



(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 I721959 B

(45)公告日：中華民國 110 (2021) 年 03 月 21 日

(21)申請案號：104140257

(22)申請日：中華民國 104 (2015) 年 12 月 02 日

(51)Int. Cl. : *A61K39/395 (2006.01)**A61P35/02 (2006.01)**C07K16/28 (2006.01)*

(30)優先權：2014/12/04 美國

62/087,442

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

美國

(72)發明人：多希 帕盧 DOSHI, PARUL (US)；達內德斯諾耶斯 格溫 DANET-DESNOYERS,

GWENN (US)；多斯桑托斯 賽德里克 DOS SANTOS, CEDRIC (FR)；塞瑟 艾

美 SASSER, AMY (US)；尚 曉川 SHAN, XIAOCHUAN (CA)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

(56)參考文獻：

US 7829673B2

US 8088896B2

US 8153765B2

US 2012/0244110A1

US 2012/0295864A1

審查人員：吳淑君

申請專利範圍項數：21 項 圖式數：6 共 109 頁

(54)名稱

治療急性骨髓性白血病之抗 C D 3 8 抗體

(57)摘要

本發明係關於用抗 CD38 抗體治療急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)的方法。

The present invention relates to methods of treatment of acute myeloid leukemia with anti-CD38 antibodies.

發明摘要

※ 申請案號：

※ 申請日：

※IPC 分類：

【發明名稱】

治療急性骨髓性白血病之抗CD38抗體

ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF ACUTE MYELOID
LEUKEMIA

【中文】

本發明係關於用抗 CD38 抗體治療急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)的方法。

【英文】

The present invention relates to methods of treatment of acute myeloid leukemia with anti-CD38 antibodies.

【代表圖】

【本案指定代表圖】：無

【本代表圖之符號簡單說明】：無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：無

發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

治療急性骨髓性白血病之抗CD38抗體

ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF ACUTE MYELOID
LEUKEMIA

【技術領域】

【0001】 本發明係關於用抗 CD38 抗體治療急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia)的方法。

【先前技術】

【0002】 CD38 係一種具有 ADP 核糖基環化酶活性的 II 型膜蛋白，其催化第二傳訊者環 ADP 核糖(cADPR)及菸鹼酸腺嘌呤二核苷酸磷酸(NAADP)分別自 NAD 及 NADP 形成。CD38 介導鈣離子移動並調節細胞內的 NAD 水平，且經暗指在各種生理功能中具有作用（Funaro 等人，J Immunology 145:2390-6, 1990；Terhorst 等人，Cell 771-80, 1981；Guse 等人，Nature 398:70-3, 1999；Adriouch 等人，14:1284-92, 2012；Chiarugi 等人，Nature Reviews 12:741-52, 2012；Wei 等人，WJBC 5:58-67, 2014）。

【0003】 急性骨髓性白血病(AML)係一種異質性血液疾病，其特徵在於在骨髓、周邊血液及其他組織中骨髓母細胞(myeloid blast)的殖株擴增。儘管最近有所進展，現行的 AML 治療仍不能令人滿意，5 年無復發存活率低於 30%。

【0004】 因此，仍然需要用於 AML 的有效治療。

【發明內容】

【0005】 本發明的一個實施例係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體之方法，其包含將抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0006】 本發明的一個實施例係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體之方法，其包含將與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合 CD38 的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【圖式簡單說明】

【0007】

圖 1A 顯示在 NB-4 AML 細胞系中達拉單抗(daratumumab)在無交聯的情況下所誘導的細胞凋亡。PI：碘化丙錠(propidium iodide)。

圖 1B 顯示在 NB-4 AML 細胞系中達拉單抗(daratumumab)在有交聯的情況下所誘導的細胞凋亡。PI：碘化丙錠。

圖 2A 顯示達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(patient-derived xenograft (PDX)) AML 3406 模型中的效力，如在骨髓(BM)、脾臟(SPL)及周邊血液(PB)中白血病 CD45⁺CD33⁺細胞百分比(%)的減少所測得。

Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。p 值係標示於圖中（同型對照對上達拉單抗(daratumumab)）。

圖 2B 顯示達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 7577 模型中的效力，如在骨髓(BM)、脾臟(SPL)及周邊血液(PB)中白血病 CD45⁺CD33⁺細胞百分比(%)的減少所測得。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。ns：不顯著。

***p<0.001

圖 2C 顯示達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 8096 模型中的效力，其係由骨髓(BM)、脾臟(SPL)及周邊血液(PB)中

白血病 CD45⁺CD33⁺細胞百分比(%)的減少來估定。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。ns：不顯著。
*p<0.05

圖 3A 顯示達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 3406 模型中的效力，其係由骨髓中總白血病負荷(total leukemic burden)（每四塊骨頭的 CD45⁺CD33⁺細胞數）的減少來估定。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。骨髓中的白血病負荷在 Ctrl 與 Dara 之間沒有顯著差異(p>0.01)。同型對照對上達拉單抗(daratumumab)治療組的 p 值係顯示於圖中。

圖 3B 顯示達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 3406 模型中的效力，其係由脾臟中總白血病負荷（每個脾臟的 CD45⁺CD33⁺細胞數）的減少來估定。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。同型對照對上達拉單抗(daratumumab)治療組的 p 值係顯示於圖中。

圖 3C 顯示達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 3406 模型中的效力，其係由周邊血液中總白血病負荷（每 μ l 血液的 CD45⁺CD33⁺細胞數）的減少來估定。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。同型對照對上達拉單抗(daratumumab)治療組的 p 值係標示於圖中。

圖 4A 顯示經達拉單抗(daratumumab)治療 5 週後，達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 3406 模型中於骨髓(BM)、脾臟(SPL)及周邊血液(PB)中所誘導的表面 CD38 表現下調。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。同型對照對上達拉單抗(daratumumab)的 p 值係標示於圖中。

圖 4B 顯示經達拉單抗(daratumumab)治療 5 週後，達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX) AML 3406 模型中於骨髓(BM)、脾臟(SPL)及周邊血液(PB)中所誘導的 CD38 陽性白血病母細胞(leukemia blast)百分比減少。Ctrl：無治療；IgG1：同型對照；Dara：達拉單抗(daratumumab)。同型對照對上達拉單抗(daratumumab)治療組的 p 值係標示於圖中。

圖 5A 顯示在病患衍生異種移植(PDX) AML 3406 模型中達拉單抗(daratumumab) (dara)單獨或與達珂(dacogen) (DAC)或賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin) (chemo)組合使用在骨髓中減少白血病負荷的效力。白血病負荷係由 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比估定。Ctrl：同型對照。*p<0.05；**p<0.01；***p<.001。ns：不顯著。

圖 5B 顯示在病患衍生異種移植(PDX) 3406 模型中達拉單抗(daratumumab) (dara)單獨或與達珂(dacogen) (DAC)或賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin) (chemo)組合使用在脾臟中減少白血病負荷的效力。白血病負荷係由 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比估定。Ctrl：同型對照。*p<0.05；**p<0.01；***p<0.001。ns：不顯著。

圖 5C 顯示在病患衍生異種移植(PDX)模型中達拉單抗(daratumumab) (dara)單獨或與達珂(dacogen) (DAC)或賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin) (chemo)組合使用在周邊血液中減少白血病負荷的效力。白血病負荷係由 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比估定。Ctrl：同型對照。*p<0.05；**p<0.01；***p<0.001。ns：不顯著。

圖 6A 顯示在病患衍生異種移植(PDX) 3406 模型中達拉單抗(daratumumab) (dara)單獨或與達珂(dacogen) (DAC)或賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin) (chemo)組合使用對 CD45⁺CD33⁺ AML 骨髓母細胞(bone marrow blast)上 CD38 表現的影響。白血病負荷係由

CD45⁺CD33⁺細胞的百分比估定。Ctrl：同型對照。*p<0.05；**p<0.01；***p<0.001。ns：不顯著。MFI：平均螢光強度。

圖 6B 顯示在病患衍生異種移植(PDX) 3406 模型中達拉單抗(daratumumab) (dara)單獨或與達珂(dacogen) (DAC)或賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin) (chemo)組合使用對 CD45⁺CD33⁺ AML 脾臟母細胞(spleen blast)上 CD38 表現的影響。白血病負荷係由 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比估定。Ctrl：同型對照。*p<0.05；**p<0.01；***p<0.001。ns：不顯著。

圖 6C 顯示在病患衍生異種移植(PDX) 3406 模型中達拉單抗(daratumumab) (dara)單獨或與達珂(dacogen) (DAC)或賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin) (chemo)組合使用對 CD45⁺CD33⁺ AML 周邊血液母細胞(peripheral blood blast)上 CD38 表現的影響。白血病負荷係由 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比估定。Ctrl：同型對照。*p<0.05；**p<0.01；***p<0.001。ns：不顯著。

【實施方式】

【0008】 「CD38」係指人類 CD38 蛋白（同義字：ADP 核糖基環化酶 1、cADPr 水解酶 1、環 ADP 核糖水解酶 1）。人類 CD38 具有 SEQ ID NO: 1 所示之胺基酸序列。

【0009】 本文中使用之「抗體(antibody)」為廣義上的用意且包括免疫球蛋白分子，其包括單株抗體（包括鼠類、人類、經人類調適(human-adapted)、人化及嵌合單株抗體）、抗體片段、雙特異性或多特異性抗體、二聚體、四聚體或多聚體抗體、及單鏈抗體。

【0010】 免疫球蛋白可被分為五大類，即 IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，其視重鏈恆定域(constant domain)胺基酸序列而定。IgA 及 IgG 係進一步次分為下列同型(isotype)：IgA₁、IgA₂、IgG₁、IgG₂、IgG₃ 及 IgG₄。任

何脊椎動物物種的抗體輕鏈可被分為兩種明確不同類型（即 kappa (κ)及 lambda (λ)) 中之一者，其視其恆定域的胺基酸序列而定。

【0011】 「抗體片段(Antibody fragment)」係指免疫球蛋白分子的一個部分，其保留重鏈及/或輕鏈抗原結合部位，諸如重鏈互補決定區(HCDR) 1、2 及 3、輕鏈互補決定區(LCDR) 1、2 及 3、重鏈可變區(VH)、或輕鏈可變區(VL)。抗體片段包括 Fab 片段，即由 VL、VH、CL 及 CHI 域所組成之單價片段；F(ab)₂ 片段，即二價片段，包含在絞鏈區域(hinge region)藉由二硫橋連結的兩個 Fab 片段；Fd 片段，由 VH 及 CHI 域所組成；Fv 片段，由抗體單臂的 VL 及 VH 域所組成；域抗體(dAb)片段（Ward 等人 (1989) *Nature* 341:544- 546），其係由 VH 域所組成。VH 及 VL 域可經工程改造並經由合成連接子連接在一起以形成各種類型的單鏈抗體設計，其中 VH/VL 域會進行分子內配對，或者在 VH 及 VL 域係由分開之單鏈抗體構築體所表現之情況下則會進行分子間配對，以形成單價抗原結合部位，諸如單鏈 Fv (scFv)或雙價抗體(diabody)；例如描述於下列中者：PCT 國際公開號 WO1998/44001 、 WO1988/01649 、 WO1994/13804 、 及 WO1992/01047。這些抗體片段係使用所屬技術領域中具有通常知識者所知悉的習知技術而獲得，且該些片段係經篩選具有如全長抗體相同方式之效用。

【0012】 用語「經單離之抗體(isolated antibody)」係指實質上不含其他具有不同抗原特異性之抗體的抗體或抗體片段（例如，特異性結合 CD38 的經單離之抗體實質上不含特異性結合人類 CD38 以外之抗原的抗體）。然而，特異性結合 CD38 的經單離之抗體可能會與其他抗原有交叉反應，諸如人類 CD38 的異種同源物，諸如食蟹猴(*Macaca fascicularis*) CD38。此外，經單離之抗體可實質上不含其他細胞材料和/或化學物。

【0013】 抗體可變區係由被三個「抗原結合部位(antigen binding site)」中斷的「架構(framework)」區所組成。該等抗原結合部位係使用各種用語定義：互補決定區(CDR)（三個在 VH (HCDR1, HCDR2, HCDR3)且三個在 VL (LCDR1, LCDR2, LCDR3)）係基於序列變異性(Wu and Kabat J Exp Med 132:211-50, 1970; Kabat et al Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md., 1991)，「高度變異區(hypervariable regions)」，「HVR」、或「HV」（三個在 VH (H1, H2, H3)且三個在 VL (L1, L2, L3)）係指如 Chothia 及 Lesk 所定義般在結構上高度變異之抗體可變域中的區域(Chothia and Lesk Mol Biol 196:901-17, 1987)。其他用語包括「IMGT-CDR」（Lefranc 等人，Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003）及「特異性決定殘基用途(Specificity Determining Residue Usage, SDRU)」（Almagro, Mol Recognit 17:132-43, 2004）。國際免疫遺傳學(International ImMunoGeneTics, IMGT)資料庫([http://www_imgt_org](http://www.imgt.org))提供了標準化編號及抗原結合部位的定義。CDR、HV 及 IMGT 描繪之間的對應性係描述於 Lefranc 等人，Dev Comparat Immunol 27:55-77, 2003。

【0014】 本文中所用之「Chothia 殘基(Chothia residue)」為依據 Al-Lazikani 所編號的 VL 及 VH 殘基（Al-Lazikani 等人，J Mol Biol 273:927-48, 1997）。

【0015】 「架構(framwork)」或「架構序列(framwork sequence)」為可變區中被定義為抗原結合部位以外的其餘序列。因為抗原結合部位可用如上所述之各種用語來定義，架構之確切胺基酸序列取決於如何定義抗原結合部位。

【0016】 「人化抗體(humanized antibody)」係指抗原結合部位係衍生自非人類物種且可變區架構係衍生自人類免疫球蛋白序列的抗體。人化

抗體可在架構區中包括取代，所以該架構可能不是所表現人類免疫球蛋白或生殖系基因序列的確切複本。

【0017】 「人類調適(Human-adapted)」抗體或「人類架構調適(human framework adapted, HFA)」抗體係指依據美國專利公開號US2009/0118127 中所描述之方法所調適的人化抗體。人類調適抗體係藉由選擇受體人類架構(acceptor human framework)來人化，其選擇係根據最大CDR及FR相似性、長度相容性以及CDR1與CDR2環圈與一部分之輕鏈CDR3環圈的序列相似性。

【0018】 「人類抗體(human antibody)」係指具有重鏈及輕鏈可變區的抗體，其中架構及抗原結合部位兩者皆衍生自人源序列。若該抗體含有恆定區，則該恆定區亦衍生自人源序列。

【0019】 人類抗體包含「衍生自(derived from)」人源序列的重或輕鏈可變區，其中該抗體的可變區係得自使用人類生殖系免疫球蛋白或重排(rearranged)免疫球蛋白基因的系統。該等系統包括經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫(gene library)、及基因轉殖非人類動物（諸如帶有人類免疫球蛋白基因位點的小鼠），如本文中所述。「人類抗體」在與人類生殖系或重排免疫球蛋白序列比較時可能含有胺基酸差異，此係例如由於天然發生之體細胞突變或在架構或抗原結合部位中刻意引入取代所致。一般而言，人類抗體係在胺基酸序列上與由人類生殖系或重排免疫球蛋白基因所編碼的胺基酸序列具有至少約80%、81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%或100%同一性。在一些情況下，「人類抗體」可能含有自人類架構序列分析導出的共有架構序列，例如Knappik等人所述(J Mol Biol 296:57-86, 2000)，或合併至經展示在噬菌體上的人類免疫球蛋白基因庫的合成HCDR3，例如Shi等人(J Mol Biol 397:385-96, 2010)及國際專利

公開號 WO2009/085462 中所述。抗原結合部位衍生自非人類物種的抗體不包括在人類抗體的定義中。

【0020】 經單離之人化抗體可為合成的。人類抗體可使用諸如合併有合成 CDR 及/或合成架構的噬菌體展示系統來產生，或可經受體外突變誘導(*in vitro* mutagenesis)以改善抗體性質。

【0021】 本文中使用之「重組抗體(recombinant antibody)」包括所有藉由重組手段製備、表現、創建或單離之抗體，諸如自基因轉殖或染色體轉殖有人類免疫球蛋白基因的動物（例如小鼠或大鼠）或由其製備的融合瘤（下面有進一步的描述）單離之抗體，自經轉形(transform)以表現抗體之宿主細胞單離之抗體，自重組、組合抗體庫單離之抗體，及藉由任何涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接到其他 DNA 序列的其他手段製備、表現、創建或單離之抗體，或在體外使用例如 Fab 臂交換所產生的雙特異性抗體。

【0022】 本文中使用之「單株抗體(monoclonal antibody)」係指由單一分子組成之抗體分子的製劑。單株抗體組成物對特定表位展示出單一結合特異性及親和力，或者在雙特異性單株抗體的情況下，對兩個不同的表位有雙結合特異性。

【0023】 本文中使用之「表位(epitope)」意指與抗體特異性結合的抗原部分。表位通常由分子部分（諸如胺基酸或多醣側鏈）之化學活性（諸如極性、非極性或疏水性）表面分群(grouping)所組成，並且可具有特定三維結構特性以及特定電荷特性。表位可包含形成構形空間單元之鄰接(contiguous)及/或不鄰接(discontiguous)胺基酸。關於不鄰接表位，來自抗原線性序列之相異部分的胺基酸會透過蛋白質分子的摺疊而在 3 維空間中緊密靠近。

【0024】 本文中使用之「變體(variant)」係指藉由一或多個修改（例如取代、插入或刪除）而不同於參考多肽或參考多核苷酸的多肽或多核苷酸。

【0025】 「協同(synergy)」、「協同作用(synergism)」或「協同的(synergistic)」意指組合的效果比預期的相加效應更多。

【0026】 本文中所用之用語「組合(in combination with)」意指二或更多個治療劑可一起以混合物形式投予至個體、可同時以單劑投予或以任何順序以單劑依序投予。

【0027】 「治療(treat)」或「治療方法(treatment)」係指治療性處理，其目的係在於減緩（減輕）不想要的生理變化或疾病，諸如腫瘤或腫瘤細胞的發展、擴大或蔓延，或在治療過程中提供有益或所欲之臨床結果。有益或所欲之臨床結果包括症狀的減輕、疾病程度的減小、疾病狀態的穩定化（即不惡化）、疾病進程的延緩或減慢、疾病狀態的改善或緩和、及緩解（無論部分或完全），無論是可偵測或不可偵測的。「治療」亦可意指相較於未接受治療之個體之預期存活而延長存活。那些需要治療的個體包括那些已經患有不想要的生理變化或疾病的個體，以及那些易患有該生理變化或疾病的個體。

【0028】 「抑制生長(inhibit growth)」（例如提及細胞（諸如腫瘤細胞）時）係指當與治療劑或治療劑或藥物的組合接觸時，在體外或體內的細胞生長相較於在所屬技術領域中具有通常知識者習知的適當控制條件下生長的相同細胞的生長有可測量的減少。在體外或體內的細胞生長的抑制可為至少約 10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、99%、或 100%。細胞生長的抑制可透過各種機制發生，例如透過抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC))、抗體依賴性細胞吞噬作用(antibody-dependent cellular

phagocytosis (ADCP))、補體依賴性細胞毒性 (complement dependent cytotoxicity (CDC))、細胞凋亡、壞死、CD38 酵素活性的抑制、或透過細胞增殖的抑制。

【0029】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指達到所欲治療成果所需之有效劑量及時間量。治療有效量可依不同因素而異，諸如個體之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在個體中引發所欲反應的能力。有效治療劑或治療劑組合的例示性指標包括例如病患幸福感的提高、腫瘤負荷的減少、腫瘤生長的減緩或停止、及/或癌細胞未轉移至身體的其他位置。

【0030】 本文中所述之本發明的一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0031】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合 CD38 的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0032】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0033】 當抗 CD38 抗體結合 SEQ ID NO: 2 及 SEQ ID NO: 3 中的至少 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13 或 14 個殘基時，該抗體會結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3) 區。在本文揭露的一些實施例（包括下列的編號實施例）中，該抗 CD38 抗體結合人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區中至少一個胺基酸及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3) 區中至少一個胺基酸。在本文揭露的一些實施例（包括下列的編號實施例）中，該抗 CD38 抗體結合人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區中至少兩個胺基酸及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3) 區中至少兩個胺基酸。在本文揭露的一些實施例（包括下列的編號實施例）中，該抗 CD38 抗體結合人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區中至少三個胺基酸及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3) 區中至少三個胺基酸。在本文揭露的一些實施例（包括下列的編號實施例）中，該抗 CD38 抗體結合人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區中至少殘基 KRN 及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3) 區中至少殘基 VQLT。

【0034】 結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3) 區或最小結合至如上所示之殘基 KRN 及 VQLT (SEQ ID NO: 14) 的例示性抗體係達拉單抗 (daratumumab)（參見國際專利公開號 WO2006/099875）。達拉單抗 (daratumumab) 包含分別顯示於 SEQ ID NO: 4 及 5 的 VH 及 VL 胺基酸序列、分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈 CDR HCDR1、HCDR2 及 HCDR3、及分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈 CDR LCDR1、LCDR2

及 LCDR3，並且為 IgG1/ κ 亞型。達拉單抗(daratumumab)的重鏈胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 12 且輕鏈胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 13。

【0035】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將包含分別為 SEQ ID NO: 4 及 5 的重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0036】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將包含分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈 CDR HCDR1、HCDR2 及 HCDR3、及分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈 CDR LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

SEQ ID NO: 1

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSVILVLILVVVLAVVVPRWRQQ
WSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAFKGAFISKHP
CNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQFTQVQRDMFTLED
TLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKDCSNNPVSVFWKTVSRR
FAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGSVEVHNLQPEKVQTTLEAWVI
HGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRNIIQFSCCKNIYRPDKFLQCVKNPEDS
SCTSEI

SEQ ID NO: 2

SKRNIIQFSCCKNIYR

SEQ ID NO: 3

EKVQTLEAWVIHGG

SEQ ID NO: 4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWV
SAISGSGGGTTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCA
KDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 5

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLA WYQQKPGQAPRLLIYD
ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ
GTKVEIK

SEQ ID NO: 6

SFAMS

SEQ ID NO: 7

AISGSGGGTTYADSVKG

SEQ ID NO: 8

DKILWFGEPVFDY

SEQ ID NO: 9

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 10

DASNRAT

SEQ ID NO: 11

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 12

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGLEWV
SAISGSGGGTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFCA
KDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA
LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVF
LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT
KPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK
AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
ENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 13

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD
ASN RATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ
GTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK
VDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTH
QGLSSPVTKSFNRGEC

SEQ ID NO: 14

VQLT

【0037】 可使用習知的體外方法來評估抗體與具有 VH 為 SEQ ID NO: 4 及 VL 為 SEQ ID NO: 5 的達拉單抗(daratumumab)對 CD38 的競爭結合。在一例示性方法中，可將重組表現 CD38 的 CHO 細胞與未標記的達拉單抗(daratumumab)於 4°C 培養 15 分鐘，然後與過量的螢光標記測試抗體於 4°C 培養 45 分鐘。於 PBS/BSA 中清洗後，可藉由流動式細胞測量術(flow cytometry)使用標準方法來測量螢光。在另一例示性方法中，人類 CD38 的細胞外部分係經包覆在 ELISA 盤的表面上。可將過量的未標記達拉單抗(daratumumab)加入約 15 分鐘，且隨後可加入經生物素化的測試抗體。在 PBS/Tween 中清洗後，可使用共軛辣根過氧化酶(horseradish peroxidase (HRP))的鏈親合素(streptavidine)來偵測該測試生物素化抗體的結合並使用標準方法來偵測信號。在該等競爭性測定(competition assay)中，顯而易見地是達拉單抗(daratumumab)可為標記的且該測試抗體可為未標記的。當達拉單抗(daratumumab)抑制該測試抗體的結合，或者該測試抗體抑制達拉單抗(daratumumab)的結合達 20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、85%、90%、95%或 100%時，該測試抗體會與達拉單抗(daratumumab)競爭。該測試抗體的表位可進一步藉由例如胜肽圖譜技術(peptide mapping)或氫/氘保護測定使用習知方法來定義，或者藉由晶體結構測定來定義。

【0038】 與達拉單抗(daratumumab)一樣結合至 CD38 上相同區的抗體可藉由例如使用標準方法以及如本文所述以具有顯示於 SEQ ID NO: 2 及 3 的胺基酸序列免疫小鼠來產生。抗體可藉由例如使用習知的體外方法以及如本文所述測定達拉單抗(daratumumab)與測試抗體之間對 CD38 的結合競爭來進一步評估。

【0039】 其他可在本文所述之本發明任何實施例以及下列每一個編號實施例的一些實施例中使用的例示性抗 CD38 抗體係：

mAb003，其包含分別為 SEQ ID NO: 15 及 16 的 VH 及 VL 序列並被描述於美國專利第 7,829,673 號中。mAb003 的該 VH 及該 VL 可被表示為 IgG1/ κ 。

SEQ ID NO: 15

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQGLEW
MGRVIPFLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAYMDLSSLRSED TAVYYC
ARDDIAALGPFDYWGQGTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 16

DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKSLIYA
ASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQYNSYPRTFGQ
GTKVEIK；

mAb024，其包含分別為 SEQ ID NO: 17 及 18 的 VH 及 VL 序列並被描述於美國專利第 7,829,673 號中。mAb024 的該 VH 及該 VL 可被表示為 IgG1/ κ 。

SEQ ID NO: 17

EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKGLEW
MGIIYPHDS DARYSPSFQGQVTF SADKSISTAYLQWSSLKASDTAMY YC
ARHVGWGSRYWYFDLWGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 18

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYD
ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELEPEDFAVYYCQQRSNWPPTFGQ
GTKVEIK ;

MOR-202 (MOR-03087) , 其包含分別為 SEQ ID NO: 19 及 20 的 VH 及 VL
序列並被描述於美國專利第 8,088,896 號中。MOR-202 的該 VH 及該 VL
可被表示為 IgG1/ κ 。

SEQ ID NO: 19

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKGLEW
VSGISGDPSNTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC
ARDLPLVYTGFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 20

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVLVIYG
DSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAEDEADYYCQTYTGGASLVFG
GGTKLTVLGQ ;

伊沙妥昔單抗(Isatuximab) ; 其包含分別為 SEQ ID NO: 21 及 22 的 VH 及
VL 序列並被描述於美國專利第 8,153,765 號中。伊沙妥昔單抗(Isatuximab)
的該 VH 及該 VL 可被表示為 IgG1/ κ 。

SEQ ID NO 21:

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQGLE
WIGTIYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSLASEDSAVY
YCARGDYYGSNSLDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 22:

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPRRLIY
SASYRYIGVPDRFTGSGAGTDFTFITISSVQAEDLAVYYCQQQHYSPPYTFG
GGTKLEIK。

【0040】 其他可在本發明之方法中使用的例示性抗 CD38 抗體包括那些在國際專利公開號 WO05/103083、國際專利公開號 WO06/125640、國際專利公開號 WO07/042309、國際專利公開號 WO08/047242 或國際專利公開號 WO14/178820 中所描述者。

【0041】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將包含分別為 SEQ ID NO: 15 及 16 的重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0042】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將包含分別為 SEQ ID NO: 17 及 18 的重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0043】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的方法，其包含將包含分別為 SEQ ID NO: 19 及 20 的重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0044】 本文中所述之本發明的另一個實施例，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，係一種治療患有急性骨髓性白血病(AML)的

個體的方法，其包含將包含分別為 SEQ ID NO: 21 及 22 的重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)的抗 CD38 抗體投予至需要該治療之該個體達一段足以治療 AML 的時間。

【0045】 該抗體的 Fc 部份可介導抗體的效應功能(effector function)，諸如抗體依賴性細胞介導的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)或補體依賴性細胞毒性(CDC)。該功能可藉由 Fc 效應域(effector domain)與具有吞噬或裂解活性的免疫細胞上 Fc 受體的結合來介導，或藉由 Fc 效應域與補體系統成分的結合來介導。一般而言，由與 Fc 結合的細胞或補體成分所介導的效應會造成目標細胞（例如 CD38 表現細胞）的抑制或損耗(depletion)。人類 IgG 同型 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 在效應功能上顯示出差別能力。ADCC 可由 IgG1 及 IgG3 介導，ADCP 可由 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 介導，及 CDC 可由 IgG1 及 IgG3 介導。

【0046】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。

【0047】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由細胞凋亡而死亡。

【0048】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中所使用的抗 CD38 抗體可誘導 AML 細胞藉由細胞凋亡而死亡。評估細胞凋亡的方法為習知，且包括例如使用標準方法進行膜聯蛋白 IV (annexin IV)染色。在本發明之方法中使用的抗 CD38 抗體可在約 10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%的細胞中誘導細胞凋亡。

【0049】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由 ADCC 而死亡。

【0050】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由 CDC 而死亡。

【0051】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由 ADCP 而死亡。

【0052】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由 ADCC 及 CDC 而死亡。

【0053】 「抗體依賴性細胞毒性」、「抗體依賴性細胞介導的細胞毒性」或「ADCC」是一種誘導細胞死亡的機制，其取決於抗體包覆的目標細胞與具有裂解活性的效應細胞（諸如自然殺手細胞、單核球、巨噬細胞及嗜中性球）之間透過效應細胞上表現的 Fc γ 受體(Fc γ R)的相互作用。例如，NK 細胞表現 Fc γ RIIIa，而單核球表現 Fc γ RI、Fc γ RII 及 Fc γ RIIIa。抗體包覆的目標細胞（諸如 CD38 表現細胞）的死亡會發生是由於效應細胞分泌膜孔形成蛋白(membrane pore-forming protein)及蛋白酶的活性。為了評估抗 CD38 抗體的 ADCC 活性，可將該抗體加入至 CD38 表現細胞與免疫效應細胞的組合，該免疫效應細胞可被抗原抗體複合物活化而造成目標細胞的細胞裂解。細胞裂解通常是透過從裂解細胞中釋放的標記（例如放射性基質、螢光染料或天然的細胞內蛋白）來檢測。用於該等測定之例示性效應細胞包括周邊血液單核細胞(PBMC)及 NK 細胞。例示性目標細胞包括道迪(Daudi)細胞(ATCC[®] CCL-213[™])或表現 CD38 的 B 細胞白血病或₅

淋巴瘤腫瘤細胞。在一例示性測定中，將目標細胞以 20 μCi 的 ^{51}Cr 標記 2 小時並徹底清洗。可將該等目標細胞的細胞濃度調整至每毫升 1×10^6 個細胞，並加入各種不同濃度的抗 CD38 抗體。以效應：目標細胞比為 40：1 的比率加入道迪(Daudi)細胞以開始測定。於 37°C 培養 3 小時後，以離心停止測定，並在閃爍計數器中測量從裂解細胞中釋放出的 ^{51}Cr 。細胞毒性百分比可計算為加入 3%過氯酸至目標細胞中可誘導的最大裂解的百分比。在本發明之方法中使用的抗 CD38 抗體所誘導之 ADCC 可達對照組（3%過氯酸所誘導之細胞裂解）的約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

【0054】 「抗體依賴性細胞吞噬作用」(「ADCP」)係指一種透過吞噬細胞（諸如巨噬細胞或樹突細胞）內化(internalization)以消滅抗體包覆的目標細胞的機制。ADCP 可藉由使用衍生自單核球的巨噬細胞作為效應細胞以及使用道迪(Daudi)細胞(ATCC[®] CCL-213[™])或表現 CD38 的 B 細胞白血病或淋巴瘤腫瘤細胞作為目標細胞來評估，該等目標細胞係經工程改造以表現 GFP 或其他標記分子。效應：目標細胞比可為例如 4：1。可將效應細胞與目標細胞在存在或不存在抗 CD38 抗體的情況下一同培養 4 小時。培養後，使用細胞剝離液(accutase)將細胞分離。巨噬細胞可用連接有螢光標記的抗 CD11b 及抗 CD14 抗體來鑑定，且吞噬作用百分比可根據在該等 CD11⁺CD14⁺巨噬細胞中的 GFP 螢光百分比使用標準方法測定。在本發明之方法中使用的抗 CD38 抗體可誘導 ADCP 達約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

【0055】 「補體依賴性細胞毒性 (complement-dependent cytotoxicity)」或「CDC」係指一種誘導細胞死亡的機制，其中與目標結合的抗體的 Fc 效應域結合並活化補體成分 C1q，其轉而再活化補體級聯反應

而導致目標細胞死亡。補體的活化亦可造成補體成分沉積在該目標細胞表面上，藉由結合白血球上的補體受體（例如 CR3）而促進 ADCC。CD38 表現細胞的 CDC 可藉由例如以下步驟來測量：將道迪(Daudi)細胞以每孔 1×10^5 個細胞（50 μ l/孔）種於 RPMI-B（添加有 1% BSA 的 RPMI）中、在該等孔中加入 50 μ l 抗 CD38 抗體使最終濃度在 0-100 μ g/ml 之間、將該反應於室溫培養 15 分鐘、在該等孔中加入 11 μ l 的匯集人血清、及將該反應於 37°C 培養 45 分鐘。裂解細胞百分比(%)可使用標準方法以 FACS 測定中碘化丙錠染色的細胞百分比來偵測。在本發明之方法中使用的抗 CD38 抗體可誘導 CDC 達約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

【0056】 單株抗體誘導 ADCC 之能力可藉由工程改造其寡醣組分來增強。人類 IgG1 或 IgG3 係在 Asn297 處經 N-醣基化並且大部分聚醣係呈廣為周知之雙觸角(biantennary) G0、G0F、G1、G1F、G2 或 G2F 形式。由未經工程改造之 CHO 細胞所生產之抗體典型具有約至少 85%之聚醣海藻糖(glycan fucose)含量。自附接至 Fc 區之雙觸角複合型寡醣移除核心海藻糖經由改善 Fc γ RIIIa 結合且不改變抗原結合或 CDC 活性來增強抗體之 ADCC。該等 mAb 可使用已報導會導致成功表現相對高量去海藻糖基化(defucosylated)抗體（帶有雙觸角複合型之 Fc 寡醣）的不同方法來達成，諸如控制培養滲透壓（Konno 等人，Cytotechnology 64:249-65, 2012）、應用變異體 CHO 株 Lec13 作為宿主細胞系（Shields 等人，J Biol Chem 277:26733-26740, 2002）、應用變異體 CHO 株 EB66 作為宿主細胞系（Olivier 等人，MAbs ;2(4), 2010；紙本發行前之電子發行版本；PMID:20562582）、應用大鼠融合瘤細胞系 YB2/0 作為宿主細胞系（Shinkawa 等人，J Biol Chem 278:3466-3473, 2003）、引入專門針對 α 1,6-岩藻糖基轉移酶(1,6-fucosyltransferase, *FUT8*)基因之短小干擾 RNA（Mori₅

等人，Biotechnol Bioeng88:901-908, 2004）、或共表現 β -1,4-*N*-乙醯葡萄糖胺基轉移酶 III (β -1,4-*N*-acetylglucosaminyltransferase III)及高基氏 α -甘露糖苷酶 II (Golgi α -mannosidase II)或基夫鹼(kifunensine)（一種強效 α -甘露糖苷酶 I 抑制劑）（Ferrara 等人，J Biol Chem281:5032-5036, 2006，Ferrara 等人，Biotechnol Bioeng 93:851-861, 2006；Xhou 等人，Biotechnol Bioeng 99:652-65, 2008）。由在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中所使用的抗 CD38 抗體所引起的 ADCC 亦可透過在抗體 Fc 中的某些取代來增強。例示性取代例如為在胺基酸位置 256、290、298、312、356、330、333、334、360、378 或 430 處之取代（殘基編號依據 EU 索引），如美國專利第 6,737,056 號中所述。

【0057】 在本文所述之一些方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該等抗 CD38 抗體包含在抗體 Fc 中的一個取代。

【0058】 在本文所述之一些方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該等抗 CD38 抗體包含在抗體 Fc 中胺基酸位置 256、290、298、312、356、330、333、334、360、378 或 430 處的一個取代（殘基編號依據 EU 索引）。

【0059】 在本文所述之一些方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體具有雙觸角聚醣結構，其海藻糖含量約在 0%至約 15%之間，例如 15%、14%、13%、12%、11% 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或 0%。

【0060】 在本文所述之一些方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體具有雙觸角聚醣結構，其海藻糖含量約為 50%、40%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、14%、13%、12%、11% 10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或 0%。

【0061】 Fc 中的取代及減少的海藻糖含量可增強該抗 CD38 抗體的 ADCC 活性。

【0062】 「海藻糖含量(Fucose content)」意指 Asn297 處糖鏈中海藻糖單糖的量。海藻糖的相對量係含海藻糖的結構相對於所有醣類結構的百分比。這些可藉由多種方法來定性及定量，例如：1)使用經 N-糖苷酶 F 處理過的樣本（例如複合、雜合及低聚及高甘露糖(oligo- and high-mannose)結構）的 MALDI-TOF，如在國際專利公開號 WO2008/077546 中所述；2)酶促釋放 Asn297 聚醣，隨後衍生化並藉由 HPLC (UPLC)以螢光檢測及/或 HPLC-MS (UPLC-MS)來檢測/定量；3)天然或還原 mAb 的完整蛋白質分析，將 Asn297 聚醣以 Endo S 或其他會在第一與第二 GlcNAc 單醣之間切割而留下連接至第一 GlcNAc 的海藻糖的酵素處理或不經處理；4)以酶消化法(enzymatic digestion)（例如胰蛋白酶或內肽酶 Lys-C）將 mAb 消化成構成分肽，隨後以 HPLC-MS (UPLC-MS)分離、檢測及定量；或 5)用 PNGase F 在 Asn 297 進行特異性酶促去醣基化(specific enzymatic deglycosylation)以將 mAb 寡醣從 mAb 蛋白分離。該等釋放出的寡醣可用螢光團標記，藉由各種互補的技術分離和鑑定，該等技術允許：藉由基質輔助雷射脫附游離(MALDI)質譜術比較實驗質量與理論質量以精細定性聚醣結構、藉由離子交換 HPLC (GlycoSep C)測定唾液酸化(sialylation)程度、藉由正相 HPLC (GlycoSep N)根據親水性標準(hydrophilicity criteria)分離及定量寡醣形式、及藉由高效毛細管電泳-雷射誘導螢光(HPCE-LIF)分離及定量寡醣。

【0063】 本申請案中使用之「低海藻糖」或「低海藻糖含量」係指抗體的海藻糖含量為約 0% - 15%。

【0064】 本文中使用的「正常海藻糖」或「正常海藻糖含量」係指抗體的海藻糖含量約超過 50%，一般而言約超過 60%、70%、80%或超過 85%。

【0065】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中所使用的抗 CD38 抗體可藉由調節 CD38 酵素活性而誘導 AML 細胞死亡。CD38 係一種具有 ADP 核糖基環化酶活性的多功能胞外酶 (ectoenzyme)，其催化環 ADP 核糖(cADPR)及 ADPR 自 NAD 形成。CD38 亦在酸性條件下催化 NADP^+ 的菸鹼醯胺基與菸鹼酸交換以產出 NAADP^+ (菸鹼酸腺嘌呤二核苷酸磷酸)。本發明之方法中使用的抗 CD38 抗體對人類 CD38 酵素活性的調節可於 Graeff 等人(J. Biol. Chem.269, 30260-30267 (1994))所述之測定中測量。例如，可將受質 NGD^+ 與 CD38 一起培養，且可在加入各種濃度的抗體後的不同時間點透過分光光度法（激發波長為 340 nM 且發射波長為 410 nM）監測環 GDP 核糖(cGDPR)生產的調節。cADPR 合成的抑制可根據 Munshi 等人(J. Biol. Chem.275, 21566-21571 (2000))所述之 HPLC 法來測定。在本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中所使用的抗 CD38 抗體可抑制 CD38 酵素活性至少約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%或 100%。

【0066】 在一些本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈互補決定區(HCDR) 1 (HCDR1)、2 (HCDR2)及 3 (HCDR3)序列。

【0067】 在一些本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈互補決定區(LCDR) 1 (LCDR1)、2 (LCDR2)及 3 (LCDR3)序列。

【0068】 在一些本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈互補決定區(HCDR) 1 (HCDR1)、2 (HCDR2)及 3 (HCDR3)序列，以及分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈互補決定區(LCDR) 1 (LCDR1)、2 (LCDR2)及 3 (LCDR3)序列。

【0069】 在一些本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)。

【0070】 在一些本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 的重鏈及 SEQ ID NO: 13 的輕鏈。

【0071】 在一些本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體包含重鏈（該重鏈包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列）及輕鏈（該輕鏈包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列）。

【0072】 與包含 SEQ ID NO: 12 之重鏈及 SEQ ID NO: 13 之輕鏈的抗體實質上同一的抗體可在本發明之方法中使用。本文中使用之「實質上同一(Substantially identical)」意指所比較的兩個抗體重鏈或輕鏈胺基酸序列係同一或具有「無實質差異(insubstantial differences)」。無實質差異係在抗體重鏈或輕鏈中 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 個不會對抗體性能產生不利影響的胺基酸取代。同一性百分比可例如藉由使用 Vector NTI v.9.0.0 (Invitrogen, Carlsbad, CA)之 AlignX 模組的預設設定進行成對比對來測定。本發明的蛋白質序列可被用作查詢序列(query sequence)來執行針對公開或專利數據庫的檢索以（例如）鑑定相關

序列。用來執行該等檢索之例示性程式係 XBLAST 或 BLASTP 程式 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>)，或使用預設設定的 GenomeQuest™ (GenomeQuest, Westborough, MA) 套件。可在本發明方法中使用之抗 CD38 抗體上進行的例示性取代係例如以具有相似電荷、疏水性、或立體化學特徵的胺基酸進行的保守型取代 (conservative substitution)。亦可進行保守型取代以改良抗體性質（例如穩定性或親和力），或改良抗體的效應功能。例如可在該抗 CD38 抗體的重鏈或輕鏈中進行 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、或 15 個胺基酸取代。此外，該重鏈或輕鏈中的任何天然殘基亦可經丙胺酸取代，如先前已針對丙胺酸掃描式突變誘發 (alanine scanning mutagenesis) 所描述者（MacLennan 等人，*Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67, 1998；Sasaki 等人，*Adv Biophys* 35:1-24, 1998）。所欲之胺基酸取代可在此等取代係所欲時由所屬領域中具有通常知識者決定。胺基酸取代可例如藉由 PCR 突變誘發（美國專利第 4,683,195 號）來進行。變異體庫可使用習知方法來產生，例如使用隨機 (NNK) 或非隨機密碼子（例如 DVK 密碼子），其編碼 11 種胺基酸（Ala、Cys、Asp、Glu、Gly、Lys、Asn、Arg、Ser、Tyr、Trp），然後篩選變異體庫以找出具有所欲性質之變異體。所產生的變異體可使用本文所述之方法測試彼等與 CD38 的結合及彼等誘導細胞凋亡或調節 CD38 酵素活性的能力。

【0073】 在本文所述之方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體可以一個範圍的親和力 (K_D) 結合人類 CD38。在根據本發明的一個實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體結合至 CD38 的 K_D 等於或小於約 1×10^{-8} M，例如 5×10^{-9} M、 1×10^{-9} M、 5×10^{-10} M、 1×10^{-10} M、 5×10^{-11} M、 1×10^{-11} M、 5×10^{-12} M、 1×10^{-12} M、 5×10^{-13} M、 1×10^{-13} M、 5×10^{-14} M、 1×10^{-14} M 或 5×10^{-15} M、或其中的任何範圍或值，如由所屬領域中具有通常知識者所實施的表

面電漿共振或 Kinexa 法所測定。一例示性親和力係等於或小於 1×10^{-8} M。另一例示性親和力係等於或小於 1×10^{-9} M。

【0074】 在一些實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係雙特異性抗體。現有的抗 CD38 抗體的 VL 及/或 VH 區或如本文所述重新鑑定之 VL 及 VH 區可被工程改造進雙特異性全長抗體。該等雙特異性抗體可藉由調節抗體 Fc 中的 CH3 相互作用來製造以形成雙特異性抗體，其係使用例如那些在以下文獻中所述之技術：美國專利第 7,695,936 號；國際專利公開號 WO04/111233；美國專利公開號 US2010/0015133；美國專利公開號 US2007/0287170；國際專利公開號 WO2008/119353；美國專利公開號 US2009/0182127；美國專利公開號 US2010/0286374；美國專利公開號 US2011/0123532；國際專利公開號 WO2011/131746；國際專利公開號 WO2011/143545；或美國專利公開號 US2012/0149876。

【0075】 舉例而言，本發明之雙特異性抗體可在無細胞環境中活體外產生，此係藉由在兩個單特異性同二聚體抗體之 CH3 區中引入非對稱突變，且在還原條件中（以讓雙硫鍵異構化）以兩個親體單特異性同二聚體抗體形成該雙特異性異二聚體抗體，其係根據描述於國際專利公開號 WO2011/131746 之方法。在該等方法中，第一單特異性雙價抗體（例如，抗 CD38 抗體）及第二單特異性雙價抗體係經工程改造以在 CH3 域具有某些促進異二聚體穩定性之取代；該等抗體係在足以讓絞鏈區中之半胱胺酸進行雙硫鍵異構化的還原條件下一起培養；從而藉由 Fab 臂交換來產生該雙特異性抗體。培養條件可最佳地被回復為非還原性(non-reducing)。可使用之例示性還原劑係 2-巯基乙胺(2-MEA)、二硫蘇糖醇(dithiothreitol, DTT)、二硫赤蘇醇(dithioerythritol, DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸及 β -巯基乙醇，還原劑較佳係選自由下列所組成之群

組：2-巰基乙胺、二硫蘇糖醇及參(2-羧乙基)膦。舉例而言，可使用在至少 20°C 之溫度且有至少 25 mM 之 2-MEA 存在下或於至少 0.5 mM 之二硫蘇糖醇存在且在 5 至 8 之 pH 下（例如在 7.0 之 pH 下或在 7.4 之 pH 下）培養至少 90 min。

【0076】 可在該雙特異性抗體之第一重鏈中及在第二重鏈中使用的例示性 CH3 突變係 K409R 及/或 F405L。

【0077】 可合併本發明之抗體之 VL 及/或 VH 區的其他雙特異性結構係例如雙可變域免疫球蛋白(Dual Variable Domain Immunoglobulin, DVD)（國際專利公開號 WO2009/134776）、或包括各種二聚化域以連接具有不同特異性之兩個抗體臂的結構，諸如白胺酸拉鍊(leucine zipper)或膠原蛋白二聚化域（國際專利公開號 WO2012/022811、美國專利第 5,932,448 號；美國專利第 6,833,441 號）。DVD 為全長抗體，其包含具有結構 VH1-連接子-VH2-CH 之重鏈及具有結構 VL1-連接子-VL2-CL 之輕鏈；連接子係可選用的。

【0078】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係與毒素共軛。共軛方法及合適的毒素為習知。

【0079】 由醫師根據現有準則來進行 AML 的診斷，例如根據世界衛生組織(WHO)的 AML 分類（Brunning 等人，World Health Organization Classification of Tumors, 3, pp77-80；eds. Jaffe 等人，Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues）及根據例如在美國國家綜合癌症網路(National Comprehensive Cancer Network) (http://_www_nccn.org/_professionals/_physician_gls/_f_guidelines_asp#site) 可得之指引。該 WHO 分類結合臨床特徵、細胞遺傳學、免疫表型、形態學及遺傳學以界定具有治療和預後關聯的生物同質性子群(biologically

homogenous subgroup)，並將 AML 劃分為四個主要的亞型：復發性遺傳異常型 AML (AML with recurrent genetic abnormality)、多譜系發育不良型 AML (AML with multilineage dysplasia)、與治療相關的 AML、及沒有另外分類的 AML。

【0080】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係具有至少一種遺傳異常的 AML。

【0081】 AML 可能與染色體 8 與 21 之間的轉位、染色體 16 內的轉位或倒位、染色體 15 與 17 之間的轉位、或染色體 11 內的變化有關聯。

【0082】 與 AML 有關的常見染色體重新排列係轉位 t(8;21)(q22;q22) (AML1/ETO)、inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11)或 t(15;17)(q22;q12); (PML/RARA)。具有該些有利的染色體轉位的病患可能對治療更敏感並達到更高的完全緩解(CR)率。

【0083】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與染色體 8 與 21 之間的轉位、染色體 16 內的轉位或倒位、染色體 15 與 17 之間的轉位、或染色體 11 內的變化有關聯。

【0084】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與以下的染色體異常有關聯：t(8;21)(q22;q22) (AML1/ETO)、inv(16)(p13; q22)或 t(16;16)(p13;q22); (CBFβ/MYH11)或 t(15;17)(q22;q12); (PML/RARA)。

【0085】 體細胞的許多基因突變已被確定為與 AML 的發病機制有關。這些包括在以下基因中的突變：fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)、核仁磷酸蛋白(nucleophosmin) (NPM1)、異檸檬酸脫氫酶 1 (IDH1)、異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)、CCAAT/增強子結合蛋白 α (CEBPA)、U2 小核 RNA 輔助因子 1 (U2AF1)、zeste (檸檬皮黃) 2 增強子多梳抑制複合物 2 次單元(EZH2)、染色體結構維護 1A₅

(SMC1A)及染色體結構維護 3 (SMC3) (The Cancer Genome Atlas Research Network;N Engl J Med 368:2059-74, 2013)。

【0086】 在該 FLT3 基因中的活化性突變(activating mutation)已被描述於約 20-30%新近診斷的 AML 病患中。這些包括 FLT3-ITD (內部串聯重複突變(internal tandem duplication mutation))，其係由在 FLT3 激酶域(kinase domain)中 FLT3 基因近膜區(juxtamembrane domain)部分的重複和串聯插入 (Schnittger 等人，Blood 100:59-66, 2002) 及 D835 突變所造成。具有 FLT3-ITD 突變的病患顯示出具有減少的整體存活期(overall survival, OS) 並伴隨增加的復發率 (Kottaridis 等人，Blood 98: 1752-9, 2001；Yanada 等人，Leukemia 19: 1345-9, 2005)。

【0087】 IDH1 及 IDH2 中的突變存在約 15%的新近診斷的病患中。IDH1 突變包括 R132H、R132X (X 為任意胺基酸) 及 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V 取代且 IDH2 突變包括 R140Q 及 R172 取代。IDH1/2 突變與較差的預後有關，除了 IDH2^{R140Q} 係與稍微延長的存活期有關 (Molenaar 等人，Biochim Biophys Acta 1846: 326-41, 2014)。

IDH1/2 突變頻率會隨疾病進展增加 (Molenaar 等人，Biochim Biophys Acta 1846: 326-41, 2014)。

【0088】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與一或多個在以下基因中的突變有關聯：fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)、核仁磷酸蛋白(nucleophosmin) (NPM1)、異檸檬酸脫氫酶 1 (IDH1)、異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)、CCAAT/增強子結合蛋白 α (CEBPA)、U2 小核 RNA 輔助因子 1 (U2AF1)、zeste 2 增強子多梳抑制複合物 2 次單元(EZH2)、染色體結構維護 1A (SMC1A)及染色體結構維護 3 (SMC3)。

【0089】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與一或多個在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3) 中的突變有關聯。

【0090】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與 FLT3-ITD 有關聯。

【0091】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與一或多個在異檸檬酸脫氫酶 1 (IDH1) 或異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 中的突變有關聯。

【0092】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與異檸檬酸脫氫酶 1 (IDH1) 中的 R132H、R132X 或 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V 突變有關聯。

【0093】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 中的 R140Q 及 R172 突變有關聯。

【0094】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係多譜系發育不良型 AML (AML with multilineage dysplasia)。

【0095】 與多譜系發育不良有關的 AML 其特徵在於有二或更多個骨髓細胞系發育不良，且在血液或骨髓中的母細胞(blast)至少增加了 20%。

【0096】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係與治療相關的 AML。

【0097】 與治療相關的 AML 係由既往的化療及/或放射治療所造成，且可能在暴露於誘變劑數年後發生。超過 90% 患有與治療相關的 AML 的病患表現出染色體異常，包括染色體 5 及/或 7 的那些異常。

【0098】 染色體重新排列可使用習知方法來鑑定，例如螢光原位雜交 (fluorescent in situ hybridization)、核型分析、南方墨點法 (Southern blot)、或定序。

【0099】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係未分化型 AML (undifferentiated AML) (M0)、微成熟型 AML (AML with minimal maturation) (M1)、成熟型 AML (AML with maturation) (M2)、急性骨髓單核球性白血病 (acute myelomonocytic leukemia) (M4)、急性單核球性白血病 (acute monocytic leukemia) (M5)、急性紅血球性白血病 (acute erythroid leukemia) (M6)、急性巨核胚細胞性白血病 (acute megakaryoblastic leukemia) (M7)、急性嗜鹼性球白血病 (acute basophilic leukemia)、急性泛骨髓增生伴有纖維化 (acute panmyelosis with fibrosis) 或髓樣肉瘤。

【0100】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係在緩解中。

【0101】 緩解中的 AML 一般被定義為母細胞 (blast) 少於 5% 的正常細胞骨髓 (normocellular marrow)、 $>100,000/\text{mm}^3$ 個血小板及 $>1,000/\text{mm}^3$ 個嗜中性球的正常周邊血液計數。

【0102】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係復發或難治療的。

【0103】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，患有 AML 的病患已使用艾達魯比辛 (idarubicin)、賽挫賓 (cytarabine) 或羥基脲 (hydroxyurea) 來治療。

【0104】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係成人 AML。

【0105】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，AML 係小兒 AML。

【0106】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係投予作為緩解誘導、緩解後或維持治療。

【0107】 可使用各種定性及/或定量方法來確定個體是否已復發、有抗性、已發展出或易於發展出對藥物或治療劑治療的抗性。可能與復發及/或抗性有關的症狀包括例如病患幸福感的下降或停滯、腫瘤負荷或腫瘤大小的增加、癌細胞數量的增加、腫瘤或腫瘤細胞生長衰退的減緩或停止、及/或癌細胞在體內從一個位置擴散到其他器官、組織或細胞。與腫瘤有關的各種症狀的重新確立或惡化也可作為個體已復發或已發展出或易於發展出對藥物或治療劑的抗性的指標。與癌症有關的症狀可能根據癌症類型而變化。例如，與 AML 有關的症狀可包括無力、疲倦、感到頭暈或冷、頭痛、經常流鼻血、過度瘀傷或牙齦出血。

【0108】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係與至少一種其他治療劑組合投予。

【0109】 AML 可用阿糖胞苷(cytarabine) (cytosine arabinoside，或 ara-C) 及/或蒽環類(anthracycline)藥物 (諸如多柔比星(doxorubicin)、道諾黴素(daunorubicin)、道紅鏈絲菌素(daunomycin)、艾達魯比辛(idarubicin)及邁杜蒽酮(mitoxantrone)) 治療。其他可用來治療 AML 的化療藥物包括羥基脲(Hydroxyurea) (Hydrea®)、地西他濱(Decitabine) (Dacogen®)、克拉屈濱(Cladribine) (Leustatin®、2-CdA)、氟達拉濱(Fludarabine) (Fludara®)、拓撲替康(Topotecan)、依妥普賽(Etoposide) (VP-16)、6-硫鳥嘌呤(6-TG)、皮質類固醇藥物 (諸如強體松(prednisone)或迪皮質醇(dexamethasone))

(Decadron®))、胺甲喋呤(methotrexate) (MTX)、6-巯嘌呤(6-MP)或阿扎胞苷(Azacitidine) (Vidaza®)。

【0110】 其他可用來治療 AML 的藥物係全反式視黃酸(ATRA)、反式視網酸(tretinoin)、或 Vesanoid®及三氧化二砷(ATO, Trisenox®)。ATRA 及三氧化二砷可用來治療急性前髓細胞白血病。

【0111】 在一些實施例中，該抗 CD38 抗體係與阿糖胞苷(cytarabine)、道諾黴素(daunorubicin)/道紅鏈絲菌素(daunomycin)、艾達魯比辛(idarubicin)、邁杜蔥酮(mitoxantrone)、羥基脲(hydroxyurea)、地西他濱(decitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、拓撲替康(topotecan)、依妥普賽(etoposide)、6-硫鳥嘌呤、皮質類固醇、強體松(prednisone)、迪皮質醇(dexamethasone)、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巯嘌呤或阿扎胞苷(azacitidine)組合投予至病患。

【0112】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係與地西他濱(decitabine)組合投予至病患。

【0113】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體係與阿糖胞苷(cytarabine)及多柔比星(doxorubicin)組合投予至病患。

【0114】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該個體已經接受或即將接受放射治療。

【0115】 放射治療可為體外放射(external beam radiation)、強度調控放射治療(IMRT)、聚焦放射、或任何形式的放射手術（包括加馬刀(Gamma Knife)、射波刀(Cyberknife)、直線加速器(Linac)、及間質放射（例如植入的放射性種粒、GliaSite 氣球））、及/或與手術一起進行。

【0116】 可使用的聚焦放射法包括立體定位放射手術、分次立體定位放射手術、及強度調控放射治療(IMRT)。顯而易見的是，立體定位放射手術涉及精確地遞送輻射至腫瘤組織（例如腦腫瘤），同時避開周圍的非腫瘤、正常組織。使用立體定位放射手術所施加的輻射劑量可能會變化，一般為 1 Gy 至約 30 Gy，且可包含中間範圍，包括例如 1 至 5、10、15、20、25、高至 30 Gy 的劑量。因為非侵入性固定裝置的緣故，立體定位放射不需要在單次治療中被遞送。治療計劃可以日復一日確實地重複，藉此使多個分次輻射劑量得以被遞送。當用來在一段時間內治療腫瘤時，該放射手術被稱為「分次立體定位放射手術(fractionated stereotactic radiosurgery)」或 FSR。相比之下，立體定位放射手術係指單次治療(one-session treatment)。分次立體定位放射手術可能導致高治療比，即腫瘤細胞殺死率高且對正常組織低影響。腫瘤及正常組織對高單次劑量輻射與多次小劑量輻射的反應不同。單次大劑量輻射比起數次小劑量輻射可能會殺死更多的正常組織。因此，多次小劑量輻射可以殺死更多的腫瘤細胞而不傷害正常組織。使用分次立體定位放射所施加的輻射劑量可能會在 1 Gy 至約 50 Gy 的範圍內變化，且可包含中間範圍，包括例如 1 至 5、10、15、20、25、30、40、直到 50 Gy 的低分次劑量。也可使用強度調控放射治療(IMRT)。IMRT 係高精度三維順形放射治療(3DCRT)的進階模式，其使用電腦控制的直線加速器以遞送精確的輻射劑量至惡性腫瘤或腫瘤內的特定區域。在 3DCRT 中，使用多葉式準直儀(MLC)將每個輻射束的輪廓成形為適合目標的輪廓（來自射束透視(beam's eye view, BEV)觀點），藉此產生若干光束。IMRT 以多個小量來調節該輻射束的強度，使輻射劑量得以更精確地符合腫瘤的三維(3-D)形狀。因此，IMRT 使更高的輻射劑量能集中到腫瘤內的區域，同時盡量減少對周圍正常關鍵結構的劑量。IMRT 提

高了使治療量符合凹腫瘤形狀的能力，例如，當腫瘤係纏繞在諸如脊髓或主要器官或血管的脆弱結構上。

【0117】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該個體正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。

【0118】 在一些本文所述之本發明實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該 HSCT 係同種異體的、自體的或同基因的（即供體係雙胞胎）。自體 HSCT 包含自該個體抽出 HSC 並將所獲之 HSC 冷凍。在骨髓清除(myeloablation)後，將該個體儲存的 HSC 移植入該個體中。同種異體 HSCT 涉及取自同種異體的 HSC 供體的 HSC，該供體具有與該個體相配之 HLA 分型。

【0119】 「造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation)」係源自骨髓（在這種情況下被稱為骨髓移植）、血液（諸如周邊血液及臍帶血）、或羊水的血液幹細胞的移植。

【0120】 「正在接受造血幹細胞移植(undergoing hematopoietic stem cell transplantation)」意指該病患已接受、正在接受或將會接受 HSCT。

【0121】 在一些本文所述之本發明實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該病患在 HSCT 前已完成化學治療及/或放射治療。

【0122】 可在 HSCT 前先將病患以化學治療及/或放射治療來處理（所謂的移植前準備）以在移植前消除該病患的一些或全部造血細胞。在同種異體 HSCT 的情況下也可將病患以免疫抑制劑處理。例示性的移植前準備治療係高劑量黴法蘭(melphalan)（參見例如 Skinner 等人，Ann Intern Med 140:85-93, 2004；Gertz 等人，Bone Marrow Transplant 34: 1025-31, 2004；Perfetti 等人，Haematologica 91:1635-43, 2006）。在移植前治療中

可採用的放射治療可根據該領域中通常習知的作業準則(protocol)來進行。放射治療亦可與該抗 CD38 抗體同時、連續或分開提供。

【0123】 在一些本文所述之實施例中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該患有 AML 的個體在 CD16 位置 158 係苯丙胺酸同型合子(homozygous) (FcγRIIIa-158F/F 基因型)或在 CD16 位置 158 係纈胺酸與苯丙胺酸異型合子(heterozygous) (FcγRIIIa-158F/V 基因型)。CD16 也被稱為 Fcγ 受體 IIIa (FcγRIIIa)或低親和力免疫球蛋白 γFc 區受體 III-A 異型體。在 FcγRIIIa 蛋白殘基位置 158 的纈胺酸/苯丙胺酸(V/F)多形性已被顯示出會影響 FcγRIIIa 對人類 IgG 的親和力。具 FcγRIIIa-158F/F 或 FcγRIIIa-158F/V 多形性的受體當與 FcγRIIIa-158V/V 相比時顯示出減少的 Fc 接合並因此有減少的 ADCC。人類 N-連結寡醣上海藻糖的低量或缺乏會增強抗體誘導 ADCC 的能力，其係由於抗體與人類 FcγRIIIa (CD16)結合的提昇 (Shields 等人, J Biol Chem 277:26733-40, 2002)。可使用常規方法來分析病患的 FcγRIIIa 多形性。

【0124】 本發明亦提供治療患有 AML 的個體的方法，其包含向需要該治療之病患投予結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)之 SKRNIQFSCCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區的抗 CD38 抗體，其中該個體在 CD16 位置 158 係苯丙胺酸同型合子(homozygous)或在 CD16 位置 158 係纈胺酸與苯丙胺酸異型合子(heterozygous)。

【0125】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0126】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0127】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0128】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0129】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0130】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0131】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0132】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0133】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0134】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0135】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0136】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0137】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0138】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0139】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0140】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0141】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0142】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0143】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0144】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0145】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0146】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0147】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0148】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0149】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0150】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0151】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0152】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0153】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0154】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0155】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0156】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0157】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0158】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0159】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0160】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0161】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3) 具有突變。

【0162】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0163】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有突變。

【0164】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有 R140Q 突變。

【0165】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A) 具有突變。

【0166】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A) 具有 R882H 突變。

【0167】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3) 具有突變。

【0168】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0169】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0170】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0171】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0172】 本發明亦提供一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0173】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0174】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0175】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0176】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0177】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0178】 本發明亦提供一種用來與達珂(dacogen)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0179】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0180】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0181】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0182】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0183】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5

之 VL)，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0184】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0185】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0186】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0187】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0188】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0189】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0190】 本發明亦提供一種用來與多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO:

5 之 VL)，其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0191】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0192】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0193】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0194】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0195】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0196】 本發明亦提供一種用來與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0197】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 15 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL），其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3) 具有突變。

【0198】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 15 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0199】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 15 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有突變。

【0200】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 15 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有 R140Q 突變。

【0201】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 15 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A) 具有突變。

【0202】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 15 之 VH 及 SEQ ID NO: 16 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A) 具有 R882H 突變。

【0203】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 17 之 VH 及 SEQ ID NO: 18 之 VL），其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3) 具有突變。

【0204】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 17 之 VH 及 SEQ ID NO: 18 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0205】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 17 之 VH 及 SEQ ID NO: 18 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有突變。

【0206】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 17 之 VH 及 SEQ ID NO: 18 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有 R140Q 突變。

【0207】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 17 之 VH 及 SEQ ID NO: 18 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A) 具有突變。

【0208】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 17 之 VH 及 SEQ ID NO: 18 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A) 具有 R882H 突變。

【0209】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 19 之 VH 及 SEQ ID NO: 20 之 VL），其中該個體在 *fms* 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3) 具有突變。

【0210】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 19 之 VH 及 SEQ ID NO: 20 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0211】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 19 之 VH 及 SEQ ID NO: 20 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有突變。

【0212】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 19 之 VH 及 SEQ ID NO: 20 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2) 具有 R140Q 突變。

【0213】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 19 之 VH 及 SEQ ID NO: 20 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0214】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 19 之 VH 及 SEQ ID NO: 20 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

【0215】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 21 之 VH 及 SEQ ID NO: 22 之 VL），其中該個體在 fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)具有突變。

【0216】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 21 之 VH 及 SEQ ID NO: 22 之 VL），其中該個體具有 FLT3-ITD 突變。

【0217】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 21 之 VH 及 SEQ ID NO: 22 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有突變。

【0218】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 21 之 VH 及 SEQ ID NO: 22 之 VL），其中該個體在異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)具有 R140Q 突變。

【0219】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 21 之 VH 及 SEQ ID NO: 22 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有突變。

【0220】 本發明亦提供一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體（包含 SEQ ID NO: 21 之 VH 及 SEQ ID NO: 22 之 VL），其中該個體在 DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)具有 R882H 突變。

投予/醫藥組成物

【0221】 在本文所述之本發明方法中，以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該等抗 CD38 抗體可在合適的醫藥組成物中提供，該等醫藥組成物包含該抗 CD38 抗體及醫藥上可接受的載劑。該載劑可為與該抗 CD38 抗體一起投予之稀釋劑、佐劑、賦形劑、或媒劑。此等媒劑可為液體如水及油，包括來自石油、動物、蔬菜或合成來源者，諸如花生油、大豆油、礦物油、芝麻油及類似者。舉例而言，可使用 0.4%鹽水及 0.3%甘胺酸。這些溶液係無菌且通常不含顆粒態物質。它們可藉由習用、廣為人知的滅菌技術（例如過濾）來滅菌。該等組成物可含有如用以接近生理條件所需之醫藥上可接受的輔助物質，諸如 pH 調整及緩衝劑、穩定、增稠、潤滑及著色劑等。在此類醫藥配方中本發明分子或抗體之濃度可有廣泛變化，即從以重量計小於約 0.5%，通常達以重量計至少約 1%至多達以重量計 15 或 20%，並且將主要根據所需劑量、流體體積、黏度等，依據所選擇之特定投予模式來選擇。合適的媒劑及調配物（包含其他的人類蛋白質，例如人類血清白蛋白），舉例而言，係被描述於例如 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Troy, D.B. ed., Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, PA 2006, Part 5, Pharmaceutical Manufacturing pp 691-1092 中，請特別參見 pp. 958-989。

【0222】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體之投予模式可為任何合適之途徑，諸如非經腸道(parenteral)投予，例如皮內、肌肉內、腹膜內(intraperitoneal)、靜脈內或皮下、肺臟、經黏膜（口腔、鼻腔、陰道內、直腸）或技藝人士所理解以及在所屬技術領域中習知之其他手段。

【0223】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體可經由任何合適的途徑來投予至病患，例

如非經腸道（藉由靜脈(*i.v.*)輸液或高劑量注射(*bolus injection*））、肌肉內或皮下或腹膜內。*i.v.*輸液可在例如 15、30、60、90、120、180、240 分鐘內給予，或者在 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 小時內給予。

【0224】 給予患有 AML 的病患之劑量係足以減輕或至少部分遏止所要治療之疾病（「治療有效量」）並且有時可為 0.005 mg 至約 100 mg/kg，例如約 0.05 mg 至約 30 mg/kg 或約 5 mg 至約 25 mg/kg、或約 4 mg/kg、約 8 mg/kg、約 16 mg/kg 或約 24 mg/kg，或者例如約 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10 mg/kg，但可甚至更高，例如約 15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、30、40、50、60、70、80、90 或 100 mg/kg。

【0225】 亦可給予固定單位劑量，例如 50、100、200、500 或 1000 mg，或者劑量可基於病患之表面積，例如 500、400、300、250、200、或 100 mg/m²。通常可投予介於 1 與 8 次間的劑量（例如 1、2、3、4、5、6、7 或 8 次）以治療 AML，但亦可給予 9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 或更多次劑量。

【0226】 在本文所述之本發明方法中以及在下述每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體，其投予可在一天、兩天、三天、四天、五天、六天、一週、兩週、三週、一個月、五週、六週、七週、兩個月、三個月、四個月、五個月、六個月或更久之後重覆進行。重覆治療過程亦為可能者，如為慢性投予。重覆投予可在相同劑量或在不同劑量下。例如，本發明之方法中之抗 CD38 抗體可在 8 mg/kg 或在 16 mg/kg 下以每週間隔投予持續 8 週，接著在 8 mg/kg 或在 16 mg/kg 下每兩週投予持續另外 16 週，接著在 8 mg/kg 或在 16 mg/kg 下藉由靜脈輸液每四週投予。

【0227】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中，該抗 CD38 抗體可藉由維持療法來投予，諸如（舉例而言）一週一次持續 6 個月或更長的期間。

【0228】 例如，在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體可以約 0.1 至 100 mg/kg 的量提供為一日劑量，諸如 0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、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、40、45、50、60、70、80、90 或 100 mg/kg（每天），在開始治療後的第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、或 40 天中之至少一天提供，或者可替代地，在開始治療後的第 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 或 20 週中之至少一週提供、或彼等之任何組合，並且使用每 24、12、8、6、4、或 2 小時的單次或分次劑量、或彼等之任何組合。

【0229】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體亦可被預防性投予以降低發展癌症之風險、延緩癌症進展事件之開始發生、及/或當癌症處於緩解中時降低復發之風險。這可能在已知存在有腫瘤但因其他生物因素而很難定位腫瘤的病患中特別有用。

【0230】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體可經凍乾以供儲存並在使用之前於合適載劑中再組成(reconstitute)。此技術已顯示對於習用蛋白質製劑為有效者並且可使用廣為人知之凍乾及再組成技術。

【0231】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體可與全反式視黃酸(ATRA)組合投予。

【0232】 可提供的 ATRA 劑量為 45 mg/m²/天 PO 或 25 mg/m²/天 PO。

【0233】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體可與達珂(dacogen)組合投予。

【0234】 達珂(dacogen)可以 15 mg/m² *i.v.*在 3 小時內投予，每 8 小時重複一次持續 3 天，最少 4 個周期(cycle)且該周期每 6 週重複一次。或者，達珂(dacogen)可以 20 mg/m² *i.v.*在 1 小時內投予，每天重複一次持續 5 天，且該周期每 4 週重複一次。

【0235】 在本文所述之本發明方法中以及在下列每一個編號實施例的一些實施例中的抗 CD38 抗體可與賽挫賓(cytrabine)及多柔比星(doxorubicin)組合投予。

【0236】 阿糖胞苷(cytarabine)可以 2 至 3 g/m² *i.v.*在 1 至 3 小時內投予，每十二小時一次至多 12 次劑量。

【0237】 多柔比星(doxorubicin)可以 40 至 60 mg/m² *i.v.*每 21 至 28 天投予一次，或以 60 至 75 mg/m² *i.v.*每 21 天投予一次。

【0238】 抗 CD38 抗體可與任何形式的放射治療（包括體外放射(external beam radiation)，強度調控放射治療(IMRT)及任何形式的放射手術（包括加馬刀(Gamma Knife)、射波刀(Cyberknife)、直線加速器(Linac)、及間質放射（例如植入的放射性種粒、GliaSite 氣球））及/或與手術一起施用。

【0239】 雖然已用一般術語描述了本發明，本發明之實施例將進一步揭露於下列實例中，但其不應被解釋為限制權利要求的範圍。

本發明之進一步實施例

【0240】 以下所提出者係依據本文中他處之揭示的本發明之某些進一步實施例。經描述為與本文中所揭露之本發明相關的來自以上提出之本發明之實施例的特徵亦與這些進一步編號實施例之每一者有關。

【0241】

1. 一種用來治療患有急性骨髓性白血病(AML)的個體的抗 CD38 抗體。
2. 一種用來與第二治療劑組合治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體，其中該第二治療劑
 - a. 選擇性地為阿糖胞苷(cytarabine)、道諾黴素(daunorubicin)、艾達魯比辛(idarubicin)、邁杜蔥酮(mitoxantrone)、羥基脲(hydroxyurea)、地西他濱(decitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、拓撲替康(topotecan)、依妥普賽(etoposide)、6-硫鳥嘌呤、皮質類固醇、強體松(prednisone)、迪皮質醇(dexamethasone)、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巰嘌呤、阿扎胞苷(azacitidine)、三氧化二砷或全反式視黃酸；以及/或
 - b. 增加 CD38 的表面表現。
3. 一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體與全反式視黃酸的組合。
4. 一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體與地西他濱(decitabine)的組合。
5. 一種用來治療患有 AML 的個體的抗 CD38 抗體與阿糖胞苷(cytarabine)及/或多柔比星(doxorubicin)的組合。
6. 根據實施例 1 或 2 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3-5 之組合，其中該抗 CD38 抗體會與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合 CD38。

7. 根據實施例 1、2 或 6 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 6 之組合，其中該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由細胞凋亡而死亡。
8. 根據實施例 1、2、6 或 7 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 7 之組合，其中該抗 CD38 抗體結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的 SKRNIQFSCCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區。
9. 根據實施例 1、2、6 至 8 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 8 之組合，其中該抗 CD38 抗體：
 - a. 係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型；
 - b. 具有雙觸角聚醣結構，其海藻糖含量為約 50%、40%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%或 0%；或
 - c. 包含在抗體 Fc 中胺基酸位置 256、290、298、312、356、330、333、334、360、378 或 430 處的一個取代（當殘基編號依據 EU 索引時）。
10. 根據實施例 1、2、6 至 9 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 9 之組合，其中該抗 CD38 抗體包含：
 - a. 分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈互補決定區(HCDR) 1 (HCDR1)、2 (HCDR2)及 3 (HCDR3)序列；
 - b. 分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈互補決定區(LCDR) 1 (LCDR1)、2 (LCDR2)及 3 (LCDR3)序列；
 - c. 分別為 SEQ ID NO: 6、7、8、9、10 及 11 的 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 序列；

- d. SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)；
 - e. 重鏈（包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列）及輕鏈（包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%或 99%同一性的胺基酸序列）；或
 - f. SEQ ID NO: 12 的重鏈及 SEQ ID NO: 13 的輕鏈。
11. 根據實施例 1、2、6 至 10 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 10 之組合，其中 AML 係具有至少一種遺傳異常的 AML、多譜系發育不良型 AML (AML with multilineage dysplasia)、與治療相關的 AML、未分化型 AML (undifferentiated AML)、微成熟型 AML (AML with minimal maturation)、成熟型 AML (AML with maturation)、急性骨髓單核球性白血病(acute myelomonocytic leukemia)、急性單核球性白血病(acute monocytic leukemia)、急性紅血球性白血病(acute erythroid leukemia)、急性巨核胚細胞性白血病(acute megakaryoblastic leukemia)、急性嗜鹼性球白血病(acute basophilic leukemia)、急性泛骨髓增生伴有纖維化(acute panmyelosis with fibrosis)或髓樣肉瘤。
 12. 根據實施例 1、2、6 至 11 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 11 之組合，其中該抗 CD38 抗體係投予作為緩解誘導、緩解後或維持治療。
 13. 根據實施例 1、2、6 至 12 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 12 之組合，其中該至少一種遺傳異常係染色體 8 與 21 之間的轉位、染色體 16 內的轉位或倒位、染色體 15 與 17 之間的轉位、染色體 11 內的變化、或在以下基因中的突變：fms 相關酪胺酸激酶 3

(FLT3)、核仁磷酸蛋白(nucleophosmin) (NPM1)、異檸檬酸脫氫酶 1 (IDH1)、異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)、CCAAT/增強子結合蛋白 α (CEBPA)、U2 小核 RNA 輔助因子 1 (U2AF1)、zeste 2 增強子多梳抑制複合物 2 次單元 (EZH2)、染色體結構維護 1A (SMC1A)或染色體結構維護 3 (SMC3)。

14. 根據實施例 1、2、6 至 13 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 13 之組合，其中該至少一種遺傳異常係轉位 t(8;21)(q22;q22)、倒位 inv(16)(p13;q22)、轉位 t(16;16)(p13;q22)、轉位 t(15;17)(q22;q12)、突變 FLT3-ITD、IDH1 中的突變 R132H 或 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V 或 IDH2 中的突變 R140Q 或 R172。
15. 根據實施例 1、2、6 至 14 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 14 之組合，其中該抗 CD38 抗體及該至少一種治療劑係同時、連續或分開投予。
16. 根據實施例 1、2、6 至 15 所使用之抗 CD38 抗體或根據實施例 3 至 15 之組合，其中
 - a. 該個體係以放射治療進一步處理或已經過放射治療處理；或
 - b. 該個體已接受造血幹細胞移植。

實例

實例 1.達拉單抗(daratumumab)在 AML 細胞系中的效力

【0242】 使用幾種 AML 細胞系來評估 CD38 的表面表現以及達拉單抗(daratumumab)在誘導 AML 細胞死亡上可能的效力。估定補體抑制蛋白

(complement inhibitory protein, CIP) CD46、CD55 及 CD59 在該等 AML 細胞系中的表現以評估 CIP 表現與 CDC 之間可能的關聯。

方法：

ADCC

【0243】 使用比率為 50 : 1 的 AML 腫瘤細胞系及作為效應細胞的周邊血液單核細胞(PBMC)以進行體外 ADCC 測定。將 100 μ l 的目標（腫瘤）細胞（ 1×10^4 個細胞）加入至 96 孔 U 底盤的孔中。加入另外的 100 μ l（帶有抗體或不帶有抗體），並在加入效應細胞(PBMC)前先將該等盤於室溫(RT)培養 30 分鐘。將 75 μ l 濃度為 6.66×10^6 個細胞/ml 的 PBMC 加入至該等盤的孔中，並將該等盤於 37°C 培養 6 小時。將盤以 250 g 離心 4 分鐘，每孔移除 50 μ l 的上清液並使用 CellTiter-Glo®測定(Promega)來測量細胞裂解。

CDC

【0244】 收集目標細胞並調整至濃度為 80×10^4 個細胞/ml。將 12 μ l 的目標細胞加入至 96 孔盤的孔中，並將連續稀釋的抗體加入到細胞中。將該等孔培養 15 分鐘，之後加入含高補體之人類血清並使其最終濃度為 10%。將反應混合物於 37°C 培養 2 1/2 小時，並使用 CellTiter-Glo®測定(Promega)測量細胞裂解。

細胞凋亡

【0245】 將 1 ml 的目標細胞（ 5×10^5 個細胞/ml）與測試抗體(1 μ g/ml)在存在或不存在兔抗人 IgG（10 μ g/ml；F(ab')₂ Fc γ 特異性）的情況下一起加入到 24 孔盤的孔中。將細胞培養 22 小時(5% CO₂, 37°C)。之

後，收集細胞（1000 rpm，5 分鐘）並在 PBS 中清洗兩次（1000 rpm，5 分鐘）。根據製造商的操作指南將細胞重新懸浮於 250 μ l 結合緩衝液（膜聯蛋白 V (Annexin-V)細胞凋亡套組，BD Biosciences）中，然後進行流動式細胞測量術(flow cytometry)分析。

【0246】 藉由早期和晚期細胞凋亡（圖 1A 及圖 1B 中的 Q2 及 Q3）來測量細胞凋亡。

CD38、CD46、CD55 及 CD59 的表面表現

【0247】 以流動式細胞測量術(flow cytometry)分析受體表現。利用 MESF 套組使用 PE 標記的抗 CD38 抗體(R&D Systems)估計每個細胞的 CD38 受體數。受體數係計算如下：特異性 MESF/ABC = MESF/ABC（測試抗體）－MESF/ABC（同型對照抗體）。

【0248】 使用 FITC 抗人類 CD46、PE 抗人類 CD55 及 PE 抗人類 CD59 抗體(Beckton Dickinson)檢測 CD46、CD55 及 CD59 的表面表現並以螢光強度中位數(MFI)表示。

結果

【0249】 表 1 顯示該等實驗的結果。圖 1 顯示於 NB-4 細胞系中在沒有（圖 1A）或有（圖 1B）交聯抗體的情況下達拉單抗(daratumumab)誘導的細胞凋亡的代表性流動式細胞測量術(flow cytometry)結果。在該細胞系中，不管交聯劑是否存在，達拉單抗(daratumumab)所誘導的細胞凋亡程度相似（19.2%相對 18.3%）。

【0250】 在該等 AML 細胞系中，達拉單抗(daratumumab)並未誘導顯著的 ADCC 或 CDC；反之，達拉單抗(daratumumab)誘導藉由細胞凋亡之 AML 細胞死亡。此外，在 CD38 的表現與 ADCC 及 CDC 的程度之間沒

有觀察到直接的關聯。評估補體抑制蛋白(CIP) (CD46、CD55 及 CD59) 水準以確定這些蛋白是否回應於達拉單抗(daratumumab)而影響 CDC，但在 CDC 與 CIP 的表現之間沒有觀察到直接的關聯。

表 1.

細胞系	CD38 #/細胞	CD46 MFI	CD55 MFI	CD59 MFI	細胞凋亡	CDC	ADCC
HL-60	64.50	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Kasumi-1	120.2	ND	ND	ND	ND	ND	ND
ML-2	1,253.27	21.53	195.2	0.98	5%	0%	6.30%
MOLM-13	5,634.29	35.53	173.2	9.45	10-15%	0%	9.40%
MOLM-16	52,461.11	42.18	886.4	350.42	20-30%	5%	18.20%
MV-4-11	5,700.05	207.17	395.42	43.94	10-12%	0%	2.30%
NB4	9,370.73	58.25	345.4	66.2	18%	4%	18.30%
THP-1	39,488.19	58.7	375	27.1	5-7%	5%	11.30%
ND：未進行							
MFI：平均螢光強度							

實例 2. ATRA 誘導 AML 細胞上 CD38 的表現

【0251】 在 NB-4 AML 細胞系中估算 ATRA 對 CD38 表面表現的影響。在存在或不存在 10 nM 或 100 nM ATRA 的情況下將腫瘤細胞於 37°C 培養 24 小時。經過 24 小時培養後，收集該等細胞並針對 CD38 染色。在該 NB-4 細胞系中 ATRA 誘導 CD38 受體增加約 10 倍。利用 FACS 使用 PE 標記的抗 CD38 抗體(R&D Systems)估算 CD38 的表面表現（表 2）。

表 2.

治療	PE-CD38 分子/細胞
DMSO	17238
10 nM ATRA	185737
100 nM ATRA	210570

實例 3.達拉單抗(daratumumab)在病患衍生異種移植(PDX)模型中的效力
方法

【0252】 在該研究中使用病患腫瘤模型 AML 3406、AML 7577 及 AML 8096。

【0253】 AML3406 模型：病患腫瘤細胞呈 FLT-3ITD 陽性。病患有真性紅血球增多症(polycythemia versa)的病史，並已接受艾達魯比辛(idarubicin)/賽挫賓(cytrabine)的誘導化療(induction chemotherapy)。病患亦已接受 Hudrea® (hydroxyurea)。

【0254】 AML 7577 模型：自一患有 AML (FAB 亞型 M5) 的 69 歲男性收集白血病細胞。病患具有正常的核型及下列突變：IDH2(R140Q)；FLT3-ITD; DNMT3A R882H、NPM1、CEBPA 插入(SNP)。病患有真性紅血球增多症(polycythemia versa)的病史，並已接受艾達魯比辛(idarubicin)/賽挫賓(cytrabine)的誘導化療(induction chemotherapy)。病患亦已接受 Hudrea® (hydroxyurea)。

【0255】 AML 8096 模型：自一患有 AML (FAB 亞型 M2) 的 21 歲男性收集白血病細胞。白血球計數為 $20 \times 10^9/L$ ，其中有 70% 為母細胞(blast cell)。病患具有正常的核型，帶有野生型 TP53、FLT3、NPM1、及插入 570-587、3GCACCC>4GCACCC 於 CEBPA 外顯子 1。病患有真性紅血球增多症(polycythemia versa)的病史，並已接受艾達魯比辛(idarubicin)/賽挫賓(cytrabine)的誘導化療(induction chemotherapy)。病患亦已接受 Hudrea® (hydroxyurea)。

【0256】 將 5 百萬個 AML MNC 進行 T 細胞淨除(T-cell depleted)並透過尾靜脈移植到 6 至 8 週齡經亞致死量(sub-lethally)照射的 NSG 小鼠（每組 n=10）。移植後 4 至 6 週，自每隻小鼠收集骨髓抽出物並藉由流動式細胞測量術(flow cytometry)分析以測定白血病移植的程度（人類 CD45⁺ CD33^{+/+}細胞的%）。根據移植的程度，隨機選擇小鼠並以 IgG1 或達拉單抗(daratumumab)（DARA，以 0.5 mg/kg 作為預先劑量(pre-dosing)）處

理。24 小時之後，將小鼠以單獨 DARA 或 IgG1 治療連續 5 週 (i.p, 10 mg/kg 一週一次) 或不治療(Ctrl)。最後一次治療的 2 至 3 天後，犧牲小鼠並收集骨髓、脾臟、周邊血液及血漿以用於分析。進行流動式細胞測量術 (flow cytometry) 以估算 NSG 小鼠的 BM、SPL 及 PB 中 3 個 AML 病患所移植進的人類 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比 (AML 3406 模型：圖 2A；AML 7577 模型：圖 2B；AML 8096 模型：圖 2C) 以及人類 CD45⁺CD33⁺細胞在一個代表性 AML 病患的骨髓 (圖 3A)、脾臟 (圖 3B) 及周邊血液 (圖 3C) 中的絕對數目。

結果

【0257】 圖 2A、圖 2B 及圖 2C 分別顯示達拉單抗(daratumumab)在該 AML 3406 模型、AML 7577 模型及 AML 8096 模型中的效力，其係藉由骨髓、脾臟或周邊血液中減少的%白血病 CD45⁺CD33⁺細胞來估算。達拉單抗(daratumumab)減少了該 AML 3406 模型 (圖 2A) 的脾臟及周邊血液中、該 AML 7577 模型的周邊血液 (圖 2B) 中、及該 AML 8096 模型 (圖 2C) 的脾臟中的腫瘤負荷。

【0258】 亦藉由測量達拉單抗(daratumumab)於該 AML 3406 模型的骨髓 (圖 3A)、脾臟 (圖 3B) 及血液 (圖 3C) 中所誘導的總白血病負荷的減少來估算達拉單抗(daratumumab)的效力。達拉單抗(daratumumab)顯著地減少了於該 AML 3406 模型的脾臟 (圖 3B) 及周邊血液 (圖 3C) 中的總白血病負荷。

實例 4.達拉單抗(daratumumab)對 AML 母細胞(AML blast)上 CD38 表現的影響

【0259】 在實例 3 所述之一個代表性 AML 模型中，用達拉單抗(daratumumab)或同型對照治療 5 週後，使用 PE 標記的抗 CD38 抗體(R&D Systems)估算達拉單抗(daratumumab)對白血病母細胞(leukemic blast)上 CD38 表現的影響。

結果

【0260】 圖 4A 顯示使用達拉單抗(daratumumab)的治療減少了骨髓、脾臟及周邊血液中白血病母細胞（CD45⁺CD33⁺陽性細胞）上 CD38 的表現。圖 4B 顯示在經過 5 週治療後 CD38 陽性 AML 母細胞的百分比減少。

實例 5.達拉單抗(daratumumab)組合療法(combination therapy)在病患衍生異種移植(PDX)模型中的效力

【0261】 在經過 5 週治療後估算達拉單抗(daratumumab)與達珂(dacogen)或阿糖胞苷(cytarabine)及多柔比星(doxorubicin)組合的效力。

【0262】 將 5 百萬個 AML MNC 進行 T 細胞淨除(T-cell depleted)並透過尾靜脈移植到 6 至 8 週齡的 NSG 小鼠（每組 n=10）。移植後 4 至 6 週，自每隻小鼠收集骨髓抽出物並藉由流動式細胞測量術(flow cytometry)分析以測定白血病移植的程度（人類 CD45⁺ CD33⁺細胞的%）。根據移植的程度，同等隨機地選擇小鼠並以 IgG1 或 DARA（以 0.5 mg/kg 作為預先劑量(pre-dosing)）處理。24 小時後，將小鼠以單獨 IgG1 (i.p, 10 mg/kg)一週治療一次持續五週、以單獨 DARA (i.p,10 mg/kg)一週治療一次持續五週、以單獨地西他濱(decitabine) (DAC)（0.5 mg/kg/day，i.p.連續 3 天）治療持續五週、以 DAC + DARA 治療（每週係由連續 3 天的 DAC 接著 2 天後的 DARA 所組成）、以阿糖胞苷(cytarabine) (i.v, 50 mg/kg)與多柔比星

(doxorubicin) (i.v, 1.5 mg/kg)的組合治療（連續 3 天的多柔比星(i.v, 1.5 mg/kg)加上阿糖胞苷(50 mg/kg)持續 3 天）（有或沒有 DARA）。最後一次治療的 2 至 3 天後，犧牲小鼠並收集骨髓、脾臟、周邊血液及血漿以用於分析。進行流動式細胞測量術(flow cytometry)以估算 NSG 小鼠的骨髓（圖 5A）、脾臟（圖 5B）及周邊血液（圖 5C）中來自一個 AML 病患移植的人類 CD45⁺CD33⁺細胞的百分比。

【0263】 以所標示之藥物治療 5 週後，評估骨髓（圖 6A）、脾臟（圖 6B）及周邊血液（圖 6C）中的 CD38 表現（表示為平均螢光強度，MFI）。

【符號說明】 無

序列表

<110> 美商健生生物科技公司
JANSSEN BIOTECH, INC.

<120> 治療急性骨髓性白血病之抗 CD38 抗體
ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF ACUTE MYELOID LEUKEMIA

<130> WO2016/089960

<140> 104140257

<141> 2015-12-2

<150> US 62/087442

<151> 2014-12-04

<160> 22

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 300

<212> PRT

<213> 智人(Homo sapiens)

<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	
			180					185					190			

Ser Arg Arg Phe Ala Glu Ala Ala Cys Asp Val Val His Val Met Leu
195 200 205

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

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

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

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

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

Lys Asn Pro Glu Asp Ser Ser Cys Thr Ser Glu Ile
290 295 300

<210> 2
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 2

Ser Lys Arg Asn Ile Gln Phe Ser Cys Lys Asn Ile Tyr Arg
1 5 10

<210> 3
<211> 14
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 3

Glu Lys Val Gln Thr Leu Glu Ala Trp Val Ile His Gly Gly
1 5 10

<210> 4
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VH

<400> 4

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 Val Ser Gly Phe Thr Phe Asn Ser Phe
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg 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 Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 5
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VL

<400> 5

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

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

<210> 6
<211> 5
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 HCDR1

<400> 6

Ser Phe Ala Met Ser
1 5

<210> 7
<211> 17
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 HCDR2

<400> 7

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Gly Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 8
<211> 13
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 HCDR3

<400> 8

Asp Lys Ile Leu Trp Phe Gly Glu Pro Val Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 11
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 LCDR1

<400> 9

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 10
<211> 7
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 LCDR2

<400> 10

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr
1 5

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

<220>
<223> 抗體 LCDR3

<400> 11

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro Thr Phe
1 5 10

<210> 12
<211> 452
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 HC

<400> 12

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

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

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn
195 200 205

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

Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu
225 230 235 240

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ser Pro Gly Lys
450

<210> 13
<211> 214
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 LC

<400> 13

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Pro
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala
100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
115 120 125

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

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln
145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser
165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr
180 185 190

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

Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210

- <210> 14
- <211> 4
- <212> PRT
- <213> 智人(Homo sapiens)

<400> 14

Val Gln Leu Thr

1

<210> 15
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VH

<400> 15

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

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

Ala Phe Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Val Ile Pro Phe Leu Gly Ile Ala Asn Ser Ala Gln Lys Phe
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Asp Ile Ala Ala Leu Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

	100	105	110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser			
115	120		
<210> 16			
<211> 107			
<212> PRT			
<213> 人工序列			
<220>			
<223> 抗體 VL			
<400> 16			
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly			
1 5 10 15			
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Trp			
20 25 30			
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Ser Leu Ile			
35 40 45			
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly			
50 55 60			
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro			
65 70 75 80			
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Arg			

85 90 95

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

<210> 17
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VH

<400> 17

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

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Gly Ser Gly Tyr Ser Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

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

Gly Ile Ile Tyr Pro His Asp Ser Asp Ala Arg Tyr Ser Pro Ser Phe
50 55 60

Gln Gly Gln Val Thr Phe Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 18
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VL

<400> 18

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

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr
20 25 30

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

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

18

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

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VL

<400> 20

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

Thr Ala Arg Ile Ser Cys Ser Gly Asp Asn Leu Arg His Tyr Tyr Val
20 25 30

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

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

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

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

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

<210> 21
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VH

<400> 21

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

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

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

Gly Thr Ile Tyr Pro Gly Asp Gly Asp Thr Gly Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Lys Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Gly Asp Tyr Tyr Gly Ser Asn Ser Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 22
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 抗體 VL

<400> 22

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser His Leu Ser Met Ser Thr Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Pro Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Val Ser Thr Val
20 25 30

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

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

Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Val Gln Ala
65 70 75 80

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

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

申請專利範圍

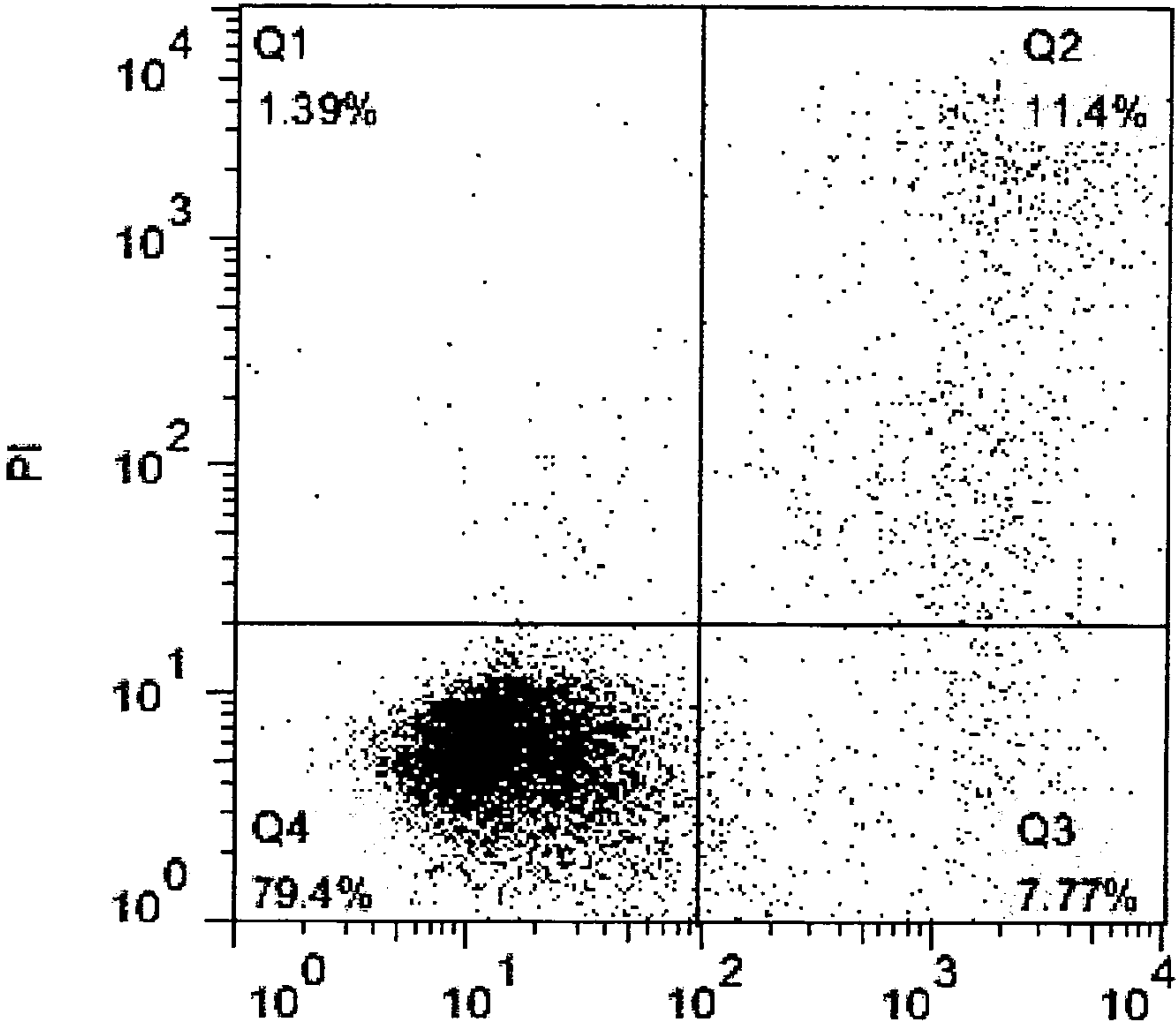
1. 一種抗 CD38 抗體用於製備治療患者中復發的或難治的急性骨髓性白血病(AML)之藥物的用途，該患者已經過化學療法治療，其中該抗 CD38 抗體包含分別係 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈互補決定區(HCDR) 1 (HCDR1)、2 (HCDR2)及 3 (HCDR3)序列，以及分別係 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈互補決定區(LCDR) 1 (LCDR1)、2 (LCDR2)及 3 (LCDR3)序列。
2. 如請求項 1 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的 SKRNIQFSCCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區。
3. 如請求項 1 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體誘導表現 CD38 的 AML 細胞藉由細胞凋亡而死亡。
4. 如請求項 1 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體係 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。
5. 如請求項 1 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)。
6. 如請求項 5 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 的重鏈及 SEQ ID NO: 13 的輕鏈。
7. 如請求項 1 所述之用途，其中 AML 係具有至少一種遺傳異常的 AML、多譜系發育不良型 AML (AML with multilineage dysplasia)、與治療相關的 AML、未分化型 AML (undifferentiated AML)、微成熟型 AML (AML with minimal maturation)、成熟型 AML (AML with maturation)、急性骨髓單核球性白血病(acute myelomonocytic leukemia)、急性單核球性白血病(acute monocytic leukemia)、急性紅血

球性白血病(acute erythroid leukemia)、急性巨核胚細胞性白血病(acute megakaryoblastic leukemia)、急性嗜鹼性球白血病(acute basophilic leukemia)、急性泛骨髓增生伴有纖維化(acute panmyelosis with fibrosis)或髓樣肉瘤。

8. 如請求項 7 所述之用途，其中該至少一種遺傳異常係染色體 8 與 21 之間的轉位、染色體 16 內的轉位或倒位、染色體 15 與 17 之間的轉位、染色體 11 內的變化、或在以下基因中的突變：fms 相關酪胺酸激酶 3 (FLT3)、核仁磷酸蛋白(nucleophosmin) (NPM1)、異檸檬酸脫氫酶 1 (IDH1)、異檸檬酸脫氫酶 2 (IDH2)、DNA (胞嘧啶-5)-甲基轉移酶 3 (DNMT3A)、CCAAT/增強子結合蛋白 α (CEBPA)、U2 小核 RNA 輔助因子 1 (U2AF1)、zeste 2 增強子多梳抑制複合物 2 次單元(EZH2)、染色體結構維護 1A (SMC1A)或染色體結構維護 3 (SMC3)。
9. 如請求項 7 所述之用途，其中該至少一種遺傳異常係轉位 t(8;21)(q22;q22)、倒位 inv(16)(p13;q22)、轉位 t(16;16)(p13;q22)、轉位 t(15;17)(q22;q12)、突變 FLT3-ITD、IDH1 中的突變 R132H 或 R100Q/R104V/F108L/R119Q/I130V 或 IDH2 中的突變 R140Q 或 R172。
10. 如請求項 1 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體係經投予作為緩解誘導、緩解後或維持治療。
11. 如請求項 1 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體係與至少一種第二治療劑組合投予。
12. 如請求項 11 所述之用途，其中該至少一種第二治療劑係阿糖胞苷(cytarabine)、道諾黴素(daunorubicin)、艾達魯比辛(idarubicin)、邁杜蔥酮(mitoxantrone)、羥基脲(hydroxyurea)、地西他濱(decitabine)、克拉屈濱(cladribine)、氟達拉濱(fludarabine)、拓撲替康(topotecan)、依妥普賽(etoposide)、6-硫鳥嘌呤、皮質類固醇、強體松(prednisone)、迪皮質醇

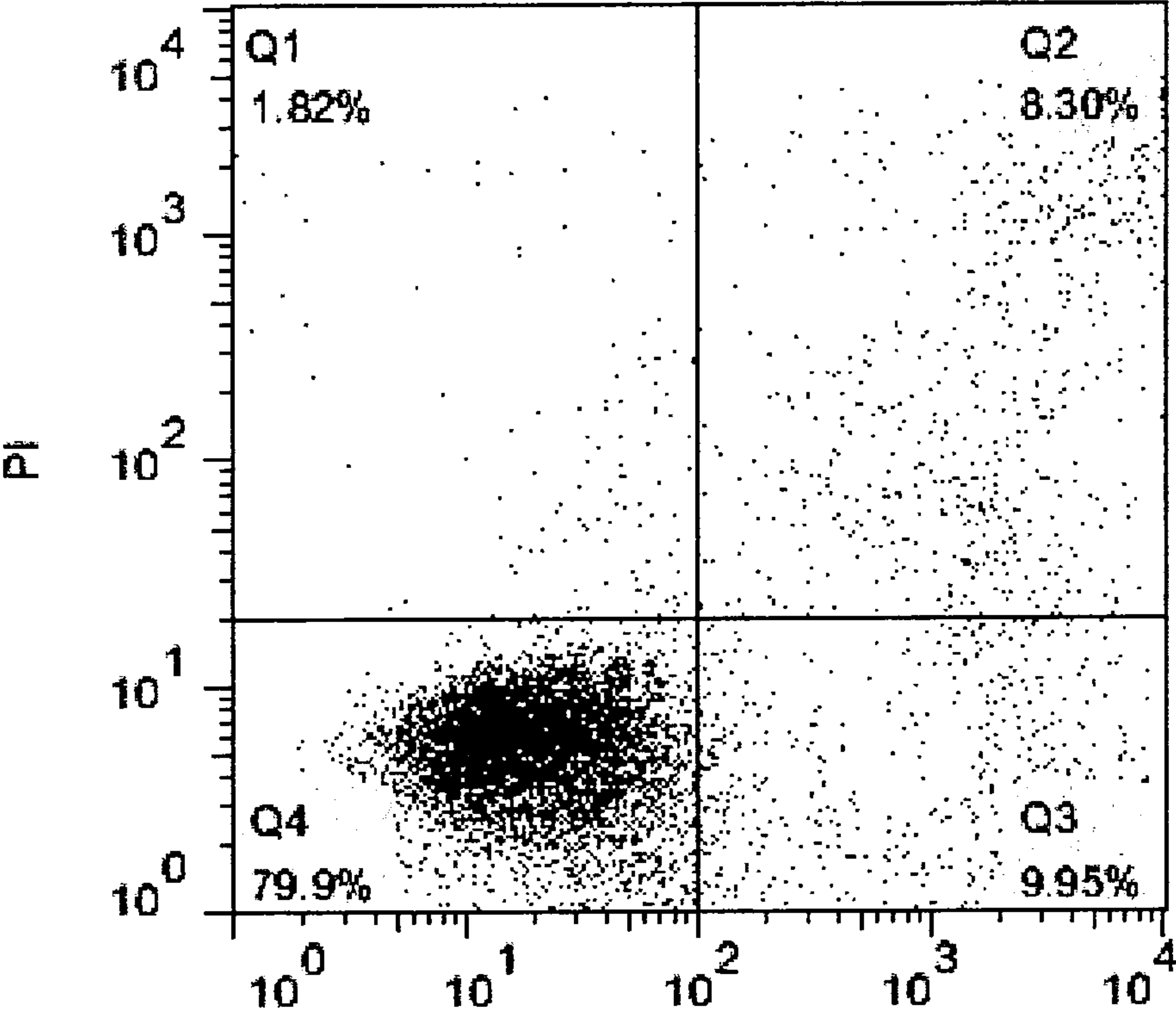
- (dexamethasone)、胺甲喋呤(methotrexate)、6-巯嘌呤、阿扎胞苷(azacitidine)、三氧化二砷或全反式視黃酸。
13. 如請求項 11 所述之用途，其中該至少一種第二治療劑係全反式視黃酸、阿糖胞苷(cytarabine)、地西他濱(decitabine)或多柔比星(doxorubicin)。
 14. 如請求項 11 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體及該至少一種第二治療劑係同時投予。
 15. 如請求項 11 所述之用途，其中該抗 CD38 抗體及該至少一種第二治療劑係連續或分開投予。
 16. 如請求項 11 所述之用途，其中該至少一種第二治療劑增加 AML 細胞上 CD38 的表面表現。
 17. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體係以放射療法進一步治療或已經過放射療法治療。
 18. 如請求項 1 所述之用途，其中該個體正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。
 19. 如請求項 18 所述之用途，其中該 HSCT 係同種異體的。
 20. 如請求項 18 所述之用途，其中該 HSCT 係自體的或同基因的。
 21. 如請求項 19 或 20 所述之用途，其中該 HSCT 包含移植源自骨髓、血液或羊水的血液幹細胞。

圖式



膜聯蛋白V (Annexin V) : FITC

圖1A



膜聯蛋白V (Annexin V) : FITC

圖1B

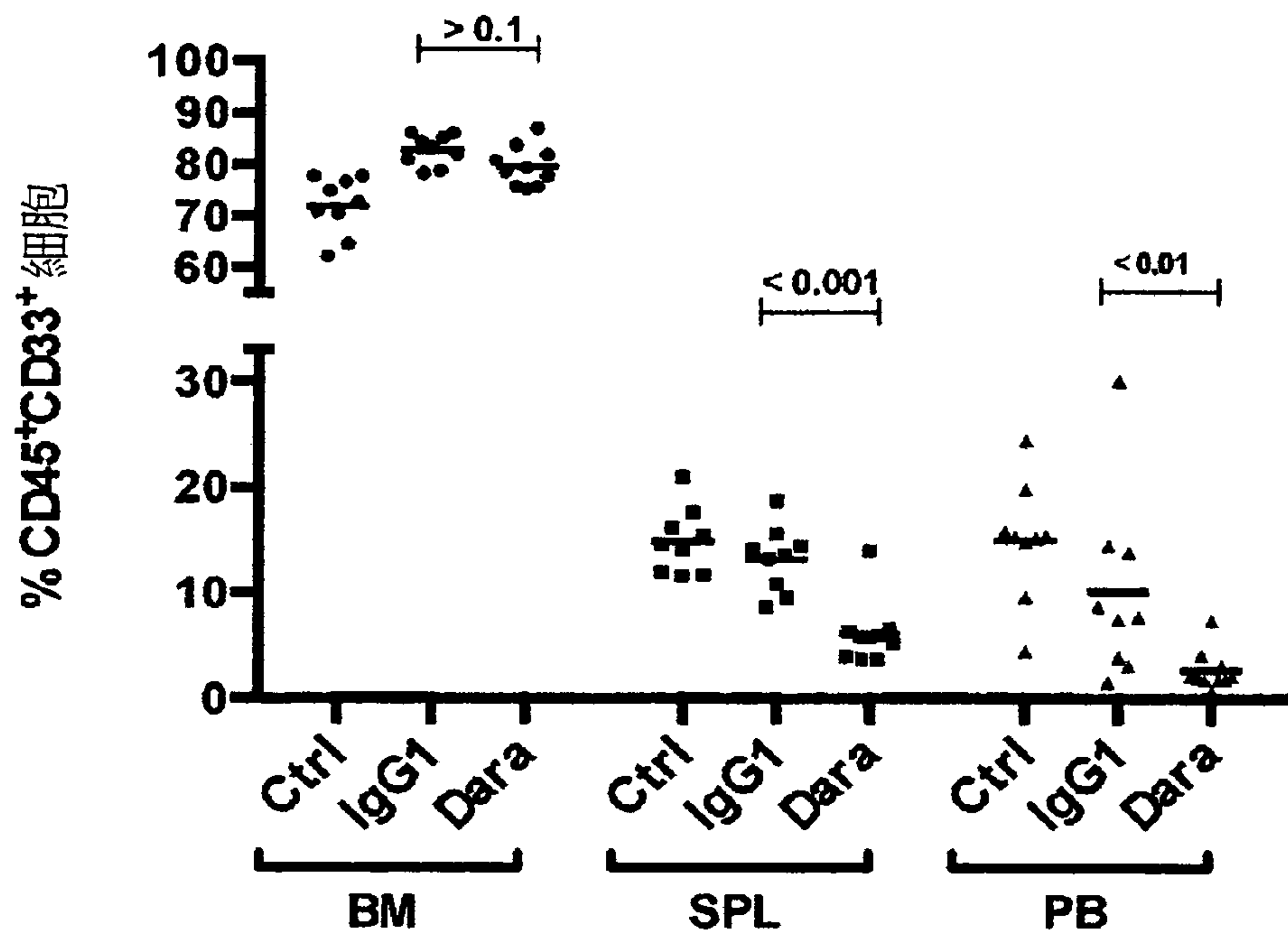


圖2A

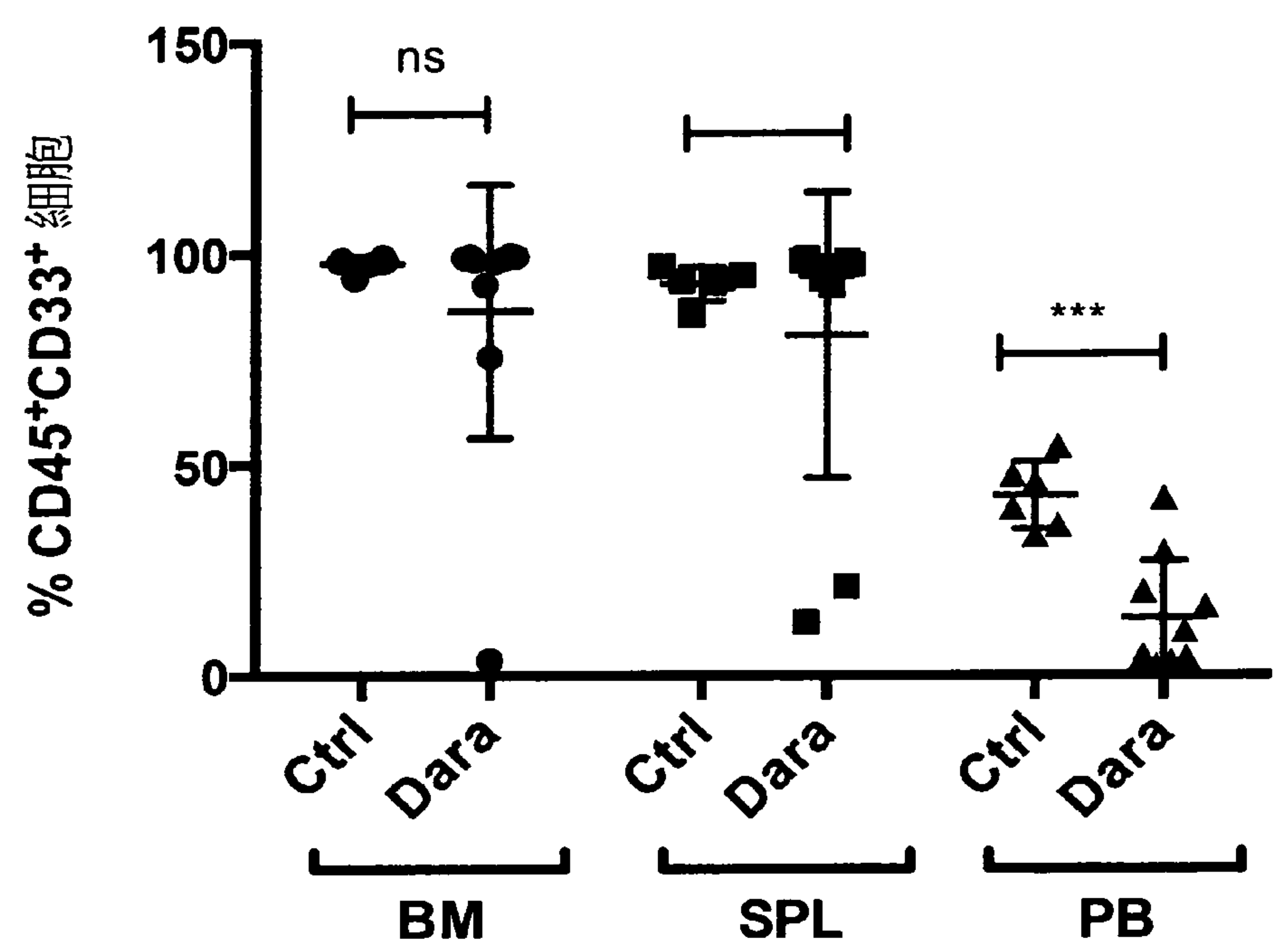


圖2B

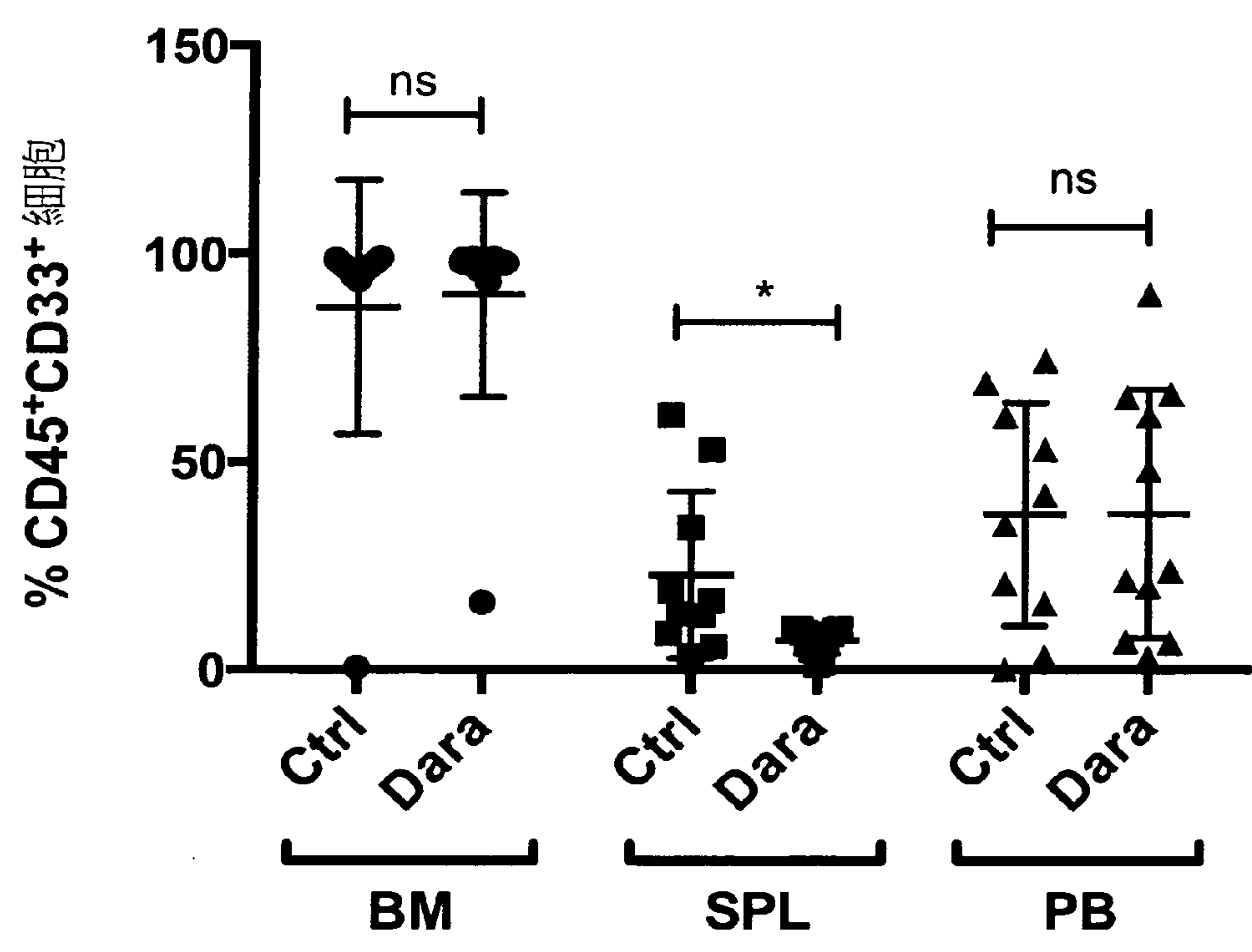


圖2C

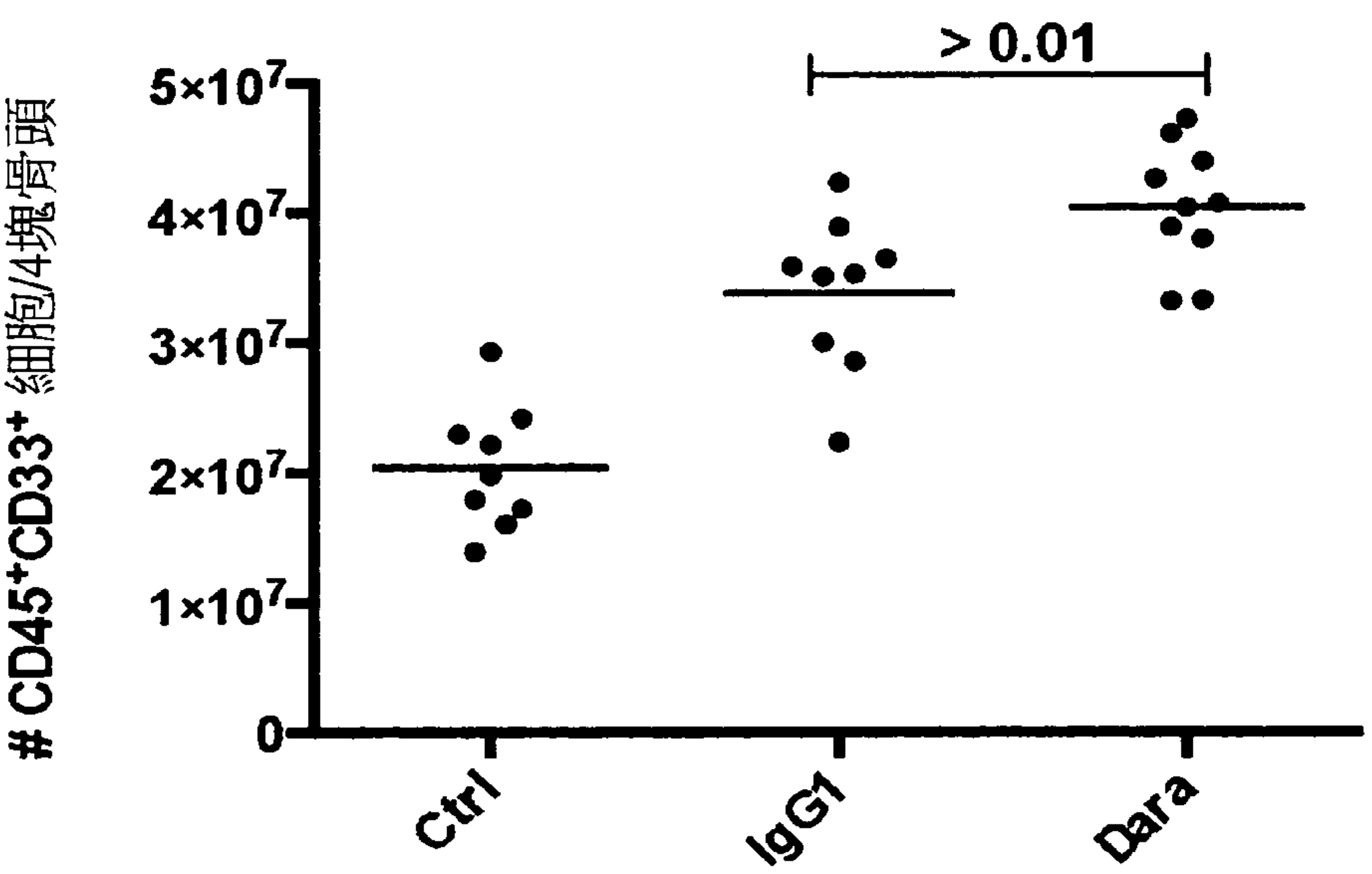
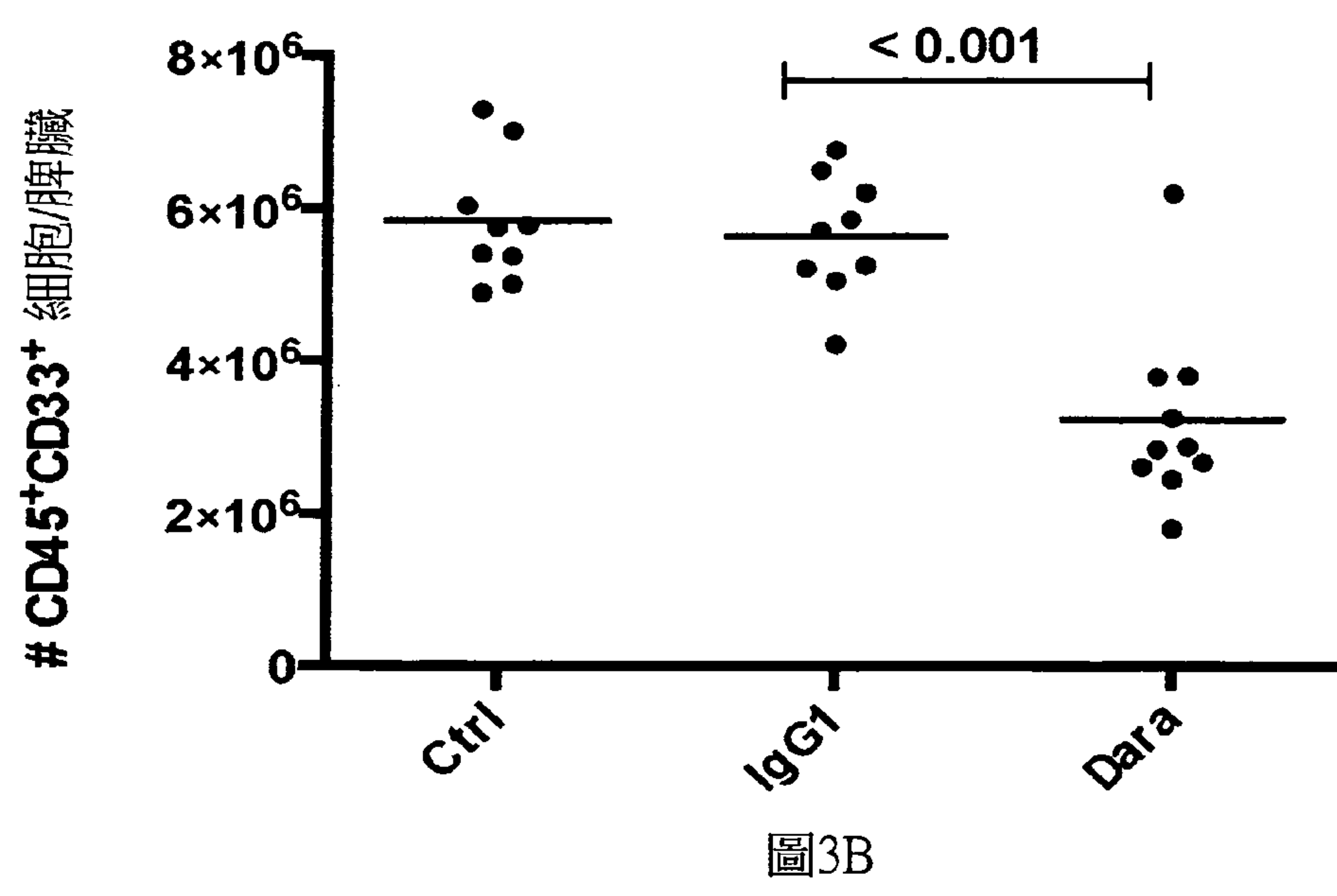


圖3A



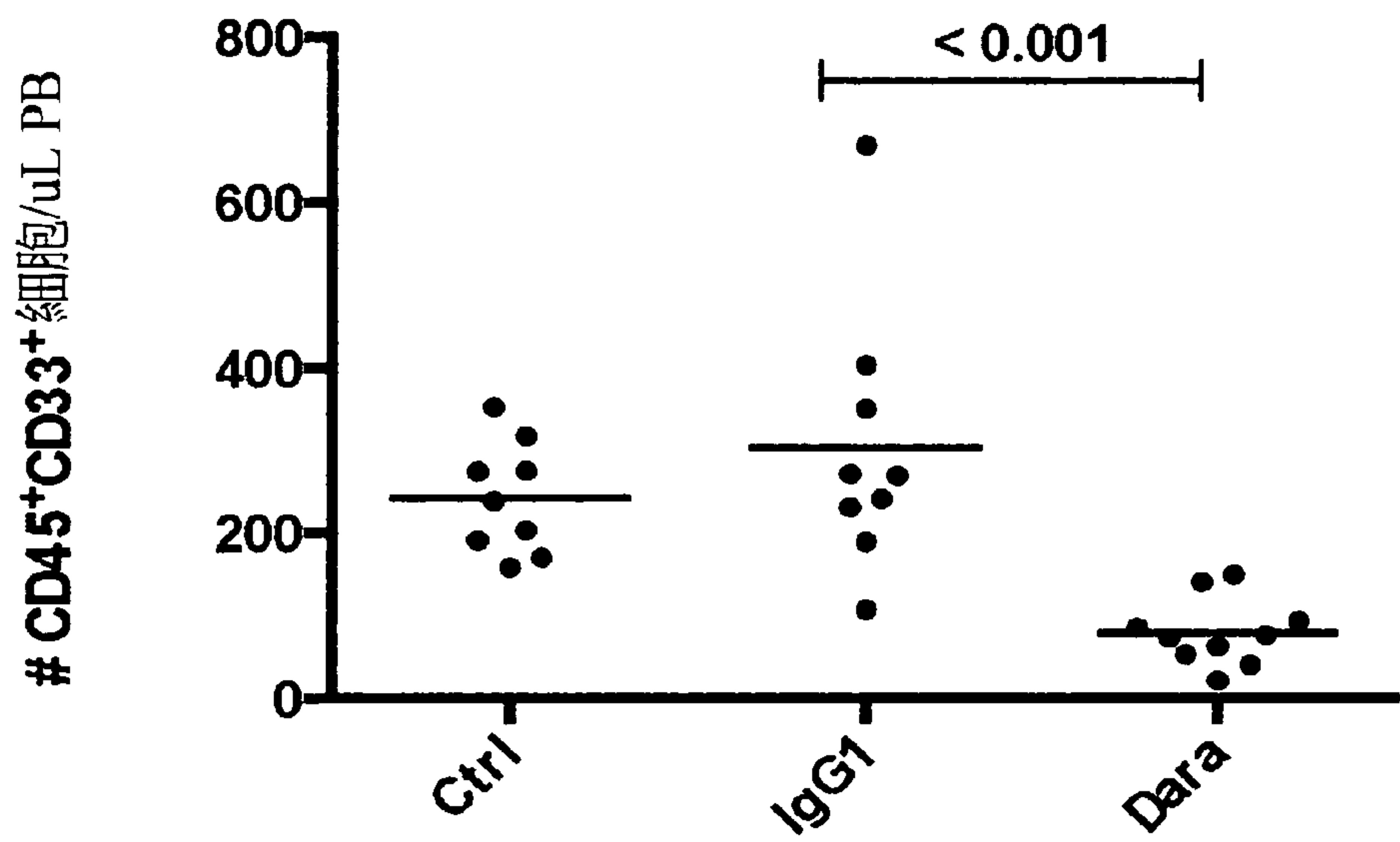


圖3C

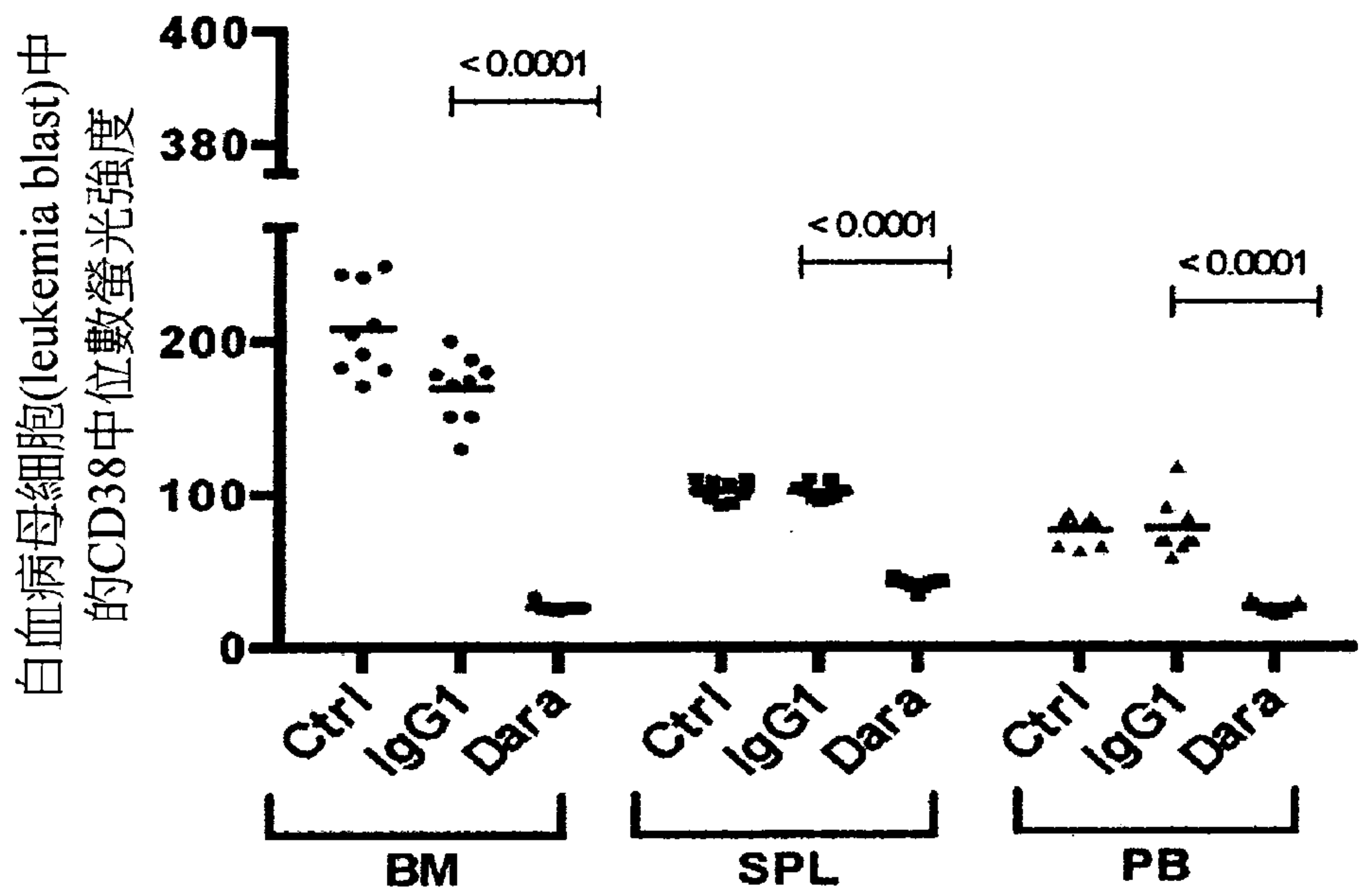


圖4A

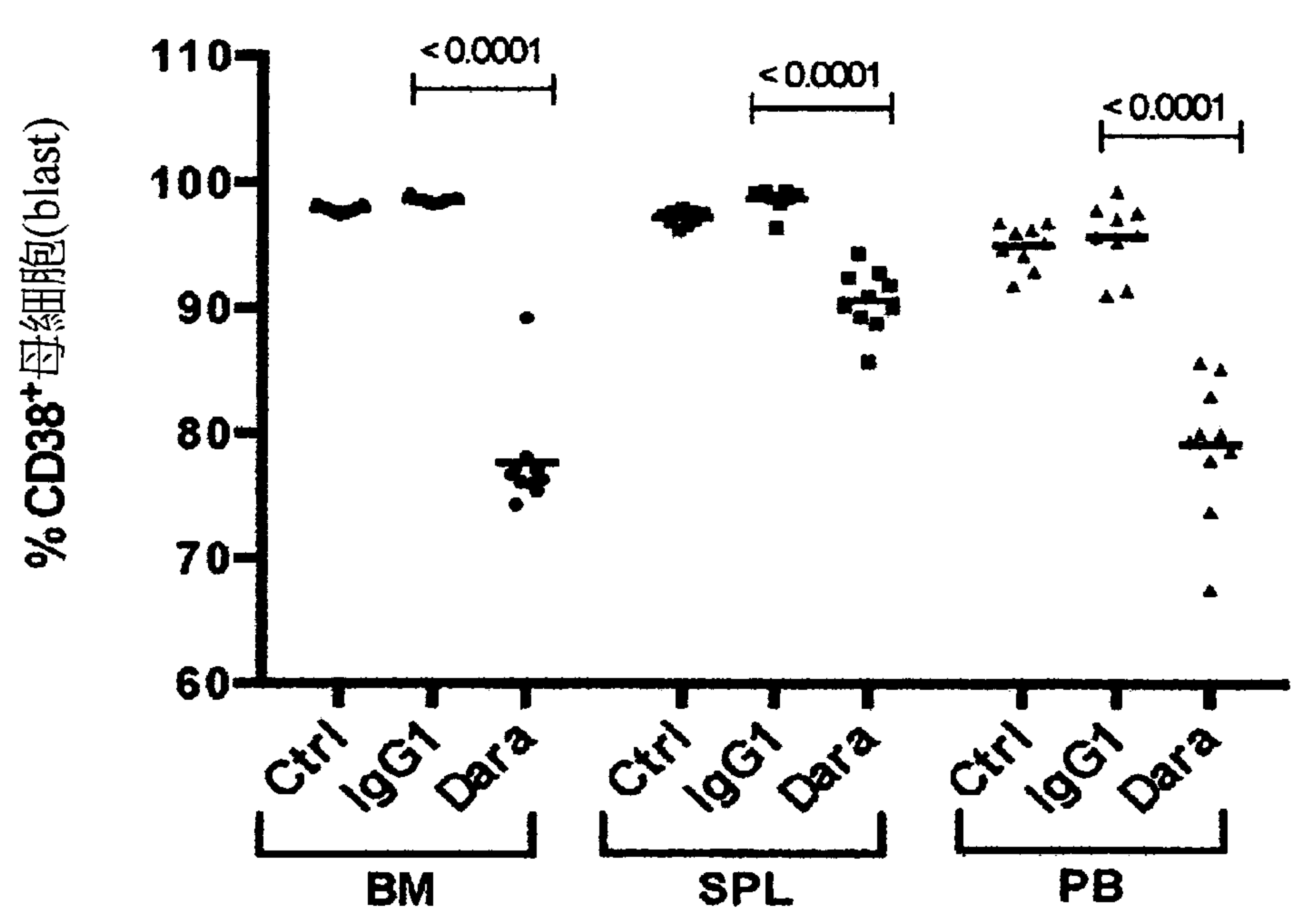


圖4B

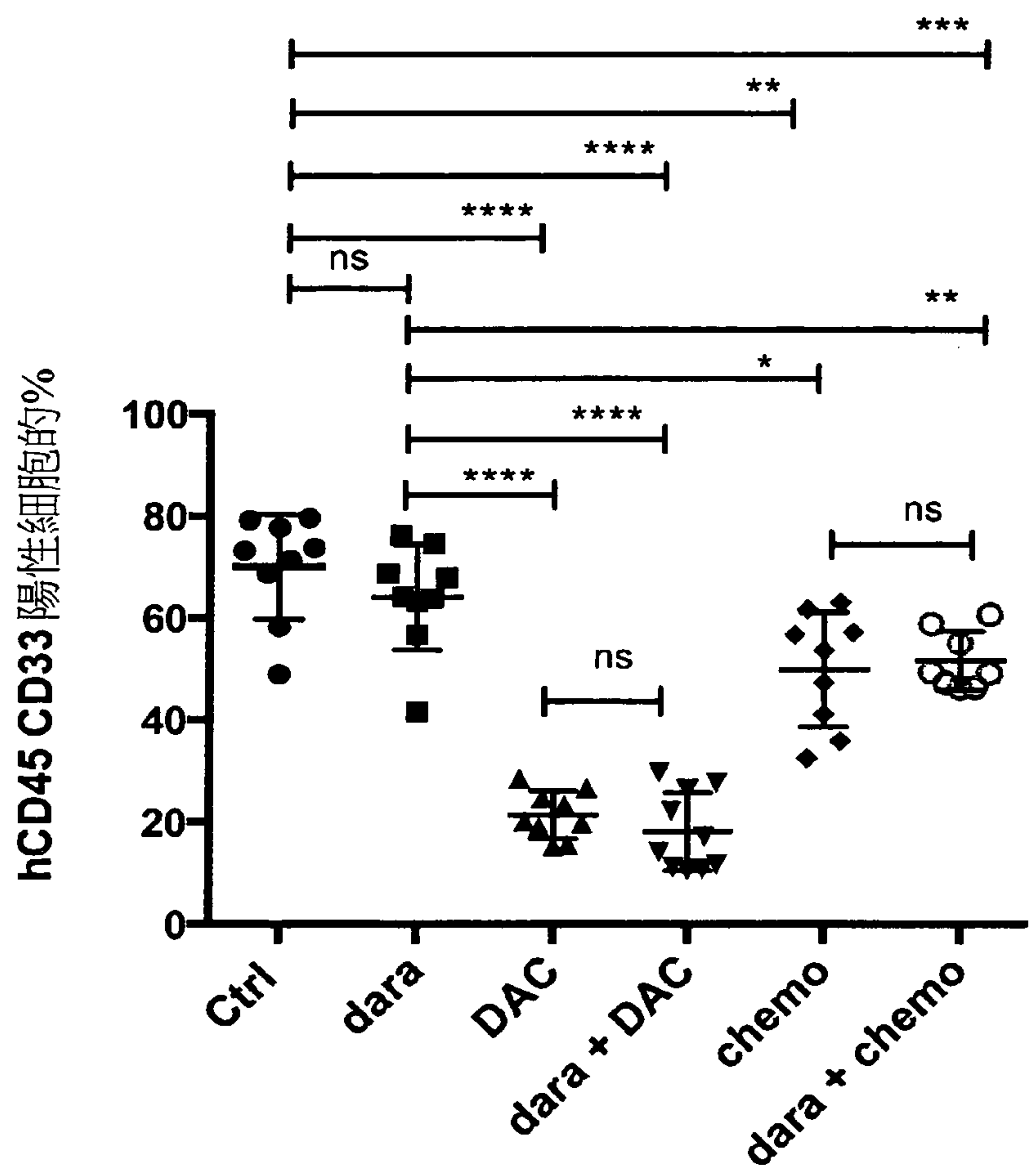


圖5A

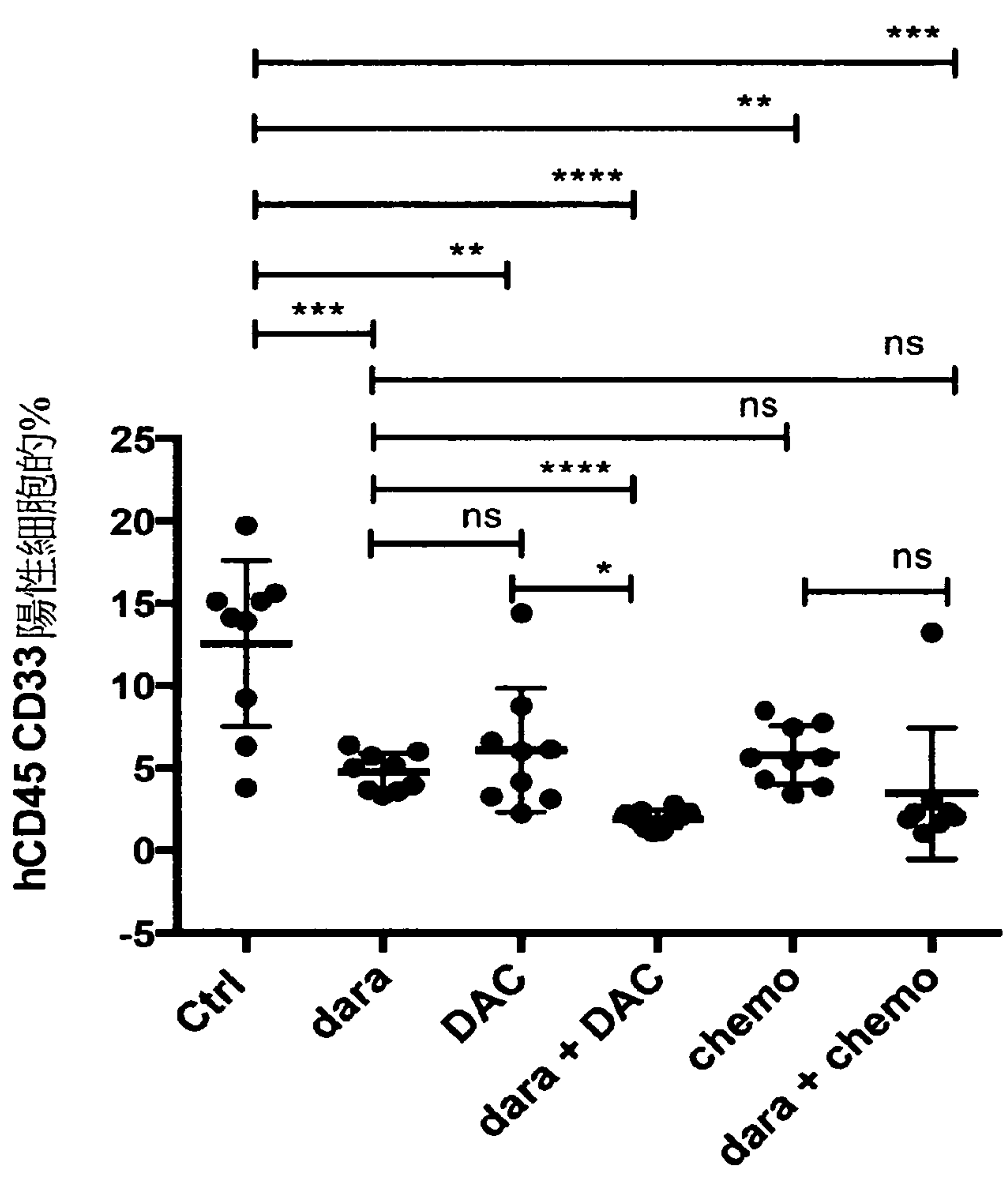


圖5B

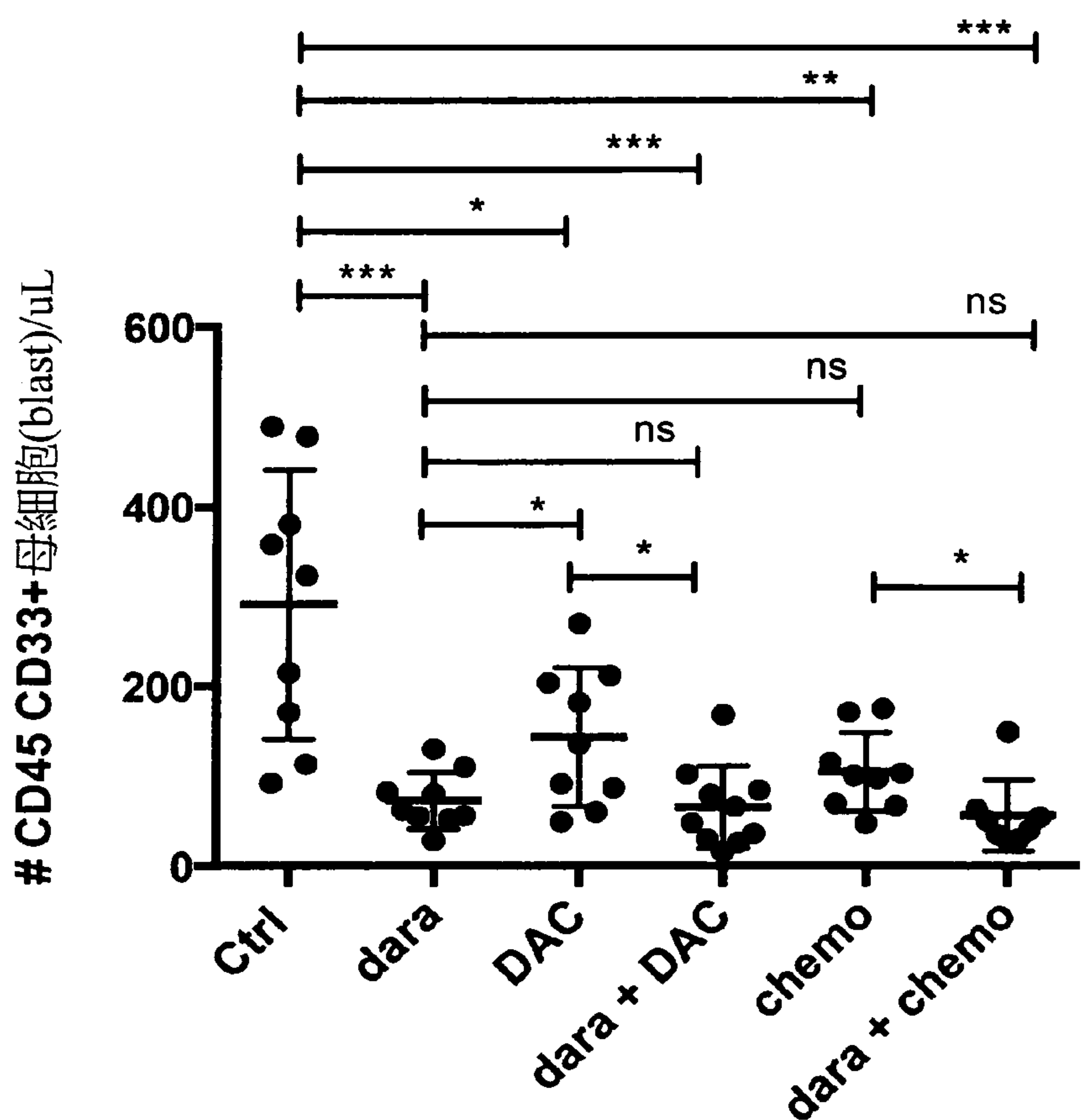


圖5C



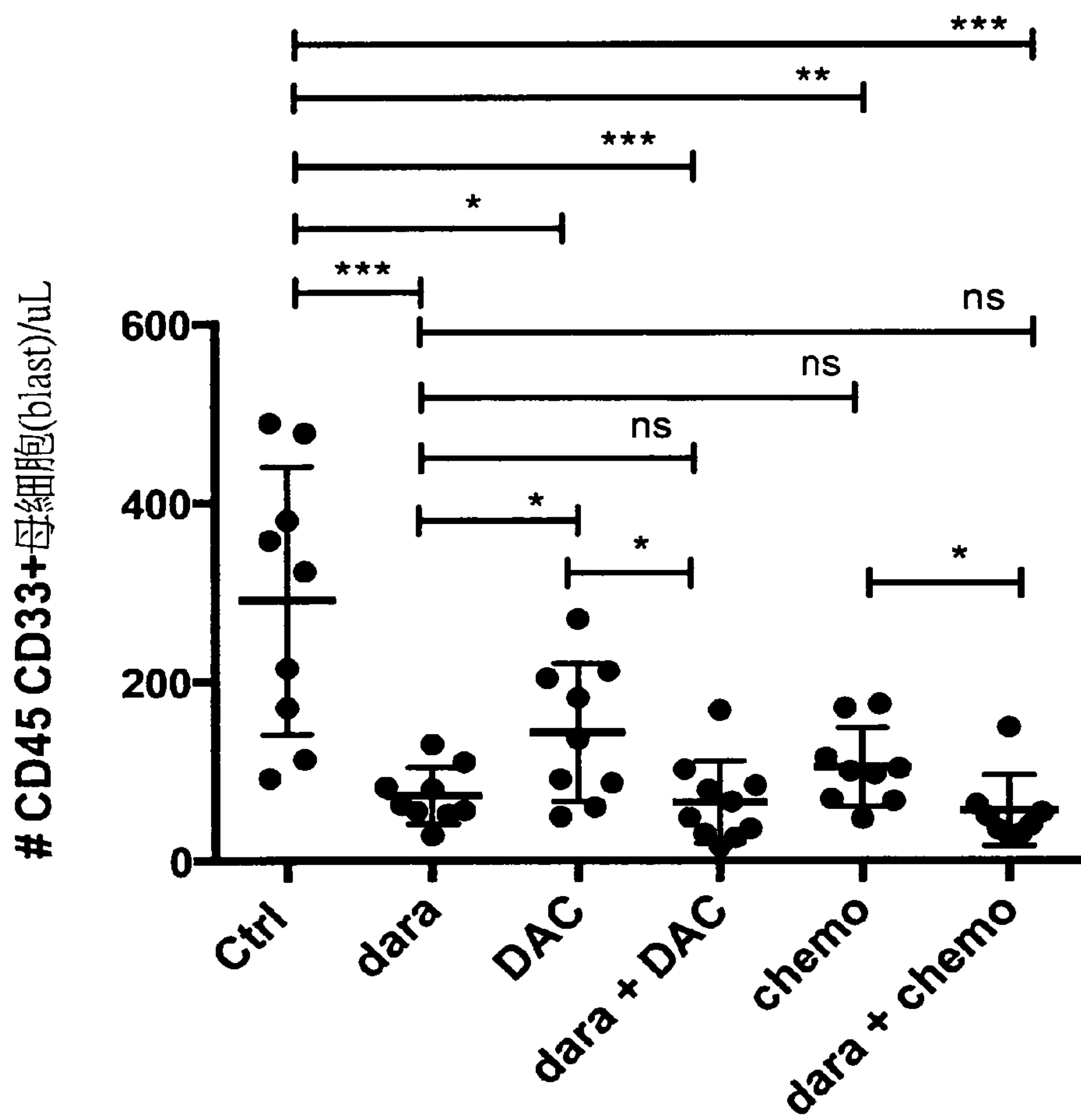


圖6C