacol. Ther.* 101(6): 721-724)。

【0008】因此，由於實現治療療效所需要之大量抗體，使用結合至RBC之抗CD38抗體之治療目前集中於靜脈內投與，因而大量不適合於皮下投與。舉例而言，達土木單抗無法以低量投與，因為靶標飽和需要 ≥ 16 mg/kg (例如每70 kg患者約1120 mg)。最高已知皮下調配物濃度為200 mg/ml (Cimzia®，亦稱為聚乙二醇化賽妥珠單抗)。使用200 mg/ml之最

高已知皮下調配物濃度，達土木單抗將具有5.6-11.2 mL之最小預計注射體積(對於皮下投與而言極大的體積)。給定此較大體積及濃度限制，達土木單抗必須以15 ml體積與玻尿酸酶一起皮下投與以幫助分散及吸收。

【0009】在對應於每70 kg患者700-1400 mg之階段3試驗中，以10 mg/kg及20 mg/kg投與其他抗CD-38抗體(伊薩妥昔單抗(isatuximab)) (可購自Sanofi Genzyme且目前在階段3臨床試驗中)。再次，使用200 mg/mL之最高已知皮下調配物濃度，伊薩妥昔單抗將具有3.5-14 mL之預計注射體積。

【0010】除了目前臨床先前技術抗CD38抗體所需要之較高劑量及體積之外，其靶向RBC及血小板可能造成嚴重副作用，諸如溶血性貧血、RBC與其可置換相比更快速毀壞之病況。在開放標記單一組別研究中，以每2週3 mg/kg (Q2W；n=23)，10 mg/kg Q2W持續2次循環，繼而Q4W (n=25)，10 mg/kg Q2W (n=24)，及每週20 mg/kg持續4次劑量(1次循環)，繼而Q2W (n=25)，將伊薩妥昔單抗靜脈內投與至全部97名患者。最常見重度(3級/4級)不良事件為貧血，其影響24%患者(參見<http://www.onclive.com/conference-coverage/asco-2016/isatuximab-monotherapy-effective-for-heavily-pretreated-multiple-myeloma>，2016年ASCO年會以及Richter等人(2016) J. Clin. Oncol. 34 (增刊)：摘要8005)。除了重度貧血之外，血小板減少症及嗜中性球減少症亦為常見重度不良事件(分別22.9%、18.4%及18.4%；Dimopoulos等人(2018) Blood 132 (增刊1)：ASH摘要155/口頭陳述)。同樣地，較低血球計數(WBC、RBC及血小板)、貧血及血小板減少症為對達土木單抗之熟知嚴重不良反應。在一種達土木單抗研究中，所有患者中45%經歷貧血(其中19%為3級)且48%患者

經歷血小板減少症(其中10%為3級且其中8%為4級) (參見例如Darzalex (達土木單抗)處方資訊.Horsham, Pennsylvania: Janssen Biotech, Inc. 2018; 以及綜述文章Costello (2017) Ther. Adv. Hematol. 8(1): 28-37)。另外，治療性單株抗體之靜脈內投與可導致重度輸注相關反應(IRR)。常見IRR包括(但不限於)鼻充血、咳嗽、過敏性鼻炎、咽喉刺激、呼吸困難、發冷、噁心、低氧症、高血壓等(Usmani等人(2016) Blood 128(1): 37-44)。在達土木單抗之情況下，使用第一劑量之治療，48%患者經歷IRR (Usmani等人(2016) Blood 128(1): 37-44)，其中彼等者中3%為重度的(Darzalex (達土木單抗)處方資訊.Horsham, Pennsylvania: Janssen Biotech, Inc 2018)。類似地，已在40.4%接受伊薩妥昔單抗之患者中報導IRR，其中4.6%報導為重度的(Dimopoulos等人(2018) Blood 132: (增刊 1) ASH摘要155/口頭陳述)。因此，必須小心地監測用伊薩妥昔單抗或達土木單抗治療之患者的此等危及壽命及其他嚴重副作用。

【0011】AB79為以較高親和力($K_d=6.1 \times 10^{-10}$ M)特異性結合至CD38之全人類免疫球蛋白IgG1單株抗體。AB79藉由經由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)之細胞耗盡來抑制表現CD38之腫瘤細胞之生長。AB79亦降低自健康個體及全身性紅斑性狼瘡症(SLE)患者分離之血液中之漿細胞及漿母細胞之含量(PCT申請案第PCT/US2017/042128號)。在健康食蟹獼猴中，各細胞類型之耗盡效率與CD38表現水準及AB79劑量水準正相關(PCT申請案第PCT/US2017/042128號)。此外，AB79在類風濕性關節炎之猴模型中展現抗炎性及疾病調節活性(美國專利第US 8,362,211號)。

【0012】鑒於臨床上多種CD38抗體結合RBC且因此不適於皮下投與

且具有危險副作用，此項技術中仍需要對於治療與CD38結合相關之適應症，諸如自體免疫疾病及癌症之血液形式而言安全、更適宜且更有效的皮下抗體調配物。

【發明內容】

【0013】本文提供用於治療與CD38結合相關之適應症，諸如自體免疫疾病及血液癌症之方法，其包含皮下投與經分離之抗CD38抗體。

【0014】在一個態樣中，本發明提供一種用於治療個體之與CD38結合相關之適應症的方法，該方法包含以下步驟：向患有與CD38結合相關之適應症之個體皮下投與足以治療疾病之治療有效量之經分離之人類抗CD38抗體，其中該抗CD38抗體包含：可變重(VH)鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體；及可變輕(VL)鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體，且其中該抗CD38抗體以45至1,800毫克之劑量投與。

【0015】在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之與CD38結合相關之適應症的方法，該方法包含以下步驟：向患有與CD38結合相關之適應症之個體皮下投與足以治療疾病之治療有效量之經分離之人類抗CD38抗體，其中該抗CD38抗體包含：VH鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸取代之彼等序列之變體；及VL鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之

CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸取代之彼等序列之變體，其中該抗CD38抗體以45至1,800毫克之劑量投與。

【0016】在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之與CD38結合相關之適應症的方法，該方法包含以下步驟：向患有與CD38結合相關之適應症之個體皮下投與足以治療疾病之治療有效量之經分離之人類抗CD38抗體，其中該抗CD38抗體包含：VH鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3；及VL鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3，其中該抗CD38抗體以45至1,800毫克之劑量投與。

【0017】在一個態樣中，如本文所描述之抗CD38抗體不會造成溶血性貧血或血小板減少症。

【0018】在一個態樣中，投與抗CD38抗體治療使得一或多個選自由以下組成之群的3級或4級治療相關不良事件(TRAЕ)或治療引發不良事件(TEAE)之發生率小於60%、小於50%、小於40%、小於30%、小於25%、小於20%、小於15%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%：貧血、溶血性貧血、嗜中性球減少症、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。TEAE為與病因無關、在最後一次劑量之藥物之後長達約30天觀測到或診斷出之不良事件。TEAE可具有與疾病或與抗CD38抗體不相關之治療相關的任何潛在病因或其且可尤其與抗CD38抗體相關。適當地，投與抗CD38抗體可使得

一或多個選自由以下組成之群的3級或4級治療引發不良事件(TEAE)之發生率小於30%：貧血、溶血性貧血、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。

【0019】在一個態樣中，投與抗CD38抗體治療使得一或多個選自由以下組成之群的3級或4級治療相關不良事件(TRAE)之發生率小於60%、小於50%、小於40%、小於30%、小於25%、小於20%、小於15%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%：貧血、溶血性貧血、嗜中性球減少症、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。TRAЕ為不良事件，其中治療醫師認為治療中所使用之藥物與不良事件之間存在可能的因果關係。因此TRAЕ視為尤其與抗CD38抗體相關。適當地，投與抗CD38抗體可使得一或多個選自由以下組成之群的3級或4級TRAЕ之發生率小於30%：貧血、溶血性貧血、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。

【0020】在一個態樣中，投與抗CD38抗體治療使得RBC消耗小於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%、小於1%。

【0021】在一個態樣中，投與抗CD38抗體治療使得血小板消耗小於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%、小於1%。

【0022】在一個態樣中，疾病為自體免疫疾病或癌症。

【0023】在一個態樣中，自體免疫疾病選自由以下組成之群：全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍

性結腸炎(UC)、全身性輕鏈澱粉樣變性及移植物抗宿主疾病。

【0024】在一個態樣中，血液癌症選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤及伯基特淋巴瘤。

【0025】在一個態樣中，血液癌症為多發性骨髓瘤。

【0026】在另一態樣中，自體免疫疾病為全身性輕鏈澱粉樣變性。

【0027】在一個態樣中，VH鏈區包含與SEQ ID NO: 9具有至少80%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性的胺基酸序列。

【0028】適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少80%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及

SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性。

【0029】在一個態樣中，VH鏈區具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體，且VL鏈區具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體。

【0030】在一個態樣中，VH鏈區具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，且VL鏈區具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。

【0031】在一個態樣中，VH鏈區包含與SEQ ID NO:11具有至少80%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少85%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少90%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少95%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少97%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少99%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少99%序列一致性之胺基酸序列。

【0032】適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID

NO: 12具有至少80%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少97%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少99%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少99%序列一致性。

【0033】 在一個態樣中，抗CD38抗體包含SEQ ID NO: 11之重鏈胺

基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體及SEQ ID NO: 12之輕鏈胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體。

【0034】在一個態樣中，抗CD38抗體包含SEQ ID NO:11之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈胺基酸序列。

【0035】在一個態樣中，治療有效量為45至1,800毫克之劑量。適當地，治療有效量可為45至1,200毫克之劑量。適當地，治療有效量可為45至600毫克之劑量。適當地，治療有效量可為45至135毫克之劑量。適當地，治療有效量可為135至1,800毫克之劑量。適當地，治療有效量可為135至1,200毫克之劑量。適當地，治療有效量可為135至600毫克之劑量。適當地，治療有效量可為600至1,800毫克之劑量。適當地，治療有效量可為600至1,200毫克之劑量。適當地，治療有效量可為1,200至1,800毫克之劑量。

【0036】在一個態樣中，人類抗CD38抗體以醫藥學上可接受之組合物形式投與。

【0037】在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之血液癌症之方法，該方法包含以下步驟：向患有血液癌症之個體皮下投與足以治療血液癌症之治療有效量之經分離之人類抗CD38抗體，其中該抗CD38抗體包含：VH鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體；及VL鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體，且其中該抗體以45至1,800毫克之劑量

投與。

【0038】在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之血液癌症之方法，該方法包含以下步驟：向患有血液癌症之個體皮下投與足以治療血液癌症之治療有效量之經分離之人類抗CD38抗體，其中該抗CD38抗體包含：VH鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸取代之彼等序列之變體；及VL鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3或具有多達三個胺基酸取代之彼等序列之變體，其中該抗CD38抗體以45至1,800毫克之劑量投與。

【0039】在另一態樣中，本發明提供一種用於治療個體之血液癌症之方法，該方法包含以下步驟：向患有血液癌症之個體皮下投與足以治療血液癌症之治療有效量之經分離之人類抗CD38抗體，其中該抗CD38抗體包含：VH鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3；及VL鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3，其中該抗CD38抗體以45至1,800毫克之劑量投與。

【0040】在一個態樣中，抗CD38抗體不會造成溶血性貧血或血小板減少症。

【0041】在一個態樣中，投與抗CD38抗體使得一或多個選自由以下組成之群的3級或4級治療相關不良事件(TRAЕ)或TEAE之發生率小於

60%、小於50%、小於40%、小於30%、小於25%、小於20%、小於15%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於3%或小於1%：貧血(包括溶血性貧血)、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。適當地，投與抗CD38抗體可使得一或多個選自由以下組成之群的3級或4級治療相關不良事件或TEAE之發生率小於30%：貧血、溶血性貧血、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。

【0042】在一個態樣中，投與抗CD38抗體使得RBC消耗小於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%、小於1%。

【0043】在一個態樣中，投與抗CD38抗體使得血小板消耗小於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%、小於1%。

【0044】在一個態樣中，血液癌症選自由以下組成之群：多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤及伯基特淋巴瘤。

【0045】在一個態樣中，血液癌症為多發性骨髓瘤。

【0046】在一個態樣中，VH鏈區包含與SEQ ID NO:9具有至少80%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與

SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性的胺基酸序列。

【0047】適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少80%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致

性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性。

【0048】 在一個態樣中，VH鏈區具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體，且VL鏈區具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體。

【0049】 在一個態樣中，VH鏈區具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，且VL鏈區具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。

【0050】 在一個態樣中，VH鏈區包含與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO: 11具有至少85%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含

與SEQ ID NO:11具有至少95%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少97%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少99%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少99%序列一致性之胺基酸序列。

【0051】適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO:11具有至少95%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8

所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少97%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少99%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少99%序列一致性。

【0052】 在一個態樣中，VH鏈區具有SEQ ID NO: 11之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體，且VL鏈區具有SEQ ID NO: 12之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體。

【0053】 在一個態樣中，抗CD38抗體包含SEQ ID NO: 11之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈胺基酸序列。

【0054】 在一個態樣中，治療有效量為45至1,800毫克之劑量。適當地，治療有效量可為45至1,200毫克之劑量。適當地，治療有效量可為45至600毫克之劑量。適當地，治療有效量可為45至135毫克之劑量。適當地，治療有效量可為135至1,800毫克之劑量。適當地，治療有效量可為135至1,200毫克之劑量。適當地，治療有效量可為135至600毫克之劑量。適當地，治療有效量可為600至1,800毫克之劑量。適當地，治療有效量可為600至1,200毫克之劑量。適當地，治療有效量可為1,200至1,800毫克之劑量。

【0055】在一個態樣中，人類抗CD38抗體以醫藥學上可接受之組合物形式投與。適當地，醫藥學上可接受之組合物可適合於皮下投與。

【0056】在另一態樣中，本發明提供一種包含經分離之抗體之單位劑型，該經分離之抗體包含與SEQ ID NO: 9具有至少80%一致性之重鏈可變區胺基酸序列及與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性之輕鏈可變區胺基酸序列，其中該經分離之抗體結合至CD38，其中調配該單位劑型用於以45至1,800毫克之劑量皮下投與抗體。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性的胺基酸序列。適當地，VH鏈區可包含與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性的胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性的胺基酸序列。

【0057】適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、

SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性。

【0058】適當地，本發明可提供一種包含經分離之抗體之單位劑型，該經分離之抗體包含SEQ ID NO: 9之重鏈可變區胺基酸序列或具有

多達三個胺基酸取代之其變體及SEQ ID NO: 10之輕鏈可變區胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體，其中該經分離之抗體結合至CD38，其中調配該單位劑型用於以45至1,800毫克之劑量皮下投與抗體。

【0059】在另一態樣中，本發明提供一種包含經分離之抗體之單位劑型，該經分離之抗體包含SEQ ID NO: 9之重鏈可變區胺基酸序列及SEQ ID NO: 10之輕鏈可變區胺基酸序列，其中該經分離之抗體結合至CD38且不明顯結合至人類紅血球，其中調配該單位劑型用於以45至1,800毫克之劑量皮下投與抗體。

【0060】在一個態樣中，重鏈包含與SEQ ID NO:11具有至少80%序列一致性之胺基酸序列且輕鏈包含與SEQ ID NO: 12具有至少80%一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少85%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少90%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少95%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少97%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含與SEQ ID NO:11具有至少99%序列一致性之胺基酸序列，且VL鏈區包含與SEQ ID NO: 12具有至少99%序列一致性之胺基酸序列。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少80%序列一致性，且VL

鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少85%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少90%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少95%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少97%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列其餘部分可與SEQ ID NO: 11具有至少99%序列一致性，且VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 12具

有至少99%序列一致性。

【0061】適當地，重鏈可包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列或具有多達三個胺基酸取代之其變體且輕鏈可包含具有多達三個胺基酸取代之SEQ ID NO: 12之胺基酸序列。

【0062】在一個態樣中，重鏈可包含SEQ ID NO:11之胺基酸序列且輕鏈可包含SEQ ID NO: 12之胺基酸序列。

【0063】在一個態樣中，調配單位劑型用於皮下投與抗體以治療選自由以下組成之群的血液癌症：多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤及伯基特淋巴瘤。

【0064】在一個態樣中，血液癌症為多發性骨髓瘤。

【0065】在一個態樣中，抗CD38抗體不會造成溶血性貧血或血小板減少症。

【0066】在一個態樣中，抗CD38抗體使得RBC消耗小於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%、小於1%。

【0067】在一個態樣中，抗CD38抗體使得血小板消耗小於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%、小於1%。

【0068】在一個態樣中，提供一種用於療法中之人類抗CD38抗體，其中該抗體不會在投與之後造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。適當地，可皮下投與人類抗CD38抗體。適當地，抗體可以45至1,800毫克之劑量投與。

【0069】在一個態樣中，提供一種用於療法中之人類抗CD38抗體，其中該抗體不會在投與之後造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗，且人類抗CD38抗體以45至1,800毫克之劑量皮下投與。適當地，不會在投與之後造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗之人類抗CD38抗體可為如本文所定義之抗CD38抗體。

【0070】在一個態樣中，提供一種包含經分離之抗體之單位劑型，該經分離之抗體不會在投與之後造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗，其中該經分離之抗體會與CD38結合但不與人類紅血球結合，且調配該單位劑型用於以45至1,800毫克之劑量皮下投與抗體。

【0071】在一個態樣中，提供一種用於療法中之如本文所定義之人類抗CD38抗體，其中調配該人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，皮下投與人類抗CD38抗體。

【0072】在一個態樣中，提供一種用於治療與CD38結合相關之適應症之如本文所定義之人類抗CD38抗體，其中調配該人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，皮下投與人類抗CD38抗體。

【0073】在多種態樣中，如本文所描述之所投與之抗CD38抗體之劑量為每週劑量。

【0074】在一個態樣中，提供一種用於療法中之如本文所定義之人類抗CD38抗體，其中調配該人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，皮下投與人類抗CD38抗體。

【0075】適當地，人類抗CD38抗體可以45至1,800毫克抗體範圍內之劑量投與。適當地，可調配人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，可調配人類抗CD38抗體用於皮下投與且以45至1,800毫克抗體範圍內之劑

量投與。

【0076】在一個態樣中，提供一種用於治療癌症之如本文所定義之人類抗CD38抗體。適當地，癌症可為血液癌症。

【0077】在一個態樣中，提供一種用於治療血液癌症之如本文所定義之人類抗CD38抗體，其中調配人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，可皮下投與人類抗CD38抗體。

【0078】適當地，人類抗CD38抗體可以45至1,800毫克抗體範圍內之劑量投與。適當地，可調配人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，可調配人類抗CD38抗體用於皮下投與且以45至1,800毫克抗體範圍內之劑量投與。

【0079】在一個態樣中，提供一種用於治療血液癌症之如本文所定義之人類抗CD38抗體，其中調配該人類抗CD38抗體用於皮下投與且以45至1,800毫克抗體範圍內之劑量投與人類抗CD38抗體。適當地，可皮下投與人類抗CD38抗體。

【0080】適當地，血液癌症可為多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。適當地，血液癌症可為多發性骨髓瘤。

【0081】在一個態樣中，提供一種用於治療自體免疫疾病之如本文所定義之人類抗CD38抗體。

【0082】在一個態樣中，提供一種用於治療自體免疫疾病之如本文所定義之人類抗CD38抗體，其中調配該人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，可皮下投與人類抗CD38抗體。

【0083】適當地，人類抗CD38抗體可以45至1,800毫克抗體範圍內之劑量投與。適當地，可調配人類抗CD38抗體用於皮下投與。適當地，可調配人類抗CD38抗體用於皮下投與且以45至1,800毫克抗體範圍內之劑量投與。

【0084】適當地，自體免疫疾病可為全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、全身性輕鏈澱粉樣變性或移植物抗宿主疾病。

【0085】在一個態樣中，提供一種包含如本文所定義之經分離之人類抗CD38抗體之醫藥組合物。

【0086】在一個態樣中，提供一種包含根據本發明之單位劑型之醫藥組合物。

【0087】在一個態樣中，提供一種用於療法中之根據本發明之醫藥組合物。

【0088】在一個態樣中，提供一種用於治療與CD38結合相關之適應症之根據本發明之醫藥組合物。

【0089】在一個態樣中，提供一種用於治療自體免疫疾病之根據本發明之醫藥組合物。適當地，自體免疫疾病可為全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎(UC)、全身性輕鏈澱粉樣變性或移植物抗宿主疾病。適當地，自體免疫疾病可為全身性紅斑性狼瘡症(SLE)。適當地，自體免疫疾病可為類風濕性關節炎(RA)。適當地，自體免疫疾病可為發炎性腸病(IBD)。適當地，自體免疫疾病可為潰瘍性結腸炎(UC)。適當地，自體免疫疾病可為移植物抗宿主疾病。

【0090】在另一態樣中，提供一種用於治療癌症之根據本發明之醫藥組合物。適當地，癌症可為血液癌症。適當地，血液癌症可為多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。適當地，血液癌症可為多發性骨髓瘤。適當地，血液癌症可為慢性淋巴母細胞白血病。適當地，血液癌症可為慢性淋巴球性白血病。適當地，血液癌症可為漿細胞白血病。適當地，血液癌症可為急性骨髓性白血病。適當地，血液癌症可為慢性骨髓性白血病。適當地，血液癌症可為B細胞淋巴瘤。適當地，血液癌症可為伯基特淋巴瘤。

【0091】在一個態樣中，提供如本文所定義之經分離之人類抗CD38抗體之用途，其用於製造供治療疾病用之藥物。

【0092】在另一態樣中，提供根據本發明之單位劑型之用途，其用於製造供治療疾病用之藥物。

【0093】適當地，疾病可為一種與CD38結合相關之適應症。

【0094】適當地，疾病可為自體免疫疾病，諸如全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎(UC)、全身性輕鏈澱粉樣變性或移植物抗宿主疾病。

【0095】適當地，疾病可為癌症。適當地，癌症可為血液癌症，諸如多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。

【0096】適當地，可調配藥物用於皮下投與。

【0097】適當地，可調配藥物以提供45至1,800毫克抗體之劑量。

【0098】適當地，可調配藥物用於皮下投與且劑量為45至1,800毫克抗體。

【0099】參考以下描述及圖式，此等及其他實施例、特徵及潛在優點將變得顯而易見。

【圖式簡單說明】

【0100】可參考下文所描述之圖式更好地理解本發明之目標及特徵，其中，

【0101】圖1展示用於PD研究中之流動式細胞測量術分析之抗體之表格。

【0102】圖2展示SC劑量組之PK資料。用驗證定性電化學發光(ECL)分析偵測抗藥物抗體(ADA)。當其達到約1000 ($\sim \log(7)$)之特定閾值效價時，發生率隨時間推移提高且影響PK。

【0103】圖3展示食蟹獼猴(獼猴) PK資料及AB79模型。圖A及B展示在第一次劑量之後前7天(圖A)及整個觀測週期(圖B) 8隻猴研究之原始PK資料。用顏色編碼劑量且省去SC資料(圖2)。圖C描繪最終PK模型結構，包括用藍色方框標記之靶標介導之藥物處置(TMDD)。V_C表示其中觀測到AB79濃度(用Conc標記)之中央腔室之體積。V_P表示外周腔室之體積。R_{總計}表示抗體結合及未結合受體CD38之腔室。K_{SYN}及K_{DEG}表示受體之產量及劣化率常數且K_{INT}表示內化速率常數(複消除速率常數)。K_{SS}為穩態常數，定義為 $K_{SS} = (K_{離} + K_{INT}) / K_{合}$ ，其中K_離為解離速率常數且K_合為結合速率常數。圖D-F展示不具有TMDD組分之線性二室模型預測之覆疊(中值，95%預測時間間隔)及最低3次劑量之觀測到的資料(研究8)。請注意圖D、E及F之間的不同時間標度。

【0104】圖4展示在研究7中給藥後兩天AB79治療對RBC之作用及給藥後第一天之總淋巴細胞計數。

【0105】圖5展示13週毒理學研究中之ADA作用。評估係指最終群體PK模型(圖1，表4)。呈現藉由劑量及投與途徑分級之以下擬合優度(GOF)曲線圖(Keizer等人(2013) CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. 2:e50)：(1)條件性加權殘差(CWRES)相對於時間；(2)觀測到的濃度相對於群體模型預測；(3) CWRES相對於群體模型預測；及(4)觀測到的濃度相對於個別模型預測。

【0106】圖6展示藉由劑量及投與途徑分級之最終群體PK模型之GOF曲線圖(IV-紅色，SC-藍色)。

【0107】圖7展示人類及猴NK、B及T細胞表面上CD38表現之比較。流動式細胞測量術量測結果經標準化且在當量可溶性螢光(MOEF)之分子中報導信號。人類及猴血液淋巴細胞結合類似水準之AB79。藉由流動式細胞測量術評估猴NK細胞(CD3⁻，CD159a⁺)、B細胞(CD3⁻，CD20⁺)及T細胞(CD3⁺)及人類NK細胞(CD3⁻，CD16/CD56⁺)、B細胞(CD3⁻，CD19⁺)及T細胞(CD3⁺)上之CD38表現水準之直接比較。使用標準曲線(使用Rainbow Beads (Spherotech; Lake Forest, IL)產生)，將各細胞群體之AB79染色之中值螢光強度(MFI)轉化成單位MOEF。所示資料來自各物種之3個個體且展示各細胞類型之MOEF $\pm$ SD。血液淋巴細胞之間的CD38表現存在差異，其中在NK細胞>B細胞>T細胞上AB79結合(MOEF)水準較高。AB79結合模式在來自猴之血細胞中類似，但AB79結合/CD38表現水準更低。

【0108】圖8展示經安慰劑處理之動物之T細胞、B細胞及NK細胞計

數資料中之個體間及個體內差異。

【0109】圖9展示藉由研究(上部列)或性別(下部列)分級之劑量前NK、B及T細胞計數(每 μL 細胞)。

【0110】圖10展示AB79依賴性NK細胞、B細胞及T細胞消耗。所呈現之曲線圖集中於在用第一劑量之AB79處理之後前7天內發生之變化。由此，有可能彙集每週或每隔一週給藥時程之單及多劑量研究之資料。曲線圖A-C分別展示個體最低細胞計數(亦即，最大PD作用)、第一劑量後7天的個體細胞計數及平均每劑量細胞消耗圖譜及NK細胞之PK-PD模型結構。曲線圖E-F展示B細胞之相同資訊且曲線圖G-I展示T細胞之相同資訊。

【0111】圖11展示模擬的AB79之人類PK及NK細胞、B細胞及T細胞消耗圖譜。基於按比例調整之猴PK及PK-PD模型，模擬5個單一IV及SC劑量PK及細胞消耗圖譜(0.0003至1 mg/kg)。左圖展示IV投與之後的資料且右圖展示SC投與之後的資料。第一列曲線圖呈現PK圖譜。水平虛線表明0.05 $\mu\text{g/mL}$ 之定量下限(LLOQ)。藉由噪音完全疊加最低劑量之PK且僅在0.03 mg/kg之劑量下PK達到大於LLOQ之水準。

【0112】圖12展示健康志願者(毒性研究)中之AB79單一升高劑量研究的規劃。將74個個體中總共6個I.V.及4個S.C.群體隨機分組且接受單次劑量之AB79。在劑量遞增之前綜述各群體的廣泛盲法安全、PK及PD資料。停止準則包括靶細胞消耗以避免健康志願者之潛在免疫抑制。各個體在給藥之後隨訪92天。

【0113】圖13展示根據投與途徑(IV-紅色；SC-藍色)分級之PK-PD模型之GOF曲線圖。A) NK細胞。B) B細胞。C) T細胞。

【0114】圖14展示AB79藉由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)及補體依賴性細胞毒性(CDC)介導細胞消耗。人類B譜系細胞株中之CD38受體數目及ADCC及CDC敏感性之比較。具有提高的CD38表現之細胞株更易患ADCC。不表現CD38 (MV-4-11)之人類淋巴母細胞細胞株或經CD157 (與CD38 (資料未示出)密切相關之分子)轉染之中國倉鼠卵巢細胞株中不可見ADCC。EC₅₀，50%有效濃度；nd，未進行；SD，標準差。

【0115】圖15展示AB79介導猴淋巴細胞之消耗。在女性食蟹獼猴(n=4/劑量組)中，在單一IV劑量之AB79之後，AB79以劑量依賴性方式耗盡血液NK細胞>B細胞>T細胞，如使用流式細胞測量術用Flow-Count™螢光團(Beckman-Coulter)所定量。在預處理時(1週前)，第1天(劑量前)，給藥後15、30分鐘、1小時、4小時、8小時、24小時、48小時、96小時及168小時、10天、15天、22天、29天、36天、43天、50天及57天收集樣品。為了清楚起見，僅展示2週的資料。在每個時間點計算平均細胞數目值且用於計算基線計數%。

【0116】圖16展示人類破傷風類毒素(TTd)召回反應因AB79治療而降低。CB17/SCID小鼠用抗脫唾液酸GM1處理以消除NK細胞，隨後給出 25×10^6 個人類外周血液淋巴細胞。在7-10天之後，收集血清樣品以用於評估人類Ig，Ig水準為隨機分組之基礎。向小鼠給予TTd以誘發召回反應且用指定抗體處理兩次/週持續10天。在最後一次處理之後3天，收集血清且分析抗TTd抗體。AB79以劑量依賴性方式抑制TTd召回反應。AB79將召回反應降低至與美羅華(Rituxan) (Rtx) (同型(Iso)、Rtx及AB79均在10 mg/kg下)類似的程度。

【0117】圖17展示AB79不會誘發細胞介素誘導。相比於IgG1同型

對照PHA (陽性對照)，AB79 (可溶)不會提高在24小時培育之後自4個不同個體收集之PBMC中之IL-6水準，所有個體中提高的細胞介素水準表明細胞具有製得IL-6之能力。PBMC刺激48小時且在測試IL-2、IL-4、IL-10、GM-CSF、IFN γ 及TNF α (資料未示出)時可見類似結果。

【0118】圖18A展示圖18B之乾燥結合、濕潤結合及可溶實驗之設置(由Stebbing等人(2007) J. Immunol. 179: 3325-3331修改得到)。

【0119】圖18B展示AB79不具有促效活性。當將AB79添加至溶液中之孔中時將其高度濃縮且使液體蒸發(乾燥結合)，對比使AB79結合至溶液中之孔(濕潤結合)或直接添加至PBMC中(可溶)。AB79不會在24小時之後在測試條件中之任一者下刺激IL-6或IL-2、IL-4、IL-8、IL-10、GM-CSF、IFN γ 或TNF α 。IL-8由PBMC組成型產生且不會因任何處理而改變(資料未示出)。

【0120】圖19展示AB79結合至食蟹獼猴CD45+淋巴細胞之評估。未溶解的食蟹獼猴全血中AB79結合至CD45+淋巴細胞。選通CD45+淋巴細胞，且隨後評估AB79結合(黑色直方圖)或同型對照(紅色直方圖)結合。在淋巴細胞之子集上偵測AB79結合，如紅色虛線右邊之細胞溶離份所說明。觀測到同型對照至淋巴細胞之結合幾乎不存在。

【0121】圖20展示平均觀測到的C_{max}及劑量前谷值(ng/ml)水準(第1循環及第2循環)。圖20A展示Ab79 C_{max} (ng/ml)且圖20B展示Ab79濃度(ng/ml)。

【0122】圖21展示皮下投與之Ab79以劑量依賴性方式降低血液中之漿母細胞水準。

【0123】圖22展示皮下投與之Ab79以劑量依賴性方式降低骨髓抽出

物中之漿母細胞水準。

【0124】圖23展示皮下投與之Ab79以劑量依賴性方式降低骨髓抽出物中之漿細胞水準。

【0125】圖24展示在單次SC投與AB79之後健康個體之外周血液中之NK細胞水準。SC，皮下。

【0126】圖25展示在單次注射安慰劑對照物(0.1、0.3或0.6 mg kg⁻¹ AB79 SC)之後來自健康個體之外周血液中之漿母細胞、單核球、B、T及NK細胞之水準。—— 絕對單核球(細胞/μL)，…….. NK細胞(細胞/μL)，—— 全部T細胞(細胞/μL)，- - - - B細胞(細胞/μL)，—— 漿母細胞(細胞/μL)。居中曲線表示中值。NK，自然殺手(細胞)；SC，皮下。

【0127】圖26展示結合至人類RBC之AB79及達土木單抗(個別供體中值螢光)。在室溫下在輕微震盪器上在未經標記之AB79 (500 μg/ml)或未經標記之達土木單抗(500 μg/ml)存在或不存在下，來自四個健康志願者之外周血液與生物素-抗生蛋白鏈菌素-BV421 AB79 (0、0.1、10、100 μg/ml)或生物素-抗生蛋白鏈菌素-BV421達土木單抗(0、0.1、1、10、100 μg/ml)一起培育3小時。略語表：—■—AB79-生物素-鏈黴素-BV421；-■-冷AB79及AB79-生物素-鏈黴素-BV421；—■—達土木單抗-生物素-鏈黴素-BV421；-■-冷達土木單抗及達土木單抗-生物素-鏈黴素-BV421。

【實施方式】

相關申請案的交叉參考

【0128】本申請案主張於2018年3月28日申請之美國臨時申請案第62/649,489號之權益，其以全文引用的方式併入本文中。

【0129】本發明係關於藉由皮下投與抗CD38抗體來治療CD-38相關

疾病之方法。

【0130】與患有活動性疾病之患者之血管結構中之骨髓瘤細胞相比，RBC上表現之CD38分子多約36倍。因此，舉例而言，CD38之脫靶表現可能需要在未結合抗體可傳送至骨髓中之前為飽和的且使骨髓瘤細胞上表現之CD38飽和。此可解釋為何此項技術中之其他抗CD38抗體(諸如達土木單抗及伊薩妥昔單抗，其很大程度上結合至RBC及血小板)需要較高劑量全身性投與以實現療效。

【0131】AB79、達土木單抗、伊薩妥昔單抗及MOR202為主要藉由抗體依賴性細胞毒性(ADCC)殺死腫瘤之IgG1。此機制需要諸如NK細胞之效應細胞結合靶細胞上之抗體且形成溶解突觸，從而以集中方式分泌細胞毒性劑。血液中此等效應細胞之頻率比RBC及血小板低幾個數量級。舉例而言，血液中RBC與NK細胞之比率為20,000:1。因此，達土木單抗、伊薩妥昔單抗及MOR202之效應活性自腫瘤轉移，因為效應細胞主要由結合至RBC及血小板之彼等抗CD-38抗體結合，預防形成與腫瘤之溶解突觸，其產生較低效率之ADCC。

【0132】用結合至RBC及血小板之抗CD38抗體治療患者可產生危及生命的副作用。舉例而言，在一個研究中，用MOR202治療復發性或難治性多發性骨髓瘤產生若干嚴重治療相關不良事件或TEAE (參見例如Raab等人(2015) Blood 126: 3035)。任何級別之最常見TEAE為貧血(15名患者，34%)、疲勞(14名患者，32%)、輸注相關反應(IRR)及白血球減少症(13名患者，各30%)、淋巴球減少症及噁心(11名患者，各25%)。級別≥3 TEAE報導有28名患者(64%)；最常見包括淋巴球減少症(8名患者，18%)、白血球減少症(5名患者，11%)及高血壓(4名患者，9%)。IRR主要

在第一次輸注期間出現；除了一名患者(3級)，全部為1級至2級。通常報導感染(26名患者，59%)，但在大部分情況下，不考慮為治療相關的。MOR202臨床上僅經由IV灌注使用。

【0133】已知靶向CD38之其他莫弗西斯(Morphosys)抗體(參見例如WO 2006/125640，其揭示四種人類抗體：MOR03077、MOR03079、MOR03080及MOR03100；及兩種小鼠抗體：OKT10及IB4)。出於多種原因，此等先前技術抗體次於根據本發明使用之抗體(例如AB79)。MOR03080結合至人類CD38及獼猴CD38，但以較低親和力結合至人類CD38 (Biacore $K_D=27.5$ nm)。OKT10結合至人類CD38及獼猴CD38，但以較低/中等親和力結合至人類CD38 (Biacore $K_D=8.28$ nm)。MOR03079以較高親和力(Biacore $K_D=2.4$ nm)結合至人類CD38，但不結合至獼猴CD38。MOR03100及MOR03077以中等或較低親和力(分別Biacore $K_D=10$ nm及56 nm)結合至人類CD38。藉由比較，根據本發明使用之抗體(例如AB79)結合至人類及獼猴CD38，其中以較高親和力結合至人類CD38 (Biacore $K_D=5.4$ nm)。另外，先前技術抗體具有不佳ADCC以及CDC活性。

【0134】更高效ADCC之優勢為以低量注射液形式遞送抗CD38治療劑之能力。若根據本發明使用之抗體(例如AB79)濃度調配為100 mg/mL，則80 kg骨髓瘤患者之有效劑量可以<1.0 mL之單一s.c.注射液形式投與。相比之下，以相當形成(亦即，100 mg/mL)遞送給此患者之有效劑量之達土木單抗或伊薩妥昔單抗將需要分別投與12.8 mL或8-16 mL。

【0135】抗CD38方法及單位劑量在本文中提供治療有效量之抗CD38抗體之皮下投與，由此提供出人意料之益處且避免投與較高劑量、

全身性抗CD38抗體療法之副作用、不便及費用。

【0136】本發明提供用於向有需要之患者皮下投與治療有效量之經分離之抗CD38抗體以治療與CD38結合相關之適應症，包括血液癌症的方法及單位劑型。在一些實施例中，用於皮下投與之抗體包含：包含SEQ ID NO: 9 (或與其具有至少80%、85%、90%、95%、97%或99%序列一致性之序列)的重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 10 (或與其具有至少80%、85%、90%、95%、97%或99%序列一致性之序列)的輕鏈可變區。當藉由皮下投與進行投與時，本文所提供之抗CD38抗體能夠在治療學上為有效的。

【0137】本發明之抗CD38抗體之其他優勢為：不同於臨床上之一些其他抗CD38抗體，本發明之抗CD38抗體(例如AB79)能夠結合至食蟹獼猴(獼猴) CD38，為臨床前評估給藥、毒性、療效等提供適用的動物模型。

【0138】本發明之抗CD38抗體之其他優勢為其可用於篩選在相同抗原決定基處競爭結合至CD-38之其他抗體且可適用於本發明之方法及單位劑量中。

【0139】除非本文中另外定義，否則結合本發明使用之科學與技術術語應具有由一般技術者通常理解之含義。術語之含義及範疇應為明顯可見的。然而，在發生任何潛在分歧之情況下，本文所提供之定義優先於任何辭典或外來定義。此外，除非上下文另外需要，否則單數術語應包括複數且複數術語應包括單數。除非另外說明，否則術語「或」包括「及/或」。此外，使用術語「包括(including)」、「包括(includes)」或「包括(included)」不具限制性。除非另外具體說明，否則諸如「元件」或「組

件」之術語涵蓋包含一個單元之元件及組件以及包含多於一個子單元之元件及組件兩者。

【0140】一般而言，結合本文所描述之細胞及組織培養物、分子生物學、免疫學、微生物學、遺傳學及蛋白質及核酸化學及雜交使用之命名法及其技術為此項技術中熟知且常用的。除非另外指明，否則本發明之方法及技術通常根據此項技術中熟知之習知方法且如本說明書通篇所引用及討論之各種一般及更特定文獻中所描述來進行。酶促反應及純化技術係根據製造商之說明書如此項技術中通常所實現或如本文所描述來進行。結合本文所描述之分析化學、合成有機化學及藥物與醫藥化學使用的命名法以及其實驗室程序及技術為此項技術中熟知且常用的。標準技術用於化學合成、化學分析、醫藥製備、調配及遞送及患者治療。

【0141】所有標題及章節名稱僅用於清晰及參考目的，且不應認為以任何方式限制本發明。舉例而言，熟習此項技術者將瞭解，按需要根據本文所描述之本發明之精神及範疇由不同標題及章節組合本揭示內容之各種態樣的有用性。

【0142】為了使本發明更易於理解，在下文對選定術語進行定義。

【0143】術語「人類CD38」及「人類CD38抗原」係指SEQ ID NO: 1之胺基酸序列或其功能性部分，諸如抗原決定基，如本文所定義(表1)。一般而言，CD38具有短胞質內尾、跨膜域及細胞外域。術語「獼猴CD38」及「獼猴CD38抗原」係指SEQ ID NO: 2之胺基酸序列，其與人類CD38 (表1)之胺基酸序列92%一致。CD38之同義詞包括環狀ADP核糖水解酶；環狀ADP核糖-水解酶1；ADP核糖基環化酶；ADP-核糖基環化酶1；cADPr水解酶1；CD38-rs1；I-19；NIM-R5抗原；2'-磷酸基-環狀-

ADP-核糖轉移酶；2'-磷酸基-ADP-核糖基環化酶；2'-磷酸基-環狀-ADP-核糖轉移酶；2'-磷酸基-ADP-核糖基環化酶；T10。

表1.人類及食蟹獼猴CD38之胺基酸序列

物種	胺基酸序列 1234567890123456789012345678901234567890	SEQ ID NO
人類 CD38	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRACLCLGVLSILVLILVVVL AVVVPRWRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPE MRHVDCQSVWDAFKGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLG TQTVPCNKILLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDTLG YLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVF WKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVE VHNLQPEKVQTTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESI ISKRNQFSCKNYRPPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI	1
獼猴 CD38	MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRACVCLGVCLLVLLILVV VAVVLPRWRQQWSGSGTTSRFPETVLARCVKYTEVH PEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKYPCNITEEDYQPLVKL GTQTVPCNKTLWSRIKDLAQFTQVQRDMFTLEDML LGYLADDLTWCGEFNTFEINYQSCPDWRKDCSNNPVSV FWKTVSRRFAETACGVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSV EVHNLQPEKVQALEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELE SIISKRNIRFFCKNIYRPPDKFLQCVKNPEDSSCLSGI	2
人類 CD157	MAAQGCAASRLQLLLQLLLLLLLAAGGARARWRGE GTSAPLRDIFLGRCAEYRALLSPEQRNKNCTAIWEAFK VALDKDPCSVLPDYLFINLSRHSIPRDKSLFWENSHL LVNSFADNTRRFMPLSDVLYGRVADFLSWCRQKNDG LDYQSCPTSEDCENNPVDSFWKRASIYQSKDSSGVIHV MLNGSEPTGAYPIKGFFADYEIPNLQKEKITRIEIVMH EIGGPNVESCGEKSMKVLEKRLKDMGFQYSCINDYRPV KLLQCVDHSTHPDCALKSAAAATQRKAPSLYTEQRAG LIPLFLVLASRTQL	13

【0144】術語「治療有效量」及「治療有效劑量」係指在實現所需治療結果所需之劑量及時間段下，足以減輕或改善病症或其一或多個症狀之嚴重程度及/或持續時間；預防病症進展；使得病症消退；預防與病症相關之一或多個症狀之復發、發展、發作或進展；或增強或改良其他療法

(例如預防劑或治療劑)之預防或治療效果的療法之量。可根據諸如以下因素改變治療有效量：個體之疾病病狀、年齡、性別及體重及藥物在個體內誘發所需反應之能力。抗體之治療有效量為抗體或抗體部分之治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。腫瘤療法之抗體之治療有效量可藉由其使疾病進展穩定化之能力量測。可在預測人類腫瘤中之療效的動物模型系統中評估化合物抑制癌症的能力。

【0145】術語「患者」及「個體」包括人類及其他動物兩者，尤其哺乳動物。因此，本文所揭示之組合物、劑量及方法適用於人類及獸醫療法。在一個實施例中，患者為哺乳動物，例如人類。

【0146】術語「與CD38結合相關之適應症」意謂可因結合搭配物(例如本發明之抗CD38抗體)結合至CD38而提供預防或治療作用，包括改善疾病之一或多個症狀的疾病。此類結合可導致阻斷CD38之其他因子或結合搭配物，中和CD38、ADCC、CDC，活化補體，或預防或治療疾病之一些其他機制。CD38之因子及結合搭配物包括CD38之自體抗體，其等會被本發明之抗CD38抗體阻斷。此類結合性可顯示在細胞或細胞子集(例如MM細胞)表現CD38之結果，其中向個體提供CD38之結合搭配物，使得彼等細胞例如經由溶血或細胞凋亡而移除，例如溶解。相對於正常細胞或相對於非疾病病狀或疾病病狀期間之其他細胞類型，CD38之此類表現可為例如正常、過度表現、不適當地表現或CD38活化結果。

【0147】術語「血液癌」係指造血組織之惡性贅瘤且涵蓋白血病、淋巴瘤及多發性骨髓瘤。與異常CD38表現相關之病況之非限制性實例包括(但不限於)多發性骨髓瘤(Jackson等人(1988) Clin. Exp. Immunol. 72: 351-356)；慢性淋巴球性白血病(B-CLL) (Dürig等人(2002) Leukemia 16:

30-35；Morabito等人(2001) *Leukemia Res.* 25: 927-932；Marinov等人(1993) *Neoplasma* 40(6): 355-358；及Jelinek等人(2001) *Br. J. Haematol.* 115: 854-861)；急性淋巴母細胞白血病(Keyhani等人(1999) *Leukemia Res.* 24: 153-159；及Marinov等人(1993) *Neoplasma* 40(6): 355-358)；慢性骨髓性白血病(Marinov等人(1993) *Neoplasma* 40(6): 355-358)；急性骨髓性白血病(Keyhani等人(1999) *Leukemia Res.* 24: 153-159)；慢性淋巴球性白血病(CLL)；慢性骨髓性白血病或慢性骨髓性白血病(CML)；急性骨髓性白血病或急性骨髓性白血病(AML)；急性淋巴球性白血病(ALL)；毛細胞白血病(HCL)；骨髓發育不良症候群(MDS)；及此等白血病及其他血液疾病之所有亞型及分期(例如CML急變期(BP)、慢性期(CP)或加速期(AP))，其藉由熟習此項技術者熟知之形態、組織化學及免疫學技術定義。

【0148】術語「腫瘤」及「贅生病況」係指與特徵在於正常對照物損失之細胞增殖相關之病況，其產生一或多個症狀，包括不受調控之生長、分化缺失、反分化、局部組織侵入及癌轉移。

【0149】術語「經分離之抗體」係指一種抗體，其實質上不含具有不同抗原特異性之其他抗體。舉例而言，特異性結合至CD38之經分離之抗體實質上不含特異性結合除CD38外之抗原的抗體。然而，特異性結合至人類CD38或獼猴CD38之抗原決定基、同功異型物或變體之經分離之抗體可對例如來自其他物種，諸如CD38物種同源物之其他相關抗原具有交叉反應性。另外，經分離之抗體可實質上不含其他細胞材料及/或化學品。

【0150】術語「紅血細胞」、「RBC」及「紅血球」係指含有骨髓衍

生之血紅蛋白之血細胞，其將氧運載至細胞及組織中且將二氧化碳運載回到呼吸道器官。RBC亦稱為紅細胞(red cell)、紅色血球(red blood corpuscle)、紅血球(haematid)及紅血球系細胞(erythroid cell)。

【0151】關於特定抗體、蛋白質或肽與抗原、抗原決定基或其他化學物質之相互作用，術語「特異性結合」、「特異性結合至」及「具有特異性」意謂與非特異性相互作用可量測地不同之結合。特異性結合可例如藉由與對照分子之結合相比測定分子之結合來量測，對照分子通常係不具有結合活性之具有類似結構的分子。舉例而言，可藉由與類似於標靶之對照分子之競爭測定特異性結合。本發明之抗CD38抗體特異性結合CD38配位體。術語「特異性結合」、「特異性結合至」及「具有特異性」亦意謂相互作用視化學物質上特定結構(例如抗原決定子或抗原決定基)之存在而定；舉例而言，抗體一般識別且結合至特定蛋白質結構而非蛋白質。若抗體對抗原決定基「A」具有特異性，則在含經標記「A」及該抗體之反應中，含抗原決定基A (或未經標記之游離A)之分子的存在將減少結合至該抗體之經標記A的量。針對特定抗原或抗原決定基之特異性結合可例如藉由抗體對抗原或抗原決定基具有至少約 10^{-4} M、至少約 10^{-5} M、至少約 10^{-6} M、至少約 10^{-7} M、至少約 10^{-8} M、至少約 10^{-9} M、至少約 10^{-10} M、至少約 10^{-11} M、至少約 10^{-12} M或更大之KD來顯現，其中KD係指特定抗體-抗原相互作用之解離速率。典型地，特異性結合抗原之抗體相對於抗原或抗原決定基應具有比對照分子大20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、10,000倍或10,000倍以上之 K_D 。此外，針對特定抗原或抗原決定基之特異性結合可例如藉由抗體對抗原或抗原決定基具有相對於對照對抗原決定基大至少20倍、50倍、100倍、500倍、1000倍、5,000倍、

10,000倍或更多倍的 K_A 或 K_a 來顯現，其中 K_A 或 K_a 係指特定抗體-抗原相互作用之締合速率。

【0152】術語「在一段時間內」係指任何時間段，例如分鐘、小時、天、月或年。舉例而言，在一段時間內可指至少10分鐘、至少15分鐘、至少30分鐘、至少60分鐘、至少75分鐘、至少90分鐘、至少105分鐘、至少120分鐘、至少3小時、至少4小時、至少5小時、至少6小時、至少7小時、至少8小時、至少9小時、至少10小時、至少12小時、至少14小時、至少16小時、至少18小時、至少20小時、至少22小時、至少一天、至少兩天、至少三天、至少4天、至少5天、至少6天、至少一週、至少一個月、至少一年或其間的任何時間間隔。換言之，組合物之抗體可在至少10分鐘、至少15分鐘、至少30分鐘、至少60分鐘、至少75分鐘、至少90分鐘、至少105分鐘、至少120分鐘、至少3小時、至少4小時、至少5小時、至少6小時、至少7小時、至少8小時、至少9小時、至少10小時、至少12小時、至少14小時、至少16小時、至少18小時、至少20小時、至少22小時、至少一天、至少兩天、至少三天、至少4天、至少5天、至少6天、至少一週、至少一個月、至少一年或其間的任何時間間隔的時間段內被投與其之個體吸收。

【0153】「實質上」包含組分之組合物意謂組合物含有超過約80重量%組分。適當地，組合物可包含超過約90重量%組分。適當地，組合物可包含超過約95重量%組分。適當地，組合物可包含超過約97重量%組分。適當地，組合物可包含超過約98重量%組分。適當地，組合物可包含超過約99重量%組分。

【0154】術語「約」係指數目、程度、體積、時間等接近之程度，

僅具有至多10%之微小維度變化。

【0155】術語「醫藥學上可接受之載劑」係指適合於向哺乳動物投與本發明化合物之醫藥學上可接受之材料、組合物或媒劑。載劑包括參與將本發明化合物自身體之一個器官或部分攜帶或輸送至身體之另一器官或部分之液體或固體填充劑、稀釋劑、賦形劑、溶劑或囊封材料。各載劑在與調配物之其他成分相容且對患者無害的意義上必須為「可接受的」。在一個實施例中，醫藥學上可接受之載劑適合於靜脈內投與。在另一實施例中，醫藥學上可接受之載劑適合於局部注射。在另一實施例中，醫藥學上可接受之載劑適合於皮下投與。在另一實施例中，醫藥學上可接受之載劑適合於皮下注射。

【0156】術語「醫藥組合物」係指適合於向個體投與及疾病治療之製劑。當向例如人類之哺乳動物投與本發明之抗CD38抗體作為藥物時，其可「原樣」或以含有抗CD38抗體以及醫藥學上可接受之載劑及/或其他賦形劑之醫藥組合物形式投與。醫藥組合物可呈用於以特定濃度、特定量或特定體積投與特定劑量之抗CD38抗體的單位劑型形式。提供單獨或與預防劑、治療劑及/或醫藥學上可接受之載劑組合包含抗CD38抗體之醫藥組合物。適當地，醫藥組合物可單獨或與預防劑、治療劑及/或醫藥學上可接受之載劑組合包含根據本發明之單位劑型。適當地，醫藥組合物可單獨或與預防劑、治療劑及/或醫藥學上可接受之載劑組合包含如本文所描述之人類抗CD38抗體。

【0157】傳統抗體結構單元典型地包含四聚體。各四聚體典型地由相同的兩對多肽鏈組成，各對具有一條「輕」鏈(典型地具有約25 kDa之分子量)及一條「重」鏈(典型地具有約50-70 kDa之分子量)。將人類輕鏈

分類為 κ 及 λ 輕鏈。重鏈分類為 μ 、 δ 、 γ 、 α 或 ϵ ，且抗體之同型分別定義為IgM、IgD、IgG、IgA及IgE。IgG具有若干亞類，包括(但不限於) IgG1、IgG2、IgG3及IgG4。IgM具有亞類，包括(但不限於) IgM1及IgM2。因此，「同型」係指藉由其恆定區之化學及抗原特徵定義之免疫球蛋白之亞類中之任一者。已知人類免疫球蛋白同型為IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、IgA2、IgM1、IgM2、IgD及IgE。治療性抗體亦可包含同型及/或亞類之雜合體。

【0158】 各可變重鏈(VH)及可變輕鏈(VL)區(約100至110個胺基酸長)由稱作「互補決定區」(CDR)之三個高變區及四個構架區(FR) (約15-30個胺基酸長)構成，自胺基末端至羧基末端按以下次序配置：FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4。「可變」係指以下事實：抗體中之序列之CDR廣泛不同且從而決定特有抗原結合位點。

【0159】 高變區一般涵蓋自輕鏈可變區中約胺基酸殘基24-34 (LCDR1；「L」表示輕鏈)、50-56 (LCDR2)及89-97 (LCDR3)及重鏈可變區中大約31-35B (HCDR1；「H」表示重鏈)、50-65 (HCDR2)及95-102 (HCDR3)之胺基酸殘基(Kabat等人(1991) Sequences Of Proteins Of Immunological Interest,第5版Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD)及/或形成高變環之彼等殘基(例如輕鏈可變區中之殘基26-32 (LCDR1)、50-52 (LCDR2)及91-96 (LCDR3)及重鏈可變區中之26-32 (HCDR1)、53-55 (HCDR2)及96-101 (HCDR3) (Chothia及Lesk (1987) J. Mol. Biol. 196: 901-917)。

【0160】 當在可變域(約輕鏈可變區之殘基1-107及重鏈可變區之殘基1-113)中提及殘基時，一般使用Kabat編號系統(例如Kabat等人(1991)

Sequences Of Proteins Of Immunological Interest,第5版 Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD), 其中EU編號系統用於Fc區。

【0161】術語「免疫球蛋白(Ig)區域」係指具有不同三級結構之免疫球蛋白之區域。除了可變域之外，各重鏈及輕鏈具有恆定域：恆定重鏈(CH)域；恆定輕鏈(CL)域及鉸鏈域。在IgG抗體之情形下，IgG同型各具有三個CH區。各HC及LC之羧基端部分界定主要負責效應功能之恆定區。因此，在IgG之情形下，「CH」域如下：「CH1」係指根據如Kabat中之EU指數的位置118-220。「CH2」係指根據如Kabat中之EU指數的位置237-340，且「CH3」係指根據如Kabat中之EU指數的位置341-447。

【0162】重鏈之另一類型之Ig域為鉸鏈區。術語「鉸鏈區」係指在抗體之第一及第二恆定域之間包含胺基酸之可撓性多肽。在結構上，IgG CH1域在EU位置220處結束，且IgG CH2域在殘基EU位置237處開始。因此，對於IgG，抗體鉸鏈在本文中界定為包括位置221 (IgG1中之D221)至236 (IgG1中之G236)，其中編號係根據如Kabat中之EU指數。在一些實施例中，例如在Fc區之情形下，包括下部鉸鏈，其中「下部鉸鏈」一般係指位置226或230。

【0163】術語「Fc區」係指包含抗體之恆定區(排除第一恆定區免疫球蛋白域且在一些情況下，鉸鏈之部分)之多肽。因此，Fc係指IgA、IgD及IgG之最後兩個恆定區免疫球蛋白域、IgE及IgM之最後三個恆定區免疫球蛋白域、及此等域之可撓性鉸鏈N端。對於IgA及IgM，Fc可包括J鏈。對於IgG，Fc域包含免疫球蛋白域C γ 2及C γ 3 (C γ 2及C γ 3)及C γ 1 (C γ 1)與C γ 2 (C γ 2)之間的下部鉸鏈區。雖然Fc區之邊界可改變，但人類IgG重鏈

Fc區通常界定為包括殘基C226或P230至其羧基端，其中編號係根據如Kabat中之EU指數。在一些實施例中，如下文更充分地描述，對Fc區進行胺基酸修飾，例如以改變與一或多種FcγR受體或與FcRn受體之結合。

CD38抗體

【0164】因此，本發明提供可用於皮下投與方法及單位劑型之特異性結合人類及靈長類動物CD38蛋白質之經分離之抗CD38抗體。在本發明中特別適用的為結合至人類及靈長類動物CD38蛋白質兩者之抗體，尤其臨床測試中使用之靈長類動物，諸如食蟹獼猴(長尾獼猴、食蟹獼猴，在本文中亦稱為「獼猴」)。

【0165】在一些實施例中，本發明之抗CD38抗體在包括基於人類序列編號之K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293及S294的多個胺基酸殘基處與CD38相互作用。適當地，本發明之抗CD38抗體可在包括基於人類序列編號之SEQ ID NO: 1之K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293及S294的多個胺基酸殘基處與CD38相互作用。適當地，本發明之抗CD38抗體在包括SEQ ID NO: 2之K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、F274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293及S294之多個胺基酸殘基處與CD38相互作用。應注意，此等殘基在人類及食蟹獼猴中相同，除了S274在食蟹獼猴中實際上為F274。此等殘基可表示特定抗原結合肽之印跡內之免疫顯性抗原決定基及/或殘基。

【0166】在一些實施例中，根據本發明使用之抗CD38抗體包含：包

含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)及ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體。在一些實施例中，根據本發明使用之抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLSGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體。在一些實施例中，根據本發明使用之抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體；及包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLSGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體。在一些實施例中，抗CD38抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)及ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLSGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；

HCDR3 AB79)；及包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及 QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)。在一些實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 9具有至少80%序列一致性之胺基酸序列的重鏈。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少80%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少85%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少90%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少95%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少97%序列一致性。適當地，VH鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 9具有至少99%序列一致性。

【0167】 在一些實施例中，該抗體包含：包含SEQ ID NO: 9之可變重(VH)鏈胺基酸序列之重鏈。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDIS
WNGGKTHYVDSVKGQFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLFH
DSSGFYFGHWGQGLTVSSASTKGPSVFPLA (SEQ ID NO:9)。

【0168】 在一些實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性之胺基酸序列之輕鏈。適當地，VL鏈可包含如

SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性。適當地，VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少85%序列一致性。適當地，VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少90%序列一致性。適當地，VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少95%序列一致性。適當地，VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少97%序列一致性。適當地，VL鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且VL序列之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少99%序列一致性。

【0169】 在一些實施例中，該抗體包含：包含SEQ ID NO: 10之可變輕(VL)鏈胺基酸序列的輕鏈。

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQ
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGGTLT
VLGQPKANPTVTLPSPSEEL (SEQ ID NO:10)。

【0170】 在一些實施例中，該抗體包含：包含SEQ ID NO: 9之VH鏈胺基酸序列或如本文所描述之其變體的重鏈；及包含SEQ ID NO: 10之VL鏈胺基酸序列或如本文所描述之其變體的輕鏈。

【0171】 如此項技術中之彼等者將瞭解，可變重鏈及輕鏈可接合至人類IgG恆定域序列，一般IgG1、IgG2或IgG4。

【0172】 在一些實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO:11具有

至少80%序列一致性之胺基酸序列的重鏈(HC)。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少80%序列一致性。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少85%序列一致性。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少90%序列一致性。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少95%序列一致性。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少97%序列一致性。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少99%序列一致性。

【0173】 在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:11之重鏈(HC)胺基酸序列。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVRQAPGKGLEWVSDI
SWNGGKTHYVDSVKGQFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLF
HDSSGFYFGHWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:11)。

【0174】 在一些實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 12具

有至少80%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈(LC)。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少80%序列一致性。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少85%序列一致性。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少90%序列一致性。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少95%序列一致性。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少97%序列一致性。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少99%序列一致性。

【0175】 在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 12之輕鏈(LC)胺基酸序列。

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQ
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGGKLT
VLGQPKANPTVTTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVK
AGVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAP
TECS (SEQ ID NO:12)。

在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:11之HC胺基酸序列或如本文所描述之其變體及SEQ ID NO: 12之LC胺基酸序列或如本文所描述之其變體。

【0176】 本發明涵蓋結合至人類及獼猴CD38之抗體且與以下胺基酸

殘基之至少80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%相互作用：基於人類編號之SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293及S294。適當地，抗體可與此等胺基酸殘基之至少90%相互作用。適當地，抗體可與此等胺基酸殘基之至少95%相互作用。適當地，抗體可與此等胺基酸殘基之至少97%相互作用。適當地，抗體可與此等胺基酸殘基之至少98%相互作用。適當地，抗體可與此等胺基酸殘基之至少99%相互作用。適當地，抗體可與以下胺基酸中之至少14個（例如至少15個或至少16個）相互作用：基於人類編號之SEQ ID NO: 1及SEQ ID NO: 2之K121、F135、Q139、D141、M142、E239、W241、S274、C275、K276、F284、V288、K289、N290、P291、E292、D293及S294。

【0177】 在一些實施例中，抗體為全長。「全長抗體」在本文中意謂構成抗體之天然生物學形式的結構，包括可變區及恆定區，包括如本文所概述之一或多種修飾。

【0178】 替代地，抗體可為多種結構，包括(但不限於)抗體片段、單株抗體、雙特異性抗體、微型抗體、域抗體、合成抗體(有時在本文中稱為「抗體模擬物」)、嵌合抗體、人類化抗體、抗體融合物(有時稱為「抗體結合物」)及對應地每一者的片段。特異性抗體片段包括(但不限於) (i)由VL、VH、CL及CH1域組成之Fab片段；(ii)由VH及CH1域組成之Fd片段；(iii)由單一抗體之VL及VH域組成之Fv片段；(iv)dAb片段(Ward等人(1989) Nature 341: 544-546)，其由單一可變區組成；(v)經分離之CDR區；(vi) F(ab')₂片段，其為包含兩個連接的Fab片段之二價片

段；(vii)單鏈Fv分子(scFv)，其中VH域及VL域藉由允許兩個域結合形成抗原結合位點之肽連接子連接(Bird等人(1988) *Science* 242: 423-426, Huston等人(1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85: 5879-5883)；(viii)雙特異性單鏈Fv (WO 03/11161)及(ix)「雙功能抗體」或「三功能抗體」，由基因融合物構築之多價或多特異性片段(Tomlinson等人(2000) *Methods Enzymol.* 326: 461-479；WO94/13804；Holliger等人(1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 6444-6448)。

【0179】適當地，抗體可為Fab片段。適當地，抗體可為Fv片段。適當地，抗體可為Fd片段。適當地，抗體結構可為經分離之CDR區。適當地，抗體可為F(ab')₂片段。適當地，抗體可為scFv片段。

【0180】在一些實施例中，在投與之後1天、2天、4天、8天、10天、15天、20天、25天及/或30天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0181】術語「顯著水準之細胞消耗」可涉及具有對個體而言不良的結果之細胞消耗水準。

【0182】在一些實施例中，在投與之後1天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0183】在一些實施例中，在投與之後2天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0184】在一些實施例中，在投與之後4天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0185】在一些實施例中，在投與之後8天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0186】在一些實施例中，在投與之後10天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0187】在一些實施例中，在投與之後15天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0188】在一些實施例中，在投與之後20天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0189】在一些實施例中，在投與之後25天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0190】在一些實施例中，在投與之後30天，抗體不會造成顯著水準之紅血球消耗及/或血小板消耗。

【0191】適當地，根據本發明使用之抗體可使得治療後的RBC消耗小於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%、小於1%。適當地，根據本發明使用之抗體可使得治療後的血小板消耗小於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%、小於1%。

抗體修飾

【0192】本發明進一步提供變異型抗CD38抗體。亦即，可對本發明之抗體進行多個修飾，包括(但不限於)CDR中之胺基酸修飾(親和力成熟)、Fc區中之胺基酸修飾、糖基化變體、其他類型之共價修飾等。

【0193】術語「變體」意謂與親本多肽不同之多肽。胺基酸變體可包括胺基酸之取代、插入及缺失。一般而言，如本文所描述，變體可包括任意數目之修飾，只要蛋白質之功能仍存在。亦即，在用AB79之CDR產生之胺基酸變體之情況下，例如抗體應仍特異性結合至人類及獼猴CD38

兩者。術語「變異型Fc區」意謂藉助於至少一個胺基酸修飾而與野生型或親本Fc序列不同的Fc序列。Fc變體可指Fc多肽本身、包含Fc變異多肽之組合物或胺基酸序列。若胺基酸變體用Fc區產生，則例如變異型抗體應維持抗體之特定應用或指示所需的作用。舉例而言，可利用1、2、3、4、5、6、7、8、9或10個胺基酸取代，例如1-10、1-5、1-4、1-3及1-2個取代。可在如例如一般概述於美國專利申請案序列號11/841,654、12/341,769、美國專利公開案第2004013210號、第20050054832號、第20060024298號、第20060121032號、第20060235208號、第20070148170號；及美國專利第6,737,056號、第7,670,600號及第6,086,875號中之一或多個位置處進行適合的修飾，其皆以全文引用之方式明確地併入，且尤其對於提高對Fc受體之結合之特定胺基酸取代。

【0194】適當地，變體維持親本序列之功能，亦即，變體為功能變體。適當地，包含變異序列之抗體維持親本抗體之功能，亦即，包含變異序列之抗體能夠結合人類CD38。適當地，變體治療可使得RBC消耗小於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%、小於1%。適當地，變體治療可使得血小板消耗小於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%、小於1%。

【0195】可在類似性方面考慮變體(亦即，具有類似化學特性/作用之胺基酸殘基)，較佳變體在序列一致性方面表現。

【0196】序列比較可藉由眼部，或更通常藉助於容易獲得的序列比較方案進行。此等公共可用的及可商購的電腦程式可計算兩個或多於兩個序列之間的序列一致性。

【0197】舉例而言，可能需要具有1至5個野生型或經工程改造之蛋白質之Fc區中之修飾以及1至5個Fv區域中之修飾。變異型多肽序列將較佳與親本序列(例如AB79之可變區、恆定區及/或重鏈及輕鏈序列)具有至少 約80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%或99%一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少80%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少85%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少90%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少92%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少95%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少97%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少98%序列一致性。適當地，變體可與親本序列具有至少99%序列一致性。

【0198】在一個實施例中，在整個序列中測定序列一致性。在一個實施例中，在相比於本文所列舉之序列的整個候選序列中測定序列一致性。

【0199】術語「胺基酸取代」意謂在具有其他胺基酸之親本多肽序列中之特定位置處之胺基酸替代。舉例而言，取代S100A係指在位置100處之絲胺酸經丙胺酸置換之變體多肽。適當地，胺基酸取代可為保守性胺基酸取代。適當地，變體可包含一或多個，例如兩個或三個保守性胺基酸取代。具有類似生物化學特性之胺基酸可定義為可經由保守性取代取代之胺基酸。

【0200】除非藉助於提及特定單獨胺基酸另外明確陳述於本文中，否則可使用如下文所敘述之保守性取代來取代胺基酸。脂族極性不帶電荷胺基可為半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、甲硫胺酸、天冬醯胺或谷醯胺酸殘

基。脂族極性帶電荷胺基酸可為天冬胺酸、麩胺酸、離胺酸或精胺酸殘基。芳族胺基酸可為組胺酸、苯丙胺酸、色胺酸或酪胺酸殘基。可例如根據以下表2進行保守性取代。第二行中相同方框中及較佳第三行中同一行中之胺基酸可彼此取代：

【0201】表2.保守性取代

ALIPHATIC	非極性	G A P
		I L V
	極性不帶電荷	C S T M
		N Q
	極性帶電荷	D E
		K R
AROMATIC		H F W Y

【0202】術語「胺基酸插入」意謂在親本多肽序列中之特定位置處添加胺基酸。

【0203】術語「胺基酸缺失」意謂在親本多肽序列中之特定位置處移除胺基酸。

【0204】術語「親本抗體」及「前驅體抗體」意謂隨後經修飾以產生變體之未經修飾之抗體。在一個實施例中，本文中之親本抗體為AB79。在一個實施例中，本文中之親本抗體包含具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列之VH鏈及具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列之VL鏈。在一個實施例中，本文中之親本抗體包含SEQ ID NO:11之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈胺基酸序列。親本抗體可指自身多肽、包含親本抗體之組合物或編碼其之胺基酸序列。因此，術語「親本Fc多肽」意謂經修飾以產生變體之Fc多肽。

【0205】術語「野生型」、「WT」及「天然」意謂自然界中可見之胺基酸序列或核苷酸序列，包括等位基因變體。WT蛋白質、多肽、抗體、

免疫球蛋白、IgG等具有未經有意修飾之胺基酸序列或核苷酸序列。

【0206】在一些實施例中，在抗CD38抗體之CDR中之一或多者中進行一或多個胺基酸修飾。一般而言，在任何單一CDR中僅取代1、2或3個胺基酸，且在一組CDR內一般進行不超過4、5、6、7、8、9或10個變化。然而，應瞭解，任何CDR中無取代、1、2或3個取代之任何組合可獨立地及視情況與任何其他取代組合。

【0207】在一些情況下，CDR中之胺基酸修飾稱為「親和力成熟」。相比於不具有彼等變化之親本抗體，「親和力成熟」抗體為在一或多個CDR中具有一或多個變化之抗體，其使得抗體對抗原之親和力提高。在一些情況下，可能需要降低其抗原之抗體之親和力。

【0208】可進行親和力成熟以使抗體對抗原之結合親和力相比於「親本」抗體提高至少約10%至50%、100%、150%或超過150%，或1至5倍。較佳親和力成熟抗體將對靶抗原具有奈莫耳或甚至皮莫耳之親和力。親和力成熟抗體藉由已知程序產生(例如Marks等人(1992) *Biotechnol.* 10: 779-783；Barbas等人(1994) *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 91: 3809-3813；Shier等人(1995) *Gene* 169: 147-155；Yelton等人(1995) *J. Immunol.* 155: 1994-2004；Jackson等人(1995) *J. Immunol.* 154(7): 3310-9；及Hawkins等人(1992) *J. Mol. Biol.* 226: 889-896)。

【0209】替代地，可例如在「靜默」(例如不會明顯地改變抗體對抗原之親和力)的本發明之抗體之CDR中之一或多者中進行胺基酸修飾。可出於許多原因進行此等修飾，包括使表現最佳化(如可對編碼本發明抗體之核酸進行)。

【0210】因此，變體CDR及抗體包括於CDR及本發明之抗體之定義

內；亦即，本發明之抗體可包括闡述於SEQ ID NO: 3至8中之CDR中之一或多者中之胺基酸修飾。另外，如下文所概述，亦可獨立地且視情況在CDR外部之任何區域，包括構架區及恆定區中進行胺基酸修飾。

【0211】在一些實施例中，描述對人類CD38 (SEQ ID NO: 1)及獼猴CD38 (SEQ ID NO: 2)具有特異性的AB79之變體抗體。此抗體由六個CDR構成，其中此抗體之各CDR與SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4、SEQ ID NO: 5、SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及/或SEQ ID NO: 8的不同之處可在於0、1或2個胺基酸取代。

【0212】除以上概述之修飾之外，可進行其他修飾。舉例而言，可藉由併入連接VH及VL域之二硫化物橋來使分子穩定(Reiter等人(1996) Nature Biotech. 14: 1239-1245)。另外，存在多種可如下文所概述進行之抗體的共價修飾。

【0213】抗體之共價修飾包括在本發明之範疇內，且一般(但未必總是)在轉譯後進行。舉例而言，抗體之若干類型之共價修飾藉由使抗體之特異性胺基酸殘基與能夠與所選擇的側鏈或N端或C端殘基反應之有機衍生試劑反應引入分子中。

【0214】在一些實施例中，本發明之抗CD38抗體特異性結合至CD38中之一或多個殘基或區域且亦不與具有CD38同源性之其他蛋白質交叉反應，該等蛋白質諸如BST-1 (骨髓基質細胞抗原-1)及/或Mo5，亦稱作CD157。

【0215】典型地，缺失交叉反應性意謂當藉由ELISA及/或FACS分析使用足夠量的分子在適合的分析條件下評定時，分子之間的相對競爭抑制小於約5%。

抑制CD38活性及副作用降低

【0216】所揭示之抗體可用於阻擋配位體-受體相互作用或抑制受體組分相互作用。本發明之抗CD38抗體可為「阻擋」或「中和」。術語「中和抗體」係指結合至CD38之抗體抑制CD38之生物活性，例如其與配位體相互作用之能力、酶活性、信號傳導能力及尤其其產生活化淋巴細胞之能力。CD38之生物活性之抑制可藉由此項技術中已知之若干標準活體外或活體內分析中之一或多者評定。

【0217】術語「抑制結合」及「阻擋結合」(例如當指代CD38抗體對CD38之結合之抑制/阻擋時)涵蓋部分及完全抑制/阻擋兩者。抑制/阻擋CD38抗體對CD38之結合可降低或改變在無抑制或阻擋之情況下CD38抗體結合至CD38時出現之正常水準或類型之細胞信號傳導。抑制及阻擋亦意欲包括當與抗CD38抗體接觸時，相比於配位體不與抗CD38抗體接觸，CD38抗體對CD38之結合親和力之任何可量測的降低，例如CD38抗體對CD38之結合阻擋至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%。適當地，CD38抗體對CD38之結合之阻擋可為至少約70%。適當地，CD38抗體對CD38之結合之阻擋可為至少約80%。適當地，CD38抗體對CD38之結合之阻擋可為至少約90%。

【0218】所揭示之抗CD38抗體亦可抑制細胞生長。術語「抑制生長」係指當與抗CD38抗體接觸時，相比於未與抗CD38抗體接觸之相同細胞之生長，細胞生長任何可量測的降低，例如細胞培養物之生長抑制至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%。適當地，生長抑制可為至少約70%。適當地，生長抑制可為至少約80%。適當地，生長抑制可為至少約90%。

【0219】 在一些實施例中，所揭示之抗CD38抗體能夠消耗活化淋巴細胞及漿細胞。在此情形下，術語「消耗」意謂相比於未經治療之個體，個體之活化淋巴細胞及/或漿細胞之血清水平可量測的降低。一般而言，可見至少約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%或100%之消耗。適當地，消耗可為至少50%。適當地，消耗可為至少60%。適當地，消耗可為至少70%。適當地，消耗可為至少80%。適當地，消耗可為至少90%。適當地，消耗可為100%。如下文實例中所示，本發明之抗體展現之一個特定優勢為在給藥之後此等細胞之恢復性；亦即，如一些治療所已知(例如在例如抗CD20抗體之情況下)，細胞消耗可持續較長時間段，導致非所需副作用。如本文所示，對活化淋巴細胞及/或漿細胞之作用為可恢復的。

【0220】 本發明之抗CD38抗體允許相比於先前技術抗CD38抗體降低的副作用。在一些實施例中，根據本發明使用之抗體，例如AB79不會誘發TEAE。在一些實施例中，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許相比於諸如MOR202之其他抗CD38抗體，患者群體之TEAE之發生率降低。TEAE典型地藉由級別1、2、3、4及5指代，級別1為最輕且級別5為最重TEAE。基於腫瘤學藥物之不良事件(CTCAE)標準之常見術語準則的FDA及其他指南(參見例如https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf；以及https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm；及Nilsson及Koke (2001) Drug Inform. J. 35: 1289-1299)，以下為一般如何測定此類級別。級別1為輕度：無症狀或輕度症狀；僅臨床或診斷觀測結果；指明無干預。級別2為中度：指明最小局部或非侵入性干

預；限制適齡的工具性日常生活活動(「ADL」)。級別3為重度或醫療顯著但非立即危及生命的：指明住院或住院延長；失能；限制自我護理ADL。級別4為危及生命的結果：指明緊急干預。級別5為與AE相關之死亡。

【0221】在一些實施例中，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許相比於諸如MOR202之其他抗CD38抗體，患者群體之TEAE之級別降低。在一些實施例中，相比於其他抗CD38抗體，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許TEAE級別降低，自級別5降低至級別4。在一些實施例中，相比於其他抗CD38抗體，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許TEAE級別降低，自級別4降低至級別3。在一些實施例中，相比於其他抗CD38抗體，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許TEAE級別降低，自級別3降低至級別2。在一些實施例中，相比於其他抗CD38抗體，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許TEAE級別降低，自級別2降低至級別1。

【0222】在一些實施例中，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許選自由以下組成之群的一或多個TEAE之級別降低：貧血(包括溶血性貧血)、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症、淋巴球減少症及噁心。在一些實施例中，根據本發明使用之抗體，例如AB79允許選自由以下組成之群的一或多個TEAE之出現率降低：貧血(包括溶血性貧血)、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症、淋巴球減少症及噁心。

【0223】在一些實施例中，抗CD38抗體使得RBC消耗小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%。在一些實施例中，AB79抗體使得RBC消耗小於

50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%。在一些實施例中，AB79抗體使得RBC消耗小於10%。

【0224】在一些實施例中，抗CD38抗體使得血小板消耗小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%。在一些實施例中，AB79抗體使得血小板消耗小於50%、小於40%、小於30%、小於20%、小於10%、小於5%、小於4%、小於3%、小於2%或小於1%。在一些實施例中，AB79抗體使得血小板消耗小於10%。

【0225】在一些實施例中，診斷測試用於測定貧血，包括溶血性貧血之存在及/或級別。診斷測試貧血，包括溶血性貧血，包括量測血色素含量。一般而言，血紅蛋白含量解釋如下：(i)極輕度/不存在貧血： ≥ 12.0 g/dL，(ii)輕度： $10-12$ g/dL，(iii)中度： $8-10$ g/dL，(iv)重度： $6-8$ g/dL，及(v)極重度： ≤ 6 g/dL。其他診斷測試貧血，包括溶血性貧血，包括量測結合球蛋白含量。一般而言， ≤ 25 mg/dL之結合球蛋白含量指示存在貧血，包括溶血性貧血。其他診斷測試包括直接抗球蛋白測試(DAT)(亦稱為直接庫姆斯(Coombs)測試)，其用於判定RBC是否已活體內塗佈有免疫球蛋白、補體或兩者。

【0226】在一些實施例中，診斷測試用於測定血小板減少症之存在及/或級別。一般而言，血小板減少症之診斷測試包括量測每微升(μ L)血液之血小板數目。通常，每 μ L血液存在 150×10^3 - 450×10^3 個血小板。一般而言，當每 μ L血液存在 $< 150 \times 10^3$ 個血小板時，診斷為血小板減少症。若每 μ L血液存在 $70-150 \times 10^3$ 個，則一般診斷為輕度血小板減少症。若每 μ L

存在 $20-70 \times 10^3$ 個，則一般診斷為中度血小板減少症。若每 μL 血液存在 $<20 \times 10^3$ 個，則一般診斷為重度血小板減少症。

疾病適應症

【0227】本發明之抗體、方法及劑量單位可用於多種應用中，包括治療或改善CD38相關疾病。

【0228】CD38在不成熟造血細胞中表現，在成熟細胞中下調，且在活化淋巴細胞及漿細胞中以較高水準再表現。舉例而言，較高CD38表現見於活化B細胞、漿細胞、活化CD4⁺ T細胞、活化CD8⁺ T細胞、NK細胞、NKT細胞、成熟樹突狀細胞(DC)及活化單核球中。某些病況與表現CD38之細胞相關，且某些病況與細胞表面上CD38之過度表現、高密度表現或上調表現相關。無論細胞群體表現CD38或不可藉由此項技術中已知之方法測定，例如藉由特異性結合CD38之抗體標記之給定群體中之細胞百分比的流動式細胞測量術測定或免疫組織化學分析，如下文針對診斷應用所一般描述。舉例而言，在約10-30%之細胞中偵測到CD38表現之細胞群體可視為對CD38具有較弱陽性；且在大於約30%之細胞中偵測到CD38表現之細胞群體可視為對CD38明確陽性(如Jackson等人(1988) Clin. Exp. Immunol. 72: 351-356中)，但可使用其他準則來判定細胞群體是否表現CD38。可使用此項技術中已知之方法，諸如已使用特異性結合CD38之抗體螢光標記之細胞之平均螢光強度之流動式細胞測量術量測來測定細胞表明上之表現密度。

【0229】本發明之治療性抗CD38抗體結合至CD38陽性細胞，導致此等細胞經由多重作用機制，包括CDC及ADCC路徑消耗。

【0230】此項技術中已知，某些病況與表現CD38之細胞相關，且某

些病況與細胞表面上CD38之過度表現、高密度表現或上調表現相關。無論細胞群體表現CD38或不可藉由此項技術中已知之方法測定，例如藉由特異性結合CD38之抗體標記之給定群體中之細胞百分比的流動式細胞測量術測定或免疫組織化學分析，如下文針對診斷應用所一般描述。舉例而言，在約10-30%之細胞中偵測到CD38表現之細胞群體可視為對CD38具有較弱陽性；且在大於約30%之細胞中偵測到CD38表現之細胞群體可視為對CD38明確陽性(Jackson等人(1988) *Clin. Exp. Immunol.* 72: 351-356)，但可使用其他準則來判定細胞群體是否表現CD38。可使用此項技術中已知之方法，諸如已使用特異性結合CD38之抗體螢光標記之細胞之平均螢光強度之流動式細胞測量術量測來測定細胞表明上之表現密度。

【0231】 在一個態樣中，本發明提供治療與表現CD38之細胞之增殖相關的病況之方法，其包含向患者投與醫藥學上有效量之所揭示之抗體。在一些實施例中，該病況為癌症，且在特定實施例中，癌症為血液癌症。在一些實施例中，該病況為多發性骨髓瘤、慢性淋巴母細胞白血病、慢性淋巴球性白血病、漿細胞白血病、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、B細胞淋巴瘤或伯基特淋巴瘤。在一些實施例中，該病況為多發性骨髓瘤。

【0232】 在本發明之一些實施例中，血液癌選自以下之群：慢性淋巴球性白血病、慢性骨髓性白血病、急性骨髓白血病及急性淋巴球性白血病。在本發明之一些實施例中，血液癌症為慢性淋巴球性白血病。在本發明之一些實施例中，血液癌症為慢性骨髓性白血病。在本發明之一些實施例中，血液癌症為急性骨髓白血病。在本發明之一些實施例中，血液癌症為急性淋巴球性白血病。

【0233】 在一些實施例中，該病況為多發性骨髓瘤。

【0234】 CLL為西方國家成年人最常見的白血病。CLL涉及呈現成熟淋巴細胞之克隆擴增，其涉及淋巴結及其他淋巴組織與骨髓之進行性浸潤且存在於外周血液中。B細胞形式(B-CLL)表示大部分情況。

慢性淋巴球性白血病(B-CLL)之B細胞形式

【0235】 B-CLL為特徵在於以拖延性方式歷經多年累積於骨髓及外周血液中之無反應性單株B譜系細胞之進行性增加的不可治癒疾病。CD38表現視為B-CLL之非依賴性不佳預後因子(Hamblin等人(2002) Blood 99: 1023-9)。

【0236】 B-CLL之特徵在於兩種亞型，惰性及侵襲性。此等臨床表型與免疫球蛋白重鏈可變區(IgVH)基因中之體細胞突變之存在或不存在相關。如本文所使用，惰性B-CLL係指具有突變IgVH基因及/或呈現與惰性B-CLL相關之一或多種臨床表型之個體之病症。如本文所使用，片語侵襲性B-CLL係指具有未突變IgVH基因及/或呈現與侵襲性B-CLL相關之一或多種臨床表型之個體之病症。

【0237】 B-CLL之現今標準療法為姑息劑且主要用細胞生長抑制劑氯芥苯丁酸或氟達拉濱(fludarabine)進行。當發生復發時，通常開始使用氟達拉濱、環磷醯胺以及利妥昔單抗(相對於CD20之單株抗體)或阿倫妥珠單抗(alemtuzumab) (相對於CD52之單株抗體)的組合療法。在一個研究中，具有復發性或難治性侵襲性B細胞NHL之三十五名患者經受較高劑量化學療法(HCT)，繼而在第40天開始每週利妥昔單抗375 mg/m²持續4次劑量且在第180天開始重複的額外四次劑量。利妥昔單抗輸注具有良好耐受性，僅一個3級/4級輸注相關毒性。此試驗中所提及之出人意料之不良

事件為超過一半患者(19/35名患者，其中46名3級或4級嗜中性球減少症發作；Kosmas等人(2002) *Leukemia* 16: 2004-2015，其可線上見於<https://www.nature.com/articles/2402639>)中延遲的嗜中性球減少症。在其他研究中，六名患者藉由靜脈內輸注每隔一天接受阿侖妥珠單抗，一週三次，持續12週。在每日基礎上逐漸遞增劑量(3、10且隨後30 mg)直至患者耐受。在血液科不良事件(Ishizawa等人(2017) *Jpn. J. Clin. Oncol.* 47(1): 54-60)中，主要TEAE為貧血、嗜中性球減少症(各6/6名患者)及血小板減少症(5/6名患者)。因此，存在對用減少的血液不良事件治療B-CLL之關鍵未滿足的醫學需求。在一些實施例中，提供使用所揭示之抗CD38抗體治療B-CLL之方法，且如下文所概述，此可使用包括視情況且獨立地上文藥物中之任一者的組合療法進行。

多發性骨髓瘤(mm)

【0238】多發性骨髓瘤(MM)為特徵在於骨髓中之漿細胞之贅生性增殖之B細胞譜系之惡性病。健康志願者中之藥理學發現支持MM中之進一步研究(Fedyk等人(2018) *Blood* 132:3249，以全文引用之方式併入本文中)。骨髓瘤細胞增殖造成多種作用，包括骨骼中之溶解損傷(孔洞)、降低的紅血球數目、產生異常蛋白質(伴隨腎臟、神經及其他器官之損傷)、降低的免疫系統功能及提高的血液鈣水準(高鈣血症)。目前治療選項包括化學療法，較佳與自體幹細胞移植(ASCT)相關(當可能時)。此等治療方案展現中等反應率。然而，僅觀測到總存活率之邊際變化且中值存活期為約3年。因此，存在對治療多發性骨髓瘤之關鍵未滿足的醫學需求。在一些實施例中，提供使用所揭示之抗體治療多發性骨髓瘤之方法。

意義不明的單株球蛋白症(MGUS)及鬱積型多發性骨髓瘤(SMM)

【0239】意義不明的單株球蛋白症(MGUS)及鬱積型多發性骨髓瘤(SMM)為無症狀的癌前病症，其特徵在於骨髓中之單株漿細胞增殖及不存在末梢器官損傷。

【0240】鬱積型多發性骨髓瘤(SMM)為具有進展成症狀性或活性多發性骨髓瘤之高風險之漿細胞之無症狀增生性病變(Kyle等人(2007) N. Engl. J. Med. 356(25): 2582-2590)。在2003年採用定義SMM之國際共識準則且需要具有>30 g/L之M-蛋白質水準及/或>10%之骨髓純系漿細胞的患者(Internat. Myeloma Working Group (2003) Br. J. Haematol. 121: 749-757)。患者必須不具有器官或相關組織損害，諸如骨骼損傷或症狀。近期研究已鑑別出兩種亞群之SMM：i)具有進化疾病的患者及ii)具有非進化疾病之患者(Internat. Myeloma Working Group (2003) Br. J. Haematol. 121: 749-757)。

【0241】SMM類似於意義不明的單株球蛋白症(MGUS)，因為末梢器官損傷不存在(Kyle等人(2007) N. Engl. J. Med. 356(25): 2582-2590)。然而，臨床上，SMM更可能在20歲進展成活性多發性骨髓瘤或澱粉樣變性(78%機率(對於SMM)對比21%機率(對於MGUS)) (Kyle等人(2007) N. Engl. J. Med. 356(25): 2582-2590)。

【0242】定義MGUS之國際共識準則需要患者具有<30 g/L之M-蛋白質水準、<10%之骨髓漿細胞及不存在器官或相關組織損害，包括骨骼損傷或症狀(Internat. Myeloma Working Group (2003) Br. J. Haematol. 121: 749-757)。

全身性輕鏈澱粉樣變性

【0243】澱粉樣變性係指蛋白質褶疊異常疾病之家族，其中不同類

型的蛋白質聚集為細胞外不可溶原纖維。此等為複雜多系統疾病。全身性澱粉樣變性之常見類型為全身性輕鏈(AL)澱粉樣變性。(Gertz等人(2004) Am. Soc. Hematol. 2004: 257-82)。與多發性骨髓瘤一樣，AL澱粉樣變性為漿細胞贅瘤。AL澱粉樣變性為老年人之罕見進行性且致死性疾病，其起因於產生過量單株免疫球蛋白游離輕鏈之骨髓中之較小純系漿細胞群體。一旦在循環中，此等病理性輕鏈褶疊異常、聚集且沈積為內臟器官中之纖維狀材料。澱粉樣原纖維沈積物為純系漿細胞分泌之相同游離輕鏈蛋白質。(Cohen及Comenzo (2010) Am. J. Hematol. 2010: 287-94；Merlini及Bellotti (2003) New England J. Med. 349(6): 583-96；Murray等人(2010) Blood (ASH年度會議摘要)116 (21)：摘要1909)。末端器官損傷及最終死亡由此澱粉樣原纖維沈積導致。抑制純系漿細胞之療法藉由移除產生循環毒性游離輕鏈(其隨後可改良器官功能及存活期)之工廠改善AL澱粉樣變性疾病。對於全身性AL澱粉樣變性，無治療得到法規許可。所使用之藥劑為用於治療多發性骨髓瘤之彼等者。因此，存在對治療具有AL澱粉樣變性之患者之關鍵未滿足的醫學需求且靶向漿細胞上之CD38為相關治療策略。

其他CD38相關條件

【0244】本發明之抗體、方法及劑量單位可用於多種應用中，包括治療或改善CD38相關疾病，諸如與發炎相關之疾病及病況及免疫疾病，尤其與活化淋巴細胞相關之疾病。經由多重作用機制，包括CDC及ADCC路徑，本發明之抗CD38抗體結合至CD38陽性細胞，導致此等細胞，諸如活化淋巴細胞消耗。

【0245】因此，可使用本發明之抗體治療展現提高的CD38表現或提

高的CD38表現細胞數目作為疾病組分之任何自體免疫疾病。此等包括(但不限於)同種異體胰島移植物排斥反應、斑禿、僵直性脊椎炎、抗磷脂症候群、自體免疫艾迪森氏病、抗中性白血球細胞質自體抗體(ANCA)、腎上腺自體免疫疾病、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、自體免疫心肌炎、自體免疫嗜中性球減少症、自體免疫卵巢炎及睪丸炎、自體免疫血小板減少症、自體免疫蕁麻疹、白塞氏病(Behcet's disease)、大疱性類天疱瘡、心肌症、卡索氏症候群、腹雲杉皮膚炎、慢性疲勞免疫功能障礙症候群、慢性發炎性脫髓鞘多發性神經病、徹奇-斯全司症候群(Churg-Strauss syndrome)、癍痕性類天疱瘡、CREST症候群、冷凝集素病、克羅恩氏病(Crohn's disease)、皮肌炎、盤狀狼瘡、必需混合型冷凝球蛋白血症、因子VIII缺乏症、肌肉纖維疼痛-纖維肌炎、絲球體腎炎、格雷氏病(Grave's disease)、格-巴(Guillain-Barre)症候群、古德巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、移植物抗宿主病(GVHD)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、A型血友病、特發性肺纖維化、特發性血小板減少症紫癍(ITP)、IgA神經病、IgM多發性神經病、免疫介導之血小板減少症、幼年型關節炎、川崎氏病(Kawasaki's disease)、扁平苔蘚(lichen planus)、紅斑狼瘡、梅尼爾氏病(Meniere's disease)、混合型結締組織疾病、多發性硬化症、1型糖尿病、重症肌無力、尋常天疱瘡、惡性貧血、結節性多動脈炎、多軟骨炎、多腺症候群、風濕性多肌痛、多發性肌炎及皮肌炎、原發性血中丙球蛋白貧乏、原發性膽汁性肝硬化、牛皮癬、牛皮癬性關節炎、雷納德現象(Reynauld's phenomenon)、萊特爾氏症候群(Reiter's syndrome)、類風濕性關節炎、類肉瘤病、硬皮病、斯耶格倫氏症候群(Sjorgen's syndrome)、實體器官移植排斥反應、僵人症候群、全

身性紅斑性狼瘡症、全身性輕鏈澱粉樣變性、高安氏動脈炎、顱動脈炎/巨大細胞動脈炎、血栓性血小板減少症紫癜、潰瘍性結腸炎、葡萄膜炎、血管炎(諸如疱疹樣皮炎血管炎)、白斑病及韋格納氏肉芽腫病(Wegner's granulomatosis)。

【0246】 在一些實施例中，特別適用的為本發明抗體用於診斷及/或治療多種疾病之用途，包括(但不限於)自體免疫疾病，包括(但不限於)全身性紅斑性狼瘡症(SLE)、類風濕性關節炎(RA)、發炎性腸病(IBD)、潰瘍性結腸炎、全身性輕鏈澱粉樣變性及移植物抗宿主疾病。在一個態樣中，疾病為全身性紅斑性狼瘡症(SLE)。在一個態樣中，疾病為類風濕性關節炎(RA)。在一個態樣中，疾病為發炎性腸病(IBD)。在一個態樣中，疾病為潰瘍性結腸炎。在一個態樣中，疾病為移植物抗宿主疾病。在一個態樣中，疾病為全身性輕鏈澱粉樣變性。

【0247】 因此，舉例而言，可治療具有較高漿細胞含量之患者，諸如展現較高漿細胞水準之SLE患者以及顯示對基於CD20之療法無反應的RA患者。

用於活體內投與之抗體組合物

【0248】 藉由將具有所需純度之抗體與視情況選用之呈凍乾調配物或水性溶液形式之醫藥學上可接受之載劑、賦形劑或穩定劑(Remington's Pharmaceutical Sciences第16版(1980) Osol, A. Ed.)混合來製備根據本發明使用之抗體之調配物以便儲存。

【0249】 本文之調配物亦可含有超過一種為所治療之特定適應症所必需之活性成分，較佳為具有不會對彼此產生不利影響之互補活性的活性成分。舉例而言，可能需要提供具有其他特異性之抗體。替代地或另外，

組合物可包含細胞毒性劑、細胞介素、生長抑制劑及/或小分子拮抗劑。此類分子宜以對預期目的有效之量組合存在。

皮下投與

【0250】 本文所描述之抗CD38抗體，諸如AB79可以治療學上有效之足夠劑量投與，由此允許皮下投與。皮下投與為最小侵入性投與模式且視為最通用的且因此為可用於短期及長期療法之合乎需要的投與模式。在一些實施例中，可藉由注射進行皮下投與。在一些實施例中，當需要多次注射或裝置時，可旋轉注射或裝置之位點。

【0251】 因此，皮下調配物對於患者而言更容易自投與，尤其因為調配物可能在患者整個壽命期間必須定期獲取(例如早在兒童的第一年壽命開始)。此外，皮下遞送之簡易性及速度允許提高的患者順應性及更快獲得藥物治療(需要時)。因此，本文所提供之抗CD38抗體之皮下調配物提供優於先前技術之顯著益處且解決某些未滿足的需求。

【0252】 在一些實施例中，根據已知方法，經由皮下途徑向個體投與本發明之抗體。在一些實施例中，本發明之抗體可藉由皮下注射投與。在特定實施例中，將皮下調配物皮下注射至患者之相同位點中(例如向上臂、大腿前表面、腹部下部部分或上背投與)，重複或連續注射。在其他實施例中，將皮下調配物皮下注射至患者之不同或旋轉位點中。可採用調配物之單一或多次投與。

【0253】 在一些實施例中，本文所描述之皮下單位劑型可用於治療癌症。在一些實施例中，本文所描述之皮下單位劑型可用於治療血液癌症。在一些實施例中，本文所描述之皮下單位劑型可用於治療多發性骨髓瘤。

【0254】在一些實施例中，本發明之抗體具有相比於先前技術抗體提高的生體可用率。在一些實施例中，本發明之抗體之生體可用率相比於結合至人類RBC之先前技術抗體提高10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、或100%或超過100%。在一些實施例中，相比於結合至人類RBC之先前技術抗體，本發明之抗體之生體可用率為110%、120%、130%、140%、150%、160%、170%、180%、190%、200%、250%或300%或超過300%。適當地，生體可用率可提高50%。適當地，生體可用率可提高60%。適當地，生體可用率可提高70%。適當地，生體可用率可提高80%。適當地，生體可用率可提高90%。

【0255】在一些實施例中，生體可用率提高允許皮下投與。

【0256】在一些實施例中，本發明之抗體導致NK細胞、B細胞及/或T細胞之消耗。在一些實施例中，本發明之抗體允許相比於B細胞或T細胞消耗提高的NK細胞消耗。在一些實施例中，本發明之抗體允許相比於B細胞提高的NK細胞消耗，以及相比於T細胞提高的NK細胞消耗。在一些實施例中，本發明之抗體允許相比於B細胞提高的NK細胞消耗以及相比於T細胞提高的B細胞消耗。在一些實施例中，本發明之抗體允許相比於B細胞提高的NK細胞消耗及相比於T細胞提高的B細胞消耗。適當地，本發明之抗體可允許相比於CD38⁻細胞提高的CD38⁺細胞消耗。

【0257】在某些實施例中，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本文所描述之抗CD38抗體之生體可用率在至少50%與至少80%之間。在某些實施例中，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本文所描述之抗CD38抗體之生體可用率在至少60%與至少80%之間。在某些實施例中，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮

下投與之後本文所描述之抗CD38抗體之生體可用率在至少50%與至少70%之間。在某些實施例中，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本文所描述之抗CD38抗體之生體可用率在至少55%與至少65%之間。在某些實施例中，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本文所描述之抗CD38抗體之生體可用率在至少55%與至少70%之間。

【0258】在某些實施例中，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本文所描述之抗CD38抗體之生體可用率為至少40%、至少45%、至少50%、至少51%、至少52%、至少53%、至少54%、至少55%、至少56%、至少57%、至少58%、至少59%、至少60%、至少61%、至少62%、至少63%、至少64%、至少65%、至少66%、至少67%、至少68%、至少69%、至少70%、至少71%、至少72%、至少73%、至少74%、至少75%、至少76%、至少77%、至少78%、至少79%、至少80%、至少81%、至少82%、至少83%、至少84%或至少85%。適當地，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，生體可用率可為至少50%。適當地，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，生體可用率可為至少60%。適當地，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，生體可用率可為至少70%。適當地，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，生體可用率可為至少80%。適當地，相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，生體可用率可為至少90%。

【0259】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為50%-80%。

【0260】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少50%。

【0261】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少55%。

【0262】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少60%。

【0263】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少65%。

【0264】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少70%。

【0265】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少75%。

【0266】在一些實施例中，本發明提供一種方法，其中相比於相同劑量標準化之靜脈內投與，在皮下投與之後本發明之抗體之生體可用率為至少80%。

【0267】在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之抗CD38抗體之單位劑型，其中抗CD38抗體使得RBC消耗小於10%。

【0268】在一些實施例中，本發明提供包含如本文所描述之抗CD38抗體之單位劑型，其中抗CD38抗體使得血小板消耗小於10%。

【0269】在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體以單一快速注射皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每月皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每兩週皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每週皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體一週兩次皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每日皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每12小時皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每8小時皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每六小時皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每四小時皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每兩小時皮下投與。在某些實施例中，本文所描述之抗CD38抗體每小時皮下投與。

【0270】在一些實施例中，皮下單位劑型以約45 mgs至約1,800 mgs之劑量投與。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約135 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約600 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約1 200 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約45 mgs至約1,200 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約135 mgs至約1,200 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約600 mgs至約1,200 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約45 mgs至約135 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與

約45 mgs至約600 mgs之劑量的量。在一些實施例中，皮下單位劑型包含足以投與約135 mgs至約600 mgs之劑量的量。在一些實施例中，劑量以每公斤體重mgs為單位。在一些實施例中，劑量為每日劑量。

單位劑型

【0271】在一些實施例中，治療性抗CD38抗體調配為單位劑型之部分。在一些實施例中，抗CD38抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)及ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLSGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體；及包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLSGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)或具有多達三個胺基酸變化之彼等序列之變體。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)及ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序

列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)。在一些實施例中，該抗體包含：包含以下CDR胺基酸序列之重鏈：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)、ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)；及包含以下CDR胺基酸序列之輕鏈：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)。在一些實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 9具有至少80%序列一致性之胺基酸序列的重鏈。適當地，該重鏈可包含以下CDR胺基酸序列：GFTFDDYG (SEQ ID NO:3；HCDR1 AB79)、ISWNGGKT (SEQ ID NO:4；HCDR2 AB79)及ARGSLFHDSSGFYFGH (SEQ ID NO:5；HCDR3 AB79)且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 9具有至少80%序列一致性。在一些實施例中，該抗體包含：包含SEQ ID NO: 9之可變重(VH)鏈胺基酸序列之重鏈。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSDI
SWNGGKTHYVDSVKGQFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLF
HDSSGFYFGHWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLA (SEQ ID NO:9)。

【0272】 在一些實施例中，該抗體包含：包含與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈。適當地，輕鏈可包含以下CDR序列：SSNIGDNY (SEQ ID NO:6；LCDR1 AB79)、RDS (SEQ ID NO:7；LCDR2 AB79)及QSYDSSLGS (SEQ ID NO:8；LCDR3 AB79)且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO: 10具有至少80%序列一致性。在一些實施例中，該抗體包含：包含SEQ ID NO: 10之可變輕(VL)鏈胺基酸序列的輕鏈。

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQ
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGGKLT
VLGQPKANPTVTLFPPSSEEL (SEQ ID NO:10) 。

【0273】 在一些實施例中，該抗體包含：包含SEQ ID NO: 9之VH鏈胺基酸序列或如本文所描述之其變體的重鏈；及包含SEQ ID NO: 10之VL鏈胺基酸序列或如本文所描述之其變體的輕鏈。

【0274】 如此項技術中之彼等者將瞭解，可變重鏈及輕鏈可接合至人類IgG恆定域序列，一般IgG1、IgG2或IgG4。

在一些實施例中，該抗體包含具有與SEQ ID NO:11具有至少80%序列一致性之胺基酸序列的重鏈(HC)。適當地，重鏈可包含如SEQ ID NO: 3、SEQ ID NO: 4及SEQ ID NO: 5所定義之CDR序列且重鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 11具有至少80%序列一致性。在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:11之重鏈(HC)胺基酸序列。

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPGKGLEWVSDI
SWNGGKTHYVDSVKGQFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGSLF
HDSSGFYFGHWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD
YFPEPVTISWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNV
NHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLT
VLHQQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMT
KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV
DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:11) 。

【0275】 在一些實施例中，該抗體包含具有與SEQ ID NO: 12具有至少80%序列一致性之胺基酸序列的輕鏈(LC)。適當地，輕鏈可包含如SEQ ID NO: 6、SEQ ID NO: 7及SEQ ID NO: 8所定義之CDR序列且輕鏈之其餘部分可與SEQ ID NO 12具有至少80%序列一致性。在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO: 12之輕鏈(LC)胺基酸序列。

QSVLTQPPSASGTPGQRVTISCSGSSSNIGDNYVSWYQQLPGTAPKLLIYRDSQ
RPSGVPDRFSGSKSGTSASLAISGLRSEDEADYYCQSYDSSLSGSVFGGGTKLT
VLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDFYPGAVTVAWKADGSPVKA
GVETTKPSKQSNNKYAASSYLSLTPEQWKSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE
CS (SEQ ID NO:12)。

【0276】在一些實施例中，抗體包含SEQ ID NO:11之HC胺基酸序列或如本文所描述之其變體及SEQ ID NO: 12之LC胺基酸序列或如本文所描述之其變體。

【0277】在一些實施例中，包含抗CD38抗體之調配物為單位劑型。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約45 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約135 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約600 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約1,200 mgs至約1,800 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約45 mgs至約1,200 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約135 mgs至約1,200 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約600 mgs至約1,200 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約45 mgs至約135 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約45 mgs至約600 mgs之劑量的量。在一些實施例中，單位劑型包含足以投與約135 mgs至約600 mgs之劑量的量。在一些實施例中，劑量以每公斤體重mgs為單位。在一些實施例中，劑量為每日劑量。

【0278】在一些實施例中，本文所提供之抗CD38抗體單位劑型可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑及/或稀釋劑。在一些實施例中，以包含根據本發明之單位劑型之醫藥組合物提供抗CD38抗

體。適當地，該醫藥組合物可進一步包含一或多種醫藥學上可接受之賦形劑、載劑及/或稀釋劑。

【0279】調整給藥方案以提供最佳所需反應(例如治療反應)。舉例而言，可單次投與大丸劑，可隨時間分若干次投與多次劑量，或可如治療情況之緊急需要所指示而按比例減少或增加劑量。組成物可以單位劑型調配以達成易於投與及劑量均一性。在一些實施例中，如本文所使用之單位劑型可指適合以單位劑量用於待治療之個體的實體不連續單元；各單元含有經計算產生所需治療效果的預定量之活性化合物與所需醫藥載劑。

【0280】本發明之單位劑型之規格係藉由下列情況指定且直接取決於下列情況：(a)活性化合物之獨特特徵及欲獲得之特定治療作用，及(b)混配此類用於治療個體之活性化合物之技術中的固有限制。

【0281】本發明中所使用之抗CD38抗體之有效劑量及給藥方案視待治療之疾病或病況之類型及嚴重程度而定且可由熟習此項技術者決定。

【0282】在一個實施例中，藉由皮下投與以約45至約1,800 mg之每週劑量投與抗CD38抗體。適當地，每週劑量可為約135至約1,800 mg。適當地，每週劑量可為約600至約1,800 mg。適當地，每週劑量可為約1,200至約1,800 mg。適當地，每週劑量可為約45至約1,200 mg。適當地，每週劑量可為約135至約1,200 mg。適當地，每週劑量可為約600至約1,200 mg。適當地，每週劑量可為約45至約135 mg。適當地，每週劑量可為約45至約600 mg。適當地，每週劑量可為約135至約600 mg。

【0283】此類投與可重複例如1至14次，諸如3至5次。本發明中所使用之抗CD38抗體之治療有效量的例示性非限制性範圍為約45至約1,800 mg。適當地，劑量可為約135至約1,800 mg。適當地，劑量可為約600至

約1,800 mg。適當地，劑量可為約1,200至約1,800 mg。適當地，劑量可為約45至約1,200 mg。適當地，劑量可為約135至約1,200 mg。適當地，劑量可為約600至約1,200 mg。適當地，劑量可為約45至約135 mg。適當地，劑量可為約45至約600 mg。適當地，劑量可為約135至約600 mg。

【0284】作為非限制性實例，根據本發明之治療可以每天、治療開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39或40天中之至少一者，或替代地，1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19或20週中之至少一者或其任何組合，約45至約1,800 mg，諸如45、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、600、620、640、660、680、700、720、740、760、780、800、820、840、860、880、900、920、940、960、980、1000、1020、1040、1060、1080、1100、1120、1140、1160、1180、1200、1220、1240、1260、1280、1300、1320、1340、1360、1380、1400、1420、1440、1460、1480、1500、1520、1540、1560、1580、1600、1620、1640、1660、1680、1700、1720、1740、1760、1780或1800 mg之量的抗體每日劑量形式提供，使用每24、18、12、8、6、4、2或1小時或其任何組合之單次或分次給藥。適當地，每日劑量可為約45 mg。適當地，每日劑量可為約100 mg。適當地，每日劑量可為約135 mg。適當地，每日劑量可為約150 mg。適當地，每日劑量可為約200 mg。適當地，每日劑量可為約300 mg。適當地，每日劑量可為約400

mg。適當地，每日劑量可為約500 mg。適當地，每日劑量可為約600 mg。適當地，每日劑量可為約700 mg。適當地，每日劑量可為約800 mg。適當地，每日劑量可為約900 mg。適當地，每日劑量可為約1000 mg。適當地，每日劑量可為約1100 mg。適當地，每日劑量可為約1200 mg。適當地，每日劑量可為約1300 mg。適當地，每日劑量可為約1400 mg。適當地，每日劑量可為約1500 mg。適當地，每日劑量可為約1600 mg。適當地，每日劑量可為約1700 mg。適當地，每日劑量可為約1800 mg。

【0285】在一個實施例中，抗CD38抗體以約45至約1,800 mg之每週劑量投與。適當地，每週劑量可為約135至約1,800 mg。適當地，每週劑量可為約600至約1,800 mg。適當地，每週劑量可為約1,200至約1,800 mg。適當地，每週劑量可為約45至約1,200 mg。適當地，每週劑量可為約135至約1,200 mg。適當地，每週劑量可為約600至約1,200 mg。適當地，每週劑量可為約45至約135 mg。適當地，每週劑量可為約45至約600 mg。適當地，每週劑量可為約135至約600 mg。此類投與可重複例如1至14次，諸如3至5次。可藉由在1至24小時，諸如1至12小時之時間段內連續輸注進行投與。此類方案可視需要，例如在6個月或12個月之後重複一次或多次。可藉由量測投與後血液中之本發明化合物之量，例如藉由獲取生物樣品及使用靶向抗CD38抗體之抗原結合區之抗個體基因型抗體來測定或調節劑量。

【0286】在一個實施例中，治療性抗體濃度調配為100 mg/ml。在一些實施例中，在大腿、腹部或手臂中注射1.75 mL、2.0 mL、2.25 mL或2.5 mL體積。在一些實施例中，在大腿或腹部中注射1.75 mL、2.0 mL、

2.25 mL或2.5 mL體積。在一些實施例中，在大腿或腹部中注射2.25 mL體積。在一些實施例中，在4、6、8或10小時時間段內投與劑量。在一些實施例中，在8小時時間段內投與劑量。在一些實施例中，投與2、4、6或8次劑量。在一些實施例中，每2小時投與劑量。

【0287】在另一實施例中，每週一次投與抗CD38抗體，持續2至12週。適當地，可每週一次投與抗體，諸如持續3至10週。適當地，可每週一次投與抗體，諸如持續4至8週。適當地，可每週一次投與抗體，諸如持續5至7週。

【0288】在一個實施例中，以隨時間推移變化之頻率皮下投與抗CD38抗體。適當地，抗體可每週一次持續8週，隨後每2週一次持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期投與直至觀測到不可接受的毒性或個體歸因於其他原因退出。

【0289】在一個實施例中，藉由維持療法投與抗CD38抗體，諸如例如一週一次持續6個月或超過6個月之時間段。

【0290】在一個實施例中，藉由包括一次輸注抗CD38抗體，繼而輸注與放射性同位素共軛之抗CD38抗體的方案投與抗CD38抗體。可重複方案，例如7至9天後。

【0291】在一個實施例中，本發明提供包含如本文所描述之抗CD38抗體之單位劑型，其中抗CD38抗體使得RBC消耗小於10%。

【0292】在一個實施例中，本發明提供包含如本文所描述之抗CD38抗體之單位劑型，其中抗CD38抗體使得血小板消耗小於10%。

【0293】在一些實施例中，根據本發明使用之抗CD38抗體與一或多種額外治療劑，例如化學治療劑組合使用。DNA損傷化學治療劑之非限

制性實例包括拓撲異構酶I抑制劑(例如伊立替康(irinotecan)、拓撲替康(topotecan)、喜樹鹼(camptothecin)及其類似物或代謝物，及小紅莓(doxorubicin))；拓撲異構酶II抑制劑(例如依託泊苷(etoposide)、替尼泊苷(teniposide)及道諾黴素(daunorubicin))；烷基化劑(例如美法侖(melphalan)、氮芥苯丁酸、白消安(busulfan)、噻替派(thiotepa)、異環磷醯胺、卡莫司汀(carmustine)、洛莫司汀(lomustine)、司莫司汀(semustine)、鏈脲菌素(streptozocin)、達卡巴嗪(decarbazine)、甲胺喋呤(methotrexate)、絲裂黴素C及環磷醯胺)；DNA嵌入劑(例如順鉑(cisplatin)、奧賽力鉑(oxaliplatin)及卡鉑(carboplatin))；DNA嵌入劑及自由基產生劑，諸如博萊黴素(bleomycin)；及核苷模擬物(例如5-氟尿嘧啶、卡培他濱(capecitabine)、吉西他濱(gemcitabine)、氟達拉濱(fludarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、巯基嘌呤、硫鳥嘌呤、噴司他丁(pentostatin)及羥基脲)。

【0294】破壞細胞複製之化學治療劑包括：太平洋紫杉醇(paclitaxel)、多烯紫杉醇(docetaxel)及相關類似物；長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastin)及相關類似物；沙立度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)及相關類似物(例如CC-5013及CC-4047)；蛋白質酪胺酸激酶抑制劑(例如甲磺酸伊馬替尼(imatinib mesylate)及吉非替尼(gefitinib))；蛋白酶體抑制劑(例如硼替佐米(bortezomib))；NF- κ B抑制劑，包括I κ B激酶抑制劑；結合至癌症中過度表現、不適當地表現或活化之蛋白質且從而下調細胞複製之抗體(例如曲妥珠單抗(trastuzumab)、利妥昔單抗、西妥昔單抗(cetuximab)及貝伐單抗(bevacizumab))；及已知在癌症中上調、過度表現、不適當地表現或活

化之蛋白質或酶之其他抑制劑，該抑制下調細胞複製。

【0295】在一些實施例中，本發明之抗體可在Velcade® (硼替佐米) 治療之前、同時或之後使用。

治療模式

【0296】在本發明之方法中，療法用於提供相對於疾病或病況之陽性治療反應。術語「陽性治療反應」係指疾病或病況改善及/或與疾病或病況相關之症狀改善。舉例而言，陽性治療反應將係指以下疾病改善中之一或多者：(1)贅生性細胞之數目降低；(2)贅生性細胞死亡提高；(3)贅生性細胞存活期抑制；(5)腫瘤生長抑制(亦即，在一定程度上減緩，較佳中斷)；(6)患者存活率提高；及(7)與疾病或病況相關之一或多個症狀一定減輕。

【0297】任何給定疾病或病況中之陽性治療反應可藉由特定針對於疾病或病況之標準化反應準則測定。腫瘤反應可使用篩選技術評定腫瘤形態變化(亦即，總體腫瘤負荷、腫瘤尺寸及其類似者)，該等技術諸如磁共振成像(MRI)掃描、x放射成像、電腦斷層攝影術(CT)掃描、骨骼掃描成像、內窺鏡檢查及腫瘤活組織檢查取樣，包括骨髓抽吸(BMA)及循環中之腫瘤細胞計數。

【0298】除此等陽性治療反應以外，進行治療之個體可在與疾病相關之症狀中經歷有益改善作用。對於B細胞腫瘤，個體可經歷所謂的B症狀減少，例如盜汗、發熱、體重減輕及/或蕁麻疹。對於癌前病況，抗CD38治療性抗體之療法可能阻擋及/或延長產生相關惡性病況，例如罹患意義不明的單株球蛋白症(MGUS)之個體中產生多發性骨髓瘤之前的時間。

【0299】疾病改善可表徵為完全反應。術語「完全反應」係指任何此前異常的放射研究、骨髓及腦脊髓液(CSF)正常化或異常單株蛋白質(在骨髓瘤之情況下)的臨床上無可偵測之疾病。

【0300】此類反應可在根據本發明之方法之治療後持續至少4至8週，或至少6至8週。替代地，疾病改善可歸類為部分反應。術語「部分反應」可指在新損傷不存在下所有可量測之腫瘤負荷(亦即，個體中存在之惡性細胞之數目或異常單株蛋白質之腫瘤質量或數量之量測到的整體)之至少約50%減少，其可持續4至8週，或6至8週。

【0301】根據本發明之治療包括「治療有效量」之所使用之藥物。

【0302】術語「治療有效量」及「治療有效劑量」係指在實現所需治療結果所需之劑量及時間段下，足以減輕或改善病症或其一或多個症狀之嚴重程度及/或持續時間；預防病症進展；使得病症消退；預防與病症相關之一或多個症狀之復發、發展、發作或進展；或增強或改良其他療法(例如預防劑或治療劑)之預防或治療效果的療法之量。可根據諸如以下因素改變治療有效量：個體之疾病病狀、年齡、性別及體重及藥物在個體內誘發所需反應之能力。治療有效量亦為抗體或抗體部分之治療有益作用超過任何毒性或有害作用的量。腫瘤療法之抗體之「治療有效量」可藉由其使疾病進展穩定化之能力量測。可在預測人類腫瘤中之療效的動物模型系統中評估化合物抑制癌症的能力。

【0303】替代地，組合物之此特性可藉由利用熟習此項技術者已知之活體外分析檢查化合物之抑制細胞生長或誘發細胞凋亡之能力來評估。治療有效量之治療化合物可減少腫瘤尺寸，或以其他方式改善個體之症狀。一般熟習此項技術者將能夠基於諸如以下之因素來測定此類量：個體

尺寸、個體症狀之嚴重程度及所選之特定組合物或投與途徑。

抗CD38抗體套組

【0304】在本發明之另一態樣中，提供用於治療與血液癌症相關之疾病或病況的套組。在一個實施例中，該套組包含一定劑量之本文所描述之抗CD38抗體，諸如AB79。在一些實施例中，本文所提供之套組可含有一或多個劑量之如本文所提供之液體或凍乾調配物。當該等套組包含本文所描述之抗CD38抗體，諸如AB79之凍乾調配物時，一般套組將亦含有用於復原液體調配物之適合的液體，例如無菌水或醫藥學上可接受之緩衝液。在一些實施例中，套組可包含預封裝於保健用專業人員或家庭用皮下投與注射器中之本文所描述之抗CD38抗體調配物。

【0305】在某些實施例中，套組將用於本文所描述之抗CD38抗體，諸如AB79之單次投與或劑量。在其他實施例中，套組可含有多次劑量之用於皮下投與之本文所描述之抗CD38抗體，諸如AB79。在一個實施例中，套組可包含預封裝於保健用專業人員或家庭用皮下投與注射器中之本文所描述之抗CD38抗體調配物。

製品

【0306】在其他實施例中，提供含有適用於治療上文所描述之病症之材料的製品。製品包含容器及標籤。適合的容器包括例如瓶子、小瓶、注射器及試管。容器可由諸如玻璃或塑膠之多種材料形成。容器容納對於治療病狀有效之組合物且可具有無菌入口(例如容器可為靜脈內溶液袋或具有皮下注射針可刺穿之塞子的小瓶)。組合物中之活性劑為抗體。容器上或與容器相關聯之標籤指示該組合物用於治療所選病況。製品可進一步包含第二容器，其包含醫藥學上可接受之緩衝液，諸如磷酸鹽緩衝鹽水、

林格氏溶液(Ringer's solution)及右旋糖溶液。其可進一步包括自商業及使用者的觀點來看合乎需要的其他材料，包括其他緩衝液、稀釋劑、過濾器、針、注射器及帶有使用說明書之藥品說明書。

實例

實例1：食蟹獼猴中抗CD38抗體之基於模型之特徵

【0307】抗CD38抗體AB79結合食蟹獼猴(獼猴) CD38，將其與達土木單抗(Darzalex™) (最近批准用於治療多發性骨髓瘤之細胞溶解CD38單株抗體)區分開。此特有功能支持臨床前研究使用獼猴來表徵AB79藥物動力學(PK)、藥效動力學(PD)及安全。為此目的，開發分析以量測藥物濃度、免疫原性，且定量獼猴血液中之T、B及NK淋巴細胞。吾等評定8個藥理學及毒理學臨床前研究中之此等參數。在所測試之細胞群體中，CD38在NK細胞上最高度表現；因此，吾等假定NK細胞上之藥物作用最接近考慮之靶細胞、漿母細胞、漿細胞及其他活化淋巴細胞上之作用。

【0308】自8個健康猴中之研究，使用0.03-100 mg/kg之劑量範圍及描述藥物動力學之數學模型收集資料，且開發細胞類型中之每一者之曝露-作用關係。NK細胞消耗鑑別為AB79之最敏感藥效動力學作用。此消耗用轉換模型(消耗速率上， $EC_{50}=34.8 \mu\text{g/mL}$)描述且用0.3 mg/kg之IV劑量實現完全消耗。亦觀測到使用直接反應模型($EC_{50}=9.43 \mu\text{g/mL}$)之T細胞計數之中間作用及使用4傳輸腔室模型之B細胞計數(消耗速率上， $EC_{50}=19.3 \mu\text{g/mL}$)。此等分析證實以下觀測結果：所量測之淋巴細胞亞群中之每一者以不同速率被AB79清除且需要不同時間跨度以消耗血液腔室。

數學模型描述PK及PD資料為獲得藥物曝露與作用之間的關係之機理

及定量洞察的適用的工具(Friberg等人(2002) J. Clin. Oncol. 20: 4713-4721 ; Mager等人(2003) Drug Metab. Dispos. 31: 510-518 ; Han及Zhou (2011) Ther. Deliv. 2: 359-368) 。可利用包括分佈及消除、猴與人類之間的生理及基因類似性之IgG抗體典型的PK特徵來解釋AB79藥理學(Glassman及Balthasar (2014) Cancer Biol. Med. 11: 20-33 ; Kamath (2016) Drug Discov. Today Technol. 21-22: 75-83) 。另外，已成功地應用彼等模型以預測健康人類個體中之PK濃度及PD作用(Han及Zhou (2011) Ther. Deliv. 2:359-368) 。

【0309】

材料及方法

【0310】猴研究概述以時間次序展示於表3中。主要進行單次劑量研究2、7及8來評估靜脈內(IV)及皮下(SC)投與之AB79之PK及PD。進行重複劑量研究以評估在GLP條件下包括兩個4週研究(研究1及3)及三個13週研究之安全、PK及PD(研究4、5及6)。在13週研究5中，發生給藥誤差。最低劑量組之動物在一個時刻(第二劑量)接受0.01 mg/kg而非預期0.1 mg/kg，且隨後持續0.1 mg/kg。將此等資料添加至具有實際上投與之給藥量之正確資訊的資料集中。研究6重複研究5之0.1 mg/kg QW組之較低劑量。根據美國國家衛生研究院採用及頒佈之實驗室動物護理及使用指南進行所有動物研究。

表3.時間次序之AB79猴研究

研究號	研究描述	動物數(雌性，雄性)	劑量(mg/kg)	每個動物之樣品數目(PK/PD)
1	第1天(1 mg/kg) + 第28天(2 mg/kg) ，IV，PK，PD	6 (0, 6)	plc, 1, 2	19/10
2	單次劑量，IV，PK，PD	9 (0, 9)	plc, 0.3, 3	14/9
3	4週有毒，每週一次，IV，PK，PD	12 (4, 8)	plc, 1, 30, 100	15/8
4	13週有毒，q2wk，IV，PK，PD	40 (20, 20)	plc, 3, 30, 80	47/29
5	13週有毒，每週一次，IV，PK，PD	52 (26, 26)	plc, 0.1, 0.3, 1	31/9
6	13週有毒，每週一次，IV，PK，PD	20 (20, 0)	plc, 0.1	31/10
7	單次劑量，IV/SC，PK，PD	12 (12, 0)	0.1, 0.3, 1	16/16
8	單次劑量，IV/SC，PK，PD	24 (24, 0)	0.03, 0.1, 0.3	19/19

IV：靜脈內30分鐘輸注(研究1至4)或快速注射(研究5至8)，SC：皮下注射(研究7之第4組及研究8)之第3組，PK：密集PK取樣，PD：全血之密集取樣用於流式細胞測量術分析，得到T、B及NK細胞之細胞計數資料。plc-安慰劑，「4週」或「13週」描述治療持續時間，有毒：毒理學研究，q2wk：每隔一週給藥時程。

生物分析

【0311】使用藉由Charles River Laboratories (Reno, NV)開發及進行之驗證方法分析PK。簡言之，在猴血清中使用間接酶聯結免疫吸附劑分析(ELISA)量測AB79之濃度。96孔微量滴定格式塗佈有針對AB79之抗個體基因型抗體。將各種濃度下之坯料、標準物及含有AB79之品質控制(QC)樣品添加至培養盤中且在室溫(RT)下培育55-65分鐘。在洗滌微量滴定盤之後，添加過氧化酶共軛親和純化小鼠抗人類IgG (過氧化酶親和純化小鼠抗人類IgG，Fcγ片段特異性；Jackson ImmunoResearch)，且在培養盤上培育額外55-65分鐘。再次洗滌培養盤，且將四甲基聯苯胺(TMB)添加至孔中以產生發色團，且藉由添加停止溶液(2 N硫酸)停止顏色產

生。使用SPECTRAmax®190微量培養盤讀取器(分子裝置)來量測450 nm處之吸收率且使用4參數邏輯加權($1/y^2$)標準校準曲線計算AB79濃度。在研究1 (表3)中，血清中之AB79之定量下限(LLOQ)為0.061 µg/mL，且在所有其他研究中，其為0.05 µg/mL。

測定抗AB79抗體(免疫原性)

【0312】使用藉由Charles River Laboratories (Reno, NV)驗證及進行之定性電化學發光(ECL)方法分析猴血清之抗藥物抗體(ADA)篩選。簡言之，將未經稀釋之血清樣品與300 mM乙酸一起培育。在生物素化AB79之混合物中培育酸解離樣品，用SULFO-TAG (Meso Scale Diagnostics，在Charles River Laboratories標記) 及1.5 M Trizma基質標記AB79以中和酸且形成免疫複合物。隨後將此複合物添加至抗生蛋白鏈菌素塗佈之MSD培養盤(Meso Scale Diagnostics)中且使其結合。在洗滌之後，藉由將MSD讀取緩衝液T (Meso Scale Diagnostics)添加至培養盤中及SULFO-TAG™之後續激發，經由Ru(bpy)₃之電化學反應物以產生使用MSD Sector 6000 (Meso Scale Diagnostics)讀取之螢光(光)來偵測複合物。螢光數量與個體樣品血清中存在之猴抗AB79抗體水準相關。

血細胞特徵

【0313】為了評估及比較人類與猴之間的AB79結合水準，將各自之血液樣品收集至肝素鈉試管中。將血液等分試樣(100 µL)與適當體積的抗體(圖1)混合且在室溫下在暗處培育15-20分鐘。在培育之後，添加1 mL BD FACS溶胞(1×；BD Biosciences; San Jose, CA)以溶解紅血球且在室溫下在暗處培育細胞10分鐘，隨後離心，傾析且再懸浮於1 mL具有牛血清白蛋白之染色緩衝液(BD Biosciences)中。第二次離心細胞，傾析及

250 μ L Flow Fix (1%多聚甲醛於無鈣及鎂杜爾貝科氏-PBS (Life Technologies, Carlsbad, CA)中且藉由流動式細胞測量術分析使用 FACSCanto™ II流式細胞儀(BD Biosciences)量測螢光。量測猴NK細胞(CD3⁻, CD159a⁺)、B細胞(CD3⁻, CD20⁺)及T細胞(CD3⁺)及人類NK細胞(CD3⁻, CD16/CD56⁺)、B細胞(CD3⁻, CD19⁺)及T細胞(CD3⁺)。使用利用Rainbow Beads (Spherotech; Lake Forest, IL)產生之標準曲線，將各細胞群體之AB79染色之平均螢光強度轉化成等效可溶性螢光(MOEF)之分子之單位。

【0314】在表3中概述之研究中，染色細胞且使用藉由Charles River Laboratories (Reno, NV)開發及進行之驗證方法進行分析。在AB79治療之前及之後多次將猴血液樣品收集至肝素鈉試管中，且藉由流動式細胞測量術分析，使用FACSCanto™ II流式細胞儀(BD Biosciences)量測特異性淋巴細胞群體。將市售抗體及CD38抗體(Ab19；美國專利第8,362,211號)滴定至最佳濃度以用於染色。鑑別猴CD38⁺/⁻、T細胞(CD3⁺)、B細胞(CD3⁻/CD20⁺)及自然殺手(NK)細胞(CD3/CD20⁻/CD16⁺)群體且使用CD45TruCount™試管(BD Biosciences)定量淋巴細胞。將約100 μ L等分試樣之各血液樣品置放於96孔盤之適當孔中且以指定體積添加抗體，混合且在室溫下在暗處培育最少30分鐘。在培育之後，裂解紅血球，且混合樣品且在室溫下在暗處培育額外10分鐘。離心培養盤且傾析上清液。隨後使細胞集結粒再懸浮於1,800 μ L染劑緩衝液中，混合樣品，離心且傾析上清液。使細胞集結粒再懸浮於500 μ L具有胎牛血清之染劑緩衝液中且將約300 μ L細胞懸浮液轉移至96孔v型底培養盆以用於分析。NK細胞百分比以及全部T細胞及B細胞之彼等者應用於用TruCount™試管(BD

Biosciences; San Jose, CA)獲得之細胞計數值且用於測定各細胞群體之絕對細胞計數。在研究1至4中，在基線處用經標記之抗CD38抗體AB79或Ab19評定CD38+ NK、B及T細胞亞群(圖1)。儘管TSF-19結合至不同抗原決定基，結果極其類似且因此未單獨呈現。立即分析經處理之樣品。

PK模型開發

【0315】在PK模型開發期間，研究一個、兩個及三個腔室模型結構。兩個腔室模型明顯優於一個腔室模型，如藉由擬合優度(GOF)曲線圖及目標函數值(OFV)降低所判斷。基於診斷曲線圖之視覺檢測，引入第三腔室不需要充分描述資料。使用分對數轉化 $F = \exp(PAR) / (1 + \exp(PAR))$ 建模生體可用率(F)，其中 PAR 表示模型參數，以確保估值界定於0與1之間用靶向介導之藥物處置(TMDD)方法之半穩態(QSS)近似模型建模較低濃度下之非線性PK (Gibiansky及Gibiansky (2009) Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 5: 803-812)。

【0316】該模型之示意性圖示提供於圖3C中。對於QSS近似，吾等假定游離藥物C、靶R及藥物靶複合物RC之穩態濃度確定相比於所有其他方法極快速。此暗示，結合方法用解離及內化方法均衡且以下等式以適當的單位保持： $K_{\text{合}} * C * R = (K_{\text{離}} + K_{\text{內化}}) * RC$ ，其中 $K_{\text{合}}$ 表示結合速率常數且 $K_{\text{離}}$ 表示解離速率常數且 $K_{\text{內化}}$ 表示內化速率常數。

【0317】研究所有參數之個體間可變性(BSV)且用以下類型之指數模型建模： $PAR_i = TVPAR * e^{ETAPAR_i}$ ，其中 PAR_i 為個體且 $TVPAR$ 為典型的參數估計值且 $ETAPAR_i$ 為個體 i 之偏差估計值。假定 $ETAPAR_i$ 值遵循具有平均值零之常態分佈。用組合相加及比例誤差模型描述殘差(Beal及Sheiner (1992) NONMEM User Guides,在加利福尼亞州加利福尼亞大學)。

【0318】研究以下參數以鑑別AB79之PK之潛在共變量效應：體重、性別、劑量、投與途徑及研究。

PK-PD模型開發

【0319】對於三個細胞類型中之每一者，單獨地進行PK-PD模型開發。應注意，對於模型開發，未利用接近藥物投與(給藥後<8小時)之量測結果，因為其受潛在地歸因於短時間量內獲取之多個血液樣品之非特異性藥物非依賴性作用影響(圖4)。PK模型及參數估計值固定。測試各種形式之轉換、傳輸腔室及直接反應模型(Friberg等人(2002) J. Clin. Oncol. 20: 4713-4721；Mager等人(2003) Drug Metab. Dispos. 31: 510-518)。在轉換模型中，以具有或不具有Hill因子之Emax類型模型形式在細胞消除速率上引入藥物作用。在吾等符號中，Emax模型為以下形式之藥物濃度 c 之函數 f ： $f(c) = EMAX * c^H / (c^H + C50^H)$ ， $EMAX$ 表示最大作用， $C50$ 表示實現一半最大作用所處之濃度，且 H 表示Hill因子。在傳輸腔室模型(TCM)中，引入且測試藥物對不同位置之作用：增殖速率、循環細胞及第三傳輸腔室。此外，亦測試此等作用之組合且無論資料是否支持自循環至增殖速率之回饋機制之存在。另外，測試具有或不具有Hill因子之Emax類型直接反應模型以描述藥物濃度作用曲線。

【0320】引入隨機作用參數以估計基線細胞計數、細胞生產速率(KIN)、傳輸腔室模型(MTT)中之傳輸時間、C50及EMAX之個體間可變性。資料集中提供個體平均基線細胞水準(BL行)。此用作模型中之典型值。添加隨機作用參數以基於個體之所有量測來實現個體基線估計值之調節。PD殘差用比例誤差模型描述。

【0321】對於模型驗證，在建模(PK及PK-PD)過程期間，OFV、標

準差、GOF曲線圖及個體預測對比資料曲線圖用於評定該等模型且將其與替代者進行比較。

【0322】利用以下套裝軟體：NONMEM (版本7.2)、KIWI (版本1.6)、Berkeley Madonna (版本8.3.14)、PSN (版本4)及R (版本3.3.0)。

資料集準備

【0323】自8個猴研究收集數據集，以單一格式重組且合併成三個單獨NONMEM可讀PK-PD數據集。三個數據集中之每一者含有猴之單獨特徵(研究、ID、群組、體重、性別)、給藥資訊、PK及NK、B或T細胞資料。對於對照組之動物，僅將細胞計數而非PK資料添加至數據集中，隱含地假定無AB79之血清水平。在各觀測結果之單獨行中添加關於抗藥免疫原性狀態(ADA) (亦即，含有定量量測結果之TITER及0/1-標籤可變ADAF (ADAF=1，若ADA影響AB79之濃度，ADAF=0，若其不影響))的時間分辨資訊。在不同研究中用不同方法說明書量測ADA效價，且因此，在不同研究之間，未對值進行定量直接對比。為了在所有研究期間以始終如一的方式利用ADA資訊，單獨地針對各動物應用以下程序：與起初量測之水準相比，7天後時間點提高之ADA效價考慮為ADA陽性且標記在資料集中(ADAF=1)。若樣品在一個時間點標記為ADA陽性，則在此動物中該時間點後獲取之所有樣品亦標記為ADA陽性，與量測到的效價無關。在模型開發期間，ADA陽性觀測結果未用於參數評估。應注意，自受ADA影響之PK濃度之取樣時間點的PD量測結果亦用ADAF=1標記。

【0324】對於細胞計數資料，各細胞類型(NK、B及T細胞)之單獨基線值經計算為給定動物之所有可供使用的劑量前量測結果之平均值。在大部分研究中，此為單一量測結果。隨後添加各動物之基線值作為在第一次

給藥事件(TIME=0)時的觀測結果且作為對應動物之各觀測結果之BL行中之恆定值。基於此基線值，計算各觀測到之細胞計數之基線百分比且添加至資料集中。

按比例調整猴PK參數

【0325】最終PK及PK-PD模型用作開始點以首先模擬人類臨床試驗中之PK及PK-PD圖譜。治療性單株抗體之資料之比較分析已展示，來源於猴研究之PK參數可按比例調整以預測具有可接受的準確度之人類PK圖譜(Han及Zhou (2011) Ther. Deliv. 2: 359-368)。出版物表明，使用0.85之固定冪數，可確實地預測單株抗體之人類清除率。因此，應用此關係式以按比例調整人類清除率參數(CL，Q)，而使用體重(BW)之間的直接關係式按比例調整體積參數(VC，VP)：

$$CL_{\text{人類}} = CL_{\text{動物}} \cdot \left(\frac{BW_{\text{人類}}}{BW_{\text{動物}}} \right)^{0.85}$$
$$V_{\text{人類}} = V_{\text{動物}} \cdot \frac{BW_{\text{人類}}}{BW_{\text{動物}}}$$

結果

AB79之藥物動力學

【0326】自健康猴中之所有8個研究收集PK資料集，排除安慰劑群組(表3)。總共，該集含有來自140隻動物之資料，其中58隻為雄性且82隻為雌性。所研究之動物之體重在2.1至4.7 kg範圍內且劑量在每kg體重(mg/kg) 0.03至100 mg範圍內。在研究7之一個群組及研究8之三個群組中，SC投與0.03、0.1、0.3及1 mg/kg之劑量(總共15隻動物)。收集之資料集含有2,199個大於LLOQ之可量測之PK觀測結果(圖3A，3B)。與AB79濃度並行地，評定ADA。229 發現PK觀測結果受ADA影響(圖5)。在第一劑量之後最密集地取樣PK且即使在長期毒理學研究中，大部分動

物在第98天之前終止。僅研究4包括恢復群組且吾等可僅自4隻動物搜集PK資料，2隻來自80 mg/kg群組且一隻來自30 mg/kg及3 mg/kg群組中之每一者(圖3B)。

【0327】起初，對於猴研究中之每一者，使用標準非分室技術(NCA)進行PK分析。基於單次劑量研究(IV快速注射或30分鐘IV輸注)，在末期期間之分佈體積(V_z)計算為在64至116 mL/kg範圍內，清除率為6.04至14.7毫升/公斤/天，且最終消除半衰期($T_{1/2}$)為4.75至11.2天。在廣泛範圍內發現濃度時間曲線下面積(AUC)及最大濃度(C_{max})值隨著劑量按比例提高。僅最低劑量群組(<1 mg/kg，圖3D-3F)之PK圖譜提供在低於0.5 $\mu\text{g/mL}$ 之濃度下非線性強化清除率可能起因於靶介導機制(TMDD)之證據(Kamath (2016) Drug Discov. Today Technol. 21-22: 75-83)。基於排除兩個最低劑量群組之所有猴研究資料(劑量>0.3 mg/kg)，建構線性二室模型。當模擬最低劑量群組之PK且與量測濃度重疊時，顯而易見，線性模型過度預測濃度(圖3D-3F)。

【0328】在單次劑量SC投與之後可獲得的PK資料揭示，相對於相同劑量之IV群組，SC中之 C_{max} 低70-80%，且AUC為相當的。觀測到雄性與雌性猴之間的PK參數無差異。此等初始分析結果用作模型開發之開始點。

PK模型開發

【0329】用單一IV劑量資料開始模型開發，且隨後利用更複雜資料逐漸延伸初始模型。與其他治療性抗體類似，PK大體上遵循線性二室模型(Kamath (2016) Drug Discov. Today Technol. 21-22: 75-83)。用半穩態(QSS)近似模型建模較低濃度下描述加速清除率之非線性消除組分

(TMDD) (Gibiansky及Gibiansky (2009) Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 5: 803-812)。假設藥物靶向締合方法與藥物解離、分佈及消除及靶向之過程相比快得多，且藥物靶向複合物消除簡化TMDD模型(圖3，表4)。較低濃度下之資料量相對較小以使得所有參數未在軟體程序之單次評估運行中估算出。因此，藉由集中於較低單次劑量研究7及8之資料，首先估算TMDD模型之參數。所得TMDD參數估計值隨後在整個資料集最終估算期間保持不變(表4)。

【0330】表4.群體PK建模結果、參數估計值及標準差百分比 (SEM%)

參數	最終參數估計值		個體間可變性/殘差可變性	
	典型值	SEM%	量值	SEM%
F	0.227	121	NE	-
K _A (L/天)	0.399	20.5	42.1 %CV	53.8
CL (L/天)	0.0187	5.17	42.9 %CV	20.1
V _C (L)	0.141	3.23	19.8 %CV	22.5
Q (L/天)	0.127	14.7	NE	-
V _P (L)	0.127	6.45	39.4 %CV	20.8
K _{INT} (1/天)	0.1	不變	49.3 %CV	36.7*
K _{SS} (1/天)	5.68	38.7*	NE	-
K _{SYN} (u/L/天) ^{\$}	0.04	不變	NE	-
K _{DEG} (1/天)	0.00452	30.1*	NE	-
V _C 上ROUT	-0.697	6.51	NE	-
RV相加	3.17E-04	21.2	0.0178 SD	-
RV維持	0.0677	1.58	26.0 %CV	-
目標函數之最小值= 5748.412				

^{\$}K_{SYN}為受體CD38之合成速率。因為實際濃度量測結果或關於CD38之活體內合成或降解速率的資訊不可獲得，「u」用作一定未知量的CD38之單位。

*TMDD參數之估計值及標準差自集中於較低劑量群組資料之單獨運行增加，且隨後對於其他PK參數之最終評估不變。NE：未估算。

【0331】當添加SC群組資料時，獲得吸收參數K_A及F之估計值。所有SC資料均來自研究7及8之四個較低單次劑量群組。此等較低劑量(≤1

mg/kg)覆蓋臨床上相關範圍，但可能限制較高劑量之參數估計值之普遍性。

【0332】用指數模型描述PK參數之個體間可變性(BSV)。吸收速率(K_A)、清除率(CL)及外周分佈體積(V_P)具有約40%之估算BSV及約20%之中央分佈體積(V_C) (表4)。共變量分析鑑別投與途徑對 V_C 之作用。若IV投與，則 V_C 之典型值為0.141 L，且若SC投與，則為0.043 L (約小70%)。未鑑別其他顯著共變量效應。由於較低濃度下資料之有限量，TMDD參數之個體間可變性及個體預測僅估算內化速率 K_{INT} (BSV：49%)。基於殘差、OFV、標準差、GOF曲線圖及個體曲線擬合之模型評估證實，最終模型充分描述健康猴中之AB79之PK(表4，圖6)。

藥效動力學

【0333】藉由流動式細胞量測分析比較人類及猴血液NK細胞、T細胞及B細胞上之AB79結合水準。如圖7中所示，基於等效螢光之AB79分子(MOEF)，猴淋巴細胞具有相比於其人類對應物略微較低之CD38表現水準，但具有細胞類型之間類似的關係，例如CD38表現在NK細胞上>B細胞>T細胞。此等資料支持使用此非人類靈長類動物物種作為相關模型以幫助預測AB79之在人類中之PD活性潛能。

【0334】為了深入定量分析藥物曝露(PK)與細胞消耗程度及持續時間(PD)之間的關係，吾等彙編來自所有8隻猴研究之PK濃度、NK細胞、B細胞及T細胞計數之數據集，包括其中可獲得的經安慰劑處理之動物(表3)。資料集之初始特徵展示，在基線時，T細胞具有每 μL 3,732個細胞之中位值(四分位數範圍(IQR)：2,881-5,176)，且相比於每 μL 具有1,279個細胞之B細胞(IQR：860.8-1,890)及每 μL 具有685個細胞之NK細胞(IQR：

482.8-970.1)為最大量的淋巴細胞亞型。在研究1至4中評定此等細胞群體上之基線CD38表現(表3, n=67)。86.7% (SD 11.3)之NK細胞以較小可變性表現CD38。相比之下, 58.7% (SD 27.0)之B細胞及34.5% (SD 24.5)之T細胞以較大可變性表現CD38。

【0335】來自經安慰劑處理之動物的資料展示, 在個體動物之間, 細胞類型中之每一者之平均數目隨時間推移而改變, 在一個個體內將預期多於一種可變性(圖8)。舉例而言, 個體安慰劑曲線之B細胞計數之平均變化係數為27%, 但個體平均B細胞水準在436.6至4,389範圍內。另外, 在雄性及雌性動物及增加可變性之不同研究之動物之平均基線淋巴細胞數目之間亦存在差異(圖9)。基於此等結果, 相對於以百分比計之其單獨基線值而非每一時間點之絕對細胞數目, 計算各處理後細胞計數。舉例而言, 33%之值意謂在樣品中, 細胞計數為基線細胞計數之1/3。此提供可在整個資料集中進行比較之標準化值。

【0336】AB79結合細胞消耗之快速發作表明, 初始血液濃度驅使淋巴細胞計數降低(圖10)。在0.3 mg/kg AB79之IV劑量下, 對NK細胞之中值最大作用為消耗93.9% (亦即, 剩餘6.1%的基線細胞計數)。在0.1 mg/kg下, 峰消耗為71% (剩餘29%的基線)。在劑量>0.3 mg/kg下, NK細胞在血液腔室中幾乎完全耗盡(最低點(範圍): 1.06%的基線(0.17, 6.23); 圖10A)。在0.3 mg/kg之單次劑量之後, NK細胞花了約7天來恢復至50%基線之平均值, 儘管恢復動力學在個體之間高度可變(圖10B, 10C)。與此等結果一致, 亦在研究7 (n=3/組; 表3)中之動物子集中測試NK功能。此實驗展示在用0.1 mg/kg AB79處理之動物中處理後48小時之劑量依賴性降低與血液NK活性最小變化(100:1效應子:靶標比率±SD下之

溶解%； $44.5\% \pm 23.6\%$ 對比 $41.4\% \pm 25.8\%$)，及在用1.0 mg/kg處理之動物中NK活性幾乎完全損失(100:1效應子:靶標比率 $\pm$ SD下之溶解%； $37.4\% \pm 10.3\%$ 對比 $6.8\% \pm 12.5\%$)。NK細胞功能展示在第57天(下一量測時間點)恢復(100:1效應子:靶標比率 $\pm$ SD下之溶解%； $16.0\% \pm 11.9\%$)。

【0337】相比於NK細胞，B細胞及T細胞消耗至更少程度，其與其較低CD38表現水準一致(圖7)。在0.3 mg/kg IV AB79下，舉例而言，B細胞具有基線之45%之中值最大消耗量，且T細胞消耗至基線之43%(圖10D，10G)。在此劑量水準下，在所有動物中均未實現自B細胞計數基線降低50%。僅在 ≥ 30 mg/kg之最高劑量下，B細胞幾乎完全耗盡(圖10D)。T細胞消耗程度與B細胞類似，但恢復更快(圖10G-I)。

【0338】在兩個研究7及8中，比較IV及SC給藥(圖10C、10F、10I)。不同投與途徑之間細胞消耗不存在顯而易見的差異。在較低劑量(研究8)下，低於基線值50%之持續(>24小時)細胞消耗僅見於NK細胞群體中且T及B細胞不可見；但所有細胞均在早期時間點展示特異性細胞消耗。劑量群組之間NK細胞消耗出現之起始時間類似，與投與途徑無關，且消耗持續時間為劑量依賴性的。所有測試群組中之細胞恢復截至第57天均可見。

PK-PD模型

【0339】開發單獨PK-PD模型以描述AB79曝露對NK、B及T細胞之作用。在PK-PD建模期間，PK參數保持不變以評估最終PK模型且嘗試多種PD模型(關於細節，參見材料及方法(Materials and Methods))。外周血液中之NK細胞群體用轉換模型充分描述且經由PK濃度用Emax類型模型將消耗藥物作用與消耗速率相關聯。在此模型中，EMAX表示額外NK細

胞消耗之最大速率且C50為額外NK細胞消耗速率半最大所處之濃度。NK細胞之結構性PK-PD模型具有以下形式：

$$\frac{dNK}{dt} = K_{IN} - K_{OUT} \cdot NK - NK \cdot \frac{EMAX \cdot c}{C50 + c}$$

【0340】在式中，NK表示實際NK細胞計數， K_{IN} 表示生產速率且 K_{OUT} 表示消除速率(當不存在藥物時)。應注意，在給定基線量測結果BL之情況下， K_{OUT} 由等式 $K_{OUT}=K_{IN}/BL$ 定義。 c 表示中央腔室中之AB79濃度。當同時估算所有參數時，軟體程序不產生穩定結果。 K_{IN} 、EMAX及C50之單獨評估高度相關。另外，歸因於不同劑量(參見先前章節)之最大作用與較大個體間可變性之間的有限差異，不可預期所有參數之準確估計值。在一系列估算中，三個參數 K_{IN} 、EMAX及C50中之一或兩個固定為不同值且估算其他。實現穩定運行及合理的擬合優度，其中固定 K_{IN} 為10,000且EMAX為322。典型的C50估計值為29.0 μg/mL (表5)。另外，藉由挑選較高及較低值之不同組合來測試所選 K_{IN} 及EMAX值之敏感性。個體間可變性較大，其中NK生產速率 K_{IN} 為113%且C50為149%，其係根據在基線及經處理之動物之間的較大個體差異。基於殘差、OFV、標準差、GOF曲線圖及個體曲線擬合評估模型(表5，圖4)。

【0341】表5.PD建模結果、參數估計值及標準差百分比(SEM%)

參數	最終參數估計值		個體間可變性/殘差可變性	
	典型值	SEM%	量值	SEM%
NK細胞				
KIN (計數/天)	10000	不變	113 %CV	19.2
C50 (µg/mL)	29.0	18.8	149 %CV	25.1
EMAX	322	不變	NE	-
基線(NK細胞)*	NE	-	28.3 %CV	20.8
NK細胞殘差	0.291	2.42	53.9 %CV	-
B細胞				
MTT (天)	8.48	15.4	135 %CV	17.4
C50 (µg/mL)	19.5	7.58	NE	-
EMAX	2.37	不變	NE	-
基線(B細胞)*	NE	-	24.1 %CV	10.7
B細胞殘差	0.136	2.20	36.9 %CV	-
T細胞				
C50 (µg/mL)	11.86	7.267	NE	-
EMAX	0.4656	6.578	69.46 %CV	29.50
基線(T細胞)*	NE	-	29.08 %CV	15.50
T細胞殘差	0.1343	2.406	36.65 %CV	-

*對於各個體動物，典型的基線值經計算為所有劑量前量測值之平均值；NE：未估算

【0342】傳輸腔室模型優於直接反應或轉換模型以描述AB79誘發之B細胞消耗。四個傳輸腔室結果為足夠的且用Emax類型模型描述藥物對消耗速率之作用。與NK細胞消耗模型類似，EMAX表示最大速率且C50表示速率半最大所處之濃度。因此，藉由以下五個等式給定B細胞之結構性PK-PD模型：

$$\begin{aligned}\frac{dTR_1}{dt} &= K_{PROL} - K_{TR} \cdot TR_1 \\ \frac{dTR_i}{dt} &= K_{TR} \cdot TR_{i-1} - K_{TR} \cdot TR_i, \text{ 針對 } i=2、3、4 \\ \frac{dB}{dt} &= K_{TR} \cdot TR_4 - K_{CIRC} \cdot B - B \cdot \frac{EMAX \cdot c}{C50 + c}\end{aligned}$$

【0343】 TR_i ($i=1-4$)表示四個傳輸腔室。 K_{TR} 、 K_{PROL} 及 K_{CIRC} 由以下等式 $K_{TR}=K_{PROL}=K_{CIRC}=4/MTT$ 定義，其中MTT為平均傳輸時間(Friberg

等人 (2002) J. Clin. Oncol. 20: 4713-4721)。B表示血液中之B細胞計數且c表示中央腔室中之AB79濃度。

【0344】在2.37之固定EMAX之情況下，典型的C50為19.5 µg/mL且典型的平均傳輸時間(MTT)為8.48天(表5)。充分獲得相對於最大AB79濃度之最大作用之延緩。該模型指示AB79主要影響循環B細胞。描述可獲得的猴B細胞資料不需要額外作用及先驅細胞之反饋迴路。135%之MTT及24.1%之基線B細胞水準(BASE)之個體間可變性指示動物之間的較大個體差異。

【0345】伴隨快速恢復之藥物誘發之T細胞消耗用直接反應模型充分描述： $T(c) = BL_T * (1 - EMAX * c / (c + C50))$ ，其中T表示實際T細胞計數， BL_T 表示在基線時之T細胞計數且c表示中央腔室中之AB79濃度。典型的C50經估計為11.86 µg/mL且典型的EMAX為0.47，指示在此情況下僅約一半T細胞可被AB79消耗(表5)。然而，注意EMAX之個體間可變性幾乎為70%。在此模型中，與NK及B細胞消耗模型不同，C50表示T細胞消耗半最大所處之濃度。

【0346】對於NK細胞，基於殘差、OFV、標準差、GOF曲線圖及個體曲線擬合，B及T細胞之最終PK-PD模型之模型評估證實其充分描述可獲得的猴資料(表5，圖4)。

模擬人類PK及細胞消耗

【0347】猴PK及PK-PD模型用作人類PK及細胞計數資料基於模型之模擬之開始點以支持設計且首先證明人類(FIH)臨床試驗中健康志願者之所選劑量。為此目的，假定包括來源於猴資料之TMDD之模型結構亦描述人類PK及隨後發生之淋巴球消耗的主要特徵。為了獲得預測結果，對於

人類PK參數，吾等利用單株抗體之直接途徑按比例調整以下猴PK參數之估計值：中央及外周分佈體積(V_C ， V_P)，及清除率(CL)及腔室間清除率(Q) (Han及Zhou (2011) Ther. Deliv. 2: 359-368)。AB79為全人類單株抗體，且因此，吾等預期與猴中之觀測結果相比，人類中之免疫原性更低。因此，對於建模及模擬，吾等自資料集排除ADA陽性樣品。

【0348】使用按比例調整之模型，模擬曝露且經由2小時輸注(IV)或經由皮下注射(SC)、0.0003至1.0 mg/kg之單次劑量之NK、B及T細胞消耗圖譜如針對FIH研究所計劃(圖11)。根據模擬，在0.0003 mg/kg之IV劑量之後，任何可觀測的藥物誘發淋巴細胞計數作用且甚至將預期大於LLOQ之可量測之PK濃度。歸因於可變性且歸因於劑量群組之有限尺寸，假定最小可偵測之藥物對NK細胞計數之作用將降低至少10%。在0.01 mg/kg IV及0.03 mg/kg SC之劑量下，預測NK細胞消耗至小於剩餘基線之90%。

【0349】在0.3 mg/kg之IV劑量下，吾等預測在輸注結束之後3小時內NK細胞消耗至剩餘基線之17%且在11天之後恢復至超過50% (圖11)。在相同劑量下，模型預測B細胞在2.5天之後最大限度地消耗至基線之67%且T細胞立即消耗至基線之86%。對於0.3 mg/kg之相同劑量之皮下投與，模型預測其導致較少且稍後最大消耗(最低點相對於基線：NK細胞37%，B細胞74%，T細胞94%)。

【0350】此等活體外及活體內臨床前研究表明，猴為研究AB79藥理學之適當的動物模型。密集取樣PK及來自八個具有不同劑量及給藥方案之猴研究之NK、B及T淋巴細胞之細胞計數資料為AB79劑量、曝露及細胞消耗之間的關係之全面且定量的理解提供豐富的資料源。產生的群體

PK及PK-PD模型充分描述觀測到之資料且提供強力工具以預測曝露及淋巴球耗乏，不僅用於猴之將來研究且亦用於人類個體中之臨床試驗。

【0351】已在人類(FIH)單一升高劑量試驗中在健康志願者中首先進行(www.clinicaltrials.gov: NCT02219256) (圖12)。AB79之預期藥理學作用為消耗活化淋巴細胞。然而，淋巴細胞之深入且持續消耗(增強的藥理學)可能導致免疫系統損傷，其將對患者或健康研究參與者而言為不可耐受的。因此，對於FIH試驗，選擇0.0003 mg/kg之安全I.V.起始劑量。

【0352】猴資料表明NK細胞消耗測定為最敏感的生物作用。PK-NK模擬結果幫助測定將預期在人類中可偵測到的最敏感藥理學作用(NK細胞消耗)所處之0.01 mg/kg IV之最小劑量水準。FIH試驗新出現的資料揭示，AB79之劑量依賴性及細胞類型特異性消耗作用之總體模式係根據基於模型之預測(準備手稿)。AB79似乎甚至比預測更高效。舉例而言，在0.03 mg/kg之IV劑量下，人類個體中之NK細胞消耗至剩餘小於基線之10%。在此劑量下猴之中值最低點(最低消耗點)為20.0% (圖10)。

【0353】三種細胞溶解抗CD38單株抗體(達土木單抗、伊薩妥昔單抗及MOR202)在針對多發性骨髓瘤之臨床開發中(van de Donk等人(2016) *Immunol. Rev.* 270: 95-112)。達土木單抗(Darzalex™，以靜脈內輸注形式給予)最近在美國被批准用於多發性骨髓瘤且在歐洲被批准用於非霍奇金淋巴瘤。不同於AB79，達土木單抗不會與猴CD38交叉反應。因此，不可能比較食蟹獼猴中之AB79與達土木單抗之結果。另外，多發性骨髓瘤患者具有較高水準之CD38陽性惡性細胞，針對此癌症適應症，其可能需要較高有效抗體濃度(de Weers等人(2011) *J. Immunol.* 186:1840-1848)。

【0354】然而，值得注意的是，達土木單抗被批准以16 mg/kg之每

週IV劑量用於多發性骨髓瘤，儘管AB79在約1 mg/kg下實現外周NK細胞之完全消耗且在約3 mg/kg下實現B細胞之完全消耗(圖10)。

【0355】儘管來自8個猴研究之豐富資料庫，仍認為存在多種限制。即使在0.03 mg/kg之最低研究劑量下，AB79仍有效地消耗NK細胞。在此類較低劑量下，PK快速地下降至低於生物分析分析之定量限值，其預防較低劑量下之曝露-作用關係分解。另外，在臨床前開發期間，公認最大細胞消耗在最大藥物濃度之後不久出現，但消耗之早期消退技術上受限於總體樣品數目及潛在地歸因於重複血液收集之非特異性細胞消耗(抽血作用)。抽血作用觀測為暫時性全部血球減少症，其特徵在於不會結合AB79之細胞類型消耗且為非劑量依賴性的，表明其歸因於多次抽血造成的血量損失而非AB79之任何特異性作用(圖13)。因此，精確估算模型參數，尤其NK細胞消耗之能力受限且KIN及EMAX之典型值需要修正以獲得穩定且充分的評估結果。

【0356】組織漿細胞或漿母細胞上AB79之作用無法量測。然而，與漿細胞及漿母細胞一樣，NK細胞在其表面上具有較高水準之CD38且特異性淋巴細胞子集之細胞消耗效率至少部分地視CD38之表現水準而定。因此，漿母細胞及漿細胞上AB79之細胞溶解作用與NK細胞上之作用相當。目前，關於猴中之AB79治療之長期作用的資訊有限。僅在恢復群組中在更長時間段內研究13週毒理學研究中小部分的動物且所有劑量群組中大部分動物產生ADA。另外，不同淋巴細胞子集之基線值及消耗圖譜在個體之間高度可變。因此，無法在猴中研究AB79之長期作用且將必須在人類中進行研究。

【0357】隨著新出現的人類資料，詳細比較人類及猴PK及PD資料將

引起關注。基於人類資料構築PK模型及與猴模型進行比較將允許優化AB79之TMDD模型。患者研究中產生之資料將提供關於AB79如何介導B譜系細胞之消耗的洞察，比較RA及SLE患者及多發性骨髓瘤患者及健康個體之彼等者。個體或可能影響細胞消耗效率之疾病相關因素(CD38表現水準除外)之研究亦為重要的，且可能導致治療之個人化。另外，活體外及活體內AB79與達土木單抗及/或其他CD38抗體之徹底頭對頭比較將揭示關於抗CD38抗體之藥理學及其最佳應用的有價值的資訊。

【0358】豐富藥理學資料及PK及PK-PD模型實現食蟹獼猴中之曝露-作用關係之表徵。基於模型之NK、B及T細胞分析支持且定量以下發現：抗體以不同速率消耗血液淋巴細胞子集中之每一者且需要不同時間跨度來消耗血液腔室。模型經證實為用於在不同給藥情形下在臨床試驗準備中PK及PD資料之模擬的極佳手段。

實例2：AB79消耗CD38+細胞

【0359】CD38為在人類漿母細胞、漿細胞、NK細胞及活化T及B細胞上表現，但基於AB79結合，不在成熟血小板或紅血球上表現之cADPR水解酶。在患有類風濕性關節炎(RA)及全身性紅斑性狼瘡症(SLE)之患者中，漿細胞以及活化B及T細胞可能為疾病之重要促成因素。不同於靶向CD20且不會直接消耗漿母細胞(其為CD20^{低/陰性})之其他B細胞選擇性療法，CD38以較高水準在漿母細胞及漿細胞上表現使得此等細胞成為AB79之直接靶標。人類血細胞及細胞株之活體外研究展示，AB79結合至CD38不會導致PBMC細胞介素活化，表明AB79不為促效劑，如下文所論述。相反地，AB79藉由ADCC及CDC介導人類B譜系細胞株之細胞消耗，且在大部分情況下，具有提高的CD38表現之細胞株更易有細胞溶解(圖

14)。此與健康食蟹獼猴中之發現一致，其中消耗效率與CD38表現水準及AB79劑量水準相關。表現較高水準之CD38之NK細胞被消耗至比表現較少CD38之CD20+ B細胞及CD3+ T細胞更大的程度(圖15)。活體內，在小鼠授受性轉移模型中，AB79強力抑制人類B細胞對抗原之召回反應(圖16)。共同地，此等資料支持AB79在自體免疫疾病中之進一步研究。

【0360】在多重條件下用AB79治療人類PBMC且量測發炎性細胞介素釋放。食蟹獼猴用於展示細胞類型特異性消耗與AB79劑量之關係，因為AB79與猴CD38交叉反應，其與人類蛋白質共有91%的蛋白質一致性。第二動物模型(授受性轉移人類PBMC之小鼠)用於判定AB79是否可靶向產生人類抗體之細胞。

AB79結合CD38且介導ADCC及CDC

【0361】受體數目用FIKIT (DAKO，目錄號K0078)，使用小鼠抗人類CD38抗體(純系HIT2)測定且藉由將染色樣品之平均螢光強度(MFI)轉化成由與限定數目的抗體分子結合之珠粒之5個群體的MFI產生之校準曲線來計算。藉由抗CD38抗體MFI減去同型對照(小鼠IgG1) MFI計算絕對受體數目。

【0362】藉由以10,000個細胞/孔接種細胞株及添加AB79、對照IgG或培養基來評估CDC。典型地進行5點劑量-反應曲線(0.001-10 mg/ml)。將家兔補體(2-15 ul；#CL 3441 CedarLane Laboratories)添加至各孔中，除了對照孔。CytoTox-Glo試劑(Promega, G7571/G7573)用於藉由螢光偵測細胞毒性。測試群組：單獨細胞；細胞+補體；細胞+IgG對照+補體；細胞+AB79+補體。CDC%等式： $CDC\% = 100 - ((RLU (測試) / RLU (單獨補體)) \times 100)$ 。

【0363】藉由用50 ml AB79、對照IgG、Triton X-100 (1%；Sigma Chemical)或單獨培養基及50 ml人類效應子(E) PBMC，以1:25至1:50之間的T:E細胞之比率，接種5000個靶細胞/孔(T，細胞株)來測試ADCC。典型地進行9點抗體劑量-反應曲線(0.000001-100 nM)。實驗溶解=PBMC+細胞株+抗體。自發性溶解=PBMC+細胞株，無抗體。最大溶解=細胞株+Triton X-100。使用CytoTox-Glo™細胞毒性螢光分析(Promega)評定細胞毒性。

AB79不具有促效活性

【0364】將AB79治療誘發人類PBMC中之細胞介素生產之能力與陰性IgG1同型對照及陽性對照物(PHA、抗CD3 (純系OKT3)或抗CD52 (Campath)抗體)進行比較。

【0365】相比於IgG1同型對照，可溶性AB79不會提高24小時培育後自4個不同個體收集之PBMC中之IL-6水準(平均值±SD)。PHA提高所有個體中之細胞介素水準，表明細胞具有製造IL-6之能力。刺激48小時之PBMC且當測試IL-2、IL-4、IL-10、GM-CSF、IFN γ 及TNF α (資料未示出)時可見類似結果(圖18)。

【0366】向細胞呈遞抗體之方法可能影響抗體:配位體接合及細胞反應之結果(Stebbing等人(2007) J. Immunol. 179: 3325-3331)。Stebbing等人展示，相比於在溶液中使抗體結合至孔(濕潤結合)或直接添加至PBMC中(可溶)，當抗體高濃度且黏著至孔表面時，諸如當在溶液中將抗體添加至孔中且使液體蒸發(乾燥結合)時，發生促效抗體之最大細胞反應(細胞介素釋放) (圖18A)。AB79在使用此等途徑中之任一者中不會刺激細胞介素產生(圖18B)。

【0367】在24小時之後在測試條件中之任一者下，AB79 (100 mg/ml)不 會 刺 激IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、GM-CSF、IFN γ 或TNF α 。AB79不會誘發IL-10或GM-CSF，但兩者均被抗CD3誘發(未示出，所有值均低於LLOQ (抗CD3除外))。IL-8由PBMC組成型產生且不會因任何處理而改變(資料未示出) (表6)。

【0368】表6.AB79及細胞介素刺激

抗體呈遞	無	同型	AB79	抗CD52	PHA	抗CD3
IL-2						
可溶	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	14953 $\pm$ 3117	nd
濕潤結合	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	Nd	395.0 $\pm$ 64.8
乾燥結合	LLOQ	LLOQ	LLOQ	LLOQ	Nd	167.9 $\pm$ 90.1
IL-4						
可溶	7.3 $\pm$ 1.4	4.1 $\pm$ 0.8	6.4 $\pm$ 3.2	6.9 $\pm$ 4.0	50.4 $\pm$ 8.9	nd
濕潤結合	5.3 $\pm$ 0.8	3.8 $\pm$ 1.5	6.4 $\pm$ 0.6	8.5 $\pm$ 3.7	Nd	17.8 $\pm$ 2.4
乾燥結合	4.4 $\pm$ 1.8	7.8 $\pm$ 2.7	9.1 $\pm$ 2.6	10.5 $\pm$ 2.1	Nd	16.2 $\pm$ 3.1
IL-6						
可溶	325.1 $\pm$ 65.3	236.0 $\pm$ 98.9	170.5	202.0 $\pm$ 48.0	18880 $\pm$ 0	nd
濕潤結合	216.8 $\pm$ 95.1	191.2 $\pm$ 47.0	194.6 $\pm$ 66.0	207.2 $\pm$ 60.2	Nd	902.7 $\pm$ 114.1
乾燥結合	165.0 $\pm$ 79.4	369 $\pm$ 143	465.8 $\pm$ 230	811.1 $\pm$ 473.7	Nd	500 $\pm$ 17
IFNγ						
可溶	1190.2 $\pm$ 117.5	857.1 $\pm$ 311.7	770.1 $\pm$ 203.6	1116.9 $\pm$ 330.8	15857 $\pm$ 4614.8	nd
濕潤結合	1052.8 $\pm$ 385.8	657.2 $\pm$ 222.6	993.4 $\pm$ 198.1	1138.9 $\pm$ 339.1	Nd	5674.6 $\pm$ 564.7
乾燥結合	768.1 $\pm$ 110.0	1583.1 $\pm$ 418.6	1927.6 $\pm$ 517.6	1827.0 $\pm$ 281.5	Nd	3513.2 $\pm$ 708.3
TNFα						
可溶	28.71 $\pm$ 8.1	11.6 $\pm$ 7.1	59.6 $\pm$ 90.1	79.9 $\pm$ 18.2	9270.0 $\pm$ 0	nd
濕潤結合	16.5 $\pm$ 3.4	16.1 $\pm$ 3.9	14.8 $\pm$ 8.8	166.1 $\pm$ 21.7	Nd	2123.3 $\pm$ 239.7
乾燥結合	16.2 $\pm$ 7.4	919.2 $\pm$ 77.4	745.1 $\pm$ 141	984.4 $\pm$ 317.0	Nd	2231.6 $\pm$ 687

根據製造商的說明書(Bio-Plex Pro™人類細胞介素標準8-叢(Human Cytokine Standard 8-Plex))使用多重細胞介素分析以量測IL-2、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、GM-CSF、IFN γ 及TNF α 濃度。縮寫：LLOQ，定量下限；nd，未進行；PHA，植物血球凝集素；PBMC，外周血單核細胞。

AB79消耗CD38+細胞

【0369】AB79以高親和力結合CD38且介導CDC及ADCC。AB79不

為促效劑且不會誘發細胞介素自人類PBMC釋放。AB79結合來自人類及食蟹獼猴之CD38。來自兩個物種之淋巴細胞具有類似的CD38表現之細胞特異性模式，其中基於AB79染色之中值螢光強度，NK細胞>B細胞>T細胞。AB79處理以可逆的、細胞特異性及劑量依賴性方式消耗猴淋巴細胞。AB79有效地阻擋小鼠授受性轉移模型中之人類抗體召回反應。

【0370】在藉由SC注射用AB79治療之群體中，在劑量 $\geq 0.1 \text{ mg kg}^{-1}$ 下觀測到NK細胞(圖24)及漿母細胞(圖25)之劑量依賴性減少，其中接受 0.6 mg kg^{-1} 注射液之所有個體內之漿母細胞減少 $\geq 90\%$ 。在 0.6 mg kg^{-1} 下發生NK細胞減少75%(資料未示出)， C_{max} 為 23.0 ng mL^{-1} (表7)。在注射之後8小時內漿母細胞及NK細胞之水準自基線降低且展現48小時之 t_{max} 。恢復至基線水準之持續時間為可變的；恢復至 0.1 、 0.3 及 0.6 mg kg^{-1} 劑量之基線(亦即，在基線水準之-20%內)平均分別需要4、78及50天(資料未示出)。全部淋巴細胞、B及T細胞、細胞毒性T細胞、輔助T細胞、單核球(圖25)及粒細胞、紅血球及血小板(資料未示出)觀測到極少減少或無減少。

【0371】表7.在向健康個體單次SC注射 0.6 mg kg^{-1} 之AB79之後的AB79之概述PK參數

途徑	劑量	<i>n</i>	<i>t</i> _{max} (h) <i>n</i> = 6	<i>C</i> _{max} (ng mL ⁻¹) <i>n</i> = 6	AUC _{last} (ng天 ⁻¹ mL ⁻¹) <i>n</i> = 6
SC	0.6 mg kg^{-1}	6	23.87 (7.98, 96.02) ^a	23.0 (67)	90.4 (92)

^a *n* = 5。值表示平均值(CV%)，除了 t_{max} ，其中呈現中值(分鐘，最大值)。AUC_{last}，自時間0至最後可定量濃度之時間之血清濃度-時間曲線下面積；C_{max}，最大觀測血清濃度；CV，變化係數；IV，靜脈內；NA，不適用；PK，藥物動力學；SC，皮下； t_{max} ，達至最大血清濃度之時間。

AB79及達土木單抗紅血球結合概述

【0372】比較AB79及達土木單抗之RBC結合圖譜。如圖26中所描繪，在3/4測試供體中藥品之間的RBC結合量值(亦即，MFI)似乎存在差異；然而，此差異可歸因於抗體中之每一者之差異生物素水準，其中達土木單抗之生物素比AB79多1.6至2.0倍。控制抗體之螢光標記之電位差的替代分析為比較濃度與各抗體之結合概況且適用的度量為最大結合出現時的濃度(亦即，抗原之最大特異性結合(B_{max}))。3/4供體中之兩種抗體的B_{max}相同(例如供體1為1 µg/mL)。總體而言，在分析之當前解析度極限內，此等資料指示兩種抗體以類似親和力結合，其為10之因數。總之，AB79及達土木單抗在此分析中均以彼此10倍內之親和力結合至RBC；此等抗體對RBC之結合親和力在此分析系統內不存在10倍或大於10倍的差值。

實例3：探究在患有復發性/難治性(r/r)多發性骨髓瘤(MM)之人類患者中以單一藥劑形式皮下投與之AB79之安全、耐受性、療效、藥物動力學及免疫原性的階段1/2a研究

【0373】此研究目的為評定研究階段1之安全、耐受性、藥物動力學(PK)、免疫原性、劑量限制性毒性(DLT)及最大耐受劑量(MTD)/建議的階段2劑量(RP2D)且提供患有復發性及/或難治性多發性骨髓瘤(RRMM)之參與者中之AB79單一療法之臨床活性的初步評估。研究包括此前已經至少一種蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)、烷化劑及類固醇治療之RRMM患者。患者應患有難治性疾病或對至少1種PI及至少1種IMiD不耐受，且其應已接受3種或多於3種先前療法或接受至少2種先前療法(若彼等療法中之一者包括PI及IMiD之組合)。在階段1b劑量遞增部分中，允許先前曝露於抗CD38藥劑，但不需要。在研究之階段2a擴展部分中，患者必

須亦患有在治療期間任何時間難以用至少1種抗CD38單株療法治療之疾病。研究為多中心試驗，在美國進行，包含約42名參與者。

階段1

【0374】階段1之研究群體由約24名18歲或年齡更大的成年參與者組成。患者特徵展示於表8中。

表8.患者特徵

劑量水準特徵	45 mg (n=4)	135 mg (n=3)	300 mg (n=6)	600 mg (n=6)	總計 (n=19)
中值年齡，歲(範圍)	64.5 (53, 75)	69 (64,74)	63.5 (56,69)	62.5 (60,77)	64 (53,77)
男性，%	50	67	67	67	63
ECOG PS 0/1/2，%	85/15/0	25/75/0	33/67/0	0/83/17	26/68/5
ISS I/II/III，缺失%	50/25/25/0	33/33/0/33	50/33/17/0	17/50/33/0	37/37/21/5
前線療法之中值次數(範圍)	4.5 (2-6)	3 (2-6)	3 (2-8)	5.5 (3-8)	4 (2-8)
療法類型：					
基於蛋白酶體抑制劑，n (%)	4 (100)	3 (100)	4 (100)	6 (100)	19 (100)
基於IMiD，n (%)	4 (100)	3 (100)	4 (100)	6 (100)	19 (100)
基於單株抗體，n (%)	1 (25)	0	3 (50)	3 (50)	7 (37)
基於達土木單抗，n (%)	1 (25)	0	1 (17)	3 (50)	5 (26)
ASCT，n (%)	4 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83)	18 (95)
難以用過去的療法治療，n (%)	3 (75)	1 (33)	4 (67)	4 (67)	12 (63)

【0375】階段1中之參與者分到1/6劑量遞增AB79處理組：群體1：45 mg；群體2：135 mg；群體3：300 mg；群體4：600 mg；群體5：1200 mg；及群體6：1800 mg (表9)。藉由皮下注射遞送AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至疾病進展(PD)、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。參與者可在每次給藥當天在投與AB79之前1至3小時接受前驅用藥，如下：例如地塞米松(Dexamethasone) (20 mg)；乙醯胺苯酚(乙醯胺苯酚) (650至1000 mg)；苯海拉明(Diphenhydramine) (25至50 mg)；及孟魯司特(Montelukast) (10 mg)。

【0376】表9：階段1群體

群體	給藥方案
群體1：AB79 45 mg	皮下注射45 mg AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。AB79劑量遞增至135 mg可使用3+3劑量遞增設計進行以測定MTD及/或RP2D。
群體2：AB79 135 mg	皮下注射135 mg AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。AB79劑量遞增至300 mg可使用3+3劑量遞增設計進行以測定MTD及/或RP2D。
群體3：AB79 300 mg	皮下注射300 mg AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。AB79劑量遞增至600 mg可使用3+3劑量遞增設計進行以測定MTD及/或RP2D。
群體4：AB79 600 mg	皮下注射600 mg AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。AB79劑量遞增至1200 mg可使用3+3劑量遞增設計進行以測定MTD及/或RP2D。
群體5：AB79 1200 mg	皮下注射1200 mg AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。AB79劑量遞增至1800 mg可使用3+3劑量遞增設計進行以測定MTD及/或RP2D。
群體6：AB79 1800 mg	皮下注射1800 mg AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。

【0377】參加此研究之總體時間為36個月(3年)。在階段1中，出於除PD外之任何其他原因而中止治療之參與者繼續每隔4週現場進行無進展存活期(PF)隨訪，自研究藥物之最後一次劑量直至12個月或直至PD、死

亡、停止隨訪、撤回同意書或研究終止。對於隨訪評定，參與者在研究藥物之最後一次劑量之後隨訪30天或直至開始後續替代抗癌療法，無論哪個首先出現。

階段1之主要結果量度

【0378】長達一年的主要結果量度包括以下：

- 報導一或多個治療引發不良事件(TEAE)之參與者之數目
- 具有劑量限制性毒性(DLT)之參與者之數目：DLT定義為以下事件中之任一者：4級實驗室異常，除了明顯歸因於外來原因之彼等事件；級別大於或等於($\geq$)3之非血液學TEAE，除了3級噁心/嘔吐、持續小於72小時疲勞、緩解至小於或等於($\leq$)1之級別或基線在7天內的丙胺酸轉胺酶(ALT)或天冬胺酸轉胺酶(AST)之升高，其為響應於對症治療之注射反應物(IR)；級別 $\geq$ 4的美國國家癌症研究院不良事件常見術語準則(NCI CTCAE)之血液科TEAE，除了級別 $\geq$ 3溶血，級別3較低血小板或高計數與臨床上有意義的出血；及自治療相關毒性不完全恢復，使得第2週期開始前下一次預定注射延遲大於($>$)2週將考慮為DLT。

- 具有3級或高於3級TEAE之參與者之數目：AE級別如根據NCI CTCAE版本4.03所評估。1級劃分為輕度；2級劃分為中度；3級劃分為重度或醫療顯著但不會立即危及生命；4級劃分為危及生命的後果；且5級劃分為與AE相關之死亡。

- 具有嚴重TEAE之參與者之數目
- 具有導致治療中斷之TEAE之參與者之數目
- 具有導致劑量改變之TEAE之參與者之數目

次要結果量度：

【0379】次要結果量度包括以下：

- C_{max}：AB79之最大觀測血清濃度[時間範圍：第1週期及第2週期：給藥前第1天及給藥後多個時間點(長達168小時)。]

- T_{max}：達到AB79之最大觀測血清濃度(C_{max})的時間[時間範圍：第1週期及第2週期：給藥前第1天及給藥後多個時間點(長達168小時)。]

- AUC：自時間0至AB79之最後可定量濃度之時間的血清濃度-時間曲線下面積[時間範圍：第1週期及第2週期：給藥前第1天及給藥後多個時間點(長達168小時)。]

- 階段1：ORR [時間範圍：長達1年]：ORR定義為在研究期間實現50%腫瘤降低或愈好之PR的參與者之百分比。PR定義為血清M-蛋白質降低 $\geq 50\%$ 及24小時尿液M-蛋白質降低 $\geq 90\%$ 或至 < 200 mg/24小時。

- 具有最小反應(MR)之參與者之百分比[時間範圍：長達1年]：MR定義為血清M-蛋白質降低 $\geq 25\%$ 但 $\leq 49\%$ 及24小時尿液M-蛋白質降低50%至89%。

- 具有陽性抗藥物抗體(ADA)之參與者之百分比[時間範圍：長達1年]。

結果：

【0380】截至2019年3月5日，19名患者已入選4個給藥群體(45 mg、135 mg、300 mg及600 mg)中且已接受至少1次AB79循環。截至2019年3月5日，又有9名患者接受治療監測，9名患者歸因於疾病進展而中斷AB79，且1名患者撤回同意書。

【0381】截至2019年3月5日，在全部4個群體(45 mg、135 mg、300 mg及600 mg)中無DLT可評估患者報導劑量限制性毒性(DLT)。尚無任何

注射部位反應或全身性輸注反應。未報導藥物相關SAE、研究期間死亡或導致研究中斷之AE。(參見表10)。另外，除了1例降低的嗜中性白血球計數之暫時治療相關3級事件及1例暫時貧血，尚無任何顯著實驗室發現。一名患者疾病進展與3級血小板計數減少、貧血及肌酐增加相關。此研究正在進行中且繼續隨訪患者。

【0382】表10.TEAE概述

截至2019年1月9日 N (%)	45 mg (n=4)	135 mg (n=3)	300 mg (n=6)	600 mg (n=6)	總計 (n=19)
任何TEAE	4 (100)	3 (100)	6 (100)	5 (83)	18 (95)
任何藥物相關TEAE	3 (75)	2 (67)	3 (50)	3 (50)	11 (58)
3級或高於3級TEAE	2 (50)	1 (33)	1 (17)	2 (33)	6 (32)
藥物相關3級或高於3級 TEAE	1 (25)	0	1 (17)	0	2 (11)
SAE	1	0	0	0	1(5)
藥物相關SAE	0	0	0	0	0
歸因於TEAE中斷	0	0	0	0	0
劑量限制毒性	0	0	0	0	0
研究期間死亡	0	0	0	0	0

【0383】截至2019年3月5日，在全部4個群體中，藉由與因果關係無關之較佳術語最常見(在>2名患者中)TEAE為貧血(n=7名患者)、失眠(各自n=5名患者)、上呼吸道感染、眩暈、頭痛及高血壓(各自n=4名患者)及腹瀉、疲勞、食慾下降及肌肉痙攣(各自n=3名患者)。所有AE均為1級或2級，除了貧血(n=2名患者)、腹瀉、血小板計數減少、嗜中性白血球計數減少、肌酐提高、頭痛、高血壓及肌骨骼疼痛(各自n=1名患者)，其為3級；僅1例較低嗜中性白血球計數事件及1例貧血事件報導為與研究藥物相關。已觀測到無IRR、細胞介素釋放症候群或注射部位反應之情況。因此，本發明提供相比於先前抗CD38抗體，諸如達土木單抗、伊薩妥昔單抗或MOR202臨床應用安全的抗CD38抗體。

【0384】圖20展示皮下投與之Ab79曝露隨著隨時間推移提高劑量而提高，其與靶介導藥物清除率一致。

【0385】皮下投與之Ab79以劑量依賴型方式降低血液中之漿母細胞(圖21)、骨髓抽出物中之漿母細胞(圖22)及骨髓抽出物中之漿細胞(圖23)的水準。在每週劑量 ≥ 45 mg下，CD38在外周血液中之靶細胞上飽和且在骨髓中 ≥ 300 mg。在劑量 ≤ 300 mg下，骨髓及外周血液中之靶細胞之水準以劑量依賴型方式降低。

【0386】在患有晚期RRMM之患者中，AB79已展示抗腫瘤活性之早期跡象，如一些患者中之疾病負荷降低至少50%及其他患者中之疾病穩定延長所證明。儘管需要額外資料來表徵此藥物之臨床益處，但新出現的資料支持AB79之進行中的開發。

【0387】兩種CD38單抗目前在臨床開發中：靜脈內達土木單抗批准用於患有MM (復發性及新診斷出)之患者，且靜脈內伊薩妥昔單抗為研究性的。達土木單抗單一療法或與標準抗骨髓瘤方案組合之最常見的不良反應($\geq 20\%$)為輸注相關反應(IRR)、嗜中性球減少症、血小板減少症、疲勞、噁心、腹瀉、便秘、嘔吐、肌肉痙攣、關節痛、背痛、發熱、發冷、眩暈、失眠、咳嗽、呼吸困難、外周水腫、外周感覺神經病及上呼吸道感染。(Darzalex USPI)。達土木單抗可導致重度及/或嚴重輸注反應，包括過敏反應，且已在全部患者中約一半中報導出(Darzalex USPI)。亦必須注意達土木單抗干擾某些實驗室分析，重要的是，其可能使血液相容性測試複雜化。(Darzalex USPI)。亦在多發性骨髓瘤中研究伊薩妥昔單抗(人類化抗CD38單株抗體)。伊薩妥昔單抗報導的AE($\geq 24\%$)包括輸注反應、噁心、疲勞、呼吸困難及咳嗽，其典型地級別 ≤ 2 (Richter等人(2016) JCO

34 (15): 8005 ; Dimopoulos等人(2018) Blood 132 (增刊1): ASH摘要155/口頭陳述))。因此，基於可獲得的證據，仍需要新穎藥劑，包括具有更大選擇率，因此更大效能，產生更小毒性且改良患者便利性以繼續改良臨床結果之新一代CD-38靶向療法。

階段2

【0388】階段2a之研究群體由約18名參與者組成。階段2a之劑量及前驅用藥係基於來自階段1之前述群體之可獲得的安全、療效、PK及藥效動力學資料之綜述。

【0389】表11：階段2群體

群體	給藥方案
群體1：AB79 TBD	皮下注射AB79，每週一次，持續8週，隨後每2週一次，持續16週，且隨後每4週一次，其後按28天治療週期直至PD、不可接受的毒性或歸因於其他原因退出。此階段之AB79劑量係基於獲自研究之階段1部分之可獲得的安全、療效、PK及藥效動力學資料之綜述而判定

階段2a之主要結果量度

【0390】長達一年的主要結果量度包括以下：

- 總體反應率(ORR)：ORR定義為在研究期間實現50百分比(%)腫瘤減少或愈好的部分反應(PR)之參與者之百分比。PR定義為血清M-蛋白質降低≥50%及24小時尿液M-蛋白質降低≥90%或至每(mg/) 24小時小於(<)200毫克。

階段2a之次要結果量度

【0391】長達一年的次要結果量度包括以下：

- 階段2a：具有DLT之參與者之數目
- 階段2a：報導一或多個TEAE之參與者之數目

- 階段2a：具有導致劑量改變之TEAE之參與者之數目
- 階段2a：具有導致治療中斷之TEAE之參與者之數目
- 階段2a：具有臨床上顯著之實驗室值之參與者之數目
- 階段2a：具有臨床上顯著之生命徵象量測值之參與者之數目
- 階段2a：反應持續時間(DOR)：DOR為自第一次記錄反應之日期

至第一次記錄PD之日期的時間。PD為以下中之任一者之最低反應值提高 $\geq 25\%$ ：血清M-蛋白質(提高必須 ≥ 0.5 g/dL；若起始M組分為 ≥ 5 g/dL，則血清M組分提高 ≥ 1 g/dL足以定義為復發)，及/或尿液M-蛋白質(提高必須 ≥ 200 mg/24小時)，及/或僅在不具有可量測的血清及/或尿液M-蛋白質水準之參與者中，涉及/未涉及游離輕鏈(FLC)水準之間的差異(提高必須 > 10 mg/dL)，且僅在不具有可量測的血清及/或尿液M-蛋白質水準且不具有FLC水準可量測的疾病之參與者中，骨髓漿細胞百分比(百分比必須 $\geq 10\%$)或確定產生新骨骼損傷或軟組織漿細胞瘤或骨骼損傷或軟組織漿細胞瘤之尺寸增大，及可能單獨歸因於漿細胞增生性病徵之高鈣血症產生。

- 階段2a：無進展生存期(PFS)：PFS為自第一劑量日期直至最早PD之日期的時間。PD為以下中之任一者之最低反應值提高 $\geq 25\%$ ：血清M-蛋白質(提高必須 ≥ 0.5 g/dL；若起始M組分為 ≥ 5 g/dL，則血清M組分提高 ≥ 1 g/dL足以定義為復發)，及/或尿液M-蛋白質(提高必須 ≥ 200 mg/24小時)，及/或僅在不具有可量測的血清及/或尿液M-蛋白質水準之參與者中，涉及/未涉及FLC水準之間的差異(提高必須 > 10 mg/dL)，且僅在不具有可量測的血清及/或尿液M-蛋白質水準且不具有FLC水準可量測的疾病之參與者中，骨髓漿細胞百分比(百分比必須 $\geq 10\%$)或確定產生新骨骼損傷或軟組織漿細胞瘤或骨骼損傷或軟組織漿細胞瘤之尺寸增大，及可能單獨歸因於

漿細胞增生性病徵之高鈣血症產生。

- 階段2a：總體存活率(OS)：OS定義為自第一劑量日期至歸因於任何原因之死亡日期之時間。

- 階段2a：達至反應之時間(TTR)：TTR定義為自第一劑量日期至第一次記錄反應(部分反應(PR)或愈好)之日期的時間。PR定義為血清M-蛋白質降低 $\geq 50\%$ 及/或24小時尿液M-蛋白質降低 $\geq 90\%$ 或至 < 200 mg/24小時。

階段1及階段2a研究之納入標準：

【0392】 個體已在AB79之第一劑量之前指定最小時間間隔內接受以下治療/程序中之任一者之最終劑量：骨髓瘤特異性療法(30天清除期)；抗體療法(包括抗CD38) (120天清除期)；皮質類固醇療法(30天清除期)；自體移植(90天清除期)；輻射療法(30天清除期)；大手術(30天清除期)。

【0393】 對於患有MM之參與者，可量測的疾病定義為以下中之一者：(a)血清M-蛋白質 ≥ 500 mg/dL (≥ 5 g/L)；(b)尿液M-蛋白質 ≥ 200 mg/24小時；(c)對於在血清蛋白質電泳(SPEP)或尿蛋白電泳(UPEP)中不具有可量測的M-蛋白質之參與者，具有涉及FLC水準 ≥ 10 mg/dL (≥ 100 mg/L)之血清FLC分析結果，限制條件為血清FLC比率異常。

【0394】 先前療法應符合全部以下準則：(a)此前經至少一種蛋白酶體抑制劑(PI)、免疫調節藥物(IMiD)、烷化劑及類固醇治療之參與者；(b)難以用至少1種PI及至少1種IMiD治療或不耐受之參與者；已接受 ≥ 3 種前線療法或已接收至少2種前線療法(若彼等線中之一者包括PI及IMiD之組合)的患者；(c)參與者可先前曝露於呈單一藥劑或組合形式之抗CD38藥

劑，但此不為必需。

【0395】在研究之階段2a部分中，患有MM之參與者必須亦已在治療期間任何時間難以用至少1種抗CD38單株抗體療法治療。「難治性」定義為在治療期間或在停止治療後60天內M-蛋白質或PD提高至少25%。「療法線」定義為計劃治療程序之1次或多於1次循環。此可由單一藥劑療法或組合療法以及按計劃方式投與之一系列治療之1次或多於1次計劃循環組成。當由於PD、復發或毒性修改療法之計劃療程以包括其他治療劑(單獨或組合)時，開始新線療法。當脫離觀測療法之計劃時間段間雜有對疾病額外治療之需求時，亦開始新線療法。

研究排除準則：

【0396】1. 級別 ≥ 3 之美國國家癌症研究院不良事件常見術語準則(NCI CTCAE)之感覺或運動神經病。

2. 已接受同種異體幹細胞移植。

3. 已接受抗CD38抗體療法且不會在接受AB79之前實現120天清除期。

4. 未自先前骨髓瘤治療或程序(化學療法、免疫療法、輻射療法)不良反應恢復至NCI CTCAE級別 ≤ 1 或基線。

5. 涉及MM之中樞神經系統(CNS)之臨床跡象。

6. 活性慢性B型肝炎病毒(HBV)或C型肝炎病毒(HCV)感染、活性HIV或細胞巨大病毒(CMV)感染。

7. POEMS (多發性神經病、內臟增大、內分泌病、單株球蛋白症及皮膚變化)症候群、意義不明單株伽瑪球蛋白症、和緩性骨髓瘤、孤立性漿細胞瘤、澱粉樣變性、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström

macroglobulinemia)或IgM骨髓瘤。

8. 在篩選時具有陽性庫姆斯(Coombs)測試。

以引用的方式併入

【0397】可在本申請案通篇中引用的所有引用之參考文獻(包括文獻參考、專利、專利申請案及網站)之內容出於任何目的以全文引用的方式明確地併入本文中，就如同其中所引用之參考文獻一樣，出於任何目的，其引用程度就如同特定且個別地將每一個別參考以全文引用的方式併入本文中一般。

等效物

【0398】在不偏離本發明精神或基本特徵之情況下，本發明可以其他特定形式體現。前述實施例因此在所有態樣中均欲視為說明性而非限制本發明。本發明之範圍因此係由隨附申請專利範圍而非由前述描述指示，且在與申請專利範圍等效之含義及範圍內的所有變化因此均意欲包括在本文中。熟習此項技術者顯而易見的進行本發明之修改意欲在隨附申請專利範圍之範疇內。

【序列表】

<110> 日商武田藥品工業有限公司
<120> 抗CD38抗體之皮下給藥
<130> 101588-5010-TW
<150> 62/649,489
<151> 2018-03-28
<160> 13
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 300
<212> PRT
<213> 人工序列
<220>
<223> 人類CD38
<400> 1
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

180185190

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu

195200205

Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly Ser

210215220

Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala

225230235240

Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln Asp

245250255

Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile Gln

260265270

Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys Val

275280285

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile

290295300

<210> 2

<211> 301

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> 獼猴CD38

<400> 2

Met Ala Asn Cys Glu Phe Ser Pro Val Ser Gly Asp Lys Pro Cys Cys

151015

Arg Leu Ser Arg Arg Ala Gln Val Cys Leu Gly Val Cys Leu Leu Val

202530

Leu Leu Ile Leu Val Val Val Val Ala Val Val Leu Pro Arg Trp Arg

354045

Gln Gln Trp Ser Gly Ser Gly Thr Thr Ser Arg Phe Pro Glu Thr Val

505560

Leu Ala Arg Cys Val Lys Tyr Thr Glu Val His Pro Glu Met Arg His

65707580

Val Asp Cys Gln Ser Val Trp Asp Ala Phe Lys Gly Ala Phe Ile Ser

859095

Lys Tyr Pro Cys Asn Ile Thr Glu Glu Asp Tyr Gln Pro Leu Val Lys
100 105 110

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

Ile Lys Asp Leu Ala His Gln Phe Thr Gln Val Gln Arg Asp Met Phe
130 135 140

Thr Leu Glu Asp Met Leu Leu Gly Tyr Leu Ala Asp Asp Leu Thr Trp
145 150 155 160

Cys Gly Glu Phe Asn Thr Phe Glu Ile Asn Tyr Gln Ser Cys Pro Asp
165 170 175

Trp Arg Lys Asp Cys Ser Asn Asn Pro Val Ser Val Phe Trp Lys Thr
180 185 190

Val Ser Arg Arg Phe Ala Glu Thr Ala Cys Gly Val Val His Val Met
195 200 205

Leu Asn Gly Ser Arg Ser Lys Ile Phe Asp Lys Asn Ser Thr Phe Gly
210 215 220

Ser Val Glu Val His Asn Leu Gln Pro Glu Lys Val Gln Ala Leu Glu
225 230 235 240

Ala Trp Val Ile His Gly Gly Arg Glu Asp Ser Arg Asp Leu Cys Gln
245 250 255

Asp Pro Thr Ile Lys Glu Leu Glu Ser Ile Ile Ser Lys Arg Asn Ile
260 265 270

Arg Phe Phe Cys Lys Asn Ile Tyr Arg Pro Asp Lys Phe Leu Gln Cys
275 280 285

Val Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Leu Ser Gly Ile
290 295 300

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR1 AB79

<400> 3

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Gly
1 5

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR2 AB79

<400> 4

Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr
1 5

<210> 5
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> HCDR3 AB79

<400> 5

Ala Arg Gly Ser Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Phe Gly His
1 5 10 15

<210> 6
<211> 8
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR1 AB79

<400> 6

Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn Tyr
1 5

<210> 7
<211> 3
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR2 AB79

<400> 7

Arg Asp Ser
1

<210> 8
<211> 10
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> LCDR3 AB79

<400> 8

Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu Ser Gly Ser

1

5

10

<210> 9

<211> 135

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> (VH)鏈胺基酸序列

<400> 9

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asp Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His Tyr Val Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Gln Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Gly Ser Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Phe Gly His

100 105 110

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115 120 125

Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala

130 135

<210> 10

<211> 129

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> (VL)鏈胺基酸序列

<400> 10

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn

20 25 30

Tyr Val Ser Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Arg Asp Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80
Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95
Ser Gly Ser Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln
100 105 110
Pro Lys Ala Asn Pro Thr Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu
115 120 125
Leu

<210> 11
<211> 453
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 重鏈(HC)胺基酸

<400> 11

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Trp Asn Gly Gly Lys Thr His Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Gln Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Ser Leu Phe His Asp Ser Ser Gly Phe Tyr Phe Gly His
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly

115					120					125						
Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys	Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	
130					135					140						
Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr	Phe	Pro	Glu	Pro	Val	
145					150					155					160	
Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser	Gly	Val	His	Thr	Phe	
					165					170					175	
Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser	Val	Val	
					180					185					190	
Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	
					195					200					205	
Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Arg	Val	Glu	Pro	Lys	
210					215					220						
Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	
225					230					235					240	
Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	
					245					250					255	
Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val	Asp	Val	
					260					265					270	
Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp	Gly	Val	
					275					280					285	
Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln	Tyr	Asn	Ser	
290					295					300						
Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp	Trp	Leu	
305					310					315					320	
Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	
					325					330					335	
Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg	Glu	Pro	
					340					345					350	
Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Asn	Gln	
355					360					365						
Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp	Ile	Ala	
370					375					380						

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

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

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

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

Leu Ser Pro Gly Lys
450

<210> 12
<211> 216
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 輕鏈(LC)胺基酸

<400> 12

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Ala Ser Gly Thr Pro Gly Gln
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Ser Ser Asn Ile Gly Asp Asn
20 25 30

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

Ile Tyr Arg Asp Ser Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Ser Gly Leu Arg
65 70 75 80

Ser Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Ser Ser Leu
85 90 95

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

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

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

Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Gly Ser Pro Val Lys

145150155160

Ala Gly Val Glu Thr Thr Lys Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr
165170175

Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His
180185190

Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys
195200205

Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
210215

<210> 13
<211> 318
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 人類CD157

<400> 13

Met Ala Ala Gln Gly Cys Ala Ala Ser Arg Leu Leu Gln Leu Leu Leu
151015

Gln Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Ala Ala Gly Gly Ala Arg Ala
202530

Arg Trp Arg Gly Glu Gly Thr Ser Ala His Leu Arg Asp Ile Phe Leu
354045

Gly Arg Cys Ala Glu Tyr Arg Ala Leu Leu Ser Pro Glu Gln Arg Asn
505560

Lys Asn Cys Thr Ala Ile Trp Glu Ala Phe Lys Val Ala Leu Asp Lys
65707580

Asp Pro Cys Ser Val Leu Pro Ser Asp Tyr Asp Leu Phe Ile Asn Leu
859095

Ser Arg His Ser Ile Pro Arg Asp Lys Ser Leu Phe Trp Glu Asn Ser
100105110

His Leu Leu Val Asn Ser Phe Ala Asp Asn Thr Arg Arg Phe Met Pro
115120125

Leu Ser Asp Val Leu Tyr Gly Arg Val Ala Asp Phe Leu Ser Trp Cys
130135140

Arg Gln Lys Asn Asp Ser Gly Leu Asp Tyr Gln Ser Cys Pro Thr Ser
145150155160

Glu Asp Cys Glu Asn Asn Pro Val Asp Ser Phe Trp Lys Arg Ala Ser
 165 170 175
 Ile Gln Tyr Ser Lys Asp Ser Ser Gly Val Ile His Val Met Leu Asn
 180 185 190
 Gly Ser Glu Pro Thr Gly Ala Tyr Pro Ile Lys Gly Phe Phe Ala Asp
 195 200 205
 Tyr Glu Ile Pro Asn Leu Gln Lys Glu Lys Ile Thr Arg Ile Glu Ile
 210 215 220
 Trp Val Met His Glu Ile Gly Gly Pro Asn Val Glu Ser Cys Gly Glu
 225 230 235 240
 Gly Ser Met Lys Val Leu Glu Lys Arg Leu Lys Asp Met Gly Phe Gln
 245 250 255
 Tyr Ser Cys Ile Asn Asp Tyr Arg Pro Val Lys Leu Leu Gln Cys Val
 260 265 270
 Asp His Ser Thr His Pro Asp Cys Ala Leu Lys Ser Ala Ala Ala Ala
 275 280 285
 Thr Gln Arg Lys Ala Pro Ser Leu Tyr Thr Glu Gln Arg Ala Gly Leu
 290 295 300
 Ile Ile Pro Leu Phe Leu Val Leu Ala Ser Arg Thr Gln Leu
 305 310 315

【發明申請專利範圍】

【請求項1】

一種經分離之人類抗CD38抗體之用途，其係用於製備治療復發性/難治性多發性骨髓瘤之醫藥品，其中該醫藥品係用於皮下投與，其中該抗CD38抗體包含：可變重(VH)鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 3之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 4之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 5之胺基酸序列之CDR3；及可變輕(VL)鏈區，其包含具有SEQ ID NO: 6之胺基酸序列之CDR1、具有SEQ ID NO: 7之胺基酸序列之CDR2及具有SEQ ID NO: 8之胺基酸序列之CDR3，其中該疾病為一種與CD38結合相關之適應症，且其中該醫藥品係用於投與45至1,800毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項2】

如請求項1之用途，其中該醫藥品之投與不會造成溶血性貧血或血小板減少症。

【請求項3】

如請求項1之用途，其中該醫藥品之投與使得一或多個選自由以下組成之群的3級或4級治療相關不良事件(TRAЕ)或治療引發不良事件(TEAE)之發生率小於30%：貧血、血小板減少症、疲勞、輸注相關反應(IRR)、白血球減少症及淋巴球減少症。

【請求項4】

如請求項1之用途，其中該醫藥品之投與使得RBC消耗小於10%。

【請求項5】

如請求項1之用途，其中該醫藥品之投與使得血小板消耗小於10%。

【請求項6】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該VH鏈區具有SEQ ID NO: 9之胺基酸序列，且該VL鏈區具有SEQ ID NO: 10之胺基酸序列。

【請求項7】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該抗CD38抗體包含SEQ ID NO:11之重鏈胺基酸序列及SEQ ID NO: 12之輕鏈胺基酸序列。

【請求項8】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與135至1,800毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項9】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該劑量為每週劑量。

【請求項10】

一種包含經分離之抗體之單位劑型，該經分離之抗體包含：包含SEQ ID NO: 9之重鏈可變區及包含SEQ ID NO: 10之輕鏈可變區，其中該經分離之抗體會與CD38結合但不與人類紅血球結合，且該單位劑型於治療復發性/難治性多發性骨髓瘤中經調配以用於以45至1,800毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項11】

如請求項10之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以135至1,800毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項12】

如請求項10之單位劑型，其中經分離之抗體包含：包含SEQ ID NO:11之重鏈及包含SEQ ID NO: 12之輕鏈。

【請求項13】

如請求項10或12之單位劑型，其中該經分離之抗體不會造成溶血性貧血或血小板減少症。

【請求項14】

如請求項10或12之單位劑型，其中該經分離之抗體使得RBC消耗小於10%。

【請求項15】

如請求項10或12之單位劑型，其中該經分離之抗體使得血小板消耗小於10%。

【請求項16】

如請求項10或12之單位劑型，其中該劑量為每週劑量。

【請求項17】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以600至1,800毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項18】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以45至1,200毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項19】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以45至600毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項20】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以45至135毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項21】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以135至1,200毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項22】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以135至600毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項23】

如請求項10或12之單位劑型，其中該單位劑型係經調配以用於以1,200至1,800毫克之劑量皮下投與該經分離之抗體。

【請求項24】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與600至1,800毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項25】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與45至1,200毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項26】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與45至600毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項27】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與45至135毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項28】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與135至

1,200毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項29】

如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與135至600毫克之劑量之抗CD38抗體。

【請求項30】

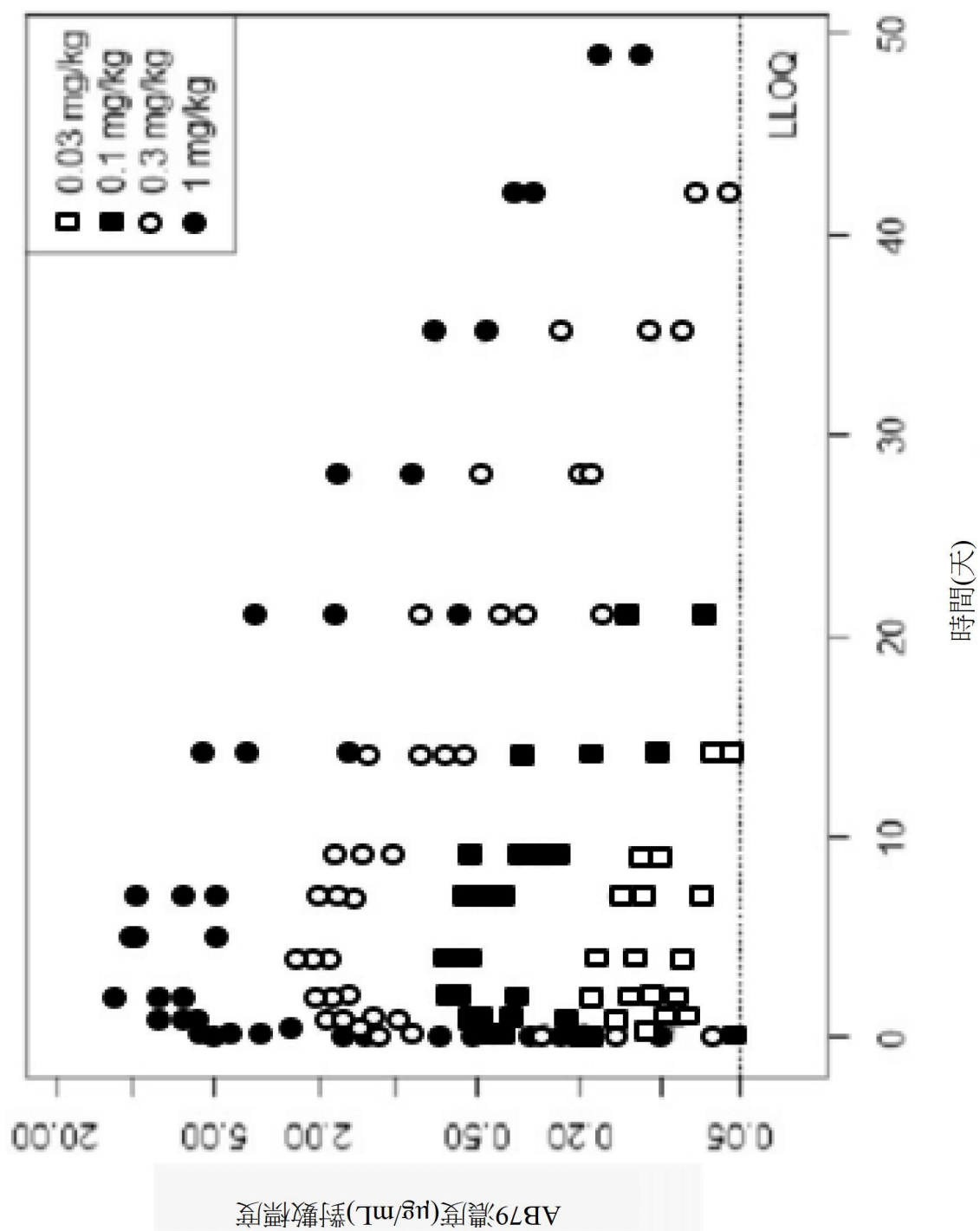
如請求項1至5中任一項之用途，其中該醫藥品係用於投與1,200至1,800毫克之劑量之抗CD38抗體。

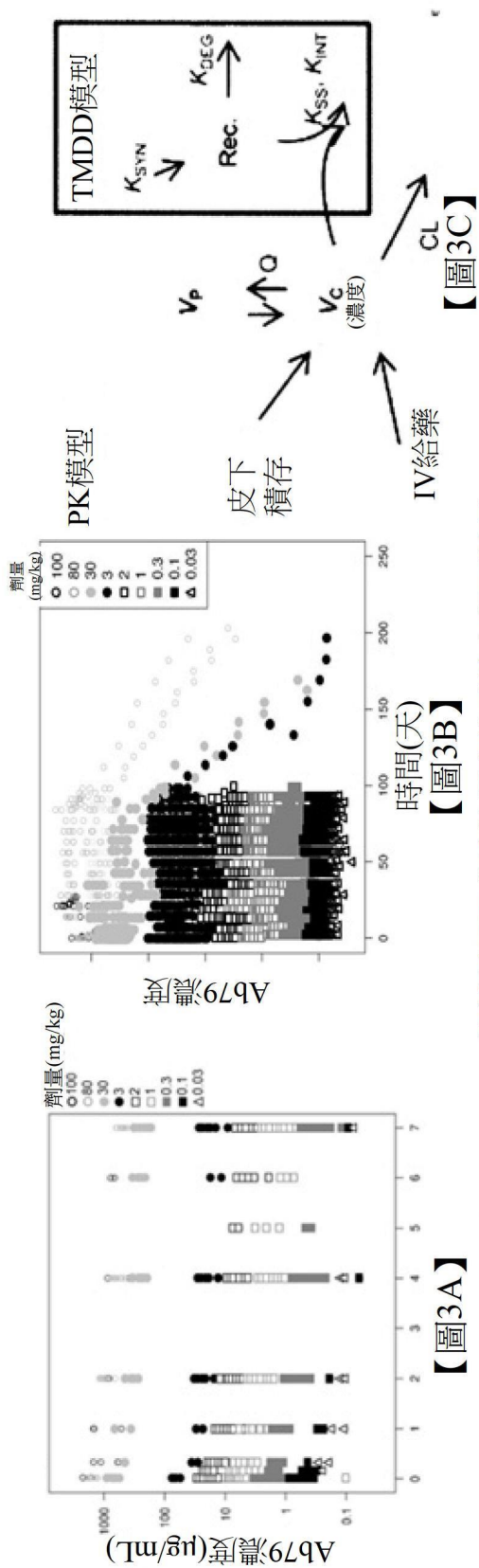
【發明圖式】

抗體	每份樣品之抗體體積 (µl/100 µl樣品)	供應商
CD3-APCH7 (SK7)*	5	BD Biosciences
CD3-APC Cy7 (SP34-2)	1.25	BD Biosciences
CD3-PerCp Cy 5.5 (SP34-2)	5	BD Biosciences
TSF-19- AF647	1	在武田製備
AB-79-AF488	2	在武田製備
TSF-19- AF488	0.42	在武田製備
CD19-PerCp Cy 5.5 (HIB19)*	5	BD Biosciences
CD20-PE (2H7)	10	BD Biosciences
CD20 –APCH7 (2H7)	2.5	BD Biosciences
CD16-PE (B73.1)*	5	BD Biosciences
CD16-PerCP-Cy5.5 (3G8)	20	BD Biosciences
CD56-PE (B159)*	5	BD Biosciences
CD159a-PE (Z199)	5	Beckman Coulter (Brea, CA)
CD45-PerCP TruCount [®] (DO58-1283)	NA	BD Biosciences
CD45-PeCy7 (HI30)*	2.5	BD Biosciences
CD45-PeCy7 (DO58-1283)	2.5	BD Biosciences
小鼠IgG1 κ-AF488 或κ-AF647 (MOPC-21)	2.5	BioLegend (San Diego CA)

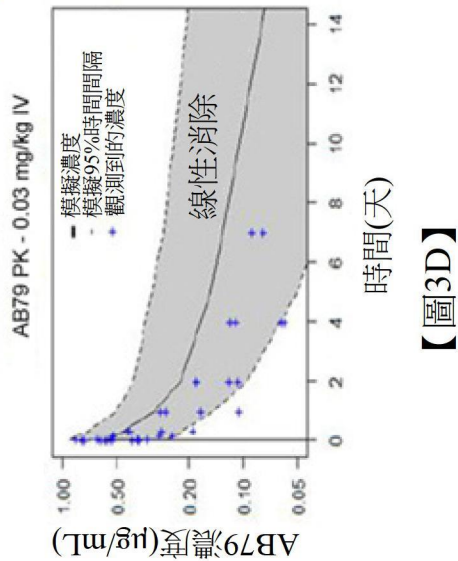
*僅用於染色人類細胞

【圖1】

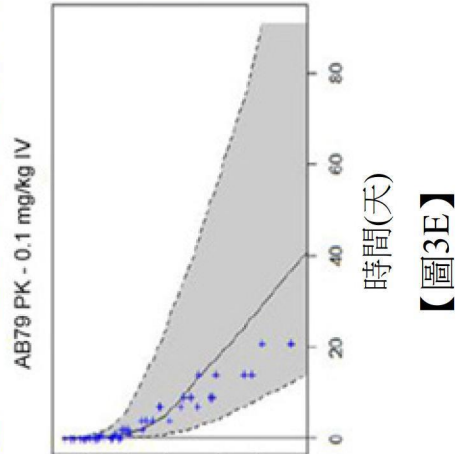




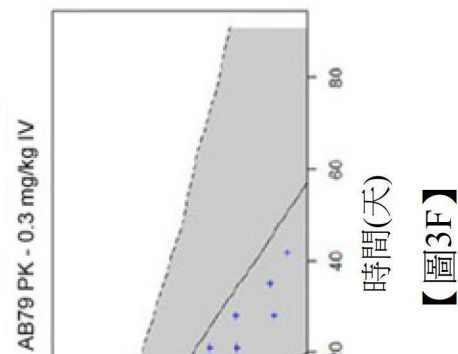
較低劑量下非線性提高的消除之觀測結果



【圖3D】

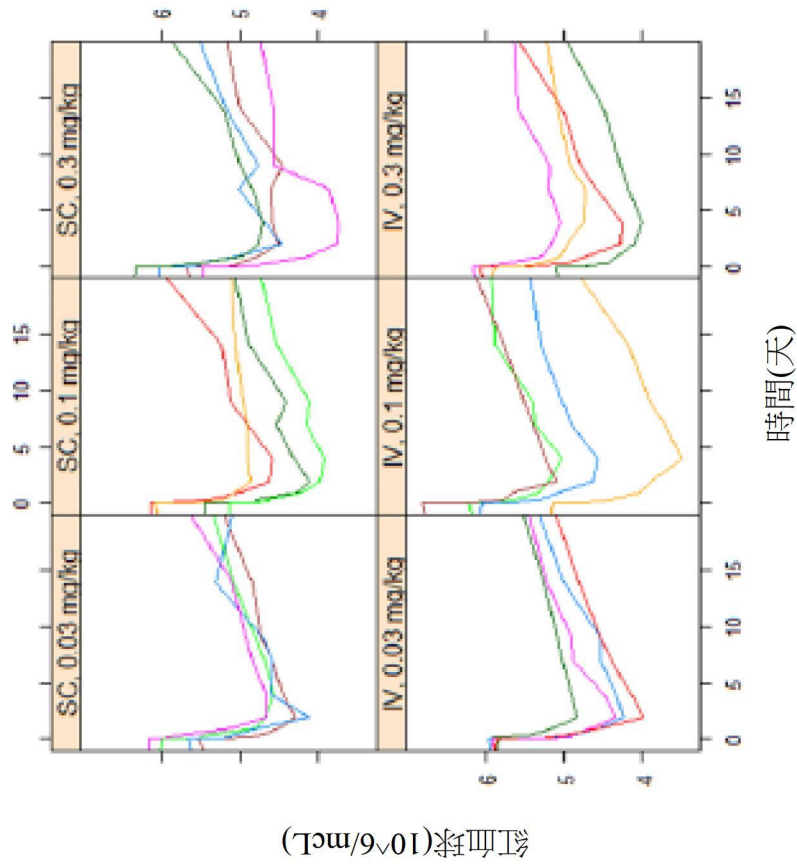


【圖3E】

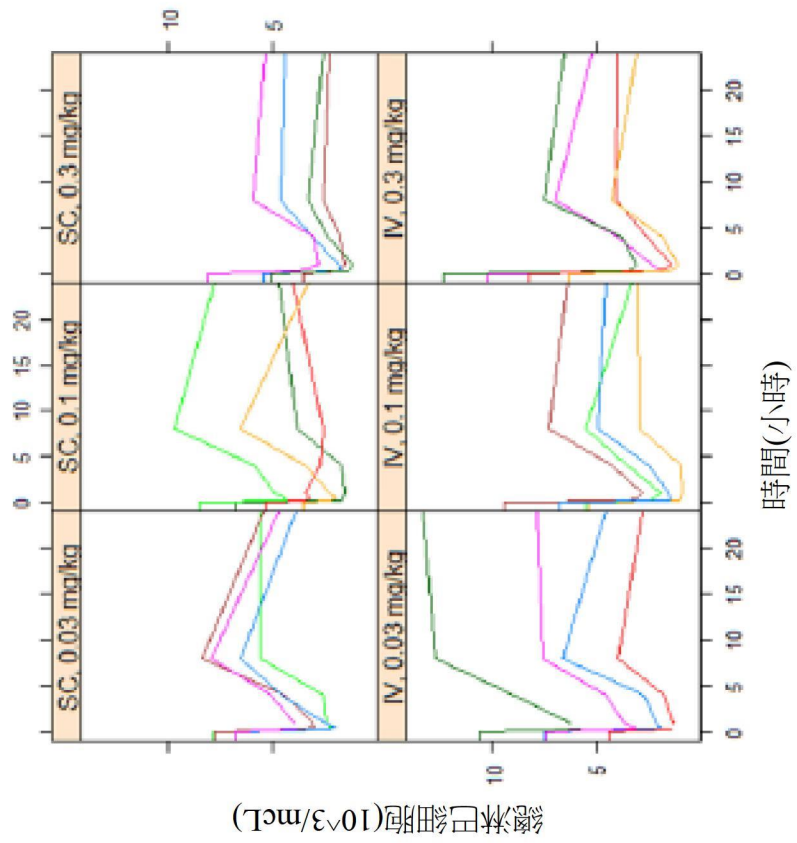


【圖3F】

RBC，給藥後20天，研究7*

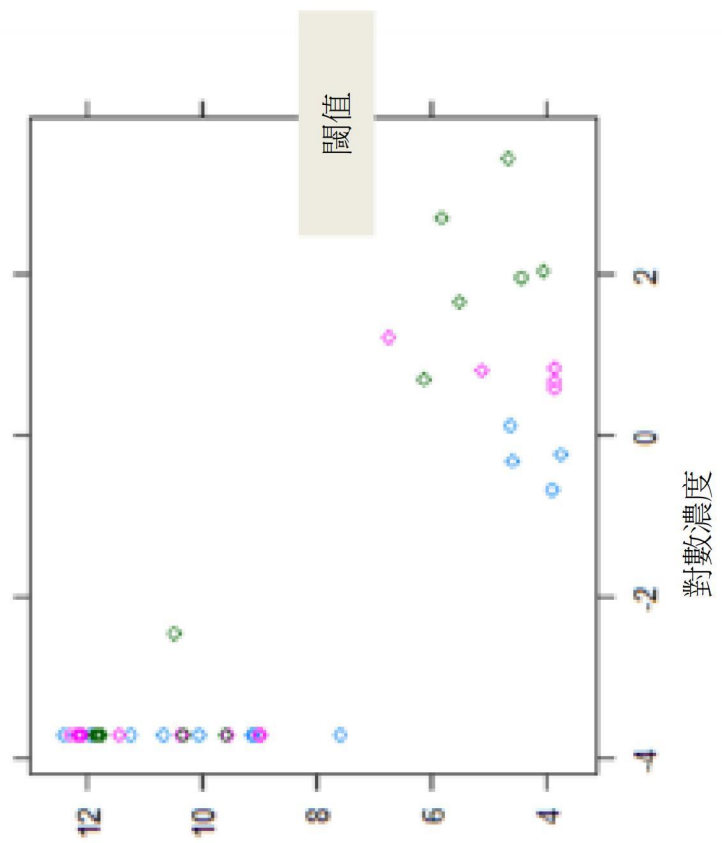


總淋巴細胞，給藥後第一天

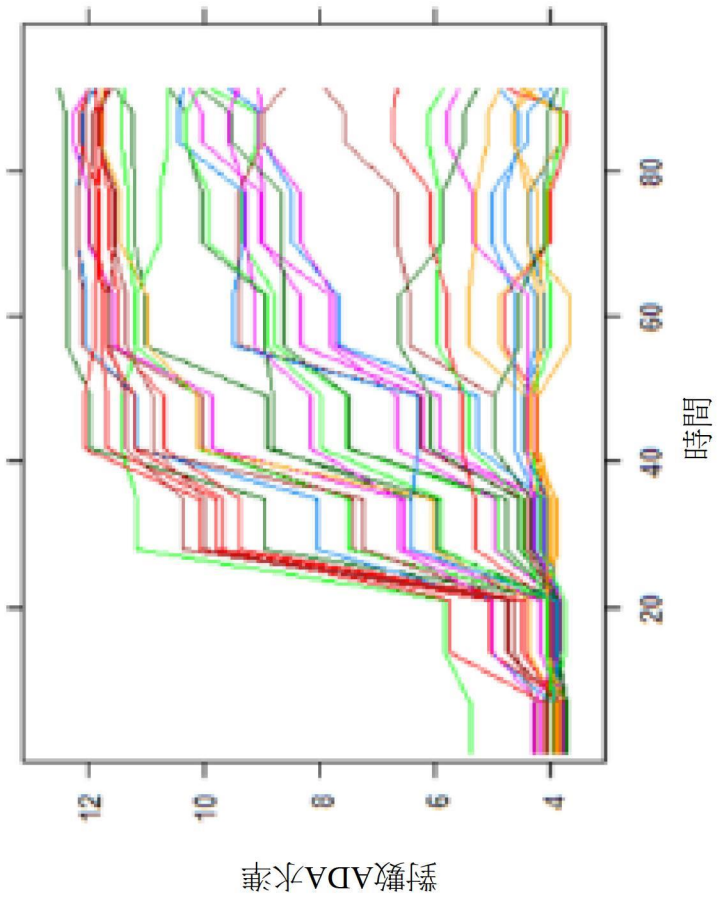


【圖4】

在第84天13週毒性之PK

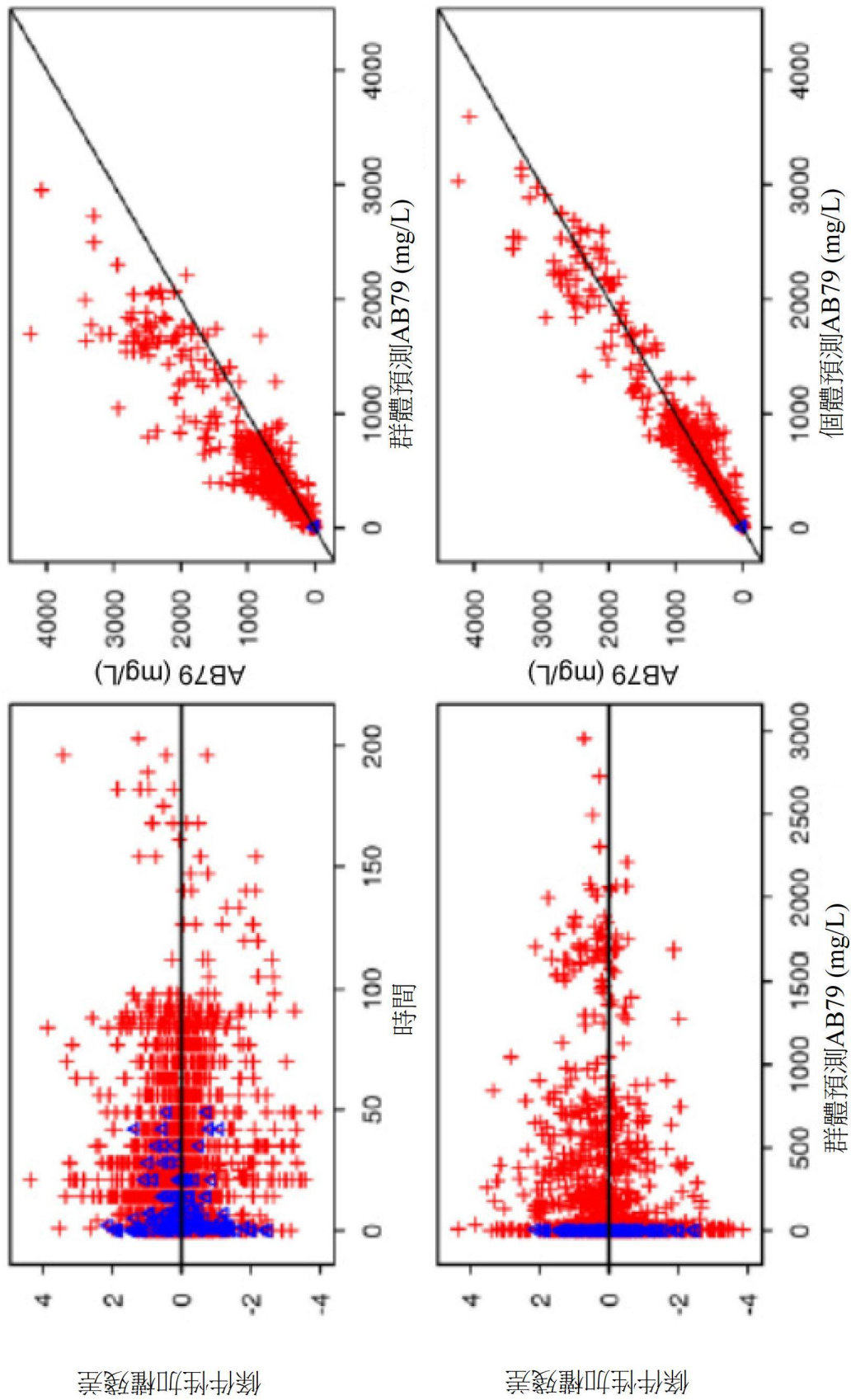


13週猴毒性，ADA



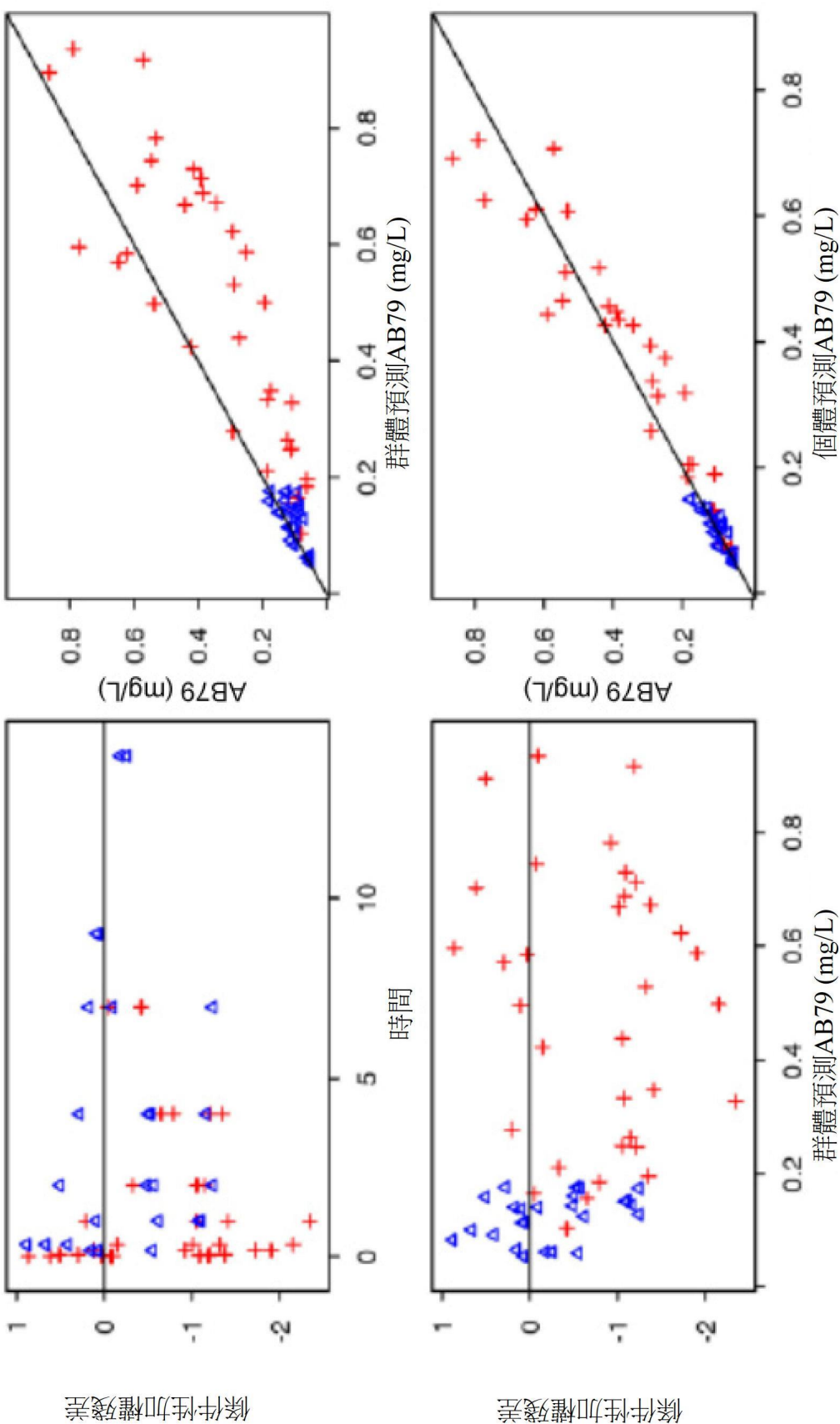
【圖5】

總體

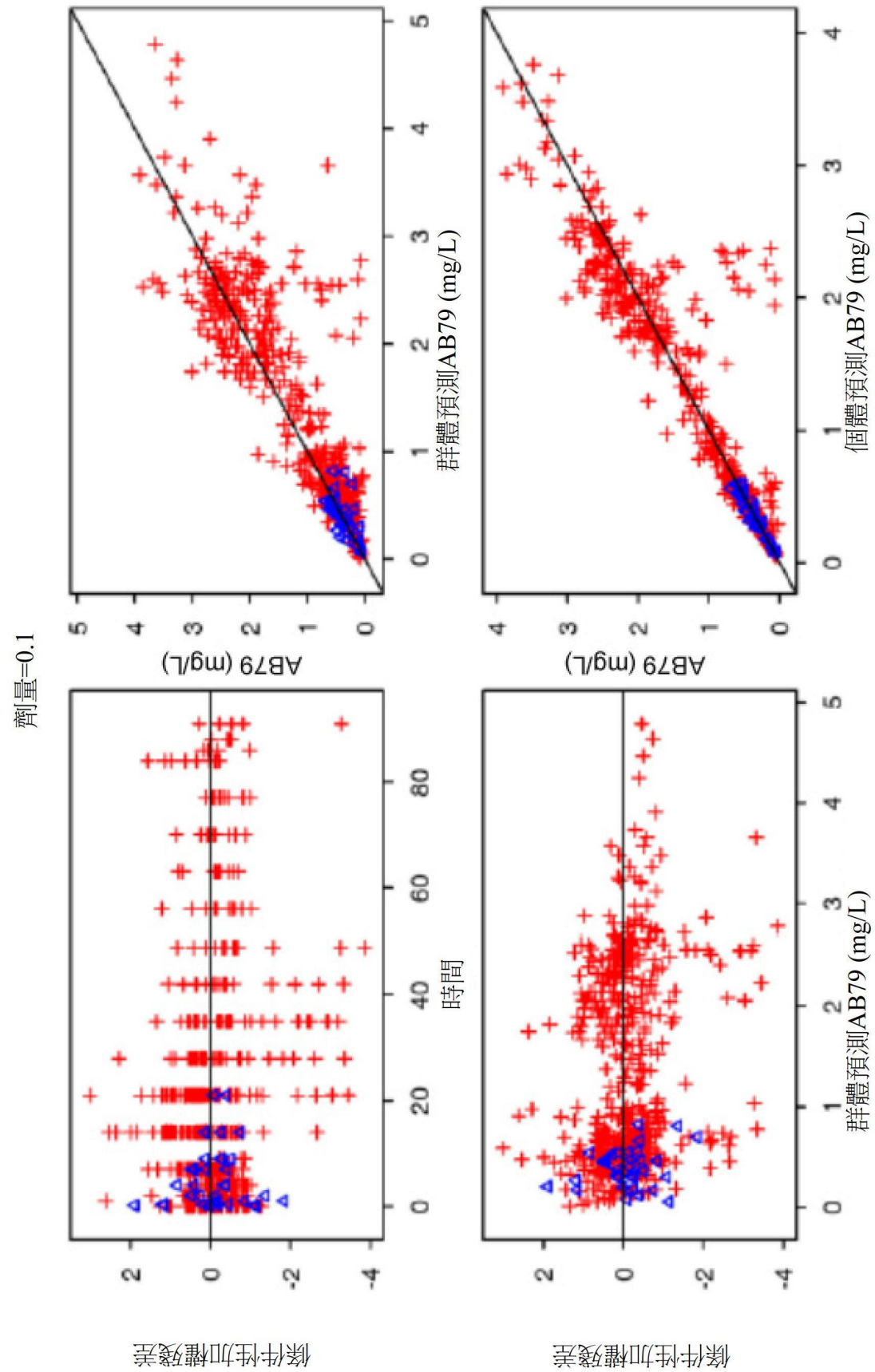


【圖6A】

劑量=0.03

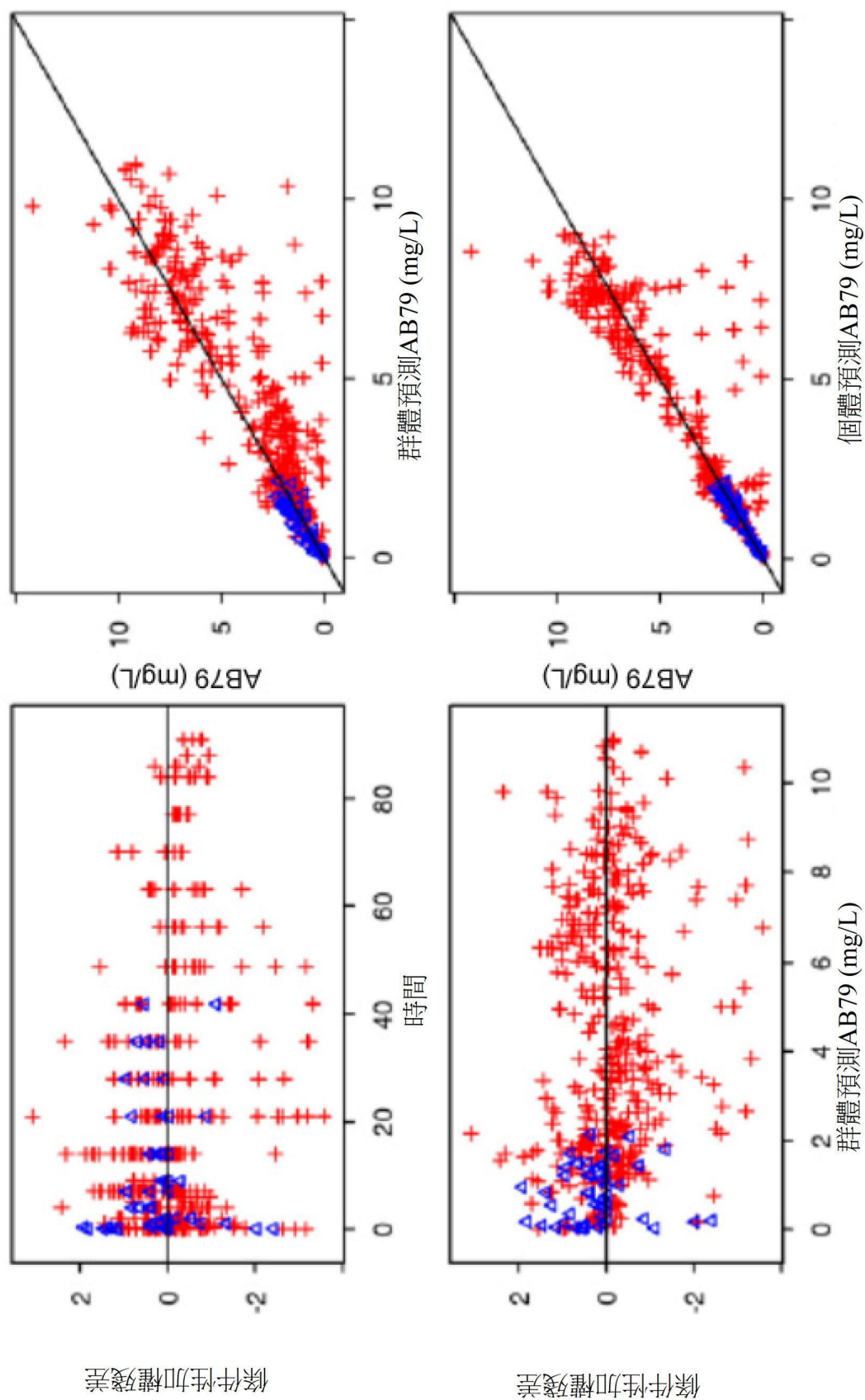


【圖6B】

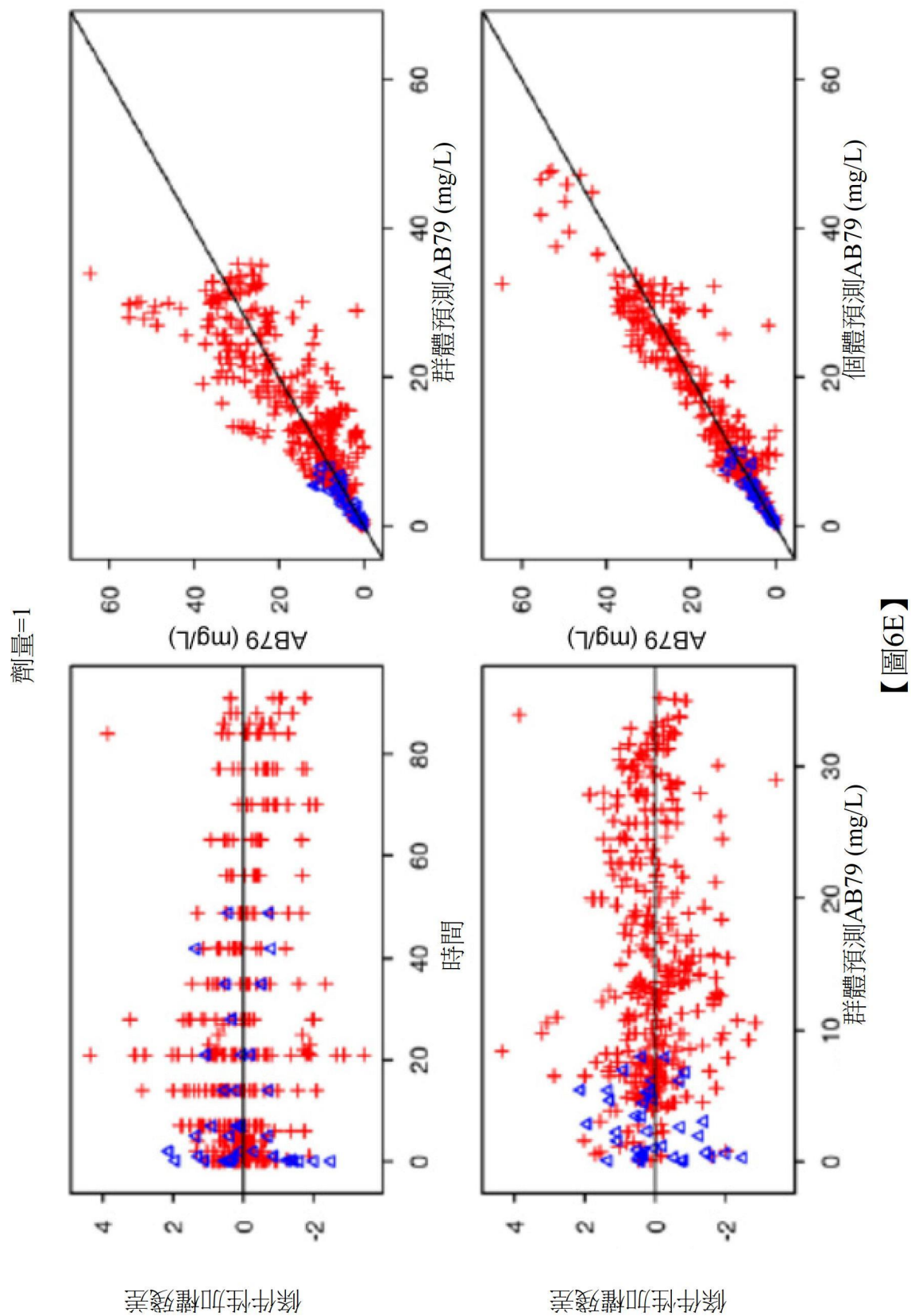


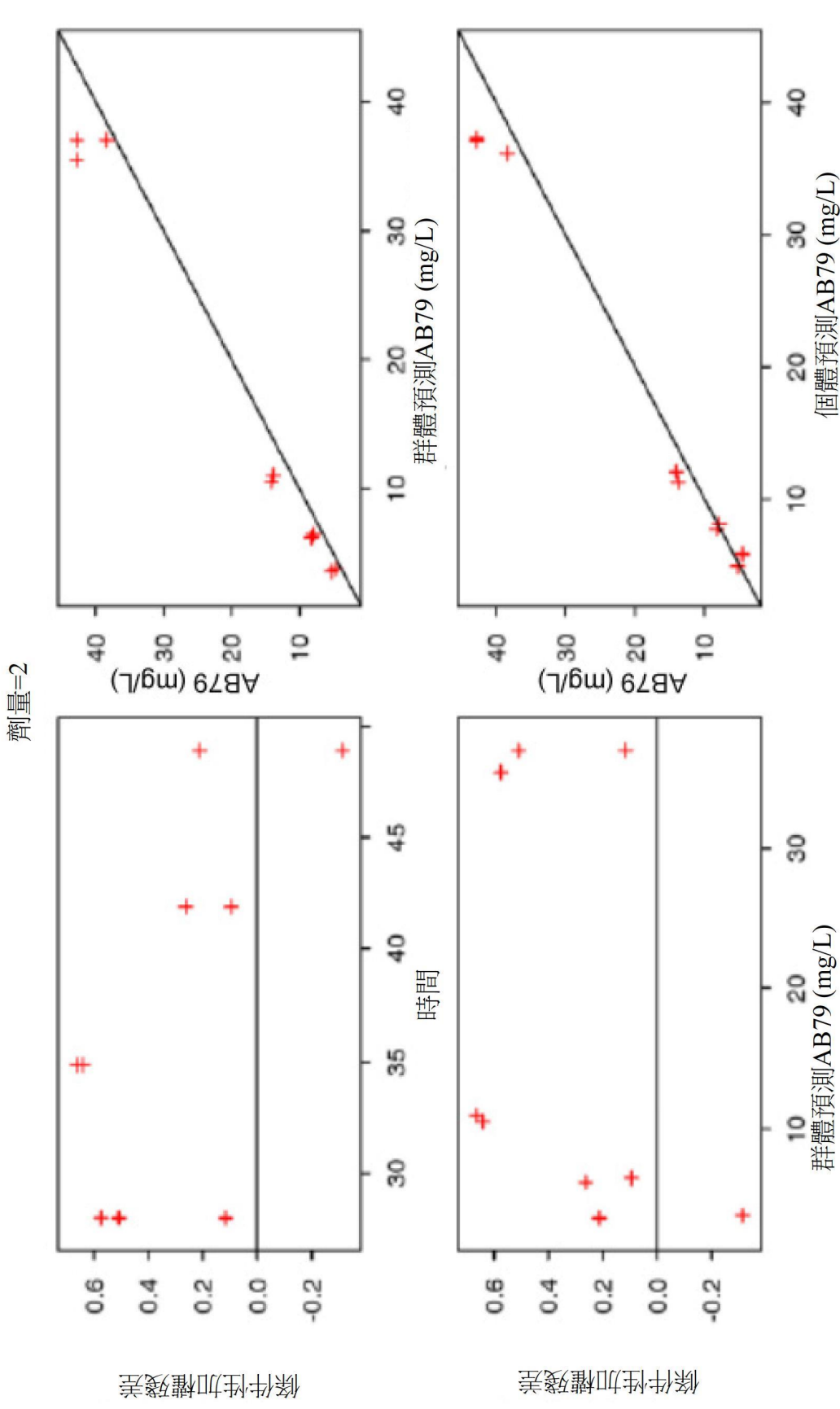
【圖6C】

劑量=0.3



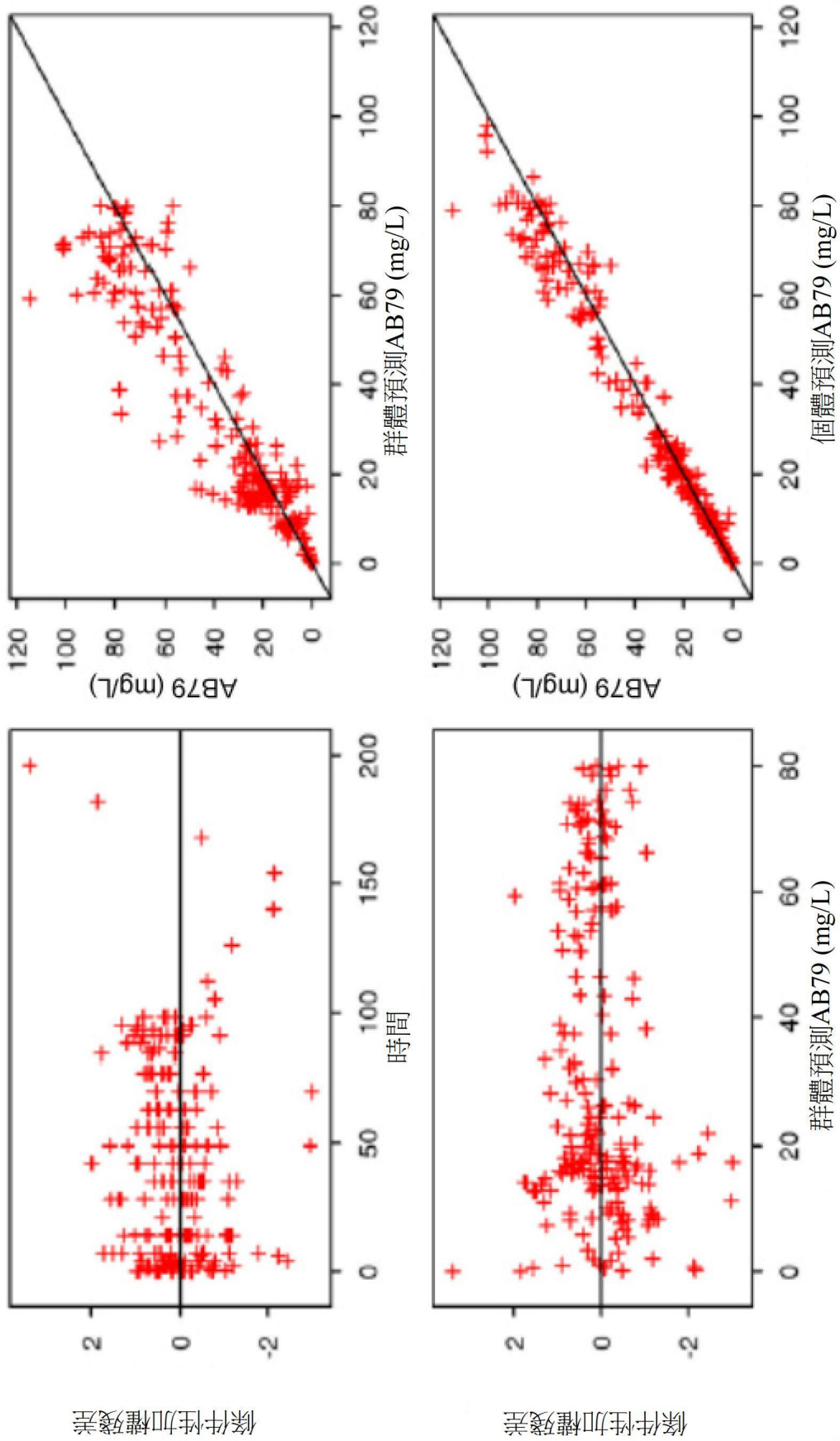
【圖6D】





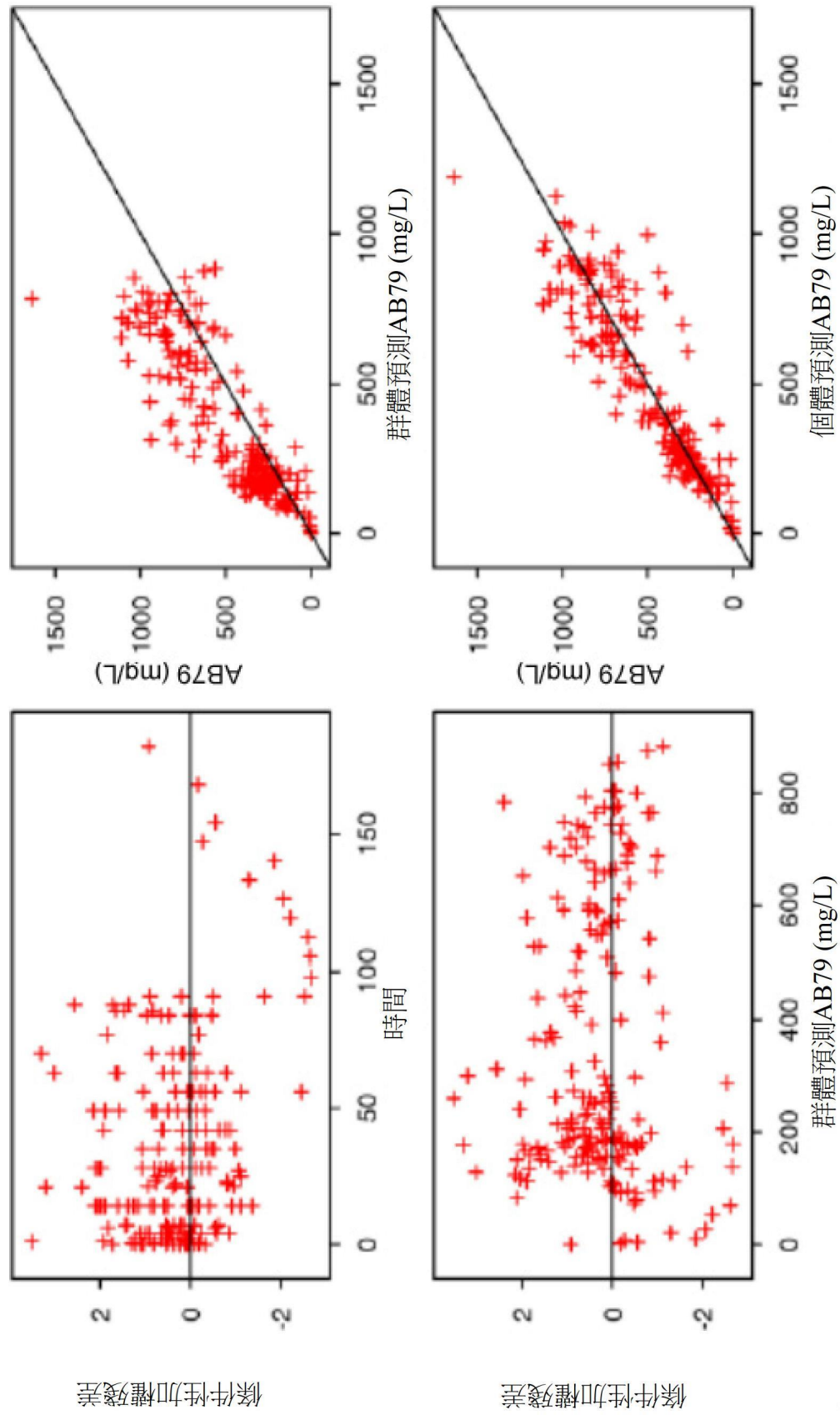
【圖6F】

劑量=3



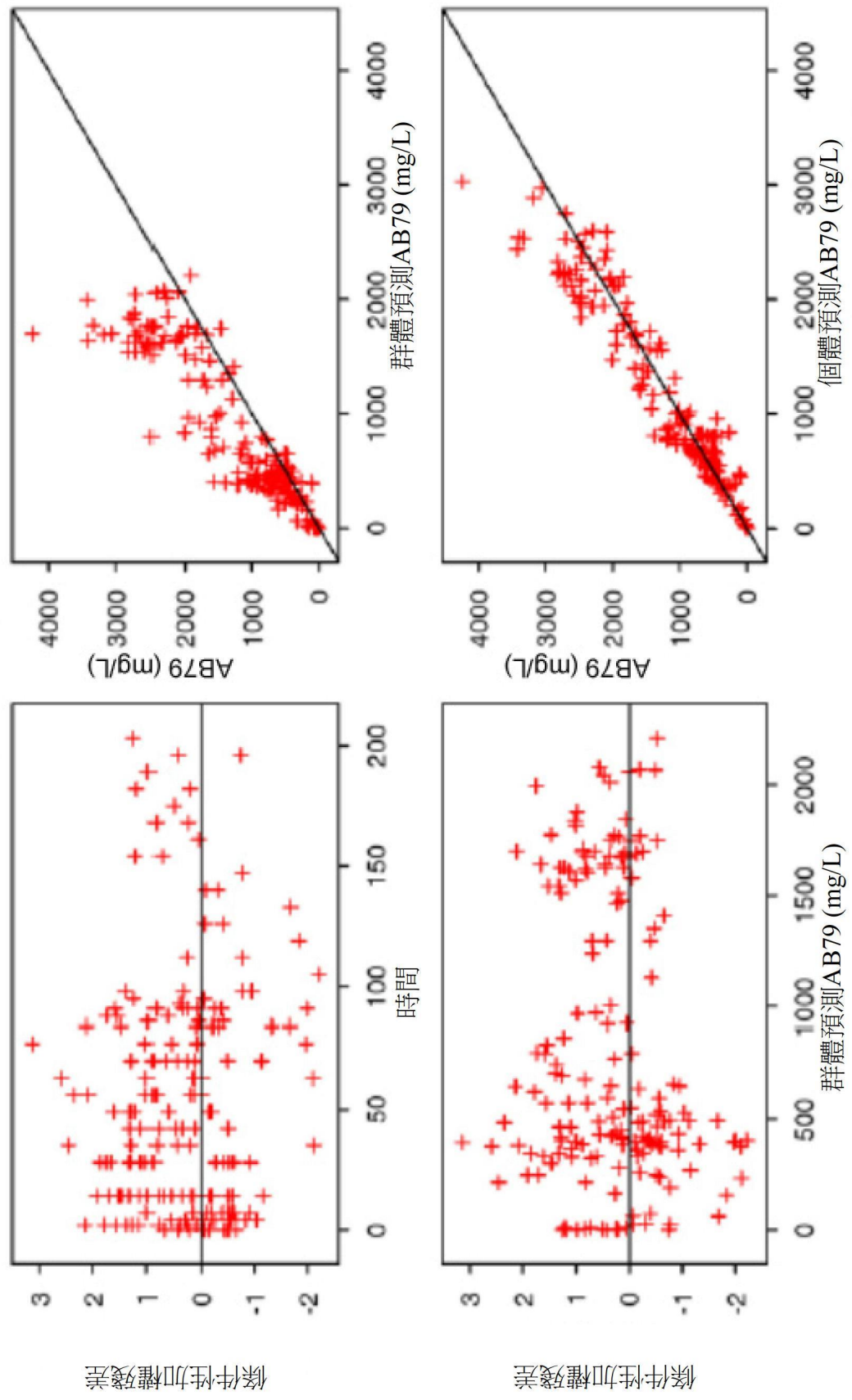
【圖6G】

劑量=30



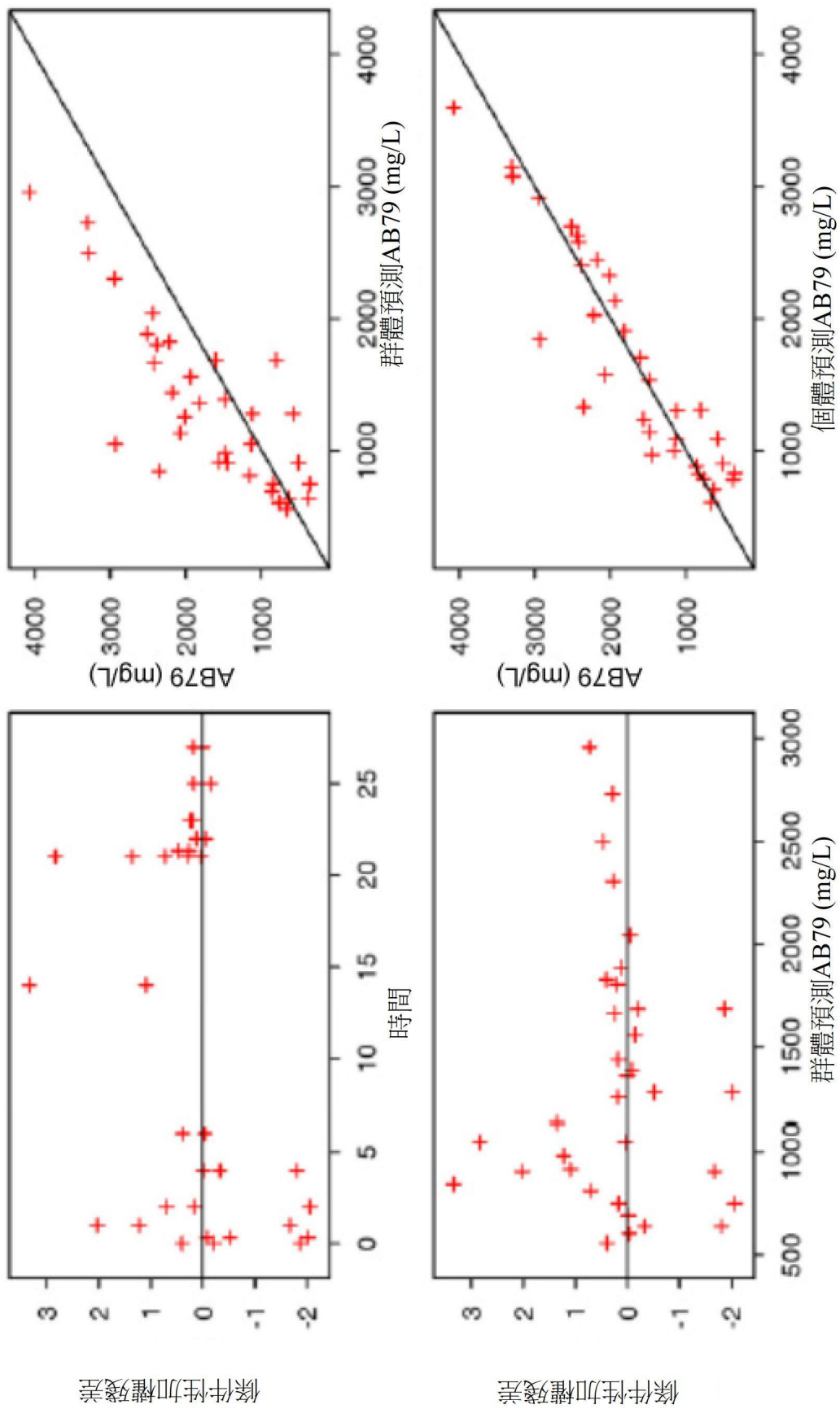
【圖6H】

劑量=80

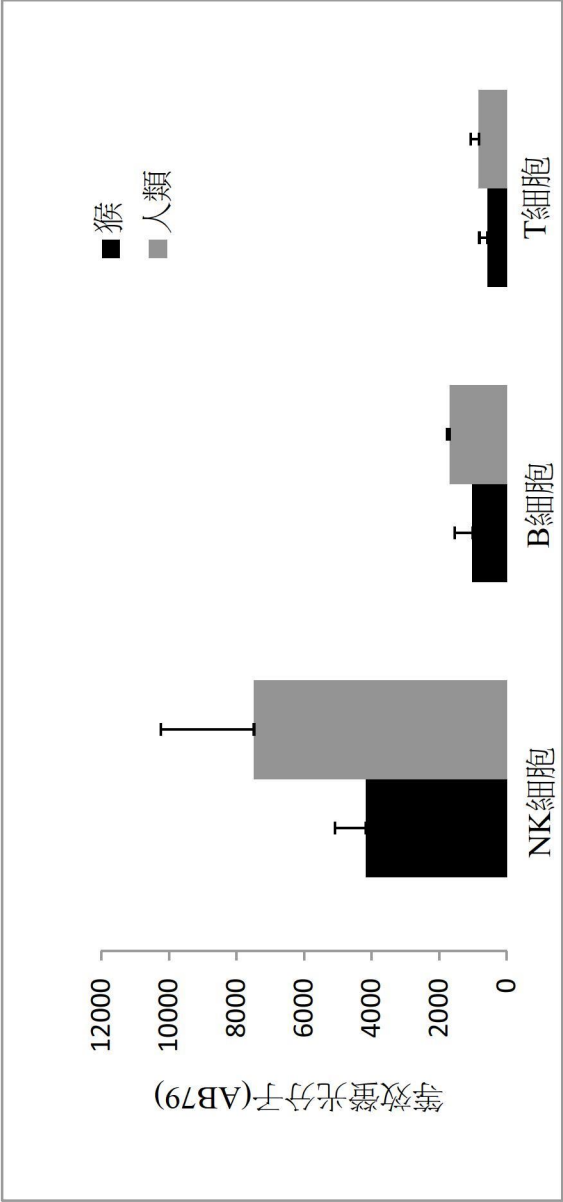


【圖61】

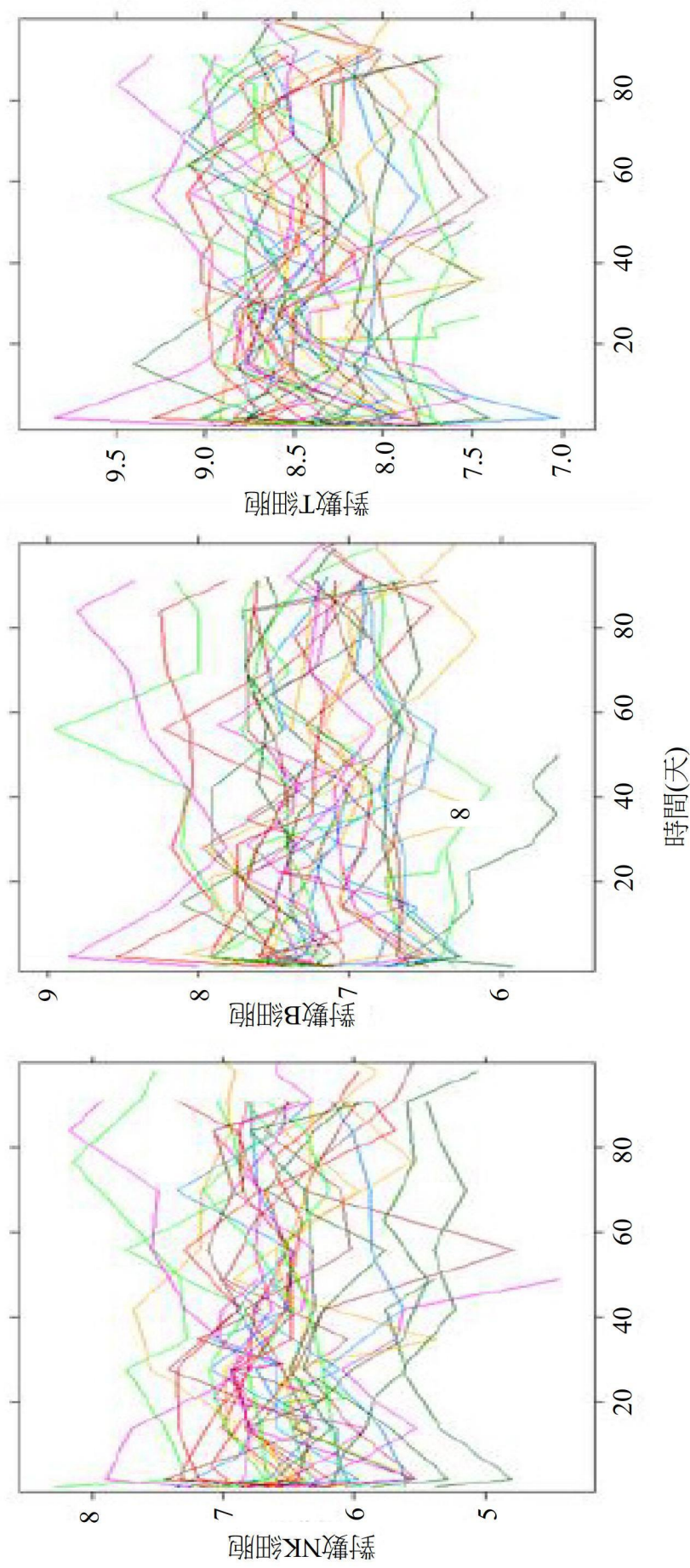
劑量=100



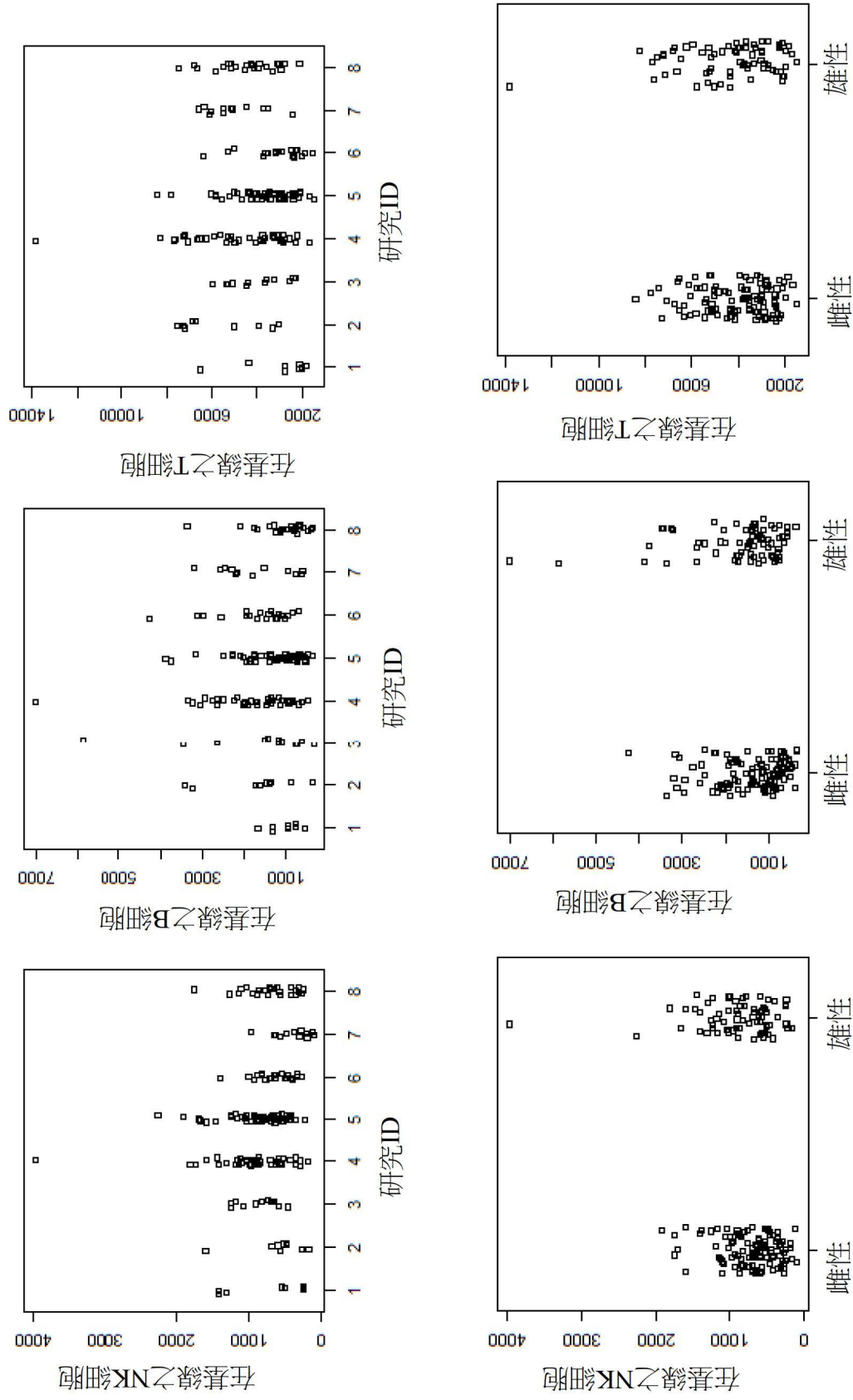
【圖6J】



【圖7】



【圖8】

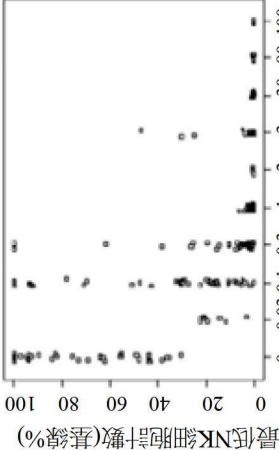


【圖9】

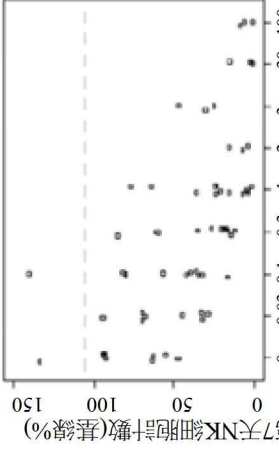
最低點細胞消耗

第1次給藥後1週

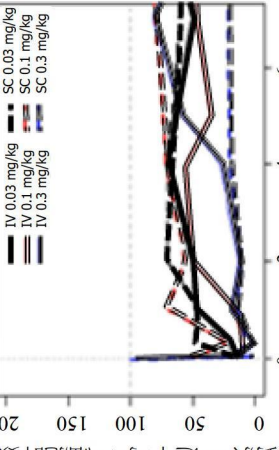
每個給藥組之平均圖譜



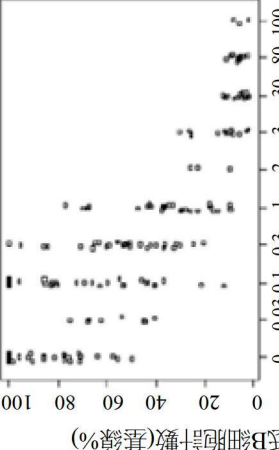
【圖10A】劑量(mg/kg)



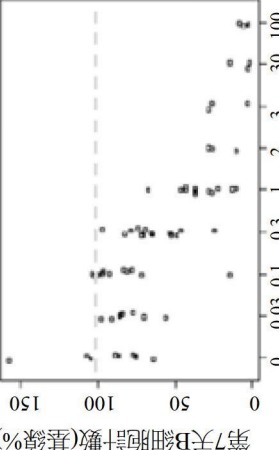
【圖10B】劑量(mg/kg)



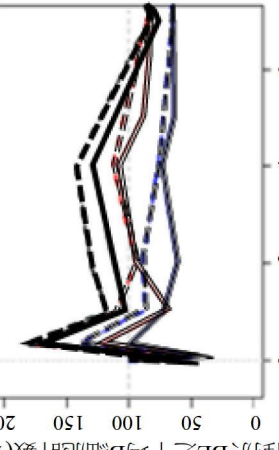
【圖10C】時間(天)



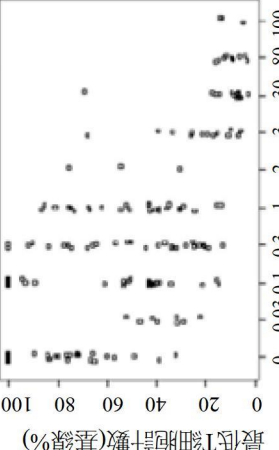
【圖10D】劑量(mg/kg)



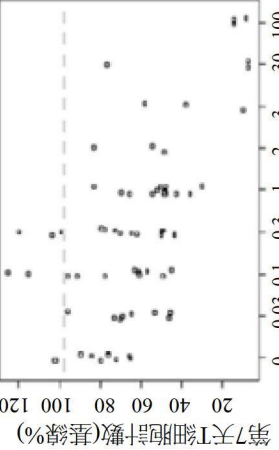
【圖10E】劑量(mg/kg)



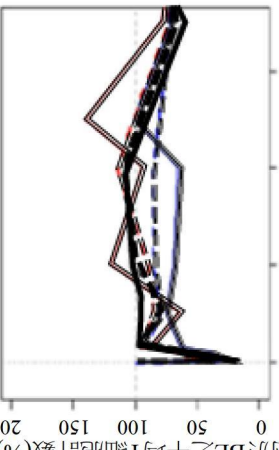
【圖10F】時間(天)



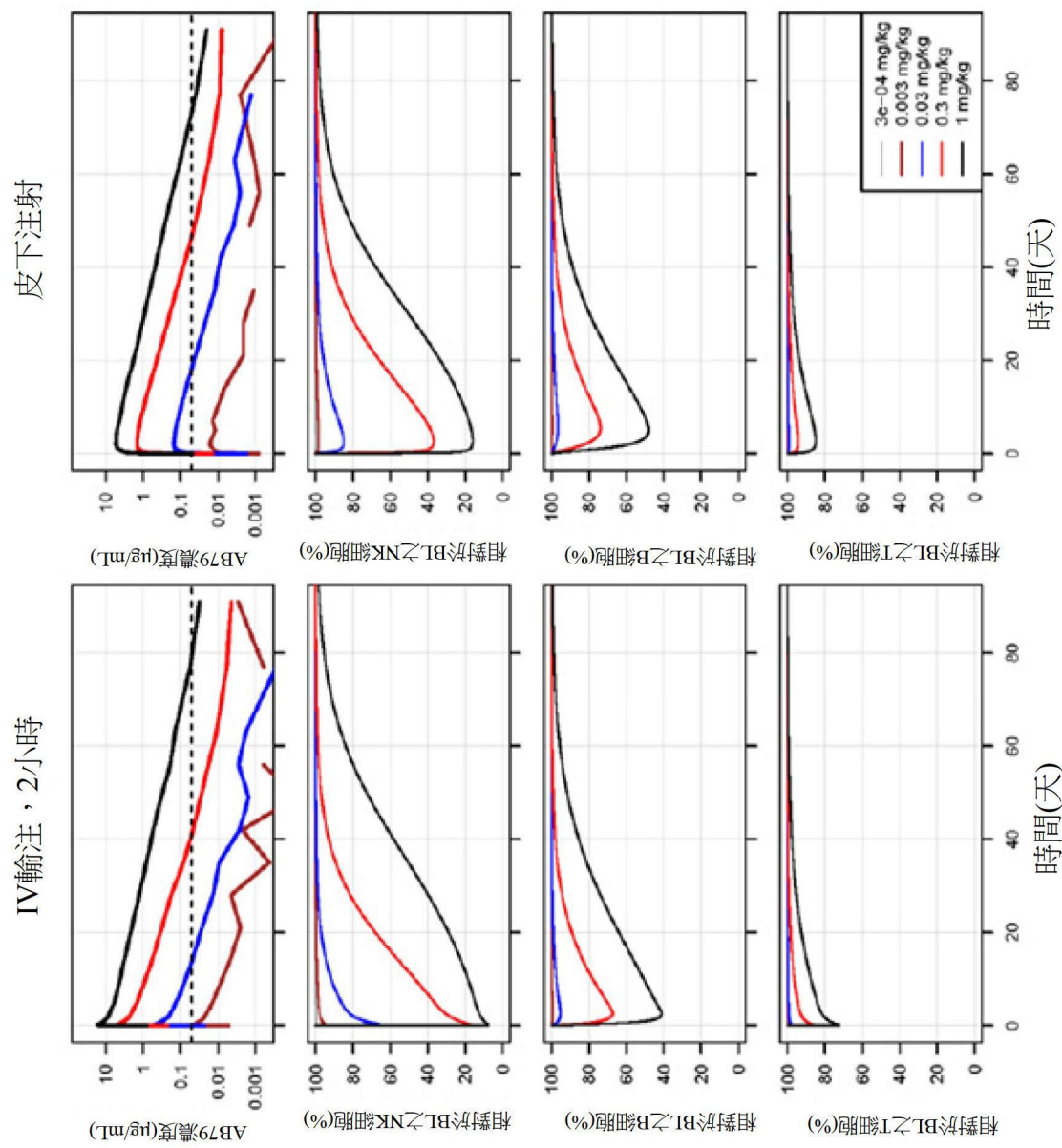
【圖10G】劑量(mg/kg)



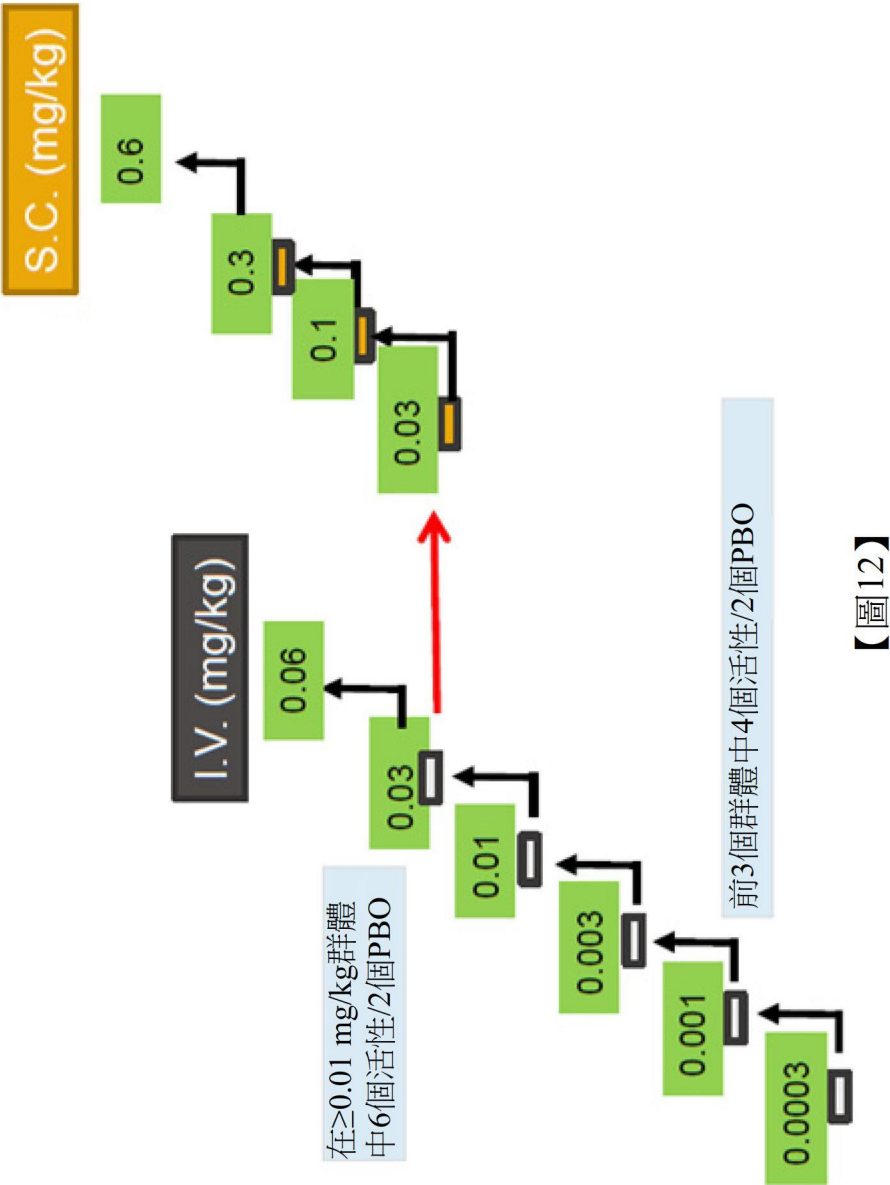
【圖10H】劑量(mg/kg)



【圖10I】時間(天)

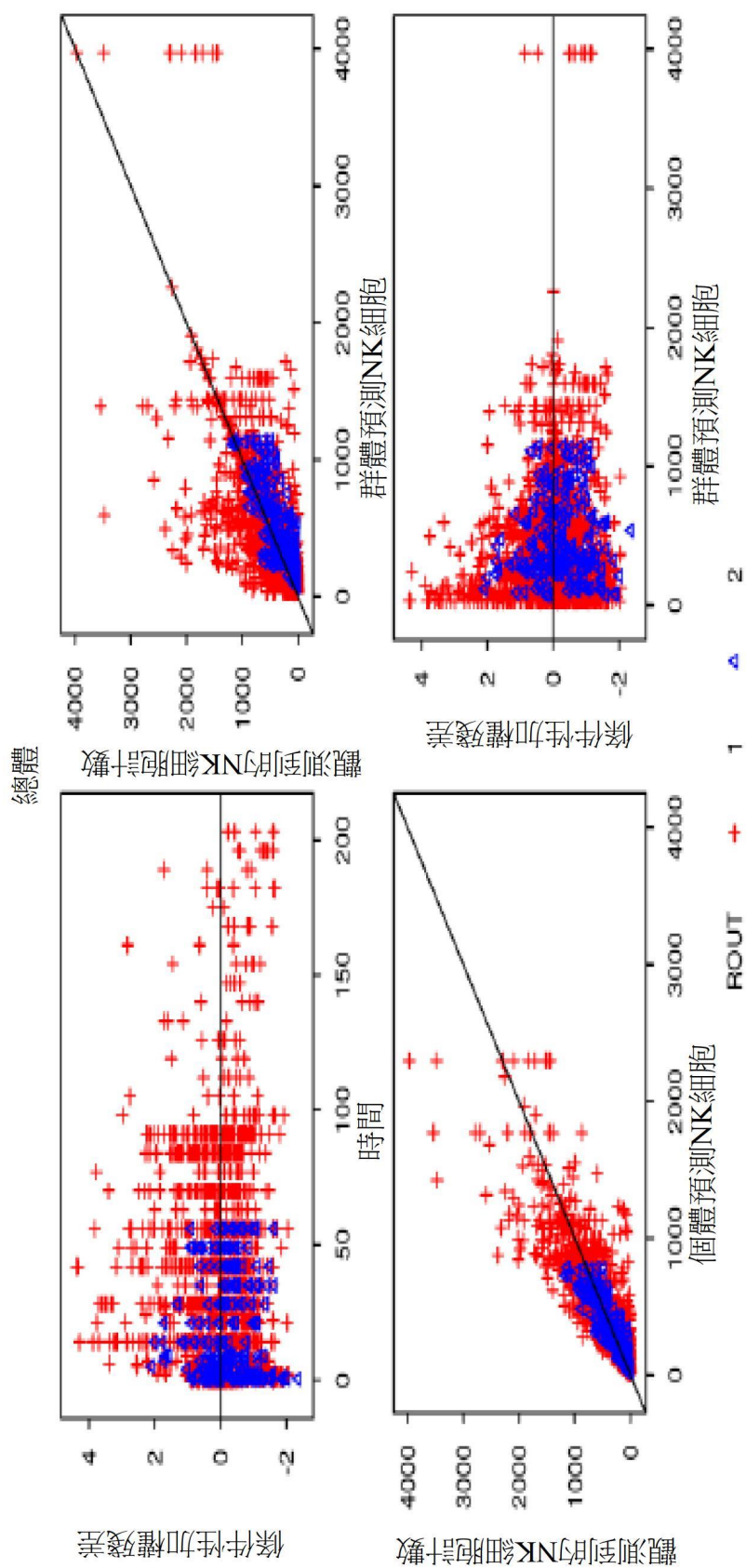


【圖11】



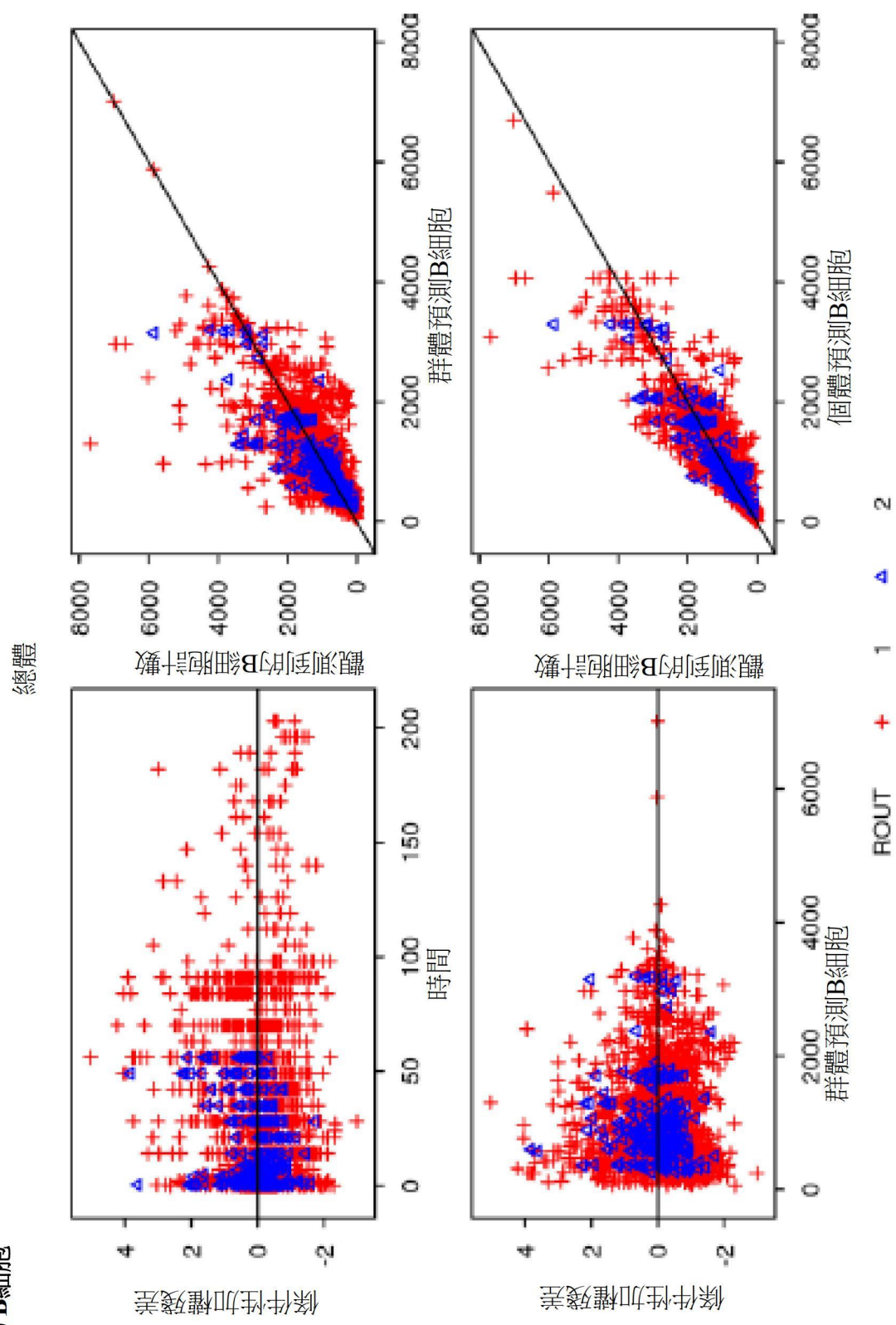
【圖 12】

A) NK細胞



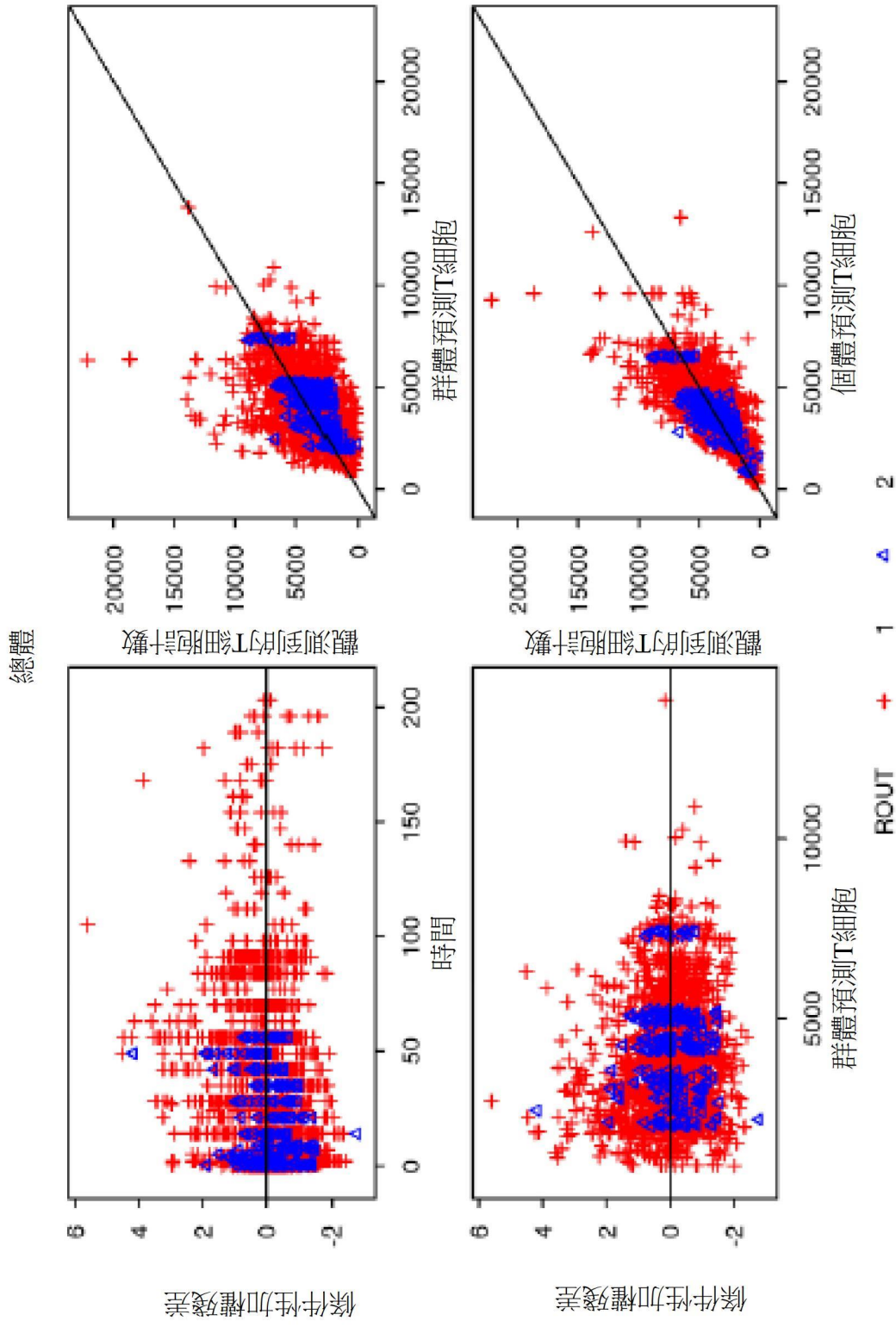
【圖13A】

B) B細胞



【圖13B】

C) T細胞

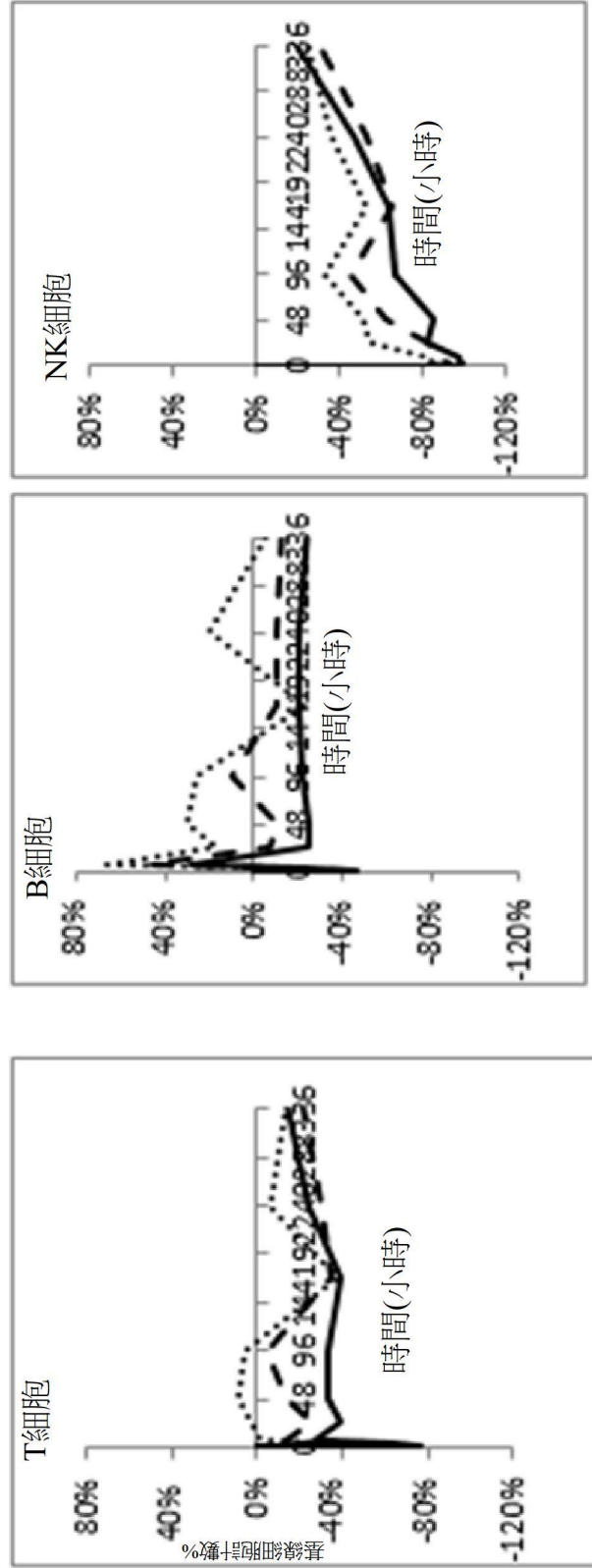


【圖13C】

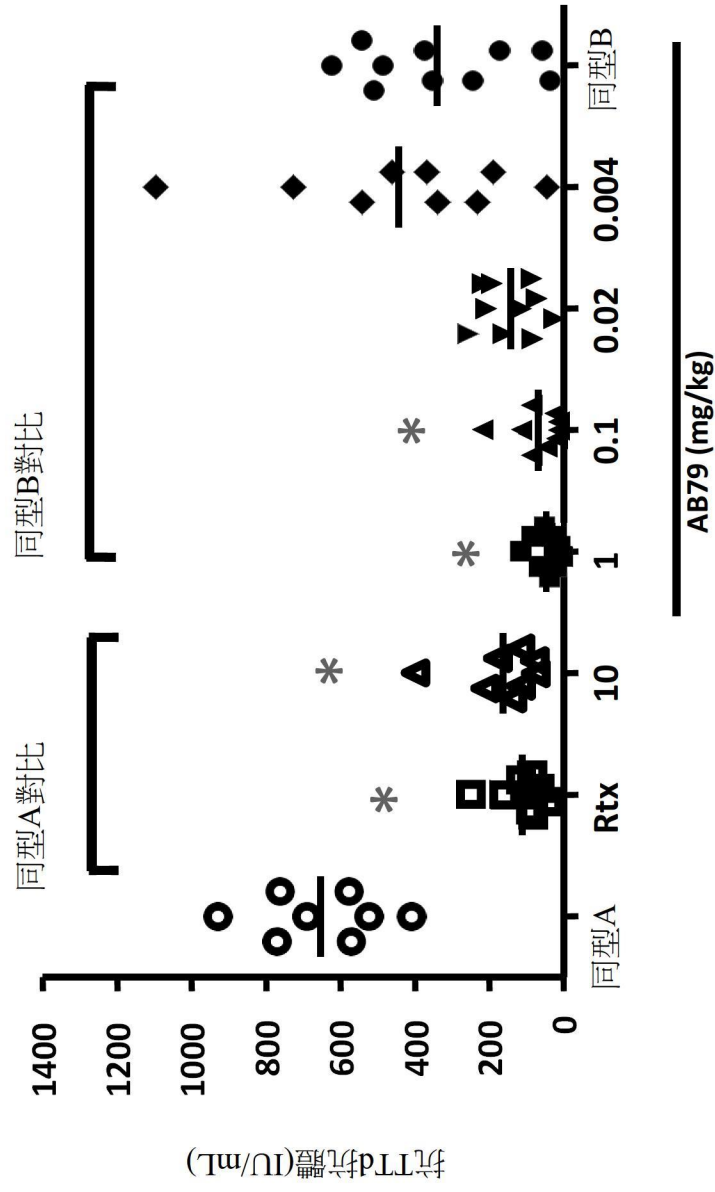
細胞株	CD38 (受體數)	ADCC $EC_{50} \pm SD$ (nM)	CDC $EC_{50} \pm SD$ (nM)
Molp8	623,891	0.05 ± 0.04 n=9	1.1 ± 1.0 n=7
Daudi	417,874	0.03 ± 0.04 n=4	1.6 ± 0.4 n=3
NCI-H929	82,341	0.14 ± 0.11 n=6	nd
RPMI-8226	98,080	0.46 ± 0.53 n=8	nd
OPM2	54,556	0.65 ± 0.64 n=4	nd

【圖14】

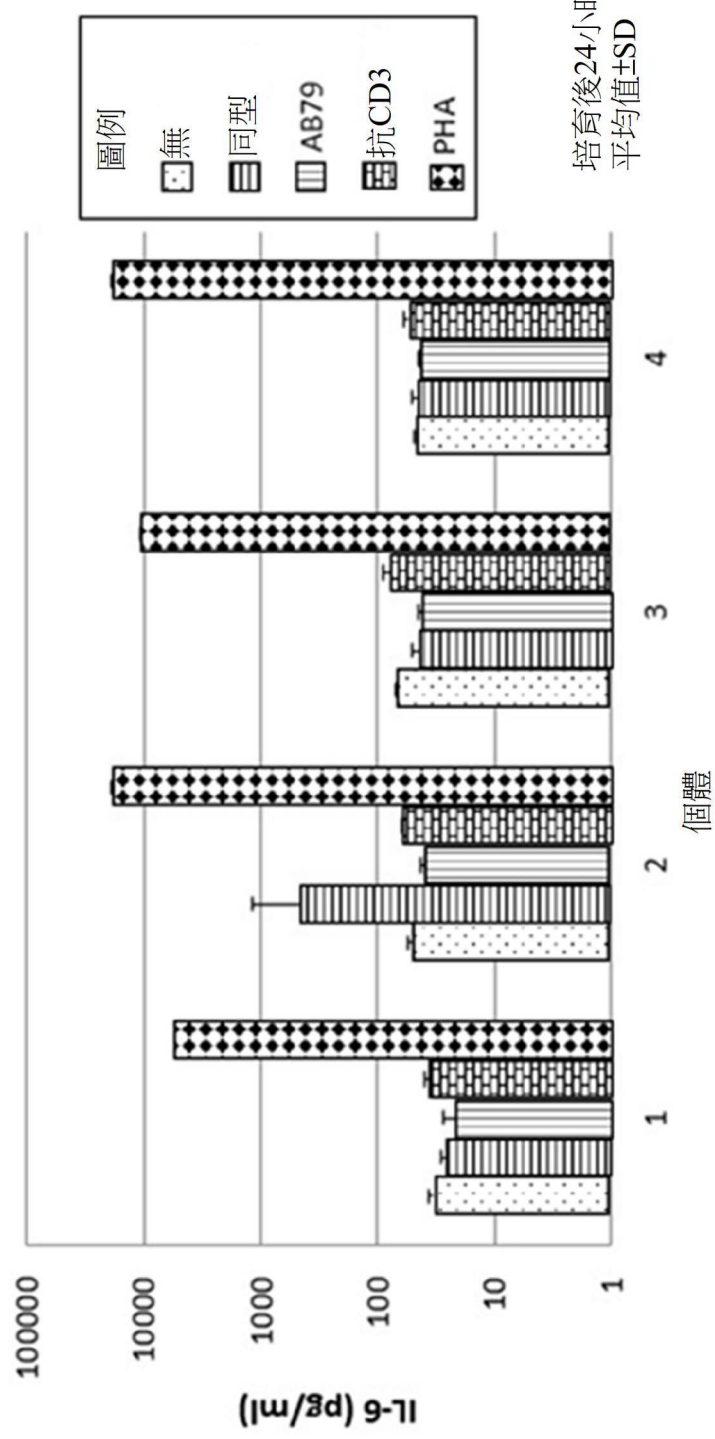
..... 0.03 mg/kg IV
-- -- 0.1 mg/kg IV
—— 0.3 mg/kg IV



【圖15】

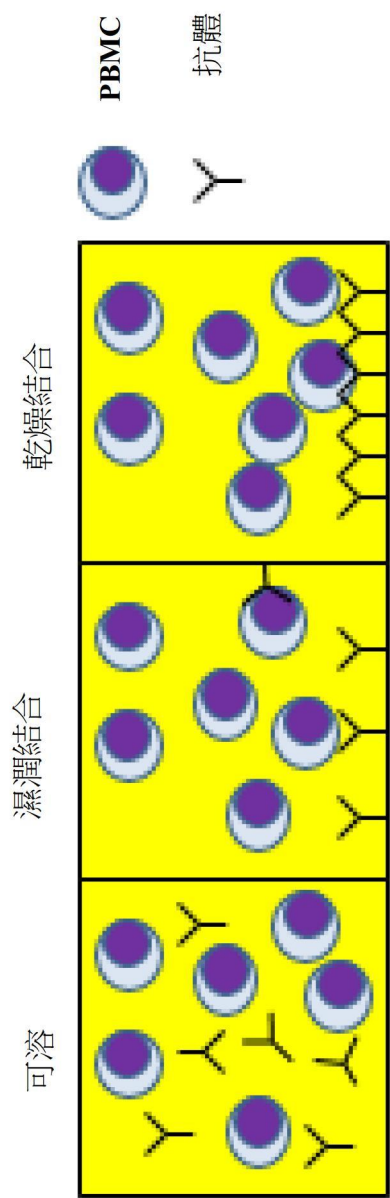


【圖16】

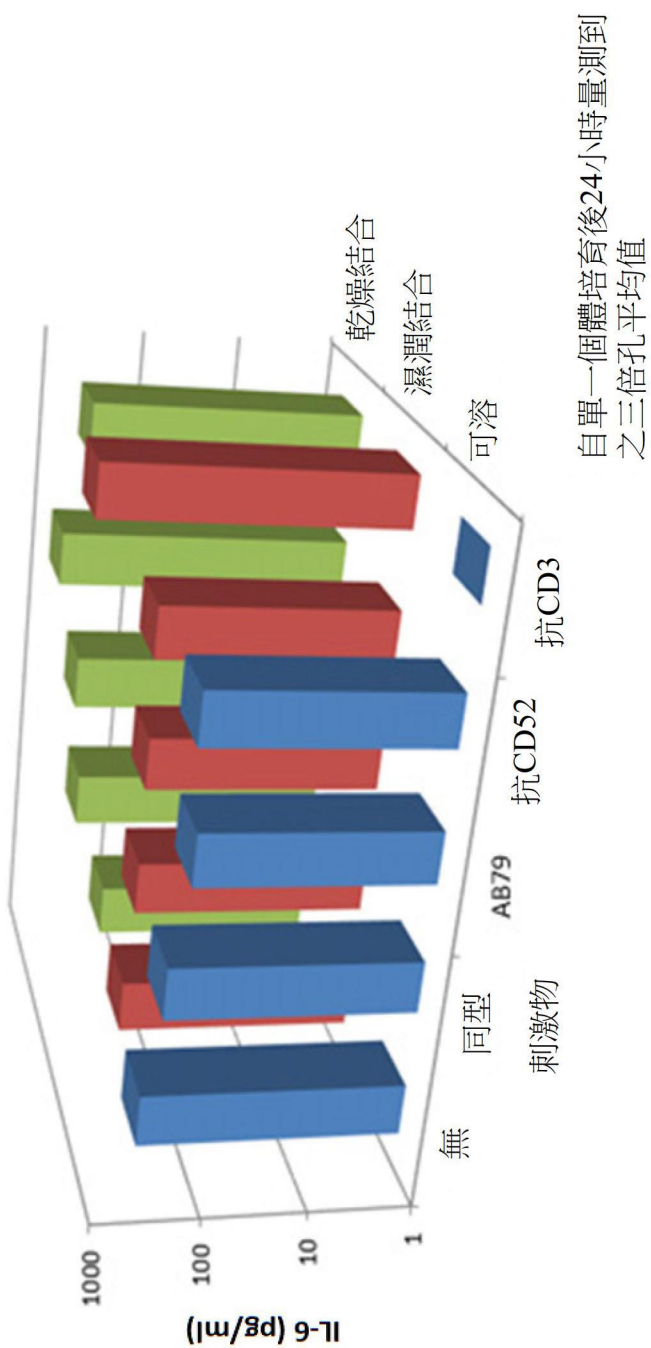


培育後24小時量測到之三倍孔
平均值±SD

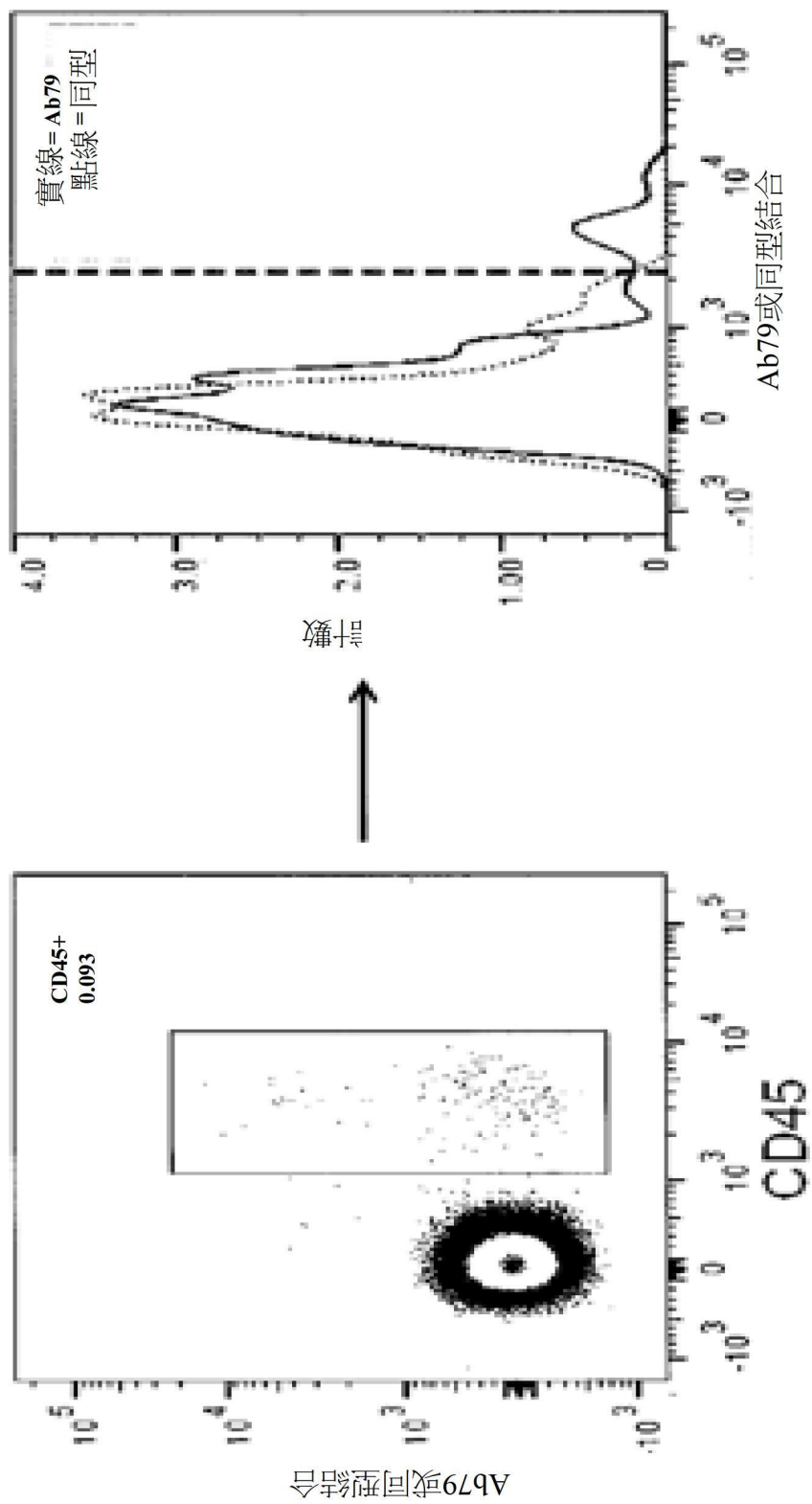
【圖17】



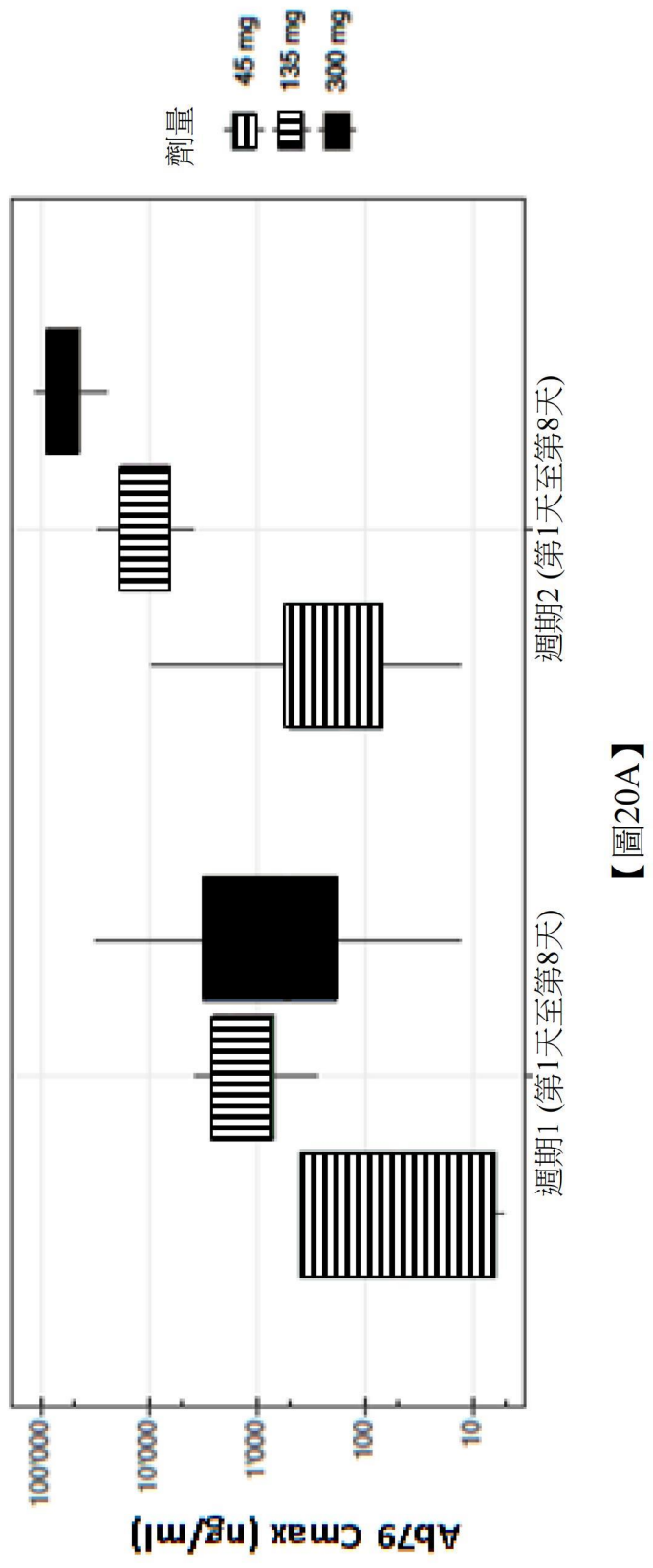
【圖18A】



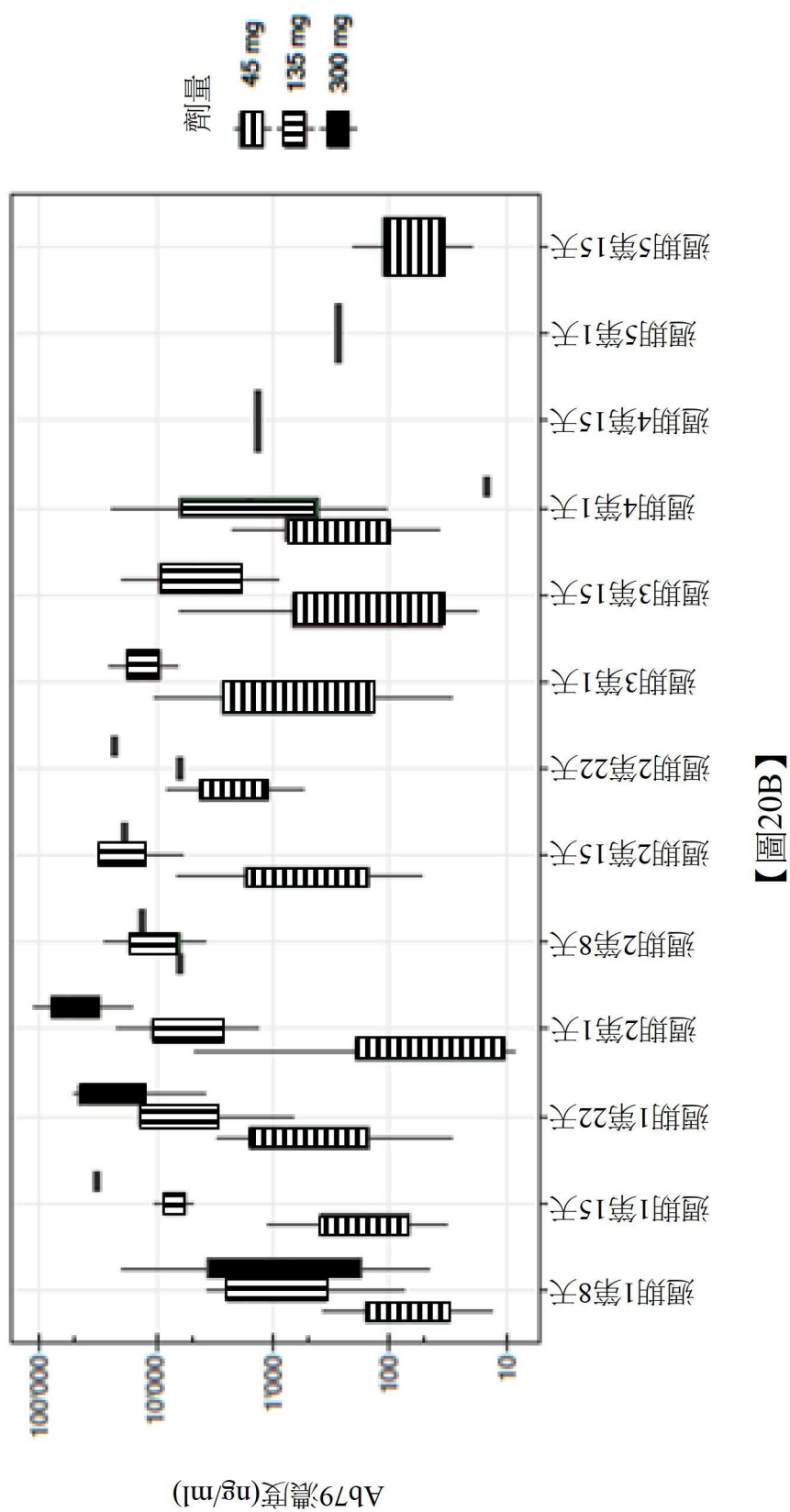
【圖18B】

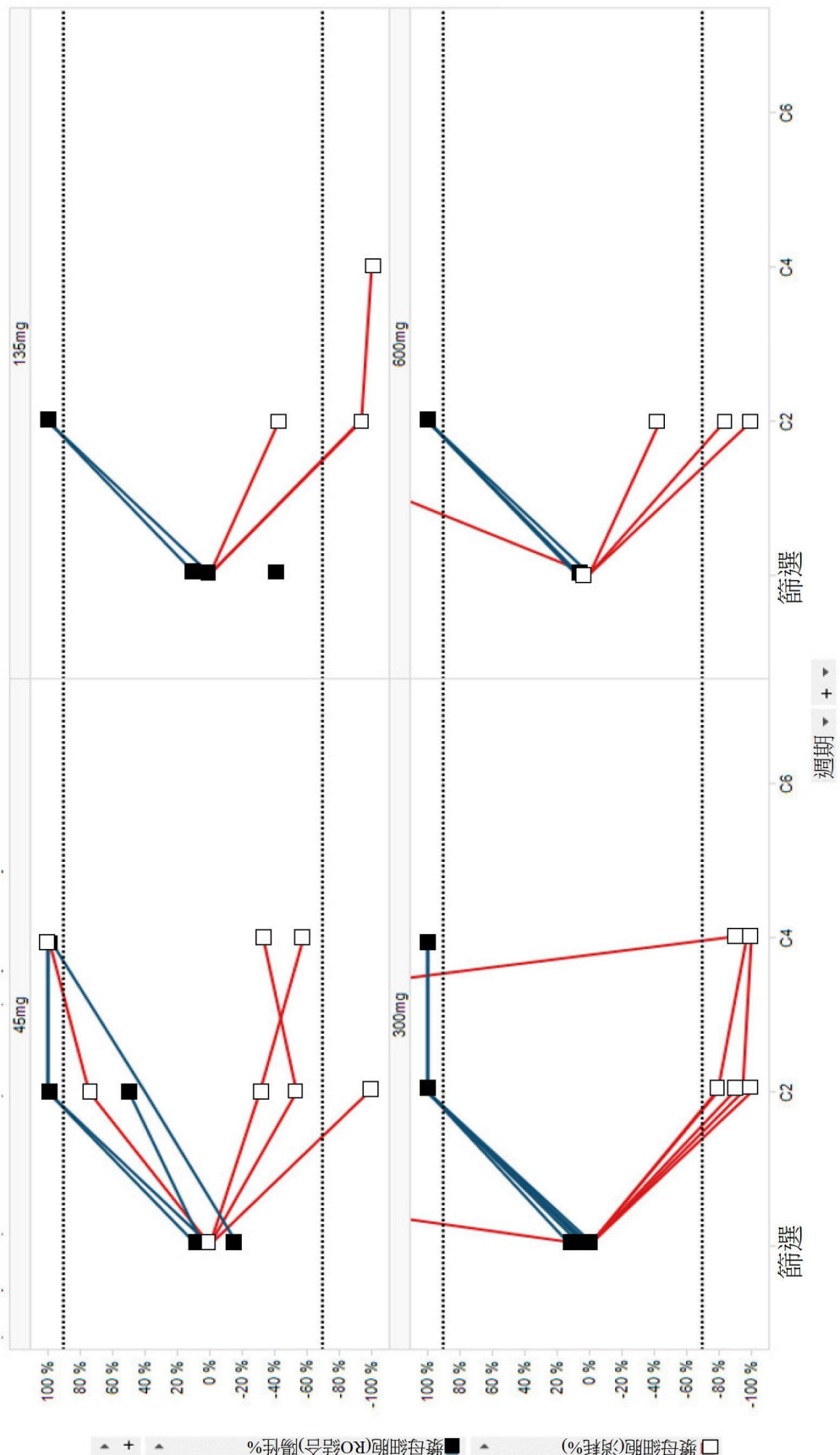


【圖19】

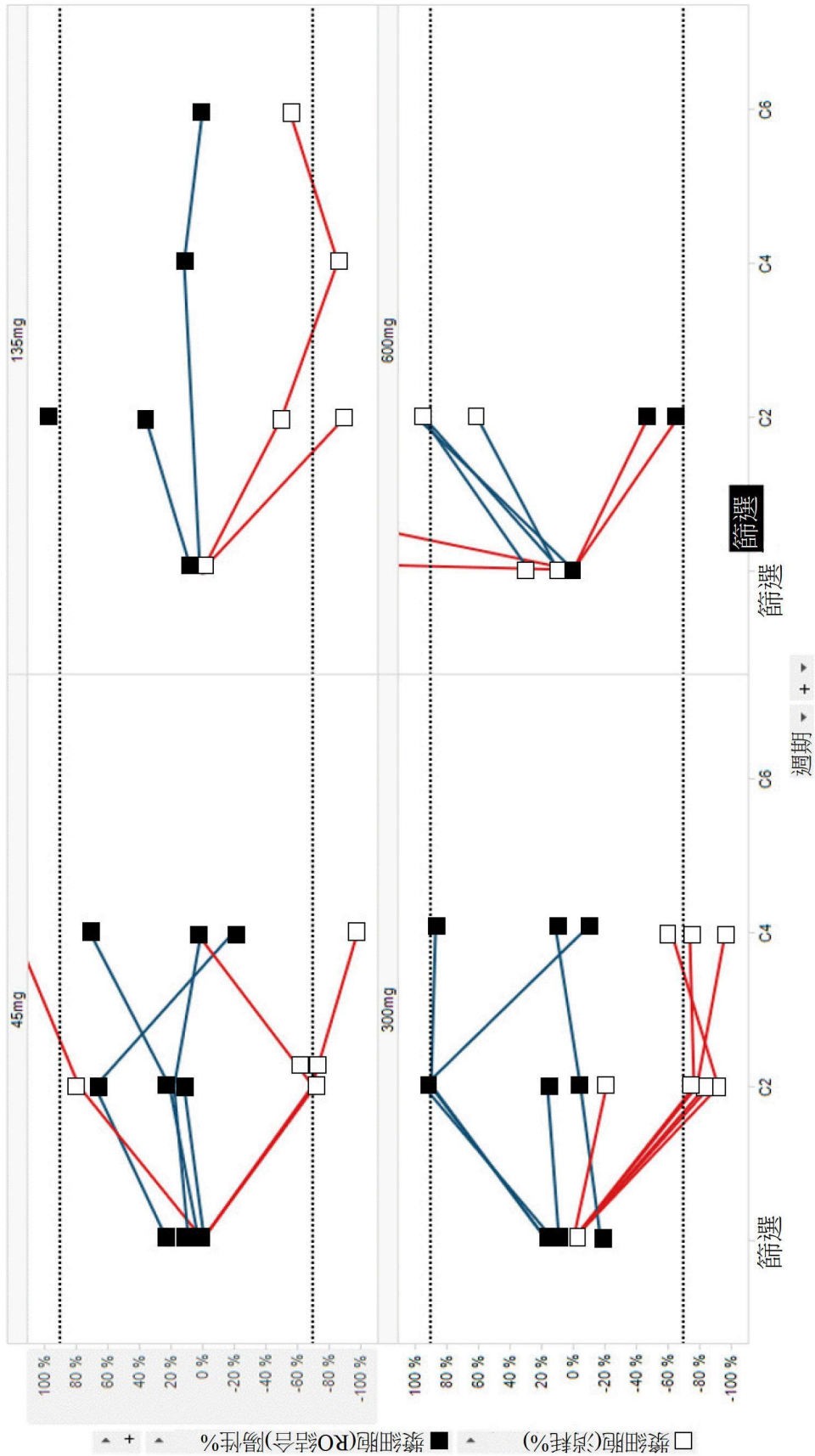


【圖20A】

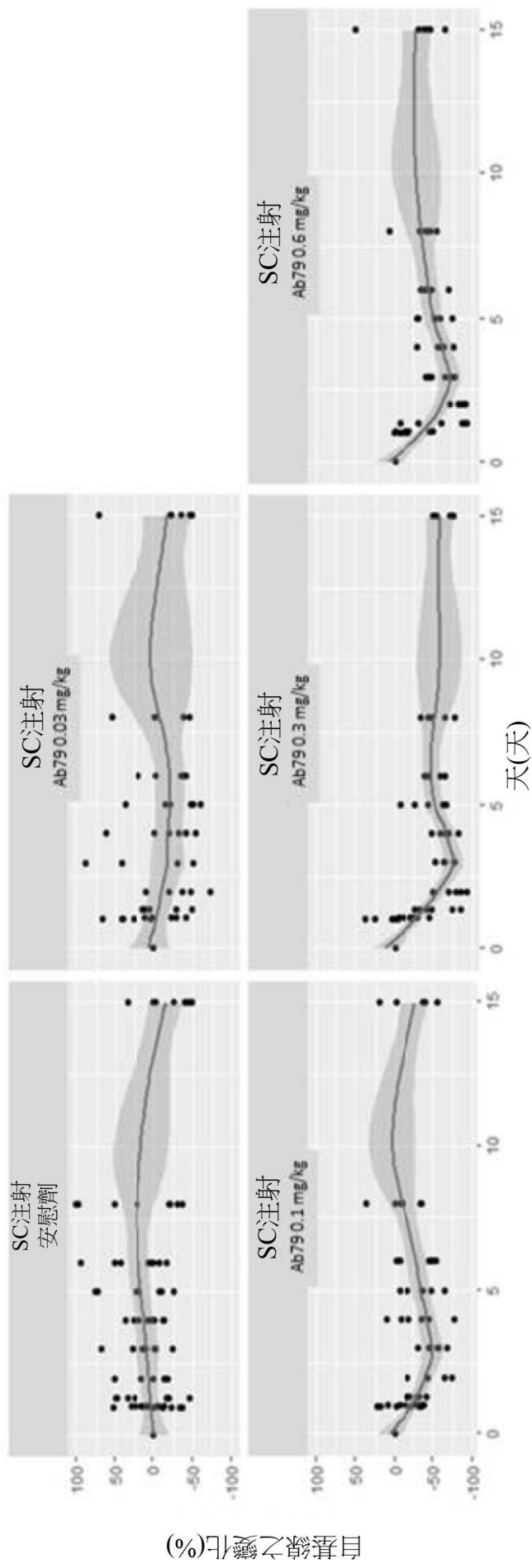




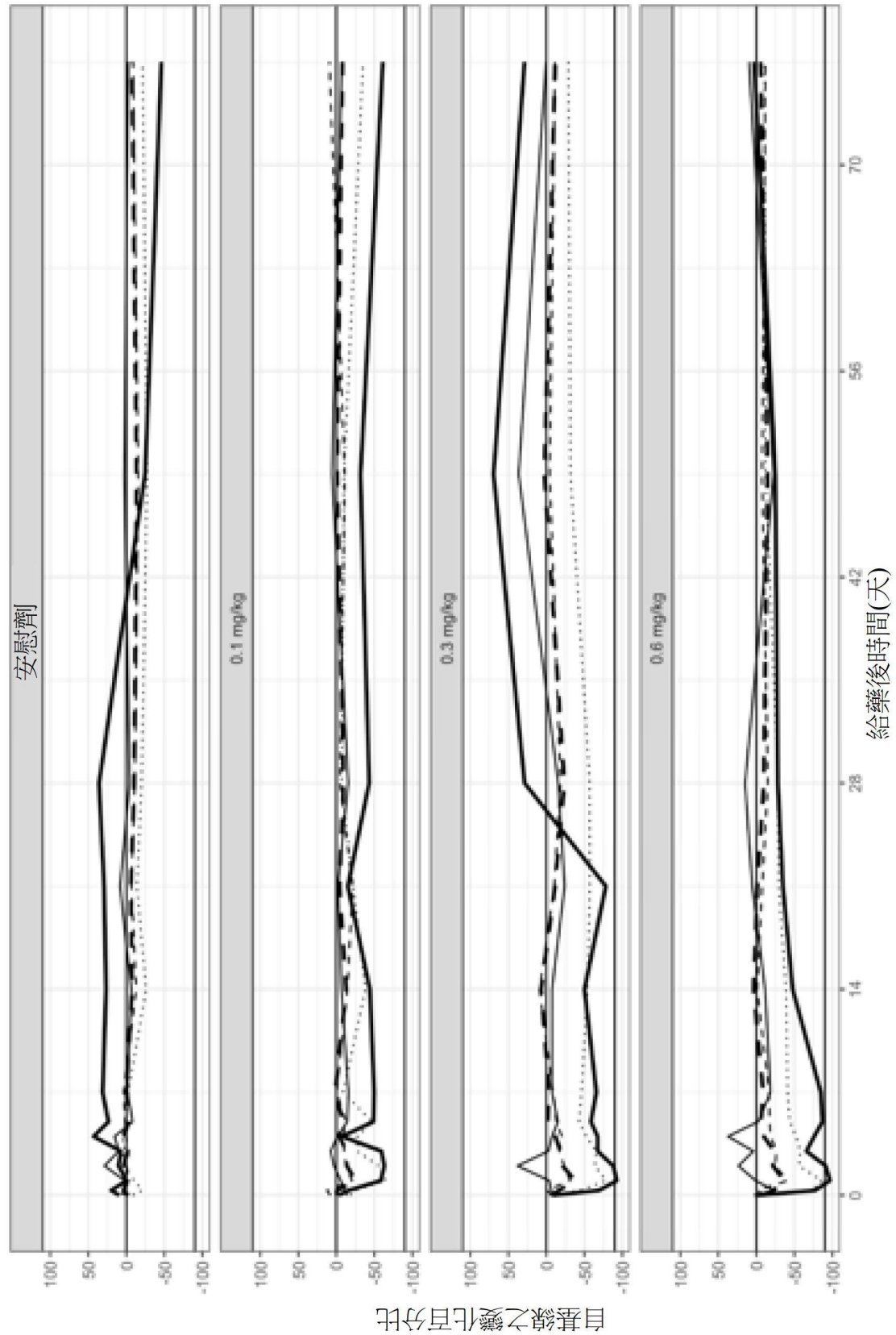
【圖22】



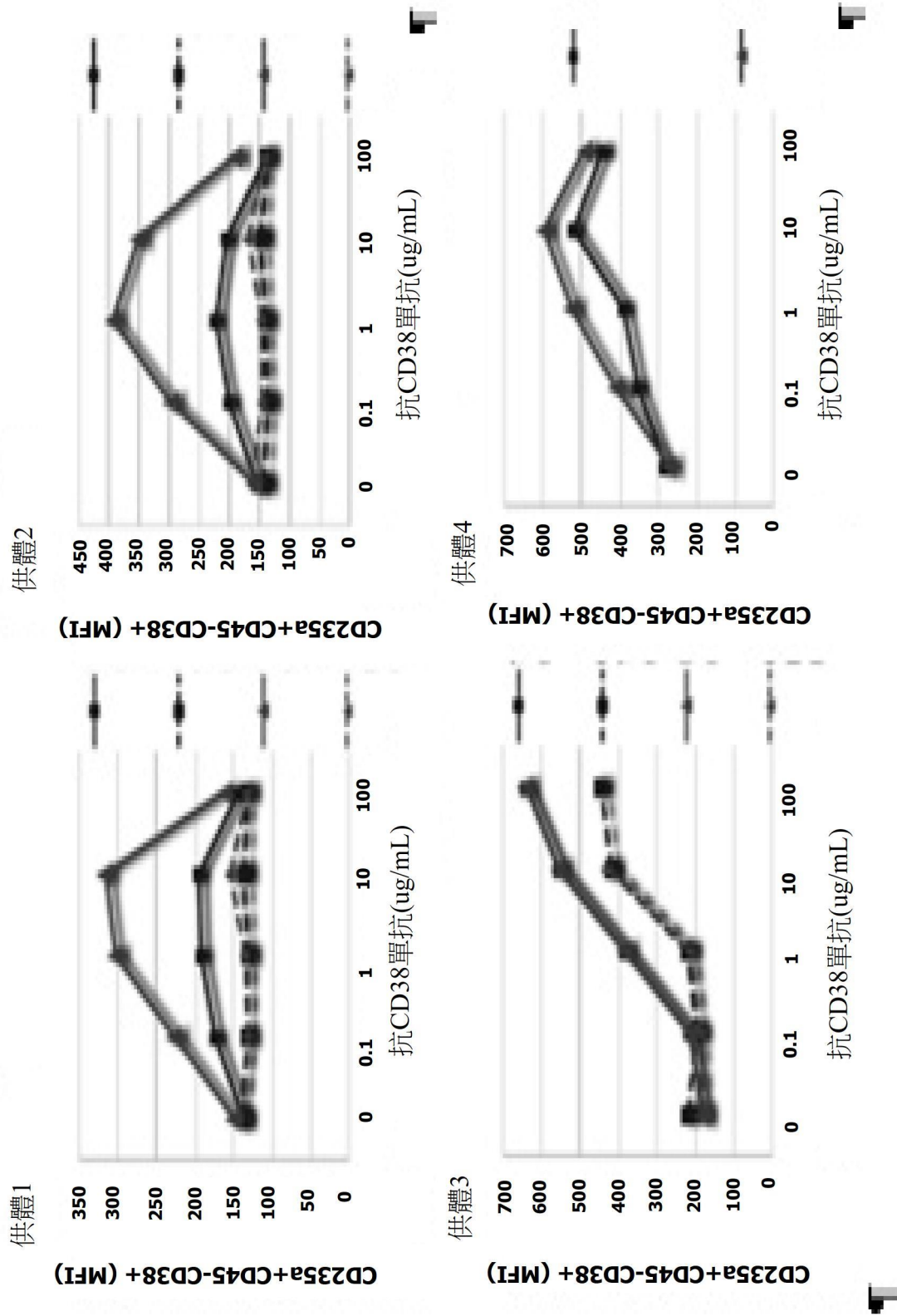
【圖23】



【圖24】



【圖25】



【圖26】