201740948

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本 (11)公開編號：TW 201740948 A

(43)公開日： 中華民國 106 (2017) 年 12 月 01 日

(21)申請案號：105134916 (22)申請日： 中華民國 105 (2016) 年 10 月 28 日

(51)Int. Cl.： *A61K31/4965 (2006.01)* *A61K31/573 (2006.01)*
A61K38/47 (2006.01) *A61K39/395 (2006.01)*
C07K16/24 (2006.01) *A61P9/00 (2006.01)*
A61P35/02 (2006.01)

(30)優先權：2016/05/20 美國 15/160,476
2016/05/20 世界智慧財產權組織 PCT/US16/33544

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

(72)發明人：考萊根 查克拉 CHAULAGAIN, CHAKRA (US)；康曼卓 雷蒙 COMENZO, RAYMOND (US)；多西 帕盧 DOSHI, PARUL (US)；馬 迅 MA, XUN (US)；賽瑟 艾咪 SASSER, AMY (US)

(74)代理人：林秋琴；陳彥希；何愛文

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：86 項 圖式數：8 共 140 頁

(54)名稱

用於治療輕鏈型類澱粉變性症及其他ＣＤ３８－陽性血液惡性疾病之抗－ＣＤ３８抗體

ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS AND OTHER CD38-POSITIVE HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

(57)摘要

本發明係關於用抗-CD38 抗體治療輕鏈型類澱粉變性症及其他 CD38-陽性血液惡性疾病的方法。

The present invention relates to methods of treatment of light chain amyloidosis and other CD38-positive hematological malignancies with anti-CD38 antibodies.

201740948

發明摘要

※ 申請案號：105134916

※ 申請日：105/10/28 ※IPC分類：

A61K 31/4965 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
A61K 38/47 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01)
C07K 16/24 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

【發明名稱】（中文/英文）

用於治療輕鏈型類澱粉變性症及其他CD38-陽性血液惡性疾病之抗-CD38抗體

ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS AND OTHER CD38-POSITIVE HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

【中文】

本發明係關於用抗-CD38 抗體治療輕鏈型類澱粉變性症及其他CD38-陽性血液惡性疾病的方法。

【英文】

The present invention relates to methods of treatment of light chain amyloidosis and other CD38-positive hematological malignancies 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】（中文/英文）

用於治療輕鏈型類澱粉變性症及其他CD38-陽性血液惡性疾病之抗-CD38抗體

ANTI-CD38 ANTIBODIES FOR TREATMENT OF LIGHT CHAIN AMYLOIDOSIS AND OTHER CD38-POSITIVE HEMATOLOGICAL MALIGNANCIES

【相關申請案之交互參照】

【0001】 本申請案主張於 2016 年 5 月 20 日申請的美國專利申請案第 15/160,476 號及於 2016 年 5 月 20 日申請的國際專利申請案第 PCT/US16/33544 號之優先權，其全文內容係以引用方式併入本文中。

【技術領域】

【0002】 本發明係關於治療輕鏈型類澱粉變性症及其他 CD38-陽性血液惡性疾病之方法。

【先前技術】

【0003】 B 細胞惡性疾病包括 B 細胞慢性淋巴球性白血病、被套細胞淋巴瘤、伯奇氏淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤、多發性骨髓瘤、霍奇金氏淋巴瘤、毛細胞白血病、原發性滲出性淋巴瘤、及 AIDS 相關之非霍奇金氏淋巴瘤。B 細胞惡性疾病構成超過 85%之確診淋巴瘤。

【0004】 多發性骨髓瘤(MM)之特徵在於分泌性漿細胞在骨髓中之潛在積累，該等漿細胞具有低增生率及延長的壽命。疾病最終攻擊骨骼與骨髓，而導致遍及骨骼系統的多發性腫瘤與病變。所有癌症的大約 1%及所有血液惡性疾病之略多於 10%可歸因於多發性骨髓瘤。多發性骨髓瘤之發病率在老齡人口中增加，診斷時之中位數年齡係約 61 歲。

【0005】 輕鏈型類澱粉變性症(AL)（亦稱為全身性類澱粉變性症）係純系漿細胞病症(clonal plasma cell disorder)，其中錯誤折疊之免疫球蛋白輕鏈型之片段沉積在組織中。骨髓中之單株漿細胞產生錯誤折疊之免疫球蛋白輕鏈，該等輕鏈在組織中積累並在重要器官中引起毒性，導致器官衰竭及死亡（Comenzo 等人，Leukemia 26:2317-25, 2012）。臨床特徵取決於所涉及的器官；類澱粉變性症常常出現在腎、心臟、皮膚、神經系統及軟組織（如舌中）（Merlini 及 Belotti，NEJM, 349:583-596, 2003），導致白蛋白尿及腎衰竭、心衰竭、心律不整、心源性猝死、肝腫大、腹脹、早飽、感覺異常、感覺不良、直立性低血壓、便秘、或腹瀉（Chaulagain 及 Comenzo；Curr Hematol Malig Rep 8:291-8, 2013）。

【0006】 CD38 係 II 型膜蛋白，其在受體媒介之黏附及傳訊中起作用，並且藉由其胞外酶活性來媒介鈣調動，對從 NAD^+形成環狀 ADP-核糖(cADPR)進行催化，並且亦將 cADPR 水解成 ADP-核糖(ADPR)。CD38 媒介細胞介素分泌及淋巴細胞之活化及增生（Funaro 等人，J Immunology 145:2390-6, 1990；Guse 等人，Nature 398:70-3,

1999)，並且藉由其 NAD 糖水解酶活性來調控細胞外 NAD^+水準，該等 NAD^+水準涉及調節調控性 T 細胞區室（Adriouch 等人，14:1284-92, 2012；Chiarugi 等人，Nature Reviews 12:741-52, 2012)。

【0007】 CD38 在多發性骨髓瘤惡性漿細胞上表現，並且涉及各種血液惡性疾病。

【0008】 目前針對輕鏈型類澱粉變性症及多發性骨髓瘤之治療包括具有或不具有自體幹細胞移植的各種化療劑。然而，此兩種疾病在很大程度上仍然是不可治癒的。因此，需要用於多發性骨髓瘤及輕鏈型類澱粉變性症之額外治療劑。

【發明內容】

【0009】 本發明提供了治療患有 CD38-陽性血液惡性疾病之病患的方法，包含投予有彼之需要的該病患抗-CD38 抗體一段足以治療 CD38-陽性血液惡性疾病的時間，其中該病患正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。

【0010】 本發明亦提供了治療患有輕鏈型類澱粉變性症(AL)之病患的方法，包括對有彼之需要的該病患投予抗-CD38 抗體一段足以治療 AL 之時間。

【0011】 本發明亦提供了治療患有輕鏈型類澱粉變性症(AL)之病患的方法，包括投予有彼之需要的該病患抗-CD38 抗體一段足以治療 AL 之時間，其中該病患正接受造血幹細胞移植(HSCT)。

【圖式簡單說明】

【0012】

圖 1 顯示了新確診 AL 病患（n=16 名具有 AL 之病患，GEO GSE24128)之 $CD138^+$純系漿細胞之轉錄譜中 CD38、CD32B、IL6R、gp130、及 CD16 之相對表現。LnQLE：表現之定量水準之自然對數。

圖 2 顯示了幹細胞移植(SCT)後 3 週 AL 病患周邊血液中單核細胞之 NK 細胞的百分比(%)。

圖 3 顯示 CD38 在 $CD34^+$造血先驅細胞上表現。

圖 4A 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對解凍之冷凍保存之未經選擇之動員血液先驅細胞的增生沒有影響，藉由與同型對照相比，先驅細胞在 500 ng 或 1000 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）存在下形成相似數量之集落的能力來進行評估。在該測定中，在 DARZALEX™ (達拉單抗)（達拉單抗(daratumumab)）、同型對照、或無抗體對照存在下在甲基纖維素中培養 14 天後評估集落形成單位粒細胞-巨噬細胞(granulocyte-macrophage, CFU-GM)，並將形成之集落%隨無抗體對照之變動加以作圖。* $p < 0.05$，成對 t 測試。所有測定重複三次進行，並且使用來自 3 個不同病患之先驅細胞樣品進行 3 個獨立實驗。數據顯示平均值+/- SD。

圖 4B 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對解凍之冷凍保存之未經選擇之動員血液先驅細胞的增生沒有影響，藉由與同型對照相比，先驅細胞在 500 ng 或 1000 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）存在下形成相似數量

之集落的能力來進行評估。在該測定中，在 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）、同型對照、或無抗體對照存在下在甲基纖維素中生長 14 天後評估母細胞形成單位紅血球(blast forming unit erythroid, BFU-E)，並將形成之集落%隨無抗體對照之變動加以作圖。所有測定重複三次進行，並且使用來自 3 個不同病患之先驅細胞樣品進行 3 個獨立實驗。數據顯示平均值+/- SD。

圖 5A 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對新鮮的未經選擇之動員血液先驅細胞的增生沒有影響，藉由與同型對照相比，其在 500 ng 或 1000 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）存在下在甲基纖維素中形成相似數量之集落的能力來進行評估。在第 14 天測量作為 CFU-GM 之集落形成，並將形成之集落%隨無抗體對照之變動加以作圖。所有測定重複三次進行，並且使用來自 3 個不同病患之先驅細胞樣品進行 3 個獨立實驗。數據顯示平均值+/- SD。

圖 5B 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對新鮮的未經選擇之動員血液先驅細胞的增生沒有影響，藉由與同型對照相比，其在 500 ng 或 1000 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）存在下在甲基纖維素中形成相似數量之集落的能力來進行評估。在第 14 天測量作為 BFU-E 之集落的形成，並將形成之集落%隨無抗體對照之變動加以作圖。所有測定重複三次進行，並且使用來自 3 個不同病患之先驅細胞樣品進行 3 個獨立實驗。數據顯示平均值+/- SD。

圖 6A 顯示儘管在細胞上有高度 CD38 表現，但是 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）不藉由 CDC 來殺滅 CD34 經選擇之造血先驅細胞。將 $CD34^+$細胞與無抗體(CTL)、具有 500 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）(Dara)或 500 ng/ml 同型對照(Iso)的高補體血清一起培養 1 小時，之後將細胞接種在半固體培養基上。在第 14 天測量每 500 個 CD34 經選擇之細胞作為 CFU-GM 之集落形成。結果來自對於 1 名具有 MM 之病患及 2 名具有 AL 之病患的細胞之三次重複測定。

圖 6B 顯示儘管在細胞上有高度 CD38 表現，但是 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）不藉由 CDC 來殺滅 CD34 經選擇之造血先驅細胞。將 $CD34^+$細胞與無抗體(CTL)、具有 500 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）(Dara)或 500 ng/ml 同型對照(Iso)的高補體血清一起培養 1 小時，之後將細胞接種在半固體培養基上。在第 14 天測量每 500 個 CD34 經選擇之細胞作為 BFU-E 之集落形成。在具有 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）之孔盤中有更多 BFU-E，其達到統計學顯著性。結果來自對於 1 名具有 MM 之病患及 2 名具有 AL 之病患的細胞之三次重複測定。(* $p<0.01$)。

圖 7A 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對新鮮 CD34 經選擇之粒細胞-單核細胞先驅細胞沒有不利影響。如所示，將經單離之 $CD34^+$細胞在不含下列的培養基中培養：抗體（CTL；對照）、DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）

(Dara)、或同型對照(Iso)，以 500 ng/ml 或 1000 ng/ml，如指示。將細胞置於甲基纖維素中，並在第 14 天測量每 500 個 CD34 經選擇之細胞的作為 CFU-GM 之集落形成。結果來自對於 1 名具有 MM 之病患及 2 名具有 AL 之病患的細胞之三次重複測定。

圖 7B 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對新鮮 CD34 經選擇之紅細胞先驅細胞沒有不利影響。將經單離之 CD34-細胞在不含下列的培養基中培養：抗體（CTL；對照）、含有 500 ng/ml 或 1000 ng/ml 之（達拉單抗(daratumumab)）或同型對照(Iso)。將細胞置於甲基纖維素中，並在第 14 天測量每 500 個 CD34 經選擇之細胞的作為 BFU-E 之集落形成。結果來自對於 2 名具有 MM 之病患及 1 名具有 AL 之病患的細胞之三次重複測定。*p<0.02。

圖 8 顯示 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）媒介之 ADCC 受 FCγRIIIa-158aa 多形性的影響。具有 158V/V (V/V)及 158F/V (F/V)基因型之病患與具有 158F/ F(F/F)基因型之病患相比時，表現出提高的反應率（垂直線係每組之中位數，P <0.05，Mann Whitney，雙尾）。

【實施方式】

【0013】 「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 GenBank 登錄號 NP_001766 及 SEQ ID NO: 1 中顯示之胺基酸序列。眾所周知的是，CD38 係單程 II 型膜蛋白，其具有代表胞質域之胺基

酸殘基 1 至 21，代表跨膜域之胺基酸殘基 22 至 42，及代表 CD38 之胞外域的殘基 43 至 300。

SEQ ID NO: 1

MANCEFSPVSGDKPCCRLSRRAQLCLGVSILVLILVVVLAVVVPR
WRQQWSGPGTTKRFPETVLARCVKYTEIHPEMRHVDCQSVWDAF
KGAFISKHPCNITEEDYQPLMKLGTQTVPCNKILLWSRIKDLAHQF
TQVQRDMFTLEDTLLGYLADDLTWCGEFNTSKINYQSCPDWRKD
CSNNPVSVFWKTVSRRFAEAACDVVHVMLNGSRSKIFDKNSTFGS
VEVHNLQPEKVQTLEAWVIHGGREDSRDLCQDPTIKELESIISKRN
IQFSCKNIYRPDKFLQCVKNPEDSSCTSEI

【0014】 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、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。

【0015】 免疫球蛋白可分為五大類，即 IgA、IgD、IgE、IgG 及 IgM，取決於重鏈恆定域(constant domain)胺基酸序列。IgA 及 IgG 係進一步次分為下列同型(isotype)：IgA_1、IgA_2、IgG_1、IgG_2、IgG_3 及 IgG_4。任何脊椎動物物種的抗體輕鏈可分派為兩種截然不同類型（即 kappa (κ)及 lambda (λ)）之一者，視其等恆定域的胺基酸序列而定。

【0016】 「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，Nature 341:544- 6, 1989），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建構體所表現之情況下則會進行分子間配對，以形成單價抗原結合部位，諸如單鏈 Fv (scFv)或雙價抗體(diabody)；例如描述於下列中者：國際專利公開號 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。

【0017】「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。

【0018】 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)；「超變異區」(Hypervariable region)、「HVR」、或「HV」（三個在 VH (H1, H2, H3)且三個在 VL (L1, L2, L3)）係指如 Chothia 及 Lesk 所定義般在結構上係超變異(hypervariable)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)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。

【0019】 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）。

【0020】 「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。

【0021】 「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。

【0022】 「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 U.S. Pat. Publ. No. 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。

【0023】 「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。

【0024】 人類抗體包含「衍生自(derived from)」人源序列的重及/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或大鼠），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。

【0025】 經單離之人化抗體可為合成的。人類抗體若衍生自人類免疫球蛋白序列，則可使用諸如合併有合成 CDR 之噬菌體呈現(phage display)及/或合併有合成架構的系統來產生，或者可在體外進行基因突變以改良抗體性質，從而得到在體內(in vivo)人類抗體生殖系貯庫(repertoire)內不會天然存在的抗體。

【0026】 「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；及藉由涉及將人類免疫球蛋白基因序列剪接到其他免疫球蛋白基因序列的任何其他手段製備、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。

【0027】 「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。「單株抗體」因此係指在各重鏈及各輕鏈中具有單一胺基酸組成之抗體群，除了可能熟知的變更，諸如自抗體重鏈移除 C 端離胺酸。在抗體群內，單株抗體可具有異質性醣基化。單株抗體可係單特異性或多特異性，或單價、二價、或多價。雙特異性抗體係包括在用語單株抗體中。

【0028】 「表位(epitope)」係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(noncontiguous)胺基酸。針對非鄰接表位，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。

【0029】 「變異體(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。

【0030】 「組合(in combination with)」意指二或更多種治療劑可一起以混合物形式投予至對象、可同時以單劑投予或以任何順序以單劑依序投予。

【0031】 「治療（treat 或 treatment）」係指治療性處理，其中目的係在於減緩（減輕）非所欲的生理變化或疾病，或在治療過程中提供有益或所欲的臨床結果。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對象之預期存活而延長存活。那些需要治療的對象包括那些已經患有不想要的生理變化或疾病的對象，以及那些易患有該生理變化或疾病的對象。

【0032】 「抑制生長(inhibit growth)」（例如提及細胞（諸如腫瘤細胞）時）係指當細胞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媒介的細胞毒性(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、或透過細胞增生的抑制。

【0033】 「治療有效量(therapeutically effective amount)」係指達到所欲治療成果所需之劑量及時間量的有效量。治療有效量可依不同因素而異，諸如對象之疾病狀態、年齡、性別、及體重、以及治療劑或治療劑的組合在對象中引發所欲反應的能力。有效量的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。

【0034】 「病患(Patient)」包括任何人類或非人類動物(nonhuman animal)。「非人類動物」包括所有脊椎動物，例如哺乳動物及非哺乳動物，例如非人類靈長類動物、綿羊、狗、貓、馬、牛、雞、兩棲動物、爬行動物等。用語「病患」及「對象」在本文中可互換使用。

【0035】 本發明提供了用抗-CD38 抗體來治療正接受造血幹細胞移植的患有 CD38-陽性血液惡性疾病之病患的方法，該抗-CD38 抗體不會殺滅（例如媒介殺滅）移植物內之 $CD34^+$造血幹細胞，該等$CD34^+$造血幹細胞亦為 CD38-陽性的。本發明亦提供了用於治療患有輕鏈型類澱粉變性症之病患的方法。本發明至少部分基於以下發現：抗-CD38 抗體 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）可有效地殺滅 AL 漿細胞，但不殺滅從患有輕鏈型類澱粉變性症或多發性骨髓瘤之病患中單離的 $CD38^+CD34^+$造血幹細胞，從而允許使用 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）及造血幹細胞移植的組合治療。

【0036】 本發明之方法可用來治療屬於任何分類之動物病患。此等動物之實例包括哺乳動物，諸如人、鼠、犬、貓及農畜(farm animal)。

【0037】 本發明提供了治療患有 CD38-陽性血液惡性疾病之病患的方法，包含投予有彼之需要的該病患抗-CD38 抗體一段足以治療 CD38-陽性血液惡性疾病的時間，其中該病患正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。

【0038】 「CD38-陽性血液惡性疾病」係指一種血液惡性疾病，其特徵在於存在表現 CD38 之腫瘤細胞，包括白血病、淋巴瘤、骨髓瘤、及漿細胞病症。CD38 陽性血液惡性疾病之實例包括前體 B 細胞淋巴母細胞性白血病/淋巴瘤與 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤、急性前骨髓細胞性白血病、急性淋巴母細胞性白血病與成熟 B 細胞腫瘤，諸如 B 細胞慢性淋巴球性白血病(CLL)/小淋巴球性淋巴瘤(SLL)、B 細胞急性淋巴球性白血病、B 細胞前淋巴球性白血病、淋巴球漿細胞性淋巴瘤、被套細胞淋巴瘤(MCL)、濾泡性淋巴瘤(FL)（包括低級別、中級別、及高級別 FL）、皮膚濾泡中心淋巴瘤、邊緣區 B 細胞淋巴瘤（MALT 型、結型、及脾型）、髮樣細胞白血病、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、伯奇氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma, BL)、漿細胞瘤、多發性骨髓瘤(MM)、漿細胞白血病、移植後淋巴增生性病症、瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)、漿細胞白血病、退行性大細胞淋巴瘤(ALCL)、及輕鏈型類澱粉變性症(AL)。

【0039】 本文所用之「漿細胞病症」係指特徵為純系漿細胞之病症，包括多發性骨髓瘤、輕鏈型類澱粉變性症、及瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。輕鏈型類澱粉變性症及瓦爾登斯特倫氏巨球蛋白血症可獨立地於多發性骨髓瘤而發生。其等亦可以與多發性骨髓瘤同時存在，並且在發展多發性骨髓瘤之前或之後發展。

【0040】 因此，「CD-38 陽性血液惡性疾病」及「漿細胞病症」之定義可為部分重疊的。

【0041】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係輕鏈型類澱粉變性症(AL)。

【0042】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係多發性骨髓瘤(MM)。

【0043】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係瓦登斯特隆巨球蛋白血症。

【0044】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)。

【0045】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係非霍奇金氏淋巴瘤。

【0046】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係急性淋巴母細胞性白血病(ALL)。

【0047】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係濾泡性淋巴瘤(FL)。

【0048】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係伯奇氏淋巴瘤(BL)。

【0049】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係被套細胞淋巴瘤(MCL)。

【0050】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係漿細胞病症。

【0051】 在一些實施例中，CD38 陽性血液惡性疾病係輕鏈型類澱粉變性症(AL)、多發性骨髓瘤(MM)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、伯奇氏淋巴瘤(BL)、濾泡性淋巴瘤(FL)、或被套細胞淋巴瘤(MCL)。

【0052】 例示性 B 細胞非霍奇金氏淋巴瘤係淋巴瘤樣肉芽腫病、原發性滲出性淋巴瘤、血管內大 B 細胞淋巴瘤、縱膈大 B 細胞淋巴瘤、重鏈疾病（包括 γ、μ、及 α 疾病）、經由具免疫抑制劑之療法誘導的淋巴瘤（諸如經環孢靈素(cyclosporine)誘導之淋巴瘤及經胺甲喋呤(methotrexate)誘導之淋巴瘤）。

【0053】 在一些實施例中，涉及表現 CD38 之細胞的病症係霍奇金氏淋巴瘤。

【0054】 其他涉及表現 CD38 之細胞的病症實例包括衍生自 T 細胞與 NK 細胞的惡性疾病，該等惡性疾病包括成熟 T 細胞與 NK 細胞腫瘤，該等腫瘤包括 T 細胞前淋巴球性白血病、T 細胞大顆粒淋巴球性白血病、侵襲性 NK 細胞白血病、成人 T 細胞白血病/淋巴瘤、結外 NK/T 細胞淋巴瘤（鼻型）、78 腸病型 T 細胞淋巴瘤、肝脾性 T 细胞淋

巴瘤、皮下脂膜炎樣 T 細胞淋巴瘤、胚母 NK 細胞淋巴瘤、蕈狀肉芽腫/Sezary 症候群、原發性皮膚 CD30 陽性 T 細胞淋巴增生性病症（原發性皮膚退行性大細胞淋巴瘤(C-ALCL)、淋巴瘤樣丘疹病、臨界病變）、血管免疫母細胞性 T 細胞淋巴瘤、周邊 T 細胞淋巴瘤非特指型、及退行性大細胞淋巴瘤。

【0055】 衍生自骨髓細胞的惡性疾病之實例包括急性骨髓性白血病（包括急性前骨髓細胞性白血病）、及慢性骨髓增生性疾病（包括慢性骨髓性白血病）。

【0056】 本發明亦提供了治療患有輕鏈型類澱粉變性症(AL)之病患的方法，包含對有彼之需要的該病患投予抗-CD38 抗體一段足以治療 AL 之時間。

【0057】 本發明亦提供了治療患有輕鏈型類澱粉變性症之病患的方法，包含對有彼之需要的該病患投予抗-CD38 抗體一段足以治療輕鏈型類澱粉變性症之時間，其中該病患正接受造血幹細胞移植(HSCT)。

【0058】 本發明亦提供了治療患有多發性骨髓瘤之病患的方法，包括對有彼之需要的該病患投予抗-CD38 抗體一段足以治療多發性骨髓瘤之時間，其中該病患正接受造血幹細胞移植(HSCT)。

【0059】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體與包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38。

【0060】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體至少結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的區域 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2)及區域 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)。

【0061】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體分別包含 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的重鏈互補決定區(HCDR)1、HCDR2、及 HCDR3。

【0062】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體分別包含 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的輕鏈互補決定區(LCDR)1、LCDR2、及 LCDR3。

【0063】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體分別包含 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3，以及分別 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR2、及 LCDR3。

【0064】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的重鏈可變區(VH)胺基酸序列及與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性的輕鏈可變區(VL)胺基酸序列。

【0065】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL。

【0066】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體含有包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性之胺基酸序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性之胺基酸序列的輕鏈。

【0067】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 之重鏈及 SEQ ID NO: 13 之輕鏈。

【0068】 抗體之表位包括具有 SEQ ID NO: 2 或 SEQ ID NO: 3 中所示序列的一些或全部殘基。在一些實施例中，抗體表位包含人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)之 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。在一些實施例中，抗體表位包含人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)之 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。在一些實施例中，抗體表位包含人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)之 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。

【0069】 一種結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區的例示性抗體係 DARZALEX™（達拉單抗）。

【0070】 可用於本發明方法的例示性抗-CD38 抗體係 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）。DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）包含分別示於 SEQ ID NO: 4 及 5 中的重鏈可變區(VH)及輕鏈可變區(VL)胺基酸序列，分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的重鏈 CDR：HCDR1、HCDR2、及 HCDR3，以及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的輕鏈 CDR：LCDR1、LCDR2、及 LCDR3，且係 IgG1/κ 亞型並描述於美國專利第 7,829,693 號中。DARZALEX™（達

拉單抗(daratumumab)）的重鏈胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 12 中，且輕鏈胺基酸序列係顯示於 SEQ ID NO: 13 中。

【0071】 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 DARZALEX™（DARZALEX™ 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 細胞與未標記的參考抗體於 4℃培養 15 分鐘，然後與過量的螢光標記測試抗體於 4℃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，CD38 的細胞外域可經包覆於 ELISA 盤之表面上。可將過量的未標記參考抗體加入約 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))的鏈親和素(streptavidine)來偵測該生物素化測試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，顯而易見的是參考抗體可係標記的且該測試抗體可係未標記的。當參考抗體抑止測試抗體結合至 CD38，或測試抗體抑止參考抗體結合至 CD38 達至少 80%，例如 81%、82%、83%、84%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、或 100%時，測試抗體與參考抗體競爭。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。

【0072】結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區的抗體可例如藉由以下方式產生：使用標準方法且如本文中所述以具有 SEQ ID NO: 2 及 3 中所示之胺基酸序列的胜肽免疫小鼠，且使用例如 ELISA 或突變誘發研究以表徵用於結合至胜肽的所得抗體。

SEQ ID NO: 2

SKRNIQFSCKNIYR

SEQ ID NO: 3

EKVQTLEAWVIHGG

SEQ ID NO: 4

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGL
EWVSA
ISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYFC
AKDK
ILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 5

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL
LIYD

ASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPPT

FGQ

GTKVEIK

SEQ ID NO: 6

SFAMS

SEQ ID NO: 7

AISGSGGGTYYADSVKG

SEQ ID NO: 8

DKILWFGEPVFDY

SEQ ID NO: 9

RASQSVSSYLA

SEQ ID NO: 10

DASNRAT

SEQ ID NO: 11

QQRSNWPPTF

SEQ ID NO: 12

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFNSFAMSWVRQAPGKGL
EWVSAISGSGGGTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED
TAVYFCAKDKILWFGEPVFDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQS
SGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDK
THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD
WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE
MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEQ ID NO: 13

EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRL
LIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN
WPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKA
DYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0073】 可用於本發明方法的其他例示性抗-CD38 抗體係：mAb003，其包含分別為 SEQ ID NO: 14 及 15 的 VH 及 VL 序列並被描述於美國專利第 7,829,693 號中。mAb003 的該 VH 及該 VL 可被表示為 IgG1/κ。

SEQ ID NO: 14

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAFSWVRQAPGQG
LEWMGRVIPFLGIANSAQKFQGRVTITADKSTSTAY
MDLSSLRSEDTAVYYCARDDIAALGPFDYWGQGTLVTVSSAS

SEQ ID NO: 15
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGISSWLAWYQQKPEKAPKS
LIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQP
EDFATYYCQQYNSYPRTFGQGTKVEIK;
mAb024，其包含分別為 SEQ ID NO: 16 及 17 的 VH 及 VL 序列並被描述於美國專利第 7,829,693 號中。mAb024 的該 VH 及該 VL 可被表示為 IgG1/κ。

SEQ ID NO: 16
EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKGSGYSFSNYWIGWVRQMPGKG
LEWMGIIYPHDSDARYSPSFQGQVTFSADKSISTAY
LQWSSLKASDTAMYYCARHVGWGSRYWYFDLWGRGTLVTVSS

SEQ ID NO: 17
EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPGL
LIYDASNRASGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSN
WPLTFGGGTKVEIK

【0074】 MOR-202 (MOR-03087)，其包含分別為 SEQ ID NO: 18 及 19 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: 18

QVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYYMNWVRQAPGKG
LEWVSGISGDPSNTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLY
LQMNSLRAEDTAVYYCARDLPLVYTGFAYWGQGTLVTVSS

SEQ ID NO: 19

DIELTQPPSVSVAPGQTARISCSGDNLRHYYVYWYQQKPGQAPVL
VIYGDSKRPSGIPERFSGSNSGNTATLTISGTQAE
DEADYYCQTYTGGASLVFGGGTKLTVLGQ;

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

SEQ ID NO 20:

QVQLVQSGAEVAKPGTSVKLSCKASGYTFTDYWMQWVKQRPGQ
GLEWIGT
IYPGDGDTGYAQKFQGKATLTADKSSKTVYMHLSSLASEDSAVYY
CARGD
YYGSNSLDYWGQGTSVTVSS

SEQ ID NO: 21:

DIVMTQSHLSMSTSLGDPVSITCKASQDVSTVVAWYQQKPGQSPR

RLIYS

ASYRYIGVPDRFTGSGAGTDFTFTISSVQAEDLAVYYCQQHYSPPY

TFGG

GTKLEIK

【0075】 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。

【0076】 在一些實施例中，AL 係心臟 I 期、心臟 II 期、或心臟 III 期。

【0077】 在一些實施例中，AL 係復發性或難治性的。

【0078】 AL 診斷係由醫生根據例如國家綜合癌症網絡 (http://_www_nccn.org/_professionals/_physician_gls/_f_guidelines_asp#site)可獲得的指導進行。AL 病患由於輕鏈及該等輕鏈錯誤折疊之中間體以澱粉樣纖維形式在重要器官中積累而在各種器官系統中而存在損傷，導致了器官功能障礙及死亡。病患可能在診斷時具有多個器官系統受影響；約三分之一的病患在診斷時具有超過 3 個器官受影響（Chaulagain 及 Comenzo Curr Hematol Malig Rep 8:291-8, 2013）。AL 預後涉及心臟分期，因為即使病患是無症狀的，心臟損傷似乎存在

於所有確診 AL 病患中（Palladini 等人，Blood 116:3426-30, 2010；Kristen 等人，Blood 116: 2455-61, 2010）。基於心臟生物標誌物 N 終端腦利鈉肽前激素(N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide, NT-proBNP)及肌鈣蛋白 T 中之一個、兩個或兩者的存在，AL 病患可以分類為心臟 I、II、或 III 期，參見例如 Comenzo 等人，Leukemia 26:2317-25, 2012。

【0079】 AL 之目前治療選項係殺滅輕鏈免疫球蛋白分泌性漿細胞，並且包括藥劑之組合，例如 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)），環磷醯胺例如 Cytoxan® 或 Neosar®，Alkeran®（黴法蘭(melphalan)），Thalomid®（沙利度胺(thalidomide)），Revlimid®（來那度胺(lenalidomide)）或 Pomalyst®（泊馬度胺(pomalidomide)）以及類固醇(迪皮質醇(dexamethasone))，干擾素 α(IFN-α)及幹細胞移植。高劑量 Alkeran®（黴法蘭(melphalan)）可與幹細胞移植一起使用（參見例如 Anderson 等人，Systemic light chain amyloidosis, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version I.2015, NCCN.org. 2014）。NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)），一種蛋白酶體抑制劑，正在針對治療 AL 來進行評估。NEOD001，一種針對 AL 澱粉樣蛋白之單株抗體，正在針對治療 AL 來進行評估。

【0080】 在一些實施例中，MM 係復發性或難治性的。

【0081】 目前可用的 MM 治療包括化療、幹細胞移植、Thalomid®（沙利度胺(thalidomide)）、Revlimid®（來那度胺(lenalidomide)）、Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）、Kyprolis®（卡

非佐米(carfilzomib))、Farydak®(帕比司他(panobinostat))、Aredia®(帕米膦酸鹽(pamidronate))、及 Zometa®(唑來膦酸)。當前治療方案包括化療劑如 Oncovin®(長春新鹼)、BiCNU®(BCNU,卡莫司汀(carmustine))、Alkeran®(黴法蘭(melphalan))、環磷醯胺、Adriamycin®(多柔比星(doxorubicin))及潑尼松或迪皮質醇(dexamethasone)的組合產生僅約 5%之完全緩解率,並且中位數存活期為從診斷時起約 36 至 48 個月。此外,研究藥物伊紮珠單抗(ixazomib)已經從復發性多發性骨髓瘤病患之關鍵臨床試驗中獲得了正面的結果。使用高劑量化療繼之以自體骨髓或周邊血液單核細胞移植的最近進展已增加完全緩解率及緩解期,但總體存活只有輕微延長,並且沒有獲得治癒之證據。最終,即使是在單獨使用干擾素 α(IFN-α)或在其與類固醇組合的維持療法下,所有 MM 病患皆會復發。

【0082】 可使用各種定性及/或定量方法來判定疾病之復發或難治性質。可能與復發或抵抗相關之症狀係例如病患之健康狀況的下降或停滯,或與血液惡性疾病相關之各種症狀的回復或惡化,及/或癌細胞在身體中從一個位置擴散到其他器官、組織、或細胞。與血液惡性疾病有關的症狀可能根據癌症類型而變化。例如,與 AL 相關之症狀可包括疲勞增加、紫癜、舌增大、腹瀉或水腫、蛋白尿、或增加的血漿游離輕鏈。

【0083】 在一些實施例中,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 包含自該對象抽出 HSC 並將所獲之 HSC 冷凍。在骨髓清除(myeloablation)後,將該對象儲存的 HSC

移植入該對象中。同種異體 HSCT 涉及取自同種異體的 HSC 供體的 HSC，該供體具有與該對象相配之 HLA 分型。

【0084】 如本文中所使用，「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。

【0085】 本文中使用之「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。

【0086】 在一些實施例中，病患在 HSCT 之前已經完成化療及/或放射療法。

【0087】 可在 HSCT 前先將病患以化學療法及/或放射療法來處理（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療法可根據該領域中通常習知的作業準則(protocol)來進行。放射療法亦可與該抗-CD38 抗體同時、依序、或分開提供。

【0088】 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）不能媒介殺滅移植物內之 $CD38^+CD34^+$幹細胞，因此係與 HSCT 組合的合適療法。與（達拉單抗(daratumumab)）競爭的抗體，及/或與

DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）結合相同表位的抗體亦不能殺滅 CD38+ CD34+幹細胞。

【0089】 可用於本文中揭露之本發明方法中的其他例示性抗體不能殺滅移植物內之 $CD38^+$ $CD34^+$幹細胞，因此係與 HSCT 組合的合適療法。可使用本文中所述之方法來評估抗體無殺滅移植物內之 $CD38^+$ $CD34^+$幹細胞能力之情況。

【0090】 本發明方法中使用的抗-CD38 抗體亦可從例如噬菌體呈現庫重新選擇，其中噬菌體係經工程改造以表現人類免疫球蛋白或其部分，例如 Fab、單鏈抗體(scFv)、或未配對或配對抗體可變區（Knappik 等人，J Mol Biol 296:57-86, 2000；Krebs 等人，J Immunol Meth 254:67-84, 2001; Vaughan 等人，Nature Biotechnology 14:309-314, 1996; Sheets 等人，PITAS (USA) 95:6157-6162, 1998; Hoogenboom and Winter, J Mol Biol 227:381, 1991; Marks 等人，J Mol Biol 222:581, 1991）。CD38 結合可變域可從例如表現抗體重鏈及輕鏈可變區的噬菌體呈現庫單離為具有噬菌體 pIX 外殼蛋白的融合蛋白，如 Shi 等人，J. Mol. Biol. 397:385-96, 2010 及國際專利公開號 WO09/085462 中所述。可針對結合至人類 CD38 細胞外域之情況對抗體庫進行篩選，所獲得之陽性殖株經進一步表徵，Fab 自殖株溶解物(lysate)單離出來，並且隨後選殖為全長抗體。此種用於單離人類抗體之噬菌體呈現法已於本領域中建立。參見例如：美國專利第 5,223,409 號；美國專利第 5,403,484 號；及美國專利第 5,571,698 號，美國專利第 5,427,908 號、美國專利第 5,580,717 號、美國專利第 5,969,108

號、美國專利第 6,172,197 號、美國專利第 5,885,793 號；美國專利第 6,521,404 號；美國專利第 6,544,731 號；美國專利第 6,555,313 號；美國專利第 6,582,915 號；及美國專利第 6,593,081 號。

【0091】 在本文中所述的一些實施例中，抗-CD38 抗體不藉由補體依賴性細胞毒性(CDC)來媒介殺滅 CD34 陽性造血先驅細胞。

【0092】 「不殺滅」或「不媒介殺滅」係指當與合適對照例如同型對照相比時，抗-CD38 抗體不能誘導細胞殺滅。當在 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）存在下測得的細胞殺滅與在同型對照存在下的細胞殺滅相比不具有統計學顯著性時，抗-CD38 抗體「不殺滅」。同型對照係廣為周知之用語。

【0093】 可在新鮮或冷凍單離之 $CD34^+$細胞中測量藉由 CDC 的 CD34 陽性造血先驅細胞殺滅，該測量藉由將細胞在具有補體及 500 ng/ml 抗-CD38 抗體之 10%血清中培養，隨後根據已知方法測定在半固體培養基中接種之細胞的集落形成程度進行。例如，BFU-E 及 CFU-GM 形成可在培養 14 天後使用商業試劑例如 Stem Cell Technologies 之 MethoCult™進行評估。

【0094】 該抗體的 Fc 部份可媒介抗體的效應功能(effector function)，諸如抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(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 受體的結合來媒介，或藉由 Fc 效應域與補體系統成分的結合來媒介。一般而言，由與 Fc 結合的細胞或補體成分所媒介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 媒介，ADCP 可由 IgG1、IgG2、IgG3 及 IgG4 媒介，及 CDC 可由 IgG1 及 IgG3 媒介。

【0095】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體係 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 同型。

【0096】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體在體外藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或 CD38 酶活性的體外調節來誘導殺滅表現 CD38 之漿細胞。

【0097】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體在體外藉由 ADCC、ADCP、或 CDC 誘導殺滅表現 CD38 之細胞。

【0098】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體在體外藉由 ADCC 誘導殺滅表現 CD38 之細胞。

【0099】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體在體外藉由 ADCP 誘導殺滅表現 CD38 之細胞。

【0100】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體在體外藉由 CDC 誘導殺滅表現 CD38 之細胞。

【0101】 「抗體依賴性細胞毒性」、「抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性」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 Fcγ 受體(FcγR)

的相互作用。例如，NK 細胞表現 FcγRIIIa，而單核球表現 FcγRI、FcγRII、及 FcγRIIIa。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 1×10^6 個細胞/ml，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℃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%。

【0102】 「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 抗體的情況下一起培養 4 小時。培養後，可使用細胞剝離液(accutase)將細胞分離。巨噬細胞可用偶接螢光標記的抗 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%。

【0103】「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 μl/孔）種於 RPMI-B（添加有 1% BSA 的 RPMI）中、在該等孔中加入 50 μl 抗-CD38 抗體使最終濃度在 0 至 100 μg/ml 之間、將該反應於室溫培養 15 分鐘、在該等孔中加入 11 μl 的匯集人血清、及將該反應於 37℃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%。

【0104】 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 FcγRIIIa 結合且不改變抗原結合或 CDC 活性來增強抗體之 ADCC。此類 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 277:26733-40, 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 278:3466-73, 2003）、引入專門針對 α1,6-岩藻糖基轉移酶(1,6-fucosyltrasferase, *FUT8*)基因之短小干擾 RNA（Mori 等人，Biotechnol Bioeng 88:901-8, 2004）、或共表現 β-1,4-*N*-乙醯葡糖胺基轉移酶 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 Chem 281:5032-6, 2006；Ferrara 等人，Biotechnol Bioeng 93:851-61, 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。例示性取代係例如在胺基酸位置 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。由在本發明之方法中，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 CDC 亦可透過在抗體 Fc 中的某些取代來增強。例示性取代係例如在胺基酸位置 423、268、267、及/或 113 處的取代（殘基編號依據 EU 索引），如在 Moore 等人，Mabs 2:181-9, 2010 中描述。

【0105】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含抗體 Fc 中的取代。

【0106】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含抗體 Fc 中在胺基酸位置 256, 290, 298, 312, 356, 330, 333, 334, 360, 378 及/或 430 處的取代（殘基編號依據 EU 索引）。

【0107】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含抗體 Fc 中在胺基酸位置 113、267、268、及/或 423 處的取代（殘基編號依據 EU 索引）。

【0108】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含具有海藻糖含量為約 0%至約 15%、例如 15%、14%、13%、12%、11%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、或 0%的雙觸角聚醣結構。

【0109】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體包含具有海藻糖含量為約 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%的雙觸角聚醣結構。

【0110】 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。

【0111】 「海藻糖含量(Fucose content)」意指 Asn297 處糖鏈中海藻糖單醣的量。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-醣苷酶 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(constituent)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。

【0112】 本申請案中使用之「低海藻糖(Low fucose)」或「低海藻糖含量(low fucose content)」係指抗體的海藻糖含量為約 0%至 15%。

【0113】 本文中使用之「正常海藻糖(Normal fucose)」或「正常海藻糖含量(normal fucose content)」係指抗體的海藻糖含量約超過 50%，通常約超過 60%、70%、80%、或超過 85%。

【0114】 用於本發明方法中的抗-CD38 抗體可藉由體外細胞凋亡來誘導殺滅表現 CD38 的細胞。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。在本發明之方法中的抗-CD38 抗體可在約 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。

【0115】 用於本發明之方法中的抗-CD38 抗體可藉由調節 CD38 酶活性來誘導體外殺滅表現 CD38 的細胞。CD38 係具有 ADP-核糖基環化酶 1 活性的多功能外切酶，其催化了自 NAD^+之環狀 ADP-核糖

(cADPR)及 ADPR 形成，並且亦具有將 NAD^+及 cADPR 水解為 ADPR 的功能。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 酶活性的調節可於以下文獻中描述之測定中測量：Graeff 等人(J. Biol. Chem. 269:30260-7, 1994)。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: 21566-71, 2000 中描述之 HPLC 方法來判定。在本發明之方法中使用的抗-CD38 抗體可抑制 CD38 酶活性達至少約 20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、或 100%。

【0116】 與包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL 的抗體實質上同一的抗體可在本發明之方法中使用。用語「實質上同一(substantially identical)」係指所比較的抗體 VH 或 VL 胺基酸序列係同一的或具有「無實質性差異(insubstantial difference)」。無實質差異係在抗體 VL 及/或 VL 中的 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12、13、14、或 15 個不會對抗體性能造成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判定。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特異性結合 CD38 之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。1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11，例如可對抗-CD38 的 VH 及/或 VL 進行 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體外測試其等與 CD38 的結合、其等誘導 ADCC、ADCP、或細胞凋亡、或調節 CD38 酶活性的能力。

【0117】 「保守性修飾(conservative modification)」係指對含有胺基酸序列之抗體不會顯著影響或改變其結合特徵的胺基酸修飾。保

守性修飾包括胺基酸取代、加成及刪除。保守型取代係其中胺基酸經具有相似側鏈之胺基酸殘基取代的取代。具有相似側鏈之胺基酸殘基的家族已有明確界定，且包括具有以下者之胺基酸：酸性側鏈（如天冬胺酸、麩胺酸）、鹼性側鏈（如離胺酸、精胺酸、組胺酸）、非極性側鏈（如丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、脯胺酸、苯丙胺酸、甲硫胺酸）、不帶電極性側鏈（如甘胺酸、天冬醯胺酸、麩醯胺酸、半胱胺酸、絲胺酸、蘇胺酸、酪胺酸、色胺酸）、芳族側鏈（如苯丙胺酸、色胺酸、組胺酸、酪胺酸）、脂族側鏈（如甘胺酸、丙胺酸、纈胺酸、白胺酸、異白胺酸、絲胺酸、蘇胺酸）、醯胺（如天冬醯胺酸、麩醯胺酸）、β 分支側鏈（如蘇胺酸、纈胺酸、異白胺酸）、及含硫側鏈（半胱胺酸、甲硫胺酸）。此外，多肽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，(1988) *Acta Physiol Scand Suppl* 643:55-67; Sasaki 等人，(1988) *Adv Biophys* 35:1-24)。本發明對於抗體的胺基酸取代可藉由例如 PCR 突變誘發的已知方法進行（美國專利第 4,683,195 號）。替代地，可產生變異體庫，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）。所得抗體變異體可使用本文中所述之檢定來測試其特性。

【0118】 在一些實施例中，抗體可以小於約 1×10^{-7} M、1×10^{-8} M、1×10^{-9} M、1×10^{-10} M、1×10^{-11} M、1×10^{-12} M、1×10^{-13} M、1×10^{-14} M、或 1×10^{-15} 之解離常數(K_D)來結合 CD38，如藉由所屬技術領域

中具有通常知識者所實踐的表面電漿共振或 Kinexa 方法所判定。在一些實施例中，抗體以小於約 1×10^{-8} M 的 K_D 結合人類 CD38。在一些實施例中，抗體以小於約 1×10^{-9} M 的 K_D 結合人類 CD38。

【0119】 KinExA 儀器設備、ELISA 或所屬技術領域中具有通常知識者已知的競爭結合試驗。特定抗體/CD38 交互作用所測量而得的親和力可能會因在不同條件（如，滲透性、pH 值）下測量而發生改變。因此，親和力和其他結合參數（如 K_D、K_{on}、K_{off}）之測量一般而言是以標準化條件及標準化緩衝液進行，諸如本文中所述之緩衝液。所屬領域中具有通常知識者會理解到，在典型檢測極限內，親和力測量（例如使用 Biacore 3000 或 ProteOn 進行）的內部誤差（測量為標準差，SD）一般可在測量結果的 5 至 33%內。因此，在 K_D 的內容脈絡中，用語「約」反映了試驗中的一般標準差。例如，1×10^{-9} M 之 K_D 的一般 SD 係多至$+0.33\times10^{-9}$ M。

【0120】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體係雙特異性抗體。現有的抗-CD38 抗體的 VL 及/或 VH 區或如以上所述重新鑑定之 VL 及 VH 區可被工程改造成雙特異性全長抗體。該等雙特異性抗體可藉由調節介於單特異性抗體重鏈間的 CH3 相互作用來製造以形成雙特異性抗體，其係使用諸如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。可合併本發明之抗體之 VL 及/或 VH 區的另外雙特異性結構係例如雙可變域免疫球蛋白（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的兩個抗體臂的結構，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）。

【0121】 舉例而言，雙特異性抗體可在無細胞環境中體外產生，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）自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，其係根據描述於以下文獻中之方法：國際專利公開號 WO2011/131746。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-巰基乙胺 (2-MEA)、二硫蘇糖醇 (dithiothreitol, DTT)、二硫赤蘚醇 (dithioerythritol, DTE)、麩胱甘肽、參(2-羧乙基)膦(TCEP)、L-半胱胺酸及 β-巰基乙醇，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℃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。

【0122】 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。

【0123】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體係與毒素共軛。共軛方法及合適的毒素為習知。

【0124】 在一些實施例中，患有 AL 的對象在 CD16 的 158 位置處係苯丙胺酸同型合子(homozygous)（FcγRIIIa-158F/F 基因型）或在 CD16 的 158 位置處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。

【0125】 本發明亦提供了治療患有 AL 的對象的方法，包含對有彼之需要的病患投予結合人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的區域 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2)及區域 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴

性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或 CD38 酶活性的體外調節來誘導體外殺滅表現 CD38 的致病性漿細胞，其中該對象對於 CD 16 的 158 位置處的纈胺酸係同型合子(homozygous)。

【0126】 本發明亦提供了治療患有 AL 的對象的方法，包含對有彼之需要的病患投予結合人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的區域 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2)及區域 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或 CD38 酶活性的體外調節來誘導體外殺滅表現 CD38 的致病性漿細胞，其中該對象對於 CD16 的 158 位置處的苯丙胺酸係同型合子(homozygous)，或對於 CD16 的位置 158 處的纈胺酸及苯丙胺酸係雜合的。

【0127】 本發明亦提供了治療患有 AL 之病患的方法，包含對有彼之需要的該病患投予抗-CD38 抗體，該抗體與包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或 CD38 酶活性的體外調節來誘導體外殺滅 CD38 陽性致病性漿細胞，其中該對象對於 CD 16 的位置 158 處的纈胺酸係同型合子(homozygous)。

【0128】 本發明亦提供了治療患有 AL 之病患的方法，包含對有彼之需要的病患投予抗-CD38 抗體，該抗體與包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或 CD38 酶活性的體外調節來誘導體外殺滅 CD38 陽性致病性漿細胞，其中該病患對於在 CD 16 的 158 位置處的苯丙胺酸係同型合子(homozygous)，或對於在 CD 16 的 158 位置處的纈胺酸及苯丙胺酸係異型合子(heterozygous)。

【0129】 本發明亦提供了治療患有 AL 之病患的方法，其包含：

判定該病患對於 CD16 的 158 位置處的纈胺酸係同型合子(homozygous)或異型合子(heterozygous)；及

對病患投予抗-CD38 抗體，

其與包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38；

包含分別係 SEQ ID NO: 6、7、及 8 之重鏈互補決定區(HCDR)：1 (HCDR1)、2 (HCDR2)、及 3 (HCDR3)序列，以及分別係 SEQ ID NO: 9、10、及 11 之輕鏈互補決定區(LCDR)：1 (LCDR1)、2 (LCDR2)、及 3 (LCDR3)序列；或

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)

持續一段足以治療病患的時間。

【0130】 在一些實施例中，藉由聚合酶鏈反應(PCR)及測序來判定病患對 CD16 的 158 位置處的纈胺酸係同型合子(homozygous)或異型合子(heterozygous)。

投予/醫藥組成物

【0131】 在本發明的方法中，可在包含抗-CD38 抗體及醫藥上可接受之載劑的合適醫藥組成物中提供抗-CD38 抗體。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輔助物質，該接近生理條件諸如 pH 調整及緩衝劑、穩定、增稠、潤滑、及著色劑等。在此類醫藥配方中的抗-CD38 抗體之濃度可有廣泛變化，即從小於約 0.5 重量%，通常達以重量計至少約 1%至多達 15 或 20 重量%、25 重量%、30 重量%、35 重量%、40 重量%、45 重量%、或 50 重量%，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。

【0132】 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）或所屬領域中具有通常知識者所理解以及在所屬技術領域中習知之其他手段。

【0133】 本發明方法中抗-CD38 抗體可經由任何合適的途徑來對病患投予，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。可在例如 15, 30, 60, 90, 120, 180，或 240 分鐘、或者 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 或 12 小時內給予 *i.v.*輸注。

【0134】 給予病患之抗-CD38 抗體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，且甚至可以更高，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。

【0135】 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/m^2。通常可投予 1 至 8 個劑量（例如，1、2、

3、4、5、6、7或8）以治療AL，但亦可給予9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20或更多劑量。

【0136】 本發明方法中之抗-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，抗-CD38抗體可以8 mg/kg或以16 mg/kg以每週間隔投予持續8週，接著以8 mg/kg或以16 mg/kg每兩週投予持續另外16週，接著以8 mg/kg或以16 mg/kg藉由靜脈輸液每四週投予。

【0137】 在一些實施例中，抗-CD38抗體以16 mg/kg每週投予一次持續8週，然後以16 mg/kg每兩週投予一次持續16週，隨後以16 mg/kg每四週投予一次至停藥。

【0138】 在一些實施例中，抗-CD38抗體以8 mg/kg每週投予一次持續8週，然後以8 mg/kg每兩週投予一次持續16週，隨後以8 mg/kg每四週投予一次至停藥。

【0139】 在一些實施例中，抗-CD38抗體以16 mg/kg每週投予一次持續4週，然後以16 mg/kg每兩週投予一次持續16週，隨後以16 mg/kg每四週投予一次至停藥。

【0140】 在一些實施例中，抗-CD38抗體以8 mg/kg每週投予一次持續4週，然後以8 mg/kg每兩週投予一次持續16週，隨後以8 mg/kg每四週投予一次至停藥。

【0141】 抗-CD38 抗體可作為維持治療投予，例如，每週一次，持續 6 個月或更長的時間。

【0142】 例如，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 天中的至少一天、或第 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 8、 9、 10、 11、 12、 13、 14、 15、 16、 17、 18、 19 或 20 週中的至少一週、或其任何組合，抗-CD38 抗體可每天以約 0.1 至 100 mg/kg 的量的日劑量提供，例如 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，使用每 24、12、8、6、4、或 2 小時的單一或分次劑量，或其任何組合。

【0143】 抗-CD38 抗體亦可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。

【0144】 抗-CD38 抗體可凍乾用於儲存，並在使用前在合適的載劑中重構。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重構技術。

包含特異性結合 CD38 之抗體及玻尿酸酶的醫藥組成物之皮下投予

【0145】 抗-CD38 抗體可以醫藥組成物之形式經皮下投予，該組成物包含抗-CD38 抗體及玻尿酸酶。

【0146】 經皮下投予之醫藥組成物中抗-CD38 抗體之濃度可係約 20 mg/ml。

【0147】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,200 mg 至 1,800 mg 之間的抗-CD38 抗體。

【0148】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,200 mg 的抗-CD38 抗體。

【0149】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,600 mg 的抗-CD38 抗體。

【0150】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,800 mg 的抗-CD38 抗體。

【0151】 皮下投予之醫藥組成物可包含介於約 30,000 U 至 45,000 U 之間的玻尿酸酶。

【0152】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,200 mg 的抗-CD38 抗體及約 30,000 U 的玻尿酸酶。

【0153】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,800 mg 的抗-CD38 抗體及約 45,000 U 的玻尿酸酶。

【0154】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,600 mg 的抗-CD38 抗體及約 30,000 U 的玻尿酸酶。

【0155】 經皮下投予之醫藥組成物可包含約 1,600 mg 的抗-CD38 抗體及約 45,000 U 的玻尿酸酶。

【0156】 皮下投予之醫藥組成物可包含玻尿酸酶 rHuPH20，其具有 SEQ ID NO: 22 之胺基酸序列。

【0157】 rHuPH20 係重組玻尿酸酶（HYLENEX®重組體），且描述於國際專利公開號 WO2004/078140 中。

【0158】 玻尿酸酶係降解玻尿酸(EC 3.2.1.35)的酶，並減低在細胞外基質中玻尿酸之黏度，從而增加組織滲透性。

SEQ ID NO: 22

MGVLKFKHIFFRSFVKSSGVSQIVFTFLLIPCCLTLNFRAPPVIPNVP
FLWAWNAPSEFCLGKFDEPLDMSLFSFIGSPRINATGQGVTIFYVD
RLGYYPYIDSITGVTVNGGIPQKISLQDHLDKAKKDITFYMPVDNL
GMAVIDWEEWRPTWARNWKPKDVYKNRSIELVQQQNVQLSLTEA
TEKAKQEFEKAGKDFLVETIKLGKLLRPNHLWGYYLFPDCYNHH
YKKPGYNGSCFNVEIKRNDDLSWLWNESTALYPSIYLNTQQSPVA
ATLYVRNRVREAIRVSKIPDAKSPLPVFAYTRIVFTDQVLKFLSQDE
LVYTFGETVALGASGIVIWGTLSIMRSMKSCLLLDNYMETILNPYII
NVTLAAKMCSQVLCQEQGVCIRKNWNSSDYLHLNPDNFAIQLEK
GGKFTVRGKPTLEDLEQFSEKFYCSCYSTLSCKEKADVKDTDAVD
VCIADGVCIDAFLKPPMETEEPQIFYNASPSTLSATMFIVSILFLIISS
VASL

【0159】 包含抗-CD38 抗體及玻尿酸酶之醫藥組成物的投予可在一天、兩天、三天、四天、五天、六天、一週、兩週、三週、四週、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，包含抗-CD38 抗體及玻尿酸酶之醫藥組成物的投予可每週一次持續八週，接著兩週一次持續 16 週，接著四週一次。要投予的醫藥組成物可包含約 1,200 mg 的抗-CD38 抗體及約 30,000 U 的玻尿酸酶，其中在醫藥組成物中與 CD38 特異性結合的抗體濃度係約 20 mg/ml。要投予的醫藥組成物可包含約 1,800 mg 的抗-CD38 抗體及約 45,000 U 的玻尿酸酶。要投予的醫藥組成物可包含約 1,600 mg 的抗-CD38 抗體及約 30,000 U 的玻尿酸酶。要投予的醫藥組成物可包含約 1,600 mg 的抗-CD38 抗體及約 45,000 U 的玻尿酸酶。

【0160】 包含抗-CD38 抗體及玻尿酸酶之醫藥組成物可經皮下投予至腹部區域。

【0161】 包含抗-CD38 抗體及玻尿酸酶之醫藥組成物可以約 80 ml、90 ml、100 ml、110 ml、或 120 ml 之總量投予。

【0162】 投予時，可將 20 mg/ml 之抗-CD38 抗體（於 25 mM 醋酸鈉、60 mM 氯化鈉、140 mM D-甘露醇、0.04%聚山梨醇酯 20，pH 5.5）與 rHuPH20（1.0 mg/mL (75-150 kU/mL)，於 10 mM L-組胺酸、130 mM NaCl、10 mM L-甲硫胺酸、0.02%聚山梨醇酯 80，pH 6.5）混合，然後將該混合物投予至對象。

組合療法

【0163】 抗-CD38 抗體可以與第二治療劑組合投予。

【0164】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包括對有彼之需要的病患投予抗-CD38 抗體與蛋白酶體抑制劑之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0165】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包括對有彼之需要的病患投予抗-CD38 抗體與蛋白酶體抑制劑及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0166】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包括對有彼之需要的病患投予抗-CD38 抗體與蛋白酶體抑制劑、皮質類固醇及環磷醯胺之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0167】 在一些實施例中，第二治療劑係蛋白酶體抑制劑。

【0168】 在一些實施例中，蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）；或長春花生物鹼(vinca alkaloid)，例如長春新鹼(vincristine)；或蒽環黴素(anthracycline)，例如多柔比星(doxorubicin)。

【0169】 在一些實施例中，第二治療劑係皮質類固醇。

【0170】 在一些實施例中，皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

【0171】 在一些實施例中，皮質類固醇係潑尼松(prednisone)。

【0172】 在一些實施例中，第二治療劑係環磷醯胺。

【0173】 在一些實施例中，第二治療劑係麩胺酸衍生物。

【0174】 在一些實施例中，麩胺酸衍生物係 Thalomid®（沙利度胺(thalidomide)）、Revlimid®（來那度胺(lenalidomide)）、Actimid®(CC4047)。

【0175】 在一些實施例中，第二治療劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)），環磷醯胺例如 Cytoxan®或 Neosar®，Alkeran®（黴法蘭(melphalan)），Thalomid®（沙利度胺(thalidomide)），Revlimid®（來那度胺(lenalidomide)）或 Pomalyst®（泊馬度胺(pomalidomide)），皮質類固醇(迪皮質醇(dexamethasone))，干擾素 α(IFN-α)，幹細胞移植，Ninlaro®（伊紮珠單抗(ixazomib)）或 NEOD001。

【0176】 硼替佐米(bortezomib)可每週兩次或每週一次以 1.3 mg/m^2 SQ 投予

環磷醯胺可以在 2 至 5 天內分次 IV 投予（間歇治療）40 至 50 mg/kg（400 至 1800 mg/m^2）；可以 2 至 4 週的間隔重複；IV（連續每日治療）：60 至 120 mg/m^2/天（1 至 2.5 mg/kg/天）；

PO（間歇治療）：400 至 1000 mg/m^2 在 4 至 5 天內分次或

PO（連續每日治療）：50 至 100 mg/m^2/天或 1 至 5 mg/kg/天。

【0177】 迪皮質醇(dexamethasone)可以 40 mg/週投予，或在抗-CD38 抗體給藥前及給藥後投予 20 mg。

【0178】 黴法蘭(melphalan)可在每個週期的第 1 至 4 天以 9 mg/m^2 每天一次經口投予，直到第 9 週期。

【0179】 沙利度胺(thalidomide)可以每天一次經口投予 200 mg。

【0180】 來那度胺(lenalidomide)可以在每個週期的第 1 至 21 天經口投予 25 mg/天。

【0181】 泊馬度胺(pomalidomide)可以在重複的 28 天週期的第 1 至 21 天經口投予 4 mg。

【0182】 伊紮珠單抗(ixazomib)可以每 28 天以 24 mg/kg IV 投予。

【0183】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0184】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及環磷醯胺之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0185】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米

(bortezomib)、環磷醯胺及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0186】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、環磷醯胺、及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0187】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0188】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0189】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的

LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與黴法蘭(melphalan)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0190】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及黴法蘭(melphalan)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0191】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、黴法蘭(melphalan)、及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0192】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、黴法蘭(melphalan)、及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0193】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的

LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與 IFN-α 之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0194】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與 IFN-α 及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0195】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與 IFN-α 及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0196】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與來那度胺(lenalinomide)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0197】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與來那度胺(lenalinomide)及環磷醯胺之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0198】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與來那度胺(lenalinomide)、環磷醯胺、及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0199】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與來那度胺、環磷醯胺、及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0200】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與泊馬度胺(pomalinomide)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0201】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與泊馬度胺(pomalinomide)及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0202】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與泊馬度胺(pomalinomide)及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0203】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與沙利度胺(thalidomide)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0204】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與沙利度胺(thalidomide)及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0205】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與沙利度胺(thalidomide)及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0206】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的 LCDR1、LCDR3、及 LCDR3 的抗-CD38 抗體與伊紮珠單抗(ixazomib)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0207】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)之組合一段足以治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)之時間一段足以治療 AL 之時間。

【0208】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及環磷醯胺之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0209】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、環磷醯胺、及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0210】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、環磷醯胺、及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0211】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0212】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0213】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與黴法蘭(melphalan)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0214】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)及黴法蘭(melphalan)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0215】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、黴法蘭(melphalan)、及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0216】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID

NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與硼替佐米(bortezomib)、黴法蘭(melphalan)、及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0217】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與 IFN-α 之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0218】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與 IFN-α 及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0219】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與 IFN-α 及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0220】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與來那度胺(lenalinomide)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0221】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID

NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與來那度胺(lenalinomide)及環磷醯胺之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0222】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與來那度胺(lenalinomide)、環磷醯胺、及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0223】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與來那度胺、環磷醯胺、及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0224】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與泊馬度胺(pomalinomide)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0225】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與泊馬度胺(pomalinomide)及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0226】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與泊馬度胺(pomalinomide)及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0227】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，包含對有彼之需要的病患投予包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的 HCDR1、HCDR2、及 HCDR3 以及 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與沙利度胺(thalidomide)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0228】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與沙利度胺(thalidomide)及皮質類固醇之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0229】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與沙利度胺(thalidomide)及迪皮質醇(dexamethasone)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0230】 本發明亦提供了治療輕鏈型類澱粉變性症(AL)的方法，其包含對有彼之需要的病患投予包含 SEQ ID NO: 4 的 VH 及 SEQ ID NO: 5 的 VL 的抗-CD38 抗體與伊紮珠單抗(ixazomib)之組合一段足以治療 AL 之時間。

【0231】 在一些實施例中，病患對用蛋白酶體抑制劑治療有抗性。

【0232】 在一些實施例中，病患對用環磷醯胺治療有抗性。

【0233】 在一些實施例中，病患對用皮質類固醇治療有抗性。

【0234】 在一些實施例中，病患對用蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及皮質類固醇的治療有抗性。

【0235】 在一些實施例中，病患對用 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）、環磷醯胺、及迪皮質醇(dexamethasone)的治療有抗性。

【0236】 在一些實施例中，抗-CD38 抗體及第二治療劑的組合可以在任何方便的時間範圍內投予。例如，抗-CD38 抗體及第二治療劑可以在同一天，甚至在同一靜脈內輸注中投予病患。然而，抗-CD38 抗體及第二治療劑亦可以在交替的天或交替的週或月等等投予。在一些實施例中，抗-CD38 抗體及第二治療劑可以足夠接近的時間投予，使得其等在被治療的病患中以可偵測的水準同時存在（例如在血清中）。在一些實施例中，在一段時間內由多個劑量組成的整個用抗-CD38 抗體治療過程之後或之前，進行由多個劑量組成的第二治療劑的治療過程。在投予抗-CD38 抗體與第二治療劑之間可以使用 1 天、2 天、或幾天、或幾週的恢復期。

【0237】 抗-CD38 抗體或抗-CD38 抗體與第二治療劑之組合可與任何形式的放射療法（包括體外放射(external beam radiation)；強度調控放射療法(IMRT)；及任何形式的放射手術（包括 γ 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。

【0238】 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

【0239】 以下所提出根據本文中他處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。

1. 一種抗-CD38 抗體，其與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38 而用於治療患有 CD38 陽性血液惡性疾病之病患，其中該病患正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。
2. 用於如實施例 1 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該 CD38 陽性血液惡性疾病係
    a. 輕鏈型類澱粉變性症(AL)、多發性骨髓瘤(MM)、急性淋巴母細胞白血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、彌漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、伯奇氏淋巴瘤(BL)、濾泡淋巴瘤(FL)、或被套細胞淋巴瘤(MCL)；
    b. 漿細胞疾病；
    c. 輕鏈型類澱粉變性症(AL)；
    d. 多發性骨髓瘤(MM)；或
    e. 瓦登斯特隆巨球蛋白血症。
3. 用於如實施例 2 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中 AL 係心臟 I 期(cardiac stage I)、心臟 II 期(cardiac stage II)、心臟 III 期(cardiac stage III)、復發性、或難治性。

4. 用於如實施例 1 至 3 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該 HSCT

   a. 係同種異體的、自體的、或同基因的；或

   b. 包括移植源自骨髓、血液、或羊水的血液幹細胞。

5. 用於如實施例 1 至 4 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係在 HSCT 之前、之期間、或之後投予。

6. 用於如實施例 1 至 5 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該病患在 HSCT 之前已經完成化療及/或放射療法。

7. 用於如實施例 1 至 6 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區。

8. 用於如實施例 1 至 7 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-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、HCDR2、及 HCDR3 序列；及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的輕鏈互補決定區(LCDR) 1、LCDR2、及 LCDR3 序列。

9. 用於如實施例 1 至 8 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，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)。

10. 用於如實施例 1 至 9 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包括包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、或 99%同一性之胺基酸序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、或 99%同一性之胺基酸序列的輕鏈。
11. 用於如實施例 1 至 10 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 的重鏈及 SEQ ID NO: 13 的輕鏈。
12. 一種抗-CD38 抗體，其與包含 SEQ ID NO: 4 的重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 的輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38 而用於治療患有輕鏈型類澱粉變性症之病患。
13. 用於如實施例 12 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該病患對用蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及/或皮質類固醇的治療有抗性。
14. 用於如實施例 13 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）。
15. 用於如實施例 13 至 14 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。
16. 用於如實施例 12 至 15 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係與第二治療劑組合投予。
17. 用於如實施例 16 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該第二治療劑係蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、或皮質類固醇。

18. 用於如實施例 16 至 17 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）或 NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)）。

19. 用於如實施例 16 至 18 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

20. 用於如實施例 16 至 19 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該第二治療劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）、NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)）、Kyprolis®（卡非佐米(carfilzomib)）、Farydak®（帕比司他(panobinostat)）、環磷醯胺、Alkeran®（黴法蘭(melphalan)）、Thalomid®（沙利度胺(thalidomide)）、Revlimid®（來那度胺(lenalidomide)）、Pomalyst®（泊馬度胺(pomalidomide)）、迪皮質醇(dexamethasone)、或干擾素α。

21. 用於如實施例 12 至 20 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係與蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及皮質類固醇組合投予。

22. 用於如實施例 21 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）。

23. 用於如實施例 21 至 22 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該蛋白酶體抑制劑係 NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)）。

24. 用於如實施例 21 至 23 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

25. 用於如實施例 21 至 24 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)），並且該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

26. 用於如實施例 21 至 25 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該蛋白酶體抑制劑係 NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)），並且該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

27. 用於如實施例 16 至 26 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體與該第二治療劑係同時、依序、或分開投予。

28. 用於如實施例 16 至 27 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體與該第二治療劑係同時、依序、或分開投予。

29. 用於如實施例 21 至 28 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該等抗-CD38 抗體、蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及該皮質類固醇係同時、依序、或分開投予。

30. 用於如實施例 12 至 29 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中 AL 係心臟 I 期、心臟 II 期、心臟 III 期、復發性、或難治性。

31. 用於如實施例 12 至 30 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該病患正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。

32. 用於如實施例 12 至 31 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該 HSCT 係同種異體的、自體的、或同基因的。

33. 用於如實施例 12 至 32 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該 HSCT 包括移植源自骨髓、血液、或羊水的血液幹細胞。

34. 用於如實施例 12 至 33 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係在 HSCT 之前、之期間、或之後投予。

35. 用於如實施例 12 至 34 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該病患在 HSCT 之前已經完成化療及/或放射療法。

36. 用於如實施例 12 至 35 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該病患進一步經放射療法治療。

37. 用於如實施例 12 至 36 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體不藉由補體依賴性細胞毒性(CDC)來媒介殺滅 CD34 陽性造血先驅細胞。

38. 用於如實施例 12 至 37 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、抗體依賴性細胞吞噬作用、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或 CD38 酶活性的調節來誘導殺滅 CD38 陽性漿細胞。

39. 用於如實施例 12 至 38 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38。

40. 用於如實施例 12 至 39 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體至少結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1) 的 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2) 區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區。

41. 用於如實施例 12 至 40 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包含分別為 SEQ ID NO: 6、7、及 8 的重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2、及 HCDR3 胺基酸序列，以及分別為 SEQ ID NO: 9、10、及 11 的輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2、及 LCDR3 胺基酸序列。

42. 用於如實施例 12 至 41 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包括包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性之胺基酸序列的 VH 及包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性之胺基酸序列的 VL。

43. 用於如實施例 12 至 42 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 4 的該 VH 及 SEQ ID NO: 5 的該 VL。

44. 用於如實施例 12 至 43 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包括包含與 SEQ ID NO: 12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性之胺基酸序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO: 13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%、或 100%同一性之胺基酸序列的輕鏈。

45. 用於如實施例 12 至 44 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 的重鏈及 SEQ ID NO: 13 的輕鏈。

46. 用於如實施例 12 至 46 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包含下列者之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3：

a. SEQ ID NO: 14 的 VH 及 SEQ ID NO: 15 的 VL；

b. SEQ ID NO: 16 的 VH 及 SEQ ID NO: 17 的 VL；

c. SEQ ID NO: 18 的 VH 及 SEQ ID NO: 19 的 VL；或

d. SEQ ID NO: 20 的 VH 及 SEQ ID NO: 21 的 VL，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2、及 LCDR3 係由 Kabat、Chothia、或 IMGT 定義。

47. 用於如實施例 46 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體包含

e. SEQ ID NO: 14 的 VH 及 SEQ ID NO: 15 的 VL；

f. SEQ ID NO: 16 的 VH 及 SEQ ID NO: 17 的 VL；

g. SEQ ID NO: 18 的 VH 及 SEQ ID NO: 19 的 VL；或

h. SEQ ID NO: 20 的 VH 及 SEQ ID NO: 21 的 VL。

48. 用於如實施例 12 至 47 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係人化抗體或人類抗體。

49. 用於如實施例 12 至 48 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 同型。

50. 用於如實施例 12 至 49 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係 IgG1 同型。

51. 用於如實施例 12 至 50 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係經靜脈內投予。

52. 用於如實施例 12 至 51 中任一項所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該抗-CD38 抗體係以醫藥組成物經皮下投予，該醫藥組成物包含該抗-CD38 抗體及玻尿酸酶。

53. 用於如實施例 42 所述之用途的抗-CD38 抗體，其中該玻尿酸酶係 SEQ ID NO: 22 之 rHuPH20。

實例 1。材料和方法

【0240】 將來自在需要書面知情同意之 IRB 批准臨床研究(Tufts Medical Center IRB #10680，*DARZALEX™*（達拉單抗(*daratumumab*)）在用於同源漿細胞疾病之病患的幹細胞動員及移植中的臨床前研究(*Pre-Clinical Studies of DARZALEX™ (daratumumab) in*

Stem-Cell Mobilization and Transplant for Patients with Clonal Plasma cell Diseases))中進行血液幹細胞動員及收集的 MM 及 AL 病患的動員血液幹細胞及先驅細胞用於研究 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對體外 $CD34^+$細胞生長的影響。使用來自患有 MM 及 AL 之病患的未經選擇及 CD34 經選擇的動員血液先驅細胞。在半固體測定中評估 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或同型對照抗體對於體外先驅細胞集落生長的作用來作為 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對 $CD34^+$人類造血先驅細胞增生的影響之指標。

【0241】 根據製造商的說明使用來自第 1 天白細胞單離(leukapheresis)產物的幾種濃度的未選擇及 CD34 經選擇的動員血液幹細胞進行含有重組細胞介素（Stem Cell Technologies，Vancouver，CA；目錄號 04435）的甲基纖維素先驅細胞測定。用 Miltenyi MiniMacs 裝置進行 CD34 選擇。使用濃度為 0.5×10^4/ml 的 CD34 未經選擇細胞及濃度為 500 個細胞/ml 的 CD34 經選擇細胞。用不同濃度的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或對照抗體進行測定；在一些測定中，將細胞接種在含有 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或對照抗體的培養基中，而在其他測定中，在 37℃下，在 5% CO_2 中，在具有 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或對照抗體的富含補體之人類血清中培養一小時之後接種細胞。在第 14 天計數集落(CFU-GM、BFU-E、CFU-Mix)。

實例 2. CD38 在純系 AL 漿細胞上表現

【0242】 基於之 FACS 分選之 $CD138^+$骨髓漿細胞的轉錄譜，具有 AL 之病患之純系漿細胞顯示高水準的 CD38 mRNA（n = 16，GEO GSE24128；Zhou 等人，Clin Lymphoma Myeloma Leuk 12:49-58, 2012）(**圖 1**)。此外，在對來自新確診 AL 病患的 $CD138^+$骨髓漿細胞的免疫表型之分析中，在所有情況下均在細胞表面上發現 CD38（Paiva 等人，Blood 117:3613-6, 2011）。

實例 3。來自具有 AL 之病患之 NK 細胞係功能性的，並且在幹細胞移植(SCT) 3 週後誘導針對 CD38 表現細胞的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）媒介的 ADCC

【0243】 使用實例 1 中描述的需要書面知情同意之 IRB 批准研究方案，評估在 SCT 之後三週從 AL 病患獲得的 NK 細胞(CD3-/CD56+/CD16+)，評估周邊血液樣品中 NK 細胞的百分比及數量及這些 NK 細胞效應子與 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）在以人類漿細胞(MM1S 細胞)為目標的 ADCC 測定中的體外活性。MM1S 細胞表現高水準的 CD38，使其成為 DARA 的合適目標。使用 FlowCellect™人類自然殺手細胞表徵套組（Millipore，Billerica，MA；目錄號 FCIM025164）進行流動式細胞測量術。根據製造商的說明進行生物發光細胞毒性測定(Cell Technology; Mountain View, CA)。目標細胞濃度以每孔 5000 個 MM1S 細胞來優化。將目標細胞與 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或對照抗體（人類

IgG1κ，Sigma-Aldrich，St Louis MO）以 100 ng/ml 在 37℃5% CO_2 培養箱中培養 15 分鐘。然後，將其等以 10:1 的效應物：目標細胞濃度加入含有病患 NK 細胞的孔中。基於新鮮病患樣品的流動式細胞測量術表徵來計算每個樣本中 NK 細胞的數量。藉由使用標準對照根據製造商的說明計算每種反應條件的發光值來判定 ADCC。每種情況的裂解量（%ADCC）藉由以下計算來判定：

$$\%ADCC = \frac{(樣本) - (對照\ 1) - (對照\ 2)}{(對照\ 3) - (對照\ 1)} X100$$

樣本：使用 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）之樣本

對照 1：使用同型對照（目標自發釋放）之測定

對照 2：無抗體，無效應細胞

對照 3：在裂解試劑存在下的最大裂解

藉由從使用 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）之%ADCC 中減去使用同型對照之%ADCC 來計算 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）特異性裂解的量。

【0244】 如**圖 2** 中所示，在 SCT 之後 3 週的 AL 病患(n = 9)之周邊血液中，NK 細胞幾乎佔所有單核細胞的三分之一。在生物發光 ADCC 測定中，來自具有 AL 的病患(n = 6)的 NK 細胞與 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）組合具有 32%（範圍，-3 至 73%）的中位數特異性裂解。

實例 4。即便在 CD34+造血先驅細胞上發現到高 CD38 表現，但 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）並不誘導 CD34+造血先驅細胞殺滅。

【0245】 使用流動式細胞測量術，使用 APC 共軛的抗人類 CD38 (HIT2，Biolegend，San Diego CA)分析 $CD34^+$細胞上的 CD38 表現。$CD34^+$細胞具有骨髓母細胞的外觀，並表現高水準的 CD38（**圖 3**）。

【0246】 如實例 1 中所述，使用來自在需要知情同意之 IRB 批准臨床研究中進行血液幹細胞動員及收集的 MM 及 AL 病患的動員血液幹細胞及先驅細胞，研究 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對體外 $CD34^+$細胞生長的作用。使用來自患有 MM 及 AL 的病患的未經選擇及 CD34 經選擇的動員血液先驅細胞，並且在半固體測定中評估達拉單抗(daratumumab)或同型對照抗體對於體外先驅細胞集落生長的作用作為 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對 $CD34^+$人類造血先驅細胞增生的影響的指標。

【0247】 根據製造商的說明使用來自第 1 天白細胞單離(leukapheresis)產物的幾種濃度的未選擇或 CD34 經選擇的動員血液幹細胞進行含有重組細胞介素（Stem Cell Technologies，Vancouver，CA；目錄號 04435）的甲基纖維素先驅細胞測定。用 Miltenyi MiniMacs 裝置進行 CD34 選擇。使用濃度為 0.5×10^4/ml 的 CD34 未經選擇細胞及濃度為 500 個細胞/ml 的 CD34 經選擇細胞。用不同濃度的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或對照抗體進行測定；在一些測定中，將細胞接種在含有 DARZALEX™（達拉單抗

(daratumumab)）或對照抗體的培養基中，而在其他測定中，在 37℃下，在 5% CO_2 中，在具有 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或對照抗體的富含補體之人類血清中培養一小時之後接種細胞。在第 14 天計數集落(CFU-GM、BFU-E、CFU-Mix)。

【0248】 與無抗體對照相比，解凍的冷凍保存的未經選擇動員血液先驅細胞在具有 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或同型對照（500 或 1000 ng/ml）的培養物中生長相似數量的 CFU-GM（**圖 4A**）及 BFU-E（**圖 4B**）。在這些實驗中，在 500 ng/ml 或 1000 ng/ml 的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）或同型對照的存在下，將解凍的未經選擇的動員人類血液先驅細胞以每 ml 半固體培養基（甲基纖維素）有 5×10^4 個細胞的濃度接種。CFU-GM 及 GFU-E 在兩週後計數，作為與無抗體對照相比時的 CFU-GM 百分比。值得注意的是，在具有 1000 ng/ml 同型對照抗體的孔盤中，由於不明原因，存在顯著更多的 CFU-GM。

【0249】 亦評估了 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對新鮮未經選擇的動員血液先驅細胞的作用。DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）不減少 CFU-GM（**圖 5A**）或 BFU-E（**圖 5B**）。當與無抗體對照相比時，DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）及同型對照都以相似水準增加了 CFU-GM 之形成。

【0250】 評估 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）在新鮮 CD34 經選擇的造血先驅細胞上誘導 CDC 的能力。將 $CD34^+$細胞在沒有抗體、具有 500 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗

(daratumumab)）或 500 ng/ml 同型對照的 10%富含補體人類血清中培養 1 小時，然後直接接種在半固體培養基中。評估每 500 個 CD34 經選擇細胞的集落形成。DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）不會減少 CFU-GM（**圖 6A**）或 BFU-E（**圖 6B**），表明抗體在初使的 CD34 經選擇的先驅細胞上不誘導 CDC，儘管這些細胞上有 CD38 表現。由於不明原因，在 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）處理的樣本中有更多的 BFU-E。DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）增加了形成的 BFU-E 的數量。

【0251】 亦藉由將細胞直接接種到含有 500 ng/ml 或 1000 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）、或同型對照、或無抗體的甲基纖維素中來測試 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）對新鮮 CD34 經選擇的造血先驅細胞的作用。在第 14 天，對於每 500 個 CD34 經選擇細胞的 CFU-GM（**圖 7A**）或每 500 個 CD34 經選擇細胞的 BFU-E（**圖 7B**）評估集落形成。任何濃度的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）都不使得集落形成減少，表明 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）在該測定系統中對 $CD34^+$細胞集落形成沒有毒性。圖 6A、6B、及 7A 中的結果顯示來自 1 名具有 MM 之病患及 2 名具有 AL 之病患的動員血液先驅細胞的結果。圖 7B 中的結果顯示來自 2 名具有 MM 之病患及 1 名具有 AL 之病患的動員血液先驅細胞的結果。由於不明原因，在 500 ng/ml DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）存在下，BFU-E 的測定包含了顯著更多的 BFU-E。

實例 5。藉由病患 NK 細胞的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）媒介的 ADCC 取決於 FcγRIIIA 基因型。

【0252】 來自病患細胞的基因組 DNA 用於使用前述方法及引子的基於 PCR 的分析（Hatjiharissi 等，Blood 110:2561-2564, 2007）。對擴增子進行定序並分析 FcγRIIIA-158 多形性。將具有編碼 V/F 及 V/V 的 FcγRIIIA-158aa 等位基因的病患之 ADCC 測定中的 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）特異性裂解與 F/F 同型合子進行比較。

【0253】 基於 PCR 的分析顯示，在本研究中分析的 10 個病患中，6 個病患具有 V/F 或 V/V 多形性，並且具有 60%中位數裂解活性（31 至 98），而 4 個病患具有 F/F 等位基因並且具有 17%中位數裂解（0 至 32）（**圖 8**；P <0.05，Mann Whitney，雙尾）。

【0254】 在未來的臨床試驗中可以檢查 Fc 受體多形性與 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）ADCC 的初始相關性。

實例 6。用於在新確診全身性 AL 類澱粉變性症中與單獨 CyBorD 相比，評估 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）與環磷醯胺、硼替佐米(bortezomib)及迪皮質醇(dexamethasone) (CyBorD)之組合的功效及安全性的隨機化第 3 期研究。

【0255】 在新確診 AL 類澱粉變性症的對象中對於 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）與 CyBorD（環磷醯胺、

硼替佐米(bortezomib)及迪皮質醇(dexamethasone)）的組合與單獨 CyBorD 進行第 3 期、兩群組、開放標籤研究之比較。

【0256】 目前沒有批准用於 AL 類澱粉變性症的藥物。在沒有批准治療的情況下，規定將針對多發性骨髓瘤而開發的藥物用於治療。CyBorD 的組合係在歐盟及美國最常用於 AL 類澱粉變性症的初始治療（Venner 等人，Blood 119:4387-4390, 2012；Mikhael 等人，Blood 119: 4391-4394, 2012；Jaggard 等人，Hematologica 99: 1479-1485, 2014；Palladini 等人，Blood 126:612-615, 2015）。

主要目的

【0257】 主要目的係評估在 AL 病患中與單獨的 CyBorD 相比，使用 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）與 CyBorD 的組合治療後的完全血液學反應。

次要目的

- 基於全因(all-cause)死亡率及進展疾病（PD，包括根據共識指南的血液學 PD 及器官 PD）評估 PFS。
- 評估器官反應率(OrRR) (Comenzo 2012)。
    - 腎臟
    - 心臟
    - 肝臟

- 評估血液學反應率(ORR)及血液學 VGPR 或更佳（即 CR+VGPR）反應率。
- 評估心臟、腎臟、肝臟的器官進展率。
- 分別評估血液 CR 及 VGPR 或更佳反應率的持續時間及實現時間。
- 評估器官反應的持續時間及實現時間。
- 評估與 CyBorD 組合投予時 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）的安全性及耐受性。
- 評估 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）藥物動力學。
- 評估 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）的免疫原性。
- 評估對包括 SF-36 健康問卷、EuroQol-5 維度(EQ-5D-5L)及歐洲癌症研究與治療組織(EORTC) QLQ-C30 在內的病患報告結果(PRO)的治療效果。

探索目的

- 評估包括高靈敏度(HS)肌鈣蛋白 T 在內的反應的生物標誌物。
- 探索預測對治療之反應或抗性的生物標誌物。
- 探索類澱粉變性症病患的最小殘留疾病狀態。

終點

主要終點

【0258】 主要終點係完全血液反應率。

次要終點

【0259】 次要功效終點包括：

- 基於全因死亡率的無進展存活期(PFS)。
- 腎臟、心臟、肝臟的器官反應率(OrRR)。
- 整體存活(OS)。
- 接受下一次治療的時間(TNT)。
- 疾病進展的實現時間(TTP)。
- 血液疾病進展的實現時間。
- 總體血液學反應。
- 血液 VGPR 或更佳速率。
- 完全血液反應（或 VGPR 或更佳反應）的實現時間。
- 完全血液反應的持續時間（或 VGPR 或更佳反應）。
- 器官反應的實現時間
- 器官反應的持續時間
- 評估對包括 EORTC QLQ-C30、36 項簡易健康調查[SF-36]及歐洲生活質量五維調查問卷[EQ-5D-5L]）在內的病患報告結果的治療效果。

探索終點

【0260】 探索終點係評估在骨髓及血液中達到完全血液學反應的病患之最小殘留疾病狀態。

假設

【0261】 本研究的主要假設係在新確診 AL 類澱粉變性症的對象中，與單獨的 CyBorD 相比，DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）與 CyBorD 的組合將改善完全血液學反應率。

研究設計：

【0262】 此係在新確診 AL 類澱粉變性症的對象中對於 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）與 CyBorD 的組合與單獨 CyBorD 的多中心、第 3 期、兩群組、開放標籤研究之比較。大約 360 名對象被隨機分至兩個群組中以最初接受 CyBorD 或 CyBorD 與 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）之組合，該等對象按照心臟風險（第 I、II、及 IIIa 期）來分級。每個週期為 4 週。在前 2 個治療週期（8 週）中，每週以 16 mg/kg 投予 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)），然後每 2 週投予持續 4 個治療週期（16 週），然後每 4 週投予最多持續到 6 個治療週期（24 週），以 CyBorD 為基礎（兩個群組）。隨機分入 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）組的對象可以在 6 個週期後，繼續每 4 週投予 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)），最長到疾病進展 2 年。對象每週接受環磷醯胺

300 mg/m^2 po 或 IV、硼替佐米(bortezomib)1.3 mg/m^2 SQ、及迪皮質醇(dexamethasone) 40 mg。週期係每 4 週重複。給定最多 6 個週期的數量。

【0263】 在隨機化之前，在用 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）加上 CyBorD 治療的 6 個對象中進行安全性試驗至少 1 個週期，以確立組合方案的安全性。該 6 個對象的給藥係交錯的，使得對象接受第一劑量與先前登記的對象相距不少於 48 小時。安全性評估由贊助者及外部專家在方案的隨機部分開始之前對 6 名對象完成至少 1 個週期之後進行。安全性試驗中的對象繼續進行 T&E 中規定的所有計劃評估，並有助於 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）+CyBorD 方案的整體安全性評估。然而，這些對象不包括在總體功效評估中。

對象選擇

入選標準

1. 對象必須至少年滿 18 歲。
2. 類澱粉變性症或輕鏈型變性疾病的組織病理學診斷係基於在剛果紅染色組織樣品中的綠色雙折射材料的偏振顯微鏡偵測或特徵電子顯微鏡外觀。
3. 可測量的澱粉樣輕鏈型類澱粉變性症疾病由以下至少一者來定義：藉由蛋白電泳分析、血清單株蛋白>= 0.5 g/dL、24 小時電泳後、尿中之單株蛋白>200 mg、血清游離輕鏈>= 5.0

mg/dL、具有異常的 κ/λ 比、或所涉及與未涉及之游離輕鏈間的差異(dFLC) ≥ 5 mg/dL。

4. 病患必須患有新確診 AL 類澱粉變性症，並且先前沒有全身治療。唯一的例外係，若對象需要緊急治療，則在緊急情況下在隨機化之前，對象可以使用硼替佐米(bortezomib)、環磷醯胺、及/或迪皮質醇(dexamethasone)（或等效類固醇）治療長達 4 週。

5. 東部腫瘤協作組(ECOG)表現狀態(PS)0、1、或 2

6. 對象在篩選階段必須具有符合以下標準的治療前臨床實驗室數值：

   i) 絕對嗜中性球計數≥1.0 × 10^9/L；

   ii) 血紅蛋白水準≥7.5 g/dL (≥5 mmol/L)；（輸血來維持 Hb> 7.5 係可接受的）；

   iii) 血小板計數>50 × 10^9/L；血小板輸注係可接受的

   iv) 丙胺酸胺基轉移酶水準(ALT) ≤正常上限(ULN)的 2.5 倍；

   v) 天門冬胺酸胺基轉移酶(AST) ≤正常上限(ULN)的 2.5 倍；

   vi) 總膽紅素水準≤1.5 × ULN，（Gilbert 症候群除外：直接膽紅素< 2 × ULN）；

   vii) 肌酸酐清除率>=20 mL/min；請注意，肌酸酐清除率可以藉由 24 小時尿液研究測量，或使用經驗證的方程式

估計，例如 MDRD、CKD-epi、或 Cockcroft Gault（詳情請見附件 3）

viii) TSH 及游離 T4 在正常限度內。若需要，病患可以接受甲狀腺激素治療以矯正潛在的甲狀腺功能低下症(hypothyroidism)

7. 育齡婦女必須在開始治療之前 4 週、在治療之期間、在劑量中斷之期間、以及在停止研究藥物之後持續 4 週，實施高效的節育方法。對於參與臨床研究的對象，節育符合關於使用節育方法的地方法規：例如，經口、注射、或植入激素避孕方法的既定使用；宮內節育器或子宮內系統的放置；阻隔方法：具有殺精泡沫/凝膠/膜/霜/栓劑的保險套、或具有殺精泡沫/凝膠/膜/霜/栓劑的封閉蓋（隔膜或子宮頸/穹頂蓋）（若激素或 IUD 避孕係醫學上禁忌的，則可以使用 2 種或其他有效或高效方法）；男性伴侶絕育（輸精管切除的伴侶應為該對象的唯一伴侶）；在研究之期間及之後（對於婦女，DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）的最後一次劑量後 3 個月）真實禁欲（當此與對象的較佳及通常生活方式一致時）。

8. 與育齡婦女性行為活躍且未進行輸精管切除術的男性必須同意使用阻隔方法進行節育，例如，具有殺精泡沫/凝膠/膜/霜/栓劑的保險套、或伴侶使用具有殺精泡沫/凝膠/膜/霜/栓劑的

封閉蓋（隔膜或子宮頸/穹頂蓋）。所有男性在研究之期間及在接受最後一劑研究藥物後 3 個月內亦不能捐精。

9. 育齡婦女在篩選時必須進行 2 次陰性血清或尿液妊娠試驗，第一次在給藥前 10 至 14 天內，第二次在給藥前 24 小時內。

10. 每個對象必須簽署知情同意書(ICF)，表明他或她瞭解研究的目的及研究所需的程序，並願意參加研究。對象必須願意並能夠遵守如 ICF 中提及的本方案中規定的禁止事項及限制。

排除標準

1. 對於 AL 類澱粉變性症或多發性骨髓瘤的先前治療，例外者係在隨機化之前的單個週期（最多 4 週）的硼替佐米(bortezomib)、環磷醯胺、及/或迪皮質醇(dexamethasone)（或等效類固醇）。

2. 先前或當前確診由 CRAB 標準定義的症狀性多發性骨髓瘤，包括裂解性骨病、漿細胞瘤、及/或高鈣血症的存在。

3. 重大心血管疾病的證據如下：

   a. NT-ProBNP > 8500 ng/L。

   b. 紐約心臟協會(NYHA)分類 IIIB 或 IV 型心衰竭。

   c. 在第一次給藥前 6 個月內的不穩定心絞痛或心肌梗塞。

   d. 2 級或 3 級房室(AV)阻滯或病態竇症候群，除非對象有起搏器（允許任何級別的 Mobitz I 型 AV 阻滯）。

e. 持續（> 30 秒）室性心博過速或心臟性暈厥的已知病史。儘管有抗心律失常治療，但仍有復發性非持續性室性心博過速（> 3 次）的已知病史。

f. 篩選 12 導聯 ECG，顯示校正的基線 QT 間期(QTcF) > 470 毫秒。

g. 儘管有藥物治療（例如米多君(midodrine)、氟氫可的松），仍有下列症狀：仰臥位收縮壓< 90 mm Hg、或症狀性直立性低血壓、或靜止時收縮壓降低> 20 mm Hg。

h. 藉由經胸超聲心動圖、MUGA 掃描、心臟 MRI 或心臟導管術分析，左心室射血分數(LVEF)<40%。篩選期間需要評估。

4. 在方案治療的前六個週期之期間計劃進行幹細胞移植的對象應予以排除。允許在方案治療的前六個週期之期間收集幹細胞。

5. 確診或治療除 AL 以外的惡性腫瘤，以下情況除外：

a. 惡性腫瘤以根治性目的進行過治療，並且在隨機化之前沒有已知的活動性疾病存在≥5 年。

b. 非黑色素瘤皮膚癌或惡性雀斑經充分治療，而無疾病之證據。

c. 原位癌（例如子宮頸癌、乳腺癌）經充分治療，而無疾病之證據

6. 對象已知患有慢性阻塞性肺疾病(COPD)，其中 1 秒內的強制呼氣量(FEV1) <預測正常值的 50%。注意，對於懷疑患有 COPD 的病患必需進行 FEV1 測試，若 FEV1 <預測正常值的 50%，則必須排除對象。
7. 對象在過去 2 年內已知患有中度或重度持續性氣喘（見附件 5），或目前患有任何分類之不受控制的氣喘。（注意，目前患有受控間歇性氣喘或受控輕度持續性氣喘的對象允許參加研究）。
8. 已知對象對人類免疫缺陷病毒(HIV)的血清反應呈陽性、已知具有 B 型肝炎表面抗原陽性、或已知具有 C 型肝炎病史。
9. 3 級感覺性或 1 級疼痛性周邊神經病變。
10. 已知對硼替佐米(bortezomib)、硼、或甘露糖醇的過敏反應
11. 對象患有任何併發的醫學病症或疾病（例如，活動性全身感染），該病症或疾病可能干擾研究程序或結果，或者研究者認為其將對於參與本研究構成危險。
12. 任何形式的繼發性或家族性(ATTR)類澱粉變性症。
13. 對象已知對於單株抗體、或人類蛋白質、或其賦形劑過敏、過敏反應、或不耐受（參見研究者手冊）或已知對於哺乳動物衍生製品具有敏感性。
14. 已知或懷疑對象不能遵守研究方案（例如，因為酗酒、藥物依賴、或心理病症），或在研究者看來對象患有任何會導致參

與研究而對於對象不是最有利（例如，損害他們的健康）；或者可能妨礙、限制、或混淆方案規定的評估之病症。

15. 對象係在登記參與本研究時或在最後一劑研究藥物後 6 個月內懷孕、或哺乳、或計劃懷孕的女性。

16. 對象在第 1 週期第 1 天之前 4 週內接受研究性藥物（包括研究性疫苗）或使用侵入性研究性醫療裝置（除了研究性抗骨髓瘤藥物以外，其不能在第 1 週期第 1 天之前的 2 週內服用，如排除標準第 3 中所述）。

17. 對象在第 1 週期第 1 天之前的 2 週內進行過大手術，或者將不會完全從手術中恢復，或者在對象預期參與研究的時間期間或在最後一次投予研究藥物之後的 2 週內計劃進行手術。注意：在局部麻醉下進行計劃手術的對象可以參與。

安全性評估

【0264】 安全性將藉由不良事件、實驗室測試結果、ECG、生命徵象測量、身體檢查發現、及 ECOG 表現狀態來測量。研究期間發生的任何臨床相關變化將記錄在 eCRF 的不良事件部分。在研究結束/提前退出時持續存在的任何臨床上顯著的異常將由研究者追蹤，直到解決或直到達到臨床上穩定的終點為止。

功效

反應類別

【0265】 疾病評估將每 28 天在計劃評估日（±3 天）進行。若治療由於任何原因而被延遲，則將根據時間表進行疾病評估，而不管給藥方案的任何變化。

【0266】 疾病評估將由中央實驗室（除非另有規定）根據時間及事件計劃表進行，直到疾病進展。本研究將使用下面給出的 AL 類澱粉變性症治療反應標準的一致建議（Comenzo 等人，Leukema 26:2317-2325, 2012）。對於游離輕鏈評估、定量免疫球蛋白、M 蛋白、及血清及 24 小時尿液中的免疫固定測量，研究者將使用中央實驗室提供的結果。具有陽性血清 IFE 及經證實 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）IFE 干擾，滿足完全反應的所有其他臨床標準的對象將被視為 CR。

國際統一反應標準一致建議

血液反應及進展標準	
反應類別	標準
完全	游離輕鏈水準及比率的正規化、陰性血清、及尿液免疫固定
很好的部分	dFLC 的降低<40 mg/L
部分	dFLC 的降低大於 50%
沒有反應	少於 PR
進展	來自 CR，任何可偵測到的單株蛋白或異常游離輕鏈比（輕鏈一定是雙倍） 來自 PR，血清 M 蛋白增加 50%至> 0.5 g/dl、或尿液 M 蛋白增加 50%至> 200 mg/天（必須存在可見峰值） 游離輕鏈增加 50%至>100 mg/L
縮寫：CR，完全反應；dFLC，iFLC 與未涉及 FLC 之間的差異；FLC，游離輕鏈；PR，部分反應	

實例 7。評估 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）作為治療全身性 AL 類澱粉變性症對象的單一藥劑的療效及安全性的隨機第 2 期研究

【0267】 進行對於 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）作為單一藥劑在先前已接受治療的患有全身性 AL 類澱粉變性症的對象中的安全性及功效加以評估的第 2 期開放標籤研究。

【0268】 大約 40 名對象被隨機分至兩個群組中，一個群組接受 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)），另一個群組接受安慰劑。

【0269】 在初始治療後不在 CR 或 VGPR 中的患有經生檢證實全身性 AL 類澱粉變性症的 18 歲或以上之成年病患，梅奧診所(Mayo Clinic)的心臟 I 期和 II 期病患包括在內，而 III 期病患僅包括具有 NT-proBNP ≤ 5000 ng/l（或 BNP ≤ 1000 ng/l）者。

給藥方案

考慮兩種給藥方案。

方案 1：

DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）以 16 mg/kg 每週 IV × 8 個劑量給藥、每隔一週× 8 個劑量給藥、然後每 4 週給藥直到 6 個週期。6 個週期後，病患將以每 4 週之頻率繼續使用 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)），直到進展或選擇性停藥為止。

方案 2：

將達拉單抗(daratumumab)給藥六個 28 天週期，藉由 IV 途徑投予 16 mg/kg。

對於第一週期，每週，在第 1、8、15、及 22 天投予 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）

對於第 2 及第 3 週期，每隔一週，即在第 1 天及第 15 天投予 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）

從第 4 週期至第 6 週期，每 4 週，即在第 1 天投予 DARZALEX™（達拉單抗(daratumumab)）

【0270】 主要目的、次要目的、關鍵入選標準、及關鍵排除標準與實例 6 中所述的類似。

【符號說明】

無

【生物材料寄存】

國內寄存資訊【請依寄存機構、日期、號碼順序註記】

無

國外寄存資訊【請依寄存國家、機構、日期、號碼順序註記】

無

【序列表】(請換頁單獨記載)

序列表

<110> 健生生物科技公司(Janssen Biotech, Inc.)
卡高根(Chaulagain, Chakr)
雷蒙可門(Comenzo, Raymond)
柏多許(Doshi, Parul)
徐馬(Ma, Xun)
愛咪沙奢(Sasser, Amy)

<120> 用於治療輕鏈型類澱粉變性症及其他CD38-陽性血液惡性疾病之抗-CD38抗體

<130> JBI5052ARNP

<140> 待指派
<141> 隨同本文

<150> 15/160476
<151> 2016-05-20

<150> PCT/US16/33544
<151> 2016-05-20

<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> mAb 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

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 Ala Ser Thr Lys Gly Pro
115 120 125

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

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

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> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> mAb 003 VH

<400> 14

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> 15
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> mAb 003 VL

<400> 15

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> 16
<211> 122
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> mAb 024 Vh

<400> 16

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> 17
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> mAb 024 VL

<400> 17

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 Gly Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Ser 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 Leu
85 90 95

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

<210> 18
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MOR202VH

<400> 18

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

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

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

Ser Gly Ile Ser Gly Asp Pro Ser Asn 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 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> 19
<211> 109
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> MOR202VL

<400> 19

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> 20
<211> 120
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊沙妥昔單抗(Isatuximab)VH

<400> 20

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> 21
<211> 107
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> 伊沙妥昔單抗(Isatuximab)VL

<400> 21

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

<210> 22
<211> 509
<212> PRT
<213> 智人(Homo sapiens)

<400> 22

Met Gly Val Leu Lys Phe Lys His Ile Phe Phe Arg Ser Phe Val Lys
1 5 10 15

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

Cys Leu Thr Leu Asn Phe Arg Ala Pro Pro Val Ile Pro Asn Val Pro
35 40 45

Phe Leu Trp Ala Trp Asn Ala Pro Ser Glu Phe Cys Leu Gly Lys Phe
50 55 60

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

Ile Asn Ala Thr Gly Gln Gly Val Thr Ile Phe Tyr Val Asp Arg Leu
85 90 95

Gly Tyr Tyr Pro Tyr Ile Asp Ser Ile Thr Gly Val Thr Val Asn Gly
100 105 110

Gly Ile Pro Gln Lys Ile Ser Leu Gln Asp His Leu Asp Lys Ala Lys
115 120 125

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

Ile Asp Trp Glu Glu Trp Arg Pro Thr Trp Ala Arg Asn Trp Lys Pro
145 150 155 160

Lys Asp Val Tyr Lys Asn Arg Ser Ile Glu Leu Val Gln Gln Gln Asn
165 170 175

Val Gln Leu Ser Leu Thr Glu Ala Thr Glu Lys Ala Lys Gln Glu Phe
180 185 190

Glu Lys Ala Gly Lys Asp Phe Leu Val Glu Thr Ile Lys Leu Gly Lys
195 200 205

Leu Leu Arg Pro Asn His Leu Trp Gly Tyr Tyr Leu Phe Pro Asp Cys
210 215 220

Tyr Asn His His Tyr Lys Lys Pro Gly Tyr Asn Gly Ser Cys Phe Asn
225 230 235 240

Val Glu Ile Lys Arg Asn Asp Asp Leu Ser Trp Leu Trp Asn Glu Ser
245 250 255

Thr Ala Leu Tyr Pro Ser Ile Tyr Leu Asn Thr Gln Gln Ser Pro Val
260 265 270

Ala Ala Thr Leu Tyr Val Arg Asn Arg Val Arg Glu Ala Ile Arg Val
275 280 285

Ser Lys Ile Pro Asp Ala Lys Ser Pro Leu Pro Val Phe Ala Tyr Thr
290 295 300

Arg Ile Val Phe Thr Asp Gln Val Leu Lys Phe Leu Ser Gln Asp Glu
305 310 315 320

Leu Val Tyr Thr Phe Gly Glu Thr Val Ala Leu Gly Ala Ser Gly Ile
325 330 335

Val Ile Trp Gly Thr Leu Ser Ile Met Arg Ser Met Lys Ser Cys Leu
340 345 350

Leu Leu Asp Asn Tyr Met Glu Thr Ile Leu Asn Pro Tyr Ile Ile Asn
355 360 365

Val Thr Leu Ala Ala Lys Met Cys Ser Gln Val Leu Cys Gln Glu Gln
370 375 380

Gly Val Cys Ile Arg Lys Asn Trp Asn Ser Ser Asp Tyr Leu His Leu
385 390 395 400

Asn Pro Asp Asn Phe Ala Ile Gln Leu Glu Lys Gly Gly Lys Phe Thr
405 410 415

Val Arg Gly Lys Pro Thr Leu Glu Asp Leu Glu Gln Phe Ser Glu Lys
420 425 430

Phe Tyr Cys Ser Cys Tyr Ser Thr Leu Ser Cys Lys Glu Lys Ala Asp
435 440 445

Val Lys Asp Thr Asp Ala Val Asp Val Cys Ile Ala Asp Gly Val Cys
450 455 460

Ile Asp Ala Phe Leu Lys Pro Pro Met Glu Thr Glu Glu Pro Gln Ile
465 470 475 480

Phe Tyr Asn Ala Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Thr Met Phe Ile Val
485 490 495

Ser Ile Leu Phe Leu Ile Ile Ser Ser Val Ala Ser Leu
500 505

申請專利範圍

1. 一種治療患有輕鏈型類澱粉變性症(AL)之病患的方法，其包含對有彼之需要的該病患投予抗-CD38 抗體一段足以治療 AL 之時間。
2. 如請求項 1 所述之方法，其中該病患對用蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及/或皮質類固醇的治療有抗性。
3. 如請求項 2 所述之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）。
4. 如請求項 2 所述之方法，其中該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。
5. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係與第二治療劑組合投予。
6. 如請求項 2 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係與第二治療劑組合投予。
7. 如請求項 5 所述之方法，其中該第二治療劑係蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、或皮質類固醇。
8. 如請求項 7 所述之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）或 NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)）。
9. 如請求項 7 所述之方法，其中該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。
10. 如請求項 5 所述之方法，其中該第二治療劑係 Velcade®（硼替佐米 (bortezomib) 、 NINLARO®（伊紮珠單抗 (ixazomib)）、Kyprolis®（卡非佐米 (carfilzomib)）、Farydak®（帕比司他

(panobinostat))、環磷醯胺、Alkeran®（黴法蘭(melphalan)）、Thalomid®（沙利度胺(thalidomide)）、Revlimid®（來那度胺(lenalidomide)）、Pomalyst®（泊馬度胺(pomalidomide)）、迪皮質醇(dexamethasone)、或干擾素α。

11. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係與蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及皮質類固醇組合投予。

12. 如請求項 11 所述之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)）。

13. 如請求項 11 所述之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係 NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)）。

14. 如請求項 11 所述之方法，其中該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

15. 如請求項 11 所述之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係 Velcade®（硼替佐米(bortezomib)），並且該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

16. 如請求項 11 所述之方法，其中該蛋白酶體抑制劑係 NINLARO®（伊紮珠單抗(ixazomib)），並且該皮質類固醇係迪皮質醇(dexamethasone)。

17. 如請求項 5 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體與該第二治療劑係同時、依序、或分開投予。

18. 如請求項 11 所述之方法，其中該等蛋白酶體抑制劑、環磷醯胺、及該皮質類固醇係同時、依序、或分開投予。

19. 如請求項 1 所述之方法，其中 AL 係心臟 I 期(cardiac stage I)、心臟 II 期(cardiac stage II)、心臟 III 期(cardiac stage III)、復發性、或難治性。

20. 如請求項 1 所述之方法，其中該病患正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。

21. 如請求項 20 所述之方法，其中該 HSCT 係同種異體的、自體的、或同基因的。

22. 如請求項 21 所述之方法，其中該 HSCT 包含移植源自骨髓、血液、或羊水的血液幹細胞。

23. 如請求項 22 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係在 HSCT 之前、之期間、或之後投予。

24. 如請求項 23 所述之方法，其中該病患在 HSCT 之前已經完成化療及/或放射療法。

25. 如請求項 1 所述之方法，其中該病患進一步用放射療法治療。

26. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體不藉由補體依賴性細胞毒性(CDC)來媒介殺滅 CD34 陽性造血先驅細胞。

27. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡、或調節 CD38 酶活性來誘導殺滅 CD38 陽性漿細胞。

28. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體與包含 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

爭結合至 CD38。

29. 如請求項 28 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體至少結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)之 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區。

30. 如請求項 29 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2 及 HCDR3 胺基酸序列，以及分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2 及 LCDR3 胺基酸序列。

31. 如請求項 30 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含 VH 與 VL，該 VH 包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列，且該 VL 包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列。

32. 如請求項 31 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL。

33. 如請求項 30 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包括包含與 SEQ ID NO：12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO：13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列的輕鏈。

34. 如請求項 33 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 之重鏈及 SEQ ID NO: 13 之輕鏈。

35. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含下列者之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3：

a. SEQ ID NO: 14 的 VH 及 SEQ ID NO: 15 的 VL；

b. SEQ ID NO: 16 的 VH 及 SEQ ID NO: 17 的 VL；

c. SEQ ID NO: 18 的 VH 及 SEQ ID NO: 19 的 VL；或

d. SEQ ID NO: 20 的 VH 及 SEQ ID NO: 21 的 VL，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 係由 Kabat、Chothia 或 IMGT 定義。

36. 如請求項 35 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含

a. SEQ ID NO: 14 的 VH 及 SEQ ID NO: 15 的 VL；

b. SEQ ID NO: 16 的 VH 及 SEQ ID NO: 17 的 VL；

c. SEQ ID NO: 18 的 VH 及 SEQ ID NO: 19 的 VL；或

d. SEQ ID NO: 20 的 VH 及 SEQ ID NO: 21 的 VL。

37. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係人化抗體或人類抗體。

38. 如請求項 37 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。

39. 如請求項 38 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1 同型。

40. 如請求項 35 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係人化抗體或人類抗體。

41. 如請求項 40 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1、IgG2、IgG3 或 IgG4 同型。

42. 如請求項 41 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1 同型。

43. 如請求項 1 或 36 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係經靜脈內投予。

44. 如請求項 1 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係以醫藥組成物經皮下投予，該醫藥組成物包含該抗-CD38 抗體及玻尿酸酶。

45. 如請求項 44 所述之方法，其中該玻尿酸酶係 SEQ ID NO: 22 之 rHuPH20。

46. 如請求項 36 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係以醫藥組成物經皮下投予，該醫藥組成物包含該抗-CD38 抗體及玻尿酸酶。

47. 如請求項 46 所述之方法，其中該玻尿酸酶係 SEQ ID NO: 22 之 rHuPH20。

48. 一種治療患有 CD38 陽性血液惡性疾病之病患的方法，其包含投予有彼之需要的該病患抗-CD38 抗體一段足以治療該 CD38 陽性血液惡性疾病的時間，其中該病患正在接受造血幹細胞移植(HSCT)。

49. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38。

50. 如請求項 49 所述之方法，其中該 CD38 陽性血液惡性疾病係輕鏈型類澱粉變性症(AL)、多發性骨髓瘤(MM)、急性淋巴母細胞性白

血病(ALL)、非霍奇金氏淋巴瘤(NHL)、瀰漫性大 B 細胞淋巴瘤(DLBCL)、伯奇氏淋巴瘤(BL)、濾泡性淋巴瘤(FL)或被套細胞淋巴瘤(MCL)。

51. 如請求項 49 所述之方法，其中該 CD38 陽性血液惡性疾病係漿細胞疾病。

52. 如請求項 51 所述之方法，其中該漿細胞疾病係輕鏈型類澱粉變性症(AL)、多發性骨髓瘤(MM)或瓦登斯特隆巨球蛋白血症(Waldenstrom's macroglobulinemia)。

53. 如請求項 52 所述之方法，其中該漿細胞疾病係 AL。

54. 如請求項 52 所述之方法，其中該漿細胞疾病係 MM。

55. 如請求項 52 所述之方法，其中該漿細胞疾病係瓦登斯特隆巨球蛋白血症。

56. 如請求項 53 所述之方法，其中 AL 係心臟 I 期、心臟 II 期、心臟 III 期、復發性或難治性。

57. 如請求項 48 所述之方法，其中該 HSCT 係同種異體的、自體的或同基因的。

58. 如請求項 57 所述之方法，其中該 HSCT 包含移植源自骨髓、血液或羊水的血液幹細胞。

59. 如請求項 58 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係在 HSCT 之前、之期間、或之後投予。

60. 如請求項 59 所述之方法，其中該病患在 HSCT 之前已經完成化療及/或放射療法。

61. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係與第二治療劑組合投予。

62. 如請求項 61 所述之方法，其中該第二治療劑係硼替佐米(bortezomib)、伊紮珠單抗(ixazomib)、卡非佐米(carfilzomib)、帕比司他(panobinostat)、環磷醯胺、黴法蘭(melphalan)、沙利度胺(thalidomide)、來那度胺(lenalidomide)、泊馬度胺(pomalidomide)、迪皮質醇(dexamethasone)或干擾素 α。

63. 如請求項 61 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體與該第二治療劑係同時、依序或分開投予。

64. 如請求項 48 所述之方法，其中該病患進一步用放射療法治療。

65. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體不藉由補體依賴性細胞毒性(CDC)來媒介殺滅 CD34 陽性造血先驅細胞。

66. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體藉由抗體依賴性細胞媒介的細胞毒性(ADCC)、抗體依賴性細胞吞噬作用(ADCP)、補體依賴性細胞毒性(CDC)、細胞凋亡或調節 CD38 酶活性來誘導殺滅表現 CD38 之漿細胞。

67. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體與包含 SEQ ID NO: 4 之重鏈可變區(VH)及 SEQ ID NO: 5 之輕鏈可變區(VL)的抗體競爭結合至 CD38。

68. 如請求項 67 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體至少結合至人類 CD38 (SEQ ID NO: 1)之 SKRNIQFSCKNIYR (SEQ ID NO: 2)區及 EKVQTLEAWVIHGG (SEQ ID NO: 3)區。

69. 如請求項 68 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含分別為 SEQ ID NO: 6、7 及 8 的重鏈互補決定區 1 (HCDR1)、HCDR2 及 HCDR3 胺基酸序列，以及分別為 SEQ ID NO: 9、10 及 11 的輕鏈互補決定區 1 (LCDR1)、LCDR2 及 LCDR3 胺基酸序列。

70. 如請求項 69 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含 VH 與 VL，該 VH 包含與 SEQ ID NO: 4 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列，且該 VL 包含與 SEQ ID NO: 5 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列。

71. 如請求項 70 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 4 之 VH 及 SEQ ID NO: 5 之 VL。

72. 如請求項 69 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包括包含與 SEQ ID NO：12 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列的重鏈及包含與 SEQ ID NO：13 之胺基酸序列具有 95%、96%、97%、98%、99%或 100%同一性之胺基酸序列的輕鏈。

73. 如請求項 72 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含 SEQ ID NO: 12 之重鏈及 SEQ ID NO: 13 之輕鏈。

74. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含下列者之 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3：

a. SEQ ID NO: 14 的 VH 及 SEQ ID NO: 15 的 VL；

b. SEQ ID NO: 16 的 VH 及 SEQ ID NO: 17 的 VL；

c. SEQ ID NO: 18 的 VH 及 SEQ ID NO: 19 的 VL；或

d. SEQ ID NO: 20 的 VH 及 SEQ ID NO: 21 的 VL，其中該 HCDR1、HCDR2、HCDR3、LCDR1、LCDR2 及 LCDR3 係由 Kabat、Chothia 或 IMGT 定義。

75. 如請求項 74 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體包含

a. SEQ ID NO: 14 的 VH 及 SEQ ID NO: 15 的 VL；

b. SEQ ID NO: 16 的 VH 及 SEQ ID NO: 17 的 VL；

c. SEQ ID NO: 18 的 VH 及 SEQ ID NO: 19 的 VL；或

d. SEQ ID NO: 20 的 VH 及 SEQ ID NO: 21 的 VL。

76. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係人化抗體或人類抗體。

77. 如請求項 76 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 同型。

78. 如請求項 77 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1 同型。

79. 如請求項 74 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係人化抗體或人類抗體。

80. 如請求項 79 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1、IgG2、IgG3、或 IgG4 同型。

81. 如請求項 80 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係屬於 IgG1 同型。

82. 如請求項 48 或 75 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係經靜脈內投予。

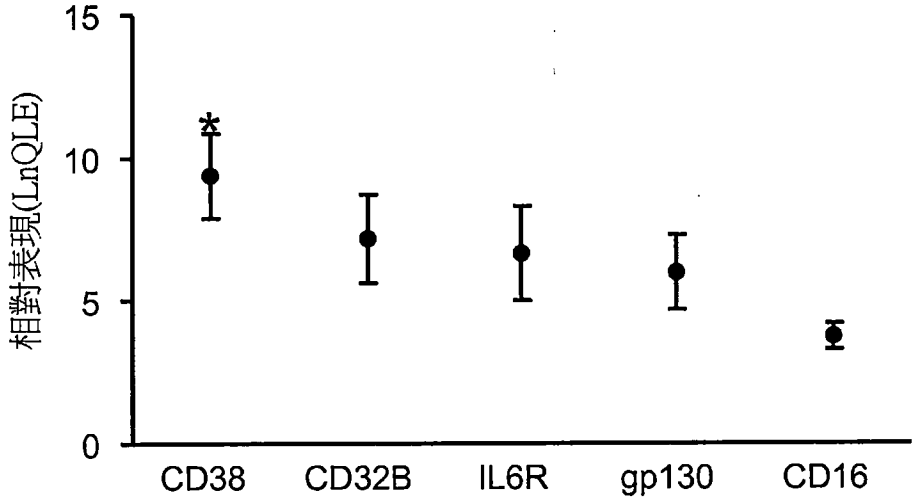
83. 如請求項 48 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係以醫藥組成物經皮下投予，該醫藥組成物包含該抗-CD38 抗體及玻尿酸酶。

84. 如請求項 83 所述之方法，其中該玻尿酸酶係 SEQ ID NO: 22 之 rHuPH20。

85. 如請求項 75 所述之方法，其中該抗-CD38 抗體係以醫藥組成物經皮下投予，該醫藥組成物包含該抗-CD38 抗體及玻尿酸酶。

86. 如請求項 85 所述之方法，其中該玻尿酸酶係 SEQ ID NO: 22 之 rHuPH20。

圖式



*與所有其他者相比，對於*CD38*而言$P << 0.01$，成對t測試（平均值+/-SD），(N=16)

圖1

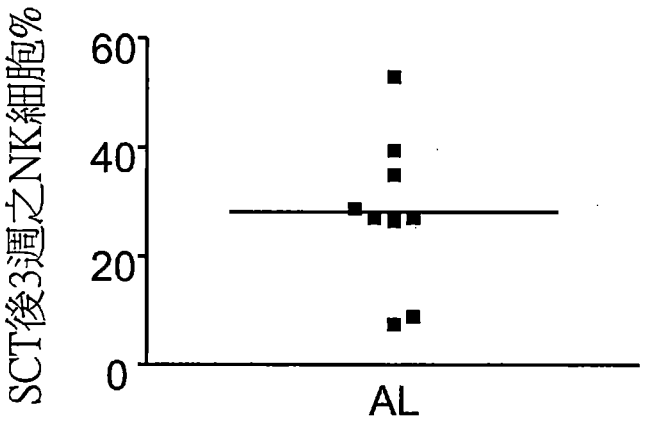


圖2

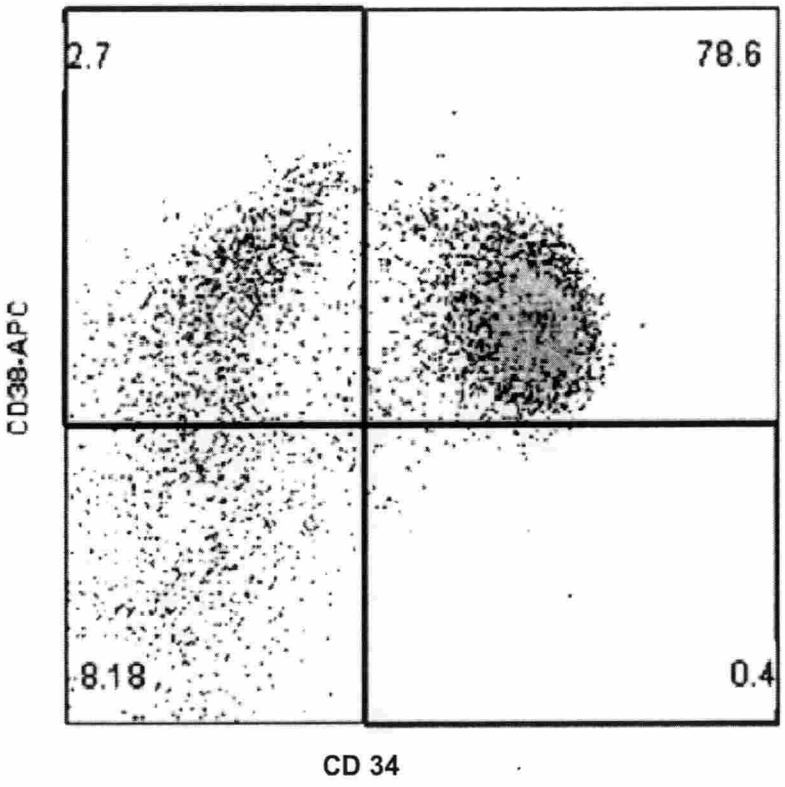


圖3

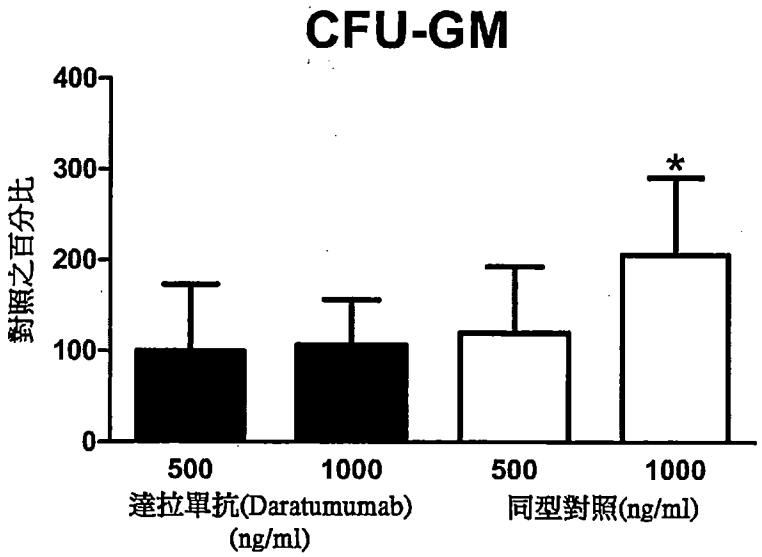

CFU-GM
400
300
200
100
0
對照之百分比
*
500
1000
500
1000
達拉單抗(Daratumumab)
(ng/ml)
同型對照(ng/ml)

圖4A

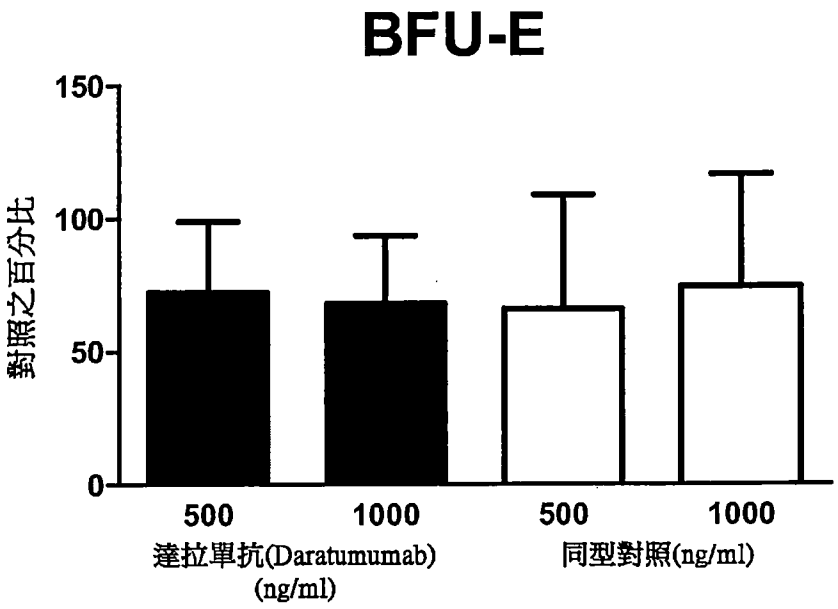

BFU-E
150
100
50
0
對照之百分比
500
1000
500
1000
達拉單抗(Daratumumab)
(ng/ml)
同型對照(ng/ml)

圖4B

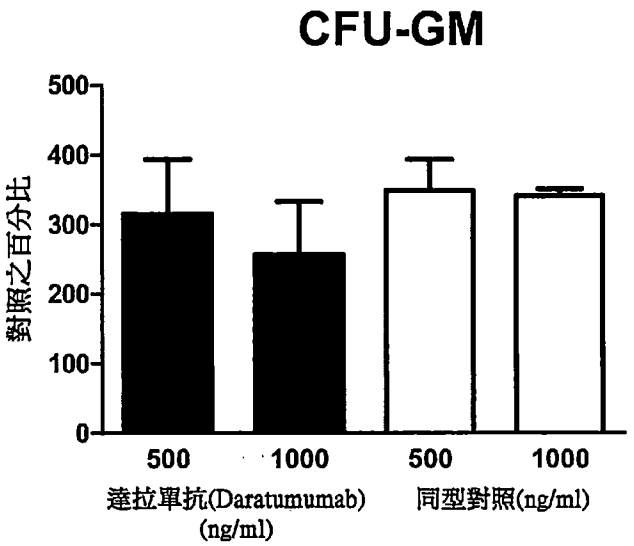

CFU-GM
500
400
300
200
100
0
對照之百分比
500
1000
500
1000
達拉單抗(Daratumumab)
(ng/ml)
同型對照(ng/ml)

圖5A

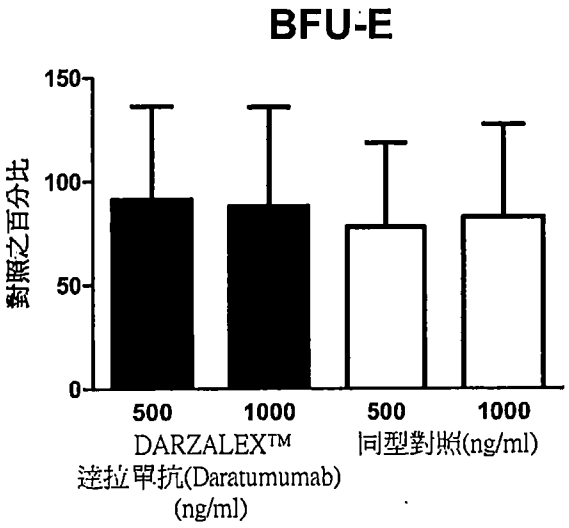

BFU-E
150
100
50
0
對照之百分比
500
1000
500
1000
DARZALEX™
達拉單抗(Daratumumab)
(ng/ml)
同型對照(ng/ml)

圖5B

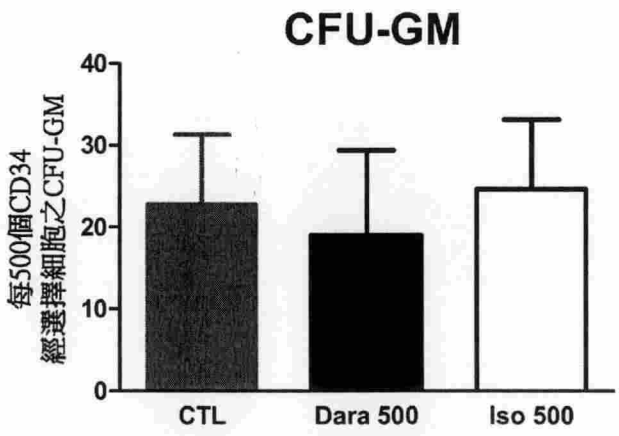

CFU-GM
每500個CD34
經選擇細胞之CFU-GM
40
30
20
10
0
CTL
Dara 500
Iso 500

圖6A

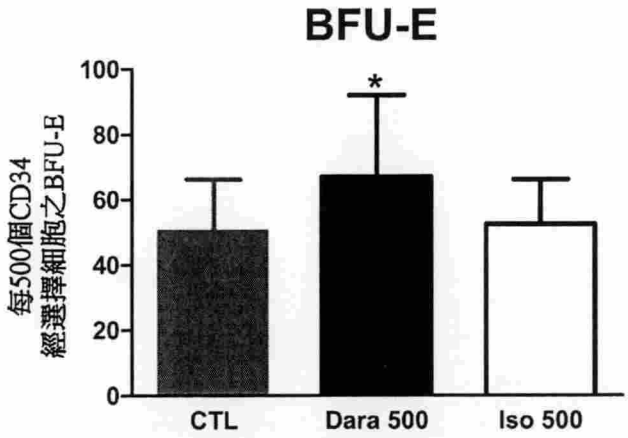

BFU-E
每500個CD34
經選擇細胞之BFU-E
100
80
60
40
20
0
*
CTL
Dara 500
Iso 500

圖6B

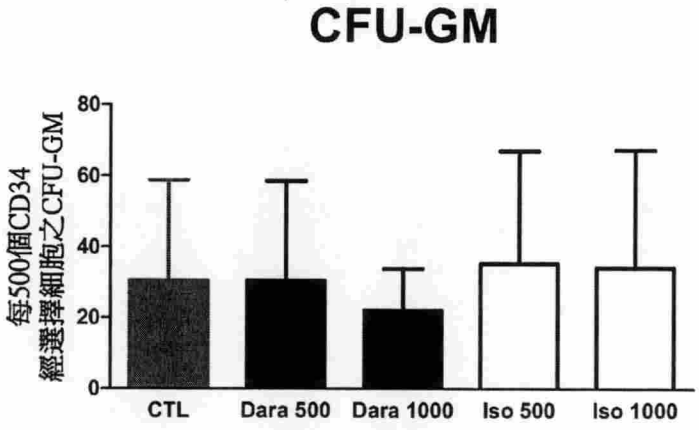

CFU-GM
每500個CD34
經選擇細胞之CFU-GM
80
60
40
20
0
CTL
Dara 500
Dara 1000
Iso 500
Iso 1000

圖7A

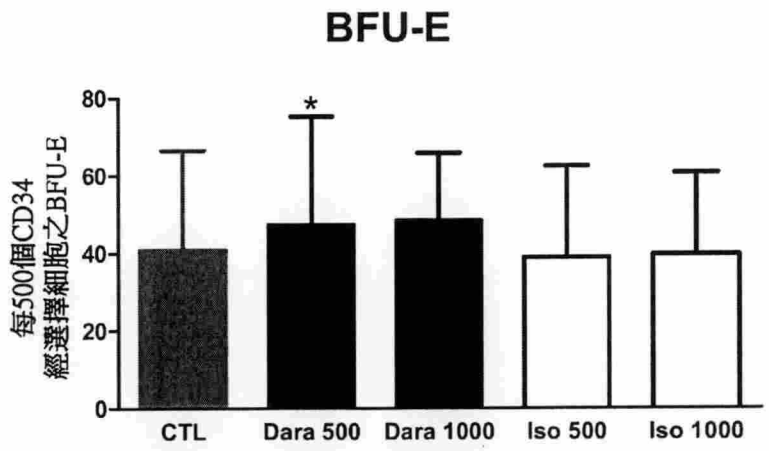

BFU-E
每500個CD34
經選擇細胞之BFU-E
80
60
40
20
0
*
CTL
Dara 500
Dara 1000
Iso 500
Iso 1000

圖7B

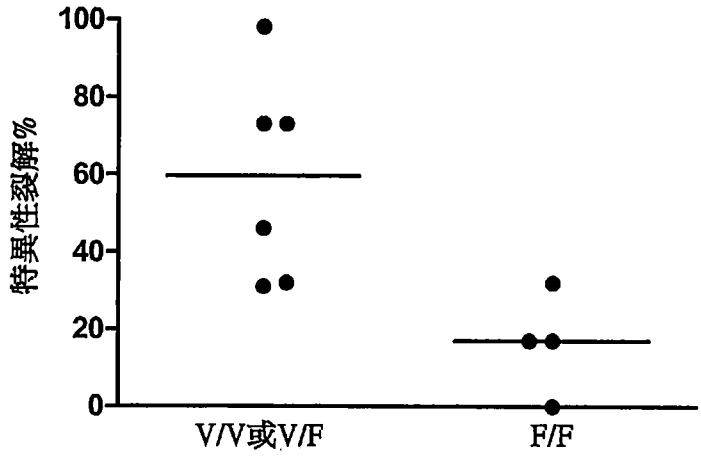


圖8